

Neurofisiología – cátedra 1

Prof. Reg. Adj. a cargo: Nancy China

Habitación y sensibilización en Aplysia

Primer cuatrimestre de 2024

Índice

Preguntas para guiar la lectura.....	página 3
Objetivos.....	página 4
Niveles de análisis de la conducta.....	página 4
Niveles de organización del sistema nervioso.....	página 5
¿Por qué estudiar los mecanismos de aprendizaje de un caracol?	página 6
Nivel de análisis conductual en el estudio de la habituación y la sensibilización en Aplysia.....	página 6
Niveles de organización neuronal, sináptico y molecular en el estudio de la habituación en Aplysia.....	página 9
Niveles de organización neuronal, sináptico y molecular en el estudio de la sensibilización en Aplysia.....	página 12
Genes y ambiente.....	página 16
Bibliografía consultada.....	página 17

Preguntas para guiar la lectura

A continuación, se plantea una serie de preguntas para dirigir la lectura del presente material; léelas atentamente. Es posible que no tengas los conocimientos suficientes para responder algunas (o muchas de ellas). Sin embargo, podés reflexionar sobre qué se está preguntando y anotar las ideas que te van surgiendo, aunque no constituyan una respuesta formal.

Activar los conocimientos previos, aunque sean insuficientes, es una parte muy importante para aprender nuevos conceptos. ¿Por qué? Porque aprender conceptos implica asociar nuevas ideas a las ideas preexistentes, estructurarlas y darles una nueva organización.

1. ¿Por qué estudiar la conducta de un caracol?
2. ¿Qué es la habituación?
3. ¿Qué es la sensibilización?
4. ¿Cuál es la diferencia entre memoria a corto y largo plazo a nivel conductual?
5. ¿El aprendizaje produce cambios en el sistema nervioso?
6. ¿A nivel neural, cuál es la principal diferencia entre los cambios a corto y largo plazo?
7. ¿Intervienen los genes en los procesos de aprendizaje?
8. ¿Intervienen los genes en la memoria a corto plazo?
9. ¿Intervienen los genes en la memoria a largo plazo?

Habitación y sensibilización en Aplysia

Objetivos

El dictado de este tema persigue varios objetivos. En primer lugar, conocer uno de los mecanismos neurales del aprendizaje. Como se verá en el tema “Memoria”, hay varias formas de aprendizaje y memoria. Aquí, veremos dos formas simples de aprendizaje, habituación y sensibilización, en un animal de experimentación que tiene un sistema nervioso mucho más simple que el humano: el caracol *Aplysia*. En segundo lugar, vamos a aprovechar el desarrollo del tema para ejemplificar la aplicación de los conceptos de “niveles de análisis de la conducta” y “niveles de organización del sistema nervioso”. Tener claro qué nivel de análisis y de organización se está abordando es crucial para evitar errores reduccionistas, tanto en neurociencias como en psicología. En tercer lugar, los estudios en *Aplysia* permiten ilustrar de qué manera la experiencia puede producir cambios en el sistema nervioso. Es un ejemplo del segundo corolario del dogma de las neurociencias, que afirma que los cambios en la conducta se traducen en cambios en el sistema nervioso. Concretamente, vamos a ver de qué manera estos dos aprendizajes (la habituación y la sensibilización) producen cambios en el sistema nervioso que pueden ser estudiados en el nivel de las redes locales o circuitos, las neuronas, las sinapsis y las moléculas. En cuarto y último lugar, analizaremos el aprendizaje en *Aplysia* como un ejemplo de la interacción entre los genes y el ambiente. En particular, analizaremos de qué manera la experiencia puede modificar la expresión genética y producir un cambio en el circuito.

Niveles de análisis de la conducta

Como vimos en una de las primeras clases, en el estudio de la conducta se distinguen tres niveles de análisis: el conductual, el cognitivo y el neural.

El nivel conductual abarca la descripción de los fenómenos observables de la conducta, los estímulos y las respuestas. Cuando hablamos de respuestas nos referimos a las respuestas motoras (cualquier tipo de movimiento), las respuestas del sistema nervioso autónomo (sudoración, rubor, dilatación pupilar, cambios en la frecuencia cardíaca o respiratoria, cambios en la presión arterial, etc.), las respuestas del sistema endócrino (secreción de hormonas del estrés, por ejemplo). En el caso de los experimentos con *Aplysia*, se estudia la relación entre ciertos estímulos táctiles y las respuestas motoras que provocan en el animal.

El nivel cognitivo refiere a los procesos mentales que median entre los estímulos y las respuestas. Este nivel no es observable, sino que incluye las hipótesis de los investigadores, las elaboraciones teóricas que explicitan cuáles procesos se cree que ocurren en la mente

para elaborar la respuesta al estímulo. Por ejemplo, podemos suponer que, en la tarea de leer palabras aisladas, los procesos que ocurren en la mente son el reconocimiento de las letras, la conversión de las letras a sonidos y el ensamblaje de los sonidos de las letras en una pronunciación. Alternativamente, podemos suponer que se reconoce la palabra completa (como una *Gestalt* de la secuencia de letras) y se la asocia con el patrón de pronunciación de la palabra. Aquí, tenemos dos series de procesos mentales sobre cómo se procesa la lectura de palabras. Juntos, forman el “modelo de doble ruta de lectura”, que es una hipótesis o teoría cognitiva sobre cómo la mente procesa la lectura de palabras.

El nivel neural abarca todos los fenómenos exclusivamente biológicos: los potenciales de acción registrados con electrodos, las áreas anatómicas observadas directamente o a través de técnicas como la tomografía estructural o funcional, las neuronas y las sinapsis observadas con microscopio, los neurotransmisores identificados mediante técnicas bioquímicas, etc.

Niveles de organización del sistema nervioso

Como también vimos en las primeras clases, el nivel neural se estudia con técnicas específicas que focalizan en los fenómenos neurales en distintas escalas espaciales. Dentro de los fenómenos de mayor escala espacial, está la descripción de estructuras macroscópicas, por ejemplo, la corteza cerebral (sus lóbulos, surcos y circunvoluciones), los núcleos (del tronco cerebral o de la base del cerebro), los haces de sustancia blanca (por ejemplo, el cuerpo caloso), etc. La activación de estas estructuras revelada por las técnicas de imágenes cerebrales funcionales también entra dentro del nivel de descripción macroscópico. El nivel de organización correspondiente a los sistemas describe la relación entre estructuras localizadas en distintas partes del sistema nervioso, pero que están enlazadas funcionalmente y que participan en una determinada actividad. En este nivel, se describen redes de escala mayor que conectan varias regiones del sistema nervioso que intervienen en determinada actividad. Un ejemplo es el sistema visual, otro, el sistema del lenguaje constituido por un conjunto de áreas corticales. Otro ejemplo de un sistema es el circuito sensorio-motor en *Aplysia*, el cual veremos más abajo. Otros dos niveles de organización importantes para la conducta humana, pero que no están presentes en el ejemplo de aprendizaje de *Aplysia*, son el nivel de las regiones corticales (mapas, láminas y columnas) y el nivel de las redes locales (circuitaría cortical local dentro de la corteza cerebral). Estos dos niveles no están presentes en *Aplysia* simplemente porque este animal no posee cerebro ni corteza; su estructura nerviosa más compleja es el ganglio abdominal, dentro del cual se establecen las conexiones entre las neuronas sensitivas y motoras. Los niveles de menor escala espacial son los niveles neuronal, sináptico y molecular. Estos niveles recibieron la mayor atención en el estudio de los mecanismos de aprendizaje en *Aplysia*.

¿Por qué estudiar los mecanismos de aprendizaje de un caracol?

Eric Kandel¹ y su grupo estudiaron distintas formas de aprendizaje asociativo y no asociativo en un caracol marino para develar sus mecanismos celulares, sinápticos y moleculares. ¿Qué sentido tiene estudiar mecanismos neurales en animales tan simples? Los humanos compartimos con otros animales una gran cantidad de estructuras y mecanismos neurales. Cuando nos concentramos en los fenómenos de los niveles de menor escala espacial (neuronal, sináptico y molecular), nos encontramos con mecanismos más básicos que compartimos con un número mayor de especies. Animales invertebrados muy simples como el calamar poseen neuronas cuya estructura y funcionamiento es esencialmente idéntico a las neuronas de los mamíferos, incluidas las personas. Lo mismo puede decirse de las sinapsis y las moléculas, como los neurotransmisores. A medida que la evolución fue modificando el sistema nervioso, la complejidad creciente no fue el resultado de cambios en estos elementos básicos, sino del aumento en su número y, sobre todo, de cambios en su organización en estructuras más complejas. El estudio de estos mecanismos básicos es útil, entonces, porque informa sobre mecanismos que están presentes en nuestro sistema nervioso y que constituyen los ladrillos o los “bloques de construcción” de los sistemas más complejos. Por su puesto, los resultados de este tipo de investigaciones no explican cómo es que funcionan los sistemas más complejos, pero aporta bases elementales para el estudio de los niveles celular, sináptico y molecular de estructuras nerviosas más complejas.

Nivel de análisis conductual en el estudio de la habituación y la sensibilización en *Aplysia*

La *Aplysia* es un molusco marino (un caracol) que, entre otros órganos, posee una **branquia** con funciones respiratorias, y un manto que cubre y protege a la branquia y que termina en una especie de tubo denominado **sifón**. El sifón sirve para movilizar agua de mar alrededor de la branquia (figura 1). En situación de reposo, la branquia está extendida y el sifón está desplegado asomando ligeramente por encima del cuerpo del animal.

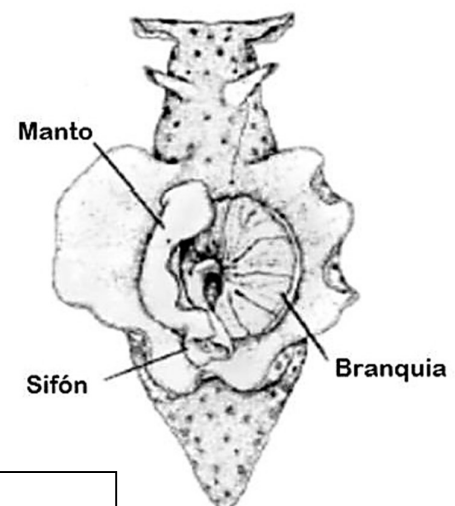


Figura 1. Caracol *Aplysia*

Se observa la branquia protegida por el manto y el sifón.

¹ Eric Kandel fue premio Nobel de fisiología en el año 2000 y es uno de los neurocientíficos más importantes de la actualidad.

Cuando el animal recibe un estímulo novedoso, por ejemplo, un estímulo táctil suave inocuo (es decir, no produce daño), como un toque con un pincel en el sifón, se produce una respuesta refleja defensiva que consiste en retraer el sifón y replegar la branquia debajo del manto (figura 2). Cuando la estimulación suave e inocua se repite varias veces, la respuesta defensiva disminuye en intensidad y se extingue paulatinamente. Esta disminución de la respuesta defensiva, producida por una estimulación inocua que se repite, recibe el nombre de **habituación**.

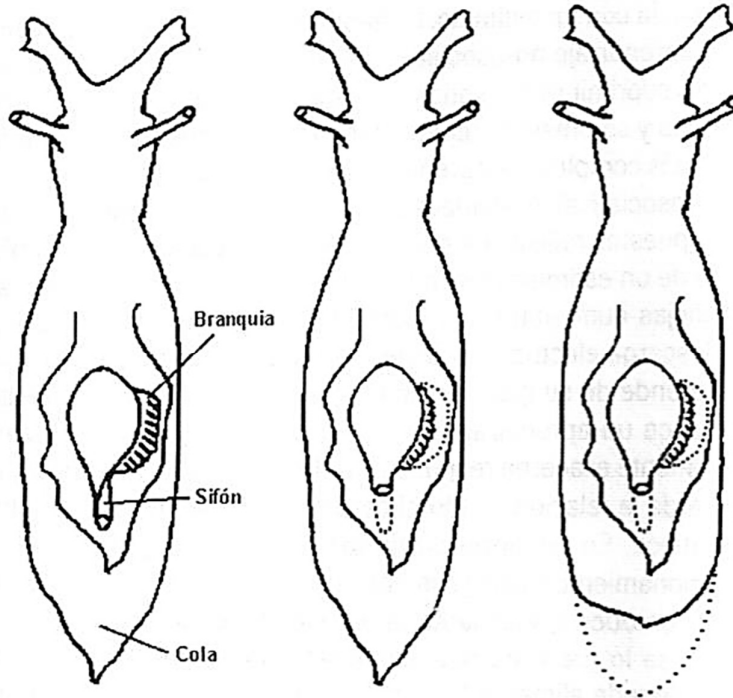


Figura 2. Habitación y sensibilización de la respuesta defensiva en Aplysia

Izquierda: el molusco en estado de relajación.

Centro: un estímulo novedoso, como un toque suave en el sifón, produce la retracción refleja del sifón y la branquia.

Derecha: un estímulo nocivo en la cola, como una descarga eléctrica o un pinchazo, produce una retracción del sifón y la branquia, y también de la cola (que se aparta del estímulo). Todas son respuestas defensivas.

Por otro lado, cuando el animal recibe un estímulo nocivo (que sí puede provocar daño), por ejemplo, una descarga eléctrica o un pinchazo en la cola, se produce un aumento en la intensidad de todas sus respuestas defensivas. Si luego del estímulo nocivo se aplica un estímulo novedoso suave (el toque del sifón con un pincel), el animal mostrará una retracción intensa del sifón, de la branquia y de la cola. Se denomina **sensibilización** a la respuesta defensiva aumentada a un estímulo por la aplicación previa de un estímulo nocivo. En el recuadro 1 se detallan las características del aprendizaje no asociativo y asociativo.

Recuadro 1. Aprendizaje asociativo y no asociativo

Aprendizaje no-asociativo: tipo de aprendizaje en el cual la presentación de un estímulo determinado modifica una respuesta preexistente (modifica la probabilidad de que ocurra o la fuerza con la que ocurre la respuesta). Depende de la fuerza y del intervalo con que se presenta el estímulo. La habituación y la sensibilización son dos formas de aprendizaje no-asociativo.

La habituación es la forma más simple de aprendizaje no-asociativo. El animal aprende a disminuir o suprimir una respuesta refleja a un estímulo inocuo (no provoca daño) inicialmente novedoso que se

presenta repetidamente. Al experimentar el estímulo por primera vez, el animal responde con una serie de respuestas reflejas de defensa. Si el estímulo es inocuo (y no involucra una recompensa), el animal aprende a suprimir la respuesta ante nuevas repeticiones de dicho estímulo. Esta supresión aprendida de la respuesta recibe el nombre de habituación.

La sensibilización es una forma un poco más compleja de aprendizaje no-asociativo (y para algunos, “cuasi” asociativa). El animal aprende a aumentar la intensidad de sus respuestas reflejas como consecuencia de la aplicación previa de un estímulo nocivo. Por ejemplo, si se aplica una descarga eléctrica en la piel del animal y luego se aplican estímulos novedosos (pero inocuos), se observará un aumento en la intensidad de varias respuestas reflejas defensivas. En este caso, el animal aprende de su experiencia con el estímulo nocivo.

Aprendizaje asociativo: aprendizaje en el cual se forma una asociación entre dos estímulos o entre una conducta y sus consecuencias. El condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental (operante) son aprendizajes asociativos. El aprendizaje asociativo involucra la asociación entre eventos.

En el condicionamiento clásico (pavloviano), la experiencia (repetición) produce una asociación entre un estímulo condicionado, por ejemplo, el sonido de una campana (estímulo que es inicialmente neutro porque no produce una respuesta específica), y un estímulo incondicionado, por ejemplo, comida (estímulo que produce una respuesta refleja, por ejemplo, la salivación). Luego del emparejamiento repetido entre ambos tipos de estímulo, el estímulo condicionado adquiere valor predictivo del estímulo incondicionado y provoca la respuesta por sí mismo (el animal produce la respuesta de salivación ante el sonido de la campana).

En el condicionamiento operante, se produce una asociación entre una conducta (por ejemplo, mover una palanca) y sus consecuencias que pueden involucrar una recompensa (recibir alimento), o bien un “castigo” (recibir una descarga eléctrica). Luego de varios emparejamientos, se produce un aumento en la frecuencia de la conducta cuando la consecuencia es una recompensa, o bien, una disminución en la frecuencia de la conducta cuando la consecuencia es un castigo.

Los estudios conductuales también mostraron que la habituación y la sensibilización pueden durar distintos intervalos de tiempo según cómo se manipulen los estímulos.

En el caso de la habituación, una sola sesión de entrenamiento con 10 estímulos (toque suave con el pincel) produce una reducción del reflejo de retracción de la branquia que dura unas decenas de minutos. Este aprendizaje se denomina habituación a corto plazo². Luego de ese lapso de tiempo, la habituación desaparece y se recupera el reflejo defensivo de retracción de la branquia, es decir, un nuevo toque con el pincel produce la retracción

² El concepto de memoria de corto y de largo plazo difiere según el tipo de estudio y el tipo de memoria que se esté estudiando. En experimentos neurobiológicos, refiere, en general, a la duración de la huella de memoria y distingue entre una memoria que se desvanece (corto plazo) y una memoria consolidada que no se pierde (largo plazo); los tiempos difieren según las investigaciones. En estudios de memoria en humanos, el concepto refiere a la capacidad de conservar una cantidad de información para ser utilizada en forma inmediata. En el ámbito clínico, se la mide mediante pruebas de “amplitud” de memoria y se la puede definir como la cantidad de información que puede retenerse después de una única presentación (alrededor de 7 unidades de información). Este tipo de memoria es de muy breve duración (pocos minutos, nunca decenas de minutos).

de la branquia. En cambio, si se realiza un entrenamiento más intenso, por ejemplo, cuatro sesiones de estimulación en un día, se produce una habituación que dura semanas: es la habituación a largo plazo.

Lo mismo sucede en la sensibilización. Una única descarga eléctrica o un único pinchazo en la cola, provoca el aumento de la respuesta defensiva a estímulos inocuos posteriores y esta sensibilización dura varios minutos hasta que retorna al nivel normal. Con un entrenamiento repetido, por ejemplo, varias sesiones de descargas en la cola en el día, la sensibilización dura varios días (sensibilización a largo plazo).

En síntesis, los estudios conductuales muestran que el animal aprende a modificar la respuesta de habituación y de sensibilización según el tipo y la frecuencia de los estímulos que recibe.

Niveles de organización neuronal, sináptico y molecular en el estudio de la habituación en *Aplysia*

La *Aplysia* tiene un sistema nervioso simple compuesto por un número reducido de neuronas y conexiones, que pueden ser identificadas bastante fácilmente (figura 3). El circuito (arco reflejo) responsable de la respuesta defensiva (retracción del sifón y de la branquia) ante estímulos novedosos (tocar con un pincel el sifón) incluye una neurona sensitiva que hace sinapsis con una neurona motora de manera directa y a través de una interneurona (figura 4 a la izquierda). Los estudios con electrodos unicelulares, que registran la actividad de cada neurona por separado, permitieron analizar a nivel neuronal lo que ocurre durante la habituación. Cuando se aplica un estímulo táctil suave en el sifón, la neurona sensitiva correspondiente provoca potenciales excitatorios en la neurona motora y en una interneurona que, a su vez, también provoca potenciales excitatorios en la neurona motora a través de su propia sinapsis con esta última. Es decir, los potenciales excitatorios generados en la neurona motora por ambas sinapsis convergen espacial y temporalmente dando como resultado una descarga o impulso eléctrico que produce la contracción del músculo que retrae a la branquia. Si el estímulo suave (inocuo) se repite, el potencial excitatorio generado en la neurona motora decae progresivamente hasta suprimir la respuesta inicial de retracción de la branquia (figura 4 a la derecha).

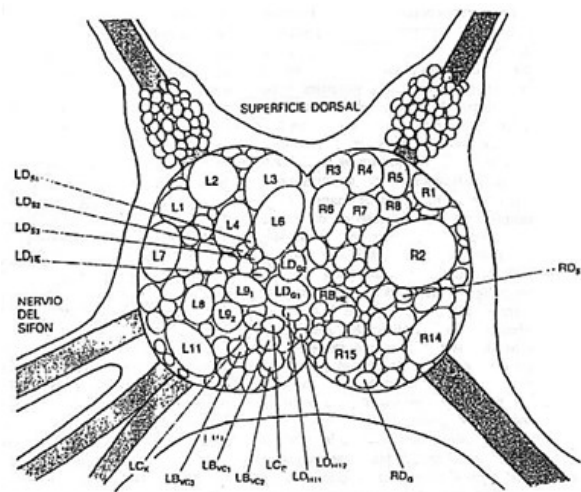


Figura 3. Ganglio abdominal de *Aplysia*

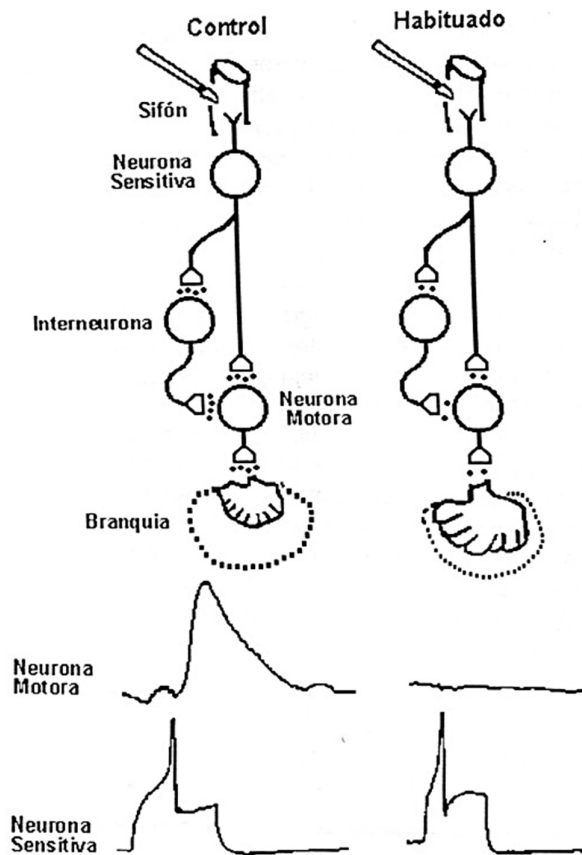


Figura 4. Circuito sensorio-motor en la habituación

Arriba: el circuito del reflejo de retracción en un animal control (izquierda) y en un animal habituado (derecha). Se representa la reducción en la liberación del neurotransmisor desde la neurona sensitiva y la interneurona y la consecuente reducción de la respuesta de retracción de la branquia.

Abajo: el registro de la neurona sensitiva es igual en ambos animales, pero el de la neurona motora disminuye hasta desaparecer, en el animal habituado.

¿En qué parte del circuito sensorio-motor se producen los cambios producidos durante la habituación? Se utilizaron microelectrodos para registrar los potenciales de las neuronas del circuito y así, localizar el sitio en que se producía el cambio inducido por la repetición del estímulo inocuo. Se descartaron cambios

en la neurona sensitiva porque ésta seguía descargando de la misma manera (ver figura 4, abajo a la derecha). También se pudo descartar que la causa fuera una disminución de la reactividad de la neurona motora porque, si se la estimulaba directamente con un electrodo, su respuesta seguía intacta. El cambio estaba entonces en el nivel de la sinapsis sensorio-motora. Más específicamente, la habituación parecía depender de una disminución de la efectividad de la sinapsis sensorio-motora para transmitir el impulso (que la neurona sensitiva seguía siendo capaz de conducir).

Ahora bien, ¿qué cambios moleculares explicaban la disminución de la eficacia de la sinapsis sensorio-motora? Los estudios moleculares de la sinapsis sensorio-motora revelaron que, luego de la habituación, la terminal sensitiva liberaba una cantidad menor de neurotransmisor (en esta sinapsis, el neurotransmisor liberado es el glutamato). La disminución también se registraba en la sinapsis entre la neurona sensitiva y la interneurona (figura 4, arriba a la derecha). Esto permitió concluir que el mecanismo molecular que disminuía la eficacia de la sinapsis sensorio-motora era presináptico (porque disminuía la liberación del neurotransmisor). Estudios posteriores mostraron que la descarga repetida de la sinapsis provocaba una reducción del ingreso de calcio (Ca^{++}) a la terminal presináptica. Como el Ca^{++} interviene en la movilización de las vesículas de neurotransmisores hacia la membrana presináptica para su liberación, la reducción del ingreso de Ca^{++} determina una reducción de la liberación del neurotransmisor.

Los mecanismos que acabamos de describir no son exclusivos de la *Aplysia*; también se han encontrado en la habituación de la respuesta de escape en cangrejos y en cucarachas.

En conclusión: los estudios permitieron establecer que los cambios neurales que explican la habituación ocurrían en el circuito sensorio-motor, más precisamente en la sinapsis sensorio-motora y, más precisamente aún, en la presinapsis. Los estudios moleculares mostraron que la membrana presináptica de la neurona sensitiva libera una menor cantidad de glutamato, y que esto se debe a que la repetición del estímulo inocuo provoca la disminución en la entrada de Ca^{++} a la terminal presináptica de la neurona sensitiva.

Estos estudios del grupo de Kandel son importantes también porque muestran que, en esta forma de aprendizaje (la habituación), la memoria se conserva bajo la forma de cambios en la fuerza (eficacia) de sinapsis preexistentes. De manera que, en este aprendizaje, la huella de memoria consiste en la modificación de una sinapsis dentro del circuito que procesa la respuesta refleja. Esta forma de memoria no depende de la actividad de células especializadas en el almacenamiento de información, sino que resulta de cambios en las sinapsis entre neuronas que forman parte del mismo circuito que interviene en la conducta modificada por el aprendizaje.

Cambios sinápticos en la habituación a corto y largo plazo

Como señalamos más arriba, los estudios conductuales mostraron que la habituación puede durar distintos intervalos de tiempo, a corto o largo plazo, según cómo se manipulen los estímulos. Los estudios del nivel neuronal mostraron que la habituación a corto plazo no modifica el número de terminaciones sinápticas de la neurona sensitiva sobre la motora. En cambio, la habituación a largo plazo produce una reducción del número de terminaciones sinápticas (figura 5, centro).



Figura 5. Cambios en el número de sinapsis luego del entrenamiento de habituación y sensibilización a largo plazo en *Aplysia*

Izquierda: el estudio microscópico neuronal muestra las terminaciones de la neurona sensitiva sobre la neurona motora en un animal no entrenado. Centro: el entrenamiento de habituación a *largo plazo* produce una disminución del número de terminaciones sinápticas. Derecha: el entrenamiento de sensibilización a *largo plazo* produce un aumento del número de terminaciones sinápticas. Estos *cambios estructurales* no se observan en la habituación y la sensibilización a corto plazo.

Niveles de organización neuronal, sináptico y molecular en el estudio de la sensibilización en *Aplysia*

Como vimos más arriba, si se aplica un estímulo nocivo (descarga eléctrica o pinchazo en la cola), la respuesta a un estímulo novedoso suave (el toque del sifón con un pincel en el sifón) aplicado luego, se incrementa. Se denomina sensibilización a la respuesta defensiva aumentada determinada por la aplicación previa de un estímulo nocivo. El circuito que interviene en este aprendizaje incluye a las mismas neuronas que en la habituación, pero se acoplan otros dos componentes: la neurona sensitiva de la cola (activada por el estímulo nocivo) y una nueva interneurona, facilitadora. Esta interneurona facilitadora establece dos contactos axo-axónicos sobre las dos terminales de la neurona sensitiva del sifón: sobre el que termina en la neurona motora y sobre el que termina sobre la primera interneurona (figura 6).

Las terminaciones de la interneurona facilitadora liberan el neurotransmisor serotonina en las sinapsis axo-axónicas que establece con la neurona sensitiva del sifón. La serotonina liberada hace aumentar la liberación de neurotransmisores desde las dos terminales de la neurona sensitiva del sifón. Como consecuencia de esta facilitación axo-axónica, la neurona motora recibe mayor cantidad de neurotransmisores y su respuesta es de mayor amplitud. Esto explica el aumento de la retracción de la branquia.

En la sensibilización, el estímulo aplicado en una vía (la neurona sensitiva de la cola) produce un aumento en la intensidad de la respuesta refleja mediada por otra vía (el circuito sensorio-motor que conecta el sifón con el músculo de la branquia).

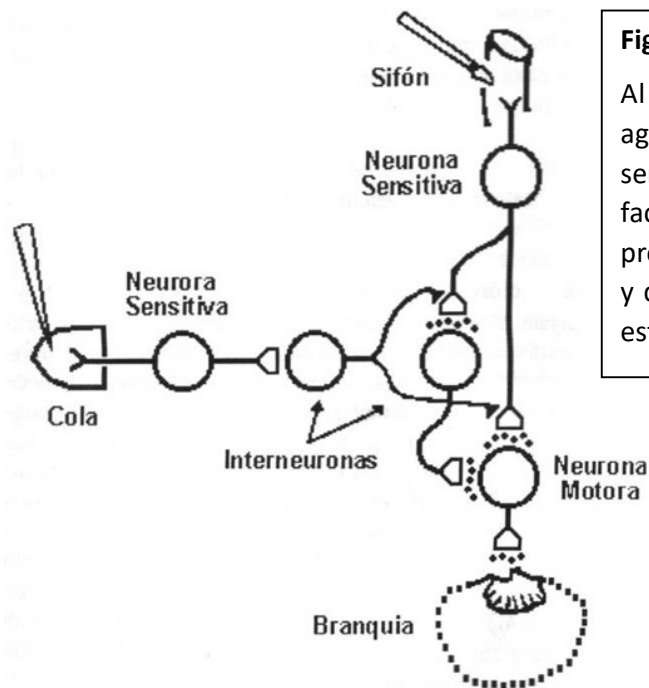


Figura 6. El circuito de la sensibilización en Aplysia

Al circuito descrito para la habituación, se le agregan dos neuronas: la neurona que recoge la sensibilidad de la cola y una nueva interneurona, facilitadora. El estímulo nocivo aplicado a la cola produce una sensibilización que dura varios minutos y que consiste en un aumento en la respuesta a la estimulación del sifón.

El lugar de los cambios nuevamente es presináptico. Lo que aumenta es la liberación de glutamato por parte de la terminal de la neurona sensitiva del sifón y de la primera interneurona. Pero este cambio se debe a la intervención de otra vía: la que conecta la neurona sensitiva de la cola con las terminales de la neurona sensitiva del sifón.

¿Cuáles son los mecanismos moleculares de la sensibilización? Se conoce que la llegada de serotonina a las terminales de la neurona sensitiva del sifón induce cambios en las mismas. La membrana de las terminales de la neurona sensitiva del sifón tiene un receptor para la serotonina; cuando la serotonina se une a este receptor, a través de una serie de pasos químicos, se producen dos segundos mensajeros, el AMP cíclico (AMPC) y el Diacilglicerol. Los segundos mensajeros activan las proteinkinasa A y C, que generan cambios en las terminales de la neurona sensitiva del sifón. Estos cambios incrementan la liberación de neurotransmisores.

De manera más detallada los pasos de los dos procesos son:

- 1) La interneurona facilitadora libera serotonina. La serotonina se une a receptores metabotrópicos de la terminal de la neurona sensitiva del sifón. Esto provoca la acción de proteínas G.
- 2) Las proteínas G activan dos enzimas (adenil ciclasa y fosfolipasa C) que catalizan reacciones que producen el aumento de la concentración de dos segundos mensajeros (AMPC y Diacilglicerol).
- 3) Los segundos mensajeros activan a su vez las proteinkinasa A y C (PKA y PKC).

- 4) Las proteinkininas producen dos efectos:
- a. Cierran los canales de K^+ , lo que lentifica la repolarización de la membrana, prolonga los potenciales de acción y mantiene abiertos por más tiempo los canales de Ca^{++} activados por voltaje y consecuentemente, produce un aumento de la concentración de Ca^{++} en el interior de la neurona;
 - b. Abren canales de Ca^{++} tipo L, favoreciendo también el ingreso de Ca^{++} .
- 5) El cierre de los canales de K^+ y la apertura de los canales de Ca^{++} tipo L generan un aumento en la concentración de Ca^{++} en el interior de la neurona, lo que aumenta la movilización de las vesículas del neurotransmisor glutamato hacia las zonas activas (son las zonas de la terminal en las que se produce la liberación de un NT) (figura 7).

Cambios sinápticos y moleculares en la sensibilización a largo plazo

Con el entrenamiento repetido (varias sesiones por día de descargas en la cola) la sensibilización puede hacerse de largo plazo y durar varios días. El proceso de almacenamiento a largo plazo parece una extensión del proceso del almacenamiento a corto plazo: tanto en el corto como en el largo plazo, el aumento de la efectividad sináptica se produce en el mismo lugar, ambos procesos son presinápticos (aumento de la liberación del NT); no se producen cambios en la sensibilidad de la membrana postsináptica; en ambos interviene la serotonina; también en ambos interviene el AMP cíclico como segundo mensajero y las proteinkininas. Sin embargo, se pudo demostrar una diferencia importante entre la sensibilización a corto y a largo plazo. Si durante el entrenamiento se agrega un inhibidor de la síntesis de proteínas o un inhibidor del ARN mensajero (ARNm), se puede producir sensibilización a corto plazo, pero no a largo plazo. ¿Qué significado tiene este resultado?

Si un proceso resulta interferido por el agregado de inhibidores de la síntesis de proteínas o del ARNm, esto significa que el proceso afectado depende de la síntesis de proteínas. Podemos inferir que la sensibilización a largo plazo depende de la síntesis de proteínas, mientras que la sensibilización a corto plazo no. Este hecho es importante porque los cambios en la síntesis de proteínas revelan un cambio en la expresión de genes. En otras palabras, el entrenamiento intensivo puede producir sensibilización a largo plazo siempre y cuando se pueda realizar un cambio en la expresión de los genes. Esta situación es muy interesante porque enlaza la experiencia del organismo con un cambio en la expresión de la información genética que, como veremos a continuación, produce un cambio estructural en el circuito.

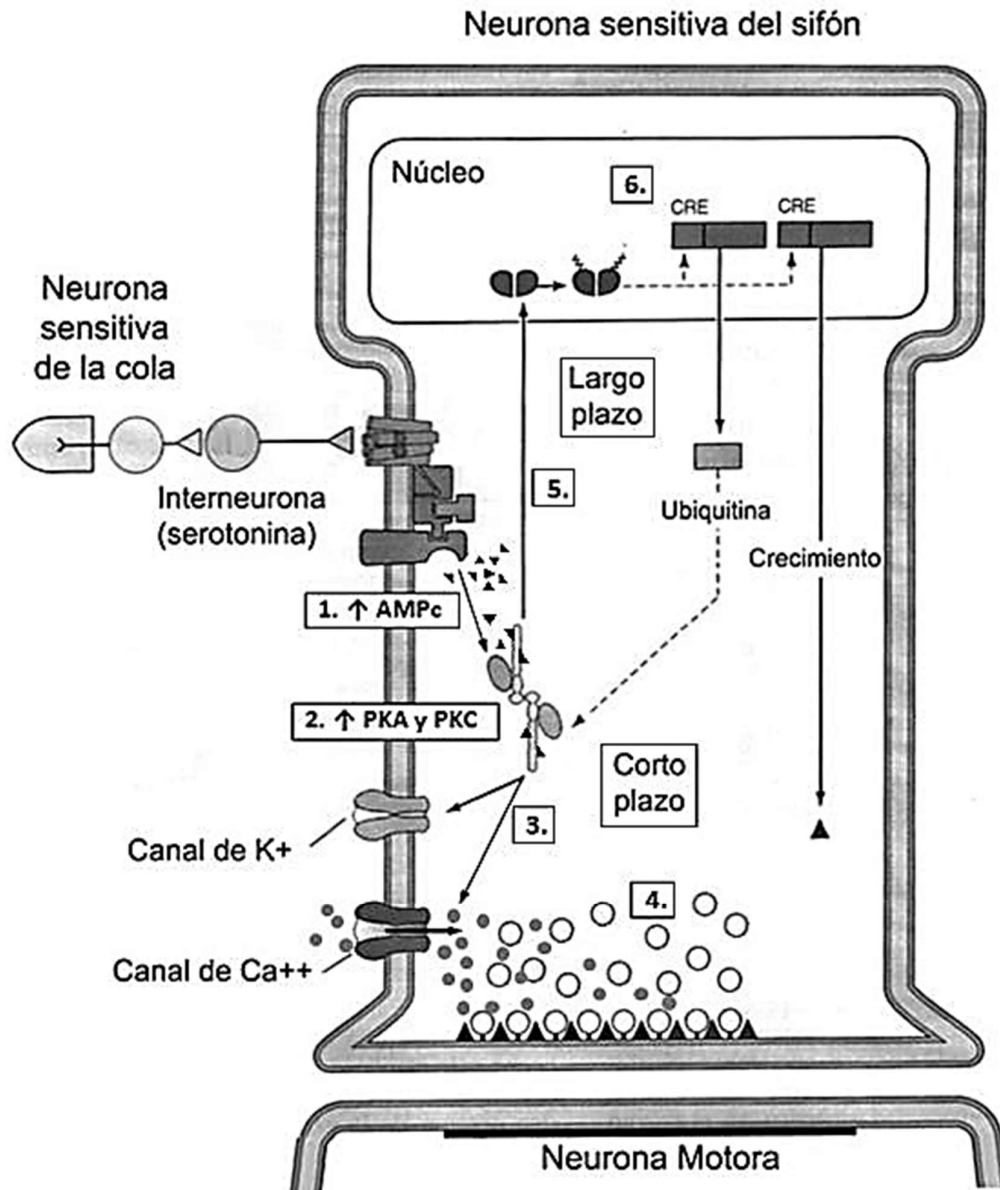


Figura 7. Mecanismos moleculares de la sensibilización a corto y largo plazo

La interneurona serotoninérgica se une a receptores metabotrópicos de la terminal sináptica de la neurona sensitiva del sifón. (1) Esto desencadena reacciones que conducen al aumento de segundos mensajeros (en esta figura, sólo se representa al AMPc). (2) Los segundos mensajeros activan a las proteinkinasa (PKA y PKC). (3) Las proteinkinasa desencadenan modificaciones que aumentan la eficacia de la terminal a corto plazo (cierre de canales de K⁺ que lentifican la repolarización y mantienen la apertura de canales de Ca⁺⁺ y de canales de Ca⁺⁺ tipo L), lo que (4) facilita la movilización de las vesículas hacia las zonas activas. En la sensibilización a largo plazo, (5) la PKA viaja al núcleo y (6) modifica la expresión de genes.

Genes y ambiente

¿Cómo se produce el cambio en la expresión genética? Como vimos, el entrenamiento repetido también produce segundos mensajeros y la activación de proteinkinasa en la neurona sensitiva del sifón. Sin embargo, al tratarse de un entrenamiento más intenso, es mayor la cantidad de serotonina liberada, y esto se traduce en niveles más elevados de AMPc y que esté presente por más tiempo. Este aumento en el AMPc hace que la proteinkinasa A pueda viajar al núcleo y activar proteínas reguladoras de la transcripción que activan la expresión de dos genes. Uno que codifica la información genética para sintetizar ubiquitina hidrolasa; esta enzima favorece la actividad persistente de la proteinkinasa A, promoviendo su acción en el núcleo y en la sinapsis (cierre del canal de K⁺ y apertura de los canales de Ca⁺⁺). El otro gen codifica la información genética para sintetizar enzimas que intervienen en el desarrollo de nuevas conexiones sinápticas, y en el desarrollo de las zonas activas. En otras palabras, la expresión de este gen promueve la proliferación sináptica. Luego del entrenamiento de sensibilización a largo plazo, los animales entrenados mostraban el doble de proliferaciones sinápticas respecto de los no entrenados y un 65% de estas terminaciones tenían zonas activas contra un 40% en los no entrenados. Esto contrasta con lo que ocurría en la habituación a largo plazo, aprendizaje que depende de cambios de sentido opuesto, una “poda” o reducción de las conexiones sinápticas (figura 5).

En síntesis, 1) la memoria a corto plazo en el aprendizaje no-asociativo en *Aplysia*, se explica, a nivel conductual, por la manipulación de los estímulos: aplicación repetida de un estímulo inocuo (habituación) o la aplicación de un estímulo nocivo previo (sensibilización). 2) A nivel neuronal y sináptico, la habituación y la sensibilización se explican por los cambios en la eficacia de ciertas sinapsis del propio circuito sensorio-motor del animal. 3) La memoria a largo plazo de estos aprendizajes se explica, a nivel conductual, por la reiteración de la estimulación inocua repetida (habituación) o la reiteración de la estimulación nociva (sensibilización). 4) A nivel neuronal la memoria a largo plazo se explica por los cambios estructurales (poda o proliferación de conexiones) que a su vez dependen de cambios en la expresión de genes que estimulan el crecimiento de conexiones. Para Kandel, el proceso de consolidación a largo plazo de este tipo de memoria implícita requiere de tres elementos: la expresión de genes, la síntesis de proteínas y la modificación (proliferación o poda) del número de conexiones sinápticas. Destacamos que las explicaciones neurales refieren a los siguientes niveles de organización del sistema nervioso: circuitos (equivalente a sistemas), neuronal, sináptico y molecular.

En esta serie de experimentos rigurosamente controlados, se ilustra de manera muy clara la interacción entre la información genética que posee el organismo con la acción del ambiente. En los experimentos de memoria a largo plazo, el ambiente, representado por

la experiencia a la que es sometido el animal (los estímulos manipulados por el investigador) induce cambios a nivel sináptico y molecular que modifican la expresión de genes en los núcleos de las neuronas que forman los circuitos implicados. La experiencia no cambia los genes, pero modifica su acción mediante el silenciamiento o la promoción de su expresión. Es un ejemplo elegante de cómo, gracias a la regulación de la expresión genética, la experiencia produce cambios en el funcionamiento y la estructura del sistema nervioso.

Aunque hay una gran distancia entre el sistema nervioso de un molusco y el de un mamífero, el conocimiento de los mecanismos moleculares del cambio sináptico inducido por la experiencia (el aprendizaje) es un gran avance. La sinapsis es una estructura nerviosa altamente conservada por la evolución y muy similar entre diversas especies. Hebb, en la década de 1950, vislumbró el nexo entre la sinapsis y las representaciones mentales. Hebb pensaba que la estimulación repetida podía modificar las conexiones sinápticas (dentro de la red de conexiones del cerebro) desarrollando una estructura estable de neuronas capaz de actuar como un sistema cerrado. Sostenía que estos conjuntos neuronales (“*cell assemblies*”) bien podían ser el sustrato de las representaciones mentales producidas por la experiencia perceptual. La noción de “sinapsis hebbiana”, central en la neurociencia actual, hace alusión a esa modificación de las conexiones debidas a la experiencia.

Bibliografía consultada

- Kandel, E. R., Jessell, T. M., & Schwartz, J. H. (2000). *Principios de Neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana.
- Upreti, C., Konstantinov, E., Kassabov, S. R., Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (2019). Serotonin induces structural plasticity of both extrinsic modulating and intrinsic mediating circuits in vitro in *Aplysia californica*. *Cell reports*, *28*(11), 2955-2965.