



**Universitat de les  
Illes Balears**

# Títol: Sincronización anticipada en microcircuitos neuronales

AUTOR: *Ulises Bruno Suárez del Real Ferriol*

## **Memòria del Treball de Final de Màster**

Màster Universitari de Cognició i Evolució Humana  
de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curs Acadèmic 2016/2017

*Data*

*Signatura de l'autor*

Tutor del Treball: Dr. Claudio Rubén Mirasso Santos

Signatura Tutor \_\_\_\_\_

Acceptat pel Director del Màster Universitari de Cognició i Evolució Humana,  
Dr. Antoni Gomila Benejam

Signatura \_\_\_\_\_

## **Introducción**

Los modelos computacionales son una herramienta importante para caracterizar el sistema nervioso, determinar cómo funcionan sus diferentes regiones y entender por qué operan de una forma particular. La neurociencia engloba desde enfoques bioquímicos y citológicos hasta psicofísicos y psicológicos. Dada esta multidisciplinariedad, es necesaria la colaboración entre los profesionales de estas disciplinas para poder construir representaciones compactas de lo que se ha aprendido, creando nuevos puentes entre diferentes niveles de descripción, identificando y unificando conceptos y principios. La neurociencia computacional tiene el objetivo de hacer descripciones biológicas realistas de las neuronas y los sistemas neuronales, su fisiología y dinámica. La idea de estos modelos es capturar las características esenciales de los sistemas biológicos a múltiples escalas espacio-temporales; desde corrientes de membrana o uniones químicas hasta a oscilaciones de redes. Estos modelos computacionales sirven a menudo como marco de hipótesis para realizar experimentos biológicos.

Presento a continuación una breve reseña de algunos de los conceptos básicos que se manejarán para facilitar la comprensión del estudio.

## **Neurona**

Las neuronas actúan como la unidad básica del procesamiento de información en el sistema nervioso y conforman un grupo heterogéneo de células. Están conectadas unas con otras formando una red compleja, donde cada una de ellas puede llegar a tener un número de sinapsis del orden de  $10^4$  [1]. Presentan características morfológicas típicas que sustentan sus funciones: un cuerpo celular llamado soma; varias prolongaciones cortas en forma de árbol que generalmente transmiten impulsos hacia el soma celular, denominadas dendritas; y, generalmente, una sola prolongación larga, llamada axón, que conduce los impulsos desde el soma hacia otras neuronas u órganos. Dependiendo de su función, las neuronas se especializan morfológicamente, elaborando estructuras características en el árbol dendrítico. Además, tienen una capacidad que se destaca entre todas las otras células del cuerpo: su habilidad de propagar señales rápidamente a largas distancias. La información es transmitida usando pulsos eléctricos característicos, que son denominados potenciales de acción o disparos neuronales (spikes). Las neuronas transmiten información a través de una secuencia de potenciales de acción con diferentes patrones temporales. Este grupo de disparos, con un orden temporal dado, es denominado comúnmente como tren de spikes [2].

Dos neuronas pueden estar conectadas a través de sinapsis química y/o eléctrica. La palabra sinapsis es utilizada para designar la zona de contacto entre las neuronas y también para el intercambio eléctrico o químico entre ellas, usando frecuentemente la denominación de neurona presináptica y postsináptica para identificar el orden que tienen en el flujo de información. Una sinapsis química axodendrítica está ubicada entre el axón de la neurona presináptica y una dendrita de la neurona postsináptica, formando una conexión unidireccional. A lo largo de este estudio se trabaja con este tipo de sinapsis, mientras que las sinapsis eléctricas, aunque importantes, son muchos menos abundantes en el cerebro y no serán consideradas.

### **Potencial de acción**

El potencial de acción es una alteración del potencial de membrana que viaja a lo largo de la célula, causado por la apertura y cierre de ciertos canales iónicos de la membrana celular. El disparo tiene una amplitud de aproximadamente 100 mV, una duración de 1 a 2 ms y posee, generalmente, un período refractario durante el cual la neurona no emitirá otro potencial de acción, independientemente de la intensidad de las señales de entrada; en total, desde el comienzo hasta que se vuelve al potencial de reposo, este proceso suele durar típicamente entre 3 y 4 ms.

El potencial de reposo ( $V_{rest}$ ) tiene un valor aproximado de -70 mV, en este trabajo, a efectos prácticos, las ecuaciones estarán reescaladas tal que  $V_{rest}=0$  mV. El potencial de reposo surge del equilibrio entre la fuerza de difusión y la fuerza electrostática. Las neuronas se encuentran en un medio exterior que tiene más abundancia de  $Na^+$  y  $Cl^-$  que su solución interna. Por otro lado, la solución interna es más rica en  $K^+$  que el exterior. Los canales de fuga y las bombas de sodio-potasio son algunos de los encargados de intercambiar  $Na^+$  por  $K^+$ , para mantener así esta relación. El estado de equilibrio se obtiene de aplicar la ecuación de Nernst, que explica el equilibrio entre la difusión por concentraciones y la repulsión y atracción electrostática.

De forma muy extendida, se describe a las neuronas como integradoras con un umbral: las neuronas suman los potenciales postsinápticos entrantes y "comparan" el potencial integrado con un cierto valor de voltaje, llamado el umbral de disparo. Si está por debajo del umbral, la neurona permanece en reposo; si está por encima, la neurona dispara un potencial de acción todo o nada y restablece su potencial de membrana. Para añadir plausibilidad teórica a este argumento, se suele acudir al modelo de Hodgkin-Huxley (HH) [3], que describe la evolución temporal del potencial de acción de una neurona. La ironía es que, como bien indica

Izhikevich [4], el modelo HH no tiene un umbral bien definido (ya que un estímulo de igual amplitud puede desencadenar o no un disparo); las neuronas no siempre disparan potenciales de acción de todo o nada. Y si bien pueden actuar como integradoras, en muchos escenarios lo hacen como un resonador (es decir, que es más sensible a entradas que tienen ciertas frecuencias que resuenan con la frecuencia de oscilaciones sub-umbral de la neurona). Entonces, si no es siempre tan simple como sumar los potenciales y superar un valor: ¿Qué hace, exactamente, que las neuronas disparen?, y ¿por qué dos neuronas tienen respuestas diferentes a exactamente la misma entrada y respuestas idénticas a entradas completamente diferentes? Para responder a estas preguntas tenemos que entender la dinámica de los mecanismos de generación de los potenciales de acción de las neuronas.

### **Sistema dinámico**

Un sistema dinámico es un conjunto de ecuaciones que determina la evolución de un sistema en el tiempo. Podemos decir que un sistema dinámico viene definido por dos componentes: su estado y las dinámicas del sistema.

El estado del sistema dinámico es descrito por el valor de cada una de las variables del sistema en un momento determinado del tiempo. Por lo que el estado de un sistema descrito por  $n$  variables puede ser representado por un punto en un espacio  $n$ -dimensional. Este espacio es llamado el espacio de estado o el espacio de fase del sistema.

La dinámica del sistema es el conjunto de leyes o ecuaciones que describen cómo el estado del sistema varía con el tiempo. En general, este conjunto de ecuaciones consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales acopladas, una por cada variable del sistema. La evolución dinámica del sistema se corresponde a una serie consecutiva de estados, puntos, en el espacio de estado, y la línea que conecta estos puntos consecutivos en el espacio de estados es lo que se conoce como trayectoria del sistema [5].

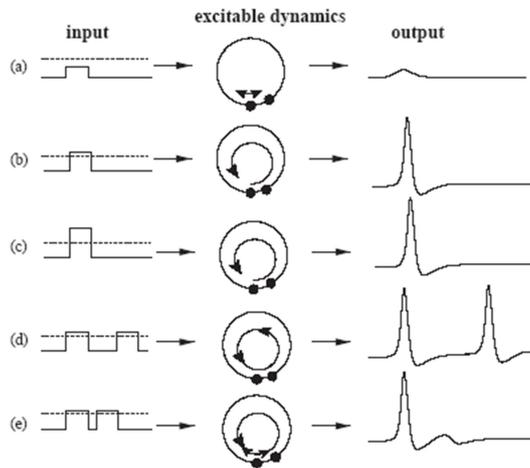
### **Oscilador y sistema excitable**

Un oscilador es un sistema dinámico capaz de generar perturbaciones periódicas, cuasiperiódicas o incluso caóticas. Un mecanismo básico de oscilación es una acción positiva seguida de una retroalimentación negativa retardada. Así, la actividad oscilatoria puede ocurrir en la membrana de una neurona, en las interacciones entre regiones de una neurona y en redes neuronales [6].

Un sistema excitable es un sistema dinámico que satisface las siguientes características:

- a) Existe un umbral por encima del cual una excitación ocurre.

- b) La forma y tamaño de la respuesta es invariante a un cambio en la magnitud de la perturbación.
- c) Existe un tiempo refractario.



**Figura 1:** Propiedades básicas de un sistema excitable.

Si a un sistema excitable se le aplica una perturbación constante por encima del umbral, se convierte en un sistema oscilatorio.

Pero, ¿cómo desarrolla el potencial de acción una neurona? En una típica neurona, la corriente inyectada eleva el potencial, abriendo los canales de sodio y haciendo que el potencial aumente rápidamente; se desarrolla así una corriente de potasio hacia afuera más lenta y al mismo tiempo los canales de sodio comienzan a cerrarse (debido a la inactivación a altos potenciales). Estos dos procesos conspiran para reducir el potencial.

A potenciales inferiores, los canales de potasio se cierran y los canales de sodio se recuperan del bloqueo permitiendo que el proceso se repita; esto conduce a disparos repetitivos de potenciales de acción. En las interacciones entre neuronas también pueden surgir comportamientos oscilatorios, como es el caso de los generadores centrales de patrones (GCPs). Los GCPs son circuitos neuronales capaces de producir patrones de actividad rítmicos en ausencia de inputs sensoriales o sinápticos (de otras redes). Y aunque algunos de estos GCPs dependan de neuronas marcapasos, otros desarrollan los comportamientos oscilatorios como una propiedad colectiva de la red (como, por ejemplo, el GCP responsable del nado del molusco *Tritonia diomedea* [7]).

### Sincronización

La sincronización es un fenómeno ampliamente extendido en la naturaleza. Se ha reportado en una sorprendente variedad de sistemas físicos y biológicos, que abarcan desde las escalas

subatómicas a las astronómicas. El estudio de osciladores sincronizados se remonta al trabajo de Huygens [8], que estudiaba la sincronización de dos péndulos débilmente acoplados.

Un concepto importante en redes neuronales oscilatorias es el patrón de temporizaciones o fases de los elementos individuales, es decir, si se registra a partir de dos células diferentes, entonces la diferencia de tiempo entre los dos potenciales de acción dividido entre el período define la fase relativa. En una red oscilatoria típica, habrá muchas células disparando en diferentes momentos, pero con el mismo período. La elección de una célula para disparar en fase cero nos permite definir de manera única la fase relativa de todas las células restantes. Las fases relativas de los elementos en una red oscilatoria sirven para definir el comportamiento de esa red y, en muchos casos, el sistema puede cambiar de un patrón de fases a otro. Una de las formas en que podemos definir la sincronía es como un bloqueo de fase en relación a la fase cero [6].

### ¿Qué es la sincronización anticipada?

En las últimas décadas ha surgido un creciente interés en el tema de la sincronización de los sistemas caóticos [9]. Fue en este contexto, de unidades caóticas acopladas, donde Voss [10] halló sincronización anticipada (AS, anticipated synchronization): este comportamiento se describió originalmente entre dos sistemas dinámicos autónomos idénticos, acoplados en una configuración unidireccional a la que llamamos maestro-esclavo, en presencia de una retroalimentación negativa retardada. Y se observó que el sistema esclavo presentaba una fase de retraso negativo respecto al maestro. Este acoplamiento viene definido por las siguientes ecuaciones:

$$\dot{m} = f(m(t))$$

$$\dot{s} = f(s(t)) + K[m(t) - s(t - t_d)]$$

Donde  $\mathbf{m}$  y  $\mathbf{s}$  son variables dinámicas que representan el maestro y el esclavo respectivamente,  $\mathbf{f}(\mathbf{x})$  es una función vectorial que define el sistema dinámico autónomo,  $\mathbf{K}$  es una matriz que representa un parámetro de acoplamiento,  $t_d$  es el tiempo de retraso en la retroalimentación (negativa) del esclavo y los puntos ( $\dot{\mathbf{m}}$ ,  $\dot{\mathbf{s}}$ ) denotan derivadas temporales.

Para valores apropiados del tiempo de retraso  $t_d$  y de la magnitud de los elementos de la matriz de acoplamiento  $\mathbf{K}$ , resulta que  $\mathbf{s}(t) = \mathbf{m}(t + t_d)$  es una solución estable de las ecuaciones (1-2). Esta solución puede interpretarse como que el esclavo anticipa la actividad del maestro por un tiempo igual a  $t_d$ .

Tras haber estudiado la sincronización anticipada y su estabilidad en multitud de sistemas físicos, tanto de forma teórica, en sistemas lineales [11] y no lineales [12], como de forma experimental en, por ejemplo, láseres semiconductores con retroalimentación óptica [13] o en circuitos electrónicos [14], resultaba lícito preguntarse si la AS podía ocurrir en sistemas biológicos.

La primera verificación de AS en un modelo neuronal fue realizada por Cizak et al. [15] utilizando dos modelos neuronales FitzHugh-Nagumo acoplados unidireccional y eléctricamente en presencia de una retroalimentación negativa retrasada en el sistema esclavo. Sin embargo, aunque esto es potencialmente interesante para la neurociencia, es necesario comparar los resultados teóricos con datos neuronales reales. A este respecto no resulta evidente cómo el sistema nervioso podría implementar la retroalimentación negativa retardada del potencial de membrana esclavo empleado por Cizak et al. [15, 16, 17]

Recientemente, varios estudios han tratado de cerrar esta brecha investigando si la AS puede ocurrir en modelos de neuronas biofísicamente plausibles acopladas a través de sinapsis químicas. El presente estudio trata, en gran parte, de replicar los resultados obtenidos por Matias et al. [18,19] dirigidos a tal respecto. En ellos se reemplaza el bucle de retroalimentación por un bucle inhibitorio dinámico mediado por una interneurona [18]; este bucle de retroalimentación inhibitoria es uno de los circuitos neuronales más canónicos del cerebro [20, 21], pues desempeña papeles importantes, por ejemplo, en la corteza [22] y en circuitos motores de autorregulación [23], entre otros.

## **Modelos Neuronales**

Uno de los modelos más utilizados, basado en datos fisiológicos obtenidos de la observación del comportamiento eléctrico del axón del calamar gigante, es el modelo de Hodgking y Huxley (HH) [3]. En éste se distinguen tres corrientes; la corriente de iones sodio ( $I_{Na}$ ), la de potasio ( $I_K$ ) y la corriente de fuga ( $I_{Leak}$ ), que da cuenta de un conjunto de corrientes iónicas menores. Además de estas corrientes, deben ser tenidas en cuenta las propiedades dieléctricas de la membrana, que pueden ser caracterizadas por la capacitancia ( $C_m$ ). De esta forma, el capacitor que representa la membrana genera una corriente que es proporcional al cambio de

potencial ( $dV/dt$ ). Por lo tanto, las variaciones del potencial de membrana vienen definidas por:

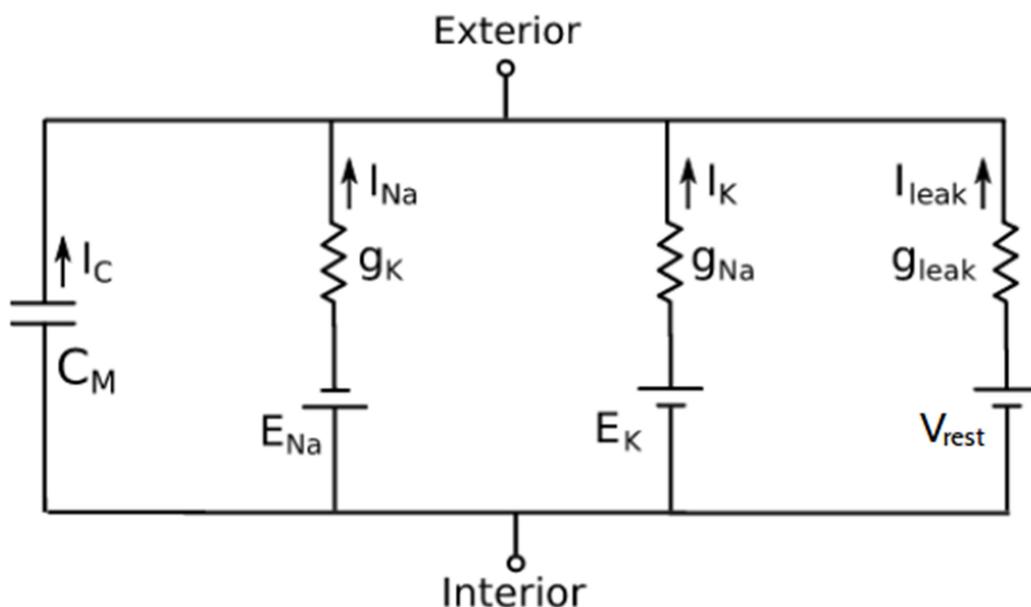
$$\frac{dV}{dt} = \frac{I + I_{Na} + I_K + I_{Leak}}{C_m}$$

Si desarrollamos la ecuación anterior siguiendo la ley de Ohm, podemos introducir:

- La conductancia para cada uno de los iones  $g_{Na}$  y  $g_K$ , así como  $g_{Leak}$  que representa la permeabilidad a iones que tiene la membrana en estado de reposo.
- La fuerza conductora (driving force), entendida como la diferencia entre el potencial de membrana y el potencial de equilibrio de cada ión  $E_{Na}-V$ ,  $E_K-V$ , así como la diferencia entre el potencial de membrana y el potencial de reposo  $V_{rest}-V$ .

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I + g_{Na}(E_{Na} - V) + g_K(E_K - V) + g_{Leak}(V_{rest} - V)}{C_m}$$

Partiendo de la ecuación anterior es posible hacer un esquema del circuito equivalente a una membrana con las corrientes de sodio, potasio y corrientes de fuga (Figura 2), que además tenga en cuenta las propiedades dieléctricas de la membrana.



**Figura 2.** Esquema de un circuito eléctrico que representa la membrana neuronal.

El modelo HH predice de forma satisfactoria el comportamiento de la permeabilidad de la membrana ante cambios de voltaje y su evolución en el tiempo. Para entender cómo consigue reflejar esto, ahondemos en la procedencia de los valores de  $g_{Na}$  y  $g_K$ :  $G_{Na}$  y  $G_K$  se corresponden con las conductancias máximas de los canales de sodio y potasio respectivamente; para saber la conductancia en un momento dado, debemos multiplicar estos valores máximos por coeficientes que representan la fracción de canales abiertos y que no son constantes sino que dependen de los valores del potencial de membrana.

Hodgkin y Huxley observaron que la despolarización de la membrana provoca un aumento en  $g_K$  de forma sigmoide, mientras que la repolarización provoca una disminución exponencial. Este comportamiento puede ser modelado por:

$$g_K = G_K n^4$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) + \beta_n n$$

Donde  $n$  representa la probabilidad de que el canal esté abierto y puede tomar valores entre 0 y 1, y  $\alpha_n$  y  $\beta_n$  son parámetros voltaje-dependientes, que representan ritmos de activación e inactivación del canal, que dentro del modelo HH vienen definidos como:

$$\alpha_n(V) = \frac{10 - V}{100(e^{(10-V)/10} - 1)}$$

$$\beta_n(V) = 0.125e^{-V/80}$$

Por su parte, el comportamiento de la permeabilidad de la membrana a iones de sodio es modelado por:

$$g_{Na} = G_{Na} m^3 h$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) + \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) + \beta_h h$$

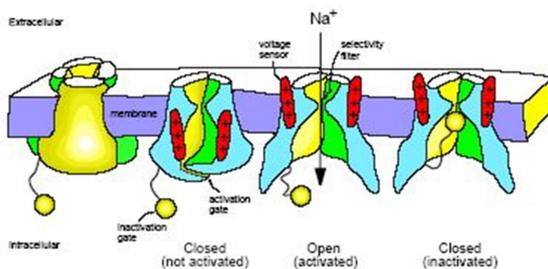
Donde **m** y **h** pueden tomar valores entre 0 y 1. **m** representa la probabilidad de que el canal esté abierto y **h** la probabilidad de que, aún estando abierto, esté inactivado. **α** y **β** se definen como:

$$\alpha_m(V) = \frac{25 - V}{10(e^{(25-V)/10} - 1)}$$

$$\beta_m(V) = 4e^{-V/18}$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-V/20}$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{e^{(30-V)/10} + 1}$$



**Figura 3:** Esquema de la estructura proteica de un canal de sodio.

En su interpretación biofísica, Hodgkin y Huxley se refirieron a que: “puede ser que los iones de potasio sólo puedan cruzar la membrana cuando 4 subunidades similares del canal ocupan cierta región de la membrana. y que los iones de sodio sólo puedan cruzar la membrana cuando 3 moléculas activantes ocupen de manera simultánea una cierta región de la membrana. Los factores **n** y **m**, que representan la probabilidad de que el canal esté abierto, deben interpretarse como el número de canales abiertos respecto al total considerado

(teniendo en cuenta que este número puede ser elevado) en cierta región y los factores  $1-n$  y  $1-m$ , la probabilidad de que estén cerrados. Bajo estos supuestos,  $\alpha$  representaría la tasa de apertura de canales, mientras que  $\beta$  la tasa de cierre de canales” [3].  $h$  se correspondía con una partícula inactivante.

Si bien las ecuaciones descritas predicen el comportamiento de las corrientes iónicas, a día de hoy se sabe que las cinéticas biomoleculares subyacentes son mucho más complejas [24]. Cabe resaltar que el modelo contiene muchos aciertos, pues muchos de los canales de potasio dependientes de voltaje son tetrámeros y en cada subunidad proteica que los compone encontramos regiones que se desplazan con las variaciones de voltaje modificando la estructura del canal pasando de una conformación abierta a una cerrada, o viceversa. Y los canales de sodio poseen un mecanismo de desactivación y otro de inactivación llevados a cabo por diferentes regiones proteicas. Lo que resultó precipitado en los supuestos de HH (debido a los conocimientos biomoleculares de la época) es la asociación directa entre la potencia del coeficiente modelado ( $n^4$ ,  $m^3$ ; se supone que la actividad de cada subestructura es independiente, lo cual no es totalmente correcto) y la estructura del canal (número de puertas), pues actualmente estas potencias se relacionan con estadios abruptos de transición del canal entre la conformación abierta y la cerrada.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, más allá de las implicaciones biofísicas, y volviendo a la dinámica del potencial de membrana, su variación quedaría definida por:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{g_{Na}m^3h(E_{Na} - V) + g_Kn^4(E_K - V) + g_{Leak}(V_{rest} - V) + I + \sum I_{syn}}{Cm}$$

Donde  $Cm = 9\pi \mu F$  es la capacitancia de membrana correspondiente a un área equipotencial de membrana de  $30 \times 30 \times \pi \mu m^2$  [54], los potenciales de equilibrio son  $E_{Na} = 115$  mV,  $E_K = -12$  mV y  $V_{rest} = 10,6$  mV, las conductancias máximas  $G_{Na} = 120$  mS,  $G_K = 36$  mS y  $G_{leak} = 0,3$  mS, respectivamente,  $I$  es una corriente externa constante que establece la excitabilidad neuronal y  $\sum I_{syn}$  representa el sumatorio de las corrientes provocadas por sinapsis de otras neuronas.

### Modelo de la corriente producida por sinapsis química

Existen multitud de neurotransmisores en el sistema nervioso, los más abundantes son el glutamato como neurotransmisor excitador y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) como inhibidor. A su vez, cada neurotransmisor tiene multitud de receptores que difieren en dinámicas de unión, mecanismos, velocidades de transmisión y magnitud del mensaje. En este estudio, a modo de simplificación, restringimos los receptores a AMPA (A) para el glutamato y los GABA<sub>A</sub> (G) para el GABA, ambos receptores ionotrópicos de rápida respuesta. Siguiendo a Destexhe et al [25], la fracción  $r^{(i)}$  ( $i = A, G$ ) de los receptores sinápticos activados por los neurotransmisores (y por tanto abiertos) es modelada por una dinámica cinética de primer orden:

$$\frac{dr^{(i)}}{dt} = \alpha_i [T] (1 - r^{(i)}) - \beta_i r^{(i)}$$

Donde  $\alpha_i$  y  $\beta_i$  son ritmos de activación de receptores y  $[T]$  representa la concentración de neurotransmisores en la hendidura sináptica. Para simplificar, asumimos que  $[T]$  sea una función instantánea del potencial presináptico  $V_{pre}$ :

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + e^{[-(V_{pre} - V_p)/K_p]}}$$

Donde  $T_{max} = 1 \text{ mM}^{-1}$  es el valor máximo de  $[T]$ ,  $K_p = 5 \text{ mV}$  es la pendiente de la función sigmoidea y  $V_p = 62 \text{ mV}$  establece el valor en el que la función está medio activada [25]. Para la resolución numérica de las ecuaciones, hemos utilizado el método Runge-Kutta de cuarto orden con un paso de tiempo de 0,01 ms. La corriente sináptica en cada sinapsis viene dada por:

$$I^{(i)} = g_i r^i (V - E_i)$$

Donde  $V$  es el potencial postsináptico,  $g_i$  la conductancia sináptica máxima,  $r_i$  la fracción de receptores activados y  $E_i$  el potencial de equilibrio. Utilizamos  $E_A = 60 \text{ mV}$  y  $E_G = -20 \text{ mV}$ .

Se sabe que los valores de  $\alpha_A$ ,  $\beta_A$ ,  $\alpha_G$  y  $\beta_G$  dependen de muchos factores, tales como distancia de las sinapsis, morfología de las zonas de contacto, temperatura o concentración de iones en el medio extracelular y, por ello, pueden variar significativamente [26, 27, 28]. En este estudio, siguiendo a Matias et al. [18] asumimos los siguientes valores:

	<i>MSI</i>
$\alpha_A$ (mM <sup>-1</sup> ms <sup>-1</sup> )	1.1
$\beta_A$ (ms <sup>-1</sup> )	0.19
$\alpha_G$ (mM <sup>-1</sup> ms <sup>-1</sup> )	5.0
$\beta_G$ (ms <sup>-1</sup> )	0.30
$g_A$ (nS)	10
$I$ (pA)	280

**Tabla 1:** Valores estándar empleados en el modelo.

En principio, los valores de los parámetros se ajustan a los valores establecidos en la Tabla 1, a menos que se indique lo contrario. Con la finalidad de explorar diferentes regímenes de sincronización se producirán variaciones en las conductancias sinápticas, así como en la corriente externa suministrada.

### **Maestra-Esclava-Interneurona: el circuito de 3 neuronas**

En lo que sigue, A y G serán empleados como subíndices sin cambiar su significado (AMPA o GABA) y usaremos superíndices para indicar la neurona a la que nos referimos (maestra, esclava o interneurona) o, en el caso de doble superíndice, para denotar las referidas neuronas pre y postsinápticas. Por ejemplo: la corriente sináptica en la neurona esclava debido a la interneurona se referirá como:  $I_G^{IS}$

Comenzamos simulando el circuito original maestro-esclavo (descrito por las ecuaciones (1.1)) con una sinapsis química excitadora unidireccional. En un escenario con modelos biofísicos estándar, la retroalimentación inhibitoria que proponemos está dada por una conexión recíproca entre la neurona esclava (Slave, S) y la interneurona (I) donde la esclava (S) excita a la interneurona a través de una sinapsis glutamatérgica mediada por receptores AMPA y la interneurona (I) proyecta una sinapsis inhibitoria (gabaérgica mediada por receptores GABA<sub>A</sub>) hacia la esclava (S) (*véase la Figura 4*). Así, la retroalimentación negativa retardada se explica por una inhibición química que afecta a la neurona esclava algún tiempo después de que ésta haya disparado. Encontramos este tipo de configuración en multitud de circuitos, como por ejemplo en el tálamo [29, 30], la médula espinal [22], o en el sistema olfativo [31]. Para dar una idea de su canonicidad, es interesante resaltar que éste es uno de los circuitos de 3 neuronas más representados en el conectoma del *C. elegans* [32]. En

lo sucesivo nos referiremos al circuito de 3 neuronas de la Fig. 4 como Sistema Maestra-Esclava-Interneurona (MSI).



**Figura 4:** Tres neuronas acopladas por sinapsis químicas en la configuración maestra-esclava-interneurona (MSI): sinapsis excitatorias de AMPA (con conductancia máxima  $g_A$ ) conecta de maestra (M) a esclava (S) y de esclava a interneurona (I), mientras que una sinapsis inhibitoria de GABA<sub>A</sub> (con conductancia máxima  $g_G$ ) conecta la interneurona a la esclava.

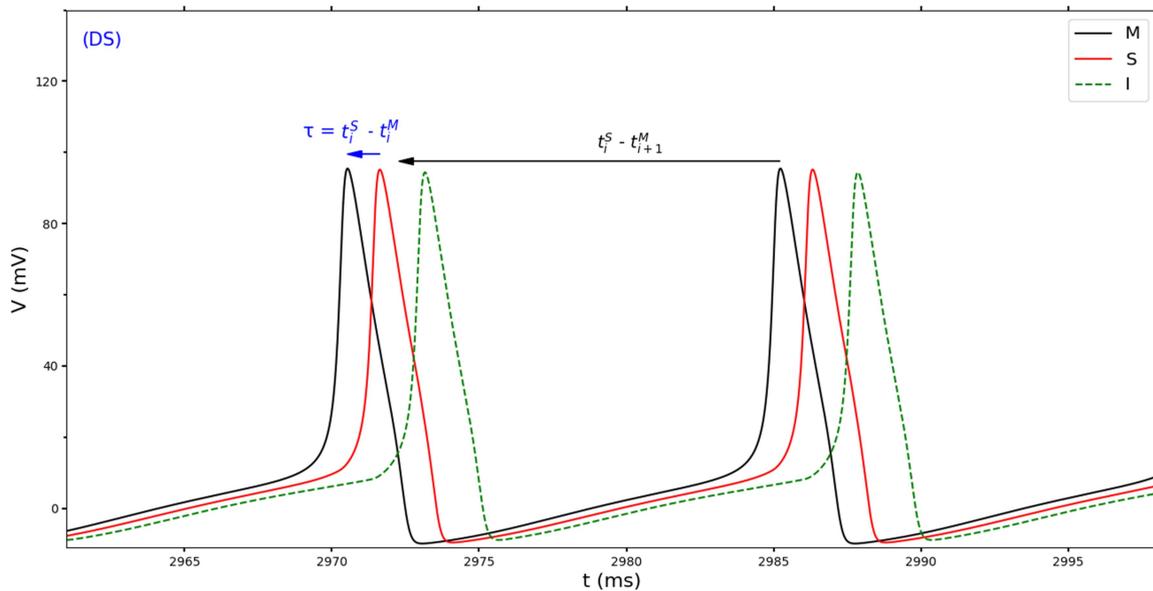
Como se mostrará a continuación, si el circuito MSI puede exhibir AS depende, entre otros factores, de la excitabilidad de las tres neuronas. Podemos modificar dicha excitabilidad en función de la corriente externa constante que suministremos a las neuronas.

### Tres regímenes dinámicos

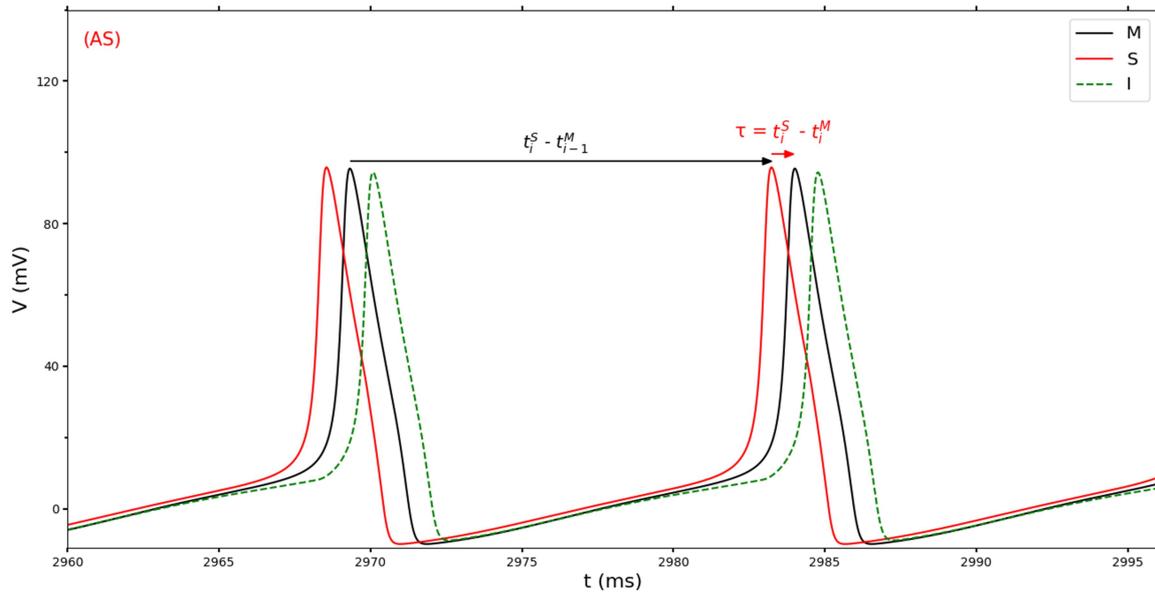
En primer lugar, describimos los resultados obtenidos cuando todas las neuronas reciben una corriente constante  $I_c = 280$  pA. Según Rinzel y Miller [33], en el modelo HH, la corriente constante externa  $I_c$  determina la actividad de la neurona cuando todas las demás corrientes son cero. Para los parámetros elegidos (véase Tabla 1) y  $I_c = 177.13$  pA, la neurona está en un punto fijo estable, para  $177.13$  pA  $< I_c < 276.51$  pA, el punto fijo estable coexiste con un ciclo límite estable y para  $I_c > 276.51$  pA el punto fijo pierde estabilidad (mediante una bifurcación Hopf subcrítica) y las neuronas comienzan a disparar periódicamente con una frecuencia que aumenta ligeramente con el incremento de  $I_c$ . Para diferentes valores de conductancia inhibitoria  $g_G$  observamos tres posibles comportamientos. Para caracterizarlos, definimos  $t_i^M$  como el tiempo en el que el potencial de membrana de la neurona maestra se encuentra en su valor máximo (el pico del potencial de acción) del ciclo  $i$  de disparo, establecido en base al primer disparo hallado tras un tiempo de corte arbitrario, tiempo establecido para cerciorarse de que se estabiliza la dinámica de interacción entre las neuronas tras las fluctuaciones iniciales dependientes de las condiciones iniciales. En esta misma línea, definimos  $t_i^S$  como el tiempo en el que se alcanza el máximo valor de potencial de membrana de la esclava en el ciclo  $i$  de disparo (definido respecto a la maestra). El retraso  $\tau_i$  se define como la diferencia entre los términos anteriores:

$$\tau_i = t_i^S - t_i^M$$

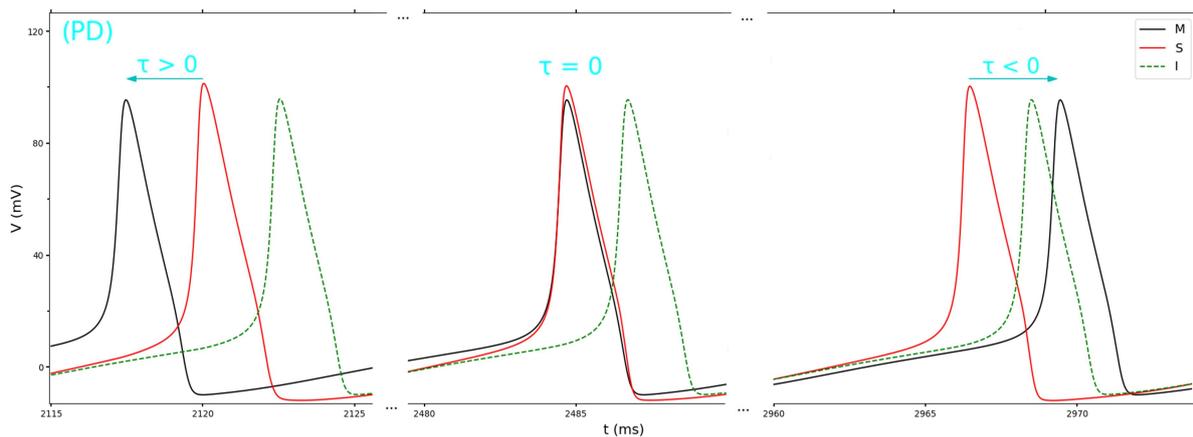
Las condiciones iniciales fueron establecidas de forma “aleatoria” (utilizando valores pseudoaleatorios) en cada una de las simulaciones. Cuando vemos que los distintos valores de  $\tau_i$  convergen hacia un valor constante  $\tau$ , podemos decir que se ha alcanzado un bloqueo de fase [34]. Si la neurona maestra dispara primero, entonces  $\tau > 0$  y consideramos que la neurona esclava está en sincronización retardada (Delayed synchronization, DS) con respecto a la maestra, como ocurre en la Figura 5, donde representamos la evolución del potencial de membrana de las 3 neuronas. Si, por el contrario, es la esclava la que dispara primero, entonces  $\tau < 0$  y hablamos de sincronización anticipada (AS), como ocurre en la Figura 6. Si  $\tau_i$  no converge hacia ningún valor, entonces el sistema se encuentra en deriva de fase (Phase drift, PS) como vemos en la Figura 7 [34].



**Figura 5:** Trazas temporales de la variación de voltaje en las neuronas MSI con una corriente externa de 280 pA,  $g_A = 10$  nS y  $g_G = 20$  nS: podemos observar sincronización retardada.

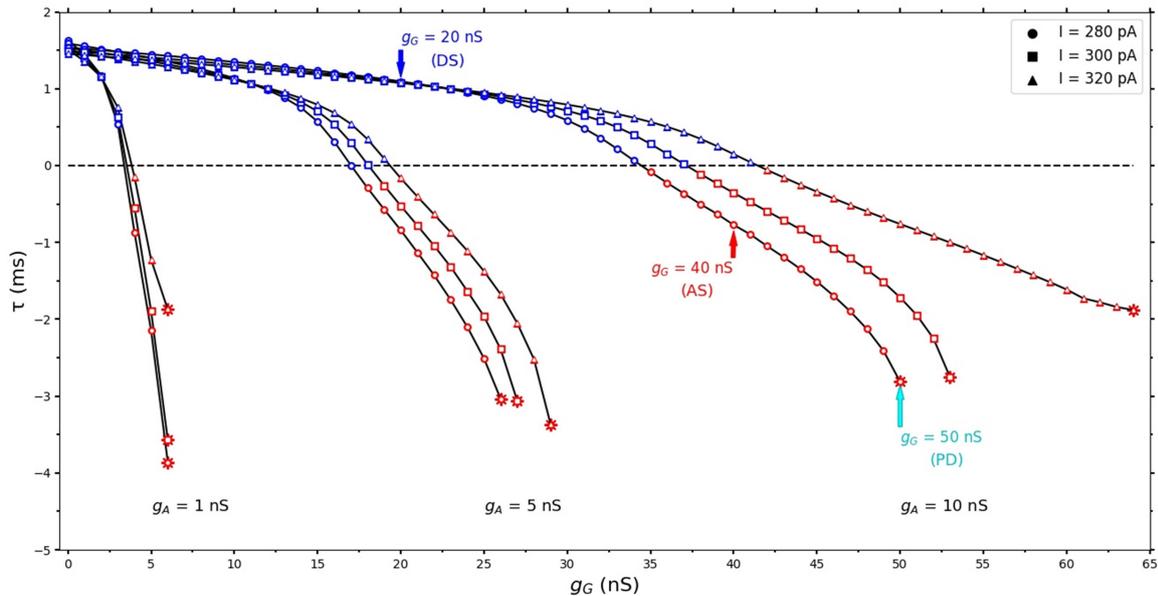


**Figura 6:** Trazas temporales de la variación de voltaje en las neuronas MSI con una corriente externa de 280 pA,  $g_A = 10$  nS y  $g_G = 40$  nS: podemos observar sincronización retardada.



**Figura 7:** Trazas temporales de la variación de voltaje en las neuronas MSI con una corriente externa de 280 pA,  $g_A = 10$  nS y  $g_G = 60$  nS: podemos observar deriva de fase.

Para profundizar en el efecto de la conductancia sináptica inhibitoria,  $g_G$ , sobre la dinámica del sistema, así como para observar el efecto de otros parámetros (la corriente externa aplicada y la conductancia sináptica excitatoria), se plantearon nueve escenarios diferentes donde ir aumentando progresivamente  $g_G$ , combinando tres posibles corrientes externas  $I$  [280 pA, 300 pA, 320 pA] con tres posibles valores para la conductancia sináptica excitatoria  $g_A$  [1 nS, 5 nS, 10 nS].



**Figura 8:** Variación de  $\tau$  en función de  $g_G$ . El color azul indica DS y el rojo AS, los asteriscos al final de las líneas marcan el principio de PD.

Dentro del rango de  $g_G$ , analizado podemos observar una relación inversa entre el retraso de fase de la esclava respecto a la maestra,  $\tau$  y la conductancia de la sinapsis inhibitoria. En ausencia de retroalimentación negativa, la esclava dispara siempre por detrás de la maestra (DS). A medida que  $g_G$  aumenta, el tiempo que tarda en disparar la esclava después de la maestra disminuye hasta llegar a un valor donde se invierte el orden de disparo (AS), y la esclava con el progresivo aumentar de  $g_G$  dispara cada vez más pronto en comparación con la maestra. Hasta ahora, tanto en DS como en AS, las neuronas esclava y maestra disparan con la misma frecuencia (se encuentran en bloqueo de fase). Pero sobrepasado cierto valor de  $g_G$  las neuronas dejan de disparar con la misma frecuencia. Debido a que la esclava, contraintuitivamente, ha alcanzado una mayor tasa de disparo, al recibir mayor inhibición por parte de la interneurona, es imposible que ocurra un bloqueo de fase, el sistema se encuentra en deriva de fase (PS), correspondiente al final de las curvas en la Figura 8.

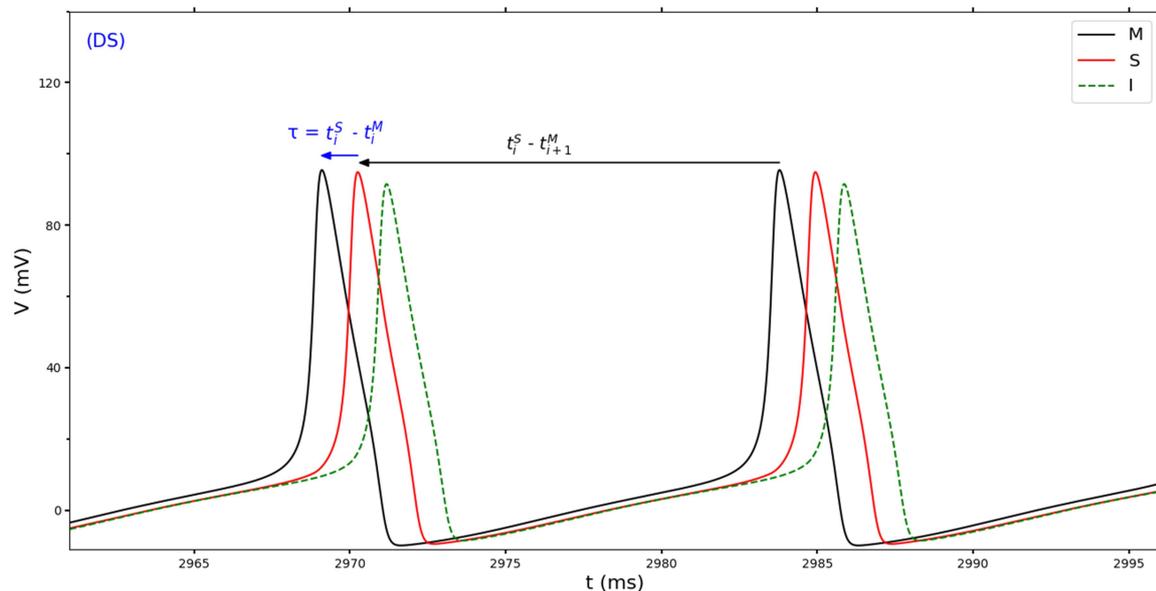
Antes de proseguir, me gustaría detenerme de nuevo en la noción de sincronización anticipada. En principio, puede parecer difícil determinar el orden relativo de dos fenómenos periódicos, como son los disparos de la esclava y la maestra, si sucede uno antes y otro después, o viceversa, pudiera ser visto como algo arbitrario dependiente de la definición de los ciclos de disparo  $i$ . Ya hemos mencionado que, de hecho, la selección del comienzo de ciclo es, en efecto, arbitraria. Entonces, ¿cómo podemos hacer la distinción entre régimen de

sincronización retardada y anticipada? Observando la Figura 8 vemos que en todas las condiciones,  $\tau$  varía sin transiciones abruptas, de forma suave, con los incrementos de  $g_G$ . Esta variación no escalonada nos permite interpretar legítimamente  $\tau < 0$  como un régimen de sincronización anticipada: Si  $g_G=0$ , como ya hemos mencionado, tenemos un sistema simple de maestra-esclava en el que ambas disparan periódicamente y, debido al acoplamiento excitatorio, el disparo de la esclava está siempre más cercano al disparo de la maestra que lo precede que al disparo de la maestra que sucede después de que la esclava haya disparado, como en la Figura 8. Además, la diferencia de tiempo es de aproximadamente 1,5 ms, comparable a los tiempos característicos de la sinapsis. En ese caso, a pesar de la ambigüedad formal implícita en la periodicidad de la serie temporal, el régimen dinámico se entiende generalmente como "sincronización retardada". Al aumentar  $g_G$ , la diferencia de tiempo entre los picos del maestro y del esclavo eventualmente cambia de signo [como en la Figura 4]. Aunque la ambigüedad, en principio, permanece, no hay razón por la que no debamos llamar a este régimen "sincronización anticipada", pues es tan solo otra situación de bloqueo de fase, pero con una diferencia de fase de signo opuesto. De hecho, no hemos encontrado ningún cambio en los parámetros que lleve el modelo de la situación de la Figura 5 a la de la Figura 6 aumentando gradualmente el retraso del disparo de la esclava hasta que se acerque al siguiente pico de la maestra. Si eso ocurriera,  $\tau$  cambiaría discontinuamente. Por lo tanto, el término "sincronización anticipada" no implica de ninguna manera la violación de la causalidad y debe ser interpretado con cautela. Para evitar toda ambigüedad, aparte de definir la sincronización anticipada sobre la base de la variación de  $\tau$  respecto a otros parámetros, la definiremos formalmente ateniéndonos solamente a la relación que mantiene  $\tau$  con el tiempo entre disparos de la maestra (o de la esclava, ya que se encuentran en bloqueo de fase). Así pues, para definir el disparo maestro del cual la neurona esclava toma referencia, buscamos la diferencia  $\tau$  tal que  $|\tau|$  sea inferior a la mitad del ciclo de disparo (tiempo entre potenciales de acción de una misma neurona).

Volviendo a la Figura 8, observamos que la conductancia excitatoria y la corriente externa tienen un efecto similar, aunque mucho más acusado en el caso de la conductancia excitatoria. El aumento de ambos parámetros produce una disminución del efecto de la corriente inhibitoria sobre la dinámica del sistema, de modo que al aumentar la corriente o la conductancia excitatoria son necesarios valores progresivamente más altos de conductancia inhibitoria para producir el cambio de régimen a sincronización anticipada así como para producir la deriva de fase.

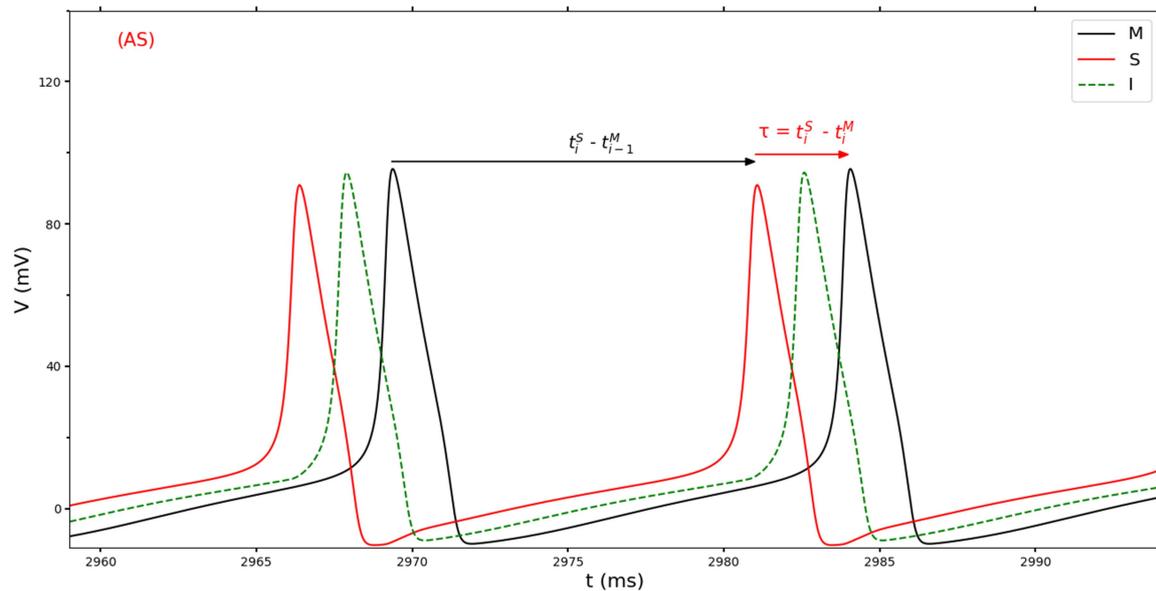
En el análisis de la figura anterior nos hemos centrado en la variación de  $g_G$ , viendo que la transición entre régimen anticipado y retardado recae principalmente en este parámetro (que afecta a la tasa de disparo de la neurona esclava). Las variaciones de corriente externa realizadas se habían aplicado a todas las neuronas por igual.

Ahora pasamos a analizar una simulación en la que mantenemos fijas las conductancias sinápticas en  $g_A=10$  nS y  $g_G=20$  nS que, utilizados junto con los valores de la tabla, producen una dinámica de sincronización retardada. Variamos esta vez la corriente externa suministrada a una sola neurona. Así, en el primer caso, las neuronas maestra y esclava se mantienen con una corriente constante de 280 pA mientras incrementamos progresivamente la corriente de la interneurona de 280 pA hasta 350 pA con un paso de 1 pA.

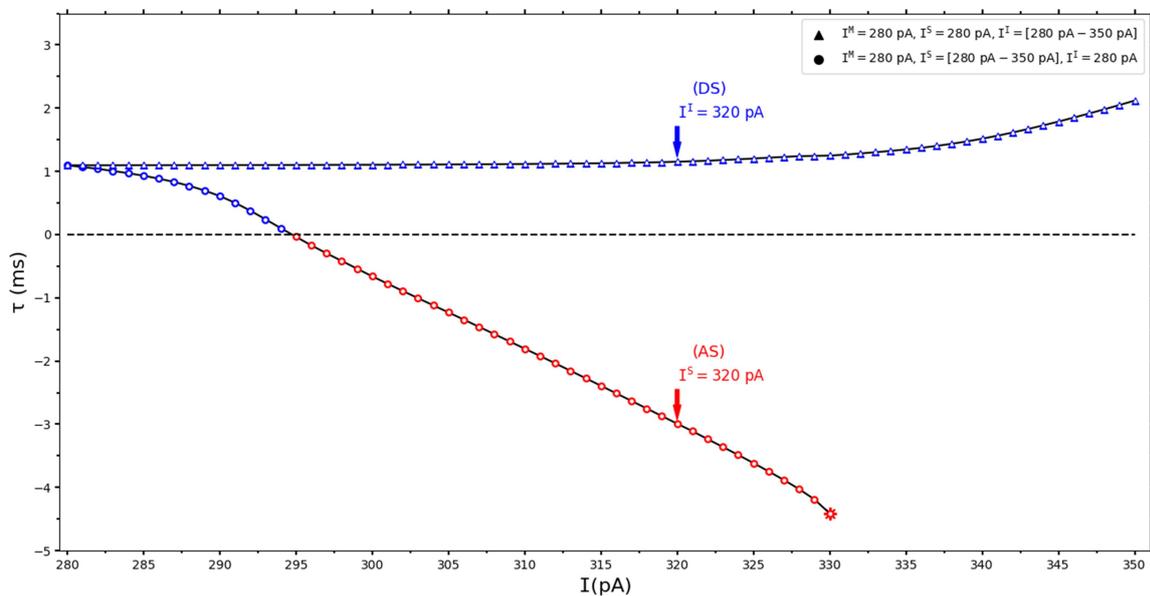


**Figura 9:** Trazas temporales de la variación de voltaje en las neuronas MSI con una corriente externa de 280 pA para M y S y 320 pA para I,  $g_A = 10$  nS y  $g_G = 20$  nS: podemos observar sincronización retardada.

En el segundo caso seguimos el mismo patrón de incremento de la corriente, pero esta vez aplicado a la esclava, dejando fijas la corriente externa de la maestra y la interneurona:



**Figura 10:** Trazas temporales de la variación de voltaje en las neuronas MSI con una corriente externa de 280 pA para M y I y 320 pA para S,  $g_A = 10$  nS y  $g_G = 20$  nS: podemos observar sincronización anticipada.



**Figura 11:** Variación de  $\tau$  frente al aumento de corriente en la interneurona (triángulos) y sobre la esclava (círculos).

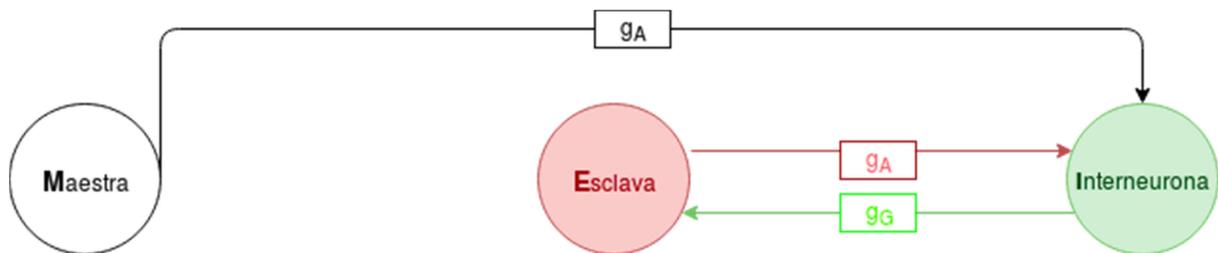
Como podemos ver en la Figura 11, el incremento de corriente en la interneurona no produce ningún cambio de régimen, manteniéndose la sincronización retardada (Figura 9) con un  $\tau$  prácticamente invariable en la primera mitad del rango de corriente y con una tendencia

creciente que se pronuncia más a medida que la corriente aumenta. En el segundo caso, la variación de la corriente externa en la neurona esclava sí produce un cambio de régimen pasando con un ligero aumento a un régimen de sincronización anticipada (Figura 10) y llegando, al seguir incrementándose, a una situación de deriva de fase. De nuevo podemos pensar que la sincronización anticipada se produce por un aumento de la frecuencia de disparo de la neurona esclava, esta vez inducido por el aumento de la corriente externa.

### Variantes del circuito Maestra-Esclava-Interneurona

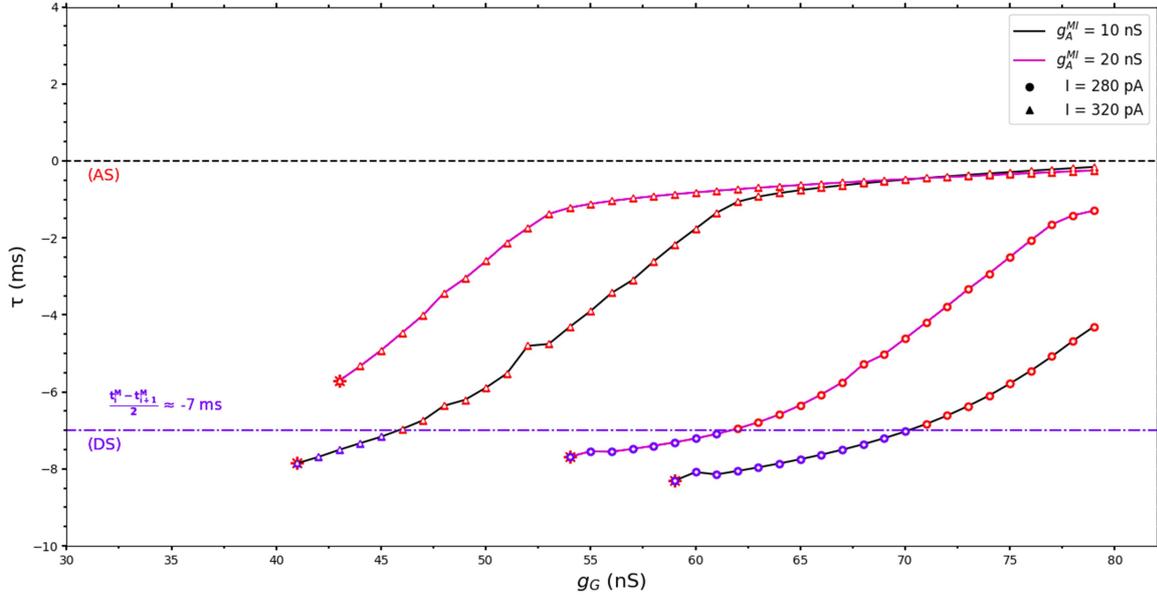
A continuación, vamos a realizar variaciones en el circuito neuronal para ver cómo afectan a la dinámica del sistema:

La primera variante que consideramos es la de desconectar a la maestra de la esclava y conectarla a la Interneurona:



**Figura 12:** Variación de MSI, donde la maestra no está acoplada a la esclava y tiene una nueva conexión excitatoria hacia la interneurona.

Para observar la dinámica de esta nueva configuración, en la que el único nexo entre la esclava y la maestra es la inhibición de la interneurona, establecemos cuatro escenarios; en ellos la conductancia excitatoria de la sinapsis esclava-interneurona permanece fija  $g_A^{SI}=10$  nS, la conductancia excitatoria de la maestra-interneurona  $g_A^{MI}$  toma valores de 10 nS, o bien 20 nS, y la corriente valores de 280 pA, o bien 320 pA. En cada uno de estos escenarios, obtenidos de la combinación de las posibles variaciones de los parámetros, se describe el comportamiento del sistema (el cambio de  $\tau$ ) frente a un progresivo aumento de  $g_G$  (en un rango de 0 a 80 nS).



**Figura 13:** Variación de  $\tau$  en función de  $g_G$  para el circuito MSI alterado de la Figura 9

Lo primero que observamos de la gráfica resultante (Figura 13), es que para conductancias inhibitorias relativamente bajas (hasta 40 nS aprox.) el sistema se encuentra en deriva de fase en las cuatro condiciones. Y cuando se alcanza el bloqueo de fase, se da en condiciones donde la ambigüedad para establecer el orden relativo de disparo es máxima, esto es, cuando la esclava dispara en un intervalo cercano a la mitad del ciclo de disparo de la maestra. Es por este motivo que acudimos en esta situación al criterio descrito anteriormente, en el que el régimen viene definido por el signo resultante de la resta con valor absoluto menor a la mitad del ciclo. Si:

$$|\tau|(|t_i^S - t_i^M|) > \frac{t_i^M - t_{i+1}^M}{2}$$

Entonces un  $\tau$  positivo significa sincronización retardada y un  $\tau$  negativo sincronización anticipada. Pero si la condición anterior no se cumple, entonces acudimos al siguiente (o anterior) ciclo de disparo, de forma que la condición se cumpla:

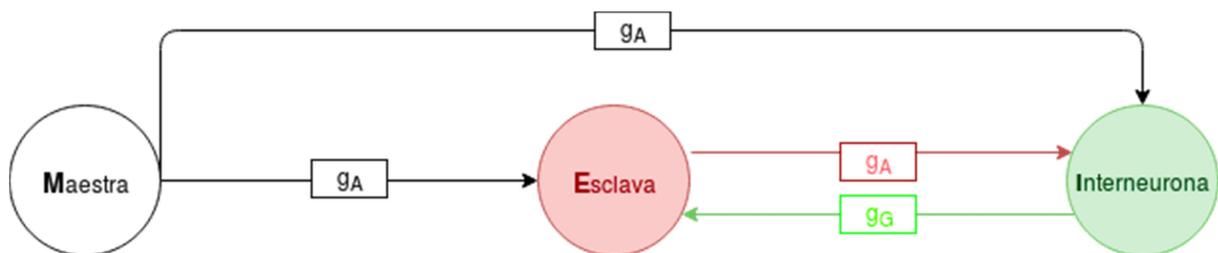
$$|\tau|(|t_i^S - t_{i\pm 1}^M|) > \frac{t_i^M - t_{i+1}^M}{2}$$

Esto no varía el hecho de que  $\tau > 0 = DS$  y  $\tau < 0 = AS$  pero, por comodidad en la representación gráfica de los datos, hemos visto apropiado cambiar el signo de los valores de  $\tau$  correspondientes a sincronización retardada (en azul).

Volviendo al análisis de las dinámicas, vemos que en estas condiciones resulta mayor el efecto de la corriente externa que el de la conductancia de la sinapsis maestra-interneurona,

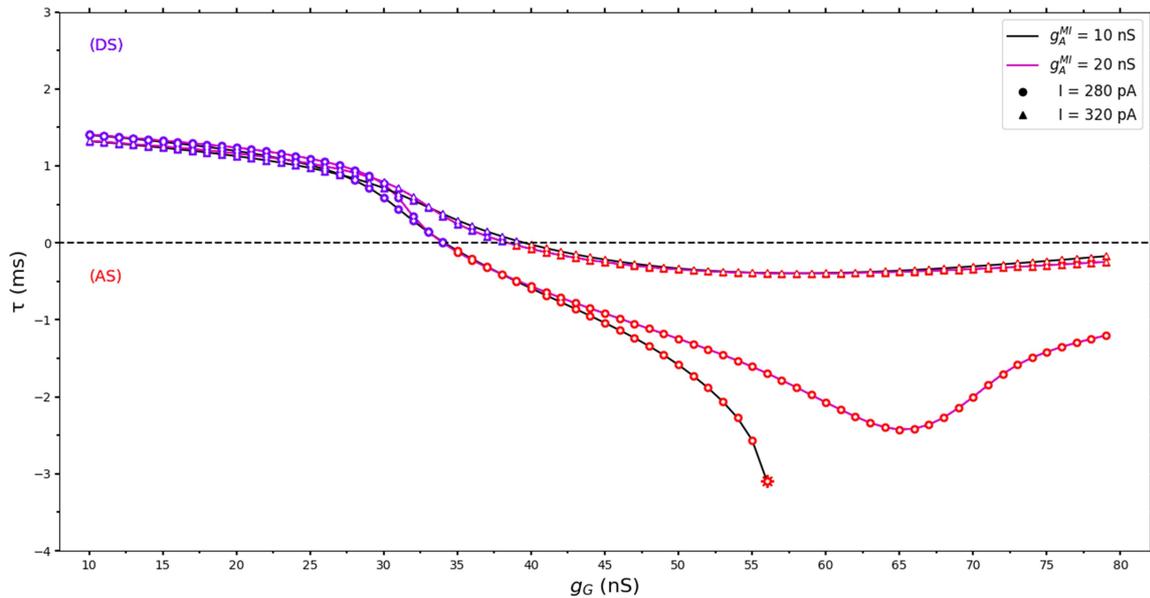
pero en los cuatro escenarios la dinámica resulta muy similar: el aumento de  $g_G$  produce un aumento de  $\tau$  de forma que la neurona esclava dispara cada vez más próxima a la maestra tendiendo a una situación de bloqueo de fase con retraso nulo. Este comportamiento parece opuesto al observado en la Figura 8, donde el aumento de  $g_G$  se relacionaba con una disminución progresiva de  $\tau$ . Esta inversión del efecto al aumentar  $g_G$  está relacionada con la ausencia de una conexión directa desde la maestra hacia la esclava, como veremos ejemplificado a continuación.

A continuación mantenemos la sinapsis maestra interneurona a la vez que reestablecemos la conexión entre la maestra y la esclava, y realizamos una simulación con idénticos valores a los utilizados en los parámetros del circuito anterior ( $g_A^{MI} = 10$  o  $20$  nS,  $I = 280$  o  $320$  pA), con la excepción, obviamente, de que ahora, aparte de mantener fija la conductancia esclava maestra en  $10$  nS, también aplicaremos este valor a la conductancia de la sinapsis maestra interneurona.



**Figura 14:** Variación de MSI donde la maestra vuelve a estar acoplada a la esclava y mantiene la conexión excitatoria hacia la interneurona.

:



**Figura 15:** Variación de  $\tau$  en función de  $g_G$  para el circuito MSI alterado de la Figura 14.

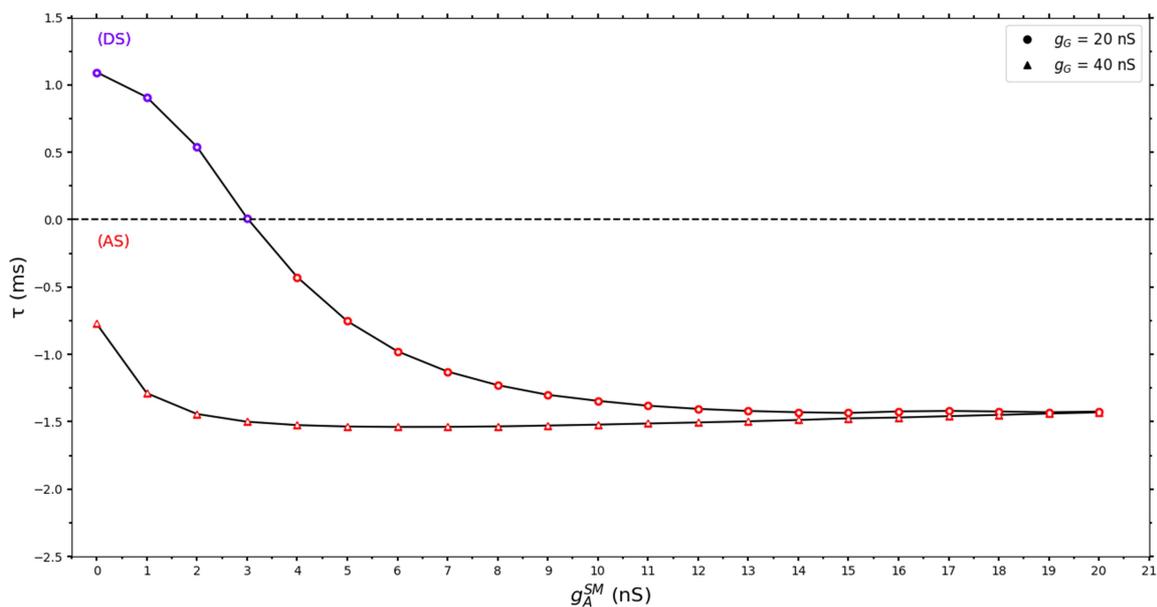
Vemos en la Figura 15 que los resultados obtenidos vuelven a ser bastante similares en los cuatro escenarios. Así mismo, no deja de ser resaltable el hecho de que el comportamiento del sistema cuando  $g_A^{MI}=10$  nS y la corriente es igual a 280 pA difiere del resto. En este caso, cuando  $g_G$  aumenta por encima de 55 nS, el sistema entra en deriva de fase, obteniendo un resultado muy similar al de la Figura 8. Sin embargo, en las otras tres situaciones observamos una dinámica hasta ahora no descrita. Si bien al principio también sigue la disminución progresiva de  $\tau$  con el incremento de  $g_G$ , las tres llegan a un punto de inflexión (diferente para cada una) donde se revierte la tendencia y  $\tau$  comienza a aumentar siguiendo lo que parece una tendencia a estabilizarse en bloqueo de fase de retraso cero, al igual que las dinámicas descritas en el circuito anterior.

Por último, nos disponemos a estudiar un circuito en el que las tres neuronas se encuentran conectadas recíprocamente con la neurona adyacente, esto es la maestra con la esclava, y viceversa, y la esclava con la interneurona, y viceversa:



**Figura 16:** Modificación del circuito MEI, en el que introducimos un feedback excitatorio desde la neurona esclava hacia la maestra.

En los sistemas biológicos las conexiones recíprocas son de gran importancia, pueden inferirse indicios de su relevancia al observar la abundancia de éstas en el cerebro [35]. Investigamos la existencia de régimen AS en el circuito de 3 neuronas modificado que se muestra en la Figura 16, el cual tiene una sinapsis excitatoria extra, desde la neurona esclava hacia la maestra. Como antes, definimos el retardo de tiempo  $\tau$  como el valor medio del retardo de tiempo en cada período. Y con el objetivo de entender el efecto de la retroalimentación excitatoria desde el al maestro, hemos fijado el resto de las conductancias excitatorias ( $g_A^{MS}=g_A^{SI} = 10$  nS) y cada neurona recibe una corriente constante externa de  $I = 280$  pA.



**Figura 17:** Variación de  $\tau$  en función de la conductancia sináptica excitatoria  $g_A$  de la esclava hacia la maestra para valores de  $g_G$  típicos de DS(20 nS) y AS(40 nS).

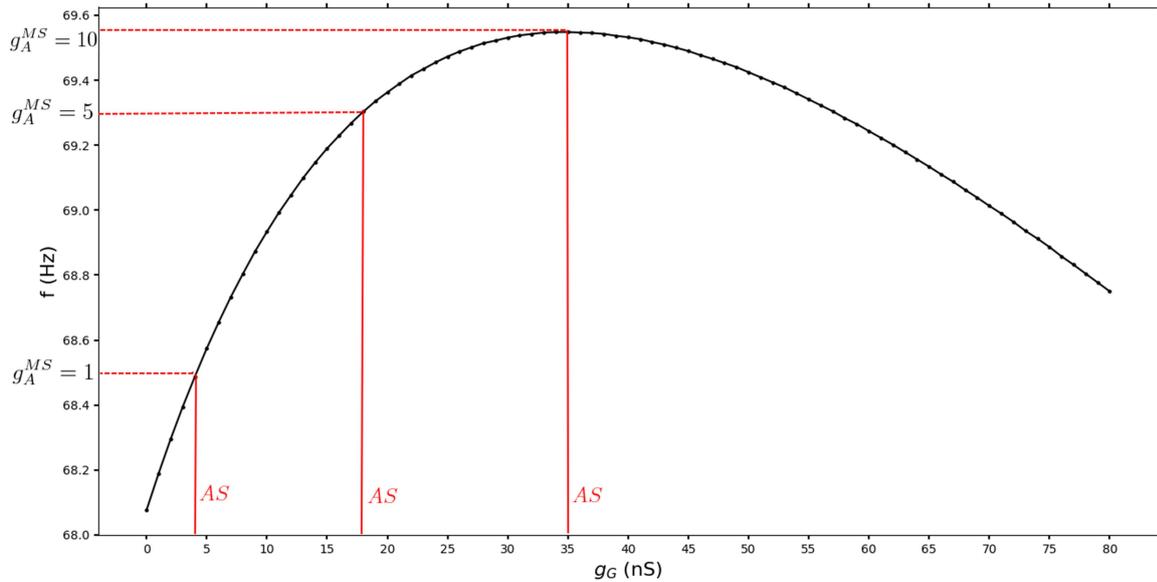
Partiendo de una situación donde  $g_A^{MS} = 10$  nS y  $g_A^{SM} = 0$  nS, es decir, un acoplamiento unidireccional, obtenemos resultados similares a los alcanzados anteriormente para esta configuración canónica maestra-esclava; dependiendo de la conductancia inhibitoria, el sistema puede presentar tanto el régimen DS ( $g_G^{IS} = 20$  nS) como AS ( $g_G^{IS} = 40$  nS). A medida que aumentamos la conductancia de esta nueva conexión excitatoria  $g_A^{SM}$  (de 0 hasta 20 nS) vemos como  $\tau$  tiende a disminuir pasando en el caso de  $g_G^{IS} = 20$  nS, de DS a AS y en ambos casos estabilizándose en un bloqueo de fase anticipado de aproximadamente 1,5 ms.

Así pues, vemos que el fenómeno de sincronización anticipada también es robusto frente a un acoplamiento mutuo entre las neuronas maestra y esclava. De hecho, si AS está presente en una conexión maestro-esclavo bidireccional, la conductancia sináptica esclava-maestra  $g_A^{SM}$  no sólo mantiene, sino que también estabiliza el fenómeno de anticipación disminuyendo su varianza. Cuando  $g_A^{SM} \geq g_A^{MS}$ , las definiciones de maestra y esclava se intercambian. En este caso, la neurona sujeta al bucle de retroalimentación inhibitoria (llamada Esclava en la Figura 16), conduce a la neurona “M” [36], vuelve a ser significativo que el lapso en el que se estabiliza es 1,5 ms que, como ya habíamos comentado, es propio del tiempo fisiológico de las sinapsis.

### **Consideraciones finales y conclusiones**

Resumiendo, hemos mostrado que un modelo biológicamente plausible, el circuito de 3 neuronas (MSI), puede presentar sincronización anticipada de forma estable. La transición del régimen DS al régimen AS es una función continua de las conductancias sinápticas. Típicamente, un aumento adicional de la conductancia inhibitoria  $g_G$  conduce a una segunda transición de AS a PD, un régimen cuasi-periódico en el que la frecuencia de disparo del esclavo es mayor que la del maestro.

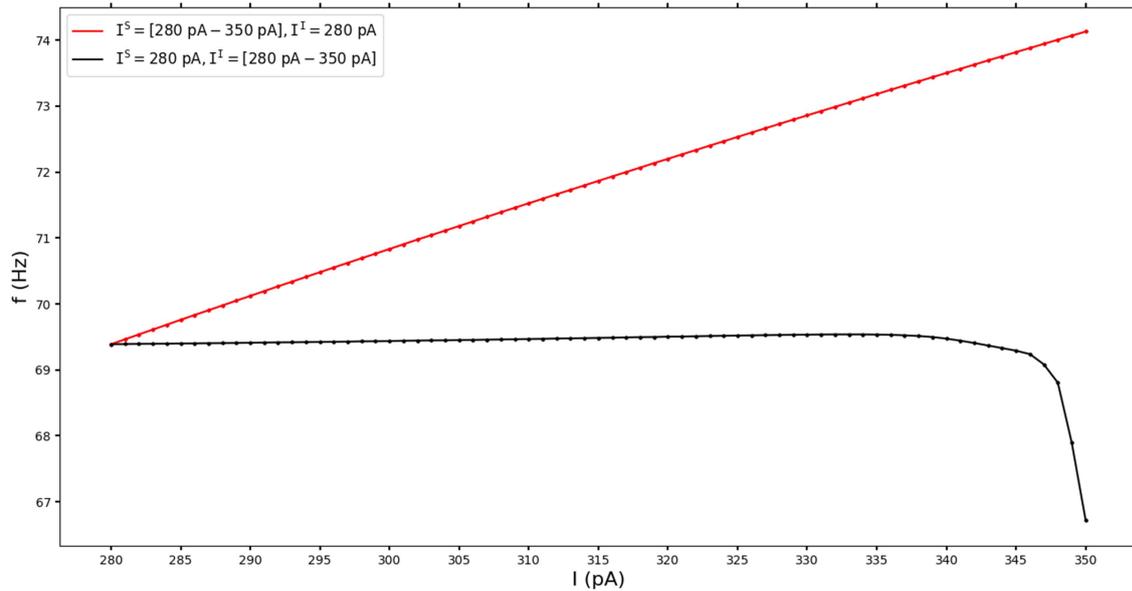
Hemos variado las configuraciones de las sinapsis, sus conductancias ( $g$ ), así como los valores de la corriente externa ( $I$ ) dentro de rangos fisiológicos bien aceptados [26, 27, 28, 37]. En todos los escenarios hemos encontrado una región en el espacio de parámetros en la que se produce una transición hacia AS. Pero, ¿a qué es debida esta transición?, y ¿cómo se relacionan los cambios de los parámetros con el cambio de fase de las neuronas? A lo largo de este estudio hemos apuntado a la frecuencia de disparo de las neuronas individuales, concretamente hemos observado de manera reiterada cómo el aumento de la frecuencia de disparo de la neurona esclava es uno de los fenómenos clave en la dinámica del sistema para que se dé la sincronización anticipada. Con tal de clarificar este punto, hemos estudiado cómo varía la frecuencia de disparo de la neurona esclava en respuesta a los mismos cambios paramétricos que hemos realizado para hacer las anteriores simulaciones.



**Figura 18:** Variación de la frecuencia de disparo de la neurona esclava en función de  $g_G$  en un circuito compuesto exclusivamente por la esclava y la interneurona conectadas de igual forma que en MSI; en rojo aparecen marcadas las frecuencias de disparo de la esclava en relación a los valores de  $g_A$  y  $g_G$  de la Figura 8, que corresponden a la transición del sistema a AS.

Para realizar esta simulación se prescindió del efecto de la maestra, sólo teniendo en cuenta la actividad del par esclava-interneurona con una corriente externa constante de 280 pA. En ella, efectivamente, vemos como mayores valores de  $g_G$  producen un incremento de la frecuencia de disparo de la neurona esclava, aunque no mantienen una relación lineal. Al principio, la frecuencia aumenta con una fuerte pendiente que va decreciendo hasta llegar a un punto de inflexión. Si volvemos sobre la Figura 8, podríamos intuir una discordancia entre el punto de inflexión observado en el aumento de la frecuencia de disparo de la esclava y la continua disminución de  $\tau$  (aumento del tiempo que se anticipa la esclava respecto a la maestra) en el caso de mayor conductancia  $g_A^{MS} = 10$ ; pero, precisamente, cabe resaltar que para obtener la dinámica del sistema observada en la Figura 8 resulta determinante el acoplamiento excitatorio entre la maestra y la esclava.

A continuación, observamos el efecto de aumentar la corriente externa de la esclava y de la interneurona con respecto a la frecuencia de disparo de la esclava, de nuevo prescindiendo del efecto de la maestra:



**Figura 19:** Variación de la frecuencia de disparo de la neurona esclava en función de la variación de la corriente externa, para una de las neuronas en un circuito compuesto exclusivamente por la esclava y la interneurona conectadas de igual forma que en MSI; en rojo aparece el incremento de  $I$  en la esclava, y en negro, el incremento de  $I$  en la interneurona.

Podemos observar una clara diferencia en el comportamiento de la esclava en los dos escenarios: Cuando aumentamos la corriente externa sobre ella podemos ver cómo la frecuencia aumenta de una forma lineal, mientras que cuando aumentamos la corriente sobre la interneurona, la esclava mantiene una frecuencia de disparo invariable, a excepción de valores superiores a 335 pA donde comienza a observarse un decrecimiento.

Estos resultados de aumento de la frecuencia son plenamente coherentes con los obtenidos en la simulación del circuito MSI, donde variamos la corriente de una y otra neurona y obtuvimos un cambio de régimen hacia AS cuando el incremento de  $I$  se produjo en la neurona esclava y no cuando se produjo en la interneurona.

Es importante enfatizar que nuestros resultados de AS difieren de los obtenidos de la ecuación (1) a un nivel fundamental. En nuestro modelo, la retroalimentación retardada que conduce a AS está dada por elementos biológicamente plausibles (una interneurona y sinapsis químicas). Por lo tanto, el tiempo de anticipación no está explícito en las ecuaciones dinámicas, sino más bien surge de la dinámica del circuito. Por otra parte, el circuito particular que estudiamos es un motivo neuronal muy extendido y dispone de los elementos necesarios para generar comportamientos rítmicos, muy recurrentes en sistemas biológicos.

Toda ritmicidad requiere dos o más procesos que interactúen de forma que cada proceso secuencialmente se incrementa y disminuye, y que como resultado de esta interacción el sistema vuelva a sus condiciones iniciales. Ya comentamos en la Introducción la noción de oscilador así como los generadores centrales de patrones basados en la interacción de neuronas, y una vez expuestos los resultados nos gustaría aportar un ejemplo recabado de datos experimentales que refleja bien la plausibilidad biológica del circuito MSI y su relevancia en papeles como el de GCP: La red que genera el ritmo rápido hipocampal gamma es un GCP generado por neuronas piramidales que se excitan mutuamente y por interneuronas inhibitorias, que disparan breves potenciales de acción y tienen un breve periodo de hiperpolarización tras el disparo. Las interneuronas inhibitorias son activadas por las células piramidales a través de potenciales postsinápticos excitatorios y ellas, a su vez, producen retroalimentación negativa hacia el soma de las neuronas piramidales. Una vez silenciadas, las células piramidales disparan nuevamente debido a un rebote post-inhibitorio (esto es que las neuronas, tras ser inhibidas, disparan como consecuencia del aumento del potencial de membrana que sucede cuando el potencial está volviendo al estado de equilibrio desde el estado del potencial, tras la inhibición), volviendo así a comenzar el ciclo [38].

También creemos que nuestros resultados pueden ser extremadamente relevantes para modelar estudios de plasticidad sináptica. En los últimos decenios se ha observado una creciente literatura sobre la plasticidad dependiente del tiempo de disparo (STDP), que explica el aumento o disminución del peso sináptico (potenciación a largo plazo, LTP, y la depresión a largo plazo, LTD), dependiendo del momento relativo entre los disparos de las neuronas pre y post-sináptica (*véase, por ejemplo, [39]*). Los datos experimentales sugieren fuertemente que, si la neurona pre-sináptica dispara después de la neurona post-sináptica, la sinapsis entre ellas se verá debilitada y si dispara antes se verá fortalecida [40]. Se supone que la STDP tiene lugar en una ventana de diferencias de tiempo entre disparos post-y pre-sinápticos en el orden de los diez milisegundos, en la que los tiempos de demora y anticipación de nuestros modelos caen. Dado que la transición DS-AS equivale a una inversión en el momento de los disparos pre y postsinápticos, entonces mediante el control apropiado de este efecto se podría alternar dinámicamente entre el fortalecimiento sináptico y el debilitamiento. Así, la sincronización anticipada puede tener una gran influencia sobre la organización estructural de las redes neuronales [41].

Nuestros resultados, por lo tanto, ofrecen una serie de posibilidades para realizar una investigación más profunda. Incluir los efectos de la dinámica de los microcircuitos en los modelos de plasticidad sináptica es un paso natural que ya se ha comenzado a explorar [42]. Esperamos que tras este trabajo, que ha vuelto a verificar la sincronización anticipada en un modelo biológicamente plausible, se siga investigando este fenómeno, tanto en el campo de la neurocomputación como a través de experimentación fisiológica.

## Bibliografía

1. Cragg, B. G. (1975). The density of synapses and neurons in normal, mentally defective ageing human brains. *Brain : A Journal of Neurology*, 98(1), 81–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/123474>
2. Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. J. (2014). *Principles of Neural Science*. M. G. Hi. Medical, Ed. (pp. 21–40). <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-72>
3. Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4), 500–544. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764quantitative>
4. Izhikevich, E. M. (2007). *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursing*. *Dynamical Systems* MIT Press (pp. 2-5). <https://doi.org/10.1017/S0143385704000173>
5. Landa, P. S. (2013). *Nonlinear oscillations and waves in dynamical systems* (Vol. 360). Springer Science & Business Media. <http://doi.org/10.1007/978-94-015-8763-1>
6. Ermentrout, G. B., & Chow, C. C. (2002). Modeling neural oscillations. *Physiology and Behavior*, 77(4–5), 629–633. [http://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00898-3](http://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00898-3)
7. Getting, P. A. (1983). Mechanisms of pattern generation underlying swimming in Tritonia. III. Intrinsic and synaptic mechanisms for delayed excitation. *Journal of Neurophysiology*, 49(4), 1036-1050.
8. Christiaan Huygens and Pendulum Clocks. (2007). In *Tales of Mathematicians and Physicists* (pp. 79–91). New York, NY: Springer New York. [http://doi.org/10.1007/978-0-387-48811-0\\_3](http://doi.org/10.1007/978-0-387-48811-0_3)
9. Boccaletti, S., Kurths, J., Osipov, G., Valladares, D. L., & Zhou, C. S. (2002). The synchronization of chaotic systems. *Physics Reports*, 366(1–2), 1–101. [http://doi.org/10.1016/S0370-1573\(02\)00137-0](http://doi.org/10.1016/S0370-1573(02)00137-0)
10. Voss, H. (2000). Anticipating chaotic synchronization. *Physical Review E*, 61(5), 5115–5119. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.61.5115>
11. Calvo, O., Chialvo, D. R., Eguiluz, V. M., Mirasso, C., & Toral, R. (2004). Anticipated synchronization: A metaphorical linear view. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 14(1), 7-13.
12. Masoller, C. (2001). Anticipation in the synchronization of chaotic semiconductor lasers with optical feedback. *Physical Review Letters*, 86(13), 2782.

13. Liu, Y., Takiguchi, Y., Davis, P., Aida, T., Saito, S., & Liu, J. M. (2002). Experimental observation of complete chaos synchronization in semiconductor lasers. *Applied Physics Letters*, *80*(23), 4306-4308.
14. Voss, H. U. (2002). Real-time anticipation of chaotic states of an electronic circuit. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, *12*(07), 1619-1625.
15. Cizak, M., Calvo, O., Masoller, C., Mirasso, C. R., & Toral, R. (2003). Anticipating the response of excitable systems driven by random forcing. *Physical review letters*, *90*(20), 204102.
16. Cizak, M., Mirasso, C. R., Toral, R., & Calvo, O. (2009). Predict-prevent control method for perturbed excitable systems. *Physical Review E*, *79*(4), 046203.
17. Cizak, M., Marino, F., Toral, R., & Balle, S. (2004). Dynamical mechanism of anticipating synchronization in excitable systems. *Physical review letters*, *93*(11), 114102.
18. Matias, F. S., Carelli, P. V., Mirasso, C. R., & Copelli, M. (2011). Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs. *Physical Review E*, *84*(2), 021922.
19. Matias, F. S. (2014). Anticipated Synchronization In Neuronal Circuits. Retrieved from <http://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/12730>
20. Milo, R., Shen-Orr, S., Itzkovitz, S., Kashtan, N., Chklovskii, D., & Alon, U. (2002). Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*, *298*(5594), 824-827.
21. Sporns, O., & Kötter, R. (2004). Motifs in brain networks. *PLoS biology*, *2*(11), e369.
22. Shepherd, G. M. (Ed.). (2003). *The synaptic organization of the brain*. Oxford University Press.
23. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessel, T. M. (1995). *Essentials of neural science and behavior*.
24. Hille, B., Armstrong, C. M., & MacKinnon, R. (1999). Ion channels: from idea to reality. *Nature Medicine*, *5*(L), 1105–9. <https://doi.org/10.1038/13415>
25. Koch, C., & Segev, I. (Eds.). (1998). *Methods in neuronal modeling: from ions to networks*. MIT press.
26. Häusser, M., & Roth, A. (1997). Estimating the Time Course of the Excitatory Synaptic Conductance in Neocortical Pyramidal Cells Using a Novel Voltage Jump Method. *Journal of Neuroscience*, *17*(20). Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/17/20/7606.long>
27. Geiger, J. R., Lübke, J., Roth, A., Frotscher, M., Jonas, P., Ruppersberg, J. P., & Monyer, H. (1997). Submillisecond AMPA receptor-mediated signaling at a principal neuron-interneuron synapse. *Neuron*, *18*(6), 1009–23. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80339-6](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80339-6)
28. Kraushaar, U., & Jonas, P. (2000). Efficacy and stability of quantal GABA release at a hippocampal interneuron-principal neuron synapse. *The Journal of Neuroscience : The*

*Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(15), 5594–607. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908596>

29. Kim, U., Sanchez-Vives, M. V., & McCormick, D. A. (1997). Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science*, 278(5335), 130-134.
30. Debay, D., Wolfart, J., Le Franc, Y., Le Masson, G., & Bal, T. (2004). Exploring spike transfer through the thalamus using hybrid artificial-biological neuronal networks. *Journal of Physiology-Paris*, 98(4), 540-558.
31. Rospars, J. P., Grémiaux, A., Jarriault, D., Chaffiol, A., Monsempes, C., Deisig, N., ... & Martinez, D. (2014). Heterogeneity and convergence of olfactory first-order neurons account for the high speed and sensitivity of second-order neurons. *PLoS computational biology*, 10(12), e1003975.
32. Qian, J., Hintze, A., & Adami, C. (2011). Colored motifs reveal computational building blocks in the *C. elegans* brain. *PLoS One*, 6(3), e17013.
33. Rinzel, J., & Miller, R. N. (1980). Numerical calculation of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations. *Mathematical Biosciences*, 49(1-2), 27-59.
34. Strogatz, S., Friedman, M., Mallinckrodt, A. J., & McKay, S. (1994). Nonlinear dynamics and chaos: With applications to physics, biology, chemistry, and engineering. *Computers in Physics*, 8(5), 532-532.
35. Perin, R., Berger, T. K., & Markram, H. (2011). A synaptic organizing principle for cortical neuronal groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(13), 5419-5424.
36. Matias, F. S., Gollo, L. L., Carelli, P. V, Mirasso, C. R., & Copelli, M. (2016). Inhibitory loop robustly induces anticipated synchronization in neuronal microcircuits. *Physical Review E*, 94(4). <http://doi.org/10.1103/PhysRevE.94.042411>
37. Bartos, M., Vida, I., Frotscher, M., Meyer, A., Monyer, H., Geiger, J. R., & Jonas, P. (2002). Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(20), 13222-13227.
38. Grillner, S., Markram, H., De Schutter, E., Silberberg, G., & LeBeau, F. E. N. Microcircuits in action - From CPGs to neocortex, *Trends in Neurosciences* (2005). <http://doi.org/10.1016/j.tins.2005.08.003>
39. Clopath, C., Büsing, L., Vasilaki, E., & Gerstner, W. (2010). Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis. *Nature neuroscience*, 13(3), 344-352.
40. Bi, G. Q., & Poo, M. M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *Journal of neuroscience*, 18(24), 10464-10472.

41. Matias, F. S., Carelli, P. V., Mirasso, C. R., & Copelli, M. (2015). Self-organized near-zero-lag synchronization induced by spike-timing dependent plasticity in cortical populations. *PloS one*, *10*(10), e0140504.
42. Matias, F. S., Carelli, P. V., Mirasso, C. R., & Copelli, M. (2013). The interplay between STDP rules and anticipated synchronization in the organization of neuronal networks. *BMC Neuroscience*, *14*(1), P71.