



## REVISIÓN

# Plasticidad sináptica estructural en el hipocampo inducida por la experiencia espacial y sus implicaciones en el procesamiento de información

M. Carasatorre<sup>a</sup>, V. Ramírez-Amaya<sup>a</sup> y S. Díaz Cintra<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología (INB), Campus UNAM-Juriquilla, Querétaro, México

<sup>b</sup> Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología (INB), Campus UNAM-Juriquilla, Querétaro, México

Recibido el 11 de diciembre de 2012; aceptado el 15 de diciembre de 2012

Accesible en línea el 28 de junio de 2013

### PALABRAS CLAVE

Plasticidad sináptica;  
Hipocampo;  
Experiencia espacial;  
Memoria a largo plazo;  
Ensamblen neuronales;  
Fibras musgosas

### KEYWORDS

Synaptic plasticity;  
Hippocampus;  
Spatial experience;  
Long-term memory;

### Resumen

**Introducción:** Para formar memorias perdurables, es necesario que los grupos de neuronas encargados de procesar la información que adquirimos desarrollen la capacidad de reproducir los patrones de actividad que se forman a través de la experiencia.

**Desarrollo:** Los cambios en la eficiencia sináptica permiten que las neuronas se organicen en «ensambles» y reproduzcan una y otra vez estos patrones de actividad. Entre los cambios en la eficiencia sináptica están las modificaciones en la estructura, las cuales tienden a perdurar por mucho tiempo y por ello se les vincula con la memoria a largo plazo. En la literatura existe amplia evidencia de que la experiencia promueve modificaciones en la estructura sináptica, particularmente en regiones como el hipocampo.

**Conclusión:** Las implicaciones funcionales de estos cambios en el hipocampo incluyen un posible papel en la estabilización de los recuerdos adquiridos y en la codificación de nueva información.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Structural synaptic plasticity in the hippocampus induced by spatial experience and its implications in information processing

### Abstract

**Introduction:** Long-lasting memory formation requires that groups of neurons processing new information develop the ability to reproduce the patterns of neural activity acquired by experience.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [yoldi@unam.mx](mailto:yoldi@unam.mx) (S. Díaz Cintra).

Neuronal ensembles;  
Mossy fibres

**Development:** Changes in synaptic efficiency let neurons organise to form ensembles that repeat certain activity patterns again and again. Among other changes in synaptic plasticity, structural modifications tend to be long-lasting which suggests that they underlie long-term memory. There is a large body of evidence supporting that experience promotes changes in the synaptic structure, particularly in the hippocampus.

**Conclusion:** Structural changes to the hippocampus may be functionally implicated in stabilising acquired memories and encoding new information.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## La memoria y los mecanismos neuronales que subyacen a ella

Una de las características más destacadas del ser humano y otros animales es nuestra capacidad de aprender y recordar. Podemos reconocer estímulos que vimos mucho tiempo atrás, como la cara de una persona que conocimos hace años, o establecer asociaciones entre estímulos que perduren, tanto que sea usual que a lo largo de nuestra vida saltemos ante el sonido de un claxon o bien podemos reconocer el contexto espacial del barrio en donde crecimos y orientarnos a la pequeña tienda donde solíamos comprar golosinas.

La información que adquirimos y que mantenemos como memoria se representa en el sistema nervioso central mediante la actividad coordinada de grupos de neuronas que adquieren la capacidad de reproducir una y otra vez los patrones de actividad que se generan durante la experiencia. Esta idea muestra que en el sistema nervioso central la representación de información que subyace a los diferentes procesos cognoscitivos, entre los que se incluye a la memoria, se lleva a cabo en conjuntos de neuronas a los que llamamos «ensambles»<sup>1</sup>. Esto es lo que se concibe como el código poblacional<sup>2</sup>. Una manera gráfica en la que podemos plantear esta idea es haciendo una analogía entre las unidades neuronales y las letras del abecedario; no son las letras en sí mismas las que representan información, sino la combinación y el orden en que están dispuestas lo que da sentido a las palabras y frases.

## La plasticidad y los ensambles neuronales

El célebre neuroanatomista Santiago Ramón y Cajal introdujo la idea de que las modificaciones en la conectividad sináptica en el SNC podía ser el sustrato de la memoria<sup>3</sup>. Sin embargo, no fue sino hasta mediados del siglo pasado que Donald Hebb (1945) planteó formalmente lo que hoy en día mucha gente denomina «el postulado de Hebb»: «Cuando el axón de una célula A está lo suficientemente cerca como para excitar a una célula B y repetidamente o persistentemente la activa, *ocurren procesos de crecimiento*, o cambios metabólicos, en una o ambas células, de manera que la eficiencia con la que la célula A hace disparar a la célula B, aumenta».

Hebb había encontrado en la idea de «los circuitos reverberantes» planteada por Lorente de Nó un argumento empírico para explicar que la reverberación de los «ensambles neuronales» era el mecanismo que promovía el fortalecimiento de las conexiones sinápticas en el ensamble y, de esa manera, adquiriría la capacidad de reproducir los

patrones de actividad que surgen durante la experiencia. Los ensambles pueden reproducir los patrones de actividad adquiridos tanto en ausencia de estímulos externos («off-line»), como ante la estimulación parcial con información relacionada al evento que dio lugar a la formación del recuerdo («on-line»).

Existen diferentes tipos de cambios en la eficiencia sináptica, algunos de los cuales tienden a perdurar más que otros. Particularmente, se considera que los cambios en la estructura de la comunicación sináptica son los que tienden a perdurar más y, por lo tanto, han de ser los que subyacen a la memoria a largo plazo<sup>4</sup>.

## ¿Dónde se estudian el código poblacional y la dinámica de los ensambles?

El hipocampo ha resultado ideal para estudiar e identificar a los ensambles neuronales, esto gracias a su disposición neuroanatómica, las características fisiológicas de sus neuronas, su conocida capacidad plástica y a su papel en la formación de la memoria.

Sabemos, desde hace más de 50 años, que el hipocampo es esencial para la formación de la memoria<sup>5</sup>. Posteriormente, aprendimos, con modelos animales, que el hipocampo está involucrado en el procesamiento de información episódica y que esta integra información espacial y temporal<sup>6,7</sup>. También podemos estudiar en el hipocampo los mecanismos que subyacen a la plasticidad sináptica con modelos experimentales, como la potenciación a largo plazo (LTP). En este modelo de plasticidad, la respuesta post-sináptica a un pulso de baja frecuencia se incrementa a largo-plazo después de la aplicación de varios trenes de estimulación de alta frecuencia<sup>8,9</sup>. Con este modelo experimental, se ha demostrado que la eficiencia sináptica varía como consecuencia de la historia de actividad de la vía, específicamente en las sinapsis de la vía estimulada<sup>9,10</sup>. Este hallazgo dio sustento empírico al postulado de Hebb y se propuso como un mecanismo que subyace a la consolidación de la memoria espacial en el hipocampo<sup>11</sup>. Sin embargo, la idea original de Hebb consideraba que podían ocurrir «procesos de crecimiento», lo que puede interpretarse como cambios en la estructura de la comunicación sináptica.

## ¿Cambia la estructura sináptica después de la experiencia?

La evidencia empírica sobre cambios en la estructura neuronal como consecuencia de la experiencia comenzó a

aparecer a principios de los años sesenta, cuando el grupo de M. Rosenzweig introdujo el paradigma de los ambientes enriquecidos<sup>12</sup>. Inicialmente, encontraron efectos de los ambientes enriquecidos en parámetros gruesos, como el peso cerebral, y el contenido de proteínas y nucleótidos<sup>12</sup>, pero posteriormente se demostró que esta condición de estimulación ambiental induce incrementos en la arborización dendrítica y la generación de nuevas neuronas<sup>13</sup>. Lo interesante es que desde entonces se notó una relación entre los cambios estructurales y una mejoría en la capacidad de aprender.

Willian Greenough<sup>14</sup> respaldó la idea de que la experiencia modifica la estructura neuroanatómica de la red neuronal, mediante estudios detallados con microscopía electrónica, con los que demostró que, al aprender habilidades motoras, la densidad de contactos sinápticos se incrementa en estructuras como el cerebelo y la corteza.

En los años noventa, Yuri Geinisman demostró que la inducción de la LTP en la vía perforante que proyecta al giro dentado (GD) del hipocampo incrementa la densidad de contactos sinápticos que arriban a las dendritas de las células granulares<sup>15</sup>. En 1997, Martha Escobar observó que la inducción de la LTP en las fibras musgosas incrementa la densidad de botones musgosos en el *stratum oriens* (SO) del CA3<sup>16</sup>, visualizando las fibras musgosas con la técnica de Timm. Estos trabajos pusieron de manifiesto la alta capacidad plástica estructural del hipocampo y la pregunta que estaba en el aire era si dichos cambios tan consistentes podían ocurrir también en respuesta a la conducta.

## Plasticidad sináptica estructural en el hipocampo en respuesta a la experiencia

La primera evidencia de plasticidad sináptica estructural en el hipocampo en respuesta a una experiencia conductual es de Altschuler en 1979<sup>17</sup>. En este trabajo, animales que fueron sometidos tanto a un ambiente enriquecido como a una tarea de orientación espacial se compararon con controles sometidos a una rueda de actividad y con otros controles intactos. Con el uso de microscopía electrónica se observó un notable incremento en la densidad de contactos sinápticos en la región del CA3.

Moser et al., en 1994<sup>18</sup>, sometieron a animales a ambientes complejos que promueven el aprendizaje espacial y compararon la densidad de espinas dendríticas en estos animales con controles que habitaban en colonias y con otros que habitaban en cajas individuales. Mediante microscopía confocal visualizaron los árboles dendríticos de las neuronas piramidales del CA1 (inyectando por iontoforesis intracelular el fluoróforo amarillo lucifer) y observaron un incremento en la densidad de espinas en los animales sometidos al ambiente complejo. La ejecución de estos animales en la tarea de laberinto de agua de Morris (LAM) era mejor que la de los animales controles. Posteriormente, reportaron<sup>19</sup> que el incremento en la densidad de espinas en los animales sometidos al ambiente complejo se observa solo en un subgrupo de segmentos dendríticos en el SO del CA1, no así en los animales crecidos en medioambientes aislados que presentaron una baja densidad de espinas en comparación con los animales que habitan en colonias.

En 1997, Ruzakov et al.<sup>20</sup>, utilizando microscopía electrónica, encontraron que el entrenamiento en una tarea de LAM promovía un cambio en la distribución de los contactos sinápticos en CA1 sin que esto implicara un incremento neto en la densidad sináptica, probablemente debido a la sección dendrítica analizada<sup>19</sup>.

A finales de los años noventa, Ramírez-Amaya y Escobar<sup>21</sup> emprendieron una serie de investigaciones con las que demostraron que después de sobreentrenar a ratas en la tarea de LAM se incrementa notablemente la densidad de botones musgosos en el SO del CA3 visualizados con Timm<sup>21</sup>. Un análisis con microscopía electrónica corroboró los resultados y se observó que los cambios estructurales no ocurren en respuesta al estrés o la actividad motora durante el nado<sup>21</sup>. Posteriormente, encontraron que el entrenamiento por 4 o 5 días en el LAM produce una mejor ejecución en la prueba de memoria realizada a los 7 y 30 días después de la adquisición, en contraste con animales entrenados durante 1 o 3 días<sup>22</sup>. Se correlacionó este dato de manera positiva con la densidad de botones musgosos en el SO del CA3 con la ejecución de la tarea de LAM, lo que indicaba que el incremento en la densidad de botones musgosos podría estar relacionado con la formación de la memoria espacial<sup>22</sup>.

Estos resultados provocaron gran interés en el grupo de Aryeh Routenberg, que convirtió el hallazgo en un modelo para estudiar plasticidad sináptica estructural en el hipocampo relacionada al aprendizaje espacial<sup>23</sup>. Observaron lo que ellos llamaron expansión de las fibras musgosas al SO en el CA3, visualizadas con Timm y otros marcadores como sinaptofisina<sup>24</sup>, en 2 cepas de ratas. En Wistar, que es la misma cepa utilizada previamente<sup>21,22</sup>, y Long Evans<sup>24</sup>, las que mostraron una mejor capacidad para aprender tareas espaciales que las ratas Wistar. Además, presentaron una mayor proyección de contactos musgosos al SO del CA3 aun antes de la experiencia espacial<sup>24</sup>. También observaron que desde 24 h después del último día de entrenamiento en el LAM, las ratas Long Evans expandían sus contactos musgosos al SO del CA3, mientras que las Wistar presentaron esta expansión a partir de 7 días después de la última sesión de adquisición<sup>25</sup>. Los autores de estos trabajos afirman que estas modificaciones estructurales podrían contribuir a la formación de la memoria y también facilitar la ejecución posterior de tareas de navegación espacial<sup>24</sup>. También observaron que el incremento en la densidad de contactos musgosos en respuesta al entrenamiento en el LAM se observa en ratas<sup>26</sup>. Otro grupo, sin embargo, encontró que el entrenamiento en una tarea de LAM en ratones c57, si inducía un incremento en la densidad de contactos musgosos en el SO de CA3, visualizado con Timm<sup>27</sup>. En los procedimientos conductuales no se encuentran datos que permitan reconciliar el contraste entre estos resultados; sin embargo, una posible explicación es que las condiciones del hábitat pudieran explicar las diferencias. Se ha demostrado que durante el desarrollo del animal, las fibras musgosas se expanden a la región del SO en CA3 y posteriormente se retraen, de manera dependiente de actividad<sup>28</sup>. Esto evidencia que cuando los animales son criados en condiciones de aislamiento las fibras musgosas que proyectan al SO se retraen, mientras que en condiciones de estimulación es probable que se mantengan.

El incremento en el área que ocupa la tinción de Timm en el SO en animales entrenados en el LAM se ha interpretado como sinaptogénesis<sup>21,22</sup> y, congruentemente, se ha

observado con microscopia electrónica que el entrenamiento en el LAM aumenta el volumen y la complejidad de las excrescencias espinosas en las dendritas apicales de las células piramidales en el CA3<sup>29</sup>, que es donde hacen sinapsis las fibras musgosas. Aunado a esto, con microscopia confocal de alta resolución y un sofisticado procedimiento de análisis de imágenes, el grupo de Pico Caroni demostró que la experiencia de un ambiente enriquecido incrementa el volumen y la complejidad de los botones musgosos que hacen contacto con las dendritas de CA3 en el hipocampo de ratones<sup>30</sup>.

La evidencia experimental muestra que los cambios en la densidad de sinapsis musgosas se inducen solamente con tareas espaciales dependientes del hipocampo y no por tareas de navegación independientes de la función hipocampal<sup>24,31</sup>.

No hay duda entonces de que la experiencia espacial, dependiente del hipocampo, promueve un incremento en la densidad y la complejidad de los botones musgosos que arriban a las células piramidales de CA3 en el hipocampo, y la pregunta que queda es:

### ¿Cuál es su significado funcional?

Las neuronas granulares que forman el GD dan origen a los axones de las fibras musgosas; algunas de sus terminales son enormes botones con características muy particulares que hacen contacto con las excrescencias espinosas en las dendritas de las células piramidales del CA3<sup>32,33</sup>, mientras que las terminales de filopodios de las fibras musgosas hacen contacto con interneuronas inhibitorias<sup>34</sup>. Las terminales musgosas coliberan glutamato, zinc y neuropéptidos<sup>35</sup>, y su «input» es tan poderoso<sup>36</sup> que McNaughton y Morris, en 1987<sup>37</sup>, lo consideraron como «detonante»<sup>38</sup> de la actividad de espigas de células piramidales de CA3.

Una vieja propuesta es que el GD tiene la función de ortogonalizar los patrones de información provenientes de la corteza entorrinal<sup>39</sup>. En congruencia con esta idea, en el GD se reclutan del 2 al 3% de las unidades neuronales durante el procesamiento de información espacial<sup>40-42</sup>, lo que refleja un código escaso, con el cual es más viable una óptima separación de patrones, ya que es menos probable reclutar al mismo ensamble en diferentes representaciones.

Por otra parte, en los axones del CA3, si bien proyectan aferencias a las células piramidales de CA1, una característica prominente es que también proyectan fibras colaterales recurrentes que hacen contacto con otras células piramidales en el CA3, en un fascinante gradiente próximo-distal y septo-temporal<sup>43</sup>. Se ha propuesto que la red recurrente del CA3 opera como un sistema de memoria autoasociativa<sup>37,44</sup> crucial para la formación de la memoria. La red CA3 puede exagerar las diferencias entre las representaciones, logrando una excelente separación de patrones al igual que el GD, pero lo que sobresale es su capacidad de completar patrones, habilidad distintiva de esta red<sup>45</sup>. Por esta razón, es viable pensar que el CA3 es el principal almacén de información en el hipocampo<sup>46</sup>.

El «input» que reciben las células piramidales de CA3 es diverso<sup>47</sup> y, si bien el que recibe del GD por medio de la vía de las fibras musgosas es extremadamente escaso<sup>48</sup>, se sabe es determinante para la función de CA3<sup>36</sup>. Solamente

entre 10 a 18 sinapsis musgosas hacen contacto con cada célula piramidal, mientras que el número de sinapsis por célula piramidal de vías más débiles, como las colaterales del CA3 o las vías provenientes del CA1, está en el orden de los miles<sup>49</sup>.

Las neuronas piramidales del CA3 reciben información sobre la distancia del desplazamiento del animal directamente de la corteza entorrinal, por medio de la vía perforante, y esta misma información arriba también, a través del GD al CA3. De esta manera, las fibras musgosas duplican la información que las células del CA3 ya reciben de las células de la corteza entorrinal. Por lo tanto, se ha propuesto que las fibras musgosas dirigen el almacenamiento de nuevas representaciones, mientras que la vía perforante transmite la clave de información que inicia la recuperación de representaciones previamente almacenadas<sup>50</sup>. Y gracias a sus conexiones recurrentes, el CA3 lleva a cabo la comparación estadística de patrones, completando los patrones de actividad para reconocer así lo familiar o separándolos cuando las representaciones son diferentes.

Los modelos computacionales proponen que las fibras musgosas inducen patrones de actividad con alto grado de separación en el CA3, tendiendo a promover que la nueva información prevalezca sobre los patrones de actividad que representan los trazos de memorias previamente adquiridas<sup>51</sup>. Así, cuando la actividad de las recurrentes es estadísticamente más fuerte, la vieja memoria prevalece, pero si un nuevo patrón de actividad tiene que ser almacenado, primero se recodifica y transforma en la red del GD y es transmitido por las fibras musgosas como un patrón aparentemente aleatorio que llega a la red del CA3<sup>50</sup>.

Se considera así que la función de las fibras musgosas es la de dirigir la codificación de nueva información, y no así la de recuperar información previamente almacenada. Y aparentemente, esto se explica porque aun cuando las fibras musgosas están provistas de plasticidad asociativa, no son capaces de almacenar información porque su «input» es demasiado escaso<sup>52</sup>.

La evidencia experimental apoya esta idea, por ejemplo, la inactivación reversible de las terminales de CA3 mediante inyecciones de dietil ditiocarbamato durante la adquisición de la tarea de LAM afecta a la ejecución en la prueba de memoria<sup>53</sup>, pero si se inactiva inmediatamente antes de la recuperación de la memoria no se afecta la ejecución<sup>54,55</sup>. También la adquisición de una tarea de reconocimiento es alterada por la inactivación de las fibras musgosas<sup>56</sup>. Esto apoya la idea de que el GD dirige el almacenamiento de información en el CA3, estableciendo no solamente patrones discretos de actividad nuevos<sup>51</sup>, sino nuevas representaciones completas<sup>52</sup>.

Por otra parte, la escasez del código en el GD y su escaso «input» al CA3 podrían ser variables fundamentales para el almacenamiento de nueva información en CA3. Recientemente, esto se evaluó<sup>51</sup> mediante un modelo que consideró valores, obtenidos de manera experimental, de diferentes características funcionales del GD y CA3, asumiendo una fuerza fija del «input» de las fibras musgosas. La simulación del modelo computacional mostró que el sistema mnémico se beneficia de una conectividad con alto grado de escasez. Sin embargo, notaron también que un grado de escasez muy alto provoca la disipación de la entrada de información, lo que significa que si las proyecciones musgosas proveen de

un «input» en extremo escaso, el sistema deja de funcionar de manera óptima<sup>52</sup>. Es importante recordar que durante el desarrollo del hipocampo en roedores, el «input» de las fibras musgosas a CA3 tiende a proyectar de manera profusa a la región del SO, pero si las condiciones de estimulación del animal son pobres estas fibras se retraen<sup>28</sup>. Esto puede implicar que si las condiciones ambientales en donde se desarrolla el animal estimulan la función hipocámpal, las proyecciones musgosas serán más abundantes, proveyendo un «input» óptimo que permita almacenar información en el CA3. En contraste, cuando las condiciones del ambiente son pobres, las proyecciones musgosas tenderán a ser muy escasas y en consecuencia su «input» será subóptimo, por lo que se verá afectada o disminuida la capacidad del hipocampo de codificar nueva información.

Esto es congruente con observaciones en las que animales de especies cercanas que ocupan hábitats diferentes presentan diferencias claras en la densidad de fibras musgosas infrapiramidales al CA3, la cuales correlacionan con una mejor ejecución en varias tareas espaciales<sup>57-59</sup>. De igual manera, diferentes densidades de botones musgosos en la vía infrapiramidal en distintas cepas de roedores predicen una ejecución diferente en tareas dependientes del hipocampo<sup>60</sup>. Los ratones de la cepa pigmentada —DBA la más antigua cepa endogámica— presentan una menor densidad de contactos musgosos en la vía infrapiramidal en comparación con ratones de la cepa C57 (negros) y, consecuentemente, los ratones de esta última cepa ejecutan mejor tareas dependientes del hipocampo<sup>61,62</sup>. Consistentemente, la densidad de proyecciones musgosas de la vía infrapiramidal se correlaciona positivamente con la ejecución de una tarea de LAM<sup>62,63</sup>, lo que también correlaciona con otras tareas dependientes del hipocampo<sup>64</sup>.

Ante toda esta evidencia, podemos interpretar que la formación de nuevas sinapsis musgosas en el SO de CA3 en respuesta a la experiencia<sup>21,22</sup> es un cambio plástico que mejora la codificación de nueva memoria espacial. Esto coincide con evidencia que muestra que la experiencia en tareas espaciales durante la adolescencia en ratas promueve un incremento en la densidad de fibras musgosas en el SO del CA3 y una mejor ejecución de nuevas tareas espaciales cuando el animal es adulto<sup>65,66</sup>. En síntesis, la función de la sinaptogénesis de las fibras musgosas en respuesta a la experiencia espacial es mejorar la codificación de información en el hipocampo.

Sin embargo, retomando el planteamiento de Hebb, y considerando que la plasticidad sináptica estructural es la que tiende a perdurar<sup>4</sup>, sigue siendo atractiva la idea de que estos cambios estructurales pudieran estar también implicados en el almacenamiento de la memoria adquirida, tal y como se propuso previamente basándose en la correlación positiva obtenida entre la densidad de botones musgosos en el SO del CA3 y la ejecución en la prueba de memoria en el LAM<sup>22</sup>. En apoyo a este planteamiento, un reciente estudio muestra evidencia de que la experiencia conductual promueve un incremento en la densidad de conexiones musgosas con células inhibitorias y esto hace más precisa la recuperación de la memoria adquirida<sup>67</sup>. Es importante aclarar que el GD se comunica con sus objetivos postsinápticos mediante 3 tipos de terminales. Un tipo está conformado por las terminales musgosas grandes, las cuales hacen contacto con las excrescencias espinosas de las células piramidales

del CA3 y con las células musgosas del CA3 en el hilus; las otras son terminales finas de filopodio, que hacen contacto principalmente con interneuronas inhibitorias y, finalmente, existen varicosidades de paso que también hacen contacto con interneuronas<sup>34</sup>. Curiosamente, la densidad de contactos con interneuronas mediante terminales de filopodio resulta ser 10 veces mayor que la densidad de contactos de las terminales musgosas grandes con neuronas piramidales<sup>34</sup>.

En el trabajo del grupo de Pico Caroni<sup>67</sup>, se observó que un solo ensayo de aprendizaje en una tarea de condicionamiento al miedo o varias sesiones de adquisición en una tarea de LAM, a lo largo de 8 días, induce un incremento en la densidad de terminales de filopodio en relación con las terminales musgosas grandes, lo que se interpretó como un aumento en la inhibición hacia adelante o «feed forward inhibition». En congruencia con esta idea, observaron también que el entrenamiento en el LAM provoca que el número de neuronas que responden ante la recuperación de información se reduzca notablemente, evaluando la actividad mediante la detección de la expresión de un gen de expresión inmediata. Estos cambios en la densidad de contactos musgosos con interneuronas inhibitorias correlacionan temporalmente con la precisión de la memoria previamente adquirida<sup>67</sup>. Estos resultados apoyan la idea de que el incremento en la densidad de contactos musgosos podría estar relacionado con un almacenamiento más preciso de la información adquirida.

Si bien esta posición podría parecer contraria a la idea de que el incremento en la densidad de contactos musgosos mejora la codificación de nueva información, podemos argumentar que no son necesariamente excluyentes. Es posible que al mejorarse la codificación de nueva información gracias al aumento de fibras musgosas, las condiciones en las que la actividad fuera de línea de la red promueve<sup>25</sup> esta plasticidad podrían mejorar también la codificación de la información que se adquiere durante la adquisición de la tarea que promovió los cambios estructurales, sin que esto implique que la sinaptogénesis de las fibras musgosas afecte a la recuperación de memoria antiguas.

La evidencia experimental y los modelos propuestos nos inclinan a pensar que la sinaptogénesis de las fibras musgosas, en respuesta a la experiencia espacial, promueve un cambio general en la función hipocámpal. Dado esto, es probable que dicha sinaptogénesis pueda incidir también sobre otros mecanismos generales del funcionamiento de la red hipocámpal, como lo es el completamiento estadístico de patrones<sup>68,69</sup>. Este incluye la separación y el completamiento de patrones, los que respectivamente permiten que la red hipocámpal pueda distinguir de manera óptima entre diferentes representaciones y que la recuperación de episodios previamente almacenados se realice de manera eficiente<sup>45,46,70</sup>.

Finalmente, para determinar de manera concluyente si los cambios en la densidad de contactos musgosos participan en el almacenamiento de la información adquirida, es necesario determinar si dichos cambios ocurren o no en las neuronas responsables de procesar la información adquirida.

Determinar de manera concluyente el papel funcional de la sinaptogénesis de las fibras musgosas en respuesta a la experiencia requiere un arduo trabajo experimental y una mayor atención a los modelos de funcionamiento del

hipocampo. Pero tenemos en nuestras manos un modelo de plasticidad sináptica sobresaliente que nos permitirá esclarecer mecanismos trascendentales para entender el procesamiento de información en el SNC, y probablemente también nos ayude a identificar las unidades neuronales que subyacen a la memoria a largo plazo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo institucional del CONACyT (Proyectos P51028325 y 178871) y la Beca de Doctorado (130802); así como de la DGAPA UNAM PAPIIT (IN216510-23 y IN201613). Este trabajo fue realizado en cumplimiento parcial de los requerimientos para el obtener el grado de Doctor (Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM).

## Bibliografía

- Hebb DO. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. Nueva York: John Wiley y Sons; 1945.
- Sakurai Y. How do cell assemblies encode information in the brain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23:785–96.
- Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris: A. Meloine Editor; 1909. Traducción del doctor L. Azoulay, 2 volúmenes; 1911.
- Bailey CH, Kandel ER. Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:397–426.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:11–21.
- Moscovitch M, Nadel L, Winocur G, Gilboa A, Rosenbaum RS. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16:179–90.
- Eichenbaum H, Fortin NJ. The neurobiology of memory based predictions. *Philos Trans Roy Soc Lond*. 2009;364:1183–91.
- Bliss TVP, Lømo T. Plasticity in a monosynaptic cortical pathway. *J Physiol (Lond)*. 1970;207:61.
- Bliss TVP, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized hippocampus following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)*. 1973;232:357–437.
- Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. *Br J Pharmacol*. 2006;147:S100–8.
- Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 1986;319:774–6.
- Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Diamond MC. Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. *J Comp Physiol Psychol*. 1962;55:429–37.
- Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res*. 1996;78:57–65.
- Greenough WT, Anderson BJ. Cerebellar synaptic plasticity. Relation to learning versus neural activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;627:231–47.
- Geinisman Y. Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. *Cereb Cortex*. 2000;10:952–62.
- Escobar ML, Barea-Rodríguez EJ, Derrick BE, Reyes JA, Martínez Jr JL. Opioid receptor modulation of mossy fiber synaptogenesis: independence from long-term potentiation. *Brain Res*. 1997;751:330–5.
- Altschuler RA. Morphometry of the effect of increased experience and training on synaptic density in area CA3 of the rat hippocampus. *J Histochem Cytochem*. 1979;27:1548–50.
- 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 U S A*. 1994;91:12673–5.
- Moser MB, Trommald M, Egeland T, Andersen P. Spatial training in a complex environment and isolation alter the spine distribution differently in rat CA1 pyramidal cells. *J Comp Neurol*. 1997;380:373–81.
- Rusakov DA, Davies HA, Harrison E, Diana G, Richter-Levin G, Bliss TV, et al. Ultrastructural synaptic correlates of spatial learning in rat hippocampus. *Neuroscience*. 1997;80:69–77.
- 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.
- 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.
- Rekart JL, Holahan MR, Routtenberg A. Presynaptic structural plasticity and long-lasting memory: focus on learning-induced redistribution of hippocampal mossy fibers. En: Bermúdez-Rattoni F, editor. *Neural plasticity and memory: from genes to brain imaging*. Boca Raton: CRC Press; 2007. Capítulo 5.
- Holahan MR, Rekart JL, Sandoval J, Routtenberg A. Spatial learning induces presynaptic structural remodeling in the hippocampal mossy fiber system of two rat strains. *Hippocampus*. 2006;16:560–70.
- Rekart JL, Sandoval CJ, Bermudez-Rattoni F, Routtenberg A. Remodeling of hippocampal mossy fibers is selectively induced seven days after the acquisition of a spatial but not a cued reference memory task. *Learn Mem*. 2007;14:416–21.
- Rekart JL, Sandoval CJ, Routtenberg A. Learning-induced axonal remodeling: evolutionary divergence and conservation of two components of the mossy fiber system within Rodentia. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;87:225–35.
- Middei S, Vetere G, Sgobio C, Ammassari-Teule M. Landmark-based but not vestibular-based orientation elicits mossy fiber synaptogenesis in the mouse hippocampus. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;87:174–80.
- Holahan MR, Honegger KS, Routtenberg A. Expansion and retraction of hippocampal mossy fibers during postweaning development: strain-specific effects of NMDA receptor blockade. *Hippocampus*. 2007;17:58–67.
- Stewart MG, Davies HA, Sandi C, Kraev IV, Rogachevsky VV, Peddie CJ, et al. Stress suppresses and learning induces plasticity in CA3 of rat hippocampus: a three-dimensional ultrastructural study of thorny excrescences and their postsynaptic densities. *Neuroscience*. 2005;131:43–54.
- Galimberti I, Gogolla N, Alberi S, Santos AF, Müller D, Caroni P. Long-term rearrangements of hippocampal mossy fiber terminal connectivity in the adult regulated by experience. *Neuron*. 2006;50:749–63.
- McGonigal R, Tabatadze N, Routtenberg A. Selective presynaptic terminal remodeling induced by spatial, but not cued, learning: a quantitative confocal study. *Hippocampus*. 2012;22:1242–55.
- Amaral DG, Dent JA. Development of the mossy fibers of the dentate gyrus: I. A light and electron microscopic study

- of the mossy fibers and their expansions. *J Comp Neurol.* 1981;195:51–86.
33. Maccaferri G, Toth K, McBain CJ. Target-specific expression of presynaptic mossy fiber plasticity. *Science.* 1988;279:1368–70.
  34. Acsády L, Kamondi A, Sik A, Freund T, Buzsáki G. GABAergic cells are the major postsynaptic targets of mossy fibers in the rat hippocampus. *J Neurosci.* 1998;18:3386–403.
  35. Kobayashi K. Hippocampal mossy fiber synaptic transmission and its modulation. *Vitam Horm.* 2010;82:65–85.
  36. Blackstad TW, Kjaerheim A. Special axo-dendritic synapses in the hippocampal cortex: electron and light microscopic studies on the layer of mossy fibers. *J Comp Neurol.* 1961;117:133–59.
  37. McNaughton BL, Morris RGM. Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends Neurosci.* 1987;10:408–15.
  38. Eccles JC. Synaptic and neuro-muscular transmission. *Physiol Rev.* 1937;17:538–55.
  39. Sclabassi RJ, Eriksson JL, Port RL, Robinson GB, Berger TW. Nonlinear systems analysis of the hippocampal perforant path-dentate projection. I. Theoretical and interpretational considerations. *J Neurophysiol.* 1988;60:1066–76.
  40. Ramírez-Amaya V, Vazdarjanova A, Mikhael D, Rosi S, Worley PF, Barnes CA. Spatial exploration-induced Arc mRNA and protein expression: evidence for selective, network-specific reactivation. *J Neurosci.* 2005;25:1761–8.
  41. Chawla MK, Guzowski JF, Ramírez-Amaya V, Lipa P, Hoffman KL, Marriott LK, et al. Sparse environmentally selective expression of Arc RNA in the upper blade of the rodent fascia dentata by brief spatial experience. *Hippocampus.* 2005;15:579–86.
  42. Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser MB, Moser EI. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science.* 2007;315:961–6.
  43. Ishizuka N, Cowan WM, Amaral DG. A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. *J Comp Neurol.* 1995;362:17–45.
  44. Rolls ET. Functions of neuronal networks in the hippocampus and neocortex in memory. En: Byrne JH, Berry WO, editores. *Neural models of plasticity: experimental and theoretical approaches.* San Diego: Academic Press; 1989. p. 240–65.
  45. Guzowski JF, Knierim JJ, Moser EI. Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron.* 2004;44:581–4.
  46. Leutgeb S, Leutgeb JK. Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. *Learn Mem.* 2007;14:745–57.
  47. Witter MP. Intrinsic and extrinsic wiring of CA3: Indications for connectional heterogeneity. *Learn Mem.* 2007;14:705–13.
  48. Claiborne BJ, Amaral DG, Cowan WM. A light and electron microscopic analysis of the mossy fibers of the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol.* 1986;246:435–58.
  49. Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. Neurons, numbers and the hippocampal network. *Progr Brain Res.* 1990;83:1–11.
  50. Treves A, Tashiro A, Witter ME, Moser EI. What is the mammalian dentate gyrus good for. *Neuroscience.* 2008;154:1155–72.
  51. Treves A, Rolls ET. Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network. *Hippocampus.* 1992;2:189–99.
  52. Cerasti E, Treves A. How informative are spatial CA3 representations established by the dentate gyrus? *PLoS Comput Biol.* 2010;6:e1000759.
  53. Lassalle JM, Bataille T, Halley H. Reversible inactivation of the hippocampal mossy fiber synapses in mice impairs spatial learning, but neither consolidation nor memory retrieval, in the Morris navigation task. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;73:243–57.
  54. Lee I, Kesner RP. Encoding versus retrieval of spatial memory: Double dissociation between the dentate gyrus and the perforant path inputs into CA3 in the dorsal hippocampus. *Hippocampus.* 2004;14:66–76.
  55. Florian C, Roullet P. Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. *Behav Brain Res.* 2004;154:365–74.
  56. Stupien G, Florian C, Roullet P. Involvement of the hippocampal CA3-region in acquisition and in memory consolidation of spatial but not in object information in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2003;80:32–41.
  57. Schwegler H, Mueller GG, Crusio WE, Szemes L, Seres L. Hippocampal morphology and spatially related behavior in Long-Evans and CFY rats. *Hippocampus.* 1993;3:1–7.
  58. Bernasconi-Guastalla S, Wolfer DP, Lipp HP. Hippocampal mossy fibers and swimming navigation in mice: correlations with size and left-right asymmetries. *Hippocampus.* 1994;4:53–63.
  59. Pleskacheva MG, Wolfer DP, Kupriyanova IF, Nikolenko DL, Scheffrahn H, Dell’Omo G, et al. Hippocampal mossy fibers and swimming navigation learning in two vole species occupying different habitats. *Hippocampus.* 2000;10:17–30.
  60. Schwegler H, Crusio WE. Correlations between radial-maze learning and structural variations of septum and hippocampus in rodents. *Behav Brain Res.* 1995;67:29–41.
  61. Crusio WE, Schwegler H, Lipp HP. Radial-maze performance and structural variation of the hippocampus in mice: a correlation with mossy fiber distribution. *Brain Res.* 1987;425:182–5.
  62. Schöpke R, Wolfer DP, Lipp HP, Leisinger-Trigona MC. Swimming navigation and structural variations of the infrapyramidal mossy fibers in the hippocampus of the mouse. *Hippocampus.* 1991;1:315–28.
  63. Prior H, Schwegler H, Ducker G. Dissociation of spatial reference memory, spatial working memory, and hippocampal mossy fiber distribution in two rat strains differing in emotionality. *Behav Brain Res.* 1997;87:183–94.
  64. Lipp HP, Schwegler H, Heimrich B, Driscoll P. Infrapyramidal mossy fibers and two-way avoidance learning: developmental modification of hippocampal circuitry and adult behavior of rats and mice. *J Neurosci.* 1988;8:1905–21.
  65. Keeley RJ, Wartman BC, Häusler AN, Holahan MR. Effect of juvenile pretraining on adolescent structural hippocampal attributes as a substrate for enhanced spatial performance. *Learn Mem.* 2010;17:344–54.
  66. Wartman BC, Gervais NJ, Smith C, Comba R, Mumby DG, Holahan MR. Enhanced adolescent learning and hippocampal axonal projections following preadolescent spatial exposure to a water or dry maze. *Brain Res.* 2012;1475:37–48.
  67. Ruediger S, Vittori C, Bednarek E, Genoud C, Strata P, Sacchetti B, et al., Caroni P. Learning-related feedforward inhibitory connectivity growth required for memory precision. *Nature.* 2011;473:514–8.
  68. Marr D. A theory of cerebellar cortex. *J Physiol (Lond).* 1969;202:437–70.
  69. Marr D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1971;262:23–81.
  70. Leutgeb JK, Leutgeb S, Treves A, Meyer R, Barnes CA, McNaughton BL, et al. Progressive transformation of hippocampal neuronal representations in morphed environments. *Neuron.* 2005;48:345–58.