



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

DINÁMICA DE DISPARO CONJUNTO EN
NEURONAS SUJETAS A INERVACIÓN
COMÚN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Biólogo

PRESENTA:

César Flores López

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Marco Arieli Herrera Valdez

Ciudad Universitaria, CDMX, 2019





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.

1. Datos del alumno

Apellido paterno	Flores
Apellido materno	López
Nombre	César
Teléfono	5563335392
Universidad Nacional Autónoma de México	
Facultad de Ciencias	
Carrera	Biología
Número de Cuenta	310018971

2. Datos de tutor

Grado	Dr.
Nombre	Marco Arieli
Apellido paterno	Herrera
Apellido materno	Valdez

3. Datos de sinodal 1

Grado	Dra.
Nombre	Erin Christy
Apellido paterno	McKiernan
Apellido materno	López

4. Datos de sinodal 2

Grado	Dra.
Nombre	Tatiana
Apellido paterno	Fiordeliso
Apellido materno	Coll

5. Datos de sinodal 3

Grado	Dr.
Nombre	Rafael
Apellido paterno	Peña
Apellido materno	Miller

6. Datos de sinodal 4

Grado

Dra.

Nombre

Ayari

Apellido paterno

Fuentes

Apellido materno

Hernandez

7. Datos del trabajo escrito

Título

Dinámica de disparo conjunto

en neuronas sujetas a inervación común.

Número de páginas

66p

Año

2006

Índice general

1. Resumen	1
2. Introducción	3
2.1. Disparo casi coincidente entre neuronas	3
2.2. Unidades motoras y estructura	6
2.3. Unidades motoras en el control de movimientos dactilares	9
2.4. Descripción matemática de la dinámica neuronal	10
2.5. Aproximación teórica del problema	14
3. Actividad conjunta con inervación común	17
3.1. Contrucción y planteamiento del modelo	17
3.1.1. Esbozo general del modelo, su funcionamiento y evaluación	18
3.2. Construcción de la red	19
3.2.1. Modelo biofísico	19
3.2.2. Proceso Ornstein-Uhlenbeck	21
3.3. Cuantificación de disparos casi simultáneos	22
3.4. Implementación del modelo computacional	23
4. Disparo casi simultáneo	25
4.1. Planteamiento del proceso de generación de simulaciones	25
4.2. Simulaciones con forzamiento Ornstein-Uhlenbeck	27
4.3. Nuevo proceso estocástico	31
5. Discusión	37
5.1. Conclusión	39

6. Anexos	41
6.1. Código para simulaciones con proceso Ornstein-Uhlenbeck.	41
6.2. Parámetros para las simulaciones con proceso Ornstein-Uhlenbeck	47
6.3. Código para simulaciones con nuevo proceso estocástico.	48
6.4. Derivación de las ecuaciones para las corrientes sinápticas en el soma.	52

Capítulo 1

Resumen

La comunicación y actividad conjunta entre neuronas y entre estructuras y ensambles de varias células son procesos fundamentales de interacción que permiten procesar la información obtenida a partir del senso del estatus ambiental y del propio organismo, y en consecuencia de modular respuestas a esta evaluación.

Un patrón de actividad neuronal de interés es la generación conjunta de pulsos eléctricos (disparos) en distintas neuronas, dentro de intervalos cortos de tiempo (a lo más decenas de milisegundos). Por ejemplo en la red del hipocampo, en la que los patrones de coincidencia en los disparos de distintos tipos celulares contribuye a la formación de patrones de actividad recurrente y potenciación. Otro ejemplo importante sobre la relevancia del disparo casi coincidente existe en primates, donde las neuronas motoras que comandan la contracción de músculos flexores de los dedos índice y pulgar producen disparos conjuntos en intervalos de menos de 10 milisegundos (Kirkwood and Sears, 1982) durante actividades como la sujeción de un objeto. Sin embargo, los disparos de neuronas motoras que comandan flexores de otros dígitos casi nunca ocurren de manera casi-coincidente para la misma actividad. Hay evidencia experimental que descarta una serie de posibilidades que han sido propuestas para explicar la dinámica de disparo casi coincidente en neuronas motoras (Sears and Stagg, 1976). Entre las explicaciones, están la de una excitabilidad similar para las neuronas que presentan disparos casi coincidentes. Otra posibilidad es la existencia de conexiones sinápticas directas o indirectas entre estas neuronas. Sin embargo una posibilidad que no ha podido ser descartada experimentalmente es la inervación sináptica común vía el tracto cortico-espinal. Hasta donde sabemos, es imposible hacer experimentos que pudieran ilustrar más nuestro conocimiento en esta área.

El objetivo de esta tesis es estudiar el papel funcional que juega la inervación sináptica

común en la producción de disparos casi coincidentes en neuronas motoras. En consideración de la imposibilidad de hacer experimentos que incluyan variaciones sistemáticas en el grado de inervación sináptica común, proponemos la construcción de un modelo computacional para estudiar de manera cuantitativa y sistemática, la influencia que tiene la inervación sináptica común en la producción de disparos casi coincidentes.

Las propiedades biofísicas de los canales en la membrana pueden influir en cómo se integran los estímulos sinápticos en una neurona. Por lo tanto utilizamos un modelo en el que todas las expresiones fueron derivadas de principios biofísicos fundamentales.

Capítulo 2

Introducción

2.1. Disparo casi coincidente entre neuronas

La percepción y evaluación del estatus de un organismo y de su ambiente, así como la generación de respuestas a esta información son una de las cualidades más importantes de los seres vivos y resulta crucial en terminos evolutivos y de supervivencia. Los medios a través de los cuales los organismos son capaces de realizar estos procesos varían en función de diferentes factores incluidos: el nivel de organización, la historia evolutiva e incluso el contexto ecológico en el que se encuentren.

Para el caso de la mayoría de los animales este trabajo es llevado a cabo por sistemas de los que son partícipes neuronas, que son células del sistema nervioso que cumplen con funciones como el monitoreo e integración de la información sensorial (*e.g.* temperatura, iluminación, energía disponible, etc.). También participan en la evaluación del estado del organismo, y generación de actividad motora y secreciones hormonales en respuesta a los procesos antes mencionados.

Ahora bien, muchos son los patrones de comunicación que mantienen estas células con otras neuronas e incluso con otros tipos de células excitables. La forma en que una neurona responde a un patrón de estimulación, así como las redes de conectividad que mantienen entre ellas están en función del tipo de neurona y la función que desempeña dentro del sistema nervioso.

Uno de los patrones de actividad neuronal más importante que se conoce es el disparo casi coincidente de pares de neuronas, que es entendido como los disparos de una neurona que ocurren dentro de una ventana de tiempo de apenas algunos milisegundos con respecto a un disparo en otra neurona que sirva de referencia. La importancia de dicho patrón de

actividad radica en el hecho de que este está implicado en un número considerable de procesos neuronales incluida una gran diversidad de actividades motrices como la coordinación fina, equilibrio, respiración y la ejecución o desarrollo de movimientos posturales (Dietz et al., 1976; Gibbs et al., 1995; Mochizuki et al., 2005). Las motoneuronas que estimulan los músculos reclutados necesarios para el desempeño de dichas tareas presentan un número de disparos casi coincidentes relativamente alto (Sears and Stagg, 1976; Dietz et al., 1976). Un ejemplo específico de la participación de este tipo de actividad neuronal conjunta la encontramos en primates, en donde se ha encontrado que las neuronas motoras que comandan los músculos flexores y extensores digitales presentan esta dinámica durante los movimientos de digitación y agarre (figura 2.1). Esta dinámica se observa especialmente entre los dedos pulgar e índice y para algunas otras combinaciones de pares de compartimientos del músculo flexor digitorum profundus (Bawa and Calancie, 1983; Wings and Santello, 2004; Hockensmith et al., 2005; Keen and Fuglevand, 2004). Esto puede explicar en parte una dependencia parcial de movimiento entre algunos dedos así como las diferencias en la fuerza con la que los distintos dedos participan en la realización de ciertas actividades (Wings and Santello, 2004).

En una primera aproximación la existencia del disparo casi coincidente podría explicarse por una variedad de razones, algunas de las cuales son: una excitabilidad o propiedades intrínsecas similares de las motoneuronas que inervan las diferentes partes de un músculo (Kernell, 1998) o una conexión directa o indirecta entre las neuronas implicadas. Sin embargo, casi todas estas son opciones que han sido ya descartadas experimentalmente en trabajos como los de Sears and Stagg (1976).

Existe otra explicación factible que es la existencia de una entrada sináptica común a las neuronas que presentan dinámica de disparo simultáneo (Sears and Stagg, 1976). Esta es una posibilidad que tiene sustento en parte en el hecho de que procesos motores como la coordinación de movimientos finos y la sujeción de objetos requieren de la actividad sincronizada de algunas de las unidades motoras involucradas (presuntamente aquellas cuya participación sea más importante en el desarrollo de la actividad en cuestión presentarán un mayor grado de sincronización con respecto a aquellas unidades motoras con un involucramiento menor) (Figura 2.1) y que ya ha sido explorada hasta cierto punto por autores como Keen and Fuglevand (2004); Semmler et al. (2002); Wings and Santello (2004) entre otros. Sin embargo, estos mismos trabajos se limitan a suponer que la inervación sináptica común es la causa de los fenómenos de disparo casi simultáneo y poco aportan en la demostración de la realidad de esta hipótesis. La razón se encuentra en que aún existen inviabilidades metódicas y éticas que permitan llevar a cabo la investigación experimental que pueda confirmar o descartar a

la inervación sináptica común como el mecanismo responsable de la generación de disparos casi coincidentes en motoneuronas.

Es por las razones antes mencionadas que surge el interés por formular un modelo computacional que simule la dinámica de disparo de neuronas independientes cuya estimulación está dada por inervación sináptica común aunada a una entrada sináptica independiente para cada célula, pues solo una aproximación teórica podría ayudarnos a mejorar el estado de comprensión sobre la posible participación de dicha estructura de conectividad en la generación de disparos casi simultáneos.

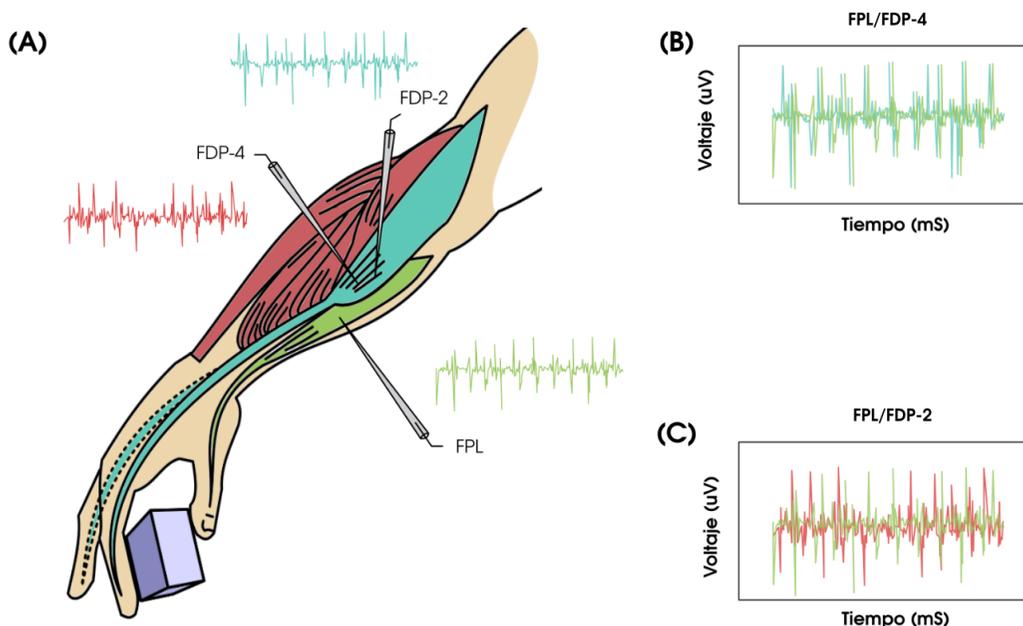


Figura 2.1: Un ejemplo en dónde puede observarse un mayor grado de actividad sincronizada entre unidades motoras, es en el registro electromiográfico de algunos de los músculos flexores involucrados en la aprensión de objetos en contra de la gravedad (A) en donde puede encontrarse un alto grado de actividad casi coincidente entre el Flexor pollicis longus (FPL) y el compartimiento del Flexor digitorum profundus correspondiente al dedo índice (FDP-4) (B), no así entre el FPL y el compartimiento del Flexor digitorum profundus para el dedo anular (FDP-2) en donde la actividad casi coincidente entre ambos músculos es considerablemente menor (C). (Elaboración propia)

Lograr entender la participación de la inervación sináptica común en el disparo casi coincidente de neuronas no es una trivialidad. Ya se ha dejado claro que este tipo de dinámica de

disparo es importante en la realización de varias tareas motrices. Sin embargo, la relevancia de la inervación sináptica común no se acota a actividades musculares y tampoco se presenta únicamente como un rasgo beneficioso y necesario para el correcto funcionamiento de un organismo. Existe evidencia que ha asociado al disparo casi coincidente con procesos degenerados del control muscular como tremor, falta de dexteridad y contracciones musculares arrítmicas (Kirkwood and Sears, 1978). Además, la sincronización de actividad neuronal puede tener efectos positivos o negativos para la función a nivel de sistemas (Womelsdorf et al., 2007). Por ejemplo, en el hipocampo de ratas se ha observado que los disparos que ocurren de manera conjunta en células piramidales se modifican cuando los animales envejecen (Shen et al., 1997; Barnes et al., 1983). Existe evidencia de que dichos cambios ocurren porque la excitabilidad (Power et al., 2002) y la inervación sináptica que reciben las células cambian (Barnes, 1994).

Motivado por la evidencia en neuronas motoras y en células piramidales del hipocampo discutida anteriormente, esta tesis está enfocada en entender los efectos conjuntos que pueden tener cambios simultáneos en la excitabilidad celular, el número de contactos sinápticos y el tipo de plasticidad sináptica (e.g. depresión o facilitación), sobre la dinámica de disparo conjunto en neuronas.

2.2. Estructura funcional del sistema de comando neuronal en músculos

Puesto que el modelo biológico a emplear en esta tesis para entender el efecto de la inervación común en la dinámica de disparo de las neuronas es la vía eferente que coordina la ejecución de movimientos dactilares en primates, es necesario conocer la ruta de inervación de los músculos involucrados (figura 2.2) y tener una idea general de la organización y funcionamiento del sistema neuromuscular.

Los músculos esqueléticos están generalmente asociados al sistema de huesos y articulaciones y producen las fuerzas necesarias para la mayoría de los movimientos voluntarios y reflejos y el mantenimiento de la postura del cuerpo. Estos músculos, reciben inervación desde el sistema nervioso central a través de rutas de neuronas motoras eferentes que conducen los comandos provenientes del sistema nervioso central hacia las fibras musculares (neuronas motoras α) y fibras sensoriales aferentes que envían información de regreso al sistema nervioso central sobre cambios en el estado del músculo como la longitud y la fuerza (neuronas motoras γ) (Kernell, 2006).

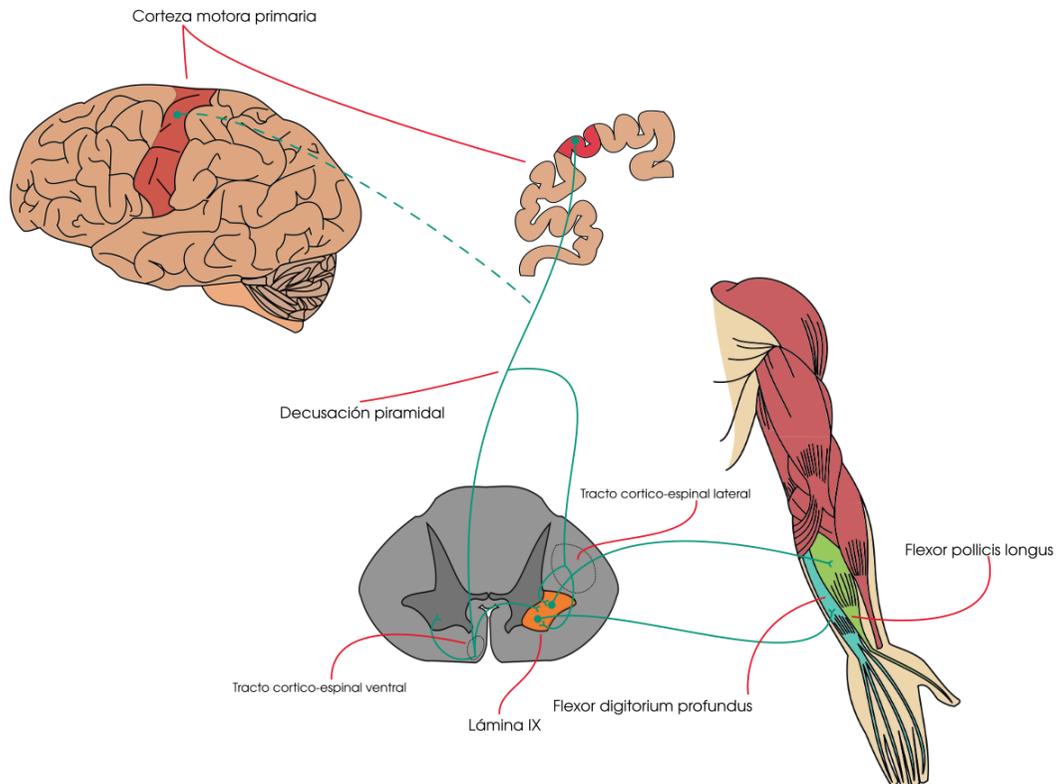


Figura 2.2: Esquema de la ruta de inervación cortico-espinal encargada de la estimulación de los músculos distales de las extremidades anteriores. Neuronas piramidales en la corteza motora envían axones que viajan por el cerebro medio y el puente medio hasta la médula caudal en donde una decusación de la fibra piramidal produce dos tractos que viajan ipsilateralmente por el cordón ventral y contralateralmente por el cordón lateral del cordón espinal hasta hacer contacto contralateralmente con la neurona motora inferior en la lamina IX en el asta ventral del cordón espinal. Es en esta región en donde una misma neurona piramidal puede inervar a varias neuronas motoras inferiores que inervan distintos compartimientos de un mismo músculo o músculos agonistas dando origen a la actividad casi coincidente de estas motoneuronas (líneas verdes). (Elaboración propia)

Los axones aferentes que inervan directamente las fibras musculares provienen de las motoneuronas α , también conocidas como neuronas motoras inferiores, que a su vez reciben inervación sináptica de las neuronas piramidales o neuronas motoras superiores cuyos axones proyectan desde las áreas motoras de la corteza del cerebro (tracto córtico-espinal) y desde los núcleos vestibulares entre otras fuentes provenientes del tallo cerebral (Kernell, 2006). Aunque es común que los axones de los tractos descendientes alcancen interneuronas en las

astas dorsales de la materia gris de la médula espinal, también existen conexiones sinápticas directas entre proyecciones de algunos de estos axones y las neuronas motoras inferiores que inervan las fibras musculares, mismas que suelen ocurrir en regiones del asta ventral del cordón espinal.

Dentro de la materia gris del cordón espinal las motoneuronas mantienen una disposición somatotrópica, es decir que las zonas mediales de las astas ventrales contienen neuronas motoras inferiores que proyectan hacia músculos axiales dedicados principalmente al mantenimiento de la postura y equilibrio o de secciones proximales de las extremidades y reciben inervación de motoneuronas que viajan por la región antero-ventral de la materia blanca medular. Por otro lado las neuronas motoras ubicadas lateralmente en las astas son alcanzadas por motoneuronas superiores provenientes de la corteza motora que viajan igualmente por las regiones laterales de la materia blanca y que inervan a los músculos distales de las extremidades. Este último juego de neuronas está especialmente dedicado al ejercicio de movimientos finos y especializados, por lo que músculos extensores y flexores digitales de nuestro interés también son comandados por una ruta cortico-espinal que llega a las zonas más laterales de las astas ventrales de las secciones cervicales inferiores del cordón espinal C6 Y C7 (Purves et al., 2012).

De manera simplificada se puede pensar como el último paso en control neuronal del movimiento a la sinapsis que ocurre entre neurona motora y la fibra muscular. En esta estructura denominada placa neuro-muscular o placa motora se produce la liberación de acetilcolina al espacio interesináptico con la llegada de un potencial de acción. La acetilcolina se une en la membrana postsináptica a los receptores nicotínicos acetilcolinérgicos despolarizando así el sarcolema lo que generará una cascada de reacciones que terminan en la contracción de la fibra muscular (Kandel et al., 2000b).

Este proceso ocurre en cada una de las neuronas motoras provenientes del cordón espinal con las respectivas fibras musculares que inervan; cada potencial de acción generado por una neurona motora normalmente se reflejará en una despolarización generalizada del sarcolema de todas las fibras musculares que inerva. Este sistema de neurona motora junto con todas las fibras musculares que inerva es la unidad mínima que puede ser activada para generar movimiento y es conocida como unidad motora (Kandel et al., 2000a).

2.3. Unidades motoras en el control de movimientos dactilares

Existe evidencia anatómica y electrofisiológica que indica que las vías de inervación eferentes que comandan el movimiento de los músculos distales en las extremidades anteriores (figura 2.2), incluidos por supuesto aquellos que controlan los movimientos dactilares, son principalmente rutas cortico-espinales que tienen su origen contralateralmente en un grupo pequeño de neuronas corticales dentro de la corteza motora primaria a lo largo del surco central distribuidas en un arreglo columnar de sitios que comandan a dígitos independientes (Asanuma and Rosen, 1972). Las proyecciones axonales de estas neuronas que inervan los músculos distales de los dígitos se extienden por el cordón espinal hasta llegar a los núcleos motores del funículo lateral aproximadamente desde C5 a C8. Es en esta sección en donde las fibras colaterales primarias de estas neuronas corticales generan una extensa arborización en la lamina IX, misma región en la que finalmente en un arreglo longitudinal hacen contacto directamente con las neuronas motoras que comandan los músculos de las porciones distales de las extremidades anteriores (Lawrence et al., 1985).

Las proyecciones sinápticas de último orden no están distribuidas uniformemente entre las motoneuronas que inervan los músculos flexores y extensores de los dígitos. En su lugar estas inervan subconjuntos de neuronas motoras inervando los compartimientos específicos de cada dedo. Consecuentemente la activación diferencial de cada compartimiento facilita el movimiento individual de los dedos (Keen and Fuglevand, 2004).

Pese a la individuación existente sobre la inervación sináptica entre los compartimientos de los músculos extrínsecos de la mano, la ejecución de una variedad de tareas relacionadas con el control de movimientos finos, el control de fuerzas en la digitación entre otras, requiere del acoplamiento de fuerzas dactilares individuales y en consecuencia la sincronización en la actividad de las unidades motoras entre los músculos de los dedos y entre los compartimientos de esos músculos.

A este respecto encontramos trabajos como los de Winges and Santello (2004) que han determinado que dicha sincronización existe en los músculos flexores de la mano (como el músculo flexor pollicis longus (FPL) avocado a la flexión del dedo pulgar y el músculo flexor digitorum profundus (FDP) que cumple con la misma función para los restantes cuatro dedos y que además ocurre diferencialmente entre pares de compartimientos inter e intra musculares. Dicho de otra forma, el grado de sincronización en la actividad estará en función de los pares específicos de compartimientos que controlan el movimiento individual de cada

dedo y posiblemente la variación de dicha sincronización asociada a la importancia de la participación de cada par de dedos en la realización de tareas particulares. Ejemplo de esto son tareas como la sujeción de objetos en contra de la gravedad que contrasta con el grado de sincronización encontrado en otros pares de compartimientos incluso dentro de un mismo músculo, en donde hay un alto grado de sincronización en la actividad entre el músculo flexor pollicis longus, y el compartimiento del musculo flexor digitorum profundus correspondiente al dedo índice.

2.4. Descripción matemática de la dinámica neuronal

En adición a la descripción anatómica del sistema de control motor es necesario tener una comprensión de los fenómenos fisiológicos que están involucrados en la actividad de las neuronas y demás células excitables. La investigación sobre este aspecto del funcionamiento de las neuronas por supuesto ha sido ampliamente abordada experimentalmente con protocolos enfocados en la biofísica, biología celular y bioquímica de las membranas celulares; sin embargo es de particular importancia para la adecuada comprensión del fundamento mismo de los fenómenos de excitabilidad de las células las aproximaciones teóricas realizadas al respecto. Es por esta razón que es necesario hacer un breve recuento de algunos de los modelos más importantes construidos con este propósito a fin de comprender por igual los conceptos básicos involucrados en el modelado de la fisiología de las neuronas.

Alan L. Hodgkin y Andrew Huxley publicaron en 1952 (Hodgkin and Huxley, 1952) el primer modelo matemático en presentar una descripción cuantitativa de la dinámica en el cambio del potencial membranal en neuronas y demás células excitables, esto como un fenómeno determinado por las variaciones en las corrientes iónicas que atraviesan la membrana celular. Dicho modelo pretende en última instancia explicar teóricamente la generación de potenciales de acción en estas células.

Hodgkin y Huxley se basaron en trabajos experimentales realizados en la membrana del axón gigante del calamar *Loligo pealeii* (Hodgkin et al., 1952) en donde midieron el flujo de corrientes iónicas mientras hacían cambios controlados en el potencial de membrana. Hodgkin y Huxley siguieron los experimentos realizados por (Keynes and Lewis, 1951) en el axón gigante de un organismo similar (*Sepia officinalis*), en donde reportaron que los impulsos nerviosos están relacionados con un movimiento de iones de sodio y potasio hacia adentro y hacia afuera de la célula respectivamente. Estos resultados eran consistentes con la idea de Hodgkin y Huxley de que la conducción de impulsos nerviosos depende de un incremento

específico de la permeabilidad que permite el intercambio de iones a través de la membrana.

Con estos datos empíricos fueron capaces de representar la corriente transmembranal como la suma de tres corrientes generadas por transporte de sodio y potasio principalmente

$$I_T = g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) + g_Kn^4(V - V_k) + g_L(V - V_L). \quad (2.1)$$

donde $g_{Na}m^3h(V - V_{Na})$ y $g_Kn^4(V - V_k)$ representan respectivamente, corrientes de sodio y potasio con aperturas dependientes de voltaje. El término $g_L(V - V_L)$ representa una corriente no específica de tamaño menor a las anteriores, llamada corriente de filtración ("leak current"). La corriente de sodio que corresponde al flujo de iones positivos hacia el interior de la célula que provoca la subida del potencial de acción. La corriente de potasio es una salida de iones positivos de la célula que provoca la bajada del potencial de acción. Cada una de estas corrientes está descrita como un producto de la conductancia máxima por unidad de área g_i donde i es el ión al que corresponde la corriente en cuestión, la proporción de canales abiertos m^3h para sodio y n^4 para potasio y la diferencia de potencial entre el potencial de membrana V y el potencial de equilibrio de los iones expresado como V_i . La dinámica de las variables m , n , y h fue descrita por Hodgkin y Huxley usando potencias de soluciones a ecuaciones lineales de la forma

$$\partial_t j = \alpha_j(1 - i) - \beta_j j, \quad (2.2)$$

donde α_i y β_i representan tasas de cambio dependientes de voltaje y j representa m , n o h . Con base en experimentos de fijación de voltaje, las variables m , h y n que gobiernan la transición del estado activo al cerrado se pueden describir en términos de sus estados estables j_∞ . Usando la ecuación (2.2),

$$j_\infty(V) = \frac{\alpha_j(V)}{\alpha_j(V) + \beta_j(V)}, \quad (2.3)$$

$$\tau_j(V) = \frac{1}{\alpha_j(V) + \beta_j(V)}. \quad (2.4)$$

Hodgkin y Huxley derivaron una ecuación diferencial para el potencial transmembranal de la forma

$$C_m \partial_t v = I - I_T \quad (2.5)$$

donde C_m representa la capacitancia de la membrana y $\partial_t V$ es el cambio instantáneo en V con respecto al tiempo. La ecuación (2.11) refleja una ley de Kirchhoff, que dice que la suma del movimiento de carga alrededor de la membrana $C_m \partial_t v$ más la corriente a través de la membrana I_i igualan la corriente externa I (inyectada por un electrodo de registro).

Simplificaciones y generalizaciones del modelo de Hodgkin y Huxley. Pese a que el planteamiento del modelo de Hodgkin y Huxley fue una primera propuesta que con bastante éxito logró ajustar una aproximación teórica sobre el involucramiento de las corrientes iónicas dependientes de voltaje en la generación de potenciales de acción a las observaciones empíricas obtenidas en los trabajos experimentales en el axón gigante de calamar. El modelo no está exento de impresiones y carencias relacionadas a la biofísica y estructura misma de las membranas celulares y la limitación en la capacidad de reproducir ciertas dinámicas de disparo de potenciales de acción.

Al respecto uno de los intentos más importantes que buscaba obtener un modelo simplificado de dinámica transmembranal basado en el trabajo de Hodgkin y Huxley, es el propuesto por Av-Ron et al. (1991) quienes remitiéndose también al trabajo previo de Rinzel (1985) construyeron un modelo minimal compuesto por un sistema de dos ecuaciones diferenciales

$$C_m \partial_V = I - I_{Na}(v, W) - I_K(v, W) - I_L(v) \quad (2.6)$$

$$\partial_t W = \frac{W_\infty(V) - W}{\tau_W(V)} \quad (2.7)$$

dónde las I representan a las corrientes iónicas transmembranales definidas como

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m_\infty^3(v) (1 - W) (V - V_{Na}) \quad (2.8)$$

$$I_K = \bar{g}_K (W/s)^4 (V - V_K) \quad (2.9)$$

$$I_L = \bar{g}_L (V - V_L) \quad (2.10)$$

y la W representa la variable de recuperación introducida por Fitz-Hugh (1961) que refleja el hecho de que la activación de canales de potasio es proporcional a la inactivación de canales de sodio en el modelo de Hodgkin y Huxley. Explícitamente, W es una combinación lineal de las variables h y n del modelo de Hodgkin y Huxley. Este primer modelo es capaz de generar disparos y oscilaciones. El hecho de que el modelo de Hodgkin y Huxley es simplificable, deja en claro la posibilidad de otro tipo de aproximaciones que reflejen de forma más realista y simple la dinámica membranar en las células excitables, sin hacer de lado la fisiología. En un trabajo posterior, Av-Ron et al. expandieron el sistema con la adición de una tercera ecuación que incluye una corriente de potasio dependiente de calcio y que permite al sistema disparar en ráfagas.

No obstante la efectividad del trabajo de Av-Ron et al. (1993) para producir un modelo mínimo y realista, son posibles mejoras, y es importante que para efectos del presente trabajo se empleó un modelo biofísicamente fiable capaz de imitar con suficiente precisión fisiológica la dinámica neuronal a fin de obtener resultados que puedan ser conclusivos con respecto al

rol que juega la inervación sináptica común en la generación de disparos casi coincidentes en pares de neuronas.

Una versión más moderna de estos modelos se puede construir considerando aspectos termodinámicos que explican las corrientes iónicas (Herrera-Valdez, 2018); una forma simple para la construcción de un sistema de ecuaciones que simulen la dinámica de una célula excitable es suponer que el cambio en el potencial de membrana está dado por la suma de corrientes iónicas transmembranales (mediadas por canales y bombas) y corrientes externas estimulantes (ecuaciones (2.11) y (2.12)), normalizado por la capacitancia de la membrana (Herrera-Valdez et al., 2013). En concreto, sean

$$\begin{aligned} Cm \partial_t v &= -I_K(w, v; p) - I_{Na}(w, v; p) - I_{NaK}(v; p) \\ &\quad - I_E(t, \bar{a}_E, v; q) - I_I(t, \bar{a}_I, v; q) - I_F(t, \bar{a}_F; q), \end{aligned} \quad (2.11)$$

$$\partial_t w = w \frac{w_\infty(v; p) - w}{\tau_w(v; p)}, \quad (2.12)$$

donde Cm representa la capacitancia de la membrana, v es el potencial transmembranal, w describe la variable de recuperación entendida como la proporción de canales de K^+ activados, p es el vector de parámetros y los términos I_x con $x \in \{K, Na, NaK, E, I, F\}$ son corrientes transmembranales funciones del voltaje y que están dadas por las ecuaciones:

$$I_{NaK}(v; p) = \bar{a}_{NaK} S \left(\frac{v - v_{NaK}}{v_T}, s_{NaK} \right) \quad (2.13)$$

$$I_K(v; p) = w \bar{a}_K S \left(\frac{v - v_K}{v_T}, s_K \right) \quad (2.14)$$

$$I_{Na}(v; p) = (1 - w) F \left(k_m \frac{v - v_m}{v_T} \right) \bar{a}_{Na} S \left(\frac{v - v_{Na}}{v_T}, s_{Na} \right) \quad (2.15)$$

El sistema entero puede ser escrito empleando las funciones auxiliares:

$$F(x) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}, \quad (2.16)$$

$$C(x; s) = \exp(sx) + \exp((s-1)x), \quad (2.17)$$

$$S(x; s) = \exp(sx) - \exp((s-1)x), \quad (2.18)$$

que son funciones que serán empleadas para modelar los estados estables y tasas para las variables de activación y corrientes respectivamente. Los parámetros $s_x, x \in \{NaK, K, Na\}$ pueden ser usados para controlar la rectificación en los canales.

Es importante hacer notar que las corrientes $I_x \in NaK, K, Na$ se convierten en senos

hiperbólicos multiplicados por 2 cuando $s_{NaK} = 1/2$. Es decir

$$J_{NaK}(v; p) = 2a_{NaK} \sinh\left(\frac{v - v_{NaK}}{2v_T}\right), \quad (2.19)$$

$$J_K(v; p) = 2wa_K \sinh\left(\frac{v - v_K}{2v_T}\right), \quad (2.20)$$

$$J_{Na}(v; p) = 2(1 - w)F\left(k_m \frac{v - v_m}{v_T}\right) a_{Na} \sinh\left(\frac{v - v_{Na}}{2v_T}\right), \quad (2.21)$$

El estado estable y constante de activación del K^+ es voltaje dependiente y está dado por las ecuaciones

$$w_\infty(v; p) = \frac{\exp\left(k_w \frac{v - v_w}{v_T}\right)}{\exp\left(k_w \frac{v - v_w}{v_T}\right) + 1}, \quad (2.22)$$

$$R_w(v; p) = r_w \left[\exp\left(k_w s_w \frac{v - v_w}{v_T}\right) + \exp\left(k_w (s_w - 1) \frac{v - v_w}{v_T}\right) \right]. \quad (2.23)$$

La forma de la función de estado estable w_∞ es sigmoideal y depende de dos parámetros v_w y k_w que representan la pendiente y el punto ancla respectivamente. La función $R_w(v; p)$ controla la constante de tiempo para el cambio en w en su movimiento hacia su estado estable w_∞ .

2.5. Aproximación teórica del problema

Como ya se ha mencionado en las secciones anteriores una aproximación teórica para estudiar a la inervación sináptica común como posible responsable del disparo casi coincidente en pares de neuronas motoras es por el momento la única opción viable. Para ello es necesario construir un modelo computacional basado en principios biofísicos a fin de que simule de forma realista la actividad neuronal.

Dicho modelo debe incluir la estimulación sináptica y al menos dos neuronas sujetas a estimulación. Dado que la interacción sináptica entre neuronas puede ser influenciada por una gran variedad de factores y esta no sigue un patrón constante es requisito indispensable para la modelación de una red de neuronas la construcción de funciones que simulen procesos estocásticos para modelar las entradas sinápticas.

Ahora bien, entender cuál es la relación que existe entre el disparo casi coincidente en pares de neuronas con inervación común, y las propiedades biofísicas de las neuronas (e.g. resonancia) es necesario realizar simulaciones computacionales del modelo con dos neuronas sujetas a estimulación estocástica proveniente de dos fuentes. La primera fuente de inervación son entradas sinápticas independientes (una para cada neurona) mientras que la segunda

representa una inervación sináptica común a ambas neuronas, considerando que debe haber variaciones sistemáticas en la aportación relativa de cada fuente de inervación y posiblemente balances distintos de excitación e inhibición.

Capítulo 3

Construcción del modelo de actividad neuronal conjunta con inervación común

3.1. Contrucción y planteamiento del modelo

En consideración de la evidencia experimental que han obtenido diversos grupos de investigación en referencia a la importancia de la actividad sincronizada entre neuronas motoras para el desempeño de algunas actividades motrices; y en el entendido de que existen inviabilidades experimentales que incluyen aspectos éticos y metodológicos para poder describir las causas de este fenómeno, se vuelve evidente que la construcción de un modelo computacional que simule la inervación sináptica común es, al menos en el corto plazo la única opción viable para tener una base sólida que pueda responder a la pregunta sobre si es la inervación sináptica común la responsable de este tipo de actividad. Aun si bien es necesario mantener en cuenta que los resultados obtenidos con una aproximación teórica no son equivalentes a la existencia de sólida evidencia experimental, es fundamental la integración de ambos enfoques, a fin de progresar en el desarrollo de investigaciones tan complejas como la que se aborda en el presente trabajo.

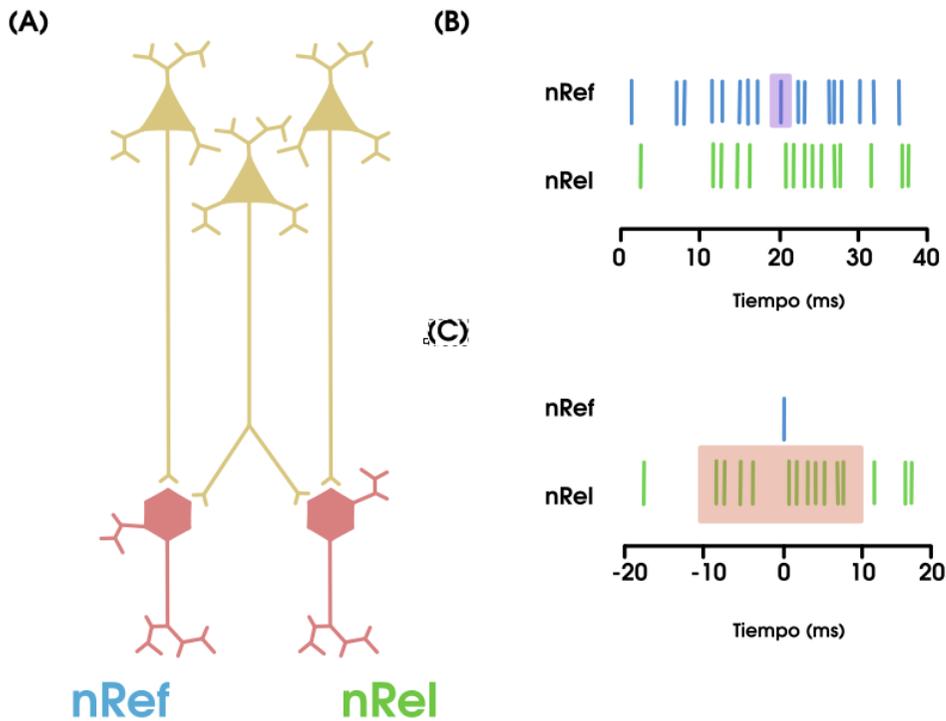


Figura 3.1: **(A)** La arquitectura básica de la red neuronal construida para esta tesis consiste en cinco neuronas organizadas en dos niveles; Nivel 1 o capa de entrada y Nivel 2 o capa de salida. El Nivel 1 corresponde a tres neuronas piramidales de la corteza motora cuyos axones proyectan por el cordón espinal hasta hacer contacto sináptico con las neuronas del Nivel 2 que son dos motoneuronas α cada una de las cuales recibe inervación de dos de las tres neuronas piramidales del Nivel 1, una exclusiva a cada motoneurona y otra común a ambas. De estas últimas neuronas tomaremos a una como la neurona de referencia (**nRef**) y a la otra como la relativa a **nRef** o (**nRel**). **(B)** con respecto a cada potencial de acción del tren de disparos de la **nRef** evaluaremos el número de disparos casi coincidentes de la simulación. Si nos fijamos en uno de estos disparos (recuadro morado) **(C)** y lo aislamos los disparos de **nRel** que ocurran dentro de una ventana de tiempo de unos milisegundos, 10 para este caso (recuadro rojo), serán a los que consideraremos como casi coincidentes.

3.1.1. Esbozo general del modelo, su funcionamiento y evaluación

El modelo aquí presentado simula una red de cinco neuronas organizadas en dos niveles o capas (Figura 3.1). El primer nivel (nivel 1) corresponde a la entrada de estímulos sinápticos generados por lo que podemos pensar como tres neuronas piramidales o neuronas motoras

superiores cuyos axones bajan desde la corteza motora hacia el cordón espinal. Estas neuronas son independientes entre sí pues no mantienen conexiones sinápticas entre ellas. El segundo nivel (nivel 2) corresponde a dos neuronas motoras inferiores o motoneuronas alfa. Al igual que las neuronas del primer nivel estas no mantienen conexiones sinápticas entre ellas y únicamente son inervadas por las neuronas piramidales del nivel 1 de la red. Cada una de las neuronas motoras inferiores recibe una entrada sináptica proveniente de dos de las tres neuronas piramidales del nivel 1 de la red. Estas entradas sinápticas corresponden a una neurona piramidal que tiene correspondencia exclusiva con una de las neuronas motoras inferiores (es decir que esta inerva exclusivamente a dicha neurona motora), y una neurona piramidal cuyo axón inerva a ambas neuronas motoras inferiores o bien, que es común a las dos neuronas del segundo nivel de la red.

Dado que la entrada de información del sistema corresponde al nivel 1 de la red de neuronas y el nivel 2 de la red es la salida del mismo, el estado de los procesos de estimulación o actividad de disparo en el nivel 1 de neuronas determinará la respuesta de las neuronas motoras inferiores estimuladas como potenciales postsinápticos excitatorios (EPSP's) en la salida como resultado de la integración de la información proveniente de la entrada del sistema. Luego entonces, para evaluar la influencia de la entrada sináptica común en la producción de disparos casi coincidentes es necesario hacer variaciones sistemáticas en la dinámica de estimulación, por lo que para este trabajo realicé modificaciones significativas en la proporción del grado de influencia de la estimulación sináptica común a ambas neuronas relativo a la influencia individual de las entradas sinápticas específicas de cada neurona, variaciones que iban desde 0.1 hasta 0.9 en la proporción de la influencia de estimulación común.

3.2. Construcción de la red

3.2.1. Modelo biofísico

Para el modelado y simulación *in silico* de las neuronas motoras α cervicales que inervan los músculos flexores dactilares utilicé un modelo minimal termodinámico no autónomo (modelado por una ecuación que simula un estímulo externo al sistema) en dos dimensiones de potencial membranal basado en una formulación biofísica de flujo transmembranal (Herrera-Valdez, 2012, 2018) que ha sido ya validado con base en resultados experimentales y/o en trabajos previos. El análisis del modelo se basará en técnicas establecidas por diversos autores (Ermentrout and Terman, 2010).

Una de las razones por las que se optó por emplear el modelo propuesto por Herrera-Valdez

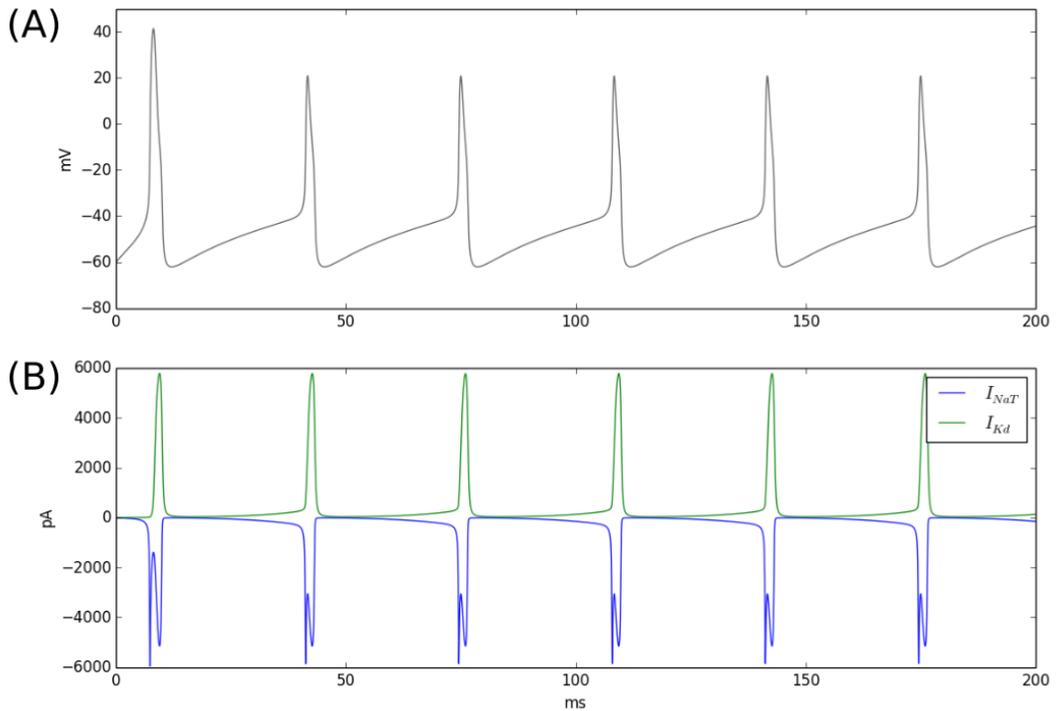


Figura 3.2: (A) Resultados de una simulación del modelo termodinámico propuesto por (Herrera-Valdez et al., 2013) para una neurona estimulada por pulsos de corriente con duración de 200 ms. El panel (A) muestra la gráfica del voltaje con respecto al tiempo y los potenciales de acción producidos, mientras que (B) muestra las corrientes de sodio transitoria y de potasio rectificadora. Cada potencial de acción tiene una clara correspondencia con las corrientes de sodio y potasio. Los tiempos de activación y amplitudes de las corrientes determinan dinámica y forma de los potenciales de acción.

(2018), es la capacidad del sistema de ecuaciones (2.11), (2.12) para generar simulaciones de actividad neuronal que reproducen una amplia variedad de comportamientos de disparo. La versatilidad para la generación de patrones de disparo está sujeta al estado de los parámetros biofísicos que rigen la dinámica de la actividad electroquímica de la neurona, por lo que es posible reproducir una diversidad importante de dinámicas haciendo las variaciones adecuadas de los parámetros de la célula y la estimulación que recibe.

En particular, para este trabajo es necesario que la configuración del modelo y sus parámetros genere simulaciones que reflejen el comportamiento normal de una neurona motora. Al establecer un arreglo de parámetros que replique las condiciones fisiológicas típicas de una motoneurona (Kernell, 2006), la neurona modelada muestra disparo tónico con una frecuencia

de aproximadamente 30Hz y un ligero retraso en su resupuesta; dinámicas típicas observables en una neurona motora (figura 3.2).

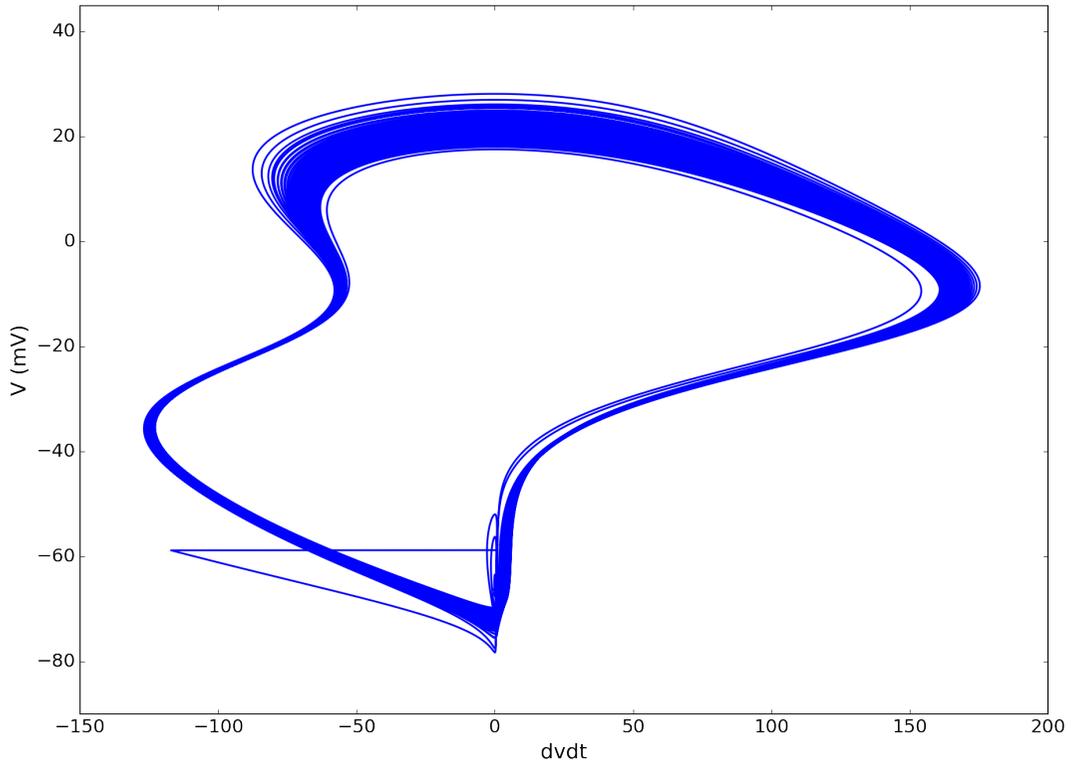


Figura 3.3: Curva de dinámica entre el cambio en el potencial membranal con respecto al tiempo ($dvdt$) relativo al voltaje (mv) correspondiente a la simulación de la figura 3.2.

3.2.2. Proceso Ornstein-Uhlenbeck

Para simular la dinámica de un modelo de neurona sujeta a estimulación sináptica como el que se propone y obtener una reproducción de lo que sería observable en un registro *in vivo*, se requiere de la implementación de un forzamiento estocástico que simule de forma realista las entradas sinápticas que estimularán a las neuronas. Una primera aproximación siguió el trabajo de Fellous et al. (2003) quienes mostraron que esta dinámica de estimulación es estadísticamente equivalente a un proceso Ornstein-Uhlenbeck por lo que el modelado del forzamiento de las corrientes puede ser descrito por

$$x(t + \delta) = x(t) \left(1 - \frac{\delta}{\tau}\right) + \left(\zeta(t)\sqrt{\delta}\right) \quad (3.1)$$

con δ representando el paso del tiempo, τ la constante de tiempo y ζ una serie de procesos gaussianos independientes.

Para este trabajo podemos reescribir la ecuación (3.1) como una ecuación de Langevin con un tiempo de relajación τ y un coeficiente de difusión de las partículas σ^2 .

$$X(t + \delta) = X(t) - \frac{X}{\tau} dt + \sigma N(t) \sqrt{\delta} \quad (3.2)$$

donde $N(t)$ es un proceso gaussiano unitario. Para su redacción en código, la ecuación anterior puede ser reescrita como

$$X(t + \delta) = X(t) \exp\left(-\frac{\delta}{\tau}\right) + N(t) \left[\frac{\sigma\tau}{2} \left(1 - \exp\left(-\frac{2\delta}{\tau}\right)\right)\right] \quad (3.3)$$

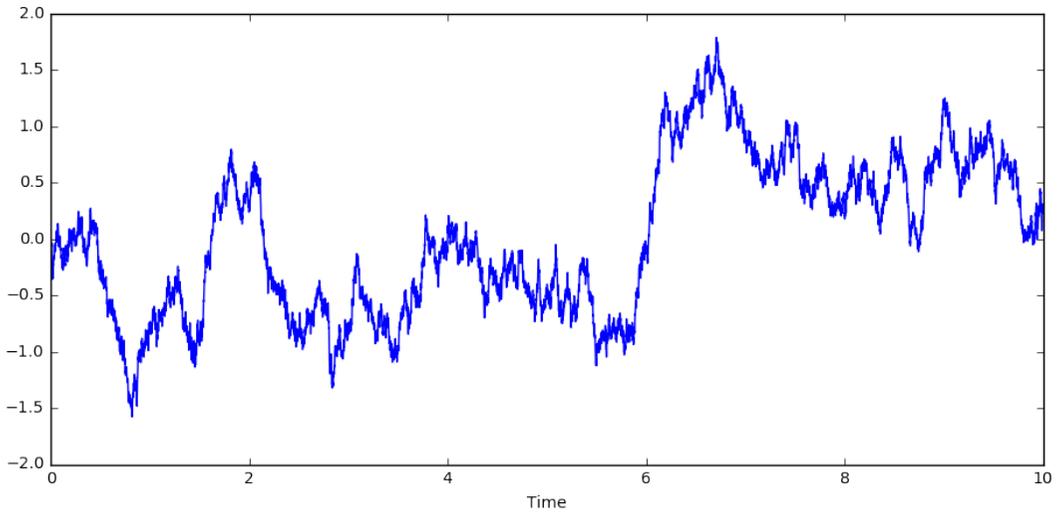


Figura 3.4: Gráfica de la realización de un proceso estocástico Ornstein-Uhlenbeck con una δ de $1e3$, una τ de 1.0 y una duración de 10 segundos.

3.3. Cuantificación de disparos casi simultáneos

La salida de las simulaciones representa los trenes de disparo de cada una de las motoneuronas α . Para la evaluación de la abundancia relativa de disparos casi coincidentes en cada par de neuronas motoras, consideraremos al tren de una de ellas como el tren de referencia (nRef), mientras que el tren de potenciales de acción de la otra será el tren relativo (nRel).

La identificación de disparos casi coincidentes se realiza tomando uno de los disparos del nRef como el tiempo cero con respecto al cual se medirá la distancia temporal de los disparos

del nRel, tanto previos como posteriores al mismo. Son considerados disparos casi coincidentes aquellos que ocurran dentro de una ventana de tiempo relativamente corta alrededor del tiempo cero. Dicho lo cual para las simulaciones realizadas en este trabajo, serán considerados como disparos casi coincidentes a cada potencial de acción de nRef junto con todos los potenciales de acción de nRel que ocurran dentro de una ventana de tiempo de ± 5 milisegundos antes o después del disparo de nRef en cuestión.

Este proceso es repetido tomando en cuenta distintas latencias entre las neuronas (e.g. 5-10 ms, 10-15 ms) con cada uno de los disparos de la neurona de referencia y los resultados son organizados en un correlograma cruzado para visualizar las diferencias en las proporciones de disparos casi coincidentes variando sistemáticamente el grado de inervación sináptica común.

3.4. Implementación del modelo computacional

Cada simulación de actividad neuronal conjunta se basa en la generación de los procesos estocásticos Ornstein-Uhlenbeck correspondientes al forzamiento de cada una de las corrientes sinápticas consideradas y potencial de campo local. Este proceso se realiza una primera vez de forma global para la estimulación común a ambas neuronas y posteriormente de forma local a cada neurona generando la estimulación independiente. La información de salida resultante de estos procesos es empleada más tarde en la resolución numérica de las ecuaciones diferenciales correspondientes (2.11). Para fines de comparación, son consideradas tres distintas ponderaciones (0.1, 0.5 y 0.9) representando la probabilidad de inervación común.

Para la redacción del código, el sistema completo del modelo termodinámico (ecuaciones (2.11) y (2.12)) puede ser optimizado después de un cambio en la variable $v \mapsto y = v/v_T$ y la sustitución de $v_x \mapsto y_x = v_x/v_T$ para $x \in \{Na, K, NaK, m, w\}$, lo que da las ecuaciones de la forma:

$$\begin{aligned} \partial_t y &= -(1-w) \frac{a_{Na} S(y - y_{Na}, s_{Na})}{1 + \exp(k_m(y_m - y))} \\ &\quad - w a_K S(y - y_K, s_K) - a_{NaK} S(y - y_{NaK}, s_{NaK}) - \frac{I_F}{v_T C_m} \end{aligned} \quad (3.4)$$

$$\begin{aligned} \partial_t w &= r_w w \left(\frac{1}{1 + \exp(k_w(y_w - y))} - w \right) \\ &\quad [\exp(s_w k_w(y_w - y)) + \exp((s_w - 1)k_w(y_w - y))] \end{aligned} \quad (3.5)$$

donde $a_x = \bar{a}_x/(v_T C_m)$ para $x \in \{NaK, K, Na\}$.

La implementación computacional del modelo se realizó redactando el código en el lenguaje de programación Python versión 2.7 y las simulaciones y graficaciones fueron realizadas en computadoras personales con el sistema operativo Ubuntu. Una vez escrito el código del

modelo fue necesario ajustar los valores de parámetros que permitieran con el forzamiento estocástico reproducir de forma realista las propiedades de las neuronas *in vivo*.

Capítulo 4

Disparo casi simultáneo e inervación sináptica común

4.1. Planteamiento del proceso de generación de simulaciones

Con base en el sistema de ecuaciones diferenciales del modelo biofísico propuesto por Herrera-Valdez (2012, 2018) como (2.11)-(2.12) he construido un modelo computacional en el que represento a un par de neuronas que son estimuladas respectivamente por dos corrientes sinápticas (una común a ambas neuronas y una independiente exclusiva de cada célula. Cada corriente está sometida a un forzamiento estocástico por un proceso Orstein-Uhlenbeck (OU) que actúa sobre cada una de las corrientes sinápticas, y un forzamiento correspondiente al potencial de campo local.

Se realizaron variaciones en parámetros como la amplitud de la corriente sináptica y en la contribución relativa de las corrientes sinápticas común e independientes, que permitieron ver las variaciones posibles en las dinámicas de disparo de las neuronas modeladas. Es necesario que dichas variaciones de los parámetros biofísicos del modelo (reobase, constante de tiempo, proporción de canales y bombas transmembranales, etc.) se ajusten a los valores característicos de las neuronas motoras. Se han tomado como referencia para hacer esta aproximación valores experimentales reportados por Kernell (2006).

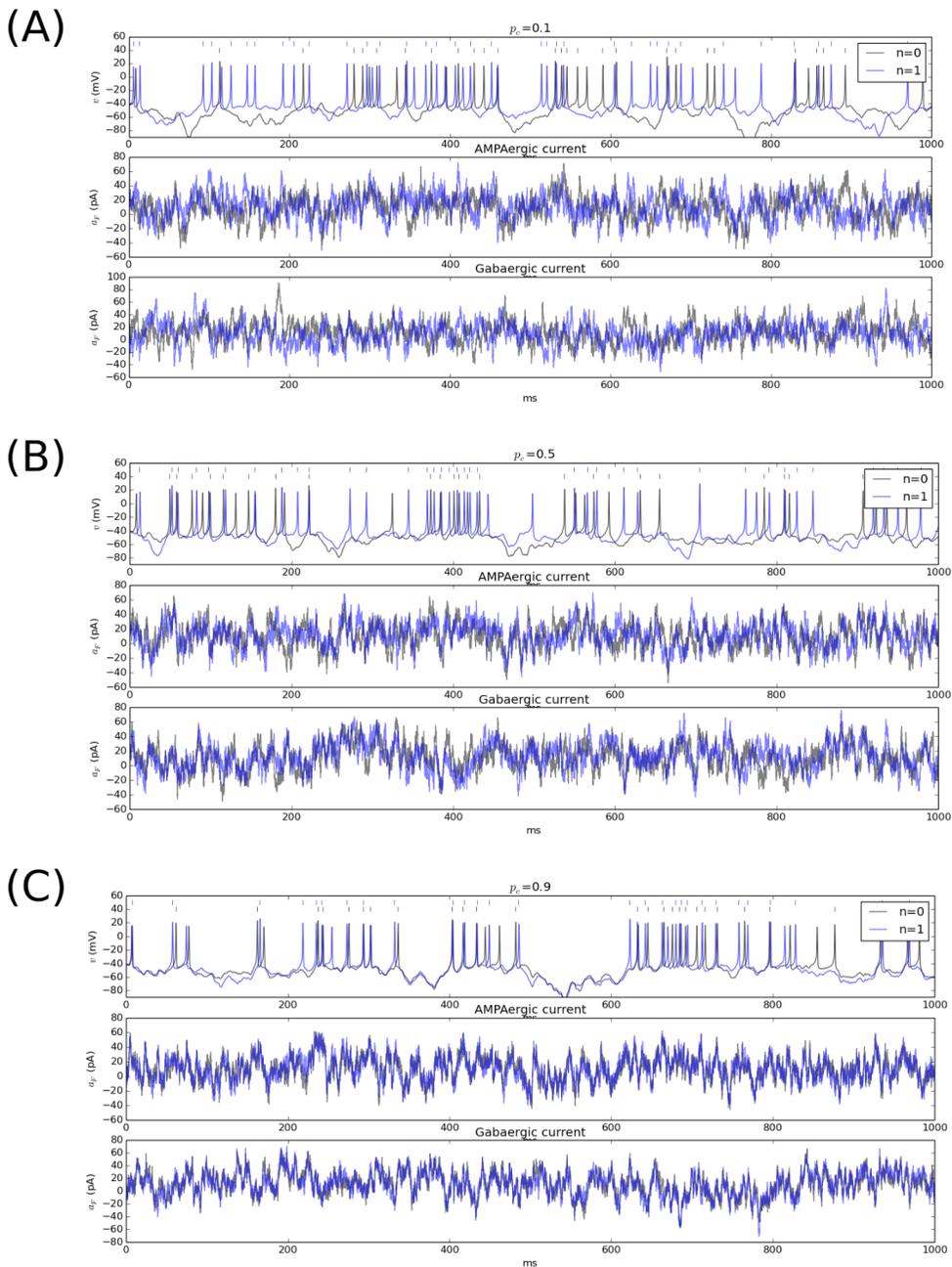


Figura 4.1: Patrón de disparo de las dos neuronas modeladas con un forzamiento estocástico Ornstein-Uhlebeck recibiendo (A) 10 %, (B) 50 % y (C) 90 % de inervación sináptica común respectivamente. La primera gráfica de cada índice muestra los trenes de potenciales transmembranales (milivolts) como función del tiempo (milisegundos) para ambas neuronas (neurona de referencia en negro y neurona relativa en azul). La segunda y tercera gráfica de cada índice muestran respectivamente las amplitudes de las corrientes excitatoria e inhibitoria (picoamperes) como función del tiempo (milisegundos).

Ya se ha mencionado anteriormente, que en cada simulación ambas neuronas son respectivamente estimuladas por dos corrientes distintas: una particular a cada neurona y una común a ambas, con tres proporciones distintas de la influencia de las corrientes sinápticas. Estas entradas de estimulación son al igual que los parámetros biofísicos de las neuronas determinantes sobre la dinámica de disparo resultante, por lo que las variaciones a los parámetros del proceso estocástico que sirve como forzamiento de las corrientes deben, en general, permitir que aspectos como la frecuencia de disparo se mantengan dentro de un rango realista para neuronas motoras.

Como mas adelante se explicará, una vez obtenidos los resultados de las simulaciones en las que se implementó un forzamiento Ornstein-Uhlenbeck para las corrientes sinápticas, fue necesario producir nuevas simulaciones en las que se substituyó el proceso OU por un forzamiento estocástico distinto que se acoplara mejor a los requerimientos del comportamiento normal de la dinámica de actividad neuronal. Para la generación de estas nuevas simulaciones se realizaron modificaciones en los algunos parámetros biofísicos con la finalidad de tener un ajuste mas realista de las condiciones fisiológicas modeladas.

El nuevo conjunto de valores para los parámetros biofísicos empleados en la generación de simulaciones en las que se implementó el nuevo proceso estocástico es reportado en la tabla 4.1. Mientras que en la tabla 6.1 de la sección de anexos están presentados los valores de los parámetros usados en las simulaciones en las que el forzamiento sináptico esta dado por el proceso Ornstein-Uhlenbeck.

Los cambios en los valores de los parámetros son mínimos, pero responden al interés por mantener una aproximación realista del modelo, y reportar ambos conjuntos de valores empleados es necesario para garantizar la reproducibilidad del trabajo.

4.2. Simulaciones con forzamiento Ornstein-Uhlenbeck

La figura 4.1 muestra los resultados de una simulación con una duracion de 1 segundo en la que se implementó un proceso OU en la generación de las corrientes sinápticas. Para estas simulaciones se estableció una proporción aproximada 3 a 1 entre las poblaciones de los canales de potasio y sodio respectivamente, en particular $2e^3$ canales de sodio y $7e^3$ canales de potasio. Para el proceso OU se empleó una $\mu = -90$ pA y una $\sigma = 1800$ pA.

En esta graficación conjunta para una simulación de apenas un segundo los trenes de disparo ya se hacen evidentes con una primera evaluación visual diferencias claras de la casi coincidencia de los potenciales de acción entre los trenes de disparo de ambas neuronas que

sigue una tendencia incremental a medida que aumenta el grado de influencia en la actividad de la sinápsis común a ambas neuronas. El aumento en la proximidad de los potenciales de acción genera una superposición entre los disparos aparentando un menor número conforme aumenta el grado de inervación común. Esto también se hace notable en los rasters que indican la presencia de un disparo en una neurona, ubicados en la parte superior de los trenes de disparo.

Desglosar e identificar el impacto que tiene este aumento en la inervación sináptica común (ISC) sobre las corrientes que influyen a las células y en concreto en la dinámica generada por el forzamiento estocástico se puede hacer visualizando las amplitudes de las corrientes sinápticas que son directamente generadas por el proceso OU. Aquí la graficación de las amplitudes pone en evidencia un aumento en la similitud del comportamiento de las corrientes correspondiente con el aumento de la ISC.

Aun cuando a primera vista en los trenes de disparo pareciera existir un aumento en la simultaneidad de los potenciales de acción correlacionada con el aumento en el grado de inervación sináptica común, es necesario evaluar cuantitativamente las diferencias al respecto entre simulaciones. La distancia temporal de los potenciales de acción de la nRel con respecto a los disparos de nRef fueron analizados para tres distintos grados de inervación común empleados en las simulaciones (0.1, 0.5, 0.9, en histogramas graficados en la **figura 4.2**). En estos correlogramas los potenciales de la nRef corresponden con el tiempo cero del plot y cada barra indica el número de disparos de nRel en una casilla de un milisegundo antes o después de los potenciales de acción de nRef.

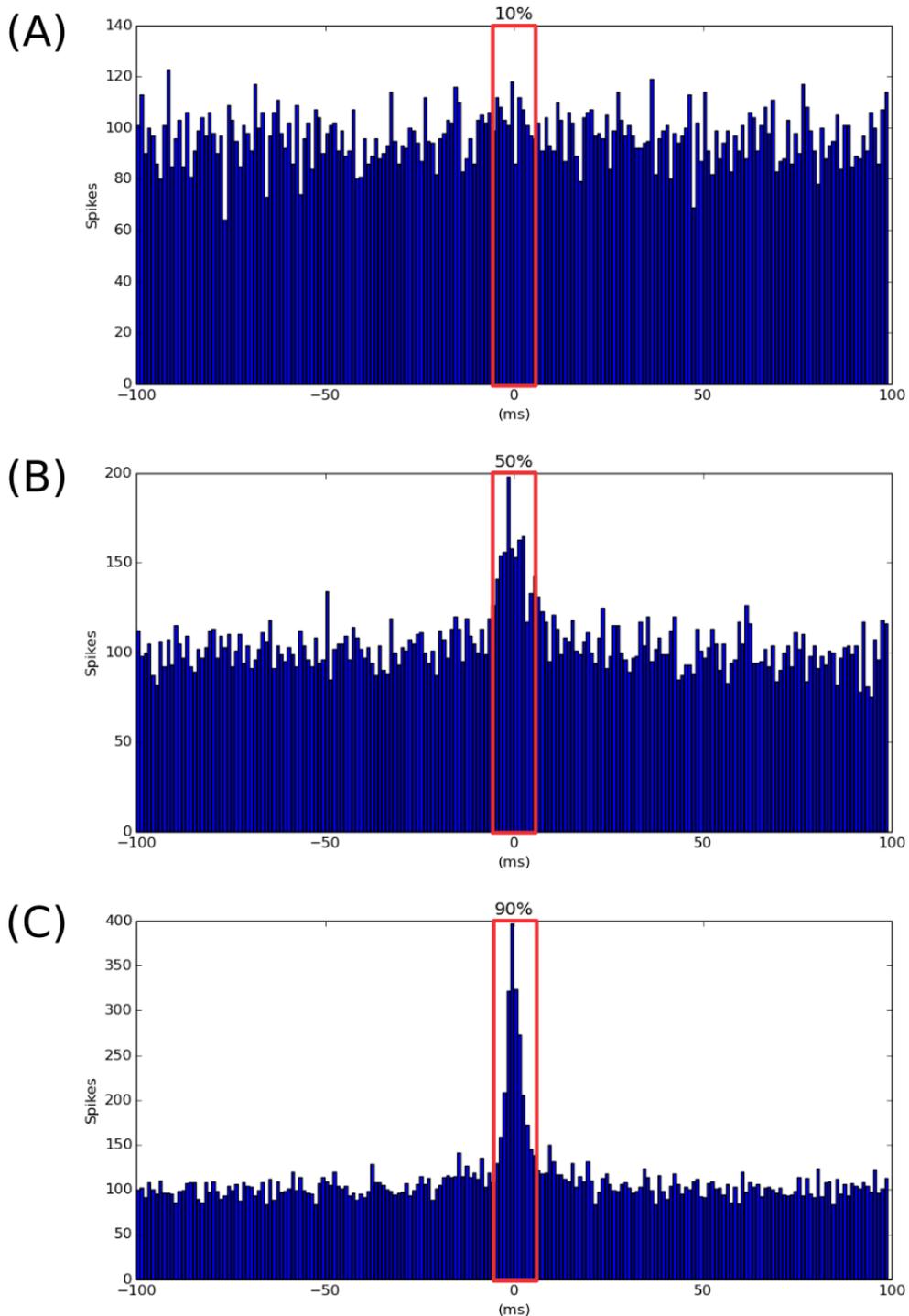


Figura 4.2: Histogramas de correlogramas cruzados que muestran el número de disparos en la neurona relativa para cada tiempo dentro de una ventana de ± 100 mS dado un disparo en la neurona de referencia en simulaciones con duración de 10,000 mS. Cada uno de los tres paneles representa respectivamente (A) 10 %, (B) 50 % y (C) 90 % de inervación sináptica común y el recuadro rojo es una ventana de ± 5 mS alrededor del tiempo cero.

Los correlogramas presentados en la figura 4.2 fueron graficados a partir de los resultados obtenidos de simulaciones con una duración de 10 segundos que fueron realizadas siguiendo los mismos parámetros empleados para las simulaciones de la figura 4.1 (poblaciones de $2e^3$ canales de sodio, $7e^3$ canales de potasio y para el proceso Ornstein-Uhlenbeck se empleó una $\mu = -90$ pA y una $\sigma = 1,800$ pA).

En correspondencia con el incremento de la inervación sináptica común se vuelve evidente la aparición de un pico dentro del recuadro rojo en la figura 4.2, que señala la ventana de tiempo de ± 5 milisegundos alrededor de los potenciales de acción de la neurona de referencia, tomado como el espacio de tiempo establecido dentro del cual pueden ser considerados los disparos de nRel como casi coincidentes. Un pico virtualmente inexistente para 10 % de ISC, aparece considerablemente conspicuo en histograma correspondiente al 50 % de ISC y que crece significativamente mas pronunciado para 90 % de ISC es un claro indicador de que efectivamente el número de disparos casi simultáneos se incrementa conforme hay un incremento en la influencia de la ISC.

En los paneles correspondientes a los trenes de disparo de las tres simulaciones en la figura 4.1 es notable la presencia de ocasionales hiperpolarizaciones atípicas entre los potenciales de acción que pueden alcanzar valores de -80 milivolts (alrededor de 40 mV menos que el potencial de reposo). Estas inusuales hiperpolarizaciones pueden tener su origen en la dinámica generada por el forzamiento estocástico implementado en la simulación de las amplitudes de las corrientes sinápticas.

Dado que un proceso Ornstein-Uhlenbeck es un proceso estocástico que presenta una distribución gaussiana normal (resultando en la generación durante su desarrollo de valores a ambos lados del cero), su empleo en el forzamiento de corrientes para simular estimulaciones sinápticas tendrá una consecuencia directa sobre los límites dentro de los cuales se desarrollará la dinámica de las corrientes forzadas. Esta situación se visibiliza en los paneles correspondientes a las amplitudes de las corrientes sinápticas de la figura 4.1, en donde podemos observar que las amplitudes no cumplen con la condición de ser positivo definidas, como debería de ocurrir para las corrientes AMPAérgica y GABAérgica típicas.

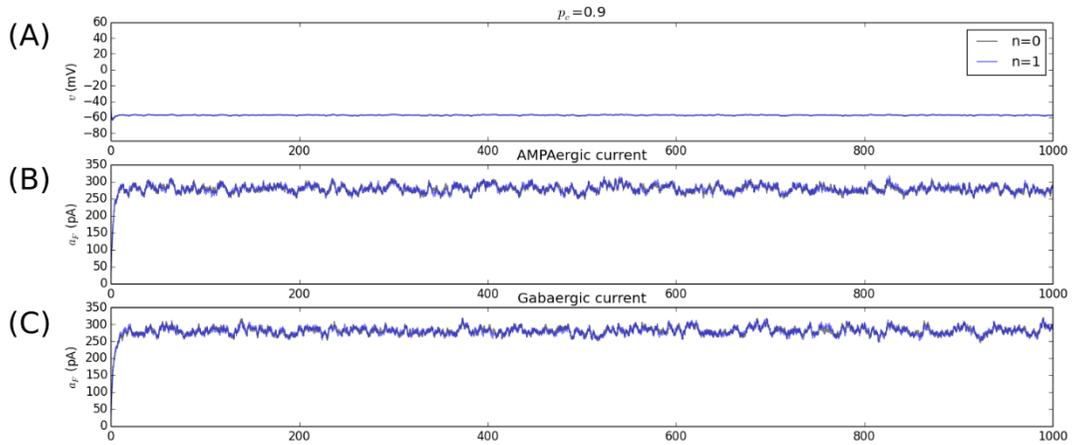


Figura 4.3: Graficación del potencial transmembranal (A) y las amplitudes de las corrientes AMPA(B) y GABA (C) para una simulación de 1 segundo en la que se ajustó la generación del proceso Ornstein-Uhlenbeck con los valores absolutos para que las corrientes sinápticas se mantengan positivamente definidas.

4.3. Nuevo proceso estocástico

A fin de evitar la generación de valores negativos en el proceso estocástico, que impliquen el forzamiento de corrientes sinápticas negativas e hiperpolarizaciones anormales en los trenes de disparo, una posible solución es acotar el rango de valores generados por el proceso OU a su parte positiva.

Se exploró la implementación de tres posibles soluciones para definir positivamente las corrientes sinápticas. Por un lado, dado que el forzamiento OU es un proceso estocástico con distribución normal, es posible hacer un ajuste de los parámetros de la media y la desviación estandar para que el proceso ocurra al rededor de un valor de 0.5 sin cruzar el cero. Alternativamente es posible acotar la región sobre la que el proceso estocástico opera, al lado positivo del cero sumando el máximo generado de la distribución en su valor absoluto para los valores negativos, normalizando con respecto a uno o tomando los valores absolutos del total de la distribución y con ello realizar el forzamiento estocástico de las corrientes.

Sin embargo, la implementación de estas modificaciones al proceso estocástico han demostrado provocar una disminución en las amplitudes que, como puede verse en la figura 4.3, si bien las amplitudes de las corrientes se vuelven positivo definidas, estas se asintotizan rapidamente hacia un valor de unos 275 pA, al rededor del cual presentan fluctuaciones mínimas. Como consecuencia directa, aparece un nuevo foco estable para la dinámica del voltaje

transmembranal por lo que los disparos para ambas neuronas estimuladas desaparecen y se establece un nuevo potencial de reposo en el cual se estabiliza.

Parámetros del modelo			
Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
k	Constante de Boltzman	$1.381e^{-20}$	mJ/K
q	Carga elemental	$1.602e^{-19}$	C
T	Temperatura absoluta	$273.15 + 37$	K
C_m	Capacitancia membranar	30	pF
V_0	Potencial membranar	-60	mV
R_{in}	Resistencia de entrada	0.4	GOhms
a_{NaT}	Máxima amplitud de la corriente transiente de Na^+	$2e^3$	nA
a_{KaD}	Máxima amplitud de la corriente rectificadora de K^{2+}	$2 * a_{NaT}$	nA
a_{NaK}	Máxima amplitud de la corriente de ATPasa de Na^+-K^+	$0.07 * a_{NaT}$	nA
V_m	Potencial medio de activación de la corriente de Na^+	-20.24	mV
V_w	Potencial medio de activación de la corriente de K^+	-5	mV
a_{AMPA}	Máxima amplitud de la corriente sináptica AMPA	100	nA
v_{ATP}	Potencial de Nernst para ATP	-434.06	mV
v_{NaT}	Potencial de Nernst para Na^+	60	mV
v_{KD}	Potencial de Nernst para K^+	-89	mV
v_{NaK}	Potencial de Nernst para la bomba Na^+/K^+	-72	mV
v_{GABA}	Potencial de reposo para GABA	-70	mV
r_{KD}	Tasa de activación de la corriente retrasada de K^+	1	ms

Cuadro 4.1: Lista de parámetros biofísicos empleados en las generación de simulaciones para las que se utilizó el proceso estocástico dado por la ecuación (4.1).

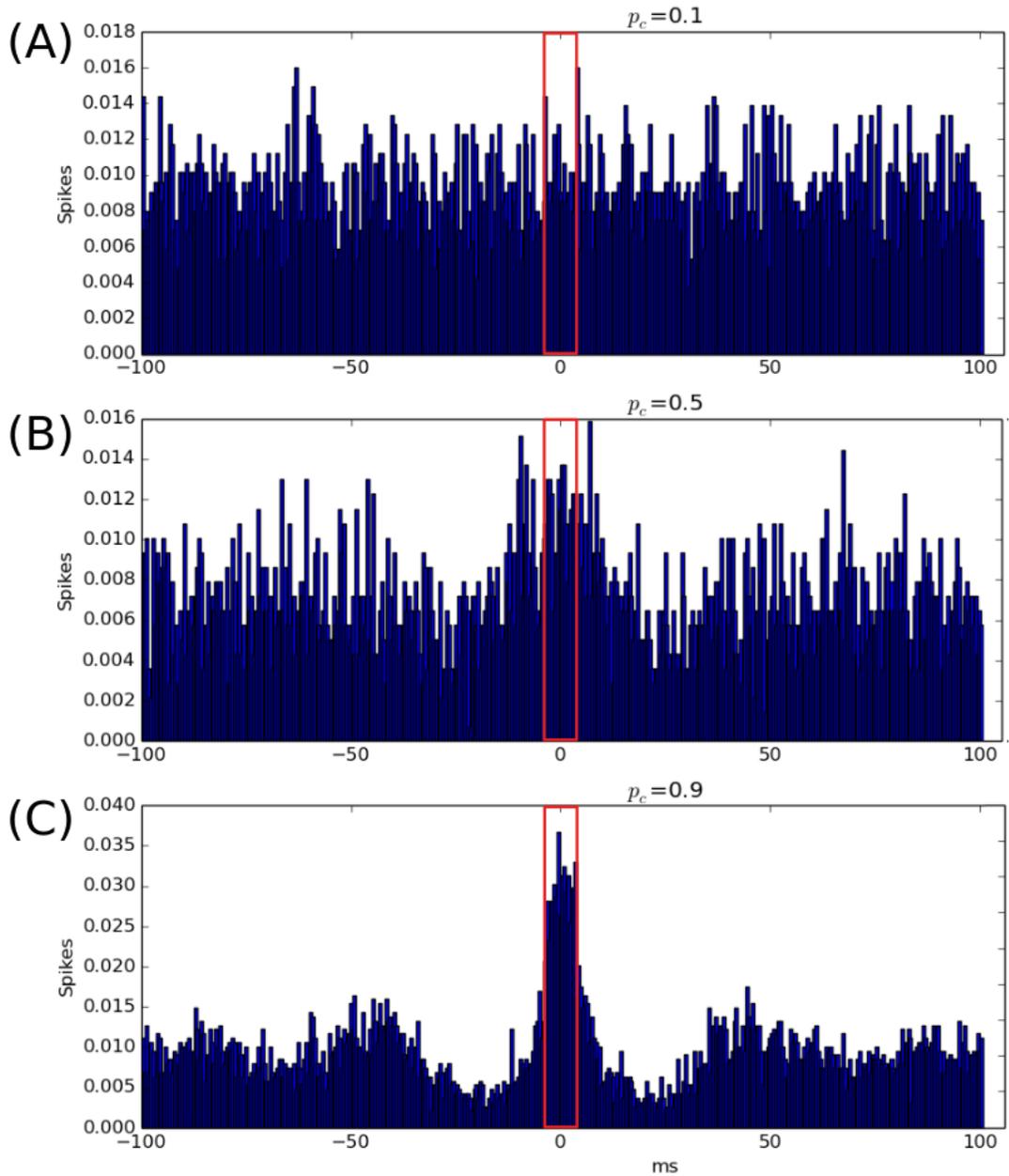


Figura 4.4: Histogramas de los correlogramas cruzados para simulaciones con una duración de 100,000 milisegundos empleando una ecuación logística con distribución exponencial como el proceso estocástico para el forzamiento de las corrientes sinápticas. Los histogramas muestran la proporción de disparos en la neurona relativa para cada tiempo dentro de una ventana de ± 100 milisegundos dado un disparo en la neurona de referencia para (A)10 %, (B)50 % y (C)90 % de inervación sináptica común respectivamente

Una alternativa de solución a este problema consiste en la implementación de un proceso estocástico distinto al propuesto por Destexhe et al. (1998) para la simulación de las amplitudes de las corrientes sinápticas.

Este nuevo forzamiento consiste en una ecuación logística influenciada por un proceso estocástico con distribución exponencial.

Sea

$$x(i+t) = x(i)(\delta(1-x(i))\alpha(i) + (1-\beta\delta x(i))) \quad (4.1)$$

donde δ representa el paso en el tiempo, $x(i)$ el número de pasos, $\alpha(i)$ representa las activaciones dadas por una muestra parametrizada de un proceso estocástico con distribución exponencial.

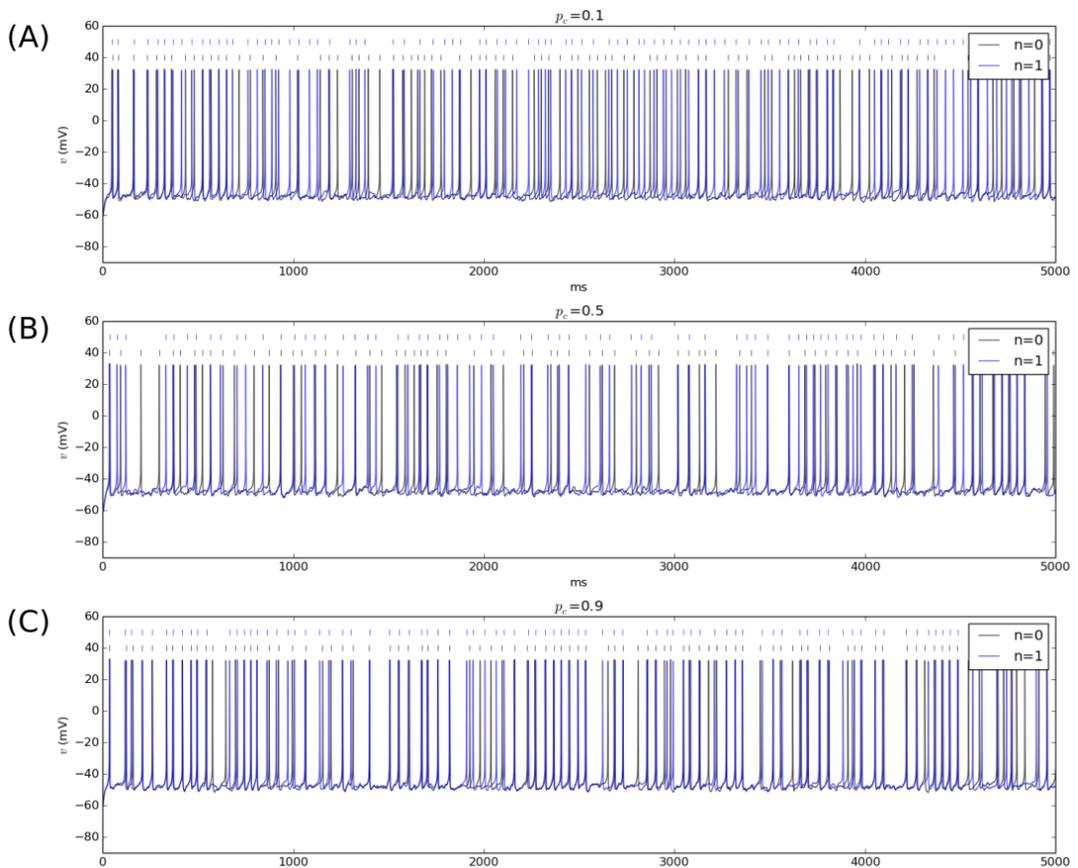


Figura 4.5: Trenes de disparo de neuronas con entradas sinápticas cuya dinámica es determinada por el proceso estocástico dado por la ecuación (4.1), para simulaciones con 5,000 mS de duración para los tres distintos grados de inervación común que se estudian en este trabajo: (A) 10 %, (B) 50 % y (C) 90 %

Dada la distribución exponencial de este proceso estocástico, la implementación del nuevo forzamiento logró que las corrientes sinápticas se volvieran positivo-definidas, manteniendo la actividad sináptica, y eliminando las hiperpolarizaciones atípicas en el potencial membranal (Figura 4.5).

Con la implementación de este nuevo proceso estocástico se vuelve clara la mejoría tanto en las corrientes sinápticas como en la dinámica de disparo de las neuronas. Los trenes de potenciales de acción (Figura 4.5) presentan una tasa de disparo relativamente constante de aproximadamente 20Hz sin evidentes clusters de disparos que se presenten con cierta periodicidad y como ya se mencionó, a diferencia de los trenes de disparo generados con el proceso Ornstein-Uhlenbeck, en estas simulaciones el periodo refractario se mantiene al rededor de -48mV sin presentar las hiperpolarizaciones inusuales que se observan con el proceso OU. Ya en estas gráficas es posible apreciar el aumento en la casi coincidencia entre ambas neuronas conforme aumenta el grado de inervación común, que se hace evidente tanto en los rasters ubicados en la parte superior de las gráficas en donde se aprecia un mayor grado de colocación temporal, como en los propios potenciales de acción que aparentan una menor densidad con el aumento de la inervación común, debido a la superposición de dos disparos que ocurren virtualmente en un mismo tiempo.

Otro cambio significativo entre ambos forzamientos estocásticos, se observa en los histogramas de los resultados de las simulaciones en las que se implementó la función logística, mismos que presentan diferencias cualitativamente importantes con respecto a los correlogramas cruzados obtenidos en simulaciones para las que se empleó el proceso Ornstein-Uhlenbeck (figura 4.4). La primera diferencia que salta a la vista es que la presencia de un pico de potenciales de acción dentro de la ventana de ± 5 milisegundos alrededor de los disparos en la neurona de referencia, si bien comienza a vislumbrarse en las simulaciones con 50% de inervación sináptica común solo se define con claridad para las simulaciones que presentan un 90% de ISC, en simulaciones con una duración de 10,000 ms.

Un aspecto interesante que es apreciable en la figura 4.4 y que se mantiene entre histogramas sin importar el grado de ISC, es la presencia de picos mas pequeños de disparos que aparecen aproximadamente cada 40 milisegundos hacia ambos lados del cero y que aumenta en resolución conforme se incrementa la ISC. Estas oscilaciones periódicas en el número de disparos en la neurona relativa si bien no es evidente en las gráficas de los trenes de disparo, sugieren que para ese régimen de activación la dinámica estaba cerca de un ciclo límite.

Capítulo 5

Discusión

En esta tesis se ha estudiado con una aproximación teórica la influencia de la inervación sináptica común en la dinámica de disparo de neuronas motoras y su posible papel como origen del disparo casi coincidente entre pares o grupos de neuronas.

Aunque inicialmente se exploró la posibilidad de emplear un proceso Ornstein-Uhlenbeck en el forzamiento de las amplitudes de las corrientes para simular los estímulos sinápticos, durante la implementación en las simulaciones se presentaron comportamientos atípicos en la dinámica de las corrientes y del disparo de las neuronas. Por un lado la generación de valores a ambos lados del cero de las amplitudes de las corrientes sinápticas que deberían de ser positivamente definidas (Figura 4.1), ponía en evidencia un claro problema con el señalamiento de Rudolph and Destexhe (2003), que plantea la posibilidad de entender la dinámica de las corrientes sinápticas de una neurona como un proceso estocástico de este tipo. El peculiar comportamiento observado en las corrientes tuvo claras implicaciones en la dinámica del potencial membranal con la aparición de hiperpolarizaciones anómalas (panel B de la Figura 4.1). A fin de lidiar con este problema, se intentaron modificaciones al proceso estocástico que lograron que los resultados del mismo se acotaran a su lado positivo, esto con la idea de volver positivamente definidas a las corrientes sinápticas. Sin embargo los intentos para modificar el proceso OU solo dieron como resultado la aparición de un nuevo estado estable alrededor del cual las corrientes presentaban mínimas fluctuaciones y que en consecuencia lograron que el potencial de membrana se estabilizara en un nuevo voltaje sin generar disparos.

Como consecuencia de esta situación es que se exploró la implementación de un proceso estocástico distinto para simular el forzamiento de las corrientes sinápticas. Este proceso estocástico descrito por la ecuación (4.1) logró finalmente que el sistema mostrara un comportamiento normal en las corrientes sinápticas además de mantener una dinámica de disparo

consistente con lo observable en un sistema fisiológico. En esta versión del modelo se continuó observando una correlación directa entre el incremento en el grado de inervación sináptica común y el aumento en la proporción de disparos casi coincidentes como se muestra en la Figura 4.4.

La decisión de emplear este nuevo proceso estocástico para la simulación del forzamiento de las corrientes sinápticas se sustenta en el hecho de que la ecuación puede obtenerse como una derivación del fenómeno de disparo sináptico, y que considera un proceso de conteo en el que se representa las activaciones de corrientes postsinápticas individuales, así como un proceso estocástico que representa la activación conjunta de distintas sinapsis. Como resultado este fenómeno puede ser modelado por un proceso binomial o de Poisson (Anexos: sección 6.4).

No obstante la precisión realista de este modelo en términos de la reproducción de la dinámica neuronal, en los histogramas de los correlogramas cruzados para los tiempos relativos de disparo entre neuronas se presentaron incrementos periódicos de la proporción en el tiempo de los disparos relativos a la neurona de referencia. Estas oscilaciones que aparecen con una separación de aproximadamente 40 milisegundos (correspondiente con frecuencias de 25 Hz) y que al igual que los disparos casi coincidentes, se vuelven más definidas y consistentes conforme aumenta el grado de inervación sináptica común, pueden ser explicadas por la entrada periódica del sistema en un ciclo límite gracias al cual ambas neuronas motoras comienzan a disparar con intervalos inter espiga similares, por lo que se incrementa la posibilidad de coincidencia entre dos disparos a una distancia temporal relativamente constante. Este último aspecto de la dinámica de disparo lograda con el modelo, visibiliza la importancia de la distinción entre coincidencia y sincronía, dos términos que aunque similares, mantienen diferencias no triviales con respecto a la forma en la que es descrito el fenómeno estudiado.

El empleo del término casi coincidencia en oposición a sincronía para nombrar a los potenciales de acción ocurridos con una separación temporal relativamente corta en neuronas individuales, implica que los disparos producidos en cada una de las células mantienen cierta independencia en términos temporales y posiblemente causales. Es decir que pesar de que la cercanía en el tiempo abre la posibilidad de entender a dos o más disparos como eventos sincronizados, hacerlo significaría suponer una asociación causal, inherente a los eventos que, mantendrían de forma regular la coincidencia periódica como consecuencia de un proceso de retroalimentación, que puede entenderse como una forma autónoma de coordinación entre las neuronas observadas.

Por otro lado, la casi coincidencia es un concepto más amplio que describe eventos cercanos que pueden o no tener una relación causal sucesiva directa y que por lo tanto, engloba disparos

temporalmente próximos en neuronas cuya aparente coordinación puede ser producida por un sistema de control que preceda a las células de interés o bien, que sea meramente fortuito. Si la causa de ello es cualquiera de estas opciones o incluye alguna otra, dependerá del sistema específico con el que se esté trabajando.

Es por esta razón que es importante considerar factores adicionales a los tratados en esta tesis, que puedan tener un impacto considerable en la dinámica resultante del disparo casi coincidente. Una línea de trabajo particularmente relevante es la posibilidad de explorar este mismo sistema en neuronas con características biofísicas distintas, que puedan abundar ya sea en el comportamiento del mismo sistema de control motor abordado en esta tesis, o bien, las particularidades de sistemas completamente distintos en diferentes regiones del sistema nervioso, en donde el disparo casi coincidente entre neuronas juegue un papel relevante para el buen funcionamiento del organismo o como causante de patologías.

Siguiendo este tren de ideas, un trabajo futuro complementario debería de incursionar en la inervación sináptica común y el comportamiento de la dinámica de disparo resultante para neuronas con características biofísicas diferentes, con la finalidad de modificar el sistema en pos de volverlo más realista y completo. Así mismo, con los resultados obtenidos en esta tesis se abren la posibilidad y la necesidad de estudiar el modelo para determinar los regímenes de parámetros en los que la transición de reposo a disparo en el sistema biofísico ocurre con una dinámica de integración que depende de la frecuencia a la que llegan los estímulos sinápticos, es decir cuando el sistema se encuentra en un régimen de resonancia. Esto debido a que en términos de la profundización en la comprensión del sistema de control motor, los cambios entre dichas dinámicas de procesamiento neuronal de información, son determinantes para la diversidad de actividades que puede desempeñar un mismo grupo muscular en función de las necesidades y respuesta a estímulos que recibe el organismo.

5.1. Conclusión

En el presente trabajo se encontró que la inervación sináptica común juega un papel no menos que crucial en la generación de disparos casi coincidentes para la configuración de una red específica de neuronas motoras. Dicha red consiste en dos neuronas que reciben respectivamente una entrada sináptica individual e independiente y una segunda inervación que es común a ambas células. Esta configuración es parte del sistema de comando neuronal que controla los movimientos de los músculos flexores de las extremidades anteriores en primates.

Los resultados aquí presentados pueden ser evidencia que ayude a confirmar que la ocu-

rrencia del patrón de actividad neuronal consistente en la presencia de una relativamente alta proporción de potenciales de acción ocurridos con una diferencia temporal mínima, y que han sido observados experimentalmente en las neuronas motoras que inervan los músculos más distales de los brazos durante la realización de actividades como la digitación y otros ejercicios que requieren de coordinación fina, muy probablemente está determinada por la inervación sináptica común que es compartida por las neuronas motoras observadas.

Capítulo 6

Anexos

6.1. Código para simulaciones con proceso Ornstein-Uhlenbeck.

```
def ou(nSteps,delta,tau=0.1,mu=0.0, sigma=1.0,x0=0):  
    """  
    Proceso Ornstein-Uhlenbeck  
    """  
    x = sc.zeros(nSteps)  
    y = abs(sc.randn(nSteps))  
    x[0]=x0  
  
    for nn in sc.arange(nSteps-1):  
        ee=sc.exp(-delta/tau)  
        x[nn+1] = x[nn]*ee + y[nn]*((1-ee ** 2) * sigma * tau/2 ) ** 0.5  
    return x + mu  
  
def NaTKaDNaKaAMPAGabaA_Autonomous(u,p):  
    """  
    Notes:  
    Los voltajes han sido normalizados  $y = v/vT$  and  $y^* = v^*/vT$ . Entonces  $dy/$   
     $\hookrightarrow dt = dv/dt / vT$ 
```

Las amplitudes de corrientes deben estar normalizadas con respecto a la
 ↪ *capacitancia transmembranal.*

A -> a = A/(vT Cm)

"""

y,w = u

*yyKaD = p['gain_Act_KaD'] * (y-p['y_Half_Act_KaD'])*

wInf = expSigmoid(yyKaD)

*wRate = p['rate_Act_KaD'] * expSum(yyKaD,s=p['bias_Act_KaD'])*

*mInf = expSigmoid(p['gain_Act_NaT'] * (y-p['y_Half_Act_NaT']))*

*jKaD = transmembraneFlux(y,p['y_Ka'], eta=p["eta_KaD"], rect=p["rect_KaD"]
 ↪), a=p["A_Single_KaD"],degree=p["exp"])*

*jNaT = transmembraneFlux(y,-p['y_Na'], eta=p["eta_NaT"], rect=p["
 ↪ rect_NaT"], a=p["A_Single_NaT"],degree=p["exp"])*

*jNaKa = transmembraneFlux(y,p['y_NaKa'], eta=p["eta_NaKa"], rect=p["
 ↪ rect_NaKa"], a=p["A_Single_NaKa"],degree=p["exp"])*

*jAMPA = transmembraneFlux(y,p['y_AMPA'], eta=p["eta_AMPA"], rect=p["
 ↪ rect_AMPA"], a=1,degree=p["exp"])*

*jGabaA = transmembraneFlux(y,p['y_GabaA'], eta=p["eta_GabaA"], rect=p["
 ↪ rect_GabaA"], a=1,degree=p["exp"])*

*#print(p["A_NaT"]*mInf*p["eta_NaT"],jNaT)*

*jInt =-p["N_NaT"] * mInf * (1-w) * jNaT - p["N_KaD"] * w * jKaD - p["
 ↪ N_NaKa"] * jNaKa*

*jExt = p["A_LFP"] + p['A_AMPA'] * jAMPA + p['A_GabaA'] * jGabaA*

dy = jInt - jExt

#print(jInt, jExt, p['A_AMPA'], jAMPA)

*dw = (w**p['exp_Act_KaD']) * wRate * (wInf-w)*

return sc.array([dy,dw])

def RK2_NaKaSyn(pars, ic, stepSize, nSteps, lfp, aAmpa, aGabaA):

*"""Runge-Kutta de segundo orden para resolver $x' = f(x,t)$ con $U(t[0]) =$
 ↪ U_0 .*

NOTAS:

Esta versin esta basada en el algoritmo presentado en "Numerical

```

    Analysis", 6th Edition, by Burden and Faires, Brooks-Cole, 1997.
    """
    f = NaTKaDNaKaAMPAGabaA_Autonomous
    U = sc.zeros((nSteps, sc.prod(sc.shape(ic))), "float64")
    U[0] = ic
    for i in sc.arange(nSteps-1):
        pars["A_LFP"] = lfp[i]
        pars["A_GabaA"] = aGabaA[i]
        pars["A_AMPA"] = aAmpa[i]
        t = stepSize * i
        k1 = stepSize * f( U[i], pars) / 2.0
        U[i+1] = U[i] + stepSize * f( U[i] + k1, pars)
        #print(k1, f( U[i] + k1, pars), U[i+1])
    return U.transpose()

#-----
def commonOUESyn(p2d, pC = 0.5, nNeurons=1, mu = 0.0, std=10.0, tauE=4.7,
    ↪ plotResults=1, delay=10.0, figName="", findSpikes=0):
    t0=time.time()
    pU = 1-pC
    muA=10.0; stdA=200.0
    muG=10.0; stdG=200.0
    muC = mu*pC; muU = mu*pU
    stdC = std*pC; stdU = std*pU
    muAmpaC = muA*pC; muAmpaU = muA*pU
    stdAmpaC = stdA*pC; stdAmpaU = stdA*pU
    muGabaC = muG*pC; muGabaU = muG*pU
    stdGabaC = stdG*pC; stdGabaU = stdG*pU
    print("Running simulations for %d neurons with P(common input)=%g"%(
        ↪ nNeurons,pC))
    print("Uncommon input mean amplitude=%g pA"%muU)
    print("Common input mean amplitude=%g pA"%muC)
    cLFP = ou(nSteps=p2d["nSteps"],delta=p2d["timeStep"], tau=tauE, mu=muC,
        ↪ sigma=stdC,x0=0.0)

```

```

cAMPA = ou(nSteps=p2d["nSteps"],delta=p2d["timeStep"], tau=tauE, mu=
    ↪ muAmpaC, sigma=stdAmpaC,x0=0.0)
cGABA = ou(nSteps=p2d["nSteps"],delta=p2d["timeStep"], tau=tauE, mu=
    ↪ muGabaC, sigma=stdGabaC,x0=0.0)
vList = list(); dvList=list(); spTrains=list()
LFPList = list(); AMPAList = list(); GABAList = list()
cvT= p2d["Cm"]*p2d["v_T"]
for n in sc.arange(nNeurons):
    uAMPA = ou(nSteps=p2d["nSteps"],delta=p2d["timeStep"],tau=tauE,mu=
        ↪ muAmpaU, sigma=stdAmpaU,x0=0)
    uGABA = ou(nSteps=p2d["nSteps"],delta=p2d["timeStep"],tau=tauE,mu=
        ↪ muGabaU, sigma=stdGabaU,x0=0)
    a_AMPA = cAMPA + uAMPA
    a_GABA = cGABA + uGABA
    a_LFP = cLFP
    #a_LFP = sc.zeros(len(p2d['timeSamples']))
    #a_GABA = sc.zeros(len(p2d['timeSamples']))
    #a_AMPA = sc.zeros(len(p2d['timeSamples']))
    orbit=RK2_NaKaSyn(pars=p2d, ic=p2d["ic"], stepSize=p2d["timeStep"],
        ↪ nSteps=p2d["nSteps"],
        lfp=a_LFP/cvT, aAmpa=a_AMPA/cvT, aGabaA=a_GABA/cvT)
    y = orbit[0]; w = orbit[1]
    v = y*p2d["v_T"];
    dvdt=sc.zeros(len(v)); dvdt[1:]= (v[1:]-v[:-1])/p2d["timeStep"]
    #spTrains.append(findSpikeTimes(dvdt,p2d["timeSamples"]))
    #print("Found %d spikes in cell %d"%(len(spTrains[n]),n))
    vList.append(v); dvList.append(dvdt); LFPList.append(a_LFP); AMPAList
        ↪ .append(a_AMPA); GABAList.append(a_GABA)
    st=findSpikeTimes(dvdt, p2d["timeSamples"])
    spTrains.append(st)
    print("Found %d spikes in train %d"%(len(spTrains[n]),n))
    print("%d seconds from the start"%(time.time()-t0))

```

```

if plotResults>0:
    if nNeurons<6:
        colors=['k','b','r','g','m']
        fig=gr.figure(figsize=(17,7)); gr.ioff();
        axV=fig.add_subplot(311);
        #axI=fig.add_subplot(414);
        axIsynA=fig.add_subplot(312);
        axIsynG=fig.add_subplot(313);

    for n in sc.arange(nNeurons):
        axV.plot(p2d["timeSamples"],vList[n],colors[n],alpha=0.7, label='n
            ↪ =%d' %n)
        #axI.plot(p2d["timeSamples"],-LFPList[n],colors[n],alpha=0.5,
            ↪ label='n=%d' %n)
        axIsynA.plot(p2d["timeSamples"],AMPAList[n],colors[n],alpha=0.5,
            ↪ label='n=%d' %n)
        axIsynG.plot(p2d["timeSamples"],GABAList[n],colors[n],alpha=0.5,
            ↪ label='n=%d' %n)
        if (len(spTrains[n])>0):
            axV.plot(spTrains[n], (40+n*10)*sc.ones(len(spTrains[n])), '|',
                ↪ color=colors[n])
            axV.set_ylim(-90,60); axV.set_title("$p_c$=%g" %pC)
        axV.legend();
        axV.set_ylabel('$v_{\square}$ (mV)', fontsize=12); axV.set_xlabel('ms', fontsize
            ↪ =12);
        #axI.set_ylabel('$a_{F\ \square}$ (pA)', fontsize=12); axI.set_xlabel('ms',
            ↪ fontsize=12);
        axIsynA.set_ylabel('$a_{F\ \square}$ (pA)', fontsize=12); axIsynA.set_xlabel('ms'
            ↪ , fontsize=12);
        axIsynA.set_title("AMPAergic_{\square}current")
        axIsynG.set_ylabel('$a_{F\ \square}$ (pA)', fontsize=12); axIsynG.set_xlabel('ms'
            ↪ , fontsize=12);
        axIsynG.set_title("Gabaergic_{\square}current")
    gr.ion(); gr.draw()

```

```
if len(figName):
    gr.savefig("./figures/"+figName)
print("Spanned_□time_□d_□seconds"%(time.time()-t0))
print(dvList)
return {"timeSamples":p2d["timeSamples"],"v":vList,"dv":dvList, "LFPList"
        ↪ :LFPList, "AMPAList":AMPAList, "GABAList":GABAList,
        "spikeTrains":spTrains}
```

6.2. Parámetros para las simulaciones con proceso Ornstein-Uhlenbeck

Parámetros del modelo			
Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
k	Constante de Boltzman	$1.381e^{-20}$	mJ/K
q	Carga elemental	$1.602e^{-19}$	C
T	Temperatura absoluta	$273.15 + 37$	K
C_m	Capacitancia membranal	30	pF
V_0	Potencial membranal	-60	mV
R_{in}	Resistencia de entrada	0.4	GOhms
a_{NaT}	Máxima amplitud de la corriente transiente de Na^+	$2e^3$	nA
a_{KaD}	Máxima amplitud de la corriente rectificadora de K^{2+}	$7e^3$	nA
a_{NaK}	Máxima amplitud de la corriente de ATPasa de Na^+-K^+	$1.5e^2$	nA
V_m	Potencial medio de activación de la corriente de Na^+	-18	mV
V_w	Potencial medio de activación de la corriente de K^+	-5	mV
a_{AMPA}	Máxima amplitud de la corriente sináptica AMPA	100	nA
v_{ATP}	Potencial de Nernst para ATP	-430	mV
v_{NaT}	Potencial de Nernst para Na^+	60	mV
v_{KD}	Potencial de Nernst para K^+	-89	mV
v_{NaK}	Potencial de Nernst para la bomba Na^+/K^+	-72	mV
v_{GABA}	Potencial de reposo para GABA	-70	mV
r_{KD}	Tasa de activación de la corriente retrasada de K^+	1	ms

Cuadro 6.1: Lista de parámetros biofísicos empleados en las generación de simulaciones en las que se empleó el un proceso Ornstein-Uhlenbeck en el forzamiento de las corrientes sinápticas.

6.3. Código para simulaciones con nuevo proceso estocástico.

```

def NaKaSynLFP4d(u,p):
    """
    Los voltajes han sido normalizados  $y = v/vT$  y  $y* = v*/vT$ . Entonces  $dy/dt$ 
    ↪ =  $dv/dt / vT$ 
    Las amplitudes de las corrientes debe ser normalizada con respecto a la
    ↪ capacitancia membranal.
    A ->  $a = A/(vT Cm)$ 
    """
    y,w,pAMPA,pGabaA = u
    yyKaD = p['gain_Act_KaD']*(y-p['y_Half_Act_KaD'])
    wInf = expSigmoid_(yyKaD)
    wRate = p['rate_Act_KaD'] * expSum_(yyKaD,s=p['bias_Act_KaD'])
    mInf = expSigmoid_(p['gain_Act_NaT']*(y-p['y_Half_Act_NaT']))
    jKaD= transmembraneFlux_(y,p['y_Ka'], eta=p["eta_KaD"], rect=p["rect_KaD"
    ↪ ], a=p["A_KaD"],degree="exp")
    jNaT= transmembraneFlux_(y,-p['y_Na'], eta=p["eta_NaT"], rect=p["rect_NaT
    ↪ "], a=p["A_NaT"],degree="exp")
    jNaKa= transmembraneFlux_(y,p['y_NaKa'], eta=p["eta_NaKa"], rect=p["
    ↪ rect_NaKa"], a=p["A_NaKa"],degree="exp")
    jAMPA= transmembraneFlux_(y,p['y_AMPA'], eta=p["eta_AMPA"], rect=p["
    ↪ rect_AMPA"], a=p['A_AMPA'],degree="exp")
    jGabaA= transmembraneFlux_(y,p['y_GabaA'], eta=p["eta_GabaA"], rect=p["
    ↪ rect_GabaA"], a=p['A_GabaA'],degree="exp")
    dw = (w**p['exp_Act_KaD']) * wRate * (wInf-w)
    dy = -mInf*(1-w)*jNaT - w*jKaD - jNaKa - pAMPA*jAMPA - pGabaA*jGabaA + p[
    ↪ "A_LFP"]
    dpAMPA = p['act_AMPA']*(1-pAMPA) - p['deact_AMPA']*(pAMPA)
    dpGabaA = p['act_GabaA']*(1-pGabaA) - p['deact_GabaA']*(pGabaA)
    return sc.array([dy,dw,dpAMPA,dpGabaA])

```

```

def generate2OverlappingTrains(nSteps,pOverlap=0.5,pSpike=0.05,nTrains=2,
    ↪ plotResults=0):
    zC= sc.zeros(nSteps); r=sc.rand(nSteps)
    c = sc.where(r<pOverlap*pSpike)[0]; zC[c]=1;
    u = sc.where(r>pOverlap*pSpike)[0]; NU = len(u)
    zUList= list()
    for nn in sc.arange(nTrains):
        zU= sc.zeros(nSteps);
        iu = sc.where(sc.rand(NU)<(1-pOverlap)*pSpike)[0]; zU[u[iu]]=1
        zUList.append(zC+zU)

    if plotResults>0:
        gr.figure(figsize=(11,7)); gr.ioff()
        for nn in sc.arange(nTrains):
            i1= sc.where(zUList[nn]>0)[0]
            gr.plot(i1, (nn+1)*sc.ones(len(i1)), '|',ms=10, label=r't%d'%nn)

        gr.ylim(0,nn+1); gr.legend()
    return zUList

z=generate2OverlappingTrains(nSteps=5000,pOverlap=0.5,pSpike=0.05,nTrains=3,
    ↪ plotResults=1)

def xcorr(tRef, t2, binSize=0.01, maxTime=0.1, minTime=-0.1):
    """ Example:
    c,b= xcorr(tRef,t2,maxTime=1.0, binSize=0.001, minTime=0)
    """
    nRef= len(tRef); n2= len(t2)
    bins= sc.arange(minTime-binSize/2,1e-8+maxTime+binSize/2,binSize)
    counts= sc.zeros(len(bins)-1)
    # For each spike in the reference cell
    for i in sc.arange(len(tRef)):
        yi = t2 -tRef[i]

```

```

        ci,bi=sc.histogram(yi, bins)
        counts = counts + ci
    return counts/len(tRef), bins[:-1]+binSize/2

def common_AMPASyn4d(p4d,rhs=NaKaSynLFP4d, pC = 0.9, nNeurons=2, plotResults
    ↪ =1, figName=""):
    #mu=p4d["aAMPA_mean"]
    t0=time.time()
    pU = 1-pC
    #muC = mu*pC; muU = mu*pU
    print("Running simulations for %d neurons with P(common input)=%g"%(
        ↪ nNeurons,pC))
    #print("Uncommon input mean amplitude = %g pA"%muU)
    #print("Common input mean amplitude = %g pA"%muC)
    v0 = -60.0
    y0= v0/p4d["v_T"]
    w0 = expSigmoid_(p4d['gain_Act_KaD']*(v0-p4d['v_Half_Act_KaD'])/p4d['v_T'
        ↪ ])
    p4d["ic"]=sc.array([y0,w0,0.01,0.0])
    #a_AMPA_C= sc.random.gamma(muC/p4d["gammaScale_AMPA"],p4d["
        ↪ gammaScale_AMPA"],p4d["nSteps"]);
    cvT= p4d["Cm"]*p4d["v_T"]
    vList=list(); dvList=list(); spTrains=list(); sI_List = list();
    z=generate20overlappingTrains(nSteps=p4d['nSteps'],pOverlap=pC,pSpike=p4d[
        ↪ 'pPreSynSpike'],nTrains=3,plotResults=0)

    for n in sc.arange(nNeurons):
        #a_AMPA_U= sc.random.gamma(muU/p4d["gammaScale_AMPA"],p4d["
            ↪ gammaScale_AMPA"],p4d["nSteps"]);
        #a_AMPA = a_AMPA_C + a_AMPA_U
        #A_AMPA=(a_AMPA/cvT)
        actAMPA= p4d["act_AMPA_mean"]*z[n];
        #print(len(actAMPA),p4d['nSteps'])

```

```

oo= RK2_Autonomous(f=rhs,pars=p4d, ic=p4d["ic"], stepSize=p4d["
    ↪ timeStep"], nSteps=p4d["nSteps"], eParNames=["act_AMPA"],
    ↪ eParList=[actAMPA])
vOrbit = oo[0]*p4d["v_T"]
dvdt = sc.zeros(p4d["nSteps"]); dvdt[1:]=(vOrbit[1:]-vOrbit[:-1])/p4d
    ↪ ["timeStep"]
pAMPAorbit= oo[2]
iAMPA= transmembraneFlux_(oo[0],p4d['y_AMPA'], eta=p4d["eta_AMPA"],
    ↪ rect=p4d["rect_AMPA"], a=p4d['a_AMPA_mean']* pAMPAorbit,degree
    ↪ ="exp")
spTrains.append(findSpikeTimes(p4d["timeSamples"],dvdt))
print("Found_□d_□spikes_□in_□cell_□%d" %(len(spTrains[n]),n))
vList.append(vOrbit); dvList.append(dvdt); sI_List.append(iAMPA)
print("Took_□d_□seconds_□to_□find_□the_□solutions_□" %(time.time()-t0))
if nNeurons<6:
    colors=['k','b','r','g','m']
if plotResults>0:
    fig=gr.figure(figsize=(17,4)); gr.ioff();
    ax=fig.add_subplot(111);
    for n in sc.arange(nNeurons):
        gr.plot(p4d["timeSamples"],vList[n],colors[n],alpha=0.7, label='n
            ↪ =%d' %n)
        if len(spTrains[n])>0:
            gr.plot(spTrains[n], (40+10*n)*sc.ones(len(spTrains[n])), '|',
                ↪ color=colors[n])
            gr.ylim(-90,60); gr.title("$p_c$=%g" %pC)
            gr.legend(); gr.ion(); gr.draw()
            ax.set_ylabel('$v$□(mV)',fontSize=12); ax.set_xlabel('ms',
                ↪ fontsize=12);
            if len(figName):
                gr.savefig("./figures/"+figName)
print("Spanned_□time_□d_□seconds" %(time.time()-t0))
return {"v":vList,"dv":dvList, "sI_List":sI_List, "spikeTrains":spTrains,
    ↪ 'binPreSynTrains':z}

```

6.4. Derivación de las ecuaciones para las corrientes sinápticas en el soma.

Consideremos una corriente postsináptica registrada en el soma y supongamos que es la sum de n corrientes postsynápticas del mismo tipo. Explicitamente,

$$J_s(v) = \sum_{i=1}^n J_i(v) \quad (6.1)$$

dónde J_i es la corriente de la i esima sinapsis observada desde el soma y v es el potencial transmembranal en el soma.

Una vez que la coneccion sináptica ha sido activada en la i ésima sinapsis, la corriente postsináptica en la i ésima sinapsis, registrada en el soma, se supone de la forma

$$J_i(v) = a_i k_i u_i(t) \phi(v) \quad (6.2)$$

donde k_i es el factor de atenuación para la corriente entre la ubicación de la sinapsis y el soma, a_i es la amplitud basal de la corriente, y $u_i(t)$ representa la activación de la corriente en el tiempo t .

Función de activación para la corriente postsinaptica para la i ésima sinapsis en el soma

$$\partial_t u_i = \alpha_i (1 - u_i) - \beta_i u_i \quad (6.3)$$

donde $\alpha_i(t)$ es 1 si la sinapsis se activa y 0 si no. En el soma, $\alpha_i(t)$ es un proceso Bernoulli con parámetro p . El comportamiento de $\alpha_i(t)$ se supone como una delta de Dirac al rededor del tiempo de activación mas el retraso en la conducción al soma, multiplicada por a_i .

$$u(t) = \sum_{i=1}^n u_i(t) \quad (6.4)$$

representa la activación conjunta de n sinapsis como se verían en el soma. Por lo tanto ya que

la dinámica de la i ésima activación sináptica es lineal, la dinámica conjunta está dada por

$$\partial_t u = \sum_{i=1}^n \partial_t u_i(t) \quad (6.5)$$

$$= \sum_{i=1}^n \partial_t u_i(t) \quad (6.6)$$

$$= \sum_{i=1}^n \alpha_i(1 - u_i) - \beta_i u_i \quad (6.7)$$

$$= \sum_{i=1}^n \alpha_i(1 - u_i) - \sum_{i=1}^n \beta_i u_i \quad (6.8)$$

$$= \sum_{i=1}^n \alpha_i(1 - u_i) - \beta \sum_{i=1}^n u_i \quad (6.9)$$

$$= \sum_{i=1}^n \alpha_i(1 - u_i) - \beta u \quad (6.10)$$

Si las activaciones de las corrientes postsinápticas ocurren casi simultáneamente entonces

$$\partial_t u = \alpha(1 - u) - \beta u \quad (6.11)$$

where

$$\alpha = \sum_{i=1}^n \alpha_i, \quad (6.12)$$

y $\beta = \beta_i = \beta_j$ para toda $i \neq j$ es un proceso estocástico que representa la activación conjunta de sinapsis distintas. Como tal, α puede ser modelada por un proceso binomial o Poisson.

Este trabajo de investigación fue realizado gracias al apoyo del Programa UNAM-PAPIIT

IA209817

Bibliografía

- Hj Asanuma and I Rosen. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Experimental brain research*, 14(3):243–256, 1972.
- E. Av-Ron, H. Parnas, and L. A. Segel. A minimal biophysical model for an excitable and oscillatory neuron. *Biological Cybernetics*, 65(6):487–500, 1991.
- Evyatar Av-Ron, Hanna Parnas, and Lee A. Segel. A basic biophysical model for bursting neurons. *Biological Cybernetics*, 69:87–95, 1993.
- CA Barnes. Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission. *Trends in neurosciences*, 17(1):13–18, 1994.
- Carol A Barnes, BL McNaughton, and J O’keefe. Loss of place specificity in hippocampal complex spike cells of senescent rat. *Neurobiology of aging*, 4(2):113–119, 1983.
- P Bawa and B Calancie. Repetitive doublets in human flexor carpi radialis muscle. *J. Physiol.*, 339:123–132, 1983.
- Alain Destexhe, Zachary F Mainen, and Terrence J Sejnowski. Kinetic models of synaptic transmission. *Methods in neuronal modeling*, 2:1–25, 1998.
- V Dietz, E Bischofberger, C Wita, and H-J Freund. Correlation between the discharges of two simultaneously recorded motor units and physiological tremor. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 40(1):97–105, 1976.
- Bard G. Ermentrout and David Terman. *Foundations of mathematical neuroscience (Interdisciplinary applied mathematics series, Vol. 35)*. Springer Verlag, 2010.
- J-M Fellous, Michael Rudolph, Alain Destexhe, and Terrence J Sejnowski. Synaptic background noise controls the input/output characteristics of single cells in an in vitro model of in vivo activity. *Neuroscience*, 122(3):811–829, 2003.

- R. Fitz-Hugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. 1: 445–466, 1961.
- J. Gibbs, L. M. Harrison, and J. A. Stephens. Organization of inputs to motoneurone pools in man. *J. Physiol.*, 485:245–256, 1995.
- MA Herrera-Valdez. A thermodynamic description for physiological transmembrane transport [version 2; referees: 2 approved]. *F1000Research*, 7(1468), 2018. doi: 10.12688/f1000research.16169.2.
- Marco Arieli Herrera-Valdez. Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities. *PLoS One*, 7(4):e34636, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0034636.
- Marco Arieli Herrera-Valdez, Erin Christy McKiernan, Sandra Daniela Berger, Stephanie Ryglewski, Carsten Duch, and Sharon Crook. Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron. *Journal of Computational Neuroscience*, pages 1–19, 2013. doi: 10.1007/s10827-012-0416-6.
- Gregory B. Hockensmith, Soren Y. Lowell, and A. J. Fuglevand. Common input across motor nuclei mediating precision grip in humans. *J. Neuroscience*, 25(18):4560–4564, 2005.
- Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4): 500–544, 1952.
- Alan L Hodgkin, Andrew F Huxley, and B Katz. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of physiology*, 116(4):424–448, 1952.
- Eric R. Kandel, James H. Schwartz, and Thomas H. Jessell. *Principles of Neuroscience*. McGraw-Hill, 2000a.
- Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessell, Steven A Siegelbaum, A James Hudspeth, et al. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-hill New York, 2000b.
- D.A. Keen and A.J. Fuglevand. Common input to motor neurons innervating the same and different compartments of the human extensor digitorum muscle. *J. Neurophysiol.*, 91: 57–62, 2004.
- Daniel Kernell. Muscle regionalization. *Canadian journal of applied physiology*, 23(1):1–22, 1998.

- Daniel Kernell. *The Motoneurone and its Muscle Fibres*. Oxford, Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP, 2006.
- RD Keynes and PR Lewis. The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres. *The Journal of physiology*, 114(1-2):151–182, 1951.
- P. A. Kirkwood and T. A. Sears. Excitatory postsynaptic potentials from single muscle spindle afferents in external intercostal motoneurons of the cat. *J. Physiol.*, 322:287–314, 1982.
- PA Kirkwood and TA Sears. The synaptic connexions to intercostal motoneurons as revealed by the average common excitation potential. *The Journal of physiology*, 275:103, 1978.
- D. G. Lawrence, R. Porter, and S. J. Redman. Corticomotoneuronal synapses in the monkey: Light microscopic localization upon motoneurons of intrinsic muscles in the hand. 232: 499–510, 1985.
- G. Mochizuki, T.D. Ivanova, and S. J. Garland. Synchronization of motor units in human soleus muscle during standing postural tasks. *J. Neurophysiol.*, 94:62–69, 2005.
- John M Power, Wendy W Wu, Evgeny Sametsky, M Mathew Oh, and John F Disterhoft. Age-related enhancement of the slow outward calcium-activated potassium current in hippocampal ca1 pyramidal neurons in vitro. *Journal of Neuroscience*, 22(16):7234–7243, 2002.
- D Purves, GJ Augustine, D Fitzpatrick, WC Hall, AS LaMantia, J McNamara, and L White. *Neuroscience*. 4: e uppl, 2012.
- J. Rinzel. Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. In *Fed. Proc.* 44, volume 2944, 1985.
- Michael Rudolph and Alain Destexhe. Characterization of subthreshold voltage fluctuations in neuronal membranes. *Neural Computation*, 15(11):2577–2618, 2003.
- T.A. Sears and D. Stagg. Short-term synchronization of intercostal motoneurone activity. *J. Physiol.*, 263:357–381, 1976.
- John G Semmler, Kurt W Kornatz, Devin V Dinunno, Shi Zhou, and Roger M Enoka. Motor unit synchronisation is enhanced during slow lengthening contractions of a hand muscle. *The Journal of physiology*, 545(2):681–695, 2002.

- Jiemin Shen, Carol A Barnes, Bruce L McNaughton, William E Skaggs, and Karen L Weaver. The effect of aging on experience-dependent plasticity of hippocampal place cells. *Journal of Neuroscience*, 17(17):6769–6782, 1997.
- S. A. Winges and Marco Santello. Common input to motor units of digit flexors during multi-digit grasping. *J. Neurophysiol.*, 92:3210–3220, 2004.
- Thilo Womelsdorf, Jan-Mathijs Schoffelen, Robert Oostenveld, Wolf Singer, Robert Desimone, Andreas K Engel, and Pascal Fries. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *science*, 316(5831):1609–1612, 2007.