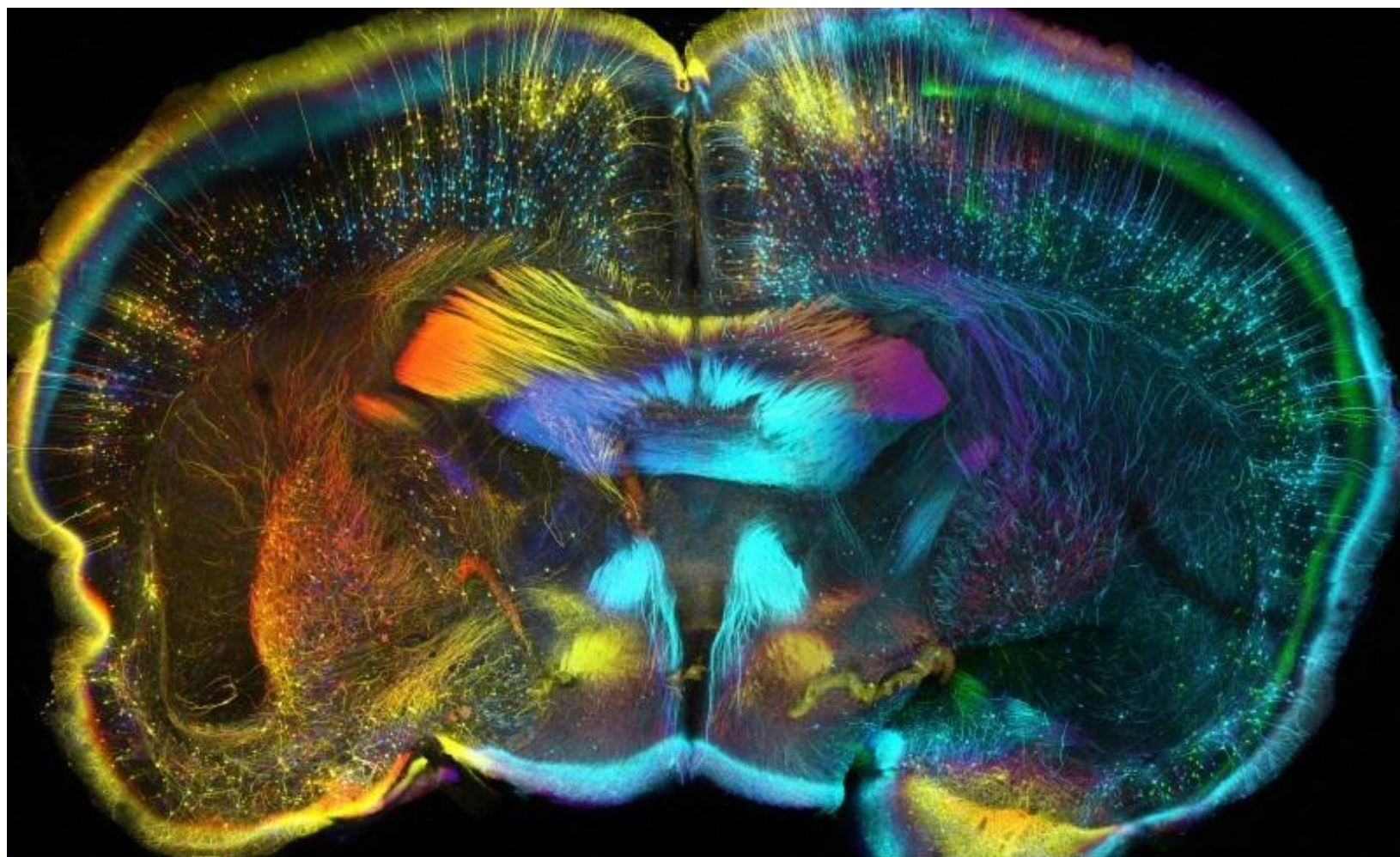


# Programa de Perfeccionamiento 2019 Fundación Aporte

## “Plasticidad neuronal, memoria y aprendizaje: del laboratorio al aula”

Dr. Alexia Núñez Parra  
Laboratorio de Fisiología Celular  
Departamento de Biología  
Universidad de Chile

25.04.2019  
alexianunez@uchile.cl



# Memoria y aprendizaje

“Aprendizaje es el proceso a través de cual adquirimos conocimiento sobre el mundo” (Eric Kandel, 2000)

“El aprendizaje se refiere a cambios más o menos permanentes en el comportamiento, los cuales ocurren como resultado de la práctica” (Kimble, 1961)

“Cambio relativo de comportamiento debido a experiencias pasadas” (Coon, 1983)

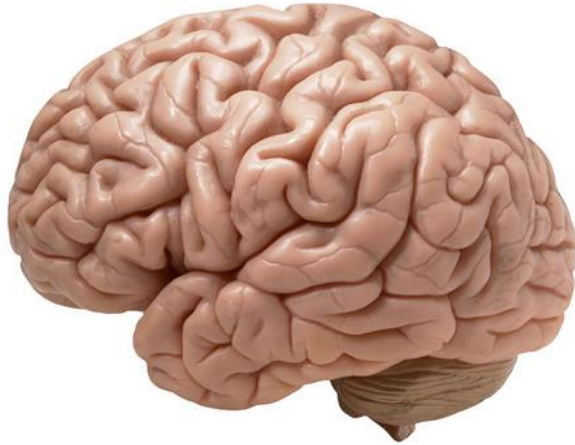
**El aprendizaje se infiere del comportamiento. ¿Existe un mecanismo neurobiológico correlacionado con el cambio en comportamiento? ¿Dónde y cómo se “guarda” este aprendizaje? ¿Cómo se regula? ¿Cómo se ha estudiado la actividad cerebral en el aula?**



# Temario

1. El cerebro “real”
2. Plasticidad cerebral y estructural
3. Plasticidad neuronal: Primeros experimentos que sentaron las bases neurobiológicas de la memoria y el aprendizaje en invertebrados
4. Plasticidad neuronal en vertebrados. Hipótesis plasticidad sináptica-memoria
5. Estudios neurofisiológicos en el aula

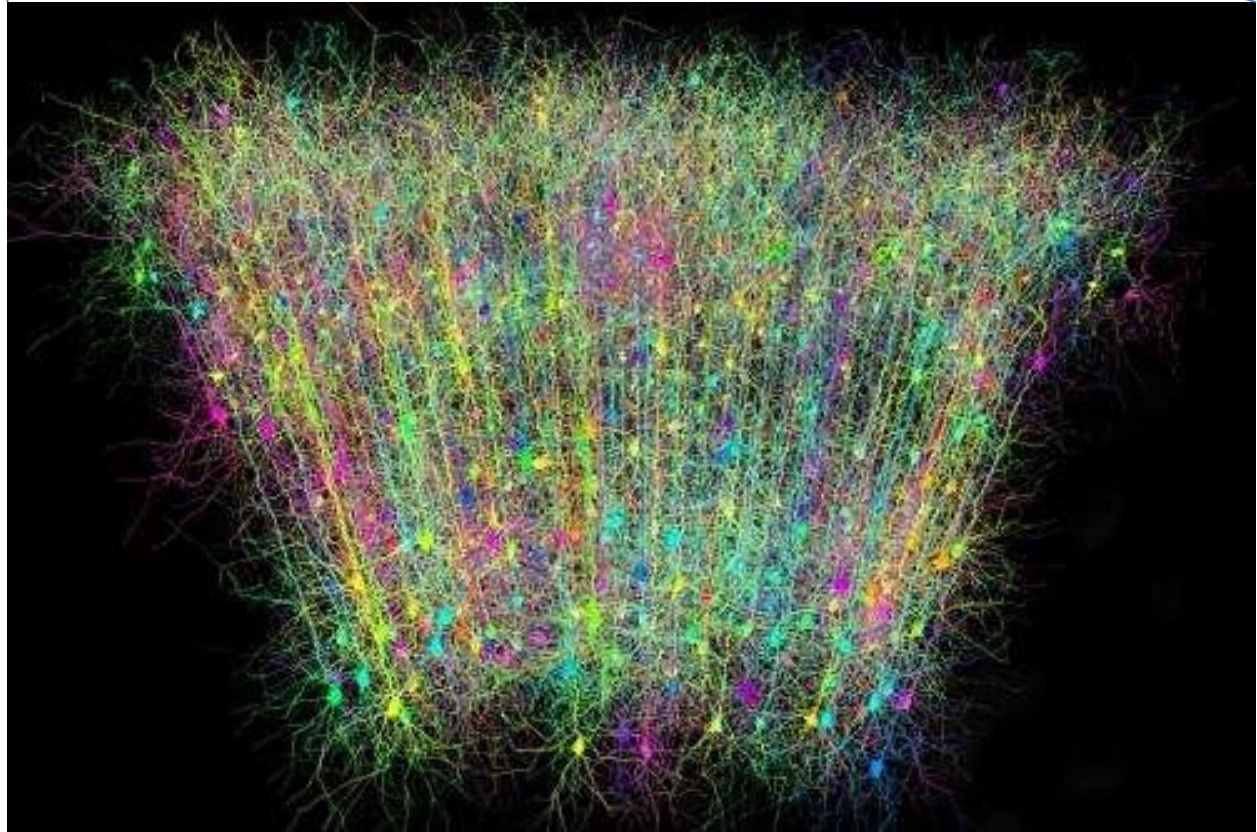
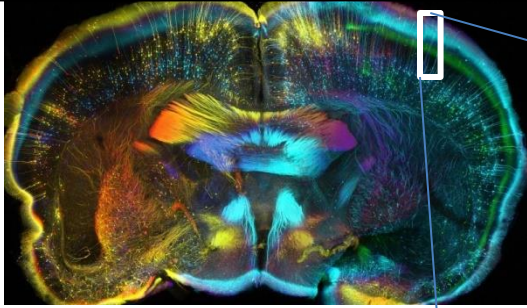
# El cerebro en números



1. 86 billones de neuronas
2. 86 billones de células diferentes a las neuronas (Azevedo et al, 2009)
3. 1 neurona puede tener 1000 contactos sinápticos con otras neuronas
4. 100 trillones de conexiones en total
5. Alta Velocidad de conducción
6. Alta Capacidad de almacenaje

**El sistema nervioso es sumamente eficiente y contiene una gran capacidad para almacenar información**  
**¿Qué pasaría si la fuerza de cada uno de estos contactos sináptico pudiera regularse?**

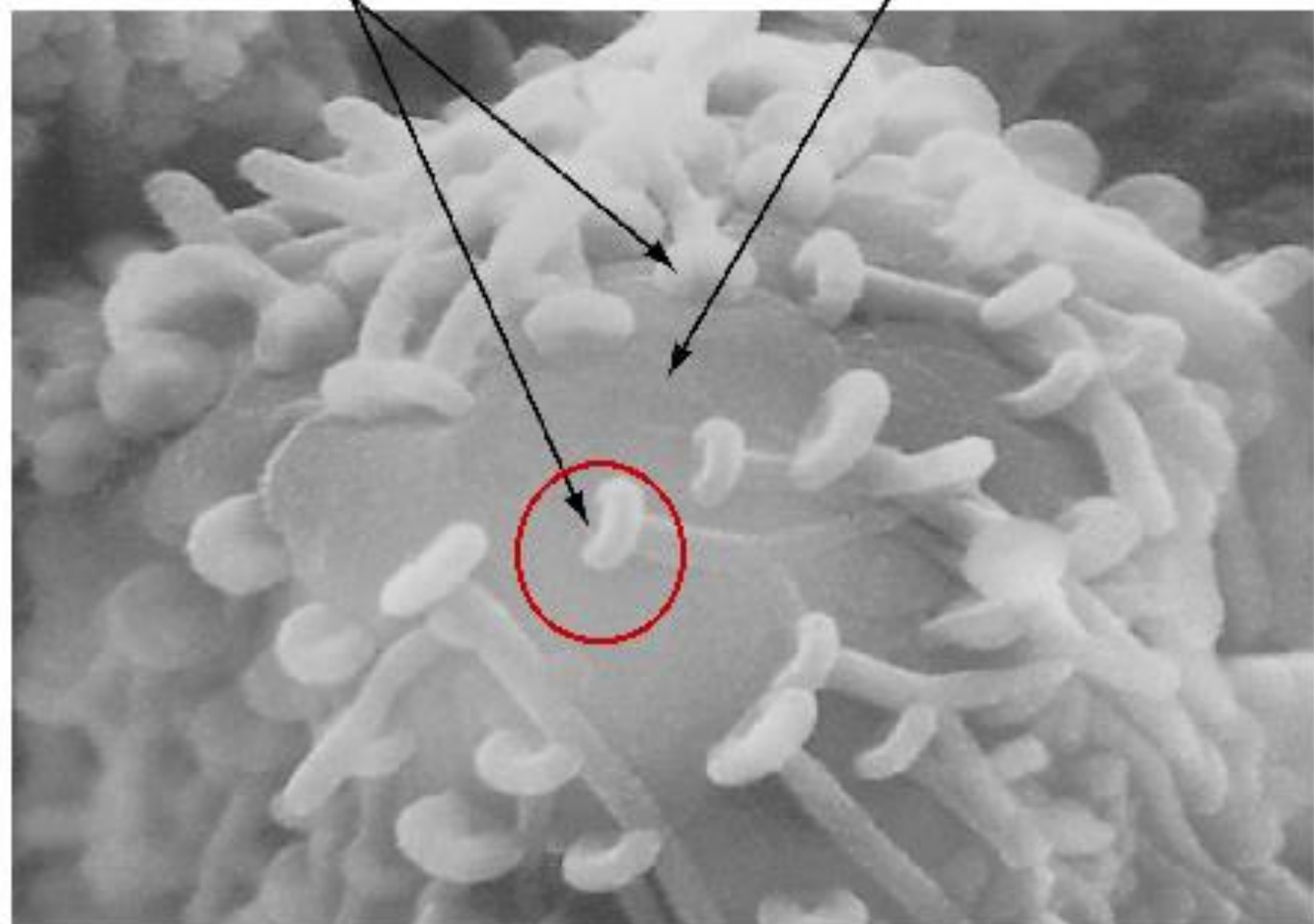
# Conectividad neuronal



Brainbow project  
Harvard University

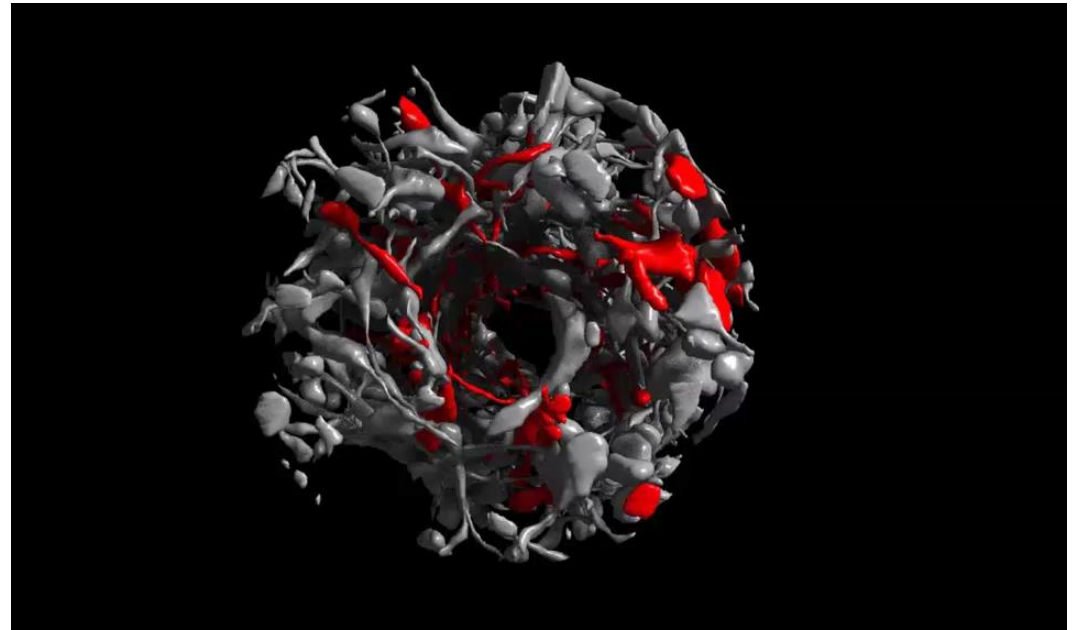
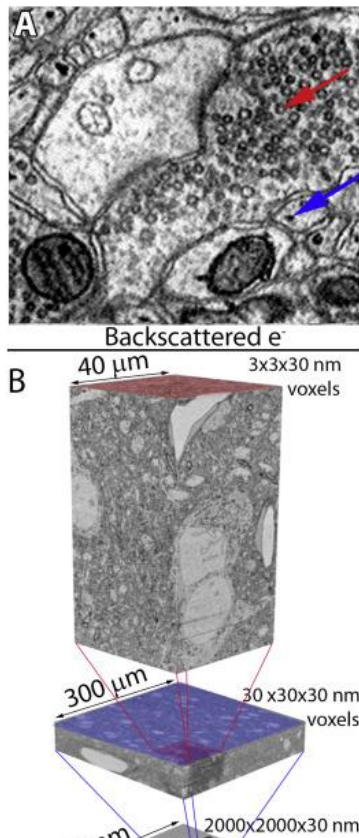
**Presynaptic axon terminals**

**Cell body of postsynaptic neuron**



# Conectividad neuronal

Kasthuri et al, 2015



**El cerebro es un órgano sumamente complejo e interconectado con trillones de contactos. Esto le otorga al sistema una gran capacidad para regularse y modificarse tanto en salud como en enfermedad.**



# La Neurona

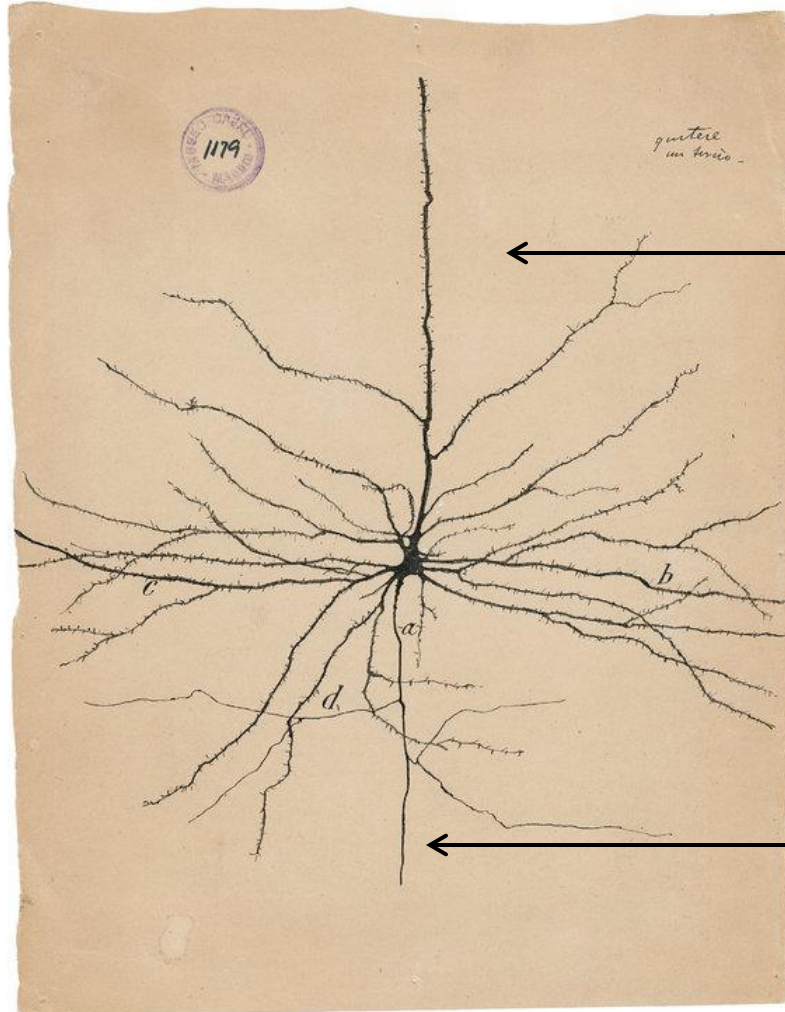


Santiago Ramon y Cajal  
1852-1934



“en reconocimiento de su  
trabajo sobre la estructura del  
sistema nervioso”

Neurona piramidal de la corteza



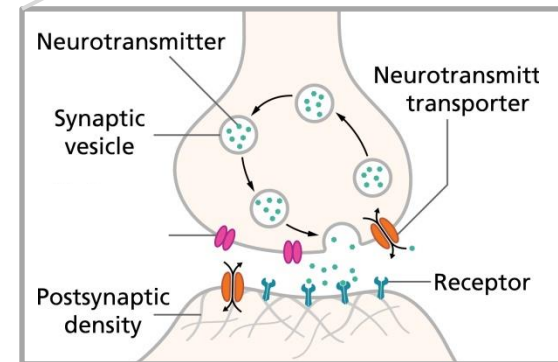
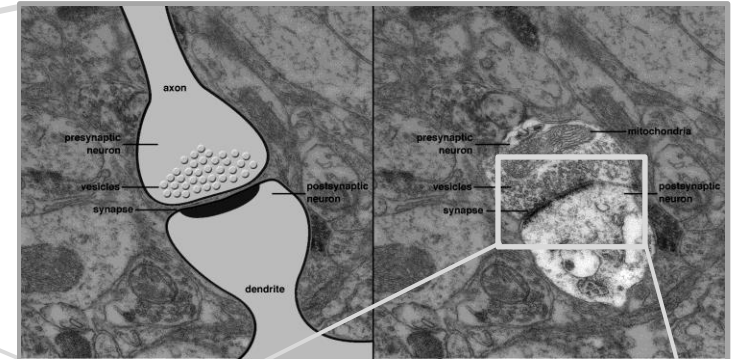
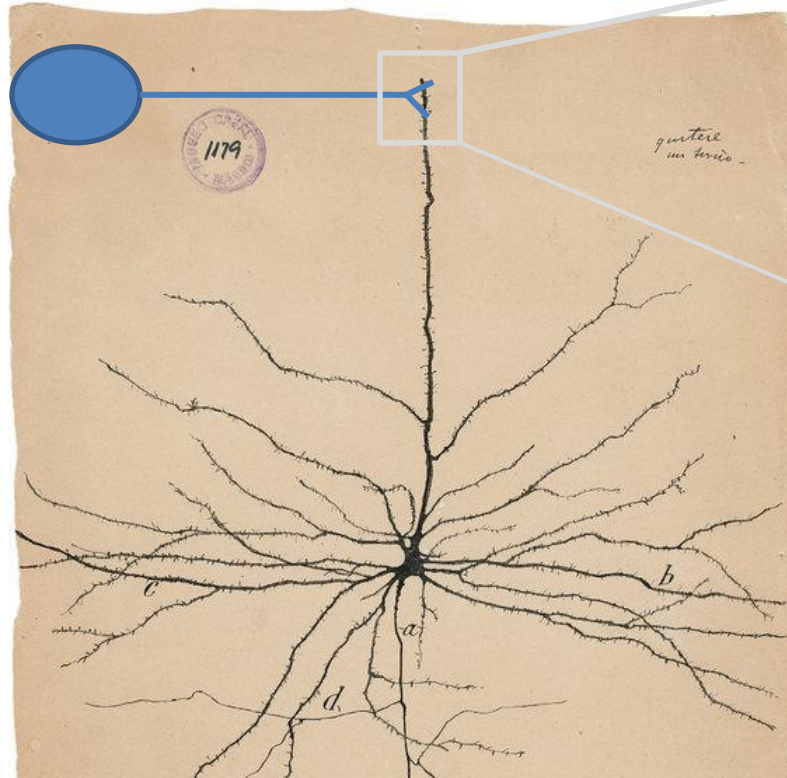
Dendrita  
“recibe contactos  
sinápticos”

Axón:  
Libera neurotransmisor  
para transmitir  
información

Definiciones son generalidades

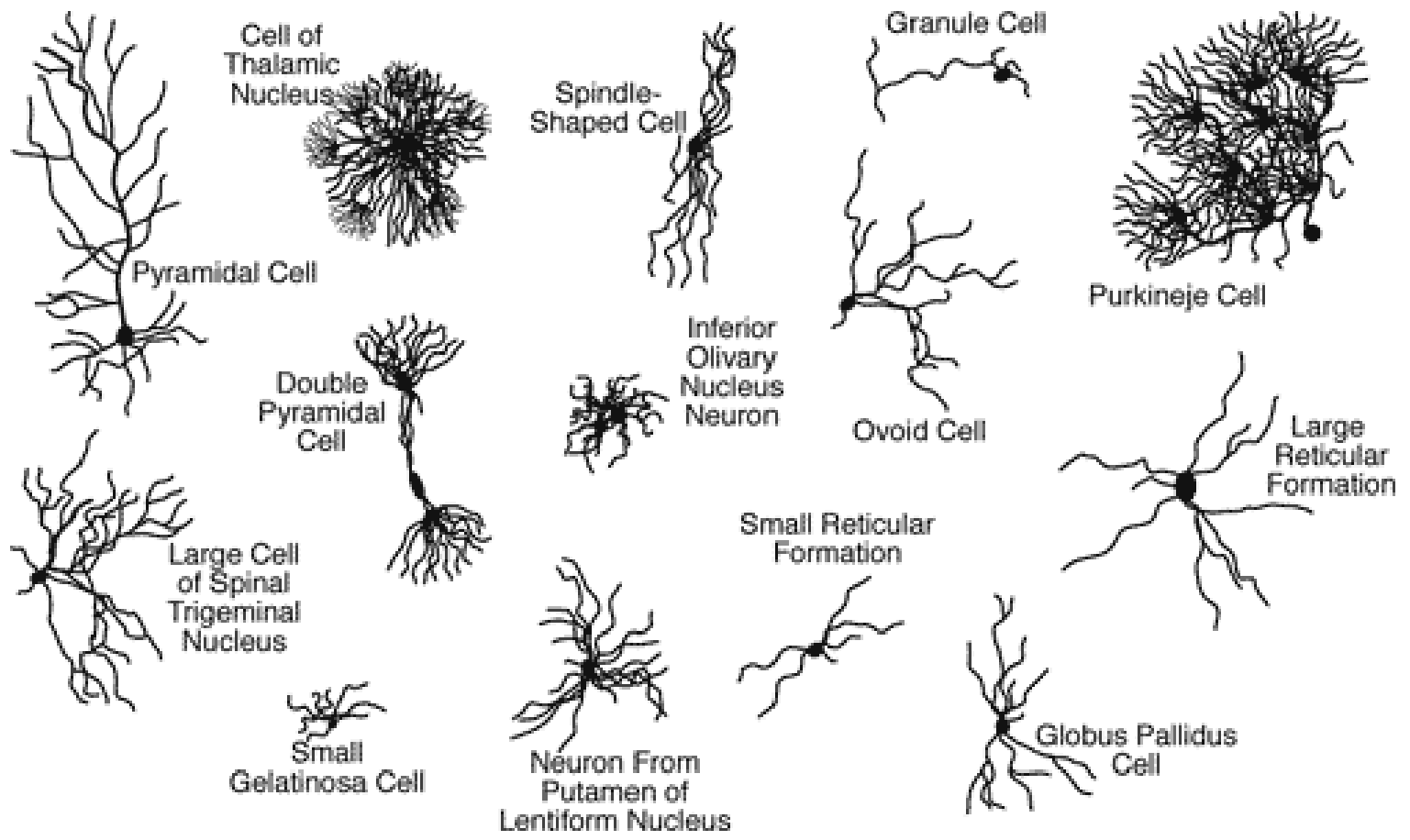
# La neurona

## Neurona presináptica



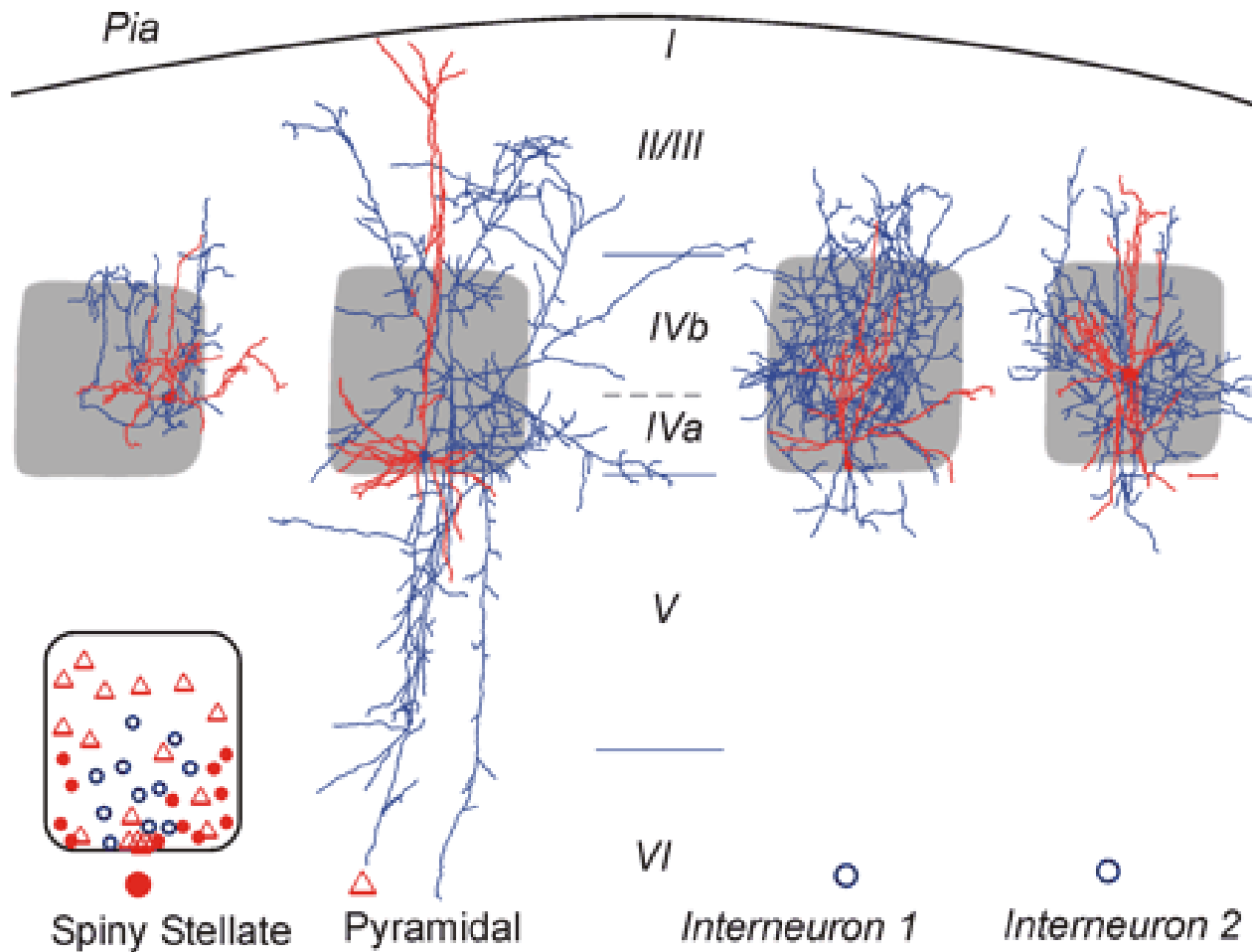
**Conceptos importantes: neurona presináptica, liberación de neurotransmisor, activación de receptores en la neurona postsináptica, respuesta neurona postsináptica**

# Diversidad de propiedades anatómicas y biofísicas

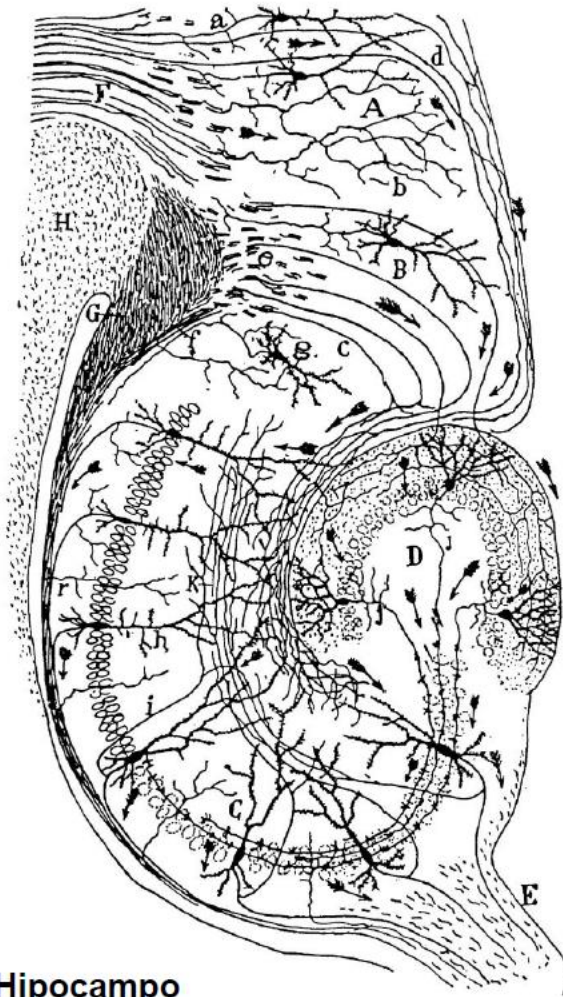


# Balance excitación/inhibición

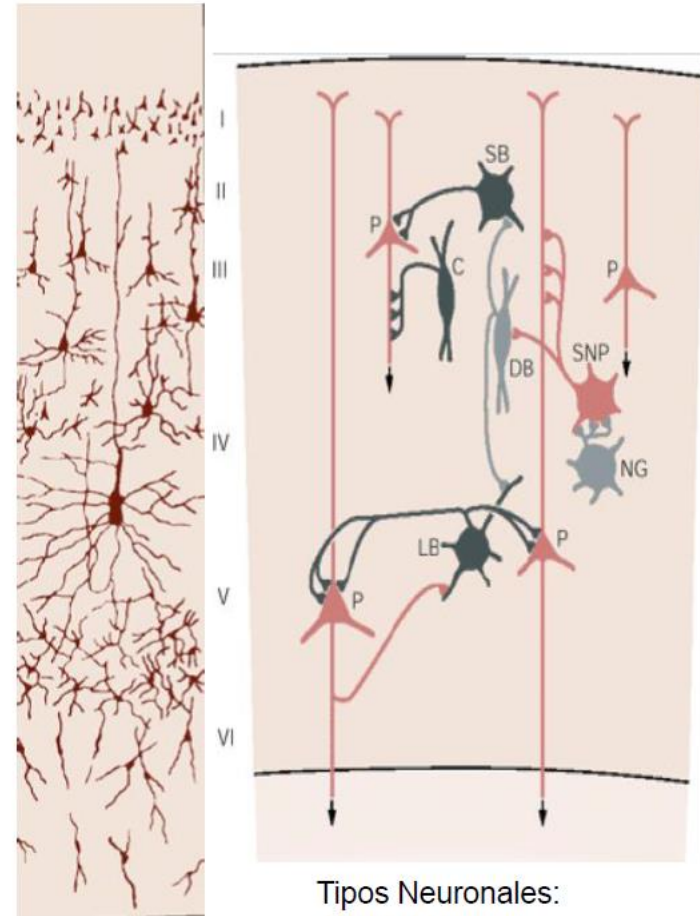
Las neuronas inhibitorias “inhiben” la actividad de las neuronas excitatorias. Las inhibitorias regulan cómo se procesa la información y cómo se aprende.



# El sistema nervioso funciona activando redes neuronales



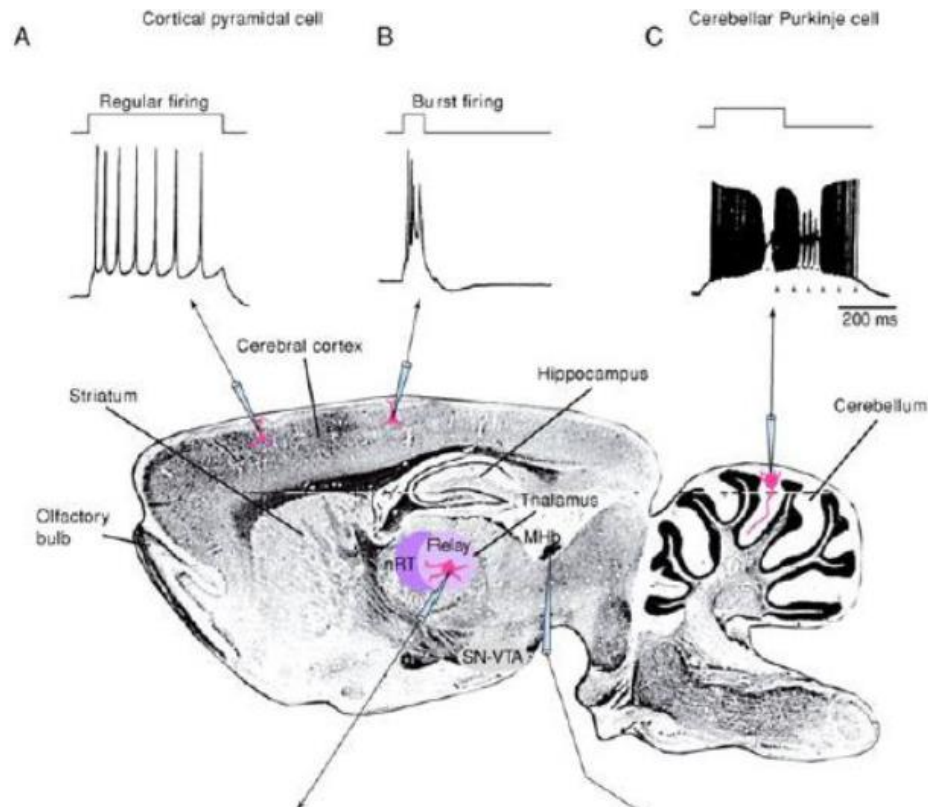
Hipocampo



Neocorteza

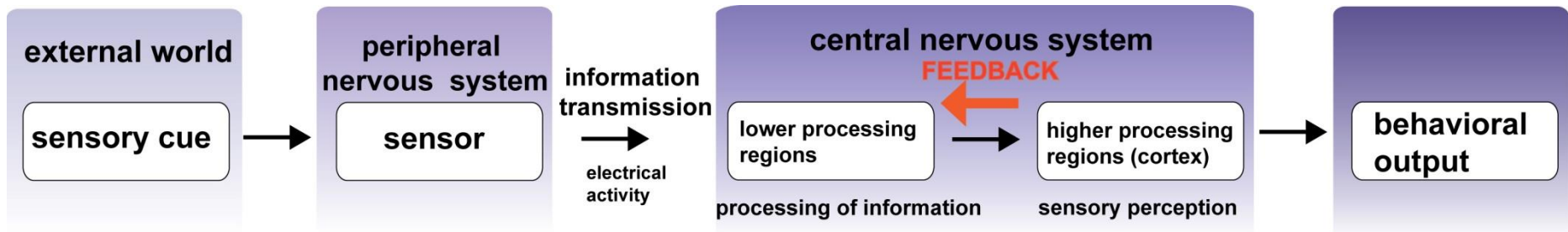
Tipos Neuronales:  
-Diversidad  
-Conectividad

# Diversidad de propiedades anatómicas y biofísicas



**El cerebro es un órgano sumamente complejo e interconectado que posee neuronas con diferencias anatómicas y funcionales que le otorgan propiedades particulares a cada uno de los circuitos neuronales**

# Procesamiento de la información en el cerebro. Cómo interactuamos con el mundo exterior



La información del medio externo es procesada en diferentes regiones del cerebro. Cada región posee propiedades particulares que nos hacen percibir el mundo que nos rodea.

# Relación entre neuroplasticidad, memoria y aprendizaje

**Plasticidad cerebral (estructural)**, se refiere a los capacidad que tiene el cerebro de modificarse a lo largo de la vida de un individuo



**Plasticidad neuronal** se refiere a los cambios locales que ocurren en la eficiencia de la sinapsis.



Cambios en esta eficiencia de la sinapsis neuronal podrían ser las bases de los mecanismos asociados a la **memoria**



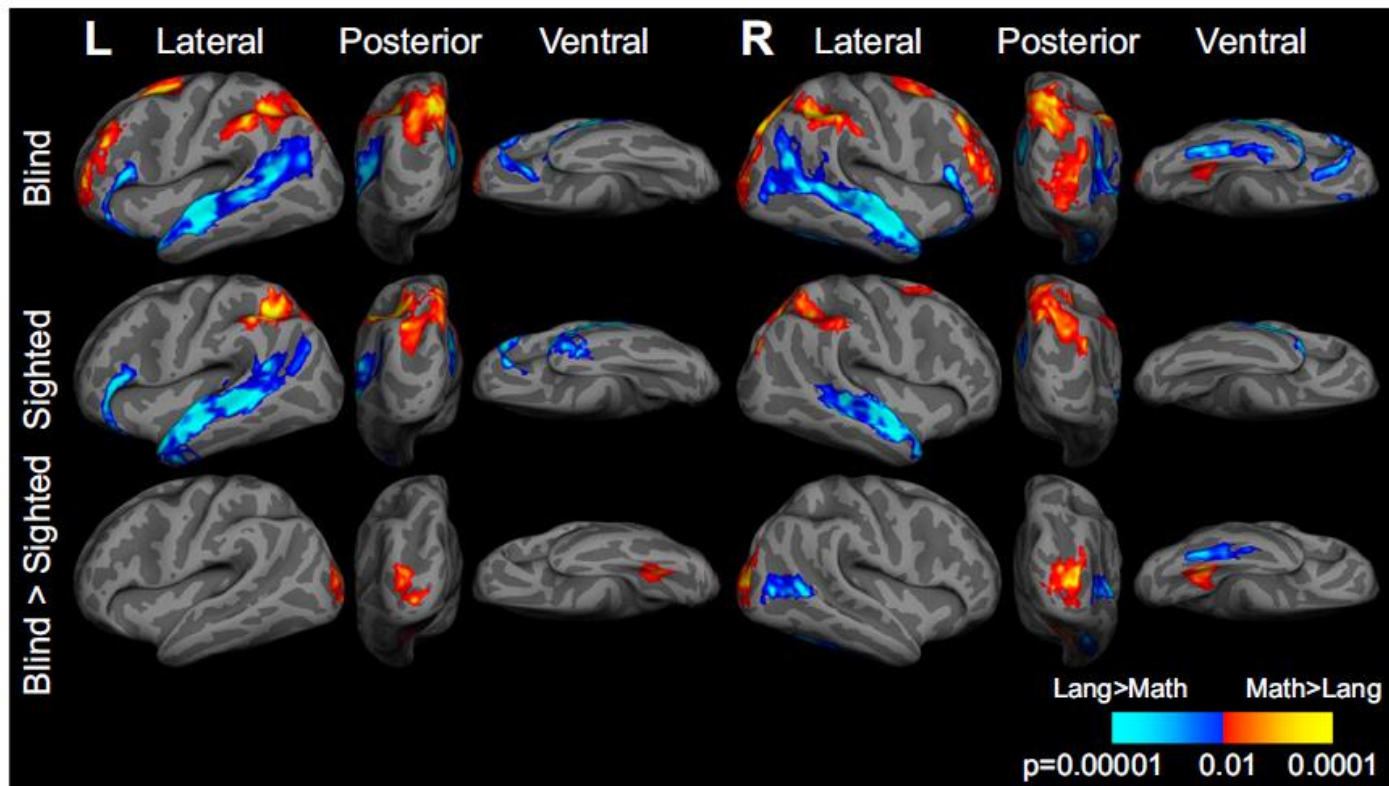
La memoria es el sustrato necesario para que individuos aprendan y generen **cambios en conducta**



# Plasticidad cerebral: remapeo cortical

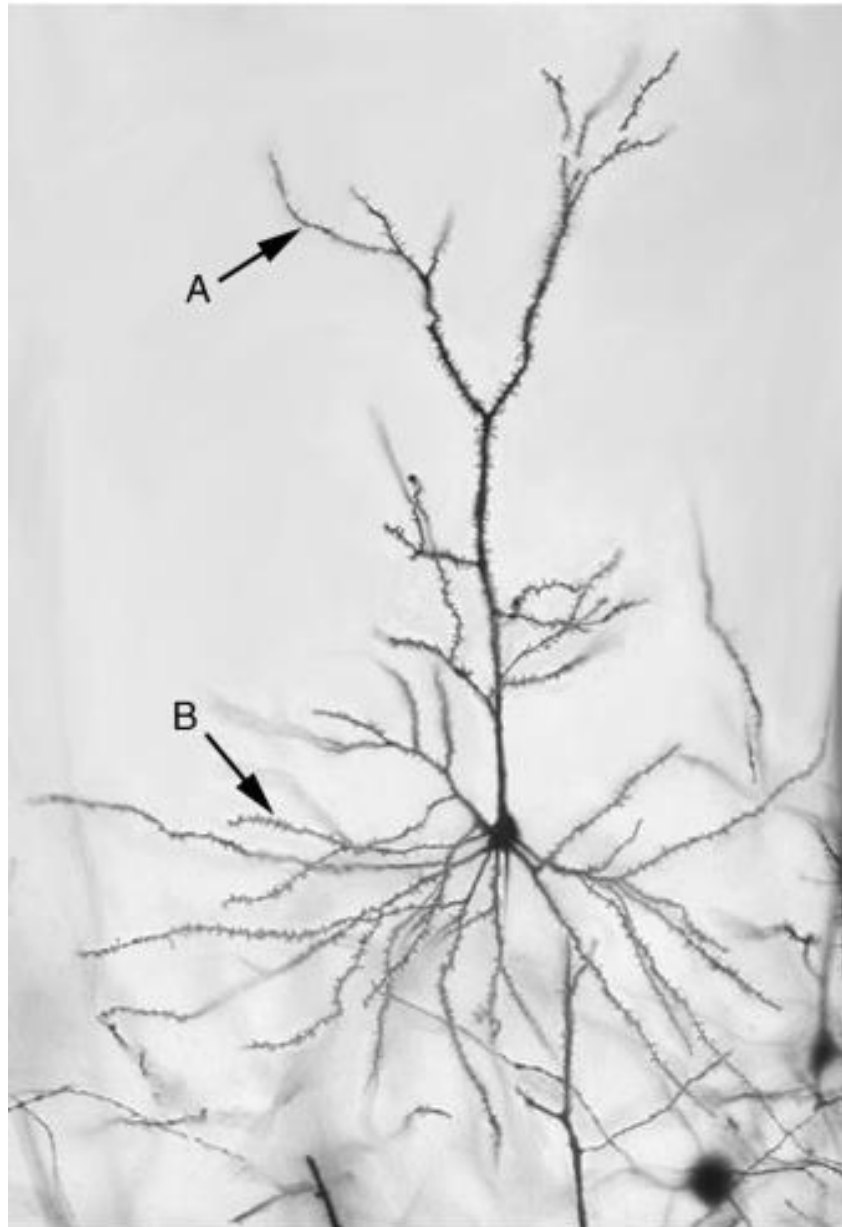
**Plasticidad cerebral**, se refiere a los capacidad que tiene el cerebro de modificarse a través de la vida de un individuo

fMRI



Kanjlia et al, 2015

# Plasticidad estructural: movilidad y formación de espinas dendríticas



Diámetro soma:  
15-30  $\mu\text{m}$



Aprox 5  $\mu\text{m}$

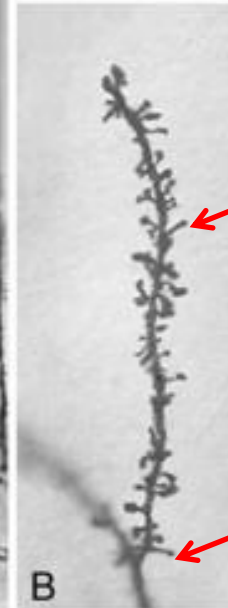
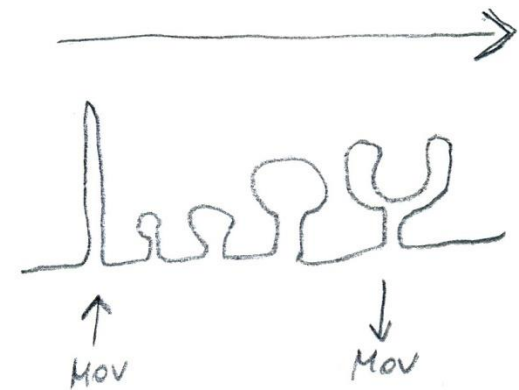
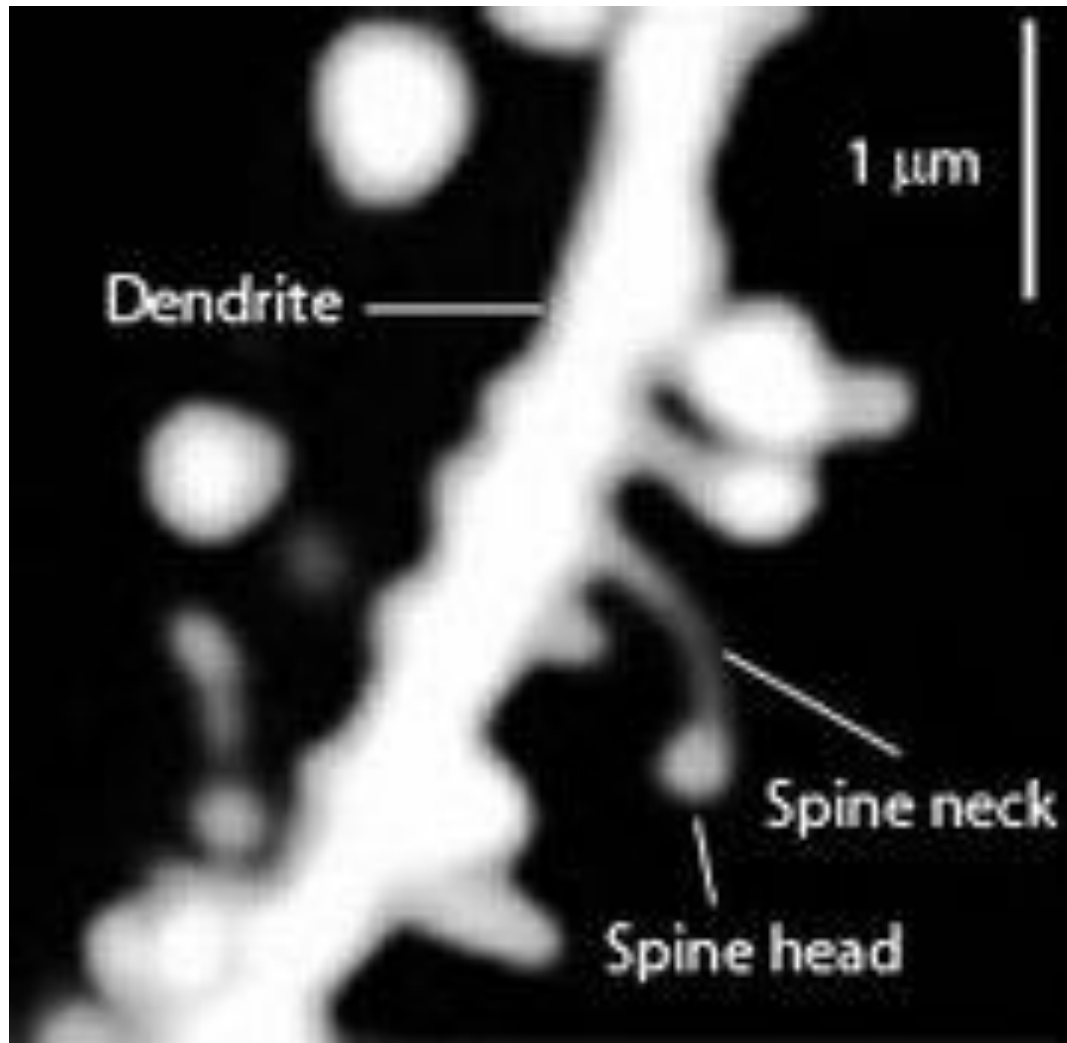


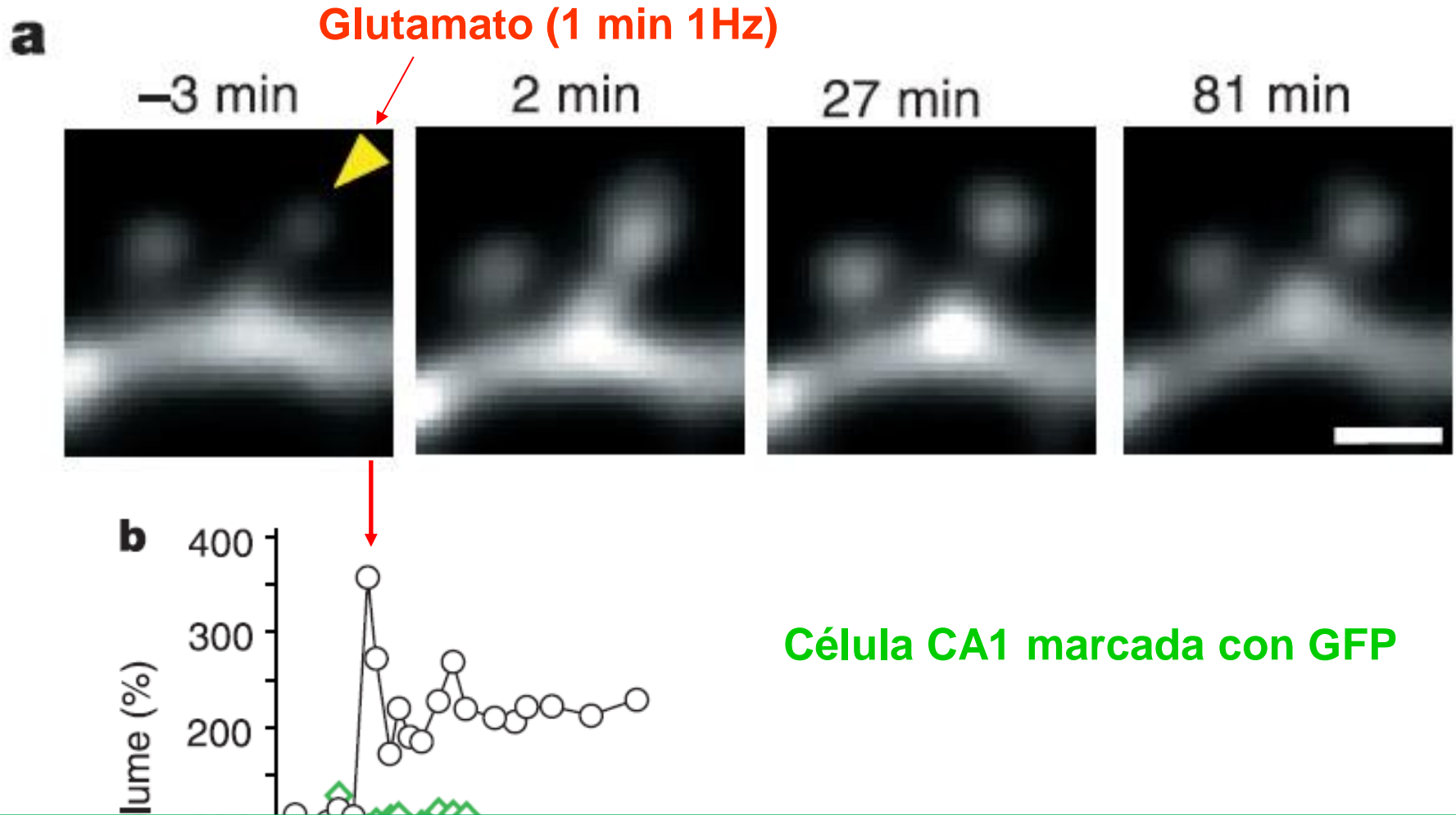
Photo by **Grazyna Gorny**

# Plasticidad estructural: movilidad y formación de espinas dendríticas



La morfología y movilidad cambia durante el desarrollo

# La anatomía de cada espina cambia con la “historia”



La plasticidad estructural puede ser tan específica que afecta solo a una espina dendrítica.

# Plasticidad estructural: neurogénesis adulta en humanos

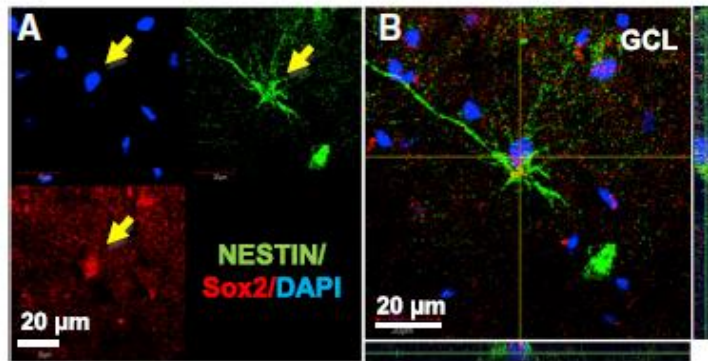
Cell Stem Cell  
Short Article



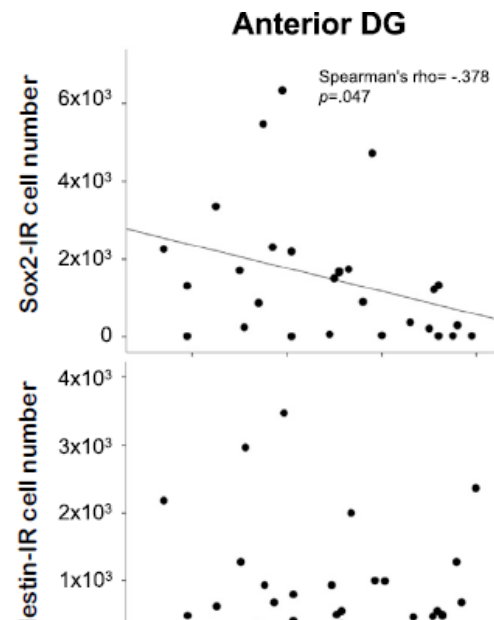
## Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging

Maura Boldrini,<sup>1,5,9,10,\*</sup> Camille A. Fulmore,<sup>5</sup> Alexandria N. Tartt,<sup>5</sup> Laika R. Simeon,<sup>5</sup> Ina Pavlova,<sup>6</sup> Verica Poposka,<sup>8</sup> Gorazd B. Rosoklija,<sup>1,5,7</sup> Aleksandar Stankov,<sup>8</sup> Victoria Arango,<sup>1,5</sup> Andrew J. Dwork,<sup>1,2,5,7</sup> René Hen,<sup>1,3,4,6</sup> and J. John Mann<sup>1,5</sup>

- Muestras de tejido post mortem de humanos entre 14 y 77 años de edad

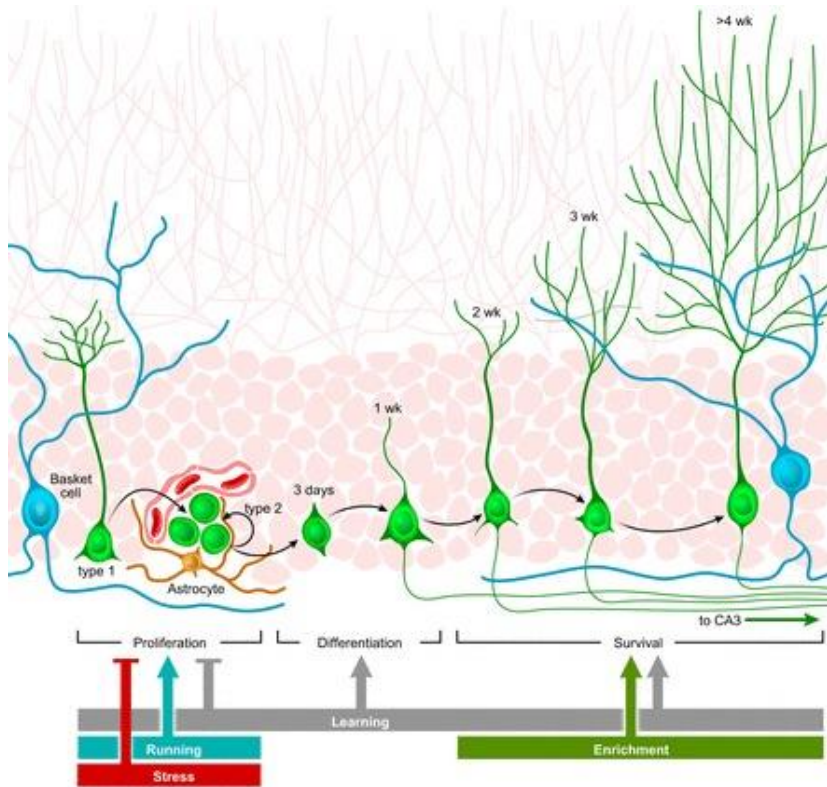


Nestin: Precursor neuronal  
Sox2: Precursor neuronal  
Dapi: núcleo



**El cerebro humano exhibe la generación de nuevas neuronas en el adulto (se requieren más estudios)**

# Plasticidad estructural: neurogénesis adulta en roedores



Aimone et al, 2014

- Disminuye con la edad
- Disminuye en enfermedades neurodegenerativas
- Alta tasa de neurogénesis en las zonas del cerebro que procesas información olfatoria (Nunez-Parra et al, 2013)

En ratones, la neurogénesis adulta es regulada por múltiples factores

# Estudio de la morfología y fisiología de las neuronas nacidos en el adulto



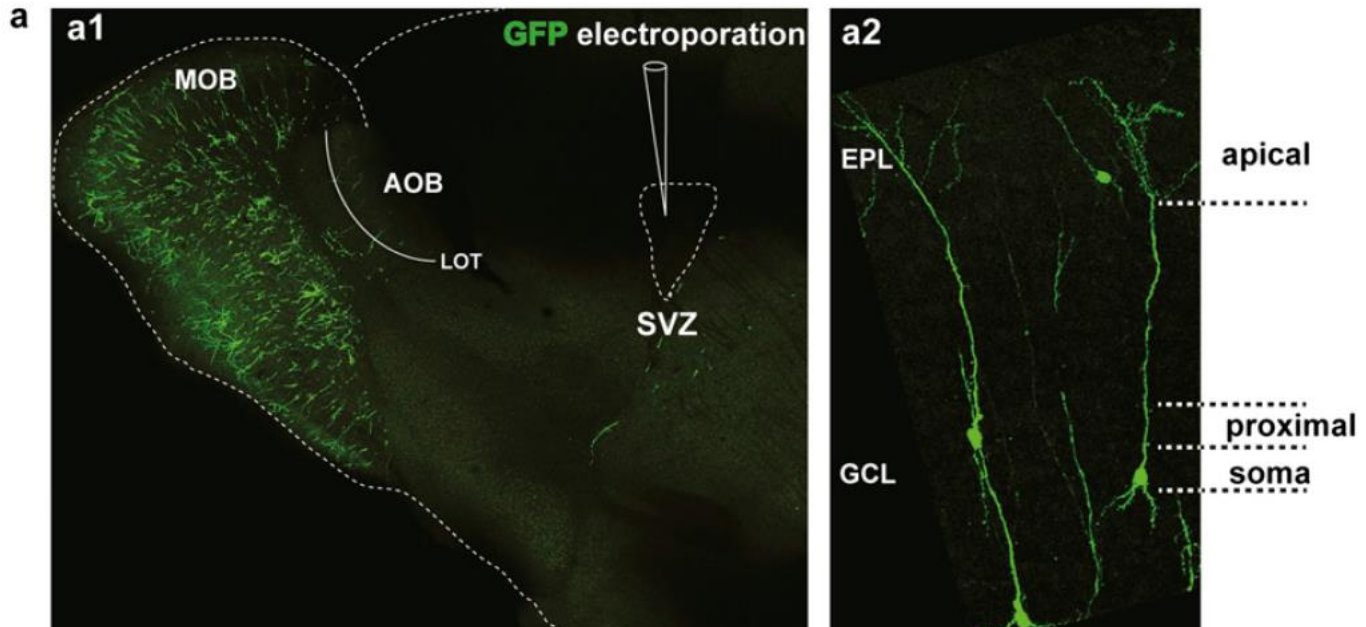
Roger Tsien  
1952-2016



*"for the discovery and development of the green fluorescent protein".*  
2008



Aequorea victoria

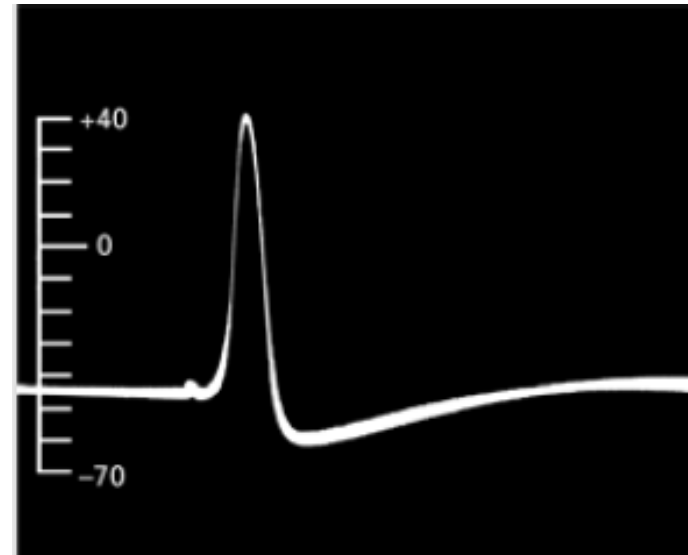


¿Se integran estas neuronas funcionalmente a la redes neuronales?

# Medición de la actividad neuronal

La neurona es una célula excitable, cuando se activa generan un potencial de acción.

Estos cambios de corriente se pueden registrar con electrodos



Alan Hodgkin  
1914-1998

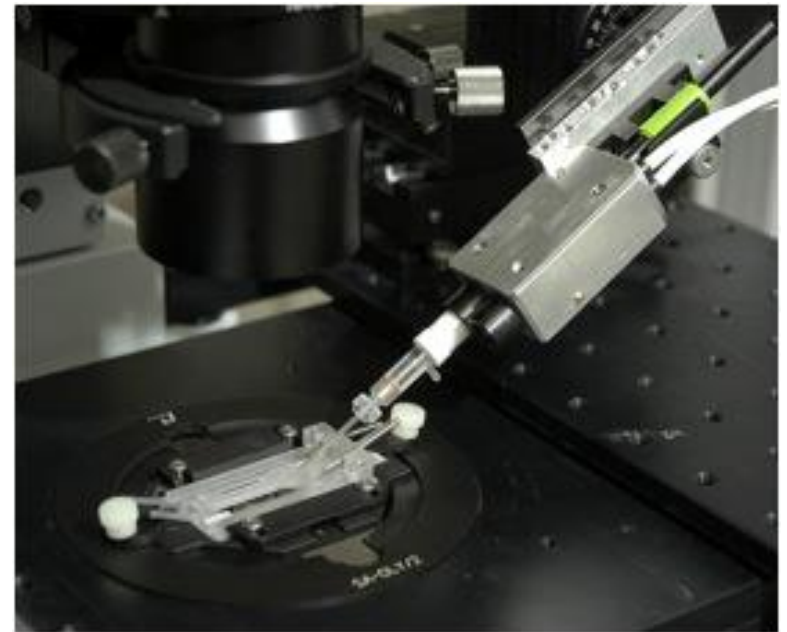
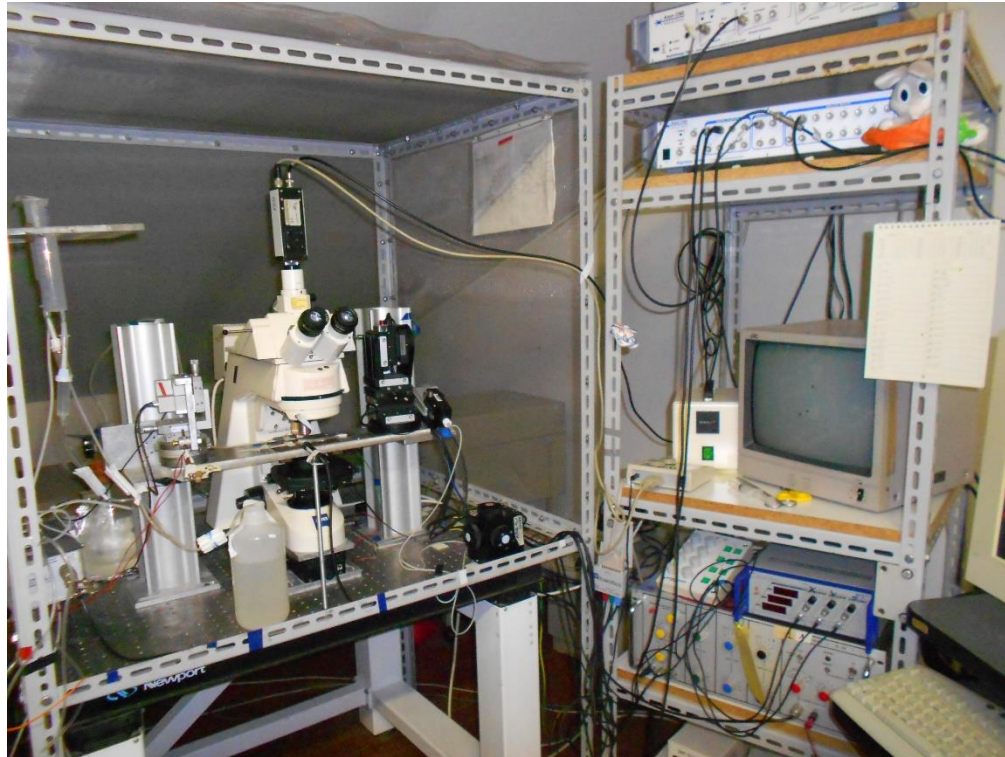


Andrew Huxley  
1917-2012

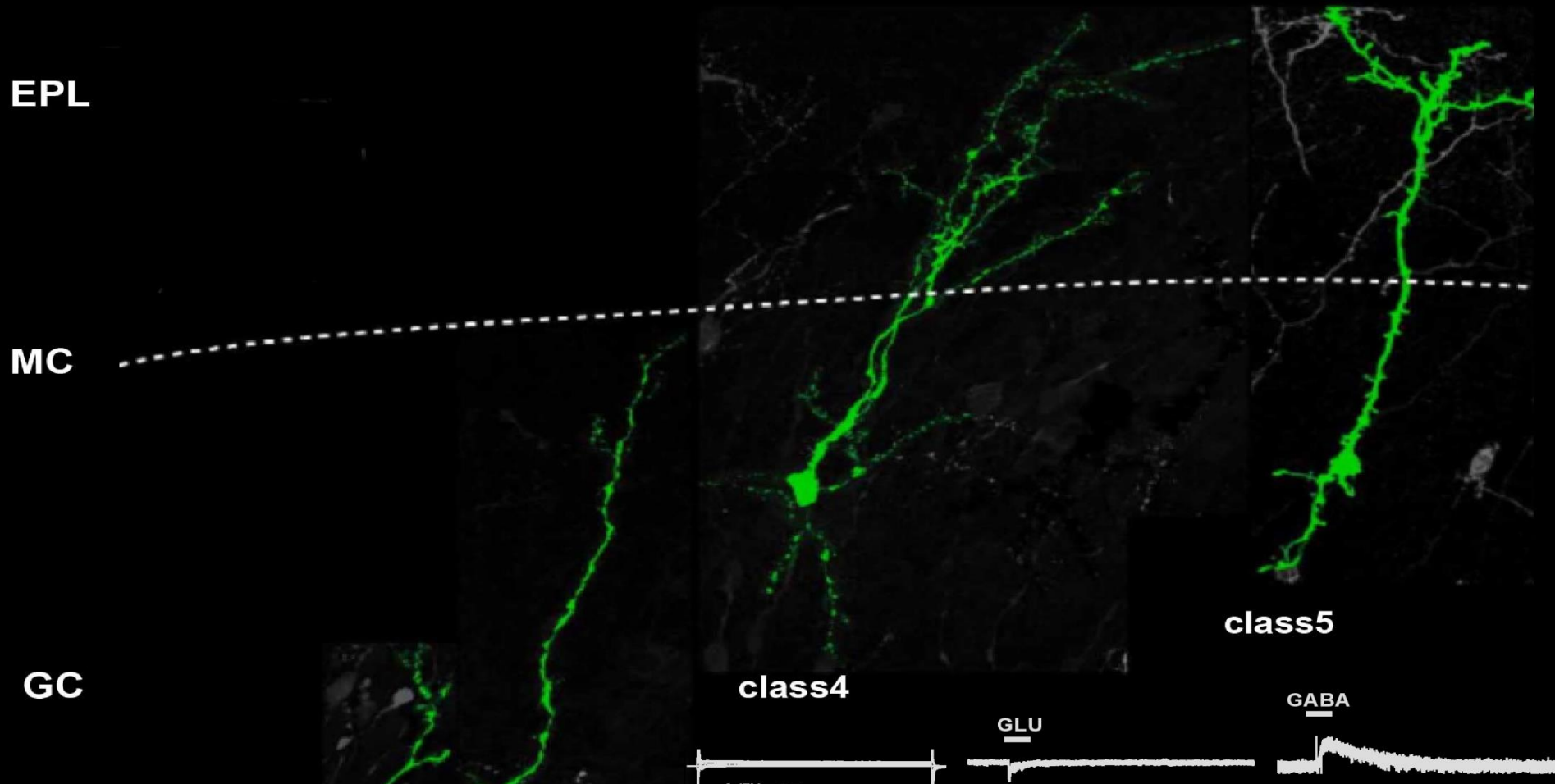




# Medición de los cambios de $V_m$ , patch clamp



# Estudio de la morfología y fisiología de las neuronas nacidos en el adulto



Las neuronas que nacen en roedores adultos se integran a las redes neuronales ya existentes y participan en procesos de discriminación de estímulos, memoria y aprendizaje.

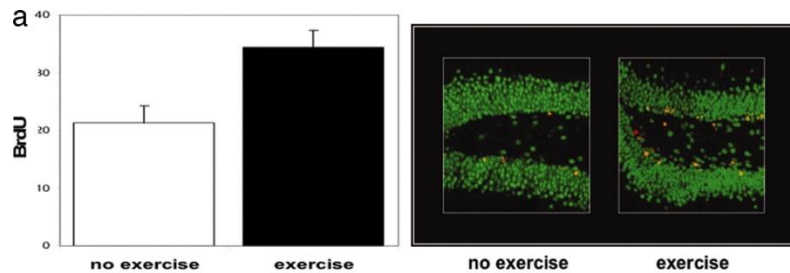
# Neurogénesis adulta y su relación con el ejercicio, roedores y humanos

## An *in vivo* correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus

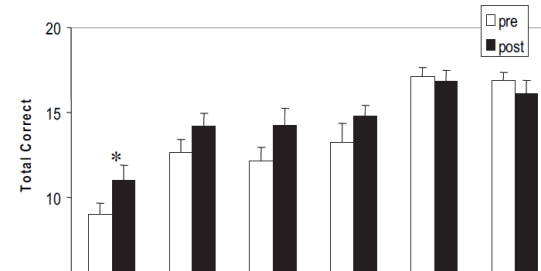
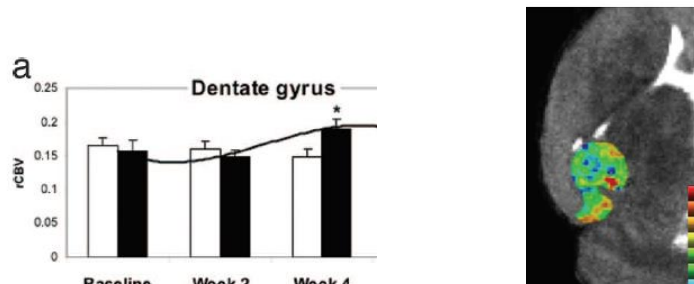
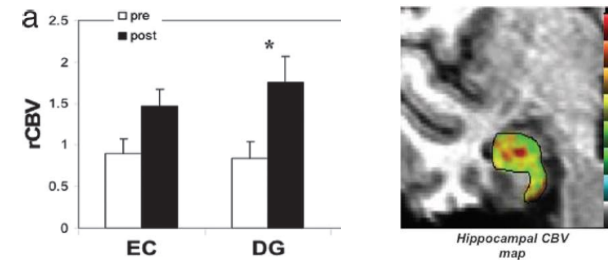
2006

Ana C. Perelra<sup>\*†</sup>, Dan E. Huddleston<sup>\*†</sup>, Adam M. Brickman<sup>\*†</sup>, Alexander A. Sosunov<sup>‡</sup>, Rene Hen<sup>§</sup>, Guy M. McKhann<sup>‡</sup>, Richard Sloan<sup>§</sup>, Fred H. Gage<sup>¶</sup>, Truman R. Brown<sup>||</sup>, and Scott A. Small<sup>\*†\*\*</sup>

- Ratas fueron expuestas a ejercicio libre por 2 semanas



- Sujetos humanos fueron expuesto a ejercicio por 3 meses, 4 veces x semana



En ratones, el ejercicio aumenta el volumen cerebral sanguíneo y la neurogénesis adulta. En humanos, el ejercicio aumenta el volumen cerebral sanguíneo y la capacidad cognitiva

# Relación entre neuroplasticidad, memoria y aprendizaje

**Plasticidad cerebral (estructural)**, se refiere a los capacidad que tiene el cerebro de modificarse a lo largo de la vida de un individuo



**Plasticidad neuronal** se refiere a los cambios locales que ocurren en la eficiencia de la sinapsis.

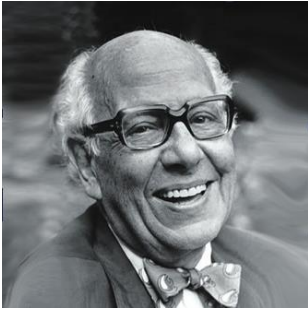


Cambios en esta eficiencia de la sinapsis neuronal podrían ser las bases de los mecanismos asociados a la **memoria**



La memoria es el sustrato necesario para que individuos aprendan y generen **cambios en conducta**

# Aprendizaje y memoria en invertebrados

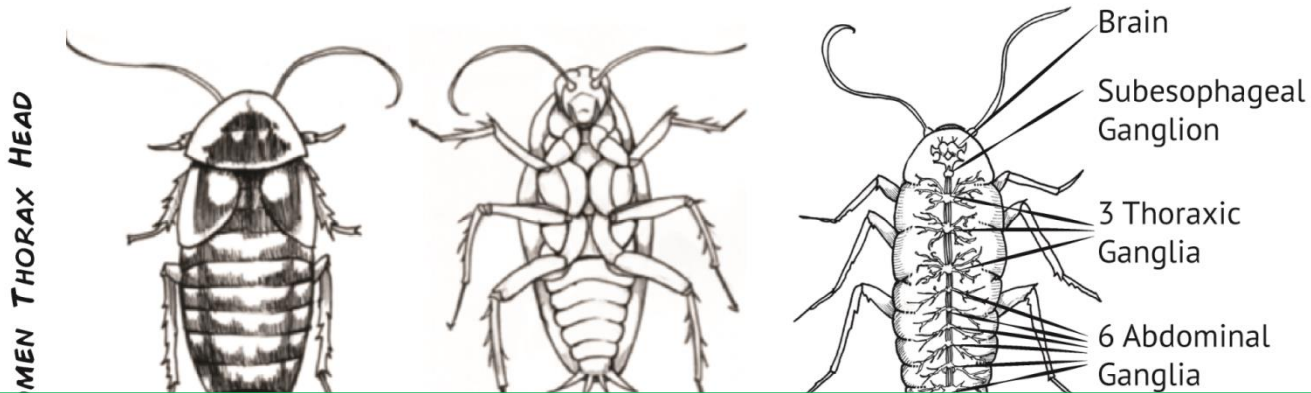


Joaquín Luco Valenzuela  
1913-2002

cucaracha *Blatta orientalis*



Cockroach Anatomy



**El sistema nervioso de los invertebrados es simple comparado con el de mamífero, lo que lo hace un excelente modelo experimental**

# Aprendizaje y memoria en invertebrados

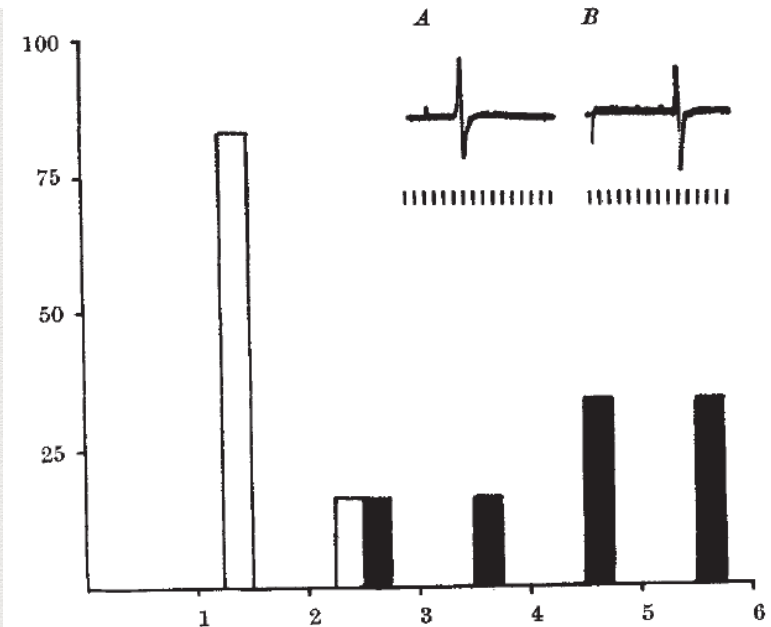
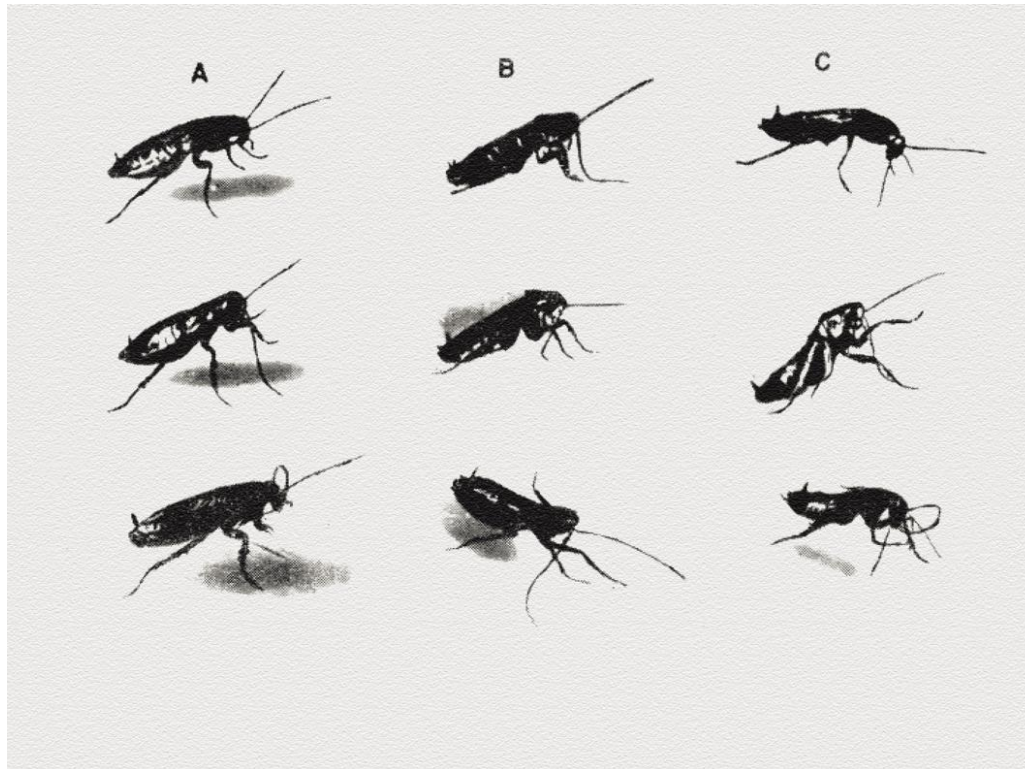
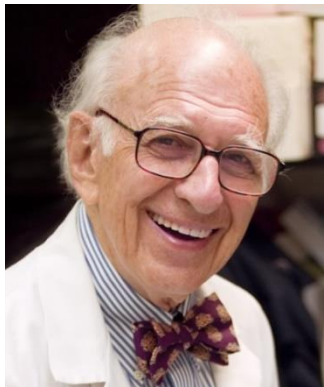


Fig. 1. Delay of the servile response. White columns, nervous system of operated cockroaches (both fore-legs removed from 7 to 40 days prior to recording); black columns, nervous system of normal cockroaches. Abscissa, time (msec); ordinate, percentage of the occurrence of the response. *A*, A response of an operated cockroach (2 units were recorded as demonstrated during fatigue); *B*, a response of a normal cockroach (1 unit was recorded); time (msec)

Luco and Aranda, 1964

**El sistema nervioso es plástico y esta plasticidad tiene un correlato neurofisiológico**

# Aprendizaje y memoria en invertebrados: habituación

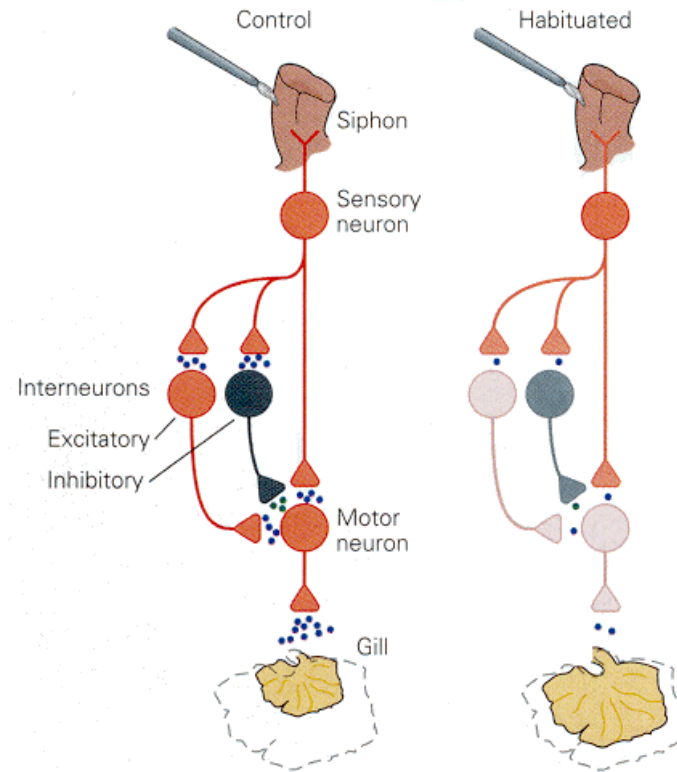
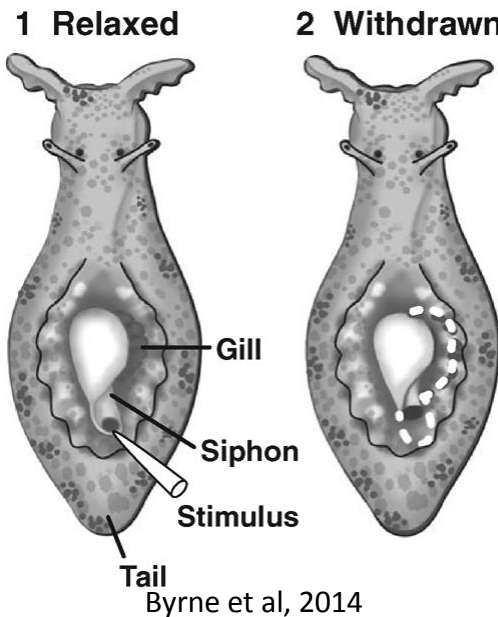


Eric Kandel  
1929

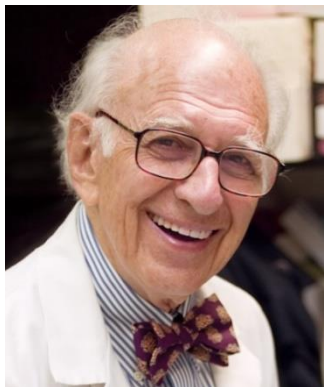


Caracol de mar *Aplysia californica*  
~20 mil neuronas

## Reflejo de retracción del sifón



# Aprendizaje y memoria en invertebrados: habituación



Eric Kandel  
1929

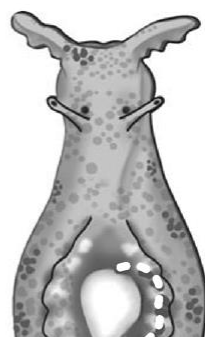
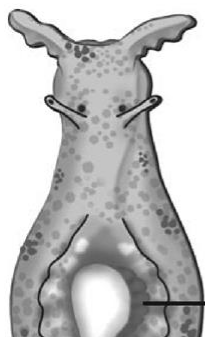


Caracol de mar *Aplysia californica*  
~20 mil neuronas

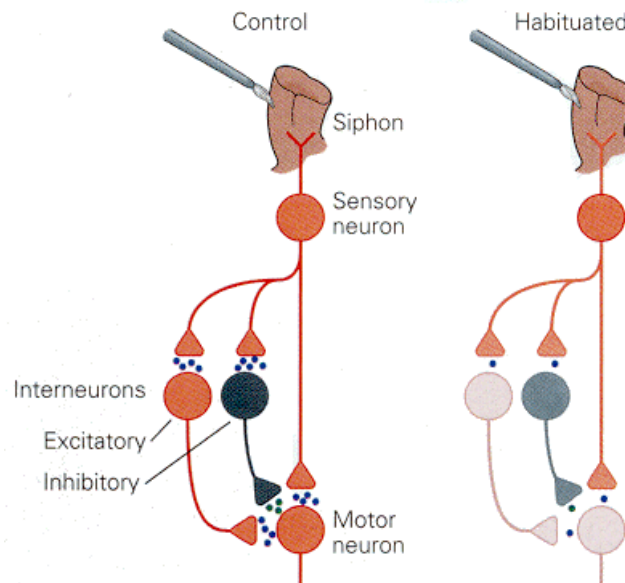
Reflejo de retracción del sifón

1 Relaxed

2 Withdrawn



Gill



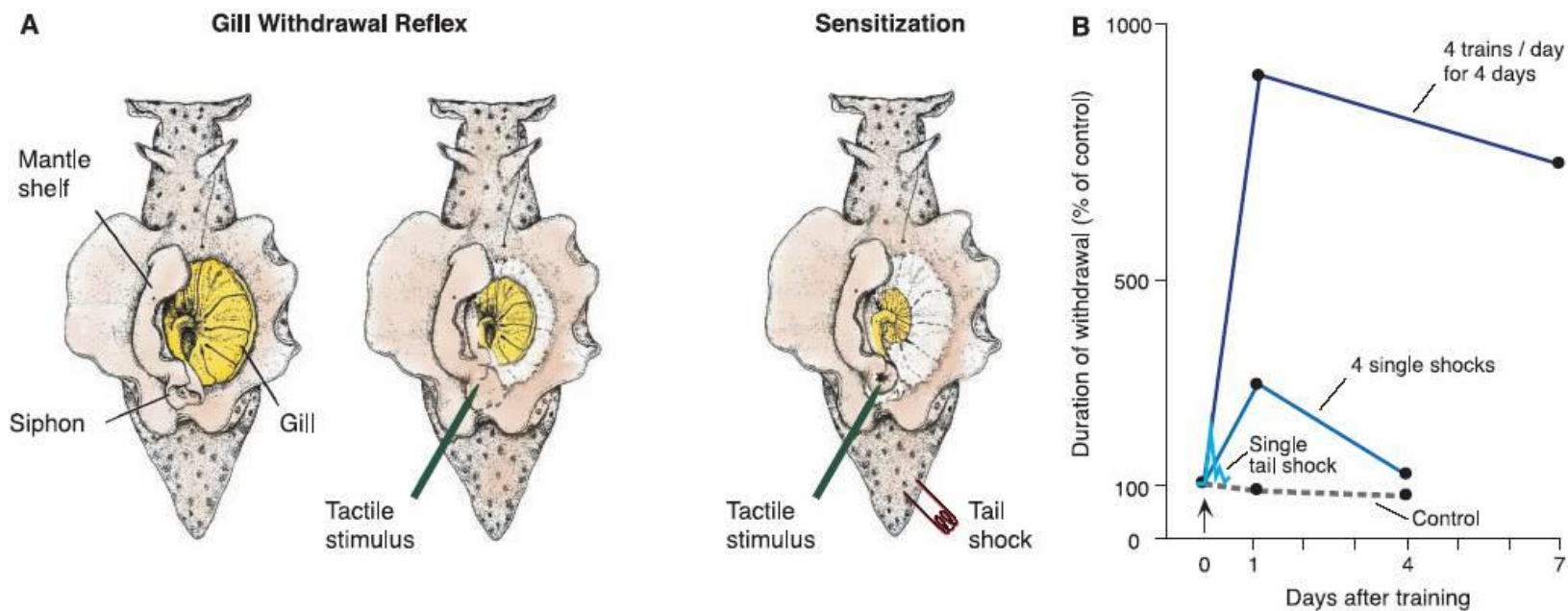
La habituación genera una disminución en la respuesta de la neurona motora debido a una disminución de la fuerza de la sinapsis con neurona presinápticas



# Aprendizaje y memoria en invertebrados: sensibilización

Respuesta exagerada a un estímulo que se mantiene en el tiempo

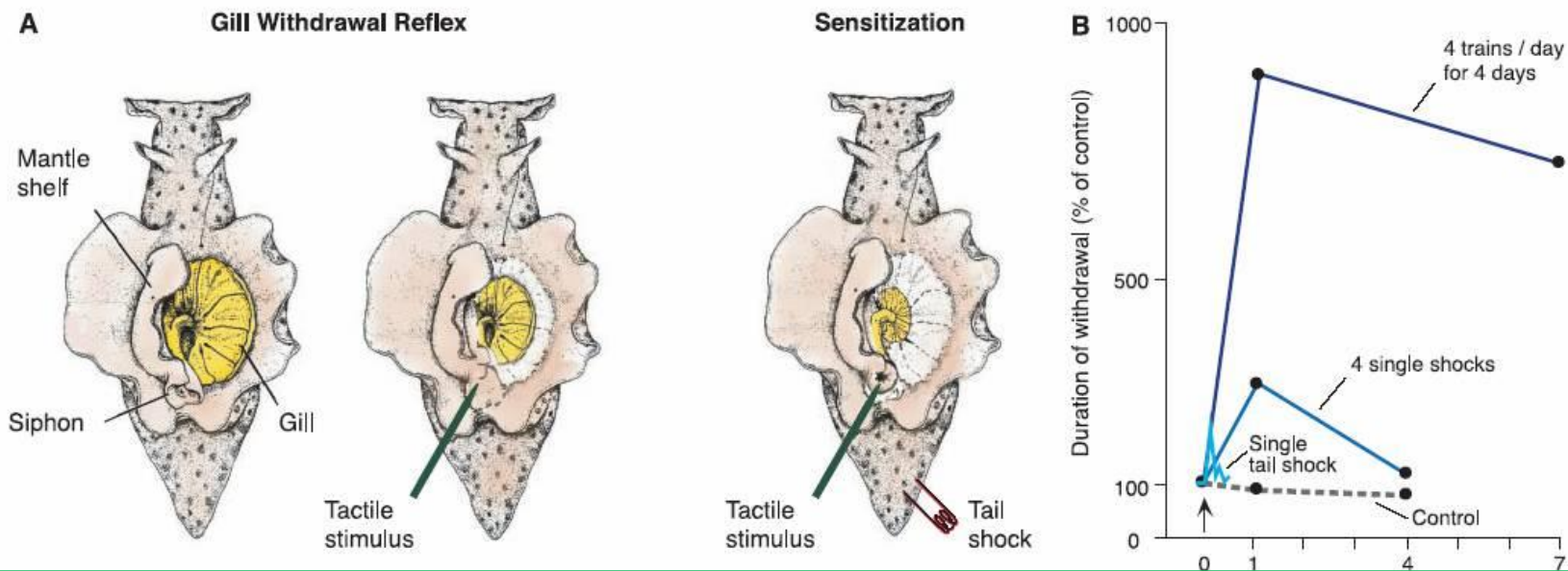
El aprendizaje puede resultar de una única experiencia o acumulado por experiencias repetidas.



# Aprendizaje y memoria en invertebrados: sensibilización

Respuesta exagerada a un estímulo que se mantiene en el tiempo

El aprendizaje puede resultar de una única experiencia o acumulado por experiencias repetidas.



**El aprendizaje depende de la experiencia y puede ser de corto y largo plazo**

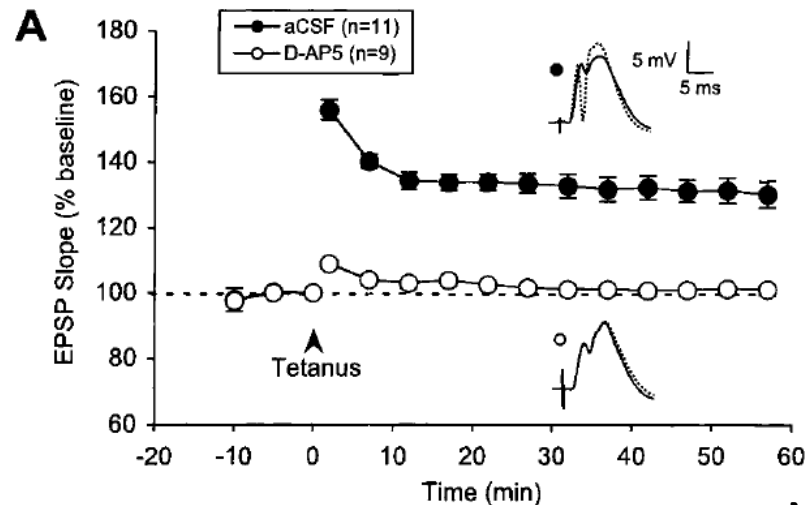
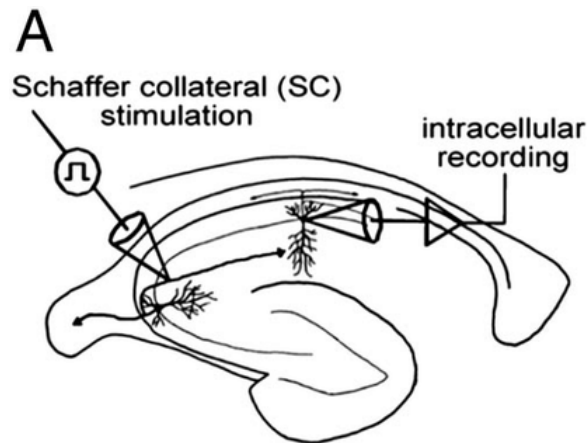
*“Plasticidad sináptica es un fenómeno fisiológico en donde patrones de actividad específicos dan origen a cambios en la eficiencia sináptica y en la excitabilidad neuronal que duran más tiempo que los eventos que los gatillaron” (Martin et al, 2000)*

Hipótesis de plasticidad sináptica-memoria (SPM):

1. **Detectabilidad.** Ser capaces de detectar cambios en la eficiencia sináptica de la red.
- 2.
- 3.
- 4.

# Hipótesis SPM: Detectabilidad

## Potenciación a largo plazo (LTP) de la sinapsis, *in vitro*

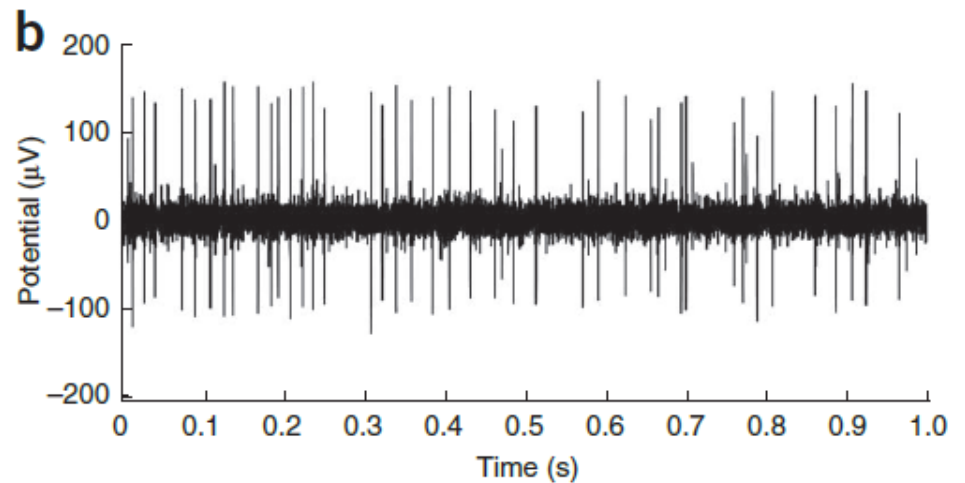


Martin et al, 2000

Existe un mecanismo fisiológico que podría ser necesario para la memoria. ¿Que pasará *in vivo*?

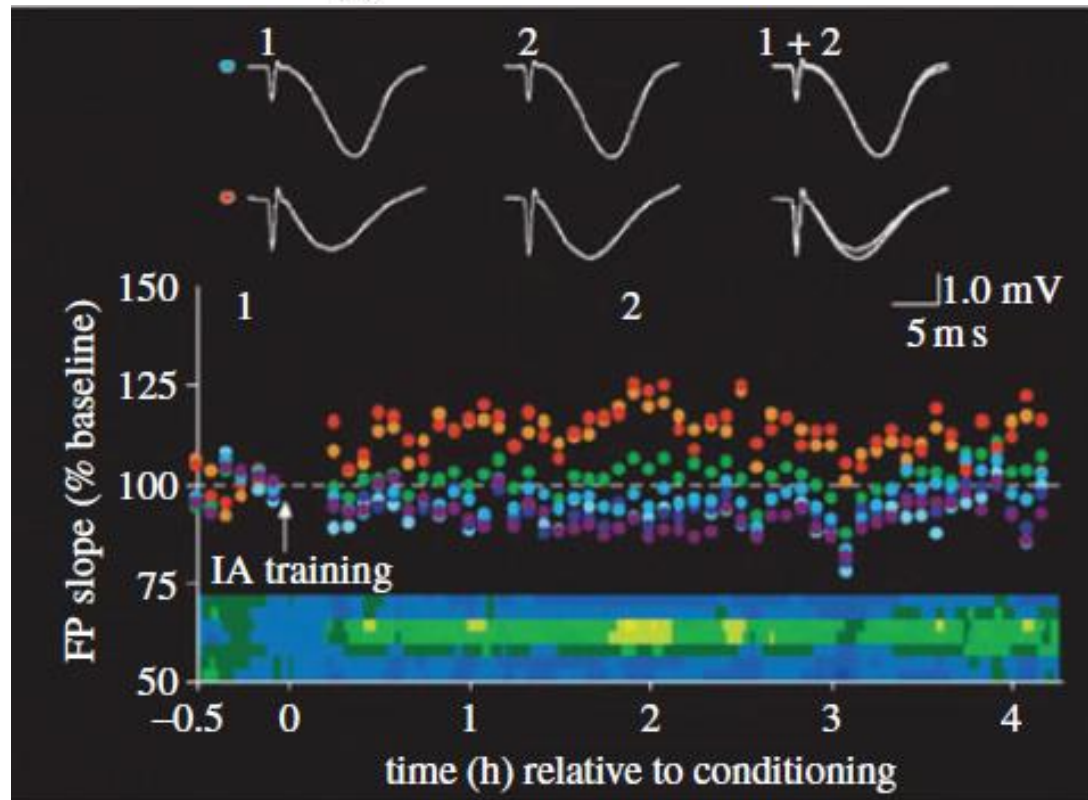
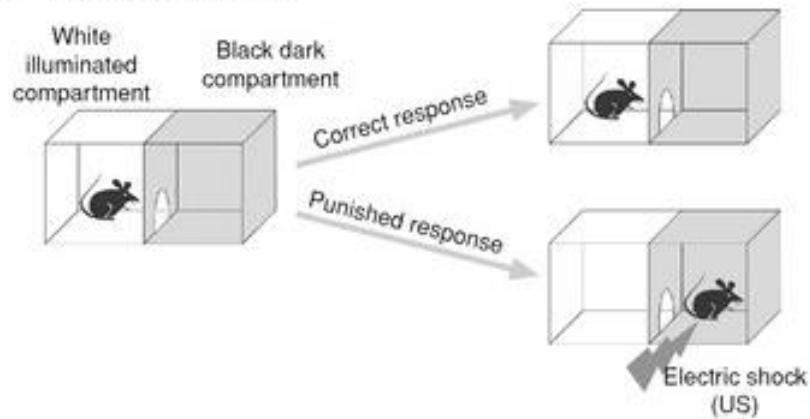
# Hipótesis SPM: Detectabilidad

Para estudiar la actividad eléctrica de las neuronas *in vivo*, se implantan electrodos crónicamente en los animales y se registra la actividad neuronal antes, durante o después de haber sido sometidos a una prueba de comportamiento



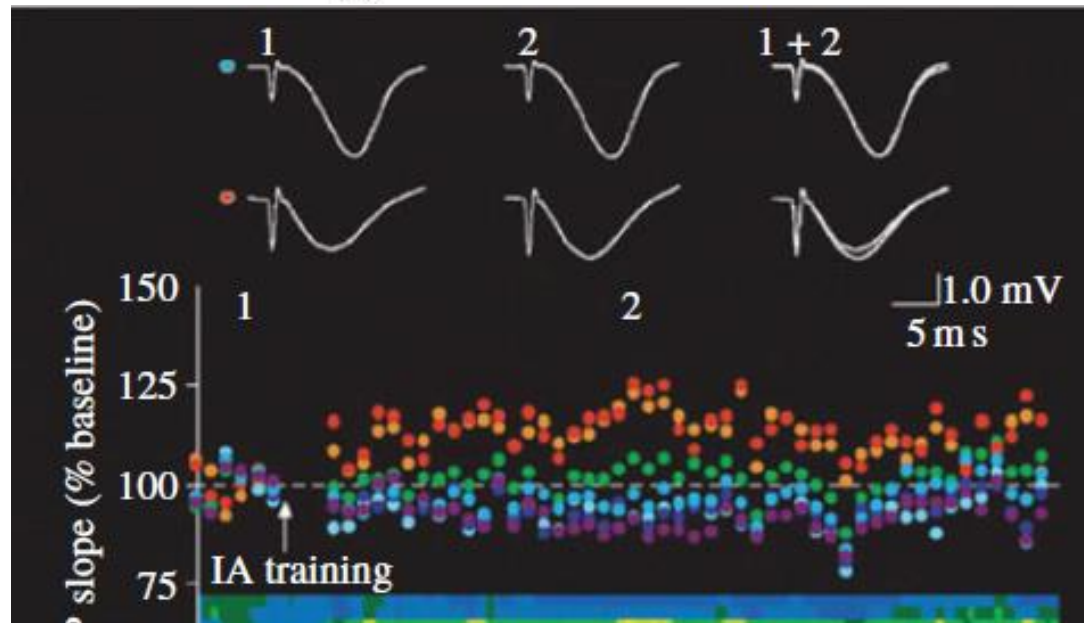
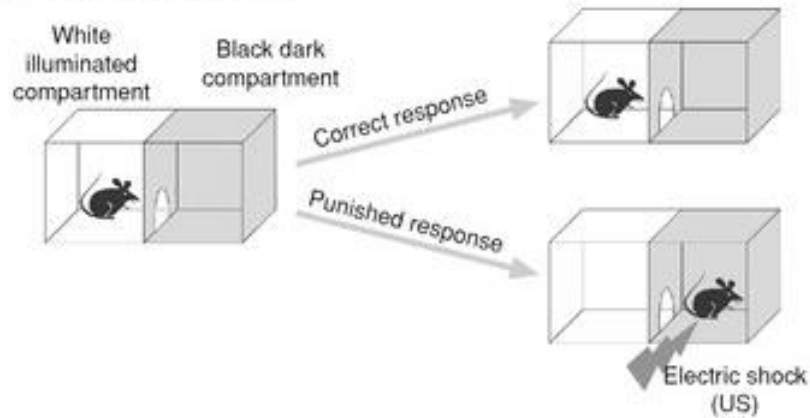
# Hipótesis SPM: Detectabilidad

(b) Passive avoidance task



# Hipótesis SPM: Detectabilidad

(b) Passive avoidance task



Potenciación a largo plazo se observa *in vivo* luego de un proceso de aprendizaje

# Plasticidad sináptica y memoria en mamíferos: Hipótesis SPM

*“Plasticidad sináptica es un fenómeno fisiológico en donde patrones de actividad específicos dan origen a cambios en la eficiencia sináptica y en la excitabilidad neuronal que duran más tiempo que los eventos que los gatillaron” (Martin et al, 2000)*

Hipótesis de plasticidad sináptica-memoria (SPM):

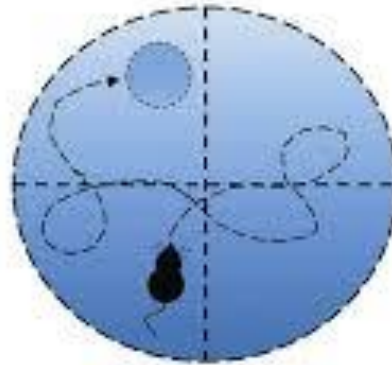
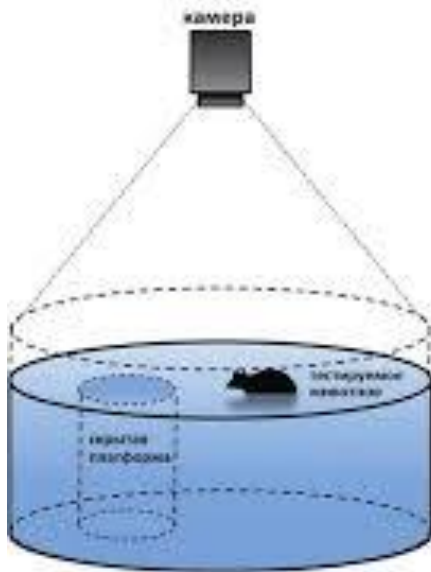
1. **Detectabilidad.** Ser capaces de detectar cambios en la eficiencia sináptica de la red.
2. **Alteración anterógrada.** Intervención farmacológica debiese de evitar la adquisición de memoria
- 3.
- 4.



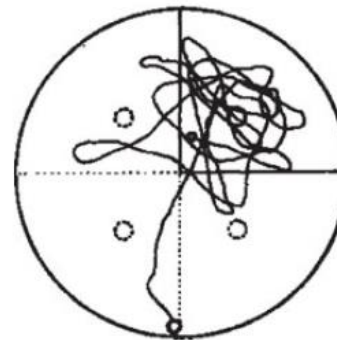
# Hipótesis SPM: Alteración anterógrada

## Laberinto de agua de Morris

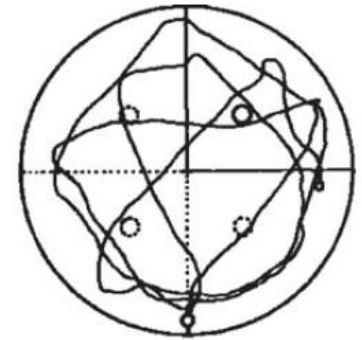
Emplea la memoria visual y la habilidad para mantener memoria espacial



(c) NMDA receptor blockade



saline



D-AP5

**Se bloquean receptores involucrados en la potenciación a largo plazo y la memoria espacial no se puede consolidar**

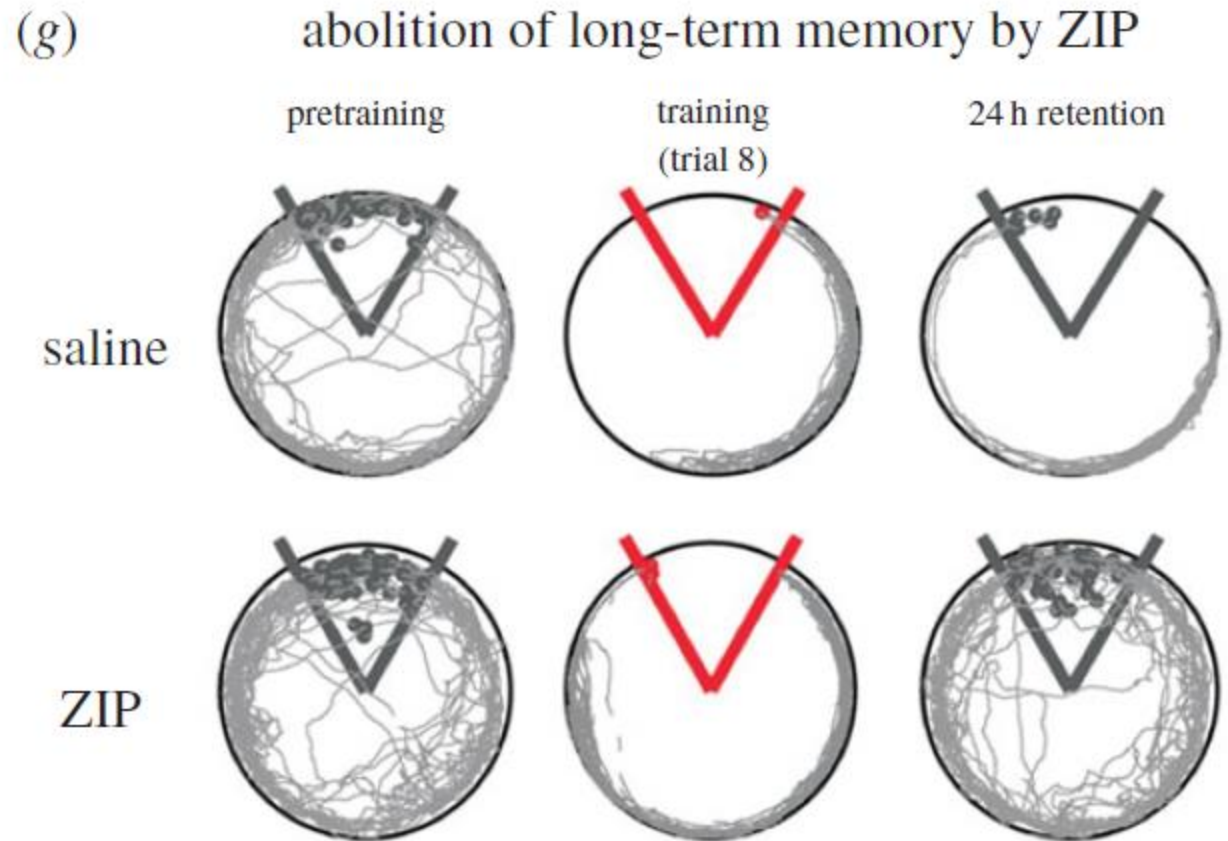
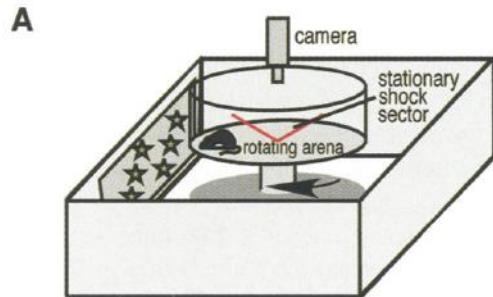
# Plasticidad sináptica y memoria en mamíferos: Hipótesis SPM

*“Plasticidad sináptica es un fenómeno fisiológico en donde patrones de actividad específicos dan origen a cambios en la eficiencia sináptica y en la excitabilidad neuronal que duran más tiempo que los eventos que los gatillaron” (Martin et al, 2000)*

Hipótesis de plasticidad sináptica-memoria (SPM):

1. **Detectabilidad.** Ser capaces de detectar cambios en la eficiencia sináptica de la red.
2. **Alteración anterógrada.** Intervención farmacológica debiese de evitar la adquisición de memoria
3. **Alteración retrógrada.** Intervención farmacológica debiese de intervenir en la memoria ya adquirida.
- 4.

# Hipótesis SPM: Alteración retrógrada



**Se bloquean proteínas específicas involucradas en procesos de potenciación a largo plazo después de que el animal aprendió y la memoria “desaparece”**

# Plasticidad sináptica y memoria en mamíferos: Hipótesis SPM

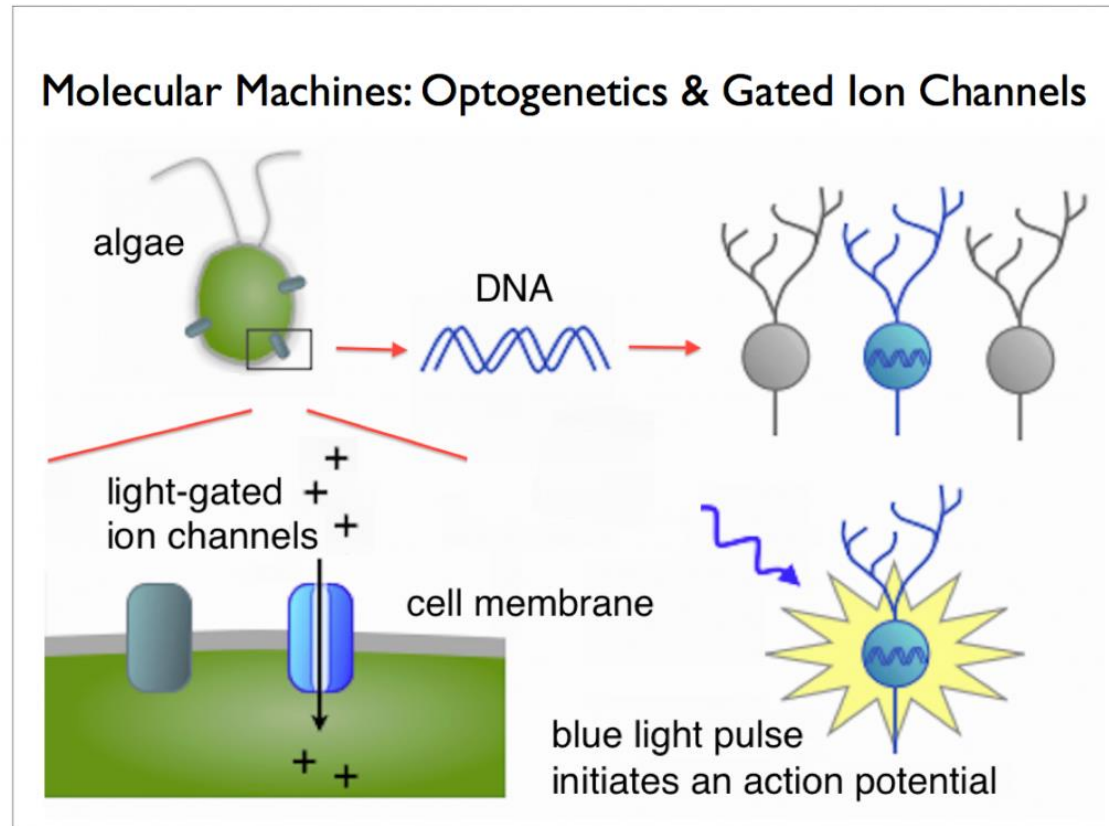
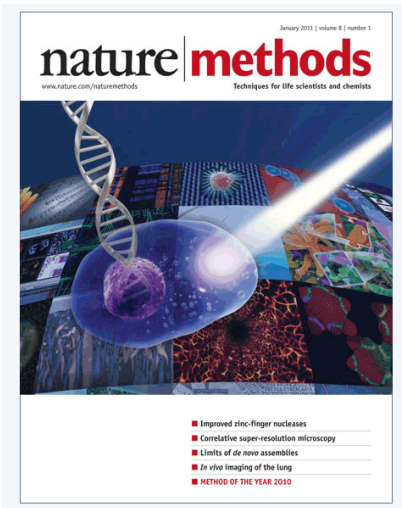
*“Plasticidad sináptica es un fenómeno fisiológico en donde patrones de actividad específicos dan origen a cambios en la eficiencia sináptica y en la excitabilidad neuronal que duran más tiempo que los eventos que los gatillaron” (Martin et al, 2000)*

Hipótesis de plasticidad sináptica-memoria (SPM):

1. **Detectabilidad.** Ser capaces de detectar cambios en la eficiencia sináptica de la red.
2. **Alteración anterógrada.** Intervención farmacológica debiese de evitar la adquisición de memoria
3. **Alteración retrógrada.** Intervención farmacológica debiese de intervenir en la memoria ya adquirida.
4. **Imitación.** Generar “memorias falsas” cambiando la fuerza sináptica artificialmente.

# Hipótesis SPM: Imitación

Optogenética: método óptico y genético para controlar la actividad neuronal



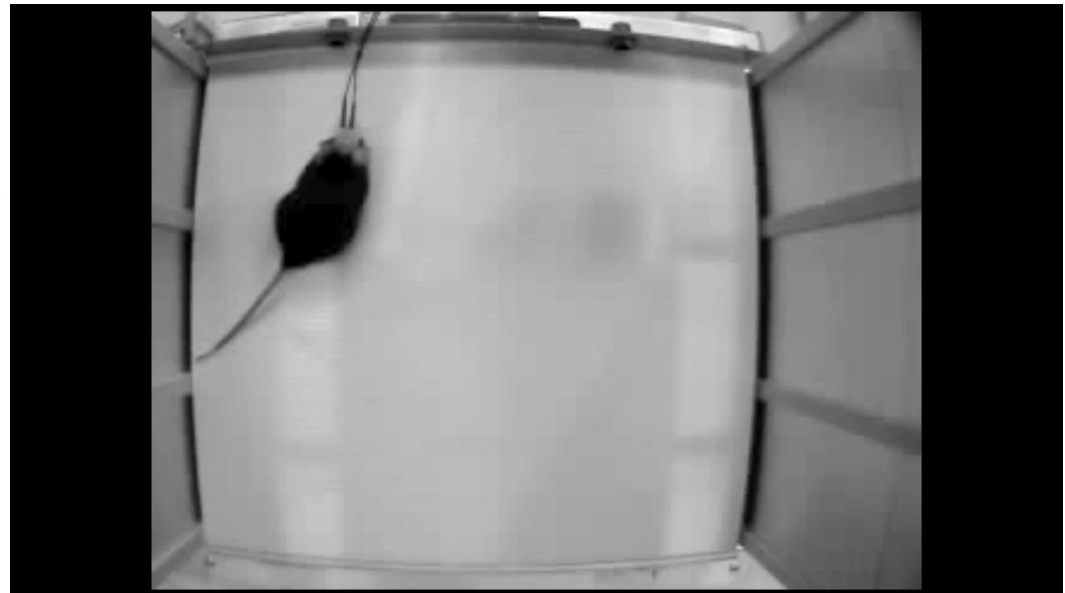
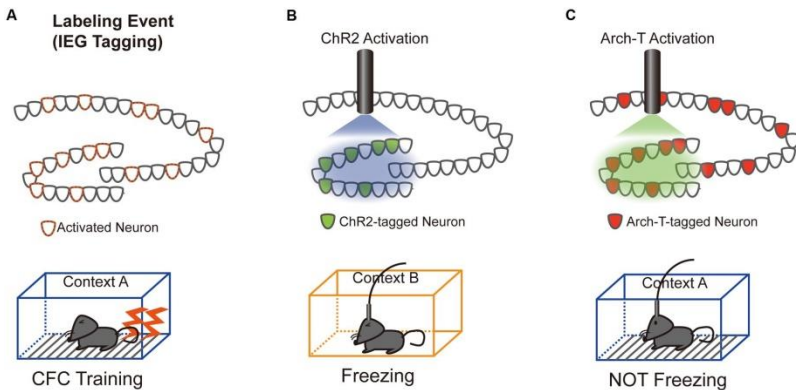
## LETTER

doi:10.1038/nature11028

### Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall

2012

Xu Liu<sup>1\*</sup>, Steve Ramirez<sup>1\*</sup>, Petti T. Pang<sup>1</sup>, Corey B. Puryear<sup>1</sup>, Arvind Govindarajan<sup>1</sup>, Karl Deisseroth<sup>2</sup> & Susumu Tonegawa<sup>1</sup>

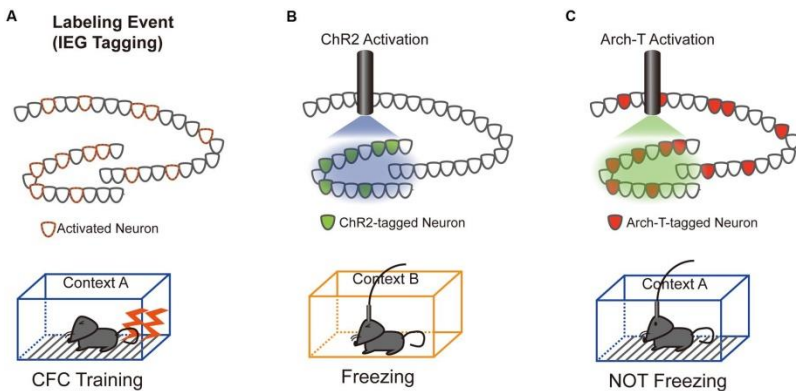


[https://www.ted.com/talks/steve\\_ramirez\\_and\\_xu\\_liu\\_a\\_mouse\\_a\\_laser\\_beam\\_a\\_manipulated\\_memory?language=en](https://www.ted.com/talks/steve_ramirez_and_xu_liu_a_mouse_a_laser_beam_a_manipulated_memory?language=en)

### Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall

2012

Xu Liu<sup>1\*</sup>, Steve Ramirez<sup>1\*</sup>, Petti T. Pang<sup>1</sup>, Corey B. Puryear<sup>1</sup>, Arvind Govindarajan<sup>1</sup>, Karl Deisseroth<sup>2</sup> & Susumu Tonegawa<sup>1</sup>

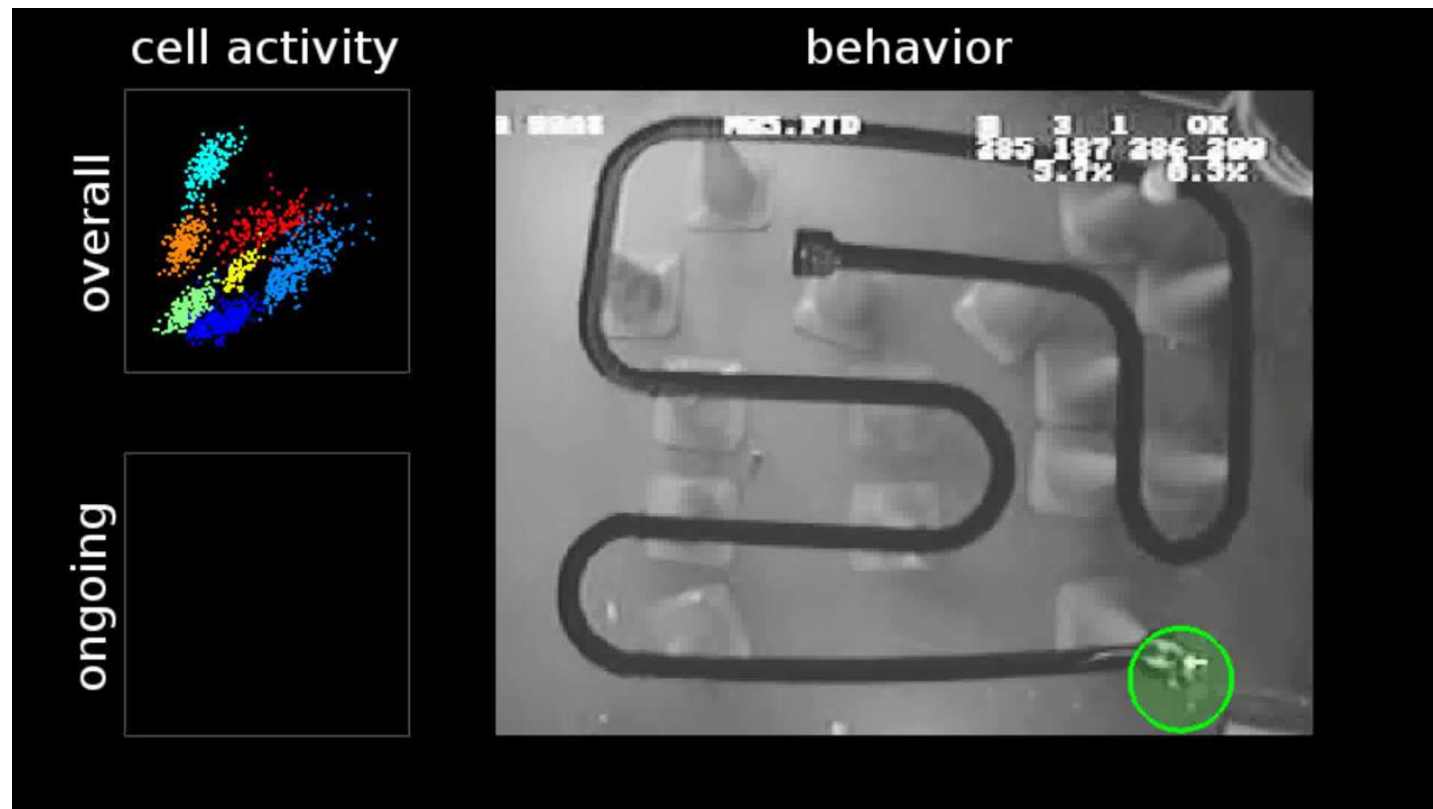


La potenciación a largo plazo estaría cumpliendo con todos los parámetros para ser considerada el sustrato neurobiológico de la memoria

# Relevancia del sueño en la consolidación de la memoria

**Replay:** proceso mediante el cual neuronas se activan en la misma secuencia que cuando el animal adquirió la experiencia. Ocurre durante el sueño y ha sido ampliamente estudiado en pruebas de memoria espacial, específicamente en las neuronas de lugar o “place cells”. (Karlsson and Frank, 2009)

Registros crónicos *in vivo*





# Las horas de sueño se pueden regular con optogenética

Adamantidis et al, 2007

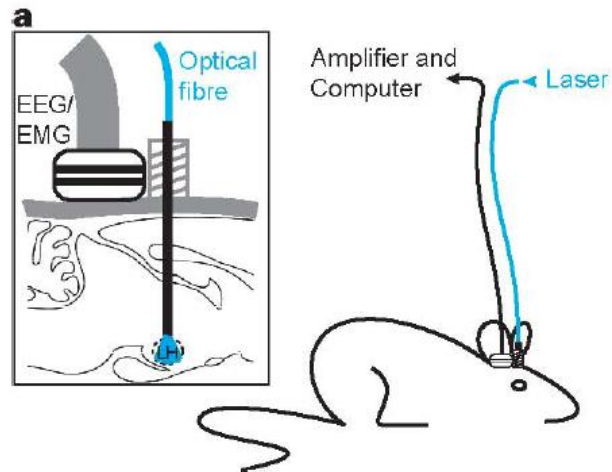
nature

Vol 450 | 15 November 2007 | doi:10.1038/nature06310

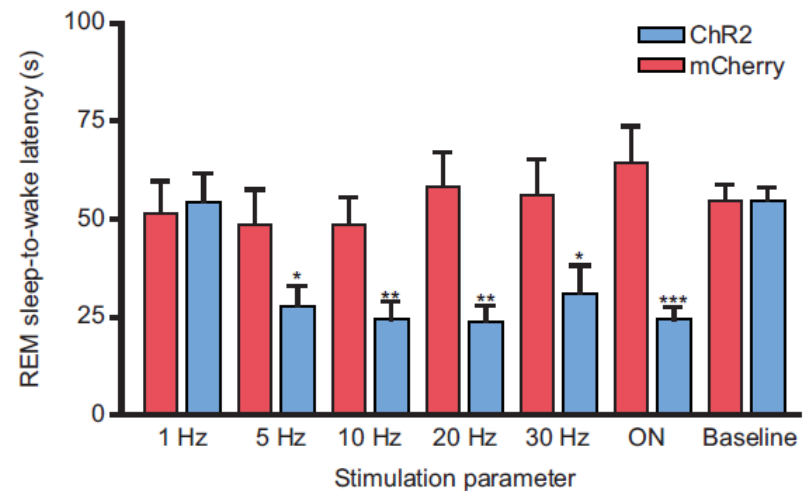
## LETTERS

### Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons

Antoine R. Adamantidis<sup>1\*</sup>, Feng Zhang<sup>2\*</sup>, Alexander M. Aravanis<sup>2</sup>, Karl Deisseroth<sup>1,2</sup> & Luis de Lecea<sup>1</sup>



Lentiviral injection.

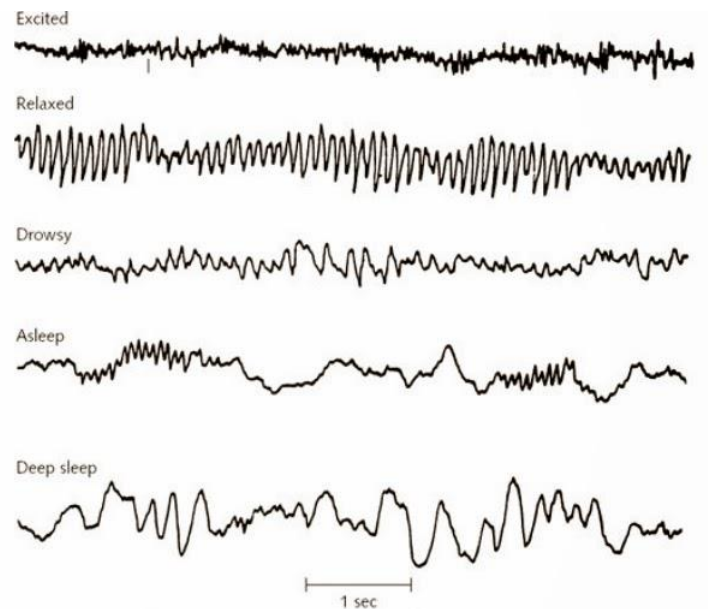
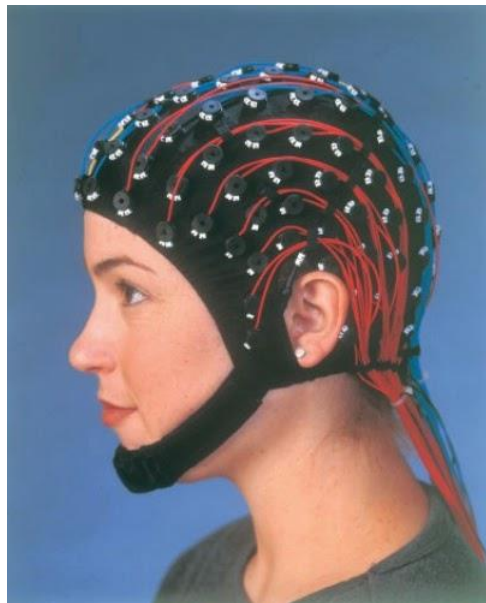


# Estudios en el aula

¿Se puede estudiar la actividad neurofisiológica en humanos?

¿Se ha estudiado cómo funciona el cerebro en el aula?

Electroencefalografía (EEG): técnica que mide la sumatoria de la actividad eléctrica regional en tiempo real

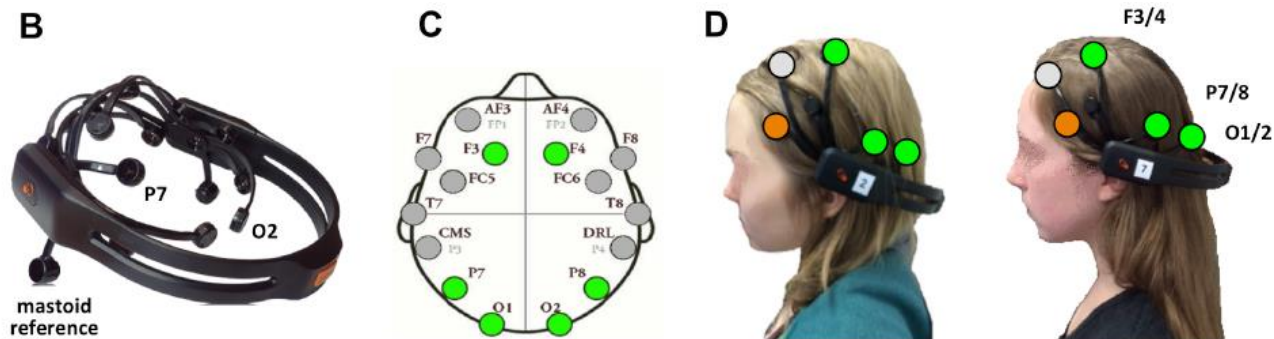


## Brain-to-Brain Synchrony Tracks Real-World Dynamic Group Interactions in the Classroom

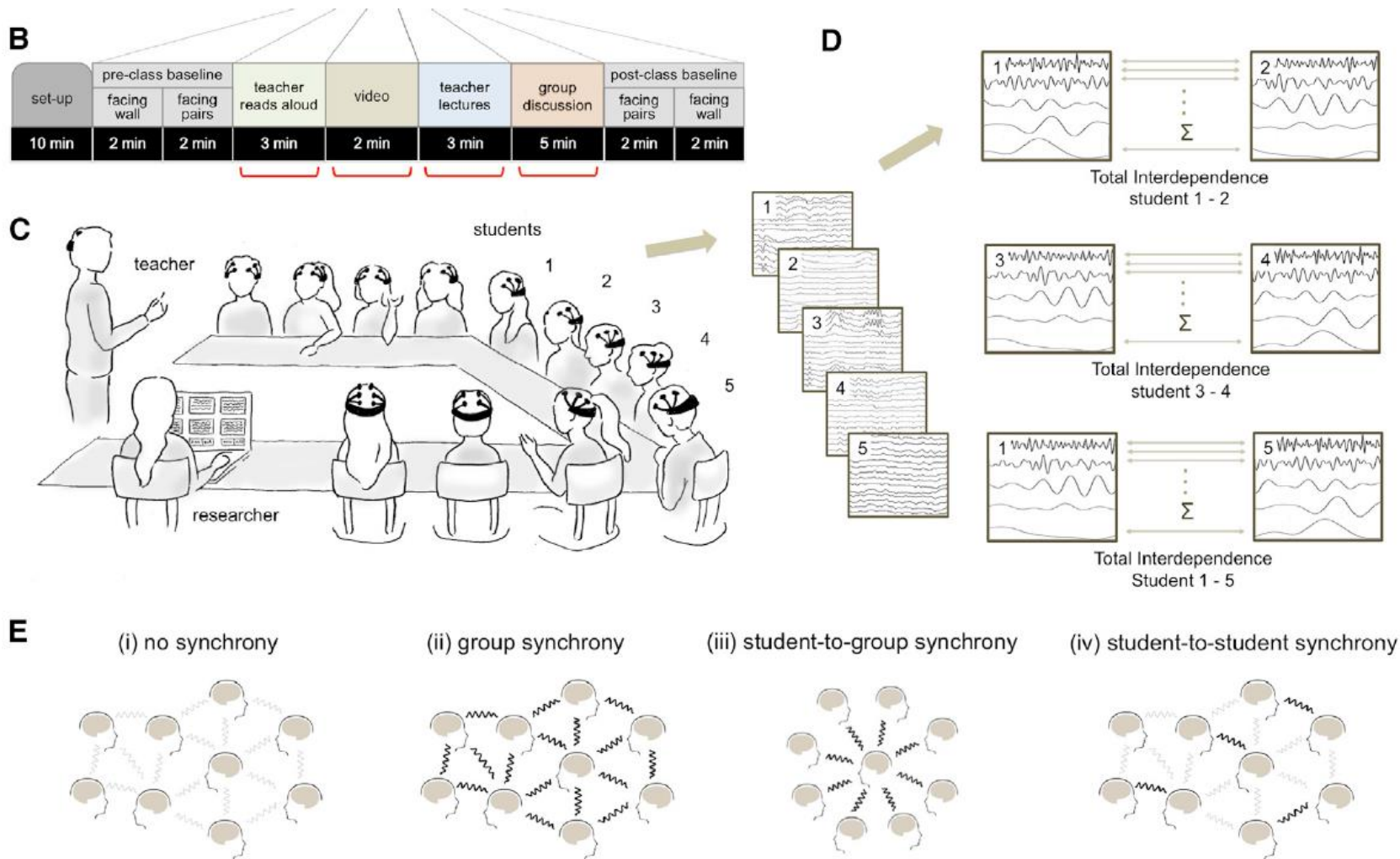
Suzanne Dikker,<sup>1,2,7,8,\*</sup> Lu Wan,<sup>3,7</sup> Ido Davidesco,<sup>1</sup> Lisa Kaggen,<sup>1</sup> Matthias Oostrik,<sup>5</sup> James McClintock,<sup>6</sup> Jess Rowland,<sup>1</sup> Georgios Michalareas,<sup>4</sup> Jay J. Van Bavel,<sup>1</sup> Mingzhou Ding,<sup>3</sup> and David Poeppel<sup>1,4,\*</sup>

Año 2017. Estudia cómo funciona el cerebro en condiciones naturales en un grupo de estudiantes de enseñanza media en la asignatura de biología.

Se utilizaron equipos electroencefalográficos portátiles



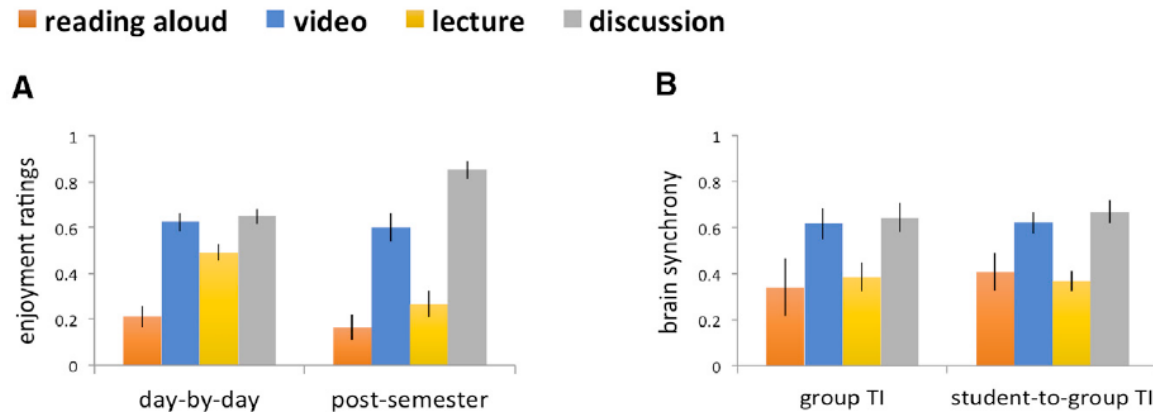
# Estudios en el aula



# Estudios en el aula

Resultados:

1. Coherencia neuronal con el grupo de estudiantes, lo que indica que la actividad neuronal está sincronizada
2. Aumento en la sincronización cuando los estudiantes están atentos a la tarea

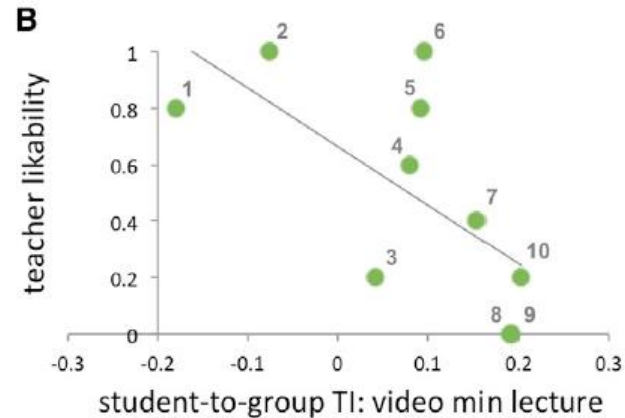


3. Se evaluaron 4 estilos de aprendizaje. Los alumnos prefirieron modalidad de aprendizaje que contenían videos y discusión y fueron justamente los que generaron mayor sincronización de la actividad neuronal.

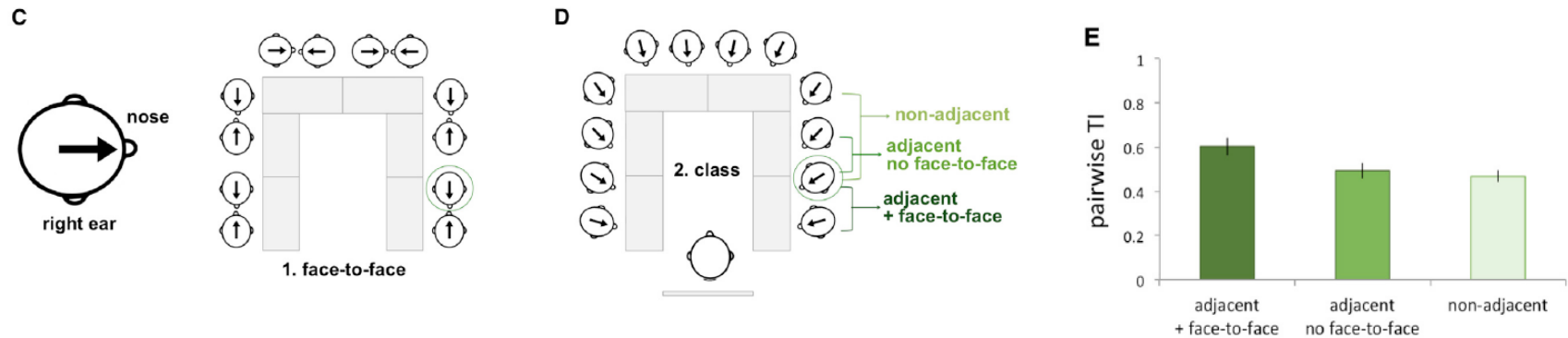
# Estudios en el aula

4. Se realizaron encuestas de percepción al estudiante:

Mientras mejor “le caía ” el profesor, menor la diferencia de sincronización entre enseñanza a través de video o presencial directa.



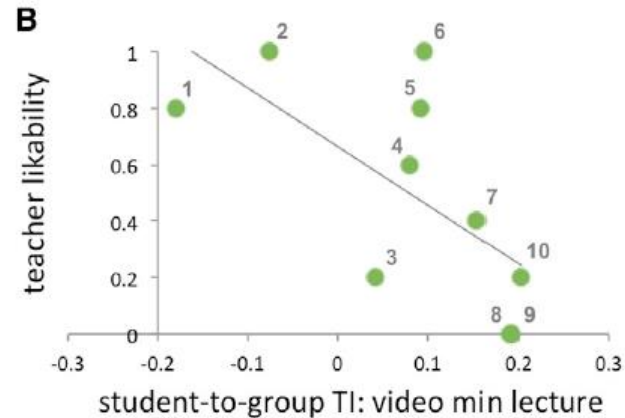
5. Participar en un cara a cara antes de la clase favorece la sincronización cerebral



# Estudios en el aula

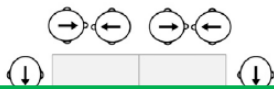
4. Se realizaron encuestas de percepción al estudiante:

Mientras mejor “le caía ” el profesor, menor la diferencia de sincronización entre enseñanza a través de video o presencial directa.



5. Participar en un cara a cara antes de la clase favorece la sincronización cerebral

**C**



**D**



**E**



**Estudio entrega algunas luces de cómo mejorara el proceso de aprendizaje en el aula, pero falta mucho que investigar aún.**

## Sustained Attention in Real Classroom Settings: An EEG Study

*Li-Wei Ko<sup>1,2,3,4\*</sup>, Oleksii Komarov<sup>2,3†</sup>, W. David Hairston<sup>5</sup>, Tzyy-Ping Jung<sup>3,4</sup> and Chin-Teng Lin<sup>3,6</sup>*

Este grupo estudió usando electroencefalografía (EEG) en una sala de clases, cómo el cerebro se comportaba en tareas de atención sostenida.

La atención sostenida requiere ignorar distractores e inhibir cambios atencionales hacia otras tareas irrelevantes.



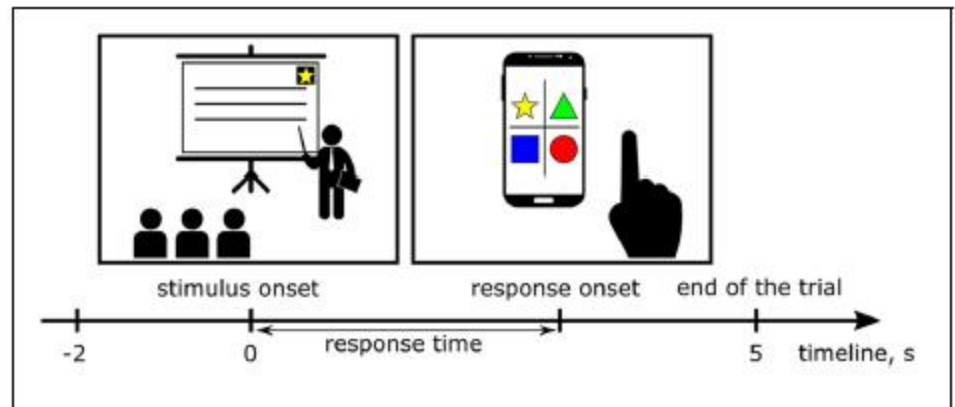
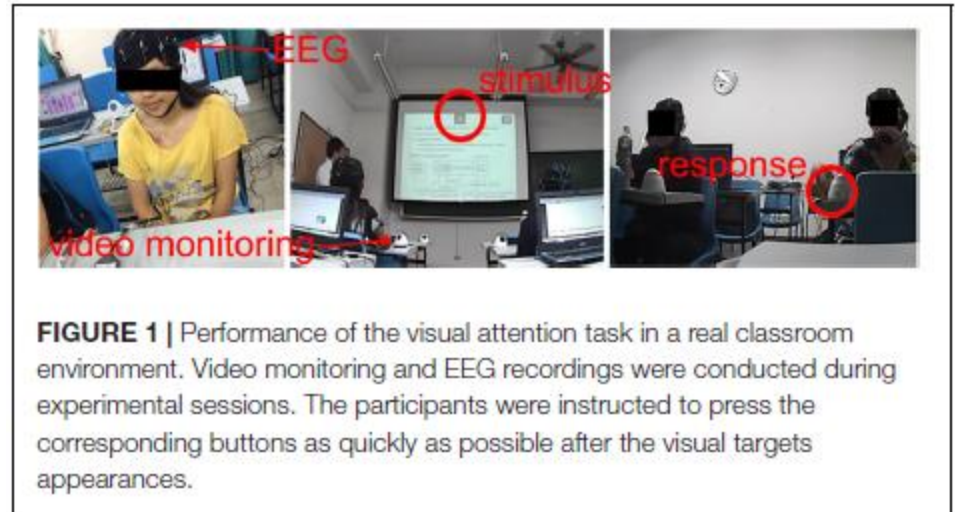
# Estudios en el aula

Metodología:

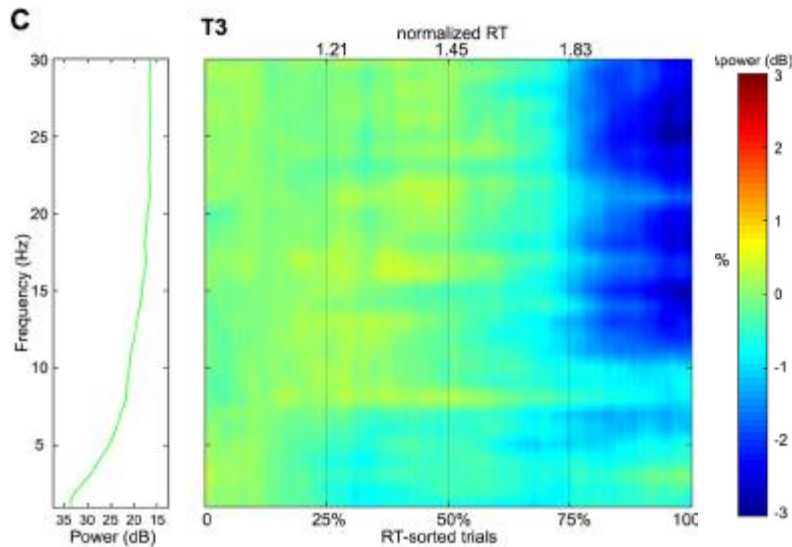
Se registraron EEGs de 18 estudiantes universitarios sanos.

Durante la clase se les pidió que reconocieran lo más rápido posible un objeto que aparecía en la pantalla. A través de su teléfono inteligente debían presionar y se calculaba el tiempo de reacción.

Mayor tiempo de reacción indica menor atención visual y somnolencia.



# Estudios en el aula



Resultados:

Disminuye el poder de las oscilaciones neuronales a disminuir el tiempo de reacción de identificación de la figura geométrica.

La banda beta (15-30Hz) se ha relacionado en condiciones de laboratorio con procesos atencionales

Experimentos en condiciones naturalistas son mucho más complejos de analizar comparado a los experimentos en el laboratorio.

**Se ha avanzado en el estudio del cerebro en ambientes educativos, pero es un área que recién se está desarrollando. Tiene un potencial muy relevante.**

# Estudios en el aula

Fin