

38362
1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA

MODELADO POR COMPUTADORA DE LAS
RESPUESTAS ELECTROFISIOLÓGICAS
NEURONALES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRO EN NEUROCIENCIAS

P R E S E N T A:

CESAR / SANCHEZ VAZQUEZ DEL MERCADO

LOS REYES IZTACALA, EDO. MEX.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedico esta tesis a:

A mi padre.. Ing. César Sánchez Martínez. Por enseñarme con su ejemplo a ser recto y honesto..

A mi madre... Dra. Rosalba Vazquea del Mercado Valencia. Porque me permitió hacer absolutamente todo. Excepto una cosa...

A mis hermanos Alain y Mabel. Porque estoy orgulloso de ellos.

A todo el Staff de Neuromofrologia Experimental y Aplicada: A la excelente jefa Rose, a Vero, a Paty, a Chucho y a Enrique. Por lo valioso que es trabajar con ustedes.

A Hannibal Lecter... por tanto terror por las mañanas, y algunas tardes. Y sobre todo por esa última cena de gala con el coco abierto. Me sirvió para no quedarme dormido.

Y sobre todo, muy especialmente a todos los que no creyeron en esto... porque por poco y les doy la razón.

CONTENIDO.

<u>Dedico esta tesis a:</u>	2
<u>CONTENIDO</u>	3
<u>RESUMEN</u>	7
<u>SUMMARY</u>	8
<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	9
<u>2. MODELOS TEÓRICO-MATEMÁTICOS DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS</u>	13
2.1. ANÁLISIS DE LAS UNIDADES NEURONALES DESDE EL PUNTO DE VISTA DE SUS MODELOS. ..	14
2.2. BIOFÍSICA DE MEMBRANAS Y COMPARTIMENTOS CELULARES EXCITABLES.....	16
2.2.1. LA ECUACIÓN DE HODGKIN Y HUXLEY.	17
2.2.2. LA ECUACIÓN DE CABLE.....	21
2.3. CANALES IÓNICOS.....	24
2.3.1.1. Modelado de corrientes iónicas	27
2.4. INTEGRACIÓN DE ALGORITMOS.....	28
2.5. EL USO DEL CÓMPUTO PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS DE SIMULACIÓN NEURAL. .	29
2.5.1. PARALELISMO EN SUPER-COMPUTADORAS.....	30
2.5.2. ESTRUCTURA ELECTROIÓNICA DE UNA CÉLULA ISOPOTENCIAL	31
2.5.2.1. Resistencia y capacitancias específicas.....	34
2.6. ESTRUCTURA ELECTROTÓNICA DE AXONES Y DENDRITAS.	36

2.6.1.	LA ECUACIÓN DE CABLE UNIDIMENSIONAL.	37
2.6.2.	LA CONSTANTE DE ESPACIO.	38
2.6.3.	LA CONSTANTE DE TIEMPO.	41
2.6.4.	SIGNIFICADO FUNCIONAL E INTEGRACIÓN DE LOS VALORES DE λ Y DE τ	43
2.7.	MÓDELOS TEÓRICOS DE NEURONAS CON DENDRITAS.	44
2.7.1	DENDRITAS EXCITABLES Y SU FUNCIÓN COMPUTACIONAL. TÉCNICAS DE MODELADO. . .	46
2.7.2.	RM HETEROGÉNEA, Y EL CORTO CIRCUITO SOMÁTICO.	48
2.7.3	CONDUCTANCIAS IONICAS, CANALES Y POTENCIALES SINÁPTICOS.	50
2.7.4.	COMPUERTAS, CANALES Y ESPECIES IÓNICAS.	51
2.7.5.	FUNCIONES PROBABILÍSTICAS DE PERMEABILIDAD CONDUCTANCIAS DE SODIO Y POTASIO	52
2.7.5.1	Potenciales excitatorios.	53
	LA RESPUESTA A LA ACTIVACION SINAPTICA DL CANALES	55
2.7.5.2	La corriente post sináptica.	55
2.7.5.3.	El Potencial post sináptico.	56
2.7.6.	CONDUCTANCIA SINÁPTICA GRADUAL: LA FUNCIÓN <i>ALFA</i>	58
2.7.7	LOS EFECTOS DE LA EXCITACIÓN E INHIBICIÓN SINÁPTICA ..	60

3. CORRELACIÓN DE LA TEORÍA CON LOS DATOS EXPERIMENTALES:
CONSTRUCCIÓN DE NEURONAS CON LAS HERRAMIENTAS DE PROGRAMACIÓN. . . 62

3.1.	LOS GANGLIOS BASALES.	62
3.1.1.	ANATOMIA Y FISILOGIA DEL NEO ESTRIADO..	62
3.1.2	LAS FIBRAS AFERENTES AL NEO ESTRIADO.	66
3.1.2.1	Tipos de fibras aferentes.	66
3.1.3	LAS SINAPISIS RÁPIDAS Y LENTAS	70
3.1.3.1.	Origen de las sinapsis glutarnatérgicas al neoestriado.	71
3.1.3.2.	Origen de las sinapsis gabaérgicas al neoestriado	71
3.2.	NEURONAS DEL NEO ESTRIADO.	72
3.2.1	LA NEURONA PRINCIPAL O DE PROYECCION	72
3.2.1.1.	Características generales	72
3.2.2.	AFERENTES SINÁPTICAS SOBFR LA NEURONA ESPINOSA MEDIANA.	74

3.2.3.	TIPOS DE NEURONAS ESPINOSAS MEDIANAS.	75
3.2.4	ELECTRO FISIOLÓGIA DE LA NEURONA ESPINOSA MEDIANA....	76
3.3.	HERRAMIENTAS USADAS EN LAS SIMULACIONES POR COMPUTADORA.....	78
3.3.1	INTEGRACIÓN DE ALGORITMOS EN PROGRAMAS DE SIMULACION NEURAL	80
3.3.2.	PLATAFORMAS Y LENGUAJE ADECUADOS.....	81
3.3.3	MÉTODOS DE SOLUCIÓN DE ECUACIONES DIFERENCIALES ...	83
3.3.4.	ESTABILIDAD Y PRECISION. MÉTODOS DE SIMULACION	84
3.3.5	COMPUTADORAS Y RECURSOS FÍSICOS PARA DESARROLLO DE SIMULACIONES NEURALES BIOLÓGICAS.....	85
3.3.6.	PLATAFORMAS PARALELAS.....	87
3.4.	CÉLULAS NERVIOSAS. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS DE TRABAJO A PARTIR DE LO EXPERIMENTAL.....	88

4. INFORME EXPERIMENTAL..... 92

4.1.	HIPÓTESIS.....	92
4.2.	OBJETIVO.	92
4.3.	MATERIAL Y MÉTODOS	92
4.4.	REGISTROS INTRACELULARES IN VITRO.	93
4.5.	CAPTURA DE DATOS EN COMPUTADORA.	93
4.6.	CONSTRUCCIÓN DE MODELOS CON GENESIS @.....	94
4.7.	RESULTADOS.	96
4.7.1.	DIMENSIONES Y VALORES INICIALES (Vm, Rm, ENa, Ek, ELEAK). ..	98
4.7.2	DENDRITAS Y ÁRBOLES DENDRÍTICOS.	99
4.7.3.	CONDUCTANCIAS: PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE ACTIVACIÓN E INACTIVACIÓN (α , β , PARA X, Y).	101
4.7.4.	VISUALIZACIÓN Y ANALISIS DEL MODELO	102
4.8.	DISCUSIÓN.	111
4.9.	CONCLUSIÓN.	113

5. APÉNDICES..... 114

5.1.	APÉNDICE A. CUATRO LEYES FUNDAMENTALES DEL MOVIMIENTO DE IONES EN LAS CÉLULAS.....	114
5.1.1.	LEY DE DIFUSIÓN DE FICK.....	114
5.1.2.	LEY DE OHM PARA LA DIFERENCIA DE POTENCIALES.....	115
5.1.3.	LA RELACION ENTRE DIFUSIÓN Y MOBILIDAD. COEFICIENTE DE EINSTEIN	115
5.1.4.	NEUTRALIDAD ESPACIO-CARGA.....	116
5.2.	APÉNDICE B. ECUACIÓN DE HODGKIN Y HUXLEY.....	117
5.3.	APÉNDICE C. MÉTODOS NUMÉRICOS DE INTEGRACIÓN.....	121
5.4.	APÉNDICE D. LICENCIA DEL SOFTWARE GENESIS.....	125
6.	<u>LISTA DE CITAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS</u>	<u>129</u>

RESUMEN.

Los avances en la tecnología de cómputo han permitido que se tengan a la mano herramientas electrónicas de procesamiento matemático mas poderosas y complejas. En el campo de la fisiología celular también existe gran cantidad de conocimiento teórico y experimental que puede auxiliarse de dichas herramientas, cuando se habla de la descripción de la actividad eléctrica neural. Hay una gran cantidad de algoritmos matemáticos que pueden ser adaptados para lograr integrarse en un sistema electrónico, de manera que pueda emularse el "computo" de información que pueden realizar los sistemas neurales biológicos de una manera cada vez más compleja. Se hizo un análisis teórico del conocimiento que se tenía hasta la fecha sobre las descripciones matemáticas de el comportamiento neural, y se adaptaron dichas fórmulas en el Software GENESIS®, desarrollado por el Instituto Tecnológico de California (U.S.A). Se realizaron experimentos de electrofisiología en neuronas espinosas medianas de ratas Wistar para obtener valores experimentales y comparar los modelos, desarrollados con ayuda de una Super computadora Cray Origin-2000 ® en un sistema operativo distribuido Basado en UNIX®. Se programó a partir de dichas experiencias una simulación de una neurona "genérica", a la que se le pueden ejecutar experimentos de fijación de voltaje, corriente, bloqueo de canales, así como funciones probabilísticas de apertura de conductancias en tiempo real. Dicho modelo tiene la capacidad de ir desarrollando mas complejidad a medida que se vayan adaptando más funciones matemáticas. Y así teniendo la posibilidad de convertirse en una herramienta para ayudar a dirigir los experimentos de electrofisiología.

SUMMARY.

The advances in computer technology in the last years have accomplished the development of new powerful and complex tools for mathematical processing. This technology has been used in Cell Physiology, since there is a lot of work related on the theoretical approaching for the description of neural behavior. Classical Neurobiology have a large number of mathematical descriptions that can be adapted to a system that in many levels of detail can emulate the way that biological systems operate.

The present work consists in a theoretical analysis of the present knowledge about the neural behavior. This formulas were adapted for run in a generic simulation Software (GENESIS®), developed by Technological Institute of California (U.S.A). Experimental Electrophysiology was done in medium spiny cells of Wistar rats for obtaining biological data for compare and build with it the computer models. Programming work was done in a UNIX® distributed environment in a Cray-Origin 2000® computer. The result of this analysis and development was a "generic neuron" that can deliver oscilloscope-like graphics in real time. It can reproduce experiments of voltage-clamp, current-clamp, channel blocking, as some probabilistic functions like gate opening in real time. The model here developed could increase the levels of detail, as more mathematical functions can be adapted, also known methods of solving integral equations can be optimized.

This model can be used, as a guide for future research, since is necessary to have more understanding of physiological and anatomical properties of a particular neuron, for creating a simulation of it.

1. INTRODUCCIÓN.

La razón que en los últimos años ha incrementado el número de estudios y publicaciones sobre *neurociencias computacionales*, es precisamente el hecho de que se cuenta con mejores recursos para estudiar cómo el sistema nervioso procesa la información (Eeckman y Bower, 1993). Se han desarrollado aparatos y procedimientos con mayor definición y fineza en la recolección de datos. Muy en especial en lo que al registro de la actividad eléctrica celular se refiere.

La neurobiología clásica en su quehacer ha definido los elementos indispensables para tener un entendimiento básico sobre estructura y función de los sistemas neurales. Precisamente a partir de ello muchos investigadores han desarrollado modelos en computadora para descubrir una etapa más compleja: el cómo interactúan estos elementos desde lo molecular, hasta lo macro-estructural (Bower y Beeman, 1992).

Desde este punto de vista, la información experimental obtenida de tejidos celulares vivos en diversas especies, adquiere un nuevo sentido. Se recolectan datos con el fin de completar y dirigir la construcción de simulaciones. Y así evaluar al momento el conocimiento que se requiere para hacerlas funcionar.

Como visión general, un modelo computacional sobre un segmento de membrana, un canal o una célula específica, captura el conocimiento que se tiene al momento sobre esa área en particular, de manera que pueda ayudar a encaminar las investigaciones que posteriormente se hacen al respecto.

El modelaje computacional tiene otras ventajas adicionales: (Bower y Beeman, 1992).

- Puede proveer de una herramienta de interpretación de los datos experimentales obtenidos.
- Ofrece la ventaja de la visualización y ejecución en el llamado *tiempo real*. Permitiendo desarrollar equipo muy valioso para tal fin.

A medida que se define la interacción entre métodos biológicos y el modelaje por computadora, la relación se hará cada vez más interactiva e inter-dependiente. Bajo estos conceptos, la función de diseñar experimentos de índole biológica en la computadora, va más allá de simplemente probar conceptos y fórmulas matemáticas. Se da el substrato para generar prototipos *ejecutables*, que dirijan la investigación con la formulación de preguntas más directas.

Para acercarse de mejor manera a este fin, es necesario establecer límites y campos de trabajo. Como se verá más adelante, se han desarrollado actualmente varias herramientas de simulación. Las aplicaciones en cada una, nos encaminan al estudio de problemas que pueden ir desde algoritmos de difusión y cinética enzimática, hasta redes neuronales con cientos de miles de unidades (De Shutter y Bower 1994 a,b).

La simulación de la *unidad morfo-funcional del sistema nervioso*, la neurona, es una de las líneas de investigación con más desarrollo. Ésta célula excitable, tan particular, centra su actividad en un solo objetivo: el procesamiento de señales (Shepherd, 1992).

La función, biológicamente hablando, tiene definitiva relación con la ubicación y la morfología de las células nerviosas. Estas tienen partes bien conocidas y analizadas por los estudiosos de la fisiología celular (Schwartz, 1992); que bien deben ser mencionadas análogamente desde el punto de vista computacional.

Cada neurona es un centro de procesamiento, en donde la entrada de señales (*input*, homológamente en informática), llega a través de sinapsis al soma o cuerpo celular; o bien al árbol dendrítico. En éstos las señales se modifican y propagan.

Tanto soma como dendritas tienen características particulares. Primero poseen una membrana excitable con una estructura electrotonica con propiedades tanto activas como pasivas. Esto es posible debido a la presencia de estructuras protéicas complejas, incluidas en sus membranas; tales como canales, poros, bombas iónicas, enzimas y receptores entre otras (Llinás y Sugimori, 1980, Woody, *Et. al.* 1984).

El árbol dendrítico neuronal tiene una importancia particular en el proceso de integración sináptica. A éste llegan el 90% de las señales entrantes. Como ejemplo en el humano, en las células de Purkinje (ubicadas en cerebelo), se han calculado la llegada de hasta 90 mil sinapsis, tan solo en su característico *pericho* dendrítico. (Schwartz, 1992).

El axón tiene como función principal transportar el código y las señales de salida

procesadas de una neurona (Shepherd, 1992), hasta otras unidades neurales. Este segmento es una estructura con particularidades, y con características electrotónicas especiales. En conjunto con las dos restantes estructuras fundamentales, (árbol dendrítico, soma) constituyen las porciones sobre las que se establece la plataforma morfo-funcional de una neurona (Shepherd, 1992).

Una simulación que se base en un modelo que se apegue a la realidad, tiene que contar primero con el entorno matemático necesario que permita predecir con toda precisión posible el comportamiento de una neurona genérica, con las excepciones y las variables que necesitan los tipos particulares de ellas. (Bower y Beeman, 1992). Para construir un modelo que pueda representarse y *desenvolverse* dentro del medio virtual de una computadora, son necesarias las siguientes condiciones: (Bower, 1995).

1. Definición del problema a abordar, y precisión de su alcance. Si se requiere estudiar, como ejemplo, las propiedades electrotónicas de un segmento neuronal, se puede construir un modelo tan minucioso como para considerar algoritmos que planteen actividades al nivel molecular; o bien, de una manera más general, mediante el uso de *representaciones equivalentes* más óptimas.
2. Desarrollo de los algoritmos representativos. Existe una extensa variedad de propuestas y acercamientos ya planteados. Podemos mencionar como ejemplo el trabajo clásico de Hodgkin y Huxley, (1952 a-c) en donde construye una explicación matemática sobre el potencial de reposo en la membrana, hasta modelos de algoritmos genéticos (Alberts, *et. al;* 1994 Bray, 1995).
3. Establecimiento de las plataformas de trabajo. Una vez diseñado el plan de construcción de la simulación, es preciso tener un aproximado de factores como la *intensidad de cómputo* que va a ser necesario consumir. Esta medida de procesamiento en las computadoras se basa en la cantidad de operaciones que puede resolver por unidad de tiempo. Se le denomina *megaflops* (millón de operaciones de punto flotante por segundo). Este tipo de factores, y la necesidad de otros dispositivos, como las comunicaciones en red; sea con otras computadoras o aparatos de captura de datos, determinan el tipo, capacidad, sistema operativo y lenguaje que será necesario usar. Así como la herramienta de simulación a emplear.

4. Por último, una vez realizado el esquema de construcción del modelo, viene la realización del trabajo de programación y desarrollo; de manera que los datos se apeguen siempre a lo real, a medida que se vaya completando el esquema planteado. De esta manera se asegurará que la herramienta del cómputo en esta línea de trabajo será verdaderamente útil.

2. MODELOS TEÓRICO-MATEMÁTICOS DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.

El uso del cómputo para construir simulaciones a partir de modelos teóricos diversos ha crecido considerablemente en los últimos años. El código que las neuronas producen cuando se excitan depende de la actividad eléctrica de los componentes de la membrana. En el caso de las neuronas es un comportamiento especializado y complejo. Para lograr un mejor entendimiento sobre el tema, y como una forma para facilitar su estudio, se trabaja en crear algoritmos matemáticos que puedan explicar, e incluso reconstruir con precisión fenómenos semejantes.

A medida que se avanza en este conocimiento, se reconoce que los elementos constituyentes de la actividad neural sí pueden ser cuantificados matemáticamente, y más aún, que aunque sus bases son mucho más complejas de lo que se pensaba, son extremadamente precisas y eficientes, como para ser sistematizados (Mascagni 1989).

El problema fundamental en el modelado neural, se centraría propositivamente en dos objetivos:

- Hallar soluciones que permitan mostrar y seguir la señalización neural en función del tiempo. Hasta hoy, los modelos existentes han logrado describir particularidades específicas de la actividad eléctrica como: estado de la membrana, disipación de energía, reactividad de los componentes, propagación entre otras (Eeckman y Bower 1993) Pero sin duda el problema más delicado se ha centrado en dar *maxilidad* a esta actividad, al agregarle seguimiento en función de la mencionada línea temporal.
- Encontrar las relaciones entre lo biológico experimental y lo teórico matemático. Con frecuencia, determinadas soluciones a problemas de procesamiento de datos, como integración visual, orientación temporal, espacial, reconocimiento, memoria, y otros han sido solucionados por teóricos según patrones y herramientas bien elaborados. Pero en algún punto de la búsqueda se pierde lo que inspiró a la solución de estos problemas: reconocer la manera en que lo hacen los seres vivos. El resultado es un producto eficiente, pero que no tiene nada que ver con la idea original (Eeckman y Bower 1993). Esto es la cuna de la llamada ciencia de la inteligencia artificial, que de hecho tiene más que ver con la

ingeniería que con la biología.

Para el estudio de esta área particular de las neurociencias, es necesario contar con herramientas poderosas que permitan continuar reconstruyendo y estudiando las funciones neurales en seres vivos, recopilando datos y procesándolos de manera compleja y sistemática. Siempre bajo el apoyo interdisciplinario en otras áreas.

2.1. ANÁLISIS DE LAS UNIDADES NEURONALES DESDE EL PUNTO DE VISTA DE SUS MODELOS.

Para construir modelos detallados de neuronas, que de algún modo puedan hacer algún trabajo equivalente al objeto real, es importante partir de un esquema que nos permita desglosar cada una de sus partes, para definir las y relacionarlas. Para ello se ha considerado dividir a una neurona en un número definido de compartimentos. De esta manera se pueden dar a cada uno de ellos las características particulares a cada tipo celular (Rall 1969). A estos segmentos se les define con el modelo de un algoritmo matemático, que dadas sus características electrotónicas, bien puede ser descrito con un circuito eléctrico equivalente. Este es estructurado pensando en las características de la membrana y sus constituyentes: (fig 1)

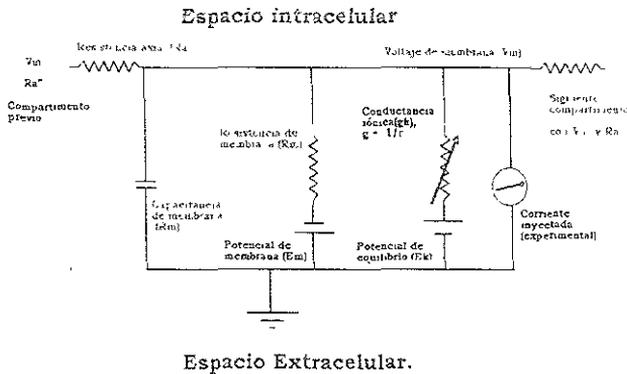


Fig 1 Circuito eléctrico equivalente a un compartimento neural para mas detalle, ver texto

Capacitores: Por su naturaleza bilipídica y antipática, las membranas tienen la particularidad de aislar cargas eléctricas del exterior celular con respecto al interior, por poseer material dieléctrico en su estructura. Esto da como consecuencia la

segregación de cargas eléctricas, y por lo tanto una diferencia de potencial, que se establece de manera muy particular, y fisicoquímicamente cuantificable. Estas propiedades le dan la particularidad de ser un capacitor. Las dimensiones de la membrana, y las cargas que dinámicamente se transportan a cada lado de ésta, le dan los valores de energía que puede almacenar. Se denomina *capacitancia* y se mide en MicroFaradios.

Resistencias: Existe una fija, que representa la resistencia estructural de la membrana al paso iónico (R_m). Una variable, que representa el peso y variación agregada a la resistencia total, y dada por las características de los canales o poros iónicos, definidos por su conductancia (g_k). Debido a que por su función los canales tienden a *variar* la resistencia, se les cuantifica con el inverso de la unidad que mide la resistencia, el Ohm, el cual es el *Siemen*, definido como su inverso. Y finalmente, las resistencias fijas, que representan simplemente la relación que tienen con los compartimentos adyacentes (R_s).

Baterías: Ningún circuito eléctrico tiene función si no cuenta con una fuente de poder. En este caso, el flujo eléctrico no se da por movimiento de electrones, sino de iones. En estado de reposo teórico, y sin canales iónicos, este potencial estaría determinado únicamente por la capacitancia (C_m) y la resistencia fija (R_m), en conjunto con las propiedades estructurales de la membrana que permiten el flujo y equilibrio de iones. Esto se representa por una batería o diferencia de potencial (E_m) en serie con R_m . Dado que el ion más abundante en el exterior, el Sodio, da la mayor carga positiva en el exterior de la membrana, y dado que el espacio extracelular es un reservorio infinito para estas dimensiones teóricas, y que puede ser considerado como *tierra*. Junto con ésta batería, tenemos otra, que representa al *potencial de equilibrio* (E_i). Este le da la variabilidad a los valores estáticos a la membrana, pues representa la actividad de *entrada-salida* y la *fuga* de iones que son provocados por la actividad de los canales, y las bombas iónicas predominantemente. Esta por supuesto se representa con una batería en serie con la resistencia variable (g_i) y con carga opuesta a su paralela (E_m).

Por último y de acuerdo a la figura 1, se añade un diodo, que no tiene función mas que experimental, pues representa la cantidad de corriente inyectada, para probar el circuito, como si se tratara de tener un dispositivo para hacer electrofisiología.

A este circuito básico, de un solo compartimento, se le pueden aplicar leyes elementales de la electricidad y la termodinámica para su estudio. Cabe mencionar que sus propiedades elementales, están regidas por la ley de Ohm (Koester, 1992).

$$V = R.I \quad (1).$$

De donde V equivale a voltaje (Milivolts) ; R a resistencia (en Ohms, o si es conductancia, $G=1/R$ a Siemens) e I a intensidad o corriente (amperes).

Las *unidades equivalentes*, enlazándose a través de sus resistencias axiales (R_a), pueden ser elementos de verdaderas y complejas neuronas muy ramificadas. En base a el desarrollo de estos segmentos modulares, se han desarrollado trabajos muy elaborados, como la célula de Purkinje desarrollada por De Shutter y Bower (1994 a, b,c), con dimensiones de hasta 4550 compartimentos y hasta 8021 canales.

Obviamente, la construcción de modelos de este tipo, requiere tener noción de otros parámetros. Por ejemplo, los coeficientes de disipación de la señal, de sus posibles variaciones como el final de un segmento, la bifurcación, la definición de constantes. También el problema de la construcción de canales, y su relación con la constante de tiempo. Todo esto debe ser unido para darle actividad temporal al conjunto de ecuaciones, de manera que el producto sea comparable con la célula modelo viva y original, mediante experimentos que se puedan repetir y verificar.

Afortunadamente, las bases de este modelado matemático, y su expresión en cómputo, ya están sentadas, con cierta anticipación. A continuación se describen y analizan.

2.2. BIOFÍSICA DE MEMBRANAS Y COMPARTIMENTOS CELULARES EXCITABLES.

Las membranas biológicas, como toda estructura molecular, están sujetas a leyes de la física. Las cargas de los átomos componentes, y el comportamiento que es consecuencia de éstas, dan como resultado las características electrotónicas de ellas. Las concentraciones iónicas en espacios intra- y extracelulares dan las variaciones de potencial comentadas más adelante. La excitabilidad neuronal depende de la forma, la tasa, y la densidad de iones que se mueven a través de estas membranas. Todas estas obedecen a leyes físicas bien definidas. Para medir y definir esta movilidad, primero, se conceptualizan como dentro de un plano cartesiano (Shepperd 1992). Posteriormente se aplican cuatro leyes físicas fundamentales*:

* Revisar Apéndice A para descripción más detallada

- La difusión de las partículas, causadas por las diferencias de concentración de cada lado, definida por la ley de difusión de Fick.
- La movilización de iones causados por diferencias de carga (o potencial). Se define a través de la ley de Ohm de diferencias de potencial.
- La relación proporcional entre los coeficientes definidos por la Ley de Fick y la de Ohm, para el efecto de una carga y una fuerza de potencial neta, se define a través de La relación de Einstein difusión - movilidad.
- La separación de cargas en los sistemas biológicos, se define a través del principio de la neutralidad espacio - carga, considerando el conjunto: El volumen, el número de iones de cada especie, y la cantidad de carga.

Estos principios básicos, aplicados a la segmentación en compartimentos de porciones de las células neurales, generan el conjunto de algoritmos que permiten construir el modelo completo.

2.2.1. LA ECUACIÓN DE HODGKIN Y HUXLEY.

En una serie de cinco artículos publicados por Hodgkin, Huxley y Katz (1952 a-d) a mediados del siglo XX, se sentaron las bases elementales para el entendimiento y correlación matemática del comportamiento eléctrico de las neuronas. El primero de estos documentos, plantea nuevas técnicas para el análisis experimental y estudio de las propiedades de las membranas de las células nerviosas. Los datos obtenidos a partir de ahí, dan paso a paso el ajuste y el desarrollo de técnicas que llevaron a un lado una explicación matemática e implicaciones posteriores.

Sus trabajos fueron posibles por el tipo de material biológico que manejaron: El axón gigante del calamar, que además de sus grandes dimensiones (un milímetro de grosor), tiene la particularidad de tener un sistema muy sencillo de dos conductancias dependientes de voltaje. Lo que permitió facilitar el análisis, pues esto no es usual en los sistemas nerviosos de animales más complejos (Rinzel, 1990).

La herramienta más útil para hacer posible esto fue el desarrollo de las técnicas de registro intracelular: se le denominó de inicio *space clamp*. Fue diseñado por Marmont (1949) y consistía en la inserción de una delgada línea de plata, a lo largo del axón del calamar, para eliminar la resistencia axial, junto con un electrodo que servía de fuente de corriente. Este dispositivo enviaba trazos a un osciloscopio, a

través de un amplificador y a su vez conectado a una serie de amplificadores operacionales, y tomando como referencia un electrodo en *tierra* (exterior). La enorme variación de trazos mostrados en este sistema, provocados ante la inestabilidad de la membrana, hizo a sus diseñadores agregar un par de electrodos, y un sistema de amplificadores retrógrados (feedback) para controlar voltaje. A partir de esto se dio origen a las técnicas de *voltage clamp* y posteriormente el *current clamp*. Se encontró, en contraste con lo antes pensado, que un potencial de acción era simplemente el aumento de permeabilidad simultáneamente de todos los iones (Bernstein 1902), que había una aparente secuencia y desfaseamiento de las conductancias de los iones implicados (Sodio y Potasio). Se demostró, también cuantitativamente, que se podía calcular el potencial de reposo, muy cerca del llamado valor de equilibrio del potasio. Y que cuando un potencial de acción se desencadenaba, los valores jugaban entre el lapso del potencial del K y el de equilibrio del Na. Todo esto mediante leyes termodinámicas ya bien desarrolladas, y gracias a la ayuda de la ecuación de Walter Nernst (1888), desarrollada originalmente para calcular la difusión de colorantes.

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad (2).$$

Donde E_k es el valor de *equilibrio* del potasio en el potencial de membrana, que se alcanza cuando la concentración del ión K, alcanza niveles específicos tanto dentro como a fuera de la membrana, estando este sistema en condiciones específicas, a una constante de gas R, A una temperatura T (35 grados Centígrados). Z es la valencia iónica del potasio, y F, es la constante de Faraday (Koester, 1992)*.

Pensando en la utilidad para los sistemas biológicos, y partiendo del hecho de que como cualquier objeto fisico-químico, las membranas celulares se rigen por las mismas leyes, Goldman desarrolló el primer modelo matemático que permitió cuantificar la cantidad de partículas de Sodio, Potasio y cloro; repartidas a cada lado de la superficie de las membranas, tomando como referencia los valores de voltaje y su interacción de cargas (Goldman 1943):

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{Pk[k^+]_o + PNa[Na^+]_o + PCl[Cl^-]_o}{Pk[k^+]_i + PNa[Na^+]_i + PCl[Cl^-]_i} \quad (3).$$

* El valor de la constante de los gases R= 8.314 J K mol⁻¹. El valor de la constante de Faraday (F) es de 9365x10⁴ C mol⁻¹

Así, Hodgkin y Huxley manipularon dichos modelos generales, para hacer uno más particular a la solución del problema de la señalización de las membranas. Para ello, se auxiliaron de la ecuación ya mencionada de la ley de Ohm. En sus formas más generales, ellos derivaron la siguiente ecuación**:

$$V_m = \frac{g_k E_k + g_{cl} E_{cl} + g_{Na} E_{Na}}{g_k + g_{cl} + g_m} \quad (4).$$

El valor g_{ion} hace referencia a la conductancia iónica. Es el recíproco de la resistencia ($g = 1/r$). Dado que una conductancia es un valor que hace referencia a la facilidad de paso de un ion, parece ser más correcto fisiológicamente. Conductancia no es lo mismo que permeabilidad, pues para considerar esta última, precisa además considerar factores como flujo neto, y densidad iónica (Koester 1992).

Inicialmente, fue necesario plantear parámetros de referencia para los valores de voltaje de membrana, esto debido a que los potenciales no estaban dados precisamente por un flujo de electrones, sino de partículas compuestas algo más complejas, es decir, iones. De esta manera, se estableció como referencia la diferencia de potencial entre el total de carga a ambos lados de la membrana:

$$V_m = V_m - V_{out} \quad (5).$$

Donde el potencial e membrana (V_m) es la diferencia entre el valor en el interior (V_m) y el del exterior (V_{out}).

Posterior a esta sencilla notación surgió una serie de discusiones acerca de las convenciones a usar para contextualizar el movimiento eléctrico celular. Esto nació de la idea de concebir de manera general la idea del flujo de energía iónica. Se trataba de definir si el valor del potencial de membrana debiese ser la referencia (Esto es, cero) o debería ser la comparativa con el exterior (en todo caso sería negativo). El problema fundamental es que la carga iónica variaba mucho entre especies, e incluso entre tejidos y estados fisiológicos, tanto como para establecer un valor universal de referencia. La discusión se complicó más al aplicar dichos

** Ver apéndice B al final para la derivación de esta ecuación

conceptos a lo que de inicio se le llamó *circuito equivalente* (Hodgkin y Huxley, 1952d). En la publicación relativa a este concepto, se trabajó lo que los autores llamaron como la *hipótesis del potasio*, donde se ligan los cambios de permeabilidad directamente a V_m , al lograr manipular las concentraciones iónicas intra y extracelulares. Al retirar el potasio del entorno de membrana, simultáneamente se cuantificó la importancia y participación de otros iones, como el Sodio, fundamentalmente. Al asociar dichas variaciones con el movimiento de partículas, asumiendo el efecto de su paso, -ó fisiológicamente dicho, -de su corriente, se pudo construir el modelo. Según las leyes de la carga eléctrica:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} = I_{ext} \quad (6).$$

Donde se integra la capacitancia de membrana C_m , como determinante del comportamiento de las corrientes iónicas transmembranales. Hay que hacer notar las convenciones de signos aquí: I_{ion} , se encuentra en el lado izquierdo de la ecuación. Esta convención se ha adoptado para hacer pensar en una corriente positiva externa que intenta despolarizar a la célula, haciendo referencia al concepto de *entrante, negativo* (Nelson y Rinzel, 1994). Esta ecuación partió de la derivación a su vez de otro algoritmo frecuentemente manejado en el campo de la electrónica; como es la constante de tiempo. En donde se calcula la interacción de una resistencia y un capacitor, en función del tiempo requerido de carga. Se le denomina *constante RC* (Koester, 1992):

$$\Delta V(t) = I \cdot R(1 - e^{-t/RC}) \quad (7).$$

Hay que hacer notar las convenciones de signos definidos en la ecuación (6).

Sobre estas operaciones hay que hacer algunas observaciones sobre las características de la corriente iónica. Cuando se hacen mediciones en un experimento de *voltage clamp* más que medir la corriente iónica directamente, uno mide la corriente que es necesaria para contraponerse a ella. Es por eso que un flujo entrante de iones positivos se observa como corriente de fijación negativa. Esto es muy importante a la hora de crear algoritmos de modelaje, pues dicha negatividad se ha adoptado como una convención.

Para hacer más universal la aplicación de esta teoría, hay que definir dos convenciones más: La primera es el valor del voltaje de membrana. Puede ser cero, valores escogidos por Huxley y Hodgkin; o la que define como cero el valor extracelular de concentración iónica. Esta última es más usada, pues permite hacer

comparaciones entre los valores de reposo de varios tipos de células, en relación con medios extracelulares similares (Shepperd 1992).

La segunda convención va en referencia al signo del potencial de membrana. Actualmente en la literatura se maneja que la depolarización de la membrana tiende a la positividad. Sin embargo, los estudios de Huxley y Hodgkin usaban signos opuestos.

2.2.2. LA ECUACIÓN DE CABLE.

Las extremidades dendríticas son a menudo los componentes que ocupan mayor volumen y superficie en una neurona. La morfología tan variada que tienen les da un aspecto particular a las neuronas que de hecho es usada para clasificarlas. Pero quizá tienen más importancia por su función de transportar y recibir información a través de sinapsis hacia todo el árbol dendrítico, donde realmente se lleva a cabo el procesamiento de información. De hecho, estas zonas constituyen la estructura elemental de cómputo del cerebro (Segev, 1996). Una ramificación dendrítica típica recibe aproximadamente alrededor diez mil aferencias sinápticas distribuidas sobre su superficie (Koester, 1992). Cada una de éstas, produce un cambio de conductancia para iones específicos en la membrana post sináptica, seguido por un flujo de corriente iónica que viaja hacia los dos lados del punto estimulado. Este cambio de potencial es generado y distribuido a lo largo de las ramificaciones dendríticas. La forma en que esto se haga depende de la morfología de las ramificaciones, los volúmenes, y las propiedades eléctricas de la membrana y el citoplasma. Según las leyes de la termodinámica, todo transporte de energía, produce gasto de ésta, en forma de calor u otras formas de disipación.

La teoría de la disipación en un cable es tomada de la ingeniería de cables telegráficos submarinos, y fue desarrollada para dendritas en 1959 por W. Rall. Se logró derivar un modelo matemático que describa el flujo de corriente eléctrica, la distribución de voltaje, así como su disipación a través de un grupo de algoritmos fisiológico y morfológicamente apegados a la realidad. Estas simulaciones deberían tomar en cuenta su comportamiento en función de la variable tiempo, y de otros estímulos a lo largo de la superficie del *cable dendrítico*. A estas estructuras, se les agregó el concepto de modelaje por compartimentos (Rall, 1964), que ayudó esencialmente a determinar parámetros segmentarios más precisos.

Los primeros estudios sobre la morfología dendrítica fueron hechos por neuroanatomistas excepcionales, como Ramón y Cajal. (1909, 1911) Los análisis de microscopía electrónica han dado buenas imágenes de tipos y formas de estas

porciones, así como de sus contactos sinápticos, incluso en las estructuras más finas, como las espinas dendríticas, parte fundamental de procesamiento en algunos núcleos.

Las dimensiones de las dendritas tienen mucha importancia en su modelaje. Esto las convierte en dispositivos muy dinámicos, si se les agrega la gran cantidad de canales iónicos y se consideran sus variadas posibilidades de distribución. Pueden combinar aferencias excitadoras e inhibitorias, y modificar de tiempo en tiempo su reactividad a ellas, mediante una neuromodulación.

El líquido intra- y extracelular de las dendritas son conductores iónicos de corriente eléctrica. En la membrana, además de la presencia de canales, se pueden almacenar cargas, dada su estructura polar, y comportándose entonces como un capacitor. Las propiedades que se le confieren a este dispositivo electrónico, van en función de la relación *Resistencia-capacitancia*. (no hay que olvidar, que para términos de neurobiología teórica, un canal iónico se representa como una *resistencia*, que puede ser fija o variable) Si se considera en función del tiempo, nos da la velocidad y potencia con que se carga y descarga el capacitor. A esta pequeña función, se le conoce como constante de tiempo o τ (tau):

$$\tau_m = RC \quad (8).$$

Los valores de la constante de tiempo de membrana típicas varían de 1 a 100 milisegundos. (Rall y Rinzel, 1973)

Los valores de la resistencia también deben de ser tomados en cuenta. Existe una *resistencia de entrada* (R_m), que debe de ser vencida para que se dé un flujo iónico en determinado punto. Los valores típicos van de uno a mil Mega ohms, dependiendo del diámetro del compartimento. De esta forma, con estas dos magnitudes, y suponiendo que las propiedades eléctricas de la membrana y el citoplasma en una dendrita son pasivas, se puede derivar una llamada *ecuación de cable*. Misma que tiene múltiples variaciones. Experimentos hechos por Stuart y Sakmann (1994) indican la presencia clara de canales activados por voltaje en estos segmento. Lo que le añadiría mayor complejidad al modelo.

En algún punto en un segmento de membrana cilíndrico, la corriente puede fluir longitudinalmente o a través de la membrana. La corriente longitudinal I_i encuentra resistencia del citoplasma (o resistencia axial), produciendo una caída de voltaje, por disipación. Esta corriente será positiva cuando fluya en dirección a valores incrementales del eje x, y será definida como r_i en términos de resistencia por

unidad de longitud en unidades de Ω/cm :

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V}{\partial x} = -I, \quad (9).$$

Por otro lado, la corriente en la membrana puede cruzar ésta, de manera pasiva (a través de canales), representados como resistencia de membrana r_m (en Ω por cm) para una unidad de longitud de carga (o descarga) es decir, de capacitancia de membrana c_m (en Farads / cm). Por la ley de ohm, entonces, se deriva:

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = -i_m = -\left(\frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial t}\right) \quad (10).$$

Combinando ambas ecuaciones, tomando en cuenta la disipación longitudinal o axial, y después la disipación transmembranal en función de la constante de tiempo, tenemos la ecuación genérica de cable:

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m} \quad (11).$$

Esta es una ecuación diferencial de segundo orden. Donde los valores fundamentales a considerar, son la resistencia del citoplasma r_i , la resistencia de membrana r_m y la capacitancia de membrana c_m . A través de la unidad de longitud dada de un cable de un diámetro dado y uniforme. Para lograr hacer modelos con propiedades de cable en términos de variación de diámetro del segmento dado, como es en realidad, debemos hacer modelos de compartimentos, basados en secciones cortas de longitud l . Para simplificarlo, necesitamos expresiones de las resistencias y capacitancias en términos de dimensiones del cable. Para esto, se ha adoptado la convención de manejar estas cifras en forma del valor que tenga un segmento de 1 cm^2 de membrana neuronal, de manera que los cálculos puedan ser uniformes e independientes del tamaño del compartimento. A estos se les han llamado valores específicos (Segev 1996), se toman con letras mayúsculas, y se calculan a partir de generalizaciones experimentales:

$$\begin{aligned} C_m &= c_m l = \pi d l C_M \\ R_m &= r_m / l = \frac{R_M}{\pi d l} \\ R_i &= r_i l = \frac{4 l R_A}{\pi d^2} \end{aligned} \quad (12,13,14).$$

Se ha encontrado experimentalmente que C_M tiene un valor de 1 MicroFaradio por centímetro cúbico. De este valor aproximado parten las funciones a desarrollar.

También es conveniente obtener valores de la constante de tiempo, y en este caso, también la constante de espacio, o *Lambda*, que es la función de propagación de corriente:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_m}} = \sqrt{\left(\frac{d}{4}\right) R_M / R_i}$$

$$\tau_m = r_m c_m = R_M C_M = R_m C_m \quad (15,16).$$

Y substituyendo las variables específicas (12,13,14), da lugar a una ecuación más simplificada, y que puede ser usada para hacer simulaciones múltiples en computadoras, dada la naturaleza de las ecuaciones que requieren:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V}{\partial t} - V = 0 \quad (17)$$

2.3. CANALES IÓNICOS.

Una de las primeras simulaciones en computadora de las corrientes iónicas y de su acción resultante en neuronas de moluscos, fue realizada por Connor y Stevens (1971). Modelaron un *mantapasos* neural de neuronas de *Anisidoris* y *Archidons*. Estos animales tienen células con un proceso axodendrítico único que se extiende de un soma esférico de un diámetro de 250 a 300 μm .

Para la construcción de canales iónicos, fue necesario definir matemáticamente la especificidad del canal, su estructura molecular, y los eventos circundantes, considerando que solo representan la creación de una conductancia a un ion, independientemente de la interacción de éste con la membrana y el compartimento donde se encuentra. De esta manera, se describieron seis conductancias principales, que aunque son un número muy pequeño de los tipos que se pueden considerar, se supone que para una simulación en computadora elemental, la combinación de ellas puede dar las particularidades de la actividad de disparo en las células, las tres primeras están relacionadas con el potencial de acción. Las demás están involucradas con las particularidades de disparo en una célula:

Conductancia de Sodio rápida. Esta, como ya está bien descrito electrofisiológicamente, esta asociada directamente con la generación del potencial de acción. Es descrita

con una cinética del tipo $X^p Y^q$ (*vide infra*). Donde su constante de activación, es mucho más rápida que la de inactivación. Una curva aislada de actividad de sodio sería entonces asimétrica.

Conductancia de potasio retardada. En adición a la de sodio, está asociada con la fase de caída de voltaje en el potencial de acción. La constante de tiempo para la activación de la conductancia al potasio es mucho mayor que la del sodio. Esto hace que su efecto sea retardado, y permita la corriente de iones de sodio, activada previamente, elevar repentinamente el voltaje de membrana, antes de ser contrarrestado. Debido a que la conductancia del canal es mucho mayor con voltajes depolarizantes que con hiperpolarizaciones, se le llama también *rectificador retardado*.

Conductancia de Calcio de Alto umbral. Una de las condiciones que facilitaron el estudio de conductancias a Hodgkin y Huxley sobre el axón gigante de calamar es que es un tejido donde hay ausencia completa de canales de calcio. Sin embargo, es raro que este tipo de conductancias esté también ausente de otras neuronas. Estas conductancias no solo se utilizan en el tejido nervioso, sino también en una gran cantidad de células vivas, como las musculares. Además de que este ion es vital para muchas funciones metabólicas intracelulares. En las neuronas, quizá su efecto más conocido sea en la liberación de neurotransmisor en la terminal presináptica (Katz y Miledi 1969). En la generación de potenciales de acción, se ha encontrado que puede participar de manera muy importante en roles de actividad específica en las neuronas. Aunque su cinética es bastante lenta, esta conductancia de alto umbral es muy similar a la de sodio en lo que respecta a que se inactiva con una constante de tiempo mucho mayor a la de su activación. Como su nombre lo indica, su activación se da a un nivel de voltaje mayor al que se necesita para activar canales de sodio, por lo que por lo general, la presencia de corrientes de calcio se hace consecutiva a la entrada al sodio. Debido a que su inactivación es lenta, la despolarización persiste, haciendo relativamente más excitable a la célula, y creando patrones de disparo con formas especiales. Este tipo de conductancias se han estudiado mucho en moluscos, pero parecen ser muy frecuentes también en mamíferos (Linás 1988).

Conductancia de ráfaga (Corriente B). Después de la primera espiga en una célula que dispara ráfagas, el potencial de membrana no repolariza al nivel inicial. Esto se debe a una espolarización discreta y lenta, que se encuentra *montada* sobre la actividad normal. Este tipo de corriente suele durar por periodos incluso de segundos. Es difícil de medir debido a su poca amplitud, y debido a que es muy similar a otras. Se atribuye a una corriente de iones de sodio, calcio, o a una combinación de los dos (Smith y Tompson, 1987), pues al reemplazar alguno de los dos iones de las

soluciones extracelulares, se observa un cambio de comportamiento proporcional, o es abolida si se eliminan los dos. Esta corriente tiene por objetivo crear un potencial post despolarización, que sirve para facilitar disparos subsecuentes en la célula. Aunque por si sola, puede desencadenar espigas subsecuentes, y servir como un marcapasos.

Conductancia de potasio activada por calcio (corriente C). Es una corriente muy lenta y pequeña, que experimentalmente se asocia al potasio. Y aparentemente es dependiente de la concentración de calcio. Tiene una constante de tiempo muy lenta, que se activa dependiendo del voltaje, sin un umbral claro. Aparentemente proviene de distintas poblaciones de canales iónicos (Thompson *et al.*, 1986). Se supone que esta conductancia ayuda a adaptar la frecuencia de disparos, así como asegurar periodos suficientemente largos de post hiperpolarización al terminar una ráfaga. Tiene gran importancia en funciones *integrativas*. Esta corriente, que es prevalente en mamíferos, al depender tanto del Calcio intracelular, es muy susceptible de ser afectada por el metabolismo celular, como en el caso de hormonas, y moduladores sinápticos (Adams, *et al.* 1980).

Conductancia de potasio transiente (corriente A). Además de ser cinéticamente distinta a la corriente rectificadora retardada de potasio, también es farmacológicamente distinta. Se ha pensado que proviene de un canal de potasio filogenéticamente más viejo que el anterior, y que es precursor del canal de sodio (Hille 1984). Esta conductancia tiene una constante de tiempo más rápida, y se activa al inicio del potencial de acción, produciendo una empastación, ligera de la espiga. Debido a que el potencial de equilibrio está muy cerca del reposo, el efecto resultante es resistir cualquier despolarización rápida de la neurona. Todo esto se abate si se sostiene la despolarización un lapso de tiempo por encima del potencial de reposo. Esta conductancia también tiene otra función importante: durante la hiperpolarización que sigue a una espiga, el potencial está de manera que la activación de la corriente retardada de potasio es cero, y decayendo con una constante de tiempo de unos 60 milisegundos. Cuando la corriente A está presente, podría ser activada a estos niveles de hiperpolarización. Esto hiperpolarizaría aún más tiempo, retardando la aparición del siguiente Potencial de acción. Esta es una actividad típica de las células con marcapaso lento, que da la posibilidad de lograr incluso una *codificación de frecuencia*. (Hille, 1984).

2.3.1.1. Modelado de corrientes iónicas.

Para construir los canales, es necesario crear algoritmos que integren las constantes de activación e inactivación específicas de cada tipo, en función del tiempo. Estas operaciones deben de incidir sobre la corriente iónica total, I_{ion} :

$$I_{ion} = \sum_k I_k = \sum_k G_k (V_m - E_k) \quad (18)$$

Donde cada componente iónico individual I_k , tiene una conductancia asociada, G_k , y un potencial de equilibrio E_k . De manera que la corriente es proporcional a la conductancia por la fuerza de entrada del ion. Hodgkin y Huxley postularon en su modelo que la conductancia de sodio y de potasio cambiaba dinámicamente como una función del voltaje de membrana. Actualmente se conoce que la base de esta dependencia de voltaje puede encontrarse en las propiedades biofísicas de la membrana.

Para el caso del modelaje matemático de los canales, debemos asumir el término de manera más abstracta. Los podemos considerar compuertas, que en lugar de abrirse fisicoquímicamente, simplemente permiten o no el paso de iones. De esta manera, podemos manejar que un canal iónico puede componerse de múltiples compuertas (la población de canales con que trabajamos). Cuando *todas* éstas están abiertas, el canal está en estado *permisivo*, y cuando estas están en su totalidad cerradas, el estado es *no permisivo*. El paso, pues de un estado a otro, es una función probabilística que tiene un rango p_i móvil entre 0 y 1. Así que en algún momento, una fracción p_i de canales está en estado permisivo, y la fracción restante $(1 - p_i)$ está en estado no permisivo. Esta transición es una cinética de primer orden:

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha(V)(1 - p_i) - \beta(V)p_i \quad (19).$$

En donde α , y β , son constantes de activación que describen el paso de *no permisivo* a *permisivo* y viceversa respectivamente. Si el voltaje de membrana es fijado a algún valor V , entonces la fracción de compuertas en el estado permisivo, estaría en un valor estático.

Para seguir construyendo esta función es necesario calcular valores particulares a cada canal. El valor de *conductancia macroscópica* o G_k , de un canal es entonces

proporcional al número de canales en estado abierto, que es a su vez proporcional a la probabilidad de que estas compuertas estén en su estado permisivo. Lo cual se toma de una normalización de los valores de conductancia g_k tomados de manera experimental:

$$G_k = \bar{g}_k \prod_i p_i \quad (20)$$

Para la construcción del modelo de Hodgkin, la variable de probabilidad p_i es convenientemente substituida por una notación donde el nombre de la variable es la misma que el tipo de compuerta. Debido a que el comportamiento en los valores de activación e inactivación es exponencial, estos valores se multiplican las veces que sean necesarias por si mismos hasta dar el trazo deseado. Por ejemplo, el modelo de Huxley la conductancia de sodio se construye usando tres compuertas del tipo llamado m , y uno del tipo llamado h :

$$G_{Na} = \bar{g}_{Na} p_m^3 p_h \equiv \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (21)$$

De manera similar, la corriente de potasio, se modela con cuatro compuertas n idénticas:

$$G_K = \bar{g}_K p_n^4 \equiv \bar{g}_K n^4 \quad (22)$$

2.4. INTEGRACIÓN DE ALGORITMOS.

Un programa que representa una simulación neural dedica *tiempo de cómputo* para resolver ecuaciones en pares, como la de cable, y la del modelo de Hodgkin y Huxley. Esto se hace mediante el reemplazo de la ecuación diferencial, con una ecuación de diferencias, que es resuelta a un intervalo discreto y previamente definido. Este tiempo de cómputo, o tiempo dedicado al cálculo matemático en el procesador o procesadores, se le llama *proceso*. De esta forma, los intervalos de tiempo predefinidos que sean más pequeños, conducen a una mayor precisión, pero un mayor tiempo de ejecución, debido a la sobrecarga en contra de la densidad de operaciones que puede soportar el equipo, por intervalo de tiempo real.

Esto tiene particular importancia porque existen métodos de integración numérica que pueden significar un poco más de eficiencia cuando se manejan unidades como los *megaflops* en cómputo. Algunos son más veloces, pero menos precisos, y es importante escoger el debido balance entre velocidad y exactitud en los datos de respuesta.

Los métodos numéricos de integración para grandes volúmenes de algoritmos caen en dos categorías, los llamados implícitos, y los explícitos. Los primeros tienden a ser complejos, aunque son mucho más estables, en función de la posibilidad de que se produzcan errores (Mascagni, 1989). Los segundos tienen la ventaja de requerir menos recursos de procesamiento, y por su relativa simpleza tienden a ser menos susceptibles de errores. Aunque pueden ser un poco más imprecisos en su redondeo (Eeckman y Bower 1993).

El método numérico de integración dependerá de la naturaleza del modelo. Así, para modelos donde se requieran crear pocos compartimentos celulares, con poco detalle, para ser multiplicados en una red de células, pueden ser manejados con procedimientos como el explícito Exponencial de Euler, optimizado para la resolución de series de ecuaciones como la de Hodgkin-Huxley, y funciones alfa (Mc Gregor 1987).

Hay incluso métodos combinados y recientemente desarrollados, como en el Caso del Software que se utiliza en el presente proyecto, donde se ejecutan fórmulas desarrolladas por Hines (1984) consistentes en una combinación la *regesión de Euler* y el método *implícito de Crank-Nicholson*, que dan por resultado funciones estables precisas y bastante rápidas.

2.5. EL USO DEL CÓMPUTO PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS DE SIMULACIÓN NEURAL.

La construcción de modelos estructuralmente cercanos a la realidad parece representar una de las áreas de mayor crecimiento en lo que respecta al campo de la llamada neurobiología computacional (Bower y Beeman, 1992). Los avances continuos en tecnología en software y hardware están haciendo posible para los investigadores de éstas áreas llevar a la práctica la gran cantidad de algoritmos involucrados en una simulación. Los mismos avances permiten obtener datos con mayor rapidez y precisión, que como se hacía con anterioridad.

Aunque la tecnología ha provisto de las herramientas para la generación de simulaciones, se sostiene que la sola posibilidad de hacerlos constituye en sí un fin. Al parecer al construir modelos cada vez más precisos, se ayuda a entender, o a hacer *ingeniería en reversa* para dar esa relación crítica que existe entre la estructura anatómica y la fisiología en el estudio del Sistema Nervioso (Bower 1995).

La construcción de simulaciones se apoya en el hecho de que existen muchas ventajas sobre los conceptos abstractos diseñados con anterioridad al respecto: Los

conocimientos existentes de neuroanatomía y neurofisiología existentes en la actualidad son los elementos que se aportan para la generación de los componentes del modelo. Esto permite hacer ver a los investigadores sobre los elementos que hace falta entender o desarrollar para lograr que una estructura simulada funcione.

Por otro lado, existe el problema del detalle, -en especial matemáticamente hablando,- pues existe la limitación que el hardware y el software imponen. Se deben de construir elementos que conjuguen los conocimientos probados, de una manera reproducible y verificable (Hasselmo, *et al.* 1994). Por ejemplo, un modelo construido de algoritmos que represente en tiempo real una simulación de corteza Piriforme, requiere la resolución de cerca de 100 millones de ecuaciones por cada segundo que se haga ejecutar (Hasselmo, *et al.* 1994). Es importante que el hardware que se encargue de dichos procesos pueda dar cabida a dicha capacidad de cómputo en tiempo real. Recientemente se ha introducido el término megaflops (millón de operaciones de punto flotante por segundo) para definir la intensidad de procesamiento de un dispositivo computacional (Pgenesis, 2000). La simulación arriba mencionada requiere de una computadora capaz de trabajar a 100 megaflops.

Para soportar el trabajo de ejecución en tiempo real de un modelo de este tipo, se pueden seleccionar distintas arquitecturas. Un procesador Intel ® en una PC común de escritorio, maneja un valor de alrededor de 10 megaflops. Un segundo real de ejecución del modelo mencionado, se ejecutaría en un lapso aproximado de media hora. Una muestra de unos minutos puede tardar en calcularse y graficarse en días.

2.5.1. PARALELISMO EN SUPER-COMPUTADORAS.

Una de las alternativas que ha ofrecido actualmente la tecnología es la posibilidad de trabajar con más de un procesador en una computadora. Esto en un tiempo fue un problema sin solución, pues era muy difícil establecer la forma como dos dispositivos de cálculo pudieran trabajar de manera sincronizada compartiendo datos y resultados. Curiosamente se ha encontrado que en el momento en que se lograron desarrollar los conocimientos suficientes para hacer realidad este paralelismo, cuando se aplicó para problemas relacionados con procesos neurales parecía como si fueran hechos específicamente para ello. Quizá es por que el sistema nervioso de los seres vivos ha conocido la manera de trabajar con *procesadores*, o núcleos neurales desde mucho tiempo antes de que se desarrollaran artificialmente. Actualmente las supercomputadoras, o las estaciones de trabajo en red que utilizan esta tecnología, trabajan bajo un concepto flexible de manejo de datos. Se les divide comúnmente en una *granja de cpu's* o *un cluster de Workstations*.

(Pgenesis, 2000) Aquí simplemente cada nuevo proceso toma un procesador desocupado, haciéndolo trabajar sin comunicación hacia los otros, es decir, bajo relevos seriales. O bien, bajo la imagen de un nuevo objeto, llamado *postmaster*, que verifica los espacios libres en los procesadores, y los comunica por medio de *nodes*, que dan por resultado que éstos compartan datos y funciones dentro de su ejecución. Y haciendo realidad el llamado paralelismo. Así, contamos con la habilidad, siempre y cuando se tenga el equipo adecuado, de ejecutar procesos intensos, y complejos que pueden ser jerarquizados de manera lineal y paralela con completa libertad.

2.5.2. ESTRUCTURA ELECTROTÓNICA DE UNA CÉLULA ISOPOTENCIAL.

Para comenzar la construcción de una simulación matemáticamente, hay que partir de esquemas sencillos y demostrables. Con este objeto, el primer modelo debe de ser el de un cuerpo celular con una estructura funcional simple y teóricamente reproducible. Aquí se inserta el concepto de célula isopotencial, para definir aquella estructura con menos complejidad morfo-funcional. Una neurona es isopotencial, cuando cumple la siguiente característica (Reyes Lizalde, 1998):

- Al inyectarse corriente intracelularmente, esta sale instantáneamente por toda la membrana, de forma que el cambio en el potencial sea igual y simultáneo en toda la superficie, es decir que la diferencial del cambio de voltaje (V) con relación a la longitud (x) del compartimento sea equivalente a cero:

$$\frac{\Delta V}{\Delta X} = 0 \quad (23).$$

Lo que da por interpretación un cambio instantáneo en el voltaje. Para que esto suceda, se debe cumplir:

- a) Que R_m Sea Homogénea.
- b) Que R_i sea tan pequeña que se pueda despreciar.

Dado lo anterior, se puede deducir que una neurona isopotencial puede ser una célula sin procesos dendríticos, así como algunos tipos de cuerpos celulares pequeños y redondos, como es el caso de las células ganglionares (Eckert y Naitoh, 1970). En términos generales el soma de cualquier neurona, aislado de sus procesos

dendríticos y axónicos, es considerado como una célula isopotencial, en una gran mayoría de casos (Rall, 1969, Hellerstein, 1968). Un circuito resistencia-capacitancia en paralelo, como el mencionado en capítulos anteriores, nos puede reproducir el comportamiento pasivo de la membrana, en una célula de este tipo. Su solución cuando se inyecta un pulso de corriente depolarizante es:

$$V_m = 1 - \exp(-t/(r_m \cdot c_m)) \quad (24).$$

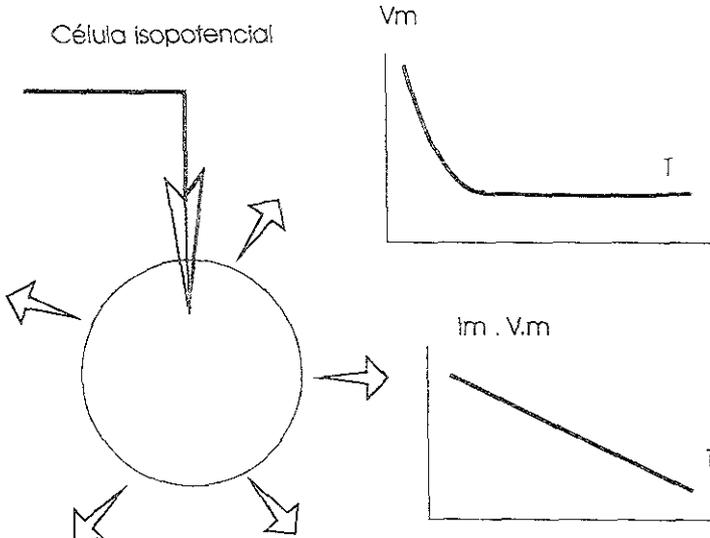


Fig 2. Una célula isopotencial. La corriente inyectada sale instantáneamente por toda la membrana, suponiendo una resistencia axial (r_a) nula. Así como una morfología simétrica. La gráfica superior esquematiza los valores de Voltaje de membrana en función del tiempo, o mejor conocida como curva de carga. La gráfica inferior es una semi logarítmica, cuando $V_m=63\%$ de su valor final, y $t=\tau$. La inversa de la pendiente es τ .

El comportamiento eléctrico pasivo de una célula isopotencial se puede describir de la siguiente manera: Cuando a la neurona se le inyecta corriente de intensidad subumbral se produce un cambio en el potencial de membrana (ΔV_m), proporcional a la R_m . Este cambio no es instantáneo. Exhibe un curso temporal característico. Este trazo se produce como respuesta a la curva o función de carga, representada por C_m (Fig 2 y 3). El estado Estable de ΔV_m se alcanza después de que se carga por completo C_m . La parte transitoria de la función de carga de una neurona isopotencial se ajusta con una exponencial simple que tiene una constante de tiempo definida como (Rall, 1957):

$$\tau_m = R_m C_m = r_m c_m \quad (25).$$

La descarga del capacitor o la respuesta de una corriente hiperpolarizante subumbral sigue una función exponencial:

$$V_m = A_0 \cdot \exp\left(\frac{-t}{\tau}\right) \quad (26).$$

Cuando tenemos $t = \tau$, en la ecuación (26); entonces tenemos que despejamos, y llegamos a $e^{-1} = 0.37$. Es decir, V_m es del 63% del cambio final de ΔV_m . Por lo tanto en una célula isopotencial el tiempo en el que se alcanza el 63% del voltaje final es igual a una constante de tiempo. La figura 2 es un esquema de una célula isopotencial estimulada con un pulso hiperpolarizante y su curva de carga (voltaje en unidad de tiempo) en escalas lineal y semilogarítmica ($\ln V_m$ en unidad de tiempo). Esta última escala muestra una recta. La inversa de la pendiente, es precisamente el valor de τ (tau); o conocida como constante de tiempo.

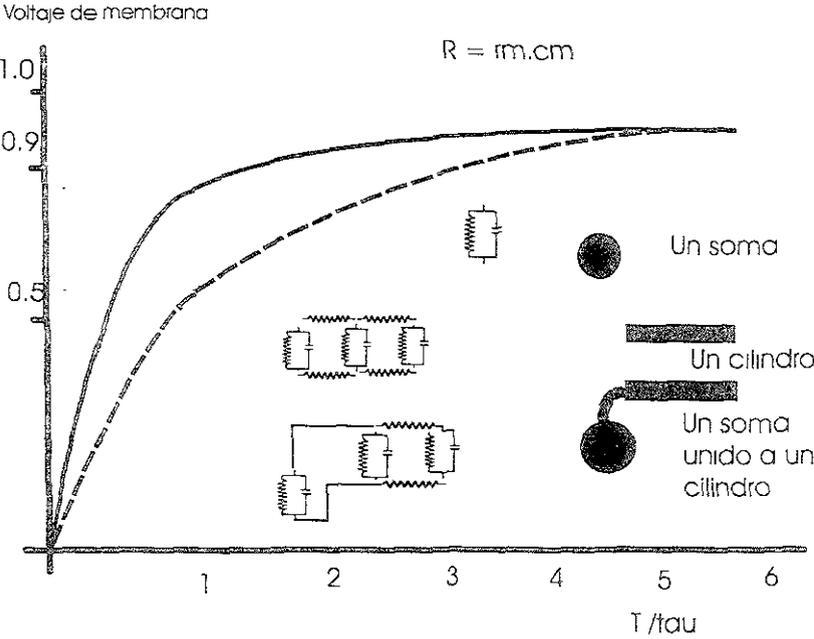


Fig 3 Simulación de las curvas de carga mediante circuitos eléctricos equivalentes. La línea continua muestra la curva de carga de un soma neuronal isopotencial, representada por un solo circuito de resistencia-capacitor en paralelo. La línea discontinua muestra la curva de carga de una serie de compartimentos (axones o dendritas), unidos por resistencias en serie que representan el medio extra e intracelular que los comunica. La figura inferior muestra el esquema de circuitos de un soma unido a un cilindro, que en realidad es también la unión de un compartimento.

2.5.2.1. Resistencia y capacitancias específicas.

Se han mencionado y analizado antes los conceptos que son presentados por los valores de resistencia y capacitancia específica (R_m Y C_m , respectivamente) A la hora de construir algoritmos cada vez más complejos, es necesario considerar algunas simplificaciones como las representadas por esos valores. Esto ayuda a evitar algunos errores de sesgo a la hora de integrar muchas ecuaciones por unidad de tiempo. Además de que permitirá disminuir los ya de por sí grandes requerimientos de recursos de cómputo en este tipo de procedimientos.

Algunas de estas simplificaciones incluyen además el redondear valores, o como en este caso, el establecer constantes. Es la razón principal de usar los parámetros llamados *específicos*.

Un área de membrana, digamos de 1 cm^2 , puede ser una medida estándar para calcular el valor general de capacitancia de ésta. Así, los cálculos hechos en función de este valor podrían independizarse del tamaño del compartimento como tal. De ahí parten los términos de capacitancia o resistencia específica.

Se ha encontrado que el valor de dicha capacitancia específica en la mayoría de las membranas biológicas tiende a ser muy cercana a $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. (Segev, 1992). De aquí que la capacitancia C_m de un segmento de membrana cilíndrica con un diámetro d y una longitud l sea:

$$\pi \cdot d \cdot l = C_m \quad (27).$$

Lo que nos lleva a que la capacitancia, por unidad de medida es:

$$C_m = c_m. \quad (28).$$

Si los canales pasivos se distribuyen uniformemente sobre dicha porción de membrana, la conductancia será proporcional al área de la misma. Esto significa que la resistencia de membrana será inversamente proporcional al área. Expresado matemáticamente:

$$R_m = \frac{R_M}{(\pi d l)} \quad \text{o también} \quad R_m = \frac{r_m}{l} \quad (29).$$

* Nótese que R_M y C_M se denotan con mayúsculas, para diferenciarlas de r_m y c_m , resistencia y capacitancia de membrana, respectivamente

La resistencia específica (RM) es expresada en unidades de $\Omega \cdot \text{cm}^2$. Se le puede relacionar matemáticamente en el momento en que los cilindros equivalentes son enlazados con otros a través de una ecuación, con el valor de la resistencia del eje, o axial (Ra). Debido a que dicha resistencia es proporcional a la longitud del compartimento, e inversamente proporcional al mismo en el área transversal, se puede también definir un tercer dato. Este sería el valor de la *resistencia axial específica* (RA). Por supuesto también es independiente de las dimensiones del compartimento. Tiene como unidades las de $\Omega \cdot \text{cm}$.

Un segmento cilíndrico de longitud l y diámetro D, entonces tendrá una resistencia axial de:

$$\frac{(4lRA)}{\pi d^2} \quad (30)$$

De manera que podemos resumir las relaciones comentadas, con las siguientes ecuaciones (notar las mayúsculas):

$$Cm = cml = \pi dlCM \quad \text{Para la capacitancia. (31).}$$

$$Rm = rm/l = RM/\pi dl \quad \text{Para la resistencia. (32).}$$

$$Ra = R/l = 4lRA/\pi d^2 \quad \text{Para la resistencia axial (33).}$$

En función de estos parámetros, es útil también definir las constantes de espacio y tiempo, determinantes en las funciones de carga:

$$\lambda = \sqrt{rm/r} = \sqrt{(d/4)RM/Ra} \quad \text{Para la constante de espacio (34).}$$

$$\tau = rm \cdot cm = RM \cdot CM = Rm \cdot Cm \quad \text{Para la constante de tiempo (35).}$$

2.6. ESTRUCTURA ELECTROTÓNICA DE AXONES Y DENDRITAS.

Basándonos en el concepto básico de que tanto dendritas como axones no son más que una serie de compartimentos, revestidos de membranas con características electroquímicas particulares; y que existe un grado variable de aislamiento iónico de estas en relación a el estado iónico externo e interno. Debido a que hay una diferencia de potenciales entre el medio intra- y extracelular, y también a que la resistencia a lo largo de este compartimento es mucho menor a aquellas, se considera que el flujo iónico que se genera tiende a propagarse de manera paralela al eje del cilindro (eje x). Esta razón es la que da por resultado la generación de la llamada *teoría del cable*, que solo considera una sola dimensión en su resolución, basados en este mencionado eje x . Descartando los valores de propagación en un plano z o y .

Es decir, que se asume que la función del voltaje (V), a través de la membrana, va solo con relación al tiempo (t) y a la distancia (x) a lo largo del cable (Rall 1959).

Se asumen 4 factores más, derivados de esta función (Segev, 1985):

- La membrana es pasiva (independiente del voltaje) y uniforme.
- El cable conductor tiene un diámetro constante, y el líquido intracelular tiene una resistencia ohmica onstante.
- La resistencia extracelular es $\cong 0$, lo que implica isopotencialidad extracelular.
- Los estímulos (inputs) son en corriente, las cuales se suman linealmente, en contraste con los cambios de conductancia sinápticos.

Por conveniencia, y a diferencia de lo habitual, para la solución de las siguientes ecuaciones, se adoptará la convención de medir el potencial de membrana en reposo como cero, y no en función de la diferencia de potencial al exterior. De esta manera, se puede desarrollar una ecuación uni-dimensional de $V(x,t)$, con sus diversas soluciones. Misma que servirá de base para generar un algoritmo que pueda operar en condiciones más reales. En especial donde la condición es que los árboles dendríticos reciben señales (inputs) que modifican el voltaje a medida que este se

propaga. Dichos *inputs*, pueden representar señales recibidas como estímulos sinápticos.

2.6.1. LA ECUACIÓN DE CABLE UNIDIMENSIONAL.

En un punto determinado, en un segmento cilíndrico conductor, hay un flujo de corriente, que va en dirección al punto de menos resistencia, que es a lo largo del eje x del compartimento. La corriente longitudinal I_i se encuentra con la resistencia eléctrica del citoplasma. Esto produce una caída del voltaje. Se considera a esta corriente como positiva cuando fluye en dirección equivalente a la manera que incrementa los valores de x. Con este concepto se define a la *resistencia citoplasmática* como el valor de ésta por unidad de longitud a través de dicho eje, o r_i (expresada en ohms sobre centímetro).

De acuerdo a la ley de Ohm, y considerando el cambio de potencial, esto se expresa en forma de una derivada:

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V}{\partial x} = -I_i \quad (36).$$

La corriente de la membrana puede cruzar ésta ya sea a través de canales pasivos (en estado de reposo), representados como la resistencia de membrana r_m (en ohms por centímetro); o a través de la carga (o descarga) de la capacitancia de membrana por unidad de longitud C_m (En Faradays sobre centímetro). Si no se aplica corriente adicional de un electrodo, entonces el cambio de estos valores por cada unidad de longitud ($\partial I_i / \partial x$) debe de ser la el valor neto de la densidad de la corriente de membrana i_m por la mencionada unidad de longitud (considerado como una flujo al exterior positivo). Esto se expresaría así:

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = -i_m = \left(\frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial t} \right) \quad (37).$$

Combinando la fórmula 36 con la expresión 37, se obtiene la ecuación de cable (Rall, 1959), una ecuación diferencial parcial de segundo orden, para la función de Voltaje $V(x,t)$, (Jack, *et al* 1975).

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m} \quad (38).$$

Para la derivación de la ecuación 38, ha sido usualmente considerada la resistencia citoplasmática así como la resistencia y capacitancia de membrana (r_i , r_m , c_m , respectivamente) en función de una unidad de longitud de cable de un diámetro fijo. Cuando se trata de describir las propiedades de estos compartimentos en función de su diámetro, o queremos hacer un modelo de dendritas basados en secciones cortas de longitud l , necesitamos algoritmos para las resistencias y capacitancias especiales, en términos de las dimensiones reales. De esta forma, usualmente se considera tomar como referencia un segmento de membrana de un área de 1 cm^2 , de manera que los cálculos pueden ser independientes del tamaño del compartimento neural. A esto, ya explicado antes, se le conoce como *valores específicos*, de capacitancia, resistencia. Dichos valores, agregados a las constantes de tiempo y espacio, añaden la ventaja de poder manejar valores sin dimensión.

La ecuación de cable, considerando estos factores, toma dos formas, tomando en cuenta los valores de la constante de tiempo y espacio (ecuaciones 32, 33):

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V}{\partial t} - V = 0 \quad (39).$$

Considerando los valores específicos, puede tomar la siguiente forma:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - \frac{\partial V}{\partial T} - V = 0 \quad (40).$$

Donde $X = x/\lambda$ y $T = t/\tau$.

Ya que se ha definido una derivada, que representa a la ecuación de cable, es preciso transportarla al sistema de cómputo. Para esto es necesario convertirla en una ecuación diferencial. Para llegar a este algoritmo, es preciso hablar de dos parámetros importantes. Aunque ya están considerados anteriormente dentro de esta expresión unidimensional, hay que definirlos, para poder integrar a la integral final. Esto es representado por la función tiempo, y la función espacio.

2.6.2. LA CONSTANTE DE ESPACIO.

La ecuación 39, y su variación 40 descritas arriba consideran el valor de R_i como nulo, o despreciable. Esto supone una propagación y disipación constante, que en su expresión teórica se le conoce como *cable infinito* (Clark y Plonsey, 1966, Kootsey, 1970, Arthurs y Arthurs 1983). En dicho modelo, la disipación de voltaje mejor conocida como electrotono, es hecha solo en función de R_m (Hodgkin y Rhuston,

1946; Davis y Lorente, 1947). Existen múltiples variables que de hecho dan comportamientos distintos a los compartimentos neurales reales. Para dar una representación de estas condiciones *frontera*, se parte de la forma más simple, conocida como *estado estable*. Es definido matemáticamente cuando la derivada del voltaje en función del tiempo es cero. ($\partial V/\partial t=0$); lo que reduce a la ecuación de cable a una ecuación diferencial ordinaria:

$$\frac{d^2V}{dX^2} - V = 0 \quad (41).$$

La solución general de ésta puede ser expresada de la siguiente manera (Segev 1996):

$$V(X) = Ae^x + Be^{-x} \quad (42).$$

En donde A y B toman los valores de acuerdo a las condiciones de frontera que definamos. Tomando el caso de un segmento cilíndrico de extensión infinita, donde el voltaje inicial al inicio de éste ($X=0$) es representado por $V_0=0$. Considerando que en el infinito ($X=\infty$) el voltaje no cambia ($V=0$) tenemos que la solución para la ecuación 40 es:

$$V(X) = V_0 e^{-X} = V_0 e^{-X/\lambda} \quad (43).$$

Que quiere decir que la función inicial de estado estable se convierte en una atenuación exponencial con la distancia. En un cilindro con una gran longitud, un voltaje inicialmente estable es atenuado e veces (el valor de la constante de Euler), por cada unidad de longitud λ . Este valor en sí mismo, representa una constante, conocida como *la constante de espacio*.

Esto es válido solo en caso de que el cilindro tenga una longitud infinita ($X=\infty$), lo que tampoco es un caso real (figura 4). Consideremos entonces la solución para la siguiente condición, que es un compartimento de longitud definida. Si esta es definida como l , y sabemos que la constante de espacio, λ , va en función de la atenuación del cable, podemos relacionarla con el valor de ésta a través de la relación no dimensional, $L=l/\lambda$. Cuando el segmento cilíndrico entonces tiene un extremo sellado, donde X es equivalente al valor de L , y $L=1$, se considera que no hay flujo longitudinal en este punto, de manera que $V_0=V$ La solución de la ecuación 40, es:

$$V(X) = \frac{V_0 \cosh(L-X)}{\cosh(L)}, \quad \text{para } V=0 \text{ en } X=L \text{ (44).}$$

Como muestra la gráfica 4, los compartimentos con extremos sellados, el voltaje se atenúa con una curva menos pronunciada que la exponencial $(-x/\lambda)$.

Una tercer condición de frontera, es cuando el extremo del compartimento no es infinito, pero si tiene flujo de corriente longitudinal. Este caso es muy importante, pues permite considerar los árboles dendríticos y axónicos como una serie de compartimentos interconectados. Para ello, se considera que el final del segmento cilíndrico ($X=L$) no infinito tampoco está sellado, pero el valor del voltaje es el valor de reposo de la membrana, o $V=0^*$. De esta manera, este cilindro se conecta a un siguiente. Esta condición se le conoce como *fijación al reposo*, en referencia a la forma como en el laboratorio electrofisiológicamente se puede reproducir. La expresión matemática 40, toma la siguiente forma:

$$V(X) = \frac{V_0 \sinh(L-X)}{\sinh(L)}, \quad \text{para } V=0 \text{ en } X=L \text{ (45).}$$

En este caso, el voltaje se atenúa mucho más rápido que en la condición del cable infinito. Es el caso más real. En un árbol dendrítico, un segmento de diámetro y longitud constante, típicamente termina en alguna ramificación. Esta condición se encuentra en algún punto entre la condición de *fijación al reposo*, y la del *extremo sellado*. Lo que da mucho rango de variación, como puede apreciarse en la gráfica 4.

* Nótese que por simplicidad, se considera el valor de reposo de la membrana como cero, de acuerdo a la notación original de Hodgkin y Huxley, y no como un valor negativo, como es aceptado contemporáneamente

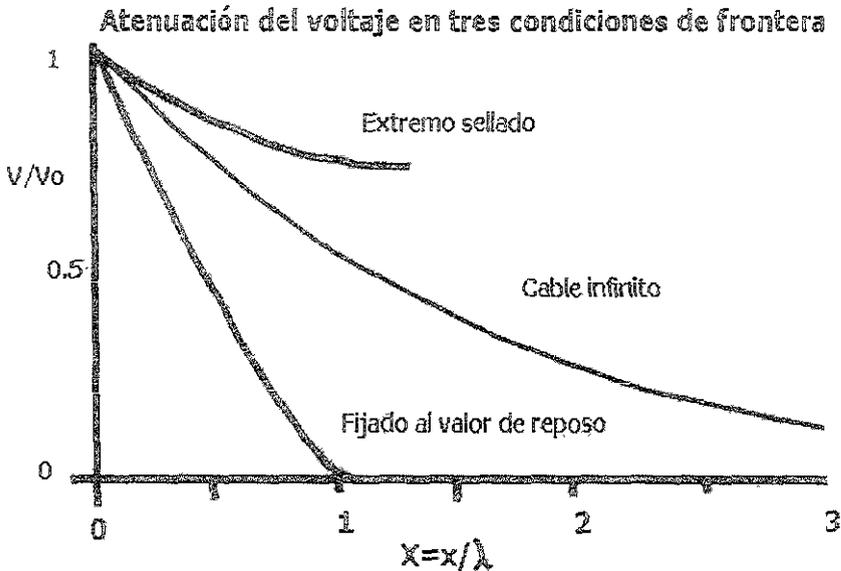


Figura 4. Atenuación del potencial de membrana, en función de la distancia, en un segmento cilíndrico con longitud $L = \lambda$ que es representativo de la constante de espacio (ver texto). Se muestran las curvas de las condiciones expuestas en las expresiones 43,44 y 45.

2.6.3. LA CONSTANTE DE TIEMPO.

En función de la variable tiempo, existen más condiciones de frontera aplicables a la ecuación 40. Considerando el caso de que el cable mencionado se encuentra adherido a otro compartimento isopotencial, la expresión original, se reduce a una ecuación diferencial ordinaria:

$$\frac{dV}{dT} + V = 0 \quad (46).$$

Cuya solución general en función de T , puede ser despejada así:

$$V(T) = Ae^{-T} \quad (47).$$

Donde el valor de A , depende en la condición inicial. Cuando un pulso de corriente I_{inj} es inyectada al compartimento isopotencial, el voltaje resultante V es:

$$V(T) = I_{my} R_m (1 - e^{-t}) = I_{my} R_m \left(1 - e^{-t/m}\right) \quad (48).$$

Donde R_m es la resistencia de membrana neta, del mencionado segmento isopotencial. En el momento en que la corriente cesa en un tiempo $t=t_0$, el voltaje se disminuye exponencialmente desde su valor máximo $V_0 = V(t_0)$.

$$V(T) = V_0 e^{-t} = V_0 e^{-t/\tau_m}, \quad \text{para } t \geq t_0 \quad (49).$$

La ecuación 47 implica que debido a las propiedades R-C de la membrana, el voltaje desarrollado como resultante de la entrada de corriente se expresa posterior al cambio de corriente correspondiente. La ecuación 49 implica que este voltaje permanece por algún tiempo después de que el pulso termina. Lo que es una forma de memoria (Segev 1996).

En el caso general entonces de cilindros pasivos, la solución a la ecuación de cable original, en la expresión 40, puede ser expresada como la suma de un número infinito de caídas exponenciales de voltaje:

$$V(X, T) = \sum_{i=0}^{\infty} B_i \cos(i\pi X/L) e^{-t/\tau_i} \quad (50).$$

Donde los coeficientes de Fourier B_i dependen solo en L , del subíndice i , y de las condiciones iniciales (el punto del pulso, y la distribución inicial de voltaje sobre una ramificación). Las constantes de tiempo τ_i en cada iteración son independientes en su localización en la ramificación. De manera que $\tau_i < \tau_{i+1}$ para cualquier i , y para una membrana uniforme, el menor valor de la constante de tiempo $\tau_0 = \tau_m$. Los valores más pequeños de las constantes de tiempo involucradas en la sumatoria, (τ_i , para $i=1,2, \dots$) dependen solamente de la longitud electrotónica L del cilindro (en unidades de λ). Más específicamente, en cilindros de longitud L , con un extremo sellado, se representan por:

$$\tau_0 \cdot \tau_i = 1 + (i\pi/L)^2 \quad (51).$$

Rall, (1969) demostró que se puede estimar L directamente desde los valores de τ_i , y muy en particular desde las dos constantes de tiempo menores, esto es, desde τ_0 y τ_1 , mismas que pueden ser obtenidas a partir del transiente de voltaje que se obtiene experimentalmente (Rall y Rinzel. 1973, Jack, *et al* 1975).

También Rall y Rinzel (1973) demostraron que el curso temporal en los potenciales

sinápticos cambia experimentalmente a medida que el punto de registro se mueve alejándose del punto de estímulo. De manera que, el trazo en función del tiempo del voltaje, cerca del punto del estímulo es relativamente rápido. A medida que se aleja de este punto se vuelve significativamente prolongado y atenuado. Este efecto genera el llamado método de Rall (1969), que usa los parámetros de la forma de los potenciales sinápticos (el tiempo de la curva en ascenso o *rise-time*, así como el punto medio de la amplitud, o *half-width*). Estos valores se usan para estimar la distancia electrotonica de la sinapsis (el estímulo). Hasta el soma (sitio de registro). Figura 4.

2.6.4. SIGNIFICADO FUNCIONAL E INTEGRACIÓN DE LOS VALORES DE λ Y DE τ .

La constante de espacio *lambda*, y la constante de tiempo de membrana *tau* son parámetros importantes, que juegan un rol crítico en determinar la integración espacio-temporal de los estímulos sinápticos en los árboles dendríticos. La ecuación 49 muestra que τ_m provee de una medida del tiempo requerido para la integración de un estímulo. Cuando este valor es grande, los trazos de integración de un estímulo se realizan en mayor tiempo, y con una configuración distinta. Esto es debido a que el valor en sí depende de las propiedades eléctricas de la membrana, R_M , y C_M , aunque no depende de la morfología celular. Cuando hay neuronas con gran densidad de canales de membrana abiertos, (con un valor R_M pequeño), responderán a un estímulo rápidamente, y se restablecerán de igual modo. Cuando sucede lo contrario, el curso de tiempo se alarga, y pueden *memorizar* los estados eléctricos por un periodo. (Rall 1977).

La constante de espacio, por otro lado, no solo depende de las mencionadas propiedades de membrana. Además existe el valor de la resistencia axial específica, junto con su diámetro. En neuronas con un valor alto de λ (una resistencia de membrana grande, gran diámetro, o resistencia axial pequeña), el voltaje se atenúa menos con la distancia. En este caso los estímulos anatómicamente más distantes, que en segmentos con constante de espacio menores, habrá mejor sumación espacial.

De forma que estas dos constantes definen en una gran medida la configuración de su actividad eléctrica, por lo que son fundamentales a la hora de construir modelos neuronales reales.

2.7. MODELOS TEÓRICOS DE NEURONAS CON DENDRITAS.

Un parámetro importante a considerar en la construcción de modelos de múltiples compartimentos, con variadas dimensiones, es la resistencia de entrada R_{in} . Esta tiene particular funcionalidad dependiendo la ubicación donde se mida dentro de un árbol dendrítico.

Cuando se aplica alguna corriente fija, digamos de valor I_0 , en alguna ubicación específica, la respuesta de la membrana se manifiesta en forma de un voltaje V_0 . Por efecto de la ley de Ohm (ecuación 1), se explica que la resistencia se define como la relación V_0/I_0 . El valor de la *resistencia de entrada* es la resultante de esta definición. La importancia de semejante parámetro se debe a que por medio de ésta se puede tener una medida de la capacidad de respuesta de determinada región a la variación de voltaje. Es un valor que a diferencia de R_M , puede ser medido directamente en un proceso experimental. Siguiendo la ley de Ohm, podemos inferir que una región dendrítica con una resistencia de entrada (R_{in}) grande, requiere solo una corriente de entrada pequeña (es decir, un cambio excitatorio de conductancia mínimo) para proveer un cambio de voltaje significativo localmente en la zona de estímulo. De manera inversa, una R_{in} menor requiere de estímulos potentes, o una serie de estos en sumación para generar cambios de voltaje locales lo suficientemente fuertes.

De manera que, en el caso de un cilindro infinito, podría ejemplificar el caso de la inyección de una corriente estable inyectada en algún punto en $x=0$. La resultante se dividirá en dos corrientes equivalentes; una mitad de ella, recorre el eje en dirección positiva al eje iniciado en 0 y otra en sentido contrario, o negativo.

Tomando entonces como referencia la ecuación 36, podemos hacer la modificación pertinente:

$$I_x = -\frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{x=0} = \frac{I_0}{2} \quad (52).$$

De la ecuación (37) la derivada de voltajes sobre longitud que es expresada $(\partial V/\partial x)|_{x=0} = -V_0/2$, obtenemos:

$$R_{in} = V_0 / I_0 = r \lambda / 2 = r_m r_i / 2 \quad (53).$$

O bien,,

$$R_m = (1/\pi)d^{-3/2} \sqrt{R_M R_A} \quad (54).$$

Para el cilindro semi-infinito, la resistencia de entrada (a menudo representada también como R_{in}) sería del doble de este valor. De aquí se infiere que en un cilindro completo e infinito, la resistencia de entrada es directamente proporcional a la raíz cuadrada de las resistencias específicas de membrana y longitudinal del axón, y es inversamente proporcional al diámetro del compartimento, elevado a la 3/2 potencia.

Los compartimentos cilíndricos con menos diámetro tienen una resistencia de entrada mayor comparados con los más gruesos, cuando estos tienen los mismos valores específicos de R_M y R_A .

El valor de $d^{3/2}$ y su dependencia con R_m fue definido por Rall (1959), para aproximarse al concepto de una ramificación equivalente a un cilindro. Se argumentó en esa época que cuando un cilindro con diámetro d_p se bifurca en dos ramales con diámetros d_1 y d_2 , y ambos tienen las mismas condiciones de frontera junto con los mismos valores de L , el punto de ramificación se comporta como un cable continuo para un flujo de corriente desde el compartimento principal:

$$d_p^{3/2} = d_1^{3/2} + d_2^{3/2} \quad (55).$$

Si se considera que las propiedades específicas definidas de membrana y citoplasma son uniformes, la ecuación 55 implica que la suma de conductancias de entrada de las dos ramificaciones, en el punto de bifurcación, son iguales a la conductancia de entrada del compartimento principal en la misma ubicación. De manera que una arborización que obedezca dicha fórmula es eléctricamente equivalente a un cilindro uniforme visto desde el punto de vista del cilindro principal. Rall extendió este concepto a una ramificación compleja, definiendo que existen clases de cilindros con dendritas, que pueden ser representados por un solo compartimento uniforme, siempre y cuando estos sean manejados desde el soma, o desde el tronco principal. (Rall 1959, 1969, Jack *et al.* 1975). Una gran cantidad de dendritas, como por ejemplo las motoneuronas alfa, obedecen esta regla del 2/3 (Bloomfield, *et al.* 1987), sin embargo, gran cantidad de otros tipos, como las piramidales no siguen dicha relación. Aún así, el concepto del cilindro equivalente para árboles dendríticos ofrece una buena forma analítica de simplificación (Rall y Rinzel 1973, Rinzel y Rall 1974).

Por otro lado, se han de considerar las variantes al cilindro, manejados en otros apartados. En el primer caso, la resistencia de entrada para un cilindro finito con un extremo sellado en el punto $X=L$ es más largo eléctricamente por un factor de $\text{cotanh}(L)$ que un cilindro semi-finito. Esto considerando los mismos valores de diámetro, de resistencia, tanto de membrana, como axial. En el siguiente caso extremo, cuando el extremo en $X=L$ está fijado al reposo, la resistencia de entrada es más pequeña que en el caso del semi-infinito, por un factor de $\text{tanh}(L)$ (Rall *et al* 1992).

Esto nos lleva al concepto de que si una neurona y sus dendritas asociadas pueden ser aproximadas en su simulación por un extremo final de cilindro equivalente sellado, de área de superficie A y longitud electrotónica L , entonces:

$$R_m = R_m A \text{tanh}(L) / L \quad (56).$$

Aquí se provee una forma de estimar la resistencia de membrana específica a partir de la resistencia de entrada medida si A y L son conocidas, o la manera de cuantificar la superficie dendrítica si el valor de R_m y L fuesen conocidas (Rall y Rinzel 1973, Rall 1977). Todos estos conceptos son fundamentales a la hora de construir modelos apegados a la realidad.

2.7.1. DENDRITAS EXCITABLES Y SU FUNCIÓN COMPUTACIONAL. TÉCNICAS DE MODELADO.

Conociendo los elementos básicos que definen matemáticamente el comportamiento de algunos elementos de la estructura de una neurona, se puede avanzar en la fundamentación de la forma en cómo se conjunta este conocimiento para formar un modelo computacional. Existen una serie de piezas de software disponibles, para lograr integrar matemáticamente la carga teórica comentada (Bower y Beeman. 1992). Hemos elegido el programa GENESIS (General Neural Simulation System), por tener la capacidad de ser un programa de simulación general a varios niveles. Desde molecular, hasta de redes completas de varias capas.

Genesis ha sido desarrollado por el Instituto Tecnológico de California, (Bower y Beeman, 1992) y liberado para usos académicos en sus derechos de licencia. Solo se

* El sitio de desarrollo del software. <http://www.bbb.caltech.edu/GENESIS>

ejecuta en sistemas operativos basados en Unix®, dada la complejidad y la necesidad de continua modificación de códigos.

La simulación más elemental se constituye de la relación de varias unidades de algoritmos que representan compartimentos. El primero de estos, representa al soma, y se unen N más, de características idénticas. Los algoritmos integrados permiten la modificación de valores de resistencias y capacitancias específicas de membrana. El soma es etiquetado como compartimento 0, con un valor de $X=0$, lo que da por resultado que la resistencia axial del mismo no entra en el cálculo, pues todos las unidades se comunican entre si a través de este último valor. El extremo del cable equivalente, tiene un compartimento que no se comunica con otro, por ser el final de la dendrita. Esto equivale a la condición de frontera en la resolución de ecuación de cable correspondiente a un extremo sellado. Definida en la ecuación (44).

Al construir modelos con unidades diseñadas así, es posible asignar valores variables y cambiantes en todo momento, para conocer la actividad y respuesta celular. Esta es ya de por si una ventaja en su existencia (fig 5).

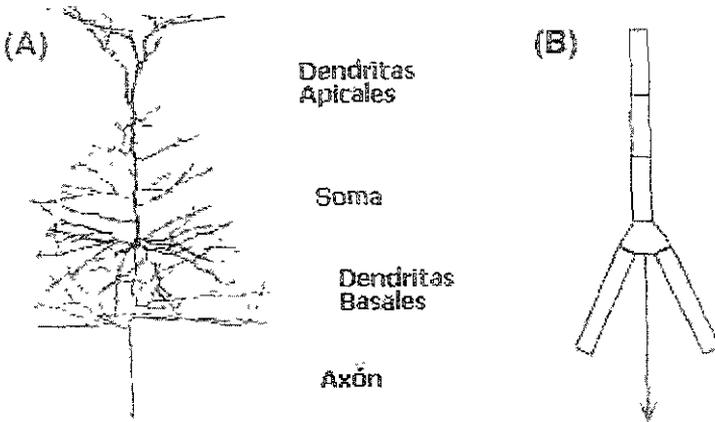


figura 5 Comparación de modelos dendríticos y representaciones en compartimentos Modelo simplificado de una neurona piramidal (tomado de Bower, y Beeman 1992).

2.7.2. RM HETEROGÉNEA, Y EL CORTO CIRCUITO SOMÁTICO.

Algunas células neurales no mantienen las conductas encontradas anteriormente. Los modelos originalmente desarrollados, consideraban valores de R_m homogénea (Rall 1969; 1977). Se demostró que los modelos así no se ajustaban a muchos datos experimentalmente obtenidos (Lansek y Redman, 1973; Brown *et al* 1981; Durand *et al* 1983, Bargas *et al* 1988). De manera que el original tiene múltiples variaciones en sus valores. Se encontró que la parte inicial del transitorio de la función de carga era más rápida de lo esperado. Esto era debido a que el valor de R_{ms} era menor que R_{md} (Lansek y Redman, 1973, Kawato, 1984, Poznanski, 1988).

Se propuso que estos valores tienen estas variaciones debidas a.

- a) Daño producido por el microelectrodo.
- b) La apertura de canales abiertos en el potencial de reposo con mayor densidad en el soma.
- c) Activación de sinapsis en el soma.
- d) Combinación de estos factores.

En términos generales, esta disminución de la resistencia en el soma puede considerarse como una fuga de corriente en soma, o *corto circuito somático*. Es por ello que es importante desarrollar modelos con R_m heterogénea (Durand, 1983, Poznanski, 1988, Evans *et al*, 1992 Rall *et al* 1992, Major *et al* 1993).

La condición de frontera en estas condiciones, es decir en el extremo donde un compartimento que representa al soma se une al cilindro equivalente ($x=0$) se representa por:

$$\frac{\partial V}{\partial x}_{x=0} = \left(\frac{\tanh L}{\rho} \right) \left(V + \xi \frac{\partial V}{\partial T}_{x=0} \right) \quad (57).$$

Se define como ρ a la relación entre conductancias, G_d/G_s .

El valor de ξ es la relación τ_{md}/τ_{ms} . Aquí la primera constante de tiempo, τ_{md} , representa a la de la membrana dendrítica. Y la segunda a la de la somática. Este parámetro ξ nos da una idea de qué tan diferente es R_m entre estos compartimentos. Cuando $\xi=1$, consideramos una R_m homogénea. Los valores menores nos dan una resistencia de membrana heterogénea ($R_{ms} < R_{md}$).

Experimentalmente, las curvas de carga de una buena mayoría de las neuronas cerebrales son paralelas a las de una célula isopotencial (Brown *et al* 1981). Esto considera, como ya se había mencionado, que el otro extremo del cilindro equivalente está sellado, y entonces la condición de frontera en ese punto ($X=L$) es $\partial v/\partial t=0$, en otras palabras, que no hay fuga, y que V se mantiene.

Los modelos de resistencia de membrana heterogénea, dan como resultado valores de L sobrestimados. En la conductancia celular*, cuando hablamos de una resistencia homogénea, nos da valores de ρ que nos indica qué tan grande es el área del árbol dendrítico con respecto al soma. En este caso, $\rho < 1$ indicaría un soma mas grande que sus dendritas. Sin embargo en caso de una R_m heterogénea, $\rho < 1$ significa más bien el corto circuito somático. Es preciso entonces definir y sustentar este factor.

β es un parámetro que define la magnitud del *shunt*, o corto circuito somático. (Holmes y Rall, 1992) se despeja de la siguiente manera:

* Definase como conductancia, recíproco de la resistencia $g=1/r$, y conductancia específica G

$$\beta = G_{ms}/m_d = 1/\xi \quad (58).$$

o también:

$$\beta = R_{md}/R_{ms} \quad (59).$$

Por lo tanto, cuando $R_{ms} < R_{md}$ entonces $\beta > 1$.

Igualmente, cuando $R_{ms} = R_{md}$, entonces $\beta = 1$.

En una neurona con resistencia de membrana heterogénea se espera que $\beta > 1$. Entre más grande sea β , mayor será el factor de *shunt*.

Cuando ρ disminuye de valor, β aumenta. Pero el producto $\rho\beta$ es siempre constante, y se aproxima al valor de ρ cuando la resistencia de membrana se vuelve homogénea.

2.7.3. CONDUCTANCIAS IÓNICAS, CANALES Y POTENCIALES SINÁPTICOS.

La conducción de impulsos nerviosos, su distribución a lo largo de segmentos de membrana, constituidos en compartimentos, ha sido objeto de estudio y sustentación teórica en los previos apartados. Sin embargo, para que todo el conjunto funcione, hay que agregar a estos modelos los elementos que dan la variedad y gran actividad al movimiento iónico a través de las superficies celulares. Los canales, las variedades iónicas y las sinapsis con dichos elementos.

Con la ecuación de Hodgkin y Huxley (ecuación 4) se describe el comportamiento de las tres especies iónicas principales, sin embargo, no hace referencia en específico al comportamiento de los canales involucrados. En estudios posteriores, Hodgkin y Huxley (1952 a-d) desarrollaron modelos teóricos donde dichos canales podían ser reconstruidos, bajo el comportamiento de varias compuertas, que tenían funciones de activación y desactivación probabilística. Los modelos mencionados, se desarrollaron en las ecuaciones. 21 y 22, para las conductancias de sodio y de potasio. Junto con estas, se construyen las ecuaciones llamadas expresiones alfa (Bower 1995).

2.7.4. COMPUERTAS, CANALES Y ESPECIES IÓNICAS.

Como ya se ha mencionado, aunque el modelo de Hodgking y Huxley (HH) considera especies iónicas, no reconoce la existencia, ni describe el comportamiento de un canal. Sin embargo, es posible describir una compuerta dependiente de voltaje en esos términos (Hille, 1984). Las conductancias macroscópicas, o específicas (G_i) del modelo de HH, pueden ser consideradas como el efecto en conjunto de un gran número de canales iónicos microscópicos embebidos en la membrana. Cada canal en solitario puede ser considerado como un conjunto de compuertas físicas, que regulan el flujo de iones a través del canal. Cada una de estas, puede encontrarse en uno de dos estados: *Permisivo* y *no permisivo* (Segev 1985). Cuando *todas* las compuertas que componen el canal en particular se encuentran en estado permisivo, se considera al canal *abierto*. Si *alguna* de las compuertas se encuentra en no permisivo, el canal se encuentra *cerrado**.

La dependencia de voltaje de las conductancias iónicas pueden incorporarse al modelo de HH, si se integran las correspondientes funciones de probabilidad para cada compuerta individual de manera que dependan del valor de V_m . Esto es, si se considera a un conjunto de compuertas de una especie iónica particular, i , podemos definir la probabilidad p_i de pasar del 0 a 1, que corresponde al paso al estado permisivo. Considerando una gran población de canales, en lugar de uno solo, se puede interpretar a p_i como la fracción de compuertas que se encuentran en ese mencionado estado ($1-p_i$), en relación con la etapa no permisiva.

Se asume entonces, que la transición entre un estado y otro, en el modelo HH, considerando los elementos mencionados, obedecen a una cinética de primer orden (véase ecuación 19):

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} = \alpha_i(V)(1-p_i) - \beta_i(V)p_i \quad (60).$$

Donde α_i y β_i son constantes dependientes del voltaje, que describen el rango de transición entre el paso no permisivo a permisivo y viceversa, respectivamente. Si el

* Nótese la diferencia entre compuerta y canal en el texto. Las compuertas son funciones pobabilísticas en este caso. Muchas de ellas pueden integrar la unidad funcional del canal. Asimismo, se hace notar la diferencia entre la apertura y no apertura de cada uno. En el caso de compuertas, los estados son permisivo-no permisivo. En el caso de canales, Abierto, o cerrado.

valor de voltaje de membrana fuese fijado en algún valor predefinido V , entonces la fracción de compuertas que se encuentren en estado 1, eventualmente, alcanzarán un estado estable, es decir: $(\partial p_i / \partial t = 0)$ cuando $t \rightarrow \infty$. De la siguiente manera:

$$p_{i,t \rightarrow \infty}(V) = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} \quad (61).$$

El factor de tiempo para llegar a este valor de equilibrio se describe por una simple exponencial, con una constante de tiempo $\tau_i(V)$ representada por:

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} \quad (62).$$

2.7.5. FUNCIONES PROBABILÍSTICAS DE PERMEABILIDAD. CONDUCTANCIAS DE SODIO Y POTASIO.

Cuando un canal individual se abre, o cuando todas las compuertas que lo representan se encuentran en estado permisivo, se contribuye con algún valor pequeño y fijo a la conductancia total de la zona. Este valor macroscópico de permeabilidad para una población grande de canales iónicos en estado abierto es en realidad un reflejo proporcional de la probabilidad que las compuertas asociadas tienen de estar en estado 1. De manera que la conductancia macroscópica G_k , dada por canales de tipo k , constituidos de compuertas de tipo i , es proporcional al producto de las probabilidades de las compuertas individuales p_i : (tomado de la ecuación 20).

$$G_k = \bar{g}_k \prod_i p_i$$

En donde \bar{g}_k es una constante normalizada que determina la conductancia máxima del canal cuando éste está abierto.

Las ecuaciones 61, 62 y 63 representan una notación generalizada de las probabilidades mencionadas. Pueden ser aplicadas en una variedad de conductancias más allá de las encontradas en un axón de calamar. Para confrontar la gran variedad de conductancias del modelo de HH, la variable de probabilidad p_i en dichas ecuaciones se reemplaza por la notación correspondiente en donde el nombre de la variable es el mismo que el tipo de compuerta. Por ejemplo, conocemos que la conductancia del sodio se construye con tres compuertas de tipo

m y uno de tipo h (tomado de la ecuación 21).

$$G_{Na} = \overline{g_{Na}} p_m^3 p_h \equiv \overline{g_{Na}} m^3 h.$$

De manera similar, la función de conductancia del potasio, se compone de 4 compuertas n. (de la ecuación 22).

$$G_K = \overline{g_K} p_n^4 \equiv \overline{g_K} n^4.$$

En conjunto, las corrientes iónicas en el modelo de HH en una notación estándar, podrían despejarse así:

$$\begin{aligned} I_{ion} &= \overline{g_{Na}} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \overline{g_K} n^4 (V_m - E_K) + \overline{g_l} (V_m - E_l) \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \\ \frac{\partial n}{\partial t} &= \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \end{aligned} \quad (63, 64, 65, 66).$$

Lo único que resta aquí es especificar con exactitud cuál de las seis constantes en las ecuaciones 64 a 66 depende del valor del voltaje de membrana. De esta forma, el conjunto de ecuaciones, (63 a 66 junto con la 6) constituyen las especificaciones del comportamiento del potencial de membrana V_m en el modelo.

2.7.5.1. Potenciales excitatorios.

La figura 1 muestra la representación del un circuito eléctrico para un pequeño segmento isopotencial de membrana. Tiene dos tipos de canal iónico. Están los pasivos, dados por una conductancia constante, independientes de tiempo y voltaje, Representados por R_m y unida a una fuente de voltaje fija, que es el Voltaje de membrana (E_m) en serie. El siguiente tipo, es el canal sináptico (con compuertas químicas). Está conformado por una conductancia dependiente de tiempo (R_{syn}), unidos a una fuente de energía variable. E_{syn} , que es el potencial en reversa de la corriente sináptica. En paralelo a estas dos, hay un ramal que representa la capacitancia de la membrana, modelada por las características bilipídicas moleculares de ésta. A partir de este esquema, se hace claro que el valor de V_m , que es la diferencia de potencial a través de la membrana, depende de los valores de las conductancias y de las baterías involucradas en el circuito.

El voltaje de membrana cambiará cuando los valores de las resistencias (conductancias) de reposo y sináptica cambien. Esto es exactamente lo que sucede cuando una sinapsis activa los canales a través de neurotransmisores.

La capacitancia de membrana C_m representa el efecto de los lípidos de la membrana. Estos son pobres conductores, y tienen la capacidad de almacenar carga a través de iones en los lados de su membrana. La resistencia de esta membrana, y en el caso de las células isotopotenciales, la resistencia de entrada es como ya se había mencionado. $R_m = 1/g_{rest}$.

Si no se inyecta corriente al compartimento, y la corriente neta a través de la membrana es cero, el valor de V_m permanece en valores de reposo. Si un pulso de corriente I_{pulse} se inyecta a través de la membrana, el voltaje por supuesto cambia. La carga del capacitor de la membrana por esta corriente puede ser representada también por una derivación de la ecuación 4 que es la original del modelo de HH. De acuerdo a la ley de Kirchoff, el flujo neto de corriente que abandona el compartimento, (la suma algebraica de la corriente de capacitancia de la membrana cargada $I_c = C_m \partial V_m / \partial t$, con la corriente iónica I_{rest} que fluye a través de esta por los canales pasivos) debe de ser igual que la corriente inyectada I_{pulse} .

$$I_c + I_{rev} = I_{pulse} \quad (67).$$

Nótese la convención utilizada aquí, donde la corriente iónica del canal (de reposo) es considerada positiva, al fluir la carga hacia afuera en el compartimento.

Por esta misma razón, I_{rest} , junto con la corriente de entrada I_{pulse} , aparecen en lados opuestos de la ecuación 4. Por analogía con la ecuación, la corriente iónica en reposo I_{rest} es $g_{rest}(V_m - E_{rev})$. De manera que la ecuación se transforma de la manera siguiente:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + g_{rev}(V_m - E_{rev}) = I_{pulse} \quad (68).$$

LA RESPUESTA A LA ACTIVACIÓN SINÁPTICA DE CANALES.

Para las sinapsis denominadas rápidas (Schwartz 1992) sucede que la liberación del neurotransmisor de la terminal presináptica resulta directamente en la apertura de un canal iónico en la membrana postsináptica. Aquí el estímulo inducido por la sinapsis es expresado primariamente como un cambio de conductancia local. En el sitio en oposición al de liberación de neurotransmisores.

A partir de este cambio, los iones que se liberan en esos canales dan lugar a una corriente I_{syn} que determinan un potencial post sináptico (Mc Cormick 1990).

Es importante hacer notar que aunque tanto la corriente sináptica y el electrodo que inyecta la corriente, provocan el flujo de iones a través de la membrana, así como un estímulo sináptico, Estos varían en ciertos aspectos (Schwartz 1992). Un electrodo no cambia las propiedades de la membrana (asumiendo que no es lesionada al ser atravesada por éste). El estímulo sináptico normal, dada sus características intrínsecas, cambia las propiedades de membrana de la célula post sináptica, pues abre los canales ahí mismo. En el caso de un electrodo, la corriente se provoca por una fuente externa, mientras en el caso de la sinapsis la corriente es parte del mismo sistema neuronal. Estos factores pueden influir en el comportamiento del voltaje de membrana correspondiente.

2.7.5.2. *La corriente post sináptica.*

En la figura uno, al principio de este documento, se muestra la apertura de canales sinápticos en un segmento isopotencial de membrana. Estos tienen un cambio de conductancia dependiente del tiempo ($g_{syn}(t)$). Dicho valor se encuentra en serie con una batería (E_{syn} , que es el potencial en reversa de ese canal). Este último representa la fuerza que impulsa a los iones en el proceso sináptico. Se asume aquí que los canales son tanto dependientes de tiempo como de voltaje. Esto es correcto para muchos tipos, pero con excepciones (como el receptor NMDA, que es modelado con otros algoritmos). De acuerdo a la ley de Ohm, la corriente sináptica entonces fluirá de la manera siguiente:

$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) \quad (69).$$

Donde g_{syn} es la conductancia sináptica, V_m el voltaje a través de la membrana, y E_{syn} , la batería sináptica, son medidos en relación con el potencial en reposo

considerado como cero.

Cuando solo la sinapsis está activa (esto es, cuando no hay fuentes externas de corriente, como un electrodo), V_m representa el potencial post sináptico que se eleva a partir de la activación de los canales sinápticos. Como puede ser visto a partir de la figura 1, un incremento en g_{syn} causa V_m moverse hasta acercarse a E_{syn} . De manera que la dirección del cambio en V_m depende del signo de la diferencia ($V_m - E_{syn}$). Si E_{syn} es más positivo que V_m entonces el incremento en g_{syn} causa un valor más positivo de V_m (una depolarización). Si $V_m > E_{syn}$, la activación sináptica hiperpolariza la célula. Cuando $V_m = E_{syn}$, no se produce corriente iónica, y entonces el voltaje de la membrana no cambia (una sinapsis silenciosa), sin embargo, provoca un incremento de la conductancia de entrada (es decir, un decremento de la resistencia de entrada) debido a que abre canales nuevos ahí. Como resultante, la respuesta en voltaje a esta *célula en corto circuito* a otros estímulos será menor. Este es un efecto *inhibitorio*, que será discutido después.

2.7.5.3. El Potencial post sináptico.

Cuando la corriente es inyectada en la célula a través de un electrodo, el desplazamiento del voltaje en la membrana post sináptica que resulta de abrir los canales sinápticos, depende de la magnitud y la forma de la corriente sináptica. Así como de las propiedades pasivas eléctricas de la célula afectada. De manera que el voltaje denominado Potencial Postsináptico (PSP) que se desarrolla a partir del modelo manejado depende en las características de la encrucijada sináptica (en g_{syn} y E_{syn}) así como de los valores pasivos (G_{rest} y C_m). Cuando no hay corriente externa inyectada al modelo, la corriente neta a través de la membrana es cero. Esta vez es la suma de la corriente capacitiva I_c , corriente iónica que fluye a través de los canales de reposo I_{rest} y la corriente sináptica I_{syn} . Derivando de las ecuaciones 67 y 68:

$$I_c + I_{rest} + I_{syn} = 0$$

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + g_{rest} V_m + g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) = 0 \quad (70,71).$$

La solución, $V_m(t)$, describe la construcción del valor del voltaje mientras los canales se van abriendo (es decir, cuando $g_{syn} > 0$). Para el caso especial donde la conductancia sináptica cambia, esto se representa como un pulso rectangular con una amplitud de g_{syn} y una duración de t_{syn} . La solución obtenida anteriormente separando variables e integrando, puede ser escrita explícitamente:

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}}{g_{syn} + g_{rest}} E_{syn} \left(1 - e^{-\frac{(g_{syn} + g_{rest})t}{C_m}} \right), \quad \text{para} \quad 0 \leq t \leq t_{syn} \quad (72).$$

Esta ecuación correlaciona el cambio de conductancia inducida por los neurotransmisores (g_{syn}) y el voltaje transitorio del PSP inducido en la membrana postsináptica. La solución en estado estable, obtenida cuando los canales están abiertos por un tiempo indefinido ($t_{syn} \rightarrow \infty$), puede ser:

$$V_m = \frac{g_{syn}}{g_{syn} + g_{rest}} E_{syn} = \frac{1}{1 + g_{rest}/g_{syn}} E_{syn} \quad (73).$$

Las ecuaciones 72 y 73 se aplican estrictamente a cambios de conductancia por etapas. Solo muestran datos estáticos. Sin embargo, son útiles para proveer datos sobre las consecuencias funcionales de los mecanismos de comunicación neural. Uno de estos datos, es que a menos que existan sinapsis silenciosas ($E_{syn} = 0$) los PSP siempre tienen un valor absoluto menor que E_{syn} (ecuación 73). Solo cuando $g_{syn} \gg g_{rest}$ (la conductancia total de los canales sinápticos es mucho mayor que la de los de reposo) es cuando V_m se acerca a E_{syn} .

Por otro lado, uno puede ver que V_m es una función no lineal de g_{syn} . Por ejemplo, la ecuación 73 nos dice que si $g_{syn} = g_{rest}$, entonces $V_m = E_{syn} / 2$. Asumiendo que E_{syn} fuese de 90_mV , el valor en estado estable del PSP es de 45_mV para este ejemplo particular. Multiplicando g_{syn} por un factor de dos ($g_{syn} = 2g_{rest}$) produce una depolarización estática de 60_mV mas que de 90_mV , como sería de esperarse en un caso lineal. Esto implica también que cuando se dan estímulos sucesivos estos no se sumarán linealmente.

Un tercer punto a notar de la ecuación 73 es que con un pulso de corriente, para el caso de un g_{syn} rectangular, el PSP se incrementa exponencialmente, a medida que el estímulo sináptico está presente. Sin embargo, estos dos casos son marcadamente diferentes, debido a que en el primero, la constante de tiempo depende tanto en g_{syn} como en g_{rest} . La constante de tiempo $C_m / (g_{syn} + g_{rest})$ en la ecuación 72 es más breve que en la de $\tau_m = C_m / g_{rest}$. De aquí que cuando los canales se abren, $V_m(t)$ se construye de una manera más rápida que en reposo. Si g_{syn} es mayor, entonces $V_m(t)$ se dispara más rápido hasta su valor máximo.

En el caso de muchas sinapsis, cada una con su cambio de conductancia particular, sobre un segmento de membrana post sináptica es resuelta de la

siguiente forma:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + g_{rev} V_m + g_{syn}^{(1)}(t)(V_m - E_{syn}^{(1)}) + g_{syn}^{(2)}(t)(V_m - E_{syn}^{(2)}) + \dots = 0 \quad (74).$$

En este caso, cada estímulo sináptico puede tener distinto valor de potencial en reversa. ($E_{syn}^{(1)}, E_{syn}^{(2)}, \dots$) y un valor de cambio de conductancia correspondiente ($g_{syn}^{(1)}, g_{syn}^{(2)}, \dots$) que puede ser activado a diferentes momentos en el tiempo ($\Delta t_1, \Delta t_2; \dots$) respectivamente. Dependiendo del signo de la diferencia $V_m - E_{syn}$, algunas sinapsis pueden contribuir en la corriente despolarizante, mientras que otras pueden hacerlo hiperpolarizando. Los PSP en este caso son una suma no lineal de los efectos del total de estímulos. La solución general para la ecuación 74 para el caso donde todos los valores de g_{syn} son pulsos rectangulares, es una extensión de la ecuación 72:

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}^{(1)} E_{syn}^{(1)} + g_{syn}^{(2)} E_{syn}^{(2)} + \dots}{g_{total}} \left(1 - e^{-g_{total} t / C_m} \right) \quad (75).$$

Aquí, g_{total} es la suma de todas las conductancias en ese segmento de membrana, de la manera siguiente:

$$g_{total} = g_{rev} + g_{syn}^{(1)} + g_{syn}^{(2)} + \dots \quad (76).$$

2.7.6. CONDUCTANCIA SINÁPTICA GRADUAL: LA FUNCIÓN ALFA.

Los cambios en conductancia, en especial si van a ser modelados, son descritos con mejor precisión si estos son generados a partir de una función de despeje gradual, mucho más que a partir de un pulso rectangular. Como es tradicionalmente descrito, es conveniente usar expresiones analíticas para aproximar el trazo menor cuadrado, tal como aparecen en las conductancias sinápticas observadas experimentalmente.

Una buena aproximación se obtiene a partir de una función que fue implementada por primera vez para este propósito por Rall (1967) y posteriormente por Jack *et al* (1975). Esa es conocida como la función alfa.

$$g_{syn}(t) = g_{max} \frac{t}{t_p} e^{\left(1 - \frac{t}{t_p}\right)} \quad (77).$$

Esta función incrementa de manera rápida hasta un valor máximo de g_{max} en un tiempo $t=t_p$. Siguiendo esta curva $g_{syn}(t)$ disminuye su valor de manera más gradual hacia el cero. Nótese que en la ecuación 77, el valor de $g_{syn}(t)$ se determina por dos parámetros independientes, que son g_{max} y t_p . Podría modelarse una sinapsis *lenta* (esto es, una donde la cinética de sus canales es lenta) a través de valores relativamente largos de t_p . Se puede construir por otro lado una sinapsis potente (donde se abren muchos canales y se produce un cambio de conductancia grande) y puede ser reflejada a través de un valor grande de g_{max} .

Este algoritmo es de crucial importancia para la simulación por computadora, pues representa una porción sumamente importante para la elaboración de modelos apegados a la realidad. Por esto hay que tener sumo cuidado sobre cómo será resuelto por los sistemas electrónicos. El simulador GENESIS®, software utilizado en el presente trabajo, y analizado con más detalle en la segunda parte de este documento, utiliza, a la vez que otros simuladores una forma ligeramente más general, aprovechando una función exponencial doble, para describir la función $g_{syn}(t)$.

$$g_{syn}(t) = \frac{Ag_{max}}{t_1 - t_2} \left(e^{-t/t_1} - e^{-t/t_2} \right), \text{ para } t_1 > t_2 \quad (78).$$

Donde A es una constante de normalización escogida de manera que g_{syn} alcanza un valor máximo hacia g_{max} . Cuando $t_1=t_2=t_p$, esto equivale en forma a la función alfa mostrada en la ecuación 77.

Cuando un cambio en conductancia es modelado, ya sea por la ecuación 77 o la 78, no hay una solución explícita que nos lleve hacia la ecuación 71. Que es a final de cuentas, el conjunto de valores a los cuales queremos llegar. Para lograr esto, es preciso emplear las técnicas numéricas de integración ya descritas anteriormente.

La figura 6 muestra la respuesta de un modelo celular, que parte del esquema de la figura 1. Se trata de la activación como respuesta de un tren de cuatro estímulos excitatorios idénticos a intervalos de 2 milisegundos. La conductancia, en el gráfico inferior, se obtiene de la forma expresada en la ecuación 77. Aquí el tiempo de activación de la conductancia es breve, $t_p=0.2$ mseg, mientras que la constante de tiempo de la membrana es relativamente larga, $\tau_m=5$ mseg. El PSP resultante (mostrado en el gráfico superior) ilustra un aspecto importante del

comportamiento temporal ya comentado. Como se muestra en la línea punteada, una constante de tiempo con un valor muy grande, causa que dado un solo estímulo sináptico, la generación de un PSP persista mucho más que el cambio de conductancia mismo. La respuesta debida a un efecto de sumación temporal, en una serie de estímulos, nos da un PSP mucho más durable, mostrado en la curva en línea continua.

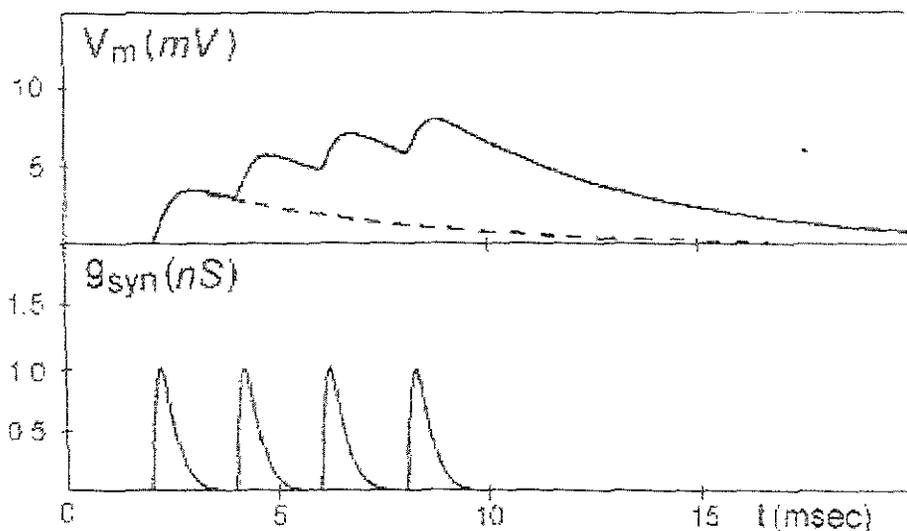


Figura 6. La respuesta del modelo celular de la figura 1 en un tren de activación. En el panel superior, se muestra el cambio de potencial tanto para un solo estímulo sináptico (línea punteada), como para un tren de ellos. El panel inferior muestra el cambio de conductancia, producto de la función alfa, descrita en el texto (tomado de Bower, 1998)

2.7.7. LOS EFECTOS DE LA EXCITACIÓN E INHIBICIÓN SINÁPTICA.

Como ha sido analizado antes, en la funcionalidad de una simulación, es importante darle sustentación teórica a todas las variables. En este caso, lo más práctico es definir una sinapsis como excitatoria o inhibitoria con respecto al umbral para el potencial de acción V_{th} . Esto es, que una sinapsis que incremente el valor de conductancia, y cuyo valor de potencial en reversa sea más positivo que V_{th} , tenderá a excitar una célula (Segev *et al.* 1985), esto siempre y cuando g_{syn} sea suficientemente grande. El potencial correspondiente es un EPSP (potencial post sináptico excitatorio, por sus siglas en inglés). Una sinapsis que produce un

incremento de conductancia, y cuyo potencial en reversa es más negativo que su V_{th} , provocará una inhibición de la célula, para su función de disparo. El potencial correspondiente se llama IPSP (Potencial Post Sináptico Inhibitorio, por siglas en inglés).

Usando esta definición en la práctica, una sinapsis con $E_{syn} \leq 0$ (que significa que la batería sináptica en el esquema es más negativo que el potencial de reposo) es claramente una sinapsis inhibitoria. La activación de ésta podrá tanto hiperpolarizar como poner en corto circuito a la célula. Como se ha discutido ya, solo se incrementará la conductancia (sin cambiar el voltaje) cuando $E_{syn}=0$. En ambos casos mencionados, una sinapsis de este tipo actúa reduciendo el efecto de ESPS producidos por estímulos del tipo excitatorio que llegan a la neurona. Haciendo menos posible la capacidad de disparar potenciales de acción.

Una sinapsis puede ser inhibitoria, pero aún puede provocar una depolarización (Segev 1996). Esto es cierto para el caso donde $0 < E_{syn} < V_{th}$. Sin embargo, en la ecuación 73 se muestra que la activación de dicha sinapsis puede no alcanzar el valor del umbral para un potencial de acción. Se puede mostrar que en general el efecto facilitado de esta depolarización subumbral es menos significativo que el efecto inhibitorio (desde el punto de vista de los estímulos excitatorios) del efecto general de *silenciamiento*, de esta sinapsis. De manera que es justificado considerar inhibitorios también estos estímulos. El potencial correspondiente también es llamado a veces *IPSP depolarizante* (Segev y Parnas 1983).

3. CORRELACIÓN DE LA TEORÍA CON LOS DATOS EXPERIMENTALES: CONSTRUCCIÓN DE NEURONAS CON LAS HERRAMIENTAS DE PROGRAMACIÓN.

El grupo de núcleos neuronales conocidos como ganglios basales, constituyen un sistema de *biofeedback* positivo hacia la corteza motora de mamíferos, reptiles, y aves. (Coté y Crutcher, 1991). Sus células principales, llamadas *neuronas espinosas medianas del estriado*, han sido sujetas a numerosos análisis. Esto es debido a sus características particulares. Básicamente obedecen al comportamiento definido por la mayoría de los modelos teóricos hasta la fecha. Esto en lo que se refiere a su comportamiento estructural, en sus canales, y en sus valores de propagación. Sin embargo, un elemento constante, que altera esta actividad base, es la presencia de una formación membranosa particular: las espinas dendríticas. Estas son estructuras formadas por extensiones de membrana y citoesqueleto (Shepperd, 1992). Dichas características las hacen ser elementos con cierta complejidad, lo que es un reto para su modelado.

3.1. LOS GANGLIOS BASALES.

3.1.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL NEO ESTRIADO.

El núcleo *caudado-putamen* o neostriado es una estructura subcortical que forma parte de los ganglios basales (ver figura 7.). En la mayoría de las especies de vertebrados este núcleo es el más prominente de las estructuras subcorticales telencefálicas. Se localiza en el cerebro anterior de reptiles, aves y mamíferos. En mamíferos superiores el neostriado se divide en los núcleos caudado y putamen los cuales se encuentran separados por la cápsula interna, que es formada por las fibras corticales descendentes (ver figura 8). En mamíferos inferiores las fibras descendentes están dispersas y no forman la cápsula interna por lo que dan al núcleo un aspecto de rallado (estriado) cuando este es observado en un corte sagital. No posee una organización laminar como las cortezas cerebral, cerebelar o hipocámpica.

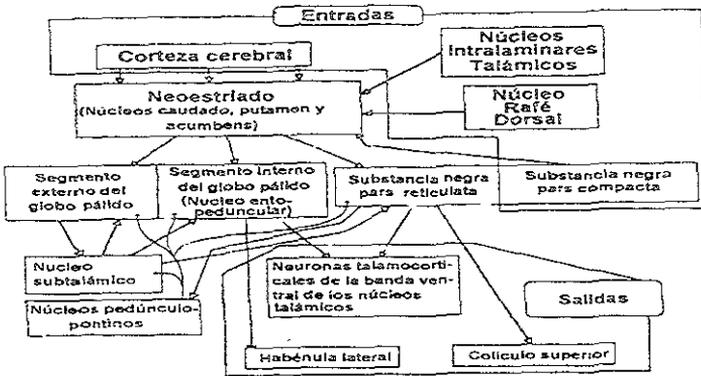


Figura 7. Relación del neo estriado con otras regiones cerebrales (tomado de Shepherd, 1992).

El neo estriado ha sido relacionado con funciones motoras (DeLong, 1990). Estas observaciones se han basado en los estudios de enfermedades neurodegenerativas como es el caso de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington. Asimismo, el neo estriado se ha relacionado con la generación de movimientos voluntarios (Brooks, 1986, Wilson, 1990). Sin embargo, no se sabe como este grupo de núcleos contribuye a la generación de estos movimientos. Se ha reportado que los déficits motores son dependientes de contexto (Wickens 1993). Un movimiento que no puede realizarse en unas circunstancias puede ser ejecutado en otras. Es decir, la habilidad de realizar movimientos permanece intacta, pero en algunas circunstancias éstos no pueden ser realizados con la misma energía o rapidez.

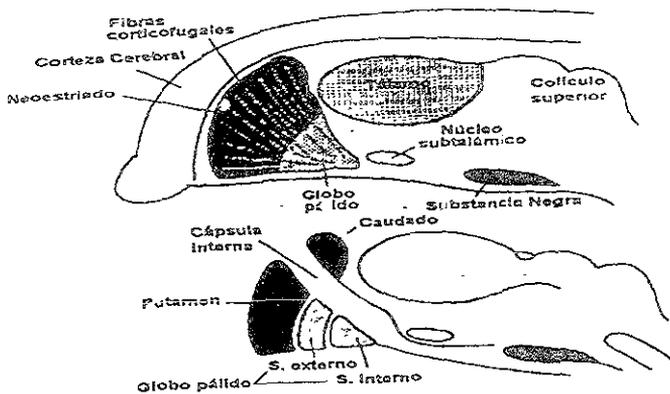


Figura 8. Localización del neostriado. Arriba El NE en mamíferos inferiores presenta un aspecto estriado en el cual las estriás son formadas por las fibras descendentes corticales que lo atraviesan. En mamíferos superiores las fibras descendentes corticales se unen formando la cápsula (Tomado de Shepherd, 1992).

La entrada dopaminérgica mesencefálica al neo estriado es indispensable para el control de las funciones de los ganglios basales a través de las vías córtico-estriato-pálido-talámico corticales. La disminución en la concentración de dopamina en el neo estriado produce la enfermedad de Párkinson que lleva a la pérdida del movimiento normal y a los déficits cognoscitivos del tipo de los producidos por la interferencia con el funcionamiento del lóbulo frontal. Un exceso de dopamina en esta zona puede causar movimientos anormales como coreas, distonías y tics, e incluso desordenes del pensamiento (Marsden, 1992).

La aparición de movimientos anormales seguidos a la lesión del neostriado llevó a la conclusión de que la función normal del neostriado estaba relacionada con el control del movimiento (Laursen, 1963; Delgado, 1979).

Actualmente, el neostriado es considerado por algunos autores como vías en paralelo organizadas macroscópicamente que participan en el procesamiento de información desde áreas corticales y talámicas funcionalmente relacionadas (Alexander y Crutcher, 1990a, 1990b; Mitchell *et al*, 1991; Marsden, 1992; Hoover y Strick, 1993). La información que fluye a través de esas vías es procesada en este grupo de núcleos, y pasa a las estaciones de salida de los ganglios basales. Esta información es enviada al mesencéfalo, así como es regresada a través de vías

directas e indirectas a distintas regiones del tálamo y la corteza. Han sido definidas cinco vías paralelas por los que fluye la información a través del neocórtex estriado y son presentados en la tabla 1.

Tabla 1. Organización de las aferentes corticales al neocórtex estriado

Circuito	Prefrontal, Dorsolateral.	Orbitofrontal, Lateral	Oculomotor	Motor	Límbico	
Región Cerebral	Corteza prefrontal	Corteza orbitofrontal Lateral	Campos oculares	Área suplementaria motora	Área cingulada Anterior	
	Dorsolateral		Frontales	Corteza premotora		
	Corteza parietal Posterior y área Premotora arqueal			Corteza sensoriomotora		
Región Estriatal	Caudado dorsal	Caudado ventromedial	Caudado	Putamen	Neo estriado ventral	
Región Palidial	Interno	Interno	Interno	Externo	Interno	Ventral
Región Nigral	Reticulata	Reticulada	Reticulada		Reticulada	
				(núcleo Subtalámico)		
Región Talámica	Ventral anterior	Ventral anterior región	Mediodorsal pars	Ventro lateral pars oralis	Mediodorsal pars	
	Región parvocelular	Magnocelular medial	Multiformis	Ventro lateral pars medialis	Magnocelular	
	Medial dorsal región	Dorsal región	Ventral anterior	Ventral anterior región	Medial dorsal	
	Magnocelular	Magnocelular	Región Magnocelular Ventral anterior Región parvocelular	Parvocelular Centromedial	Región Parvocelular	
Región de Salida			Colículo superior Formación reticular Pontina Paramediana	Tallo cerebral Médula espinal	Corteza de Asociación límbica	

Cuadro modificado de Alexander *et al.*, 1986 y Marsden, 1992

Por el contrario, otros autores han propuesto que la información cortical ingresa al estriado en un patrón absolutamente convergente. Esta convergencia es llevada a cabo por la sobreposición de islas de terminales axónicas cortico-estriales (Percheron y Filion, 1991).

Por otro lado, Parent y colaboradores (1993, 1995), sugieren que no hay tal convergencia de información y que esta es finamente segregada formando múltiples representaciones en sus proyecciones al segmento externo del globo pálido y a la región reticulada de la sustancia nigra.

El papel que juega el neo estriado en el funcionamiento cerebral es definido como un proceso de desinhibición en el cual la activación de conjunto de núcleos estriatales produce una inhibición de las neuronas del globo pálido y de la sustancia negra. Las neuronas de estos núcleos se caracterizan por tener actividad tónica inhibitoria sobre sus núcleos blanco. Los núcleos blanco del globo pálido y la sustancia negra reticulada son los talámicos los del colículo superior y los pedúnculo pontinos. Cuando las neuronas *nigrales* y *palidales* son inhibidas por las aferentes neoestriatales disminuye la inhibición tónica producida por éstas (desinhibición) aumentando de este modo la actividad en los núcleos blanco (Chevalier y Deniau, 1990; Chevalier *et al.*, 1984, 1985; Deniau y Chevalier, 1985).

El neo estriado es modulado, entre otros transmisores, por la dopamina, la acetilcolina y la serotonina. En la región dorsal de ésta estructura se ha propuesto que la dopamina contribuye a la coordinación sensoriomotora durante el desarrollo de una respuesta en una serie de procesos preparatorios para respuestas predefinidas (Marsden, 1992). En la región ventral la dopamina influencia el impacto de un estímulo relacionado con una recompensa (Robbins y Everitt, 1992; Marsden, 1992). La actividad colinérgica es intrínseca al neo estriado y es producida por las neuronas gigantes no espinosas (Wilson, 1990). La serotonina se origina en los núcleos del raquí dorsal (Levoite y Parent, 1990).

3.1.2. LAS FIBRAS AFERENTES AL NEO ESTRIADO.

3.1.2.1. Tipos de fibras aferentes.

Las entradas corticales glutamatérgicas que llegan al neo estriado surgen principalmente de las áreas sensoriales, motoras y de asociación. Las entradas glutamatérgicas corticales convergen con entradas, también glutamatérgicas, que se originan en los núcleos intralaminares talámicos con entradas dopaminérgicas que surgen desde la sustancia negra (*pars compacta*) y con entradas serotoninérgicas que se originan en núcleo del raquí dorsal (Parent, 1990).

Los estudios realizados con *leucoaglutinina Phaseolus vulgaris* (PHA-L, por sus siglas en inglés) han mostrado que las fibras aferentes de corteza arborizan en el neo estriado con el patrón definido por Cajal; como axodendrítico cruciforme (Ramón y Cajal, 1909, 1911; Wilson, 1990; Fox, *et al.*, 1971). El término cruciforme se refiere a que las fibras viajan a través del núcleo cruzando sobre las dendritas de distintas neuronas, haciendo sinapsis con éstas a su paso (*en passant*) (Fox *et al.*, 1971, Di

Fíglio *et al.*, 1978).

Una fibra cruza los campos dendríticos de muchas neuronas, pero no hace muchas sinapsis con una neurona en particular. Mediante registros electrofisiológicos, Mori *et al.* (1994) calcularon que cada aferente deja en promedio de uno a dos botones en cada neurona postsináptica. Mediante técnicas anatómicas Wilson (1994) calculó que cada aferente cortico-estriatal puede presentar no más de tres o cuatro contactos sobre cada neurona espinosa mediana. En general, las sinapsis se realizan en las espinas dendríticas (aprox. 80%), (Xu *et al.*, 1991). Aunque todavía no existen estudios anatómicos detallados, este patrón parece estar presente tanto por las entradas corticales como por las talámicas. Ambas aferentes parecen ser glutamatérgicas (Wilson, 1990). Sin embargo, Wilson (1994) muestra dos tipos de aferentes corticales mediante la técnica de la biocitina. Faltan estudios mas detallados para saber si alguna fibra aferente hace más de sinapsis en una misma neurona. Aunque queda claro que sí hay diferencias entre las aferentes.

Las aferencias de las cortezas parietal, occipital, frontal, temporal y límbica terminan en zonas que se extienden longitudinalmente dentro del neo estriado pequeñas subregiones asociadas funcionalmente con áreas corticales (Yeterain y Van Hoesen, 1978; Palithsarathy *et al.*, 1992; Parent, 1990; Marsden, 1992).

Estudios realizados con técnicas de marcado muestran que una pequeña porción de corteza cerebral proyecta a grandes regiones del neo estriado con dirección rostro-caudal (Wilson, 1990; Parent 1990). Muchas aferentes corticales convergen sobre una misma población neuronal. No existe un control exclusivo de alguna de las cortezas sobre alguna región del neo estriado en particular (Parent, 1990). Sin embargo, cabe señalar que regiones funcionalmente relacionadas de la corteza proyectan sus fibras a grandes regiones del neo estriado guardando cierta organización topográfica. En monos se ha observado que la corteza sensoriomotora proyecta al núcleo putamen donde una representación somatotópica de la pierna, brazos y cara ocurre en forma de bandas arregladas oblicuamente (Parent, 1990). En contraste, las áreas asociativas de las cortezas prefrontal, temporal, parietal y cíngulada proyectan principalmente al núcleo caudado. Finalmente, las áreas corticales límbica y paralímbica proyectan a regiones ventrales del neo estriado que incluyen al núcleo *accumbens* las capas profundas del tubérculo olfatorio y las partes ventrales del caudado y del putamen (Parent, 1990).

Pese a que el neo estriado parece ser un núcleo homogéneo en el ámbito macroscópico, a escala microscópica es histológicamente heterogéneo. Estudios histoquímicos han mostrado compartimentos bioquímicamente especializados

(Graybiel, 1990).

Existen regiones pobres en la actividad de las enzimas acetil-colinesterasa y tirosina hidroxilasa, así como en los péptidos somatostatina o calbindina, pero que muestran muchos receptores a opiáceos tipo μ (encefalinas) y sustancia P. Estas regiones son denominadas *estriosomas*, las cuales tienen el diámetro cercano al reconocido para las columnas corticales (30-100 μ M, Graybiel *et al.*, 1990). Los receptores muscarínicos μ están particularmente concentrados en los estriosomas (Hirsch, *et al* 1989). Se calcula que los estriosomas son el 20 % del volumen estriatal (Graybiel *et al.*, 1991), están embebidos en una región a la cual se le denominó *matriz* que muestra mayor actividad de acetil-colinesterasa y mayor histofluorescencia relacionada con el sistema catecolaminérgico (dopamina) (Groves, 1988; Olson *et al.*, 1972; Divac, 1983; Jiménez Castellanos y Graybiel, 1989; Hirsch *et al.*, 1989; Desban *et al* 1989; Graybiel, 1990; Gerfen, 1992a y b). De este modo los estriosomas que inicialmente fueron descubiertos en mono y humano, corresponden a los *patches* de receptores a opiáceos encontrados en la rata (Graybiel y Radsdale, 1978; Herkenham y Pert, 1981; Donoghue y Herkenham 1986). Existen diferencias tanto intra- como inter-especie entre varios marcadores del estriosoma (Graybiel *et al.*, 1981). Estudios de reconstrucción tridimensional han mostrado que las regiones ricas en inmunoreactividad a encefalinas forman una red tridimensional que se extiende a través del caudado de la rata y del humano (Groves *et al.*, 1988, 1995; Manley *et al.*, 1991).

El sistema dopaminérgico inerva preferentemente tanto a la matriz como a los estriosomas, sin embargo, el grupo A9 inerva preferentemente ente al estriosoma, mientras que el grupo A8 inerva a la matriz (El sistema catecolaminérgico en el sistema nervioso central se ha nombrado con la letra A y los núcleos A8 y A9 son núcleos dopaminérgicos localizados en el área tegmental ventral y la parte compacta de la sustancia *nigra*) (Kemel *et al.* 1992; Parent, 1990; Penny *et al.*, 1986; Kawaguchi *et al.*, 1989). Las regiones corticales prefrontal insular y amigdalina inervan a los estriosomas, mientras que las cortezas sensorial, motora y el giro cingulado inervan preferentemente a la matriz. Los estriosomas proyectan principalmente a la zona compacta de la sustancia negra mientras que la matriz dirige sus proyecciones al pálido y a la parte reticulada de la sustancia *nigra* (Jiménez Castellanos y Graybel 1989).

Sólo parte (alrededor del 50%) de las entradas corticales que llegan a las espinas dendríticas de las neuronas espinosas Medianas poseen una entrada dopaminérgica (Freund *et al.*, 1984).

Se ha propuesto que ciertas clases de interneuronas, por ejemplo las neuronas que contienen somatostatina, pueden servir para comunicar los diferentes compartimentos estriales (Gerfen, 1984).

También se han relacionado a las entradas corticales al neo estriado con su origen laminar mas que regional. Así, las regiones infragranulares (capa 4 o granular) principalmente la capa V y VI, proyectan a los estriosomas, mientras que las capas supragranulares, capas II y III, dirigen sus axones a la matriz. (Arikuni y Kubota, 1986; Gerfen, 1984, 1990).

Las entradas talámicas, *nigrales* y amigdalinas comparten de manera general el mismo patrón de arborización que las entradas corticales. A la fecha no existen estudios anatómicos que dilucidan con detalle las semejanzas y diferencias en los patrones de innervación de los distintos tipos de aferentes al neo estriado.

Sin embargo, para la interpretación de nuestros resultados tomaremos en cuenta dos puntos de lo que se ha dicho: 1) que una fibra aferente hace de uno a 4 contactos sinápticos con una neurona postsináptica, y 2) que la mayor parte si no es que todas de las entradas excitatorias rápidas (*fast ligand gate*) son glutamatérgicas.

De las aferentes mencionadas sólo las glutamatérgicas y las serotoninérgicas pueden activar receptores acoplados directamente a un canal (receptores-canal), generando respuestas sinápticas rápidas (con duración del orden de milisegundos). El receptor 5-HT₁, está acoplado a un canal permeable a cationes monovalentes (Na⁺/K⁺) (Saudou y Hen, 1994). No obstante, sólo se han descrito potenciales sinápticos mediados por este receptor en cultivos de neo estriado (Jackson, *et al* 1982). Las sinapsis excitadoras rápidas generadas por glutamato son las más comúnmente encontradas en el neo estriado (Cepeda *et al.*, 1992a, 1992b, Herrling, 1985; Wilson, 1990; Graybiel, 1990).

Estudios de microscopía electrónica han mostrado la existencia de botones inmunorreactivos a la hidroxilasa de la tirosina (enzima marcadora de vías catecolaminérgicas -dopamina-) (Freund *et al.*, 1984; Wilson 1990; Herrling, 1985). Estos botones son clasificados por Pickel *et al.*, (1981), como del tipo I.

En la rata (Arлуison y De La Manche, 1980; Soghomonian *et al.*, 1989), gatos (Calas *et al.*, 1976) Y Monos (Pasik *et al.*, 1988, 1991), las entradas serotoninérgicas se originan en los núcleos del rafé y establecen varicosidades que forman sinapsis asimétricas (usualmente indicadoras de actividad excitadora) sobre las espinas dendríticas y en sus astas en ratas. Del total de varicosidades serotoninérgicas

dentro del neo estriado, sólo del 10 al 15 % presentan una típica unión sináptica. El efecto de la serotonina sobre el neo estriado no es claro y puede ser mediado por al menos 13 tipos de receptores (Saudou y Hen, 1994, Teitler y Herrick-Davies, 1994).

3.1.3. LAS SINAPSIS RÁPIDAS Y LENTAS.

La acción sináptica puede activar directamente receptores-canal, permitiendo el flujo de carga iónica a favor de su gradiente electroquímico. Por otro lado, la acción sináptica puede activar receptores que no están acoplados directamente con un canal iónico, sino que están ligados a sistemas de transducción transmembranal acoplados a las proteínas G u otros sistemas de mensajería intracelular (ver figura 9).

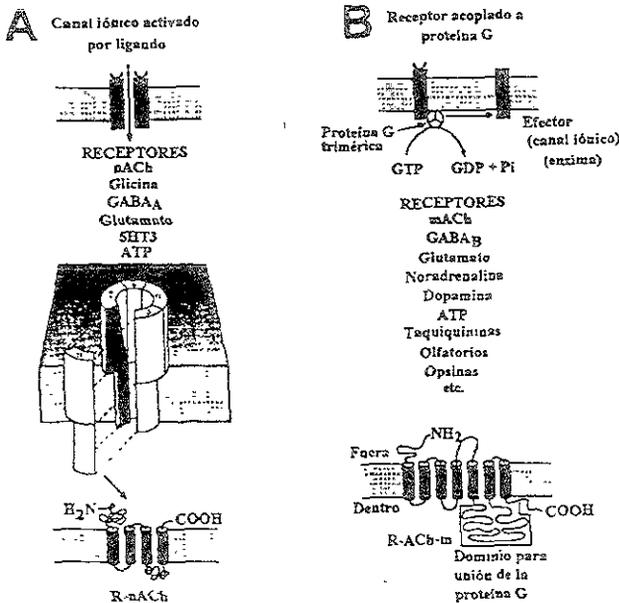


Figura 9
 Tipos de sinapsis. A Sinapsis rápidas son mediadas por receptor-canal B. Sinapsis lentas o de *neuromodulación*. Los receptores pueden ser sinápticos o endosinápticos. Pueden utilizarse otra cadenas de segundos mensajeros aparte de las proteínas G (tomado de Shepherd, 1992).

Una diferencia entre los dos mecanismos anteriores es su temporalidad. Mientras que la activación de los canales acoplados a un receptor es llevada a cabo en menos de 2 ms, produciendo los potenciales sinápticos típicos de alrededor de 30 ms, la activación de las proteínas G genera cambios en el potencial de membrana, con duración mayor a 30 ms (Hille, 1984). También pueden no generarse cambios en el

potencial de membrana sino sólo en el mecanismo de disparo.

3.1.3.1. *Origen de las sinapsis glutamatérgicas al neocórtex.*

Las aferentes corticoestriatales son bilaterales y se originan, en la rata y el mono, de células piramidales concentradas en la capa V (McGeorge y Faull, 1989), distribuyéndose en espacios de cientos de micrómetros entre una célula piramidal y otra (Jones *et al.*, 1977). En el gato la mayoría de las neuronas corticales de proyección al neocórtex se localizan en las capas II y III, con una minoría en las capas V y VI (Royce 1982, 1984, Arikuni y Kubota, 1986, Gerfen, 1984, 1990).

En todas las especies estudiadas, las aferentes cortico-estriatales glutamatérgicas forman la mayoría de sus contactos con las espinas de neuronas espinosas medianas. Las sinapsis cortico-estriatales se forman en la cabeza de las espinas. Se ha calculado que la cantidad de contactos generados por cada fibra aferente es de 1 a 2 botones por cada neurona espinosa mediana (Mori *et al.*, 1994; Wilson, 1994).

Otras aferentes glutamatérgicas son las tálamo-estriatales que se originan principalmente en los núcleos intralaminares centromediano (29 %), parafascicular (12 %) (Royce, 1982, 1987; Royce *et al.* 1984), y secundariamente en los núcleos de la línea media (Meredith y Wouterlood, 1990), además de núcleos de relevo como el ventral anterior, el ventral lateral, el lateroposterior, el mediodorsal y los núcleos pulvinares (Becksted, 1984a y 1984b; Parent *et al.*, 1983).

Aunque el 80 % de las sinapsis sobre las dendritas de las neuronas estriatales son Gray tipo I y glutamatérgicas, también hay sinapsis Gray tipo II gabaérgicas (Kemp y Powell, 1971; Xu *et al.*, 1991). Se ha descrito que algunas de las entradas talámicas contienen péptidos neuroactivos como: sustancia P, colecistokinina, péptido vasoactivo intestinal (VIP) y el péptido relacionado con la calcitonina (Parent, 1986, Sugimoto *et al.* 1984).

3.1.3.2. *Origen de las sinapsis gabaérgicas al neocórtex.*

Hasta hoy se piensa que la actividad gabaérgica es principalmente producida por las interacciones entre las mismas neuronas principales o de proyección, las neuronas espinosas medianas. El axón de las neuronas principales genera colaterales antes de salir del núcleo (Preston, 1980). Las Colaterales se restringen a la vecindad de la neurona (de 0.25 mm de radio) (Wilson, 1990,), y hacen sinapsis simétricas con la

cabeza y troncos de las espinas dendríticas de las neuronas vecinas (Preston, 1980, Kita y Kitai, 1988; Pasík *et al.*, 1988). Sin embargo, Jaeger *et al.* (1994) han descrito que dicha inhibición lateral es débil o inexistente cuando la buscaron a través de registro electrofisiológico intracelular de neuronas vecinas. Las sinapsis simétricas también se pueden localizar en las regiones proximales de las dendritas, en el soma y en el segmento inicial del axón (Wilson y Groves, 1980). últimamente se ha descrito un segundo tipo de interneuronas gabaérgicas que son inmunoreactivas a la calretinina, proteína que une calcio (Kubota, 1993),.

Otra interacción gabaérgica es producida por interneuronas *medianas no espinosas*. Estas neuronas presentan inmunoreactividad a la parvalbúmina, y sus axones terminan en el dominio somatodendrítico proximal de las neuronas espinosas de proyección (Kita *et al.* 1990; Preston, 1980; Kita y Kitai, 1988; Groves, 1995).

3.2. NEURONAS DEL NEO ESTRIADO.

El neo estriado está constituido por diferentes tipos neuronales: neuronas principales o de proyección, y de neuronas locales o interneuronas. Se han propuesto diferentes clasificaciones (Chang *et al.* 1982, DiFiglia *et al.*, 1976, Fox, 1971; Yelnik *et al.*, 1991).

En ratas la relación entre neuronas de proyección e interneuronas es de 9:1 (Chang *et al.* 1982) mientras que en primates es de 3:1 (Graveland y DiFiglia, 1985),.

3.2.1. LA NEURONA PRINCIPAL O DE PROYECCIÓN.

En esta tesis nos ocuparemos principalmente de este tipo neuronal, en el cual realizamos la mayor parte de nuestros registros electrofisiológicos.

3.2.1.1. Características generales.

De la población total de neuronas del neo estriado, las neuronas principales o de proyección son la mayoría (90-95% en la rata). La neurona principal es llamada espinosa mediana debido al tamaño de su soma (10 a 20 $23 \mu\text{M}$) y a la gran cantidad de espinas que cubren sus dendritas.

Del soma surgen troncos dendríticos de $23 \mu\text{M}$ de diámetro. El soma y las dendritas primarias están usualmente libres de espinas. Los troncos primarios se dividen a los 10-30 $23 \mu\text{M}$ de su origen y pueden ramificarse 1 6 2 veces. La figura 10 muestra

una representación de una neurona espinosa mediana.

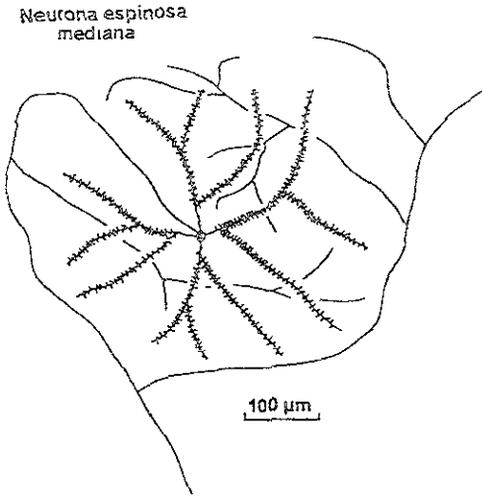


Figura 10 Representación de la anatomía de una neurona espinosa mediana (Tomado de Shepperd, 1992)

Kemp y Powell, en 1971, consideraron a las neuronas espinosas medianas como interneuronas. Posteriormente, utilizando la técnica de marcado retrogrado con peroxidasa de rábano, Graveland (1985) mostró que las neuronas espinosas medianas proyectan sus axones hacia fuera del neo estriado, considerándose entonces como neuronas de proyección. Las neuronas espinosas medianas son GABAérgicas (Precht y Yoshida, 1971; Kita y Kitai, 1988, Pasik *et al.*, 1991) y coliberan varios neuropéptidos como dinorfina, substancia P y encefalinas (Graybiel, 1990). Dichos péptidos no se encuentran por igual en todas las neuronas. Las encefalinas están presentes principalmente en las neuronas espinosas medianas que proyectan hacia el globo pálido. Por el contrario, la substancia P y la dinorfina están más concentradas en las neuronas que proyectan a la substancia *nigra* (Graybiel, 1990). La neurona espinosa mediana presenta generalmente de 25 a 60 ramas dendríticas finales (Wilson, 1985) que irradian en todas direcciones, cubriendo un campo esférico con diámetro de 0.3 a 0.5 mm. Las espinas se encuentran a partir de las dendritas secundarias.

La densidad de espinas decae a cerca de la mitad en la punta de las dendritas (Wilson, 1985). El axón de las neuronas espinosas medianas presenta un segmento inicial bien definido que surge del soma ó de una dendrita primaria. El axón principal emite varias colaterales antes de dejar la vecindad (500 μm) del soma y

dichas colaterales dan origen a una arborización colateral local que hace contactos sinápticos con las neuronas vecinas (Preston *et al.*, 1980).

Las neuronas espinosas medianas de ratas adultas muestran poco acople eléctrico medido por el paso de colorante. (e. g. biocitina, amarillo lucifer, etc.) hacia células vecinas. Sin embargo cuando se estudian en animales neonatos se observa un aumento en la frecuencia de registros con acople electrotónico (Walsh *et al.*, 1989 *dye coupling*).

El número de axones eferentes del neo estriado ha sido estimado en varias especies (VonBonin y Shariff, 1951). El número de neuronas en el neo estriado (Caudado-Putamen) humano es del orden de 100 millones. La densidad calculada es de 11,000 neuronas por milímetro cúbico (Schroder *et al.*, 1975).

3.2.2. AFERENTES SINÁPTICAS SOBRE LA NEURONA ESPINOSA MEDIANA.

Las neuronas espinosas medianas reciben la mayoría de las interacciones sinápticas aferentes al neostriado. Las entradas glutamatérgicas que surgen de corteza cerebral y de tálamo inervan principalmente estas neuronas, principalmente en las espinas dendríticas de región distal. Las entradas dopaminérgicas se originan en la sustancia *nigra pars compacta* y en el área ventral tegmental (VTA), realizando contactos sinápticos con los cuellos de un 10 % de las espinas dendríticas que presentan botones glutamatérgicos, y con los troncos dendríticos (Bouvier *et al.* 1984). La figura 11 muestra la organización de las aferentes a las neuronas espinosas medianas. Las interacciones dopaminérgicas han sido localizadas sobre las neuronas espinosas medianas de la siguiente manera (Freund *et al.*, 1984):

- 59 % sobre espinas dendríticas (tomando en cuenta que sólo se forman en el 10 % de las espinas).
- 35 % sobre troncos de espinas dendríticas y dendritas, y
- 6 % sobre cuerpos celulares.

3.2.3. TIPOS DE NEURONAS ESPINOSAS MEDIANAS.

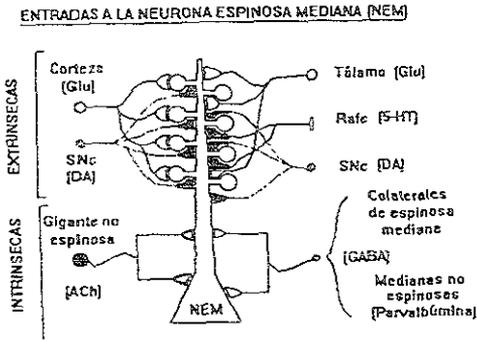


Figura 11 Localización de las aferentes a la neurona espinosa mediana (tomado de Shepherd, 1992)

Al menos dos tipos de fibras eferentes del neocórtex pueden ser identificadas en la rata, las cuales surgen de neuronas espinosas medianas (Beckstead y Cruz 1986; Jiménez-Castellanos y Graybiel, 1989). Se han caracterizado dos tipos. En el primero, hay una gran cantidad de axones que arborizan principalmente en el segmento externo del globo pálido. El otro tipo proyecta poco a esta estructura, yendo principalmente al segmento interno (núcleo entopeduncular en la rata) y a la sustancia nigra reticulada (Chang *et al.* 1981). En el globo pálido y en la sustancia negra, los axones de las neuronas espinosas medianas arborizan en un patrón muy característico denominado axodendrítico longitudinal (Parent *et al.* 1994).

Existe una población de neuronas espinosas que presentan axón largo y son denominadas por Pasik, *et al.* (1991) como *espinosa II* y que se caracterizan en el mono por la presencia de menor densidad de espinas, pero a lo largo de todo el árbol dendrítico, incluyendo las dendritas proximales y ocasionalmente, el soma. Algunas de estas neuronas son positivas a sustancia P.

Con base en sus proyecciones axónicas obtenidas al llenar las neuronas intracelularmente con biocitina, se ha clasificado a la neurona espinosa mediana en 3 subtipos (Kawaguchi *et al.* 1990):

- Tipo I: células que proyectan solo al globo pálido.
- Tipo IIa: células que proyectan al globo pálido, al núcleo entopeduncular y a la parte reticulada de la sustancia *nigra*.
- Tipo IIb: células que proyectan al globo pálido y la sustancia negra pero no al núcleo entopeduncular.

Con base en las respuestas electrofisiológicas al estímulo pareado de aferentes corticales, Nisenbaum y Berger (1992a y 1992b, Berger *et al.* 1987) propusieron dos tipos de neuronas neocorticales. Estos resultados concuerdan con el modelo presentado por nuestro laboratorio en el cual una subpoblación de neuronas espinosas recibe una entrada inhibitoria por parte de una población de interneuronas gabaérgicas (también marcadas por la presencia de parvalbúmina) (Galarraga *et al.* 1990).

3.2.4. ELECTRO FISIOLOGÍA DE LA NEURONA ESPINOSA MEDIANA.

En registros realizados *in vivo*, las neuronas espinosas medianas presentan un patrón temporal de disparo característico: son silentes la mayor parte del tiempo y presentan un potencial de membrana en reposo de alrededor de -80 mV (Wilson, *et al.* 1992). Ocasionalmente, pueden presentar una despolarización prolongada en forma de rampa (*depolarizing shifts*) que dura de 0.5 a 3 segundos, después de la cual la neurona se vuelve nuevamente silente (Wilson, 1990, 1994). Estas despolarizaciones son de origen sináptico, muy probablemente comandadas por la corteza cerebral (Wilson 1990), y dan origen a trenes de potenciales de acción. Al estado de reposo se le denominó *down state* y al estado despolarizado ocasional se le denominó *up state*. La frecuencia del tren de potenciales de acción rara vez pasa de los 40 Hz y no es rítmico (Kita *et al.*, 1985a). La figura 12 muestra una gráfica de la función voltaje corriente de una neurona espinosa mediana registrada en condiciones *in vitro*.

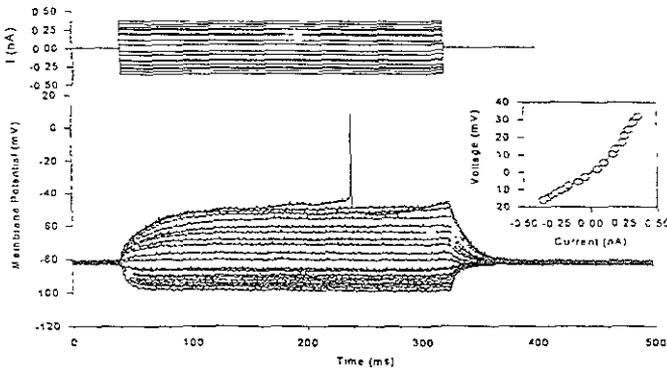


Figura 12. Registro electrofisiológico de una neurona espinosa mediana. Relación voltaje contra corriente (Tomado de Segev, 1996)

Cuando la neurona espinosa mediana es registrada *in vitro* ($[K^+]_o = 3 \text{ mM}$) el potencial de membrana en reposo es generalmente más negativo ($X \pm \text{SEM}$): $-84 \pm 1 \text{ mV}$ ($n=24$). Las neuronas son silentes y los potenciales de acción tienen fase positiva de entre 5 y 20 mV (Kawaguchi, 1993; Kita *et al.*, 1984, 1985b, Galarraga *et al.*, 1994; Bargas *et al.*, 1988).

En el caso de las neuronas espinosas medianas la resistencia de entrada (R_N) registrada *in vivo* es de 10-20 $M\Omega$ (Sugimori *et al.* 1978) e *in vitro* en rebanadas es de $58 \pm 4 M\Omega$ con una variabilidad de 20-97 $M\Omega$, medidos a 70 mV (Bargas *et al.*, 1988, Galarraga, 1994), lo que se explica por qué en la rebanada la actividad sináptica decae. La resistencia de entrada decrece cuando se incrementa la polarización de la membrana. En sentido despolarizante, R_N aumenta de manera continua en todo el intervalo subumbral, excepto en los últimos 10 mV. A esto se le llamó rectificación entrante. Contribuyendo a la rectificación en dirección despolarizante, se activa una conductancia despolarizante sensible al voltaje.

La constante de tiempo determinada en reposo es de 10 a 15 ms. La longitud electrotonica calculada es de 1.5 a 1.8 constantes de espacio (λ). Ambas variables son sensibles al voltaje y disminuyen en paralelo con el aumento de R_N , cuando la célula se despolariza (Bargas *et al.*, 1988, Wilson, 1994).

Las neuronas espinosas *in vitro* en rebanadas presentan pocos potenciales sinápticos espontáneos, alrededor de 1 evento cada segundo (Galarraga *et al.*, 1987; Flores-Hernández *et al.*, 1994). Sin embargo, la frecuencia de registro de potenciales sinápticos espontáneos puede ser aumentada experimentalmente después de denervar de fibras dopaminérgicas mediante la inyección de la 6-Hidroxiopamina

en la *pars compacta* de la sustancia *nigra*, o después de agregar 4-aminopiridina (4-AP), o aumentar la concentración exterior de K. El efecto de la denervación dopaminérgica dura varios meses, lo cual sugiere una influencia tónica inhibitoria de la innervación dopaminérgica sobre las entradas sinápticas a las neuronas estriatales (Galarraga *et al.*, 1987).

In vitro, los potenciales sinápticos inhibitorios (gabaérgicos) tienen un potencial de inversión de entre -57 a -62 mV (Misgeld, *et al.*, 1979, 1982 y 1989, Quira *et al.*, 1985b), que es positivo con respecto al potencial de reposo (-84 mV), provocando que los potenciales sinápticos gabaérgicos registrados en neuronas espinosas medianas *in vitro* sean depolarizantes (Misgeld *et al.*, 1982). Esto sucede en muchas neuronas, (Schofield, 1978, Brown, y Schofield, 1979), donde los potenciales inhibitorios gabaérgicos son hiperpolarizantes respecto del potencial umbral, pero no respecto del potencial de reposo.

Con la técnica de Gigasello (Kawaguchi, 1993) las neuronas espinosas tienen una R_N entre 150 y 200 M. Es curioso que esta misma R_N puede obtenerse con microelectrodos en presencia de bloqueadores de conductancias al potasio tales como el Ba^{2+} (datos no publicados), los cuales abaten la rectificación entrante antes mencionada. En la configuración de Gigasello también se pierde dicha rectificación.

3.3. HERRAMIENTAS USADAS EN LAS SIMULACIONES POR COMPUTADORA.

El uso del cómputo para construir simulaciones a partir de modelos teóricos muy variados ha crecido considerablemente en los últimos años. Básicamente se parte de la idea de que la señalización celular depende de la actividad eléctrica de los componentes de la membrana, mismos que ha sido posible explicar matemáticamente. En el caso de las neuronas es un comportamiento especializado y complejo; y esto ha hecho pensar en la posibilidad de crear más algoritmos matemáticos que puedan explicar, e incluso reconstruir, con precisión este fenómeno.

A medida que se avanza en este conocimiento, se encuentra sorprendentemente que los elementos constituyentes de la actividad neural sí pueden ser cuantificados matemáticamente, y más aún, que aunque sus bases son mucho más complejas de lo que se pensaba, son extremadamente precisas y eficientes (Mascagni 1989).

El problema fundamental entonces, en el modelado neural, se centra en dos objetivos:

- Hallar soluciones que permitan mostrar y seguir la señalización neural en función del tiempo. Hasta hoy, los modelos existentes han logrado describir particularidades específicas de la actividad eléctrica como: estado de la membrana, disipación de energía, reactividad de los componentes, propagación, entre otras (Eeckman y Bower 1993). Pero sin duda el problema más delicado se ha centrado en dar movilidad a esta actividad, al agregarle seguimiento en función del tiempo.
- Encontrar la interrelación entre lo biológico-experimental y lo teórico-matemático. Con frecuencia, determinadas soluciones a problemas de procesamiento de datos, como integración visual, orientación temporal, espacial, reconocimiento y otros, han sido solucionados por teóricos según patrones y herramientas bien elaborados. Pero en algún punto de la búsqueda se pierde lo que inspiró a la solución de estos problemas: reconocer la manera en que lo hacen los seres vivos. El resultado es un producto eficiente, pero que no tiene nada que ver con la idea original (Eeckman y Bower 1993). Esto es la cuna de la llamada ciencia de la inteligencia artificial, que poco a poco tiene más que ver con la ingeniería que con la biología.

Sobre estos dos puntos, cada vez se está haciendo, dentro del estudio de esta área particular de la neurociencia, que es necesario contar con herramientas poderosas que permitan continuar reconstruyendo y estudiando las funciones neurales en seres vivos, recopilando datos y procesándolos de manera compleja y sistemática, siempre con la supervisión y apoyo de muchas áreas, que aunque tienen su campo de estudio definido, no deben de apartarse del objetivo fundamental y comentado.

En la actualidad, las herramientas de cómputo usadas para descifrar y estudiar los códigos que se elaboran con la representación neural se agrupa en el campo de la electrofisiología. Los tipos de registro abarcan por un lado la toma de muestras extracelulares, desde una célula con sus segmentos hasta poblaciones completas (potenciales de campo) o segmentos incluso de cerebro (Electro encefalograma), donde se mide el voltaje a través de la resistencia externa de la membrana, con valores muy pequeños, del orden de los microvolts. Por otro lado se desarrollan técnicas de registro intracelular, con valores más altos (milivolts) y técnicas desarrolladas en micro ambientes de registro y ubicación de electrodos.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

3.3.1. INTEGRACIÓN DE ALGORITMOS EN PROGRAMAS DE SIMULACIÓN NEURAL.

Más que el uso de modelos *per se*, se considera que la neurociencia computacional se distingue de la neurobiología clásica por un enfoque explícito sobre cómo explicar la forma de computar datos de las neuronas (Bower y Beeman, 1992). De manera que en lugar de obtener información experimental sobre las estructuras neurales como tales, un enfoque computacional requiere recolectar toda la información disponible que permita un entendimiento funcional en el momento.

Los modelos basados en aspectos fisiológicos y anatómicos detallados de alguna región en cuestión capturan lo que es conocido de esta región mientras se idean posteriores investigaciones experimentales (Eeckman y Bower, 1993). Los mismos modelos pueden proveer de una interpretación de los datos que han sido obtenidos. De manera que una interacción entre experimentos y modelado computacional debe ser progresivo, interactivo e interdependiente.

Para transportar dichos modelos entonces hacia una computadora, es preciso hacer representaciones matemáticas de ellos. Actualmente se dispone de gran cantidad de trabajos que han avanzado mucho en el entendimiento de cómo se procesan señales eléctricas en las membranas excitables. Desde las clásicas interpretaciones de Hodgkin y Huxley (1952 a,b,c,d) hasta los modelos de Rall (1977, 1959, 1964, 1969, 1977) y Segev (1992, 1996). Sin embargo, todos tienen dos limitantes a la hora de trabajar con ellos en la computadora: Primero, todos son representaciones pasivas del estado fijo en determinado instante en el proceso estímulo, conducción, cambio de conductancia o de potencial del segmento de membrana. Segundo, solo contemplan un segmento muy particular de membrana en una neurona. De manera que estas limitantes son en tiempo y espacio. El trabajo de una simulación entonces se centra en conjuntar este conocimiento teórico para combinarlo con las herramientas modernas de procesamiento, de hardware y programación. De manera que se pueda dar *vida* a una neurona o a una red de neuronas virtuales, de acuerdo al conocimiento que se tiene a la fecha.

Una vez que el modelador ha construido su producto, la precisión del resultado depende en muchos factores; que van desde la calidad de los datos usados para construir la simulación, hasta la forma como ésta corre numéricamente. Cuando se trata de soluciones analíticas, uno sabe que el resultado es correcto asumiendo que

el modelo subyacente es correcto. En el caso de simulaciones numéricas, esto es mucho más engañoso. Es difícil decir si se trata de un dato nuevo no descubierto antes, o simplemente el error de un algoritmo complejo. Los errores pueden darse más frecuentemente por las siguientes causas:

- Lenguaje de simulación mal manejado (errores de programación).
- De tipo conceptual. Conocimiento impreciso o incompleto de los elementos teóricos que se requieren (Bower y Beeman 1992).
- Selección inadecuada de los parámetros numéricos (resistencias de entrada, potenciales de membrana, conductancias por canal, *et cetera*).
- Imprecisiones numéricas debidas a una mala selección de los parámetros de integración.
- El comportamiento legítimo de un sistema complejo y no anticipado.

3.3.2. PLATAFORMAS Y LENGUAJE ADECUADOS.

Incluso si un modelador ha sido extremadamente cuidadoso en la construcción de un modelo en particular, su precisión y su comportamiento parecido al real dependen en una gran medida del software con el que esté programado, así como el hardware. En el primer caso, existen gran cantidad de herramientas ya generadas para trabajar con una simulación. Estas pueden dividirse genéricamente en aquellas que son dedicadas, y aquellas de propósito general. Las primeras se desarrollan para resolver problemas muy específicos, como simulaciones particulares de neuronas o redes de alguna área particular. Las segundas permiten generar gran cantidad de modelos distintos con una sola herramienta (Wilson *et al* 1989). Particularmente el uso del segundo tipo ha sido mucho más desarrollado, debido a que permite más flexibilidad en el trabajo de análisis de datos, además de que permite modificaciones de manera más flexible.

Entre los simuladores de propósito general, para el presente trabajo, se ha escogido GENESIS[®] (General Neural Simulation System, por sus siglas en inglés)*

* <http://www.bbb.caltech.edu/GENESIS/genesis.html>

desarrollado por el Instituto Tecnológico de California, (CALTECH) y distribuido de manera libre bajo una licencia académica. (Véase Apéndice D).

GENESIS ha demostrado ser una pieza de *Software* muy versátil. Ha sido comparada con otras distribuciones con amplios márgenes de ventaja, en cuanto a estabilidad, propósitos genéricos, y capacidad de ser flexible, sobre todo para simular funciones de Cable lineal, de ramificaciones complejas, y compartimentos con canales de Hodking-Huxley. (Bhalla, *et al* 1992).

Uno de los elementos fundamentales para ejecutar semejante paquetería es precisamente el Sistema Operativo. Es preciso que se pueda trabajar en un ambiente con completo control de procesos, de manejo de recursos, de conexiones a red, y mucha disponibilidad. Además de que sea posible trabajar las simulaciones en múltiples arquitecturas de Hardware, desde Computadoras Intel[®] hasta supercomputadoras (Bower y Beeman 1992). Debido a esto, GENESIS solo se encuentra disponible para plataformas basadas en ambientes POSIX[®], que es el estándar de UNIX[®]. La desventaja relativa es la complejidad de administración y mantenimiento de sistemas así, sin embargo, dichas desventajas son minimizadas con el personal adecuado en su manejo.

El sistema operativo de uso académico y científico por excelencia, es LINUX^{®**}. Este se encuentra bajo licenciamiento de desarrollo, uso y modificación bajo el esquema de la Free Software Foundation. De esta manera, y considerando que Linux es un estándar de POSIX[®], y por lo tanto de UNIX[®], es posible la compatibilidad con sistemas de cómputo más complejos, a través de un sistema distribuido. (Welsh 1996).

El último elemento a considerar, es el hardware. La precisión de un sistema con gran cantidad de algoritmos y métodos numéricos de integración es posible solo a través de equipo con gran capacidad de procesamiento. Una PC de escritorio es capaz de lograr niveles de procesamiento de hasta 10 a 15 megaflops. Una simulación compleja de una neurona detallada puede requerir niveles de hasta 50 megaflops. Esto redundaría en la pérdida de trabajo del prototipo en "tiempo real" es decir, al organizar las instrucciones para ser procesadas, suponiendo que una PC de escritorio fuese lo suficientemente estable (en cuanto a equipo y Sistema

** <http://www.linux.org>

Operativo). Lo que representa milisegundos de función de actividad de membrana, puede resolverse en horas o incluso días.

Actualmente existen equipos mucho más completos para resolver las demandas de cómputo de este tipo. Desde servidores monoprocesador, con sus limitaciones aún (40 megaflops). Hasta sistemas de computadoras (*clusters*) o grupos integrados de procesadores (supercomputadoras). Se puede elevar el nivel de cómputo hasta cientos de megaflops.

3.3.3. MÉTODOS DE SOLUCIÓN DE ECUACIONES DIFERENCIALES.

Una simulación neural básicamente requiere resolver un grupo de ecuaciones pareadas, del tipo de las que se han venido describiendo a lo largo del presente trabajo. El método es reemplazar las ecuaciones diferenciales por ecuaciones diferencia, mismas que se resuelven a través de intervalos de tiempo discretos (Bahlla, *et al.* 1992). Típicamente los intervalos más pequeños dan lugar a una mayor precisión pero hace largo el tiempo de ejecución, considerando que se requieren mas ecuaciones para resolver. Por esta razón se han desarrollado una gran cantidad de técnicas de integración numérica para llevar a cabo este procedimiento con el mejor desempeño entre estos dos factores (precisión y velocidad), consideradas como categorías principales. (Bower, Beeman 1992).

Métodos explícitos, que son los más simples, pero requieren de valores pequeños de tiempo para evitar inestabilidad numérica cuando hay pocos compartimentos en un modelo (Mascagni 1989).

Los métodos explícitos son más complejos, pero mucho mas estables, sobre todo para modelos que requieren gran cantidad de ecuaciones con grandes períodos.

La selección del método depende de la naturaleza del modelo y del equipo que se tenga para realizar el cómputo. El valor de intensidad de procesamiento se mide en megaflops (millones de operaciones de punto flotante por segundo), nos da un parámetro del tipo de equipo que se requiere para lograr el funcionamiento más óptimo del análisis numérico que se requiera.

3.3.4. ESTABILIDAD Y PRECISIÓN. MÉTODOS DE SIMULACIÓN.

Los modelos con gran cantidad de compartimentos, requieren métodos de integración particulares. Estos se listan con más detalle en el apéndice C.

El proceso de obtener el valor de potencial de membrana en un compartimento neural genérico, es definido en la ecuación 68, arriba mencionada. Se obtiene considerando la solución de Hodgkin y Huxley. (Ecuación 60).

Por medio de este sistema de ecuaciones pareadas, se define el estado de apertura de una compuerta, componente de un canal.

Estos son ejemplos de los conjuntos que se pueden hacer con las ecuaciones y que deben ser considerados en grupos de N sistemas diferenciales de primer orden, que tendrán que ser manejados por el software de simulación. Despejando:

$$\frac{dy_i}{dt} = f(t, y_1, y_2, \dots, y_N), \text{ siendo } i=1, \dots, N. \quad (79).$$

Para simplificar la notación, se ignora el subíndice i, y se escribe en una forma general que será resuelta como:

$$\frac{dy}{dt} = f(t) \quad (80).$$

La dependencia en el tiempo t usualmente se encuentra implícita dentro de la función de tiempo de cada una de las y's. Por ejemplo, en la ecuación inicial los potenciales de membrana en los compartimentos adyacentes V_m^- y V_m^+ , así como las de G_K y de $I_{injecct}$ dependen todas en t.

Los métodos de integración usados son: (Ver apéndice C).

- Explícitos: Progresión de Euler, Método de Adams-Bashforth, Exponencial de Euler.
- Implícitos: Regresión de Euler. Método de Crank-Nicholson,

De los explícitos, la progresión de Euler es la más sencilla y fácil de implementar, pero la más propensa a inexactitudes cuando se simula por largo tiempo.

En cuanto a los métodos implícitos, más complejos pero estables, existen problemas particulares. En general hay que trabajar con ecuaciones no resueltas que requieren su solución antes de proseguir (Ver apéndice C para explicación más detallada). En general es preciso hacer soluciones más interactivas, como el método predicción-corrección de Newton (Acton, 1970) para lograr la solución. En el caso de las ecuaciones ejemplificadas arriba lo que se construye con estos métodos son matrices tridiagonales (Matriz difusa sin valores cero en su diagonal tanto arriba como debajo de esta lo que simplifica la solución).

Existe otro método de Hines (1984) que provee otro modo eficiente para resolver estos métodos cuando se habla de compartimentos altamente ramificados. Este método se integra en lenguajes de programación orientados a objetos en forma de núcleos de algoritmos. En conjunción con el método de regresión de Euler y del de Drank-Nicholson. En GENESIS, este es conocido como objeto *hsolve* (Bower y Beeman 1992).

3.3.5. COMPUTADORAS Y RECURSOS FÍSICOS PARA DESARROLLO DE SIMULACIONES NEURALES BIOLÓGICAS.

La implementación paralela de GENESIS® es PGENESIS®. El paralelismo en cómputo hace referencia a la forma de distribuir datos en más de una unidad de procesamiento (CPU, por sus siglas en inglés) (Tanenbaum y Woodhull 1998). Actualmente se cuenta con la suficiente tecnología como para lograr por medio de este procedimiento aumentar la capacidad de resolución de métodos numéricos. Aunque las explicaciones sobre el comportamiento de sistemas neurales son posibles sin el uso de modelos neurales (Chomsky 1957) aún es preciso el uso de simulaciones a gran escala para integrar datos anatómicos y fisiológicos completamente. La escala de dichos modelos pueden ser valoradas en las teorías sobre la función del hipocampo en el proceso de aprendizaje y memoria (Mc Lelland y Goddard 1996, Levy 1984). Estas analizan las propiedades estadísticas de respuestas como frecuencias de disparo, rapidez de la transmisión sináptica, y las estructuras de conexión como elementos cruciales en la explicación de cómo se procesa la información en el hipocampo. La validez de estos datos estadísticos es condicionada en muestras lo suficientemente sencillas que no representan en toda su escala el comportamiento de todas las funciones de una muestra real. Crear

modelos lo suficientemente detallados de un elemento biológico neural puede requerir más de las capacidades existentes en tecnología en la actualidad.

Desde el punto de vista del cómputo exclusivamente, hay dos tecnologías de adquisición de datos que han provocado que se despierte el interés en construir modelos a gran escala: La primera es la de la imageneología del sistema, como la resonancia magnética (Belliveau, *et al.* 1991), que nos permite probar por primera vez las hipótesis de la relación estructura-función. Por otro lado se encuentra el desarrollo de los dispositivos de registro intra y extracelular multi-electrodo (Wilson, *et al.*, 1992) que han ampliado el conocimiento del comportamiento de grandes poblaciones de células.

El uso efectivo del cómputo en paralelo enfocado a simular sistemas neurales entonces requiere que el problema a estudiar sea dividido en varias partes, de manera que se pueda minimizar la sobrecarga asociada a la comunicación y sincronización entre procesadores electrónicos, mientras se balancea al mismo tiempo el trabajo que realiza cada uno de estos.

La sobrecarga se disminuye reduciendo la comunicación entre componentes de la simulación que residen en distintos *cpu*, y maximizando la capacidad de cada componente de trabajar en cada uno de estos dispositivos sin sincronizarse. A la hora de sincronizar, hay dos características en la comunicación que se establece y que hay que resolver: 1) El ancho de banda, es la tasa efectiva a la cual los datos pueden ser enviados a través de un medio. 2) La latencia es el tiempo en el cual un procesador envía datos y es recibido por otro. (Tanenbaum y Woodhull 1998). En cuanto a las técnicas existentes, hay dos clases de simulación que se caracterizan por baja sobrecarga:

- **Búsqueda paramétrica:** Cuando se construyen algoritmos de optimización global para un modelo con parámetros, es preciso evaluar dichos cálculos constantemente. En el caso de un modelo neural, la revisión de parámetros es mejor llevada a cabo ejecutando el modelo. Hay bastantes algoritmos que pueden ser paralelizados de manera que la evaluación de parámetros se haga simultánea, incluyendo las modernas tendencias de algoritmos genéticos (Tuckwell 1988), y la sincronización neural simulada (Azencott 1992). Cada elemento de parámetros independiente puede ser ejecutado en cada procesador por separado. Los costos de comunicación son pequeños; los parámetros deben ser transmitidos al inicio, y los resultados al final de la evaluación de cada elemento. Todo esto es debido a que cada parte corre independientemente, y los

eventos de sincronización requeridos son menores.

- **Modelos en red.** Ofrecen dos características que son resueltas por las tendencias actuales del hardware en plataformas paralelas. Si asumimos que podemos partir compartimentos del modelo (o la totalidad de sus componentes) de manera que puedan ejecutarse en distintos procesadores, así que la comunicación entre cada uno pueda ser en forma de espigas o disparos. Primero, las frecuencias de disparo son bajas en comparación con el tiempo de integración dentro de la célula, de manera que el ancho de banda puede ser tan bajo como lo requieran unos cuantos disparos. Segundo, los retardos axonales son típicamente de uno o dos órdenes de magnitud mayores que el tiempo de integración. De manera que no es necesario hacer simulaciones con tiempos muertos. La simulación en distintos procesadores puede diferir tanto como cada disparo sea entregado a su destino dentro del periodo de retardo axonal. Estas características son compatibles con las plataformas paralelas donde el ancho de banda es usualmente limitado y la latencia alta.

En contraste, hacer una simulación distribuida de un modelo conectado electrotónicamente sobre muchos procesadores, puede incurrir en una gran sobrecarga. Esto es debido a que en cada tiempo de integración los procesadores deben intercambiar datos, e implícitamente sincronizarse. Hay mucha comunicación, y los procesadores tienen que esperar a que todos terminen un tiempo de integración antes de que puedan continuar al siguiente (Bahalla *et al* 1992).

3.3.6. PLATAFORMAS PARALELAS.

Las tres principales clases de plataformas paralelas son: (Bower 1992).

- 1.- Redes de Estaciones de trabajo (NOW, por sus siglas en inglés).
- 2.- Procesadores simétricos (SMP, por sus siglas en inglés).
- 2.- Redes de Procesadores no uniformes con memoria masivamente compartida (NUMA MPP, por sus siglas en inglés).

En adición hay versiones híbridas de NOW y MPP en las cuales cada nodo es una máquina SMP en sí misma. Las dos cuestiones más importantes sobre eficiencia cuando se decide en qué plataforma concentrarse son: La optimización de sus características de comunicación, que vaya de acuerdo con el tipo de modelado.

También de qué manera la arquitectura soporta la demanda que cada nodo requiere.

Como se ha mencionado, las características más importantes son el ancho de banda y la latencia. De estas, la latencia es la que tiene un rol más crítico para los modelos; bajos valores de ésta, y altos de aquél son el objetivo.

En el caso de las arquitecturas de paralelismo, podemos seleccionar de acuerdo a estos conceptos: los NOW tienen típicamente alta latencia y bajo ancho de banda. Son solo óptimos para funciones de simulación como una búsqueda paramétrica en donde la evaluación de una sola unidad neural toma un largo periodo. Pueden ser óptimos para modelos de red con grandes intervalos de espera que no se afecten por la latencia. También hay que considerar el acceso exclusivo al procesador o si hay lectura y escritura intensa a los discos duros. Sin exclusividad, es muy difícil particionar redes para una simulación. Lo es mas cuando se trata de compartir discos, y demás recursos. Estos no siempre se encuentran disponibles en suficiente magnitud.

Las plataformas SMP (como Origin [®], Convex [®], Ultrasparc [®]) tienen la ventaja de una baja latencia gran ancho de banda para un número entre pequeño y grande de procesadores (de 6 a 16) aunque no son adecuadas para simulaciones a gran escala debido a que el medio de comunicación entre ellas, -el bus compartido- no se escala adecuadamente. Sin embargo son óptimas para el desarrollo de modelos de una sola célula. Presentan más facilidad para la programación y desarrollo.

Las máquinas con arquitectura NUMA MPP (como la Cray T3E [®]) son la plataforma ideal para procesos a gran escala altamente paralelizables. La latencia y el ancho de banda son altamente superiores que las NOW, y muy similares a las SMP. Se pueden escalar a cientos de procesadores en búsquedas paramétricas, y en decenas de estos en modelos de red bien distribuidos. Estas son las máquinas con mayor desempeño en cuanto a memoria, acceso a discos y latencias. Sin embargo en cuestión de costos y acceso, las SMP e incluso las NOW pueden ser opción.

3.4. CÉLULAS NERVIOSAS. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS DE TRABAJO A PARTIR DE LO EXPERIMENTAL.

Para lograr un modelo matemático que pueda ser resuelto en una computadora en tiempo real, es preciso tener un esquema de la célula real que va a ser modelada, conjuntando el conocimiento teórico que se tiene a la fecha sobre todos los aspectos anatómicos, moleculares y por supuesto electrofisiológicos del particular. Cada elemento debe ser sistematizado de acuerdo al lenguaje de programación que

ofrezca la herramienta de simulación, además del sistema operativo, y el *hardware* sobre el cual se esté trabajando. El nivel de detalle dependerá del tipo de comportamiento que se quiera explorar, y de la capacidad de los recursos de cómputo con que uno cuente.

En el caso de las células espinosas medianas de proyección, anteriormente descritas, se consideran dos problemas particulares a resolver: Las espinas y las conductancias iónicas.

Smith y Thompson (1987) usaron experimentos de fijación de voltaje (voltage clamp) y los resultados obtenidos sirvieron para desarrollar un modelo en computadora a partir de los datos obtenidos. Para ello estudiaron las propiedades de las corrientes entrantes lentas (I_B) de las células de *Tritonia Diomedea*. Esta corriente a menudo es llamada corriente B, porque se cree que es responsable de mantener las despolarizaciones prolongadas que permite que se generen las ráfagas de potenciales de acción, las cuales son características de estas neuronas.

La figura 13 muestra el gráfico de los datos obtenidos por Smith y Thompson en sus experimentos. Se obtuvieron constantes de tiempo (cuadrados), y como es típico en estos experimentos, hay una buena medida de incertidumbre en estos valores, así como cierta variación entre cada muestra. Sin embargo para predecir el comportamiento de estos valores, se acostumbra trazar una curva entre los promedios de dichos puntos, mostrada en una línea punteada ya sea a través de un programa graficador, o incluso a mano. Ambos resultan precisos, dado el ruido estadístico que tienen en realidad estos valores (Bower y Beeman 1992).

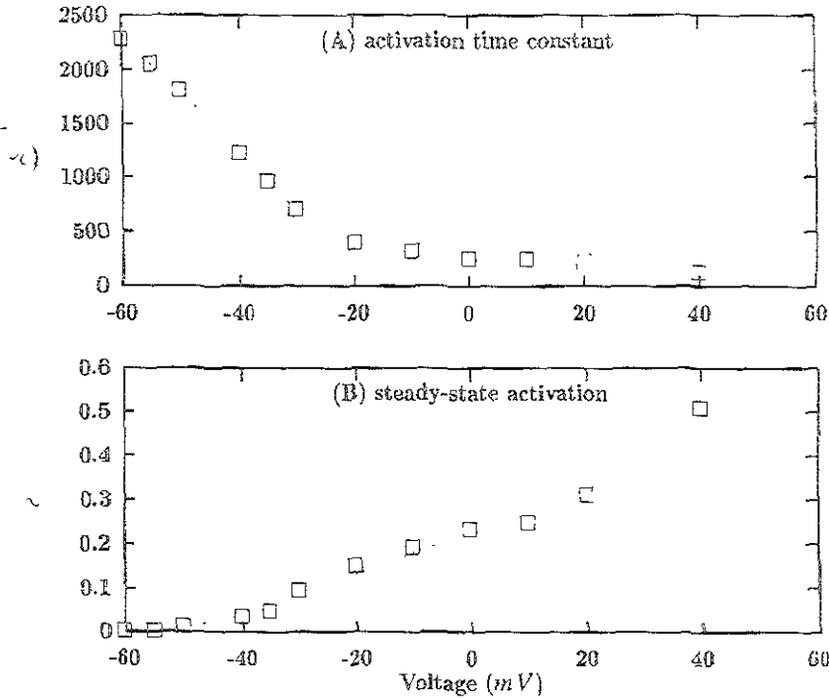


Figura 13 a y b. Datos obtenidos de Smut y Thompson (1987) para constante de tiempo de la corriente B (a) y la activación de estado estable (steady state) (b). Los cuadrados representan los datos experimentales y las líneas punteadas representan la "curva aproximada" (ver texto).

Como a menudo sucede, solo se obtienen los valores de la corriente en estado estable (steady-state) mediante:

$$I_B = \bar{g}_B m^p (E_{rev} - V) \quad (81).$$

Se estimaron E_{rev} de aproximadamente 68 mV, aunque no realizaron ningún despeje para determinar la p exponencial, o la conductancia máxima \bar{g}_B . Cuanto se intenta despejar m_∞ a través de una función que de un trazo sigmoide, u otra ecuación analítica equivalente, se escoge el valor de la potencia de p que mejor se ajuste a la curva, de manera arbitraria, como ya ha sido expuesto anteriormente.

El valor que más se ajusta en este caso es $p = 1$. Sin embargo, la conductancia máxima \bar{g}_B es también desconocida. Podemos estimarla usando la ecuación 81 para

calcular y graficar g_b , m^p. Al mismo tiempo se cumple la expectativa de que m_∞ se acercará asintóticamente a la unidad, en grandes valores de V . Este es un ejemplo de una pequeña porción del conjunto de elementos que pueden constituir un modelo en computadora. En estos casos, como el ejemplo, la simulación se puede desarrollar utilizando los valores y algoritmos generados para tal porción de la conductancia obtenidas del experimento. Sin embargo, hay situaciones que predicen comportamientos que no se ven aún en la muestra biológica real, ya sea por cuestiones instrumentales o incluso de variables no conocidas. En el caso anterior, el caso de la curva de activación en el gráfico 19b no muestra datos de alcanzar un valor máximo, aunque hay cierto comportamiento de una forma sigmoideal para completar su esquema y así llevar a cabo la programación de la simulación, fue necesario suponer que m alcanzó la mitad de su valor máximo a 40 mV, y considerar el valor de g_b de aproximadamente 0.1 μ S. Esta incertidumbre afecta la escala del parámetro de activación pero no afecta ningún cálculo consecutivo cuando se integra nuestro modelo al conjunto total, debido a que el valor de la corriente del canal es el parámetro de interés. De manera que con una curva aproximada punteada en los datos de la figura 13b se tienen los valores para usar en el modelo completo del canal.

La gran cantidad de datos que puede requerir una simulación con mucho detalle la hace compleja y susceptible a errores de cálculo difícilmente detectables. Es por eso que hay que balancear la precisión del detalle para obtener los datos exclusivamente fundamentales, así como para aislar variables, reducirlas y así limitar la posibilidad de errores.

4. INFORME EXPERIMENTAL.

4.1. HIPÓTESIS.

Los modelos simulados en computadora, se ejecuten en tiempo real y que demuestren un comportamiento equivalente a las células nerviosas.

4.2. OBJETIVO.

Desarrollar usando la tecnología de simulación y equipo de computo disponible, un modelo electrofisiológico de una neurona en tiempo real, tomando como referencia el registro intracelular de las neuronas espinosas medianas de proyección.

4.3. MATERIAL Y MÉTODOS.

La fase experimental del presente documento ha requerido dividir la metodología en dos fases. La primera, puramente al nivel de laboratorio, consistió en la toma de registros intracelulares in vitro de neuronas neoestriatales de ratas Wistar. Ésta sirvió para obtener valores y parámetros para construir la simulación, así como para lograr elementos comparativos de actividad neural. La segunda parte fue el proceso de modelado en computadora. Los datos generados de los registros biológicos fueron seleccionados para constituir los parámetros con los cuales fueron programados los modelos en el software GENESIS. Para esto se utilizaron los elementos teóricos sustentados en la primera parte este documento, y adaptados por medio de sistemas de resolución de ecuaciones diferenciales, a través de cinco métodos de integración. El producto del trabajo de desarrollo en computadora será mostrado a través del ambiente gráfico que la misma herramienta provee. Se generaron gráficas de valores que fueron contrastados contra las curvas mostradas en los registros de las neuronas control en ratas.

4.4. REGISTROS INTRACELULARES IN VITRO.

Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar de un peso aproximado de 180-200 gr al inicio de los experimentos, sin manipulación experimental. Los animales se anestesiaron con ether, se decapitaron y se extrajo el cerebro. Se hicieron cortes sagitales a nivel del estriado de 400 $m\mu$, con un vibratomo. Las rebanadas se mantuvieron en solución de Krebbs, que era sometida a la gasificación constante con una mezcla de carbógeno (95% CO_2 , 5% O_2). Se les practicaron registros electrofisiológicos *in vitro* descritos a continuación.

Los registros se realizaron con microelectrodos de vidrio con una resistencia de 80 a 120 mohms. Se llenaron con acetato de potasio en una concentración 3 molar y con biocitina, como marcador intracelular. La actividad eléctrica de la neurona fue tomada a través de un amplificador de alta impedancia marca NEURODATA® IR-183, digitalizada, y registrada por un osciloscopio marca Tektronix® TDS 320.

Se estimularon las células mediante la inyección de pulsos cuadrados de corriente despolarizante e hiperpolarizante, por medio de un estimulador marca DIGITIMER® LTD DS2A, con el fin de construir curvas de corriente-voltaje y conocer el potencial de disparo de la neurona registrada. Se empleó una inyección intracelular de rampas de corriente (0.5-1 nA/s) por medio de un generador de rampas WAVETEK®, observando y registrando en video y en computadora, el comportamiento del potencial de membrana.

Con los datos obtenidos se construyeron tablas de valores, donde se obtendrían los valores característicos de dichas células: Voltaje de reposo, Umbral de disparo, Resistencia de membrana. Con ellos fueron calculados los denominados Valores específicos para cada célula. (véase sección 2.5.2). A las células marcadas con biocitina se les calculó el área celular mediante una regleta (figura 14), y con dichos valores se procedió a la construcción en computadora de un esquema de una célula Isopotencial, con las dimensiones y valores de reposo de las muestras obtenidas en laboratorio.

4.5. CAPTURA DE DATOS EN COMPUTADORA.

Los datos obtenidos de los registros *in vitro* fueron grabados en un sistema de videocinta, para ser reproducidas y visualizadas en el osciloscopio a través de un sistema NEUROCODER® DR-890. Posteriormente fueron transferidas a través

del puerto serial a una Computadora ACER POWER® con un sistema Operativo LINUX REDHAT versión 5.2. Las curvas Corriente-tiempo fueron digitalizadas para ser analizadas por las herramientas provistas en el programa GENESIS, y así obtener valores de los perfiles aproximados de las conductancias iónicas. Debido a que algunas de las medidas requerían un nivel más fino de registro, no disponible en el equipo, algunos parámetros fueron obtenidos de la bibliografía (Wilson, 1984-85; Hille, 1984; Galarraga, *et al.*, 1987. Shepperd, 1992).

La CRAY-ORIGIN 2000 de Silicon Graphics®, con 32 procesadores RISC y sistema Operativo Cellular Irix ver 6.2, es también compatible con el Standard UNIX. Cuenta con una memoria de RAM de 8 Gigabytes, un espacio en disco duro de 40 Gigabites, y una capacidad de cómputo de 380 megaflops. Los datos tomados y grabados de las muestras *in vitro* en el laboratorio, fueron capturados a través de la PC ACER, procesados parcialmente, y transportados a través de red electrónica (RED UNAM) hacia la ORIGIN. El programa que sirvió de interfase para ello fue GENESIS®, (General Neural Simulation System) desarrollado y mantenido por el California Institute of Technology (Caltech2000).

4.6. CONSTRUCCIÓN DE MODELOS CON GENESIS®.

Génesis fue desarrollado en los laboratorios de la división de Biología del Caltech, desde 1985. Se trata de una serie de piezas de software que contienen objetos que representan series de algoritmos tanto genéricos, como para casos específicos, creados para modelar compartimentos, canales, actividades de neurotransmisores, neuromoduladores, y sinapsis. Las simulaciones construidas pueden ir desde una sola célula con todo detalle, hasta redes neurales de cientos o miles de unidades. Todo esto programado en lenguaje *C orientado a objetos*.

Con estas herramientas de cómputo, los datos almacenados y transportados hacia la Supercomputadora de la UNAM, fueron convertidos a un formato legible por el programa GENESIS; e interpretados para modificar y reconstruir la estructura de algoritmos que habrían de dar por resultado la simulación de una célula espinosa equivalente a las registradas *in vitro*. Las simulaciones se ejecutaron en los procesadores paralelos de la ORIGIN 2000, mediante el *intérprete para procesadores paralelos*, PGENESIS® liberado por el Pitsburg Supercomputing Center en 1997(psc 2000). Mediante este esquema a través de *ambientes distribuidos*, creados por la biblioteca PVM (Parallel Virtual Machine) conque cuentan la ORIGIN, se fue desarrollando el modelo en sesión remota desde el laboratorio de neuromorfología

experimental y aplicada de la Universidad Nacional Autónoma de México, ENEP Iztacala, desde la PC Acer®. La actividad registrada en las simulaciones en computadora de las células espinosas medianas del estriado, fue mostrada en los monitores con gráficos de voltaje, corriente, activación de canales, y conductancias de iones en función de tiempo, de la misma forma como se hizo con los archivos de datos de las células registradas in vitro.

Para obtener los valores que hicieron funcionar a la célula simulada, y que posteriormente mostró su actividad en el ambiente gráfico, se hizo un esquema de desarrollo que constó de las siguientes etapas:

- a) Análisis de las células registradas in vitro. Dividido en dos partes: En primera instancia, se hizo un análisis morfológico grueso. A través de las células marcadas con biocitina se obtuvieron las dimensiones de las células registradas. A continuación se registraron los valores electrofisiológicos característicos de dichas células, comentados al principio de esta sección: Potenciales, umbrales, resistencias, corrientes. Con estos elementos se obtuvieron los denominados valores específicos (sección 2.5.2.1).
- b) Basado en los elementos morfológicos de las células, se procedió a construir un modelo pasivo simplificado, que constó de un soma y un compartimento con los perfiles electrofisiológicos de las neuronas espinosas medianas. El soma modelado respondía a las características de una célula isopotencial. (secc 2.5.2) el compartimento que representa al soma fue simplificado para representar el conjunto de dendritas de este tipo específico de célula, siguiendo las reglas del 2/3 (sección 2.7) y conservando sus características pasivas (Segev, 1992), dicho modelo incorporó los algoritmos correspondientes para la propagación y atenuación de señales (Sec 2.6).
- c) Se procedió a ejecutar la primera *normalización*^{*}, del código del programa. Esto es se contrastó su actividad y se seleccionó algún método de integración en cómputo, para lograr menor error de precisión en la resolución de ecuaciones diferenciales (sección 3.3.3).

* Una normalización en términos de cómputo hace referencia al procedimiento para estandarizar o definir el método uniforme a seguir en determinado procedimiento (Kerningham, Ritchie, 1991)

- d) Se procedió a agregar las *conductancias* al modelo generado morfológicamente apegado a los datos *in vitro*, Para ello se define a un canal iónico de una especie en particular como un conjunto de compuertas, con valores estadísticos de apertura y cierre. Es decir, cada canal tiene determinado número de compuertas (generalmente dos o tres, relacionadas entre sí por un exponente, véase sección 2.7.4). Para cada canal se genera una serie de algoritmos, que se integran en grupos o clases, que definen un objeto. Cada objeto en si se integra al modelo original, obtenido en el paso b).
- e) Se ejecutó nuevamente un procedimiento de *normalización*, a cada nuevo canal generado, se probó la optimización del equipo que procesa los datos. Para esto se realizaron pruebas de rendimiento en la Cray-Origin. Hasta obtener la simulación más estable.
- f) Se generó el entorno gráfico de la simulación, que permitió tenerla disponible para obtener en cualquier momento curvas de actividad con distintas variables: voltaje-tiempo, Corriente-tiempo, Corriente/voltaje por canal, tal como serían obtenidas en un registro intra celular *in vitro*. Además de generar otros gráficos no comunes, pero demostrativos: Corrientes de Activación e inactivación. O gráficos de actividad de las compuertas probabilísticas.
- g) Se contrastaron las imágenes generadas por la simulación con las de la bibliografía, así como las registradas en el laboratorio.

4.7. RESULTADOS.

La primera fase del experimento, que incluyó la electrofisiología, fue llevada a cabo durante un periodo de 2 meses. En esta etapa se acumularon los datos suficientes como para obtener los parámetros requeridos para la simulación. Estos datos fueron analizados cuantitativamente. Los resultados reportados en este documento fueron obtenidos de neuronas con potenciales de membrana de mas de 50 mV, y que generaban potenciales de acción de amplitud mayor a los 70 mV. Tres de éstas neuronas fueron marcadas con biocitina (Numero 2, 5, 6) e identificadas como neuronas espinosas medianas basadas en su morfología somato-dendrítica, además de conocer sus dimensiones por inspección. (Fig 14). El número total de células registradas fue de 6. De éstas, la número 1 y la 4 fueron descartadas por presentar signos evidentes de lesión. Ya sea por hipoxia, o por daño de membrana causado por el electrodo (Tabla 2).



Fig. 14 Muestra 5 Neurona espinosa mediana a la que se la hizo registro intracelular. Se le con Biotina

Tabla 2. Células espinosas medianas en registro intracelular.

Celula	Potencial de Membrana:	Umbral
1	-115 mV	-35 a -40 mV
2	-90 mV	-20 a -25 mV
3	-90 mV	-40 a -45 mV
4	-117 mV	-15 a -20 mV
5	-92 mV	-40 a -45 mV
6	-90 mV	-40 a -45 mV

4.7.1. DIMENSIONES Y VALORES INICIALES (VM, RM, ENA, EK, ELEAK).

Los valores más elementales para construir un modelo biológicamente equivalente son los valores de reposo de membrana, así como aquellos que indican la función de los canales y sus conductancias respectivas. En el caso de las neuronas espinosas medianas, la mayoría de los valores se aproximan mucho a las descripciones generales para todos los tipos de neuronas: (Bargas, *et al* 1988; Reyes Lizalde, 1998). Por tanto, los valores obtenidos pueden ser contrastados con descripciones clásicas ya encontradas en la bibliografía (Hodgkin y Huxley, 1952 a-d; Rinzel y Rall 1974; Rall, *et al* 1992).

Dichos, valores, extraídos a través de observaciones experimentales, o a través de la su inferencia matemática (sección 2.6), en la población de cuatro neuronas estudiadas se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Valores de las células útiles en el experimento.

Número de célula	Vm (milivolts)	Rm (Kohm - cm ²)	Ena (milivolts)	Ek. (milivolts)	Eieak. (milivolts)
2	-90	0.030	23	-92	10.61
3	-90	0.030	23	-92	10.61
5	-92	0.030	24	-95	10.61
6	-90	0.030	23	-92	10.61

4.7.2. DENDRITAS Y ÁRBOLES DENDRÍTICOS.

Dada la complejidad de la estructura de las espinas dendríticas, al momento de terminar el presente documento, no fue posible completar la serie de funciones que pueden modelar su comportamiento. Las razones fueron principalmente por la dificultad de controlar errores en los algoritmos, a la necesidad de más recursos de cómputo, y sobre todo, a que era necesario revisar el comportamiento del modelo ya construido, para identificar errores, verificar la veracidad y así continuar sobre esta base con un nivel a más detalle, en lo que a programación se refiere.

El modelo elaborado en esta instancia prescindió de dendritas, lo que limitó su comportamiento a lo predicho por las explicaciones teóricas clásicas de Hodking Y Huxley, (1952 a-d) Rall (1964, 1967, 1979,1977), Llinás, (1988).

Se construyó un modelo apegado a las dimensiones encontradas en las células marcadas con Biocitina. (Fig 14).

Se modeló el compartimento somático de la neurona con un diámetro de 16 micrómetros de diámetro. A este compartimento se le agregó uno más con dimensiones de 8 por 400 micrómetros representando este el cilindro equivalente (Rall 1959, 1962, 1977) de toda la ramificación dendrítica, como fue descrito en capítulos previos.

En primera instancia a este modelo se le adicionaron canales de Hodgking y Huxley para analizar su comportamiento, de ahí se modelaron las siguientes corrientes encontradas en las células estriatales.

4.7.3. CONDUCTANCIAS: PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE ACTIVACIÓN E INACTIVACIÓN (α , β , PARA X, Y).

De acuerdo a los cálculos, se modelaron dos canales para Sodio y para Potasio respectivamente (Ver sección 2.7.4). Ambos fueron construidos mediante la interacción de una serie de "compuertas" que contenían parámetros de activación e inactivación de los canales. Dos compuertas, (m y h) para sodio y una compuerta (n) para potasio fueron elaboradas. Sus parámetros de activación e inactivación se muestran en las tablas 4 y 5. Las variables para generar el algoritmo para construir cada compuerta fueron denominadas con letras del alfabeto: A, B, C, y D, para las variables de activación/no activación y F. Para la función probabilística de apertura/cierre.

Tabla 4. Parámetros de activación y no activación en el modelado de un canal de Sodio.

		A	B	C	D	F
Compuerta M	Activación (α)	-6.5	-0.1	-1.0	-121.5	-10.0
M.	Inactivación. (β)	4.0	0.0	0.0	-90	18.0
Compuerta H	Activación (α)	0.7	0.0	0.0	-90	20.0
H	Inactivación. (β)	1.0	0.0	1.0	-60	-10

Instantáneo: 0.0, Exponente de M=3, exponente de h=1.

Tabla 5. Valores de Activación y no activación de una compuerta de potasio

		A	B	C	D	F
Compuerta	Activación (α)	8	-0.01	-1.0	-100	-10.00
N						
N.	Inactivación (β)	0.125	0.0	0.0	-90	80.0

Instantaneo: 0.0, Exponente de N=4.

4.7.4. VISUALIZACIÓN Y ANÁLISIS DEL MODELO.

Para de entender mejor la forma como se acoplan cada uno de los algoritmos descritos en el presente trabajo y en los datos experimentales obtenidos, se construyó un modelo, basándose en el código y el lenguaje de alto nivel proporcionado por el Software GENESIS[®]. Se ocuparon para ello explicaciones matemáticas ya desarrolladas previamente, como los modelos descritos por Hodgking y Huxley (1952 a-d) para las conductancias iónicas. El modelo así construido representa a una neurona genérica, con una dendrita y con canales del tipo de los de Hodgking y Huxley, de medidas y valores determinadas por los datos experimentales. Este modelo puede ejecutarse en dos modalidades: Fijación de corriente o fijación de voltaje (Current Clamp y Voltaje clamp, respectivamente). Cuando la interfaz gráfica de la simulación se presenta a su primera carga, la simulación se encuentra en modo de fijación de voltaje. Los valores puestos por omisión al iniciar el proceso, indican que se mantenga el potencial de membrana por un par de milisegundos, (para ver la línea de reposo) y rápidamente fijarlo a 59 mV, sobre el potencial de reposo. En esta simulación se ha adoptado la convención de HH, que es considerar el potencial de reposo de 0 volts, en lugar de -65 mV. Fig. 15.

Los valores con los que se ejecuta entonces el procedimiento son los siguientes:

Voltaje de mantenimiento:	0 mV.
Tiempo de ejecución	2 mseg.
Voltaje pre-estímulo	0 mV.
Tiempo en pre-estímulo	0 mV.
Voltaje fijado	50 mV.
Tiempo de fijación	20 mseg.

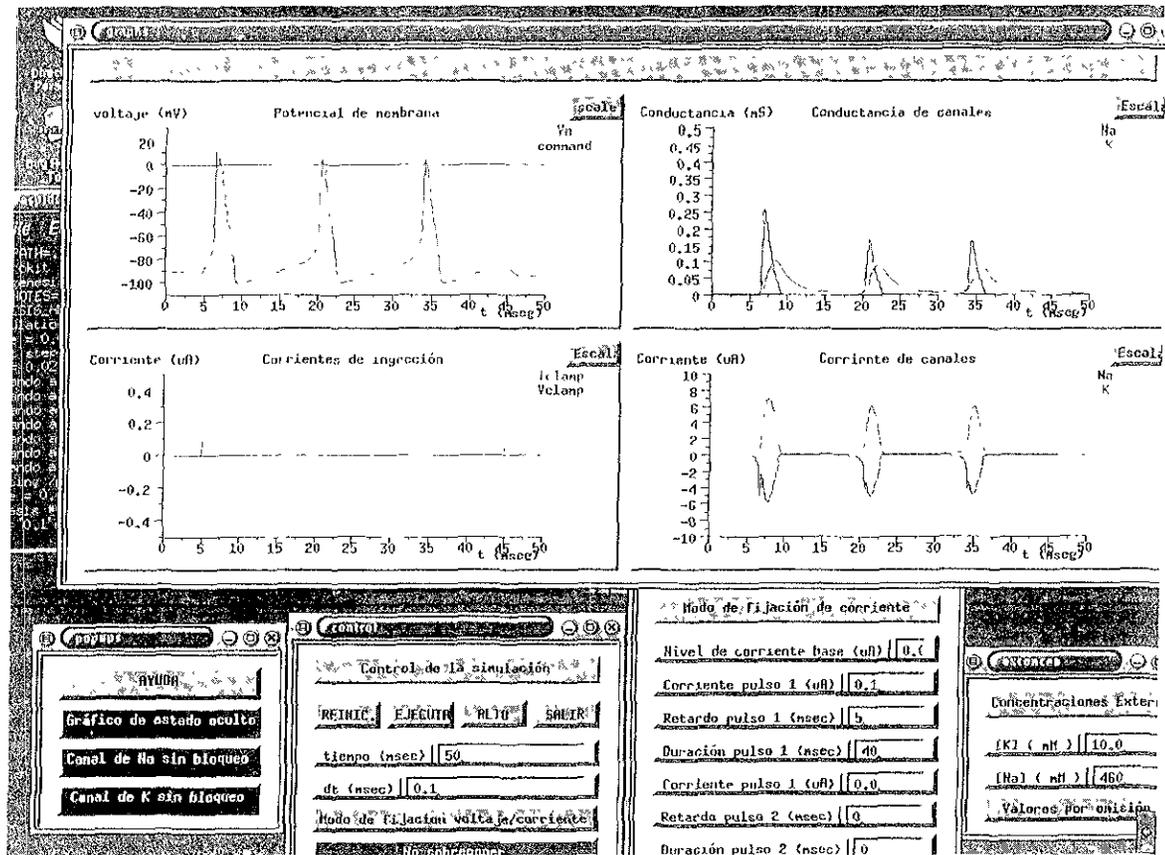


Fig 15 Señales simuladas el experimento de la célula en GENESIS ® en fijación de corriente.

La simulación se pone a funcionar oprimiendo el botón <REINIC>. seguido por el botón <EJECUTAR>. Se presenta una interfaz gráfica que presenta cuatro gráficas que representan el Potencial de membrana, las corrientes de inyección, la conductancia de los canales y la corriente de los canales respectivamente. (Fig 15 y 16).

El gráfico en la esquina superior izquierda muestra tanto el voltaje al que es fijado al segmento de membrana como el potencial resultante. Si todo funciona correctamente, ambas curvas se trazan casi idénticas, tal como sería en un experimento real. El panel inferior de la Izquierda muestra la inyección de corriente que se necesita para mantener el voltaje deseado, con sus tres componentes: Una espiga muy breve, positiva, relacionada con la carga de la capacitancia de membrana, un transiente negativo asociado con la conductancia de sodio, y finalmente una curva positiva sostenida asociada con la conductancia de potasio. Los valores mostrados en estos dos pánels son resultados experimentales mostrados a partir de los instrumentos cotidianos en el laboratorio, y se apegan a las predicciones de Hodgkin y Huxley. Los dos gráficos a la derecha no son directamente observables, pero pueden ser obtenidos a través de aislar los algoritmos empleados en el modelo. Esto nos permite hacer mas maniobras, como simular el bloqueo químico de canales, o hacer trazos de algunas variables de activación, tal como se han incluido en el modelo.

Para demostrar que es viable, se ha añadido la función de bloqueo de canales, mediante el panel de control de la simulación. A través de experimentos que simulan el bloqueo con Tetrodotoxina (TTX) y Tetraetil amonio (TEA). Simplemente se aíslan las derivaciones matemáticas de estas funciones, y se trazan los gráficos correspondientes. Esto equivale al bloqueo de canales por métodos bioquímicos.

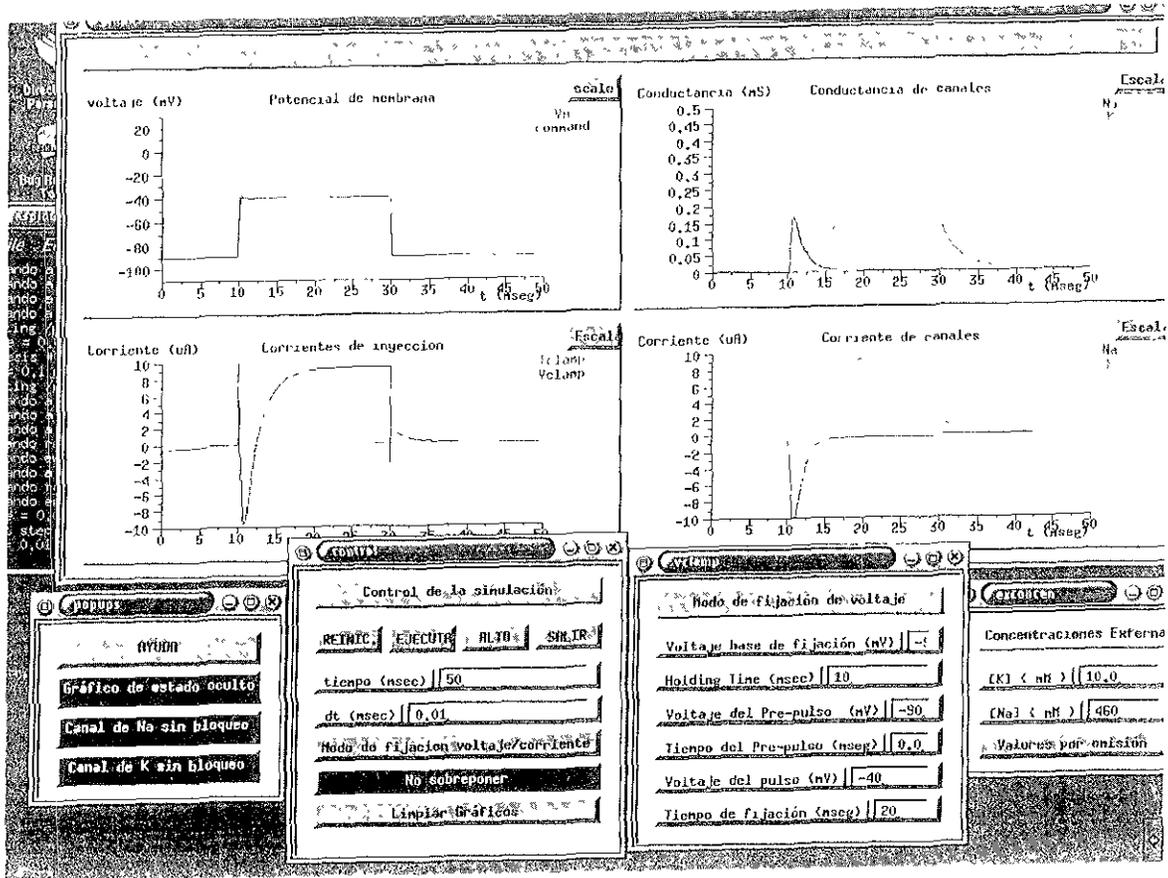


Figura 16 aspecto de la interfaz gráfica de la simulación en GENESIS Experimento en simulación de voltaje

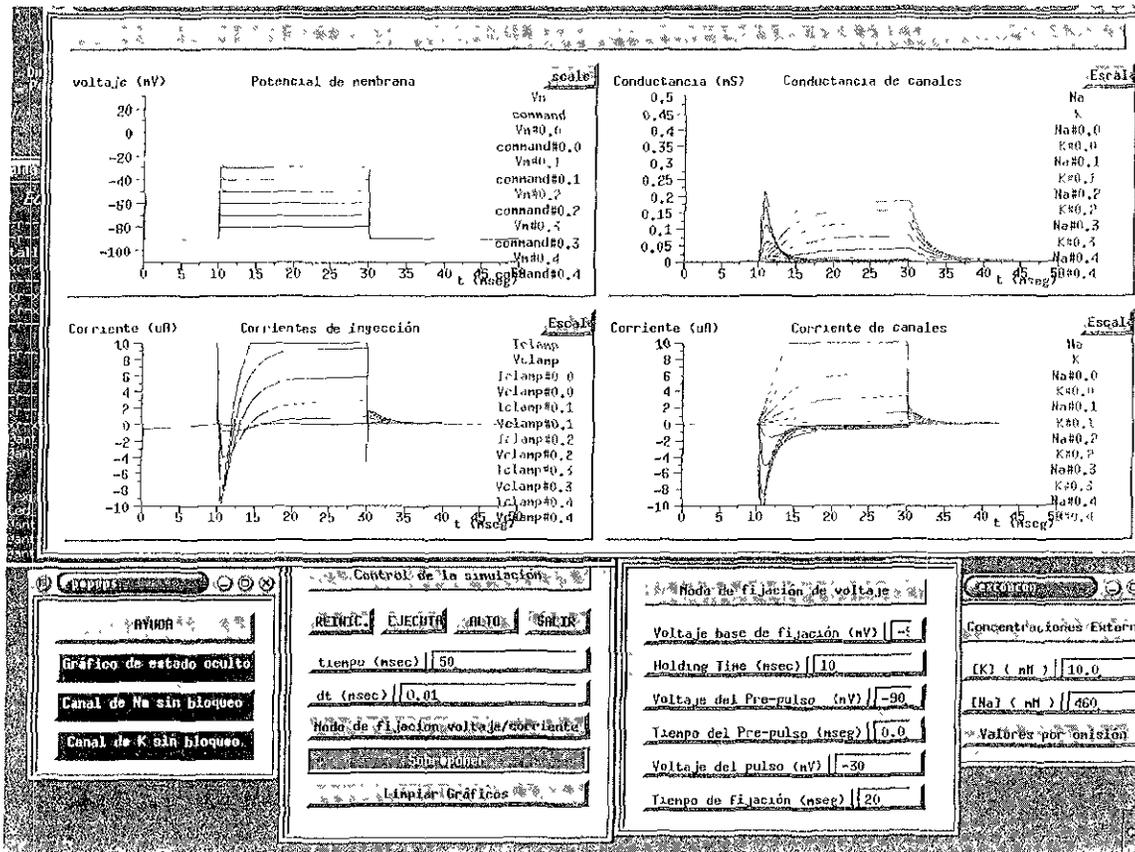


Figura 17 Familia de curvas de conductancia en función del tiempo, en una serie de fijación de voltaje simulada. La serie es de 20, 40, 60 y 80 y 100 mV

Para probar la veracidad del trazado de la conductancia del Potasio, se hace una serie de fijaciones superpuestas.

Se cambia el voltaje de fijación a 100 mV y se ejecuta de nuevo la simulación. Se añade una función al entorno gráfico, manejada a través del botón <sobreponer> para permitir dibujar varios trazos sobre un mismo gráfico. De este modo, se construye una familia de curvas en los paneles del lado derecho similares a los de la figura 17. Dichos valores son equivalentes a los resultados obtenidos de manera experimental por Hodgkin y Huxley. (figura 18).

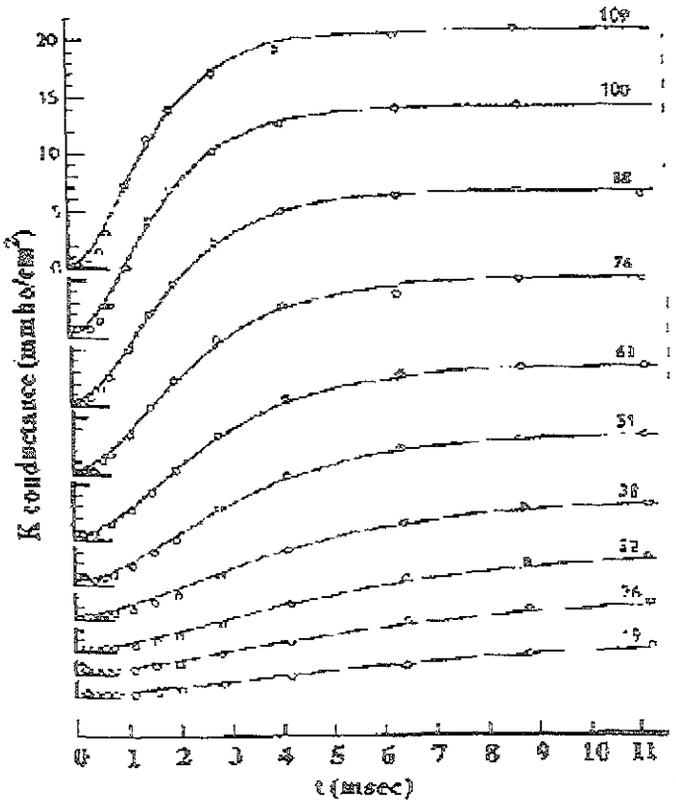


Figura 18. Familia de Curvas en un experimento de Fijación de voltaje ilustrando las propiedades dependientes de Voltaje de las conductancias de potasio en un experimento con el axón de calamar gigante Tomado de Hodgkin y Huxley 1952d.

4.8. DISCUSIÓN.

En el presente trabajo no se logró la construcción y desarrollo total de un modelo con las características completas de una neurona espinosa mediana. El principal problema se encuentra en la caracterización de todas las conductancias presentes en este tipo de célula (Bower, 1995), aunque el comportamiento básico de los canales de sodio y potasio, que dan sus principales características, es el ya definido por Hodgkin y Huxley (1952 a-d).

Hasta aquí se lograron algoritmos que pueden representar la actividad eléctrica de una célula genérica con las dimensiones y la geometría de una neurona espinosa mediana (Bargas, *et al.* 1988, Galarraga, *et al.* 1987; Surmeier, *et al.* 1989, 1991). Uno de los beneficios de utilizar una herramienta como el simulador GENESIS[®] es que todo este trabajo sirve para sentar las bases de un modelo más elaborado. Que puede servir como soporte para construir a partir de ahí los elementos que faltan (Bower, 1995, Bhalla, *et al.* 1992).

En este caso, el modelo se apega a la realidad en por lo menos con dos características: la primera es de índole anatómico respetando el tamaño y la geometría observada en las muestras experimentales. La segunda es en el aspecto electrofisiológico, a nivel de las conductancias de sodio y potasio elementales.

El siguiente paso para agregarle más realismo al modelo está en la parte anatómica, pues es preciso agregar espinas dendríticas a los compartimentos construidos. Estas deben de ser modeladas como compartimentos añadidos, y con características electrotónicas particulares (Calabresi *et al.* 1987, Wilson 1984).

Posteriormente viene la parte del modelado de conductancias particulares a la célula. Estas pueden ser consideradas como un conjunto de variables en lugar de canales independientes (Kita *et al.* 1984).

Hay varios autores que han intentado hacer modelos tanto aislados como integrales de neuronas espinosas medianas (Calabresi, *et al.* 1987; Bargas, *et al.* 1988; Galarraga, *et al.* 1987; Surmeier, 1989, 1991). Se han podido hacer avances integrando conductancias, o simulando estructuralmente a dichas células. Sin embargo el problema principal ha sido la dificultad para integrar toda esta información en una sola estructura uniforme (Bower, 1992).

En el caso del modelado con el software GENESIS[®], se tiene la ventaja de que están ya considerados dichos factores, sin embargo incluirlos a detalle puede llenar de complejidad el desarrollo, y en el caso de los sistemas informáticos, la complejidad induce a errores. Por esto a la hora de considerarse la construcción de

un modelo completo de una neurona particular, deben implementarse muchos escaiones, donde se da opción de identificar y corregir errores paulatinamente (Bower y Beeman, 1992).

4.9. CONCLUSIÓN.

Como ha sido demostrado en el procedimiento seguido para el desarrollo del software presentado, es posible generar modelos a varios niveles de detalle, a partir de datos experimentales de varios aspectos de la morfología y función neural. Para esto es necesario auxiliarse de herramientas de cómputo de gran escala, así como de lenguajes y sistemas operativos especializados.

El uso de simuladores de propósito general, como GENESIS[®] permite la flexibilidad de construir modelos que puedan irse modificando e integrando con nuevos datos experimentales, y así dirigir los experimentos, para lograr un mejor entendimiento de la función neural.

5. APÉNDICES.

5.1. APÉNDICE A. CUATRO LEYES FUNDAMENTALES DEL MOVIMIENTO DE IONES EN LAS CÉLULAS.

El movimiento iónico tiene como referencia un espacio en tres ejes de movimiento. Por simplicidad, se considerara solo un sistema de una dimensión, esto es asumiremos que se mueven solo en el eje X. Esa simplificación es adecuada para la mayoría de los sistemas biológicos, debido a que principalmente se trata de describir el movimiento a través de las membranas biológicas (Brestcher, 1973, Jhonston y Wu 1994).

Las primeras dos leyes tienen que ver con dos procesos: La difusión de las partículas casadas por las diferencias de concentración, así como la fuga por el impulso que toman de iones causada por diferencias de potencial. La tercera ley tiene describe la relación entre los coeficientes proporcionales descritos por las otras dos, es decir, el coeficiente de difusión D , y el la energía potencial μ . La cuarta ley manifiesta las reglas del principio de separación básica de cargas en los sistemas biológicos (Russell y Larena, 1992). Estas leyes son los fundamentos para desarrollar herramientas matemáticas que derivan en ecuaciones fundamentales en la Neurofisiología, tales como la de Nernst-Planck, Nernst, Goldman-Hodgkin y Katz; así como las ecuaciones de equilibrio de Donan (Hodking y Huxley 1953 a-d, Shepperd, 1992; Jhonston y Wu 1994).

5.1.1. LEY DE DIFUSIÓN DE FICK.

$$J_{diff} = -D \frac{\partial [C]}{\partial x} \quad (A-1)$$

Donde J es el valor del flujo de difusión (moléculas /seg * cm²); D es el coeficiente de difusión (cm²/segundo) y $[C]$ representa la concentración de iones (moléculas / cm³). El signo negativo indica que J fluye desde las zonas con más alta hasta la zonas mas bajas de concentración. Todo esto funciona para soluciones en dilución. De otra forma, debe ser manejada la variable de la actividad de los solutos

(Jhonston y Wu 1994)

La ecuación A-1 entonces representa la primera ley de Fick. Es un algoritmo empírico que describe que la difusión de partículas va en *descenso* en relación con el gradiente de concentración y es en cualquier caso directamente proporcional a la magnitud de tal gradiente, con una *constante de proporcionalidad D*.

5.1.2. LEY DE OHM PARA LA DIFERENCIA DE POTENCIALES.

Las partículas cargadas, que en las células se representan por moléculas iónicas, se afectan en los sistemas biológicos por fuerzas adicionales; resultantes de la interacción de sus cargas eléctricas intrínsecas y los campos eléctricos que se encuentran en su medio celular. El flujo de estas partículas en un campo eléctrico puede ser descrito mediante la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} J_{\text{potencial}} &= \partial_{el} E \\ &= -\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x} \end{aligned} \quad (A-2)$$

En donde $J_{\text{potencial}}$ es la magnitud del flujo (moléculas / $\text{seg}^2 \cdot \text{cm}^2$), ∂_{el} es la conductividad eléctrica (moléculas / $\text{B}^2 \cdot \text{segundo}^2 \cdot \text{cm}$), E es el campo eléctrico (V/cm) = $-\frac{\partial v}{\partial x}$, V es el potencial eléctrico (V), μ es la movilidad ($\text{cm}^2/\text{V}^2 \cdot \text{seg}$), z es la valencia del ion (sin dimensión) y $[C]$ es la concentración.

La ecuación A-2 describe que la magnitud o potencial de las partículas cargadas positivamente va en dirección al gradiente del potencial eléctrico, y es en todo caso directamente proporcional a la magnitud de tal gradiente. Se representa con la constante de proporcionalidad equivalente a $\mu z [C]$.

5.1.3. LA RELACION ENTRE DIFUSIÓN Y MOBILIDAD. COEFICIENTE DE EINSTEIN

Einstein en 1905 (Rusell y Larena, 1992) describió la difusión como un proceso de movimiento aleatorio. Demostró que la resistencia a la fricción que se da en un medio fluido es equivalente al impulso que tiene en sus constantes de difusión, siempre y cuando haya un equilibrio térmico. Relacionó estos dos factores - movilidad y difusión, mediante:

$$D = \frac{kT}{q} \mu \quad (\text{A-3})$$

Donde k es la constante de Boltzmann (1.38×10^{-23} joules/ $^{\circ}\text{K}$), T es la temperatura absoluta ($^{\circ}\text{K}$), y q es la carga de la molécula (C).

Esta relación formalmente define que la difusión y la movilidad o potencial son factores aditivos, debido a que las resistencias presentadas en el medio en que se desarrollan ambos procesos son iguales. Esta definición simplifica completamente las descripciones cuantitativas del movimiento de los iones en sistemas biológicos, debido a que éstos cuando interactúan en células vivientes se influyen usualmente tanto por sus valores de concentración, como de sus diferencias de potencial.

5.1.4. NEUTRALIDAD ESPACIO-CARGA.

En un volumen dado, las cargas totales de los cationes son *aproximadamente* equivalentes a la carga total de iones, es decir:

$$\sum_i z_i^+ e [C_i^+] = \sum_j z_j^- e [C_j^-] \quad (\text{A-4})$$

Donde z_i^+ es la valencia de las especies catiónicas de i; z_j^- es la valencia de las especies aniónicas de j; e es la carga de un ion monovalente; y $[C_i^+]$ junto con $[C_j^-]$ representan concentraciones de ambas especies iónicas.

La neutralidad espacio-carga se sigue en la mayor parte de las estructuras bioquímicas en los seres vivos. La única excepción se encuentra dentro de la misma membrana celular, debido a la separación de cargas (Jhonston, 1995).

5.2. APÉNDICE B. ECUACIÓN DE HODGKIN Y HUXLEY.

Para desarrollar una ecuación que permita describir el estado estático y pasivo, es decir, el valor del potencial de membrana con sus canales iónicos pasivos (Goldman, 1943), es preciso contar con un modelo simplificado de los elementos constituyentes de la membrana neural. Este esquema se puede ver representado en la figura 1 nn el texto de este documento. Considerando los elementos de éste, se ha construido un modelo matemático para calcular el valor del potencial en reposo (Hodking, *et al.* 1952 a-c). Inicialmente. Se consideró la presencia de solo dos iones en el medio intra, y extracelular, en orden de poder simplificar los cálculos. Aunque el algoritmo final permite agregar los iones que sean necesarios (Goldman, 1943) debido a que hay mas canales pasivos de potasio de que sodio, el flujo de iones acarreado por el K^+ es mucho mayor que el de Na^+ (g_k es 20 veces mayor que g_{Na} , es decir $10 \times 10^{-6}S$ comparado con $0.5 \times 10^{-6}S$, (Koester, 1992)). Dados estos valores, junto con los puntos de equilibrio de Nernst de cada uno, se puede calcular V_m .

Considerando que V_m es constante en el reposo de la membrana, la corriente neta entra cada lado de esta, debe de ser cero, Así que cuantitativamente en esta situación I_{Na} es equivalente y opuesto a I_k . Esto es, considerando solo el caso hipotético donde la bomba de sodio potasio provoca un efecto electroneutral (Koester, 1992):

$$I_{Na} = -I_k \quad \text{o bien} \quad I_{Na} + I_k = 0 \quad (\text{B-1}).$$

Con este concepto, se puede entonces calcular fácilmente la corriente de sodio y la de potasio en dos pasos. Primero, sumamos las diferencias de potencial por separado entre cada ion. Por ejemplo, a medida que uno se ubica tanto afuera como por dentro de la membrana, la diferencia de potencial del sodio es la suma de diferencias a través del cambio entre la *corriente de equilibrio* de sodio y la *conductancia* del mismo. (E_{Na} y g_{Na} respectivamente):

$$V_m = E_{na} + \frac{I_{Na}}{g_{Na}} \quad (\text{B-2a}).$$

Y para el ion Potasio:

$$V_m = E_k + \frac{I_k}{g_k} \quad (\text{B-2b}).$$

Se ha de considerar aquí la convención de los signos derivados de $V_m = V_{dentro} - V_{afuera}$. Esto es, la corriente saliente de la membrana es positiva, y la entrante negativa. En este caso, se considera entonces la corriente de potasio como positiva, por ser de adentro hacia fuera, y la de sodio negativa por ser inversa.

Despejando para el valor de corriente I:

$$I_{Na} = g_{Na} x (V_m - E_{Na}) \quad (\text{B-3a}).$$

$$I_k = g_k x (V_m - E_k) \quad (\text{B-3b}).$$

De manera que la corriente iónica a través de cada una de las corrientes ilustradas, es igual a la conductancia de cada especie multiplicada por la fuerza neta del potencial. Es decir, la conductancia para el potasio es proporcional al número de canales abiertos de este ión, y la fuerza neta del potencial equivale a la diferencia entre V_m y E_k . Si el potencial de membrana es mas positivo que el potencial de equilibrio del potasio, (como sucede en realidad: $E_k = -75$ mV aproximadamente). La fuerza neta es positiva (saliente). Y en el caso contrario, negativa (entrante).

Partiendo de la ecuación B-1 se observa que la suma de corrientes de sodio y potasio, en el caso hipotético mencionado, equivale a cero. Puede sustituir estos valores (I_{Na} e I_k) por las ecuaciones B-3a y B-3b, obteniendo:

$$g_{Na} * (V_m - E_{Na}) + g_k * (V_m - E_k) = 0$$

Simplificando:

$$(V_m * g_{Na} - E_{Na} * g_{Na}) + (V_m * g_k - E_k * g_k) = 0$$

Y acomodando:

$$V_m (g_{Na} + g_k) = (E_{Na} * g_{Na}) + (E_k * g_k) \quad (\text{B-4})$$

Despejando V_m se obtiene el valor para el potencial de membrana en reposo (Hodgkin et. al, 1952):

$$V_m = \frac{(E_{Na} * g_{Na}) + (E_k * g_k)}{g_{Na} + g_k} \quad (\text{B-5})$$

La solución de dicha ecuación indica que V_m tendrá soluciones que siempre tenderán a acercarse al valor de la "batería" que esté asociada con la mayor

conductancia. Cuando la membrana esta en reposo, usualmente V_m es negativo (o cero, dependiendo de la convención usada). Esto es considerando a la membrana como si se tratara del circuito equivalente mostrado en la figura 1. Esto se confirma al observar el comportamiento de esta ecuación cuando hay un potencial de acción. En este caso, la conductancia de potasio se conserva, como es sabido, al inicio del evento, y la del sodio, se aumenta hasta 500 veces su valor inicial. Substituyendo estos nuevos valores de g_{Na} en la ecuación (B-5) se obtendrán valores muy por encima de la línea de reposo, acercándose mucho mas a E_{Na} .

El potencial de membrana no solo tiene conductancias para sodio y potasio, sino que también para Cloro (Koester, 1992). De manera que para que la ecuación quede mas completa, es preciso agregar esta variable a la ecuación general. Usando el mismo procedimiento en las especies iónicas previamente manejadas, obtenemos:

$$V_m = \frac{(E_{na} * g_{na}) + (E_k * g_k) + (E_{cl} * g_{cl})}{g_{na} + g_k + g_{cl}} \quad (B-6)$$

La contribución entonces al valor del potencial de membrana de cada *batería* iónica se da en función de la conductancia o la permeabilidad de la membrana a cada ión en particular. Si ésta varía grandemente para alguno de ellos, el potencial de membrana tendrá a desplazarse hacia este valor. Los iones de cloro a menudo tienden a tener canales pasivos distribuidos en toda la membrana, por lo que a excepción de casos muy particulares, no tienden a tener compuertas dependientes de voltaje, que provoquen cambios en los valores de la ecuación (Koester, 1992). Sin embargo, considerando que es una especie con carga neta negativa, opuesta al sodio y al potasio, tienden a influir mucho en el valor general de V_m (Shepperd, 1992).

Por último, es de considerar que en condiciones reales, el reposo de una célula es bastante relativo. Existe una *fuga* de iones de manera constante, dada por una estructura proteica conocida como bomba sodio-potasio. Para evitar el agotar las proporciones intra y extracelulares de cada especie iónica, dicha bomba extrae Na y ingresa K (Na^{2+} Y K^+) a la célula. Las corrientes producidas por esta actividad, deberían ser equivalentes y opuestas a los valores pasivos (Shepperd 1992). Sin embargo, el bombeo es electrogénico, se intercambian tres iones de sodio por cada dos de potasio (Koester, 1992).

El efecto de esta actividad es lograr un valor de potencial de membrana ligeramente mas negativo, esto asegura una continua diferencia entre cada especie iónica. Considerando entonces que $I_{ion} = -I'_{ion}$, siendo esta última la corriente activa de la bomba de sodio-potasio, tenemos:

$$\frac{I_{Na}}{I_k} = \frac{I'_{Na}}{I'_k} = \frac{3}{2}$$

$$\text{Siendo } \tilde{I}_{Na} = I'_{Na} \text{ e } \tilde{I}_k = I'_k \text{ (B-7)}$$

5.3. APÉNDICE C. MÉTODOS NUMÉRICOS DE INTEGRACIÓN.

A fin de explicar las circunstancias que determinan la forma de elegir y resolver las técnicas de integración numérica usadas en este trabajo, se explican a continuación las que son usadas mas comúnmente. Se encuentran mas detalladas en el documento de Mascagni (1989).

Retomemos el ejemplo expresado en el capítulo 3, donde se planea una solución apareando las ecuaciones 69 y 68, para generar la que posteriormente fue la ecuación 79:

$$\frac{dy_i}{dt} = f(t, y_1, y_2, \dots, y_N), \text{ siendo } i=1, \dots, N. \quad (79)$$

Para simplificar la notación, se ignora el subíndice i , y se escribe en una forma general que será resuelta como:

$$\frac{dy}{dt} = f(t) \quad (80)$$

La dependencia en el tiempo t usualmente se encuentra implícita dentro de la función de tiempo de cada una de las y 's. Por ejemplo, en la ecuación inicial los potenciales de membrana en los compartimentos adyacentes V_m^+ y V_m^- , así como las de G_k y de I_{inyecta} dependen todas en t . Los métodos para resolver este tipo de algoritmos se dividen en dos: Explícitos e implícitos.

Métodos Explícitos.

Se les denomina así debido a que los resultados obtenidos en cada integración del algoritmo son obtenidos explícitamente en términos de funciones a partir de valores previos.

Progresión de Euler.

Es el más simple de los métodos numéricos usados. Para la solución de la mencionada ecuación 80, para un incremento de tiempo Δt , aproximamos $y(t + \Delta t)$ de la siguiente manera:

$$y(t + \Delta t) = y(t) + f(t)\Delta t \quad (\text{C.1})$$

Esta aproximación es equivalente a mantener sola la primera derivada de una expansión de la llamada Serie de Taylor (Mascagni, 1989).

$$y(t + \Delta t) = y(t) + \frac{dy}{dt} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{d^2 y}{dt^2} (\Delta t)^2 + \frac{1}{6} \frac{d^3 y}{dt^3} (\Delta t)^3 + \dots \quad (\text{C.2})$$

Los valores que involucran el construir derivadas de grado alto pueden ser bastante largos. Esto lleva a que este procedimiento puede volverse inestabilidad, dando poco precisos y con aproximaciones pobres a las soluciones reales. Aunque es práctico para simulaciones gruesas, es el menos usado en el software desarrollado en el presente trabajo.

Método de Adams Bashforth.

Este método aprovecha las derivadas de alto grado, que de otra manera tienden a perderse. Se hace uso de los valores que previamente va tomando $f(t)$ en su aproximación a $y(t + \Delta t)$. Su despeje general es:

$$y(t + \Delta t) = y(t) + \Delta t(a_0 f(t) + a_1 f(t - \Delta t) + a_2 f(t - 2\Delta t) + \dots + a_n f(t - n\Delta t)) \quad (\text{C.3})$$

Donde los coeficientes a_n pueden ser obtenidos si se despeja $f(t - n\Delta t)$ en una serie de Taylor, y si se compara la ecuación C.1 con la C.2.

Si evaluamos f por n veces previas, como se hace en la ecuación C.3, podemos definir este algoritmo como una ecuación de Adams-Bashforth de $(n+1)$ orden. En cómputo se pueden realizar ecuaciones hasta de 15vo. orden. Estos métodos son bastante eficientes. Se logra mas precisión al aprovechar la información que se libera en las instancias previas.

Se dice que un procedimiento de este tipo tiene un error de redondeo pequeño (Crook, Sharon 1997). Esto es debido a que el error de imprecisión inducido por los incrementos de t es mínimo. Sin embargo, el uso repetido de estas ecuaciones puede provocar *un error acumulado*. (Mc Gregor, 1987).

De manera que estos métodos tienden a dar los mejores resultados si la variación de $f(t)$ subsiguiente es muy pequeña y no es abrupta. En caso contrario, es preciso

utilizar un método de orden inferior.

Método exponencial de Euler.

Este es el que se usa más comúnmente en las simulaciones matemáticas en cómputo (Mc Gregor, 1987). Su eficiencia y precisión depende de el hecho de que las ecuaciones que requieren resolverse típicamente tienen la forma siguiente:

$$\frac{dy}{dt} = A - By$$

Aunque A y B pueden depender de Y y T en muchas formas, incluso con cierta complejidad, se puede observar que el caso especial donde $f(t) = A - By$ es en realidad una considerable simplificación de el problema a resolverse. Para un incremento de tiempo t, se puede aproximar la solución en un tiempo $t + \Delta t$, mediante:

$$y(t + \Delta t) = y(t)D + \left(\frac{A}{B}\right)(1 - D) \quad (C.4)$$

Donde se define:

$$D = e^{-B\Delta t} \quad (C.5)$$

Este valor se obtiene del hecho de que hay una solución exacta para la diferencial que se construye cuando A y B son constantes. En este caso, se puede verificar por sustitución la expresión del valor de y en el tiempo t_2 en términos de dicha expresión en un tiempo t_1 usando la relación:

$$y(t_2) = y(t_1)e^{-B(t_2-t_1)} + \frac{A}{B}(1 - e^{-B(t_2-t_1)}) \quad (C.6)$$

En la realidad, tanto A como B usualmente no son constantes. Sin embargo, si asumimos que cambian muy poco entre el tiempo $t_1 = t$ y $t_2 = t + \Delta t$, podemos usar este resultado para obtener la solución aproximada dada anteriormente. Aunque es complejo analizar rigurosamente el error introducido por esta aproximación, en la práctica se observa que las muestras son bastante mas aproximadas a los modelos biológicos que contienen anales activos y unos pocos compartimentos.

Métodos Implícitos.

Regresión de Euler.

El modelo de la regresión de Euler se expresa de la siguiente manera:

$$y(t + \Delta t) = y(t) + f(t + \Delta t)\Delta t \quad (C.7)$$

En el caso de los métodos implícitos, el lado derecho de la ecuación involucra una función a partir del valor obtenido de y , el cual aún no ha sido determinado. De manera que la expresión C.7 da una definición implícita de $y(t + \Delta t)$ mas que una expresión explícita que va a ser evaluada. Esto significa que necesitamos algún método adicional para resolver las ecuaciones que se generan en cada integración. El error acumulado en este tipo de procedimientos es mucho menor que un método implícito, a pesar de la mayor complejidad del algoritmo (Mc Gregor 1987).

Método de Crank-Nicholson.

Además de la regresión de Euler, existe disponible otro método implícito. Éste está basado en la llamada regla trapezoide de la integración numérica (Mascagni, 1989). Es en realidad un promedio entre los métodos de regresión y progresión de Euler que pretenden equilibrar los errores a través de una cancelación parcial. Esto se da debido a que los términos de la segunda derivada son iguales y opuestos en su segunda aproximación, de la siguiente manera.

$$y(t + \Delta t) = y(t) + (f(t) + (f(t) + \Delta t))\Delta t / 2$$

5.4. APÉNDICE D. LICENCIA DEL SOFTWARE GENESIS.

GENESIS; Neural Systems Simulator.

Written by:

- Upinder S. Bhalla (bhalla@ncbs.tifrbng.res.in).
- David H. Bilitch (dhh@bbb.caltech.edu).
- Erik De Schutter (erik@kuijfe.bbf.uia.ac.be).
- Venkat Jagadish (venkat@bbb.caltech.edu).
- Mark E. Nelson (nelson@vernal.npa.uiuc.edu).
- John D. Uhley (uhley@xpressware.com).
- Matthew A. Wilson.

under the direction of:

- James M. Bower (jbower@bbb.caltech.edu).

XODUS graphical interface by:

- Upinder S. Bhalla (bhalla@ncbs.tifrbng.res.in).
- Venkat Jagadish (venkat@bbb.caltech.edu).
- Jason Leigh (jleigh@eecs.uic.edu).
- Maneesh Sahani.

Parallel library development by:

- Upinder S. Bhalla (bhalla@ncbs.tifrbng.res.in).
- Erik De Schutter (erik@kuijfe.bbf.uia.ac.be).
- Nigel Goddard (ngoddard@psc.edu).

Development work for Intel i860-based Parallel Machines by .:

- Michael D. Speight.

X11R4 upgrade modifications by:

- Randall D. Smith (randy@ai.mit.edu).

X11R5 and X11R6 upgrade modifications by:

- Rich Murphey (rich@rice.edu).
- Diana K. Smetters (dks@ai.mit.edu).

Libraries by .:

- Upinder S. Bhalla (bhalla@ncbs.tifrbng.res.in).
- Erik De Schutter (erik@kuijje.bbf.uia.ac.be).
- Mark E. Nelson (nelson@vernal.npa.uiuc.edu).
- Adam Strassberg.
- Matt Wilson.

Numerical methods enhancements by:

- Upinder S. Bhalla (bhalla@ncbs.tifrbng.res.in).
- Erik De Schutter (erik@kuijje.bbf.uia.ac.be).
- Bruce P. Graham (bruce@cns.ed.ac.uk)

Synapse Library development by:

- Mike Vanier (mvanier@bbb.caltech.edu).

Script Demos by:

- Dave Beeman (dbeeman@dogstar.colorado.edu).

- Upinder S. Bhalla (bhalla@ncbs.tifrbng.res.in).
- Sharon Crook (crook@bart.niddk.nih.gov).
- Mark E. Nelson (nelson@vernal.npa.uiuc.edu).
- Alex Protopapas (alex@bbb.caltech.edu).
- Mike Vanier (mvanier@bbb.caltech.edu).
- Matt Wilson.

Copyright 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997 by the California Institute of Technology.

Permission to use, copy, modify, and distribute this software and its documentation for any purpose and without fee is hereby granted, provided that the above copyright notice appear in all copies and that both that copyright notice and this permission notice appear in supporting documentation, and that the name of the California Institute of Technology not be used in advertising or publicity pertaining to distribution of the software without specific, written prior permission. The California Institute of Technology makes no representations about the suitability of this software for any purpose. It is provided "as is" without express or implied warranty.

Some components are copyright by the originating institution and are used with the permission of the authors. The conditions of these copyrights (none of which restrict the free distribution of GENESIS) appear with these modules.

Traducción:

Se otorga permiso para copiar, modificar, y distribuir este programa y su documentación para cualquier propósito sin ningún costo. A condición de que la presente notificación de derechos sea mostrada en todas las copias de este, y la respectiva documentación. El nombre del Instituto Tecnológico de California no deberá ser usado en publicidad o anuncios relacionados con la distribución sin un permiso previo específico. El Instituto Tecnológico de California no se hace responsable sobre la eficacia de este programa para todos los propósitos. Es provisto "tal cual" sin garantía explícita o implícita.

Algunos componentes están bajo licencia y derechos de sus instituciones originarias,

y son usados bajo el permiso de los autores. Las condiciones de dichos derechos (ninguna de las cuales restringen la distribución libre de GENESIS) aparecen en los respectivos Módulos.

6. LISTA DE CITAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS

- Acton F.S, (1970). *Numerical Methods that work*. Harper and Row, New York pp 53-99.
- Adams D.J, Smith S.J, Thompson S.H, (1980). *Ionic currents in molluscan soma*. *Ann Rev Neurosci* 3:143-161.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Wilson J, (1994). *Molecular Biology of the Cell*. 3° ed. Garland Publishing Inc. NY cap 15.
- Alexander G.E y Crutcher M. D, (1990a). *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing*. *TINS* 13:266-271.
- Alexander G. E y Crutcher M. D. (1990b). *Basal ganglia thalamocortical circuits: parallel substrates for motor oculomotor prefrontal and limbic functions*. *Prog Brain Res*. 85:119-146.
- Arikuni T. y Kubota K, (1986). *The organization of prefrontocaudate projection and their granular origin in the macaque monkey: a retrograde study using HRP gel*. *J Comp Neurol* 244:429-510.
- Artuison M. y DeLa Manche L. S, (1980). High-resolution radioautographic study of the serotonin innervation of the rat corpus striatum after intraventricular administration of [³H]5-hydroxytryptamine. *Neuroscience* 5:229-240.
- Arthurs A. M, Arthurs W M, (1983). *Pointwise bounds for the solution of a nonlinear problem in the cell membrane theory*. *Bull Math Biol* 45:155-168.
- Azencott R. (ed) (1992) *Simulated Annealing Parallelization Techniques* Wiley New York.
- Bargas J, Galarraga E. y Aceves J. (1988). *Electronic properties of neonatal neurons are modulated by extracellular potassium*. *Exp Brain Res*. 72:390-398.
- Beckstead R. M. y Cruz C. J. (1986). *Striatal axons to the globus pallidus entopeduncular nucleus and substantia nigra come mainly from separate cell populations in cat*. *Neuroscience* 19:147-158.
- Beckstead R. M. (1984a). *A projection to the striatum from the medial subdivision of the posterior group of the thalamus in the cat*. *Brain Res* 300:351-356.
- Beckstead R. M. (1984b). *The thalamo striatal projection in the cat*. *J Comp Neurol* 223:313-346.
- Belliveau J, McKinstry R, Buchbinder B, Weisskoff R, Cohen M, Vevea J, Brady T, Rosen B. (1991). *Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging* *Science* 254:716-719.

- Berger T. W, Nisenbaum E. S, Stricker E. M, y Ziginond M. J. (1987). *Evidence for two functionally distinct subpopulations of neurons within striatum and their differential sensitivity to dopamine*. En Neurophysiology of dopaminergic systems. Current status and clinical perspectives. Chiodo L. A. y Freedman A. S. eds. Lakeshore publishing company pp. 253-284.
- Bernstein J., (1902). *Untersuchungen zur themodynamik der kuoelektrischen strome*. Erster theil. Pflugers Arch. 82:521-562.
- Bhalla U.S, Billitch D. H Bower J.M. (1992). *Rallpacks, a set of bendmarks for neuronal simulators*. Trends Neurosci 15:453-458.
- Bloomfield S. A., Harnos S. E., Sherman S. M., (1987) *Passive cable properties and morphological correlates of neurons in the lateral geniculate nucleus of the cat*. J physiol Lond 383:653-692.
- Bovier P. C, Brockkamp y Lloid K, (1984). *Enhancing GABAergic transmission reverses the aversive state in rats by electrical stimulation of periaqueductal gray region*. Brain Res. 248:313-320.
- Bower James M. and John Hale (1991). *Exploring Neuronal Circuits on Graphics Workstations*. Scientific Computing and Automation p. 35 March 1991.
- Bower M. James, Beeman David. (1992) *Computational Neuroscience en The Book of Genesis exploring realistic models with de General Neural Simulation System*. Telos Ed. Pp 3-27.
- Bower James M. (1995). *Reverse engineering the nervous system: An in vivo in vitro and in computo approach to understanding the mammalian olfactory system*. En An introduction to neural and Electronic Networks S.F. Zornetzer 2ed. Academic press NY. Pp. 3.28.
- Bray D., (1995). *Protein molecules as computational elements in living cells*. Nature 676:307-312.
- Braylowsky Simón, Stein G. Donald, Will Bruno, (1992) *El cerebro averiado Plasticidad general y recuperación funcional*. Fondo de Cultura Económica México.
- Bretscher M. S, (1973) *Membrane Scture:Some General Principles*. Science, 181:622-629
- Brooks B.B, (1986). *The basal ganglia En The neural Basis of motor control*. Oxford University Press N.T. pp 290-315.
- Brown D. A, y Schofield C. N, (1979). *Depolarization of neurons in the isolated olfactory cortex of the guinea-pig by G-aminobutyric acid*. Brit Pharmacol. 65:339-345.
- Brown H. T, Perkel H. D, Norriss C. J, Peachock H. J, (1981). *Electrotonic*

- structure and specific membrane properties of mouse dorsal root ganglion neurons* J. Neurophysiol. 45:1-55.
- Calabresi P, Misgeld U, Dodt H.U, (1987). *Intrinsic membrane properties of neostriatal neurons can account of their low levels of spontaneous activity*. Neuroscience 20:757-771.
- Calas A, Besson M. J, Gauchy C, Alonso G, Glowinsky J, y Cherarny A, (1976). *A radioautographic study of in vivo incorporation of 3Hmonoamines in the cat caudate nucleus: identification of serotonergic fibers*. Brain Res. 118:1-13.
- Caltech (2000) <http://www.caltech.edu/subpages/acad.html> Research at Technologic Institute of California Caltech USA 2000.
- Carlen P, Durand D, (1981). *Modeling the postsynaptic location and magnitude of tonic conductance changes resulting from neurotransmitters or drugs*. Neuroscience 6:839-846.
- Cepeda C, Butchwald N. A, y Levine N. S, (1992a). *Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated*. Proc Natl Acad Sel U. S. A. 90:9576-9580.
- Cepeda C, Lee N, Buchwald N. A, Radisavijevic Z, (1992b). *Age-induced changes in electrophysiological responses of neostriatal neurons recorded in vitro*. Neuroscience 51:411-423
- Clark J, Plonsey R, (1966). *A mathematical evaluation of the core conductor model* Biophys J. 6:95-112
- Connor J. A, Stevens C. F, (1971). *Prediction of repetitive firing behavior from voltage clamp data on an isolated neuron soma*. J Physiol 213:21-30.
- Cooper Jack, Bloom Floyd, Roth Robert (1996), *The biochemical Basis of Neuropharmacology*. 7ed. Oxford University Press.
- Coté L. Y Crutcher M. D, (1991). *The basal Ganglia* en Principles of Neural Science Eric Kandel editor. 3a edición Appleton & Lange Connecticut pp. 647-659.
- Crill W. E, Swhindt P. C, Flatman J. A, Straffrom C. E, Spain W, (1986). *Inward currents in cat neocortical neurons studied in vitro*. In Shwartz R, Yehezeli-Ani (eds) Excitatory aminoacids and epilepsy. Plenum New York pp 601-411.
- Crook Sharon (1997), *Central Pattern Generators*. En The Book of Genesis. Bower James Edit. Springer Verlag pp 131-168.
- Chang H, Wilson C.J, y Kitai S.T, (1981). *Single neostriatal efferent axons in the globus pallidus: A light and electron microscopic study*. Science 213:915-918.
- Chang H. T, Wilson C. J, Kitai S.T, (1982). *A Golgy study of rat neostriatal neurons*.

- Light microscopy analysis.* J Cino Beyrik 208:107-126.
- Chevalier G y Denau J. M. (1990). *Desinhibition as a basic process in the expression of the striatal functions.* TINS. 13:277-280.
- Chevalier G, Vacher S, Deniau J.M, (1984). *Inhibitory nigral influence on tectospinal neurons a possible implication of basal ganglia in orienting behavior.* Exp brain res 53:320-326.
- Chevalier G, Vacher S, Demau J. M, y Desban M, (1985). *Desinhibition as a basic process in die expression of the functions. The striatonigral influence on tectospinal and tectodiencephalic neurons.* Brain Res. 334:215-226
- Chomsky N, (1957). *Syntactic Structures* Mouton, The Hage.
- Davis L. Jr, Lorente de NÓ (1947). *Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: Highly fluorescent islands in developing and adult rats.* Brain Res 44:283-288.
- De Shutter E, bower J. M, (1994)a. *An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell I. Simulation of current clamps in slice,* J Neurophysiol 71:375-400.
- De Shutter E, bower J. M, (1994)b. *An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell II. Simulation of synaptic responses,* J Neurophysiol 71:401-419.
- De shutter E, bower J. M, (1994)c. *Responses of cerebellar Purkinje cells are independent of the dendritic location of granule cell synaptic inputs.* Proc Natl Acad. Sci. 91:4736-4740.
- Delgado F. M. R, (1979). *Inhibitory functions in the neostriatum.* En The neostriatum Diva I y Oberg. R.G Edits. Pergamon press. Pp 241-247.
- DeLong M. R, (1990). *Primate models of movements disorders of basal ganglia origin.* TINS 13:281-285.
- Deniau J. M, y Chevalier G. (1985). *Desinhibition as a basic process in the expression of striatal functions: II The striatonigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus.* Brain Res 334:227-233.
- Desban M. Gauchy C. Kemel M. L. Besson M. J. y Glowinsky J. (1989). *Three-dimensional organization of the striosomal compartment and patchy distribution of striatonigral projections in the matrix of the cat caudate nucleus.* Neuroscience 29:551-566.
- Di figlia M, Pasik P, Pasik T, (1976) *A Golgi study of neuronal cell types in the neostriatum of monkeys.* Brain. Res. 114:245-256.
- Di figlia M, Pasik T, y Pasik P. (1978). *A Golgi study of afferent fibers in the neostriatum*

- monkeys. *Brain Res.* 152:341-347.
- Divac I. (1983). *Two levels of Functional heterogeneity of the neostriatum.* *Neuroscience* 10:1151-1155.
- Donoghue J. P. y Herkenhan M., (1986). *Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat.* *Brain Res.* 365:397-403.
- Durand D., Carlen P. L., Gurevich N., Ho A., Kunov H., (1983). *Electrotonic parameters of rat dentate granule cells measured using short current pulses and HRP staining.* *J Neurophysiol* 50:1080-1097.
- Eckert R. y Naitoh Y., (1970). *Passive electrical properties of paramecium and problems of ciliary coordination.* *J Gen Physiol* 55:467-483.
- Eeckman F., Bower J. M., (1993). *computation and Neural Systems* Kluwer Academic Publishers Boston.
- Evans J. D, Kember G. C, Major G., (1992). *Techniques for obtaining analytical solutions to the multicylinder somatic shunt cable model for passive neurons.* *Biophys J* 63:350-365.
- Flores-Hemández J, Galarraga E, Pineda J. C. y Bargas J., (1994). *Patterns of excitatory and inhibitory synaptic transmission in the rat neostriatum as revealed by 4-AP.* *J. Neurophysiol.* 72:2246-2256.
- Fox C. A, Andrade A. N, Hillman D. E, y Schwyri R. C., (1971). *The spiny neurons in the primate striatum: A Golgi study and electron microscopy.* *J. Hirnforsch* 13:181-201.
- Freund T. F, Powell J. F, y Sinilli A. D., (1984). *Tyrosine hydroxylase-immunoreactive buttons in synapse contact with identified striatonigral neurons with particular reference to dendritic spines.* *Neuroscience.* 13:1189-1215.
- Galarraga E, Bargas J, Chang H. T., (1990). *Propiedades electrofisiológicas de una neurona mediana sin espinas del neocstriado.* *Rev Biomed.* 1: 196-210.
- Galarraga E, Pacheco-Cano M. T, Flores-Hemández J. V, y Bargas J., (1994). *Subthreshold rectification in neostriatal spiny projection neurons.* *Exp. Brain. Res.* 100:239-249.
- Galarraga Elvira, Bargas José, Martínez Fong Daniel, Aceves Jorge (1987). *Spontaneous synaptic potentials in dopamine-denervated neostriatal neurons.* *Neurosci Letters* 81:351-355.
- GENESIS (2000) <http://www.bbb.caltech.edu/GENESIS/> *The General Neural Simulator Homepage* Technologic Institute of California USA 2000.
- Gerfen C. R., (1984). *The neostriatal mosaic: Compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems.* *Nature* 311:461-464.

- Gerfen C. R., (1990). *The neostriatal mosaic: striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination*. Science 246:385-388.
- Gerfen C. R., (1992a). *D1 and D2 dopamine receptor regulation of striatonigral and striatopallidal neurons*. Seminars in the Neurosciences 4:109-118.
- Gerfen C. R., (1992b). *The neostriatal mosaic: multiple levels of compartment organization*. TINS 15:133-139.
- Goldman D.E., (1943). *Potential impedance and rectification in membranes*, J. Gen. Physiol 27:37-30.
- Graveland G. A., y Di Figlia M., (1985). *The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum*. Brain Res 327:307-311.
- Graybiel A. M. (1990). *Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia*. TINS 13:244-254.
- Graybiel A. M., Flaherty A. W., y Gimenez Amaya J. M., (1991). *Striosomas and matrixes* En *basal ganglia III* editado por Bernardy G. inter N. B. Di Chiara G. Morelli M. y Stanzionc P, *Advances in behavioral biology* Vol. 39:3-12.
- Graybiel A. M., Ragsdale C. W., Yoncoka E. S., y Elde R. P., (1981). *An immunohistochemical study of enkephalins and other neuropeptides in the striatum of the cat with evidence that opiate peptides are arranged to form mosaic patterns in register with the striosomal compartments visible by acetylcholinesterase staining*. Neuroscience 6: 377-397.
- Graybiel A. M., Y Ragsdale C. W., (1978). *Histochemically distinct compartments in the striatum of human monkey and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining*. Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A. 79 198-202
- Groves P. M., Martone M. E., Young S. J. y Amistrong D. N., (1988). *Three-dimensional pattern of enkephalin-like immunoreactivity in the caudate nucleus of the cat*. J Neurosci. 8:892-900.
- Groves P. M., Garcia-Muñoz N., Linder J. C., Manles N. S., Martone N. E., y Young S. J., (1995). *Elements of the intrinsic organization and information processing in the neostriatum*. En *Models of information processing in the basal ganglia*. Houk J.C. Davis J. L. y Beiser D. G. Eds. NUT Press Cambridge pp 51-95.
- Hasselmo M. E., Barkai E., Horwitz G., Bergman R., (1994). *Modulation of neuronal adaptation and cortical associative memory function* en F.H Eeckman, *computation in Neurons and Neural Systems*. Kluwer Academic Publishers Norwell MA.pp 287-292.
- Hellerstein D, (1968). *Passive membrane potentials*. Biophysic J. 8:538-379.
- Herkenhan N, y Pert C. B., (1981). *Mosaic distribution of opiate receptors parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat*. Nature 291:415-418.

- Herrling P. L, Hull. C. D, (1980). *Iontophoretically applied dopamine depolarizes and hyperpolarizes the membrane of cat caudate neurons.* Brain Res. 192:441-462.
- Herrling P. L. (1985). *Pharmacology of the cortico caudate excitatory postsynaptic potential in the cat: evidence for its mediation by quisqualate or kainate-receptors.* Neuroscience 14:417-426.
- Hille B. (1984). *Ionic Channels Of excitable Membranes.* Sinauer Sunderland MA.
- Hines M., (1984). *Efficient computation of branched nerve equations.* Int J. Bio-med. Comput. 15:69-79.
- Hirsch E. C, Graybiel S. M, Hersh L. B, Duyckaerts C. y Agid Y, (1989). *Striosomes and extrastriosomal matrix contain different amounts of immunoreactive choline acetyltransferase in the human striatum.* Neurosci Lett. 96:145-150.
- Hodgkin A L, Rushton W A H, (1946) *The electrical constants of a crustacean nerve fiber* Proc. Roy. Soc. B. Lond 133:444-479.
- Hokgin A. L., Huxley A. F., Katz B (1952). *Measurement of Current-Voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo.* J. Physiol 116:124-448.
- Hokgin A. L., Huxley A. F., Katz B. (1952a). *Currents-Carried by sodium and Potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo.* J. Physiol 116:449-472.
- Hokgin A. L., Huxley A. F., Katz B. (1952b). *The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo.* J. Physiol 116:473-496.
- Hokgin A.L., Huxley A. F., Katz B. (1952c). *The dual effect of membrane potential on sodium conductance into the giant axon of Loligo.* J. Physiol. 116:497-506.
- Hokgin A. L., Huxley A. F., Katz B. (1952d). *Quantitative description of Membrane Current and its application to conduction and excitation in nerve.* J. Physiol 116:500-544.
- Holmes W. R., Rail W., (1992). *Electrotonic length estimates in neurons with dendritic tapering or somatic shunt.* J neurophysiol 68:1438-1452.
- Hoover J. E, y Strick P. L, (1993). *Multiple Output channels in the basal ganglia.* Science 259:W 82 1.
- Hoover J.E. Strick P. L, (1993). *Multiple output channels in the basal ganglia.* Science 259:815-821.
- Jack J. J, Redman S. J, Wong K, (1981), *The components of synaptic potential evoked in cat spinal motoneurons by impulses in single group Ia afferents.* J physiol (Lond) 321:65-96.

- Jack j, Noble D., Tsien R, (1975). *Electric Current Flow in Excitable Cells*. Oxford University Press.
- Jackson M. B, Lecar H, Mathers D. A. y Barker J. L., (1982). *Single channel currents activated by G-aminobutyric acid muscimol and (-)-pentobarbital in cultured mouse spinal neurons*. J. Neurosci. 2:889-894.
- Jaeger D, Kita H, y Wilson C. J, (1994). *Surround inhibition among projection neurons is weak or nonexistent in the rat neostriatum*. J Neurophysiol. 22:2555-2558.
- Jiménez-Castellanos J, y Graybiel A. M., (1989). *Compartmental origins of striatal efferent projections in the cat*. Neuroscience 32:297-321.
- Johnston D. y Wu S., (1994). *Foundations of Cellular Neurophysiology*. MIT Press Cambridge MA.
- Jones E. G, Coulter J. D, Burtort H. y Porter R, (1977). *Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex of monkeys*. J. Comp. Neurol. 173:53-80.
- Katz B. y Miledi R., (1969). *Tetrodotoxin-resistant electrical activity y presynaptic terminals*. J. Physiol. 192:407-436.
- Kawaguchi Y, Wilson C. J. y Emson P. C, (1989). *Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs*. J Neurophysiol. 62:1052-1068.
- Kawaguchi Y, Wilson C. J, Emson P. C, (1990). *Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection biocytin*. J Neurosci 10:3421-3438.
- Kawaguchi Y, (1993). *Physiological morphological and histochemical characterization of three classes of interneurons in the rat striatum*. J. of Physiol. 13:4908-4923.
- Kawato M., (1984). *Cable properties of a neuron model with non uniform membrane resistivity*. J Theor Biol 111:149-169.
- Kemel M. L, Desban. M, Glowinsky J, y Gauchy C, (1992). *Functional heterogeneity of the matrix compartment in the cat nucleus as demonstrated by the cholinergic presynaptic regulation of dopamine release*. Neuroscience 50:597-610.
- Kemp J. M. y Powell T. P. S, (1971). *The termination of fibers from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines in the caudate nucleus: A study with the Golgi method*. Philos Trans R Soc Lond (Biol). 262:429-439.
- Kita H, Kitai T, y Kitai S. T, (1985a). *Active membrane properties of rat neostriatal neurons in an in vitro slice preparation*. Exp Brain Res. 60:54-62.
- Kita T, Kita H, y Kitai S. T, (1985b). *Local stimulation induced GABAergic response in rat striatal slice preparations: Intracellular recordings on QX-314 injected neurons*. Brain Res. 360:304-310.
- Kita H, Kosaka T. y Heizmann W, (1990). *Parvalbumin immunoreactive neurons in the*

- rat neostriatum: a light and electron microscopic study.* Brain Res. 5361-15
- Kita H, y Kitai S. T, (1988). *Glutamate decarboxilase immunoreactive neurons in the cat neostriatum: Their morphological types and populations.* Brain Res. 447:346-352.
- Kita T, Kita H, Kitai S. T, (1984). *Passive electrical membrane properties of rat neostriatal neurons in an in vitro slice preparation* Brain Res 300:129-139.
- Kitai S.T, Kocsis J. D, Preston R. J, Sugimori M, (1976). *Monosynaptic inputs to caudate neurons identified by intracellular injection of horseradish peroxidase.* Brain Res 109:601-606.
- Koester J., (1992) *Passive Membrane Properties of the neuron* en Kandell, Shwartz(Eds), Jessel *Principles of Neural Science* 3a. Edic. Appleton and Lange Ed. pp. 95-104.
- Kootsey J.M, (1970). *The steady state finite cable: numerical method for non linear membrane.* j. Theor. Biol 64:413-420.
- Kubota Y, Mikawa S, y Kawaguchi Y, (1993). *Neostriatal GABAergic interneurons contain NOS calretinin or parvalbumin.* Neuroreport 5:205-208.
- Lansek R. y Redman S. J, (1973). *An analysis of the cable properties of spinal motoneurons using a brief intracellular current pulse.* J. Physiol 2234:613-636.
- Laursen A. M, (1963). *Corpus striatum.* Acts Physiol. Scand. 59(supl 211)1-103.
- Levoie B., y Parent A., (1990). *Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey.* J. Comp. Neurol 299:1-16.
- Levy W. B, (1984). *Receptors: A quantitative approach.* Benajmin-Cummings. Menlo Park.
- Llinás R. y Sugimori M, (1980). *Electrophysiological properties of in vitro Purkinje sell dendrites in mammalian cerebellar slices.* J Phisiol 305:197-213-195.
- Llinás R, (1988). *The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights in to central nervous system function.* Science 242: 1654-1664.
- Mac Gregor R. J, (1987). *Neural and Brain Modeling* Academic Press San Diego.
- Major G., Evans D. J, Jack J B., (1993). *Solutions for transients in arbitrarily branching cables, I Voltage records with a somatic shunt.* biophysic J. 65:423-449.
- Manley N. S, Young S. J, Martone M. E, y Groves P. M, (1991). *Three-dimensional reconstruction of the neuropeptide network in the human caudate nucleus.* Soc Neurosci Abstr 17:962.
- Marmont G., (1949). *Studies on the axon membrane I. A new method.* J Cell Comp

Physiol 34:351-52.

- Marsden C. D., (1992). *Dopamine and basal ganglia disorders in humans*. Seminars in the Neurosciences 4:171-178.
- Mascagni, M. V., (1989). *Numerical methods for neuronal modeling*. In C. Koch and I. Segev (eds) Methods in Neural Modeling. MIT Press Cambridge MA Chapter 13 pp. 439-484.
- Mc Cormick D. A., (1990). *Membrane properties and neurotransmitter actions* en G.M Shepherd Synaptic Organization of the Brain 3° ed Oxford University Press New York capítulo 2 pp 32-36.
- Mc Gregor, A. (1987). *Neural Brain Modeling* Academic Press. San Diego.
- Mc Lelland J y Goddard N, (1996). *Considerations arising from a complementary learning systems perspective on hippocampus and neocortex*. *Hippocampus* 6:654-665.
- McGeorge A. J, y Faull R. L. M., (1989). *The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat*. *Neuroscience* 29:503.
- Meredith G. E. y Wouterlood F. G., (1990). *Hippocampal and midline thalamic fibers and terminals in relation to the choline acetyltransferase-immunoreactive neuronin nucleus accumbens of the rat: a light and electron microscopy study*. *J. Comp. Neurol.* 296:204-221.
- Misgeld U Okada Y Hassier R, (1979). *Locally evoked potentials in slices of rat neostriatum, a tool for the investigation of intrinsic excitatory processes*. *Exp Brain Res* 34:575-590.
- Misgeld U. Wagner A. y Ohno T, (1982). *Depolarizing IPSP's and depolarization by GABA of rat neostriatal cells in vitro*. *Exp. Brain. Res.* 45:108-114.
- Misgeld U. y Dietzel I, (1989). *Synaptic potentials in the rat neostriatum in dissociated embryonic cell culture*. *Brain Res.* 492:149-157.
- Mitchell I.J. Brotchie J.M. Brown G.D.A. Crossman A.R. (1991) *Modeling the functional organization of the basal ganglia. A parallel distributed processing approach*. *Movement disorders* 6:189-204.
- Montiel Flores Enrique, (1998). *Acción electrofisiológica de la dopamina sobre las neuronas espinosas de proyección en el neostriado ipsi y contralateral en ratas con denervación dopaminérgica*. Proyecto de tesis de maestría en neurociencias. UNAM-Iztacala. Laboratorio de Neuromorfología UIICSE.
- Mori A, Takahashi T. Mivashita, Y. y Kasai H, (1994). *Two distinct glutamatergic synaptic inputs to striatal medium spiny neurons of neonatal rats and paired-pulse depression*. *J. Of Physiol.* 476 217-228.

- Nelson M. Y Rinzel J., (1994). *The Hodgkin and Huxley Model* en Bower James M. The book of Genesis Telos-Springer Verlag edits. pp.29-51.
- Nernst W., (1888). *On the kinetics of substances in solution*. Traducción al inglés por Z. Physik. Chemie 2:613-622.
- Nisembaum y Berger T. W, (1988). *Evidence for two functionally distinct subpopulations of neurons within the rat striatum*. J. Neurosci. 8:4138-4150.
- Noble D, (1984). *The surprising heart: a review of recent progress in cardiac electrophysiology*. J Physiol (Lond) 353:1-50.
- Olson L, Sieger. A. y Fuxe K, (1972). *Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: Highly fluorescent islands in developing and adult rats*. Brain Res 44:283-288.
- Parent A. Y Hazrati L. N, (1993). *Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia*. TINS. 16:111-116.
- Parent A. Y Hazrati L. N, (1995). *Functional anatomy of the basal ganglia: I The cortico-ganglia-thalamo-cortical loop*. Brain Res. Rev. 20:91-127.
- Parent A. (1986). *Comparative neurobiology of the basal ganglia*. John Wiley New York.
- Parent A.(1990). *Extrinsic connections of the basal ganglia*. TINS 13:254-258
- Parent A, Bouchard C. y Smith Y, (1994). *The striato pallidal and striatonigral projections: two distinct fiber systems in primate*. Brain Res. 303:385-390
- Parent A, Mackey A, Sirutli Y. y Bouchard C, (1983). *The output organization of the substantia nigra in primate as revealed by a retrograde double labeling method*. Brain Res. Bull. 10:529-538.
- Parent A y Hazrati L. N, (1993). *anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia*. TINS 16:111-116.
- Parent A, Hazrati L. N, (1995). *Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop*. Brain Res. Rev, 20:91-127.
- Palithsaraty H. B, Schab J. D. y Graybiel A. N, (1992). *Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: Analysis of the frontal eye field and the supplementary eye field in the macaque monkey*. J. Neurosci. 12:4468-4488.
- Pasik P, Pasik T, Holstein G. y Hamor, J, (1988). *GABAergic elements in the neuronal circuits of the monkey neostriatum: A light and electron microscopy immunocytochemical study*. J Comp Neurol 1170: 157-170.
- Pasik P, Pasik T. y Holsteiii. G. R, (1991). *The ultrastructural chemoanatomy of The basal ganglia: 1984-1989. 1. The neostriatum*. En *The basal ganglia IX* editado por Bernardy G. Carpenter M. B. Di Chiara G. Morelli Nl. y Staazione P. Advances in behavioral biology Vol. 39:187-197.

- Penny G. F, Afsharpour S. y Kitai S. T, (1986). *The glutamate decarboxylase-leucine-enkephalin met-enkephalin and substance P-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat and cat: Evidence for partial population overlap.* Neuroscience 17:1011-1045.
- Percheron G. y Filion M, (1991). *Parallel processing in the basal ganglia: up to a point (letter).* TINS 14:55-56.
- Percheron G. y Filion M., (1991). *Parallel processing in the basal ganglia: up to a point (letter).* TINS 14:55-56.
- Pgenesis (2000)
http://www.psc.edu/general/software/packages/genesis/project_docs/welcome.html, *Parallel Genesis Homepage at Pittsburgh supercomputing center.* Univ de Pittsburg. USA 2000.
- Pickel V. M, Beckely S. C, Joli T. E. y Reis D. J, (1981). *Ultrastructural immunohistochemical localization of tyrosine hydroxylase in the neostriatum.* Brain Res. 225:373-385.
- Poznanski R. R, (1988). *Transient response in a somatic shunt cable model for synaptic input activated at the terminal J.* Theor Biol 127:31-50.
- Precht W. y Yoshida M, (1971). *Blockage of caudate-evoked inhibition of neurons in the substantia nigra by picrotoxin.* Brain Res. 32: 229-233-
- Preston R. L, Bishop G. A, y Kitai S. T, (1980). *Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study.* Brain Res. 183:253-263.
- PSC (2000) <http://www.psc.edu/biomed/> *Biomedical resources for simulation at Pittsburg Supercomputing Center.* Univ Pittsburg USA 2000.
- Rall. W, (1957). *Membrane time constant of motoneurons.* Science 126:454.
- Rall W, (1959). *Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity* Exp Neurol. 1:491-457.
- Rall W, (1964). *Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations* Stanford Universtiy press Stanford CA.
- Rall W, (1967). *Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different somadendritic distributions of synaptic input.* J Neurophysiol 30:1138-1168.
- Rall W. (1969). *Time constants and electrotonic length of membrane cylinders and neurons.* Biophys. J. 9:1483-1508.
- Rall. W, (1977). *Core conductor Theory and cable properties of neurons.* En Handbook of Physiology. The nerbous System. Celullar Biology of Neurons. Bethesda MD. Am Physiol soci. Sect 1 vol 1 p 39-97.

- Rall W. Y Rinzel J. (1973). *Branch input resistance and steady attenuation for input to one branch of a dendritic neuron model* Biophys J. 13:648-688.
- Rall W. Burk R, Holmes W, Jack J, Redman S, Segev I, (1992). I. *Matching dendritic neuron models to experimental data.* Physiol Rev. 73:159-186.
- Ramón y Cajal S. (1909, 1911). *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.* Traducido por L. Azoulay. Maloine Pasis 2 vols. (Reimpreso Consejo Superior de Investigaciones Científicas Instituto Ramón y Cajal Madrid 1972.
- Redman S, Walmsey B. (1983a). *The time course of synaptic potentials evoked in cat spinal motoneurons ad identified group of Ia synapses,* J physiol (lond) 343:117-133.
- Redman S, Wamsley B, (1983b). *Amplitude fluctuations in synaptic potentials evoked The time course of synaptic potentials evoked in cat spinal motoneurons ad identified group of Ia synapses,* J physiol (lond) 343:135-145.
- Reyes Lizalde A. (1998). *Cambios en la longitud electrotonica del árbol dendrítico de las neuronas del neocórtico de la rata por bloqueo de conductancias a K* Tesis doctoral. Instituto de Fisiología Celular. Departamento de biofísica. UNAM 1997.
- Rinzel J y Rall W, (1974). *Transient response in a dendritic neuron model for current injected at one branch* Biophys J. 14:759-790.
- Rinzel J, (1990). *Electrical excitability of cells theory and experiment: Review of the Hodgkin-Huxley foundation and an update.* Classics of theoretical biology Vol 52 pp. 5-23.
- Robbins T. W. y Everitt B. J. (1992). *Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum.* Seminars in the Neurosciences 4:119-127.
- Royce G. J. (1982). *Laminar origin of cortical neurons, which project upon the caudate nucleus: A horseradish peroxidase investigation in the cat.* J. Comp. Neurol. 205:8-29.
- Royce G. J. y Broniley S. (1984). *Fluorescent double labeling studies of thalamostriatal and corticostriatal neurons.* En The basal ganglia. Structure and function, editado por McKenzie J. S. Kenin R. E. y Wilcox L. N. Plenum Press New York. pp 131-146.
- Royce G. J. (1987). *Recent research on the centromedian and parafascicular nuclei.* En Basal ganglia II: Structure and function Current concepts. Vol 32: Advances in Behav. Biol. Plenum Press New York pp 293-319.
- Russell J,B, Larena A, (1992) *Soluciones Acuosas: solubilidad y equilibrio de iones complejos.* En Química, Mc Graw Hill, Mexico. Pp 498-516
- Saudou F. y Hen R. (1994). *5-Hidroxitriptamina receptors subtypes in vertebrates and invertebrates.* Neurochem. Int. 25:503-532.
- Schofield C. N. (1978). *A depolarizing inhibitory potential in neurons of the olfactory cortex in*

- in vitro*. J. Physiol. 275:547-558.
- Schroeder K. F, Hopf A, Lange H, y Thómer G, (1975). *Morphometrisch-statistische strukturanalysen des striatum pallidum und nucleus subthalamicus beim menschen. I snatum*. J. Hirnforsch 16:333-350.
- Schwartz James H, (1992). *The cytology of neurons*. en Kandell, Shwartz, Jessel Principles of Neural Science 3a. Edic. Appleton and Lange Edits. pp. 37-47.
- Schwindt P.C, Crill W.E, (1984). *Membrane properties of cat spinal motoneurons*. In: Davidoff R.S. (ed) *Handbook of the Spinal Cord* vols 2-3 Marcel Dekker Inc New York pp 199-242.
- Segev I. Y Parnas I, (1983). *Synaptic integration mechanisms, A theoretical and experimental investigation of temporal postsynaptic interactions between excitatory and inhibitory inputs*. Biophys J 41:41-50.
- Segev I, Fleshman J. W, Miller J.P. Bunow B, (1985). *Modeling electrical behavior of anatomically complex neurons using a network program: passive membrane*. Biol Cibern 53:27.40.
- Segev I, (1992). *Single neurone models: Oversample complex and reduced* Trends Neurosci. 15:414-421.
- Segev I., (1996). *Cable and Compartmental Models of Dendritic Trees*, en The book of Genesis Bower James editor, Springer Verlag New York.
- Shepherd Gordon M, (1992). *The synaptic Organization of the brain*. Oxford University Press New York.
- Siegelbaum Steven, Koester John, (1992). *Ion channels* en Kandell, Shwartz, Jessel Principles of Neural Science 3a. Edic. Appleton and Lange Edits. pp. 66-79.
- Smith A. D. y Bolam J. P (1990). *The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurons*. TINS 13:259-261
- Smith S. J. y Thompson S.H. (1987). *Slow membrane currents in bursting pace-maker neurones of Tritonia*. J. Physiol 382:425-448.
- Soghomonian J. J, Descarries L. y Watkins K. C. (1989). *Serotonin innervation in adult rat neostriatum. Ultrastructural features: a radioautographic and immunohistochemical study*. Brain Res. 481:67-86.
- Stuart G.J. y Sakmann B., (1994). *Active propagation of somatic action potentials in to neocortical pyramidal cell dendrites* Nature 367:69-72.
- Sugimori M, Preston R. J, Kitai S. T, (1978). *Response properties and electrical constants of caudate nucleus neurons in the cat*, N neurophysiol, 41:1662-2675.

- Sugimori M. (1980). *Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices*, J Physiol 305:171-195.
- Sugimoto T. Takada L. Kaneko T. y Mizuno N. (1984). *Substance P-positive thalamocaudate neurons in the center-median-parafascicular complex in the cat*. Brain Res. 323:181-194.
- Surneyster James, Bargas J, Kitai S. T, (1989). *Two types of A-current in voltage dependence are expressed by neurons of the rat neostriatum*, Neurosci Letters 103:331-337.
- Surneyster James, Stefani Alessandro, Fohering Robert, Kitai S.T, (1991). *Developmental regulation of a slowly-inactivating potassium conductance in rat neostriatal neurons*, Neurosci Letters 122:41-46.
- Sykova E. (1983). *Extracellular potassium accumulation in the central nervous system*. Prog Biophys Molec Biol 42:135-189.
- Tanenbaum Andrew S y Woodhull Albert. S. (1998) *Operating Systems Design and implementation*. 2nd Ed. Prentice Hall.
- Teitler K, y Herrick-Davies K, (1994). *Multiple serotonin receptor subtypes: molecular cloning and functional expression*. Critic. Rev. in Neurobiol. 8: 175-188.
- Thompson S., Smith S. J., Johnson J.W., (1986). *Slow outward tail currents in molluscan bursting pacemaker neurons: Two components differing in temperature sensitivity*. J Neurosci 6:3169-3176.
- Tuckwell Henry (1988). *Introduction to theoretical neurobiology: Volume 1 linear cable theory and dendritic structure*. Cambridge University Press New York.
- VonBonin G. y Shariff G. A. (1951). *Extrapyramidal nuclei among mammals. A quantitative study*. J. Comp. Neurol. 94:421-438.
- Walsh J. P, Cepeda C, Hull C. D, Fisher P. S, Levine M. S. y Buchwald N. (1989). *Dye-coupling in the neostriatum of the rat: II. Decreased coupling between neurons, during development*. Synapse 1:238-247.
- Welsh Matt (1996). *Linux Installation and getting started*. Free Software foundation. <http://www.linuxdoc.org>.
- Wickens J. (1993). *A theory of the striatum*. Pergamon press Oxford.
- Wilson C. J. (1984). *Passive cable properties of dendritic spines and spiny neurons*. J Neurosci 4:281-297.
- Wilson C. J. (1985), *A computer model of the neostriatal spiny neuron based on high voltage electron microscopic measurements of cell shape*. Neurosci Abstr 202.

- Wilson C. J. (1990). *Basal Ganglia*. En The synaptic organization of the brain. Shepperd G. M. Ed. Oxford University Press 3a. Ed. New York. pp 279-316.
- Wilson C. J. (1994). *The contribution of cortical neurons to the firing pattern of striatal spiny neurons*. En Models of information processing in the basal ganglia. Editado por Houk J. C. Davis J. L y Beiser D. G. MITT Press Cambridge Mass. pp:29-50.
- Wilson C.J, Chang H. T, Kitai S.T, (1982) *Origin of Postsynaptic Potential Evoked in Identified Rat Neostriatal Neurons by Stimulation of Substantia Nigra*. Exp Brain Res 45:157-167.
- Wilson D.J. Grooves P.M. (1980). *Fine structure of synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum*. J comp Neurol 194:599-615.
- Wilson M. A, Bhalla U. S, Uhley J. D. and Bower J. M, (1989). *GENESIS: A system for simulating neural networks*. In: Advances in Neural Information Processing Systems. D. Touretzky editor. Morgan Kaufmann San Mateo CA. pp. 485-492.
- Wilson M.A, Mcnaughton B.L, Stengel K, (1992). *Large scale parallel recording of multiple single unit activity in the hippocampus and parietal cortex of the behaving rat*. Soc neurosci Abst 18:1216.
- Wilson Matthew A. and James M. Bower (1989). *The Simulation of Large-Scale Neural Networks in Methods in Neuronal Modeling* Christof Koch and Idan Segev editors. MIT Press 1989.
- Williams J. T, North R. A, Shefner S. A, Nishi S, Egan T. (1984). *Membrane properties of rat locus coeruleus neurons*. Neuroscience 13:137-156.
- Woody C. D, Gruen E., McCarley K., (1984). *Intradendritic recording from neurons of the motor cortex of cats*, J Neurophysiol. 51:925-938.
- Xu Z. C, Wilson C. J, y Erason P.C. (1991). *Restoration of thalamostriatal projections in rat neostriatal grafts: An electron microscopic analysis*. J. Comp. Neurol. 30:12-34
- Yelnik E, H Francois C, Percheron G. y Tandé D. (1991). *Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum*. J. Comp. Neurol 313:273-294.
- Yeterain E. H. y Van Hoesen G. W. (1978). *Cortico striate projections in the Rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections*. Brain Res 139:43-63.