



## El cerebro aprende hablando consigo mismo

Leena E. Williams, Anthony Holtmaat



[https://tendencias21.levante-emv.com/el-cerebro-aprende-hablando-consigo-mismo\\_a44949.html](https://tendencias21.levante-emv.com/el-cerebro-aprende-hablando-consigo-mismo_a44949.html)

Noviembre 2022



# El cerebro aprende hablando consigo mismo

Redacción T21 - Enero 2019

***Científicos suizos han descubierto que el cerebro desarrolla un diálogo consigo mismo para aprender del entorno: no se limita a procesar la información sensorial, sino que le da varias vueltas hasta que consigue hacerse una idea fidedigna del entorno.***

Los seres humanos, como otros animales, poseen una enorme capacidad de aprendizaje que permite captar nueva información sensorial para dominar nuevas habilidades o adaptarse a un entorno en constante cambio. Sin embargo, muchos de los mecanismos que nos permiten aprender siguen siendo poco conocidos.

Uno de los mayores desafíos de la neurociencia de los sistemas es explicar cómo cambian las conexiones sinápticas para admitir comportamientos adaptativos. Neurocientíficos de la Universidad de Ginebra (UNIGE), Suiza, demostraron anteriormente que los mecanismos de aprendizaje sináptico en la corteza cerebral dependen de la retroalimentación de las regiones cerebrales más profundas. Ahora han descifrado con precisión cómo esta retroalimentación permite el fortalecimiento sináptico: ocurre mediante la activación y desactivación de neuronas inhibitorias particulares.

Este estudio, que puede leerse en Neuron, no solo constituye un hito importante en nuestra comprensión de los mecanismos para el aprendizaje perceptivo, sino que también puede ofrecer información sobre los sistemas de aprendizaje automático y la inteligencia artificial.

La corteza, la región externa y más grande del cerebro, es importante para funciones cognitivas superiores, comportamientos complejos, percepción y aprendizaje. Tras la llegada de un estímulo sensorial, la corteza procesa y filtra su información antes de pasar los aspectos más relevantes a otras regiones del cerebro. Algunas de estas regiones del cerebro, a su vez, envían información de vuelta a la corteza.

Estos bucles, conocidos como «sistemas de retroalimentación», se consideran esenciales para el funcionamiento de las redes corticales y su adaptación a la nueva información sensorial. *“Para el aprendizaje perceptivo, que es la capacidad mejorada para responder a un estímulo sensorial, los circuitos neuronales deben evaluar primero la importancia de la información sensorial entrante y luego refinar la forma en que se procesa en el futuro”*, explica Anthony Holtmaat, director del estudio, en un comunicado.

## Bigotes detectores

Los bigotes del hocico de un ratón están especializados en la detección táctil y desempeñan un papel importante en la capacidad del animal para comprender aspectos de su entorno directo. La parte de la corteza que procesa la información sensorial de los bigotes optimiza continuamente sus sinapsis (conexiones entre neuronas) para aprender nuevos aspectos sobre el entorno táctil. Por lo tanto, constituye un modelo interesante para comprender el papel de los sistemas de retroalimentación en los mecanismos de aprendizaje sináptico.

Los científicos de UNIGE aislaron un circuito cerebral de retroalimentación relacionado con los bigotes del ratón y utilizaron electrodos para medir la actividad eléctrica de las neuronas en la corteza. Luego imitaron la entrada sensorial estimulando una parte específica de la corteza conocida para procesar esta información y, al mismo tiempo, utilizaron la luz para controlar el circuito de retroalimentación.

*“Este modelo ex vivo nos permitió controlar la retroalimentación independientemente de la información sensorial, lo cual es imposible de hacer in vivo. Sin embargo, desconectar la información sensorial de la retroalimentación fue esencial para comprender cómo la interacción entre los dos conduce al fortalecimiento sináptico”* (necesario para la percepción sensorial), agrega Holtmaat.

## Las neuronas inhibitoras transmiten la información

El equipo descubrió que ambos componentes, cuando se activan por separado, activan una amplia gama de neuronas. Sin embargo, cuando se activan simultáneamente, algunas neuronas en realidad disminuyen su actividad.

*«Curiosamente, las neuronas que se inhiben cuando la entrada sensorial y la retroalimentación ocurren juntas, generalmente inhiben a las neuronas que son importantes para la percepción, esto se conoce como una inhibición de la inhibición, o desinhibición»*, explica por su parte Leena Williams, primera autora del estudio.

*“Por lo tanto, estas neuronas actúan como una puerta para la información entrante, que normalmente está cerrada. Pero cuando llega la retroalimentación, la puerta se abre, lo que permite que las sinapsis que se ocupan de la información sensorial primaria aumenten su fuerza”* añade. Este diálogo del cerebro consigo mismo es lo que consigue la proeza del aprendizaje, según los resultados de esta investigación.

Ahora que han identificado con precisión qué neuronas están involucradas en este mecanismo, estos científicos probarán sus resultados en la «vida real» para verificar si las neuronas inhibitoras se comportarán como se predijo cuando un ratón necesita aprender nueva información sensorial o cuando descubre nuevos aspectos en su entorno táctil.

## Imitando la inteligencia natural

¿Cómo se optimizan los circuitos cerebrales? ¿Cómo puede un sistema enseñarse a sí mismo leyendo su propia actividad? Además de ser relevante para el aprendizaje en animales, esta pregunta también está en el corazón de los programas de aprendizaje automático.

De hecho, algunos especialistas en aprendizaje profundo intentan imitar los circuitos cerebrales para construir sistemas artificialmente inteligentes. Las ideas proporcionadas por el equipo de UNIGE podrían ser relevantes para el aprendizaje no supervisado, un método de Aprendizaje Automático donde un modelo es ajustado a las observaciones. Esto es importante para la creación de programas de reconocimiento de voz o de rostro eficientes, por ejemplo.

## Referencia

Higher-Order Thalamocortical Inputs Gate Synaptic Long-Term Potentiation via Disinhibition. Leena E. Williams, Anthony Holtmaat. *Neuron*, Volume 101, Issue 1, p91-102.e4, January 02, 2019. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.049>



## Las entradas talamocorticales de orden superior abren la puerta a la potenciación sináptica a largo plazo mediante la desinhibición

Leena E. Williams,<sup>1</sup> and Anthony Holtmaat<sup>12,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Basic Neurosciences, Geneva University Neurocenter, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva 1206, Switzerland

<sup>2</sup>Lead Contact

\*Correspondence: [anthony.holtmaat@unige.ch](mailto:anthony.holtmaat@unige.ch)

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.049>

### RESUMEN

La experiencia sensorial y el aprendizaje perceptivo modifican las propiedades del campo receptivo de las neuronas piramidales (NP) corticales, en gran medida mediadas por la potenciación sináptica a largo plazo (LTP). Los mecanismos del circuito que subyacen a la LTP cortical siguen sin estar claros. En el córtex somato-sensorial del ratón, la LTP puede provocarse en las NP de la capa 2/3 mediante la estimulación rítmica del bigote. Diseccionamos el circuito sináptico que subyace a este tipo de plasticidad en rodajas talamocorticales. Descubrimos que las proyecciones del complejo talámico medial posterior de orden superior (POm) son clave para provocar la LTP dependiente del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) de las sinapsis intracorticales. La activación conjunta de las entradas corticales y talamocorticales de orden superior aumentó la actividad del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y de las interneuronas (IN) de parvalbúmina (PV) y disminuyó la actividad de las IN de somatostatina (SST), lo que en conjunto desinhibió las NP. La desinhibición mediada por las VIP IN fue fundamental para inducir la LTP. Este estudio revela un motivo de circuito en el que las entradas talámicas de orden superior regulan la plasticidad sináptica a través de la desinhibición. Este motivo puede permitir que la retroalimentación contextual dé forma a los circuitos sinápticos que procesan la información sensorial de primer orden.

## REFERENCIAS

- Agmon, A., and Connors, B.W. (1991). Thalamocortical responses of mouse somatosensory (barrel) cortex in vitro. *Neuroscience* 41, 365–379.
- Armbruster, B.N., Li, X., Pausch, M.H., Herlitze, S., and Roth, B.L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potentially activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 5163–5168.
- Aroniadou-Anderjaska, V., and Keller, A. (1995). LTP in the barrel cortex of adult rats. *Neuroreport* 6, 2297–2300.
- Audette, N.J., Urban-Ciecko, J., Matsushita, M., and Barth, A.L. (2018). POM thalamocortical input drives layer-specific microcircuits in somatosensory cortex. *Cereb. Cortex* 28, 1312–1328.
- Avermann, M., Tomm, C., Mateo, C., Gerstner, W., and Petersen, C.C. (2012). Microcircuits of excitatory and inhibitory neurons in layer 2/3 of mouse barrel cortex. *J. Neurophysiol.* 107, 3116–3134.
- Basu, J., Zaremba, J.D., Cheung, S.K., Hitti, F.L., Zemelman, B.V., Losonczy, A., and Siegelbaum, S.A. (2016). Gating of hippocampal activity, plasticity, and memory by entorhinal cortex long-range inhibition. *Science* 351, aaa5694.
- Bliss, T.V., and Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39.
- Brandalise, F., and Gerber, U. (2014). Mossy fiber-evoked subthreshold responses induce timing-dependent plasticity at hippocampal CA3 recurrent synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 4303–4308. *100 Neuron* 101, 91–102, January 2, 2019
- Bureau, I., von Saint Paul, F., and Svoboda, K. (2006). Interdigitated paralemniscal and lemniscal pathways in the mouse barrel cortex. *PLoS Biol.* 4, e382.
- Castro-Alamancos, M.A., Donoghue, J.P., and Connors, B.W. (1995). Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *J. Neurosci.* 15, 5324–5333.
- Crair, M.C., and Malenka, R.C. (1995). A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature* 375, 325–328.
- Delacour, J., Houcine, O., and Costa, J.C. (1990). Modifications of the responses of barrel field neurons to vibrissal stimulation during theta in the awake and undrugged rat. *Neuroscience* 37, 237–243.
- Diamond, M.E., Huang, W., and Ebner, F.F. (1994). Laminar comparison of somatosensory cortical plasticity. *Science* 265, 1885–1888.
- Diamond, M.E., von Heimendahl, M., Knutsen, P.M., Kleinfeld, D., and Ahissar, E. (2008). 'Where' and 'what' in the whisker sensorimotor system. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 601–612.
- Dudman, J.T., Tsay, D., and Siegelbaum, S.A. (2007). A role for synaptic inputs at distal dendrites: instructive signals for hippocampal long-term plasticity. *Neuron* 56, 866–879.
- Feldman, D.E. (2000). Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron* 27, 45–56.
- Feldman, D.E. (2009). Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 33–55.
- Feldmeyer, D. (2012). Excitatory neuronal connectivity in the barrel cortex. *Front. Neuroanat.* 6, 24.
- Feldmeyer, D., Qi, G., Emmenegger, V., and Staiger, J.F. (2018). Inhibitory interneurons and their circuit motifs in the many layers of the barrel cortex. *Neuroscience* 368, 132–151.
- Freund, T.F., and Katona, I. (2007). Perisomatic inhibition. *Neuron* 56, 33–42.
- Froemke, R.C. (2015). Plasticity of cortical excitatory-inhibitory balance. *Annu. Rev. Neurosci.* 38, 195–219.
- Fu, Y., Tucciarone, J.M., Espinosa, J.S., Sheng, N., Darcy, D.P., Nicoll, R.A., Huang, Z.J., and Stryker, M.P. (2014). A cortical circuit for gain control by behavioral state. *Cell* 156, 1139–1152.
- Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y., Alvarez-Buylla, A., and Stryker, M.P. (2015). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. *eLife* 4, e05558.
- Gambino, F., and Holtmaat, A. (2012). Spike-timing-dependent potentiation of sensory surround in the somatosensory cortex is facilitated by deprivation-mediated disinhibition. *Neuron* 75, 490–502.
- Gambino, F., Page, S., Kehayas, V., Baptista, D., Tatti, R., Carleton, A., and Holtmaat, A. (2014). Sensory-evoked LTP driven by dendritic plateau potentials in vivo. *Nature* 515, 116–119.
- Gentet, L.J., Kremer, Y., Taniguchi, H., Huang, Z.J., Staiger, J.F., and Petersen, C.C. (2012). Unique functional properties of somatostatin-expressing GABAergic neurons in mouse barrel cortex. *Nat. Neurosci.* 15, 607–612.
- Gibson, J.R., Beierlein, M., and Connors, B.W. (1999). Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402, 75–79.
- Glazewski, S., Herman, C., McKenna, M., Chapman, P.F., and Fox, K. (1998). Long-term potentiation in vivo in layers II/III of rat barrel cortex. *Neuropharmacology* 37, 581–592.
- Golding, N.L., Staff, N.P., and Spruston, N. (2002). Dendritic spikes as a mechanism for cooperative long-term potentiation. *Nature* 418, 326–331.
- Hippenmeyer, S., Vrieseling, E., Sigrist, M., Portmann, T., Laengle, C., Ladle, D.R., and Arber, S. (2005). A developmental switch in the response of DRG neurons to ETS transcription factor signaling. *PLoS Biol.* 3, e159.
- House, D.R., Elstrott, J., Koh, E., Chung, J., and Feldman, D.E. (2011). Parallel regulation of feedforward inhibition and excitation during whisker map plasticity. *Neuron* 72, 819–831.
- Iriki, A., Pavlides, C., Keller, A., and Asanuma, H. (1991). Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical afferents. *J. Neurophysiol.* 65, 1435–1441.
- Jiang, X., Shen, S., Cadwell, C.R., Berens, P., Sinz, F., Ecker, A.S., Patel, S., and Tolias, A.S. (2015). Principles of connectivity among morphologically defined cell types in adult neocortex. *Science* 350, aac9462.
- Jouhanneau, J.S., Ferrarese, L., Estebanez, L., Audette, N.J., Brecht, M., Barth, A.L., and Poulet, J.F. (2014). Cortical fosGFP expression reveals broad receptive field excitatory neurons targeted by POM. *Neuron* 84, 1065–1078.
- Kapfer, C., Glickfeld, L.L., Atallah, B.V., and Scanziani, M. (2007). Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 10, 743–753.

- Kleindienst, T., Winnubst, J., Roth-Alpermann, C., Bonhoeffer, T., and Lohmann, C. (2011). Activity-dependent clustering of functional synaptic inputs on developing hippocampal dendrites. *Neuron* 72, 1012–1024.
- Kotaleski, J.H., and Blackwell, K.T. (2010). Modelling the molecular mechanisms of synaptic plasticity using systems biology approaches. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 239–251.
- Larkum, M. (2013). A cellular mechanism for cortical associations: an organizing principle for the cerebral cortex. *Trends Neurosci.* 36, 141–151.
- Lee, S., Kruglikov, I., Huang, Z.J., Fishell, G., and Rudy, B. (2013). A disinhibitory circuit mediates motor integration in the somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 16, 1662–1670.
- Lefort, S., Tamm, C., Floyd Sarria, J.C., and Petersen, C.C. (2009). The excitatory neuronal network of the C2 barrel column in mouse primary somatosensory cortex. *Neuron* 61, 301–316.
- Letzkus, J.J., Wolff, S.B., Meyer, E.M., Tovote, P., Courtin, J., Herry, C., and L  thi, A. (2011). A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. *Nature* 480, 331–335.
- Liu, X., Wang, C., Pan, C., and Yan, J. (2015). Physiological correspondence dictates cortical long-term potentiation and depression by thalamic induction. *Cereb. Cortex* 25, 545–553.
- Lu, S.M., and Lin, R.C. (1993). Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin as an anterograde tracer. *Somatosens. Mot. Res.* 10, 1–16.
- Megevand, P., Troncoso, E., Quairiaux, C., Muller, D., Michel, C.M., and Kiss, J.Z. (2009). Long-term plasticity in mouse sensorimotor circuits after rhythmic whisker stimulation. *J. Neurosci.* 29, 5326–5335.
- Monier, C., Fournier, J., and Fregnac, Y. (2008). In vitro and in vivo measures of evoked excitatory and inhibitory conductance dynamics in sensory cortices. *J. Neurosci. Methods* 169, 323–365.
- Ohno, S., Kuramoto, E., Furuta, T., Hioki, H., Tanaka, Y.R., Fujiyama, F., Sonomura, T., Uemura, M., Sugiyama, K., and Kaneko, T. (2012). A morphological analysis of thalamocortical axon fibers of rat posterior thalamic nuclei: a single neuron tracing study with viral vectors. *Cereb. Cortex* 22, 2840–2857.
- Petreanu, L., Mao, T., Sternson, S.M., and Svoboda, K. (2009). The subcellular organization of neocortical excitatory connections. *Nature* 457, 1142–1145.
- Pfeffer, C.K., Xue, M., He, M., Huang, Z.J., and Scanziani, M. (2013). Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat. Neurosci.* 16, 1068–1076.
- Pi, H.J., Hangya, B., Kvitsiani, D., Sanders, J.I., Huang, Z.J., and Kepecs, A. (2013). Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. *Nature* 503, 521–524.
- Prohneke, A., Scheuer, B., Wagener, R.J., Moch, M., Witte, M., and Staiger, J.F. (2015). Characterizing VIP neurons in the barrel cortex of VIPCre/tdTomato mice reveals layer-specific differences. *Cereb. Cortex* 25, 4854–4868.
- Roth, M.M., Dahmen, J.C., Muir, D.R., Imhof, F., Martini, F.J., and Hofer, S.B. (2016). Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. *Nat. Neurosci.* 19, 299–307.
- Saez, I., and Friedlander, M.J. (2016). Role of GABAA-mediated inhibition and functional assortment of synapses onto individual layer 4 neurons in regulating plasticity expression in visual cortex. *PLoS ONE* 11, e0147642.
- Schwaller, B., Dick, J., Dhoot, G., Carroll, S., Vrbova, G., Nicotera, P., Pette, D., Wyss, A., Bluethmann, H., Hunziker, W., and Celio, M.R. (1999). Neuron 101, 91–102, January 2, 2019 101 Prolonged contraction-relaxation cycle of fast-twitch muscles in parvalbumin knockout mice. *Am. J. Physiol.* 276, C395–C403.
- Sherman, S.M. (2016). Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat. Neurosci.* 19, 533–541.
- Sjostrom, P.J., and Häusser, M. (2006). A cooperative switch determines the sign of synaptic plasticity in distal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *Neuron* 51, 227–238.
- Sjostrom, P.J., Rancz, E.A., Roth, A., and Häusser, M. (2008). Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol. Rev.* 88, 769–840.
- Stachniak, T.J., Ghosh, A., and Sternson, S.M. (2014). Chemogenetic synaptic silencing of neural circuits localizes a hypothalamus/midbrain pathway for feeding behavior. *Neuron* 82, 797–808.
- Suter, B.A., O'Connor, T., Iyer, V., Petreanu, L.T., Hooks, B.M., Kiritani, T., Svoboda, K., and Shepherd, G.M.G. (2010). Ephus: multi-purpose data acquisition software for neuroscience experiments. *Front. Neural Circ.* 4, 100.
- Tai, C., Abe, Y., Westenbroek, R.E., Scheuer, T., and Catterall, W.A. (2014). Impaired excitability of somatostatin- and parvalbumin-expressing cortical interneurons in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, E3139–E3148.
- Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N., and Ikegaya, Y. (2012). Locally synchronized synaptic inputs. *Science* 335, 353–356.
- Taniguchi, H., He, M., Wu, P., Kim, S., Paik, R., Sugino, K., Kvitsiani, D., Fu, Y., Lu, J., Lin, Y., et al. (2011). A resource of Cre driver lines for genetic targeting of GABAergic neurons in cerebral cortex. *Neuron* 71, 995–1013.
- Ting, J.T., Daigle, T.L., Chen, Q., and Feng, G. (2014). Acute brain slice methods for adult and aging animals: application of targeted patch clamp analysis and optogenetics. *Methods Mol. Biol.* 1183, 221–242.
- Tremblay, R., Lee, S., and Rudy, B. (2016). GABAergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron* 91, 260–292.
- Tripathy, S.J., Savitskaya, J., Burton, S.D., Urban, N.N., and Gerkin, R.C. (2014). NeuroElectro: a window to the world's neuron electrophysiology data. *Front. Neuroinform.* 8, 40.
- Wall, N.R., De La Parra, M., Sorokin, J.M., Taniguchi, H., Huang, Z.J., and Callaway, E.M. (2016). Brain-wide maps of synaptic input to cortical interneurons. *J. Neurosci.* 36, 4000–4009.
- Wang, Y., Toledo-Rodriguez, M., Gupta, A., Wu, C., Silberberg, G., Luo, J., and Markram, H. (2004). Anatomical, physiological and molecular properties of Martinotti cells in the somatosensory cortex of the juvenile rat. *J. Physiol.* 561, 65–90.
- Wimmer, V.C., Bruno, R.M., de Kock, C.P., Kuner, T., and Sakmann, B. (2010). Dimensions of a projection column and architecture of VPM and POM axons in rat vibrissal cortex. *Cereb. Cortex* 20, 2265–2276.



Yang, W., Carrasquillo, Y., Hooks, B.M., Nerbonne, J.M., and Burkhalter, A. (2013). Distinct balance of excitation and inhibition in an interareal feedforward and feedback circuit of mouse visual cortex. *J. Neurosci.* 33, 17373–17384.

Zhang, F., Wang, L.P., Boyden, E.S., and Deisseroth, K. (2006). Channelrhodopsin-2 and optical control of excitable cells. *Nat. Methods* 3, 785–792.

