



Revista Digital de Educación Física

ISSN: 1989-8304 D.L.: J 864-2009

PLASTICIDAD SINÁPTICA, BDNF Y EJERCICIO FÍSICO

Fernando Maureira Cid

PhD. en Educación. Docente Facultad de Patrimonio Cultural y Educación,
Universidad SEK, Santiago de Chile.
Email: maureirafernando@yahoo.es

RESUMEN

La plasticidad sináptica es la capacidad que tiene el sistema nervioso para cambiar su morfología o funcionalidad a través del desarrollo, siendo la potenciación a largo plazo el principal mecanismo de plasticidad que permite generar la memoria de días, meses o años. Este proceso está mediado por la activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que producen una cascada molecular que finalmente permite la síntesis de proteínas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que generan supervivencia, crecimiento y plasticidad sináptica. En los últimos años se ha evidenciado que el ejercicio físico puede estimular la producción de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que activa receptores neuronales que finalmente producen la generación de BDNF, siendo el trabajo físico un elemento que ayuda a la neuroplasticidad.

PALABRAS CLAVE:

Neuroplasticidad; sinapsis; potenciación a largo plazo; BDNF; ejercicio físico.

1. INTRODUCCIÓN

La plasticidad sináptica se entiende como la capacidad que tiene el sistema nervioso para cambiar su morfología o funcionalidad a través del desarrollo, por efectos de la experiencia o tras ser afectado por una lesión (Kandel, Schwartz y Jessell, 2001). La capacidad de modificación del encéfalo es inversa a la edad del sujeto, si bien es posible apreciar plasticidad en ciertas regiones cerebrales (como el hipocampo) durante toda la vida, es durante la niñez y la juventud donde se aprecia la mayor capacidad de cambio, esto recibe el nombre de *principio de Kennard* (Dennis, 2010).

Para Aguilar (2003, citado en Maureira, 2014) los principales mecanismos de plasticidad son: a) La ramificación o sinaptogénesis reactiva, que corresponde al crecimiento de dendritas o axones colaterales orientadas hacia otra célula; b) Sensibilidad de denervación, que corresponde a un aumento de la respuesta neuronal por disminución de neuronas sensitivas, situación que ocurre por un aumento de los receptores post-sinápticos; c) Neurotransmisión por difusión no sináptica, que corresponde a un aumento de la regulación de receptores extra-sinápticos por destrucción de algunas vías nerviosas; d) Desenmascaramiento, que corresponde a la activación de conexiones sinápticas que inicialmente estaban inhibidas; e) Factores tróficos, que corresponde a sustancias que permiten el desarrollo y crecimiento neural; f) Sinapsinas y neurotransmisores, que corresponden a moléculas que unen las vesículas secretoras al citoesqueleto (sinapsina) y moléculas que son secretadas de las vesículas y se unen a receptores post-sináptico pudiendo producir cambios en las sinapsis (neurotransmisores); g) Regeneración, que corresponde a ramificaciones denervadas que vuelven a crecer y unirse con otras células; h) Potenciación y depresión a largo plazo, que corresponde a un aumento o disminución de los receptores post-sinápticos o mejora o disminución de su eficacia.

En el presente texto se abordará la potenciación a largo plazo y como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ayuda en dicho proceso. Finalmente, se describirá la relación entre el ejercicio físico, el BDNF y la plasticidad cerebral.

2. DESARROLLO

2.1 POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO

La potenciación a largo plazo (PLP) es un cambio en la morfología o funcionalidad de sinapsis durante horas, días o más tiempo. El hipocampo es la región cerebral donde más se ha estudiado este proceso, siendo una zona que se relaciona con la memoria y el aprendizaje (Kandel, et al., 2001). Cuando se produce un potencial de acción que libera el neurotransmisor glutamato (Glu) en la hendidura sináptica se produce una activación de los receptores ácido-alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptores Kainato (ambos receptores ionotrópicos) y el receptor mGluR (receptor metabotrópico) en la membrana de la neurona post-sináptica. Los dos primeros al entrar en contacto con Glu producen potenciales de acción excitatorios post-sinápticos. Por su parte, la

activación de mGluR modula la intensidad y duración de la respuesta post-sináptica (Maureira, 2014).

Un estímulo lento y de corta duración produce liberación de Glu de la neurona pre-sináptica el cual se une a los receptores AMPA de la neurona post-sináptica, produciendo excitabilidad de esta última. Pero cuando ocurren *trenes* de estímulos (rápidos y múltiples) además de unirse a los receptores AMPA el Glu se une a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual libera el Magnesio (Mg^{++}) que obstruye la apertura del canal permitiendo la entrada de calcio (Ca^{++}) al citoplasma (Fig. 1). Esta situación sólo ocurre cuando el estímulo es prolongado e intenso, lo que produce una gran despolarización de la neurona post-sináptica (Morris y Fillenz, 2003).

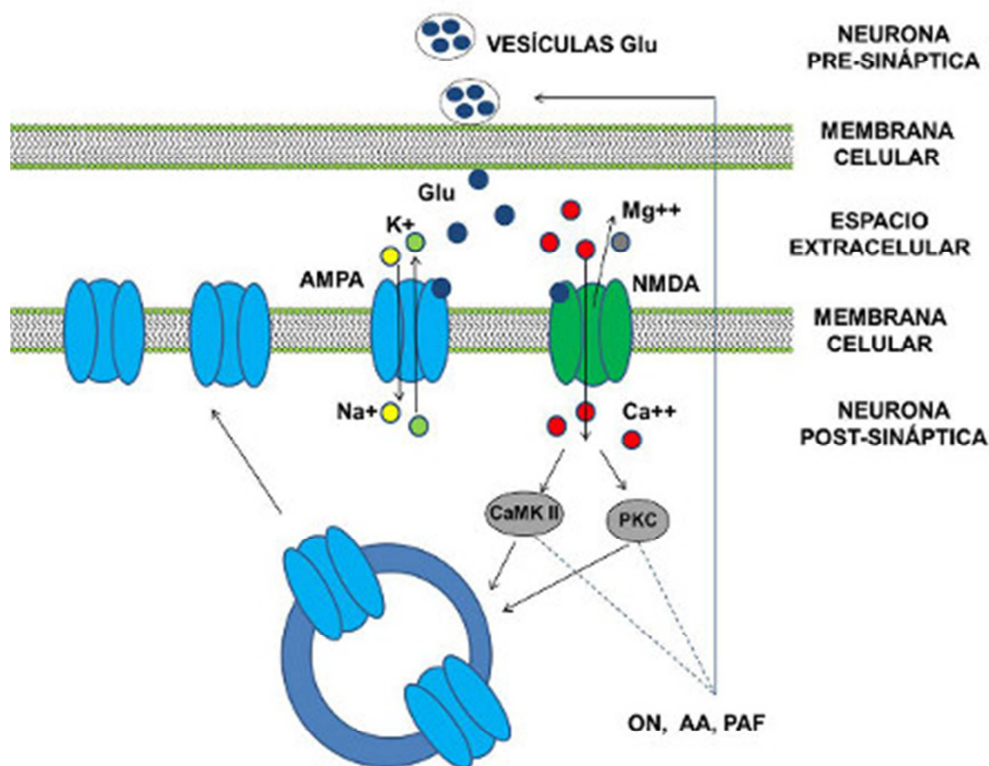


Figura 1. PLP temprana. La entrada de Calcio (Ca^{++}) activa las proteínas PKC y CaMK II que produce la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana neuronal. Al mismo tiempo producen la liberación de óxido nítrico (ON), ácido araquidónico (AA) y factor de agregación plaquetaria (PAF) que actúan como mensajeros retrógrados para estimular la liberación de Glutamato (Modificado de Derkach, Oh, Guire y Soderling, 2007). Na^{+} =sodio; K^{+} =potasio; Mg^{++} =magnesio; Glu=glutamato.

La PLP posee: a) una fase temprana (2-3 horas) que es independiente de la síntesis proteica y que se da por ejemplo, con un tren único de estímulos durante 1 segundo; b) una fase tardía (4 o más horas, días o semanas) que requiere de síntesis proteica y que se da por ejemplo, con la aplicación de varios trenes de estímulos con intervalos de varios minutos (Alvarado, 2006).

En ambos casos el proceso es dependiente de la activación de los receptores NMDA, pero en la PLP temprana la entrada de Ca^{++} produce activación de la proteína quinasa C (PKC) y de la proteína quinasa 2 dependiente de calcio/calmodulina (CaMK II) las cuales provocan la inserción de nuevos

receptores AMPA en la membrana post-sináptica (Fig. 1). Con esto aumenta la fuerza de la sinapsis ya que la neurona post-sináptica se vuelve más sensible al Glu (Klann, 2002).

Al mismo tiempo la PKC y la CaMK II producen liberación de óxido nítrico (ON), ácido araquidónico (AA), factor de agregación plaquetaria (PAF), etc. que actúan como mensajeros retrógrados que difunden hacia la neurona pre-sináptica estimulando la liberación de Glu con lo que continúa el proceso de PLP temprana (Izquierdo y Medina, 1995).

En la PLP tardía el proceso produce síntesis de proteínas que provocan plasticidad y génesis de nuevas espinas dendríticas con lo que aumenta el número de conexiones sinápticas (Alvarado, 2006). La entrada de Ca^{++} produce la activación de diversas cascadas moleculares:

- Vía PKC (proteína quinasa c) que activa la proteína Ras (rats sarcoma) quien a su vez comienza una cascada de moléculas proteicas que permite que MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) active el factor de transcripción CREB que se encuentra en el núcleo de la neurona. Este factor actúa sobre el gen CRE que produce la transcripción de las proteínas BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), FMRP (Retardo Mental X Frágil 1), ARC (proteína asociada a citoesqueleto regulada por actividad), C-fos (proto-oncogén), Egr1 (proteína de respuesta temprana a crecimiento 1), etc. Todas estas son moléculas que viajan a las dendritas y provocan el crecimiento de las espinas y modulan la PLP tardía (Fig. 2).
- Vía RasGrf (Rats sarcoma + factor de intercambio de guanina) que es activada por la entrada de Ca^{++} al citoplasma y que produce la activación de RAS, que continúa con la misma cascada que finalmente activa CREB (Fig. 2).
- Vía CaMK IV (proteína quinasa 4 dependiente de calcio/calmodulina) que una vez activada actúa inmediatamente sobre MAPK quien activa CREB (Fig. 2).
- Vía ERK (quinasa regulada por señales extracelulares) que comienza con la activación de Calmodulina (CaM) por el Ca^{++} que entra en la neurona, que desencadena una cascada donde se activa PKA (proteína quinasa A) que posee dos vías: a) activación de RAP1 (RAS relacionada con la proteína 1) que a su vez activa BRAF (fibrosarcomas de rápida aceleración-B) quien entra en la cascada de MEK para finalmente activar CREB; b) activación de ERK quien activa a RSK 2 (quinasa ribosomal S6-2) quien activa CREB (Fig. 2).

2.2 FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)

En los procesos generativos de nuevas neuronas y espinas dendríticas durante la PLP tardía es crucial la acción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés Brain Derived Neurotrophic Factor). Esta es una proteína, parte de la familia de neurotrofinas de factores de crecimiento (Binder y Scharfman, 2004) que en los seres humanos es codificada por el gen BDNF (Jones y Reichardt, 1990). Este factor actúa en el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP) promoviendo el desarrollo de neuronas inmaduras y ayudando a la

supervivencia de las neuronas adultas (Huang y Reichardt, 2004). El BDNF también está involucrado en la formación de la memoria, el aprendizaje, la plasticidad sináptica y la conectividad neuronal (Binder y Scharfman, 2004). En seres humanos existen expresiones de este factor en el hipocampo, amígdala, stria terminalis, septum y núcleos del tracto solitario (Murer, Boissiere, Yan, Hunot, Villares, Faucheux, et al., 1999).

El BDNF es sintetizado como proBDNF en el retículo endoplasmático, luego es plegado y cargado en vesículas secretoras que son liberadas en espinas dendríticas de manera post-sináptica y otras son transportadas a terminales axónicas mediante transporte anterógrado, donde pueden ser expulsadas al espacio extracelular (Mowla, Pareek, Farhadi, Petrecca, Fawcett, Seidah, et al., 1999).

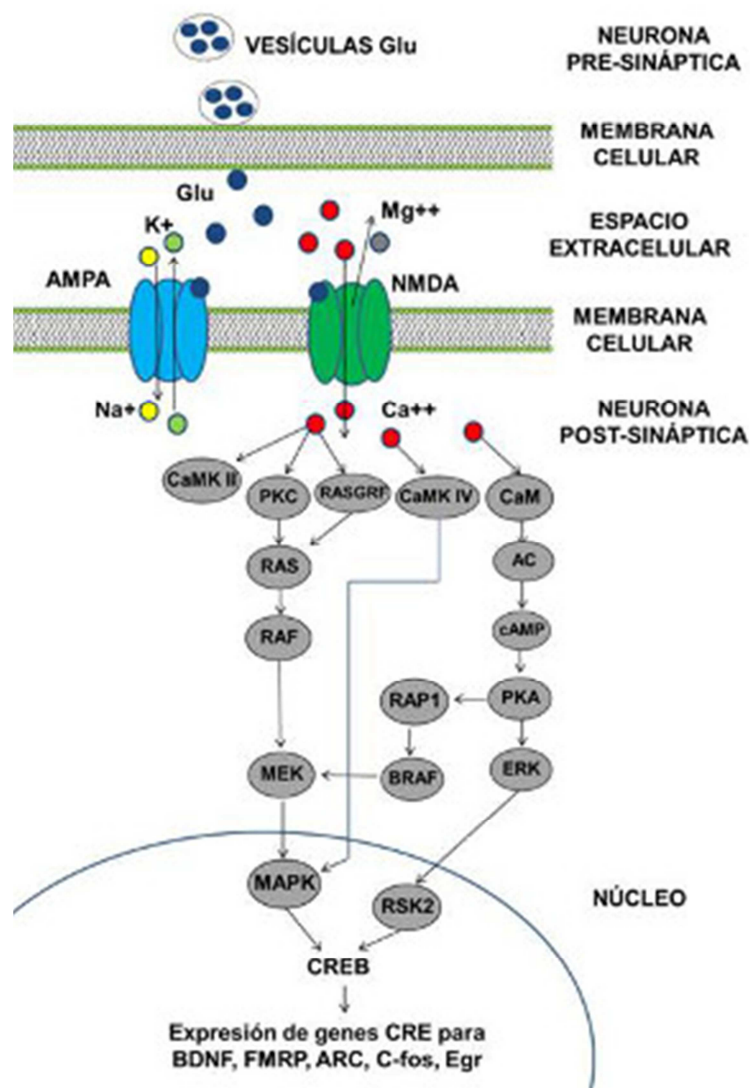


Figura 2. Cascadas moleculares que permiten activar CREB y producen la PLP (Modificado de Caruso, Lagerström, Olszewski, Fredriksson y Schiöth, 2014). CaMK II=proteína quinasa 2 dependiente de calcio/calmodulina; PKC=proteína quinasa C; RAS=rats sarcoma; RAF=serina/treonina quinasa; MEK=MAP quinasa/ERK quinasa; MAPK= proteína quinasa activada por mitógenos; RasGRF= Rats sarcoma+factor de intercambio de guanina; CaMK IV= proteína quinasa 4 dependiente de calcio/calmodulina; CaM=calmodulina; AC=adenilil ciclasa; cAMP=AMPcíclico; PKA=proteína quinasa A; ERK= quinasa regulada por señales extracelulares; RAP1=RAS relacionada con la proteína 1; BRAF=fibrosarcomas de rápida aceleración-B; RSK 2=quinasa ribosomal S6-2.

Esta proteína se presenta en dos formas fuera de la neurona: pro-BDNF y BDNF maduro (mBDNF). Cuando es liberado el pro-BDNF de la neurona se produce un clivaje proteolítico de su prodominio mediante plasmina o metaloproteasa lo que da forma al mBDNF (Lee, Kermani, Teng y Hempstead, 2001).

Para ejercer su acción el BDNF se une a dos receptores: a) la quinasa relacionada a tropomiosina B (TrkB) y; b) receptor para neurotrofinas p75NTR (Michaelson, Zagrebelsky, Berndt-Huch, Polack, Buschler, Sendtner, et al., 2010). El mBDNF posee mayor afinidad por el receptor TrkB estimulando la supervivencia neuronal y la PLP (Kaplan y Miller, 2000).

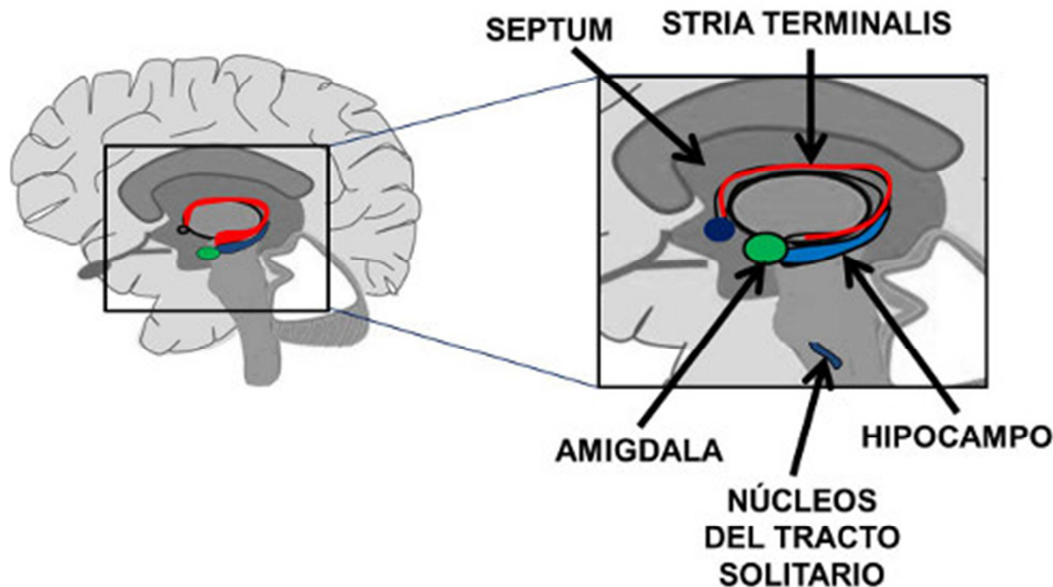


Figura 3. Estructuras cerebrales donde se expresa el BDNF en humanos.

Una vez que el BDNF se acopla a TrkB se activa una cascada de procesos moleculares que pueden seguir tres vías:

- Cascada ERK, que comienza con la activación de la proteína adaptadora Shc, el posterior reclutamiento de la proteína receptor-ligando de factor de crecimiento 2 (Grb2) y el factor de intercambio del nucleótido guanina (SOS), para activar la vía Ras-Raf-MEK-ERK que produce: a) supervivencia, crecimiento, desarrollo y plasticidad neuronal; b) la activación del factor de transcripción CREB que promueve la transcripción del gen CRE que da origen al BDNF mRNA que viaja al retículo endoplasmático y provoca el ensamblaje de proBDNF con lo cual comienzo nuevamente el ciclo (Fig. 4). Recordemos que la activación de CRE también produce la transcripción de las proteínas FMRP, ARC, C-fos, Egr1, etc. Todas estas son moléculas que viajan a las dendritas y provocan el crecimiento y modulación de la plasticidad sináptica, interviniendo en los procesos de memoria y aprendizaje.
- Shc también puede seguir la vía que activa fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) terminando en Akt (familia de proteínas también llamadas proteína quinasa B) que produce: a) supervivencia y plasticidad neuronal; b) la activación del factor de transcripción CREB (Fig. 4).

- Finalmente, es posible que la fosforilación de TrkB produzca reclutamiento de fosfolipasa C γ (PLC γ) lo que conduce a la formación de IP3 (inositol trifosfato) lo que implica un aumento en el calcio (Ca $^{++}$) intracelular y la activación de la calmodulina dependiente de quinasa (CAMK) que produce: a) plasticidad neuronal; b) la activación del factor de transcripción CREB (Fig. 4). Todas estas vías controlan diferentes aspectos de la plasticidad, supervivencia y crecimiento neuronal (Cunha, Brambilla y Thomas, 2010).

Por su parte, el proBDNF tiene más afinidad con los receptores p75NTR promoviendo la apoptosis neuronal y la depresión a largo plazo (DTP) en regiones del hipocampo, afectando el proceso de memoria y aprendizaje (Woo, Teng, Siao, Chiaruttini, Pang, Milner, et al., 2005). Una vez que el proBDNF se acopla a p75NTR se activa una cascada de procesos moleculares que pueden seguir dos vías:

- Cascada NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) que comienza con la activación de la proteína TRAF6 (TNF receptor asociado a factor 6) y termina en la activación de NF- κ B que corresponde a un complejo proteico que controla la transcripción de ADN relacionada con procesos de supervivencia neuronal (Fig. 4).
- Cascada JNK (jun N-terminal quinasa), que comienza con la activación de la proteína cdc42 (control de división celular 42) y termina en la activación de C-JUN que promueve actividades de apoptosis celular (Fig. 4). La vía p75NTR posee dos caminos completamente opuestos, dependientes de la presencia o no de, receptor Sortilina junto al receptor p75NTR siendo la presencia de éste, el activador de la vía JNK y por ende de la apoptosis (Cunha, Brambilla y Thomas, 2010).

2.3 DE CREB A LA NEUROPLASTICIDAD

Una vez que la proteína CREB activa los genes CRE estos activan el proceso de regulación del ensamblaje de diversas proteínas relacionadas con la plasticidad neuronal. El ARC mRNA viaja desde el núcleo de la neurona hasta las espinas dendríticas donde forman la proteína ARC que activa a F-actina que corresponde a polímeros lineales que forman parte de los filamentos que constituyen el citoesqueleto celular, mediante un proceso de polimerización. La proteína cofilina es una molécula de unión a actina que ayuda al armado y desarmado de filamentos (Bramham y Wells, 2007).

Por su parte, la activación de CRE produce una disminución en la síntesis de Egr1 que realiza el papel de supresor de la proteína de densidad post-sináptica 95 (PSD-95) encargada del proceso de endocitosis de los receptores AMPA. La disminución de Egr1 producido por activación de los receptores NMDA produce un aumento de PSD-95 y con ello disminuye la endocitosis de receptores AMPA, modificando la estructura de las zonas de receptores post-sinápticas (Qin, Jiang, Chung, Wang, Pan y Paudel, 2015).

La proteína FMRP regula la actividad de la PSD-95 y proteínas de señalización que sirven para la estabilización y maduración de sinapsis en desarrollo. Cuando FMRP está presente moléculas como proteína asociada a microtúbulo 1B (MAP-1B), ARC, proteína de unión arginina-2 (ARGBP2), PSD-95 y Rac1 se dirigen selectivamente a la sinapsis activas, provocando una maduración de las espinas

dendríticas involucradas, por el contrario en ausencia de FMRP dichas moléculas se dirige igualmente a sinapsis activas e inactivas lo que produce espinas inmaduras (Bagni y Greenough, 2005).

El proBDNF generado en el retículo endoplasmático es encapsulado en vesículas que son secretadas y convertidas en mBDNF para activar la neurona siguiente (Fig. 4) o para ser liberado en forma post-sináptica y activar cíclicamente a la misma neurona. Otro grupo de BDNF viajan hacia la nuevas espinas dendríticas que se comienzan a producir por la PLP donde regula la inserción de los receptores AMPA en la nueva membrana plasmática, permitiendo la conexión sináptica con nuevos axones, aumentando la comunicación entre neuronas (Kandel et al., 2001). Esta plasticidad sináptica es la mejor candidata para explicar cómo se produce la memoria y aprendizaje en los organismos.

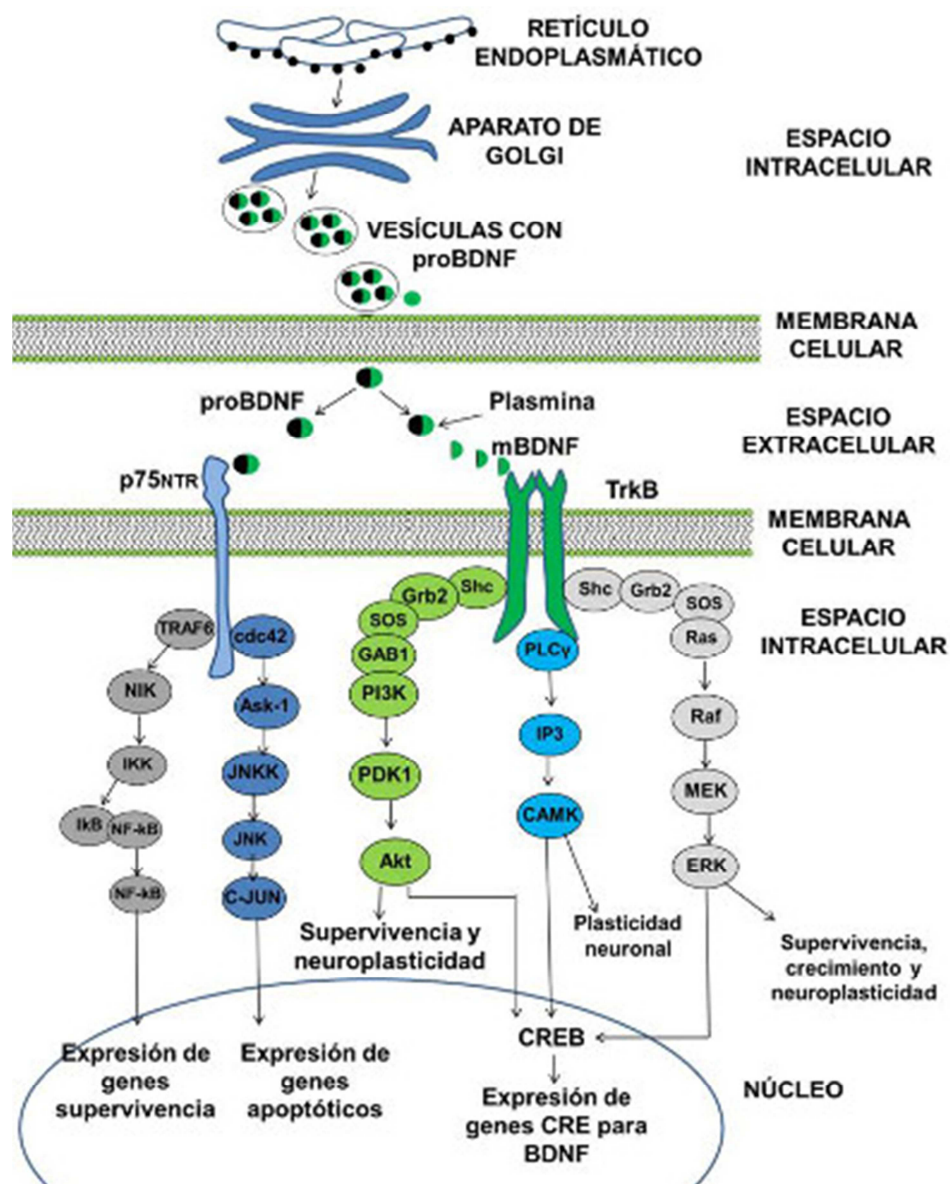


Figura 4. Actividad del BDNF desde su creación en el retículo endoplasmático, liberación al espacio extracelular, acople con receptores TrkB y p75^{NTR} y sus respectivas cascadas post-sinápticas hasta la activación de genes en el núcleo neuronal (modificado de Cunha, Brambilla y Thomas, 2010; Reichardt, 2006). Más detalles son descritos en el texto.

2.4 EJERCICIO FÍSICO Y BDNF

Diversos estudios muestran los efectos benéficos del ejercicio físico sobre funciones cognitivas (Ferreyra, Di santo, Morales, Sosa, Mottura y Figueroa, 2011; Gall, 2000; Janssen, Chinapaw, Rauh, Toussaint, Mechelen y Verhagen 2014; Maureira, Carvajal, Henríquez, Vega y Acuña, 2015), incluso efectos positivos sobre el rendimiento académico (Dwyer, Sallis, Blizzard, Lazarus y Dean, 2001; Fredericks, Kokot y Krong, 2006; Linder, 1999; Maureira, Díaz, Foos, Ibañez, Molina, Aravena, et al., 2014), los cuales son explicados por el aumento de la densidad sináptica, aumento de la vascularización y glías, por neurogénesis, neuroplasticidad, etc. (Kramer y Erickson, 2007).

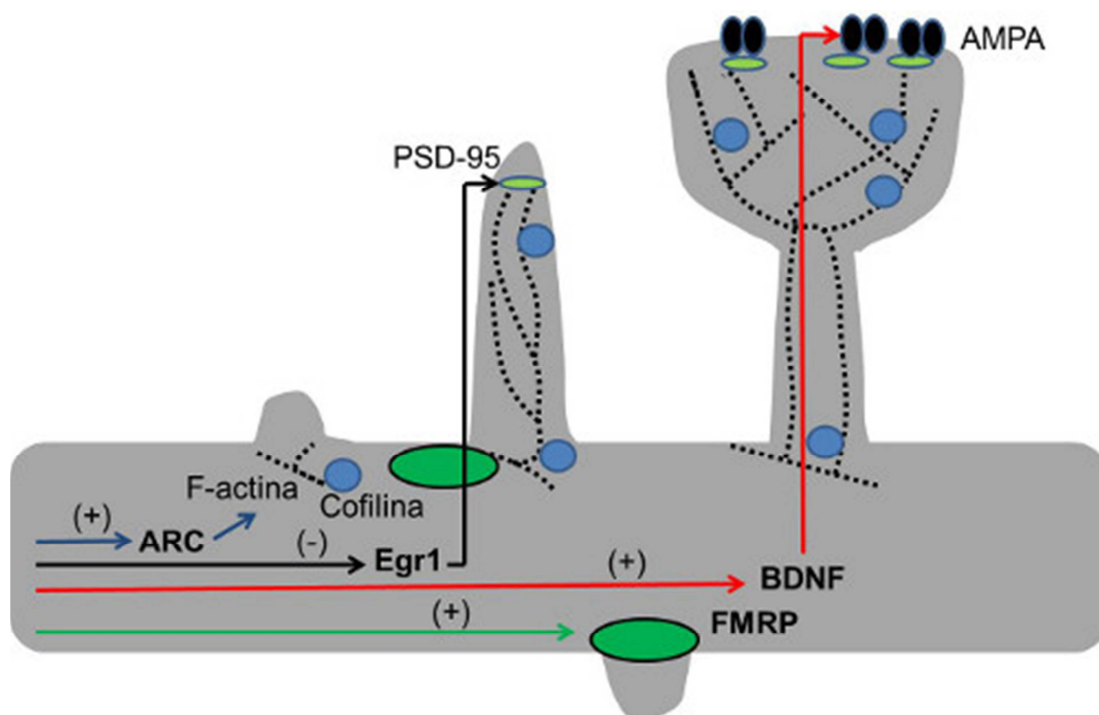


Figura 5. Procesos de generación de una nueva espina dendrítica (modificado de Hotulainen y Hoogenraad, 2010 en Soria y Pérez, 2012)

Como se ha explicado el BDNF está íntimamente relacionado con la plasticidad sináptica y la PLP, siendo un aspecto importante el hecho que dicha proteína puede ser generada mediante la estimulación con el ejercicio físico (Cotman y Bertchold, 2002). El camino bioquímico que lleva desde el ejercicio físico a la neuroplasticidad es complejo y está determinada por la intensidad y duración del ejercicio físico, por ejemplo, el ejercicio moderado (cerca del 75% del VO₂max) produce aumento de: glucosa, lactato, hidroxibirato y glicerol en plasma (López y Fernández, 2006). Lo anterior produce cambios sanguíneos como hipoxia, hipoglicemia, hipoinsulinemia y aumento de lactato en sangre, los cuales estimulan al núcleo ventromedial del hipotálamo a liberar la hormona somatotrina u hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), la cual a su vez estimula a la adenohipófisis a liberar hormona del crecimiento (GH) que se relaciona con la reproducción celular (Guyton y Hall, 2011).

En una segunda etapa la GH estimula la liberación del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) desde el hígado. Esta corresponde a una hormona similar a la insulina y que posee efectos anabolizantes a nivel del músculo esquelético, cartílago, hueso y piel (Contreras, Aránguiz, Díaz, Chiong, Muñoz, Parra, et al., 2006). La IGF-1 viaja por vía sanguínea junto a sus proteínas de transporte en plasma (IGFBP-1 al 6) hasta alcanzar alguno de sus dos tipos de receptores: a) receptor de IGF-1 (IGF-1R), un receptor transmembrana tirosina quinasa, con el cual posee una gran afinidad y; b) receptor de insulina, con el cual posee baja afinidad (Rodríguez, Contreras, Cediell, León, Sánchez, Murillo, et al., 2007). Estos receptores se encuentran en muchos órganos incluyendo el sistema nervioso, en regiones como el hipocampo, septum, amígdala, etc. Aquí la unión de IGF-1 y IGF-1R puede activar dos vías de señalización:

- La proteína adaptadora Shc, la que produce el posterior reclutamiento de la proteína receptor-ligando de factor de crecimiento 2 (Grb2), activando la vía ERK que produce la activación del factor de transcripción CREB, la misma vía que activa el receptor TrkB (detalles explicados anteriormente en el texto).
- Activar el receptor IRS-1 que activa el fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) terminando en Akt que produce la activación del factor de transcripción CREB (misma vía que activa el receptor TrkB). Por lo tanto, IGF-1 activa cascadas de señales que terminan en la transcripción de genes CRE que producen proteínas BDNF, FMRP, ARC, C-fos, Egr1, etc. (Xu, Miller y Pozzo, 2014).

3 CONCLUSIONES

La literatura describe la potenciación a largo plazo como el proceso que subyace a la memoria y aprendizaje, siendo la generación de nuevas espinas dendríticas un evento fundamental en los recuerdos de larga duración. Las investigaciones muestran que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) corresponde a una proteína fundamental en la neuroplasticidad y que resulta de cascadas moleculares que activan transcritores de genes que producen la síntesis de dicha proteína. El BDNF puede ser secretado como neurotransmisor hacia otra neurona o sobre sí misma, como también es utilizado para activar la inserción de receptores en las nuevas espinas dendríticas. Finalmente, la síntesis de BDNF es estimulado por la práctica de ejercicio físico, el cual se convierte en una herramienta no sólo de acondicionamiento físico, sino también de mejora de procesos cognitivos por la vía de estimulación de cambios morfo-funcionales de conexiones neuronales.

Las futuras investigaciones apuntan a determinar los tipos de ejercicio físico y las cargas necesarias para estimular los procesos moleculares que permitan mejorar los procesos cognitivos como la atención, memoria, planificación, inhibición, etc., siendo la educación física la disciplina llamada a cumplir con este papel tan importante.

4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarado, B. (2006). *Participación del óxido nítrico y la hormona arginina-vasopresina en el aprendizaje y la memoria*. Revisión bibliográfica para obtener el grado Maestría en Ciencias Fisiológicas, Universidad de Colima, Colombia.

Bagni, C. & Greenough, W. (2005). From mRPN trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome. *Nature Review Neuroscience*, 6, 376-387.

Binder, D. & Scharfman, H. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*, 22, 123-131.

Bramham, C. & Wells, D. (2007). Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nature Review Neuroscience*, 8, 776-789.

Caruso, V., Lagerström, M., Olszewski, P., Fredriksson, R. & Schiöth, H. (2014). Synaptic changes induced by melanocortin signaling. *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 98-110

Contreras, A., Aránguiz, P., Díaz, J., Chiong, M., Muñoz, J., Parra, V., et al. (2006). IGF-1: un factor de crecimiento con acciones cardiovasculares pleiotrópicas. *Revista Chilena de Cardiología*, 25(3), 317-330.

Cotman C. & Berchtold N. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neuroscience*, 25, 295-301.

Cunha, C., Brambilla, R. & Thomas, K. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 3(1), 1-14.

Dennis, M. (2010). Margaret Kennard (1899-1975): not a 'principle' of brain plasticity but a founding mother of developmental neuropsychology. *Cortex*, 46(8), 1043-1059.

Derkach, V., Oh, M., Guire, E. & Soderling, T. (2007). Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 101-113.

Dwyer, T., Sallis, J., Blizzard, L., Lazarus, R. & Dean, K. (2001). Relation of academic performance physical activity and fitness in children. *Pediatric Exercise Science*, 13, 225-237.

Ferreira, J., Di Santo, M., Sosa, M., Mottura, E. & Figueroa, C. (2011). Efecto agudo y crónico del ejercicio físico sobre la percepción-atención en jóvenes universitarios. *Calidad de Vida*, 3(6), 103-136.

Fredericks, C., Kokot, S. & Krog, S. (2006). Using a developmental movement programme to enhance academic skills in grade 1 learners. *S Afr J Res Sport Phys Educ Recreation*, 28(1), 29-42.

Gall, H. (2000). *Proyecto escuela en movimiento*. Universidad Pedagógica de Ludwigsburg. Alemania.

Guyton, A. & Hall, J. (2011). *Compendio de Fisiología médica*. Madrid: Elseiver.

Huang, E. & Reichardt, L. (2004). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677-736.

Izquierdo, I. & Medina, J. (1995). Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63, 19-32.

Janssen, M., Chinapaw, M., Rauh, S., Toussaint, H., Mechelen, W. & Verhagen, E. (2014). A short physical activity break from cognitive task increases selective attention in primary school children aged 10-11. *Mental Health and Physical Activity*, 9, 1-9.

Jones, K. & Reichardt, L. (1990). Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *PNAS*, 87(20), 8060-8064.

Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T. (2001). *Principios de neurociencias*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España SL.

Kaplan, D. & Miller, F. (2000). Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*, 10(3), 381-391.

Klann, E. (2002). Metaplastic protein phosphatases. *Learning & Memory*, 9, 153-155.
Kramer, A & Erickson, K. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cognitive Science*, 11(8), 342-348.

Lee, R., Kermani, P., Teng, K. & Hempstead, B. (2001). Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*, 294(5548), 1945-1948.

Linder, K. (1999). Sport participation and perceived academic performance of school children and youth. *Pediatric Exercise Science*, 11, 129-144.

López, J. & Fernández, A. (2006). *Fisiología del ejercicio*. Madrid: Medica Panamericana.

Michaelsen, K., Zagrebelsky, M., Berndt-Huch, J., Polack, M., Buschler, A., Sendtner, M., et al. (2010). Neurotrophin receptors TrkB.T1 and p75NTR cooperate in modulating both functional and structural plasticity in mature hippocampal neurons. *The European Journal of Neuroscience*, 32(11), 1854-1865.

Maureira, F. (2014). *Principios de neuroeducación física*. Madrid: Editorial Académica Española.

Maureira, F., Díaz, I., Foos, P., Ibañez, C., Molina, D., Aravena, F., et al. (2014). Relación entre la práctica de actividad física y el rendimiento académico en escolares de Santiago de Chile. *Revista Ciencias de la Actividad Física UCM*, 15(1), 43-50.

Maureira, F., Henríquez, F., Carvajal, D., Vega, J. & Acuña, C. (2015). Efectos del ejercicio físico agudo sobre la memoria visual de corto plazo en estudiantes universitarios. *Revista Ciencias de la Actividad Física UCM*, 16(1), 31-37.

Morris, R. & Fillenz, M. (2003). *La ciencia del cerebro*. Liverpool: Asociación Británica de Neurociencia.

Mowla, S., Pareek, S., Farhadi, H., Petrecca, K., Fawcett, J., Seidah, N., et al. (1999). Differential sorting of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. *J Neuroscience*, 19(6), 2069-2080.

Murder, M., Boissiere, F., Yan, Q., Hunot, S., Villares, J., Faucheux, B., et al. (1999). An immunohistochemical study of the distribution of brain derived neurotrophic factor in adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 88, 1015-1032.

Qin, X., Jiang, Y., Chung, Y., Wang, Y., Pan, T. & Paudel, H. (2015). Early growth response 1 (Egr-1) regulates N-Methyl-d-aspartate Receptor (NMDAR) dependent transcription of PSD-95 and α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole Propionic Acid Receptor (AMPA) trafficking in hippocampal primary neurons. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(49), 29603-29616.

Reichardt, L. (2006). Neurotrophine-regulated signalling pathways. *Phil Trans R Soc B*, 361, 1545-1564.

Rodríguez, L., Contreras, J., Cediell, R., León, Y., Sánchez, H., Murillo, S., et al. (2007). Acciones neurotróficas del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I en el oído interno. *Revista de Neurología*, 45, 245-250.

Soria, C. & Pérez, M. (2012). Participación de las proteínas de unión a la actina y vías de señalización asociadas a la formación y mantenimiento de las espinas dendríticas. *Neurología*, 27(7), 421-431.

Woo, N., Teng, H., Siao, C., Chiaruttini, C., Pang, P., Milner, T., et al. (2005). Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nature Neuroscience*, 8(8), 1069-1077.

Xu, X., Miller, E. & Pozzo, L. (2014). Dendritic spine dysgenesis in Rett syndrome. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8(97), 1-8.

Fecha de recepción: 11/12/2015

Fecha de aceptación: 2/3/2016