



Universidad
de La Laguna



Facultad de Ciencias
Sección BIOLOGÍA

Departamento de Fisiología Animal

Placement and position's neurons: the brain's "GPS" system

Neuronas del lugar y posición: Los "GPS" del cerebro

Trabajo Fin de Grado

VANESA CABALLERO GONZÁLEZ

Julio, 2015

| | |
|--|--------------------------------------|
| SOLICITUD DE DEFENSA Y EVALUACIÓN TRABAJO FIN DE GRADO Curso Académico: 2014/2015 | ENTRADA Fecha: Núm: |
|--|--------------------------------------|

Datos Personales

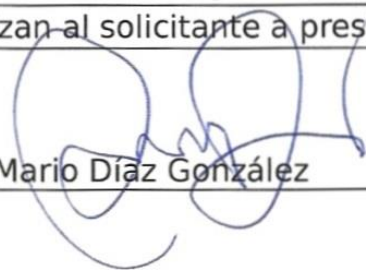
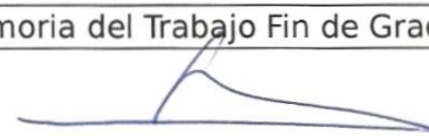
| | |
|---------------------|----------------------------------|
| Nº DNI o pasaporte: | Nombre y Apellidos: |
| 54114928E | Vanesa Caballero González |
| Teléfono: | Dirección de correo electrónico: |
| 63467776 | vane.cg.92@gmail.com |

SOLICITA la defensa y evaluación del Trabajo Fin de Grado

TÍTULO

| |
|--|
| Neuronas del lugar y posición: Los "GPS" del cerebro |
|--|

Autorización para su depósito, defensa y evaluación

| | |
|--|--|
| D./Dña. | |
| Profesor/a del Departamento de | |
| y D./Dña. | |
| Profesor/a del Departamento de | |
| autorizan al solicitante a presentar la Memoria del Trabajo Fin de Grado | |
|  Fdo.: Mario Díaz González |  Fdo.: Tomás Gómez Soutullo |

La Laguna, a 7 de julio de 2015

Firma del interesado/a



**SR/A. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE GRADO DE LA FACULTAD DE
BIOLOGÍA**

Índice

| | |
|---|----|
| Introducción | 1 |
| Hipocampo | 4 |
| Corteza entorrinal..... | 7 |
| Células del lugar..... | 9 |
| Células de red..... | 14 |
| Células de dirección de la cabeza | 17 |
| Células del límite | 19 |
| Mapas espaciales del cerebro | 21 |
| Conclusion | 24 |
| Bibliografía | 25 |

Neuronas del lugar y posición: Los “GPS” del cerebro

Resumen

La capacidad que poseemos de encontrar nuestro camino, recordar los lugares en los que hemos estado y de orientarnos en el espacio es posible gracias a la existencia del GPS interno. Constituye el sistema de posicionamiento del cerebro y representa la estructura crítica para la elaboración de mapas espaciales y estrategias de desplazamiento, a través de un sistema de coordenadas que permite encontrar el rumbo. Este sistema de posicionamiento fue descubierto por John O’Keefe, May-Britt y Edvard Moser, reconocidos con el Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 2014. El hipocampo, la corteza entorrinal y otras regiones contienen cuatro tipos de células “espaciales”: las células de lugar que se activan sólo cuando el animal se sitúa en una localización específica; las células de red que generan un sistema de coordenadas; las células de dirección de cabeza codifican el rumbo direccional en el plano horizontal del animal y; las células de límite que se activan específicamente cuando el animal se encuentra a lo largo de uno o varios límites del entorno. Cada una de estas células posee distintas funciones en la representación del espacio y la memoria espacial, y ponen en funcionamiento los mecanismos de navegación.

Palabras claves:

Células de lugar; Células de red; Células de dirección de cabeza; Células de límite.

Abstract

This capacity in our beings which makes find our path, remember these places we have been, and orientate ourselves in specific spaces, is due to the existence of our internal GPS. It is made of our positioned brain system and it represents the critical structure which helps to elaborate the spatial maps and displacement strategies through a system of coordinates that permits us to find the right direction. This system of positioning was discovered by John O’Keefe, May-Britt and Edvard Moser they were rewarded with the 2014 Nobel Prize in Medicine and Physiology. The hippocampus, entorhinal cortex and other regions have four different types of “spatial” cells: place cells which are activated just when the animal is placed in a specific localization; grid cells generate a system of coordinates, head-direction cells which encrypt the directional course in the animal’s horizontal plan and; the boundary cells are specifically mobilised when the animal is found in various or a single environmental limit. Each of these cells have different functions in the representation of space and spatial memory, putting into action these navigation mechanisms.

Keywords:

Place cells; Grid cells; Head direction cells; Boundary cells

Introducción

¿Cómo forma el cerebro un mapa del entorno que nos rodea y cómo podemos navegar a través del mismo? La orientación espacial y la capacidad de moverse en el espacio, son una de las funciones cognitivas básicas fundamentales que los mamíferos necesitan para poder obtener agua y alimentos, evitar a las presas, buscar compañeros con el fin de reproducirse, y así sobrevivir en los ecosistemas. Ambas funciones cerebrales se encuentran entre las más complejas y fundamentales debido a que permiten establecer la relación entre la posición del cuerpo con los objetos que forman parte de su entorno. Cuando el animal se desplaza la percepción de su posición se complementa con el sentido de distancia y dirección produciendo la integración del movimiento y el registro de las ubicaciones previas.

Estas funciones preocupaban desde hace años a filósofos y científicos. Ya Immanuel Kant (siglo XVIII) consideraba que la percepción de la ubicación, independientemente de la experiencia, era una habilidad innata necesaria para percibir y organizar el ambiente que nos rodea. Más adelante, Herman Ebbinghaus comenzó el estudio científico de la memoria humana (1885) investigando los procesos de la memoria asociativa, las condiciones que influyen en la formación de la memoria y, además, determinó unos principios básicos para la codificación y el recuerdo. A su vez Pavlov, Watson, Hull, Skinner, y Tolman (1930–1955), identificaban leyes del aprendizaje animal. A mitad del siglo XX, se describieron muchas relaciones entre el medio ambiente y el comportamiento animal y, se comenzó a pensar que el cerebro almacena la memoria alterando las conexiones entre neuronas que se activan simultáneamente. Karl Lashley demostró que los daños en la corteza cerebral influían en el comportamiento de los animales (1929 – 1950), y Donald Hebb (1949) introdujo conceptos e ideas acerca de las funciones cerebrales complejas que se han conservado en la neurociencia moderna.

En un caso, se realizó una extirpación quirúrgica bilateral de la formación del hipocampo y las áreas del lóbulo temporal medio circundantes en un paciente epiléptico, el paciente HM, provocando en él una severa pérdida de memoria. "Después de la operación a este joven ya no podía reconocer al personal del hospital, ni encontrar el camino al baño, y parecía no recordar nada de los acontecimientos del día a día de su vida en el hospital". Estos estudios no informaban acerca de los mecanismos neuronales que llevaban la información a ser almacenados como memoria (Scoville & Milner, 1957)

¿Cómo sabemos dónde estamos y cómo almacenamos ésta información de tal forma que podamos encontrar de inmediato la forma para que la próxima vez sepamos cuál es el

camino correcto? El estadounidense John O'Keefe y los noruegos May-Britt Moser y Edvard I. Moser descubrieron el “GPS interno” del cerebro, un sistema de posicionamiento necesario para que los animales puedan orientarse en el espacio. Gracias a este descubrimiento obtuvieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina (2014), sus descubrimientos explican cómo el cerebro forma un mapa del entorno de nuestro alrededor y nos indica cómo navegar a través del mismo.

John O'Keefe, Director del Sainsbury Wellcome Centre in Neural Circuits and Behaviour del University College London, descubrió unas células nerviosas a las cuales denominó **células del lugar o de posicionamiento** (John O'Keefe, 1971) en una zona del cerebro, el hipocampo, las cuáles se activan cuando el animal está en un lugar concreto y cuando cambia de ambiente se activan otras diferentes, formándose un mapa en el cerebro (Figura 1a).

Años después, May-Britt, Directora del Centre for Neural Computation de Trondheim, y Edvard Moser, Director del Kavli Institute for Systems Neuroscience de Trondheim (Suecia) descubrieron otro componente clave: las **células de red** (May-Britt y Edvard Moser, 2005). Se trata de otro tipo de células nerviosas que permiten un posicionamiento preciso y la formación de un sistema de coordenadas (Figura 1b). Las investigaciones llevadas a cabo permitieron determinar que tanto las células del lugar como las células de red dan información acerca de la posición y permiten el desplazamiento sin errores.

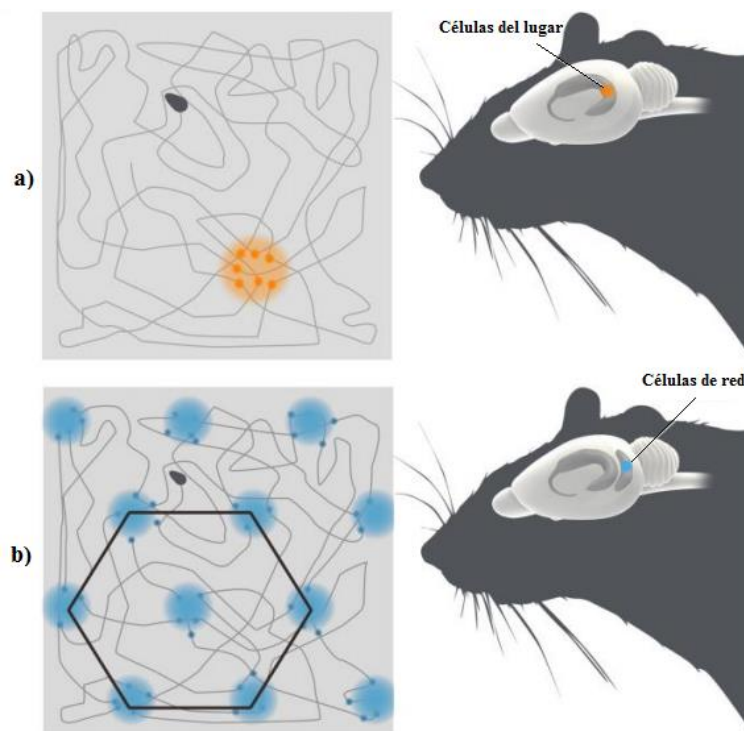


Figura 1. a) Células de lugar que se activan cuando la ratona se localiza en un lugar preciso, se encuentran situadas en el hipocampo. b) Células de red que forman un sistema coordinado para situarse en el espacio, determinar distancias y desplazarse, que se encuentran en la corteza entorrinal. Imagen obtenida de: The 2014 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press Release. Modificada por: Vanesa Caballero Glez.

Debido a las investigaciones realizadas con técnicas de imagen cerebral y los estudios de pacientes que han sido sometidos a neurocirugía, se sabe que en los humanos existen las células del lugar y las células de red.

Posteriormente, descubrieron otras células importantes para la orientación, las células de dirección y las células de límite. El estudio de todas estas células puede ser relevante para la comprensión de la memoria y su pérdida. Las personas con Alzheimer tienen afectados el hipocampo y la corteza entorrinal, lo que les impide reconocer el entorno. La corteza entorrinal es la primera estructura del cerebro que se ve afectada en la enfermedad.

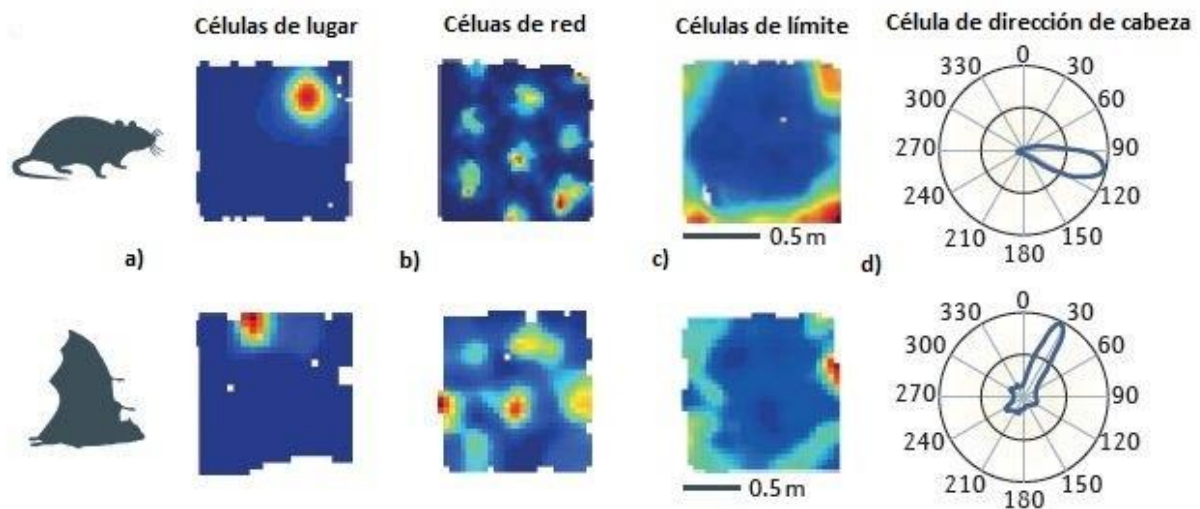


Figura 2. Propiedades de los tipos de células espaciales en la formación del hipocampo en ratas y murciélagos. Las grabaciones se realizaron en las neuronas de animales que exploraban una caja cuadrada de $1\text{ m} \times 1\text{ m}$. a) Células de lugar, b) células de red, c) células de límite; en todas ellas se observan paneles que muestran la velocidad de disparo (Tasa máxima de disparo de color rojo; tasa 0 de color azul) de la neurona indicando la posición del animal. d) Células de dirección de cabeza donde se muestran la curva de ajuste direccional. La dirección (en grados) se indica en la periferia y la tasa relativa de disparos se indica por la distancia del extremo al centro. Imágenes obtenidas del artículo: Spatial cognition in bats and rats: from sensory acquisition to multiscale maps and navigation (Geva-Sagiv et al., 2015). Modificadas por: Vanesa Caballero Glez.

Hipocampo

Partes anatómicas

El hipocampo es una región localizada en el interior de la parte medial o interna del lóbulo temporal, bajo la superficie cortical. El nombre le fue dado por el anatomista Giulio Cesare Aranzio (siglo XVI), que observó en un corte coronal del cuerno inferior el parecido a un “caballito de mar”, surgiendo de ahí su nombre de hipocampo. La forma de caballito de mar es la típica de primates, sin embargo, en otros mamíferos tiene formas variadas, como la de plátano. En otro contexto histórico se le comparó con un cuerno de carnero de la antigua deidad egipcia *Amón Ra*.

El hipocampo es de tamaño pequeño (de 3,5 a 4 cm de longitud anteroposterior, aproximadamente) y es interesante saber que el tamaño del hipocampo aumenta en personas que desarrollan mecanismos de orientación espacial complejos, **como es el caso de los conductores de taxi en Londres** (Maguire et al., 2000). A pesar de su pequeño tamaño, posee un papel fundamental en la función cerebral, debido a que es responsable de la memoria reciente, de la memoria remota y de la interpretación del desplazamiento espacial. Lo integran más de 40 millones de células que establecen conexiones con muchas otras, enviando información a otras zonas del cerebro, por lo que se encuentra en estrecha comunicación con diversas regiones de la corteza cerebral. Pertenece, por una parte al sistema límbico y por otra a la arquicorteza, componiendo la llamada **formación hipocámpica**, junto con el subículo y el giro dentado, que se trata del centro de la memoria y aprendizaje (Figura 3). Al lado de la formación hipocámpica se encuentra el cuerpo amigdalino (Figura 3a) relacionado con las respuestas motoras ligadas al instinto, la conducta y emociones.

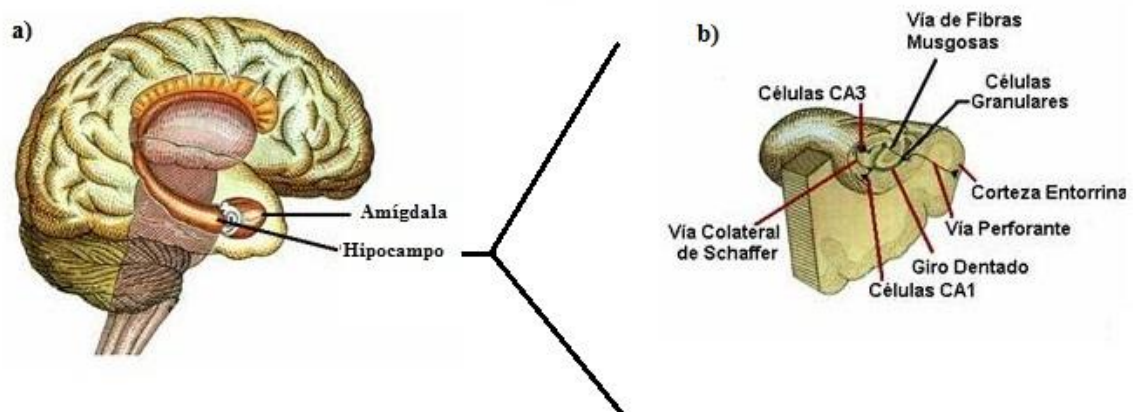


Figura 3. a) Corte sagital del cerebro en el que se ve la amígdala y el hipocampo. b) Dentro del hipocampo se ven las distintas partes que lo conforman: Células CA1, CA3 (CA2 y CA4 también se encuentran aunque no se muestren señaladas), vía Colateral de Schaffer, vía de Fibras Musgosas, vía perforante, células granulares, giro dentado y la corteza entorrinal. Imagen obtenida de: Neuroanatomía-UFRO. Modificada por: Vanesa Caballero Glez.

El hipocampo parece tener un papel importante en la memoria episódica y espacial que involucra la capacidad de almacenar, aprender y recuperar información sobre experiencias de la vida. Esos recuerdos dan lugar a datos acerca del tiempo y lugar de un suceso e información detallada sobre ese hecho. Conocer cómo funcionan los recuerdos que permiten el desarrollo de una vida normal, puede dar lugar a entender la naturaleza de los cambios que se producen en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como los que padecen la enfermedad de Alzheimer donde tanto el hipocampo como la corteza entorrinal se encuentran afectados al inicio de la enfermedad provocando pérdida de la memoria y desorientación espacial.

El hipocampo es necesario para almacenar varios tipos de memoria: la memoria episódica y la memoria espacial (Squire, 1992). Respecto a la memoria episódica las personas con daño hipocámpico, concretamente en el lado derecho, tienen problemas para ubicar objetos individuales en un ambiente, mientras que la memoria espacial, que es importante para calcular rutas, depende de otras estructuras nerviosas como pueden ser: el lóbulo parietal importante en relación al conocimiento espacial; el lóbulo frontal que cambia el conocimiento espacial en acciones; la corteza premotora que posee representaciones espaciales distintas que se relacionan con la generación de movimiento; la corteza motora que usa referencias espaciales para codificar sus programas y; la corteza prefrontal que actúa en la representación espacial y participa en la memoria a corto plazo. Las ratas con lesiones en el hipocampo tienen impedimentos en la codificación y recuperación de la memoria espacial (Olton et al., 1978), cuando se introdujeron en un laberinto y retiraron la comida se activaron grandes partes del hipocampo (Bontempi et al., 1999). En los humanos se produce una activación similar cuando recuerdan rutas en un entorno complejo (Maguire et al., 1998).

El hipocampo es un sistema modelo para el estudio de la neurofisiología por sus capas de neuronas densamente empaquetadas. Se trata de la estructura fundamental para el almacenamiento de la memoria explícita, que se basa en las características de plasticidad que poseen sus neuronas. La forma de la plasticidad neuronal denominada **potenciación a largo plazo (LTP)** se descubrió por primera vez en el hipocampo, y se sigue estudiando en él. La hipótesis de que LTP es uno de los mecanismos principales por los que la memoria se almacena en el cerebro es bien conocida y aceptada actualmente.

Las áreas del Hipocampo son CA1, CA2, CA3 y CA4 (Cuerno de Amón 1, 2, 3, 4). La hipoxia (falta de oxígeno) es una de las causas de porqué cuando nos vamos haciendo mayores somos más propensos a ir perdiendo la memoria, lo cual se debe a la disminución de la irrigación de las neuronas vinculadas al control de la memoria a corto plazo, por lo que si

no ejercitamos las neuronas se va perdiendo memoria. El área CA1, localizada entre el subículo y el hipocampo, es sensible a la hipoxia mientras que el área más resistente es la CA4, área de transición entre el hipocampo y el giro dentado sin organización celular. Por otro lado, el área CA2, que presenta dos capas celulares, y CA3, con células piramidales, son medianamente resistentes a la hipoxia.

La enfermedad de Alzheimer, también se relaciona con el área CA1, ya que consiste en una degeneración de las neuronas del hipocampo por la acumulación del péptido amiloide que provoca la desconexión entre ellas. Se manifiesta clínicamente como una pérdida de la memoria a corto plazo y es el proceso neurodegenerativo crónico de mayor incidencia en la población y que en la actualidad no tiene cura.

Las células piramidales de CA3 presentan un árbol dendrítico, que se dirige desde el centro del hipocampo hacia el giro dentado. Estas dendritas poseen numerosas espinas dendríticas con invasión de terminales excitadoras. Una mayor presencia de espinas dendríticas es sinónimo de aprendizaje (mayor número de sinapsis), los axones de las células piramidales de CA3 emiten colaterales de Schaffer que inervan a las células piramidales de CA1.

Fisiología del hipocampo

El hipocampo muestra dos modos principales de actividad neuronal, cada uno con un patrón distinto de ondas de actividad eléctrica, estos modos se nombran según los patrones **electroencefalográficos (EEG)**: ondas theta y ondas de **actividad irregular de gran amplitud (LIA)**. A continuación se describen las características de estos modos para la rata:

Las ondas theta (θ o ϑ) son oscilaciones electromagnéticas que proyecta ondas largas e irregulares en el rango de frecuencias de 4 a 8 Hz, aparecen en estados de alerta y actividad, (Vanderwolf, 1969) y en la fase del sueño REM (Jarosiewicz et al., 2002). Las células granulares y piramidales muestran actividad escasa por lo que en un pequeño intervalo de tiempo, la mayoría están en estado silente, y el resto de células disparan a tasas relativamente altas (Buzsáki, 2002). A medida que la rata realiza sus actividades, las células activas quedan silentes y nuevas células se vuelven activas, pero permanece más o menos constante el porcentaje global de células activas.

El modo LIA se produce cuando el animal está durmiendo sin soñar y cuando descansa o come (Jarosiewicz et al., 2002). El EEG presenta ondas angulares con tiempos aleatorios que duran entre 200–300 ms. Los patrones de activación del hipocampo almacenados durante el comportamiento se reactivan durante el sueño o en estado de vigilia,

cuando el animal está reposando. Estas reactivaciones ocurren durante eventos transitorios caracterizados por ondas lentas angulares que parecen estar asociadas con la memoria.

Como ya indicamos anteriormente en el texto, fue en el hipocampo donde se descubrió el fenómeno LTP, se trata de un cambio sináptico inducido por una activación breve y fuerte, que dura horas, días o más (Bliss y Lømo, 1973). LTP y el proceso inverso: la **depresión a largo plazo (LTD)** son modelos fisiológicos estudiados en la formación de la memoria en el cerebro de animales.

Gracias a las capas de neuronas densamente empaquetadas y definidas el hipocampo es un lugar favorable para estudiar la LTP. El tipo de modulación sináptica mejor estudiado tiene lugar en neuronas que terminan en las espinas dendríticas y usan el neurotransmisor glutamato. Los cambios sinápticos dependen de un tipo especial de receptor de glutamato el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que permite la entrada de calcio a la espina postsináptica sólo cuando la activación presináptica y la despolarización postsináptica ocurren a la vez. **Los fármacos que interfieren con los receptores de NMDA bloquean la LTP** y tienen efectos dramáticos en la memoria espacial (Nakazawa et al., 2004).

Corteza entorrinal

La corteza entorrinal es la principal puerta de entrada del hipocampo y el principal conducto de información de la neocorteza en el hipocampo. Se trata de una fuente alternativa de información espacial de muy difícil acceso, básicamente porque se encuentra cerca de una cámara grande de sangre y su punción sería fatal. Recibe múltiples aferencias de áreas de corteza de asociación sensorial, tanto unimodal como heteromodal, y de esta manera, el hipocampo recibe información altamente procesada de todas las modalidades sensoriales. La corteza entorrinal envía sus eferencias al giro dentado del hipocampo, éste se conecta con CA4 y CA3 mediante fibras musgosas, y con CA3 y CA1 mediante las colaterales de Shaffaer. Por último, CA1 establece sinapsis con el subiculum, y éste con la corteza entorrinal. Las fibras de salida de la formación hipocámpica forman el alveus, luego la fimbria, las cuales se continúan en el fórnix, cruzan la línea media, constituyendo una verdadera comisura, denominada psalterion. Luego, los pilares anteriores del fórnix descienden, por delante de la comisura anterior, para conectarse con los cuerpos mamilares y por detrás de la comisura posterior, para conectarse con los núcleos de la región septal. Estas fibras constituyen el contingente pre y poscomisural del fórnix, respectivamente. A su vez, los cuerpos mamilares, a través de los haces mamilotalámico directo y cruzado, proyectan a núcleos del tálamo. Las conexiones del tálamo a la corteza del cíngulo completan este

circuito de salida. Finalmente, la corteza de cíngulo, por un importante fascículo de conexión denominado cingulum, envía proyecciones a la corteza entorrinal y el subiculum, cerrando este circuito hacia la formación hipocámpica (Figura 4).

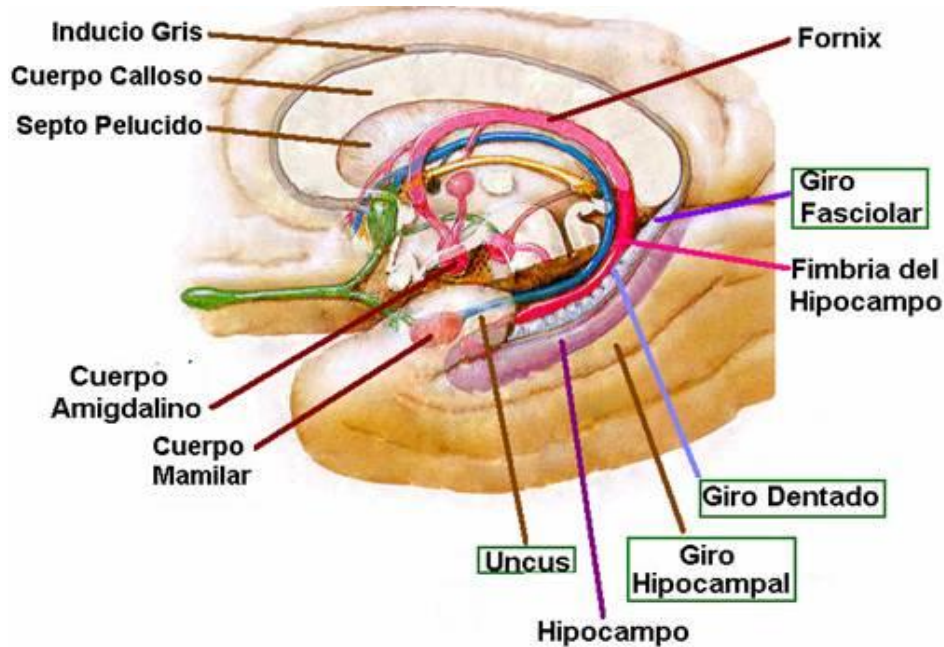


Figura 4. Corte del cerebro donde se encuentran todas las partes que se conectan con la corteza entorrinal. Imagen obtenida de Neuroanatomía-UFRO.

Las neuronas de la **corteza entorrinal medial (MEC)** transmiten la información espacial al hipocampo (Quirk et al., 1992) y tienen campos de lugar muy específicos mientras que las neuronas de la **corteza entorrinal lateral (LEC)** tienen una débil especificidad espacial (Hargreaves et al., 2005). Además, los campos de disparo de las neuronas en la región dorsocaudal de MEC muestran un patrón de disparo periódico altamente regular. La MEC se cree que sirve para crear y actualizar una representación dinámica de la localización espacial del animal. Lo más sugerente de este proceso son las células de red, cuyos lugares de disparo ocurren periódicamente en el espacio de las cuales hablaremos más adelante.

Células del lugar

El movimiento en el espacio es esencial para los animales, al igual que somos capaces de trasladarnos físicamente de un sitio a otro, también tenemos la capacidad de percibir dónde nos encontramos. John O'Keefe reveló aspectos básicos de las capacidades de desplazamiento y conceptualización que requieren la integración de información visual, de la memoria y la planificación.

John O'Keefe es un psicólogo experimental estadounidense nacido en 1939 en Nueva York, se graduó en Canadá y realizó los estudios de posgrado en el University College de Londres con Pat Wall, un neurofisiólogo reconocido por investigaciones acerca del mecanismo del dolor. Actualmente, John O'Keefe es profesor de neurociencia cognitiva en el Departamento de Biología Celular y del Desarrollo de la Universidad de Londres.

Para medir la actividad de neuronas individuales del hipocampo en animales despiertos en movimiento se desarrollaron métodos complejos de registro, con electrodos miniaturizados, demostrando que existía un vínculo entre la actividad neuronal y el comportamiento (O'Keefe y Dostrovsky, 1971). En éstos experimentos observaron que las ratas con daño hipocampal tienden a ser hiperactivas en nuevos entornos y no olvidan las tareas que han aprendido, pero no prestan atención a los cambios drásticos que se producen en su entorno, por lo que este daño provocan una pérdida en el aprendizaje de tareas espaciales como laberintos. Estos problemas pueden ser debidos a la pérdida del sistema neuronal que proporciona al animal un mapa de su entorno.

Mediante métodos neurofisiológicos, John O'Keefe registró las señales de células nerviosas en el hipocampo de ratas que se desplazaban por una habitación, fijó un pequeño micromanipulador permanentemente al cráneo de ratas con cemento dental. La señal recogida por los hasta ocho electrodos pasaba a través de cables flexibles a los equipos de registro. En los primeros experimentos, una pareja de electrodos se introducía hasta el hipocampo, pero en experimentos posteriores, se colocaron varios electrodos, uno en la sustancia blanca cortical, fijándolo como electrodo de referencia, el resto cada uno eran llevados hacia el hipocampo pudiendo desplazarse en sentido vertical. Con ambos métodos, se mantuvo un control constante de las diferentes unidades celulares estudiadas.

Para su implantación, la rata fue anestesiada con equitesina y el conjunto de electrodos se fijó a su cráneo. Cuando la rata estaba recuperada de la anestesia, se colocó en la plataforma de grabación (24 cm x 36 cm) y el primer electrodo o par de electrodos se desplazó verticalmente por el hipocampo dorsal en busca de las unidades activas. La plataforma estaba rodeada en

tres de los lados por una cortina blanca y el cuarto lado abierto. La actividad de la unidad de células se monitorizó durante comportamientos espontáneos, como caminar, comer, beber, asearse y dormir, y durante otros comportamientos como orientarse, olfatear distintos olores. También se probaron respuestas auditivas, visuales, olfativas y táctiles. Todas las unidades fueron estudiadas durante al menos 15 min y algunas durante más de 30 min.

Ocho unidades respondieron exclusivamente cuando la rata se encontraba en una parte particular de la plataforma en una dirección particular. Cinco eran en todo lo demás idénticas a las unidades silentes, no disparaban si el animal no se encontraba en un estado moderado de excitación, mientras que las otras tres unidades tenían una tasa de disparo espontáneo máxima en una parte particular del soporte de prueba (Figura 5).

Estos hallazgos sugirieron que el hipocampo proporciona al resto del cerebro un mapa de referencia espacial, y con ello se descubrió un conjunto de células nerviosas que se activaban cuando el animal se encontraba en un lugar concreto codificando su posición específica (Figura 2a), que fueron denominadas **células de lugar** o de **posicionamiento** (O'Keefe y Dostrovsky, 1971). Además, demostró que estas células de lugar no solo registraban la información visual, sino que también creaban un mapa interno del entorno.

Las células de lugar son neuronas del hipocampo expresan la ubicación del animal combinada con información sobre eventos que tienen o tuvieron lugar en ese sitio, se activan cada vez que un animal pasa por una ubicación específica del entorno, como puede ser una rueda de ejercicio o por delante de una puerta, tratándose del **campo de lugar** de una célula. Una población de varias docenas de estas células se puede utilizar para leer de forma precisa la ubicación del animal.

Al principio las células del lugar parecían solo formar parte de la representación instantánea de la ubicación del animal, independientemente de la memoria, pero se ha descubierto que pueden expresar lugares actuales, pasados y futuros, representando lugares que el animal ya había visitado así como las próximas ubicaciones, y durante la prueba secuencial en múltiples ambientes, en las células del lugar se encontró actividad de suspensión de un ambiente a otro. Además, se mostraron secuencias de disparo durante el descanso o cuando el animal dormía después de la experiencia del comportamiento, como si esos patrones se almacenasen en la

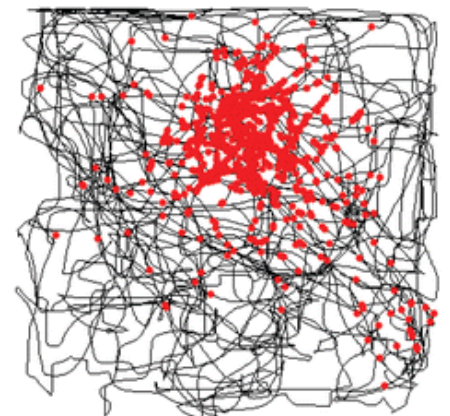


Figura 5. Las células de lugar disparan en un único lugar en una caja cuadrada. Imágenes obtenidas del artículo: Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System (Moser et al., 2008). Modificadas por: Vanesa Caballero Glez.

red que forma el hipocampo y fueran recuperados cuando el animal no estaba adquiriendo nueva información.

Las células del lugar pueden responder tanto a la información sensorial inmediata como a la información almacenada en la memoria. Varias son las situaciones en las que se observa actividad de este tipo de células: a) Durante las sesiones de registro, frecuentemente las células de lugar continúan disparando después de que el animal encontrara los puntos de referencia ocultos (Muller et al., 1987); b) Algunas células de lugar del hipocampo responden principalmente a desajustes entre lo que se puede esperar de ese lugar y lo que realmente ocurre allí (Ranck, 1973); y c) Algunas neuronas del hipocampo responden específicamente en el recuerdo de la información relevante, cuando se presenta el estímulo condicionado a una tarea (Berger et al., 1976) y en la fase correspondiente a un pequeño retraso en una tarea de memoria (Skaggs y McNaughton, 1998).

Se supone que estas células de lugar participan en la representación de un mapa cerebral de la distribución del medio (O'Keefe y Nadel, 1978) y que están involucradas en el aprendizaje del animal para encontrar el camino de un lugar a otro.

Campos de lugar

Al igual que los campos receptores de las células ganglionares de la retina tienen una forma característica (campos on y off), los campos receptores de las células de lugar se conocen como campos de lugar. Estudios realizados con ratas han mostrado que las neuronas del hipocampo tienen campos de lugar. Se tomaron entre 30 y 40 células de lugar al azar y se obtuvo información suficiente para reconstruir la ubicación con exactitud.

El tamaño de los campos de lugar varía en un gradiente a lo largo de la longitud del hipocampo, las células del extremo dorsal poseen campos más pequeños mientras que las más próximas al centro muestran campos mayores. Por otro lado, las células del ápice ventral tienen campos que cubren todo el entorno. En algunos casos, la tasa de disparo de las células del hipocampo no sólo depende del lugar, sino también de la dirección a la que van, el destino y otras variables.

Un asunto pendiente es si la distribución de los campos de lugar coincide con la importancia del comportamiento en las zonas donde el animal ya ha estado. No se sabe si la ubicación de la meta se representa de manera diferente a las zonas fuera del objetivo y si dicha representación se desarrolla en paralelo con el aprendizaje espacial. Para resolver este asunto se registró la actividad de una sola unidad de conjuntos de neuronas del hipocampo, mientras las ratas realizaban una tarea de memoria espacial como el laberinto acuático, donde

las ratas fueron entrenadas para encontrar una plataforma de escape oculto recordando figuras geométricas con puntos de referencia distales (Morris et al., 1982). Sin embargo, estos estudios se ven limitados por el hecho de que un animal bien entrenado raramente visita todas las regiones del entorno cuando ya conoce el escape oculto. Este problema se ha resuelto haciendo que los animales realicen una o varias vueltas nadando por todo el entorno antes de que esté disponible la plataforma de escape. Con esta tarea se examina si la distribución de los campos de lugar están influenciados por el aprendizaje del animal.

Las razones por las que los disparos de las células de lugar son más abundantes cerca del objetivo podría ser debida a la familiaridad, el animal pasaba más tiempo en una zona y podría estar más atento, así más células representarían la ubicación, sin embargo, la exposición prolongada no parece cambiar el número de células. Los campos de lugar de grandes conjuntos de células, generalmente se establecen en los primeros minutos al pasar por un lugar (Bostock et al., 1991) y cambian poco a partir de entonces (Muller y Kubie, 1987). La frecuencia de disparo de las células de lugar pueden reflejar la importancia del comportamiento frente a estímulos en determinados lugares y se ha demostrado que los campos de lugar se acumulan en los lugares de recompensa (Breese et al., 1989), pero sigue siendo difícil saber si la ubicación específica es controlada por el sistema sensorial o por las propiedades relacionadas con la recompensa. En algunas células, las características sensoriales de la meta pueden proporcionar el control de los disparos independientemente del lugar (Gothard et al., 1996).

En algunos experimentos se observaron algunas células que mantenían una alta tasa de disparo cuando la rata encontró la ruta de escape, lo que sugiere que la población de células con campos de disparo en la zona de destino puede ser funcionalmente heterogénea. Después del cambio en la posición de la plataforma algunas células exhibieron un cambio parcial en el disparo (Hollup et al., 2001), pero la muestra era demasiado pequeña para determinar si el cambio era específico o era reflejado por una reasignación general del conjunto de células.

La abundancia de campos de lugar en la zona de la meta puede contribuir al mantenimiento de la memoria espacial. El número de campos lugar asociado al objetivo solamente se incrementó cuando el animal sabía dónde se encontraba la plataforma. Las ratas con lesiones en el hipocampo aprendieron a nadar en vueltas, pero no reconocían la región de la plataforma.

Las células de lugar codifican la información espacial en códigos temporales. Para examinar los mecanismos que subyacen a la codificación del hipocampo, se midió la dinámica de disparo de las células de lugar grabando células in vivo con un sistema de

realidad virtual y se identificaron tres patrones característicos de células de lugar: (1) una rampa de despolarización asimétrica del potencial de membrana basal; (2) un aumento en la amplitud de las oscilaciones theta intracelulares (las ondas theta en las células de lugar son muy prominentes); y (3) una precesión en la fase de la oscilación theta intracelular relacionadas con el ritmo theta registrado extracelularmente. El fenómeno de la precesión de disparo durante la fase de onda theta se descubrió después de haber registrado muchas células de lugar y no se sabe por qué ocurre (Harvey et al., 2009).

Estas dinámicas intracelulares son características de las células de lugar y codifican las tasas de disparo y los códigos temporales.

Aunque la posición es el principal determinante para disparar en las células piramidales del hipocampo, las tasas de disparo son moduladas por el comportamiento instantáneo del animal. Así, algunas células silentes se volvían muy activas durante el sueño espontáneo o durante la anestesia con pentobarbital y ninguno de los cambios de comportamiento dio lugar a la agrupación de campos lugar en la plataforma (Thompson y Best, 1989).

Cuando las células de lugar tienen campos de disparo espacial simultáneos muestran una actividad correlacionada durante el sueño, después de la sesión en que ha tenido lugar el suceso (Wilson y McNaughton, 1994). Se ha propuesto que las ondas angulares son reactivaciones de los patrones de actividad neural memorizados en el comportamiento y dirigidas para el fortalecimiento de las conexiones sinápticas con el hipocampo. Esta idea forma un componente clave de la teoría de la **memoria en dos etapas**, que propone que los recuerdos se almacenan en el hipocampo durante el comportamiento, y posteriormente son transferidos al neocortex durante el sueño (Buzsáki et al., 1989). Las ondas angulares serían la consecuencia de la actividad sinápticas en las dianas neocorticales. Se ha demostrado el papel de las ondas angulares en la formación de recuerdos eliminándolas del sueño. En una tarea de navegación espacial, y después de cada sesión se las dejó dormir o se estimularon con pequeñas descargas eléctricas. Las eliminadas por estimulación eléctrica no aprendieron el entrenamiento, ya que la información almacenada temporalmente en el hipocampo no podía ser enviada al neocortex, demostrando que este patrón de actividad específico del cerebro es el que provoca la formación de los recuerdos a largo plazo. La identificación de este patrón responsable del reforzamiento de la información aprendida podría facilitar la investigación en tratamientos para las enfermedades con pérdidas de memoria.

Los mapas de lugar se originan desde que los animales se encuentran en un ambiente por primera vez y evolucionan con la experiencia. Existe la posibilidad de que un mapa de un nuevo ambiente provenga de un conjunto de pre-mapas existentes que luego se modifica para

adaptarse a las características específicas de ese entorno mediante la experiencia, que va a depender de la plasticidad. Se ha probado experimentalmente que el bloqueo de los receptores NMDA para ver el papel de la plasticidad sináptica, y se ha comprobado que son necesarios pero que pese a estar bloqueados, las neuronas pueden seguir disparando (McHugh et al., 1996). Cuando los animales exploran nuevos ambientes a las células les lleva varios minutos quedarse estable, durante este periodo las neuronas pueden aumentar o disminuir su tasa de disparo hasta la estabilización final. Se ha visto entonces que aunque la plasticidad sináptica es necesaria para la expansión de los campos de lugar las modificaciones sinápticas no son requeridas para el disparo específico como tal el de las células de lugar (McHugh et al., 1996). Por otra parte, el circuito del hipocampo puede almacenar múltiples mapas en paralelo así, aunque una determinada célula de lugar puede estar activa en varios ambientes diferentes, su campo de lugar es, a menudo, diferente de un lugar a otro. Incluso un cambio en el mapa mental que representa la población de células de lugar pueden inducir la reasignación. Por lo tanto, las células del lugar pueden ser consideradas como el almacenamiento de un mapa dinámico del ambiente (Geva-Sagiv et al., 2015).

Además, se ha comprobado que el tamaño del campo de lugar de las células de lugar es variable en función de la distancia a los puntos importantes que le interesan al animal (Geva-Sagiv et al., 2015).

Células de red

La pareja de científicos noruegos May-Britt Moser (1963) y Edvard Moser (1962), que compartieron con John O'Keefe el Premio Nobel, dirigen el Kavli institute for Systems of Neuroscience and Centre of Neural Computation, University of Science and Technology, en Trondheim. Su relación con John O'Keefe se remonta a 1996 cuando trabajaron en su laboratorio en Londres, por lo que han compartido otras distinciones por hallazgos en este campo y han contribuido de manera esencial a explicar cómo calcular nuestra posición en el espacio y recordar los lugares donde hemos estado.

El origen de la señal de células lugar se pensaba que era intrahipocampal, pero aunque las células en sí estaban en el hipocampo, podría ser que células de otros lugares mandaran a disparar a aquellas. Así se iniciaron una serie de experimentos para conocer la localización de la señal que gobierna a las células de lugar.

Con métodos similares a los descritos anteriormente en el experimento de O'Keefe, los Mosers registraron la actividad de las células del lugar implantando electrodos directamente en el hipocampo de una rata y la grabaron moviéndose libremente en una caja de gran tamaño.

Para asegurarse de que la rata estaría por todo el suelo, dispersaron chocolate. Además se inactivaron químicamente diferentes partes del hipocampo y sus alrededores y observaron que las células de lugar continuaron disparando normal, por lo que los circuitos intrahipocampales no eran necesarios para las señales espaciales. Se observaron entradas directas desde la corteza entorrinal, como una fuente alternativa de información espacial entrante al hipocampo. Los electrodos se insertaron se implantaron por encima de la **corteza entorrinal medial dorsocaudal (DMEC)** lejos de la cámara de sangre y cerca de la superficie del cerebro cuando la rata estaba anestesiada, y se conectaron a un micromanipulador.

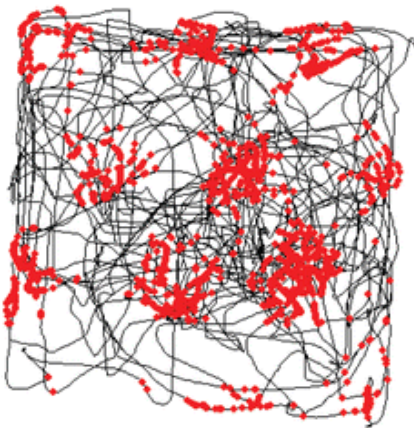


Figura 6. Las células de red disparan en sitios de manera uniforme y espaciada por toda la caja. Imágenes obtenidas del artículo: Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System (Moser et al., 2008). Modificadas por: Vanesa Caballero Glez.

Con estos experimentos se demostró que las neuronas entorrinales disparaban en múltiples ocasiones cuando los animales estaban en lugares específicos (campos) con regiones de silencio entre los diferentes campos. Algunas disparaban cuando las ratas se movían hacia un punto particular en la caja, como las células del lugar, pero también se dispararon en otros lugares. Así, mientras la rata comía trozos de chocolate se observó cómo el ordenador marcaba los disparos de diferentes células apareciendo manchas superpuestas que creaban una especie de patrón.

Al ampliar el tamaño del entorno el patrón se estiró y se observó cómo los múltiples campos de disparo de las neuronas entorrinales formaban una cuadrícula hexagonal o

triangular casi perfecta (Figura 6), y a este tipo nuevo de células se les denominó **células de red** (Hafting et al., 2005), donde una sola neurona disparaba cada vez que cruzaba uno de los puntos del hexágono. A diferencia de las células de lugar que se activan cuando el animal está en una posición fija, las células de red se activan en diversas zonas cuando el animal se desplaza de un lado a otro (Figura 2b), generando un patrón que se corresponde con una red hexagonal virtual generado por completo en el cerebro, cubriendo toda la zona en la que se encuentra el animal. Se trata de la organización óptima para alcanzar la máxima resolución espacial con el mínimo número de células en red. La actividad de muchas células de red proporciona al cerebro un sistema de coordenadas que divide el espacio en longitudes y latitudes con el fin de conocer la ubicación del animal cuando se mueve en el espacio.

Las células de red, se encuentra en la MEC y el pre y parasubiculum. La combinación de múltiples células de red con diferentes escalas podría permitir la decodificación precisa de la posición del animal. Así, el cerebro de los mamíferos emplea dos códigos neuronales

diferentes para representar la posición del animal en el medio ambiente: el código de lugar y el código de red.

El patrón de disparo de las células se mantiene constante en la oscuridad, y es independiente de la velocidad o dirección de los animales. Las células de lugar en ratas pueden cambiar sus tasas de disparo si se altera su entorno un poco, como cambiando el color de las paredes mientras que las células de red permanecen sin grandes cambios.

Las células que generan las redes más pequeñas, con un espaciamiento estrecho, están en la parte superior de la corteza entorrinal, y las que generan redes más grandes están en la parte inferior. Las células de red de un mismo tamaño y orientación parecen agruparse en módulos dispuestos en capas hacia abajo de la longitud de la corteza entorrinal, y el tamaño de la red representada por cada módulo se expande por un factor constante de 1,4 con cada paso (Stensola et al., 2012). Suponiendo que existe una disposición similar en los seres humanos, la idea es que, estas células mantienen inconscientemente un seguimiento de dónde estamos, y de cómo andar entre habitaciones o pasear por la calle.

Los Mosers han estudiado cómo las células de red interactúan con otras neuronas especializadas para formar lo que puede ser un completo sistema de navegación que dice a los animales hacia dónde van y dónde han estado (Moser et al., 2008). Además los estudios de las células de red podrían ayudar a explicar cómo se forman los recuerdos.

Se quiere mapear cómo las células de red se conectan en las redes, y conocer cuándo ocurre esta conexión en la vida de las ratas. Los estudios realizados indican que está establecido en torno a tres o cuatro semanas después del parto, lo que implica que las crías, tanto de humanos como de ratas, nacen con un sentido muy primitivo de dónde se encuentran en el espacio, y éste se desarrolla a medida que sus cerebros se adaptan al mundo (Langston et al., 2010). Los Mosers están planeando probar cómo variaría el patrón hexagonal en el cerebro de una rata que ha sido criada desde su nacimiento en una esfera perfecta.

Las células de red tienen otra importante relevancia en la comprensión de la memoria y su pérdida. La corteza entorrinal es la primera estructura en el cerebro en ser afectada por la enfermedad del Alzheimer, sentirse perdido es uno de los primeros síntomas. Los Mosers tienen la hipótesis de que las células de la corteza entorrinal pueden tener propiedades especiales que se desarrollan en etapas tempranas de la enfermedad.

Las primeras investigaciones de la activación de las neuronas MEC no revelaron la estructura de red de estas neuronas debido, al menos en parte, a que en la mayoría de los laberintos de grabación de tamaño estándar los estudios previos registrados eran a partir de regiones rostrales y ventrales, mientras que el patrón de células de red era evidente cuando los

registros eran de una ubicación más dorsocaudal. Por otro lado, el patrón de red puede ser más evidente cuando el animal se mueve en un campo abierto, pues así se muestrean todas las ubicaciones en una superficie de dos dimensiones (Barnes et al., 1990).

Se cree que las células de red calculan una ruta de integración basada en el auto movimiento (Hafting et al, 2005). Es decir, se cree que el disparo de células de red es controlado principalmente por mecanismos internos, en lugar de puntos de referencia externos, con el animal en auto movimiento al igual que la medida de las distancias y el rumbo angular en un entorno (Franzius et al., 2007).

Perspectivas de futuro

La corteza entorrinal crea el patrón hexagonal internamente en su totalidad, integrando información sobre el medio ambiente que es recibida por otras áreas del cerebro. Aún no se sabe cómo la red se genera, o cómo se integra el mapa producido por las células de red, las células de lugar y otras células de navegación para ayudar a los animales a llegar de un lugar a otro. Actualmente se realizan experimentos de realidad virtual en los cuales se registra la señal con electrodos en ratas corriendo en una pelota estacionaria rodeada de pantallas que muestran los cambios del entorno. En las cabezas se colocarán electrodos directamente dentro de las células individuales y se insertarán pequeñas lentes para examinar simultáneamente células bajo un microscopio. Esto revelará exactamente que células están disparando al mismo tiempo que las ratas se mueven por el espacio virtual (Abbott, 2014).

Células de dirección de la cabeza

Para navegar entre dos sitios los seres vivos deben conocer su orientación espacial en relación con el medio ambiente para así poder elegir su ruta. La percepción de la orientación espacial requiere la información sobre la ubicación y el rumbo direccional, uno sin otro da lugar una navegación poco eficaz, ambos tipos de información son codificadas por distintos grupos de neuronas que se encuentran fuertemente acopladas en el sistema límbico. Las células del lugar son las neuronas que codifican principalmente información sobre la ubicación del animal, mientras que las neuronas que codifican el rumbo direccional (*directional heading*) en el plano horizontal del animal, se denominan **células de dirección de la cabeza (HD)**, disparan selectivamente cuando la cabeza se encuentra en una dirección particular en el espacio aloentróico (Figura 2d), independientemente de su ubicación y su comportamiento. Éstas reciben información multimodal que reciben e integra la información sensorial y motora de

varias fuentes. Se activan cuando la cabeza del animal apunta a una dirección absolutamente específica en relación con su entorno.

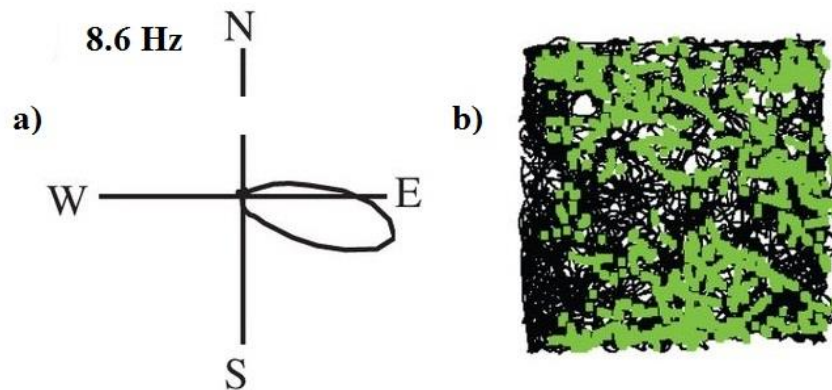


Figura 7. Células HD. a) Se muestra la dirección de disparo en un diagrama polar, con la tasa en hercios de disparo; b) Representa la trayectoria tomada de un conjunto células (parte negra) donde se representan los lugares en los que se registraron disparos (parte verde). Imagen obtenida del artículo: Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition (Hartley et al., 2013). Modificada por: Vanesa Caballero Glez.

Las células HD disparan de forma selectiva cuando la cabeza del animal se orienta en una dirección específica en el plano horizontal (Figura 7), independiente de la ubicación o el comportamiento en curso (Robertson et al. 1999). Al igual que las células de lugar, las células HD son controladas por una compleja interacción entre las señales internas y señales externas (Taube y Burton, 1995). Un cambio en la dirección de la cabeza del animal da lugar al disparo de una célula HD y, en relación con el ambiente externo, va acompañado por un remapeo en CA1 (Knierim et al., 1998).

La dirección de disparo máxima está fuertemente influenciada por las señales visuales en la periferia (Goodridge y Taube 1995). Sin embargo, otras señales sensoriales también son importantes ya que la selectividad direccional persiste en la oscuridad total (Blair y Sharp 1996) y se suprime después de lesiones del aparato vestibular, incluso con las señales visuales disponibles (Stackman y Taube, 1997). Tanto las señales visuales como las de auto movimiento están integradas en la elaboración de señales HD. Varios sistemas sensoriales diferentes, tales como optocinético, vestibular, somatosensorial visceral, y propioceptivo pueden proporcionar señales de auto movimiento independientemente de si los movimientos son activos o pasivos.

Las células HD son similares a una brújula debido a que su disparo siempre se ajusta a una dirección particular y lo hacen en cualquier lugar siempre que la cabeza del animal se encuentre en la dirección correcta, pero la diferencia es que las células HD no dependen del campo magnético de la Tierra.

Las células HD fueron descubiertas en 1973 por James Ranck del Downstate Medical Center, en el postsubiculum (POS), pero son más abundantes en todo el circuito clásico de Papez que se trata de un conjunto de estructuras nerviosas situadas en el cerebro, que forman parte del sistema límbico y están implicadas en el control de las emociones (Taube et al. 1990). En particular en el núcleo talámico anterodorsal (AD) (Taube 1995), el núcleo mamilar lateral (LMN) (Stackman & Taube 1998), la corteza retrosplenial (ambas regiones granulares y agranulares) (Chen et al. 1994), y la corteza entorrinal (Sargolini et al. 2006). También se han identificado en otras áreas que no pertenecen al circuito de Papez, incluyendo el tálamo dorsal lateral (Mizumori & Williams 1993), el cuerpo estriado dorsal (Mizumori et al. 2000), y la corteza precentral medial (Mizumori et al. 2005). Otras áreas que poseen estas células en menor cantidad son la corteza medial prestriada (Chen et al., 1994), el hipocampo CA1 (Leutgeb et al., 2000), y el núcleo tegmental dorsal (DTN) (Sharp et al. 2001).

Aunque las células HD se encuentran en varias regiones, el circuito principal para la generación de esta señal se origina en DTN, con algunas conexiones recíprocas, la señal va al LMN, pasa al AD, luego al POS, y termina en la corteza entorrinal, momento en el que se puede integrar la información con las células de lugar y de red en la formación del hipocampo.

Células del límite

El último grupo está dominado por las células que disparaban a lo largo de una pared o de esquinas (Figura 2c), pueden desempeñar un papel complementario a las células de red (Burgess et al., 2007). Los autores trataron de determinar si todas las células del MEC que mostraban campos de disparo similares en los campos de lugar del hipocampo en un ambiente pequeño eran realmente células de la red que tenían sólo uno o unos pocos vértices de la red en el entorno o eran un tipo de célula fundamentalmente diferente de células de la red (Savelli et al., 2008). Cuando se retiraron las paredes de la caja pequeña, un grupo de células eran células de la red, mientras que otras células parecían estar relacionadas con los límites o esquinas del medio, ya que disparaban a lo largo la misma pared o en esquinas en ambos entornos de caja pequeñas y grandes, sin patrones de descarga en forma de red (Figura 8). La fuerte influencia de los límites se reflejó en los cambios de disparos espaciales de las células en cajas pequeñas y grandes, la eliminación de las paredes causó cambios de ubicación y de velocidad en la mayoría de las células.

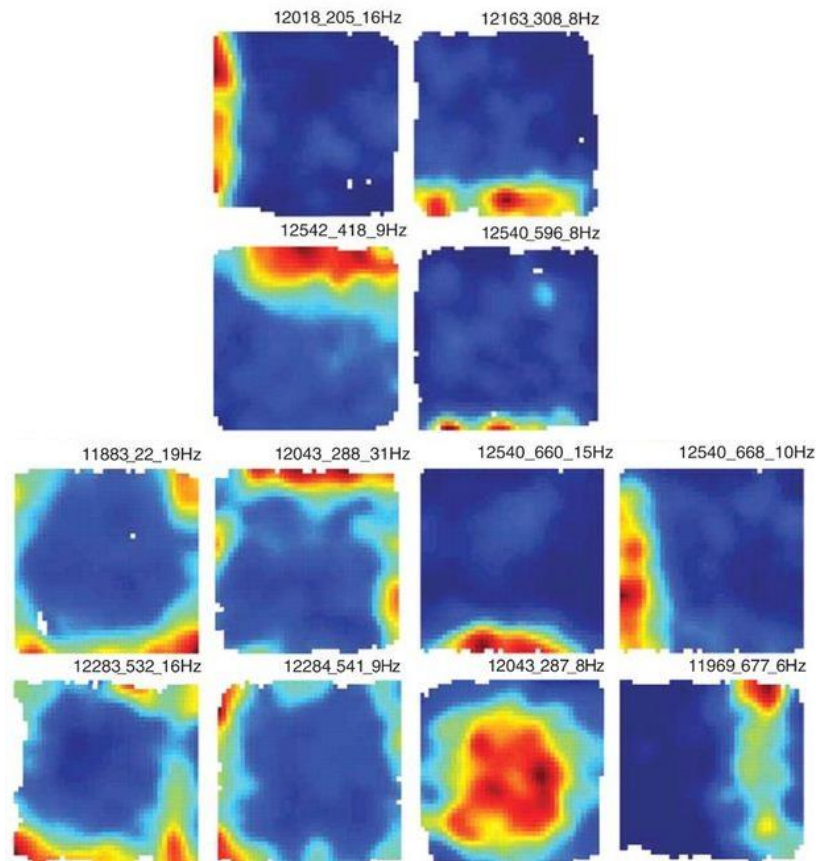


Figura 8. Mapas de 12 células de límite. El rojo es el máximo, el azul oscuro es cero y el blanco son los píxeles no cubiertos. Los cinco dígitos, que están encima de cada panel, se corresponden con la identificación del animal; los tres siguientes dígitos indican el número de células; y los últimos las tasas de pico disparo (Hz). Las células 287 y 677 no se corresponden con células de límite porque los campos se encuentran a cierta distancia de la pared. Imagen obtenida del artículo: Representation of Geometric Borders in the Entorhinal Cortex (Sargolini et al., 2006). Modificada por: Vanesa Caballero Glez.

Las células del límite se encuentran en la MEC y subiculum, se activan específicamente cuando el animal se encuentra a lo largo de uno o varios límites del entorno. Estas neuronas pueden representar la geometría del ambiente y fijar el mapa espacial de los límites de los alrededores. La manipulación de los límites locales puede ejercer una gran influencia en los patrones de disparos espaciales de células de la MEC.

En estudios iniciales los campos de disparo de células MEC fueron controlados por puntos de referencia, de manera similar a los campos de lugar del hipocampo (Quirk et al, 1992).

Las células de la red mantienen la misma orientación y fase en ensayos repetidos en el mismo ambiente, por lo que los puntos de referencia ambientales o límites deben alinear la red generada internamente con el exterior (Hafting et al., 2005). Se ha demostrado una fuerte influencia de los límites ambientales sobre el disparo de células de red (Fyhn et al., 2007)

Los modelos computacionales postulan la existencia de células de límite cuyos patrones de actividad codifican la distancia del animal en puntos destacados, por ello se

investigó si la proximidad de los límites están representados por tipos específicos de células en el circuito de representación espacial entorrinal (Franzius et al., 2007). Y la observación de células del límite en todas las capas de la MEC confirmó las predicciones de modelos computacionales que postulan la existencia de células límite corticales-sensible corriente arriba del hipocampo siendo el estriado dorsal alguno de los lugares donde han sido encontradas, por lo que se confirma que se distribuyen por el circuito. Dado que las células de límite se distribuyen ampliamente en el circuito, la información sobre los obstáculos y los límites tiene que ser accesible para la mayoría de las células de red entorrinales, y las regiones implicadas en la ruta de la planificación. Las células límite pueden servir como marcos de referencia para las representaciones de un lugar dentro de un entorno, su número es relativamente bajo y suelen estar cerca de las células de red en la MEC (Savelli et al., 2008).

En las células de límite habrá que demostrar la hipótesis de que están relacionadas con la alineación de la red según los límites del ambiente, y que se mantienen estables a pesar de la acumulación potencial del error del auto movimiento (Burgess et al., 2007). La poderosa influencia de los límites se demostró por el cambio en el disparo espacial de casi todas las células cuando se eliminaron las paredes de las cajas pequeñas con la rata en su interior, revelando los límites de la caja grande. Debido a que el entorno de caja grande era muy familiar para la rata, queda por determinar si se observaría la misma influencia si la rata estuviera familiarizada sólo con la caja pequeña y las paredes se separasen para revelar el medio ambiente caja grande por primera vez.

Mapas espaciales del cerebro

Existen dos teorías acerca de la navegación de los animales: la teoría de mapa cognitivo y la teoría de la brújula, que requieren mecanismos neuronales para recrear un mapa y una brújula. Las células de lugar, las células de red y las células de límite pueden implementar el mapa neural, mientras que las células de dirección de la cabeza pueden funcionar como una brújula neural.

Se supuso que en el hipocampo existe un mapa cognitivo crítico para el desplazamiento del animal, constituido por células de lugar que permiten la localización de cambios en ambientes familiares (O'Keefe y Nadel, 1978), propuesta que terminó ejerciendo una poderosa influencia en la neurociencia contemporánea. Ese mapa forma una representación del ambiente en el que se encuentra el animal, su posición en el espacio, la ubicación de objetos deseados y las amenazas. El hipocampo puede controlar el comportamiento del animal en base a determinar la ubicación y la distancia que lo separa de

esos objetos, además, almacena en la memoria dichos entornos mediante combinaciones de la actividad de células específicas para cada lugar.

Los mapas espaciales del hipocampo se forman por los estímulos sensoriales externos, divididos en sentidos distales, como la visión y ecolocación que proporcionan información sobre puntos de referencia remotos; sentidos proximales, como somatosensación, que proporcionan información sobre las señales cercanas; y señales de auto movimiento, por ejemplo, el sistema vestibular y propioceptivo, que permite a los animales calcular la ubicación y la dirección en ausencia de señales externas, al menos en distancias cortas.

La mayoría de los estudios acerca de la influencia de la información sensorial en las células de lugar han hecho hincapié en la contribución de la visión. Se han desarrollado modelos teóricos utilizados para examinar los mecanismos que determinan la ubicación de los campos de lugar y la resolución del mapa.

Uno de ellos, el modelo de células vector límite (BVC) postula que los campos de lugar se crean por la suma de las entradas de una población de células límite sensibles (O'Keefe y Burgess, 1996). Los campos de disparo de estas células límites-sensibles crean bandas en el entorno, similar a las células de límite, que fueron descubiertas más tarde. Además este modelo dice que los límites geométricos de las distancias están continuamente disponibles para el animal, lo cual parece ser cierto para los experimentos de laboratorio, pero parece menos probable para los que están de forma natural en el medio ambiente (Figura 9a).

Un segundo modelo basado en el sentido de la vista, toma una imagen de la retina completa como entrada que con el tiempo da lugar al disparo en las células de lugar y en las células de HD (Figura 9b). En este modelo, la información sobre la posición y dirección se derivan directamente de la imagen de la retina, sin usar ninguna información, ni punto de referencia geométrico ni o una entrada externa como brújula. El modelo utiliza la información disponible en escenas visuales panorámicas naturales, por lo que es relativamente insensible a los detalles específicos de la imagen, y por lo tanto permite una sólida representación espacial y también permite la navegación del animal (Zeil, 2012).

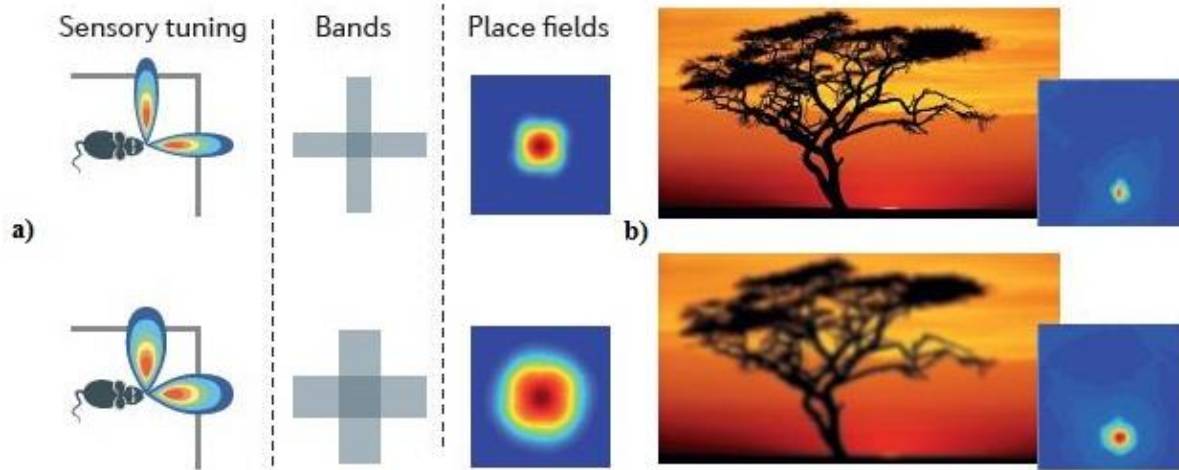


Figura 9. a) En el modelo BVC cada célula límite está sintonizada con una distancia específica y dirección desde un límite (izquierda); la intersección de las bandas de actividad de varias células forma un campo de lugar (medio y derecha). A la derecha se muestra los campos lugar simulados para dos resoluciones sensoriales diferentes. El tamaño del campo de lugar para la misma neurona aumenta cuando se degrada la resolución sensorial de la población BVC de entrada.

b) En el modelo basado en la vista se muestran dos imágenes que simulan una imagen de la retina. Las fotografías muestran un ejemplo del tipo de imágenes utilizadas, la fotografía de la parte superior tiene una resolución de 500×180 píxeles, mientras que la inferior es borrosa con un filtro gaussiano de 5×5 píxeles. Por otro lado, los paneles muestran los campos de lugar que se calculan, y se observa como el tamaño del campo de lugar para la misma neurona aumenta cuando se difumina la entrada sensorial.

Imágenes obtenidas del artículo: Spatial cognition in bats and rats: from sensory acquisition to multiscale maps and navigation (Geva-Sagiv et al., 2015). Modificadas por: Vanesa Caballero Glez.

Ambos modelos predicen que la resolución sensorial afecta al tamaño de los campos de lugar del hipocampo, que a su vez determina la resolución del mapa espacial. Por último, observamos que la resolución espacial se puede mejorar mediante la puesta en común de información a través de las neuronas. Por lo tanto, si las localizaciones espaciales específicas están representadas por un mayor número de neuronas, la resolución del conjunto en esa ubicación será más alta incluso si los tamaños de los campo de lugar individuales son constantes.

De lo anteriormente expuesto se deduce que son necesarios experimentos adicionales para ver cuáles son las referencias que utilizan los animales en su proceso de abstracción para la navegación en la vida real. Estos experimentos se han realizado básicamente en ratas y algunos en murciélagos, pero conocemos migraciones de peces, aves, ballenas e invertebrados. Probablemente las marcas ambientales serán diferentes para los distintos animales pero las células cerebrales que las interpretan serán las mismas aunque falta demostrarlo.

Conclusion

Cells' discovery and their respective connections which are part of the brain GPS, have provoked a revolution in our knowledge of how groups of specialized cells work together to perform brain functions in a higher scale.

These place cells discovered by John O'Keefe are activated when the animal is found in a particular place by codifying and encrypting their specific position record information that comes from different senses, but they also create an environmental internalised map. The level of resolution of place fields varies depending on the distance to the points of interest.

The Mosers couple discovered the grid cells. Single neurons that fire every single time the animal crosses one of the referential points when traveling from one place to another, thus creating a pattern that corresponds to one of the virtual periodic hexagonal webs, as well as to triangular lattice's vertices that tile the virtual environment which is, entirely, generated in the brain, filling the whole area.

HD cells were originally discovered by James Ranck in the subiculum rat's dorsal part which has selectively been fired when the head is placed in a specific direction in space, regardless of whether what the location or behaviour are.

Boundary cells, discovered by Francesco Savelli, are either activated all along the same wall or in corners. They are specifically triggered when the animal is placed over one or more environment boundaries. These boundaries may represent the geometry of the room or set the surrounding boundaries' spatial map.

To conclude, the present project argues that place, grid, HD, and boundary cells are responsible for generating numerous brain maps, consequently an environment's recall can be stored as a specific combination of these cellular activities. The knowledge about this brain GPS may help to understand those mechanisms that provoke spatial memory deficits in people who suffer diseases such as Alzheimer's neurodegeneration.

Bibliografia

- Abbott, A. (2013). Solving the brain. *Nature*, 499, 272-274.
- Abbott, A. (2014). Brains Of Norway. *Nature*, 514, 154-157.
- Barnes, C., McNaughton, B., Mizumori, S., Leonard, B., & Lin L-H. (1990). Chapter 21 Chapter Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. *Progress in brain Research*, 83, 287–300.
- Berger, TW., Alger, B., & Thompson, RF. (1976). Neuronal substrate of classical conditioning in the hippocampus. *Science* 192 (4238), 483-485. doi:10.1126/science.1257783
- Blair, H., & Sharp, P. (1996). Visual and vestibular influences on head-direction cells in the anterior thalamus of the rat. *Behavioral Neuroscience*, 110 (4), 643-660. doi:10.1037/0735-7044.110.4.643
- Bliss T., & Gardner-Medwin A. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232 (2), 357–374. doi:10.1113/jphysiol.1973.sp010274
- Bliss, T. & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232 (2), 331–356. doi: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273
- Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., & Jaffard, R. (1999). Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, 400, 671-675. doi:10.1038/23270
- Bostock, E., Muller, R., & Kubie. J. (1991). Experience-dependent Modifications of Hippocampal Place Cell Firing. *Hippocampus*, 1 (2), 193-206.
- Breese, CR., Hampson, RE., & Deadwyler, SA. (1989). Hippocampal place cells: stereotypy and plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 9 (4), 1097-1111.
- Burgess, N., Barry, C., & O'Keefe, J. (2007). An oscillatory interference model of grid cell firing. *Hippocampus*, 17 (9), 801–812. doi: 10.1002/hipo.20327
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31 (3), 551-570. doi:10.1016/0306-4522(89)90423-5
- Buzsáki, G. (2002). Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron*, 33 (3), 325–340. doi:10.1016/S0896-6273(02)00586-X.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press. 464. UK.
- Chen, Y., VK Kuchroo, VK, Inobe, J., Hafler, DA., & Weiner, HL. (1994). Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science*, 265 (5176), 1237-1240. doi:10.1126/science.7520605
- Cooke, S., y Bliss, T. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Oxford University*, 129 (7), 1659-1673.

- Derdikman, D., & Moser, E. (2010). A manifold of spatial maps in the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 14 (12), 561-569. doi:10.1016/j.tics.2010.09.004
- Epsztein, J., Lee, A., Chorev, E., & Brecht, M. (2010). Impact of Spikelets on Hippocampal CA1 Pyramidal Cell Activity During Spatial Exploration. *Science*, 327, 474-477. doi:10.1126/science.1182773.
- Fiete, I., Burak, Y., & Brookings, T. (2008). What Grid Cells Convey about Rat Location. *The Journal of Neuroscience*, 28 (27), 6858–6871.
- Franzius, M., Sprekeler, H., & Wiskott, L. (2007). Slowness and Sparseness Lead to Place, Head-Direction, and Spatial-View Cells. *PLoS Comput Biol*, 3 (8). doi:10.1371/journal.pcbi.0030166
- Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M-B., & Moser, E. (2007) Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature*, 446, 190-194. doi:10.1038/nature05601.
- Geva-Sagiv, M., Las, L., Yovel, Y., & Ulanovsky, N. (2015). Spatial cognition in bats and rats: from sensory acquisition to multiscale maps and navigation. *Macmillan publishers limited*, 16, 94-108.
- Goodridge, J & Taube, J. (1995). Preferential use of the landmark navigational system by head direction cells in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109 (1), 49-61. doi:10.1037/0735-7044.109.1.49
- Gothard, K., Skaggs, W., & McNaughton, B. (1996). Dynamics of Mismatch Correction in the Hippocampal Ensemble Code for Space: Interaction between Path Integration and Environmental Cues. *The Journal of Neuroscience*, 16 (24), 8027-8040.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M-B & Moser, E. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801-806. doi:10.1038/nature03721
- Hargreaves, E., Rao, G., Lee, I., & Knierim, J. (2005). Major Dissociation Between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus. *Science*, 308 (5729), 1792-1794. doi: 10.1126/science.1110449
- Hartley, T., Lever, C., Burgess, N., O'Keefe, J. (2013). Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. *The Royal Society*. doi: 10.1098/rstb.2012.0510
- Harvey, C., Collman, F., Dombeck, D., & Tank, D. (2009). Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*, 461 (7266), 941-946. doi:10.1038/nature08499
- Hollup, S., Molden, S., Donnett, J., Moser, M-B., & Moser, E. (2001). Place fields of rat hippocampal pyramidal cells and spatial learning in the watermaze. *European Journal of Neuroscience*, 13 (6) 1197–1208. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01487.x
- Hollup, S., Molden, S., Donnett, J., Moser, M-B., y Moser, E. (2001). Accumulation of Hippocampal Place Fields at the Goal Location in an Annular Watermaze Task. *The Journal of Neuroscience*, 21 (5), 1635-1644.
- Jaim, G. (2015). El sistema cerebral de posicionamiento. *Medicina (B. Aires)*, 75 (2).
- Jarosiewicz, B., McNaughton, B., & Skaggs, W. (2002). Hippocampal Population Activity during the Small-Amplitude Irregular Activity State in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, 22 (4), 1373-1384.
- Knierim, J., Kudrimoti, H., McNaughton, B. (1998). Interactions Between Idiothetic Cues and External Landmarks in the Control of Place Cells and Head Direction Cells. *Journal of Neurophysiology*, 80 (1) 425-446

- Langston R., Ainge, J., Couey, J., Canto, C., Bjerknes, T., Witter, M., ... Moser, M-B. (2010). Development of the Spatial Representation System in the Rat. *Science*, 328 (5985), 1576-1580. doi: 10.1126/science.1188210
- Leutgeb, S., Ragozzino, K., Mizumori, S. (2000). Convergence of head direction and place information in the CA1 region of hippocampus. *Neuroscience*, 100 (1), 11–19. doi:10.1016/S0306-4522(00)00258-X
- Lever, C., Burton, S., Jeewajee, A., O'Keefe, J. & Burgess, N. (2009). Boundary Vector Cells in the Subiculum of the Hippocampal Formation. *The Journal of Neuroscience*, 29 (31), 9771–9777. doi:10.1523/JNEUROSCI.1319-09.2009
- Maguire, E., Burgess, N., Donnett, J., Frackowiak, R., Frith, C., & O'Keefe J. (1998). Knowing Where and Getting There: A Human Navigation Network. *Science*, 280 (5365), 921-924. doi: 10.1126/science.280.5365.921
- Maguire, E., Gadian, D., Johnsrude, I., Good, C., Ashburner, J., Frackowiak, R & Christopher D. Frith. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States American*, 97 (8), 4398–4403
- McHugh, T., Blum, K., Tsien, J., Tonegawa, S., Wilson, M. (1996). Impaired Hippocampal Representation of Space in CA1-Specific NMDAR1 Knockout Mice. *Cell*, 87 (7), 1339–1349. doi:10.1016/S0092-8674(00)81828-0
- McNaughton, B., Barnes, C., Gerrard, J., Gothard, K., Jung, M., Knierim, J., ... Weaver, K. (2015). Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *The Journal of Experimental Biology*, 199, 173-185
- Mizumori S., & Williams, J. (1993). Directionally selective mnemonic properties of neurons in the lateral dorsal nucleus of the thalamus of rats. *The Journal of Neuroscience*, 13 (9), 4015-4028
- Mizumori, S., Canfield, J., & Yeshenko, O. (2005). Parallel and Interrelated Neural Systems Underlying Adaptive Navigation. *Integrative and Comparative Biology*, 45 (3), 547-554. doi: 10.1093/icb/45.3.547
- Mizumori, S., Cooper, B., Leutgeb, S., & Pratt, W. (2000). A neural systems analysis of adaptive navigation. *Molecular Neurobiology*, 21, 57-82. doi:10.1385/MN:21:1-2:057
- Morris, R., Garrud, P., Rawlins, J., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297, 681-683.
- Moser, E., Kropff, E., & Moser, M-B. (2008). Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 69–89. doi:10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723.
- Moser, M., Rowland, D., y Moser, E. (2015). Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 7 (6). doi: 10.1101/cshperspect.a021808.
- Muller, R., Kubie, J., & Ranck, J. (1987). Spatial Firing Patterns of Hippocampal Complex-Spike Cells in a Fixed Environment. *The Journal of Neuroscience*, 7 (7), 1935-1950.
- Nakazawa, K., McHugh, T., Wilson, M., Tonegawa, S. (2004). NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nature Reviews Neuroscience* 5, 361–72. doi:10.1038/nrn1385
- Nakazawa, K., Quirk, M., Chitwood, R., Watanabe, M., Yeckel, M., Sun, L., ...Tonegawa, S. (2002). Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297, 211–18. doi: 10.1126/science.1071795

Neuroanatomía-UFRO. *Hipocampo*. Recuperado el 17 de junio de 2015 de:
http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/11_ventriculos_laterales_archivos/Page414.htm

Nogales-Gaete, J., Donoso, A., y Verdugo, R. (2005). *Tratado de Neurología Clínica* [versión electrónica] Santiago de Chile: Editorial Universitaria.

O'Keefe, J., Moser, M-B., y Moser, E. (2014). The 2014 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press Release. *Nobel Media AB*.

O'Keefe, J., & Burgess, N. (1996). Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature*, 381, 425-428

O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 34 (1), 171–175. doi:10.1016/0006-8993(71)90358-1

O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). The hippocampus as a cognitive map. *Behavioral and Brain Sciences*, 2 (4), 487- 494. doi:10.1017/S0140525X00063949.

Olton, D., Walker, J., & Gage, F. (1978). Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain research*, 139 (2), 295-308. doi: 10.1016/0006-8993(78)90930-7

Pfeiffer, B., y Foster, D. (2013). Hippocampal place cell sequences depict future paths to remembered goals. *Nature*, 497 (7447), 74–79. doi:10.1038/nature12112.

Quirk, J., Muller, R., Kubie, J., & Ranck, J. (1992). The Positional Firing Properties of Medial Entorhinal Neurons Description and Comparison with Hippocampal Place Cells. *The Journal of Neuroscience*, 12 (5), 1945-1963.

Ranck, J. (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats: Part I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Experimental neurology*, 41 (2), 462–531. doi:10.1016/0014-4886(73)90290-2

Robertson, R., Rolls, E., Georges-François, P., & Panzeri, S. (1999). Head Direction Cells in the Primate Pre-Subiculum. *Hippocampus*, 9, 206–219

Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B., Witter, M., Moser, M-B., Moser, E. (2006). Conjunctive Representation of Position, Direction, and Velocity in Entorhinal Cortex. *Science*, 312 (5774), 758-762. doi: 10.1126/science.1125572

Savelli, F., Yoganarasimha, D., & Knierim, J. (2008). Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus*, 18 (12), 1270–1282. doi:10.1002/hipo.20511.

Scoville, W., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 20 (1), 11–21.

Sharp, P., Tinkelman, A., Cho, J. (2001). Angular velocity and head direction signals recorded from the dorsal tegmental nucleus of gudden in the rat: Implications for path integration in the head direction cell circuit. *Behavioral Neuroscience*, 115 (3), 571-588. doi:10.1037/0735-7044.115.3.571

Skaggs, W., & McNaughton, B. (1998). Spatial Firing Properties of Hippocampal CA1 Populations in an Environment Containing Two Visually Identical Regions. *The Journal of Neuroscience*, 18 (20), 8455-8466.

- Solstad, T., Boccara, C., Kropff, E., Moser, M-B., y Moser. E. (2008). Representation of Geometric Borders in the Entorhinal Cortex. *Science*, 322 (5909), 1865-1868. DOI: 10.1126/science.1166466.
- Squire, L. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4 (3), 232–243. doi:10.1162/jocn.1992.4.3.232
- Stackman, R., & Taube, J. (1997). Firing Properties of Head Direction Cells in the Rat Anterior Thalamic Nucleus: Dependence on Vestibular Input. *The Journal of Neuroscience*, 17 (11), 4349–4358.
- Stackman, R., & Taube, J. (1998). Firing Properties of Rat Lateral Mammillary Single Units: Head Direction, Head Pitch, and Angular Head Velocity. *The Journal of Neuroscience*, 18 (21), 9020-9037
- Stensola, H., Stensola, T., Solstad, T., Frøland, K., Moser, MB., Moser, E. (2012). The entorhinal grid map is discretized. *Nature*, 492 (7427), 72-8. doi: 10.1038/nature11649
- Strösslin, T., Sheynikhovich, D., Chavarriaga, R., & Gerstner, W. (2005). Robust self-localisation and navigation based on hippocampal place cells. *Neural Networks*, 18, 1125–1140. doi:10.1016/j.neunet.2005.08.012
- Taube, J. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *The Journal of Neuroscience*, 15 (1), 70-86.
- Taube, J. (2007). The Head Direction Signal: Origins and Sensory-Motor Integration. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 181–207. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112854
- Taube, J., & Burton, H. (1995). Head direction cell activity monitored in a novel environment and during a cue conflict situation. *Journal of Neurophysiology*, 74 (5), 1953-1971
- Taube, J., Muller, R., & Ranck, J. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *The Journal of Neuroscience*, 10 (2), 420-435.
- Thompson, LT., & Best PJ. (1989). Place cells and silent cells in the hippocampus of freely-behaving rats. *The Journal of Neuroscience*, 9 (7), 2382-2390.
- Van Noorden, R. Nobel for microscopy that reveals inner world of cells. (2014). *Nature*, 514, 286. doi:10.1038/nature.2014.16097.
- Vanderwolf, C. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 26 (4), 407–418. doi:10.1016/0013-4694(69)90092-3
- Wilson, MA., & McNaughton, BL. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265 (5172), 676-679. doi: 10.1126/science.8036517
- Yartsev, M., Witter, M., & Ulanovsky, N. (2011). Models of grid cells and theta oscillations. *Nature*, 479, 103–107.
- Yartsev, M., Witter, M., & Ulanovsky, N. (2011) Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats. *Nature*, 479, 103 doi:10.1038/nature10583

Yoganarasimha, D., Yu, X., y Knierim, J. (2006). Head Direction Cell Representations Maintain Internal Coherence during Conflicting Proximal and Distal Cue Rotations: Comparison with Hippocampal Place Cells. *The Journal of Neuroscience*, 26 (2), 622-631. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3885-05.

Zeil, J. (2012). Visual homing: an insect perspective. *Current opinion in neurobiology*, 22 (2), 285–293. doi:10.1016/j.conb.2011.12.008

Zugaro, M., Tabuchi, E., Fouquier, C., Berthoz, A., y Wiener, S. (2001). Active Locomotion Increases Peak Firing Rates of Anterodorsal Thalamic Head Direction Cells. *Journal of Neurophysiology*, 86, 692-702.