

Serotonin-dopamine interaction: experimental evidence and therapeutic relevance

Ignacio González-Burgos^{1,2}, Alfredo Feria-Velasco²

INTERACCIÓN DE LA SEROTONINA Y LA DOPAMINA EVIDENCIA EXPERIMENTAL E IMPORTANCIA TERAPÉUTICA

RESUMEN

Tanto la dopamina como la serotonina son neurotransmisores que actúan en la sinapsis. Esta función influye en varias funciones cerebrales tanto instrumentales como cognitivas algunas regiones cerebrales como la corteza prefrontal, hipocampo y cuerpo estriado están inervadas por aferentes serotoninérgicos y dopaminérgicos. La memoria y aprendizaje modulados son por estas estructuras por lo que una alteración de estas funciones puede ser el resultado de un desbalance de estas sustancias.

Palabras clave: serotonina, dopamina, relación, aprendizaje, memoria.

ABSTRACT

Both serotonin and dopamine neurotransmitters play a key role in modulating synaptic transmission in the central nervous system. Such serotonin-and-dopamine-mediated modulatory activity has been shown to influence a wide variety of cerebral functions both of instrumental and cognitive nature. Some brain regions strongly involved in cognition such as the prefrontal cortex, hippocampal formation, and corpus striatum, are densely innervated by serotonergic and dopaminergic afferents, proceeding from the raphe complex, and the mesocorticolimbic or nigrostriatal systems, respectively. Learning and memory are strongly modulated by the neurotransmitter activity of serotonin and dopamine; in some cases, they interact

interdependently to sustain the psychobiological organization of these cognitive processes. Learning and memory depends -at least in part- on short- or long-lasting changes of synapses taking place mainly on dendritic spines, and the modulatory influence of serotonin and dopamine occurring at synaptic level may affect the codification of mnemonic information on such spines. In this sense, several experimental models of neurotransmitter activity have shown a close association between serotonin-dopamine unbalance and cyto-architectural changes underlying learning and memory impairments.

Key words: serotonin-dopamine, therapeutic, learning memory.

El conocimiento científico de los fenómenos neurobiológicos subyacentes a la organización del comportamiento ha requerido de estudios experimentales capaces de discriminar la participación de las variables que lo integran. A partir de lo anterior, a la fecha resulta claro que diversas sustancias químicas son capaces de afectar el patrón de disparo de las células nerviosas mediante su actividad identificada

Recibido: 2 julio 2008. Aceptado: 28 julio 2008.

¹Laboratorio de Psicobiología, División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jal. México. ²Laboratorio de Neurobiología Celular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal. México. Correspondencia: Ignacio González-Burgos. Laboratorio de Psicobiología, División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Sierra Mojada # 800. Col. Independencia C.P. 44340 Guadalajara, Jal. México. E-mail: igonbur@hotmail.com

como neurotrasmisora. Lo anterior implica que ante diversas circunstancias medio ambientales, la información que el cerebro procesa en virtud de su actividad bioquímicamente balanceada se traduce en estructuración de esquemas de referencia que reflejan la relación armónica que los individuos mantienen con su entorno físico e incluso psicológico. Por otra parte, el desbalance que pudiera ocurrir bajo circunstancias atípicas bien podría conducir a una interacción individuo medio ambiente discordante respecto a las necesidades que este último plantea, lo que provocaría desajustes comportamentales que, finalmente, entorpecerían la capacidad de adaptación.

Más allá de criterios observacionales, el concepto "*conducta*" podría considerarse como el resultado de la interacción del individuo con su medio ambiente. Desde un punto de vista operacional, la información que el sujeto "*extrae*" de dicha interacción es procesada en el cerebro mediante representaciones concretas y/o abstractas específicas que son contrastadas tanto con esquemas referenciales previos como con patrones de respuesta genéticamente determinados y que le permiten ulteriormente actuar en forma refleja, invariable, condicionada o bien, tomar decisiones para resolver los problemas que tal interacción plantea. En este contexto, la actividad cerebral se traduce en acciones motoras que conllevan un mensaje implícito o explícito que adquiere un carácter superior durante el proceso de comunicación verbal en los seres humanos.

La actividad motora (o la ausencia de ella) resultante del procesamiento de la información obtenida durante este proceso de interacción entre el individuo y el medio ambiente es lo que se interpreta como la "*conducta*". Así, la conducta podría ser considerada como la serie de mensajes emergentes del sistema nervioso en respuesta, más que a estímulos determinados, a la información adquirida del entorno y que es descodificada, jerarquizada y recodificada en virtud de la activación de sistemas neurales que producen ya sea actividad refleja, patrones de acción fijos, condicionamientos mediados por experiencias previas o bien, esquemas de referencia emanados de situaciones particulares que requieren la toma de decisiones en respuesta a problemas específicos.

En este marco, la actividad cerebral adquiere un carácter preponderante en la interpretación de la conducta, por lo que el estudio experimental de los procesos psiconeurales subyacentes a ésta y los fenómenos neurobiológicos que los sustentan resultan decisivos para la comprensión de su expresión tanto normal como patológica.

Sean cuales sean los recursos psicobiológicos con los que un individuo enfrente las necesidades planteadas de manera permanente por el medio ambiente en su relación interactiva, el objetivo fundamental de su accionar, es lograr la adaptación satisfactoria a este. Para que dicho proceso de adaptación sea satisfactorio, resulta relevante la participación de capacidades intrínsecas tanto instrumentales como cognoscitivas, de entre las que destacan aprendizaje y memoria.

La expresión psiconeural normal de la capacidad aprendizaje y memoria son regulados por la actividad equilibrada de los diversos sistemas cerebrales de neurotransmisión. El desbalance metabólico de tales sistemas, ya sea de origen genético o medio ambiental, podría producir desórdenes comportamentales que, en el peor de los casos, impediría una relación armoniosa y acorde a las demandas del entorno. Así, los individuos que muestran desórdenes de la esfera cognoscitiva relacionados con alteraciones en el balance neuroquímico de algún o algunos sistemas de neurotransmisión, se ven incapacitados para desempeñarse armónicamente con su entorno psicológico y social.

Dos de los neurotransmisores estrechamente relacionados con el desempeño cognoscitivo son la 5-hidroxitriptamina (serotonina; 5-HT) y dopamina (DA). Además de tener actividad neurotrasmisora, estas dos aminas biogénicas poseen actividad neuromoduladora. Lo anterior significa que pueden ejercer una influencia directa o indirecta sobre la excitabilidad de las neuronas a las que estimulan.

Las neuronas liberadoras de 5-HT y DA se localizan en centros nerviosos específicos. Las terminales axónicas de las neuronas 5-HT-érgicas y DA-érgicas se localizan en diversas regiones cerebrales en las cuales ejercen sus efectos transmisores y/o moduladores. El efecto bioeléctrico ulterior a su liberación dependerá del sistema de traducción de tales señales químicas, conformado por las moléculas receptoras al neurotransmisor correspondiente y en su caso, por aquellas encargadas de modular la respuesta neuronal a otros estímulos químicos como resultado de su actividad secundaria. Así mismo, el efecto psiconeural que ejerzan dependerá de la región cerebral en cuestión. Tanto la 5-HT como la DA son liberadas en regiones cerebrales tales como la corteza cerebral, hipocampo y cuerpo estriado. Estas tres regiones cerebrales están involucradas en la organización de diversos procesos cognoscitivos entre los que destacan aprendizaje y memoria.

Las terminales nerviosas 5-HT-érgicas y DA-

érgicas pueden tener efectos excitadores, inhibidores o moduladores dependiendo del receptor químico localizado en la posinapsis. Más aún, la neurotransmisión mediada por 5-HT puede afectar a aquella mediada por DA y viceversa. Las terminales que liberan 5-HT lo hacen tanto al espacio intersináptico de contactos específicos o bien, a manera de terminales libres, en tanto que la DA es liberada en forma exclusiva sobre receptores localizados en la membrana posináptica.

Los procesos de aprendizaje y memoria son parcialmente regulados por la actividad neurotransmisora y neuromoduladora de la 5-HT y la DA. Dicha regulación está relacionada intrínsecamente con la expresión de fenómenos morfofisiológicos de plasticidad sináptica que ocurren en las espinas dendríticas de las neuronas que las poseen. En este sentido, la alteración de la actividad 5-HT-érgica puede afectar la excitabilidad de regiones cerebrales circunscritas en virtud de modificaciones en el patrón citoarquitectónico de las neuronas principales constituyentes de tales regiones. Por su parte, existen terminales DA-érgicas que se localizan en el cuello de las espinas dendríticas de neuronas principales de proyección tanto en la corteza cerebral prefrontal como en el cuerpo estriado, en tanto que terminales glutamatérgicas se ubican en la cabeza de esas mismas espinas. En virtud de lo anterior, se ha sugerido un efecto modulador de la DA sobre la información excitadora aferente a tales neuronas. Con base en lo anterior, las modificaciones en el patrón citoarquitectónico neuronal inducidas por cambios en la actividad neurotransmisora de la 5-HT y la DA pueden afectar la organización de la información relacionada con aprendizaje y memoria.

Procesos de aprendizaje y memoria

La capacidad de aprendizaje y memoria son dos procesos cognoscitivos relacionados con el procesamiento de la información que permite al individuo adaptarse exitosamente a su medio ambiente.

El aprendizaje puede conceptualizarse como la capacidad de adquirir información procedente de la estimulación ambiental interna y/o externa, la cual potencialmente es capaz de alterar las respuestas conductuales previas a éste. Por su parte, la memoria podría conceptualizarse como el proceso mediante el cual la información adquirida durante el aprendizaje es almacenada y recordada tiempo después (Sweatt, 2003).

La "formación" de la memoria involucra tres eta-

pas básicas: **1. Adquisición de la información; 2. Consolidación de la información, y; 3. Almacenamiento de la información.**

La información obtenida del ambiente es incorporada a una especie de amortiguador cerebral elemental a través de los órganos sensoriales hasta llegar a regiones corticales primarias (visual, auditiva, entre otros) (Bagar, 2004). Tal información es entonces estructurada en representaciones esquemáticas por lo general referenciadas para, por último, crear una especie de archivo de información mediante huellas mnésicas estables por un período determinado. Lo anterior implica que el aprendizaje no puede ser considerado -ni mucho menos estudiado- como un proceso aislado. De hecho, el aprendizaje resulta evidente tras la manifestación de acciones motrices que pongan de manifiesto el recuerdo de la información previamente aprendida. Así, aprendizaje y memoria son dos procesos cognoscitivos estrechamente relacionados para cuya comprensión, se requiere de su estudio correlativo.

El *almacenamiento* adecuado de la información implica la *codificación* previa de la misma (Bagar, 2004); esto es, el "acomodo" de los *ítems* o elementos que la constituyen con un sentido tal que las representaciones correspondientes sean acordes con las condiciones ambientales que la generaron. A partir de lo anterior, la *recuperación* de tal información resulta factible y, bajo condiciones normales, permite la estructuración de respuestas conductuales acordes a las demandas planteadas por la estimulación sensorial ambiental externa o interna o bien, por la evocación de representaciones psíquicas pre-existentes. En síntesis, el proceso conjunto aprendizaje-memoria estaría conformado por la capacidad de adquirir, codificar, almacenar, mantener y recuperar información procedente del entorno.

Independientemente del procesamiento psico-neural de la información, la memoria ha sido clasificada en varias categorías o *sistemas* (Squire, 1992) para su comprensión y estudio.

En cuanto al tipo de información, los procesos de aprendizaje y memoria se ha clasificado como *memoria declarativa* o *explícita*, también llamada *aprendizaje consciente*, y; *memoria no declarativa* o *implícita*, también llamada *aprendizaje no consciente* (Sweatt, 2003).

La memoria declarativa implica el almacenamiento inconsciente pero el recuerdo consciente de la información. Puede referirse a eventos (*memoria episódica*) hechos o datos aislados (*memoria semántica*). Asimismo, incluye condicionamiento asociativo

consciente y aprendizaje espacial. Debido a la recuperación de la información en la memoria declarativa es consciente y resulta comprensible que las áreas corticales –incluido el hipocampo– estén preponderantemente involucradas en su organización.

El almacenamiento de información correspondiente a la memoria implícita también es inconsciente, pero la recuperación de la misma puede ser consciente o inconsciente. La evocación consciente de la información está implicada en tareas de condicionamiento operante. Las vías neurales implicadas en el condicionamiento operante incluyen a la corteza prefrontal, al núcleo *accumbens* y amígdala. Por su parte, la evocación inconsciente de los recuerdos incluye aprendizaje no asociativo de tareas como: *habituación*, *deshabitación* y *sensibilización* (en las que destaca la participación de las vías reflejas), así como tareas de aprendizaje asociativo como el *condicionamiento clásico simple*; en particular en este tipo de condicionamiento, algunos núcleos talámicos se relacionan con la modalidad sensorial entrante, el núcleo amigdalino está directamente involucrado en el contenido emotivo y motivacional, en tanto que los aspectos motores del mismo están fuertemente influidos por la actividad cerebelar. De igual forma, la evocación inconsciente de los recuerdos en la memoria implícita incluye *memoria de procedimiento*, que consiste en la capacidad de adquirir hábitos y habilidades motoras cuya repetición tiende a incrementar destreza en su ejecución; en la organización de memoria de procedimiento la actividad del cuerpo estriado es relevante, al igual que el cerebelo, tálamo y corteza motora. Otro tipo de memoria incluido es la *memoria filética*, que se refiere a aquellos patrones de referencia preceptuales heredados a lo largo de la evolución y que son evocados por estímulos específicos o por “la necesidad de actuar”. La *memoria perceptual* es otra modalidad de memoria implícita evocada inconscientemente y se refiere a la representación neocortical de eventos, objetos, personas, animales, hechos, nombres y conceptos; que va desde sensaciones elementales hasta la formación de conceptos abstractos.

Se ha sugerido que sólo la memoria declarativa o explícita puede tener una dimensión temporal (Squire, 1992). En este contexto y de acuerdo al tiempo en que la información es mantenida hasta su evocación posterior, se ha clasificado a la memoria en *memoria de largo plazo* y *memoria de corto plazo* (Baddeley, 2000). Comparativamente, la memoria de largo plazo es más estable, menos lábil y la información puede mantenerse por horas, días o años. Como una especialización cognoscitiva de la memoria de corto plazo,

la *memoria de trabajo* (o memoria de corto plazo activa) se refiere, más que a una huella mnésica, a la actualización en el corto plazo de *ítems* de información específicas que son necesarios durante la ejecución de una tarea determinada. La dinámica psiconeural de este tipo de memoria de corto plazo está sustentada por la conformación de redes dinámicas entre neuronas prefrontocorticales denominadas “campos de memoria”; éstos son alternantes, temporalmente reververantes y se mantienen activos y estables hasta que la acción conductual es ejecutada (Williams and Goldman-Rakic, 1995). Tanto la evocación de recuerdos como la ejecución de las acciones motrices conducentes a ejecutar las tareas relacionadas con la memoria de trabajo (también llamada operante) implican el procesamiento enteramente consciente de la información (Sweatt, 2003).

De la información anterior resulta evidente la participación en particular importante de la corteza cerebral, hipocampo, cuerpo estriado, núcleo amigdalino y cerebelo en la organización funcional de diversos componentes del aprendizaje y memoria.

Serotonina en aprendizaje y memoria

La 5-HT es sintetizada a partir del triptofano procedente de la dieta. La manipulación experimental de la disponibilidad de dicho amino ácido esencial ha sido utilizada como paradigma experimental en el estudio de los efectos que ejerce la 5-HT sobre diversos procesos psiconeurales tales como aprendizaje y memoria.

Se ha reportado que el abatimiento generalizado de 5-HT cerebral produce deterioro de la memoria de corto plazo y no así a la memoria de largo plazo (Hritcu *et al*, 2007). Sin embargo, existe evidencia de que la disponibilidad cerebral de triptofano afecta a ambos tipos de memoria. Se ha reportado que la restricción de triptofano produce deterioro en la formación de la memoria de largo plazo y su consolidación (Schmitt *et al*, 2000), lo que está de acuerdo con hallazgos posteriores en el sentido de que la 5-HT afecta este tipo de memoria mediante sus efectos sobre la fase de codificación de la información, más no en la de recuperación (van der Veen *et al*, 2006). Por otra parte, la actividad de la 5-HT está relacionada con la adquisición, retención y recuperación de la información asociada con la memoria de corto plazo en mayor grado que en la memoria de largo plazo, lo que sugiere que ambos tipos de memoria son procesados de manera independiente (Shirahata *et al*, 2006).

En una prueba de ensayos repetidos de memoria referencia de corto plazo se observó una mayor

eficiencia conductual bajo condiciones de restricción crónica de triptofano (González Burgos, *et al* 1998), lo cual fue reafirmado en un paradigma conductual semejante tras producir lesión química de las vías 5-HTérgicas raquídeo-prefrontales (Pérez-Vega, *et al*, 2000). Dichos hallazgos podrían estar en relación con los efectos que la 5-HT ejerce sobre la capacidad de flexibilidad conductual; se ha reportado que el abatimiento de serotonina prefrontal produce conductas perseverativas, sin afectar la capacidad de retención o discriminación previamente aprendidas (Clarke, *et al* 2004). En concordancia con lo anterior, se ha reportado que la restricción de triptofano produce un mejor desempeño en la memoria de corto plazo activa (memoria de trabajo; Riedel, *et al* 2003), la cual es dependiente de la actividad de la corteza prefrontal (Fuster, 1997). Lo anterior podría estar sustentado al menos en parte por la activación de receptores 5-HT_{2A} localizados en neuronas piramidales prefrontales, que se sabe facilita el desempeño conductual de la memoria de trabajo espacial (Williams, *et al*, 2002).

En este mismo sentido, se ha observado que el abatimiento de 5-HT prefrontal produce una mayor densidad de receptores 5-HT_{2A} (*sent to publication*) y una actividad multiunitaria incrementada (*sent to publication*), en la corteza prefrontal; lo que estaría asociado al desempeño más eficiente de la memoria de corto plazo y a los cambios citoarquitectónicos tendientes a una mayor eficiencia sináptica; observados en neuronas piramidales prefrontales (Pérez-Vega, *et al* 2000).

En conjunto, estos hallazgos estarían de acuerdo con el incremento en la capacidad de atención enfocada observado bajo condiciones de restricción de triptofano (Schmitt, *et al*, 2000), siendo esta un prerequisite indispensable para el procesamiento de información mnésica. En este sentido, se ha propuesto que la regulación de la capacidad de atención podría resultar del efecto inhibitorio de la serotonina sobre otros neurotransmisores involucrados en dicho proceso, tales como la norepinefrina y acetilcolina (Bell, *et al*, 2001), lo que podría facilitar la adquisición de información para el desempeño exitoso de la memoria de corto plazo (Masaki *et al*, 2006) hasta valores anormalmente elevados en condiciones de restricción de triptofano.

Al igual que cualquier otro neurotransmisor, la actividad de la 5-HT está mediada por receptores específicos. Con base en lo anterior, los efectos sinápticos y fisiológicos de las sinapsis 5-HTérgicas dependen del tipo de receptor que resulte estimulado en una sinapsis dada, así como de la posible

interacción que se establezca entre las propias terminales 5-HTérgicas y otros sistemas de neurotransmisión tales como el colinérgico en hipocampo, corteza y estriado, en donde ambos sistemas cooperan en la regulación de funciones cognitivas (Cassel, Jeltsch, 1995).

La familia de receptores a 5HT consiste de 20 miembros divididos en siete clases que, a su vez, se pueden subdividir en subtipos. Estos receptores son los 1A, 1B, 1D, 1E y 1F; 2A, 2B y 2C; 3A y 3B; 4A, 4B, 4C y 4D; 5A y 5B; 6, y; 7B, 7C y 7D (Barnes, Sharp, 1999; Meneses, 1999). Todos excepto el 1E, 1F, 4C y el 4D, han sido localizados en áreas relacionadas con aprendizaje y memoria, tales como el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral (Meltzer *et al*, 1998).

Los receptores 5HT_{1A} están estrechamente involucrados con aprendizaje y memoria (Meneses, Pérez García, 2007). A pesar de ser los receptores de 5-HT mas ampliamente estudiados, estudios experimentales con agonistas y antagonistas muestran resultados poco claros; en general, no tienen efectos o interfieren con adquisición, consolidación y retención en diversas pruebas de aprendizaje y memoria (see Meneses 1999 for review). La dificultad de interpretar los efectos de su estimulación estriba en la variación en las pruebas conductuales usadas, duración del entrenamiento, áreas cerebrales involucradas y su localización pre- o posináptica (Meneses, Pérez García, 2007); todo esto aunado a que existe fuerte influencia serotoninérgica sobre la transmisión colinérgica, gabaérgica y glutamatérgica mediada por receptores 1A en el complejo del raquídeo, amígdala, septum, hipocampo y corteza cerebral, en relación con procesos cognitivos (Meneses, 1998). En este sentido, se sabe que el bloqueo de receptores 5HT_{1A} ejerce un efecto procognitivo mediante facilitación de la neurotransmisión glutamatérgica (Schiapparelli, *et al*, 2006), lo que estaría en concordancia con hallazgos en humanos que muestran que su activación tiene efectos negativos sobre la memoria explícita verbal (Yasuno, 2004).

Se ha relacionado a los receptores 1B, 1D, 2A, 2B y 2C más específicamente con adquisición y consolidación del aprendizaje (Meneses, 1999). Se ha reportado que el bloqueo de receptores 5HT₂ produce amnesia retrógrada en ratas, afectando así la consolidación de la memoria (Prado-Alcalá, *et al*, 2003).

De todos los receptores a 5-HT, los del tipo 3 son los únicos que están acoplados a canales iónicos (Peters *et al*, 1992) y modulan la actividad de los sistemas colinérgicos y glutamatérgicos en amígdala,

hipocampo y corteza entorrinal (Meneses, 1998). Estos receptores se localizan en el soma, axón y/o terminales nerviosas de interneuronas GABAérgicas (Zifa, Fillion, 1992) y se ha reportado que participan en la organización sináptica de la información relacionada con aprendizaje y memoria (Staubli, Xu, 1995). La aplicación de antagonistas a estos receptores en la amígdala provoca una mejora en el aprendizaje (Costall, Naylor, 1997).

Los receptores 5-HT₄ se localizan en la habécula, hipocampo y amígdala; median la respuesta excitadora lenta y de larga duración en el hipocampo (Eglen, *et al*, 1995).

El receptor 5HT₆ es en particular abundante en el tubérculo olfatorio, cuerpo estriado, núcleo *accumbens*, corteza cerebral y en algunos subcampos del hipocampo (Gerard, *et al*, 1996). El bloqueo antagonista de los receptores 5HT₆ en la corteza prefrontal y el hipocampo de ratas incrementa la neurotransmisión excitatoria, lo que sugiere su localización en interneuronas o terminales GABAérgicas extrínsecas (Dawson, *et al*, 2001).

El antagonismo a los receptores 1A, 2A, 2B, 4 o 6 mejoran sólo la memoria de largo plazo mientras que el antagonismo de receptores 1B mejora la memoria tanto de largo como de corto plazo. Lo anterior indica que ambas memorias parecen funcionar de manera paralela utilizando las mismas cascadas de señales, mientras que en otras ocasiones se enlazan funcionalmente en serie (Meneses, 2007). Se ha reportado que el funcionamiento serial de la memoria de corto a largo plazo es favorecido por la actividad de receptores 5HT_{1B}, mientras que los 1A, 2A, 2B/C, 4 y 6 están involucrados en su funcionamiento en paralelo (Meneses, 2007 electrónico 1-7).

Tanto el rafe dorsal como el medial proyectan aferencias serotoninérgicas a la corteza prefrontal dorsolateral del mono, aunque el rafe dorsal lo hace en mayor cantidad y proceden en particular de la porción rostral del mismo. En este sentido, se ha sugerido que la innervación del rafe dorsal podría estar más relacionada con la coordinación de la excitabilidad de áreas corticales funcionalmente relacionadas, en tanto que la innervación del rafe medial quizás tenga una influencia global sobre la actividad cortical (Wilson, Molliver, 1991).

El 28% de las terminales serotoninérgicas aferentes a la corteza prefrontal establecen contactos sinápticos con espinas (en mayor proporción) y con troncos dendríticos. El porcentaje restante lo componen terminales libres (Smiley, Goldman-Rakic, 1996).

La innervación serotoninérgica a la corteza

prefrontal ocurre en todas las capas corticales, aunque es en particular más densa en las capas 1 y 4. En las capas 1, 3 y 5, sólo el 23% de las terminales forman sinapsis, las cuales son excitadoras sobre troncos dendríticos de interneuronas y de ese 23, un 8% establece sinapsis con troncos dendríticos correspondientes a neuronas piramidales (Smiley, Goldman-Rakic, 1996).

La corteza prefrontal expresa receptores 1A y 2A en una alta densidad (Pazos, Palacios, 1985; Pazos, *et al*, 1985) y de los receptores a 5-HT existentes en dicha región cerebral, son los más abundantes (Pazos, *et al*, 1985; Pompeiano, *et al*, 1994). En dicha región neocortical, los receptores 1A son inhibidores, en tanto que los 2A son excitadores (Pazos, *et al*, 1985; Pompeiano, *et al*, 1994).

Los receptores 5HT_{1A} están presentes en el 60% de neuronas piramidales prefrontales y en el 25% de interneuronas GABAérgicas (Santana, *et al*, 2004). Se ha observado que los receptores 1A de 5-HT están involucrados en el proceso de adquisición del aprendizaje y que el bloqueo antagonista de estos receptores revierte algunas deficiencias cognitivas inducidas farmacológicamente, en monos (Harder, Ridley, 2000) y ratas (Misane, Ogren, 2003).

En células piramidales, los receptores 5-HT_{1A} se localizan preferentemente en el soma y en las dendritas basales (Riad *et al*, 2000), en tanto que los 5HT_{2A} establecen contactos sinápticos en dendritas apicales (Xu, Pandey, 2000). Aunque estas neuronas se excitan e inhiben simultáneamente, la respuesta inhibitoria predomina quizás por la localización de los receptores tipo 1A en el cono axonal (Puig, *et al*, 2004). Además, el 30% de la innervación del rafe a la corteza procede de terminales GABAérgicas (Jankowski, Sesack, 2004), lo que sugiere que no sólo los receptores 5HT_{1A} sino también los GABA_A serían responsables de las respuestas inhibitorias inducidas en células piramidales tras la estimulación eléctrica de los núcleos del rafe (Puig, *et al*, 2004).

A partir de estudios *in vitro* e *in vivo* en ratas, se sabe que el efecto predominante de la 5HT en la corteza prefrontal es inhibitorio (Jacobs, Azmitia, 1992), a pesar de la alta densidad de receptores 5HT₂ (Lakoski, Aghajanian, 1985). De acuerdo con lo anterior, las neuronas neocorticales humanas pueden ser hiperpolarizadas vía receptores 5HT_{1A} y despolarizadas *in vitro* vía receptores 5HT₂ (Newberry, *et al*, 1999).

En la corteza prefrontal, los receptores 5HT_{2A} se localizan posinápticamente en espinas de neuronas piramidales y dendritas tanto de neuronas piramidales como en interneuronas GABAérgicas (Miner, *et al*,

2003) y su densidad proporcional es mayor en las neuronas piramidales (Willins, *et al*, 1997). Adicionalmente, se han observado pocos contactos presinápticos en terminales monoaminérgicas y rara vez en glutamatérgicas (Miner, *et al*, 2003).

La activación *in vitro* de los receptores 5HT_{2A} localizados en interneuronas GABAérgicas induce tanto despolarizaciones como hiperpolarizaciones (Zhou, Hablitz, 1999) y se ha reportado que la estimulación eléctrica del rafe produce excitaciones ortodrómicas en pirámides de la corteza prefrontal, lo que indica que la 5HT endógena es capaz de estimular a dichos receptores *in vivo* (Puig, *et al*, 2004).

Más del 90% de receptores 5HT₃ prefrontales se expresan en interneuronas GABAérgicas (Morales, *et al*, 1996). Existe un gradiente de innervación de receptores 5HT₃ de más a menos de la capa I a la VI y en sentido inverso para los 5HT_{2A} (Morales, *et al*, 1997). Con base en lo anterior, se ha propuesto que la 5HT modula la actividad piramidal a través de receptores 5HT₂ mediante contactos con las dendritas apicales de neuronas piramidales, así como por receptores 5HT₃ localizados en interneuronas GABAérgicas (Puig, *et al*, 2004; Zhou, Hablitz, 1999).

La mayor proporción de terminales serotoninérgicas en la formación hipocampo se localiza en el subículo y en el campo CA1 del hipocampo, con respecto al giro dentado. En estas regiones, la innervación es más abundante en el estrato radiado. El estrato molecular del subículo y de CA1, así como el estrato orines de CA3, muestran una innervación en particular densa con respecto a la capa de células piramidales. Por su parte, la capa granular del giro dentado posee una densidad de innervación mucho menor que la capa molecular y de células polimórficas (Oleskevich, Descarries, 1990).

La lesión de vías serotoninérgicas en hipocampo producen deficiencias en la memoria de referencia de ratas, al ser evaluadas en el laberinto acuático de Morris (Sprague, *et al*, 2003).

El hipocampo posee receptores de 5-HT de los tipos 1A, 1D, 1E, 2C, 3, 5A, 6 y 7 (Barnes, Sharp, 1999).

De manera semejante a la corteza prefrontal, en el hipocampo la serotonina inhibe directamente neuronas piramidales vía receptores 5HT_{1A} e indirectamente vía facilitación de la liberación de GABA por parte de las interneuronas, mediante receptores 5HT₃ (Burnet, *et al*, 1995). Por el contrario, la activación de receptores 5HT_{2A} y 2C, inducen la despolarización de dichas neuronas (Barnes, Sharp, 1999). Como resultado de lo anterior, se ha reportado que la 5HT

influye sobre el desempeño cognoscitivo dependiente del hipocampo a través de su efecto global hiperpolarizante mediado por receptores 5HT_{1A} (Meeter, *et al*, 2006).

La restricción de triptofano en la dieta produce deterioro del aprendizaje espacial (Olvera-Cortés, *et al*, 1998). Este efecto podría estar relacionado con la actividad de los receptores 5-HT_{1A}, dado que se ha reportado un deterioro de la memoria espacial tras su activación en el hipocampo dorsal (Egashira, *et al*, 2006). De acuerdo con lo anterior, se ha reportado que el bloqueo posináptico del receptor 5HT_{1A} favorece el desempeño eficiente de la capacidad de retención y memoria de trabajo espacial y de referencia no espacial mediante un efecto facilitador de la liberación de acetilcolina (Millan, *et al*, 2004).

Tanto la activación del receptor a 5-HT_{1A} (Seibell, *et al*, 2003) como el abatimiento generalizado de 5-HT inducido por la infusión intracerebroventricular de 5,7-dihidroxitriptamina produce un deterioro en la capacidad de alternancia espontánea (Hritcu, *et al*, 2007). Sin embargo, a partir de estudios realizados mediante la restricción crónica de triptofano en la dieta se observó una mayor eficiencia en el laberinto T (González Burgos, *et al*, 1995). Esta aparente contradicción podría ser explicada en función de que el desempeño de la memoria de corto plazo se ve deteriorada por el efecto facilitado de la actividad colinérgica tras el bloqueo del receptor 5-HT_{1A} (Millan, *et al*, 2004) y por el hecho de que la restricción de triptofano produce una reducción de la actividad colinérgica en el hipocampo (Del Angel-Meza, *et al*, 2003). Así, la disminución en la actividad colinérgica mediada por la indisponibilidad de 5-HT, podría sustentar la alternancia espontánea más eficiente bajo condiciones de restricción de triptofano. Para corroborar esta hipótesis, quedaría por caracterizar la actividad del receptor 1A de 5-HT en el hipocampo.

En el neocórtex, del 10 al 13% de los axones 5-HTérgicos establecen contactos excitadores sobre una proporción semejante de dendritas y espinas, así como sobre otros axones. El 75% restante arriban a manera de terminales libres (Soghomonian, *et al*, 1989).

Diversas regiones del cuerpo estriado poseen densidades diferentes de receptores a 5-HT. Existen receptores de los subtipos 1B, 1D (presentes mayoritariamente en terminales presinápticas 5-HTérgicas y no 5-HTérgicas), 1E, 1F, 2 y 6 (Barnes, Sharp, 1999). En particular en el caso de los receptores 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}, no existe evidencia acerca de los posibles roles funcionales en los que pudiesen partici-

par (Barnes, Sharp, 1999; Stamford, *et al*, 2000).

La aplicación de serotonina en el cuerpo estriado posterior produce amnesia retrógrada; y no así al aplicarla en la porción anterior (Prado-Alcalá, *et al*, 2003). Adicionalmente, en estudios de evitación inhibitoria, se observó que la aplicación intraestriatal de un bloqueador de los receptores 5-HT₂ produjo amnesia retrógrada (Prado-Alcalá, *et al*, 2003). En conjunto, estos hallazgos sugieren fuertemente que la 5-HT estriatal está involucrada en la consolidación de la información relacionada con el aprendizaje instrumental.

El receptor 5HT₆ es moderado en cantidad en corteza e hipocampo y alto en el estriado. En el estriado, se localiza en neuronas GABAérgicas y colinérgicas o en terminales talámicas o corticales (Roberts, *et al*, 2002). La actividad del receptor 5HT₆ en el estriado de rata impide la adquisición de la información instrumental; pero no afecta el desempeño una vez establecido (Mitchell, *et al*, 2007).

El cuerpo estriado está en particular involucrado en la organización del aprendizaje y memoria que evocan respuestas condicionadas, así como en la memoria de procedimiento (Sweatt, 2003). La conducta de aseo representa un tipo de aprendizaje motor que se caracteriza por la presencia de cadenas sintácticas de unidades conductuales estereotipadas presentes en una secuencia definida (Berridge, Whishaw, 1992). Se han reportado alteraciones en las cadenas de aseo de ratas, en un paradigma de restricción de triptofano (Del Angel Meza, *et al*, 1996), lo que podría estar asociado a un efecto desinhibidor de la actividad dopaminérgica estriatal (Gerson, Balde-sarini, 1980). En este mismo sentido, se ha reportado que el abatimiento de 5-HT estriatal produce una facilitación del aprendizaje espacial egocéntrico y que dicho efecto podría estar modulado por la actividad de la dopamina (Anguiano-Rodríguez, *et al*, 2007).

Dopamina en aprendizaje y memoria

La DA es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del sistema nervioso central (SNC) (Bahena-Trujillo, Arias-Montaña, 2000). Al igual que la 5-HT, la DA se encuentra ampliamente distribuido en regiones cerebrales involucradas estrechamente con los procesos de aprendizaje y memoria, tales como la corteza cerebral prefrontal, hipocampo y cuerpo estriado, entre otras.

La actividad de la DA es mediada por dos familias de receptores acoplados todos ellos a segundos mensajeros. La familia D₁ agrupa a los receptores D₁ y D₅, en tanto que la familia D₂ incluye a los receptores D₂, D₃ y D₄ (Misale, *et al*, 1998). El subtipo D₁ es

el receptor DAérgico más abundante en el cerebro (Jackson and Westlind-Danielsson, 1994) y se encuentra densamente distribuido en regiones de relevancia cognoscitiva tales como neoestriado, núcleo *accumbens*, amígdala, núcleo subtalámico, sustancia nigra y cerebelo. También se encuentra en concentraciones moderadas en la corteza cerebral frontal, tálamo y globo pálido; en tanto que son escasos en la formación hipocampal y en la región septal (Jackson, Westlind-Danielsson, 1994). El otro miembro de la familia D₁, el D₅, se expresa con mucha menor intensidad que el subtipo D₁ y su localización se restringe al hipocampo, a los núcleos mamilares del hipotálamo y al núcleo parafascicular del tálamo (Jaber, *et al*, 1996). De la familia de receptores D₂, se ha detectado una alta densidad del subtipo D₂ en neuronas GABAérgicas estriatopalidales del neoestriado, en la capa molecular de la formación hipocampal y en el núcleo *accumbens*. Se ha detectado en cantidades moderadas en la sustancia negra, corteza cerebral prefrontal, globo pálido, amígdala y tálamo. El subtipo de receptor D₃ se distribuye densamente en la región septal, tálamo y cerebelo; en tanto que existe moderada densidad en la corteza parietal, la formación hipocampal, neoestriado, núcleo *accumbens* y amígdala. Existe densidad mínima en sustancia negra, corteza frontal, cíngulo y globo pálido. Por último, el subtipo D₄ se encuentra densamente en la corteza frontal y amígdala, mientras que en el neoestriado existen concentraciones medias y, en el hipocampo, muy bajas (Jackson, Westlind-Danielsson, 1994).

Existen densidades altas tanto de receptores D₁ como D₂ en los ganglios basales del ratón, rata, cobayo, gato y mono. Así mismo, la densidad de receptores D₁ es mayor que la de receptores D₂ en los ganglios basales de dichas especies (Camps *et al*, 1990) y se han observado que las terminales DAérgicas se localizan haciendo contactos simétricos (presumiblemente inhibitorios) en un 67% con troncos dendríticos, 30% con espinas dendríticas y de 2 a 3% con somas neuronales (Descarries *et al*, 1996).

La concentración de receptores de DA en la corteza cerebral presenta un gradiente de mayor a menor desde la corteza prefrontal hasta la occipital (Lidow, *et al*, 1991). Los receptores D₁ y D₂ se encuentran presentes en todas las regiones y láminas de la corteza cerebral de rata, gato y mono, aunque los D₂ se encuentran con una densidad mayor en las capas superficiales I y II con respecto a las más profundas, en rata; en tanto que en gato y mono, su distribución es más homogénea (Richfield, *et al*, 1989). De la innervación DAérgica aferente a la corteza prefrontal,

sólo un 39% forma contactos sinápticos (Smiley, Goldman-Rakic, 1993).

Los contactos sinápticos DAérgicos en la corteza prefrontal son simétricos y ocurren con predominio sobre espinas de dendritas distales pertenecientes a neuronas piramidales, así como sobre troncos dendríticos de interneuronas GABAérgicas, aunque en una proporción menor (Smiley, Goldman-Rakic, 1993). Tales contactos simétricos sobre espinas convergen con terminales asimétricas excitadoras (Goldman-Rakic, *et al*, 1992; Carr, Sesack, 1996).

La transmisión DAérgica resulta crucial en la organización de las funciones ejecutivas mediadas por la memoria del trabajo, llevadas a cabo por la corteza prefrontal (Luciana, Collins, 1997; García, *et al*, 2005).

Estudios pioneros revelaron que el abatimiento de DA produce deterioro en el desempeño de la memoria de trabajo (Brozoski, *et al*, 1979), al igual que a partir tanto de sobre-estimulación eléctrica (Yang, Seamans, 1996) como de sobre-estimulación del receptor D1 en la corteza prefrontal (Zahrt, *et al*, 1997). Así, la memoria de trabajo mediada por actividad prefrontal es fuertemente modulada de manera preponderante por receptores D1 (Williams, Goldman-Rakic, 1995). En este sentido, se ha propuesto que la activación de los receptores D1 existentes sobre las neuronas piramidales provoca una disminución de la dispersión temporal de las entradas sinápticas a éstas, lo que favorece la secuenciación apropiada de la actividad de las redes neurales subyacentes a la expresión conductual de la memoria de trabajo (Surmeier, 2007). Otro mecanismo modulador propuesto para la actividad DAérgica en la corteza prefrontal es su efecto sobre la actividad inhibitoria mediada por interneuronas GABAérgicas. En este sentido, se ha reportado que la DA puede incrementar la inhibición de neuronas piramidales mediada por interneuronas, a través de la activación de receptores D1 localizados en contactos presinápticos (Króner, *et al*, 2007).

El papel funcional de los receptores D2 en la corteza prefrontal han sido menos estudiadas. Se ha propuesto que la liberación fásica de DA media la flexibilidad conductual a través de los receptores D2. Los receptores D2 y no así los D1, median selectivamente el aprendizaje reverso sin afectar la capacidad de aprender una nueva asociación estímulo-respuesta (Lee, *et al*, 2007).

Existen aferencias hipocampales a la corteza prefrontal que pueden formar, ya sean sinápsis asimétricas axoespinosas o bien, un menor porcentaje de contactos sinápticos asimétricos axodendríticos; mismos que también son modulados por contactos

sinápticos DAérgicos (Carr, Sesack, 1996). De hecho, tales aferencias hipocampales presumiblemente envían la información contextual espacial a la corteza prefrontal que subyace a la realización de tareas de memoria de trabajo espacial y que son moduladas por la actividad de receptores a DA (Seamans, *et al*, 1998). Se ha reportado que la aplicación intrahipocampal de agonistas de los receptores D2 mejora el desempeño de la memoria de trabajo espacial, mientras que el bloqueo antagónico de los mismos impide el desempeño eficiente (Wilkerson, Levin, 1999).

La aplicación intracortical de antagonistas al receptor D1 produce un deterioro en el desempeño de la memoria de trabajo espacial, tanto en monos (Sawaguchi, Goldman-Rakic, 1991) como en ratas (Seamans, *et al*, 1995), mientras que no se observaron efectos tras la manipulación farmacológica del receptor D2. En particular, la memoria retrospectiva es procesada en el hipocampo y enviada a la corteza prefrontal para cambiar a una respuesta con contenido contextual nueva y modificada en forma prospectiva. La actividad de los receptores D1 prefrontales modulan la incorporación de la información retrospectiva, en tanto que la activación de los receptores D2 participan en la estructuración de patrones de acción futura (Goto, Grace, 2007).

A través de la activación de los receptores D1 localizados en neuronas piramidales, el sistema DAérgico hipocampal media la adquisición de información novedosa, la cual puede ser transformada en memoria de largo plazo si es biológicamente significativa (Lisman, Grace, 2005). En este sentido, se ha demostrado que la activación de los receptores D1 se activan durante la formación de una huella de memoria persistente en el hipocampo (O'Carroll, *et al*, 2006), lo que estaría de acuerdo con la facilitación de la inducción de potenciación de largo plazo (LTP) mediada por la estimulación de receptores D1 (Lemon, Manahan-Vaughan, 2006) y particularmente, los del subtipo D1 y no los del subtipo D5 (Granado, *et al*, 2007).

El papel de la DA en el cuerpo estriado está relacionado con la flexibilidad de los cambios de patrones de respuesta (O'Neill, Brown, 2007), que son característicos en procesos de aprendizaje y memoria implícitos y en los que la recompensa juega un papel importante. La liberación de DA se incrementa en la corteza prefrontal, núcleo *accumbens* y estriado dorsal cuando la recompensa es contingente con el aprendizaje de la regla que guía la tarea y el giro conductual o cuando existía incertidumbre al respecto (Stefani, Moghaddam, 2006). En este mismo

sentido, se ha reportado que algunos circuitos neurales entre la corteza prefrontal, formación hipocámpica y diversas regiones del cuerpo estriado subyacentes a la conducta de búsqueda basada en la memoria (Phillips, et al, 2003) son modulados por un aumento en la liberación de DA en dichas regiones y por la descodificación química de la misma por receptores D1 (García, et al, 2005).

El núcleo *accumbens* forma parte del cuerpo estriado ventral. En la arborización dendrítica de las neuronas espinosas medianas de proyección de la región shell del *accumbens*, las fibras DAérgicas procedentes del área tegmental ventral se activan inespecíficamente ante alguna novedad ambiental. A su vez, la DA liberada modula la entrada de información biológicamente significativa procedente del la corteza prefrontal (atención), del hipocampo (contexto espacial) y de la amígdala (motivación); mediante receptores D1, cuya función es mantener un estado bajo de actividad neuronal. Cuando la neurona se despolariza tras la excitación sostenida mediada por las aferencias corticales, hipocámpicas y amigdalinas, el receptor D2 (que es excitador) contribuye a sostener dicho efecto despolarizante estabilizando un estado alto de actividad facilitando la generación del potencial de acción subyacente al envío de la información hacia zonas motoras relacionadas, entre las que se encuentran la corteza cerebral, globo pálido, tálamo y "core" del propio núcleo *accumbens* (Fernández-Espejo, 2000). Así, la adquisición o en su caso la extinción de condicionamientos aversivos o apetitivos estarían moduladas por actividad DAérgica mediada por los receptores D1 y D2 de manera diferencial, en el núcleo *accumbens*.

Dendritas en aprendizaje y memoria

Las espinas son elongaciones citoplásmicas esencialmente perpendiculares al eje longitudinal de la membrana celular, que se localizan principalmente en las dendritas de las células nerviosas. Miden entre 0.1 y 2 μm de longitud y se identifican en ellas dos segmentos anatómicos principales: cuello y cabeza.

Las espinas median posinápticamente la transmisión sináptica excitadora y se congregan por lo general en las zonas dendríticas más distantes al soma, en tanto que las sinapsis inhibitorias ocurren con predominio en las inmediaciones dendríticas cercanas a éste y, por lo general, sobre los troncos dendríticos.

Con todo y que las espinas no son estructuras estáticas sino más bien altamente dinámicas, estas han sido clasificadas en función de las características

geométricas de cuello y cabeza. De acuerdo a lo anterior se les clasificó inicialmente en delgadas, gordas, en hongo y ramificadas. Dicha clasificación ha persistido y más recién se han agregado las *dobles* y, más recientemente, las *anchas*.

La densidad proporcional de cada tipo de espina varía de acuerdo a la estirpe neuronal en cuestión. Sin embargo, en general las espinas más abundantes en una neurona son las delgadas con una densidad proporcional de alrededor del 35 al 40%; le siguen aquellas en forma de hongo, cuya densidad proporcional oscila entre 25 y 35%, en tanto que las gordas están presentes entre 20 y 30%. La proporción de estos tres tipos de espinas dista del resto; las espinas anchas representan del 2 al 5% del total de espinas, mientras que tanto las ramificadas como las dobles constituyen menos del 1% cada una de ellas. La evidencia acumulada muestra que la densidad proporcional de las espinas anchas, dobles y ramificadas no varían tanto como en el caso de las delgadas, en hongo y gordas, bajo determinadas condiciones atípicas, lo que parece crítico para la integración de la información sináptica que median.

La cabeza de las espinas constituye el sitio de contacto de sinapsis excitadoras mediadas por glutamato; en ella se localizan receptores a dicho neurotransmisor, tanto ionotrópicos como metabotrópicos. En una sinapsis excitadora típica, los receptores ionotrópicos son más abundantes que los metabotrópicos y están fuertemente involucrados con la transmisión rápida de los impulsos, en tanto que los metabotrópicos regulan la actividad de los primeros y median los efectos lentos del glutamato, a lo que contribuye su localización en la periferia de las densidades posinápticas en la cabeza de las espinas. En general, tanto los receptores ionotrópicos como los metabotrópicos han sido relacionados con la plasticidad sináptica tanto transitoria como de efectos más duraderos.

Ante la liberación de glutamato por la terminal axónica, la actividad de los receptores en la cabeza de la espina por lo general inicia por la apertura del canal iónico acoplado al receptor AMPA, permeable al flujo recíproco e inverso de sodio y potasio. La pequeña diferencia de potencial generada por este flujo de corriente iónica da lugar a las condiciones microambientales que favorecen la remoción del ión magnesio del interior del canal iónico acoplado al receptor NMDA y su consecuente apertura, en virtud de ser sensible a voltaje. Este es permeable a sodio y potasio de la misma manera que el AMPA y, adicionalmente, es permeable a iones calcio. Bajo condiciones espe-

cíficas, se activan secundariamente receptores metabotrópicos induciendo la liberación de calcio del retículo endoplásmico liso (aparato de la espina) existente en el interior de las espinas grandes como las en hongo, así como de los sistemas quelantes de calcio (por ejemplo, calbindina) en las espinas más pequeñas como las delgadas. Este proceso es reversible, de manera que los sistemas involucrados en la liberación de calcio son los mismos que lo "capturan" para evitar daño por un incremento intracelular anormal en las concentraciones de dicho ión.

Mientras más estrecho es el cuello de la espina los iones de calcio encuentran mayor resistencia física y eléctrica en su paso desde la espina hacia la dendrita progenitora. Con base en ello, en las espinas de cuello estrecho como las delgadas y las en hongo se incrementa la inversión del potencial de la membrana tras el estímulo sináptico, lo que favorece la entrada de calcio por los canales del ión activados por voltaje. Con base en lo anterior, las espinas de cuello estrecho resultan más eficientes en la transmisión de los impulsos sinápticos.

En el caso de las espinas que no presentan distinción entre cuello y cabeza, como las gordas y anchas, el paso de calcio no atrapado es irrestricto, lo que sugiere que esta clase de espinas podrían estar más bien relacionadas con la regulación de la excitabilidad de la neurona, dada su incidencia ante la sobre-estimulación.

Las espinas pueden presentar modificaciones estructurales con un dinamismo del orden de los minutos. Dichas interconversiones dependen de eventos sinápticos que revelan un alto grado de especialización que puede expresarse bajo diversas condiciones normales o psicopatológicas. De hecho, tales eventos dinámicos constituyen el sustrato morfofuncional que sustenta la capacidad de plasticidad sináptica subyacente a fenómenos tan complejos como aprendizaje y memoria.

Las características geométricas de cada tipo de espina determinan el destino del impulso sináptico que las estimula y que el tipo de estímulo sináptico puede así mismo inducir modificaciones en la geometría de las espinas. Se ha reportado, por ejemplo, que la estimulación excesiva provoca la retracción y/o desaparición de las espinas y que, por el contrario, una estimulación baja produce un incremento en la densidad total de espinas.

También existe una relación estrecha entre la forma geométrica de las espinas y procesamiento diferencial de la información aferente (Kock, Zador, 1992). Desde los estudios pioneros de Bliss y Lomo

publicados en 1973, se ha propuesto que el LTP constituye el evento neurofisiológico que sustenta la adquisición y consolidación de algunos tipos de memoria. Evidencia reciente muestra que la inducción de LTP sobre las espinas dendríticas induce efectos diversos que estarían directamente relacionados con el aprendizaje de tareas específicas (Fedulov, *et al*, 2007). El LTP produce un agrandamiento persistente de las espinas pequeñas; en las espinas grandes también produce su agrandamiento, pero este es transitorio (Matsuzaki, *et al*, 2004). Asimismo, la activación inicial de los receptores NMDA promueve los cambios en el citoesqueleto mediados por actina, mismos que son estabilizados por la inserción de receptores AMPA recién sintetizados en el núcleo como respuesta a la estimulación inicial y cuya actividad se traduce en el sostenimiento del LTP, haciendo así posible la consolidación de la memoria (Lamprecht, LeDoux, 2004). Lo anterior es congruente con la propuesta de que las espinas delgadas están más relacionadas con la adquisición de información (aprendizaje), en tanto que las espinas en hongo lo estarían con el almacenamiento de la misma (memoria) (Bourne, Harris, 2007; Kasai, *et al*, 2003). Así mismo, se ha observado que la inducción de LTP puede conducir a la formación de nuevas sinapsis (Agnihotri, *et al*, 1998) o de nuevas espinas (Engert and Bonhoeffer, 1999). También se ha reportado la formación de densidades sinápticas perforadas o de espinas ramificadas y se ha propuesto que estos dos últimos fenómenos podrían estar relacionados; la inducción de LTP sobre espinas delgadas produciría la perforación de la sinapsis y subsecuentemente la división de la espina en dos nuevas a través de la formación intermedia y transitoria de una espina ramificada o bien, de una espina de densidad más grande. De acuerdo con lo anterior, las espinas ramificadas constituirían una etapa de transición relativamente efímera entre espinas delgadas a hongo lo que explicaría, al menos en parte, su baja densidad proporcional.

Las repercusiones funcionales de la regulación de la entrada de información excitadora mediada por espinas dendríticas han sido puestas en evidencia en estudios previos que muestran una relación estrecha entre la estimulación sináptica, citoarquitectura de las espinas dendríticas y expresión conductual de diversas tareas que implican procesamiento de información (Pérez-Vega, *et al*, 2000). Más aún, existe evidencia de que la densidad de espinas dendríticas en neuronas piramidales del campo CA1 del hipocampo de ratas se incrementa de manera causal como resultado de la formación y expresión de la me-

moria asociativa (Leuner, *et al*, 2003).

Existe evidencia experimental de que el abatimiento de 5-HT prefrontal produce un desempeño conductual significativamente más eficiente en tareas de memoria de corto plazo, concomitantemente a un incremento proporcional de espinas delgadas y en hongo (Pérez-Vega *et al*, 2000). Así mismo, se ha reportado un incremento en la proporción de espinas delgadas en neuronas del hipocampo durante el periodo de estro en ratas hembras (González-Burgos *et al*, 2005), que se relaciona con una mayor capacidad de aprendizaje de una tarea espacial (Warren, Juraska, 1997). Por otra parte, en el hipocampo de ratas sometidas a isquemia global aguda se observó un incremento de espinas en hongo (González-Burgos *et al*, 2007) concomitante a la retención de la información espacial adquirida (Letchipía-Vallejo, *et al*, 2007). Estos hallazgos estarían de acuerdo con la noción de que la estructura geométrica de las espinas tiene una relación directa con el procesamiento diferencial de la información mnésica (Bourne, Harris, 2007; Kasai, *et al*, 2003). En este sentido, también se ha propuesto que las espinas pequeñas -como las delgadas- podrían relacionarse con la memoria de corto plazo, en tanto que las grandes -como las en hongo- estarían relacionadas con la memoria de largo plazo (Matsuzaki, *et al*, 2004).

Interacción aprendizaje y memoria

El conocimiento acerca de la participación interactiva de los sistemas 5-HTérgico y DAérgico en control y regulación de procesos cognoscitivos o sus componentes es escaso.

Existe evidencia de que la recuperación de información relacionada con respuestas condicionadas durante el desempeño en un paradigma de evitación pasiva en ratas, la actividad de la DA está involucrada en los mecanismos de procesamiento de información que provee la estrategia del comportamiento, en tanto que la serotonina se relaciona más bien con los mecanismos emocionales que subyacen a la memoria (Molodtsova, 2006). En este tipo de aprendizaje la importancia del reforzador es fundamental; en este sentido, se han observado cambios en las concentraciones de DA y serotonina en el hipocampo, corteza prefrontal, amígdala y algunos núcleos talámicos (considerados como áreas "cognoscitivas"), además del núcleo *accumbens*, área tegmental ventral y amígdala (consideradas como áreas de "recompensa"), a partir de la alimentación relacionada con el reforzamiento conductual. Hubo incremento de DA extracelular en el *accumbens*, área tegmental ventral, amígdala y

tálamo, mientras que disminuyó en el hipocampo y corteza prefrontal. La serotonina disminuyó en todas las áreas estudiadas. Así, tanto áreas asociadas con la cognición como con el reforzamiento conductual se activan de manera dependiente de actividad tanto DAérgica como 5-HTérgica. Con base en lo anterior, durante el procesamiento de información relacionado con la recompensa por alimento, se involucran también áreas cerebrales relacionadas con la cognición. A partir de la evidencia, se sugiere que la actividad cognoscitiva participa estrechamente en la actividad cerebral asociada a la recompensa, en paradigmas de respuestas condicionadas y que tanto la 5-HT como la DA participan conjuntamente mediante mecanismos aún no bien estudiados (Fallon, *et al*, 2007).

La densidad de los receptores D1 y de los 5-HT1 es alta en las capas prefrontales I, II y III. Por su parte, los 5-HT2 se encuentran en gran cantidad en las capas III y IV, mientras que los D2 se localizan en la capa V (Goldman-Rakic, *et al*, 1990). Dado que las espinas se encuentran más concentradas en las porciones más distales al soma (Globus, Sheibel, 1966; Valverde, 1967), resulta relevante que tales espinas sean el blanco de terminales DAérgicas y 5-HTérgicas (Goldman-Rakic, *et al*, 1989) para la integración de funciones cognoscitivas mediadas por estos dos neurotransmisores.

Existen reportes de que la actividad DAérgica prefrontal está relacionada con el control de la atención y memoria de trabajo, las cuales son mediadas por el receptor D1. Por su parte, la 5-HT tiene efectos sobre el aprendizaje reverso en monos y humanos y sobre la impulsividad en ratas (Robbins, 2005). Se ha demostrado que la DA afecta diferencialmente el componente de la memoria de trabajo en relación al de la memoria de corto plazo y que en el estriado, tanto la DA como la 5-HT son liberadas sólo en el componente de memoria de trabajo (Karakuyu, *et al*, 2007).

Existe evidencia de que la liberación de DA es mediada por la actividad 5-HTérgica tanto en la corteza prefrontal (en donde es mayor) como en el cuerpo estriado y que aquella es modulada por la activación del receptor 5-HT1B (Iyer, Bradberry, 1996). De hecho, la aplicación intracerebral de 5-HT induce un incremento de DA extracelular (Iyer, Bradberry, 1996). En este sentido, se ha sugerido que los receptores 5-HT1A estarían actuando sobre neuronas piramidales glutamatérgicas prefrontales que proyectan hacia el área tegmental ventral, regulando así, la liberación de DA en la corteza (Di Pietro, Seamans, 2007). Adicionalmente, se ha propuesto que en este proceso los receptores 5-HT2A también podrían estar involucrados (Beique, *et*

et al, 2007).

En la corteza prefrontal, la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} podría estar relacionada con la facilitación tónica de la actividad de las neuronas piramidales relacionadas con las respuestas neuronales durante todas las etapas de las pruebas de memoria de trabajo. En contraste, la estimulación de los receptores D₁ de DA, suprimirían selectivamente el procesamiento de la información mnésica subyacente a la memoria de trabajo, lo cual tendría lugar en las espinas de las dendritas distales de neuronas piramidales, en donde se localizan la mayoría de los receptores D₁ (Williams, *et al*, 2002).

La activación de los receptores 5-HT_{1A} incrementan la liberación de DA en la corteza prefrontal e hipocampo, pero no en el estriado, ni en el *acumbens* (Sakaue, *et al*, 2000). En este sentido, se ha reportado que la actividad 5-HTérgica endógena en el estriado produce la liberación de DA en animales despiertos (Yadid *et al*, 1994) y que el abatimiento de serotonina estriatal produce facilitación del aprendizaje egocéntrico, el cual es dependiente de modulación DAérgica (Anguiano-Rodríguez *et al*, 2007). En concordancia con lo anterior, se ha reportado que en el estriado la 5-HT endógena no tiene influencia sobre la liberación de DA en condiciones basales, pero la modula positivamente cuando la transmisión DAérgica nigroestriatal es activada (Lucas, *et al*, 2000).

Se ha reportado que los receptores 5-HT₃ controlan selectivamente la liberación de DA dependiente de actividad sináptica en el estriado, sólo cuando la actividad DAérgica y 5-HTérgica se incrementan concomitantemente (Porras *et al*, 2003). Adicionalmente, existe evidencia de que la 5-HT ejerce una influencia facilitadora de la liberación de DA estriatal, mediante la activación del receptor 5-HT₄ (Bonhomme *et al*, 1995), *in vivo* e *in vitro* (Steward, *et al*, 1996); proceso en el cual los sitios de recaptura presinápticos de DA también podrían estar involucrados (De Deurwaerdere *et al*, 1996) y secundariamente también los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ (Santiago, *et al*, 1998).

Tanto el bloqueo de los receptores D₂ como el abatimiento de DA estriatal previenen del incremento en la liberación de 5-HT que acompaña la activación conductual característica del desempeño cognoscitivo (Mendlin *et al*, 1999). En particular, la actividad de los receptores 5-HT_{2A} participa en el control facilitador de la 5-HT sobre la liberación de DA en el *accumbens*, en tanto que, por el contrario, los receptores 5-HT_{2B/C} inhiben tónicamente la liberación basal de DA tanto en el estriado como en el propio núcleo *accumbens* (De Deurwaerdere, Spampinato, 1999).

CONCLUSIONES

La actividad de la 5-HT y la DA en relación con organización, control y expresión conductual del aprendizaje y memoria ha sido ampliamente estudiada; en particular, la modulación de la actividad de dichos neurotransmisores por parte de diversos grupos de receptores es bien conocida, aunque aún no se entienden bien sus mecanismos de acción.

La interacción entre ambos sistemas de neurotransmisores ha sido poco estudiada en relación con aprendizaje y memoria, aunque la interpretación de los datos disponibles apunta hacia una modulación mutua cuyas características fisiológicas y su significado funcional dependerían de la región cerebral involucrada, del componente cognoscitivo evaluado y del paradigma conductual utilizado para su estudio.

Morfológicamente, los procesos de aprendizaje y memoria subyacen, al menos en parte, en los cambios plásticos que ocurren en las espinas dendríticas de las neuronas implicadas. Existe información suficiente para postular que la expresión de tales cambios es influida por la actividad de sistemas de neurotransmisores excitadores e inhibidores que, a su vez, son modulados por la actividad de los sistemas 5-HTérgico y DAérgico.

El aún lejano conocimiento pleno de la actividad fisiológica de la 5-HT y la DA, así como de las interacciones entre ambos sistemas de neurotransmisión, ha hecho difícil la caracterización de las relaciones que guardan éstos con la organización, control y expresión de los diversos componentes de los procesos de aprendizaje y memoria. Sin duda, la realización de estudios correlativos conductuales, fisiológicos, morfológicos y moleculares, resultarán de gran utilidad para lograr una mejor comprensión acerca de las bases neurobiológicas que subyacen a la organización funcional de dichos procesos cognoscitivos.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Agnihotri N, López-García JC, Hawkins RD, Arancio O. Morphological changes associated with long-term potentiation. *Histol Histopathol* 1998; 13(4):1155-62.
2. Anguiano-Rodríguez PB, Gaytán-Tocavén L, Olvera-Cortés ME. Striatal serotonin depletion facilitates rat egocentric learning via dopamine modulation. *Eur Pharmacol* 2007;556:(1-3),91-8.
3. Baddeley, A. Short-term and working memory. In: E. Tulving and F.I.M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford University Press, Oxford 2000; 77-92.
4. Bahena-Trujillo R, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev. Biomed* 2000; 11:39-60.
5. Barnes NM, Sharp T. A review of central serotonin receptors

- and their function. *Neuropsychopharmacology* 1999; 38:1083-152.
6. Basar E. Memory and Brain Dynamics. Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning, and Memory. *CRC Press, USA* 2004;221-9.
7. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Explorando el cerebro*. MASSON-Williams & Wilkins, Barcelona, *Neurociencia* 1998;68-90.
8. Beique JC, Imad M, Mladenovic L, Gingrich JA, Andrade R. Mechanisms of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104,23:9870-5.
9. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br. J. Psychiatry* 2001;178:399-405.
10. Bennett MR. The concept of long-term potentiation of transmission at synapses. *Prog. Neurobiol* 2000; 60:109-37.
11. Berridge KC, Whishaw IQ. Cortex, striatum and cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. *Exp Brain Res* 1992;90(2):275-90.
12. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;56: 232.
13. Bonhomme N, De Deurwaerdere P, Le Moal M, Spampinato U. Evidence for 5-HT₄ receptor subtype involvement in the enhancement of striatal dopamine release induced by serotonin: a microdialysis study in the halothane-anesthetized rat. *Neuropharmacology* 1995; 34(3):269-79.
14. ZA Bortolotto, VJ Collett, F Conquet, Z Jia, Van der Putten H, Collingridge GL. The regulation of hippocampal LTP by the molecular switch, a form of metaplasticity, requires mGlu5 receptors. *Neuropharmacology* 2005;49:13-25.
15. Bourne J, Harris KM. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember?. *Curr Op Neurobiol* 2007;17:1-6.
16. Brozoski T, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 2005:929-31.
17. Burnet PWJ, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. The distribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNA in human brain. *Brain Res* 1995; 676:157-68.
18. Camps M, Kelly PH, Palacios JM. Autoradiographic localization of dopamine D₁ and D₂ receptors in the brain of several mammalian species. *J Neural Transm Gen Sect* 1990; 80(2): 105-27.
19. Carr DB, Sesack SR. Hippocampal afferents to the rat prefrontal cortex: synaptic targets and relation to dopamine terminals. *J Comp Neurol* 1996; 369(1):1-15.
20. Cassel JC, Jeltsch H. Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience* 1995; 69(1):1-41.
21. Clarke HF, Dalley JW, Crofts HS, Robbins TW, Roberts AC. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science* 2004; 304(5672):878-80.
22. Costall B, Naylor RJ. Neuropharmacology of 5-HT₃ receptors ligands. IN: H.G. Baumgarten and M. Gother (Eds.), *Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS*. Springer, Berlin 1997;409-38.
23. Dawson LA, Nguyen HQ, Li P. The 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in the rat frontal cortex and hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5):662-8.
24. De Deurwaerdere P, Spampinato U. Role of serotonin (2A) and serotonin(2B/2C) receptor subtypes in the control of accumbal and striatal dopamine release elicited in vivo by dorsal raphe nucleus electrical stimulation. *J Neurochem* 1999; 73(3):1033-42.
25. De Deurwaerdere P, Bonhomme N, Lucas G, Le Moal M, Spampinato U. Serotonin enhances striatal dopamine outflow in vivo through dopamine uptake sites. *J Neurochem* 1996; 66(1):210-5.
26. Del Angel-Meza AR, Adame-González IG, Segura J, Montes R, González-Burgos I, Beas-Zárate C. Cerebral cholinergic neurotransmission in protein and tryptophan-restricted adult rats. In: G. Allegri, C.V.L. Costa, E. Raggazi, H. Steinhart, L. Varesio (Eds.), *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 527, Kluwer Academic Plenum Publishers, New York, 2003; 415- 21.
27. Del Angel-Meza AR, González-Burgos I, Olvera-Cortés E, Feria-Velasco A. Chronic tryptophan restriction disrupts grooming chain completion in the rat. *Physiol Behav* 1996;59(6):1099-102.
28. Descarries L, Watkins KC, Garcia S, Bosler O, Doucet G. Dual character, asynaptic and synaptic, of the dopamine innervation in adult rat neostriatum: a quantitative autoradiographic and immunocytochemical analysis. *J Comp. Neurol* 1996;375(2): 167-86.
29. Di Pietro NC, Seamans JK. Dopamine and serotonin interactions in the prefrontal cortex: insights on antipsychotic drugs and their mechanisms of action. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:s27-s33.
30. Dingleline R, McBain ChJ. Excitatory amino acid transmitters. In: G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R.W. Albers and P.B. Molinoff (Eds.), *Basic neurochemistry. Molecular, cellular, and medical aspects*. Fifth edition, Raven Press, New York, 1994;367-87.
31. Edwards FA. Anatomy and electrophysiology of fast synapses lead to a structural model for long-term potentiation. *Physiol Rev* 1995;75:759-87.
32. Egashira Yano A, Ishigami N, Mishima K, Iwasaki K, Fujioka M, Matsushita M, Nishimura R, Fujiwara M. Investigation of mechanisms mediating 8-OH-DPAT-induced impairment of spatial memory: involvement of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus in rats. *Brain Res* 2006;1069,(1)54-62.
33. Eglen RM, Wong EH, Dumis A, Bockaert J. Central 5-HT₄ receptors. *TIPS* 1995;16:391-8.
34. Ellisman MH, Deering TJ, Ouyang Y, Beck CF, Tanksley SJ, Walton PD, Airey JA, Sutko JL. Identification and localization of ryanodine binding proteins in the avian central nervous system. *Neuron* 1990;5(1):135-46.
35. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Natura* 1999;399(6731): 66-70.
36. Fallon S, Shearman E, Sershen H, Lajtha A. Food reward-induced neurotransmitter changes in cognitive brain regions. *Neurochem. Res* 2007; 32(10):1772-82.
37. Fedulov V, Rex CS, Simmons DA, Palmer L, Gall CM, Lynch G. Evidence that long-term potentiation occurs within individual hippocampal synapses during learning. *J. Neurosci* 2007; 27(30): 8031-9.
38. Fernández-Espejo, E. ¿Cómo funciona el nucleus accumbens?. *Rev Neurol* 2000; 30(9):845-9.
39. Fuster JM. Network memory. *Trends Neurosci* 1997; 20(10): 451-9.
40. García FB, Pedraza C, Navarro JF. Implicación de la dopamina en los procesos cognitivos del aprendizaje y la memoria. *Psic Biol* 2005; 12(6): 232-6.
41. C Gerard, S Mestikawi, C Lebrand C, J Adrien, M Ruat, E Traiffort, M Hamon, et al. Quantitative RT-PCR distribution of serotonin 5-HT₆ receptor mRNA in the central nervous system of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *Synapse* 1996;23:164-73.

42. Gerson SC, Baldessarini RJ. Motor effects of serotonin in the central nervous system. *Life Sci* 1980; 27(16):1435-51.
43. Globus A, Scheibel AB. Loss of dendritic spines as an index of presynaptic terminal patterns. *Nature* 1966; 212:463-5.
44. Goldman-Rakic PS, Lanthier C, Williams MS, Mons N, Geffard M. Dopamine innervation of pyramidal neurons in primate frontal cortex. *Proc Natl Acad USA* 1989; 86:9015-9.
45. Goldman-Rakic PS, Lidow MS, Gallager DW. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 1990;10, (7): 2125-38.
46. Goldman-Rakic PS, Lidow MS, Smiley JF, Williams MS. The anatomy of dopamine in monkey and human prefrontal cortex. *J Neural Trans Suppl* 1992;36:163-77.
47. González-Burgos I, Alejandre-Gómez M, Cervantes M. Spine-type densities of hippocampal CA1 neurons vary in proestrus and estrus rats. *Neurosci Lett* 2005;379 (1):52-4.
48. González-Burgos I, Letechipía-Vallejo G, López-Loeza E, Morali G, Cervantes M. Long-term study of dendritic spines from hippocampal CA1 pyramidal cells, after neuroprotective melatonin treatment following global cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2007; 423:162-6.
49. González-Burgos I, Olvera-Cortés E, Del Angel-Meza AR, Feria-Velasco A. Serotonin involvement in the spontaneous alternation ability: A behavioral study in tryptophan-restricted rats. *Neurosci Lett* 1995;190(2):143-5.
50. González-Burgos I, Pérez-Vega MI, del Angel-Meza AR, Feria-Velasco A. Effect of tryptophan restriction on short-term memory. *Physiol. Behav* 1998; 63(2):165-9.
51. Goto Y, Grace AA. Dopamine modulation of hippocampal prefrontal cortical interaction drives memory-guided behaviour. *Cereb Cortex* 2007; *In press*.
52. Granado N, Ortiz O, Suárez LM, Martín ED, Ceña V, Solís JM, et al. D1 but not D5 dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-induced arc and zif268 expression in the hippocampus. *Cereb Cortex* 2008;18(1):1-12.
53. Harder JA, Ridley RM. The 5-HT1A antagonist WAY 100 635 alleviates cognitive impairments induced by dizocilpine (MK-801) in monkeys. *Neuropharmacology* 2000;39, (4): 547-52.
54. Harris KM, Kater SB. Dendritic spines: cellular specializations imparting both stability and flexibility to synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 1994;(17)341-71.
55. Harris KM, Stevens JK. Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J. Neurosci* 1989; 9:2982-97.
56. Harris KM, Jensen FE, Tsao BH. Ultrastructure, development, and plasticity of dendritic spine synapses in area CA1 of the rat hippocampus: extending our vision with serial electron microscopy and three-dimensional analyses. In: V. Chan-Palay and Ch. Kohler (Eds.), The hippocampus – new vistas. *Alan R Liss USA* 1989;33-52.
57. Hritcu L, Clincinschi M, Nabeshima T. Brain serotonin depletion impairs short-term memory, but not long-term memory in rats. *Physiol Behav* 2007;91,(5):652-7.
58. Iyer RN, Bradberry CW. Serotonin-mediated increase in prefrontal cortex dopamine release: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277(1): 40-7.
59. Jaber M, Robinson S, Misale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropsychopharmacology* 1996;35,1503-19.
60. Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther* 1994;64:291-369.
61. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992;72:165-229.
62. Jankowski MP, Sesack SR. Prefrontal cortical projections to the rat dorsal raphe nucleus: ultrastructural features and associations with serotonin and γ -aminobutyric acid neurons. *J Comp Neurol* 2004;468:518-29.
63. Jiang M, Lee CL, Smith KL, Swann JW. Spine loss and other persistent alterations of hippocampal pyramidal cell dendrites in a model of early-onset-epilepsy. *J Neurosci* 1998;18:8356-68.
64. Karakuyu D, Herold C, Güntürkün O, Diekamp B. Differential increase of extracellular dopamine and serotonin in the 'prefrontal cortex' and striatum of pigeons during working memory. *Eur J Neurosci* 2007;26, (8):2293-302.
65. Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *TRENDS Neurosci* 2003;26(7):360-8.
66. Kirov SA, Harris KM. Dendrites are more spiny on mature hippocampal neurons when synapses are inactivated. *Nat Neurosci* 1999;2:878-83.
67. Koch Ch, Zador A. Dendritic spines: convergence of theory and experiment. *Science* 1992;256(5059):973-4.
68. Koch Ch, Zador A, Brown TH. Dendritic spines: convergence of theory and experiment. *Science* 1992;256:973-74.
69. Krüner S, Krimer LS, Lewis DA, Barrionuevo G. Dopamine increases inhibition in the monkey dorsolateral prefrontal cortex through cell type-specific modulation of interneurons. *Cereb Cortex* 2007;17,(5):1020-32.
70. Lakoski JM, Aghajanian GK. Effects of ketanserin on neuronal responses to serotonin in the prefrontal cortex, lateral geniculate and dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacol* 1985;24(4):265-73.
71. Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(1):45-54.
72. Lee B, Groman S, London ED, Jentsch JD. Dopamine d(2)/d(3) receptors play a specific role in the reversal of a learned visual discrimination in monkeys. *Neuropsychopharmacol* 2007;32(10):2125-34.
73. Lee KJ, Kim H, Rhyu IJ. The roles of dendritic spine shapes in Purkinje cells. *Cerebellum* 2005;4:97-104.
74. Lemon N, Manahan-Vaughan D. Dopamine /D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26;(29):7723-9.
75. Letechipía-Vallejo G, López-Loeza E, Espinoza-González V, González-Burgos I, Olvera-Cortés ME, Morali G, et al. Long-term morphological and functional evaluation of the neuroprotective effects of post-ischemic treatment with melatonin in rats. *J Pineal Res* 2007;42, (2):139-46.
76. Leuner B, Falduto J, Shors TJ. Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *J Neurosci* 2003;23:659-65.
77. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* 1991;40 (3):657-71.
78. Lisman J, Grace A. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 2005;46, 703-13.
79. Lucas G, De Deurwaerdere P, Porras G, Spampinato U. 2000; 39, (11):1984-95.
80. Luciana M, Collins PF. Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *J Cognit Neurosci* 1997;9:330-47.
81. Luján R, Nusser Z, Roberts DB, Shigemoto R, Somogyi P. Perisynaptic location of metabotropic glutamate receptors mGluR1 and mGluR5 on dendrites and dendritic spines in the

- rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 1996;8:1488-500.
82. Majewska A, Brown E, Ross J, Yuste R. Mechanisms of calcium decay kinetics in hippocampal spines: role of spine calcium pumps and calcium diffusion through the spine neck in biochemical compartmentalization. *J Neurosci* 2000;20:1722-34.
 83. Masaki D, Yokoyama C, Kinoshita S, Tsuchida H, Nakatomi Y, Yoshimoto K, Fukui K. Relationship between limbic and cortical 5-HT neurotransmission and acquisition and reversal learning in a go/no-go task in rats. *Psychopharmacology* 2006; 189(2): 249-58.
 84. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 2004;429:761-66.
 85. Meeter M, Talamini L, Schmitt JAJ, Riedel WJ. Effects of 5-HT on memory and the hippocampus: model and data. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:712-20.
 86. Meltzer CC, Smith G, Dekosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, Kupfer DJ, Reynolds CF. Serotonin in aging, late-life depression and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:407-30.
 87. Mendlin A, Martín FJ, Jacobs BL. Dopaminergic input is required for increases in serotonin output produced by behavioural activation: an in vivo microdialysis study in rat forebrain. *Neuroscience* 1999; 93(3):897-905.
 88. Meneses A. Physiological, pathophysiological and therapeutic roles of 5-HT systems in learning and memory. *Rev Neurosci* 1998;9, (4): 275-89.
 89. Meneses A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:1111-25.
 90. Meneses, A. Do serotonin (1-7) receptors modulate short and long-term memory?. *Neurobiol Learn Mem* 2007;87(4):561-72.
 91. Meneses A, Pérez-García G. 5-HT_{1A} receptors and memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:705-27.
 92. Millan MJ, Gobert A, Roux S, Porsolt R, Meneses A, Carli M, Di Cara B, Jaffard R, Rivet JM, Lestage P, Mocaer E, Peglion JL, Dekeyne A. The serotonin receptor partial agonist S15535 [4-(Benzodioxan-5-yl)1-(indan-2-yl)piperazine] enhances cholinergic transmission and cognitive function in rodents: a combined neurochemical and behavioural analysis. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:190-203.
 93. Miner LA, Backstrom JR, Sanders-Bush E, Sesack SR. Ultrastructural localization of serotonin(2A) receptors in the middle layers of the rat prelimbic prefrontal cortex. *Neuroscience* 2003;116:107-17.
 94. Misale C, Russel NS, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78:189-225.
 95. Misane I, Ogren SO. Selective 5-HT_{1A} antagonists WAY 100635 and NAD-299 attenuate the impairment of passive avoidance caused by scopolamine in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003;28,(2):253-64.
 96. Mitchell ES, Sexton T, Neumaier JF. Increased expression of 5-HT₆ receptors in the rat dorsomedial striatum impairs instrumental learning. *Neuropsychopharmacology* 2007;32,(7): 1520-30.
 97. Molodtsova GF. Different roles of dopamine and serotonin in conditioned passive avoidance response of rats. *Zh Vyssh Nerv Dejat Im I P Pavlova* 2006;56,(2):242-6.
 98. Morales M, Battenberg E, Delecea L, Bloom FE. The type 3 serotonin receptor is expressed in a subpopulation of GABAergic neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Brain Res* 1996;731:199-202.
 99. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baurdy 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.
 100. 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.
 101. Muller D, Toni N, Buchs PA. Spine changes associated with long-term potentiation. *Hippocampus* 2000;10:596-604.
 102. Newberry NR, Footitt DR, Papanastassiou V, Reynolds DJM. Actions of 5-HT on human neocortical neurons *in vitro*. *Brain Res* 1999;833:93-100.
 103. O'Carroll CM, Martin SJ, Sandin J, Frenguelli B, Morris RG. Dopaminergic modulation of the persistence of one-trial hippocampus-dependent memory. *Learn. Mem* 2006; 13, (6) 760-9.
 104. Oleskevich S, Descrries L. Quantified distribution of the serotonin innervation in adult rat hippocampus. *Neuroscience* 1990;34(1):19-33.
 105. Olvera-Cortés E, Pérez-Vega MI, Barajas-López G, del Angel-Meza AR, González-Burgos I, Feria-Velasco A. Place learning impairment in chronically tryptophan-restricted rats. *Nutr Neurosci* 1998;1(3):223-35.
 106. O'Neill M, Brown VJ. The effect of striatal dopamine depletion and the adenosine A2A antagonist KW-6002 on reversal learning in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88,(1):75-81.
 107. Pazos A, Palacios JM. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* 1985;346, (2)205-30.
 108. Pazos A, Cortés M, Palacios JM. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-2 receptors. *Brain Res* 1985;346,(2):231-249.
 109. Pérez-Vega MI, Feria-Velasco A, González-Burgos I. Prefrontocortical serotonin depletion results in plastic changes of prefrontocortical pyramidal neurons, underlying a greater efficiency of short-term memory. *Brain Res Bull* 2000;53,(3): 291-300.
 110. Peters JA, Malone HM, Lamberd JJ. Recent advances in the electrophysiological characterization of 5-HT₃ receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13,(10):391-7.
 111. Phillips AG. Mesocorticolimbic dopamine: a neurochemical link between motivation and memory. *Int Cong Ser* 2003;1250: 509-26.
 112. Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNA: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Brain Res* 1994; 23:163-78.
 113. Porras G, De Deurwaerdere P, Moison D, Spampinato U. Conditional involvement of striatal serotonin₃ receptors in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *Eur J Neurosci* 17(4):771-81.
 114. Prado-Alcalá RA, Ruiloba MI, Rubio L, Solana-Figueroa R. infusions of serotonin into the striatum and memory consolidation. *Synapse* 47(3):169-75.
 115. Prado-Alcalá RA, Solana-Figueroa R, Galindo LE, Medina AC, Quitarte GL. Blockade of striatal 5-HT₂ receptors produces retrograde amnesia in rats. *Life Sci* 2003;74,(4):481-8.
 116. Puig MV, Artigas F, Celada P. Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: involvement of serotonin and GABA. *Cereb. Cortex* 2004; 15, (1):1-14.
 117. Puig MV, Celada P, Artigas F. Control serotoninérgico de la corteza prefrontal. *Rev Neuroil* 2004;39, (6):539-47.
 118. Riad M, García S, Watkins KC, Jodoin N, Doucet E, Langlois X, el Mestikawi H, Mon M, Desacrries L. Somatodendritic localization of 5-HT_{1A} and preterminal axonal localization of 5-

- HT_{1B} serotonin receptors in adult rat brain. *J Comp Neurol* 2000; 417:181-94.
119. Richfield EK, Young AB, Penney JB. Comparative distributions of dopamine D-1 and D-2 receptors in the cerebral cortex of rats, cats, and monkeys. *J Comp Neurol* 1989;286,(4):409-26.
120. Riedel WJ, Sobczak S, Schmitt JA. Tryptophan modulation and cognition. *Adv Exp Med Biol* 2003;527:207-103.
121. Robbins TW. Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J. Comp. Neurol* 2005;493,(1): 140-6.
122. Roberts JC, Reavill C, East SZ, Harrison PJ, Patel S, Routledge C, Leslie RA. The distribution of 5-HT(6) receptors in rat brain: an autoradiographic binding study using the radiolabelled 5-HT(6) receptor antagonist [(125)1]SB-258585. *Brain Res* 2002; 934,(1):49-57.
123. Sabatini BL, Svoboda K. Analysis of calcium channels in single spines using optical fluctuations analysis. *Nature* 2000;408:589-93.
124. Sakaue M, Somboonthum P, Nishihara B, Koyama Y, Hashimoto H, Baba A, *et al*. Postsynaptic 5- hydroxytryptaminem receptor activation increases *in vivo* dopamine release in ra prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 2000;129:1028-34.
125. Santana N, Bortolozzi A, Serratz J, Mngod G, Artigas F. Expression of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2004;14,(10):1100-9.
126. Santiago M, Matarredona ER, Machado A, Cano J. Influence of serotoninergic drug son *in vivo* dopamine extracellular output in rat striatum. *J Neurosci Res* 1998;52,(5):591-8.
127. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D₁ dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991; 251:947-50.
128. Schiapparelli L, Simón AM, Del Río J, Frechilla D. Opposing effects of AMPA and 5-HT1A receptor blockade on passive avoidance and object recognition performance: correlation with AMPA receptor subunit expression in rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2006; 50,(7):897-907.
129. Schmitt J, Jorissen B, Sobczak S. Tryptophan impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14:21-9.
130. Seamans JF, Floresco SB, Phillips AG. Selective impairment on a delayed radial arm task following local administration of a selective D1, but not a D2, antagonist into the prefrontal cortex. *Soc Neurosci Abstr* 1995;21:1942.
131. Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG. D₁ receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J Neurosci* 1998;18,(4):1613-21.
132. Seibell PJ, Demarest J, Rhoads DE. 5-HT1A receptor activity disrupts spontaneous alternation behaviour in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74,(3):559-64.
133. Shirahata T, Tsunoda M, Santa T, Kirino Y, Wtanabe S. Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 2006;13:267-70.
134. Smiley JF, Goldman-Rakic PS. Heterogenous targets of dopamine synapses in monkey prefrontal cortex demonstrated by serial section electron microscopy: a laminar analysis using the silver-enhanced diaminobenzidine sulphide (SEDS) immunolabeling technique. *Cereb Cortex* 1993;3(3)223-38.
135. Smiley JF, Goldman-Rakic PS. Serotonergic axons in monkey prefrontal cerebral cortex synapse predominantly on interneurons as demonstrated by serial section electron microscopy. *J Comp Neurol* 1996; 367(3)431-43.
136. Soghomonian JJ, Descarries L, Watkins KC. Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: a radioautographic and immunocytochemical study. *Brain Res* 1989;481(1):67-86.
137. Spacek J, Harris KM. Three-dimensional organization of smooth endoplasmic reticulum in hippocampal CA1 dendrites and dendritic spines of the immature and mature rat. *J Neurosci* 1997;(17):190-203.
138. Sprague JE, Preston AS, Leifheit M, Woodside B. Hippocampal serotonergic damage induced by MDMA (ecstasy): effects on spatial learning. *Physiol Behav* 2003;79,(2)281-7.
139. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992;99, 195-231.
140. Stamford JA, Davidson C, McLaughlin DP, Hopwood SE. Control of dorsal raphé 5-HT function by multiple 5-HT(1) autoreceptors: parallel purposes or pointless plurality? *Trends Neurosci* 2000;23,(10):459-65.
141. Staubli U, Xu FB. Effects of 5-HT3 receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory, and LTP induction in the freely moving rat. *J Neurosci* 1995;15,(3)2:2445-52.
142. Stefani MR, Moghaddam B. Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum. *J Neurosci* 2006;26(34)8810-18.
143. Surmeier DJ. Dopamine and working memory mechanisms in prefrontal cortex. *J Physiol* 2007;581:885.
144. Sweatt JD. Mechanisms of memory. Academic Press, USA, 2003;3-28.
145. Tarello-Acuña L, Olvera-Cortés E, González-Burgos I. Prenatal and postnatal exposure to etanol induces changes in the shape of the dendritic spines from hippocampal CA1 pyramidal neurons of the rat. *Neurosci Lett* 2000;286:13-6.
146. Valverde F. Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse. *Exp Brain Res* 1967;3:337-52.
147. Van der Veen, FM, Evers EA, van Deursen JA, Deutz NE, Baches WH, Schmitt JA. Acute tryptophan depletion reduces activation in the right hippocampus during encoding in an episodic memory task. *Neuroimage* 2006;31(3)1188-96.
148. Volfovsky N, Parnas H, Segal M, Korkotian E. Geometry of dendritic spines affects calcium dynamics in hippocampal neurons: theory and experiments. *J Neurophysiol* 1999;81: 450-62.
149. Warren SG, Juraska JM. Spatial and nonspatial learning across the rat estrous cycle. *Behav Neurosci* 1997;111(2):259-66.
150. Wilkerson A, Levin ED. Ventral hippocampal dopamine D1 and D2 systems and spatial working memory in rats. *Neuroscience* 1999;89(3):743-9.
151. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Blockade of dopamine D1 receptors enhances memory fields of prefrontal neurons in primate cerebral cortex. *Natura* 1995;376:572-5.
152. Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT2A receptors in working memory. *J Neurosci* 2002;22(7):2843-54.
153. Willins DL, Deutch AY, Roth BL. Serotonin 5-HT2A receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex. *Synapse* 1997;27:79-82.
154. Wilson MA, Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: retrograde transport studies. *Neuroscience* 1991;44,(3):555-70.
155. Xu T, Pandey SC. () Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res Bull* 2000;51: 499-505.
156. Yadid G, Pacak K, Kopin IJ, Goldstein DS. Endogenous serotonin stimulates striatal dopamine release in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270,(3):1158-65.

157. Yang CR, Seamans JK. Dopamine D1 receptor actions in layer V-VI rat prefrontal cortex neurons *in vitro*: modulation of dendritic-somatic signal integration. *J Neurosci* 1996;16:1922-35.
158. Yasuno F. Hippocampal serotonin 1A receptor and memory function. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2004;106,(10):1314-22.
159. Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG, Arnsten AFT. Supranormal stimulation of D₁ dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci* 1997;17(21):8528-35.
160. Zhou FM, Hablitz JJ. Activation of serotonin receptors modulates synaptic transmission in rat cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1999;82:2989-99.
161. Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev* 1992;44(3):401-58.