

Psicología fisiológica
TEMA 7 NEUROBIOLOGÍA DEL
APRENDIZAJE Y MEMORIA

Inicio 3ª parte



LAS NUEVAS NEURONAS DEL HIPOCAMPO

La existencia de neurogénesis en animales adultos tiró por tierra la idea de que el cerebro adulto no tenía capacidad para generar nuevas neuronas.

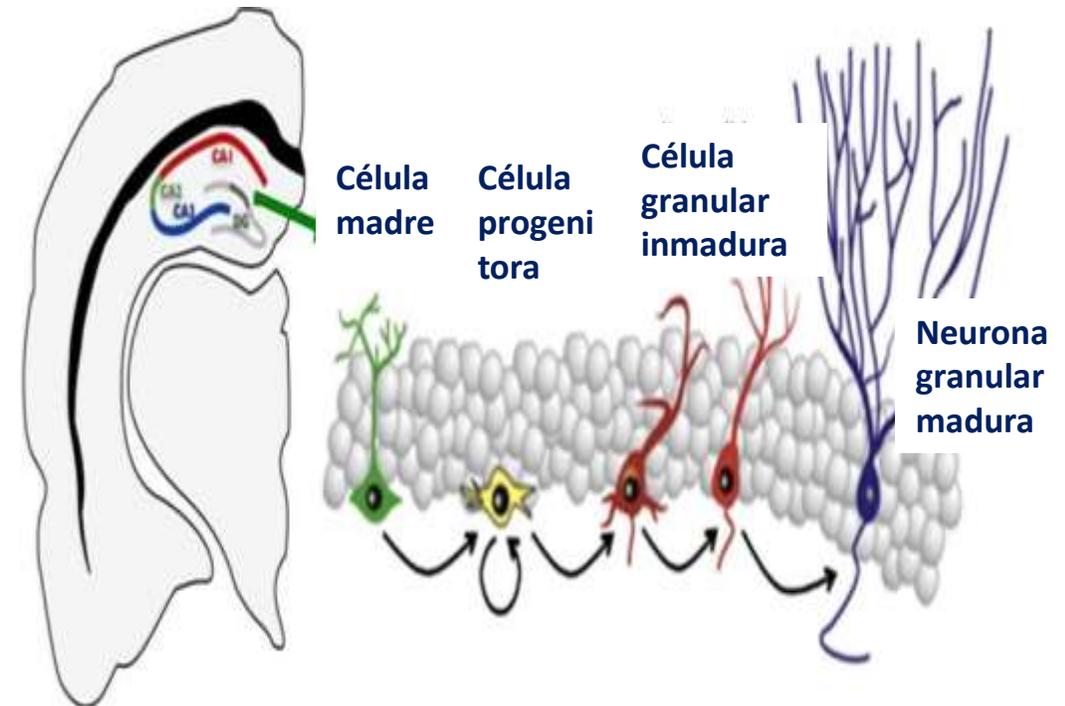
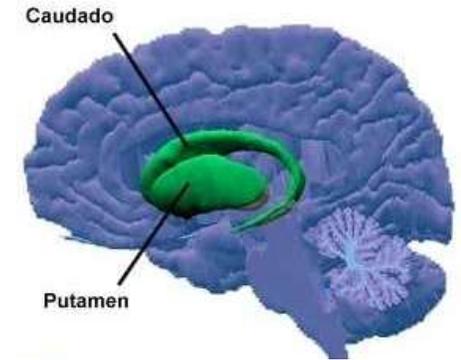
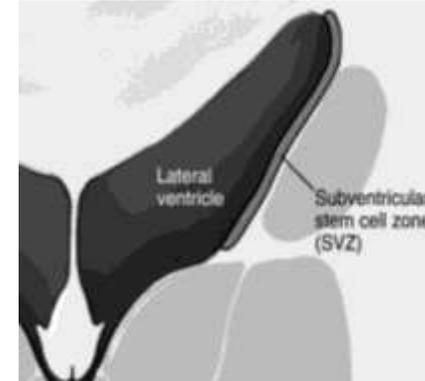
Actualmente se acepta que nuevas neuronas proliferan continuamente a lo largo de la vida en áreas del cerebro:

Zona subventricular de los **ventrículos laterales**

Zona subgranular del giro dentado **hipocampal**.

Las neuronas que nacen en la zona subventricular migran rostralmente y se convierten en neuronas granulares y periglomerulares del bulbo olfativo en ratones. En humanos parece que migran hacia el cuerpo estriado.

Las neuronas nacidas en la zona subgranular del giro dentado, una vez diferenciadas, se integran en los **circuitos hipocámpicos** mostrando propiedades fisiológicas similares a las neuronas granulares maduras.

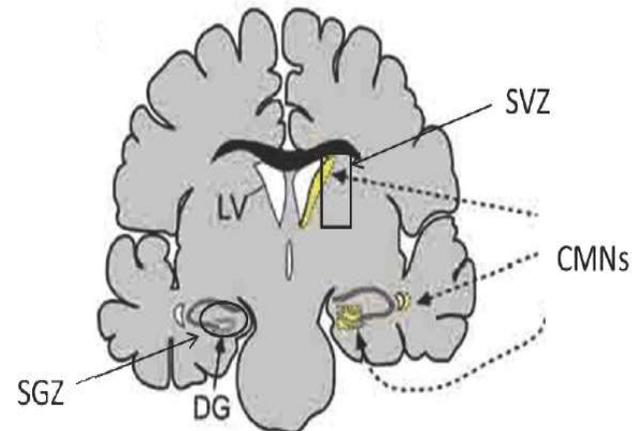


La producción de neuronas nuevas en el giro dentado del hipocampo varía ante situaciones como: el stress, privación de sueño o el consumo de alcohol (los hábitos poco saludables también son perjudiciales para la neurogénesis)

El factor más determinante es la edad.

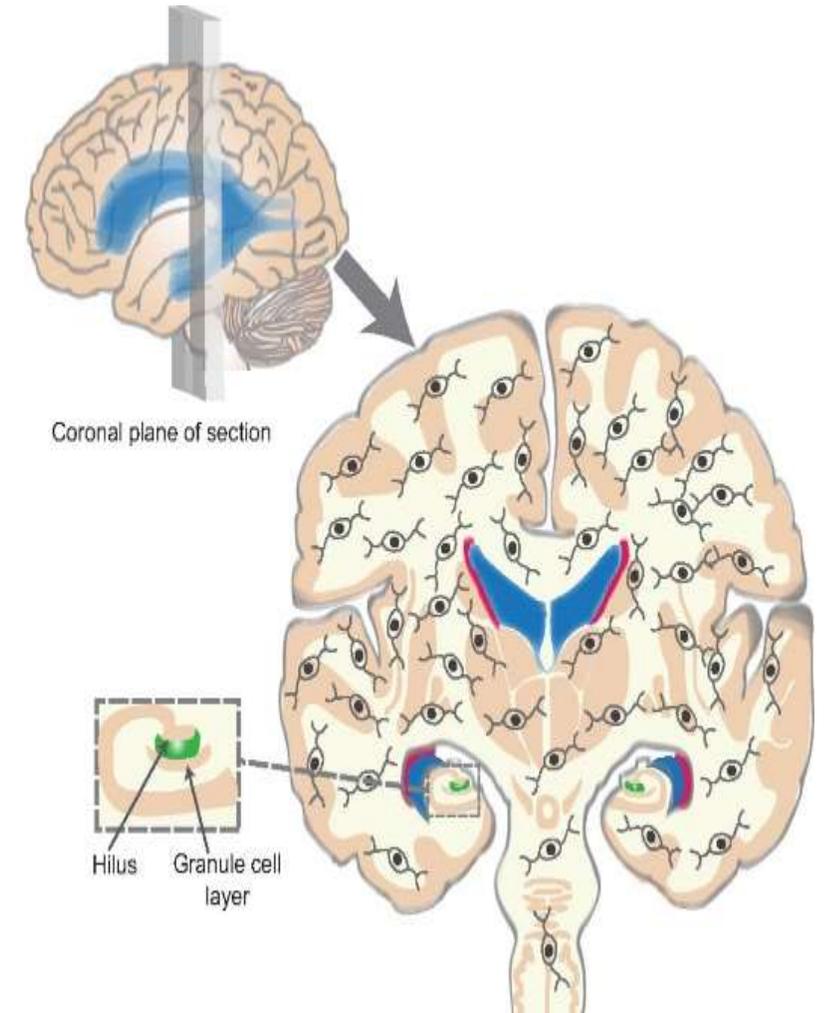
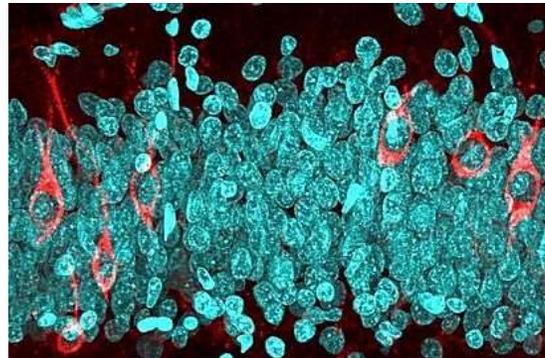
se cree que entre la juventud y la edad adulta se reduce a la mitad, o menos, la capacidad de proliferación en esta estructura.

Los comportamientos saludables tienen un efecto positivo.



El giro dentado es un área encefálica donde tiene lugar la proliferación o generación de nuevas neuronas durante **toda la vida**, o casi, a pesar del pequeño número de neuronas generadas.

Actualmente se acepta que la neurogénesis en edad adulta favorece procesos cognitivos que favorecen la supervivencia, al mismo tiempo que está implicada en distintos aspectos del procesamiento mnémico.



A pesar del efecto deletéreo de la edad sobre la neurogénesis, ésta no se interrumpe a lo largo de la vida, por lo que el suministro continuo de neuronas en el giro dentado podría sustentar la relación entre la neurogénesis del hipocampo en el animal adulto y el aprendizaje y la memoria



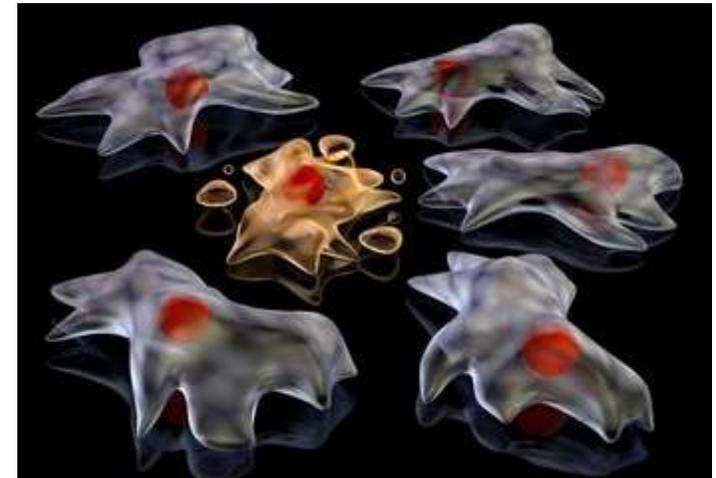
Se generan muchas neuronas, pero más de la mitad de las nuevas mueren tras unas pocas semanas, entonces **¿qué sentido tiene producir estas neuronas para que mueran poco después?**

Las neuronas que están presentes durante el proceso de aprendizaje y que se encuentren en periodo de desarrollo de una o dos semanas son las que van a sobrevivir, o tiene más posibilidades de ello.

Las neuronas supervivientes maduraran y se integran en el “circuito neuronal” ya existente en el hipocampo, convirtiéndose en **neuronas granulares totalmente funcionales**

Mientras algunas células son “salvadas” de la muerte gracias a procesos mnémicos, otras, más jóvenes mueren (apoptosis).

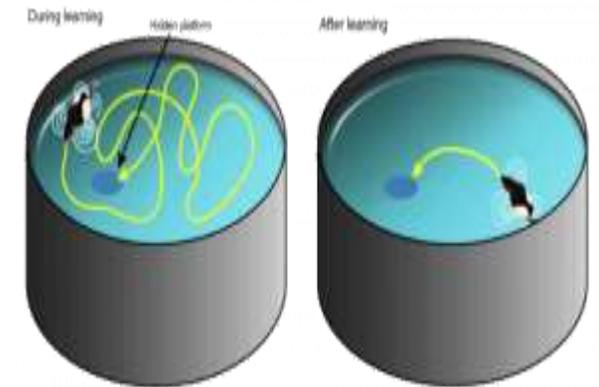
Este proceso modulado por el aprendizaje permitiría mantener un número óptimo de neuronas granulares en el giro dentado



La neurogénesis está involucrada en los procesos cognitivos dependientes del hipocampo, en la consolidación, adquisición y recuperación de la memoria declarativa (explícita).

Trabajos realizados con animales de experimentación han demostrado que, una mayor capacidad neurogénica conlleva un mejor rendimiento en tareas de **memoria espacial** (test de Morris) y, el nivel de aprendizaje alcanzado por el animal está positivamente correlacionado con el número de nuevas neuronas en el hipocampo.

Esta relación también ha sido observada en humanos.



Test de Morris evaluar el aprendizaje espacial en ratas y ratones

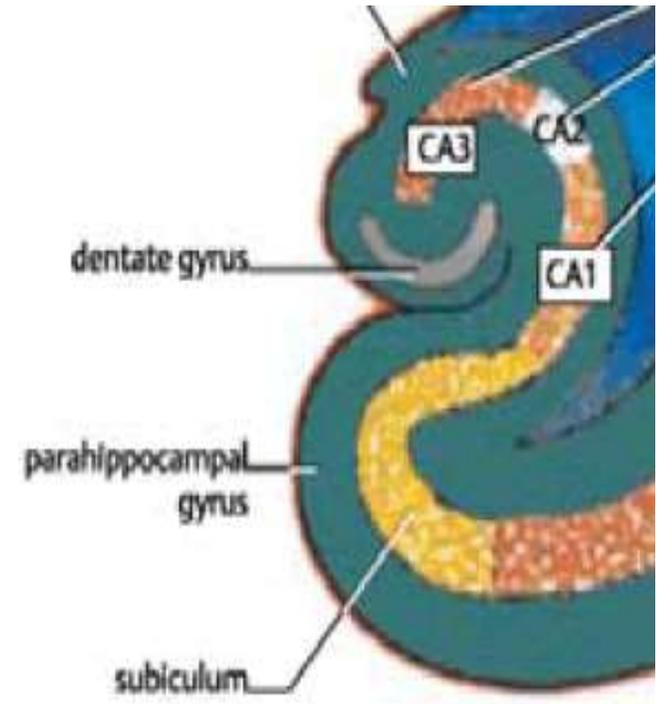
LAS CÉLULAS DE LUGAR

Son neuronas piramidales que se encuentran en el hipocampo y que juegan un papel importante y que generan un mapa cognitivo de posición y orientación.

La presencia de células de lugar en la formación hipocámpica, junto a otras (células de red, células de límite, etc.), proporciona información relativa **a la posición** en la que se encuentra el animal en un momento concreto y en relación con los estímulos externos.

Las células de lugar son neuronas piramidales que se activan de día y de noche.

Se cree que el mapa cognitivo está impulsado principalmente por señales visuales y por el movimiento del animal, pero también el patrón de disparo de estas células está determinado por pistas visuales, vestibulares, propioceptivas y de las señales del propio movimiento del animal



Se ha observado que el hipocampo de los taxistas londinenses es mayor en la zona posterior en relación con los sujetos controles (no taxistas), mientras que éstos presentan un mayor tamaño en la parte anterior.

El incremento en el tamaño correlaciona con los años de experiencia, esto fortalece la hipótesis de que el hipocampo es donde se almacena la información espacial del entorno.

Y que el tamaño del hipocampo o su reorganización varía en función de las necesidades de orientación o navegación.



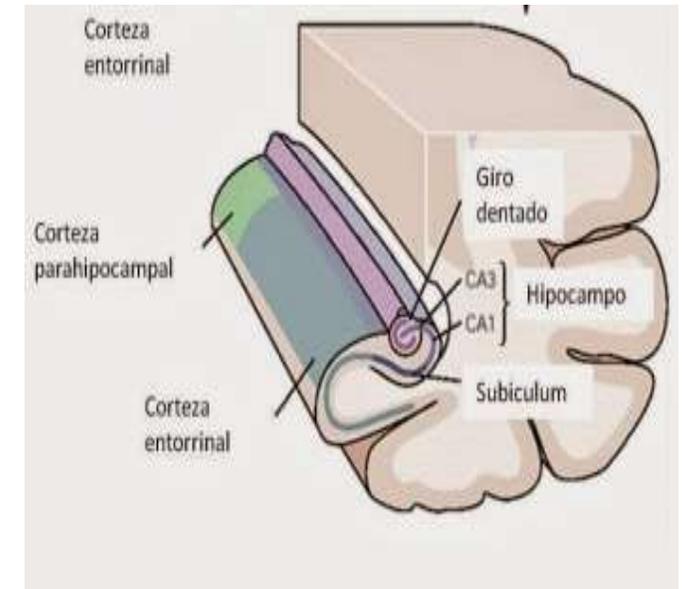
Otros estudios.

Los trabajos llevados a cabo mediante lesiones hipocampales, junto con los estudios de John O'Keefe han demostrado la existencia de células de lugar en el hipocampo, y han permitido postular que el hipocampo es imprescindible para el aprendizaje espacial.

Tolman, los mapas cognitivos, y las células de lugar de John O'keefe

Los animales generan mapas internos del entorno y esos mapas están representado en distintos sistemas cerebrales, cada uno de los cuales alberga distintos tipos de neuronas.

Estos sistemas no se restringen al hipocampo, sino que otras áreas como la corteza entorrinal, el subículo, córtex frontal y parietal están también involucrados



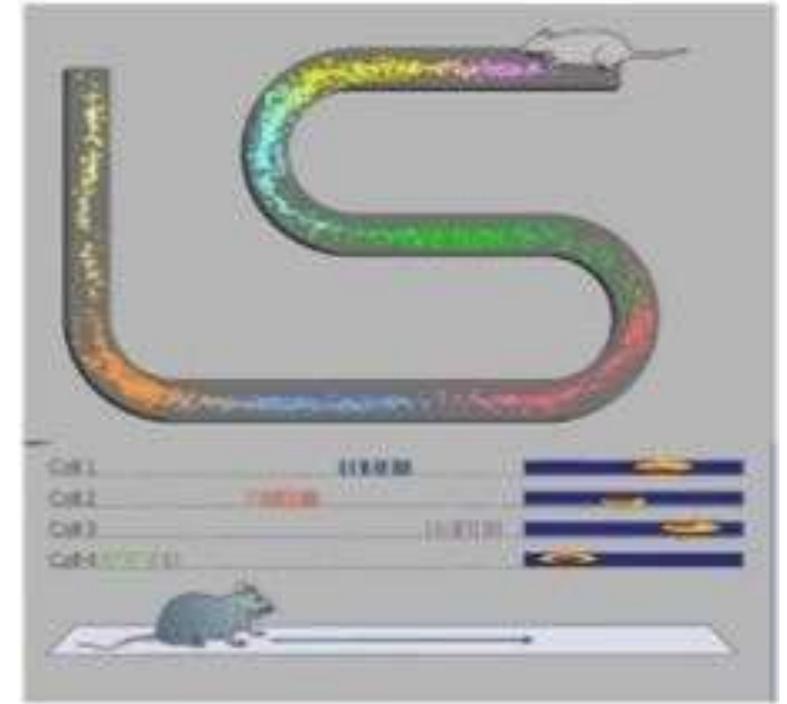
John O'Keefe registraba neuronas del área CA1 hipocámpica, junto a **Dostrovsky** en 1971 cuando descubrió el patrón de disparo característico de un tipo de neuronas que llamó "células de lugar", y a la localización donde la neurona tiene una respuesta máxima, "campo de posición" de la neurona.

Estas células de lugar disparaban o respondían selectivamente cuando el animal se encontraba en un determinado lugar dentro del "campo abierto".

Las células de lugar son neuronas piramidales que se activan de día y de noche, por lo que no solo lo visual es suficiente para inducir su disparo.

El mapa cognitivo se genera por señales visuales y por el propio movimiento del animal, pero hay otras pistas sensoriales como el olfato, la audición involucradas.

El patrón de disparo de estas células está determinado por pistas visuales, vestibulares, propioceptivas y de las señales del propio movimiento del animal.

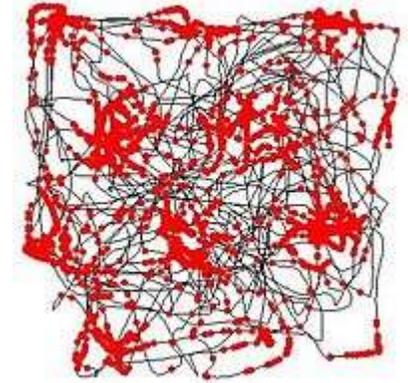


Actividad de células de lugar según el animal recorre un hipotético laberinto.

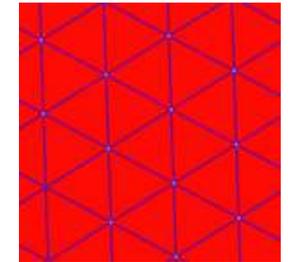
Cada célula de lugar en CA1 representado con un color diferente "dispara" únicamente cuando el animal pasa por un determinado punto.

May-Britt y Edvard Moser y las células de red/rejilla.

En el hipocampo hay otras neuronas, selectivas a la posición, y a diferencia de las células de lugar que se activan cuando el animal está en una localización determinada, las células de la corteza entorrinal (sus axones constituyen la vía perforante) se activan en múltiples lugares del campo abierto.

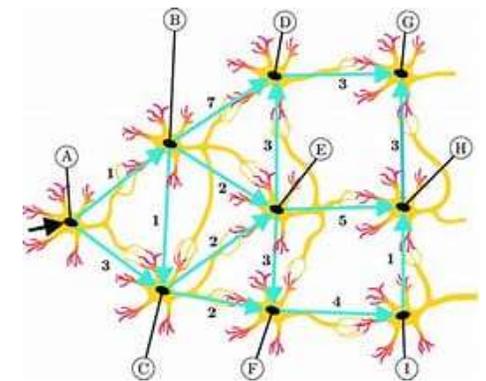


Si tomamos estos puntos que se han activado por el movimiento del animal, formamos los vértices de un hexágono similar al observado en las celdas de cera de un panal construido por las abejas.



A diferencia de las células de lugar, la actividad de las células de red/rejilla es independiente del contexto, de puntos de referencia, o de señales específicas, por lo que posiblemente estas “marcas” actuarían como balizas que indicarían al animal dónde se encuentra en relación con éstas, permitiéndole así la navegación espacial.

Las células de red/rejilla, se activan en múltiples lugares del campo abierto.



El tiempo es clave en la memoria episódica.

El hipocampo tiene un papel en **la memoria episódica**, en la creación de mapas cognitivos del entorno físico, y juega un papel crítico en la organización temporal de los recuerdos.

Las "**células del tiempo**" hipocampales localizadas en **CA1 y CA3**, disparan en momentos específicos en experiencias estructuradas temporalmente.

Las Células del tiempo podrían ser el pegamento que une nuestros recuerdos en la secuencia correcta para saber el orden en el que sucedieron las cosas.

Las células de tiempo "disparan" cuando un animal de experimentación se mueve libremente y está realizando tareas que implican recordar distintos sucesos.



"células de tiempo", organizan nuestros recuerdos en una secuencia y se activan al momento de crear o recuperar recuerdos.

Al activarse, "estas células parecen desempeñar un papel único en el registro de cuándo ocurren los eventos, lo que permite que el cerebro marque correctamente el orden de lo que sucede"

Las células de lugar hipocámpicas, junto a las de red, células de límite..., informan sobre la posición en que se encuentra el animal en un momento concreto y en relación con los estímulos externos.

Las "células del tiempo" hipocámpicas disparan en momentos específicos en experiencias estructuradas temporalmente

Células de lugar (Hipocampo): que se activan cuando el animal está en una localización determinada (Aprendizaje espacial, orientación)

Células de red o rejilla (Corteza entorrinal): que se activan en múltiples lugares del campo abierto (Navegación)

Células del tiempo hipocampo CA1 y CA3, disparan en momentos específicos en experiencias estructuradas temporalmente. (Memoria episódica)

En busca del rastro molecular del engrama

**Una de las cuestiones que se ha planteado la neurociencia es
conocer en dónde se localizan estas memorias o engramas**

Se sugiere, por primera vez, que los engramas de la memoria episódica se localizan en el lóbulo temporal medial, a partir de los trabajos de Penfield y Rasmussen en 1950, al estimular eléctricamente el lóbulo temporal en pacientes con epilepsia.

Luego se confirmó la importancia del hipocampo (lóbulo temporal medial), en la formación de la memoria episódica. Paciente H.M. era incapaz de formar nuevos recuerdos y de retrotraer recuerdos previos (unos meses), a partir del día en el que fue sometido a la resección quirúrgica.

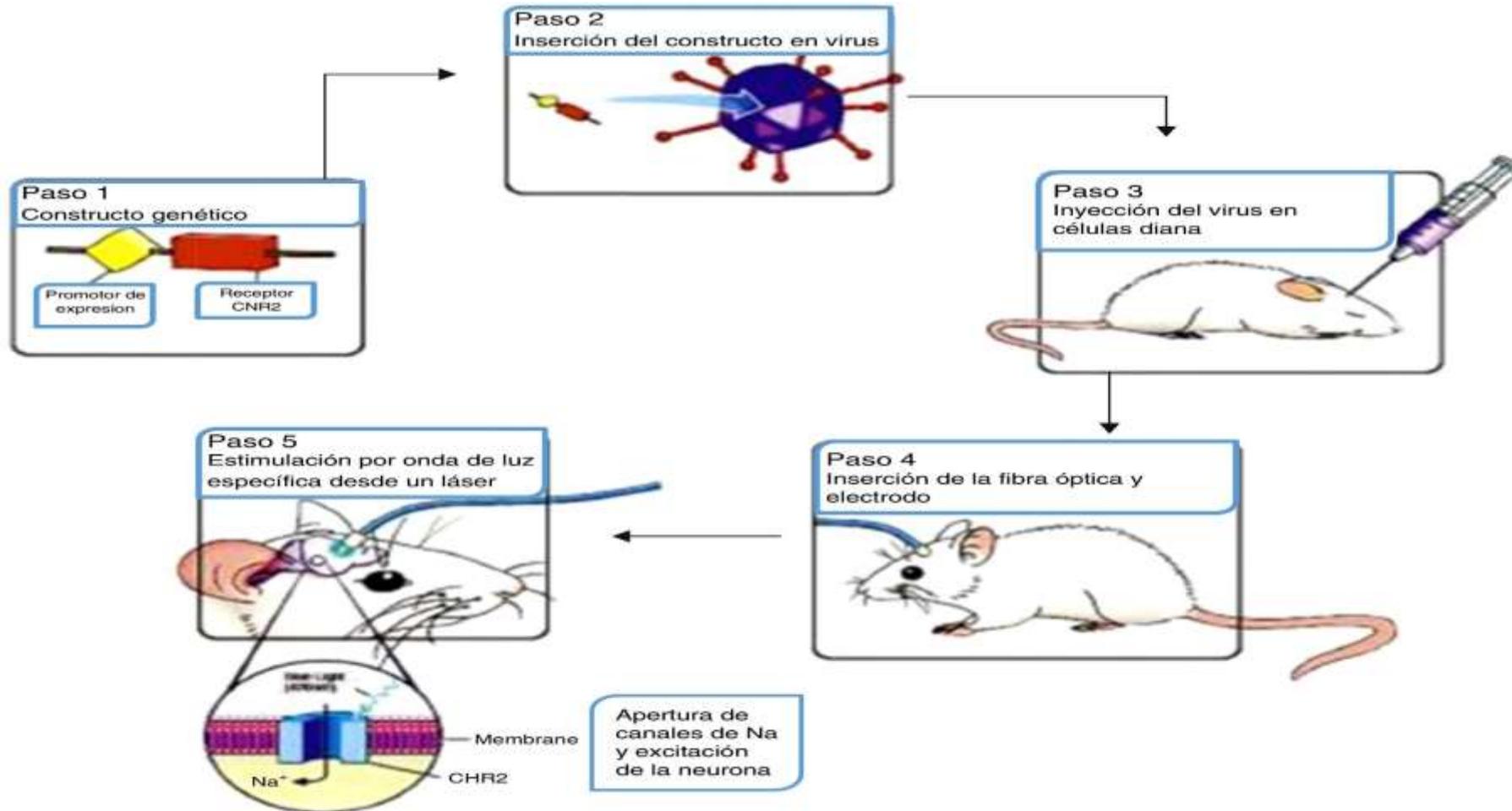
Por otra parte, la naturaleza del engrama lo aportó Hebb (1949): "las células que disparan juntas permanecerán conectadas"

Estudios en seres humanos, primates y roedores establecen que el hipocampo es crucial para la formación de recuerdos que incluyen el término "qué-dónde-cuándo", es decir, la memoria episódica.

El hipocampo tienen su papel en la memoria episódica y en la creación de mapas cognitivos del entorno físico, y juega un papel crítico en la organización temporal de los recuerdos.

OPTOGENÉTICA de Karl Deisseroth en Stanford

Las bases de la optogenética están en el estudio de un alga, donde manipulada genéticamente va a permitir la expresión de una proteína canal llamada canalrodopsina, que deja pasar iones Na^+ hacia el interior de la célula cuando incide luz azul, y así despolariza la neurona. Y la expresión de otra proteína, la halorodopsina, que da entrada de iones Cl^- en respuesta a la luz amarilla e hiperpolariza la neurona reduciendo la posibilidad del potencial de acción.



Esta técnica permite controlar, en tiempo real, la actividad de determinadas neuronas que hemos modificado genéticamente por la inserción de genes codificantes de proteínas sensibles a la estimulación por el haz de luz de longitud de onda determinada.

El grupo de Tonegawa demostró que durante la formación de una nueva memoria se “reclutan” un conjunto de neuronas, que aunque están distribuidas en distintas áreas cerebrales, se establece un patrón de conectividad específico durante el proceso de codificación y retención de esa memoria, e independiente de la síntesis de proteínas.

Y si se interrumpe proceso de consolidación utilización inhibidores de la síntesis de proteínas, se deteriora la estabilización y/o fortalecimiento de las nuevas conexiones sinápticas.

Así, la **conectividad sináptica** proporciona un sustrato para la memoria, mientras que el **fortalecimiento de las sinapsis** se requiere para la recuperación de ésta.

Este grupo de Tonegawa en ratones transgénicos, que desarrollan la E. de Alzheimer y por optogenética (en neuronas constitutivas de un engrama de memoria en hipocampo) han conseguido recuperar la memoria de estos animales a pesar de que éstos son amnésicos.

Ponen de manifiesto que no es un problema en el almacenamiento de la información SI NO déficit en la recuperación de la información como consecuencia de esta patología.



Este grupo de Tonegawa ha sido capaz, mediante la utilización de la optogenética, de estimular/inhibir con un haz de luz un circuito neuronal o engrama hipocampal responsable de la conducta de paralización en animales de experimentación.

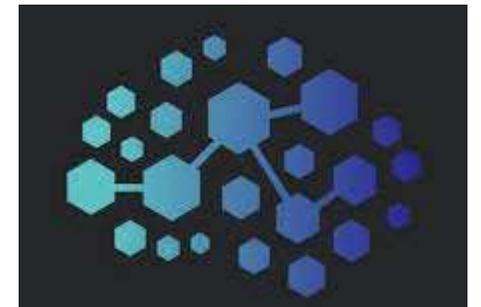


“En busca del rastro molecular del engrama”:

Conjunto de neuronas distribuidas en múltiples áreas cerebrales que establecen una conectividad preferencial durante el aprendizaje, y proporciona un sustrato celular duradero para el almacenamiento de memoria. La potenciación sináptica observada en las células del engrama es necesaria para la consolidación, almacenamiento y recuperación de la información

¿Cómo se determina qué neuronas van a formar parte de un engrama concreto?

Se sabe que las neuronas elegibles compiten entre sí para ser asignadas a un engrama determinado, y las neuronas con mayor tendencia a generar potenciales de acción (mayor excitabilidad) serán las que formen parte del engrama.



LA EPIGENÉTICA

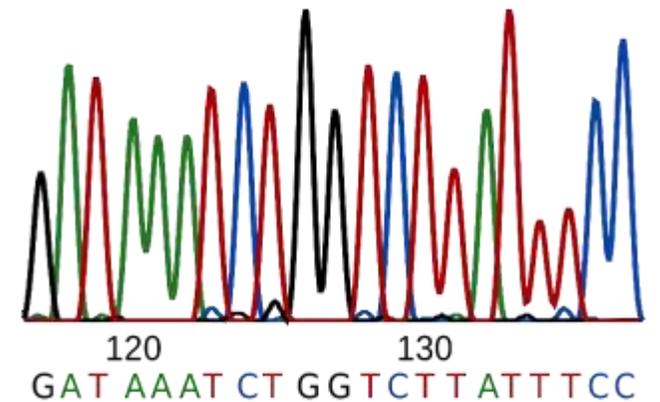
Secuenciación del ADN, el proceso para determinar el orden de las cuatro bases que componen el ADN: adenina, timina, citosina y guanina

El proyecto de secuenciación del genoma humano parecía ser vital para aportar conocimiento sobre el papel de ADN.

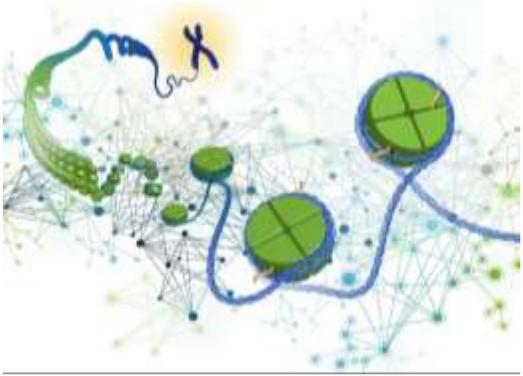
La publicación de la secuencia completa del genoma en 2003 desveló que menos del 2% de éste era codificante para proteínas (quienes hacen las funciones celulares) mientras que el resto, el 98%, no parecía tener función alguna, por lo que fue denominado ADN “basura”.

Poco más tarde, el proyecto ENCODE trató de descifrar el papel del ahora llamado ADN “oculto” y no “basura”.

Los resultados demostraron que además de ADN codificante, la mayor parte del ADN son elementos reguladores, es decir, que la mayor parte del genoma se dedica a su propia regulación.



LA EPIGENÉTICA O EL POR QUÉ SOMOS TAN DISTINTOS DEL CHIMPANCÉ, AUNQUE COMPARTAMOS EL 98% DE NUESTRO ADN CON ÉL



La diferencia entre los gusanos y nosotros, es que en nosotros hay una proporción más alta de genes de control; casi la mitad de esos genes se dedican a regular a otros genes, a orquestar el desarrollo de los tejidos, comunicar unas células con otras.

En el gusano, esos genes de control no pasan de un 10%.

Todos los animales estamos hechos con los mismos ladrillos pero los planos arquitectónicos varían.

Gemelos monocigóticos pueden desarrollar una enfermedad de componente genético uno y no el otro. Según van envejeciendo, se observan más diferencias fenotípicas entre ellos. La explicación: las presiones ambientales a las que están sometidos durante sus vidas son las que modifican la expresión de genes concretos y así posibilitan diferencias fenotípicas. a pesar de compartir casi la misma secuencia de ADN.

Habrán genes que se expresen en situaciones concretas según las marcas epigenéticas que se han adquirido a lo largo del tiempo.

(A las “marcas” se las denomina epigenoma y son las responsables de la activación o inhibición de los genes)

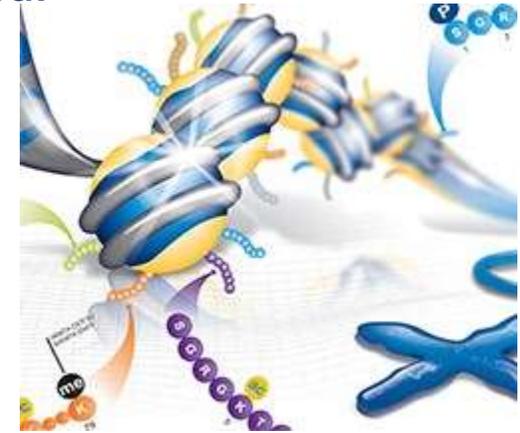
Las marcas epigenéticas pueden modificar la cromatina.

Las modificaciones covalentes de la cromatina pueden silenciar o activar genes

Las modificaciones covalentes se refieren a la modificación del ADN o las histonas, mediante la unión covalente de un grupo fosfato (PO_4^{3-}), un metilo ($-\text{CH}_3$) o un acetilo ($-\text{COCH}_3$).

Esas modificaciones covalentes comprenden:

La metilación del ADN, y la acetilación y metilación de histonas.



Moléculas mnemogénicas en la cromatina

El estudio que puso de manifiesto la relación entre epigenética (acetilación de histonas en este caso) y plasticidad sináptica fue llevado a cabo por el grupo de **Eric Kandel en Aplysia**, molusco conocido como liebre de mar.



Eric Kandel P. Nobel demostró que la acetilación de la histona H4 aumentaba de manera transitoria durante la plasticidad sináptica (facilitación a largo plazo en Aplysia), pero también disminuía durante la depresión a largo plazo, es decir, estos resultados indican que la expresión génica y los cambios epigenéticos son necesarios para la plasticidad sináptica en Aplysia.

Los estímulos ambientales generan cambios bioquímicos en las histonas y conllevan la remodelación de la estructura de la cromatina.

La formación del epigenoma (cambios bioquímicos que tienen lugar en las histonas en respuesta a estímulos ambientales que conllevan la remodelación de la estructura de la cromatina)

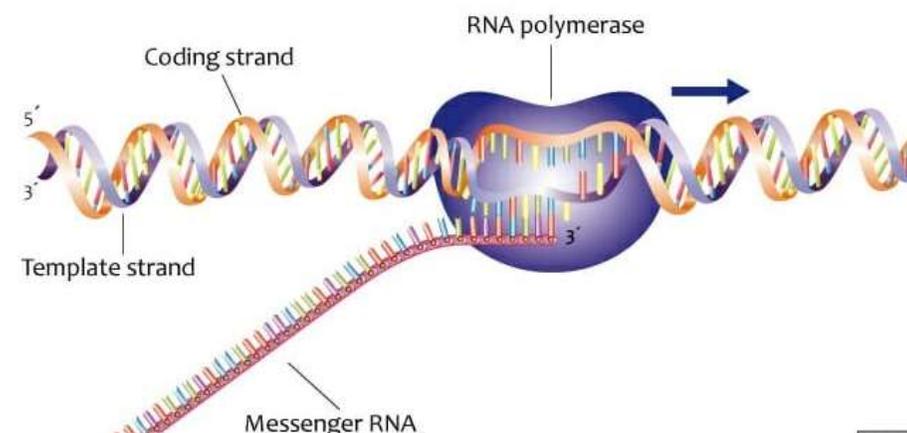
Una sola aplicación de estimulación eléctrica en la cola del molusco es suficiente para inducir la formación de la memoria de corto plazo. La aplicación constante y sostenida da lugar a la formación de memoria de largo plazo, que cuenta con una duración de varios días (Kandel, 2012).



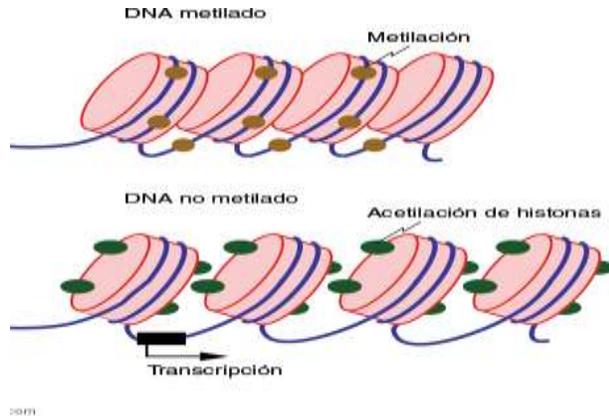
Los distintos tipos de memoria implican áreas y redes cerebrales distintas, todas ellas dependen de la plasticidad sináptica, y la plasticidad sináptica, es un proceso celular sustentado por cascadas moleculares de señalización intracelular.

La memoria a corto plazo está asociada a cambios transitorios, como modificaciones covalentes de las proteínas ya existentes. La memoria a largo plazo requiere de la síntesis de nuevas proteínas.

Por ello, muchos genes deben ser regulados, al alza o a la baja, durante la formación de la memoria para que ésta tenga lugar, por lo que las modificaciones epigenéticas que promueven o reprimen la **transcripción génica** se tornan imprescindibles en la **regulación de la maquinaria molecular que sustenta el aprendizaje y la memoria.**



Las funciones de la metilación del ADN no se conocen del todo pero para la formación de la memoria se precisa de la **hipermetilación de los genes supresores** de la memoria y la **hipometilación de los genes promotores de la misma**.



La metilación del ADN influye en la memoria alterando los procesos de transcripción, y esta relación varía dependiendo de múltiples factores ya que el aprendizaje incluye procesos tan dispares como los cambios en la actividad sináptica (PLP o DLP), la morfología dendrítica, la densidad de las espinas.

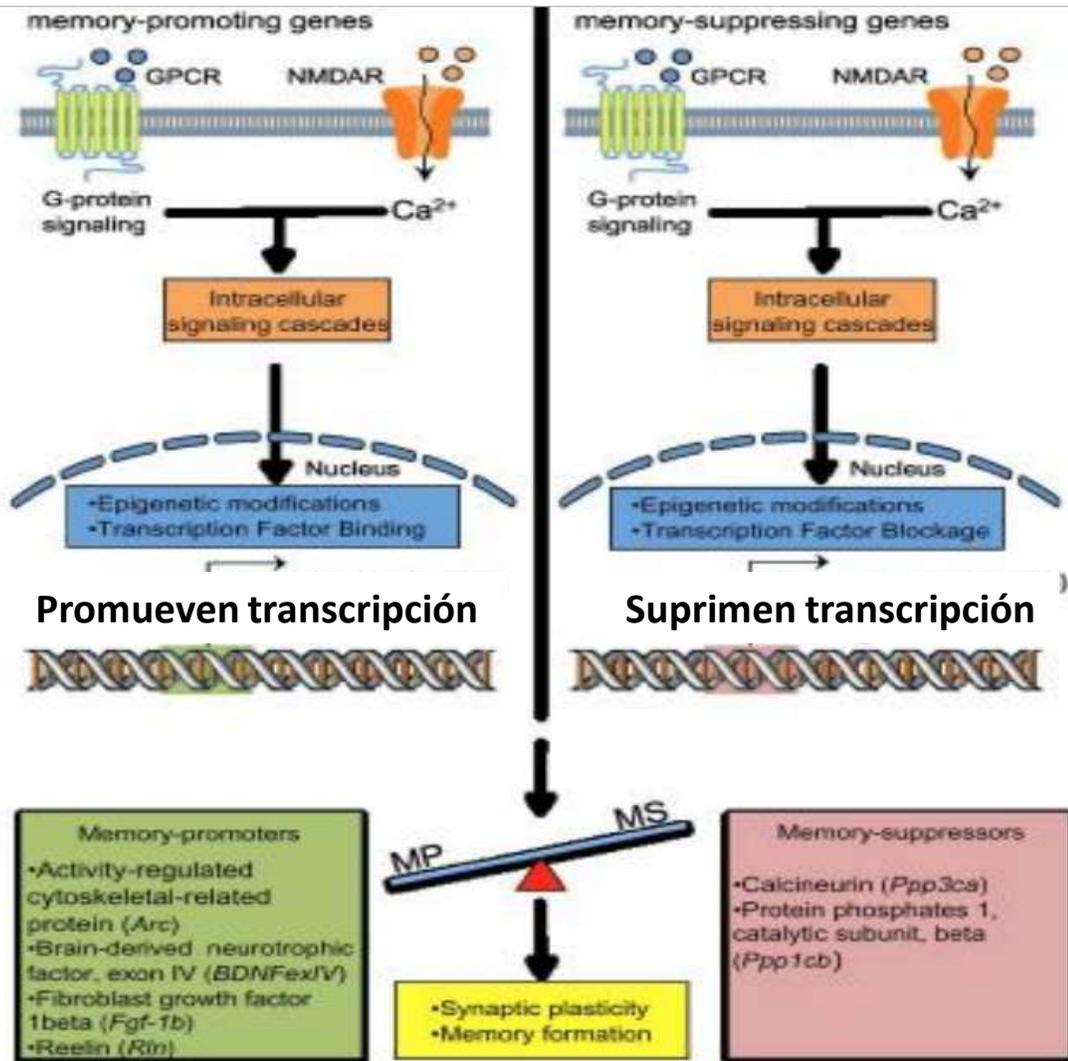


Propuesta de modelo relativo a la formación de la memoria:

Los genes se clasifican como permisivos para la memoria (los promotores de memoria) o disruptivos de ella.

La actividad neuronal induce una cascada de señalización molecular que actúa sobre la metilación del ADN y da lugar a la represión transcripcional de los supresores de memoria y a la activación transcripcional de los potenciadores de memoria.

La combinación de **promotores y supresores de memoria** inclina la balanza a favor de mecanismos celulares y moleculares que promueven la plasticidad sináptica y la formación de memoria.



Modelo que representa cómo los estímulos regulan diferencialmente la expresión de genes promotores o supresores de la memoria.

La activación de un gen promotor de la memoria facilita el establecimiento de la plasticidad sináptica y la formación de la memoria.

Promotores de la memoria: proteínas relacionadas con el citoesqueleto regulada por actividad (*Arc*), factor neurotrófico derivado del cerebro, (*BDNF*), Reelina, factor de crecimiento de fibroblastos, (*FGF*).

Supresores de la memoria: Calcineurina, Proteínafosfatasa1

¿Podemos heredar el temor de nuestros padres, o incluso, el de nuestros abuelos?

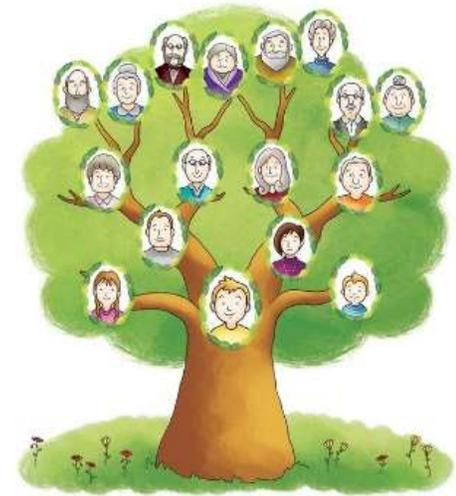
Kerry Ressler estudió, cómo el miedo condicionado a un olor concreto afecta a los animales. y al mismo tiempo, estudió si este condicionamiento deja huella en el cerebro de sus descendientes.

Expone a animales macho a una sustancia llamada acetofenona, que se utiliza para la elaboración de fragancias, con olor dulce como almendra/cereza, al tiempo, que a estos mismos animales se les aplica una ligera descarga eléctrica en las patas.

Los animales se vuelven temerosos ante el olor aunque no exista descarga eléctrica.

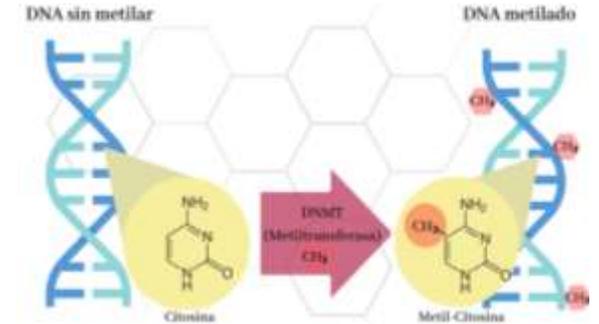
Se vió que la descendencia (la F1), eran más sensibles a la acetofenona; huelen la acetofenona a concentraciones más bajas, eran más asustadizos y al exponerse a la acetofenona, se sobresaltaban como sus padres, aunque nunca habían sido expuestos al olor para temerlo. Su reacción a la acetofenona era específica, no se sobresaltaban con otro olor distinto.

Su descendencia, la F2 presentaba el mismo fenotipo, se sobresaltaban cuando se le exponía a la acetofenona.



No se conocen las señales ambientales y mecanismos que se heredan a través de los gametos de una generación a las siguientes.

Se cree que posibles señales correspondientes al sistema endocrino (los glucocorticoides) y la activación del sistema olfativo pueden ser responsables de inducir las señales heredables a la siguiente generación



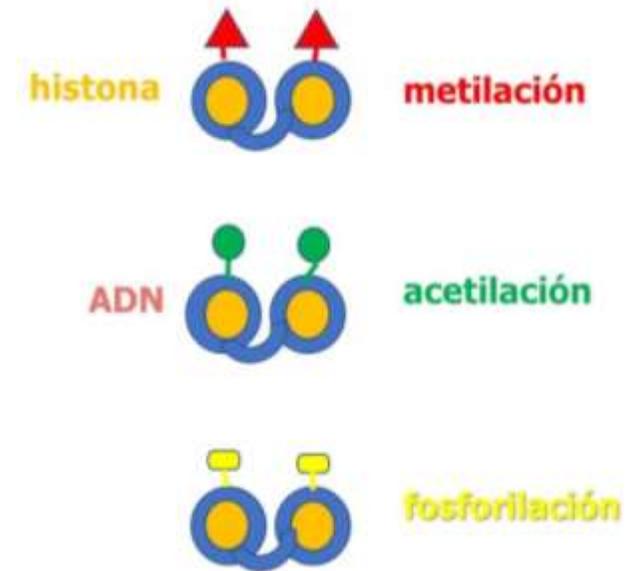
Conocida la estructura del DNA saber qué genes se expresan y qué genes son silentes en cada momento, es de gran importancia.

¿Qué posibilidades hay de modular estos mecanismos de expresión?

La expresión de genes puede ser modulada por mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, o las modificaciones postraduccionales de las histonas.

Otras, como el silenciamiento génico mediante ARN no codificante (los micro ARNs) lo veremos ahora

Modificaciones de Histonas

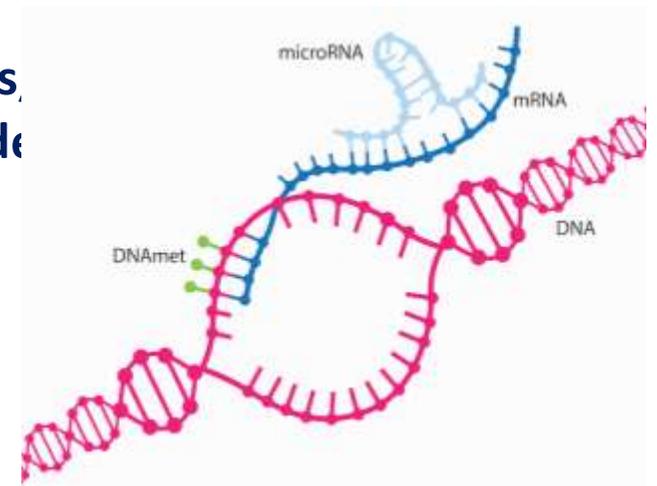


Esos pequeños ARN no codificantes

Los micro ARNs (miARNs) son un tipo de ARN de pequeño tamaño (unos 22 nucleótidos), no codificantes, que regulan la expresión génica en una gran variedad de tipos celulares y procesos fisiológicos.

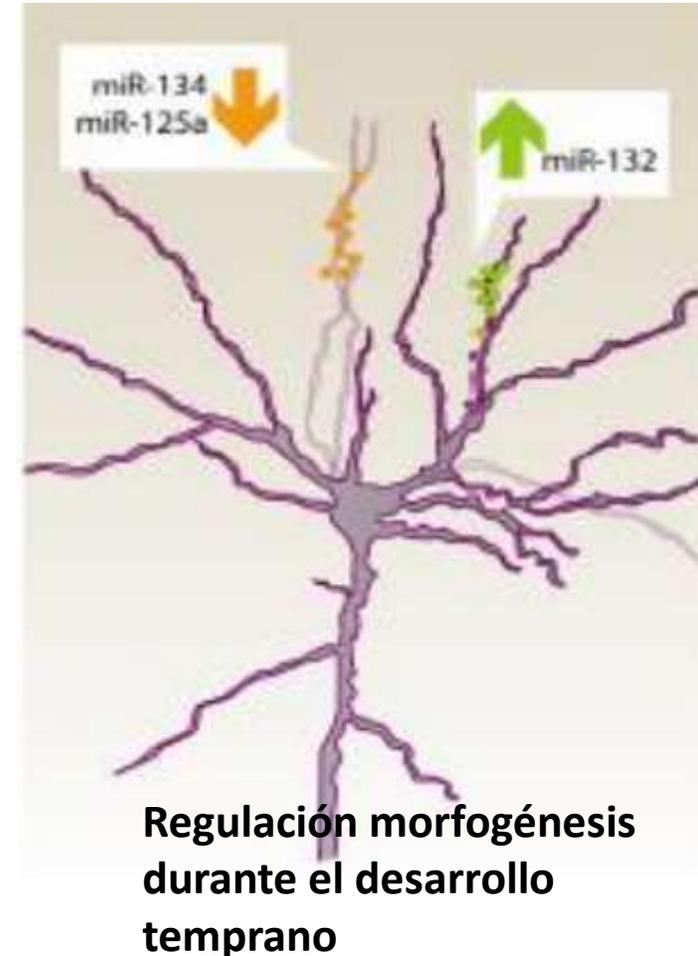
¿Cómo lo hacen?

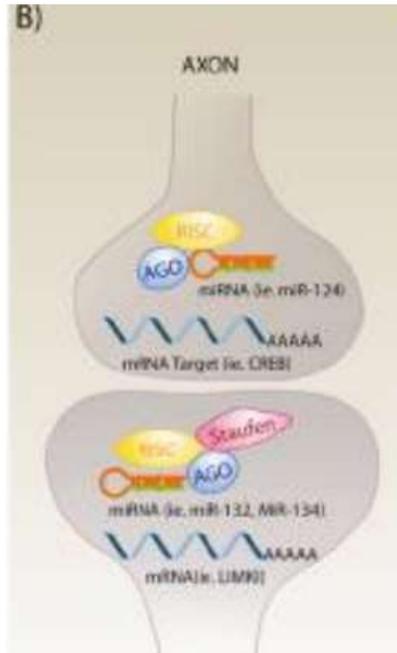
Uniéndose a ARNm concretos mediante la complementariedad de sus bases, por lo que los miARNs tienen un papel epigenético crítico en la regulación de la transcripción de ciertos genes.



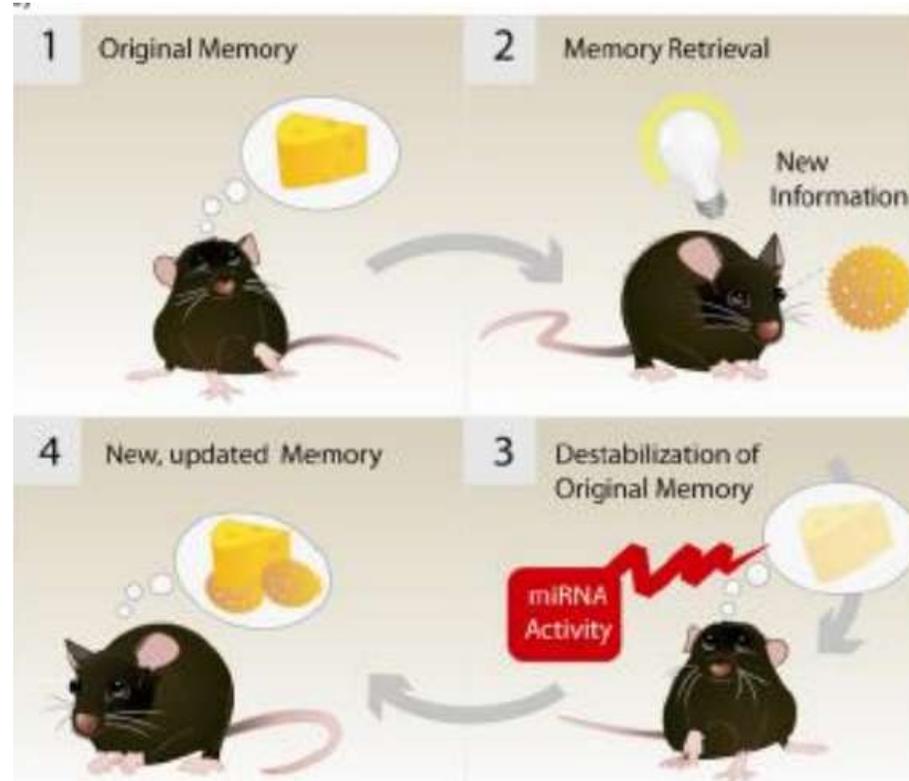
Los miARNs contribuyen a la plasticidad neuronal y la memoria en tres formas distintas e interrelacionadas

- (A) Los miARNs pueden influir en la capacidad cognitiva al regular la morfogénesis de la dendritas durante el desarrollo temprano;
- (B) los miARNs podrían ajustar el papel de un gen determinado regulando su traducción localmente en las dendritas individuales de una sinapsis,
- (C) los miARNs podrían servir para desestabilizar una memoria tras su recuperación para posibilitar que se produzca un nuevo aprendizaje o actualización del mismo.





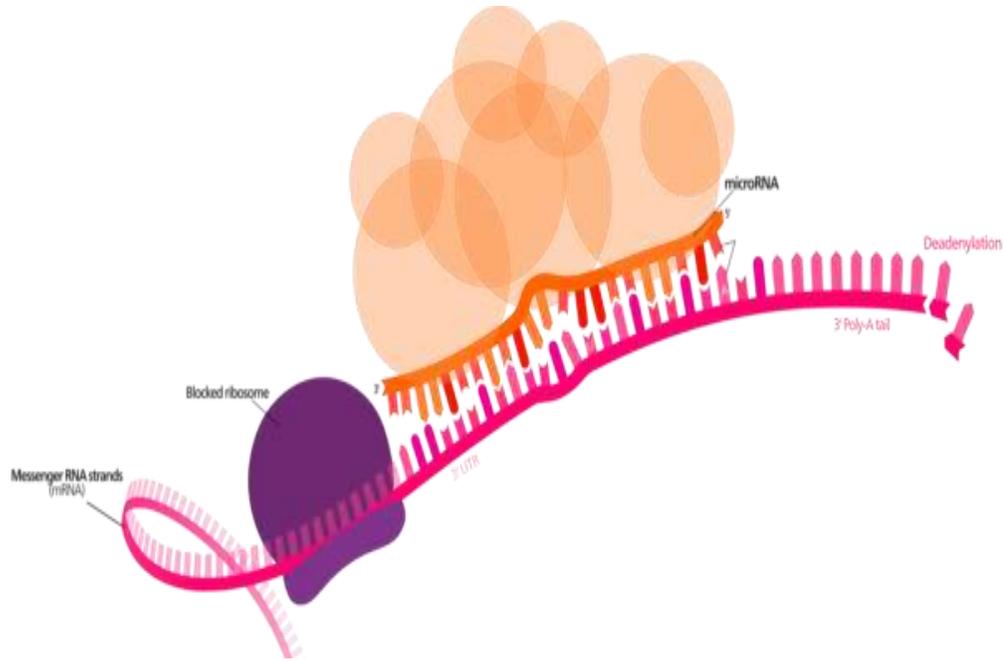
**Regulando localmente
la traducción de RNAm
en las dendritas**



**Desestabilizando una memoria recién
recuperada para permitir que se
produzca un nuevo aprendizaje o
actualizar el mismo**

Equilibrio transcripcional para modular plasticidad sináptica

Los cambios en la metilación del ADN y en las modificaciones de histonas son el resultado de cascadas de señalización intracelular que convergen en el núcleo para ajustar el equilibrio necesario entre la activación génica y la represión, y es a través de este equilibrio transcripcional como las neuronas son capaces de modular la plasticidad sináptica que subyace a toda memoria.

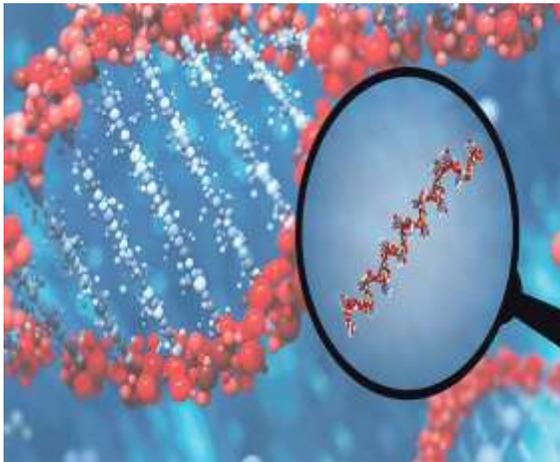


Un objetivo de la neurociencia es determinar la identidad del engrama, el sustrato físico de la memoria. Sabemos que la memoria es codificada mediante los cambios en la fuerza sináptica, que se almacena mediante las modificaciones inducidas por el aprendizaje en las conexiones sinápticas correspondientes, y estos procesos son dependientes de la síntesis proteica. En este desglose del engrama, los cambios epigenéticos tienen un papel relevante en la formación de la memoria, incluyendo los miARN.

Ese "ADN basura", YA NO ES BASURA

ENCODE y otros proyectos revelan que la mayor parte del ADN se transcribe en ARN, aunque éste no es codificante.

Estos ARN tienen funciones reguladoras cruciales, de forma que alteraciones en la expresión de estos elementos reguladores pueden desencadenar graves patologías.



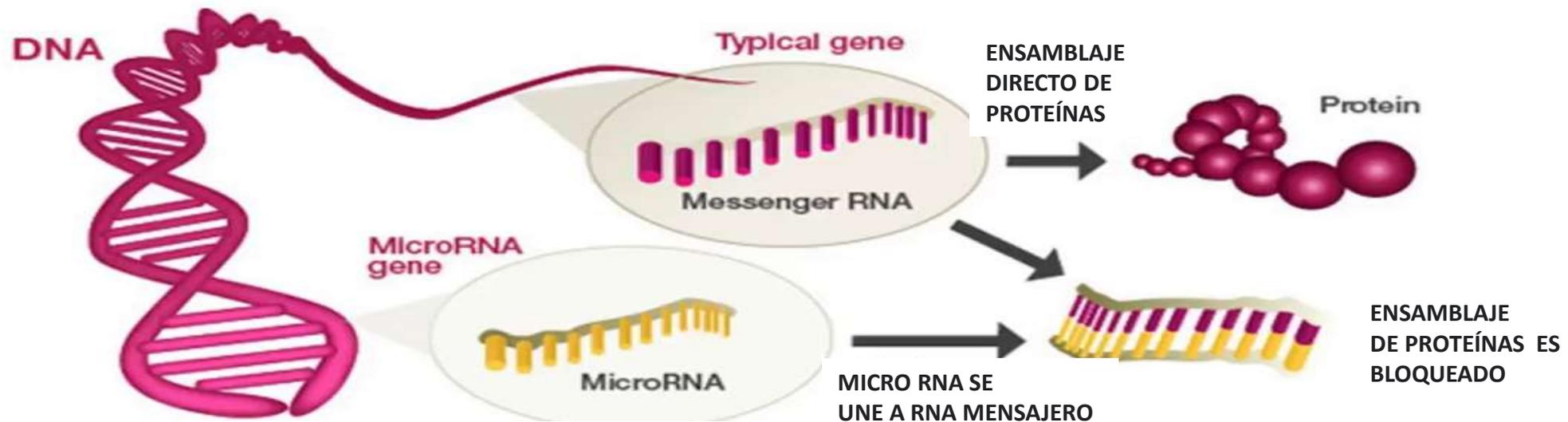
En estudios realizados se vio cómo el miedo asociado a un olor particular afectaba a los animales y dejaba una huella epigenética en el cerebro de sus descendientes.

Y también que el ejercicio físico y entrenamiento mejoran el rendimiento cognitivo (enriquecimiento ambiental), e induce mejoras en la plasticidad sináptica, tanto en roedores, como en seres humanos.

Se ha demostrado que, en animales expuestos a ambientes enriquecidos se incrementa significativamente la PLP en el hipocampo, junto a mejoras cognitivas, y que también se observaron en su descendencia.

Los miRNA son secuencias de RNA capaces de regular la expresión génica, principalmente mediante silenciamiento post-transcripcional (también hay excepciones y los miRNA pueden activar la transcripción de ciertos genes).

Así, los miRNA pueden regular la expresión de hasta el 60 % de los genes en los humanos.

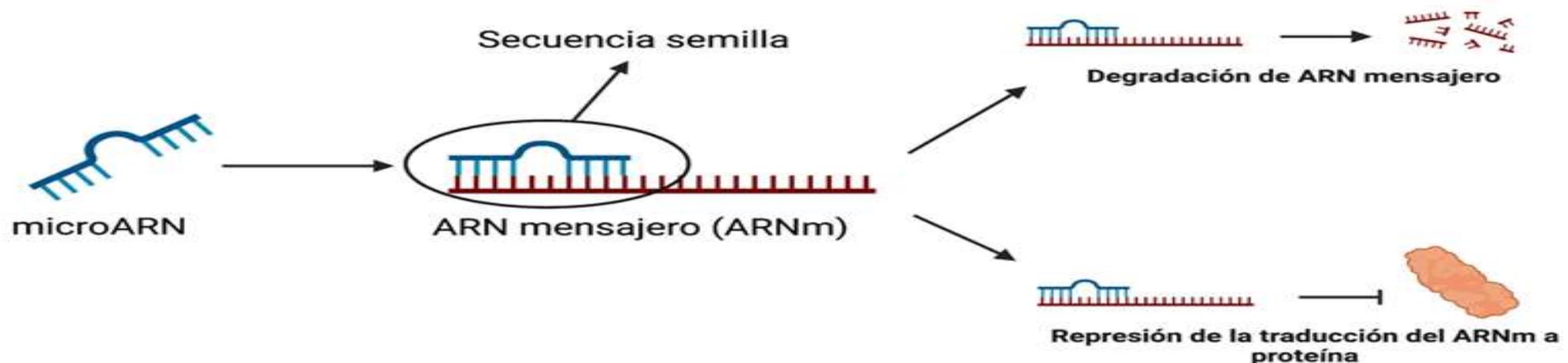


Benito y cols. (2018) demostraron que en animales macho adultos en ambientes enriquecidos se incrementa la PLP en el hipocampo, al igual que se producen mejoras cognitivas, pero también se observaron estos cambios en su descendencia.

El hecho de que en la línea germinal se expresen miARN, convierte a estas moléculas en posibles mediadoras de la herencia epigenética intergeneracional.

Se encontraron cambios en la composición del esperma de los padres de estos animales, con incremento en los miARN 212/132.

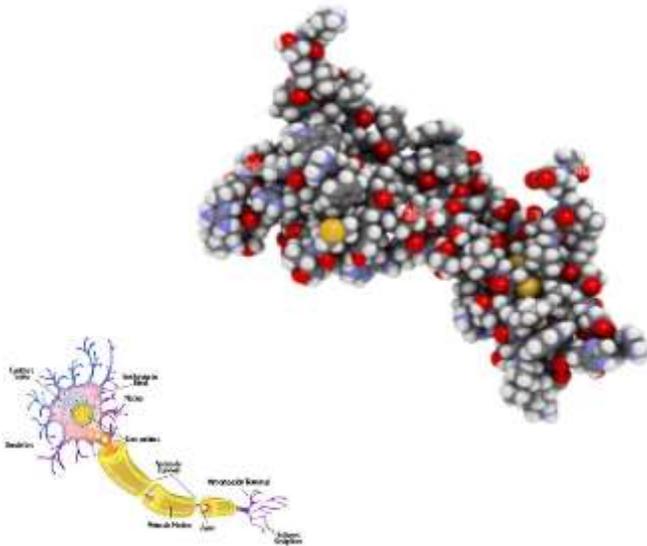
Y estas mejoras solo se observaron en la primera generación o F1, y que los cambios epigenéticos inducidos por la experiencia están asociados a miARN (solo heredables a través del esperma) y no a cambios en la metilación del ADN.



El factor neurotrófico derivado del cerebro.

Rita Levi-Montalcini, Premio Nobel en 1986 por el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso (FCN o NGF).

La epigenética y la plasticidad sináptica “El cuerpo se me arruga, es inevitable, pero no el cerebro”

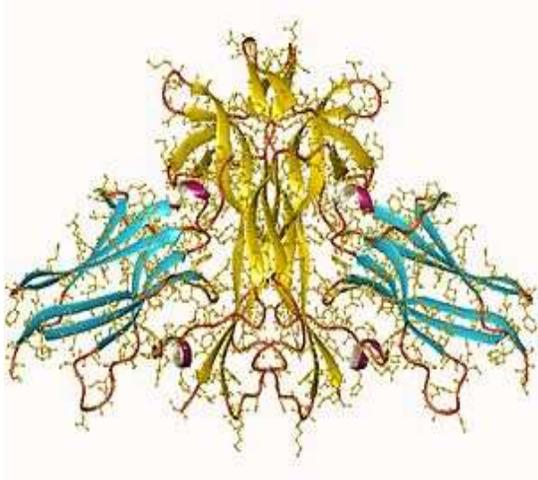


El factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF, es una proteína codificada por el gen BDNF y que actúa como factor de crecimiento de la familia de las **neurotrofinas** asociadas al factor de crecimiento nervioso.

Se ha demostrado que la estimulación eléctrica que conduce a potenciación a largo plazo en las sinapsis glutamérgicas induce la liberación de una neurotrofina denominada factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF).

Se ha sugerido que la secreción de BDNF a partir del terminal presináptico puede contribuir a la PLP temprana modificando proteínas ya existentes (fosforilando proteínas), mientras que el mantenimiento a largo plazo de la PLP dependería de un suministro continuo de BDNF a través de la actividad transcripcional y traduccional de las neuronas postsinápticas

Esta neurotrofina: BDNF



El BDNF genera efectos en la distribución de los receptores NMDA y AMPA, y también puede contribuir a la plasticidad estructural.

- 1.-El BDNF en las sinapsis glutamatergicas, aumenta la liberación de glutamato aumentando el número de vesículas sinápticas “ancladas” en las zonas activas de las sinapsis
- 2.-La presencia de BDNF en neuronas hipocampales en cultivo, aumenta la probabilidad de que el canal asociado al receptor de NMDA se abra.
- 3.-El BDNF también incrementó la fosforilación del receptor AMPA y su rápida translocación a la membrana para aumentar la transmisión excitatoria en neuronas de hipocampo.

Los cambios pre y postsinápticos inducidos, por el BDNF (fosforilando proteínas ya existentes), posiblemente son transitorios.

Pero los efectos iniciales del BDNF deben ser continuados por cambios en las estructuras sinápticas sostenidos en el tiempo, y que contribuyan a la PLP.

El BDNF es importante en la PLP, ¿por qué?: revierte los efectos que sobre la PLP ejerce la inhibición de la síntesis de proteínas. Lo que indica que BDNF, es un mecanismo clave para la PLP.

También, el BDNF es capaz de aumentar su propia transcripción y, puede aumentar la expresión de sus propios receptores, o regular su liberación. Estas propiedades del BDNF contribuyen a la estabilización de las conexiones sinápticas

Una fuente de BDNF son las sinapsis glutamatergicas, y son los principales tipos de sinapsis involucradas en la plasticidad sináptica, y en el aprendizaje y la memoria.

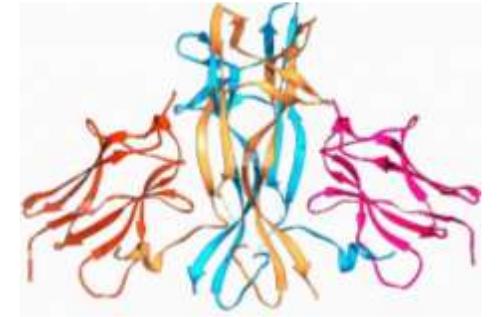
Durante la actividad neuronal que induce la plasticidad, el BDNF y el glutamato se liberan en las sinapsis, aunque la secreción de BDNF es mucho más lenta que la de glutamato.

Presinápticamente, el BDNF aumenta la liberación de neurotransmisor mediante la fosforilación de proteínas que forman parte del aparato excitotico neuronal y... Postsinápticamente, aumenta la “sensibilidad” de los receptores NMDA y AMPA mediante aumento de la conductancia, y un rápido reclutamiento en la membrana celular de los receptores AMPA.

El BDNF activa las vías de señalización de las Rho GTPasa, promoviendo la polimerización de la actina.

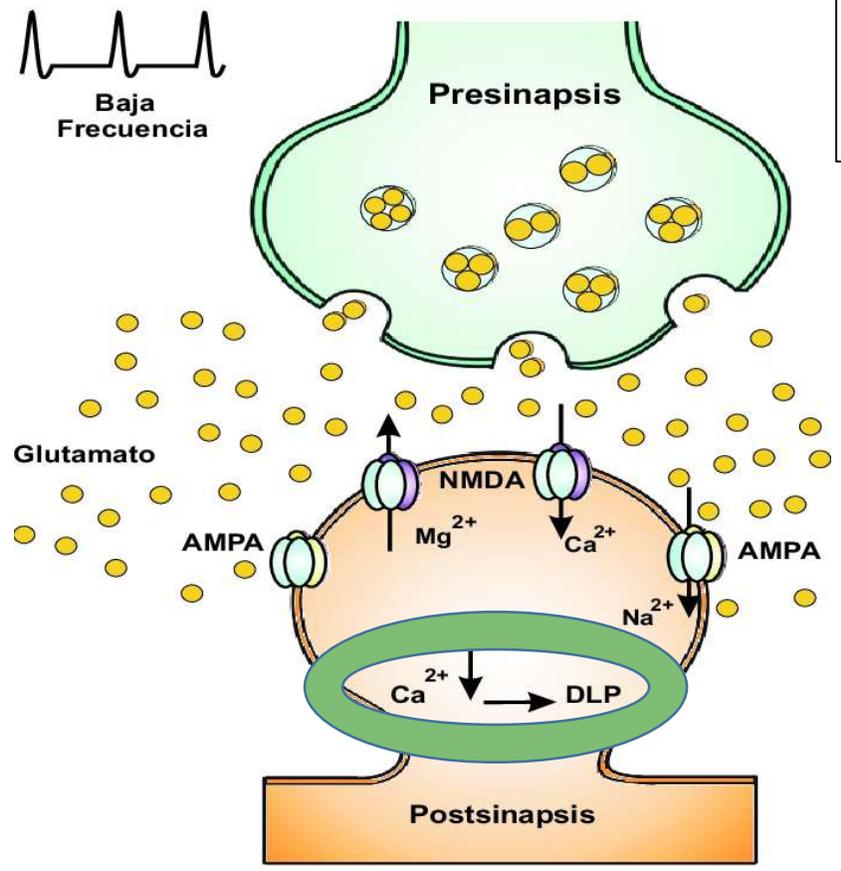
La expresión del gen de BDNF depende del grado de metilación de éste.

La activación de los receptores NMDA conducen a modificaciones postranscripcionales de las histonas adyacentes al promotor de este gen.



El BDNF activa distintas vías de señalización que pueden actuar de manera coordinada para regular los efectos celulares posteriores y necesarios a la plasticidad sináptica y la formación de memoria

DLP MEMORIA



FIN TEMA 7 NEUROBIOLOGÍA DEL APRENDIZAJE Y MEMORIA

PLP MEMORIA

