

CODIFICACIÓN DE ESTADOS FUNCIONALES EN REDES NEURONALES BIOLÓGICAS

Luis Carrillo-Reid* y José Bargas**

Depto. de Biofísica, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Ciudad Universitaria,
C.P. 04510, México, D.F. E-mails: *carrillo@ifc.unam.mx, **jbargas@ifc.unam.mx

RESUMEN

Un tema central para las neurociencias consiste en descifrar la forma en la cual las redes neuronales biológicas procesan la información y guardan memorias. En 1949 Donald Hebb propuso que la actividad reverberante de pequeños circuitos neuronales llamados “ensambles” funcionaría como el sustrato sobre el cual se construyen las rutas de la memoria. Sin embargo, para poder almacenar cualquier tipo de información compleja, los ensambles neuronales deberían tener la habilidad de organizarse en jerarquías, es decir, pequeñas subrutinas que componen procedimientos más elaborados. Nuestros experimentos muestran que los circuitos con estas capacidades pueden encontrarse en pequeños pedazos de cerebro aislado *in vitro* y estudiarse con detalle. De esta manera, el cerebro como cualquier sistema puede ser entendido y estudiado de acuerdo con sus elementos básicos y sus reglas de composición; permitiéndonos entender desde la forma en la cual nos comunicamos hasta los hábitos que determinan nuestra vida cotidiana. Los hallazgos experimentales aquí descritos podrían sentar las bases para entender tanto los estados cerebrales normales como los patológicos, con lo cual será posible proponer soluciones para distintas enfermedades neurodegenerativas que tienen un gran impacto en la sociedad.

Palabras Clave: *Código neuronal, ensambles neuronales, propiedades de composición, propiedades intrínsecas y extrínsecas, redes neuronales.*

ABSTRACT

A central issue to Neuroscience is the knowledge of how biological neural networks process the information and store memories. In 1949 Donald Hebb proposed reverberant “cell assemblies” as the substrate for memory storage. However, in order to store any kind of composed knowledge cell assemblies must have the ability to form hierarchies: subcircuits composing larger circuits. Our experiments show that circuits with these properties can be found in small pieces of brain tissue isolated *in vitro* and thus amenable to be studied in full detail. Hence, the brain as any system can be understood in terms of simpler parts and their compositional rules, allowing us to understand our communication, motor actions and habits that represent our life style. The findings here described could open the possibility to better understand normal and pathological brain functional states, to be able to propose original solutions for neurodegenerative diseases that drastically affect our society.

Key Words: *Neural coding, cell assemblies, compositionality, intrinsic and extrinsic properties, neural networks.*

INTRODUCCIÓN

Durante cientos de años el hombre ha intentado descifrar la manera en la cual los sentidos se relacionan con el universo circundante, es decir, cómo se forma la realidad a través del contacto con el exterior. Esta búsqueda dio lugar a la creación de conceptos que dividen al cerebro humano en entidades independientes, cada una de la cuales, tiene un

papel específico en la interpretación del mundo.

El entendimiento global de todos los procesos llevados a cabo por el cerebro necesita la integración de distintas disciplinas, desde las matemáticas hasta la filosofía, pasando por la biología, la química, la ingeniería y la neurofisiología.

Gracias a la creación de nuevas técnicas se ha visto que existen funciones asociadas con la actividad de núcleos específicos del

cerebro¹ y que la manera en que se comunican los diferentes ensambles neuronales está íntimamente ligada con las relaciones que se establecen entre los elementos de un sistema², así como por sus propiedades biofísicas o intrínsecas³.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de las variables involucradas en la generación de diferentes patrones de actividad, para mostrar su importancia, tanto en los estados funcionales normales como en los patológicos, dentro de los sistemas neuronales.

PATRONES DE ACTIVIDAD EN SISTEMAS NEURONALES

Tanto *in vivo* como *in vitro*, ha sido mostrado que el disparo de diferentes tipos de neuronas se caracteriza por exhibir transiciones entre dos estados estables del potencial de membrana: un estado inactivo cercano al potencial de reposo y un estado activo despolarizado⁴⁻⁶ (Fig. 1). Debido a su dinámica espacio-temporal estereotipada, los estados activos (*up states*) que se presentan de manera correlacionada en distintos elementos de una red pueden funcionar como atractores, es decir, propiedades emergentes de redes neuronales que pueden implementar estados relacionados con procesos de memoria o soluciones a problemas computacionales. Los atractores están teóricamente definidos como estados estables en la dinámica de redes, estas propiedades se presentan durante picos de actividad sincrónica (Fig. 2), durante los cuales o en la cercanía de ellos, las secuencias de grupos coactivos de neuronas tienden a ser repetitivas^{6,7}.

La actividad sincrónica de poblaciones neuronales ocurre en diversas estructuras cerebrales en una manera que es modulada por el comportamiento y la entrada sensorial⁸. La activación de secuencias que se repiten podría estar relacionada con la memoria de trabajo, definida como el mantenimiento activo de pequeñas cantidades de información por breves periodos de tiempo cuya función es guiar procesos del pensamiento o secuencias en el comportamiento⁹. Dichas señales podrían ser útiles para planear y controlar movimientos¹⁰.

¿Cómo guardamos un objeto en la mente? ¿Cómo persisten los disparos neuronales en una red distribuida aun en ausencia de entradas sensoriales? Hebb sugirió que la activación sostenida en un sistema distribuido es mantenida por la actividad reverberante de circuitos neuronales recurrentes, llamados “ensambles neuronales”^{11,12}.

Un primer candidato para la comunicación a través de sistemas distribuidos en el cerebro humano es la sincronización de los elementos de la red. Se ha visto que patrones característicos de sincronización espacio-temporal están ligados con diferentes estados de atención,

lo cual conduce a diferentes comportamientos. Estudios de registros intracraneales en humanos muestran que regiones limitadas, separadas por unos centímetros, se sincronizan en diversas tareas de memoria de corto plazo. El aumento general de la sincronización representa un estado de sensibilidad incrementada hacia los estímulos relevantes (mayor vigilancia). Algo similar al aumento del disparo neuronal durante periodos de atención focalizada¹.

¿Cuáles son los mecanismos comunes que gobiernan la comunicación y cómo se relacionan con la estructura cerebral?

¿Cómo la sincronización oscilatoria promueve la comunicación neuronal? ¿Cuáles son las consecuencias de una sincronización anormal?

La comunicación neuronal se define como la transferencia de

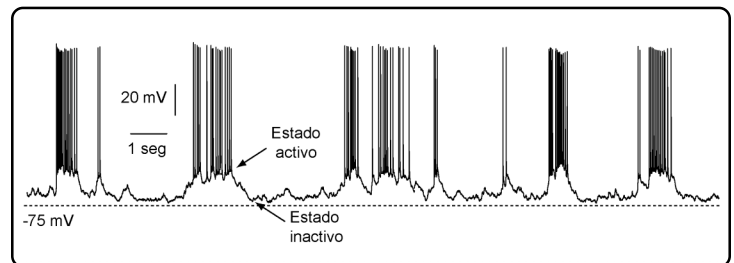


Figura 1. Oscilaciones espontáneas en el potencial de membrana de una neurona cerebral (de proyección del estriado). La figura muestra el registro electrofisiológico de una neurona espino-mediana en fijación de corriente. Nótese la existencia de dos potenciales de membrana estables, un estado inactivo (hiperpolarizado) cercano al potencial de membrana en reposo (-75 mV) y un estado activo (despolarizado) en donde la neurona puede presentar ráfagas de potenciales de acción.

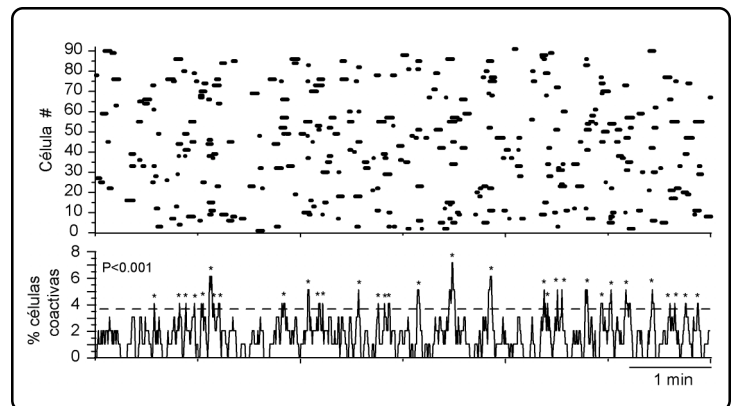


Figura 2. Actividad de red con estados sincronizados. Arriba: Registro óptico de la actividad de varias células en un área de 800 X 600 micras. Cada renglón representa una célula activa y cada columna representa un instante de tiempo (Δt). Cada punto indica la generación de una ráfaga de disparos (como en la Fig. 1) en cada una de las neuronas. En el ejemplo se muestra la actividad de 90 neuronas simultáneamente. Abajo: Histograma de la actividad mostrada en el panel superior. Nótese la existencia de picos de actividad (asteriscos) en los cuales varias neuronas tienen actividad en ráfagas al mismo tiempo, es decir están sincronizadas (“picos de sincronía”).

aspectos funcionales entre los elementos de una red. Depende de los componentes anatómicos (estructura) y de los procesos encargados de transmitir la información (funciones). Procesos anormales en la sincronización han sido asociados con diversos desórdenes tales como: la epilepsia, la esquizofrenia, la demencia y la enfermedad de Parkinson¹³.

Las evidencias muestran que existen diferentes patrones espacio-temporales de actividad cerebral, algunos dependen principalmente de las propiedades intrínsecas de las neuronas, otros del comportamiento grupal de las mismas y otros más de la forma en que se establecen las conexiones dentro del sistema. Sin embargo, falta mucho por conocer acerca de cómo todas estas variables codifican los estados de salida en un microcircuito neuronal.

MICROCIRCUITOS NEURONALES

Existen varios escenarios para tratar de entender la manera en la cual se realizan las operaciones en un microcircuito neuronal:

- I. Que neuronas vecinas con dendritas sobrelapadas compartan entradas comunes aleatorias. Para que funcione un módulo de este tipo, la información debe ser promediada por medio de los distintos elementos para crear una salida uniforme con una función específica.
- II. Que las neuronas conectadas entre sí compartan las entradas. Las conexiones recíprocas podrían entonces servir para modular la actividad entre diferentes subgrupos y realizar tareas comunes².
- III. Que la representación de la información esté dada principalmente por la tasa de disparo de las neuronas individuales. Esto permitiría a una misma neurona la posibilidad de codificar diferentes funciones dependiendo de su frecuencia (*rate code*). En este caso, el énfasis se pone en el individuo: la neurona.
- IV. Que los estados funcionales estén codificados en “ensambles neuronales”, esto es, células dispersas anatómicamente pero cuya actividad en común forme ciclos cerrados o recurrentes de actividad correlacionada con rutas preferenciales^{11,14}.

Existen muchas controversias en cuanto a la manera de estudiar la actividad de los microcircuitos neuronales; algunos infieren la actividad de poblaciones neuronales por medio de registros de campo¹⁵; otros usan arreglos con matrices de electrodos para registrar extracelularmente varios sitios anatómicamente dispersos^{16,17}; y algunos más utilizan registros ópticos que miden indirectamente la actividad eléctrica de las neuronas^{6,18,19}. Todas estas técnicas presentan ventajas y desventajas dependiendo de la pregunta que se quiera contestar, sin embargo, gracias al avance tecnológico próximamente será posible registrar

varios núcleos del cerebro *in vivo* en tiempo real y con resolución de célula única.

La utilización de métodos de registro *in vitro*, como el de las rebanadas de cerebro, para tratar de estudiar el comportamiento de redes o microcircuitos neuronales, aún sigue presentando controversias. Generalmente se utilizan medios farmacológicos para la generación de patrones de actividad específicos, debido a que las conexiones necesarias para que exista la actividad espontánea han sido destruidas. Sin embargo, existen ciertos cortes en donde los ritmos pueden encontrarse sin la necesidad de manipulación farmacológica, lo cual sugiere que es posible preservar la arquitectura de los ensambles neuronales. La conservación del microcircuito neuronal permitirá entender las relaciones entre sus elementos, así como su desempeño bajo distintas condiciones farmacológicas²⁰.

Propiedades intrínsecas de las neuronas

Las conductancias activas juegan un papel importante en la generación de patrones espacio-temporales de actividad debido a la expresión de potenciales en meseta (*plateaus*). Un potencial *plateau* es un potencial de membrana estable que está más despolarizado que el potencial de membrana en reposo (Fig. 3). Cuando un potencial *plateau* es iniciado la célula puede disparar potenciales de acción en ausencia de excitación sináptica sostenida. Una despolarización transitoria de suficiente amplitud y duración puede iniciar un potencial en meseta. La meseta puede persistir durante minutos antes de terminar espontáneamente o de ser apagada por una entrada sináptica inhibitoria. Además, los potenciales en meseta son regulados por distintos neuromoduladores.

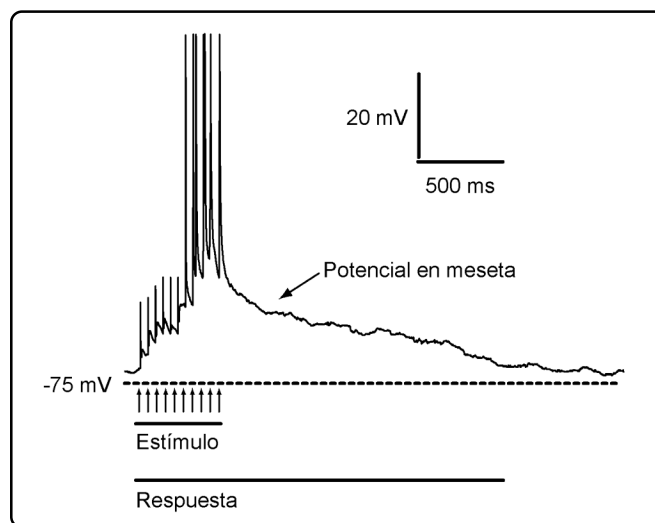


Figura 3. Potencial *plateau* o en meseta. La figura muestra la respuesta de una neurona espinosa mediana ante un estímulo sináptico repetitivo (flechas). Nótese que la respuesta de la neurona tiene una duración mucho mayor a la duración del estímulo que la provocó. Dicha despolarización es sostenida en parte por corrientes iónicas entrantes persistentes (intrínsecas).

Utilizando un campo eléctrico que despolariza a las dendritas e hiperpolariza al soma; Hounsgaard y Kiehn²¹ mostraron que la corriente entrante persistente, encargada de mantener los potenciales en meseta, está localizada principalmente en las dendritas distales. La misma conclusión fue alcanzada cuando la meseta fue evocada a través de entradas sinápticas. Dichas mesetas pueden ser provocadas tanto por corrientes de sodio como de calcio.

Una célula que tiene potenciales en meseta expresa una región de conductancia con pendiente negativa y tres cruces por el eje del voltaje (Fig. 4). Lee y Heckman²² demostraron que el umbral de la meseta corresponde al punto de pendiente cero. Se sabe que existen dos tipos de neuronas motoras: las motoneuronas lentas tienen el menor umbral para ser reclutadas en los movimientos y el umbral del *plateau* se encuentra abajo o muy cercano al umbral del potencial de acción; las motoneuronas rápidas, las cuales son reclutadas posteriormente en los movimientos, tienen un umbral de la meseta superior al del potencial de acción. Estos hallazgos sugieren que las propiedades intrínsecas de las neuronas están implicadas directamente en la realización de distintas tareas motoras²².

Los potenciales en meseta sirven para mantener el disparo sin la necesidad de entradas sinápticas sostenidas, por lo tanto, la activación de mesetas tiende a desacoplar la generación de espigas postsinápticas de la variabilidad de entradas

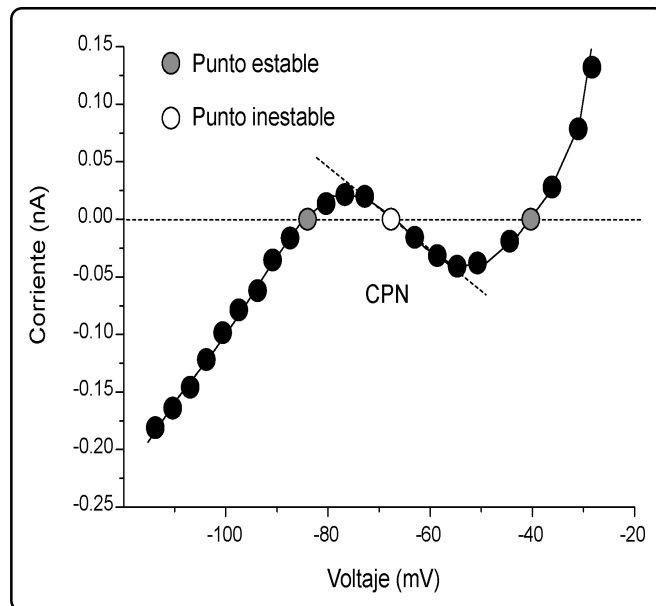


Figura 4. Biestabilidad mediada por las propiedades intrínsecas de las neuronas. Relación corriente voltaje (I-V) medida en fijación de voltaje en una neurona espinosa mediana, provocada por la activación del receptor NMDA. Nótese los tres puntos de cruce en el eje del voltaje, dos puntos estables y un punto inestable que corresponde a la zona de conductancia con pendiente negativa. Esta relación I-V es característica de las neuronas capaces de disparar ráfagas de espigas (Fig. 1) sobre potenciales en meseta (Fig. 3).

presinápticas, lo cual favorece un disparo más estable y predecible⁶. Además, durante las mesetas la conductancia de entrada se incrementa, por lo cual las entradas sinápticas son menos efectivas, reduciéndose así en el efecto postsináptico la naturaleza estocástica de las entradas presinápticas³, esto sugiere que no es necesaria una misma entrada fásica robusta para provocar ráfagas de potenciales de acción en varias células al mismo tiempo, sino que basta con que lleguen secuencias temporalmente similares para provocar mesetas simultáneas, a pesar de que provengan de fuentes distintas.

Ahora es posible evaluar la presencia de potenciales *plateau* en organismos intactos, incluyendo humanos, y de averiguar el papel funcional de las mesetas en el control motor, así como en la transferencia de información dentro del cerebro³.

Dinámica sináptica

Se ha prestado mucha atención al papel de la plasticidad sináptica de corto plazo, tanto a la facilitación como a la depresión, en el modelado de la actividad de redes. Varios estudios muestran que la depresión sináptica en redes motoras rítmicas puede cambiar el control de la frecuencia de la red basado en las propiedades intrínsecas de las neuronas hacia las propiedades sinápticas. La plasticidad sináptica de corto plazo está envuelta también en la estabilización y reconfiguración de circuitos motores y en el inicio, mantenimiento y modulación de programas relacionados con el movimiento. Por otro lado, se sabe que la neuromodulación es la piedra de toque para esculpir diversas redes motoras funcionales mediante los mismos circuitos anatómicos ya establecidos²³.

Una entrada que comanda promueve una acción directa sobre la red, mientras que una entrada moduladora puede modificar el estado de las poblaciones neuronales en una manera que afecta el procesamiento de los programas¹³.

En el modelo de Hebb¹¹, el disparo sostenido coincidente es necesario para incrementar la eficiencia sináptica, una característica necesaria para habilitar la transición entre memorias de corto y largo plazo¹².

Las corrientes sinápticas con probabilidad de liberación baja incrementan paulatinamente su magnitud durante la activación repetitiva. Este fenómeno fisiológico descrito en los años 40 en la unión neuromuscular fue llamado facilitación de corto plazo. En cambio, en las sinapsis con una probabilidad de liberación alta, las amplitudes de las corrientes sinápticas decrecen durante la estimulación repetitiva, lo que se conoce como depresión de corto plazo (Fig. 5). La dinámica relativa tanto de facilitación como de depresión de corto plazo determina el efecto de la sinapsis bajo diferentes condiciones de actividad global en una red²³.

Las sinapsis con depresión de corto plazo son sensibles a cambios súbitos en la tasa de disparo. La amplitud en el estado

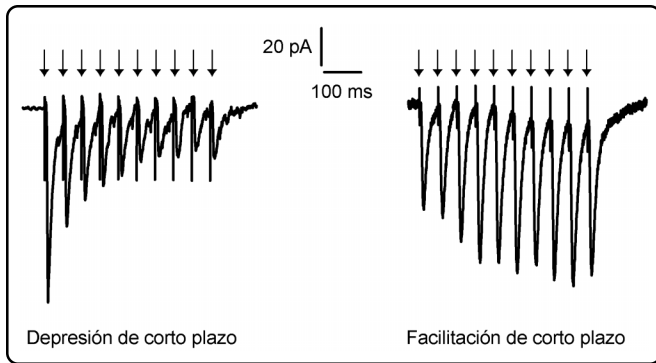


Figura 5. Dinámica sináptica de corto plazo. Izquierda: Respuesta de una neurona espinosa mediana ante un estímulo eléctrico en la corteza (10 estímulos, 20 Hz). Cada flecha señala un estímulo. Note que la amplitud de la respuesta sináptica disminuye a lo largo del tiempo. Este fenómeno se conoce como depresión de corto plazo (*STP: short term depression* en inglés). Derecha: Respuesta de una neurona espinosa mediana ante el mismo estímulo cuando existe modulación presináptica. Note que la amplitud de la respuesta sináptica ahora se incrementa a lo largo del tiempo. Este fenómeno es conocido como potenciación de corto plazo (*STP: short term potentiation*). Las entradas moduladoras pueden entonces cambiar la manera de procesar las entradas sinápticas, lo que tiene consecuencias globales para la actividad del circuito.

estable de una sinapsis con depresión de corto plazo es inversamente proporcional a la frecuencia de disparo. Estas sinapsis sirven para amplificar señales transitorias, mientras que restringen la actividad tónica. La depresión de corto plazo ha sido implicada en distintos procesos: mantenimiento de la estabilidad de la red, selección de rutas, selectividad direccional, filtrado de frecuencias altas, sincronización en redes recurrentes, determinación de intervalos y secuencias, así como detección de entradas sincrónicas. Distintos modelos muestran que en los patrones de actividad generados entre dos grupos de neuronas, la transición de la actividad de unas a otras está mediada por la depresión de corto plazo, debido a la fatiga sináptica²³.

Diversos estudios muestran en modelos que cuando la plasticidad de corto plazo está inmersa en una red recurrente, la neuromodulación aunada a ella puede producir la autoorganización de la red. La plasticidad sináptica de corto plazo también puede ser usada para seleccionar dinámicamente entre diferentes patrones motores. Incluso puede ser utilizada no sólo para seleccionar diferentes patrones de movimientos, sino programas motores distintos (nado, caminata). Incluso la dinámica de las sinapsis con facilitación de corto plazo puede modular un programa motor incrementando la frecuencia con la que ocurre. La plasticidad sináptica es por sí misma dependiente de la actividad, es regulada por neuromoduladores, la experiencia sensorial o una combinación de ambas²³.

PROPIEDADES DE COMPOSICIÓN EN SISTEMAS NEURONALES

La composición se refiere a nuestra habilidad de construir

representaciones mentales, organizadas jerárquicamente, en términos de partes y sus relaciones²⁴. Cualquier sistema con propiedades de composición cuenta con entidades elementales organizadas jerárquicamente que al ser combinadas entre sí, de diferentes maneras, pueden dar lugar a un repertorio infinito de representaciones. Sin embargo, sólo está permitido hacer cierto tipo de construcciones que respetan reglas específicas (Fig. 6).

Por ejemplo, las letras del abecedario pueden ser ensambladas para formar sílabas, éstas a su vez pueden formar palabras, oraciones, tratados científicos, poemas, etc. En lingüística existen ciertas reglas dependientes del idioma, no obstante Chomsky²⁵ propuso la existencia de regularidades *universales*, que podían ser independientes del idioma, lo cual implica que en nuestro cerebro existen ciertas propiedades, que están genéticamente determinadas, por medio de las cuales nuestras capacidades de composición pueden extenderse más allá del lenguaje, como la facilidad por la música, la pintura y la danza, entre otras.

Si pensamos en nuestros propios hábitos, podemos ver que es fácil descomponerlos sistemáticamente en acciones motoras simples. Dichas unidades básicas, análogas a las sílabas, pueden ser combinadas efectivamente para generar una variedad infinita de procedimientos con un fin específico²⁴.

El conocer las reglas de composición que siguen los microcircuitos neuronales será de gran utilidad para el entendimiento de los distintos estados funcionales llevados a cabo por el cerebro tanto en condiciones normales como patológicas⁶.

PATOLOGÍAS

Distintos estudios muestran que una de las causas de la esquizofrenia se debe al cambio en la dinámica sináptica de una población neuronal específica, a pesar de que el número de células se mantenga igual⁹, esto nos muestra que el cambio en la dinámica sináptica puede dar lugar a un estado anormal en el funcionamiento de las redes neuronales.

Por otro lado, los patrones anormales de sincronización en el sistema motor parecen ser una llave para entender su sintomatología¹³. Algunas teorías sobre la enfermedad de Parkinson sugieren que la pérdida de dopamina produce un desbalance entre distintos microcircuitos neuronales, lo que promueve una sincronización excesiva del globo pálido interno y una sobreinhibición del tálamo¹⁰. Por ejemplo, durante los movimientos lentos de los dedos se observa una modulación común en el disparo de las unidades motoras, el cual tiene la misma frecuencia del movimiento. Diversos estudios muestran que en la enfermedad de Parkinson, el globo pálido externo, el globo pálido interno y el núcleo subtalámico tienen un incremento en la actividad oscilatoria. Se han encontrado incluso oscilaciones sincrónicas entre el globo pálido interno y el núcleo subtalámico. Se sabe también que existe una tendencia de los ganglios basales a oscilar en frecuencias bajas durante

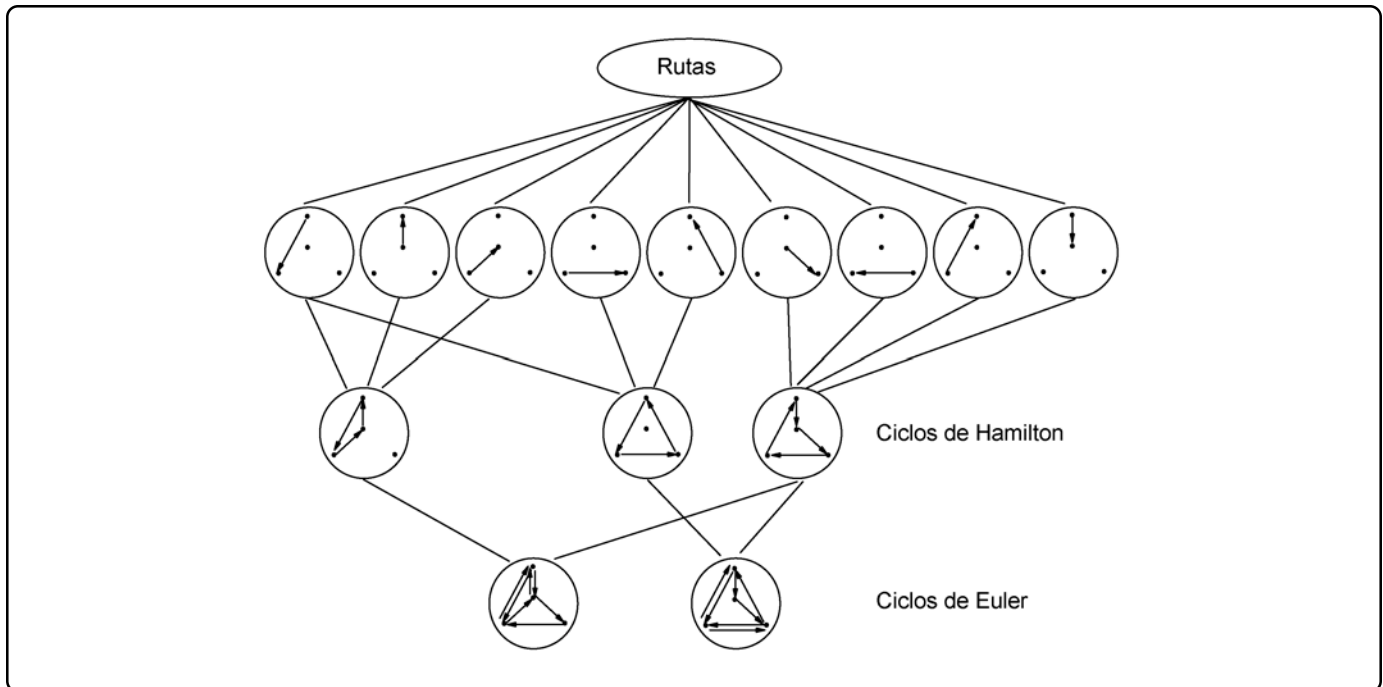


Figura 6. Organización jerárquica y reglas de composición en la actividad de redes neuronales biológicas registradas *in situ* (Figs. 1, 2). La figura muestra el diagrama de clasificación generado por un algoritmo de agrupamiento jerárquico basado en teoría de gráficas. Las unidades más pequeñas componen el primer nivel del diagrama. Cada punto representa un estado de la red, las flechas indican la transición entre estados. Las siguientes rutas están compuestas por las unidades básicas, que pueden combinarse solamente para establecer ciclos Hamiltonianos (segundo nivel). Finalmente el tercer nivel está formado por la combinación de ciclos Hamiltonianos que tienen la restricción de combinarse solamente para formar ciclos de Euler. Nótese que existen reglas específicas de composición para formar un ciclo cerrado, lo cual implica que no todas las combinaciones de elementos pueden componer una entidad (ensamble neuronal) válida.

este padecimiento, lo cual interfiere con la habilidad para realizar movimientos¹³.

La frecuencia de la actividad neuronal está íntimamente ligada con el desempeño de una función, si se estimula en el núcleo subtalámico con una frecuencia de 20 Hz se incrementa su sincronía con el globo pálido interno, lo cual provoca desórdenes en el movimiento. Sin embargo, estimulaciones de alta frecuencia (70 Hz) en el núcleo subtalámico suprimen los potenciales de campo locales en el globo pálido interno mejorando con ello los signos de la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, existe un balance entre la sincronización y la desincronización neuronal que es importante funcional y conductualmente¹³.

Utilizando la magneto encefalografía se ha investigado la sincronización a gran escala entre diversas áreas del cerebro y el temblor, en pacientes con la enfermedad de Parkinson. La actividad oscilatoria relacionada con el temblor se encuentra en una red muy extendida: ganglios basales – tálamo – corteza, cerebelo – tálamo – corteza. Las áreas corticales incluyen áreas motoras primarias y no primarias y áreas sensoriales contralaterales a la mano que presenta temblores. La frecuencia de acople entre diversas áreas del cerebro es aproximadamente dos veces la frecuencia del temblor¹³.

Pollok²⁶ muestra que el temblor en la enfermedad de Parkinson y el temblor voluntario en humanos sanos, comparten la misma red oscilatoria. Sin embargo, en la enfermedad de Parkinson existe mayor coherencia entre el tálamo y la corteza primaria motora, mientras que en los individuos sanos la mayor coherencia se encuentra entre la corteza primaria motora y la corteza premotora. Si la corteza motora es la estructura convergente de las dos redes oscilatorias (ganglios basales-tálamo-corteza/ cerebelo-tálamo-corteza), la hipótesis es que la estimulación de la corteza motora debe aminorar el temblor en la enfermedad de Parkinson. Un estudio reciente propone que la estimulación de la corteza motora es un procedimiento simple y seguro para modular el circuito *corteza-subtálamo-pálido-corteza* y así aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, sin la necesidad de realizar una cirugía estereotáxica profunda del cerebro²⁷.

Los ejemplos citados muestran que distintos patrones de actividad en núcleos específicos del cerebro están relacionados con estados funcionales determinados. La alteración en la actividad producida por una patología genera patrones anormales que evitan la correcta ejecución de diversas funciones. El reto es entender el papel de los distintos elementos del sistema, así como de sus propiedades para poder proponer soluciones que regresen a la red a un estado funcional normal.

CONCLUSIONES

Varios patrones espacio-temporales de actividad neuronal utilizan diferentes mecanismos para sincronizarse basados en distintas corrientes iónicas y/o conexiones sinápticas.

Cambios en la sincronía reflejan cambios en las demandas de atención y están directamente relacionados con el desempeño del comportamiento. Las limitaciones en la atención surgen de la forma en la cual interactúan los subsistemas involucrados en una tarea específica.

La sincronización y desincronización sirven para ajustar dinámicamente el estado de una red uniendo o separando miembros del sistema que se encuentran espacialmente dispersos. Dichos procesos parecen ser un mecanismo para mejorar la ejecución de tareas específicas, mientras al mismo tiempo se elimina la interferencia suprimiendo tareas falsas o blancos equivocados. Lo cual ayuda a explicar lo que conocemos sobre el proceso de atención¹. También existe evidencia de que patrones específicos de sincronización están directamente relacionados con el comportamiento¹³.

Actualmente, los signos de la enfermedad de Parkinson son aliviados al estimular con altas frecuencias en el globo pálido interno o en el núcleo subtalámico, así como modulando el circuito cerebelo-tálamo-corteza a través de la estimulación del núcleo intermedio ventral. Se sabe que la sincronización del globo pálido interno y el núcleo subtalámico en el temblor y en la enfermedad de Parkinson ocurre a frecuencias bajas (15-30 Hz/ 3-10Hz).

Es importante resaltar que actividades de red con las mismas características pueden emerger de parámetros muy distintos, por lo cual una enorme cantidad de combinaciones de fuerzas sinápticas y de propiedades intrínsecas membranales puede provocar el desempeño adecuado de un sistema. Es decir, la salida de una red depende de la correlación de valores de distintas sinapsis y conductancias intrínsecas, por lo tanto, el reto no es sólo descubrir la estructura y función de las redes, sino saber cómo es codificada y mantenida una solución objetivo, es decir, el grupo de parámetros necesarios para que la red realice una función específica²⁸.

La generación de patrones espacio-temporales y la selección de programas motores depende de la plasticidad de los mecanismos regulatorios, esto es, de las características intrínsecas de las neuronas, que emergen del juego de sus corrientes iónicas no lineales. La dinámica sináptica de corto plazo es tan importante como las propiedades intrínsecas para producir salidas flexibles en un circuito neuronal.

La neuromodulación también juega un papel importante ya que puede modificar la salida de una red motora cambiando las fuerzas relativas de las conexiones sinápticas, es decir, modela

continuamente nuevos circuitos funcionales²³.

Sinapsis con diferentes dinámicas operan óptimamente para distintos patrones de actividad. Por ejemplo, las sinapsis con depresión de corto plazo tienen mayor peso sobre la actividad final de una red durante la activación fásica. Por el contrario, las sinapsis con facilitación de corto plazo están más involucradas en la detección de secuencias temporales dispersas, lo cual indica que es posible encontrar correlaciones subumbrales, independientemente de si las neuronas se encuentran conectadas o no entre sí.

Las propiedades temporales de los perfiles de correlación pueden ser predichas por la dinámica de las sinapsis que cada neurona recibe en tiempos diferentes durante el proceso de la información en el microcircuito. Dicha dispersión temporal impuesta por la dinámica de las sinapsis requiere de patrones de actividad específicos establecidos en la red²⁹, es decir, la forma en que funciona un pequeño ensamble neuronal está dada por las relaciones establecidas por sus elementos básicos, independientemente de que el microcircuito se encuentre dentro del sistema intacto o aislado de él⁶.

Existen diferentes patrones de actividad, algunos están gobernados por la dinámica sináptica (propiedades extrínsecas); otros se basan en las conductancias que poseen los distintos elementos del sistema (propiedades intrínsecas); y otros más son el resultado de la combinación de los anteriores. Dependiendo de la función que se esté realizando las variables implicadas en la activación de la red serán distintas, lo cual tiene consecuencias importantes, tanto en el funcionamiento normal como en el patológico, de los sistemas neuronales.

La evidencia indica que no sólo la actividad sincrónica oscilatoria de ensambles neuronales representa un mecanismo para la asociación de distintas estructuras, sino que es indispensable para la codificación de estados funcionales en redes neuronales biológicas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está apoyado por: IMPULSA-UNAM, DGAPA-UNAM201603, CONACyT49484.

REFERENCIAS

1. Gross, J. *et al.* Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 13050-5 (2004).
2. Yoshimura, Y., Dantzker, J.L. & Callaway, E.M. Excitatory cortical neurons form fine-scale functional networks. *Nature* **433**, 868-73 (2005).
3. Kiehn, O. & Eken, T. Functional role of plateau potentials in vertebrate motor neurons. *Curr Opin Neurobiol* **8**, 746-52 (1998).
4. Wilson, C.J. The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog Brain Res*; **99**, 227-297 (1993).

5. Vergara, R. *et al.* Spontaneous voltage oscillations in striatal projection neurons in a rat corticostriatal slice. *J Physiol* **553**, 169-182 (2003).
6. Carrillo-Reid, L. *et al.* Encoding network states by striatal cell assemblies. *J Neurophysiol* **99**, 1435-1450 (2008).
7. Cossart, R., Aronov, D. & Yuste, R. Attractor dynamics of network UP states in the neocortex. *Nature* **423**, 283-288 (2003).
8. Traub, R.D. *et al.* Gap junctions between interneuron dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J Neurosci* **21**, 9478-86 (2001).
9. Lewis, D.A., Hashimoto, T. & Volk, D.W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* **6**, 312-324 (2005).
10. Beiser, D.G., Hua, S.E. & Houk, J.C. Network models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* **7**, 185-190 (1997).
11. Hebb, D.O. *The Organization of Behavior*, (John Wiley & Sons, New York, 1949).
12. Tallon-Baudry, C., Bertrand, O. & Fischer, C. Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci* **21**, RC177 (2001).
13. Schnitzler, A. & Gross, J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* **6**, 285-96 (2005).
14. Huyck, C.R. Cell assemblies as an intermediate level model of cognition. In *Emerging Neural Architectures based on Neuroscience*, (Wermter, S., Austin, J. & Willshaw, O., Springer, 2001).
15. Berke, J.D., Okatan, M., Skurski, J. & Eichenbaum, H.B. Oscillatory entrainment of striatal neurons in freely moving rats. *Neuron* **43**, 883-896 (2004).
16. Lebedev, M.A., O'Doherty, J.E. & Nicolelis, M.A. Decoding of temporal intervals from cortical ensemble activity. *J Neurophysiol* **99**, 166-86 (2008).
17. Plenz, D. & Thiagarajan, T.C. The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex? *Trends Neurosci* **30**, 101-110 (2007).
18. Mao, B.Q., Hamzei-Sichani, F., Aronov, D., Froemke, R.C. & Yuste, R. Dynamics of spontaneous activity in neocortical slices. *Neuron* **32**, 883-898 (2001).
19. Huber, D. *et al.* Sparse optical microstimulation in barrel cortex drives learned behaviour in freely moving mice. *Nature* **451**, 61-4 (2008).
20. Kano, T., Inaba, Y. & Avoli, M. Periodic oscillatory activity in parahippocampal slices maintained in vitro. *Neuroscience* **130**, 1041-53 (2005).
21. Hounsgaard, J. & Kiehn, O. Calcium spikes and calcium plateaux evoked by differential polarization in dendrites of turtle motoneurons in vitro. *J Physiol* **468**, 245-59 (1993).
22. Lee, R.H. & Heckman, C.J. Bistability in spinal motoneurons in vivo: systematic variations in persistent inward currents. *J Neurophysiol* **80**, 583-93 (1998).
23. Nadim, F. & Manor, Y. The role of short-term synaptic dynamics in motor control. *Curr Opin Neurobiol* **10**, 683-90 (2000).
24. Bienenstock, E. & Geman, S. Compositionality. In *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks* (ed. Arbib, M.A.) (The MIT Press, Cambridge M.A., 1994).
25. Hauser, M.D., Chomsky, N. & Fitch, W.T. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science* **298**, 1569-79 (2002).
26. Pollok, B., Gross, J., Dirks, M., Timmermann, L. & Schnitzler, A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *J Physiol* **554**, 871-8 (2004).
27. Drouot, X. *et al.* Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation. *Neuron* **44**, 769-78 (2004).
28. Prinz, A.A., Bucher, D. & Marder, E. Similar network activity from disparate circuit parameters. *Nat Neurosci* **7**, 1345-52 (2004).
29. Silberberg, G., Wu, C. & Markram, H. Synaptic dynamics control the timing of neuronal excitation in the activated neocortical microcircuit. *J Physiol* **556**, 19-27 (2004).