

Capítulo 2

Modelo de neurona

En este capítulo se presenta un nuevo modelo de neurona de integración y disparo. Este modelo incluye las ecuaciones que determinan la dinámica de las neuronas individuales y de las conexiones o sinapsis que permiten comunicar unas con otras. El modelo se ha visto enriquecido con una serie de términos que le permiten configurar cada comportamiento deseado de la neurona o la sinapsis, debido a la necesidad de conseguir una dinámica similar, a un nivel de abstracción determinado, a la que se observa en neuronas biológicas localizadas en una cierta región cerebral. De esta manera, como se analizará en capítulos posteriores, puede estudiarse el efecto que cada uno de los parámetros modelados (fisiológicos o de conectividad de red) tiene sobre la correlación de actividades de circuitos de neuronas de integración y disparo.

2.1 Un modelo de partida

El modelo de neurona que se ha usado en este estudio de investigación puede considerarse como una extensión de los modelos clásicos de neurona de integración y disparo [Stein, 1967a,b; Knight, 1972; Jack et al., 1975; Tuckwell, 1988] presentados en la sección 1.3.2. En las simulaciones para el estudio de la correlación de disparos entre neuronas se han tenido en cuenta las pérdidas de corriente producidas en la membrana celular, por lo que se ha optado por el diseño y la implementación de un modelo de integración y disparo *con fugas*. En la sección 1.3.2 se describieron las características básicas de estos modelos, que incluyen un dominio de operación subumbral y un umbral de potencial (Θ) para la generación de disparos. La forma común de implementar estos modelos de integración y disparo con fugas consiste en una ecuación diferencial de primer orden, como la que se muestra en la ecuación 1.5 introducida en la sección 1.3.2. En el dominio subumbral, la membrana de la neurona se comporta, desde el punto de vista eléctrico y según estos

modelos, como un circuito con una capacitancia (condensador) y una resistencia.

Una implementación computacional de estos modelos de integración y disparo con fugas fue presentada en Vico [1995], tesis doctoral publicada en la *Universidad de Málaga*. Dicho modelo, inspirado en modelos anteriores como los de Hodgkin y Huxley [Hodgkin and Huxley, 1952b,a,c,c] y MacGregor [1987], incluye las ecuaciones en diferencias que modelan la dinámica neuronal subumbral y la generación de disparos de una manera simple —de tal modo que la simulación sea poco costosa computacionalmente— pero incluyendo al mismo tiempo las características mínimas que rigen la excitabilidad de la membrana neuronal. De esta manera, el modelo de Vico considera a la neurona como un dispositivo biestado que, por defecto, adopta un estado de reposo en el que se realiza la integración temporal de los impulsos nerviosos que llegan a su árbol dendrítico y soma. Las despolarizaciones recibidas pueden llevar al potencial de membrana a superar un nivel umbral, en cuyo caso se genera un potencial de disparo. Este disparo pone en marcha el proceso de transmisión del impulso nervioso a todas las células que la neurona inerva. El modelo de neurona de integración y disparo de Vico queda definido por las ecuaciones 2.1 a 2.3, que evalúan el potencial de membrana ($V_i[t]$) así como un término ($X_i[t]$) que almacena el estado —*disparo* o *reposo*— de la neurona.

$$A_i(t) = r_i(t) + \sum_j X_j(t-1)W_{ji} \quad (2.1)$$

$$V_i(t) = \begin{cases} V_i(t-1) + A_i(t) - \gamma[V_i(t-1) - \Phi] & \text{si } X_i(t-1) = 0 \\ \Phi & \text{si } X_i(t-1) = 1 \end{cases} \quad (2.2)$$

$$X_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } V_i(t) < \Theta_i \\ 1 & \text{si } V_i(t) \geq \Theta_i \end{cases} \quad (2.3)$$

En estas ecuaciones $V_i(t)$ es el potencial de membrana de la neurona i en el instante t , siendo $A_i(t)$ un término auxiliar que computa la integración de la provisión de corriente procedente de una señal ruidosa $r_i(t)$ y de la actividad de todas las neuronas presinápticas (j) que conectan con la neurona postsináptica i . La señal ruidosa $r_i(t)$ para cada neurona i modela el *ruido neuronal de fondo* (*background noise*) proveniente de otras neuronas que no conectan directamente (con pocas sinapsis de por medio) con la neurona i . La conexión entre dos neuronas viene determinada por un peso sináptico W_{ij} , que modela la *eficacia sináptica* de la conexión, siendo i la neurona presináptica y j la neurona postsináptica. La constante γ regula la caída del potencial de membrana hacia el potencial de reposo Φ , de manera que hay una integración no lineal de la actividad presináptica que llega a la membrana neuronal. El potencial umbral de disparo para cada neurona está representado

en las ecuaciones con la constante Θ_i . Por último, el término $X_i(t)$ toma los valores cero o uno para representar los estados de reposo o disparo de la neurona i en el instante t .

Sobre este modelo es necesario hacer una serie de consideraciones. En primer lugar, en la implementación original del modelo de Vico, se usó una distribución uniforme acotada para modelar este término $r_i(t)$, aunque, como se verá más adelante, las distribuciones normales usadas para modelar el ruido neuronal de fondo también cuentan con una alta plausibilidad biológica. Por otro lado, el término $A_i(t)$, además del ruido, integra también la actividad procedente de otras neuronas que conectan con la neurona i . Aunque puede considerarse que cada neurona conecta con todas las demás, incluida ella misma, con un peso de conexión W_{ij} , pueden 'podarse' conexiones simplemente igualando el peso correspondiente a cero, dejando esas sinapsis de ser efectivas en ese momento. La integración de la actividad de la neurona presináptica en la neurona postsináptica se hace de manera instantánea, de tal modo que cada vez que la neurona presináptica dispara, la membrana de la neurona postsináptica es inyectada en el instante inmediatamente posterior con un pulso de corriente de amplitud igual al peso de la conexión existente entre esas neuronas, que se suma al ruido que llega en ese instante a la neurona postsináptica, como puede verse en la ecuación 2.1.

El término $X_i(t)$ almacena información sobre el estado de la neurona. La neurona sólo puede tener dos estados de actividad: disparo (generación de un potencial de acción) o reposo. La neurona se encuentra en estado de reposo (ausencia de disparo) siempre que su potencial de membrana esté por debajo de un umbral estático Θ_i . Cuando el potencial de membrana excede el dicho umbral, la salida de esa neurona, es decir $X_i(t)$, se pone a uno para indicar el disparo de la neurona.

El potencial de membrana $V_i(t)$ de la ecuación 2.2 modela básicamente el comportamiento subumbral de la neurona. Para este modelo, la generación de un potencial de disparo tras el rebasamiento del umbral sólo implica la activación (puesta a uno) del término $X_i(t)$ que produce la inyección instantánea de corriente en las neuronas postsinápticas. Para implementar la dinámica neuronal esperada en este modelo no es necesario que el potencial de disparo se refleje como una despolarización (instantánea o no) de $V_i(t)$. Por el contrario, la activación de la neurona i provoca la caída de su potencial de membrana al potencial de reposo Φ en el instante inmediatamente posterior, como se aprecia en la segunda parte de la ecuación 2.2, siendo ésta la manera simplificada (y suficiente para las pretensiones del modelo) en que se modela la dinámica de potencial supraumbral. Por debajo del umbral, la membrana neuronal integra la actividad procedente de las neuronas presinápticas. La constante γ_i de caída del potencial permite modular la tendencia de la membrana celular a hiperpolarizarse hacia el potencial de reposo, comportándose como

un condensador que se descarga (más o menos rápidamente, en función de γ_i) cuando deja de recibir una inyección de corriente. En la figura 2.1 se muestra un ejemplo de una simulación del modelo de Vico representado por las ecuaciones 2.1 a 2.3, en el que se muestra el potencial de membrana de dos neuronas entre las que existe una conexión monosináptica.

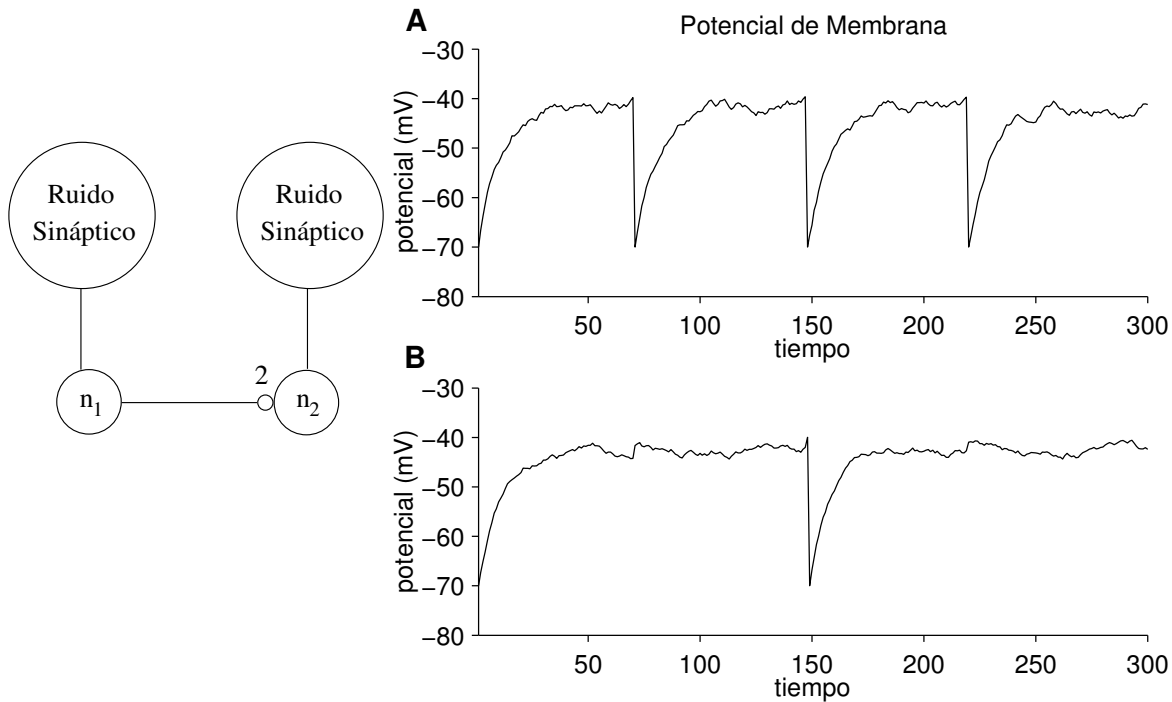


Figura 2.1: Potencial de membrana (se muestran 300 pasos de simulación en las dos gráficas de la derecha) de dos neuronas que siguen el modelo de neurona de integración y disparo propuesto en Vico [1995]; el circuito (representado en el esquema de la izquierda) consiste en esas dos únicas neuronas entre las que existe una conexión monosináptica excitadora con peso $W_{12} = 2$; en *A* se muestra el potencial de membrana de la neurona presináptica (n_1) y en *B* el de la postsináptica (n_2); el potencial de reposo para ambas neuronas es de -70 mV y el potencial umbral es de -40 mV ; ambas reciben un ruido aleatorio uniforme sináptico excitador, de manera que n_1 recibe más ruido (rango $[2, 1, 3, 6\text{ mV}]$) que n_2 (rango $[2, 2, 3, 3\text{ mV}]$), con lo que la primera dispara únicamente por efectos del ruido, mientras que los disparos de n_2 se deben a la integración del ruido con la actividad que llega de n_1 .

2.2 Ecuaciones del modelo de neurona

El modelo de neurona utilizado en este estudio parte de las ecuaciones 2.1 a 2.3 [Vico, 1995] que determinan el funcionamiento de una unidad básica de integración y disparo. En el capítulo 3 de esta memoria se analiza en profundidad la influencia de una serie de

parámetros neuronales en la correlación de la actividad de pequeñas redes de neuronas. Para estudiar mediante modelado y simulación el efecto de esos parámetros fisiológicos es necesario, en primer lugar, que éstos estén incluidos en el modelo de neurona empleado en las simulaciones. En este apartado se introduce progresivamente cada uno de esos parámetros en el modelo de neurona de partida presentado en la sección anterior. Estos parámetros, que tienen que ver directamente con factores neurofisiológicos (véase capítulo 1), son:

- *Tiempo de subida de la curva de conductancia de la membrana sináptica* (ω_{i1}), que permite modelar, indirectamente, el tiempo de subida de los potenciales postsinápticos.
- *Tiempo de bajada de la curva de conductancia de la membrana sináptica* (ω_{i2}), que permite modelar, indirectamente, el tiempo de bajada de los potenciales postsinápticos y, por tanto, su duración.
- *Latencia sináptica* (φ_i), que modela el retraso en los tiempos de transmisión de los potenciales de acción de la neurona presináptica a la postsináptica.
- *Jitter de transmisión sináptica*, que modela la variabilidad en los tiempos de transmisión sináptica.

Los tiempos de subida y bajada de la curva de conductancia de la membrana postsináptica determinarán la forma de esta curva, que se formalizará matemáticamente más adelante en este capítulo. Esta curva de conductancia determina la manera en que la neurona postsináptica integra los potenciales de acción procedentes de las neuronas presinápticas. Esta integración no es instantánea en el nuevo modelo de neurona propuesto para este estudio, sino que tiene un curso temporal característico, con una fase de subida de la conductancia y otra fase posterior de caída de la conductancia de membrana. El curso temporal de la conductancia postsináptica tras la llegada de un disparo presináptico determina directamente (a través de una integración no lineal) el curso temporal del potencial postsináptico generado (excitador o inhibidor, según la naturaleza de la sinapsis). Por otro lado, se incluirán en el modelo otros parámetros que le permitirán ser más 'realista' desde el punto de vista biológico (véase capítulo 1). Estos parámetros son:

- *Duración de los potenciales de acción* (δ), que será necesario debido a que la resolución temporal del nuevo modelo de neurona es inferior a los milisegundos (concretamente, décimas de milisegundo).

- *Duración del período refractario absoluto* (ρ), que modela el breve espacio de tiempo posterior al potencial de acción en el que disminuye la excitabilidad neuronal.
- *Constante de hiperpolarización posterior al disparo* (ϑ_i), que modela la hiperpolarización transitoria debida al cierre retardado de los canales de K^+ después del disparo de la neurona. Esta hiperpolarización lleva al potencial de membrana a valores por debajo del umbral de disparo, disminuyendo la excitabilidad neuronal, por lo que se considera como un *período refractario relativo* (dado que su duración depende del estado de la membrana neuronal en el momento de la iniciación del potencial de acción).

Las ecuaciones 2.4 y 2.5 constituyen las ecuaciones principales del *modelo general de neurona de integración y disparo* empleado en el presente trabajo. Es un modelo de la dinámica de la neurona que incluye los aspectos más relevantes de la fisiología neuronal necesarios para el análisis de los factores que influyen en la correlación de actividad neuronal. Este modelo general es una simplificación del *modelo implementado para las simulaciones*, por lo que difiere ligeramente de él en algunos detalles, siendo equivalentes ambos modelos en lo referente a la esencia del comportamiento de la neurona. Sin embargo, la presentación en este punto de un modelo general, en lugar del modelo implementado, se hace con objeto de que el funcionamiento básico de la nueva neurona de integración y disparo sea más inteligible para el lector, aislando el comportamiento modelado de los detalles de implementación. Las ecuaciones del modelo que se ha implementado para las simulaciones cuyos resultados se analizan en los siguientes capítulos se encuentran en los apéndices (capítulo 7), al final de esta memoria (ecuaciones 7.1 a 7.9).

$$I_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } V_i(t) \geq \Theta_i \wedge I_i(t) > \rho \vee \forall k < t, V_i(k) < \Theta_i \\ I_i(t-1) + 1 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (2.4)$$

$$V_i(t) = \begin{cases} \vartheta_i V_i(t-\delta-1) & \text{si } I_i(t) = \delta + 1 \\ V_i(t-1) + \sum_j S_{ji}(t) - C_i(t) + r_i(t) & \text{si } I_i(t) > \delta + 1 \end{cases} \quad (2.5)$$

La ecuación 2.4 modela el tiempo transcurrido desde la generación del último potencial de acción de una neurona. El término $I_i(t)$ de esta ecuación toma un valor de cero (se reinicia) en el instante justo en que el potencial de la neurona i sobrepasa el umbral de disparo ($V_i[t] \geq \Theta_i$), siempre y cuando la neurona no se halle en período refractario ($I_i[t] > \rho$); de esta manera, un potencial de acción se iniciará en el instante posterior al rebasamiento del umbral. En el instante inicial de cada simulación del modelo, se tiene que $I_i(0) = 0$. Además, durante todo el tiempo que transcurre hasta la generación del

primer potencial de disparo de la neurona en el instante t^d ($\forall k < t^d$, $V_i[k] < \Theta_i$; $V_i[t^d] \geq \Theta_i$), se cumple también que $I_i(k) = 0$, $\forall k \leq t^d$. A partir de la generación de un disparo en la neurona i , $I_i(t)$ se incrementa en una unidad cada instante temporal, de manera que en todo momento contiene el tiempo transcurrido desde el último disparo.

Por otro lado, el potencial de membrana de la neurona i , $V_i(t)$, está modelado por la ecuación 2.5. $V_i(t)$ es una función en dos partes: una primera parte que determina la hiperpolarización del potencial de membrana que ocurre en el instante posterior a la finalización de un potencial de acción de la neurona i ; y una segunda parte que modela la integración temporal de las señales que entran en la neurona durante el estado de reposo (ausencia de disparo) de la neurona. En el instante inicial, se considera que la neurona está en estado de reposo, es decir, $V_i(0) = \Phi$, siendo Φ el potencial de reposo para todas las neuronas.

$$J_i(t) \sim U(0, \xi_i) \quad (2.6)$$

$$r_i(t) \sim U(a, b) \quad (2.7)$$

$$R_{ji}(t) = \varphi_j + J_i[t - I_j(t) + \varphi_j] \quad (2.8)$$

$$E_{ji}(t') = W_{ji} \left(\frac{t'}{\omega_{i1}} e^{1 - \frac{t'}{\omega_{i1}}} \right)^{1/\omega_{i2}} \quad (2.9)$$

$$S_{ji}(t) = \nu_i V_i[t - I_j(t - R_{ji}[t])] E_{ji}[I_j(t - R_{ji}[t])] \quad (2.10)$$

$$C_i(t) = \gamma_i [V_i(t) - \Phi] \quad (2.11)$$

Partiendo del valor inicial del potencial de membrana, la neurona i integra, en cada instante, las señales $S_{ji}(t)$ (ecuación 2.10) provenientes de todas las neuronas presinápticas (j) que conectan con ella. Cuando una neurona presináptica dispara, el potencial de acción es transmitido, con un retraso sináptico ($R_{ij}[t]$, ecuación 2.8, que incluye una latencia sináptica $[\varphi_j]$ y un *jitter* postsináptico $[J_i(t)$, ecuación 2.6]), a la membrana de la neurona postsináptica, que lo integra de una manera que depende, básicamente, de las propiedades de conductancia de la membrana postsináptica. La conductancia de membrana ($E_{ij}[t']$) evoluciona temporalmente a partir de la llegada de un disparo presináptico ($t' = 0$) y adquiere una forma característica con una subida inicial y una bajada posterior que queda formalizada por la expresión de la ecuación 2.9. Además, la neurona recibe también señales ruidosas procedentes de la actividad neuronal de fondo (*background activity*) y que están representadas por el término $r_i(t)$ (ecuación 2.7), que habitualmente sigue una distribución uniforme acotada en el rango $[a, b]$. Por último, en la ecuación 2.5, $C_i(t)$ representa la caída de potencial hacia el reposo (hiperpolarización) debida a las pérdidas de corriente que se producen en la membrana neuronal

(ecuación 2.11). Esta caída está modulada por la constante γ_i y depende de la distancia del potencial de membrana al potencial de reposo (Φ).

A continuación se analizan con más detalle las ecuaciones 2.4 a 2.11 del modelo de neurona. En primer lugar, dado que algunas de las características fisiológicas que deben modelarse son procesos que tienen lugar en una escala temporal inferior a los milisegundos —como es el caso de los tiempos de subida de los EPSP o los *jitters* de transmisión sináptica— ha sido necesario adaptar el modelo original [Vico, 1995] para que permita incluir esos parámetros. En el modelo de Vico la generación de un potencial de acción —o disparo, que implica únicamente la activación de un $X_i(t^d)$ — tiene lugar instantáneamente en una unidad de tiempo, $t = t^d$, después de la cual el potencial de membrana se hiperpolariza hasta el potencial de reposo. Teniendo en cuenta que, como se explicó en la sección 1.2.1, la duración habitual de un potencial de acción en una neurona biológica es de un milisegundo, puede considerarse que la resolución temporal del modelo de las ecuaciones 2.1 a 2.3 es, precisamente, de un milisegundo.

Por tanto, la adaptación del modelo de partida a una escala inferior al milisegundo implica, en primer lugar, dejar de considerar la generación del potencial de acción como un proceso que ocurre de manera instantánea. Puede considerarse que la unidad temporal mínima para el modelado de los procesos fisiológicos necesarios en este estudio es una décima de milisegundo (10^{-4} s). De esta manera, atendiendo a criterios neurofisiológicos (véase capítulo 1), el potencial de acción (que implica una despolarización en la membrana neuronal que en la ecuación 2.2 del modelo de partida no está modelada) podría tener lugar en 10 unidades temporales (10^{-3} s). En la ecuación 2.5, δ es la duración del potencial de acción (normalmente, 1 ms) y determina indirectamente (el potencial de acción no está explícitamente modelado en la ecuación 2.5) la evolución del potencial de membrana, de manera que éste o bien se hiperpolariza después del disparo (cuando $I_i[t] = \delta + 1$), o bien integra la actividad que entra a la neurona (cuando $I_i[t] > \delta + 1$). (En la ecuación 7.2 del modelo implementado para las simulaciones se incluye la constante Δ como el valor del potencial de acción [habitualmente, 10 mV]; el valor del potencial de acción no influye en la dinámica neuronal y se utiliza con fines de representación, de manera que se asemeje a los potenciales de acción biológicos; el efecto de incorporar la constante δ a la dinámica neuronal, consiste en la introducción de un pequeño intervalo temporal en el que se anula la integración de actividad aferente, durante un número δ de pasos de simulación en que se genera el potencial de disparo; la incorporación de δ en el modelo no tiene mayores implicaciones fisiológicas.) El potencial de acción comienza un instante después de que el potencial de membrana traspase el umbral de disparo, siempre y cuando la neurona no se halle en período refractario.

Como se comentó en la sección 1.2.1, en la mayoría de las células nerviosas los potenciales de acción son seguidos por una hiperpolarización transitoria, el denominado *potencial de hiperpolarización posterior al disparo*, debida al cierre retardado de los canales de K^+ después del disparo de la neurona. Esta hiperpolarización es dependiente del potencial de disparo inmediatamente anterior al inicio del potencial de acción [Hodgkin and Huxley, 1952d; Nagumo et al., 1962]. En la ecuación 2.5 esta hiperpolarización se modela de manera que el potencial de membrana después del disparo no cae (se hiperpolariza) hacia el potencial de reposo, sino que se establece en un nivel que constituye un porcentaje, determinado por la constante ϑ_i de la ecuación 2.5, del potencial de membrana inmediatamente anterior al disparo. El efecto inmediato en la dinámica neuronal de la hiperpolarización posterior al disparo es una disminución transitoria de la excitabilidad neuronal, por lo que puede considerarse que introduce un período refractario en esa dinámica. Este período refractario suele decirse que es *relativo* (para distinguirlo del período refractario *absoluto*), debido a que su duración depende del estado del potencial de membrana en el momento en que se produjo el potencial de acción.

El período refractario, como se definió en la sección 1.2.1, es un breve período de tiempo en el que disminuye la excitabilidad neuronal y establece una cota superior a la frecuencia de disparo de la neurona y, por tanto, a su actividad. Para modelarlo, se ha incorporado la constante ρ en el modelo (ecuación 2.4), que introduce un *período refractario absoluto* en la dinámica neuronal. Esta constante establece un intervalo temporal, posterior al disparo, en el que la neurona no puede volver a disparar, aunque sí integra la actividad proveniente de otras neuronas que conectan con ella o del ruido neuronal de fondo. En la ecuación 2.4 debe cumplirse siempre que $\rho \geq \delta$, de manera que un valor de $\rho = \delta$ indica que no existe período refractario absoluto en la neurona.

Según la ecuación 2.5, el potencial de membrana de la neurona en cada instante es el resultado de la integración de las señales que llegan a la neurona. La excepción a este comportamiento lo constituyen el instante posterior al disparo (donde ocurre, como se ha visto, una hiperpolarización transitoria) y el tiempo de duración de un potencial de acción. El término $S_{ji}(t)$ de la ecuación 2.5 modela la entrada a la neurona i de señales provenientes de otras neuronas (j) que establecen sinapsis con ella. Como se introdujo en el apartado 1.2.1, la llegada del potencial sináptico de la neurona presináptica a los terminales axónicos desencadena una serie de procesos bioquímicos y eléctricos en la *hendidura sináptica* que afectan a la neurona postsináptica, con objeto de que se produzca la comunicación entre las dos neuronas. De esta manera, el potencial de membrana de la neurona postsináptica se distorsiona abandonando el potencial de reposo para llevar a la célula a un nivel denominado *potencial sináptico*. Si la sinapsis es exci-

tadora, se producirá en la membrana de la neurona postsináptica un potencial excitador (EPSP), mientras que si la sinapsis es inhibitora, el potencial postsináptico será inhibitor (IPSP). En definitiva, el potencial de acción procedente de la neurona presináptica no se integra instantáneamente en la membrana postsináptica cuando llega a la misma, sino que se produce una integración temporal modulada por las propiedades eléctricas —de conductancia— y bioquímicas de la sinapsis y la membrana celular.

En la ecuación 2.10 se ha desarrollado el término $S_{ij}(t)$ de la ecuación 2.5. Puede observarse cómo $S_{ji}(t)$ es proporcional al potencial de membrana de la neurona postsináptica (i) en el instante en que llega el potencial de acción de la neurona presináptica (j) (teniendo en cuenta la existencia de una latencia sináptica $[\varphi_j]$ y de un *jitter* postsináptico $[J_i(t)]$ que retrasan la llegada del disparo presináptico y la generación del potencial postsináptico, respectivamente). Con esto, se consigue que la integración de las señales que llegan a la neurona procedentes de otras neuronas dependa del estado de la membrana postsináptica en el momento en que llega un potencial de acción presináptico y se produce el potencial postsináptico. De este modo, como ocurre en las neuronas biológicas [Hodgkin and Huxley, 1952d; Nagumo et al., 1962], la membrana neuronal será más excitable cuanto más cerca se halle de su nivel de potencial de reposo. El potencial postsináptico en el instante en que llega el disparo presináptico, además, está multiplicado en la ecuación 2.10 por una constante ν_i , que modula la integración de la señal transmitida por la neurona presináptica. Además, el potencial postsináptico adquirirá una forma característica (véase capítulo 1) que, como se ya se ha dicho, depende, entre otros factores, de las propiedades de conductancia de la membrana postsináptica. Para modelar este aspecto, en la ecuación 2.10 se ha introducido el término $E_{ji}(t)$, cuyo desarrollo formal se muestra en la ecuación 2.9. Este término permite que la integración de un potencial de acción presináptico no sea instantánea, sino que se module a lo largo del tiempo, desde el instante en que llega el disparo en la neurona presináptica. El resultado de esta integración será la generación de un EPSP o IPSP en la membrana postsináptica.

Un aspecto importante que debe modelarse en la transmisión sináptica es el retraso en los tiempos de transmisión de los potenciales de acción de la neurona presináptica a la postsináptica. Como se comentó en el apartado 1.2.1, cuando una neurona genera un potencial de acción, éste no es transmitido de manera instantánea a las neuronas postsinápticas con las que contacta, sino que, debido fundamentalmente a las propiedades conductoras de la membrana axónica, existe un *retraso sináptico* entre el disparo de la neurona presináptica y la generación del correspondiente EPSP o IPSP en cada neurona con la que establece sinapsis. Esta latencia sináptica varía entre distintas neuronas

(biológicas), aunque puede situarse alrededor de 1 ms . En la ecuación 2.8 se ha introducido la constante φ_j , que puede ser diferente para cada neurona presináptica, y que representa esa latencia sináptica en la llegada del disparo a la neurona postsináptica.

Además de lo explicado en el párrafo anterior, entre dos neuronas i y j , pre y postsináptica, no siempre se produce el mismo retraso sináptico en la transmisión del potencial de acción. Como se comentó en el apartado 1.2.1, existe una variabilidad en los tiempos de transmisión sináptica que depende de múltiples factores y que a su vez varía entre distintos tipos de neuronas y distintas áreas cerebrales (por ejemplo, de la vía visual de los mamíferos). Esta variabilidad en los tiempos de transmisión para una misma sinapsis se denomina *jitter*. El término que modela el *jitter* en la transmisión sináptica se ha introducido en la ecuación 2.8 (que modela el retraso total de transmisión sináptica), y se formula en la ecuación 2.6 como una variable aleatoria que toma valores enteros procedentes de una distribución uniforme acotada en el rango $[0, \xi_i]$. En las neuronas biológicas, el *jitter* de transmisión sináptica depende de múltiples factores (véase capítulo 1). En el modelo de neurona se ha considerado el *jitter* como un factor postsináptico y como tal está introducido en la ecuación 2.8.

La latencia sináptica y el *jitter* se han incluido ambos en el término $R_{ji}(t)$ de la ecuación 2.8. $R_{ji}(t)$ representa el retraso en la iniciación de un potencial postsináptico desde que se produce el consiguiente potencial de acción en la neurona presináptica. Por ello, para calcular $R_{ji}(t)$ deben sumarse la latencia sináptica (φ_j) y el *jitter* postsináptico, obteniendo este último como un valor aleatorio (procedente de una distribución uniforme acotada) que se genera en el instante en que el potencial de acción presináptico llega a la neurona postsináptica.

La expresión de la ecuación 2.9 puede denominarse *curva de conductancia de membrana*. Como se observa en esta ecuación, la integración temporal del potencial de acción presináptico está modulada por el valor del peso sináptico W_{ji} . Esto conlleva, por un lado, a que la amplitud del potencial postsináptico resultante sea directamente proporcional al peso de interconexión de las neuronas. Por otro lado, el signo del peso sináptico —positivo, si la sinapsis es excitadora, o negativo, si es inhibitoria— determina también la forma de la curva de conductancia. Si el peso es positivo, la curva de conductancia tendrá una fase inicial de subida (conforme aumenta t) hasta alcanzar su máxima amplitud. Posteriormente, la curva experimenta una bajada y se va acercando progresivamente a una asíntota situada en cero. Esto quiere decir que, para un conexión excitadora, la integración de un potencial de acción presináptico se distribuye en el tiempo de manera que en una fase inicial va aumentando (hasta alcanzar un valor de integración máxima), y posteriormente la integración va disminuyendo y tiende a cero a lo largo del tiempo. El

resultado será la generación de un EPSP en la membrana postsináptica. De manera similar, una sinapsis inhibitora da lugar a una integración que en una primera fase disminuye y, posteriormente, se incrementa, originando un IPSP en la membrana postsináptica.

La forma de la curva de conductancia determina, indirectamente, la forma de los potenciales postsinápticos. De esta manera, una curva de conductancia con una subida rápida dará lugar a un EPSP con tiempo de subida corto. Igualmente, la anchura de la curva de conductancia (que puede medirse, para una sinapsis excitadora, como la duración de la integración al 50% de la amplitud máxima de la curva) determina la anchura de los potenciales postsinápticos. La expresión matemática de la curva de conductancia de la ecuación 2.9 contiene dos parámetros, ω_{i1} y ω_{i2} , que permiten regular, respectivamente, el tiempo de subida y de bajada de la curva de conductancia de la membrana postsináptica.

En las simulaciones que se analizan en el capítulo 3 se pretende estudiar el efecto de parámetros independientes en la correlación de actividades entre neuronas conectadas monosinápticamente. Por ejemplo, en dicho capítulo se analiza el efecto de la modificación del tiempo de subida de los EPSP de manera independiente a otros parámetros, como pueden ser la amplitud del EPSP o el tiempo de caída del mismo. La parametrización de la curva de conductancia en base a esos dos parámetros, ω_{i1} y ω_{i2} , permite estudiar el efecto de distintos parámetros de los EPSP de manera independiente. Tradicionalmente, la curva de conductancia de la membrana postsináptica se modela mediante una función con un solo parámetro (ω), denominada *función alfa* (ecuación 2.12). Sin embargo, con esta función no es posible modificar el tiempo de subida de la curva de conductancia —e indirectamente del potencial sináptico— sin afectar también al tiempo de bajada de esta curva —y así mismo al tiempo de bajada del potencial sináptico. Por tanto, para el estudio presentado en el capítulo 3 se necesita una ecuación diferente a la de la función alfa, como es el caso de la función $E_{ji}(t)$ de la ecuación 2.9.

$$a(t) = \alpha \frac{t}{\omega} e^{-t/\omega} \quad (2.12)$$

En la figura 2.2 se muestran diferentes ejemplos de funciones alfa en las que se modifica exclusivamente la constante ω , que afecta a la 'forma' de la curva pero no a su amplitud, como puede verse en la figura. La función alfa vale cero en el instante $t = 0$ y cuando $t \rightarrow \infty$ (esto es, la función tiene una asíntota horizontal en el valor cero). Si se denomina *tiempo de subida* de la función alfa al tiempo (número de pasos) que transcurre desde el instante $t = 0$ (y, por tanto, $a(t) = 0$) hasta la máxima amplitud de la curva, y *tiempo de bajada* el transcurrido desde la máxima amplitud hasta que la curva alcanza un valor $a(t) = \epsilon \approx 0$, puede decirse que ω afecta simultáneamente a estos dos tiempos.

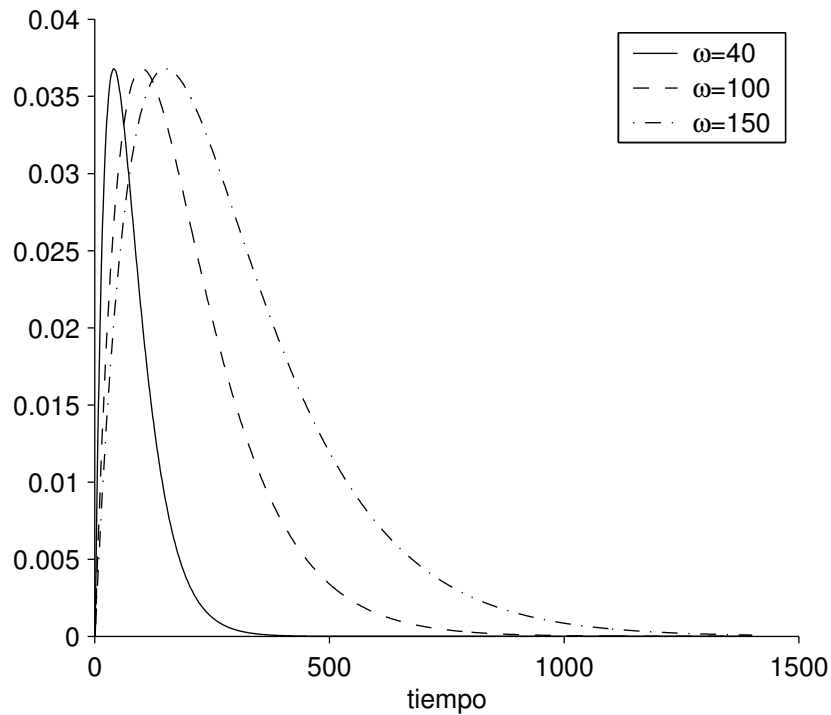


Figura 2.2: Ejemplo de funciones alfa con diferentes valores para la constante ω (véase ecuación 2.12); $\alpha = 0, 1$ para las tres curvas mostradas.

Siguiendo con la ecuación 2.5, el término $C_i(t)$ aparece con signo negativo y modela la tendencia del potencial de membrana a caer hacia el potencial de reposo. Como ocurría en el modelo original de partida, la constante γ_i (ecuación 2.11) regula esa tendencia hacia el potencial de reposo. La inclusión de $C_i(t)$ en la ecuación 2.5 hace que la integración de las señales que entran a la neurona no se realice de manera lineal. Por este motivo, puede considerarse que $C_i(t)$ modela las pérdidas de corriente que se producen en la membrana neuronal y que en los modelos de integración y disparo tradicionales (véase sección 1.3.2) está determinada por la constante de tiempo ($\tau = RC$).

Por último, el modelo de neurona (ecuación 2.5) incluye el término $r_i(t)$ en la ecuación del potencial de membrana. Al igual que en el modelo de partida, la neurona integra en cada instante, además de las señales provenientes de las neuronas presinápticas, una señal ruidosa $r_i(t)$ que representa el ruido neuronal de fondo (*background noise*). En las simulaciones de los capítulos siguientes, este ruido procede, en la mayoría de los casos, de una distribución aleatoria uniforme acotada (ecuación 2.7). En otros casos se emplea una distribución aleatoria normal ($r_i[t] \sim N[\mu_i, \sigma_i]$) para modelar el ruido. La elección de una u otra distribución aleatoria se especifica para cada simulación en los siguientes capítulos.

2.3 Estudio de las propiedades del modelo

Una vez introducidas las ecuaciones del modelo de neurona en el apartado anterior, resulta conveniente analizar su funcionamiento. Para ello, el modelo se ha implementado en un lenguaje de programación y se han llevado a cabo simulaciones de circuitos de distinto tamaño con objeto de extraer las características principales de su dinámica. El circuito más pequeño que puede analizarse es el formado únicamente por dos neuronas — n_1 , la presináptica, y n_2 , la postsináptica— entre las que existe una conexión de n_1 a n_2 como la que se muestra en el esquema de la izquierda de la figura 2.3. Este mismo circuito es el que también se usará en el capítulo 3 para llevar a cabo un análisis detallado de los parámetros que influyen en la correlación de actividad entre neuronas de una red.

Una vez seleccionado el tipo de circuito básico para el estudio del funcionamiento del sistema, es preciso determinar los valores estándar para los distintos parámetros que se incluyen en las ecuaciones del modelo. Para ello, a partir de este punto y a lo largo de toda esta memoria, la referencia a los parámetros del modelo se hará en relación a las ecuaciones 7.1 a 7.9 del modelo implementado para las simulaciones (véase apéndice 1). La elección de los valores estándar para los parámetros se basa meramente en criterios neurofisiológicos y algunas restricciones computacionales (que se comentarán en su momento), de manera que el sistema se comporte de modo similar a circuitos elementales equivalentes (en un determinado nivel de abstracción) localizados en la vía visual de los mamíferos. A continuación se analizan cada uno de esos parámetros y se precisan los valores estándar que toman. Estos valores serán modificados en distintas simulaciones con objeto de analizar su influencia en el sistema, de manera que cuando de muestren los resultados de dichas simulaciones se indicará cuáles son los valores no estándar que se han usado.

Cualquier circuito de neuronas que se rija por el modelo presentado en el apartado anterior necesita la provisión de alguna señal externa para que se inicie la actividad, esto es, para que las neuronas disparen. Esta entrada externa en el modelo es una señal ruidosa $r_i(t)$ que toma valores a lo largo del tiempo según alguna distribución aleatoria de probabilidad. La distribución de probabilidad que se usa en la mayoría de las simulaciones es una distribución uniforme acotada en un rango, aunque también (como se verá en capítulos posteriores) pueden usarse distribuciones normales (más costosas computacionalmente que las primeras). En el circuito que se muestra en la figura 2.3, la neurona n_1 dispara únicamente como consecuencia de la señal ruidosa. Es considerada por ello una neurona *conductora* o *driver*. El rango estándar de la distribución uniforme del ruido que se le suministra a una neurona conductora es de $[2, 1, 3, 6 \text{ mV}]$, consiguiendo con

ello una frecuencia de disparos de $100 s^{-1}$. Las neuronas *no conductoras* de un circuito deben disparar sólo como consecuencia de la provisión de disparos de otras neuronas. Tal es el caso de la neurona n_2 de la figura 2.8. Es necesario que el potencial de membrana de la neurona no conductora esté cercano al umbral de disparo, sin sobrepasarlo, por efecto únicamente de la señal ruidosa de entrada. Con ello se consigue que con unos pocos disparos de la neurona presináptica la neurona postsináptica sobrepase su umbral de disparo. Esto es consistente con los datos neurofisiológicos de *eficacia sináptica* y *contribución sináptica* (como se verá más adelante) en las regiones cerebrales tomadas como referencia. El rango de ruido estándar de una neurona no conductora es de $[2, 2, 2, 3 mV]$ (distribución uniforme acotada). Esto suele dar, para una conexión monosináptica como la de la figura 2.8 y con el resto de los parámetros estándar que se verán a continuación, una frecuencia de $165 s^{-1}$.

Cuando la distribución de probabilidad para el ruido sináptico es una normal, se toman unos valores estándar para las neuronas conductoras con una media de $\mu_i = 2,8 mV$ y una desviación típica de $\sigma_i = 0,5 mV$, lo que da una frecuencia de disparo de $75 s^{-1}$; para las neuronas no conductoras los valores estándar son $\mu_i = 2,6 mV$ y $\sigma_i = 0,5 mV$, con una frecuencia de disparo de $115 s^{-1}$ para un peso de conexión de $W_{12}=7$ en un circuito monosináptico. Las distribuciones de probabilidad normales usadas presentan la función de densidad de probabilidad que se muestra en la ecuación 2.13, siendo x el valor del ruido en un instante $t = t'$.

$$g_i(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_i^2}} e^{-\frac{(x-\mu_i)^2}{2\sigma_i^2}} \quad (2.13)$$

El valor estándar del umbral de disparo para todas las neuronas de un circuito está fijado en $\Theta_i = -40 mV$. El potencial de reposo estándar es de $\Phi = -70 mV$. El potencial de disparo para todas las simulaciones se fija en $\Delta = 10 mV$, siendo la duración del disparo $\delta = 1 ms$ para todas las neuronas simuladas a lo largo de este estudio. Por otro lado, la constante de caída del potencial de membrana tiene un valor estándar de $\gamma_i=0,1$, teniendo la constante que regula la caída del potencial después de cada disparo un valor de $\vartheta_i=0,2$. La duración del período refractario absoluto que se inicia tras cada potencial de acción se fija inicialmente en $\rho = 2,5 ms$ (este valor incluye la duración del potencial de acción). Respecto al retraso sináptico, éste suele estar fijado a $\varphi_i = 1 ms$, con un *jitter* de transmisión $J_i(t)$ que sigue una distribución aleatoria uniforme de probabilidad en un rango $[0, 0,5 ms]$ (aunque en algunas simulaciones que se presentan en capítulos posteriores se usa una distribución normal).

Respecto a los potenciales postsinápticos, son muchos los parámetros que deben te-

nerse en cuenta en su modelado —como se puede ver en las ecuaciones 7.4 a 7.8— para determinar su forma, amplitud y duración. Lo primero que influye determinantemente en la configuración de los potenciales sinápticos es el peso de la conexión aferente. En una conexión monosináptica típica, como la de la figura 2.3, esta conexión suele ser excitadora y su peso se establece en $W_{12}=5$. Por otro lado, la modulación de la provisión de corriente que se introdujo en la ecuación 7.4 también influye, a través de sus parámetros, en los potenciales sinápticos que se generan. Los valores estándar de estos parámetros son $\omega_{i1} = 0,5 \text{ ms}$, $\omega_{i2} = 4 \text{ ms}$, $\alpha_i=0,1$, $\lambda_i = 250 \text{ ms}$. Por último, la amplitud de los potenciales sinápticos también depende de la constante de modulación ν_i que se introduce en la ecuación 7.7. El valor de esta constante en la implementación del modelo en todas las simulaciones de este estudio se toma de manera que la amplitud de los potenciales sinápticos sea máxima a un nivel de -80 mV y cero a un nivel de 0 mV .

En la figura 2.3 se muestran los potenciales de membrana de dos neuronas conectadas monosinápticamente. Todos los parámetros de la simulación son los que se han fijado como estándar en los párrafos anteriores, con la salvedad de que la neurona n_2 no recibe ruido, con objeto de mostrar la forma aislada de los potenciales postsinápticos. El potencial de n_1 parte del reposo y se sitúa cerca del umbral de disparo para disparar con una frecuencia de 100 s^{-1} . Los disparos de n_1 generan EPSP en n_2 en instantes posteriores a cada disparo en n_1 según el retraso sináptico y el *jitter*, y con diferente amplitud, como se aprecia en la figura, según el nivel de potencial en el momento en que se inicia el EPSP.

En la figura 2.4 se muestra un EPSP aislado, generado a un nivel de potencial de reposo en una neurona que no recibe señal de ruido sino sólo la provisión de corriente de otra neurona. La caracterización habitual de un EPSP implica la determinación del tiempo de subida (o *rise time*) —que se mide desde el inicio del EPSP hasta el momento en que alcanza la amplitud máxima— así como el cálculo de la duración del EPSP a la mitad de su amplitud máxima. Como se ve en la figura, para un EPSP medido en potencial de reposo y con los parámetros estándar de simulación, el tiempo de subida se sitúa en $2,9 \text{ ms}$, mientras que la duración se establece en $8,3 \text{ ms}$ y su amplitud máxima es de $3,85 \text{ mV}$.

Del mismo modo, en la figura 2.5 se muestra un EPSP promediado a lo largo de una simulación con los parámetros estándar, con la excepción del ruido de n_1 , el umbral de disparo de n_2 y el *jitter* (véase pie de figura). La caracterización de este EPSP arroja unos valores de $2,9 \text{ ms}$ para el tiempo de subida, $8,7 \text{ ms}$ para la duración a amplitud media y una amplitud máxima de $2,35 \text{ mV}$.

En la figura 2.6 se muestra el efecto que tienen algunos parámetros del modelo en la forma y amplitud de los potenciales sinápticos. Los parámetros que influyen en el poten-

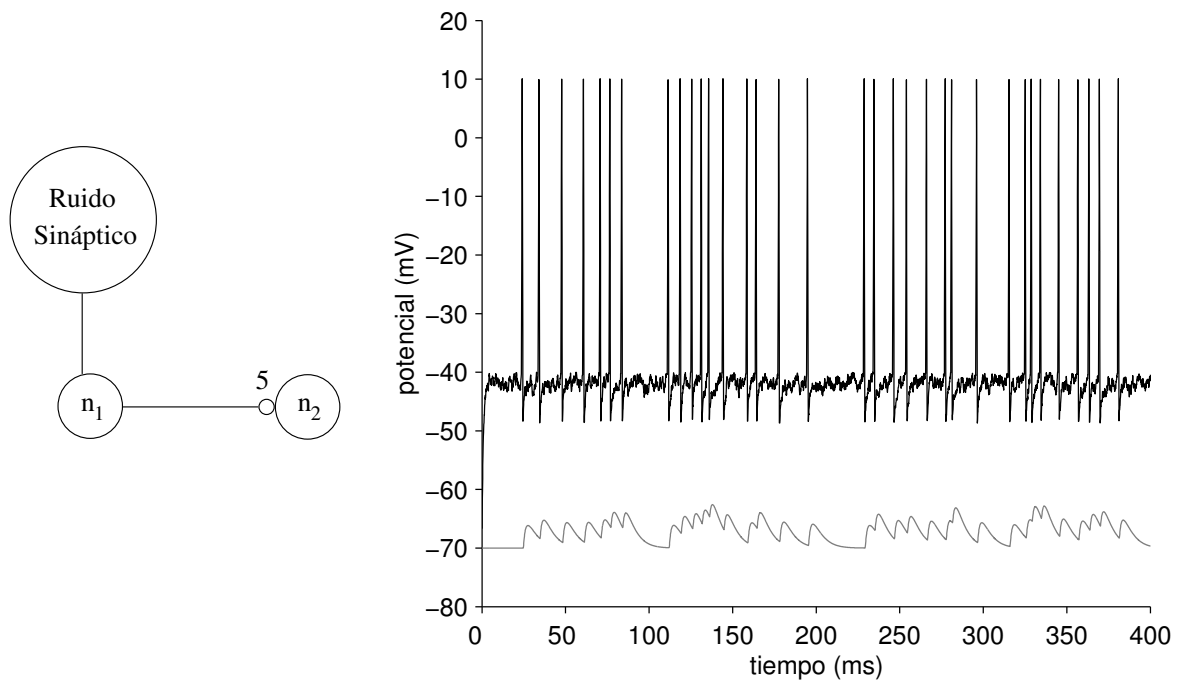


Figura 2.3: Potencial de membrana (gráfica de la derecha) de una simulación de un circuito de dos neuronas entre las que existe una conexión monosináptica de peso $W_{12} = 5$ (como se muestra en el esquema de la izquierda); la neurona n_1 (señal superior, en negro) recibe una señal ruidosa de distribución aleatoria uniforme en el rango estándar $[2, 2, 3, 6 \text{ mV}]$, mientras que n_2 (señal inferior, en gris) no recibe entrada de ruido para evidenciar la forma de los EPSP que produce la conexión de n_1 a n_2 ; se muestran 4.000 pasos de simulación, equivalentes a 400 ms ; el resto de los parámetros son los estándar (véase en el texto).

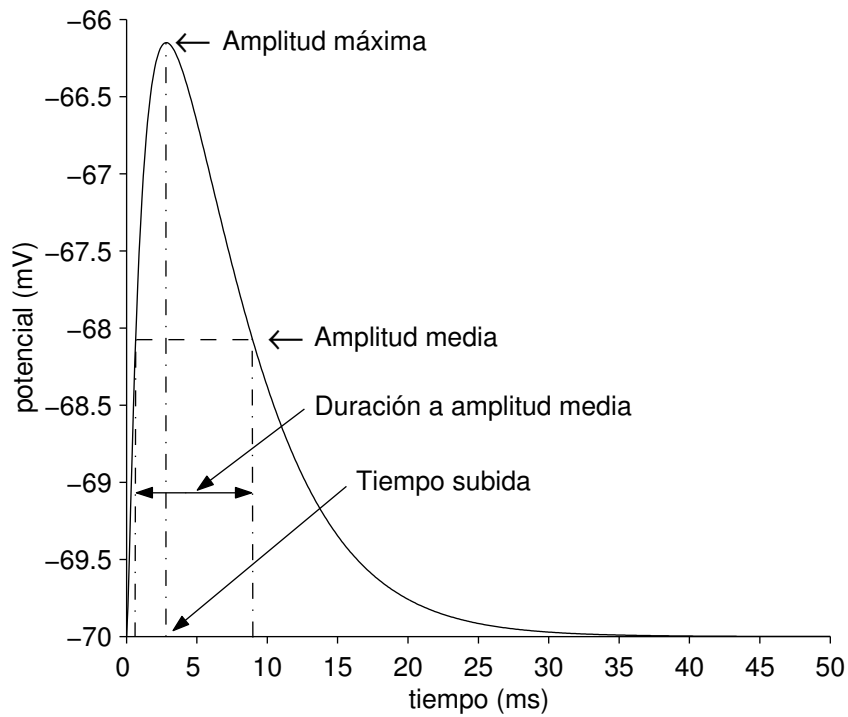


Figura 2.4: Ejemplo de potencial excitador postsináptico (EPSP) en una neurona postsináptica (n_2) como la que se muestra en el esquema de la figura 2.3; n_2 no recibe ruido para que se aprecie claramente el EPSP; constantes de conductancia de la membrana de n_2 (véanse las ecuaciones del modelo): $\omega_{21} = 0,5 \text{ ms}$, $\omega_{22} = 4 \text{ ms}$, $\alpha_2 = 0,1$, $\lambda_2 = 250 \text{ ms}$; peso de conexión $W_{12} = 5$; se muestran 50 ms relativos al inicio de un EPSP; tiempo de subida del EPSP = $2,9 \text{ ms}$; duración del EPSP a amplitud media = $8,3 \text{ ms}$; amplitud máxima del EPSP = $3,85 \text{ mV}$.

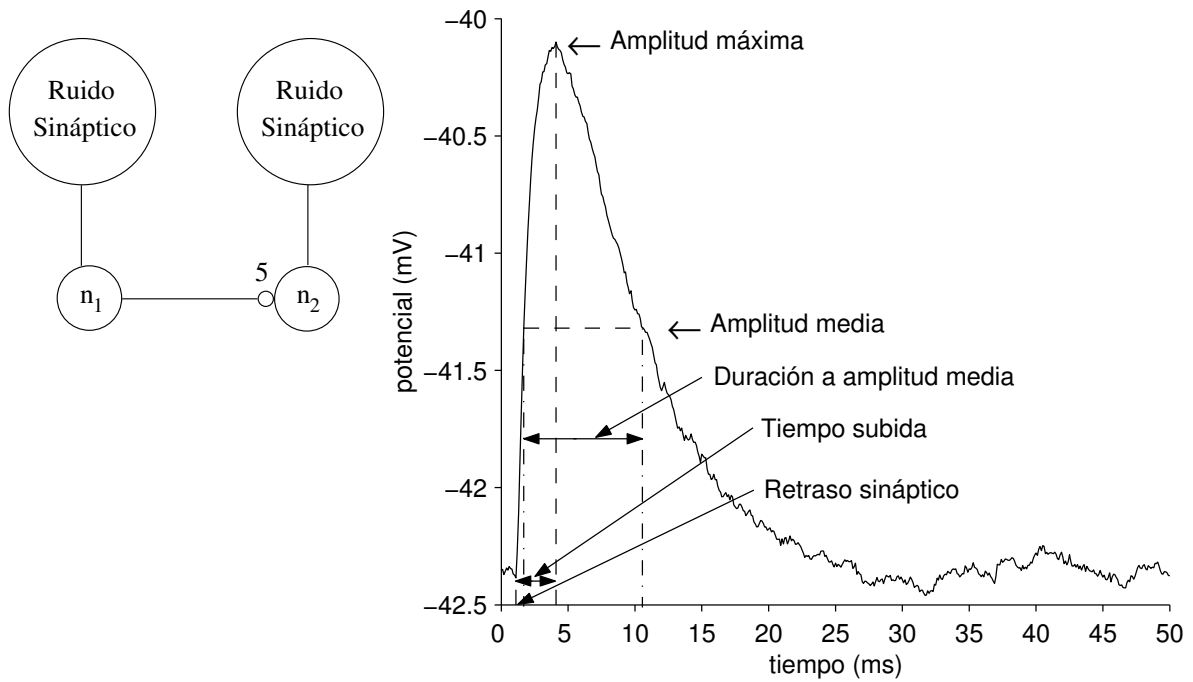


Figura 2.5: Ejemplo de potencial excitador postsináptico (EPSP) promediado de una neurona postsináptica (n_2) como la que se muestra en el esquema de la izquierda; n_2 recibe un ruido en el rango $[2, 2, 3, 3 mV]$; n_1 recibe un ruido de baja amplitud en el rango $[2, 1, 3, 4 mV]$ (frecuencia: $5, 8 s^{-1}$) para evitar el solapamiento de los EPSP en n_2 ; se muestra el promedio de todos los EPSP producidos en n_2 por los disparos de n_1 (total disparos de n_1 : 588 en 10^6 pasos de simulación); el umbral de disparo de n_2 es $\Theta_2 = 10 mV$ para evitar que n_2 dispare; constantes de conductancia de la membrana de n_2 (véanse las ecuaciones del modelo): $\omega_{21} = 0, 5 ms$, $\omega_{22} = 4 ms$, $\alpha_2 = 0, 1$, $\lambda_2 = 250 ms$; peso de conexión $W_{12} = 5$; el resto de los parámetros son los estándar del modelo (véase en el texto); se muestran 50 ms relativos al disparo de n_1 ; retraso sináptico $\varphi_1 = 1 ms$, con jitter $J_2(t) = 0 ms \forall t \in [1, \Lambda]$; tiempo de subida del EPSP promediado = 2,9 ms; duración del EPSP promediado a amplitud media = 8,7 ms; amplitud máxima del EPSP promediado = 2,35 mV.

cial sináptico son, por un lado, los que modelan la modulación de la corriente con que la neurona presináptica provee a la postsináptica, y que aparecen en las ecuaciones 7.4 y 7.8, concretamente ω_{i1} , ω_{i2} , α_i y λ_i . Además, también influyen en la configuración de los potenciales sinápticos el peso de la sinapsis W_{ij} (ecuación 7.1), así como la constante de caída del potencial de membrana γ_i (ecuación 7.2). Como se ve en la figura 2.6, la constante ω_{i1} influye fundamentalmente en el tiempo de subida del potencial postsináptico, lo cual también afecta ligeramente a la duración del potencial postsináptico (medida a mitad de su amplitud en la figura) y en menor medida a la amplitud de dicho potencial. Por su parte, la constante ω_{i2} condiciona la duración del potencial postsináptico y afecta también en menor grado al tiempo de subida y la amplitud. Modificando la constante γ_i es posible conseguir potenciales postsinápticos con tiempos de subida muy cortos, incluso menores que los que se consiguen simplemente modificando ω_{i1} ; la duración del potencial postsináptico también se ve afectada, aunque en menor medida, por el valor que toma este parámetro; sin embargo, como se observa en las gráficas, la amplitud de los potenciales se ve seriamente influida por γ_i . Por último, la modificación del peso de la conexión W_{ij} sólo condiciona la amplitud de los potenciales sinápticos, sin afectar a su forma y duración.

Teniendo en cuenta los datos analizados en la figura 2.6 y lo dicho arriba, es necesario precisar un par de cuestiones sobre el modelado de los potenciales sinápticos en virtud de las ecuaciones del modelo. En primer lugar, el parámetro α_i actúa como un coeficiente multiplicativo en la ecuación 7.4, por lo que tiene un efecto similar al de los pesos sinápticos, esto es, modula la amplitud de los potenciales sinápticos. Por ello, se usará en las simulaciones presentadas en el capítulo 3 para normalizar en amplitud los EPSP con distintos tiempos de subida o duración. Como se ha señalado anteriormente, la asignación de valores por encima del valor estándar de 0,1 al parámetro γ_i permite conseguir potenciales sinápticos de subida rápida, más consistentes con los datos neurofisiológicos (por ejemplo, potenciales sinápticos similares a los generados en conexiones retino-geniculadas [Cleland et al., 1971b,a; Eysel, 1976; Bloomfield and Sherman, 1988; So and Shapley, 1979; Hamos et al., 1987; Usrey et al., 1999; Hohnke and Sur, 1999]) que los potenciales sinápticos —de tiempo de subida 2,9 ms— usados en las simulaciones que se presentan en los siguientes capítulos. La razón por la que se ha desestimado el empleo de estos potenciales de subida rápida no es otra que la existencia de restricciones computacionales: la elección de valores altos para γ_i disminuye drásticamente la eficacia sináptica de las conexiones y obliga a elevar considerablemente los tiempos de cómputo necesarios para la obtención de trenes de disparos significativos en los circuitos de neuronas estudiados.

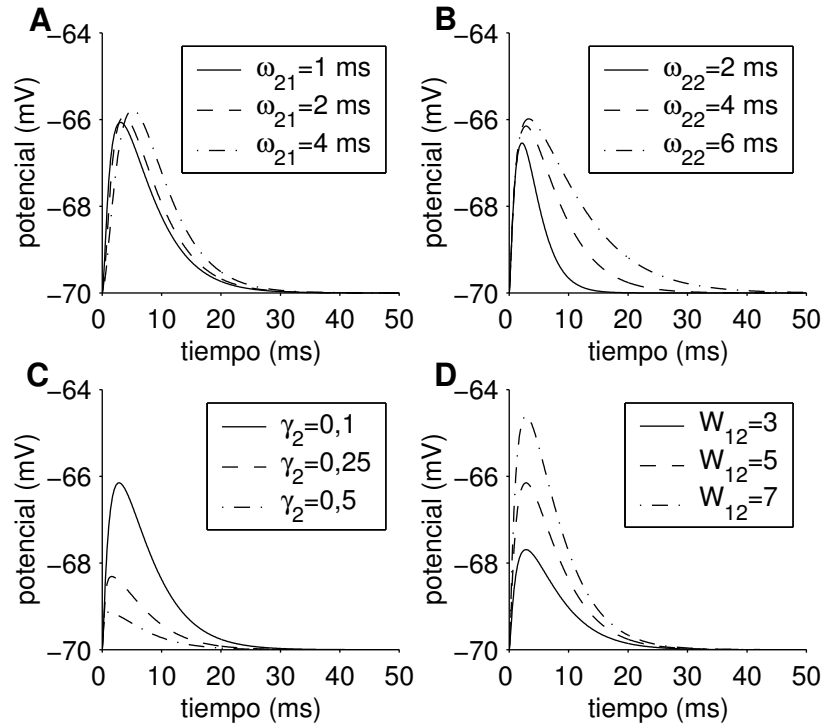


Figura 2.6: Efecto de los parámetros que modulan la integración de los potenciales de acción de una neurona presináptica n_1 en una postsináptica n_2 , en función de las propiedades de conductancia de la membrana postsináptica (ecuaciones 7.1, 7.2 y 7.4); se analiza un circuito como el del esquema de la figura 2.3; se muestran los EPSP aislados a nivel de potencial de reposo en simulaciones con los parámetros estándar, a excepción de ω_{21} en A, ω_{22} en B, γ_2 en C y W_{12} en D y sin ruido en la neurona n_2 ; en A se muestran unos EPSP con distintos valores para el parámetro ω_{21} (para $\omega_{21} = 1 \text{ ms}$: tiempo de subida del EPSP $3,2 \text{ ms}$, duración del EPSP a amplitud media $8,5 \text{ ms}$, amplitud máxima $3,93 \text{ mV}$; para $\omega_{21} = 2 \text{ ms}$: subida $3,8 \text{ ms}$, duración 9 ms , amplitud $4,07 \text{ mV}$; para $\omega_{21} = 4 \text{ ms}$: subida $5,2 \text{ ms}$, duración $10,1 \text{ ms}$, amplitud $4,22 \text{ mV}$); en B se muestran unos EPSP con distintos valores para ω_{22} (para $\omega_{22} = 2 \text{ ms}$: subida $2,3 \text{ ms}$, duración 5 ms , amplitud $3,46 \text{ mV}$; para $\omega_{22} = 4 \text{ ms}$: subida $2,9 \text{ ms}$, duración $8,3 \text{ ms}$, amplitud $3,85 \text{ mV}$; para $\omega_{22} = 6 \text{ ms}$: subida $3,4 \text{ ms}$, duración $11,7 \text{ ms}$, amplitud $4,02 \text{ mV}$); en C los EPSP tienen distinto valor para γ_2 (para $\gamma_2=0,1$: subida $2,9 \text{ ms}$, duración $8,3 \text{ ms}$, amplitud $3,85 \text{ mV}$; para $\gamma_2=0,25$: subida $1,7 \text{ ms}$, duración $7,4 \text{ ms}$, amplitud $1,69 \text{ mV}$; para $\gamma_2=0,5$: subida $1,1 \text{ ms}$, duración $7,1 \text{ ms}$, amplitud $0,87 \text{ mV}$); en D se modifica el peso de la conexión W_{12} para dar distintos EPSP (para $W_{12}=3$: subida $2,9 \text{ ms}$, duración $8,3 \text{ ms}$, amplitud $2,3 \text{ mV}$; para $W_{12}=5$: subida $2,9 \text{ ms}$, duración $8,3 \text{ ms}$, amplitud $3,85 \text{ mV}$; para $W_{12}=7$: subida $2,9 \text{ ms}$, duración $8,3 \text{ ms}$, amplitud $5,39 \text{ mV}$).

Por otro lado, en la figura 2.7 se muestra simultáneamente el efecto del ruido en la neurona postsináptica junto con la generación de los EPSP como consecuencia de los disparos de la neurona presináptica. El potencial de membrana de n_2 , a pesar del ruido, se mantiene por debajo de su umbral de disparo, salvo en aquellos momentos en los que la generación de uno o varios EPSP despolarizan la membrana neuronal por encima del valor de umbral.

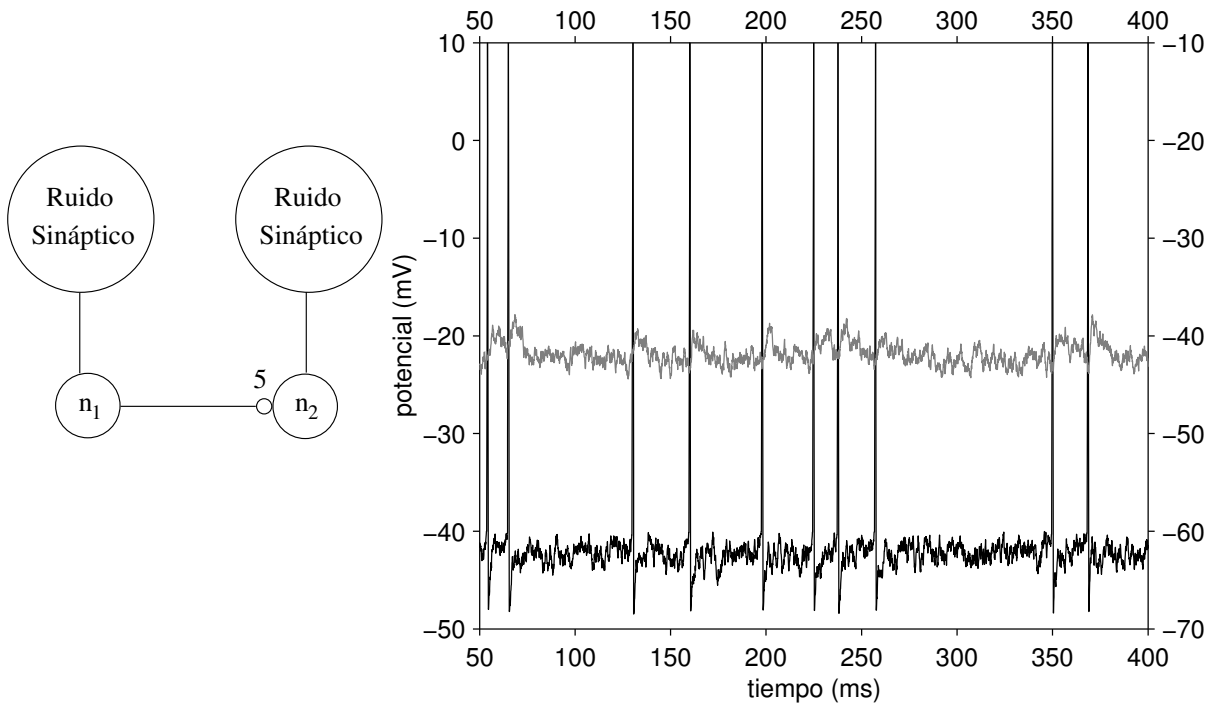


Figura 2.7: Potencial de membrana (gráfica de la derecha) de una simulación de un circuito de dos neuronas entre las que existe una conexión monosináptica de peso $W_{12} = 5$ (como se muestra en el esquema de la izquierda); la neurona n_1 (señal en negro, referida al eje de la izquierda) recibe una entrada ruidosa de distribución aleatoria uniforme en el rango $[2, 2, 3, 45 \text{ mV}]$ (frecuencia de disparo 20 s^{-1}), mientras que n_2 (señal gris referida al eje de la derecha, desplazada verticalmente respecto al potencial de n_1 para distinguirlo de éste) recibe un ruido en el rango $[2, 2, 3, 3 \text{ mV}]$; el umbral de disparo de n_2 se sitúa en 10 mV para evitar que n_2 dispare (todos los disparos que aparecen son de n_1); se muestran 3.500 pasos de simulación, equivalentes a 350 ms a partir del instante $t = 50 \text{ ms}$; el resto de los parámetros son los estándar (véase en el texto).

Por último, en la figura 2.8 se muestra la producción de disparos en una neurona postsináptica como consecuencia de la integración del ruido sináptico y la corriente proveniente de la neurona presináptica después de cada disparo de ésta.

En la tabla 2.1 se muestra una recopilación de los valores estándar que toman los parámetros fisiológicos del sistema (para un circuito monosináptico con conexión excitadora) y que se han ido introduciendo a lo largo de esta sección. También se incluye en

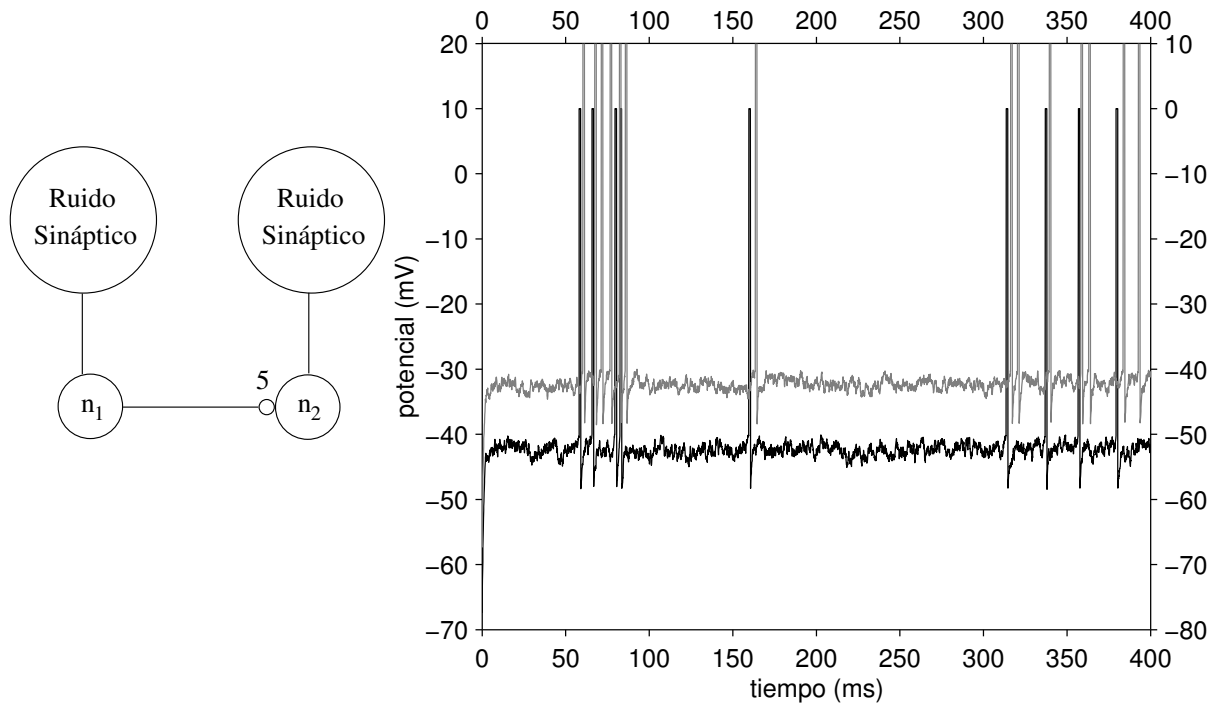


Figura 2.8: Potencial de membrana (gráfica de la derecha) de una simulación de un circuito de dos neuronas entre las que existe una conexión monosináptica de peso $W_{12} = 5$ (como se muestra en el esquema de la izquierda); la neurona n_1 (señal en negro, referida al eje de la izquierda) recibe una entrada ruidosa de distribución aleatoria uniforme en el rango $[2, 2, 3, 45mV]$ (frecuencia de disparo $20 s^{-1}$), mientras que n_2 (señal gris referida al eje de la derecha, desplazada verticalmente respecto al potencial de n_1 para distinguirlo de éste) recibe un ruido en el rango $[2, 2, 3, 3mV]$ ($30 s^{-1}$); se muestran 4.000 pasos de simulación, equivalentes a $400 ms$; el resto de los parámetros son los estándar (véase en el texto).

esta tabla una breve descripción de cada uno de los parámetros, a modo de referencia.

Tabla 2.1: Valores estándar para los parámetros fisiológicos usados en las simulaciones, tomando como referencia un circuito monosináptico excitador (de n_1 a n_2).

| <i>Parámetro Fisiológico</i> | <i>Descripción</i> | <i>Valor o Rango por Defecto</i> |
|------------------------------|--|---------------------------------------|
| $r_1(t)$ | Ruido de la neurona presináptica, que sigue una distribución aleatoria uniforme acotada. | $[2, 1, 3, 6 mV]$ |
| $r_1(t)$ | Ruido de la neurona presináptica, que sigue una distribución aleatoria normal. | $\mu_1 = 2, 8 mV; \sigma_1 = 0, 5 mV$ |
| $r_2(t)$ | Ruido de la neurona postsináptica, que sigue una distribución aleatoria uniforme acotada. | $[2, 2, 3, 3 mV]$ |
| $r_2(t)$ | Ruido de la neurona postsináptica, que sigue una distribución aleatoria normal. | $\mu_1 = 2, 6 mV; \sigma_1 = 0, 5 mV$ |
| Θ_i | Potencial de umbral de disparo. | $-40 mV$ |
| Φ | Potencial de reposo. | $-70 mV$ |
| Δ | Potencial de disparo. | $10 mV$ |
| δ | Duración del potencial de disparo. | $1 ms$ |
| γ_i | Caída del potencial hacia el reposo (constante de tiempo). | $0,1$ |
| ϑ_i | Hiperpolarización posterior al disparo. | $0,2$ |
| ρ | Período refractario. | $2, 5 ms$ |
| φ_i | Latencia sináptica. | $1 ms$ |
| $J_i(t)$ | <i>Jitter</i> de transmisión sináptica: sigue una distribución uniforme acotada. | $[0, 0, 5 ms]$ |
| W_{12} | Peso sináptico, cuando el circuito recibe ruido uniforme. | 5 |
| W_{12} | Peso sináptico, cuando el circuito recibe ruido normal. | 7 |
| ω_{i1} | Subida de la curva de conductancia de membrana. | $0, 5 ms$ |
| ω_{i2} | Bajada de la curva de conductancia de membrana. | $4 ms$ |
| λ_i | Duración de la curva de conductancia de membrana. | $250 ms$ |
| ν_i | Modulación de los potenciales sinápticos en función del potencial actual de la membrana postsináptica. | $1/ - 80$ |