

Resumen:

Los receptores NMDA (RNMDA) tienen un rol fundamental en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, principalmente en la codificación y almacenamiento de la información. Los RNMDA son proteínas de membrana de estructura heterotetramérica compuestas por dos subunidades GluN1, obligatorias para el ensamblado del receptor, y dos subunidades regulatorias: GluN2 (A, B, C o D) o GluN3 (A o B). En el sistema nervioso central de mamíferos, en particular en el hipocampo y las estructuras corticales relacionadas con la formación de memorias; las subunidades regulatorias de mayor expresión son GluN2A y GluN2B. La expresión de dichas subunidades varía a lo largo del desarrollo y en respuesta a la actividad sináptica con un patrón de regulación muy específico. Durante el desarrollo embrionario predomina la expresión de GluN2B; pero luego del nacimiento, y en paralelo a la maduración neuronal, se produce un incremento en la expresión de GluN2A, cambiando la relación entre estas dos subunidades, lo cual se conoce como el *switch* del desarrollo. Este cambio en la relación GluN2A/GluN2B permite la maduración sináptica tanto durante el desarrollo como en la vida adulta. Durante la presente tesis, estudiamos cambios en los niveles del RNMDA y en la subunidad GluN2A, como marcadores de la consolidación de una nueva memoria de largo plazo, utilizando un paradigma de evitación inhibitoria. Analizamos diversas estructuras cerebrales que se encuentran involucradas con el aprendizaje espacial y con el componente emocional de este tipo de memorias. Los resultados confirman que el aumento de los RNMDA conteniendo subunidades GluN2A, 70 minutos luego del entrenamiento, es una marca de consolidación temprana del componente espacial de una memoria de largo plazo. Contrario a lo esperado, este aumento se encuentra en los somas de las regiones de CA1, CA3 y GD y en las dendritas de CA3, pero no en las sinapsis de ninguna de las regiones analizadas. Estos resultados sugieren que los RNMDA-GluN2A traducidos y ensamblados se encontrarían retenidos en el RE pudiendo funcionar como reserva inmediata para nuevos estímulos. No encontramos cambios en los niveles totales del RNMDA en las otras estructuras cerebrales a los tiempos analizados. Sin embargo, podría haber un cambio en la composición de los receptores en la superficie postsináptica, donde aumentarían los RNMDA-GluN2A tras la maduración sináptica implicados en la adquisición de una nueva memoria.

Palabras clave:

RNMDA, GluN2A, GluN1, aprendizaje y memoria, evitación inhibitoria, consolidación, memoria de largo plazo, hipocampo, memoria espacial, memoria de miedo.

Summary:

NMDA receptors (NMDARs) play a fundamental role in synaptic plasticity, learning and memory. These receptors are involved in the different phases of memory, mainly in the encoding and storage of information. NMDARs are heterotetrameric membrane proteins composed of two GluN1 subunits, which are mandatory for receptor assembly; and two regulatory subunits: GluN2 (A, B, C or D) or GluN3 (A or B). In the mammalian central nervous system, particularly in the hippocampus and cortical structures involved in memory formation, GluN2A and GluN2B are the most highly expressed. The expression of these two subunits is tightly regulated during the development and in response to synaptic activity. GluN2B expression predominates during embryonic development; after birth, and in parallel to neuronal maturation, there is an increase in GluN2A expression which is known as the developmental switch. This change in the GluN2A/GluN2B ratio allows synaptic maturation both during development and in adult life. In the present thesis, we investigated changes in GluN1 and GluN2A subunit levels during long-term memory (LTM) consolidation using an inhibitory avoidance (IA) paradigm. We analyzed several brain structures involved in the spatial and emotional components of IA memory. The results confirm that the increase in GluN2A-containing NMDAR (NMDAR-GluN2A) subunits 70 min after training is a hallmark of early consolidation of the spatial component of a LTM. Surprisingly, the increase in GluN1 were located in the somas of CA1, CA3 and GD regions and in CA3 dendrites, but not in the synapses of any of the analyzed regions. These results suggest that the new NMDAR-GluN2A would be retained in the ER functioning as an immediate reserve for new stimuli. On the other hand, we did not find any changes in total NMDAR levels in the other brain analyzed structures. However, it could be possible that some changes in NMDAR composition would occur after synaptic maturation or LTM acquisition.

Key words:

NMDA, GluN2A, GluN1, learning and memory, inhibitory avoidance, consolidation, long-term memory, hippocampus, spatial memory, fear memory.