

# Plasticidad



A lo largo de nuestra vida nuestro cerebro va cambiando de manera constante. Esta capacidad del cerebro para cambiar es lo que se llama plasticidad (por su analogía con los modelos de plastelina, los cuales se pueden cambiar de forma constantemente). No se puede cambiar todo el cerebro, pero las neuronas que lo componen pueden modificarse por diferentes razones, durante el desarrollo cuando somos jóvenes, como respuesta a una lesión cerebral, así como durante el aprendizaje. Existen varios mecanismos de plasticidad, de los cuales el más importante es la plasticidad sináptica que es la capacidad que las neuronas tienen para alterar su capacidad de comunicación entre ellas.

## Moldeando nuestro futuro

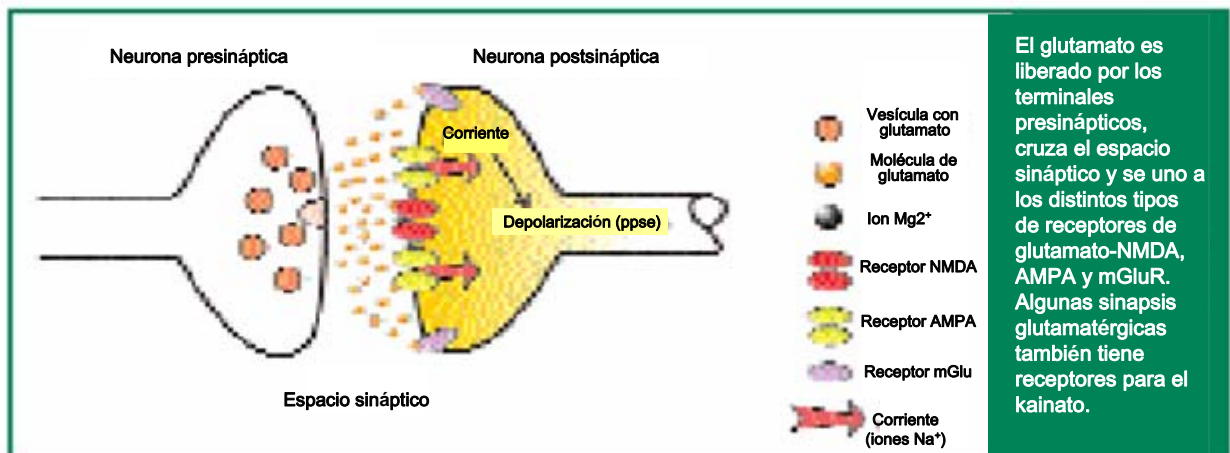
Como ya veremos más adelante en el último capítulo, las comunicaciones entre las neuronas a edad temprana requieren una sintonización muy fina. A la vez que nosotros interaccionamos con el ambiente que nos rodea, las conexiones sinápticas empiezan a cambiar, estableciéndose algunas nuevas, otras que nos son útiles se hacen más fuertes mientras que las que no son útiles o se utilizan poco o son eliminadas. Las sinapsis que son activas o las sinapsis que cambian de forma activa se preservan mientras que el resto son eliminadas. Un principio más o menos de **o se usa o se pierde**, mediante el cual somos capaces de moldear el futuro de nuestros cerebros.

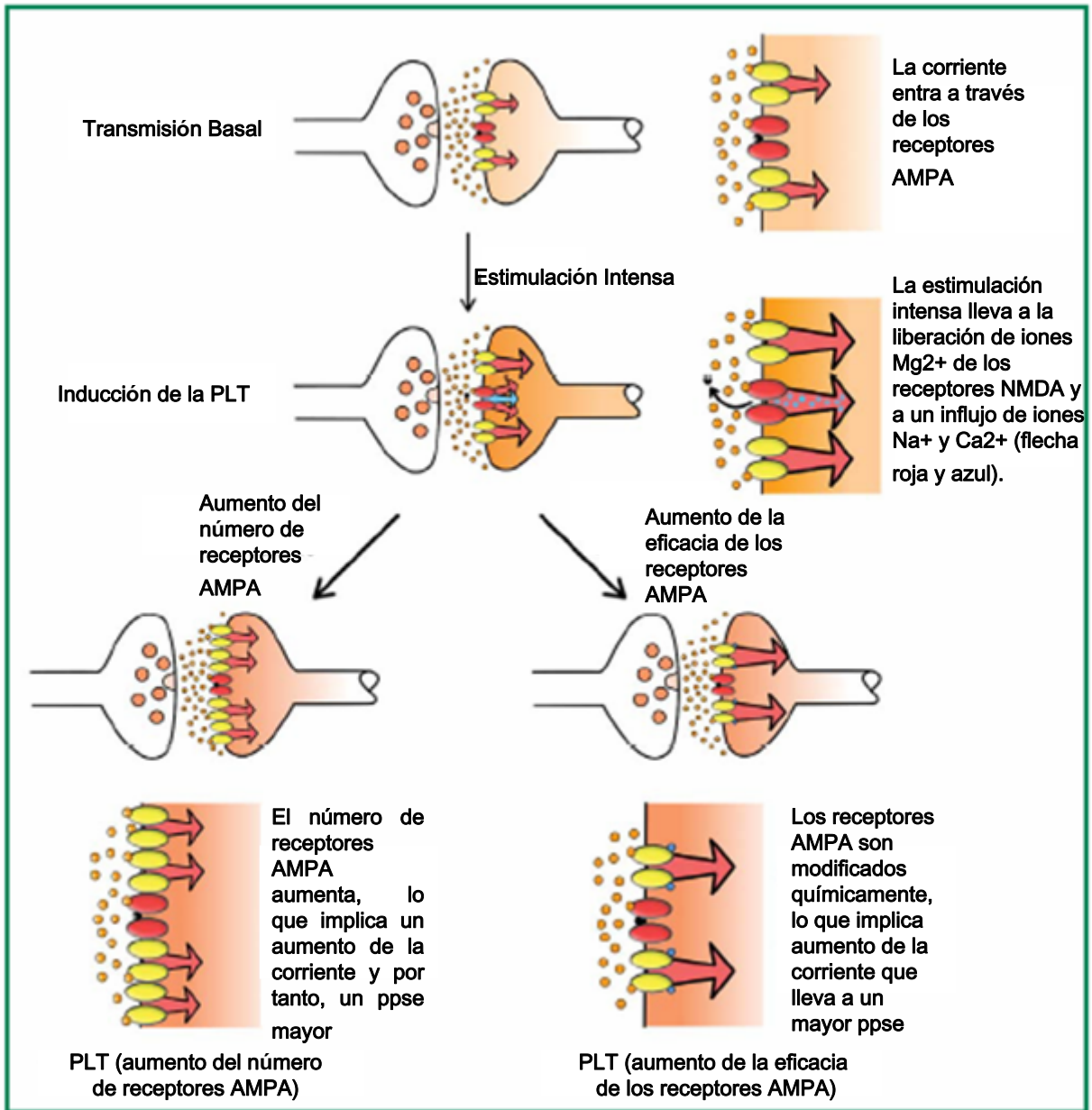
La transmisión sináptica implica la liberación de los neurotransmisores químicos, los cuales a su vez activan proteínas específicas llamados receptores. La respuesta eléctrica normal que aparece como consecuencia de la liberación del neurotransmisor nos determina la **fuerza sináptica**. Esta respuesta puede variar y el cambio puede durar unos cuantos segundos, minutos o incluso toda la vida. Los neurocientíficos se interesan fundamentalmente en los cambios a largo plazo de la fuerza sináptica que se pueden producir por breves periodos de actividad neuronal, fundamentalmente en dos procesos llamados potenciación a largo plazo (PLT), la cual aumenta su fuerza, y depresión a largo plazo (DLT), la cual reduce.

## Como funciona todo

El glutamato es un aminoácido común que es utilizado por nuestro organismo para la síntesis de proteínas. Puede que muchos de vosotros lo conozcáis como una sustancia utilizada para aumentar el sabor de comidas y/o bebidas, llamado glutamato mono-sódico. No obstante, es el neurotransmisor que interviene en las sinapsis más plásticas de nuestro cerebro, las que muestran PLT y DLT. Los receptores de glutamato que normalmente se encuentran en el lado en que se recibe la sinapsis se presentan de tres formas, tres de ellas son ionotrópicas y reciben el nombre de **AMPA**, **NMDA** y **kainato**. La cuarta forma es metabotrópica y es llamada **mGluR**. Aunque todos ellos responden al glutamato, la función de cada uno de ellos es totalmente distinta. Los receptores ionotrópicos utilizan sus canales iónicos para producir potenciales postsinápticos excitatorios (ppse), mientras que los receptores metabotrópicos, al igual que las acciones moduladoras que describimos con anterioridad (p. 8) modulan la intensidad y la naturaleza de la respuesta. Todos ellos son importantes para la plasticidad sináptica, pero son los receptores AMPA y NMDA los que más se conocen y los que usualmente se denominan **moléculas de la memoria**. La mayoría de este conocimiento se debe a trabajos pioneros centrados en el desarrollo de nuevas drogas que actúan sobre ellos modulando su actividad (ver la ventana de la p. 29).

Los receptores AMPA son los más rápidos y los que antes intervienen. Una vez que el glutamato se une a estos receptores, rápidamente abren sus canales iónicos produciendo un potencial postsináptico excitatorio transitorio (ppse, tal y como se han descrito en el capítulo 3). El glutamato sólo se une a los receptores AMPA por una pequeña fracción de segundo y una vez que es liberado y eliminado de la sinapsis, los canales iónicos se cierran y el potencial eléctrico de membrana vuelve a ser el de reposo. Esto es lo que pasa cada vez que las neuronas se mandan información de una a otra rápidamente.





Los receptores NMDA (rojo) son la maquinaria molecular del aprendizaje. El transmisor se libera durante la actividad de base así como en la PLT (arriba a la izquierda). El lugar en donde el  $Mg^{2+}$  se une (pequeño círculo negro arriba a la derecha) bloquea el canal que se encuentra en el interior de la membrana celular de donde es desplazado debido a una intensa despolarización (siguiente esquema por debajo). Todo esto ocurre cuando las neuronas necesitan cambiar las conexiones que tiene establecidas con otras. La PLT también se puede expresar como un aumento del número de receptores AMPA (receptores en amarillo, abajo a la izquierda) o como una mayor eficacia de los receptores AMPA (abajo a la derecha).

## Los Receptores NMDA: La maquinaria celular que desencadena la plasticidad

El glutamato también se une a los receptores NMDA de la neurona postsináptica. Ellos forman la maquinaria celular que inicia los procesos de plasticidad. Si la sinapsis se activa de una manera lenta, entonces los receptores NMDA intervienen poco. Esto se debe a que cuando los receptores NMDA abren los canales iónicos estos son bloqueados por otro ión que se encuentra presente en la sinapsis, el magnesio ( $Mg^{2+}$ ). Pero cuando las sinapsis se activan de manera rápida por impulsos rápidos y múltiples, entonces es cuando los receptores NMDA se activan. Esta gran actividad sináptica induce una gran despolarización en la neurona postsináptica que libera el  $Mg^{2+}$  del canal iónico por un proceso de repulsión eléctrica. Entonces los receptores NMDA son capaces de participar en la comunicación sináptica.

Lo hacen de dos formas: primero, como los receptores AMPA, conduciendo  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  lo que aumenta la despolarización; y segundo permiten el paso de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) al interior de la neurona. En otras palabras, los receptores NMDA se percatan de la gran actividad neuronal y envían señales a la neurona en forma de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$ . Este flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  es bastante corto, no durando más de un segundo que es más o menos el tiempo que el glutamato se mantiene unido a los receptores NMDA. Sin embargo el  $\text{Ca}^{2+}$  es una molécula crucial ya que a su vez indica a la neurona cuando se han activado los receptores NMDA.



Aparato que se utiliza para detectar los pequeños voltajes eléctricos que ocurren durante una sinapsis.

Una vez dentro de la neurona, el  $\text{Ca}^{2+}$  se une a unas proteínas que se encuentran extremadamente cerca de las sinapsis en las que los receptores NMDA han sido activados. Muchas de estas proteínas están conectadas físicamente a los receptores NMDA constituyendo una verdadera maquinaria molecular. Algunas de ellas son enzimas activadas por  $\text{Ca}^{2+}$ , lo que lleva a su vez a modificaciones químicas de otras proteínas dentro de la sinapsis o bien cerca de ellas. Estas modificaciones químicas son los primeras etapas de la memoria.

## Los receptores AMPA: nuestra maquinaria molecular para almacenar memorias

Si la activación de los receptores NMDA desencadena los cambios plásticos en la conectividad neuronal, ¿a que se debe el cambio en la fuerza? Podría ser debido a una mayor liberación de neurotransmisor. Esto podría ocurrir, pero estamos prácticamente seguros de que esto se debe a ciertos mecanismos que implican a los receptores AMPA en el lado postsináptico de la sinapsis. Hay varias maneras en las que esto puede ocurrir. Una de ellas sería el permitir que los receptores AMPA funcionen de una forma más eficaz, permitiendo el paso de una mayor corriente una vez activados. La segunda sería el permitir la inserción de más receptores AMPA en la sinapsis. En ambos casos, esto lleva a un mayor ppse, que es el fenómeno de **PLT**. El cambio contrario sería una reducción de la eficacia o el número de los receptores AMPA lo que produciría una **DLT**. La belleza de este mecanismo para producir PLT o DLT radica en su elegancia a pesar de una relativa simplicidad (todo puede ocurrir en una espina dendrítica aislada aunque alterando la fuerza sináptica de una forma mas generalizada o global). Esta sería la forma en la que se crean las memorias, un tema del que volveremos a hablar en el próximo capítulo.

## Ejercitando el cerebro

Los cambios en el funcionamiento de los receptores AMPA no constituyen la totalidad de la historia. A la vez que las memorias se hacen más permanentes también aparecen alteraciones estructurales dentro del cerebro. Las sinapsis que tienen mayor número de receptores AMPA después de la inducción de PLT pueden cambiar su forma y incrementar su tamaño o incluso originar nuevas sinapsis en la misma dendrita, de tal manera que el trabajo realizado por una sinapsis es compartido por dos. Por el contrario, las sinapsis que reducen el número de receptores AMPA después de la inducción de DLT pueden debilitarse o incluso desaparecer. El estado físico de nuestro cerebro cambia en respuesta a la actividad cerebral. A los cerebros les gusta el ejercicio, ¡el ejercicio mental por supuesto! De la misma forma que nuestros músculos se hacen mayores cuando realizamos un ejercicio físico; por lo que parece evidente que nuestras conexiones sinápticas se hacen más numerosas y están más organizadas cuanto más las utilizamos.

## La mente sobre la memoria

Nuestra capacidad de aprendizaje depende de nuestro estado emocional, tenemos tendencia a recordar eventos asociados con situaciones alegres, tristes o dolorosas determinadas. También aprendemos mejor cuanto mayor atención prestamos. Estos estados mentales están asociados con la liberación de los neuromoduladores, tales como la acetilcolina (en situaciones de atención máxima), dopamina, noradrenalina y hormonas esteroides, tales como el cortisol (durante procesos nuevos, situaciones de estrés o ansiedad). Los moduladores ejercen acciones múltiples sobre las neuronas, algunos de ellos actuando sobre los receptores NMDA. Otras acciones pueden inducir la activación de ciertos genes específicamente relacionados con el aprendizaje. Las proteínas que producen ayudan a mantener la PLT y a hacerla más duradera.

## El doctor interno

La plasticidad sináptica también juega otro papel importante dentro de nuestro cerebro, pudiendo ayudar al cerebro a recuperarse después de una lesión. Por ejemplo, si las neuronas que controlan ciertos movimientos son destruidas tal y como ocurre en los casos de infarto o serios traumas craneo-encefálicos, no todo está perdido. En la mayoría de las circunstancias las neuronas no vuelven a reproducirse. Sin embargo, otras neuronas restantes se adaptan y a veces pueden tener el mismo papel funcional que las neuronas que se han perdido, estableciendo redes similares. Es un proceso de re-aprendizaje, que muestra la capacidad de recuperación que tiene el cerebro.

Jerry Watkins. Un químico médico que transformó el estudio de la transmisión excitatoria del cerebro, gracias al desarrollo de drogas tales como el AP5 (abajo) que actúa específicamente sobre los receptores de glutamato.

