

# Cambios morfológicos asociados a la memoria

I. Balderas, V. Ramírez-Amaya, F. Bermúdez-Rattoni

## MEMORY-LINKED MORPHOLOGICAL CHANGES

**Summary.** Introduction. *It has been suggested that storing information in the brain takes place by means of changes in synaptic communication efficiency, which is known as neuronal plasticity. Plastic events include changes in the function, structure, distribution and number of synapses, and it has been suggested that these plastic events could be related to learning and memory.* Development. *In this work we will review some studies that report structural changes in which experience and learning intervene. In particular, structural changes have been observed in a region of the brain called the hippocampus, which plays a crucial role in the learning and memory of spatial tasks. It has been claimed that the appearance of new synapses after learning a spatial task is linked to the formation of long-term memory and that the functioning of NMDA-type glutamate receptors is needed for both learning and the formation of new synapses to take place.* Conclusions. *Understanding the cellular mechanisms involved in the formation of memory is of utmost importance to be able to check the memory deficiencies that arise from injuries or as a consequence of old age and neurodegenerative diseases.* [REV NEUROL 2004; 38: 944-8]

**Key words.** Hippocampus. Memory. Morfolological changes. NMDA receptors. Spatial learning. Synaptic plasticity. Synaptogenesis.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los principales objetivos en el campo de las Neurociencias es entender los mecanismos neuronales involucrados en la codificación de la memoria. La mayoría de los neurofisiólogos aceptan que el aprendizaje es el proceso por medio del cual adquirimos nuevos conocimientos acerca de los eventos del mundo, y la memoria se refiere a los procesos mediante los cuales retenemos y evocamos dichos conocimientos [1]. Independientemente del tipo de memoria o de su contenido, se ha sugerido que por su duración existen al menos dos tipos: memoria de corto y de largo plazo. Esta clasificación dependiente del tiempo la propuso Hermann Ebbinghaus en 1885 y la formalizó posteriormente William James, quién distinguió entre una memoria que duraba unas cuantas horas de una memoria que duraba días, semanas o incluso años [2]. En 1900, Müller y Pilzeker adicionaron el término 'consolidación' a esta clasificación de memoria. De acuerdo con esta idea, la información recientemente adquirida es frágil y susceptible de borrarse; sin embargo, la información se puede consolidar y convertirse en una memoria estable de largo plazo [3].

Se ha propuesto que la información puede almacenarse mediante cambios en la comunicación sináptica [4]. En la última década del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal propuso una teoría del almacenamiento de la información, que postula que la información se almacena en el cerebro mediante cambios anatómicos entre las conexiones de las neuronas [5]. Asimismo, Sherrington propuso el término plasticidad sináptica para describir los cambios en las propiedades funcionales de una sinapsis como resultado de su actividad [5]; este término se refiere a la posibilidad de inducir cambios que pueden o no ser reversibles. En 1949, Donald Hebb formalizó esta idea, conocida como el postulado de la sinapsis hebbiana: 'Cuando el axón de la neuro-

na A está lo suficientemente cerca para excitar a la neurona B, y repetida y persistentemente se da esta excitación, algunos procesos de crecimiento o cambios metabólicos tienen lugar en una o en ambas células nerviosas, de tal manera que la eficacia de la célula A para excitar a B se incrementa' [6]. Asimismo, Hebb postuló que las conexiones sinápticas pueden fortalecerse cuando la neurona presináptica y postsináptica tienen una activación temporal coincidente. Este fortalecimiento sináptico se ha determinado como asociativo, porque asocia el disparo de una neurona presináptica con el de una neurona postsináptica [5]. En este postulado Hebb manifiesta la necesidad de que ocurran cambios estructurales para el mantenimiento de la memoria formada como consecuencia del aprendizaje.

## CAMBIOS EN LA EFICIENCIA DE LA COMUNICACIÓN SINÁPTICA

Como ya se mencionó, se ha propuesto que el almacenamiento de la información ocurre a través de cambios en la eficiencia de la comunicación sináptica [4]. La potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) es un incremento sostenido en la fuerza de la comunicación sináptica debido a la activación repetida de una vía. La LTP se ha aceptado ampliamente como modelo de la plasticidad sináptica que subyace el almacenamiento de la información [7]. Por ejemplo, para inducir LTP se aplica a una vía aferente excitatoria, breves episodios de estimulación de alta frecuencia (100 Hz); esta estimulación, llamada tetánica de la vía, trae como consecuencia un incremento duradero y estable en la magnitud de la respuesta sináptica [8], que puede durar horas o hasta días en animales intactos [4,9]. Como vemos, la LTP es una forma de plasticidad sináptica dependiente de actividad que se ha investigado principalmente en el hipocampo y la neocorteza, donde probablemente residen las modificaciones que subyacen a ciertas formas de aprendizaje y memoria [5].

## CAMBIOS ESTRUCTURALES RELACIONADOS CON LA EXPERIENCIA

Los eventos plásticos también pueden incluir cambios en la estructura, la distribución y el número de las sinapsis, y se ha su-

Recibido: 06.04.04. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 14.04.04.

Departamento de Neurociencias. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México.

Correspondencia: Dr. Federico Bermúdez-Rattoni. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. AP 70-253. 04510 México DF, México. Fax: (525) 622 56 07. E-mail: fbermude@ifisiol.unam.mx

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

gerido que dichos cambios podrían relacionarse con la formación de la memoria [10].

En 1964, Rosenzweig et al realizaron los primeros experimentos que mostraban cambios morfológicos en la corteza cerebral mediados por la experiencia. Para sus experimentos, estos investigadores utilizaron un ambiente enriquecido, que consistía en someter a grupos de 10-12 animales en una caja grande con diversos objetos, que los animales podían explorar y que se cambiaban diariamente. Los análisis histológicos objetivaron que los animales que habían experimentado el ambiente enriquecido mostraban un incremento significativo en el peso y el grosor de la corteza cerebral, comparados con aquellos animales que habían tenido estimulación restringida, es decir, permanecer en cajas pequeñas y sin objetos que pudieran explorar [11].

Estudios posteriores demostraron que después de exponer por varios días a ratas adultas a una tarea acrobática, ocurre sinaptogénesis –formación de nuevas sinapsis– en la corteza motora [12] y en el cerebelo [13], lo cual no sucede como consecuencia de la actividad motora *per se*. Las tareas acrobáticas consisten en que los animales aprendan una serie de habilidades motoras mediante la exploración de un camino que contiene una serie de diferentes obstáculos, como cilindros rodantes, barras de equilibrio de diferentes diámetros, cadenas colgantes y bloques de madera, entre otros [12].

En el cerebro de los mamíferos la gran mayoría de las sinapsis excitatorias axodendríticas ocurren en las llamadas espinas dendríticas (ED) [14]. Un grupo de investigadores encontró que al entrenar animales adultos durante 18 días en un ambiente complejo, el cual estimula la conducta exploratoria, incrementaba significativamente la densidad de las ED en la región CA1 del hipocampo. Además, si estos animales se sometían posteriormente al aprendizaje de una tarea espacial, eran más eficientes que aquellos que no se habían entrenado en el ambiente complejo, sugiriendo de esta manera la implicación funcional de los cambios morfológicos observados [15]. Sin embargo, faltaba por responder con que rapidez se pueden formar las nuevas ED. Por ello, Svoboda et al usaron una sofisticada técnica de microscopía láser de dos fotones, que permite el estudio *in vivo* de la dinámica de las ED en la corteza cerebral de ratas adultas. Dichos autores encontraron que durante la experiencia sensorial las ED son altamente móviles en escalas de tiempo de minutos [16].

Todo lo anterior sugiere que la estimulación sensorial puede incrementar la formación de las ED y, con ello, la posibilidad de aumentar el número de contactos sinápticos; sin embargo, recientemente ha surgido una controversia respecto a la duración de los cambios en la estructura de las ED. Mientras el grupo de Svoboda observó que aunque en la corteza sensorial de ratas adultas la estructura dendrítica es estable, el tiempo de vida de las ED es altamente variable. El 50% de las espinas observadas tienen un tiempo de vida de por lo menos un mes; el resto se mantiene durante un día o menos. Estos autores argumentan que la aparición y retracción de las espinas se asocian a la formación y eliminación de sinapsis y que estos cambios pueden subyacer la remodelación de los circuitos neurales asociados a la experiencia [17]. Por otra parte, otro grupo de investigadores encontró que el 96% de las espinas observadas en la corteza visual primaria de ratas adultas permanecía estable por un mes o más y muchas de ellas perduraban por el resto de la vida del animal. Sin embargo, estos autores encontraron que la forma de las ED puede cambiar rápidamente y esto puede asociarse a la remodelación cortical mediada por la experiencia.

Una posible explicación a las diferencias encontradas en estos trabajos es que se estudiaron áreas cerebrales distintas, además de que se utilizaron animales de diferentes edades. De cualquier manera, estos estudios sugieren que la estabilidad de las representaciones corticales depende de la actividad y que los cambios estructurales pueden ocurrir en escalas de tiempo muy cortas.

## SINAPTOGENÉISIS EN EL HIPOCAMPO

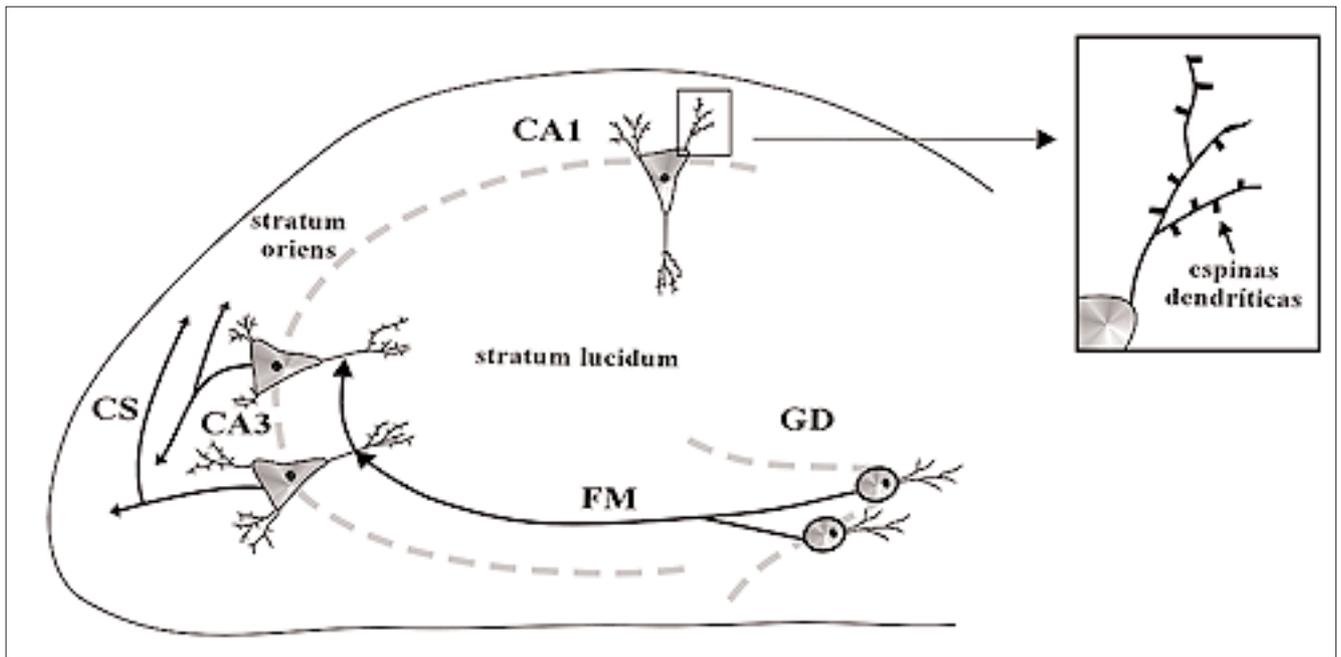
Uno de los cambios estructurales que se han asociado al aprendizaje y la memoria es la sinaptogénesis. En el hipocampo se ha descrito que ocurre un incremento en los contactos sinápticos de las fibras musgosas (FM) después de manipulaciones experimentales, como la inducción de epilepsia [18], y de LTP *in vivo* [9]. En este último trabajo se sugiere que los cambios morfológicos de las terminales de las FM ocurrieron por la estimulación repetida con alta frecuencia de estas fibras (100 Hz), suficiente para inducir LTP, pero sin llegar a provocar ataques epilépticos. Asimismo, este trabajo sugiere que la sinaptogénesis es un proceso que puede inducirse mediante la actividad repetida de las FM y que, por lo tanto, podría ocurrir normalmente durante períodos de actividad reiterada de las células granulares en animales intactos [9,19,21] (Fig. 1).

El hipocampo se ha identificado como una región crucial para la formación de la memoria, evidencia directa que proviene de estudios clínicos en los cuales la ablación del hipocampo o daño en el tejido producto de isquemias condujo a profundos déficit de memoria [22]; esas observaciones se han reproducido experimentalmente mediante lesiones en animales [24].

El hipocampo parece desempeñar un papel fundamental en la ejecución de tareas espaciales; en 1971, John O'Keefe y Jonathan Dostrovsky descubrieron que existen neuronas del hipocampo que se activan específicamente cuando el animal está en una localización determinada de un ambiente [26]. Por ello, se les llamó células de lugar; anatómicamente, estas neuronas son células piramidales de la región CA1 y CA3 [27]. Se ha propuesto que las células de lugar forman parte de un mapa cognitivo en el hipocampo, y se ha considerado a estas células como elementos de una representación cartesiana del ambiente [26].

En nuestro laboratorio demostramos que se puede producir sinaptogénesis en las FM del hipocampo en el *stratum oriens* (SO), después de someter a ratas adultas a sesiones repetidas de aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris [28]. El laberinto acuático de Morris es una tarea de memoria espacial, que consiste en una piscina llena de agua fría, en la cual se coloca al animal y este tiene que aprender a llegar a una plataforma de escape que no está visible y que permanece en una posición constante. El animal tiene que memorizar las claves espaciales que circundan la piscina para llegar a la plataforma y escapar del agua fría; es decir, el animal se orienta por su posición relativa a los estímulos externos que lo rodean. Se realiza una sesión de prueba de memoria varios días después del entrenamiento, que consiste en introducir al animal en la misma piscina, pero sin que la plataforma esté presente. En todas las sesiones se registra el tiempo que el animal tarda en llegar a la plataforma (latencia) y en la prueba de memoria, además, se registra el número de veces que el animal cruza por el lugar donde estaba la plataforma. Estos datos se utilizan como los parámetros de memoria.

Los resultados histológicos mostraron que los animales en los que se encontró un incremento significativo de las terminales de las FM en CA3 en la región del SO, fueron los que se ha-



**Figura 1.** El hipocampo es una estructura que tiene tres principales vías aferentes excitatorias, que utilizan glutamato como principal neurotransmisor [19]. La primera comienza con la vía perforante proveniente de la corteza entorrinal hacia las células granulares del giro dentado (GD). Las células granulares, a su vez, proyectan un haz de fibras –fibras musgosas (FM)– hacia las células piramidales de la región CA3 (cuernos de Amón 3). Las células piramidales de CA3 originan dendritas basales que se distribuyen horizontalmente por el *stratum oriens* (SO) y da lugar a dendritas apicales que proyectan hacia el *stratum lucidum*. La base del soma de las células piramidales da origen al axón, el cual se bifurca en una rama colateral –colaterales de Schaeffer (CS)– que hace sinapsis con las células piramidales de la región CA1 (cuernos de Amón 1) del hipocampo y otra rama que, después de cursar por el SO, pasa al fórnix, que constituye la principal vía eferente del hipocampo [20].

bían entrenado durante varios días (10 ensayos por día), en comparación con aquellos animales que se habían entrenado solamente 1-2 días [28]. Aunque estos resultados sugerían la posibilidad de que la sinaptogénesis de las FM en el SO podría relacionarse con la memoria de largo plazo, no se aclaraba si esta modificación sináptica tenía alguna funcionalidad conductual. Por ello, Ramírez-Amaya et al discutieron la relevancia funcional de la sinaptogénesis observada en CA3 en la formación de la memoria espacial (Fig. 2). En este trabajo se encontró que los animales que se entrenaron durante 5 días en el laberinto acuático son los que recordaban mejor la tarea una semana y hasta un mes después, comparados con aquellos animales que se habían entrenado uno o dos días. Además, estos datos correlacionan positivamente con un incremento sustancial de las proyecciones de las FM hacia el SO en CA3, sugiriendo que estas nuevas proyecciones podrían relacionarse con la formación de la memoria a largo plazo y la representación espacial [29].

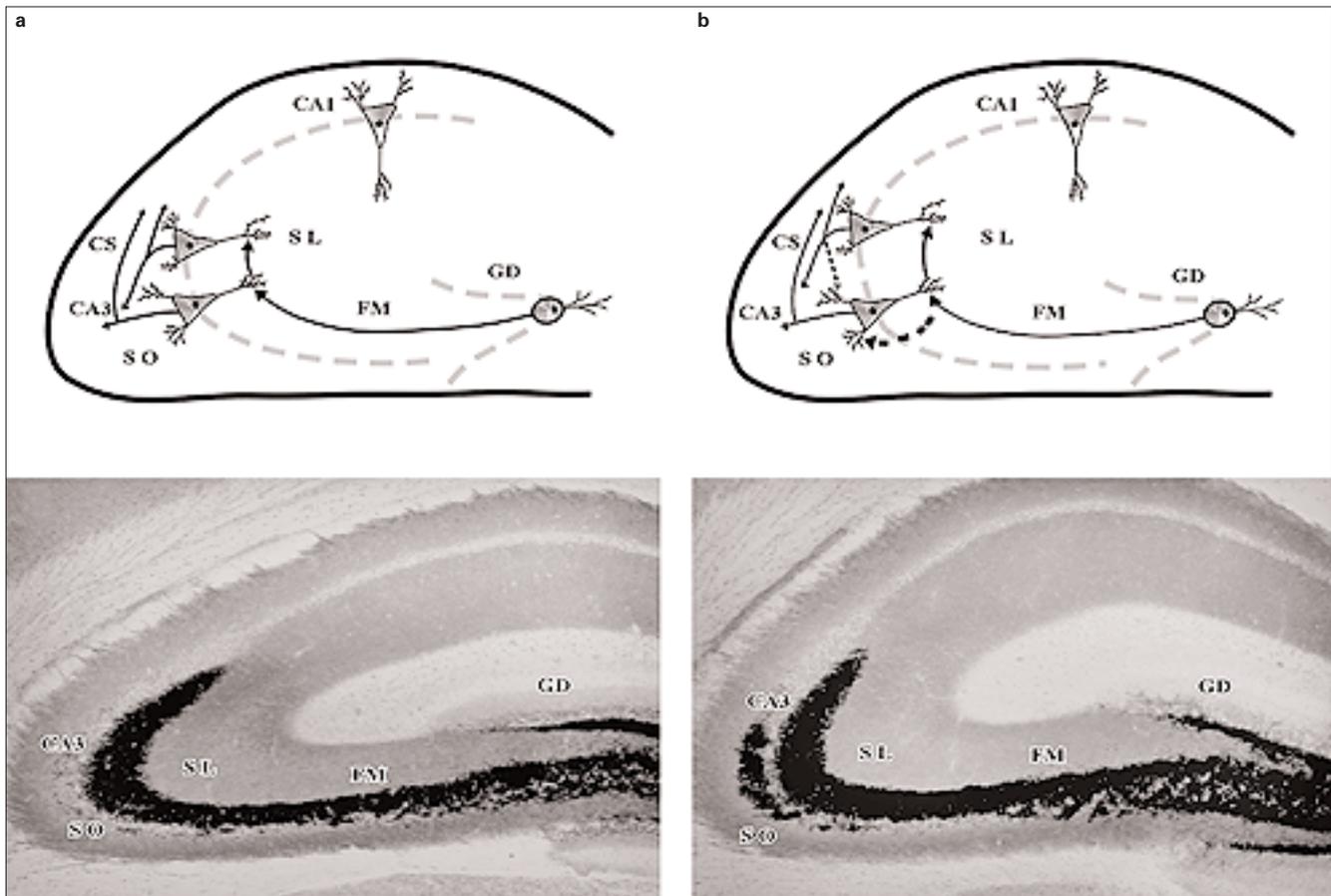
### CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y RECEPTORES NMDA

Las principales vías aferentes excitatorias del hipocampo utilizan glutamato como neurotransmisor [19]. Entre los principales subtipos de receptores para glutamato se incluyen los receptores metabotrópicos e ionotrópicos. Los receptores ionotrópicos, a su vez, se dividen en receptores a kainato, AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolpropionato) y los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Los receptores NMDA se han relacionado con la regulación de cambios funcionales y morfológicos en la comunicación sináptica, lo cual podría relacionarse con los mecanismos celulares en la consolidación de la memoria [30]. El receptor NMDA lo constituyen subunidades que forman un

canal iónico permeable al calcio [30]. Para que ocurra la activación de los receptores NMDA se necesita que el ion de magnesio ( $Mg^{2+}$ ) que bloquea el canal se despegue, y esto ocurre sólo cuando simultáneamente el glutamato se une al receptor y la neurona postsináptica se despolariza por la activación de los receptores AMPA/kainato [30]. La principal característica de los receptores NMDA es que permiten la entrada de calcio ( $Ca^{2+}$ ) en la neurona postsináptica. El incremento de la concentración de iones de  $Ca^{2+}$  desencadena una serie de cambios bioquímicos como la activación de cinasas, que tienen la capacidad de fosforilar otras moléculas [30], e iniciar de esta manera una cascada de eventos intracelulares involucrados con los cambios estructurales en la célula nerviosa.

En un estudio reciente se demostró que al sobreexpresar la subunidad NR2B del receptor NMDA, los animales ejecutan considerablemente mejor una serie de tareas de aprendizaje. La sobreexpresión de la subunidad NR2B provoca la apertura del canal por un período mayor, lo que incrementa la posibilidad de mantener activa la sinapsis.

Con el fin de evaluar el papel de los receptores NMDA en la sinaptogénesis, en nuestro laboratorio demostramos que al aplicar un bloqueador de los receptores NMDA (MK801) antes de la adquisición del laberinto acuático, se afectaba el aprendizaje, aunque finalmente los animales al quinto día adquirían la tarea. Sin embargo, se observó un fuerte daño en la memoria, ya que los animales ejecutaban pobremente la prueba una semana y un mes después, y, a su vez, la inducción de la sinaptogénesis en la región CA3 del hipocampo decrementó significativamente. Este efecto no se observó cuando el MK801 se administró después de la adquisición, descartando de esta manera un efecto inespecífico del fármaco [29]. Este estudio sugiere que los eventos



**Figura 2.** Las proyecciones de las fibras musgosas (FM) regularmente establecen contacto sináptico en el *stratum lucidum* (SL), mientras escasos contactos sinápticos se encuentran en el *stratum oriens* (SO), por lo que incrementos sustanciales de botones sinápticos de las FM en la región del SO pueden considerarse sinaptogénesis. En A se muestra un esquema de las conexiones en un animal control y en B las posibles conexiones de un animal entrenado 5 días; se nota la nueva proyección de las FM al SO y las interproyecciones de las células piramidales de CA3. En C y D se muestra una microfotografía (4x) de un corte coronal del hipocampo procesado con la tinción de Timm, la cual precipita metales pesados. Los botones sinápticos de las FM contienen altas concentraciones de zinc, lo que permite su fácil observación bajo el microscopio. En C se muestra un animal control y en D uno entrenado 5 días, en el cual se observa sinaptogénesis de las FM que proyectan hacia el SO en la región CA3 del hipocampo; se nota la formación de una segunda banda.

plásticos que ocurren por sesiones reiteradas de aprendizaje se necesitan para que se pueda consolidar la memoria de largo plazo, además de que es necesario el funcionamiento de los receptores NMDA para que ocurra la formación de nuevas sinapsis y la consolidación de la memoria de la tarea espacial [31].

Estos resultados los confirmaron otro grupo de investigadores que entrenaron a conejos adultos en una tarea asociativa de condicionamiento de parpadeo, la cual es dependiente del hipocampo. Ellos encontraron, mediante la tinción de Golgi, que el aprendizaje de la tarea se asociaba con un incremento en la densidad de las ED de las células piramidales de la región CA1 del hipocampo, específicamente de las dendritas basales en el SO (Fig. 1) y este incremento no se observó en las dendritas apicales de las células piramidales de CA1. Adicionalmente, administraron un antagonista de los receptores NMDA, el cual previene

no que los animales aprendieran la tarea y, a su vez, no se observaron incrementos en la densidad dendrítica en la región del SO. Estos autores sugieren que la formación y la expresión de memorias asociativas incrementan la disponibilidad de las ED y, a su vez, el potencial de los contactos sinápticos [32].

Sin embargo, todavía falta caracterizar los mecanismos moleculares involucrados en la formación y estabilización de las nuevas sinapsis, las cuales pueden ser parte importante en la facilitación sináptica subyacente a la formación y mantenimiento de la memoria. Por ello, conocer los mecanismos involucrados en las modificaciones estructurales por almacenamiento de la información es de suma importancia para poder comprender las alteraciones de memoria que ocurren como consecuencia de la vejez, de lesiones y de algunas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Squire LR. Memory and brain. New York: Oxford University; 1987.
2. Bermúdez-Rattoni F, Escobar ML. Neurobiology of Learning. In Pawlik K, Rosenzweig MR, eds. International handbook of psychology. London: Sage Publications; 2000. p. 87-109.
3. Riedel G, Micheau J. Introduction: molecular mechanisms of memory formation-from receptor activation to synaptic changes. Cell Mol Life Sci 1999; 55: 521-4.
4. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993; 361: 31-9.
5. Bailey CH, Giustetto M, Huang YY, Hawkins RD, Kandel ER. Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory? Nat Rev Neurosci 2000; 1: 11-20.
6. Hebb DO. The organization of behavior. New York: Wiley; 1949.
7. Antonova I, Arancio O, Trillat AC, Wang HG, Zablow L, Udo H, et al.

- Rapid increase in clusters of presynaptic proteins at onset of long-lasting potentiation. *Science* 2001; 294: 1547-50.
8. Malenka RC. Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell* 1994; 78: 535-8.
  9. Escobar ML, Barea-Rodríguez EJ, Derrick BE, Reyes JA, Martínez JL Jr. Opioid receptor modulation of mossy fiber synaptogenesis: independence from long-term potentiation. *Brain Res* 1997; 751: 330-5.
  10. Klintsova AY, Greenough WT. Synaptic plasticity in cortical systems. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 203-8.
  11. Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. Chemical and anatomical plasticity brain. *Science* 1964; 146: 610-9.
  12. Kleim JA, Lussnig E, Schwarz ER, Comery TA, Greenough WT. Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci* 1996; 16: 4529-35.
  13. Kleim JA, Vij K, Ballard DH, Greenough WT. Learning-dependent synaptic modifications in the cerebellar cortex of the adult rat persist for at least four weeks. *J Neurosci* 1997; 17: 717-21.
  14. Grutzendler J, Kasthuri N, Gan WB. Long-term dendritic spine stability in the adult cortex. *Nature* 2002; 420: 812-6.
  15. Moser MB, Trommald M, Andersen P. An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12673-5.
  16. Lendvai B, Stern EA, Chen B, Svoboda K. Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo. *Nature* 2000; 404: 876-81.
  17. Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW, Feng G, Sanes JR, Welker E, et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 2002; 420: 788-94.
  18. Cavazos JE, Sutula TP. Progressive neuronal loss induced by kindling: a possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. *Brain Res* 1990; 527: 1-6.
  19. Wuarin JP, Dudek FE. Electrophysiological seizures and new recurrent excitatory circuits in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainate-treated epileptic rats. *J Neurosci* 1996; 16: 4438-48.
  20. Cotman CW, Monaghan DT, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Anatomical organization of excitatory amino acid receptors and their pathways. *TINS* 1987; 10: 273-80.
  21. Ben-Ari Y, Represa A. Brief seizure episodes induce long-term potentiation and mossy fibre sprouting in the hippocampus. *Trends Neurosci* 1990; 13: 312-8.
  22. Corkin S, Amaral DG, González RG, Johnson KA, Hyman BT. HM's medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997; 17: 3964-79.
  23. Rampon C, Tang YP, Goodhouse J, Shimizu E, Kiyin M, Tsien JZ. Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat Neurosci* 2000; 3: 238-44.
  24. Cirillo RA, Horel JA, George PJ. Lesions of the anterior temporal stem and the performance of delayed match-to-sample and visual discriminations in monkeys. *Behav Brain Res* 1989; 34: 55-69.
  25. Murray EA, Bussey TJ, Hampton RR, Saksida LM. The parahippocampal region and object identification. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 911: 166-74.
  26. Nadel L, Eichenbaum H. Introduction to the special issue on place cells. *Hippocampus* 1999; 9: 341-5.
  27. Muller R. A quarter of a century of place cells. *Neuron* 1996; 17: 813-22.
  28. Ramírez-Amaya V, Escobar ML, Chao V, Bermúdez-Rattoni F. Synaptogenesis of mossy fibers induced by spatial water maze overtraining. *Hippocampus* 1999; 9: 631-6.
  29. Ramírez-Amaya V, Balderas I, Sandoval J, Escobar ML, Bermúdez-Rattoni F. Spatial long-term memory is related to mossy fiber synaptogenesis. *J Neurosci* 2001; 21: 7340-8.
  30. Platenik J, Kuramoto N, Yoneda Y. Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. *Life Sci* 2000; 67: 335-64.
  31. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999; 401: 63-9.
  32. Leuner B, Falduo J, Shors TJ. Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *J Neurosci* 2003; 23: 659-65.

#### CAMBIOS MORFOLÓGICOS ASOCIADOS A LA MEMORIA

**Resumen.** Introducción. *Se ha sugerido que el almacenamiento de la información en el cerebro ocurre a través de cambios en la eficiencia de la comunicación sináptica, llamada plasticidad neuronal. Los eventos plásticos incluyen cambios en la función, la estructura, la distribución y el número de sinapsis, y se ha sugerido que estos eventos plásticos pueden relacionarse con el aprendizaje y la memoria.* Desarrollo. *En este trabajo se revisarán algunos estudios que comunican cambios estructurales mediados por la experiencia y el aprendizaje. En particular, se han observado cambios estructurales en una región del cerebro llamada hipocampo, que es crucial para el aprendizaje y la memoria de tareas espaciales. Se ha sugerido que la aparición de nuevas sinapsis después del aprendizaje de una tarea espacial se relaciona con la formación de la memoria a largo plazo, y que para que ocurran tanto el aprendizaje como la formación de nuevas sinapsis se necesita el funcionamiento de los receptores para glutamato del tipo NMDA.* Conclusión. *Entender los mecanismos celulares implicados en la formación de la memoria es de suma importancia para poder revertir los déficit de memoria ocasionados por lesiones, o como consecuencia de la vejez y de enfermedades neurodegenerativas.* [REV NEUROL 2004; 38: 944-8]

**Palabras clave.** Aprendizaje espacial. Cambios morfológicos. Hipocampo. Memoria. Plasticidad sináptica. Receptores NMDA. Sinaptogénesis.

#### ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS ASSOCIADAS À MEMÓRIA

**Resumo.** Introdução. *Foi sugerido que o armazenamento da informação no cérebro ocorre através de alterações na eficiência da comunicação sináptica, chamada plasticidade neuronal. Os eventos plásticos incluem alterações na função, na estrutura, na distribuição e no número de sinapses, e foi sugerido que estes eventos plásticos podem relacionar-se com a aprendizagem e a memória.* Desenvolvimento. *Neste trabalho são revisados alguns estudos que comunicam alterações estruturais mediadas pela experiência e pela aprendizagem. Em particular, observaram-se alterações estruturais numa região do cérebro chamada hipocampo, que é crucial para a aprendizagem e a memória de tarefas espaciais. Sugeriu-se que o aparecimento e novas sinapses após a aprendizagem de uma tarefa espacial relaciona-se com a formação da memória a longo prazo, e que para que ocorram tanto a aprendizagem como a formação de novas sinapses é necessário o funcionamento dos receptores para glutamato do tipo NMDA.* Conclusão. *Entender os mecanismos celulares envolvidos na formação da memória é de máxima importância para poder reverter os défices da memória originados por lesões, ou como consequência da idade e de doenças neurodegenerativas.* [REV NEUROL 2004; 38: 944-8]

**Palavras chave.** Alterações morfológicas. Aprendizagem espacial. Hipocampo. Memória. Plasticidade sináptica. Receptores NMDA. Sinaptogénesis.