

## ¿PARTICIPA LA SEROTONINA CEREBRAL EN LA MEMORIA DEL APRENDIZAJE INCREMENTADO?

*DOES BRAIN SEROTONIN HAVE A ROLE  
IN INCREMENTAL LEARNING MEMORY?*

**ROBERTO A. PRADO-ALCALÁ, RAFAEL SOLANA-FIGUEROA,  
LUISA E. GALINDO, ANDREA C. MEDINA Y GINA L. QUIRARTE**  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, CAMPUS JURIQUELLA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

### RESUMEN

Presentamos una breve revisión acerca de la participación de la serotonina cerebral en el proceso de consolidación de la memoria. La evidencia experimental al respecto sugiere fuertemente que efectivamente, esta amina biogénica participa en el almacenamiento de información derivada de aprendizajes mediados por reforzadores negativos. Sin embargo, la gran mayoría de experimentos en esta área de conocimiento se han realizado con la aplicación sistémica de fármacos que alteran la actividad serotoninérgica, por lo que aún no se tiene una idea clara acerca de cuales son las estructuras nerviosas, que tienen receptores a serotonina, que median la participación de la misma en la consolidación. Estudios recientes indican que los receptores del tipo 5-HT<sub>2</sub> del estriado son importantes para la memoria y, además, que en condiciones de aprendizaje incrementado la serotonina no es necesaria para el desarrollo del aprendizaje y la memoria.

*Palabras clave:* Serotonina, aprendizaje, memoria.

- 
1. Artículo recibido el 30 de mayo de 2003 y aceptado el 28 de julio de 2003.
  2. Correspondencia: Dr. Roberto A. Prado Alcalá. Instituto de Neurobiología, Campus UNAM-Juriquilla. Apdo. Postal 1-1141, Querétaro, Qro. 76001. Tel.: (442) 2381047. E-mail: prado@servidor.unam.mx

### ABSTRACT

This is a brief review about the involvement of serotonin in memory consolidation. The available experimental evidence strongly suggests that, indeed, this biogenic amine participate in the storage of information derived from negatively-reinforced learning. However, the vast majority of experiments in this area of research has been carried out using systemic administration of drugs that interfere with serotonergic activity; thus, there is not a clear idea about which neural structures, which have serotonergic receptors, are involved in consolidation. Recent studies indicate that 5-HT<sub>2</sub>-type receptors of the striatum are important for memory and that in conditions of enhanced learning serotonin is not necessary for the development of learning and memory.

*Key words:* Serotonin, learning, memory.

En 1948, Rapport aisló una sustancia de la sangre que producía vasoconstricción; la estructura de la sustancia responsable de este efecto fue caracterizada y denominada 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT). Ésta, al igual que la mayoría de los neurotransmisores, fue descubierta en el exterior del sistema nervioso. La 5-HT es una monoamina biogénica, de la cual se conoce bien su distribución en el cuerpo humano. Una vez que fue sintetizada químicamente y posteriormente identificada en el SNC de la rata, el perro y la vaca (Amin, Crawford & Gaddum, 1954), fue propuesta como neurotransmisor (Bogdanski, Pletscher, Brodie & Udenfriend, 1956; Brodie, 1990; Mrazek & Hart, 1955).

Actualmente se sabe que este neurotransmisor está involucrado en una amplia gama de funciones fisiológicas activando múltiples receptores; la actividad anormal de estos sistemas de receptores ha sido implicada en muchas patologías psiquiátricas que incluyen a la ansiedad, depresión, psicosis, migraña, disfunciones sexuales, sueño y desórdenes alimenticios (Naughton, Mulrooney & Leonard, 2000). Existe una vasta literatura que indica que la serotonina también participa en procesos cognitivos, como veremos más adelante.

Se ha sugerido que la acetilcolina (ACh) juega un papel crítico en la formación de la memoria; en la mayoría de los casos, la administración sistémica o central de drogas anticolinérgicas y la lesión de los sistemas colinérgicos cerebrales producen deterioro de la memoria, mientras que los fármacos que facilitan la actividad colinérgica mejoran la memoria (e.g., Bartus, Dean & Flicker, 1987; Decker & McGaugh, 1991; Fibiger, 1991; Prado-Alcalá, Fernández-Ruiz & Quirarte, 1993; Weinstock, 1995).

Sin embargo, varios experimentos han demostrado, consistentemente, que cuando los sujetos experimentales son expuestos a una situación de

aprendizaje incrementado, ya no se presenta la amnesia que generalmente es producida tanto por la aplicación central (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá y Cobos-Zapalaín, 1977; Prado-Alcalá, Kaufman y Moscona, 1980) como sistémica (Cruz-Morales, Durán-Arévalo, Díaz del Guante, Quirarte & Prado-Alcalá, 1992; Durán-Arévalo, Cruz-Morales y Prado-Alcalá, 1990; Quirarte, Cruz-Morales, Díaz del Guante, García & Prado-Alcalá, 1993) de bloqueadores colinérgicos en condiciones habituales de entrenamiento de tareas reforzadas positiva o negativamente.

Los hallazgos relacionados con dicho efecto protector del aprendizaje incrementado (sobrentrenamiento y sobrerreforzamiento), dieron lugar a la pregunta de si este efecto era privativo del sistema colinérgico o si sería una manera más general de funcionamiento del sistema nervioso central.

La existencia de una interacción funcional entre la ACh y la 5-HT a nivel sináptico (Gillet, Amor y Fillion, 1985; Hilgert et al., 2000; Koyama y Kayama, 1993; Lehmann et al., 2000; Smiley, Subramanian y Mesulam, 1999) y conductual (Altman, Stone y Ögren, 1987; Cassel y Jeltsch, 1995; Riekkinen, 1995) sugiere que estos neurotransmisores pudieran jugar un papel similar en la formación de la memoria.

La aceptación por parte de los que estudian las bases neurobiológicas de la memoria, de que la 5-HT participa en este proceso, se deriva principalmente de los resultados de experimentos en los que se han aplicado, por vía sistémica, fármacos que alteran su función sináptica. Una droga que se ha usado frecuentemente para estudiar la posible participación de la serotonina en procesos de memoria es la p-cloroanfetamina (PCA), la cual produce una liberación masiva y aguda de 5-HT en el cerebro (Fuller, 1992). Se ha encontrado, consistentemente, que la inyección sistémica de PCA produce amnesia del aprendizaje de evitación (e.g., Altman y Normile, 1986; Archer, 1982; Dunn, 1980; Ögren, 1982, 1986a,b), tal como sucede cuando se administran bloqueadores colinérgicos.

Ögren (1985) efectuó un estudio para detallar el papel de la serotonina en los procesos de aprendizaje mediado por eventos aversivos en ratas. Analizó el efecto a largo plazo de la p-cloroanfetamina (PCA) en la adquisición de tareas de evitación activa de una y dos vías y en la retención de la tarea de evitación inhibitoria. Los resultados se compararon con los obtenidos al administrar un inhibidor de la síntesis de 5HT, la PCPA. La administración de PCA (el liberador de 5HT) antes de la sesión de entrenamiento produjo un daño dependiente de la dosis y del tiempo de aplicación del fármaco, tanto en la adquisición de la evitación activa, como en la retención de la evitación inhibitoria. Las deficiencias en los aprendizajes de evitación provocados por la PCA, son causados por la liberación de 5HT almacenada, provocando la estimulación de receptores pre y postsinápticos de 5HT en el cerebro anterior.

Nuevamente Ögren (1986a), siguiendo con esta misma línea, entrenó ratas

en tareas de evitación activa e inhibitoria, para determinar los daños en la adquisición, retención y recuperación de la memoria en estas tareas. Administró por vía intraperitoneal PCA unos minutos antes del entrenamiento, midiendo la retención 24 horas después. La PCA dañó la adquisición de la tarea de evitación activa, siendo este efecto dependiente de la dosis en la retención de ambas tareas. Los resultados sugieren que la 5HT tiene efectos equivalentes sobre los procesos de aprendizaje y memoria, y que se involucra en procesos de aprendizaje asociativo en la rata. El daño en la retención dependiente del tiempo, indica que la 5HT juega un papel importante en el procesamiento de la información en el cerebro involucrado en la consolidación de la memoria.

En los estudios anteriores, en los que la administración de PCA se hizo unos minutos antes del entrenamiento de la evitación inhibitoria, el deterioro en la retención pudo haberse debido no tanto a una interferencia con la adquisición de la tarea, sino a una falla en la consolidación de la memoria. En otras palabras, es posible que los animales hayan aprendido, pero que ese aprendizaje solamente se haya almacenado en la memoria de corto plazo, sin haber pasado a la de largo plazo, por una deficiencia en el proceso de consolidación.

Para resolver ese problema, se aplicó PCA, por vía sistémica, antes del entrenamiento de evitación inhibitoria y se probó la retención de la misma 30 minutos (memoria de corto plazo) o 24 horas (memoria de largo plazo) después. Al compararse con grupos controles apropiados, el grupo probado a los 30 minutos tuvo una retención perfecta mientras que el que fue probado a las 24 horas presentó amnesia (Galindo, Medina, Salado, Quirarte & Prado-Alcalá, 2000). Estos resultados sugieren que la administración pre-entrenamiento de PCA no interfiere con el aprendizaje, sino con la consolidación de la memoria.

El hecho de que las manipulaciones experimentales que modifican la acción sináptica de la 5-HT pueden producir alteraciones en la memoria, no implica que se conozca cual o cuales receptores serotoninérgicos intervienen en los efectos que se han obtenido. A la fecha, se han descrito siete familias de receptores a 5-HT (5-HT<sub>1-7</sub>), así como subtipos dentro de algunas de las familias, haciendo un total de 14 receptores para esta amina biogénica. (Hoyer y Martín, 1997).

Utilizando como herramientas farmacológicas agonistas y antagonistas serotoninérgicos relativamente específicos, en años recientes se ha encontrado una compleja interacción entre receptores pre y postsinápticos. Por ejemplo, la estimulación de receptores presinápticos 5-HT<sub>1B/1D</sub> interfiere con la consolidación de la memoria de una tarea reforzada positivamente, mientras que la estimulación de receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> induce una mejoría en este proceso mnémico (Meneses, Terron y Hong, 1977; Meneses y Hong, 1994). De igual manera, diferentes subtipos de receptores de 5-HT participan en aprendizajes de tipo aversivo (Petkov, Belcheva, Konstantinova & Kehayov, 1995).

En resumen, la evidencia experimental indica que la serotonina juega un papel importante en la consolidación de la memoria, pero aún queda por determinarse cuales, y de qué manera, sus diferentes receptores participan en la cognición (Meneses, 1998, 1999).

Otros aspectos que quedan por determinarse son: ¿qué estructuras cerebrales, cuyas neuronas poseen receptores a 5-HT, participan en la formación de la memoria? y ¿a través de qué tipo de receptores a 5-HT lo hacen?

En una serie de artículos que fueron publicados recientemente se inició la búsqueda experimental de las respuestas a esas dos preguntas. Se ha demostrado que la PCA induce la liberación de 5-HT en el estriado (Meyer, Holland, Lais & Szabo, 1991), y por esta razón Solana, Salado-Castillo, Galindo, Quirarte y Prado-Alcalá (2002a) estudiaron los efectos de la microinyección de PCA en el estriado de ratas 5 minutos antes del entrenamiento de evitación inhibitoria; cuando se midió la retención, 24 horas después, se encontró un decremento altamente significativo en la retención. Los autores concluyeron que cuando la PCA es administrada sistémicamente, sus efectos sobre la memoria se deben, en parte, a su acción sobre la serotonina estriatal.

Con el fin de determinar si el efecto amnésico de la PCA que fue administrada intraestriatalmente se debió a la liberación de 5-HT inducida por esta droga, en un experimento subsecuente, se entrenaron ratas en la tarea de evitación inhibitoria e inmediatamente después del entrenamiento se les inyectó serotonina en el estriado. Como era de esperarse, este tratamiento produjo un cuadro amnésico (Prado-Alcalá, Ruiloba, Rubio, Solana-Figueroa, Medina, Salado-Castillo & Quirarte, 2003).

Hay evidencias experimentales que indican que en el estriado existen todos los tipos de receptores serotoninérgicos de los que se ha determinado que participan, mejorando o interfiriendo con el aprendizaje y la memoria; éstos son, específicamente los receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, and 5-HT4 (Barnes & Sharp, 1999; Boess & Martin, 1994).

Basados en estos datos, Prado-Alcalá et al. (en prensa) hicieron la primera investigación acerca del efecto de la microinyección intraestriatal de ketanserina, antagonista del receptor 5-HT2A, sobre la consolidación de la memoria de la evitación inhibitoria. La microinyección se aplicó inmediatamente después del entrenamiento, y al probar la retención, 24 h después, se encontró un cuadro de amnesia retrógrada, es decir, se interfirió con la consolidación.

Es obvio que apenas estamos empezando a "asomarnos" al complejo mundo de la neuroanatomía y neuroquímica de la serotonina, en relación con la memoria. Es menester explorar cada una de las regiones que contienen receptores para esta amina biogénica, y determinar la posible participación de cada uno de ellos.

Ahora bien, una vez que se ha demostrado que la serotonina participa

importantemente en los procesos de memoria, la siguiente pregunta que nos hicimos fue ¿podrá el aprendizaje incrementado impedir el efecto amnésico que comúnmente se produce cuando se altera la transmisión serotoninérgica?

En el año de 1999 se publicó un trabajo en el que se planteó la posibilidad de que los efectos amnésicos producidos por la administración intraperitoneal de PCA pudiesen ser abolidos cuando la experiencia de aprendizaje fuese incrementada. Para tal efecto, se entrenaron ratas en la tarea de evitación inhibitoria aplicando diferentes intensidades de estimulación nociceptiva. Grupos independientes fueron inyectados, intraperitonealmente, con solución salina isotónica o con PCA, 30 minutos antes del entrenamiento. La retención de la tarea fue medida 24 h después. Se encontró una deficiencia en la retención, independientemente de la intensidad del choque aplicado durante el entrenamiento. Estos resultados confirmaron el efecto amnésico de la p-cloranfetamina, pero no aportaron evidencia acerca del efecto protector de un alto nivel de estimulación aversiva (Solana-Figueroa, Quirarte y Prado-Alcalá, 1999).

En un trabajo posterior, Solana-Figueroa, Salado-Castillo, Quirarte, Galindo & Prado-Alcalá (2002b) ampliaron el rango de intensidades de estimulación aversiva que se aplicaron en el estudio previo (Solana-Figueroa, Quirarte y Prado-Alcalá, 1999). Encontraron el efecto amnésico en los sujetos tratados con la PCA y entrenados con intensidades bajas; sin embargo, al ir incrementando la experiencia de aprendizaje (aumentando paulatinamente la intensidad de la estimulación), la inyección de la PCA dejó de interferir con la retención de la tarea. Así pues, el efecto protector del sobrerreforzamiento, que se había observado en el caso del bloqueo colinérgico, también ocurre cuando se interfiere con la actividad serotoninérgica.

Con el objeto de determinar si este efecto protector es exclusivo para el caso de la tarea de evitación inhibitoria, Galindo et al. (2000) administraron una dosis de PCA relativamente alta (10 mg/kg, i.p.) a ratas, siete días antes del entrenamiento en una tarea de evitación activa. Está descrito que este tratamiento farmacológico produce la destrucción de las vías serotoninérgicas cerebrales. La tarea conductual empleada permite estudiar tanto el proceso de adquisición como el de memoria de largo plazo. Los resultados demostraron que la lesión producida deterioró significativamente la adquisición y la memoria de largo plazo en aquellos animales que fueron entrenados utilizando intensidades de choque eléctrico relativamente bajas; en contraste, los que fueron entrenados con choques de intensidad relativamente alta no sufrieron ningún deterioro en esas funciones. Estos resultados indican que el efecto de protección inducido por una experiencia de aprendizaje incrementada se establece independientemente del tipo de aprendizaje que se estudie.

Las interpretaciones derivadas de los resultados de los experimentos descritos en esta breve revisión son congruentes con el planteamiento general acerca de cómo algunas estructuras cerebrales y mediadores químicos

podrían estar participando en el proceso de consolidación de la memoria propuesto por Prado-Alcalá (1995). Este autor postula que el fenómeno de la consolidación de la memoria depende de la activación de un número de estructuras cerebrales que están conectadas, funcionalmente, en serie. Esta proposición se basa en el hecho de que la lesión o la interferencia con la actividad de cualquiera de estas estructuras es suficiente para que se produzca un cuadro amnésico. Por otro lado, cuando la experiencia de aprendizaje es incrementada, los tratamientos mencionados se tornan inocuos, es decir, la memoria se establece normalmente. En esta situación, las estructuras involucradas sufren un cambio, de tal manera que ahora se conectan, funcionalmente, en paralelo. Esta reorganización en paralelo explicaría la razón por la que a pesar de que se inhabilite a alguna estructura que participaba en la formación de la memoria, ésta se consolida normalmente. De lo anterior se desprende que al cambiar la fisiología de los circuitos de la memoria, junto con ellos cambiaría la participación de los diferentes sistemas de neurotransmisión involucrados.

### REFERENCIAS

- Amin, A. H., Crawford, T. B. B. & Gaddum, J. H. (1954). The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *Journal of Pharmacology (London)*, 126, 596-618.
- Altman, H. J. & Normile, H. J. (1986). Enhancement of the memory of a previously learned aversive habit following pre-test administration of a variety of serotonergic antagonists in mice. *Psychopharmacology*, 90, 24-27.
- Altman, H. J., Stone, W. S. & Ögren, S. O. (1987). Evidence for a possible functional interaction between serotonergic and cholinergic mechanisms in memory retrieval. *Behavioral and Neural Biology*, 48, 49-62.
- Archer, T. (1982). Serotonin and fear retention in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 96, 491-516.
- Barnes N.M. & Sharp T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38, 1083-1152.
- Bartus, T. T., Dean, R. L. & Flicker, C. (1987). Cholinergic psychopharmacology : an integration of human and animal research on memory. En: H. Y. Meltzder (Ed.). *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, 219-32.
- Boess F.G., Martin I.L. (1994). Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology*, 33, 275-317.
- Bogdanski, D. F., Pletscher, A., Brodie, B. B. & Udenfriend, S. (1956). Identification and assay of serotonin brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 117, 82-88.

- Brodie, T. G. (1900). The immediate action of an intravenous injection of blood serum. *Journal of Physiology*, 26: 48-71.
- Cassel, J. & Jeltsch, H. (1995). Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience*, 69, 1-41.
- Cruz-Morales, S. E., Durán-Arévalo, M., Díaz del Guante, M. A., Quirarte, G. & Prado-Alcalá, R. A. (1992). A threshold for the protective effect of over-reinforced passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Behavioral and Neural Biology*, 57, 256-9.
- Davis, J. A. & Sheard, M. H. (1974). Habituation and sensitization of the rat startle response: effects of raphe lesions. *Physiology and Behavior*, 12, 425-431.
- Decker, M. W. & McGaugh, J. L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, 7, 151-68.
- Dunn, A. J. (1980). Neurochemistry of learning and memory: An evaluation of recent data. *Annual Review of Psychology*, 31, 343-90.
- Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S. E. & Prado-Alcalá, R. A. (1990). Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning? *Brain Research Bulletin*, 24, 725-27.
- Fibiger, H. C. (1991). Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence. *Trends in Neurosciences*, 14, 220-23.
- Fuller, R. W. (1992). Effects of P-chloroamphetamine on brain serotonin neurons. *Neurochemistry*, 17, 449-56.
- Galindo, L. E., Medina, A. C., Quirarte, G. L., & Prado-Alcalá, R. A. (1998). Effects of p-chloroamphetamine on active avoidance learning trained with low and high foot-shock. 31st Annual Meeting, Society for Neuroscience, San Diego, California, E.U.A, noviembre 11 al 15.
- Gillet, G., Ammor, S. & Fillion, G. (1985). Serotonin inhibits acetylcholine release from rat striatum slices: evidence for a presynaptic receptor-mediated effect. *Journal of Neurochemistry*, 45, 1687-91.
- Giordano, M. & Prado-Alcalá, R. A. (1986). Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24, 905-9.
- Hilgert, M., Buchholzer, M., Jeltsch, H., Kelche, C., Cassel, J. C. & Klein, J. (2000). Serotonergic modulation of hippocampal acetylcholine release after long-term neuronal grafting. *Neuroreport*, 11, 3063-3065.
- Hoyer, D. & Martin, G. (1997). 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology*, 36, 419-428.
-



- Koyama, Y. & Kayama, Y. (1993). Mutual interactions among cholinergic, noradrenergic and serotonergic neurons studied by ionophoresis of these transmitters in rat brainstem nuclei. *Neuroscience*, 55, 1117-26.
- Galindo, L. E., Medina, A. C., Salado, R., Quirarte, G. L. & Prado-Alcalá, R. A. (2000). Effects of p-chloroamphetamine on short- and long-term memory. 30<sup>th</sup> Annual Meeting, Society for Neuroscience, New Orleans, LA, E.U.A, noviembre 4 al 9.
- Lehmann, O., Jeltsch, H., Lehnardt, O., Pain, L., Lazarus, C. & Cassel, J. C. (2000). Combined lesions of cholinergic and serotonergic neurons in the rat brain using 192 IgG-saporin and 5,7-dihydroxytryptamine: neurochemical and behavioural characterization. *European Journal of Neuroscience*, 12, 67-79.
- Marrazzi, A. S. & Hart, E. R. (1955). Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. *Science*, 121, 365-367.
- Meneses A. (1998). Physiological, pathophysiological and therapeutic roles of 5-HT systems in learning and memory. *Reviews in the Neurosciences*, 9, 275-289.
- Meneses A. (1999). 5-HT system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 1111-1125.
- Meneses, A. & Hong, E. (1994). Modification of 8-OH-DPAT effects on learning by manipulation of the assay conditions. *Behavioral and Neural Biology*, 61, 29-35.
- Meneses, A., Terron, J. A. & Hong, E. (1997). Effects of the 5-HT receptor antagonists GR127935 (5-T1B/1D) and MDL100907 (5-HT2A) in the consolidation of learning. *Behavioural Brain Research*, 89, 217-23.
- Meyer, D. K., Holland, A., Lais, A., & Szabo, B. (1991). Effects of p-chloroamphetamine on release of [3H]gamma-aminobutyric acid from slices of rat caudate-putamen. *European Journal of Pharmacology*, 196, 189-195.
- Naughton, M., Mulrooney, J. B. & Leonard, B. E. (2000). A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol*, 6, 397-415.
- Rapport, M. M., Green, A. A. & Page, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 176, 1243-1251.
- Ögren, S. O. (1982). Forebrain serotonin and avoidance learning: behavioural and biochemical studies on the acute effect of p-chloroamphetamine on one-way active avoidance learning in the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 16, 881-95.
- Ögren, S. O. (1986). Analysis of the avoidance learning deficit induced by the serotonin releasing compound p-chloroamphetamine. *Brain Research Bulletin*, 16, 645-60.
-

- Ögren, S. O. (1986). Serotonin receptor involvement in the avoidance learning deficit caused by p-chloroamphetamine-induced serotonin release. *Acta Physiologica Scandinavica*, 126, 449-462.
- Ögren, S. O. (1985). Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning. *Acta Physiologica Scandinavica, Supplement*, 544, 1-71.
- Petkov, V. D., Belcheva, S., Konstantinova, E. & Kehayov, R. (1995). Participation of different 5-HT receptors in the memory process in rats and its modulation by the serotonin depletor p-chlorophenylalanine. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 55, 243-52.
- Prado-Alcalá, R.A. (1995). Serial and parallel processing during memory consolidation. En J. L. McGaugh, F. Bermúdez-Rattoni, y R. A. Prado-Alcalá (Eds.), *Plasticity in the Central Nervous System. Learning and Memory*. (pp. 57-65). New Jersey: Lawrence Erlbaum Publishers.
- Prado-Alcalá, R. A. & Cobos-Zapalaín, G. G. (1977). Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. *Brain Research*, 138, 190-196.
- Prado-Alcalá, R. A., Fernández-Ruiz, J. & Quirarte, G. L. (1993). Cholinergic neurons and memory. En: T.W. Stone (Ed.), *Aspects of synaptic transmission 2: Acetylcholine, sigma receptors, CCK and eicosanoids, neurotoxins*. (pp. 59-71). London: Taylor and Francis.
- Prado-Alcalá, R. A., Kaufman, P. & Moscona, R. (1980). Scopolamine and KCL injections into the caudate-putamen. Overtraining- induced protection against deficits of learning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 12, 249-53.
- Prado-Alcalá, R. A., Ruiloba, M. I., Rubio, L., Solana-Figueroa, R., Medina, C., Salado-Castillo, R. and Quirarte, G. L. (2003). Regional infusions of serotonin into the striatum and memory consolidation. *Synapse*, 47: 169-175.
- Prado-Alcalá, R.A., Solana-Figueroa, R., Galindo, L.E., Medina, A.C. y Quirarte, G.L. (En prensa). Blockjade of striatal 5-HT2 receptors produces retrograde amnesia in rats. *Life Sciences*.
- Quirarte, G. L., Cruz-Morales, S. E., Díaz del Guante, M. A., García, M. & Prado-Alcalá, R.A. (1993). Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Research Bulletin*, 32, 521-24.
- Rapport, M. M., Green, A. A. y Page, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 176: 1243-1251.
- Riekkinen, P. Jr. (1994). 5-HT1A and muscarinic acetylcholine receptors jointly regulate passive avoidance behavior. *European Journal of Pharmacology*, 262, 77-90.

- Smiley, J. F., Subramanian, M. & Mesulam, M. M. (1999). Monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain. *Neuroscience*, *93*, 817-29.
- Solana-Figueroa, R., Quirarte, G. L. & Prado-Alcalá, R. A. (1999). Effects of pre-training systemic administration of p-chloroamphetamine on inhibitory avoidance trained with high and low foot-shock. *Revista Mexicana de Psicología*, *2*, 211-15.
- Solana-Figueroa, R., Salado-Castillo, R., Galindo, L. E., Quirarte, G. L. and Prado-Alcalá, R. A. (2002a). Effects of pre-training intrastriatal administration of p-chloroamphetamine on inhibitory avoidance. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*: 178-185.
- Solana-Figueroa, R., Salado-Castillo, R., Quirarte, G. L., Galindo, L. E., & Prado-Alcalá, R. A. (2002b). Enhanced inhibitory avoidance training protects against the amnesic effect of p-chloroamphetamine. *Life Sciences*, *71*, 391-399.
- Steckler, T. & Sahgal, A. (1995). The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behavioural Brain Research*, *67*, 165-99.
- Weinstock, M. (1995). The pharmacotherapy of Alzheimer's disease based on the cholinergic hypothesis: an update. *Neurodegeneration*, *4*, 349-56.
-