

LAS BASES CELULARES DE LAS OSCILACIONES NEURONALES

Mario Treviño*, Rafael Gutiérrez**

SUMMARY

Neuronal oscillations emerge as a consequence of the interaction of large groups of neurons, which can synchronize their activity to generate a rhythmic field behavior. They occur in different brain areas and have been associated to relevant physiological and pathological processes such as sensory processing, memory, epilepsy and consciousness.

Neuronal oscillations are mediated and shaped by i) the intrinsic properties of the cell membrane, ii) the architecture of synaptic connections between the neurons confined in a network, and iii) the dynamics of the synaptic currents. The firing properties of the neurons depend on the ionic channels that they possess but non-linear interactions between different families of ionic currents, may produce small subthreshold membrane oscillations (SMOs).

Because the probability to generate an action potential rises during the depolarizing phase of the SMOs, this activity can regulate the neuron's firing frequency. Consequently, SMOs influence the responsiveness of the neuron to synaptic inputs that occur at particular frequencies and which, finally, produce a broad range of brain rhythms. In addition to the intrinsic properties of the neuronal membrane, the firing frequency of single neurons depends on the synaptic inputs from other neurons within the network. Indeed, neurons can produce responses in their neighbors by means of electrical and chemical synapses. In this sense, two or more neurons are in synchrony if each fires action potentials, within a small time window before or after the other. This could be explained if both neurons share the same synaptic input or if they interact with each other. Hence, network synchrony is reflected by the current flow between the extracellular and intracellular compartments which can be recorded as a field potential in the extracellular space.

Thus, this field potential reflects both synchronic subthreshold events and action potentials generated by the cells contained in the recorded field. Therefore, the electric potential produced by the synchronized activity of cortical neurons can be recorded over the scalp (the electroencephalogram or EEG). This activity is characterized by its morphology, its frequency and the experimental context in which it is recorded.

The cortical brain rhythms are classified in frequency bands, and they are associated with different brain states. They compete and interact with each other and can coexist in the same or in different structures. Because field oscillations can be spontaneously generated in vitro, their generating and sustaining mechanisms can be thoroughly studied. For instance, blockade of presynaptic or postsynaptic receptors is a common tool used to isolate the specific contributions of different synaptic components that generate the field oscillations.

We also discuss the role of short and long-term GABAergic plasticity and its involvement in neuronal oscillations and in the generation of hyper-synchronic rhythms that underlie epileptic discharges. Indeed, excitatory and inhibitory synaptic interactions regulate and sustain the firing synchrony in neural networks. For instance, diverse sets of GABAergic interneurons contribute with different firing frequencies that finally inhibit their postsynaptic targets: excitatory principal cells and other interneurons. In other words, inhibitory synapses, as a whole, generate different synchronic neuronal events and restrain the network excitability. Hence, it is relevant to study which parameters do modify the GABAergic transmission. For instance, a feature of GABAergic synapses is that prolonged GABA_A-R activation may lead to a switch from a hyperpolarizing to a depolarizing postsynaptic response. This is partly due to a positive shift on the GABA_A-R reversal potential (E_{GABA}) because of a GABA-induced-chloride (Cl⁻) accumulation in the postsynaptic neurons.

Recent studies suggest that the activity-dependent E_{GABA} shift may have important implications in the mechanisms involved in the generation of γ (~40 Hz) oscillations and seizure-like discharges. The study of how intracellular Cl⁻ dynamics shape network oscillations may bring insights into the mechanisms of physiological and pathological brain rhythms. Moreover, Cl⁻ dynamics have also prominent functional implications during development.

Another relevant example of GABAergic plasticity is observed in the glutamatergic hippocampal granule cells (GCs). In response to an increment in network excitability, GCs are able to synthesize and release GABA for fast neurotransmission. Several experimental results have compellingly shown that GABAergic signaling from these cells activates presynaptic and postsynaptic GABAergic receptors. Therefore, it is plausible that after seizures, the GCs could spontaneously release GABA that would, in turn, change the spontaneous field activity that naturally emerges from the postsynaptic targets that comprise the CA3 intrinsic network oscillator. And this is indeed the case. GABA released from CGs inhibits β/γ oscillations (~20 Hz) in the CA3 area, where principal cells and interneurons are impinged by CGs. Thus, this mechanism could be used to limit network excitability after seizures. The emergence of the GABAergic phenotype in CGs could also be involved in the deleterious effects on learning and memory consolidation that have been observed after seizures. Finally, we briefly discuss the computational role that network oscillations may have to represent sensory information.

Key words: Neuronal oscillations, subthreshold oscillations, synchrony, neural networks, GABAergic plasticity.

*Alumno del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas del Instituto de Fisiología Celular. UNAM, Apartado Postal 04510, México D.F.

**Profesor Titular del Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias. CINVESTAV.

Recibido: 13 de octubre de 2006. Aceptado: 26 de octubre de 2006

RESUMEN

Una de las características de los circuitos neuronales es que sus componentes, las neuronas, pueden presentar actividad eléctrica sincrónica y, gracias a ésta, generar actividad oscilatoria. Esta actividad se ha asociado a diversas funciones fisiológicas como el procesamiento de información sensorial, la memoria, el ciclo vigilia-sueño y la conciencia. La actividad oscilatoria de un circuito neuronal está mediada por i) las propiedades intrínsecas de sus células, ii) la arquitectura de sus conexiones y iii) la dinámica de sus interacciones sinápticas. A nivel celular, las señales sinápticas pueden generar oscilaciones subumbrales del potencial de membrana y regular la frecuencia de disparo. Estas oscilaciones modulan la respuesta celular a las entradas sinápticas que ocurren en frecuencias funcionalmente relevantes y que, finalmente, producen los diferentes ritmos cerebrales.

A nivel estructural, el conjunto de proyecciones axonales de corto, mediano y largo alcance, permiten que módulos discretos, pero interconectados, oscilen en sincronía a lo largo de amplias regiones cerebrales.

En esta revisión, resaltamos la importancia que tienen las interacciones sinápticas, excitadora e inhibitoria, en la regulación y mantenimiento de la sincronía del disparo en grupos neuronales. Abordamos también el impacto de la plasticidad de corto y largo plazo de la transmisión GABAérgica en la modulación de las propiedades sinápticas, las oscilaciones neuronales y su participación en la generación de ritmos hiper-sincrónicos, asociados con las descargas epilépticas y las alteraciones que éstas últimas producen en los mecanismos de inhibición sináptica. Por ejemplo, después de una crisis convulsiva generalizada o de inducir un estado de hiperexcitación, las células granulares glutamatérgicas del giro dentado del hipocampo, presentan modificaciones que les permiten sintetizar y liberar GABA, que actúa sobre receptores pre- y postsinápticos.

En este escenario, el GABA liberado espontáneamente de las células granulares, inhibe las oscilaciones de ~20 Hz en la zona CA3 del hipocampo. Se ha propuesto que este mecanismo, activado por crisis convulsivas, podría servir para limitar la actividad de la red neuronal en respuesta a incrementos de excitabilidad. De igual forma, su presencia se ha asociado con los efectos deletéreos que tienen las crisis convulsivas sobre el aprendizaje y la consolidación de memoria, particularmente durante la fase post-ictal. Finalmente discutimos el posible papel computacional que las oscilaciones neuronales tienen en la representación de información sensorial.

Palabras clave: Oscilaciones neuronales, oscilaciones subumbrales, sincronía, redes neuronales, plasticidad GABAérgica.

INTRODUCCIÓN

La generación de ritmos es una propiedad del sistema nervioso y es consecuencia de la actividad oscilatoria y sincronizada de grandes grupos de neuronas. Estos ritmos ocurren en diferentes áreas cerebrales y se han asociado a diversas funciones fisiológicas como el procesamiento de información sensorial (49), la memoria (33), el ciclo vigilia-sueño (11) y la conciencia (34).

A nivel celular, las oscilaciones neuronales dependen de parámetros biofísicos como el potencial de membrana y la frecuencia de disparo de sus potencia-

les de acción. Dichos cambios en el potencial de membrana, controlan la cinética de apertura/cierre de familias de canales iónicos (12) y las corrientes a través de estos canales modifican el potencial de membrana, en particular, cuando la membrana celular se despolariza y rebasa un valor crítico llamado umbral de disparo, se genera una corriente entrante de sodio (Na^+) y se produce un potencial de acción, por lo que se propaga a lo largo del axón y al llegar a la terminal sináptica, desencadena una secuencia de fenómenos rápidos (<0.5 ms) que activan los mecanismos de liberación del neurotransmisor que la célula contiene. Una vez en la hendidura sináptica, el transmisor liberado se difunde y se une a receptores específicos en la membrana de la neurona postsináptica.

La activación de los receptores postsinápticos produce la apertura de canales iónicos que generan pequeñas corrientes, mismas que al integrarse a nivel celular, producen un potencial sináptico; si en un breve período *coinciden* suficientes corrientes excitadoras, la célula postsináptica puede rebasar el umbral de disparo y generar un nuevo potencial de acción. Otras corrientes sinápticas, como las salientes de potasio (K^+) (generadas al activarse, por ejemplo, los receptores GABA_B), o las de cloro (Cl^-) (generadas al activarse los receptores GABA_A), pueden modificar el valor del potencial de membrana en la dirección contraria, hiperpolarizándolo y alejándolo de su umbral de disparo.

En síntesis, el conjunto de corrientes entrantes y salientes, mismas que ocurren en diferentes tiempos y regiones de la célula, es integrado en una respuesta celular que, de rebasar su umbral de disparo, puede convertirse en un potencial de acción. Este es el fundamento de la actividad neuronal y de la comunicación sináptica intercelular en el Sistema Nervioso Central. Las interacciones sinápticas entre miles de neuronas subyacen a los ritmos cerebrales. Por lo tanto, la actividad oscilatoria de una red neuronal está mediada por las propiedades intrínsecas de sus células, la arquitectura con la que están generadas sus conexiones y la dinámica de sus corrientes sinápticas.

OSCILACIONES INTRÍNECAS SUBUMBRALES DE MEMBRANA

Ciertas interacciones no-lineales entre las conductancias de diferentes familias de canales pueden manifestarse, generando oscilaciones subumbrales en el voltaje de la membrana celular (35, 38) y esto regula el ritmo con el que la célula dispara.

Una forma de incrementar experimentalmente la amplitud de estas oscilaciones, es mediante un microelectrodo que inyecta un pulso de corriente transmem-

branal despolarizante a la célula bajo estudio. Esta despolarización produce, en algunos casos, un patrón de descarga intermitente donde secuencias de potenciales de acción se interrumpen por períodos “silentes” de oscilaciones subumbrales del potencial de membrana (1, 47). El grado de correlación entre las oscilaciones subumbrales y el período de los potenciales de acción, indica la proporción en que la frecuencia de disparo es modulada por la actividad subumbral. Así, el potencial de membrana se encuentra más despolarizado sobre las crestas de las oscilaciones subumbrales y la probabilidad de que se genere un potencial de acción es mayor. Sin embargo, para caracterizar el componente *intrínseco* de las oscilaciones subumbrales, es necesario aislar la célula estudiada. De forma experimental, esto se logra mediante el bloqueo farmacológico de los receptores sinápticos para eliminar las fuentes externas (sinápticas) que perturban constantemente al potencial de membrana. Una vez hecho esto, la inhibición selectiva de las conductancias a Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , permite identificar a las familias de canales iónicos y a las posibles interacciones que se requieren para mantener funcionando las oscilaciones intrínsecas subumbrales. De igual manera, la frecuencia característica de las oscilaciones subumbrales se puede determinar mediante una técnica experimental que mide la resonancia de la neurona (27, 42, 43). La resonancia es el fenómeno que se observa cuando la amplitud de respuesta de un sistema con naturaleza rítmica se amplifica al estimularlo a la frecuencia natural de oscilación del sistema. Por ejemplo, cuando se estimula la membrana de una neurona (con corrientes eléctricas sinusoidales o con señales sinápticas) en la frecuencia en que las oscilaciones subumbrales intrínsecas entran en resonancia, entonces la amplitud de los cambios en el potencial de membrana adquiere su valor máximo, en otras palabras, el potencial de membrana de las neuronas con oscilaciones intrínsecas, actúa como un filtro de aquellas frecuencias que son diferentes a su frecuencia de resonancia. Con el uso de esta técnica, han sido descritos diversos tipos de resonancias en neuronas periféricas (43) y del Sistema Nervioso Central (32). Acorde a sus funciones, las oscilaciones intrínsecas permiten que las células respondan mejor a aquellas despolarizaciones (o hiperpolarizaciones) que ocurren en el rango de frecuencias resonantes.

SINCRONÍA LOCAL

La actividad de cada neurona en un circuito es determinada por sus propiedades intrínsecas y por las entradas sinápticas que recibe. Las neuronas pueden producir respuestas en sus vecinas, mediante sinapsis qui-

micas y eléctricas. La actividad de dos o más neuronas está en sincronía si producen sus potenciales de acción al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo. Esto podría deberse a que las neuronas comparten una misma entrada sináptica o a que interactúan recíprocamente. De esta forma, en una población mixta de neuronas excitadoras e inhibitoras, existen tres tipos posibles de sincronización celular sináptica: excitación recurrente entre células excitadoras, inhibición recíproca entre interneuronas inhibitoras y una retroalimentación entre poblaciones de células excitadoras e inhibitoras.

Una característica de la sincronía neuronal es que la generación simultánea de respuestas sinápticas en un grupo de neuronas, produce localmente un flujo de iones entre el espacio extracelular y el interior del grupo de células. Este flujo iónico produce un *potencial de campo* que es posible registrar en el espacio extracelular y refleja tanto los acontecimientos subumbrales sincrónicos, como el disparo coordinado de las neuronas contenidas en el campo. Además, si el sitio donde se hace el registro extracelular presenta una distribución anatómica regular, es posible extraer información útil sobre la distribución espacial de las corrientes. Por ejemplo, el arreglo laminar de la corteza cerebral o del hipocampo, permite relacionar el patrón espacial del potencial extracelular registrado en capas consecutivas con las corrientes extracelulares que se generan en diferentes posiciones de los árboles dendríticos de las células piramidales (39, 60). Las oscilaciones de campo se manifiestan espontáneamente *in vitro*. Esto permite su estudio detallado pues al bloquear selectivamente receptores pre-sinápticos o post-sinápticos a diferentes neurotransmisores, se pueden aislar e identificar sus contribuciones relativas en la sincronía grupal (57).

En síntesis, la actividad espontánea de las neuronas en una red, es una propiedad emergente que requiere interacciones entre las propiedades intrínsecas celulares y las sinápticas. Por otro lado los ritmos cerebrales son las representaciones a gran escala de las interacciones entre miles de neuronas.

SINCRONÍA A GRAN ESCALA: LOS RITMOS TALAMOCORTICALES Y EL ELECTROENCEFALOGRAMA

La mayoría de las neuronas dentro de una misma región funcional se interconectan con otras neuronas en la cercanía, por lo que pueden disparar en sincronía durante una oscilación. La sincronía dentro de una población local de neuronas implica que las distancias que las separan son relativamente pequeñas y que los retardos de conducción axonales pueden ser despreciables. No obstante, algunos axones de las neuronas contenidas en un circuito proyectan hacia otras regio-

nes cerebrales más lejanas, lo que permite que dos sitios discretos, pero interconectados, puedan presentar actividad oscilatoria sincrónica. De esta manera, la existencia de un número reducido de proyecciones de largo alcance, muchas de ellas con alta velocidad de conducción por estar recubiertas con mielina (7), permite que regiones cerebrales apartadas se comuniquen de manera eficiente. Una consecuencia del retardo de propagación de señales entre dos células apartadas, es que impone un límite al periodo mínimo posible para producir un ciclo de la oscilación. En consecuencia, las oscilaciones de alta frecuencia están confinadas a un pequeño espacio neuronal, mientras que grandes redes neuronales pueden ser reclutadas durante las oscilaciones lentas (54). En tanto que las oscilaciones de baja frecuencia coherentes a lo largo de amplias redes neuronales ocurren, por ejemplo, en la corteza cerebral. La actividad sincronizada de las neuronas corticales, dispuestas en capas, con sus dendritas apicales perpendiculares a la superficie de la corteza, produce también una corriente extracelular que da origen a un potencial eléctrico (en el orden de los μV) que se puede registrar desde el cuero cabelludo: el electroencefalograma (EEG), cuya actividad se caracteriza por su morfología, su frecuencia de oscilación y el contexto experimental en el que fue registrada.

Los llamados ritmos corticales se clasifican en rangos de frecuencia: δ (<3.5 Hz), θ (4-7.5 Hz), α (8-13 Hz), β (14-30 Hz), γ (30-100 Hz) y de alta frecuencia (>100 Hz). Las bandas de frecuencia vecinas se asocian típicamente con diferentes estados cerebrales y compiten unas con otras (14), mientras que los ritmos específicos pueden coexistir en la misma o en diferentes estructuras e interactuar (54). Una característica de las oscilaciones corticales registradas durante el sueño o bajo anestesia con barbitúricos, es su alto nivel de componentes α : deflexiones en el EEG que ocurren entre 8-13 Hz (los husos del sueño). Las oscilaciones α son coherentes a lo largo de la corteza central, parietal y occipital como consecuencia de los patrones de conectividad cortical. Esto no excluye que muchos de los ritmos del EEG, incluyendo los α , desaparezcan si se interrumpen las conexiones entre el tálamo y la corteza. Lo anterior dio origen a la hipótesis del marcapasos talámico (2, 55); ésta sugiere que el generador de actividad rítmica es el tálamo y que éste se comunica con la corteza donde activa a las neuronas corticales responsables de las oscilaciones registradas en el EEG. Precisamente, por ello las entradas sensoriales provenientes de los receptores visuales, auditivos y somatosensoriales, no proyectan directamente a la corteza, sino que tienen una sinapsis previa, de relevo, con las neuronas talamocorticales (TC). A su vez, las TC proyectan hacia su respectiva área localizada en la corteza sen-

sorial primaria y reciben retroalimentación de la capa VI de la corteza. Habrá que recordar que dentro del tálamo existen también conexiones entre las TC y las neuronas reticulares talámicas (RE).

La observación de que las TC disparan ráfagas de potenciales de acción intercaladas con potenciales postsinápticos inhibidores, sirvió para sugerir que éstas disparan al repolarizarse después de la hiperpolarización generada por la liberación de GABA proveniente de interneuronas inhibitorias locales.

Debido a que los núcleos talámicos que proyectan a la corteza, pierden su capacidad para generar oscilaciones si se les priva de la entrada inhibitoria proveniente del núcleo reticular (RE) (56), se ha establecido que la retroalimentación entre las neuronas de este núcleo y las TC es crítica para la génesis de la ritmicidad talámica. Más aún, las fibras corticotalámicas que excitan también a las neuronas del RE y el número de receptores glutamatérgicos en estas sinapsis, es aproximadamente cuatro veces mayor en las células del RE que en las del TC (18), por lo que los circuitos corticotalámicos incluyen interacciones bidireccionales excitadoras entre la corteza y el tálamo, así como la inhibición a través de las colaterales ascendentes/descendentes, que finalmente activan a las neuronas RE GABAérgicas que comandan el disparo de las TC; estas últimas proyectan a la corteza donde se conforman grupos neuronales extensos que oscilan en forma coherente.

LA TRANSMISIÓN GABAÉRGICA Y SU RELEVANCIA EN LAS OSCILACIONES NEURONALES

Estudios experimentales y computacionales indican que la sincronización en redes corticales depende de las interacciones de la transmisión excitadora (glutamatérgica) e inhibitoria (GABAérgica) (5, 36). Del grado de despolarización (v.gr. provocada por un pulso de corriente despolarizante transmembranal o por la activación de receptores metabotrópicos), depende que una interneurona GABAérgica del hipocampo pueda disparar potenciales de acción, en rangos de frecuencia relativamente constantes. Incluso, en presencia de antagonistas a los receptores ionotrópicos a glutamato, un grupo de interneuronas acopladas sinápticamente puede disparar sus potenciales de acción a frecuencias β y γ gracias a que la generación de potenciales postsinápticos inhibidores pueden sincronizarlas (63). De esta forma, el bloqueo de los componentes de frecuencia β/γ de la actividad de campo con antagonistas a los receptores GABA_A, demuestra la participación de las interneuronas GABAérgicas en su generación, por lo que, en el hipocampo, las redes locales de interneuronas son indispensables para el inicio, la regulación y la

sincronía de la actividad oscilatoria. Lo anterior está sustentado por evidencia experimental que muestra: i) la modulación de las oscilaciones β/γ por la duración del potencial postsináptico inhibitorio (10, 15); ii) la relación entre la amplitud de las oscilaciones de campo y la descarga de las interneuronas (10, 64); iii) la sincronización de la actividad de disparo celular por interacciones eléctricas entre interneuronas (13, 16, 58, 59) y iv) la sincronía en la actividad de disparo en redes del hipocampo que depende, fundamentalmente, de potenciales postsinápticos inhibitorios, según ha sido mostrado con modelos computacionales (4, 58, 59, 63). Sin embargo, el mecanismo específico con el cual las interneuronas contribuyen a estos ritmos es más complejo de lo que hasta ahora hemos descrito, ya que diferentes subtipos de interneuronas en el hipocampo y en la corteza, participan con diferentes frecuencias de disparo de acuerdo a la compartimentalización espacio-temporal de sus proyecciones hacia las células piramidales excitadoras (52). Propiedades adicionales, como la adaptación en la frecuencia de disparo de potenciales de acción, también contribuyen a la capacidad que tienen estas células para generar actividad rítmica a diferentes frecuencias.

Cabe mencionar que la respuesta de las neuronas a la entrada GABAérgica depende de la combinación de subunidades que conforman al receptor GABA_A (3, 30), por lo que las diferentes sinapsis inhibitorias contribuyen de diferentes maneras en la generación de ritmos sincrónicos neuronales. Por otro lado, la contribución y el posible papel de la actividad de las células piramidales excitadoras en las oscilaciones neuronales, es un tema aún en exploración. Es posible que la transmisión glutamatérgica desempeñe una función cooperativa con la sincronía celular, de forma que las oscilaciones de campo emergen de una interacción entre neuronas excitadoras e inhibitorias.

Un elemento adicional que revela la importancia del estudio de la transmisión GABAérgica en redes corticales, es el hecho de que los niveles extracelulares de este neurotransmisor son suficientemente altos para activar receptores GABA_A extrasinápticos y generar inhibición tónica, principalmente en interneuronas inhibitorias (48). El bloqueo parcial del llamado tono GABAérgico resulta en una excitabilidad incrementada de las interneuronas y, por ende, en un incremento de la señal GABAérgica (fásica) hacia las células excitadoras. Debido a sus funciones, las variaciones en el tono GABAérgico podrían constituir una plasticidad de corto plazo, con la hiperpolarización del potencial de membrana de las interneuronas, a valores cercanos al potencial de inversión de las corrientes de GABA somáticas (E_{GABA}) y, por este medio, regular la excitabilidad de la red. De forma experimental, la supresión

del tono GABAérgico produce un incremento de la excitabilidad de las células piramidales de la red, sin modificar su inhibición fásica (17). Por otro lado, en las células piramidales del hipocampo, una activación repetida de los receptores tipo GABA_A, produce respuestas postsinápticas bifásicas que consisten en una hiperpolarización inicial seguida de una despolarización lenta (53).

De acuerdo a la hipótesis de acumulación de $[Cl^-]_i$ (29), el flujo de este ión mediado por la activación repetida de los receptores GABA_A, puede incrementar substancialmente su concentración intracelular haciendo que, transitoriamente, el potencial de equilibrio del Cl^- (E_{Cl^-}) adquiera valores despolarizados respecto al potencial de membrana. Esta transición produce un cambio en la respuesta GABAérgica postsináptica de inhibitoria a excitadora. De hecho, la excitación GABAérgica mutua entre interneuronas podría ser, por sí sola, un mecanismo suficiente para generar oscilaciones β/γ aun en ausencia de potenciales postsinápticos inhibitorios o de excitación glutamatérgica. De hecho, la acción despolarizante del GABA en redes de interneuronas, podría servir como un mecanismo para incrementar la coherencia de las oscilaciones de campo y el número de células que participan en generarlas (62). El cambio en E_{GABA} inducido por la acumulación de $[Cl^-]_i$ es tan solo un ejemplo de la plasticidad iónica de corto plazo de la transmisión GABAérgica. Además, las concentraciones de $[Cl^-]_i$ en ciertas neuronas presentan cambios a largo plazo, causadas por las modificaciones en la expresión de proteínas durante el desarrollo (v.gr. los co-transportadores catiónicos- Cl^- : KCC2 y el NKCC1) (45). Debido a que los transportadores se expresan de manera distinta en soma, dendritas y axones, el potencial de inversión del GABA puede ser diferente en cada compartimento neuronal, lo que implica una dependencia de las respuestas celulares a la activación de sus receptores GABA_A, con su localización en la neurona. Por ejemplo, la activación selectiva de los receptores GABA_A dendríticos de células piramidales de hipocampo de ratas en desarrollo, evoca respuestas excitadoras, mientras que la estimulación perisomática las produce inhibitorias (28).*

Estos procesos de plasticidad iónica revisten gran importancia en funciones normales durante el desarrollo y en la etapa adulta, con patologías como la epilepsia y la isquemia. La actividad epiléptica produce cambios en la conformación de los receptores GABA_A que, en consecuencia, modifican la respuesta celular a las señales GABAérgicas. Estas mutaciones so-

*Romo-Parra H, Treviño M, Gutiérrez R: Mossy fiber neurotransmission reveals a compartmental gaba shift in CA3 pyramidal cells during development, 2006.

bre los receptores pueden producir una deficiencia en los mecanismos de inhibición y promover la generación de crisis convulsivas.

Un ejemplo particularmente interesante de plasticidad en la transmisión GABAérgica es el que muestran las células granulares (CG) del giro dentado del hipocampo. Estas células han sido consideradas tradicionalmente como glutamatérgicas, a pesar de que sus terminales también contienen GABA (46, 51) y GAD, la enzima que sintetiza al GABA (50).

Debido a que la estimulación repetida del giro dentado y las crisis convulsivas producen una sobre-expresión de GAD, se propuso que estas células podrían sintetizar y liberar GABA como neurotransmisor de acción rápida en respuesta al incremento de la excitación de la red neuronal. Esta hipótesis ha sido confirmada al mostrarse, con registros electrofisiológicos, que la activación de las CG en animales que presentaron crisis convulsivas, produce respuestas monosinápticas GABAérgicas en sus células blanco. También se demostró que las crisis epilépticas aumentan la síntesis de GAD (21, 44), de GABA (20), y del ARNm del transportador vesicular de GABA (VGAT) (19, 31). Estas respuestas sinápticas celulares se reflejan en potenciales de campo, mediados por la activación sincronizada de una gran cantidad de receptores GABA_A postsinápticos (60). La presencia de receptores presinápticos GABA_B, GABA_A y metabotrópicos de glutamato en las terminales de los axones de las CG sugiere que la liberación de GABA y de glutamato de estos axones, puede inhibir presinápticamente su subsecuente liberación (60). Además de este control presináptico, la liberación simultánea de glutamato y, particularmente de GABA, después de las crisis convulsivas, podría producir un efecto inhibitorio tónico postsináptico. Esto modificaría la actividad de disparo de las células excitadoras e inhibitorias de la zona CA3 del hipocampo. Recientemente se ha mostrado que el GABA liberado espontáneamente de las FM, inhibe las oscilaciones de campo β/γ (~20 Hz) en esta región (24). Este mismo fenómeno se observa en las oscilaciones subumbrales de membrana que presentan las interneuronas de CA3².

Más aún, la estimulación del GD a la frecuencia de la oscilación modulada por las fibras musgosas, produce un incremento de la inhibición de las células piramidales, lo que pone de manifiesto un fenómeno de resonancia*.

Hemos propuesto que este mecanismo inhibitorio, dependiente de la frecuencia de la excitación que se ejerza sobre CA3, podría servir para limitar el paso de hiperexcitabilidad de la corteza entorrinal hacia CA3

(función de filtro del GD) (26) y pudiera estar también relacionado con los efectos deletéreos que tienen las crisis convulsivas sobre el aprendizaje y la consolidación de memoria en la fase post-ictal.

La posibilidad de que el glutamato y el GABA, neurotransmisores con acciones opuestas, sean co-liberados por las CG, amplía la gama de funciones computacionales que el Sistema Nervioso Central puede desempeñar (22, 23). Este fenómeno constituye, además, un mecanismo que mantiene el delicado balance entre excitación e inhibición y que permite que la red neuronal opere bajo condiciones fisiológicas de tal forma que se evite la generación de actividad epileptiforme (23).

PAPEL COMPUTACIONAL DE LAS OSCILACIONES NEURONALES

El poder computacional del cerebro se manifiesta, en parte, en su capacidad de generar un inmenso repertorio de respuestas posibles a estímulos externos. El cambio de la actividad neuronal inducido por una señal sensorial, permite almacenar características relevantes de esta última y, en determinados contextos, producir actividad motriz que define la conducta. El disparo de una neurona dentro de una red neuronal que genera oscilaciones, está bajo la influencia de posibles entradas externas (v.gr. sensoriales) y de la dinámica interna de la red (25). Esta es la base para la representación de información en la que neuronas individuales disparan potenciales de acción en determinada fase de la oscilación poblacional. La fase describe la localización temporal, dentro del ciclo de la oscilación de campo (1 ciclo = 360°) donde la neurona presenta un potencial de acción. La estrategia para desfazar el disparo de una célula respecto al grupo, podría fundamentarse en mecanismos relativamente sencillos. Consideremos, por ejemplo, el acople rítmico que se genera entre la inhibición somática y la despolarización dendrítica en las células talámicas o piramidales del hipocampo. Si la oscilación que genera inhibición somática se mantiene constante, pero la despolarización dendrítica se incrementa, entonces el umbral de disparo de la neurona se alcanza, progresivamente, en fases anteriores a los ciclos inhibitorios (6). En este caso, la amplitud de la despolarización dendrítica (el parámetro de entrada), es inversamente proporcional a la fase, respecto a la oscilación de campo donde la neurona dispara.

Gracias al desarrollo de las técnicas que permiten registrar cientos de células a la vez, se ha determinado cómo ciertas neuronas del hipocampo (40) y de otros núcleos (9, 37), codifican información sensorial en su fase de disparo. Por ejemplo, en experimentos hechos en hipocampo de rata *in vivo*, se pudieron identificar

*Treviño M, Vivar C, Gutierrez R: β/γ oscillatory activity in the CA3 hippocampal area is depressed by aberrant gabaergic transmission from the dentate gyrus after seizures. 2006.

células piramidales que modifican su frecuencia de disparo, cuando el animal se encuentra en un lugar específico dentro de un pasillo limitado en sus extremos (41). Estas células incrementan la tasa de disparo de potenciales de acción cuando el animal se localiza en el campo receptivo de la neurona registrada. En la medida en que el animal camina del inicio al centro del campo espacial, esta neurona modifica la fase de sus potenciales de acción, recorriéndose de la amplitud máxima a la mínima del ciclo de la oscilación de campo θ . Una consecuencia de esta relación es que las posiciones de los futuros campos espaciales pueden ser predichas a partir de la fase que existe entre los disparos de subgrupos de células piramidales, respecto al ciclo θ (61). Asimismo, se ha identificado que en la actividad de disparo, las interneuronas del hipocampo se correlacionan con diferentes patrones de las oscilaciones observados en esta estructura y algunas codifican información espacial (40), lo que sugiere que *diferentes* patrones de disparo de subpoblaciones de interneuronas, pueden producir *diferentes* contribuciones a la sincronía “global” y a los diversos componentes de frecuencia que se observan en el hipocampo.

Cada patrón de actividad podría estar relacionado con la especificidad espacial que tienen *distintos* tipos de interneuronas cuando inervan *diferentes* dominios de las células piramidales y otras interneuronas (52). Así, éstos y otros resultados han permitido sugerir que la percepción, la memoria y la conciencia, podrían ser el resultado de la operación de redes neuronales sincronizadas. Esta actividad en sincronía actuaría como la interfaz para entrelazar la información sensorial con la actividad neuronal unitaria y por ende con la conducta.

Uno de los retos de la neurociencia actual consiste en comprender la operación de neuronas individuales y circuitos neuronales. La dificultad radica en registrar simultáneamente poblaciones de neuronas suficientemente grandes y en conocer su estado previo de actividad. En otras palabras, la representación del mundo externo en un código neuronal depende críticamente del contexto y de estados cerebrales previos.

La representación de la realidad externa en la actividad neuronal se ajusta y se modula por los patrones generados intrínsecamente en las redes cerebrales (8). El bombardeo sináptico constante que recibe una neurona registrada producirá variación en la respuesta de la misma, por lo tanto, aun si los estímulos con los que se perturba y estudia el cerebro son constantes, el estado cerebral no lo es.

Agradecimientos:

A la doctora Carmen Vivar por sus sugerencias al manuscrito. Este trabajo fue financiado por CONACYT, México.

REFERENCIAS

1. ALONSO A, LLINAS RR: Subthreshold Na^{+} -dependent theta-like rhythmicity in stellate cells of entorhinal cortex layer II. *Nature*, 342:175-177, 1989.
2. ANDERSEN P, ANDERSSON SA, JUNGE K, SVEEN O: Patterns of spontaneous barbiturate spindle activity within the thalamus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 24:90, 1968.
3. BARNARD EA, SKOLNICK P, OLSEN RW, MOHLER H, SIEGHART W y cols.: International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev*, 50:291-313, 1998.
4. BARTOS M, VIDA I, FROTSCHER M, MEYER A y cols.: Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:13222-13227, 2002.
5. BUZSAKI G: Functions for interneuronal nets in the hippocampus. *Can J Physiol Pharmacol*, 75:508-515, 1997.
6. BUZSAKI G, CHROBAK JJ: Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Curr Opin Neurobiol*, 5:504-510, 1995.
7. BUZSAKI G, GEISLER C, HENZE DA, WANG XJ: Interneuron Diversity series: Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends Neurosci*, 27:186-193, 2004.
8. BUZSAKI G: *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, Oxford, 2006.
9. CASTELO-BRANCO M, GOEBEL R, NEUENSCHWANDER S, SINGER W: Neural synchrony correlates with surface segregation rules. *Nature*, 405:685-689, 2000.
10. COBB SR, BUHL EH, HALASY K, PAULSEN O, SOMOGYI P: Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature*, 378:75-78, 1995.
11. DESTEXHE A, CONTRERAS D, STERIADE M: Spatio-temporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states. *J Neurosci*, 19:4595-4608, 1999.
12. DESTEXHE A, MAINEN ZF, SEJNOWSKI TJ: Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *J Comput Neurosci*, 1:195-230, 1994.
13. DRAGUHN A, TRAUB RD, SCHMITZ D, JEFFERYS JG: Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature*, 394:189-192, 1998.
14. ENGEL AK, FRIES P, SINGER W: Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2:704-716, 2001.
15. FISAHN A, PIKE FG, BUHL EH, PAULSEN O: Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature*, 394:186-189, 1998.
16. GIBSON JR, BEIERLEIN M, CONNORS BW: Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature*, 402:75-79, 1999.
17. GLYKYS J, MODY I: Hippocampal network hyperactivity after selective reduction of tonic inhibition in GABA A receptor alpha5 subunit-deficient mice. *J Neurophysiol*, 95:2796-2807, 2006.
18. GOLSHANI P, LIU XB, JONES EG: Differences in quantal amplitude reflect GluR4- subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:4172-4177, 2001.
19. GOMEZ-LIRA G, LAMAS M, ROMO-PARRA H, GUTIERREZ R: Programmed and induced phenotype of the hippocampal granule cells. *J Neurosci*, 25:6939-6946, 2005.
20. GOMEZ-LIRA G, TRILLO E, RAMIREZ M, ASAI M, SITGES M, GUTIERREZ R: The expression of GABA in mossy fiber synaptosomes coincides with the seizure-induced expression of GABAergic transmission in the mossy fiber sy-

- napse. *Exp Neurol*, 177:276-283, 2002.
21. GUTIERREZ R: Activity-dependent expression of simultaneous glutamatergic and GABAergic neurotransmission from the mossy fibers in vitro. *J Neurophysiol*, 87:2562-2570, 2002.
 22. GUTIERREZ R: The GABAergic phenotype of the «glutamatergic» granule cells of the dentate gyrus. *Prog Neurobiol*, 71:337-358, 2003.
 23. GUTIERREZ R: The dual glutamatergic-GABAergic phenotype of hippocampal granule cells. *Trends Neuroscience*, 28:297-303, 2005.
 24. GUTIERREZ R, TREVINO M, VIVAR C: Initially Glutamatergic, Mossy Fibres are also GABAergic after Seizures. *Epilepsia*, 46:38, 2005.
 25. HARRIS KD, CSICSVARI J, HIRASE H, DRAGOI G, BUZSAKI G: Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature*, 424:552-556, 2003.
 26. HEINEMANN U, BECK H, DREIER JP, FICKER E, STABEL J, ZHANG CL: The dentate gyrus as a regulated gate for the propagation of epileptiform activity. *Epilepsy Res (Supl)*, 7:273-280, 1992.
 27. HUTCHEON B, YAROM Y: Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci*, 23:216-222, 2000.
 28. JAROLIMEK W, LEWEN A, MISGELD U: A furosemide-sensitive K⁺-Cl⁻ cotransporter counteracts intracellular Cl⁻ accumulation and depletion in cultured rat midbrain neurons. *J Neurosci*, 19:4695-4704, 1999.
 29. KAILA K, VOIPIO J: Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate conductance. *Nature*, 330:163-165, 1987.
 30. KORPI ER, GRUNDER G, LUDDENS H: Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol*, 67:113-159, 2002.
 31. LAMAS M, GOMEZ-LIRA G, GUTIERREZ R: Vesicular GABA transporter mRNA expression in the dentate gyrus and in mossy fiber synaptosomes. *Brain Res Mol Brain Res*, 93:209-214, 2001.
 32. LAMPL I, YAROM Y: Subthreshold oscillations and resonant behavior: two manifestations of the same mechanism. *Neuroscience*, 78:325-341, 1997.
 33. LISMAN JE, IDIART MA: Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 267:1512-1515, 1995.
 34. LLINAS R, RIBARY U, CONTRERAS D, PEDROARENA C: The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353:1841-1849, 1998.
 35. LLINAS RR: The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242:1654-1664, 1988.
 36. LYTTON WW, SEJNOWSKI TJ: Simulations of cortical pyramidal neurons synchronized by inhibitory interneurons. *J Neurophysiol*, 66:1059-1079, 1991.
 37. MACLEOD K, BACKER A, LAURENT G: Who reads temporal information contained across synchronized and oscillatory spike trains? *Nature*, 395:693-698, 1998.
 38. MAKARENKO V, LLINAS R: Experimentally determined chaotic phase synchronization in a neuronal system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:15747-15752, 1998.
 39. MITZDORF U: Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev*, 65:37-100, 1985.
 40. O'KEEFE J: Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 51:78-109, 1976.
 41. O'KEEFE J, RECCE ML: Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3:317-330, 1993.
 42. PAPE HC, DRIESANG RB: Ionic mechanisms of intrinsic oscillations in neurons of the basolateral amygdaloid complex. *J Neurophysiol*, 79:217-226, 1998.
 43. PUIL E, GIMBARZEVSKY B, MIURA RM: Quantification of membrane properties of trigeminal root ganglion neurons in guinea pigs. *J Neurophysiol*, 55:995-1016, 1986.
 44. RAMIREZ M, GUTIERREZ R: Activity-dependent expression of GAD67 in the granule cells of the rat hippocampus. *Brain Res*, 917:139-146, 2001.
 45. RIVERA C, VOIPIO J, KAILA K: Two developmental switches in GABAergic signalling: the K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 and carbonic anhydrase CAVII. *J Physiol*, 562:27-36, 2005.
 46. SANDLER R, SMITH AD: Coexistence of GABA and glutamate in mossy fiber terminals of the primate hippocampus: an ultrastructural study. *J Comp Neurol*, 303:177-192, 1991.
 47. SANHUEZA M, BACIGALUPO J: Intrinsic subthreshold oscillations of the membrane potential in pyramidal neurons of the olfactory amygdala. *Eur J Neurosci*, 22:1618-1626, 2005.
 48. SEMYANOV A, WALKER MC, KULLMANN DM, SILVER RA: Tonicly active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone. *Trends Neurosci*, 27:262-269, 2004.
 49. SINGER W: Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol*, 55:349-374, 1993.
 50. SLOVITER RS, DICHTER MA, RACHINSKY TL, DEAN E y cols.: Basal expression and induction of glutamate decarboxylase and GABA in excitatory granule cells of the rat and monkey hippocampal dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 373:593-618, 1996.
 51. SLOVITER RS, DICHTER MA, RACHINSKY TL, DEAN E y cols.: Basal expression and induction of glutamate decarboxylase and GABA in excitatory granule cells of the rat and monkey hippocampal dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 373:593-618, 1996.
 52. SOMOGYI P, KLAUSBERGER T: Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol*, 562:9-26, 2005.
 53. STALEY KJ, PROCTOR WR: Modulation of mammalian dendritic GABA(A) receptor function by the kinetics of Cl⁻ and. *J Physiol*, 519 Pt 3:693-712, 1999.
 54. STERIADEM: Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol*, 86:1-39, 2001.
 55. STERIADEM M, DESCHENES M: The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res*, 320:1-63, 1984.
 56. STERIADEM M, DESCHENES M, DOMICH L, MULLE C: Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J Neurophysiol*, 54:1473-1497, 1985.
 57. TRAUB RD, BIBBIG A, LEBEAU FE, BUHL EH, WHITTINGTON MA: Cellular mechanisms of neuronal population oscillations in the hippocampus in vitro. *Annu Rev Neurosci*, 27:247-278, 2004.
 58. TRAUB RD, KOPELL N, BIBBIG A, BUHL EH, LEBEAU FE, WHITTINGTON MA: Gap junctions between interneuron dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J Neurosci*, 21:9478-9486, 2001.
 59. TRAUB RD, WHITTINGTON MA, STANFORD IM, JEFFERYS JG: A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*, 383:621-624, 1996.
 60. TREVIÑO M, GUTIERREZ R: The GABAergic projection of the dentate gyrus to hippocampal area CA3 of the rat: pre- and postsynaptic actions after seizures. *J Physiol*, 567:939-949, 2005.
 61. TSODYKS MV, SKAGGS WE, SEJNOWSKI TJ, MCNAUGHTON BL: Population dynamics and theta rhythm phase precession of hippocampal place cell firing: a spiking neuron model. *Hippocampus*, 6:271-280, 1996.
 62. VIDA I, BARTOS M, JONAS P: Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates. *Neuron*, 49:107-117, 2006.
 63. WANG XJ, BUZSAKI G: Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci*, 16:6402-6413, 1996.
 64. WHITTINGTON MA, TRAUB RD, JEFFERYS JG: Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373:612-615, 1995.