



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales



**FUNCIÓN DIFERENCIAL DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS EN EL NÚCLEO
ACCUMBENS DURANTE LA FORMACIÓN Y LA EVOCACIÓN DE LA MEMORIA APETITIVA
DEL SABOR**

TESIS INDIVIDUAL

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Licenciado en Biología

Presenta:

José Alejandro Rangel Hernández

Santiago de Querétaro, Querétaro, Octubre de 2011



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Licenciatura en Biología



**FUNCIÓN DIFERENCIAL DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS EN EL NÚCLEO
ACCUMBENS DURANTE LA FORMACIÓN Y LA EVOCACIÓN DE LA MEMORIA APETITIVA
DEL SABOR**

TESIS INDIVIDUAL

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Licenciado en Biología

Presenta:

José Alejandro Rangel Hernández

Dirigida por:

Dra. María Isabel Miranda Saucedo

SINODALES

Dr. Carlos Isaac Silva Barrón

Presidente

Firma

Dr. Marco Antonio Sánchez Ramos

Secretario

Firma

Dr. Juan Campos Guillén

Vocal

Firma

Biol. Jaime Ángeles Ángeles

Director de la Facultad

Centro Universitario

Querétaro, Qro.

Octubre de 2011

México

Resumen

El núcleo accumbens (NAc) es parte del estriado ventral y está involucrado en el circuito de recompensa y el desarrollo de adicciones. Estudios previos muestran que la estimulación de receptores NMDA (N-metil D-aspartato) en el NAc incrementa la liberación de dopamina (DA) en esta estructura, la cual ha sido asociada con un incremento en la liberación de acetilcolina (ACh) en la corteza. Se sabe que la liberación de ACh en la corteza insular (CI) es importante para la formación de la memoria gustativa, por lo tanto en este trabajo se estudió la participación de los receptores a DA en el NAc en la formación de la memoria gustativa para conocer si son parte de la vía de regulación de liberación de ACh cortical. Puesto que la formación de la memoria gustativa requiere de la actividad colinérgica cortical y de la integridad del NAc, decidimos estudiar la participación de los receptores de DA durante la formación de la memoria gustativa. Para lograrlo, se hicieron implantes de cánulas bilaterales en el NAc core, en donde se inyectó DA (40 µg/µl) o el antagonista de los receptores de DA tipo D₂, haloperidol (1 µg/µl), antes del consumo de un sabor novedoso y después del consumo del sabor familiar para evaluar la memoria gustativa apetitiva (desarrollo de preferencia al sabor). Los resultados mostraron que los animales inyectados tanto con DA, así como con haloperidol, antes de la prueba de memoria apetitiva, presentaron un retardo en el desarrollo de la preferencia por el sabor consumido. Sin embargo, no se encontró efecto alguno cuando éstos fueron inyectados antes de la presentación de la sacarina familiar, es decir durante la evocación de la memoria de preferencia. Los resultados sugieren que un incremento en la actividad dopaminérgica durante la adquisición, provoca un retraso en la formación de la memoria gustativa apetitiva.

Palabras clave: Dopamina, haloperidol, núcleo accumbens, memoria gustativa.

Dedicatorias

A mi Madre que con su esfuerzo,
valentía, disciplina, valores
y todos los conocimientos que me enseñó
fundados en la escuela de la vida,
dedico este trabajo como parte de mi vida.

Agradecimientos

- ✧ A la Dra. María Isabel Miranda por el apoyo en mis actividades laborales, los conocimientos que compartió, su confianza al dejar ser parte de un proyecto, y su valioso tiempo dedicado a esta tesis.
- ✧ Al Dr. Luis Nuñez que creyó en mí y me brindó la oportunidad de participar en un proyecto, además de todos los conocimientos que compartió.
- ✧ A mis asesores de Tesis, Dr. Carlos Isaac Silva, Dr. Marco Antonio Sánchez, Dr. Juan Campos Guillén, por su valiosa asesoría.
- ✧ A mis profesores de Biología, que a lo largo de la carrera fueron dejando en mí parte de sus conocimientos y disciplina, que ahora rinden fruto a través de este trabajo.
- ✧ A la mujer de mi vida Carla Tovar por sus consejos y apoyo a lo largo de los días invertidos en esta tesis.
- ✧ A mis hermanos por las experiencias que hemos pasado y que juntos nos hemos apoyado para salir adelante.
- ✧ A Luis Onésimo González por el apoyo que siempre me brindó aún en situaciones difíciles.
- ✧ A la Técnico de laboratorio Dra. Gabriela Vera por compartir sus conocimientos, brindarme su apoyo y confianza, además de estar siempre presente cuando necesitaba de su ayuda.
- ✧ A mis compañeros de trabajo y hora grandes amigos, Nadia, Gaby Rodríguez, Liliana, Daniela, Gerardo, por el apoyo que he recibido y ser pacientes al brindarme sus conocimientos y asesorías, por todas las experiencias buenas y malas que hemos pasado, porque si ellas no seríamos aquellos que estamos aquí.
- ✧ Al MVZ. José Martín García Servín por la atención para proporcionar los sujetos experimentales cuando lo solicitaba, aún fuera de tiempo y cantidad.

- ✧ Al personal de mantenimiento y limpieza.
- ✧ A todas las personas que han creído en mí.
- ✧ A los donativos: PAPIIT IN201308 e IN201199 y CONACyT C54524.

ÍNDICE

Resumen	i
Dedicatorias	ii
Agradecimientos	iii
Indice	v
Indice de cuadros	ix
Indice de figuras	x
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	1
Plasticidad cerebral	3
Aprendizaje y memoria	3
Aprendizaje	3
Clasificación de aprendizaje	4
Aprendizaje no asociativo	4
Aprendizaje asociativo	5
Condicionamiento clásico	5
Condicionamiento operante	6
Memoria	7
Elementos básicos de la memoria	7
Tipos de memoria	9
Memoria a corto plazo	9
Memoria a largo plazo	10

Memoria declarativa	11
Memoria no declarativa	11
Memoria gustativa	12
Percepción de los sabores	13
Modelos de aprendizaje gustativo	15
Aprendizaje gustativo apetitivo	16
Estructuras necesarias durante la formación de la memoria gustativa	17
Vías neuronales para la memoria del sabor	20
El núcleo accumbens	21
El núcleo accumbens y la memoria gustativa	24
Dopamina	25
Síntesis de dopamina	27
Regulación de dopamina	28
Liberación de dopamina	29
Regulación de liberación de dopamina	30
Termino de la acción de la dopamina	31
Catabolismo de la dopamina	32
Receptores a dopamina	32
Dopamina en el cerebro	35
III. Justificación	38
IV. HIPÓTESIS	39

V.	OBJETIVOS	39
	Objetivo General	39
	Objetivo Particular	39
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS	40
	Sujetos experimentales	40
	Cirugía	40
	Protocolo de preferencia al sabor	42
	Manipulaciones farmacológicas (Inyección bilateral en el NAc core)	43
	Clasificación de los grupos experimentales	45
	Análisis histológico	45
	Análisis estadístico	46
VII.	RESULTADOS	47
VIII.	DISCUSIÓN	52
IX.	CONCLUSIONES	55
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Los fármacos inyectados se suministraron en base a las diferentes etapas de la memoria, registrando su participación y sus diferentes efectos que fueron reflejados en los consumos respectivos	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Tipos de memoria y procesos básicos en una escala logarítmica, que nos permite ver su comportamiento asociado a un decremento en la “capacidad” de memoria conforme pasa el tiempo, siendo más estable la memoria a largo plazo.	9
2	Clasificación de la memoria. La memoria declarativa es consciente y se expresa a través de sonidos, habla, dibujos, etc. Al contrario de la memoria no-declarativa (implícita) que se adquiere y recupera en forma inconsciente.	12
3	Células receptoras inervadas por separado que responden a un sabor único, pero que en conjunto conforman la papila gustativa asociada a las diferentes modalidades y de esta forma percibir los estímulos en cualquier zona lingual.	14
4	Características histológicas de los corpúsculos gustativos formados por neuronas bipolares y rodeadas de células de apoyo y basales.	15
5	Comparación del consumo de sustancias en los modelos de aprendizaje gustativo y su efecto a través del tiempo, analizando la relación desde que el sabor es novedoso o adquirido, hasta que tiene un grado de familiaridad o consolidación a través de los indicadores a, b ó c.	16
6	Como parte de las vías gustativas, los axones de las células ganglionares llegan al tronco cerebral y alcanzan el fascículo solitario efectuando sinapsis en el núcleo del tracto solitario (NTS).	17
7	Percepción de las modalidades gustativas en los corpúsculos y su inervación desde la lengua y epiglotis por diferentes pares craneales dirigidos al núcleo del tracto solitario.	18
8	El NTS es el primer núcleo que recibe la información y proyecta a regiones centrales, las cuales integran aspectos complejos e importantes del sabor.	19

9	El área gustativa cortical del hemisferio derecho, en humano, se encuentra en la corteza gustativa primaria, localizada en el opérculo parietal y en la parte adyacente de la ínsula.	20
10	Participación del NAc en el procesamiento del gusto y estímulos viscerales durante la formación de la memoria gustativa, con aferencias por parte del núcleo del tracto solitario (NTS), núcleo parabraquial (NPB), corteza insular (CI), amígdala basolateral (BLA), corteza perirrinal (PC), corteza prefrontal medial (mPFC) y por otras parte eferencias al núcleo basal magnocelular (NBM).	21
11	El núcleo accumbens, en la rata, forma parte de la región ventral del cuerpo estriado y también parte del cerebro basal anterior, se divide en dos regiones bien definidas (con base en inmunohistoquímica contra calbindina) de acuerdo a su anatomía regional, la región shell y la región core.	22
12	Proyecciones importantes asociadas con la regulación de la actividad del NAc en procesos fisiológicos autónomos y somáticos, además del aprendizaje y la memoria gustativos, a través de las regiones shell y core.	24
13	Estructura molecular de la dopamina.	26
14	Vía biosintética de dopamina, con la tirosina como precursor, siendo catalizada por la tirosina hidroxilasa.	28
15	Transportador de dopamina afectado por cocaína, que produce efectos psicotrópicos inhibiendo el transportador y la anfetamina, que produce la liberación de monoaminas como la dopamina.	32
16	Receptor dopaminérgico con siete dominios transmembranales, en donde parte de los dominios II, III, VI y VII, constituyen la región que se une con el neurotransmisor y parte de los dominios III, IV y la región terminal C, que se une a proteínas G.	33
17	Unión de dopamina al receptor D ₂ , que conduce la activación de una proteína G y el reclutamiento posterior de vías de segundos mensajeros.	35

18	Distribución de neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones (flechas) en el cerebro humano.	36
19	El implante de la guías cánula, fue a través del estereotáxico, definido como un sistema de ejes coordinado, que proporciona los puntos de registro de estructuras específicas, basadas en libros de neuroatlas del cerebro y que específicamente para este experimento se utilizó el atlas de Paxinos & Watson (1998).	41
20	Puntos de referencia y anclaje en el cráneo para el implante de cánulas, a través cirugía estereotáxica, de acuerdo al sistema coordinado de Paxinos y Watson.	41
21	Esquema general del protocolo de preferencia al sabor con respecto al paso de los días y las modalidades que se manejaron cuando las inyecciones se hicieron antes del sabor novedoso.	43
22	De acuerdo a cada uno de los experimentos y en grupos diferentes, se hicieron las inyecciones del fármaco antes del sabor novedoso o antes del sabor familiar, para estudiar los procesos básicos que componen la memoria.	44
23	Corte coronal representativo del cerebro en donde se puede observar la correcta ubicación de la cánula y el inyector dirigidos al NAc en la región core, mediante la técnica de tinción Nissl.	46

I. INTRODUCCIÓN

Gran parte de nuestras experiencias cotidianas se basan en una serie de eventos que involucran una variada gama de información, que es almacenada en la memoria, para que posteriormente sea evocada y aplicada a eventos que requieren esa información. De tal manera la memoria forma parte de nuestra conciencia del mundo y constituye la base de nuestra identidad, reconociéndonos como parte de un “todo” que involucra creencias, costumbres, tradiciones, es decir la memoria construye nuestra historia como seres únicos.

El estudio científico de la memoria abarca diversas disciplinas y cada una con un enfoque variado. Sin embargo, hasta hace poco tiempo, todavía se consideraba al cerebro como una “caja negra” en donde se “almacenan” los recuerdos. Actualmente queda claro que durante la formación y evocación de la memoria, están involucradas varias estructuras cerebrales, con circuitos específicos, que se modifican o son dependientes de las conductas de aprendizaje.

En este trabajo se utilizó el aprendizaje gustativo, conformado por el aprendizaje apetitivo y el aprendizaje aversivo, para estudiar algunos procesos neuroquímicos necesarios durante la formación y evocación de la memoria.

II. MARCO TEÓRICO

El aprendizaje y la memoria son procesos vitales esenciales desde hace millones de años en los organismos para la adaptación, la evolución y la supervivencia (Téllez et al., 2002), provocando cambios en los patrones de conducta a través de modificaciones físicas en el cerebro. Estos cambios son dependientes de la experiencia para la obtención de nueva información; que requieren desde cortos periodos hasta grandes periodos de tiempo, reflejados como adecuaciones anatómicas incluyendo la estructura del cerebro, favoreciendo al organismo para su adaptación al medio en que se encuentra (Téllez et al., 2002).

En el pasado se habían hecho diversas analogías para estudiar y entender la memoria, por ejemplo se le había comparado con una tablilla de cera, con un sistema hidráulico o con una central telefónica; sin embargo, de acuerdo con Howard Gardner (1943-), después del Simposio sobre Teoría de la Información en 1956 en el Instituto de Massachusetts, se entendió a la memoria más o menos como una computadora, que al igual, recibe la información, la procesa, la archiva, la recupera y produce variadas respuestas. En 1980 Skolov definió la memoria como la conservación de la información dada por una señal, después de que se ha suspendido la acción de dicha señal.

Una de las definiciones más recientes propuesta por Bermudez-Rattoni y Prado-Alcalá en el 2001, es aquella que la describe como nuestra capacidad para usar el conocimiento adquirido como producto de la experiencia, uno de esos atributos del organismo que, al igual que el sentido del tacto o el equilibrio, pasan normalmente inadvertidos pero cuya ausencia puede resultar devastadora.

La memoria, de tal forma nos permite generar estrategias, habilidades, artes, maniobras, alternativas, etc., para mostrar nuestra creatividad; usar las experiencias para sobrevivir en el futuro, incluso predecir cambios del medio ambiente que pueden ser desfavorables y así planear mejores tácticas contra las grandes situaciones cambiantes de la vida (Téllez et al., 2002).

Por todo lo anterior, es fácil reconocer la importancia de aprender y recordar, con el simple hecho de imaginar a una persona carente de todos sus recuerdos, a tal grado que no se reconozca como parte de un contexto, de un grupo social, el no saber qué hace en la escuela o la oficina, no recordar ni siquiera cómo llevar a cabo el aseo personal; sentir que todo es nuevo y mientras continúa gastando energía para resolver problemas y enfrentar experiencias similares, que deberían recordarse.

Plasticidad cerebral.

Para entender de forma más clara la memoria se debe definir un proceso indispensable para su existencia, la plasticidad cerebral. La plasticidad es muy importante y siempre está involucrada dentro de los eventos de aprendizaje y memoria. De acuerdo a la definición de Bach y Rita, propuesta el año de 1994, se describe como “la capacidad adaptativa del sistema nervioso central para modificar su propia organización estructural y funcional”, incluyendo modificaciones dentro de las neuronas, como pérdida y/o sustitución de conexiones sinápticas, que generan cambios duraderos en la conducta del sujeto. La plasticidad incluye los cambios que permiten el almacenamiento del conocimiento, incluyendo las habilidades sociales y de supervivencia que formaron parte de la experiencia (Téllez et al., 2002).

Aprendizaje y memoria.

La memoria y el aprendizaje son procesos complejos que siempre están asociados, a tal grado que se ha sugerido que no es posible encontrar una frontera clara entre el aprendizaje y la memoria. En la mayoría de las ocasiones, la clasificación se otorga desde un punto de vista teórico y/o científico (Bergius, 1985). Particularmente, se ha planteado que el aprendizaje está relacionado a los procesos necesarios para que se logre el almacenamiento es decir, los procesos funcionales necesarios para lograr los cambios físicos en el cerebro que representen la información adquirida. Por otra parte, se considera que la memoria incluye los procesos fisiológicos relacionados con la retención (almacenaje) y la recuperación (recuerdo) de la información (Gregg, 1978).

Aprendizaje.

El aprendizaje involucra los procesos ejecutados por el sistema nervioso que permiten adquirir diferentes tipos de información (Bermudez-Rattoni y Prado, 2001); a través de plasticidad conductual y cerebral, que se presentan

en los organismos por las diferentes situaciones y condiciones en el medio que se encuentran y que permite sobrevivir o adaptarse al medio ambiente (Téllez et al., 2002).

Aplicado a un evento cotidiano, los diferentes estímulos percibidos como ver, escuchar, atender una situación, etc. son parte de una selección perceptiva de las diferentes experiencias o situaciones que se presentan. Desde este momento, se inicia el proceso de adquisición de la información que puede ser de utilidad o no, viéndose reflejada en cambios relativamente permanentes en el comportamiento del sujeto (Purves et al., 2004) y que son asociados a cambios funcionales y/o estructurales en el cerebro (Téllez et al., 2002).

Clasificación de aprendizaje.

Para poder hacer una clasificación es necesario tomar en cuenta distintos factores que tienen que ver con la relevancia de la experiencia y el modo en que se adquiere, involucrando la instrucción el razonamiento y la observación (Téllez et al., 2002), obteniendo de esta forma un modo específico de almacenamiento y recuperación de la información para posteriores eventos, este puede ser asociativo y no asociativo.

Aprendizaje no asociativo.

Al igual que todos los aprendizajes, siempre es iniciado y controlado por el ambiente a través de la experiencia (Pozo, 2006) y repercute en la conducta; pero este tipo de aprendizaje, únicamente es posible con la presencia de un solo evento que comprende un estímulo y una respuesta, el cual no va a asociar ningún otro y por lo tanto no va a ser tan relevante (Téllez et al., 2002).

El aprendizaje “no asociativo” suele ser “no consciente”, es decir, no nos damos cuenta cuando lo adquirimos, y suele también denominarse o catalogarse como aprendizaje de procedimiento. Este aprendizaje está

altamente conservado evolutivamente, ya que se observa desde organismos como los protozoarios.

El aprendizaje no asociativo puede clasificarse de la siguiente forma:

- **Habitación.** Este tipo de aprendizaje es considerado como uno de los más básicos y ha sido estudiado y observado en prácticamente todas las especies animales (Ardila, 1979), se define como una disminución de una respuesta o conducta ocasionada por un estímulo a medida que este mismo estímulo se repite (Rosenzweig y Leiman, 1992). De tal forma se genera una “habitación” en el organismo que aprende las propiedades de un estímulo novedoso inofensivo y por tanto, suprime posteriormente la respuesta ante éste.
- **Sensibilización.** Es un incremento en la respuesta o conducta producida por un estímulo que es presentado de forma reiterada, generalmente causada por un estímulo fuerte o nocivo que provoca a menudo una respuesta motora aumentada tras presentaciones sucesivas (Rosenzweig y Leiman, 1992); en ocasiones puede considerarse un proceso inverso de habitación (Kandel et al., 1996).

Aprendizaje asociativo.

Como su nombre lo indica requiere de la asociación entre dos o más eventos, en donde el primer evento comprende un estímulo y una respuesta y el segundo evento corresponde a una respuesta y su consecuencia (Téllez et al., 2002). Se ha propuesto una subclasificación que incluye el condicionamiento clásico y condicionamiento operante.

Condicionamiento clásico.

Los estudios iniciales que describieron el condicionamiento clásico fueron iniciados a principios del siglo XX por el fisiólogo ruso Ivan Pavlov (1849-1936), quien observó una de las formas para asociar dos eventos

claramente definidos. En el condicionamiento clásico, un estímulo inefectivo, que no produce respuesta alguna inicialmente (llamado estímulo condicionado), es pareado repetidamente con un estímulo altamente efectivo que produce una respuesta significativa siempre (estímulo incondicionado). En el experimento que fue desarrollado en el año de 1927, se utilizaron perros hambrientos como sujetos experimentales a los cuales se les presentó comida como uno de los estímulos (estímulo incondicionado), que provocó una respuesta (respuesta incondicionada) de salivación. Si antes de mostrar la carne al perro se presentaba algún otro estímulo como el sonido de una campana, un metrónomo, etc. (en este caso sería estímulo condicionado), después de varias repeticiones entre estos dos estímulos, se observó una respuesta de incremento en la salivación (respuesta condicionada), sólo con presentar el estímulo condicionado que en este caso fue el sonido. De acuerdo al experimento se requieren condiciones (como el sonido de la campana, de ahí el nombre de condicionamiento clásico) para obtener el comportamiento descrito, en base a un estímulo condicionado y obteniendo como resultado una respuesta que antes no se tenía (Bermudez-Rattoni y Prado, 2001).

Condicionamiento operante.

El condicionamiento operante fue descubierto por Edward Thorndike (1874-1949) y descrito sistemáticamente por B. F. Skinner (1904-1990), describe la relación de tres modalidades (Anderson, 2002); un estímulo, que es seguido por una respuesta, y a esta última le sigue una consecuencia, la cual tendrá un efecto directo sobre la probabilidad de presentación futura de la respuesta. Un ejemplo aplicado por Skinner se basa en dejar una rata encerrada y privada de alimento (estímulo) en una caja, la cual se podrá ir de un lado a otro, mordisqueando todos los rincones del sitio donde se encuentra encerrada, dando con una palanca (respuesta) que le proporcionará comida (consecuencia); este descubrimiento sería el refuerzo y como consecuencia de ello, accionará la palanca un alto número de veces para obtener el reforzador.

Memoria

Los primeros estudios encaminados a explicar la memoria humana remontan a los antiguos griegos, principalmente Aristóteles. Los estudios de procesos mnemónicos “modernos” se iniciaron en 1885 cuando Hermann Ebbinghaus publicó su trabajo titulado *Über das Gedächtnis* (Sobre la memoria), el cuál contenía el primer análisis sistemático de la memoria humana.

La memoria es un atributo del organismo que, al igual que otras funciones vitales, pasa normalmente inadvertida, pero cuya ausencia puede resultar devastadora (Bermudez Rattoni y Prado, 2001).

Skolov definió la memoria como la conservación de la información dada por una señal, después de que se ha suspendido la acción de dicha señal (Ardila, 1980). Por su parte, Alexander Romanovich Luria, en 1984, definió la memoria como la “impresión (grabado), retención y reproducción de las huellas de la experiencia anterior que le permite al hombre acumular información”.

Tulving en 1985, afirmó que la memoria está contenida en un variado número de sistemas, donde cada uno atiende propósitos específicos y opera de acuerdo con principios algo diferentes de los demás. Juntos estos sistemas forman la capacidad, que en forma unificada se le llama memoria; que es la capacidad que permite a los organismos beneficiarse de su experiencia.

Elementos básicos de la memoria

Para poder formar una memoria se requieren de tres procesos básicos: la adquisición de la información, su consolidación y la evocación.

- **Adquisición.** Es la etapa inicial de la memoria y se le conoce como codificación, en donde la información (dato, sensación o acontecimiento) es procesada y llega a nuestro cerebro, asociando distintos factores que son de importante relevancia, como el análisis, la síntesis, la categorización, la relación con información previa, etc; siendo de gran

importancia el factor que proporciona un significado a esa información, ya que se retiene con mayor facilidad. (Salmon y Butters, 1987; Téllez et al., 2002).

- Consolidación. El almacenaje de información no es inmediato, se necesita tiempo para que la información procesada a corto plazo se fortalezca y se almacene en memoria a largo plazo. Al proceso que permite que la información se mantenga por largo plazo, es decir más de 24 h en humanos, se denomina consolidación, e incluye los procesos necesarios para que ocurran los cambios plásticos en el cerebro que generen las representaciones físicas de las experiencias (Téllez et al., 2002).
- Evocación. Es la recuperación de la información, a través de los diferentes procesos y estructuras cerebrales que contienen las representaciones de las experiencias (Téllez et al., 2002).

Tipos de memoria.

De acuerdo a uno de muchos sistemas de clasificación de la memoria, hay dos tipos básicos a partir del tiempo que dure almacenada la información adquirida y sea posible recuperarla (Tulving, 1985). Una es la memoria a corto plazo, que dura de unas cuantas fracciones de segundos a varios minutos, y la otra, es la memoria a largo plazo, donde la información se retiene desde algunas horas hasta meses y años (ver figura 1) (Prado et al., 2004).

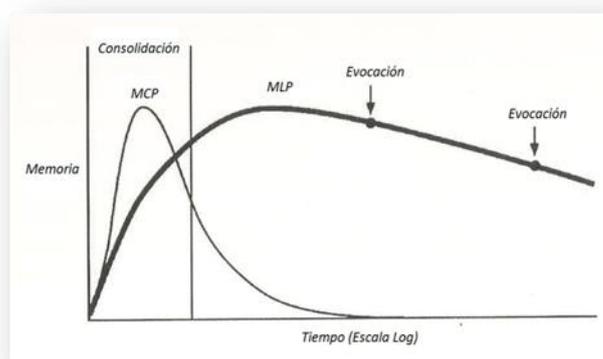


Figura 1. Tipos de memoria y procesos básicos en una escala logarítmica, que nos permite ver su comportamiento asociado a un decremento en la "capacidad" de memoria conforme pasa el tiempo, siendo más estable la memoria a largo plazo (Modificada de Dudai, 2004).

Memoria a corto plazo.

La memoria a corto plazo almacena temporalmente la información recientemente adquirida y es mantenida por la atención continua y el ensayo o repetición; es de duración corta con capacidad limitada, en promedio dura de 20 a 30 segundos y puede extenderse a horas si se practica el ensayo (Pérez et al., 2004). Se sabe que requiere de modificaciones post-traduccionales a proteínas existentes pero no de la síntesis de nuevas proteínas (Kandel et al., 2001). Puede clasificarse en dos tipos: memoria sensorial o ultracorta y la memoria a corto plazo, propiamente dicha.

- Memoria sensorial. Este tipo de memoria tiene periodos muy cortos de duración a tal grado que llegan a ser de fracciones de segundo y tiene participación en las fases iniciales de la memoria, como la atención y la

percepción. Hay dos tipos generalmente aceptados de memoria sensorial: la icónica y la ecoica (Téllez et al., 2002).

- Memoria a corto plazo. Tiene la característica de tener una capacidad de “almacenaje” limitada en donde la información es mantenida por la atención continua en promedio de 20 a 30 segundos, al menos que se practique el ensayo (Téllez et al., 2002), además presenta la memoria de trabajo, que es considerada como el principal proceso mnémico, con dos componentes fundamentales: uno de memoria a corto término y otro de procesamiento de la información (Dubois et al., 1995).

Memoria a largo plazo

La memoria a largo plazo es persistente y dura semanas o meses e incluso puede ser indeleble a lo largo de la vida. Cuando la información ya no ocupa nuestra atención y dejamos de tener conciencia de ella, pasa a formar parte de la memoria secundaria (o memoria de largo plazo), desde donde puede recuperarse a voluntad cuando se necesite (Bermudez-Rattoni y Prado, 2001). Además la memoria a largo plazo implica la producción de cambios plásticos relativamente duraderos, incremento en la densidad de botones sinápticos, en la longitud y ramificaciones axónicas, así como en el número de espinas dendríticas (Dudai, 2002). Para que estos cambios ocurran se ha propuesto que se requiere de un incremento en la síntesis de proteínas y la activación de genes (Dudai, 2002; Kandel, 2002).

La memoria a largo plazo, en humanos, se ha dividido en dos tipos: declarativa y no declarativa (de procedimiento) (ver figura 2) (Schacter, 1996), también llamadas explícita e implícita (Squire y Knowlton, 1996).

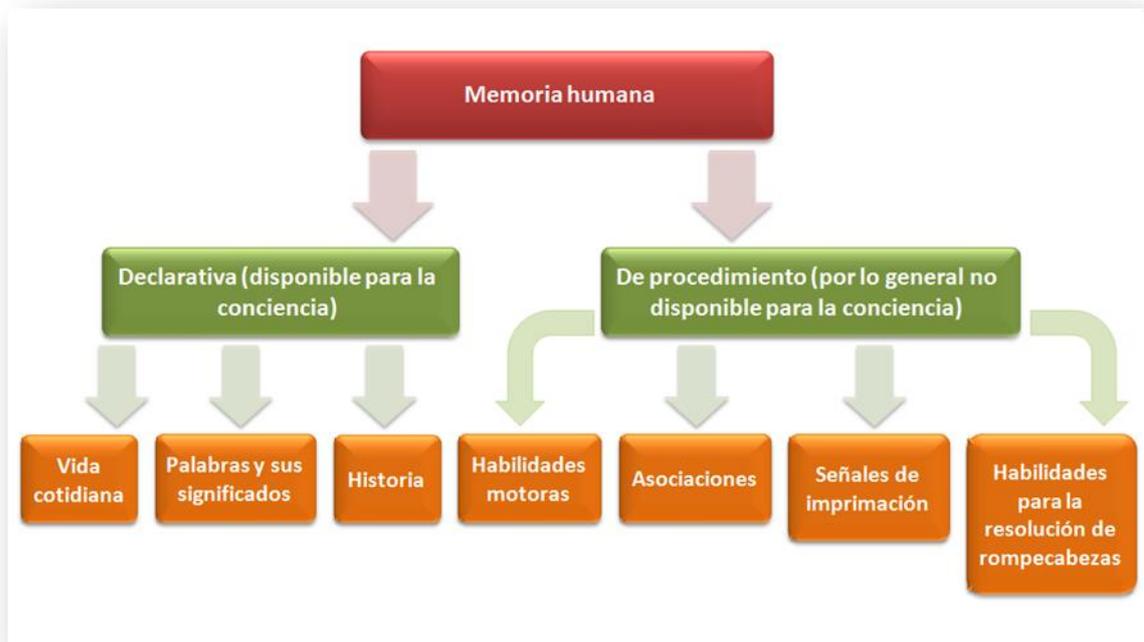
Memoria declarativa

Este tipo de memoria es formada a partir de hechos y eventos que se adquieren, se almacenan y se evocan conscientemente a través del lenguaje. Generalmente se requiere en la educación, en el trabajo y en la convivencia en sociedad (Téllez et al., 2002). La memoria declarativa es la que nos da la identidad, una historia personal y un conocimiento del mundo que nos rodea (Fernández y López, 1998). Se ha establecido una clasificación en donde se ha dividido en memoria semántica y episódica (Téllez et al., 2002). Son ejemplos de la memoria declarativa la capacidad para recordar un número de teléfono, una canción o las imágenes de algún acontecimiento pasado.

Memoria no declarativa

La memoria no-declarativa, también llamada memoria de procedimiento, no es accesible al recuerdo consciente, al menos no con cualquier detalle, es poco flexible y provee de un acceso muy limitado a sistemas de respuesta que no estuvieron involucrados en el aprendizaje original; se divide en cuatro subsistemas que son el de habilidades y hábitos, el del “priming”, el de aprendizajes asociativos básicos, y el de aprendizajes no asociativos (Bermúdez-Rattoni y Prado, 2001). Implica habilidades y asociaciones que son, en su mayor parte, adquiridas y recuperadas en un nivel inconsciente (Purves et al., 2004). Es el tipo de memoria que ocurre sin el recuerdo intencional o consciente que caracteriza a la memoria declarativa (Schacter, 1996). La memoria no declarativa incluye ejemplos en los que la conducta cambia con la experiencia, pero sin acceso consciente de que es lo que se ha aprendido.

Ejemplos de la memoria no declarativa son la habituación, la memoria perceptual (“priming”), el condicionamiento clásico, los hábitos y las habilidades motoras.



Clasificación de la memoria. La memoria declarativa es consciente y se expresa a través de sonidos, habla, dibujos, etc. Al contrario de la memoria no-declarativa (implícita) que se adquiere y recupera en forma inconsciente (Modificada de Purves 2004).

Memoria gustativa.

El gusto es una sensación química que suministra información desde una variedad de estímulos provocados a través de alimentos o bebidas (Paul y Paul, 1998). Desde un punto de vista evolutivo, permite el reconocimiento del sabor, sus características relacionadas con el valor hedónico, el grado de familiaridad, así como la toxicidad de los alimentos (Núñez et al., 2010); de tal forma que la información adquirida a través del reconocimiento del sabor es una de las funciones cerebrales más importantes para la sobrevivencia (Miranda, 2011).

El reconocimiento de un sabor es el resultado de una respuesta instintiva y un repertorio de conductas innatas, que asocia la experiencia a partir de consecuencias después de su ingestión y que permitirá el consumo de alimentos en un futuro (Núñez et al., 2010) generando una memoria gustativa (asociativa no declarativa), formada por una representación neural del gusto

que se sugiere, es mantenida temporalmente a lo largo de varias regiones cerebrales activadas simultáneamente en el cerebro (Miranda, 2011).

La ingesta de alimentos puede desencadenar dos tipos de consecuencias, las relacionadas con respuestas apetitivas a sabores “sabrosos” y aquellas asociadas con respuestas aversivas a sabores que no necesariamente son desagradables o tóxicos (Ramírez-Lugo et al., 2007). Se cree que los procesos cerebrales necesarios para estos dos tipos de aprendizaje comparten algunos mecanismos comunes (Gutiérrez et al., 2003; Bermúdez-Rattoni, 2004; Ramírez-Lugo et al., 2007).

Existe una gran diferencia entre gusto y sabor; el gusto se refiere sólo a las percepciones que resultan del contacto de las sustancias químicas con los receptores especiales en la boca (Bartoshuk, 1971) y el sabor incluye una amplia variedad de percepciones que se experimentan al comer, incluyendo el gusto, el tacto, la presión, el dolor y sobre todo el olfato. La asociación con el olfato es de gran importancia ya que los olores emanados desde la cavidad oral hacen que se potencie al gusto durante el acto de comer o beber gracias a la ruta retronasal, de la boca hacia la rinofaringe, que es el pasaje que conecta las cavidades nasal y oral (Miranda, 2011; Frasnelli et al., 2005).

Percepción de los sabores

El sentido del gusto comienza por los estímulos químicos que llegan a los receptores primarios o corpúsculos gustativos que se localizan en toda la boca, no solo en la superficie de la lengua, pues de acuerdo a investigaciones, se localizan también en la parte interior de las mejillas, en el paladar blando y en la garganta (dorso de la epiglotis y pared posterior de la orofaringe) (Lalonde y Eglitis 1961; Oakley, 1986; Smith y Frank 1993). Se ha estimado que en la lengua existen alrededor de 10,000 papilas gustativas, conteniendo cada una de 50 a 150 células receptoras gustativas, localizando su mayoría en la superficie dorsal de la lengua y decreciendo en número con la edad (Ojeda e Icardo, 2004; Kosslyn y Rosenberg, 2004; Purves et al., 2004). Las papilas gustativas se clasifican en tres tipos diferentes: papilas fungiformes, papilas

foliadas y papilas circunvaladas o calciformes (Ojeda e Icardo, 2004) que permiten distinguir sabores básicos: salado dulce, ácido, amargo (Young y Young, 1998; Ojeda e Icardo, 2004), umami y metálico (Ojeda e Icardo, 2004).

La caracterización de cada uno de los sabores está asociado con las moléculas en contacto y los receptores específicos que se encuentran en la boca, por ejemplo lo dulce con los carbohidratos, lo salado con los iones y minerales, lo amargo con alcaloides, lo ácido con ácidos; de tal forma que se perciben casi con la misma intensidad las cinco modalidades gustativas básicas sin tener sectores divididos específicos, siendo propios de cada corpúsculo gustativo (ver figura 3).

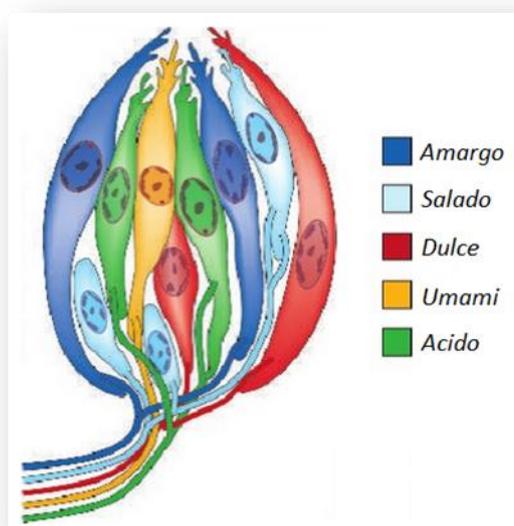


Figura 3. Células receptoras inervadas por separado que responden a un sabor único, pero que en conjunto conforman la papila gustativa asociada a las diferentes modalidades y de esta forma percibir los estímulos en cualquier zona lingual (Modificada de Chandrashekar, 2006).

Dentro de cada corpúsculo gustativo se distinguen tres tipos celulares básicos, células receptoras, células de sostén y basales (Ojeda e Icardo, 2004; Young y Young, 1998). En el vértice de cada célula gustativa, las microvellosidades forman los cilios gustativos que se proyectan en una pequeña cavidad por debajo del poro gustativo. La base de cada corpúsculo es penetrada por fibras nerviosas que se ramifican y forman espirales alrededor de las células receptoras. Cada una de las células receptoras tiene un tiempo

de vida de aproximadamente de dos semanas, siendo reemplazadas por las células hijas de las células basales (ver figura 4) (Young y Young, 1998; Ojeda e Icardo, 2004).

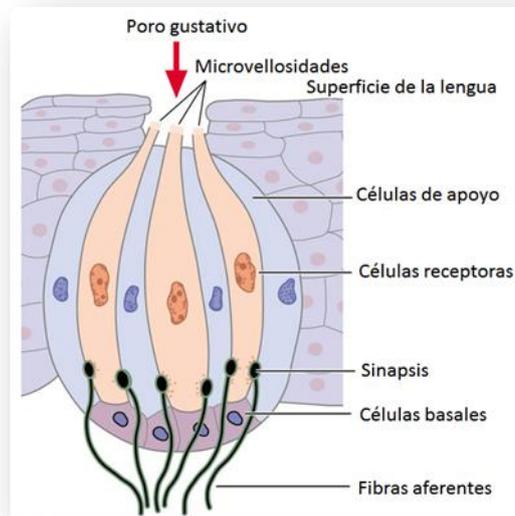


Figura 4. Características histológicas de los corpúsculos gustativos formados por neuronas bipolares y rodeadas de células de apoyo y basales (modificada de http://163.178.103.176/Fisiologia/neurofisiologia/pract_bas_7/F45593-04-04-f02.jpg).

Para que las células receptoras sean estimuladas es necesario que las sustancias (moléculas hidrófilas no volátiles) ingeridas sean disueltas en la saliva (Matlin y Foley, 1996) y puedan atravesar el poro gustativo y el material extracelular subyacente, activando directamente canales iónicos, en otros casos los efectos gustativos son indirectos, estando mediados por receptores de membrana que activan la adenilato ciclasa a través de proteína G (Ojeda e Icardo, 2004).

Modelos de aprendizaje gustativo

Los modelos utilizados en el aprendizaje gustativo permiten evaluar los procesos necesarios durante el reconocimiento de un estímulo novedoso, además de permitir el análisis de las etapas de adquisición, consolidación y

evocación (Núñez et al., 2010). Dos de los modelos de aprendizaje gustativo más utilizados son el aprendizaje gustativo apetitivo y el aprendizaje gustativo aversivo o condicionamiento de aversión al sabor (CAS), que permiten evaluar los aspectos hedónicos de la recompensa o aversión por el mismo estímulo (ver figura 5) (Núñez et al., 2010).

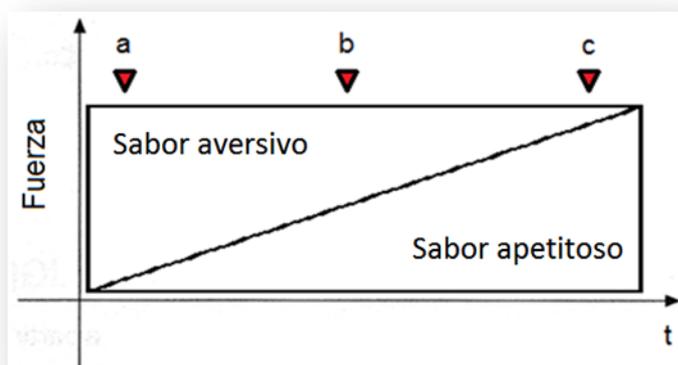


Figura 5. Comparación del consumo de sustancias en los modelos de aprendizaje gustativo y su efecto a través del tiempo, analizando la relación desde que el sabor es novedoso o adquirido, hasta que tiene un grado de familiaridad o consolidación a través de los indicadores a, b ó c (Modificada de Bermúdez-Ratoni 2004).

Aprendizaje gustativo apetitivo

Cuando el consumo de un sabor novedoso no es seguido por síntomas de intoxicación, conduce a la formación de una memoria incidental de sabor, que induce a una respuesta apetitiva si el sabor tienen un valor hedónico positivo o sabroso, que se ve reflejada por el incremento en su consumo (Bermúdez-Rattoni et al., 2004). Este tipo de aprendizaje ha sido altamente adaptable evolutivamente, permitiendo un aumento en la gama de alimentos disponibles, cuando la principal fuente de nutrientes es escasa o inexistente (Nuñez-Jaramillo et al., 2009).

Uno de los modelos experimentales más utilizados para estudiar esta memoria gustativa es el de atenuación a la neofobia, en donde se observa un decremento inicial en el consumo durante el primer encuentro, pero después de varias presentaciones del mismo estímulo se aumenta su consumo,

interpretándose como una atenuación a la neofobia y también como memoria apetitiva de los alimentos (Domjan et al., 1976; Gutierrez et al., 2003).

Estructuras cerebrales necesarias en la formación de la memoria gustativa

Una vez que las células receptoras perciben las modalidades gustativas se desencadenan señales a partir de los corpúsculos gustativos que se encuentran en toda la lengua, inervan a diferentes pares craneales, como el nervio facial VII que corresponde a los dos tercios anteriores de la lengua, el nervio glossofaríngeo IX que corresponde al tercio posterior de la lengua y el nervio vago X localizado en la parte epiglótica y palatina de la cavidad oral (Young y Young, 1998). Los nervios craneales proyectan al tronco encefálico,

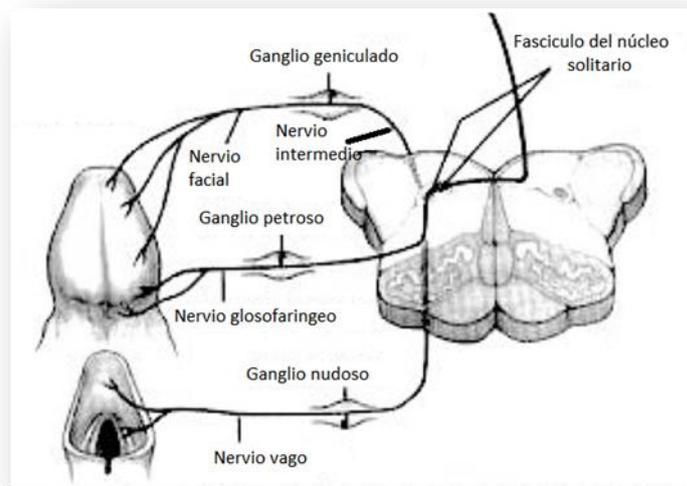


Figura 6. Como parte de las vías gustativas, los axones de las células ganglionares llegan al tronco cerebral y alcanzan el fascículo solitario efectuando sinapsis en el núcleo del tracto solitario (NTS) (Modificada de A. Young, H. Young, 1998).

alcanzando el fascículo solitario y activando la primer región del sistema nervioso central llamada núcleo del tracto solitario (NTS) (ver figura 6) (Young y Young, 1998; Ojeda e Icardo, 2004; Miranda, 2011).

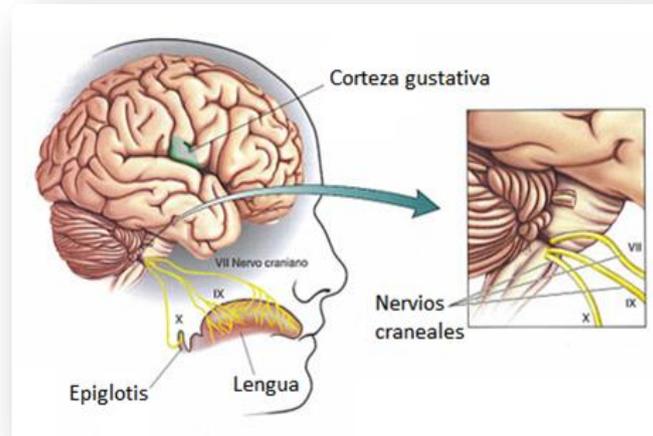


Figura 7. Percepción de las modalidades gustativas en los corpúsculos y su inervación desde la lengua y epiglotis por diferentes pares craneales dirigidos al núcleo del tracto solitario (Modificada de Chandrashekar et al., Nature 2006).

Siguiendo el circuito de procesamiento del gusto (ver figura 7), las neuronas del NTS activan las neuronas del núcleo parabraquial, que posee una mayor complejidad al integrar aspectos de la información sensorial con otros aspectos hedónicos (Miranda, 2011). El núcleo parabraquial proyecta y recibe inervaciones de la parte ventral del cerebro anterior (ver figura 8), activando estructuras como el hipotálamo lateral y la amígdala basolateral (Carleton et al., 2010). La tercer estructura activada es el tálamo, que a su vez integra otros estímulos diferentes como el olor, la vista, textura, etcétera (Miranda, 2011). El tálamo gustativo, el núcleo parabraquial y la amígdala proyectan la región primaria del gusto en la corteza insular (ver figura 9) (Pritchard et al., 1986; Rolls, 1997).

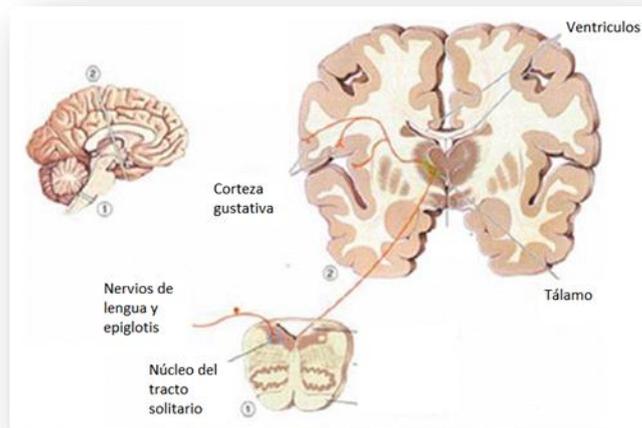


Figura 8. El NTS es el primer núcleo que recibe la información y proyecta a regiones centrales, las cuales integran aspectos complejos e importantes del sabor (Modificada de Chandrashekar et al., Nature 2006).

La corteza insular también denominada gustativa, se encuentra en el opérculo parietal y en la parte adyacente de la ínsula en humanos (Young y Young, 1998), es una estructura integradora que permite comparar la información adquirida ya que sus neuronas responden a varios estímulos sensitivos, como la temperatura, tacto, dolor, etc., procesando la información a través de sus neuronas y comparando la información almacenada previamente (Stapleton et al., 2007).

El área cortical secundaria del gusto se encuentra en la corteza orbitofrontal caudolateral en donde las neuronas responden a combinaciones de estímulos visuales, gustativos y olfatorios, a tal grado que se considera esta región como el centro del sabor de la corteza cerebral (Rolls, 1997, 2004).

Existen conexiones de la vía gustativa con el sistema límbico, particularmente la amígdala, que pueden ser el soporte morfológico del componente emocional del placer asociado a las sensaciones gustativas (Ojeda e Icardo, 2004).

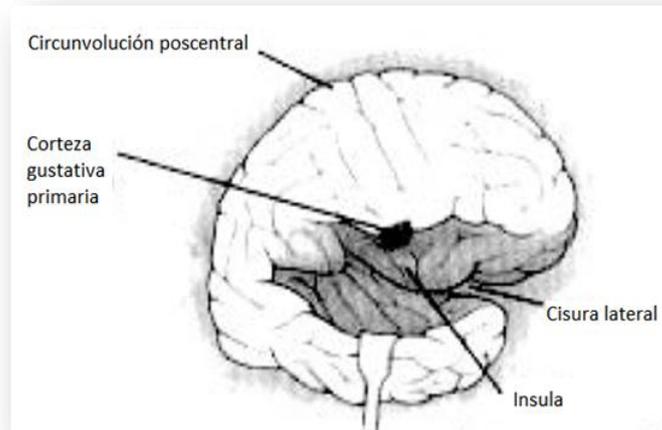


Figura 9. El área gustativa cortical del hemisferio derecho, en humano, se encuentra en la corteza gustativa primaria, localizada en el opérculo parietal y en la parte adyacente de la ínsula (Modificada de Young y Young, 1998).

Vías neuronales para la memoria el sabor.

Las rutas de procesamiento gustativas y viscerales para la formación de la memoria del sabor han sido ampliamente estudiadas a través de métodos anatómicos y electrofisiológicos (Bermúdez-Rattoni, 2004; Yamamoto, 1994), asociando estructuras con funciones elementales para su formación, como la corteza insular, la amígdala basolateral (Miranda et al., 2002), núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario (Yamamoto et al., 1994), modulación del núcleo basal magnocelular, que a su vez proyecta aferencias colinérgicas a la corteza cerebral como la corteza insular (Ramírez-Lugo, 2007), por mencionar algunas, pues con el paso del tiempo y los estudios se han asociado nuevos circuitos que participan en la formación de la memoria del sabor como la corteza perirrinal, la corteza prefrontal medial y el NAc (Núñez-Jaramillo et al., 2009).

Varios trabajos han relacionado las funciones del NAc con mecanismos de alimentación (Kelley y Swanson, 1997; Saul'skaya y Mikhailova 2003), motivación (Salamone, 1996), recompensa (Berridge y Robinson, 1998), y adicción (Bliss y Collingridge, 1993; Everitt et al. 1999); además de que se ha demostrado que el NAc tiene un papel importante en el aprendizaje gustativo (ver figura 11) (Ramírez-Lugo et al., 2010).

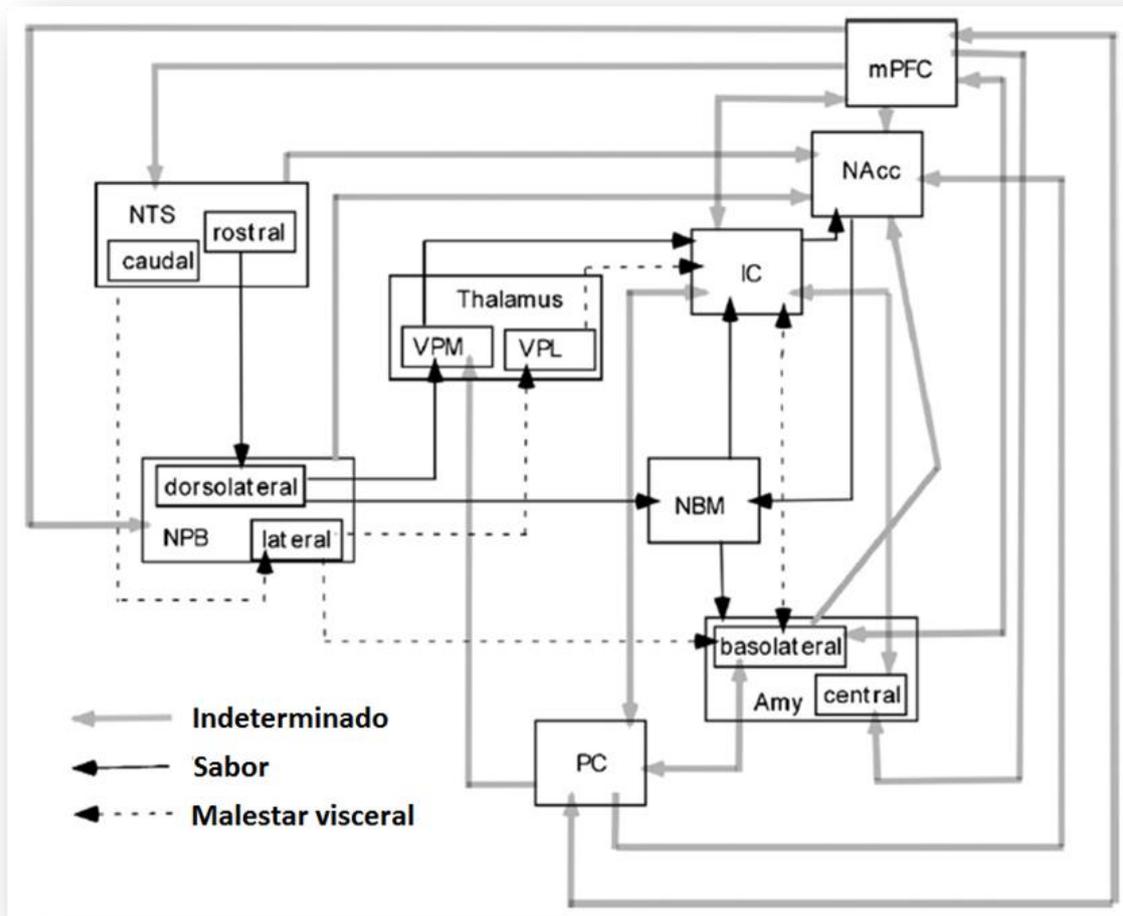


Figura 10. Participación del NAc en el procesamiento del gusto y estímulos viscerales durante la formación de la memoria gustativa, con aferencias por parte del núcleo del tracto solitario (NTS), núcleo parabraquial (NPB), corteza insular (CI), amígdala basolateral (Amy basolateral), corteza perirrinal (PC), corteza prefrontal medial (mPFC) y por otras parte eferencias al núcleo basal magnocelular (NBM) (Modificada de Nuñez-Jaramillo et al., 2010).

El Núcleo Accumbens

El NAc es una estructura localizada en el cerebro anterior rostrobasal y es el componente principal del estriado ventral (Ramírez-Lugo, 2007), sin embargo, además del NAc, el estriado ventral incluye parte del tubérculo olfatorio, partes ventral y medial del complejo caudado-putámen, así como las zonas caudales del caudado-putámen situadas en la amígdala dorsal (Fudge y Haber, 2002; Heimer y Wilson, 1975). En ratas, el NAc constituye la extensión más rostral y ventral del cuerpo estriado. Sin embargo, en humanos la cabeza del núcleo caudado se ha expandido tanto en relación con la expansión de la

corteza prefrontal que la NAc ha sido "empujado" en dirección caudal (Meredith et al., 1996), además de tener amplias extensiones caudales en forma de dedos en el cerebro anterior basal (Heimer et al., 1999). Se han descrito tres subregiones fundamentales; dos regiones caudales llamadas core y shell, y el polo rostral (ver figura 12) (Voorn, 1989; Heimer, 1991; Wright, 1996; Delfs et al. 1998; Zahm, 1998, 1999), descritas las regiones shell y core por primera vez en base a la distribución diferencial de inmunoreactividad a colecistoquinina (Zaborszky et al. 1985).

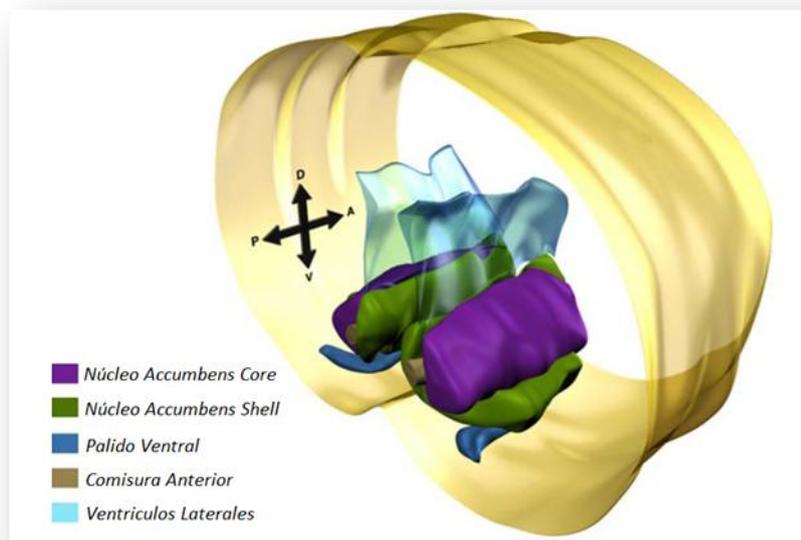


Figura 11. El núcleo accumbens, en la rata, forma parte de la región ventral del cuerpo estriado y también parte del cerebro basal anterior, se divide en dos regiones bien definidas (con base en inmunohistoquímica contra calbindina) de acuerdo a su anatomía regional, la región shell y la región core (Modificada de Koray et al., 2010).

El NAc recibe proyecciones glutamatérgicas de estructuras como la amígdala basolateral y corteza insular, que están involucradas en la memoria gustativa, además de recibir una inervación dopaminérgica significativa del área ventral tegmental (Zahm y Heimer 1993), GABAérgicas y glutamatérgicas de la amígdala basolateral y corteza insular (Kelley y Domesick 1982; Wright y Groenewegen 1996) e inervaciones noradrenérgica del locus coeruleus y núcleo del tracto solitario (Pennartz,1994); además mantiene una proyección

con la amígdala, la corteza insular, el núcleo parabraquial, y el núcleo de las áreas del tracto solitario importantes para la formación del aprendizaje gustativo (Ramírez-Lugo et al., 2007,) y de manera más puntual el shell proyecta a la parte media del pálido ventral, el hipotálamo lateral, área ventral tegmental (VTA), el núcleo parabraquial (PBN), y la sustancia *nigra pars compacta*. Por otro lado el NAc core proyecta a la parte dorsolateral del pálido ventral, el núcleo entopenduncular, y la sustancia *nigra pars compacta* (Heimer et al., 1991; Usuda et al., 1998).

Las fibras eferentes del NAc alcanzan la parte pálido ventral, la parte medial del globo pálido, la parte dorsomedial de la sustancia nigra; además de tener entradas serotoninérgicas desde el núcleo dorsal de raphé. Las fibras del NAc proyectan al cerebro anterior basal y las áreas mesencefálicas que incluyen el área preóptica lateral y el hipotálamo lateral, así como la región caudal mesencefálica del núcleo pedunculopontino (ver figura 13) (Groenewegen y Russchen, 1984; Heimer et al., 1991; Groenewegen et al., 1993, 1996).

Algunos estudios han sugerido que la región medial del NAc shell está íntimamente conectada a los sistemas efectores visceral y autonómico, en cambio el core, a los sistemas efectores motor somáticos (Zahm, 2000; Ferreira et al., 2006; Carlezon y Thomas, 2008).

Al igual que en el estriado dorsal, las fibras corticales cerebrales constituyen la principal fuente de insumos glutamatérgicos en el NAc, que provienen principalmente de las áreas corticales medial orbitofrontal, cingular anterior y medial parahipocampal (Zahm y Borg, 1992; Kunishio y Haber, 1994; Groenewegen et al, 1996; Ferry et al, 2000).

En particular la amígdala basolateral y central modulan el flujo de salida de DA en el NAc, esta última modula la DA en NAc a través proyecciones GABAérgicas de VTA (Everitt et al. 1999). La regulación de la actividad del NAc por la amígdala, en conjunto con las aferencias de la corteza insular agranular, ha sido propuesto ser un factor importante en aprendizaje asociativo (Louilot y Besson 2000).

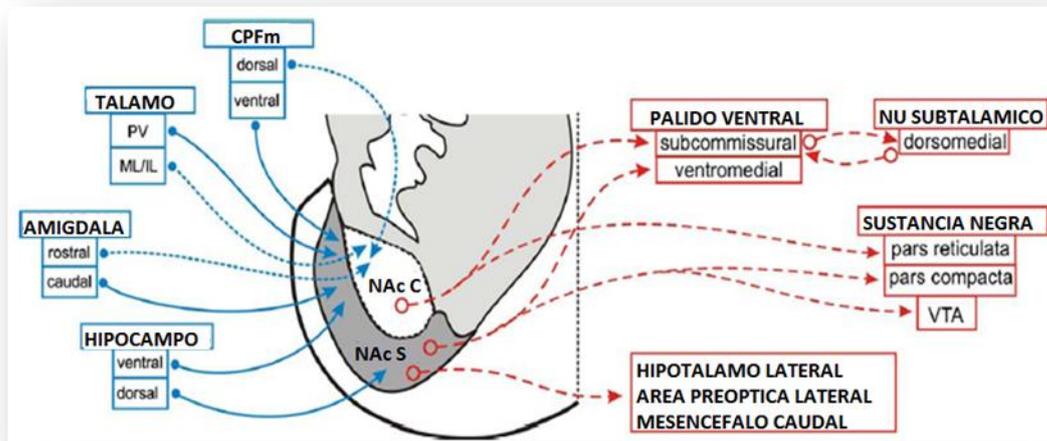


Figura 12. Proyecciones importantes asociadas con la regulación de la actividad del NAc en procesos fisiológicos autónomos y somáticos, además del aprendizaje y la memoria gustativos, a través de las regiones shell y core (Modificada de Koray y cols. 2010).

En otras investigaciones se propone que el núcleo parabraquial podría influir en la actividad dopaminérgica del NAc a través de conexiones directas con el área ventral tegmental, pero también es igualmente probable que la ruta sea multisináptica a través de sus amplias conexiones con la parte ventral del cerebro anterior (Hajnal y Norgren 2005).

El Núcleo accumbens y la memoria gustativa

El desarrollo de la memoria gustativa se inicia con el consumo de un alimento o bebida, que se ha sugerido está regulado en parte por el NAc (Maldonado-Irizarry et al. 1995; Kelley and Swanson 1997; Rada et al. 1997; Stratford y Kelley 1997; Saul'skaya y Mikhailova 2003), que permite parecer integrar las señales gástricas-vagales relacionadas con los procesos digestivos (Mehendale et al. 2004).

Estudios referentes a la memoria gustativa asociados con el NAc sugieren que los receptores muscarínicos que se encuentran en el NAc son necesarios para el procesamiento de estímulos gustativos, tanto para la memoria aversiva como para la gustativa, mientras que los receptores NMDA

sólo están involucrados en la formación de la memoria aversiva gustativa (Ramírez -Lugo et al., 2007).

En trabajos realizados con el CAS, cuando la sacarina fue asociada con el LiCl, en consumos posteriores se observó un incremento significativo en los niveles de acetilcolina en el NAc durante su consumo (Mark et al., 1995), así como una disminución significativa de liberación de DA (Mark et al., 1991). También se ha demostrado que el antagonista D₁ (SCH 39166) en el NAc Shell impide el aprendizaje del CAS (Fenu et al., 2001).

Se ha reportado que las inyecciones de sacarina intra-oral disminuyen los niveles de dopamina extracelular en el NAc (Mark et al. 1991) y que el consumo apetitivo gustativo de alimentos induce una disminución en los niveles de glutamato en el NAc (Rada et 1997; Saul'skaya y Mikhailova 2003). Se ha demostrado que el NAc shell puede regular la liberación de Ach en la corteza vía regulación del NBM (Neigh-McCandless et al. 2002).

Estudios previos sugieren que la estimulación de receptores NMDA en el NAc incrementan la liberación de DA, la cual provoca un incremento de ACh cortical (en proceso), a través del NBM, que también se encuentra involucrado en la formación de la memoria gustativa, específicamente cuando se presenta el consumo de un sabor novedoso (Gutiérrez et al. 1999a; Gutiérrez et al., 1999b; Miranda y Bermúdez-Rattoni, 1999; Ottawa et al., 1995).

Dopamina

La investigación sobre la transmisión dopaminérgica inicia en la década de los 50's, cuando la dopamina fue reconocida como un neurotransmisor, siendo detectada por vez primera en el sistema nervioso central (SNC) en 1958 (Robbins-Trevor W., 1992).

La dopamina (ver figura 14) al igual que la noradrenalina (norepinefrina), adrenalina (epinefrina), histamina y serotonina forman parte de las catecolaminas (Bruce Alberts et al., 1994; Purves et al., 2004), actuando como

mensajeros químicos en el sistema nervioso de los mamíferos. Las catecolaminas son llamadas así porque comparten la porción catecol (un anillo de benceno con dos hidroxilos) y una cadena de etilamina o alguno de sus derivados además de ser derivados de un precursor común, el aminoácido tirosina, con mecanismos que regulan de manera muy precisa su síntesis y liberación (Purves et al., 2004).

La dopamina es una catecolamina que funciona como neurotransmisor en el sistema nervioso central de los mamíferos, ya que participa en la regulación de diversas funciones, desempeñando un papel esencial en la coordinación de los movimientos corporales; también se cree que la dopamina está involucrada en la motivación y en respuesta a reforzadores (Purves et al., 2004), la emotividad, la afectividad así como en la comunicación neuroendócrina (Bustamante, 2004; Fibiger, 1993; Jackson, 1994). En el sistema nervioso periférico, la dopamina es un modulador de la función cardíaca y renal, del tono vascular y de la motilidad gastrointestinal.

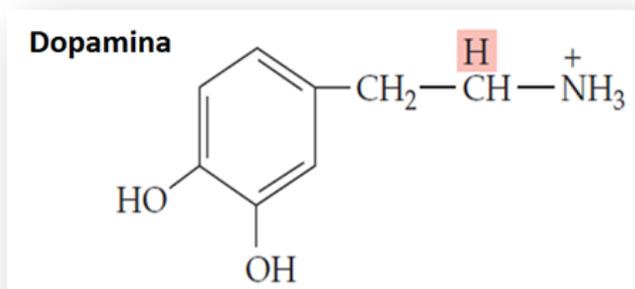


Figura 13. Estructura molecular de la dopamina (Modificada de Purves, 2004)

El estudio del sistema dopaminérgico ha sido principalmente mediante técnicas de fluorescencia e inmunocitoquímica (Fuxe, 1965), definiendo cuatro sistemas dopaminérgicos en el sistema nervioso central: el nigroestriado, el mesolímbico, el mesocortical y el tuberohipofisario, cada uno con funciones altamente específicas.

En el SNC de la rata existe un número importante de células dopaminérgicas, de 15,000 a 20,000 para cada una de las mitades del mesencéfalo (Coper, 1996).

Síntesis de dopamina

La dopamina es sintetizada en las terminales nerviosas dopaminérgicas (ver figura 15) donde se encuentran en alta concentración las enzimas de síntesis, la tirosina hidroxilasa (TH) y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos o L-DOPA descarboxilasa (Coper et al., 1996, Freund et al., 1984).

Los trabajos de Nagatsu y cols. 1964 y de Levitt y cols. 1965 demostraron que la hidroxilación del aminoácido L-tirosina es el punto de regulación de la síntesis de catecolaminas en el SNC y que en consecuencia la TH es la enzima limitante de la síntesis de la dopamina y noradrenalina (Kandel et al., 2000).

La TH es una oxidasa que utiliza L-tirosina y oxígeno como sustratos, tetrahidrobiopterina (BH₄) como cofactor para adicionar un grupo hidroxilo al aminoácido y la presencia de hierro para formar DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina) (Bahena et al., 2000).

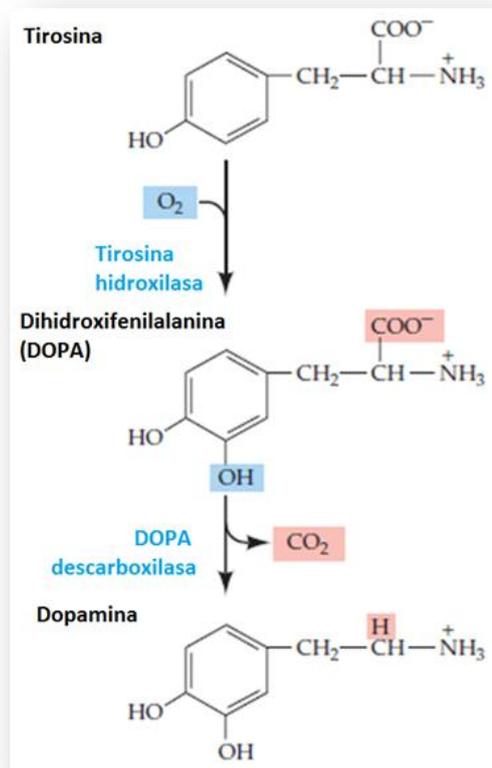


Figura 14. Vía biosintética de dopamina, con la tirosina como precursor, siendo catalizada por la tirosina hidroxilasa (Modificada de Purves, 2004).

Regulación de dopamina

Regulación por sustrato - producto

- La TH soluble es inhibida por la Tirosina (Carlsson, 1974; Kaufman, 1974; Kaufman, 1987; Arias, 1990).
- Productos metabólicos de la síntesis de DOPA y dopamina inhiben la actividad de la TH (Fujisawa y Okuno 1987).
- La rápida acción de la descarboxilasa hace que la concentración de DOPA sea extremadamente baja (McGeer et al., 1987).

Regulación por auto-receptores

- Los agonistas dopaminérgicos disminuyen la síntesis del neurotransmisor (Hetey y cols., 1985; Onali y Olanas, 1989), actuando sobre autorreceptores localizados en las terminales dopaminérgicas.

- Activación de receptores pertenecientes a la familia D₂, inhiben la liberación de dopamina (Dwonskin y Zhaniser, 1986; Onali et al., 1988), donde el subtipo D₃ podría ser el autorreceptor responsable de la regulación de la síntesis y liberación de dopamina (Gobert et al., 1996; Wehtzel et al., 1997)
- Modulación de canales iónicos activados por voltaje, inhibiendo corrientes de Ca²⁺ (a través de proteínas Go) o facilitando la apertura de canales de K⁺ mediante proteínas G_{ai3} (Lledo et al., 1992; Akaoka et al., 1992)
- Activación de proteínas G (G_{ai}), que inhiben la formación de AMPc y por lo tanto el estado de fosforilación debido a la PKA (El Mestikawy y Hamon, 1986).

Regulación por hetero-receptores

Otros neurotransmisores también pueden modular la síntesis de la dopamina activando receptores presentes en las terminales nerviosas dopaminérgicas.

- Para la estimulación de la actividad de la TH, receptores A₂ para adenosina (Chowdhury y Fillenz, 1991) y receptores NMDA para glutamato (Chowdhury y Fillenz, 1991; Arias, 1992).
- Para la inhibición de la síntesis, los receptores para GABA_B (Arias et al., 1991, 1992).

Liberación de dopamina

Luego que la dopamina es sintetizada en el citoplasma de las terminaciones presinápticas, es vesiculada por medio de un transportador vesicular de monoaminas (VMAT) (Purves et al., 2004), para después ser liberada al exterior al fusionarse la membrana vesicular con la membrana de la terminal presináptica (Südhof, 1995).

La mayor parte de las vesículas sinápticas dopaminérgicas (~90%) se encuentran unidas al citoesqueleto de la terminal presináptica mediante la interacción de proteínas presentes en la membrana de la vesícula (sinapsinas I y II), dependientes de iones de Ca²⁺ y de la proteína calmodulina (CaMK I y CaMK II) y por la cinasa dependiente de AMPc (PKA); pero la adición de un

grupo fosfato a las sinapsinas debilita la unión de las vesículas sinápticas al citoesqueleto, facilitando así su transporte a la zona activa (Bahena et al., 2000).

La llegada de un potencial de acción despolariza a la terminal llevando su potencial desde -70 mV hasta +20 o +30 mV, lo que permite la apertura de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje; la apertura de estos canales permite que en su vecindad se formen zonas de alta concentración de Ca^{2+} donde llega a ser hasta de 100-200 M, es decir 1000 veces la concentración en reposo (100-200 nM); esta concentración de Ca^{2+} en conjunto con la calmodulina activan las cinasas CaMK I y CaMK II, las que fosforilan a la sinapsina I (CaMK I y CaMK II) y a la sinapsina II (CaMK II), provocando debilitar la unión de las vesículas sinápticas del citoesqueleto, facilitando así su transporte a la zona activa (Bahena et al., 2000).

Regulación de liberación de dopamina

Por auto-receptores.

La regulación se debe principalmente a la inhibición de la formación de AMPc, ya que la reducción en su formación disminuye la actividad de PKA, que fosforila a las sinapsinas I y II (Südhof, 1995), por lo que las vesículas tienden a estar unidas al citoesqueleto.

También ocurre cuando se inhiben los canales de Ca^{2+} activados por voltaje, ya que se reduce la entrada del catión, en respuesta a los potenciales de acción que llegan a la terminal sináptica disminuyendo la probabilidad de fusión de las vesículas (Valentijn et al., 1993).

Por hetero-receptores.

Se ha demostrado que las terminales dopaminérgicas poseen receptores para GABA, glutamato, acetilcolina y serotonina (Raiteri et al., 1982; Roberts et al., 1982; Raiteri et al., 1984). Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la

liberación de dopamina es estimulada por la activación de receptores glutamatérgicos NMDA (Cheramy et al., 1986; Jhamandas y Merien, 1987; Martínez et al., 1992), GABA_A (Giorguieff et al., 1978; Starr, 1978) y colinérgicos (Lehmann y Langer, 1982), pero además en otros estudios se observa inhibición de la liberación al estimular receptores GABA_B (Bowery et al., 1980; Reimann et al., 1982; Reiman, 1983).

Término de la acción de la dopamina

Los diferentes trabajos con dopamina han demostrado que los transportadores son el principal mecanismo para la terminación de la transmisión sináptica en el SNC (Feldman et al., 1997; McGeer et al., 1987; Iversen, 1975; Attwell y Mobbs, 1994; Amara y Kuhar, 1993). Sin embargo existen enzimas extraneuronales que la catabolizan (Copper et al., 1996).

El transportador para dopamina (figura 16) pertenece a la familia de proteínas transportadores que dependen de Na⁺ y Cl⁻, con 12 dominios transmembranales (Attwell y Mobbs, 1994). Esta familia incluye también a los transportadores de GABA, noradrenalina, serotonina, taurina, glicina, betaína y prolina. El transportador es sensible a inhibición por diferentes fármacos (GBR-12909, nomifensina, mazindol, cocaína y anfetamina) y su función puede ser modulada por segundos mensajeros como el diacilglicerol (por activación de la PKC) y el ácido araquidónico (Bahena et al., 2000).

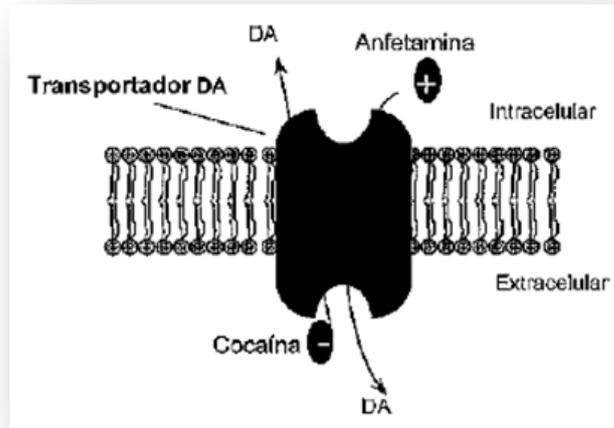


Figura 15. Transportador de dopamina afectado por cocaína, que produce efectos psicotrópicos inhibiendo el transportador y la anfetamina, que produce la liberación de monoaminas como la dopamina (Modificada de Amara y Kuhar, 1993).

Catabolismo de la dopamina

La dopamina recapturada es convertida por la enzima monoaminoxidasa, en particular por la forma A (MAO-A), presente en el interior de la terminal nerviosa, en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) el cual es liberado al exterior de la terminal para ser convertido en ácido homovanílico (HVA) por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La dopamina no capturada por la terminal dopaminérgica es metabolizada en HVA por la acción secuencial de las enzimas COMT y MAOA (Feldman et al., 1997; Copper et al., 1996; McGeeret al., 1987).

Receptores a dopamina

Actualmente, los receptores se definen como moléculas o arreglos moleculares que pueden reconocer selectivamente a un ligando (agonista o antagonista) y ser activados por el ligando con eficacia intrínseca (agonista) para iniciar un evento celular (Humpherey, 1997).

Inicialmente en los años 70's el estudio de la distribución de los receptores para dopamina, planteó la existencia de dos tipos de receptores dopaminérgicos, denominados D₁ y D₂ (Kebabian y Calne, 1979).

Los receptores dopaminérgicos se encuentran ampliamente distribuidos en diversas áreas del SNC (aunque de manera diferencial de acuerdo al subtipo) donde son responsables de las diversas acciones fisiológicas de la dopamina.

Todos los receptores dopaminérgicos poseen 7 dominios transmembranales (figura 17), de 20 a 25 residuos hidrofóbicos cada uno, y están acoplados a sistemas de transducción intracelulares mediante proteínas G con un terminal amino N extracelular y un terminal carboxilo C intracelular (Schwartz et al., 1992). Los 7 dominios intramembranales están conectados de forma alterna por asas citoplasmáticas y extracelulares y la región amino terminal corresponde a un dominio extracelular glicosilado (Bahena et al., 2000).

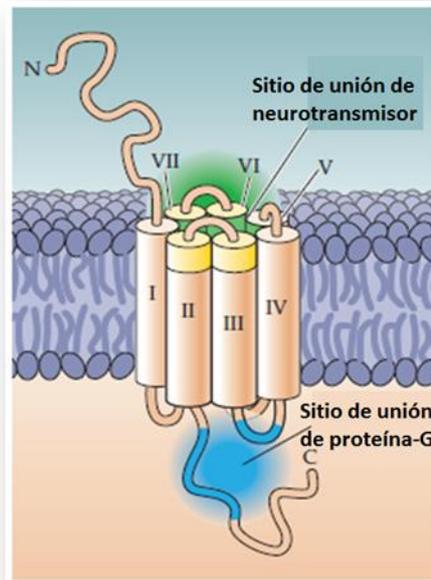


Figura 16. Receptor dopaminérgico con siete dominios transmembranales, en donde parte de los dominios II, III, VI y VII, constituyen la región que se une con el neurotransmisor y parte de los dominios III, IV y la región terminal C, que se une a proteínas G (Modificada de Purves et al., 2004).

El tercer dominio citoplasmático exhibe diferencias entre los diferentes tipos de receptores, lo que parece ser la base de la interacción selectiva con un tipo o familia particular de proteínas G, lo que se traduce en diferentes señales intracelulares (Bahena et al., 2000). Además el tercer dominio citoplasmático y la región carboxilo terminal (también intracelular) interaccionan con las proteínas G responsables de los efectos de la activación del receptor (Dixon et al., 1987).

Actualmente y a través de técnicas de clonación molecular se han identificado múltiples receptores dopaminérgicos, que forma parte de la familia de receptores ligados a proteínas G y divididos en dos familias denominadas D₁ (subtipos D₁ y D₅) y D₂ (D₂, D₃ y D₄), encontrando el receptor D₃ en áreas límbicas del cerebro, así como el NAc (Bahena et al., 2000).

Los receptores D₁ y D₅ se caracterizan por tener el asa del tercer dominio citoplasmático corta y una región carboxilo terminal grande, que se acoplan a proteínas G_s. En contraste, una estructura inversa (asa del tercer dominio citoplasmático larga y un extremo carboxilo terminal corto) se observa en los receptores D₂, D₃ y D₄, acoplados a proteínas (Bahena et al., 2000).

El extremo carboxilo de los receptores de la familia D₁ es rico en residuos de serina, treonina y cisteína, lo que no se observa en los receptores de la familia D₂ (O'Dowd, 1993).

Los receptores de la familia D₁ están acoplados a proteínas G_s y estimulan la formación de AMPc mediante la estimulación de adenilato ciclasa, como principal mecanismo de transducción de señales. Los subtipos pertenecientes a la familia D₂ inhiben la formación de AMPc por la inhibición de adenilato ciclasa (ver figura 18), además de activar canales de K⁺ y reducir la entrada de iones de Ca²⁺ a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G (G_{ai} y G_{αo}) (Zhou et al., 1990; Sunahara et al., 1990; Andersen et al., 1990; Del Torso et al., 1989; Sibley et al., 1982).

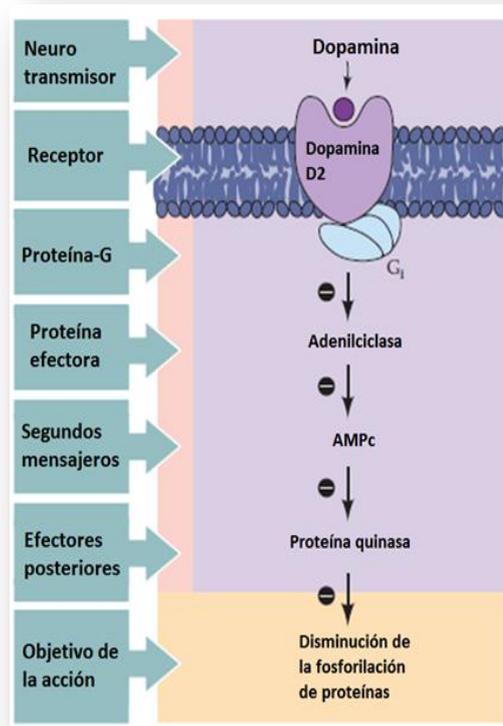


Figura 17. Unión de dopamina al receptor D₂, que conduce la activación de una proteína G y el reclutamiento posterior de vías de segundos mensajeros (Modificada de Purves et al., 2004).

Las terminales dopaminérgicas poseen auto-receptores pertenecientes a la familia D₂ cuya activación reduce la liberación de la dopamina (Dwonskin y Zhaniser, 1986; Watanabe, 1987; Magnuson et al., 1987; Bowyer y Weiner, 1987; Boyar y Altar, 1987; Herdon et al., 1987; El Mestikawy y Hamon 1986; Onali et al., 1988).

Dopamina en el cerebro

La mayoría de las neuronas dopaminérgicas tienen sus cuerpos celulares en la sustancia nigra, mientras que su proyección axónica al cuerpo estriado (Kandel et al., 2000) y al núcleo accumbens (ver figura 19), vía mejor conocida como la vía de recompensa cerebral meso-accumbens (Sigel, 1999; Watkins et al., 2000, Wise, 1999).

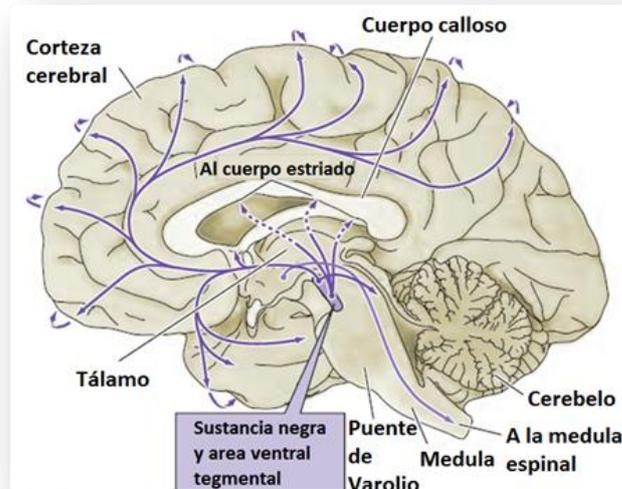


Figura 18. Distribución de neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones (flechas) en el cerebro humano (Modificada de Purves, 2004).

El estudio de los sistemas y receptores dopaminérgicos del SNC ha generado gran interés, localizando la más alta concentración de receptores en el putamen, núcleo caudado y núcleo accumbens (Bustamante, 2004), con una importante función reguladora, relacionada directa o indirectamente desde los 60's, con trastornos severos del SNC como la enfermedad de Parkinson, un trastorno del movimiento voluntario, por daños a una pequeña población de interneuronas que la producen (Bustamante, 2004) y que utilizan la dopamina como un transmisor químico (Kandel et al., 2000), trastornos psicóticos como la esquizofrenia, así como con la dependencia a drogas como la cocaína y la metanfetamina (Bustamante, 2004; Feldman et al., 1997; Robbins, 1992), otras vías dopaminérgicas se cree que regulan la conducta exploratoria, la búsqueda del placer (Kandel et al., 2000) y los sistemas de recompensa, que permiten que el individuo desarrolle conductas aprendidas que responden a hechos placenteros o de desagrado (Sigel, 1999), presente en todos los mamíferos para la sobrevivencia y la reproducción (Wise, 1999).

La activación del circuito de recompensa a través de refuerzos positivos o negativos, son asociados con la regulación de vías dopaminérgicas; en la

forma positiva la búsqueda de la sustancia se hace para obtener placer, incrementar el talante, la euforia, etc., mientras que en la negativa se hace para aliviar el dolor, la depresión, el aislamiento social, etc. A este hecho se agregan mecanismos o repertorios conductuales, siendo el sistema dopaminérgico mesolímbico el que, presenta la principal actividad relacionada con los estados de recompensa (Mark, 1991; Sigel, 1999; Watkins et al., 2000), comportamientos motivacionales como la alimentación, la actividad sexual (Mark, 1991) o por ejemplo por el uso de una droga al estimular estos centros de placer y desarrollar una dependencia, con el paso del tiempo y el uso continuo produce la habituación y dependencia física del individuo (Wise, 1999; Mark, 1991).

En base a estas evidencias, se ha sugerido que la participación de las vías dopaminérgicas tienen un papel importante durante la formación de la memoria gustativa, de forma integral con el NAc que forma parte del circuito de recompensa, además de que se encuentra involucrado en la actividad colinérgica cortical necesaria para la formación de la memoria gustativa a través del núcleo basal magnocelular.

Justificación

Se ha investigado el papel de varias estructuras cerebrales en los procesos de memoria; sin embargo, poca atención se ha prestado al NAc, siendo una estructura de interés ya que se encuentra asociada al sistema límbico y que puede ser clave en diversos procesos de aprendizaje y memoria (Aboitiz, 2001), por ser una estructura que presenta importantes proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal, hipocampo, amígdala basolateral y dopaminérgicas del área ventral tegmental.

Además es de interés trabajar con el NAc por ser una estructura que se ha propuesto tener un papel en la regulación de la actividad colinérgica cortical a través del NBM (Ramirez-Lugo et al., 2007) y estar asociada con proyecciones dopaminérgicas, las cuales pueden modular la formación de memorias con algún contenido agradable o placentero.

Es por esto que se llevo a cabo el estudio del NAc y su relación con los efectos que presenta el sistema dopaminérgico en las diferentes etapas de la formación de la memoria apetitiva.

III. HIPÓTESIS

La activación de los receptores dopaminérgicos del núcleo accumbens modula la formación de la memoria apetitiva, medida a través de la preferencia del sabor.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la activación de los receptores dopaminérgicos del núcleo accumbens durante la formación o evocación de la memoria gustativa apetitiva a través de un modelo de preferencia gustativa.

OBJETIVO PARTICULAR

- 1) Evaluar los efectos en la memoria apetitiva, de la activación de los receptores dopaminérgicos a través de la inyección de dopamina en el NAc core antes del consumo del sabor novedoso (primera presentación, SAC1).
- 2) Evaluar los efectos en la memoria apetitiva, de la activación de los receptores dopaminérgicos con dopamina en el NAc core antes del consumo del sabor familiar (segunda presentación, SAC2).
- 3) Evaluar los efectos en la memoria apetitiva, de la inactivación de los receptores específicos D₂ dopaminérgicos a través de la inyección del antagonista haloperidol en el NAc core antes del consumo del sabor novedoso (primera presentación, SAC1).
- 4) Evaluar los efectos en la memoria apetitiva, de la inactivación de los receptores específicos D₂ dopaminérgicos con el antagonista haloperidol en el NAc core antes del consumo del sabor familiar (segunda presentación, SAC2).

V. MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos experimentales

Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar, de 250 – 280 g de peso (3 meses de edad aproximadamente), proporcionadas por el bioterio del Instituto de Neurobiología de la universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Durante la primera semana las ratas se sometieron a un periodo de “cuarentena” al vivario del laboratorio, durante siete días para lograr la habituación al cambio de ciclo de luz y oscuridad. Posteriormente a lo largo de los experimentos, las ratas se mantuvieron en cajas de plástico individualmente¹ (45 x 25 x 20 cm) con agua y alimento *ad libitum* bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido en un cuarto con temperatura regulada a 23 ± 2 °C y humedad relativa del 60 ± 5 %.

Cirugía.

Después de la cuarentena, para colocar las cánulas cerebrales se realizó cirugía estereotáxica usando como anestésico una mezcla de 6 mg/kg de xilacina y 70 mg/kg de ketamina, a una dosis de 1 ml/kg por animal, que se inyectó por vía intraperitoneal (i.p.).

Por medio de cirugía estereotáxica (figura 20), se implantaron de forma bilateral guías cánulas de acero inoxidable dirigidas al núcleo accumbens core, con base al eje de referencia bregma, se tomaron las coordenadas para el NAC core (AP = +1.5 L = ± 1.9 DV = -4.7) de acuerdo al atlas de Paxinos & Watson (1998). Se hicieron los barrenos correspondientes a cada punto (figura 21) y se procedió al implante de las guías cánulas de 12 mm de longitud, fabricadas con tubería de acero inoxidable, fijadas con resina dental a tornillos quirúrgicos anclados al hueso del cráneo (figura 18), tras una semana de recuperación con alimento y agua *ad libitum*, se iniciaron los experimentos conductuales.

¹ El protocolo y las maniobras que se utilizaron en el estudio, fueron aprobados por el comité de bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y los procedimientos estuvieron acordes con las normas internacionales establecidas para el manejo y uso de animales de experimentación (Comité de ética y cuidado animal del INB-UNAM).



Figura 19. El implante de las guías cánula, fue a través de un estereotáxico, definido como un sistema de ejes coordinado, que proporciona los puntos de registro de estructuras específicas, basadas en libros de neuroatlas del cerebro y que específicamente para este experimento se utilizó el atlas de Paxinos & Watson (1998) (Imagen obtenida de catalogo virtual de empresas D.Z. Sur)

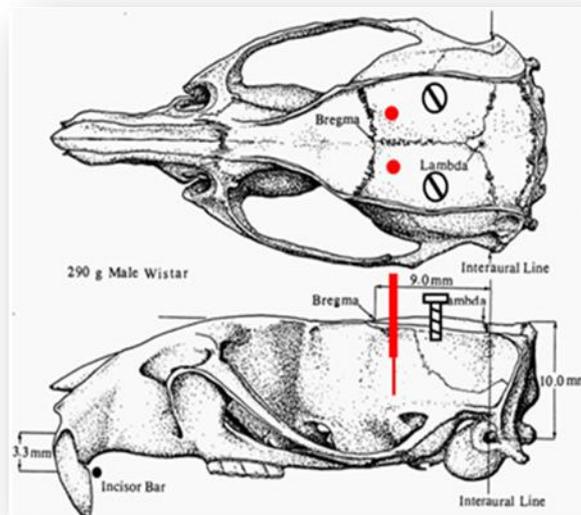


Figura 20. Puntos de referencia y anclaje en el cráneo para el implante de cánulas, a través cirugía estereotáxica, de acuerdo al sistema coordinado de Paxinos y Watson (Modificada de Paxinos y Watson 1998).

Protocolo de preferencia al sabor

Día 1 – 5 (Consumo basal)

El protocolo de preferencia comenzó con la privación de agua por 24 horas; durante los cinco días siguientes se presentó dos probetas de agua (30 ml c/u), durante 20 minutos una vez al día, realizando cambios de posición de las dos probetas cada 2.5 min aproximadamente, para lograr un consumo homogéneo en ambas.

NOTA: Los consumos de líquido de cada probeta fueron registrados diariamente a lo largo de todo el experimento.

Durante los días 4 y 5 del consumo basal de agua, se manipuló a las ratas en el cuarto de inyección, durante 3 minutos aproximadamente, con el fin de revisar las cánulas y simular la inyección, haciendo movimientos similares y lograr que se acostumbren a olores, ruidos (sonido de la bomba de inyección), ambiente en general del cuarto y del experimentador.

Día 6 (SAC1 – Adquisición de la memoria gustativa)

Durante el día 6 se realizó la adquisición de la memoria gustativa, presentando el sabor novedoso de sacarina (0.1% en agua) en una de las dos probetas.

Día 7 – 10 (Evaluación de la preferencia)

Para evaluar el grado de preferencia y por lo tanto la memoria apetitiva, durante los cuatro días siguientes a la adquisición (SAC2 – SAC5), se realizó el mismo procedimiento de presentación de las dos probetas con el mismo tiempo de consumo y rotación, donde una de las dos probetas contenía sacarina al 0.1% en agua.

El incremento de consumo de sacarina comparado con el consumo de agua, en cada día se consideró como un índice de preferencia y de memoria apetitiva.

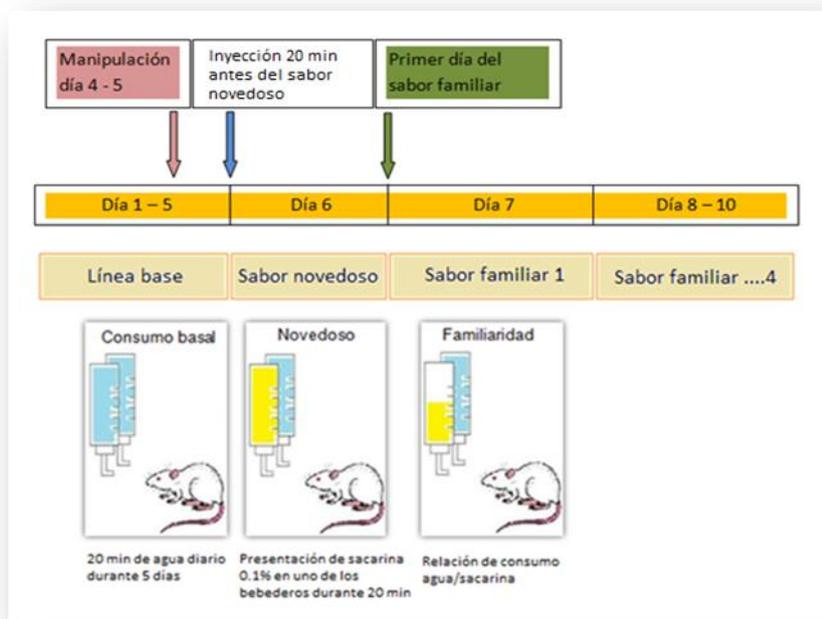


Figura 21. Esquema general del protocolo de preferencia al sabor con respecto al paso de los días y las modalidades que se manejaron cuando las inyecciones se hicieron antes del sabor novedoso.

Manipulaciones farmacológicas (Inyección bilateral en el NAc core)

Veinte minutos antes de la presentación del sabor novedoso (SAC1-adquisición) de sacarina 20 minutos antes del sabor familiar (SAC2) (ver figura 23) se realizaron las micro-inyecciones del fármaco respectivo (ver tabla 1) a través de agujas dentales del número 30, como inyectores. Estos se conectaron por uno de sus extremos con una manguera de polietileno a una jeringa Hamilton de 10 μ l. Los inyectores se insertaron a través de las cánulas dirigidas al NAc permitiendo que estos sobresalieran 2mm más allá de la punta de la cánula. Una vez asegurados que los inyectores se encontraron bien insertados, se dio inicio a la inyección con una micro-bomba de inyección automática, que fue programada para infundir 0.5 μ l por cada lado a una razón de 0.5 μ l / minuto.

Al término de la inyección, se dejaron los inyectores en el sitio durante un minuto más para lograr la buena difusión del fármaco inyectado. Una vez transcurrido el minuto, se retiraron los inyectores y se regresó el animal a su caja.

Los fármacos disueltos a inyectar en el NAc core, de acuerdo a cada uno de los grupos experimentales fueron:

- * 40 μ g Clorhidrato de dopamina (Sigma) disuelto en 1 μ l de solución salina isotónica estéril. La dosis fue elegida con base a la revisión de estudios previos (Swerdlow et al., 1991), haciendo una inyección final de Dopamina, 0.5 μ l por minuto por lado (concentración final 210.9 mM)
- * 1 μ g Clorhidrato de halperidol (Tocris, bioscience) disuelto en 1 μ l de solución salina isotónica estéril. La dosis fue elegida con base a la revisión de estudios previos (Wang y Rebec, 1998), con una inyección final de Haloperidol, 0.5 μ l por minuto por lado (concentración final 2.42 mM).
- * Para los grupos control se utilizó solución salina isotónica estéril 0.5 μ l por minuto por lado (NaCl 0.9%, PiSA México).

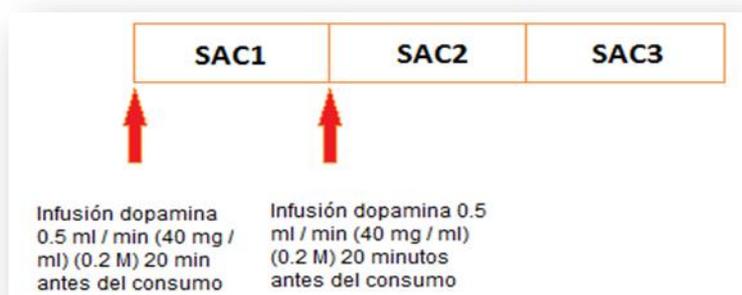


Figura 22. De acuerdo a cada uno de los experimentos y en grupos diferentes, se hicieron las inyecciones del fármaco antes del sabor novedoso o antes del sabor familiar, para estudiar los procesos básicos que componen la memoria.

Clasificación de los grupos experimentales

Los grupos experimentales fueron seleccionados de acuerdo al fármaco inyectado y la etapa de formación o evocación de la memoria respectiva, (Cuadro 1):

Etapa de la memoria	Inyección
Adquisición/consolidación SAC1	Dopamina
	Dopamina acidificada
	Haloperidol
	Solución salina (control)
Evocación de preferencia	Dopamina
	Haloperidol
	Solución salina (control)

Cuadro 1. Los fármacos inyectados se suministraron en diferentes etapas, durante la adquisición y la evocación de la memoria. Se evaluó los efectos registrando y comparando los consumos de agua y sacarina.

Análisis histológico

Al concluir el protocolo de preferencia, los animales fueron inyectados i.p. con una sobredosis de 115 mg/kg aprox. de pentobarbital sódico y perfundidos intracardialmente con solución salina isotónica. Se extrajeron los cerebros y se conservaron en una solución de formaldehído al 10 % durante tres a cuatro días. Posteriormente se cambiaron a una solución de sacarosa al 30%, en la que se mantuvieron durante un mínimo de cuatro días hasta el momento del corte.

Posteriormente se realizaron cortes coronales de 50 μm de grosor en un microtomo a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los cortes fueron colocados en portaobjetos gelatinizados para ser teñidos con la técnica de Nissl. Una vez teñidos se examinaron en un estereoscopio para determinar el lugar de las puntas de los inyectores (ver figura 24). Sólo los sujetos cuyos lugares de inyección estuvieron localizados correctamente en el NAc y que no presentaron necrosis tisular fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico.

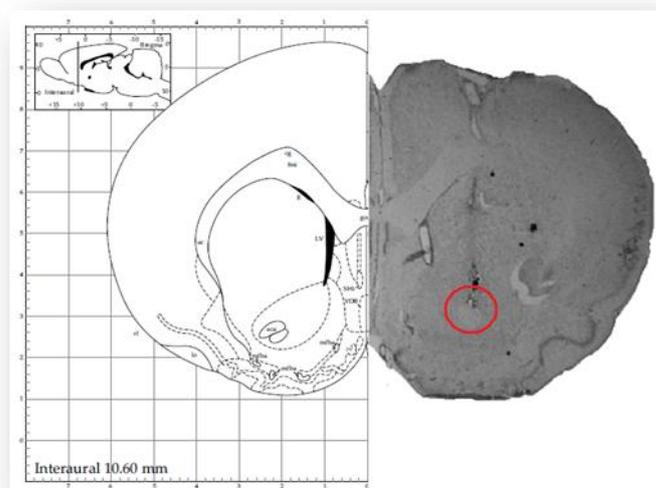


Figura 23. Corte coronal representativo del cerebro en donde se puede observar la correcta ubicación de la cánula y el inyector dirigidos al NAc en la región core, mediante la técnica de tinción Nissl.

Análisis estadístico.

Cada uno de los grupos se analizó estadísticamente a través de un análisis de la varianza (ANDEVA) factorial, tomando en cuenta el porcentaje de consumo total en cada uno de los días, desde las basales hasta el último día de sabor familiar, registrando cambios que presentaron los grupos inyectados en el NAc con el fármaco y los consumos de sacarina con respecto a los controles. Posteriormente se aplicó una prueba poshoc de Fisher's. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo.

VI. RESULTADOS

- 1) Efectos en la memoria apetitiva, de la activación de los receptores dopaminérgicos a través de la inyección de dopamina en el NAc core antes del consumo del sabor novedoso (primera presentación, SAC1).

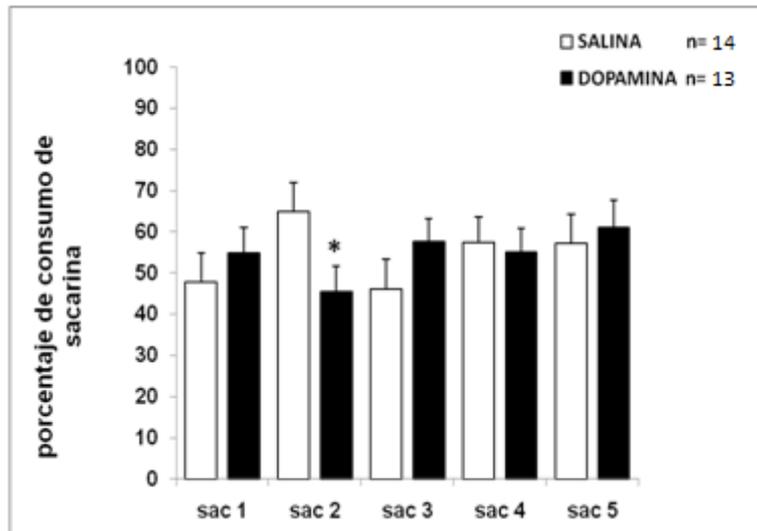


Diagrama 1. En el eje de las ordenadas se muestran los consumos de los animales medidos en mililitros. En las abscisas se muestran los diferentes días en que se presentaron las probetas graduadas. Las barras blancas muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos control. Las barras negras muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos que fueron tratados con dopamina. Cuando las inyecciones de dopamina se hicieron 20 minutos antes del sabor novedoso (SAC1) se observaron diferencias significativas en los consumos el segundo día (SAC2), donde * $p < 0.05$.

Las inyecciones de dopamina realizadas 20 minutos antes del consumo del sabor novedoso (SAC1), interrumpieron la formación de la memoria de preferencia del sabor, ya que los grupos con dopamina presentaron menor consumo de sacarina el segundo día (SAC2); es decir la dopamina no permitió la adquisición/consolidación de la memoria apetitiva (Figura 24).

El análisis ANDEVA factorial demostró diferencias significativas entre el consumo de sacarina del grupo control comparado con el de dopamina ($p < 0.05$), el día que se presentó el sabor familiar.

- 2) Efectos en la memoria apetitiva, de la activación de los receptores dopaminérgicos con dopamina en el NAc core antes del consumo del sabor familiar (segunda presentación, SAC2).

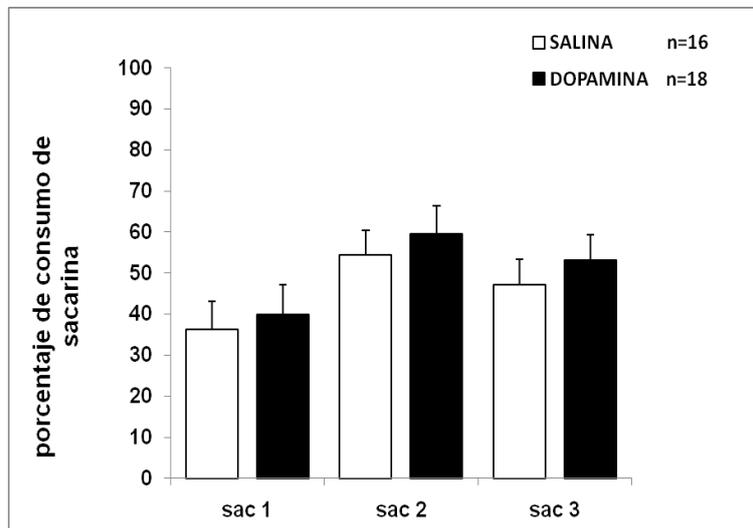


Diagrama 2. En el eje de las ordenadas se muestran los consumos de los animales medidos en mililitros. En las abscisas se muestran los diferentes días en que se presentaron las probetas graduadas. Las barras blancas muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos control. Las barras negras muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos que fueron tratados con dopamina. Cuando las inyecciones de dopamina se hicieron 20 minutos antes del sabor familiar (SAC2) no se observaron diferencias significativas en los consumos de los días posteriores, es decir durante la evocación de la preferencia.

Las inyecciones de dopamina realizadas 20 minutos antes del consumo del sabor familiar (SAC2), no afectaron la preferencia del sabor; es decir la evocación de la memoria gustativa apetitiva (Figura 25).

Se puede ver un consumo de sacarina que se incrementó con el paso de los días, independientemente si los grupos recibieron una inyección de dopamina o de solución salina, dejando claro que la dopamina no afectó la etapa de evocación en la formación de la memoria. El análisis ANDEVA factorial demostró que no hay diferencias significativas entre el consumo de sacarina del grupo control comparado con el de dopamina, en los consumos de los días posteriores al sabor familiar (SAC2).

- 3) Efectos en la memoria apetitiva, de la activación de los receptores dopaminérgicos a través de la inyección de dopamina acidificada en el NAc core antes del consumo del sabor novedoso (primera presentación, SAC1).

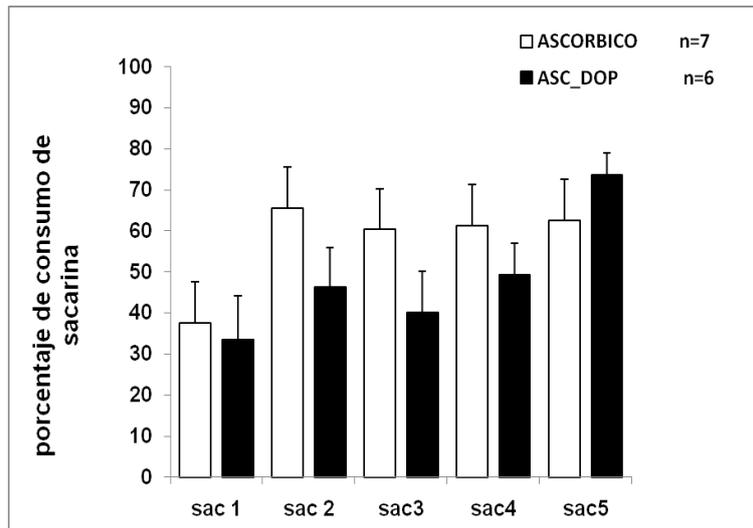


Diagrama 3. En el eje de las ordenadas se muestran los consumos de los animales medidos en mililitros. En las abscisas se muestran los diferentes días en que se presentaron las probetas graduadas. Las barras blancas muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos control, inyectados con ácido ascórbico. Las barras negras muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos que fueron tratados con dopamina acidificada. Cuando las inyecciones de dopamina acidificada se hicieron 20 minutos antes del sabor novedoso (SAC1) no se observaron diferencias significativas en los consumos el segundo día (SAC2).

Las inyecciones de dopamina acidificada realizadas 20 minutos antes del consumo del sabor novedoso (SAC1), no interrumpieron la formación de la memoria de preferencia del sabor, ya que los grupos con dopamina presentaron menor consumo de sacarina el segundo día (SAC2), sin embargo el estudio muestra una tendencia a interrumpir la formación de la preferencia del sabor, que se observó el día de sabor familiar (SAC2) disminuyendo el consumo de sacarina a diferencia del grupo control, que fue infundido con ácido ascórbico; es decir se sugiere que la dopamina sigue teniendo un efecto en la adquisición/consolidación de la memoria apetitiva, aunque no significativa, pero con una tendencia, que puede ser más clara si se aumenta el número de animales (Figura 24).

- 4) Efectos en la memoria apetitiva, de la inactivación de los receptores específicos D_2 dopaminérgicos a través de la inyección del antagonista haloperidol en el NAc core antes del consumo del sabor novedoso (primera presentación, SAC1).

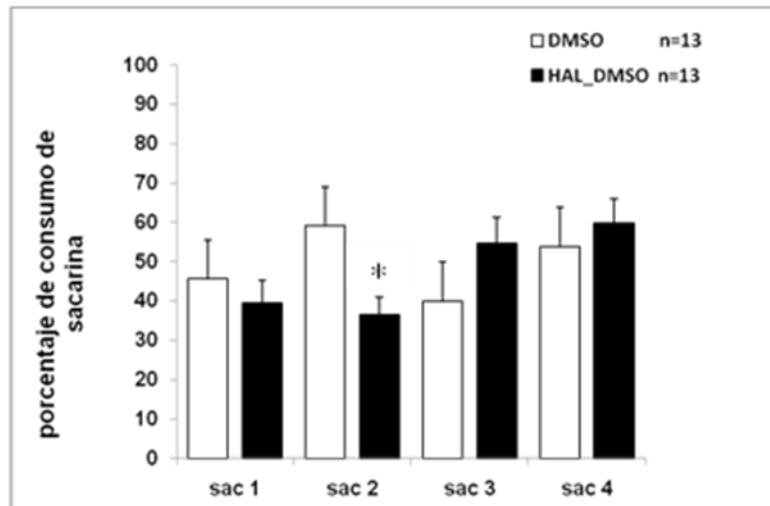


Diagrama 4. En el eje de las ordenadas se muestran los consumos de los animales medidos en mililitros. En las abscisas se muestran los diferentes días en que se presentaron las probetas graduadas. Las barras blancas muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos control, inyectados con DMSO. Las barras negras muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos que fueron tratados con haloperidol. Cuando las inyecciones de dopamina se hicieron 20 minutos antes del sabor novedoso (SAC1) se observaron diferencias significativas en los consumos el segundo día (SAC2), donde * $p < 0.05$.

Las inyecciones de haloperidol realizadas 20 minutos antes del consumo del sabor novedoso (SAC1), interrumpieron la formación de la memoria de preferencia del sabor, ya que los grupos con haloperidol presentaron menor consumo de sacarina el segundo día (SAC2); es decir no permitió la adquisición/consolidación de la memoria apetitiva (Figura 27).

El análisis ANDEVA factorial demostró diferencias significativas entre el consumo de sacarina del grupo control, inyectado con DMSO comparado con el de haloperidol, el día que se presentó el sabor familiar (SAC2).

- 5) Efectos en la memoria apetitiva, de la inactivación de los receptores específicos D_2 dopaminérgicos con el antagonista haloperidol en el NAc core antes del consumo del sabor familiar (segunda presentación, SAC2).

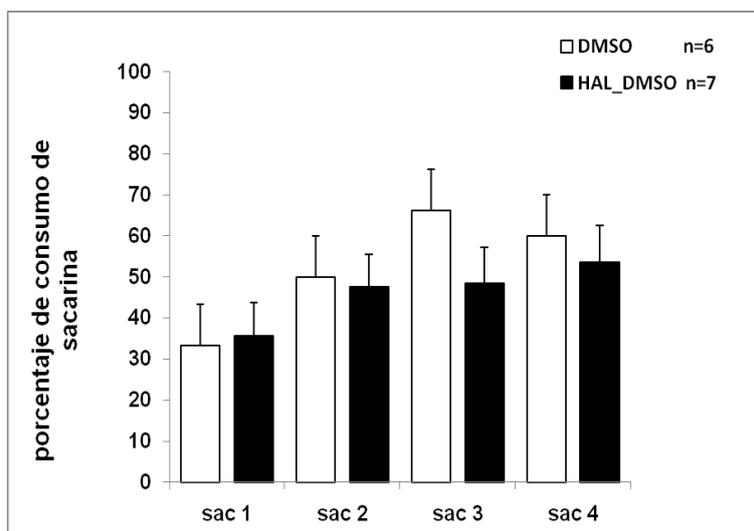


Diagrama 5. En el eje de las ordenadas se muestran los consumos de los animales medidos en mililitros. En las abscisas se muestran los diferentes días en que se presentaron las probetas graduadas. Las barras blancas muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos control, inyectados con DMSO. Las barras negras muestran la media de los consumos de sacarina de los grupos que fueron tratados con haloperidol. Cuando las inyecciones de dopamina se hicieron 20 minutos antes del sabor familiar (SAC2) no se observaron diferencias significativas en los consumos de los días posteriores, es decir durante la evocación de la preferencia.

Las inyecciones de haloperidol realizadas 20 minutos antes del consumo del sabor familiar (SAC2), no afectaron la preferencia del sabor; es decir la evocación de la memoria gustativa apetitiva (Figura 28).

Se puede ver un consumo de sacarina que se incrementó con el paso de los días, independientemente si los grupos recibieron una inyección de haloperidol o DMSO, dejando claro que el haloperidol no afectó la etapa de evocación en la formación de la memoria. El análisis ANDEVA factorial demostró que no hay diferencias significativas entre el consumo de sacarina del grupo control comparado con el de dopamina, en los consumos de los días posteriores al sabor familiar (SAC2).

VII. DISCUSIONES

Los protocolos de aprendizaje y memoria utilizados en esta tesis ayudan a entender alguno de los procesos y estructuras necesarias durante una de las funciones cerebrales más importantes para la sobrevivencia, que es el reconocimiento del sabor. Particularmente, en este estudio se evaluaron los efectos en una memoria de un estímulo con alto valor hedónico contenido en el sabor dulce.

Los estudios estuvieron encaminados a evaluar la función de la actividad dopaminérgica en el NAc core, en una región primordial para el procesamiento de conductas motivadas y de respuestas a reforzadores. Utilizando una prueba apetitiva que es uno de los modelos más utilizados en el estudio de la memoria no asociativa y en donde se observa a través de una respuesta de consumo incrementada a lo largo de los días.

Los resultados obtenidos muestran la participación del núcleo accumbens en la memoria gustativa, indicando que durante los comportamientos asociados al valor hedónico que ofrecen la sacarina y el agua, el NAc es una estructura involucrada con la memoria gustativa. Previamente se ha demostrado su participación a través de las proyecciones glutamatérgicas que recibe de estructuras como la amígdala basolateral y corteza insular (Zahm y Heimer 1993), el núcleo parabraquial, y el núcleo de las áreas del tracto solitario (Pennartz, 1994), los presentes datos agregan información de cómo esta actividad mediada por glutamato, podría a su vez ser modulada o co-activada por dopamina.

Los datos demuestran que el núcleo accumbens como parte del sistema dopaminérgico mesolímbico, juega un papel importante en la adquisición de la preferencia por el sabor novedoso, dato que hace sentido con las evidencias previas que indican que el NAc forma parte del sistema recompensante (o del “placer” en humanos) (Kandel et al., 2000) y recompensa (Sigel, 1999; Watkins et al., 2000). En estos experimentos la presentación de sacarina (como un refuerzo positivo), ocasiona un incremento en su consumo con el paso de los días, muy probablemente modulado a través de la activación del circuito de

recompensa que incluye al NAc y la actividad dopaminérgica en éste (Sigel, 1999, Watkins et al., 2000)

Previamente se ha demostrado que las vías dopaminérgicas, que se encuentran asociadas con la obtención del placer, incrementar el talante, la euforia, etc. (Belsasso et al., 2002); son también importantes en la formación de la memoria gustativa aversiva (CAS), ya que se ha visto que la liberación de dopamina en el NAc, puede ser modificada tras un aprendizaje asociativo del tipo aversivo (Mark et al., 1991 y 1995).

Los resultados demuestran que un incremento en la actividad dopaminérgica durante la adquisición, altera la formación de la memoria gustativa apetitiva ya que se observa un retraso en la formación de la memoria; estos hechos coinciden con evidencia previa donde sujetos experimentales al evocar la memoria aversiva y presentar bajos consumos de sacarina, también presentaron niveles bajos de dopamina en el Nac, en comparación de aquellos que consumieron sacarina no asociada aversivamente. Con estos resultados se demuestra que la dopamina tiene un papel importante en la formación y expresión de la memoria del sabor (Mark et al., 1991).

Por otra parte se ha demostrado que el neurotransmisor acetilcolina está involucrado en la formación de la memoria aversiva, de acuerdo a los resultados obtenidos por Mark y cols. 1995 en donde a través del CAS, la Ach aumento en el NAc hasta un 40% en aquellas ratas que asociaron la sacarina con el LiCl, en comparación con aquellas que solo consumieron agua seguidas de la inyección de LiCl; por lo tanto, basado en estas evidencias y de acuerdo a nuestros resultados, se sugiere que la actividad mediada por dopamina en el NAc está relacionada con los niveles de ACh y por lo tanto ambos neurotransmisores deben ser regulados durante la formación de la memoria gustativa, indicando también que se requiere de una baja concentración de dopamina durante las primeras etapas de la formación de la memoria.

Es claro que las inyecciones de dopamina, en los experimentos reportados aquí provocaron la activación de todos los subtipos de los receptores dopaminérgicos, causando el retraso de la formación de la memoria.

Sin embargo, sólo alguno de los subtipos de receptores a dopamina podría estar involucrado directamente con la formación de la memoria. Los experimentos realizados con el antagonista haloperidol, específico para receptores a dopamina del subtipo D₂, indican que la activación de receptores específicos D₂ también altera las etapas tempranas de formación de la memoria gustativa apetitiva, lo cual nos hace suponer que estos receptores forman parte fundamental de la formación de la memoria gustativa. Aún queda por estudiar la participación de los otros subtipos en las etapas tempranas de formación de la memoria, así como durante la evocación de la memoria, utilizando agonistas específicos.

Por otra parte los datos obtenidos indican que la activación de los receptores dopaminérgicos no son requeridos durante la evocación de la memoria apetitiva del sabor, es decir durante la expresión de la preferencia por sacarina, lo cual sugiere que la dopamina en esta etapa no juega un papel tan importante como en la adquisición/consolidación de la memoria.

En términos generales, la capacidad de medir los cambios en la liberación de la dopamina y sus consecuencias en el comportamiento, asociados con el aprendizaje, presentan una posibilidad interesante para la comprensión de los trastornos severos en el SNC que se encuentran involucrados en enfermedades como la de Parkinson, trastornos psicóticos como la esquizofrenia y la dependencia a drogas; además de los sistemas involucrados con la búsqueda del placer asociados a hechos reforzantes que afectan la sobrevivencia.

Estos estudios proporcionan mayor información para corroborar la hipótesis de que el NAc forma parte de la circuitería necesaria durante la adquisición de la memoria de preferencia al sabor, y que junto con otras estructuras, desempeña un papel importante en la formación de la memoria gustativa (Kelley y Swanson 1997; Saul'skaya y Mikhailova 2003; Nuñez-Jaramillo et al., 2009).

VIII. CONCLUSIONES

- 1) La activación de los receptores dopaminérgicos a través de la inyección de dopamina en el NAc core antes del consumo del sabor novedoso (primera presentación, SAC1) interrumpió la formación de la memoria de preferencia del sabor en la etapa de adquisición/consolidación.
- 2) La administración de dopamina en el NAc core antes del consumo del sabor familiar (segunda presentación SAC2) no afectó la formación de la memoria de preferencia del sabor en la etapa de consolidación.
- 3) La inactivación de los receptores específicos D₂ dopaminérgicos a través de la administración del antagonista haloperidol en el NAc core antes del consumo del sabor novedoso (primera presentación, SAC1) impidió la formación de la memoria de preferencia del sabor en la etapa de adquisición/consolidación.
- 4) La administración del antagonista haloperidol (específico para receptores D₂ dopaminérgicos) en el NAc antes del consumo del sabor familiar (segunda presentación SAC2) no afectó la formación de la memoria de preferencia del sabor en la etapa de consolidación.

De acuerdo a los datos obtenidos se puede concluir que la participación del sistema dopaminérgico en el NAc es necesaria para la formación de la memoria apetitiva gustativa, particularmente en la etapa de adquisición/consolidación, pero no para en la evocación; y de acuerdo a los resultados, específicamente el subtipo de receptor a dopamina D₂ es importante para la formación de la memoria gustativa apetitiva en sus etapas tempranas.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aboitiz F, Montiel J. 2001. Anatomy of "mesencephalic" dopaminergic cell groups in the central nervous system. In Role of Reactive Catecholamine Species in Neurodegeneration and Apoptosis of Dopaminergic Neurons. J Segura. Ed FP Graham. New York. pp.1-19.
- Akaoka H, Charlety P, Saunier CF, Buda M, Chouvet G. 1992. Inhibition of nigral dopamine neurons by systemic and local apomorphine: possible contribution of dendritic autoreceptor. *Neuroscience*. 49: 879-891.
- Amara SG, Kuhar MJ. 1993. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neuroscience*. 16: 73-93.
- Andersen PH, Gingrich JA, Bates MD, Dearry A, Falardeau P, Senogles SE, Caron MG. 1990. Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/ D2 classification. *Trends Pharmacol Sci*. 11: 231-236.
- Ardila A y C Moreno-Benavides. 1979. Aspectos biológicos de la memoria y el aprendizaje. Trillas. México.
- Ardila A. 1980. Psicofisiología de los procesos complejos. Trillas. México.
- Arias Montaña JA. 1990. Modulación de la síntesis de dopamina por receptores presinápticos. Tesis doctoral. Departamento de Fisiología. Biofísica y Neurociencias. CINVESTAV.
- Arias Montaña JA, Martínez Fong D, Aceves J. 1991. Gamma-aminobutyric acid (GABAB) receptor-mediated inhibition of tyrosine hydroxylase activity in rat striatum. *Neuropharmacol*. 30:1047-51.
- Arias Montaña JA, Martínez Fong D, Aceves J. 1992. Glutamate stimulation of tyrosine hydroxylase is mediated by NMDA receptors in the rat striatum. *Brain Res*. 569:317-22.
- Arias Montaña JA, Martínez Fong D, Aceves J. 1992. GABAB receptor activation partially inhibits N-methyl-D-aspartate-mediated tyrosine hydroxylase stimulation in rat striatal slices. *Eur J Pharmacol*. 218:335-8.
- Attwell D, Mobbs P. 1994. Neurotransmitter transporters. *Curr Opin Neurobiol*. 4:353-9.
- Bahena Trujillo R, Flores G, Arias Montaña José A. 2000. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. 11:39-60.
- Bartoshuk LM. 1971. Historia de la investigación sobre el gusto. En E. C. Carterette & M. P. Friedman (Comps.). *Handbook of perception*. Nueva York: Academy of Sciences.
- Bermudez-Rattoni F y Prado-Alcalá RA. 2001. Memoria. Dónde reside y cómo se forma. Editorial Trillas. México DF.

- Bermudez-Rattoni F. 2004. Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nat Rev Neurosci.* 5:209-217.
- Berridge KC and Robinson TE. 1998. What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Res.* 28:309-369.
- Bliss TV and Collingridge GL. 1993. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 361: 31-39.
- Bowery NG, Hill DR, Hudson AL, Doble A, Middlemiss DN, Shaw J and Turnbull M. 1980. (-) Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature.* 283: 92-4.
- Bowyer JF, Weiner N. 1987. Modulation of the Ca²⁺ evoked release of [3H] dopamine from striatal synaptosomes by dopamine (D2) agonists and antagonists. *J Pharm Exp Ther.* 241:27-33.
- Boyar WC, Altar CA. 1987. Modulation of in vivo dopamine release by D2 but not D1 receptor agonists and antagonists. *J Neurochem.* 48:824-31.
- Bruce Alberts, Dennis Bray, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and James D Watson. 1994. *Molecular Biology of the Cell.* 3rd edition. Garland Science. New York.
- Bustamante Zuleta E. 2004. *El sistema nervioso desde las neuronas hasta el cerebro humano.* Edit. Universidad de Antioquia. Colombia.
- Carleton Alan, Accolla Riccardo and Simon Sidney A. 2010. Coding in the mammalian gustatory system. *Trends in Neurosciences.* 33:326–334
- Carlsson A. 1974. The in vivo estimation of rates of tryptophan and tyrosine hydroxylation: effects of alteration in enzyme environment and neuronal activity. In *Aromatic amino acids in the brain.* Amsterdam: Elsevier. pp. 117-34.
- Carlezon WA Jr, Thomas MJ. 2009. Biological substrates of reward and aversion: A nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology.* 56:122–132.
- Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. 2006. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature.* 444:288-94.
- Cheramy A, Romo R, Godeheu G, Baruch P, Glowinski J. 1986. In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus-II. Facilitatory or inhibitory influence of L-glutamate. *Neurosci.* 19:1081-90.
- Chowdhury M, Fillenz M. 1991. Presynaptic adenosine A2 and N-methyl-D-aspartate receptors regulate dopamine synthesis in rat striatal synaptosomes. *J Neurochem.* 56:1783-88.

- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. The biochemical basis of neuropharmacology. 7th. Ed. Oxford University Press. pp.293-351. New York/Oxford.
- Dal Toso R, Sommer B, Ewert M, Herb A, Pritchett DB, Bach A, Shivers BD, and Seeburg PH. 1989. The dopamine D2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J.* 8:4025-4034.
- Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, and Aston-Jones GS. 1998. Origin of noradrenergic afferents to the shell subregion of the nucleus accumbens: Anterograde and retrograde tract-tracing studies in the rat. *Brain Res.* 806:127–140.
- Dixon RAF, Sigal IS, Rands E, Register RB, Candelore MR, Blake AD, Strader CD. 1987. Ligand binding to the α -adrenergic receptor involves its rhodopsin-like core. *Nature.* 326:73-77.
- Domjan M. 1976. Determinants of the enhancement of flavored-water intake by prior exposure. *J Exp Psychol Anim Behav Process.*
- Dubois B, Levy R, Verin M, Teixeira C, Agid Y, Pillon B. 1995. "Experimental Approach to Prefrontal Functions in Humans", en J. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Nueva York. pp.41-60.
- Dudai Y. 1991. The neurobiology of memory. Concepts, Findings, Trends. New York: Oxford University Press.
- Dudai, Y. 2002. Memory from A to Z. Keywords, Concepts, and Beyond. New York: Oxford University Press.
- Dudai Y. 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? Department of Neurobiology. The Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel Israel.
- Dunnett SB, Everitt BJ, Robbins TW. 1991. The basal forebrain-cortical cholinergic system: interpreting the functional consequences of excitotoxic lesions. *Trends Neurosci.* 14:494-501.
- Dunnett SB. 1993. The role and repair of forebrain cholinergic systems in short-term memory. Studies using the delayed matching-to-position task in rats. *Adv Neurol.* 59:53–65.
- Dwonskin LP, Zhaniser NR. 1986. Robust modulation of [3H]-dopamine release from striatal slices by D2-dopamine receptors. *J Pharm Exp Ther.* 239:442-453.
- El Mestikawy S, Hamon M. 1986. Is dopamine-induced inhibition of adenylate cyclase involved in the autoreceptor-mediated negative control of tyrosine hydroxylase in striatal dopaminergic terminals?. *J Neurochem.* 47:1425-1433.
- Everitt BJ, Robbins TW. 1997. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol.* 48:649-684

- Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. 1999. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann NY Acad Sci.* 877:412-438.
- Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. 1997. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland Sinauer. 277-344.
- Fenu S, Bassareo V, and Di Chiara, G. 2001. A role for dopamine D1 receptors of the nucleus accumbens shell in conditioned taste aversion learning. *J. Neurosci.* 21: 6897–6904.
- Fernández Ruiz J y JC López García. 1998. “Neuropsicología de la memoria”, en *Ciencias.* UNAM, México. 49:18-25.
- Ferry AT, Ongur D, An X, Price JL. 2000. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol.* 425:447-470.
- Fibiger HC. 1993. Mesolimbic dopamine: an analysis of its role in motivated behavior. *Semin Neurosci.* 5:321-327.
- Frasnelli Johannes, Van Ruth Saskia, Kriukova Irina and Hummel Thomas. 2005. Intranasal Concentrations of Orally Administered Flavors. *Oxford Journals.* 30:575-582
- Freund TF, Powell JF, Smith AD. 1984. Tyrosine hydroxylase immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neurosci.* 13:1189-1215.
- Fudge JL, Haber SN. 2002. Defining the caudal ventral striatum in primates: cellular and histochemical features. *J Neurosci.* 22:10078–10082.
- Fujisawa H, Okuno S. 1987. Regulation of tyrosine hydroxylase activity by its products and cyclic AMP dependent protein kinase. En: Kaufman S ed. *Amino acids in health and disease: new perspectives.* New York: Alan R. Liss. pp. 245-66.
- Fujisawa H, Okuno S. 1987. Regulation of the activity of tyrosine hydroxylase in the central nervous system. *Adv Enzym Reg.* 28:93-110.
- Fuxe K. 1965. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand;* 64, (Suppl. 247): 37-85.
- Gal G, Mendlovic S, Bloch Y, Beitler G, Levkovitz Y, Young A, Feldon J y Ratzoni G. 2005. Learned irrelevance is disrupted in first-episode but not chronic schizophrenia patients.
- Giorguieff MF, Le Flo'h ML, Glowinski J, Besson MJ. 1978. Stimulation of dopamine release by GABA in rat striatal slices. *Brain Res.* 139:115-30.

- Gobert A, Lejeune F, Rivet J-M, Cistarelli L, Millan MJ. 1996. Dopamine D3 (auto)receptors inhibit dopamine release in the frontal cortex of freely moving rats in vivo. *J Neurochem.* 66: 2209-12.
- Goldstein M, Deutch AY. 1992. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J.* 6: 2413-21.
- Greeg, V. 1978. *Memoria Humana.* CACSA. México.
- Groenewegen HJ, Russchen FT. 1984. Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic, and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. *J Comp Neurol.* 223:347–367.
- Groenewegen HJ, Berendse HW, Haber SN. 1993. Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience.* 57:113-142.
- Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV. 1996. The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system?. *Prog. Brain Res.* 107:485-511.
- Guido Belsasso, Bruno Estañol, Humberto Juárez. 2002. *Nuevas Estrategias Farmacológicas en el Tratamiento de las Adicciones,* Secretaria de Salud, México.
- Gutierrez H, Gutierrez R, Ramirez T, Silva G, Ormsby CE, Miranda MI and Bermúdez-Rattoni F. 1999a. Redundant basal forebrain modulation in taste aversion memory formation. *Journal of Neuroscience.* 19:7661-7669.
- Gutierrez H, Gutierrez R, Silva G, Estrada J, Miranda MI, and Bermúdez-Rattoni F. 1999b. Differential effects of 192IgG saporin and NMDA-induced lesions into the basal forebrain on cholinergic activity and taste aversion memory formation. *Brain Research.* 834:136–141.
- Gutierrez R, Rodriguez Ortiz C, De la Cruz V, Nunez-Jaramillo L and Bermúdez-Rattoni F. 2003. Cholinergic dependence of taste memory formation: Evidence of two distinct processes. *Neurobiology of Learning and Memory.* 80:323-331.
- Hajnal A, Norgren R. 2005. Taste pathways that mediate accumbens dopamine release by sapid sucrose. *Physiol Behav.* 84:363-9.
- Heimer L, Wilson R. 1975. The subcortical projections of the allocortex: Similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In: Santini, M. (Ed.), *Persepectives in Neurobiology, Golgi Centennial Symposium.* Raven Press, New York, pp. 177–193.
- Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C. 1991. The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. III. Compartmentation of ventral striatal efferents. *Neuroscience.*

- Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C. 1991. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*. 41:89-125.
- Heimer L, De Olmos J, Alheid G, Pearson J, Sakamoto N, Shinoda K, Marksteiner J, Switzer III R. 1999. The human basal forebrain, part II. In: Bloom, F.E., Bjorklund, A., Hokfelt, T. (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy, The Primate Nervous System, Part III*, 15. Elsevier Science B.V., Amsterdam, pp. 57-226.
- Herdon H, Strupish J, Nahorski SR. 1987. Endogenous dopamine release from striatal slices and its regulation by D2 autoreceptors: effects of uptake inhibitors and synthesis inhibition. *Eur J Pharmacol*. 138:69-76.
- Hetey L, Kudrin V, Shemanov A, Rayevsky K, Delssner V. 1985. Presynaptic dopamine and serotonin receptors modulating tyrosine hydroxylase activity in synaptosomes of nucleus accumbens of rats. *Eur J Pharmacol*. 43:327-30.
- Hornykiewicz O. 1996. Dopamine (3-hidroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev*. 18:925-64.
- http://163.178.103.176/Fisiologia/neurofisiologia/pract_bas_7/F45593-04-04-f02.jpg
- Humphrey PPA. 1997. The characterization and classification of neurotransmitter receptors. *Ann New York Acad Sci*. 182:1-13.
- Iversen LL. 1975. Uptake process of biogenic amines. En: Iversen LL, Iversen SD eds. *Handbook of psychopharmacology*. New York: Plenum. pp. 381- 442.
- Jaber M, Robinson S, Missale C, Caron MG. 1996. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*. 35:1503-1519.
- Jackson DM, Westlind-Danielsson A. 1994. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioral aspects. *Pharmacol Ther*. 64: 291-369.
- Johnson AE, Coirini H, Källström L, Wiesel F-A. 1994. Characterization of dopamine receptor binding sites in the subthalamic nucleus. *Neuro Report*. 5:1836-1838.
- Jhamandas K, Marien M. 1987. Glutamate-evoked release of endogenous brain dopamine: inhibition by an excitatory amino acid antagonist and an enkephalin analogue. *Br J Pharmacol*. 90:641-50.
- Kandel ER et al., *Neurociencia y conducta*, Prentice-Hall, España, 1996.
- Kandel ER, Schwartz JH, and Jessell TM. 2000. *Principles of Neural Science*. Fourth edition. McGraw-Hill. USA, NY.

- Kandel ER, Schwartz JH y Jessell TM. 2001. Principios de Neurociencia. 4^a ed. McGraw Hill. USA, NY.
- Kandel ER. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 21:565-611
- Kaufman S. 1974. Properties of pterin-dependent aromatic amino acid hydrolases. En: Kaufman S ed. Aromatic amino acids in the brain. Amsterdam: Elsevier. pp.108-115.
- Kaufman S. 1987. The enzymology of the aromatic amino acid hydrolases. En: Kaufman S ed. Amino acids in health and disease: new perspectives. New York: Alan R. Liss. pp. 205-232.
- Kebabian JW, Calne DB. 1979. Multiple receptors for dopamine. *Nature*. 277:93-96.
- Kelley AE and Domesick VB. 1982. The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: An anterograde-and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience*. 7:2321-2335.
- Kelley AE, Swanson CJ. 1997. Feeding induced by blockade of AMPA and kainate receptors within the ventral striatum: a microinfusion mapping study. *Behav Brain Res*. 89:107-13.
- Koray Basar, Thibaut Sesia, Henk Groenewegen, Harry W M Steinbusch, Veerle Visser-Vandewalle, Yasin Temel. 2010. Nucleus accumbens and impulsivity. En *Progress in Neurobiology*. 533–557.
- Kosslyn S and Rosenberg R. 2004. *Psychology. The brain, the person, the world*. USA.
- Kreiss DS, Anderson LA, Walters JR. 1996. Apomorphine and dopamine D1 receptor agonists increase the firing rates of subthalamic nucleus neurons. *Neurosci*. 72:863-76.
- Kunishio K, Haber SN. 1994. Primate cingulostratial projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *J Comp Neurol*. 350:337-356.
- Lalonde ER and Eolitis JA. 1961. Number and distribution of taste buds on the epiglottis, pharynx, soft palate and uvula in a human newborn. *Anal Record*. 140:91-95.
- Lehmann J, Langer SZ. 1982. Muscarinic receptors on dopamine terminals in the cat caudate nucleus: neuromodulation of [3H]dopamine release in vitro by endogenous acetylcholine. *Brain Res*. 248:61-9.
- Levitt M, Spector S, Sjoerdsma A, Udenfriend S. 1965. Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea-pig heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 23:1493-1501.

- Lledo PM, Homburger V, Bockaert J, Vincent J-D. 1992. Differential G protein-mediated coupling of D2 dopamine receptor to K⁺ and Ca²⁺ currents in rat anterior pituitary cells. *Neuron*. 8:455-63.
- Louilot A, Besson C. 2000. Specificity of amygdalostriatal interactions in the involvement of mesencephalic dopaminergic neurons in affective perception. *Neuroscience* 96:73–82.
- Lubow RE y De la Casa G. 2002. Latent inhibition as a function of schizophrenia. *Biol Psychol*. 2002.
- Magnuson O, Mohring R, Fowier CJ. 1987. Comparison of the effects on dopamine D1 and D2 receptors antagonists on rat striatal, limbic and nigral dopamine synthesis and utilisation. *J Neural Transm*. 69:163-177.
- Maldonado-Irizarry CS, Swanson CJ, Kelley AE. 1995. Glutamate receptors in the nucleus accumbens Shell control feeding behavior via the lateral hypothalamus. *J Neurosci*. 15:6779-88.
- Mark GP, Blander DS and Hoebel BG. 1991. A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after the development of a learned taste aversion. *Brain Res*. 551:308–310.
- Mark GP, Weinberg JB, Rada PV and Hoebel BG. 1995. Extracellular acetylcholine is increased in the nucleus accumbens following the presentation of an aversively conditioned taste stimulus. *Brain Res*. 688:184-188.
- Martínez-Fong D, Rosales MG, Góngora-Alfaro JL, Hernández S, Aceves J. 1992. NMDA receptor mediates dopamine release in the striatum of unanesthetized rats as measured by brain microdialysis. *Brain Res*. 595:2 309-15.
- Matlin MW and Foley HJ. 1996. *Sensación y Percepción*. Pearson Educación. México.
- McGeer PL, Eccles JC, McGeer EG. 1987. *Molecular neurobiology of the mammalian brain*. 2nd. New Yor: Plenum Press. pp. 265-317.
- Miranda MI, Bermudez-Rattoni F. 1999. Reversible inactivation of the nucleus basalis magnocellularis induces disruption of cortical acetylcholine release and acquisition, but not retrieval, of aversive memories. *Proc Natl Acad Sci*. 96:6478–6482.
- Miranda MI, Ferreira G, Ramírez-Lugo L and Bermúdez-Rattoni F. 2002. Glutamatergic activity in the amygdala signals visceral input during taste memory formation. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America*. 99:11417-11422.
- Miranda MI. 2011. El sabor de los recuerdos: Formación de la memoria gustativa, *Revista Digital Universitaria*. 12:1067-6079.

- Mehendale S, Xie JT, Aung HH, Guan XF and Yuan CS. 2004. Nucleus accumbens receives gastric vagal inputs. *Acta Pharmacol Sin.* 25: 271–275.
- Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN. 1996. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin- D28k. *J Comp Neurol.* 365:628–639.
- Nagatsu T, Levitt M, Uderfriend S. 1964. Tyrosine hydroxylase: the initial step in norepinephrine biosynthesis. *J Biol Chem.* 239:2910-2917.
- Nagatsu T. 1981. Biopterin cofactor and regulation of monoamine-synthesizing mono-oxygenase. *Trends Pharmacol Sci.* 2:276-9.
- Neigh-McCandless G, Kravitz BA, Sarter M, Bruno JP. 2002. Stimulation of cortical acetylcholine release following blockade of ionotropic glutamate receptors in nucleus accumbens. *Eur J Neurosci.* 16:1259-66.
- Núñez-Jaramillo L, Ramírez-Lugo L, Herrera-Morales W and Miranda MI. 2010. Taste memory formation: Latest advances and challenges. *Behavioural Brain Research.* 207:232-248.
- Oakley B. 1986. Clinical measurement of taste and smell. Mcmilan. Nueva York.
- O'Dowd BF. 1993. Structure of dopamine receptors. *J Neurochem.* 60:804-16.
- Ojeda Sahagún JL, Icardo de la Escalera JM. 2004. Neuroanatomía humana aspectos funcionales y clínicos. Editorial MASSON. España.
- Onali P, Olanas MC, Bunse B. 1988. Evidence that adenosine A2 receptors and dopamine autoreceptors antagonistically regulate tyrosine hydroxylase activity in rat striatal synaptosomes. *Brain Res.* 456:302-9.
- Onali P, Olanas MC. 1989. Involvement of adenylate cyclase inhibition in dopamine autoreceptor regulation of tyrosine hydroxylase in rat nucleus accumbens. *Neurosci Lett.* 102:91-96
- Otawa, K Takagi and H Ogawa. 1995. NMDA and non-NMDA receptors mediate taste afferent inputs to cortical taste neurons in rats. *Exp Brain Res.* 106:391–402.
- Paul A Young, Paul H Young. 1998. Neuroanatomía clínica funcional. Editorial Masson. España.
- Pennartz CM, Groenewegen HJ, Lopes da Silva FH. 1994. The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Prog Neurobiol.*
- Pérez-Vega MI, Morales-Villagrán A, Feria-Velasco A y González Burgos I. 2004. Participación de la Transmisión Serotonérgica Prefrontocortical en la Regulación de la Memoria de Corto Plazo en la Rata. En;

- Guevara, Ma., Hernández M., Durán, P. (Eds) Aproximaciones al Estudio de la Corteza Prefrontal. Cap. 2. Ed. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal. pp. 25-66.
- Prado-Alcalá RA, Quiroz CR, Garín ME, Díaz Trujillo, Díaz del Guante MA, Galindo LE, Martínez I y Quirarte GL. 2004. Influencias hormonales sobre la memoria. *Temas Selectos de Neurociencias* III.
- Pritchard TC, Hamilton DA, Morse JR and Norgren R. 1986. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey. *J Comp Neurol.* 244:213-228.
- Purves D, George J Augustine, David Fitzpatrick, William C Hall, Anthony-Samuel Lamantia, James O Mcnamara, S Mark Williams. 2004. *Neuroscience*. Sinauer Associates Inc. USA.
- Raiteri M Marchi M, Maura G. 1982. Presynaptic muscarinic receptors increase striatal dopamine release evoked by "quasi-physiological" depolarization. *Eur J Pharmacol.* 83:123-9.
- Raiteri M, Leardi R, Marchi M. 1984. Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors regulating neurotransmitter release in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 228:209-14.
- Ramirez-Lugo L, Nunez-Jaramillo L, Bermudez-Rattoni F. 2007. Taste memory formation: role of nucleus accumbens. *Chem Senses.* 32:93–97.
- Ramírez-Lugo L, Zavala-Vega S, and Bermúdez-Rattoni F. 2006. NMDA and muscarinic receptors of the nucleus accumbens have differential effects on taste memory formation.
- Rada P, Tucci S, Murzi E, Hernandez L. 1997. Extracellular glutamate increases in the lateral hypothalamus and decreases in the nucleus accumbens during feeding. *Brain Res.* 768:338–40.
- Reimann W, Zumstein A, Starke K. 1982. Aminobutyric acid can both inhibit and facilitate dopamine release in the caudate nucleus of the rabbit. *J Neurochem.* 39:961-9.
- Reimann W. 1983. Inhibition by GABA, baclofen and GABA-pentene of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action. *Eur J Pharmacol.* 94:341-4.
- Robbins Trevor W. 1992. Milestones in dopamine research. *Semin Neurosci.* 4:93-7.
- Robbins TW, Muir JL, Killcross AS y Pretsell D. 1993. Methods for assessing attention and stimulus control in the rat. En A. Sahgal (Ed.). Oxford University Press. *Behavioural Neuroscience. A practical approach.* 1:13-47.
- Roberts P, McBean G, Sharif NA, Thomas E. 1982. Striatal glutamatergic function modifications following specific lesions. *Brain Res.* 235: 83-91.

- Rolls ET. 1997. Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Crit. Rev. Neurobiol.* 11:263-287.
- Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55:11-29.
- Rosenzweig MR y Leiman AL. 1992. *Psicología fisiológica*. McGraw-Hill. España.
- Salamone JD. 1996. The behavioral neurochemistry of motivation: Methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *J Neurosci. Methods* 64:137–149.
- Salmon, DP y Butters N. 1987. “Recent Developments in Learning and Memory: Implications for Rehabilitation of the Amnesic Patient”, en mJ Meier et al. (eds.). *Neuropsychological rehabilitation*. Guilford Press. pp.280-293. Nueva York.
- Saul'skaya NB, Mikhailova MO. 2003. The effects of motivational and emotional factors in glutamate release in the nucleus accumbens of the rat brain during food consumption. *Neurosci Behav Physiol* 33:151–156.
- Schwartz JC, Giros B, Martres MP, Sokoloff P. 1992. The dopamine receptor family: molecular biology and pharmacology. *Semin Neurosci.* 4:99-108.
- Schacter LD. 1996. “Implicit Memory: A New Frontier for Cognitive Neuroscience”, en MS Gazzaniga (ed.). *The Cognitive Neuroscience*. MIT Press. Cambridge. pp.815-824.
- Sibley DR, Leff SE, Creese I. 1982. Interactions of novel dopaminergic ligands with D-1 and D-2 dopamine receptors. *Life Sci.* 31:637-645.
- Siegel G. 1999. *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 6a ed en CD-ROM. Lippincott-Raven.
- Siegel GJ, Albers RW, Brady ST y Price DL. 2006. *Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*. 7ª ed. Elsevier Academic Press.
- Smith DV and Frank ME. 1993. Sensory coding by peripheral taste fibers. En SA Simon & D Roper (Comps.). FL: CRC Press. *Mechanisms of taste transduction*.
- Squire LR y Knowlton BJ. 1996. “Memory Hippocampus and Brain Systems”, en M.S. Gazzaniga. *Cognitive Neuroscience*. MIT Press Cambridge. pp.825-837.
- Squire LR y Kandel ER. 2000. *Memory: From mind to molecules*. New York: Scientific American Library.
- Starr MS. 1978. GABA potentiates potassium-stimulated 3Hdopamine release from rat substantia nigra and corpus striatum. *Eur J Pharmacol.* 48:325-328.

- Sarter M, Bruno JP. 1997. Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Rev.* 23:28-46.
- Stapleton JR, Lavine ML, Nicoletis MA, Simon SA. 2007. Ensembles of gustatory cortical neurons anticipate and discriminate between tastants in a single lick. *Front Neurosci.* 1(1):161-74.
- Stratford, TR and Kelley AE. 1997. GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior. *J Neurosci.* 17:4434-4440.
- Sun Betty C and Halpern Bruce P. 2005. Identification of Air Phase Retronasal and Orthonasal Odorant Pairs. *Oxford Journals.* 30:693–706.
- Sunahara RK, Niznik HB, Weiner M, Stormann TM, Brann MR, Kennedy JL, et al. 1990. Human dopamine D1 receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature.* 347:80-3.
- Südhof TC. 1995. The synaptic vesicle: a cascade of proteinprotein interactions. *Nature.* 375:645-53.
- Téllez A, Téllez H, Mendoza M, Butcher E, Pacheco C, and Tirado H. 2002. Atención, aprendizaje y memoria. Aspectos psicobiológicos. Edit Trillas. México.
- Tilving E. 1985. “How Many Memory System Are There?”. *American Psychologist.* 40:385-398.
- Usuda I, Tanaka K, Chiba T. 1998. Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. *Brain Res.* 797:73-93.
- Valentijn JA, Vaudry H, Cazin L. 1993. Multiple control of calcium channel gating by dopamine D2 receptors in frog pituitary menotrophs. *Ann NY Acad Sci.* 37:211-28.
- Vidales I, Leal I y Vidales F. 2004. *Psicología general.* Editorial Limusa. 2ª ed. México DF.
- Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ. 1989. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine and calcium-binding protein. *J Comp Neurol.*
- Waszczak BL, Waters JR. 1983. Dopamine modulation of effects of-aminobutyric acid on substantia nigra pars reticulata neurons. *Science.* 220:218-21.
- Watanabe H. 1987. D1-type of dopamine autoreceptors are not involved in the regulation of dopamine synthesis in the striatum. *Japan J Pharmacol.* 43:327-30.

- Watkins S, Koob G, y Markou A. 2000. "Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal". *Nicotine & Tobacco Research*. 2:19:37.
- Whetzel SZ, Shih YH, Georgic LM, Akunne HC, Pugsley TA. 1997. Effects of the dopamine D3 antagonist PD 58491 and its interaction with the dopamine D3 agonist PD 128907 on brain dopamine synthesis in rat. *J Neurochem*. 69:2363-2368.
- Wise RA. 1999. "Animals models of addiction", *Neurobiology of Mental Illness*. University Press. Oxford.
- Wright CI and Groenewegen HJ. 1996. Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*. 73: 359-373.
- Yamamoto T, Shimura T, Sako N, Yasoshima Y, Sakai N. 1994. Neural substrates for conditioned taste aversion in the rat. *Behav Brain Res*.
- Zaborszky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M. 1985. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience*. 14:427-453.
- Zahm DS, Brog JS. 1992. On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*. 50:751-767.
- Zahm DS, Heimer L. 1993. Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. *J Comp Neurol*.
- Zahm DS. 1998. Is the caudomedial shell of the nucleus accumbens part of the extended amygdala? A consideration of connections. *Crit Rev Neurobiol*.
- Zahm DS. 1999. Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann NY Acad Sci*.
- Zalstein-Orda N y Lubow RE. 1995. Context control of negative transfer induced by preexposure to irrelevant stimuli: latent inhibition in humans.
- Zhou Q-Z, Grandy DK, Thambi L, Kushner JA, Van Tol HHM, Cone R, et al. 1990. Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. *Nature*. 347:76-80.