



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ARAGÓN

**SIMULACIÓN DE LA RESPUESTA  
ORTODRÓMICA CORTICOSTRIATAL DE LA  
NEURONA ESPINOSA MEDIANA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
INGENIERO EN COMPUTACIÓN  
P R E S E N T A:  
VÍCTOR EMILIANO PLATA LUNA

DIRECTOR: DR. JOSÉ BARGAS DÍAZ



MÉXICO

2008



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

RESUMEN

Simulación de la respuesta ortodrómica corticostriatal de la neurona espinosa mediana.

Victor Emiliano Plata Luna

DIRECTOR DE TESIS: Dr. José Bargas Díaz  
Instituto de Fisiología Celular

La respuesta ortodrómica de una neurona es la respuesta sináptica de ésta ante la estimulación de sus aferentes. La respuesta corticostriatal es la respuesta de la neurona espinosa mediana del estriado ante la estimulación de la corteza. En este trabajo se modela esta respuesta matemáticamente. Para lo cual fue necesario conocer las características sinápticas (entradas) y las características intrínsecas (corrientes iónicas) de la neurona espinosa mediana.

La Tesis pues, reúne las características de entrada a la neurona (sinapsis provenientes de la corteza) y las funciones que modifican esta entrada.

Las sinapsis cerebrales son el punto de arranque para entender los circuitos o redes neuronales del cerebro. El trabajo experimental que sustenta la modelación matemática y la simulación computacional de la presente Tesis se obtuvo del laboratorio del Dr. José Bargas del Instituto de Fisiología celular de la Universidad Nacional Autónoma de México. Este trabajo trata describir la respuesta o el disparo de potenciales de acción de la neurona estriatal ante la entrada sináptica cortical. Se describe el ambiente de programación y modelación utilizado así como los resultados

obtenidos comparando los resultados del modelo con los experimentales.

## TABLA DE CONTENIDOS

Lista de figuras .....	ii
Lista de tablas.....	iv
Agradecimientos .....	v
Capítulo I: Neurofisiología .....	1
Introducción a la fisiología celular.....	2
Anatomía general de la neurona.....	6
Transmisión pasiva .....	7
La propagación de la espiga por el axón.....	8
Sinapsis.....	9
Ganglios basales.....	11
El estriado y su neurona principal.....	12
Las sinapsis de la neurona espinosa mediana.....	12
Los Canales Iónicos en la membrana de la neurona espinosa mediana.....	14
La respuesta sináptica a la estimulación cortical .....	16
Capítulo II: El modelo de la neurona espinosa mediana.....	19
NEURON.....	19
Compartimentalización y modelo de Hodgkin y Huxley .....	20
Propiedades pasivas.....	20
Conductancias o canales iónicos .....	21
Entradas sinápticas.....	25
Modelo de la neurona espinosa mediana.....	27
Simplificación de la anatomía neuronal .....	29
Características biofísicas de los compartimientos.....	30
Condiciones iniciales .....	31
Capítulo III: Resultados .....	32
Ajuste de parámetros .....	32
Simulación de las corrientes persistentes .....	32
Simulación de las corrientes transitorias .....	36
Simulación de los estímulos sinápticos .....	36
Comparación entre los resultados experimentales y los computacionales .....	38
Discusión y conclusiones .....	40
Bibliografía.....	43

## LISTA DE FIGURAS

<i>Número</i>	<i>Página</i>
1.1 Membrana celular. ....	2
1.2 Potencial de acción de las neuronas... ..	5
1.3 Anatomía general de la neurona. ....	6
1.4 Axones mielinizados y amielínicos.. ....	8
1.5 Tipos de sinapsis.....	9
1.6 Actividad de los ensambles neuronales.....	10
1.7 Los ganglios basales. ....	11
1.8 Esquema del circuito básico de los ganglios basales.....	11
1.9 Fotomicrografía de una neurona estriatal.....	12
1.10 Las espinas dendríticas.. ....	13
1.11 Función corriente-voltaje (I-V) de la neurona espinosa mediana.....	14
1.12 Respuesta cortico-estriatal .....	16
1.13 Dos tipos de respuesta cortico-estriatal .....	18
2.1 Distribución del área membranar en la neurona espinosa mediana. ....	28
2.2 Comparación entre la morfología reducida para el modelo y una neurona real.... ..	29
2.3 Área dendrítica en función de la distancia del soma. ....	30
3.1 Experimento: Respuestas del voltaje transmembranar de la neurona ante pulsos rectangulares de corriente.....	33
3.2 Diferencia entre la respuesta pasiva de voltaje y la respuesta que incluye las conductancias persistentes en los distintos niveles de potencial.....	34
3.3 Probabilidad de apertura de los canales iónicos que llevan las diferentes corrientes que participan en la respuesta del potencial de membrana a los pulsos de corriente.....	35

3.4 Ajuste de corrientes transitorias. ....	36
3.5 Ejemplo de eventos sinápticos que se insertaron en el modelo.....	37
3.6 Comparación entre las respuestas del modelo y las experimentales .....	38
3.7 Simulación de la respuesta sináptica a la entrada cortical.....	39

## LISTA DE TABLAS

<i>Número</i>	<i>Página</i>
1.1 Concentraciones iónicas.....	2
1.2 Canales iónicos en las neuronas espinosas medianas.....	15
2.1 Parámetros de las corrientes utilizadas en el modelo....	23
2.2 Parámetros de las corrientes sinápticas.....	26
2.3 Propiedades geométricas de las dendritas en la neurona espinosa mediana.....	27

## AGRADECIMIENTOS

Tal vez suene trillado pero me gustaría mostrar mi mas sincero agradecimiento a todas las personas que han estado en mi vida ya que de alguna u otra forma han influenciado en mi, pero esto se extendería varias hojas y sería un despropósito. Así que tendré que conformarme con agradecer, especialmente, a Juan Antonio Laville Conde quien me asistió estrechamente en esta Tesis, enseñándome el ambiente de modelación y simulación NEURON, que es el ambiente en el que los neurocientíficos del mundo están almacenando la base de datos y modelos matemáticos más grande y completa acerca de las neuronas cerebrales. Su esfuerzo, paciencia y dedicación para explicarme las bases teóricas de la biofísica neuronal quedan, por tanto, agradecidos. Agradezco también a mi novia Karen Vásquez Castañeda, quien con su sonrisa a iluminado mi noche, pintado mi cielo de azul, dándome fe y alas para volar, a mis amigas Ivalu Domínguez Hidalgo, Mirielle González Sánchez y Tania Cevallos Murguía quienes han estado apoyándome cuando más lo he necesitado. Sobre todo agradezco a mis padres que siempre creyeron y confiaron en mi, dándome las herramientas para poder crear la sana curiosidad, así como los consejos paternos tales como: “inténtalo pues de todas formas ya tienes el no, hay que buscar el si”, “todo es posible excepto revivir a los muertos”, que a mí me gustaría cambiar con: “también se puede revivir a los muertos”, pues ya tenemos el no y hay que buscar el Sí. Así que todo se puede, sólo hay que intentarlo, y espero que ese sea mi *mantra* por el resto de mi vida.

## *Capítulo 1*

### NEUROFISIOLOGÍA

El sistema nervioso diferencia a los animales de la mayor parte de las plantas. Como lo definió Aristóteles, los animales se mueven y las plantas no. El sistema nervioso permite moverse a los animales y además regula sus percepciones así como su equilibrio homeostático y su adaptación al medio ambiente cambiante. A través de la evolución se desarrollaron sus estructuras, capaces de capturar la información - proveniente tanto del exterior como del interior. Esta captura se lleva a cabo mediante el sistema sensorial que filtra, modula y recrea una representación del mundo exterior en nuestro interior. Además el sistema nervioso procesa dicha información, e intenta predecir los eventos que podrían suceder en base a ella. De manera consecuente prepara al organismo a emitir una respuesta, generalmente motora, mediante el sistema motor. Esta respuesta es ulterior a un mecanismo de toma de decisión en base a la información procesada. Todo esto permite manipular e influir el entorno para satisfacer las necesidades vitales.

La neurofisiología es la ciencia que se encarga del estudio de las funciones y características de las neuronas y del sistema nervioso que contiene los circuitos encargados de todas las tareas mencionadas. Son la unidad básica del sistema nervioso y presentan las siguientes características:

- a) Hay una gran diversidad de neuronas, esto es, no todas funcionan igual: sus respuestas eléctricas difieren. Por lo tanto, presentan un comportamiento diverso ante los estímulos.

- b) Las neuronas se relacionan entre ellas mediante las sinapsis.
- c) Cada neurona es capaz de recibir, conducir, filtrar, modular, e integrar alrededor de 10,000 señales sinápticas, provenientes de otras neuronas de la red, para generar una salida de información hacia otras neuronas.

### Introducción a la fisiología celular.

En todas las células, en particular en las neuronas, existe una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y exterior, separados por una membrana, que por lo tanto funciona como una batería y un capacitor (guarda carga lista para usarse). Esta separación de carga (voltaje) está dada por las diferentes concentraciones de iones a ambos lados de la membrana (Tabla 1.1).

	Concentración interna (mM)	Concentración externa (mM)
K <sup>+</sup>	125	5
Na <sup>+</sup>	12	120
Cl <sup>-</sup>	5	125
A <sup>-</sup>	108	0
H <sub>2</sub> O	55.000	55.000

Tabla 1.1 Concentraciones iónicas. [Matthews G., 1989]. Las concentraciones iónicas en el interior y exterior de la neurona.

La membrana plasmática, esta compuesta en su mayor parte por fosfolípidos que poseen una región polar hidrofílica,

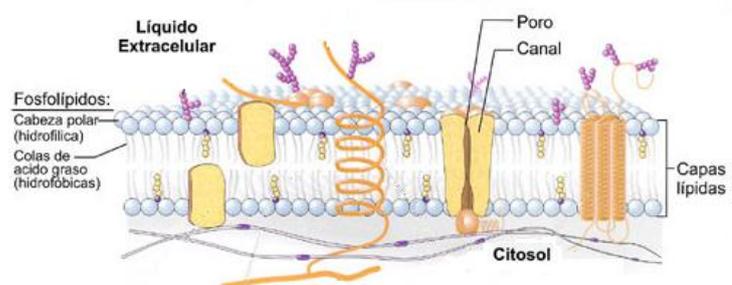


Fig. 1.1 Membrana celular. [Peña E., Carter E. y Fierro A. 2001] Formada por la bicapa lipídica y diferentes proteínas insertadas en ella, entre las cuales están los canales o conductancias iónicas.

que atrae el agua y otra hidrofóbica que la repele. Estas moléculas se alinean por su parte hidrofóbica formando una bicapa lipídica impermeable y aislante (figura 1.1). Además, en la membrana se encuentran insertados arreglos de proteínas, entre las cuales se encuentran los canales iónicos por donde puede pasar agua e iones (carga eléctrica) a través de la membrana cuando están abiertos.

Cada uno de estos canales posee una permeabilidad selectiva a cierto ión (Cl, Na, K...) y pueden abrirse o cerrarse dependiendo de los estímulos tales como el voltaje de la membrana en ese momento, el ambiente químico (sinapsis) o el metabolismo. Así, si hay un voltaje, y hay conductancias iónicas por donde puede haber un flujo de carga (corriente eléctrica), la apertura o cierre de las mismas genera señales eléctricas. Pueden generarse secuencias complejas de aperturas y cierres dando lugar a verdaderos programas de señalización eléctrica.

La diferencia de potencial entre el interior y exterior de la célula está dada por un potencial de difusión (las diferencias iónicas se generan por gradientes difusivos), y se mantiene mediante la bomba de sodio-potasio y otros transportadores. El estado estable (que no de equilibrio) del sistema está dictado por la combinación de los equilibrios electroquímicos de cada ión, dados por la ecuación de Nernst. Cada especie iónica tiene un potencial de equilibrio conocido.

$$V_{ión} = \left(\frac{RT}{ZF}\right) \ln\left(\frac{[ión_f]}{[ión_i]}\right)$$

En la ecuación  $V_{ión}$  es la diferencia de voltaje entre el interior y el exterior,  $R$  es la constante general de los gases,  $T$  es la temperatura absoluta,  $z$  es la valencia del ión,  $F$  es la constante de

Faraday,  $[i\acute{o}n_i]$  e  $[i\acute{o}n_f]$  son las concentraciones del ión al interior y al exterior de la membrana plasmática, respectivamente.

Una suerte de promedio ponderado entre los potenciales de equilibrio de los diversos iones a ambos lados de la membrana da el potencial de membrana en reposo o estado estable ( $V_r$ ), donde ninguno de los iones puede estar en equilibrio pues  $V_r$  no es el potencial de equilibrio de ninguno de ellos:

$$V_r = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o}\right)$$

El factor de ponderación es la permeabilidad ( $P_i$ ) de cada ión y la ecuación se denomina ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) del potencial de la membrana en reposo. Este es el valor, en voltaje, de la batería celular antes de cualquier estímulo.

Pero los estímulos llegan, abren o cierran canales, se modifican las permeabilidades de la ecuación, fluye carga a través de los canales (corriente eléctrica –iónica– transmembranal) y acontecen las señales.

Entre las primeras corrientes iónicas que se pudieron estudiar al estimular una célula están las de sodio y potasio, descritas por Hodgkin y Huxley y observadas en el axón gigante del calamar. Estas corrientes variaban en función de la diferencia de potencial (V) de la membrana y del tiempo, produciendo una espiga de voltaje estereotipada llamada “potencial de acción” (figura 1.2).

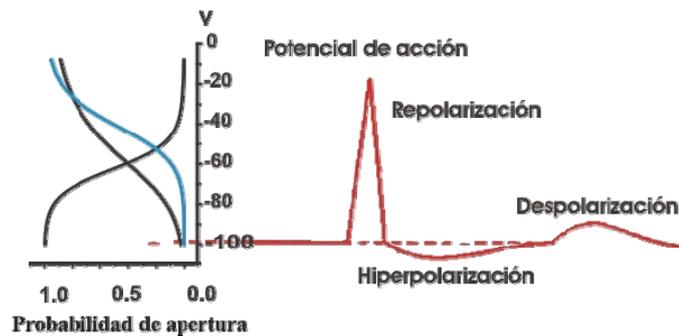


Fig.1.2 Potencial de acción de las neuronas. Potencial de acción mediante la apertura rápida de los canales de Na (fase de despolarización) seguida de la apertura más lenta de los canales de potasio (fase de hiperpolarización).

Las espigas de voltaje son “todo o nada”, se dan o no se dan, constituyendo la respuesta total a un estímulo adecuado. De suerte que constituyen un código digital: si o no; 1 o 0. Las espigas viajan por los axones de una célula y son la señal que se transmite por las redes neuronales del cerebro.

El estímulo adecuado es aquel que alcanza un potencial “umbral”. Si no se alcanza, no se produce el potencial de acción (nada), si se alcanza, la neurona produce el potencial de acción (todo).

## Anatomía general de la neurona

Aunque existe una gran cantidad de morfologías neuronales la mayoría cumple con ciertas generalidades representadas en la figura 1.3. Las que más nos interesan para conocer como se transmite la espiga u onda de voltaje son:

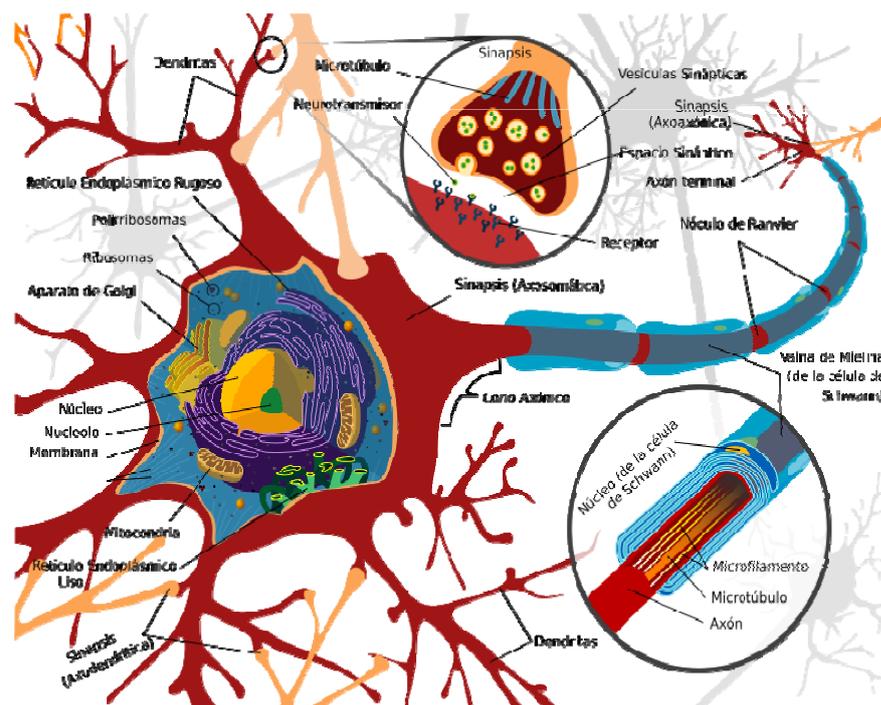


Fig.1.3 Anatomía general de la neurona. [LadyofHats, 2007] Está formada por el árbol dendrítico, el soma y el axón. En el soma se pueden observar la mayoría de los organelos de la neurona así como el núcleo. Las dendritas reciben las sinapsis (entradas) de otras neuronas: recuadro en la zona del árbol dendrítico. Por el axón sale la espiga resultado de integrar las entradas: el recuadro del axón muestra los microtúbulos y microfilamentos característicos de los axones mielinizados.

- Dendritas: principales puntos de recepción de las entradas sinápticas de otras neuronas. Una de sus principales funciones es la integración de dichas señales, su filtrado, amplificación y su conducción hacia el soma.

- Soma: es conocido también como el cuerpo de la neurona y en el se encuentran ubicados la mayor cantidad de los organelos que le dan sustento. Aquí se concentra el resultado de la integración dendrítica.

- Axón: surge del soma, y a la parte en donde empieza se le conoce como el cono axónico, que contiene la mayor densidad de canales de sodio y potasio por lo que es el sitio de generación del potencial de acción. Una vez generada la espiga de voltaje esta propaga, como onda, a lo largo del axón hasta las terminales sinápticas, las cuales conectarán con otras neuronas.

### **Transmisión pasiva (filtraje de cable).**

Las dendritas pueden considerarse como cables que conducen y filtran los cambios en la diferencia de potencial generados por los potenciales sinápticos. Si se considera que la membrana lipídica funge como un capacitor y que los canales transmembranales óhmicos fungen como una resistencia, entonces las dendritas fungen como filtros igual que en un circuito RC.

Adicionalmente, por la distancia que existe entre el punto donde se genera un potencial sináptico, y el soma, parte de la carga escapa antes de llegar, mermando la señal sináptica. A la teoría que describe este fenómeno se le conoce como la Teoría de Cable, y aunque no la describiremos aquí, se le tomará en cuenta a la hora de modelar a la neurona.

El resultado importante es que la propagación de los potenciales sinápticos hacia el soma y el sitio de generación del potencial de acción, es función de la distancia, así como del diámetro (calibre

del cable) de la dendrita. Sólo si llega suficiente voltaje se alcanza el umbral y se genera una espiga (todo o nada).

### La propagación de la espiga por el axón

El calibre del axón conserva una relación con la velocidad y conducción de la señal: los de mayor calibre (diámetro) y más mielinizados alcanzan velocidades de hasta  $120 \text{ ms}^{-1}$ , los de menor diámetro pero con mielina tienen una velocidad de entre  $5$  a  $15 \text{ ms}^{-1}$  y los más delgado sin mielina conducen a  $0.5\text{-}2 \text{ ms}^{-1}$  (figura 1.4).

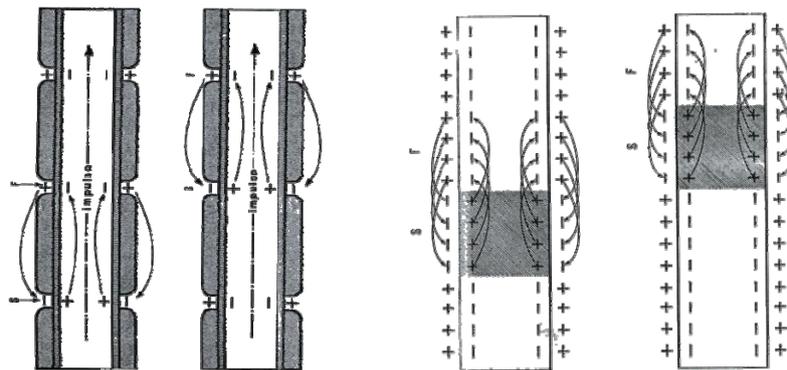


Fig.1.4 Axones mielinizados y amielínicos. [Matthews G., 1989]. A la izquierda se ilustra la conducción por los axones con fibras mielinizadas, en las cuales sólo se regeneran los potenciales de acción en los nodos de Ranvier. A la derecha se muestra la conducción del impulso por las fibras amielínicas, generando una despolarización regenerativa a lo largo de toda la membrana convirtiéndose en (f) fuentes y (s) sumideros alternadamente.

## Sinapsis.

Las neuronas establecen un contacto por contigüidad entre la membrana de una neurona y la membrana de otra neurona mediante sinapsis mayoritariamente químicas (figura 1.5). Entre los tipos de conexión más frecuente se encuentran:

- a) Axodendríticas, entre el axón de una neurona y la(s) dendrita(s) de otra.
- b) Axosomáticas cuando las terminaciones axónicas se relacionan con el soma de otra neurona.
- c) Axoaxónicas, en el caso que el axón de una neurona haga contacto con el axón de otra.

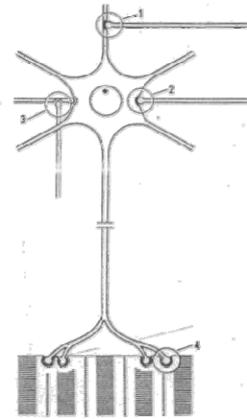


Fig.1.5 Tipos de sinapsis. [Matthews G., 1989]. 1.axodendríticas. 2. Axosomáticas. 3. Axoaxónicas. 4. unión neuromuscular

Dependiendo del neurotransmisor, las sinapsis tienen dos tipos de efectos sobre la membrana postsináptica:

- Sinapsis excitadoras: El efecto del neurotransmisor (e.g., glutamato) produce una despolarización (potencial menos negativo) del potencial de membrana.
- Sinapsis inhibitoras: El efecto del neurotransmisor (e.g., ácido  $\gamma$  amino butírico o GABA) produce una hiperpolarización (potencial más negativo) del potencial de membrana.

Miles de neuronas interconectadas por medio de sinapsis constituyen los circuitos neuronales. La respuesta de un circuito depende de la actividad de los ensambles neuronales activados (figura 1.6).

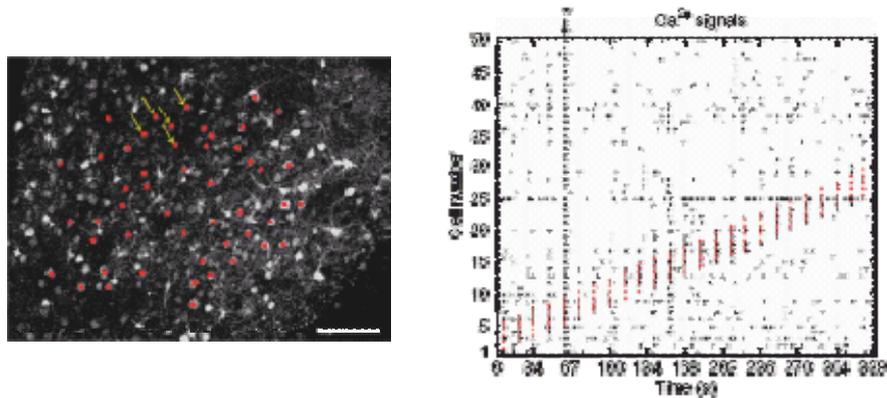


Fig.1.6 Actividad de ensambles de neuronas. Izquierda: ensamble de 50 neuronas activas. Derecha: raster plot o gráfico binario en donde se observan los disparos de las neuronas del ensamble a lo largo del tiempo. A partir de este registro se pueden construir vectores que describen la actividad de los circuitos.

En esta tesis se trabajó con la neurona principal de un núcleo particular del cerebro llamado “el núcleo estriado” (pues las fibras que lo atraviesan forman estrias), que forma parte de un conjunto de núcleos que trabajan en conjunto para generar las respuestas motoras a los cambios del entorno, así como para guardar (memoria de procedimientos) los hábitos, secuencias y habilidades motoras. Estos núcleos se conocen como “ganglios basales”.

## Ganglios basales

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos subcorticales compuestos por los núcleos caudado y putamen (juntos forman el estriado) , globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia nigra (ver figura 1.7). Estos núcleos están interconectados para formar dos vías de salida. Se muestran en la figura 1.8.

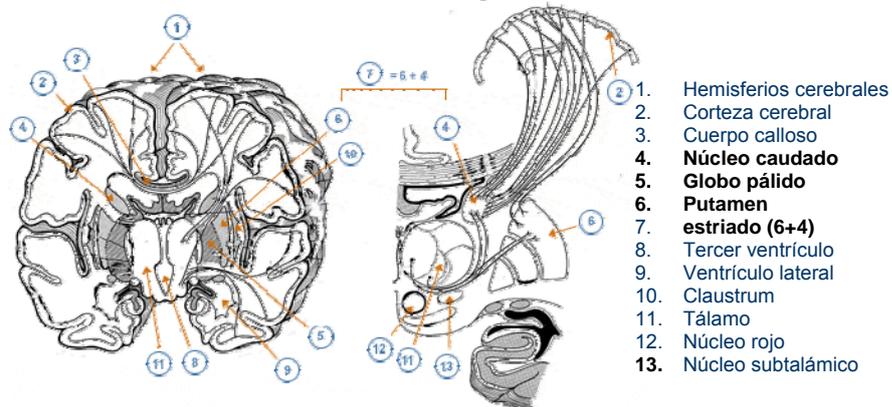


Fig. 1.7 **Ganglios basales.** Corte coronal del cerebro donde se muestran los diferentes núcleos de los ganglios basales (izq) y las conexiones que bajan de la corteza a los Ganglios basales (der).

Los ganglios basales se encuentran involucrados en funciones motoras, cognitivas y emocionales. Sus lesiones se han correlacionado con enfermedades motoras como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, entre otras.

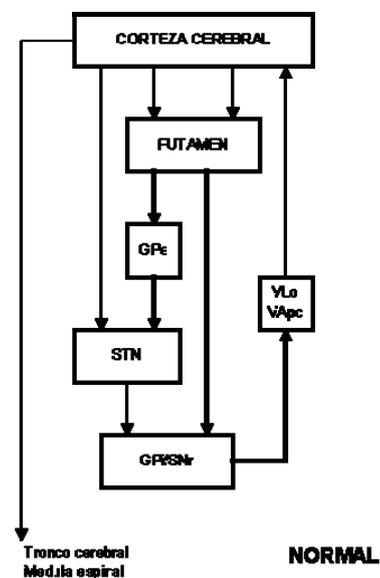


Fig.1.8 Circuito de los ganglios basales. [Albin R., 1989] El estriado (putamen+caudado) es la entrada principal de la señal de la corteza. Del estriado salen dos vías: una directa al globo pálido interno y a la sustancia nigra (núcleos de salida de los ganglios basales), y otra indirecta que va al globo pálido externo, de este al núcleo subtalámico, el cual se conecta a los núcleos de salida.

### El estriado y su neurona principal

Los núcleos caudado y putamen constituyen al estriado que recibe información convergente de distintas áreas de la corteza, de los núcleos intralaminares del tálamo, así como de la sustancia nigra compacta y el núcleo del rafé dorsal. Las neuronas principales o de proyección del estriado se llaman “neuronas espinosas medianas”. También hay interneuronas conformando los circuitos (ensambles) locales dentro del mismo estriado. El estriado es un núcleo de filtrado, modulación, procesamiento y selección de acciones como el primer paso en el mapa funcional cortical que genera y activa la conducta motora.

### Las sinapsis de la neurona espinosa mediana

La densidad estimada de sinapsis recibidas de la corteza y del tálamo al estriado es de alrededor de 920,000,000 por milímetro cúbico y la densidad de neuronas estimadas es de 84,000 por milímetro cúbico. Dando como resultado alrededor de 11,000 sinapsis por neurona únicamente contando las provenientes de corteza y tálamo, que constituyen la entrada glutamatérgica al estriado.

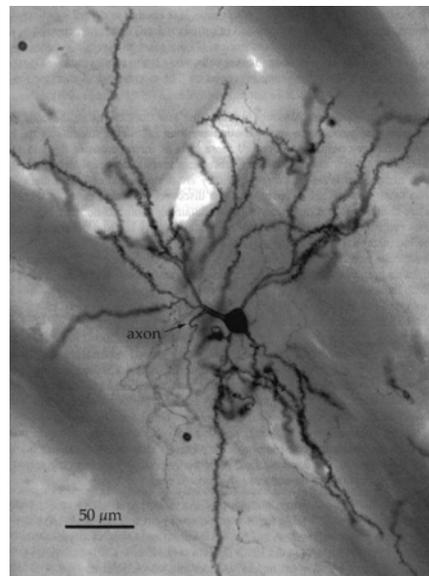


Fig.1.9 Fotomicrografía de una neurona espinosa mediana [Wilson y Kawaguchi, 1984]

La otra fuente de sinapsis la

realizan las propias neuronas espinosas medianas entre sí, así como las interneuronas propias del núcleo. Estas constituyen la contribución sináptica GABAérgica o inhibitoria del estriado.

Esta intrincada convergencia de fibras, propone que en un área muy pequeña se conecten una gran cantidad de botones sinápticos, implicando la necesidad de una enorme área en la neurona postsináptica para recibirlos. Evolutivamente esto fue resuelto con pequeñas protuberancias denominadas espinas dendríticas (figura 1.10), lo que conllevó al nombre de las neuronas: espinosas medianas. Las espinas permiten a la neurona incrementar el área de contacto sináptico utilizando prácticamente el mismo volumen.

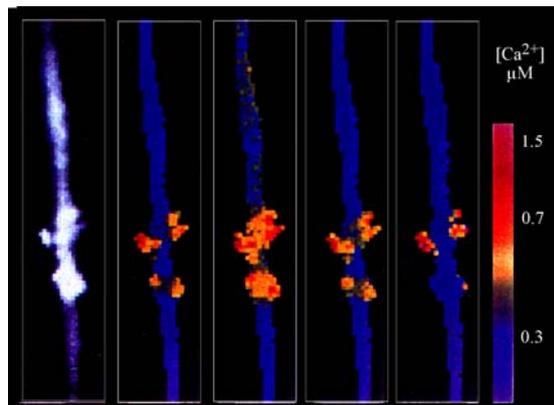


Fig.1.10 Espinas dendríticas. Microscopia de doble fotón de las dendritas de una neurona Espinosa Mediana. Se puede apreciar la actividad de calcio en los botones dendríticos en una espina dendrítica al recibir una estimulación.

El área total que cubre el árbol dendrítico considerando dendritas y espinas es de aproximadamente  $19,000 \mu\text{m}^2$  en las neuronas espinosas medianas de una rata adulta.

## Los Canales Iónicos en la membrana de la neurona espinosa mediana

Los canales iónicos dependientes de voltaje son los responsables de la generación de los patrones temporales de espigas de voltaje que la neurona genera. Estos patrones de espigas definen las características “intrínsecas” de la neurona; su capacidad de emitir señales. Una relación que sirve para caracterizar a las neuronas es la función corriente-voltaje (figura 1.11), de donde podemos obtener la resistencia de entrada de la neurona, definida como la pendiente de la relación corriente-voltaje para corriente cero.

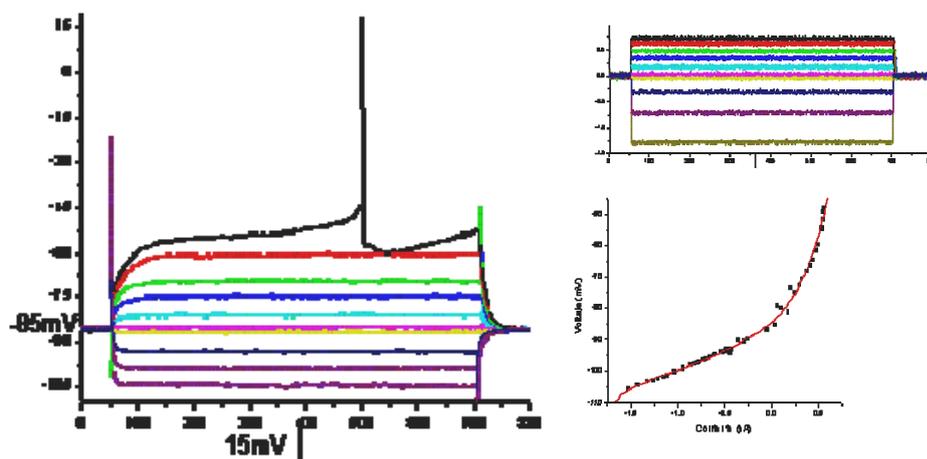


Fig.1.11 Función corriente-voltaje (I-V) de la neurona espinosa mediana. [Flores E., Galarraga E., Datos experimentales sin publicar] Respuesta del potencial de membrana (izq) a pulsos de corriente constante (arriba der) y la relación I-V obtenida de graficar el potencial de membrana en el estado estacionario en función de los pulsos de corriente aplicados (arriba izq).

No se conoce exactamente la densidad de los canales en toda el área de la neurona, pues las dendritas son muy pequeñas para poder medir la densidad de canales experimentalmente. Sin embargo, se conocen ya muchos de los tipos de corrientes iónicas existentes en la neurona espinosa mediana y se detallan en la tabla 1.2:

Canales iónicos conocidos en las neuronas espinosas medianas		
Corriente	Descripción	Función
$\text{Na}^{+1}$		
	$I_{\text{Na,t}}$ Transitoria: de rápida activación e inactivación.	Potencial de acción.
	$I_{\text{Na,p}}$ Persistente. Inactivación lenta.	Contribuye a la despolarización amplificando las entradas
$\text{Ca}^{+2}$		
	$I_{\text{Ca,L}}$ Persistente. Inactivación lenta	Contribuye a la despolarización amplificando las entradas, es responsable de las espigas de calcio en las dendritas.
$\text{K}^{+1}$		
	$I_{\text{K}}$ Persistente. Inactivación lenta	Repolarización del potencial de acción.
	$I_{\text{BK}}$ Es activada por el incremento en el $\text{Ca}^{2+}$ y en el V, depende de los canales de $\text{Ca}^{2+}$	Contribuye a la repolarización del potencial de acción y a la parte rápida del postpotencial hiperpolarizante.
	$I_{\text{SK}}$ Es activada por el incremento en $\text{Ca}^{2+}$ y depende de los canales de $\text{Ca}^{2+}$	Contribuye a la parte lenta del postpotencial hiperpolarizante.
	$I_{\text{A}}$ Transitoria, activación e inactivación.	Retrasa el disparo alargando el intervalo de integración sináptica
	$I_{\text{D}}$ Transitoria de rápida activación pero lenta inactivación	Genera rampas de despolarización.
	$I_{\text{M}}$ Persistente de activación lenta. Sensible a la muscarina.	Contribuye a la adaptación de la frecuencia.
	$I_{\text{kir}}$ Transitoria. Se bloquea con la despolarización.	Abierta en el reposo. Participa en el potencial de membrana en reposo.

Tabla 1.2 Canales iónicos en las neuronas espinosas medianas. Algunos de los diferentes canales iónicos conocidos en las neuronas espinosas medianas, y su función como parte de la respuesta a los estímulos.

La respuesta de la neurona espinosa mediana depende de dos grandes factores: uno son las propiedades intrínsecas dadas por los canales iónicos enlistados en la tabla 1.2. El otro factor son las sinapsis recibidas por dicha neurona (descritas arriba), y extrínsecas a la misma.

## La respuesta sináptica a la estimulación cortical

Para obtener la respuesta corticoestriatal experimentalmente (figura 1.12), se estimula la corteza sensorimotora provocando potenciales de acción en las neuronas piramidales, las cuales a su vez liberan glutamato desde sus sinapsis en los árboles dendríticos de las neuronas del estriado. El glutamato liberado estimula tanto a otras neuronas espinosas medianas, como a las interneuronas, que a su vez forman sinapsis GABAérgicas sobre las mismas espinosas medianas registradas, dando como resultado del estímulo, cuando menos a dos tipos de señales de entrada a las neuronas espinosas medianas: una glutamatérgica (de la corteza que activa receptores

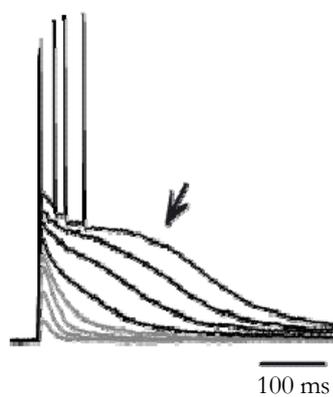


Fig.1.12 Respuesta corticoestriatal. [Flores E., Galarraga E., Datos experimentales sin publicar] Cambio en el potencial de membrana y generación de espigas: meseta desinhibitoria.

AMPA/kainato y NMDA) y otra GABAérgica (otras espinosas medianas e interneuronas del estriado que activa receptores GABA<sub>A</sub>). Las respuestas a las sinapsis provenientes de las interneuronas y de otras espinosas medianas llegarán con retraso debido a que la señal tiene que pasar por dos sinapsis (polisinápticas), a diferencia de las que provienen de la corteza que solo realizan una sinapsis (monosinápticas) sobre las neuronas registradas.

Una de las características observadas en las neuronas espinosas medianas al ser estimuladas a través de la vía corticoestriatal, es su capacidad de responder con cambios en el voltaje sostenidos como para generar trenes de espigas mucho después de que el

estímulo se terminó: el potencial se mantiene despolarizado por centenas (400 - 800) de milisegundos. Esto mantiene una ventana de tiempo para la sincronización con otros elementos de la red. Nuestro modelo matemático intentará obtener hipótesis de cómo es posible esto, hipótesis que a su vez puedan probarse experimentalmente, para así iniciar un diálogo entre el modelo y el experimento.

Una hipótesis para explicar esta característica es que la activación de los receptores postsinápticos a glutamato, especialmente los sensibles a NMDA, activan ciertos canales intrínsecos de  $\text{Ca}^{2+}$  que despolarizan a las dendritas manteniendo el potencial de manera sostenida (potencial en meseta) amplificando y evitando el filtraje de cable de los potenciales sinápticos (*"boosting"*). Hasta que los canales de K generan una corriente hiperpolarizante lo suficientemente grande como para contrarrestar la corriente generada por los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y las corrientes sinápticas, lo que termina la meseta.

Es importante hipotetizar también cual es la cantidad de potenciales sinápticos suficientes para sostener la corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  que genera la meseta.

Experimentalmente además, se observan dos tipos de respuesta: la primera, donde la meseta dura más (figura 1.13 izq), y otra, que dura menos (figura 1.13der). Nos preguntamos si esto tiene que ver con la dispersión en el tiempo con la que llegan los potenciales sinápticos inhibitorios de las entradas polisinápticas (la entrada monosináptica no tiene manera de aumentar mucho esta dispersión temporal).

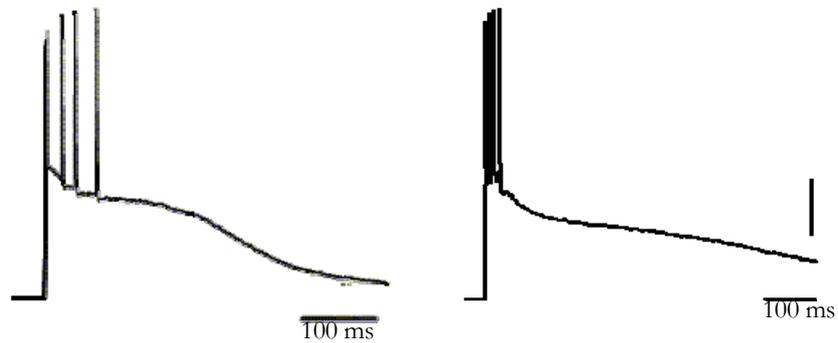


Fig.1.13 Dos tipos de respuesta corticoestriatal. [Flores E., Galarraga E., Datos experimentales sin publicar] La meseta de la izquierda dura más que la de la derecha por lo que dispara espigas durante más tiempo.

Es de hacer notar que los sinápticos GABAérgicos, cuyo potencial de inversión es de alrededor de  $-65$  mV, tienen una doble participación en las respuestas: cuando el potencial está por debajo de su potencial de inversión (más negativos) colaboran a mantener la meseta despolarizada ayudando a las corrientes entrantes, como la de  $\text{Ca}^{2+}$ , pero cuando el potencial está por encima (más positivo) colaboran en repolarizar a la membrana ayudando a las corrientes salientes como las de  $\text{K}^+$ , además de frenar la generación de espigas (inhiben) (hipótesis basada en los experimentos del biólogo Edén Flores hechos en el laboratorio de la Dra. Elvira Galarraga del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM).

## **Capítulo 2**

### **MODELO DE LA NEURONA ESPINOSA MEDIANA (METODOLOGIA)**

#### **NEURON**

NEURON es un ambiente de simulación donde se puede hacer programación de alto orden (contiene mecanismos biofísicos ya integrados) para modelar neuronas. Fue desarrollado por Michael Hines y John W. Moore, para modelar neuronas o redes de neuronas con los datos obtenidos experimentalmente. Cuenta con distintas herramientas que sirven tanto para la simulación como para el análisis.

El código está basado en C y es abierto, permitiendo crear herramientas adicionales o interfaces de visualización propias, así como modificar las librerías y los mecanismos biofísicos integrados en su biblioteca. Esto facilita la modelación de nuevas neuronas y sus respuestas.

NEURON es un ambiente de programación potente y robusto, pues resuelve sistemas con múltiples ecuaciones diferenciales utilizando el método alternado, hacia delante y hacia atrás, de Euler, así como el método de Crank-Nicholson.

## Compartimentación y modelo de Hodgkin-Huxley.

### Propiedades pasivas.

La compartimentación se utiliza para poder resolver la ecuación de cable partiendo de muchos segmentos isopotenciales (i.e. el mismo voltaje en cualquier posición dentro del compartimiento), y así aproximar linealmente los cambios en voltaje a lo largo del cable, dado por las dendritas, mediante ecuaciones en diferencias entre los diversos compartimientos.

A mayor número de compartimientos más exacta será la aproximación a la solución analítica de la ecuación de cable:

$$\tau \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} - \lambda^2 \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} = V_L - V$$

donde  $\tau$  es la constante de tiempo de la membrana (i.e.  $\tau = r_m * C_m$ ),  $\lambda$  es la constante de espacio del cable (i.e.  $\lambda = (r_m/r_i)^{1/2}$ ),  $x$  es la variable de posición a lo largo del cable,  $V_L$  es el voltaje en la posición  $x=L$  (condición inicial), y  $V$  es el voltaje.

Una de las cualidades de NEURON es la facilidad con la que se construyen neuronas por medio de segmentos preprogramados (compartimientos isopotenciales) que ayudan a construir cualquier tipo de estructura dendrítica con sólo insertar, unir y especificar las características biofísicas representadas por sistemas de ecuaciones diferenciales propias para cada compartimiento.

### Conductancias o canales iónicos.

En cada compartimento se resuelve la ecuación del circuito eléctrico equivalente dada por:

$$C \frac{\partial V}{\partial t} = \sum_{l=1}^k I_l + \sum_{v=1}^m I_v + \sum_{s=1}^n I_s + I_p \quad (1)$$

donde  $C$  es la capacitancia,  $V$  es el voltaje,  $t$  es el tiempo,  $I_l$  son las corrientes de fuga (*leak*),  $I_v$  son las corrientes dependientes de voltaje,  $I_s$  son las corrientes sinápticas, e  $I_p$  es una corriente constante (ej.: un escalón rectangular) inyectada intracelularmente y que puede ser usada como estimulación por el investigador.

Además tenemos que:

$$I_l = g_l (V - E_l) \quad (2)$$

donde  $g_l$  es la conductancia máxima de una población de canales iónicos,  $V$  es el voltaje, y  $E_l$  es el potencial de equilibrio de la especie iónica específica  $i$  que pasa a través del canal. A los canales representados por esta ecuación se les conoce como canales de fuga y como lo indica la ecuación (3) son ohmicos (i.e. tienen una dependencia lineal con el voltaje).

Los canales dependientes de voltaje (no ohmicos) están dados por:

$$I_v = g_v m^p h^q (V - E_v) \quad (3)$$

donde  $g_v$  es la conductancia máxima de una población de canales,  $p$  y  $q$  son exponentes que mejor ajustan la corriente iónica a los datos experimentales,  $V$  es voltaje,  $E_v$  es el potencial de equilibrio de la especie iónica específica  $v$  que pasa a través del canal, y  $m$  y  $h$  son las probabilidades de activación (apertura) e inactivación (cierre) de la población de canales, siguiendo el modelo de Hodgkin y Huxley, dado por la ecuación diferencial general:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = \frac{x_{\infty}(V) - x(V,t)}{\tau(V)} \quad (4)$$

Donde  $x_{\infty}(V)$  es la probabilidad de apertura del canal en el estado estacionario,  $x(V,t)$  es la probabilidad de que el canal se encuentre en el estado abierto en función del voltaje y el tiempo, y  $\tau(V)$  es la constante de tiempo para el cambio en las probabilidades de apertura en función del voltaje. Es importante hacer notar que tanto  $x_{\infty}(V)$  como  $\tau(V)$  son funciones que se obtienen de los datos experimentales, ajustando  $x_{\infty}(V)$  con una función logística de Boltzmann y  $\tau(V)$  con una suma de dos exponenciales. Los parámetros de dichas funciones se resumen en la tabla 2.1.

Entre los canales que existen en la neurona espinosa mediana están los canales de potasio activados por calcio. Ambos serán descritos por las ecuaciones (3) y (4) con la salvedad de que ahora  $x_{\infty}(V)$ ,  $x(V,t)$ , y  $\tau(V)$  dependen también de la concentración intracelular de calcio  $[Ca_i]$  (i.e.  $x_{\infty}(V, [Ca_i])$ ,  $x(V, [Ca_i], t)$ , y  $\tau(V, [Ca_i])$ ) en el caso del canal de alta conductancia o BK que determina la fase rápida del postpotencial hiperpolarizante, o  $x_{\infty}(V)$ ,  $x(V,t)$ , y  $\tau(V)$  solo dependen de la concentración intracelular de

calcio  $[Ca_i]$  (i.e.  $x_\infty([Ca_i])$ ,  $x([Ca_i],t)$ , y  $\tau([Ca_i])$ ) en el caso del canal SK que determina la fase lenta del postpotencial hiperpolarizante.

Canales iónicos conocidos en las neuronas espinosas medianas						
Corriente	$g_{bar}$ (S/cm <sup>2</sup> )	Tipo HH	$V_{1/2}$ (mV) m,h	$k$ (mV) m,h	$\omega_{\tau}$ , (ms)	
<b>Na<sup>+</sup></b>						
$I_{NaL}$	9.7485e-5					
$I_{Na,t}$	0.036	$m_\infty, h_\infty$	-36, -67	8.56, -8.67	41, 38	
$I_{Na,p}$	0.0005	$m_\infty, h_\infty$	-51, -29	6.70, -8.35	49, 29	
<b>Ca<sup>2+</sup></b>						
Soma	$I_{CaL}$	0.001	$m_\infty$	-11	9.45	42
Dendrita	$I_{CaL}$	0.0001	$m_\infty$	-11	9.45	42
Espina	$I_{CaL}$	0.003	$m_\infty$	-11	9.45	42
Soma	$I_{CaLt}$	0.0001	$m_\infty$	-52	8.59	42
Dendrita	$I_{CaLt}$	0.0001	$m_\infty$	-52	8.59	42
Espina	$I_{CaLt}$	0.004	$m_\infty$	-52	8.59	42
<b>K<sup>+</sup></b>						
	$I_{KL}$	1.4203e-5				
	$I_K$	0.009	$m_\infty$	-37	8.64	46
	$I_{BK}$	0.0000015	$m_\infty, h_\infty$	-24, 71	8.81, -14.39	-
	$I_{SK}$	0.00001	$m_\infty$	-65	-12.39	-
Soma	$I_A$	0.009	$m_\infty, h_\infty$	-60, -54	4.49, -14.25	46, -
Dendrita	$I_A$	0.0009	$m_\infty, h_\infty$	-60, -54	4.49, -14.25	46, -
	$I_D$	0.0015	$m_\infty, h_\infty$	-45, -42	7.25, -7.64	-
	$I_M$	0.00018	$m_\infty$	-36	9.73	39
	$I_{kir}$	0.000072	$m_\infty$	-74	-912	34

Tabla 2.1 Parámetros de las corrientes utilizadas en el modelo. Los diferentes parámetros de las ecuaciones de cada una de las corrientes utilizadas en el modelo de la neurona espinosa mediana.

Para que los canales anteriores tengan una dinámica es necesario modelar la dinámica del calcio intracelular. En la mayoría de las células las concentraciones de  $Ca^{2+}$  intracelular son del orden nanomolar (50-200 nM). Las concentraciones mayores son tóxicas

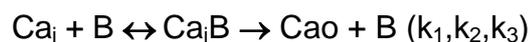
para las células, incluyendo las neuronas, si duran mucho tiempo. Para resolver este problema, las células poseen dos tipos de proteínas que regulan el calcio intracelular. Las primeras son denominadas “bombas de  $\text{Ca}^{2+}$ ” y las hay de dos tipos: las que intercambian sacando  $\text{Ca}^{2+}$  y metiendo  $2 \text{Na}^+$ , localizadas en la membrana plasmática, y las que intercambian  $\text{Ca}^{2+}$  sacando  $2 \text{H}^+$  localizadas en las pozas intracelulares de calcio y en el retículo sarcoplásmico. El segundo tipo de proteínas es denominada “amortiguadoras de calcio” y básicamente atrapan  $\text{Ca}^{2+}$  cuando la concentración es alta y lo liberan cuando es baja.

La dinámica del calcio se modeló utilizando:

1.- Cómo entrada de calcio, la corriente de calcio de los canales de calcio dependientes de voltaje ( $I_{\text{Ca}}$ ) convertida en concentración de calcio al dividirla por la constante de Faraday (F):

$$[\text{Ca}_c] = I_{\text{Ca}} / F \quad (5)$$

2.- Cómo salida de calcio, el calcio transportado por una bomba de calcio con tres cinéticas de primer orden:



en donde se puede reducir este sistema complejo a uno con dos parámetros haciendo una aproximación de Michaelis-Menten.

La constante de tiempo de la bomba esta dada por:

$$k_t = [\text{B}] * k_3$$

mientras que la dinámica de atrapado y despegado del calcio está dada por la constante de disociación:

$$k_d = k_1 / k_2$$

de tal forma que la capacidad de la bomba esta dada por:

$$B_{cap} = -k_t [Ca_i] / ([Ca_i] + k_d) \quad (6)$$

3.- Cómo amortiguamiento de calcio, se utilizó una cinética de primer orden:

$$\frac{\partial [Ca_a]}{\partial t} = \frac{[Ca_\infty] - [Ca_a]}{\tau} \quad (7)$$

donde  $[Ca_a]$  es la concentración de  $Ca^{2+}$  amortiguado,  $[Ca_\infty]$  es la concentración de calcio en el estado estacionario y para propósitos prácticos es igual a la concentración externa de calcio ( $[Ca_o]$ ), y  $\tau$  es la constante de tiempo del amortiguamiento.

Combinando las ecuaciones (5), (6) y (7), se obtiene que el cambio en la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$  estará dado por:

$$\frac{\partial [Ca_i]}{\partial t} = \frac{I_{Ca}}{F} - \frac{k_t [Ca_i]}{[Ca_i] + k_d} + \frac{[Ca_o] - [Ca_i]}{\tau} \quad (8)$$

donde las variables y constantes están definidas como se especificó anteriormente.

### Entradas sinápticas.

La corriente sináptica,  $I_s$ , se compone de tres componentes que son:  $I_{AMPA}$  que es la corriente sináptica generada a través de los receptores a glutamato sensibles al agonista AMPA/kainato,  $I_{NMDA}$  que es la corriente sináptica generada a través de los receptores a glutamato sensibles al agonista NMDA, e  $I_{GABA}$  que es la corriente sináptica generada a través de los receptores a GABA.

$$I_{AMPA} = w g_{AMPA} e^{\frac{t_0-t}{a}} \frac{1 - e^{-\frac{t_0-t}{b}}}{c} \quad (9)$$

$$I_{NMDA} = w g_{NMDA} \left(1 - \left(\frac{1}{1+k}\right)\right) e^{\frac{t_0-t}{a}} \frac{(1 - e^{-\frac{t_0-t}{b}})}{c} \quad (10)$$

$$I_{GABA} = w g_{GABA} e^{\frac{t_0-t}{a}} \frac{1 - e^{-\frac{t_0-t}{b}}}{c} \quad (11)$$

donde  $w$  es un factor de peso para que no todas las sinapsis tengan la misma fuerza,  $g$  es la conductancia máxima del receptor,  $t_0$  es el tiempo en que se activa la sinápsis,  $t$  el tiempo transcurrido a partir de  $t \geq t_0$ ,  $a$  es la constante de tiempo del potencial sináptico desde  $t_0$  hasta que alcanza  $0.67g$ ,  $b$  es la constante de tiempo del potencial sináptico desde  $g$  hasta  $0.33g$ ,  $c$  es un factor de escalamiento de la caída del evento sináptico,  $Mg_0$  es la concentración externa de magnesio y  $k$  es un factor de conversión de voltaje a concentración molar para tomar en cuenta

la dependencia de voltaje del canal NMDA:  $k = \text{cte} * e^{\left(\frac{zVF}{RT}\right)}$ .

Parámetros sinápticos					
Corriente	$w$	$g$ (S/cm <sup>2</sup> )	$a$	$b$	$C$ (S/nA)
AMPA	1	0.0023	18	2.2	0.68
NMDA	1	0.021	71	13.2	0.60
GABA <sub>soma</sub>	$1 - 0.02 t$	0.0011	25	1	0.84
GABA <sub>meseta</sub>	$2 - 0.18 t$	0.004	25	1	0.84
GABA <sub>ráfaga</sub>	$1 - 0.08 t$	0.03	25	1	0.84
Nota: $t$ se refiere al tiempo.					

Tabla 2.2 **Parámetros de las corrientes sinápticas.** Los diferentes parámetros de las corrientes sinápticas:  $w$ -peso sináptico,  $g$ -conductancia,  $a$ -constante de tiempo de subida,  $b$ -constante de tiempo de bajada,  $c$ -factor de escalamiento

### Modelo de la neurona espinosa mediana

Para construir el modelo computacional de una neurona es necesario conocer sus características morfológicas. De ellas dependerán las propiedades de cable, así como el número de compartimentos a utilizar para obtener una buena aproximación a la solución de la ecuación de cable. Adicionalmente, hay que escoger entre varias distribuciones de las variables biofísicas, los canales iónicos y los canales que producen los eventos sinápticos a lo largo de los compartimentos, ya que de estas variables depende la dinámica de cada segmento a lo largo del árbol dendrítico.

Distancia del soma	Diámetro dendrita	Densidad espinas	Área de espinas
0	1	0	0
10	0.96	0	0
20	0.93	0.2	2.52
30	0.89	0.75	9.45
40	0.86	2.2	27.72
50	0.82	3	37.8
60	0.79	2.9	36.54
70	0.75	2.8	35.28
80	0.72	2.6	32.76
90	0.68	2.4	30.24
100	0.65	2.2	27.72
110	0.61	2.15	27.09
120	0.58	2	25.2
130	0.54	1.95	24.57
140	0.51	1.85	23.31
150	0.47	1.75	22.05
160	0.44	1.7	21.42
170	0.4	1.55	19.53
180	0.37	1.4	17.64
190	0.33	1.2	15.12
200	0.3	1	12.6

Tabla 2.3. **Propiedades geométricas de las dendritas en la neurona espinosa mediana.** [Wilson, 1986]

En las neuronas modeladas el área superficial total, incluyendo dendritas, espinas y soma, es de aproximadamente  $19,000 \mu\text{m}^2$  en la rata adulta. La mayor densidad de espinas, y por consiguiente, el mayor área de contactos sinápticos, está en el segundo tercio del árbol dendrítico (entre 50 a  $100 \mu\text{m}$  del soma. Tabla 2.3, figura 2.1). A partir de las  $20 \mu\text{m}$  aparecen las espinas, cuya densidad crece logísticamente hasta llegar a un máximo,

alrededor de las 60-70  $\mu\text{m}$ , para luego decaer, linealmente, hasta el final del árbol dendrítico (figura 2.1).

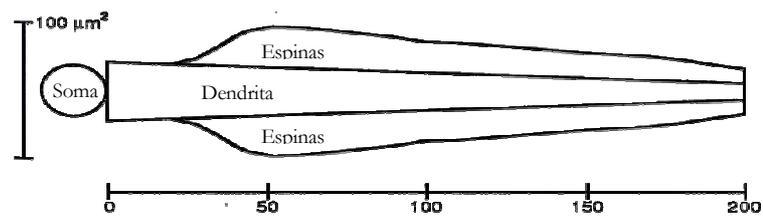


Fig.2.1 Distribución del área membranal en la neurona espinosa mediana. Esta distribución se encuentra función de la distancia desde del soma [Wilson, 1986b]

### Simplificación de la anatomía neuronal.

Con el fin de simplificar la morfología, el árbol dendrítico se representa con siete dendritas principales que salen del soma y llegan hasta las 50 micras, donde se dividen en dos ramas secundarias que alcanzan hasta las 160 micras, y cada una se subdivide en dos terciarias que alcanzan el final del árbol dendrítico hasta las 200 micras (figura 2.2). Las espinas son simplificadas agregando el área correspondiente al compartimiento en donde estarían localizadas las mismas en una neurona real, generando así un *MODELO DE COMPARTIMENTACIÓN CON INFORMACIÓN ANATÓMICA REDUCIDA*.

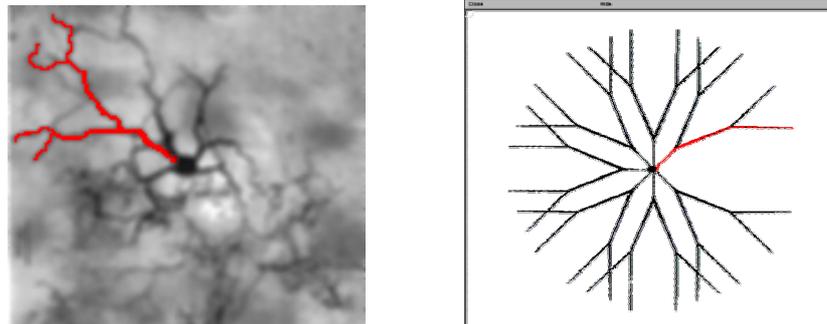


Fig.2.2 Comparación entre la morfología reducida para el modelo y una neurona real. Comparación morfológica entre una neurona espinosa mediana (izq) y el modelo simplificado (der).

La morfología reducida utiliza compartimentos cilíndricos isopotenciales, donde el largo y el diámetro varían para poder mantener el área superficial de la neurona real con espinas. La figura 2.3 muestra una manera de conservar el área y densidad de las espinas en el modelo de compartamental hecho de cilindros. Así, el área en función de la distancia del soma se modeló con una

subida exponencial hasta llegar a la máxima densidad de espinas, seguida de un decaimiento lineal hasta el final de las dendritas.

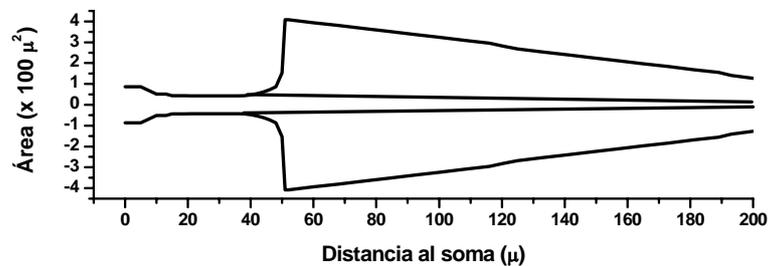


Fig.2.3 Área dendrítica en función de la distancia al soma. Nótese la subida exponencial a diferencia de la logística que se observa en la neurona real. El área incluye dendritas y espinas.

### Características biofísicas de los compartimentos.

Los canales iónicos que existen en la neurona espinosa mediana se colocaron en todos los compartimentos (vea capítulo 1), dando lugar a las propiedades intrínsecas de la neurona.

En todos los compartimentos se resolvió la ecuación (1) sin los términos de las corrientes sinápticas y del pulso constante de estimulación, junto con el sistema de ecuaciones que describen cada una de las cinéticas de los canales iónicos (ecuación (4)), y la ecuación que describe la dinámica del calcio (ecuación (8))

Adicionalmente, en algunos compartimentos y de acuerdo a la distribución de las espinas en el árbol dendrítico, además de los canales iónicos arriba mencionados, se agregaron los canales correspondientes a las corrientes sinápticas para resolver la ecuación (1) tomando en cuenta a las entradas sinápticas (ecuaciones (9), (10) y (11)), mientras se elimina el término de los pulsos de corriente.

Para ciertos experimentos en donde es necesario inyectar pulsos de corriente en el soma (i.e. para obtener la relación corriente-voltaje), en el compartimiento del soma se resuelve la ecuación (1) tomando en cuenta el término de los pulsos de corriente y no se toma en cuenta el término de las corrientes sinápticas (ecuaciones (9), (10) y (11)).

Es importante hacer notar que las corrientes sinápticas y los pulsos de corriente constituyen las contribuciones extrínsecas al sistema: entradas o estímulos.

### **Condiciones Iniciales**

Las condiciones iniciales son los estados estacionarios del sistema (i.e. donde la membrana posee un valor constante del  $V$ ). Se obtienen resolviendo el sistema de ecuaciones lineales que arroja las conductancias máximas y la proporción de canales que están abiertos durante los estados estacionarios.

El resto de las conductancias iniciales fue obtenido de un modelo unicompartmental hecho previamente en el laboratorio (por Jante Barroso, 2006) y se fueron ajustando hasta simular los obtenidos en las respuestas experimentales durante las simulaciones, buscando obtener las respuestas óptimas.

## **Capítulo 3**

### **RESULTADOS**

#### **Ajuste de parámetros**

Una de las primeras observaciones en la neurona real fue que al estimularla con inyecciones intracelulares de corriente – pulsos rectangulares de corriente (fig. 3.1 abajo)– se alcanzan respuestas estables en el voltaje transmembranal, tal y se espera de los circuitos RC, para el intervalo entre -60 y -45 mV (fig. 3,1 arriba). Pero si seguimos despolarizando a la neurona después de ese intervalo (valores menos negativos de -45 mV) se produce una rampa despolarizante que lleva al potencial de membrana al disparo de una espiga de voltaje todo o nada, llamada potencial de acción. Esta espiga es seguida de una hiperpolarización denominada pospotencial hiperpolarizante (PPH) que llega alrededor de los -60 mV. Al PPH le sigue una nueva despolarización.

#### **Simulación de las corrientes persistentes.**

En los estados estables dominan las corrientes iónicas persistentes ( $I_{Nap}$ ,  $I_L$ ,  $I_k$  e  $I_M$ ), por lo que se ajustaron las magnitudes de sus conductancias máximas hasta reproducir los estados estables. Para ello se realizaron las siguientes operaciones:

1. Se incluyeron estas corrientes en todos los compartimentos del modelo computacional de la neurona espinosa mediana de acuerdo a la tabla 1.2.

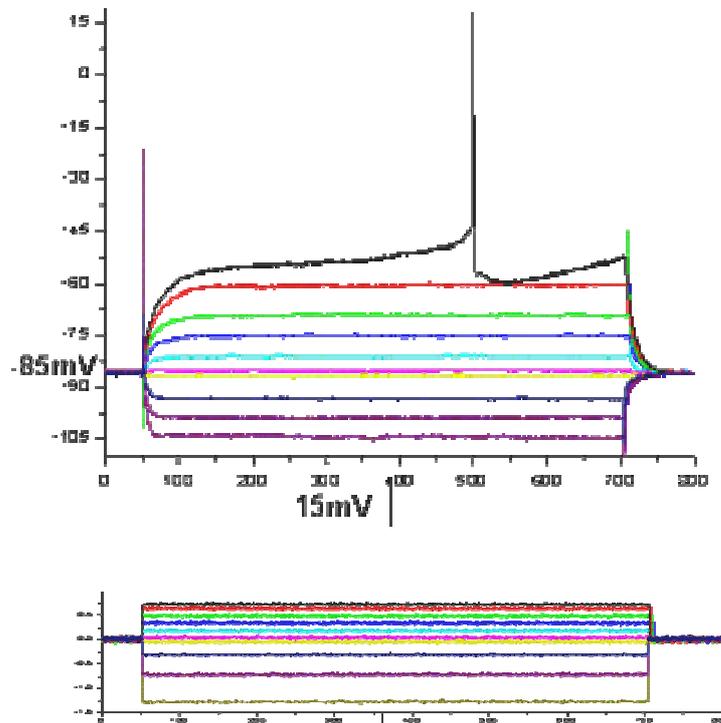


Fig. 3.1. Experimento: Respuestas del voltaje transmembranal de la neurona ante pulsos rectangulares de corriente. Arriba: voltaje transmembranal. Abajo: estímulos consistentes en inyecciones de corriente intracelular en forma de escalones rectangulares. Obsérvese la rampa de despolarización lenta que lleva al disparo de la espiga de voltaje (potencial de acción-trazo superior), y la hiperpolarización que le sigue (PPH).

2. Se llevó a cabo un algoritmo para resolver el sistema de ecuaciones lineales que caracteriza los estados estables incluyendo el de reposo ( $I_p=0$ ), lo que arrojó las magnitudes de las conductancias alrededor del potencial de membrana en reposo y los estados estables. Dichas conductancias fueron asignadas a todos los compartimentos.
3. Se inicializaron las magnitudes de todas las corrientes iónicas en cero, excepto las que corresponden a las propiedades pasivas calculadas (inciso anterior). Con los mismos estímulos de corriente se comparó la respuesta puramente "pasiva" con la respuesta que incluye a las corrientes persistentes (figura.3.2)

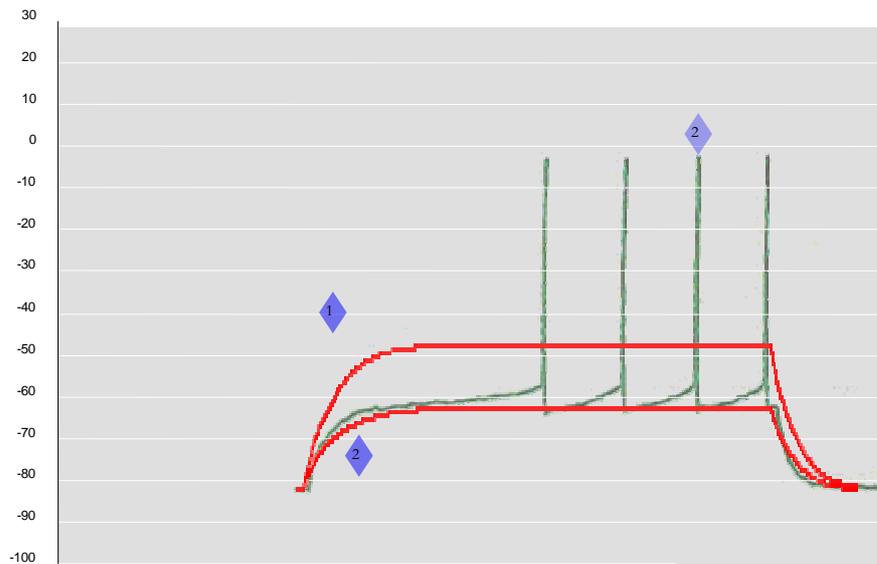


Fig. 3.2 Modelo: Diferencia entre la respuesta pasiva de voltaje y la respuesta que incluye las conductancias persistentes en los distintos niveles de potencial. 1.- Respuesta puramente pasiva (en rojo). 2.- Respuesta que incluye las conductancias iónicas persistentes (en rojo). 3.- Respuesta que incluye el disparo de espigas de voltaje (en verde). Observe la diferencia entre 1 y 2 en el estado estable.

4. Como punto de partida, los valores de las conductancias de las corrientes persistentes se asignaron de acuerdo al modelo unicompartmental ya resuelto en el laboratorio. Luego se modificaron hasta aproximar, lo más posible, el estado estacionario encontrado experimentalmente. Para ello se calculó la conductancia total para el potencial de membrana de cada estado estable, a partir de la curva corriente-voltaje (curva I-V). La conductancia total debe ser igual a la suma de las conductancias de cada corriente activa a ese potencial multiplicada por la probabilidad de apertura de los canales iónicos de la misma a ese potencial (fig. 3.3). Por lo tanto, alguna combinación de las magnitudes de las conductancias de las corrientes persistentes, multiplicadas por sus respectivas probabilidades, aproxima la respuesta de los estados estables del modelo a los estados encontrados experimentalmente

(ecuaciones en el capítulo 2). Fue así como se obtuvieron las magnitudes de las conductancias de las corrientes persistentes.

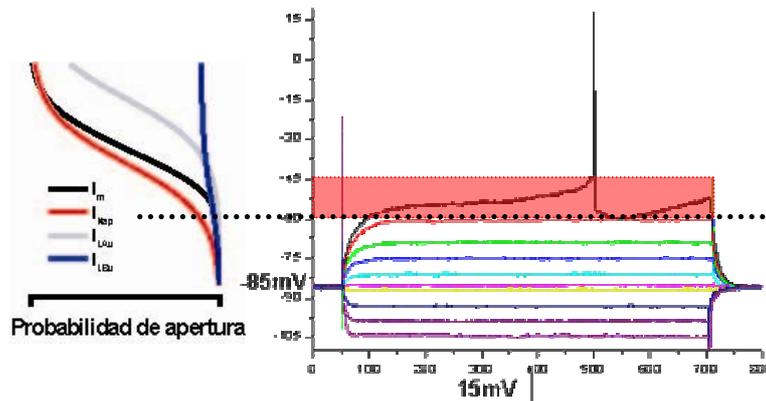


Fig. 3.3 Probabilidad de apertura de los canales iónicos que llevan las diferentes corrientes que participan en la respuesta del potencial de membrana a los pulsos de corriente. Probabilidades de apertura de los canales (izq.) y respuestas del potencial de membrana a los escalones de corriente. La línea punteada indica una respuesta representativa a un valor del potencial de membrana en el estado estable. Al darse la respuesta, los canales que llevan las diferentes corrientes cambian su probabilidad de apertura, dando como resultado un nuevo estado estable. La zona sombreada muestra el intervalo entre -60 y -45 mV; donde se observa la mayor probabilidad de apertura para los canales de las corrientes  $I_M$  e  $I_{Nap}$ .

Los estados estables cambian cuando el potencial de membrana alcanza valores más positivos que -60 mV. Dentro del rango -60 a -45 mV, la probabilidad de apertura de los canales que acarrean las corrientes persistentes  $I_M$  e  $I_{Nap}$  aumenta, indicando que a estos voltajes cercanos al umbral, se da una especie de “competencia” entre corrientes entrantes depolarizantes y salientes hiperpolarizantes de tipo persistente, y que se alcanza un estado estable que no es demasiado robusto. De suerte que cualquier otra corriente: transitoria o sináptica, puede inclinar la balanza de un lado o del otro.

### Simulación de las corrientes transitorias.

Una vez introducidas las corrientes persistentes, comparamos la respuesta experimental con aquella aproximada por el modelo y encontramos que durante la transición del voltaje entre un estado estable y el otro, hubo diferencias entre ambas respuestas. Estas diferencias se pudieron remediar añadiendo algunas corrientes iónicas transitorias. Se utilizaron corrientes despolarizantes en donde la respuesta simulada estaba por debajo de la experimental (cuadro magenta figura 3.4 No. 1) y corrientes hiperpolarizantes en donde la respuesta simulada estaba por encima de la respuesta experimental (cuadro azul figura 3.4 No. 2).

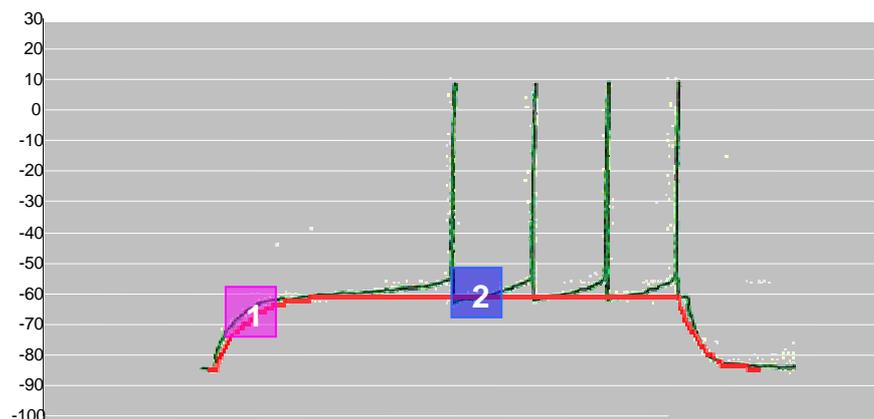


Fig. 3.4 MOdelo: Ajuste de corrientes transitorias. Se usaron corrientes despolarizantes al principio (1) e hiperpolarizantes después (2)

### Simulación de los estímulos sinápticos

En la neurona espinosa mediana, la mayor cantidad de sinapsis glutamatérgicas de tipo AMPA/NMDA se encuentran ubicadas en las espinas dendríticas situadas a partir de las cincuenta micras de distancia del soma (capítulo 1). Por lo tanto, las entradas glutamatérgicas se conectaron según esta distribución, respetando

el potencial de inversión de sus corrientes sinápticas, y que está alrededor de los 0 mV (fig. 3.5b).

Por el contrario, las sinapsis gabaérgicas se localizan tanto en el soma como en las dendritas, sobretodo los troncos dendríticos. Como se verá más adelante, el potencial de inversión de estas sinapsis: -65 mV (encontrado experimentalmente), resultó ser de importancia para simular la meseta despolarizante de la respuesta a las aferencias corticales (figura 3.5b).

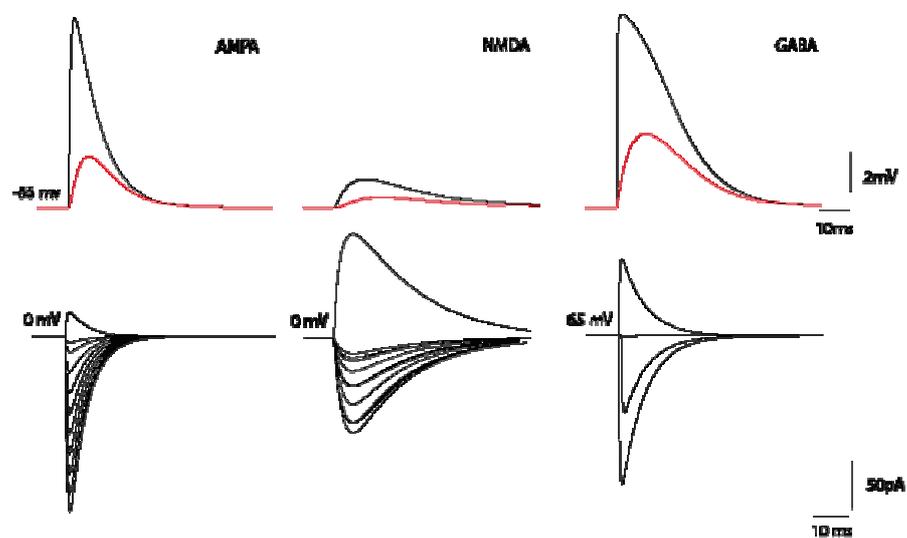


Fig.3.5 Ejemplos de los eventos sinápticos que se añadieron al modelo. Arriba. Potenciales sinápticos simulados en el punto de generación (línea negra) y en el soma después del filtrado y el decaimiento dendrítico (línea roja). El punto de generación de los potenciales AMPA y NMDA son las espinas, y los troncos dendríticos lo son para los potenciales de GABA. Abajo. Potenciales de inversión de las mismas corrientes sinápticas: 0 mV (AMPA y NMDA), y -65 mV (GABA).

Al incluir los estímulos sinápticos a lo largo del árbol dendrítico, su simulación, vista desde el soma, muestra que los potenciales sinápticos generados son filtrados por el cable dendrítico, disminuyendo en amplitud y aumentando en duración (figura 3.5). Véase la tabla 2.1 en el capítulo 2 para un resumen de los parámetros de todas las corrientes utilizadas en el modelo.

### Comparación entre los resultados experimentales y los computacionales

La figura 3.6 muestra, a la izquierda, las respuestas de voltaje transmembranal (arriba) ante la inyección intracelular de escalones rectangulares de corriente (abajo) en una neurona modelo, y a la derecha, se ilustran las mismas respuestas en una neurona de cerebro de rata. Abajo se grafican las relaciones corriente-voltaje para ambas respuestas. Puede decirse que la pequeña variación encontrada está dentro del rango de variabilidad encontrada experimentalmente. Este resultado nos hace suponer que hemos logrado una buena aproximación computacional de la neurona espinosa mediana.

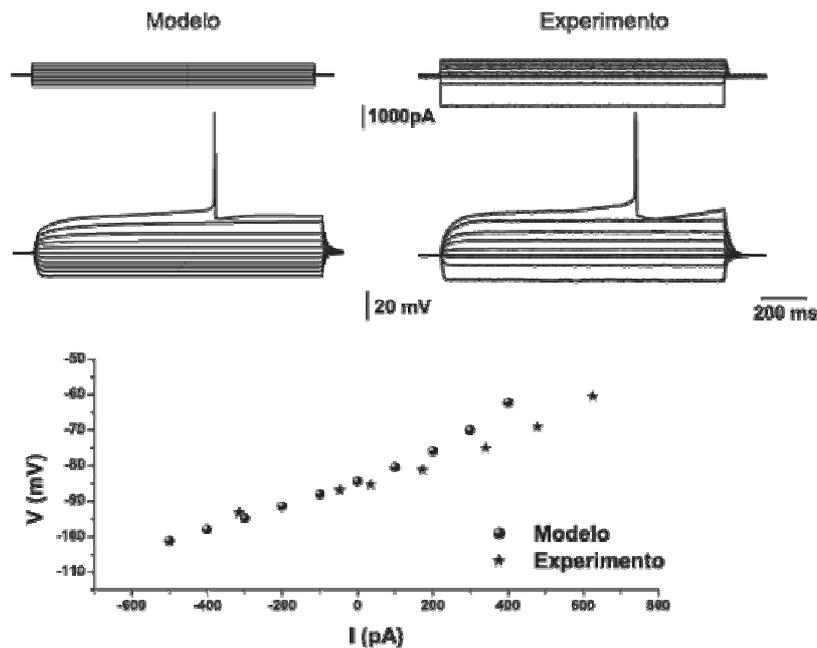


Fig. 3.6 Comparación entre las respuestas del modelo y las experimentales.

La figura 3.7 muestra la comparación entre la respuesta sináptica al estímulo cortical en una neurona de cerebro de rata (izquierda) y la respuesta sináptica simulada en la neurona modelada. En ambos casos, el disparo de una ráfaga de espigas es seguido de una

caída lenta en el voltaje a la que llamaremos “meseta despolarizante”. Para lograr esta aproximación fue necesario probar varias distribuciones espaciales y temporales del arribo de las sinapsis gabaérgicas. Primero, porque estamos limitados a ensayar con la distribución de las sinapsis glutamatérgicas ya que, experimentalmente, esta respuesta se obtiene después de un solo estímulo en la corteza cerebral. Así es que no podemos agregar más. Segundo, fue imposible lograr esta aproximación si las sinapsis gabaérgicas sólo se situaban en el soma. Esto es, es importante que haya sinapsis gabaérgicas distribuidas en las dendritas para lograrla. Así mismo, los eventos han de suceder desfasados y distribuidos en el tiempo. Como si las neuronas inhibitoras vecinas, estimuladas por las mismas entradas corticales, también se activaran, pero fueran llegando sus entradas, a nuestra neurona, en un intervalo de tiempo y no de manera sincrónica. La otra corriente iónica que resultó ser importante fue la corriente de calcio que ayuda a mantener la despolarización. Por otro lado, las corrientes de potasio se robustecen con el tiempo y llevan a la repolarización.

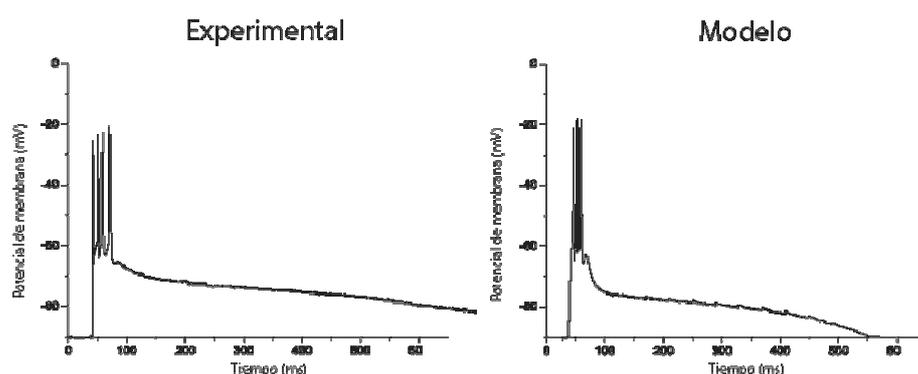


Fig. 3.7 Simulación de la respuesta sináptica a la entrada cortical. El modelo aproxima el penacho inicial de potenciales de acción, así como la caída lenta del voltaje.

Seguramente, el ensayo de otras combinaciones en la distribución de los eventos sinápticos, así como cambios en la cinética de la corriente de calcio daría lugar a mejores aproximaciones y/o variaciones en la respuesta, algunas de ellas encontradas en las neuronas cerebrales.

### **Discusión y conclusiones.**

Un modelo neuronal se realiza con varios objetivos. El trivial es el aproximar las respuestas de las neuronas reales, algo que siempre es perfectible y que aquí se logra mediante la simulación numérica en un modelo simplificado. Otro objetivo, más importante, es el de proponer hipótesis que puedan ser probadas con nuevos experimentos, y así, iniciar una dialéctica entre el modelo y el experimento. La convergencia entre ambos creemos que nos acerca más a entender como funcionan las neuronas del cerebro.

El presente modelo implicó la creación de múltiples compartimentos cilíndricos para simular el árbol dendrítico de la neurona. Así simulamos el soma, 7 dendritas primarias, 14 secundarias y 28 terciarias. Los compartimentos fueron dimensionados de tal forma que la solución de la ecuación de cable (diferencial de segundo orden) fuese aproximada por un sistema de ecuaciones en diferencias generado con el simulador NEURON.

Adicionalmente, el área superficial de los compartimentos fue compensado para incluir el área de las espinas que no utilizamos en la simulación de las entradas sinápticas, de tal forma que el área superficial total de la neurona fuera similar al de la neurona espinosa mediana según es descrita por la anatomía actual. A dichos compartimentos se adicionaron los sistemas de ecuaciones diferenciales que representan cada una de las corrientes iónicas

reportadas como presentes en las neuronas espinosas medianas. Los parámetros de las corrientes se ajustaron hasta obtener las respuestas que aproximarán a las experimentales. Sin embargo, es posible que todavía falte por descubrirse alguna corriente por los experimentadores.

Después se agregaron las ecuaciones correspondientes a los eventos sinápticos en ciertos compartimentos previamente determinados.

Por supuesto, la aproximación entre el modelo y el experimento puede aun mejorarse, sin embargo, el presente modelo ya puede aportar algunas observaciones que pueden ser útiles como hipótesis experimentales:

1. Al aproximar las respuestas de voltaje a los pulsos de corriente se observó que las corrientes de potasio  $I_D$  e  $I_M$  se contraponen a la corriente de calcio que se activa a voltajes cercanos al umbral y a la corriente corriente persistente de sodio. El juego entre todas ellas genera la rampa despolarizante antes del disparo.

2. La despolarización lenta durante la respuesta sináptica a los estímulos corticales se debe a la llegada asincrónica de las entradas sinápticas gabaérgicas situadas en los troncos dendríticos. Como el potencial de inversión de la corriente gabaérgica es cercano a los  $-65$  mV, por si mismos, estos eventos normalmente considerados como "inhibitorios" - pues inhiben el número de potenciales de acción provocados por una respuesta sináptica -, pueden actuar también acercando a la célula al umbral de disparo. ¿Cómo podría darse esta llegada asincrónica de los eventos gabaérgicos? Podemos hipotetizar que estas entradas

llegan de otras neuronas espinosas vecinas, que también fueron activadas por la entrada cortical, pero no exactamente al mismo tiempo, ya sea porque el axón aferente tuvo que viajar más lejos, ya sea porque encontró a las neuronas en diferente estado de activación. Si a esto le sumamos que las diferentes neuronas espinosas también se encuentran a distintas distancias y que sus axones no son exactamente de la misma longitud, obtenemos quizá una distribución temporal de las entradas sinápticas que nos explique la duración de la respuesta despolarizante. Pero esta hipótesis tendrá que ser probada experimentalmente.

En conclusión, el modelo tal como fue concebido es capaz de reproducir las respuestas ante los escalones de corriente y ante las entradas sinápticas producidas experimentalmente y ha sido útil para genera hipótesis para nuevos experimentos.

## BIBLIOGRAFÍA

**Abarbanel Henry D.I., Rabinovich Michael I.,** *Nonlinear Dynamics and Neurobiology*, Current Opinions in Neurobiology, 11, 23–430, 2001.

**Albin R., Young A., Penney J.,** The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 1989.

**Barroso J.,** Modelo unicompartamental de la espinosa mediana, Tesis de Licenciatura en Física, Facultad de Ciencias, UNAM, 2006.

**Flores E., Galarraga E.,** Datos experimentales sin publicar, Instituto de Fisiología Celular de la UNAM).

**Hammond, C.** *Celular and Molecular Neurobiology: Chap. 17: Subliminal Voltage-Gated Currents of the Somato\_Dendritic Membrane, Chap. 20: Firing Patterns of Neurons*, , 2ª edición, Academic Press , 2001

**Hines M., Carnevale T.,** *The Neuron Book*, Cambridge University Press, 2005.

**Izhikevich E. M.,** *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting*, The MIT press, 2006.

**LadyofHats,** *Wikipedia encyclopedia, Neurona,*  
[[http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula\\_nerviosa](http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_nerviosa)], 2007.

**Laville Conde J.A.,** *Determinación de las Propiedades Pasivas de las Neuronas Espinosas Medianas en el Neocórtex de Rata*, Tesis de Licenciatura en Física, Facultad de Ciencias, UNAM, 1998.

**Matthews G.,** *Fisiología celular del nervio y músculo*, Interamericana McGraw-Hill. 1989

**Peña E., Carter E. y Fierro A.** TOXICOLOGIA AMBIENTAL, Evaluación de Riesgos y Restauración Ambiental, The University of Arizona [<http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/>], 25, 2001.

**Reyes A., Galarraga E., Bargas J.,** *Modelos de la Estructura Electrotónica de las dendritas*, Revista mexicana de ingeniería biomédica, volumen XIX, N°2, 13-21, 1998.

**Wilson C. J.,** *Basal Ganglia*, en *The Synaptic Organization of the Brain* Gordon M. Sheperd editor, 5ª edición, 361-414, 2004.