

Simulación de Procesos Plásticos en la  
Sinápsis

T E S I S

Que para obtener el título de :  
INGENIERO MECANICO ELECTRICISTA

p r e s e n t a n :

FRANCISCO CERVANTES PEREZ

ANTONIO MORENO GOMEZ

HECTOR M. TRUJILLO ARRIAGA





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.

A MIS PADRES:

POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO.

A MIS HERMANOS:

RAUL, CONSUELO, MARCELA, JUANA, AMAPARO Y MIGUEL.

A TODOS MIS MAESTROS:

POR SUS VALIOSAS ENSEÑANZAS.

UN RECUERDO A LA MEMORIA DE MI MEJOR AMIGO CUYA  
ENFERMEDAD LE IMPIDIO LLEGAR A SER INGENIERO.

A TODOS GRACIAS POR SU GRAN AMISTAD Y AYUDA.

ANTONIO.

A MI MADRE

A MI PADRE

A LILIANA

POR EL GRAN APOYO QUE ME BRINDAN Y EL ENORME AMOR QUE ME INSPIRAN.

A MIS HERMANOS :

ANTONIETA Y ENRIQUE

SAMUEL Y DELFINA

ANTONIO Y YOLANDA

MARTHA

ESTHER E ISIDRO

CONSUELO

JUAN MANUEL

POR HABER SIDO MIS APOYOS Y GUIAS EN LA LUCHA POR LLEGAR A ESTA META.

A MIS AMIGOS Y MAESTROS

A TODOS ELLOS SOLO PUEDO DECIRLES !! MUCHAS GRACIAS !!

FRANCISCO.

A MIS PADRES:

POR LA CONFIANZA QUE HAN DEPOSITADO EN MI  
Y A QUIENES ESPERO NO DEFRAUDAR.

A MIS HERMANOS:

CARLOS, GABRIEL, JAVIER, ANTONIO,  
ALICIA Y ALEJANDRA.

A MIS ABUELITOS.

A JULITA.

A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE MA HAN APOYADO Y ALENTADO  
A SEGUIR ADELANTE.

A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE TIENEN LA INQUIETUD DE SABER  
POR EL SABER MISMO.

HECTOR.

DESEAMOS HACER PATENTE NUESTRO AGRADECIMIENTO PARA  
CON NUESTRO ASESOR Y AMIGO, EL M. EN C. ROLANDO LA  
RA Y ZAVALA POR SU CONSTANTE APOYO Y DIRECCION DU-  
RANTE LA ELABORACION DE ESTA TESIS.

TAMBIEN QUEREMOS HACER UN RECONOCIMIENTO ESPECIAL  
AL DR. RICARDO TAPIA IBARGÜENGOITIA POR LAS FACILI-  
DADES QUE NOS HA BRINDADO PARA LA REALIZACION DE  
ESTE TRABAJO.

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION.	1
CAPITULO I.- BASES FISIOLOGICAS GENERALES.	5
CAPITULO II.- MODELO MATEMATICO BASICO.	17
CAPITULO III.- POTENCIACION POSTETANICA.	26
CAPITULO IV.- HABITUACION.	50
CAPITULO V.- FACILITACION HETEROSINAPTICA.	80
CAPITULO VI.- GABA.	111
CONCLUSIONES.	138
APENDICE.	142
A.- LISTADO DEL PROGRAMA GENERAL.	143
B.- LISTADO DEL PROGRAMA GABA.	148
BIBLIOGRAFIA.	151

**INTRODUCCION**



## INTRODUCCION

A través de todos los tiempos, una de las máximas preocupaciones del hombre ha sido el esclarecer los diferentes elementos que rigen su conducta, para ello ha recurrido a la creación de diferentes teorías y modelos, basándose en postulados filosóficos, fisiológicos y psicológicos, con los que trata de comprender los profundos misterios de los mecanismos que la motivan. Uno de estos misterios ha sido el que se refiere a la memoria y al aprendizaje.

Los estudios actuales de este fenómeno dentro del sistema nervioso, se enfrentan al desconocimiento de los mecanismos por los cuáles se adquiere, procesa y almacena la información, debido fundamentalmente, a la complejidad de los circuitos neuronales que lo realizan. Lo anterior da como resultado que el hombre, careciendo de las técnicas adecuadas para poder aclarar dichos mecanismos, trate en forma inductiva y por medio de abstracciones, de proponer cuáles pueden ser los posibles mecanismos que realizan estos procesos, esto lo hace creando diferentes teorías y modelos, que se basan en datos y cambios observados experimentalmente.

Dentro de los esfuerzos que se han realizado para el esclarecimiento de los mecanismos por medio de los cuáles se realiza el

proceso del aprendizaje destacan los estudios psicológicos, neurofisiológicos y bioquímicos.

Dentro del campo de la neurofisiología existen dos corrientes que tratan de explicar el aprendizaje:

a) la hipótesis de la conexión celular; la cuál se deriva -- de una teoría neuronal y sostiene la importancia de la neurona como unidad funcional del sistema nervioso, concediendo a la sinapsis un papel preponderante en el procesamiento y almacenamiento de la información.

b) La hipótesis del campo agregado; la cuál se deriva de la - teoría psicológica de la Gestalt. Esta corriente propone - que la información es almacenada en un campo bioeléctrico generado por la actividad aportada por varias neuronas como un todo, más que la aportación de una sola neurona o sinapsis. Asimismo propone que la percepción depende de la configura---ción del todo, más que de la suma de sus componentes elementales de percepción.

El presente trabajo está comprendido dentro del campo aborde--do por la primera de estas teorías, ya que la hipótesis del campo agregado raramente puede probarse, debido a que existen pocos indi--cios interpretables de las propiedades globales del sistema nervio--so, mientras que la hipótesis de la conexión celular, puede probar

se rigurosamente con técnicas desarrolladas en el proceso experimental.

Tomando en cuenta las bases fisiológicas de los diferentes paradigmas del aprendizaje, se han desarrollado diversos tipos de modelos neuronales, mismos que han atravesado por diversas etapas comenzando por los modelos matemáticos y electrónicos que simulan las características pasivas de la membrana (5), hasta llegar a modelos más complejos que simulan la capacidad de transmisión de información (14), así como las propiedades plásticas de la neurona (17). Este trabajo es una extensión de estos dos últimos modelos.

Dentro de este contexto y apoyados por experimentos de laboratorio realizados por diferentes investigadores (Kandel, Teuc, Barrondes, Gerstein, etc) hemos logrado desarrollar un modelo matemático general que simula dentro de ciertos límites, algunos de los paradigmas más interesantes de los procesos de facilitación sináptica, tales como: Potenciación postetánica, Habituaación, Condicionamiento clásico e instrumental.

Asimismo se propone un circuito electrónico, que integrado a los modelos que simulan la capacidad de transmisión y la facilitación sináptica de la neurona, realice la simulación de la capacidad de discriminar diferentes frecuencias de la neurona.

Se propone también, un modelo matemático que simula los diversos mecanismos que actúan en la síntesis de un neurotransmisor inhibitorio conocido con el nombre de GABA (ácido  $\gamma$ -amino butírico).

Con dicho modelo se han postulado diferentes mecanismos que actúan en la síntesis del neurotransmisor, así como los efectos --

que se producen cuando la síntesis se estimula mediante un tren de impulsos para estudiar sus aspectos funcionales.

Los modelos presentados se expresan en variables de estado, = lo que dá un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden. Debido a ello, se escogió para la programación el paquete de simulación DYNAMO, el cual está enfocado a resolver este tipo de sistemas.

La simulación de los modelos matemáticos propuestos se llevó a cabo en la computadora digital B-6700 del Centro de Servicios de Cómputo de la U.N.A.M.

CAPITULO I

BASES FISIOLOGICAS GENERALES

INTRODUCCION.

LA NEURONA.

LA SINAPSIS.

CAMBIOS PLASTICOS.

## INTRODUCCION

En el organismo el sistema nervioso actúa como integrador de la información captada por los receptores del medio ambiente o del mismo organismo interno. Este sistema procesa dicha información y dependiendo de los resultados, es capaz de ejercer una acción sobre el medio que lo rodea, por medio de la actividad motora, o sobre el mismo organismo por medio de secreción hormonal y de las actividades simpática y parasimpática. Todo esto lo logra desarrollando las diferentes actividades por medio de circuitos neuronales tan complejos como la actividad por realizarse lo requiera. Para estudiar el comportamiento de estos circuitos hay que analizar su estructura nerviosa fundamental que es la neurona.

En este capítulo hacemos una descripción general de esta unidad funcional desde un punto de vista fisiológico, que servirá como fundamento para el desarrollo de los capítulos posteriores.

## LA NEURONA.

En la figura 1.1 se muestra la representación de una neurona motora, la cuál está formada de un cuerpo celular o soma y diversas ramificaciones que se clasifican como dendritas y axón, todos ellos cubiertos por la membrana neuronal. Dentro del soma se encuentran alojados el núcleo, las mitocondrias y los ribosomas; en el núcleo tenemos la información genética encargada de la codificación de todas las sustancias producidas por la célula, en combinación con los ribosomas, donde se realice la síntesis de proteínas, a su vez las mitocondrias se encargan del aspecto energético de la neurona. Las dendritas por lo general son cortas y muy ramificadas (árbol dendrítico), y sirven de contacto entre la neurona y las terminales axónicas de otras, que representan diferentes vías de información. El axón es una ramificación generalmente larga (motoneurona), la cuál se ramifica y ensanche en su extremo distal, terminando en el botón axónico que está separado de las dendritas o soma de otras neuronas o de una placa muscular (unión neuromuscular), por el espacio sináptico que mide de 100 a 150 angstroms. El axón tiene una envoltura mielínica que se interrumpe cada 1 ó 2 mm., dando origen a los nodos de Ranvier, que tienen un ancho de 0.5 a 2.5 micras. Esta envoltura asegura la conducción del impulso nervioso.

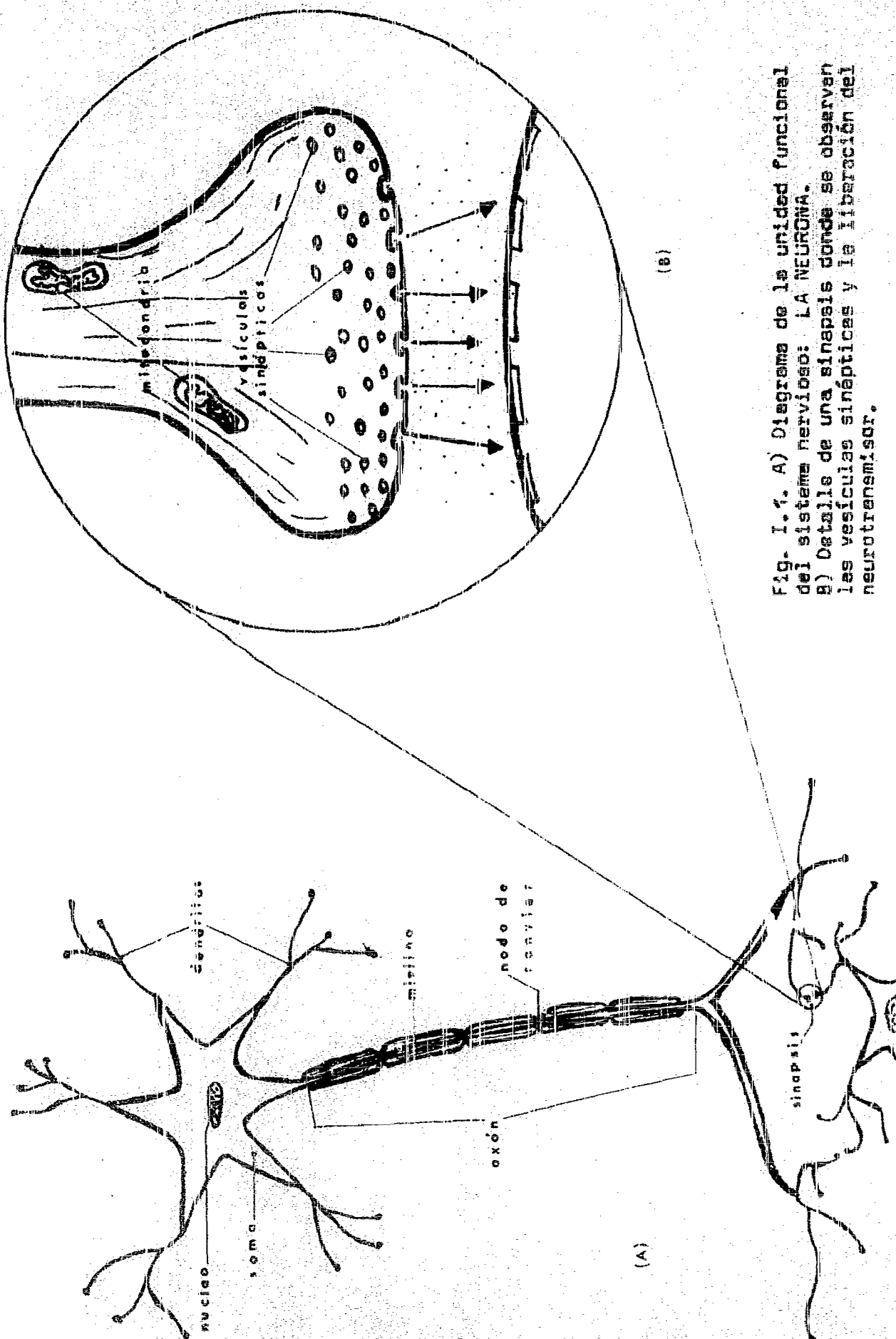


Fig. 1.1. A) Diagrama de la unidad funcional del sistema nervioso: LA NEURONA.  
 B) Detalle de una sinapsis donde se observan las vesículas sinápticas y la liberación del neurotransmisor.

(A)

(B)



## LA SINAPSI.

La comunicación entre dos neuronas se realiza a través del proceso electroquímico, denominado sinapsis (fig I.1). El área donde se realiza este proceso comprende: la membrana presináptica, el espacio sináptico y la membrana postsináptica, y se realiza en un solo sentido, es decir, desde el botón terminal axónico (presináptico) hacia las dendritas o cuerpo celular de la otra neurona (postsináptica).

La membrana separa el interior y exterior de la neurona y tiene un potencial de reposo de aproximadamente 70 mv. negativos en el interior con respecto al exterior. Esta diferencia de potencial se genera fundamentalmente por las diferencias de concentración de iones de potasio ( $K^+$ ), de cloro ( $Cl^-$ ) y de sodio ( $Na^+$ ). El inicio de la sinapsis se realiza cuando se presenta en la neurona un impulso eléctrico el cual es transmitido a través del axón hasta llegar al botón axónico; el estímulo eléctrico al llegar a la terminal sináptica permite la entrada de calcio interactuando con las vesículas sinápticas que es donde se almacena el neurotransmisor, el cual es liberado difundiéndose en el espacio sináptico. El neurotransmisor liberado se combina con el receptor que está presente en la membrana postsináptica, esta unión modifica la permeabilidad de la membrana postsináptica permitiendo que el sodio ( $Na^+$ ) y el potasio ( $K^+$ ) se muevan a través de ella de acuerdo a su gradiente electroquímico, provocando con ése-

to una depolarización de la membrana, a este fenómeno se le denomina excitación, asimismo la unión del neurotransmisor con el receptor incrementa la permeabilidad de la membrana al cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y al potasio ( $\text{K}^+$ ) causando con ésto una hiperpolarización de la misma, a este fenómeno se le denomina inhibición. Si el potencial provocado por la depolarización al ser sumado algebraicamente con otros potenciales provocados por otras neuronas, no logra vencer un cierto umbral característico de la neurona (-45 mv. aprox.), solo producirá un potencial local, que no será transmitido por la neurona postsináptica, si por el contrario el potencial rebasa el umbral, entonces produce un potencial de acción, el cuál será -- transmitido por la neurona postsináptica a través de su axón, provocando otras sinapsis con las neuronas posteriores. Una vez que se ha producido un potencial de acción en la neurona postsináptica, ésta presenta un período en el que no puede ser estimulada nuevamente, el cuál es denominado tiempo refractario y dura aproximadamente 1 mesg., éste a su vez es seguido por otro período de tiempo refractario relativo, durante el cuál sólo con una fuerte estimulación puede lograrse un nuevo impulso en el axón. El potencial de acción en una neurona además de producirse por medio de la suma espacial de sinapsis que se presentan al mismo -- tiempo, puede ser inducido por una sola sinapsis que se presente -- repetidamente (suma temporal). Una vez que termina el proceso de la sinapsis se regresa a las condiciones iniciales, o sea, al -- potencial de reposo, por medio de un mecanismo llamado "Bomba de -- Sodio-Potasio", el cuál tiende a mantener las concentraciones ióni

caso de estos elementos en equilibrio. (fig 1.2)

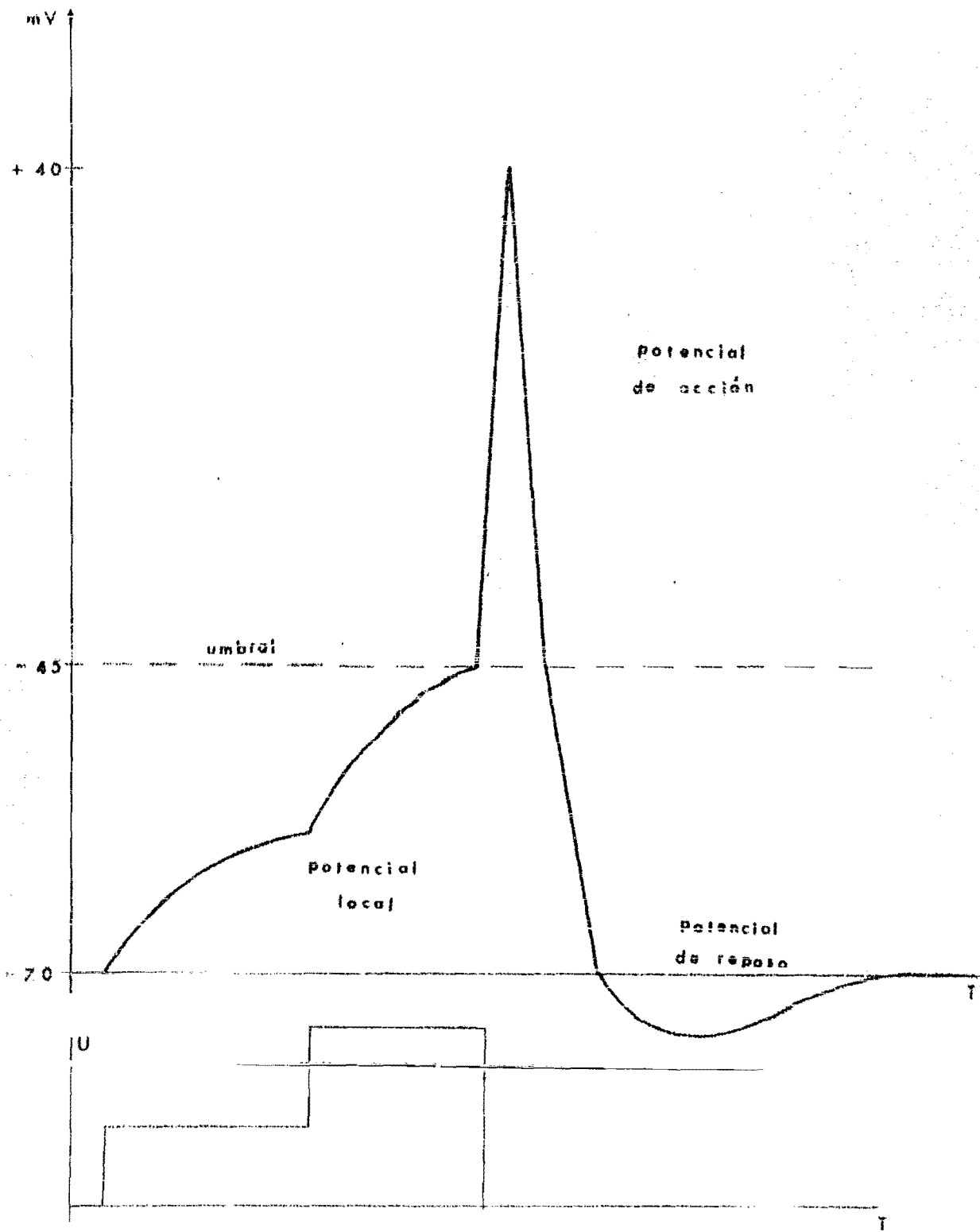


Fig. 1.2. Respuesta de la neurona a una excitación donde se muestra el potencial local, así como el potencial de acción cuando el estímulo alcanza el umbral.

## CAMBIOS PLÁSTICOS.

Para enunciar las bases fisiológicas de los cambios plásticos en la neurona, los cuáles ocurren a nivel sináptico nos hemos fundamentado en los postulados propuestos por Roberts y Matthysse -- (23), modificados por el Dr. Ricardo Tapia (15). Estos postulados proponen alteraciones en la conectividad entre neuronas (efectividad de un estímulo para provocar una respuesta), causados por los cambios plásticos que ocurren durante la sinapsis, debido a los siguientes eventos:

- 1) Actividad Fisiológica. A partir de ella se generan los cambios plásticos mencionados, está representada por los eventos eléctricos y por la interacción del neurotransmisor liberado por el impulso con el receptor postsináptico. Esta actividad tiene una duración de milisegundos (fig I.3).
- 2) Actividad Metabólica o Síntesis de Proteínas. Es la capacidad de la neurona de activar mecanismos metabólicos, que le ayuden a recuperar su estado de equilibrio debido a la actividad fisiológica. Este proceso ocurre tanto a nivel presináptico como postsináptico; en la presinápsis los mecanismos podrían ser:
 

Un incremento en la velocidad de la síntesis del neurotransmisor, por activación de la enzima que lo sintetiza. Un incremento en la velocidad de la síntesis de la enzima de-

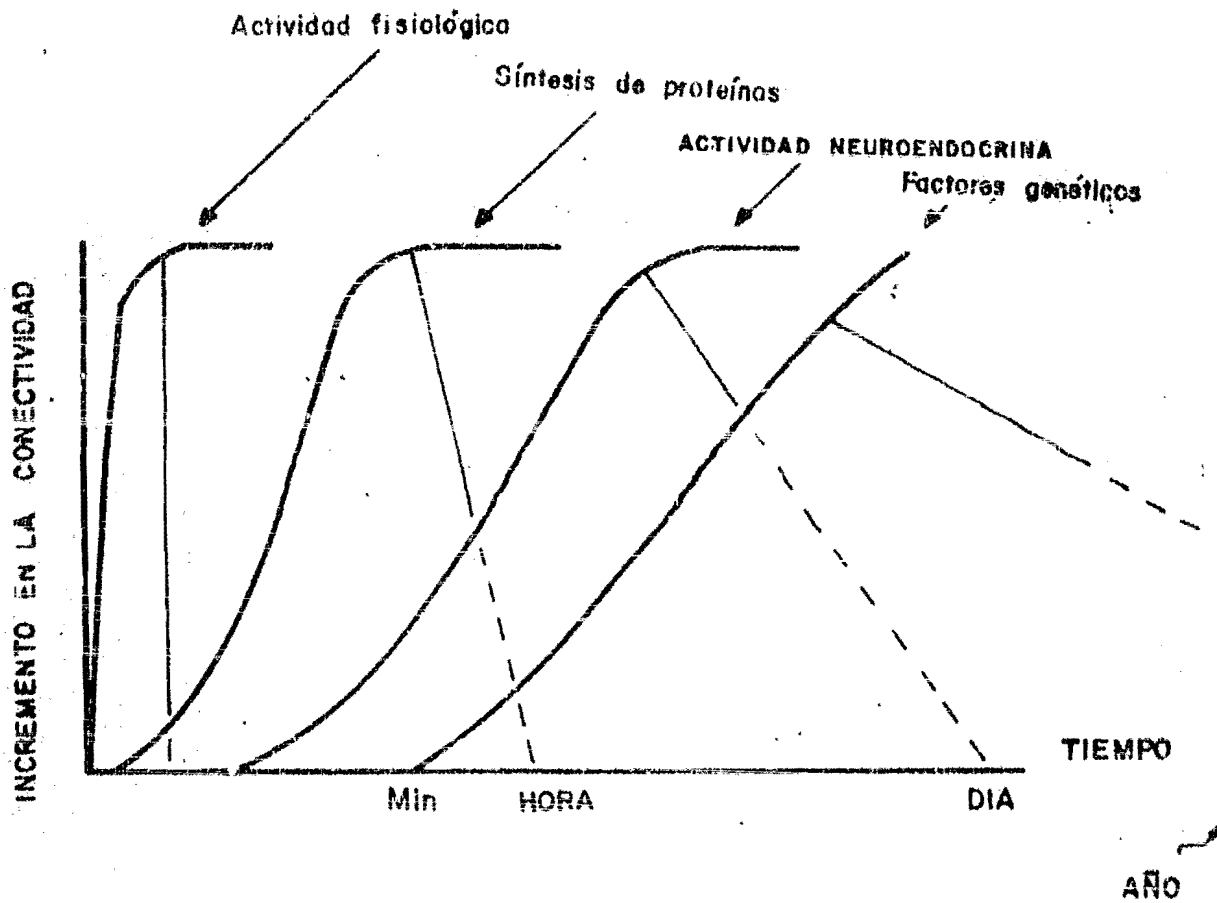


Fig. 1.3. Relación temporal hipotética de los factores que influyen en la conectividad sináptica durante los cambios plásticos, propuesta por Roberts y Matthysse.

bido a una estimulación general de síntesis de proteínas a niveles no genéticos.

En la postsinépsis los mecanismos podrían ser:

Un incremento del receptor debido al incremento del transmisor, por medio de fosforilación. Una activación de receptores inactivos. El neurotransmisor liberado puede incrementar la síntesis de proteínas aumentando con ésto el número de receptores.

La actividad metabólica tiene una duración de minutos a horas.

- 3) Actividad Neuroendócrina. Si una actividad fisiológica se presenta en forma continua y la actividad metabólica no es suficiente para reponer el transmisor liberado, puede provocarse la secreción de hormonas que ayuden a incrementar la conectividad, esta actividad también puede presentarse tanto prelinéptica como postsinápticamente. A nivel prelinéptico puede actuar por los siguientes mecanismos:
- Facilitación de la síntesis o liberación del transmisor.
  - Desrepresión de los genes que codifican la enzima o la proteína que incrementa la liberación del transmisor.
- A nivel postsináptico tenemos que puede presentarse como:
- Un incremento en la actividad del receptor por fosforilación.
  - Un incremento en la conectividad por la desrepresión de los genes que codifican al receptor y a las proteínas que lo activan.

Esta actividad tiene una duración de horas a días.

- 4) Actividad Genética. Por último cuando la actividad neuroendócrina ha sido activada por un largo período de tiempo, puede inducir una desrepresión permanente en los genes, causando un cambio en la información genética, con lo cual se logra que la alteración en la conectividad neuronal, tenga una duración temporal de días a años.

Por último podemos concluir que la facilitación sinéptica depende de su actividad en el tiempo, afectada por las actividades mencionadas anteriormente, y nos representa el grado de eficiencia de la conectividad neuronal en un instante dado.



## CAPITULO II

### MODELO MATEMATICO BASICO

INTRODUCCION.

DESCRIPCION DEL MODELO.

## INTRODUCCION

El ser humano siempre ha tratado de explicarse los diversos fenómenos que modifican su conducta, una forma ha sido por medio de modelos de diferente índole basados en estudios experimentales, sin embargo los modelos matemáticos han adquirido gran importancia debido fundamentalmente al desarrollo de las computadoras digitales.

Debido a que los modelos matemáticos que se han propuesto para estudiar el sistema nervioso se pueden expresar en forma de variables de estado, hemos empleado para ésto el paquete de simulación DYNAMO, el cuál resuelve ecuaciones diferenciales. (23).

En esta parte del trabajo, se describe un sistema de control del proceso fisiológico mencionado en el capítulo anterior, por medio de un diagrama de bloques y de cómo a partir de él, podemos obtener un modelo matemático para la presinápsis, la postsinápsis y la conectividad entre ambas.

Los aspectos más importantes del modelo son:

- a) La regulación del transmisor liberable y sus mecanismos de liberación en la presinápsis y
- b) La regulación del receptor y su sensibilidad al transmisor liberado en la postsinápsis y
- c) La conectividad entre ambas.

En la obtención de este modelo se hace uso de la ley de acción de masa de la Química, la cual expresa que la cantidad de producto es proporcional a la cantidad de los substratos. Esta ley es aplicable a los mecanismos fisiológicos relacionados con la plasticidad de la neurona a nivel sináptico.

## DESCRIPCION DEL MODELO.

En base a los postulados fisiológicos mencionados en el capítulo anterior, se obtuvo el diagrama de bloques que se muestra en la figura II.1, que representa un sistema de control que regula los procesos que ocurren en la sinapsis, en el cuál se consideran como variables las actividades metabólica (X1), neuroendócrina (X2) y genética (X3), que no sólo mantienen el nivel de transmisor disponible para liberar (TRR) y el número de receptores, -- (NRR), sino que también tienen la capacidad de modificarlos dependiendo de la actividad de la vía y de su interacción con otras.

Se proponen tres mecanismos como responsables de los cambios que ocurren en los elementos sinápticos, dando origen al fenómeno de facilitación sinéptica. Estos mecanismos son: la movilización o síntesis de neurotransmisor, el tamaño de la poza del -- transmisor disponible para ser liberado y una variación en la frecuencia de liberación de neurotransmisor (F) también llamada (MB).

Como se ha dicho, al presentarse la actividad fisiológica -- (U) se libera una fracción del transmisor que existe en la poza, lo que provoca una disminución en el tamaño de la misma, ésto hace que al comparar el tamaño de la poza (TRR) con la cantidad de transmisor normal (TRN) nos dé una señal de error (E) que active la movilización de neurotransmisor (X1), tratando con ésta de -- reestablecer el equilibrio entre el TRR y el TRN.

En la presinapsis los cambios metabólicos se presentan como un incremento en las tasas de movilización o de liberación de neurotransmisor, mientras que en la postsinapsis, se presentan como un aumento en la sensibilidad o en el número de receptores, siendo ésto una consecuencia de la acción del transmisor.

Cuando se alcance un grado de actividad en los mecanismos metabólicos empieza a funcionar el factor neuroendócrino, cuya acción se manifiesta por medio de secreciones hormonales con lo cual mejora la conectividad sináptica, aumentando la movilización de transmisor, así como el número de receptores. Si la actividad neuroendócrina se presenta por un tiempo largo se activa el bloque genético (X3), que también ayuda a optimizar la conectividad sináptica modificando la información genética de la síntesis de ciertas proteínas relacionadas con la síntesis o liberación del transmisor.

Por otro lado la cantidad de transmisor normal (TRN) está determinada por las actividades metabólicas, neuroendócrinas, genéticas y una cantidad de transmisor inicial (TRI), logrando con ésto que ese nivel varíe en el tiempo. Por otro lado la cantidad de transmisor liberado (TRL), cuando se presenta la estimulación, es una fracción (F) del transmisor real y está en función de los factores metabólicos, neuroendócrino y genético.

Los mecanismos que intervienen en la postsinapsis para modi

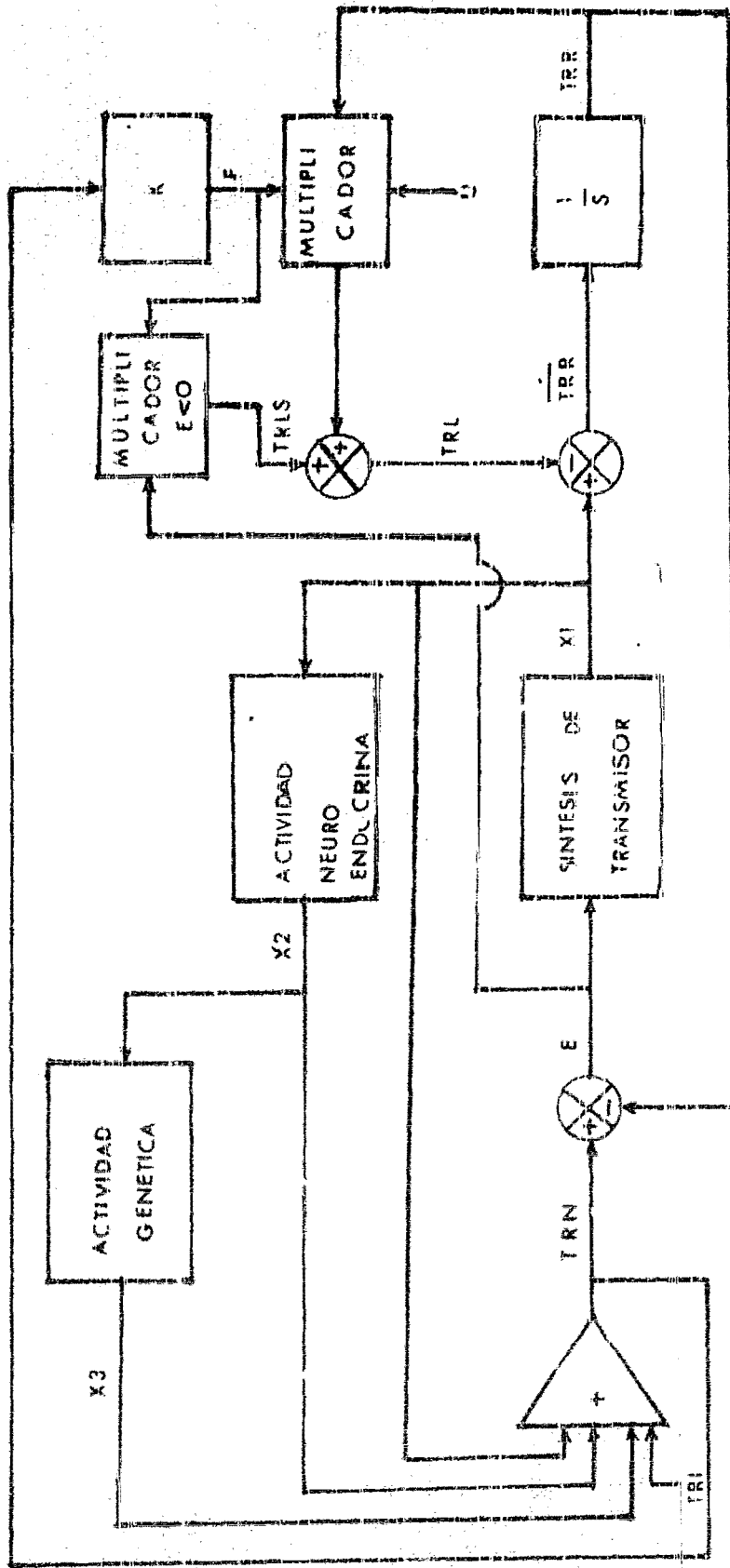


Fig. II-1. Diagrama de bloques del sistema de control que regula los procesos que ocurren durante la simulación de propiedades plásticas.

ficar la síntesis del receptor son idénticos a los que se presentan en la presinapsis para el transmisor, con la diferencia de que la estimulación en la postsinapsis es el transmisor liberado.

Además la postsinapsis tiene que prever la cantidad de transmisor que podría llegar a ella durante la actividad fisiológica, por lo tanto se propone un control de adelanto que incrementa el número de receptores proporcionalmente a la cantidad de transmisor liberado.

El modelo se basa en el postulado de que la conectividad entre la presinapsis y la postsinapsis está regulada fisiológicamente por medio de la cantidad de transmisor que es capturada por los receptores, cuyas cantidades están en función de la actividad de la vía, ésto es, se postulan variables fisiológicas que pudieran relacionarse con los fenómenos plásticos observados a nivel sináptico.

Por medio del diagrama de bloques explicado anteriormente y haciendo uso de la ley de acción de masas, se obtuvo el siguiente modelo matemático:

Para la presinapsis:

$$\dot{X}_1 = (K_1)(E - X_1)$$

X1 Síntesis o movilización  
de neurotransmisor

$$\dot{X}_2 = (K_2)(X_1 - X_2)$$

X2 Actividad Neuroendócrina

$$\dot{X}_3 = (K_3)(X_2 - X_3)$$

X3 Actividad genética  
del Neurotransmisor

$$\dot{TRR} = (K_4)(X_1 - TRR)$$

TRR Transmisor real

$$TRN = X_1 + X_2 + X_3 + TRI$$

TRN Transmisor normal

TRI Transmisor normal inicial

$$E = TRN - TRR$$

E Señal de error  
para el transmisor

$$TRL = (F)(TRR)I\{U\} + TRLS$$

TRL Transmisor liberado

U Estímulo fisiológico

$$TRLS = (F)I\{-E\}(C)$$

TRLS Transmisor liberado  
espontáneamente

$$F = K(TRN)(RN)$$

F Fracción de liberación

I{\*} Función escalón

Para la postsinapsis:

$$\dot{X}_5 = (K_5)(ER - X_5) + KAD(I\{U\})$$

X5 Síntesis o movilización  
de receptor

$$\dot{X}_6 = (K_6)(X_5 - X_6)$$

X6 Actividad neuroendócrina  
del receptor

$$\dot{X}_7 = (K_7)(X_6 - X_7)$$

X7 Actividad genética del  
receptor

$$\dot{NRR} = (K_8)(X_5 - NRR)$$

NRR Número de receptores

$$RN = X_5 + X_6 + X_7 + RI$$

RN Receptor normal

RI Receptor normal inicial

$$ER = RN - NRR$$

ER Señal de error (receptor)



$$KAD=(KA)(\exp(-K5(X1+X2+X3)))$$

KAD Control de adelanto

Para la relación entre la presinapsis y la postsinapsis:

$$AIJ=(K10)(TRR)(NRR)$$

AIJ Conectividad

El siguiente paso es simular fenómenos que ocurren como resultado de la facilitación sinéptica, para lo cual a través de los capítulos siguientes, se introducirán nuevas variables y postulados hasta obtener un modelo matemático general que simule fenómenos plásticos como Potenciación posttetánica, Habitación y Facilitación heterosináptica

## CAPITULO III

### POTENCIACION POSTETANICA

INTRODUCCION.

DEFINICIONES Y BASES FISIOLOGICAS.

POSTULADOS.

MODELO MATEMATICO.

SIMULACION EN LA COMPUTADORA.

DISCUSION.

## INTRODUCCION

En este capítulo se describen los fenómenos plásticos que ocurren en la sinapsis, registrando en la postsinapsis, durante la presentación de un tren de pulsos, tales como la depresión sináptica, la facilitación en frecuencia y la potenciación posttetánica.

Estos cambios plásticos han sido estudiados en preparaciones realizadas a nivel sináptico tanto en invertebrados, (25), como en vertebrados en la unión neuromuscular en mamíferos (2,7,19), así como en preparaciones espinales.

Asimismo han aparecido diversos postulados que intentan explicar los mecanismos responsables de estos fenómenos, para lo cual la creación de modelos matemáticos que puedan probar su validez es de gran importancia para el esclarecimiento de estos fenómenos.

En base a éste hemos propuesto un modelo matemático que reproduce adecuadamente los fenómenos experimentales y que se fundamenta totalmente en dichos postulados fisiológicos.

Se presentan los resultados obtenidos en forma experimental con los obtenidos en la simulación con la computadora y se observa la semejanza entre ambos.

## DEFINICIONES Y BASES FISIOLÓGICAS.

Antes de describir algunos de los fenómenos plásticos que ocurren en la sinapsis es conveniente definir algunos conceptos como son los siguientes:

**Potencial de placa terminal.** Puede ser de dos tipos: el primero es el potencial registrado en la placa terminal como consecuencia de la estimulación, y los potenciales miniatura que son producidos por la liberación cuántica espontánea de neurotransmisor y se producen sin la presencia de una excitación.

**Tetanus.** Es una estimulación repetitiva o tren de pulsos que puede ser de diferente frecuencia y duración.

**Potenciación posttetánica (PPT).** Es la potenciación de los potenciales postsinápticos después de una excitación repetitiva.

**Pico Posttetánico.** Es el valor máximo alcanzado en la potenciación posttetánica.

Ahora describiremos que pasa en los experimentos donde se han observado los fenómenos plásticos que ocurren por la presentación de un tren o de únicamente dos pulsos aislados.

Cuando se excita con dos estímulos (control y prueba) se observa que dependiendo del intervalo de separación entre éstos se -

presentará una potenciación o una depresión en la amplitud del segundo potencial evocado, con respecto al primero. (25, 2, 7, 19).

Por otro lado cuando se usan trenes de estimulación se observa ya sea una facilitación en frecuencia o una depresión en los potenciales excitatorios postsinápticos dependiendo de las preparaciones usadas. Es decir que durante el tetanus los registros de los potenciales excitatorios postsinápticos evocados, revelan que en función de la frecuencia de excitación puede haber potenciación o depresión en la amplitud o incluso los dos efectos combinados hasta alcanzar un estado estable.

Finalmente, si después del tetanus condicionante se aplica otro tren de estímulos llamado condicionado de más baja frecuencia, nos permitirá observar la potenciación de los potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS) o sea la potenciación posttetánica. (Figura III.1).

Algunos autores (25, 2, 7, 19) coinciden en el hecho de que si la frecuencia del estímulo condicionante no alcanza un cierto valor nunca se produce la potenciación en amplitud. Se observó también que el tiempo de aparición del pico posttetánico así como la facilitación en frecuencia y la amplitud de la potenciación posttetánica son sensibles a las diferentes características en frecuencia y duración de la estimulación y que puede llegarse a una estabilización en la potenciación o tiempo de aparición del pico posttetá-

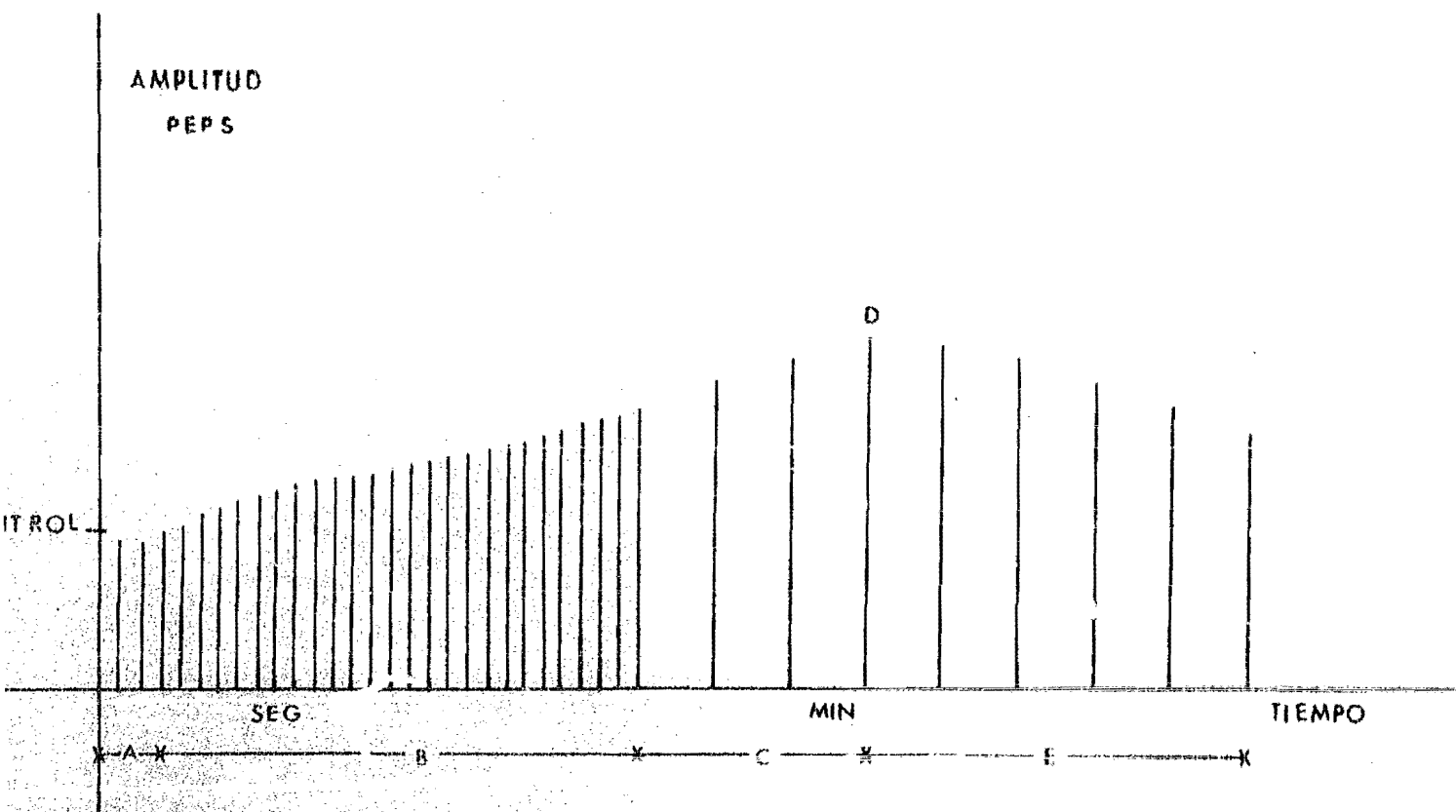


Fig. III.1. Esquemización de los fenómenos que ocurren durante la potenciación posttetánica. La letra A señale la depresión inicial. La B, el período de facilitación en frecuencia. Mientras que el intervalo C señale la potenciación post-tetánica. El pico posttetánico se presenta en el punto señalado con la letra D. Finalmente se muestra la caída en la amplitud de los PEPs (E).

nico. Sin embargo estas relaciones no han sido interpretadas - adecuadamente en un sentido fisiológico.

Hubbard (?), menciona que existe un incremento en la probabilidad de la liberación espontánea de transmisor. Según sus resultados, afirma que la duración de esta potenciación en la frecuencia de liberación espontánea se basa en el número de estímulos - condicionantes más que en su frecuencia.

En la figura III.2 se presentan en forma de gráficas los datos obtenidos experimentalmente por Schlapfer et al (25) y se muestran curvas contra frecuencia y número de pulsos del tren condicionante, con número de pulsos y frecuencia constante respectivamente, de los siguientes datos: Pico postetánico en por ciento; Pico postetánico entre la máxima facilitación en frecuencia y Tiempo al pico de potenciación postetánica después del tetanus.

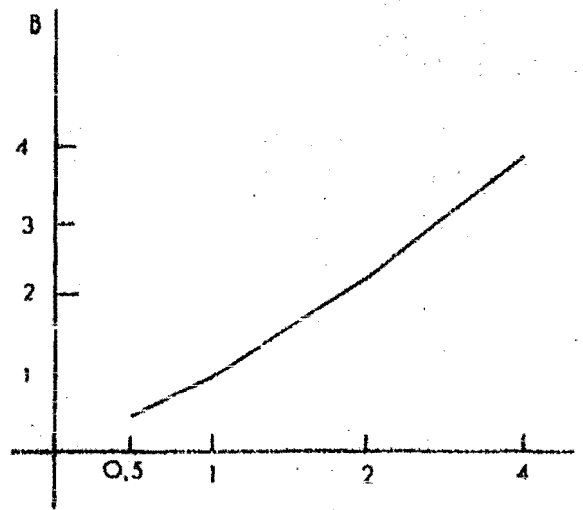
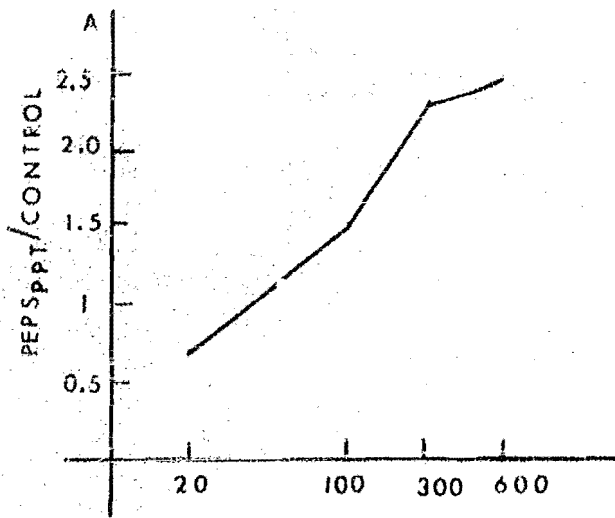


Fig. III.2. Gráficas que presenta Schlopfer et al de los datos obtenidos experimentalmente en los procesos que ocurren durante la facilitación posttetánica. (A y B) Dependencia de la amplitud del pico posttetánico con respecto al número de pulsos (A) y a la frecuencia (B).



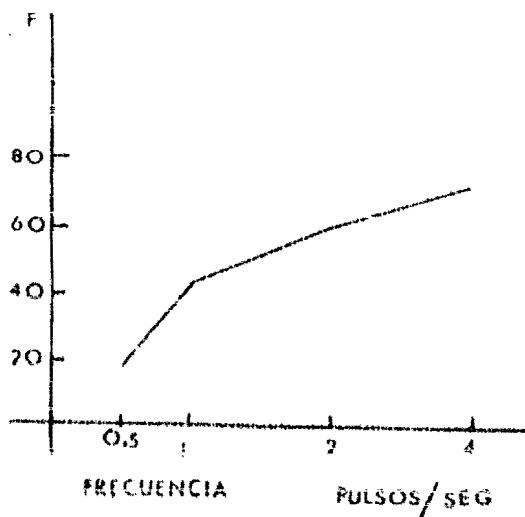
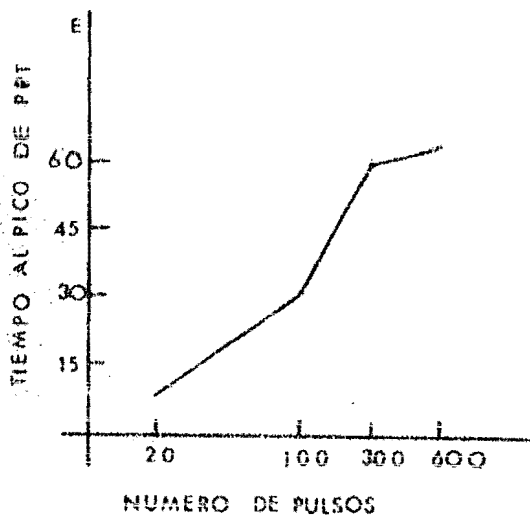
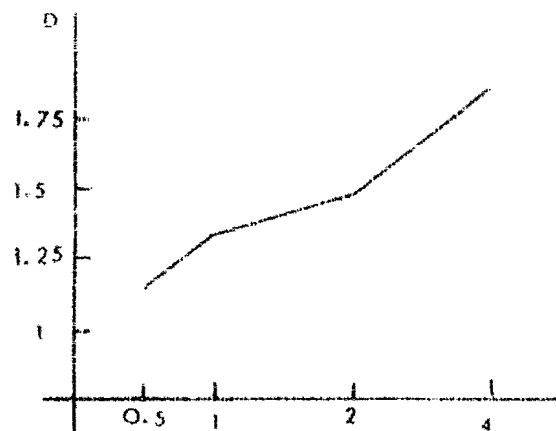
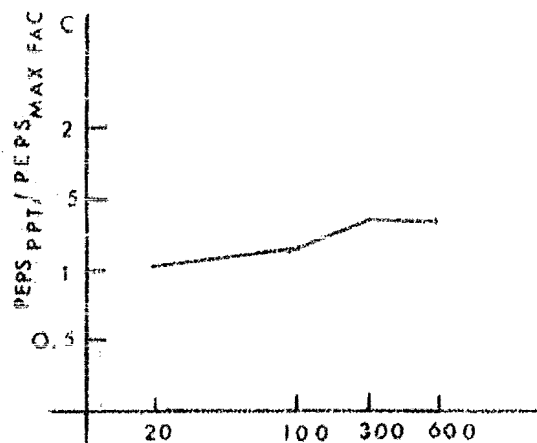


Fig. III.2. (Continuación). (C y D) Relación del pico posttetánico con respecto a la máxima facilitación en frecuencia, en función del número de pulsos (C), - así como en función de la frecuencia (D).

(E y F) Tiempo para alcanzar el pico posttetánico con respecto al número de pulsos (E), así como con respecto a la frecuencia (F).

Variando número de pulsos y frecuencia se mantienen constantes frecuencia y número de pulsos respectivamente.

## POSTULADOS.

Se mencionarán los diversos postulados que tratan de explicar los cambios plásticos que ocurren a nivel sináptico, ya descritos en el párrafo anterior.

Se ha sugerido, para cuando se usan solo dos estímulos, que hay una superposición de un factor de potenciación con otro inhibitorio; el primero es rápido y de corta duración mientras que la influencia inhibitoria aparece después y es más duradera, (2, 7). Se menciona que la potenciación puede atribuirse a una movilización del transmisor disponible o a una hiperpolarización de la terminal sináptica o a un incremento en la fracción de liberación, mientras que la depresión puede deberse a un decremento del transmisor disponible para la liberación, (2, 7, 19).

Con respecto a la facilitación en frecuencia y a la depresión inicial durante el tetanus condicionante se ha explicado en términos de un modelo del tamaño de la poza de transmisor regulado por dos factores: la movilización del transmisor de una poza no disponible para liberarse a la que sí está disponible; y la depresión de la poza disponible debido a la fracción de transmisor liberado por los estímulos (Figure III.3). La relación entre estos dos factores es lo que determina la facilitación o la disminución del potencial evocado, (19, 2, 25).

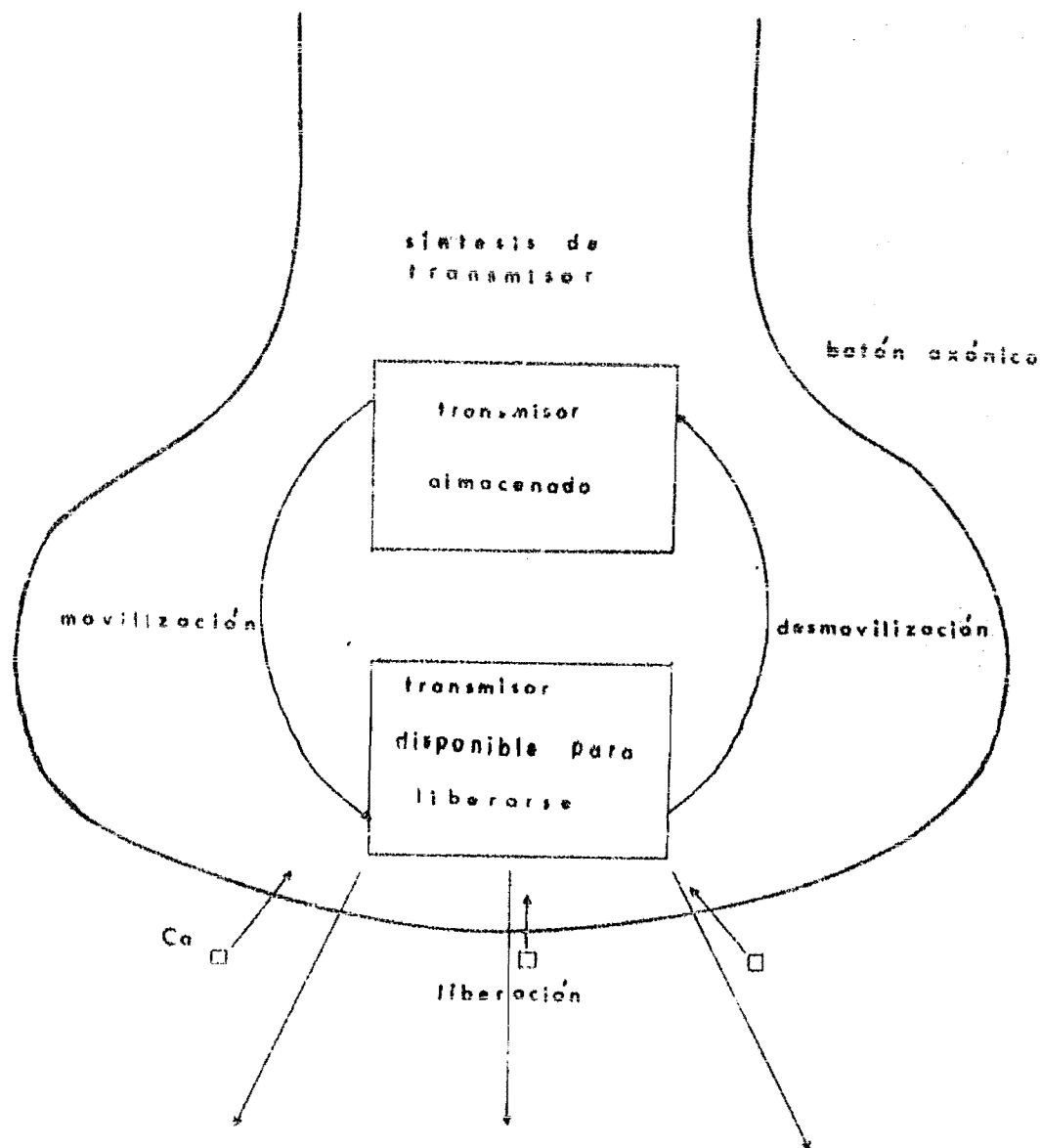


Fig. III.3. Modelo de los procesos postulados para la simulación del fenómeno de potenciación posttetánica, donde se muestra la movilización de la poza del transmisor almacenado hacia la poza del transmisor disponible para liberarse, así como la fracción de liberación dependiente del Calcio y un posible proceso de desmovilización.

En un modelo mas detallado (25), la potenciación en frecuencia ha sido interpretada como un incremento en la fracción de transmisor liberado así como en la tasa de movilización del transmisor, mientras que la poze de transmisor disponible se reduce ligeramente.

Los postulados que tratan de explicar la potenciación postetánica le refieren como un incremento del tamaño de la poze de transmisor disponible debido principalmente a ciertas similitudes encontradas con la actividad de los potenciales miniatura de placa terminal, la cuál ha sido considerada como una medida del tamaño de la poze (7).

Por otra parte la potenciación postetánica ha sido explicada (4), como un incremento de la fracción de transmisor liberado, así como un incremento en la movilización, dando como consecuencia una elevada poze de transmisor disponible. La combinación de los cambios en estas variables, puede explicar los patrones temporales de la potenciación postetánica. Estos autores han encontrado también una relación entre el Ca y la potenciación postetánica es decir que la concentración de Ca regulará la fracción de transmisor liberado durante este proceso.

Por otro lado Barondes et al (25), proponen en sus preparaciones en *Aplysia* que la potenciación postetánica no se debe a un incremento del tamaño de la poze si no a un incremento de la fracci-

ón de transmisor liberado, combinado con un retorno al nivel normal de la poza que se encontraba depletada, presentando como evidencia que la constante de tiempo de caída de la potenciación permanece -- inalterada si la estimulación de prueba es un pulso o un tren de -- pulsos.

Otros autores han propuesto que la potenciación en frecuencia se debe a que la liberación cuántica se realice por el rompimiento de vesículas presinápticas en la membrana (3). Cuando los im-- pulsos nerviosos actúan a este nivel podrían causar la movilizac-- ción de las vesículas hacia esta zona y aumentar en esta forma el número de vesículas (2). Esto se deduce por el aumento de la probabilidad de liberación espontánea del transmisor, lo cual -- podría explicarse como un incremento del transmisor disponible y -- por tanto en la poza de transmisor (7).

### MODELO MATEMATICO.

En base a estos postulados y a la necesidad de tener un modelo que reproduzca los resultados experimentales, se han hecho modificaciones al modelo de facilitación sináptica presentado en el capítulo anterior para poder simular los cambios plásticos a nivel sináptico ocurridos en la facilitación en frecuencia y la potenciación posttetánica.

Se proponen los postulados siguientes:

- a) La disminución de un segundo potencial evocado se debe a la disminución del nivel de transmisor en la poze disponible para liberarse.
- b) La facilitación en frecuencia es causada por un aumento en el nivel de la poze debido al incremento en la tasa de movilización, mientras que la fracción de liberación se mantiene constante.
- c) La potenciación posttetánica se debe a un incremento tanto en la fracción de liberación como en el nivel de la poze.

Considerando estos postulados a nivel presináptico se definen las siguientes ecuaciones usando la ley de acción de masas:

$$\dot{X}_1 = (K_1)(M_0)(TRR)I\{U_4\} - (K_2)(X_1)$$

X1 Síntesis de transmisor

$$\dot{X}_2 = (K_3)(X_1 - X_2)$$

X2 Actividad Neuroendócrina

$$\dot{X}_3 = (K_4)(X_2) - (K_5)(X_3)$$

$$K_4 = I \{U_4 - X_1\}$$

$$TRR = K_6(X_1 - TRL)$$

$$E = TRN - TRR$$

$$TRN = X_1 + X_2 + X_3 + TRI$$

$$TRL = MB(TRR)I\{U_4\} + TRLS$$

$$MB = 1 + I\{X_3 - X_1\}(X_3 - X_1)$$

$$TRLS = MB(I\{-E\})(E)$$

$U_4$

$I\{-\}$

$X_3$  Actividad Genética

$K_4$  Factor usado en Habitación

$TRR$  Transmisor real

$E$  Señal de error

$TRN$  Transmisor normal

$TRI$  Transmisor inicial

$TRL$  Transmisor liberado

$MB$  Fracción de liberación

$TRLS$  Transmisor liberado espon-  
táneamente

$U_4$  Tren de pulsos, representa

Entrada fisiológica

Función Escalón

Donde  $K_4$ ,  $K_5$ ,  $K_6$ , son constantes.

En la Figura III.4 puede verse un diagrama en forma de bloques que relaciona las variables.

El proceso de movilización ( $X_1$ ) se controla por la cantidad de transmisor liberado por estimulación  $(MB)(TRR)I\{U_4\}$ , este postulado permite incrementar la tasa de movilización debido a una actividad repetitiva, lo cual a su vez puede incrementar el tamaño de la poza de transmisor disponible ( $TRR$ ). La variable que representa la actividad neuroendócrina ( $X_2$ ) está regulada únicamente por la actividad metabólica ( $X_1$ ). La actividad genética ( $X_3$ ) está regulada por la actividad neuroendócrina, pero so-

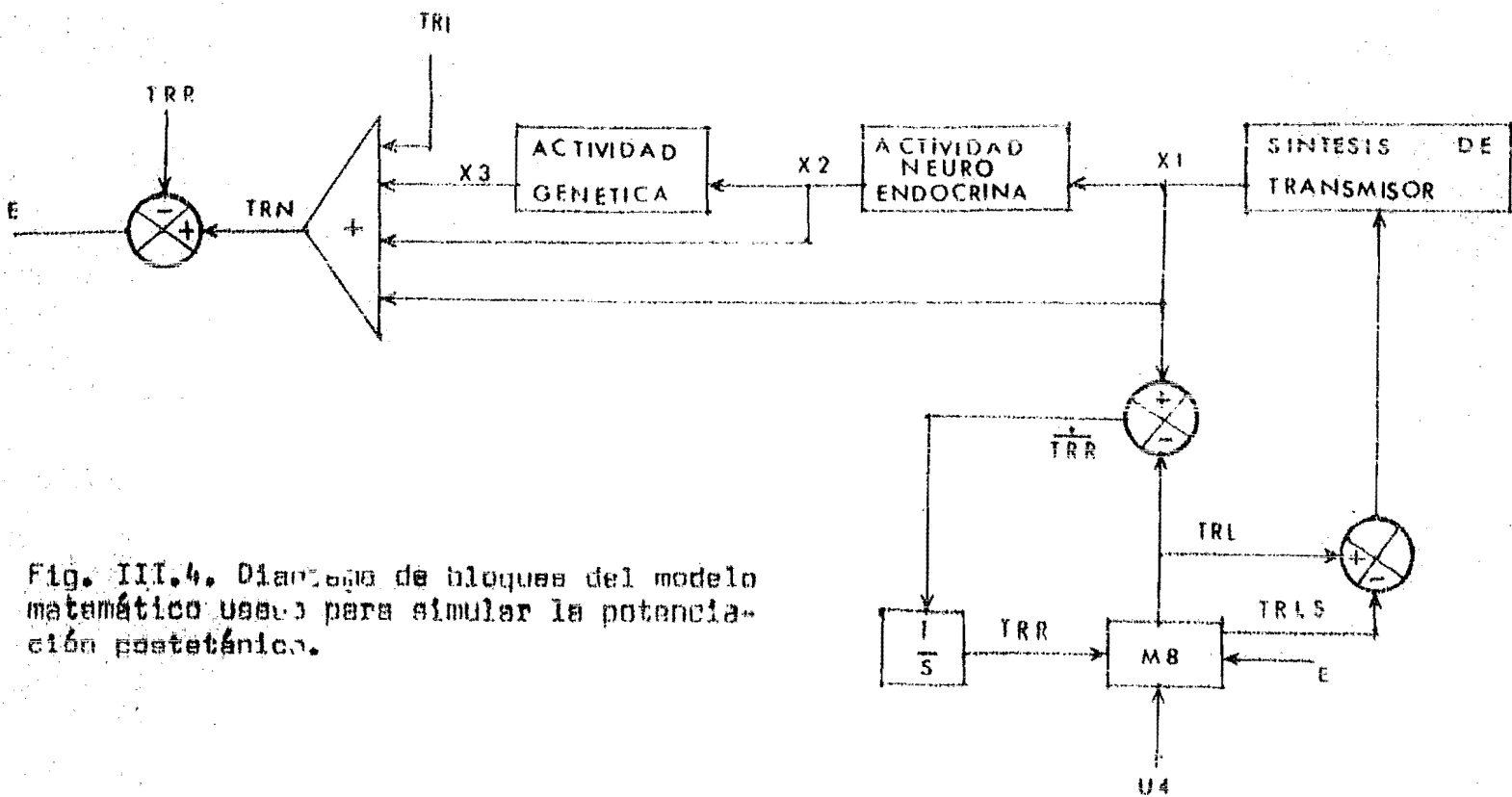


Fig. III.4. Diagrama de bloques del modelo matemático usado para simular la potenciación tetánica.



lo cuando la actividad metabólica (X1) está abajo de un cierto nivel (K4). Esto también permite postular que X3 puede regular la fracción del transmisor liberado (M8). Es conveniente aclarar que M8 también es referida como F en los capítulos posteriores.

Para el tamaño real de la poza de transmisor disponible (TRR) postulamos que depende de la tasa de movilización de transmisor y del transmisor liberado, ya sea por estimulación o espontáneamente (TRLS).

El transmisor normal (TRN) es el nivel que debiera tener la poza normalmente, al principio tiene condiciones iniciales (TRI). La señal de error (E) se define como la diferencia del transmisor normal menos el real. Cuando esta señal de error es negativa se activará el mecanismo de liberación espontánea, se considera que esta liberación es despreciable.

## SIMULACIÓN EN LA COMPUTADORA.

El listado del programa general, incluyendo el de potenciación postetánica, puede verse en la parte A del apéndice.

Se usó el paquete de simulación Dynamo que es uno de los más apropiados para usarse con ecuaciones diferenciales.

En la Figura III.5 se observa la simulación de la potenciación postetánica. Con línea continua tenemos el transmisor liberado (I). Como puede verse, durante el tetanus hay una facilitación en frecuencia debido a un incremento en la movilización (S), así como un incremento en el tamaño de la poza disponible (R). En la potenciación postetánica, la fracción de liberación (E) se incrementa y hay un decremento en el transmisor disponible (R). El pico se presenta en la segunda estimulación de prueba, a partir de donde el nivel de los PEPS decae. Con línea cortada vemos que la movilización de transmisor (X1), es aumentada cada vez que se presenta una estimulación (E).

En la Figura III.6 se presenta un detalle de la gráfica anterior donde se muestra la depresión inicial del transmisor liberado (L).

Se usaron trenes de pulsos de diferentes frecuencias (O) con número de pulsos constante y estimulaciones a una misma frecuen-

SEAN PLOTTING AT 8016.0000. 1000. 1000.

AGE 13 00130

TRIAL, VJAG, TAVAR, XJOS

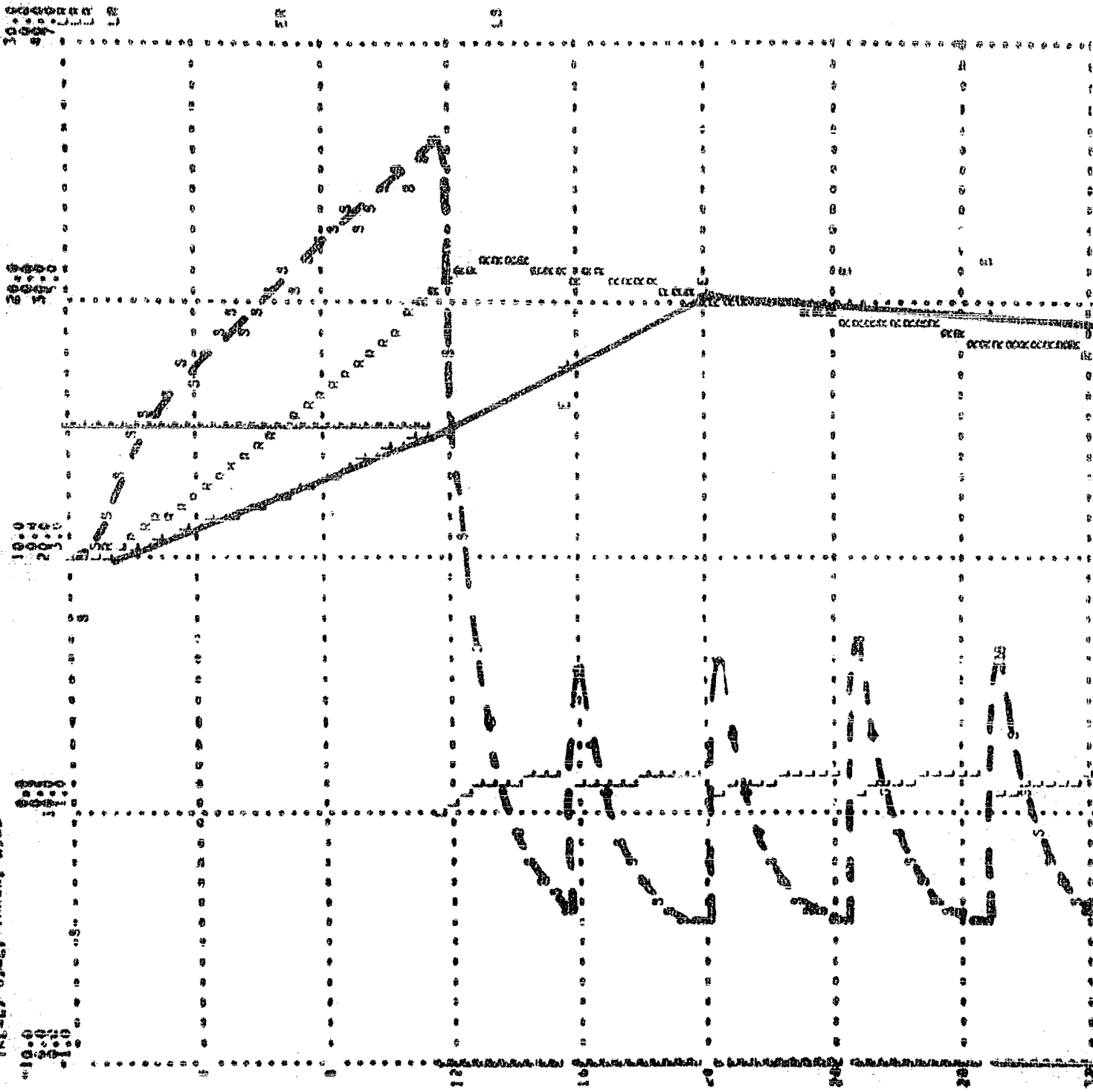
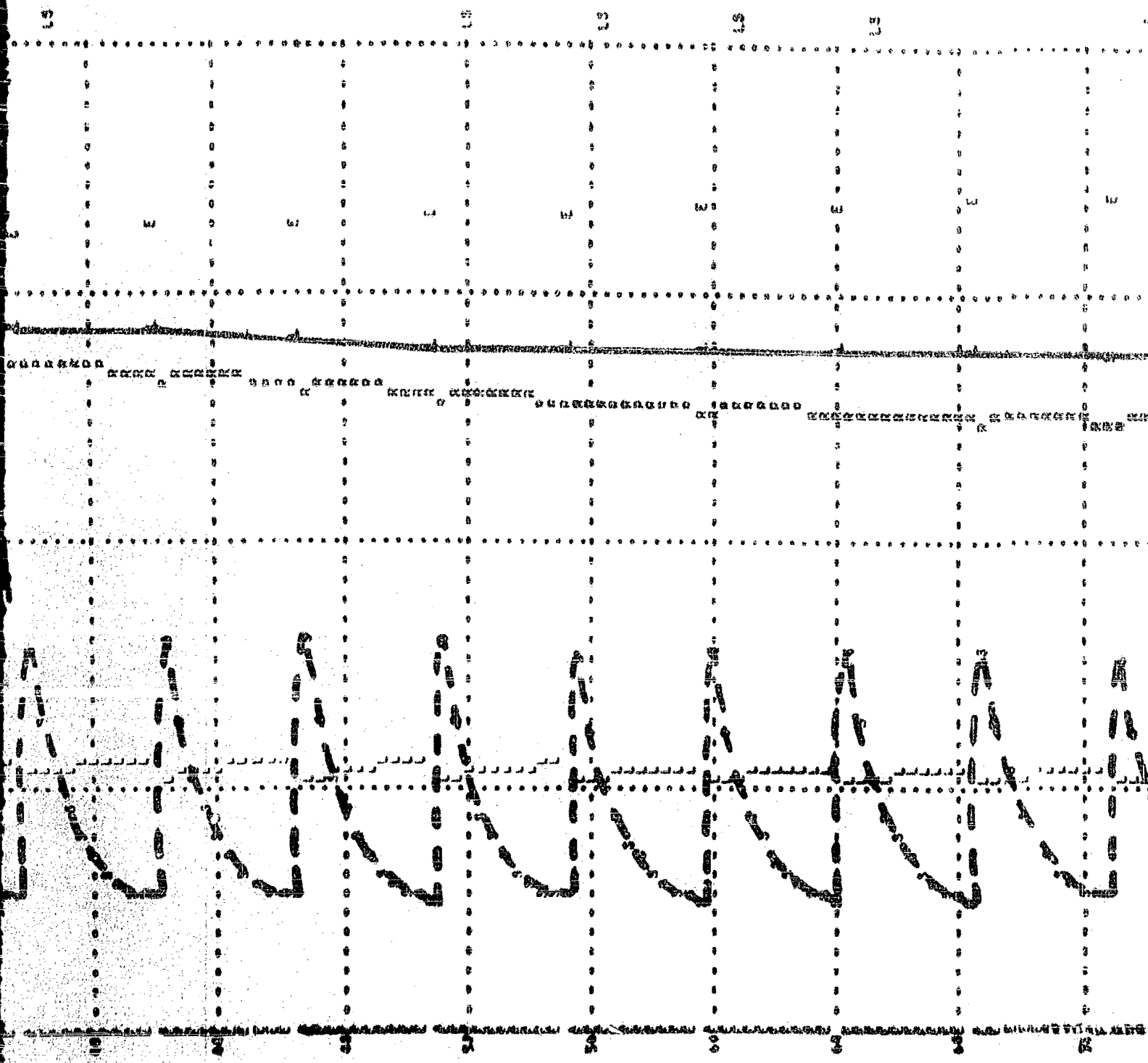
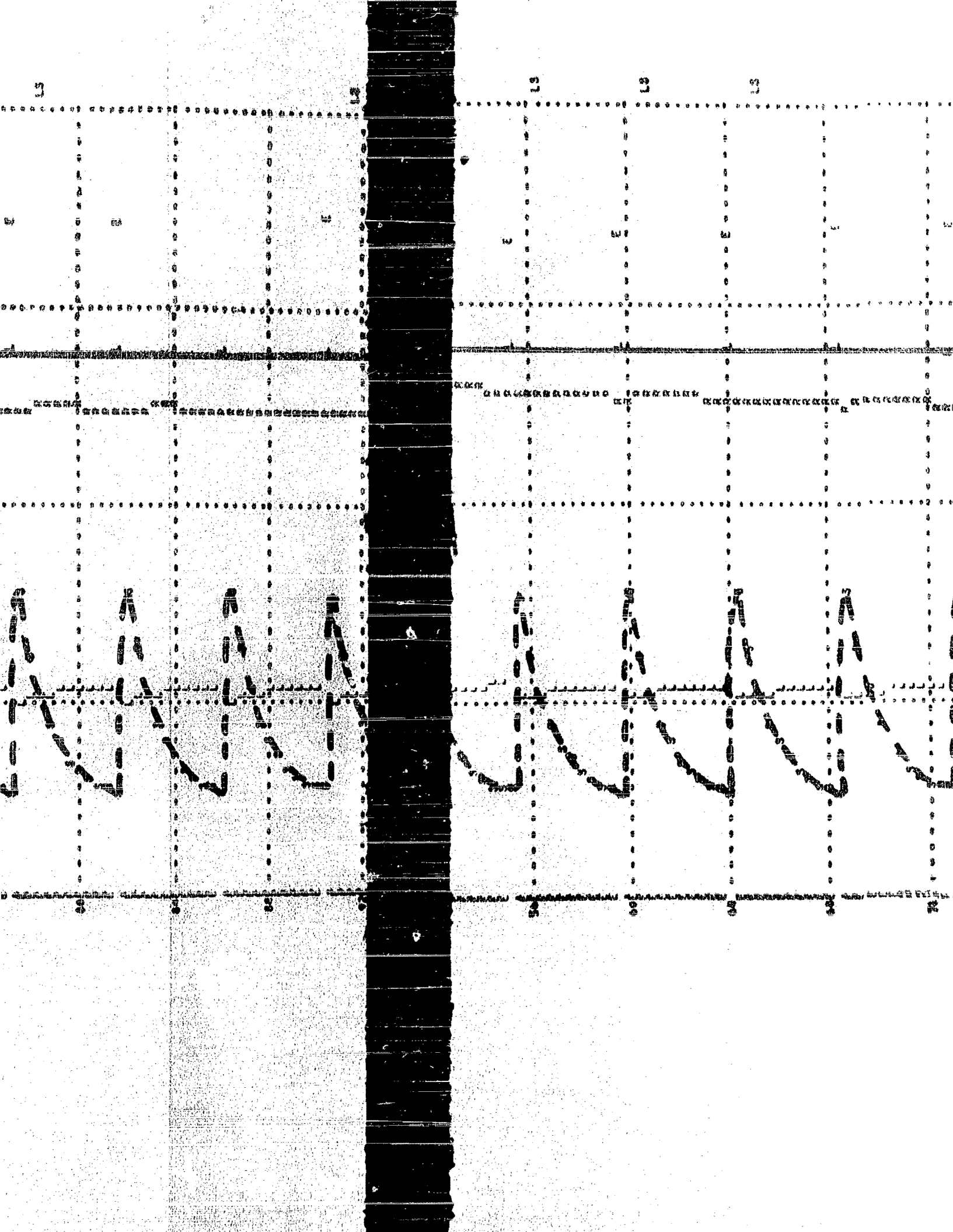
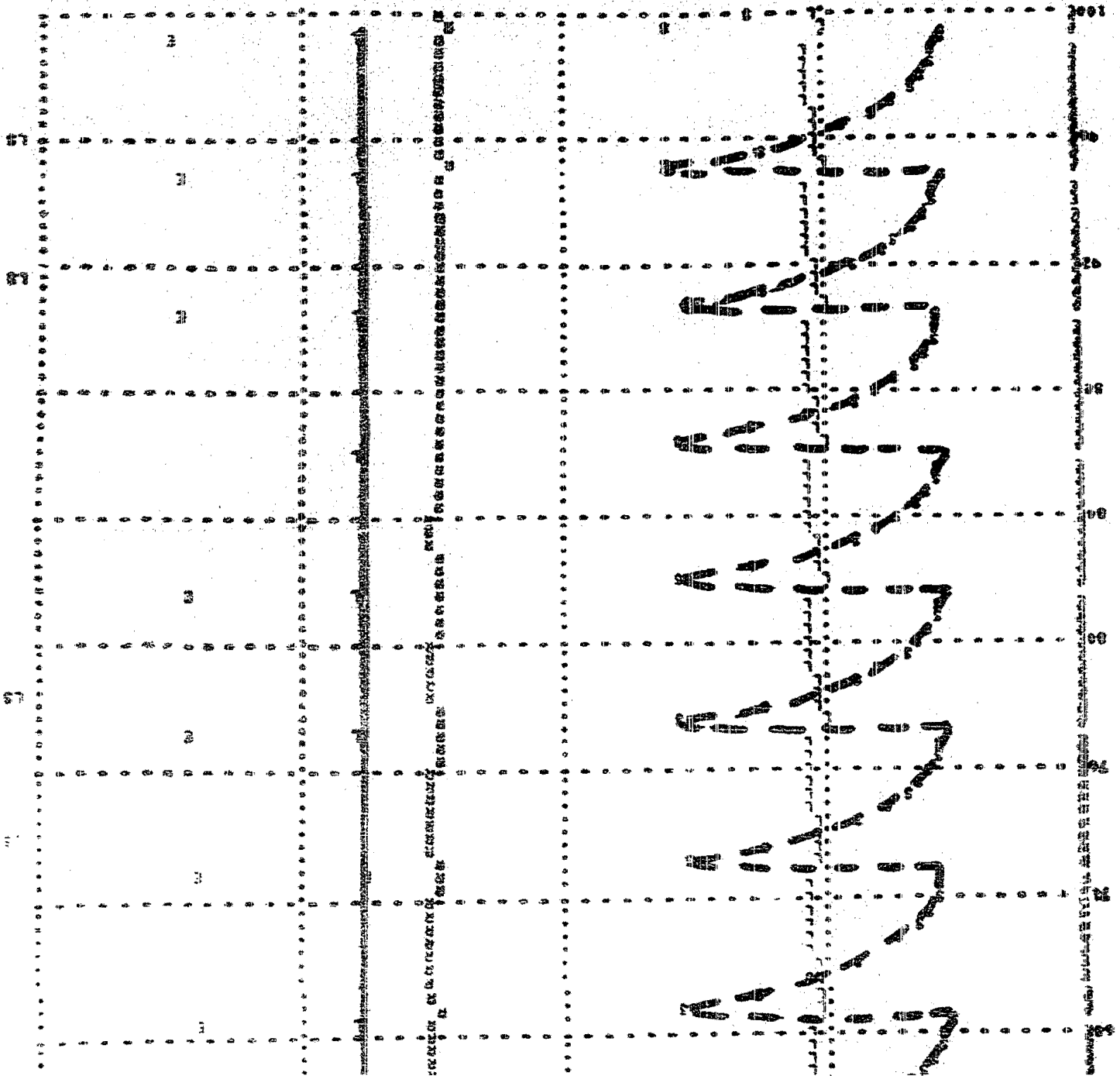


Fig. III.5. Simulación en la computadora del fenómeno de potenciación posttetánica, donde se observa que ante un tren de pulsos (E) el transmisor liberado (L) presenta una facilitación en frecuencia debido a un incremento en la movilización (S), así como un incremento en el tamaño de la poze disponible (R). Durante el periodo posttetánico se observa un incremento en la fracción de liberación (E) así como un decremento en el transmisor disponible, lo que permite que el pico posttetánico se presente en la segunda estimulación.







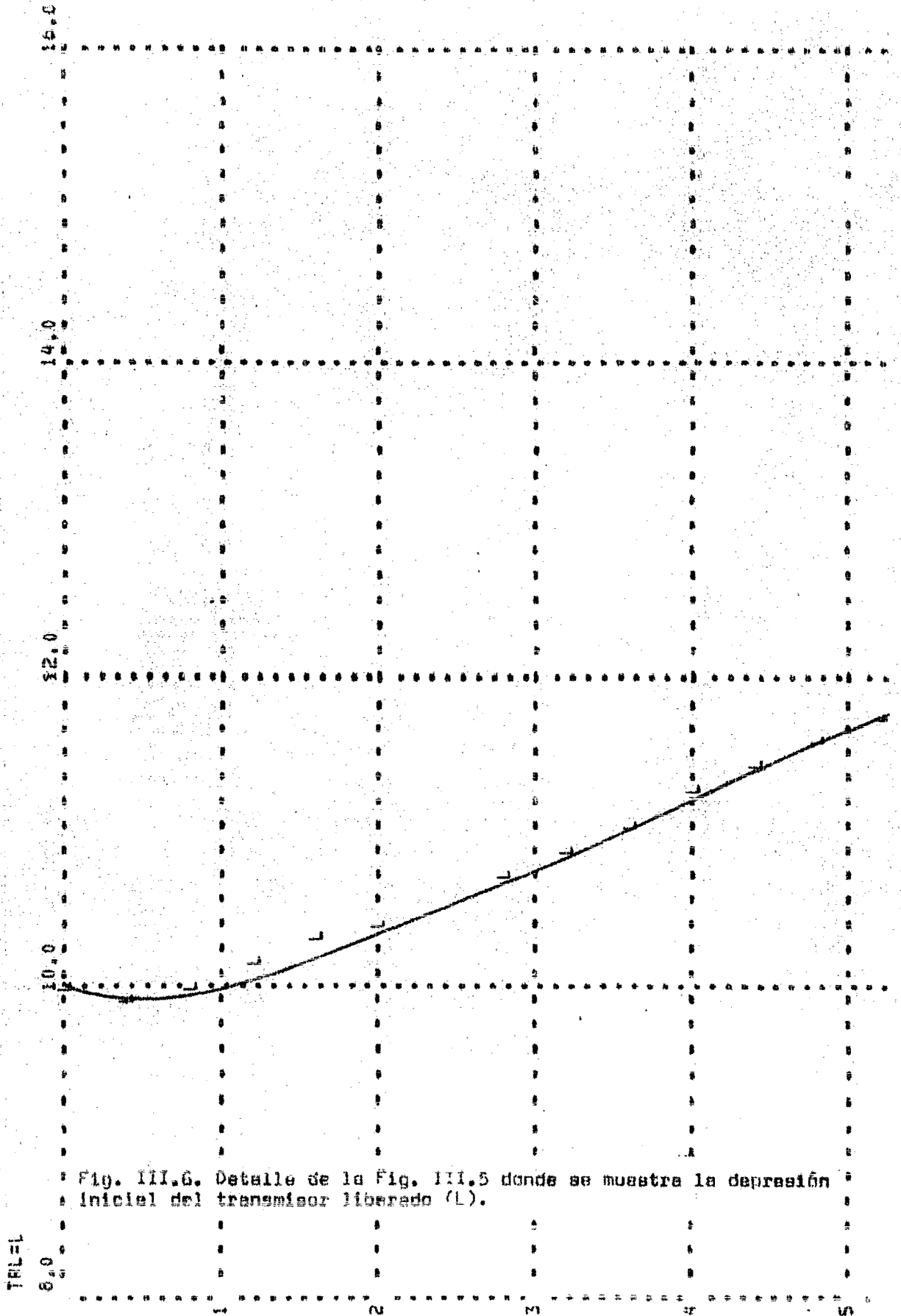


Fig. III.6. Detalle de la Fig. III.5 donde se muestra la depresión inicial del transmisor liberado (L).

TRU=L

cia, con diferente número de pulsos (NP), logrando en las simulaciones los fenómenos de depresión inicial, facilitación en frecuencia y potenciación posttetánica.

En las Figuras III.7 y III.8 se presentan los datos recabados con las corridas de potenciación posttetánica a diferentes frecuencias con número de pulsos constante y a diferente número de pulsos a una frecuencia constante.

En la Figura III.9A y III.9B se observa la caída después de la potenciación posttetánica.

En la Figura III.9C vemos la curva de  $PPSE1/PPSE2$  contra la relación del PPSE de máxima potenciación al PPSE de máxima facilitación en frecuencia.

En general se ve que las curvas obtenidas con los datos de nuestros programas se asemejan mucho a las obtenidas con los datos obtenidos en forma experimental.



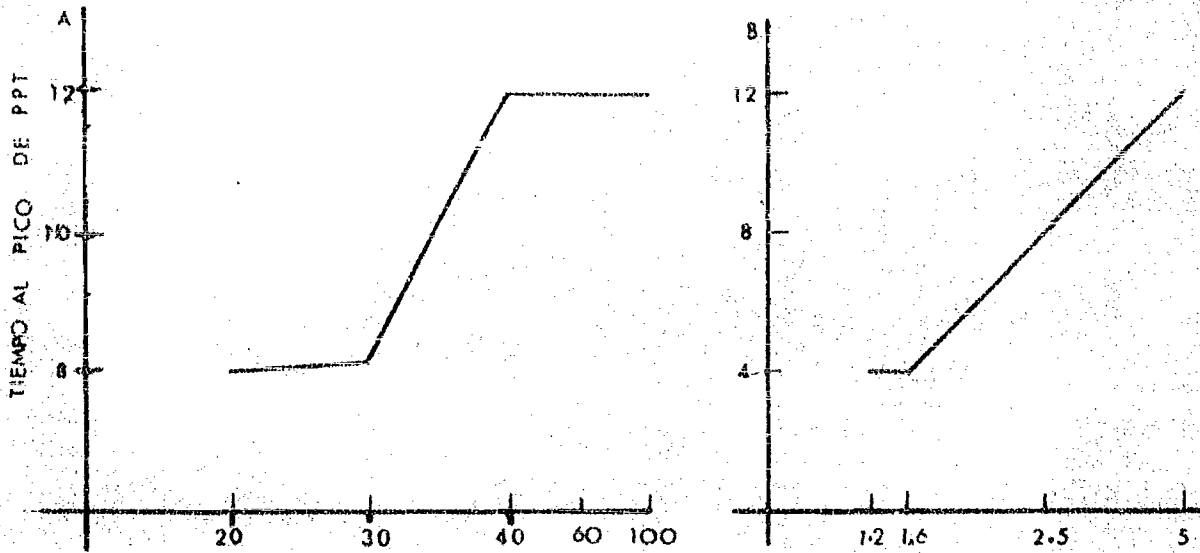
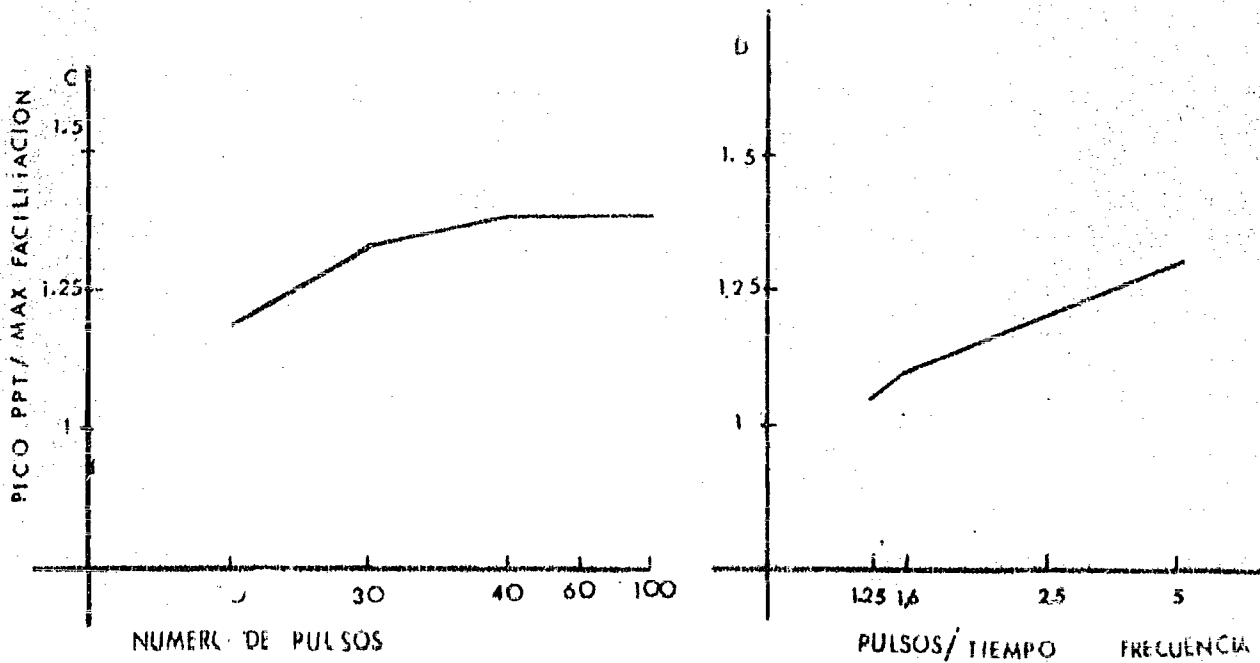


Fig. III.7. Con los datos obtenidos en la simulación en computadora se han obtenido estas gráficas. (A y B) Tiempo para alcanzar el pico postetánico con respecto al número de pulsos (A) y a la frecuencia (B).



(C y D) Relación de la máxima potenciación a la máxima facilitación con respecto al número de pulsos (C) y a la frecuencia (D).

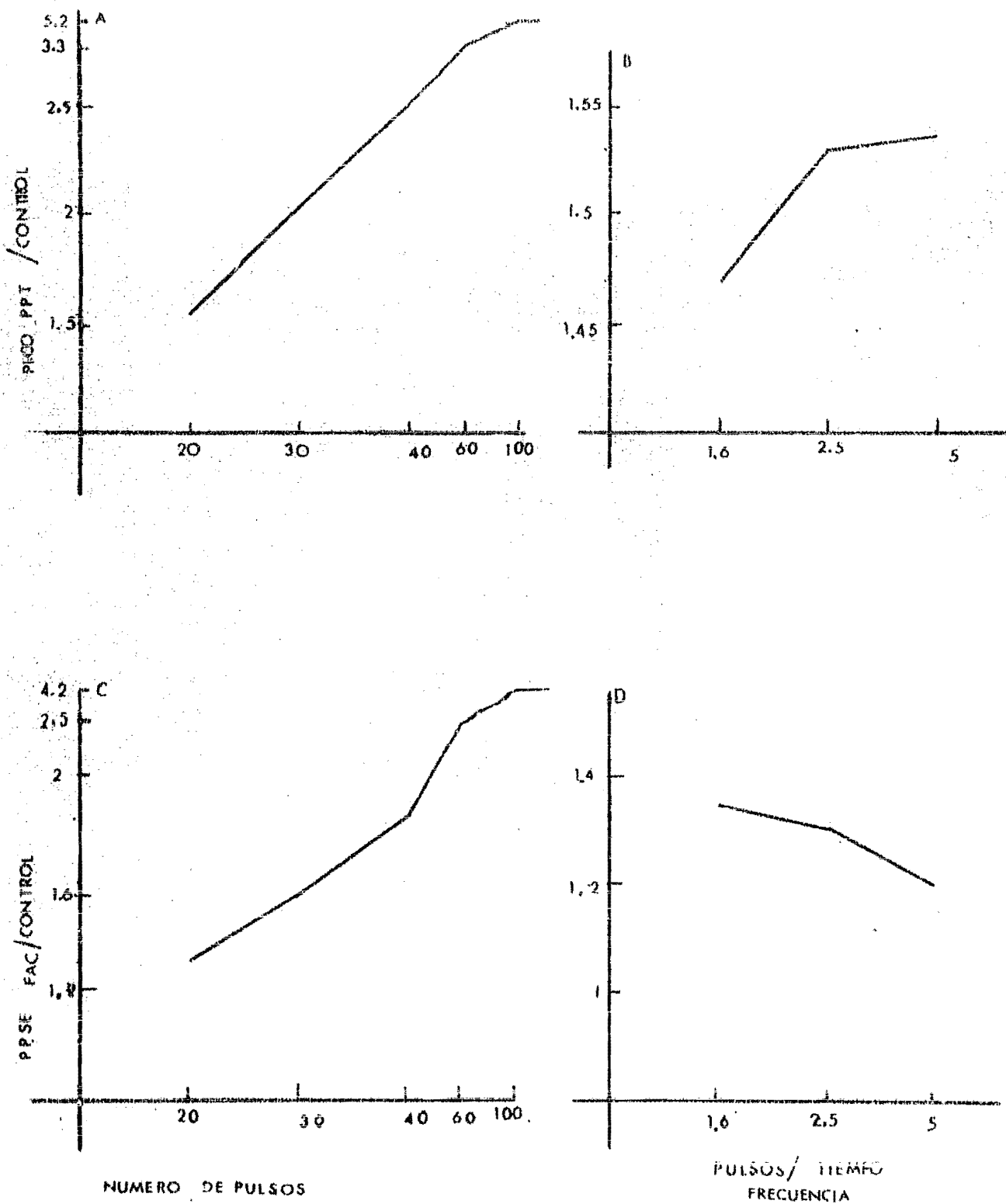


Fig. III.8. (A y B) Dependencia de la amplitud del pico posteté-  
nico en porcentaje contra número de pulsos (A) y frecuencia (B).  
(C y D) Dependencia de la amplitud de la máxima facilitación en  
frecuencia, contra número de pulsos (C) y frecuencia (D).

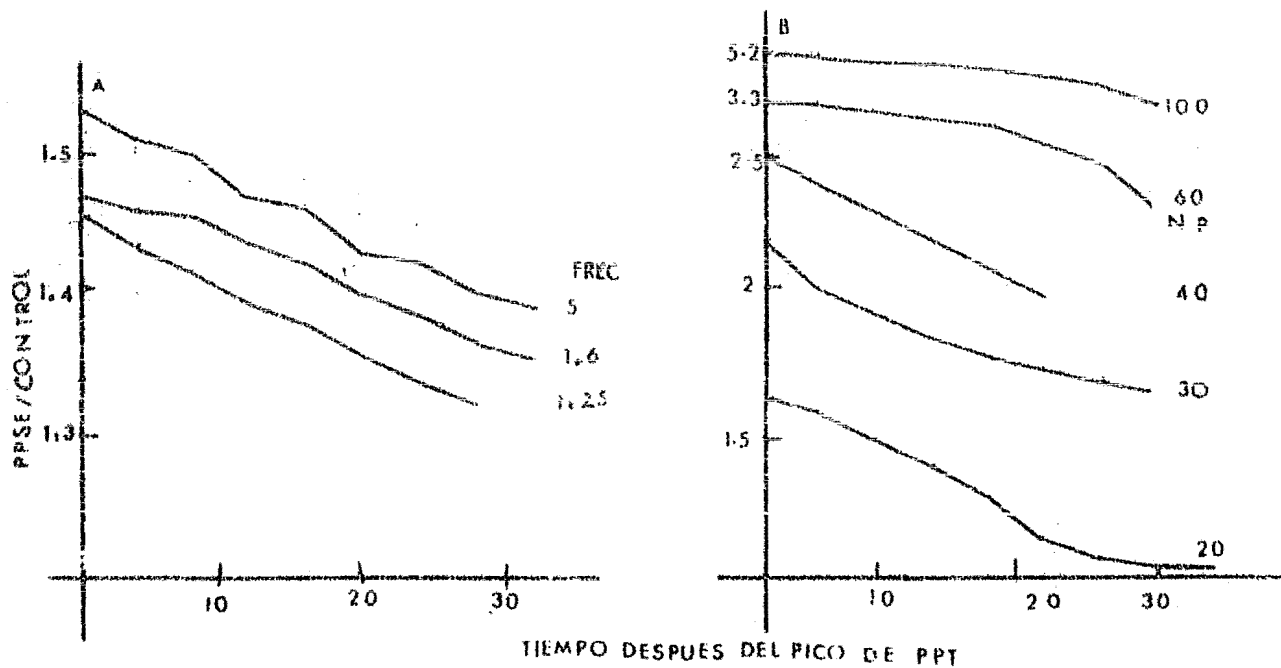
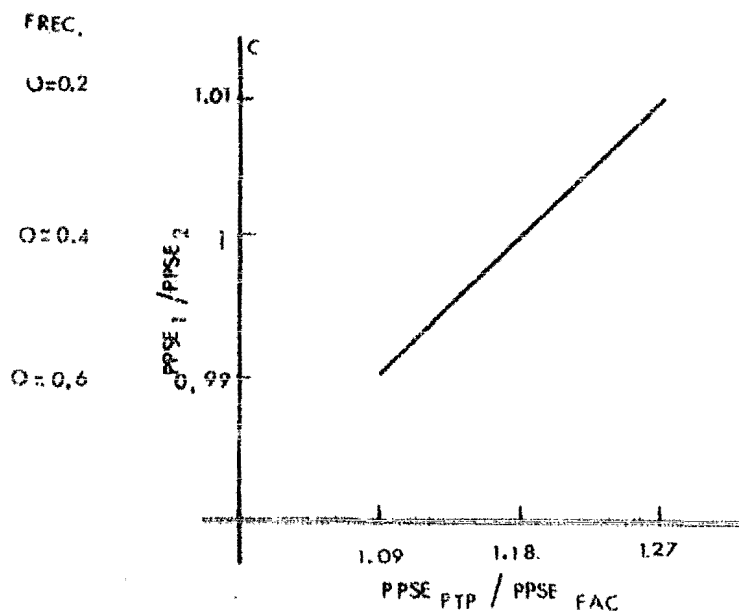


Fig. III.9. (A y B) Caída en la amplitud de los potenciales evocados después de la máxima potenciación, a diferentes frecuencias y a número de pulsos constante (A) y una frecuencia fija con diferente número de pulsos en el tren condicionante.



(C) A diferentes frecuencias, con número de pulsos constante, se muestra la gráfica que relaciona el término  $\frac{PPSE_1}{PPSE_2}$  con la relación de la máxima potenciación a la máxima facilitación en frecuencia.

## DISCUSION.

El modelo permite hacer una simulación cualitativa de los fenómenos que hemos mencionado en una forma muy satisfactoria.

En los resultados obtenidos en la simulación se observa que la depresión del segundo de los dos potenciales evocados, usando dos estimulaciones, se debe a una depresión inicial de la poza.

El segundo postulado mencionado para este modelo se basa en que la facilitación en frecuencia y la potenciación posttetánica son procesos diferentes controlados por diferentes variables, y eso se puede observar muy claramente en la gráfica presentada en la figura III.5.

Para la potenciación posttetánica se propuso que la poza del transmisor se incremente hasta finalizar el tetanus y se decremente a partir de ese punto por el incremento de liberación espontánea hasta regresar a la normalidad. Este proceso se combina con el incremento de la fracción de liberación que debiera depender de los tres factores que influyen los cambios plásticos (metabólico, neuroendócrino y genético) pero por simplicidad solo se consideró el genético, reproduciéndose en forma satisfactoria los resultados experimentales mencionados.

## CAPITULO IV

### HABITUACION

INTRODUCCION.

DEFINICIONES DE HABITUACION.

DATOS Y POSTULADOS FISIOLÓGICOS.

MODELO MATEMÁTICO.

SIMULACION EN LA COMPUTADORA.

DISCUSION.

## INTRODUCCION

El fenómeno de habituación es una de las formas más simples de aprendizaje, que es de interés para estudiar los cambios conductuales, debido en gran parte a que en estudios recientes se ha demostrado que la habituación es un proceso homosináptico. Los trabajos neurofisiológicos en este campo, se han realizado desde dos diferentes puntos de vista, por una aproximación comparativa a nivel macroscópico en el organismo completo, correlacionando los cambios en la respuesta neuronal con los cambios en el comportamiento y por medio de estudios analíticos sobre sistemas neuronales simples, los cuáles puedan ser la causa de un cambio conductual conocido.

El primer método no ha podido correlacionar un cambio conductual con una actividad neuronal específica que sea responsable de dicho cambio, mientras que con la aproximación analítica se han analizado cambios conductuales de relativamente largo plazo y no triviales que son resultado de un entrenamiento, los cuáles presentan idénticas características, tanto en organismos complejos como en preparaciones simplificadas. En las preparaciones simplificadas se ha podido analizar estos cambios a nivel neuronal, fundamentalmente en los estudios en invertebrados, así como en los estudios del reflejo espinal en vertebrados, donde se ha podido correlacionar un cambio conductual como la habituación con una sola sinapsis, la cuál es responsable en gran parte de los cambios obser-

vados.

Los estudios realizados en invertebrados permiten establecer que la habituación es un proceso homosináptico que ocurre en la presinápsis, mientras que los estudios en vertebrados están generalmente encaminados a los mismos resultados, aunque no se puede despreciar la posibilidad de que ocurre simultáneamente una inhibición presináptica y una inestabilización de la membrana postsináptica.

Hasta la fecha han aparecido varios postulados tratando de explicar como ocurren estos cambios, pero todavía son necesarios más estudios experimentales para su comprobación. Sin embargo para estos casos los modelos matemáticos teóricos pueden tener gran importancia para comprobar la validez de dichos postulados, así como proponer otros posibles mecanismos que pudieran ser responsables de los cambios conductuales en estudio.

En el presente capítulo proponemos un modelo matemático que simula el fenómeno de habituación, basándonos en datos experimentales y agregándolo a los modelos propuestos en capítulos anteriores, el modelo propuesto simula todas las relaciones paramétricas postuladas por Thompson y Spencer (31), para establecer si un fenómeno puede o no ser considerado como habituación, a excepción de la generalización de estímulos, como los mostraremos a través de las gráficas obtenidas en la computadora digital.

El incluir los fenómenos de habituación y sensibilización en nuestro modelo matemático le viene a dar una mayor versatilidad, pues nos va a permitir simular indistintamente el fenómeno de potenciación o el de habituación en la misma sinapsis, dependiendo de las condiciones de estimulación que se presenten.



## DEFINICIONES DE HABITUACION.

Harris (8, 31), definió la habituación en forma operacional como "un decremento en la respuesta como resultado de una estimulación repetitiva". Esta definición está dada para excluir los fenómenos de fatiga al efector y adaptación sensorial, que consisten en lo siguiente:

Cuando ocurre un decremento en la respuesta del efector (transmisor), se denomina fatiga del mismo y cuando ocurre un decremento en la actividad del receptor se denomina adaptación sensorial.

La habituación se distingue usualmente por ser un fenómeno reversible, ya sea por recuperación espontánea con el reposo o por sensibilización de otra vía.

Thompson y Spencer (31) proponen una definición general basada en nueve relaciones paramétricas que se presentan en la investigación de habituación de respuesta conductual en vertebrados, la cuál ha sido grandemente citada y usada por otros autores para establecer si un fenómeno particular puede definirse como habituación. Estas relaciones son las siguientes:

- A) Decremento en la respuesta con una estimulación repetitiva, generalmente en forma exponencial.
- B) Si la estimulación es retirada, la respuesta tiende a recu

- pararse al pasar el tiempo (recuperación espontánea).
- C) Si se repiten series de habituación y recuperación espontánea, la habituación es cada vez más rápida (potenciación de la habituación).
  - D) La habituación es más rápida mientras mayor sea la frecuencia de estimulación.
  - E) La habituación es más rápida si la amplitud del estímulo es menor. Estímulos fuertes pueden no ser habitados.
  - F) El efecto de habituación puede partir de un nivel cero a un nivel asintótico de respuesta.
  - G) La habituación de una respuesta produce una generalización de decremento en la respuesta de otros estímulos.
  - H) Si se presenta otro estímulo (generalmente fuerte) se observa una recuperación en la respuesta, que puede llegar a ser mayor que la normal (deshabituación).
  - I) Después de presentar estímulos para deshabituación la respuesta se produce una habituación de la deshabituación, si este proceso se repite varias veces.

Esta definición dada por Thompson y Spencer puede aplicarse también a una variedad de términos como: adaptación sensorial, fatiga, inhibición, aprendizaje negativo, extinción, saturación de estímulos, etc.

J. W. Jacklet y Kenneth Lukowiak (8), proponen que para que un fenómeno sea considerado como habituación basta que presente

decremento en la respuesta debida a estimulación repetitiva, una dependencia de la frecuencia o intensidad de estimulación, recuperación con el reposo y deshabitación.

Otros investigadores como Eisenstein y Peretz (8) consideran que se puede establecer que una respuesta particular muestra habituación si hay un decremento en la respuesta a una estimulación repetitiva, si hay recuperación espontánea y si se presenta la deshabitación.

E. R. Kandel et al (12), establecen que la habituación es la modificación conductual mas frecuente en los animales, incluyendo al hombre y la refieren como un decremento de la respuesta conductual, que ocurre cuando un estímulo nuevo se presenta en forma repetitiva o también dicen que la habituación es el mecanismo por el cual los animales y el hombre aprenden a dejar de responder a un estímulo que ha perdido novedad o significado.

## DATOS Y POSTULADOS FISIOLÓGICOS.

En los diferentes estudios que se han realizado sobre habituación ya sea en organismos íntegros o en diferentes tipos de preparaciones, se ha visto que se presentan procesos comunes en todos los casos, los cuales pueden clasificarse de la siguiente manera:

a) Dado que cada estímulo produce una respuesta específica, se ha notado que después de una aplicación repetitiva de dicho estímulo resulta un decremento en la respuesta que produce (Habituación). Este decremento es generalmente en forma exponencial, dependiendo del número de estímulos. En la figura IV.1, (31) de la flecha hacia la izquierda se observa como ocurre este fenómeno, en ésta y en las siguientes figuras se grafica respuesta contra tiempo, además la respuesta está dada en porcentaje de una respuesta-medida en condiciones normales (denominada control).

B) Si la estimulación repetitiva es retirada en un tiempo dado y después de cierto intervalo se presenta un solo estímulo, la respuesta que produce tiende a recuperar su nivel normal, como se ve en la figura IV. 1, (31) hacia la derecha de la flecha. Este fenómeno es el denominado 'Recuperación espontánea'. El tiempo que tarda la recuperación es afectado por un gran número de variables, por lo que se puede considerar en forma arbitraria. Esta característica es comunmente usada para demostrar que un decremento dado en la respuesta es resultado de una habituación.

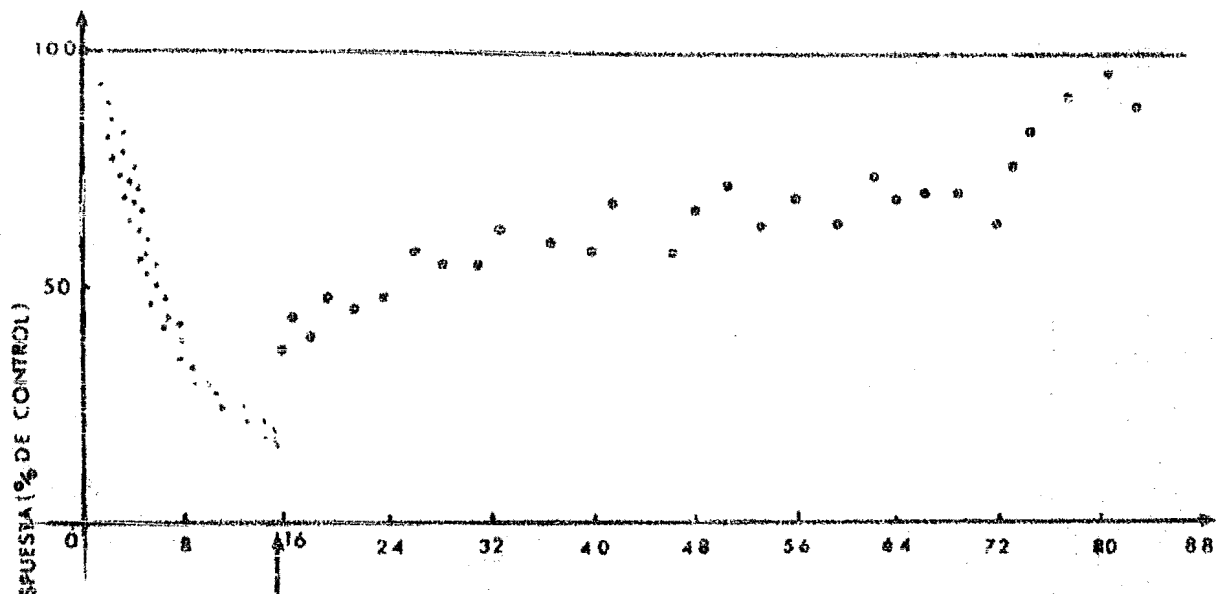


Fig. IV.1. Gráfico que muestra la habituación (de 0 a la flecha), así como la recuperación espontánea (de la flecha en adelante), del reflejo de flexión de la columna vertebral de gato a una estimulación repetitiva (31).

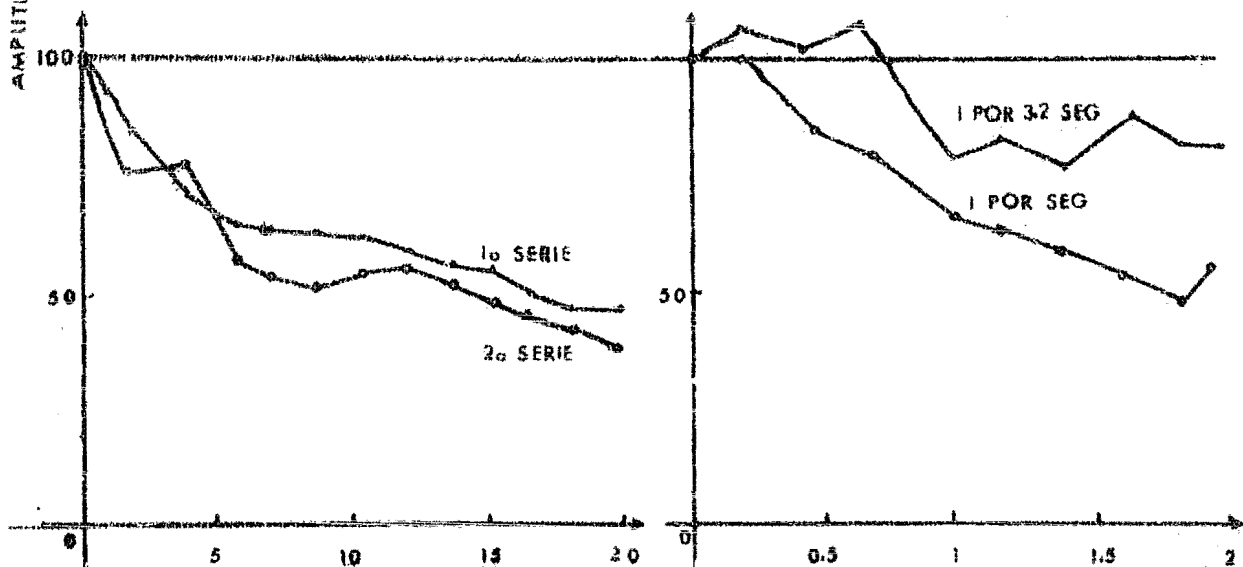


Fig. IV.2. Gráfico que muestra el efecto de series repetitivas de habituación y recuperación espontánea, donde se observa que la habituación es más rápida mientras mayor número de series se han presentado, (31).

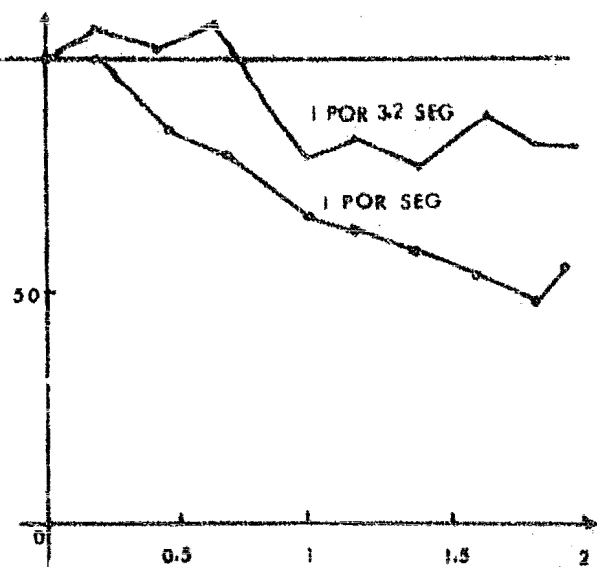


Fig. IV.3. Gráfico que muestra el efecto de la frecuencia de estimulación sobre la habituación, donde se observa que mientras mayor sea la frecuencia, más rápida es la habituación, (31).

c) Cuando se presentan varias sesiones de habituación y sus respectivas recuperaciones espontáneas, la habituación llega a ser cada vez más rápida, ésto se ve en la figura IV. 2, (31). A esta característica puede llamársele como 'Potenciación de la Habituación'.

d) Otra cosa que provoca que la habituación sea más o menos rápida es la 'frecuencia' de estimulación, mientras más alta sea más rápida es la habituación que se registre, ésto se muestra en la figura IV. 3, (31).

e) La tasa de habituación también depende de la intensidad del estímulo solo que en este caso mientras menor sea la amplitud del estímulo es mayor la habituación que se observa, como se ve en la figura IV. 4, (31), si la amplitud es muy grande puede no provocar habituación, sino por el contrario puede presentarse el fenómeno de potenciación.

f) Si se trata de habituar aun después de que la respuesta ha desaparecido o de que se ha alcanzado un nivel estable de habituación, ésto provoca una más lenta recuperación de la respuesta - figura IV. 5, (31).

g) La habituación de la respuesta de un estímulo específico puede producir una generalización de ésta para otros estímulos parecidos. En la figura IV. 6, (31) se muestra un ejemplo tomado del artículo de Thompson y Spencer, el cuál se realizó así:

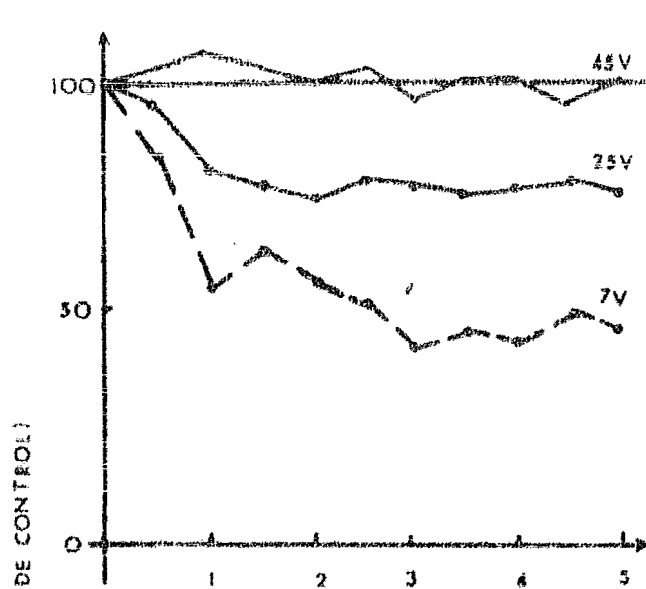


Fig. IV.4. Gráfico que muestra el efecto de la intensidad de estimulación sobre la Habitación, donde se observa que mientras mayor sea la intensidad del estímulo menor es la Habitación que se obtiene, pudiendo incluso presentarse potenciación si la estimulación es muy fuerte (31).

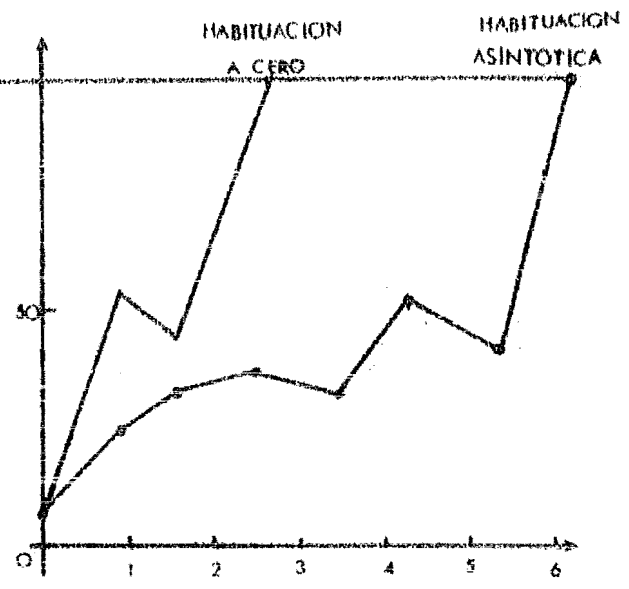


Fig. IV.5. Gráfico que muestra el efecto de habitar cuando se ha alcanzado un nivel asintótico provocando que la Recuperación espontánea sea más lenta en comparación con la habituación a cero. (31).

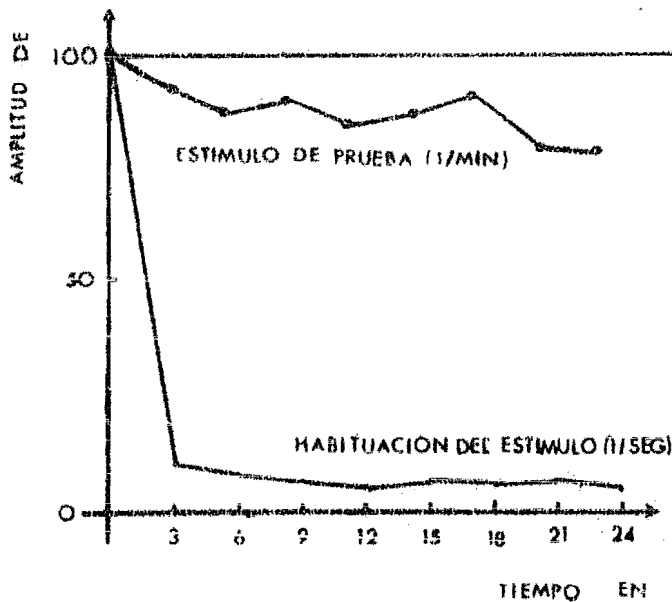


Fig. IV.6. Gráfico que muestra la generalización de estímulos de Habitación. Se aplicaron pequeñas descargas en dos vías separadas que llegan al nervio Saphenous. Se habitó con un estímulo cada segundo en una vía y se hicieron pruebas con un estímulo cada minuto en la otra vía. (31).

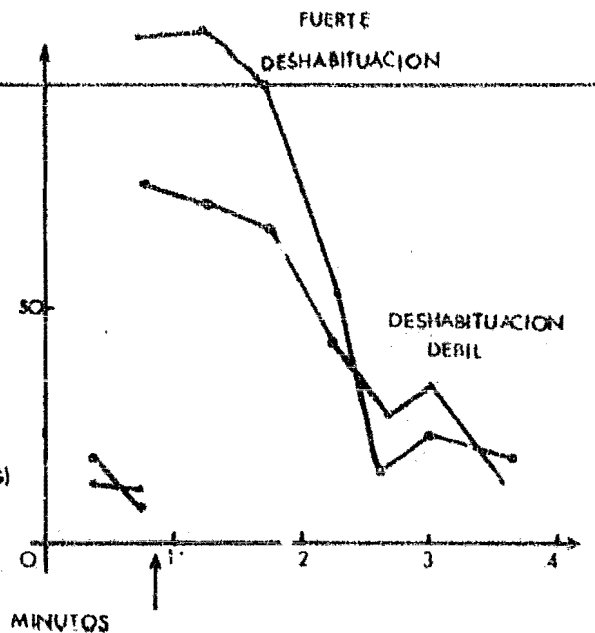


Fig. IV.7. Gráfico que muestra el efecto de una deshabitación débil o fuerte sobre una respuesta habituada, donde se observa que si se aplica un estímulo débil para deshabituarse no se llega a obtener el valor normal de la respuesta, pero si el estímulo es fuerte se obtiene una respuesta mayor al valor normal. (31).

Se aplicaron pequeñas descargas eléctricas a las fibras del nervio Saphenous, la habituación se realizó en una de las fibras aplicando las descargas cada segundo y después se aplicaron en otra fibra descargas cada minuto, obteniéndose los resultados que se muestran en la figura.

h) Si después de haberse realizado un entrenamiento de habituación se presenta un nuevo estímulo, generalmente fuerte, se obtiene como resultado una recuperación de la respuesta, ésto es lo que se denomina 'Deshabitución' o 'Sensibilización'. En la figura IV.7 se muestra esta característica. Después de habituarse la respuesta se presenta un nuevo estímulo, luego se vuelve a presentar el estímulo anteriormente habituado y se observa una recuperación en la respuesta, (31).

Algo que se ha observado y es de suma importancia es que la habituación y la deshabitución son dos procesos independientes - al uno del otro, basándose en el hecho de que cuando se presenta un estímulo muy fuerte para deshabituarse, se ha visto que la respuesta que provoque el estímulo que se había habituado, es mayor - que la que provoca en condiciones normales (control). Si la deshabitución fuera la interrupción del proceso de habituación el nivel máximo que alcanzaría la respuesta nunca sería mayor que el nivel de la referencia de control. Esto se puede observar en la figura IV.7.



1) Después de un número de aplicaciones repetitivas de habituación y su estímulo de deshabitución respectivo, se observa que: la magnitud de la recuperación en la respuesta se habitúa, o sea - se presenta el fenómeno de habituación de la deshabitución, observar la figura IV.8, (B).

Aunque las nueve características paramétricas han sido observadas durante el fenómeno de habituación, solamente la primera ha sido estudiada e interpretada con todo detalle, resultando diferentes postulados que han tratado de sugerir los mecanismos responsables de ellas.

La mayoría de los estudios neurofisiológicos sobre habituación en vertebrados, han sido realizados en preparaciones en la espina dorsal. En base a los resultados obtenidos se ha establecido que la habituación y la deshabitución del reflejo espinal ocurren dentro de la médula espinal en la trayectoria polisináptica de dicho reflejo. Aunque se ha encontrado gran evidencia de que la habituación es un proceso homosináptico debido a cambios presinápticos, no se puede concluir que la habituación sea debida solamente a éstos cambios (31), por ésta razón debe considerarse la posibilidad de que una inhibición presináptica y una desinhibición de la membrana postsináptica jueguen un papel importante en el proceso de habituación. Esto surge en base a que no sería posible que ocurriera la generalización de estímulos al usarse una vía diferente a la habituada, como se explicó anteriormente, si se

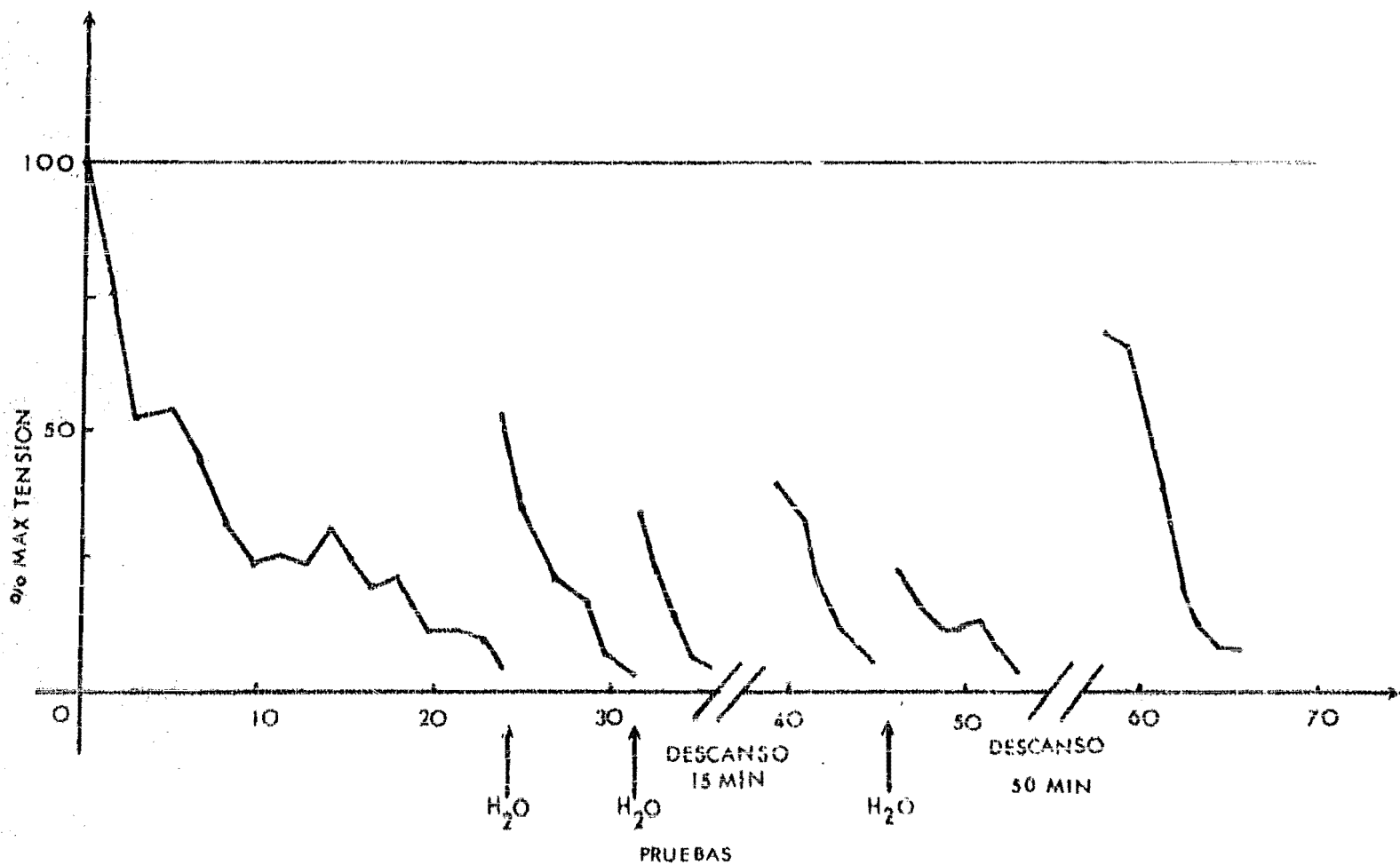


Fig. IV.A. Gráfica que muestra la habituación de la respuesta del Siphon al lado de *Aplysia* ante una estimulación luminosa repetitiva, recuperándose, ya sea por sensibilización (con agua) o por recuperación espontánea, así mismo se observa que la habituación mas rápida fue en la inicial.

considera solamente la inhibición preináptica.

Richard F. Thompson y William Alden Spencer (34) publicaron un artículo en el cuál relatan los experimentos realizados en una preparación espinal de gato estudiando precisamente el reflejo espinal. Estos autores encontraron que en preparación el proceso de habituación puede presentar al efecto acumulativo de una depresión polisináptica a baja frecuencia y que el proceso de deshabituación es un tipo de sensibilización superpuesta, posiblemente resultado de una facilitación posterior al estímulo. Los mecanismos que proponen están relacionados con una depresión sináptica, que se ha observado en el segundo de dos estímulos seguidos, en un intervalo de tiempo dado, la cual como se ha descrito está relacionada con una falta de transmisor disponible en la poza, el cuál no puede ser contrareestado con la movilización de transmisor. Sin embargo los patrones temporales de este proceso solamente se pueden relacionar con habituación a corto plazo, y como existe el hecho de que la habituación puede ser retenida por largos periodos de tiempo surge la especulación de que pueden haber mecanismos independientes para habituación a largo plazo y a corto plazo. Para interpretar la habituación a largo plazo consideran un proceso relacionado con la desensibilización de la membrana postsináptica, el cuál puede ser inducido por la frecuencia de una respuesta repetitiva interneuronal.

John W. Jacklet y Kenneth Lukowiak (35), explican los diferentes tipos de modelos que se han empleado para estudiar las correla

ciones entre los cambios conductuales y la respuesta neuronal. Además hacen una recopilación de la mayoría de los trabajos realizados acerca de los fenómenos de habituación y sensibilización, tanto en vertebrados, efectuados en espina dorsal, como en invertebrados, realizados en *Aplysia*, y en diferentes tipos de preparaciones. También enumeran los diferentes mecanismos que proponen diversos investigadores que pueden ser los responsables de los fenómenos mencionados, tanto en organismos íntegros como a nivel neuronal.

Por otro lado se han realizado estudios en preparaciones aisladas en *Aplysia*, que es un gasterópodo marino, que ha resultado un magnífico sujeto para estudios neurofisiológicos sobre habituación, debido a que las grandes neuronas del ganglio central son fácilmente accesibles y además algunas de estas células han sido bien localizadas en posición, apariencia y propiedades fisiológicas y pueden ser identificadas en cualquier organismo de la misma especie, dando como resultado que un circuito neuronal responsable de algún cambio conductual pueda ser completamente identificado en algunos casos.

E. R. Kendal et al (12), publicaron un artículo en el cual combinan sus trabajos de habituación realizados con anterioridad en *Aplysia*, con estudios recientes sobre mecanismos sinépticos de habituación y sensibilización a corto plazo, lo cual les permitió postular los posibles mecanismos que la causan. Después relacionan los resultados obtenidos con cambios bioquímicos que ocurren en

las terminales presinápticas de un grupo crítico de sinapsis en el circuito neuronal responsable de la sensibilización.

Estos estudios que realizaron les han permitido establecer que la habituación es un proceso homosináptico, que ocurre en la presinápsis debido a una disminución en el número de quantum de transmisor liberado. Esta disminución puede ser debida a una reducción de la movilización de transmisor de una poza de almacenamiento a una de transmisor disponible para ser liberado o por un decremento en la fracción de liberación de transmisor, debida a cada uno de los estímulos.

Postulan que esta disminución en la movilización o en la fracción de liberación puede deberse a una inactivación progresiva de la terminal presináptica a la conductancia del calcio ( $Ca^{++}$ ) o a un incremento en la cantidad de calcio recapturado por la mitocondria o por el retículo endoplasmático.

## EL MODELO MATEMATICO.

El modelo matemático que proponemos está basado en los postulados y datos fisiológicos mencionados en párrafos anteriores y en las variables del modelo matemático descrito en los capítulos precedentes. En base a lo anterior hemos considerado que los siguientes postulados para el fenómeno de habituación son los que mejor interpretan sus diferentes características :

- a) La habituación está relacionada con una reducción de la fracción de transmisor liberado.
- b) Esta reducción es en forma exponencial dependiendo de la frecuencia e intensidad de estimulación.
- c) La tasa de habituación depende del número de pruebas de habituación que se realicen.
- d) La deshabituación está regulada por dos diferentes constantes de tiempo, dependiendo del número de pruebas de habituación, con esto podemos simular habituación a corto y a largo plazo.

Con estas bases nuestro modelo matemático queda definido como sigue :

$\dot{X}_1 = (K_1)(F)(TRR)I\{U\} - (K_2)(X_1)$	X1	Movilización de transmisor
$\dot{X}_2 = (K_3)(X_1 - X_2)$	X2	Actividad Neuroendocrina
$\dot{X}_3 = (K_4)(X_2) - (K_5)(X_3)$	X3	Actividad Genética
$K_4 = I\{\delta - X_1\}$	K4	Factor de intensidad que regula la habituación

$\overset{\circ}{\text{TRR}} = (K6)(X1 - \text{TRL})$	TRR Transmisor real en la poza
$\text{TRN} = X1 + X2 + X3 + \text{TRI}$	TRN Transmisor normal
$E = \text{TRN} - \text{TRR}$	TRI Transmisor inicial
$F = 1 + I\{X3 - X1\}(X3 - X1) - \text{HX1}$	E Señal de error
$\text{TRLS} = (F)I\{-E\}(E)$	F Fracción de liberación
$\text{TRL} = (F)(\text{TRR})I\{U\} + \text{TRLS}$	TRLS Transmisor liberado espontáneamente
$\overset{\circ}{\text{HX1}} = (M20)(X1)(K4) - (K8)(\text{HX1})$	TRL Transmisor liberado
$\overset{\circ}{M20} = I\{\alpha - F\} - (K9)(M20)$	HX1 Habitación
$\overset{\circ}{K8} = (S1)I\{\text{HX1} - 1\} + (S2)I\{1 - \text{HX1}\}$	M20 Tasa de habitación
	K8 Tasa de deshabitación

Donde K1, K2, K3, K5, K6, K9,  $\alpha$ , S1 y S2 son constantes.

La movilización de transmisor, la actividad neuroendocrina, la actividad genética, los transmisores normal, real, liberado, liberado espontáneamente, la fracción de liberación y la función escalón ( $I\{*\}$ ), son términos que se han explicado en capítulos anteriores.

El fenómeno de habitación se presentará solamente cuando la tasa de movilización sea pequeña  $I\{X1\}$  y cuando no haya habido facilitación previa de la vía  $I\{\alpha - F\}$ . El efecto de la variable que regula la habitación (HX1) se presenta como una disminución en la fracción de liberación (F) y su evaluación depende de la movilización de transmisor y del tamaño de la poza. Esto nos per-

mite ver desde un punto de vista matemático como se relacionan la intensidad y frecuencia de estimulación con la tasa de habituación, o sea que, con respecto a la frecuencia, al aumentar ésta aumenta la tasa de habituación, hasta que si la seguimos aumentando, se presenta la potenciación; con respecto a la amplitud, si se presentan estímulos de pequeña amplitud tendremos una tasa grande de habituación, hasta una amplitud determinada donde se presentará también la facilitación.

La tasa de habituación ( $M20$ ) depende del número de ensayos de habituación que se realicen y está expresada en términos de la frecuencia de liberación del transmisor; su efecto se nota en el tiempo que tarda la recuperación espontánea. Por otro lado la tasa de deshabituación ( $K8$ ) está en términos de la variable reguladora de la habituación, lo que nos permite simular los procesos de habituación a corto y largo plazo. Esto último podría ser simulado de manera más estricta considerándolo en función de las actividades metabólicas, neuroendócrina y genética, pero para mayor simplicidad lo realizamos como se menciona arriba.



## SIMULACION EN LA COMPUTADORA.

Es conveniente aclarar que el modelo puede reproducir todas las relaciones paramétricas que se presentan experimentalmente, - excepto la de generalización de estímulos. La simulación se realizó en una computadora digital codificando en DYNAMO (23).

El listado puede verse en la parte A del Apéndice. Los resultados obtenidos son los siguientes:

a) La disminución de la respuesta en forma exponencial por una estimulación repetitiva se muestra en la figura IV.9, cuya forma es bastante parecida a la de la figura IV.1, obtenida experimentalmente.

b) La recuperación espontánea de la respuesta con el reposo se observa en la misma figura, en la cuál la tasa de habituación (línea discontinua) disminuye cuando se retira la estimulación, - por lo que cuando vuelve a presentarse el estímulo se observa una recuperación en la respuesta. Comparando esta curva con la de la figura IV.1 vemos que es muy semejante.

c) El fenómeno de potenciación de la habituación se muestra también en la figura IV.9, donde se ve que al volver a habituar - después de una recuperación espontánea, la habituación se presenta más rápidamente, de acuerdo a los resultados experimentales, - figura IV.2, (39).

d) La dependencia de la habituación con respecto a la frecuencia e intensidad de la estimulación se observa en las figuras IV.10 y IV.11 respectivamente; la comparación con las figuras IV.3 y --

IV.4 nos indica que el modelo cumple también con este aspecto fisiológico. (31).

e) Si después de haber logrado la habituación asintótica seguimos presentando el estímulo para habituar más su respuesta, -- aunque ésta ya no baja de un valor la tasa de habituación sigue -- creciendo y al llegar a un valor dado la constante de tiempo de -- la deshabituación se reduce, con lo cuál además de que la recuperación de la respuesta es más lenta podemos simular habituación a corto y largo plazo. Esto se observa en la figura IV.9 , cuyas curvas son iguales a las mostradas en la figura IV.5. (31).

f) La deshabituación por presencia de un nuevo estímulo, generalmente fuerte, cuando hemos habituado una respuesta se puede ver en la figura IV.12, la cuál comparada con la figura IV.7 ,(31) resulta muy semejante.

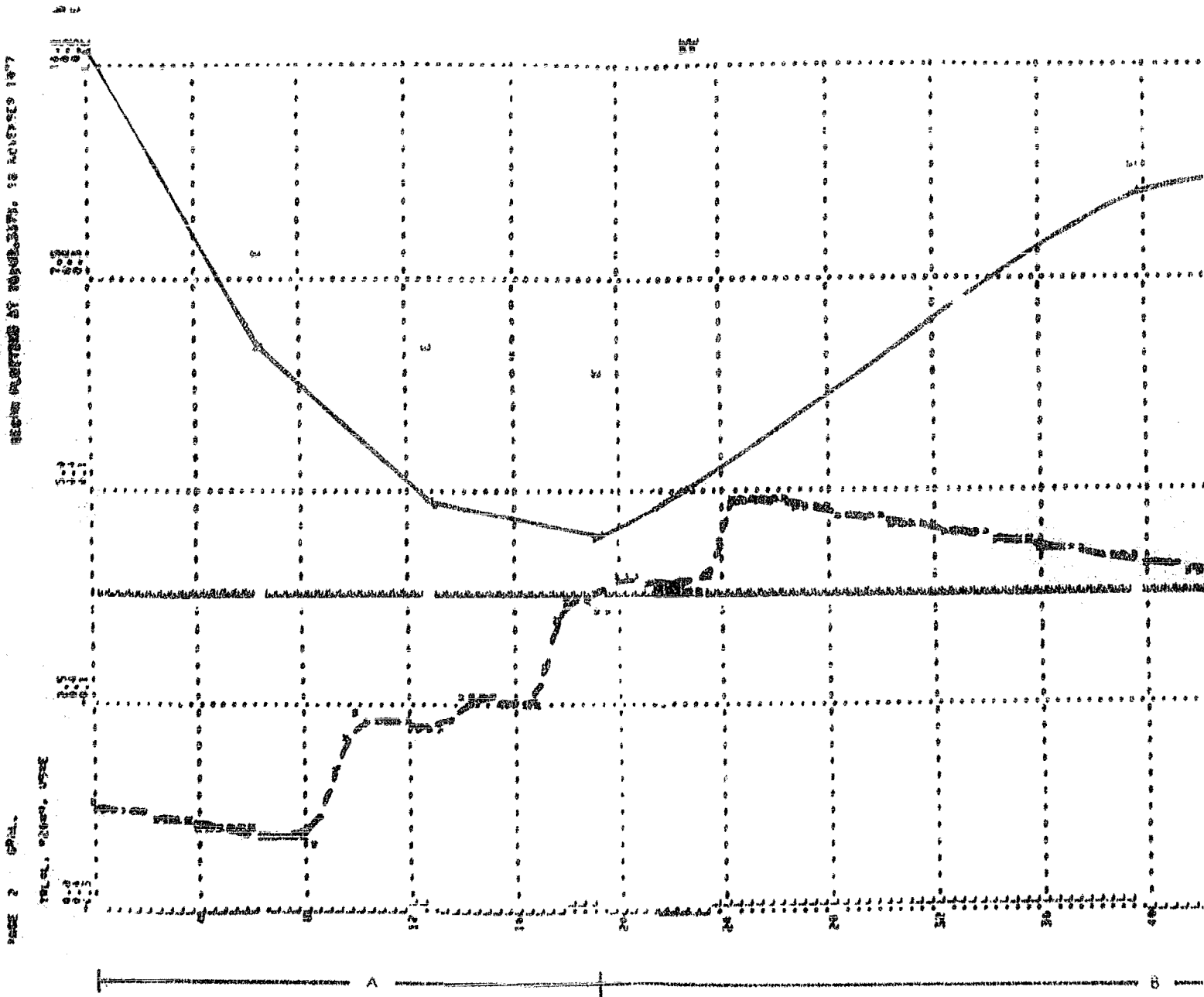
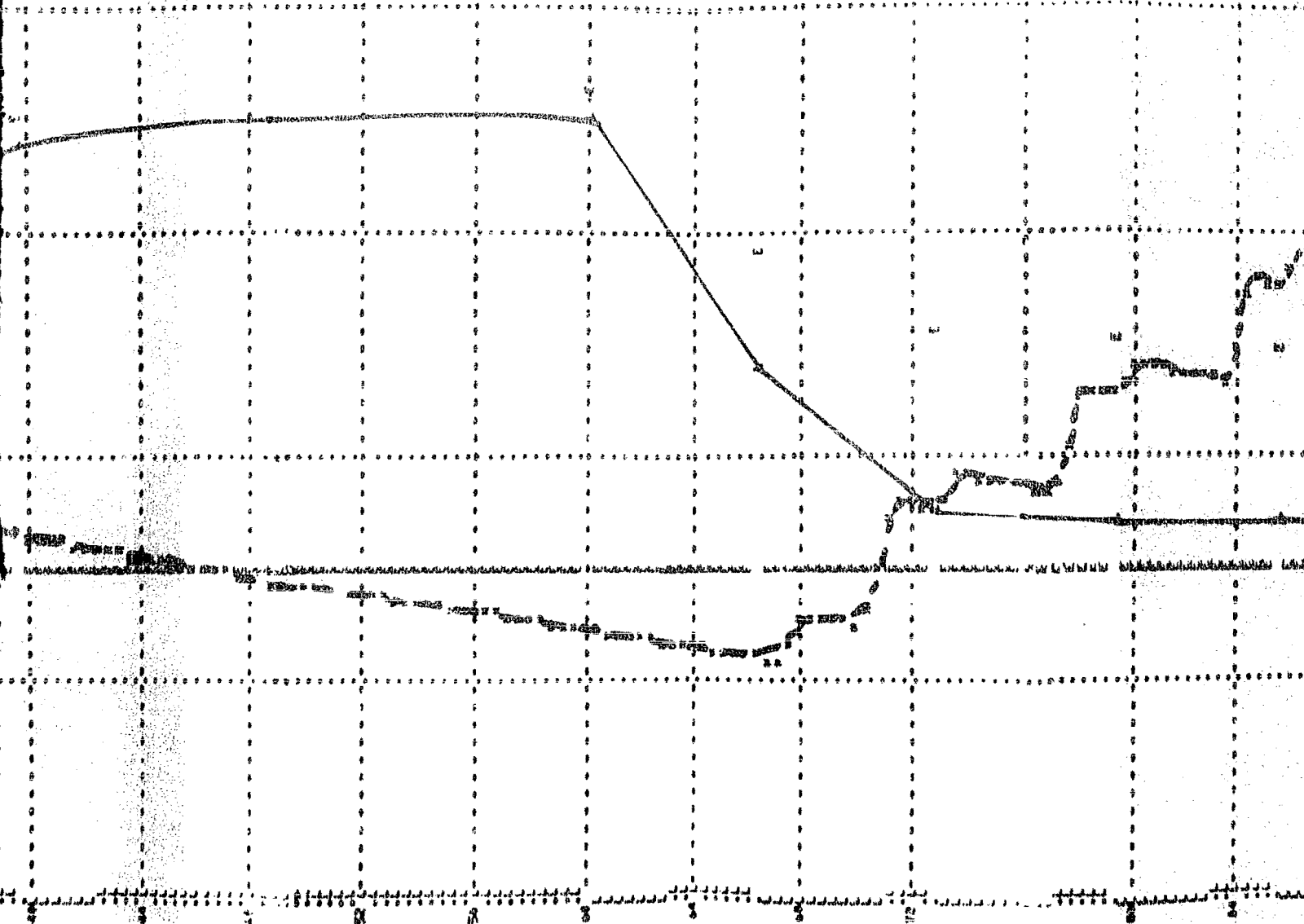


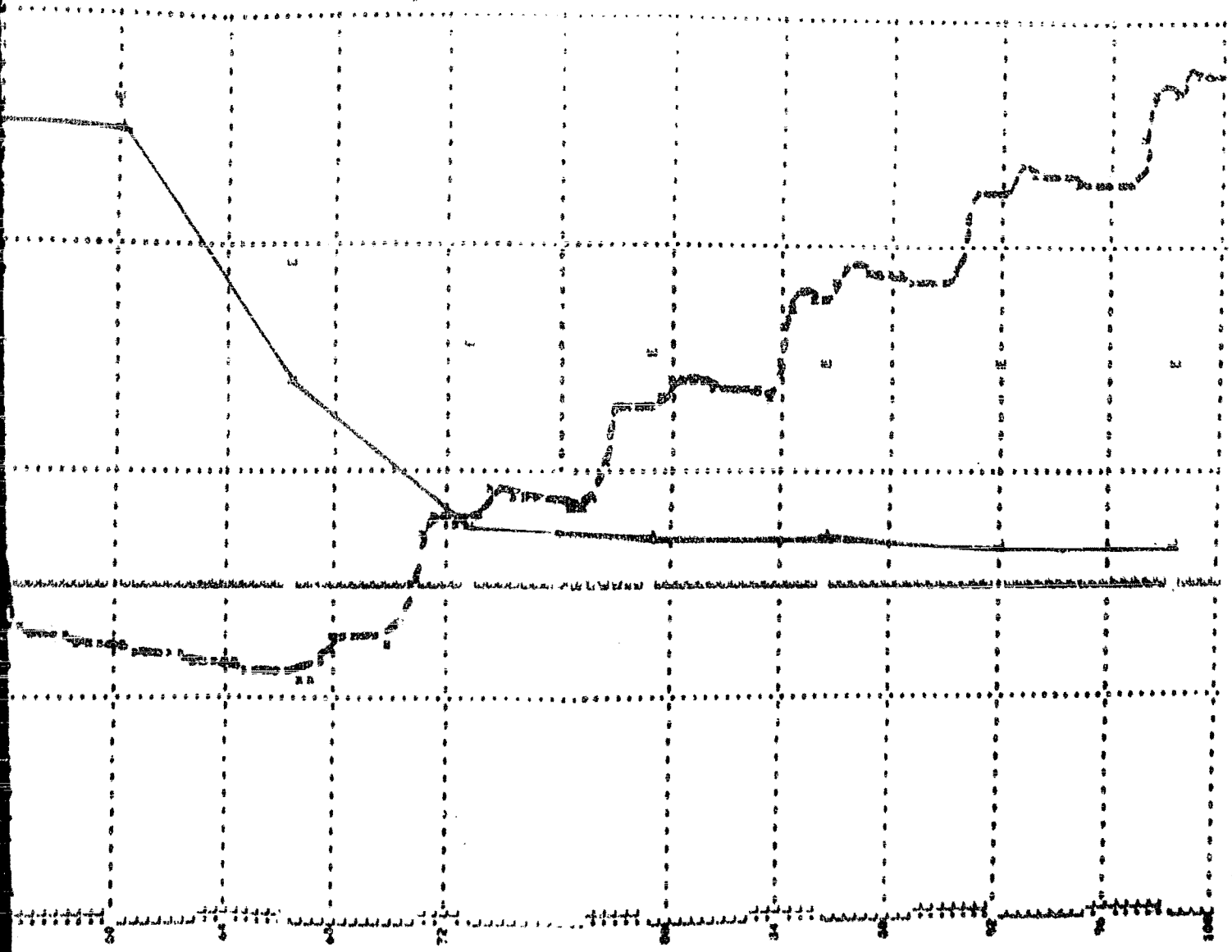
Fig.IV.9. Simulación en computadora de fenómenos que se presentan durante la habituación. La estimulación se presenta cada vez que aparece en la gráfica la fracción de liberación 'E'. A) La línea continua nos representa la Habitación de la respuesta a una estimulación repetitiva, mientras que la discontinua representa la tasa de Habitación, la cuál afecta la velocidad de la recuperación espontánea. B) Siguiendo la línea continua observamos la recuperación espontánea con el reposo. C) La potenciación de la Habitación se observa cuando vuelve a habituarse la respuesta, pues se logra más rápidamente. D) Se observa que al seguir habituado aún cuando la respuesta llegó a un nivel mínimo, aunque ésta ya no varíe la tasa de Habitación, sigue creciendo con lo cuál la recuperación será más lenta.

1000000  
1000000

1000000



B C D



PLANNED AND MONITORING AT 10:42, 1977

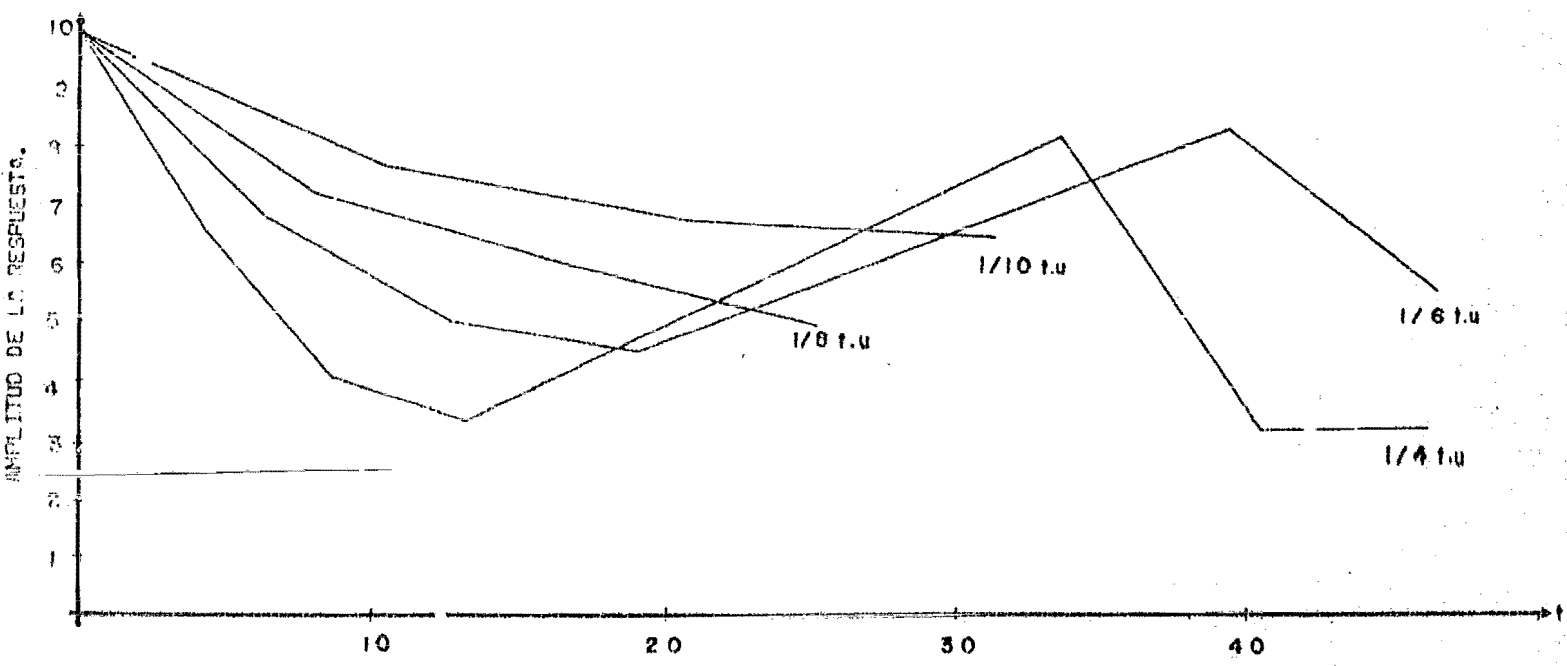


Fig.IV.10. Simulación en computadora del efecto de la frecuencia de estimulación. Los datos de esta gráfica fueron tomados de las tablas obtenidas con el programa del modelo en la computadora, en ella se puede observar cómo entre mayor sea la frecuencia, la respuesta se habitúa más rápidamente.

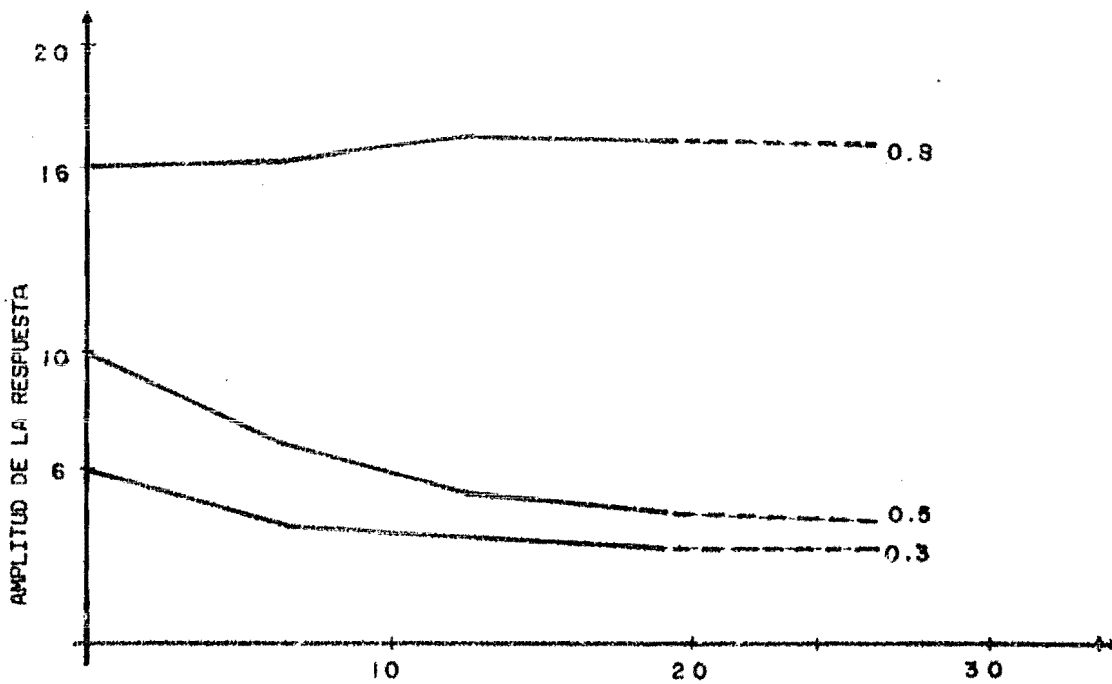


Fig.IV.11. Simulación en computadora del efecto de la intensidad de estimulación. Los datos de esta gráfica también fueron tomados de las tablas obtenidas con el programa, en ella se observa que entre mayor sea la intensidad de estimulación menor es la habituación que se presenta.

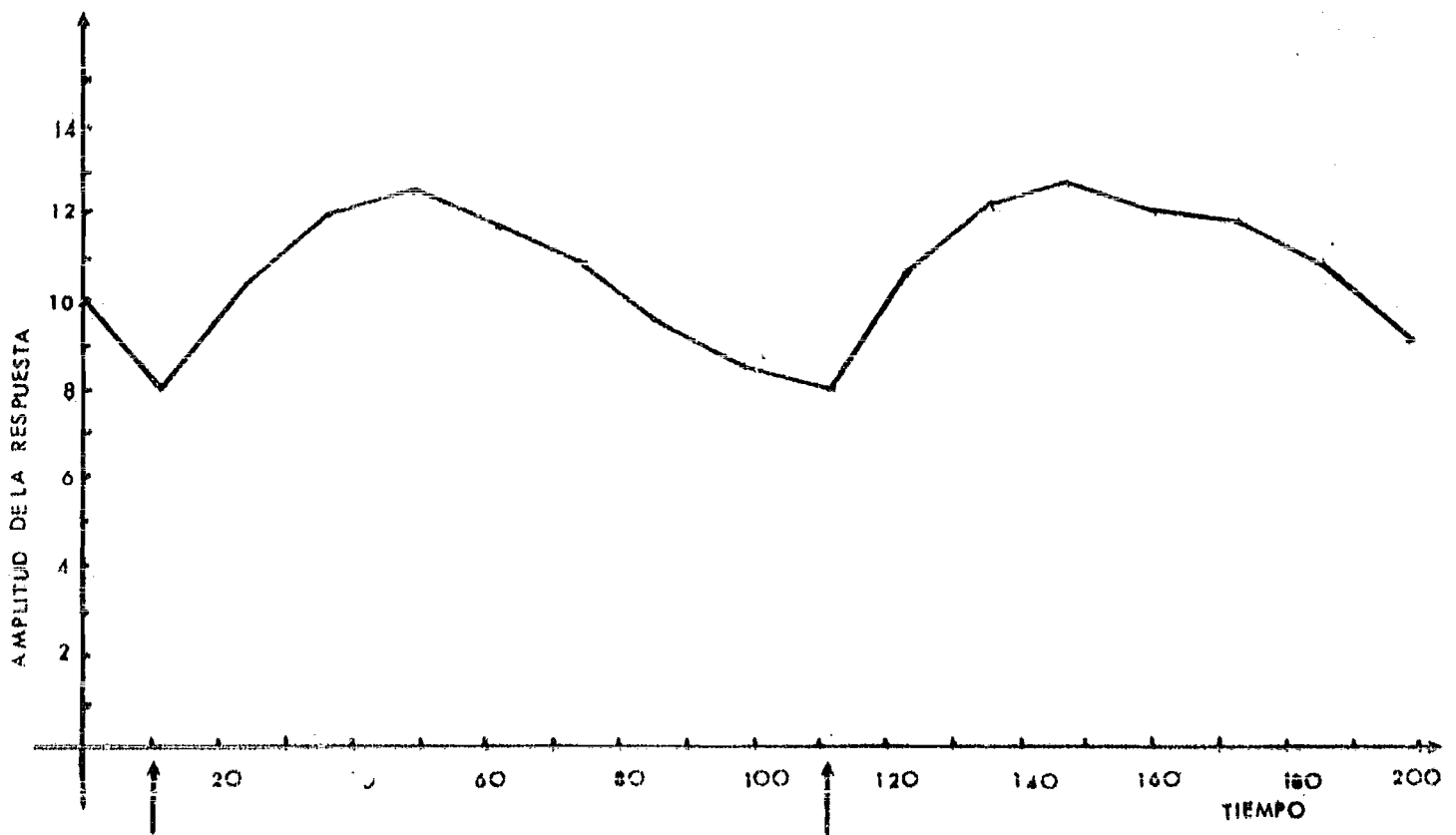


Fig. IV.12. Simulación en computadora del fenómeno de sensibilización. Los datos de este gráfico fueron tomados de las tablas obtenidas con el programa de computadora y en ella observamos que al aplicar un estímulo fuerte se presenta una recuperación en la respuesta (deshabitación) y además vemos que la respuesta se vuelve a habituar más rápidamente.



## DISCUSION.

El presente modelo permite simular tanto cuantitativa como cualitativamente las propiedades principales que se han observado experimentalmente durante el fenómeno de habituación, además podemos obtener interesantes conclusiones por medio del análisis del modelo matemático. Al elaborarlo consideramos que la habituación es un proceso homosináptico, que ocurre en la presinápsis y debido a una disminución en el número de quantum de transmisor liberado y que esta reducción se debe solamente a un decremento en la fracción de liberación de transmisor provocada por cada estímulo, mientras que el tamaño de la poza de almacenamiento de transmisor permanece constante. Para postular esto nos basamos principalmente en la rápida recuperación de la respuesta, cuando después de habituar una vía se le sensibiliza con un estímulo diferente. Lo anterior nos hace pensar que lo que sucede es una disminución del tamaño de la poza de transmisor disponible para ser liberado, el cual es recuperado cuando se presenta el estímulo de sensibilización que provoca un rápido aumento en la tasa de movilización hasta recuperar su valor normal.

Además si como se ha propuesto el calcio ( $Ca^{+2}$ ) puede jugar un papel muy importante en el fenómeno de habituación, su efecto sería sobre la fracción de liberación de transmisor, debida a cada estímulo y nunca afectaría la movilización, ni el tamaño de la poza como se ha propuesto en varios trabajos. En base a esto creemos que nuestra consideración de la variable  $HX1$  puede repre-

sentar, como proponen Kendal et. al., una medida de la inactivación progresiva de la terminal presináptica a la conductancia del  $Ca^{++}$  o de un aumento de la cantidad de  $Ca^{++}$  capturado por la mitocondria o por el retículo endoplasmático.

Por otro lado, el modelo matemático propone dos condiciones necesarias para que se presente el fenómeno de habituación, que son:

- a) La tasa de movilización debe ser pequeña.
- b) La sinapsis no debe haber sido facilitada antes de que se presente la habituación.

Con ésto logramos relacionar la intensidad de estimulación con la tasa de movilización, en la manera de que, si la intensidad del estímulo aumenta, la tasa de movilización aumenta y a su vez la tasa de habituación disminuye, si seguimos aumentando esta intensidad llega el momento en que la habituación se anula completamente y empieza a poder manifestarse la potenciación posttánica.

Al introducir el criterio de que la variable reguladora de la habituación sea representada por medio de una ecuación diferencial nos da oportunidad de simular un aumento en la tasa de habituación al se presentan varias sesiones de adiestramiento, pues los valores residuales de la ecuación que representa la tasa de habituación hacen que la sesión siguiente sea realizada en una forma más eficiente; por otro lado, así es posible que si no

se vuelve a presentar el estímulo dicha tasa regresa a su valor original, logramos tener de esta manera, otro proceso diferente para regular las tasas de habituación y de deshabituación.

James C. Stanley (1975) (27), realizó una simulación en computadora del fenómeno de habituación, por medio de un modelo matemático, basado en la teoría de los dos procesos que Thompson y Groves proponen para dicho fenómeno, los cuales han tenido gran aceptación y aplicación tanto en fisiología como en psicología.

Esta simulación la realizó basándose en un circuito neuronal, que es una simplificación del que proponen Thompson y Groves, dicho circuito consta de tres células (o poblaciones de células), como se muestra en la figure IV.14, formando entre ellas 2 vías denominadas, la H-D como directa y la HSD como indirecta, que representan la habituación y la deshabituación respectivamente, o sea que, si se estimula repetitivamente a través de la vía directa, el valor de  $w_2$  disminuye, mientras que si se hace a través de la vía indirecta el valor de  $w_3$  aumenta. Con su modelo matemático logró simular el decremento de la respuesta ante una estimulación repetitiva, la sensibilización, la generalización de estímulos, la dependencia de la respuesta con respecto a la intensidad y a la frecuencia de la estimulación.

Entre el modelo de Stanley y el de nosotros hay una diferencia fundamental, pues mientras él obtiene la simulación desde el

punto de vista de redes neuronales, nosotros lo hacemos desde el punto de vista de una neurona, que son las dos formas más importantes de realizar estudios sobre el sistema nervioso. Además los resultados que obtiene con su modelo son semejantes a los obtenidos con el nuestro, por otro lado, y apoyándonos en los estudios realizados experimentalmente por Kandel, que le han permitido establecer el fenómeno de habituación como un proceso homosináptico, creemos que nuestro modelo tenga un poco más de validez.

Al incluir los fenómenos de habituación y sensibilización en nuestro modelo le viene a dar una mayor versatilidad, pues nos va a permitir simular indistintamente el fenómeno de potenciación o el de habituación en la misma sinapsis, dependiendo de las condiciones de estimulación que se presenten. El siguiente paso es agregar a nuestro modelo la facilitación heterosináptica, lo cual se tratará en el siguiente capítulo.

CAPTULO V

FACILITACION HETEROSINAPTICA

INTRODUCCION.

BASES FISIOLOGICAS.

MODELO MATEMATICO.

SIMULACION EN LA COMPUTADORA Y

MODELO ELECTRONICO DE

LA DISCRIMINACION EN FRECUENCIA.

DISCUSION.

## INTRODUCCION

Se ha visto que a nivel celular y en diferentes preparaciones, se observan ciertos fenómenos que se podrían comparar a los fenómenos conductuales tales como ciertos tipos de condicionamiento. Sin embargo estos estudios son deficientes cuando menos en uno de los dos aspectos siguientes:

A) Las interconexiones anatómicas por medio de las cuáles se efectúan las respuestas reflejas, no han sido especificadas.

B) Las relaciones entre un cambio plástico determinado y una respuesta específica aprendida, no han sido claramente determinadas.

Se cree que el estudio de los fenómenos plásticos pueden dar la clave para poder correlacionar un cambio conductual con un circuito neuronal y eventualmente con una sinapsis específica, así mismo se sugiere que la plasticidad heterosináptica de fenómenos complejos, como son el condicionamiento clásico e instrumental, pueden estar regulados por mecanismos similares a aquéllos que se han encontrado en la sensibilización y la inhibición heterosináptica.

A este respecto, los modelos teóricos pueden sugerir las diferencias cualitativas y cuantitativas de estos procesos y probar la confiabilidad de los diferentes postulados.

En este capítulo se propone un modelo matemático que relaciona los factores que intervienen en los fenómenos heterosinápticos, tales como sensibilización, condicionamiento clásico y condicionamiento instrumental, así como su simulación en la computadora.

## BASES FISIOLÓGICAS

Se conoce como facilitación heterosináptica a la facilitación del potencial postsináptico excitatorio (PPSE) de una vía, debido al apareamiento de ésta con la actividad de otra, cuando ambas hacen sinapsis sobre una misma neurona.

En los experimentos de laboratorio con diferentes preparaciones neurales se han encontrado ciertos fenómenos que tienen analogía con algunos mecanismos de aprendizaje observados a nivel conductual. De aquí el interés que se tiene de tratar de explicar los fenómenos conductuales a través de los experimentos realizados con las diferentes preparaciones neurales, dada la sencillez de los circuitos neurales que se presentan en ciertos animales.

La sensibilización o cuesi-condicionamiento es un aumento de la respuesta de una vía, causada por la aparición temporalmente inespecífica de un estímulo fuerte que llega a la misma neurona postsináptica. Kandel en sus estudios sobre Aplysia, ha encontrado que la sensibilización ocurre a nivel presináptico, debido a un incremento en los cuantos de transmisor liberado, provocado por la actividad de una vía diferente. Propone que este incremento puede ser controlado por un neurotransmisor: la Serotonina, que influye sobre el transmisor liberado, incrementando el AMP cíclico interno, el cual a su vez, puede influenciar en la movilización del transmisor.



Esto podría lograrse incrementando la permeabilidad de la membrana al  $Ca^{++}$  o a través de un incremento en la concentración intrínseca del  $Ca^{++}$  de la célula, debido a su asimilación por parte de la mitocondria o por el retículo endoplásmico.

Por otro lado, Barondes (25), ha encontrado que la Dopamina puede producir inhibición heterosináptica, postulando que esto es debido a una disminución en la fracción de liberación. Se encontró también que esta inhibición heterosináptica es dependiente del  $Na^+$  y propone que este proceso puede deberse a una depolarización de la membrana debido a un incremento del  $Na^+$  interno, el cual puede regular la tasa de síntesis de Acetilcolina actuando en esta forma en la fracción de liberación y en la movilización del transmisor simultáneamente.

Haciendo una comparación entre la habituación y la sensibilización, se sabe que la primera involucra una depresión homosináptica, debido a la actividad repetitiva de las neuronas, mientras que la segunda, involucra una facilitación presináptica, como resultado de la actividad de una vía sobre otra.

Spencer y Carew (11) han demostrado que la deshabituación es un caso especial de la sensibilización. Por otro lado, Kandel (12) se ha interesado en comprender cómo una simple modificación conductual como es la habituación, está relacionada con un fenómeno más complejo como es la sensibilización, cómo la memoria e

corto plazo está relacionado con la memoria a largo plazo, y cómo un proceso no asociativo como es la sensibilización está relacionado con un proceso asociativo como es el condicionamiento clásico.

El condicionamiento clásico es un fenómeno bien estudiado -- que ha sido investigado tanto a nivel neural (9, 30), como a nivel de animales superiores (22). Este condicionamiento se puede definir de la siguiente manera:

1) Un estímulo condicionado, inicialmente neutro, del que se obtiene una respuesta indiferenciada.

2) Un estímulo incondicionado del que se obtiene una respuesta diferenciada.

3) Apareamiento del estímulo condicionado con el estímulo incondicionado.

4) El estímulo condicionado es capaz de producir la respuesta condicionada.

El condicionamiento clásico tiene varios aspectos que deben ser tomados en cuenta, éstos son:

a) Adquisición específica del estímulo condicionado para dar la respuesta incondicionada cuando se asocia con el estímulo incondicionado.

b) Memoria a corto y largo plazo.

- c) Extinción, cuando la asociación no es lo suficientemente prolongada.
- d) Recuperación, tanto espontánea como por estimulación.
- e) Generalización de la respuesta condicionada a otras vías.
- f) Discriminación, cuando solo una de las respuestas es asociada con el estímulo incondicionado.

En el caso de este condicionamiento los aspectos que postulamos para la discriminación son los siguientes:

- A) La neurona solo puede discriminar diferentes frecuencias en una vía específica una vez que un cambio permanente ha ocurrido en ella (Generalización).
- B) La discriminación se fundamenta en las propiedades fisiológicas de la membrana, así como de los aspectos plásticos que pudieran influir sobre ella, como podrían ser, la síntesis de proteínas o la actividad neuroendócrina o genética.
- C) Esta discriminación puede realizarse por repetición de la frecuencia del estímulo, así como por asociación con otras vías.
- D) El tiempo que dura sintonizada una frecuencia específica, depende tanto del periodo de presentación como de su asociación con otros estímulos (memoria a corto plazo).
- E) Cuando la frecuencia sintonizada se ha presentado un número considerable de veces asociada con otros estímulos, se sintoniza permanentemente (memoria a largo plazo).
- F) Si esta asociación no se sigue presentando, esta memoria -

permanente puede ser contrarrestado por otro sistema que la inhiba (extinción).

El paradigma de condicionamiento instrumental fue desarrollado originalmente por Frazier en el ganglio abdominal de *Aplysia*, empleando una estimulación nerviosa como reforzador de la actividad espontánea de las células nerviosas. Posteriormente Pinsker y Kendel (11), obtuvieron el desarrollo del mismo fenómeno empleando como estímulo reforzador un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI), producido por estimulación intracelular de una interneurona.

Este tipo de condicionamiento se puede definir de la siguiente manera:

- a) Presencia de un estímulo discriminante.
- b) Respuesta operante con una frecuencia de aparición mayor que cero.
- c) Reforzamiento positivo o negativo, después de que la respuesta ha sido obtenida.
- d) Incremento o decremento de la frecuencia de la respuesta cuando aparece el estímulo indirecto, dependiendo de si el reforzamiento es positivo o negativo.

## MODELO MATEMATICO.

De acuerdo con todos estos datos y los postulados de la facilitación heterosináptica, proponemos un modelo matemático que reproduce las propiedades más importantes de estos paradigmas.

Las ecuaciones del modelo son las siguientes:

$$\begin{aligned} \dot{X}_1 &= (K_1)(M_8)(TRR)I\{U\} - (K_2)(X_1) & X_1 & \text{ Síntesis de transmisor} \\ \dot{X}_2 &= (K_3)(X_1 - X_2) + (EI + RP)I\{X_1 - \gamma\}(X_1)(W_1) - I\{-RP\}(X_1)I\{X_1 - \gamma\} & X_2 & \text{ Actividad Neuroendócrina} \\ \dot{X}_3 &= (I\{U - X_1\}(X_2) - (K_5)(X_3))I\{UG - X_3\} & X_3 & \text{ Actividad Genética} \\ \dot{TRR} &= (K_6)(X_1 - TRR) & TRR & \text{ Transmisor real} \\ \dot{HX}_1 &= (X_1)(K_7)(M_{20})(K_4)I\{U - TRR\}I\{2 - X_2\} - (HX_1)(K_8) + (RN)(X_1) \\ & - (RP)(X_1)I\{X_1 - \gamma\}(W_1) + I\{-RP\}(X_1)I\{X_1 - \gamma\} & HX_1 & \text{ Factor de Habitua} \\ & & M_{20} & \text{ Tasa de Habitua} \\ \dot{M}_{20} &= I\{e - M_8\} - (K_9)(M_{20}) & M_{20} & \text{ Tasa de Habitua} \\ \dot{SX}_1 &= I\{DE - \omega\}(TRR)(M_8)I\{U\} - (K_{DT})(SX_1)I\{X_3 - UG\} & SX_1 & \text{ Sintonización} \\ \dot{V_8} &= I\{DE - e\}I\{e - DE\}(EI) - (V_8)(K_{6CD}) & V_8 & \text{ Memoria} \\ K_4 &= I\{e - X_1\} & K_4 & \text{ Factor de intensidad que re} \\ & & & \text{gula la variable de} \\ & & & \text{Habitua} \\ K_{6CD} &= I\{V_8 - \sigma\}(0.001) + I\{\sigma - V_8\}(0.1) & K_{6CD} & \text{ Bajada de la memoria} \\ K_8 &= I\{M_8 - \mu\}(0.001) + I\{\mu - M_8\}(0.01) & K_8 & \text{ Factor de deshabitua} \end{aligned}$$

$$M^0 = 1 + I \{ X_3 - X_1 \} (X_3 - X_1) - HX_1$$

$$E = TRN - TRR$$

$$TRN = X_1 + X_2 + X_3 + I I$$

$$TRL = (MB) (TRR) I \{ \mu \} (I \{ \mu G - X_3 \} - (I \{ \mu C - \pi \} - I \{ \pi - VC \} ) I \{ DE - \epsilon \} I \{ \epsilon - DE \} - (I \{ X_3 - \mu G \} ) ) - I RL$$

$$TRLS = (E) (MB) I \{ -E \} (0.2)$$

$$KOT = R_1 + (M) (VC) I \{ 1 - VC \}$$

$$DE = AIJN - AIJ$$

$$AIJN = J_1 / P_1$$

$$AIJ = SX_1$$

MB Fracción de liberación

E Señal de error

TRN Transmisor normal

TRL Transmisor liberado

TRLS Transmisor liberado  
espontáneamente

KOT Constante de tiempo que  
regula la sintonización

DE Señal de error de la  
discriminación

AIJN Conectividad normal

AIJ Conectividad Real

$\mu^0$  Mínimo valor de  $X_1$  que puede ser reforzado.

$\alpha$  Mínimo valor de  $X_1$  que permite el incremento de  $X_3$ .

$\mu G$  Valor de umbral para que ocurra un cambio genético permanente.

$\epsilon$  Mínimo valor de  $X_1$  para que se presente la Habituaación.

$\mu$  Mínimo valor de TRR para que se presente la Habituaación.

$\beta$  Máximo valor de F para incrementar la tasa de Habituaación.

$\omega$  Máximo valor de DE para incrementar SX1.

$\pm \epsilon$  Rango permisible de DE para que influya en la memoria.

$\pi$  Mínimo valor de VC para memorizar la frecuencia presentada.

$\mu$  Valor de F que controle la tasa de deshabituaación.

$\sigma$  Valor que controle la bajada de la memoria.

$\lambda$  Factor neurohormonal que controle la habituaación

P1 Período de presentación de los estímulos.

De acuerdo a lo mencionado en capítulos anteriores, la actividad metabólica (X1) está controlada por el transmisor liberado por estimulación (TRL), lo que permite un incremento en la tasa de movilización, debido a la actividad repetitiva, dando como resultado que el tamaño de la poza de transmisor disponible (TRR) se incrementa.

La facilitación heterosináptica se simula por un incremento de la actividad neuroendócrina (X2), debido a la acción neurohormonal de otras sinapsis (RP). Esta facilitación puede ser específica, cuando la vía estuvo activa previamente (X1-2), como ocurre en condicionamiento clásico y condicionamiento instrumental, y puede ser no específica, ( $\phi=0$ ) tal como sucede en sensibilización.

Si la acción hormonal de otras sinapsis no se presenta durante un tiempo largo, la facilitación tiende a disminuir, simulando de esta forma la memoria a corto plazo. Asimismo, cuando la asociación entre estos dos estímulos no se sigue presentando, -- ( $I\{-RP\}I\{-E\}$ ), la actividad neuroendócrina disminuye proporcionalmente, simulando de esta forma el olvido por no asociación entre estímulos.

Cuando la variable X3 alcanza un cierto grado de actividad, -- ocurre un cambio genético permanente,  $I\{UG-X3\}$ , lo que permite simular la memoria a largo plazo.

La variable que regula la habituación (HX1), depende de los siguientes factores:

- a) Que el estímulo no sea muy fuerte, ( $I\{\delta-X1\}$ ).
- b) Que la vía no haya sido facilitada por un factor neurohormonal, ( $I\{2-X2\}$ ).
- c) Que no haya existido potenciación anteriormente, ( $I\{2-TRR\}$ ).

El que esta variable dependa del reforzador negativo (RN), se postuló por el hecho de que **podría tener una acción similar a la** habituación, sin embargo, para una acción más precisa, se debería postular una influencia opuesta a la producida por el reforzador positivo (RP).

Cuando ocurre un cambio genético, la no asociación entre estímulos propicia la pérdida de la respuesta (extinción). Este fenómeno ha sido considerado como algo similar al de habituación, (31), por ello, en el modelo se incluye, afectando a esta variable.

~~Por otro lado se sabe que la extinción no es una pérdida de~~ la respuesta, sino una inhibición de ésta, por lo que el proceso de recuperación actúa como una inhibición de la inhibición, por lo que se considera actuando también en el factor de habituación.

Para simular la capacidad de discriminación de frecuencias -



de la neurona durante el condicionamiento clásico se introdujeron al modelo las variables SX1 y VC, las cuales representan las propiedades eléctricas, capacitivas y resistivas de la membrana neuronal.

La variable SX1 se activa una vez que ha ocurrido un cambio genético,  $I\{UG-X3\}$ , (generalización) y está regulada por el transmisor liberado por un tren de estímulos siempre y cuando la señal de error (DE) sea positiva y mayor que 0.2. Esta señal de error depende de la conectividad deseada para una frecuencia específica (AIJN) y de la conectividad real de la sinapsis (AIJ). Cuando la variable AIJ alcanza el valor AIJN, el valor de SX1 permanece constante, simulando de esta forma, que la vía se ha sintonizado a la frecuencia de estimulación (discriminación).

La variable VC representa la capacidad de memoria para mantener a la vía sintonizada a una frecuencia determinada, y su valor se incrementa si la señal de error (DE) permanece dentro de un rango específico,  $(|E| \leq 0.2)$ , y el estímulo incondicionado está presente. Cuando ocurre un cambio genético postulamos que la variable VC regula la fracción de liberación del transmisor. Cuando VC alcanza un valor de umbral  $\mathcal{V}$ , la estimulación sólo responde a esta frecuencia, simulándose así la memoria a una frecuencia específica.

Finalmente, esta memoria puede presentar olvido, representado por la constante de tiempo KOT, la cual está en función de -

los valores alcanzados por VC, con lo que podemos simular memoria a corto y largo plazo.

## SIMULACION EN LA COMPUTADORA.

Una vez analizados nuestros postulados en el modelo matemático, se procede a ilustrar las diferentes simulaciones que con él se obtuvieron. La simulación de los procesos heterosinápticos se realizaron tomando como base el listado del programa general - que se muestra en el apéndice A.

Para la simulación de la sensibilización, el estímulo incondicionado se presenta actuando con un período muy largo, mientras que el estímulo condicionado se presenta con una frecuencia mayor, por lo que no se presenta el apareamiento entre los estímulos. Esto es la asociación no específica entre estímulos. ( $\gamma = 0$ ). Con los datos obtenidos en la computadora se construyó la gráfica que representa este fenómeno (Figura IV. 13 )

Para la simulación del condicionamiento clásico, proponemos una variable que llamamos estímulo condicionado (U5), que depende del patrón de estimulación y la fracción de liberación. Definimos también un estímulo incondicionado (EI), el cual es capaz de producir la respuesta condicionada con su sola presentación. Para este condicionamiento proponemos una facilitación heterosináptica específica, a condición de que la actividad metabólica alcance un determinado valor de umbral ( $\gamma > 0$ ), para que la vía pueda ser facilitada. Con estos elementos, fue posible realizar la simulación del condicionamiento clásico, pudiendo simularse

los siguientes aspectos:

- a) Adquisición.
- b) Olvido.
- c) Extinción.
- d) Recuperación por estimulación y espontánea.
- e) Discriminación de frecuencias.

En la Figura V.1 se muestra la gráfica que representa el proceso de condicionamiento clásico, el cual se obtiene cuando después de un cierto número de apareamientos entre los estímulos condicionado (E) e incondicionado (I), el estímulo condicionado es capaz de dar la respuesta condicionada (Y). Posteriormente, este estímulo no es ya capaz de dar la respuesta, sin embargo, si se vuelve a hacer el apareamiento entre estímulos, se obtiene nuevamente el condicionamiento. Esta recuperación del condicionamiento se obtuvo por estimulación. Se observa que el condicionamiento se obtiene en un menor número de intentos y es más duradero que el condicionamiento original.

La recuperación espontánea se obtiene cuando, una vez logrado el condicionamiento, se deja un tiempo suficientemente largo como para que el estímulo condicionado pierda su capacidad de producir la respuesta condicionada, e inesperadamente se presenta este estímulo, obteniéndose la respuesta. La gráfica de esta simulación se muestra en la Figura V.2.

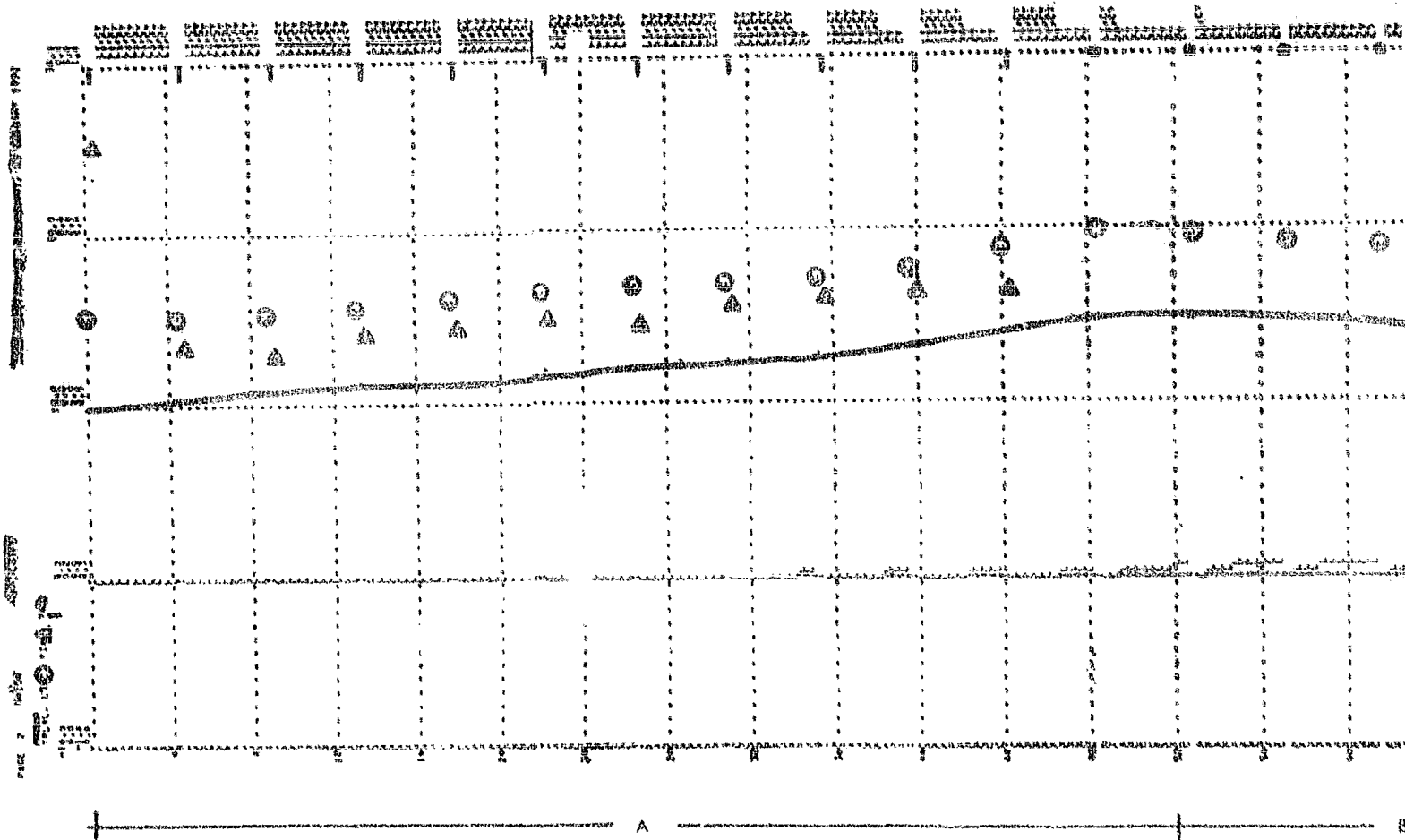
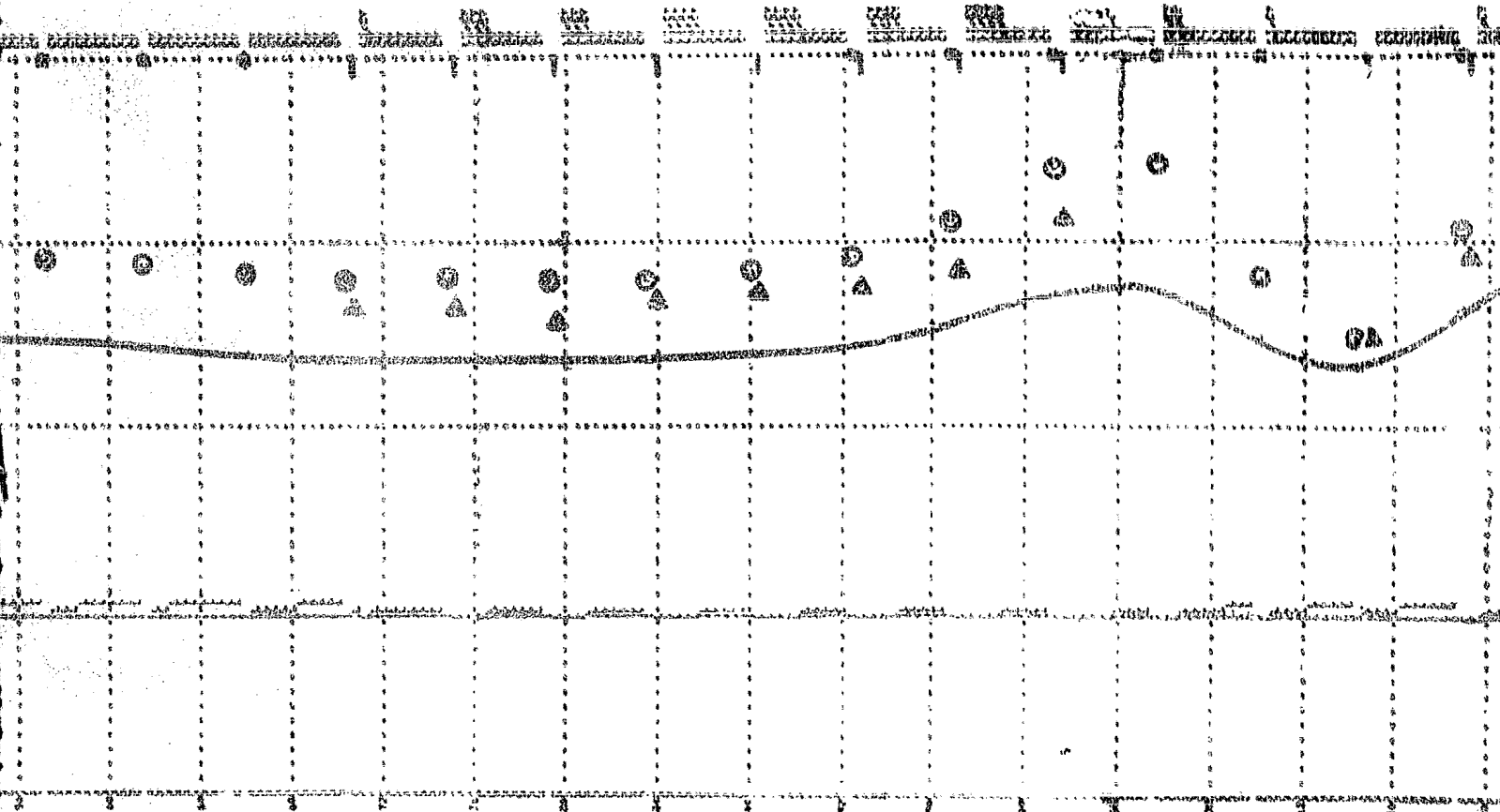
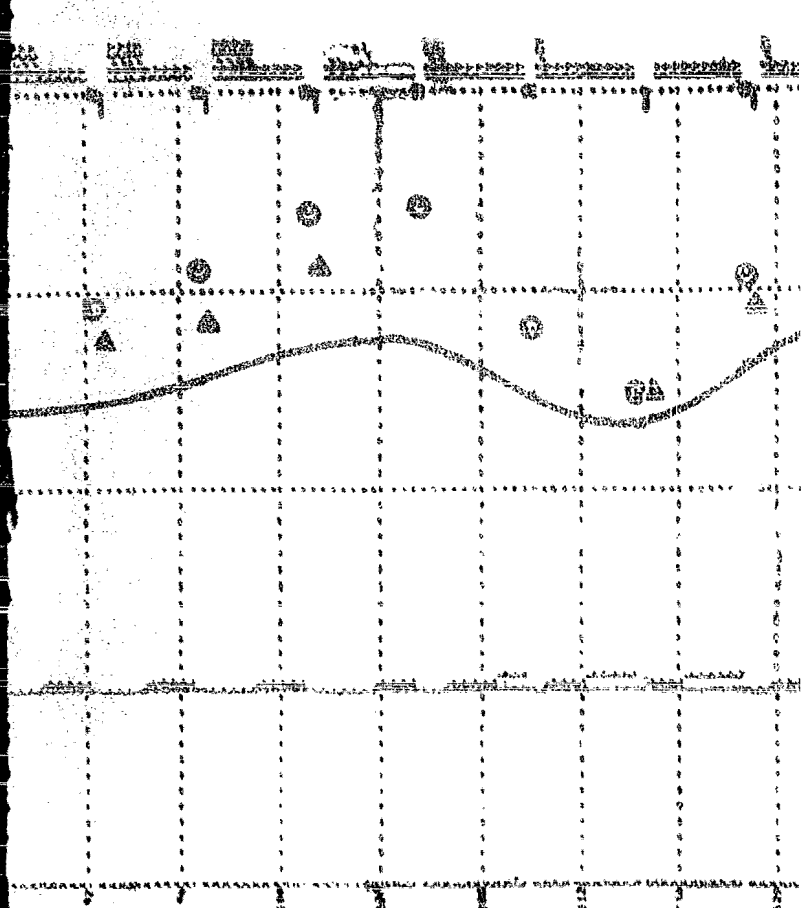
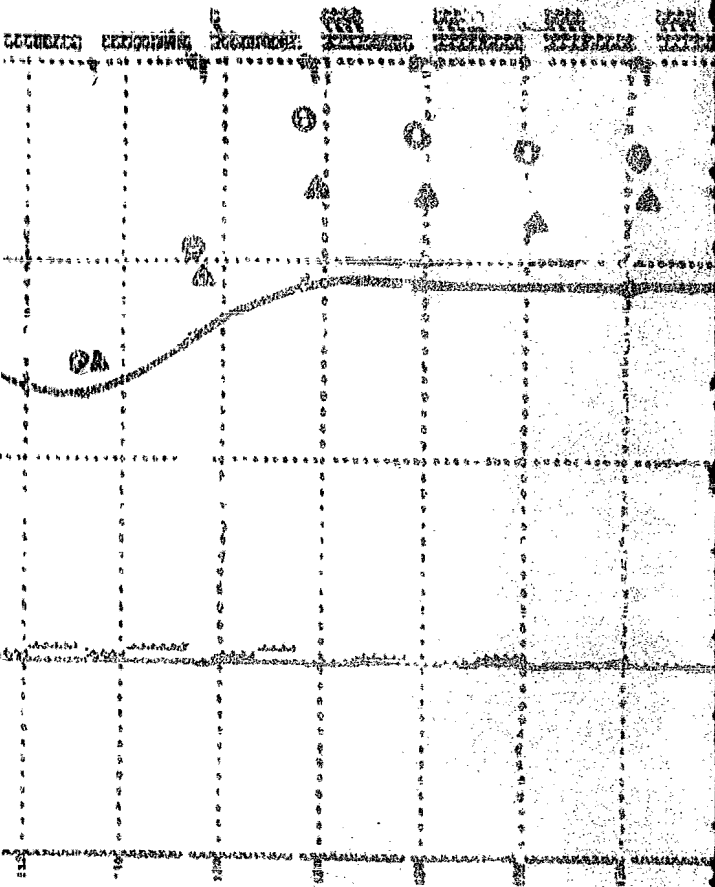


Fig. V.1. Simulación en computadora de condicionamiento clásico; Recuperación por estimulación. A) Adquisición: se muestra la asociación entre el estímulo condicionado (C) con el incondicionado I, el cuál da la respuesta incondicionada Y (I). Después de varios apareamientos entre estos estímulos, (C) da la respuesta condicionada \* . B) Olvido: Si la asociación se deja de presentar (C) deja de dar la respuesta \* . C) Readquisición: Se vuelven a asociar (C) e I de tal forma que la adquisición adquiere un carácter genético. D) Extinción: Se dejan de asociar (C) e I lo cuál provoca que (C) deje de dar la respuesta \* . E) Recuperación por estimulación: Al presentarse nuevamente la asociación entre (C) e I, (C) recupera inmediatamente la capacidad de dar la respuesta \* .

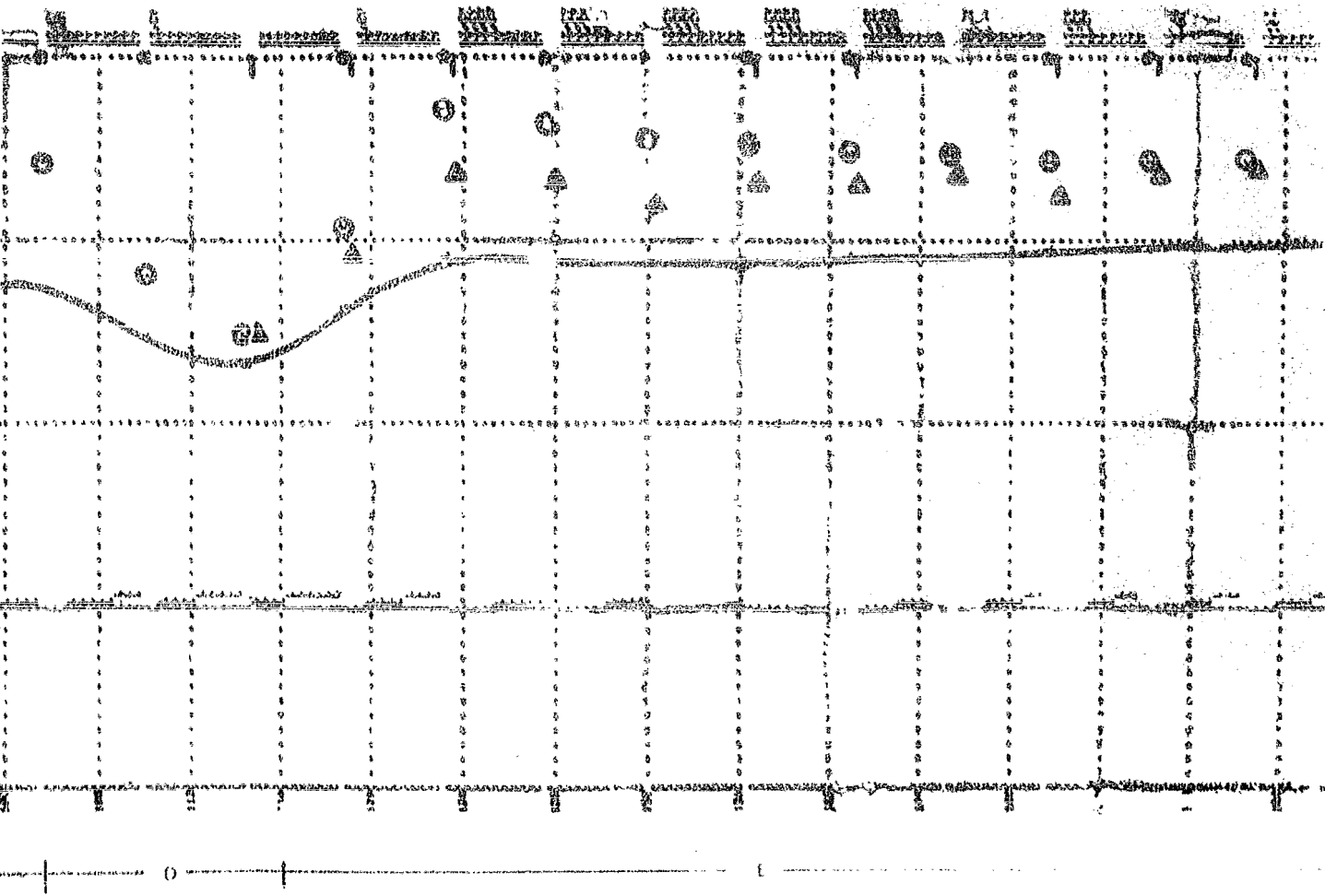


B | C | D



A horizontal line with a small tick mark on the left side, located at the bottom of the left page.

A horizontal line with a small tick mark on the right side, located at the bottom of the right page.





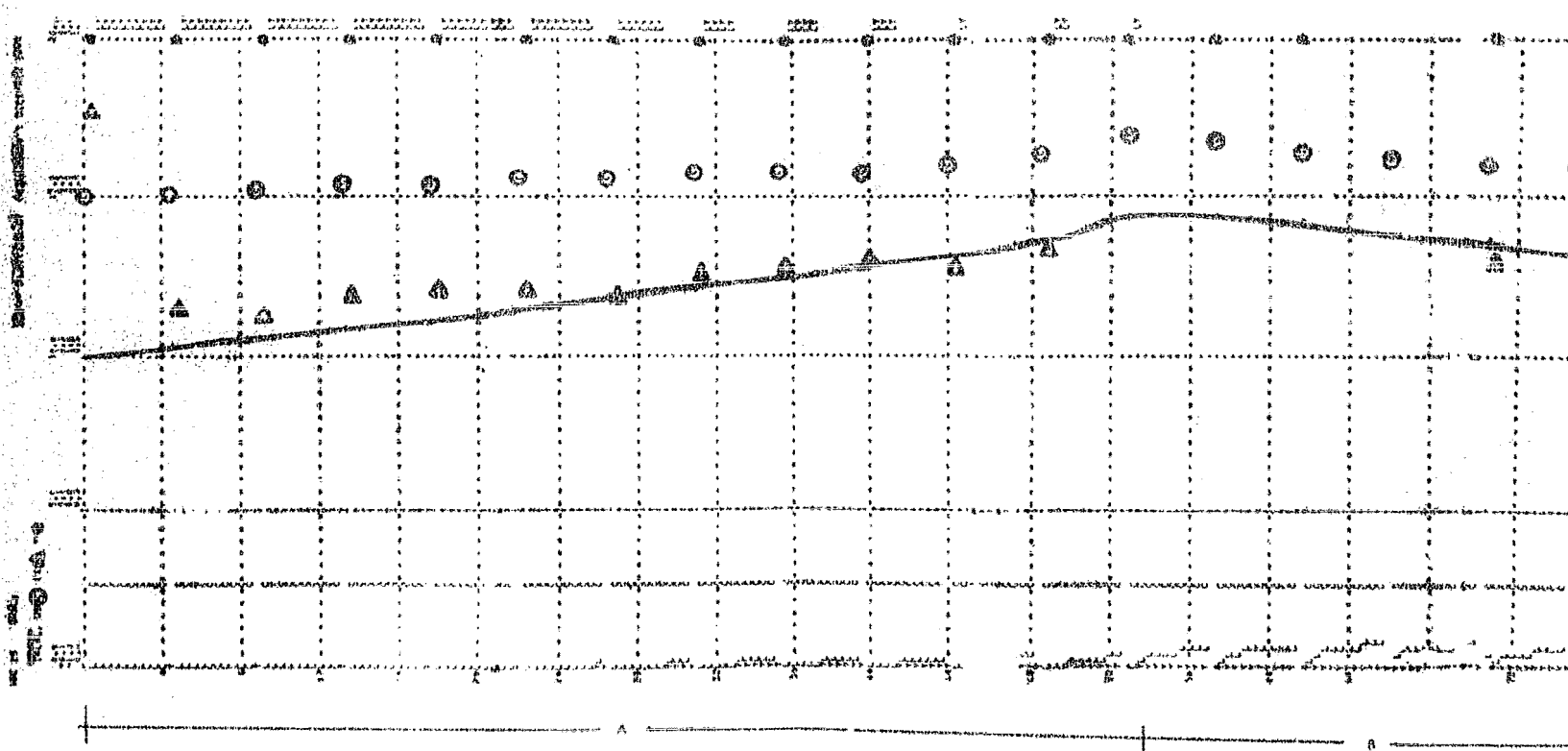
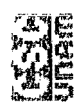
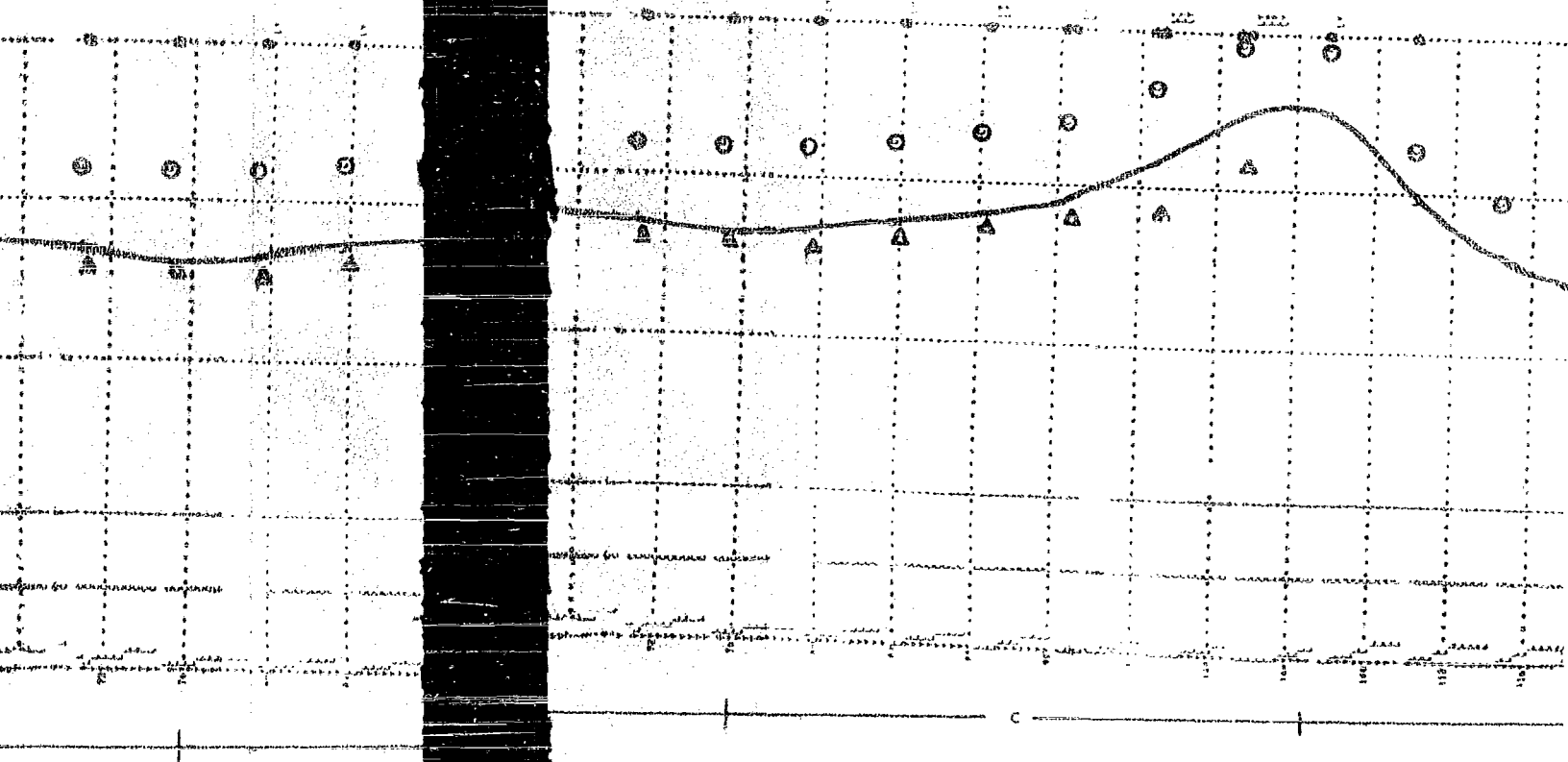


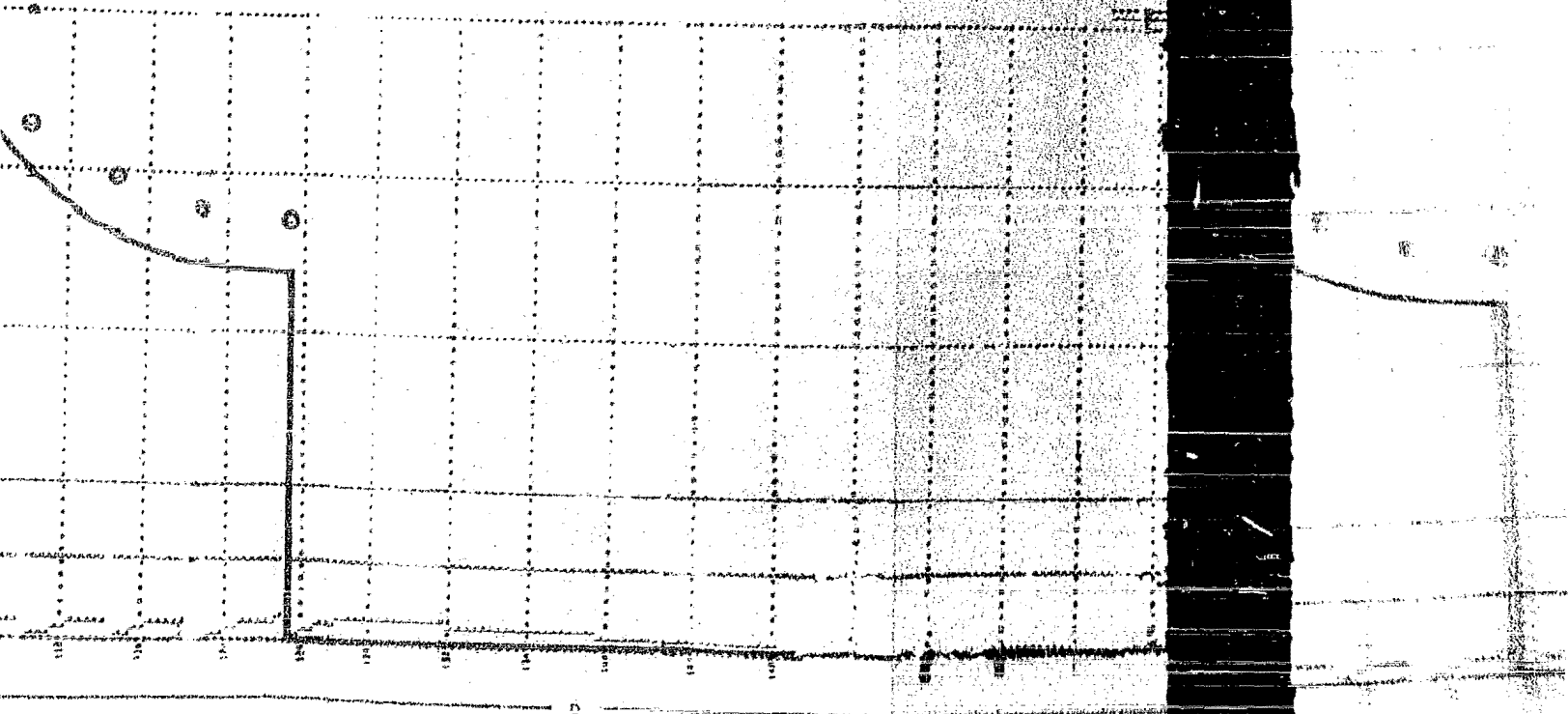
Fig. V.2. Simulación en computador de condicionamiento clásico; Recuperación espontánea. Igual que en la Fig. V.1 con la diferencia de que la recuperación se obtiene espontáneamente.

UNION

UNION

UNION





D

En la simulación de la discriminación de frecuencias, se presenta el apareamiento entre estímulos a una determinada frecuencia (F), hasta que se logra la sintonización de la vía a esa frecuencia y el error (DE) se mantiene dentro de un rango, con lo cual se activa la memoria (VC). Cuando se ha logrado el condicionamiento, se cambia la frecuencia de estimulación, teniendo como resultado que la vía responde a dicha frecuencia solamente hasta que la memoria baja de un cierto valor de umbral ( $\mathcal{T}$ ), repitiéndose el mismo procedimiento de sintonización para esta nueva frecuencia. Esto se ilustra en la Figura V.3.

Para el condicionamiento instrumental introducimos las variables que representan al reforzador positivo (RP) y el reforzador negativo (RN). En esta simulación, la vía es facilitada o inhibida dependiendo del tipo de reforzador que se presente. Si el reforzador presentado es negativo, consideramos que reduce la fracción de liberación del neurotransmisor, es por ello que postulamos que su acción está regulada por un mecanismo similar al de Habitación, sin embargo, este efecto sería más preciso si se considerara actuando en forma contraria al efecto del reforzador positivo. Se hizo esta elección en función de la simplicidad del modelo. La gráfica que se obtuvo de esta simulación se ilustra en la figura V.4.

Respecto a la discriminación de frecuencia y en base a los postulados fisiológicos ya descritos se obtuvo el diagrama de blo

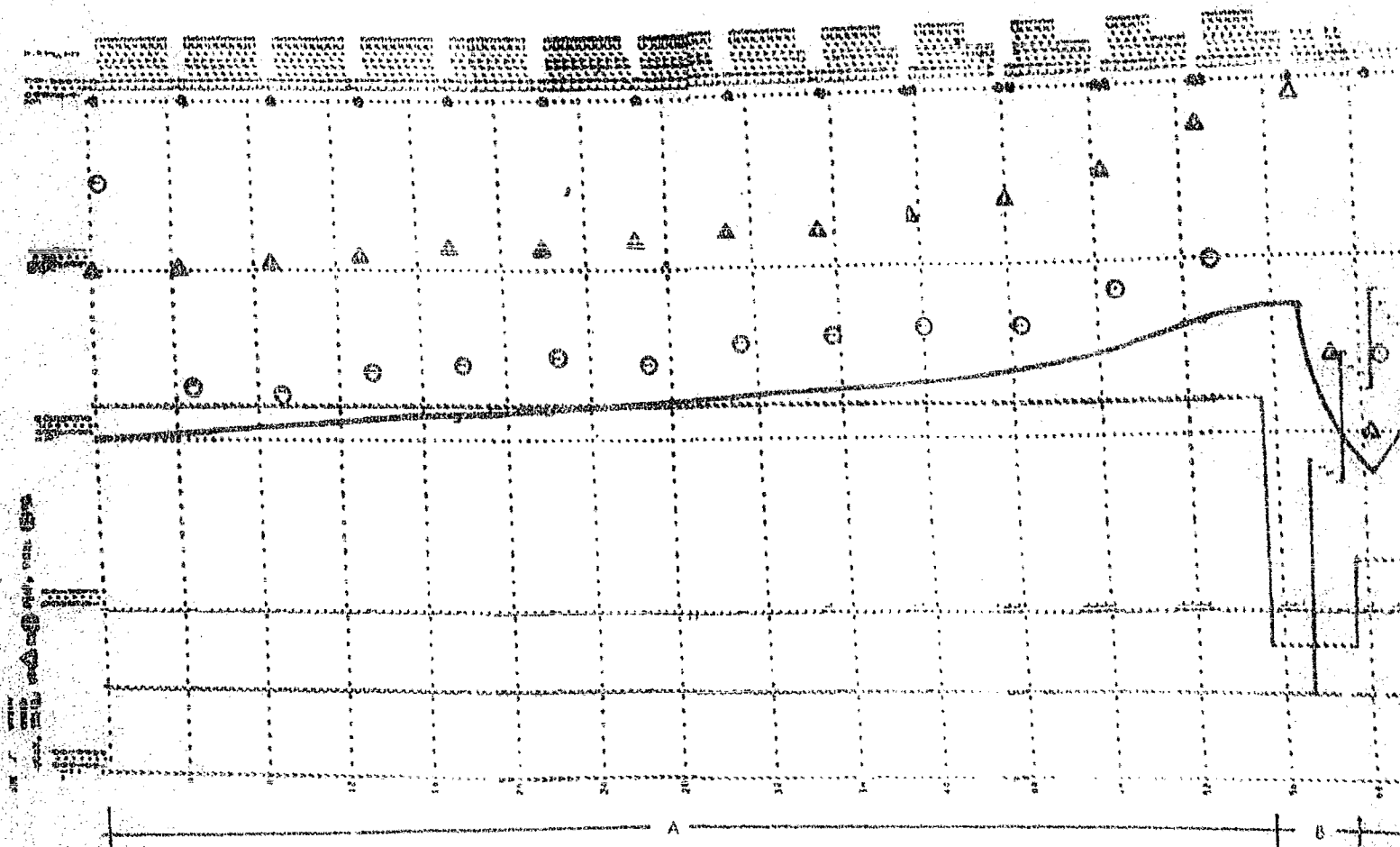
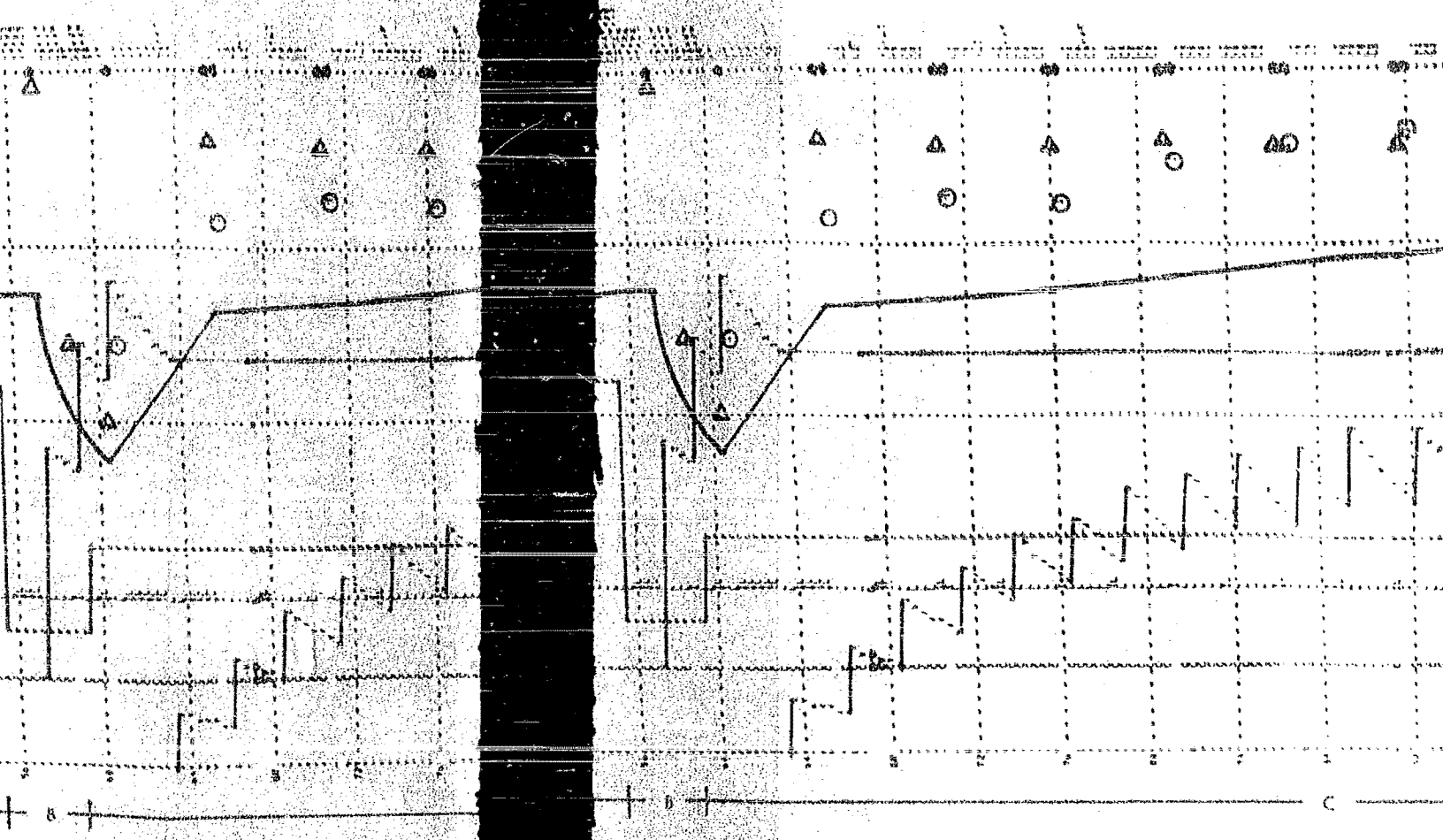
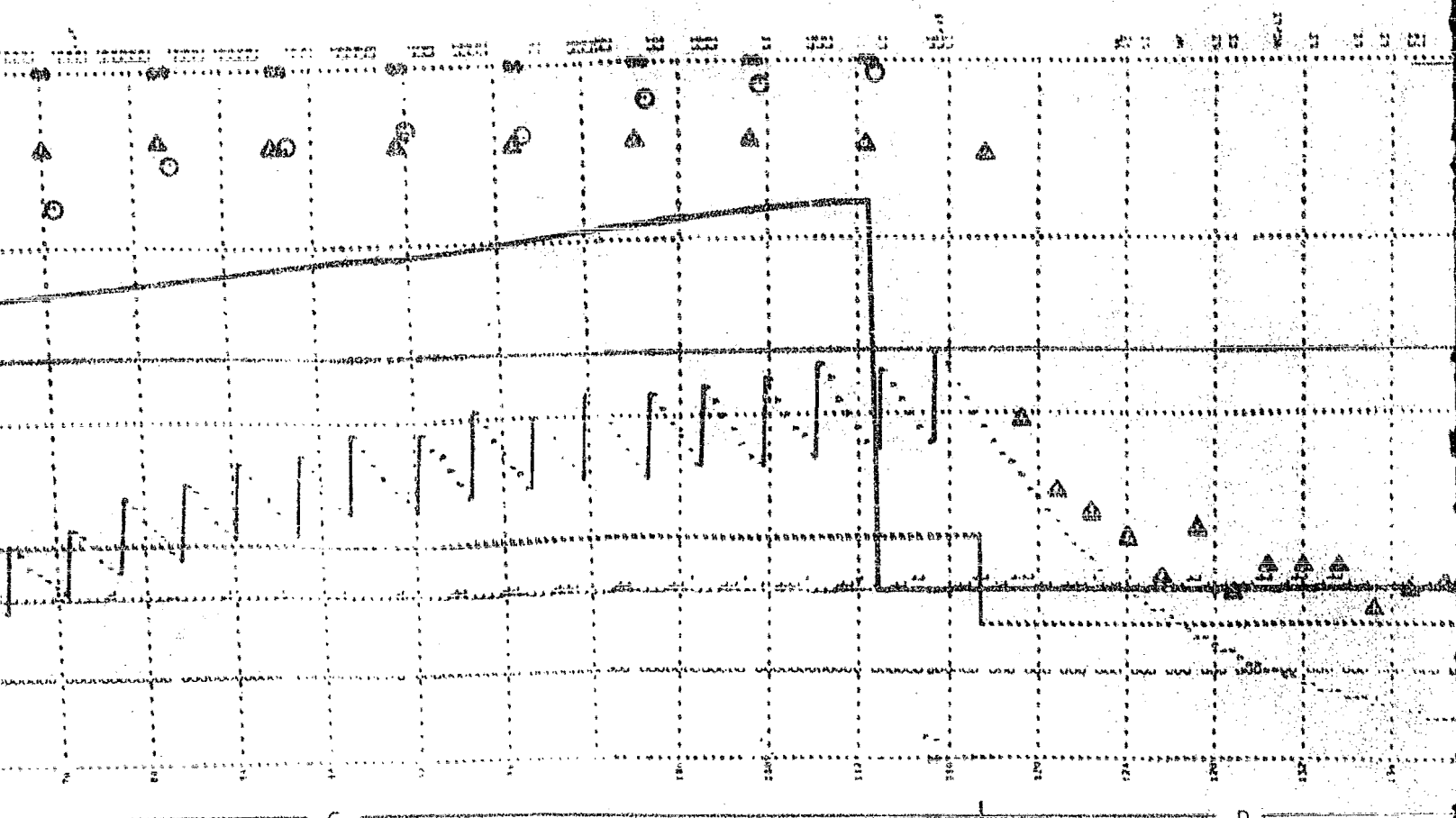
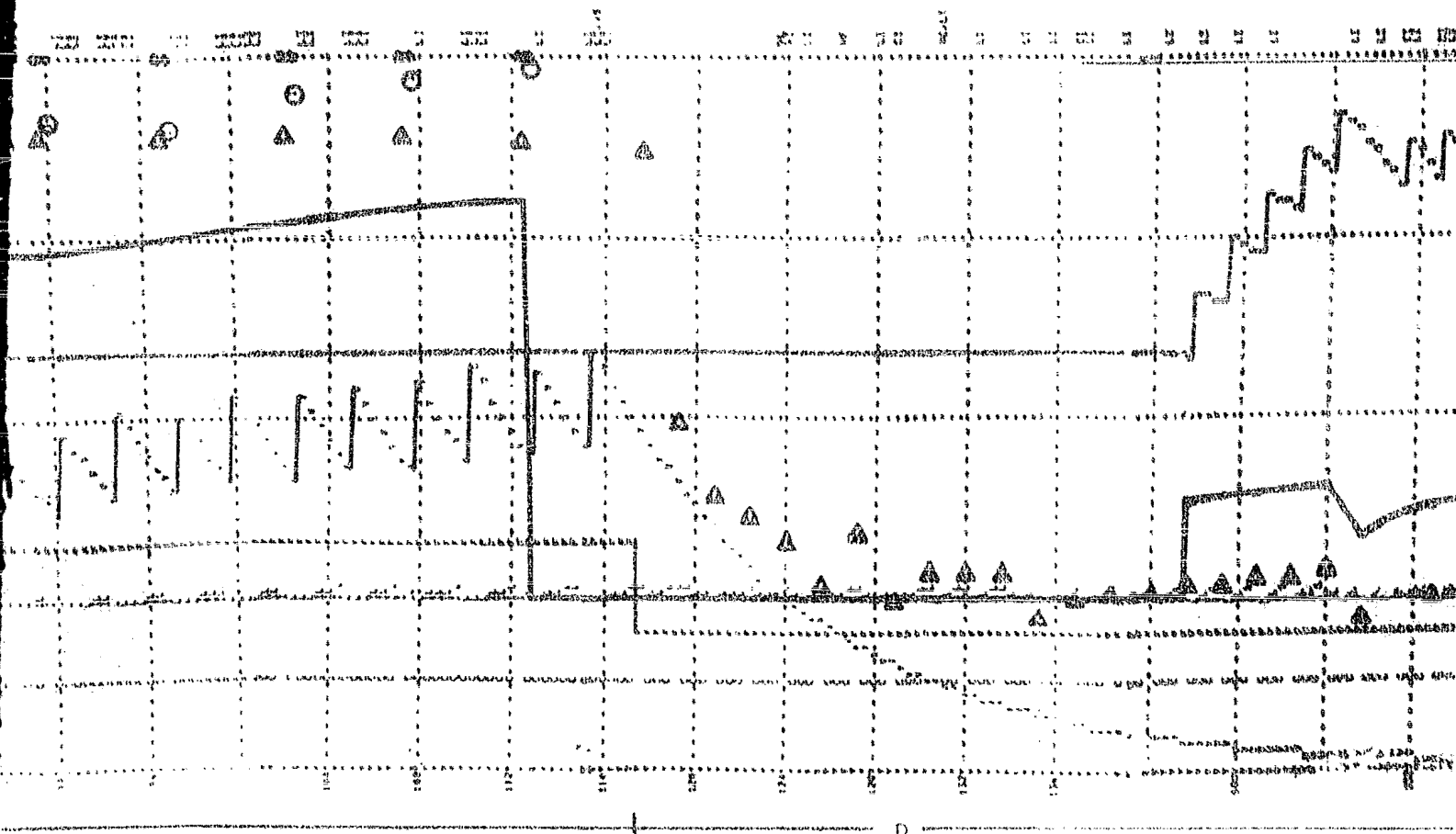


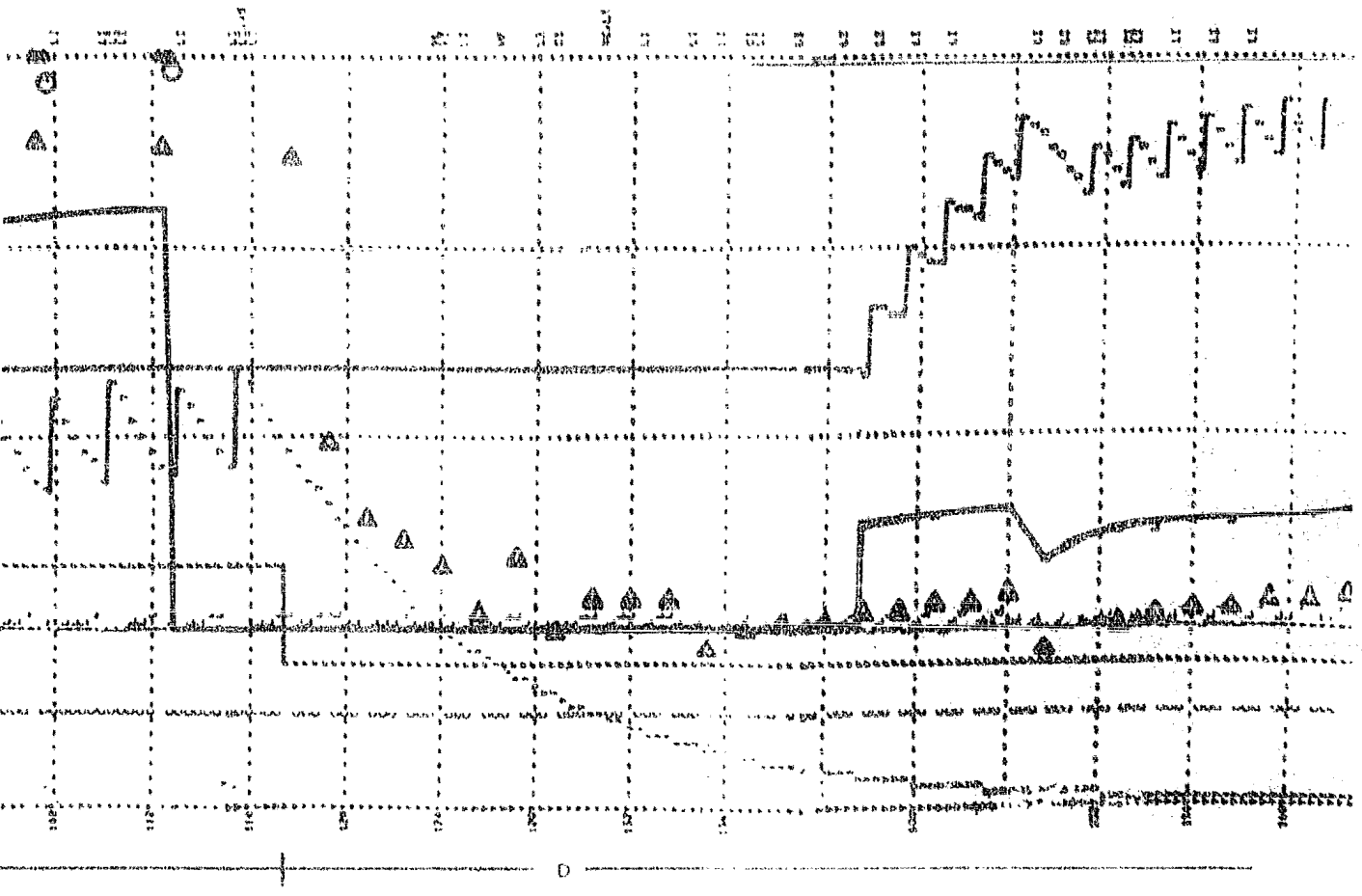
Fig. V.3. Simulación en computadora de condicionamiento clásico; discriminación de frecuencia. A) Adquisición: en la gráfica se muestra que la asociación entre el estímulo condicionado  $\Delta$  con el incondicionado  $\textcircled{I}$ , permite que  $\Delta$  dé la respuesta condicionada \* con un carácter genético. B) Discriminación: 1a. frecuencia: Al presentarse la primera frecuencia (F) inicialmente da la respuesta \* pero al no estar asociada con  $\textcircled{I}$  esta respuesta se extingue. C) 2a. frecuencia: Al presentarse la 2a. frecuencia (F) y al asociarse a  $\textcircled{I}$ , de inmediatamente la respuesta \*, observándose que la membrana se sintoniza (S) en esta frecuencia, permitiendo con ello que la memoria (V) empiece a manifestarse, asegurando con esto que la respuesta \* solo aparecerá ante esta frecuencia como se muestra en la última parte de la gráfica - (D).











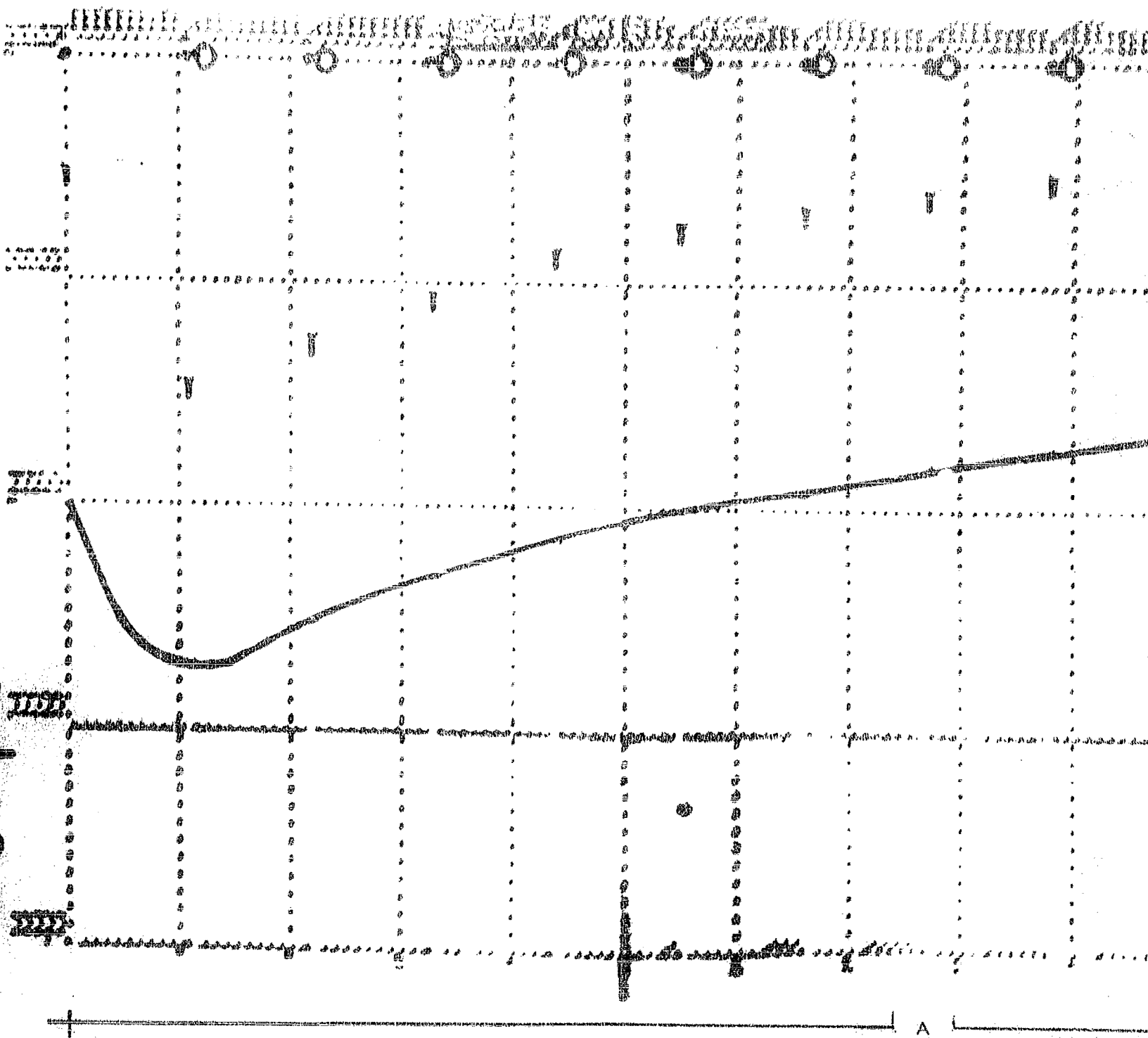
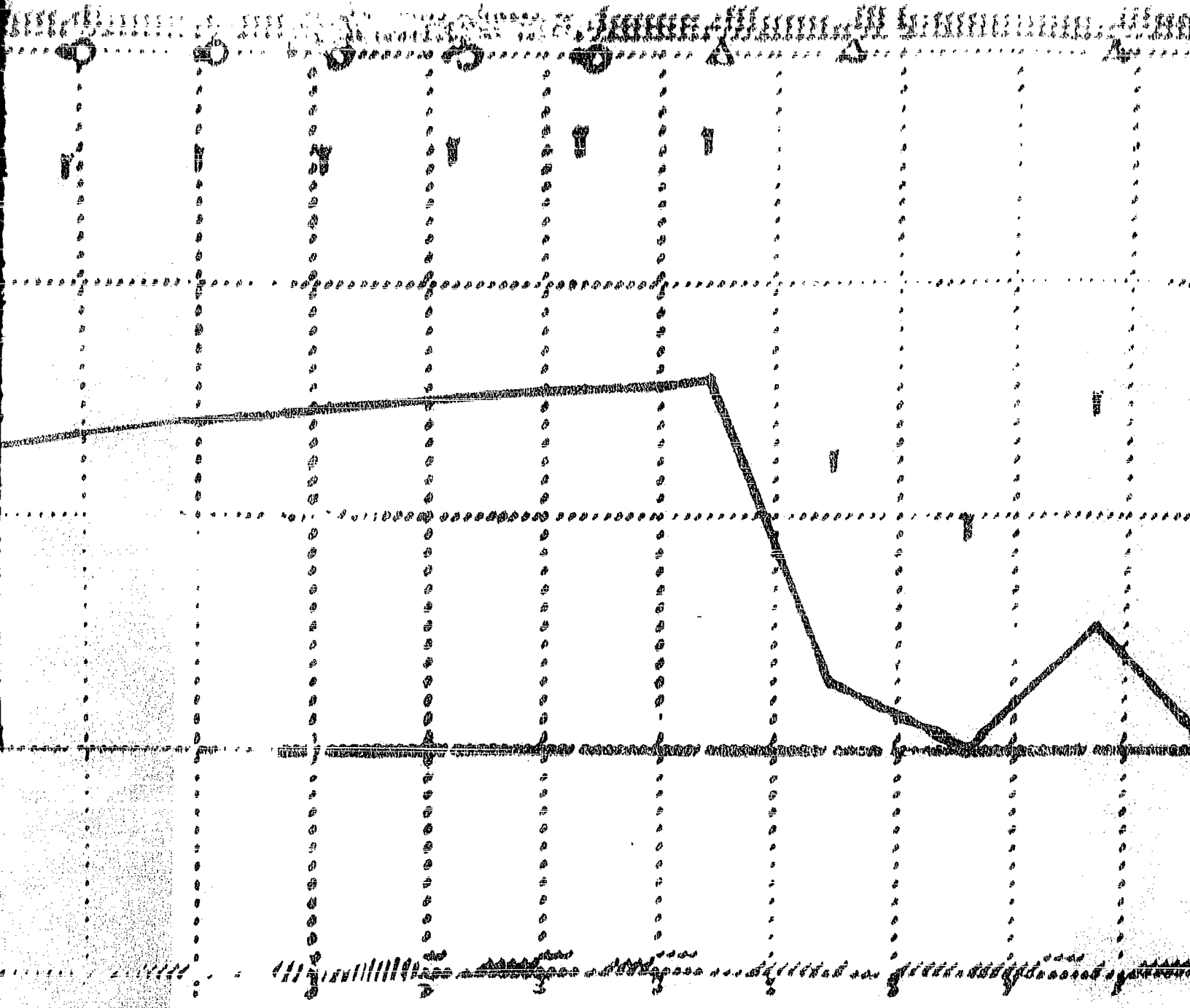
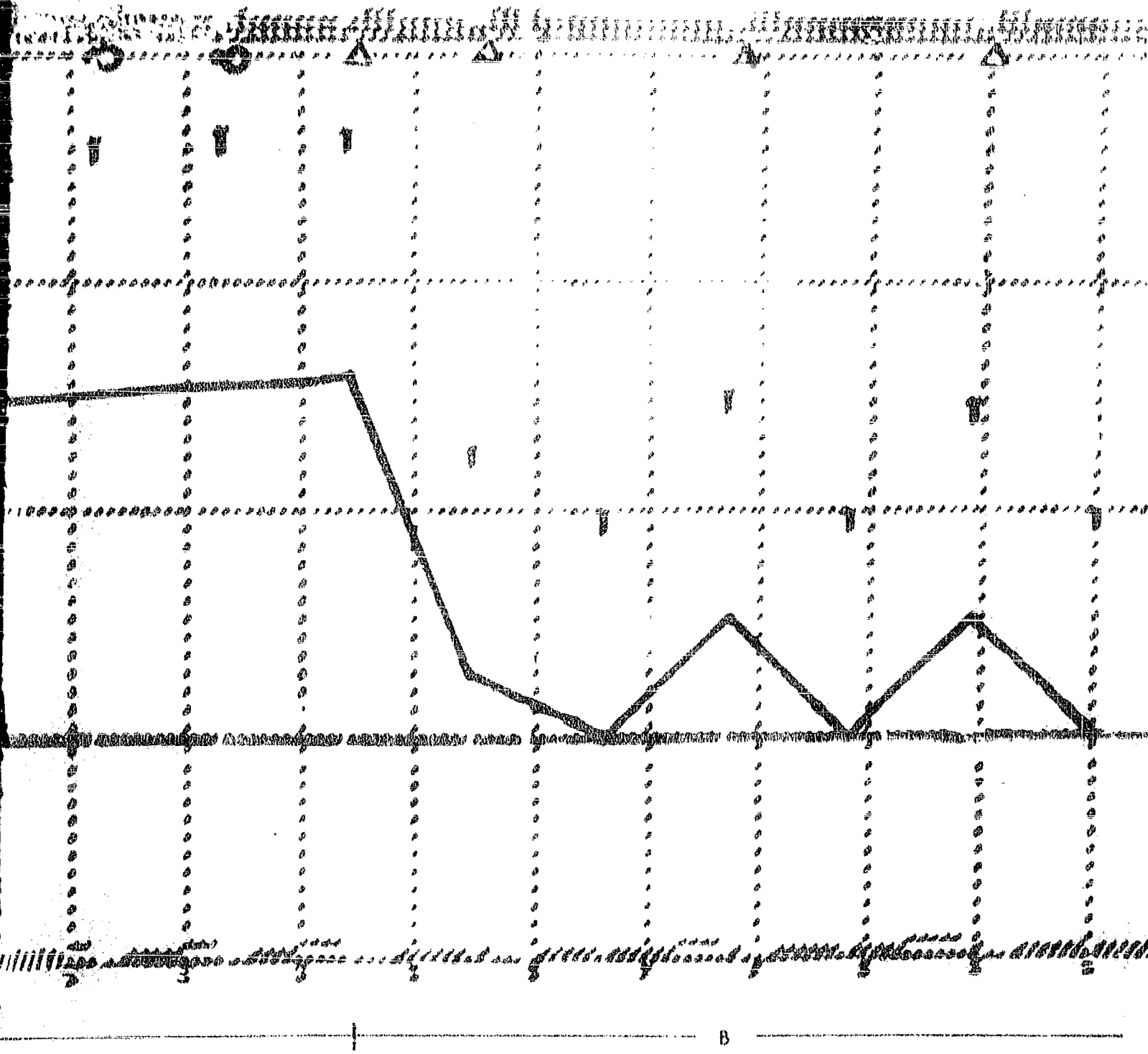


Fig. V.4. Simulación en computadora del condicionamiento instrumental. A) Reforzamiento positivo: En esta parte se observa que inicialmente la respuesta \* tiende a habituarse por una disminución del transmisor liberado (L) al disminuir la fracción de liberación (E). Al aparecer el reforzador positivo (P), L empieza a incrementarse obteniéndose con ello la facilitación de \* B) Reforzamiento negativo: Una vez que la respuesta ha sido facilitada, se presenta el reforzador negativo (N), el cuál inhibe la respuesta. Después de un período de reposo, la respuesta reaparece pero al ser asociada nuevamente con (N) se inhibe inmediatamente.





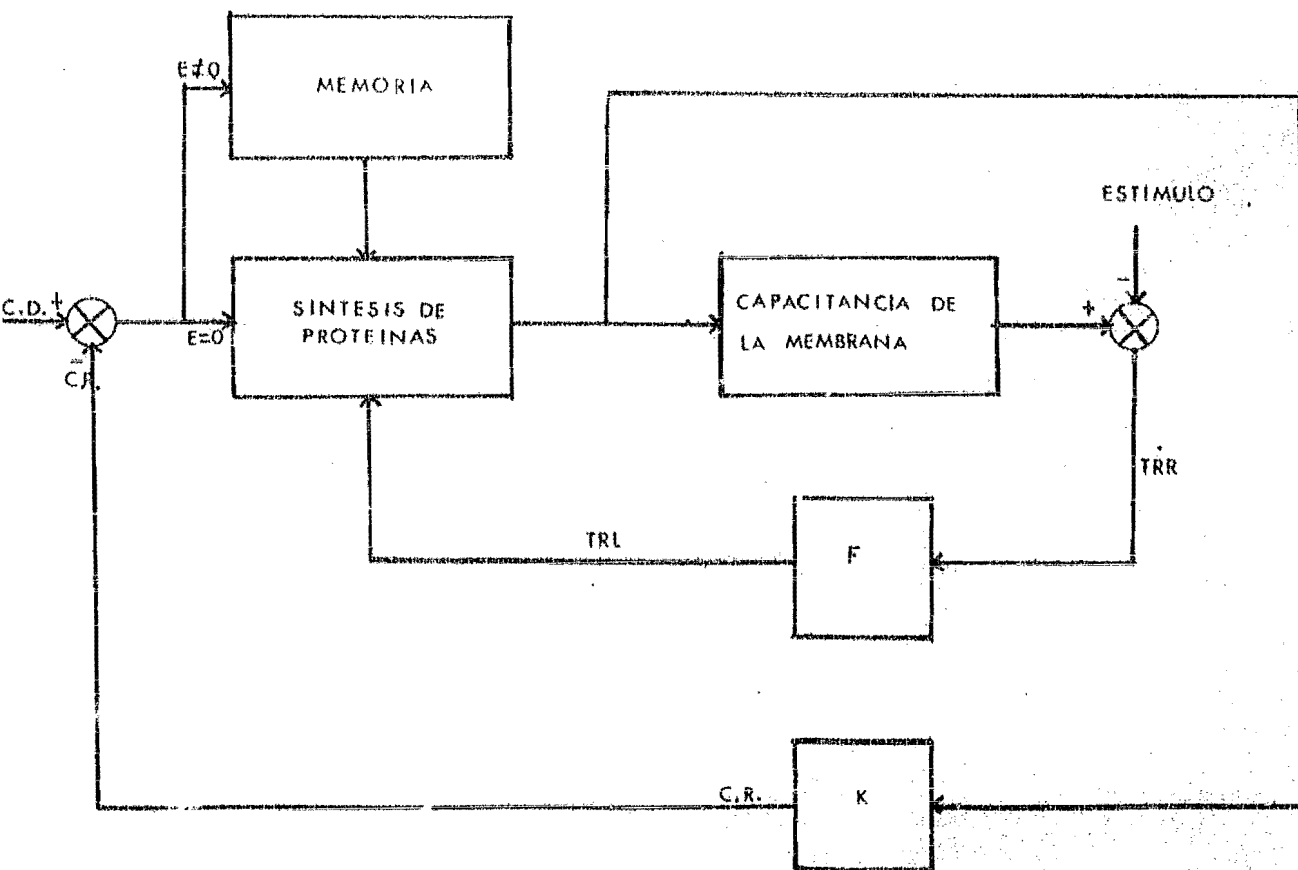


Fig. V.5. Diagrama de bloques propuesto para la simulación de la discriminación de frecuencias de la célula nerviosa.

ques de la Figura V.5. Se tiene un vector de control, que representa la conectividad deseada entre dos neuronas ( $g_{ij}$ ), que está en función del estímulo. Esta conectividad se compara con la conectividad real, lo que genera una señal de error, que cuando es mayor que cero, activa la síntesis de proteínas de la membrana, aumentando la cantidad de las mismas y modificando su capacidad, cuando este error es igual a cero, se activa el bloque de memoria que fija la cantidad de síntesis de proteínas a un nivel constante.

De acuerdo con esta descripción y tomando como base el modelo matemático, se diseñó un circuito electrónico que, conectado a al modelo que simula la capacidad de transmisión y plásticas de la neurona, (15, 17), simula la capacidad neuronal de discriminación de frecuencia. El diagrama de este circuito se presenta en la Figura V.6 y su funcionamiento es el siguiente:

La síntesis de proteínas o actividad metabólica, se simuló en base a las curvas experimentales obtenidas por Roberts y Matthysse (24) por medio de un integrador de la actividad fisiológica (estímulo), ~~con una constante de carga y descarga RC.~~ El voltaje del capacitor  $C_1$ , el cuál representa la capacidad de almacenamiento de información, se incrementa si existe una actividad fisiológica y decrece si dicha actividad cesa.

Este mecanismo postula que la acción de integración de la -

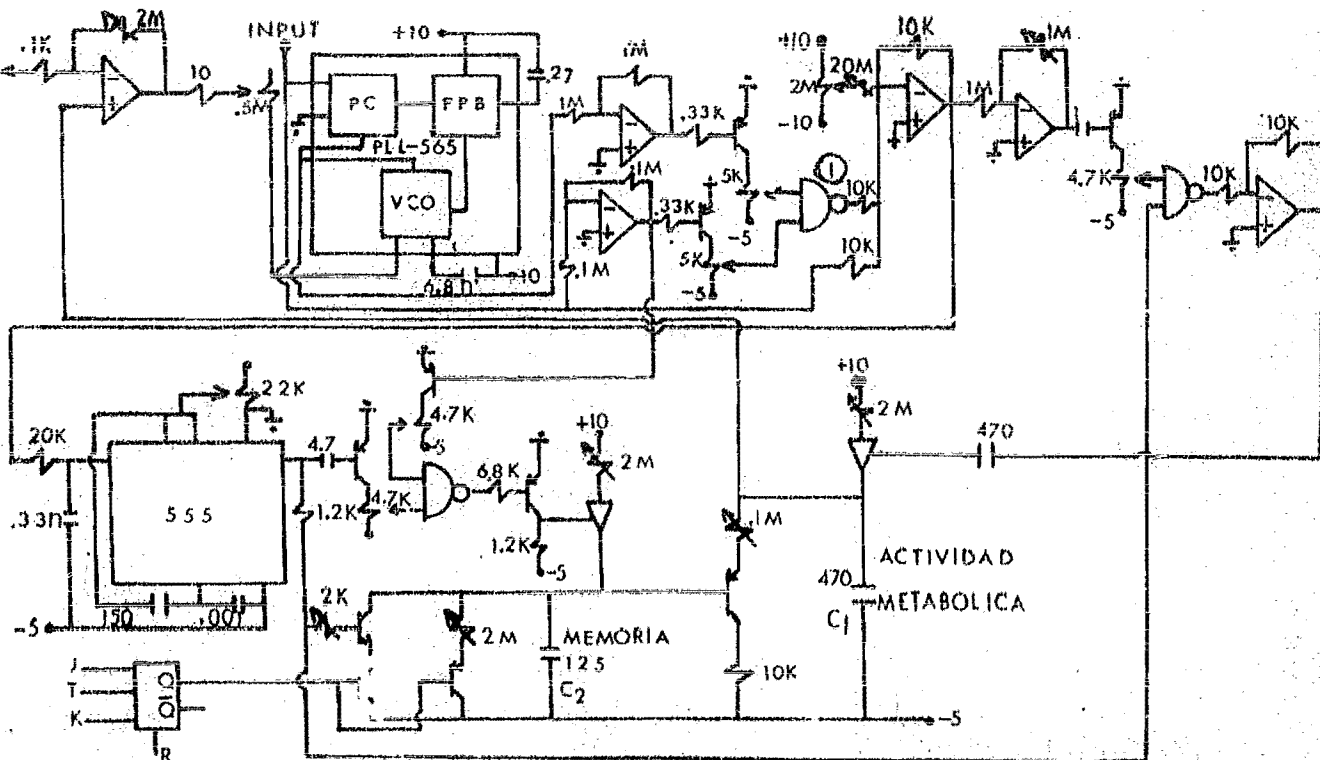


Fig. V.6. Diagrama electrónico del circuito que simula la capacidad de discriminación de frecuencias de la neurona.

neurons, producida por la actividad fisiológica, depende del tiempo en que el estímulo está presente y la frecuencia de presentación ( Figura V.7 ). El voltaje de este capacitor se suministra a través de una etapa amplificadora al circuito integrado -- LM-565 (Phase locked loop). Este elemento compara la frecuencia de la señal de entrada con la frecuencia del VCO (Oscilador controlado por voltaje), cuya frecuencia depende del capacitor  $C_1$  y genera una señal de error, que a través del filtro pasa bajas, realimenta al VCO para modificar su frecuencia y así tratar de igualar la frecuencia de la entrada. Mientras esto no se logra, el PLL manda una señal de error, la cual hace que el voltaje en el capacitor  $C_1$  aumente, y ésta es otra forma de hacer que el VCO alcance la señal de entrada. Este elemento representa fisiológicamente la modificación de las proteínas de la membrana para permitir una excitabilidad óptima al estímulo.

Cuando el VCO alcanza la frecuencia de la señal de entrada, el PLL estimula otra parte del sistema de detección de error, ésta evita que a partir de ese instante, el voltaje del capacitor  $C_1$  (actividad metabólica) siga incrementándose, y por otro lado, empieza a cargarse el capacitor  $C_2$  (memoria), que evita que  $C_1$  se descargue.

La carga del capacitor  $C_2$  representa, por lo tanto, el tiempo que durará constante el voltaje en  $C_1$ , y como consecuencia, la frecuencia de salida sintonizada en ese punto. Este proceso si



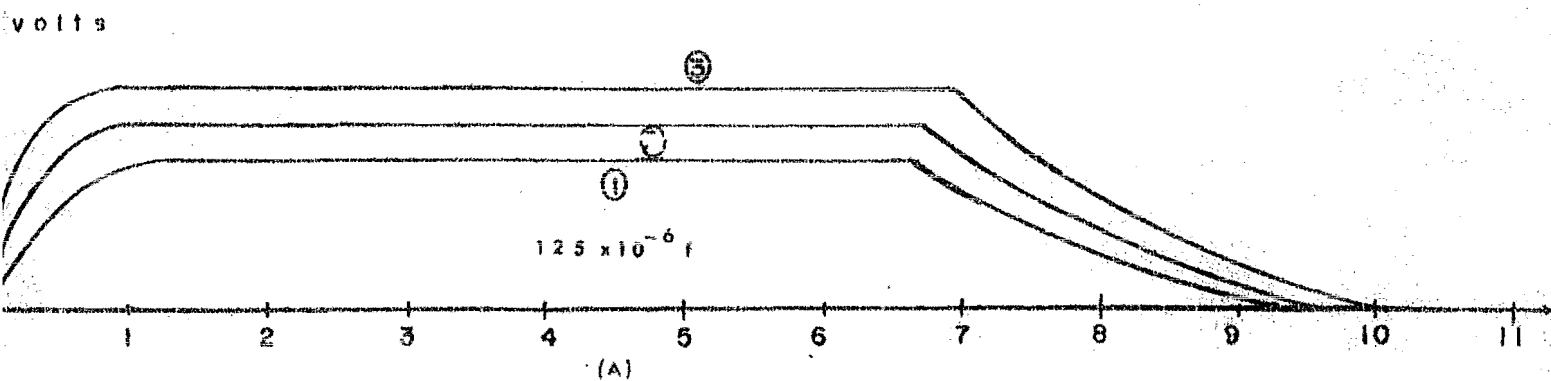


Fig. V.7. Gráfica que muestra la respuesta obtenida en el circuito electrónico de discriminación de frecuencias, en la cuál se representan 3 diferentes frecuencias. A) En el capacitor de memoria ( $C_2$ ). B) En el capacitor  $C_1$  (Actividad metabólica).

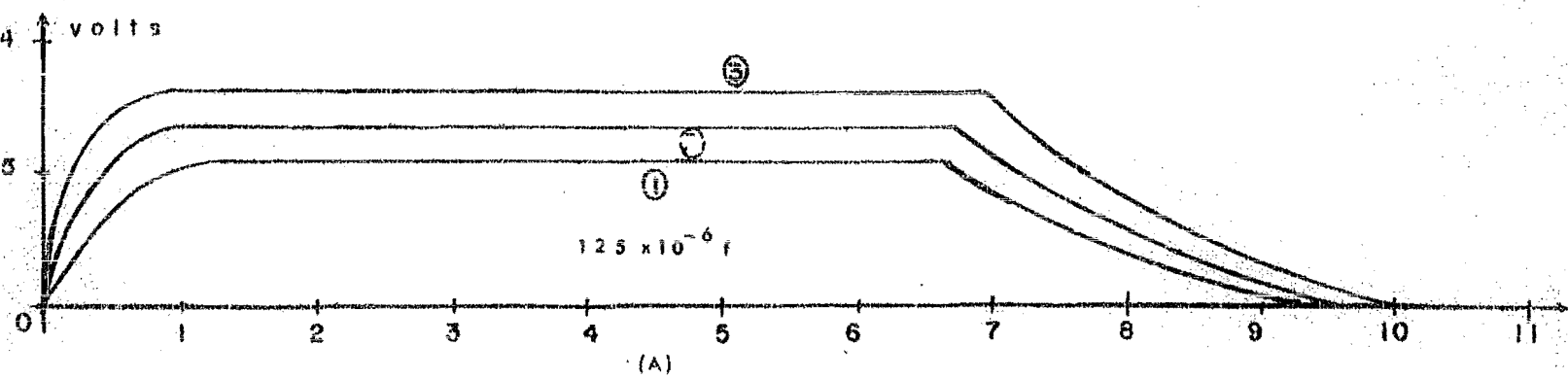
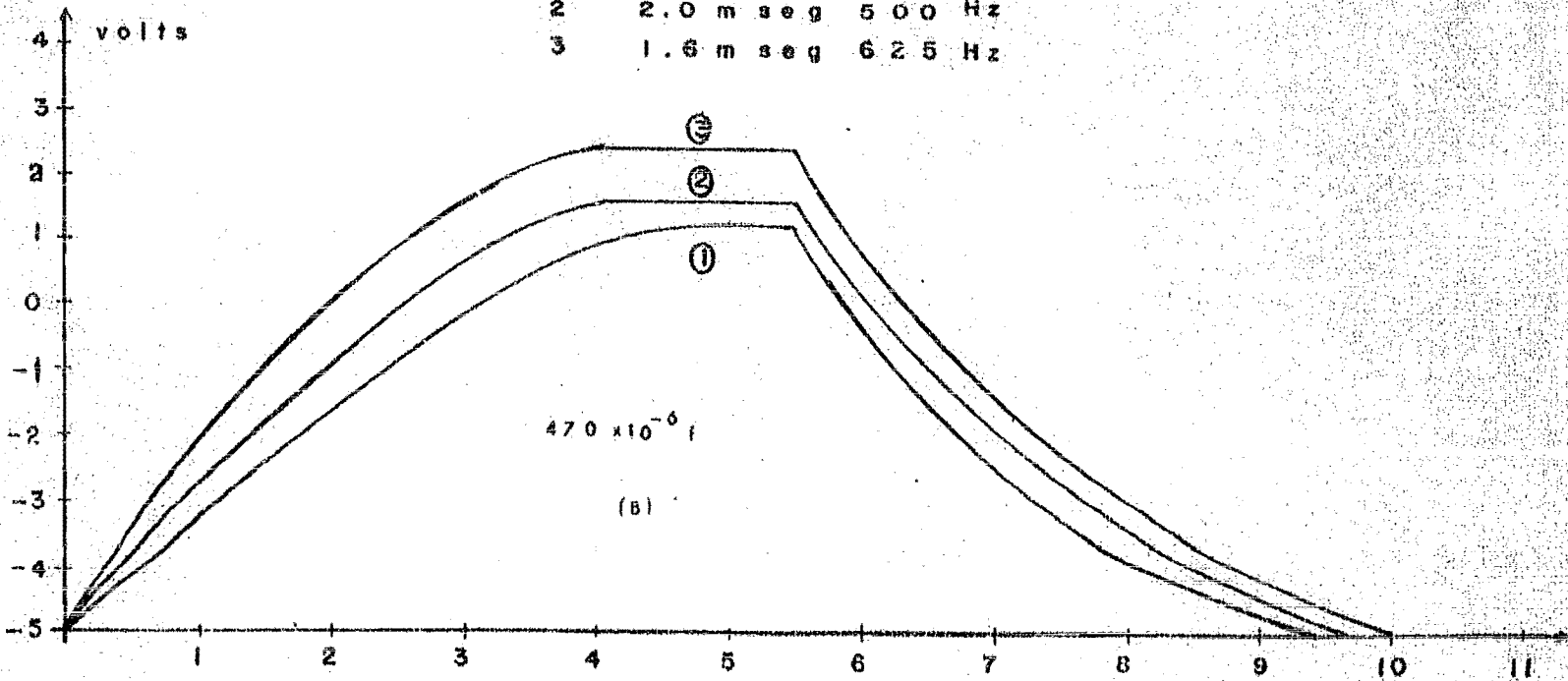


Fig. V.7. Gráfica que muestra la respuesta obtenida en el circuito electrónico de discriminación de frecuencias, en la cuál se representan 3 diferentes frecuencias. A) En el capacitor de memoria (C). B) En el capacitor C<sub>1</sub> (Actividad metabólica).

- |   |           |        |
|---|-----------|--------|
| 1 | 3.6 m sec | 277 Hz |
| 2 | 2.0 m sec | 500 Hz |
| 3 | 1.6 m sec | 625 Hz |



mula la memoria a corto plazo. Si la señal de estímulo se sigue presentando a esa frecuencia, se activa un flip-flop, lo que hace que el voltaje en  $C_2$  no se pueda descargar, con lo que se simula la memoria a largo plazo.

Con este modelo se realizaron los experimentos de discriminación de frecuencia que se explican a continuación.

En el modelo que simula las propiedades plásticas de la neurona (17), se simuló el evento que representa los cambios metabólicos por medio de un integrador de la señal fisiológica (señal de estimulación) con una constante RC de carga y descarga, tal como se muestra en la Fig. V. 8. El voltaje en el capacitor  $C_2$  se incrementa si existe actividad fisiológica y su valor decrece si esta actividad cesa. Con este tipo de mecanismos postulamos que la acción de integración de la neurona, debida a la actividad eléctrica, no solo depende del tiempo que el estímulo está presente, sino también de su frecuencia. (Fig. V.9. ). Es en esta característica que nos hemos basado para obtener la capacidad de discriminación de frecuencia, tal como se ilustra en la Fig. V. 10. donde se representa la relación entre la amplitud de la señal del integrador que representa la actividad metabólica ( $RC_1$ ) y la frecuencia de estimulación.

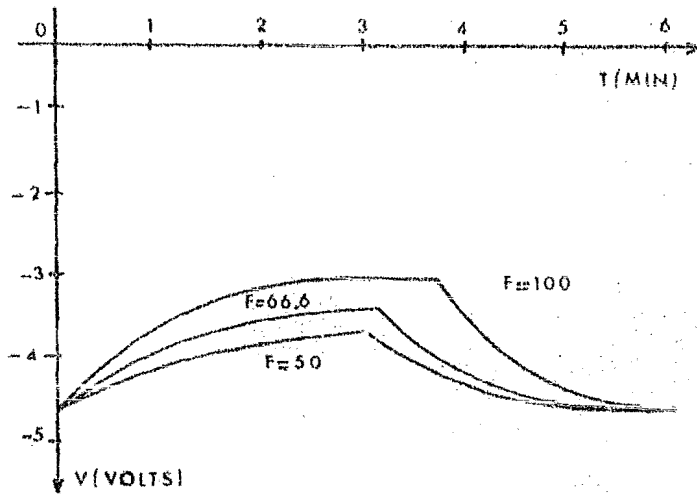


Fig. V.8. Gráfica de la respuesta del integrador que representa la actividad metabólica ( $RC_1$ ) ante diferentes frecuencias de estímulo.

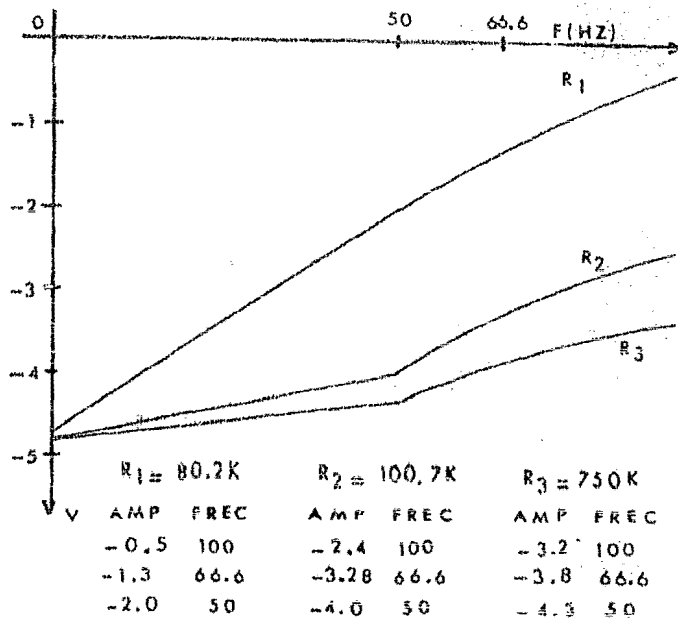


Fig. V.9. Curva amplitud-frecuencia del integrador que representa la actividad metabólica ( $RC_1$ ).

## DISCUSION.

Los modelos matemáticos han surgido con la finalidad de interpretar y predecir adecuadamente los procesos de aprendizaje, en - condicionamiento clásico y condicionamiento instrumental, tanto en animales como en seres humanos (Bush - Estes, Mosteller, Pfaffelhuber). Sin embargo, estos modelos no consideran los mecanismos neurofisiológicos por medio de los cuales se realizan - estos procesos.

Por otro lado, han surgido modelos que intentan explicar cualitativamente los procesos neurofisiológicos a nivel sinéptico, - que podrían estar determinando los procesos de aprendizaje (Brindley, Hebb, Pfaffelhuber), pero la descripción matemática de estos modelos carece de fundamento fisiológico adecuado, reduciéndose a una aplicación en términos neurales de los modelos matemáticos referidos anteriormente.

El presente modelo muestra cómo en base tanto a fenómenos fisiológicos y bioquímicos, como en fenómenos plásticos sencillos - bien estudiados experimentalmente, se puede simular desde el punto de vista matemático y tomando en cuenta proposiciones exclusivamente fisiológicas, procesos conductuales de aprendizaje relacionados con condicionamiento clásico e instrumental.

Para ello, postulamos que este tipo de condicionamiento no es

sino una especificación del proceso de sensibilización, tal como lo propone Kendel.

Asimismo, en el presente modelo y con base en los estudios conductuales observados en estos tipos de condicionamiento se proponen los mecanismos fisiológicos y bioquímicos que pudieran ser responsable de los mismos. Con esto se logra desarrollar - uno de los puntos fundamentales en el estudio psicofisiológico - del aprendizaje, el cual atrae grandemente el interés de los investigadores de estos fenómenos. Este modelo representa la integración entre los fenómenos conductuales y los procesos neurofisiológicos responsables de este tipo de mecanismos de aprendizaje.

## CAPITULO VI

### GABA

INTRODUCCION.

DATOS Y POSTULADOS FISIOLÓGICOS.

MODELO MATEMÁTICO.

SIMULACION EN LA COMPUTADORA.

DISCUSION.



## INTRODUCCION.

La razón por la cuál incluimos este capítulo en la tesis se debe a que a través de los capítulos precedentes y aún más en trabajos realizados con anterioridad respecto al mismo tema ( 6 )(14) (15), se ha mencionado que la sinapsis entre dos neuronas se realiza mediante la liberación de un neurotransmisor, que puede ser inhibidor o excitador dependiendo del efecto en la permeabilidad de la membrana al unirse este con el receptor. Por esta razón creemos necesario analizar el proceso de regulación de la síntesis de uno de ellos, escogiendo para ello al GABA ( ácido gálico, aminobutírico ), que es un neurotransmisor inhibidor ampliamente diseminado en el sistema nervioso central de los mamíferos y cuya función más importante consiste en el control de la actividad neuronal a través de mecanismos inhibitorios, lo cuál se ha probado experimentalmente en ratas ya que al bloquear este control ejercido por el GABA, los animales sufren inmediatamente de convulsiones.

En el principio del capítulo enunciamos las características principales del GABA así como de su síntesis, basándonos en estudios fisiológicos realizados experimentalmente por diversos investigadores , en particular los efectuados por el Dr. Ricardo Tapie (29) en el Instituto de Biología de la UNAM. Con estas bases se propone un modelo matemático que reproduzca los procesos relacionados con la síntesis de GABA, simulando los cambios que ocurren ---

experimentalmente al aplicar una droga llamada ácido aminoxiacético (ADA), el cuál sirve para bloquear el control inhibitorio del GABA sobre la actividad neuronal.

Por otro lado, para integrar los fenómenos que ocurren durante una actividad repetitiva en una sinapsis donde los mecanismos relacionados con la síntesis de neurotransmisor han sido simulados, estudiamos la potenciación posttétrica en la misma sinapsis para observar como se modifica el comportamiento de estos mecanismos durante este evento.

Finalmente hacemos una comparación entre nuestro modelo y otros modelos propuestos por otros investigadores, así como de los resultados obtenidos en las simulaciones realizadas.

## DATOS Y POSTULADOS FISIOLÓGICOS.

Se ha encontrado experimentalmente que el GABA es el neurotransmisor inhibitor más ampliamente distribuido en el sistema nervioso central de los mamíferos, por lo cuál se la ha relacionado con el control de la excitabilidad motora. El control de la actividad neuronal por medio de mecanismos inhibitorios se regula por el grado de inhibición que ejercen sobre ella otras neuronas por medio de una inhibición tónica o continua. En base a esto el GABA esta siendo continuamente liberado por las neuronas controladoras hacia el espacio sináptico y cualquier alteración que tenga como resultado el bloquear su efecto postsináptico provocará inmediatamente disparos sin control de la neurona postsináptica, que estaba siendo controlada.

Se postula que esta inhibición tónica se debe fundamentalmente al neurotransmisor recién sintetizado (29), el cuál se obtiene por la unión de la enzima descarboxilasa de ácido glutámico (GAD) con el ácido glutámico (GLUT) actuando como precursor. Para probar estos postulados se han realizado estudios "in vitro" reduciendo la tasa de liberación espontánea a través de una inhibición de la síntesis del transmisor, inhibiendo la actividad de la GAD o la degradación del GABA, inhibiendo la transaminasa (TRAN) que es la enzima que degrada al transmisor, o de ambas inyectando para ello ácido aminoxiacético. Los resultados obtenidos experimentalmente del comportamiento del GABA en presencia y ausencia del ácido se muestran en las tablas VI.1 y VI.2 (29).

Los datos de la tabla VI.1 presentan el proceso normal sin inhibición ( Control I ), así como la inhibición de la actividad de la GAD y de la TRAN simultáneamente ( Con AOA ). En esta tabla puede observarse que en ausencia de este ácido la mitad del GABA producido se libera espontáneamente mientras que el restante se almacena en la poza de transmisor disponible para liberar por estimulación. Cuando se presenta el ácido, el GABA que se produce se reduce a un 30% del Control I, mientras que el liberado espontáneamente y el que se almacena siguen siendo la mitad del que se produce.

En la tabla VI.2 se agrupan los resultados obtenidos al inyectar GABA sintetizado en la terminal axónica en presencia y ausencia del ácido aminoxiscético. En el Control II podemos observar que tanto el transmisor liberado en forma espontánea como el almacenado siguen siendo la mitad del GABA producido. En presencia del ácido ( Con AOA ) el GABA total aumenta al doble del valor que tenía en el Control II y el transmisor liberado espontáneamente se incrementa a un 80% del producido, quedando almacenado sólo el 20% restante.

En la figura VI.1 se observan gráficamente los resultados de la tabla VI.1, mientras que en la figura VI.2 se muestran los de la tabla VI.2, en ambas se grafica el comportamiento del transmisor liberado espontáneamente en presencia y ausencia del ácido aminoxiscético.

	GABA PRODUCIDO	GABA LIBERADO	% DE CONTROL
Control I	5.25 ± 6.77	2.70 ± 0.44	52.9 ± 6.7
Con ADA	1.63 ± 0.56	0.82 ± 0.21	53.0 ± 4.4
% de Control	31	30	100

TABLA VI.1 En esta tabla se observa el comportamiento del GABA producido y del liberado espontáneamente cuando no hay inhibición (Control I) y cuando se inhibe la GAO y la TRAN simultáneamente por medio del ácido aminoxiacético, (29).

	GABA PRODUCIDO	GABA LIBERADO	% DE CONTROL
Control II	129 ± 29	75.8 ± 22	58.6 ± 6.7
Con ADA	250 ± 35	207 ± 29	83.2 ± 7.7
% de Control	194	273	142

TABLA VI.2 En esta tabla vemos los cambios que ocurren en el GABA producido y en el GABA liberado espontáneamente cuando se inhibe la actividad de la TRAN (Con ADA) (29).

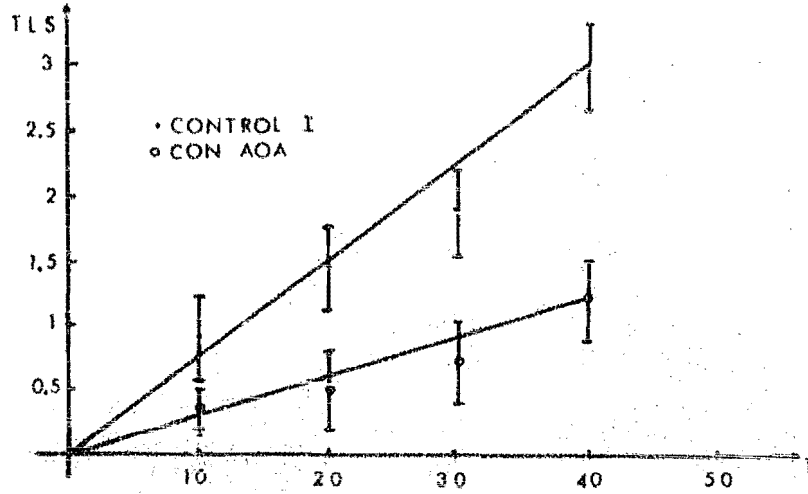


Fig. VI.1. Comportamiento del TLS cuando no hay inhibición (Control I) y cuando se inhiben GAD- y TRAN simultáneamente (Con AOA). Las medidas se tomaron cada diez minutos, (29).

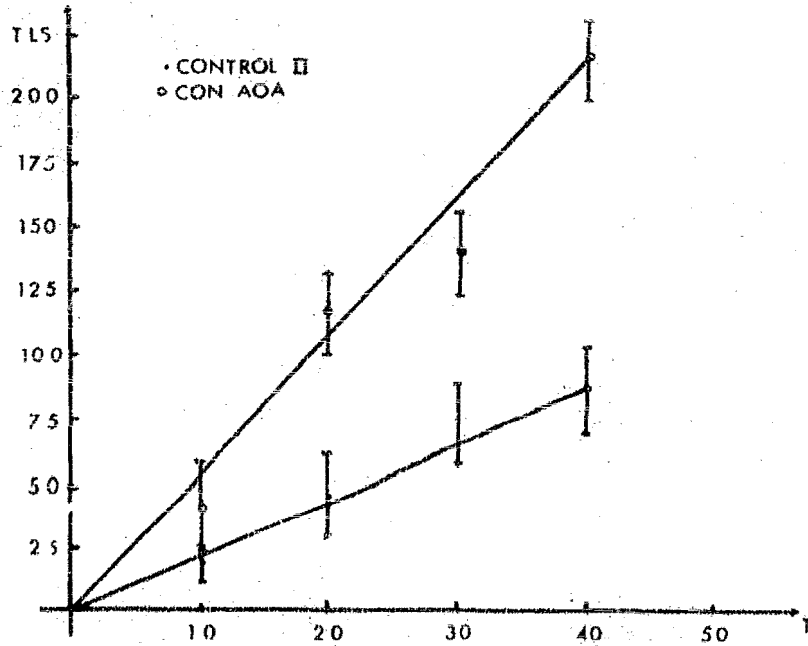


Fig. VI.2. Gráfico de los cambios que sufre el TLS (Transmisor liberado espontáneamente) cuando se inhibe la TRAN (Con AOA), las medidas se tomaron cada diez minutos (29).

En base a estos datos experimentales, los postulados de como ocurre la síntesis de GABA se muestran en la figura VI.3, en donde se ve que la síntesis de GABA (X1) se obtiene por la unión de la GAD con el ácido glutámico (GLUT), de este X1 una cuarta parte se libera espontáneamente (TLS) hacia el espacio sináptico, mientras el resto se une con la neurotransmínasa (TRAN), de esta unión resulta que se degradan dos cuartas partes del X1 (TRD), quedando almacenada en la poza de neurotransmínasa disponible para ser liberado por estimulación (TRR), la cuarta parte restante (TPA).

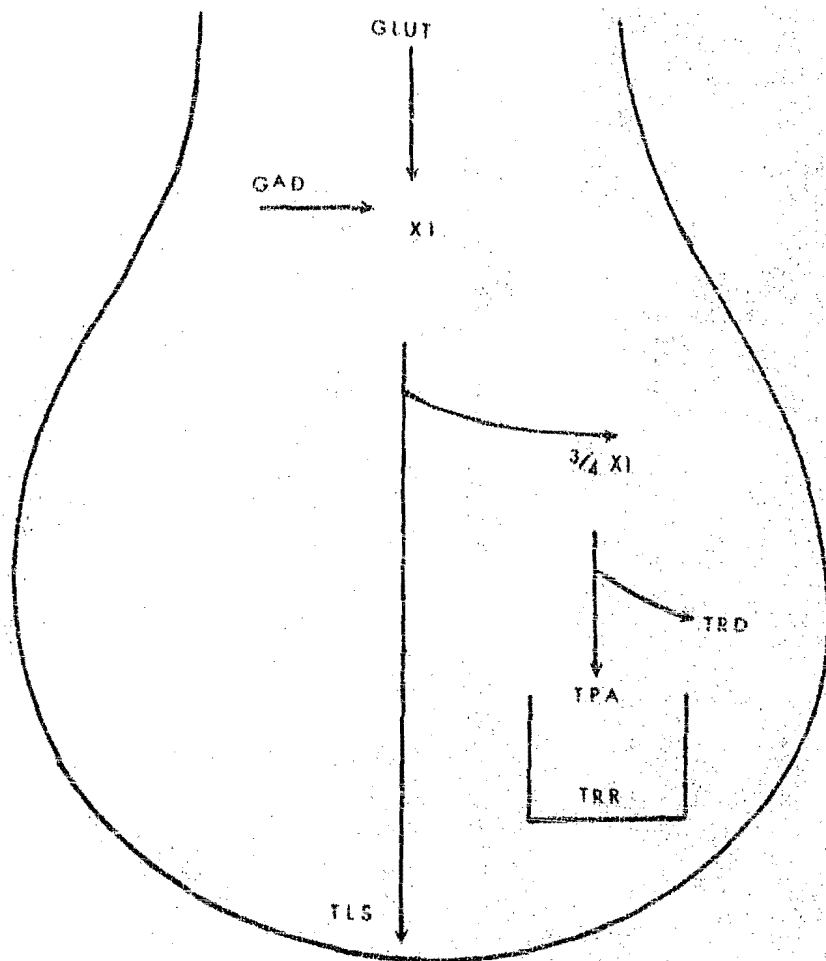


Fig. VI.3. Diagrama esquemático de cómo ocurre la síntesis del GABA. El flujo de los transmisores de una poza a otra es siguiendo el sentido de las flechas.



## MODELO MATEMATICO.

El modelo propuesto se basa en los postulados fisiológicos y en los datos experimentales obtenidos por el Dr. Tapia. Con estas bases y la aplicación de la ley de acción de masas de la química, obtuvimos el siguiente modelo matemático :

$$X1 = (K1)(GAD - X1)(GLUT - X1)$$

$$TRD = (K2)(X1)$$

$$TRP = X1 - TRD$$

$$TLS = (K3)(TRP)$$

$$TPA = TRP - TLS$$

$$K1 = (GAD) - (C1)(ADA)$$

$$K2 = (C2)(TRAN - DAD)$$

$$K3 = C3 + (TRAN)(DAD) - (GAD)(ADA)$$

X1 GABA sintetizado

GAD Descarboxilasa de ácido glutámico

GLUT Acido glutámico

TRD Transmisor degradado

TRP Transmisor producido

TLS Transmisor liberado espontáneamente

TPA Transmisor por almacenar

K1 Inhibición de la GAD

ADA Acido aminoxiacético actuando sobre la GAD

K2 Inhibición de la TRAN

TRAN Transaminasa

DAD Acido aminoxiacético actuando sobre la TRAN

K3 Inhibición de GAD y TRAN

C1, C2 y C3 son constantes

Del modelo se observa que la síntesis de GABA depende de la actividad de la descarboxilasa de ácido glutámico y del ácido glu-

támico como precursor. El GABA sintetizado sigue distintos sende-  
ros convirtiéndose en TRD, TRP, TLS y TPA, en las proporciones obte-  
nidas experimentalmente. Como uno de nuestros fines era simular-  
la inhibición de la GAD por el aminoxiacético, cosa que no se ha --  
logrado experimentalmente, introdujimos dos variables (AOA y OAO),  
que nos representen el efecto del ácido aminoxiacético sobre la --  
GAD y la TRAN respectivamente.

Este modelo se simuló en la computadora digital, realizándose  
los siguientes experimentos :

- a) Se simuló el Control I que se mencionó en los datos fi--  
siológicos, los resultados obtenidos se muestran en la figu-  
ra VI.4 que comparándola con la figura VI.1, muestra su cla-  
ra semejanza en las curvas que representan al TLS.
- b) Posteriormente se simuló la inhibición de GAD y TRAN si-  
multáneamente dando valores al AOA y al OAO, obteniéndose --  
la gráfica mostrada en la figura VI.5, comparando la curva-  
del TLS con la figura VI.1 se ve que son muy parecidas.
- c) Después se simuló la inhibición de la TRAN, dándole va--  
lor sólo al OAO, la gráfica que se obtuvo se muestra en la-  
figura VI.6 equivalente a la figura VI.2 encontrada experi-  
mentalmente.
- d) Por último se simuló la inhibición de la GAD, dando va--

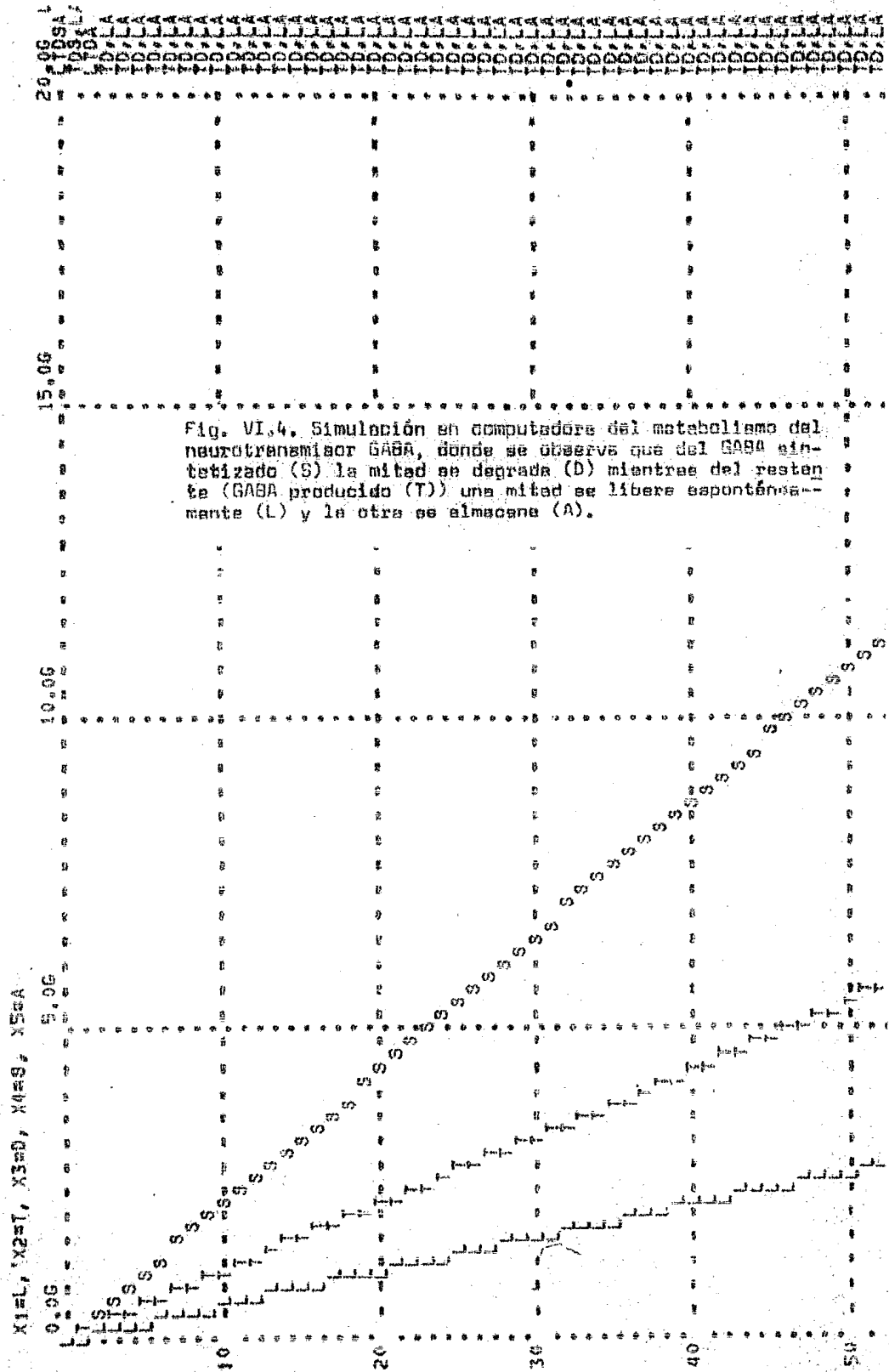


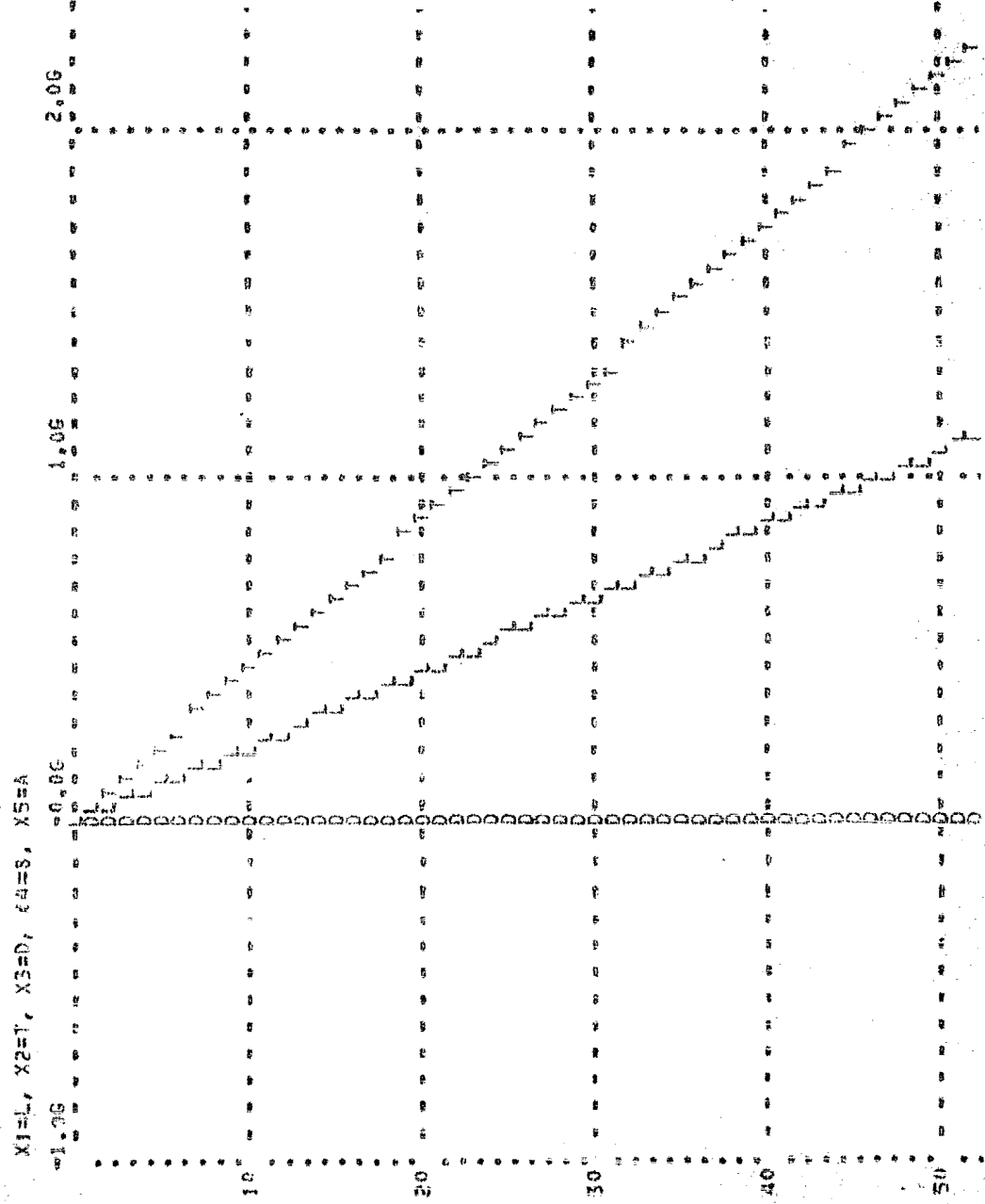
Fig. VI.4. Simulación en computadora del metabolismo del neurotransmisor GABA, donde se observa que del GABA sintetizado (S) la mitad se degrada (D) mientras del restante (GABA producido (T)) una mitad se libera espontáneamente (L) y la otra se almacena (A).

```

4 .....
5 .....
6 .....
7 .....
8 .....
9 .....
10 .....
11 .....
12 .....
13 .....
14 .....
15 .....
16 .....
17 .....
18 .....
19 .....
20 .....
21 .....
22 .....
23 .....
24 .....
25 .....
26 .....
27 .....
28 .....
29 .....
30 .....
31 .....
32 .....
33 .....
34 .....
35 .....
36 .....
37 .....
38 .....
39 .....
40 .....
41 .....
42 .....
43 .....
44 .....
45 .....
46 .....
47 .....
48 .....
49 .....
50 .....
51 .....
52 .....
53 .....
54 .....
55 .....
56 .....
57 .....
58 .....
59 .....
60 .....
61 .....
62 .....
63 .....
64 .....
65 .....
66 .....
67 .....
68 .....
69 .....
70 .....
71 .....
72 .....
73 .....
74 .....
75 .....
76 .....
77 .....
78 .....
79 .....
80 .....
81 .....
82 .....
83 .....
84 .....
85 .....
86 .....
87 .....
88 .....
89 .....
90 .....
91 .....
92 .....
93 .....
94 .....
95 .....
96 .....
97 .....
98 .....
99 .....
100 .....

```

Fig. VI.5. Simulación en computadora del metabolismo del GABA al inhibir la actividad de la GAD y la TMAN, donde se observa que disminuye el GABA sintetizado (S) (ver figura anterior) y es igual al producido (T), ya que el grado de es nulo (D), mientras que el liberado espontáneamente (L) así como el almacenado (A) siguen siendo la mitad del producido.



X1=L, X2=T, X3=D, X4=S, X5=A

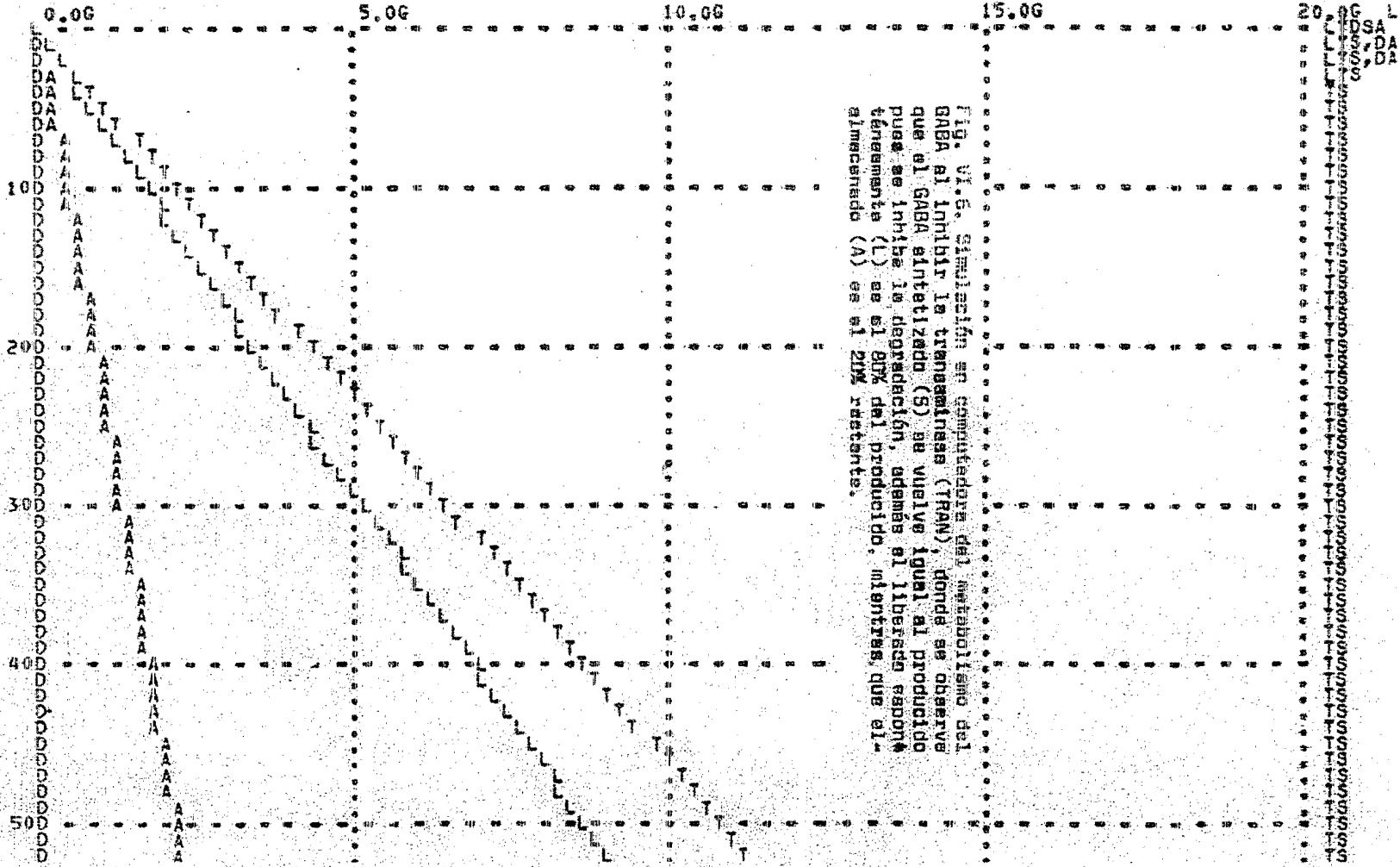


Fig. VI.6. Simulación en computadora del metabolismo del GABA al inhibir la transaminasa (TAN), donde se observa que el GABA sintetizado (S) se vuelve igual al producido pues se inhibe la degradación, además el liberado espóna térmicamente (L) es el 80% del producido, mientras que el almacenado (A) es el 20% restante.

X1=L, X2=T, X3=D, X4=S, X5=A

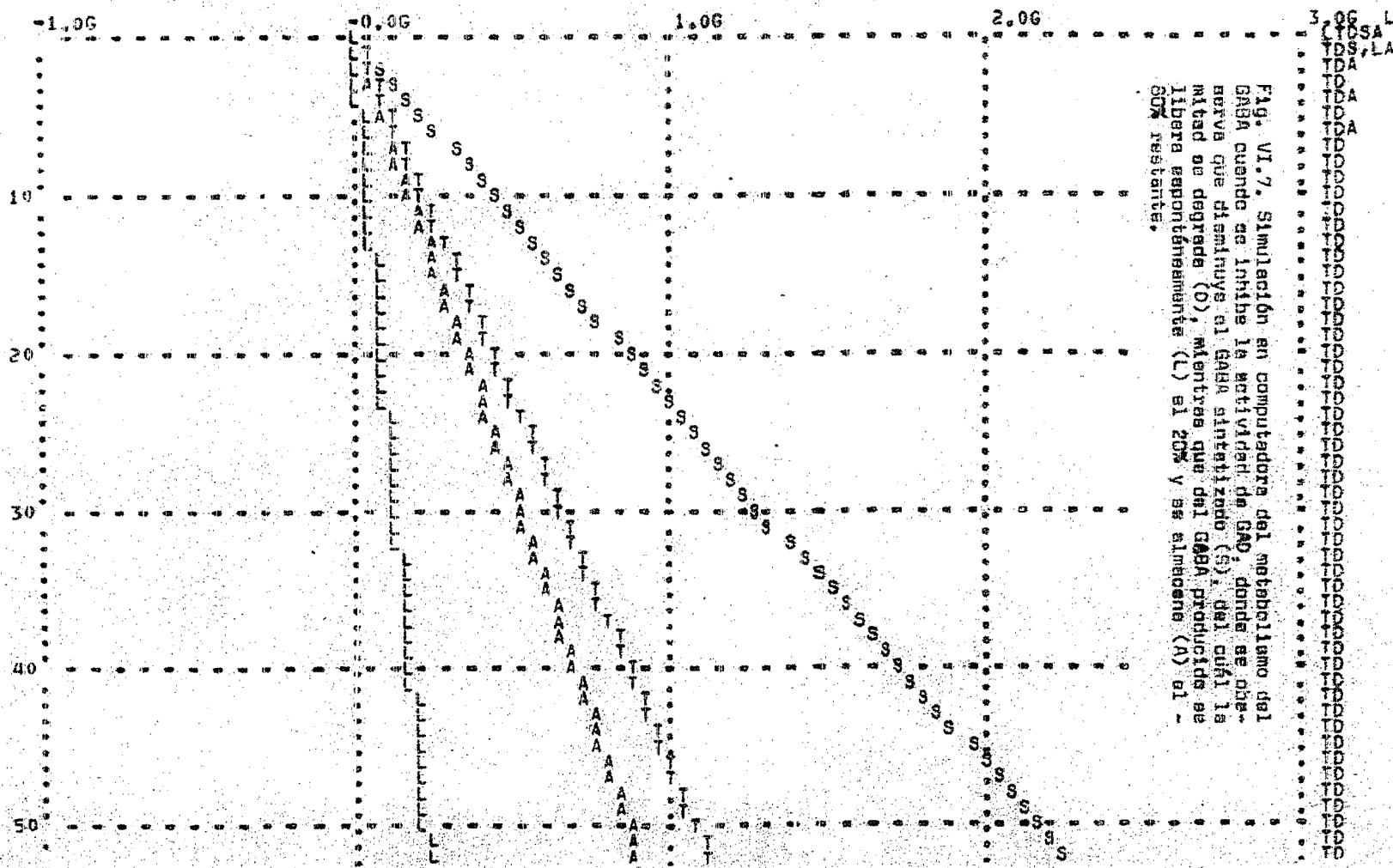


Fig. VI.7. Simulación en computadora del metabolismo del GABA cuando se inhibe la actividad de GAD; donde se observa que disminuye el GABA sintetizado (S), del cual la mitad se degrada (D), mientras que del GABA producido se libera espontáneamente (L) el 20% y se almacena (A) el 80% restante.

3  
2  
1  
0  
-1  
-2  
-3  
-4  
-5  
-6  
-7  
-8  
-9  
-10  
-11  
-12  
-13  
-14  
-15  
-16  
-17  
-18  
-19  
-20  
-21  
-22  
-23  
-24  
-25  
-26  
-27  
-28  
-29  
-30  
-31  
-32  
-33  
-34  
-35  
-36  
-37  
-38  
-39  
-40  
-41  
-42  
-43  
-44  
-45  
-46  
-47  
-48  
-49  
-50

lor solamente al ADA, obteniéndose la curva de la figura - VI.7, la cuál predice la dinámica de los procesos metabólicos del GABA al efectuar la inhibición de esta enzima, que no ha sido realizado experimentalmente.

El siguiente paso consiste en observar los mecanismos de la síntesis del neurotransmisor cuando se aplica una estimulación repetitiva ( Potenciación Postetánica ) y estudiar si en base a estos mecanismos se pueden reproducir los datos experimentales conocidos para este fenómeno.

Para esto incluimos el modelo matemático de la síntesis de GABA en el modelo que simule la potenciación postetánica explicado en el capítulo III, obteniendo como resultado el siguiente modelo :

$\dot{X}_1 = (K_3)(GAD - X_1)(GLUT - X_1)$	X1 GABA sintetizado
$\dot{X}_2 = (M_2)(X_1 - X_2)$	X2 Actividad neuroendocrina
$\dot{X}_3 = (M_{10})(X_2 - X_3)$	X3 Actividad genética
$\dot{GAD} = (K_4)(TRL - GAD)$	GAD Descarboxilasa de ácido glutámico
$\dot{TRR} = (C_1)(TPA - TRR)$	TRR Transmisor real
$TRN = X_1 + X_2 + X_3 + TRI$	TRN Transmisor normal
	TRI Transmisor inicial
$E = TRN - TRR$	E Señal de error
$TRL = (M_8)(U)(TRR) + TRLS$	TRL Transmisor liberado
	U Estimulación

$$M8 = 1 + (M9)(X3 - GAD)$$

$$TRLS = TLS + TPA \cdot I\{E < 0\}$$

$$TLS = (T8)(TRP)$$

$$T8 = 1 \text{ o } K6$$

$$TRP = X1 - TRD$$

$$TRD = (K5)(X1 + (FR)(TRR))$$

$$TPA = TRP - TLS$$

$$K4 = 1 - (C9)(ADA)$$

$$K5 = (TRAN) - (C6)(GAD)$$

$$K6 = C + (TRAN)(GAD) - (GAD)(ADA)$$

M8 Fracción de liberación (F)

TRLS Transmisor liberado espontáneamente

TLS Transmisor liberado espontáneamente en la síntesis

T8 Efecto del error sobre el TLS

TRP Transmisor producido

TRD Transmisor degradado

FR Fracción del TRR que se degrada

TPA Transmisor por almacenar

K4 Inhibición de la GAD

K5 Inhibición de la TRAN

K6 Inhibición de la GAD y la TRAN

$I\{*\}$  Función escalón

C, C1, C6, C9, K3, M2 y M10 son constantes

Todas las variables que intervienen en este modelo han sido explicadas anteriormente, las que se refieren a la síntesis de GABA en este capítulo y las que se relacionan con el fenómeno de Potenciación Postetéica en el capítulo III. La única innovación es la variable que representa al transmisor total liberado espontáneamente (TRLS), que incluye al que se libera espontáneamente en la síntesis del transmisor (TLS) y además otra cantidad debida a la señal de error que sólo se presenta cuando esta es negativo. Esto significa que el tamaño de la poza siempre tenderá a regresar al estado de equilibrio.



## SIMULACION EN LA COMPUTADORA.

Este modelo también se simuló en la computadora digital ( la codificación está en la parte B del APENDICE ), mediante el compilador DYNAMO (23), realizándose los siguientes experimentos :

- a) Primero se simuló el control de la síntesis de GABA combinado con el efecto de Potenciación Posteténcia, obteniéndose los resultados que se muestran en la figura VI.8, donde se observa que además de cumplirse los porcentajes de -- las diferentes pozas propuestas experimentalmente, cuando no hay estimulación tenemos presente una liberación espontánea de transmisor que aumenta cuando el error es negativo, simulando con esto la inhibición tónica. Por otro lado cuando se presenta el tétano, el pico máximo de la potenciación -- posteténcia se presenta en el segundo estímulo.
- b) La simulación de la inhibición de la GAD y la TRAN se -- muestra en la figura VI.9, donde se observa que el pico posteténcia se presenta en el primer estímulo, así como la depresión del segundo estímulo durante el tétano se hace más pronunciada. Asimismo se ve que se reduce la inhibición -- tónica, lo cuál en animales vivos traería como consecuencia las convulsiones.
- c) La inhibición de la TRAN se muestra en la figura VI.10, -- donde podemos observar que los porcentajes que corresponden

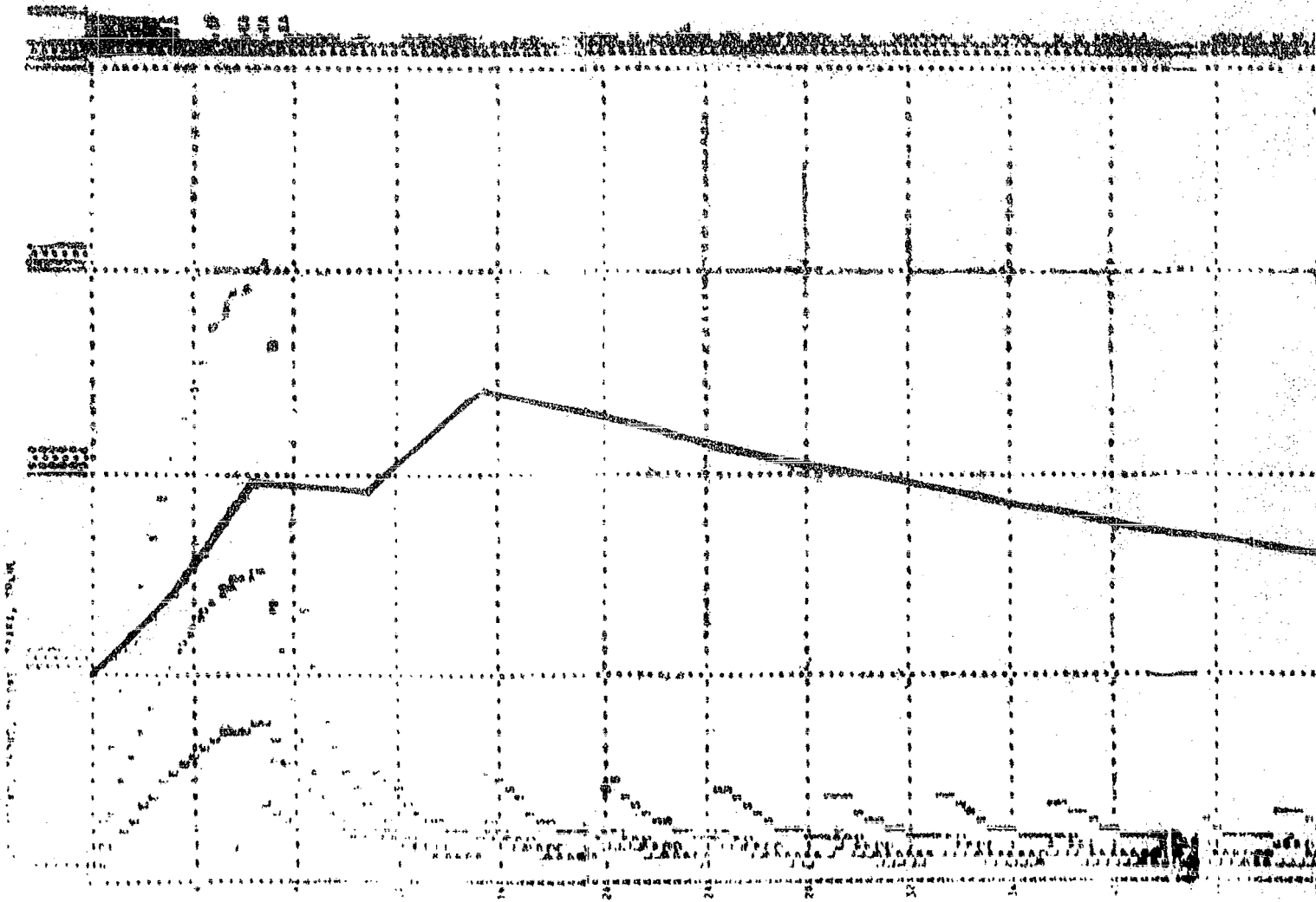
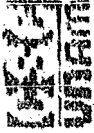
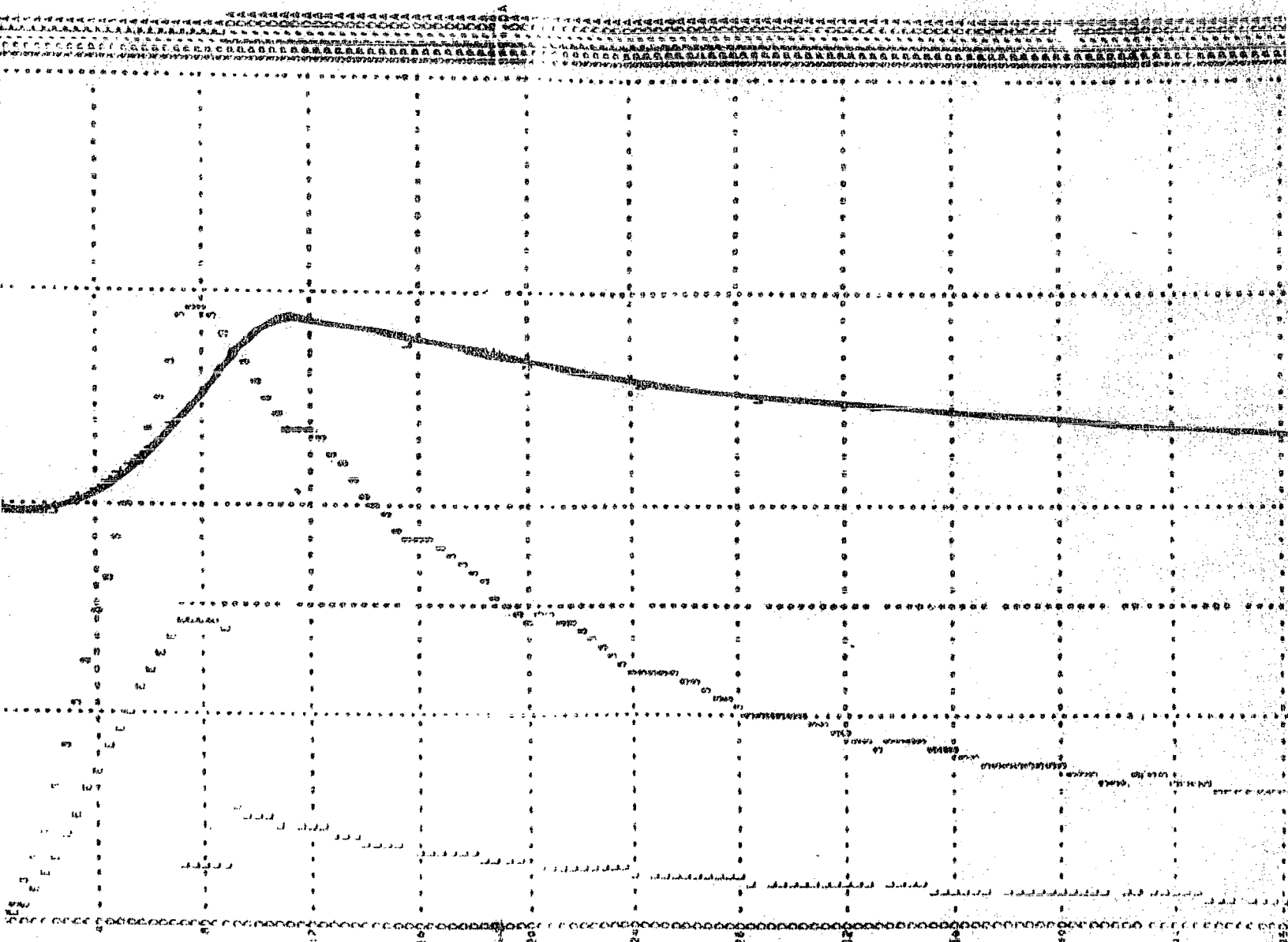


Fig. VI.6. Simulación en computadora del modelo de Potenciación Postetánica del GABA, donde se observa que el GABA sintetizado (S) se divide en degradado (D) y producido (P), el cuál a su vez se divide en liberado espontáneamente (E) y almacenado (A). Asimismo se observa la facilitación en frecuencia del transmisor liberado (L) así como la Potenciación Postetánica, donde se ve una depresión inicial, presentándose el pico máximo en el segundo estímulo de prueba.



The image shows a large grid of dotted lines forming a table structure. The grid consists of approximately 10 columns and 10 rows. A prominent solid horizontal line runs across the middle of the grid, slightly below the center. The grid is mostly empty, with some faint markings and noise. At the bottom of the grid, there is a row of small, illegible text or markings.





9. Simulación en computadora del modelo de Potenciación  
lógica del GABA, donde se observa que la inhibición simulada  
por GAD y TRAN reduce el GABA sintetizado (S), el cuál es  
producido (P) ya que el degradado (D) se vuelve caro.  
El producido se libera espontáneamente (E) y la otra  
parte (A). Durante el tren de pulsos se observa un decre-  
cimiento inicial y un aumento posterior.



Table with multiple columns and rows, containing faint text and numbers. The table is mostly illegible due to low contrast and noise. Some faint text is visible at the bottom of the page, including the words 'UNIT' and 'UNIT' repeated across several columns.



The main body of the document consists of two pages of text, separated by a vertical black line. The text is extremely faint and appears to be a form or a document with a grid-like structure. The left page has a vertical column of text on the left side, and the right page has a vertical column of text on the right side. The text is mostly illegible due to the low contrast and the quality of the scan.



TABLE WITH MULTIPLE COLUMNS AND ROWS, HEAVILY DEGRADED AND NOISY. THE CONTENT IS UNREADABLE.



a cada poza se ajustan a lo encontrado experimentalmente.- En lo que respecta a la curva del transmisor liberado vemos que la depresión que se presentaba después del primer estímulo tetánico desaparece y el pico posttetánico se presenta en el segundo estímulo como cuando no hay inhibición mientras que el primer estímulo posttetánico está reducido. Esto último se debe a que la síntesis de GABA disminuye en forma exponencial y por tanto disminuye el TRLS en la misma forma. Se nota además que la inhibición tónica aumenta durante este evento.

d) Por último se simuló la inhibición de la GAD, que como ya dijimos no se ha realizado experimentalmente. En la figura VI.11 mostramos los resultados de esta simulación - en la que podemos ver que la depresión del segundo estímulo tetánico se hace más notoria, ya que al inhibir la GAD - se disminuye la movilización de transmisor para este estímulo. El pico máximo se sigue presentando en el segundo estímulo posttetánico y por otro lado se ve una disminución de la liberación espontánea, cumpliendo con los postulados fisiológicos que han señalado que la inhibición de la actividad de la GAD produce convulsiones.

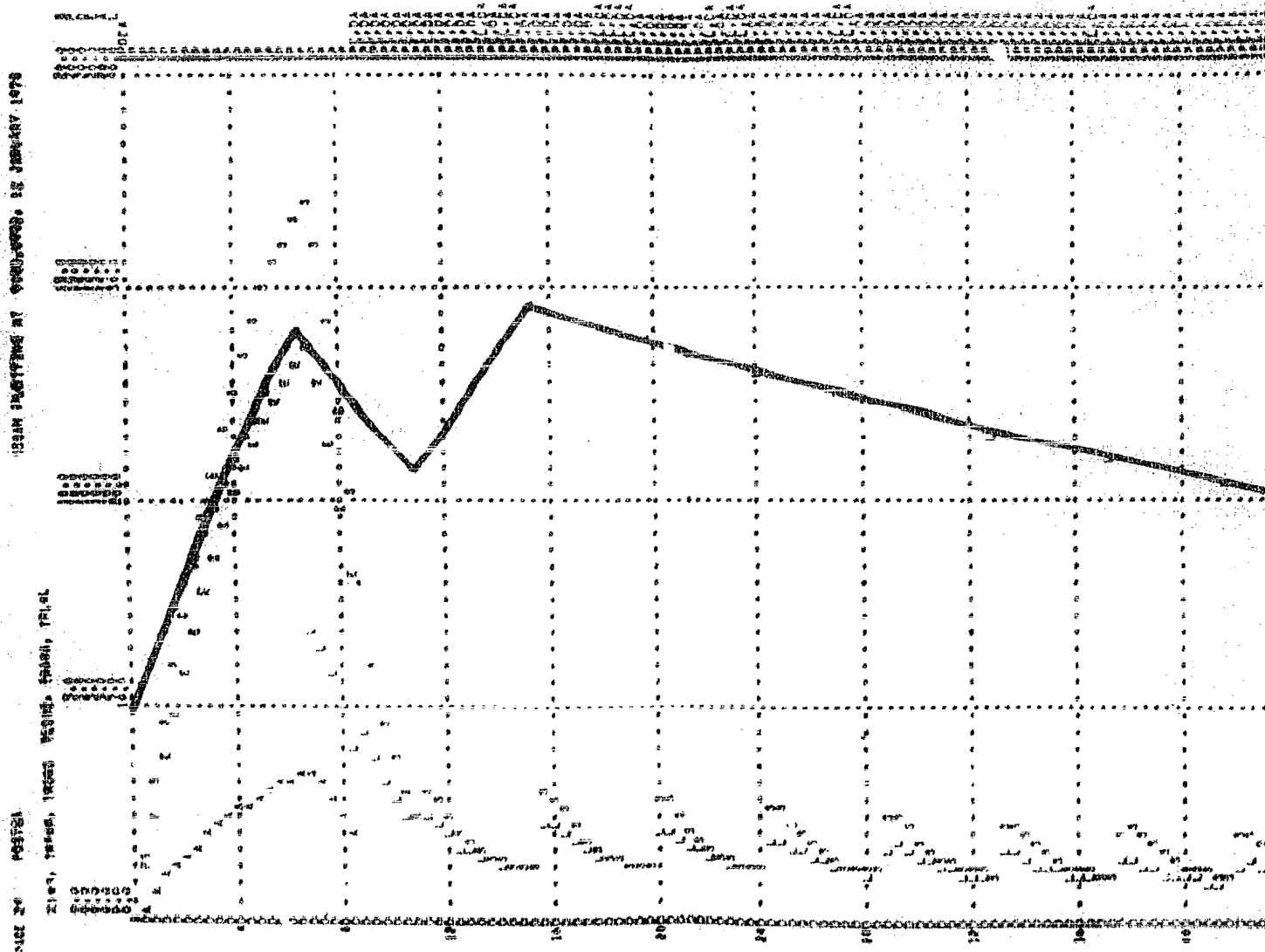
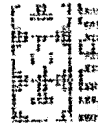
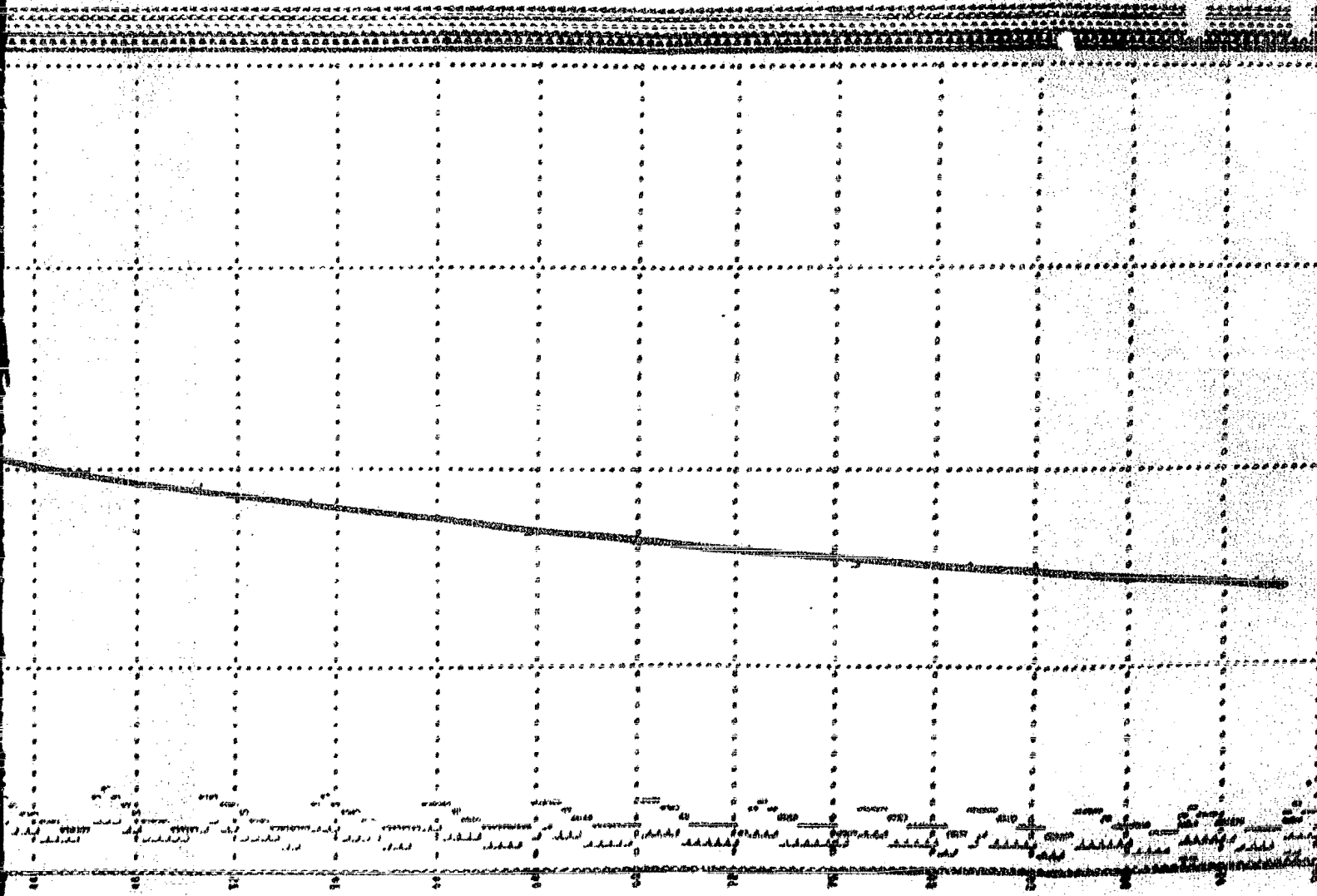
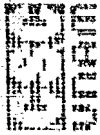


Fig. VI.10. Simulación en computadora del modelo de Potenciación Postetánica del GABA, donde se observa que al inhibir la TRAN el GABA sintetizado (S) aumenta un poco y es igual al producido (P) ya que el degradado (D) es nulo. Un 80% del producido se libera espontáneamente (E) y el 20% restante se almacena (A). El transmisor liberado (L) tiene un aumento durante la facilitación en frecuencia así como durante las pruebas postetánicas, donde el pico máximo se presenta en el segundo estímulo de prueba.





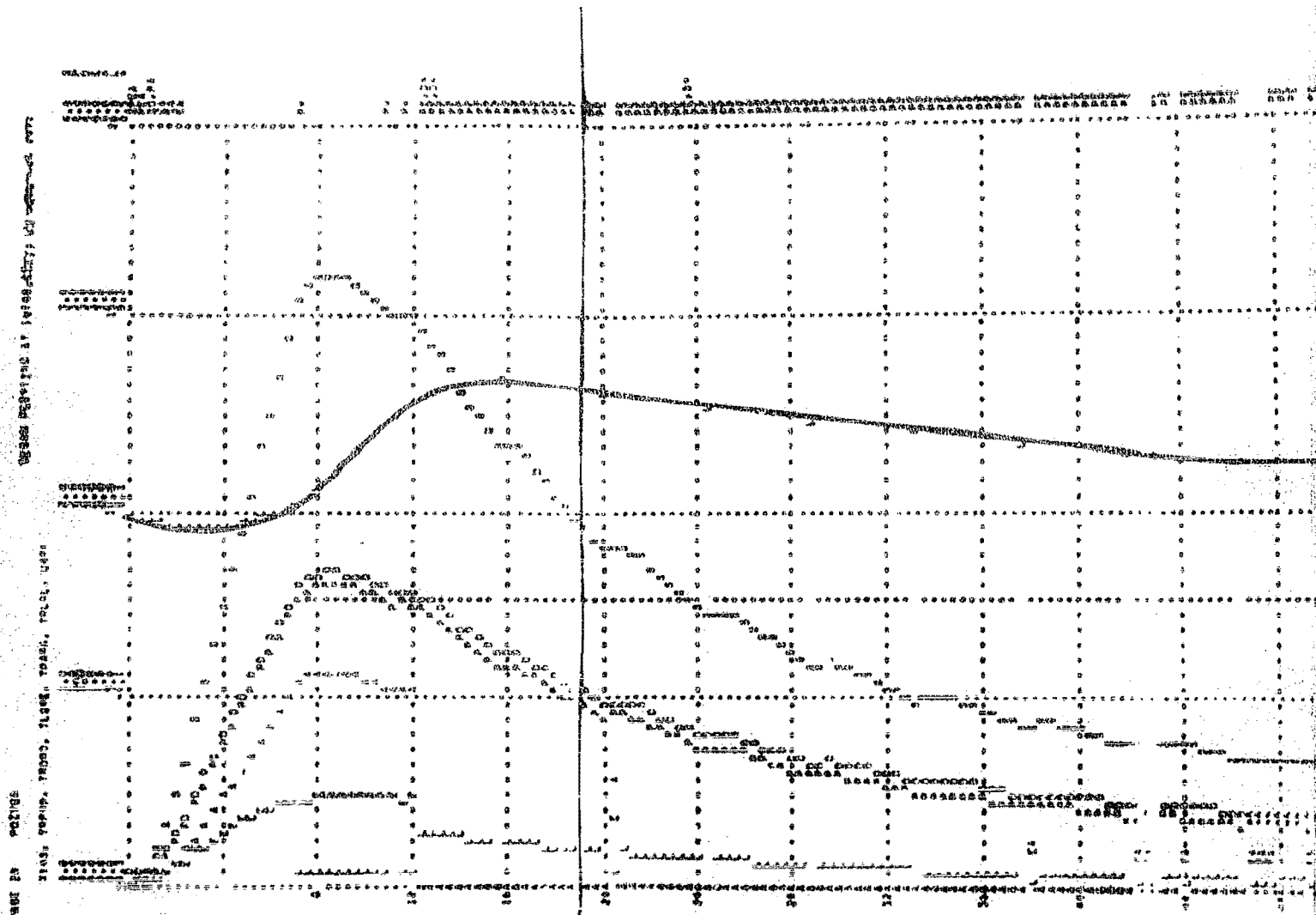


Fig. VI.11. Simulación en computadora del modelo de Potenciación Postetánica del GABA, donde se observa que inhibiendo la GAD disminuye el GABA sintetizado (S), del cual se degrada la mitad (D) mientras que el producido (P) una parte se libera espontáneamente (E) (50%) y otra es almacenada (A). Asimismo durante el tren de pulsos la depresión inicial aumenta notoriamente así como en la potenciación postetánica el pico máximo se presenta en el segundo estímulo de prueba.

NO.	DATE	DESCRIPTION	AMOUNT	CHECK NO.	BANK	INITIALS	REMARKS
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							



## DISCUSION.

Los estudios experimentales realizados "in vitro" en rebandedas de cerebro de rata han intentado comprender los mecanismos por los cuáles el transmisor al ser sintetizado se reparte en diferentes pozos, una que se libera inmediatamente y otra que queda almacenada en la terminal sináptica. Para ello se han introducido drogas que inhiben la actividad de enzimas relacionadas con la síntesis y degradación del neurotransmisor, de lo cuál se ha podido llegar a las siguientes conclusiones :

El transmisor recién sintetizado pasa a dos pozos, en una de ellas se almacenan tres cuartas partes, de las cuáles dos se degradan y la restante se almacena y puede liberarse por estimulación, mientras que la otra cuarta parte se libera espontáneamente hacia el espacio sináptico, pasando por la segunda poza.

Cuando se inhibe la síntesis del transmisor, se observa que el tamaño de las pozas disminuye, aunque la proporción entre ellas no varía, lo cuál lleva a concluir que el transmisor liberado espontáneamente se reduce con esta inhibición, mientras que al inhibir sólo a la transaminasa se ve un gran incremento en la liberación espontánea, lo que sugiere que esta enzima puede regular en alguna forma la proporción entre este transmisor y el que se almacena en la poza o que por otro lado el incremento del tamaño de la poza propicia un incremento en la liberación espontánea debido simplemente a una condición de equilibrio.



Al plantearse los mecanismos internos de la síntesis de trans-  
misor y su localización en diferentes pozos se estudió los efectos  
que tienen en estos mecanismos la aplicación de una estimulación-  
repetitiva, postulando que tiene mecanismos similares que regulan  
tanto la movilización como la fracción de liberación postuladas -  
en capítulos anteriores y se observó cómo afectan las mismas dro-  
gas a estas variables durante estos eventos. En condiciones nor-  
males la simulación de la Potenciación Posttetánica reproduce ade-  
cuadamente los datos experimentales. Cuando se inhibe la activi-  
dad de la GAD se inhibe la movilización y por lo tanto la frac-  
ción de liberación, alcanzando una condición de equilibrio a un -  
nivel más bajo por lo cuál el pico posttetánico se sigue presen-  
tando en el segundo estímulo. Al inhibir tanto la GAD como la TRAN  
disminuye la movilización pero se aumenta la liberación espontá-  
nea, dando como resultado que el pico máximo se presente en el -  
primer estímulo posttetánico, lo cuál podría significar que la ac-  
tividad repetitiva no fue lo suficientemente intensa como para mo-  
dificar en gran proporción la fracción de liberación y que la li-  
beración espontánea se haya incrementado intensamente. Por últi-  
mo cuando se inhibe la TRAN se incrementa grandemente la fracción-  
de liberación y la movilización sufre un poqueñísimo incremento -  
ya que la liberación espontánea se incrementa durante la estimula-  
ción repetitiva. Esta combinación provoca que el primer estímu-  
lo posttetánico sea menor con respecto al último del tétano, sin -  
embargo el pico máximo se sigue presentando en el segundo estímu-  
lo posttetánico.

Es importante notar que este modelo simula la inhibición tónica del neurotransmisor, que este liberando una porción constantemente y que al inhibir su síntesis, naturalmente deja de actuar por lo cuál el animal presenta convulsiones.

Con esto hemos integrado estudios realizados "in vitro" y observado sus posibles consecuencias funcionales en una preparación viva, lo cuál podría sugerir la congruencia entre los postulados de uno y otro método experimental.

Por otro lado se ha intentado estudiar cuál es el mecanismo por el cuál el transmisor se libera tónicamente, observando para ello cuales son los factores fundamentales que regulan estos procesos y como su inhibición produce las convulsiones. Para esto J. D. Wood y S. J. Pesker (34) han propuesto una expresión matemática que define la efectividad de la acción del GABA con respecto a la excitabilidad neuronal, dependiendo fundamentalmente de dos factores: la actividad de la GAD y la raíz cuadrada de la cantidad de GABA en la terminal sináptica, dicha expresión queda como sigue:

$$RE_{GABA} = 100 + \frac{\Delta GAD + 0.4(\sqrt{\Delta GABA})}{1.4}$$

RE<sub>GABA</sub> Efectividad relativa de GABA.

ΔGAD Cambio porcentual de la actividad de la GAD.

ΔGABA Cambio porcentual de GABA.

Con esta expresión pudieron comprobar el efecto de diversas

droga y estudiar su influencia sobre la actividad convulsiva, pudiendo correlacionar un estado de excitabilidad con la acción de una droga por medio de esta expresión matemática y con ello poder predecir su acción convulsivante.

Otros investigadores se han dirigido al estudio de las posibles pozas existentes en la sinapsis y su relación con el transmisor liberado (21) y han propuesto que la terminal sináptica tiene dos pozas donde se realice la síntesis de GABA, cada una de ellas tiene conectada una poza de precursor (GLUT), esto es debido a -- que experimentalmente observaron diferentes velocidades en la acumulación del transmisor.

En base a esto observamos que nuestro modelo integra estos dos enfoques proponiendo que en la terminal sináptica existen dos pozas, la del transmisor liberado espontáneamente y la del transmisor almacenado. Además nuestros postulados concuerdan con los encontrados por Wood et.al. (34) en el hecho de que la excitabilidad de la neurona depende tanto de la actividad de la GAD, como de la cantidad de GABA total, sin embargo estos autores postulan una mayor influencia de la GAD que de la cantidad de GABA, mientras que el Dr. Tapia (29) muestra que la influencia de las dos variables es equivalente. Esta contradicción podría explicarse como un efecto exclusivamente de los fenómenos "in vitro" en contraste con los realizados "in vivo".

CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES.

El presente trabajo intenta mostrar la importancia de la realización de proyectos de carácter interdisciplinario, fundamentalmente por el hecho de que en la época actual los científicos se han aislado en cada una de sus especialidades, olvidando con ello el objetivo original de la ciencia ; "El conocimiento integral del Universo".

En base a lo expuesto en todo el trabajo podemos agrupar las conclusiones en la siguiente forma :

- 1) El trabajo es una muestra particular de cómo al aplicar la simulación matemática y electrónica a fenómenos fisiológicos y psicológicos, se permite el estudio de los posibles mecanismos que los regulan tanto en forma cualitativa como cuantitativa.
- 2) Intenta correlacionar los fenómenos conductuales del condicionamiento clásico e instrumental con fenómenos neurofisiológicos bien estudiados como Potenciación Postetánica, - Habitación y la Plasticidad Heterosináptica. Hasta donde sabemos este es el primer trabajo que intenta realizar un modelo matemático que simule en una sola sinapsis las propiedades de estos eventos, basándose en postulados fisiológicos, psicológicos y bioquímicos.
- 3) Permite evaluar y comprobar los diferentes postulados -

fisiológicos y conductuales relacionados con la memoria y el aprendizaje.

4) Permite relacionar diferentes eventos plásticos con las variables que modelan la unidad funcional del sistema nervioso; la NEURONA y reproducir así los resultados experimentales obtenidos en diferentes preparaciones con el sólo cambio de valores en algunas variables del modelo.

5) Sugiere nuevos postulados susceptibles de comprobación -- por medio de la experimentación y con los resultados obtenidos tener un mejor conocimiento del comportamiento de los mecanismos relacionados con el aprendizaje, ayudando así a aclarar algunas de las incógnitas que se presentan en el estudio de este fenómeno.

Finalmente creemos que la continuación del presente trabajo puede realizarse en las siguientes direcciones :

a) Introduciendo más detalle en los mecanismos que regulan las diferentes variables como la activación específica del AMP cíclico, la conductancia de la membrana al  $Ca^{++}$  o la posible relación del  $Na^+$  con la movilización o síntesis de neurotransmisor y con la fracción de liberación del mismo.

b) En base a este modelo de una neurona, implementar diferen

tes redes neuronales que servirán para simular fenómenos --  
más complejos relacionados con el aprendizaje y la memoria  
cómo son ; deducción de teoremas, juegos, reconocimiento --  
de formas, etc.

"¿ Cuán amplio es el mundo del conocimiento,  
cuán impotente debe sentirse el hombre  
cuando a través de su devenir histórico  
aún no ha podido entender su comportamiento! "

APENDICE.



A.- LISTADO DEL PROGRAMA

GENERAL

---

BURROUGHS B6700/B7700 DYNAMO LEVEL DYN454; 2/27/78

INPUT PHASE BEGIN AT 8:55 42

DYNAMO NOZIP  
RUN UNION

MODELO GENERAL DE UNA NEURONA

PARAMETROS

AMP=0.5  
CFI=0  
CRP=0  
F=1.7  
FI=0.1  
CII=0  
HII=100  
H2=80  
J=4  
JI=10  
LI=0.4  
M3=0.05  
M6=0.8  
M7=0.15  
NP=100  
O=0.4  
P2=0.4  
P5=0  
P6=0.0  
P7=0  
P8=0.8  
PR1=0.08  
T8=0  
UC=6  
UY=10  
V=1  
W2=0

CONDICIONES INICIALES...

CONT=0  
HX1=0  
N2=0.4  
SX1=0  
TRR=20  
TR1=0  
TR2=0  
VC=0  
X1=0  
X2=0  
X3=0

VARIABLES AUXILIARES

A2,K=CLIP(0,1,HX1,K,2)  
A10,K=5X1,K

AIJN.K\*(J1)/(P1.K)

CONECTIVIDAD NORMAL

AUX1.K\*(E1.K)(K3.K)(W1)

ADQUISICION

AUX2.K\*(K4.K)(K3.K)(K5.K)(W2)(U6.K)

OLVIDO

C.K\*CLIP(0,1,CONT.K,7)

CC1.K\*CLIP(0,1,TR2.K,300)

CC2.K\*CLIP(1,0,TR2.K,300)

CC3.K\*CLIP(0,1,TR2.K,45)

CC4.K\*CLIP(0,1,TR2.K,30)

CC5.K\*CLIP(1,0,TR2.K,30)

DE.K\*(AIJN.K-AIJ.K)

FE.K\*TRN.K-PRR.K

FEYIMULO.INCONDICIONADO (CONIDA)

FEY.K\*(K3.K)(U6.K)(P8.K+P9.K)(W4.K+(C.K)(W5.K/4)))(G1.K)(GEI)(P10.K+P11.K)

X

KOT.K\*(R1.K)(M.K)(VC.K)(K2.K)

K1.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K2.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K3.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K4.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K5.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K6.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K7.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K8.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K9.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K10.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K11.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K12.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K13.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K14.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K15.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K16.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K17.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K18.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K19.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K20.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K21.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K22.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K23.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K24.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K25.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K26.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K27.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K28.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K29.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K30.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K31.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K32.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K33.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K34.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K35.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K36.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K37.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K38.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K39.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K40.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K41.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K42.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K43.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K44.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K45.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K46.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K47.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K48.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K49.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K50.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K51.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

K52.K\*CLIP(0,1,VC.K,20)

FACTOR DE LIBERACION

RN.K\*(U6.K)(C2.K)(C3.K)(G1)(R2.K)

REFORZADOR NEGATIVO

RP.K\*(U6.K)(C4.K)(C5.K)(CRP)(R3.K)

REFORZADOR POSITIVO

DIB.K=0

R2.K\*CLIP(1,0,X1.K,0.73)

```

R3.K=CLIP(1,0,X1.K,0.4)
S.K=CLIP(1,0,0.1A,DE.K)
SUM.K=TR1.K+(E1.K)(100)
TRL.K=(TRR.K)(O5.K)(W4.K+(K2.K+(S.K)(K10.K)(K16.K))(W5.K/4))-TRL9.
X
K
TRL9.K=(K1.K)(E.K)(P8.K) TRANSMISOR LIBERADO ESPONTANEAMENTE
TRN.K=X1.K+X2.K+X3.K+20 TRANSMISOR NORMAL
U2.K=(S.K)(E1.K)(K10.K)
U4.K=PULSE(AMP,0,P1,R)
U5.K=(U4.K)(M8.K) ESTIMULO CONDICIONADO (SONIDO)
U6.K=PULSE(1,0.4,P1,K)
W4.K=CLIP(0,1,21.K,0.6)
W5.K=CLIP(4,0,X3.K,0.6)
W9.K=CLIP(0.5,0,HX1.K,0.1)
Y.K=CLIP(1,0,SUM.K,UY) RESPUESTA (SALIVACION)
Z8.K=(RP.K)(K3.K)(W1)
VARIABLES DE FLUJO
DCONT.KL=(U4.K)(31.250)-(CONT.K)(RUB.K)(15.625)
DHX1.KL=((X1.K)(P3.K)(K4.K)(K6.K)(K20.K)(Q1.K)-(PX1.K)(K8.K)+(RN.K
X
)(X1.K)+(W5.K/8)(AUX2.K-(AUX1.R)(W9.K)))(A2.K)
DM20.KL=(M21.K)(M22.K)-(0.001)(M20.K)
DSX1.KL=((2.5)(TRR.K)(U5.K)(K2.K)(R7.K)-(KOT.K)(SX1.K))(W5.K/4)
DTRR.KL=(X1.K-TRL.R)(0.28)
DTR1.KL=(X1.K)(U2.K)(W5.K/4)
DTR2.KL=X1.K
DVC.KL=((U2.K)(15)-(VC.K)(K6CD.K))(W5.K/4)(K15.K)
DX1.KL=((2.5)(TRR.K)(U5.K)-(0.8)(X1.K)
X
2)(R4.K)+(P7)(R6.K))
DX2.KL=((1)(X1.K-X2.K)+(E1.K+RP.K)(K3.K)(W1)-(K3.K)(K5.K)(U6.K)(M
2)(R4.K)+(P7)(R6.K))
DX3.KL=((M10.K)(M11.K)(X2.K)-(M10.K)(X3.K)(.6))(W4.K)
EQUACIONES DE NIVEL.....
CONT.K=(CONT.J+(DT)(DCONT.JK)
HX1.K=HX1.1+(DT)(DHX1.JK) FACTOR DE HABITUACION
M20.K=M20.J+(DT)(DM20.JK) TASA DE HABITUACION
SX1.K=SX1.J+(DT)(DSX1.JK)
TRR.K=TRR.J+(DT)(DTRR.JK) TRANSMISOR REAL
TR1.K=TR1.J+(DT)(DTR1.JK)
TR2.K=TR2.J+(DT)(DTR2.JK)
VC.R=VC.J+(DT)(DVC.JK)
X1.K=X1.J+(DT)(DX1.JK) SINTESIS DE TRANSMISOR
X2.K=X2.J+(DT)(DX2.JK) ACTIVIDAD NEUROENDOCRINA

```

X3.K=X3.J+(DT)(DX3.JK)

ACTIVIDAD GENETICA

SPEC DT=0.064/LENGTH=220/PRTPER=0.4/PLIPER=0.4  
PRINT 1)TR1/2)CONT/3)U4/5)Y/6)P1/7)X1/8)X2/9)X3/10)SX1/11)TR2/12)HX1  
PRINT 13)DE/14)TRR

INPUT PHASE CONCLUDED AT 9: 3 8  
GENERATION PHASE BEGAN AT 9: 3 12  
RUN PHASE GENERATED AT 9: 7 55  
PRINT PHASE GENERATED AT 9: 8 5  
PLOT PHASES GENERATED AT 9: 8 5  
ELAPSED COMPIATION TIME 12 37

NO ZIP TO ALGOL COMPTLER \*\*\*\*\*

DYNAMO SOURCE FILE NAME# D132/C8

**B.- LISTADO DEL PROGRAMA**

**GABA**



```

TRD.K=(K5.K)(X1.K+(C7)(TRR.K)) TRANSMISOR DEGRADADO
TRL.K=(TRR.K)(U5.K)+TRLS.K TRANSMISOR LIBERADO
TRANSMISOR LIBERADO ESPONTANEAMENTE
TRLS.K=(TLS.K)(1-(E.K)(K1.K)(M9.K))
TRN.K=X1.K+X2.K+X3.K+M5 TRANSMISOR NORMAL
TRP.K=(X1.K)(1-K5.K) TRANSMISOR PRODUCIDO
U4.K=PULSE(0.5,0.5,K) ESTIMULO
U5.K=CUL(K)(M8.K)(M12.K) FRACCION DE LIBERACION
EQUACIONES DE FLUJO
TASAS DE INCREMENTO DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO
GGAD.KL=(M1)(TRR.K)(U5.K)+(K2.K)(E.K)+(M6)(GAD.K)(K4.K)
DTRR.KL=X1.K
DTRR.KL=TRR.K-TRD.K-((TRR.K)(U5.K)-(E.K)(K1.K)(M8.K))(C1)
CX1.KL=(K3.K)(GAD.K)(X1.K)(GLUT-X1.K)
CX2.KL=(M2)(X1.K)(X2.K)
CX3.KL=(M10.K)(M11.K)(X2.K)-(X3.K)(C3)
EQUACIONES DE NIVEL
VALORES INICIALES DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO
GAD.K=GAD.J+(DT)(GGAD.KJ)
TR2.K=TR2.J+(DT)(DTRR.KJ)
TRR.K=TRR.J+(DT)(DTRR.KJ)
X1.K=X1.J+(DT)(CX1.KJ)
X2.K=X2.J+(DT)(CX2.KJ)
X3.K=X3.J+(DT)(CX3.KJ)
X1=S(0,20)/TRP=P(0,20)/TRD=D(0,20)/TLS=E(0,20)/TPA=A(0,20)/TRL=L
PRINT 1)GAD/2)X1/3)X2/4)X3/5)TRD/6)TRP/7)TLS/8)TPA/9)TRN/10)TRR/11)TRL
PRINT 12)U4/13)TR2
SPEC DT=0.064/LENGTH=250/PRTPER=0.4/PLTPER=0.4
INPUT PHASE CONCLUDED AT 10:17 36
GENERATION PHASE BEGAN AT 10:17 37
RUN PHASE GENERATED AT 10:17 50
PRINT PHASE GENERATED AT 10:17 50
PLOT PHASES GENERATED AT 10:19 2
ELAPSED COMPILATION TIME 1 8
NO ZIP TO ALGOL COMPILER *****
DYNAMO SOURCE FILE NAME= DI32/CS

```



## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bruner, J. & Tauc, L.  
" Habituation at the synaptic level in Aplysia "  
Nature pp. 37 - 49 April 2 1966
- 2.- Curtis, D.R. & Eccles, J.C.  
" Synaptic action during and after repetitive stimulation "  
J. Physiology NO 150 pp. 374 - 398 1960
- 3.- Del Castillo, J. & Katz, B.  
" Statistical factors involved in neuromuscular facilitation -  
and depression "  
J. Physiology NO 124 pp. 574 - 413
- 4.- Elmqvist, D. & Quastel, D.M.J.  
" A quantitative study of end-plate potentials in isolated -  
human muscle "  
J. Physiology NO 178 pp. 505 - 529 1965
- 5.- Espinosa, E.I.  
" Neurociencia: fisiología y modelos matemáticos de la neu-  
rona "  
Revista de Ingeniería, Fac. Ing. U.N.A.M.  
Vol. XLVII NO 1 Enero-Marzo 1977

6.- Euan, A.I. y Angulo, S.M.

" Simulación por computadores de la facilitación sinéptica "

Tesis profesional Fac. Ing. U.N.A.M. 1976

7.- Hubbard, J. I.

" Repetitive stimulation at the mammalian neuromuscular junction, and the mobilization of transmitter "

J. Physiology NO 169 pp. 641 - 662 1963

8.- Jacklet, J. W. & Lukowiak, K.

Progress in neurobiology

" Neural processes in habituation and sensitization in model systems "

1974

9.- Kandel, E. R. & Tauc, L.

" Heterosynaptic facilitation in neurones of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans* "

J. Physiology NO 181 pp. 1 - 27 1965

10.- Kandel, E.R. & Tauc, L.

" Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans* "

J. Physiology NO 181 pp. 28 - 47 1965

- 11.- Kendel, E. R. & Spenser, W. A.  
 " Cellular neurophysiological approaches in the study of learning "  
 Physiological Reviews Vol. 48 pp. 65 - 134 1968
- 12.- Kendel, E. R. Brunelli, M. Byrne, J. Castelluci, V.  
 " A common presynaptic locus for the synaptic changes underlying short-term habituation and sensitization of the gill-withdrawal reflex in Aplysia "  
 Cold Spring Harbor Symposium 1976
- 13.- Keller, F. S.  
 " Aprendizaje, teoría del refuerzo "  
 Ed. Paidós Buenos Aires, Argentina. 1974
- 14.- Lara, R. y Dominguez, S.  
 " Modelo electrónico de un sistema neuronal "  
 Tesis profesional Fac. Ing. U.N.A.M. 1974
- 15.- Lara, R. Tapia, R. Romero, C. Soria, F.  
 " Electronic simulation of synaptic facilitation and conditioning "  
 Proceedings of the VIII Congress International de Cibernetique -  
 que "  
 Namur, Bélgica 1976

- 16.- Lara, R. Tapia, R. Carvantes, F. Moreno, A. Trujillo, H.  
 " Simulación electrónica de la capacidad de discriminación de  
 frecuencia de la neurona "  
 Memorias III Congreso Academia Nacional de Ingeniería, A. G.  
 Oaxtepec, Mex. México 1977
- 17.- Lara, R.  
 " Simulación electrónica de las propiedades de transmisión y  
 plásticas de la neurona fisiológica "  
 Tesis, Maestría en Ciencias Fac. Medicina U.N.A.M. 1977
- 18.- Lara, R. Tapia, R. Angulo, M. Euan, I.  
 " Mathematical model of synaptic facilitation and conditioning  
 Proceedings of the 6th Annual New England Bioengineering Confe  
 rence  
 University of Rhode Island, U.S.A. 1978
- 19.- Lilley, A. W. & North, K. A. K.  
 " An electrical investigation of effects of repetitive stimu -  
 lation on mammalian neuromuscular junction "  
 J. Neurophysiology Nº 16 pp. 509 - 526 1953
- 20.- Medina, P. J.  
 " Skinner , el Skinnerismo "  
 Revista Ciencia y Desarrollo Nº 18 pp. 24 - 34 1978

- 21.- Patel, A. J. Johnson, A. L. Baláz, R.  
 " Metabolic compartmentation of glutamate associated with the  
 formation of  $\gamma$ -aminobutyrate "  
 J. of Neurochemistry Vol 23 pp. 1271 - 1279 1974
- 22.- Pavlov, I. P.  
 " Conditioned reflexes "  
 Oxford University Dover Publications, Inc. N.Y.
- 23.- Pugh, A. L.  
 Dynamo. Users manual  
 Cambridge, Mass. The MIT Press 1973
- 24.- Roberts, E. & Matthiase, S.  
 "Neurochemistry: At the crossroads of neurobiology "  
 Division of neurosciences, National Medical Center  
 Duarte, Cal 1970
- 25.- Schlapfer, W. T. Tremblay, J. P. Woodson, P. B. J. Bacon-  
 den, S. H.  
 "Frequency facilitation and post-tetanic potentiation of a uni-  
 tary synaptical potential in *Aplysia californica*, are limited  
 by different processes "  
 Brain Research NO 109 pp. 1 - 20 1976

- 26.- Skinner, B. F.  
 " Science and human behavior "  
 Mac. Millan, Publishing Co. Inc. 1953
- 27.- Stanley, J. C.  
 "Computer simulation of a model of habituation "  
 Nature Vol 261 1976
- 28.- Sterling, E. H.  
 " Principios de fisiología humana "  
 Ed. Aguilar Madrid 1955
- 29.- Tapia, R.  
 " Evidence for a synapse - dependent release of GABA  
 Transport phenomena in the nervous system pp. 385-394 1976
- 30.- Teuc, L. & Epstein, R.  
 "Heterosynaptic facilitation as a distinct mechanism in Aply  
 sia "  
 Nature Vol 214 1967
- 31.- Thompson, R. F. & Spencer, W. A.  
 " A model phenomenon for the study of neuronal substrates of  
 behavior "  
 Psychological Review Vol 73 No 1 pp. 16 - 43 1966

32.- Vander, A. J. Sherman, J. M. Luciano, D. S.

" Human Physiology "

Mc Graw - Hill

1975

33.- Voronin, L. L. Gerstein, G. L. Kudryashov, I. E. Ioffe, S. V.

" Elaboration of a conditioned reflex in a single experiment -  
with simultaneous recording of neural activity "

Brain Research Vol 92 pp. 385 - 403 1975

34.- Wood, J. D. & Passaker, J. J.

" Development of an expression which relates the excitable state of the brain to the level of GAD activity and GABA content with particular reference to the action of hydrazine and its derivatives "

J. of Neurochemistry Vol 23 pp. 703 - 712 1974

35.- Wolf, W.

" Introducción a la Psicología "

Breviarios del Fondo de Cultura Económica Mex. 1969