



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIERÍA  
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:



# Agradecimientos

Quiero dar las gracias a Chema por ayudarme a hacer este TFM, por haberme enseñado tanto sobre las simulaciones y por haberme guiado en estos meses, gracias por enseñarme cosas tan interesantes y con las que espero seguir trabajando, nunca me habría imaginado escogiendo este tema, pero me parece muy interesante, espero que estés contento con el resultado y que el estrés haya valido la pena, ha sido una etapa difícil pero todo se soluciona, y seguro que en un par de años nos vemos y podemos comentar como fue todo esto.

Gracias a mi familia por haberme aguantado durante todos estos meses, por haberme apoyado, durante ya mas de 6 años en realidad, y por haberme facilitado el conseguirlo, gracias por dejarme hacerlo a mi modo aunque se que vosotros no os sentís cómodos con mi modo.

Gracias a mis amigos por soportar mis dudas sobre Matlab que al final me contestaba yo sola, aunque fuesen a las 4 de la mañana y por mi "histeria" durante los últimos meses, y por estar pendiente de si llegaba o no, de si me pasaba de hojas o no, gracias.

Por último, pero no menos importante, gracias a Aritz por aguantarme con mi adorado Matlab a pesar de que no te gusta, y por dejarme hablar de él, aunque no siempre estabas muy dispuesto, por aguantarme con mis neuronas y con todos los cambios que hacía en ellas, gracias por aguantarme con mis audios cuando tenía un error o cuando solucionaba un error, por las fotos que te mandaba de los circuitos eléctricos aunque no te gusten, gracias por haberme dejado explicarte todas mis dudas para así encontrar las soluciones a mis errores, espero que sigamos programando y que me sigas echando la bronca por el uso de tantos bucles for, bueno, mejor las broncas no, además, ahora te hago caso en ello.

A todos muchas gracias, sé que no soy una persona fácil precisamente, así que muchas gracias, y espero que penséis que todo esto haya valido la pena, es algo que he podido hacer gracias a todos vosotros de alguna forma u otra.



# Resumen

El objetivo principal de este trabajo de Fin de Máster ha consistido en el estudio teórico del efecto de la expresión de un canal de sodio bacteriano (NaChBac) sobre la excitabilidad de diferentes tipos de neuronas que presentan oscilaciones gamma. Para ello, se ha desarrollado un modelo matemático y un software computacional que ha permitido simular ocho tipos diferentes de neuronas que presentan dichas oscilaciones. La morfología de las neuronas simuladas consiste en varias secciones que incluyen dendritas apicales, soma, axón y dos (en algunos casos) y seis (en otras) bifurcaciones finales que corresponden al árbol de terminaciones neuronales. Para cada una de ellas se llevaron a cabo simulaciones de dos tipos: control (sin expresión del canal NaChBac) y con canal NaChBac expresado. En una de las neuronas simuladas se ha utilizado electroestimulación que consistió en inyección directa de corriente intracelular, mientras que en aquellas que presentan auto-oscilaciones se ha dejado que sean ellas las que desarrollen actividad espontánea sin estimularlas mediante impulsos externos de corriente. Para llevar a cabo las simulaciones con los canales NaChBac expresados distinguiendo entre neuronas con y sin actividad espontánea, se realizó un análisis de la influencia de la conductancia máxima de los canales NaChBac a fin de escoger aquellas cuyo comportamiento resulta más similar a las neuronas reales. Tras observar el comportamiento de todas las neuronas simuladas, se escogió la neurona 4 (célula piramidal de bursting intrínseco) para llevar a cabo la estimulación eléctrica externa y llevar a cabo un análisis de la curva amplitud-duración el estímulo y se comparó la curva amplitud-duración de dicha neurona con y sin expresión del canal NaChBac. Tras simular y analizar el comportamiento de los ocho tipos de neurona con un árbol de dos ramificaciones de terminales sinápticos, se llevo a cabo un modelo matemático más complejo con seis bifurcaciones. Se repitieron las simulaciones y los análisis en estas nuevas neuronas morfológicamente más complejas, en particular de la neurona 2 (célula piramidal superficial de bursting rítmico rápido) y la citada neurona 4, ya que éstas eran las neuronas que presentaban más diferencias entre su comportamiento sin y con expresión del canal NaChBac.

Los resultados obtenidos muestran que el canal NaChBac altera en diferente medida el comportamiento de las neuronas, en función de si estas tienen una baja, media o alta auto-excitabilidad, alterando el canal en mayor medida las neuronas que presentan auto-excitabilidad media, y en menor medida aquellas que tienen una alta auto-excitabilidad llegando hasta el límite de la excitabilidad de la neurona, y alterando de forma ligera o nula el comportamiento de las neuronas con una baja auto-excitabilidad. Así se puede concluir

que el canal NaChBac sí altera el comportamiento de las neuronas con oscilaciones gamma en diferentes grados que dependen del tipo de neurona, aumentando por regla general la excitabilidad (inducida o espontánea) de las mismas.

**Palabras clave:** potencial de acción, electroestimulación, simulación computacional, neurona, oscilaciones gamma, canal NaChBac.

# Resum

L'objectiu principal d'este treball de Fi de Màster ha consistit en l'estudi teòric de l'efecte de l'expressió d'un canal de sodi bacterià (NaChBac) sobre l'excitabilitat de diferents tipus de neurones que presenten oscil·lacions gamma. Per a això, s'ha desenrotllat un model matemàtic i un programari computacional que ha permés simular huit tipus diferents de neurones que presenten les dites oscil·lacions. La morfologia de les neurones simulades consistix en diverses seccions que inclouen dendrites apicals, soma, àxon i dos (en alguns casos) i sis (en altres) bifurcacions finals que corresponen a l'arbre de terminacions neuronals. Per a cada una d'elles es van dur a terme simulacions de dos tipus: control (sense expressió del canal NaChBac) i amb canal NaChBac expressat. En una de les neurones simulades s'ha utilitzat electroestimulació que va consistir en injecció directa de corrent intracel·lular, mentres que en aquelles que presenten autooscil·lacions s'ha deixat que siguen elles les que exercisquen activitat espontània sense estimular-les per mitjà d'impulsos externs de corrent. Per a dur a terme les simulacions amb els canals NaChBac expressats distingint entre neurones amb i sense activitat espontània, es va realitzar una anàlisi de la influència de la conductància màxima dels canals NaChBac a fi de triar aquelles el comportament de les quals resulta més semblant a les neurones reals. Després d'observar el comportament de totes les neurones simulades, es va triar la neurona 4 (cèl·lula piramidal de bursting intrínsec) per a dur a terme l'estimulació elèctrica externa i dur a terme una anàlisi de la corba amplitud-duració l'estímul i es va comparar la corba amplitud-duració de la dita neurona amb i sense expressió del canal NaChBac. Després de simular i analitzar el comportament dels huit tipus de neurona amb un arbre de dos ramificacions de terminals sinàptics, es duc a terme un model matemàtic més complex amb sis bifurcacions. Es van repetir les simulacions i les anàlisis en estes noves neurones morfològicament més complexes, en particular de la neurona 2 (cèl·lula piramidal superficial de bursting rítmic ràpid) i l'esmentada neurona 4, ja que estes eren les neurones que presentaven més diferències entre el seu comportament sense i amb expressió del canal NaChBac.

Els resultats obtinguts mostren que el canal NaChBac altera en diferent mesura el comportament de les neurones, en funció de si estes tenen una baixa, mitja o alta autoexcitabilitat, alterant el canal en major grau les neurones que presenten autoexcitabilitat mitja, i en menor grau aquelles que tenen una alta interlocutòria- excitabilitat arribant fins al límit de l'excitabilitat de la neurona, i alterant de forma lleugera o nul·la el comportament de les neurones amb una baixa autoexcitabilitat. Així es pot concloure que el canal NaChBac

sí que altera el comportament de les neurones amb oscil·lacions gamma en diferents graus que depenen del tipus de neurona, augmentant per regla general l'excitabilitat (induïda o espontània) de les mateixes.

**Paraules clau:** potencial d'acció, electroestimulació, simulació computacional, neurona, oscil·lacions gamma, canal NaChBac.



# Abstract

The main objective of this Master's thesis has been the theoretical study of the effect of the expression of a bacterial sodium channel (NaChBac) on the excitability of different types of neurons that present gamma oscillations. To this end, a mathematical model and computational software have been developed to simulate eight different types of neurons that exhibit gamma oscillations. The morphology of the simulated neurons consists of several sections including apical dendrites, soma, axon and two (in some cases) and six (in others) end bifurcations corresponding to the neuronal termination tree. For each of them, two types of simulations were carried out: control (without NaChBac channel expression) and with expressed NaChBac channel. In one of the simulated neurons, electrostimulation was used, consisting of direct injection of intracellular current, while in those with self-oscillations, the neurons were left to develop spontaneous activity without being stimulated by external current pulses. To develop the simulations with the expressed NaChBac channels distinguishing between neurons with and without spontaneous activity, an analysis of the influence of the maximum conductance of the NaChBac channels was developed in order to choose those whose behaviour is most similar to real neurons. After observing the behaviour of all the simulated neurons, neuron 4 (intrinsic bursting pyramidal cell) was chosen for external electrical stimulation and amplitude-duration curve analysis, and the amplitude-duration curve of this neuron was compared with and without NaChBac channel expression. After simulating and analysing the behaviour of the eight neuron types with a two-branching tree of synaptic terminals, a more complex mathematical model with six bifurcations was carried out. Simulations and analyses were repeated on these new morphologically more complex neurons, in particular neuron 2 (fast rhythmic bursting surface pyramidal cell) and neuron 4, as these were the neurons that showed the most differences between their behaviour without and with expression of the NaChBac channel.

The results obtained show that the NaChBac channel alters the behaviour of neurons to different extents, depending on whether they have low, medium or high self-excitability, with the channel altering to a greater extent neurons with medium self-excitability, and to a lesser extent those with high self-excitability reaching the limit of the neuron's excitability, and slightly or not altering the behaviour of neurons with low self-excitability. Thus, it can be concluded that the NaChBac channel does alter the behaviour of neurons with gamma oscillations to varying degrees depending on the type of neuron, generally increasing their excitability (induced or spontaneous).

**Keywords:** action potential, electrostimulation, computacional simulation, neuron, gamma oscillations, NaChBac channel.

# ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

SNC : Sistema Nervioso Central  
SNP : Sistema Nervioso Periférico  
SNN : Sistema Nervioso Neurovegetativo  
SNA : Sistema Nervioso Autónomo  
PIPS : Potencial Inhibitorio Postsináptico  
PEPS : Potencial Excitatorio Postsináptico  
TFM : Trabajo de Fin de Máster.



**Parte I**

**MEMORIA**



# Índice general

<b>I MEMORIA</b>	<b>13</b>
Motivación, antecedentes y justificación	25
Introducción	27
1 Anatomía del sistema nervioso . . . . .	27
2 La neurona . . . . .	28
2.1 La sinapsis . . . . .	31
2.1.1 sinapsis eléctrica . . . . .	32
2.1.2 sinapsis química . . . . .	32
2.2 Membrana celular de la neurona . . . . .	35
2.3 Canales iónicos e intercambiadores iónicos . . . . .	35
2.4 Potencial de acción . . . . .	38
2.5 Modelo eléctrico neuronal . . . . .	39
2.6 Estimulación neuronal . . . . .	41
3 Canales NaChBac . . . . .	43
4 Neuronas con oscilaciones gamma . . . . .	45
Objetivos	47
Materiales y métodos	49
1 El programa de simulación . . . . .	49

2	Características electrofisiológicas de las neuronas simuladas . . . . .	56
3	Modelo de neuronas con 2 bifurcaciones . . . . .	61
4	Modelo de neuronas con 6 bifurcaciones . . . . .	64
<b>Resultados experimentales</b>		<b>69</b>
1	Elección del valor de la conductancia máxima del canal NaChBac . . . . .	69
2	Simulación en neuronas autoexcitables de 2 bifurcaciones. . . . .	74
2.1	Neurona 1 . . . . .	74
2.2	Neurona 2 . . . . .	78
2.3	Neurona 3 . . . . .	81
2.4	Neurona 4 . . . . .	84
2.5	Neurona 5 . . . . .	87
2.6	Neurona 6 . . . . .	90
2.7	Neurona 7 . . . . .	93
2.8	Neurona 8 . . . . .	96
3	Simulación de la excitabilidad inducida en la neurona 4. . . . .	99
4	Simulación en neuronas autoexcitables de 6 bifurcaciones. . . . .	100
4.1	Neurona 4: Curva amplitud-duración con y sin canal NaChBac. . .	100
4.2	Neurona 2. Comparación simulación con y sin canal NaChBac. . .	101
<b>Conclusiones</b>		<b>105</b>
<b>Limitaciones y líneas de trabajo futuras</b>		<b>107</b>
<b>Anexos</b>		<b>109</b>
1	Códigos . . . . .	109
<b>Bibliografía</b>		<b>111</b>



## **II PRESUPUESTO 113**

### **Costes 115**

1	Costes de personal . . . . .	115
2	Costes materiales . . . . .	115
3	Costes totales . . . . .	116



# Índice de figuras

1	Sistema nerviosos central, en rosa, y sistema nervioso periférico, en amarillo, del ser humano. Fuente: Ferreres, 2005. . . . .	27
2	Organización del sistema nervioso. Fuente: Ferreres, 2005. . . . .	29
3	Partes de una neurona. Fuente: NICHD, 2019 . . . . .	30
4	Tipos de neuronas según la clasificación de las ramificaciones. Fuente: Rosa, 2019	31
5	sinapsis, neurona postsináptica y neurona presináptica. Fuente: Tresguerres et al., 2005 . . . . .	32
6	sinapsis eléctrica, neurona postsináptica y neurona presináptica. Fuente: Tresguerres et al., 2005 . . . . .	33
7	sinapsis química con cada una de las partes. Fuente: Tresguerres et al., 2005 . . . . .	33
8	Proceso de la sinapsis química en el espacio sináptico. Fuente: Tresguerres et al., 2005 . . . . .	34
9	Representación de los canales iónicos. Fuente: Poza, 2013 . . . . .	36
10	Ejemplo de bomba iónica. Fuente: Megías et al., 2021 . . . . .	37
11	Representación de los tipos de transportadores iónicos.[Megías et al., 2021] . . . . .	38
12	Forma de los potenciales de acción con cada una de sus partes. Fuente: de Vicente, 2020 . . . . .	39
13	Esquema eléctrico de una célula. Fuente: Seijas et al., 2004 . . . . .	41
14	Pulso de corriente. . . . .	42
15	Curva amplitud-duración de una neurona. Fuente: Kono y Rekimoto, 2019 . . . . .	43
16	Diagrama esquemático de un canal NaChBac. Fuente: Charalambous y Wallace, 2011 . . . . .	44
17	Estructura del código de Matlab. . . . .	50

18	Diagrama de nuestros compartimentos neuronales. . . . .	61
19	Diagrama eléctrico de la neurona con cada uno de sus compartimentos. . . . .	62
20	Diagrama de la estructura de la neurona final. . . . .	65
21	Diagrama eléctrico de la neurona con 6 bifurcaciones. . . . .	66
22	Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de $30 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	70
23	Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de $20 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	70
24	Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de $10 \text{ mS/cm}^2$ . . . . . .	71
25	Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de $5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	71
26	Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de $1 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	72
27	Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	72
28	Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de $0.2 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	73
29	Potencial de membrana de la neurona 1 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	74
30	Potencial de membrana de la neurona 1 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	75
31	Comparación de cada una de las partes de la neurona 1 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	76
32	Potencial de membrana de la neurona 2 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	78
33	Potencial de membrana de la neurona 2 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	79
34	Comparación de cada una de las partes de la neurona 2 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	80
35	Potencial de membrana de la neurona 3 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	81
36	Potencial de membrana de la neurona 3 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	82
37	Comparación de cada una de las partes de la neurona 3 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	83
38	Potencial de membrana de la neurona 4 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	84
39	Potencial de membrana de la neurona 4 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	85

40	Comparación de cada una de las partes de la neurona 4 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	86
41	Potencial de membrana de la neurona 5 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	87
42	Potencial de membrana de la neurona 5 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	88
43	Comparación de cada una de las partes de la neurona 5 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	89
44	Potencial de membrana de la neurona 6 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	90
45	Potencial de membrana de la neurona 6 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	91
46	Comparación de cada una de las partes de la neurona 6 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	92
47	Potencial de membrana de la neurona 7 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	93
48	Potencial de membrana de la neurona 7 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	94
49	Comparación de cada una de las partes de la neurona 7 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	95
50	Potencial de membrana de la neurona 8 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	96
51	Potencial de membrana de la neurona 8 con el canal NaChBac y una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	97
52	Comparación de cada una de las partes de la neurona 8 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de $0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	98
53	Comparación de las curvas amplitud-duración de la neurona 4 de control y con el canal NaChBac con una $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	99
54	Comparación de las curvas amplitud-duración de la neurona 4 de control y con el canal NaChBac con una $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$ con 6 bifurcaciones . . . . .	100
55	Potencial de membrana de la neurona 2 con 6 bifurcaciones sin ningún estímulo y sin canal NaChBac. . . . .	101
56	Potencial de membrana de la neurona 2 con 6 bifurcaciones sin ningún estímulo y con el canal NaChBac con una $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	102
57	Comparación de la de neurona 2 con 6 bifurcaciones sin ningún estímulo, sin y con el canal NaChBac con una $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$ . . . . .	103



# Índice de tablas

1	Tabla de los settings referentes a nuestra simulacion. . . . .	50
2	Tabla de los settings de la estructura de nuestra simulación. . . . .	51
3	Tabla de la geometría de nuestra simulación. . . . .	51
4	Tabla de los settings del medio de nuestra simulación. . . . .	52
5	Tabla de los settings de la estimulación de nuestra simulación. . . . .	52
6	Tabla de los settings de la estimulación de nuestra simulación. . . . .	53
7	Tabla de los settings de las propiedades eléctricas activas de nuestra simulación. . . . .	54
8	Tabla de las corrientes que intervienen en nuestro modelo. . . . .	55
9	Valores de la conductancia máxima de la neurona 1. . . . .	56
10	Valores de la conductancia máxima de la neurona 2. . . . .	57
11	Valores de la conductancia máxima de la neurona 3. . . . .	57
12	Valores de la conductancia máxima de la neurona 4. . . . .	58
13	Valores de la conductancia máxima de la neurona 5. . . . .	58
14	Valores de la conductancia máxima de la neurona 6. . . . .	59
15	Valores de la conductancia máxima de la neurona 7. . . . .	59
16	Valores de la conductancia máxima de la neurona 8. . . . .	60
17	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 1 con NaChBac y sin él. . . . .	77
18	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 2 con NaChBac y sin él. . . . .	79

19	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 3 con NaChBac y sin él. . . . .	82
20	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 4 con NaChBac y sin él. . . . .	85
21	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 5 con NaChBac y sin él. . . . .	88
22	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 6 con NaChBac y sin él. . . . .	91
23	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 7 con NaChBac y sin él. . . . .	94
24	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 8 con NaChBac y sin él. . . . .	97
25	Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 2 con 6 bifurcaciones con NaChBac y sin él. . . . .	104
26	Coste de personas para el proyecto. . . . .	116
27	Coste de material para el proyecto. . . . .	116
28	Coste de personas para el proyecto.. . . .	116



# Motivación, antecedentes y justificación

Sabiendo lo complejo que es el sistema nervioso, y que este está formado por células altamente especializadas llamadas neuronas, se entiende que el estudiar el comportamiento de los impulsos nerviosos de diferentes tipos de neuronas nos proporciona los medios para poder entender mejor su comportamiento y para diseñar mejores terapias frente al daño neurológico o mejorar las ya existentes.

Las neuronas, como el resto de células del cuerpo humano, pueden morir por apoptosis, muerte programada, o necrosis, muerte por una lesión. La muerte celular es necesaria en nuestro cuerpo, pero el problema surge cuando esto produce pérdidas facultativas en el individuo, ya sea por la necrosis o un error en la apoptosis. Esto está descrito en numerosa bibliografía científica (ver, por ejemplo, 'Neurone membrane and aging. Electrophysiological aspects', [Solsona-Sancho et al., 2021]). Así surge la idea de modificar la excitabilidad de las neuronas para poder subsanar estos problemas.

Con la idea de poder modificar la excitabilidad de las neuronas por medio de la sobreexpresión de un canal de sodio bacteriano, NaChBac, el grupo de Investigación en Regeneración Tisular y Neuronal del Centro de Investigación Príncipe Felipe está llevando a cabo un proyecto experimental en el que implantarán células con expresión de este canal exógeno en médulas espinales dañadas. Como complemento a este estudio experimental, el grupo de investigación de la Universidad Politécnica de Valencia en el cual he desarrollado este TFM decidió llevar a cabo simulaciones y modelado matemático que pueda predecir el comportamiento de estas neuronas modificadas. Así surgió este Trabajo de Fin de Máster, para obtener información preliminar sobre el funcionamiento bioeléctrico de dichas células.

Este trabajo parte de un TFM anterior: 'Modelado y simulación computacional de la electroestimulación de neuronas piramidales in vitro', [Serrano et al., 2021], en el que se modelaron neuronas de morfología simplificada (lineal), mientras que en este TFM se insertan diferentes bifurcaciones y los canales NaChBac para poder comparar la diferencia de comportamiento que existe en el caso de expresar estos canales en neuronas con una morfología más parecida a la realidad. Existen diferentes artículos que hablan sobre la importancia de los canales NaChBac o su comportamiento, como 'Gating of the bacterial sodium channel, NaChBac: Voltage-dependent charge movement and gating currents.' [Kuzmenkin et al., 2004], los cuales nos dan diferente información sobre aspectos

morfológicos, estructurales, de activación, etc, y constituyen antecedentes de este TFM.

Así, con la información necesaria, alguna de la cuál se ha mencionado en este apartado, se pretende cumplir los diferentes objetivos de este Trabajo de Fin de Máster, pudiendo obtener los modelados y simulaciones de neuronas no lineales con y sin canal NaChBac.

# Introducción y estado del arte

## 1 Anatomía del sistema nervioso

El sistema nervioso de los vertebrados, se divide en sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), el sistema nervioso central se encuentra en el cráneo y en la columna vertebral, y el sistema nervioso periférico fuera del cráneo y de la columna vertebral, como podemos ver en la [Figura 1](#).

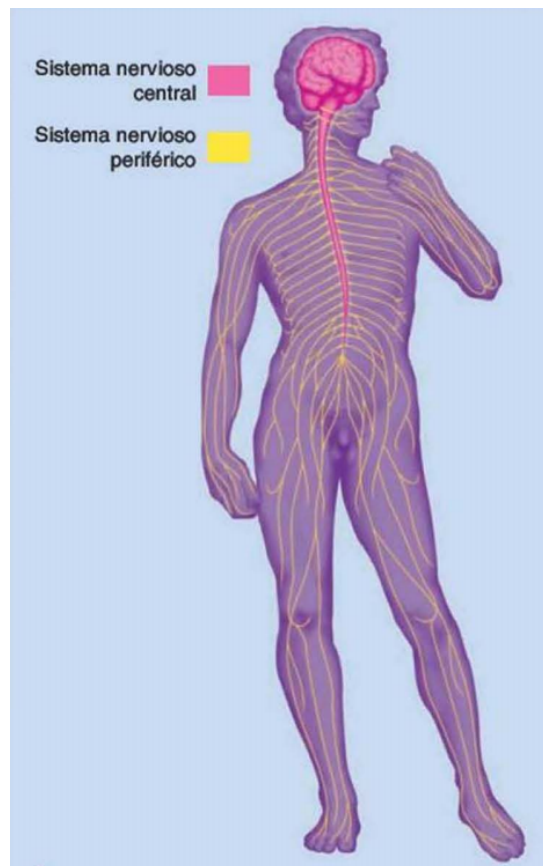


Figura 1: Sistema nerviosos central, en rosa, y sistema nervioso periférico, en amarillo, del ser humano. Fuente: Ferreres, [2005](#).

El sistema nervioso central está formado por dos partes, el encéfalo y la médula espinal.

El encéfalo se encuentra en el cráneo, mientras que la medula espinal está en el interior de la médula.

El sistema nervioso periférico está formado por dos partes, el sistema nervioso somático (SNS) y el sistema nervioso neurovegetativo o autónomo (SNN o SNA). El sistema nervioso somático es la parte del sistema nervioso periférico que se encuentra en relación con el ambiente externo, éste está formado por los nervios aferentes, que se encargan de transmitir las señales sensitivas procedentes de la piel, músculos esqueléticos, articulaciones, ojos, etc., hacia el sistema nervioso central, y los nervios eferentes, que se encargan de conducir las señales motoras desde el sistema nervioso central hacia los músculos esqueléticos. El sistema nervioso autónomo es aquella parte del sistema nervioso periférico que se encarga de regular el ambiente interno del organismo, está constituido por nervios aferentes, son aquellos nervios que llevan las señales sensitivas desde los órganos internos al sistema nervioso central, y nervios eferentes, aquellos que se encargan de conducir las señales motoras desde el sistema nervioso central hasta los órganos internos, dentro de los nervios eferentes tenemos dos tipos, los nervios simpáticos, y los nervios parasimpáticos. Los nervios simpáticos son los nervios motores autónomos que van desde el sistema nervioso central hasta la zona lumbar y torácica de la médula espinal y los nervios parasimpáticos son los nervios motores autónomos del encéfalo y la región sacra de la medula espinal. Los nervios tanto simpáticos como parasimpáticos son vías neuronales de dos fases, es decir, las neuronas parasimpáticas y simpáticas solo se encuentran en una parte del recorrido hasta el órgano diana, de actuación, en la parte faltante se encuentran con otras neuronas, de segunda fase, con las que hacen sinapsis, que transmiten la señal en el recorrido faltante. Las neuronas simpáticas y parasimpáticas se diferencian gracias a que las neuronas simpáticas que comienzan en el SNC realizan la sinapsis con las neuronas de segunda fase a una considerable distancia del órgano diana, de largo recorrido, a diferencia de las neuronas parasimpáticas que comienzan en el SNC y realizan la sinapsis con las neuronas de segunda fase cerca del órgano de actuación, estas son de corto recorrido. La organización del sistema nervioso la podemos ver representada en la [Figura 2](#). [Ferreres, 2005]

## 2 La neurona

La unidad básica del sistema nervioso es la neurona, morfológicamente hablando se pueden distinguir 4 regiones, que podemos ver en la [Figura 3](#):

- El soma, cuerpo celular o pericarión.
- El axón.
- Las dendritas.
- Los terminales sinápticos o axónicos.

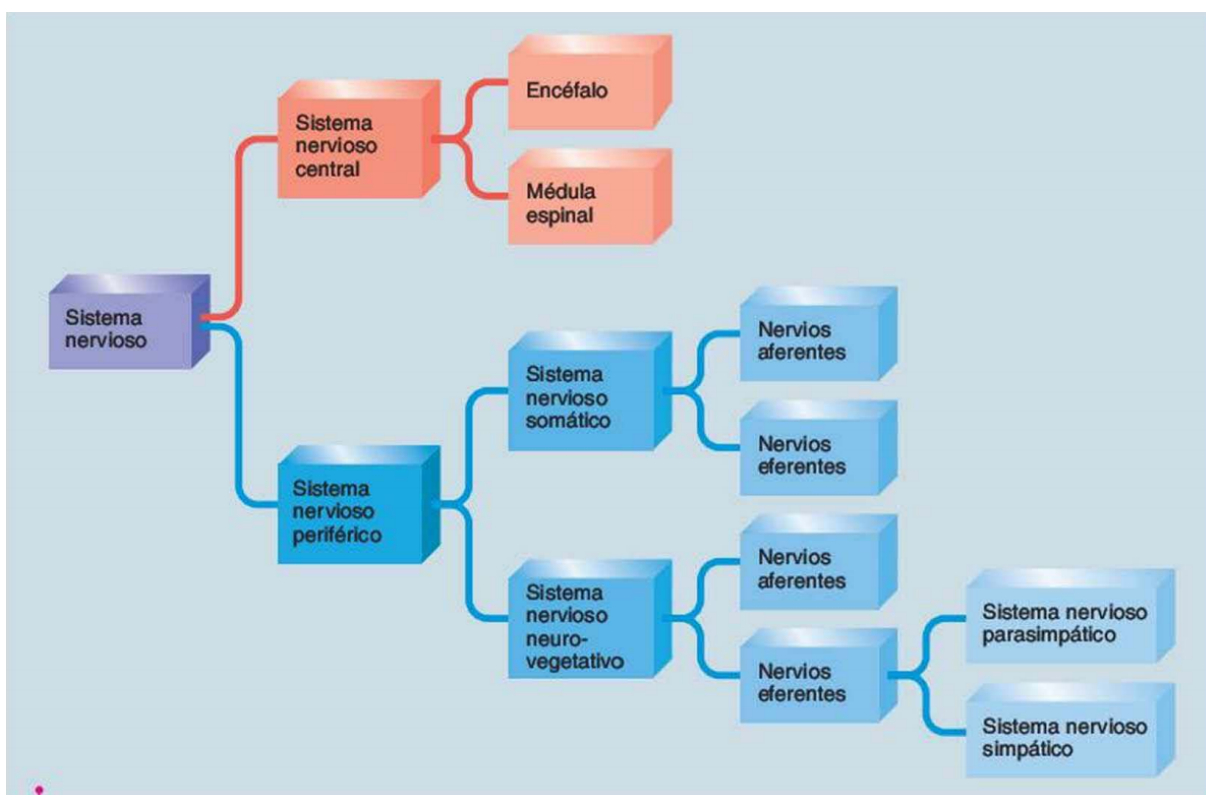


Figura 2: Organización del sistema nervioso. Fuente: Ferreres, 2005.

La neurona tiene que llevar a cabo una función, la de generar señales eléctricas, y en algún caso pueden ser señales humorales, para llevar a cabo esta función cada una de las partes antes mencionadas tienen un papel en concreto.

El cuerpo celular es el centro metabólico de la neurona y tiene 3 orgánulos bien diferenciados, el núcleo celular, que es de gran tamaño, el retículo endoplasmático, aquí se sintetizan las proteínas secretorias y de membrana, y el aparato de Golgi, se realiza la producción de los elementos secretorios y de membrana.

Las dendritas son ramificaciones del cuerpo celular con el papel principal de recibir los impulsos procedentes de otras neuronas. El axón, puede llegar a ser de un largo considerable y funciona como conductor para la neurona. En el caso de que el axón sea lo suficientemente grueso este está recubierto por una vaina aislante, las vainas de mielina, están se crean gracias a las células de Schwann y a las oligodendroglías en el SNC.

Las vainas de mielina son indispensables para la conducción de la velocidad del impulso eléctrico, en los nervios periféricos las vainas se intercalan con los nodos de Ranvier de forma regular.

Los intervalos sinápticos o axónicos son los elementos de la neurona encargados de la transmisión. Gracias a ellos una neurona entra en contacto, aunque normalmente no de forma física, y transmite la información a la zona receptiva de otra neurona o de una

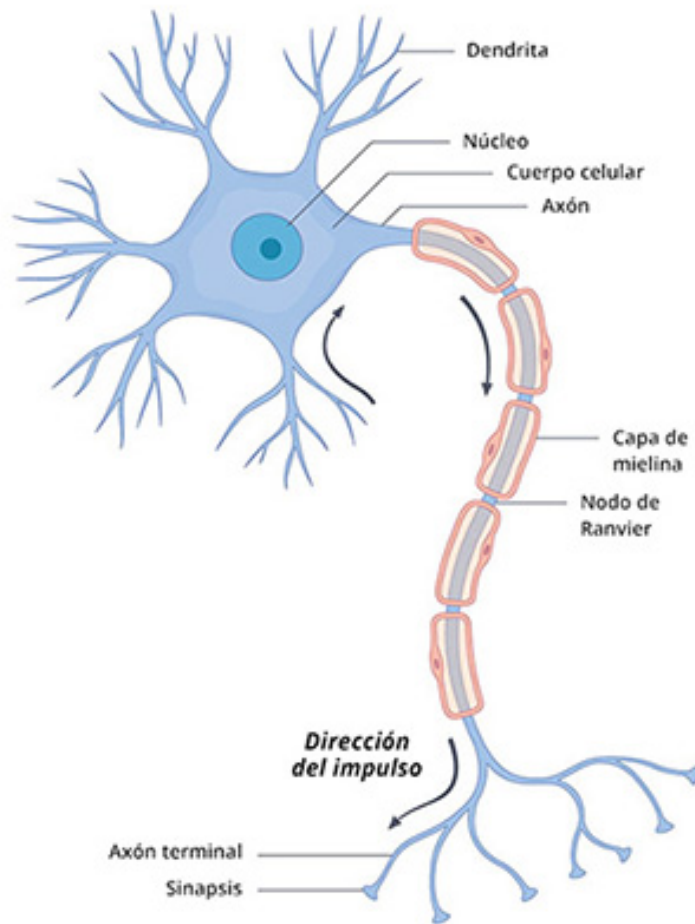


Figura 3: Partes de una neurona. Fuente: NICHD, 2019

célula efectora, como puede ser un músculo.

La zona y el proceso de las dos células que están en contacto, ya sea neurona-neurona o neurona-célula efectora, se denomina sinapsis, en el caso del conjunto neurona-neurona la zona postsináptica suele ubicarse en las dendritas, aunque también puede estar en el cuerpo neuronal o en las porciones finales o iniciales del axón. De promedio suelen haber unas  $10^{15}$  sinapsis en un cerebro humano adulto, 10.000 por neurona, aunque puede variar entre tipos neuronales. En función del número de ramificaciones del cuerpo neuronal tenemos 3 grupos en los que se clasifican las neuronas, unipolares, bipolares y multipolares, podemos verlas en la [Figura 4](#).

Las neuronas unipolares son características de los invertebrados, solo tienen una neurita o prolongación que da origen a varias ramas, funcionan como axones o dendritas, en el caso de los mamíferos las neuronas sensoriales primarias de los ganglios de dorsales son una variante, neuronas pseudounipolares. Las neuronas bipolares tienen dos ramificaciones, unas dendríticas y otras axonales, un ejemplo de esto son las neuronas de la retina. Las neuronas multipolares son las neuronas que predominan en el SNC de los mamíferos.

Suelen presentar un axón y dendritas, un ejemplo son las neuronas piramidales de la corteza cerebral. [Rosa, 2019]

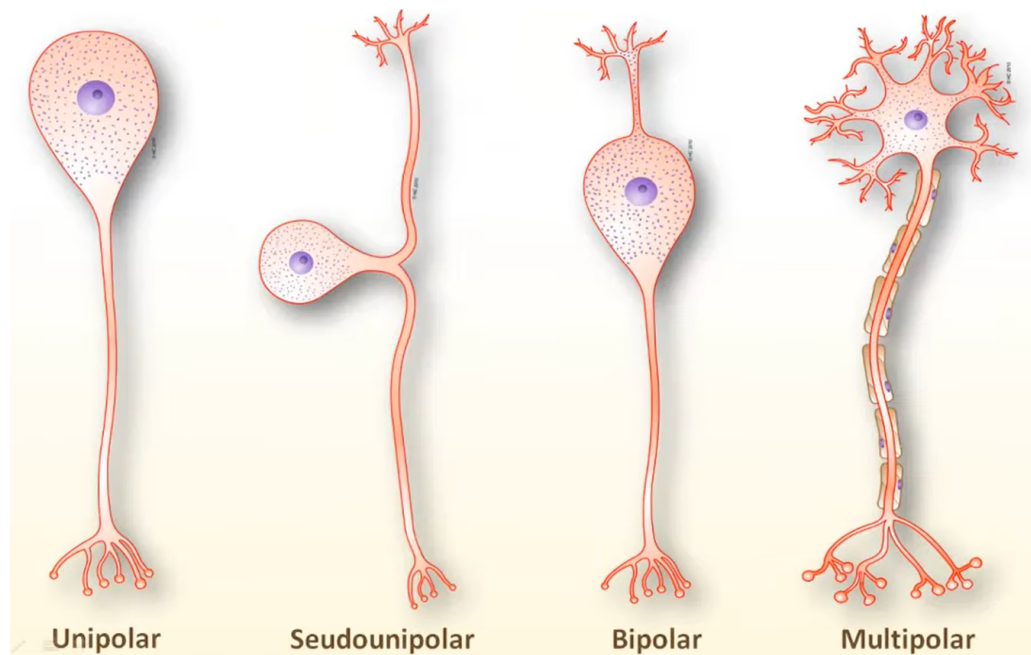


Figura 4: Tipos de neuronas según la clasificación de las ramificaciones. Fuente: Rosa, 2019

Existe una posible segunda clasificación basada en la longitud del axón, que nos indica la función que desempeña, en este caso tenemos dos tipos, las neuronas de axón corto y las neuronas de axón largo. Las neuronas de axón largo de tipo Golgi I, se encargan de transmitir la información entre regiones cerebrales o que transmiten excitación a amplias áreas cerebrales. Las neuronas de axón corto o de tipo Golgi II funcionan como interneuronas en circuitos específicos. [Sadava et al., 2009]

## 2.1 La sinapsis

sinapsis significa 'conexión', esta es la unión entre una neurona y otra célula, neurona, músculo o glándula, este lugar siempre está muy activo, y es la forma de comunicarse entre ellas, esta sinapsis puede ser químicas o eléctricas, aunque la más común es la química. En la sinapsis se dispara un potencial de acción en una neurona, la neurona presináptica, y esto provoca la transmisión de la señal a la siguiente neurona, neurona postsináptica, la forma en la que se transmite esta señal en la neurona postsináptica es la que determina si la neurona postsináptica dispara su potencial de acción o no.

Como podemos ver en la [Figura 5](#), las sinapsis se suelen producir entre las diferentes terminales nerviosas de una neurona-célula, terminales axónicas de la neurona presináptica y cuerpo celular o dendritas de la neurona receptora o célula. Un axón puede tener diferentes ramificaciones, haciendo posible que pueda hacer sinapsis con varias células postsinápticas,

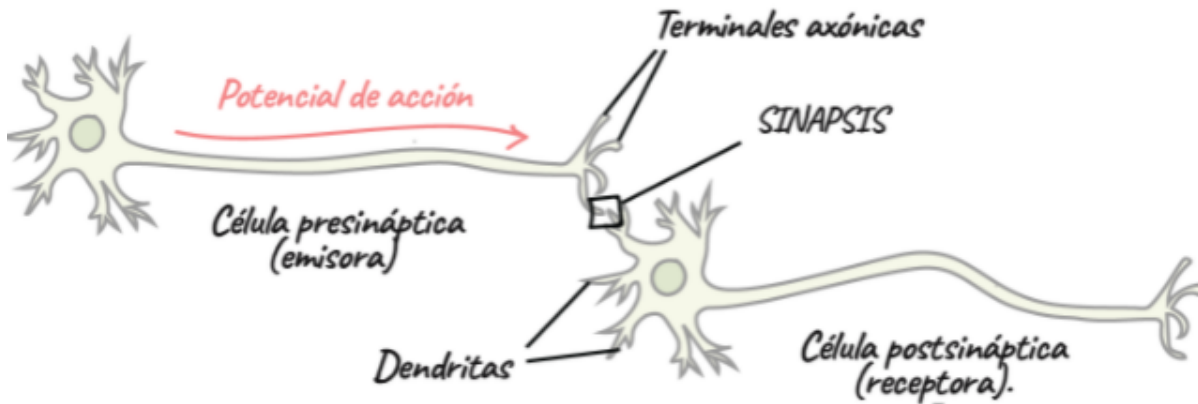


Figura 5: sinapsis, neurona postsináptica y neurona presináptica. Fuente: Tresguerres et al., 2005

de igual forma, una única neurona puede recibir muchas entradas sinápticas de diferentes neuronas presinápticas. [Tresguerres et al., 2005]

### 2.1.1 sinapsis eléctrica

La sinapsis eléctrica es una unión que se lleva a cabo por medio de proteínas, unión gap o en hendidura, y que es física, como podemos ver en la [Figura 6](#), hay una conexión física entre las neuronas presinápticas y postsinápticas, esto hace que en este tipo de unión sea más rápida la propagación de la señal ya que esto se lleva a cabo por medio de la transmisión de iones entre las diferentes neuronas, los iones fluyen de una célula a otra directamente. La señal eléctrica es bidireccional lo que hace posible la sincronización entre neuronas. [Tresguerres et al., 2005]

### 2.1.2 sinapsis química

En la sinapsis química se produce la liberación de los mensajeros químicos, neurotransmisores, estos se encargan de llevar información de la neurona presináptica a la célula postsináptica. Encontramos muchas vesículas sinápticas en la terminal axónica de una neurona presináptica, estas vesículas son esferas membranosas que en su interior tienen diferentes moléculas de neurotransmisores, en el caso de la sinapsis química, como podemos ver en la [Figura 7](#) hay un espacio pequeño entre la célula presináptica y la célula postsináptica, este espacio recibe el nombre de espacio sináptico.

Cuando el impulso nervioso llega a la terminal axónica lo que sucede es que esto acciona canales de calcio que se activan por voltaje en la membrana celular. Encontramos más  $Ca^{2+}$  fuera de la célula que dentro, por lo que al accionarse estos canales el  $Ca^{2+}$  entra en la neurona, esta afluencia de  $Ca^{2+}$  provoca que las vesículas sinápticas puedan liberar los



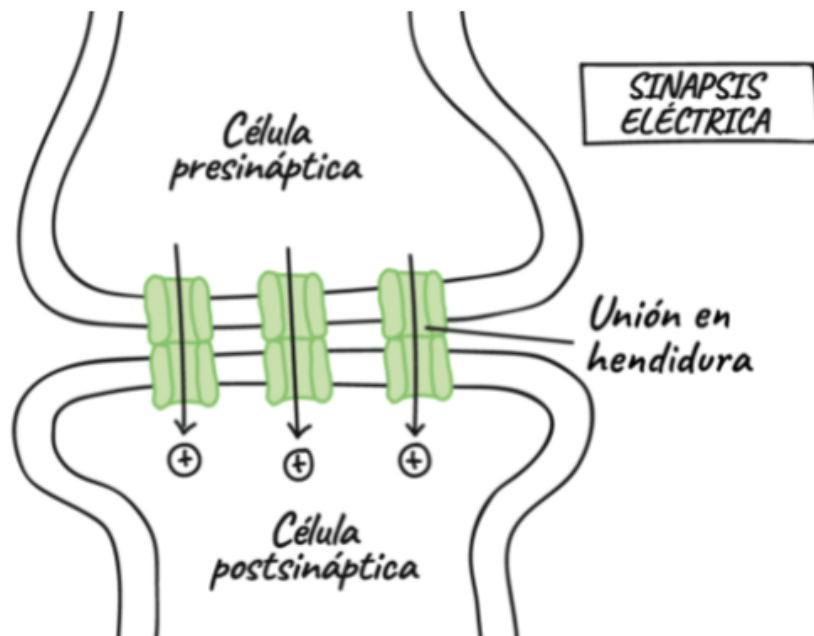


Figura 6: sinapsis eléctrica, neurona postsináptica y neurona presináptica. Fuente: Tresguerres et al., 2005

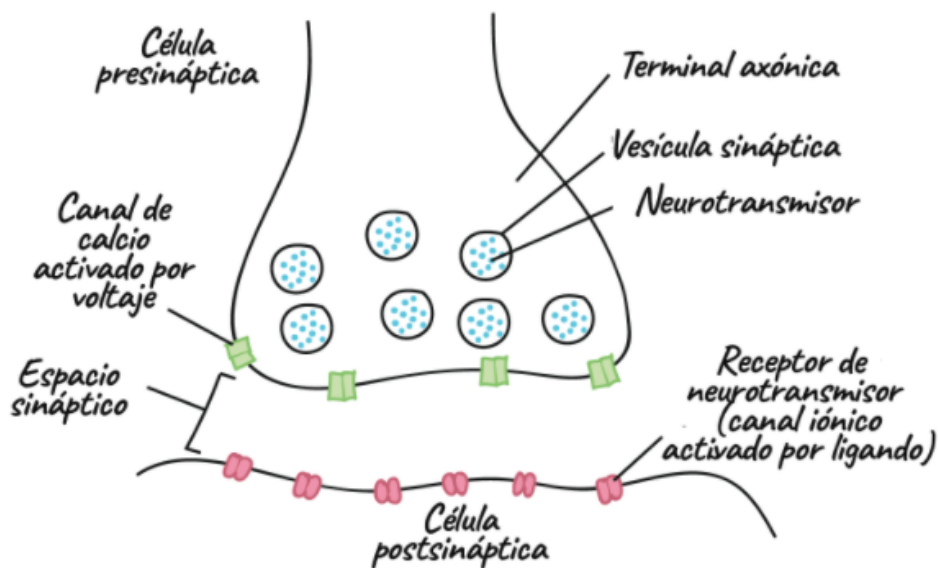


Figura 7: sinapsis química con cada una de las partes. Fuente: Tresguerres et al., 2005

neurotransmisores en el espacio sináptico que existe entre las neuronas, al liberarse estos se difunden y se unen a las proteínas receptoras que se encuentran en las células postsinápticas, podemos ver una representación en la [Figura 8](#), al ocurrir esto los receptores postsinápticos se ven activados, produciendo la apertura o cierre de los canales iónicos. En función de cuáles sean los iones que participen en este último paso puede ser hiperpolarizante, si el

interior de la célula se vuelve más negativo, o despolarizante, si se vuelve más positivo.

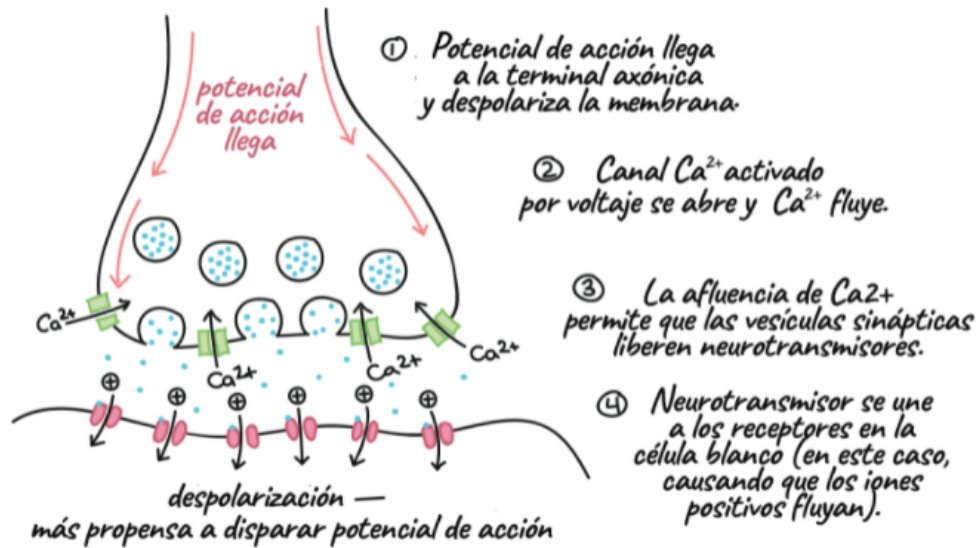


Figura 8: Proceso de la sinapsis química en el espacio sináptico. Fuente: Tresguerres et al., 2005

Cabe decir que en función de lo que produzca la unión del neurotransmisor en la célula postsináptica, estamos hablando de potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios. Es decir, si la unión entre el neurotransmisor y el receptor causa que la célula receptora sea más propensa a disparar su potencial de acción se llama potencial excitatorio postsináptico o PEPS y si esta unión provoca que la célula postsináptica sea menos propensa a que dispare su potencial de acción se le llama potencial inhibitorio postsináptico o PIPS.

El PEPS es despolarizante, el interior de su célula es más positivo, haciendo así que sea más fácil que el potencial de membrana llegue al umbral del potencial de acción. Los PEPS se pueden unir entre ellos, produciendo así que una neurona reciba diferentes PEPS y que este desencadene así potencial de acción.

EL PIPS mantiene el potencial de membrana estable y por ende, por debajo del umbral del potencial de acción de la neurona postsináptica.

Los beneficios de la sinapsis eléctrica con respecto a la química es que la primera es más rápida, esto puede ser útil en momentos de supervivencia en los que hay que reaccionar más rápido, y el hecho de que exista una bidireccionalidad hace que la neurona postsináptica pueda despolarizar a la neurona presináptica, permitiendo que sea posible una actividad sincronizada de un grupo de células. Con respecto a las ventajas de la sinapsis química frente a la sinapsis eléctrica es que la sinapsis química puede ser tanto inhibitoria como excitatoria, por lo que posee un grado de versatilidad, flexibilidad y capacidad de modulación. [Tresguerres et al., 2005]

## 2.2 Membrana celular de la neurona

Las membranas celulares están formadas por una película delgada de lípidos que contienen proteínas, con interacciones de tipo no covalentes, por lo que las fuerzas son relativamente débiles, siendo así estructuras fluidas y dinámicas, además, las moléculas que la conforman poseen movilidad lateral y adaptabilidad mecánica a su entorno. Los lípidos que podemos encontrar aquí son fosfolípidos, colesterol y glicolípidos, estos lípidos crean una doble capa de 5 nm, ya que son anfipáticos, teniendo una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, al estar constituida por lípidos tiene una baja permeabilidad a moléculas hidrosolubles. Esta membrana lipídica posee incrustaciones de proteínas para que se pueda llevar a cabo el transporte de las moléculas, con una parte que da hacia el interior de la célula y otra hacia la superficie extracelular. Estas proteínas están especializadas en el transporte o en recibir las señales del medio extracelular para producir una serie de reacciones químicas que producen la respuesta celular. Las partes glicosadas de la membrana se encuentran orientadas hacia el espacio extracelular.

Las funciones de la membrana celular son la de mantener la composición iónica del interior y del exterior de la célula, ya que es diferente, y recibir las señales de otras células, que pueden inducir cambios en la actividad, estas proteínas son receptores de membrana.

Como hemos dicho anteriormente, la composición intracelular es diferente de la extracelular. Mientras que el medio intracelular es rico en potasio, encontramos una baja cantidad de cloro y sodio, el medio extracelular es rico en sodio y cloro, teniendo una baja cantidad de potasio, la desigualdad en la distribución de los iones es lo que produce una diferencia de potencial eléctrico. Al crearse esta diferencia de potencial existe una corriente de difusión que hace que los iones vayan de mayor a menor concentración en el medio, que son transportadas por las proteínas incrustadas en la membrana, mencionadas anteriormente, estas pueden ser bombas o canales iónicos. La diferencia de potencial crea otro tipo de corriente, la corriente de campo eléctrico. Por lo que, el transporte de los iones se ve influenciado tanto por la corriente de campo eléctrico como la corriente de difusión. Los canales iónicos y bombas se regulan gracias a las señales eléctricas, ya sea de activación por voltaje o por la unión de alguna sustancia química, ligandos. Gracias a todas estas características es que tenemos un potencial de membrana a ambos lados y con ello un gradiente electroquímico, en nuestro caso concreto, el de las neuronas, el potencial de reposo, en condiciones normales, es de -70 mV. [Solsona-Sancho et al., 2021]

## 2.3 Canales iónicos e intercambiadores iónicos

Los potenciales de acción se llevan a cabo gracias a la actividad que producen las diferentes proteínas incrustadas en la membrana lipídica, que reciben el nombre de canales iónicos o bombas, como hemos mencionado, ya que permiten el intercambio de iones entre la membrana extracelular e intracelular, podemos ver una representación gráfica de los canales iónicos en la [Figura 9](#).

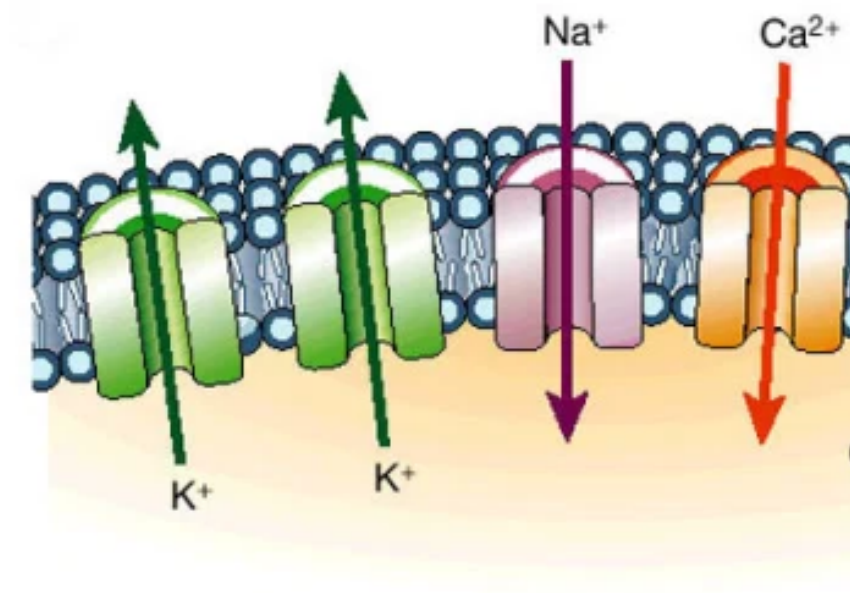


Figura 9: Representación de los canales iónicos. Fuente: Poza, 2013

Como se ha mencionado existen dos grandes tipos de canales iónicos, los que son activados por neurotransmisores, receptores o ligandos, o los que son activados por voltaje. Así, gracias a la técnica de patch-clamp podemos saber todas las cosas relacionadas con los canales iónicos, como el hecho de que un canal iónico tiene dos estados conformacionales, uno es el cierre y el otro es la apertura del canal iónico. En el caso de que el canal iónico se encuentre abierto permite el paso de los iones y en el caso de que este cerrado es impermeable a los diferentes iones. Hay diferentes características asociadas a los canales iónicos, entre ellos encontramos la corriente eléctrica que puede pasar a través de él, el potencial eléctrico al cual se abre o se cierra, los iones que pasan a través de él, a que interacciones son susceptibles o el tiempo que está abierto el canal. Como norma general, encontramos que los neurotransmisores excitadores permiten que pasen los iones de sodio hacia el interior de la célula, produciendo así la despolarización. La otra categoría de la que estaríamos hablando sería la de los canales iónicos sensibles a los cambios de voltaje de la membrana plasmática, estos poseen una gran sensibilidad a las especies iónicas que se encuentran en los líquidos fisiológicos, tenemos los canales que solo permiten el paso de potasio, solo de sodio, solo de calcio y aquellos que solo permiten el paso de los aniones, en este caso el cloruro. En condiciones fisiológicas normales las corrientes de flujo de los distintos canales iónicos siguen el gradiente químico, así al abrirse los canales de sodio tendríamos que el sodio extracelular entraría en la célula, en el caso del potasio sale de la célula, ya que está más concentrado en la membrana intracelular que en la extracelular. Se le puede asociar una función a cada uno de los canales iónicos, así como norma general aquel que se encarga de despolarizar la membrana celular son los canales de sodio, los encargados de producir la repolarización celular son los canales de potasio y de cloruro y los canales de calcio se encargan de controlar la concentración intracelular de calcio para la secreción celular y la transmisión sináptica.

Como se ha podido percibir, hablamos de canales de sodio, canales de potasio, etc, esto se debe a que no existe un solo tipo de canales dentro de cada ion, sino que tenemos familias de canales pertenecientes a cada ion, así por ejemplo tenemos canales de calcio de tipo P, de tipo N, de tipo L o de tipo T, en función del potencial de membrana al cual se produce su activación, el tiempo de inactivación o por que fármacos se ven afectados. [Solsona-Sancho et al., 2021]

También existen los intercambiadores iónicos y bombas iónicas, estos se diferencian sustancialmente de los canales iónicos en que no poseen un poro central por el cual pasen los iones, que se puede ver en la [Figura 9](#), lo que poseen son lugares afines a los iones donde estos se colocan para que se produzca el intercambio. En el caso de las bombas iónicas encontramos otra diferencia, estos consumen energía, por lo cual necesitan ATP, adenosin trifosfato, para poder llevar a cabo el transporte, podemos ver un ejemplo de esto en la [Figura 10](#), mientras que los intercambiadores usan las corrientes de difusión, que mencionamos anteriormente, para poder transportar los iones, encontramos un ejemplo de los tipos de transportadores en la [Figura 11](#).

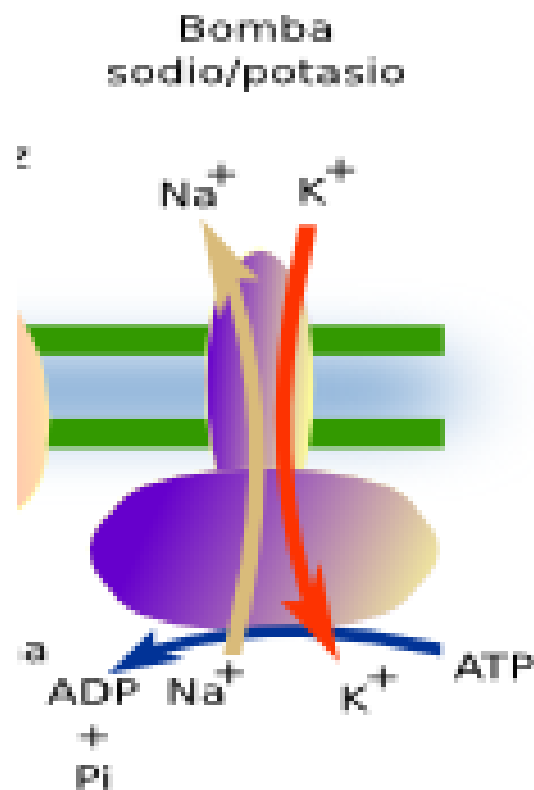


Figura 10: Ejemplo de bomba iónica. Fuente: Megías et al., 2021

Así tendríamos dos grandes grupos, aquellos transportadores que son pasivos como los intercambiadores y los canales iónicos, y aquellos que son activos, como las bombas iónicas.

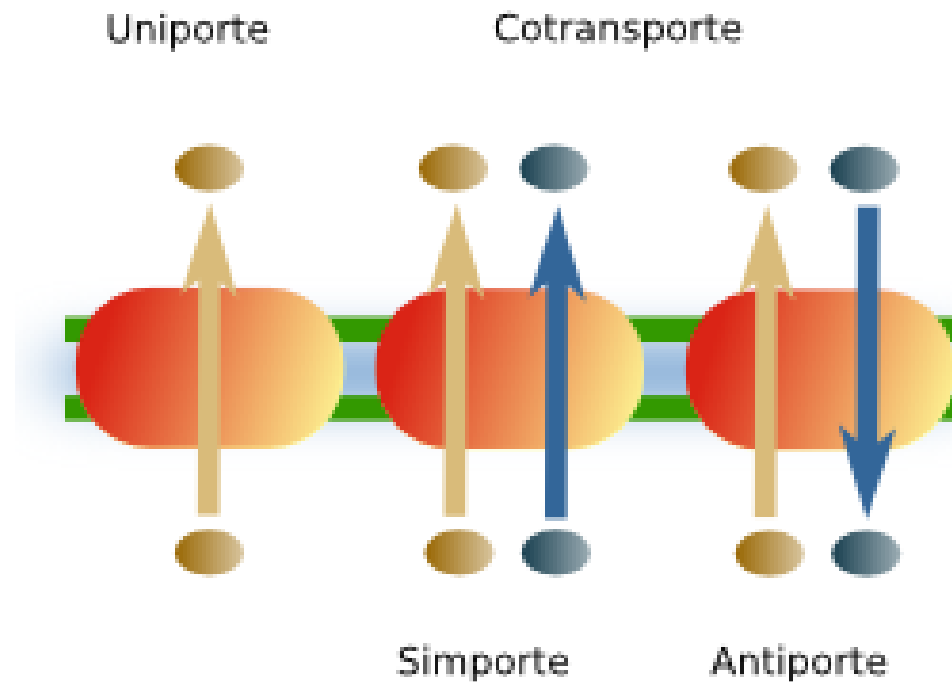


Figura 11: Representación de los tipos de transportadores iónicos.[Megías et al., 2021]

## 2.4 Potencial de acción

Para explicar como se produce un potencial de acción podemos empezar con la suposición de que este se produce por una sinapsis colinérgica, haciendo que en la neurona se produzca una fase de generación del potencial de acción y a continuación, la de propagación del potencial. En este caso el inicio del potencial de acción se debe a la acetilcolina que liberaría la neurona presináptica, este se fija sobre el receptor provocando su apertura, por lo que pasa sodio hacia el interior de la célula, produciendo la despolarización en una pequeña parte de la membrana plasmática. Al producirse el potencial de acción en esa pequeña parte lo que ocurre es que se empieza a propagar por el resto de la célula, los canales de sodio son los que, en mayor parte, producen la propagación. En el caso concreto de la neurona tenemos el hecho de que la despolarización producida por acetilcolina, también provoca que se abran algunos canales de sodio vecinos que tiene como ligando la nicotina, produciendo una mayor despolarización, que se produzca un potencial de tanta amplitud va a producir que también finalice más fácilmente el potencial, ya que si la membrana de potasio está muy despolarizada los canales de potasio se abren, son los encargados de que el potasio fluya del interior al exterior, repolarizando la célula, es decir, recuperando el potencial de membrana que se tenía antes de la despolarización. Así podemos ver que los potenciales de acción son posibles gracias a la acción en conjunto de canales iónicos diferentes. [Solsona-Sancho et al., 2021].

En la [Figura 12](#) podemos ver un potencial de acción con cada una de las partes que po-

demostremos identificar gracias a la explicación anterior, en este caso también podemos ver los intentos fallidos, en los cuales el potencial de acción no se ha podido llevar a cabo porque el voltaje no llegaba al umbral necesario para que se produzca este. Tras el potencial de acción tenemos el periodo refractario, este periodo es un lapso temporal en el cual la neurona no puede ser excitada, esto se debe a que los canales de sodio inactivados no se pueden abrir porque el potencial de membrana supera el umbral, como los canales de potasio tienen un cierre lento también contribuyen a la duración de este periodo refractario, ya que dificulta la despolarización de la membrana. El hecho de que exista este periodo refractario contribuye a que la propagación del potencial de acción solo se pueda producir hacia adelante.

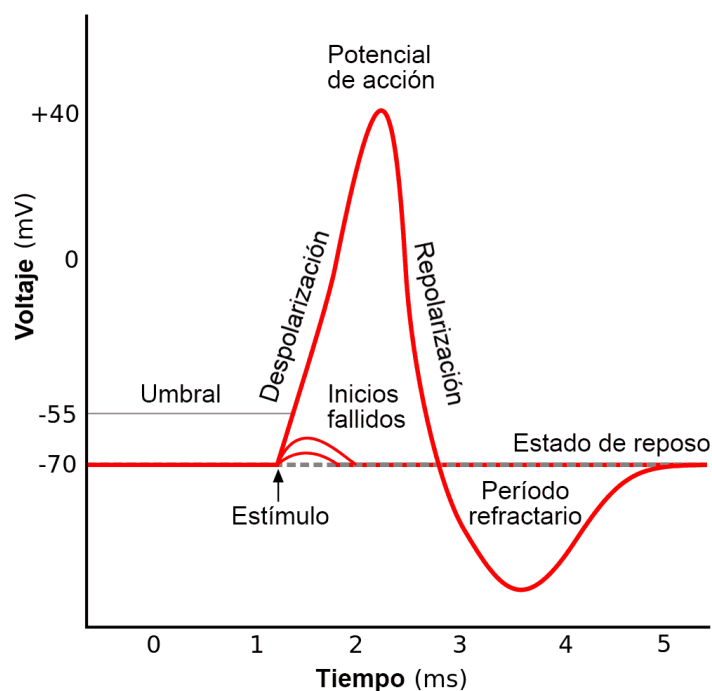


Figura 12: Forma de los potenciales de acción con cada una de sus partes. Fuente: de Vicente, 2020

## 2.5 Modelo eléctrico neuronal

En general, y al tener la neurona una determinada extensión espacial no despreciable, el potencial de la membrana depende del espacio y del tiempo. En el caso de una neurona simplificada lineal el potencial de membrana solo se propaga a lo largo del axón, del soma y de las dendritas, orientadas todas según un eje  $z$ , correspondiente al espacio, y  $t$ , correspondiente al tiempo, con lo cual la ecuación del potencial membrana se quedaría como la [Ecuación 1](#). También tenemos que pensar en que según vaya pasando el tiempo el potencial va aumentando o disminuyendo, razón por la cual varía en función del tiempo.

$$V_m = V_m(z, t) \quad (1)$$

$z$  es el eje longitudinal del axón,  $t$  es el tiempo y  $V_m$  es el potencial de membrana.

La ecuación de la corriente iónica de cada familia de canales iónicos presentes en la neurona viene dada por la ecuación [Ecuación 2](#), donde  $I_S$  es la corriente iónica de la familia,  $G_S$  es la conductancia de la familia,  $V_m$  es el potencial de membrana y  $E_S$  es el potencial de reversión del canal,  $V_m - E_S$  es la fuerza de la conducción.

$$I_S = G_S(V_m - E_S) \quad (2)$$

Para ello tenemos que saber que la conductancia de la familia se calcula con la [Ecuación 3](#), donde  $N_S$  es el número de canales de la familia,  $f_S$  es la fracción de canales abiertos y  $\gamma_S$  la conductancia unitaria.

$$G_S = N_S \cdot f_S \cdot \gamma_S \quad (3)$$

Finalmente, la suma de todas las corrientes a través de la membrana celular que corresponden a todas las familias de canales, bombas e intercambiadores corresponde a la [Ecuación 4](#), donde  $\sum I_S$  son la suma de todas las corrientes, y  $C_m$  es la capacidad de membrana.

$$I_{Difusion} = \sum I_S + C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (4)$$

La [Figura 13](#) corresponde al circuito eléctrico equivalente de la membrana y corresponde a la [Ecuación 4](#), donde se puede ver que intervienen los canales iónicos, la capacidad de membrana y en el caso de que hubiesen bombas también intervendrían en este esquema. En esta ecuación se ha supuesto que el potencial de membrana no cambia con el espacio pero, como se ha dicho antes, el potencial de membrana depende del espacio además del tiempo en una neurona con extensión espacial no despreciable. En ese caso, la ecuación completa (que expresa la variación del potencial con el espacio y el tiempo y, por tanto, tiene en cuenta la propagación), la ecuación correcta (que es la que se ha adoptado en este trabajo) es la [Ecuación 5](#). Donde  $\beta$  es una constante de forma,  $D$  es el diámetro del axón,  $\sigma_i$  es la conductividad intracelular,  $z$  es la coordenada longitudinal del axón,  $\sum I_S$  es la suma de todas las corrientes y  $C_m$  es la capacidad de membrana.

$$\sum I_S + C_m \frac{dV_m}{dt} = \beta \cdot \sigma_i \cdot D \frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} \quad (5)$$

Cuando hablamos de neuronas ya sabemos cuales son las partes de ellas, mencionadas en las anteriores puntos, pero a parte de esto también nos encontramos con que el axón



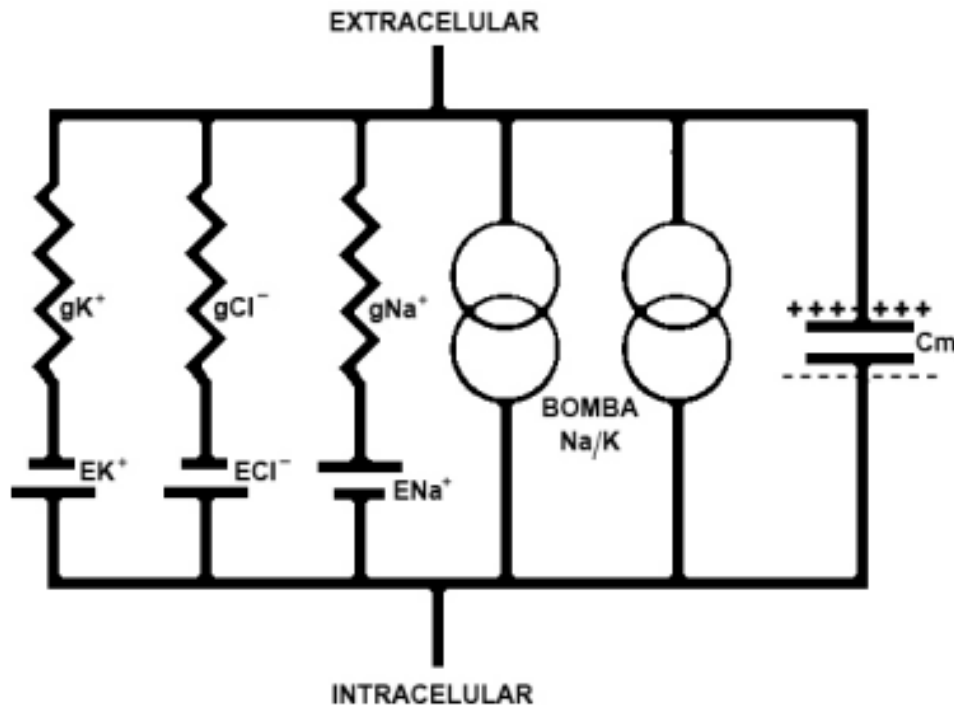


Figura 13: Esquema eléctrico de una célula. Fuente: Seijas et al., 2004

puede ser amielínico o mielínico, tener mielina o no tener mielina, las partes de los axones que tienen mielina están rodeados por vainas de mielina y entre cada uno de estas partes tenemos nodos intermedios que no están recubiertos de mielina y que se llaman nodos de Ranvier, las mielinas que se encuentran entre dos nodos de Ranvier se llaman internodos. Los potenciales de acción se transmiten más rápidamente por los axones mielínicos, esto se debe a que la mielina minimiza las fugas de la corriente, ya que ofrece una alta resistencia, actúa como aislante, aunque cabe mencionar que la conducción del potencial solo se produce, como tal, en los nodos de Ranvier, ya que presentan canales de  $Na^+$  dependientes de voltaje que se abren al despolarizarse, este voltaje se mantiene en las zonas de axón mielínico hasta que llega al siguiente nodo de Ranvier, en el cual ocurre lo mismo, si esta por encima del umbral este se despolarizará, este tipo de conducción se llama saltatoria. El comportamiento de los nodos de Ranvier es lo que ocurre en todo el axón amielínico, haciendo que la propagación sea más lenta ya que tienen que ir abriéndose los canales a lo largo de todo el axón para que se vaya desplazando, con lo cual la velocidad de propagación es mayor en los axones mielínicos que en los amielínicos. [Álvarez, 2018]

## 2.6 Estimulación neuronal

Hay múltiples formas de estimular las neuronas, entre ellas tenemos la estimulación externa (que es la usada en los laboratorios, y que se lleva a cabo por medio de un electrodo

externo que produce un campo eléctrico en el medio en el que está situada la neurona) o bien por medio de la inyección intracelular de corriente con un micro electrodo. El primer método lo que hace es producir un campo eléctrico que afecta eléctricamente a la neurona, ya que se produce una corriente de estímulo atravesando la membrana y produciendo su estimulación. Por ende, la estimulación se produce a partir de un punto en concreto, en el que está situado el electrodo (que, en primera aproximación, supondremos puntual), produciendo corrientes extracelulares. Estas corrientes se convierten en corrientes transmembrana en toda la extensión de la neurona. El campo extracelular creado viene dado por la [Ecuación 6](#). [Traub et al., 2003]

$$V_e(j) = \frac{\rho_e I_{ext}}{4\pi((X_{elec} - X_{(j)})^2 + (Y_{elec} - Y_{(j)})^2)^{1/2}} \quad (6)$$

$V_e$  es el potencial extracelular,  $\rho_e$  es la resistividad extracelular,  $I_{ext}$  es la amplitud de la corriente extracelular,  $X_{elec}$  es la posición en el axón en la cual se encuentra el electrodo,  $Y_{elec}$  es la distancia que existe entre el electrodo y el axón.

En el caso de la estimulación intracelular lo que se produce es una estimulación directa sobre la neurona, produciendo el estímulo en todas las diferentes direcciones de nuestra neurona.

Si se llegase a estimular la neurona con un pulso de corriente inyectado directamente, como el que vemos en la [Figura 14](#), pulso de corriente de estimulación, es el tipo de estimulación que se usa en las curvas amplitud-duración, cada uno de estos pulsos tienen una amplitud y una duración diferente.

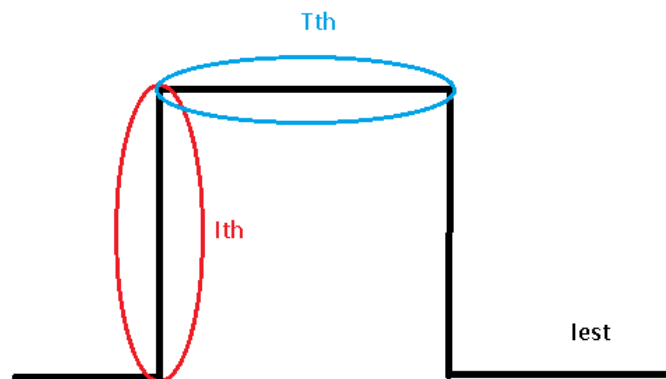


Figura 14: Pulso de corriente.

Para poder estudiar las curvas de amplitud-duración de una neurona necesitamos saber que significa y que ecuación es la que la rige. Las curvas de amplitud-duración nos muestran a cada duración cual es la amplitud mínima a la que se produce un potencial de acción en esa neurona, y la ecuación que la rige es la [Ecuación 7](#), donde  $I_{th}$  es la amplitud

del estímulo,  $T_{th}$  es la duración del estímulo,  $g_{m0}$  es la conductancia de la membrana en reposo,  $V_{m,th}$  es el potencial al que se dispara,  $V_r$  es el potencial de reposo,  $\tau_m$  la constante de tiempo,  $\tau_m$  se rige por la [Ecuación 8](#) y  $C_m$  es la capacidad de membrana.

$$I_{th} = g_{m0} \frac{V_{m,th} - V_r}{1 - e^{-T_{th}/\tau_m}} \quad (7)$$

$$\tau_m = \frac{C_m}{g_{m0}} \quad (8)$$

Podemos ver un ejemplo de esta curva en la [Figura 15](#), aquí también podemos ver la amplitud de reobase que es la amplitud mínima para que se produzca un potencial, por debajo de esta no se puede tener un potencial de acción, y la cronaxia, que es la duración correspondiente al doble de la reobase.

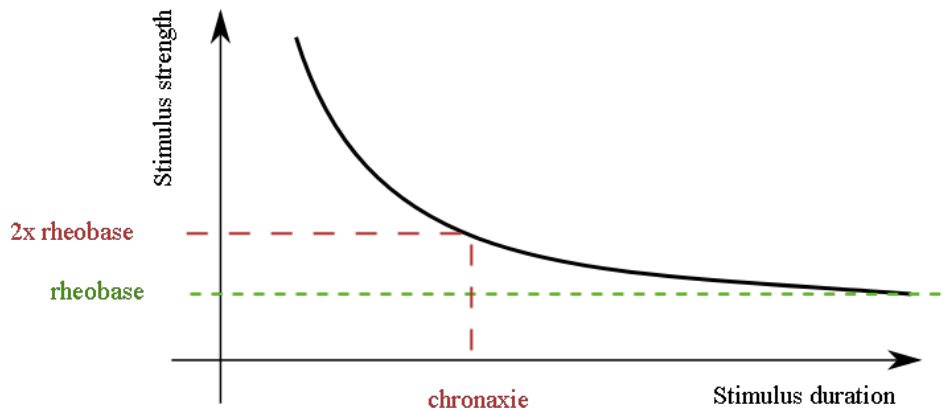


Figura 15: Curva amplitud-duración de una neurona. Fuente: Kono y Rekimoto, 2019

### 3 Canales NaChBac

Durante mucho tiempo se pensaba que los canales de sodio solo existían en las células eucariotas, pero con el tiempo se vio que también existe una bacteria, *Bacillus halodurans*, de agua salada que posee este canal de sodio, y se le llamó NaChBac. Este canal es un canal dependiente de voltaje, y como podemos esperar por el nombre y porque lo hemos mencionado anteriormente, es un canal selectivo de sodio pero lo que caracteriza tanto a este canal es su selectividad, su dependencia de voltaje, y su inactivación.

La diferencia estructural de los canales NaChBac con respecto a los otros canales de  $Na^+$  son que cada dominio de este canal está formado por 6 segmentos transmembrana conectados por bucles extra e intercelulares, esta estructura es parecida a la de los canales de  $K^+$ , en la [Figura 16](#) podemos ver la estructura del canal NaChBac. Adicionalmente

a la estructura tenemos que los canales NaChBac tienen una alta selectividad al ion  $Na^+$ , posee un tamaño de poro parecido a los de los canales de  $Ca^{2+}$ . En tercer lugar, farmacológicamente hablando este canal se parece más a los canales de  $Ca^{2+}$  ya que es sensible a bloquearse por cationes divalentes y agentes como la Nifedipina o el hecho de que es insensible a la tetrodotoxina. Por último, la cinética de la corriente de los canales NaChBac son entre 10 a 100 veces más lentos en comparación con los otros canales de  $Na^+$ . [Kuzmenkin et al., 2004]

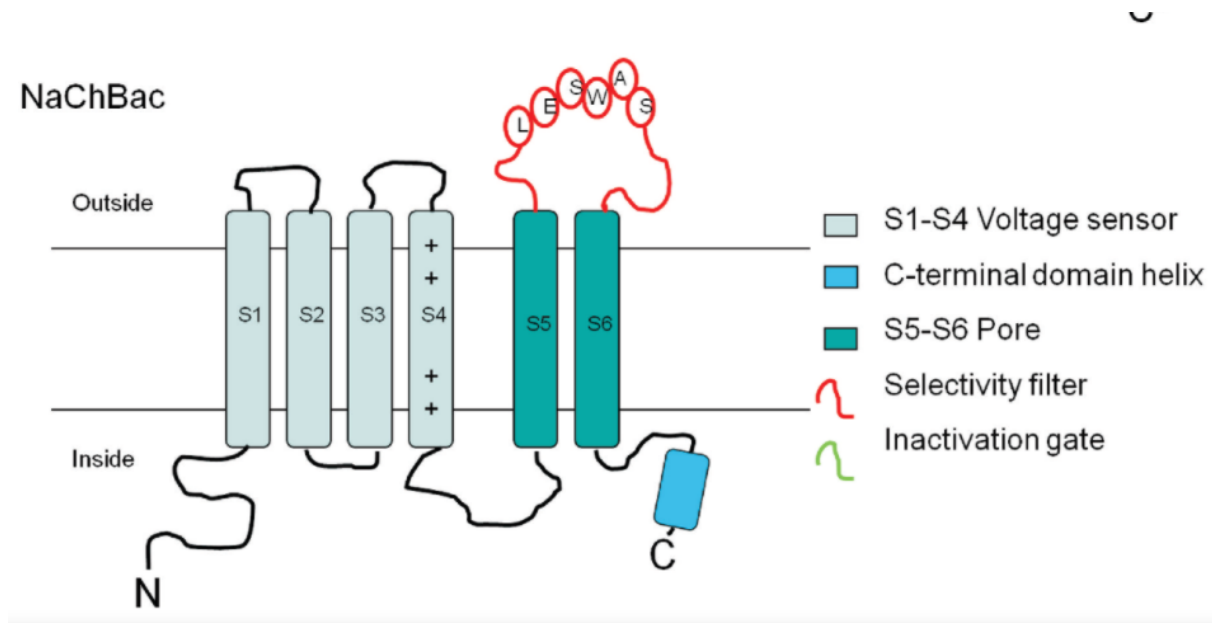


Figura 16: Diagrama esquemático de un canal NaChBac. Fuente: Charalambous y Wallace, 2011

## 4 Neuronas con oscilaciones gamma

Las oscilaciones gamma son fluctuaciones rítmicas en los potenciales de acción de campos locales que poseen un rango de frecuencias entre 25-1000 Hz. Este tipo de oscilaciones son frecuentes en diferentes regiones del cerebro como el hipocampo, en el que se cree que tiene un papel en la memoria y en la selección de la atención, también se cree que son una forma de transmitir información o de codificar la información.

Se les puede inducir estas oscilaciones a diferentes neuronas, pero hay algunas que ya tienen predisposición por ellas, en el caso de inducir este tipo de oscilaciones en situaciones controladas se puede conseguir una mayor plasticidad neuronal, que puede ser usada en múltiples enfermedades o lesiones. [Galuske et al., 2019]

Aunque en el caso de las neuronas que se han tomado como referencia para este trabajo, son las que podemos ver en la siguiente lista [Traub et al., 2003]:

1. Célula piramidal superficial de picos regulares.
2. Célula piramidal superficial de explosión rítmica rápida.
3. Célula estrellada espinosa.
4. Célula piramidal de estallido intrínseco.
5. Célula piramidal de estallido regular.
6. Célula piramidal puntiaguda regular.
7. Célula de relevo talamocortical.
8. Célula del núcleo reticular.



# Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Máster es desarrollar el modelado matemático y la simulación computacional del potencial de acción en neuronas con oscilaciones gamma con el fin de estudiar el efecto que produce la expresión de canales NaChBac en su excitabilidad. El modelo a desarrollar debe incluir bifurcaciones en el árbol dendrítico de las neuronas modeladas (es decir, no serán lineales). Se modelarán 8 neuronas diferentes, que difieren en sus propiedades electrofisiológicas pero no en su morfología.

Los sub-objetivos del trabajo son los siguientes:

- Desarrollar un software en entorno Matlab®(R), el cual nos permita simular los potenciales de acción de 8 tipos diferentes de neuronas no lineales que presentan oscilaciones gamma.
- Identificar, mediante dichas simulaciones, aquellas neuronas que presentan mayor grado de autoexcitabilidad.
- Analizar la actividad eléctrica de las neuronas autoexcitables en condiciones de control (sin expresión de los canales NaChBac) y con el canal bacteriano expresado, estudiando los cambios ejercidos por los canales NaChBac en la frecuencia de auto-disparo.
- Analizar la actividad eléctrica de las neuronas menos (o poco) autoexcitables en condiciones de control (sin expresión de los canales NaChBac) y con el canal bacteriano expresado, estudiando los cambios ejercidos por los canales NaChBac en la curva de excitabilidad (amplitud-duración de estímulo).





# Materiales y métodos

En el presente Trabajo Fin de Máster se lleva a cabo el modelado y simulación de neuronas amielínicas con bifurcaciones que presentan oscilaciones gamma en entorno Matlab®. Para llevar a cabo estas simulaciones se ha partido del programa de simulación correspondiente al Modelo 3 del Trabajo Fin de Máster de Emma Serrano [Serrano et al., 2021]. Partiendo de ese software, se modificaron partes sustanciales del mismo para poder añadirle las bifurcaciones y los canales NaChBac.

## 1 El programa de simulación

La estructura del código Matlab desarrollado se pueden ver reflejadas en la [Figura 17](#), así como las salidas del programa y cuales son las corriente iónicas que se usan en este caso. [Serrano et al., 2021]

En cada ejecución del programa el usuario configura la simulación eligiendo valores para los settings (parámetros e configuración). Estos settings se dividen en varios grupos: parámetros temporales (donde se define, por ejemplo, la duración de la simulación), parámetros estructurales (por ejemplo, el número de compartimentos de los que consta el soma), parámetros geométricos (por ejemplo, el diámetro del axón), parámetros de entorno (concentraciones iónicas intra y extracelulares), parámetros de estimulación (por ejemplo, la duración de los estímulos), parámetros eléctricos pasivos (por ejemplo, el valor de la capacidad de membrana en los diferentes compartimentos de la neurona) y parámetros eléctricos activos. Todos los settings que encontramos en este modelo, [Figura 17](#), aparecen en la [Tabla 1](#), [Tabla 2](#), [Tabla 3](#), [Tabla 4](#), [Tabla 5](#), [Tabla 6](#) y [Tabla 7](#) y en ellas podemos ver los nombres de los settings, con las unidades y el significado de cada uno de estos, a fin de obtener un mejor conocimiento del código.

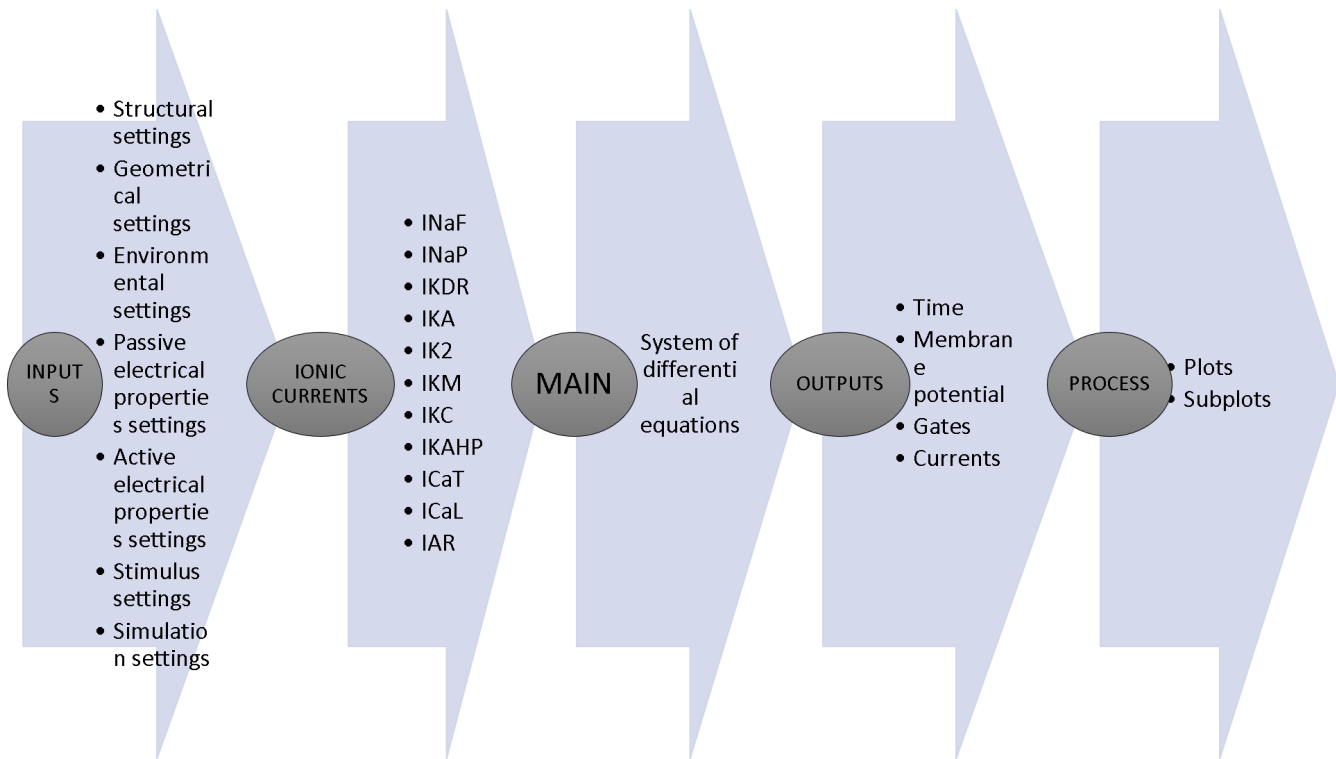


Figura 17: Estructura del código de Matlab.

Nombre del setting	Significado del setting
TSim (ms)	Tiempo que dura la simulación
dT (ms)	Time step para la simulación
NT	Instantes de tiempo para el cálculos
dt_out (ms)	Time step de salida
Fd	Factor de diezrado

Tabla 1: Tabla de los settings referentes a nuestra simulación.

<b>Nombre del setting</b>	<b>Significado del setting</b>
CellType	Número de célula de nuestras 8 neuronas
NumCompTypes	Número de compartimentos diferentes
NumApicalDendComp	Número de dendritas apicales
NumRanN	Número de nodos de Ranvier
NumApicalShaftComp	Número de 'shafts'
NumSomaComp	Número de somas
NumRanNCompPRN	Número de divisiones por cada nodo de Ranvier
NumMyelinShCompPMS	Número de vainas de mielina
NumSynapticTermComp	Número de terminales sinapticos

Tabla 2: Tabla de los settings de la estructura de nuestra simulación.

<b>Nombre del setting</b>	<b>Significado del setting</b>
LengthApicalDendr ( $\mu m$ )	Tamaño de lal dendritas apicales
LengthApicalShaft ( $\mu m$ )	Tamaño del shaft
LengthSoma ( $\mu m$ )	Tamaño del soma
Length1RanN ( $\mu m$ )	Tamaño del nodo de Ranvier
Length1MyelinSheath ( $\mu m$ )	Tamaño de la vaina de mielina
LengthSynapticTerm ( $\mu m$ )	Tamaño de la la terminal sinaptica
DiamApicalDendr ( $\mu m$ )	Diámetro de la dendrita apical
DiamApicalShaft ( $\mu m$ )	Diámetro del shaft de vainas de mielina
DiamSoma ( $\mu m$ )	Diámetro del soma
DiamAxonRanN ( $\mu m$ )	Diámetro del nodo de Ranvier
DiamAxonMyelinSh ( $\mu m$ )	Diámetro de la vaina de mielina
DiamSynapticTerm ( $\mu m$ )	Diámetro del terminal sináptico
G_Ratio	Ratio entre el diámetro del axón internodo y el diámetro de la fibra
Width_Lamella ( $\mu m$ )	Ancho de la lamella de mielina

Tabla 3: Tabla de la geometría de nuestra simulación.

<b>Nombre del setting</b>	<b>Significado del setting</b>
Nai (mmol/L)	Concentración de sodio intracelular
Nao (mmol/L)	Concentración de sodio extracelular
Ki (mmol/L)	Concentración de potasio intracelular
Ko (mmol/L)	Concentración de potasio extracelular
Cl <sub>i</sub> (mmol/L)	Concentración de cloro intracelular
Cl <sub>o</sub> (mmol/L)	Concentración de cloro extracelular
Cao (mmol/L)	Concentración de calcio extracelular

Tabla 4: Tabla de los settings del medio de nuestra simulación.

<b>Nombre del setting</b>	<b>Significado del setting</b>
Current_or_Field	Estimulación por corriente intracelular o por campo extracelular
Stim_ICs_compNum	Compartimento en el que se estimula si hay estimulación por corriente intracelular
Xelec (mm)	Posición del eje X si estimulación por campo extracelular
Yelec (mm)	Posición del eje Y si estimulación por campo extracelular
Stim_Amp (nA)	Amplitud del estímulo
Stim_Dur ( $\mu s$ )	Duración del estímulo
Stim_Offset (ms)	Offset del estímulo
Stim_Num	Número de estímulos
Stim_Freq (Hz)	Frecuencia de estimulación

Tabla 5: Tabla de los settings de la estimulación de nuestra simulación.

<b>Nombre del setting</b>	<b>Significado del setting</b>
c_mem_ApicalDend_pua ( $\mu F/cm^2$ )	Capacidad por área del axolema en la dendrita apical
c_mem_ApicalShaft_pua ( $\mu F/cm^2$ )	Capacidad por área del axolema en el shaft
c_mem_Soma_pua ( $\mu F/cm^2$ )	Capacidad por área del axolema en el soma
c_mem_RanN_pua ( $\mu F/cm^2$ )	Capacidad por área del axolema en el nodo de Ranvier
c_mem_Myel_pua ( $\mu F/cm^2$ )	Capacidad por área del axolema en la vaina de mielina
c_mem_SynapticTerm_pua ( $\mu F/cm^2$ )	Capacidad por área del axolema el terminal sináptico
c_mem_MyelinLam_pua ( $\mu F/cm^2$ )	Capacidad por área del axolema en la lamina de mielina
gL_MyelinLam_pua ( $\mu S/cm^2$ )	Conductancia de fugas por área de la membrana de una lamella
set_pass.rho_IntraCel ( $\Omega \cdot cm$ )	Resistividad intracelular
set_pass.rho_ExtraCel ( $\Omega \cdot cm$ )	Resistividad extracelular

Tabla 6: Tabla de los settings de la estimulación de nuestra simulación.

<b>Nombre del setting</b>	<b>Significado del setting</b>
LengthApicalDendr ( $\mu m$ )	Tamaño de las dendritas apicales
LengthApicalShaft ( $\mu m$ )	Tamaño del shaft
LengthSoma ( $\mu m$ )	Tamaño del soma
Length1RanN ( $\mu m$ )	Tamaño del nodo de Ranvier
Length1MyelinSheath ( $\mu m$ )	Tamaño de la vaina de mielina
LengthSynapticTerm ( $\mu m$ )	Tamaño de la terminal sináptica
DiamApicalDendr ( $\mu m$ )	Diámetro de la dendrita apical
DiamApicalShaft ( $\mu m$ )	Diámetro del shaft de vainas de mielina
DiamSoma ( $\mu m$ )	Diámetro del soma
DiamAxonRanN ( $\mu m$ )	Diámetro del nodo de Ranvier
DiamAxonMyelinSh ( $\mu m$ )	Diámetro de la vaina de mielina
DiamSynapticTerm ( $\mu m$ )	Diámetro del terminal sináptico
G_Ratio	Ratio entre el diámetro del axón internodo y el diámetro de la fibra
Width_Lamella ( $\mu m$ )	Ancho de la lamella de mielina

Tabla 7: Tabla de los settings de las propiedades eléctricas activas de nuestra simulación.

Los canales que intervienen en este modelo son los de la [Tabla 8](#).

Nombre del setting	Significado del setting
$I_{Na_F}$	Corriente rápida de sodio
$I_{Na_P}$	Corriente persistente de sodio
$I_{K_{DR}}$	Corriente de potasio retardado rectificador
$I_{K_A}$	Corriente de potasio transitoria de inactivación
$I_{K_2}$	Corriente lenta de potasio de activación e inactivación
$I_{K_M}$	Corriente de potasio de receptor muscarínico suprimida
$I_{K_C}$	Corriente rápida de potasio dependiente de voltaje y de calcio
$I_{K_{AHP}}$	Corriente de potasio lenta dependiente de calcio
$I_{Ca_T}$	Corriente de umbral bajo de calcio inactivante
$I_{Ca_L}$	Corriente de umbral alto de calcio no inactivante
$I_{AR}$	Corriente de rectificador anómalo

Tabla 8: Tabla de las corrientes que intervienen en nuestro modelo.

Las ecuaciones correspondientes a cada uno de estos canales son la [Ecuación 9](#), [Ecuación 10](#), [Ecuación 11](#), [Ecuación 12](#), [Ecuación 13](#), [Ecuación 14](#), [Ecuación 15](#), [Ecuación 16](#), [Ecuación 17](#), [Ecuación 18](#) y [Ecuación 19](#).

$$i_{Na_F}(j, n) = g_{Na_f}(idx) \cdot m_{Na_f}(j-1, n)^3 \cdot h_{Na_f}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_{Na}] \quad (9)$$

$$i_{Na_P}(j, n) = g_{Na_P}(idx) \cdot m_{Na_P}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_{Na}] \quad (10)$$

$$i_{K_{DR}}(j, n) = g_{K_{DR}}(idx) \cdot m_{K_{DR}}(j-1, n)^4 \cdot [V_m(j-1, n) - E_K] \quad (11)$$

$$i_{K_A}(j, n) = g_{K_A}(idx) \cdot m_{K_A}(j-1, n)^4 \cdot h_{K_A}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_K] \quad (12)$$

$$i_{K_2}(j, n) = g_{K_2}(idx) \cdot m_{K_2}(j-1, n) \cdot h_{K_2}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_K] \quad (13)$$

$$i_{K_M}(j, n) = g_{K_M}(idx) \cdot m_{K_M}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_K] \quad (14)$$

$$i_{K_C}(j, n) = g_{K_C}(idx) \cdot m_{K_C}(j-1, n) \cdot m_{Ca_I}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_K] \quad (15)$$

$$i_{K_{AHP}}(j, n) = g_{K_{AHP}}(idx) \cdot m_{K_{AHP}}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_K] \quad (16)$$

$$i_{Ca_T}(j, n) = g_{Ca_T}(idx) \cdot m_{Ca_T}(j-1, n)^2 \cdot h_{Ca_T}(j-1, n)^2 \cdot [V_m(j-1, n) - E_{Ca}] \quad (17)$$

$$i_{Ca_L}(j, n) = g_{Ca_L}(idx) \cdot m_{Ca_L}(j-1, n)^2 \cdot [V_m(j-1, n) - E_{Ca}] \quad (18)$$

$$i_{AR}(j, n) = g_{AR}(idx) \cdot m_{AR}(j-1, n) \cdot [V_m(j-1, n) - E_{AR}] \quad (19)$$

$m$  y  $h$ , en estas ecuaciones corresponden a las compuertas de activación e inactivación de cada uno de los canales. Estas compuertas son variables entre 0 y 1 que, a su vez, son

soluciones de ecuaciones diferenciales de primer orden no lineales en las que los coeficientes dependen del potencial de membrana. En conjunto, el modelo consta de un sistema de 23 ecuaciones diferenciales no lineales acopladas. La suma de todas las corrientes, a su vez, constituye el término de reacción de una ecuación en derivadas parciales de tipo reacción-difusión que se mostró en el capítulo anterior.

## 2 Características electrofisiológicas de las neuronas simuladas

Las conductancias máximas de la neurona uno de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 9](#).

	$Na_F$	$Na_P$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	12.5	0.008	6.25	2	0.1	7.5	12	0.004	0.1	1	0.25
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	93.75	0.06	93.7	2	0.1	7.5	12	0.004	0.1	1	0.25
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	187.5	0.12	125	30	0.1	7.5	12	0.004	0.1	1	0.25
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	400	0	400	2	0.1	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	400	0	400	2	0.1	0	0	0	0	0	0

Tabla 9: Valores de la conductancia máxima de la neurona 1.

Las conductancias máximas de la neurona dos de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 10](#).

Las conductancias máximas de la neurona tres de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 11](#).

Las conductancias máximas de la neurona cuatro de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 12](#).

Las conductancias máximas de la neurona cinco de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 13](#).



	$Na_F$	$Na_P$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	12.5	0.032	6.25	2	0.1	7.5	4.5	0.1	0.1	1	0.25
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	93.75	0.24	93.7	2	0.1	7.5	4.5	0.1	0.1	1	0.25
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	187.5	0.48	125	30	0.1	7.5	5.5	0.1	0.1	1	0.25
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	400	0	400	2	0.1	0	0	0	0	0	0

Tabla 10: Valores de la conductancia máxima de la neurona 2.

	$Na_F$	$Na_P$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	5	0.005	0	2	0.1	3.75	0	0.1	0.1	3	0.25
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	75	0.075	75	30	0.1	3.75	10	0.1	0.1	0.5	0.25
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	150	0.15	100	30	0.1	3.75	10	0.1	0.1	0.5	0.25
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	400	0.4	400	2	0.1	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	400	0.4	400	2	0.1	0	0	0	0	0	0

Tabla 11: Valores de la conductancia máxima de la neurona 3.

Las conductancias máximas de la neurona seis de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 14](#).

	$Na_F$	$Na_P$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	3	0.0024	0	0.6	0.5	5.6	1.2	0.2	0.1	2.7	0.2
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	15	0.012	0	0.6	0.5	19.04	0.5	0.2	0.1	4.5	0.1
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	200	0.16	170	20	0.5	11.9	16	0.2	0.1	4	0.1
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	450	0	450	0.6	0.5	42	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	450	0	450	0.6	0.5	42	0	0	0	0	0

Tabla 12: Valores de la conductancia máxima de la neurona 4.

	$Na_F$	$Na_P$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	3	0.0024	0	0.6	0.5	4	2.16	0.2	0.1	1.08	0.2
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	15	0.012	0	0.6	0.5	13.6	0.9	0.2	0.1	1.6	0.1
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	200	0.16	170	20	0.5	8.5	28.8	0.2	0.1	1.6	0.1
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	450	0	450	0.6	0.5	30	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	450	0	450	0.6	0.5	30	0	0	0	0	0

Tabla 13: Valores de la conductancia máxima de la neurona 5.

Las conductancias máximas de la neurona siete de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 15](#).

	$N_{a_F}$	$N_{a_P}$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	5	0.002	0	13.6	0.1	4.2	0	0.2	0.1	0.2	0.25
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	75	0.03	75	13.6	0.1	4.2	15	0.2	0.1	0.2	0.25
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	200	0.08	170	122.5	0.1	4.2	15	0.2	0.1	0.2	0.25
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	450	0	450	4	0.1	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	450	0	450	4	0.1	0	0	0	0	0	0

Tabla 14: Valores de la conductancia máxima de la neurona 6.

	$N_{a_F}$	$N_{a_P}$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	5	0.01	0	0.2	2	0.5	20	0.05	0.5	0.25	0.3
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	100	0.2	22.5	6	2	0.5	12	0.05	0.5	0.5	0.5
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	100	0.2	33.75	6	2	0.5	12	0.05	0.5	0.5	0.25
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	400	0.8	180	1	0.5	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	400	0.8	180	1	0.5	0	0	0	0	0	0

Tabla 15: Valores de la conductancia máxima de la neurona 7.

Las conductancias máximas de la neurona ocho de cada una de sus partes las podemos ver en la [Tabla 16](#).

	$Na_F$	$Na_P$	$K_{DR}$	$K_A$	$K_2$	$K_M$	$K_C$	$K_{AHP}$	$Ca_T$	$Ca_L$	AR
$G_{max}$ dendritas apicales ( $mS/cm^2$ )	10	0.1	10	1	0.5	0.5	10	0.1	2	0.5	0.025
$G_{max}$ shaft ( $mS/cm^2$ )	10	0.1	10	1	0.5	0.5	10	0.1	2	0.5	0.025
$G_{max}$ soma ( $mS/cm^2$ )	60	0.6	60	5	0.5	0.5	10	0.1	2	0.5	0.025
$G_{max}$ nodos de Ranvier ( $mS/cm^2$ )	400	4	400	1	0.5	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ mielina ( $mS/cm^2$ )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$G_{max}$ terminales sinápticos ( $mS/cm^2$ )	400	4	400	1	0.5	0	0	0	0	0	0

Tabla 16: Valores de la conductancia máxima de la neurona 8.

### 3 Modelo de neuronas con 2 bifurcaciones

El primer modelo de las simulaciones tiene 2 bifurcaciones, con las siguientes partes en el siguiente orden:

- 1 dendrita apical
- 1 shaft apical
- 1 soma
- 1 axón
- 2 terminales sinápticas

Así el diagrama de nuestra neurona es la de la [Figura 18](#), aquí podemos ver cada uno de los compartimentos neuronales.

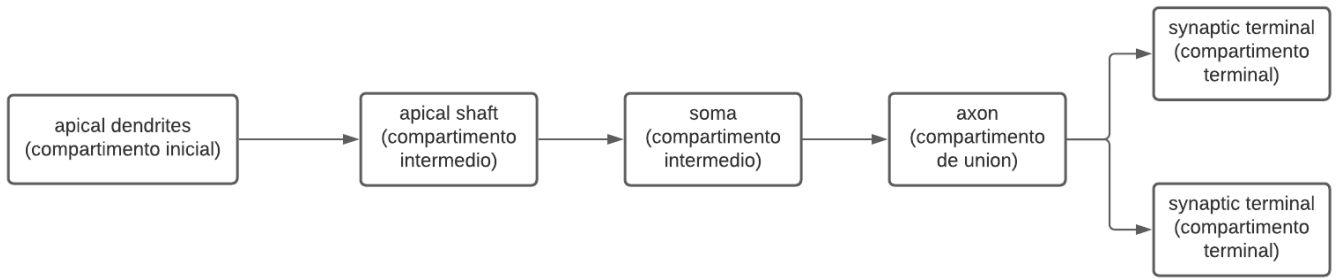


Figura 18: Diagrama de nuestros compartimentos neuronales.

El código de *Matlab*<sup>®</sup> se adjunta en el anexo.

El diagrama eléctrico equivalente de nuestra neurona, es el de la [Figura 19](#).

Las ecuaciones referentes a las corriente de estimulación,  $I_{stim}$  de cada uno de nuestros compartimentos son las siguientes, siendo la [Ecuación 20](#) la corriente de estimulación en el primer compartimento, la [Ecuación 21](#) la corriente de la estimulación de los compartimentos intermedios, en este caso el compartimento 2 y 3, la [Ecuación 22](#) la corriente de estimulación referente al compartimento de unión entre los compartimentos terminales y los intermedios, compartimento 4, y la [Ecuación 23](#) y [Ecuación 24](#) corresponde a los compartimentos terminales, compartimento 5 y 6.

$$I_{stim}(j, n) = G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 1)] \quad (20)$$

$$I_{stim}(j, n) = G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 1)] - G_{axInt}(n - 1)[V_e(j, n - 1) - V_e(j, n)] \quad (21)$$

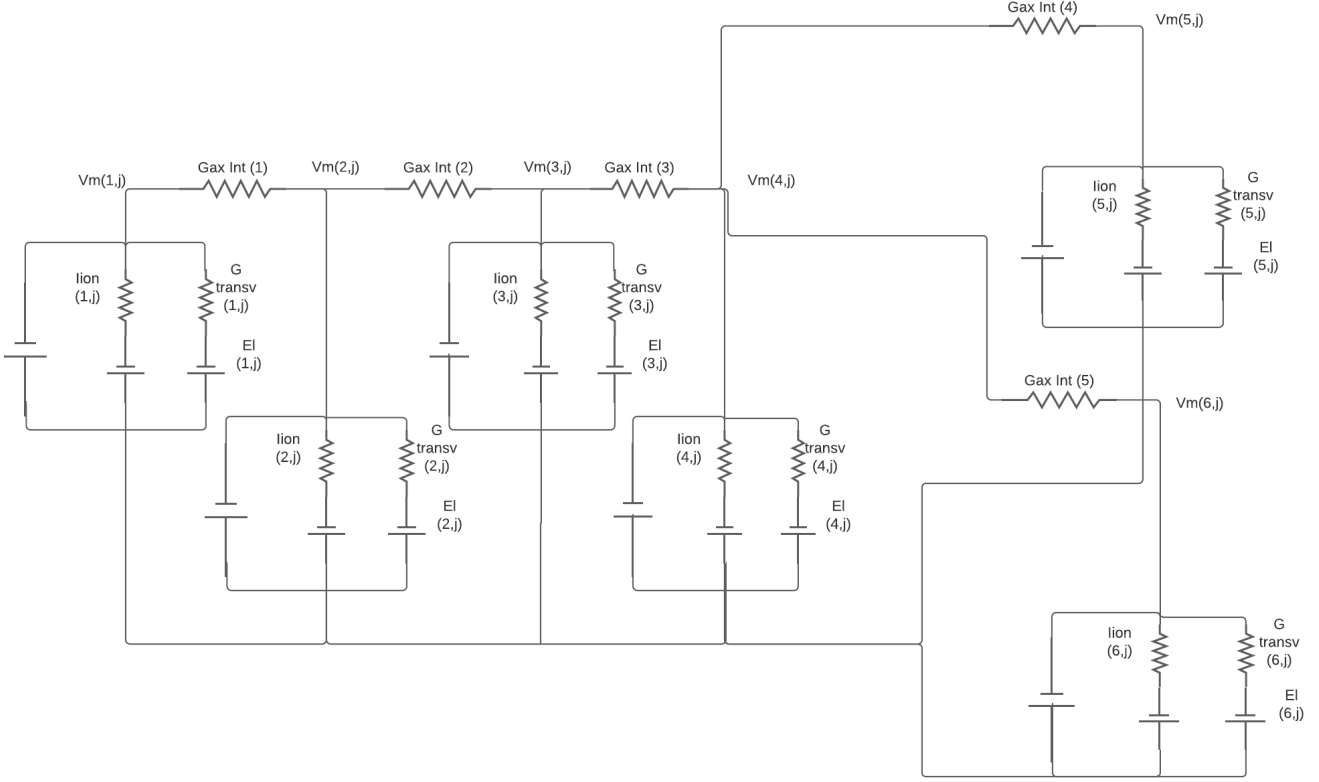


Figura 19: Diagrama eléctrico de la neurona con cada uno de sus compartimentos.

$$\begin{aligned}
 I_{stim}(j, n) = & -G_{axInt}(n-1)[V_e(j, n-1) - V_e(j, n)] \\
 & + G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n+1)] \\
 & + G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n+2)]
 \end{aligned} \tag{22}$$

$$I_{stim}(j, n) = -G_{axInt}(n-1)[V_e(j, n-1) - V_e(j, n)] \tag{23}$$

$$I_{stim}(j, n) = -G_{axInt}(n-1)[V_e(j, n-2) - V_e(j, n)] \tag{24}$$

$G_{axInt}$  es la conductancia del axolemma interna y  $V_e$  es el potencial extracelular,  $n$  es el compartimento en el que se encuentra y  $j$  es la coordenada en el tiempo.

Las ecuaciones del potencial de membrana de nuestros compartimentos, de la [Figura 19](#), son las [Ecuación 25](#), [Ecuación 26](#), [Ecuación 27](#), [Ecuación 28](#), [Ecuación 29](#) y [Ecuación 30](#).

$$\begin{aligned}
 V_m^{(1,j)} = & V_m^{(1,j-1)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^1} \\
 & [-I_{STIM}^{(1,j)} - I_{ION}^{(1,j)} - G_{TRANSV}^1(V_m^{(1,j-1)} - E_L^1) - G_{AxInt}^1(V_m^{(1,j-1)} - V_m^{(2,j-1)})]
 \end{aligned} \tag{25}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(2,j)} &= V_m^{(2,j-1)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^2} \\
&[-I_{STIM}^{(2,j)} - I_{ION}^{(2,j)} - G_{TRANSV}^2(V_m^{(2,j-1)} - E_L^2) \\
&- G_{AxInt}^2(V_m^{(2,j-1)} - V_m^{(3,j-1)} + G_{AxInt}^1(V_m^{(1,j-1)} - V_m^{(2,j-1)}))]
\end{aligned} \tag{26}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(3,j)} &= V_m^{(3,j-1)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^3} \\
&[-I_{STIM}^{(3,j)} - I_{ION}^{(3,j)} - G_{TRANSV}^3(V_m^{(3,j-1)} - E_L^3) \\
&- G_{AxInt}^3(V_m^{(3,j-1)} - V_m^{(4,j-1)} + G_{AxInt}^2(V_m^{(2,j-1)} - V_m^{(3,j-1)}))]
\end{aligned} \tag{27}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(4,j)} &= V_m^{(4,j-1)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^4} \\
&[-I_{STIM}^{(4,j)} - I_{ION}^{(4,j)} - G_{TRANSV}^4(V_m^{(4,j-1)} - E_L^4) \\
&- G_{AxInt}^4(V_m^{(4,j-1)} - V_m^{(5,j-1)} + G_{AxInt}^3(V_m^{(3,j-1)} - V_m^{(4,j-1)}) \\
&- G_{AxInt}^5(V_m^{(4,j-1)} - V_m^{(6,j-1)})]
\end{aligned} \tag{28}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(5,j)} &= V_m^{(5,j-1)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^5} \\
&[-I_{STIM}^{(5,j)} - I_{ION}^{(5,j)} - G_{TRANSV}^5(V_m^{(5,j-1)} - E_L^5) \\
&+ G_{AxInt}^4(V_m^{(4,j-1)} - V_m^{(5,j-1)})]
\end{aligned} \tag{29}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(6,j)} &= V_m^{(6,j-1)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^6} \\
&[-I_{STIM}^{(6,j)} - I_{ION}^{(6,j)} - G_{TRANSV}^6(V_m^{(6,j-1)} - E_L^6) \\
&+ G_{AxInt}^5(V_m^{(4,j-1)} - V_m^{(6,j-1)})]
\end{aligned} \tag{30}$$

$V_m$  es el potencial de membrana,  $C_{TRANSV}$  es la capacitancia transversal,  $I_{STIM}$  es la corriente de estímulo,  $I_{ION}$  es la corriente iónica,  $G_{TRANSV}$  es la conductancia de fuga transversal,  $V_m$  es el potencial de membrana y  $E_L$  es el potencial de fuga.

Las ecuaciones que se añaden al código con respecto al canal de NaChBac son las siguientes, la [Ecuación 31](#) hace referencia a la corriente de los canales de NaChBac, la [Ecuación 32](#) a la ecuación de las compuertas de activación, la [Ecuación 33](#) a las compuertas de inactivación, la [Ecuación 34](#), [Ecuación 35](#) [Ecuación 36](#) y [Ecuación 37](#) son las constantes de las compuertas de activación e inactivación.

$$I_{NaChBac} = \bar{G}_{NaChBac} \cdot m_{NB}^3 \cdot h_{NB} (V_m - E_{Na}) \tag{31}$$

$$\frac{dm_{NB}}{dt} = \alpha_{m_{NB}}(1 - m_{NB}) - \beta_{m_{NB}}m_{NB} \tag{32}$$

$$\frac{dh_{NB}}{dt} = \alpha_{h_{NB}}(1 - h_{NB}) - \beta_{h_{NB}}h_{NB} \tag{33}$$

$$\alpha_{m_{NB}} = \alpha_{m_0} \exp(K_{\alpha_m} V_m) \tag{34}$$

$$\alpha_{h_{NB}} = \alpha_{h_0} \exp(K_{\alpha_h} V_m) \quad (35)$$

$$\beta_{m_{NB}} = \beta_{m_0} \exp(K_{\beta_m} V_m) \quad (36)$$

$$\beta_{h_{NB}} = \frac{\beta_{h_0}}{1 + \exp\left(-\frac{V_m - V_{\beta h}}{K_{\beta h}}\right)} \quad (37)$$

$\alpha$ ,  $\beta$  y  $K$  son rate constants,  $V_m$  es el potencial de membrana,  $I_{NaChBac}$  es la corriente del canal,  $\bar{G}_{NaChBac}$  es la conductancia iónica máxima del canal,  $m_{NB}$  son las compuertas de activación,  $h_{NB}$  la compuerta de inactivación,  $V_m$  el potencial de membrana y  $E_{Na}$  el potencial de sodio.

Para obtener el mejor comportamiento lo que se hizo es probar diferentes conductancias iónicas por unidad de superficie para las corrientes del modelo de potencial de acción del canal de NaChBac, se selecciona aquella que responde al comportamiento más similar al comportamiento real. Tras esto se llevaron a cabo diferentes simulaciones de las 8 neuronas a fin de poder ver el comportamiento de las neuronas con y sin canales NaChBac, las neuronas de control son las neuronas sin canal NaChBac. Con este código de Matlab se realizan las simulaciones para poder obtener la curva amplitud-duración de la neurona 4 con y sin canal NaChBac, a fin de ver como se altera la curva.

Para poder llevar a cabo un mejor análisis de la comparación entre las neuronas con NaChBac y sin NaChBac se hizo un script de Matlab el cual nos pudiese calcular la frecuencia de nuestra neurona y el número de bursting que se producen.

## 4 Modelo de neuronas con 6 bifurcaciones

Como simulación final, a fin de tener una estructura parecida a la morfología de una neurona en la vida real, se realizará la simulación con la estructura de la [Figura 20](#).

El diagrama eléctrico que tenemos de esta neurona con 6 bifurcaciones es la de la [Figura 21](#).

En este caso las ecuaciones referentes a las corrientes de estimulación son las siguientes, la [Ecuación 38](#) hace referencia al primer compartimento, apical dendrites, la [Ecuación 39](#) al apical shaft, la [Ecuación 40](#) al soma, la [Ecuación 41](#) es la primera bifurcación que se une a dos terminales sinápticos, la [Ecuación 42](#) hace referencia a los terminales sinápticos del nodo 5 y 8, que comparten la misma ecuación, la [Ecuación 43](#) corresponde a los terminales sinápticos del nodo 6 y 9, que también la comparten, y la [Ecuación 44](#) hace referencia a la otra bifurcación de unión a los otros dos finales.

$$I_{stim}(j, n) = G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 1)] \quad (38)$$

$$I_{stim}(j, n) = G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 1)] - G_{axInt}(n - 1)[V_e(j, n - 1) - V_e(j, n)] \quad (39)$$



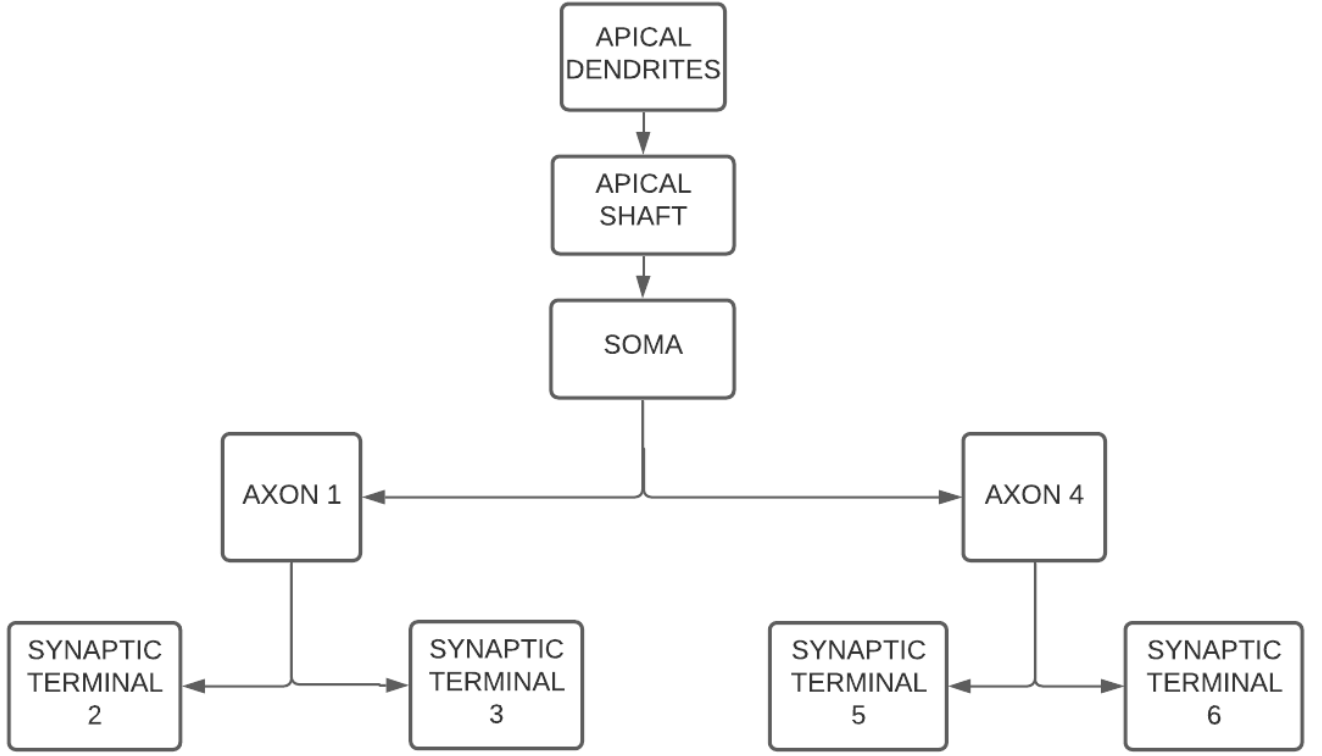


Figura 20: Diagrama de la estructura de la neurona final.

$$\begin{aligned}
 I_{stim}(j, n) = & G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 1)] \\
 & + G_{axInt}(n + 3)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 4)] \\
 & - G_{axInt}(n - 1)[V_e(j, n - 1) - V_e(j, n)]
 \end{aligned} \tag{40}$$

$$\begin{aligned}
 I_{stim}(j, n) = & G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 1)] \\
 & + G_{axInt}(n + 1)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 2)] \\
 & - G_{axInt}(n - 1)[V_e(j, n - 1) - V_e(j, n)]
 \end{aligned} \tag{41}$$

$$I_{stim}(j, n) = -G_{axInt}(n - 1)[V_e(j, n - 1) - V_e(j, n)] \tag{42}$$

$$I_{stim}(j, n) = -G_{axInt}(n - 1)[V_e(j, n - 2) - V_e(j, n)] \tag{43}$$

$$\begin{aligned}
 I_{stim}(j, n) = & G_{axInt}(n)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 1)] \\
 & + G_{axInt}(n + 1)[V_e(j, n) - V_e(j, n + 2)] \\
 & - G_{axInt}(n - 1)[V_e(j, n - 3) - V_e(j, n)]
 \end{aligned} \tag{44}$$

Las ecuaciones referentes al potencial de membrana son las que podemos ver a continuación, en ella tenemos la [Ecuación 45](#), del primer compartimento y dendrita apical, la [Ecuación 46](#) del shaft apical, la [Ecuación 47](#) del soma, la [Ecuación 48](#) de la primera bifurcación, bifurcación de unión y nodo 4, la [Ecuación 49](#) de uno de los terminales sinápticos y nodo 5 y 6, la [Ecuación 50](#) de los otros terminales sinápticos y nodo 6 y 9, y la [Ecuación 51](#) de otro de las bifurcaciones de unión.

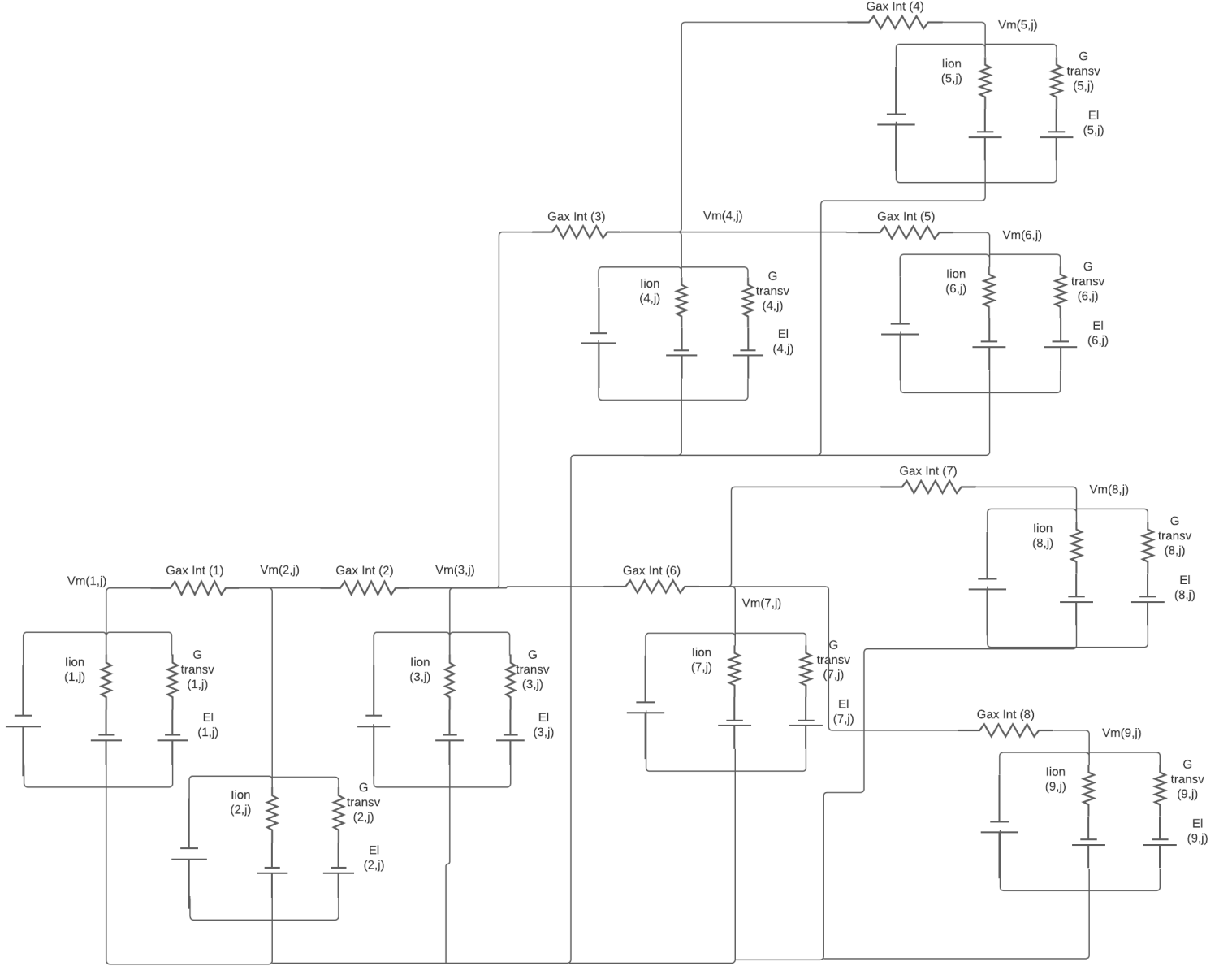


Figura 21: Diagrama eléctrico de la neurona con 6 bifurcaciones.

$$V_m^{(j,n)} = V_m^{(j-1,n)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^n} [-I_{STIM}^{(j,n)} - I_{ION}^{(j,n)} - G_{TRANSV}^n (V_m^{(j-1,n)} - E_L^n) - G_{AxInt}^n (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+1)})] \quad (45)$$

$$V_m^{(j,n)} = V_m^{(j-1,n)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^n} [-I_{STIM}^{(j,n)} - I_{ION}^{(j,n)} - G_{TRANSV}^n (V_m^{(j-1,n)} - E_L^n) - G_{AxInt}^n (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+1)}) + G_{AxInt}^{n-1} (V_m^{(j-1,n-1)} - V_m^{(j-1,n)})] \quad (46)$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(j,n)} &= V_m^{(j-1,n)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^n} \\
&[-I_{STIM}^{(j,n)} - I_{ION}^{(j,n)} - G_{TRANSV}^n (V_m^{(j-1,n)} - E_L^n) \\
&- G_{AxInt}^n (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+1)} + G_{AxInt}^{n-1} (V_m^{(j-1,n-1)} - V_m^{(j-1,n)}) \\
&- G_{AxInt}^{n+3} (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+1)})]
\end{aligned} \tag{47}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(j,n)} &= V_m^{(j-1,n)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^n} \\
&[-I_{STIM}^{(j,n)} - I_{ION}^{(j,n)} - G_{TRANSV}^n (V_m^{(j-1,n)} - E_L^n) \\
&- G_{AxInt}^n (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+1)} + G_{AxInt}^{n-1} (V_m^{(j-1,n-1)} - V_m^{(j-1,n)}) \\
&- G_{AxInt}^{n+1} (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+2)})]
\end{aligned} \tag{48}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(j,n)} &= V_m^{(j-1,n)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^n} \\
&[-I_{STIM}^{(j,n)} - I_{ION}^{(j,n)} - G_{TRANSV}^n (V_m^{(j-1,n)} - E_L^n) + G_{AxInt}^{n-1} (V_m^{(j-1,n-1)} - V_m^{(j-1,n)})]
\end{aligned} \tag{49}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(j,n)} &= V_m^{(j-1,n)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^n} \\
&[-I_{STIM}^{(j,n)} - I_{ION}^{(j,n)} - G_{TRANSV}^n (V_m^{(j-1,n)} - E_L^n) + G_{AxInt}^{n-1} (V_m^{(j-1,n-2)} - V_m^{(j-1,n)})]
\end{aligned} \tag{50}$$

$$\begin{aligned}
V_m^{(j,n)} &= V_m^{(j-1,n)} + \frac{dt}{C_{TRANSV}^n} \\
&[-I_{STIM}^{(j,n)} - I_{ION}^{(j,n)} - G_{TRANSV}^n (V_m^{(j-1,n)} - E_L^n) \\
&- G_{AxInt}^n (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+1)} + G_{AxInt}^{n-1} (V_m^{(j-1,n-4)} - V_m^{(j-1,n)}) \\
&- G_{AxInt}^{n+1} (V_m^{(j-1,n)} - V_m^{(j-1,n+2)})]
\end{aligned} \tag{51}$$

Tras escribir las ecuaciones en el código de Matlab se realizaron las simulaciones, la primera simulación con este código fue para comprobar si la curva amplitud-duración varía, por ello se llevo a cabo la simulación para 2 ms y para 0.1 ms para poder verificar si se producía un cambio en el comportamiento o no.

Para ver el comportamiento de este modelo se escogió la neurona cuyo comportamiento variaba más en la simulación con 2 bifurcaciones, esta neurona es la 2, así se realizaron dos simulaciones con esta neurona, la simulación de control y la de NaChBac con una conductancia iónica de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .



# Resultados y discusión

## 1 Elección del valor de la conductancia máxima del canal NaChBac

A fin de estimar el valor de la conductancia máxima de los canales NaChBac (un dato desconocido en los experimentos reales), se llevaron a cabo simulaciones preliminares con la neurona 1 en las que se varió el valor de dicha conductancia (30, 20, 10, 5, 1, 0.5 y  $0.2 \text{ mS/cm}^2$ ). Los resultados se muestran en las figuras [Figura 22](#), [Figura 23](#), [Figura 24](#), [Figura 25](#), [Figura 26](#), [Figura 27](#) y [Figura 28](#), respectivamente. En cada una de las gráficas (de este apartado y de los sucesivos), se muestran las formas de onda temporales del potencial de membrana para las diferentes secciones de la neurona simulada (por ejemplo, en el soma o en las dendritas apicales). De todos los resultados obtenidos, los potenciales de acción (todos ellos consecuencia de la actividad espontánea de la neurona simulada) que más se asemejan (en su morfología y en su frecuencia de auto-disparo) a los obtenidos experimentalmente son los correspondientes al valor de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$  para la conductancia máxima de los canales NaChBac ([Figura 26](#)). Por esta razón, se adoptará este valor en las simulaciones sucesivas.

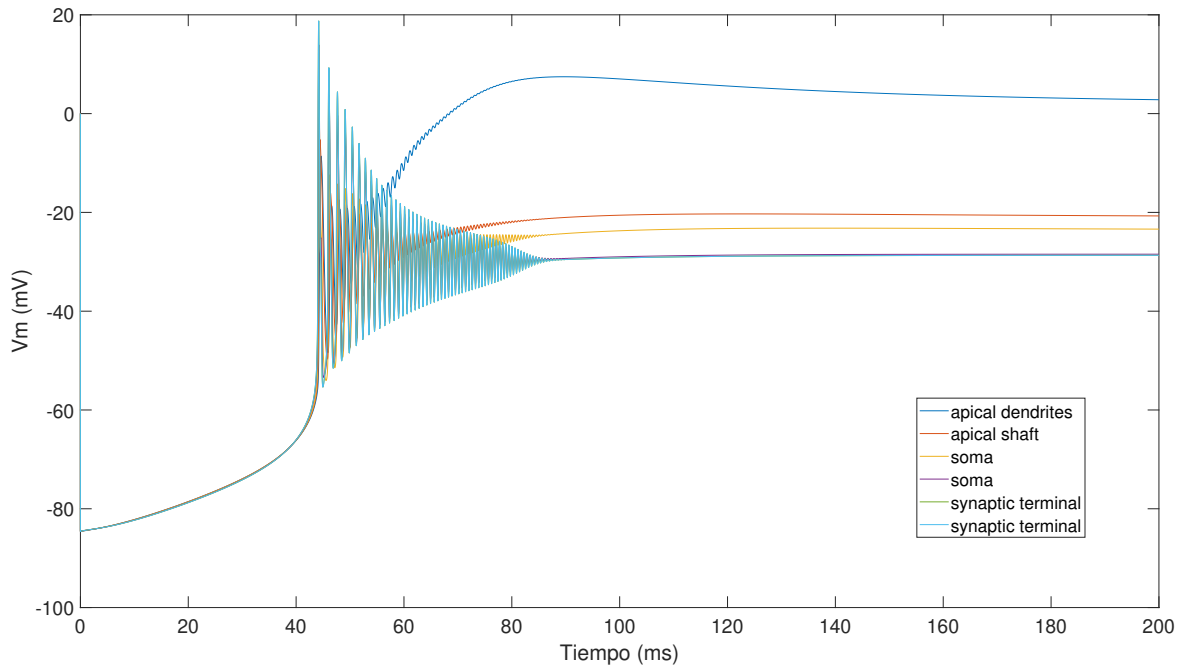


Figura 22: Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de  $30 \text{ mS/cm}^2$ .

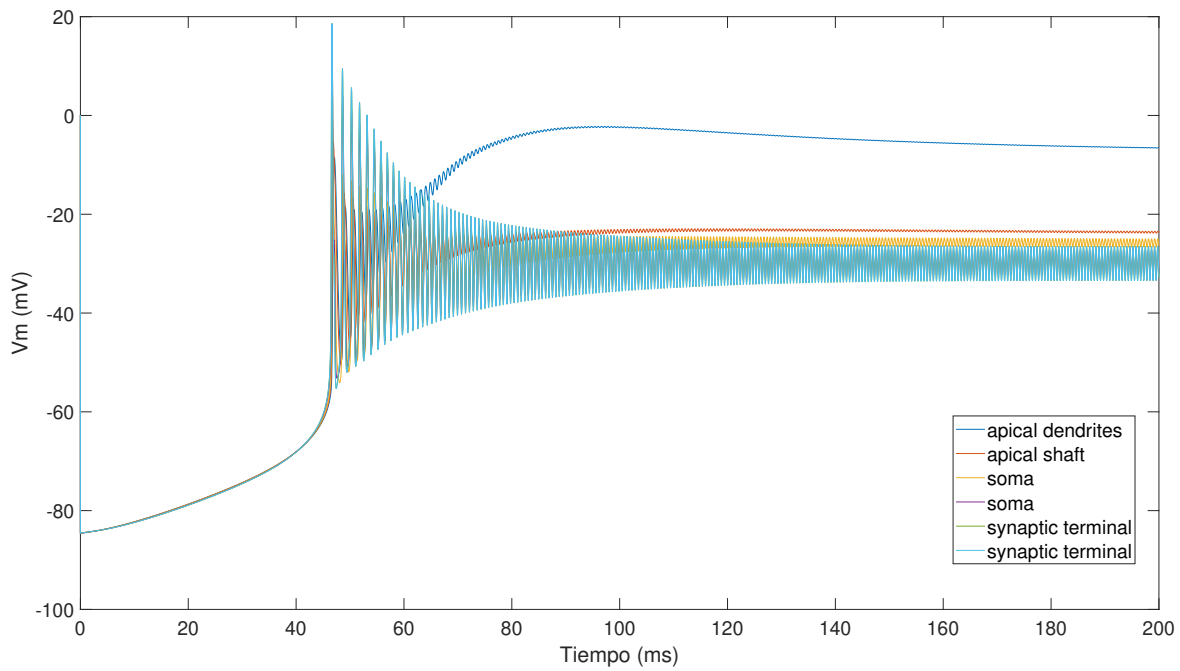


Figura 23: Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de  $20 \text{ mS/cm}^2$ .

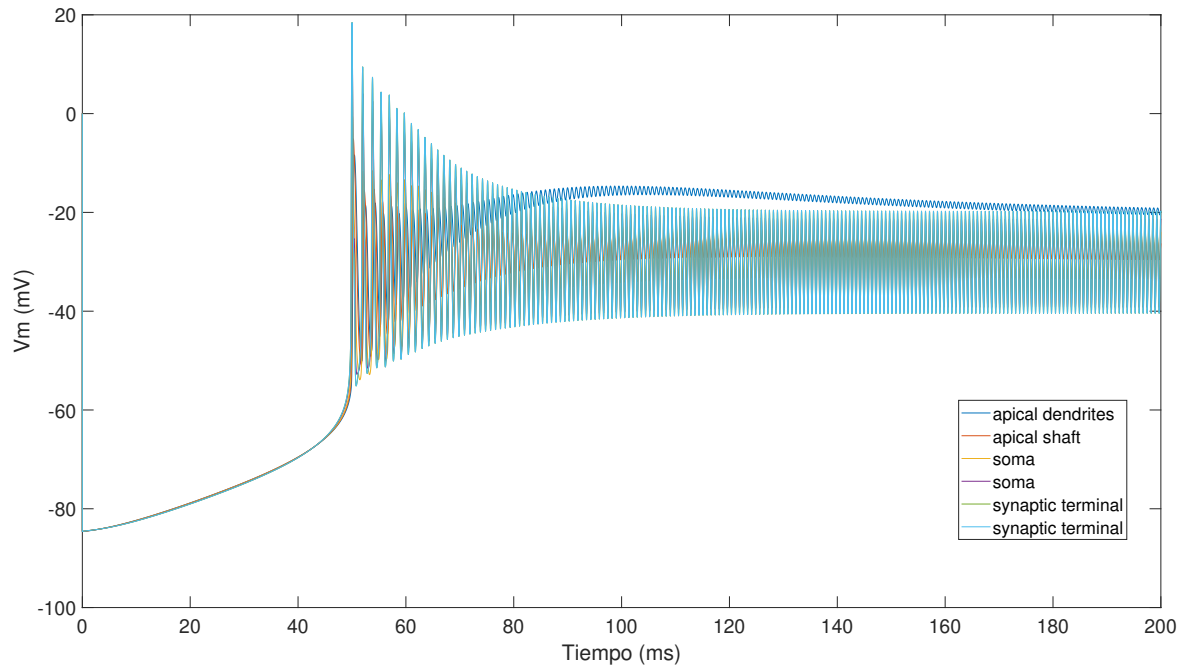


Figura 24: Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de  $10 \text{ mS/cm}^2$ .

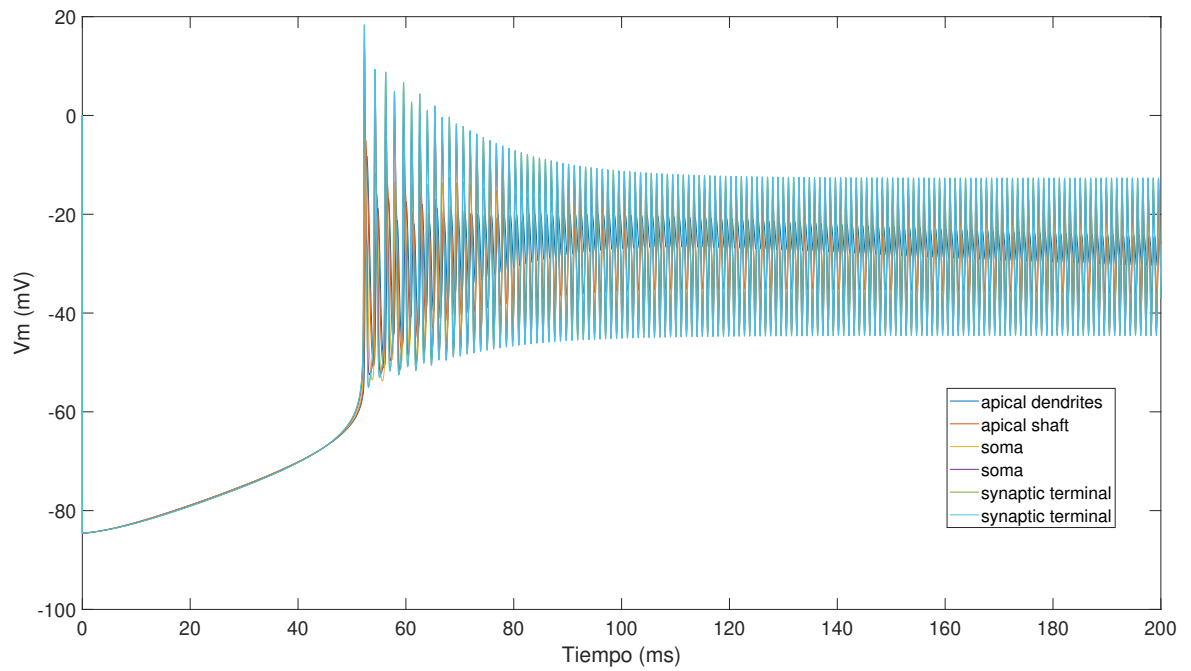


Figura 25: Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de  $5 \text{ mS/cm}^2$ .

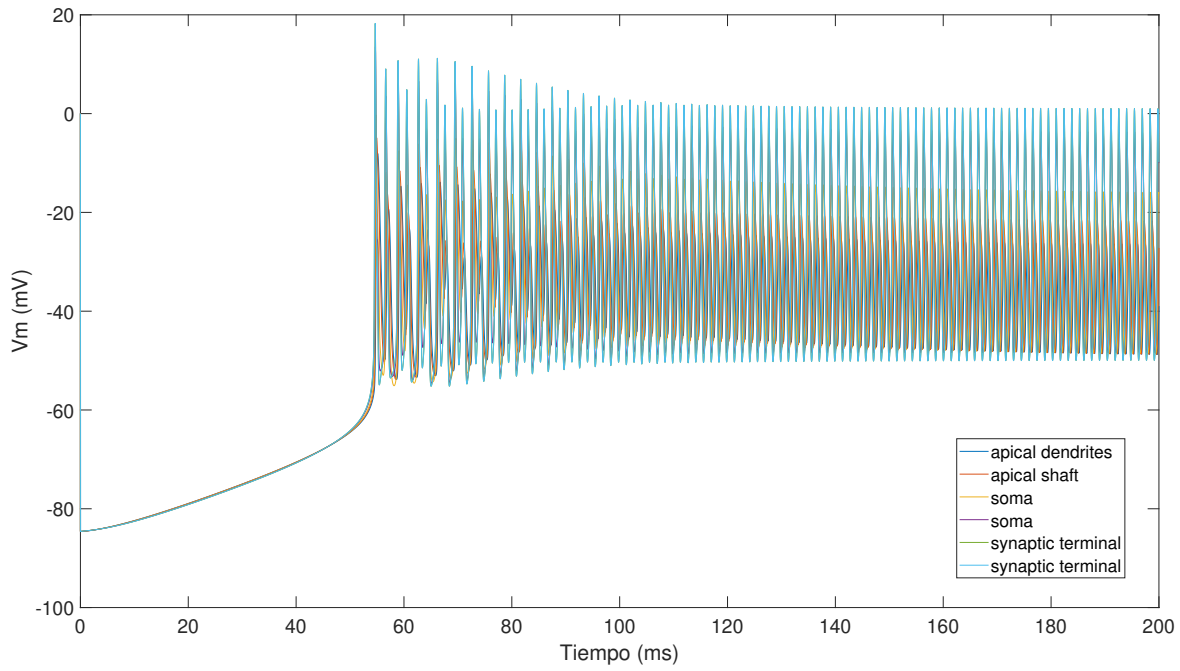


Figura 26: Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de  $1 \text{ mS/cm}^2$ .

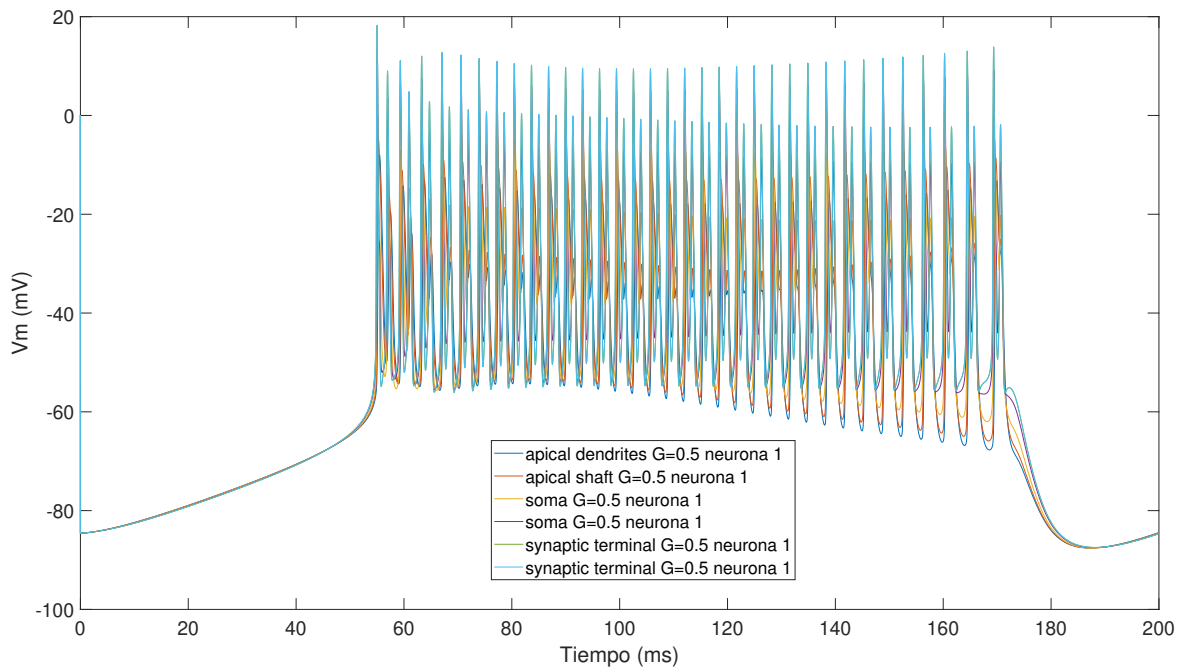


Figura 27: Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .



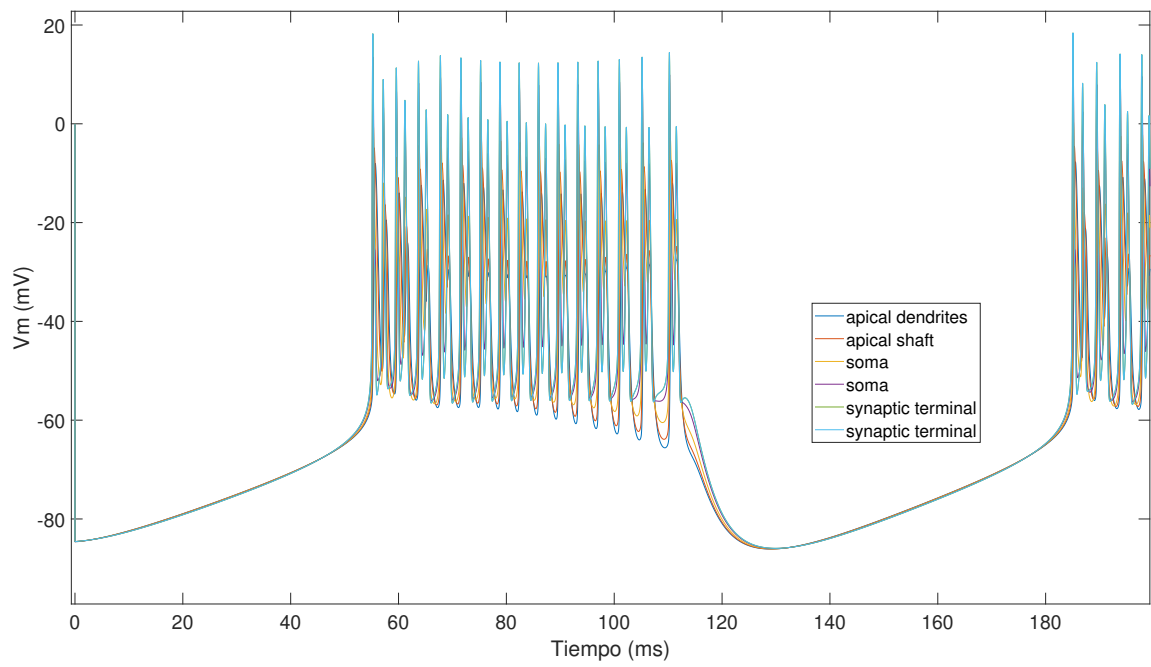


Figura 28: Potencial de membrana de la neurona con una conductancia iónica de  $0.2 \text{ mS/cm}^2$ .

## 2 Simulación en neuronas autoexcitables de 2 bifurcaciones.

### 2.1 Neurona 1

A continuación, la primera simulación de la neurona es la simulación de control (sin canales NaChBac expresados), como hemos dicho anteriormente. En la [Figura 29](#) podemos ver el comportamiento de la neurona 1 sin ningún tipo de estímulo y sin canales NaChBac expresados.

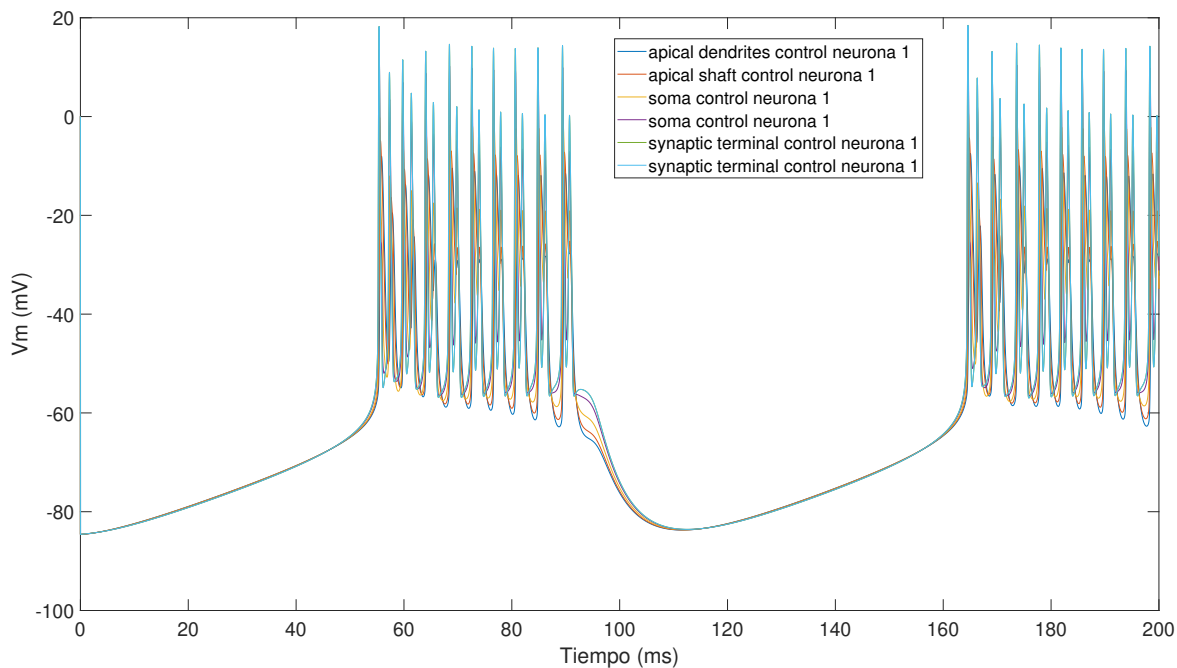


Figura 29: Potencial de membrana de la neurona 1 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

Tras esto se realizó la simulación de la neurona 1 con el canal NaChBac expresado (con una conductancia máxima de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ ), obteniendo la [Figura 30](#).

Si comparamos la [Figura 29](#) y la [Figura 30](#) podemos ver que mientras en la [Figura 29](#) tenemos 2 ráfagas en el mismo intervalo de tiempo en el que en la [Figura 30](#) tenemos una sola, por ende vemos que prolonga la duración de las ráfagas.

Para poder evaluar de mejor forma las variaciones se realizó la simulación que se muestra en la [Figura 31](#). En esta figura se pueden ver mejor las diferencias entre los potenciales de membrana. En el caso de las apical dendrites podemos ver como la neurona de control tiene un mayor periodo refractario, por ende, en los 200 ms de la neurona NaChBac se pueden producir un mayor número de bursting, también se ve ligeramente adelantado el potencial, debido a la reducción del periodo refractario. El umbral del potencial se ve

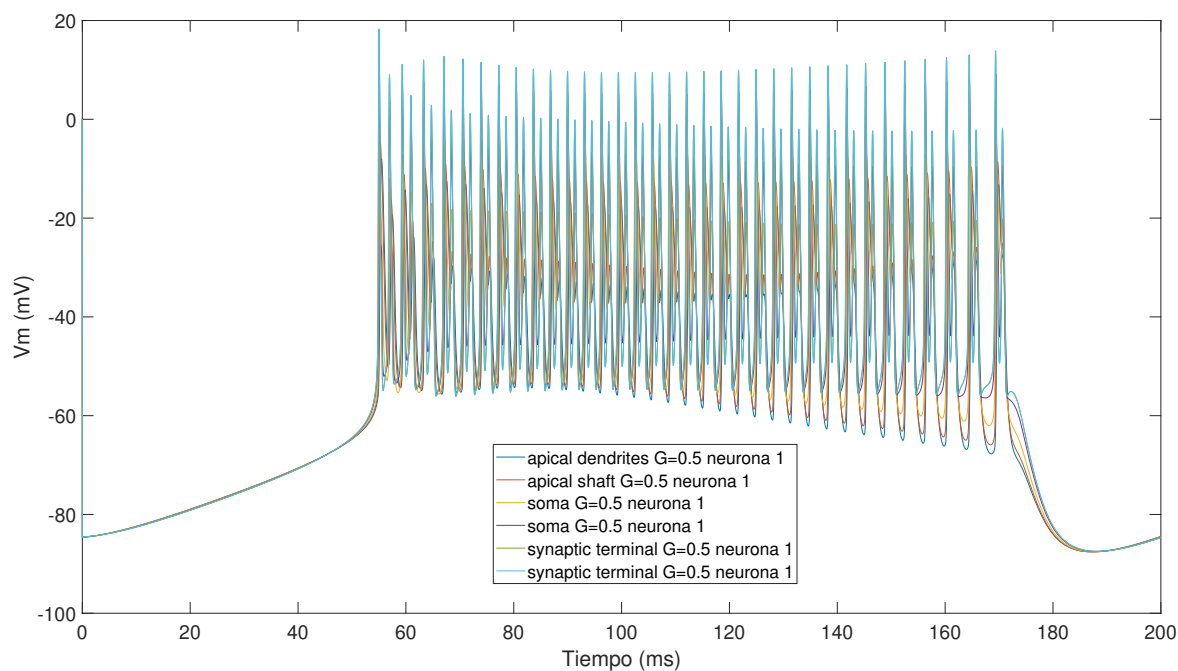


Figura 30: Potencial de membrana de la neurona 1 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

reducido en la neurona con NaChBac, los picos son menores. Estas diferencias se deben a que al tener canales NaChBac lo que se produce es que entra más cantidad de  $Na^+$  por estos canales, haciendo que se llegue antes al umbral de la neurona y que este sea menor, además de eso, ya que las compuertas de inactivación son lentas también sale con mayor velocidad el  $Na^+$  adelantándose ligeramente el potencial. Esto se puede ver también en el apical shaft, los somas y los synaptic terminal, aunque en los somas y los synaptic terminal esto se ve ligeramente suavizado.

En la [Tabla 17](#) podemos verificar el aumento de los burstings que se producen durante el tiempo de nuestra simulación y el aumento de la frecuencia en el caso de la neurona con canal NaChBac. En todas las partes de la neurona se produce un aumento de estos dos parámetros.

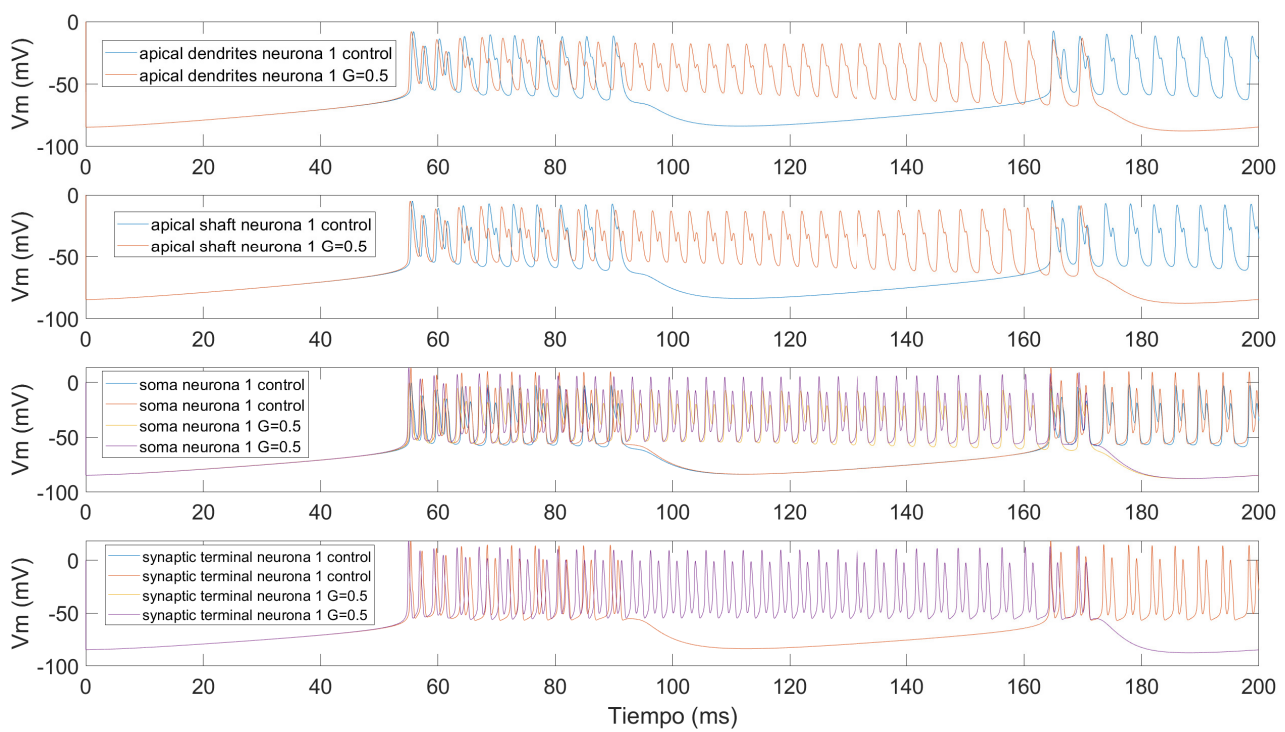


Figura 31: Comparación de cada una de las partes de la neurona 1 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

<b>Neurona Control</b>		
<b>Parte de la neurona</b>	<b>Frecuencia (Hz)</b>	<b>Número de Bursting</b>
Apical dendrites	180	36
Apical shaft	180	36
Soma	180	36
Axón	185	37
Synaptic terminal 1	185	37
Synaptic terminal 2	185	37
<b>Neurona NaChBac</b>		
<b>Parte de la neurona</b>	<b>Frecuencia (Hz)</b>	<b>Número de Bursting</b>
Apical dendrites	285	57
Apical shaft	340	68
Soma	340	68
Axón	345	69
Synaptic terminal 1	345	69
Synaptic terminal 2	345	69

Tabla 17: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 1 con NaChBac y sin él.

## 2.2 Neurona 2

En la [Figura 32](#) podemos ver el comportamiento de la neurona 2 sin ningún tipo de estímulo y sin el canal NaChBac. Es muy parecido a la neurona 1 pero vemos que es más autoexcitable, ya que la ráfaga dura más tiempo y en el mismo intervalo de tiempo se producen 2 ráfagas mientras que en la neurona 1 la segunda ráfaga no concluye.

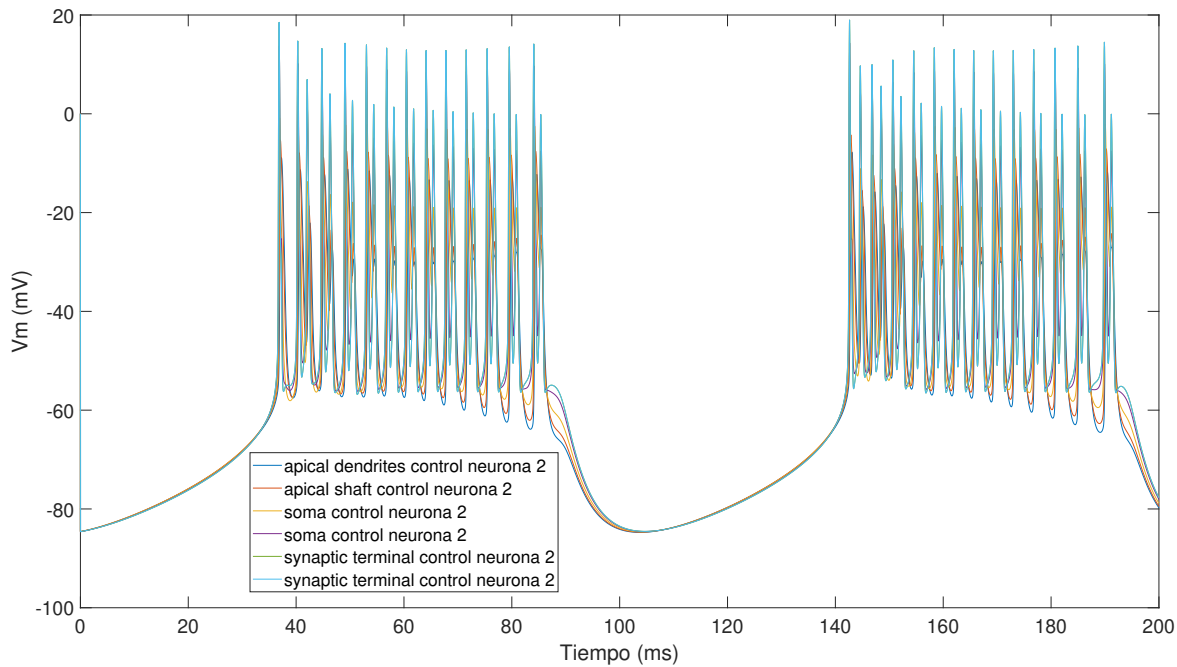


Figura 32: Potencial de membrana de la neurona 2 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

En la [Figura 33](#) podemos ver como se ve sumamente alterado el comportamiento de nuestra neurona con respecto a la neurona 2 de control, solo produce una ráfaga y no 2, dura más tiempo la ráfaga que se produce. En este caso, el canal NaChBac ha producido un cambio de comportamiento similar en las dos neuronas.

En la [Figura 34](#) se puede evaluar mucho mejor este cambio de comportamiento entre la neurona 2 de control y la que tiene el canal NaChBac. Como en el caso de la neurona 1 vemos alterado el periodo refractario, con lo cual se adelantan ligeramente los potenciales de acción y se produce un mayor número de potenciales en el mismo periodo de tiempo, así mismo, las ráfagas duran más tiempo y los picos del potencial de acción se ven ligeramente disminuidos.

En la [Tabla 18](#) se representa de forma más visual la alteración de la frecuencia y del número de bursting entre la neurona 2 con y sin canal NaChBac. Se puede ver completamente el aumento de la frecuencia y del número de bursting, de la misma forma que con la neurona 1.

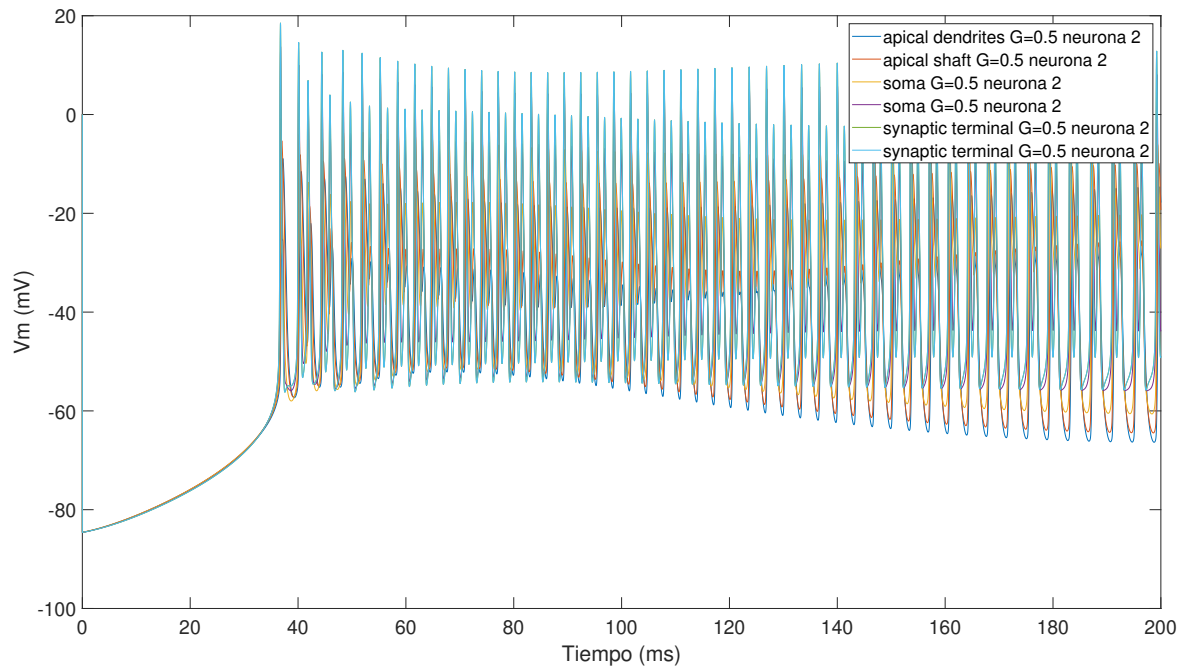


Figura 33: Potencial de membrana de la neurona 2 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Neurona Control		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	225	45
Apical shaft	255	51
Soma	255	51
Axón	270	54
Synaptic terminal 1	270	54
Synaptic terminal 2	270	54
Neurona NaChBac		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	385	77
Apical shaft	480	96
Soma	480	96
Axón	485	97
Synaptic terminal 1	485	97
Synaptic terminal 2	485	97

Tabla 18: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 2 con NaChBac y sin él.

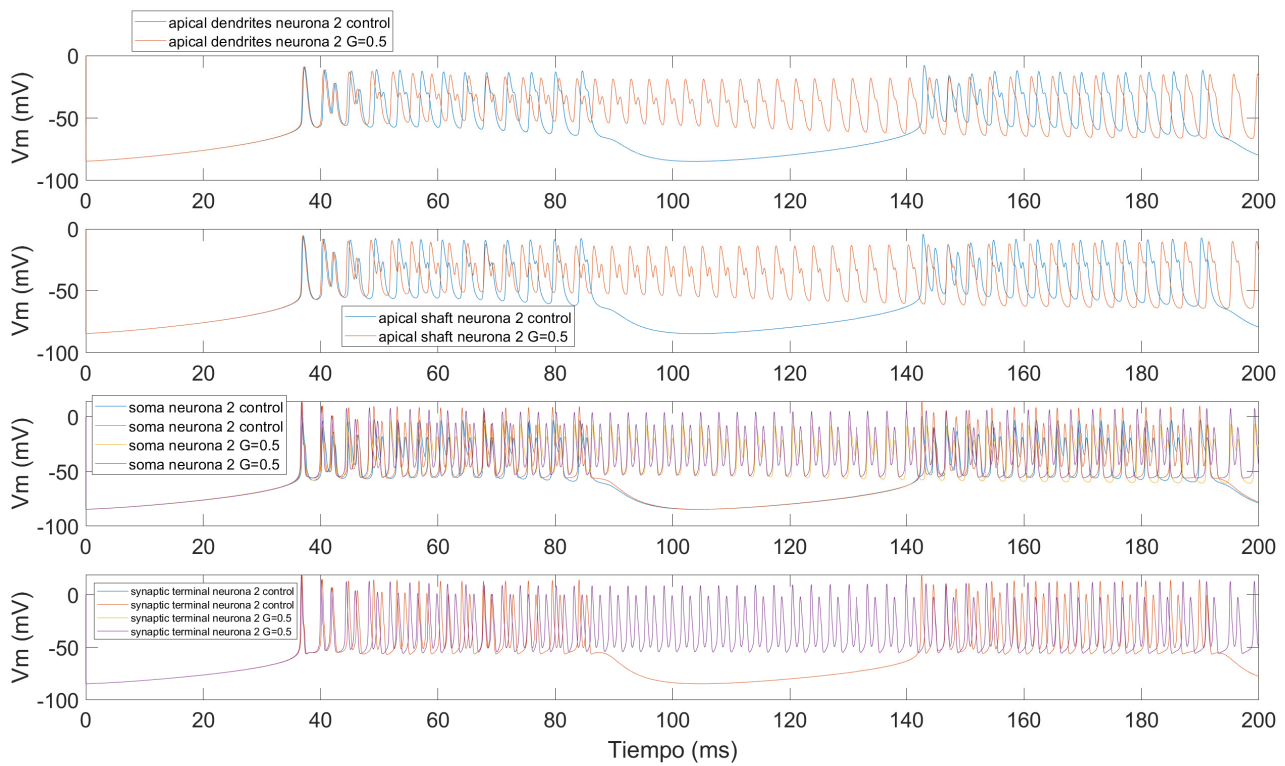


Figura 34: Comparación de cada una de las partes de la neurona 2 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .



## 2.3 Neurona 3

En la [Figura 35](#) observamos el comportamiento de la neurona 3 sin el canal NaChBac, en esta simulación podemos ver como se produce una única ráfaga, no como en los anteriores casos, y esta no termina durante el tiempo que dura la simulación.

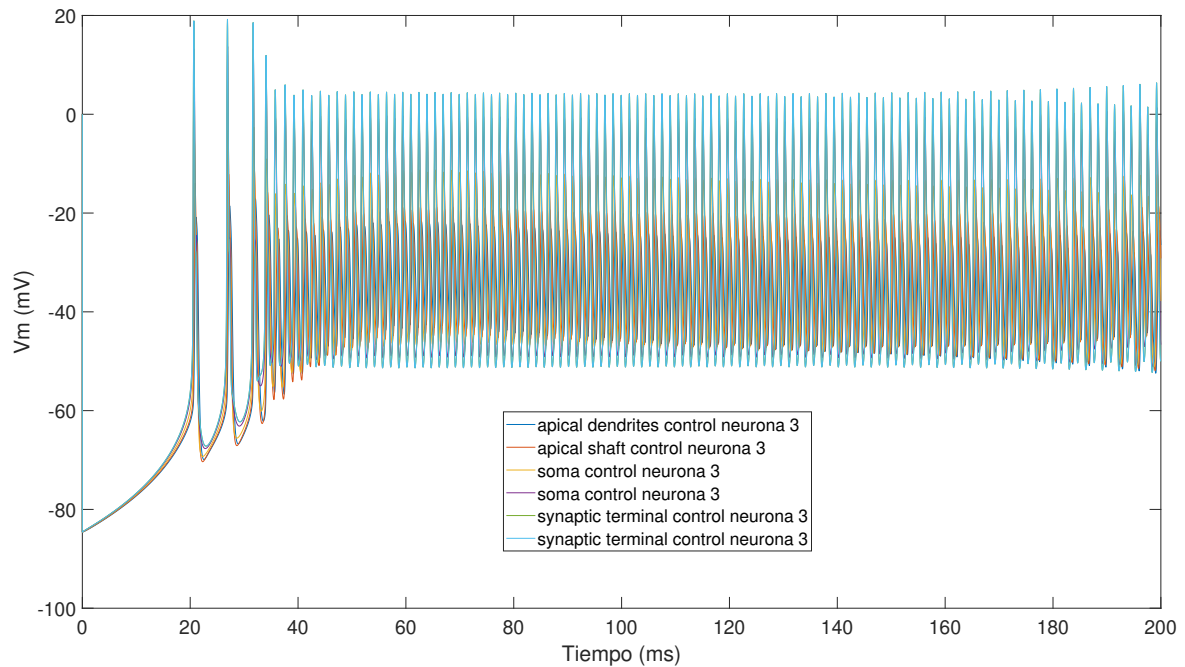


Figura 35: Potencial de membrana de la neurona 3 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

En la [Figura 36](#) se ve que el comportamiento de la neurona con el canal NaChBac es muy parecido al que tiene sin él, en la [Figura 35](#).

En la [Figura 37](#) podemos ver de forma más clara las diferencias entre el comportamiento de la neurona 3 con y sin canal NaChBac. En el caso de las apical dendrites y de las apical shaft vemos que se produce el mismo comportamiento que en las anteriores neuronas. Los potenciales de acción se van adelantando poco a poco, el periodo refractario se ve reducido, en el caso del soma y de las synaptic terminal esto también se produce pero se ve con mayor dificultad, aunque en la tabla de frecuencias y bursting se puede comprobar si se produce o no.

En la [Tabla 19](#) podemos ver como, a pesar de que en las imágenes no se puede ver tan claramente, la neurona con canal NaChBac tiene una mayor frecuencia y mayor número de bursting, aunque la diferencia se ve en menor medida que en las anteriores neuronas ya que la neurona de control, en sí, es mucho más autoexcitable que las anteriores.

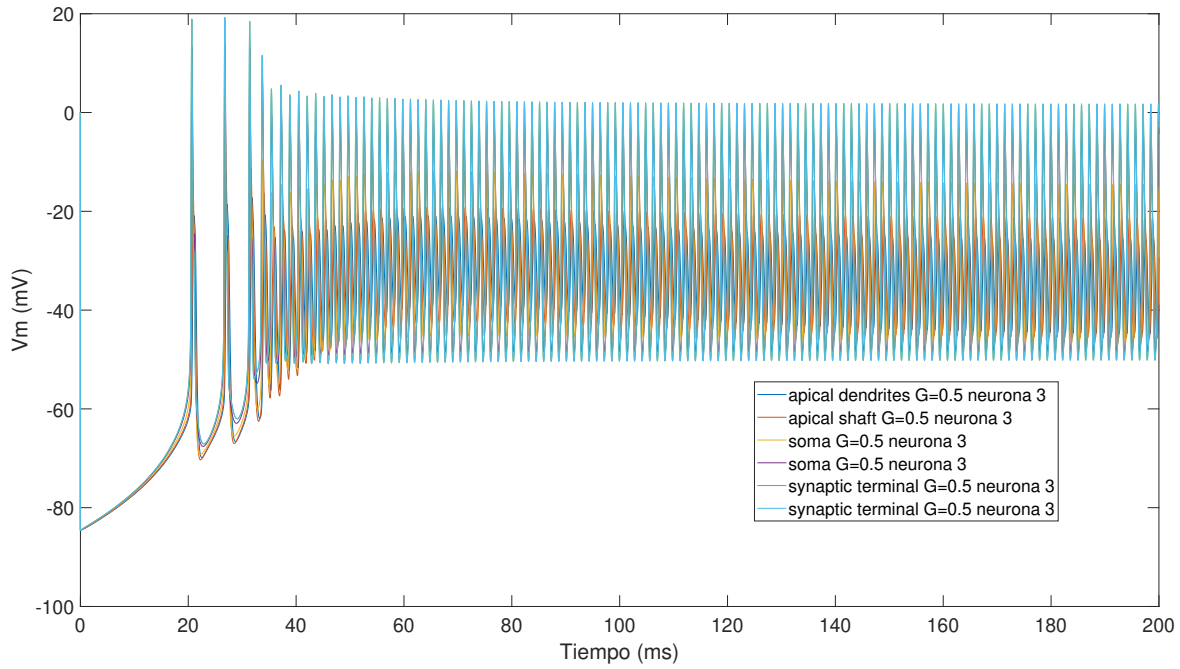


Figura 36: Potencial de membrana de la neurona 3 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Neurona Control		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	560	112
Apical shaft	560	112
Soma	565	113
Axón	570	114
Synaptic terminal 1	560	112
Synaptic terminal 2	560	112
Neurona NaChBac		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	595	119
Apical shaft	595	119
Soma	600	120
Axón	610	122
Synaptic terminal 1	600	120
Synaptic terminal 2	600	120

Tabla 19: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 3 con NaChBac y sin él.

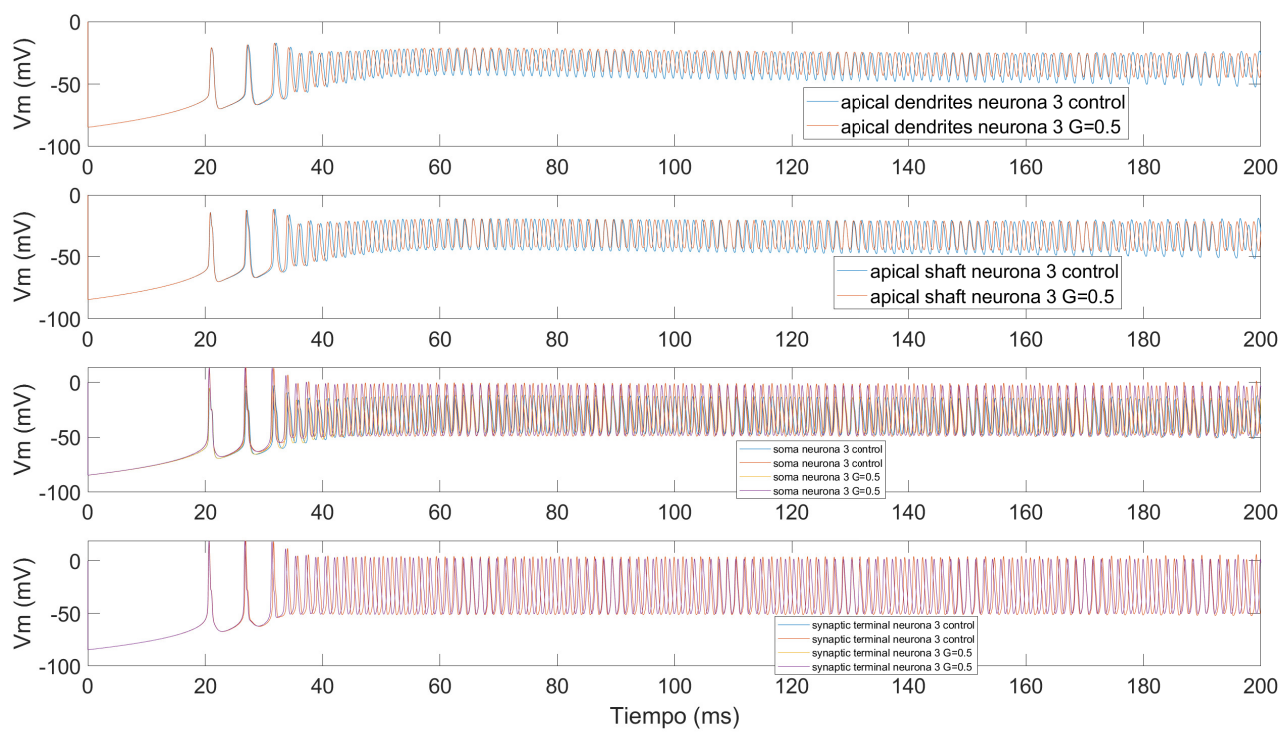


Figura 37: Comparación de cada una de las partes de la neurona 3 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

## 2.4 Neurona 4

En el caso de la neurona 4 de control nos encontramos con la [Figura 38](#), podemos ver como esta neurona no es tan autoexcitable como las anteriores, tenemos 2 ráfagas que solo duran un par de milisegundos y que solo tienen 4 burstings, no como en los anteriores casos.

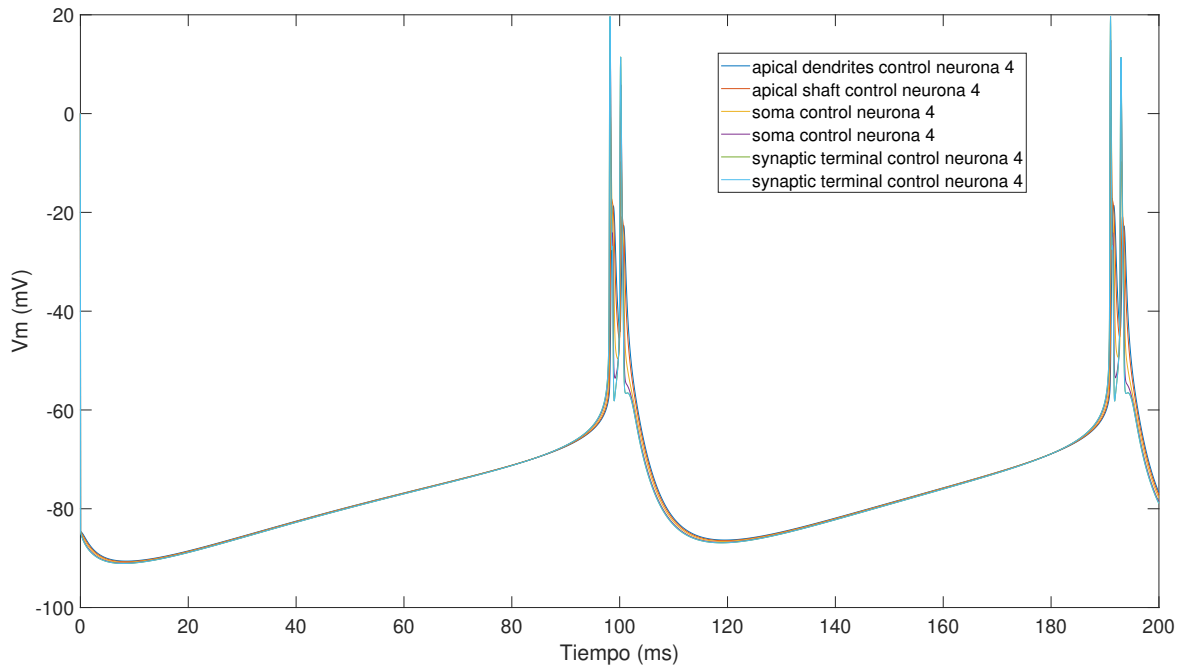


Figura 38: Potencial de membrana de la neurona 4 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

Si vemos la [Figura 39](#), vemos como no ha cambiado esto, siguen produciéndose el mismo número de burstings y el mismo número de ráfagas.

En la [Figura 40](#) podemos ver como si se adelantan los potenciales de acción en el caso de la neurona con el canal NaChBac, pero no se ve un cambio demasiado significativo en la duración del potencial de acción o en los valores de los picos de los potenciales, el adelanto de los potenciales se pueden ver en todas las partes de las neuronas de forma notoria.

En el caso de la [Tabla 20](#) se confirma el hecho de que no se ve alterada la frecuencia de nuestra neurona o el número de bursting que se producen.

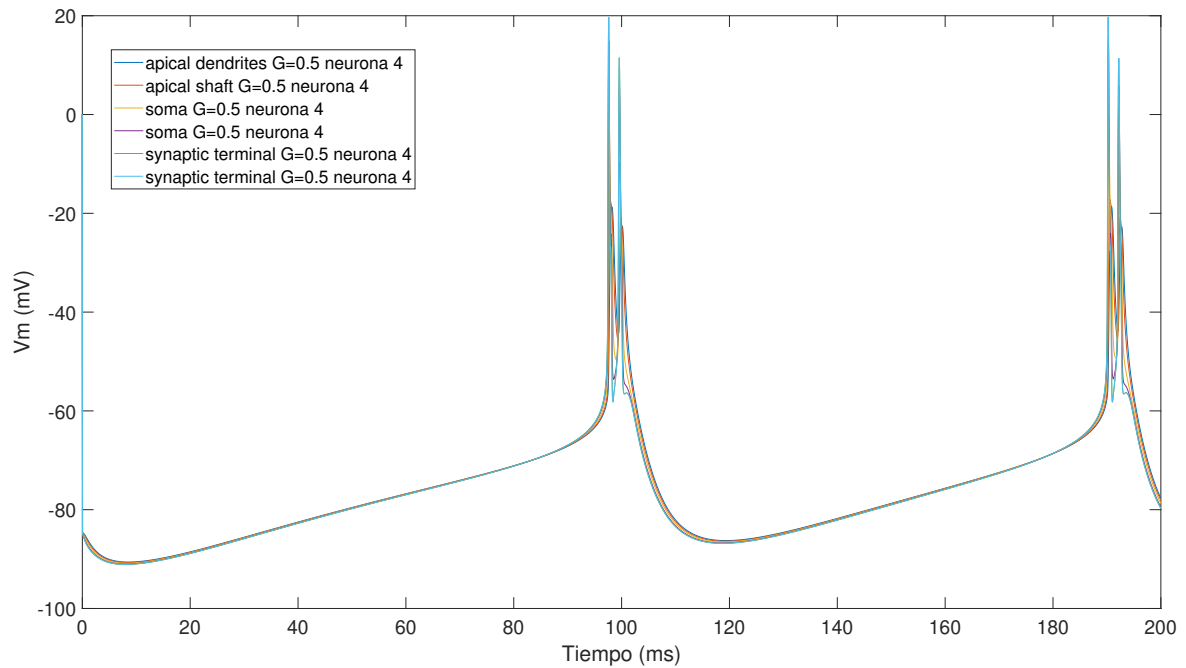


Figura 39: Potencial de membrana de la neurona 4 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Neurona Control		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	20	4
Apical shaft	20	4
Soma	20	4
Axón	30	6
Synaptic terminal 1	40	8
Synaptic terminal 2	40	8
Neurona NaChBac		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	20	4
Apical shaft	20	4
Soma	20	4
Axón	30	6
Synaptic terminal 1	40	8
Synaptic terminal 2	40	8

Tabla 20: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 4 con NaChBac y sin él.

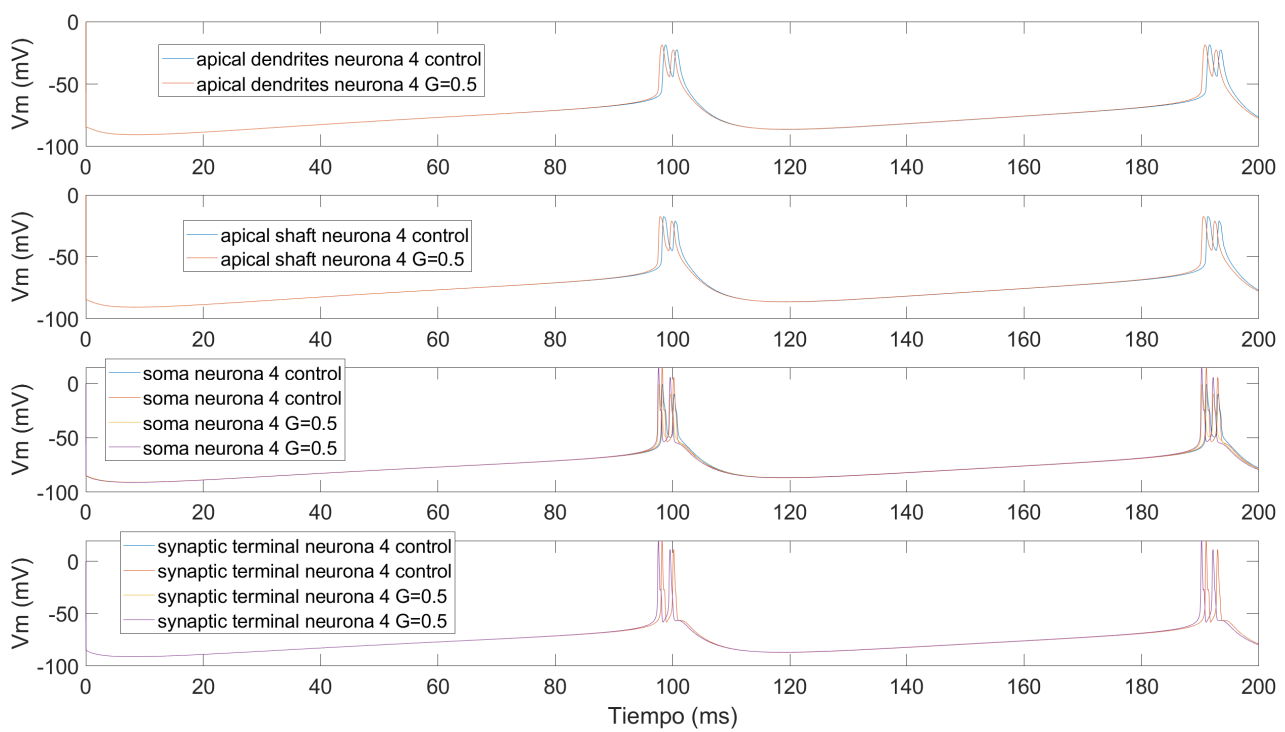


Figura 40: Comparación de cada una de las partes de la neurona 4 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

## 2.5 Neurona 5

Con la neurona 5, la [Figura 41](#), nos encontramos con un caso parecido al anterior, la neurona no es muy autoexcitable, por lo tanto vemos que tiene dos ráfagas cortas con un par de picos de nuevo.

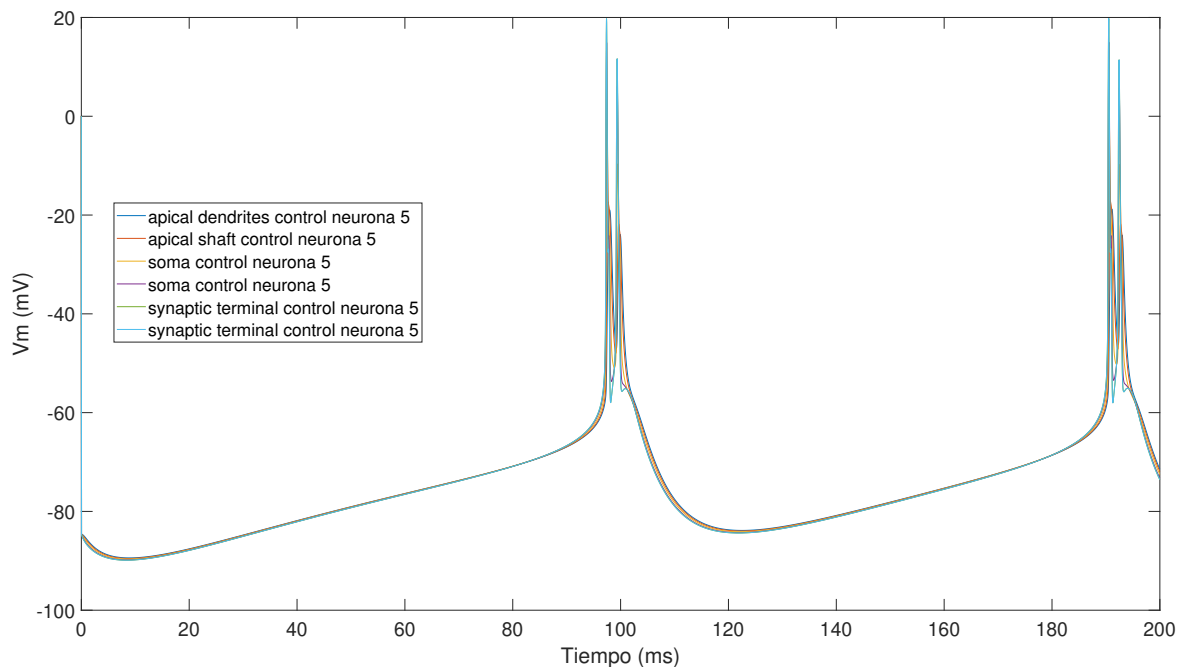


Figura 41: Potencial de membrana de la neurona 5 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

En la neurona 5 con el canal NaChBac, [Figura 42](#), podemos ver que se siguen produciendo 2 ráfagas, aunque una de las mayores diferencias que encontramos es que en la primera ráfaga se producen más picos y se produce un pequeño descanso a la mitad de esta ráfaga. Además de esto, también vemos que la segunda ráfaga se ve retrasada.

Para ver mejor las diferencias entre las dos neuronas, en la [Figura 43](#), podemos ver como se producen más bursting en todos los casos de la neurona con canal NaChBac, también podemos ver claramente como la segunda ráfaga se retrasa en todos los casos, vemos como la primera ráfaga se ve adelantada ligeramente, y se puede ver como a pesar de que la primera ráfaga tiene más bursting esta tiene un periodo refractario parecido ya que se compensa con que empiece más tarde.

En la [Tabla 21](#) podemos ver claramente como lo que decíamos anteriormente se cumple, tenemos más bursting aunque la diferencia es mínima ya que esta neurona no es muy autoexcitable. En el caso de la frecuencia podemos ver lo mismo, encontramos una mayor frecuencia aunque no es muy grande la diferencia entre las frecuencias de cada una de las partes de las neuronas.

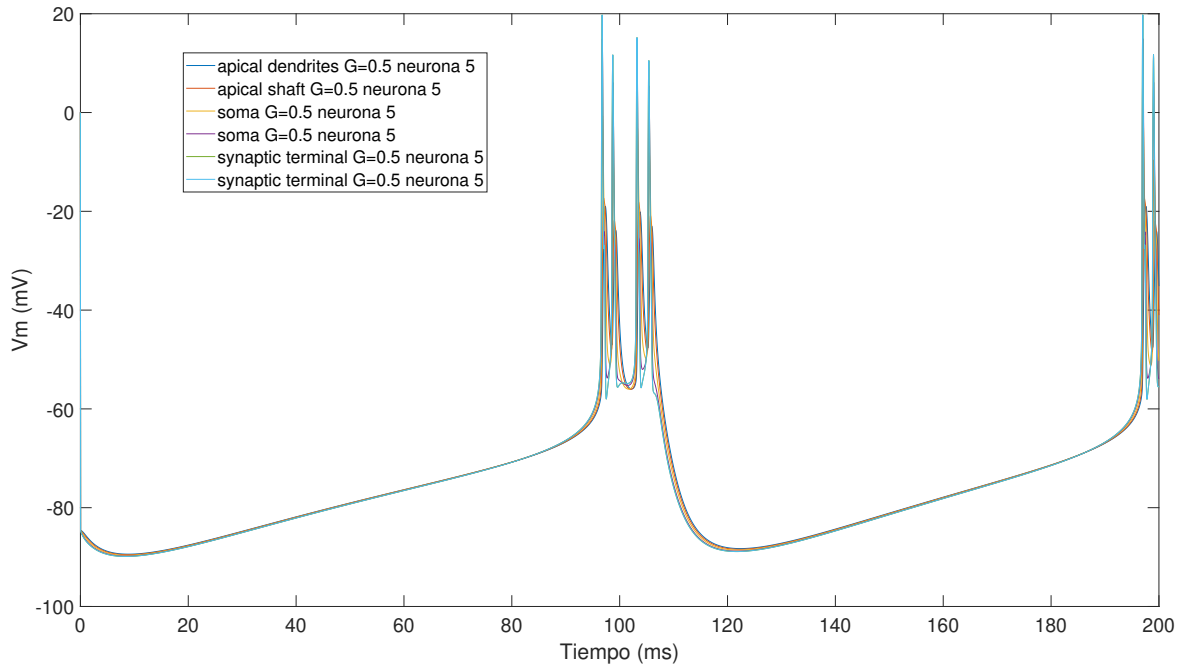


Figura 42: Potencial de membrana de la neurona 5 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Neurona Control		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	25	5
Apical shaft	20	4
Soma	20	4
Axón	30	6
Synaptic terminal 1	40	8
Synaptic terminal 2	40	8
Neurona NaChBac		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	35	7
Apical shaft	30	6
Soma	30	6
Axón	40	8
Synaptic terminal 1	45	9
Synaptic terminal 2	45	9

Tabla 21: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 5 con NaChBac y sin él.



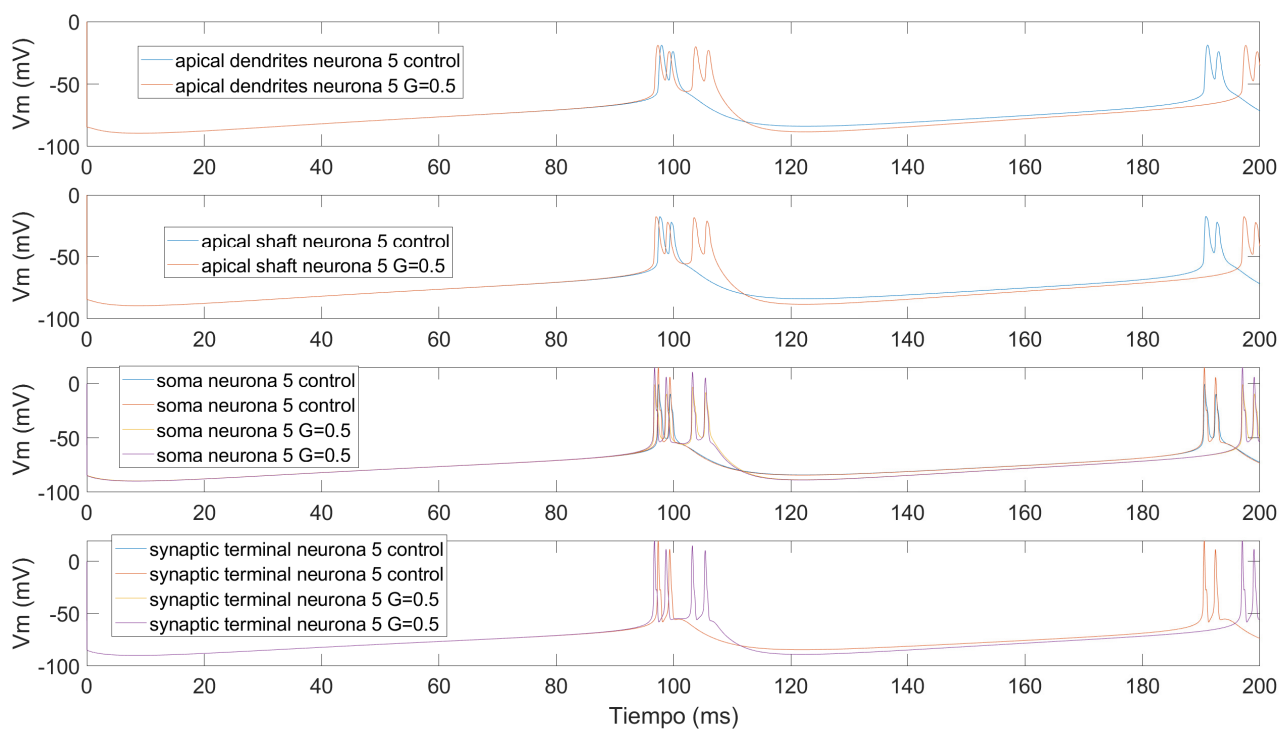


Figura 43: Comparación de cada una de las partes de la neurona 5 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

## 2.6 Neurona 6

En el caso de la neurona 6 de control, que se encuentra en la [Figura 44](#), volvemos a tener una neurona que es más autoexcitable que la anterior y, en este caso, tenemos una única ráfaga con varios bursting.

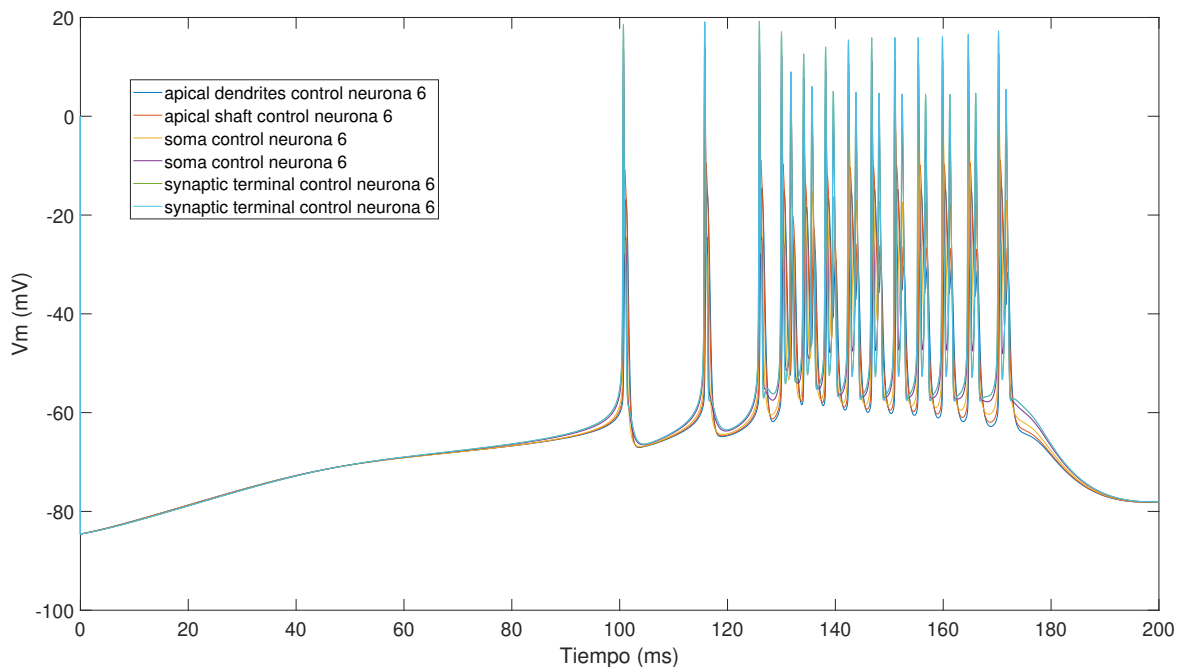


Figura 44: Potencial de membrana de la neurona 6 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

En el caso de la neurona 6 con el canal NaChBac, en la [Figura 45](#), vemos que sigue produciéndose una única ráfaga pero que esta dura hasta el final de la simulación, no como en el caso de control que antes de los 180 ms la ráfaga termina, también podemos ver como los picos de los potenciales van descendiendo con respecto al pico anterior.

Si juntamos las dos simulaciones en una única figura, [Figura 46](#), corroboramos lo que antes hemos dicho. Adicionalmente podemos ver que el periodo refractario se va reduciendo con respecto al anterior potencial teniendo un potencial base cada vez mayor, y que en todos los casos en la neurona con canal NaChBac se produce antes cada uno de los potenciales de acción, incluido el primer potencial de acción.

En la [Tabla 22](#) podemos ver la diferencia de la frecuencia y en el número de burstings entre las neuronas con y sin canal NaChBac, podemos ver como en este caso si se produce un cambio significativo en la frecuencia y en el número de burstings, llegando a ser el doble o casi el doble en ambos casos.

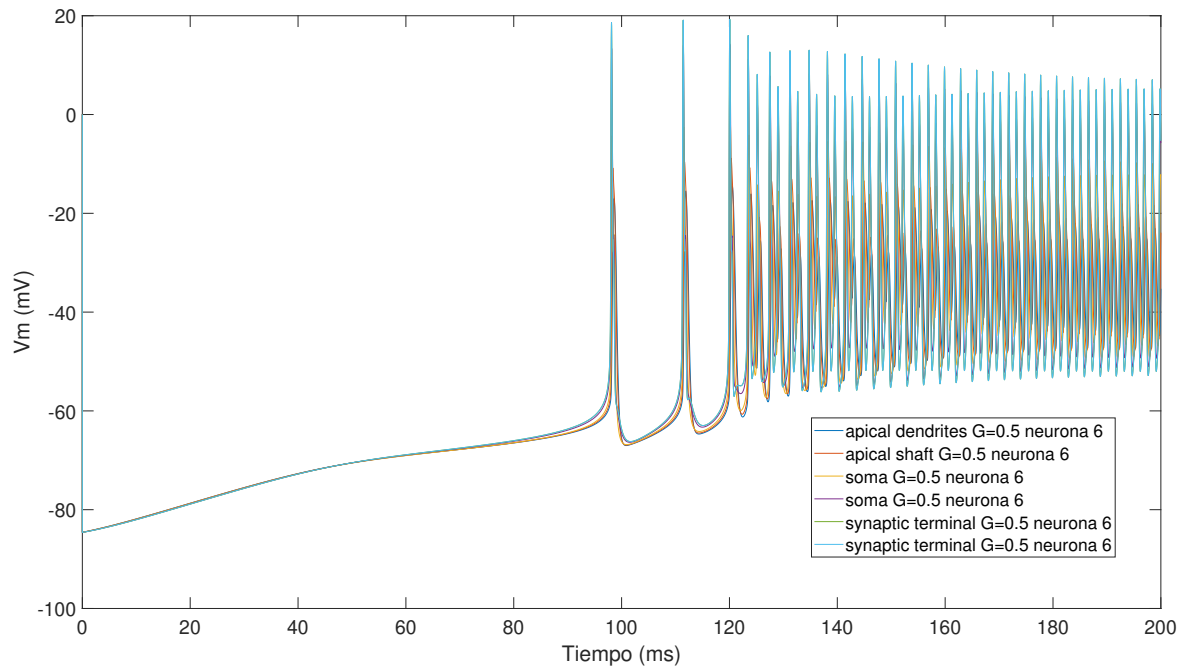


Figura 45: Potencial de membrana de la neurona 6 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Neurona Control		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	115	23
Apical shaft	115	23
Soma	120	24
Axón	130	26
Synaptic terminal 1	145	29
Synaptic terminal 2	145	29
Neurona NaChBac		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	260	52
Apical shaft	260	52
Soma	270	54
Axón	280	56
Synaptic terminal 1	290	58
Synaptic terminal 2	290	58

Tabla 22: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 6 con NaChBac y sin él.

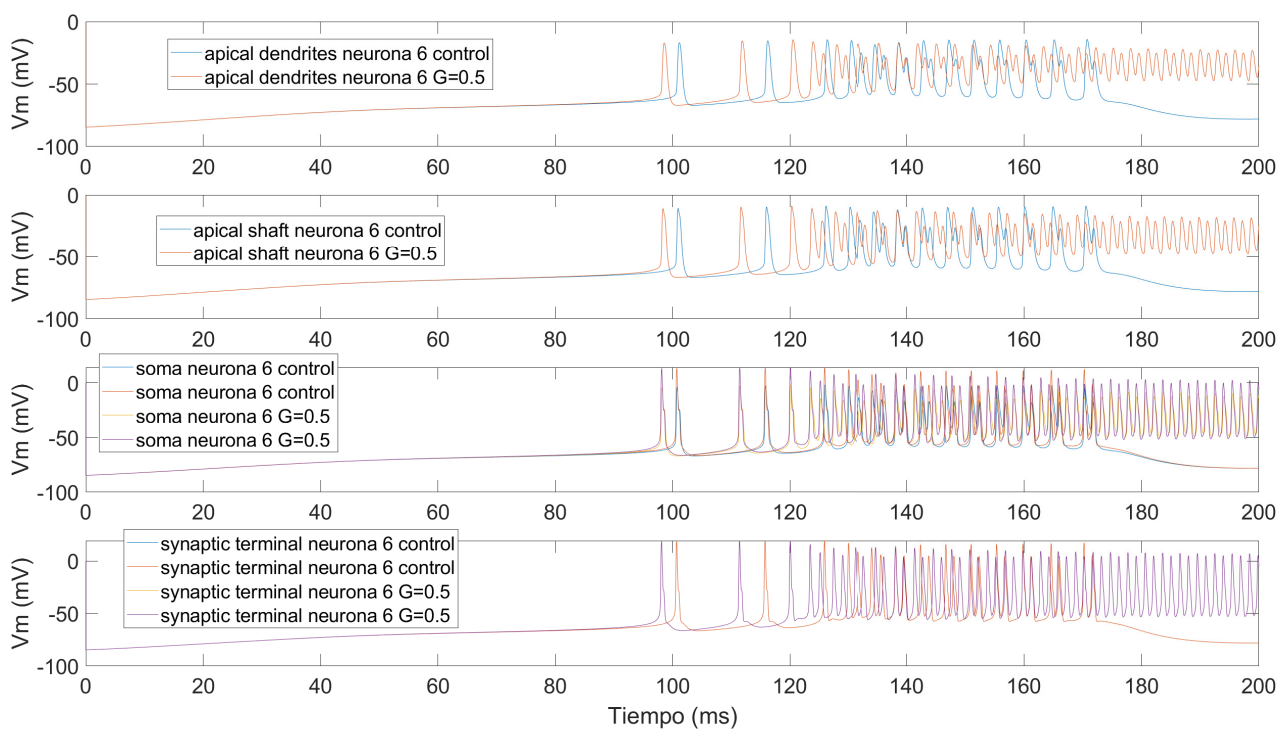


Figura 46: Comparación de cada una de las partes de la neurona 6 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

## 2.7 Neurona 7

En la neurona 7 de control, [Figura 47](#), podemos ver como estamos ante una neurona muy autoexcitable con una sola ráfaga que perdura durante toda la simulación.

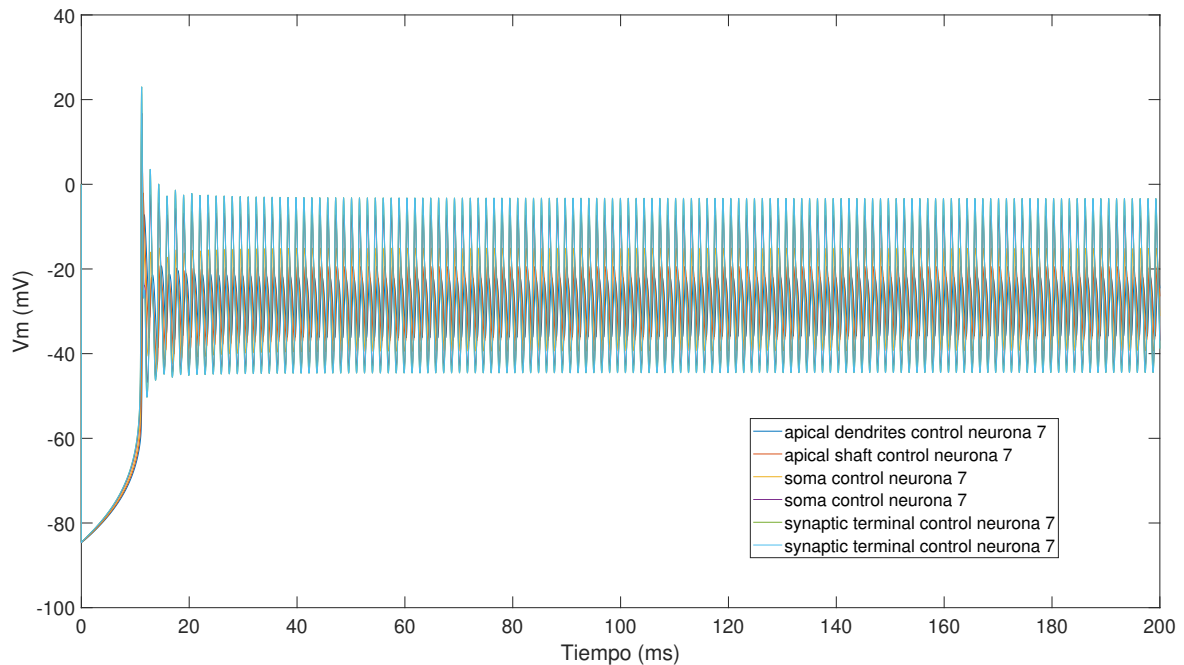


Figura 47: Potencial de membrana de la neurona 7 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

En la [Figura 48](#), la neurona 7 con los canales NaChBac, podemos ver que la simulación es muy parecida a la de control, no se puede diferenciar a simple vista ningún cambio significativo.

Al tener la comparación de las dos simulaciones en la [Figura 49](#), con y sin canal NaChBac, podemos ver como con el tiempo los potenciales de acción se van desincronizando ya que la neurona con el canal NaChBac se va adelantando poco a poco, además podemos ver que el periodo refractario es menor y que el potencial base aumenta con respecto a la neurona 7 de control.

En la [Tabla 23](#) podemos ver que si que hay un aumento de la frecuencia y del número de burstings en la neurona con el canal de NaChBac, aunque no es un aumento del doble como en algún caso de las neuronas anteriores, esto es debido a que la neurona ya era muy autoexcitable por si misma antes de añadirle el canal, en el tiempo de simulación ya tenía muchos potenciales de acción.

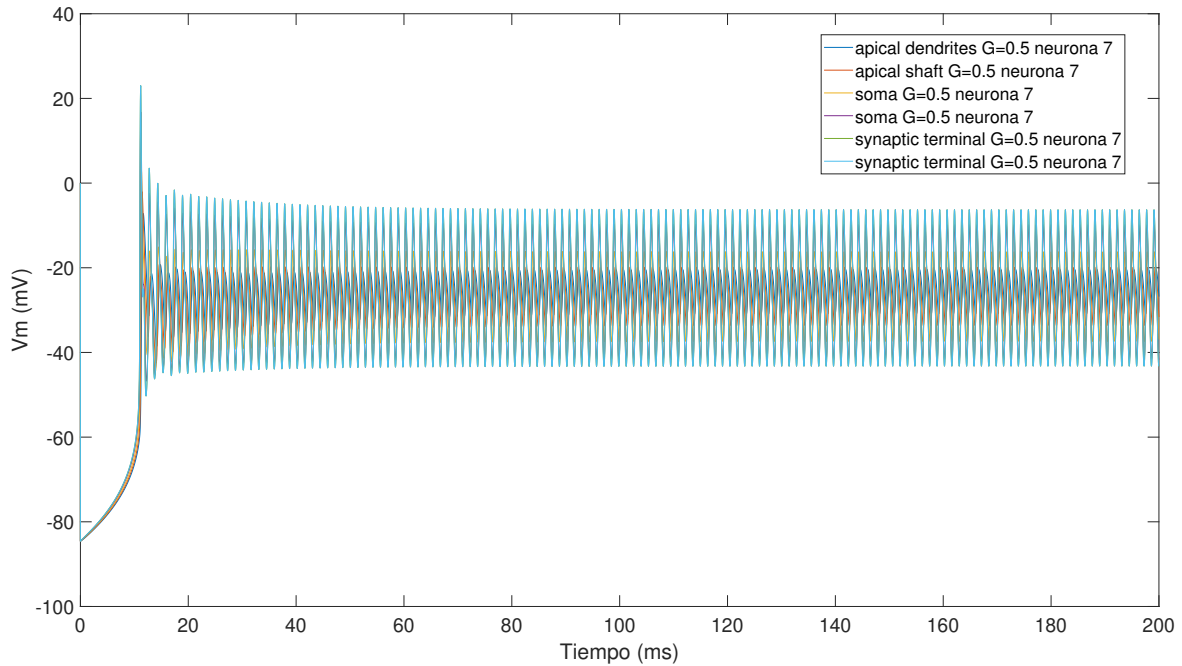


Figura 48: Potencial de membrana de la neurona 7 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Neurona Control		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	645	129
Apical shaft	645	129
Soma	645	129
Axón	645	129
Synaptic terminal 1	650	130
Synaptic terminal 2	650	130
Neurona NaChBac		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	680	136
Apical shaft	680	136
Soma	680	136
Axón	680	136
Synaptic terminal 1	685	137
Synaptic terminal 2	685	137

Tabla 23: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 7 con NaChBac y sin él.

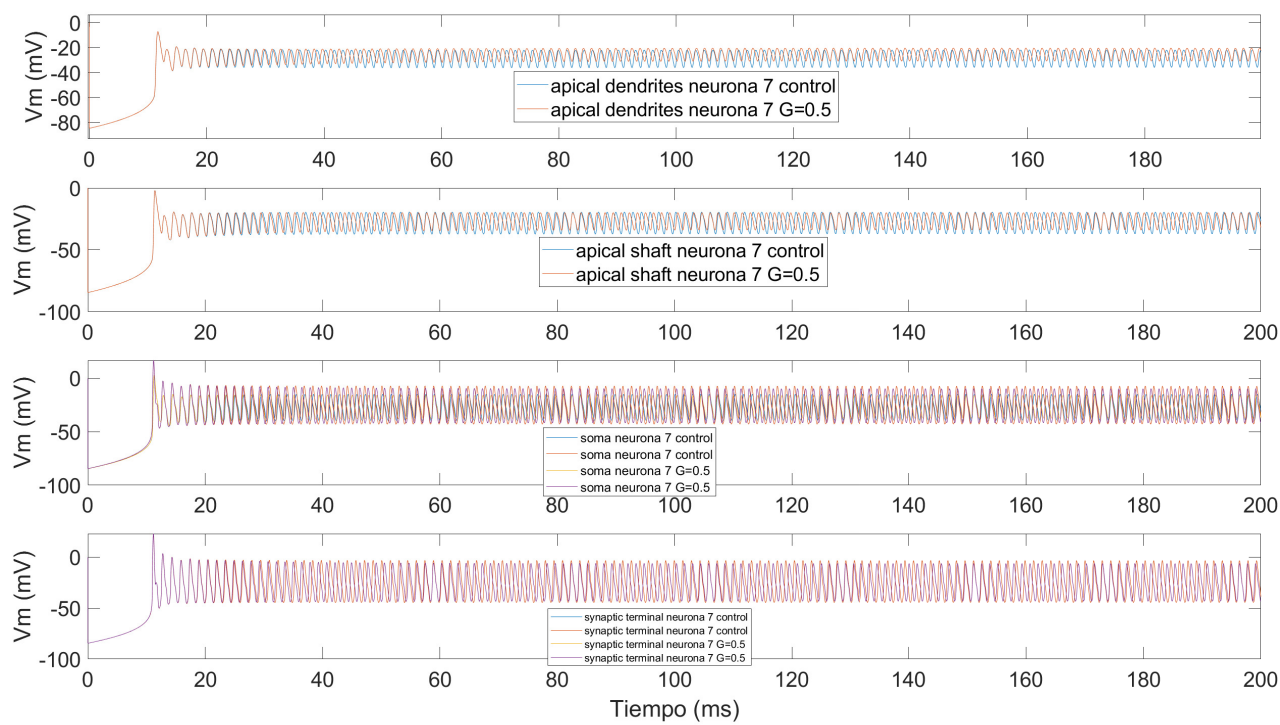


Figura 49: Comparación de cada una de las partes de la neurona 7 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

## 2.8 Neurona 8

En el caso de la neurona 8, en la [Figura 50](#), podemos ver como nuestra neurona de control es aún más autoexcitable que la anterior neurona, la autoestimulación empieza antes que en la neurona 7 y se mantiene a lo largo de toda la simulación.

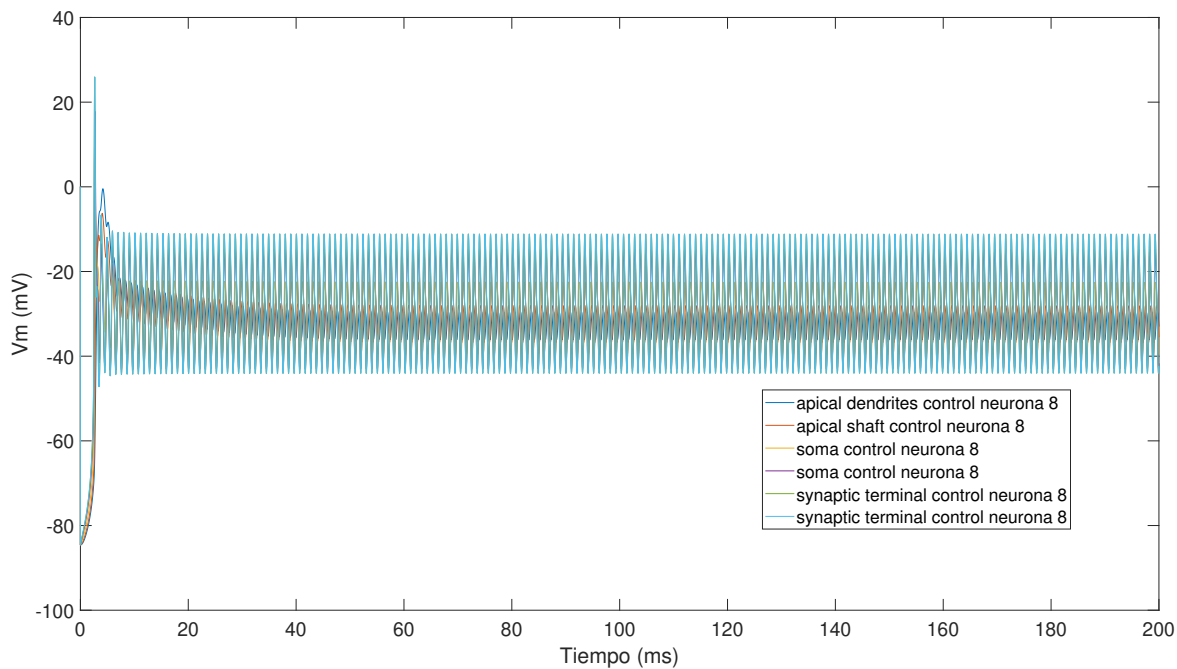


Figura 50: Potencial de membrana de la neurona 8 sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

En la [Figura 51](#) vemos que la neurona 8 con canales NaChBac tiene un comportamiento parecido al de la neurona 8 de control, no se pueden ver cambios significativos a simple vista.

En el caso de la [Figura 52](#), si podemos ver en mejor detalle que otra vez la neurona con canal NaChBac tiene un potencial base mayor según va avanzando la simulación, además se puede ver como se van desincronizando las dos neuronas.

En el caso de la [Tabla 24](#), la tabla de frecuencia y número de bursting de la neurona 8, podemos ver que a pesar de que si que aumenta tanto la frecuencia como el número de bursting, esto se produce en poca medida, debido a la misma razón que la neurona 7, la de control ya es por si misma muy autoexcitable.



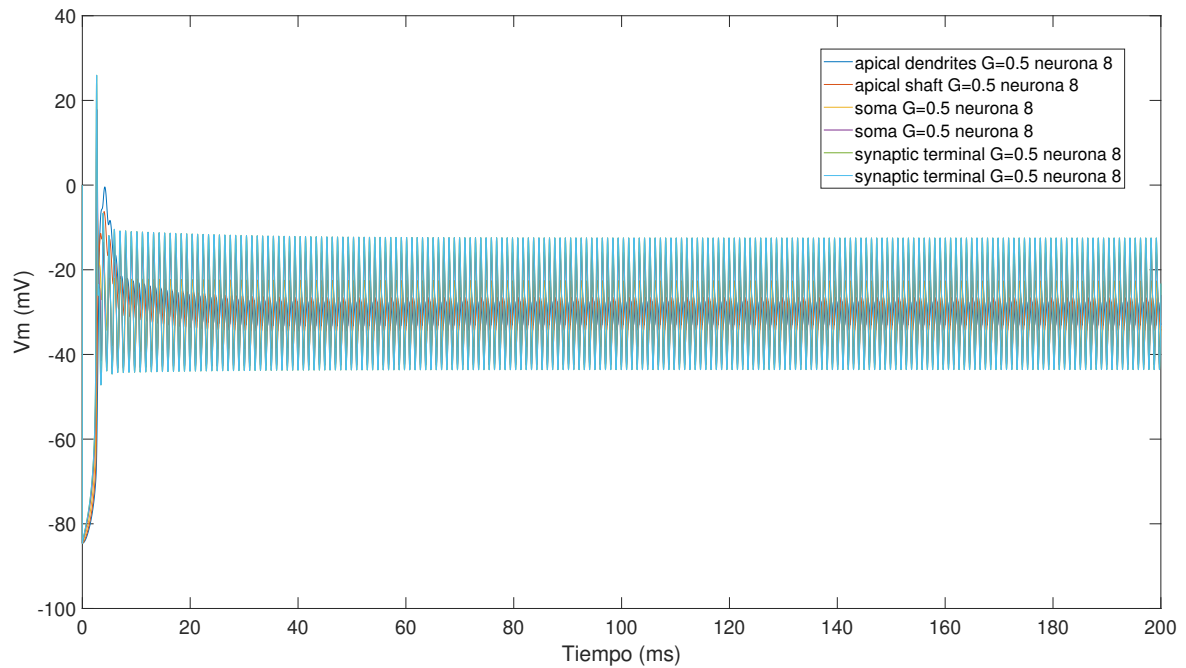


Figura 51: Potencial de membrana de la neurona 8 con el canal NaChBac y una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Neurona Control		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	955	191
Apical shaft	960	192
Soma	960	192
Axón	960	192
Synaptic terminal 1	965	193
Synaptic terminal 2	965	193
Neurona NaChBac		
Parte de la neurona	Frecuencia (Hz)	Número de Bursting
Apical dendrites	995	199
Apical shaft	1000	200
Soma	1000	200
Axon	1000	200
Synaptic terminal 1	1005	201
Synaptic terminal 2	1005	201

Tabla 24: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 8 con NaChBac y sin él.

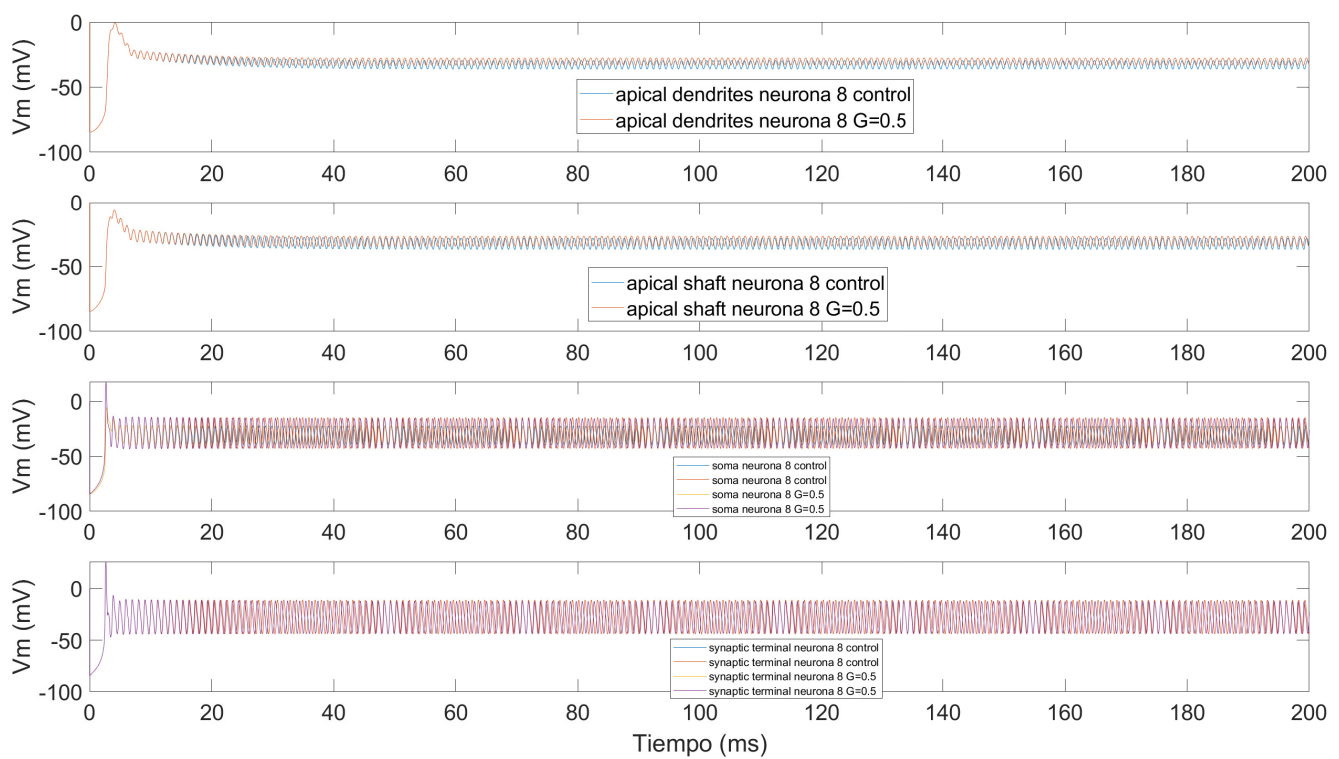


Figura 52: Comparación de cada una de las partes de la neurona 8 con la compuerta NaChBac y sin ella, con una conductancia de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

### 3 Simulación de la excitabilidad inducida en la neurona 4.

Como hemos visto en la [Subsección 2.4](#), la neurona 4 es una neurona que no es muy auto-excitabile, y por ello se escogió como neurona para poder llevar a cabo una estimulación mediante estímulo externo (excitabilidad inducida) y evaluar la curva amplitud-duración. Se realizaron varias simulaciones con diferente duración del estímulo, y se obtuvo la mínima amplitud a la que se produce este estímulo. Para poder llevar a cabo el análisis, tras obtener la amplitud mínima a la que se produce el potencial correspondiente a cada duración del estímulo, se dedujo la curva amplitud-duración a partir de las simulaciones, tanto para la neurona con canales NaChBac como para las neurona control, en la [Figura 53](#) podemos ver la comparación de estas dos curvas y como el canal NaChBac altera esta curva.

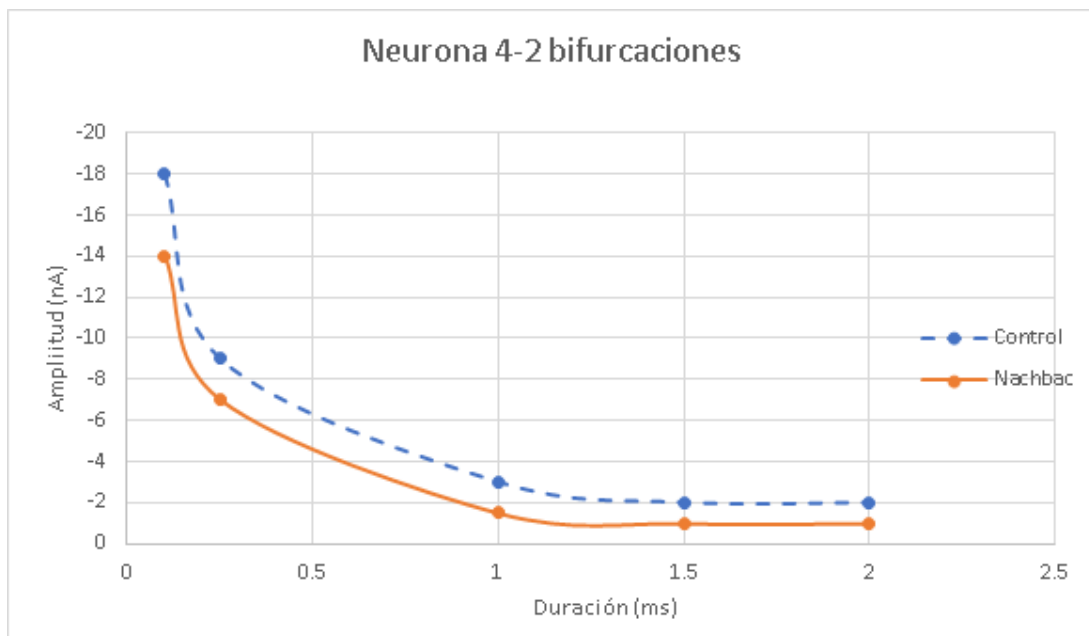


Figura 53: Comparación de las curvas amplitud-duración de la neurona 4 de control y con el canal NaChBac con una  $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Como podemos ver en la [Figura 53](#), el canal NaChBac hace que la neurona tenga una mayor excitabilidad, es decir, a la misma duración la amplitud para que se produzca el potencial de acción es menor.

## 4 Simulación en neuronas autoexcitables de 6 bifurcaciones.

Para poder obtener las simulaciones de una neurona más compleja y similar a la realidad se llevaron a cabo las simulaciones de los siguientes apartados, en el caso de la curva amplitud-duración, neurona 4, para poder comprobar si esta excitabilidad varía con el número de bifurcaciones y en el caso de la neurona 2, la comparación entre la neurona con y sin canal NaChBac para ver la diferencia del comportamiento de esa neurona aumentándole el número de bifurcaciones.

### 4.1 Neurona 4: Curva amplitud-duración con y sin canal NaChBac.

A fin de ver si la excitabilidad de la neurona 4 cambiaba cuando se le añadían bifurcaciones se realizaron las mismas simulaciones que para la [Sección 3](#), y se pudo ver que la excitabilidad de esta neurona variaba con el número de bifurcaciones, por lo cual se llevo a cabo la curva amplitud-duración con las simulaciones de la excitabilidad inducida.

En el caso de la neurona 4 con 6 bifurcaciones, podemos ver en la [Figura 54](#) que además de haber cambiado la estimulación de la neurona si la comparamos con la [Figura 53](#), también hay más diferencia entre la propia neurona con 6 bifurcaciones que posee el canal NaChBac y el que no lo posee.

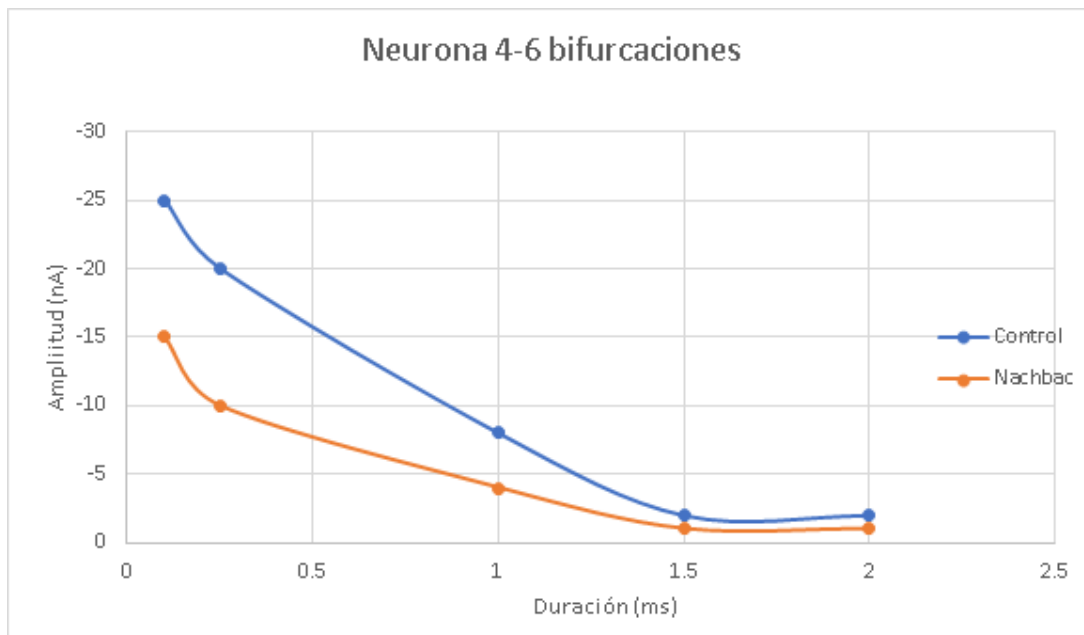


Figura 54: Comparación de las curvas amplitud-duración de la neurona 4 de control y con el canal NaChBac con una  $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$  con 6 bifurcaciones

## 4.2 Neurona 2. Comparación simulación con y sin canal NaChBac.

En el caso de las simulaciones finales lo que se hizo primero es una simulación con las 6 bifurcaciones, una simulación de control sin ningún tipo de estímulo y sin el canal NaChBac. La diferencia más notable que podemos ver en la nueva neurona es que el potencial de membrana de la [Figura 55](#) no sigue el mismo comportamiento que el de la [Figura 32](#), ya no se producen dos ráfagas sino que solo una durante el mismo tiempo de simulación. Así, la excitabilidad de la neurona se ha visto aumentada al aumentar el número de bifurcaciones.

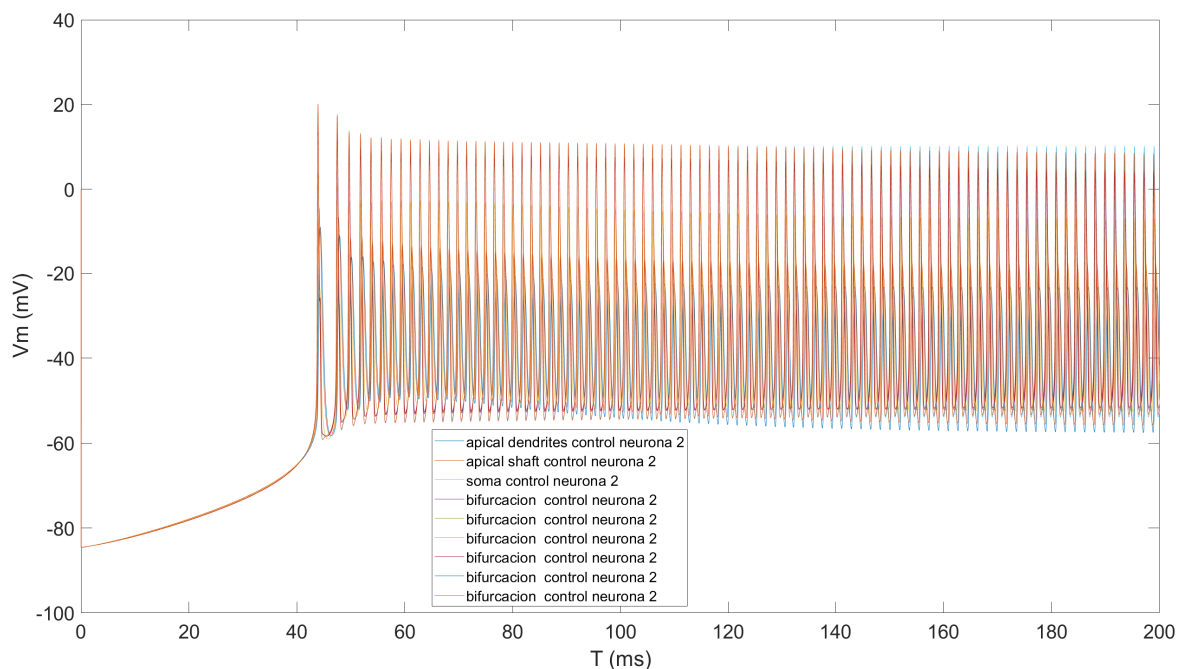


Figura 55: Potencial de membrana de la neurona 2 con 6 bifurcaciones sin ningún estímulo y sin canal NaChBac.

Tras esto se ha llevado a cabo la simulación de la neurona con 6 bifurcaciones pero con el canal NaChBac incluido en el modelo. En la [Figura 56](#) podemos ver como a simple vista la simulación es muy parecida a la [Figura 55](#), la de control.

Para poder ver mejor las diferencias de la neurona 2 con 6 bifurcaciones entre el modelo sin canal NaChBac y con canal NaChBac se realizó la [Figura 57](#), en esta figura podemos ver como se cumple el mismo comportamiento que para las anteriores comparaciones, el potencial de reposo en la neurona con el canal NaChBac es mayor que en la neurona de control, al producirse esto el potencial de acción de la neurona con el canal NaChBac se va adelantando al de control, por lo que se producirán más burstings y tendrá una mayor frecuencia, pero esto se comprobará en la tabla de frecuencia-burstings.

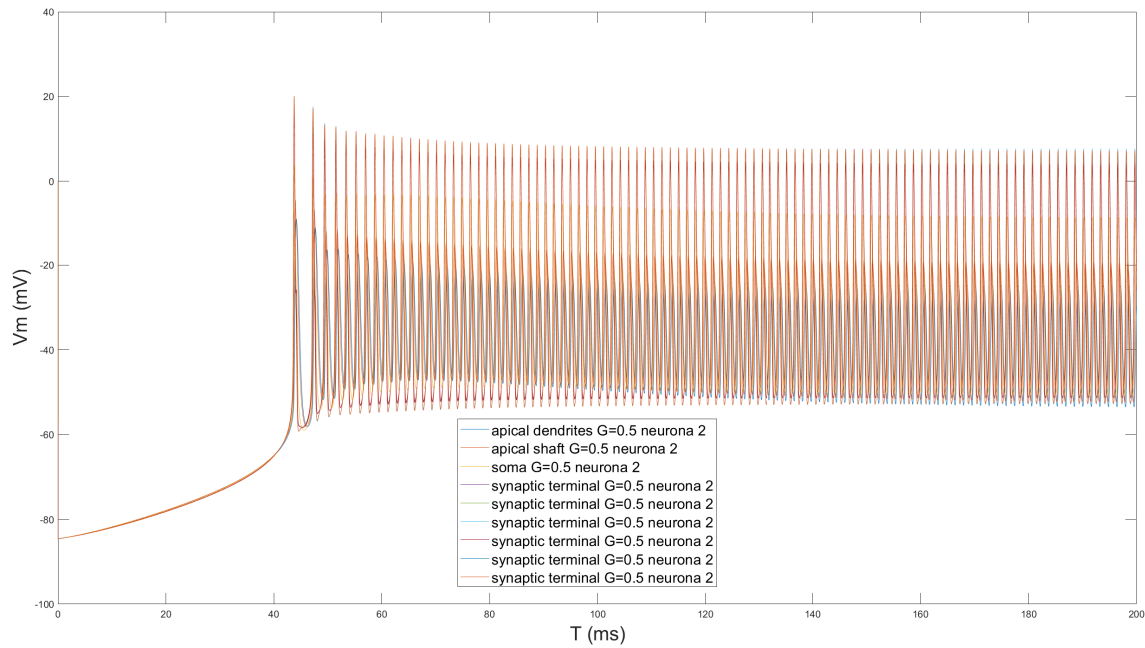


Figura 56: Potencial de membrana de la neurona 2 con 6 bifurcaciones sin ningún estímulo y con el canal NaChBac con una  $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

Para comprobar si se cambia la frecuencia y el número de burstings se lleva a cabo el análisis y se realiza la [Tabla 25](#), aquí podemos ver como si se aumenta la frecuencia y el número de burstings en la neurona con el canal NaChBac, aunque no es un cambio tan grande como en la [Tabla 18](#), ya que el comportamiento de la neurona 2 de control ha cambiado.

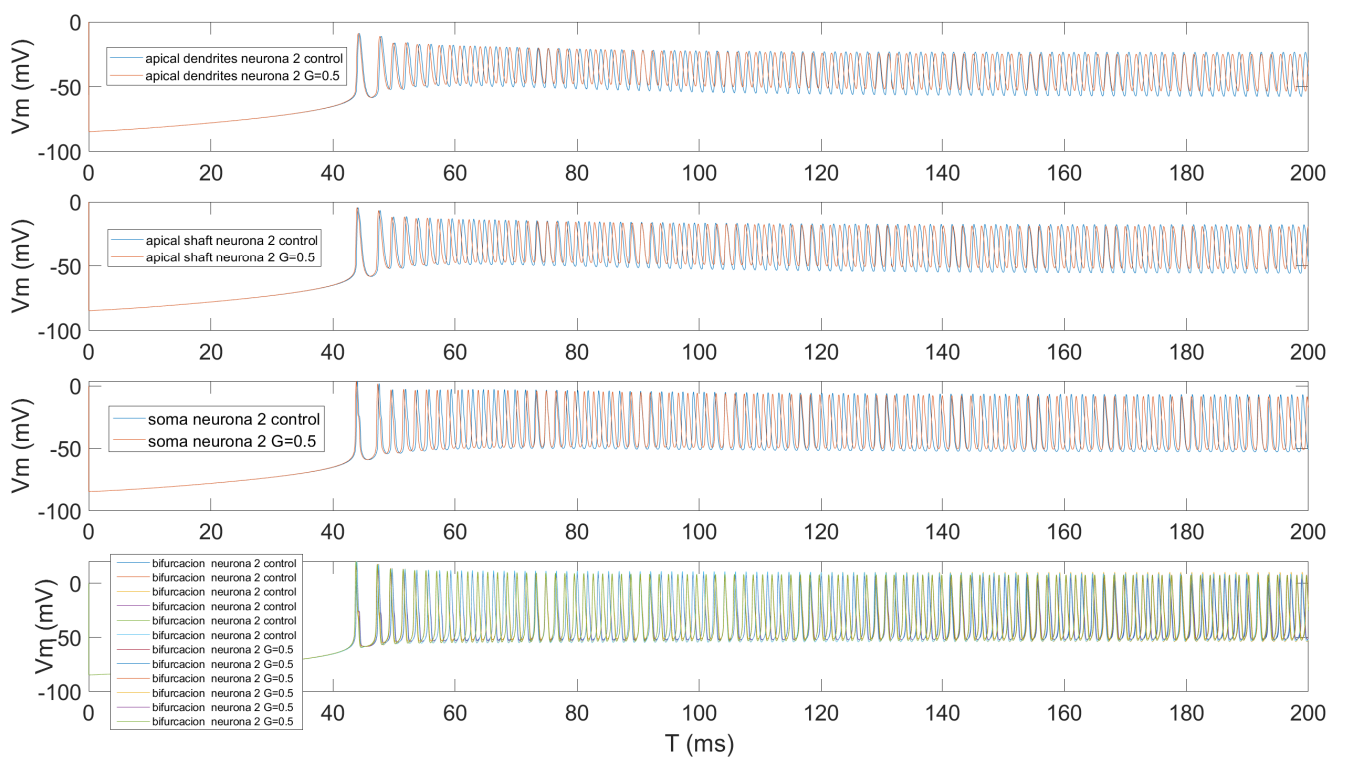


Figura 57: Comparación de la de neurona 2 con 6 bifurcaciones sin ningún estímulo, sin y con el canal NaChBac con una  $G = 0.5 \text{ mS/cm}^2$ .

<b>Neurona Control</b>		
<b>Parte de la neurona</b>	<b>Frecuencia (Hz)</b>	<b>Número de Bursting</b>
Apical dendrites	435	87
Apical shaft	435	87
Soma	435	87
Axón 1	440	88
Axón 2	435	87
Synaptic terminal 1	435	87
Synaptic terminal 2	440	88
Synaptic terminal 3	435	87
Synaptic terminal 4	435	87
<b>Neurona NaChBac</b>		
<b>Parte de la neurona</b>	<b>Frecuencia (Hz)</b>	<b>Número de Bursting</b>
Apical dendrites	485	97
Apical shaft	490	98
Soma	490	98
Axón 1	495	99
Axón 2	490	98
Synaptic terminal 1	490	98
Synaptic terminal 2	495	99
Synaptic terminal 3	490	98
Synaptic terminal 4	490	98

Tabla 25: Tabla de la frecuencia y número de burstings de la neurona 2 con 6 bifurcaciones con NaChBac y sin él.



# Conclusiones

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Máster era realizar el modelado matemático y simulación computacional del potencial de acción en neuronas con oscilaciones gamma, tanto con un modelo de 2 bifurcaciones como en un modelo de 6. Se pretendía observar las diferencias de excitabilidad entre neuronas control y otras con canal NaChBac expresado. Para ello, se ha desarrollado un software basado en un modelo computacional ya programado por el grupo de investigación.

Las conclusiones que se han obtenido para las comparaciones de las simulaciones son:

- La conductancia iónica máxima del canal NaChBac más parecido a su comportamiento real es de  $0.5 \text{ mS/cm}^2$ .
- El canal NaChBac afecta a la excitabilidad de las neuronas, necesitando un menor umbral que para las neuronas de control. Es decir, la expresión del canal NaChBac aumenta la excitabilidad de las neuronas ensayadas en todos los casos.
- El canal NaChBac aumenta la excitabilidad de las neuronas que presentan actividad espontánea, aumentando tanto el número de bursts como la frecuencia de autodisparo
- Este efecto de aumento de la excitabilidad es más acusado en el caso de las neuronas 1, 2, 5 y 6
- En el caso de la neurona 4, al estimular la misma con un estímulo externo el umbral de excitabilidad disminuye (es decir, aumenta la excitabilidad) al expresar el canal NaChBac.
- El canal NaChBac aumenta en mucha menor medida la excitabilidad de aquellas neuronas que poseen una autoexcitabilidad muy baja.
- El comportamiento de las neuronas con número de bifurcaciones diferentes es distinto. En particular, la presencia de 6 bifurcaciones aumenta el umbral de disparo (reduce la excitabilidad) en la neurona 4 en condiciones de estimulación externa en condiciones de control, pero no se observan diferencias significativas en neuronas con NaChBac expresado.



# Limitaciones y líneas de trabajo futuras

Las principales limitaciones de este trabajo son:

- No disponer de datos experimentales exhaustivos para poder validar los resultados de este modelo.
- Las neuronas ensayadas no presentan mielina en el axón.

Las líneas futuras de trabajo podrían ser:

- Realizar pruebas experimentales para saber cual de los dos tipos de estimulación neuronal es mejor para los casos de reimplantes neuronales en médula espinal.
- Obtener mayor cantidad de datos experimentales para poder validar este modelo.
- Realizar un modelado de la neurona real más realista.
- Obtener los datos necesarios para poder realizar el modelo con el que se quiere trabajar para reimplantes de neuronas en médula espinal.



# Anexos

## 1 Códigos

Los códigos usados en este trabajo de Fin de Máster se encuentran en el siguiente enlace:

<https://www.dropbox.com/sh/e4ie0q53hkhz95pr/AABe1KKrHfZCYsxWj5EI7ueua?dl=0>.

En el podemos encontrar:

- El modelo de 6 bifurcaciones con canales NaChBac:  
xio\_bifurcaciones\_final\_Nachbac.m
- El modelo de 6 bifurcaciones sin canal NaChBac:  
xio\_bifurcaciones\_final.m
- El modelo de 2 bifurcaciones sin canal NaChBac:  
xio.m
- Los diferentes modelos de 2 bifurcaciones variando la conductancia iónica del canal NaChBac:  
xio\_Nachbac\_30.m  
xio\_Nachbac\_20.m  
xio\_Nachbac\_10.m  
xio\_Nachbac\_5.m  
xio\_Nachbac\_1.m  
xio\_Nachbac\_05.m  
xio\_Nachbac\_02.m
- El script para el cálculo de la tabla de frecuencias y burstings:  
Burs\_and\_frecuencia.m

- Los scripts que llaman a las diferentes funciones de nuestros modelos:

pruebas\_xio.m

pruebas\_xio2.m

pruebas\_Nachbac\_amp.m

pruebas\_Nachbac.m

pruebas\_Nachbac\_20.m

pruebas\_Nachbac\_30.m

pruebas1.m

# Bibliografía

- Álvarez, C. C. (2018). *TFM profesional* (inf. téc.). Universitat Jaume I. <http://repositori.uji.es/xmlui/handle/10234/179571>
- Charalambous, K. & Wallace, B. A. (2011). NaChBac: The long lost sodium channel ancestor. <https://doi.org/10.1021/bi200942y>
- de Vicente, M. (2020). Todo lo que debes saber sobre el potencial de acción. Consultado el 14 de junio de 2021, desde <https://blog.mdurance.eu/academia/el-potencial-de-accion/>
- Ferreres, A. R. (2005). *Anatomía del sistema nervioso. Sistemas, estructural y células que componen nuestro sistema nervioso*. [http://recursosbiblio.url.edu.gt/publicjlg/Libros\\_y\\_mas/2015/08/biop/cap/03.pdf](http://recursosbiblio.url.edu.gt/publicjlg/Libros_y_mas/2015/08/biop/cap/03.pdf)
- Galuske, R. A. W., Munk, M. H. J. & Singer, W. (2019). Relation between gamma oscillations and neuronal plasticity in the visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(46), 23317-23325. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901277116>
- Kono, M. & Rekimoto, J. (2019). wavEMS: Improving Signal Variation Freedom of Electrical Muscle Stimulation.
- Kuzmenkin, A., Bezanilla, F. & Correa, A. M. (2004). Gating of the bacterial sodium channel, NaChBac: Voltage-dependent charge movement and gating currents. *Journal of General Physiology*, 124(4), 349-356. <https://doi.org/10.1085/jgp.200409139>
- Megías, M., Molist, P. & Pombal, M. (2021). La célula. Consultado el 13 de junio de 2021, desde <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/3-transporte.php>
- NICHD. (2019). ¿Cuáles son las partes del sistema nervioso? Consultado el 11 de mayo de 2021, desde <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/neuro/informacion/partes>

- Poza, U. A. (2013). Canales iónicos: qué son, tipos. y cómo funcionan en las células. Consultado el 13 de junio de 2021, desde <https://psicologiaymente.com/neurociencias/canales-ionicos>
- Rosa, D. D. E. H. (2019). Neurona. Consultado el 11 de mayo de 2021, desde <https://www.aprendermedicina.com/videos/item/02-neurona>
- Sadava, D. E., Hillis, D. M., Heller, H. C. & Berenbaum, M. (2009). How Do Neurons Communicate with Other Cells? (9<sup>a</sup> edición).
- Seijas, C., Caralli D'Ambrosio, A. & Ambrosio, D. (2004). Use of support vector machines for potential's estimation of cellular action. *Revista de la Facultad de Ingeniería*, 11.
- Serrano, E., José, P., Ferrero, M. & Loma-Osorio, D. E. (2021). *Modelado y simulación computacional de la electroestimulación de neuronas piramidales in vitro* (inf. téc.). Universitat Politècnica de València. <http://hdl.handle.net/10251/162342>
- Solsona-Sancho, C., Blasi-Cabus & M.V., J. (2021). Neurone membrane and aging. Electrophysiological aspects. <https://doi.org/10.33588/rn.2911.98462>
- Traub, R. D., Buhl, E. H., Gloveli, T. & Whittington, M. A. (2003). Fast rhythmic bursting can be induced in layer 2/3 cortical neurons by enhancing persistent Na<sup>+</sup> conductance or by blocking BK channels. *Journal of Neurophysiology*, 89(2), 909-921. <https://doi.org/10.1152/jn.00573.2002>
- Tresguerres, J. A. F., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Escrich, E., Teruel, F. M., Pardo, M. & Menéndez, J. T. (2005). *Fisiología humana* (3<sup>a</sup> edición). [https://www.academia.edu/37273473/Fisiologia\\_Humana\\_Tresguerres\\_3ed](https://www.academia.edu/37273473/Fisiologia_Humana_Tresguerres_3ed)



**Parte II**

**PRESUPUESTO**



# Costes

Para llevar a cabo la evaluación económica de este Trabajo de Fin de Máster se va a llevar a cabo los costes de personal y materiales, a fin de poder presentar los costes totales.

## 1 Costes de personal

En los costes de personal se encuentran incluidos el salario del personal que ha de desarrollado el proyecto, esto se divide en función de nivel académico y de las horas que se ha dedicado al trabajo.

El salario base de un estudiante ronda los 1450 €/mes, con respecto al ingeniero superior, el salario base es de 2700 €/mes. Un año tiene 46 semanas laborables, ya que a las 52 semanas anuales se le restan las 4 semanas de vacaciones y otras 2 semanas de festivos. Si se plantea una franja laboral de 8 horas al día, por 5 días a la semana, esto harían 1840 horas al año de trabajo. A esto habría que sumarle la seguridad social que corre por parte de la empresa, que es de un 31.55 % para cada uno de los trabajadores.

Así el coste del ingeniero que es estudiante sería de 14.13 €/h y el del ingeniero superior sería de 27.02 €/h, contando con 2 pagas anuales como está establecido.

En la [Tabla 26](#) podemos ver cuales son los costes de personal.

## 2 Costes materiales

En el caso de los costes materiales se tienen en cuenta los costes de software o en su defecto costes de licencias de programas informáticos que se usen en el proyecto, así como los equipos informáticos que sean necesarios para la realización de este.

En la [Tabla 27](#) podemos ver los costes de material del proyecto.

Nº de puestos	Puesto	Precio unitario (€)	Cantidad (h)	Coste (€)
1	Ingeniero biomédico estudiante	14.13	500	7015
1	Ingeniero biomédico superior	27.02	55	1486.1
<b>TOTAL</b>				<b>8551.1</b>

Tabla 26: Coste de personas para el proyecto.

Recurso	Precio (€)	Cantidad	Amortización (meses)	Tiempo de uso (meses)	Coste (€)
Matlab® 2020	69	1	24	5	69.00
Windows® 10	136	1	24	5	136
<b>TOTAL</b>					<b>205</b>

Tabla 27: Coste de material para el proyecto.

### 3 Costes totales

Finalmente, se muestran en la [Tabla 28](#) los costes totales, correspondientes a la suma de los costes de personal y materiales.

Coste de	Precio (€)
personal	8551.1
material	205
<b>TOTAL</b>	<b>8756.1</b>

Tabla 28: Coste de personas para el proyecto..