



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Posgrado en Ciencias Biológicas

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Biología Experimental

**SIMULACIÓN POR COMPUTADORA DE LAS
RESPUESTAS ELECTROFISIOLÓGICAS DEL
NEOESTRIADO EN TIEMPO REAL**

TESIS.

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

César Sánchez Vázquez del Mercado

Tutor Principal:

Dra Maria Rosa Ávila Costa. FES Iztacala UNAM

Comité Tutorial:

Dra Silvia Leticia Verdugo Diaz. Facultad de Medicina UNAM

Dr. Francisco Cervantes Pérez. Posgrado en Ciencias Biológica. Biología Experimental

UNAM

México, D.F. Septiembre 2014



Dr. Isidro Ávila Martínez
Director General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día 23 de junio de 2014, se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **DOCTOR EN CIENCIAS** del alumno **SÁNCHEZ VÁZQUEZ DEL MERCADO CÉSAR**, con número de cuenta **089627512**, con la tesis titulada **"SIMULACIÓN POR COMPUTADORA DE LAS RESPUESTAS ELECTROFISIOLÓGICAS DEL NEOESTRIADO EN TIEMPO REAL"**, realizada bajo la dirección de la **DRA. MARÍA ROSA DE LOURDES ÁVILA COSTA**:

Presidente: DRA. ALICIA ELIZABETH HERNÁNDEZ ECHEAGARAY
Vocal: DRA. VERÓNICA ANAYA MARTÍNEZ
Secretario: DRA. SILVIA LETICIA VERDUGO DÍAZ
Suplente: DRA. LAURA COLIN BARENQUE
Suplente: DR. FRANCISCO CERVANTES PÉREZ

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria, D.F., a 14 de agosto de 2014.

María del Coro Arizmendi Arriaga
DRA. MARÍA DEL CORO ARIZMENDI ARRIAGA
COORDINADORA DEL PROGRAMA



c.c.p. Expediente del (la) interesado (a)

Mexico, D.F.

Agosto 2014.

AGRADECIMIENTOS:

- ***Al posgrado en ciencias Biológicas, UNAM***
- ***Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo al ser aceptado en el programa de becarios. (Num Becario 86082)***
- ***A los miembros del Comité Tutorial:***
 - ***Dra Maria Rosa Avila Costa***
 - ***Dra Silvia Leticia Verdugo Díaz***
 - ***Dr. Francisco Cervantes Pérez.***

A mi madre:

(Finada) Dra Rosalba Vazquez del Mercado Valencia.

Desde niño, me permitiste todo lo se me ocurrió hacer. Excepto una cosa....

Contenido

Contenido.....	6
Resumen.....	9
Summary.....	11
Introducción.....	13
Objetivo.....	19
Antecedentes.....	19
Anatomía y Fisiología del neoestriado.....	20
Las Fibras aferentes al neoestriado.....	23
Sinapsis en el Neoestriado.....	27
Sinapsis glutamatérgicas al neoestriado.....	28
Sinapsis GABAérgicas al neoestriado.....	29
Neuronas del Neoestriado.....	30
La neurona principal o de proyección: Espinosa mediana.....	31
Características generales.....	31
Aferentes sinápticas sobre la neurona espinosa mediana.....	32
Tipos de neuronas espinosas medianas.....	34
Biofísica de la neurona espinosa mediana.....	34
Biofísica y Morfología de las Interneuronas GABAérgicas del Neoestriado.....	37
Interneurona GABA/parvalbúmina.....	37
Interneuronas GABA/somatostatina/óxido nítrico sintasa.....	39
Biofísica y morfología de las neuronas colinérgicas del neoestriado.....	40
Teorías del modelado computacional en núcleos neurales.....	42
Aprendizaje por refuerzo en el modelado Actor-Critico. Tendencia hacia el desarrollo de modelos <i>evolutivos</i>	45
Herramientas usadas en la metodología del desarrollo de simulaciones de modelos neurales por computadora.....	47
Integración de algoritmos en programas de simulación neural.....	48
Plataformas y lenguaje adecuados.....	52
Métodos de solución de ecuaciones diferenciales.....	55
Computadoras y recursos físicos para desarrollo de simulaciones neurales biológicas.....	57
elección del método de integración y procedimientos para asegurar la estabilidad y	

precisión de la simulación.....	60
2: Informe experimental	62
Hipótesis.....	62
Material y Métodos	62
Algoritmos usados Construcción del modelo matemático de neostriado por etapas	66
El modelo de integrador difuso con fugas modificado	73
Modelado matemático de la Modulación Dopaminérgica a la la red neostriatal	75
Resultados y discusión	78
Respuestas electrofisiológicas. Análisis cualitativo de señales	78
Análisis cuantitativo de las señales de salida del modelo.....	83
Conclusiones.....	87
Apéndices.....	89
Apéndice A. Cuatro leyes fundamentales Del movimiento de iones en Las células. .	89
Ley de difusión de fick.	90
Ley de Ohm para la diferencia de potenciales.....	90
Neutralidad espacio-carga.....	92
Apéndice B. Ecuación de Hodgkin y Huxley.....	93
Apéndice c. Métodos numéricos de integración.	97
Métodos Explícitos.....	98
Progresión de Euler.	99
Método de Adams Bashforth.	99
Método exponencial de Euler.	100
Métodos Implícitos.....	102
Regresión de Euler.	102
Método de Crank-Nicholson.	102
Apéndice D. Licencia del software GENESIS.....	104
Citas bibliográficas, hemerográficas e hipermedios	107

Resumen.

Recientemente se han desarrollado modelos matemáticos que permiten explicar y definir a través de la ingeniería la manera como se procesa la información de señales eléctricas producidas por iones en el sistema nervioso de los seres vivos. Se han diseñado numerosas propuestas de este tipo, de lo discreto a lo masivo, que operan como segmentos de una neurona, una red, y en últimas fechas con ayuda del supercómputo, hasta conjuntos de núcleos que interactúan en entornos de estímulos y procesamiento a gran escala. De las estructuras neurales más complejas y de más interés ha sido la del grupo denominado de los Ganglios Basales, de los que el Neoestriado forma parte, y sobre el cual se han hecho limitados trabajos de modelado computacional. Se ha demostrado que en esta región residen funciones de aprendizaje, y otras relacionadas con la toma de decisiones bajo las reglas de acción-selección que son ampliamente estudiadas en el aprendizaje autónomo computacional, permitiendo transferir el conocimiento de un campo de investigación a otro.

El presente trabajo propone un modelo computacional en tiempo real, a través de la integración del conocimiento obtenido de experimentos aceptados en biofísica, aplicando las teorías clásicas de compartimientos electrónicos, tales como la ecuación de cable de Rall, las leyes de potencial de partículas de Hodgkin-Huxley, entre otros. Dichos modelos se incorporan en un entorno basado en la *función de integrador con fugas*, a través de un ambiente computacional de simulación neural a gran escala, que entrega una salida de datos equivalente al modelo biológico,

susceptible a ser analizada como un problema Bayesiano, y comparada con el espécimen biológico con éxito.

Para integrar todos los conceptos que soportan la presente tesis, se ha estructurado la información en dos partes: Se hace una revisión del sustento teórico-matemático clásico que se ha desarrollado para conceptualizar la morfología y función experimentalmente en el sistema nervioso de los seres vivos. Posteriormente se habla de las teorías que se han desarrollado a partir de la década de los ochentas a la fecha acerca de los modelos matemáticos de procesos nerviosos por computadora, mismos que sirven de sustento en la segunda parte para explicar de qué forma permiten estructurar teorías complejas sobre el funcionamiento de los Ganglios basales, y en específico de de los núcleos neostriatales desde el punto de vista computacional. Se describe la metodología y la construcción de un modelo computacional operante del Neostriado, disponible en código abierto para toda la comunidad para ser reproducido y estudiado. Abriendo la posibilidad de continuar el trabajo de manera más amplia al aplicar teorías de reciente aparición en el campo de las Neurociencias Computacionales, mismas que son planteadas y discutidas al final del documento.

Abstract.

Recently, several mathematical models have been developed to study and explain the way information is processed in the brain. The models published account for a myriad of perspectives from single neuron segments to neural networks, and lately, with the use of supercomputing facilities, to the study of whole environments of nuclei interacting for massive stimuli and processing. Some of the most complex neural structures -and also most studied- are basal ganglia nuclei in the brain amongst which we can find the Neostriatum. Currently, just a few manuscripts about high scale biological-based computational modeling of this region have been published. It has been demonstrated that the Basal Ganglia region contains functions related to learning and decision making based on rules of the action-selection type, which are of particular interest for the machine autonomous-learning field. This knowledge could be clearly transferred between areas of research. The present work proposes a model of information processing, by integrating knowledge generated from widely accepted experiments in both morphology and biophysics, through integrating theories such as the compartmental electrical model, the Rall's cable equation, and the Hodgking-Huxley particle potential regulations, among others. Additionally, the leaky integrator framework is incorporated in an adapted function. This was accomplished through a computational environment prepared for high scale neural simulation, which delivers data output equivalent to that from the original model, and that can not only be analyzed as a Bayesian problem, but also successfully compared to the biological specimen. For support the whole framework on which this thesis is based, the present document was structured in parts: First I deliver a review of the

classical theoretic and mathematical concepts on which the experimental reports builds the foundations of morphology and function of the nervous system. Then goes through the framework on which, from eighties decade of nineteen century, mathematical models have been under continuous development aimed to be tested on computer simulations. This leads to the next part, on which I give a thorough review and explanation on how this knowledge is modified and integrated with many emerging theories about the Basal Ganglia function and specifically Neostriatum Nucleus. Including the methodology and results of the building of a Neostriatum Working Model, which is open code and available to everybody to be reproduced and studied. All this work leads an open line for explore diverse possibilities, applying emerging theories in the computational Neurosciences field, which are presented and discussed at the end of this document.

Introducción.

El estudio de las neurociencias computacionales tuvo su crecimiento más explosivo en la década de los noventa, teniendo como antecedente todo el conocimiento en biofísica y neurobiología a partir de la electrofisiología en neuronas (Mitchell 2009; Dulam-Banawa et al. 2010). No habían sido posibles los desarrollos de ingeniería sobre la teoría matemática derivada de todas estas líneas de investigación debido a que la infraestructura requerida para hacer cómputo de datos a gran escala, o no estaba al alcance, o bien no se le había puesto a tención a la relevancia de estudiar cómo hace el sistema nervioso para procesar la información como para incorporar equipos de gran costo para estas tareas (Pérez et al. 2009; Cuevas-Tello et al. 2012).

La teoría derivada de la neurobiología ha planteado que en todos estos estudios se encuentran elementos comunes, que bien podrían conjuntarse en tiempo real en un modelo virtual operante (Pérez et al. 2009; Gillespie et al. 2010; Zhang et al. 2010b). A partir de ello se han producido diseños en computadora para plantear cómo interactúan estos elementos desde lo molecular, hasta lo macro-estructural (Gurney 2001b; Bower y Beeman 2005; Bryson 2006).

El modelado computacional tiene las siguientes ventajas: (Bhalla y Bower 1993; Houk et.al. 1998; Thuboshita y Hiroshi 2007).

- Puede proveer de una herramienta de interpretación de los datos experimentales obtenidos.
- Ofrece la ventaja de la visualización y ejecución en el llamado *tiempo*

real. Permitiendo herramientas de análisis muy valiosas para tal fin.

- Permite combinar datos experimentales obtenidos en varias fuentes, y hacer predicciones sobre sus comportamientos, dirigiendo los experimentos en animales
- Permite desarrollar experimentación a nivel biológico sin la presencia del organismo vivo.

A medida que se consolida la relación entre métodos, la relación se hará cada vez más interactiva e interdependiente. Bajo estos conceptos, la función de diseñar experimentos de origen biológico en la computadora, va más allá de simplemente probar conceptos y fórmulas. Se da el sustrato para generar prototipos *ejecutables*, que dirijan la investigación con la formulación de preguntas más directas.

Para acercarse de mejor manera a este fin, es necesario establecer límites y campos de trabajo. Como se verá más adelante, existen varias herramientas de simulación. Dependiendo del diseño metodológico empleado, nos encaminan al estudio de problemas que pueden ir desde algoritmos de difusión y cinética enzimática, hasta redes neuronales con cientos de miles de unidades (Kaebling et al. 1996; Fellous y Linstner 1998; Wilson 2004; Burfoot et al. 2008).

La simulación de la *unidad morfofuncional del sistema nervioso*, la neurona es uno de los campos de trabajo con más producción. Se busca desarrollar algoritmos matemáticos que puedan ejecutarse en una línea de tiempo, y que permitan generar, procesar transportar y transmitir señales eléctricas con la misma fidelidad que en el modelo real (Wilson 1984; Dulam-Banawa et al. 2010). Biológicamente hablando,

estos objetivos tienen definitiva relación con la función y la forma de las células nerviosas, que son bien conocidas y analizadas por los estudiosos de la morfofisiología celular (Pongrácz 1985; Ibáñez-Sandoval et al. 2010). Cada neurona es un centro de procesamiento, en donde la entrada de señales (*input*, homológamente en ingeniería), llega a través de sinapsis al soma o cuerpo celular, o bien al árbol dendrítico. En éstos las señales se modifican y propagan.

Somas y dendritas poseen una membrana excitable con una estructura electrotónica con propiedades tanto activas como pasivas. Esto se debe a la presencia de estructuras proteicas complejas incluidas en su superficie como canales, poros, bombas iónicas, enzimas y receptores, entre otras (Leake et al. 1977; Woody et al. 1984; Roy y Llinás, 2009).

El árbol dendrítico neuronal tiene una gran relevancia en el proceso de construcción de un modelo computacional. A éste llegan la mayoría de las señales entrantes. Como ejemplo en el humano, en las células de Purkinje (ubicadas en cerebelo), se han calculado la llegada de hasta 90 mil sinapsis en su característico *penacho* dendrítico. Las propuestas publicadas en tan solo unos cuantos segmentos dendríticos de dicha célula, han requerido un procesamiento a gran escala con equipo de cómputo especializado (Contreras-Vidal et al. 1997; Bao et al. 2010).

Una simulación que se apegue a lo experimental basada en un modelo biológico tiene que contar con el sustento matemático necesario que permita predecir con toda precisión posible el comportamiento de una neurona genérica, con las variables que describen sus características morfológicas y fisiológicas (Elston 2003; Prescott et al.

2006). Para construir una unidad neural que pueda representarse y *desenvolverse* dentro del medio virtual de una computadora son necesarias las siguientes condiciones (Bower y Beeman 1998, 2005):

- Definición del problema a abordar y precisión de su alcance. Si se requiere estudiar como ejemplo, las propiedades electrotónicas de un segmento neuronal se puede construir un modelo tan minucioso como para considerar algoritmos que planteen actividades a nivel molecular; o bien, de una manera más general, mediante el uso de *representaciones equivalentes* más óptimas.
- Desarrollo de los algoritmos representativos. Existe una extensa variedad de propuestas planteadas. Como ejemplo muy representativo, está el trabajo clásico de Hodgkin y Huxley (1952a-e) en donde se construye una explicación matemática sobre el potencial de reposo en la membrana. Existen además, propuestas de modelos de algoritmos genéticos de función neural (Lu y Doshier 2009; Dulam-Banawa et al. 2010).
- Definición de las plataformas tecnológicas. Una vez diseñado el plan de construcción de la simulación es preciso tener un aproximado de factores como la *intensidad de cómputo* que va a ser necesario consumir. La medida de procesamiento en las computadoras que se basa en la cantidad de operaciones que puede resolver por unidad de tiempo se le denomina *megaflops* (millón de operaciones de punto flotante por segundo). Este tipo de factores, y la necesidad de otros dispositivos,

como las comunicaciones en red, sea con otras computadoras o aparatos de captura de datos, determinan el tipo, capacidad, sistema operativo y lenguaje que será necesario usar. Así como la herramienta de simulación a emplear.

Por último, una vez realizado el esquema de construcción del modelo, viene la realización del trabajo de programación y desarrollo, de manera que los datos se apeguen siempre a lo real, a medida que se vaya completando el esquema planteado.

Como sustento tecnológico y teórico en esta tesis se presenta un panorama general de lo que en la actualidad es el llamado *estado del arte* que se tiene con respecto a la información de morfología neural, biofísica de membranas e histología; aunados a las múltiples teorías aceptadas sobre el comportamiento computacional de las neuronas y sus redes. Actualmente, estas propuestas están a nivel de *validación y discusión*, y permiten construir los modelos matemáticos que operen y generen señales en tiempo real en ambientes de cómputo, equivalentes a la manera en cómo neuronas o grupos de núcleos y vías procesan información (Abnizova et al. 2006; Gurney 2001a; Rietschel et al. 2011), permitiendo poner a disposición esta información de manera que a nivel de laboratorio se puedan contrastar y predecir los datos en los modelos biológicos con los procedimientos adecuados.

En esta propuesta se desglosan los elementos teóricos sobre los cuales se sustentan los objetivos y la hipótesis, centrando en el tema de la actividad de la red de procesamiento de información que intrínsecamente se construye en el núcleo

neoestriado de los mamíferos. El modelo está constituido como se explicará más adelante, por un conjunto de interneuronas que afectan la activación de una célula única de proyección, denominada *Espinosa Mediana*; bajo el influjo de la acción exterior de la dopamina, en una forma de neuromodulación variable, y dependiente de factores externos.

Este modelo, ya publicado (Sanchez-Vazquez et al. 2014, en prensa), se contrasta de manera matemática con las respuestas electrofisiológicas de los modelos reales dentro de los límites posibles. Demostrando que la salida de datos que emite, sí tiene correlación con el modelo biológico. Como se discutirá más adelante, para continuar esta propuesta hace falta desarrollar paradigmas que permitan contrastar y perfeccionar dicha simulación para que se convierta en una verdadera herramienta predictiva y directiva del estudio de la función y el procesamiento neural en los seres vivos.

La presente propuesta deja abierta una línea de investigación en donde quedan pendientes por aplicar y probar las teorías que actualmente se están planteando sobre la función del neoestriado, con el aporte de que permite diseñar paradigmas experimentales para establecer un nexo con los experimentos en muestras biológicas y la ingeniería en sistemas computacionales para dar más precisión y dirección a los planteamientos sobre el tema. Además del evidente beneficio de ahorrar tiempo y recursos al reproducir experimentos sin necesidad del espécimen biológico y el proceso de preparación. Por lo que es una efectiva contribución a la docencia y a la investigación.

Objetivo

Caracterizar una simulación computacional y autónoma del modelo en seres vivos de la actividad neostriatal con base en datos morfológicos y fisiológicos experimentales obtenidos a partir del modelo biológico.

Antecedentes

El grupo de núcleos neuronales conocidos como ganglios basales constituyen un sistema de *bioretroalimentación* positiva hacia la corteza motora de mamíferos, reptiles y aves (Cote y Crutcher 1991). El núcleo más preponderante de los Ganglios Basales es el estriado y sus células principales, llamadas *neuronas espinosas medianas* han sido motivo de profundo estudio; estas neuronas presentan formaciones membranosas particulares, conocidas como *espinas dendríticas*. Son estructuras formadas por extensiones de membrana y citoesqueleto (Wilson y Groves 1980; Wilson 1984).

El comportamiento eléctrico de las membranas de una neurona se modifica por la presencia de espinas dendríticas. Adicionalmente en las espinas medianas se han caracterizado corrientes iónicas particulares, que como se explicará mas adelante, les confieren un estado de potencial dual (Wilson y Kawaguchi 1996)

El modelado por computadora de la actividad eléctrica de una neurona espinosa mediana aislada constituye por sí mismo un reto de ingeniería que requiere gran

cantidad de recursos matemáticos y de informática. El problema de estudio se vuelve más complejo cuando hay que agregar la interacción de esta célula en una red con características morfofuncionales particulares, como lo es la red del neocórtex, conformada básicamente por interneuronas GABAérgicas y colinérgicas, diferenciadas en el laboratorio por sus características morfológicas y electrofisiológicas.

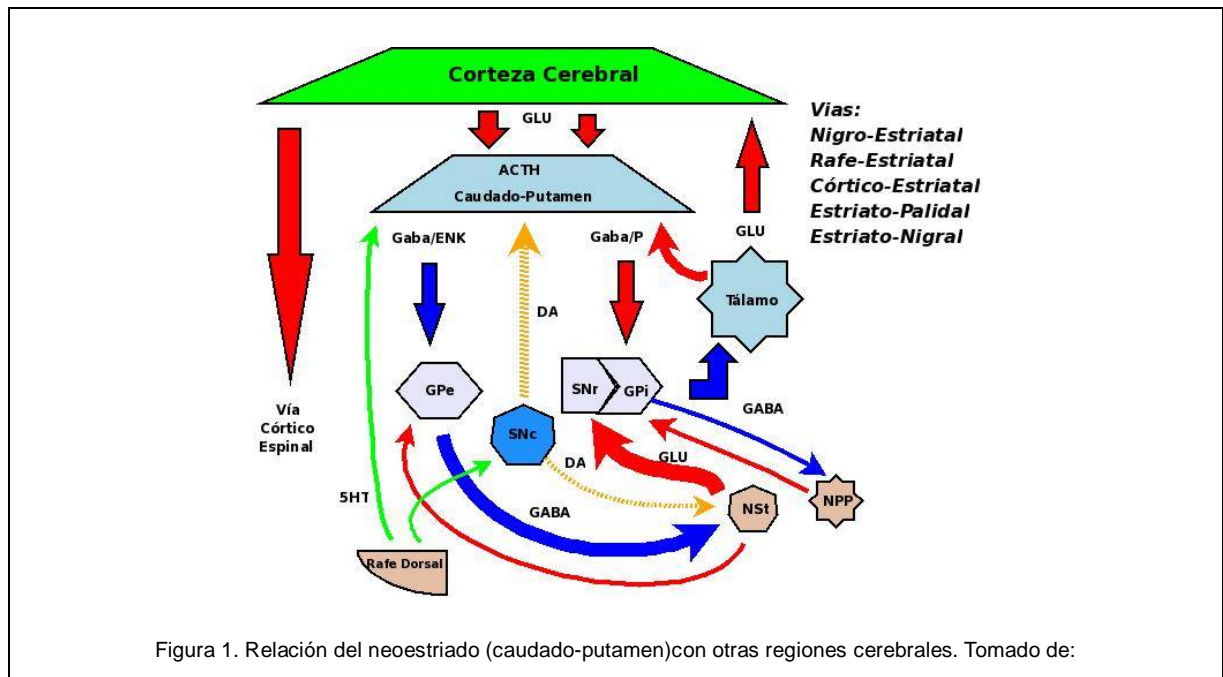
Recurrentemente una forma de resolver un problema desde el punto de vista de la ingeniería es utilizando la construcción de lo *global a lo particular* (Segev et al. 1985; Sturm et al; 2010). Es decir, de forma metódica aislar las variables más preponderantes en un modelo básico modular, e ir probando su funcionalidad en un ciclo que permita incorporar variables cada vez más concretas (Berns 1998; Bar-Gad 2003; Atallah 2007).

Con esta óptica se revisan a continuación las características más importantes reportadas desde el punto de vista neurobiológico de los tipos neuronales involucrados en el neocórtex y su conectividad. Posteriormente las teorías matemáticas que se están validando para reconstruir la actividad neocortical en tiempo real. Dicho marco teórico provee los elementos para la construcción del modelo propuesto y su posterior análisis.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL NEOCÓRTEX.

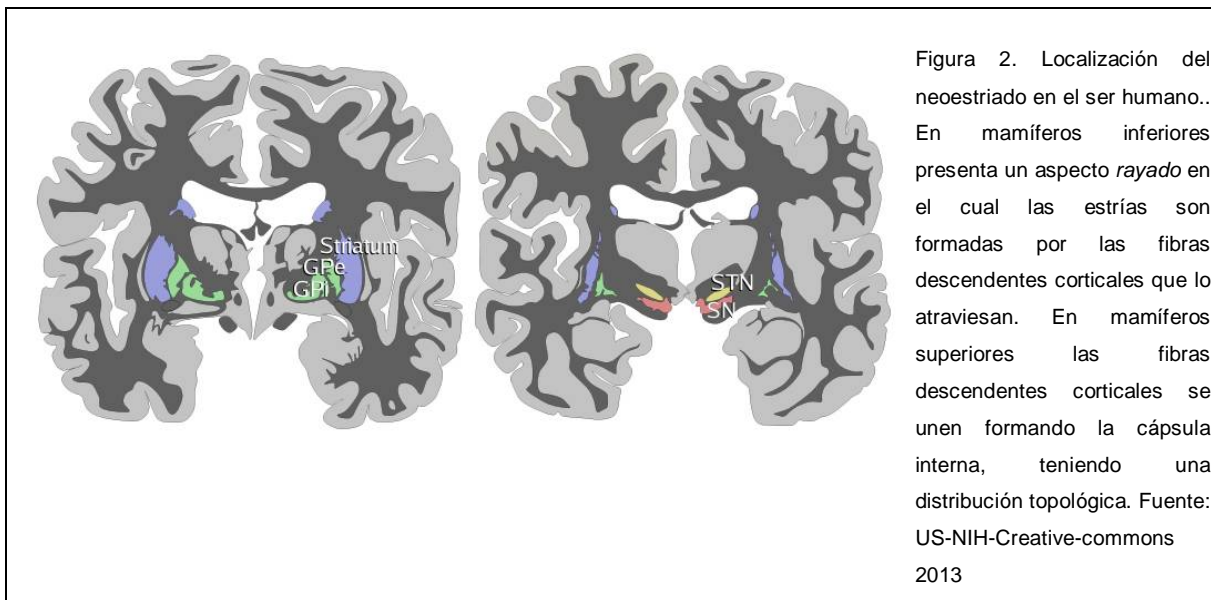
El neocórtex es una estructura subcortical que forma parte de los ganglios basales con múltiples relaciones y conexiones entre núcleos (figura 1). En la mayoría de las especies de vertebrados este núcleo es el más prominente de las estructuras

subcorticales telencefálicas. Se localiza en el cerebro anterior de reptiles, aves y mamíferos. En mamíferos superiores el neostriado se divide en los núcleos caudado y putamen, los cuales se encuentran separados por la cápsula interna, que es formada por las fibras corticales descendentes (ver figura 2). En mamíferos inferiores las fibras descendentes están dispersas y no forman la cápsula interna por lo que dan al núcleo un aspecto rallado cuando éste es observado en un corte sagital. No posee una organización laminar como las cortezas cerebral o cerebelosa.



El neostriado está relacionado con la función motora (Deniau y Chevalier 1984; DeLong y Wichmann 2009). Esta observación se ha basado en los estudios de enfermedades neurodegenerativas como es el caso de la enfermedad de Párkinson y la corea de Huntington. Asimismo, el neostriado se ha relacionado con la

generación de movimientos voluntarios (Yelnik et al. 2000; Pollack 2001; Wilson 2004; Utter y Basso 2008). Sin embargo, no se sabe cómo este grupo de núcleos contribuye a la generación de estos movimientos. El déficit motor se relaciona con la presencia anormal de actividad durante los movimientos voluntarios o en reposo (Wickens y Wilson 1998).



La actividad dopaminérgica del mesencéfalo al neostriado es indispensable para el control de las funciones de los ganglios basales a través de las vías córtico-estriato-pálido-talamico-corticales. La disminución en la concentración de dopamina en el neostriado produce la enfermedad de Párkinson que lleva a la pérdida del movimiento normal y al déficit cognitivo. El exceso de dopamina en esta zona puede causar movimientos anormales como coreas, distonías y tics, e incluso desórdenes del pensamiento (Krause et al. 2004a; Temel et al. 2006).

El papel que juega el neostriado en el funcionamiento cerebral es definido como un proceso de desinhibición en el cual, la activación del conjunto de núcleos estriatales produce la inhibición de las neuronas del globo pálido y de la sustancia *nigra reticulata*. Las neuronas de estos núcleos se caracterizan por tener predominantemente actividad tónica inhibitoria sobre sus núcleos blanco en el tálamo predominantemente. Cuando las neuronas *nigrales* y *palidales* son inhibidas por las aferentes neostriatales disminuye la inhibición tónica producida por éstas (desinhibición) aumentando de este modo la actividad en los núcleos blanco (Chevalier y Deniau 1984; Chevalier et al. 1984; 1985; Deniau y Chevalier 1984; 1985).

El neostriado es modulado por varias moléculas transmisoras, como la dopamina, la acetilcolina y la serotonina. En la región dorsal de esta estructura se ha propuesto que la dopamina contribuye a la coordinación sensorio-motora durante el desarrollo de una respuesta en una serie de procesos preparatorios para respuestas predefinidas (Marsden 1992). En la región ventral la dopamina influencia el impacto de un estímulo relacionado con una recompensa (Ray y Strafella 2010; Schultz 2010; Voon et al. 2010). La actividad colinérgica es intrínseca al neostriado y es producida por las neuronas gigantes no espinosas (Fudge y Haber 2002; Mattsson et al. 2007; Pakhotin y Bracci 2007). La serotonina se origina en los núcleos del raqué dorsal (Gardier et al. 2000; Takano et al. 2010).

LAS FIBRAS AFERENTES AL NEOESTRIADO

Las entradas corticales glutamatérgicas que llegan al neostriado surgen

principalmente de las áreas sensoriales, motoras y de asociación. Estas convergen con aferencias también de glutamato, que se originan en los núcleos intralaminares talámicos, a las que se suman vías dopaminérgicas que surgen desde la sustancia *nigra pars compacta* y otras serotoninérgicas que se originan en núcleo del rafe dorsal (Parent y Hazrati 1995a-b; Takano et al. 2010).

Las fibras aferentes de corteza arborizan en el neocórtex con el patrón definido por Cajal como axodendrítico cruciforme (Ramón y Cajal 1911; Graybiel 1995; Tepper y Bolam 2004; Wiesendanger et al. 2004). El término cruciforme se refiere a que las fibras viajan a través del núcleo cruzando sobre las dendritas de distintas neuronas, haciendo sinapsis con éstas a su paso (*en passant*) (DiFiglia y Aronin 1982; Parent y Parent 2006).

Una fibra aferente al neocórtex cruza los campos dendríticos de muchas neuronas, pero hace pocas sinapsis con cada una a su paso. Mediante registros electrofisiológicos, Mori *et al.* (1994) calcularon que cada aferente deja en promedio de uno a dos botones en cada neurona postsináptica. Mediante técnicas anatómicas Wilson y Groves (1980) calcularon que cada aferente córtico-estriatal puede presentar no más de tres o cuatro contactos sobre cada neurona espinosa mediana. En general, las sinapsis se realizan en las espinas dendríticas (aprox. 80%), (Pongrácz, 1985). Este patrón parece estar presente tanto por las entradas corticales como por las talámicas (Ibáñez-Sandoval et al. 2010).

Algunos estudios muestran que una pequeña porción de la corteza cerebral proyecta a grandes regiones del neocórtex con dirección rostro-caudal (Glickstein 2003;

Pollack, 2001; Tepper y Bolam, 2004; Wiesendanger et al. 2004). Muchas aferentes corticales convergen sobre una misma población neuronal. No existe un control exclusivo de alguna de las cortezas sobre alguna región del neostriado en particular (Prensa y Parent, 2001). Sin embargo, cabe señalar que regiones funcionalmente relacionadas de la corteza proyectan sus fibras a grandes regiones del neostriado guardando cierta organización topográfica. Parent en su modelo clásico (1990), sugiere que no hay convergencia de información desde la corteza cerebral al neostriado y que ésta es finamente segregada formando múltiples representaciones en sus proyecciones al segmento externo del globo pálido y a la región reticulada de la sustancia *nigra* (Parent y Hazrati, 1995a; Parent y Hazrati, 1995b).

Por el contrario, otros autores han propuesto que la información cortical ingresa al neostriado en un patrón absolutamente convergente. Esta convergencia es llevada a cabo por la sobreposición de grupos de terminales axónicas córtico-estriatales (Gurney, 2001b; Neumann, 2001).

Más recientemente, la conectividad del neostriado es propuesta por algunos autores como un conjunto de vías en paralelo organizadas macroscópicamente, que participan en el procesamiento de información desde áreas corticales y talámicas funcionalmente relacionadas (Graybiel 2001; Glickstein 2003; Sommer 2003; Tepper y Bolam 2004; Temel et al. 2005; Anderson 2010; Lovinger 2010). La información que fluye a través de esas vías es procesada en este grupo de núcleos, y va a la salida de los ganglios basales. Esta a su vez es enviada al mesencéfalo, así como transportada a través de vías directas e indirectas a distintas regiones del tálamo y la corteza. Han sido definidas cinco vías paralelas por las que fluye la información a

través del neostriado (Parent 1990).

Pese a que el neostriado parece ser un núcleo homogéneo en el ámbito macroscópico, a escala microscópica es histológicamente heterogéneo. Los estudios histoquímicos hablan de compartimentos bioquímicamente especializados (Graybiel, 2005). Existen regiones pobres en la actividad de las enzimas acetil-colinesterasa y tirosina hidroxilasa, así como en los péptidos somatostatina o calbindina, pero que muestran muchos receptores a opiáceos tipo μ (encefalinas) y sustancia P. Estas regiones son denominadas *estriosomas*, las cuales tienen el diámetro cercano al reconocido para las columnas corticales (30-100 μ M) (Graybiel 2004; Sato et al. 2008). Los receptores muscarínicos μ están particularmente concentrados en los estriosomas (Sato et al. 2008). Se calcula que los estriosomas son el 20 % del volumen estriatal (Mikula et al. 2009), están embebidos en una región a la cual se le denominó *matriz* que muestra mayor actividad de acetil-colinesterasa y mayor histofluorescencia relacionada con el sistema catecolaminérgico (Gerfen 1992; Joel y Weiner 2000; Capper-Loup et al. 2002; Matsuda et al. 2009).

El sistema dopaminérgico inerva preferentemente tanto a la matriz como a los estriosomas (Lobo 2009; Matsuda et al. 2009; Aceves et al. 2011). Las regiones corticales prefrontal insular y amigdalina inervan a los estriosomas, mientras que las cortezas sensorial, motora y el giro cingulado inervan preferentemente a la matriz (Haber et al. 2000; Prensa y Parent, 2001).

Sólo parte (alrededor del 50%) de las entradas corticales que llegan a las espinas dendríticas de las neuronas espinosas medianas poseen una conexión

dopaminérgica (Pongrácz 1985; Kawaguchi y Kubota 1993;).

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

Para la construcción de nuestro modelo tomaremos en cuenta dos puntos de lo que se ha dicho: 1) que una fibra aferente hace de uno a cuatro contactos sinápticos con una neurona postsináptica siendo esta última glutamatérgica, y 2) que la mayor parte de las entradas excitatorias rápidas (*fast ligand gate*) son glutamatérgicas.

De las aferentes mencionadas sólo las glutamatérgicas y las serotoninérgicas pueden activar receptores acoplados directamente a un canal (receptores-canal), generando respuestas sinápticas rápidas (con duración del orden de milisegundos). El receptor 5-HT, está acoplado a un canal permeable a cationes monovalentes (Na⁺/K⁺) (Takano et al. 2010). No obstante, sólo se han descrito potenciales sinápticos mediados por este receptor en cultivos de neostriado (Gardier et al. 2000; Yoshida et al. 2010). Las sinapsis excitadoras rápidas generadas por glutamato son las más comúnmente encontradas en el neostriado (Ibáñez-Sandoval et al. 2010; Qi et al. 2010a; 2010b).

SINAPSIS EN EL NEOESTRIADO

Los elementos que constituyen las sinapsis han sido propuestos y corroborados ampliamente en la neurobiología clásica. Son esenciales y determinantes para el

modelado matemático.

La acción sináptica puede activar directamente receptores-canal, permitiendo el flujo de carga iónica a favor de su gradiente electro-químico. Por otro lado, la acción sináptica puede activar receptores que no están acoplados directamente con un canal iónico, sino que están ligados a sistemas de transducción trans-membranal acoplados a las proteínas G u otros sistemas de mensajería intracelular .

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

Sinapsis glutamatérgicas al neostriado

Las aferentes cortico-estriatales son bilaterales y se originan en la rata y el mono, de células piramidales concentradas en la capa V (Anderson et al. 2010), distribuyéndose en espacios de cientos de micrómetros entre una célula piramidal y otra (Helmich et al. 2010). En el gato la mayoría de las neuronas corticales de proyección al neostriado se localizan en las capas II y III, con una minoría en las capas V y VI (Graybiel 2004; Parent y Parent 2006; DeLong y Wichmann 2009).

En todas las especies estudiadas, las aferentes córtico-estriatales glutamatérgicas forman la mayoría de los contactos con las espinas de las neuronas espinosas

medianas. Las sinapsis córtico-estriatales se forman en la cabeza de las espinas. Se ha calculado que la cantidad de contactos generados por cada fibra aferente es de uno a dos botones sinápticos por cada neurona espinosa mediana (Elston 2003; Glickstein 2003; Tepper y Bolam 2004; Wiesendanger et al. 2004; Parent y Parent 2006).

Otras aferentes glutamatérgicas son las tálamo-estriatales, que se originan principalmente en los núcleos intralaminares centromediano 29 %, y parafascicular 12 % (Elston, 2003; Temel et al. 2005), y secundariamente en los núcleos de la línea media (Barnes et al. 2005), además de núcleos de relevo como el ventral anterior, el ventral lateral, el lateral posterior, el mediodorsal y los núcleos pulvinares (Haber et al. 2000; Joel y Weiner, 2000; Parent y Parent, 2006).

Aunque el 80% de las sinapsis sobre las dendritas de las neuronas estriatales son Gray tipo I y glutamatérgicas, también hay sinapsis Gray tipo II GABAérgicas (Ibáñez-Sandoval et al. 2010; Tepper et al. 2010). Se ha descrito que algunas de las entradas talámicas contienen péptidos neuroactivos como: sustancia P, colecistokinina, péptido vasoactivo intestinal y el péptido relacionado con la calcitonina (Kawaguchi y Kubota, 1993; Tepper y Bolam, 2004).

Sinapsis GABAérgicas al neostriado.

Hasta hoy se piensa que la actividad GABAérgica es principalmente producida por las interacciones entre las mismas neuronas principales o de proyección, las neuronas espinosas medianas. El axón de las neuronas principales genera colaterales antes de salir del núcleo (Suri et al. 2001). Las colaterales se restringen a

la vecindad de la neurona en un radio de 0.25 mm (Qi et al. 2010a) y hacen sinapsis simétricas con la cabeza y troncos de las espinas dendríticas de las neuronas vecinas (Bennett et al. 2000; Chang et al. 1982; Kawaguchi et al. 1989; Wilson 2004). Sin embargo, Jaeger et al. (2005) han descrito que dicha inhibición lateral es débil o inexistente cuando la buscaron a través del registro electrofisiológico intracelular de neuronas vecinas. Las sinapsis simétricas también se pueden localizar en las regiones proximales de las dendritas, en el soma y en el segmento inicial del axón (Wilson 2004). Otra interacción GABAérgica es producida por las interneuronas *medianas no espinosas*. Estas neuronas presentan inmunorreactividad a parvalbúmina, y sus axones terminan en el dominio somato-dendrítico proximal de las neuronas espinosas de proyección (Anderson et al. 2010; Bao et al. 2010).

NEURONAS DEL NEOESTRIADO

El neocóstriado está constituido por diferentes tipos neuronales: neuronas principales o de proyección, que son las neuronas espinosas medianas, y de neuronas locales o interneuronas; entre las cuales están los varios tipos de neuronas GABAérgicas y colinérgicas. Se han propuesto diferentes clasificaciones (Chang et al. 1982; DiFiglia y Aronin, 1982). En ratas la relación entre neuronas de proyección e interneuronas es de 9:1 (Graveland y DiFiglia, 1985; Tepper y Bolam, 2004) mientras que en primates es de 3:1 (DiFiglia y Aronin, 1982; Staiger et al. 2004).

La neurona principal o de proyección: Espinosa mediana.*Características generales.*

De la población total de neuronas del neocórtex, las neuronas principales o de proyección son la mayoría (90-95% en la rata). La neurona principal es llamada espinosa mediana debido al tamaño de su soma (10 a 20 μM) y a la gran cantidad de espinas que cubren sus dendritas.

Del soma surgen troncos dendríticos de 23 μM de diámetro. El soma y las dendritas primarias están usualmente libres de espinas. Los troncos primarios se dividen a una distancia de 10-30 μM de su nacimiento del soma (Fig3).



Kemp y Powell en 1970 consideraron a las neuronas espinosas medianas como interneuronas. Posteriormente, Graveland et al. (1985) mostraron que las neuronas espinosas medianas proyectan sus axones hacia fuera del neostriado, considerándose entonces como neuronas de proyección. Las neuronas espinosas medianas son GABAérgicas (Chevalier et al. 1985; Deniau y Chevalier, 1985) y co-liberan varios neuropéptidos como dinorfina, sustancia P y encefalinas (Graybiel, 2005).

La densidad de espinas decae a cerca de la mitad en los extremos distales de las dendritas (Wilson y Groves 1980; Kawaguchi et al. 1989; Wilson y Goldberg 2006). El axón de las neuronas espinosas medianas presenta un segmento inicial bien definido que surge del soma ó de una dendrita primaria. El axón principal emite varias colaterales antes de dejar la vecindad (500 μ M) del soma y dichas colaterales dan origen a una arborización colateral local que hace contactos sinápticos con las neuronas vecinas (Preston et al. 1980; Ben D et al. 2000).

Aferentes sinápticas sobre la neurona espinosa mediana.

Se reconocen dos aferentes principales al neostriado: Las entradas glutamatérgicas provenientes de la corteza cerebral y del tálamo inervan principalmente a las neuronas espinosas medianas. Las entradas dopaminérgicas se originan en la sustancia *nigra pars compacta* y en el área ventral tegmental (Graveland et al. 1985; Gurney, 2001a). La figura 4 muestra la organización de las aferentes a las neuronas espinosas medianas. Las interacciones dopaminérgicas han sido localizadas sobre las neuronas espinosas medianas de la siguiente manera (Gurney

2001a; Pongrácz, 1985):

- 59 % sobre espinas dendríticas
- 35 % sobre los cuellos de las espinas dendríticas y dendritas, y
- 6 % sobre cuerpos celulares.

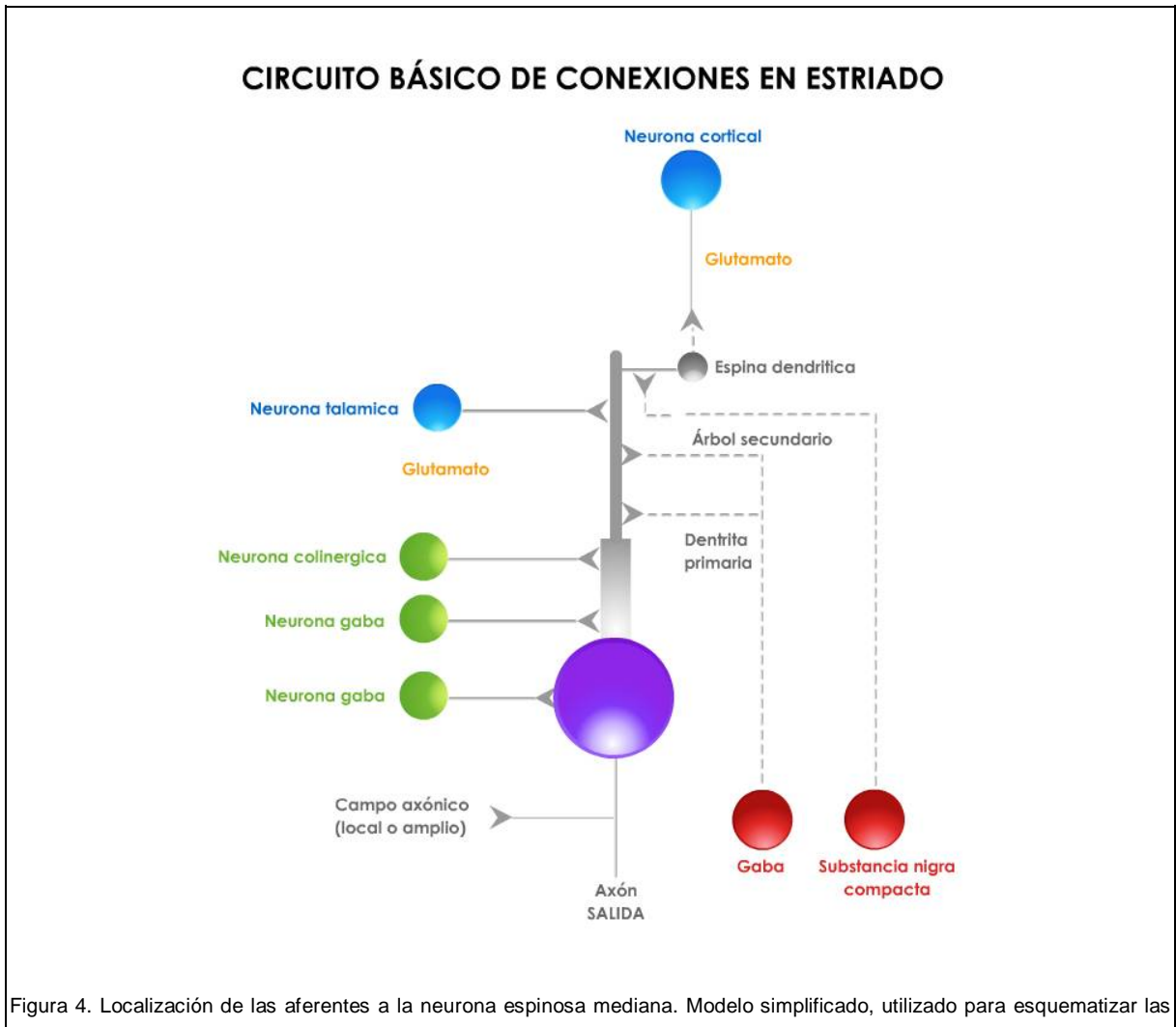


Figura 4. Localización de las aferentes a la neurona espinosa mediana. Modelo simplificado, utilizado para esquematizar las

conexiones a modelar. Agrandar esta imagen porque las letras no se ven

Tipos de neuronas espinosas medianas.

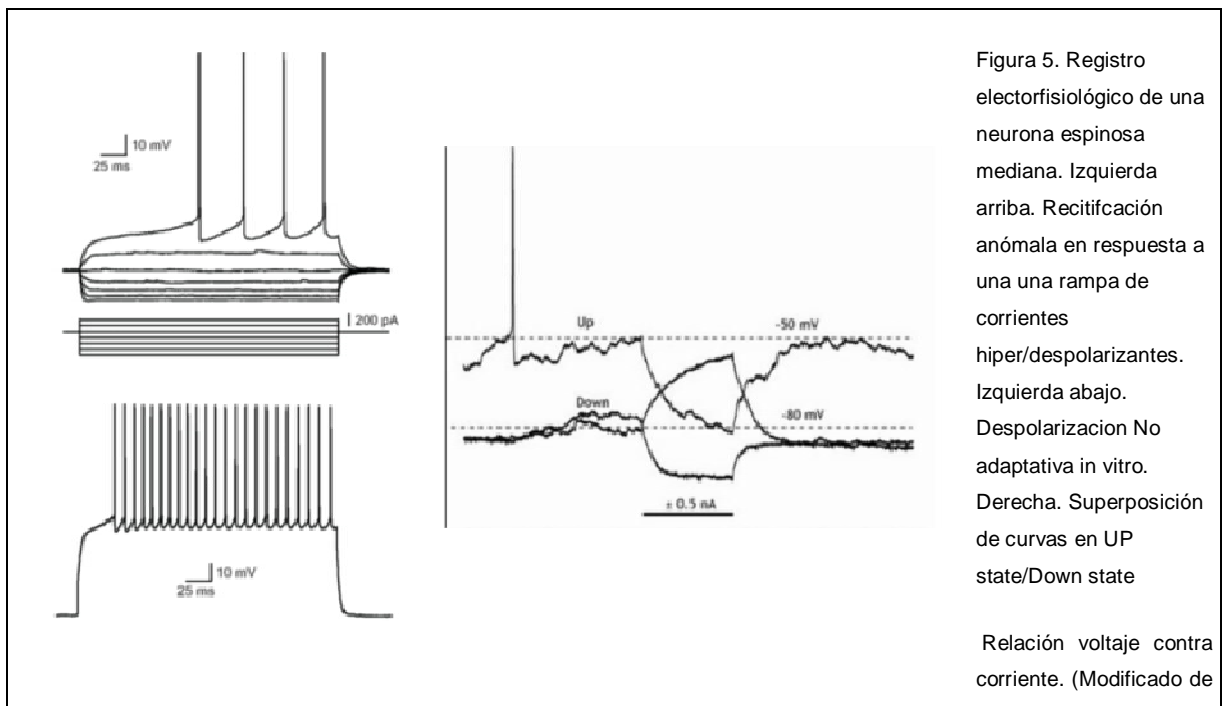
Al menos dos tipos de fibras eferentes del neostriado pueden ser identificadas en la rata, las cuales surgen de neuronas espinosas medianas (Freund et al. 1984; Bargas et al. 1988; Kawaguchi et al. 1989; Lobo 2009). En el primero, hay una gran cantidad de axones que arborizan principalmente en el segmento externo del globo pálido. El otro tipo proyecta poco a esta estructura, innervando principalmente al segmento interno (núcleo entopeduncular en la rata) y a la sustancia *nigra reticulata* (Chang et al. 1982; Aceves et al. 2011) . En el globo pálido y en la sustancia *nigra reticulata*, los axones de las neuronas espinosas medianas arborizan en un patrón muy característico denominado axodendrítico longitudinal (Parent, 1990).

Existe una población de neuronas espinosas que presentan axón largo y son denominadas por Graybiel,(2001; Pasik y Pasik, 2002) como *espinosa mediana tipo II* y que se caracterizan en el mono por la presencia de menor densidad de espinas, pero a lo largo de todo el árbol dendrítico, incluyendo las dendritas proximales y ocasionalmente, el soma. Algunas de estas neuronas son positivas a sustancia P.

Biofísica de la neurona espinosa mediana.

En registros realizados *in vivo*, las neuronas espinosas medianas presentan un patrón temporal de disparo característico: son silentes la mayor parte del tiempo y presentan un potencial de membrana en reposo de alrededor de -80 mV (Wilson y

Kawaguchi 1996; Wilson y Goldberg 2006). Ocasionalmente, pueden presentar una despolarización prolongada en forma de rampa que dura de 0.5 a 3 segundos, después de la cual la neurona se vuelve nuevamente silente (Wilson 1984; Wilson, y Kawaguchi 1996). Estas despolarizaciones son de origen sináptico, muy probablemente comandadas por la corteza cerebral (André et al. 2010; Qi et al. 2010a; 2010b) y dan origen a trenes de potenciales de acción. Al estado de reposo se le denominó *down state* y al estado despolarizado ocasional se le denominó *up state*. La frecuencia del tren de potenciales de acción rara vez pasa de los 40 Hz y no es rítmica (Bargas et al. 1991; Wickens y Wilson, 1998). La figura 5 muestra una gráfica de la función voltaje-corriente de una neurona espinosa mediana registrada en condiciones *in vitro*.



Wilson 2008)

Cuando la neurona espinosa mediana es registrada *in vitro* el potencial de membrana en reposo es generalmente más negativo. Las neuronas son silentes y los potenciales de acción tienen fase positiva de entre 5 y 20 mV (Kita et al. 1984; et al. 1988; Kawaguchi et al. 1989; Reyes et al. 1998).

En el caso de las neuronas espinosas medianas la resistencia de entrada (R_{in}) registrada *in vivo* es de 10-20 M Ω (Sugimori et al. 1978) e *in vitro* en rebanadas es de 58 ± 4 M Ω con una variabilidad de 20-97 M Ω , medidos a 70 mV (Surmeier et al. 1988; Bargas et al. 1989; Aceves et al. 2011). La resistencia de entrada decrece cuando se incrementa la polarización de la membrana. En sentido despolarizante, R_{in} aumenta de manera continua en todo el intervalo subumbral, excepto en los últimos 10 mV. A esto se le llama rectificación entrante. Contribuyendo a la rectificación en dirección despolarizante, se activa una conductancia despolarizante sensible al voltaje.

La constante de tiempo determinada en reposo es de 10 a 15 ms. La longitud electrotónica calculada es de 1.5 a 1.8 constantes de espacio. Ambas variables son sensibles al voltaje y disminuyen en paralelo con el aumento de R_N , cuando la célula se despolariza (Bargas et al. 1988,1991; Wilson y Kawaguchi 1996; Wilson y Goldberg 2006).

Las neuronas espinosas en rebanadas *in vitro* presentan pocos potenciales sinápticos espontáneos, alrededor de un evento cada segundo (Flores-Hernández et

al. 1994; Galarraga et al. 1994). Sin embargo, la frecuencia de registro de potenciales sinápticos espontáneos puede ser aumentada experimentalmente después de denervar de fibras dopaminérgicas mediante la inyección de 6-Hidroxidopamina en la *pars compacta* de la sustancia *nigra*, o después de agregar 4-aminopiridina, o aumentar la concentración exterior de K^+ . El efecto de la denervación dopaminérgica dura varios meses, lo cual sugiere una influencia tónica inhibitoria de la inervación dopaminérgica sobre las entradas sinápticas a las neuronas estriatales (Galarraga et al. 1990).

In vitro, los potenciales sinápticos inhibitorios (GABAérgicos) tienen un potencial de inversión de entre -57 a -62 mV (Ribak et al. 1979; Nisenbaum et al. 1992a; Boyes y Bolam, 2007), que es positivo con respecto al potencial de reposo (-84 mV), provocando que los potenciales sinápticos GABAérgicos registrados en neuronas espinosas medianas *in vitro* sean depolarizantes (Kita et al. 1984; Misgeld et al. 1995). Esto sucede en muchas neuronas (Brown y Varkey 1981; Deniau y Chevalier, 1985; Brown et al. 1999) donde los potenciales inhibitorios GABAérgicos son hiperpolarizantes respecto del potencial umbral, pero no respecto del potencial de reposo. Con la técnica de Gigasello (Kawaguchi y Kubota, 1993) las neuronas espinosas tienen una R_N entre 150 y 200 M Ω .

Biofísica y Morfología de las Interneuronas GABAérgicas del Neostriado

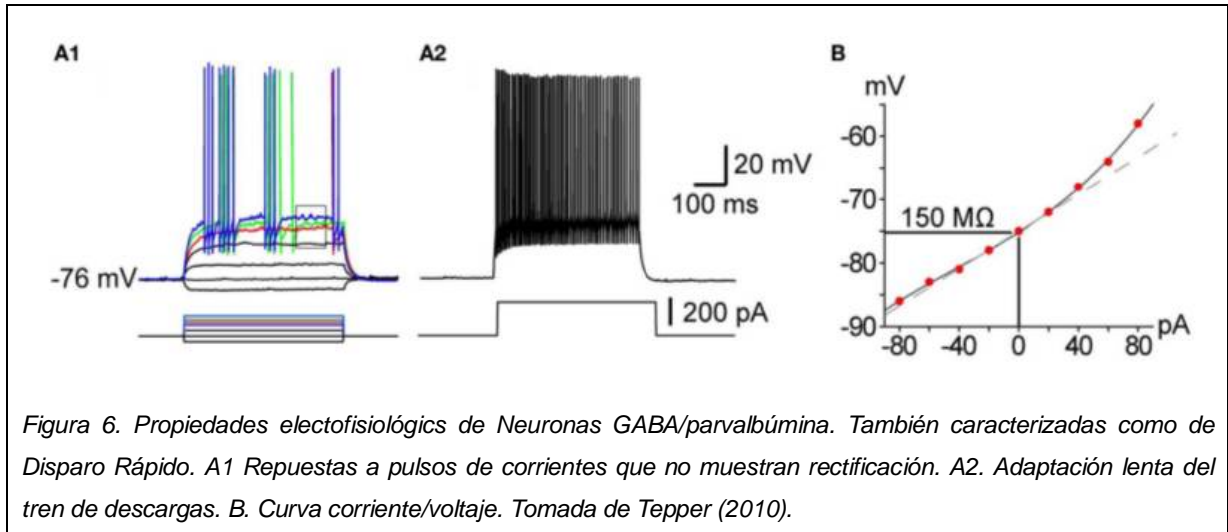
Interneurona GABA/parvalbúmina

Fue caracterizada por primera vez por Bolam et al. (1983). Reciben GABA y también transmiten GABA y se les ha identificado la proteína afín al calcio, parvalbúmina. Son

de tamaño medio, similar a las espinosas medianas. Representan del 3 al 5% de la población total del neocórtex. Muy separadas entre sí, pero tienen presencia de conexiones por uniones estrechas, lo que les da mayor reactividad eléctrica (Chang et al. 1982). Se pueden clasificar en dos tipos, las de campo local (se conectan en un radio de 100 a 150 micras) y las de campo extendido (a más de 300 micras).

Las características electrofisiológicas de las Interneuronas GABA/parvalbúmina fueron identificadas por primera vez por Kawaguchi (1993, 1997), y posteriormente replicadas por Plotkin et al. (2005), Taverna et al. (2007) e Ibañez-Sandoval (2010). Se les ha caracterizado como células de disparo rápido (Fast Spiking o FS, en inglés). Pueden disparar en frecuencias de más de 400 hz en respuesta a fuertes corrientes despolarizantes, con poca captación (Figura 6). Estas neuronas se encuentran altamente despolarizadas *in vitro* y no exhiben actividad espontánea. Tienen una resistencia de entrada similar a las espinosas medianas de 50 a 150 M Ω , pero sin rectificación entrante (Galarreta y Hestrin, 1999,2001,2002). Sus potenciales de acción evocados son de corta duración (menos de 0.5 mseg). Su umbral de disparo se encuentra alrededor de -50 mv (Tepper 2010).

Estas neuronas evocan potenciales post sinápticos Inhibitorios de gran amplitud en las neuronas espinosas medianas (Plenz y Kitai 1998; Koos y Tepper 2004), y dentro de su radio de conexión se contactan tanto con neuronas de la vía directa como de la indirecta (Gittis et al. 2010; Planert et al. 2010).



Interneuronas GABA/somatostatina/óxido nítrico sintasa

Son neuronas medianas. Representan del 1 al 2% de la población de células del neocórtex (Kawaguchi, 1997), con menos ramificaciones y sus axones tienen más extensión que las GABA/parvalbúmina. Se les ha detectado calretinina y neuropéptido Y (Tepper et al. 2008, 2010).

Electrofisiológicamente sus atributos más característicos son la presencia de una curva de bajo umbral dependiente de calcio (LTS o Low threshold spike, en inglés), una resistencia de entrada muy alta de más de 600 MΩ y un potencial de membrana de aproximadamente -56 mV. Estas neuronas exhiben un potencial de acción de larga duración, de hasta un milisegundo (Figura 7). Por la presencia de estos *plateau* de despolarización persistente, a estas neuronas se les ha llamado interneuronas PLTS (Persistent Low threshold spike, en inglés).

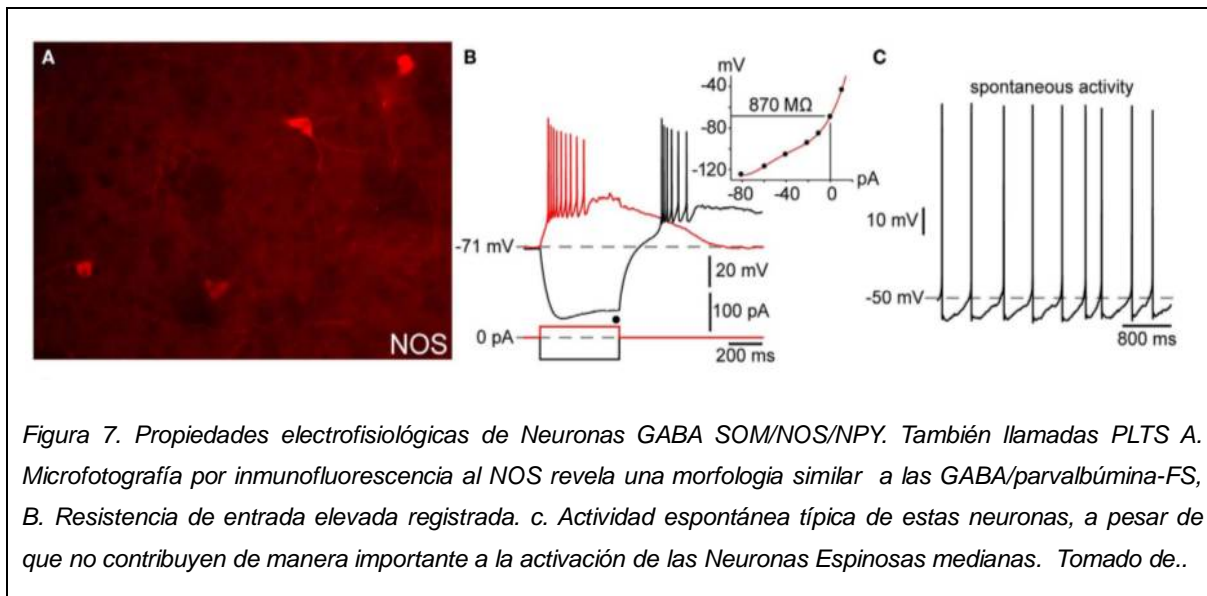


Figura 7. Propiedades electrofisiológicas de Neuronas GABA SOM/NOS/NPY. También llamadas PLTS A. Microfotografía por inmunofluorescencia al NOS revela una morfología similar a las GABA/parvalbúmina-FS, B. Resistencia de entrada elevada registrada. c. Actividad espontánea típica de estas neuronas, a pesar de que no contribuyen de manera importante a la activación de las Neuronas Espinosas medianas. Tomado de..

Se sinaptan con neuronas espinosas medianas y colinérgicas (Kubota y Kawaguchi 2000). Notablemente se ha encontrado solo un efecto débil y hasta inexistente sobre ellas (Gittis et al. 2010). Una posible explicación a esto puede ser que la principal sustancia neuroactiva que secretan no es el GABA, sino somatostatina, neuropéptido Y y NOS. Por lo que podría asociarse la función de estas interneuronas más a efectos neuromodulatorios que los sinápticos inmediatos (Lopez-Huerta 2008, Tepper 2010).

Biofísica y morfología de las neuronas colinérgicas del neostriado

Representan menos del 2% de todas las células en el neostriado (Wilson, 2004).

Tienen un cuerpo celular de 50 a 60 micras de diámetro por 15 a 25 micras de diámetro con somas elongados. Tienen menos dendritas que las espinosas medianas, se ramifican de manera radiada extendiéndose 500 a 750 micras alrededor. Los axones a menudo emergen de los troncos dendríticos y se bifurcan en ángulos de 120 grados en donde pierden su recubrimiento de mielina (Wilson 1980, 1984).

Electrofisiológicamente se caracterizan por un potencial de acción de larga duración y actividad espontánea por lo que se les ha denominado *Tonical Active Neurons* (TAN). A diferencia de las neuronas espinosas, que requieren gran cantidad de estímulos sinápticos convergentes para llevar al potencial de acción al umbral, las colinérgicas disparan todo el tiempo, incluso en ausencia de estímulo (Bennett y Wilson, 1999), algunas de éstas con un patrón rítmico constante, otras con series de ráfagas. Se les categoriza dentro del tipo de neuronas marcapasos. Las conductancias iónicas responsables de este fenómeno ya han sido descritas (Bennett et al. 2000). En general las conductancias causantes de este efecto son una combinación de una corriente de sodio subumbral que se sostiene por la presencia de una región de conductancia que se activa con hiperpolarización (I_h), dando por resultado que no se tiene un potencial de reposo estable en ráfaga y con una post-hiperpolarización. En resumen, a nivel subumbral existe una corriente de sodio que se activa entre los -48 a -50 mV y una corriente catiónica I_h que se activa entre los -65 a -55 traslapándose con la de sodio.

Por otro lado, una vez generado el potencial de acción, se conjuntan corrientes activadas por alto voltaje que causan que éste se prolongue y se produzca influjo de

calcio a la célula. Las corrientes de calcio son de inactivación lenta. Estas interactúan con corrientes de potasio I_{AHP} , que genera una espiga de post hiperpolarización larga.

TEORIAS DEL MODELADO COMPUTACIONAL EN NUCLEOS NEURALES

En las últimas dos décadas se han publicado varios modelos matemáticos que explican el procesamiento de información de los ganglios basales, centrados en el neostriado como núcleo de entrada, y basadas en los circuitos clásicos descritos de manera experimental (Houk 1998; Klon 2010; Waljee y Higgins, 2010). En la actualidad se acepta que todas las propuestas presentadas se pueden clasificar en tres grupos, que no son mutuamente excluyentes (Niv Yael 2009; Gillies y Arbuthnott 2000; Hazy et al. 2010):

- a) Procesamiento en serie: Asignan un rol central a los cinco circuitos externos de los ganglios basales descritos por Tepper y Bolam (2004), Temel et al. (2005) y Lovinger (2010) en donde se generan secuencias de patrones de actividad cuantificable.
- b) Acción-selección. Se enfocan en el efecto inhibitorio que los núcleos de salida ejercen sobre sus blancos, bajo la premisa de que el concepto de que la acción-selección se provee a través del una “desinhibición controlada” (Gurney et al. 2004; Prescott et al. 2006).
- c) Modelos de *aprendizaje por refuerzo*. Propuesto por primera vez por

Wolfram Schultz (1988). En donde reportaba que el registro de actividad de las neuronas dopaminérgicas de primates no humanos se presentaba actividad fásica relacionada con un “refuerzo primario”, y a medida que el experimento progresaba, esta respuesta cambiaba rápidamente a una forma de reacción predictiva. Este es el único modelo que considera la actividad dopaminérgica de manera central.

Se ha encontrado que las señales de las neuronas dopaminérgicas también podrían codificar información que tiene que ver con la sincronía en *refuerzos tardíos* es decir, aquellos que están relacionados con el factor predictivo (Abnizova et al. 2006; Groose et al. 2007).

Paralelamente, en el campo de la ingeniería en cómputo y en el aprendizaje autónomo se ha encontrado que se pueden describir y reconstruir de manera precisa estos fenómenos registrados en modelos biológicos, utilizando lo que se le conoce como algoritmo de *Diferencial Temporal*. Esto se puede aplicar a cada una de estas teorías descritas, y en particular la de *aprendizaje por refuerzo* (Barto et al. 1999; Burfoot et al. 2008), puesto que las predicciones desarrolladas resultan ser muy similares.

En este modelo matemático se conceptualiza una sub-red, denominada *Crítico*, y una red de decisión y salida, que se denomina *Actor*. En el espacio del *Actor* se realiza toda la conectividad de la red neural donde se crea el comando o señal de salida. En la del *Crítico* se evalúa y se corrige la actividad del *Actor* con base en variables internas y externas al sistema. El *Crítico* es adaptativo, es decir, que

aprende a predecir la forma de actuar sobre el Actor con base en la suma de probables recompensas a determinada acción con información obtenida de distintas fuentes, como por ejemplo la vía sensorial, de regiones asociativas, o de las llamadas *políticas del Actor*. Todo esto se realiza dentro de una red neural que construye un proceso cíclico donde se comparan las propias predicciones emitidas y las recompensas ya obtenidas por el *Actor*. A todo el conjunto se le denomina *Regla de Aprendizaje* (o Learning Rule, por su definición del inglés) (Barto 1985;1994; Kaelbling et al. 1996). El concepto de *error*, al comparar dos predicciones adyacentes es usado para actualizar la efectividad del *Crítico*. El uso de este algoritmo, denominado de Error de *Diferencial Temporal*, para entrenar al circuito Actor, resulta en un sistema basado en *aprendizaje por refuerzo* muy eficiente, y comparable con el modelo biológico (Shultz et al. 1998, 2000; Klon, 2010; Sturm et al. 2010). En otras palabras, es una demostración matemática que este circuito se mejora a sí mismo con cada interacción.

La analogía entre la forma como procesa la información el neocórtex y los modelos matemáticos de *Actor/Crítico* se sustenta en la semejanza que tienen la forma como se emite la señal de respuesta de una neurona dopaminérgica en su circuito, y la señal de predicción del algoritmo *del Diferencial-Temporal* en el modelo matemático propuesto (Barto y Sutton, 1981; Liu et al. 1999; Bryson, 2006; Waljee y Higgins, 2010). También hay semejanzas notables en la plasticidad sináptica a largo plazo en el neocórtex, dependiente de la dopamina, en comparación con los algoritmos de aprendizaje guiado por la predicción a partir de la señal de error en el actor (Barto 1994; 1999; Burfoot et al. 2008). Por esta razón los modelos matemáticos y

computacionales de los ganglios basales, basados en el concepto de Actor/Critico, como los mencionados al principio han ganado popularidad en la última década. Cuando se hacen comparaciones entre estas propuestas se observan diferencias en dos aspectos importantes: a) Cuando se modela tomando como centro al *Crítico* el enfoque se hace en dinámica de las señales de las neuronas dopaminérgicas en cuanto a su temporalidad. Es decir, en la estructura de red responsable de generar las ráfagas fásicas y cortas de las neuronas de dopamina como respuesta a recompensas a estímulos sin predicción. A partir de ello se determina la diferencia que se genera cuando se crean condiciones para predecir una recompensa a un estímulo, así como la depresión inducida por la omisión de una recompensa bajo predicción (Shultz et al. 1998, 2000; Shohamy et al. 2008). b) los modelos que se centran en el *Actor*, no concentran su operación en las señales, sino en reproducir la forma de procesamiento de la información neural basándose en la anatomía y fisiología celular de los componentes en modelos biológicos (Aimeur y Frasson, 1996; Niv Yael, 2009; Hazy et al. 2010).

APRENDIZAJE POR REFUERZO EN EL MODELADO ACTOR-CRITICO.

TENDENCIA HACIA EL DESARROLLO DE MODELOS *EVOLUTIVOS*.

En la presente década, la teoría del *Aprendizaje por Refuerzo* usando *Diferencial-Temporal*, utiliza el enfoque de la llamada *Computación Evolutiva* (Joel et al. 2002; Niv Yael, 2009). En seres vivos, la incertidumbre de variables en el medio ambiente, solo puede ser afrontada en el sistema nervioso a través de un mecanismo eficiente de aprendizaje por refuerzo (Atallah 2007), que esté ajustándose constantemente o evolutivamente, de ahí su nombre.

El *modelaje de algoritmos evolutivos* permite incorporar algunos métodos que no hubiera sido posible cubrir con las metodologías antes descritas, y que repliquen lo observado en los modelos biológicos. Existen dos algoritmos importantes, el primero se conoce como el de Activación Hebbiana Heterosináptica (AHS), y el segundo como de Neuromodulación/Plasticidad Sináptica (NMPS), (Carpenter 1987, 1995, 1992; Bayley 2008).

Para representar en el sistema computacional lo que es la *neuromodulación del modelo real*, se ha demostrado que el *Aprendizaje por refuerzo* más eficiente depende críticamente en la eficiencia de NMPS. Para ello, se piensa en la interacción entre dos neuronas a través de la actividad de una tercera neurona (definido como *el tercer factor de la regla de Hebb*). Esto es muy similar a la plasticidad dependiente de señales de neuronas dopaminérgicas descritas en las sinapsis córtico-espinales (Bagetta et al. 2010; Calabresi et al. 2000).

Tanto las operaciones AHS como el efecto NMPS han sido demostrados en los tejidos neurales (Bailey et al. 2000) y han podido ser modelados en procesos computacionales que explican el aprendizaje sináptico (Lovinger, 2010).

Al integrar en un modelo único tanto AHS como NMPS se puede definir un gran espacio de procesos donde un algoritmo evolutivo basado en los modelos descritos anteriormente puede encontrar las reglas de aprendizaje más óptimas. En contraste con las reglas monosinápticas empleadas en el modelado actor/crítico ya publicadas, las construcciones de algoritmos a través de reglas de aprendizaje heterosináptico permiten la modificación de sinapsis *al vuelo*. Así se permite la interacción no trivial

entre efectos de predicciones de recompensas generadas por diversos estímulos, por ejemplo, cuando se experimenta un efecto por *sorpresa o desencanto* que convive con un mismo estímulo, y la tendencia que cambia la respuesta, incluso cuando se haya ejecutado una similar anteriormente. Esto permite el balance entre las dos tendencias clave en los algoritmos de Aprendizaje por refuerzo de Actor/crítico: Entre la llamada *Explotación o Exploración*, que definen la tendencia a mantener la misma respuesta ante una recompensa ya probada, o arriesgarse a una variación para mejorar la recompensa (Richard y Andrew, 1985).

HERRAMIENTAS USADAS EN LAS METODOLOGÍA DEL DESARROLLO DE SIMULACIONES DE MODELOS NEURALES POR COMPUTADORA

Con las propuestas de constructos matemáticos presentadas por los autores, se demuestra que los elementos constituyentes de la actividad neural sí pueden ser cuantificados matemáticamente, y más aún, que aunque sus bases son mucho más complejas de lo que se pensaba, son extremadamente precisas y eficientes (Lu y Doshier, 2009; Waljee y Higgins, 2010).

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

- Hallar soluciones que permitan mostrar y seguir la señalización neural en función del tiempo. Hasta hoy, los modelos existentes han logrado describir particularidades específicas de la actividad eléctrica como: estado de la membrana, disipación de energía, reactividad de los componentes, propagación, entre otras (Carpenter et al. 1992; Eeckman y Bower, 1993).

- Encontrar la interrelación entre lo biológico-experimental y lo teórico-matemático. Con frecuencia, determinadas soluciones a problemas de procesamiento de datos, como integración visual, orientación temporal, espacial, reconocimiento y otros, han sido solucionados por teóricos según patrones y herramientas bien elaborados. Pero en algún punto de la búsqueda se pierde lo que inspiró a la solución de estos problemas: reconocer la manera en que lo hacen los seres vivos. El resultado es un producto eficiente, pero que no tiene nada que ver con la idea original (Eeckman y Bower, 1993).

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

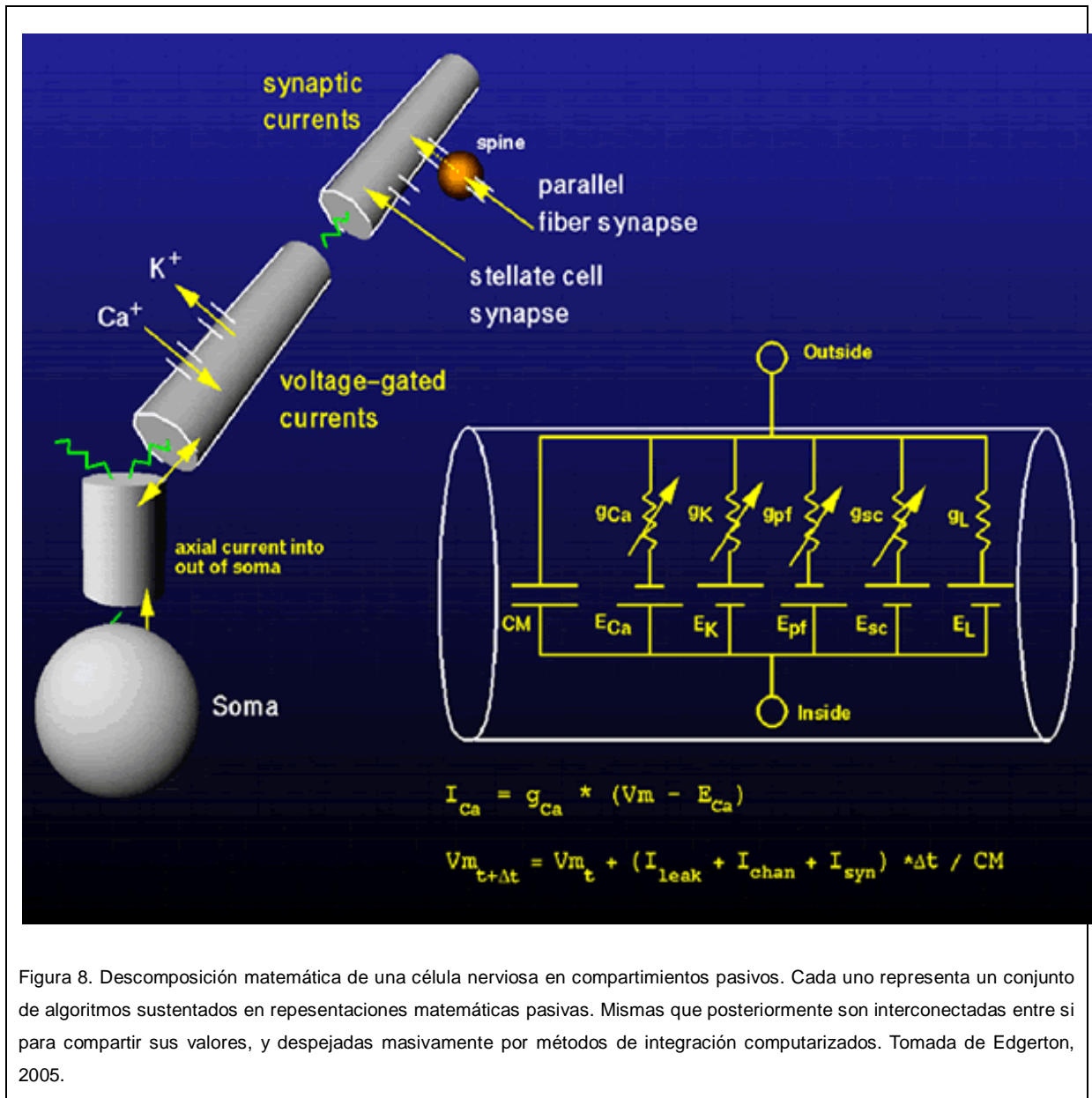
INTEGRACIÓN DE ALGORITMOS EN PROGRAMAS DE SIMULACIÓN NEURAL

Más que el uso de modelos *per se*, se considera que la neurociencia computacional

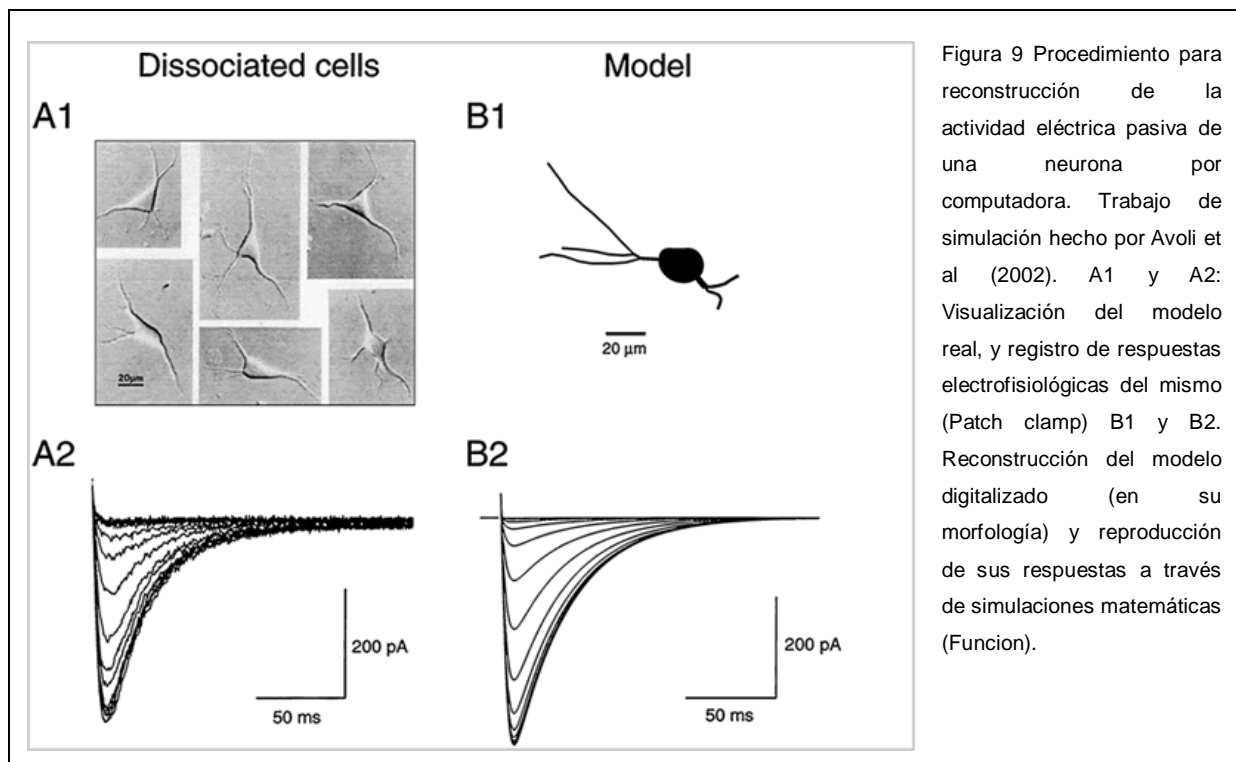
se distingue de la neurobiología clásica por un enfoque explícito sobre cómo explicar la forma de computar datos de las neuronas (Bañuelos-Saucedo et al. 2003; Bower y Beeman, 2005). De manera que, en lugar de obtener información experimental sobre las estructuras neurales como tales, un enfoque computacional requiere recolectar toda la información disponible que permita un entendimiento funcional en el momento.

Los modelos basados en aspectos fisiológicos y anatómicos detallados de alguna región en cuestión capturan lo que es conocido de esta región mientras se idean posteriores investigaciones experimentales (Bhatt et al. 2007; Eeckman y Bower, 1993; Grosse-Wentrup y Contreras-Vidal, 2007). Los mismos productos pueden proveer de una interpretación de los datos que han sido obtenidos. De manera que la relación entre experimentos y modelado computacional debe ser progresiva, interactiva e interdependiente.

Para transportar dichos especímenes hacia el entorno de una computadora, es preciso hacer representaciones matemáticas de ellos. Actualmente se dispone de gran cantidad de trabajos que han avanzado mucho en el entendimiento de cómo se procesan señales eléctricas en las membranas excitables. Desde las clásicas interpretaciones de Hodgkin y Huxley (1952a-e, 1954) hasta los modelos de Rall (1964, 1969, 1977a-b; Rall y Rinzel, 1973; Rall et al. 1992) e Idan Segev (1992), en donde se define la teoría de los compartimientos y actividad eléctrica de membrana, así como la propagación de señales (Segev y Parnas, 1983, 1985; Segev et al. 1985; Segev 1996) Véase figura 8.



Todas las propuestas citadas tienen dos restricciones a la hora de trabajar con ellos en la computadora: primero, todas son representaciones pasivas estáticas en determinado instante en el proceso estímulo, conducción, cambio de conductancia o de potencial del segmento de membrana, segundo, solo contemplan un segmento muy particular de membrana en una neurona. De manera que éstas son limitantes en tiempo y espacio. Entonces, el problema relevante a resolver en una simulación se centra en conjuntar este conocimiento teórico para combinarlo con las herramientas modernas de procesamiento de hardware y programación. De manera que se pueda dar *vida* a una neurona o a una red de neuronas virtuales, de acuerdo al conocimiento que se tiene a la fecha (Figura 9).



Una vez que el modelador ha construido su producto, la precisión del resultado depende de muchos factores; que van desde la calidad de los datos usados para construir la simulación, hasta la forma en cómo ésta corre numéricamente. Cuando se trata de soluciones analíticas, uno sabe que el resultado es correcto asumiendo que el modelo subyacente es correcto. En el caso de simulaciones numéricas, esto es mucho más engañoso. Es difícil decir si se trata de un dato nuevo no descubierto antes, o simplemente del error de un algoritmo complejo. Los errores pueden darse más frecuentemente por las siguientes causas:

- Lenguaje de simulación mal manejado (errores de programación).
- De tipo conceptual. Conocimiento impreciso o incompleto de los elementos teóricos que se requieren (Bower y Beeman 1998, 2005).
- Selección inadecuada de los parámetros numéricos (resistencias de entrada, potenciales de membrana, conductancias por canal, etc.).
- Imprecisiones numéricas debidas a una mala selección de los parámetros de integración.
- El comportamiento legítimo de un sistema complejo y no anticipado, con variables que aún no se han descrito o documentado.

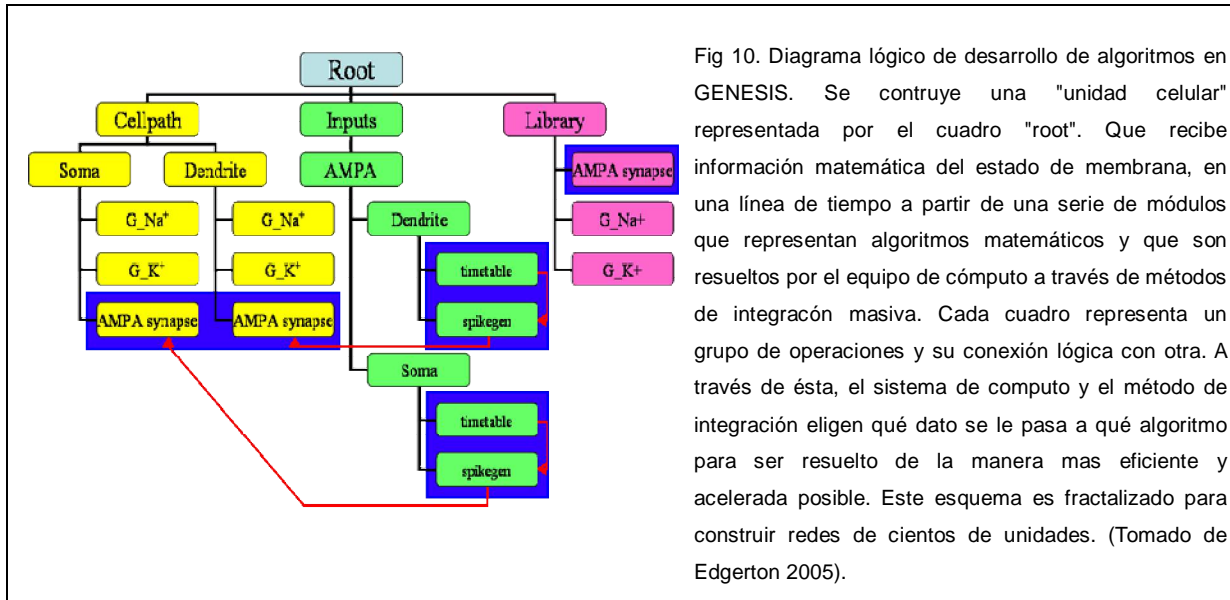
PLATAFORMAS Y LENGUAJE ADECUADOS

Incluso si un modelador ha sido extremadamente cuidadoso en la construcción de un modelo en particular, su precisión y su comportamiento parecido al real dependen en gran medida del software con el que esté programado, así como el hardware. En el primer caso, existe gran cantidad de herramientas ya generadas para trabajar con

una simulación. Éstas pueden dividirse genéricamente en aquellas que son dedicadas, y aquellas de propósito general. Las primeras se desarrollan para resolver problemas muy específicos, como simulaciones particulares de neuronas o redes de alguna área particular. Las segundas permiten generar gran cantidad de modelos distintos con una sola herramienta (Wilson 2004). Particularmente el uso del segundo tipo ha sido mucho más desarrollado, debido a que permite más flexibilidad en el trabajo de análisis de datos, además de que permite modificaciones de manera más flexible. Entre los simuladores de propósito general para el presente trabajo, se ha escogido GENESIS® (General Neural Simulation System, por sus siglas en inglés)¹ desarrollado por el Instituto Tecnológico de California, (CALTECH) y distribuido de manera libre bajo una licencia académica (Véase Apéndice D).

GENESIS® ha demostrado ser una pieza de *Software* muy versátil. Ha sido comparada con otras distribuciones con amplios márgenes de ventaja, en cuanto a estabilidad, propósitos genéricos, y capacidad de ser flexible, sobre todo para simular funciones de cable lineal, de ramificaciones complejas, y compartimentos con canales de Hodgking-Huxley (Bhalla y Bower, 1993) (Figura 10).

¹ La documentación y descargas se encuentran en <http://www.genesis-sim.org>



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

MÉTODOS DE SOLUCIÓN DE ECUACIONES DIFERENCIALES

Una simulación neural básicamente requiere resolver un grupo de ecuaciones pareadas, del tipo de las que se han venido describiendo a lo largo del presente trabajo. El método es reemplazar las ecuaciones diferenciales por ecuaciones diferencia, mismas que se resuelven a través de intervalos discretos (Arthurs 1983; Bhalla y Bower 1993; Bhatt et al. 2007). Típicamente los intervalos más pequeños dan lugar a una mayor precisión pero hace largo el tiempo de ejecución, considerando que se requieren más ecuaciones para resolver. Por esta razón se han desarrollado una gran cantidad de técnicas de integración numérica para llevar a cabo este procedimiento con el mejor desempeño entre estos dos factores (precisión y velocidad) consideradas como categorías principales (Mascagni 1989; Doumic y Tine 2012).

El proceso para obtener el valor de potencial de membrana en un compartimento en un tiempo discreto t , se obtiene considerando la solución de Hodgkin y Huxley (1954a-d). De manera independiente, por medio de ecuaciones pareadas se define el estado de apertura de una compuerta, componente de un canal, para relacionar el valor de potencial de membrana, con el estado de apertura de un canal, que proviene de ambas ecuaciones sin relación entre sí, y además obtener su variación en función del tiempo se requeriría resolver este sistema de manera masiva e infinita. Esta es la razón por la que se requiere un llamado *método de integración*.

Estos son ejemplos de los conjuntos que se pueden hacer con las ecuaciones y que deben ser considerados en grupos de N sistemas diferenciales de primer orden, que

tendrán que ser manejados por el software de simulación. Despejando:

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

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

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

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

Los métodos de integración usados, y explicados en el apéndice C son:

Métodos explícitos, que son los más simples, pero requieren de valores pequeños de tiempo para evitar inestabilidad numérica cuando hay pocos compartimentos en un modelo (Cowan et al. 2012; Teska et al. 2012). Los más usados son la progresión de Euler, Método de Adams-Bashforth y el Exponencial de Euler.

Los métodos implícitos son más complejos, pero mucho más estables, sobre todo para modelos que requieren gran cantidad de ecuaciones con grandes períodos. Los más usados son la Regresión de Euler y el Método de Crank-Nicholson (Arbib 1995;

Alvarez et al. 2002)

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

En cuanto a los métodos implícitos, existen problemas particulares. En general hay que trabajar con ecuaciones no resueltas que requieren su solución antes de proseguir los cálculos, de lo contrario, el sistema se colapsará. Por lo que en general es preciso hacer soluciones más interactivas, como el método predicción-corrección de Newton (Acton 1970; Lebl 2013) para lograr la solución.

Existe otro método de (Hines, 1984; Hines y Carnevale, 2005) que provee otro modo eficiente para resolver la integración implícita cuando se habla de compartimentos altamente ramificados. Se integra en lenguajes de programación orientados a objetos en forma de núcleos de algoritmos. En conjunción con el método de regresión de Euler y del de Crank-Nicholson. En GENESIS®, este es conocido como objeto *hsolve* (Galtier et al. 2012; Lebl 2013).

COMPUTADORAS Y RECURSOS FÍSICOS PARA DESARROLLO DE SIMULACIONES NEURALES BIOLÓGICAS

La implementación paralela de GENESIS® es PGENESIS®. El paralelismo en cómputo hace referencia a la forma de distribuir datos en más de una unidad de procesamiento (CPU, por sus siglas en inglés) (Tanenbaum y Woodhull, 1998). Actualmente se cuenta con la suficiente tecnología como para aumentar, por medio de este procedimiento, la capacidad de resolución de métodos numéricos. Aunque

las explicaciones sobre el comportamiento de sistemas neurales son posibles sin el uso de modelos neurales (Carpenter y Grossberg, 1987; Chomsky, 1957) aún es preciso el uso de simulaciones a gran escala para integrar datos anatómicos y fisiológicos completamente. La escala de dichos modelos puede ser valorada en las teorías sobre la función del hipocampo en el proceso de aprendizaje y memoria (Aimeur y Frasson, 1996; DeCoteau et al. 2007). Éstas analizan las propiedades estadísticas de respuestas como frecuencias de disparo, rapidez de la transmisión sináptica, y las estructuras de conexión como elementos cruciales en la explicación de cómo se procesa la información en el hipocampo.

La validez de estos datos estadísticos es condicionada en muestras que tengan el mínimo volumen de datos como para que sean representativos, pero no tan masivos como para que representen un problema de carga de cómputo. Crear modelos con exceso de detalles y variables de un elemento biológico puede requerir más de las capacidades existentes en tecnología en la actualidad.

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

La sobrecarga se disminuye reduciendo la comunicación entre componentes de la simulación que residen en distintos *cpu*, y maximizando la capacidad de cada componente de trabajar en cada uno de estos dispositivos sin sincronizarse. A la

hora de sincronizar, hay dos características en la comunicación que se establecen y que hay que resolver: 1) El ancho de banda, es la tasa efectiva a la cual los datos pueden ser enviados a través de un medio, y 2) la latencia que es el tiempo en el cual un procesador envía datos y es recibido por otro (Tanenbaum y Woodhull, 1998). En cuanto a las técnicas existentes, hay dos clases de simulación que se caracterizan por baja sobrecarga:

Búsqueda paramétrica: Cuando se construyen algoritmos de optimización global para un modelo con parámetros, es preciso evaluar cada cálculo a la mayor velocidad posible. En el caso de un modelo neural, la revisión de parámetros es mejor llevada a cabo ejecutando el modelo de manera secuencial. Dentro de este proceso hay algoritmos que pueden ser paralelizados de manera que la evaluación de parámetros se haga simultanea, incluyendo las modernas tendencias de algoritmos genéticos (Teska et al. 2012) y la sincronización neural simulada (Cowan et al. 2012). Cada elemento de parámetros independiente puede ser ejecutado en cada procesador por separado. Los costos de comunicación son pequeños; los parámetros deben ser transmitidos al inicio, y los resultados al final de la evaluación de cada elemento. Todo esto es debido a que cada parte corre independientemente y los eventos de sincronización requeridos son menores.

Modelos en red. Ofrecen dos características que son resueltas por las tendencias actuales del hardware en plataformas paralelas. Si asumimos que podemos partir compartimentos del modelo (o la totalidad de sus

componentes) de manera que puedan ejecutarse en distintos procesadores, así que la comunicación entre cada uno pueda ser en forma de espigas o disparos. Primero, las frecuencias de disparo son bajas en comparación con el tiempo de integración dentro de la célula, de manera que el ancho de banda puede ser tan bajo como lo requieran unos cuantos disparos. Segundo, los retardos axonales son típicamente de uno o dos órdenes de magnitud mayores que el tiempo de integración. De manera que no es necesario hacer simulaciones con tiempos muertos. La simulación en distintos procesadores puede diferir tanto como cada disparo sea entregado a su destino dentro del periodo de retardo axonal. Estas características son compatibles con las plataformas paralelas donde el ancho de banda es usualmente limitado y la latencia alta (Galtier et al. 2012).

ELECCIÓN DEL MÉTODO DE INTEGRACIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA ASEGURAR LA ESTABILIDAD Y PRECISIÓN DE LA SIMULACIÓN

En esta sección se sumariza y se explica el sustento de la ingeniería que se seleccionó para construir el modelo.

El método que mejor se aplica al modelo presentado en la presente tesis utiliza la búsqueda paramétrica en equipos de cómputo con un método implícito de solución de ecuaciones diferenciales.

Se tuvo mayor acceso a equipos de cómputo que utilizan *métodos paramétricos* de procesamiento. Estos son de fácil acceso pues representan la tecnología de mayor

uso. Desde servidores con varios procesadores hasta supercomputadoras con múltiples núcleos, a diferencia de los sistemas en red, que se les conocen como de retículo (o *grid*, en inglés), y en realidad son clústeres de múltiples dispositivos individuales hechos en instalaciones especiales. Tienen muchas ventajas pero requieren alto soporte técnico y cuidados especializados.

Sobre este equipamiento físico se programaron ecuaciones en *objetos* conectados: células con compartimientos, canales, sinapsis, y elementos representados por uno o más algoritmos matemáticos conectados, que a su vez de manera fractal enviaban información de su estado a un circuito neocortical virtual. Por ello, el método más preciso para procesar la gran cantidad de soluciones matemáticas de manera simultánea es el *implícito*, a pesar de requerir más tiempo de procesamiento, el seleccionado es el *hsolve* de GENESIS®

Para obtener los datos de cada uno de los tres tipos celulares, que posteriormente serán enviados al sistema de circuito del neocortical virtual, construido seleccionando para su realización la propuesta de *Actor-Critico con Diferencial Temporal* considerando cada unidad neuronal representada por un conjunto de más de 30 algoritmos matemáticos -u objetos interconectados- en cada una. A este grupo de ecuaciones a este grupo de ecuaciones se le dió el tratamiento matemático de *integrador con fugas*. Utilizando programación en GENESIS® basada en *algoritmos evolutivos*. De acuerdo a como se ha explicado en las secciones de Antecedentes de esta tesis doctoral.

2: Informe experimental

HIPÓTESIS

Si se cuenta con la información paramétrica generada por los estudios experimentales morfológicos, bioquímicos, conductuales y fisiológicos del neocórtex es posible construir un modelo computacional en tiempo real que permita reproducir el comportamiento simplificado del mismo, así como la actividad de algunos de sus elementos neurales, permitiendo aportar más conocimiento o predecir sobre esta área del cerebro.

MATERIAL Y MÉTODOS

El procedimiento que se ha seguido para construir modelos matemáticos de neuronas o redes neuronales basadas en especímenes biológicos se ha basado en el concepto de *modelado por compartimientos*, por ser el que permite más flexibilidad para probar la tesis planteada en este proyecto. La selección de las herramientas matemáticas, y físicas se resumen en la parte final del apartado de antecedentes de este documento.

El proceso involucra tres etapas, mismas que se han dado numerosos productos en variados reportes (Bhalla y Bower, 1993; Bower y Beeman, 1998; 2005):

Primera: Diseñar un modelo de célula pasiva, que es una definición morfológica, con las propiedades electrónicas de los compartimiento y sin conductancias variables. Para esto se hizo un mapeo digitalizado de las

superficies de las neuronas a modelar para ser convertidas en compartimientos pasivos. Para fragmentar las células a modelar en compartimientos digitalizados se utilizó CVAPP, una aplicación disponible para editar la morfología de células a partir de imágenes² (figura 11) Se utilizó para ello el archivo de imágenes y bases de datos disponibles en <http://compneuro.org> (De shutter 2009) y <http://neurondb.org> (Marenco 2004)

² Disponible en <http://www.compneuro.org/CDROM/docs/cvapp.html>

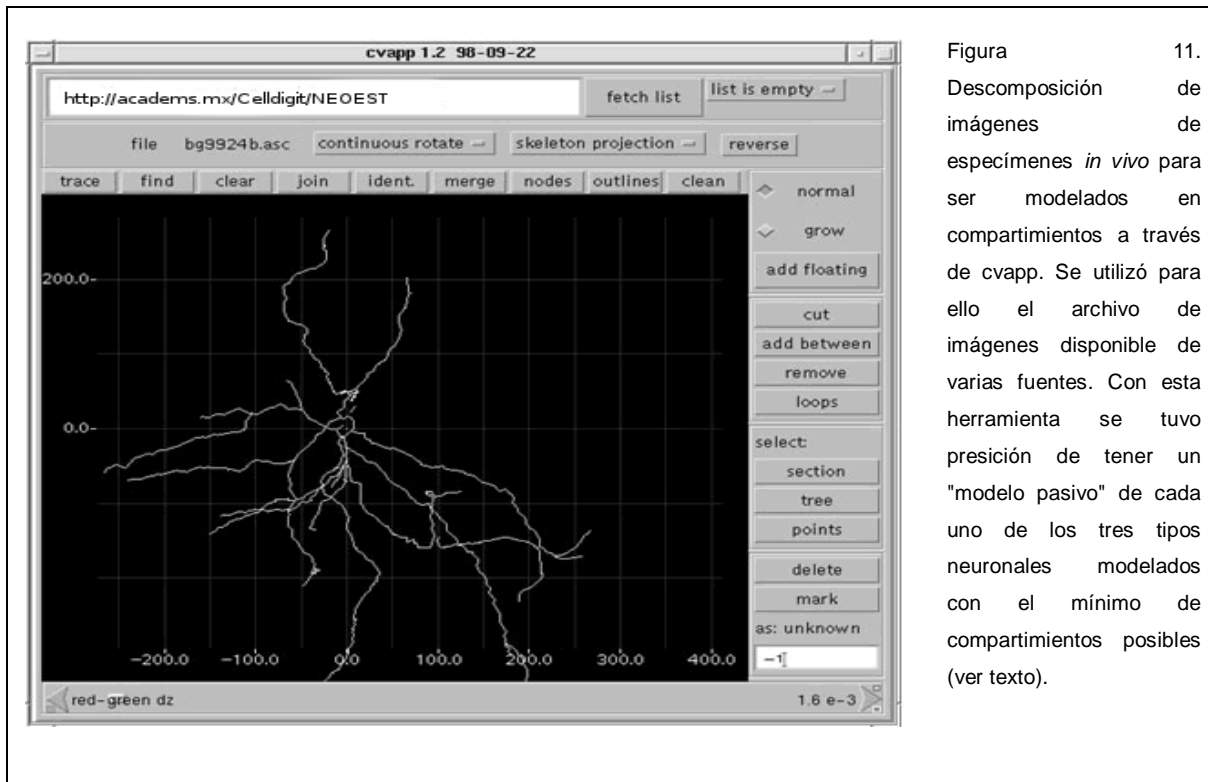


Figura 11. Descomposición de imágenes de especímenes *in vivo* para ser modelados en compartimientos a través de cvapp. Se utilizó para ello el archivo de imágenes disponible de varias fuentes. Con esta herramienta se tuvo precisión de tener un "modelo pasivo" de cada uno de los tres tipos neuronales modelados con el mínimo de compartimientos posibles (ver texto).

Segunda: Modelar las conductancias de voltaje, que representan a las corrientes iónicas específicas, y/o las que son dependientes de calcio. Una vez creada la infraestructura pasiva, se procedió a modelar a través de los algoritmos explicados más abajo, cada una de las variables eléctricas que afectan al potencial de membrana por separado (Figura 12).

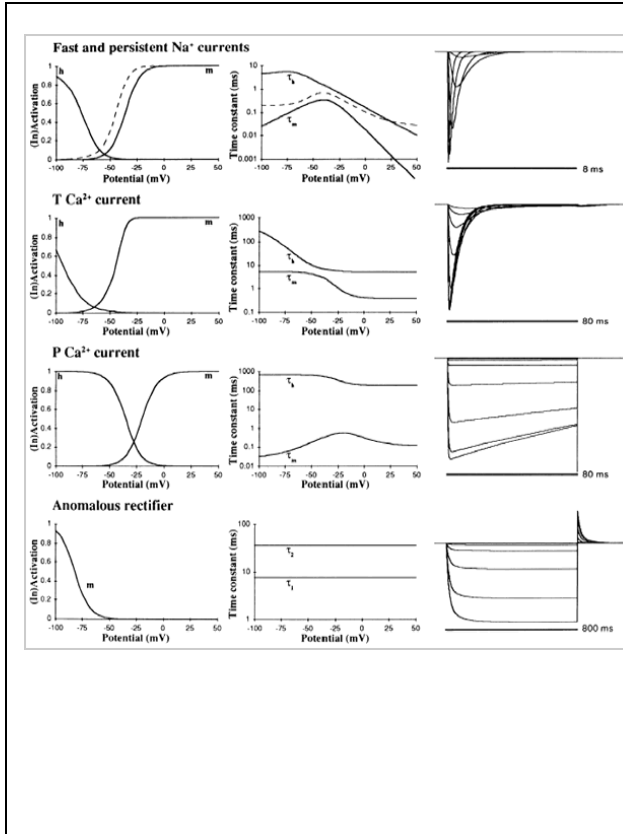
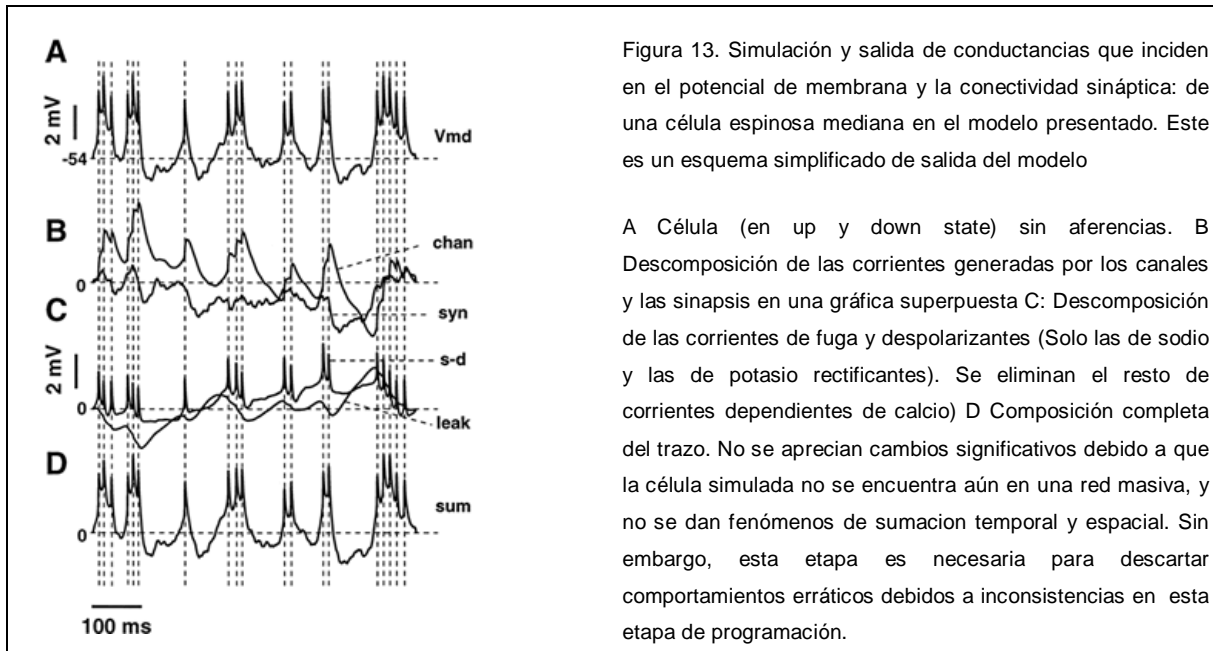


Figura 12. Simulación y salida de conductancias que inciden en el potencial de membrana de las células modeladas. Se muestran las corrientes más utilizadas en el modelo. Para generar los algoritmos de éstas con mayor facilidad es necesario desarrollar integrales de "activación" e "inactivación", denominadas como componentes h y m. Filas: Superior: Componentes de las corrientes de Sodio. Filas de la parte media e inferior: Las tres corrientes de potasio presentes con mas frecuencia en las neuronas espinosas medianas y GABAérgicas: T y P dependientes de Calcio y de rectificación anómala. Para todas las filas, de izquierda a derecha: Para generar los algoritmos de estas con mayor facilidad, es necesario desarrollar integrales de "activación" e "inactivación", denominadas como componentes h y m, mismas que permiten generar constantes de tiempo (en medio) que permiten calcular y graficar los valores de voltaje aislados para cada corriente

Tomadas y reutilizadas de la librería de simulación del sistema GENESIS® para el presente proyecto.

Tercera: Desarrollar conductancias que representen la activación sináptica. Conectar ésta a las otras unidades celulares en una red y proveer estímulos artificiales con referencia en las aferencias *in vivo* a las neuronas. Debido a que la conectividad representará en el modelo a gran escala efectos de sumación temporal y espacial que son difíciles de controlar a pesar de los métodos de integración computarizada masiva, se hacen esquemas de conectividad simplificada de unas cuantas células virtuales, se ajustan por ensayo y error. Este procedimiento es necesario aunque no genere datos

relevantes, debido a que así se descartan errores matemáticos o de programación originados en las dos primeras etapas. Posteriormente se construye una red de cientos de células, con este paso validado, usando fractalización (Figura 13).



ALGORITMOS USADOS CONSTRUCCIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO DE NEOESTRIADO POR ETAPAS

En la primera etapa. El algoritmo principal de éste define la excitabilidad de la membrana neural a través de mantener el valor de voltaje interior (V_{inside}) en relación al exterior ($V_{outside}$), Esto se hace definiendo el equilibrio iónico E_i entre ambas

concentraciones $[C]$ dada por la ecuación de Nernst³:

$$E_i \equiv V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} \quad (1)$$

En presencia de los diferentes iones en la célula, el potencial de equilibrio depende de la suma de la permeabilidad relativa de cada uno de éstos. La ecuación anterior ha sido integrada en la función de Goldman-Hodgkin-Katz⁴ (1952a-e):

$$V_{rest} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_{out} + P_{Na} [K^+]_{out} + P_{Cl} [Cl^-]_{out} + \dots}{P_K [K^+]_{in} + P_{Na} [K^+]_{in} + P_{Cl} [Cl^-]_{in} + \dots} \quad (2)$$

Estos planteamientos clásicos en la literatura se hacen para explicar el cálculo teórico de los valores de V_m y deben ser adaptados para la solución computacional a gran escala y en tiempo real. Por lo que hay que convertir dicha ecuación en una versión *linearizada*:

$$V_{eq} = \frac{g_{Na} E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl} E_{cl} + \dots}{g_{Na} + g_K + g_{Cl} + \dots} \quad (3)$$

³ Ver apéndice A para explicación más detallada.

⁴ Ver apéndice B Para explicación más detallada.

Tomando datos experimentales publicados, se obtiene una forma de predecir el valor del potencial de membrana en tiempo determinado. El siguiente paso fue implementar un algoritmo que representara un modelo morfológico de un tipo específico de neurona que permitiera generar en el voltaje de membrana en forma de valores continuos. Se puede representar como un circuito RC (Resistencia-Capacitancia) que se puede conectar a otros similares de manera fractal. Puede volverse tan complejo como los recursos de cómputo lo permitan. Dada la capacitancia de un segmento de membrana representado por un circuito RC, e iniciando con un voltaje inicial $V(0)$ que puede ser obtenido de otro compartimiento en serie, o por un estímulo interno tenemos nuestro modelo pasivo:

$$V(t) = V_m + (V(0) - V_m)e^{-t/\tau} \quad (4)$$

Para lograr la equivalencia con respecto a los especímenes biológicos, resultó ser más eficiente construir la red a través de este concepto de compartimientos, en donde se agregaron funciones matemáticas correspondientes al comportamiento de las distintas corrientes iónicas, así como las respectivas propiedades morfológicas de manera modular (Edgerton 2005). La herramienta de simulación neural seleccionada para trabajar con esta metodología permitió resolver ecuaciones diferenciales con distintas técnicas de integración. Un compartimiento pasivo en esta etapa fue definido a través de la integral del modelo del circuito RC:

$$C_M A \frac{dV}{dt} = A \frac{V_m - V}{R_M} + A \bar{I}(t) \quad (5)$$

Donde A es el área del compartimiento de membrana definido, y C_M es la Capacitancia de Membrana Específica en términos del área de la membrana en F/cm^2 . La resistencia de membrana (R_m) puede ser expresada en términos de área $R_m = R_M/(4\pi r^2)$. La constante de tiempo (τ) puede ser definida como $\tau_m = R_m C_m = R_m/A \times C_M A = R_M C_M$. Definiendo:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(V - V_m) / R_m \quad (6)$$

y usando τ_m despejando:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -(V - V_m) \quad (7)$$

Para evitar confusiones con las cifras, adoptamos las convenciones del Sistema Internacional de Unidades a pesar de las magnitudes (milivoltios, milisegundos, picoamperes). Derivando de la siguiente manera:

$$\frac{dV}{dt} = (g_M (V_m - V) + \bar{I}(t)) / C_M \quad (8)$$

Por convención fisiológica, usamos el inverso de la resistencia para el cálculo de las corrientes iónicas denominada conductancia: $g_M = 10^3/R_M$ en $\mu S/cm^2$.

Para el cálculo de la disipación de voltaje (V) entre compartimientos se conceptualiza como una pieza continua de membrana acoplada a través de un valor de resistencia axial R_a y a través de las propiedades ya conocidas de los segmentos neurales se

aplica la ecuación de cable de Rall (1969; 1977a,b):

$$C_m \frac{dV_j}{dt} = \frac{E - V_j}{R_m} + \frac{V_{j+1} - 2V_j + V_{j-1}}{R_a} \quad (9)$$

Las condiciones frontera se definen por R_a que dependen de la geometría del cable, su longitud, su extremo sellado, finito o en bifurcación (Wilson 1984; Thuboshita y Hiroshi 2007). En términos del espécimen biológico, esto significa que el segmento de compartimento modelo (dendrita soma o axón) que representa se encuentra conectado a otros en serie -o sellado-, bifurcado, o es el extremo de una dendrita (o axón).

Esta metodología ha permitido programar el código con las propiedades específicas de tres especies neuronales esenciales para construir una red simplificada: neuronas espinosas medianas, interneuronas *GABAérgicas/disparo* rápido y neuronas *colinérgicas/tónicamente activas* con propiedades bien definidas (Pongrácz 1985; Bota y Arbib 2004).

Debido a que se trata de un modelo que va de lo global o particular, solo se eligió un tipo de interneuronas *GABAérgicas*, se omitió la construcción de las interneuronas de afines a la *SOM/NPY/NOS* debido a su poca participación en el peso sináptico de las neuronas espinosas medianas (ver la sección de antecedentes para la explicación detallada).

En la segunda etapa, a partir del modelo pasivo descrito, se desarrollaron los algoritmos de las corrientes iónicas y su comportamiento en los respectivos

segmentos de membrana, tal y como está documentado para los tipos de neuronas que se usan en la red que construimos. Representan los canales que definen el comportamiento eléctrico de cada neurona. Para ello, al valor de conductancia definido se modificó a través de una función de probabilidad de difusión interpretada como un estado de transición entre *permisivo* y *no permisivo* de las compuertas moleculares que los iones específicos pueden atravesar:

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i \quad (10)$$

En donde α_i y β_i son constantes de voltaje dependiente de concentración describiendo las transiciones cambio de estado de *no permisivo-permisivo* y *permisivo-no permisivo*, respectivamente (Hodgkin 1950; Wilson 1984; Qi et al. 2010b). Para cada una de las tres células se modelaron iones de Na^+ , K^+ , y K^+ dependientes de Ca^+ con parámetros documentados en la bibliografía y bien reconocidos como los causantes de definir la morfología de las respuestas eléctricas de cada uno de los tres tipos celulares modelados.

La tercera etapa consistió en dar conectividad a las unidades celulares desarrolladas a través de un diagrama definido a partir de estudios experimentales. El modelo más simplificado tomado de especímenes biológicos ha sido de Wilson y Groves (1980) y se muestra en la figura 8. Este esquema de conectividad otorga relevancia específica a la posición de la sinapsis en la arquitectura del árbol dendrítico con relación de las demás. La relación entre los denominados *parches* y *matrices*, y el tipo de sinapsis dentro del neocórtex, sean excitatorias o inhibitorias.

A todo esquema se le agrega la modulación dopaminérgica.

Finalmente, toda la red completa ha sido afinada con los *pesos* o *densidades sinápticas* necesarios para reproducir sus condiciones de operación, basándose en los reportes experimentales mejor aceptados. Dado que la función que define la conectividad en el modelo no tiene magnitud, hay que agregarle un factor que determine cuál sinapsis es más potente que otra en función de la electronegatividad electrónica o al número de sinapsis reportadas experimentalmente. Los datos fisiológicos experimentales disponibles al momento se presentan a través de un análisis cualitativo de sólo las señales obtenidas de manera estática, pero no consideran el análisis en tiempo real, por lo que el funcionamiento del modelo en general requiere ser ajustado en ciclos de ensayo y error.

Para lograr la integración armónica y sincrónica de todos los algoritmos desarrollados e integrados se utilizó el marco teórico del llamado *integrador difuso con fugas* (Arbib 1995; Dulam-Banawa et al. 2010). Mismo que en principio no se ajustó completamente a los alcances planteados, debido a que éste maneja la idea de un potencial de membrana dinámico sin tomar en cuenta la presencia de unidades representadas por canales iónicos (Yamada et al. 1989). Sin embargo, hemos modificado las unidades simplificadas del *integrador difuso con fugas* (Wörgötter y Porr 2005) de unidades neuronales completamente modeladas basadas en los experimentos biológicos, incluyendo conductancias iónicas.

La repercusión de esta metodología es que se requieren recursos de cómputo de gran demanda, pero la ventaja es que se obtienen resultados más cercanos a los

datos analógicos que se obtienen de los experimentos biológicos.

El modelo de integrador difuso con fugas modificado

Se define su función a través el valor de cambio de activación que puede ser interpretado como el potencial de membrana del cono axónico, a través de la interacción de una serie de variables (Evans 1992; Hasselmo 1994): definiendo u como el potencial pos-sináptico total generado por las señales aferentes, k la constante de frecuencia que depende de la resistencia y capacitancia de membrana; \bar{a} el equilibrio del valor de activación:

$$\dot{a} = -k(a-u), \quad \bar{a} = u \quad (11)$$

Donde $\dot{a} \equiv da/dt$. La salida y de la neurona corresponde a la frecuencia promedio de disparo, como una función *monotónica* de a . Ésta toma un valor de entre 0 hasta y^{\max} , pudiéndose normalizar a 1. Para demostrar esto se ha adoptado una función de salida lineal de la forma siguiente (Gurney et al. 2001a-b):

$$y = \begin{cases} 0: a < \varepsilon \\ m(a-\varepsilon): a \leq \varepsilon \leq 1/m+\varepsilon \\ 1: a > 1/m+\varepsilon \end{cases} \quad (12)$$

La definición de esta función de y se hace así porque de esa manera el comportamiento de equilibrio del modelo podrá ser analizado estadísticamente. El espacio numérico de activación del mismo está dividido por regiones disjuntas cuyo comportamiento individual es lineal y que puede ser determinado de manera exacta

(Gurney et al. 2001a, 2004).

El modelo del neocórtex construido como resultado de este proceso admite la posibilidad de inhibición recurrente local, que es necesaria para definir parches y matrices. Entre cada uno de estos elementos de red, cada nodo se conecta a otro por un enlace inhibitorio con peso w . Definiendo una curva distinta a 0, de tipo m , el punto de salida del i -ésimo nodo x . La salida umbral ε definirá el equilibrio de toda la red a través del siguiente set de ecuaciones en pares:

$$\bar{a}_i = J_i - w \sum_{j \neq i} x_j \quad (13)$$

$$x_i = m(J_i - \varepsilon) H(J_i - \varepsilon)_{ik} \quad (14)$$

Con $J_k = \max_i (J_i)$. If $w.m \geq 1$, se logra una solución integral entre (13) y (14) :

$$x_i = m(J_i - \varepsilon) H(J_i - \varepsilon) \delta_{ik} \quad (15)$$

Donde δ_{ik} es denominada *delta de Kronecker*. Solución con verificación simple a través de sustitución.

En este punto se debe definir el concepto de *saliencia* del canal, equivalente a la definida para un circuito electrónico, en donde con c_i como aferencia, asumimos que $J_i = w_s c_i$, donde w_s , es una medida de la eficiencia sináptica en general de la *neurona espinosa mediana* al integrar sus aferencias. Se asume aquí que la arquitectura del neocórtex se conceptualiza como varias redes recurrentes del tipo definido en la ecuación (13). Cada una compuesta de varios canales

independientes. La solución de (15) implica que solo las vías que tienen valores que sobrepasan el máximo en cada una de esas redes son susceptibles de procesamiento posterior. Suponiendo que hay N sub-redes neostriatales (parches y matrices) y que c_i es la saliencia del i -ésima vía⁵ de la red r , entonces $c_{rc(r)} = \max_i (c_{ri})$ y $P = \{c_{rk(r)}: r=1, \dots, N\}$. Definiendo con esto el grupo de vías potencialmente activas. A partir de esto, el siguiente paso es *re Etiquetar* cada miembro de P , es decir a cada unidad definir las con un índice que define cada sub-red local y recurrente bajo r , llegando a un equilibrio que es definido por (15) y que da su valor máximo de *saliencia* a través de:

$$x_r = m(w_s c_r - \varepsilon) H(c_r - \varepsilon / w_s) \quad r = 1, \dots, N \quad (16)$$

Modelado matemático de la Modulación Dopaminérgica a la la red neostriatal

Para activar la acción de la dopamina en las neuronas espinosas medianas modeladas, teóricamente se debería definir un algoritmo que representara la inervación de la *substancia nigra compacta* y particularmente las señales

⁵ Se define como vía, en este caso en particular, el conjunto de unidades neurales que se conectan de manera columnar o de campo (dependiendo de la conectividad). Varias vías, o canales según esta definición, constituyen la red de procesamiento del núcleo. En esta definición específica, un conjunto de canales o vías en el neostriado no deben confundirse con vías definidas experimentalmente, como la *vía directa* o *indirecta*, por ejemplo.

dopaminérgicas de corta latencia asociadas con la presencia de estímulos *significativos* (Shultz et al. 1998; Shultz et al. 2000; Ray y Strafella, 2010). La operación completa del circuito de los ganglios basales se define por la forma como estas estructuras funcionan al liberar o incrementar inhibición a partir de efectos externos sobre los núcleos dopaminérgicos (Barral et al. 2010; Zhang et al. 2010a). Un estado conductual que afecta la liberación de dopamina puede ser la llamada *expectativa/no expectativa de recompensa* estudiada por Shultz (2010). De forma equivalente en la neurociencia computacional se explica con lo que se conoce como las teorías de *acción-selección* (Dulam-Banawa et al. 2010).

Las sinapsis dopaminérgicas se realizan en su mayoría en los cuellos de las espinas de las neuronas espinosas medianas. Desde el punto de vista computacional, este punto de contacto representa un proceso de algoritmos multiplicativos más que aditivos (Berna 1998, Contreras-Vidal et al 2003). El factor *producto* se introduce en la densidad sináptica w_s . Y se asume, por los reportes publicados que en la *vía directa* tiene efectos excitatorios y en la *indirecta* inhibitorios. De manera que para la vía directa el peso sináptico w_s es modificado a $w_s (1-\lambda_e)$, donde λ_e representa el grado de modulación dopaminérgica, y obedece la regla de $0 \leq \lambda_e \leq 1$. La función (16) se convierte en $H [c_i - \varepsilon/w_s(1-\lambda_e)]$. La salida de equilibrio x_i^{e-} del sistema en el canal *i-esimo* de la vía indirecta es:

$$x_i^{e-} = m[w_s(1-\lambda_e)c_i - \varepsilon]H_i \uparrow (\lambda_e) \quad (17)$$

Para facilitar la notación escribimos el estado UP como $H_i \uparrow (\lambda_e)$, para la vía directa:

$$x_i^{-g} = m[w_s(1 - \lambda_g)ci_i - \varepsilon]H_i \uparrow (\lambda_g) \quad (18)$$

Donde:

$$x_i^{-g} = m[w_s(1 - \lambda_g)ci_i - \varepsilon]H_i \uparrow (\lambda_g) \quad (19)$$

Todos estos grupos de ecuaciones se acoplaron a los modelos básicos de compartimientos con todas las variables conocidas y publicadas ampliamente (corrientes, sinapsis, modulación), citadas previamente. La solución de todos los algoritmos se hizo a través del reemplazo de la ecuación diferencial respectiva por ecuaciones de diferencias, en intervalos discretos (Hood 2005). La herramienta seleccionada para ello fue el sistema GENESIS, instalado en un ambiente de alta demanda. Las simulaciones de neuronas aisladas fueron construidas con el simulador NEURON (Hines 1984; Hines y Carnevale 2005), y posteriormente migradas e incorporadas a una red ejecutando GENESIS (Bower y Beeman 1998; Goering 2004). La razón de migrar a este último ha sido debido a que los métodos implícitos para integración numérica han resultado más eficaces y eficientes, situación apoyada por numerosas pruebas publicadas (Edgerton 2005; Pérez et al. 2009; Klon 2010; Sturm et al. 2010).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todo el material, el código de la simulación así como videos del modelo en funcionamiento se encuentran disponibles en la siguiente dirección web:

<http://academs.mx/jart605>

Para validar el modelo se hizo un análisis de los resultados en dos fases:

Respuestas electrofisiológicas. Análisis cualitativo de señales

En la fase 1 comparamos cualitativamente las señales entregadas por las unidades celulares modeladas por computadora con los resultados publicados en la bibliografía más extendida de experimentos hechos en especímenes biológicos (Gerfen 1992; Wilson 1995; Hazy et al. 2010; Nisenbaum 1995-1992-ab, y Qi et al. 2010b). La morfología y la conectividad que se diseñó para el sistema se muestran de manera simplificada en la figura 14.

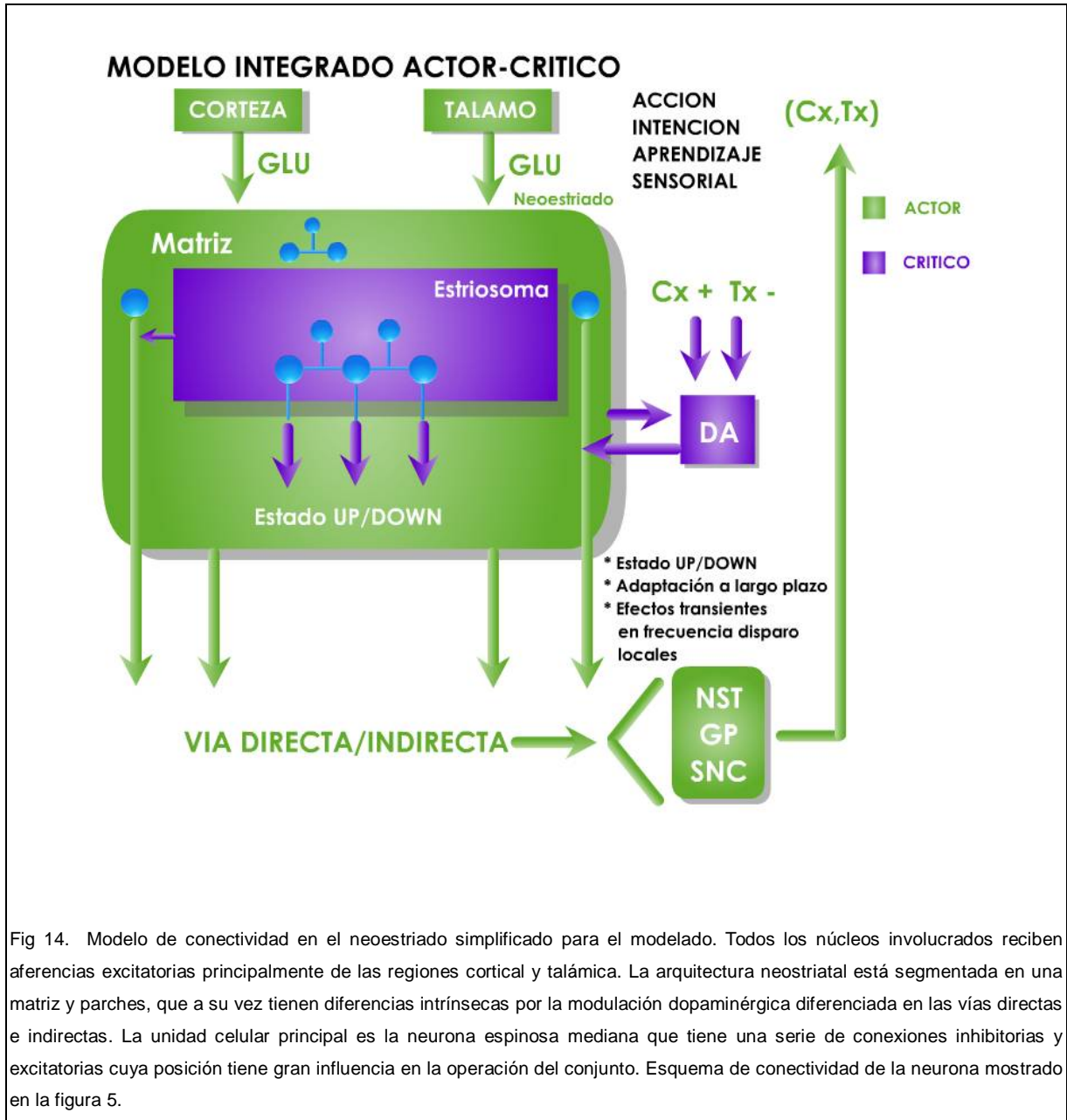


Fig 14. Modelo de conectividad en el neostriado simplificado para el modelado. Todos los núcleos involucrados reciben aferencias excitatorias principalmente de las regiones cortical y talámica. La arquitectura neostriatal está segmentada en una matriz y parches, que a su vez tienen diferencias intrínsecas por la modulación dopaminérgica diferenciada en las vías directas e indirectas. La unidad celular principal es la neurona espinosa mediana que tiene una serie de conexiones inhibitorias y excitatorias cuya posición tiene gran influencia en la operación del conjunto. Esquema de conectividad de la neurona mostrado en la figura 5.

El análisis de la morfología básica de las ondas de las neuronas espinosas medianas, interneuronas GABAérgicas (Tepper et al. 2010) y las colinérgicas (Ben et al. 2000) indican que aunque todas se pueden simular en curvas de Tiempo/Voltaje, a partir de datos conocidos, algunas conductancias deben ser ajustadas a partir de hallazgos experimentales mediante ensayo/error. La morfología básica de las células fué obtenida por un CVAPP y se crearon tablas de cotejo con los promedios de estos valores (Figura 15).

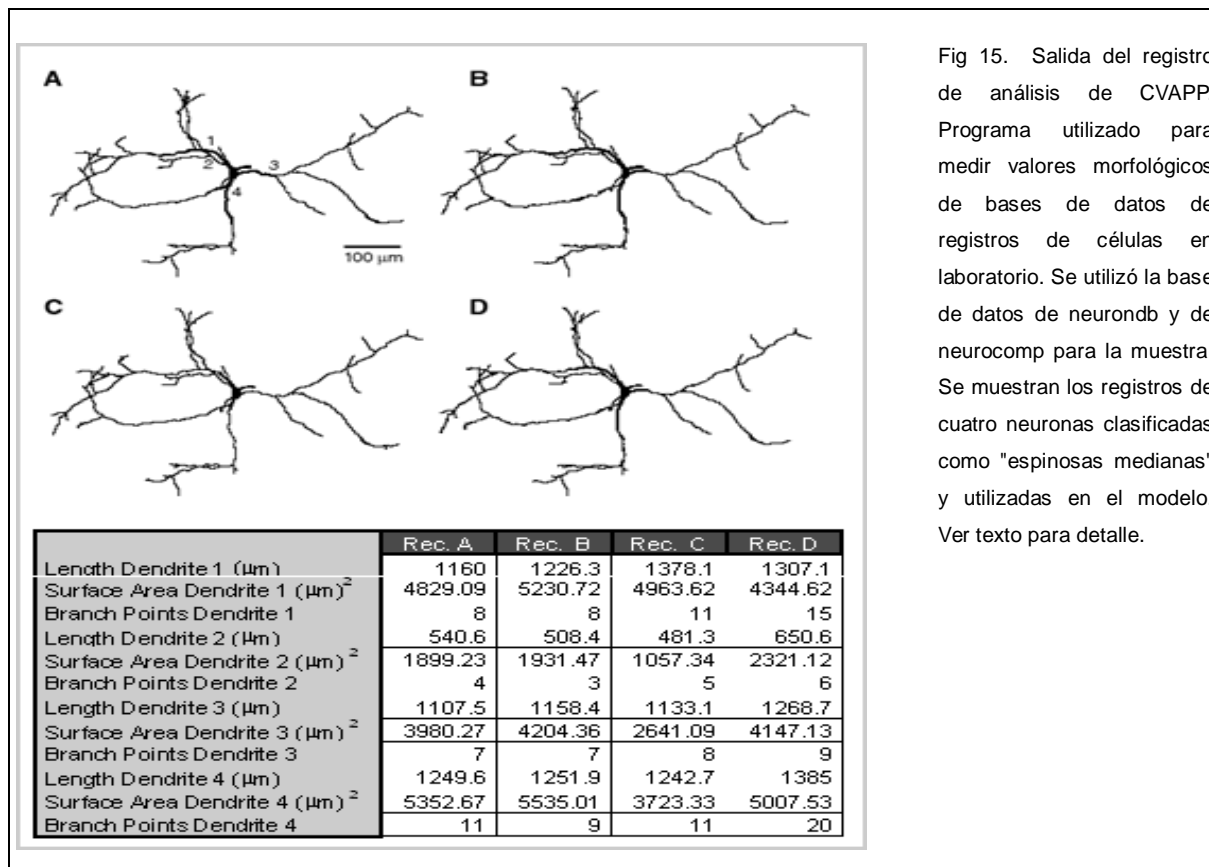


Fig 15. Salida del registro de análisis de CVAPP. Programa utilizado para medir valores morfológicos de bases de datos de registros de células en laboratorio. Se utilizó la base de datos de neurondb y de neurocomp para la muestra. Se muestran los registros de cuatro neuronas clasificadas como "espinosas medianas" y utilizadas en el modelo. Ver texto para detalle.

La llamada *rectificación anómala* reportada en las neuronas espinosas medianas es la que más requiere ser ajustada en función de las corrientes conocidas contra las modeladas (Nisenbaum y Wilson, 1995). Clásicamente hasta seis conductancias diferentes han sido descritas como componentes de ésta (Bargas et al. 1988; Kawaguchi et al. 1989; Surmeier et al. 1989; Wilson y Kawaguchi, 1996), aunque se considera una célula ampliamente estudiada, los datos específicos con respecto a los pesos específicos entre contactos, la localización adecuada de todas las corrientes así como su densidad relativa en los compartimientos celulares es inexacta o no completamente clara para desarrollar un modelo computacional preciso (Tepper et al. 2008). Los resultados de esta comparación de morfología de ondas se observa en la figura 16.

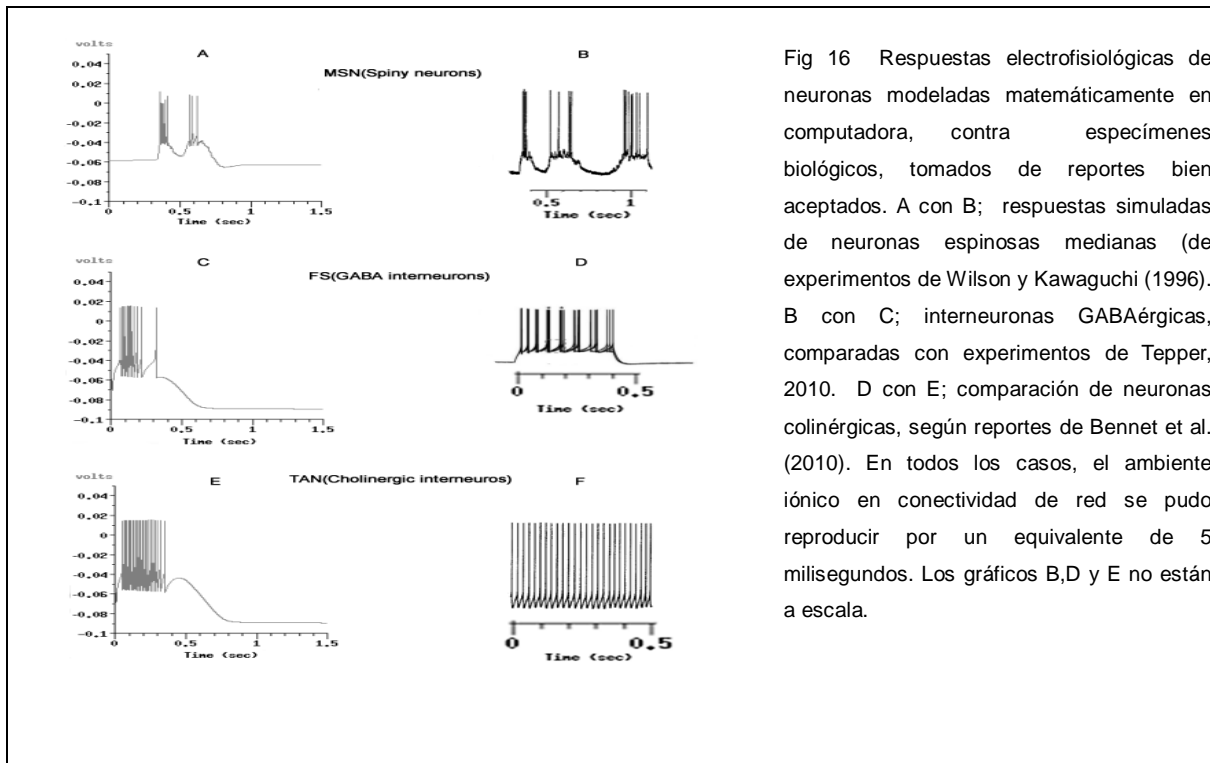


Fig 16 Respuestas electrofisiológicas de neuronas modeladas matemáticamente en computadora, contra especímenes biológicos, tomados de reportes bien aceptados. A con B; respuestas simuladas de neuronas espinosas medianas (de experimentos de Wilson y Kawaguchi (1996). B con C; interneuronas GABAérgicas, comparadas con experimentos de Tepper, 2010. D con E; comparación de neuronas colinérgicas, según reportes de Bennet et al. (2010). En todos los casos, el ambiente iónico en conectividad de red se pudo reproducir por un equivalente de 5 milisegundos. Los gráficos B,D y E no están a escala.

Los datos más recientes que los experimentos biológicos reportan *in vivo* e *in vitro* especifican metodologías donde se requiere aislar corrientes y/o bloquear otras pero no son precisos al estudiar combinaciones de las mismas (Koos et al. 2004; Lettieri et al. 2012). Muchas cifras útiles varían con los distintos procedimientos reportados, tales como resistencias de entrada, valores de reposo o potenciales de fuga, principalmente. Se suman a estos reportes la variabilidad que dan fenómenos extrínsecos como el uso de micropipetas o el equipo usado para el registro (Littel et al. 2012). Muchos de los experimentos que aportan datos útiles han sido reportados

en diversas especies no afines entre sí (Llinás 1998; Shultz et al. 1998; Alexander y Crutcher 1990a-b; DeLong y Wichmann 2009; Dulam-Banawa et al. 2010; Qi et al. 2010a), y a pesar de que en la mayoría de los casos se acepta que los hallazgos son equivalentes, aún hay un número de variables que deben ser tomadas en cuenta usando una óptica de lo complejo a lo simple. Permitiendo verificar la exactitud de los modelos en conjunto o sus partes (Houk et al. 1998; Jin et al. 2009; Mitchell 2009).

Tomando en consideración todos estos antecedentes y, aunque las neuronas simuladas pueden entregar señales suficientemente equivalentes a sus especímenes reales, aún queda una duda razonable sobre si las diferencias encontradas se deben a alguna variable no considerada, a un error matemático o a una función de integración neural no descubierta aún. En electrofisiología los reportes clásicos aún presentan discusiones sobre si las conductancias que ya están bien caracterizadas han sido correctamente aisladas y se pueden reproducir en todas las condiciones, o si hay aún interacciones no consideradas (Jaeger, 2005). Es por eso que se puede integrar una visión global la información disponible si se integra en un modelo que permita usar el conocimiento más reciente, y modificarlo con la aparición de nuevos hallazgos, como en el caso de las interneuronas GABAérgicas (Ben et al. 2000; Choquet 2010; Tepper et al. 2010).

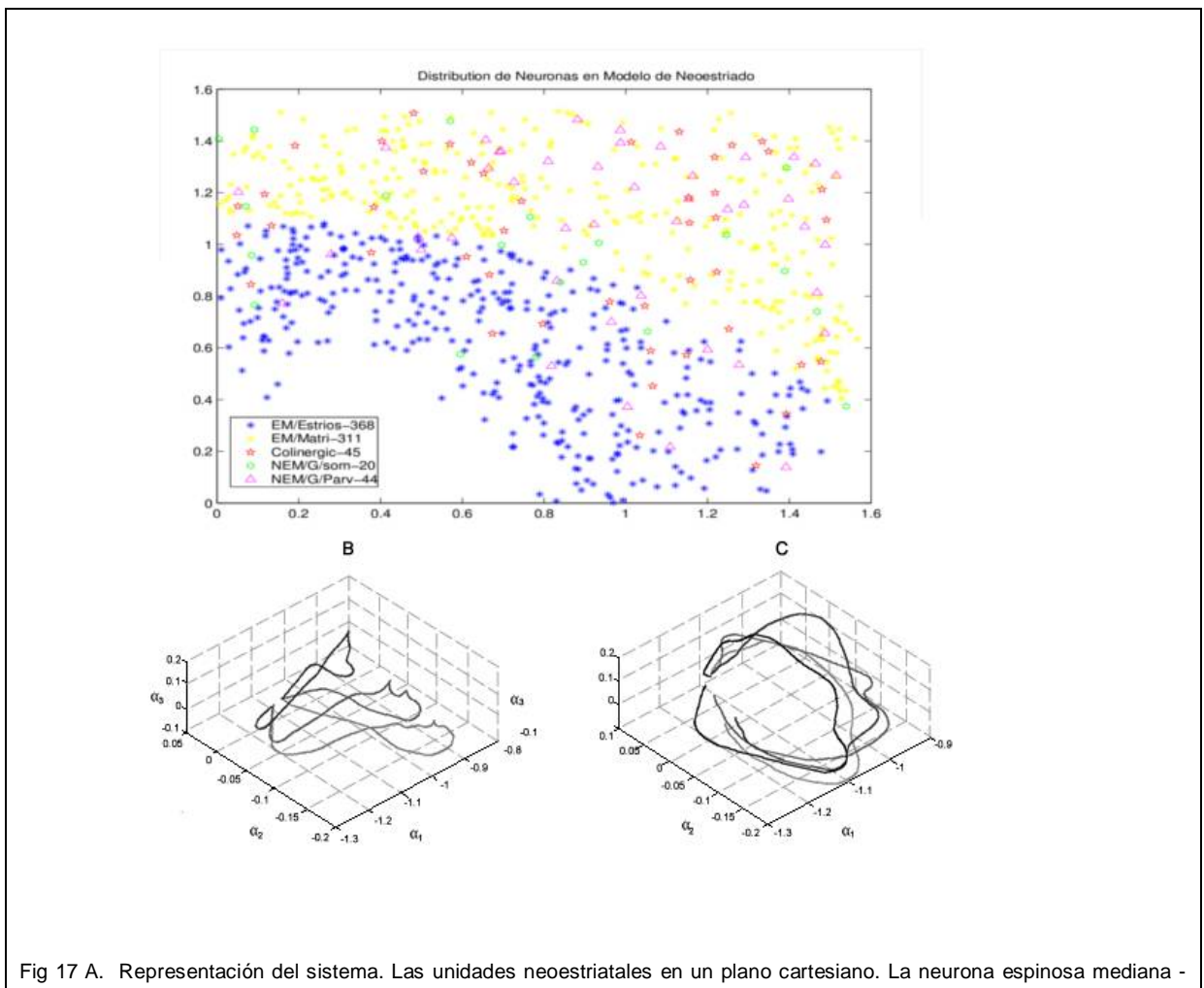
Análisis cuantitativo de las señales de salida del modelo

En la fase 2 analizamos el comportamiento del modelo operando como una red integrada de acuerdo a la conectividad del modelo simplificado (Figura 8). La

principal problemática para contrastar el modelo con respecto al espécimen biológico es que no existen experimentos equivalentes disponibles a la fecha. Aunque se tiene información sobre respuestas de electrofisiología de campo, así como de potenciales post sinápticos que indirectamente han probado su utilidad haciendo inferencias sobre la actividad del conjunto de núcleos neostriatales. A pesar de la falta de datos experimentales comparativos, se ha hecho el análisis de ondas corticales y subcorticales en varios modelos computacionales, desde el punto de vista de un problema Bayesiano (Cuevas-Tello et al. 2012), usando lo que se le conoce como *la descomposición de dos pasos de Karhunen Loeve*. Este método consiste en que las señales se digitalizan en secuencias de 10 ms en ventanas traslapadas. Cada una de éstas es convertida a un gráfico dimensional usando la descomposición de *Karhunen Loeve* simplificándola en lo que se denomina espacio-B (fig 17 B,C). Dicha secuencia genera una gráfica que se nombra banda- β . De manera que cada señal de salida neostriatal es simplificada en un vector en un espacio tridimensional que es modificada por un *factor de detección*, que en este caso es la acción de la dopamina simplificada en un valor de modulación que, de hecho puede ser ajustado de manera empírica y predictiva.

Con esta metodología, un comportamiento complejo de actividad neuronal en conjunto es reducido a un problema Bayesiano (Daphna 2002). Para probarlo se aplican algoritmos de detección expandida y de transpolación (EDW y SDW por sus siglas en inglés) a la banda- β . La combinación de esas codificaciones hace posible localizar los blancos de la actividad del neostriado como una función de un estímulo de dos aferencias y retardo temporal relativos. Esto quiere decir que este análisis

permite mostrar en una forma simplificada la activación o no activación de la red neostriatal con relación a la *activación/no activación dopaminérgica* (Fig 18). Demostrando que la modulación de la función de dopamina sobre el modelo neural matemáticamente desarrollado del neostriado sí produce respuestas comparativas con el modelo biológico.



neurona principal- está separada en regiones de parches (EM/Estrios) y matrices (EM/Matri), representando el 97% de la población general del núcleo. Las interneuronas GABAérgicas (NEMG/Som, y NEM/parv, para las que son reactivas a Somatostatina y Parvalbúmina, respectivamente) y colinérgicas (Colinerg) representan un 5% aprox de la red, se incorporan y conectan a través de un patrón descrito en el texto.

A y B: Trayectorias de fase en espacio-B, producto de la descomposición doble de Karhunen-loeve, representando las respuestas de tres estímulos diferentes en la red, y sobre dos condiciones diferentes: Con la influencia de la modulación dopaminérgica (B) y sin ella (C).

La función de *integrador con fugas* es un modelo matemático que usa unidades neuronales que son presentadas como circuitos de compartimientos, sin considerar de forma detallada todas las propiedades de las conductancias iónicas en la célula real (Prescott et al. 2006) ha sido usado para proponer formas de procesamiento de información en estructuras neurales (Houk et al. 1998; Edgerton 2005).

Todas estas funciones no pueden ser contrastadas explícitamente contra el modelo biológico por ser desarrolladas bajo tecnología digital, y no permiten comparación de manera equivalente, puesto que la fuente de datos original es analógica (Bailey et al. 2000; Gurney 2001a; Bota y Arbib 2004; Gillespie et al. 2010). Por esta razón se emplean recursos de ajuste y normalización. La que se eligió aquí es la llamada técnica de *integrador difuso* (Carpenter et al. 1995; Fellous y Linster 1998; Pérez et al. 2009).

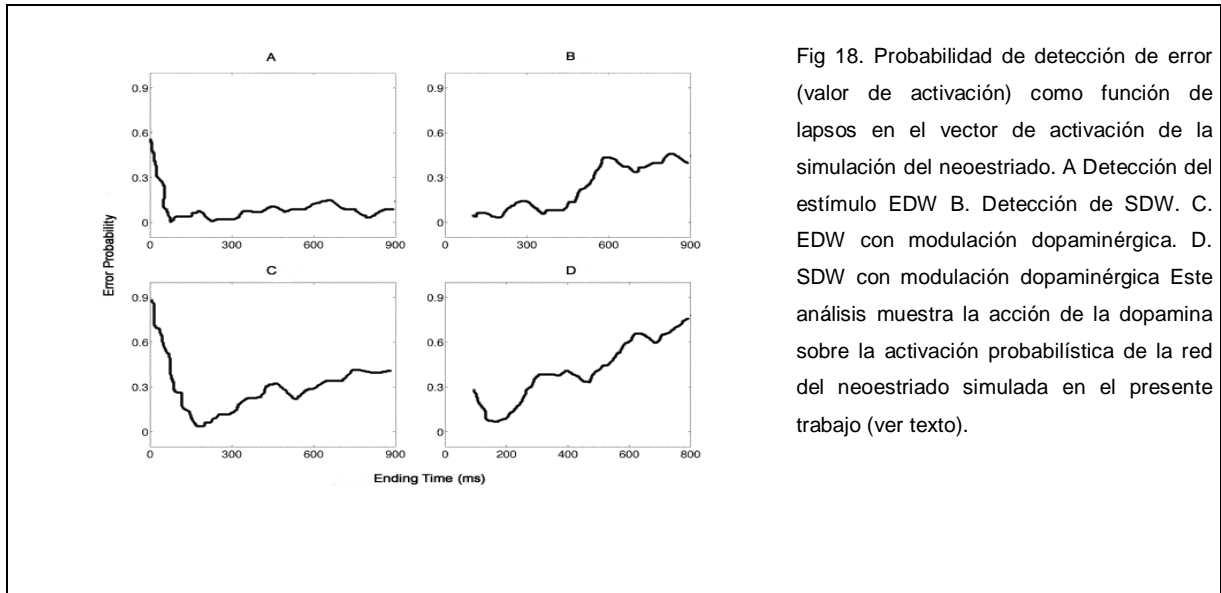


Fig 18. Probabilidad de detección de error (valor de activación) como función de lapsos en el vector de activación de la simulación del neocórtico. A Detección del estímulo EDW B. Detección de SDW. C. EDW con modulación dopaminérgica. D. SDW con modulación dopaminérgica Este análisis muestra la acción de la dopamina sobre la activación probabilística de la red del neocórtico simulada en el presente trabajo (ver texto).

El modelo del neocórtico construido de esta forma puede operar como un dispositivo de acción-selección (Gobacz y Larsen 2010), que podría ser embebido en un sistema de interacción motora en un ambiente físico, o a través de un constructo que permita simularlo para validarlo con mayor eficacia.

CONCLUSIONES.

Con este trabajo de tesis doctoral se aporta una metodología concreta para integrar la información en un sistema simulador y analítico en tiempo real, que permite visualizar, modificar y conjugar los datos encontrados en el laboratorio, y da un punto de vista integral a los conocimientos que se adquieren sobre el modelo del neocórtico, aprovechando la capacidad de procesamiento acelerada con que

cuentan los equipos de cómputo actuales. Este proyecto ofrece posibilidades adicionales sobre metodologías actuales. Permite conjugar información de distintos campos experimentales y contrastar variables que de otra forma permanecerían en la teoría. Puede ser auxiliar para definir y orientar nuevos experimentos.

Al presentar un modelo validado de esta manera, se ofrece la posibilidad de predecir un comportamiento determinado de un cierto tipo de neuronas ante diferentes estímulos sin la necesidad de tener al animal o al paciente, para poder probar tratamientos o estrategias experimentales. Se podrá correlacionar la información morfológica que pueda ayudar al fisiólogo a ampliar su criterio en sus experimentos, así como conocer cómo interactúan la actividad iónica, o bioquímica sobre la ultraestructura.

Apéndices.

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

El movimiento iónico tiene como referencia un espacio en tres ejes de movimiento. Por simplicidad, se considerara solo un sistema de una dimensión, esto es, asumiremos que se mueven solo en el eje X. Esa simplificación es adecuada para la mayoría de los sistemas biológicos, debido a que principalmente se trata de describir el movimiento a través de las membranas biológicas (Jack 1975 Johnston y Wu, 1994).

Las primeras dos leyes tienen que ver con dos procesos: La difusión de las partículas, casadas por las diferencias de concentración, así como la fuga por el impulso que toman de iones causada por diferencias de potencial. La tercera ley describe la relación entre los coeficientes proporcionales descritos por las otras dos, es decir, el coeficiente de difusión D , y la energía potencial μ . La cuarta ley manifiesta las reglas del principio de separación básica de cargas en los sistemas biológicos (Russell y Larena 1992). Estas leyes son los fundamentos para desarrollar herramientas matemáticas que derivan en ecuaciones fundamentales en la Neurofisiología, tales como la de Nernst-Planck, Nernst, Goldman-Hodgkin y Katz; así como las ecuaciones de equilibrio de Donan (Hodgkin y Huxley 1952a-e; Johnston y Wu, 1994).

LEY DE DIFUSIÓN DE FICK.

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

Donde J es el valor del flujo de difusión (moléculas /seg * cm²); D es el coeficiente de difusión (cm²/segundo) y $[C]$ representa la concentración de iones (moléculas / cm³). El signo negativo indica que J fluye desde las zonas con más alta hasta la zonas mas bajas de concentración. Todo esto funciona para soluciones en dilución. De otra forma, debe ser manejada la variable de la actividad de los solutos (Johnston y Wu, 1994).

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

LEY DE OHM PARA LA DIFERENCIA DE POTENCIALES.

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

$$\begin{aligned}
 J_{potencial} &= \delta_{el} E \\
 &= -\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x}
 \end{aligned}
 \tag{A-2}$$

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

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

La Relación entre difusión y movilidad. Coeficiente de Einstein

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

$$D = \frac{kT}{q} \mu
 \tag{A-3}$$

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

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

NEUTRALIDAD ESPACIO-CARGA.

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

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

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

La neutralidad espacio-carga se sigue en la mayor parte de las estructuras bioquímicas en los seres vivos. La única excepción se encuentra dentro de la misma membrana celular, debido a la separación de cargas (Johnston y Wu, 1994).

APÉNDICE B. ECUACIÓN DE HODGKIN Y HUXLEY.

Para desarrollar una ecuación que permita describir el estado estático y pasivo, es decir, el valor del potencial de membrana con sus canales iónicos pasivos (Goldman, 1943), es preciso contar con un modelo simplificado de los elementos constituyentes de la membrana neural. Considerando los elementos de éste, se ha construido un modelo matemático para calcular el valor del potencial en reposo (Hodgkin y Huxley, 1952a-e) Inicialmente se consideró la presencia de solo dos iones en el medio intra, y extracelular, en orden de poder simplificar los cálculos. Aunque el algoritmo final permite agregar los iones que sean necesarios (Goldman 1943; Rinzel 1990) debido a que hay mas canales pasivos de potasio de que sodio, el flujo de iones acarreado por el K^+ es mucho mayor que el de Na^+ (g_k es 20 veces mayor que g_{Na} , es decir $10 \times 10^{-6} S$ comparado con $0.5 \times 10^{-6} S$, (Koester, 1992). Dados estos valores, junto con los puntos de equilibrio de Nernst de cada uno, se puede calcular V_m .

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

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

Con este concepto, se puede entonces calcular fácilmente la corriente de sodio y la de potasio en dos pasos. Primero, sumamos las diferencias de potencial por

separado entre cada ion. Por ejemplo, a medida que uno se ubica tanto afuera como por dentro de la membrana, la diferencia de potencial del sodio es la suma de diferencias a través del cambio entre la *corriente de equilibrio* de sodio y la *conductancia* del mismo. (E_{Na} y g_{Na} respectivamente):

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

Y para el ion potasio:

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

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

Despejando para el valor de corriente I:

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

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

De manera que la corriente iónica a través de cada una de las corrientes ilustradas, es igual a la conductancia de cada especie multiplicada por la fuerza neta del potencial. Es decir, la conductancia para el potasio es proporcional al número de

canales abiertos de este ión, y la fuerza neta del potencial equivale a la diferencia entre V_m y E_k . Si el potencial de membrana es mas positivo que el potencial de equilibrio del potasio, (como sucede en realidad: $E_k = -75$ mV aproximadamente). La fuerza neta es positiva (saliente). Y en el caso contrario, negativa (entrante).

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

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

Simplificando:

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

Y acomodando:

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

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

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

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

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

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

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

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

sodio y al potasio, tienden a influir mucho en el valor general de V_m (Wilson, 1984).

Por último, es de considerar que en condiciones reales, el reposo de una célula es bastante relativo. Existe una *fuga* de iones de manera constante, dada por una estructura protéica conocida como bomba sodio-potasio. Para evitar el agotar las proporciones intra y extracelulares de cada especie iónica, dicha bomba extrae Na y ingresa K (Na^{2+} Y K^+) a la célula. Las corrientes producidas por esta actividad, deberían ser equivalentes y opuestas a los valores pasivos (Wilson, 1984). Sin embargo, el bombeo es electrogénico, se intercambian tres iones de sodio por cada dos de potasio (Koester, 1992).

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

$$\frac{I_{\text{Na}}}{I_{\text{k}}} = \frac{I'_{\text{Na}}}{I'_{\text{k}}} = \frac{3}{2} \quad \text{Siendo } I_{\text{Na}} = I'_{\text{Na}} \text{ e } I_{\text{k}} = I'_{\text{k}} \quad (\text{B-7})$$

APÉNDICE C. MÉTODOS NUMÉRICOS DE INTEGRACIÓN.

A fin de explicar las circunstancias que determinan la forma de elegir y resolver las técnicas de integración numérica usadas en este trabajo, se explican a continuación

las que son usadas más comúnmente. Se encuentran mas detalladas en el documento de Mascagni (1989).

Retomemos el ejemplo expresado en la sección de "Métodos de Solución de Ecuaciones diferenciales" donde se planea una solución apareando las ecuaciones a y b:

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

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

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

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

Métodos Explícitos.

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

Progresión de Euler.

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

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

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

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

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

Método de Adams Bashforth.

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

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

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

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

Se dice que un procedimiento de este tipo tiene un error de redondeo pequeño (Hironaka y Morishita 2012). Esto es debido a que el error de imprecisión inducido por los incrementos de t es mínimo. Sin embargo, el uso repetido de estas ecuaciones puede provocar *un error acumulado*. (Parnas y Segev 1979).

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

Método exponencial de Euler.

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

$$\frac{dy}{dt} = A - By \tag{C.4}$$

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

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

(C.5)

Donde se define:

$$D = e^{-B\Delta t} \tag{C.6}$$

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

$$y(t_2) = y(t_1)e^{-B(t_2-t_1)} + \frac{A}{B} \left(1 - e^{-B(t_2-t_1)}\right) \tag{C.7}$$

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

biológicos que contienen canales activos y unos pocos compartimentos.

Métodos Implícitos.

Regresión de Euler.

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

$$y(t + \Delta t) = y(t) + f(t + \Delta t)\Delta t \quad (\text{C.8})$$

En el caso de los métodos implícitos, el lado derecho de la ecuación involucra una función a partir del valor obtenido de y , el cual aún no ha sido determinado. De manera que la expresión C.8 da una definición implícita de $y(t + \Delta t)$ mas que una expresión explícita que va a ser evaluada. Esto significa que necesitamos algún método adicional para resolver las ecuaciones que se generan en cada integración. El error acumulado en este tipo de procedimientos es mucho menor que un método implícito, a pesar de la mayor complejidad del algoritmo (Mc Gregor 1987).

Método de Crank-Nicholson.

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

$$y(t + \Delta t) = y(t) + (f(t) + (f(t) + \Delta t))\Delta t/2 \quad (\text{C.9})$$

APÉNDICE D. LICENCIA DEL SOFTWARE GENESIS.

GENESIS; Neural Systems Simulator.

Written by:

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

under the direction of:

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

XODUS graphical interface by:

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

Maneesh Sahani.

Parallel library development by:

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

Development work for Intel i860-based Parallel Machines by :

Michael D. Speight.

X11R4 upgrade modifications by:

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

X11R5 y X11R6 upgrade modifications by:

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

Libraries by :

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

Adam Strassberg.

Matt Wilson.

Numerical methods enhancements by:

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

Synapse Library development by:

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

Script Demos by:.

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

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

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

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

Traducción:

Se otorga permiso para copiar, modificar, y distribuir este programa y su documentación para cualquier propósito sin ningún costo. A condición de que la presente notificación de derechos sea mostrada en todas las copias

de este, y la respectiva documentación. El nombre del Instituto Tecnológico de California no deberá ser usado en publicidad o anuncios relacionados con la distribución sin un permiso previo específico. El Instituto Tecnológico de California no se hace responsable sobre la eficacia de este programa para todos los propósitos. Es provisto "tal cual" sin garantía explícita o implícita.

Algunos componentes están bajo licencia y derechos de sus instituciones originarias, y son usados bajo el permiso de los autores. Las condiciones de dichos derechos (ninguna de las cuales restringen la distribución libre de GENESIS) aparecen en los respectivos Módulos.

Citas bibliográficas, hemerográficas e hipermedios

Abnizova, I. Rust, A.G, Robinson, M, Te Boekhorst, R Gilks, W.R (2006) Transcription binding site prediction using Markov models. *J Bioinform Comput Biol* 4:425-441.

Aceves, J.J. Rueda-Orozco, P.E, Hernandez-Martinez, R, Galarraga, E Bargas, J (2011) Bidirectional plasticity in striatonigral synapses: a switch to balance direct y indirect basal ganglia pathways. *Learn Mem* 18:764-773.

Acton, F.S. (1970) *Numerical Methods that work*, Edition. New York.

Aimeur, E. Frasson, C (1996) Analyzing a new learning strategy according to different Knowledge levels. *Computers Educ* 27:115-127.

Alexander, G.E. Crutcher, M.D (1990a) Neural representations of the target (goal) of visually guided arm movements in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 64:164-178.

Alexander, G.E. Crutcher, M.D (1990b) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266-271.

Alvarez, O. Gonzalez, C Latorre, R (2002) Counting channels: a tutorial guide on ion channel fluctuation analysis. *Adv Physiol Educ* 26:327-341.

Anderson, C.T. Sheets, P.L, Kiritani, T Shepherd, G.M.G (2010) Sublayer-specific microcircuits of corticospinal y corticostriatal neurons in motor cortex. *Nat Neurosci* 13:739-744.

André, V.M. Cepeda, C, Cummings, D.M, Jocoy, E.L, Fisher, Y.E, William Yang, X Levine, M.S (2010) Dopamine modulation of excitatory currents in the striatum is dictated by the expression of D1 or D2 receptors y modified by endocannabinoids. *Eur J Neurosci* 31:14-28.

Arbib, M. (1995) *The handbook of brain theory y neural networks*. in , Edition (M. Arbib ed.), pp 4-11. MIT Press.

Arthurs, A.M. Arthurs, W.M (1983) Pointwise bounds for the solution of a nonlinear problem in cell membrane theory. *Bull Math Biol* 45:155-168.

Atallah, H.E. Lopez-Paniagua, D, Rudy, J.W O'Reilly, R.C (2007) Separate neural substrates for skill learning y performance in the ventral y dorsal striatum. *Nat Neurosci* 10:126-131.

Avoli M, D'Antuono M, Louvel J, Kohling R, Biagini G, Pumain R, D'Arcangelo G, Tancredi V (2002). Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Prog Neurobiol* 68: 167-207

Bagetta, V. Ghiglieri, V, Sgobio, C, Calabresi, P Picconi, B (2010) Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans* 38:493-497.

Bailey, C.H. Chen, M (1983) Morphological basis of long-term habituation y sensitization in *Aplysia*. *Science* 220:91-93.

- Bailey, C.H. Kandel, E.R (2008) Synaptic remodeling, synaptic growth y the storage of long-term memory in Aplysia. *Prog Brain Res* 169:179-198.
- Bailey, C.H. Giustetto, M, Huang, Y.Y, Hawkins, R.D Kandel, E.R (2000) Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity y memory?. *Nat Rev Neurosci* 1:11-20.
- Bañuelos-Saucedo, M. Castillo-Hernández, J, Quintana-Thierry, S, Damián-Zamacona, S, Valeriano-Assem, Cervantes, R, Fuentes-González, R, Calva-Olmos, G Pérez-Silva, J (2003) IMPLEMENTATION OF A NEURON MODEL USING FPGAS. *Journal of Applied Research y Technology* 1:248-255.
- Bao, J. Reim, K Sakaba, T (2010) Target-dependent feedforward inhibition mediated by short-term synaptic plasticity in the cerebellum. *J Neurosci* 30:8171-8179.
- Bar-Gad, I. Morris, G Bergman, H (2003) Information processing, dimensionality reduction y reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog Neurobiol* 71:439-473.
- Bargas, J. Galarraga, E Aceves, J (1988) Electrotonic properties of neostriatal neurons are modulated by extracellular potassium. *Exp Brain Res* 72:390-398.
- Bargas, J. Galarraga, E Aceves, J (1989) An early outward conductance modulates the firing latency y frequency of neostriatal neurons of the rat brain. *Exp Brain Res* 75:146-156.
- Bargas, J. Surmeier, DJ Kitai, S.T (1991) High- y low-voltage activated calcium currents are expressed by neurons cultured from embryonic rat neostriatum. *Brain Res* 541:70-74.
- Barnes, T.D. Kubota, Y, Hu, D, Jin, D.Z Graybiel, A.M (2005) Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding y recoding of procedural memories. *Nature* 437:1158-1161.
- Barral, J. Galarraga, E, Tapia, D, Flores-Barrera, E, Reyes, A Bargas, J (2010) Dopaminergic Modulation of Spiny Neurons in the Turtle Striatum. *Cell Mol Neurobiol*
- Barto, A. (1994) Reinforcement learning control. *Curr Opin Neurobiol* 4:888-893.
- Barto, A.G. (1985) Learning by statistical cooperation of self-interested neuron-like computing elements. *Hum Neurobiol* 4:229-256.
- Barto, A.G. Sutton, R.S (1981) Landmark learning: an illustration of associative search. *Biol Cybern* 42:1-8.
- Barto, A.G. Fagg, A.H, Sitkoff, N Houk, J.C (1999) A cerebellar model of timing y prediction in the control of reaching. *Neural Comput* 11:565-594.
- Ben D, B. Joseph C, C Charles J, W (2000) Intrinsic Membrane Properties Underlying Spontaneous Tonic Firing in Neostriatal Cholinergic Interneurons. *Journal of Neuroscience* 15:8493-8503.
- Bennett, B.D. Wilson, C.J (1999) Spontaneous activity of neostriatal cholinergic interneurons in vitro. *J Neurosci* 19:5586-5596.
- Bennett, B.D. Callaway, J.C Wilson, C.J (2000) Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 20:8493-8503.

- Berns, G. Sejnowski, T (1998) A computational model of how the basal ganglia produce sequences. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10:108–121.
- Bhalla, U.S. Bower, J.M (1993) Exploring parameter space in detailed single neuron models: simulations of the mitral y granule cells of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 69:1948-1965.
- Bhatt, R. Carpenter, G.A Grossberg, S (2007) Texture segregation by visual cortex: perceptual grouping, attention, y learning. *Vision Res* 47:3173-3211.
- Bogacz, R. Larsen, T (2011) Integration of reinforcement learning y optimal decision-making theories of the basal ganglia. *Neural Comput* 23:817-851.
- Bolam, J.P. Clarke, D.J, Smith, A.D Somogyi, P (1983) A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates [3H]gamma-aminobutyric acid: combination of Golgi-staining, autoradiography, y electron microscopy. *J Comp Neurol* 213:121-134.
- Bota, M. Arbib, M.A (2004) Integrating databases y expert systems for the analysis of brain structures: connections, similarities, y homologies. *Neuroinformatics* 2:19-58.
- Bower, J. Beeman, D (1998) *The Book of Genesis*, 2nd Edition. The Electronic Library of Science, Santa Clara Cal. .
- Bower, J. Beeman, D (2005) Special Issue on realistic Neural Modeling. WAM-BAMM'05 Tutorials, Brains Minds and Media, Vol 1, bmm237, (urn:nbn:de:0009-3-2375).
- Boyes, J. Bolam, J.P (2007) Localization of GABA receptors in the basal ganglia. *Prog Brain Res* 160:229-243.
- Brown, J. Bullock, D Grossberg, S (1999) How the basal ganglia use parallel excitatory y inhibitory learning pathways to selectively respond to unexpected rewarding cues. *J Neurosci* 19:10502-10511.
- Brown, W.F. Varkey, G.P (1981) The origin of spontaneous electrical activity at the end-plate zone. *Ann Neurol* 10:557-560.
- Bryson, A.E. (2006) Optimal Control 1950 to 1980. *IEEE Control Systems* 13:26-33.
- Burfoot, D. Lungarella, M Kuniyoshi, Y (2008) Thoward A theory of Embodied Satatistical Learning. *Lecture Notes Of Computer Science* 10:270-279.
- Calabresi, P. Centonze, D Bernardi, G (2000) Electrophysiology of dopamine in normal y denervated striatal neurons. *Trends Neurosci* 23:S57-63.
- Capper-Loup, C. Canales, J.J, Kadaba, N Graybiel, A.M (2002) Concurrent activation of dopamine D1 y D2 receptors is required to evoke neural y behavioral phenotypes of cocaine sensitization. *J Neurosci* 22:6218-6227.
- Carpenter, G.A. Grossberg, S (1987) ART 2: self-organization of stable category recognition codes for analog input patterns. *Appl Opt* 26:4919-4930.
- Carpenter, G.A. Grossberg, S Reynolds, J.H (1995) A fuzzy ARTMAP nonparametric probability estimator for nonstationary pattern recognition problems. *IEEE Trans Neural Netw* 6:1330-1336.

- Carpenter, G.A. Grossberg, S, Markuzon, N, Reynolds, J.H Rosen, D.B (1992) Fuzzy ARTMAP: A neural network architecture for incremental supervised learning of analog multidimensional maps. *IEEE Trans Neural Netw* 3:698-713.
- Chang, H.T. Wilson, C.J Kitai, S.T (1982) A Golgi Study of rat neostriatal neurons: Light Microscopic analysis. *J Comp Neurol* 208:107-126.
- Chevalier, G. Deniau, J.M (1984) Spatio-temporal organization of a branched tecto-spinal/tecto-diencephalic neuronal system. *Neuroscience* 12:427-439.
- Chevalier, G. Vacher, S Deniau, J.M (1984) Inhibitory nigral influence on tectospinal neurons, a possible implication of basal ganglia in orienting behavior. *Exp Brain Res* 53:320-326.
- Chevalier, G. Vacher, S, Deniau, J.M Desban, M (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. I. The striato-nigral influence on tecto-spinal/tecto-diencephalic neurons. *Brain Res* 334:215-226.
- Chomsky, N. (1957) *Syntactic Structures*, Edition. The Hage.
- Choquet, D. (2010) Fast AMPAR trafficking for a high-frequency synaptic transmission. *Eur J Neurosci* .
- Contreras-Vidal, J.L. Buch, E.R (2003) Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res* 150:25-32.
- Contreras-Vidal, J.L. Schultz, W (1999) A predictive reinforcement model of dopamine neurons for learning approach behavior. *J Comput Neurosci* 6:191-214.
- Contreras-Vidal, J.L. Bradberry, T.J Agashe, H (2010) Movement decoding from noninvasive neural signals. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010:2825-2828.
- Cote, L. Crutcher, M.D (1991) The Basal Ganglia. in *Principles of Neural Science*, 3rd Edition (E.R. Kandel, J.H. Shwartz y T.M. Jessel ed.), pp 647-659. Appleton Y Lance, Norwalk Connecticut.
- Cowan, A.E. Moraru, I.I, Schaff, J.C, Slepchenko, B.M Loew, L.M (2012) Spatial modeling of cell signaling networks. *Methods Cell Biol* 110:195-221.
- Cuevas-Tello, J. González-Grimaldo, R, Rodríguez-González, O, Pérez-González, H Vital-Ochoa, O (2012) Parallel Approach for Time Series Analysis with General Regression Neural Networks *Journal of Applied Resarch y Technology* 10:162-179.
- Daphna, J. Yael, N Eytan, R (2002) Actor –critic models of the basal ganglia: new anatomical y computational perspectives; *Neural Networks* 15:535-547.
- DeShutter, E; *Computational Neuroscience. Realistic Modeling For experimentalists* 2009; The MIT press.
- DeCoteau, W.E. Thorn, C, Gibson, D.J, Courtemanche, R, Mitra, P, Kubota, Y Graybiel, A.M (2007) Learning-related coordination of striatal y hippocampal theta rhythms during acquisition of a procedural maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:5644-5649.

- DeLong, M. Wichmann, T (2009) Update on models of basal ganglia function y dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord* 15 Suppl 3:S237-40.
- Deniau, J.M. Chevalier, G (1984) Synaptic organization of the basal ganglia: an electroanatomical approach in the rat. *Ciba Found Symp* 107:48-63.
- Deniau, J.M. Chevalier, G (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res* 334:227-233.
- DiFiglia, M. Aronin, N (1982) Ultrastructural features of immunoreactive somatostatin neurons in the rat caudate nucleus. *J Neurosci* 2:1267-1274.
- Doumic, M. Tine, L.M (2012) Estimating the division rate for the growth-fragmentation equation. *J Math Biol*
- Dulam-Banawa, B. Marin-Sanguino, A Mendoza, E (2010) The evolution of synapse models--from numbers to networks to spaces. *Pharmacopsychiatry* 43 Suppl 1:542-549.
- Edgerton, J. (2005) Simulating in vivo-like Synaptic Input Patterns in Multicompartmental Models. *Brains, Minds y Media* 1:bmm225.
- Eeckman, F. Bower, J.M (1993) *Computation y Neural Systems*, Edition. Kluwer Academic Publishers Boston.
- Elston, G.N. (2003) Cortex, cognition y the cell: new insights into the pyramidal neuron y prefrontal function. *Cereb Cortex* 13:1124-1138.
- Evans, J.D. Kember, G.C Major, G (1992) Techniques for obtaining analytical solutions to the multicylinder somatic shunt cable model for passive neurones. *Biophys J* 63:350-365.
- Fellous, J.M. Linster, C (1998) Computational models of neuromodulation. *Neural Comput* 10:771-805.
- Flores-Hernández, J. Galarraga, E, Pineda, J.C Bargas, J (1994) Patterns of excitatory y inhibitory synaptic transmission in the rat neostriatum as revealed by 4-AP. *J Neurophysiol* 72:2246-2256.
- Freund, T.F. Powell, J.F Smith, A.D (1984) Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 13:1189-1215.
- Fudge, J.L. Haber, S.N (2002) Defining the caudal ventral striatum in primates: cellular y histochemical features. *J Neurosci* 22:10078-10082.
- Galarraga, E. Pacheco-Cano, M.T, Flores-Hernández, J.V Bargas, J (1994) Subthreshold rectification in neostriatal spiny projection neurons. *Exp Brain Res* 100:239-249.
- Galarraga, E. Surmeier, D.J Kitai, S.T (1990) Quinolinate y kainate neurotoxicity in neostriatal cultures is potentiated by co-culturing with neocortical neurons. *Brain Res* 512:269-276.
- Galarreta, M., and Hestrin, S. (1999). A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature* 402, 72– 75.
- Galarreta, M., and Hestrin, S. (2001). Spike transmission and synchrony detection in networks of GABAergic

interneurons. *Science* 292, 2295– 2299.

Galarreta, M., and Hestrin, S. (2002). Electrical and chemical synapses among parvalbumin fast-spiking GABAergic interneurons in adult mouse neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 12438– 12443.

Galtier, M.N. Faugeras, O.D Bressloff, P.C (2012) Hebbian learning of recurrent connections: a geometrical perspective. *Neural Comput* 24:2346-2383.

Gardier, A.M. Moratalla, R, Cuéllar, B, Sacerdote, M, Guibert, B, Lebec, H Graybiel, A.M (2000) Interaction between the serotonergic y dopaminergic systems in d-fenfluramine-induced activation of c-fos y jun B genes in rat striatal neurons. *J Neurochem* 74:1363-1373.

Gillespie, R.B. Contreras-Vidal, J.L, Shewokis, P.A, O'Malley, M.K, Brown, J.D, Agashe, H, Gentili, R Davis, A (2010) Toward improved sensorimotor integration y learning using upper-limb prosthetic devices. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010:5077-5080.

Gillies, A. Arbuthnott, G (2000) Computational models of the basal ganglia. *Movement Disorders* 15:762–770.

Gittis, A. H., Nelson, A. B., Thwin, M.T., Palop, J. J., and Kreitzer, A. C. (2010). Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J. Neurosci.* 30, 2223– 2234.

Glickstein, M. (2003) Subcortical projections of the parietal lobes. *Adv Neurol* 93:43-55.

Graveland, G.A. DiFiglia, M (1985) The frequency y distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate y rodent neostriatum. *Brain Res* 327:307-311.

Graveland, G.A. Williams, R.S DiFiglia, M (1985) A Golgi study of the human neostriatum: neurons y afferent fibers. *J Comp Neurol* 234:317-333.

Graybiel, A.M. (2001) Neural networks: neural systems V: basal ganglia. *Am J Psychiatry* 158:21.

Graybiel, A.M. (2004) Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways. *Parkinsonism Relat Disord* 10:293-296.

Graybiel, A.M. (2005) The basal ganglia: learning new tricks y loving it. *Curr Opin Neurobiol* 15:638-644.

Grosse-Wentrup, M. Contreras-Vidal, J.L (2007) The role of the striatum in adaptation learning: a computational model. *Biol Cybern* 96:377-388.

Gurney, K. Humphries, M, Wood, R, Prescott, T Redgrave, P (2004) Testing computational hypotheses of brain systemsfunction: a case study with the basal ganglia.. *Network* 15:263–290.

Gurney, K. Prescott, T.J Redgrave, P (2001a) A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol Cybern* 84:401-410.

Gurney, K. Prescott, T.J Redgrave, P (2001b) A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis y simulation of behaviour. *Biol Cybern* 84:411-423.

Gurney, K.N. (2001a) Information processing in dendrites II. Information theoretic complexity. *Neural Netw*

14:1005-1022.

Gurney, K.N. (2001b) Information processing in dendrites I. Input pattern generalisation. *Neural Netw* 14:991-1004.

Haber, S.N. Fudge, J.L. McFarland, N.R. (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 20:2369-2382.

Hardman, C.D. Henderson, J.M. Finkelstein, D.I. Horne, M.K. Paxinos, G. Halliday, G.M. (2002) Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, y humans: volume y neuronal number for the output, internal relay, y striatal modulating nuclei. *J Comp Neurol* 445:238-255.

Hasselmo, M.E. Barkai, E. Horwitz, G. Bergman, R. (1994) Modulation of neuronal adaptation y cortical associative memory function. in *Computation in Neurons y Neural Systems*, Edition (F. Eeckman ed.), pp 287-292. Kluwer Academic Publishers Norwell MA.

Hazy, T.E. Frank, M.J. O'Reilly, R.C. (2010) Neural mechanisms of acquired phasic dopamine responses in learning. *Neurosci Biobehav Rev* 34:701-720.

Helmich, R.C. Derikx, L.C. Bakker, M. Scheeringa, R. Bloem, B.R. Toni, I. (2010) Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 20:1175-1186.

Hille, B. (1984) *Ionic Channels Of excitable Membranes*, Edition. Sinauer Sunderland .

Hines, M. (1984) Efficient computation of branched nerve equations. *Int J. Bio-med. Comput* 15:69-79.

Hines, M. Carnevale, N. (2005) Recent Developments in NEURON. *Brains, Minds y Media* 1:bmm221.

Hironaka, K. Morishita, Y. (2012) Encoding y decoding of positional information in morphogen-dependent patterning. *Curr Opin Genet Dev* .

Hodgkin, A. (1950) Conduction of the nervous impulse: some recent experiments. *Br Med Bull* 6:322-325.

Hodgkin, A. Huxley, A. (1952a) Currents carried by sodium y potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol* 116:449-472.

Hodgkin, A. Huxley, A. (1952b) The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J Physiol* 116:473-496.

Hodgkin, A. Huxley, A. (1952c) The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. *J Physiol* 116:497-506.

Hodgkin, A. Huxley, A. (1952d) A quantitative description of membrane current y its application to conduction y excitation in nerve. *J Physiol* 117:500-544.

Hodgkin, A. Huxley, A. (1952e) Propagation of electrical signals along giant nerve fibers. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 140:177-183.

Hodgkin, A.L. (1954) A note on conduction velocity. *J Physiol* 125:221-224.

- Hood, G. (2005) Using P-GENESIS for Parallel Simulation of GENESIS Models - A Brief Overview. *Brains, Mind & Media* 1.
- Houk, J. Davis, J Beiser, D (1998) Models of information processing in de basal ganglia, Edition. Massachussets Institute of Technology.
- Houk, J.C. (1998) Informacion Processing in Modular Circuits Linking Basal Ganglia y Cerebral Cortex. . in Models of information processing in de basal ganglia, Edition (James C. Houk, Joel L. Davis, y David G.Beiser ed.), pp 3-9. Massachussets Institute of Technology.
- Houk, J.C. Keifer, J Barto, A.G (1993) Distributed motor commands in the limb premotor network. *Trends Neurosci* 16:27-33.
- Ibáñez-Sandoval, O. Tecuapetla, F, Unal, B, Shah, F, Koós, T Tepper, JM (2010) Electrophysiological y morphological characteristics y synaptic connectivity of tyrosine hydroxylase-expressing neurons in adult mouse striatum. *J Neurosci* 30:6999-7016.
- Jack, j. Noble, D Tsien, R (1975) Electric Current Flow in Excitable Cells, Edition. Oxford University Press.
- Jaeger, D. (2005) Realistic Single Cell Modeling - from Experiment to Simulation. *Brains, Minds y Media* 1:bmmm222.
- Jin, D.Z. Fujii, N Graybiel, A.M (2009) Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:19156-19161.
- Joel, D. Weiner, I (1997) The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways y the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research News* 23:62-78.
- Joel, D. Weiner, I (2000) The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats y primates: an analysis with respect to the functional y compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 96:451-474.
- Joel, D. Niv, Y Ruppin, E (2002) Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical y computational perspectives. *Neural Netw* 15:535-547.
- Johnston, D. Wu, S (1994) Foundations of Cellular Neurophysiology, Edition. Cambridge MA.
- Kaelbling, L. Littman, M.L Moore, A.W (1996). Reinforcement learning; A survey. *Journal of Artificial Intelligence Research* 4:227-223.
- Kawaguchi, Y. (1997) Neostriatal cell subtypes y their functional roles. *Neurosci Res* 27:1-8.
- Kawaguchi, Y. Kubota, Y (1993) Correlation of physiological subgroupings of nonpyramidal cells with parvalbumin- y calbindinD28k-immunoreactive neurons in layer V of rat frontal cortex. *J Neurophysiol* 70:387-396.
- Kawaguchi, Y. Wilson, C.J Emson, P.C (1989) Intracellular recording of identified neostriatal patch y matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs. *J Neurophysiol* 62:1052-1068.
- Kemp, J.M. Powell, T.P (1970) The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 93:525-546.

- Kita, T. Kita, H Kitai, S.T (1984) Passive electrical membrane properties of rat neostriatal neurons in an in vitro slice preparation. *Brain Res* 300:129-139.
- Klon, A.E. (2010) Machine learning algorithms for the prediction of hERG y CYP450 binding in drug development. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* .
- Koch, C. Rapp, M Segev, I (1996) A brief history of time (constants). *Cereb Cortex* 6:93-101.
- Koester, J. (1992) Passive Membrane Properties of the neuron. in *Principles of Neural Science* , Edition (3a. Edic. Appleton y Lange ed.), pp 95-104.. .
- Koos, T. Tepper, J.M Wilson, C.J (2004) Comparison of IPSCs evoked by spiny y fast-spiking neurons in the neostriatum. *J Neurosci* 24:7916-7922.
- Kootsey, J.M. (1987) Complexity y significance in computer simulations of physiological systems. *Fed Proc* 46:2490-2493.
- Krause, M. Fogel, W, Kloss, M, Rasche, D, Volkmann, J Tronnier, V (2004a) Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 55:1361-8; discussion 1368-70.
- Leake, L.D. Sunderland, A.J Walker, R.J (1977) Different ionic pump components in neuronal resting potentials of two leech species [proceedings]. *J Physiol* 272:46P-47P.
- Lebl, J. (2013) Ordinary differential equations. *Methods Mol Biol* 930:475-498.
- Lettieri, C. Rinaldo, S, Devigili, G, Pauletto, G, Verriello, L, Budai, R, Fadiga, L, Oliynyk, A, Mondani, M, D'Auria, S, Skrap, M Eleopra, R (2012) Deep brain stimulation: Subthalamic nucleus electrophysiological activity in awake y anesthetized patients. *Clin Neurophysiol* .
- Littel, M. Euser, A.S, Munafò, M.R Franken, I.H.A (2012) Electrophysiological indices of biased cognitive processing of substance-related cues: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*.
- Liu, Y. Gao, J.H, Liotti, M, Pu, Y Fox, P.T (1999) Temporal dissociation of parallel processing in the human subcortical outputs. *Nature* 400:364-367.
- Llinás, R. (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights in to central nervous system function.. *Science* 242:1654-1664.
- Lobo, M.K. (2009) Molecular profiling of striatonigral y striatopallidal medium spiny neurons past, present, y future. *Int Rev Neurobiol* 89:1-35.
- Lopez-Huerta, V. G., Tecuapetla, F., Guzman, J. N., Bargas, J, and Galarraga, E. (2008). Presynaptic modulation by somatostatin in the neostriatum. *Neurochem. Res.* 33, 1452– 1458.
- Lovinger, D.M. (2010) Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity y learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology* 58:951-961.
- Lu, Z. Doshier, B.A (2009) Mechanisms Of Perceptual Learning. *Learn Percept* 1:19-36.

- Marenco L, Wang TY, Shepherd G, Miller PL, Nadkarni P. QIS: A framework for biomedical database federation. *J Am Med Inform Assoc.* 2004 Nov-Dec;11(6):523-34.
- Marsden, C.D. (1992) Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 68:538-543.
- Mascagni, M.V. (1989) Numerical methods for neuronal modeling. in *Methods in Neural Modeling*, Edition (C. Koch y I. Segev ed.), pp 439-484. MIT Press Cambridge MA.
- Matsuda, W. Furuta, T, Nakamura, K.C, Hioki, H, Fujiyama, F, Arai, R Kaneko, T (2009) Single nigrostriatal dopaminergic neurons form widely spread y highly dense axonal arborizations in the neostriatum. *J Neurosci* 29:444-453.
- Mattsson, A. Olson, L, Svensson, T.H Schilström, B (2007) Cortical cholinergic deficiency enhances amphetamine-induced dopamine release in the accumbens but not striatum. *Exp Neurol* 208:73-79.
- Mikula, S. Parrish, S.K, Trimmer, JS Jones, E.G (2009) Complete 3D visualization of primate striosomes by KChIP1 immunostaining. *J Comp Neurol* 514:507-517.
- Mitchell, G.F. (2009) Clinical achievements of impedance analysis. *Med Biol Eng Comput* 47:153-163.
- Mori, A. Takahashi, T, Miyashita, Y Kasai, H (1994) Two distinct glutamatergic synaptic inputs to striatal medium spiny neurones of neonatal rats y paired-pulse depression. *J Physiol* 476:217-228.
- Nernst, W. (1888) On the kinetics of substances in solution. English Translation. *Chemie* 2:613-622..
- Neumann, H. (2001) Control of glial immune function by neurons. *Glia* 36:191-199.
- Nisenbaum, E.S. Wilson, C.J (1995) Potassium currents responsible for inward y outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *J Neurosci* 15:4449-4463.
- Nisenbaum, E.S. Berger, T.W Grace, A.A (1992a) Presynaptic modulation by GABAB receptors of glutamatergic excitation y GABAergic inhibition of neostriatal neurons. *J Neurophysiol* 67:477-481.
- Nisenbaum, E.S. Grace, A.A Berger, T.W (1992b) Functionally distinct subpopulations of striatal neurons are differentially regulated by GABAergic y dopaminergic inputs--II. In vitro analysis. *Neuroscience* 48:579-593.
- Niv Yael (2009) Reinforcement learning in the brain. *Journal of Mathematical Psychology* 53:139–154.
- Pakhotin, P. Bracci, E (2007) Cholinergic interneurons control the excitatory input to the striatum. *J Neurosci* 27:391-400.
- Parent, A. (1990) Extrinsic connedions of the basal ganglia. *TINS* 13:254-258.
- Parent, A. Hazrati, L.N (1995a) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 20:91-127.
- Parent, A. Hazrati, L.N (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus y external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 20:128-154.
- Parent, M. Parent, A (2006) Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor

cortex in primates. *J Comp Neurol* 496:202-213.

Parnas, I. Segev, I (1979) A mathematical model for conduction of action potentials along bifurcating axons. *J Physiol* 295:323-343.

Pasik, P. Pasik, T (2002) Character y function of specific neurons: a Cajalian perspective. *Prog Brain Res* 136:183-187.

Pérez, S. Garcés, M, Cabiedes, C Miranda, V (2009) Electronic model of a dubois fuzzy integration neuron. *Journal of Applied Research y Technology* 7:73-82.

Plenz, D., and Kitai, S. T. (1998). Up and down states in striatal medium spiny neurons simultaneously recorded with spontaneous activity in fast-spiking interneurons studied in cortex- striatum-substantia nigra organotypic cultures. *J. Neurosci.* 18, 266– 283.

Plotkin, j. I; Wu; N; Chesselet, M.F; and Levine, M.S. (2005). Functional and molecular development of striatal fast spiking GABAergic interneurons and their cortical inputs. *Eur.J. Neurosci.* 200, 1097-1108

Pollack, A.E. (2001) Anatomy, physiology, y pharmacology of the basal ganglia. *Neurol Clin* 19:523-34.

Pongrácz, F. (1985) The function of dendritic spines: a theoretical study. *Neuroscience* 15:933-946.

Prensa, L. Parent, A (2001) The nigrostriatal pathway in the rat: A single-axon study of the relationship between dorsal y ventral tier nigral neurons y the striosome/matrix striatal compartments. *J Neurosci* 21:7247-7260.

Prescott, T.J. Montes González, F.M, Gurney, K, Humphries, M.D Redgrave, P (2006) A robot model of the basal ganglia: behavior y intrinsic processing. *Neural Netw* 19:31-61.

Preston, R.J. Bishop, G.A Kitai, S.T (1980) Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res* 183:253-263.

Price, A. Shin, J.C (2009) The impact of Parkinson's disease on sequence learning: perceptual pattern learning y executive function. *Brain Cogn* 69:252-261.

Qi, Z. Miller, G.W Voit, E.O (2010a) The internal state of medium spiny neurons varies in response to different input signals. *BMC Syst Biol* 4:26.

Qi, Z. Miller, G.W Voit, E.O (2010b) Computational modeling of synaptic neurotransmission as a tool for assessing dopamine hypotheses of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 43 Suppl 1:S50-60.

Rall, W. (1964) Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations, Edition. Stanford CA.

Rall, W. (1969) Time constants y electrotonic length of membrane cylinders y neurons. *Biophys. J* 9:1483-1508.

Rall, W. (1977a) Cable Theory for Neurons. in *Handbook of Physiology: The nervous System*, Edition (Kandel, J, Hrookhard, M ed.), pp 39-98. Williams y Wilkins.

Rall, W. (1977b) Core conductor Theory y cable properties of neurons. in *Handbook of Physiology. The nervous*

- System. *Cellular Biology of Neurons*, Edition (ed.), pp 39-97. Am Physiol soci.
- Rall, W. Rinzle, J (1973) Branch input resistance y steady attenuation for input to one branch of a dendritic neuron model. *Biophys J* 13:648-688.
- Rall, W. Burk, R, Holmes, W, Jack, J, Redman, S Segev, I (1992) Matching dendritic neuron models to experimental data. *Physiol Rev* 73:159-186.
- Ramón y Cajal, S. (1911) *Histologie du système nerveux de L'homme et des vertébrés*. Traducido por L. Azoulay. Maloine Pasis, Edition.
- Ray, N. Strafella, A.P (2010) Dopamine, reward, y frontostriatal circuitry in impulse control disorders in Parkinson's disease: insights from functional imaging. *Clin EEG Neurosci* 41:87-93.
- Reyes, A. Galarraga, E, Flores-Hernández, J, Tapia, D Bargas, J (1998) Passive properties of neostriatal neurons during potassium conductance blockade. *Exp Brain Res* 120:70-84.
- Ribak, C.E. Vaughn, J.E Roberts, E (1979) The GABA neurons y their axon terminals in rat corpus striatum as demonstrated by GAD immunocytochemistry. *J Comp Neurol* 187:261-283.
- Richard, S.S. Andrew, B (1985) *Reinforcement Learning*, Edition. The MIT university Press.
- Rietschel, J.C. Goodman, R.N, King, B.R, Lo, L, Contreras-Vidal, J.L Hatfield, B.D (2011) Cerebral cortical dynamics y the quality of motor behavior during social evaluative challenge. *Psychophysiology* 48:479-487.
- Rinzle, J. (1990) Electrical excitability of cells theory y experiment: Review of the Hodgkin-Huxley foundation y an update. *Classics of theoretical biology* 52:5.23.
- Roy, S. Llinás, R (2009) Relevance of quantum mechanics on some aspects of ion channel function. *C R Biol* 332:517-522.
- Russell, J.B. Larena, A (1992) *Soluciones Acuosas: solubilidad y equilibrio de iones complejos*. in *Quimica*, Edition (ed.), pp 498-516. Mc Graw Hil.
- Sanchez-Vazquez C, Avila-Costa, M; Cervantes-Perez F; (2014) Implementation of a Computational Model for Information Processing and Signaling from a Biological Neural Network of Neostriatum Nucleus. *Journal Of Applied Research and Technology* 12:3 (on press).
- Sato, K. Sumi-Ichinose, C, Kaji, R, Ikemoto, K, Nomura, T, Nagatsu, I, Ichinose, H, Ito, M, Sako, W, Nagahiro, S, Graybiel, A.M Goto, S (2008) Differential involvement of striosome y matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:12551-12556.
- Schultz, W. (2010) Subjective neuronal coding of reward: temporal value discounting y risk. *Eur J Neurosci* .
- Schwartz, J.H. (1922) The cytology of neuron. in *Principles of Neural Scienc*, Edition (Kandell, Shwartz, Jessel ed.), pp 37-47. 3a. Edic. Appleton y Lange Edits.
- Segev, I. (1992) Single neurone models: Oversimple complex y reduced. *Trends Neurosci* 15:414-421.

- Segev, I. (1996) Cable y Compartmental Models of Dendritic Trees. in The book of Genesis, Edition (James Bower ed.), pp 414-421. Springer Verlag.
- Segev, I. Parnas, I (1983) Synaptic integration mechanisms. Theoretical y experimental investigation of temporal postsynaptic interactions between excitatory y inhibitory inputs. *Biophys J* 41:41-50.
- Segev, I. Parnas, I (1985) Nonlinear cable properties of the giant axon of the cockroach *Periplaneta americana*. *J Gen Physiol* 85:729-741.
- Segev, I. Fleshman, J.W, Miller, J.P Bunow, B (1985) Modeling electrical behavior of anatomically complex neurons using a network program: passive membrane.. *Biol Cibern* 53:27-40.
- Shohamy, D. Myers, C.E, Kalanithi, J Gluck, M.A (2008) Basal ganglia y dopamine contributions to probabilistic category learning. *Neurosci Biobehav Rev* 32:219-236.
- Shultz, T. Hansen, C Shultz, T (2000) Response to use of bootstrap procedure y monte carlo simulation. *J Nutr* 130:2619.
- Shultz, W. Apicella, P, Romo, R Scarnati, E (1998) Context-dependente Activity in Primate Striatum Reflecting Past y Future Behavioral Events. in Models of information processing in de basal ganglia, Edition (James C. Houk, Joel L. Davis, y David G.Beiser ed.), pp 10-27. Massachussets Institute of Technology.
- Smith, S.J. Thompsoh, S.H (1987) Slow membrane currents in bursting pace-maker neurones of *Tritonia*. *J Physiol* 382:425-448.
- Sommer, M.A. (2003) The role of the thalamus in motor control. *Curr Opin Neurobiol* 13:663-670.
- Staiger, J.F. Flagmeyer, I, Schubert, D, Zilles, K, Kötter, R Luhmann, H.J (2004) Functional diversity of layer IV spiny neurons in rat somatosensory cortex: quantitative morphology of electrophysiologically characterized y biocytin labeled cells. *Cereb Cortex* 14:690-701.
- Sturm, M. Hackenberg, M, Langenberger, D Frishman, D (2010) TargetSpy: a supervised machine learning approach for microRNA target prediction. *BMC Bioinformatics* 11:292.
- Sugimori, M. Preston, R.J Kitai, S.T (1978) Response properties y electrical constants of caudate nucleus neurons in the cat. *J Neurophysiol* 41:1662-1675.
- Suri, R.E. Bargas, J Arbib, M.A (2001) Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning y planning. *Neuroscience* 103:65-85.
- Surmeier, D.J. Bargas, J Kitai, S.T (1988) Voltage-clamp analysis of a transient potassium current in rat neostriatal neurons. *Brain Res* 473:187-192.
- Tanenbaum, A.S. Woodhull, A.S (1998) Operating Systems Design y implementation, Edition. Prentice Hal.
- Taverna, S; Canciani B; and Pennarts, CM.; (2007) Membrane properties and synaptic cooectivity of fast-spiking interneurons in rat ventral striatum. *Brain Res.* 1152, 49-56
- Temel, Y. Blokland, A, Ackermans, L, Boon, P, van Kranen-Mastenbroek, V.H.J.M, Beuls, E.A.M, Spincemaille,

- G.H Visser-Vandewalle, V (2006) Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease on reaction time performance. *Exp Brain Res* 169:389-399.
- Temel, Y. Blokland, A, Steinbusch, H.W.M Visser-Vandewalle, V (2005) The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive y limbic circuits. *Prog Neurobiol* 76:393-413.
- Tepper, J.M. Bolam, J.P (2004) Functional diversity y specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 14:685-692.
- Tepper, J.M. Tecuapetla, F, Koós, T Ibáñez-Sandoval, O (2010) Heterogeneity y diversity of striatal GABAergic interneurons. *Front Neuroanat* 4:150.
- Tepper, J.M. Wilson, C.J Koós, T (2008) Feedforward y feedback inhibition in neostriatal GABAergic spiny neurons. *Brain Res Rev* 58:272-281.
- Teska, B.M. Li, C, Winn, B.C, Arthur, K.K, Jiang, Y Gabrielson, J.P (2012) Comparison of Quantitative Spectral Similarity Analysis Methods for Protein Higher Order Structure Confirmation. *Anal Biochem* .:
- Thorn, C.A. Atallah, H, Howe, M Graybiel, A.M (2010) Differential dynamics of activity changes in dorsolateral y dorsomedial striatal loops during learning. *Neuron* 66:781-795.
- Thuboshita, Y. Hiroshi, O (2007) Context-dependent retrieval of information by neural-network dynamics with continuous attractors. *Neural Networks* 20:705-713.
- Utter, A.A. Basso, M.A (2008) The basal ganglia: an overview of circuits y function. *Neurosci Biobehav Rev* 32:333-342.
- Voon, V. Pessiglione, M, Brezing, C, Gallea, C, Fernandez, H.H, Dolan, R.J Hallett, M (2010) Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron* 65:135-142.
- Waljee, A.K. Higgins, P.D.R (2010) Machine learning in medicine: a primer for physicians. *Am J Gastroenterol* 105:1224-1226.
- Wickens, J.R. Wilson, C.J (1998) Regulation of action-potential firing in spiny neurons of the rat neostriatum in vivo. *J Neurophysiol* 79:2358-2364.
- Wiesendanger, E. Clarke, S, Kraftsik, R Tardif, E (2004) Topography of cortico-striatal connections in man: anatomical evidence for parallel organization. *Eur J Neurosci* 20:1915-1922.
- Wilson, C.C. (2004) *The Basal Ganglia*, Edition. Oxford University Press.
- Wilson, C.J. (1984) Passive cable properties of dendritic spines and spiny neurons. *J Neurosci* 4:281-297.
- Wilson, C.J. Goldberg, J.A (2006) Origin of the slow afterhyperpolarization y slow rhythmic bursting in striatal cholinergic interneurons. *J Neurophysiol* 95:196-204.
- Wilson, C.J. Groves, P.M (1980) Fine structure y synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular inject of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 194:599-615.

- Wilson, C.J. Kawaguchi, Y (1996) The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J Neurosci* 16:2397-2410.
- Woody, C.D. Alkon, D.L Hay, B (1984) Depolarization-induced effects of Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase injection, in vivo, in single neurons of cat motor cortex. *Brain Res* 321:192-197.
- Wörgötter, F. Porr, B (2005) Temporal sequence learning, prediction, y control: a review of different models y their relation to biological mechanisms. *Neural Comput* 17:245-319.
- Yamada, W. Kock, C Adams, P (1989) Multiple Channels y calcium dynamics. in *Methods on Neuronal Modeling*, Edition (C. Koch y Segev I ed.), pp 97-134. MIT Press, Cambridge Mass.
- Yelnik, J. Damier, P, Bejjani, B.P, Francois, C, Gervais, D, Dormont, D, Arnulf, I, M Bonnet, A, Cornu, P, Pidoux, B Agid, Y (2000) Functional mapping of the human globus pallidus: contrasting effect of stimulation in the internal y external pallidum in Parkinson's disease. *Neuroscience* 101:77-87.
- Yoshida, N. Maejima, Y, Sedbazar, U, Ando, A, Kurita, H, Damdindorj, B, Takano, E, Gantulga, D, Iwasaki, Y, Kurashina, T, Onaka, T, Dezaki, K, Nakata, M, Mori, M Yada, T (2010) Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline y serotonin neurons y evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)* .
- Zhang, H. Rodgers, E.W, Krenz, W.C, Clark, M.C Baro, DJ (2010a) Cell specific dopamine modulation of the transient potassium current in the pyloric network by the canonical D1 receptor signal transduction cascade. *J Neurophysiol* .
- Zhang, Y. Chen, K, Baron, M, Teylan, M.A, Kim, Y, Song, Z, Greengard, P Wong, S.T.C (2010b) A neurocomputational method for fully automated 3D dendritic spine detection y segmentation of medium-sized spiny neurons. *Neuroimage* 50:1472-1484.

Implementation of a Computational Model for Information Processing and Signaling from a Biological Neural Network of Neostriatum Nucleus

C. Sanchez-Vazquez^{*1}, M. Avila-Costa² and F. Cervantes-Pérez³

^{1,2} Laboratorio de Neuromorfología Experimental y Aplicada.
Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Universidad Nacional Autónoma de México
México, D. F.

*csvm@unam.mx

³ Universidad Abierta y a Distancia de México
México, D. F., México

ABSTRACT

Recently, several mathematical models have been developed to study and explain the way information is processed in the brain. The models published account for a myriad of perspectives from single neuron segments to neural networks, and lately, with the use of supercomputing facilities, to the study of whole environments of nuclei interacting for massive stimuli and processing. Some of the most complex neural structures -and also most studied- are basal ganglia nuclei in the brain; amongst which we can find the Neostriatum. Currently, just a few papers about high scale biological-based computational modeling of this region have been published. It has been demonstrated that the Basal Ganglia region contains functions related to learning and decision making based on rules of the action-selection type, which are of particular interest for the machine autonomous-learning field. This knowledge could be clearly transferred between areas of research. The present work proposes a model of information processing, by integrating knowledge generated from widely accepted experiments in both morphology and biophysics, through integrating theories such as the compartmental electrical model, the Rall's cable equation, and the Hodgkin-Huxley particle potential regulations, among others. Additionally, the leaky integrator framework is incorporated in an adapted function. This was accomplished through a computational environment prepared for high scale neural simulation which delivers data output equivalent to that from the original model, and that can not only be analyzed as a Bayesian problem, but also successfully compared to the biological specimen.

Keywords: Safety Stock, Guaranteed-service time, Dynamic Programming, Automotive Industry.

RESUMEN

Recientemente se han desarrollado modelos matemáticos que permiten explicar y definir a través de la ingeniería la manera como se procesa la información de señales eléctricas producidas por iones en el sistema nervioso de los seres vivos. Se han diseñado numerosas propuestas de este tipo de lo discreto a lo masivo, que operan como segmentos de una neurona, una red, y en últimas fechas con ayuda del supercómputo, hasta conjuntos de núcleos que interactúan en entornos de estímulos y procesamiento a gran escala. De las estructuras neurales más complejas y de más interés ha sido la del grupo denominado de los Ganglios Basales, de los que el Neostriado forma parte, y sobre el cual se han hecho pocos trabajos de modelado computacional. Se ha demostrado que en esta región residen funciones de aprendizaje, y otras relacionadas con la toma de decisiones bajo las reglas de acción-selección que son ampliamente estudiadas en el aprendizaje autónomo computacional, permitiendo transferir el conocimiento de un campo de investigación a otro. El presente trabajo propone un modelo computacional en tiempo real, a través de integrar el conocimiento obtenido de experimentos ampliamente aceptados en biofísica, aplicando la teorías de compartimientos electrónicos, de la ecuación de cable de Rall, las leyes de potencial de partículas Hodgkin-Huxley, entre otros. Dichos modelos se incorporan en un entorno basado en la función de integrador con fugas, a través de un ambiente computacional de simulación neural a gran escala, que entrega una salida de datos equivalente al modelo biológico, susceptible a ser analizada como un problema Bayesiano, y comparada con el espécimen biológico con éxito.

1. Introduction

In the past two decades, researchers have increasingly become interested in building computer simulations of diverse brain structures, based upon morphological and physiological data obtained from biological experimental procedures.

The efforts for building off these constructs are only directed by the findings in biological models, leading to specific algorithms [1, 2]. Thus, they are aimed to the creation of neural simulation platforms --yet specifically designed for suiting a particular characteristic from a given region [3] -- or for general purposes, demonstrating that many functions are present in specific regions of the nervous system and can be applied generally, and at the same time, they are also present among many species at many levels of differentiation [4].

All of these tools have been useful both, for consistently recreating the findings at different scenarios, and for welcoming new proposals and directing new experiments, or even to predict new findings in diverse brain structures [5,6]. The use of this kind of methodologies have made possible the simulation of neural processes at many levels of detail, analyzing from membrane regions with ionic channels for simulating the effects of

neuromodulation and neurotransmitter action in membrane potential, and building off a whole neuron with all the electrophysiological responses [7,8], to a specific cell network [9,10]. These algorithms and computational environments are only limited by the current state of art of their respective experimental procedures on the one side, and for the computing capacity on the other [11-13].

Many simulations of diverse regions and networks as well as analysis of several information processing strategies about how this neural network works, have been published elsewhere [14-17]. For supporting this research, plenty of tools for building real time simulations of diverse brain structures have been reported [18]; thus helping and directing the biological findings through experiment-biological cycles and perfecting each other in every iteration [19]. Given this knowledge production for biophysics, there is understandable growing interest in computer engineering field, to study the information processing in living neural structures, because the so-called "Intelligent Planning and Motivated Action Selection" [20, 21], which is a task well characterized in animal behavior, and also a computational problem intensively studied in artificial intelligence field [22-24].

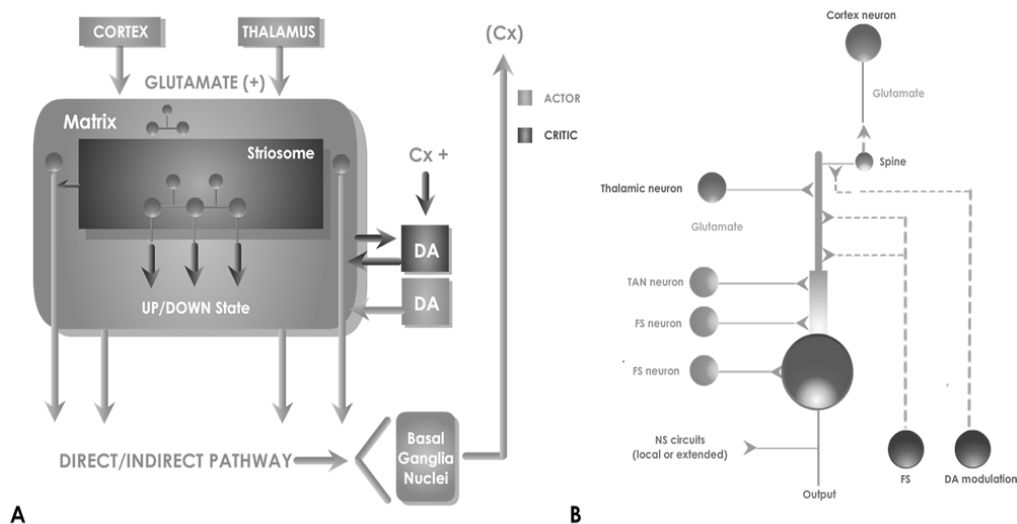


Figure 1. A, classical Model of NS Connectivity. This nucleus receives excitatory input mainly from both the cortex and the thalamus regions. Its architecture is composed of patches and matrices which under modulatory influence of DA, determine the output signaling by direct and indirect pathway to the basal ganglia nuclei. The main unit is the MSN, which generates a series of inhibitory, excitatory and modulatory connections inside the NS, as shown in B.

These particular properties of information processing and decision making have been discovered on some brain structures as the respective methodologies for their study have been developed, and the equipment needed for the experimental procedures has been perfected. In mammals, the specialized brain structures where this functions have been demonstrated -but not well understood- are the basal ganglia (BG), which are located in sub cortical brain region [25,26]. BG structures are composed by several nuclei, from which neostriatum (NS) is widely accepted as the main input nucleus [27-29]. Although there is a lot of theoretical approach about the information processing form of this region, the construction of respective real time computer models and analysis are just emerging [10, 25, 30, 31].

From the perspective of computational science, "Reinforcement-Learning" [32], and "Action-Selection" theories [33] have been developed many decades ago as theory for machine learning strategies [20, 34]. Therefore, they have been associated to some of the functions of BG [35, 36] and more specifically within the activity of NS [37,38]. However, related to this nucleus, only a few dynamical systems in real time have been built allowing integration, comparing and testing the experiences and data acquired from biological models to computational ones [39,40].

The present work extends the use of these methodologies, through the use of a general purpose neural simulator [41,42] in a high demand computational environment, which served for building a simplified model of NS composed of mathematical models for the best characterized cell types, -- the main output neuron is one of them, organized in regions and delimited by the interconnection of their respective inter- neurons [43, 44]-. This whole structure was added with both excitatory external signaling and bi-modal modulation as inputs, assembling the functions of cerebral cortex and thalamus effect on the NS on one side, and dopaminergic (DA) effect on the other [45, 46]. All this model was strictly built based on morphological and physiological data reported from classical experiments reviewed in biological reports [47-49].

The output data of the model was processed and analyzed qualitatively against the biophysical

experiments, and quantitatively by the same component current/voltage analysis methodologies which were used for characterizing separately each ionic currently studied in electrophysiology [50, 51], as is discussed in the results section.

2. Neostriatum, Anatomy and Function.

The anatomical and physiological data which form the basis of our model are well known, and are described in several reviews [43-45, 52]. Their function has been conceptualized as four nuclei that process information from the cerebral cortex related to the pathway regarding movement, posture and behavioral responses [53]. Initially BG function was associated to movement execution and feedback control [54, 55], this is because the first knowledge of BG was a condition known as "Parkinson Disease" which clinically expresses an impairment of motor responses [56, 57, 58]. Actually, it is known that BG are also involved in the process of attention and decision making, as explained above.

Anatomical and physiological studies have shown NS cellular architecture which reveals an internal network directed to the output of its main neuronal type: the medium spiny neuron (MSN) -an inhibitory type cell which forms a series of loops divided in two main classical circuits- calling direct and indirect pathways [59,60] (Fig 1a).

NS would also receive input from a nucleus that can change the internal state of the network: the DA action of "substantia nigra pars compacta", which is not considered excitatory or inhibitory, but modulatory instead [61]. This means that a dual effect is produced over the natural output MSN neurons. Depending on several network variables this can either enforce or not -or both at the same time-, the action of cortical stimulation on the MSN.

The default function of the BG output nuclei is to exert a widespread tonic inhibitory control over target structures. This starts with the NS over influence of DA modulation, which is able to promote actions through disinhibiting their associated target structures while maintaining inhibitory control over others [62]. This prevailing model was proposed by Albin et al on 1989 [55], nevertheless, a full computational model still needs to be developed [11].

We have opted for a mathematically model simplified as the basis for validating the most relevant variables and incorporating them in more controlled manner. We have chosen to refer the electrical responses and morphology of MSN, within a minimum circuit and adding the least synaptic contacts necessary to obtain comparative results. Although there are several cellular sub types that contribute to affect and modulate the membrane potential of MSN, some of them are not yet fully characterized, or are still under further discussion.

The signaling of the cells that take part in the network within the NS is complex and particular. The MSN is a cell that is normally silent, but presents this special condition in its potential membrane that keeps its value dynamically oscillating, in some moments making it easier to be excited from a summatory input [63, 64]. In their default state, MSNs are largely silent and do not respond to low input levels. However, on receiving substantial levels of coordinated excitatory input, these cells yield a significant output whose magnitude may be subsequently affected by low-level inputs, which are ineffective when presented in isolation. This dichotomous behavior is described using the terms “down state” and “up state” respectively, for these two operation modes [50].

The remain types of interneurons that conform NS architecture have also particular properties for signaling: a) "Giant Cholinergic Aspiny Cell", electrophysiologically called “Tonically Active Neuron”, (TAN) because it produces spontaneous bursts that affects directly the MSN [65,66]. b) "Medium GABAergic" interneurons divided electrophysiologically in two types: “Fast spiking and Plateau” (FS) and “Low Threshold” spiking named after these firing characteristics [67]. All these types of interneurons are the 3-10% of the total NS architecture, and profile its input/output function by interconnecting with MSN [68] in a network outlined in Fig 1b.

We chose to consider only afferents provided to the MSN that are better identified, such as FS neurons and TAN, and check the results in the simulations according to the biological model. First, FS [65,66], characterized histologically as parvalbumin - immunoreactive neurons in MSN affect the proximal synapses with large amplitude

IPSPs, and strong effect to block signals from the axons of projection of the MSN [67]. Secondly TAN, which are characterized as cholinergic neurons have a modulatory effect, because they are activated by cortical afferents with lower latency than MSN, which in turn are their respective targets [60].

3. Methods

3.1 Implementation of the Neostriatum Computational Cell components

A computational neural model, yet robotic or purely theoretical, has to be composed of elements that are bio-mimetic, --that is, they are intended to directly simulate neurobiological processes with the available computational resources and knowledge [69]. They have to be engineered in such a way that they provide an interface in order to allow the model to ask questions and handle some of all available variables in a controlled and limited way. A model that seeks to simulate complete behavioral competences also results impractical, because of the task scale, or impossible, because of the lack of necessary neurobiological data, as many experiences have shown [13, 70, 71].

The process of building a biologically realistic model of a neuron, or else a network of such neurons, is based on the compartmental concept and involves the following three steps [72]:

- a) Build a suitably realistic passive cell model, without the variable conductance.
- b) Add voltage and/or calcium activated conductance.
- c) Add synaptically activated conductance, and connect them to other cells in a network and provide artificial inputs to simulate the in-vivo inputs to the neuron.

The first two steps are explained bellow; the last one will be covered in the subsequent section.

For the first step, the key feature for performing excitability in a neuron is the ability for maintaining a voltage difference from inside (V_{inside}) to outside ($V_{outside}$). This is accomplished by the equilibrium

potential E_i between ion concentrations divided by $[C]$ given by the Nernst Equation (for the complete mathematical modeling process see the appendix in supplementary material):

$$E_i \equiv V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} \quad (1)$$

In presence of several different ions in the cell, the equilibrium potential depends on the sum of their relative permeability. The eq (1) was integrated in the classical Goldman-Hodgkin-Katz solution [73-77]:

$$V_{eq} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl} E_{Cl} + \dots}{g_{Na} + g_K + g_{Cl} + \dots} \quad (2)$$

For using this theoretical approach for computing facilities, and solving it in a real time model, we need derivation of it in a linearized version:

$$V_{eq} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl} E_{Cl} + \dots}{g_{Na} + g_K + g_{Cl} + \dots} \quad (3)$$

With this, and based on experimental data, we obtain a form to predict the value of a membrane potential at a given time. Next, it needs to be implemented on an algorithm that represents a morphological model of the specific cell. We can represent a piece of a neuron as a simple RC circuit, which can be constructed in a connectionist point of view, and can be as complex as the computing facilities allow. Given the known capacitance of a piece of membrane, and starting with an initial voltage $V(0)$, which can be obtained from another compartment serialized, or from an external input, like synapses or another stimuli, we have:

$$V(t) = V_m + (V(0) - V_m)e^{-t/\tau} \quad (4)$$

For giving a numerical solution of this passive model, it is much easier to simulate a neural activity by these compartments, where some particularities can be added like ionic membrane behavior, and morphological properties, thus allowing to differentiate neurons within a network [78]. The General Neural Simulator available for working with this technique solves differential equations with different integration techniques. Therefore, for a single compartment under a single ionic stimulation we have the following model:

$$C_M A \frac{dV}{dt} = A \frac{V_m - V}{R_M} + A \bar{I}(t) \quad (5)$$

Where A is the area of the membrane compartment and C_M is specific Membrane Capacitance in terms of the area of the membrane, F/cm^2 . The actual membrane resistance (R_m) can be expressed in terms of area, as $R_m = R_M/(4\pi r^2)$. Thus, allowing to calculate a time constant (τ) of the model as $\tau_m = R_m C_m = A x C_M A$. We can calculate for a membrane patch:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(V - V_m)/R_m \quad (6)$$

and, using τ_m as

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -(V - V_m) \quad (7)$$

Because of magnitudes (millivolts, milliseconds, and picoamps) and for being consistent to the International Unit System we can solve this equation as follows:

$$\frac{dV}{dt} = (g_M(V_m - V) + \bar{I}(t))/C_M \quad (8)$$

For complete mathematical deploying, see proper section in supplementary material. **

For physiological consistency, we use the inversion of resistance for calculation of ionic currents; thus $g_M = 103/R_M$ is the membrane conductance in $\mu S/cm^2$.

Finally for calculating the dissipation of the Voltage (V) between compartments, modeled as a continuous piece of membrane coupled with an axial resistance R_a , given the know morphological properties of the neuron, we use the Rall's cable equation [79, 80].

$$C_m \frac{dV_j}{dt} = \frac{E - V_j}{R_m} + \frac{V_{j+1} - 2V_j + V_{j-1}}{R_a} \quad (9)$$

This equation can be solved for several boundary conditions. axial resistance (R_a) depends on the cable geometry, diameter, length and if it is a sealed end or finite or semi-infinite cable [64,81]. With these methodologies we have been coding, arise the three main types of neurons for this particular network: MSN, FS, and TAN. All of them were built using simplified morphological models,

well tested and known as "Equivalent Cylinder models" [82,83].

In the second step, we need to add the dynamic conductance of the ions gated in the cell, as needed for the three types of neurons used in this model. These represent the channels that drive the neuron electrical behavior. For the passive compartment explained above, the value of conductance -as inverse of resistance-, was obtained using a probabilistic function of ion diffusion interpreted as transitions between permissive or not permissive states of the molecular gates that the channels ions can cross through; hence changing dynamically the conductance of each patch of membrane:

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i \quad (10)$$

Where α_i and β_i are voltage-dependent rate constants describing the non permissive to permissive and permissive to non-permissive transition rates, respectively [84, 85]. For each of the three cells we modeled Na^+ , Ca^+ dependent, and K^+ ions are well known related variables and documented by their participation on shaping their output frequencies and wave morphology. All those responses were tested separately against the results published on the real neurons.

3.2 Integration of Neural models in a NS network.

In the third Step mentioned in the above section, the model was interconnected using a simplified diagram according to Wilson, 1980 [68], and shown on Fig 1.b. This schematic connectivity gives relevance to the position within the dendritic tree regarding the other connections, the back propagation between MSN, the relation between patches and matrixes, and the type of synapses within the NS: excitatory or inhibitory, plus modulatory DA effects. Following the consideration that the model is focused in the responses of MSN projections as a result of the simulation of PSP selected neuronal types, and under the modulatory effect of dopamine. This simulation is generic and can be changed in the future with the characteristics of the direct or indirect pathway, and the responses obtained can be validated and discussed.

Finally, this network was tuned with the synaptic weights needed for reproducing the operation conditions. The physiologically experimental data available have not considered data analysis processed in real time, but only qualitative analysis of outputs, thus the network model has to be tuned up empirically in cycles of trial and error [87-90].

For the integration of all constructed algorithms, we have used of the leaky integrator neuronal type as our framework [86, 87]. In principle, this proposal does not completely fit into the scope of our model, because of the idea of a dynamic membrane potential obviating the need to model an abundance of ionic channels [88]. Nevertheless, we have been updated these simplified neuronal units with full conductance-modeled neurons instead, with the cost of a high computing-resource need, but with the benefit of having a more reliable interface to compare against biological experiments. The framework then is defined by the rate of an activation change, which may be interpreted as the threshold membrane potential near the axon hillock. Let u be the total post-synaptic potential generated by the afferent input, k a rate constant which depends on the cell membrane capacitance and resistance, and \bar{a} the equilibrium activation, then:

$$a = -k(a-u), \quad \bar{a} = u \quad (11)$$

Where $a \equiv da/dt$. The output y of the neuron, corresponding to the mean firing rate is a monotonic increasing function of a . It will be bounded below by 0 and above by some maximum value y_{\max} which may be normalized to 1. We have adopted a piecewise linear output function of the form [89]:

$$y = \begin{cases} 0: a < \epsilon \\ m(a - \epsilon): a \leq \epsilon \leq 1/m + \epsilon \\ 1: a > 1/m + \epsilon \end{cases} \quad (12)$$

The choice of this form for y is motivated by the fact that the equilibrium behavior of the model is then analytically tractable. The activation space of the model is divided into a set of disjoint regions whose individual behavior is linear, and which may be exactly determined [62,90].

The NS model built this way admits the possibility of local recurrent inhibition. Within each recurrent net, every node is connected to one other by an inhibitory link with weight w . Let the non-zero slope in the output reaction be m , the equilibrium output of the i^{th} node x , and the output threshold ϵ , then the network equilibrium state is defined by the following set of coupled equations

$$\bar{a}_i = J_i - w \sum_{j \neq i} x_j \quad (13)$$

Now with $J_k = \max_i (J_i)$. If $w \cdot m \geq 1$, then one integral solution to (12) and (13) is:

$$x_i = m(J_i - \epsilon)H(J_i - \epsilon)\delta_{ik} \quad (14)$$

Where δ_{ik} is the Kronecker delta. This solution may be easily verified by direct substitution.

In order to make contact with the idea of channel salience c_i as input, we put $J_i = w_s c_i$, where w_s , is a measure of the overall synaptic efficiency of the MSN, in integrating its inputs. NS is supposed to consist of many recurrent nets of the type defined by eq. (12). Each one processing several channels; the solution in eq. (14) implies however that only those saliences, which are maximal within each network, are contenders for further processing. Now, suppose there are N NS sub-networks (as in patches or matrixes) and let c_{ri} be the salience on the i th channel of network r . Let $c_{rc(r)} = \max_i (c_{ri})$ and $P = \{c_{rc(r)}: r=1, \dots, N\}$; therefore, the set of potentially active channels. Now the next step is re-label each member of P with its network index so that each local recurrent network r obeys, at equilibrium a relation of the form expressed in (14) for its maximally salient channel:

$$x_r = m(w_s c_r - \epsilon)H(c_r - \epsilon/w_s) \quad r = 1, \dots, N \quad (15)$$

DA Modulation. For activating the action of dopamine modulation on MSN, it would be desirable to model the resulting innervation from substantia nigra compacta, and particularly the short-latency DA signals associated with the onset of biologically significant stimuli [19, 28, 91]. The whole operation of BG resides on the basis that these structures operate to release inhibition from desired actions while maintaining or increasing inhibition on undesired actions, somehow affected by the modulation of DA [92-94].

DA synapses occur primarily on the shafts of spines of MSN computationally speaking, this is suggestive of a multiplicative rather than additive process. This can be done by introducing such a multiplicative factor in the synaptic strength w_s ; assuming by documentation, the excitatory effects in the direct pathway and in inhibitory effects in the indirect pathway. Thus, for direct pathway, the afferent synaptic strength w_s is modified to $w_s(1 - \lambda_e)$, where λ_e means the degree of tonic DA modulation, and obeys $0 \leq \lambda_e \leq 1$. The function in (15) now becomes $H[c_r - \epsilon/w_s(1 - \lambda_e)]$. The equilibrium output x_i^{-e} in the i^{th} channel of the indirect pathway is now:

$$x_i^{-e} = m[w_s(1 - \lambda_e)c_i - \epsilon]H_i \uparrow (\lambda_e) \quad (16)$$

In order to ease notation, we write the up state as $H_i \uparrow (\lambda_e)$. Similarly in the direct pathway:

$$x_i^{-g} = m[w_s(1 - \lambda_g)c_i - \epsilon]H_i \uparrow (\lambda_g) \quad (17)$$

Finally, all these sets of equations coupling compartments with all variables (currents, synapses, modulation) were solved by replacing the respective differential equation through a difference equation that is solved at discrete time intervals [95]. This has been done through a computer neural simulator system over a high demand computer environment. The single neuron simulations have been built in "NEURON" simulator [96], and then migrated and incorporated into a Network running in a "GENESIS" simulator [41, 97]. The latter was preferred because it used implicit methods of numerical integration for accuracy besides its faster numerical capabilities for integration by these methods [72, 78].

4. Results and discussion

The running simulation output was processed in real time for graphical visualization of the network activity. The data was passed through a Cartesian plane, representing the position of MSN neurons as triangles and squares. Then a MSN patch represented by the squares were stimulated and scale colored as their membrane potential changed. Some random MSN potential plots were added (four in the video shown in supplementary

material, representing arbitrarily named cell 1, 155, 161, 368. International System Units). The cortical stimulus simulated was defined as a 50 “spot flash” applied 20 milliseconds to only the fifth part of the active patch.

For demonstrating the validity of our model, we analyzed our outputs in two phases: in phase 1 we compared the cell units modeled against the most accepted results in biological research [47,98-100]. The morphology and activity of those are based in the circuit, shown in Fig 2. The effect and parameters simulated in the circuit are shown in table 1. The effect of the PLTS, not entirely characterized yet as an homogeneous population of cells, has been reported to actively participate in the regulation of the balance between excitation and inhibition in cortical circuits to the NS, Beierlein et al. [122], Silberberg and Markram [123] and Kapfer et al. [124] but only evoke a sparse and relatively weak GABAergic IPSCs in MSN [67]. So, we do not have conclusive results on its direct effect on GABAergic MSN. Although is theorized about whether its main function focuses on the modulation of SOM / NPY NOS [68,69,70]. Because of that, for purposes of this model are not considered.

The main insights of the waves’ morphology of MSN, FS [101] and TAN [102] indicate that neurons could be visualized in the Time/Voltage plots, although some conductance need to be adjusted from the experimental findings to fit the curves obtained from the electrophysiological sets where real neurons are recorded.

The anomalous rectification classically reported in MSN need to be verified in function of the currents modeled [47]. Classically up to six different conductance have been described in MSN [50,103-105], but data about their respective weights against each other and proper location in the cell compartments, are neither available nor complete [106].

In the state-of-art regarding experimental procedures which have been done with MSN in vitro and in vivo, methodologies that require isolating or blocking each current have been used [107,108]. Thus, complete model would need the simulation of these six conductances mainly characterized, plus the network parameters selected, which represent a series of variables that are difficult and impractical to analyze as a whole. We have chosen to simplify the model

Cell Type	Input Resistance M Ω	Time constant (ms)	Effect on MSN	Dopaminergic effect simulated
MSN	20-60	5-15	--	Only considered Depolarization
FS	50-150	7-9	Proximal synapses. Can delay or block completely spiking on PSP	Depolarization and increase of Input resistance
TAN	71-105	17.8-28	Moderate effect, as modulator of excitability of MSN sensorial activation from cortex (Misgeld 1986)	none

Table 1. Cell properties used in simulated NS circuitry.

representing the activity of each cell with a leaky integrator function, the procedure for this is explained in supplementary material**. The model used only one projection cell for analysis, leaving the other inactivated for further study. There are different procedures available where some steady values vary such as input resistances or, where time constants are mostly altered by either micro-pipettes, or the type of recording device [109].

Most of the experiments have been carried in different species [110,28,54,85,86], and though there is some acceptance on the fact that are equivalent, there is still a lot of variables that must be taken into account for a mathematical model that goes from simple to complex structures, and can deliver a whole output of all these isolated conductances in real time [111-113].

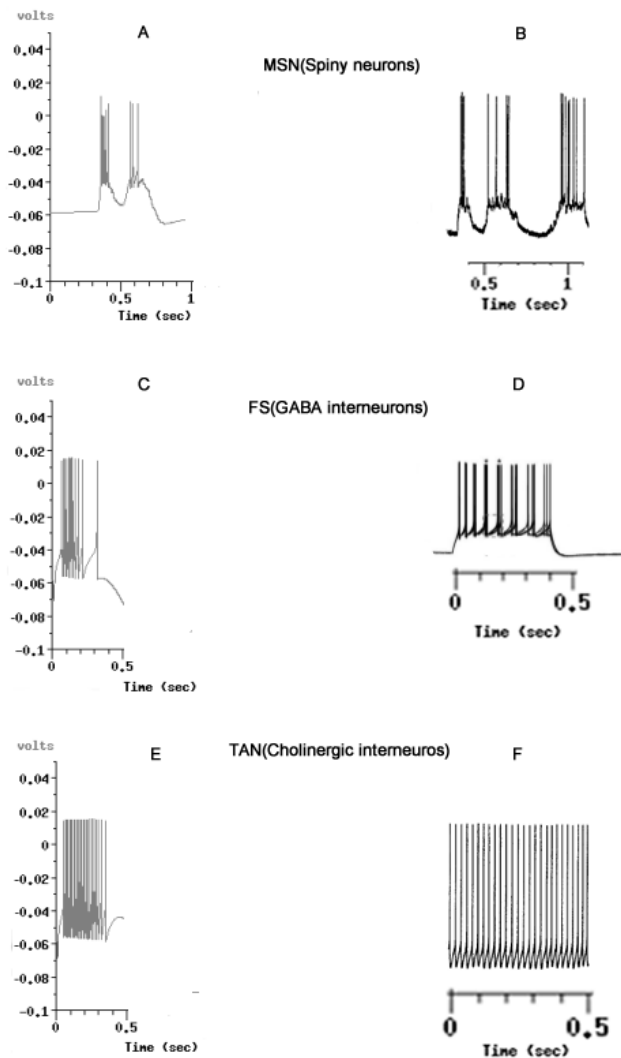


Figure 2. Voltage output graphics simulated against biological models, taken from known and accepted reports.

A: Simulated output from MSN. B, MSN from experiments performed by Wilson & Kawaguchi in 1996 [50].

C. Simulated output from FS GABAergic interneurons. D. FS from experiments by Tepper in 2010 [101]. E, Simulated Output from TAN, Cholinergic Inter-neurons. F. Results reported by Bennet et al. in 2010 [102]. In all simulations, ionic environment could be reproduced in the network for the equivalent of 0.5 milliseconds of the biological activity. The graphics B,D and F are not comparatively scaled. With A,C and E.

Considering all this background and though the simulated neurons act real enough to be compared to real ones, it is still under consideration whether the encountered differences are due to a variable not considered or to a current or neural integration just not discovered yet. In electrophysiology, reports are still discussed to determine whether the conductances actually characterized are solid enough by themselves or there are still other

different interactions to be discovered [114]. The whole picture can be taken with a model that integrates the knowledge really available, that would encourage further use and perfecting of this model. Similarly as MSN's, in the case of FS and TAN neurons the results were still accurate enough but with more differences derived from the very novel biological data available regarding their function [101, 102, 115].

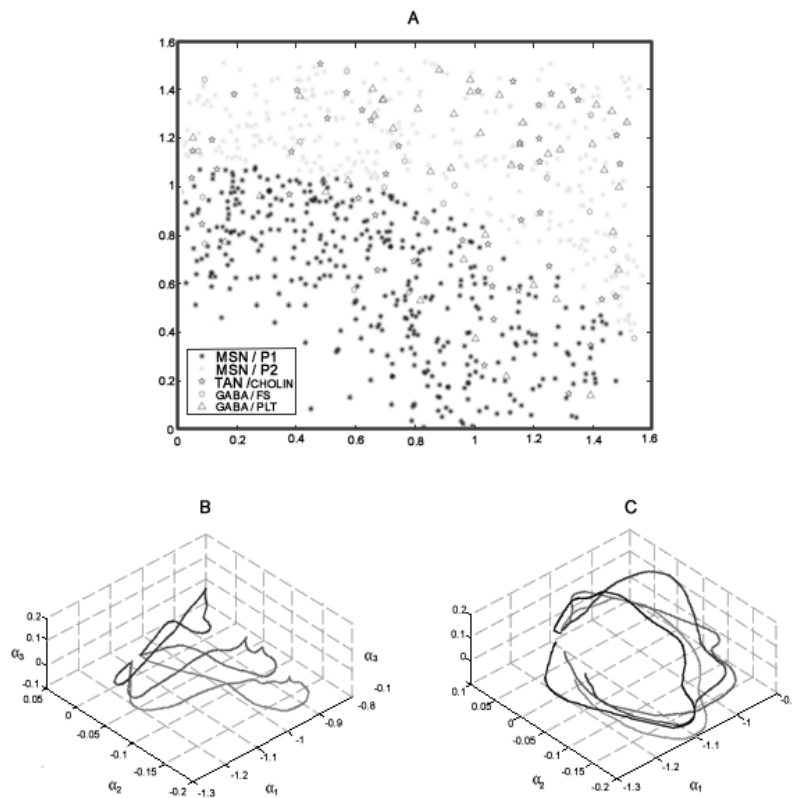


Figure 3. A, Representation of the Simulated Neural Units over a Cartesian plane. The main neuron MSN is segregated in a patch (MSN/P1) and matrix (MSN/P2) region, representing 97% of the whole population. TAN and FS interneurons, representing 5% of the network, are incorporated and connected using a pattern described in the text. In the bottom: Phase trajectories in A-space, product of double KL decomposition.

This represents the responses of three different stimuli on the network, and over two different conditions:

B without the influence of DA Neuromodulation (top), C, with the influence of DA Neuromodulation.

The first decomposition represents a wave as a linear combination of a series of spatial modes with time-varying coefficients. Thus, the wave is adequately represented (as has already been shown by Senseman and Robbins [10]) by a trajectory in a phase space called A-space. Most of the energy contained in the original wave can be captured by the decomposition coefficients corresponding to the first three principal modes.

A further reduction of the dimensionality of the wave is achieved by a second KL decomposition which maps the trajectory in A-space into a point in a low-dimension space. A-space is spanned by temporal modes.

The data was processed by using windowing techniques, including a sliding encoding window in the wave encoding process and expanding detection window (EDW) and sliding detection window (SDW) techniques in the information decoding process, to estimate the position of stimuli in space (see supplementary material for visualization**).

In phase 2 we analyzed the model's behavior as a whole network (fig 3a). A video reconstruction of this is available in supplementary material** The main issue at this stage is testing against the biological specimen, because there are no experiments available to compare. Nonetheless, we do have information about field responses and postsynaptic responses, which indirectly have been useful for inferring the activity of the NS. Notwithstanding the lack of biological data to compare against, cortical and sub-cortical waves have been analyzed in many computational models as a Bayesian problem [13,116], using two-step Karhunen_loeve (KL) decomposition. Briefly, each time-step was split up into a sequence of 10 ms overlapped encoding windows. Within each window, the movie was projected as a point using double KL decomposition in a suitable low dimensional B-space (fig 3b). The sequence of point in the B-space rise a strand, called a β -strand. Each NS wave was represented as a vector-valued time series given by the β -strand, and the detection task operated by DA was to discriminate strands from different combination of modulation status, empirically tuned as explained above. That is how the problem was reduced to a Bayesian Problem. Expanding detection windows (EDW) a sliding detection windows (SDW) where

applied over the β -strand. The combination of encoding and decoding windows made it possible to localize the NS target in space as a function related to double-input-time-delay stimuli. This means that this analysis enables to show, in a rather simplified way, activation/no activation of NS network patterns against activation/no activation of DA Modulation (fig 4), demonstrating with it that modulation of DA over the tree neuron network configured in the framework is possible.

The leaky integrator function that is present here is a classical framework that uses simplified neuronal units that are just represented as circuits without considering the operation electric properties of ionic conductances within the cell [117]. It has been used for building proposals of data processing in neural structures [78, 111], but all those mathematical constructs cannot be contrasted against the biological models for feedback because their own information nature and mathematical building are not the same, especially from the point of view where the neural tissue processes information in an analogical manner [83, 90, 118, 119]. For this reason, there are different proposals and alternatives against leaky integrator function elsewhere, specially using the fuzzy integrator technique [7, 120, 121].

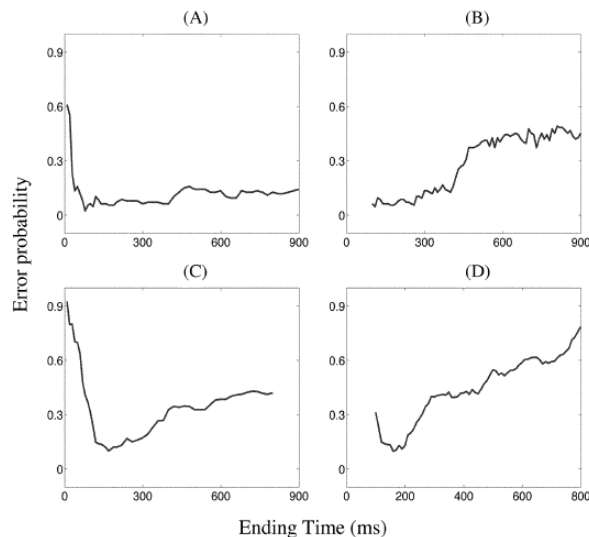


Figure 4. Detection of error probability (activation rate) as a function of the ending of time windows. A. Detecting the stimuli by EDW approach. B. By using SDW approach. C. With DA modulation, by EDW approach. D. With DA modulation by SDW approach. This analysis shows the overall action of DA modulation over the probabilistic activation of the NS simulated network.

The modeling work considered above, can be applied to demonstrate signal selection by the BG, and the proper response of the cells that are mathematically simulated and embedded on it, rather than theoretically apply action selection *per se*. So that we can convincingly show that the basal ganglia model is able to operate as an effective action selection device, we believe it needs to be embedded in a real time sensory motor interaction with the physical world, or else through a given construct that simulates so.

** Supplementary Material Available online in <http://www.academs.mx/jart605>

Acknowledgment

The author thank Posgrado en Ciencias Biológicas of National University of Mexico for the received formation during his postgraduate studies. This work was supported by PAPCA–Iztacala UNAM- 2014-2015, and PAPIIT-DGAPA UNAM IN215114 grants.

References

- [1] A. E. Bryson, "Optimal control 1950 to 1980," IEEE Control Systems, vol. 13, no. , pp. pp. 26-33, 2006.
- [2] J. C. Rietschel, R. N. Goodman, B. R. King, L. Lo, J. L. Contreras-Vidal and B. D. Hatfield, "Cerebral cortical dynamics and the quality of motor behavior during social evaluative challenge," Psychophysiology, vol. 48, no. 4, pp. pp. 479-487, Apr, 2011.
- [3] Y. Zhang, K. Chen, M. Baron, M. A. Teylan, Y. Kim, Z. Song, P. Greengard and S. T. C. Wong, "A neurocomputational method for fully automated 3d dendritic spine detection and segmentation of medium-sized spiny neurons," Neuroimage, vol. 50, no. 4, pp. pp. 1472-1484, May, 2010.
- [4] A. K. Waljee and P. D. R. Higgins, "Machine learning in medicine: a primer for physicians," Am. J. Gastroenterol., vol. 105, no. 6, pp. pp. 1224-1226, Jun, 2010.
- [5] J. Bower and D. Beeman. Special issue on realistic neural modeling. , 2005.
- [6] J. L. Contreras-Vidal, S. Grossberg and D. Bullock, "A neural model of cerebellar learning for arm movement control: cortico-spino-cerebellar dynamics," Learn. Mem., vol. 3, no. 6, pp. pp. 475-502, Mar-Apr, 1997.
- [7] S. Pérez, M. Garcés, C. Cabiedes and V. Miranda, "Electronic model of a dubois fuzzy integration neuron," Journal of Applied Research and Technology, vol. 7, no, pp. pp. 73-82, 2009.
- [8] M. Bañuelos-Saucedo, J. Castillo-Hernández, S. Quintana-Thierry, S. Damián-Zamacona, Valeriano-Assem, R. Cervantes, R. Fuentes-González, G. Calva-Olmos and J. Pérez-Silva, "Implementation of a neuron model using fpgas," Journal of Applied Research and Technology, vol. 1, no. , pp. pp. 248-255, 2003.
- [9] R. E. Suri and W. Schultz, "A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task," Neuroscience, vol. 91, no. , pp. pp. 871-870, 1999.
- [10] S. Wen, A. Ulloa, F. Husain, B. Horwitz and J. L. Contreras-Vidal, "Simulated neural dynamics of decision-making in an auditory delayed match-to-sample task," Biol Cybern, vol. 99, no. 1, pp. pp. 15-27, Jul, 2008.
- [11] R. E. Suri, J. Bargas and M. A. Arbib, "Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning," Neuroscience, vol. 103, no. 1, pp. pp. 65-85, 2001.
- [12] J. Cuevas-Tello, R. González-Grimaldo, O. Rodríguez-González, H. Pérez-González and O. Vital-Ochoa, "Parallel approach for time series analysis with general regression neural networks," Journal of Applied Research and Technology, vol. 10, no. , pp. pp. 162-179, 2012.
- [13] I. Abnizova, A. G. Rust, M. Robinson, R. Te Boekhorst and W. R. Gilks, "Transcription binding site prediction using markov models," J Bioinform Comput Biol, vol. 4, no. 2, pp. pp. 425-441, Apr, 2006.
- [14] G. E. Alexander and M. D. Crutcher, "Neural representations of the target (goal) of visually guided arm movements in three motor areas of the monkey," J. Neurophysiol., vol. 64, no. 1, pp. pp. 164-178, Jul, 1990.
- [15] C. H. Bailey and E. R. Kandel, "Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in aplysia," Prog. Brain Res., vol. 169, no. , pp. pp. 179-198, 2008.
- [16] J. C. Houk. Informacion processing in modular circuits linking basal ganglia and cerebral cortex.. In Models of information processing in de basal ganglia. James C. Houk, Joel L. Davis, and David G.Beiser (Ed.). 1998. pp. 3-9.

- [17] J. S. Dittman and W. G. Regehr, "Mechanism and kinetics of heterosynaptic depression at a cerebellar synapse," *J. Neurosci.*, vol. 17, no. 23, pp. 9048-9059, Dec, 1997.
- [18] T. Shultz, C. Hansen and T. Shultz, "Response to use of bootstrap procedure and monte carlo simulation," *J. Nutr.*, vol. 130, no. 10, pp. 2619, Oct, 2000.
- [19] A. G. Barto, "Reinforcement learning control," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 4, no. 6, pp. 888-893, Dec, 1994.
- [20] A. G. Barto, "Learning by statistical cooperation of self-interested neuron-like computing elements," *Hum Neurobiol*, vol. 4, no. 4, pp. 229-256, , 1985.
- [21] G. Ma de G, R. J, R. A, O. E, G. A. J and L. S, "Acceleration of association-rule based markov decision processes," *Journal of Applied Research and Technology*, vol. 7, no. , pp. 354-375, 2009.
- [22] D. Burfoot, M. Lungarella and Y. Kuniyoshi, "Thoward a theory of embodied satatistical learning," *Lecture Notes Of Computer Science*, vol. 10, no. , pp. 270-279, 2008.
- [23] D. Joel, Y. Niv and E. Ruppín, "Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives," *Neural Netw*, vol. 15, no. 4-6, pp. 535-547, Jun-Jul, 2002.
- [24] M. Grosse-Wentrup and J. L. Contreras-Vidal, "The role of the striatum in adaptation learning: a computational model," *Biol Cybern*, vol. 96, no. 4, pp. 377-388, Apr, 2007.
- [25] J. Brown, D. Bullock and S. Grossberg, "How the basal ganglia use parallel excitatory and inhibitory learning pathways to selectively respond to unexpected rewarding cues," *J. Neurosci.*, vol. 19, no. 23, pp. 10502-10511, Dec, 1999.
- [26] E. Wiesendanger, S. Clarke, R. Kraftsik and E. Tardif, "Topography of cortico-striatal connections in man: anatomical evidence for parallel organization," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 20, no. 7, pp. 1915-1922, Oct, 2004.
- [27] Shultz, W., Apicella, P, Romo, R Scarnati, E. Context-dependente activity in primate striatum reflecting past and future behavioral events. In *Models of information processing in de basal ganglia*. James C. Houk, Joel L. Davis, and David G.Beiser (Ed.). 1998. pp. 10-27.
- [28] C. C. Wilson, "The basal ganglia," in *The synaptic organization of the brain*, ed, Oxford University Press, New york , 2004, ch. 9, pp. 361-413.
- [29] R. E. Suri, "Td models of reward predictive responses in dopamineneurons," *Neural Networks*, vol. 15, no., pp., 2002.
- [30] R. Suri, C. Albani and A. Hlatfelder, "A dynamic model of motor basal ganglia functions," *Biological Cybernetics*, vol. 76, no. , pp. 451-458, 1997.
- [31] Sutton, R.S. Barto, A.G, "Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction," *Psychol Rev*, vol. 88, no. 2, pp. 135-170, Mar, 1981.
- [32] E. Aimeur and C. Frasson, "Analyzing a new learning strategy according to different knowledge levels.," *Computers Educ*, vol. 27, no. , pp. 115-127, 1996.
- [33] Niv Yael, "Reinforcement learning in the brain," *Journal of Mathematical Psychology*, vol. 53, no. , pp. 139-154, 2009.
- [34] H. E. Atallah, D. Lopez-Paniagua, J. W. Rudy and R. C. O'Reilly, "Separate neural substrates for skill learning and performance in the ventral and dorsal striatum," *Nat. Neurosci.*, vol. 10, no. 1, pp. 126-131, Jan, 2007.
- [35] I. Bar-Gad and H. Bergman, "Stepping out of the box: information processing in the neural networks of the basal ganglia," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 11, no. 6, pp. 689-695, Dec, 2001.
- [36] F. Wörgötter and B. Porr, "Temporal sequence learning, prediction, and control: a review of different models and their relation to biological mechanisms," *Neural Comput*, vol. 17, no. 2, pp. 245-319, Feb, 2005.
- [37] C. A. Thorn, H. Atallah, M. Howe and A. M. Graybiel, "Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning," *Neuron*, vol. 66, no. 5, pp. 781-795, Jun, 2010.
- [38] W. Ridell, F. Gravetter and W. Rogers, "Further investigation of the relationship between brain indices and learning," *Physiology and Behavior*, vol. 17, no. , pp. 231-274, 1976.
- [39] S. Crook, D. Beeman, P. Gleeson and F. Howell, "Xml for model specification in neuroscience," *Brains, Minds, and Media*, vol. 1, no., pp. bmm228, 2005.
- [40] A. M. Graybiel, "The basal ganglia," *Trends Neurosci.*, vol. 18, no. 2, pp. 60-62, Feb, 1995.
- [41] A. Parent and L. N. Hazrati, "Functional anatomy of the basal ganglia. i. the cortico-basal ganglia-thalamocortical loop," *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 20, no. 1, pp. 91-127, Jan, 1995.

- [42] A. Parent and L. N. Hazrati, "Functional anatomy of the basal ganglia. ii. the place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry," *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 20, no. 1, pp. pp. 128-154, Jan, 1995.
- [43] A. Parent, "Extrinsic connedions of the basal ganglia," *TINS*, vol. 13, no. , pp. pp. 254-258, 1990.
- [44] E. S. Nisenbaum and C. J. Wilson, "Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons," *J. Neurosci.*, vol. 15, no. 6, pp. pp. 4449-4463, Jun, 1995.
- [45] E. S. Nisenbaum, C. J. Wilson, R. C. Foehring and D. J. Surmeier, "Isolation and characterization of a persistent potassium current in neostriatal neurons," *J. Neurophysiol.*, vol. 76, no. 2, pp. pp. 1180-1194, Aug, 1996.
- [46] Y. Park and K. Kim, "Short-term plasticity of small synaptic vesicle (ssv) and large dense-core vesicle (ldcv) exocytosis," *Cell. Signal.*, vol. 21, no. 10, pp. pp. 1465-1470, Oct, 2009.
- [47] C. J. Wilson and Y. Kawaguchi, "The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons," *J. Neurosci.*, vol. 16, no. 7, pp. pp. 2397-2410, Apr, 1996
- [48] J. Bargas, E. Galarraga and J. Aceves, "An early outward conductance modulates the firing latency and frequency of neostriatal neurons of the rat brain," *Exp Brain Res*, vol. 75, no. 1, pp. pp. 146-156, , 1989.
- [49] A. E. Pollack, "Anatomy, physiology, and pharmacology of the basal ganglia," *Neurol Clin*, vol. 19, no. 3, pp. p. 523-34, v, Aug, 2001.
- [50] A. A. Utter and M. A. Basso, "The basal ganglia: an overview of circuits and function," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 32, no. 3, pp. pp. 333-342, 2008.
- [51] M. DeLong and T. Wichmann, "Update on models of basal ganglia function and dysfunction," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 15 Suppl 3, no. , pp. p. S237-40, Dec, 2009.
- [52] R. L. Albin, A. B. Young and J. B. Penney, "The functional anatomy of basal ganglia disorders," *Trends Neurosci.*, vol. 12, no. 10, pp. pp. 366-375, Oct, 1989.
- [53] C. F. Orr, D. B. Rowe and G. M. Halliday, "An inflammatory review of parkinson's disease," *Prog Neurobiol*, vol. 68, no. 5, pp. pp. 325-340, Dec, 2002.
- [54] H. Takahashi and K. Wakabayashi, "The cellular pathology of parkinson's disease," *Neuropathology*, vol. 21, no. 4, pp. pp. 315-322, Dec, 2001.
- [55] E. C. Hirsch, "How to judge animal models of parkinson's disease in terms of neuroprotection," *J. Neural Transm. Suppl.*, vol., no. 70, pp. pp. 255-260, 2006.
- [56] J. C. Houk and S. P. Wise, "Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action," *Cereb. Cortex*, vol. 5, no. 2, pp. pp. 95-110, Mar-Apr, 1995.
- [57] Y. Kawaguchi, "Neostriatal cell subtypes and their functional roles," *Neurosci. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. pp. 1-8, Jan, 1997.
- [58] V. M. André, C. Cepeda, D. M. Cummings, E. L. Jocoy, Y. E. Fisher, X. William Yang and M. S. Levine, "Dopamine modulation of excitatory currents in the striatum is dictated by the expression of d1 or d2 receptors and modified by endocannabinoids," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 31, no. 1, pp. pp. 14-28, Jan, 2010.
- [59] K. Gurney, T. J. Prescott and P. Redgrave, "A computational model of action selection in the basal ganglia. i. a new functional anatomy," *Biol Cybern*, vol. 84, no. 6, pp. pp. 401-410, Jun, 2001.
- [60] B. D. Bennett and C. J. Wilson, "Spontaneous activity of neostriatal cholinergic interneurons in vitro," *J. Neurosci.*, vol. 19, no. 13, pp. pp. 5586-5596, Jul, 1999.
- [61] C. J. Wilson, "Passive cable properties of dendritic spines and spiny neurons," *J. Neurosci.*, vol. 4, no. 1, pp. pp. 281-297, Jan, 1984.
- [62] P. Pakhotin and E. Bracci, "Cholinergic interneurons control the excitatory input to the striatum," *J. Neurosci.*, vol. 27, no. 2, pp. pp. 391-400, Jan, 2007.
- [63] C. J. Wilson and J. A. Goldberg, "Origin of the slow afterhyperpolarization and slow rhythmic bursting in striatal cholinergic interneurons," *J. Neurophysiol.*, vol. 95, no. 1, pp. pp. 196-204, Jan, 2006.
- [64] O. Ibáñez-Sandoval, F. Tecuapetla, B. Unal, F. Shah, T. Koós and J. M. Tepper, "Electrophysiological and morphological characteristics and synaptic connectivity of tyrosine hydroxylase-expressing neurons in adult mouse striatum," *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 20, pp. pp. 6999-7016, May, 2010.
- [65] C. J. Wilson and P. M. Groves, "Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular inject of horseradish peroxidase," *J. Comp. Neurol.*, vol. 194, no. 3, pp. pp. 599-615, Dec, 1980.
- [66] T. Prescott, M. Fernando, G. Kevin, H. Mark and R. Peter, "A robot model of the basal ganglia: behavior and

- intrinsic processing," *Neural Networks*, vol. 19, no. , pp. pp. 31-61, 2006.
- [67] Z. Nenadic and B. K. Ghosh, "Encoding and decodin of analog signals with a population of neurons," *Math Comp Mod*, vol. 39, no. , pp. pp. 181-196, 2004.
- [68] R. C. O'Reilly and M. J. Frank, "Making working memory work: a computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia," *Neural Comput*, vol. 18, no. 2, pp. pp. 283-328, Feb, 2006.
- [69] Bower, J. Beeman, D. Special issue on realistic neural modeling. , 2005.
- [70] A. Hodgkin and A. Huxley, "Propagation of electrical signals along giant nerve fibers," *Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, vol. 140, no. 899, pp. pp. 177-183, Oct, 1952.
- [71] A. Hodgkin and A. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 117, no. 4, pp. pp. 500-544, Aug, 1952.
- [72] A. Hodgkin and A. Huxley, "The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo," *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 116, no. 4, pp. pp. 497-506, Apr, 1952.
- [73] A. Hodgkin and A. Huxley, "The components of membrane conductance in the giant axon of loligo," *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 116, no. 4, pp. pp. 473-496, Apr, 1952.
- [74] A. Hodgkin and A. Huxley, "Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo," *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 116, no. 4, pp. pp. 449-472, Apr, 1952.
- [75] J. Edgerton, "Simulating in vivo-like synaptic input patterns in multicompartmental models," *Brains, Minds and Media*, vol. 1, no. , pp. p. bmm225, 2005.
- [76] W. Rall, "Time constant and electrotonic lenght of membrane cilynders and neurons," *Biophysics*, vol. 9, no. , pp. pp. 1483-1508, 1969.
- [77] W. Rall. Cable theory for neurons. In *Handbook of physiology: the nervous system*. Kandel, J, Hrookhard, M (Ed.). 1977. pp. 39-98.
- [78] Y. Thuboshita and O. Hiroshi, "Context-dependent retrieval of information by neural-network dynamics with continuous attractors," *Neural Networks*, vol. 20, no. , pp. pp. 705-713, 2007.
- [79] F. Pongrácz, "The function of dendritic spines: a theoretical study," *Neuroscience*, vol. 15, no. 4, pp. pp. 933-946, Aug, 1985.
- [80] M. Bota and M. A. Arbib, "Integrating databases and expert systems for the analysis of brain structures: connections, similarities, and homologies," *Neuroinformatics*, vol. 2, no. 1, pp. pp. 19-58, 2004.
- [81] A. L. HODGKIN, "A note on conduction velocity," *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 125, no. 1, pp. pp. 221-224, Jul, 1954.
- [82] Z. Qi, G. W. Miller and E. O. Voit, "The internal state of medium spiny neurons varies in response to different input signals," *BMC Syst Biol*, vol. 4, no., pp. p. 26, 2010.
- [83] B. Dulam-Banawa, A. Marin-Sanguino and E. Mendoza, "The evolution of synapse models--from numbers to networks to spaces," *Pharmacopsychiatry*, vol. 43 Suppl 1, no., pp. p. S42-9, May, 2010.
- [84] M. Arbib. The handbook of brain theory and neural networks. In . M. Arbib (Ed.). 1995. pp. 4-11.
- [85] W. Yamada, C. Kock and P. Adams. Multiple channels and calcium dynamics. In *Methods on neuronal modeling*. C. Koch and Segev I (Eds.). 1989. pp. 97-134.
- [86] K. Gurney, T. J. Prescott and P. Redgrave, "A computational model of action selection in the basal ganglia. ii. analysis and simulation of behaviour," *Biol Cybern*, vol. 84, no. 6, pp. pp. 411-423, Jun, 2001.
- [87] K. N. Gurney, "Information processing in dendrites ii. information theoretic complexity," *Neural Netw*, vol. 14, no. 8, pp. pp. 1005-1022, Oct, 2001.
- [88] N. Ray and A. P. Strafella, "Dopamine, reward, and frontostriatal circuitry in impulse control disorders in parkinson's disease: insights from functional imaging," *Clin EEG Neurosci*, vol. 41, no. 2, pp. pp. 87-93, Apr, 2010.
- [89] J. Barral, E. Galarraga, D. Tapia, E. Flores-Barrera, A. Reyes and J. Bargas, "Dopaminergic modulation of spiny neurons in the turtle striatum," *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol., no. , pp.,Feb, 2010.
- [90] H. Zhang, E. W. Rodgers, W. C. Krenz, M. C. Clark and D. J. Baro, "Cell specific dopamine modulation of the transient potassium current in the pyloric network by the canonical d1 receptor signal transduction cascade," *J. Neurophysiol.*, vol., no. , pp., Jun, 2010.
- [91] W. Schultz, "Subjective neuronal coding of reward: temporal value discounting and risk," *Eur. J. Neurosci.*, vol., no. , pp., May, 2010.

- [92] G. Hood, "Using p-genesis for parallel simulation of genesis models," *Brains, Minds and Media*, vol. 1, no. , pp. p. bmm227, 2005.
- [93] M. Hines and N. Carnevale, "Recent developments in neuron," *Brains, Minds and Media*, vol. 1, no. , pp. pp. bmm221, 2005.
- [94] R. Goering, "Matlab edges closer to electronic design automation world," in , ed, 2004, ch, pp.
- [95] T. E. Hazy, M. J. Frank and R. C. O'Reilly, "Neural mechanisms of acquired phasic dopamine responses in learning," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 34, no. 5, pp. pp. 701-720, Apr, 2010.
- [96] C. R. Gerfen, "The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization," *Trends Neurosci.*, vol. 15, no. 4, pp. pp. 133-139, Apr, 1992.
- [97] Z. Qi, G. W. Miller and E. O. Voit, "Computational modeling of synaptic neurotransmission as a tool for assessing dopamine hypotheses of schizophrenia," *Pharmacopsychiatry*, vol. 43 Suppl 1, no. , pp. p. S50-60, May, 2010.
- [98] J. M. Tepper, F. Tecuapetla, T. Koós and O. Ibáñez-Sandoval, "Heterogeneity and diversity of striatal gabaergic interneurons," *Front Neuroanat*, vol. 4, no. , pp. p. 150, 2010.
- [99] B. Ben D, C. Joseph C and W. Charles J, "Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons," *Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. , pp. pp. 8493-8503, 2000.
- [100] Y. Kawaguchi, C. J. Wilson and P. C. Emson, "Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs," *J. Neurophysiol.*, vol. 62, no. 5, pp. pp. 1052-1068, Nov, 1989.
- [101] D. J. Surmeier, J. Bargas and S. T. Kitai, "Two types of a-current differing in voltage-dependence are expressed by neurons of the rat neostriatum," *Neurosci. Lett.*, vol. 103, no. 3, pp. pp. 331-337, Sep, 1989.
- [102] J. Bargas, E. Galarraga and J. Aceves, "Electrotonic properties of neostriatal neurons are modulated by extracellular potassium," *Exp Brain Res*, vol. 72, no. 2, pp. pp. 390-398, 1988.
- [103] J. M. Tepper, C. J. Wilson and T. Koós, "Feedforward and feedback inhibition in neostriatal gabaergic spiny neurons," *Brain Res Rev*, vol. 58, no. 2, pp. pp. 272-281, Aug, 2008.
- [104] C. Lettieri, S. Rinaldo, G. Devigili, G. Pauletto, L. Verriello, R. Budai, L. Fadiga, A. Oliynyk, M. Mondani, S. D'Auria, M. Skrap and R. Eleopra, "Deep brain stimulation: subthalamic nucleus electrophysiological activity in awake and anesthetized patients," *Clin Neurophysiol*, vol. , no. , pp. , Jun, 2012.
- [105] T. Koos, J. M. Tepper and C. J. Wilson, "Comparison of ipscs evoked by spiny and fast-spiking neurons in the neostriatum," *J. Neurosci.*, vol. 24, no. 36, pp. pp. 7916-7922, Sep, 2004.
- [106] M. Littel, A. S. Euser, M. R. Munafò and I. H. A. Franken, "Electrophysiological indices of biased cognitive processing of substance-related cues: a meta-analysis," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. , no. , pp. , May, 2012.
- [107] G. Alexander and M. Crutcher, "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing," *Trends Neurosci.*, vol. 13, no. 7, pp. pp. 266-271, Jul, 1990.
- [108] G. F. Mitchell, "Clinical achievements of impedance analysis," *Med Biol Eng Comput*, vol. 47, no. 2, pp. pp. 153-163, Feb, 2009.
- [109] D. Z. Jin, N. Fujii and A. M. Graybiel, "Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 106, no. 45, pp. pp. 19156-19161, Nov, 2009.
- [110] D. Jaeger, "Realistic single cell modeling - from experiment to simulation," *Brains, Minds and Media*, vol. 1, no. , pp. p. bmmm222, 2005.
- [111] D. Choquet, "Fast ampar trafficking for a high-frequency synaptic transmission," *Eur. J. Neurosci.*, vol. , no. , pp. , Jul, 2010.
- [112] D. x, G. B K and U. P, "Encoding and decodign target locations with waves in the turtle visual cortex," *IEEE trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, no. , pp. pp. 566-577, 2005.
- [113] T. J. Prescott, F. M. Montes González, K. Gurney, M. D. Humphries and P. Redgrave, "A robot model of the basal ganglia: behavior and intrinsic processing," *Neural Netw*, vol. 19, no. 1, pp. pp. 31-61, Jan, 2006.
- [114] R. B. Gillespie, J. L. Contreras-Vidal, P. A. Shewokis, M. K. O'Malley, J. D. Brown, H. Agashe, R. Gentili and A. Davis, "Toward improved sensorimotor integration and learning using upper-limb prosthetic devices," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2010, no. , pp. pp. 5077-5080, 2010.

[115] C. H. Bailey, M. Giustetto, Y. Y. Huang, R. D. Hawkins and E. R. Kandel, "Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing hebbian plasticity and memory?," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 1, no. 1, pp. pp. 11-20, Oct, 2000.

[116] J. M. Fellous and C. Linster, "Computational models of neuromodulation," *Neural Comput*, vol. 10, no. 4, pp. pp. 771-805, May, 1998.

[117] G. A. Carpenter, S. Grossberg and J. H. Reynolds, "A fuzzy artmap nonparametric probability estimator for nonstationary pattern recognition problems," *IEEE Trans Neural Netw*, vol. 6, no. 6, pp. pp. 1330-1336, , 1995.

[118] Beierlein M, Gibson JR, Connors BW. Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *J Neurophysiol.* 2003;90:2987–3000.

[119] Silberberg G, Markram H. Disynaptic inhibition between neocortical pyramidal cells mediated by Martinotti cells. *Neuron.* 2007;53:735–746.

[120] Kapfer C, Glickfeld LL, Atallah BV, Scanziani M. Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex. *Nat Neurosci.* 2007;10:743–753.