



*UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO*

---

*FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
IZTACALA*

**Evolución de los Ganglios Basales:  
Papel del Sistema Dopaminérgico**

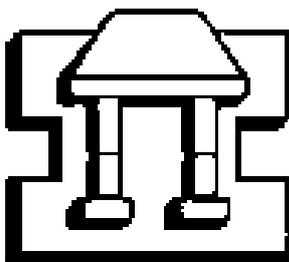
**TESINA**

Que para obtener el Título de

***BIÓLOGO***

Presenta

Zoila Lucía Anel Garrido



**ASESOR: Dr. Jaime Aurelio Barral Caballero**

Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla de Baz, Estado de México.  
2008.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Para la realización del presente trabajo se contó con el financiamiento del **Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT)** de la **Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA)** de la **Universidad Nacional Autónoma de México** (IN200703, IN204407) y PAPCA FES Iztacala (2006-2007), al Dr. Jaime Aurelio Barral Caballero.

El trabajo se realizó en el **Laboratorio de Electrofisiología del Proyecto Neurociencias** en la **Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación (UIICSE)** de la **Facultad de Estudios Superiores Iztacala** de la **Universidad Nacional Autónoma de México** durante el periodo comprendido de Agosto de 2005 a Abril de 2007.

Este trabajo se llevó a cabo bajo la dirección del

**Dr. Jaime Aurelio Barral Caballero.**

**Proyecto Neurociencias, UIICSE. FES Iztacala, UNAM.**

## **DEDICATORIA**

A mis padres por su gran apoyo y comprensión, por sus valiosos consejos y por sus enseñanzas, porque gracias a ustedes soy lo que soy.

A mis hijos porque ustedes son el motivo más importante de mi vida para seguir superándome.

A ti Francisco por tu apoyo, por escucharme y estar a mi lado.

A ti Jaime por tu apoyo y paciencia.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Jaime Barral por su valiosa asesoría y apoyo para la realización de este trabajo.

A mis sinodales la Dra. Berta Segura Alegría, la Dra. Monica González Isaís, la Mtra. María Eugenia Garín Aguilar, el Biol. Hugo de Jesús Castro Cortés por sus consejos y observaciones.

## ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
AC	Adenilato ciclasa
DA	Dopamina
ENK	Encefalinas
GABA	Acido $\gamma$ - aminobutírico
GAD	Descarboxilasa del ácido glutámico
GB	ganglios basales
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
L-DOPA	3,4-dihidroxi-L-fenilalanina
nACC	Núcleo accumbens,
NEM	Neurona espinosa mediana
SNc	Substancia nigra pars compacta
SNr	Substancia nigra pars reticulata
SP	Substancia P
VTA	Área ventral tegmental

# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	vi
RESÚMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
Los Ganglios Basales .....	6
Organización Estructural .....	7
Organización Funcional.....	11
Circuitos de los ganglios basales .....	13
Evolución.....	15
El Sistema Dopaminérgico .....	18
Receptores Dopaminérgicos .....	23
Aspectos Funcionales .....	25
Interacción dopaminérgica sobre neuronas de proyección estriatales.....	26
DISCUSIÓN .....	27
BIBLIOGRAFÍA .....	33

## RESÚMEN

Los seres vivos, y en particular los vertebrados, han experimentado diversas modificaciones a lo largo de su desarrollo filogenético. En ese sentido, las estructuras nerviosas de los vertebrados y las diversas funciones que realizan, constituyen la base de las modificaciones adaptativas a diversos ambientes y modos de vida que han asumido para preservar su existencia.

Los ganglios basales son los componentes estriatales y palidales de la porción basal del telencéfalo se reconocen desde los grupos más primitivos (como agnatos), al parecer son una de las estructuras evolutivamente mejor conservadas del sistema nervioso e intervienen principalmente en la regulación de las funciones motoras, en particular, la planificación, iniciación y ejecución del movimiento.

Las neuronas de los ganglios basales liberan neurotransmisores y neuromoduladores, tal es el caso de la dopamina, la acetilcolina y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) entre otros. La dopamina resulta muy importante debido a que las alteraciones en su papel regulador provocan diferentes desórdenes psicomotores en los seres humanos, como la enfermedad de Parkinson, por otro lado, también está involucrada en los mecanismos de reforzamiento de las conductas placenteras y las adicciones.

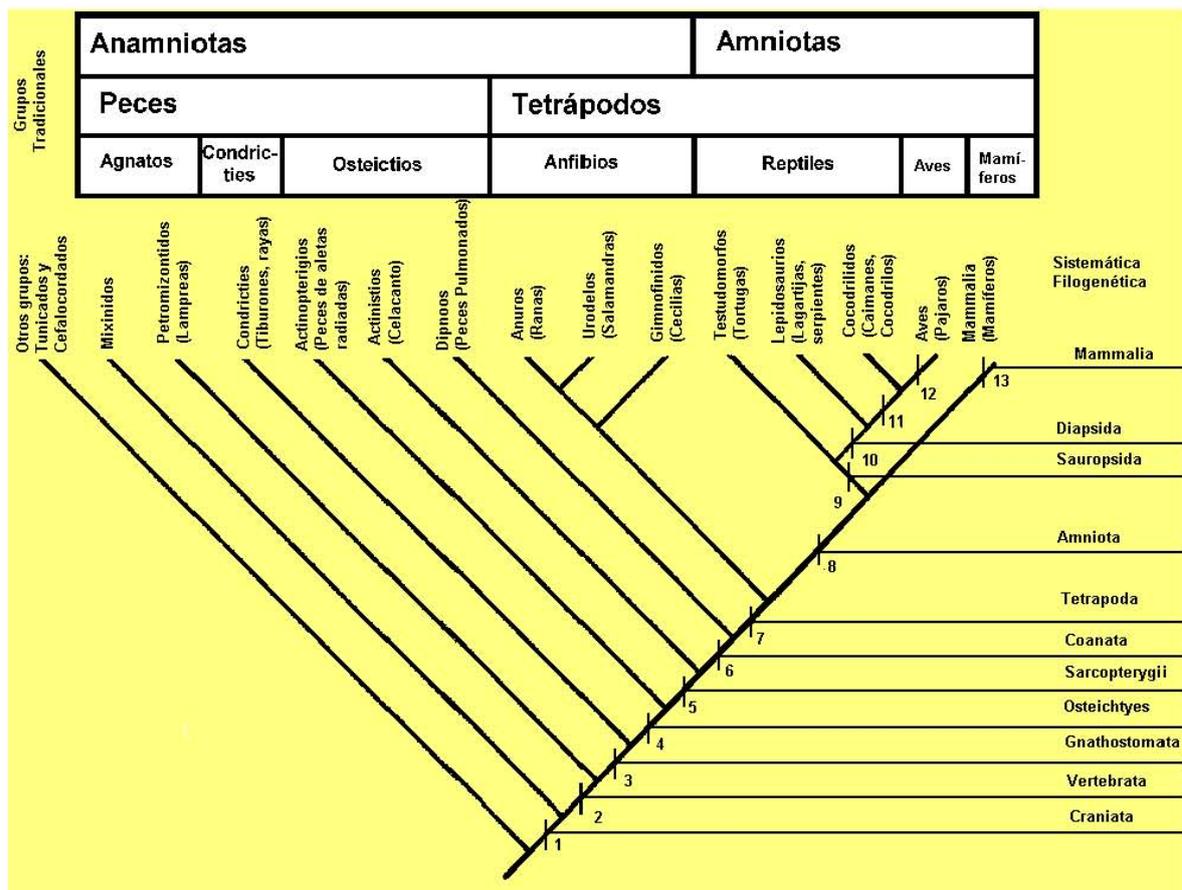
Debido a la gran importancia de los ganglios basales y del sistema dopaminérgico en las actividades motoras y conductuales, resulta muy importante determinar en qué momento de la evolución de los cordados estas estructuras subcorticales adquieren las características que conocemos en los mamíferos y cuya disfunción produce algunas de las patologías del sistema nervioso más graves que se conocen. También, resulta necesario conocer si el sistema dopaminérgico, aparece en los primeros cordados, quedando por determinar si las funciones en las que está involucrado este sistema son similares en los cordados, y si tiene la misma importancia funcional el papel que desempeña este sistema en los ganglios basales. Por ello, el presente trabajo pretende resolver algunas de estas cuestiones, con el fin de brindar información relevante acerca de la relación filogenética entre los ganglios basales y el sistema dopaminérgico en los diferentes grupos de cordados (anamniotas y amniotas).

Las propiedades electrofisiológicas y la modulación funcional ejercida por el circuito dopaminérgico tienen mucha similitud entre las neuronas espinosas medianas de reptiles y mamíferos, esto sugiere que la función motora de este núcleo (el cuerpo estriado) ya estaba establecida desde los primeros reptiles y que el proceso más crucial, entonces, para el incremento en el repertorio de las conductas motoras que permitieron el éxito biológico de los mamíferos fue la aparición de la neocorteza, lo cual enriqueció la integración y complejidad del comportamiento motor de estos organismos, esto también nos permite suponer la alta conservación funcional de los ganglios basales entre los amniotas, sin embargo esto no implica que la electrofisiología de estas neuronas sea idéntica.

El objetivo de este trabajo fue establecer que tan conservada estaba la función motora entre los amniotas estudiando la manera en que se fue modificando el sistema dopaminérgico a través de los distintos grupos anamniotas y amniotas. De la información recavada encontramos que no hay cambios aparentes en el efecto de los receptores dopaminérgicos entre los amniotas (reptiles, aves y mamíferos). Los estudios en amniotas y anamniotas han sugerido que el circuito sináptico en los ganglios basales, y en particular el sistema dopaminérgico esta altamente conservado entre todos los cordados, tanto anatómica como funcionalmente.

# INTRODUCCIÓN

Los seres vivos, y en particular los vertebrados, han experimentado diversas modificaciones a lo largo de su desarrollo filogenético. En ese sentido, las estructuras nerviosas de los vertebrados y las diversas funciones que realizan, constituyen la base de las modificaciones adaptativas a diversos ambientes y modos de vida que han asumido para preservar su existencia (Striedter, 2005). El surgimiento de los cordados se ha caracterizado por diversas radiaciones adaptativas que han producido nuevos grupos de organismos (Northcutt, 1981; Pough et al., 1999). La primera radiación permitió el surgimiento de los agnatos, representados actualmente por los ciclóstomos (lampreas y mixínidos; Fig. 1), estos organismos se caracterizan por tener una boca circular y carecer de mandíbulas y aletas pareadas; se cree que este grupo de cordados se originó a partir de los ostracodermos, organismos protegidos por fuertes placas óseas (Pough et al., 1999).



*Figura 1. Relaciones filogenéticas de los vertebrados. El cladograma muestra las probables relaciones entre los principales grupos de vertebrados. La caja muestra la forma tradicional en que son agrupados los taxones. Los nombres del lado derecho muestran como los linajes son agrupados por la sistemática filogenética. (Modificado de Pough, 1999)*

A partir de los agnatos, surgen los gnatostomados, caracterizados por poseer mandíbulas fuertemente armadas. Los gnatostomados rápidamente evolucionaron en dos grupos: Placodermos y Condrictios (peces cartilagosos) estos grupos poseen mandíbulas y aletas pareadas con lo que se incrementa la eficiencia alimenticia, la estabilidad locomotora y la maniobrabilidad (Northcutt, 1981).

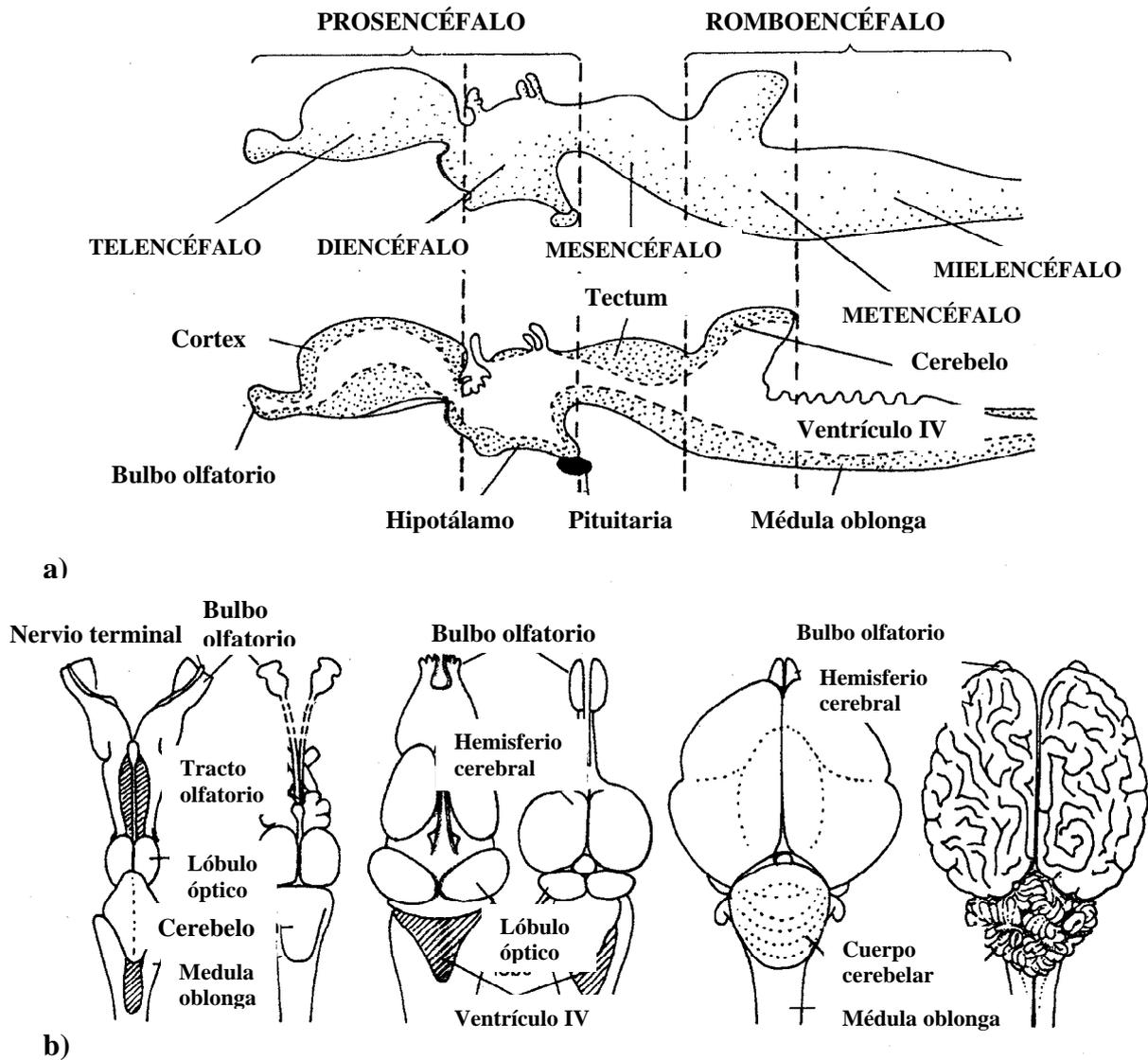
Posteriormente aparecieron los osteictios representados actualmente por dos grupos: los sarcopterigios (peces de aletas carnosas) que se dividen en crossopterigios (peces de aletas lobuladas) y dipnoos (peces pulmonados); así como los actinopterigios (peces de aletas radiadas) divididos en condrosteos, holosteos y teleosteos. Las características estructurales de los crossopterigios han permitido sugerir que probablemente sean los antecesores de los anfibios en el período Devoniano (Northcutt, 1981; Pough et al., 1999; Striedter, 2005).

Los anfibios se dividen en tres grupos: los leospóndilos, cuyo rasgo característico era la forma de carrete de la porción central de los segmentos de la columna vertebral y la reducción o carencia de extremidades; los laberintodontos, que presentan una columna vertebral, conformada por vértebras aspidospóndilas (los centros y las espinas están anatómicamente separadas) similar a reptiles y vertebrados superiores; y los lisanfibios (urodelos, anuros y ápodos). Los laberintodontos a su vez se dividen en: Ichthyostegalia, Temnospóndila y Anthracosauria (Northcutt, 1981; Striedter, 2005), de estos últimos es probable que hayan emergido los vertebrados terrestres.

Los reptiles resolvieron favorablemente el problema de reproducción (huevo amniótico) haciendo innecesario pasar por estadios larvales acuáticos convirtiéndose en los primeros vertebrados completamente terrestres. Casi inmediatamente después de su origen, los reptiles se dividieron en varios grupos principales, de los que sobresalen los sauropsidos, de donde surgen los principales grupos de reptiles y aves actuales; y los terápsidos, a partir de los cuáles se originaron los mamíferos modernos (Northcutt, 1981; Pough et al., 1999).

La transición del medio acuático al terrestre implicó grandes cambios en la organización estructural y funcional de los organismos, particularmente del sistema nervioso (Pough et al., 1999; Northcutt, 1981; Marín et al., 1998; Reiner et al., 1998; Striedter, 2005). Al igual que otras estructuras, el sistema nervioso ha sufrido el proceso evolutivo, sin embargo, todos los vertebrados tienen un cerebro formado por las mismas tres subdivisiones básicas que se observan incluso en el cerebro humano: cerebro anterior llamado Prosencéfalo que se divide a su vez en diencéfalo (tálamo, epitálamo,

hipotálamo y subtálamo) y telencéfalo (hemisferios cerebrales, sistema olfatorio y Ganglios Basales); cerebro medio llamado Mesencéfalo (tectum) y cerebro posterior llamado Rombocéfalo que se divide en mielencéfalo y metencéfalo (médula oblonga, puente y cerebelo, Carpenter, 1976; Northcutt, 1981; Pough et al., 1999; Striedter, 2005) como se puede apreciar en la Figura 2.



**Figura 2 El cerebro de los vertebrados** a) Diagrama que muestra un cerebro de vertebrado típico mostrando las principales estructuras y divisiones. El esquema superior muestra una vista lateral, el esquema inferior muestra un corte del mismo. b) Esquemas de cerebros representativos de diversos vertebrados. Todos los cerebros han sido dibujados aproximadamente al mismo tamaño para enfatizar las diferencias relativas en el desarrollo regional. De izquierda a derecha cerebro de tiburón, pez óseo, rana, cocodrilo, ganso y caballo. Tomado de Pough 1999

En los vertebrados menos especializados el cerebro es alargado y estrecho, con un tracto olfatorio muy desarrollado (Sarnat y Netsky, 1976; Striedter, 2005). En las aves, los lóbulos olfatorios son pequeños, pero los lóbulos ópticos son grandes y muy

desarrollados. A medida que se asciende en la escala evolutiva, los hemisferios cerebrales aumentan su tamaño (Sarnat y Netsky, 1976; Northcutt, 1981; Pough et al., 1999; Striedter, 2005). Ciertas estructuras cerebrales de los animales menos especializados como el cerebelo (que interviene en el equilibrio) y la médula oblonga (que controla la respiración y la presión sanguínea) tienen funciones casi idénticas a las que desempeñan en el ser humano.

Se ha aceptado que tanto los cordados inferiores (peces) como los vertebrados menos especializados (agnatos) poseen un telencéfalo consistente de una vesícula simple, como ocurre en procordados primitivos como el *Amphioxus sp.*, y que los hemisferios telencefálicos surgen debido al origen de los órganos olfatorios. Por otro lado, las eferentes talámicas que llegan al estriado surgen en los anfibios, mientras que las primeras proyecciones talámicas que van al globo pálido dorsal aparecen inicialmente en los reptiles (Northcutt, 2001).

El cerebelo se observa inicialmente en reptiles ligado a la necesidad de una mayor precisión del equilibrio y coordinación de los movimientos, como los que exigía el hábitat terrestre a diferencia de lo que ocurría en los organismos acuáticos. Antes de la aparición del cerebelo, la actividad motora estaba regida por el cuerpo estriado que forma parte de los ganglios basales (GB), el cual evolutivamente aparece justamente en los peces (Reiner et al., 1998). Sin embargo, es en los reptiles dónde el cerebelo adquiere su mayor relevancia funcional y perfeccionamiento. En concordancia con la relevancia funcional del cuerpo estriado y el desarrollo del cerebelo, se incrementa también el desarrollo del tálamo y la corteza cerebral (Northcutt, 1981).

La estructura nerviosa de aparición evolutiva más reciente es el prosencéfalo, en donde podemos localizar a los GB y una corteza cerebral bien desarrollada; la cual aparece en los reptiles, a diferencia del palium que presentan peces y anfibios (Striedter, 2005). En las aves el arreglo que presenta el telencéfalo es diferente (Northcutt, 1981; Reiner et al., 1998; Striedter, 2005), en estos organismos, los ganglios basales están involucrados en el reconocimiento del canto propio de las aves canoras (Ding y Perkel, 2002; Ding et al., 2003; Gale y Perkel, 2005). El éxito evolutivo de los mamíferos es la aparición de la corteza de 6 capas que permite un mayor desarrollo de las funciones superiores, como atención memoria, aprendizaje etc. (Reiner et al., 1984b; 1998; Marín et al., 1998; Brodal, 1992; Wilson, 2004)

## *Los Ganglios Basales*

Los GB se reconocen desde los grupos más primitivos (como agnatos), al parecer se trata de una de las estructuras evolutivamente mejor conservadas del sistema nervioso (Reiner et al., 1984b; 1998; Marín et al., 1998; Brodal, 1992; Wilson, 2004), intervienen principalmente en la regulación de las funciones motoras, en particular, la planificación, iniciación y ejecución del movimiento (Bargas et al., 1998a; Graybiel, 1990a; Mink, 1996). En los seres humanos, las disfunciones de los GB están relacionadas con patologías altamente invalidantes como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y el hemibalismo (Carpenter, 1976; Shepherd y Koch, 1998).

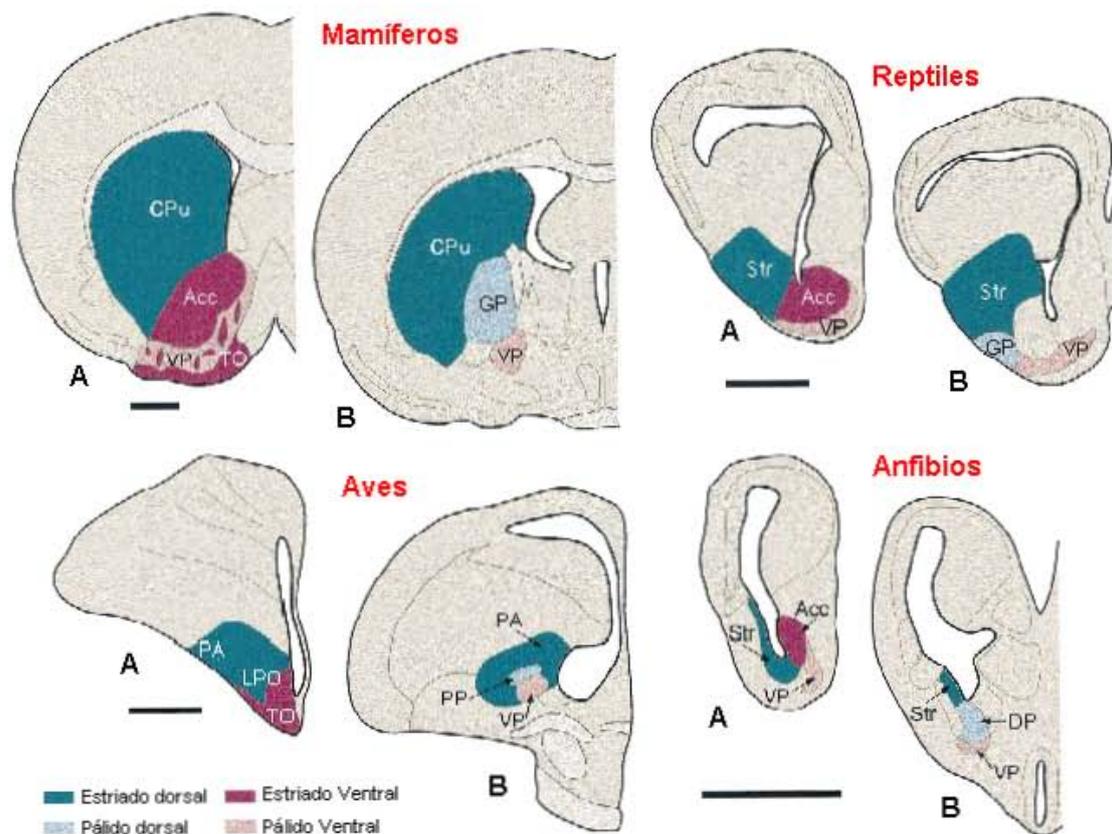
En la actualidad se conoce una gran cantidad de sustancias, sobre todo de origen peptídico, que son sintetizadas y liberadas por las neuronas de los GB y cuyos efectos no son enteramente conocidos (Bargas et al., 1998a). Entre las sustancias más conocidas se encuentra la dopamina (DA), este neuromodulador es de suma importancia, debido a que las alteraciones en su papel regulador resultan en diferentes desordenes psicomotores de los seres humanos, tales como la enfermedad de Parkinson y la de Huntington, asimismo esta involucrada en los mecanismos de reforzamiento de las conductas placenteras, así como en las adicciones. En los amniotas el sistema dopaminérgico juega un papel similar en el control del movimiento (Missale et al., 1998); la aplicación de agonistas dopaminérgicos promueven movimientos estereotipados en los amniotas, incrementan la liberación de sustancia P (SP) (Wilson, 2004) e inhiben la liberación de encefalinas (ENK) en las neuronas estriatales (Nicola et al., 2000), mientras que los antagonistas dopaminérgicos producen bradicinesia o acinesia, decrementan los niveles de SP e incrementan los niveles de ENK (Parent y Hazrati, 1995a)

Debido a la gran importancia de los GB y del sistema dopaminérgico en las actividades motoras y conductuales, resulta muy importante conocer en qué momento de la evolución de los cordados los GB adquieren las características que conocemos en los mamíferos y cuya disfunción produce algunas de las patologías del sistema nervioso más graves que se conocen. En ese sentido, se desconoce si la función que realizan los GB es similar en todos los cordados. Del mismo modo resulta necesario conocer si el sistema dopaminérgico, aparece con los primeros cordados. Además queda por determinar si las funciones en las que está involucrado este sistema son similares en todos los cordados, y si el papel que desempeña este sistema tiene la misma importancia

funcional en todos los vertebrados. Por ello la presente Tesina pretende aportar información que permita comprender en su cabalidad algunas de las cuestiones anteriores, con el fin de brindar información relevante acerca de la relación filogenética entre los GB y el sistema dopaminérgico.

### Organización Estructural

En los cordados los GB son un grupo de núcleos subcorticales interconectados, que se intercalan como un circuito integrado entre la corteza cerebral y los otros núcleos motores del tronco encefálico. En un sentido estricto, los GB son los componentes estriatales y palidales de la porción basal del telencéfalo (Fig. 3) que se desarrollan de las eminencias gangliónicas lateral y media respectivamente (Reiner et al, 1998).

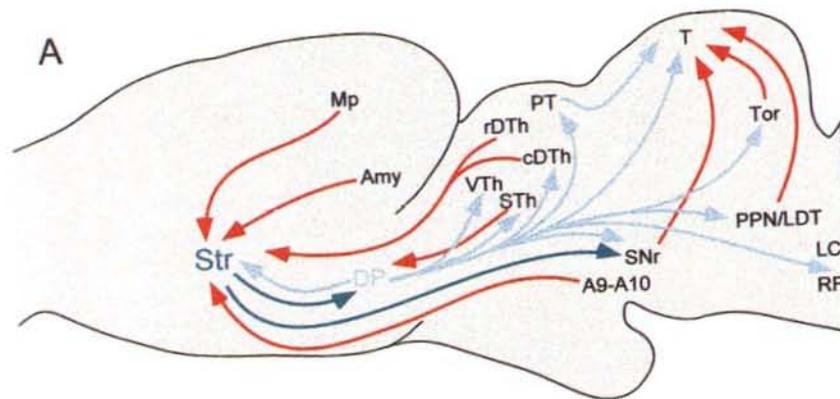


**Figura 3. Los sistemas estriato-palidales dorsal y ventral.** Los GB están organizados en sistema estriato palidal dorsal y ventral en todos los tetrápodos. Para cada Clase de vertebrados, se muestran dos cortes de cerebro representativos (A, rostral; B, caudal), que ilustran la posición relativa de las estructuras estriatales y palidales. Los mismos colores indican regiones comparables en cada tetrápodos. Escala 1mm. Ver abreviaturas en la tabla (Modificado de Marin et al, 1998).

Los GB están conformados por los siguientes núcleos (Fig. 4):

- a) Núcleos de entrada: Caudado, putamen (que en conjunto forman el estriado) y accumbens;

- b) Núcleos intrínsecos: Subtálamo, globo pálido externo (GPe), sustancia *nigra pars compacta* (SNc) y área ventral tegmental.
- c) Núcleos de salida: globo pálido interno (GPi) en primates o núcleo entopeduncular en los demás grupos, sustancia *nigra pars reticulata* (SNr) y pálido ventral (Bargas et al., 1998a; Brodal, 1992; Wilson, 2004).

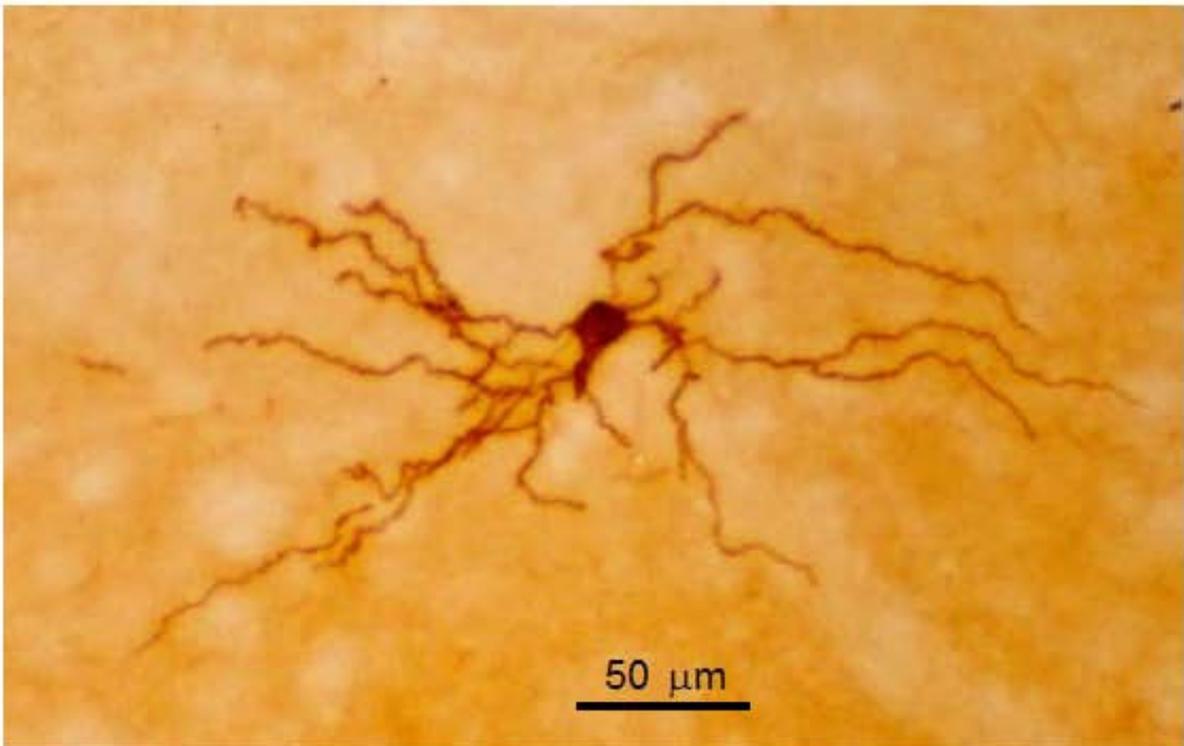


**Figura 4. Aferencias y eferencias a los Ganglios Basales.** En el dibujo se muestra que las posibles conexiones del sistema estriato palidal pueden ser inferidas de los tetrápodos actuales por análisis comparativo. Tomado de Marín et al, 1988

Los GB se han estudiado principalmente en los mamíferos, en los cuales se subdividen en dos componentes distintos que involucran tanto estructuras estriales como palidales constituyendo el sistema estriato-palidal dorsal y ventral (Marín et al., 1998; Reiner et al., 1984b; 1998). El sistema estriato-palidal dorsal consiste en la porción dorsal del estriado, o estriado, propiamente dicho (núcleos caudado y putamen en felinos y primates, caudado-putamen en los demás mamíferos), y el pálido dorsal (González et al., 1999) que a su vez se subdivide en dos partes con diferente conectividad y quimioarquitectura: el segmento externo del globo pálido (en primates), o sencillamente globo pálido (en los demás grupos), y el segmento interno del globo pálido (en primates) o núcleo entopeduncular (en los demás grupos) (Parent y Hazrati, 1995a y b). El sistema estriato palidal ventral esta constituido por el estriado ventral (Núcleo accumbens, nACC, y la parte del tubérculo olfatorio), y el pálido ventral (Parent y Hazrati, 1995a y b).

El neoestriado (caudado y putamen) junto con los globos pálido externo e interno (arquistriado) se denomina estriado dorsal y se encuentran en la parte dorsal del encéfalo. El nACC está situado ventral y medialmente al caudoputamen. Los tres núcleos se encuentran unidos en la parte ventral de los hemisferios.

Los núcleos caudado, putamen y nACC son muy similares histológica e histoquímicamente. El 95% de sus neuronas son “espinosas medianas”, GABAérgicas, de proyección y no poseen las conductancias iónicas para disparar de manera espontánea (Fig. 5). El caudado recibe más fibras relacionadas con los movimientos oculares, del cuello y de asociación; mientras que el putamen se relaciona somatotópicamente con áreas sensoriomotoras del tronco y las extremidades y el núcleo accumbens con áreas límbicas. Las neuronas del GPi, la SNr y el pálido ventral son neuronas de proyección, GABAérgicas y disparan espontáneamente entre 20 y 100 Hz. (Bargas et al., 1998a, Misgeld et al., 1979; Wilson, 2004).

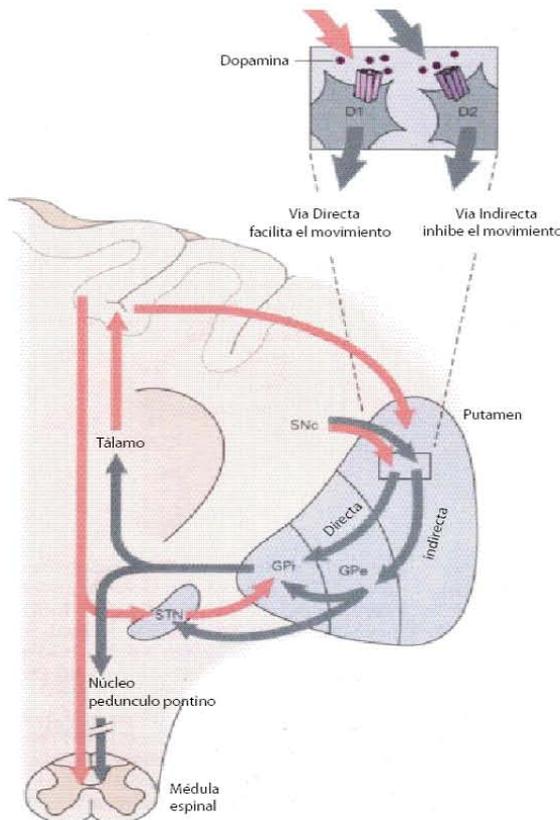


**Figura 5. Neurona de Proyección del sistema estriatal.** Micrografía de una neurona espinosa mediana tomada del paleostriatum augmentatum de la tortuga. Para poder visualizarla se relleno con biocitina después de haber realizado el registro electrofisiológico (Barral et al, en preparación).

La mayor parte de las neuronas del neostriado son neuronas de proyección, es decir, sus axones salen de este núcleo y establecen sinapsis fuera de él (cerca del 95 % en roedores, 98 % en primates y humanos; Wilson, 2004). Estas neuronas reciben el nombre de espinosas medianas (NEM's) por el gran número de espinas dendríticas que presentan, asimismo sintetizan y liberan GABA, están divididas dentro de dos poblaciones: una que contiene GABA y/o sustancia P (GABA/SP), o bien, GABA y/o encefalina (GABA/ENK; Medina et al., 1994). Un grupo de estas neuronas proyecta al segmento externo del globo pálido formando la vía indirecta, mientras que las restantes

proyectan hacia los segmentos externo e interno del globo pálido, así como a la sustancia *nigra* formando la vía directa (Fig. 6; Arbib et al., 1998; Lovinger y Tyler, 1996; Misgeld et al., 1979; Smith et al., 1998; Wilson, 2004).

La sustancia *nigra* contiene muchas neuronas dopaminérgicas localizadas en la SNc, proyecta hacia atrás del estriado y modula la actividad de esas neuronas (Medina et al., 1994; Reiner et al., 1984a y b). El pálido está compuesto por neuronas que contienen GABA, así como la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) (Reiner et al., 1998 y 1984b; Wilson, 2004) y el hexapéptido relacionado a la neurotensina (LANT6) (Brauth et al., 1986; Reiner et al., 1998; 1984b; 1987), recibe la mayor entrada sináptica del estriado y proyecta al subtálamo, el tálamo y la SNr en aves y mamíferos (Medina et al., 1994; Reiner et al., 1984a y b; Reiner y Anderson, 1993; Medina y Reiner, 1995; Parent y Hazrati, 1995a y b)



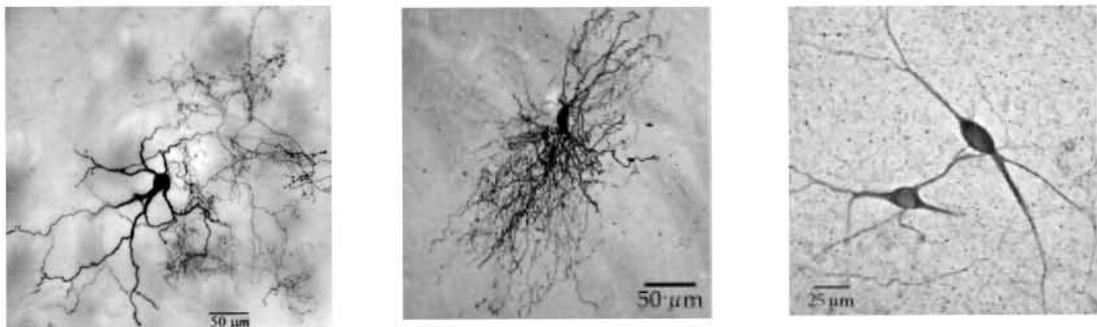
**Figura 6. Conexiones anatómicas del circuito ganglios basales-talamocortical, indicando paralelamente la vía directa e indirecta desde el estriado hacia los núcleos de salida de los ganglios basales. Dos tipos de receptores (D1 y D2) están localizados sobre diferentes grupos de neuronas de salida del estriado, dando lugar a la vía directa y vía indirecta. Las flechas más claras indican la vía excitatoria, mientras que las más oscura la vía inhibitoria. Abreviaciones: Gpe (globo pálido externo), Gp (globo pálido interno), SNc (sustancia nigra pars compacta), STN (núcleo subtalámico) (Modificada de Kandel et al.; 2000).**

Existen además otras estirpes neuronales (Fig. 7) cuyos axones se quedan en el propio neostriado estableciendo de este modo los diversos tipos de interneuronas propias de este núcleo (Bargas, 1998a; Lovinger y Tyler, 1996; Misgeld et al., 1979; Smith et al., 1998; Wilson, 2004). Las estirpes celulares descritas en el estriado son:

- a) Interneuronas colinérgicas gigantes que forman menos del 2% del total de células del neostriado pero que exhiben grandes árboles dendríticos y ejercen

una poderosa influencia sobre el disparo de las neuronas de proyección. Estas interneuronas constituyen una de las mayores fuentes de acetilcolina (ACh) de todo el sistema nervioso central. Sus dendritas son de tipo liso o ligeramente espinoso.

- b) Células en canasta que contienen GABA y parvalbúmina (Kita, 1993). Son células no espinosas que rodean a los somas de las neuronas espinosas medianas, son cerca del 3 al 5% del total de la población neuronal. Presentan disparo rápido y exhiben potenciales de acción de corta duración y un pospotencial hiperpolarizante pequeño; lo que permite el disparo sostenido a altas frecuencias y sin adaptación ( Kawagushi, 1993).
- c) Células que además de GABA contienen somatostatina y óxido-nítrico sintetasa. Representan menos del 2% de la población neuronal (Di-Figlia y Aronin, 1982; Takagi et al., 1983; Wilson, 2004), sus dendritas son lisas y rara vez ramifican. Se trata de neuronas que presentan un disparo regular, pronunciada adaptación a la frecuencia de disparo y potenciales con depolarización sostenida (Kawagushi, 1993).

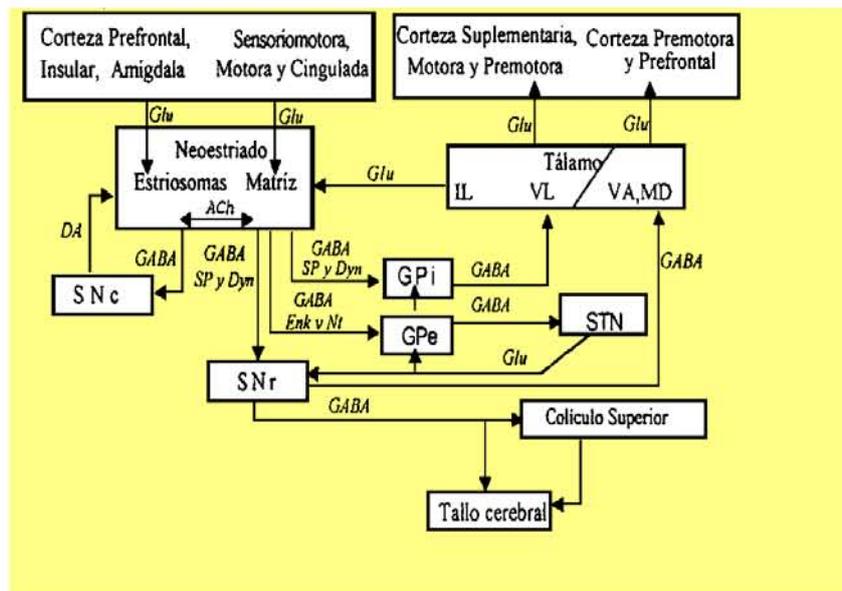


*Figura 7. Micrografías de interneuronas estriatales de mamífero. A la izquierda se muestra una neurona colinérgica, el centro una neurona parvalbuminérgica y a la derecha una neurona somatostatinérgica, por el tipo de neurotransmisores y neuromoduladores que liberan (Tomado de Wilson, 2004).*

## **Organización Funcional**

La principal entrada a los GB la constituye el neostriado (Fig. 8), debido a que recibe numerosas aferencias glutamatérgicas de la corteza cerebral sensorial, motora y de asociación, así como información de los núcleos intralaminares del tálamo. También recibe entradas dopaminérgicas de la SNc y serotoninérgicas del núcleo del Rafe dorsal, así como entradas del núcleo basolateral de la amígdala para el nACC (Lovinger y Tyler, 1996).

Las fibras aferentes que ingresan al neostriado provenientes de la corteza liberan glutamato (McGeer et al., 1977) y producen un patrón anatómico denominado “Dendrítico Cruciforme” (Wilson, 2004). Lo que significa que la fibra establece un curso relativamente recto a lo largo del tejido, cruzando sobre dendritas y dejando sinapsis *en passant*. Esto implica que cada fibra individual cruza los campos dendríticos de muchas neuronas, pero solo establece sinapsis con algunas de ellas, por lo que resulta muy importante comprender que áreas de la corteza mandan axones a las diferentes zonas del neostriado (Misgeld et al., 1979; Smith et al., 1998; Wilson, 2004), así como el tipo de conexiones que establecen y la forma en que son moduladas.



**Figura 8. Principales aferentes y eferentes de los ganglios basales.** En el diagrama se muestra la compartimentalización de la entrada cortical hacia el núcleo estriado tal como se observa en los mamíferos actuales. Las células de proyección de los estriosomas hacia la sustancia nigra pars compacta (SNc) y reciben aferentes de ella. Las neuronas espinosas medianas de la matriz hacia la sustancia nigra pars reticulata (SNr) y al globo pálido interno (GPI) y externo (GPe). El GPI proyecta hacia el tálamo ventral lateral y este a su vez envía terminales a regiones motoras de la corteza. El GPe mantiene proyecciones recíprocas al núcleo subtalámico (STN) quien a su vez proyecta a la SNr. La SNr proyecta al tálamo ventral anterior (VA) y dorso-medial (MD) Estos núcleos proyectan hacia las regiones límbicas de la corteza. Así mismo en el diagrama se muestran los sistemas neuroquímicos que participan en la mayoría de estas vías. Acetilcolina (ACh) Dopamina (DA) Dinorfina (Dyn) Enkefalinas (ENK) Glutamato (Glu) Acido γ aminobutírico (GABA) Neurotensina (Nt) y sustancia P (SP) Tomado de Barral, 2001

La información procesada parte de los núcleos de salida hacia el tálamo, el colículo superior y la formación reticular pontina. La proyección hacia el tálamo modula la actividad de las neuronas de los circuitos tálamo-corticales, que parecen ser esenciales para mantener la actividad de las vías cortico-espinales durante los actos motores voluntarios o el mantenimiento de la postura. Las proyecciones hacia el colículo superior y la formación reticular influyen en las vías que descienden hacia la médula espinal (Bargas et al., 1998a).

Como la corteza cerebral es la fuente principal de aferentes a los GB y hacia ella se envía gran parte de la información procesada por éstos, se dice que los GB y la corteza forman circuitos que asemejan asas cerradas.

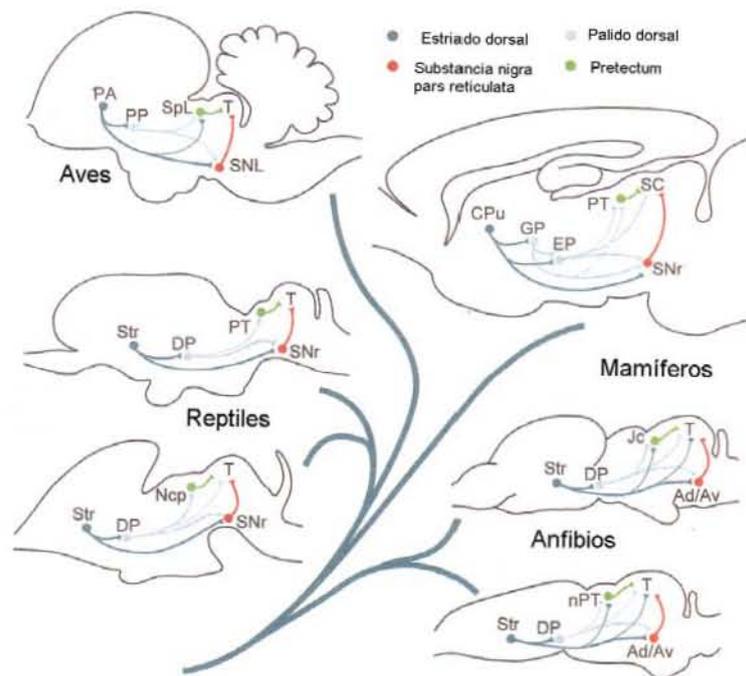
### **Circuitos de los ganglios basales**

Como ya se mencionó la principal entrada a los GB es la que proviene de la corteza cerebral y éstas establecen sinapsis con neuronas espinosas medianas del neostriado. En mamíferos se reconocen algunos circuitos corticales que coinciden en el neostriado (Lovinger y Tyler, 1996):

- a) El circuito sensorial motor, cuyas aferencias provienen de las cortezas motora primaria, premotora y suplementaria, inciden en el putamen.
- b) El circuito oculomotor, con proyecciones de las cortezas parietal posterior, prefrontal y frontal, hacia el cuerpo del núcleo caudado.;
- c) El circuito de asociación, que recibe aferencias de las cortezas parietal, premotora y prefrontal dorsolateral, estableciendo sinapsis con neuronas de la cabeza del núcleo caudado.
- d) El circuito límbico que involucra proyecciones al estriado ventral y la cabeza del núcleo caudado.

Uno de los circuitos de los GB más conservados es el que establece conexiones con el tectum mesencefálico (colículo superior de los mamíferos), las proyecciones eferentes del tectum llegan a diferentes centros del cerebro medio y de la médula espinal, por lo que los GB tienen un acceso directo a funciones motoras específicas, como las que intervienen en la orientación espacial, conductas defensivas, movimientos sacádicos y cambios en la fijación de la mirada. En los mamíferos esas vías representan rutas adicionales hacia centros motores inferiores además de la vía estriato-palido-tálamo-cortical. En los tetrápodos no mamíferos, el circuito de los GB al tectum constituye la principal evidencia anatómica del papel de los GB en el control motor. En los tetrápodos se pueden reconocer dos vías que conectan a los GB con el tectum (Fig. 9): la vía que parte de la SNr hacia el tectum en donde encontramos una doble inhibición de neuronas GABAérgicas, debido a que las neuronas estriato-nigrales y las nigro-tectales son GABAérgicas inhibitorias, por lo tanto, la activación de esta vía resulta en una desinhibición de las neuronas tectofugales (Reiner et al., 1998; Parent y Hazrati, 1995a). Por otro lado, también las neuronas estriatales pueden regular la

actividad nigrotectal a través del globo pálido. La vía dorsal alcanza el tectum a través de un relevo con el núcleo pretectal, pero esta vía estriado-pálido-pretectum-TECTUM no está igualmente desarrollada en todos los tetrápodos; la presencia de múltiples vías que relacionan a los GB con neuronas tectales refleja un complicado sistema por el cual las conductas motoras inducidas por el tectum pueden ser influenciadas. Es posible que las diferentes vías de los GB hacia el tectum controlen distintas series de movimientos; o bien, que los GB pueden modular la codificación temporal de movimientos inducidos en el tectum por convergencia de múltiples vías sobre un grupo particular de neuronas tectofugales. Estos datos sugieren que la existencia de múltiples vías entre los GB y el tectum existió desde los antepasados de los tetrápodos.



**Figura 9. Conexiones entre los ganglios basales y el tectum de los tetrápodos.** Dibujo del árbol filogenético de varias vías por las cuales el sistema estriado palidal puede influenciar al colículo superior o el tectum en los tetrápodos. Las vías predominantes se muestran por líneas gruesas, mientras que las menos prominentes con líneas delgadas (modificado de Marín et al 1998).

Los GB de aves proyectan al centro dorsal talámico que en su momento proyecta al área somatomotora cortical. Esta representa una proyección menor en aves donde los ganglios basales también contribuyen al control del movimiento (Medina et al., 1994). Sin embargo ya mencionamos el papel preponderante que estas estructuras subcorticales tienen en el reconocimiento de patrones rítmicos en el canto de las aves. (Ding y Perkel, 2002; Ding, et al., 2003; Gale y Perkel, 2005)

## **Evolución**

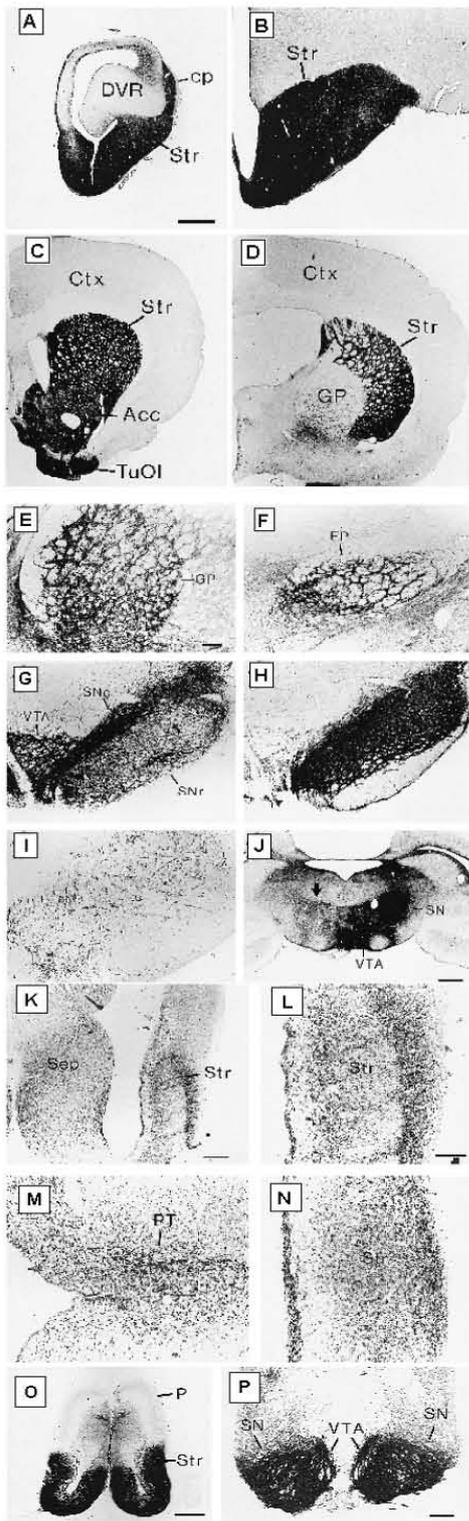
Estudios de las dos últimas décadas han llevado a la conclusión de que existen numerosas similitudes en la organización de los GB de los vertebrados amnióticos (reptiles, aves y mamíferos) lo que hace pensar que esta organización ya estaba presente en los antepasados de este tipo de animales (Marín et al., 1998; Reiner et al., 1984b; 1998). Asimismo se ha señalado que deben existir diferencias mayores en la organización de los GB entre los amniotas y los anamniotas actuales (peces y anfibios), sugiriendo que el desarrollo evolutivo de los GB se llevó a cabo durante la transición de anamniotas a amniotas hace unos 400 millones de años (Marín et al., 1998; Reiner et al., 1984b; 1998). Sin embargo, estudios recientes basados en técnicas histoquímicas e inmunocitoquímicas han permitido identificar los GB en diversas especies de anamniotas sugiriendo que las principales estructuras reconocidas de los GB, tales como los componentes estriatales y palidales de la porción basal del telencéfalo, ya se encontraban presentes en el cerebro de los vertebrados primitivos, a partir de los cuáles evolucionaron los vertebrados mandíbulados (Marín, 1998; Reiner et al., 1998) A pesar de la presencia de estas estructuras, parece haber diferencias importantes en las conexiones y en la citoarquitectura de los GB, esto implica un cambio en su grado de organización en la transición de anfibios a reptiles (Marín, 1998; Reiner et al., 1984b; 1998). Todo parece indicar que desde su aparición en peces agnatos (lampreas por ejemplo) hasta los amniotas, la organización de los GB esta altamente conservada. Así durante la transición evolutiva de anfibios a reptiles ocurre un gran cambio estructural, ya que al invadir el medio ambiente terrestre se desarrollan los complejos mecanismos locomotores que observamos en los tetrápodos, que podría explicarse por los cambios conductuales y adaptativos que debieron ocurrir al dejar un medio acuático y colonizar el medio terrestre, con las consecuentes adaptaciones de los tetrápodos terrestres a la locomoción (Pough et al., 1999). Finalmente en los amniotas la organización estructural de los GB está altamente conservada, aunque existen algunas diferencias en algunos circuitos como los palidales entre los mamíferos y los sauropsidos (Reiner et al., 1998).

Estudios previos han demostrado que en cuanto a citoarquitectura, quimioarquitectura y conectividad el ganglio basal dorsal en aves y mamíferos presenta muchas similitudes. Por ejemplo, en ambos grupos el ganglio basal está dividido en un estriado que se caracteriza por la presencia de gran cantidad de neuronas espinosas medianas, y un pálido caracterizado por la presencia de neuronas largas dispersas. Sin embargo, también existen diferencias importantes en el pálido entre aves y mamíferos

respecto a su organización intrínseca y a algunas conexiones. Por ejemplo, el pálido en mamíferos está dividido en dos regiones mostrando diferentes conexiones, mientras que en las aves no se presenta esa división. En ese sentido, en aves, y mamíferos las neuronas palidales proyectan al tálamo dorsal y recibe una entrada de células estriatales encefalinérgicas.

En todos los amniotas, la parte estriatal de los ganglios basales es rica en acetilcolinesterasa (AChE) y colin-acetiltransferasa (CHAT), así como sustancia-P (SP), encefalinas (ENK) y dopamina (DA) (Reiner et al, 1998; ver figura 10). Sin embargo, las diferentes estirpes celulares no parecen estar distribuidas uniformemente en el estriado de todos los amniotas. Al menos en mamíferos, el estriado medial está organizado en dos tipos de compartimientos distinguibles neuroquímicamente y morfológicamente, los parches o estriosomas y la matriz o matriosomas. Sin embargo, esto no ha sido demostrado para los saurópsidos, por lo tanto, la compartimentalización parece ser una característica exclusiva de los mamíferos. No obstante, se ha reportado la presencia de AChE, receptores a opiáceos tipo  $\mu$  y calbindina (características presentes en las neuronas del estriosoma de mamíferos) en neuronas de proyección de aves y reptiles (Reiner et al, 1998).

Dentro de esta compartimentalización del estriado en los mamíferos el estriosoma recibe su mayor entrada de la corteza límbica y proyecta primariamente hacia la sustancia nigra pars compacta (SNc) y contiene sustancia P, dinorfina y encefalinas, las NEM's de este compartimiento expresan receptores  $\mu$ -opioides (MOR), mientras que las NEM's de la matriz no (Gerfen, 1992). Las NEM's de la matriz pueden formar dos circuitos sinápticos diferentes, con propiedades farmacológicas diferentes: las de la "vía directa" y las de la "vía indirecta" (Fig. 10).



**Figura 10. Identificación inmunohistoquímica de los GB en amniotas y anamniotas.** Fotomicrografías de secciones frontales de los GB en un hemisferio telencefálico. (A) en una tortuga, (B) en una paloma que se tiñeron para SP. La intensa tinción en la pared del telencéfalo para SP es lo que define al estriado (Str). Fotomicrografías de cortes rostral (C) y caudal (D) de los GB de una rata que fue teñida para tirosina-hidroxilasa (TH). Como se observa la tinción es intensa para el estriado dorsal (Str), el núcleo Accumbens (Acc) y el tuberculo olfatorio (TuOl), mientras que para el globo pálido (GP) la tinción es muy pobre. (E) y (F) fotomicrografías de secciones frontales del segmento palidal lateral de la rata (GP) marcado para encefalinas (ENK) (E), y para el segmento palidal medial, o núcleo entopeduncular (EP) teñido para substancia-P (SP) (F). Secciones frontales del área ventral tegmental (VTA) y substancia nigra de del cerebro medio de la rata, teñidos para TH (G) y SP (H) notese que la reacción a TH es muy intensa en VTA y SNc, mientras que la reacción para SP es moderada,, mientras que es más intensa en la SNr. (I) Fotomicrografía de VTA y SN de un cocodrilo teñido para TH, las células dopaminérgicas están más dispersas que en la rata. (J) Fotomicrografía de VTA y SN de una paloma con un corte en el lado izquierdo sobre las eferentes de los GB hacia el tegmento, tinción es para SP. Note el marcado decremento en invasión de neuronas que contienen SP en VTA y SN en el lado desaferentado (Flecha), al compararlo con el lado normal. (K) Fotomicrografía de la porción basal del telencéfalo de una rana teñida para ENK. A mayor magnificación utilizando tinciones para ENK (L) y SP (N) se puede observar claramente que somas y procesos con estos péptidos en el estriado. (M) Sección frontal de la región del tuberculo posterior en el cerebro medio de la rana teñido para TH, las neuronas de esta región son la principal fuente de invasión dopaminérgica del estriado de los anfibios, y son equivalentes a las neuronas del VTA y SN de los amniotas. (O) y (P) Fotomicrografía del telencéfalo de un pez pulmonado, teñido para SP a diferentes escalas con el fin de identificar los GB. Otras abreviaturas: Ctx, corteza; DVR, cresta ventricular dorsal; P, Pallium; Sep, Septum, PT, Tuberculo posterior; Escala A-D, I-J = 1 mm; E-H, K = 200  $\mu$ m; L-N, P = 100  $\mu$ m; O = 500  $\mu$ m (Modificado de Reiner et al, 1998)

Las NEM's de la vía directa proyectan hacia la sustancia nigra pars reticulata (SNr) y el segmento interno del globo pálido, muestran alta expresión de receptores dopaminérgicos tipo D1 y son ricas en SP y dinorfina; mientras que las NEM's de la vía indirecta proyectan al segmento externo del globo pálido, muestran alta expresión de receptores dopaminérgicos D2 y contienen neuroquinina B y ENKs (Gerfen, 1992; Nicola et al, 2000). Sin embargo hay estudios que han revelado la presencia de NEM's que expresan tanto receptores dopaminérgicos tipo D1 y D2, como SP y ENKs (Surmeier et al, 1996).

Es importante mencionar que se ha observado que la proporción de interneuronas es mayor en primates y en humanos que en otros mamíferos, asimismo la proporción de interneuronas también es menor en organismos filogenéticamente inferiores a mamíferos (Reiner et al, 1998)

## ***El Sistema Dopaminérgico***

La dopamina (DA) es una catecolamina neuromoduladora predominante en el cerebro de los mamíferos, ésta controla una variedad de funciones, incluyendo la actividad locomotora, cognición, emoción, reforzamiento positivo y regulación endocrina. Esta catecolamina juega papeles múltiples como un modulador de la función cardiovascular, liberación catecolaminérgica, secreción hormonal, tono vascular, función renal y motilidad gastrointestinal (Missale et al, 1998).

El sistema dopaminérgico ha sido objeto de muchas investigaciones en los últimos treinta años, principalmente por estar involucrado en algunas patologías como la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, síndrome de Tourette e Hiperprolactinemia; patologías relacionadas con la inadecuada regulación de la transmisión dopaminérgica (Chesselet y Delfs, 1996).

El núcleo blanco de la aferencia dopaminérgica dentro de los ganglios basales es el estriado, recibiendo dopamina de la sustancia nigra pars compacta (SNc) y del área ventral tegmental (AVT). Los axones de las neuronas dopaminérgicas entran al estriado formando varicosidades y estableciendo contactos sinápticos en el cuello de las espinas de las NEM's y a su paso sinapsis en *passant* en prácticamente toda la superficie del estriado (Wilson, 1998). La aplicación de agonistas y antagonistas dopaminérgicos promueven movimientos estereotipados en los amniotas; los agonistas incrementan la liberación de SP, e inhiben la liberación de ENK en las neuronas estriatales; mientras que los antagonistas producen bradicinesia o acinesia, decrementando los niveles de SP e incrementando las ENK (Reiner et al, 1998).

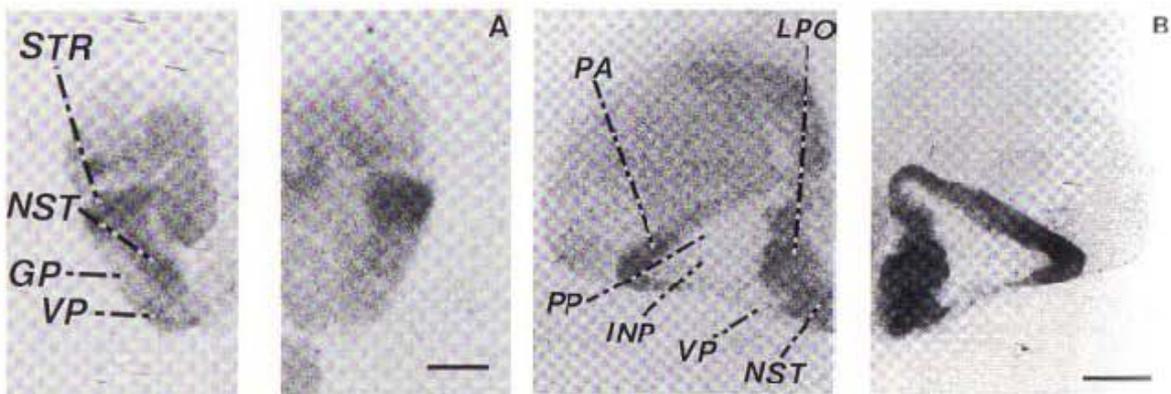
El sistema dopaminérgico de aves, reptiles y mamíferos juega un papel similar en el control del movimiento. Las subdivisiones estriatales y palidales en los anamniotas reciben una escasa entrada dopaminérgica tegmental y una muy pequeña entrada cortical. Por el contrario, en los modernos amniotas el estriado recibe abundante entrada dopaminérgica cortical tegmental (Reiner et al, 1998).

El principal tracto dopaminérgico en el cerebro se origina en la zona compacta de la sustancia nigra, y proyecta axones que proporcionan una densa inervación al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado; aproximadamente un 80% de toda la dopamina que se encuentra en el cerebro se halla en el cuerpo estriado. En la enfermedad de Parkinson, el tracto nigroestriado degenera. Esto da explicación a la profunda disminución de dopamina en el estriado y a los síntomas de esta enfermedad.

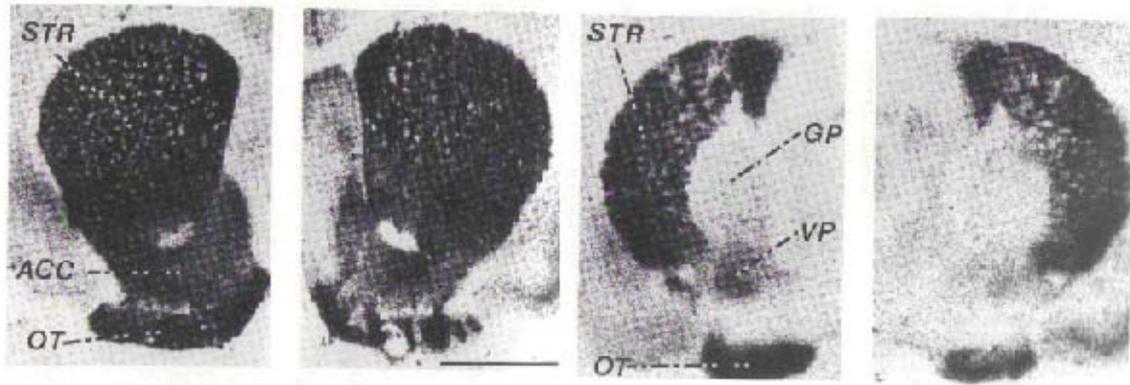
Los cuerpos celulares que contienen dopamina que están situados de forma medial a la sustancia nigra proporcionan una inervación difusa, aunque modesta, al cerebro anterior, incluyendo la corteza frontal y el cíngulo, el septum, el nAcc y el tubérculo olfatorio.

Se han descrito varias vías dopaminérgicas principales en el cerebro (Fig. 11 y 12):

- a) El sistema nigro-estriado, donde los cuerpos celulares se hayan localizados en la sustancia nigra y sus axones proyectan hacia el neostriado (núcleos caudado y putamen). Se considera parte del llamado sistema extrapiramidal.
- b) El sistema mesolímbico y mesocortical, que se origina en el área tegmental ventral del mesencéfalo, y envía sus axones hacia estructuras estriatales, límbicas y corticales.
- c) El sistema tuberoinfundibular, con fibras relativamente cortas que nacen en el hipotálamo (núcleo accumbens) y terminan en la hipófisis (lóbulo intermedio) y la eminencia media.
- d) Existen también interneuronas dopaminérgicas en la retina, el bulbo olfatorio y el hipotálamo.

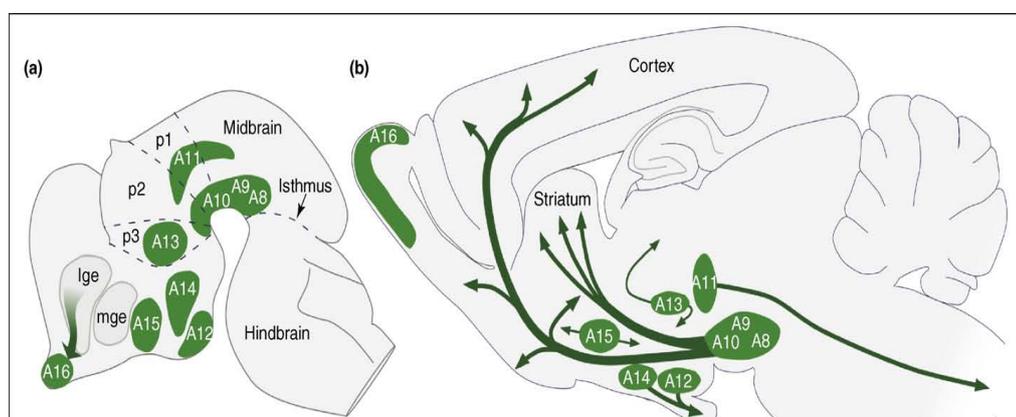


**Figura 11. Autoradiografías de los receptor dopaminérgico D1 (columna de la izquierda) y D2 (columna de la derecha) en diferentes porciones de los ganglios basales de paloma y tortuga.** La densidad de estos receptores se visualizó incubando las rebanadas con un ligando tritiado (LKB Ultrofilm-3H), de 10 a 14 días para visualizar el receptor D1 y de 14 a 21 días para el receptor D2. Las partes más oscurecidas presentan una mayor densidad de receptores dopaminérgicos D1 o D2. En A se muestran los autodiagramas de los ganglios basales de la tortuga mientras que en B se muestran los del paloma. Escala de la barra: 2mm. Abreviaturas: STR: estriado, NST: cama del núcleo del estriado terminal, GP: globo pálido, VP: pálido ventral, LPO: lóbulo paraolfatorio, PA (paleostriatum augmentatum), PP (paleostriatum primitivum), INP (núcleo intrapeduncular). (Tomado de Richfield et al, 1987).

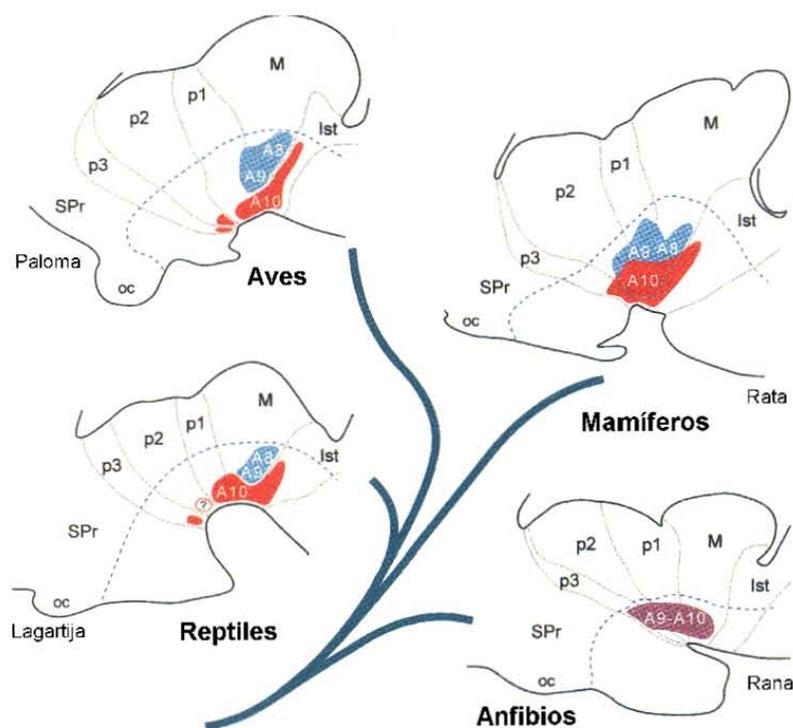


**Figura 12. Autoradiografías de los receptores dopaminérgicos D1 (columna de la izquierda) y D2 (columna de la derecha) en diferentes porciones de los ganglios basales de rata.** A. Secciones a través del estriado y pálido. La densidad de los receptores dopaminérgicos están presentes en estos dos núcleos. B. Secciones a través del núcleo intrapeduncular y la sustancia nigra. Los receptores dopaminérgicos se distribuyen heterogeneamente en esas estructuras. El núcleo intrapeduncular contiene sólo receptores D1, los cuales son más prominentes en la periferia y en la porción medial de este núcleo. La sustancia nigra pars reticulata y pars compacta contienen ambos receptores dopaminérgicos, con un gradiente decreciente de la porción medial a la lateral. Escala de la barra: 2mm. Abreviaturas: TO (tubérculo olfatorio), ACC (núcleo accumbens), las demás se presentan en la figura 6. (Tomado de Richfield et al, 1987).

En los anamniotas estudiados, de forma similar que en los amniotas, la entrada dopaminérgica proviene de grupos celulares de la sustancia nigra (A9) y del área tegmental ventral (A10) que se localizan en el segmento mesencefálico, asimismo se ha comprobado que el cerebro de todos los vertebrados posee segmentos equivalentes, y que los grupos celulares dopaminérgicos A9 y A10 de los amniotas se originan del tectum mesencefálico como del diencéfalo, así como de segmentos ístmicos, correspondiendo a los prosomeros 1 a 3 (Figura 13). En mamíferos, el grupo celular A9 proviene de tres diferentes segmentos (p2, p1 y cerebro medio), mientras que las poblaciones celulares de A10 provienen de distintas porciones de los segmentos p3, p2, p1, así como del cerebro medio y del mesencéfalo (Marín et al, 1998). En los anfibios, los complejos celulares A9-A10 de los amniotas están presentes con pequeñas diferencias (Marín et al, 1997a y b) (Fig. 14). Estos datos indican que la innervación dopaminérgica es un mecanismo de modulación de la función estriatal altamente conservado en todos los tetrápodos.



**Figure 13. Distribución de grupos celulares de neuronas dopaminérgicas en el roedor en desarrollo y en el adulto.** Las neuronas dopaminérgicas en el cerebro del mamífero se encuentran localizadas en nueve grupos celulares distintivos, distribuidos desde el bulbo olfatorio mesencefálico, como se muestra esquemáticamente, en una vista sagital en el cerebro de rata en desarrollo (a) y en la adulta (b). Las principales proyecciones de los grupos celulares dopaminérgicos se muestran con flechas en (b). Abreviaturas: lge, Eminencia ganglionica lateral; mge, Eminencia gangliónica media; p1–p3, prosomeros 1–3 (tomado de Surmaier et al, 2007).



**Figura 14. Localización y desarrollo de los grupos celulares dopaminérgicos A8-A10 en los tetrápodos.** El dibujo muestra una aproximación segmental comparativa aplicada al estudio de la distribución de los grupos celulares dopaminérgicos de los tetrápodos en el área ventral tegmental (A10), Sustancia nigra pars compacta (A9) y campo retrorubral (A8). Las uniones de cada segmento están representadas por líneas sólidas, mientras que la línea punteada muestra la unión entre las placas alar y basal. (Tomado de Marin et al, 1998).

Las catecolaminas son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina, la conversión de tirosina a L-DOPA es el punto inicial en esta síntesis, esta reacción es catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa, la L-DOPA es convertida a dopamina y eventualmente a norepinefrina y epinefrina (Siegel et al., 2006).

Las catecolaminas se almacenan en vesículas que se transportan desde el cuerpo celular hasta las terminales. La liberación del neurotransmisor parece efectuarse no

solamente en éstas, sino también en las varicosidades de las fibras catecolaminérgicas. Muchas de esas varicosidades no están asociadas a terminales postsinápticas, por lo que se ha sugerido que puede haber liberación "extrasináptica" del neurotransmisor. Antiguamente, se pensaba que la dopamina era sólo un producto intermedio del metabolismo de las catecolaminas (Hoffman y Lefkowitz, 1996). Sin embargo, al observar que la distribución cerebral de la dopamina y la noradrenalina eran diferentes y que la primera era mucho más abundante que la segunda fueron considerados como neurotransmisores distintos. El refinamiento de las técnicas anatómicas (histofluorescencia) ha demostrado que gran parte de la dopamina cerebral se concentra en los GB, lo que indica que esta sustancia es indispensable para el control del movimiento y esta involucrada en patologías como la enfermedad de Parkinson.

### **Receptores Dopaminérgicos**

Basándose en estudios bioquímicos y farmacológicos se ha propuesto la existencia de dos tipos de receptores para la DA (Kebabian y Calne, 1979; Smeets y González, 2000) que forman parte de la familia de receptores metabotrópicos ligados a la proteína G con un amino extracelular terminal y un carboxilo C terminal intracelular (Fig. 15), constituidos por siete dominios transmembranales (Cardinaud, 1998; Siegel et al., 2006; Civelli et al., 1993; Strange, 1993; Sokoloff y Schwartz, 1995; Missale et al., 1998; Vallone et al., 2000; Sealfon y Olanow, 2000; Smeets y González, 2000): uno acoplado positivamente a la enzima adenilato ciclasa (AC) denominado D<sub>1</sub> y otro, el D<sub>2</sub> que la inhibe. Posteriormente se describió la existencia de cinco tipos de receptores dopaminérgicos, cuyas características fisiológicas, farmacológicas, así como por su secuencia de aminoácidos, les permitía ser clasificados dentro de alguna de las dos categorías (Civelli et al., 1993; Strange, 1993; Sokoloff y Schwartz, 1995; Missale et al., 1998; Vallone et al., 2000; Sealfon y Olanow, 2000; Smeets y González, 2000).

Las propiedades farmacológicas de los diferentes receptores dopaminérgicos han sido extensamente estudiadas debido principalmente a las implicaciones terapéuticas en el tratamiento de diversas patologías (Seeman y Van Tol, 1994; Sokoloff y Schwartz, 1995; Missale et al., 1998; Vallone et al., 2000).

Los receptores del tipo D<sub>1</sub> (D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>) actúan postsinápticamente, se ha reportado que tienen una alta afinidad por las benzodiazepinas, así como una baja afinidad por las benzamidas (Siegel et al., 2006).



La actividad de los receptores D<sub>1</sub> modula la funcionalidad del corteza prefrontal (Goldman, 2000) y estos receptores se incrementan en pacientes con esquizofrenia (Abi-Dargham, 2002).

### **Aspectos Funcionales**

El papel modulador de la dopamina en los GB es de suma importancia, ya que las alteraciones en su papel regulador resulta en diferentes desordenes psicomotores. Es por este hecho, que el estudio de la actividad fisiológica ejercida por los diferentes receptores existentes para esta catecolamina, constituye el tema de trabajo de un gran número de laboratorios en el mundo (Marín, 1997b; Mink, 1996).

La entrada dopaminérgica al estriado parece desempeñar un papel similar en todos los tetrápodos, cualquier cambio en ésta modifica el comportamiento motor de estos organismos, lo que sugiere que la dopamina tiene un efecto fundamental sobre la función estriatal. Sin embargo, no es claro en qué momento de la evolución o de qué manera surge la interacción entre este sistema dopaminérgico y otros circuitos neuronales de gran importancia para el control motor, por ejemplo el colinérgico (Marín et al., 1999).

La inervación dopaminérgica de los componentes ventrales y dorsales del estriado es una de las características más conservadas de los GB de los tetrápodos, sin embargo la diferencia esencial entre amniotas y anamniotas es la localización y desarrollo del grupo de células dopaminérgicas (Marín et al., 1999). En todos los amniotas el estriado recibe una entrada masiva de terminales dopaminérgicas de los grupos celulares tegmentales que incluyen al VTA, la SNc y el campo retrorubral (David y Harrison, 2002; Graybiel, 1990a; Northcutt, 1981; Parent y Hazrati, 1995a). La entrada dopaminérgica establece contactos sinápticos en el cuello de las espinas de las neuronas espinosas medianas que liberan Sustancia P o ENK (Northcutt, 1981, Parent y Hazrati, 1995a). Así se ha observado que el sistema dopaminérgico en reptiles, aves y mamíferos juega un papel similar en el control del movimiento. En los anamniotas estudiados de forma similar que en los amniotas, la entrada dopaminérgica proviene de grupos celulares de la SN (A9) y del VTA (A10), que se localizan en el tegmento mesencefálico (Graybiel, 1990a), como se aprecia en la figura 5. En contraste, las neuronas dopaminérgicas que proyectan al telencéfalo basal en anfibios, constituyen un campo continuo a lo largo del eje rostrocaudal de la placa basal diencefálica-mesencefálica (Civelli et al., 1993; David y Harrison, 2002). Esta diferencia en la

localización de los grupos celulares de amniotas y anfibios ha sido uno de los argumentos en contra de su posible homología (Graybiel, 1990a). Sin embargo, cuando se observa el origen de estos grupos de células dopaminérgicas desde un punto de vista segmentario durante el desarrollo, se puede apreciar que el cerebro de todos los vertebrados posee segmentos equivalentes (Missale et al., 1998), y que los grupos celulares dopaminérgicos A9 y A10 de los amniotas se originan tanto del tegmento mesencefálico como del diencéfalo, así como de segmentos ístmicos, correspondiendo a los prosomeros 1 a 3 (Butler y Hodos, 1996; Puelles y Rubistein, 1993).

Un agotamiento bilateral de las inervaciones dopaminérgicas en el estriado produce severas acinesias (falta o pérdida del movimiento) y bradicinesia (movimientos lentos) en aves y mamíferos lo que sugiere que los ganglios basales juegan un papel similar en el control de movimiento en ambos grupos (Medina et al., 1994; Rieke, 1981; Albin et al., 1989)

Los receptores dopaminérgicos producen diversos efectos farmacológicos, incluyendo los de agentes tranquilizantes, antidepresivos, antiparkinsonicos y estimulantes, tanto en patologías neurológicas y psiquiátricas serias, como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y en fenómenos de adicción a drogas (Missale et al., 1998; Surmeier et al., 1996; Nicola et al., 2000).

### **Interacción dopaminérgica sobre neuronas de proyección estriatales**

A partir del estudio de la distribución de ARN<sub>m</sub> en cada subtipo de receptores dopaminérgicos en el sistema nervioso central, se ha demostrado la presencia de ARN<sub>m</sub> para ambas familias en el neostriado, al estudiar la modulación de corrientes iónicas por la aplicación de agonistas dopaminérgicos selectivos para cada familia de receptores, se ha demostrado que también las NEM's expresan proteínas-receptores funcionales (Surmeier et al., 1996). Por otro lado, visualizando anticuerpos específicos como marca fluorescente para los receptores D1 y D2, se ha demostrado que ambos tipos de receptores se encuentran colocalizados en virtualmente todas las NEM's tanto en preparaciones en cultivo como en rebanadas de cerebro. (Aizman et al., 2000; David y Harrison, 2002)

La expresión de receptores dopaminérgicos en los tres tipos de interneuronas del neostriado, no ha sido estudiada en detalle debido principalmente a su escaso número (Nicola et al., 2000).

Para entender el papel funcional que juega cada una de las dos familias de receptores dopaminérgicos en la respuesta de disparo de la NEM, es necesario revisar la conducta electrofisiológica de estas células. En ese sentido, estudios conductuales realizados en monos y en ratas, han demostrado que neuronas estriatales (presumiblemente NEM's) aumentan de manera fásica su patrón de disparo durante la realización de movimientos, así como durante la presentación de pistas sensoriales que despliegan la parte conductual en el animal (Wilson, 1993; Kiyatkin y Rebec, 1996; Cepeda y Levine, 1998; Nicola et al., 2000).

Registros intracelulares de NEM's realizados en ratas inmovilizadas y anestesiadas localmente (Wilson y Groves, 1981) y con uretano (Wilson, 1993) han mostrado que su potencial de membrana fluctúa entre dos niveles: uno hiperpolarizado (aprox  $-80\text{mV}$ ) al que se le ha denominado, estado basal o "down-state" y otro relativamente despolarizado (aprox  $-50\text{ mV}$ ), cercano al umbral de disparo de estas células (aprox  $-45\text{ mV}$ ), llamado estado depolarizado o "up-state", lo cual proporciona diferentes estados fisiológicos que acercan o alejan al potencial de la membrana de la neurona espinosa mediana del potencial umbral. En ese sentido, la transición entre los dos estados funcionales en el comportamiento biestable de la NEM depende de la entrada sináptica excitatoria que recibe (Wilson y Groves, 1981; Wilson, 1993; Nisenbaum y Wilson, 1995; Wilson y Kawaguchi, 1996). Si bien la entrada de información cortical es indispensable para el desarrollo de la biestabilidad en la NEM, la probabilidad de hacer una transición favorable al estado despolarizado y su cinética, así como la permanencia en cada estado, son factores determinados por las propiedades intrínsecas de la célula y por los moduladores presentes en el neostriado que favorecen uno u otro estado (Nicola et al., 2000, Vergara et al., 2003). La activación de los receptores dopaminérgicos y las vías de señalización asociadas a cada uno de ellos son decisivas en la regulación de diferentes proteínas efectoras implicadas en la regulación de la excitabilidad de las NEM's.

## DISCUSIÓN

Las NEM's de reptiles tienen mucha similitud con las NEM's de mamífero, tanto en sus propiedades electrofisiológicas como en la modulación funcional ejercida por el circuito dopaminérgico, esto sugiere que la función motora de este núcleo (el estriado) ya estaba establecida desde los primeros reptiles y que el proceso más crucial, entonces, para el incremento en el repertorio de las conductas motoras que permitieron el éxito biológico de los mamíferos fue la aparición de la neocorteza, lo cual enriqueció la integración y complejidad del comportamiento motor de estos organismos, esto también nos permite suponer la alta conservación funcional de los GB entre los amniotas, sin embargo esto no implica que la electrofisiología de estas neuronas sea idéntica.

Los protocolos electrofisiológicos muestran bastante similitud entre reptiles y mamíferos, sin embargo, los parámetros electrofisiológicos observados en las neuronas espinosas medianas de tortuga son más similares a los reportados para aves que con los descritos en mamíferos, lo que nos permite suponer que las diferencias en las funciones motoras moduladas por el estriado son mayores si las comparamos de aves a mamíferos que de reptiles a aves.

Aunque la morfología de las NEM's de tortuga es muy similar a las NEM's de rata, tienen más similitud con las NEM's de aves, pues el soma en estos organismos también es más pequeño que en la rata (9.3  $\mu\text{m}$  vs 15  $\mu\text{m}$ ) y el árbol dendrítico es mucho mayor alcanzando a cubrir hasta un área de 1 mm (Farries y Perkel, 2000). Es importante mencionar que se ha reportado un diámetro de 300 a 500  $\mu\text{m}$  para el árbol dendrítico de la NEM de rata (Bennett y Wilson, 2002). En el laboratorio se han observado que el tamaño del árbol dendrítico en el estriado de la rata es de 364  $\mu\text{m}$  (n=8), siendo ligeramente menor que el árbol dendrítico de la tortuga (406  $\mu\text{m}$ ), sin embargo podemos observar que probablemente esto no es una diferencia significativa, ya que este valor cae dentro del rango para los encontrados en la rata, y las NEM's de la rata tienen un árbol dendrítico de amplitud variable (Bennett y Wilson, 2002, Barral et al, en preparación).

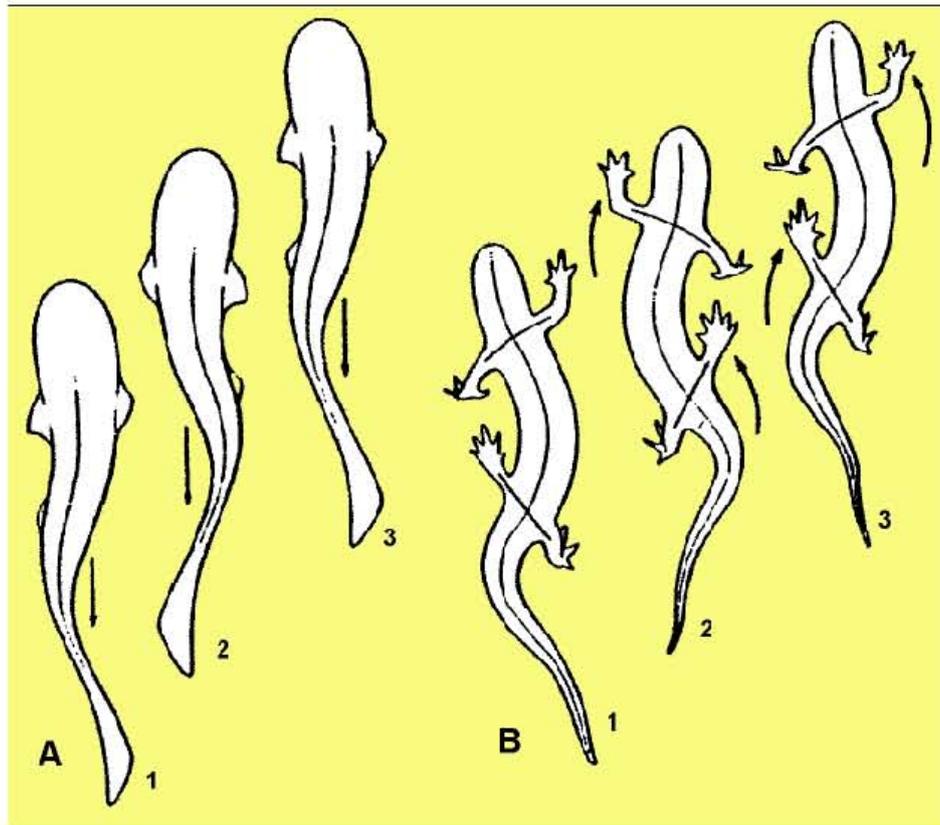
La mayor densidad de espinas que presentan las NEM's de rata probablemente se debe a una mayor cantidad de contactos sinápticos provenientes de las entradas, tegmentales, corticales y talámicas, esta idea es apoyada por el hecho de que a través de la evolución los mamíferos desarrollaron su primordio cortical transformándolo en una

neocorteza de seis capas, la cual suministra de mayores entradas excitatorias al estriado, permitiendo a su vez que haya una mayor integración del circuito motor, lo cual repercute también en una mayor entrada talámica hacia el estriado (Reiner et al., 1998).

Muy posiblemente las conductancias involucradas en la modulación dopaminérgica de los amniotas son las mismas, siendo una de las más importantes las conductancias de calcio, pues hay una modulación de las mesetas de calcio por la activación de los receptores dopaminérgicos tipo  $D_1$  y  $D_2$ , reproduciéndose el mismo efecto que se ha reportado para mamíferos en las tortugas. Sin embargo, en aves no se ha visto la participación que tienen las conductancias de calcio, una diferencia importante en la modulación de la frecuencia de disparo por activación de los receptores  $D_1$  entre aves y mamíferos, es que en aves aumenta la excitabilidad de las NEM's, aún en potenciales hiperpolarizados (Ding y Perkel, 2002), mientras que en mamífero no sucede esto (Hernández-López et al., 1997). En tortuga, habría que verificar si este efecto del  $D_1$  se repite a potenciales de membrana hiperpolarizados, y poder explorar que otras conductancias a este potencial de membrana están actuando para modular la frecuencia de las NEM's.

El principal objetivo de este trabajo consistió en realizar una revisión bibliográfica para establecer el papel que el sistema dopaminérgico ha tenido sobre los ganglios basales, particularmente nos interesa conocer que tan conservada estaba la función de los ganglios basales entre los amniotas aportando elementos teóricos y evidencias que indican la manera en que han ido modificando al sistema motor a través de los distintos grupos anamniotas y amniotas (Fig. 16, 17).

Quizás la conclusión mas importante es que la gran similitud entre el efecto de los receptores dopaminérgicos entre reptiles, aves y mamíferos (Farries y Perkel, 2000; Bargas et al, 1998a; Barral et al, en preparación). Los estudios anatómicos han sugerido que el circuito sináptico en los ganglios basales, y en particular el sistema dopaminérgico esta altamente conservado entre todos los cordados (Reiner et al., 1998; Butler y Hodos, 1996), lo que nos permite sugerir una vez más que las funciones motoras entre los amniotas están altamente conservadas (Fig. 17)



**Figura 16. La locomoción en los anamniotas.** Ilustración de los movimientos de natación de un pez (A) que utiliza un movimiento ondulatorio del cuerpo, siendo un reflejo espinal. Los vertebrados terrestres como la salamandra (B) utilizan el mismo mecanismo básico. Los músculos de las patas son simples extensiones de los músculos axiales, que están en secuencia con los músculos del tronco (Tomado de Sarnat y Netski, 1976).

De esta manera, se puede sugerir que en general el efecto modulador de la excitabilidad de las NEM's del estriado por activación de los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> es similar en todos los amniotas y por lo tanto que la innervación dopaminérgica es un mecanismo de modulación estriatal altamente conservado en estos organismos.

Lo anterior reafirma la idea de que la evolución de los GB pudo haberse dado en diversas etapas a lo largo de la evolución de los vertebrados y que, aunque durante este proceso la integración y el manejo de la información fue haciéndose cada vez más compleja repercutiendo en las funciones motoras, el papel funcional de la innervación dopaminérgica ya estaba establecido desde los primeros amniotas. Sin embargo es posible que el principal detonador del desarrollo de los GB ocurrió en la transición del medio acuático al medio terrestre, es decir en la transición entre anfibios y reptiles (Marín et al., 1997a; 1998b; Reiner et al., 1998). La causa de ello, sería que el desarrollo de conductas locomotoras en el medio ambiente acuático se encuentra muy limitado (Fig. 16), si lo comparamos con la gran diversidad de patrones conductuales de los animales terrestres. Por lo que habría que verificar si esta modulación dopaminérgica no

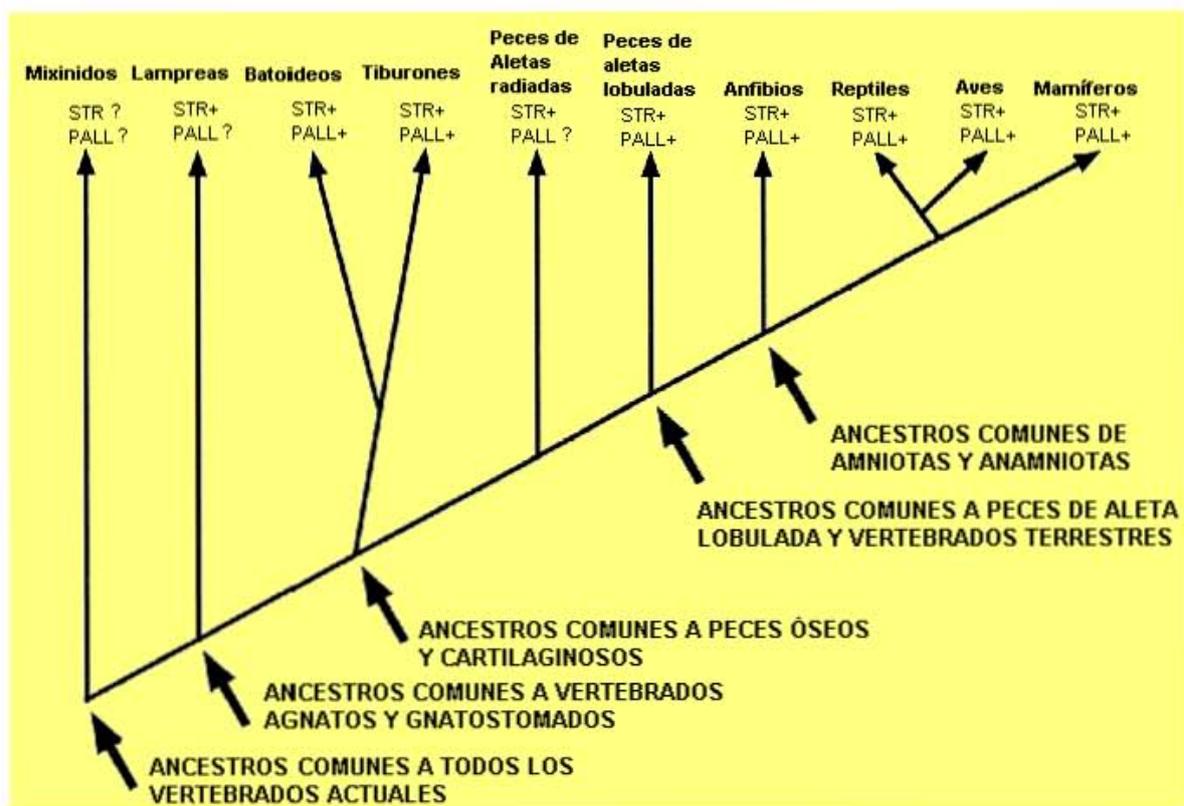
cambia en la transición evolutiva de anamniotas a amniotas, realizando estos experimentos en los organismos filogenéticamente inferiores más próximos, los anfibios.



**Figura 17. Vista filogenética de la locomoción de los tetrápodos terrestres.** (A) la condición tetrápoda primitiva, que persiste aún en la salamandra: Con movimientos axiales del cuerpo, los apéndices actúan más para afianzarse al terreno que para la locomoción. (B) locomoción saltatoria de un moderno anfibio, la rana. (C) Condición de los amniotas primitivos: los apéndices son usados para la propulsión, con desarrollo de marcha. (D) Condición amniota diapsida, con los miembros superiores más desarrollados que los inferiores, tendencia a la locomoción bípeda. (E) Condición apoda, característica de la locomoción anguliforme. (F) Condición de un arcosaurio primitivo, con postura derecha y tendencia al bipedalismo. (G) Regresión secundaria a la postura extendida, cuadripedalismo en cocodrilos. (H) Bipedalismo obligado en los primeros dinosaurios y (I) en aves. (J) Regresión secundaria al cuadripedalismo en dinosaurios. (K) Condición de mamífero primitivo: Postura derecha con corcoveos para la marcha rápida con flexión dorsoventral de la columna vertebral. (L) Condición de los grandes mamíferos, donde el corcoveo se transforma en galope. (M) Trote verdadero, también visto en los grandes mamíferos, usa pares diagonales de patas. (N) El rebote, marcha en brincos típico de canguros y algunos roedores. (O) Marcha de andar lento, típico de animales que son demasiado grandes para trotar, como los elefantes. (P) La condición humana, bipedalismo con postura derecha, única entre los vertebrados (Tomado de Pough et al 1999).

Por último, la finalidad del presente trabajo ha sido la de realizar un estudio documental sobre la manera en que se fueron modificando anatómicamente los GB en los diferentes grupos de organismos durante el curso evolutivo, como se aprecia en la figura 18, con respecto a las estructuras estriatales y palidales, así como tratar de explicar la importancia que tiene el sistema dopaminérgico en los distintos grupos de

organismos y la manera en que actúan en el ciertas sustancias agonistas y antagonistas. Asimismo, conocer la función que tiene este sistema y las vías por medio de las cuáles éste actúa, siendo de suma importancia para poder comprender como intervienen estas sustancias en algunas de las patologías del sistema nervioso. Finalmente, es importante destacar la importancia de que utilizando la aproximación filogenética se podrá establecer mediante estudios de fisiología comparada las bases para comprender que sustancias pueden mejorar la calidad de vida de estas personas y quizá en algún momento poder establecer un mecanismo por el cuál sea posible evitar este tipo de enfermedades.



**Figura 18.** Cladograma que muestra la historia evolutiva de las porciones estriatal (STR) y palidal (PAL) de los ganglios basales. Se señala la presencia (+) o ausencia (-) del estriado o del palido en los principales grupos de vertebrados. Aunque la presencia del palido pudiera ser incierta (?) en peces de aletas radiadas; en los mixínidos ambas estructuras son inciertas. El término batidos agrupa tanto a rayas como a mantarrayas. La interpretación de los datos mostrados indica que el estriado estaba presente en los ancestros comunes a vertebrados agnados y gnatostomados, y el palido estaba presente en los ancestros comunes de peces óseos y cartilagosos (Modificado de Reiner et al, 1998)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J. Neurosci* 22: 3708-3719
2. Aizman O, Brismar H, Uhlén PP, Zettergren E, Levey A, Forsberg H, Greengard P, Aperia (2000) Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature Neurosci*, 3:226-230.
3. Albin RL, AB Young y JB Penney (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12: 366-375
4. Arbib, M, P. Érdi y J. Szentágothai (1998) Neural Organization, structure function y dynamics. MIT Press. Cambridge. pp 303-328.
5. Bargas J, Galárraga E y Aceves J. (1998a) Los ganglios basales. En: Fisiología, células, órganos y sistemas. Vol. 5 Cap X.13. Muñoz, E. J. y X García (Eds.) FCE. México. pp 257-273
6. Barral J (2001) Modulación presináptica de las aferentes excitatorias glutamatérgicas al neostriado de la rata. Tesis de Doctorado. UNAM. Facultad de Ciencias. México DF. 82pp
7. Bennett B D. and Wilson C J. (2002) Synaptology and physiology of neostriatal neurones. *Brain Dynamics and the Striatal Complex* R. Miller and J. Wickens EDS. Harwood Academic Publishers
8. Brauth S.E.; C.A.Kitt; A. Reiner y R. Quirion (1986) Neurotensin binding sites in the forebrain and midbrain of the pigeon. *J. Comp. Neurol.* 253:358-373.
9. Brodal P. (1992) The central Nervous system. Structure and function. Oxford University Press. N.Y. pp 246-261.
10. Butler AB, Hodos W (1996) Comparative Vertebrate Neuroanatomy, Evolution and adaptation. John Wiley & Sons Inc. USA. 490 pp.
11. Cardinaud B, Gibert J M, Sugamori K S, Vincent J D, Niznik H B and Vernier P. (1998) Comparative Aspects of Dopaminergic Neurotransmission in Vertebrates. *Ann N Y Acad Sci.* 839:47-52
12. Carpenter MB. (1976) Human neuroanatomy. Williams and Wilkins Co. U.S.A. pp 49-70
13. Cepeda C y MS Levine (1998) Dopamine and N-Methyl-D-Aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev Neurosci* 20: 1-18
14. Chesselet MF and Delfs JM (1996) Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci* 19:417-422
15. Civelli O, Bunzow JR and Grandy DK (1993). Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 32: 281-307
16. David DJ and Harrison MB (2002). Colocalization of dopaminergic and muscarinic receptor subtypes on medium spiny striatal neurons in the rat. Program No. 63.1. 2002. Abstrac Viewer/Itinerary planner. Washington, DC: Society for Neuroscience. CD-ROM.
17. Di-Figlia, M. y N. Aronin (1982) Ultrastructural features of immunoreactive somatostatin neurons in the rat caudate nucleus. *J. Neurosci.* 2:1267-1274.
18. Ding L y DJ Perkel (2002) Dopamine modulates excitability of spiny neurons in the avian basal ganglia. *J Neurosci* 22: 5210-5218
19. Ding L, DJ perkel, MA Farries. (2003) Presynaptic depression of glutamatergic synaptic transmission by D1-like dopamine receptor activation in the avian basal ganglia. *J Neurosci.* 23(14):6086-6095
20. Farries MA, Perkel DJ.(2000) Electrophysiological properties of avian basal ganglia neurons recorded in vitro. *J Neurophysiol.* 84(5):2502-13.
21. Gale SD y DJ Perkel. (2005) Properties of dopamine release and uptake in the songbird basal ganglia. *J Neurophysiol.* 93(4):1871-1879.
22. Germen CR. (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* 15:285-320.
23. Goldman-Rakic PS, Muly EC 3rd, Williams GV. (2000) D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev.* 31(2-3):295-301.
24. González A; Smeets W, Marín O.(1999) Basal Ganglia evidences for shared features in the organization of the basal ganglia in tetrapodos: studies in amphibians *Eur J Morph* 37 (2) : 151-154
25. Graybiel AM. (1990a) The basal ganglia and the initiation of the movement. *Rev. Neurol. (Paris)* 146:570-574
26. Hernández-López, J Bargas, DJ Surmeier, A Reyes y E Galárraga (1997) D1 receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal médium spiny neurons by modulating and L-Type Ca<sup>2+</sup> conductance. *J Neurosci* 17: 3334-3342.

27. Hoffmann BB, Lefkowitz RJ (1996) Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos. En:Hardman JG. Limbird LE. Molinoff PB Ruddon RW. Goodman-Gilman A (EDS) Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapeutica. McGraw Hill Interamericana. México. pp 223-224.
28. Kandel RE; Schwartz HJ; Jessell MT. (2000) Principles of neural science. 4a ed. Mc Graw Hill. New York. P 856
29. Kawagushi, T. (1993) Physiological, morphological and histochemical characterization of three classes of interneurons in the rat neostriatum. J. Neurosci. 13: 4908-4923.
30. Keibian JW and Calne DB (1979) Multiple receptors for dopamine. Nature, 277: 93-96
31. Lovinger DM. y E Tyler (1996) Synaptic transmission and modulation in the neostriatum. Int. Rev. Neurobiol. 39:77-111
32. Kita, H. (1993) The GABAergic circuits of the striatum. Prog. Brain Res. 99:51-72
33. Kiyatkin EA y GV Rebec (1996) Dopaminergic modulation of glutamate-induced excitations of neurons in the neostriatum and nucleus accumbens of awake, unrestrained rats. J Neurophysiol 75: 142-153
34. Marín O; W. Smeets y A. González (1997a) Basal ganglia organization in amphibians: Afferent connections to the striatum an the nucleus Accumbens. J. Comp. Neurol. 378:16-49.
35. Marín O, Smeets W, González A (1997b) Basal ganglia organization in amphibians: Development of striatal and nucleus Accumbens connections with emphasis on the catecholaminergic inputs. J. Comp. Neurol. 383:349-369.
36. Marín O, Smeets W, González A (1998) Evolution of the basal ganglia in tetrapods: a new perspective based on recent studies in amphibians. TINS 21, 487-494.
37. Marin O, Smeets WJ, Munoz M, Sanchez-Camacho C, Peña JJ, Lopez JM, Gonzalez A.(1999) Cholinergic and catecholaminergic neurons relay striatal information to the optic tectum in amphibians. Eur J Morphol. 37(2-3):155-9.
38. McGeer PL, EG McGeer; U Scherer y K Singh (1977) A glutamatergic corticoestriatal path? Brain Res 128:369-373
39. Medina L, Puelles L and Smeets W J A J (1994) Development of Catecholamine Systems in the Brain of the Lizard *Galloti* The Journal of Comparative Neurology 350: 41-62
40. Medina L, Reiner A. (1995) Neurotransmitter organization and connectivity of the basal ganglia in vertebrates: implications for the evolution of basal ganglia. Brain Behav Evol. 46(4-5):235-58.
41. Mink JW. (1996) The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog. Neurobiol. 50:381-425
42. Misgeld Ub; Y. Okada y R. Hassler (1979) Locally evoked potentials in slices of rat neostriatum: A tool for the investigation of intrinsic excitatory processes. Exp. Brain Res. 34:575-590
43. Missale C, Russel N, Robinson SW, Jaber M and Caron MG (1998) Dopamine receptors from structure to function. Physiol Rev, 78: 189-225
44. Nicola, S, Surmeier DJ, Malenka RC (2000) Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. Ann Rev Neurosci 23:185-215.
45. Nisenbaum ES y CJ Wilson (1995) The role of potassium currents in the subthreshold responses of neostriatal spiny projection neurons. En: Molecular and cellular mechanisms of neostriatal function. Austin TX: Landes pp 165-181
46. Northcutt RG. (1981) Evolution of the telencephalon in non-mammals. Ann. Rev. Neurosci. 4:301-350
47. Northcutt R G (2001) Evolution of the Nervous System. Changing views of brain evolution. Brain Res Bull, 55 (6): 663-674
48. Parent A, Hazrati L (1995a) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Rev 20:91-127.
49. Parent A, Hazrati L (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia. II The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. Brain Res Rev. 20(1):128-154.
50. Pough, F. H. ; C.M. Janis y J. B. Heiser (1999) Vertebrate life. 5a ed. Prentice Hall. Pp 3-107Reiner A, Brauth SE, Karten HJ (1984) Evolution of the amniote basal ganglia. TINS 7:320-325.
51. Puelles, L. y J.L. Rubinstein (1993) Expression patterns of homeobox and their putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. TINS 16:472-479.
52. Reiner, A. (1987) The distribution of proenkephalin-derived peptides in the

- central nervous system of turtles. *J. Comp. Neurol.* 259: 65-91.
53. Reiner A, Anderson KD. (1993) Co-occurrence of gamma-aminobutyric acid, parvalbumin and the neurotensin-related neuropeptide LANT6 in pallidal, nigral and striatal neurons in pigeons and monkeys. *Brain Res.* 624(1-2):317-25.
  54. Reiner A.; B.M. Davis; N.C. Brecha y H.J. Karten (1984a) The distribution of enkephalin-like immunoreactivity in the telencephalon of the adult and developing domestic chicken. *J. Comp Neurol.* 228:245-262.
  55. Reiner A, Brauth SE, Karten HJ (1984 b) Evolution of the amniote basal ganglia. *TINS* 7:320-325.
  56. Reiner A, Medina L, Veenman CL (1998) Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain Res Rev* 28:235-285.
  57. Rieke GK.(1981) Movement disorders and lesions of pigeon brain stem analogues of basal ganglia. *Physiol Behav.* 1981 Mar;26(3):379-84.
  58. Richfield E K, Young A B and Penney J B (1987) Comparative Distribution of Dopamine D-1 and D-2 Receptors in the Basal Ganglia of Turtles, Pigeons, Rats, Cats and Monkeys *The Journal of Comparative Neurology* 262: 446-463
  59. Sarnat H.B. y M.G Netsky (1976) Evolución del sistema nervioso Ed. Blume, España. pp. 307-360.
  60. Sealfon SC y W Olanow (2000) Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends Neurosci* 23: S34-S40
  61. Seeman P y HHM Van Tol (1994) Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 15: 264-270
  62. Sheperd, G. M. y C. Koch (1998) Introduction to synaptic circuits. En: Sheperd G. M. (Ed) *The synaptic organization of the brain.* 4a ED. Oxford University Press pp. 1-36.
  63. Siegel, George J, Wayne Albers R, Brady Scott T, Price Donald L (2006) *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects* 7a. ed. Elsevier Academic Press 211-226
  64. Smeets W J A J, González A (2000) Catecholamine systems in the brain of vertebrates: new perspectives through a comparative approach. *Bain Res Rev* 33 308-379
  65. Smith Y; MD Devan; E Shink y JP Bolam (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353-387
  66. Sokoloff P y Schwartz JC (1995) Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol Sci* 16: 270-275
  67. Strange PG (1993) Dopamine receptors: structure and function. *Prog Brain Res* 99: 167-179.
  68. Striedter, GF. (2005) *Principles of brain Evolution.* Sinauer Associates Inc. 436 pp.
  69. Surmeier DJ, WJ Song y Z Yan (1996) Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 16: 6579-6591
  70. Surmaier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W (2007) D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *TINS* 30:228-235.
  71. Takagi, H.; P. Somogyi; J. Somogyi y A.D. Smith (1983) Fine structural studies of a type of somatostatin-immunoreactive neuron and its synaptic connections in the rat neostriatum: A correlated light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 214:1-16.
  72. Vallone D, R Picetti y E Borrelli (2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Bio Rev* 24: 125-132
  73. Vergara R, C Rick, S Hernández-López, JA Laville; JN Guzman, E Galarraga y DJ Surmeier (2003) Membrane potential oscillations of striatal médium spiny neurons in a corticostriatal slice. *J Physiol.* Enviado
  74. Wilson CJ (1993) The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog Brain Res* 99: 277-297
  75. Wilson, C. (2004) The basal ganglia. En: Sheperd G. M. *The synaptic organization of the brain.* 4a Ed. Oxford University Press pp. 329-375.7
  76. Wilson CJ y PM Groves (1981) Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 220: 67-80
  77. Wilson C y Y Kawagushi (1996) The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J Neurosci* 16: 2397-2410