

MEDICINA Y CIENCIAS DEL RECONOCIMIENTO

G.M. EDELMAN

Es un privilegio tener la oportunidad de dirigirme a la audiencia del VIII Congreso Colombiano de Medicina Interna. Quisiera aprovechar esta ocasión para hablar acerca de algunas de las ciencias biológicas y disciplinas científicas que llamaré ciencias del reconocimiento. Tengo tres razones para hablar de estas ciencias aquí: la primera es que tienen en común poderosas teorías de selección; la segunda es que dos de ellas, la biología del desarrollo y la neurociencia, son hoy en día el desafío más importante para nuestro ingenio y capacidad de comprensión en materia de biología y la tercera razón es que creo que éstas dos últimas contienen en sí los gérmenes de los descubrimientos y nuevos principios que tendrán consecuencias de gran alcance para la práctica y entendimiento de la medicina.

¿Qué entiendo por reconocimiento y cuáles son sus ciencias? Por reconocimiento quiero decir la adaptación continua de un campo físico a las innovaciones que surgen dentro de otro. Me refiero en particular a la inmunología que trata del reconocimiento de sí mismo y de lo ajeno, a la biología del desarrollo que procura comprender el lugar de reconocimiento epigenético o posicional por las células y a la neurociencia que recientemente intenta desarrollar una ciencia general del cerebro; un ejemplo específico de ello es el reconocimiento perceptivo. Estas ciencias diferentes son todas-hijas de esa abuela, la evolución misma, y de su pecaminoso consorte, la genética. Las principales preguntas que se formulan estas ciencias son: ¿Cómo evoluciona una especie? ¿Cómo se heredan los cambios adaptativos? ¿Cómo distingue un animal

lo propio de lo ajeno? ¿Cómo un código genético unidimensional especifica un código animal tridimensional en el tiempo? y ¿cómo se desarrollan las categorías perceptivas en el cerebro?

Tenemos respuestas generales pero incompletas para las tres primeras preguntas. Una especie evoluciona según la selección darwiniana. Los cambios adaptativos se heredan según los principios de la genética mendeliana y un animal distingue lo propio de lo ajeno mediante la selección clonal que, actuando sobre una base molecular variante, suprime las inmunoglobulinas de algunas células durante la estadía del animal en un universo antigénico.

Podemos definir como ciencia abierta aquella cuyo principio fundamental no está completamente aclarado, y como cerrada aquella cuyo principio fundamental está aclarado. Esta definición no es normativa ni de juicio, es histórica. Cuando, por suerte, en 1957 me inicié en el campo de la inmunología, ésta era abierta y regida por una teoría incorrecta. Hoy en día su principio fundamental, la selección clonal, aunque sigue siendo fascinante, está aclarado. Gracias a la nueva síntesis, se puede decir lo mismo de las disciplinas madres, de la evolución y la genética.

Esto nos deja con otras dos ciencias biológicas que conjuntamente constituyen el desafío más grande para nuestro entendimiento: la biología del desarrollo y la neurociencia. ¿Acaso las demás ciencias del reconocimiento nos pueden dar una pista para penetrar los misterios de estas disciplinas? Creo que sí. Todas las ciencias del reconocimiento que entendemos hoy en día son de población: tienen en común un principio de selección de variantes individuales de una población. En la evolución, son las variantes fenotípicas creadas por mutación y recombinación genética las que se seleccionan naturalmente. Y en la inmunidad, son las células portadoras de

Dr. Gerald M. Edelman: Profesor, The Rockefeller University, New York (Premio Nobel de Medicina 1972). Conferencia dictada en el VIII Congreso Colombiano de Medicina Interna, Barranquilla, Octubre 1984.

variantes de la superfamilia de inmunoglobulinas las que se seleccionan.

Si aceptamos que la biología del desarrollo y la neurociencia son también ciencias de población, ¿qué clase de variantes de población son las seleccionadas en cada una de ellas? Revisando algunos descubrimientos nuevos, quisiera sugerir que para la primera es el lugar o posición entre las poblaciones celulares y que para la segunda son las variantes de redes neurales creadas durante el desarrollo del cerebro. Si estas sugerencias son correctas, entonces las ciencias del desarrollo y del cerebro están profundamente relacionadas. Debo hacer una observación antes de suministrar alguna documentación sobre mis conjeturas: en tanto que las ciencias del reconocimiento pueden tener en común una teoría de selección, los mecanismos puestos en marcha para realizar esta selección son todos diferentes y son éstos los que debemos comprender. Quisiera analizar algunos puntos principales en cada una de estas ciencias para luego pasar al posible significado para la medicina.

Sucesos reguladores en el desarrollo

Los problemas del desarrollo son los siguientes: 1. ¿Cómo puede un código genético unidimensional especificar un animal tridimensional? y 2. ¿Cómo puede el mecanismo mediante el cual se realiza esta especificación, reconciliarse con los cambios relativamente rápidos que se ven en una forma animal durante la evolución?

Consideremos sólo el primer problema ya que éste es ante todo un problema de reconocimiento: una célula debe reconocer su lugar apropiado con respecto a otras células en un tejido o embrión para lograr su forma y función. Si vamos a describir una solución potencial al código genético y al DNA, necesariamente ésta debe ser una solución molecular.

Se han propuesto dos soluciones de este tipo. La primera sugiere que existe previamente un amplio repertorio de moléculas de reconocimiento celular especificadas por los genes y las interacciones complementarias por parejas que resultan en un reconocimiento de célula a célula. De estas la más famosa fue la

propuesta por Sperry (1) con la hipótesis de quimioafinidad para la formación del sistema nervioso. La propuesta alterna (2,3) sugiere que existe un número relativamente reducido de moléculas de adhesión celular (CAMs) y que los patrones elaborados (o el "reconocimiento" de lugar) dependen de la aparición o desaparición de estas moléculas, de su desplazamiento hacia lugares especiales sobre una célula, o de la alteración química de sus propiedades de unión. Esta propuesta llamada hipótesis de la modulación de la superficie celular (Figura 1) ha recibido un apoyo creciente como resultado del aislamiento

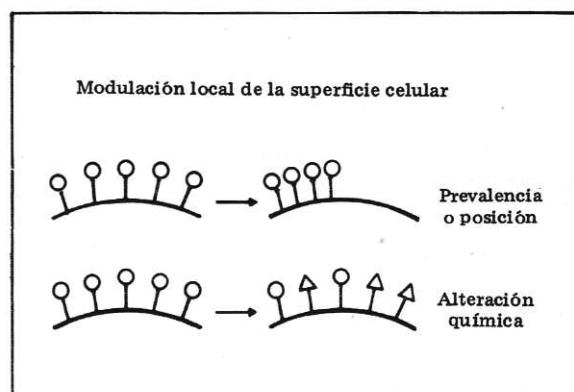


Figura 1. Hipótesis sobre la modulación de la superficie celular: las moléculas de adhesión celular alteran la unión entre dos células cambiando su número y posición sobre una célula particular o sus características químicas de unión como una función de tiempo y posición en el embrión.

y mapeo de los CAMs durante varias épocas de la vida del embrión al adulto (4).

Hasta ahora se han encontrado tres CAMs diferentes. Son glicoproteínas grandes de la superficie celular. La molécula de adhesión de la célula neural (N-CAM) y la molécula de adhesión de la célula hepática (L-CAM), aparecen ambas muy temprano en el embrión, en tejidos derivados de más de una capa germinativa. Por esta razón se denominan CAMs primarias. La molécula de adhesión de la célula de neurología (Ng-CAM), sólo aparece en las neuronas postmitóticas en el cerebro en desarrollo y se denomina CAM secundaria.

¿Qué es lo que reconocen las CAMs? Las N-CAMs se unen entre sí reconociéndose a sí mismas (Figura 2). La L-CAM, que requiere calcio para su unión, aparentemente

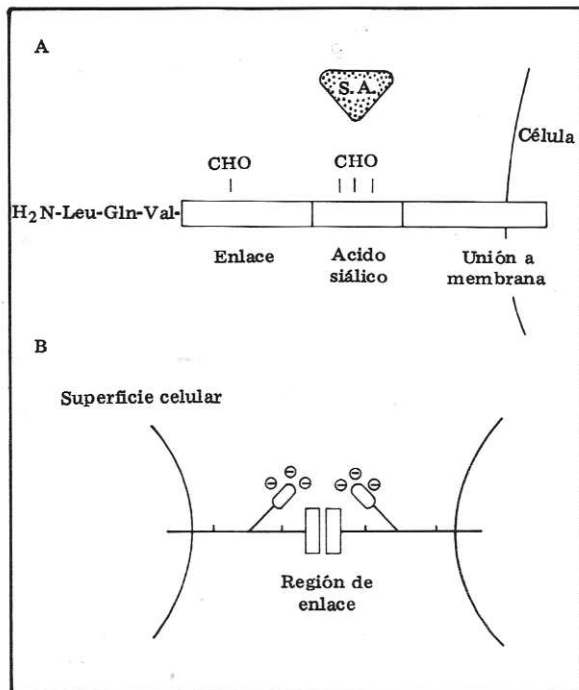


Figura 2. A. Estructura lineal de una N-CAM que muestra tres regiones de estructura y función, carbohidratos (CHO) y ácido polisialílico (SA). B. Unión homofílica entre dos N-CAM para ligar dos células. El ácido siálico cargado negativamente perturba la unión en la región de enlace.

también se reconoce a sí misma aunque la evidencia para esto es menos clara. Ningún tipo de molécula de adhesión celular se liga a otro. La Ng-CAM, que une las neuronas a la glia al tiempo que aquellas se unen entre sí, está presente en las neuronas pero se une a una molécula diferente en la glia. ¿Cómo pueden tales reconocimientos conducir a los patrones complejos de un embrión? Para comprender este interrogante, es preciso relacionar la aparición de los CAMs con su función y ésta a su vez con los otros procesos que dan forma al embrión. Estos son los procesos primarios de desarrollo: además de la adhesión celular misma, existen la división celular, el movimiento morfológico, la diferencia-

ción celular y la muerte celular. Estos son los procesos que conjuntamente conducen al desarrollo de una forma animal. Por ejemplo, en el embrión de pollo se puede observar, después de cierto número de divisiones celulares, la formación de una capa delgada de células (el blastodermo) que experimentan un movimiento y reordenamiento para formar las capas germinativas en el proceso llamado de gastrulación. Posteriormente, la evolución de los eventos de neurulación es rápida: el cierre del tubo neural, la segmentación de los somitas, la formación del corazón intestinal. Este es un ejemplo de desarrollo regulado, en el cual la diferenciación celular es dependiente del medio (inducción embrionaria) y ocurre como resultado del contacto de células de diferente origen que se acercan mediante movimientos morfológicos. ¿Cómo se logra esto? ¿Cómo puede reconocerse un sitio?

El estudio de los CAMs provee una pista para esta secuencia extraordinaria: la evidencia es que actúan como reguladores de los movimientos morfológicos mediante un proceso de cambio de modulación de la superficie celular. La concentración alta de CAMs va a "pegar" una capa de células y prevenir su movimiento individual. La pérdida de una CAM en una superficie celular permitirá ciertos tipos de movimientos. En otros casos, la presencia de la CAM es necesaria para unir dos tipos diferentes de células de modo que una pueda moverse sobre la otra mediante mecanismos subsecuentes.

Claro está que para lograr un patrón ordenado, tanto la secuencia temporal como el tipo de modulación de las CAMs en la superficie celular deben ser regulados. Esto es precisamente lo que mis colegas y yo hemos encontrado (4): inicialmente las N-CAM y L-CAM se encuentran en todas las células del blastodermo. Luego, cuando las células centrales se convierten en placa neural o precursor del sistema nervioso, aumenta la cantidad de N-CAM mientras disminuye la de L-CAM. En el borde entre este neuroectodermo y el ectodermo no-neural ocurre exactamente lo contrario, originando una capa de células epiteliales con N-CAM rodeada por otra capa de células con L-CAM.

Posteriormente ocurre una serie de eventos notables. Cuando las células de la cresta neural que formarán el sistema nervioso periférico se mueven, pierden su N-CAM. La recuperan en su superficie en el momento preciso en que se unen y se diferencian para formar los ganglios. Cuando están a punto de aparecer las células gliales en el sistema nervioso, la Ng-CAM se expresa en la superficie de las neuronas justo en el momento en que las células nerviosas van a migrar sobre la glia o extender axones. Después, cuando los troncos nerviosos se están terminando, la otra molécula de adhesión celular, la N-CAM, pierde una cantidad importante de carbohidratos poco frecuentes (la llamada conversión de la E a la A); esta pérdida refuerza su eficacia de unión. Se ha visto una falla para llevar a cabo esta conversión en el cerebelo de ratones mutantes (tambaleantes) con defectos de conexión.

Estos cambios que representan modulación de superficie (Figura 1) no serían tan llamativos si no se hubiera podido demostrar que interfiriendo la función de las CAMs se alteran los patrones tisulares. Esta clase de perturbación se ha llevado a cabo utilizando anticuerpos anti-CAM en cultivos tisulares y en animales vivos. Estos anticuerpos impiden la formación del haz nervioso, de las capas retinianas y de las conexiones nervio-músculo *in vitro* (4). *In vivo*, se ha encontrado que alteran el desarrollo ordenado de los mapas neurales en la rana (5). Por consiguiente, las CAMs son esenciales para el ordenamiento tisular.

¿Cómo pueden estas observaciones conducir a un patrón ordenado? En la hipótesis reguladora, he propuesto (6) que la expresión de los genes para las CAMs seguida por la modulación de superficie conlleva al control del movimiento, el cual a su vez controla qué célula toca a otra para inducir la forma y diferenciación tisulares (Figura 3). Por cierto, tal como se indica en la figura 5 con las dos flechas grandes, la pregunta restante es ¿qué regula los reguladores? ¿Qué enciende los genes CAM y controla su expresión? Ignoramos la respuesta.

Sabemos sin embargo que este cuadro di-

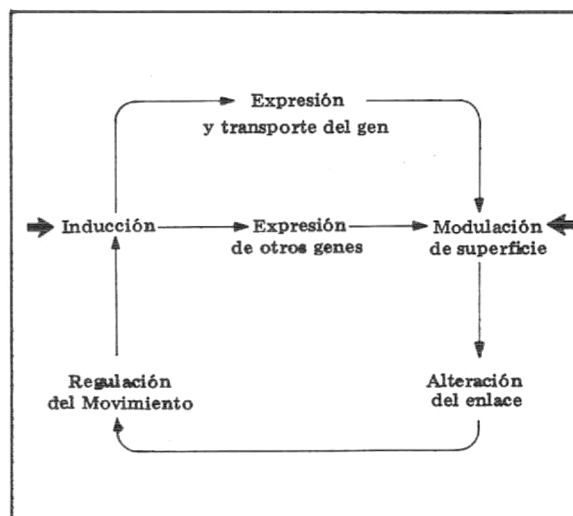


Figura 3. Ciclo regulatorio de la CAM (hipótesis reguladora). Las CAMs regulan los movimientos morfogénéticos y alteran las secuencias de inducción. Las dos flechas horizontales indican los puntos (todavía desconocidos) en que la señal puede regular la expresión misma de la CAMs.

námico de la formación del patrón ordenado y reconocimiento del sitio es compatible con la observación de que ocurren procesos extraordinarios de selección en la formación de tejidos complejos tales como los del sistema nervioso. En el desarrollo neural muchas células mueren, los procesos se extienden, otros se retractan y se produce bastante remodelación (7).

Todas estas observaciones respaldan la idea de que lo que ha sido seleccionado por la evolución en el desarrollo regulador son formas adaptativas que corresponden a ciertas secuencias de expresión de los genes reguladores, particularmente aquellos de las CAMs. Ya por lo menos podemos vislumbrar cómo un código unidimensional puede especificar un animal tridimensional. Pero sin duda queda mucho por hacer para esclarecer este cuadro dinámico del desarrollo.

Si este cuadro resulta correcto, entonces emerge una conclusión sorprendente para el cerebro: dos individuos no pueden ser semejantes puesto que no existe una pre-especificación y los cerebros se forman epigenética y dinámicamente; una gran variación debe tener lugar a nivel individual. Esto me lleva a

los problemas que confrontamos en la segunda de las ciencias abiertas de reconocimiento, la neurociencia.

Eventos selectivos en la función cerebral

Como lo puede certificar cualquier profesor de psiquiatría, estamos lejos de una ciencia general de la mente humana. Cualquiera que sea la base propuesta para una ciencia de este tipo, debe fundamentarse en una base biológica acertada. En otras palabras, cualquier teoría de la función cerebral que no pueda explicar las operaciones evolutivas, de desarrollo y celulares que conducen a las funciones psicológicas, es por lo menos tenue.

El problema que se debe plantear no es simplemente el de un substrato celular del aprendizaje. Es un problema más fundamental que se relaciona con la categorización y generalización perceptivas. ¿Cómo puede un organismo a través de su cerebro reconocer objetos de manera adaptativa y generalizar para reconocer objetos similares que nunca había visto previamente, todo ello antes de un aprendizaje convencional? Las palomas, por ejemplo, pueden reconocer un gran número de fotografías diferentes de peces si han sido recompensadas bajo condiciones operantes cuando han visto sólo algunas de estas fotografías (8).

He sugerido que la base de tal comportamiento y de hecho de la organización cerebral, es selectiva (9). En el curso de la ontogénesis, en varias partes del cerebro se producen repertorios de circuitos. Ciertamente están bajo un control regulador con alguna constancia, pero como resultado de la dinámica del tipo de regulación que acabo de mencionar habría una enorme variación epigenética. Durante el ciclo de vida del animal, la selección entre estos diferentes circuitos pre-existentes, que son muy numerosos, llevaría a eventos neurales de significado clave. La selección ocurriría a través de un esfuerzo diferencial de aquellas sinapsis que probaron ser adaptativas. Naturalmente, esta teoría de la selección de un grupo neuronal implica que debe existir (tal como en una población animal) un número enorme de diferentes variantes de circuitos dentro del cerebro de un animal.

Pero debido al número extraordinario de enlaces (10^{10} neuronas en la corteza humana y 10^5 conexiones) tal diversidad no está limitada.

Este no es el lugar más adecuado para entrar en los detalles intrincados de esta teoría. Pero tal vez no está de menos decir qué es lo que requiere y mencionar brevemente algunas evidencias que la sustentan.

Se requiere:

1. Un medio por el cual circuitos en un área particular del cerebro puedan desarrollar diversidad de conexiones.
2. Un medio para amplificar, de manera diferencial, algunas conexiones dentro de estos circuitos en forma competitiva.
3. Una demostración de que tales principios pueden conducir, bajo una integración de circuitos apropiada, a un sistema capaz de categorización y generalización.

La primera condición se cumple por los principios de desarrollo que anteriormente discutí. La segunda se cumple en parte por algunos experimentos fascinantes de Merzenich y sus colegas (10) sobre mapas en el cerebro del mico. La tercera es una condición autoconsecuente; mis colegas y yo hemos intentado satisfacerla diseñando un autómata que lleva a cabo generalizaciones sin un programa de "software".

Voy a discutir brevemente los hallazgos de Merzenich. Utilizando registros electrofisiológicos de las áreas somatosensoriales del cerebro del mico, elaboró mapas detallados de las áreas y campos receptores correspondientes a la piel suave y peluda de la mano. Las zonas cerebrales apropiadas se llaman 1 y 3B. Después seccionó nervios tales como el mediano o removió los dedos y estudió lo ocurrido a los mapas. Los resultados fueron extraordinarios: ninguno de los monos es semejante al otro con respecto a sus mapas. Al seccionar el nervio mediano (que inerva el primer dedo, el segundo y parte del tercero), el mapa en el área 3B cambió inmediatamente de tal manera que se reordenó la forma en que la piel del dorso y la porción del glabro de la mano estaba representada. Más aún, inclusive los bordes del mapa no suplidos por el nervio mediano cambiaron, y durante un

período de ocho meses hubo competencia entre los nervios cubital y radial por el territorio restante. No hay evidencia de que un crecimiento nervioso sea el mecanismo; esto representa la reactivación de un repertorio pre-existente de circuitos sobrevivientes, de manera competitiva, dependiendo del estímulo de la piel de la mano y en última instancia del cerebro. Hay otros experimentos que amplían estos hallazgos. Juntos constituyen una evidencia poderosa que sustenta la idea de que la selección se hace a nivel neuroanatómico y neurofisiológico. Ya hemos propuesto una hipótesis teórica detallada para explicar estos hallazgos (9).

La tercera condición se está estudiando por medio del diseño de redes de máquinas, o autómatas selectores, basados en los principios de selección de grupos neuronales. Un ejemplo de tal autómata (Darwin II) ha sido ya construido (11) y muestra un desempeño bastante prometedor en materia de categorización. Esta máquina responderá más rápidamente a patrones "visuales" que ha visto anteriormente, los clasifica y sobre la base de "ver" un miembro del conjunto recuerda otros miembros de un conjunto de patrones que ya ha clasificado. Comete errores en el 20% de los casos, pero ésto es de esperarse ya que no ha recibido forma alguna de aprendizaje convencional o forzoso y, a diferencia de los computadores, no tiene programa.

Queda mucho por hacer para ampliar estos conocimientos y ciertamente estamos muy lejos de asuntos directamente pertinentes a la medicina cuando nos referimos a cuestiones tales como robots de reconocimiento. No obstante, la evidencia empieza a señalar las teorías de selección como bien orientadas. Si tales teorías resultan correctas, tendrán grandes implicaciones en neurología, en psiquiatría y en todas las ciencias del ser humano. Esto me lleva a una pequeña consideración final sobre algunas de las más próximas implicaciones médicas de lo que he dicho.

Implicaciones y aplicaciones

Aparte de su atractivo intelectual intrínseco, creo que el nuevo trabajo sobre el desa-

rollo y la ciencia del cerebro tendrá enormes implicaciones para la medicina. Consideraré aquí sólo algunos ejemplos tomados de mi propio trabajo; naturalmente, los esfuerzos que están realizando muchos laboratorios hoy en día en otros campos tendrán mayor importancia.

Parece altamente posible que las CAMs, que son ubicuas en los vertebrados, son las moléculas claves para el reconocimiento de célula a célula y probablemente están implicadas en una amplia gama de enfermedades. Conocemos ya dos ejemplos: un defecto genético de conexiones neurales (4) y uno que no mencioné, el papel de las CAMs en la metástasis (12). Mis colegas y yo hemos encontrado que la transformación de las células del cerebro, debida a un virus oncogénico (virus del sarcoma de Rous), origina una pérdida de las N-CAM de la superficie celular que acompaña al recogimiento y movimiento de las células transformadas. Experimentos con mutantes virales sensibles a la temperatura muestran que, a temperaturas no permitidas, las CAMs de superficie se expresan, las células se readhieren y no se mueven. Estos resultados plantean la posibilidad de que la pérdida de las CAMs sea una etapa obligatoria en muchos eventos metastásicos. Ciertamente, tales datos se tendrán que ampliar y examinar dentro de los contextos más realistas del crecimiento invasor antes de poder relacionarlos de manera segura con el cáncer.

Esperaría que una búsqueda de cambios en las CAMs sea valiosa en las malformaciones congénitas, en enfermedades inflamatorias crónicas y en enfermedades de la piel. Estos campos quedan todavía por explorar. Existen anticuerpos contra las CAMs humanas y su investigación es posible. Ante todo, los trabajos sobre las N-CAM y Ng-CAM podrían aplicarse directamente a los esfuerzos neuroquirúrgicos por promover la regeneración neural.

En lo que se refiere a las teorías de selección de la función cerebral, estas son directamente pertinentes a los estudios del comportamiento temprano del niño, adquisición del lenguaje, rehabilitación después de un trauma neural y a la psiquiatría. Pero debo esperar

más evidencias para sustentar dichas teorías antes de extender aquí mis observaciones.

Hechas estas anotaciones prácticas, quisiera regresar a una visión general de las ciencias del reconocimiento (Figura 4). Todas las ciencias del reconocimiento se basan en la teoría

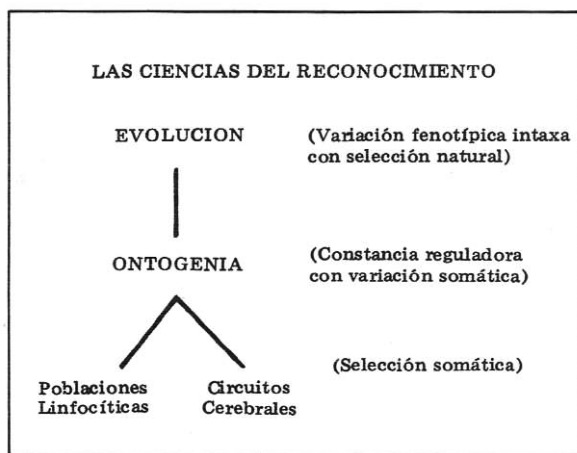


Figura 4. Patrón propuesto de variación evolutiva y somática en la ontogénesis, la inmunogénesis y el desarrollo cerebral.

darwiniana de la variación fenotípica *in taxa* con la selección natural. Esto conduce a la ontogenia, que se caracteriza por la constancia reguladora pero también por una gran cantidad de variación somática. Hoy en día sabemos que una de las ciencias del reconocimiento, la inmunología, se basa en la selección somática que ocurre durante la variación de las poblaciones linfocíticas que a su vez sucede en la ontogenia. Es de suponer que la variación somática extensa también ocurra en los circuitos cerebrales y que el origen de su diversidad tenga relación con la regulación de las CAMs. Naturalmente, los mecanismos efectores serán diferentes en cada caso de selección somática, inmunológica o neural. Pero existe una simetría satisfactoria en el conjunto de este cuadro: durante los eones de los tiempos sobre los cuales operó la selección natural, se construyeron los sistemas de selección somática que pueden asociar la adaptabilidad con la novedad. Eso es lo que quiero significar por reconocimiento: la continua adaptabilidad de un campo físico a la

novedad presente en otro. Lo que se "reconoce" en la evolución es el *econiche*, que en el desarrollo es el sitio de la célula, en la inmunología es la estructura extraña de una molécula particular introducida como antígeno, y en el cerebro todo lo que los sentidos permiten, lo que la supervivencia dicta y lo que la memoria revive. Pongo a consideración que, sean cuales sean sus detalles finales, las teorías de selección se mantendrán dentro de las ciencias del reconocimiento y que todas eventualmente serán consideradas como ciencias de población. Todas ellas ilustran cómo se trata una novedad y si bien sus mecanismos difieren, todas están sometidas, en mi opinión, a los principios darwinianos. Tal vez, para que no se me malentienda como extrapolando estas ideas a los dominios sociales de la medicina, me apresuraría a añadir que a través del lenguaje, la imitación y el aprendizaje, nuestra transmisión social es lamarquiana. Es examinando y comprendiendo la relación entre estas dos formas de transmisión, la genética y la social, como la medicina se transformará una vez más y seguirá proporcionando una clave a numerosos interrogantes científicos básicos.

BIBLIOGRAFIA

1. SPERRY RW. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 50: 703-710.
2. EDELMAN GM. Surface modulation in cell recognition and cell growth. Science 1976; 192: 218-226.
3. EDELMAN GM. Cell adhesion molecules. Science 1983; 219: 450-457.
4. EDELMAN GM. Modulation of cell adhesion during induction, histogenesis, and perinatal development of the nervous system. Ann Rev Neurosci 1984; 7: 339-377.
5. FRASER SE, MURRAY BA, CHUONG CM, EDELMAN GM. Alteration of the retinotectal map in Xenopus by antibodies to neural cell adhesion molecules. Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81: 4222-4226.
6. EDELMAN GM. Cell adhesion molecules: the regulator hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 1460-1464.
7. COWAN WM. Aspects of neural development. Intl Rev Physiol Neurophysiol 1978; 17: 149-191.
8. HERRNSTEIN RJ. Stimuli and the texture of experience. Neurosci Biobehav Rev 1982; 6: 105-117.
9. EDELMAN GM, FINKEL LH. Neuronal group selection in the cerebral cortex. En: EDELMAN GM, GALL WE, COWAN WM, eds. Dynamic aspects of neocortical function, New York: John Wiley & Sons; 1984: 653-695.
10. MERZENICH MM, KAAS JH, WALL JT, et al. Topo-

- graphic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted differentiation. *Neurosci* 1983; 8:33-55.
11. EDELMAN GM, REEKE, GN, Jr. Selective networks capable of representative transformation, limited generalizations, and associative memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2091-2095.
 12. GREENBERG ME, BRACKENBURY R, EDELMAN GM. Alteration of neural cell adhesion molecule (N-CAM) expression after neuronal cell transformation by Rous sarcoma virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 969-973.