

Sinaptogénesis como Arquitectura G-V-F

Página

de

Sinaptogénesis como Sistema Generador-Validador-Filtro:

Un Marco Computacional para el Desarrollo de Circuitos Neuronales

Felipe Andrés Sáez Acevedo

Investigador Independiente, Santiago, Chile

Resumen

La formación de circuitos neuronales representa uno de los desafíos del desarrollo más complejos en biología: construir redes funcionales a partir de miles de millones de neuronas sin preespecificar cada conexión. Este artículo propone que la sinaptogénesis opera a través de una arquitectura Generador-Validador-Filtro (G-V-F). El Generador abarca mecanismos de sobreproducción sináptica, incluyendo crecimiento axonal, arborización dendrítica y formación promiscua de sinapsis que crea 2-3 veces la densidad sináptica adulta. El Validador comprende procesos de selección dependientes de actividad donde la actividad neuronal correlacionada estabiliza sinapsis funcionales siguiendo principios Hebbianos. El Filtro incluye mecanismos de poda sináptica mediados por microglía, proteínas del cascada del complemento y eliminación dependiente de actividad que remueve aproximadamente 50% de las sinapsis iniciales. Demostramos que este marco unifica fenómenos neurodevelopmentales diversos, desde períodos críticos hasta plasticidad dependiente de experiencia, y proporciona comprensión mecanística de trastornos del neurodesarrollo. El trastorno del espectro autista emerge como insuficiencia del Filtro (poda reducida), mientras la esquizofrenia refleja Filtrado excesivo (sobre-poda). Esta perspectiva G-V-F ofrece una lógica computacional para entender cómo el cerebro resuelve el problema del cableado y sugiere enfoques terapéuticos novedosos dirigidos a componentes arquitectónicos específicos.

Palabras clave:

sinaptogénesis, desarrollo neural, poda sináptica, plasticidad Hebbiana, microglía, trastornos del neurodesarrollo, neurociencia computacional

1. Introducción

El cerebro humano contiene aproximadamente 86 mil millones de neuronas formando entre 100-500 billones de conexiones sinápticas estimadas. El genoma, con aproximadamente 20,000 genes codificantes de proteínas, no puede especificar cada conexión individualmente. En cambio, los circuitos neuronales emergen a través de un proceso de desarrollo que combina programas genéticos con refinamiento dependiente de

actividad—una estrategia que genera conexiones candidatas primero y selecciona las funcionales después.

Esta estrategia de generación-y-prueba tiene paralelos con otros sistemas biológicos que enfrentan desafíos similares de crear especificidad funcional desde información inicial limitada. El sistema inmune genera diversidad de receptores y selecciona clones funcionales; los ecosistemas generan variantes de especies y seleccionan fenotipos adaptados. Proponemos que la sinaptogénesis implementa una arquitectura computacional análoga: Generador-Validador-Filtro (G-V-F).

En este marco, el Generador abarca todos los mecanismos que crean conexiones sinápticas: guía axonal, crecimiento dendrítico, formación de sinapsis y la sobreproducción inicial que establece más conexiones de las que serán retenidas. El Validador comprende procesos dependientes de actividad que prueban funcionalidad sináptica: actividad pre- y post-sináptica correlacionada, competencia por factores neurotróficos y fortalecimiento dependiente de experiencia. El Filtro incluye mecanismos de eliminación: poda microglial, marcaje sináptico mediado por complemento y debilitamiento dependiente de actividad de conexiones no funcionales.

2. El Generador: Sobreproducción Sináptica

2.1 Exploración Axonal y Búsqueda de Objetivos

El Generador comienza con el crecimiento axonal. Los conos de crecimiento en las puntas axonales navegan a través del sistema nervioso en desarrollo usando señales de guía molecular: señales atractivas (netrinas, algunas semaforinas) y repulsivas (slits, efrinas) crean corredores que canalizan axones hacia regiones objetivo. Sin embargo, esta guía es de grano grueso—los axones alcanzan regiones cerebrales aproximadamente correctas pero no neuronas objetivo específicas.

Dentro de las regiones objetivo, los axones se ramifican extensivamente a través de un proceso de crecimiento exploratorio. Los axones de células ganglionares retinales, por ejemplo, forman arborizaciones cubriendo áreas 10 veces más grandes que su territorio final. Esta arborización exuberante representa una estrategia generativa: crear muchos sitios de conexión potenciales, luego seleccionar el subconjunto funcional.

2.2 Arborización Dendrítica

El lado postsináptico contribuye igualmente a la generación. Las dendritas se extienden y ramifican, creando un campo receptivo para axones entrantes. Las espinas dendríticas—las protrusiones postsinápticas que reciben la mayoría de sinapsis excitatorias—son generadas en exceso. Durante el desarrollo postnatal temprano, la densidad de espinas aumenta dramáticamente, frecuentemente excediendo niveles adultos por 2-3 veces.

En la corteza prefrontal humana, la densidad de espinas alcanza su pico alrededor de los 3-5 años antes de declinar a niveles adultos durante la adolescencia. Esta sobreproducción es la

firma del Generador: crear más conexiones potenciales de las necesarias, proporcionando sustrato para selección subsecuente.

2.3 Formación Sináptica Promiscua

La formación inicial de sinapsis es notablemente promiscua. Cuando axones y dendritas entran en proximidad, la maquinaria sináptica se ensambla rápidamente a través de interacciones entre moléculas organizadoras sinápticas. Neurexinas (presinápticas) se unen a neuroliginas (postsinápticas), desencadenando reclutamiento de maquinaria de liberación vesicular y receptores de neurotransmisores. Este proceso ocurre con selectividad mínima—casi cualquier contacto axón-dendrita puede iniciar sinaptogénesis.

El resultado es sobreconectividad masiva. En desarrollo temprano, axones individuales contactan muchas más neuronas objetivo que en la adultez, y neuronas individuales reciben inputs de más socios presinápticos de los que retendrán. La unión neuromuscular proporciona un ejemplo claro: inicialmente, las fibras musculares reciben innervación de múltiples neuronas motoras; a través de competencia, esto se reduce a innervación única.

3. El Validador: Selección Dependiente de Actividad

3.1 Plasticidad Hebbiana como Mecanismo de Validación

El mecanismo central del Validador es la plasticidad Hebbiana: \

Molecularmente, la validación involucra influjo de calcio dependiente de receptor NMDA, activación de CaMKII y otras quinasas, tráfico de receptores AMPA hacia la sinapsis, y eventualmente cambios estructurales incluyendo agrandamiento de espinas y elaboración del PSD. Estos procesos implementan una prueba de validación biológica: sinapsis que exitosamente impulsan actividad postsináptica reciben sellos moleculares de aprobación.

3.2 Competencia por Factores Neurotróficos

Los factores neurotróficos proporcionan otro mecanismo de validación. Factores de crecimiento derivados del objetivo como BDNF y NGF son producidos en cantidades limitadas. Sinapsis activas capturan más neurotrofina a través de liberación dependiente de actividad y expresión de receptores, creando una validación competitiva: sinapsis que exitosamente impulsan actividad del objetivo obtienen señales de supervivencia, mientras sinapsis inactivas son privadas.

3.3 Validación Dependiente de Experiencia

La experiencia sensorial impulsa la validación imponiendo patrones de actividad que reflejan estructura ambiental. La organización de la corteza visual proporciona un ejemplo canónico. Las columnas de dominancia ocular se forman cuando inputs de ojos izquierdo y derecho se segregan en franjas alternantes. Esta segregación requiere actividad: si ambos ojos ven imágenes correlacionadas (visión normal), sus inputs compiten y se segregan. Si la actividad es bloqueada o artificialmente correlacionada, la segregación falla.

4. El Filtro: Poda Sináptica

4.1 Poda Microglial

La microglía, las células inmunes residentes del cerebro, sirven como agentes activos de poda. Estas células vigilan el tejido neural, extendiendo y retrayendo procesos que contactan sinapsis. La microglía puede engullir y digerir material sináptico—un proceso denominado fagocitosis sináptica. Esta poda no es aleatoria sino dirigida: la microglía elimina preferencialmente sinapsis más débiles y menos activas.

El sistema de marcaje molecular involucra proteínas del cascada del complemento. C1q y C3, componentes clásicos del complemento, marcan sinapsis para eliminación. Sinapsis más débiles acumulan más marcas de complemento, haciéndolas objetivos para engullimiento microglial vía receptor de complemento 3 (CR3). Este sistema implementa una recolección biológica de basura: sinapsis que fallaron la validación son marcadas y removidas.

4.2 Eliminación Dependiente de Actividad

Más allá de la acción microglial, mecanismos celulares intrínsecos eliminan sinapsis. Depresión sináptica prolongada lleva a colapso estructural: espinas se encogen, terminales presinápticos se retraen y proteínas sinápticas son degradadas. Caspasas, típicamente asociadas con apoptosis, funcionan localmente en eliminación sináptica sin matar la célula entera. Vías ubiquitina-proteosoma degradan proteínas sinápticas.

4.3 Trayectorias de Poda Durante el Desarrollo

La poda sináptica sigue trayectorias de desarrollo específicas por región. Cortezas sensoriales podan temprano (la poda de corteza visual alcanza su pico en infancia temprana), mientras cortezas de asociación podan más tarde (corteza prefrontal continúa podando hasta mediados de los 20s). Este gradiente temporal refleja la naturaleza jerárquica de la computación neural: procesamiento sensorial básico se estabiliza primero, seguido por funciones cognitivas superiores.

La magnitud de la poda es sustancial. La corteza humana pierde aproximadamente 40-50% de sinapsis entre la infancia temprana y la adultez. Esto no es patológico sino esencial—el Filtro remueve conexiones redundantes, ineficientes o erróneas, dejando una red refinada optimizada a través de la experiencia. El cerebro adulto podado es más eficiente que el cerebro juvenil sobreconectado.

5. Fallas G-V-F y Trastornos del Neurodesarrollo

5.1 Trastorno del Espectro Autista como Insuficiencia del Filtro

El trastorno del espectro autista (TEA) presenta evidencia convincente de disfunción del Filtro. Estudios postmortem muestran consistentemente densidad aumentada de espinas en cerebros con TEA, particularmente en cortezas frontal y temporal. Neuroimagen revela volúmenes cerebrales más grandes en infancia temprana (2-4 años), precisamente cuando

la poda debería estar más activa. Estudios genéticos implican genes de vía del complemento (C4) y genes de función microglial en riesgo de TEA.

El marco G-V-F interpreta TEA como Filtrado insuficiente: el Generador crea sobreproducción sináptica normal, el Validador identifica conexiones funcionales, pero el Filtro falla en eliminar sinapsis excesivas. El resultado es un cerebro sobreconectado con pobre relación señal-ruido. Esto explica características centrales del TEA: hipersensibilidad sensorial (demasiados inputs no filtrados), dificultad con atención selectiva (no puede filtrar información irrelevante) y desafíos de comunicación social.

5.2 Esquizofrenia como Filtrado Excesivo

La esquizofrenia presenta el patrón opuesto: poda excesiva. Estudios postmortem muestran densidad reducida de espinas, particularmente en neuronas piramidales de capa III de corteza prefrontal. Neuroimagen revela pérdida progresiva de materia gris durante adolescencia y adultez temprana—precisamente el período de poda prefrontal. El gen de complemento C4, que marca sinapsis para eliminación, muestra número de copias aumentado y expresión incrementada en esquizofrenia.

En términos G-V-F, la esquizofrenia representa sobreactividad del Filtro: Generación y Validación normales son seguidas por eliminación excesiva. Demasiadas sinapsis funcionales son podadas, dejando una red subconectada. Esto explica el timing de síntomas (inicio en adolescencia tardía cuando la poda prefrontal alcanza su pico), síntomas cognitivos (déficits de memoria de trabajo por conectividad prefrontal reducida) y deterioro progresivo.

5.3 Discapacidad Intelectual y Fallas del Generador

Ciertos síndromes de discapacidad intelectual reflejan disfunción del Generador. El síndrome de X frágil, causado por mutaciones en FMR1, muestra morfología anormal de espinas—espinas inmaduras tipo filopodia que fallan en desarrollar formas normales de hongo. El síndrome de Rett (mutaciones MECP2) muestra complejidad dendrítica reducida—el Generador falla en producir sustrato sináptico suficiente. El marco G-V-F predice que estos trastornos no pueden rescatarse solo con intervenciones del Validador o Filtro.

6. Períodos Críticos como Ventanas G-V-F

Los períodos críticos—ventanas de desarrollo durante las cuales la experiencia tiene impacto máximo en formación de circuitos—emergen naturalmente de la arquitectura G-V-F. Un período crítico se abre cuando el Generador ha producido sustrato sináptico suficiente y el Validador se vuelve sensible a patrones de actividad. Se cierra cuando el Filtro ha completado la poda y las sinapsis restantes están estructuralmente consolidadas.

Los períodos críticos del sistema visual ilustran esto claramente. La privación monocular (cerrar un ojo) durante el período crítico causa cambios dramáticos en dominancia ocular—

conexiones del ojo privado son eliminadas mientras conexiones del ojo abierto se expanden. La misma manipulación en adultez tiene efecto mínimo. La interpretación G-V-F: durante el período crítico, el Validador está activamente comparando inputs oculares y el Filtro está activamente podando; después del cierre, las sinapsis están estabilizadas y resistentes a eliminación.

Reguladores moleculares del timing de períodos críticos mapean a componentes G-V-F. Redes perineuronales (estructuras de matriz extracelular) estabilizan sinapsis, cerrando el Filtro. Maduración de GABA mejora señal-ruido, mejorando precisión de Validación. Remover estos frenos puede reabrir períodos críticos, sugiriendo posibilidades terapéuticas para trastornos del desarrollo o mejora del aprendizaje adulto.

7. Perspectivas Computacionales y Evolutivas

La arquitectura G-V-F en sinaptogénesis tiene paralelos con estrategias computacionales en aprendizaje automático. Algoritmos de búsqueda de arquitectura neural generan topologías de red candidatas, las validan en datos de entrenamiento y filtran arquitecturas no exitosas. Dropout durante entrenamiento elimina aleatoriamente conexiones (una forma de filtrado), mejorando generalización. El cerebro biológico llega a soluciones similares a través de evolución.

Evolutivamente, la estrategia G-V-F resuelve un problema fundamental: cómo construir circuitos complejos sin preespecificar conexiones. El genoma proporciona maquinaria molecular para generación, reglas de validación (plasticidad dependiente de actividad) y mecanismos de filtrado. La estructura real del circuito emerge de la interacción entre este marco genético y el input ambiental. Esto permite adaptación a ambientes diversos usando el mismo programa de desarrollo.

8. Conclusión

La sinaptogénesis implementa una arquitectura Generador-Validador-Filtro que resuelve el desafío fundamental del desarrollo de circuitos neuronales: crear conectividad funcional desde información genética limitada. El Generador produce sobreabundancia sináptica a través de crecimiento axonal exploratorio, arborización dendrítica y formación promiscua de sinapsis. El Validador prueba funcionalidad sináptica a través de plasticidad Hebbiana, competencia neurotrófica y patrones de actividad dependientes de experiencia. El Filtro elimina conexiones no funcionales a través de poda microglial, marcaje mediado por complemento y eliminación dependiente de actividad.

Este marco unifica fenómenos neurodevelopmentales diversos. Los períodos críticos emergen como ventanas temporales G-V-F. Los trastornos del neurodesarrollo mapean a fallas arquitectónicas: autismo como insuficiencia del Filtro (sub-poda), esquizofrenia como Filtrado excesivo (sobre-poda), y discapacidades intelectuales como disfunción del Generador. El marco genera predicciones comprobables: intervenciones mejoradores del Filtro para autismo, enfoques restrictores del Filtro para riesgo de esquizofrenia, y terapias de apoyo al Generador para discapacidades intelectuales.

Más allá de aplicaciones clínicas, la arquitectura G-V-F revela paralelos profundos entre el desarrollo neural y otros sistemas biológicos enfrentando desafíos similares. El sistema inmune genera diversidad de receptores y selecciona clones funcionales; los ecosistemas generan variantes de especies y seleccionan fenotipos adaptados; la evolución genera diversidad genética y selecciona aptitud. Reconocer esta lógica computacional compartida sugiere que la sinaptogénesis es una instancia de una solución biológica universal para construcción de sistemas adaptativos bajo incertidumbre.

Referencias

1. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 1997;387(2):167-178.
2. Paolicelli RC, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science.* 2011;333(6048):1456-1458.
3. Sekar A, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016;530(7589):177-183.
4. Tang G, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron.* 2014;83(5):1131-1143.
5. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(11):877-888.
6. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol.* 1970;206(2):419-436.
7. Irwin SA, et al. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex.* 2000;10(10):1038-1044.
8. Stevens B, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell.* 2007;131(6):1164-1178.
9. Courchesne E, et al. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA.* 2011;306(18):2001-2010.
10. Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(1):65-73.