

## INDUCCIÓN COLINÉRGICA DE POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO EN SINAPSIS GLUTAMATÉRGICAS DE NEURONAS PIRAMIDALES DE HIPOCAMPO

W. Buño, D. <sup>1</sup>Fernández de Sevilla, <sup>2</sup>M. Borde, M. <sup>3</sup>Fuenzalida y <sup>4</sup>C. Cabezas.  
*Instituto Cajal, Madrid, España.*

Se ha propuesto que modificaciones duraderas de la eficacia sináptica son la base celular de la memoria y el aprendizaje. Si embargo existe un profundo debate sobre los mecanismos causales de estas modificaciones sinápticas. Además se ha demostrado que tanto la forma como los mecanismos que subyacen a estas modificaciones sinápticas son mucho más diversas que las inicialmente consideradas. Un ejemplo no-conventional son las interacciones entre distintos sistemas de neurotransmisores en la génesis de estos procesos. De gran interés son las interacciones glutamatérgico-colinérgicas por la participación de la acetilcolina (ACh) que juega un papel fundamental en diversos procesos cognitivos.

Por ello analizamos *in vitro* los mecanismos colinérgicos que regulan la potenciación a largo plazo (LTP) en las sinapsis glutamatérgicas de hipocampo. La LTP es un modelo universalmente aceptado en el estudio de los mecanismos celulares de plasticidad sináptica que subyacen a ciertos tipos de memoria y aprendizaje.

Utilizando registros electrofisiológicos de patch-clamp y fluorométricos de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intracelular en rodajas transversales de hipocampo de rata, estudiamos el papel de la acetilcolina (ACh) en la inducción de LTP en neuronas piramidales de CA1. Se investigaron las modificaciones de las corrientes excitadoras postsinápticas (EPSCs) evocadas por estimulación de las colaterales de Schaffer (CS) inducidas por un breve "puff" de ACh sobre la dendrita apical. La aplicación de ACh indujo; *i)* un aumento en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular en forma de una onda que recorrió la dendrita apical desde la periferia al soma; *ii)* una corriente de entrada lenta acompañada de una disminución de la conductancia de membrana; y *iii)* una inhibición presináptica transitoria seguida de LTP.

Todos estos efectos de ACh fueron bloqueados por Pirenzepina, inhibidor específico de los receptores muscarínicos M1. La LTP muscarínica (LTPm) y la onda de  $\text{Ca}^{2+}$  fueron bloqueadas por heparina intracelular, un inhibidor de los receptores de IP3 del retículo endoplásmico (RE). Thapsigargina y BAPTA intracelular también inhibieron la onda de  $\text{Ca}^{2+}$  y la LTP. Tanto la onda de  $\text{Ca}^{2+}$  como la LTP fueron resistentes a APV y MCPG (antagonistas de los receptores de glutamato para NMDA y metabotrópicos, respectivamente). La LTPm no necesitó actividad pre-sináptica simultánea y por lo tanto no es "Hebbiana". La LTPm puede superponerse a la LTP clásica generada por estimulación repetitiva de las CS. La estimulación de aferentes colinérgicos en el alveus indujo una LTP similar a la LTPm, sugiriendo que el fenómeno puede estar presente en condiciones naturales.

Estos resultados indican que ACh es capaz de inducir LTP en las sinapsis glutamatérgicas de CA1 por un mecanismo postsináptico, de origen muscarínico, mediado por la síntesis de IP3, la activación de los receptores de IP3 del RE y la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde este reservorio. La interacción de mecanismos colinérgicos y glutamatérgicos podría representar una forma no-conventional de plasticidad sináptica presente en condiciones fisiológicas que interactuaría con la LTP homosináptica convencional dándole al sistema una mayor capacidad en la codificación de señales cognitivas.

Financiación: Dirección General de Investigación Científica y Tecnológica (BF12002-01107 y BFU2005-0756) <sup>1</sup>D. F de S es becario posdoctoral (BFU2005-0756), <sup>2</sup>M. F. es becario predoctoral del Ministerio de Relaciones Exteriores-AECI, <sup>3</sup>M.B. es Prof. en el Depto. De Fisiología de la Facultad de Medicina de Montevideo, Uruguay. <sup>4</sup>C.C. es Becaria predoctoral (BF12002-01107).