



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Estudio mediante simulación computacional de los efectos
electrofisiológicos de la desmielinización en neuronas
individuales en la enfermedad de Alzheimer

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Marín Bautista, Ricardo Diego

Tutor/a: Ferrero de Loma-Osorio, José María

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE MÁSTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

Estudio mediante simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la desmielinización en neuronas individuales en la enfermedad de Alzheimer

AUTOR: RICARDO MARÍN BAUTISTA

TUTOR: JOSE MARÍA FERRERO DE-LOMA OSORIO

Curso Académico: 2021-2022



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



Agradecimientos:

A mi tutor Chema, por su cercanía y dedicación. La realización de un proyecto de esta envergadura es una labor ardua, y la presencia de un profesor atento y afectuoso como él contribuye a que la realización de este resulte mucho más satisfactoria y desafiante. Fueron sus atractivas y didácticas explicaciones magistrales las que me impulsaron a iniciar este camino que con este trabajo se consume, y al mirar atrás veo complicado haber alcanzado este punto sin su inestimable apoyo. Nunca le podré estar lo suficientemente agradecido por haber hecho el esfuerzo, pese a la saturación y el estrés continuos que nos impone la vida profesional, de haber creado un hueco de la nada para poder supervisar mi trabajo. No soy ni el primer alumno, ni seré el último, que exprese su agradecimiento hacia ti en estos términos; pero todas y cada una de esas veces serán más que totalmente merecidas por tu excelente desempeño como profesor, tutor y persona. Mil gracias.

A mi familia, y en especial a mi madre, por su constante respaldo emocional y su infinita paciencia. De no ser por sus sabios consejos, su impulso para formarme y perseguir mis sueños y su casi sobrenatural capacidad para sobreponerse a las adversidades, son tanto un referente como un baluarte imprescindible en mi vida. Gracias a vosotros he aprendido lo que es la tenacidad, la independencia y la responsabilidad. Ojalá y algún día pueda devolveros todo el cariño y la ayuda que me habéis proporcionado desde antes de tener uso de razón.

A Andrea, por ser esa persona especial en la que siempre puedo confiar y cuyo apoyo es uno de los pilares que sostienen mi vida. Dicen que las amistades verdaderas son escasas, pero soy incapaz de concebir que alguien pueda tener una relación tan maravillosa como la nuestra de no ser por un extraño capricho del destino. Gracias por las risas, por las conversaciones filosóficas y por esos sencillos paseos que tanto nos gustan y en los que compartimos más de lo que jamás habría pensado que compartiría con ninguna otra persona. En definitiva, gracias por ser tú.

A Rubén, por soportar mis infinitas divagaciones y por hacerme sentir que, pese a la distancia y los incesantes cambios en nuestra vida, puede haber cosas buenas que perduren pese a los intentos del tiempo y el entorno para derribarlas. Gracias por el apoyo, por la compañía y por compartir tantos tics y hobbies absurdos con los que tantos buenos ratos hemos pasado y pasaremos.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



Resumen

La desmielinización de diferentes tipos de neuronas es una afección severa en el sistema nervioso que provoca enfermedades graves tales como la esclerosis múltiple. Adicionalmente, su influencia es determinante aunque mucho menos conocida en otra patología muy relevante: la enfermedad de Alzheimer.

El estudio de los efectos electrofisiológicos de la pérdida de mielina se lleva a cabo tradicionalmente en preparaciones experimentales. Sin embargo, la simulación computacional contribuye al estudio sistemático de sus efectos, pudiendo profundizar en determinados parámetros electrofisiológicos de manera más cuantitativa.

En este trabajo se ha desarrollado una herramienta de software capaz de simular el comportamiento electrofisiológico de diferentes tipos de neuronas mielinizadas, que será utilizado para estudiar los fundamentos teóricos de la desmielinización progresiva y sus efectos en la morfología del potencial de acción y en la velocidad de propagación por el axón. Asimismo, también se evaluará el efecto en esos mismos parámetros electrofisiológicos de los dos depósitos proteicos tradicionalmente asociados al Alzheimer: depósitos de β -amiloide y oligómeros de Tau. Para ello, se utilizarán y programarán dos modelos: uno más sencillo y rápido, y otro más completo y detallado.

El análisis extraído de los resultados provistos por las simulaciones ilustra que la desmielinización es un proceso determinante en la alteración de la formación y propagación del potencial de acción en varios tipos de neurona, siendo, en determinados casos, complementario o incluso más intenso que los efectos observados tras la acumulación de agregados proteicos tóxicos. Estas resoluciones son igualmente válidas, en general, tanto para neuronas auto excitables (cuyo mecanismo de generación también se explorará) como no excitables.

Palabras Clave: potencial de acción, desmielinización, enfermedad de Alzheimer, modelo computacional, electroestimulación, β -amiloide, tau.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



Resum

La desmielinització de diferents tipus de neurones és una afecció severa al sistema nerviós que provoca malalties greus com l'esclerosi múltiple. Addicionalment, la seva influència és determinant, encara que molt menys coneguda en una altra patologia molt rellevant: la malaltia d'Alzheimer.

L'estudi dels efectes electrofisiològics de la pèrdua de mielina es fa tradicionalment en preparacions experimentals. Tot i això, la simulació computacional contribueix a l'estudi sistemàtic dels seus efectes, podent aprofundir en determinats paràmetres electrofisiològics de manera més quantitativa.

En aquest treball es pretén desenvolupar una eina de programari capaç de simular el comportament electrofisiològic de diferents tipus de neurones mielinitzades, que serà utilitzat per estudiar els fonaments teòrics de la desmielinització progressiva i els seus efectes en la morfologia del potencial d'acció i en la velocitat de propagació per l'axó. Així mateix, també s'avaluarà l'efecte en aquests mateixos paràmetres electrofisiològics dels dos dipòsits proteics tradicionalment associats a l'Alzheimer: dipòsits de β -amiloide i oligòmers de Tau. Per fer-ho, s'utilitzaran i programaran dos models: un de més intuïtiu i ràpid, i un altre de més complet i detallat.

L'anàlisi extreta dels resultats proveïts per les simulacions il·lustra que la desmielinització és un procés determinant en l'alteració de la formació i la propagació del potencial d'acció en diversos tipus de neurona; sent, en determinats casos, complementari o fins i tot més intens que els efectes observats després de l'acumulació d'agregats proteics tòxics. Aquestes resolucions són igualment vàlides, en general, tant per a neurones autoexcitables (el mecanisme de generació de les quals també s'explorarà) com no excitables.

Paraules Clau: potencial d'acció, desmielinització, malaltia d'Alzheimer, model computacional, β -amiloide, tau, electroestimulació.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



Abstract

Demyelination of different types of neurons is a severe condition in the nervous system that causes serious diseases such as multiple sclerosis. Additionally, its influence is decisive, although much less known, in another very relevant pathology: Alzheimer's disease.

The study of the electrophysiological effects of myelin loss is traditionally carried out in experimental preparations. However, computational simulation contributes to the systematic study of its effects, being able to delve into certain electrophysiological parameters in a more quantitative way.

This work aims to develop a software tool capable of simulating the electrophysiological behavior of different types of myelinated neurons, which will be used to study the theoretical foundations of progressive demyelination and its effects on action potential morphology and firing speed. propagation down the axon. Likewise, the effect on these same electrophysiological parameters of the two protein deposits traditionally associated with Alzheimer's will also be evaluated: β -amyloid deposits and Tau oligomers. To do this, two models will be used and programmed: one more intuitive and faster, and the other completer and more detailed.

The analysis extracted from the results provided by the simulations illustrates that demyelination is a determining process in the alteration of the formation and propagation of the action potential in various types of neurons; being, in certain cases, complementary or even more intense than the effects observed after the accumulation of toxic protein aggregates. These resolutions are equally valid, in general, both for self-excitabile neurons (whose generation mechanism will also be explored) and non-excitabile ones.

Keywords: action potential, demyelination, Alzheimer's disease, computational model, electrostimulation, β -amyloid, tau.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



Índice de figuras

Figura 1: Representación de la sección sagital media del encéfalo, junto a sus principales componentes anatómicos. (Constanzo, 2011)	3
Figura 2: El hipocampo humano. 2A: Muestra de tejido del hipocampo cerebral. Los cuerpos neuronales (somas) aparecen tintados de color rojo, mientras que los axones son azules. 2B: representación anatómica del hipocampo {Carter, 2009}.	7
Figura 3: Medio intracelular de una neurona (Carter, 2009).	9
Figura 4: Estructura típica de una neurona (An Easy Guide to Neuron Diagrams and Types, 2022)	9
Figura 5: Estructura interna detallada de la zona de contacto entre el internodo y el nodo de Ranvier (Franssen, 2019).....	11
Figura 6: Tipos de neuronas más importantes en el sistema nervioso (Carter, 2009).	12
Figura 7: El potencial de acción. 7A: Morfología y etapas de un potencial de acción neuronal (Sharma et al., 2012); 7B: Parámetros temporales relevantes en la estimulación de células excitables (Kono & Rekimoto, 2019).	13
Figura 8: Estructura bioquímica de canales iónicos de K^+ y Na^+ dependientes de voltaje. La columna A muestra imágenes pertenecientes a la estructura de la quimera KV1.2/KV2.1 de mamíferos. En la columna B se aprecian vistas de canales iónicos Na_v bacterianos (Roux, 2017).	15
Figura 9: Familias de canales iónicos (Ion channel families IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, s. f.). 16	
Figura 10: Circuito electrónico equivalente de un experimento de patch clamp. El baño que simula el fluido extracelular ejercería como potencial de referencia; la membrana se simula como una impedancia con componente resistivo y capacitivo; la pipeta genera una capacidad (C_p); y el circuito origina una resistencia en serie entre el electrodo y la neurona (R_s) (C. L. Hill & Stephens, 2021).	17
Figura 11: Circuito eléctrico equivalente de una célula excitable en el modelo de Hodgkin-Huxley (Gesmann, 2012).	19
Figura 12: Evolución de la corriente de potasio (izquierda) y sodio (derecha) en un experimento de voltage clamp siguiendo el modelo de Hodgkin-Huxley (4. Active Behavior of the Cell Membrane, s. f.).	21
Figura 13: Probabilidad de apertura de los canales de Na^+ en función del potencial de membrana (Nobili & Nobili, 2009).	22
Figura 14: Ejemplo del esquema de un modelo de tres estados para canales iónicos de células excitables (Hinard et al., 2016).	23
Figura 15: Agregación proteica en la Enfermedad de Alzheimer [16].	27
Figura 16: Correspondencia entre tipos de desmielinización y enfermedades desmielinizantes (Coggan et al., 2015)	29
Figura 17: Estructura básica de una neurona piramidal estándar (Learn About Pyramidal Cell Chegg.com, s. f.).	34
Figura 18: Compartimentalización detallada de la neurona tipo empleada en el modelo simplificado. (Serrano Pallicer, 2021)	34
Figura 19: Estructura general del código del modelo simplificado.	35
Figura 20: Tipos de neuronas reproducidas en el modelo completo. Cada letra se corresponde con uno de los 8 tipos. A: Células de núcleo reticular talámico. B: Células de relevo talamocortical. C: Neuronas piramidales no deformadas de capa 6. D: Interneuronas profundas. E: Neuronas piramidales de estallido intrínseco de capa 5. F: Células estrelladas espinosas de capa 4. G: Células piramidales de capa 2/3. H: Interneuronas superficiales. (Traub et al., 2005).	44



Figura 21: Estructura general del código del modelo completo.....	45
Figura 22: Potenciales de acción registrados en todos los compartimentos de la neurona (izquierda) y en el nodo de Ranvier número 12 (derecha).....	54
Figura 23: Potenciales de acción registrados en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización parcial leve	55
Figura 24: Potenciales de acción registrados en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización parcial moderada	56
Figura 25: Potenciales de acción registrados en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización parcial severa	56
Figura 26: Comparación de potenciales de acción entre el estado sano y el patológico (grado severo de desmielinización).....	57
Figura 27: Relación entre el G Ratio y el potencial de acción conducido en el Nodo de Ranvier.....	58
Figura 28: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 9 micras de grosor.....	58
Figura 29: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 sana.....	60
Figura 30: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización leve.....	61
Figura 31: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización moderada	61
Figura 32: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización severa	62
Figura 33: Comparación de potenciales de acción entre el estado sano y el patológico (grado severo de desmielinización).....	63
Figura 34: Relación entre el G Ratio y el potencial de acción conducido en el Nodo de Ranvier de una neurona tipo 1.....	63
Figura 35: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización longitudinal de 19 micras de longitud (izquierda) y de 29 micras (derecha).....	64
Figura 36: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier.....	65
Figura 37: Representación gráfica de la propagación axonal para distintos estados de mielinización en una neurona tipo 1.....	65
Figura 38: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 sana.....	66
Figura 39: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 con desmielinización leve.....	66
Figura 40: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 con desmielinización moderada	67
Figura 41: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 con desmielinización severa	67
Figura 42: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 3	68
Figura 43: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de longitud (izquierda) y de 29 micras (derecha).....	68
Figura 44: Representación gráfica de la propagación axonal para distintos estados de mielinización en una neurona tipo 3.....	69
Figura 45: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier.....	70
Figura 46: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 sana.....	70
Figura 47: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización leve.....	71
Figura 48: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización moderada	71
Figura 49: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización severa	72



Figura 50: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 4. 73

Figura 51: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 (izquierda) y 29 micras de grosor (derecha) 73

Figura 52: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier..... 74

Figura 53: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 sana..... 75

Figura 54: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 sana estimulada a 400 Hz 76

Figura 55: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 con desmielinización leve 76

Figura 56: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 con desmielinización moderada 77

Figura 57: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 con desmielinización severa 77

Figura 58: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 5 78

Figura 59: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización longitudinal de 19 micras de grosor (izquierda) y de 29 micras (derecha)..... 78

Figura 60: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier..... 79

Figura 61: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 sana a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha)..... 80

Figura 62: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización leve a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha) 80

Figura 63: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización moderada a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha)..... 81

Figura 64: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización severa a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha)..... 81

Figura 65: Comparación de potenciales de acción entre una neurona autoexcitable a 37°C y a 42°C (grado severo de desmielinización)..... 82

Figura 66: Relación entre el G Ratio y el potencial de acción conducido en el Nodo de Ranvier de una neurona tipo 1 a 42°C. 82

Figura 67: PA en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de grosor A 37°C (izquierda) y a 42°C (derecha)..... 83

Figura 68: PA en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de grosor A 37°C (izquierda) y a 42°C (derecha)..... 83

Figura 69: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier..... 84

Figura 70: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 sana a 37°C y a 42°C..... 85

Figura 71: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización leve a 37°C y a 42°C 85

Figura 72: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización moderada a 37°C y a 42°C 86

Figura 73: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización severa a 37°C y a 42°C 86

Figura 74: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 4. 87

Figura 75: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de grosor..... 87

Figura 76: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 39 micras de grosor..... 88

Figura 77: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella 89



Figura 78: Comparación entre el axón (nodo de Ranvier número 12) sin proteína beta amiloide y con agregados de ella	90
Figura 79: Comparación entre los potenciales de acción en el soma sin y con depósitos amiloides (arriba) y entre los axones sin y con dichos depósitos priónicos (abajo).	90
Figura 80: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).	91
Figura 81: Comparación entre el soma sin proteína amiloide y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).	92
Figura 82: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).	93
Figura 83: Comparación entre el soma sin proteína amiloide y con agregados de ella (arriba) y en el NR (abajo).	94
Figura 84: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).	95
Figura 85: Comparación entre el soma sin proteína amiloide y con agregados de ella (arriba) y en el NR (abajo).	96
Figura 86: Neurona con una expresión de canales Km muy elevada (izquierda), más moderada (centro) y sin expresión de Km (derecha). En color verde se representa el potencial de acción registrado en el penúltimo nodo de Ranvier, y en color azul el correspondiente al segundo nodo.....	98



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Parámetros de tiempo en el modelo simplificado	36
Tabla 2: Parámetros estructurales en el modelo simplificado.....	36
Tabla 3: Parámetros geométricos en el modelo simplificado.....	37
Tabla 4: Parámetros de entorno en el modelo simplificado.....	37
Tabla 5: Parámetros de estimulación en el modelo simplificado.	38
Tabla 6: Parámetros de propiedades eléctricas pasivas en el modelo simplificado.....	38
Tabla 7: Parámetros de propiedades eléctricas activas en el modelo simplificado.	39
Tabla 8: Listado de canales iónicos incluidos en el modelo simplificado	41
Tabla 9: Parámetros de tiempo en el modelo completo.	46
Tabla 10: Parámetros estructurales en el modelo completo.....	46
Tabla 11: Parámetros geométricos en el modelo completo.....	47
Tabla 12: Parámetros de entorno en el modelo completo.....	47
Tabla 13: Parámetros de estimulación en el modelo completo.	48
Tabla 14: Parámetros de propiedades eléctricas pasivas en el modelo completo.....	48
Tabla 15: Parámetros de propiedades eléctricas activas en el modelo completo.	49
Tabla 16: Listado de canales iónicos incluidos en el modelo completo.	50
Tabla 17: Amplitud del PA para distintos valores del G Ratio en el NR y en la VM	57
Tabla 18: Velocidad de propagación axonal para distintos estados de mielinización.....	59
Tabla 19: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización.....	64
Tabla 20: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización.....	69
Tabla 21: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización.....	74
Tabla 22: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización.....	79
Tabla 23: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización a 42 °C	84
Tabla 24: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización a 42°C	88
Tabla 25: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.	91
Tabla 26: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.	93
Tabla 27: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.	95
Tabla 28: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.	96
Tabla 29: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.	97
Tabla 30: Coste de personal.....	118
Tabla 31: Coste de software.....	119
Tabla 32: Coste real de hardware	120



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

Tabla 33: Coste total del proyecto 120



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

EA	Enfermedad de Alzheimer
PA	Potencial de acción
ICS	Estimulación por corriente intracelular
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
I	Corriente
V	Potencial
NR	Nodo de Ranvier
HH	Hodgkin-Huxley
VM	Vaina de mielina



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

ÍNDICE DE DOCUMENTOS

- **MEMORIA**
- **PRESUPUESTO**



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

MEMORIA



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



CONTENIDO DE LA MEMORIA

➤ 1.ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN Y MOTIVACIÓN.....	1
➤ 2.INTRODUCCIÓN.....	3
2.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO HUMANO	3
2.2 EL CEREBRO: ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO.....	5
2.3 LA NEURONA COMO UNIDAD FUNCIONAL Y ANATÓMICA FUNDAMENTAL	8
2.3.1 <i>La neurona</i>	8
2.3.2 <i>El potencial de acción: Propiedades y origen</i>	12
2.4 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL Y NEURONAL.....	17
2.5 MODELOS NEURONALES TEÓRICOS	19
2.5.1 <i>Hodgkin-Huxley</i>	19
2.5.2 <i>Modelos de estados</i>	22
2.6 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.....	24
2.6.1 <i>Enfermedades desmielinizantes</i>	25
2.6.2 <i>Síndrome de parkinsonismo</i>	25
2.6.3 <i>La demencia: La enfermedad de Alzheimer (EA)</i>	25
2.7 MODELOS COMPUTACIONALES PARA LA SIMULACIÓN DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	27
➤ 3.OBJETIVOS	31
➤ 4.MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
4.1 MODELO SIMPLIFICADO	33
4.1.1 <i>Código del modelo simplificado</i>	35
4.1.2 <i>Protocolo de simulación</i>	42
4.2 MODELO DETALLADO	42
4.2.1 <i>Código del modelo completo</i>	44
4.2.2 <i>Protocolo de simulación</i>	52
➤ 5.RESULTADOS	54
5.1 RESULTADOS DEL MODELO SIMPLIFICADO	54
5.1.1 <i>Resultados del modelo simplificado: desmielinización en el axón</i>	54
5.2 RESULTADOS DEL MODELO COMPLETO	59
5.2.1 <i>Resultados del modelo completo: desmielinización en el axón en neuronas auto excitables</i>	60
5.2.2 <i>Resultados del modelo completo: desmielinización en el axón en neuronas no auto excitables</i>	70
5.2.3 RESULTADOS DEL MODELO COMPLETO: DEPÓSITO DE PROTEÍNAS PRIÓNICAS	89
5.2.4 <i>Resultados del modelo completo: mecanismo de auto excitabilidad neuronal</i>	98
➤ 6.DISCUSIÓN.....	99
➤ 7.CONCLUSIONES, LIMITACIONES Y LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS	104
7.1 CONCLUSIONES	104
7.2 LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS	106
➤ 8.BIBLIOGRAFÍA.....	107



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA**



1. Antecedentes, justificación y motivación

El estudio del sistema nervioso (y, más específicamente, del cerebro) es un área de conocimiento apasionante cuyos frutos ya han reportado innumerables beneficios en ámbitos tales como la medicina, la psicología, la biología, la economía, la química o la ingeniería biomédica; y que en el futuro promete contribuir a que la humanidad en su conjunto mejore todavía más tanto sus condiciones de vida como la comprensión de la mente humana y el tratamiento y prevención de las perturbaciones que la amenazan («Visions for the Future of Neuroscience», 2018).

Dentro de esta coyuntura, el análisis de las neuronas como unidad elemental del sistema nervioso constituye un enfoque adecuado para afrontar muchos de los retos y desafíos que plantea la medicina moderna (García-Chica et al., 2020). Pese a que no son los únicos componentes del sistema nervioso central ni del cerebro, sí que conforman las unidades celulares responsables de la generación, propagación, integración y procesamiento de información. Sin ellas, es imposible entender procesos tan complejos y esenciales para la supervivencia humana como la conciencia, la inteligencia y la adaptación al entorno. Por lo tanto, la gran mayoría de las disfunciones del sistema nervioso implican, directa o indirectamente, a las neuronas como agentes esenciales. Combatir dichos problemas patológicos a nivel neuronal no siempre garantiza su resolución, pero sí contribuye indefectiblemente a mejorar el pronóstico de la mayoría de ellos. Si se restaura el equilibrio fisiológico en una neurona, es altamente probable que la salud general del paciente mejore. Y el análisis previo de los procesos bioquímicos y electrofisiológicos subyacentes, tanto a nivel computacional (*in silico*) como de laboratorio (*in vitro*) facilita el éxito futuro de esta labor.

La demencia es un síndrome clínico ligado a procesos nerviosos tan dolorosos física y emocionalmente como la pérdida de facultades intelectuales, el deterioro degenerativo de la memoria, la incapacitación física, la limitación de la autonomía personal, la degradación del control de la homeostasis del organismo y la ruptura del bienestar social y emocional. Esta condición afecta a unos 50 millones de personas en el mundo, de los cuales aproximadamente el 60% viven en países de ingresos bajos y medios. De hecho, varias previsiones oficiales resaltan que entre un 5% y un 8% de la población general mayor de 59 años ha padecido, padece o padecerá una demencia en algún momento. Se anticipa que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050. Y las consecuencias de la demencia no se restringen al entorno sanitario y demográfico: durante el año 2015, el coste social total de la demencia a nivel mundial se estimó en US\$ 818 000 millones. Esta cifra supone más del 1% del Producto Interior Bruto (PIB) mundial (*Demencia*, s. f.).

No existe una relación de causalidad inexorable entre el envejecimiento y la demencia, pero una de sus manifestaciones más frecuentes sí ocurre con mucha mayor asiduidad en personas de edad avanzada: la enfermedad de Alzheimer (EA). Entre un 60% y un 70% de los casos de demencia están conectados a esta patología, y el ritmo de crecimiento de casos continúa creciendo aceleradamente conforme aumentan la esperanza de vida, disminuyen las tasas de natalidad en los países desarrollados (en torno a 10 millones de nuevos casos cada año) y no mejoran las condiciones sanitarias de aquellos pacientes que se encuentran en una situación de vulnerabilidad económica. Si se tiene en cuenta que todavía no



existe un protocolo efectivo de prevención y diagnóstico temprano del Alzheimer, ni tampoco tratamientos aprobados y eficaces que acrediten la reversión o la paralización de su avance (sólo el tratamiento de sus síntomas) sin incurrir en acalorados debates dentro del seno de la comunidad científica (*El «No» de la EMA a aducanumab para alzhéimer es por “factores clínicos”, s. f.*), resulta razonable postular que es necesario un esfuerzo intelectual colectivo para modelizar (y, por tanto, comprender) de manera eficiente y detallada cómo afecta esta enfermedad a las neuronas; y, por ende, al cerebro.

Los trastornos emocionales y físicos ocasionados por el contacto cercano con familiares de avanzada edad aquejados de Alzheimer no son ajenos a la mayor parte de una población mundial cada vez más envejecida; lo cual también ocasiona, globalmente, severos problemas sociales y demográficos. La posibilidad de contribuir a una mejor comprensión de los efectos electrofisiológicos de una enfermedad con un componente bioeléctrico tan significativo, así como de aplicar las ventajas tecnológicas que proporciona el modelado computacional de neuronas sanas y patológicas a su estudio, articulan las razones fundamentales que motivan el interés subyacente a la realización de este Trabajo de Fin de Máster. La combinación de modelos informáticos neuronales preexistentes (dotados de un alto grado de complejidad) con la introducción de efectos electrofisiológicos vinculados a la enfermedad de Alzheimer (desmielinización, fosforilación y oligomerización proteica...) proporciona la oportunidad de aprovechar los primeros para mejorar el conocimiento disponible acerca de los segundos; y por tanto, favorecer un diagnóstico y tratamiento más eficaz de los mismos.

Además de los distintos modelos celulares y animales que se emplean recurrentemente en laboratorios y centros de investigación (Saraceno et al., 2013), los modelos computacionales aplicados al ámbito de la neurología han adquirido una creciente preponderancia durante las últimas décadas (en paralelo al espectacular desarrollo reciente de la tecnología computacional y los modelos de *deep* y *machine learning*). Desde los ambiciosos modelos neuronales que pretenden esclarecer los procesos asociados a la formación de la memoria que acontecen en los circuitos corticales y del hipocampo (Hasselmo & McClelland, 1999), hasta aquellos algoritmos dirigidos a evaluar el efecto terapéutico de diferentes medicamentos contra el Alzheimer en el organismo (*Computational Modeling of Drugs Against Alzheimer’s Disease*, s. f.), los enfoques que pueden adoptarse desde la bioinformática y la ingeniería biomédica para reproducir procesos cerebrales *in silico* son múltiples y complementarios. Particularmente, varios modelos se han orientado a analizar fenómenos ligados a enfermedades neurodegenerativas. La desmielinización (Coggan et al., 2015), el deterioro de la plasticidad sináptica (Świetlik et al., 2019) o la disfunción mitocondrial (Kembro et al., 2018) son ejemplos válidos de ello.

Con el propósito de aportar conocimiento y verificar hipótesis previas sobre el impacto electrofisiológico de la enfermedad de Alzheimer en neuronas cerebrales humanas, el presente trabajo se basa en aplicar herramientas computacionales de contrastada utilidad al estudio del impacto de dicha patología en varios tipos de neuronas: tanto en la morfología y amplitud de los potenciales de acción generados, como en la velocidad de propagación de las corrientes iónicas que desencadenan la transmisión y el procesamiento de información en el cerebro.

2. Introducción

2.1 Anatomía y fisiología del sistema nervioso humano

El sistema nervioso, compuesto por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), es aquella estructura biológica encargada de comunicar al organismo con el medio en el que habita. Su compleja red integra varias funciones cruciales: generar y regular el movimiento, conferir al organismo sensibilidad que le permita captar estímulos de su entorno, acumular recuerdos, combinar ideas y experiencias previas para generar conocimiento, formular y expresar lenguaje hablado y escrito, efectuar reflejos instintivos y otras más que resultaría demasiado exhaustivo enumerar. Baste con sentenciar que también participa en otros mecanismos homeostáticos como la regulación de la presión arterial, el transporte de hormonas procedentes de las glándulas endocrinas o la regulación de la temperatura corporal. Contiene componentes tanto sensoriales (responsables de la detección de cambios en su entorno) como motores (que materializan el movimiento, la contracción de los músculos liso y rugoso y las secreciones glandulares).

Dentro de su estructura dual, ambas subdivisiones del sistema nervioso se hallan estrechamente comunicadas entre sí; hallándose dotadas de un profuso flujo de información mutua. Las partes fundamentales del SNC son la médula espinal, el tronco del encéfalo (bulbo, protuberancia y mesencéfalo), el cerebelo, el diencefalo (tálamo e hipotálamo) y los hemisferios cerebrales (corteza cerebral, sustancia blanca, ganglios basales, hipocampo y amígdala). En la Figura 1 puede observarse un esquema ilustrativo del encéfalo.

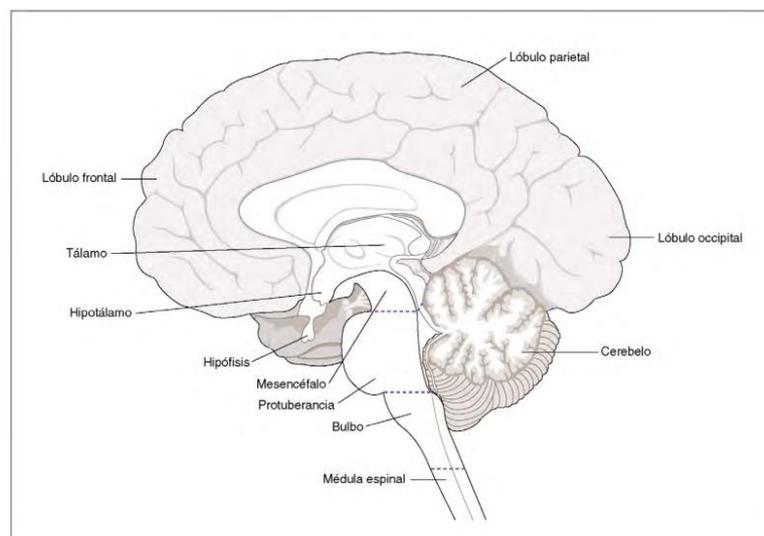


Figura 1: Representación de la sección sagital media del encéfalo, junto a sus principales componentes anatómicos. (Constanzo, 2011)

La médula espinal es la sección que se extiende desde la base del cráneo hasta la primera vértebra lumbar, y está segmentada en 31 pares de nervios espinales que ejercen funciones



tanto sensoriales como motoras. El tránsito de información a través de ella es a la vez ascendente (cerebro, cerebelo, tronco del encéfalo...) y descendente (nervios motores).

El tronco del encéfalo está integrado por el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. Contiene centros autónomos que regulan la respiración y la presión arterial; centros coordinadores de los reflejos de deglución, tos y vómito; contribuye al equilibrio y al mantenimiento de la postura; transmite información desde los hemisferios cerebrales hasta el cerebelo; participa en el control de los movimientos oculares, y posee núcleos conectores de los sistemas auditivo y visual.

El cerebelo es una estructura foliada conectada con el tronco del encéfalo. Entre sus funciones más relevantes se encuentran la coordinación, planificación y ejecución del movimiento y el mantenimiento de la postura y la coordinación de los movimientos cefálicos y oculares.

El diencefalo está ubicado en una posición intermedia (de ahí recibe su nombre) entre los hemisferios cerebrales y el tronco del encéfalo. Esta estructura profunda es responsable de comunicar el tronco del encéfalo con los hemisferios cerebrales. Se compone fundamentalmente de tres regiones: el tálamo, el hipotálamo y el epitálamo.

La primera de ellas, el tálamo, está involucrada en diversos sistemas motores, emocionales y sensitivos; así como en procesos vinculados al pensamiento creativo, la asimilación del lenguaje y el reconocimiento de objetos a través de estímulos táctiles; cuyo origen reside en su conexión bidireccional con el córtex cerebral. Está constituido por dos porciones ovoides paralelas entre las cuales no existe una conexión nerviosa directa. Todos los estímulos sensoriales que llegan a la corteza cerebral, excepto los olfativos, pasan por esta sección del cerebro y son redirigidos hacia la corteza cerebral.

La segunda de ellas, el hipotálamo, interviene en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, el balance hídrico y electrolítico, la termorregulación, el ciclo vigilia-sueño, la respuesta sexual y otros procesos fisiológicos de considerable relevancia (Dr & Bronzino, 2011). Segrega hormonas liberadoras e inhibidoras que controlan la liberación (o la inhibición de la liberación) de las hormonas de la hipófisis anterior (adenohipófisis). Contiene también los cuerpos celulares de las neuronas de la hipófisis posterior (neurohipófisis), que secretan hormona antidiurética (ADH) y oxitocina. Integra aproximadamente el 0,4% del volumen total del cerebro, pero su repercusión en los procesos de regulación del comportamiento, emociones e impulsos inconscientes es crucial. Contiene más de una docena de pares de núcleos emplazados sobre el diencefalo y separados por los ventrículos laterales. Posee células secretoras con funciones de regulación hormonal.

La última de estas estructuras, el epitálamo, contiene la glándula pineal. Se halla ubicado en el centro del cerebro, y capta información del organismo referente a los ciclos externos día-noche; con el propósito de secretar una hormona indispensable para la regulación del sueño: la melatonina. Contribuye de manera decisiva a la determinación del ciclo circadiano, y se produce de manera cíclica durante las horas de oscuridad (Aulinas, 2000). La EA, que será analizada en detalle posteriormente, puede estar estrechamente relacionada con la disminución del volumen



y la calcificación de la glándula pineal; favoreciendo el deterioro cognitivo y la aparición de trastornos de sueño (Song, 2019).

A nivel funcional también cabe establecer una división entre el área sensorial o aferente y la región motora del sistema nervioso. La división sensorial o aferente aporta información hacia el sistema nervioso, por lo general sobre fenómenos ocurridos en los receptores sensoriales periféricos. Entre otros, esos receptores incluyen receptores visuales, auditivos, quimiorreceptores, nociceptores (dolor) y receptores somatosensoriales (tacto). La información aferente se transmite después a niveles progresivamente superiores del sistema nervioso y, por último, a la corteza cerebral. La división motora o eferente, por su lado, transporta información desde el sistema nervioso a la periferia. Esta información eferente conduce a la contracción del músculo esquelético, liso y cardíaco o a la secreción de las glándulas endocrinas y exocrinas (Costanzo, 2018).

2.2 El cerebro: estructura y funcionamiento

El cerebro es el órgano más representativo del sistema nervioso, y uno de los más relevantes dentro del organismo humano. Su función primordial consiste en mantener al conjunto del cuerpo en un estado óptimo en relación con su entorno, maximizando la capacidad de supervivencia del individuo. Para garantizar la consecución de este objetivo, el cerebro registra estímulos muy variados (visuales, sonoros, dolorosos, térmicos...) y responde a los mismos mediante la generación de acciones. Durante este proceso, y a través de mecanismos que todavía no son comprendidos de manera completa, este órgano resulta decisivo en la composición de la experiencia subjetiva de la cual emergen la consciencia y la identidad humanas. Asimismo, constituye una estructura plástica que puede reforzar determinadas conexiones que se utilizan con mayor asiduidad y adaptarse a las condiciones cambiantes del medio (Carter, 2009).

El cerebro recibe un flujo de información constante a través de las neuronas sensitivas. Para ello, discrimina entre aquellos estímulos que son prescindibles (y por tanto no apreciables conscientemente) y aquellos que resultan verdaderamente relevantes. Estos últimos son amplificados y procesados en una o varias regiones cerebrales, existiendo una cierta asociación entre el tiempo de permanencia y análisis de esta información y su grado de percepción consciente. Todos estos datos se integran para construir un estado de conocimiento o información sobre el propio individuo y su entorno; pudiendo desencadenar una respuesta eferente canalizada por medio de las neuronas motoras.

El cerebro no es únicamente responsable de la materialización de las órdenes necesarias para llevar a cabo acciones (por ejemplo, movimientos corporales), sino que también permite almacenar recuerdos (experiencias pasadas); articular lenguaje propio facultando a la interpretación del lenguaje ajeno; construir y procesar emociones; captar sensaciones



provenientes de fuentes tanto internas como externas; y diseñar percepciones que promuevan la asociación entre estímulos de variada naturaleza (Carter, 2009).

Desde una perspectiva anatómica, el cerebro es una gran masa blanda de tejido neuronal dividida en dos hemisferios (conectados a través de una estructura denominada cuerpo calloso) y dotada de una superficie aproximada de 2.25 m². Constituye aproximadamente el 2% de la masa corporal total (en torno a 1.5 kg en un humano adulto promedio), pero su demanda de energía aglutina alrededor del 20% del consumo total del organismo. Se halla protegido y cubierto por un conjunto de estructuras óseas (huesos del cráneo), membranosas (meninges) y fluidas (líquido cefalorraquídeo). La variabilidad en número de sinapsis y de neuronas en cada cerebro individual son escasas, y estas últimas poseen una limitada capacidad de regeneración que no permite reponer su progresiva pérdida a lo largo de la vida. Esta discreta capacidad de regeneración todavía es objeto de debate dentro de la neurociencia y el estudio del cerebro (Nagappan et al., 2020).

El cerebro es la porción más grande y reconocible del encéfalo; hallándose conformada por un conjunto de surcos estrechos (*sulci*), pliegues enroscados (*gyri*) y profundas hendiduras (cisuras). Las cisuras son fisuras que fraccionan cada uno de los hemisferios cerebrales en compartimentos llamados lóbulos; los cuales tienen asignadas tareas muy variopintas. De entre ellos cabe destacar:

- **El lóbulo frontal.** Inicia el movimiento voluntario de la musculatura esquelética, analiza la experiencia sensitiva, contribuye a la forja de la personalidad y la identidad individual, interviene en la memoria y el lenguaje y media en la actividad racional y emocional.
- **El lóbulo parietal.** Se ocupa de los estímulos procedentes de la piel (cutáneos) y los músculos.
- **El lóbulo temporal.** Interpreta estímulos y experiencias sensoriales y almacena recuerdos asociados a fenómenos visuales y auditivos (no en vano, sus centros auditivos se hallan anatómicamente conectados con la cóclea).
- **El lóbulo occipital.** Recopila e integra los movimientos oculares. Para lograr este propósito, ejerce la colocación del ojo y su orientación en el espacio; a la vez que correlaciona las imágenes captadas mediante el sentido de la vista con la información sensorial previa (incluidas otras experiencias de tipo visual) (Dr & Bronzino, 2011).
- **La ínsula.** Constituye una región profunda del cerebro ubicada entre los lóbulos parietal, temporal y frontal. Desempeña funciones muy variadas, tales como el procesamiento afectivo y sensomotor, la gestión de experiencias emocionales y la cognición de alto nivel (Uddin et al., 2017).

La capa más externa de este órgano se denomina córtex cerebral, y está integrada esencialmente por materia gris (neuronas con axones no mielinizados) de unos 2-4 mm de grosor; el cual, a su vez, se subdivide en cerca de 50 mil millones de neuronas y más de 250 mil millones de células gliales. Los estratos más internos del cerebro, en cambio, están compuestos por materia blanca (axones mielinizados e interconectados) que se extiende hacia otras áreas desde regiones corticales más superficiales o profundas y en las cuales se ubican la mayor parte

de estructuras responsables de las necesidades vitales básicas. La región derecha del córtex regula las funciones sensomotoras de la parte izquierda del cuerpo, y la región izquierda controla el área opuesta del cuerpo. Las áreas de asociación (interneuronas) son las encargadas de garantizar la interacción constante entre las funciones motoras y las sensitivas.

En áreas más profundas se localiza el núcleo cerebral. Se halla conformado por un conjunto de cuerpos celulares o somas de neuronas que se proyectan hacia el exterior del órgano que las contiene, ejerciendo funciones determinantes de comunicación nerviosa. Algunos de estos conjuntos de somas son el núcleo o ganglio basal, conformado por el putamen y el núcleo caudado (involucrados en el control muscular, el aprendizaje y la memoria); el globo pálido; el núcleo subtalámico y la sustancia negra (situada por debajo del núcleo subtalámico, y cuya tonalidad característica se debe a la asociación entre el pigmento de la melatonina y el neurotransmisor dopamina).

El hipocampo (ver Figura 2) es una sección del cerebro contigua al giro dentado; una estructura cerebral en la que recientemente se ha detectado la presencia de procesos de neurogénesis activa (Gonçalves et al., 2016). Forma parte de la corteza cerebral, pero tan sólo posee un número muy reducido de estratos celulares (entre 1 y 3). Proporciona visión espacial, y ostenta una posición privilegiada en la formación de recuerdos y en su recuperación. De hecho, se erige como una suerte de “memoria RAM” fisiológica que almacena recuerdos a corto plazo y de manera transitoria, para subsiguientemente transferirlos a las áreas responsables de la memoria a largo plazo. El hipocampo es una de las regiones del cerebro que más intensa y prematuramente experimenta daños asociados a procesos neurodegenerativos; ya que su deterioro dificulta (y, en última instancia, impide) la formación de nuevos recuerdos (Carter, 2009). Por este motivo, en patologías tales como la EA, la memoria a corto plazo se ve afectada pese a que los recuerdos preservados a largo plazo sí se mantengan accesibles. Muchas de sus regiones ostentan distintas numeraciones de *cortex ammonis* o CA (CA1,CA4).

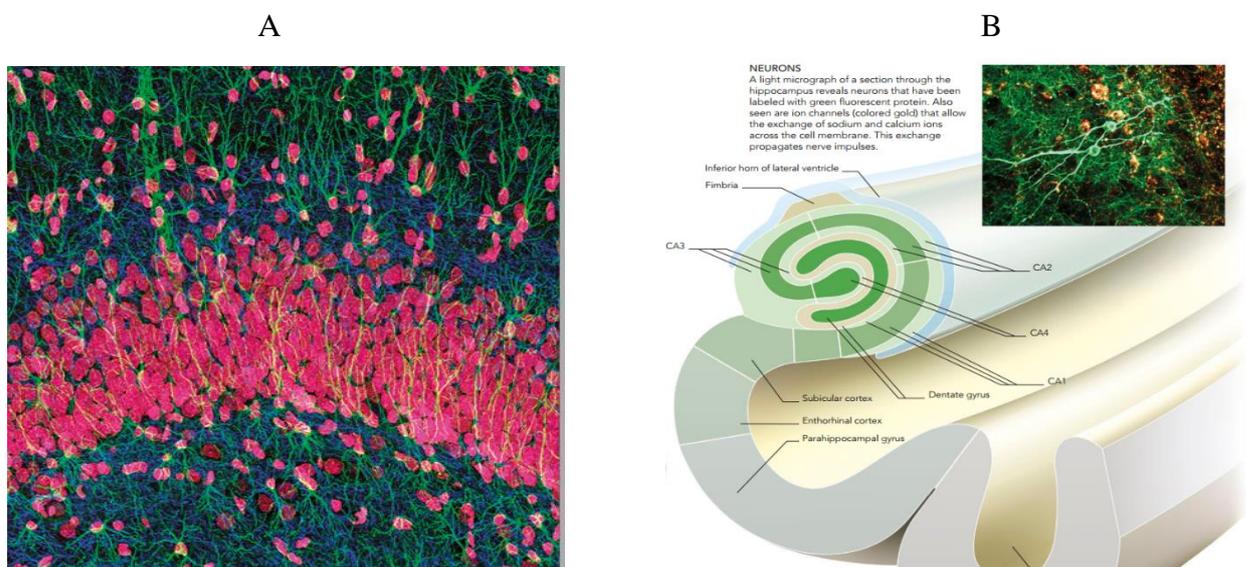


Figura 2: El hipocampo humano. 2A: Muestra de tejido del hipocampo cerebral. Los cuerpos neuronales (somas) aparecen tintados de color rojo, mientras que los axones son azules. 2B: representación anatómica del hipocampo {Carter, 2009}.



2.3 La neurona como unidad funcional y anatómica fundamental

2.3.1 La neurona

Las neuronas (ver Figura 3) son la unidad celular fundamental del sistema nervioso. Sólo su cómputo dentro de cada cerebro humano ya oscila en torno al billón de células, y presentan una gran diversidad de formas y tamaños. Junto a la neuroglia (células gliales), conforman el tejido nervioso; pero a diferencia de estas, las neuronas sí desempeñan funciones activas en la generación, propagación y transmisión de impulsos nerviosos (potenciales de acción o PA). Por lo tanto, serán el principal objeto de análisis del presente proyecto.

Las neuronas reciben información por parte de los receptores sensoriales del organismo, la procesan y analizan y, finalmente, la transducen a una señal electroquímica que pueda difundirse hacia otras neuronas o ejercer una acción en un órgano efector. Poseen una capacidad de regeneración y auto reparación circunscrita a regiones cerebrales específicas. La aglutinación de neuronas en el Sistema Nervioso Central (SNC) forma núcleos; mientras que si lo hacen en el Sistema Nervioso Periférico conforma ganglios (Dr & Bronzino, 2011). Conforman compartimentos autónomos, como cualquier otra célula del cuerpo humano, y poseen un conjunto de elementos básicos comunes a todas ellas: ADN nuclear compactado en forma de cromosomas que contienen su información genética, orgánulos como mitocondrias (generación de energía) y ribosomas (“fábricas” de proteínas) distribuidos predominantemente en su citoplasma, doble membrana lipídica, retículo endoplásmico que favorece el almacenamiento y el transporte de moléculas y sustancias...etc. Uno de sus componentes internos, los microtúbulos, son tubos largos y rígidos que desempeñan un papel imprescindible en la articulación del “andamiaje” estructural de la célula (*La célula. 7. Citosol. Citoesqueleto. Microtúbulos. Atlas de Histología Vegetal y Animal, s. f.*); hasta el punto de que la degradación de las proteínas que la integran influye significativamente en varias patologías neurodegenerativas (por ejemplo, las “tauopatías”) (Avila et al., 2004). En la Figura 3 se puede apreciar la estructura interna de las neuronas de manera visual.

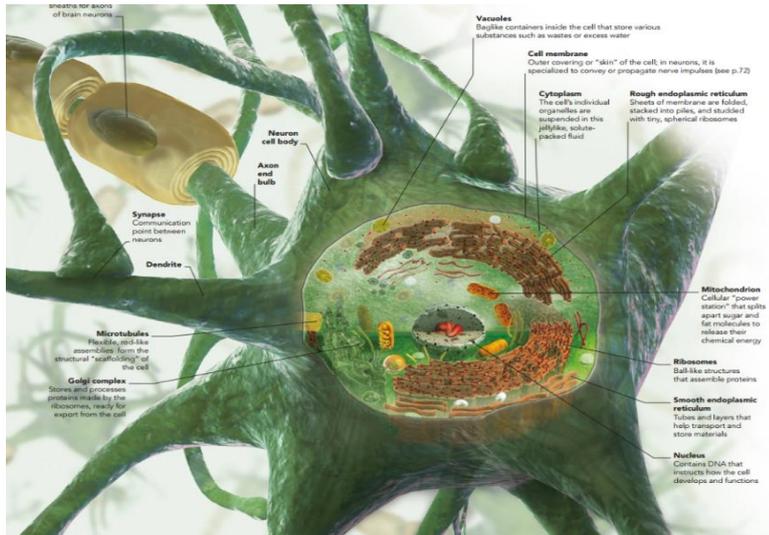


Figura 3: Medio intracelular de una neurona (Carter, 2009).

En términos generales, la neurona es una célula alargada dotada de un cuerpo celular (soma), que es donde se sitúan el núcleo y la mayoría de los orgánulos intracelulares previamente descritos. No obstante, y a diferencia del resto de células humanas, las neuronas incorporan adicionalmente unas prolongaciones o apéndices (neuritas) que comunican a las neuronas entre ellas y con otros tipos celulares (músculos efectores, receptores sensitivos...etc.). Estas neuritas son alargadas y estrechas, y se subdividen en dos categorías esenciales: axones y dendritas. En la Figura 4 se puede apreciar de manera gráfica la estructura descrita.

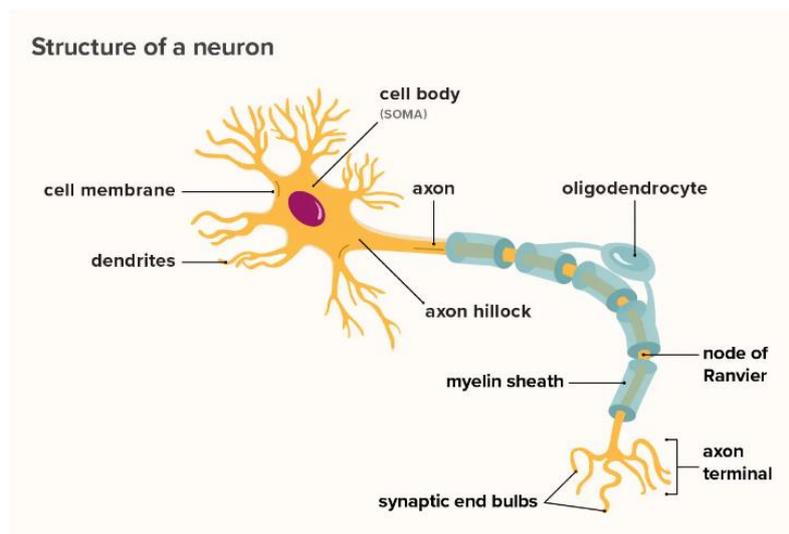


Figura 4: Estructura típica de una neurona (An Easy Guide to Neuron Diagrams and Types, 2022)

Las dendritas son aquellas prolongaciones neuríticas que captan los impulsos eléctricos no amplificados (fundamentalmente mediados por neurotransmisores) y los introducen en la célula para despolarizarla. De naturaleza membranosa y morfología ramificada, son altamente sensibles a las fluctuaciones en las



concentraciones de neurotransmisores; y contribuyen a determinar, en función de su localización y número, el tipo y función de una célula nerviosa. Su superficie está poblada por receptores de membrana sensibles a neurotransmisores, que propician la comunicación entre neuronas e intermedian el fenómeno de la sinapsis a través de la modificación de las condiciones bioeléctricas internas de la neurona (cambios en el potencial de membrana intracelular).

El axón es el otro tipo de neurita más relevante, y conforma una o múltiples prolongaciones de longitud muy variable (del orden de milímetros en el cerebro humano) que parten del soma a través de un estrechamiento de éste denominado cono axónico (*axon hillock*); y en cuyo extremo se hallan los terminales presinápticos (específicamente, el botón sináptico) que comunican con otras neuronas o células efectoras. La morfología de estas regiones neuronales es indispensable en la propagación de los potenciales de acción que definen al sistema nervioso, hasta el punto de que axones más largos serán en general mejores transportadores de potenciales bioeléctricos que los más cortos; con unas velocidades promedio que suelen estar ubicadas entre los 0.5 m/s y los 120 m/s en las neuronas más rápidas.

No obstante, la configuración estructural de las neuronas no es el único condicionante de su comportamiento eléctrico. Determinadas neuronas pueden estar recubiertas por una capa no uniforme de células (la vaina de mielina), que actúa como un aislante fisiológico similar al recubrimiento dieléctrico de los cables sintéticos; y que promueve una mayor velocidad de transmisión de los potenciales de acción. Esta vaina de mielina está conformada por dos tipos de células gliales diferentes, en función de su localización: células de Schwann en el SNP y oligodendrocitos en el SNC. En ambos casos, estas células se aglutinan en forma de láminas enrolladas en torno a los axones constituyendo segmentos entre los cuales existe un espacio desnudo llamado nódulo o nodo de Ranvier (NR). En dicho nódulo se materializa el fenómeno de la conducción saltatoria; el potencial de acción “salta” de un tramo de axón mielinizado al siguiente. El axón mielinizado promedio de cualquier mamífero oscila entre los 1-20 μm , y representa en torno al 90% del volumen total de la neurona. Las fibras nerviosas más anchas son las que conducen con mayor celeridad hasta cierto rango, poseen un mayor diámetro axonal, mayor distancia internodal y un mayor número de lamelas formando la vaina de mielina. Es en estas neuronas revestidas por una vaina de mielina en las que se produce uno de los fenómenos más trascendentales para el presente proyecto: la desmielinización. La desmielinización es un mecanismo patológico, caracterizado por la pérdida progresiva de vaina de mielina en los axones neuronales, que ralentiza la conducción de los potenciales de acción y puede llegar a interrumpirla; con nefastas consecuencias para la homeostasis y el correcto funcionamiento del sistema nervioso (Smith, 1994).

Un axón mielinizado se distribuye entre varios internodos separados por nodos de Ranvier sin recubrimiento de mielina pero con cobertura de una matriz de proteoglicanos y mucopolisacáridos que articulan una considerable resistencia eléctrica entre la membrana nodal y el fluido extracelular. Los procesos de señalización que tienen lugar entre los oligodendrocitos y las células de Schwann son imprescindibles para el desarrollo, la preservación y la regeneración de segmentos desmielinizados.

El internodo (ver Figura 5) no es una estructura uniforme, sino que posee diferentes propiedades geométricas. En la figura siguiente se pueden apreciar estas diferentes regiones, así como los canales iónicos imperantes en cada una de ellas.

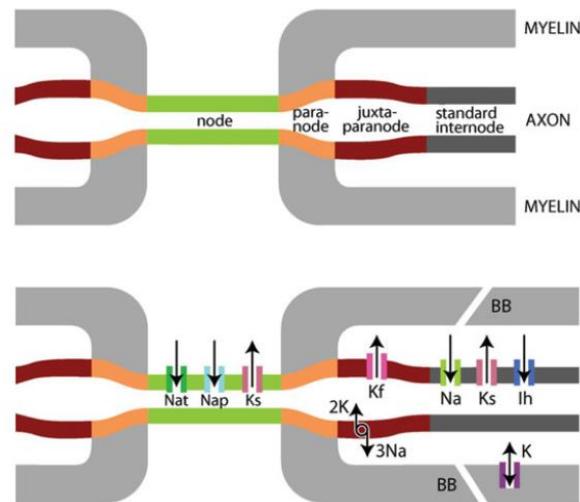


Figura 5: Estructura interna detallada de la zona de contacto entre el internodo y el nodo de Ranvier (Franssen, 2019)

La región más ancha es el yuxtaparanodo, y su superficie estriada le provee de una superficie muy extensa. Los bucles que constituyen el paranodo quedan unidos al axón por medio de los oligodendrocitos, formando complejos de unión con el axolema (membrana neuronal). Estos complejos paranodales se estructuran en forma de tabiques que sólo admiten un flujo de corriente restringido entre el fluido extracelular del NR y el escueto espacio periaxonal entre la vaina de mielina y el internodo; además de separar los canales de sodio (Na^+) nodales de los canales yuxtaparanodales de potasio (K^+). La distribución de canales iónicos dependientes de voltaje alrededor del axolema no es en absoluto uniforme ni homogénea: los canales más expresados en los nodos de Ranvier son el $\text{Na}_{v1.6}$, el $\text{K}_{v7.2}$ y los canales de Ca^{2+} de tipo T; mientras que en el yuxtaparanodo proliferan los canales $\text{K}_{v1.1}$ y $\text{K}_{v1.2}$, admitiendo un exiguo margen para la presencia de otros tipos distintos.

En función de cómo se distribuyan las neuritas de una célula nerviosa, ésta puede clasificarse en diferentes tipos:

- **Neuronas unipolares.** Poseen una única prolongación axonal que se extiende desde el soma y se distribuye en dos o más ramas. Esta fibra ejerce funciones tanto receptores (dendrita) como de transmisión (axón). Es más asidua en los animales invertebrados.
- **Neuronas bipolares.** Poseen dos axones opuestos aparentes, pese a que en realidad uno de ellos es la dendrita. Poseen una distribución simétrica estándar: una prolongación dendrítica con sus correspondientes extensiones, y una axónica. Son más habituales en las neuronas sensoriales.
- **Neuronas pseudounipolares.** Pese a su apariencia unipolar, en realidad este tipo de neuronas ostentan un axón con dos extremos: uno de ellos con fines de recepción y el otro destinado a la transmisión de potenciales de acción. Están involucradas generalmente en procesos mecánicos (sentido del tacto) y nociceptivos (asociados al dolor).

- Neuronas multipolares. Son las que más abundan en el sistema nervioso humano. Exhiben dendritas tanto en el soma como en el axón. En función de la longitud del axón se clasifican en:
 - Golgi tipo I (axón largo). Pueden ser piramidales, estar dotadas de forma cónica y predominar en la corteza cerebral (hipocampo, amígdala...); o neuronas de Purkinje, que se emplazan primordialmente en el cerebelo y se ramifican de manera mucho más arborescente.
 - Golgi tipo II (axón corto). Su alcance es más limitado.

En la Figura 6 se ilustran algunos de los tipos de neuronas más relevantes:

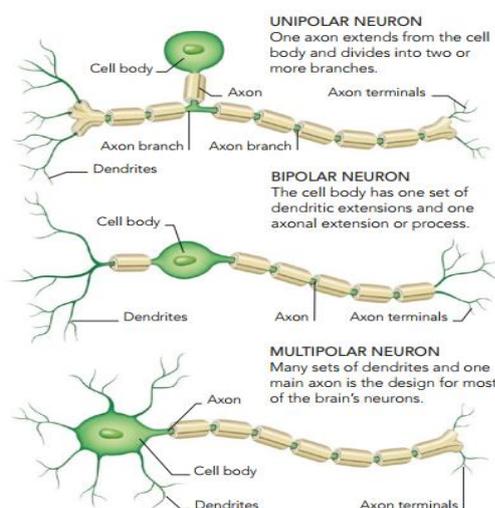


Figura 6: Tipos de neuronas más importantes en el sistema nervioso (Carter, 2009).

2.3.2 El potencial de acción: Propiedades y origen

El potencial de acción puede definirse como la manifestación bioeléctrica de la activación de una neurona. Las neuronas, al igual que cualquier otra célula del cuerpo humano, poseen un determinado potencial de membrana, que puede definirse de la siguiente manera:

$$V_m = V_i - V_e \quad (1),$$

siendo V_m el potencial de acción en la membrana celular, V_e el potencial extracelular y V_i el potencial en el medio intracelular. En un estado de reposo, donde no existe estimulación eléctrica de ningún tipo, el potencial de membrana típico de una neurona suele ubicarse en torno a los -60 mV. Sin embargo, en aquellos tipos celulares que admiten dicha estimulación de forma intrínseca o extrínseca (células excitables), es posible abandonar ese estado de estabilidad y experimentar un cambio relativamente repentino del potencial de membrana. En la figura 7A se puede observar la morfología y fases de un PA neuronal típico.

Las células excitables (neuronas, cardiomiocitos o células musculares), cuando son expuestas a un estímulo eléctrico con una duración o una amplitud superiores a un umbral determinado, experimentan una despolarización que eleva el potencial intracelular como consecuencia de modificaciones en las concentraciones de ciertos iones (esencialmente sodio, cloro, calcio y potasio) en los medios intracelular y extracelular. Una vez los mecanismos de regulación celulares logran revertir dicho fenómeno, la célula retorna a su potencial de reposo original (repolarización); no sin antes experimentar un breve intervalo de tiempo durante el cual la célula no puede estimularse de nuevo de manera normal: el período refractario. En este contexto, es posible que la célula sea completamente incapaz de generar un nuevo potencial de acción (período refractario absoluto); o, por el contrario, requiera de una estimulación anómalamente intensa para poder despolarizarse de nuevo (ver figura 7B). La reobase es la intensidad mínima requerida a un estímulo para que se produzca la despolarización, sea en el período o fase que sea y con una duración que tiende asintóticamente a ∞ ; mientras que la cronaxia es el tramo de tiempo que necesita el estímulo para superar el umbral y despolarizar la neurona. Como margen de seguridad, y para garantizar que la despolarización se ha efectuado de manera inequívoca y en un período de tiempo razonable, suele computarse el tiempo de cronaxia cuando la corriente de estimulación alcanza el doble de la amplitud de reobase. También la intensidad tiende asintóticamente a ∞ , de modo que siempre exista una combinación tiempo-amplitud de corriente de estimulación no nula ni infinita que permita lograr la estimulación dado uno de los valores de ambas magnitudes.

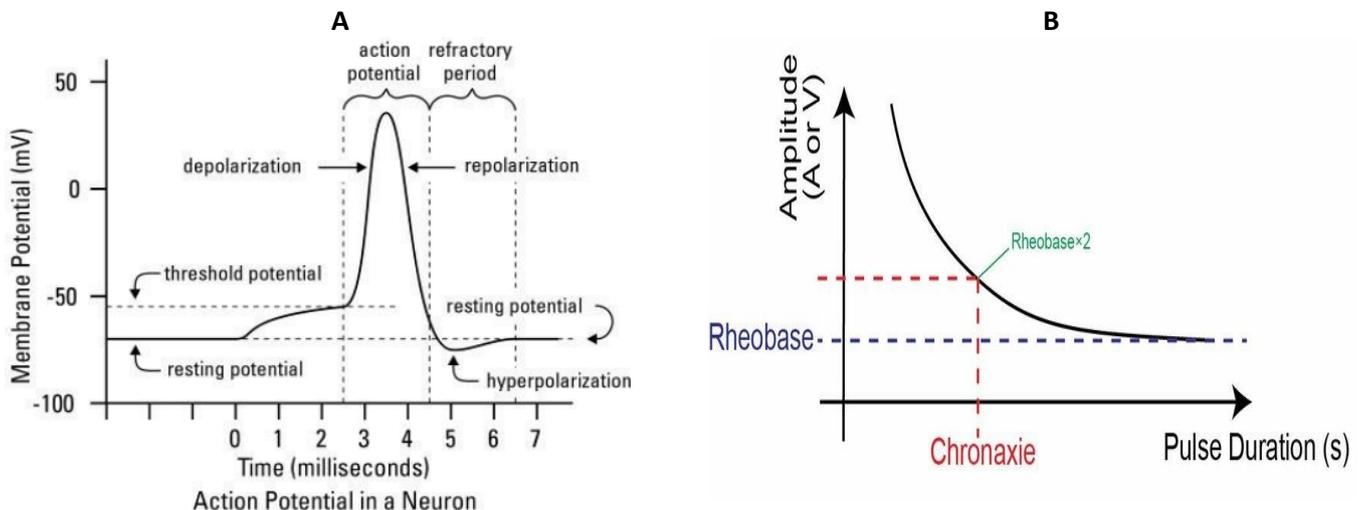


Figura 7: El potencial de acción. 7A: Morfología y etapas de un potencial de acción neuronal (Sharma et al., 2012); 7B: Parámetros temporales relevantes en la estimulación de células excitables (Kono & Rekimoto, 2019).

La estimulación en las neuronas presenta sus particularidades frente a otros tipos de células excitables. De manera natural, las neuronas se estimulan por la afluencia de neurotransmisores (transportados por medio de vesículas lipídicas) y que pertenecen a muy diversa índole (iones, hormonas, aminoácidos...) provenientes de neuronas o células contiguas; este proceso recibe el nombre de sinapsis. Ejemplos de estos neurotransmisores excitatorios son el glutamato, el aspartato o la histamina.



Pero la estimulación no es instantánea ni suele deberse a un único potencial de acción; sino que emerge de la sumación espacial y/o temporal de varias corrientes de estimulación que confluyen en las dendritas de la neurona excitada (EPSP, o postpotenciales sinápticos excitatorios). Su agregación acrecienta gradualmente el potencial de membrana de la neurona hasta que le provee de la amplitud o duración suficientes como para despolarizarla. Este procedimiento puede verse obstruido por neurotransmisores con efectos inhibitorios (tales como el GABA o la glicina), que reducen el potencial de membrana mediante la síntesis de IPSP (postpotenciales sinápticos inhibitorios) y son susceptibles de hiperpolarizar la neurona (dificultando su habilidad natural para generar potenciales de acción). La clasificación de los neurotransmisores según sus efectos postsinápticos se complica si se tiene en cuenta que algunos de ellos, como la dopamina o la acetilcolina, pueden tener efectos excitatorios o inhibitorios en función de la presencia de ciertas moléculas señalizadoras, de las condiciones fisiológicas de su entorno, ...etc. (Carter, 2009).

No obstante, aunque se ha descrito el PA globalmente, no se ha tenido en cuenta su génesis bioquímica. El PA acontece como consecuencia de variaciones en las concentraciones de determinados iones en el interior de la célula con respecto al citosol (medio extracelular). Cualquier neurona posee múltiples proteínas insertas en la superficie de su membrana: desde fosfolípidos y colesterol con propósito estructural, hasta canales iónicos que regulan la penetración de determinadas moléculas en el interior de la célula. Son estas últimas macromoléculas las que influyen de manera determinante en las oscilaciones del potencial de membrana neuronal y, consecuentemente, en la generación de PA.

Los canales iónicos, junto con las bombas e intercambiadores, facilitan el transporte de iones específicos de forma controlada y regida por gradientes de difusión y campo eléctrico. La membrana celular es intrínsecamente impermeable e impone una infranqueable barrera energética que dificulta el paso de iones; y, por tanto, la actividad de estas proteínas es indispensable para que la información sensitiva y motora pueda propagarse, integrarse y favorecer la supervivencia y la homeostasis humana. Este tipo de proteínas de membrana suelen ser selectivas a ciertos iones concretos; siendo los más trascendentales en la génesis de potenciales de acción el sodio (Na^+), el potasio (K^+), el calcio (Ca^{2+}) y el cloro (Cl^-) (Roux, 2017). Los canales iónicos permiten la difusión pasiva de los iones en función de la osmolaridad (gradiente de concentración relativa entre el medio intracelular y el extracelular) y la atracción eléctrica existentes. Poseen una elevada tasa de transporte, susceptible de superar holgadamente el millón de iones por segundo.

A nivel de estructura bioquímica, los canales iónicos disponen de un orificio central (poro), a través del cual circulan los iones. Dentro de este contexto, persisten diferencias apreciables entre los canales sensibles a determinados iones.

Los canales de K^+ se caracterizan por poseer una configuración tetraédrica de sus hélices α . Las cuatro subunidades presentan segmentos sensibles a voltaje separados por un bucle (*loop*), de gran longitud y que se dispone simétricamente hacia el interior del poro del canal; en cuya región más angosta se produce principalmente la selectividad a iones de K^+ . Poseen cinco sitios de unión catiónicos (de S0 a S4) desplegados sobre la región responsable del filtrado selectivo dentro del canal.

Los canales de Na^+ , en cambio, contienen en el bucle reentrante de su poro dos hélices α cortas. Adicionalmente, pese a ser similares a los canales de K^+ en cuantiosos aspectos, la región selectiva de

estos canales está alineada con las cadenas laterales de los aminoácidos (ver paneles inferiores de la Figura 8 para apreciar visualmente las diferencias).

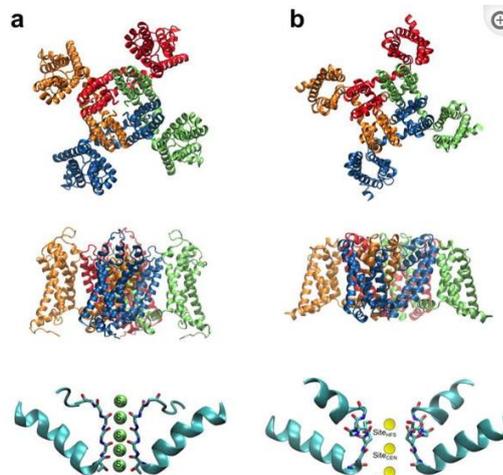


Figura 8: Estructura bioquímica de canales iónicos de K^+ y Na^+ dependientes de voltaje. La columna A muestra imágenes pertenecientes a la estructura de la quimera KV1.2/KV2.1 de mamíferos. En la columna B se aprecian vistas de canales iónicos Na^+ bacterianos (Roux, 2017).

Un canal iónico, a nivel bioeléctrico, puede definirse como un sistema formado por una conductancia y una fuente de tensión en serie. La expresión que describe esta modelización viene dada por la siguiente ecuación:

$$i_{sf} = y_{sf}(V_m - E_s) \quad (2),$$

Donde i_{sf} es la corriente de cada canal, y_{sf} es su conductancia unitaria (medida en pS-nS) y E_s es el potencial de equilibrio (en mV) del ion asociado a dicho canal. El potencial de equilibrio, que puede obtenerse mediante la ecuación de Nernst:

$$E_s = \frac{RT}{Z_s F} \ln \frac{[S]e}{[S]i} \quad (3),$$

(siendo $R = 8,314472$ J/mol K, T la temperatura en grados Kelvin, Z_s la cantidad de moles de electrones, $F = 96500$ Coulomb/mol, $[S]e$ la concentración extracelular del ion, $[S]i$ su concentración intracelular), propicia que el flujo de corriente pueda ser positivo o saliente (cuando el potencial de membrana supera ese valor de potencial), negativo o entrante (el potencial de membrana es inferior al potencial de equilibrio) o nulo (igualdad entre ambas variables).

Los canales iónicos se agrupan en familias (I_{Ks} , I_{Cal} ...), que se caracterizan por poseer un comportamiento estocástico (probabilístico) similar y con unas propiedades bioeléctricas particulares e inherentes a cada una de estas familias. La corriente agregada (I_m) de una familia de canales concreta se define de la siguiente forma:

$$I_m = \sum i_m \quad (4),$$

siendo i_m la corriente individual de cada canal iónico de cada familia. El PA, de hecho, puede definirse como la aportación conjunta de la agregación de todas las corrientes iónicas de todas las familias que

se producen a lo largo del tiempo que dura dicho potencial; puesto que no todos ellos se activan ni extinguen su actividad simultáneamente.

Teniendo en cuenta las condiciones anteriores, puede incluirse el concepto de conductancia de la familia de canales iónicos ($G_{sf}(t)$), dados por:

$$G_{sf}(t) = N_{sf} f_{sf}(t) y_{sf} \quad (5),$$

de manera que la conductancia total se define como el producto del número de canales de la familia (N_{sf}) multiplicado por la fracción de canales abiertos en el instante de tiempo "t" ($f_{sf}(t)$) y por la conductancia individual de cada canal.

La nomenclatura de los canales iónicos viene dada por su superfamilia (primera letra con su subíndice), un número que le acompaña haciendo referencia a su orden de descubrimiento y otro número que alude al tipo de especie/celular al que corresponde dicho canal. Existe una extensa variedad de familias de canales iónicos, que quedan sintetizados en la Figura 9:

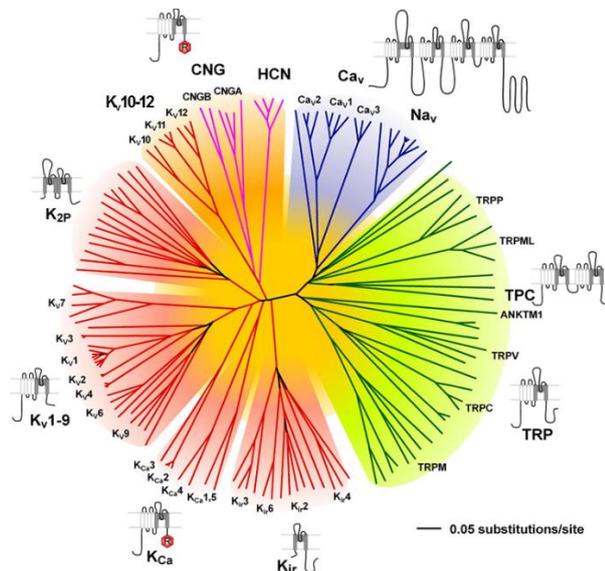


Figura 9: Familias de canales iónicos (Ion channel families | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, s. f.)

Las bombas iónicas, por otro lado, aprovechan el combustible que proporciona la hidrólisis del ATP (adenosín trifosfato) que se sintetiza en las mitocondrias celulares para transportar iones en contra de sus gradientes electroquímicos. Su finalidad principal consiste en estabilizar las concentraciones iónicas intracelulares que resultan alteradas, entre otros factores, por la circulación de dichos elementos químicos a través de los canales iónicos. Su velocidad de transporte es considerablemente inferior a la de los canales iónicos.

Los intercambiadores iónicos son proteínas de membrana que, como su propio nombre indica, intercambian un determinado ion en contra de su gradiente electroquímico por otro que discurre a favor de este (por ejemplo, Na^+ e H^+). Su propósito fisiológico es el de preservar los gradientes transmembrana de los cationes y aniones más relevantes (Dubyak, 2005).

2.4 Técnicas para el análisis de la actividad cerebral y neuronal

El diagnóstico de patologías cerebrales es un área consolidada y con un extenso desarrollo científico; existiendo actualmente diversas herramientas tecnológicas al servicio del personal sanitario e investigador. Pese a que todavía perduran abundantes desafíos para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas, el progreso que ha experimentado este ámbito durante las últimas décadas ha sido espectacular. Las más establecidas son las siguientes:

- **Electroencefalograma.** Se trata de una prueba que registra la actividad bioeléctrica del cerebro, muestra las anomalías rítmicas y es potencialmente capaz de detectar lesiones en el sistema nervioso.
- **Técnicas de *patch clamp*** (ver Figura 10). Constituye una técnica de análisis electrofisiológica de células excitables que se asienta en la medida directa bien de su potencial de membrana (*voltage clamp*), bien de la corriente que circula a través de ella (*current clamp*). Una vez se escoge el parámetro a medir, el otro queda fijado para optimizar la precisión del procedimiento. Es muy utilizada debido, en gran medida, a su elevada versatilidad: permite estudiar propiedades electrofisiológicas muy variadas, tales como la cinética de activación/desactivación de canales iónicos individuales o la tasa de disparo celular.

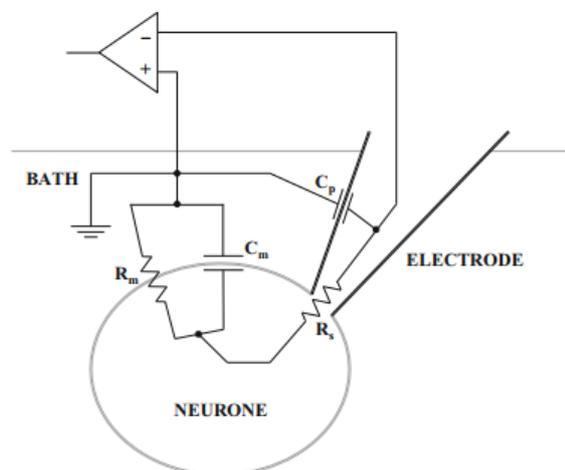


Figura 10: Circuito electrónico equivalente de un experimento de patch clamp. El baño que simula el fluido extracelular ejercería como potencial de referencia; la membrana se simula como una impedancia con componente resistivo y capacitivo; la pipeta genera una capacidad (C_p); y el circuito origina una resistencia en serie entre el electrodo y la neurona (R_s) (C. L. Hill & Stephens, 2021).

Los primeros experimentos que emplearon esta técnica fueron llevados a cabo por Alan Hodgkin y Andrew Huxley sobre axones de calamar gigante en la década de 1950, contribuyendo de manera crucial al posterior desarrollo de un completo modelo matemático del comportamiento bioeléctrico de células neuronales que continúa empleándose con mucha frecuencia en la actualidad. Para realizarlo, se recurre a electrodos (micropipetas) herméticamente unidos a la membrana celular, que registran las fluctuaciones de su potencial



asociado al tiempo que inyectan corriente para estimular la neurona. (C. L. Hill & Stephens, 2021).

- **Tomografía computerizada.** Este procedimiento se basa en la generación digital de imágenes axiales tridimensionales del cerebro con resolución de alto contraste, aprovechando un flujo de radiación que se genera externamente respecto del cuerpo del paciente. Utiliza la atenuación diferencial que experimentan los rayos X al atravesar tejidos humanos, y proporciona al usuario imágenes de alto contraste del cerebro, contribuyendo a diferenciar entre el tejido óseo circundante y la masa encefálica aplicando una dosis radiactiva muy baja. (Enderle & Bronzino, 2012).
- **MRI cerebral.** Esta técnica se beneficia de la elevada proporción de agua en el organismo humano y, en consecuencia, en el tejido cerebral. Emplea un campo magnético fijo (estator) donde se deposita el átomo de hidrógeno y en torno al cual gira su momento magnético (espín), hallándose en interacción con un campo de radiofrecuencia rotatorio y perpendicular al campo fijo. Este campo se halla sintonizado a la frecuencia de excitación del átomo que provoca en última instancia la generación de una señal de voltaje captada por las propias bobinas generadoras del campo. Con ello se obtienen representaciones muy detalladas de la anatomía cerebral que resaltan el contraste entre diferentes tejidos y discriminan entre órganos (Enderle & Bronzino, 2012), permitiendo tomar fotos de sus estructuras y funcionamiento. Se emplea en diversas aplicaciones como el estudio de anomalías del desarrollo, epilepsia, derrame cerebral, tumores, y ciertas enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple (Radiology (ACR), s. f.).
- **Angiografía de rayos X cerebral.** Constituye un procedimiento de imagen médica que utiliza un material para generar contraste (tinte) y la aplicación de rayos X para visualizar el flujo de irrigación sanguínea a través de los vasos sanguíneos cerebrales. Permite identificar anomalías arteriovenosas tales como aneurismas, vasculitis, coágulos o placas ateroscleróticas. Además, el uso de un catéter promueve que se pueda combinar su uso diagnóstico con acciones terapéuticas (Radiology (ACR), s. f.).

2.5 Modelos neuronales teóricos

Existen varios modelos matemáticos que permiten una formulación matemática tanto de los procesos bioeléctricos que subyacen al funcionamiento de las neuronas, como de la propagación de los PA. De entre todos ellos, el más consagrado y relevante es el modelo de Hodgkin-Huxley.

2.5.1 Hodgkin-Huxley

Este modelo matemático recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1963. Construye los canales iónicos como compuertas que pueden hallarse en un estado cerrado o abierto, y que llevan asociado un tiempo medio de apertura y cierre (medido en milisegundos). Debido a que una neurona típica presenta cuantiosos canales iónicos en su membrana celular, y que no todos permanecen abiertos simultáneamente, resulta esencial poder determinar la fracción de canales abiertos. Infinitesimalmente, puede definirse como:

$$\frac{df_s}{dt} = \alpha_s(1-f_s) - \beta_s f_s \quad (6),$$

siendo $f_s(t)$ la fracción de canales abiertos, α_s la tasa de apertura del canal en ms^{-1} y β_s la tasa de cierre del canal en ms^{-1} . La fracción de canales abiertos es, en realidad, el resultado del producto de las probabilidades de apertura de cada una de las compuertas que componen el canal iónico (que, en este caso, se asumen como independientes).

El modelo de Hodgkin-Huxley concibe la célula como un circuito eléctrico simplificado, que contiene resistencias variables (asociadas a las conductancias de los canales iónicos respectivos de cada familia), condensadores (capacidad de membrana), fuentes de tensión (potenciales de equilibrio iónico) y fuentes de corriente (corriente iónica circulante, corriente de estímulo) que fluyen a través de cables imaginarios y generan un potencial determinado (potencial de membrana) entre sus bornes. En la Figura 11 se puede observar el circuito equivalente de una célula excitable según la versión primigenia de este modelo:

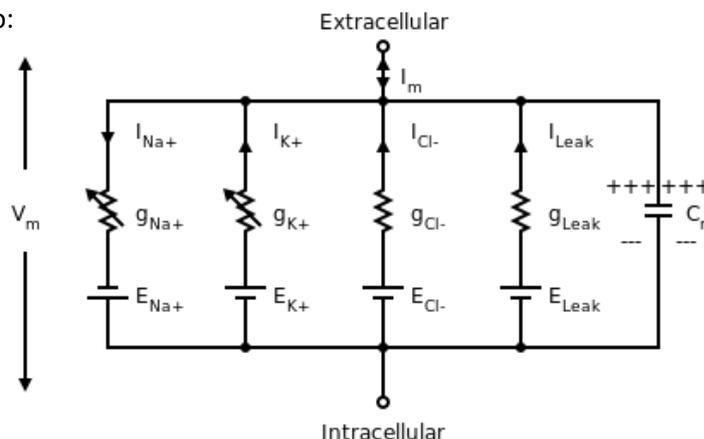


Figura 11: Circuito eléctrico equivalente de una célula excitable en el modelo de Hodgkin-Huxley (Gesmann, 2012).



Este modelo incorpora las ecuaciones previamente descritas en apartados anteriores, y además las integra con la ecuación del cable correspondiente al análisis del circuito que conforma la célula neuronal:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_S I_S + \sum_{B,I} I_{B,I} + I_{stim} = 0 \quad (7),$$

siendo $I_{B,I}$ la corriente vinculada a bombas e intercambiadores iónicos (Corral et al., 1994).

Adicionalmente, el modelo de Hodgkin-Huxley incorpora dos parámetros adicionales (f_∞ y τ_f) que representan la fracción estacionaria de canales abiertos (canales abiertos en régimen permanente) y la constante de tiempo (en milisegundos), respectivamente. Dadas estas nuevas variables, puede reinterpretarse la fracción de canales abiertos mediante la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{df_s}{dt} = \frac{f_\infty(V_m) - f_s(t)}{\tau_f(V_m)} \quad (8)$$

Los canales de potasio no constan exclusivamente de compuertas de activación, sino que también poseen una compuerta de inactivación con un comportamiento completamente opuesto: mientras que las primeras describen una curva sigmoidea directamente proporcional respecto del potencial de membrana de la neurona (hay más canales abiertos cuanto mayor es el potencial de membrana), las segundas actúan de manera contraria y contribuyen a contrarrestar el efecto previo aunque con una cinética más lenta. Debido al hecho que esta ecuación diferencial es de tipo ordinario de primer orden pero con coeficientes no constantes, es necesario establecer un potencial fijo (potencial de test) que permita subsanar este problema y obtener una solución. Este es el cometido de los experimentos de voltage clamp anteriormente explicados. Finalmente, y tal como sería de esperar, se obtiene una solución de tipo exponencial:

$$f_s(t) = f_{\infty, test} + (f_{\infty, hold} - f_{\infty, test}) e^{\frac{-t}{\tau_{f, test}}} \quad (9),$$

siendo $f_{\infty, test}$ el potencial de test y $f_{\infty, hold}$ el potencial de reposo previo a la estimulación. Bajo esta premisa, la constante de tiempo puede entenderse como el intervalo de tiempo que transcurre desde que modifica el potencial de membrana hasta que la fracción de canales abiertos alcanza la fracción de canales abiertos en estado estacionario. Este planteamiento ocasiona discrepancias con la evolución real de un potencial de acción, donde el potencial de membrana cambia más gradualmente y el cambio en la probabilidad no es exponencial.

En cuanto a las corrientes asociadas a cada ion, existentes diferencias ostensibles entre la progresión de la corriente de Na^+ y la de K^+ . Mientras que la corriente de potasio es creciente y saliente, la de sodio experimenta un rápido pico negativo (entrante) y posteriormente se estabiliza de nuevo en el equilibrio. Dicha evidencia puede apreciarse en las siguientes gráficas:

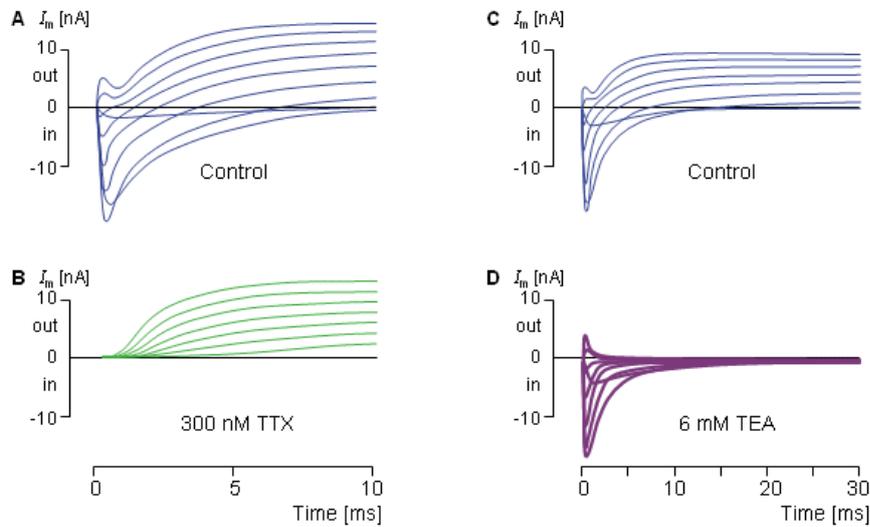


Figura 12: Evolución de la corriente de potasio (izquierda) y sodio (derecha) en un experimento de voltage clamp siguiendo el modelo de Hodgkin-Huxley (4. Active Behavior of the Cell Membrane, s. f.).

Estas diferencias pueden incorporarse al modelo mediante diversos mecanismos. Uno de ellos consiste en ajustar el modelo de los canales de Na^+ mediante la contabilización de tres compuertas de activación cinéticamente idénticas y una de inactivación; y la del K^+ con cuatro compuertas de activación (Plonsey & Barr, 2007). Las ecuaciones que definen la conductancia y la corriente iónica que circulan a través de estos canales son:

$$G_{\text{Na}}(V_m, t) = N_{\text{Na}} y_{\text{Na}} m^3(V_m, t) h(V_m, t) \quad (10)$$

$$I_{\text{Na}}(V_m, t) = G_{\text{Na}} m^3(V_m, t) [V_m - E_{\text{Na}}] = N_{\text{Na}} y_{\text{Na}} m^3(V_m, t) h(V_m, t) [V_m - E_{\text{Na}}] \quad (11)$$

$$G_{\text{K}}(V_m, t) = N_{\text{K}} y_{\text{K}} \Omega^4(V_m, t) \quad (12)$$

$$I_{\text{K}}(V_m, t) = G_{\text{K}}(V_m, t) [V_m - E_{\text{K}}] = N_{\text{K}} y_{\text{K}} \Omega^4(V_m, t) [V_m - E_{\text{K}}] \quad (13)$$

No obstante, y pese a su incuestionable utilidad y fidelidad a los resultados experimentales, el modelo de Hodgkin-Huxley (HH) no está exento de limitaciones y problemáticas: es un modelo fenomenológico no mecanicista (pese a que las hélices α que integran los canales no siguen un comportamiento estrictamente binario), no reproduce con suficiente precisión el mecanismo de disparo del PA, presupone erróneamente que los procesos electrofisiológicos en la membrana neuronal son continuos y deterministas y posee un elevado número de parámetros que dificultan y complican excesivamente sus cálculos (Deng, 2017), (Strassberg & DeFelice, 1993).

Además, procesos tales como la corriente rectificadora de potasio, la dinámica de los canales lentos de calcio (Ca_L) o la de otros canales de potasio no se corresponden exactamente con las que reproduce el modelo general que postularon Hodgkin y Huxley.

Tampoco son realistas algunos de los axiomas que descuenta; especialmente el de la independencia de la probabilidad de apertura de las compuertas iónicas. En concreto, la literatura ha constatado que la probabilidad de la inactivación de las compuertas de Na^+ es dependiente (mayor) cuando el canal está abierto en lugar de cerrado (Armstrong & Bezanilla, 1977) (ver Figura 12).

Otra debilidad del formalismo HH reside en su dificultad para reproducir las mutaciones que experimentan los genes que expresan los canales iónicos de membrana. En el estudio de las patologías asociadas a anomalías genéticas en las proteínas que conforman dichos canales resulta imprescindible que puedan modelizarse estos fenómenos de modo preciso y moderadamente realista.

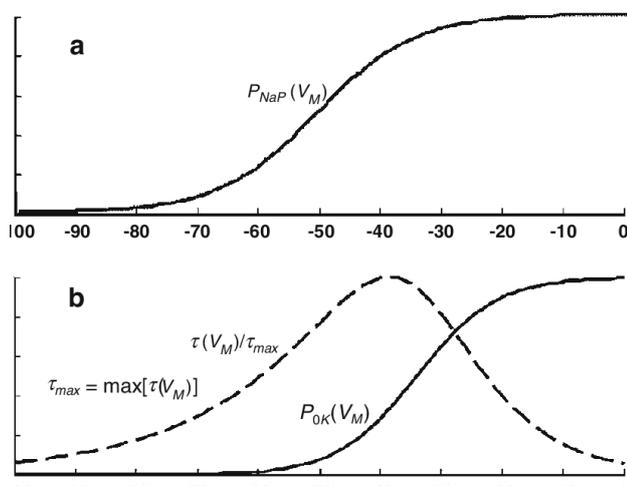


Figura 13: Probabilidad de apertura de los canales de Na^+ en función del potencial de membrana (Nobili & Nobili, 2009).

2.5.2 Modelos de estados

Este tipo de modelos incorporan dos estados adicionales a los previamente descritos para un canal iónico (abierto y cerrado): el estado de abierto inactivado, y el de cerrado inactivado. La principal diferencia subyacente entre los dos primeros y los dos últimos es que, para que los abiertos y cerrados varíen su estado, únicamente requieren un cambio en el potencial de membrana; mientras que en los dos últimos, el procedimiento es más intrincado (precisa de una modificación inicial del potencial de membrana que abra o cierre la compuerta de inactivación, y transcurrido un tiempo se varíe de nuevo dicho potencial en la dirección opuesta). Esta ampliación del número de estados existente incrementa por consiguiente las constantes de tiempo asociadas, imponiendo restricciones a las transiciones permitidas entre diferentes estados; y acrecentando, consecuentemente, la cantidad de ecuaciones exigidas para reproducir los fenómenos electrofisiológicos que se materializan en una célula excitable. Se deriva de ello uno de los principales inconvenientes de estos modelos frente al de HH: su mayor coste computacional.

Sin embargo, existen simplificaciones de este modelo que permiten obtener resultados igualmente satisfactorios pero reduciendo su excesiva complejidad. Estos son los llamados “modelos triestados”, en los cuales los estados de inactivación se agrupan en uno solo y pudiendo suprimir una ecuación

completa; así como sus constantes asociadas. Un esquema de su estructura puede observarse en la Figura 14.

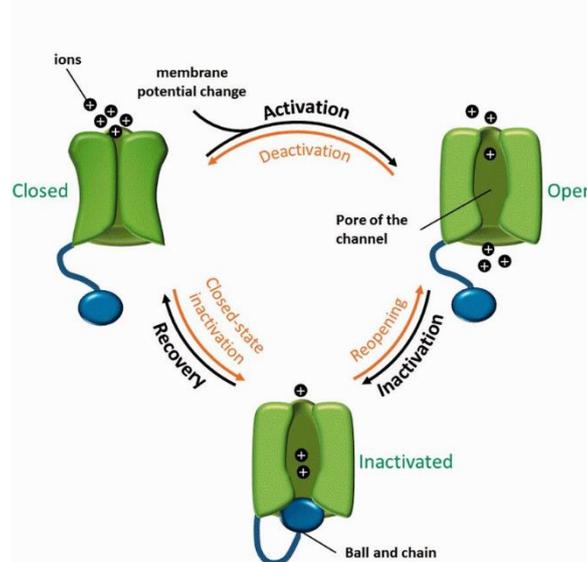


Figura 14: Ejemplo del esquema de un modelo de tres estados para canales iónicos de células excitables (Hinard et al., 2016).

Las tres ecuaciones diferenciales que contempla este modelo son las siguientes:

$$\frac{df_c}{dt} = \mu f_i + \beta f_o - (\alpha + \rho) f_c \quad (14)$$

$$\frac{df_i}{dt} = \rho f_c + \eta f_o - (v + \mu) f_i \quad (15)$$

$$\frac{df_o}{dt} = \alpha f_c + v f_i - (\beta + \eta) f_o \quad (16),$$

siendo O, C e I los estados abierto, cerrado e inactivado respectivamente; y μ , β , α , ρ , v y η las constantes asociadas a las diferentes transiciones entre los mencionados estados.

En el otro extremo se hallan los modelos de cinco estados, que introducen en el modelo cuatro estados conformacionales cerrados en los que puede encontrarse un canal iónico; y con un valor de constantes de transición dependientes del potencial de membrana neuronal.



2.6 Enfermedades neurodegenerativas

La sustanciosa multiplicidad de funciones que desempeñan las neuronas dentro del SNC conlleva que exista una especialización de estas en determinados grupos celulares. Por tanto, cuando alguno de ellos se ve aquejado por una patología que distorsiona su homeostasis y degrada su rendimiento, no existe un efecto compensatorio inmediato por parte de otras neuronas en todos los casos. Además, la localización espacial concreta de muchos de estos grupos, la escasez de células madres disponibles para reemplazar las neuronas lesionadas irreversiblemente, la presencia de <<vulnerabilidades selectivas>> a los daños en ciertos tipos neuronales, las restricciones físicas que imponen los huesos craneales, la ausencia de un sistema linfático depurativo y la complejidad asociada al tránsito de sustancias a través de la barrera hematoencefálica complican significativamente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de cualquier patología asociada al cerebro y al SNC en su conjunto (*Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional - 9788491139119, s. f.*).

Las lesiones que padecen las neuronas pueden ser agudas (hiperglucemia, anoxia...) o estar vinculadas a mecanismos neurodegenerativos de duración prolongada y que evolucionan más lentamente. La lesión neuronal aguda implica modificaciones que ocasionan necrosis o apoptosis celular, asociadas a eosinofilia del citoplasma; la lesión neuronal crónica (degeneración) se halla ligada a un predominio de lisis celular por apoptosis y a una gliosis reactiva; mientras que la reacción axónica manifiesta la respuesta de una neurona al deterioro o daño de su/s propio/s axón/es. Cuando este fenómeno acontece, cambian su morfología, el cuerpo celular se redondea, los nucleolos incrementan su tamaño y el citoplasma perinuclear palidece derivado del aumento del ritmo de génesis proteica y de la gemación axónica.

La mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas involucran, con mayor o menor impacto, la agregación de proteínas priónicas; es decir, proteínas que se han plegado incorrectamente y que se acumulan con posibles consecuencias tóxicas para el SNC. Las inclusiones neuronales son un concepto que aglutina depósitos de sustancias relacionadas con el envejecimiento (como la lipofusina que se acumula por disfunciones lisosómicas), trastornos del metabolismo y agregados proteicos asociados a enfermedades neurodegenerativas o enfermedades provocadas por virus. En el presente trabajo se focalizará el interés en las enfermedades neurodegenerativas; y, más específicamente, en la patología de Alzheimer.

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por afectar a la sustancia gris, auspiciando una disminución gradual y difícilmente reversible de determinadas áreas neuronales. A estas lesiones, y de manera secundaria, le suceden cambios en la sustancia blanca. Los agregados proteicos son muy habituales en estas patologías, y suelen presentar una notoria resistencia a la degradación enzimática (proteolítica) fisiológica; lo cual los torna fuertemente neurotóxicos y con comportamientos priónicos.



2.6.1 Enfermedades desmielinizantes

Esta categoría se halla integrada por un conjunto de patologías, de naturaleza adquirida o hereditaria, que ostentan como rasgo definitorio común la presencia de lesiones en la vaina de mielina que envuelve los axones neuronales. Este tipo de trastornos originan un importante deterioro neurológico, derivado de la degradación de la adecuada propagación de los PA. Este fenómeno conlleva que la actividad del SNC se vea perjudicada, y que determinadas funciones asociadas al mismo se lleven a cabo con mayor dificultad; o, incluso, se vean interrumpidas con desagradables consecuencias para la salud.

Las enfermedades desmielinizantes más frecuentes y estudiadas son la Esclerosis Múltiple (EM), la neuromielitis óptica, la encefalomyelitis diseminada aguda, la encefalomyelitis necrosante hemorrágica aguda y la mielínolisis pontina central (*Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional - 9788491139119, s. f.*). No obstante, el daño a la integridad estructural y funcional de las vainas de mielina no son exclusivas de estas afecciones. En múltiples estudios se ha demostrado que este proceso también se ha detectado de manera significativa en la enfermedad de Alzheimer, apareciendo como un posible síntoma y/o efecto asociado a la misma (Nasraby et al., 2018).

2.6.2 Síndrome de parkinsonismo

Este grupo de patologías lleva asociados síntomas tales como una reducción de la expresión facial ("cara de máscara"), postura inclinada, lentitud en los movimientos voluntarios, marcha festinante y rigidez muscular. Constituye un trastorno motor que posee como rasgo común el deterioro paulatino e inexorable de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra cerebral a causa de la acumulación patológica de la proteína transportadora asociada a sinapsis α -sinucleína o a la sobreexpresión de genes como LRRK2 y parkina. La pérdida de masa neuronal implica un déficit de dopamina en el estriado; y, subsiguientemente, un agravamiento del síndrome motor. La enfermedad de Parkinson es su manifestación más difundida y relevante, y se suele diagnosticar a partir de la tríada temblor-rigidez-bradicinesia. También se suele identificar por la presencia de cuerpos de Lewy; es decir, inclusiones eosinófilas que incorporan α -sinucleína. Su tratamiento más consolidado, el enantiómero L-DOPA, no interrumpe la progresión de la patología y su administración sistemática genera habituación (*Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional - 9788491139119, s. f.*).

2.6.3 La demencia: La enfermedad de Alzheimer (EA)

La demencia es una de las principales causas desencadenantes de dependencia y discapacidad en todo el mundo; particularmente, en personas de edad avanzada. Dentro de ella, la patología de Alzheimer constituye entre el 60% y el 70% de los casos de demencia (*Demencia, s. f.*). Su gran repercusión social, así como su sustancial impacto en la salud pública a nivel global, la erigen como uno de los retos más complejos que debe abordar la medicina del siglo XXI.



Asiduamente se descadena en pacientes a partir de 50 años, con una distorsión paulatina de las funciones intelectuales superiores del individuo durante los siguientes años (entre 5 y 10). Sólo aproximadamente el 5-10% de los casos posee un componente genético hereditario. Enfermedades concurrentes con ella (especialmente la neumonía) suelen ser las responsables directas de los fallecimientos de pacientes con EA.

A pesar de la variada multiplicidad de su cuadro clínico, con síntomas asociados muy variopintos, existen dos procesos bioquímicos que se relacionan inequívocamente con la presencia de esta enfermedad: el depósito extracelular de la proteína β amiloide ($A\beta$) y la agregación intracelular de ovillos neurofibrilares (NFTs) de la proteína Tau hiperfosforilada.

Por un lado, la hipótesis amiloide establece que la agregación de monómeros de la proteína $A\beta$ contribuye de manera determinante al neurodeterioro suscitado por la EA. Esta proteína encuentra su origen bioquímico en la proteína precursora del amiloide (PPA), que puede discurrir a través de dos rutas bioquímicas con muy dispares resultados: puede ser procesada por las enzimas α y γ -secretasa, tras lo cual asume una conformación soluble e incapaz de depositarse de manera perniciosa; o por las enzimas β y γ -secretasa, cuya acción proteolítica libera fragmentos insolubles de la PPA. En el primer caso, la disintegrina y metaloproteasa ADAM10 “corta” a la PPA en el aminoácido 16 de su región terminal C, auspiciando que se pierda la naturaleza amiloidogénica de la proteína y evitando su acumulación; en el segundo caso, la enzima BACE provoca una escisión en la región terminal N, liberando un fragmento soluble al fluido extracelular (sAPP β) y dejando adherida a la membrana neuronal otra porción de 99 aminoácidos (CTF₉₉). Es esta última molécula la que será transformada por la enzima γ -secretasa, generando muchos fragmentos de péptido amiloide de 40 residuos ($A\beta_{40}$) y algunos de su variante de 42 residuos ($A\beta_{42}$) (Saraceno et al., 2013).

La proteína Tau, por su lado, se localiza en el medio intracelular neuronal y forma parte del citoesqueleto que les confiere su estructura. Más específicamente, la proteína Tau integra parcialmente los microtúbulos y condiciona la morfología neuronal, el transporte de vesículas y la propagación iónica. Las enfermedades asociadas al comportamiento anómalo de esta proteína son las tauopatías, y entre ellas se halla la EA. En la EA, la proteína Tau anormalmente fosforilada se separa de los microtúbulos y se aglomera conformando oligómeros, fibrillas y NFTs que se acumulan en las dendritas y, especialmente, en el soma. La concentración de estas últimas macromoléculas se correlaciona con un mayor grado de neurodegeneración; pese a que sean los oligómeros insolubles de Tau (oTau) los que se asocian a un mayor impacto en la función neuronal. Su agregación provoca modificaciones patológicas en esas mismas neuronas que la albergan, tales como una excitabilidad alterada o una degradación de la plasticidad sináptica (E. Hill et al., 2021).

Una descripción más ilustrativa de estos mecanismos de acumulación anómala de proteínas tóxicas puede examinarse en la Figura 15.

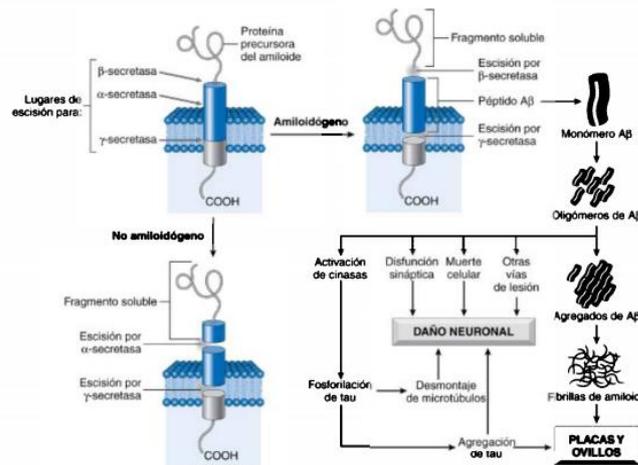


Figura 15: Agregación proteica en la Enfermedad de Alzheimer [16].

No obstante, estas disfunciones metabólicas no son las únicas alteraciones histológicas y bioquímicas que se observan en conjunción con el diagnóstico de la EA. Existen otros procesos, tales como la respuesta neuro inflamatoria exacerbada, el estrés oxidativo atribuible a la proliferación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la desmielinización axónica, que se hallan correlacionadas significativamente con el padecimiento de esta patología. Es esta última, junto a la hipótesis amiloide y a los NFTs, la causa cuyos efectos bioeléctricos en las neuronas van a estudiarse computacionalmente en el presente proyecto.

2.7 Modelos computacionales para la simulación de enfermedades neurodegenerativas

No son escasos los modelos computacionales que se han propuesto desde la literatura científica para simular procesos neurodegenerativos; tanto a nivel sistémico como local o unicelular. En el caso específico de la EA, estos modelos pueden asumir alguna de las hipótesis sugeridas hasta el momento para explicar las causas y la sintomatología propia del Alzheimer (hipótesis amiloide, tau, colinérgica, estrés oxidativo...), algunas o incluso todas ellas. Esta selección dependerá, en gran medida, de la relevancia que el modelo atribuya a cada una de estas causas; o si prescinde de un número determinado de ellas por considerarlas menos relevantes para el objetivo concreto del estudio; o bien excesivamente difíciles de incorporar al modelo (Cutsuridis & Moustafa, 2017).

Con independencia de las hipótesis de partida asumidas, los principales tipos de modelos computacionales son:

- **Modelos bioquímicos.** Habitualmente se sustentan en la reproducción de procesos en cascada: tanto de las rutas metabólicas, los factores de fibrilación y la cinética del depósito de agregados amiloides insolubles; como de su relación con otras proteínas tales como tau, p53 y GSK3b (Proctor & Gray, 2010). También se han llevado a cabo modelos de disfunción mitocondrial, neuro inflamación y desregulación del metabolismo lipídico (Kyrtos & Baras, 2013).



- **Modelos unicelulares.** Ciertos estudios experimentales han logrado constatar que las neuronas del hipocampo expuestas a depósitos de la proteína β amiloide padecen una distorsión patológica de las propiedades eléctricas de las dendritas (Chen, 2005). Esta evidencia ha podido demostrarse gracias a la elaboración de modelos de neuronas piramidales individuales, observando la actividad de las dendritas sin y con agregados amiloides. Los resultados obtenidos por este tipo de simulaciones han sido ratificados y complementados por experimentos de *voltage clamp*.
- **Modelos de *spiking* biofísico.** Se encargan habitualmente de analizar e interpretar la información clínica relevante que proporcionan los estudios de EEG (bandas de frecuencia, distribución de energía, etc.). Suelen interrelacionarse con otros estudios llevados a cabo a nivel celular; con el propósito de evaluar las interacciones que se producen entre ambos. También se incluirían en esta categoría aquellos ensayos donde se ejecutan modelos tisulares o de agrupaciones de células neuronales y/o gliales.
- **Modelos sistémicos.** Algunos modelos conexionistas se han centrado en construir modelos retroalimentados mediante aprendizaje Hebbiano, diseñando varias capas para explicar el déficit cognitivo y la pérdida de memoria en neuronas individuales dañadas (Tippett & Farah, 1994). Otros modelos construyen redes de Hopfield, dotadas de atractores con diferentes estados y donde se pueden estudiar aspectos cómo la repercusión que tiene en la dinámica de dichos atractores modelo la supresión de la distribución de pesos de la red neuronal; pudiendo investigar, por ejemplo, los efectos del deterioro progresivo de la memoria que provoca la EA (Ruppin & Reggia, 1995).

En cuanto a la desmielinización, la mayor parte de los estudios no incluyen la EA como una enfermedad desmielinizante. Este llamativo detalle puede venir propiciado, entre otros motivos, por el hecho de que no está del todo claro (todavía no existe un consenso científico pleno al respecto) si la desmielinización inflamatoria es un evento primario o secundario dentro del proceso de la mayoría de las enfermedades; por lo que en muchos casos se asume que, si existe desmielinización en un paciente con EA, ésta probablemente sea una consecuencia y no una causa del Alzheimer en sí mismo. Sí existe abundante literatura referente a modelos de desmielinización para patologías tales como la esclerosis múltiple, las enfermedades granulomatosas, la atrofia muscular espinal o la degeneración espino cerebelar.

El primer modelo computacional de una neurona mielinizada fue publicado en el año 1962 en la revista *Biophysical Journal*, y se basó en las ecuaciones diferencias ordinarias (EDOs) del modelo de HH para representar las propiedades eléctricas de la membrana en el NR; así como una ecuación del cable en derivadas parciales para representar la estructura y atributos de los internodos. Un electrodo simulado generaba el impulso eléctrico, que se propagaba a velocidad constante y aparecían fenómenos propios de neuronas animales reales tales como las discontinuidades en la pendiente de las curvas de los PA nodales, con una significativa diferencia en la inclinación de la fase ascendente y escasas divergencias en la altura del pico. Se trataba de un modelo unidimensional que colapsaba la vaina de mielina en el axolema subyacente y empleaba un paso espacial uniforme (Fitzhugh, 1962). Posteriormente, en 1968, Goldman y Albus modificaron este modelo original para incorporar una descripción de la membrana nodal que adaptara sus propiedades a los descubrimientos que Frankenhaeuser y Huxley efectuaron

sobre fibras nerviosas mielinizadas de rana de uñas africana (*Xenopus laevis*); considerando particularmente el ratio diámetro de fibra (del axón) constante, y una longitud internodal proporcional al diámetro de la fibra (Goldman & Albus, 1968).

El paradigma de la ecuación del cable para modelizar los internodos axonales predominó hasta 1985, cuando Blight propuso el modelo de doble cable. Este formalismo representaba de manera independiente el axolema del internodo y la vaina de mielina (Blight, 1985). Ulteriores modelos, más modernos y avanzados, han agregado características geométricas de los oligodendrocitos y las células de Schwann (Halter & Clark, 1991), la distribución de canales iónicos en la porción de axón situada bajo la vaina de mielina, el flujo de corriente a través del espacio periaxonal, el área paranodal (Volman & Ng, 2014) y la estructura acuosa de las lamelas paralelas que integran las vainas de mielina (Stephanova et al., 2011).

La inclusión de alteraciones disfuncionales en axones mielinizados se llevó a cabo de la mano de resultados experimentales recogidos *in vitro* e *in vivo*. En 1982, Barret y Barret demostraron que algunos de los mecanismos que se activan como consecuencia de la desmielinización (cambios en las capacitancias y conductancias) eran susceptibles de variar el PostPotencial Despolarizante (PPD); siendo éste sensible a variaciones en las propiedades de la vaina de mielina (Barrett & Barrett, 1982). En el año 2002, McIntyre et al. añadieron la reproducción de los PostPotenciales Hiperpolarizantes (PPH) y su repercusión en el ciclo de recuperación de mielina (McIntyre et al., 2002). En un estudio llevado a cabo en 2010 por Zlochiver se simuló el efecto de la temperatura en procesos de desmielinización propiciados por la esclerosis múltiple; concluyendo que a temperaturas más elevadas, una desmielinización axonal severa provoca una mayor actividad ectópica (Zlochiver, 2010). En posteriores estudios se ha logrado encontrar asociaciones entre determinados tipos de desmielinización acaecidas en el paranodo axonal, y ciertas patologías como la Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC); utilizando modelos multicapa de axones mielinizados de una notable complejidad técnica (*Simulated Demyelinating Neuropathies and Neuronopathies | 6 | Computat*, s. f.). En la Figura 16 de pueden observar estas conexiones entre modos de desmielinización y enfermedades concretas.

Correspondence between types of demyelination and diseases according to Stephanova and Dimitrov [18].

Type of Demyelination	Corresponding Disease (PNS)
Internodal systematic demyelination (ISD)	Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A (CMT1A)
Paranodal systematic demyelination (PSD)	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)
Paranodal + internodal demyelination (PISD)	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD) subtypes
Internodal focal demyelination (IFD)	Guillain-Barré (GBS)
Paranodal focal demyelination (PFD)	Multifocal Motor Neuropathy (MMN)
Paranodal + focal demyelination (PIFD)	Multifocal Motor Neuropathy (MMN)

Figura 16: Correspondencia entre tipos de desmielinización y enfermedades desmielinizantes (Coggan et al., 2015)



Finalmente, algunos modelos incluso alcanzan un nivel de especialización funcional tan pequeño que facultan a analizar de manera muy detallada el entorno de los canales iónicos de un único nódulo y el flujo de moléculas que se materializa a través de ellos. Con el propósito de reproducir adecuadamente la electrodifusión iónica en tres dimensiones, se emplean técnicas de volúmenes finitos; para así poder resolver ecuaciones como la de Poisson-Nernst-Planck. También las mallas duales de Delaunay-Voronoi han sido utilizadas con esta finalidad (Lopreore et al., 2008).

En el caso específico del presente Trabajo de Fin de Máster se han empleado dos modelos: uno de ellos más sencillo, basado en una simplificación de las ecuaciones de HH; y un modelo de neurona individual multi-compartmentalizada basado en los trabajos de Roger Traub et.al y Cunningham et al, con varias modificaciones y ampliaciones que serán posteriormente explicadas de manera más pormenorizada. No se representa un único tipo de neurona piramidal o cortical, sino que se incluyen varias clases de neuronas propias del SNC. (Traub et al., 2003), (Cunningham et al., 2004) y (Traub et al., 2005).



3. Objetivos

El presente trabajo de Fin de Máster persigue la consecución de los siguientes objetivos:

- El propósito fundamental de este proyecto consiste en simular y modelizar computacionalmente neuronas piramidales in sílico, tanto en estado fisiológico como patológico.

Como subobjetivos, se plantean los siguientes:

- Reproducir el amplio proceso patológico de la desmielinización; particularmente, de sus efectos electrofisiológicos en las neuronas más afectadas por la EA en el SNC.
- Analizar y valorar el impacto de la temperatura como variable fisiológica relevante en el estudio computacional de la desmielinización.
- Estudiar los efectos de diferentes cambios morfológicos y bioeléctricos observados experimentalmente en neuronas, medidos en un entorno computacional, generados por las proteínas cuya agregación y depósito es generalmente considerado como responsable de la EA.
- Evaluar la propagación del PA en distintos tipos de neuronas piramidales, computando diferentes parámetros de estos (velocidad de propagación, frecuencia de disparo, amplitud...) y observando su grado de afectación en estados patológicos.
- Evaluar la influencia y relevancia de diferentes tipos de canales iónicos en todos los parámetros electrofisiológicos descritos previamente, mediante la modificación de su conductancia, densidad o permeabilidad.
- Comparar entre los resultados obtenidos mediante el modelo neuronal simplificado y el modelo complejo.
- Efectuar un estudio comparativo entre los resultados generados a partir de las simulaciones con distintos tipos de neuronas, y variando los parámetros de ambos modelos.
- Observar, describir y verificar la simulación computacional del mecanismo de autoexcitación neuronal.



4. Materiales y métodos

Para el desarrollo y la realización del presente proyecto se ha llevado a cabo el modelado computacional y la simulación de neuronas con y sin síntomas de EA; así como el diseño de diversos programas informáticos en el entorno Matlab® y la búsqueda bibliográfica de artículos de investigación relevantes para la elaboración de dichos procesos. En este apartado se describe la estructura del código empleado, el contenido de cada uno de sus apartados y las simulaciones que se han llevado a cabo con cada uno de los modelos.

Existen dos versiones del mismo modelo general: una versión inicial, más simplificada; y otra versión más compleja y completa.

El mecanismo de electroestimulación que se ha seguido esencialmente para ambos modelos es la estimulación por inyección de corriente intracelular (ICS); ya que representa de manera más fidedigna el comportamiento real de las neuronas estudiadas. No obstante, algunos tipos neuronales no requieren estimulación externa debido a una configuración determinada de sus canales iónicos. En ese caso no ha sido necesario aplicar ninguna estimulación, ya que estas neuronas son susceptibles de autoexcitarse gracias a sus canales de potasio K_M (este fenómeno será explicado posteriormente de forma más pormenorizada).

Una vez efectuadas las simulaciones necesarias, se han obtenido diversas representaciones gráficas que, junto a los resultados numéricos, permiten evaluar el comportamiento bioeléctrico de las neuronas estudiadas; así como cuantificar sus principales parámetros fisiológicos. Con el propósito de evitar una longitud excesiva de la presente memoria, los códigos Matlab de los programas empleados no se incluyen íntegramente en este apartado; sino que han sido depositados en un repositorio de Google Drive cuyo enlace se adjunta a continuación:

<https://drive.google.com/drive/folders/198H-1RheDVM5o-tp34m88KeZ6yzoTHV>

Todos los documentos incluidos en este directorio pueden ser consultados y descargados libremente.



4.1 Modelo simplificado

El primer modelo constituye una versión reducida y más sencilla del modelo complejo que será descrito posteriormente. La finalidad de este modelo consiste en constatar el adecuado funcionamiento de la neurona simulada, supervisando la correcta generación y/o propagación de potenciales de acción. Adicionalmente, se realizan un conjunto de ensayos sencillos para obtener una primera aproximación de los efectos electrofisiológicos de la desmielinización y la incidencia en la velocidad de propagación y la amplitud del PA.

En este caso no se construyen varios tipos de neurona, sino que solamente existe un modelo de neurona mielinizada obtenido a partir de ensayos en mamíferos. Basado en modelos exitosos previos (McIntyre et al., 2002), incorpora una estructura de doble cable que contiene la representación de los nodos de Ranvier, los internodos axonales, el paranodo y una impedancia finita a modo de vaina de mielina. La evidencia experimental en la que se sustentan la mayoría de los modelos computacionales de neuronas humanas y animales, así como de sus respectivos canales iónicos, provienen en gran medida de ensayos de *patch clamp* (C. L. Hill & Stephens, 2021), (Segev et al., 2016), (Scholz et al., 1993); así como de ensayos experimentales llevados a cabo en animales e incluso en pacientes humanos (Al-Karagholi et al., 2021), (Huang et al., s. f.), (Schwarz et al., 1995).

El presente modelo pretende reproducir la respuesta de una neurona genérica aislada ante la generación de un PA, incorporando los siguientes elementos:

- Conductancias.
 - Canales rápidos de sodio (I_{NaF})
 - Canales persistentes de sodio (I_{NaP})
 - Canales lentos de potasio (I_{Ks})
 - Corriente de fugas (I_{Lk})
- Capacidades.
 - Capacidad de membrana neuronal (que engloba estructuras como el axolema o el axoplasma).

Tal y como se ha definido en apartados anteriores, el axón de una neurona se distribuye esencialmente en dos tipos de compartimentos: internodos envueltos por la vaina de mielina (VM), y nodos de Ranvier (NR). Este modelo concreto ostenta un total de 40 VM discretizadas en 8 compartimentos, y 41 NR. Finalmente, el modelo consta de un total de 361 compartimentos distribuidos a lo largo del axón.

En el presente modelo se ha reproducido la estructura completa de una neurona piramidal típica, muy abundantes en las regiones cerebrales más afectadas por la EA; incluyendo no únicamente su axón, sino también la región dendrítica y el soma. Esta peculiaridad no es tan relevante en el modelo simplificado, pero sí que resulta determinante para poder observar el efecto de la acumulación y el depósito de proteínas tóxicas en la EA. El esquema básico de neurona piramidal que se ha respetado en la construcción del modelo se observa en la Figura 17.

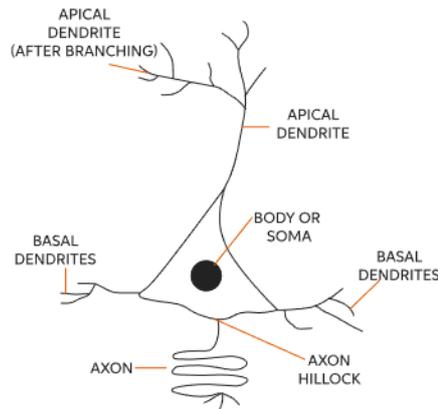


Figura 17: Estructura básica de una neurona piramidal estándar (Learn About Pyramidal Cell | Chegg.com, s. f.)

Los compartimentos esenciales de la neurona estándar del modelo simplificado son:

- Dendritas apicales.
- *Shaft* o compartimento apical (en la figura aparece denominado como *apical dendrite*).
- Cuerpo o soma.
- Nodos de Ranvier.
- Vainas de mielina.
- Terminales sinápticos.

La morfología de la neurona se sustenta en la compartimentalización; es decir, en la distribución de la misma y de sus partes principales en numerosos compartimentos que, agregados uno tras otro, suman la longitud total de la neurona. La subdivisión compartimentalizada de la neurona aparece representada tal como se aprecia en la Figura 18.

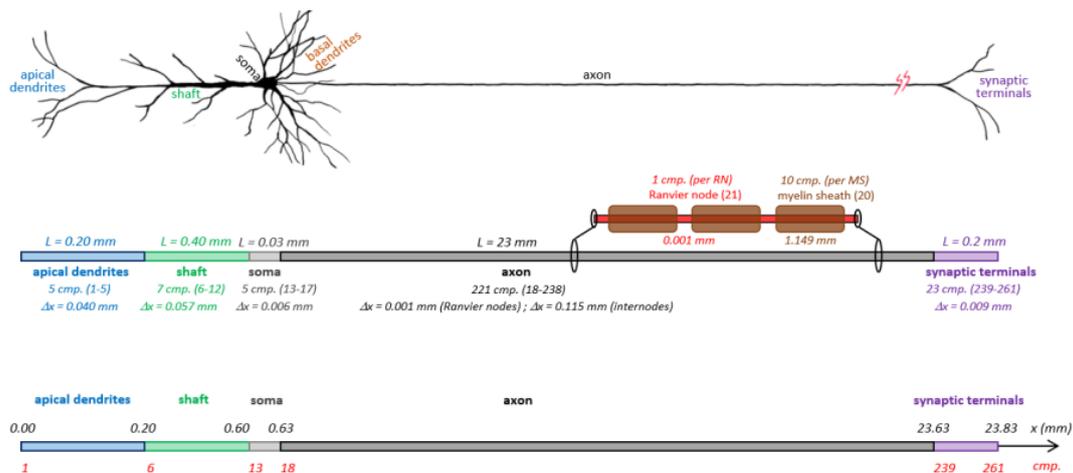


Figura 18: Compartimentalización detallada de la neurona tipo empleada en el modelo simplificado. (Serrano Pallicer, 2021)

Cada una de las regiones neuronales reproducidas en el código se colorea en la figura de una tonalidad determinada, para facilitar su distinción. También aparecen expresadas las longitudes de los compartimentos, así como las de los diferentes segmentos neuronales. La longitud total de la neurona es de 23.83 mm, de los cuales la mayor parte (el 96.5%) son ocupados por el axón. El soma es el compartimento más reducido, puesto que únicamente ostenta 0.03 mm de longitud.

En el esquema se muestra claramente el número de compartimentos que ocupan las dendritas apicales (5), el *shaft* (7), el soma (5), el axón en su conjunto (221), los nodos de Ranvier (21), las vainas de mielina (10 lamelas por vaina, sumando un total de 200) y los terminales sinápticos (23); con unas longitudes de 0.04, 0.057, 0.006, 0, 0.001, 1.149 y 0.009, respectivamente por cada tipo de compartimento.

4.1.1 Código del modelo simplificado

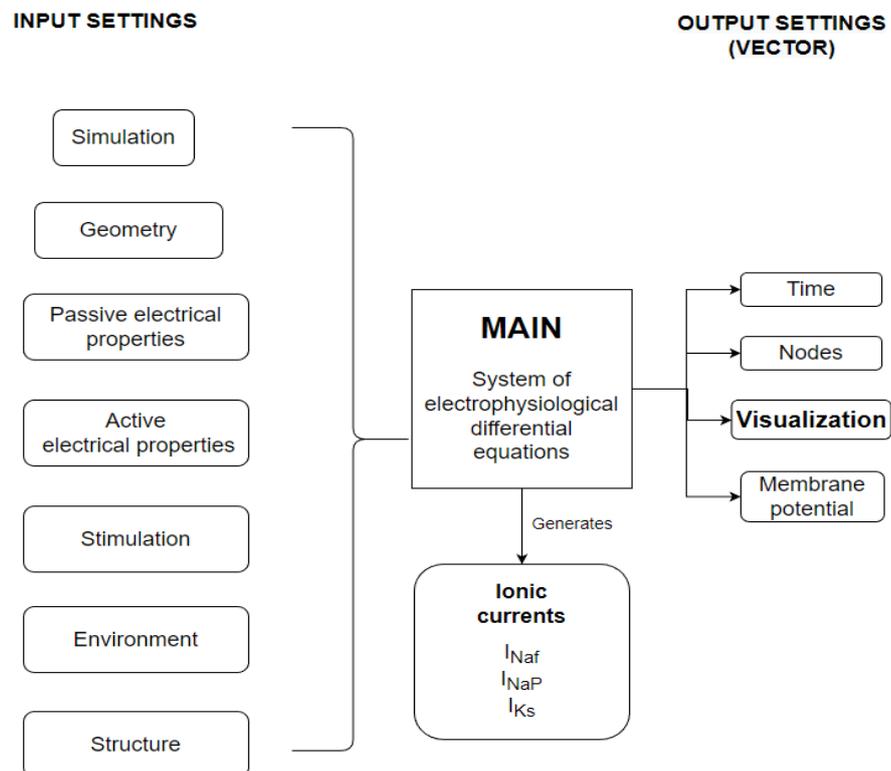


Figura 19: Estructura general del código del modelo simplificado.

De la Figura 19 se desprende que existen tres bloques principales: las entradas o *inputs*, las salidas o *outputs*, y la función principal o *main*. Adicionalmente existe un bloque auxiliar de postprocesado, el de *visualization* o visualización, que se ha incluido dentro de la rama de salida por razones de simplicidad y claridad.

- Las entradas o *inputs*. Conforman el conjunto de opciones de configuración que se pueden ajustar dentro del modelo. Contiene todos los parámetros modificables por el



usuario de la aplicación; debiendo variarse con carácter previo a la ejecución de la simulación para que puedan aplicarse los cambios sobre ella.

A continuación se adjuntan varias tablas que incluyen una descripción pormenorizada de cada uno de los parámetros de configuración incluidos en este apartado del modelo:

TIEMPO (*SIMULATION*)

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
TSim	Duración de la simulación	Milisegundos (ms)
dt	Paso de tiempo de cómputo	Milisegundos (ms)
dt_out	Paso de tiempo de salida	Milisegundos (ms)

Tabla 1: Parámetros de tiempo en el modelo simplificado

ESTRUCTURA (*STRUCTURE*)

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
NumCompTypes	Número de tipos de compartimento	Constante
NumRanN	Número de nodos de Ranvier	Constante
NumApicalDendComp	Número de compartimentos de dendritas apicales	Constante
NumApicalShaftComp	Número de compartimentos del <i>shaft</i>	Constante
NumSomaComp	Número de compartimentos del soma	Constante
NumRanNCompPRN	Número de compartimentos por nodo de Ranvier	Constante
NumMyelinShCompPMS	Número de compartimentos por vaina de mielina	Constante
NumSynapticTermComp	Número de compartimentos en los terminales sinápticos	Constante

Tabla 2: Parámetros estructurales en el modelo simplificado.

GEOMETRÍA (*GEOMETRY*)

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
LengthApicalDendr	Longitud de las dendritas apicales	Micras
LengthApicalShaft	Longitud del <i>shaft</i>	Micras
LengthSoma	Longitud del soma	Micras
Length1RanN	Longitud del nodo de Ranvier	Micras
Length1MyelinSheath	Longitud de la vaina de mielina	Micras
LengthSynapticTerm	Longitud de los terminales sinápticos	Micras
DiamApicalDendr	Diámetro de las dendritas apicales	Micras
DiamApicalShaft	Diámetro del <i>shaft</i>	Micras
DiamSoma	Diámetro del soma	Micras
DiamAxonRanN	Diámetro del axón en el nodo de Ranvier	Micras
DiamAxonMyelinSh	Diámetro del axón en la vaina de mielina	Micras
DiamSynapticTerm	Diámetro de los terminales sinápticos	Micras
G_Ratio	Ratio(Axon_InterN) / Diam(Fibra)	Ratio
Width_Lamella	Anchura de la lamela de mielina	Nanometros (nm)

Tabla 3: Parámetros geométricos en el modelo simplificado.

ENTORNO

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
Temp	Temperatura de la simulación	°C
Nai	Concentración intracelular de sodio	mmol/L
Nao	Concentración extracelular de sodio	mmol/L
Ki	Concentración intracelular de potasio	mmol/L
Ko	Concentración extracelular de potasio	mmol/L
Cli	Concentración intracelular de cloro	mmol/L
Clo	Concentración extracelular de cloro	mmol/L
Cai	Concentración intracelular de cloro	mmol/L
Cao	Concentración extracelular de cloro	mmol/L

Tabla 4: Parámetros de entorno en el modelo simplificado.

ESTIMULACIÓN

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
Current_or_Field	Tipo de estimulación	Variable binaria: <i>Intracellular current stimulation</i> (ICS) (0) o <i>extracellular field stimulation</i> (EFS) (1)
Stim_ICS_compNum	Número de compartimento en el que se aplica la estimulación ICS	Constante
Xelec	Coordenada X en el que se aplica la estimulación EFS mediante un electrodo virtual	Milímetros (mm)
Yelec	Coordenada Y en el que se aplica la estimulación EFS mediante un electrodo virtual	Milímetros (mm)
Stim_Amp	Amplitud del estímulo	nA
Stim_Dur	Duración del estímulo	Microsegundos (us)
Stim_Offset	Offset del estímulo	Milisegundos (ms)
Stim_Num	Número de estímulos	Constante
Stim_Freq	Frecuencia de estimulación	

Tabla 5: Parámetros de estimulación en el modelo simplificado.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS PASIVAS

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
c_mem_ApicalDend_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en las dendritas apicales	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_ApicalShaft_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en el <i>shaft</i>	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_Soma_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en el soma	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_RanN_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en el nodo de Ranvier	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_Myel_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en cada sección de vaina de mielina	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_SynapticTerm_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en los terminales sinápticos	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_MyelinLam_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en la membrana de la lamela de cada vaina de mielina	MicroFaradios (uF)/cm ²
gL_MyelinLam_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie de membrana de la vaina de mielina	Milisegundos (ms)/cm ²
rho_IntraCel	Resistividad del medio intracelular	Ohm*cm
rho_ExtraCel	Resistividad del medio extracelular	Ohm*cm

Tabla 6: Parámetros de propiedades eléctricas pasivas en el modelo simplificado.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS ACTIVAS

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
gL_de_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en las dendritas apicales del axolema	Milisegundos (ms)/cm ²
gL_sh_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en el <i>shaft</i>	Milisegundos (ms)/cm ³
gL_so_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en el soma	Milisegundos (ms)/cm ⁴
gL_rn_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en el nodo de Ranvier	Milisegundos (ms)/cm ⁵
gL_my_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie de axolema en cada sección de vaina de mielina	Milisegundos (ms)/cm ⁶
gL_te_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie de axolema en los terminales sinápticos	Milisegundos (ms)/cm ⁷
fINaF	Factor multiplicativo de la corriente de NaF	Constante
fINaP	Factor multiplicativo de la corriente de NaP	Constante
fIKs	Factor multiplicativo de la corriente de Ks	Constante
EL	Potencial de fugas reverso	Milivoltios (mV)
EL_my	Potencial de fugas reverso en la vaina de mielina	Milivoltios (mV)

Tabla 7: Parámetros de propiedades eléctricas activas en el modelo simplificado.

En cuanto a los canales iónicos, poseen la particularidad de servir tanto como entrada del módulo principal (I_{NaF} , I_{NaP} e I_{Ks}) como de salida (I_{NaF_out} , I_{NaP_out} e I_{Ks_out}); de manera que pueda observarse la afectación de estas corrientes en función del resto de parámetros establecidos en la simulación.

La formalización matemática de todas las corrientes relevantes para el modelo se condensa en las siguientes ecuaciones:

$$I_{NaF}(j,n) = G_{NaF}(idx) * mF(j-1,n)^3 * hF(j-1,n) * (Vm(j-1,n) - E_{Na}) \quad (17)$$

$$I_{NaP}(j,n) = G_{NaP}(idx) * mP(j-1,n)^3 * (Vm(j-1,n) - E_{Na}) \quad (18)$$

$$I_{Ks}(j,n) = G_{Ks}(idx) * s(j-1,n) * (Vm(j-1,n) - E_K) \quad (19),$$

de las cuales se deduce que las corrientes iónicas se representan a su vez como el sumatorio de las corrientes de cada uno de los canales individuales. Las variables mF , hF , mP y s se definen en las siguientes ecuaciones:

$$mF(j,n) = mF(j-1,n) + dt * (\alpha_{mF}(Vm(j-1,n), fTmF) * (1 - mF(j-1,n)) - \beta_{mF}(Vm(j-1,n), fTmF) * mF(j-1,n)) \quad (20)$$

$$hF(j,n) = hF(j-1,n) + dt * (\alpha_{hF}(Vm(j-1,n), fThF) * (1 - hF(j-1,n)) - \beta_{hF}(Vm(j-1,n), fThF) * hF(j-1,n)) \quad (21)$$



$$mP(j,n) = mP(j-1,n) + dt * (\alpha_{mP}(Vm(j-1,n), fTmP) * (1 - mP(j-1,n)) - \beta_{mP}(Vm(j-1,n), fTmP) * mP(j-1,n)) \quad (22)$$

$$s(j,n) = s(j-1,n) + dt * (\alpha_s(Vm(j-1,n), fTs) * (1 - s(j-1,n)) - \beta_s(Vm(j-1,n), fTs) * s(j-1,n)) \quad (23),$$

siendo mF, hF, mP y s las probabilidades asociadas a las compuertas de los canales iónicos. Con el propósito de hacer el modelo más funcional y eficiente, y que no requiera un tiempo de cómputo excesivo en cada simulación, se asume que los canales no se encuentran bajo la vaina de mielina a efectos de la actualización del estado de dichas compuertas. Las constantes asociadas a cada una de ellas (α_{mF} , β_{mF} , α_{hF} , β_{hF} , α_{mP} , β_{mP} , α_s , β_s) se obtienen del siguiente modo:

- Canales rápidos de sodio

- Compuertas de activación

$$\alpha_{mF} = fT * (1.86 * (V + 25.4) / (1 - \exp(-(V + 25.4) / 10.3))) \quad (24)$$

$$\beta_{mF} = fT * (-0.086 * (V + 29.7) / (1 - \exp((V + 29.7) / 9.16))) \quad (25)$$

- Compuertas de inactivación

$$\alpha_{hF} = fT * (-0.0336 * (V + 118) / (1 - \exp((V + 118) / 11))) \quad (26)$$

$$\beta_{hF} = fT * (2.3 / (1 + \exp(-(V + 35.8) / 13.4))) \quad (27)$$

- Canales persistentes de sodio

- Compuertas de activación

$$\alpha_{mP} = fT * (0.186 * (V + 48.4) / (1 - \exp(-(V + 48.4) / 10.3))) \quad (28)$$

$$\beta_{mP} = fT * (-0.0086 * (V + 42.7) / (1 - \exp((V + 42.7) / 9.16))) \quad (29)$$

- Compuertas de inactivación

$$\alpha_s = fT * (0.00122 * (V + 19.5) / (1 - \exp(-(V + 19.5) / 23.6))) \quad (30)$$

$$\beta_s = fT * (-0.000739 * (V + 87.1) / (1 - \exp((V + 87.1) / 21.8))) \quad (31)$$

Los potenciales de equilibrio del sodio y del potasio se define tal y como determinan las siguientes ecuaciones:

$$E_{Na} = (R * TempSim / F) * \log(Na_o / Na_i) \quad (32)$$

$$E_K = (R * TempSim / F) * \log(K_o / K_i) \quad (33)$$

El valor del potencial de membrana neuronal en reposo es de -80.1 mV.

Finalmente, el modelo atribuye a los canales iónicos representados una determinada conductancia máxima en función de su localización dentro de la neurona de referencia. Sus valores específicos son:

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
G_NaF_pua	Conductancia de la corriente rápida de Na ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_NaP_pua	Conductancia de la corriente persistente de Na ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_KDR_pua	Conductancia de la corriente lenta rectificadora de K ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_KA_pua	Conductancia de la corriente de K ⁺ de tipo A en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_K2_pua	Conductancia de la corriente de K ⁺ tipo 2 en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_KM_pua	Conductancia de la corriente muscarínica de K ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_KC_pua	Conductancia de la corriente de K ⁺ de tipo C en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_KAHP_pua	Conductancia de la corriente de hiperpolarización de K ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_CaT_pua	Conductancia de la corriente de Ca ²⁺ de tipo T de cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_CaL_pua	Conductancia de la corriente de Ca ²⁺ de tipo L en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_AR_pua	Conductancia de la corriente AR en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²

Tabla 8: Listado de canales iónicos incluidos en el modelo simplificado

Tal y como se puede observar, se asume que la conductancia iónica máxima en las regiones mielinizadas del axón es nula; porque pese a que existe una pequeña proliferación de canales iónicos en la superficie del axón emplazado bajo las vainas de mielina, ésta puede considerarse despreciable en comparación con el resto de áreas de la neurona.



Otra de las simplificaciones presupuestas por el modelo radica en que la conductancia máxima es idéntica en todas las demás regiones de la neurona. Este axioma de homogeneidad no es inamovible, puesto que en los experimentos de desmielinización y simulación de depósito de proteínas priónicas se modificarán varias de estas magnitudes para reproducir determinadas condiciones patológicas.

4.1.2 Protocolo de simulación

En todas las simulaciones que se han llevado a cabo en el presente trabajo, se ha desarrollado el mismo procedimiento:

1. Determinación de los parámetros de simulación: predeterminados o personalizados. La posición estándar de estimulación intracelular en el eje XY es de (0.5, 0.5) mm, y siempre se aplica sobre el compartimento número 1.
2. Compilación y ejecución del código principal, con sus correspondientes *inputs*.
3. Representación gráfica de las variables de salida de interés.

4.2 Modelo detallado

En esta versión, más avanzada y compleja del modelo descrito con anterioridad, se han introducido un total de ocho tipos de modelos de neuronas corticales (la mayor parte de ellas asimilables a la categoría piramidal). Cada una de estas variantes neuronales posee sus propios atributos intrínsecos (geométricos, estructurales, distribución de canales iónicos...), obtenidos esencialmente a partir de estudios previos (Traub et al., 2003), (Traub et al., 2005) que incorporan ciertas modificaciones para adaptarlos a las necesidades del presente Trabajo de Fin de Máster. El principal mecanismo de diferenciación entre cada una de las subvariedades neuronales subyace en la distinta densidad de canales iónicos en las mismas regiones celulares (por ejemplo, en el axón o en el soma).

Los diferentes tipos de neuronas cerebrales son:

- **Células del núcleo reticular talámico.** El núcleo reticular es una estructura del tálamo conformada por una intrincada mixtura de axones talamocorticales. Las células que conforman este núcleo son proclives a tener un soma más grande y unas dendritas muy arborescentes que les confieren una distribución de canales iónica particular (Murray Sherman & Guillery, 2001). Son GABAdependientes o GABAérgicas (como las interneuronas talámicas) y por tanto inhibitorias, y modulan oscilaciones talamocorticales vinculadas a funciones cruciales tales como la atención, el sueño o la consciencia (Perez et al., 2017).
- **Células de relevo talamocortical.** Desempeñan el cometido de transmitir la información sensorial procedente del SNP; así como de ejercer como un centro neurálgico de comunicación entre diversas áreas corticales. Generan una ráfaga de bajo umbral de activación tras un potencial hiperpolarizado, y materializan trenes de impulsos tras la estimulación ocasionada por potenciales despolarizantes. Sus potenciales de acción son altamente dependientes del ión calcio (Ca^{2+}) (Rhodes & Llinás, 2005).



- **Neuronas piramidales no deformadas de capa 6.** Son las únicas neuronas piramidales neocorticales cuyas dendritas apicales se ramifican en la capa 4 en lugar de en la 1. Contribuyen a la excitación del tálamo y a la inhibición sináptica en la capa 4. Sus dendritas apicales suelen estar dotadas de una notoria abundancia de canales iónicos activados por voltaje, que condicionan el proceso de integración y de propagación de la señal eléctrica a través de la región dendrítica. La despolarización de estas neuronas es más abrupta y no lineal que otras similares, y los primeros potenciales de acción suelen ser anómalamente más amplios que los que les suceden (Ledergerber & Larkum, 2010).
- **Interneuronas profundas.** Esta categoría de neuronas ejercen de intermediarias en la transmisión de potenciales de acción de unas regiones a otras. Muchas de ellas son inhibitorias (dependientes de GABA). Suponen una vía de acceso para que el tálamo regule la actividad de la red cortical. Exigen un reclutamiento previo por parte de señales aferentes que les impulsen a disparar potenciales de acción (Kepecs & Fishell, 2014).
- **Neuronas piramidales de estallido intrínseco de capa 5.** Generan ráfagas de *spikes* como respuesta a la inyección de una corriente de estímulo constante. Tienen a ostentar ramas dendríticas complejas y somas de grandes dimensiones. Se proyectan hacia el tálamo y el puente (Jacob et al., 2012).
- **Células estrelladas espinosas de capa 4.** Son neuronas multipolares pequeñas, dotadas de espinas dendríticas pero con una casi irrisoria dendrita apical. Su naturaleza excitatoria conlleva que sean dependientes del glutamato como neurotransmisor. Están fuertemente implicadas en procesos de hiper-excitabilidad cerebral como la epilepsia (Tabatabaee et al., 2021).
- **Células piramidales de capa 2/3.** Reciben las señales sensoriales preprocesadas por las neuronas de la capa 4, y tras efectuar un procesado adicional las remiten a la capa 5 y a estructuras involucradas en respuestas efectoras (Quiquempoix et al., 2018). Se caracterizan por un patrón de activación tardía, propiciada por la presencia de canales rectificadores retardados de potasio (K_{DR} y de tipo K_A), lo cual suele ligarse con procesos memorísticos (Robles et al., 2020).
- **Interneuronas superficiales.** Son similares a las interneuronas profundas en cuanto a geometría y morfología, pero se hallan en capas corticales más externas. Median la interacción entre células estrelladas espinosas, y su efecto inhibitorio es más intenso que en sus homólogas ubicadas en estratos corticales más profundos. Como en cualquier interneurona, su número es escaso con respecto a las células principales (Martínez et al., 2017).

En la Figura 20 se representa la morfología y arquitectura de las clases de neuronas corticales analizadas.

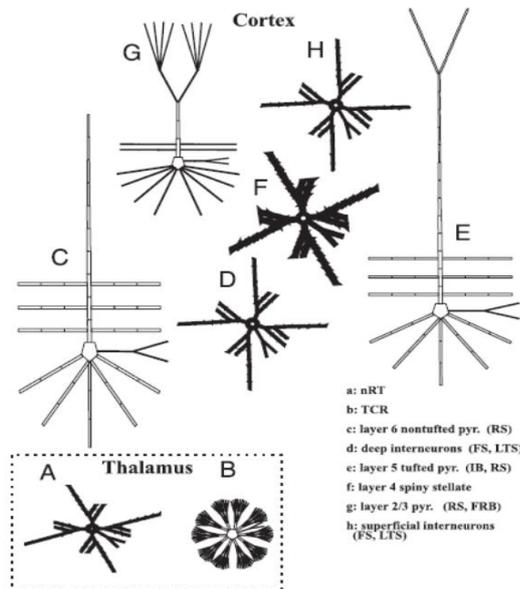


Figura 20: Tipos de neuronas reproducidas en el modelo completo. Cada letra se corresponde con uno de los 8 tipos. A: Células de núcleo reticular talámico. B: Células de relevo talamocortical. C: Neuronas piramidales no deformadas de capa 6. D: Interneuronas profundas. E: Neuronas piramidales de estallido intrínseco de capa 5. F: Células estrelladas espinosas de capa 4. G: Células piramidales de capa 2/3. H: Interneuronas superficiales. (Traub et al., 2005).

Pese a que el principal foco de atención del presente trabajo son las neuronas piramidales, se han incluido otros tipos neuronales presentes en la corteza cerebral que también pueden ver distorsionada su actividad electrofisiológica como consecuencia de los síntomas derivados de la EA. Por un lado, se obtiene una visión más holística y completa de la enfermedad de Alzheimer; por otro, se pueden identificar diferencias y evaluar la influencia de mecanismos como la autoexcitación o la sobreexpresión de determinados canales iónicos inherente a ciertos tipos de neuronas.

4.2.1 Código del modelo completo

Con el propósito de reproducir el comportamiento dinámico del modelo, se ha utilizado un conjunto de ecuaciones semejantes a las empleadas en estudios relacionados previos (Traub et al., 2003), (Traub et al., 2005):

- Ecuación del cable. Se basa en una aproximación de la ecuación diferencial del cable primigenia. Su finalidad estriba en modelizar la evolución del potencial de la siguiente forma:

$$\frac{C_k dV_k}{dt} = \sum_{m, k} y_{m, k} (V_m - V_k) - I_{ionic, k} \quad (34),$$

Siendo k el número del compartimento, C_k la capacitancia del compartimento, V_k el voltaje transmembrana, m los compartimentos conectados al número k , $y_{m, k}$ la conductancia interna entre compartimentos y $I_{ionic, k}$ es la corriente iónica transmembrana en el

compartimento k ; la conductancia instantánea en cada compartimento está determinada, en parte, por el producto de las compuertas típicas de HH m_i (activación) y h_i (inactivación). La corriente intrínseca de membrana viene dada por la adición de los términos intrínsecos de la membrana del siguiente modo:

$$\begin{aligned} & \hat{g}_L(V + 70) + [\hat{g}_{Na(F)}m^3_{Na(F)} h_{Na(F)} + \hat{g}_{Na(P)} m_{Na(P)}] (V - 50) + \\ & + [\hat{g}_{K(DR)}m^4_{K(DR)} + \hat{g}_{K(A)}m^4_{K(A)} h_{K(A)} + \hat{g}_{K2}m_{K2} h_{K2} + \hat{g}_{K(M)}m_{K(M)} + \hat{g}_{K(C)}m_{K(C)} \\ & r(X) \hat{g}_{K(AHP)}m_{K(AHP)}] (V + 95) + [\hat{g}_{Ca(T)}m^2_{Ca(T)} h_{Ca(T)} + \hat{g}_{Ca(H)} m^2_{Ca(H)}] (V - 125) + \\ & + \hat{g}_{AR}m_{AR}(V + 35) \end{aligned} \quad (35)$$

Finalmente, los distintos tipos de neuronas se agruparon y codificaron de la siguiente forma:

1. Células piramidales de picos regulares.
2. Células piramidales superficiales de explosión rítmica rápida.
3. Células estrelladas espinosas.
4. Células piramidales de estallido intrínseco.
5. Células piramidales de estallido regular.
6. Células piramidales puntiagudas regulares.
7. Células de relevo talamocortical.
8. Células del núcleo reticular.

Un esquema representativo de la estructura del código completo adopta la apariencia mostrada en la Figura 21.

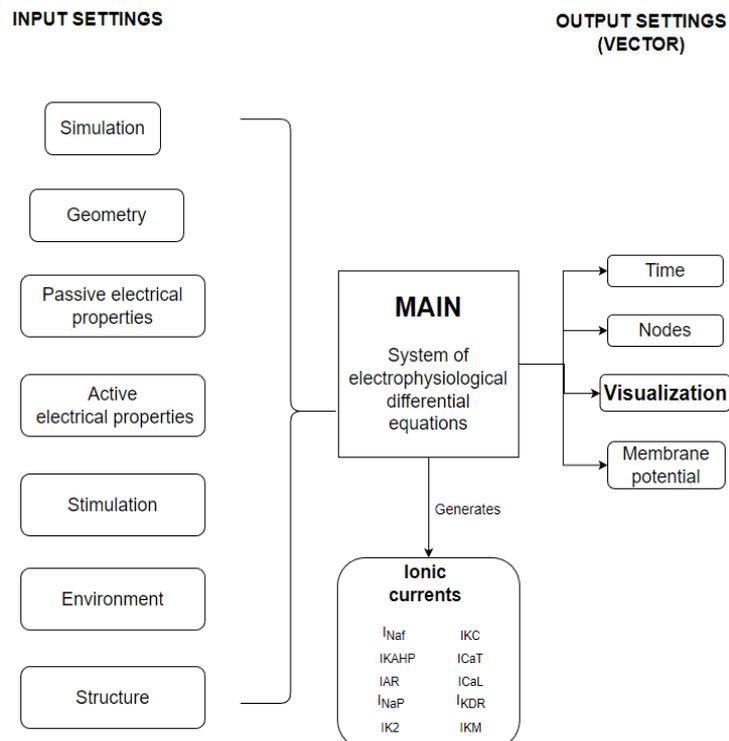


Figura 21: Estructura general del código del modelo completo



Los parámetros de configuración incluidos en este apartado del modelo son los siguientes:

TIEMPO (*SIMULATION*)

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
TSim	Duración de la simulación	Milisegundos (ms)
dt	Paso de tiempo de cómputo	Milisegundos (ms)
dt_out	Paso de tiempo de salida	Milisegundos (ms)

Tabla 9: Parámetros de tiempo en el modelo completo.

ESTRUCTURA (*STRUCTURE*)

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
NumCompTypes	Número de tipos de compartimento	Constante
NumRanN	Número de nodos de Ranvier	Constante
NumApicalDendComp	Número de compartimentos de dendritas apicales	Constante
NumApicalShaftComp	Número de compartimentos del <i>shaft</i>	Constante
NumSomaComp	Número de compartimentos del soma	Constante
NumRanNCompPRN	Número de compartimentos por nodo de Ranvier	Constante
NumMyelinShCompPMS	Número de compartimentos por vaina de mielina	Constante
NumSynapticTermComp	Número de compartimentos en los terminales sinápticos	Constante

Tabla 10: Parámetros estructurales en el modelo completo.

GEOMETRÍA (*GEOMETRY*)

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
LengthApicalDendr	Longitud de las dendritas apicales	Micras
LengthApicalShaft	Longitud del <i>shaft</i>	Micras
LengthSoma	Longitud del soma	Micras
Length1RanN	Longitud del nodo de Ranvier	Micras
Length1MyelinSheath	Longitud de la vaina de mielina	Micras
LengthSynapticTerm	Longitud de los terminales sinápticos	Micras
DiamApicalDendr	Diámetro de las dendritas aplicales	Micras
DiamApicalShaft	Diámetro del <i>shaft</i>	Micras
DiamSoma	Diámetro del soma	Micras
DiamAxonRanN	Diámetro del axón en el nodo de Ranvier	Micras
DiamAxonMyelinSh	Diámetro del axón en la vaina de mielina	Micras
DiamSynapticTerm	Diámetro de los terminales sinápticos	Micras
G_Ratio	Ratio(Axon_InterN) / Diam(Fibra)	Ratio
Width_Lamella	Anchura de la lamela de mielina	Nanometros (nm)

Tabla 11: Parámetros geométricos en el modelo completo.

ENTORNO

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
Temp	Temperatura de la simulación	°C
Nai	Concentración intracelular de sodio	mmol/L
Nao	Concentración extracelular de sodio	mmol/L
Ki	Concentración intracelular de potasio	mmol/L
Ko	Concentración extracelular de potasio	mmol/L
Cli	Concentración intracelular de cloro	mmol/L
Clo	Concentración extracelular de cloro	mmol/L
Cai	Concentración intracelular de cloro	mmol/L
Cao	Concentración extracelular de cloro	mmol/L

Tabla 12: Parámetros de entorno en el modelo completo.

ESTIMULACIÓN

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
Current_or_Field	Tipo de estimulación	Variable binaria: <i>Intracellular current stimulation</i> (ICS) (0) o <i>extracellular field stimulation</i> (EFS) (1)
Stim_ICS_compNum	Número de compartimento en el que se aplica la estimulación ICS	Constante
Xelec	Coordenada X en el que se aplica la estimulación EFS mediante un electrodo virtual	Milímetros (mm)
Yelec	Coordenada Y en el que se aplica la estimulación EFS mediante un electrodo virtual	Milímetros (mm)
Stim_Amp	Amplitud del estímulo	nA
Stim_Dur	Duración del estímulo	Microsegundos (us)
Stim_Offset	Offset del estímulo	Milisegundos (ms)
Stim_Num	Número de estímulos	Constante
Stim_Freq	Frecuencia de estimulación	

Tabla 13: Parámetros de estimulación en el modelo completo.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS PASIVAS

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
c_mem_ApicalDend_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en las dendritas apicales	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_ApicalShaft_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en el <i>shaft</i>	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_Soma_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en el soma	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_RanN_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en el nodo de Ranvier	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_Myel_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en cada sección de vaina de mielina	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_mem_SynapticTerm_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en los terminales sinápticos	MicroFaradios (uF)/cm ²
c_MyelinLam_pua	Capacidad por unidad de superficie de axolema en la membrana de la lamela de cada vaina de mielina	MicroFaradios (uF)/cm ²
gL_MyelinLam_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie de membrana de la vaina de mielina	Milisegundos (ms)/cm ²
rho_IntraCel	Resistividad del medio intracelular	Ohm*cm
rho_ExtraCel	Resistividad del medio extracelular	Ohm*cm

Tabla 14: Parámetros de propiedades eléctricas pasivas en el modelo completo.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS ACTIVAS

Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
gL_de_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en las dendritas apicales del axolema	Milisegundos (ms)/cm ²
gL_sh_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en el <i>shaft</i>	Milisegundos (ms)/cm ³
gL_so_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en el soma	Milisegundos (ms)/cm ⁴
gL_rn_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie en el nodo de Ranvier	Milisegundos (ms)/cm ⁵
gL_my_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie de axolema en cada sección de vaina de mielina	Milisegundos (ms)/cm ⁶
gL_te_pua	Conductancia de fugas por unidad de superficie de axolema en los terminales sinápticos	Milisegundos (ms)/cm ⁷
fINaF	Factor multiplicativo de la corriente de NaF	Constante
fINaP	Factor multiplicativo de la corriente de NaP	Constante
fIKs	Factor multiplicativo de la corriente de Ks	Constante
EL	Potencial de fugas reverso	Milivoltios (mV)
EL_my	Potencial de fugas reverso en la vaina de mielina	Milivoltios (mV)

Tabla 15: Parámetros de propiedades eléctricas activas en el modelo completo.

Respecto a los canales iónicos incorporados a este modelo, se ha ampliado muy significativamente su diversidad para reproducir de la manera más fidedigna posible su distribución en las distintas neuronas reales simuladas. Se encuentran enumerados en la siguiente tabla:



Nombre de variable	Descripción	Unidad de medida
G_NaF_pua	Conductancia de la corriente rápida de Na ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ²
G_NaP_pua	Conductancia de la corriente persistente de Na ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ³
G_KDR_pua	Conductancia de la corriente lenta rectificadora de K ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ⁴
G_KA_pua	Conductancia de la corriente de K ⁺ de tipo A en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ⁵
G_K2_pua	Conductancia de la corriente de K ⁺ tipo 2 en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ⁶
G_KM_pua	Conductancia de la corriente muscarínica de K ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ⁷
G_KC_pua	Conductancia de la corriente de K ⁺ de tipo C en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ⁸
G_KAHP_pua	Conductancia de la corriente de hiperpolarización de K ⁺ en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ⁹
G_CaT_pua	Conductancia de la corriente de Ca ²⁺ de tipo T de cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ¹⁰
G_CaL_pua	Conductancia de la corriente de Ca ²⁺ de tipo L en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ¹¹
G_AR_pua	Conductancia de la corriente AR en cada compartimento (Dendritas apicales, shaft, soma, NR, VM, terminales sinápticos).	Milisegundos (ms)/cm ¹²

Tabla 16: Listado de canales iónicos incluidos en el modelo completo.

La formalización matemática de todas las corrientes relevantes para el modelo se condensa en las siguientes ecuaciones:

$$I_{ion}(j,n) = I_{NaF}(j,n) + I_{NaP}(j,n) + I_{KDR}(j,n) + I_{KA}(j,n) + I_{K2}(j,n) + I_{KM}(j,n) + I_{KC}(j,n) + I_{KAHP}(j,n) + I_{CaT}(j,n) + I_{CaL}(j,n) + I_{AR}(j,n); \quad (36),$$

de las cuales se deduce que las corrientes iónicas se representan a su vez como el sumatorio de las corrientes de cada uno de los canales individuales.

La dinámica de las corrientes iónicas en el módulo principal del modelo quedan definidas por las siguientes ecuaciones:

$$I_{NaF}(j,n) = G_{NaF}(idx) * m_{NaF}(j-1,n)^3 * h_{NaF}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_{Na}); \quad (37)$$

$$I_{NaP}(j,n) = G_{NaP}(idx) * m_{NaP}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_{Na}); \quad (38)$$

$$I_{KDR}(j,n) = G_{KDR}(idx) * m_{KDR}(j-1,n)^4 * (V_m(j-1,n) - E_K); \quad (39)$$

$$I_{KA}(j,n) = G_{KA}(idx) * m_{KA}(j-1,n)^4 * h_{KA}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_K); \quad (40)$$

$$I_{K2}(j,n) = G_{K2}(idx) * m_{K2}(j-1,n) * h_{K2}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_K); \quad (41)$$

$$I_{KM}(j,n) = G_{KM}(idx) * m_{KM}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_K); \quad (42)$$

$$I_{KC}(j,n) = G_{KC}(idx) * m_{KC}(j-1,n) * y_{CaI}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_K); \quad (43)$$

$$I_{KAHP}(j,n) = G_{KAHP}(idx) * m_{KAHP}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_K); \quad (44)$$

$$I_{CaT}(j,n) = G_{CaT}(idx) * m_{CaT}(j-1,n)^2 * h_{CaT}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_{Ca}); \quad (45)$$

$$I_{CaL}(j,n) = G_{CaL}(idx) * m_{CaL}(j-1,n)^2 * (V_m(j-1,n) - E_{Ca}); \quad (46)$$

$$I_{AR}(j,n) = G_{AR}(idx) * m_{AR}(j-1,n) * (V_m(j-1,n) - E_{AR}); \quad (47),$$

siendo mF, hF, mP y s las probabilidades asociadas a las compuertas de los canales iónicos. Dichas probabilidades se rigen por las siguientes ecuaciones:

$$m_{NaF}(j,n) = m_{NaF}(j-1,n) + dt * \frac{(m_{\infty}^{NaF} - m_{NaF}(j-1,n))}{\tau_{m_{NaF}}(V_m(j-1,n))}; \quad (48)$$

$$h_{NaF}(j,n) = h_{NaF}(j-1,n) + dt * \frac{(h_{\infty}^{NaF} - h_{NaF}(j-1,n))}{\tau_{h_{NaF}}(V_m(j-1,n))}; \quad (49)$$

$$m_{NaP}(j,n) = m_{NaP}(j-1,n) + dt * \frac{(m_{\infty}^{NaP} - m_{NaP}(j-1,n))}{\tau_{m_{NaP}}(V_m(j-1,n))}; \quad (50)$$

$$m_{KDR}(j,n) = m_{KDR}(j-1,n) + dt * \frac{(m_{\infty}^{KDR} - m_{KDR}(j-1,n))}{\tau_{m_{KDR}}(V_m(j-1,n))}; \quad (51)$$

$$m_{KA}(j,n) = m_{KA}(j-1,n) + dt * \frac{(m_{\infty}^{KA} - m_{KA}(j-1,n))}{\tau_{m_{KA}}(V_m(j-1,n))}; \quad (52)$$

$$h_{KA}(j,n) = h_{KA}(j-1,n) + dt * \frac{(h_{\infty}^{KA} - h_{KA}(j-1,n))}{\tau_{h_{KA}}(V_m(j-1,n))}; \quad (53)$$

$$m_{K2}(j,n) = m_{K2}(j-1,n) + dt * \frac{(m_{\infty}^{K2} - m_{K2}(j-1,n))}{\tau_{m_{K2}}(V_m(j-1,n))}; \quad (54)$$

$$h_{K2}(j,n) = h_{K2}(j-1,n) + dt * \frac{(h_{\infty}^{K2} - h_{K2}(j-1,n))}{\tau_{h_{K2}}(V_m(j-1,n))}; \quad (55)$$

$$m_{CaT}(j,n) = m_{CaT}(j-1,n) + dt * \frac{(m_{\infty}^{CaT} - m_{CaT}(j-1,n))}{\tau_{m_{CaT}}(V_m(j-1,n))}; \quad (56)$$

$$h_{CaT}(j,n) = h_{CaT}(j-1,n) + dt * \frac{(h_{\infty}^{CaT} - h_{CaT}(j-1,n))}{\tau_{h_{CaT}}(V_m(j-1,n))}; \quad (57)$$

$$m_{AR}(j,n) = m_{AR}(j-1,n) + dt * \frac{(m_{\infty}^{AR} - m_{AR}(j-1,n))}{\tau_{m_{AR}}(V_m(j-1,n))}; \quad (58)$$

$$m_{KC}(j,n) = m_{KC}(j-1,n) + dt * (\alpha m_{KC}(V_m(j-1,n)) * (1 - m_{KC}(j-1,n)) - \beta m_{KC}(V_m(j-1,n)) * m_{KC}(j-1,n)); \quad (59)$$



$$m_{KM}(j,n) = m_{KM}(j-1,n) + dt * (\alpha m_{KM}(V_m(j-1,n)) * (1 - m_{KM}(j-1,n)) - \beta m_{KM}(V_m(j-1,n)) * m_{KM}(j-1,n)) \quad (60)$$

$$m_{KAHP}(j,n) = m_{KAHP}(j-1,n) + dt * (\alpha m_{KAHP}(Ca_i(j-1,n)) * (1 - m_{KAHP}(j-1,n)) - \beta m_{KAHP} * m_{KAHP}(j-1,n)) \quad (61)$$

$$m_{CaL}(j,n) = m_{CaL}(j-1,n) + dt * (\alpha m_{CaL}(V_m(j-1,n)) * (1 - m_{CaL}(j-1,n)) - \beta m_{CaL}(V_m(j-1,n)) * m_{CaL}(j-1,n)) \quad (62)$$

Determinándose los valores de α , β , τ y X en función de los parámetros cinéticos establecidos por la literatura de referencia (Traub et al., 2003), (Traub et al., 2005).

Por último, las conductancias máximas de cada una de las neuronas modeladas poseen unos valores concretos que pueden (y de hecho, han sido) modificados por el usuario en función de las necesidades específicas de cada simulación. Sus valores predeterminados están descritos en el código del programa cuyo enlace se ha adjuntado en apartados previos del presente trabajo.

4.2.2 Protocolo de simulación

En el modelo completo pueden identificarse dos modalidades de simulaciones claramente diferenciadas: las que se efectúan sobre neuronas autoexcitables, y las que se llevan a cabo sobre neuronas que requieren estimulación externa. Las primeras han sido programadas con una determinada configuración de conductancias máximas para propiciar que sean capaces de manifestar actividad bioeléctrica de manera automática y sin necesidad de una inyección de corriente intracelular (sus mecanismos específicos de reproducción, que no habían sido detallados en la literatura precedente de referencia, han sido estudiados y verificados en el presente estudio); las segundas exhiben un comportamiento similar al de las neuronas en experimentos de *patch clamp*; es decir, no pueden generar potenciales de acción salvo que exista una estimulación de corriente ajena. Pese a no constituir un fenómeno estrictamente determinista, también se ha analizado el grado de cumplimiento de esta premisa por parte del modelo.

El propósito fundamental de esta subdivisión reside en estudiar la existencia de diferencias apreciables en cuanto a cómo la desmielinización y el resto de procesos patológicos asociados a la EA afectan a la morfología del PA, la velocidad de propagación y la frecuencia de disparo en función del grado de autoexcitabilidad de cada grupo desde un punto de vista aproximativo.

En cuanto a la reproducción de los efectos electrofisiológicos de las proteínas β -amiloide y Tau, se han aplicado aquellas modificaciones en los parámetros neuronales que recoge la bibliografía existente al respecto.

A pesar de que algunos estudios no han hallado un impacto electrofisiológico neuronal significativo de la formación de ovillos neurofibrilares (ONF) de esta proteína (*Neurofibrillary tangle-bearing neurons are functionally integrated in cortical circuits in vivo* | PNAS, s. f.), la hipótesis más aceptada por la comunidad establece un conjunto de modificaciones en la actividad bioeléctrica de las neuronas corticales que pueden, potencialmente, distorsionar su



funcionamiento. Los principales procesos ocasionados por la agregación de ONF que se han reproducido en el presente modelo son los siguientes:

- Incremento de la concentración de calcio intracelular (Ca^{2+}) como consecuencia de un mayor flujo de este ion desde el citosol (Esteras et al., 2021).
- Aumento estimado de la resistencia intracelular en un 169%, reducción de la constante de tiempo de acumulación de Ca^{2+} en el soma neuronal a un 77%, una disminución hasta un 53% de la capacitancia celular y una contracción de la conductancia máxima de sodio en un 66% respecto de una neurona sana (E. Hill et al., 2021).

En cuanto a la proteína β -amiloide, se han aplicado las siguientes alteraciones en la neurona normal:

- Disminución de la corriente asociada a los canales K_A en los compartimentos dendríticos (en torno a un 40%, descontados efectos de deriva fisiológica) y en el soma (alrededor del 25%) (Chen, 2005). El mecanismo escogido para reproducir este fenómeno con precisión en el modelo consiste en reducir en proporción las conductancias máximas de estos canales en dichas regiones neuronales.
- Aumento de la concentración de calcio intracelular hasta un 331% (Malouf, 1992).
- Reducción de la longitud de las dendritas corticales en hasta un 30% (T. L. Spires & B. T. Hyman, 2004).

5. Resultados

En el presente apartado se recogen los resultados obtenidos como consecuencia de la realización de este Trabajo de Fin de Máster. La principal clasificación distingue entre aquellos que han sido obtenidos mediante la ejecución del modelo simplificado, y los que han resultado de la utilización del modelo completo:

5.1 Resultados del modelo simplificado

5.1.1 Resultados del modelo simplificado: desmielinización en el axón

El proceso de desmielinización se ha reproducido en ambos modelos mediante la modificación del parámetro “G Ratio”, dado por la siguiente ecuación:

$$G \text{ ratio} = \frac{r_{axon}}{r_{fibra}} \quad (63),$$

quedando definida por tanto como la proporción de la fibra nerviosa que está mielinizada de manera efectiva. La evidencia teórica y experimental existente a este respecto erige y ratifica dicha relación como el parámetro idóneo para simular de manera sencilla y eficiente el grado de mielinización de una fibra nerviosa (Chomiak & Hu, 2009), (Yu et al., 2019), (Cercignani et al., 2017). Partiendo de su valor fisiológico normal determinado por la literatura (0.6), se irá incrementando gradualmente su valor para observar la influencia que este fenómeno tiene en la neurona a nivel electrofisiológico. Se ha tomado como compartimento de referencia el nodo de Ranvier número 12; dado que es un fragmento de axón representativo de la generación y propagación de un PA no demasiado prematuro, y a su vez facilita la comparabilidad entre distintos modelos, tipos de neuronas y nivel de deterioro neurológico.

- G Ratio = 0.6 (estado sano).

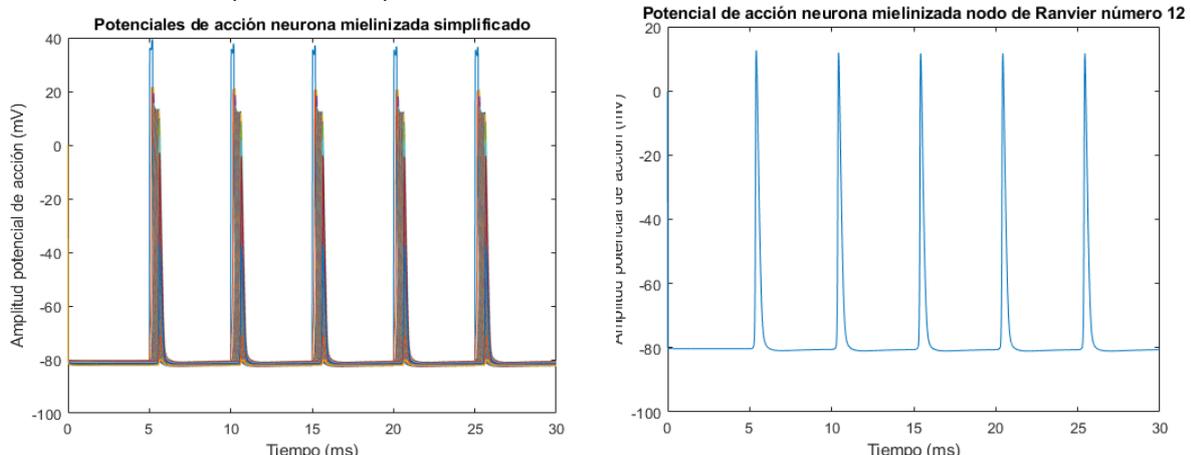


Figura 22: Potenciales de acción registrados en todos los compartimentos de la neurona (izquierda) y en el nodo de Ranvier número 12 (derecha)

En este primer caso (Figura 22) se muestran todos los potenciales de acción a efectos de comprobación de que tanto el estímulo como la propagación del PA se han materializado convenientemente en todos los compartimentos. Para una frecuencia de estímulo de 200 Hz, una amplitud de -100 nA y una duración de 200 μ s, la neurona presenta una amplitud situada en torno a los 10 mV y un total de 5 estímulos que generan 5 potenciales de acción con una morfología y periodicidad correctas y ajustadas a los resultados esperables. El primer potencial de acción posee una amplitud ligeramente más alta, pero a partir del segundo potencial consolida su estabilidad en el estrecho rango de los 10-11 mV. El umbral de amplitud de la estimulación se sitúa en este caso en los 6 nA de amplitud, *ceteris paribus*.

- G Ratio = 0.7 (desmielinización leve).

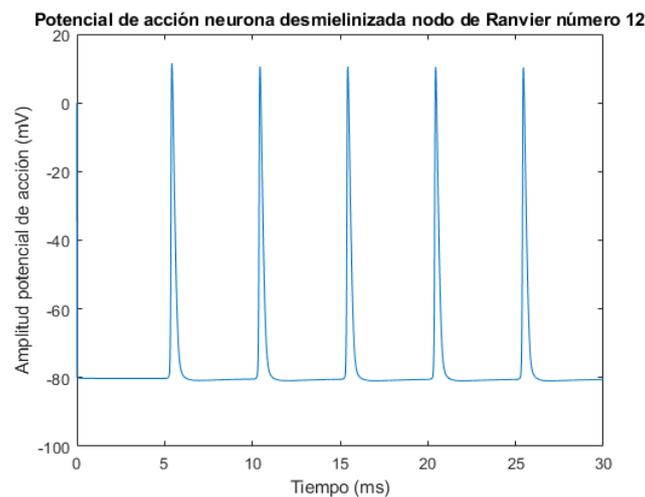


Figura 23: Potenciales de acción registrados en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización parcial leve

En este caso (ver Figura 23) la morfología y periodicidad de los potenciales de acción apenas varía, aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción disminuye por debajo de los 10 mV. El umbral de estimulación se halla ahora en los -7 nA.

- G Ratio = 0.8 (desmielinización moderada).

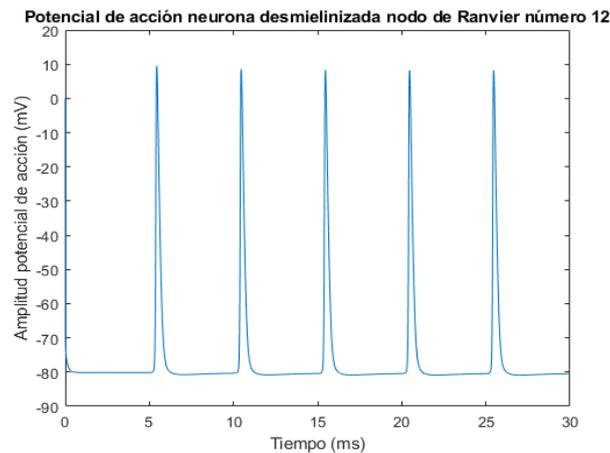


Figura 24: Potenciales de acción registrados en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización parcial moderada

En este caso (ver Figura 24) la morfología y periodicidad de los PA tampoco ha cambiado sustancialmente, aunque sí se aprecia una mayor duración aparente de los PA (mayor anchura), a pesar de que en esta ocasión el valor de amplitud estable se ubica en el intervalo de los 7-8 mV. El umbral de estimulación continúa en los -7 nA.

- G Ratio = 0.9 (desmielinización severa)

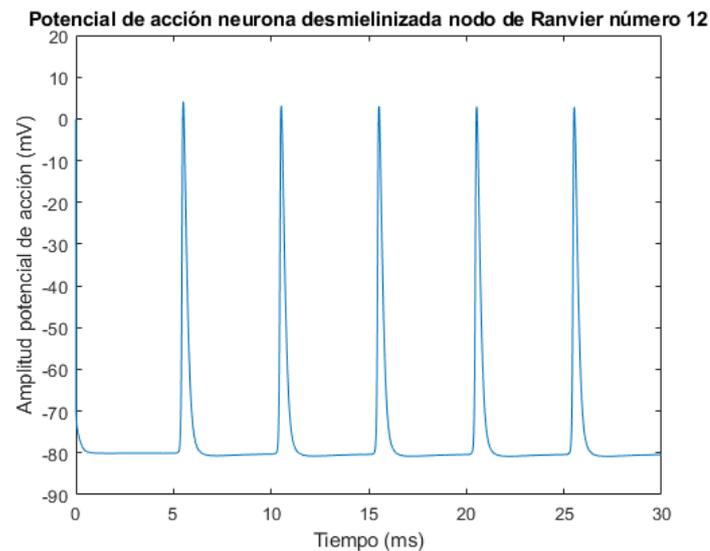


Figura 25: Potenciales de acción registrados en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización parcial severa

Con un alto grado de desmielinización, se acentúan las ligeras alteraciones percibidas en la imagen anterior. El valor de amplitud estable del potencial de acción se ubica en torno a los 3 mV en la desmielinización severa (ver Figura 25) . El umbral de estimulación no ha variado.

Para efectuar una comparación más detallada en un estado menos avanzado de la propagación axonal, en la Figura 26 se analiza un PA para una neurona modelo sana y con un grado severo de desmielinización. En este caso, se estudia el nodo de Ranvier número 6.

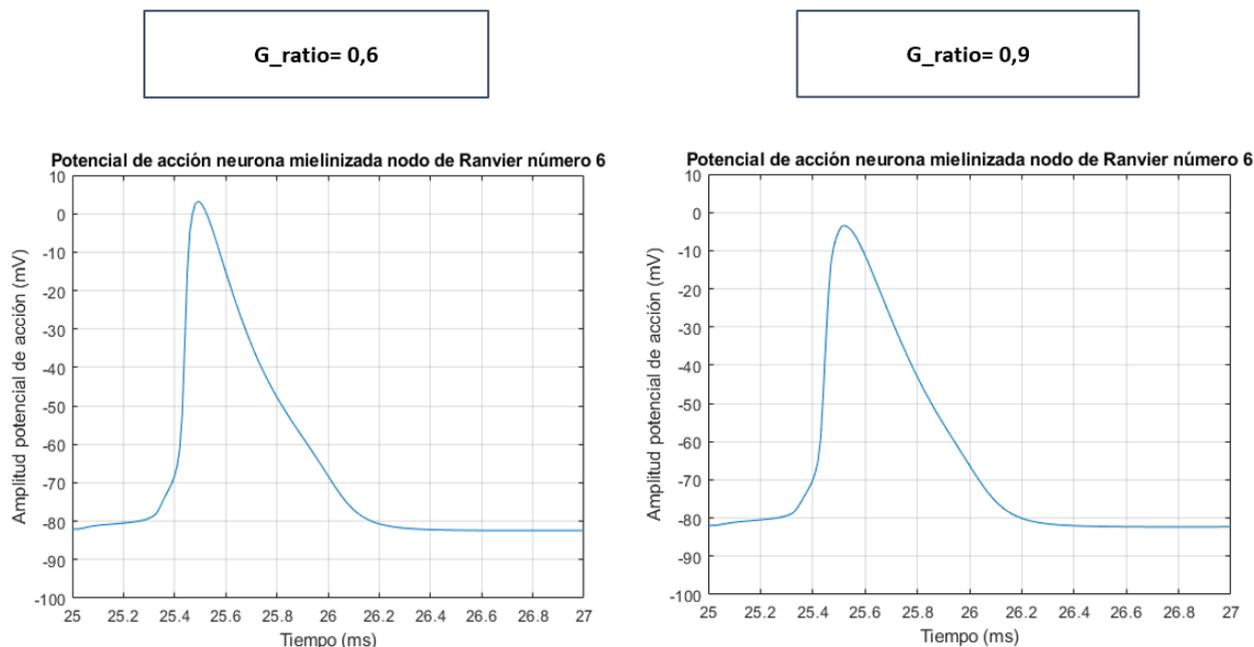


Figura 26: Comparación de potenciales de acción entre el estado sano y el patológico (grado severo de desmielinización).

Contrastando ambas imágenes se verifica que la amplitud del potencial es inferior en la neurona desmielinizada; y el PA ostenta una forma más achatada y plana (mayor anchura aparente del potencial de acción).

Cuantitativamente, la repercusión del proceso de degradación de la VM en la amplitud del PA pico a pico en valor absoluto se muestra en la Tabla 16.

G_ratio	Amplitud en el Nodo de Ranvier (mV)	Amplitud en la vaina de mielina adyacente (mV)
0,6	93,03	94,45
0,7	92,98	93,34
0,8	90,34	91,52
0,9	86,12	86,90

Tabla 17: Amplitud del PA para distintos valores del G Ratio en el NR y en la VM

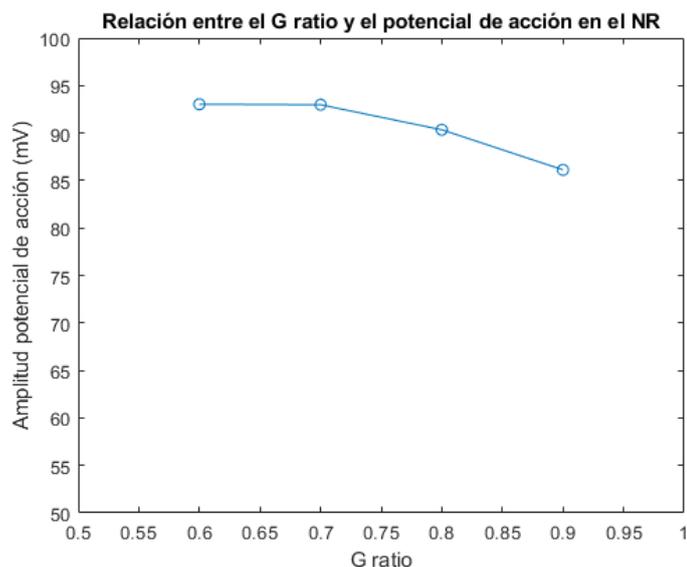


Figura 27: Relación entre el G Ratio y el potencial de acción conducido en el Nodo de Ranvier

Del gráfico anterior (Figura 27) se desprende que la amplitud apenas experimenta alteraciones en la desmielinización leve, pero comienza a descender de manera más pronunciada para grados más avanzados del proceso degenerativo.

Otro mecanismo de modelización de la desmielinización consiste en reducir la longitud de la vaina de mielina (desmielinización longitudinal). Dado que este efecto es mucho más acusado que con el procedimiento anterior (especialmente en este modelo más sencillo, donde no se reproduce adecuadamente la densidad de canales iónicos presente en una fracción de axón que ha perdido íntegramente su cobertura de mielina), con una reducción de 1149 a 1140 micras los PA resultantes se muestran en la Figura 28.

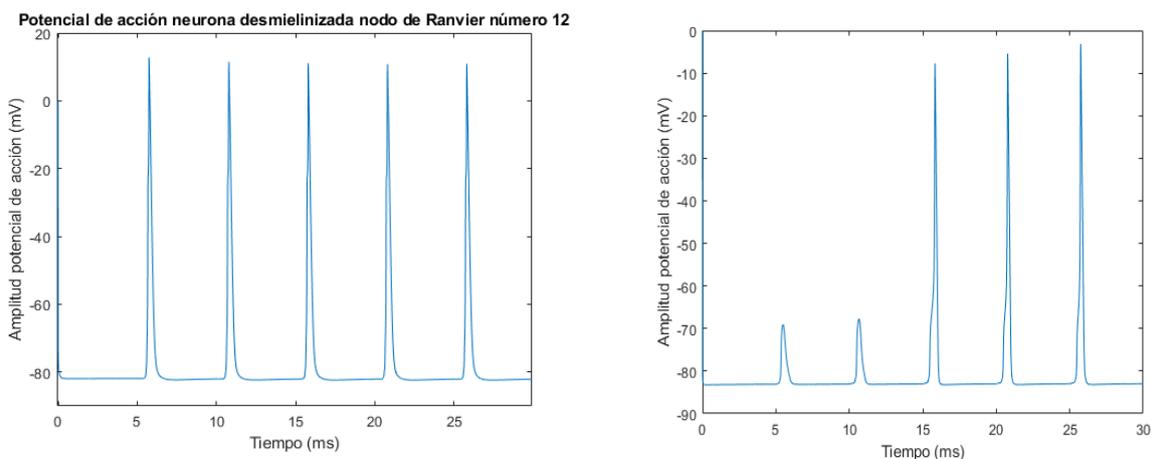


Figura 28: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 9 micras de grosor

Con una reducción de 1149 a 1140 micras se ha materializado un bloqueo parcial de la conducción, donde sólo los tres últimos estímulos han sido supraumbrales y han originado PA. Adicionalmente, la

morfología del potencial de acción se ha visto notoriamente alterada (el potencial parece más estrecho y presenta una breve meseta que ralentiza la despolarización).

Type	Myelinated	Transversal demyelination (G= 0,7)	Transversal demyelination (G= 0,8)	Transversal demyelination (G= 0,9)	Longitudinal demyelination (l=1140)	Combined demyelination
Axon length (cm)	0.115	0.115	0.115	0.115	0.115	0.115
Action potential duration (ms)	0.024	0.028	0.032	0.06	0.09	-
Propagation velocity (m/s)	47.91666667	41.07142857	35.9375	19.16666667	12.77777778	-

Tabla 18: Velocidad de propagación axonal para distintos estados de mielinización.

La Tabla 18 expone la velocidad de propagación del potencial de acción en cada uno de los distintos estados de desmielinización. A efectos de este análisis se ha incluido un caso adicional: el de la desmielinización combinada. En este caso, se agregan ambos tipos de desmielinización (G Ratio de 0.8 y longitud de vaina de 1140) para simular un deterioro de la vaina de mielina más ajustado a la realidad de muchos casos patológicos. El bloqueo de la conducción en este caso particular es total.

5.2 Resultados del modelo completo

Debido a las cuantiosas similitudes entre varios tipos de neuronas autoexcitables, y para evitar que el presente Trabajo de Fin de Máster adquiera una extensión innecesariamente excesiva, se han tomado únicamente las neuronas tipo 1 y 3 como representativas de dicha categoría. Los resultados obtenidos se han constatado como extrapolables a los provistos por el resto de las neuronas del mismo tipo.

5.2.1 Resultados del modelo completo: desmielinización en el axón en neuronas auto excitables

TIPO 1

- G ratio = 0.6

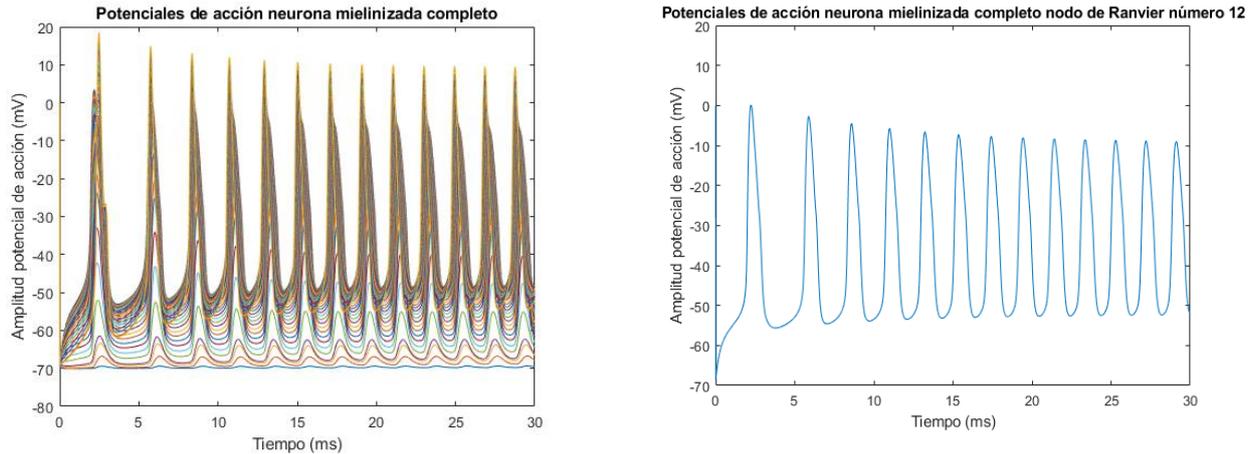


Figura 29: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 sana

En este primer caso (ver Figura 29) se muestran todos los potenciales de acción a efectos de comprobación de que la propagación de los PA se ha materializado convenientemente en todos los compartimentos. Se trata de un modelo de neurona auto excitable, por lo que no requiere ninguna corriente de estímulo ni tiene sentido valorar su impacto o evolución.

La neurona analizada en este primer caso presenta una amplitud estacionaria situada en torno a los -9 mV y un total de 13 potenciales de acción autogenerados. La frecuencia de estos PAs, dados los 30 milisegundos (ms) de simulación, es de 433.3 Hz; estando dotados de una morfología y periodicidad correctas y ajustadas a los resultados esperables. El primer potencial de acción posee una amplitud ligeramente más alta, pero a partir del segundo potencial su valor se va atenuando hasta consolidar su estabilidad en el estrecho rango de los -8 a -9 mV.

- G Ratio = 0.7

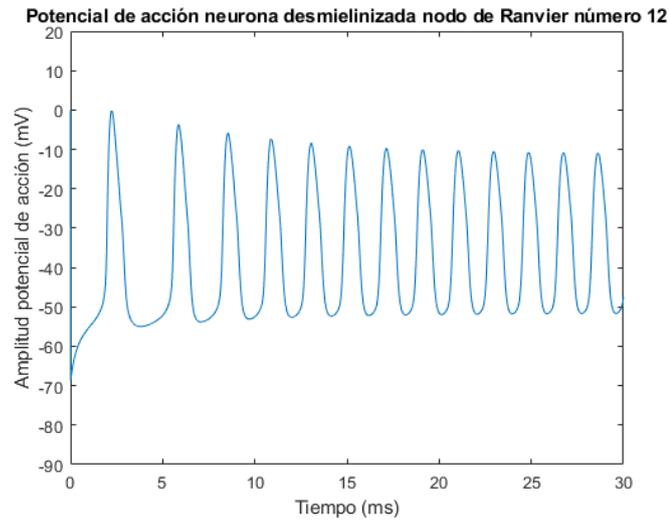


Figura 30: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización leve

La morfología de los PA examinados en la Figura 30 apenas varía pese al grado de desmielinización leve, aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los -10/-11 mV. La frecuencia de auto excitación tampoco se ha visto alterada. Hay más potenciales, pero con menor amplitud.

- G Ratio = 0.8

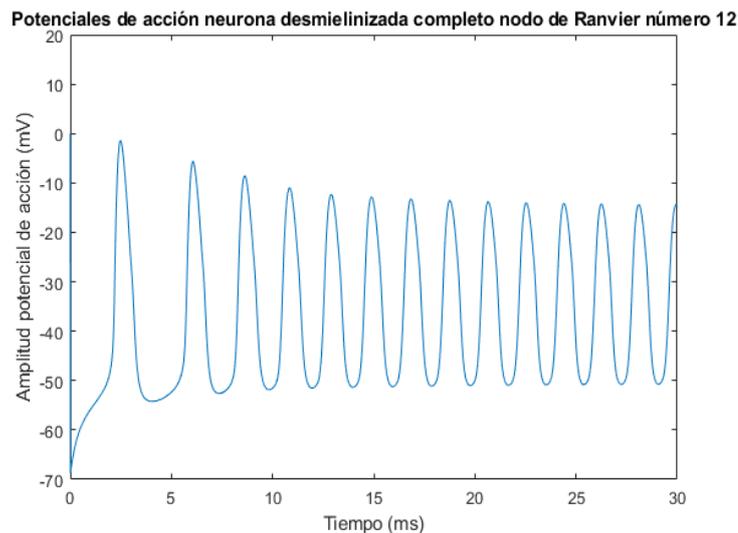


Figura 31: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización moderada

La morfología de los PA apenas varía en la Figura 31 con un grado de desmielinización moderado, aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los -14/-15 mV. La frecuencia de auto excitación sí ha crecido hasta los 450 Hz. Hay más potenciales, pero con

menor amplitud. El potencial de reposo se ha incrementado de forma significativa con respecto a la neurona fisiológicamente sana, pese a que no existe una diferencia excesivamente marcada respecto de su estado en la desmielinización leve.

- G Ratio = 0.9

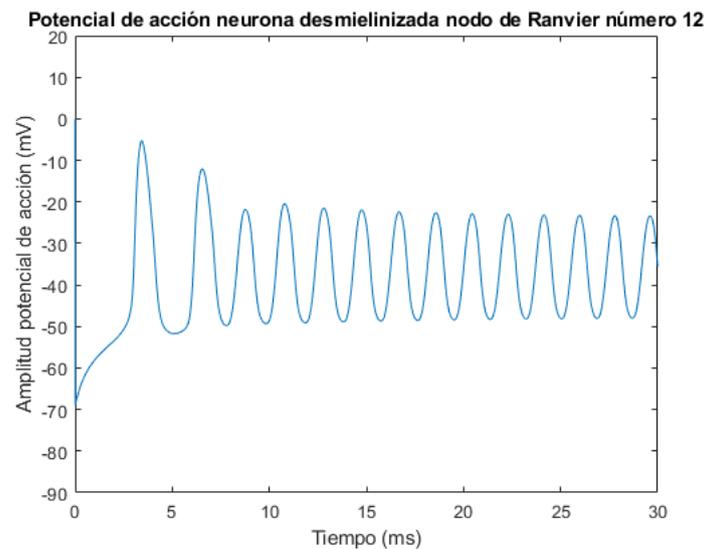


Figura 32: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización severa

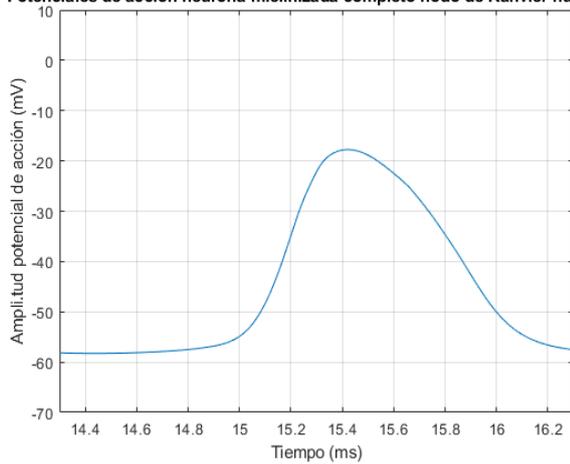
La morfología de los PA observados en la Figura 32 sigue sin experimentar modificaciones significativas con un grado de desmielinización severo, aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los -23 mV. La frecuencia de auto excitación tampoco ha variado respecto del caso anterior. De nuevo se registran más PA, pero con una amplitud tan baja que su propagación resultaría mucho más complicada que en el estado fisiológico o grados de desmielinización más leves; pudiendo incentivar bloqueos de conducción en determinados casos.

Adicionalmente, la tendencia observada en fases previas respecto del potencial de membrana en reposo se verifica con más claridad: el potencial de reposo se ha elevado hasta hallarse por encima de los -50 mV. En la Figura 33 se analiza con mayor nivel de detalle la morfología del PA propagado en el NR de un compartimento distinto (el número 6).

G_ratio= 0,6

G_ratio= 0,9

Potenciales de acción neurona mielinizada completo nodo de Ranvier número 6



Potenciales de acción neurona mielinizada completo nodo de Ranvier número 6

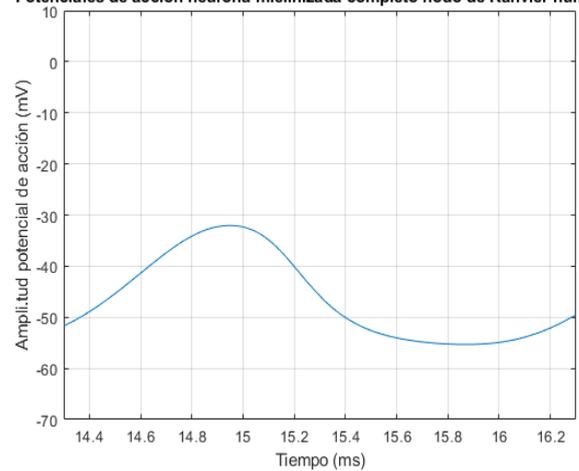


Figura 33: Comparación de potenciales de acción entre el estado sano y el patológico (grado severo de desmielinización).

Comparando los potenciales de acción originados en el mismo intervalo de tiempo (entre 14.3 y 16.3 segundos), se verifica que éste se genera con mayor antelación (y menor amplitud) en la neurona sustancialmente desmielinizada que en la célula fisiológicamente sana. Asimismo, la forma del potencial difiere entre ambas, siendo más ondulada y presentando menor meseta durante la fase de repolarización en la neurona muy desmielinizada.

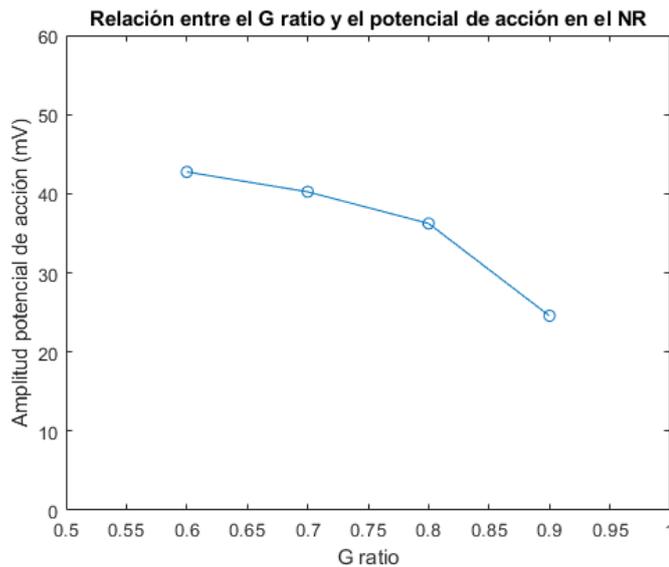


Figura 34: Relación entre el G Ratio y el potencial de acción conducido en el Nodo de Ranvier de una neurona tipo 1.

Del gráfico anterior (Figura 34) se desprende que la amplitud del PA comienza a disminuir de manera apreciable en la desmielinización leve. Esta reducción se agrava para niveles más avanzados de este fenómeno (especialmente con la desmielinización severa).

En cuanto a la desmielinización transversal, con una reducción de 1149 a 1130 y 1120 micras respectivamente en la longitud de la VM, la evolución de los PA se inspecciona minuciosamente en la Figura 35.

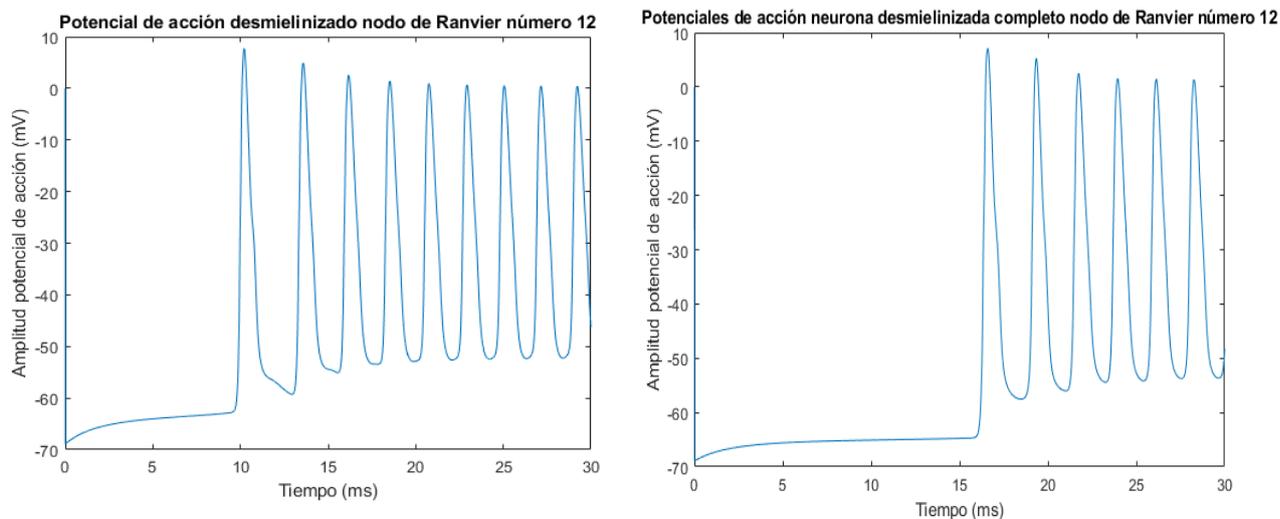


Figura 35: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización longitudinal de 19 micras de longitud (izquierda) y de 29 micras (derecha)

La minoración de la longitud de la vaina para una desmielinización longitudinal de 19 micras de mielina provoca un bloqueo inicial de la conducción hasta los primeros 10 ms. A partir de ahí, se desencadenan unos potenciales de acción con mayor amplitud promedio que en una neurona sana (en torno a los 1.4mV, frente a los -9mV en una neurona completamente mielinizada). Para una disminución hasta 1120 micras de longitud, el retardo en la generación del primer PA se extiende más allá de los 15 ms:

Type	Myelinated	Transversal demyelination (G= 0,7)	Transversal demyelination (G= 0,8)	Transversal demyelination (G= 0,9)	Longitudinal demyelination (l=1130)	Longitudinal demyelination (l=1120)	Combined demyelination	Demyelination with ionic alteration
Axon length (cm)	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955
Action potential duration (ms)	0,305	0,36	0,47	0,695	1,235	2,25	1,15	-
Propagation velocity (m/s)	64,09836066	54,30555556	41,59574468	28,1294964	15,82995951	8,688888889	1,7	-

Tabla 19: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización

En la Tabla 19 se pueden observar los resultados obtenidos acerca de la velocidad de propagación de los PA. Para la realización de esta tabla de ha incorporado un nuevo caso, dada la naturaleza del modelo completo: la desmielinización con alteración iónica (*Demyelination with ionic alteration*). Ya que esta formulación del modelo permite reproducir rigurosamente los cambios electrofisiológicos que experimentan los axones cuando pierden su cobertura de mielina, se ha añadido este efecto para

analizar cómo una desmielinización longitudinal ($l=1130$) afecta realmente a la velocidad de conducción en la sección de axón completamente despojada de mielina. La densidad de canales iónicos en un área de axón mielinizado es, como máximo, de $25 \mu\text{m}^2$ (Franssen, 2019).

En la Figura 36 se observa una tendencia prácticamente lineal entre el G ratio y la velocidad de propagación de los PAs en el NR; siendo la relación entre ambas magnitudes inversamente proporcional. En la Figura 37 se verifica la progresión descendente de la velocidad de propagación a mayor grado de deterioro transversal o longitudinal de la VM.

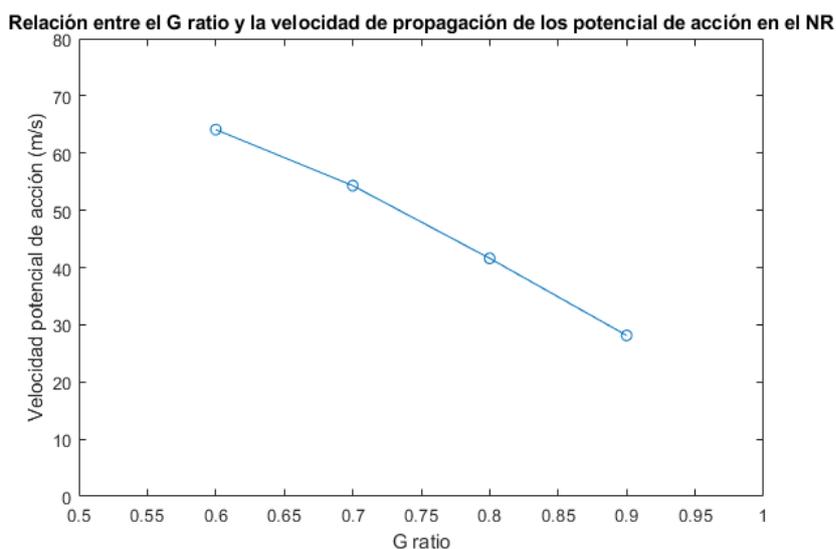


Figura 36: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier

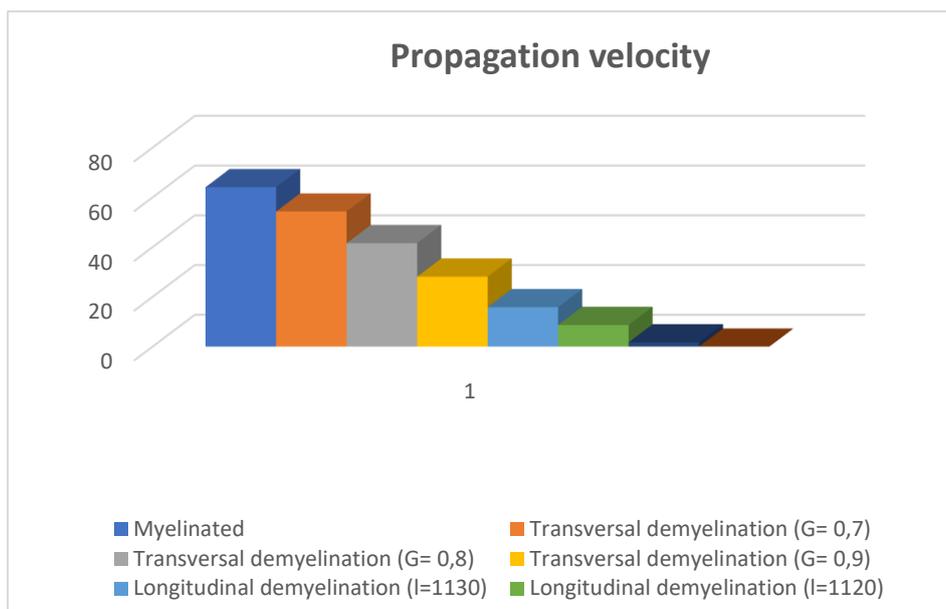


Figura 37: Representación gráfica de la propagación axonal para distintos estados de mielinización en una neurona tipo 1

TIPO 3

- G ratio = 0.6

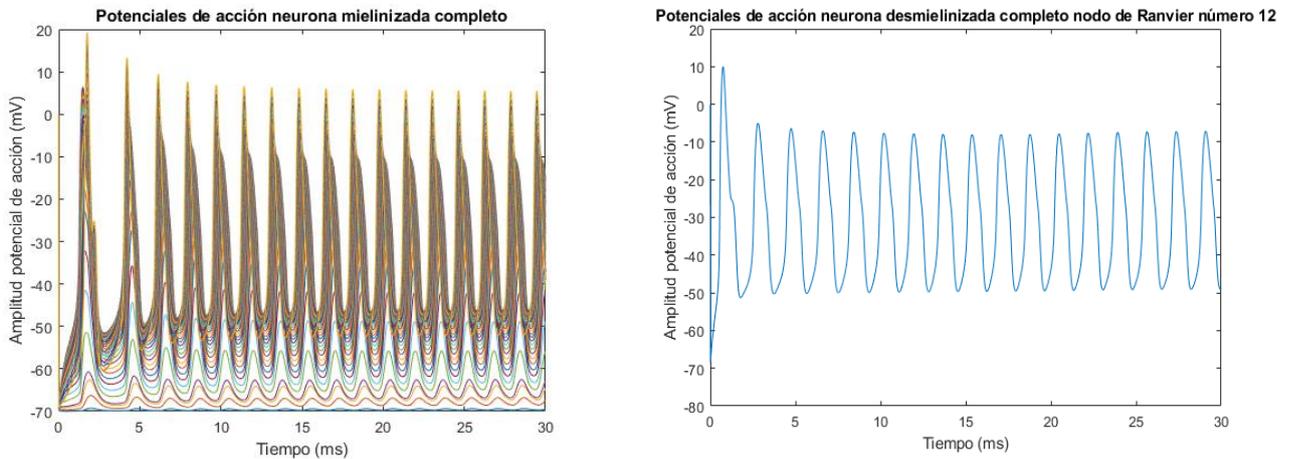


Figura 38: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 sana

En este primer caso (Figura 38) se muestran todos los potenciales de acción a efectos de comprobación de que la propagación de los potenciales de acción se ha materializado convenientemente en todos los compartimentos. Se trata de otro modelo de neurona auto excitable (neurona estrellada espinosa), por lo que tampoco requiere ninguna corriente de estímulo.

La neurona analizada en este primer caso presenta una amplitud estacionaria situada en torno a los -12/-13 mV, y un total de 16 potenciales de acción autogenerados. La frecuencia de estos PAs, dados los 30 milisegundos (ms) de simulación, es de 566.7 Hz; estando dotados de una morfología y periodicidad correctas y ajustadas a los resultados esperables. El primer PA posee una amplitud notablemente más alta, pero a partir del segundo potencial su valor se va atenuando hasta estabilizarse en el rango previamente indicado.

- G Ratio = 0.7 (desmielinización leve)

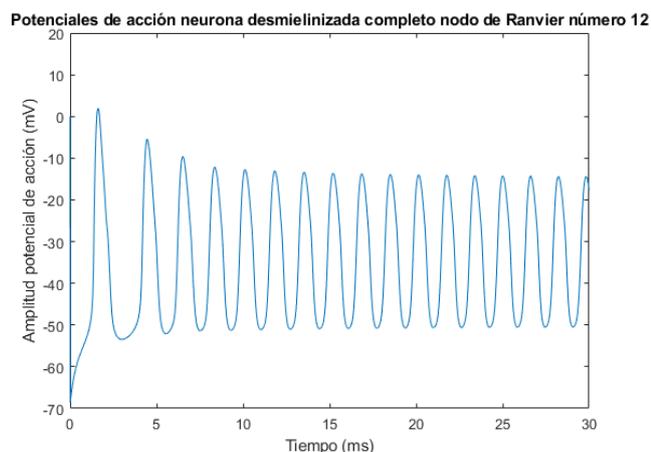


Figura 39: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 con desmielinización leve

La morfología de los potenciales de acción apenas varía con un grado de desmielinización leve (ver Figura 40), aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los -14/-15 mV. La frecuencia de auto excitación ha aumentado levemente hasta los 550 Hz. Hay más potenciales, pero con menor amplitud aparente.

- G Ratio = 0.8 (desmielinización moderada)

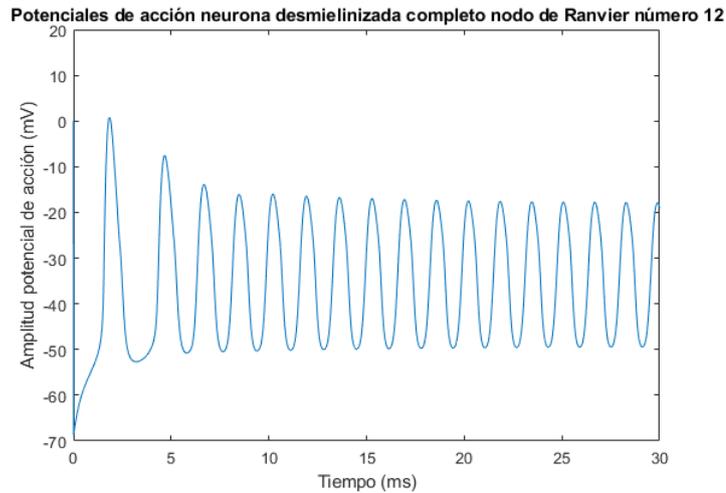


Figura 40: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 con desmielinización moderada

La morfología de los potenciales de acción apenas varía con un grado de desmielinización moderado (ver Figura 40), aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los -17/-18 mV. La frecuencia de auto excitación sí ha cambiado hasta los 450 Hz. De nuevo se generan más potenciales, pero con menor amplitud. El potencial de membrana en reposo ya ha aumentado su valor por encima de los -50 mV.

- G Ratio = 0.9 (desmielinización severa)

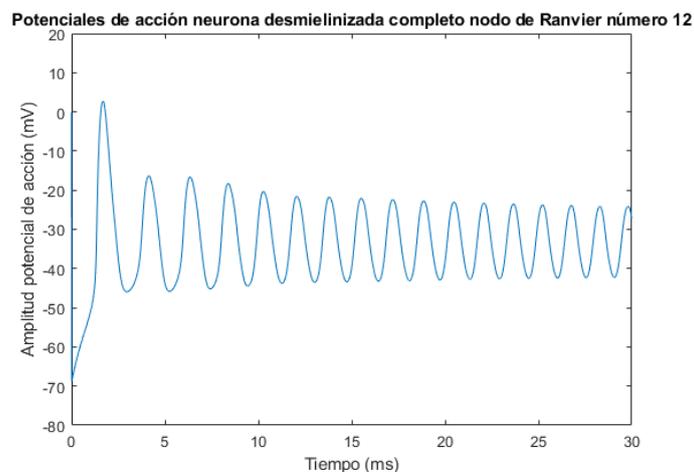


Figura 41: Potenciales de acción de una neurona tipo 3 con desmielinización severa

La morfología de los PA no ha experimentado modificaciones significativas con un grado de desmielinización severo (ver Figura 41). Los PA sí que han adquirido una menor amplitud (situados en torno a los -25mV). La frecuencia de auto excitación no ha variado respecto del caso anterior. De nuevo se registran más PA que en la neurona sana.

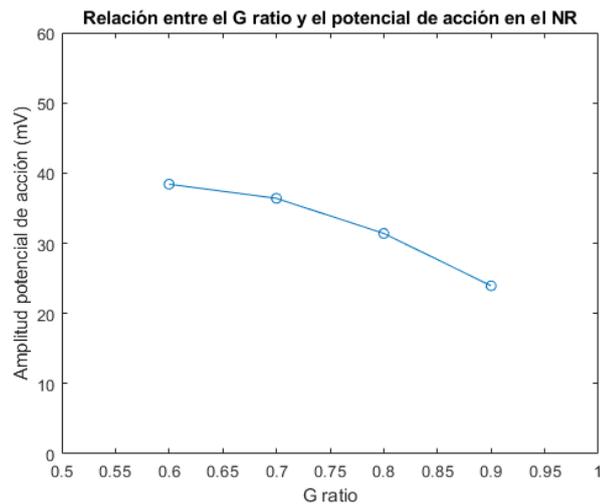


Figura 42: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 3

Como en la mayoría de los casos estudiados, la relación entre el G ratio y la amplitud del PA en el nódulo de Ranvier es inversamente proporcional (ver Figura 42); siendo lineal para grados moderados a severos de desmielinización, y menos abrupta a niveles más leves.

En cuanto a la desmielinización transversal, con una reducción de 1149 a 1130 y 1120 micras respectivamente en la longitud de la vaina de mielina, los PA resultantes se muestran en la Figura 43.

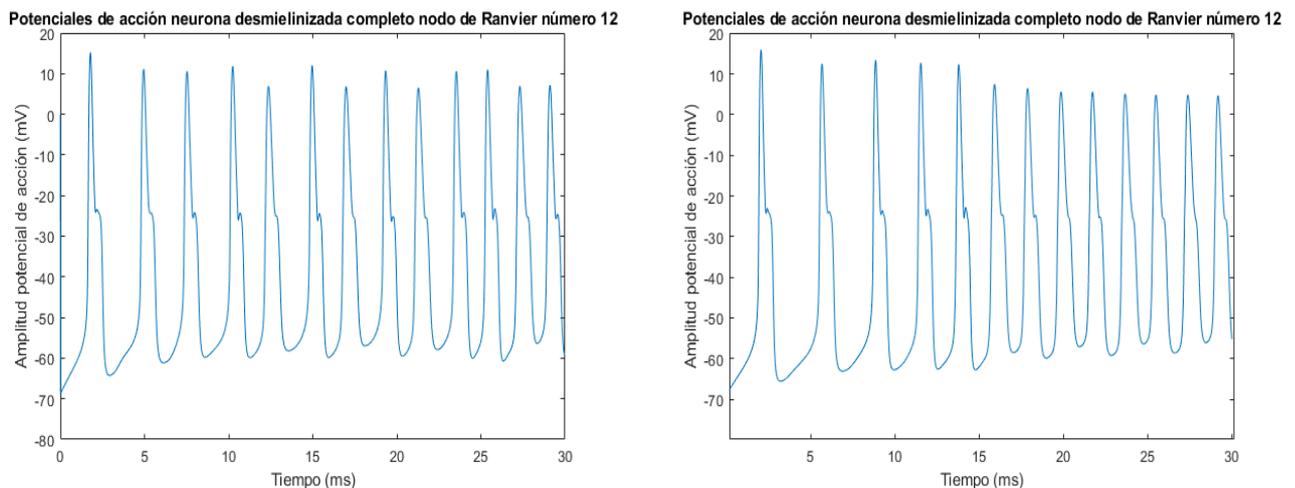


Figura 43: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de longitud (izquierda) y de 29 micras (derecha)

En el primer caso, se desencadenan unos potenciales de acción con mayor amplitud promedio que en una neurona sana (en torno a los 10.4mV, frente a los -9mV en una neurona completamente mielinizada), aunque su valor no se estabilice en ningún momento y se vuelva altamente fluctuante. La forma de los PA también se distorsiona ligeramente, viéndose agravado este efecto para una disminución hasta 1120 micras de longitud de la VM. Para una desmielinización de 29 micras de longitud, en cambio, sí se alcanza una estabilidad aproximada en la amplitud de los PA en torno a los 5mV a partir de los 20 segundos.

Type	Myelinated	Transversal demyelination (G= 0,7)	Transversal demyelination (G= 0,8)	Transversal demyelination (G= 0,9)	Longitudinal demyelination (l=1130)	Longitudinal demyelination (l=1120)	Combined demyelination	Demyelination with ionic alteration
Action potential duration (ms)	1,71	1,78	1,75	1,55	1,8	1,82	1,78	-
Propagation velocity (m/s)	11,43	10,98	11,17	12,61	10,86	10,74	10,98	-

Tabla 20: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización

La evolución de la velocidad de propagación se muestra en la Tabla 20. A efectos de este análisis se ha incluido un caso adicional: el de la desmielinización combinada. En este caso, se agregan ambos tipos de desmielinización (G Ratio de 0.8 y longitud de vaina de 1130) para simular un deterioro de la vaina de mielina más ajustado a la realidad de muchos casos patológicos. El bloqueo de la conducción en este caso particular es total.

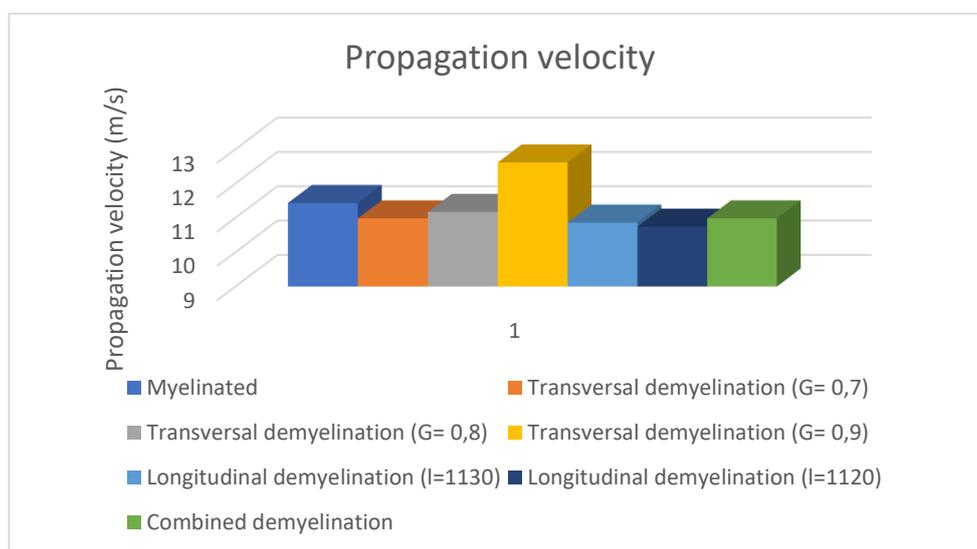


Figura 44: Representación gráfica de la propagación axonal para distintos estados de mielinización en una neurona tipo 3

La evolución de la velocidad de propagación en este tipo de neurona no es perfectamente descendente, sino que registra fluctuaciones de signo opuesto en muchos casos (ver Figura 44). La propagación del PA se acelera con una desmielinización leve, disminuye para la moderada y se desploma para un grado de deterioro severo. La desmielinización transversal presenta el efecto de reducir sensiblemente la velocidad de propagación, aunque cuando esta desmielinización longitudinal aumenta, termina por adquirir una situación de estabilidad. La desmielinización combinada disminuye

ligeramente la velocidad de propagación del PA. En la Figura 45 se puede apreciar la relación existente entre el NR y el G Ratio; muy diferente de la observada en la neurona de tipo 1.

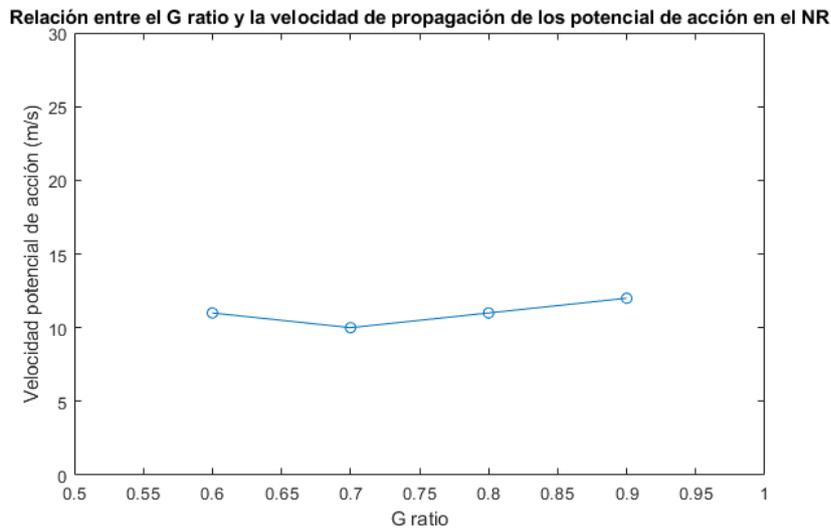


Figura 45: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier

5.2.2 Resultados del modelo completo: desmielinización en el axón en neuronas no auto excitables

TIPO 4

- G ratio = 0.6

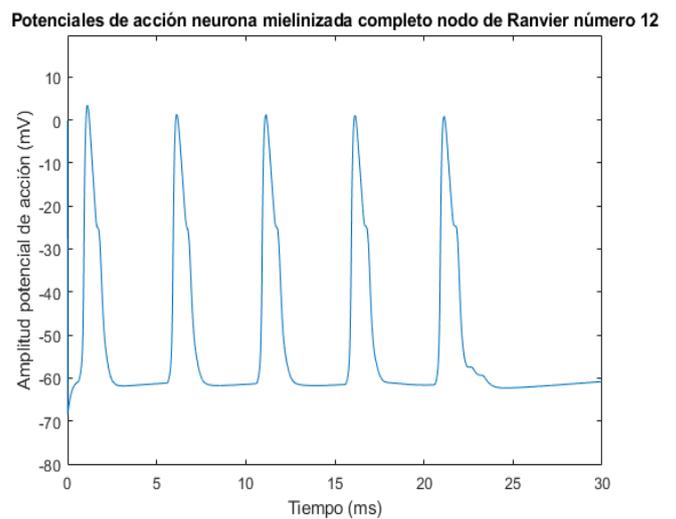
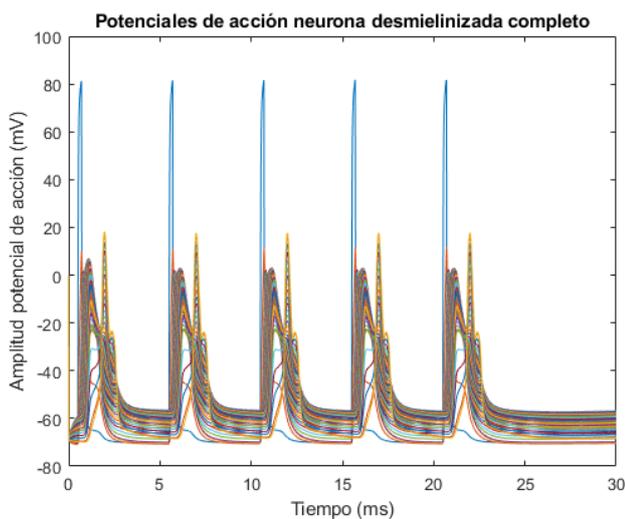


Figura 46: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 sana

En este primer caso (ver Figura 46) se muestran todos los PA a efectos de verificación de que la propagación de los potenciales de acción se ha producido satisfactoriamente en todos los

compartimentos. Se trata de un modelo de neurona no auto excitable (células piramidales de estallido intrínseco), por lo que precisan de una corriente de estímulo previa que desencadene la despolarización dendrítica y la generación del PA.

La neurona analizada en este primer caso presenta una amplitud estacionaria situada en torno a los 2.5 mV, y se aprecian claramente los 5 estímulos aplicados. Para una frecuencia de estímulo de 200 Hz, una amplitud de -100 nA y una duración de 200 μ s, el primer potencial de acción posee una amplitud ligeramente más alta; pero a partir del segundo potencial consolida su estabilidad. El umbral de amplitud de la estimulación se sitúa en este caso en los 50 nA de amplitud, *ceteris paribus*.

- G Ratio = 0.7 (desmielinización leve)

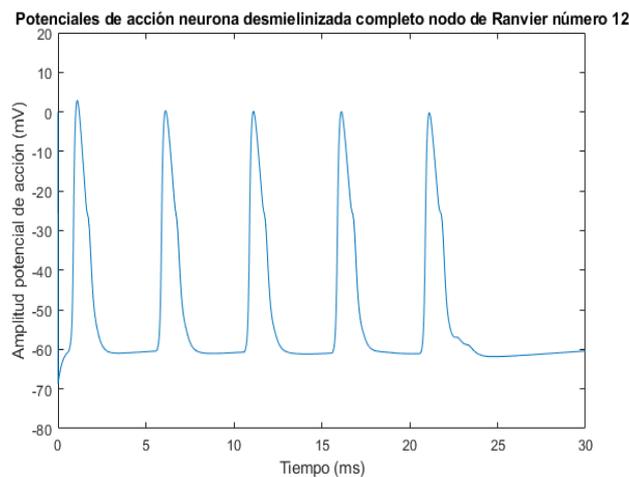


Figura 47: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización leve

La morfología de los PA apenas varía con un grado de desmielinización leve (ver Figura 47), aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los -14/-15 mV.

- G Ratio = 0.8 (desmielinización moderada)

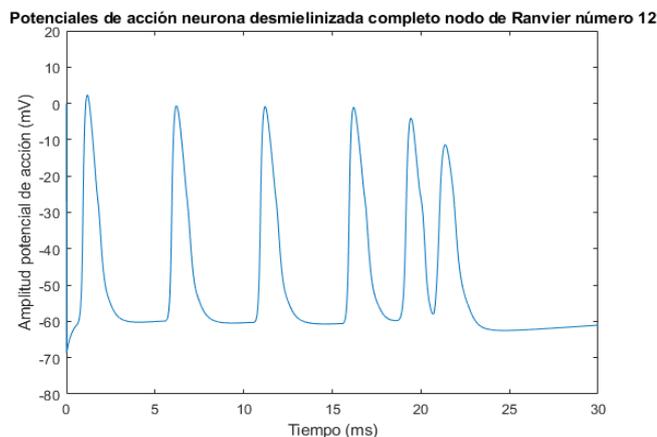


Figura 48: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización moderada

La morfología de los PA apenas varía con un grado de desmielinización moderado (ver Figura 48), aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los -17/-18 mV. El potencial de membrana en reposo ya ha aumentado su valor por encima de los -60 mV. Ha aparecido un sexto PA ectópico consecutivo respecto del último, el cual también adelanta su generación.

- G Ratio = 0.9 (desmielinización severa)

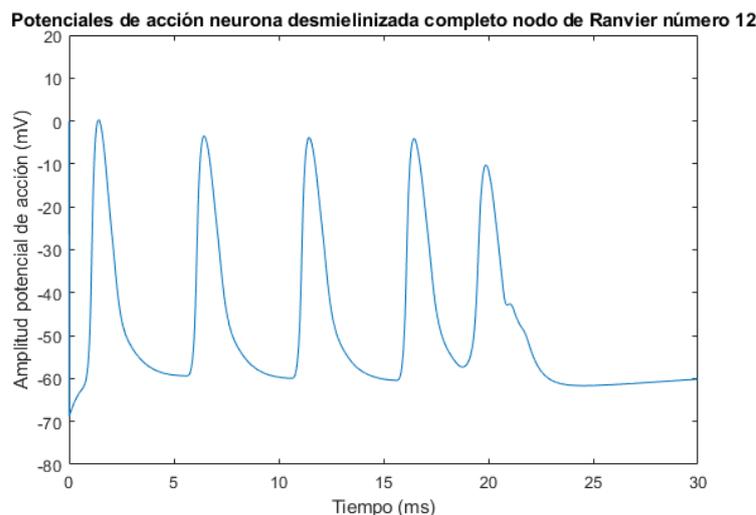


Figura 49: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización severa

La morfología de los PA sigue experimentando modificaciones significativas con un grado de desmielinización severo (ver Figura 49), adquiriendo una secuencia a partir de la cual existe una alternancia entre un PA de mayor amplitud (situado en torno a los -21/-22 mV) y otro de menor amplitud (que oscila en torno a los -31/-32 mV). De nuevo se registran más potenciales de acción que en la neurona sana, pero muchos de ellos dotados de una amplitud tan baja que su propagación resultaría mucho más complicada que en el estado fisiológico o grados de desmielinización más leves; promoviendo potenciales bloqueos de conducción. El potencial de membrana en reposo alcanza los -46 mV, lo cual favorece la excitabilidad celular.

Gráficamente, la conexión entre el G Ratio y la amplitud del PA en este tipo neuronal puede resumirse en la Figura 50.

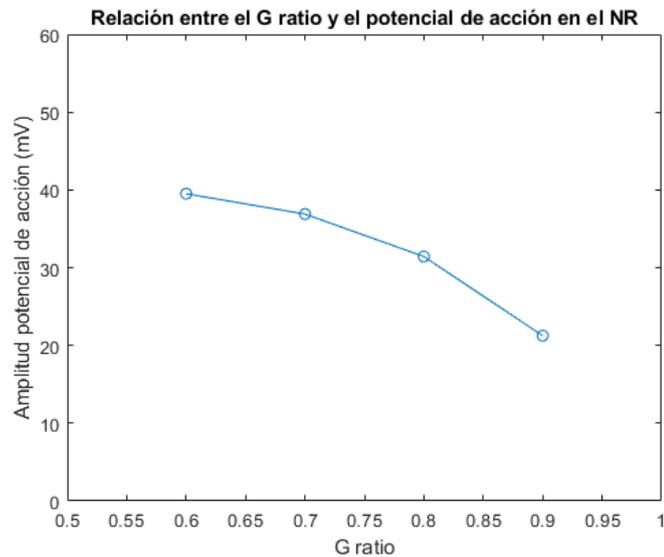


Figura 50: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 4.

En este caso se pueden apreciar tres tramos muy diferenciados en función del grado de desmielinización, pese a que en todos ellos disminuye la amplitud del PA a mayor valor del G ratio. En la desmielinización leve, la amplitud disminuye ligeramente; mientras que su reducción crece en la desmielinización moderada, y la pendiente se torna notablemente más abrupta para una desmielinización severa (la amplitud del PA se ha reducido aproximadamente en un 50%).

En cuanto a la desmielinización longitudinal, con una reducción de 1149 a 1130 micras y a 1120 en la longitud de la vaina de mielina, el PA resulta en las gráficas presentadas en la Figura 51.

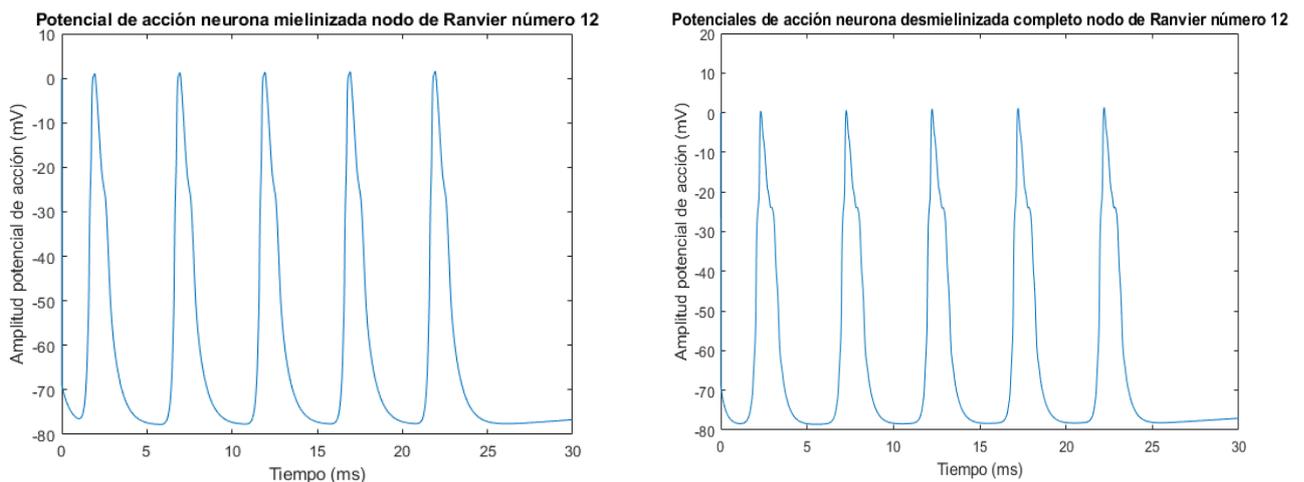


Figura 51: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 (izquierda) y 29 micras de grosor (derecha)

Para una disminución hasta 1120 micras de longitud, el retardo en la generación del primer PA se prolonga ligeramente y su morfología cambia.

Type	Myelinated	Transversal demyelination (G= 0,7)	Transversal demyelination (G= 0,8)	Transversal demyelination (G= 0,9)	Longitudinal demyelination (l=1130)	Longitudinal demyelination (l=1200)	Combined demyelination (l= 1130, Gratio= 0.8)
Propagation velocity (m/s)	39,49	36,89	31,43	21,25	11,10	5,51	11,50

Tabla 21: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización

En cuanto al estudio cuantitativo de la velocidad de propagación, sus principales resultados se hallan contenidos en la Tabla 21. En la neurona de tipo 4, se registra una reducción progresiva de la velocidad de propagación del PA cuanto mayor es el grado de desmielinización; tanto transversal (ver Figura 50: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 4.) como longitudinal. El mínimo de velocidad de propagación se alcanza para una longitud de vaina de mielina de 1200 (frente a los 1149 originales), y la desmielinización combinada no afecta a la velocidad tanto como el efecto aislado de la desmielinización transversal hasta 1130 micras.

Gráficamente, la evolución de la velocidad de propagación del PA respecto del G ratio se ilustra en la Figura 52.

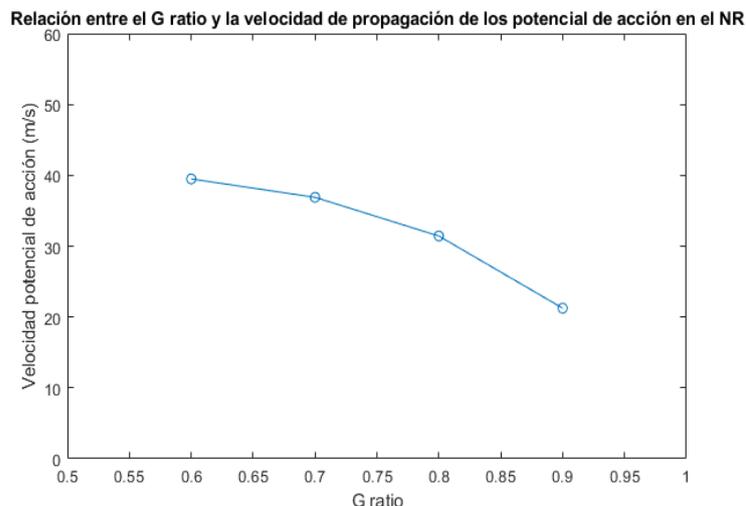


Figura 52: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier

En la desmielinización longitudinal, de nuevo es la desmielinización severa la que contrae con mayor intensidad la velocidad de propagación del PA.

TIPO 5

G ratio = 0.6

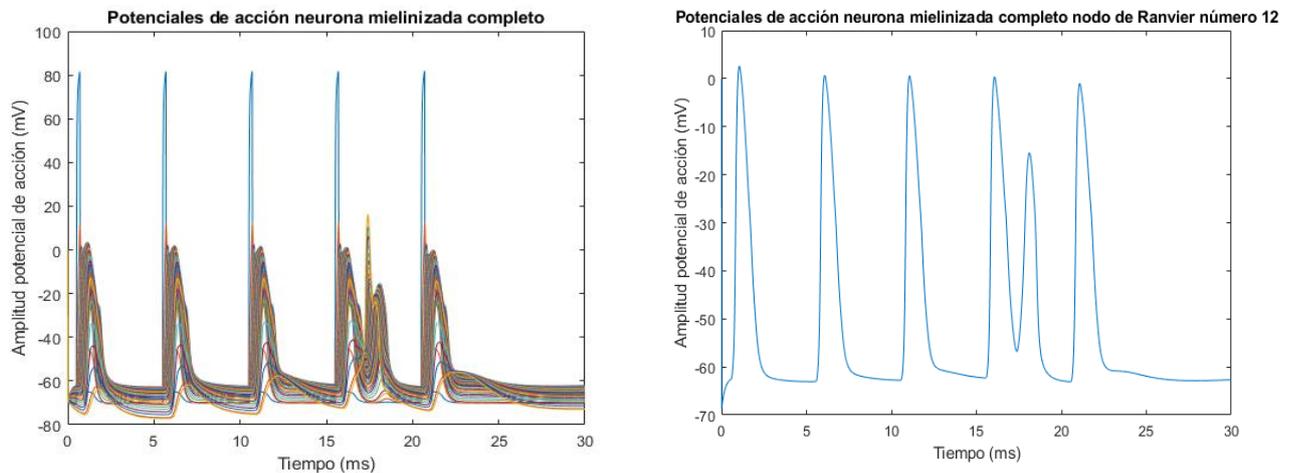


Figura 53: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 sana

En este primer caso (Figura 53) se muestran todos los PA a efectos de verificación de que la propagación de los potenciales de acción se ha producido satisfactoriamente en todos los compartimentos. Se observan los cinco estímulos con claridad, pero en el cuarto potencial de acción aparece una anomalía: un potencial de acción ectópico, de menor amplitud y duración, que transcurre casi inmediatamente después del anterior sin permitir a la neurona el retorno al potencial de membrana en reposo. Se trata de un modelo de neurona no auto excitable (células piramidales de estallido regular), por lo que precisan de una corriente de estímulo previa que desencadene la despolarización dendrítica y la generación del PA.

La neurona analizada en este primer caso presenta una amplitud estacionaria situada en torno a los 2.5 mV, y se aprecian claramente los 5 estímulos aplicados. Para una frecuencia de estímulo de 200 Hz, una amplitud de -100 nA y una duración de 200 μ s, el primer potencial de acción posee una amplitud ligeramente más alta; mientras que el segundo y el tercero adquieren la misma amplitud. En el cuarto se materializa el surgimiento de un potencial de acción adicional consecutivo, de unos -16mV de amplitud; al tiempo que el último PA desciende su amplitud levemente por encima de los 0mV. El umbral de amplitud de la estimulación se sitúa en este caso en los 40 nA de amplitud (en valor absoluto), *ceteris paribus*. Si se estimula al doble de frecuencia, la neurona manifiesta una evolución en su potencial de membrana que se puede examinar en la Figura 54.

Potenciales de acción neurona mielinizada completo nodo de Ranvier número 12

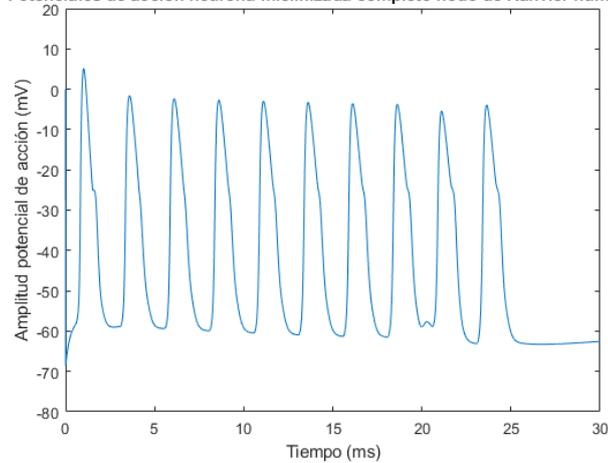


Figura 54: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 sana estimulada a 400 Hz

- G Ratio = 0.7 (desmielinización leve)

Potenciales de acción neurona mielinizada completo nodo de Ranvier número 1

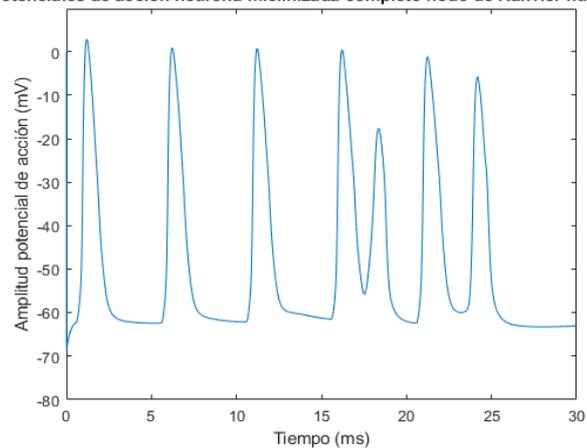


Figura 55: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 con desmielinización leve

La morfología de los PA apenas ha variado con un grado de desmielinización leve (ver Figura 55), pero aparece un segundo potencial de acción ectópico al final del último PA originado por el estímulo. La amplitud del último potencial de acción se ha reducido sustancialmente por debajo de los -1mV ; y el nuevo PA ectópico ostenta mayor amplitud que el primero que ya se observaba en el caso anterior (-6mV).

- G Ratio = 0.8 (desmielinización moderada)

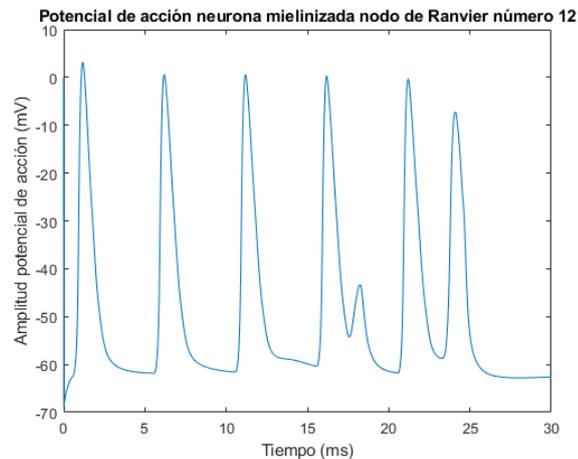


Figura 56: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 con desmielinización moderada

En este caso particular (ver Figura 56), el cuarto PA ha experimentado un cambio significativo: el PA ectópico es de una amplitud mucho menor, siendo equiparable a una despolarización fallida de muy escasa amplitud (inferior a los -42mV).

- G Ratio = 0.9 (desmielinización severa)

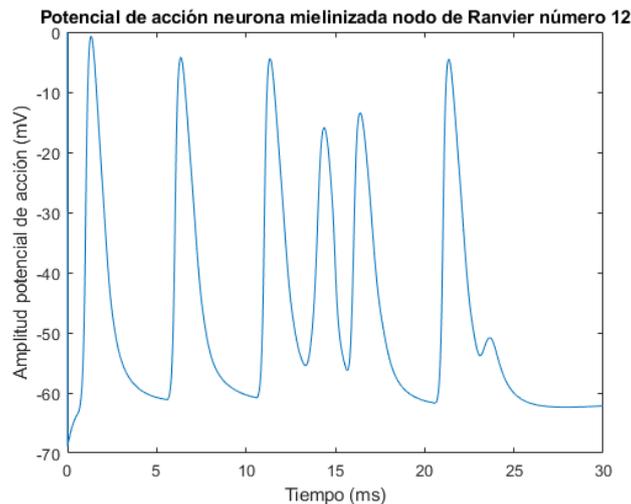


Figura 57: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 con desmielinización severa

El desorden de los PA en el caso de una desmielinización severa (ver Figura 57) es todavía más acentuado. El tercer potencial de acción presenta otros dos PA ectópicos consecutivos de amplitud creciente pero inferior al tercero; al tiempo que el último PA también posee una leve despolarización inmediatamente posterior, aunque de muy escasa amplitud (en torno a los -50mV). Gráficamente queda representado en la Figura 58.

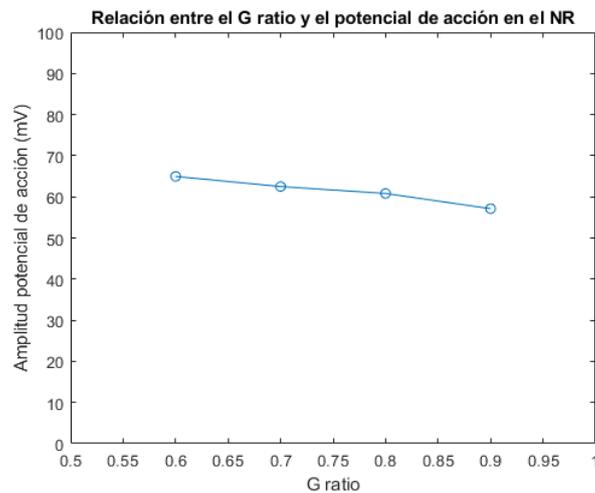


Figura 58: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 5

La evolución de la amplitud de un PA típico en una neurona de tipo 5 es descendente, aunque no tan acentuada como en otros tipos neuronales estudiados. El descenso más significativo se produce en la desmielinización severa.

En cuanto a la desmielinización longitudinal, con una disminución de 1149 a 1130 y 1120 micras de longitud de vaina de mielina, respectivamente, los PA registrados en el nodo de Ranvier se observan en la Figura 59.

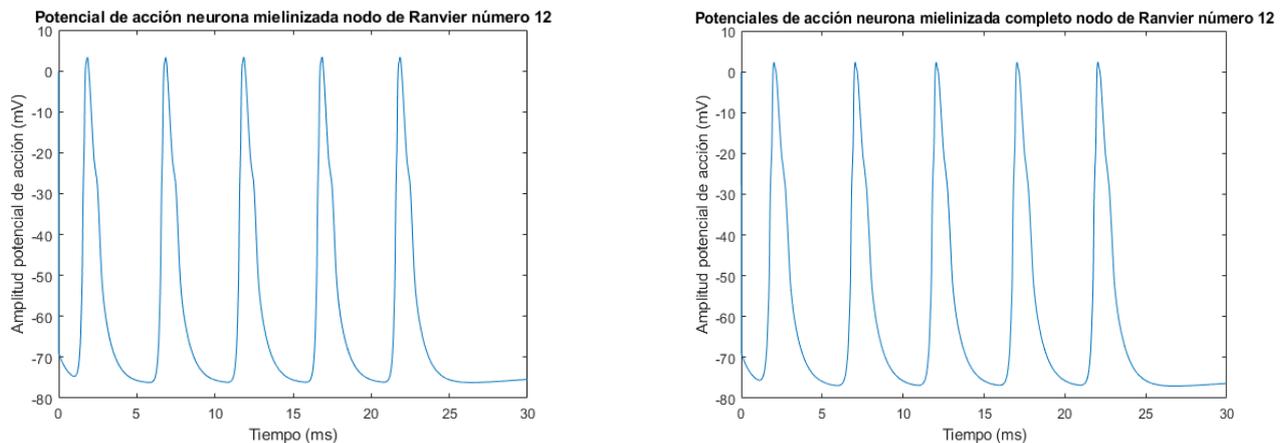


Figura 59: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización longitudinal de 19 micras de grosor (izquierda) y de 29 micras (derecha)

Para una reducción de 1149 a 1130 de longitud de vaina de mielina, la morfología de los PA ha experimentado variaciones, adoptando un pico más estrecho y un ensanchamiento posterior (en torno a los -25mV). La amplitud de los picos se sitúa en los 3-4 mV. Para una reducción de 1149 a 1120 de longitud de vaina de mielina, los potenciales observados son similares en cuanto a estructura a los proporcionados por el modelo en el caso previo, aunque la amplitud de sus picos ha descendido en torno a los 2 mV.

Type	Myelinated	Transversal demyelination (G= 0,7)	Transversal demyelination (G= 0,8)	Transversal demyelination (G= 0,9)	Longitudinal demyelination (l=1130)	Longitudinal demyelination (l=1120)	Combined demyelination	Demyelination with ionic alteration
Action potential duration (ms)	0,60	0,65	0,77	1,06	5,06	5,10	5,14	2,35
Propagation velocity (m/s)	32,58	30,08	25,56	18,53	3,86	3,83	3,80	0,00

Tabla 22: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización

Puede apreciarse que la velocidad de propagación es máxima para el caso sano (ver Tabla 22), y disminuye paulatinamente conforme se incrementa el grado de desmielinización (sea éste un proceso longitudinal o transversal). Cabe resaltar que, cuanto mayor es el G Ratio, más acusada es la reducción de la velocidad; al tiempo que, en la desmielinización combinada (G Ratio de 0.8 y longitud de vaina de mielina de 1130 micras), se experimenta una disminución de la velocidad de propagación ligeramente inferior a la que se produce únicamente mediante la desmielinización longitudinal.

Gráficamente, el G Ratio y la velocidad de propagación del PA en el NR siguen una tendencia decreciente; con una fase más gradual en la desmielinización leve, más sustancial en la moderada, y notoriamente abrupta para el grado severo (ver Figura 60).

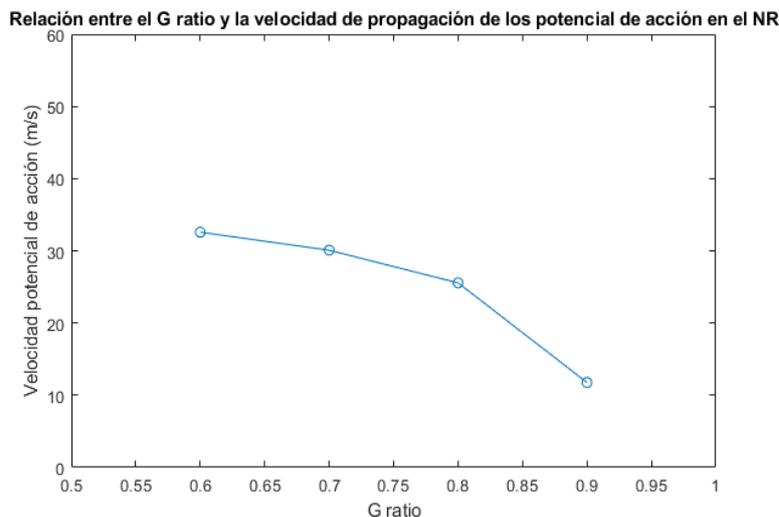


Figura 60: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier

Un parámetro relevante en la desmielinización cuya variación no ha sido tenida en cuenta en las simulaciones previas del modelo es la temperatura. La desmielinización axonal es un proceso inflamatorio que conlleva el aumento de la temperatura local debido a distintos mecanismos (respuesta inmune, apoptosis y degradación de células y moléculas tóxicas...etc); siendo este fenómeno observable en diversas patologías tales como la esclerosis múltiple (Christogianni et al., 2018) o en la propia EA (Klegeris et al., 2007).

Con el propósito de verificar la incidencia de las oscilaciones térmicas en el modelo de desmielinización, se ha evaluado en una neurona de cada tipo (neurona autoexcitable de tipo 1 y no autoexcitable de tipo 4) el efecto de un aumento de la temperatura corporal de 5°C (desde 37°C hasta 42°C). Los resultados obtenidos se presentan a continuación.

TIPO 1

- G ratio = 0.6

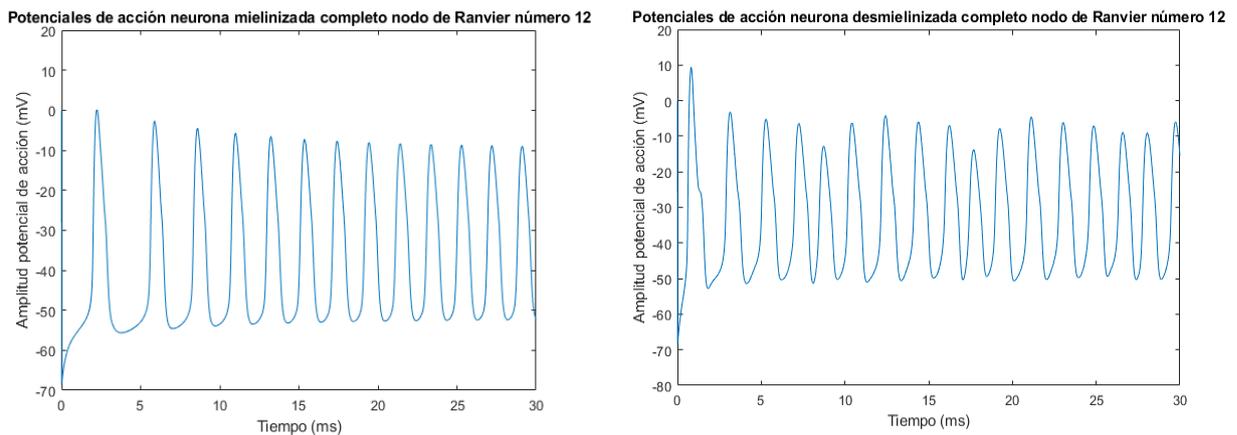


Figura 61: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 sana a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha)

En este primer caso (ver Figura 61) ya se puede apreciar que los PA se vuelven más irregulares en cuanto a amplitud y morfología a una mayor temperatura, y también incrementan su frecuencia de autogeneración (de 433 a 533Hz), manifestando una mayor excitabilidad. La amplitud del primer potencial es más elevada a mayor temperatura; y en lugar de ir descendiendo paulatinamente hasta estabilizarse, oscilan constantemente en torno a un valor promedio situado en torno a los -10mV)

- G Ratio = 0.7

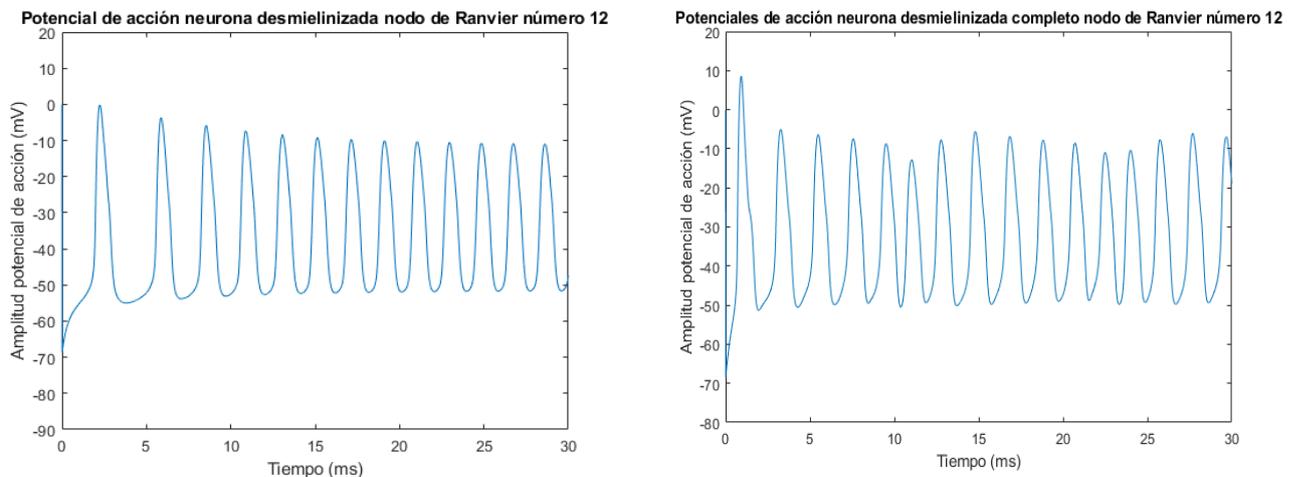


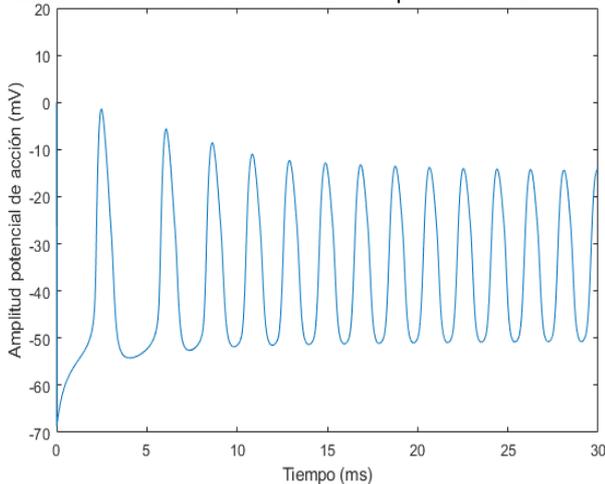
Figura 62: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización leve a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha)

La situación en la Figura 62 es muy similar al caso previo; aunque la frecuencia de autoexcitación en el caso de la neurona levemente desmielinizada a 42°C ha disminuido ligeramente hasta los 500 Hz.

Además, el primer PA se materializa con mucha más rapidez a mayor temperatura (apenas tarda un segundo).

- G Ratio = 0.8

Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12

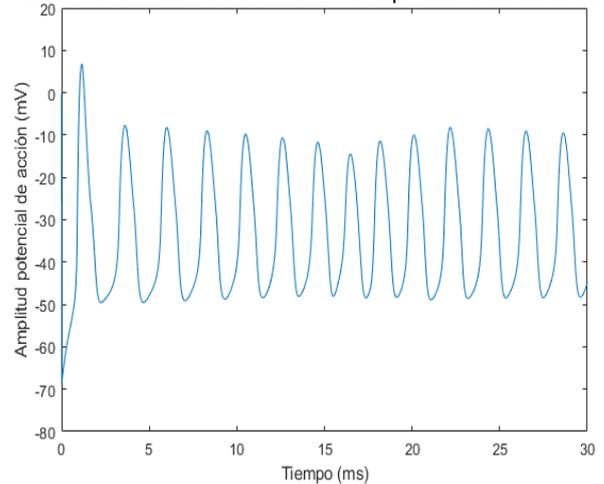
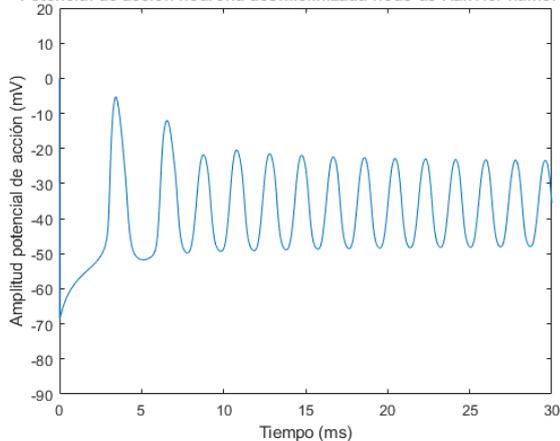


Figura 63: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización moderada a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha)

La morfología de los PA a mayor temperatura se ha uniformizado, y su amplitud es más similar en casi todos los PA (ver Figura 63); estando la mayor parte de los potenciales en torno a los -10 mV. Este valor es sustancialmente más elevado que en la neurona a temperatura estándar, donde ha descendido por debajo de los de los -14mV. La frecuencia de ambas neuronas es ya muy similar; estando en la neurona a temperatura fisiológica en los 433Hz, y en la neurona expuesta a mayor temperatura en los 466 Hz. Se acrecienta el intervalo de tiempo entre que se inicia la simulación y la neurona a temperatura normal produce el primer PA; mientras que permanece casi inalterado a mayor temperatura.

- G Ratio = 0.9

Potencial de acción neurona desmielinizada nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12

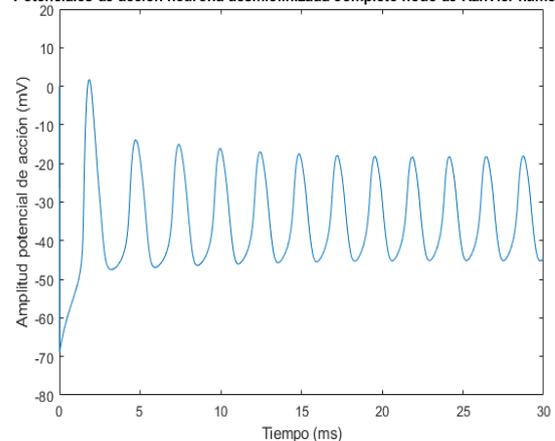


Figura 64: Potenciales de acción de una neurona tipo 1 con desmielinización severa a 37°C (izquierda) y a 5°C más (derecha)

La amplitud de los PA a mayor temperatura continúa siendo considerablemente más alta en la neurona a 42 que a 37 °C (ver Figura 64); al tiempo que el retardo en la generación del primer potencial es de

casi 4 segundos en la neurona a temperatura normal, siendo muy similar al grado de desmielinización moderada en la neurona más “caliente”. Sin embargo, la frecuencia de autoexcitación en la neurona a mayor temperatura está ya por debajo de la frecuencia sana a 37°C (400 Hz, frente a 433 Hz).

A continuación se analiza con mayor nivel de detalle la morfología del PA propagado en el NR de un compartimento distinto (el número 6) para un grado de desmielinización severo. En la Figura 65 se efectúa dicha comparativa gráfica.

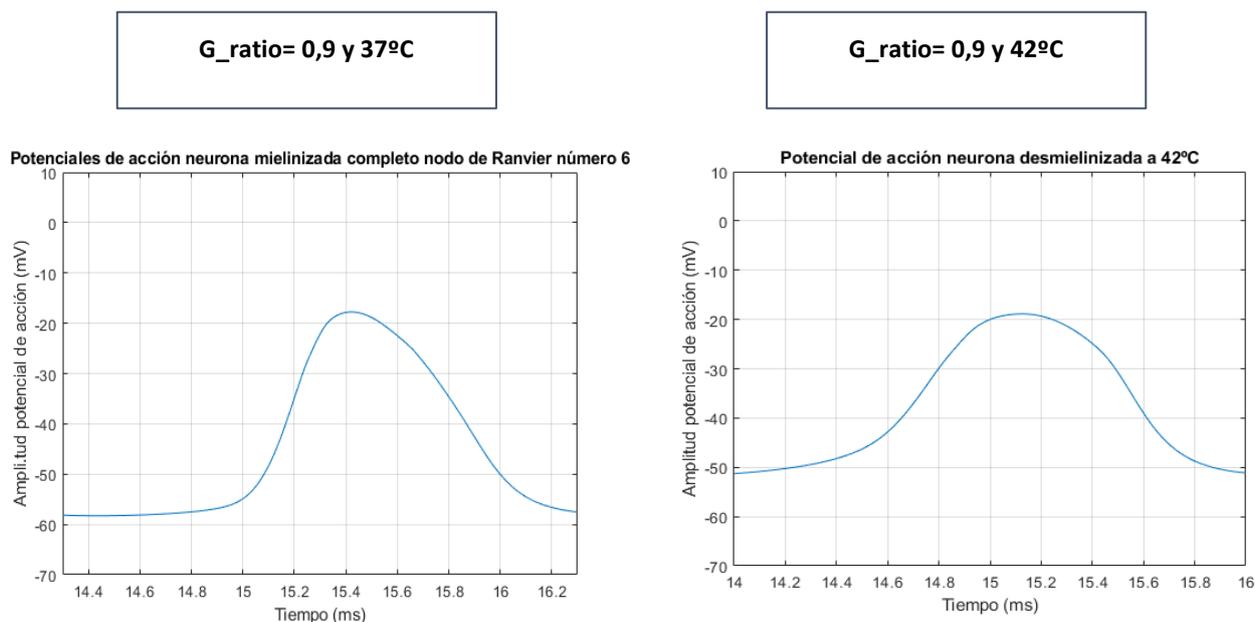


Figura 65: Comparación de potenciales de acción entre una neurona autoexcitable a 37°C y a 42°C (grado severo de desmielinización).

Comparando los PA originados en un intervalo de tiempo similar (entre 14 y 16 segundos), se verifica que éste se genera con una morfología distinta a diferente temperatura. A 37°C es menos duradero y su repolarización es más rápida, además de que su amplitud es ligeramente superior.

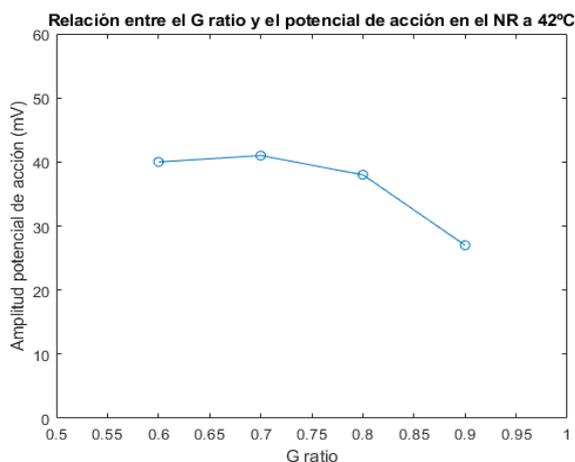


Figura 66: Relación entre el G Ratio y el potencial de acción conducido en el Nodo de Ranvier de una neurona tipo 1 a 42°C.

Del gráfico anterior (Figura 66) se desprende que la amplitud del PA comienza a disminuir de manera apreciable en la desmielinización leve. Esta reducción se agrava para niveles más avanzados de este fenómeno (especialmente con la desmielinización severa).

En cuanto a la desmielinización transversal, con una reducción de 1149 a 1130 micras en la longitud de la vaina de mielina, el PA resultante se muestra en la Figura 67.

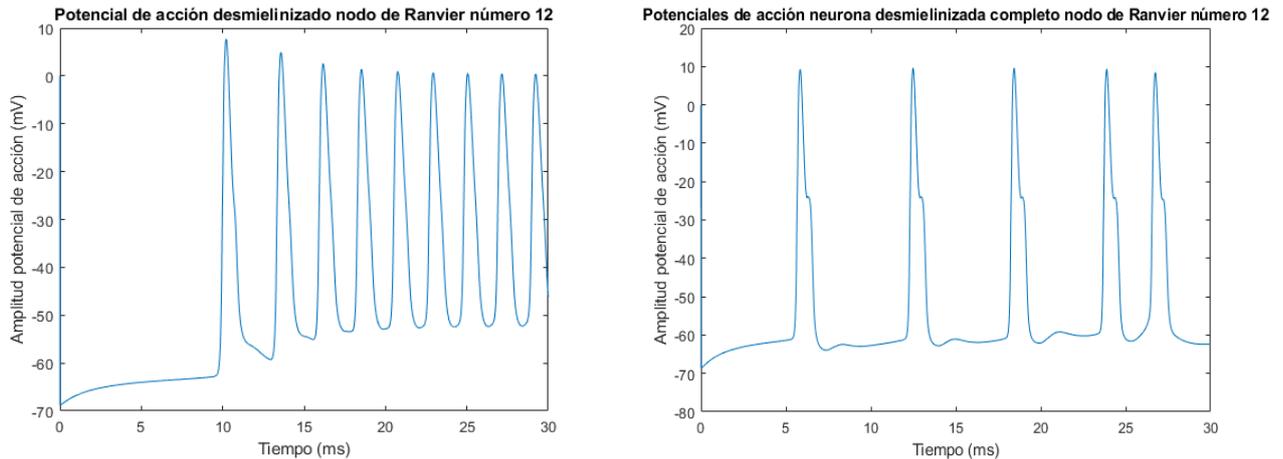


Figura 67: PA en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de grosor A 37°C (izquierda) y a 42°C (derecha)

A mayor temperatura se generan menos PA, de mayor amplitud y más espaciados en el tiempo.

Para una disminución hasta 1120 micras de longitud (ver Figura 68), el retardo en la generación del primer PA se expande en ambos casos, y la conducción en la neurona a mayor temperatura se ve mucho más obstruida (se generan la mitad de potenciales para el mismo período de tiempo).

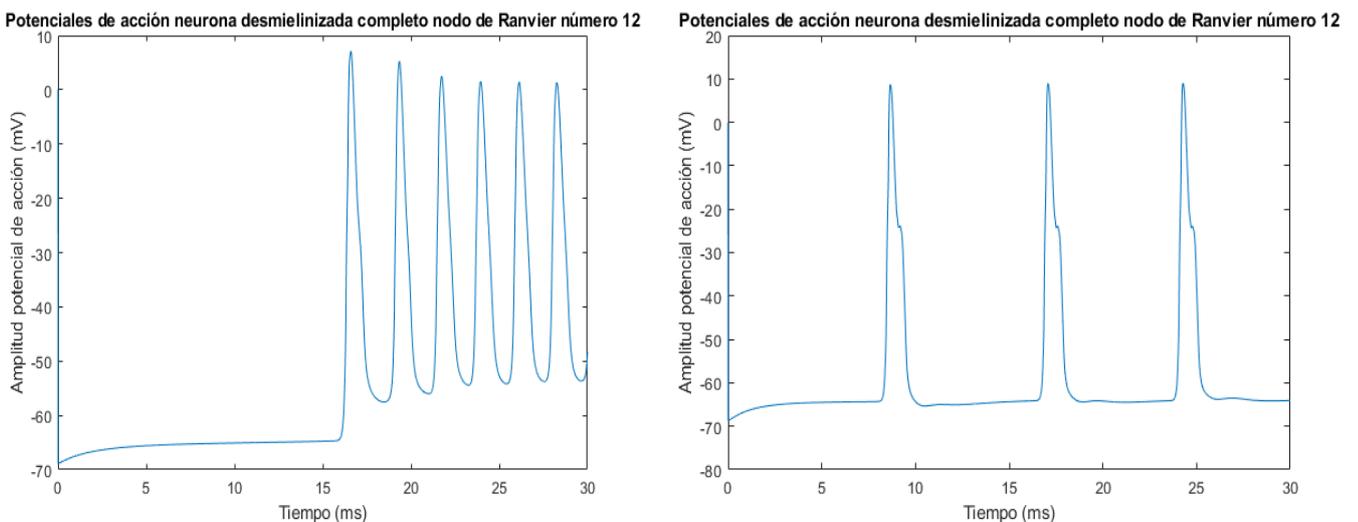


Figura 68: PA en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de grosor A 37°C (izquierda) y a 42°C (derecha)

En cuanto a la velocidad de propagación, los resultados obtenidos se sintetizan en Tabla 23.

Type	Myelinated	Transversal demyelination (G= 0,7)	Transversal demyelination (G= 0,8)	Transversal demyelination (G= 0,9)	Longitudinal demyelination (l=1130)	Longitudinal demyelination (l=1120)	Combined demyelination	Demyelination with ionic alteration
Axon length (cm)	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955	1,955
Action potential duration (ms)	0,305	0,36	0,47	0,695	1,235	2,25	1,15	-
Propagation velocity (m/s)	64,09836066	54,30555556	41,59574468	28,1294964	15,82995951	8,688888889	1,7	-

Tabla 23: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización a 42 °C

La velocidad de propagación en relación con el G Ratio se expone en la Figura 69.

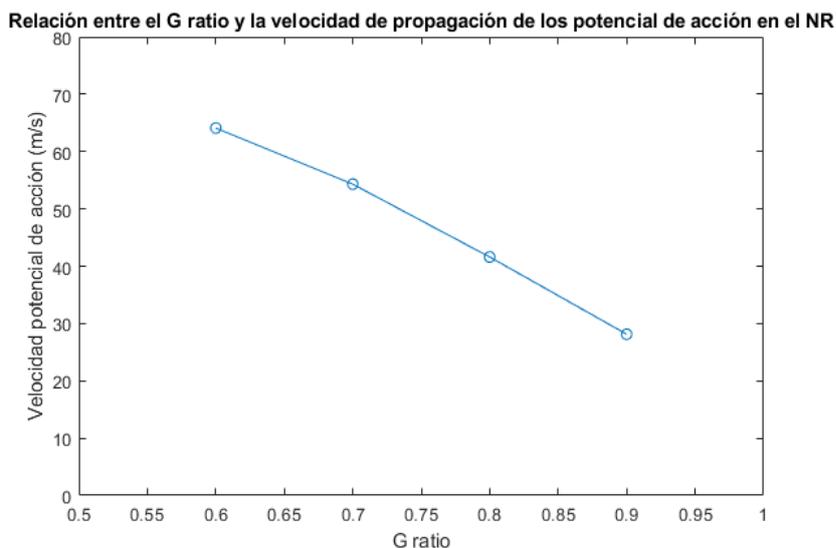
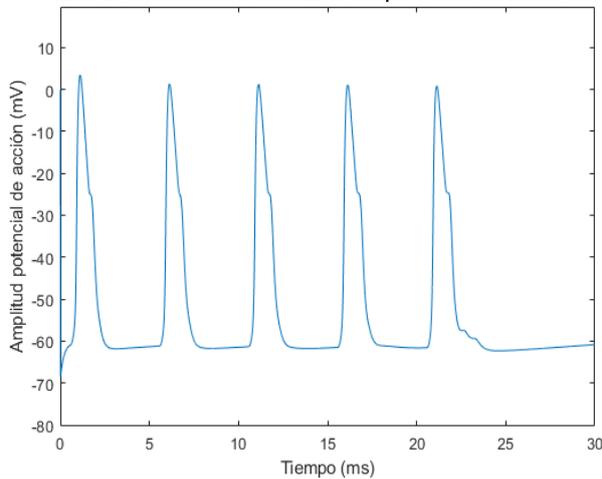


Figura 69: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier

TIPO 4

- $G \text{ ratio} = 0.6$

Potenciales de acción neurona mielinizada completo nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12

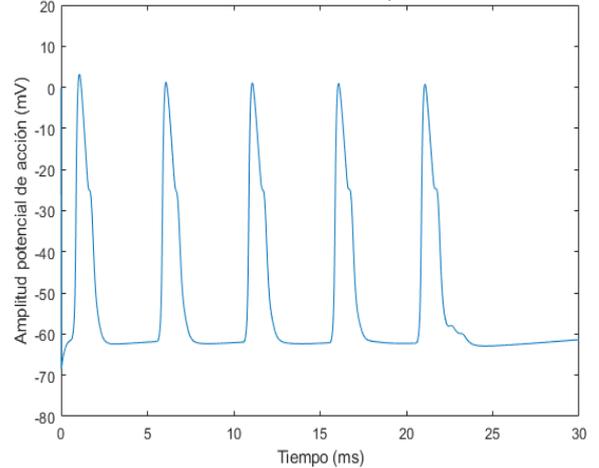
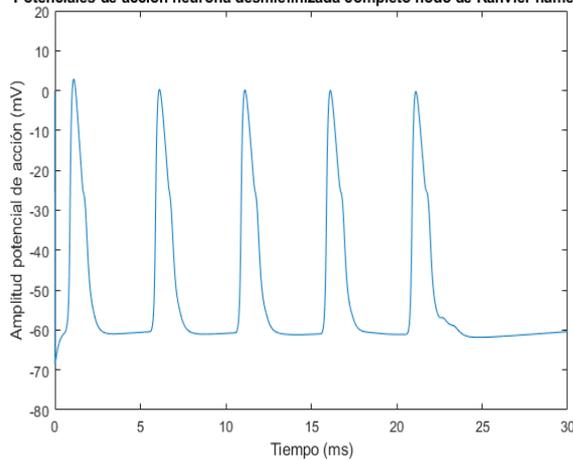


Figura 70: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 sana a 37°C y a 42°C

En este primer caso (Figura 70) no se aprecian diferencias significativas entre ambas neuronas.

- $G \text{ Ratio} = 0.7$ (desmielinización leve)

Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12

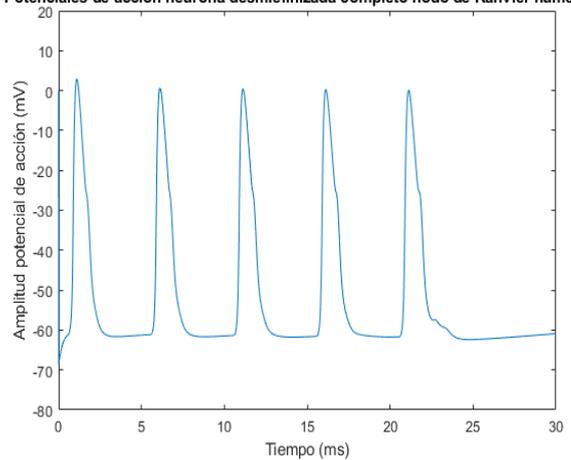
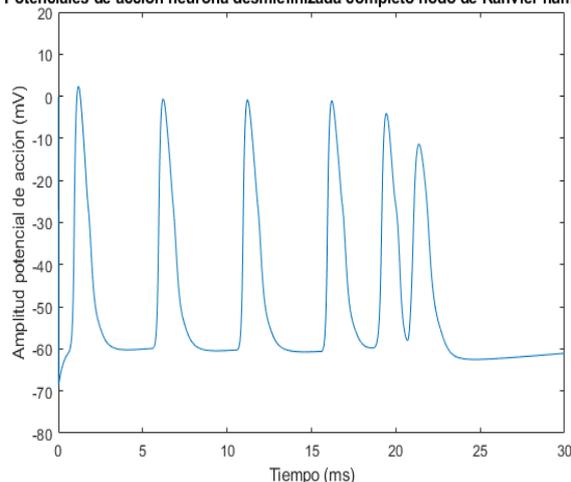


Figura 71: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización leve a 37°C y a 42°C

Con un grado de desmielinización leve, ambas neuronas se comportan de nuevo de manera prácticamente idéntica (ver Figura 71).

- G Ratio = 0.8 (desmielinización moderada)

Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12

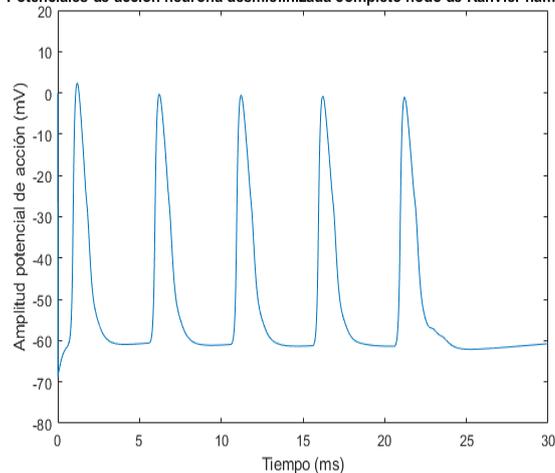
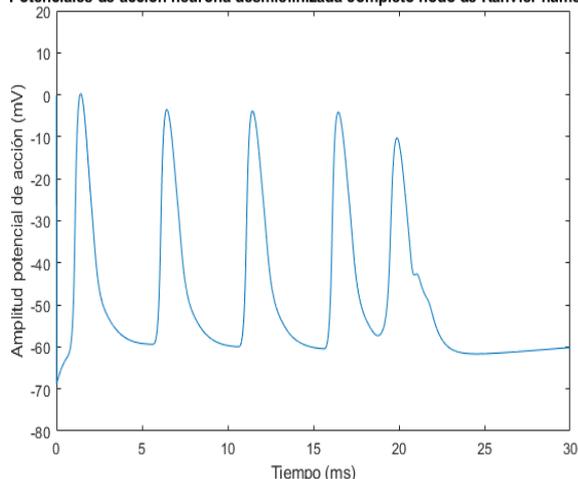


Figura 72: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización moderada a 37°C y a 42°C

Con un grado de desmielinización moderada se observa la primera diferencia significativa entre ambas neuronas: a 37°C surge un PA adicional entre el cuarto y el quinto generados por el estímulo; fenómeno que acontece en la neurona sometida a una mayor temperatura (ver Figura 72). En esta última, los PA evolucionan de manera similar al estado de desmielinización leve.

- G Ratio = 0.9 (desmielinización severa)

Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12

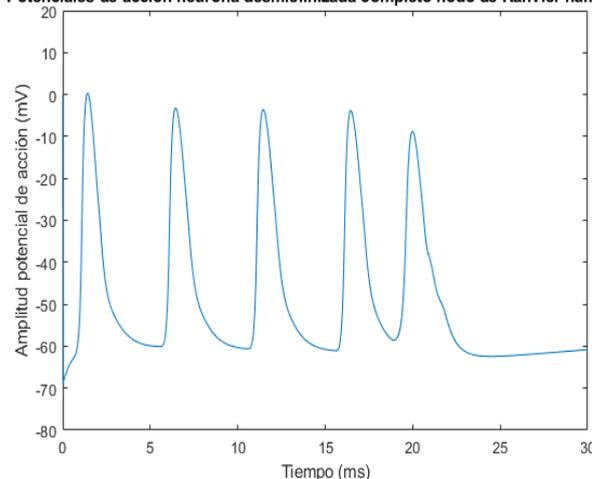


Figura 73: Potenciales de acción de una neurona tipo 4 con desmielinización severa a 37°C y a 42°C

Para un grado de desmielinización severa (ver Figura 73), los PA de ambas neuronas a diferente temperatura se asemejan más que en el nivel moderado. De hecho, los primeros cuatro potenciales son prácticamente idénticos: y sólo difieren ligeramente en la forma del quinto potencial; donde la repolarización es más rápida y no se percibe la pequeña despolarización/repunte que sí aparece a 37°C.

Gráficamente, la conexión entre el G Ratio y la amplitud del PA en este tipo neuronal puede resumirse en la Figura 74.

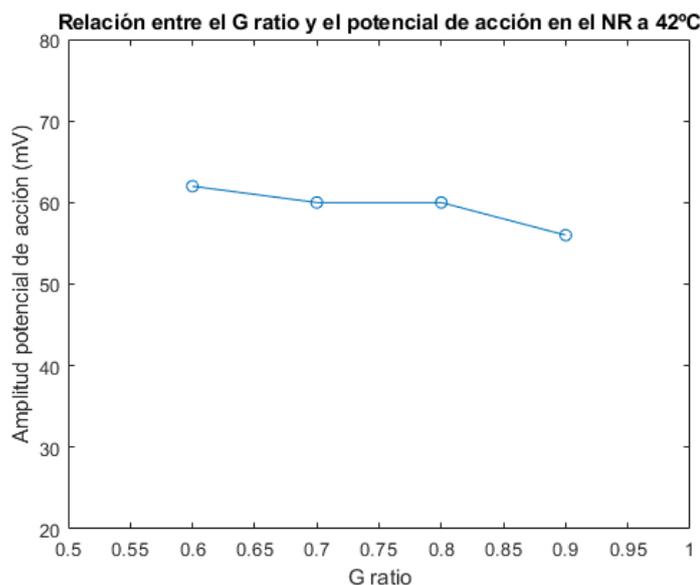


Figura 74: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en una neurona tipo 4.

En este caso se pueden apreciar tres tramos muy diferenciados en función del grado de desmielinización, pese a que en todos ellos disminuye la amplitud del PA a mayor valor del G ratio. En la desmielinización leve, la amplitud disminuye ligeramente; mientras que se estabiliza en la desmielinización moderada, y la pendiente se torna notablemente más abrupta para una desmielinización severa.

En cuanto a la desmielinización transversal, con una reducción de 1149 a 1130 micras en la longitud de la vaina de mielina, los PA se representan en la Figura 75.

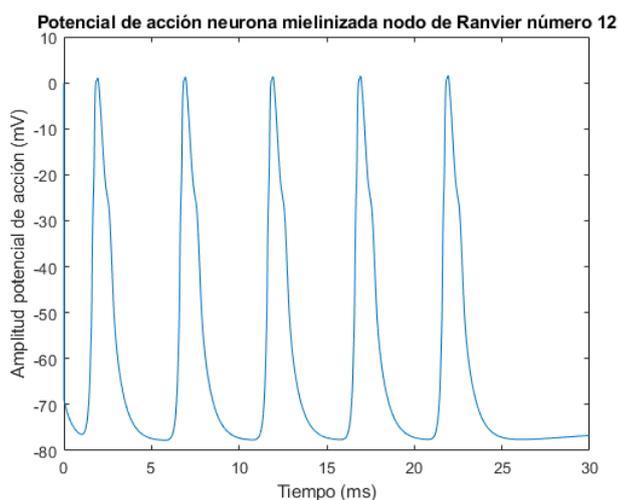


Figura 75: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 19 micras de grosor

Para una disminución hasta 1120 micras de longitud, el retardo en la generación del primer PA se prolonga ligeramente y su morfología cambia (ver Figura 76).

Potenciales de acción neurona desmielinizada completo nodo de Ranvier número 12

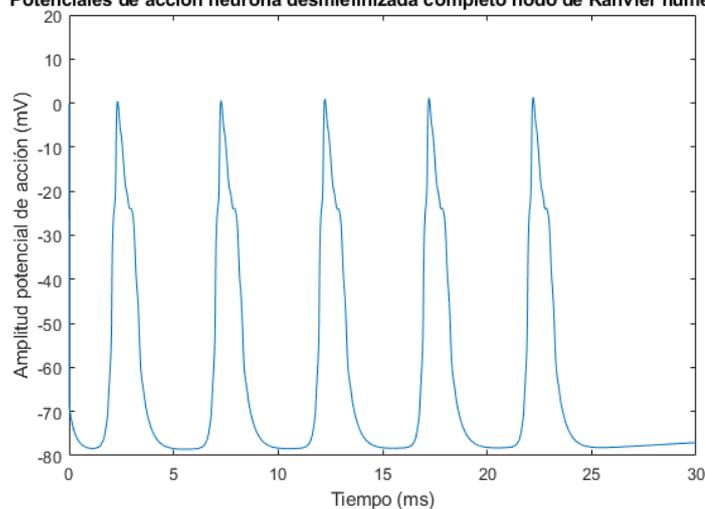


Figura 76: Potenciales de acción en el nodo de Ranvier número 12 con una desmielinización transversal de 39 micras de grosor

En cuanto a la velocidad de propagación, en la Tabla 24 puede observarse que la velocidad de propagación es muy reducida en comparación con la neurona a temperatura fisiológica en todos los estados. La desmielinización transversal leve es la que produce una mayor ralentización de la velocidad, mientras que la longitudinal a 1130 micras es la que menos la disminuye.

Type	Myelinated	Transversal demyelination (G=0,7)	Transversal demyelination (G=0,8)	Transversal demyelination (G=0,9)	Longitudinal demyelination (l=1130)	Longitudinal demyelination (l=1200)	Combined demyelination (l= 1130, Gratio= 0.8)
Propagation velocity (m/s)	0,78	0,52	0,59	0,59	0,65	0,54	0,59

Tabla 24: Velocidad de propagación en el nodo de Ranvier número 12 para diferentes tipos y grados de desmielinización a 42°C

5.2.3 Resultados del modelo completo: depósito de proteínas priónicas

Proteína Tau

A continuación se describen las modificaciones y cambios observados en cada tipo de neurona derivados de la acumulación de la proteína Tau, con independencia de su morfología concreta (oligómeros, fragmentos N o C...etc). Debido a la evidencia de que la mayor parte de los agregados proteicos tóxicos de la Proteína Tau se acumulan en el soma celular, será este compartimento el que se analice con mayor detalle para estudiar el impacto que generan estas estructuras priónicas en los PA neuronales (Guo et al., 2017). Se asume que no existe ningún grado de desmielinización, con la finalidad de poder estudiar de manera aislada la afectación de cada tipo de proteína asociada a la EA.

- Neurona tipo 1

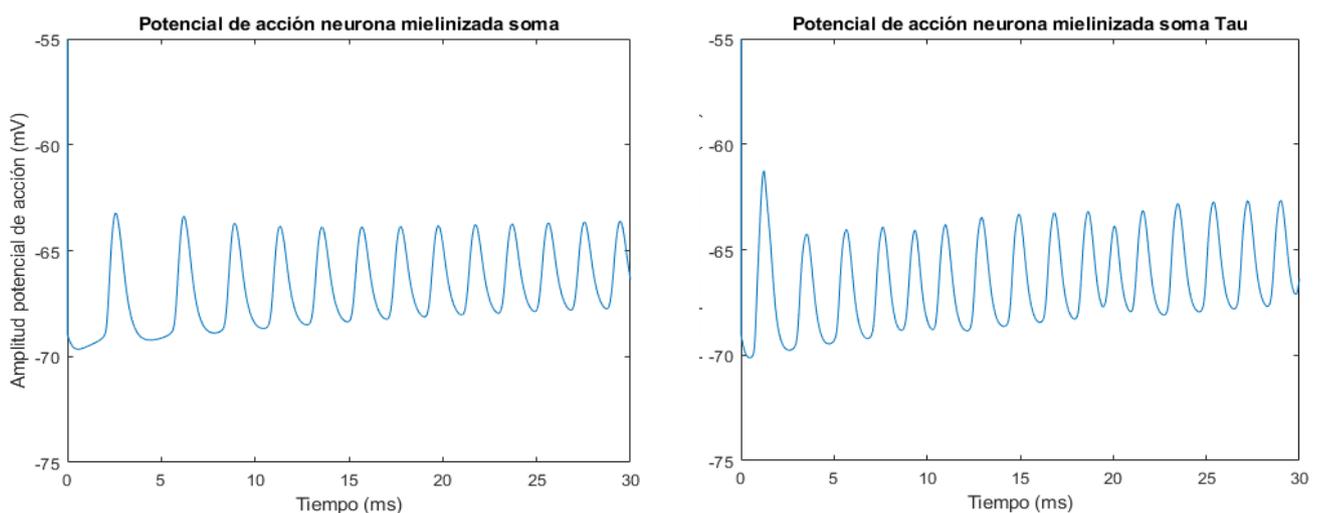
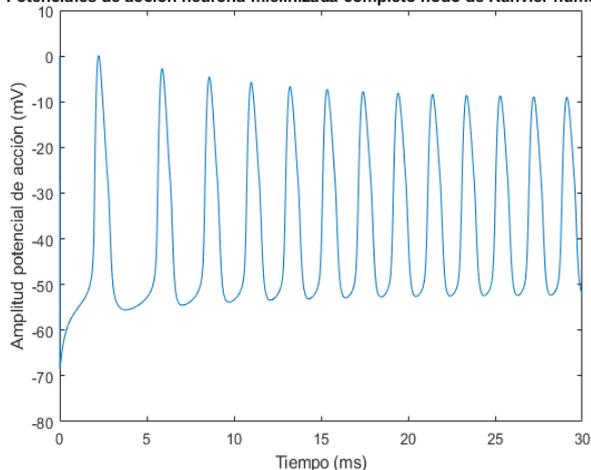


Figura 77: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella

En este tipo de neurona, los PA generados en el soma de la neurona con agregados de la proteína Tau son más abundantes (la frecuencia de autoexcitación aumenta de 433,3 a 533,3Hz), y de mayor amplitud aparente (ver Figura 77). Además, la dinámica de la neurona sana refleja una distribución más estable y uniforme de sus PA; siendo más caótica y con variaciones de amplitud y forma más acusadas en el caso del soma afectado por depósitos de la proteína Tau. En ambos casos se observa que el potencial de reposo en el soma no es constante.

En el NR se constatan los mismos efectos, aunque amplificados. Mientras que la amplitud y morfología de los PA tiende a estabilizarse partiendo desde un nivel mayor en las neuronas sanas, el comportamiento de los potenciales es más errático y fluctuante en las neuronas invadidas por depósitos de la proteína Tau (ver Figura 78).

Potenciales de acción neurona mielinizada completo nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona mielinizada tau completo nodo de Ranvier número 12

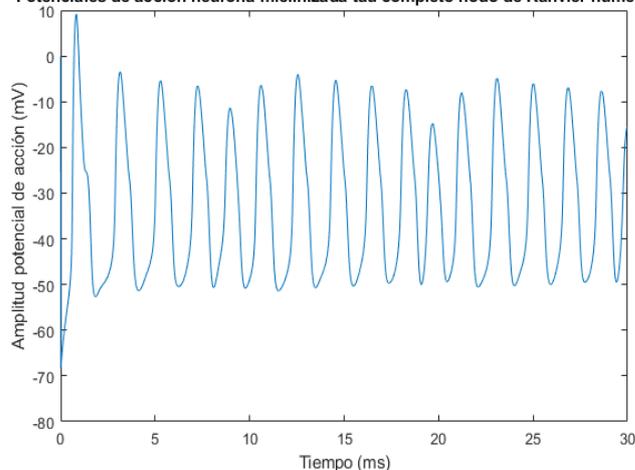
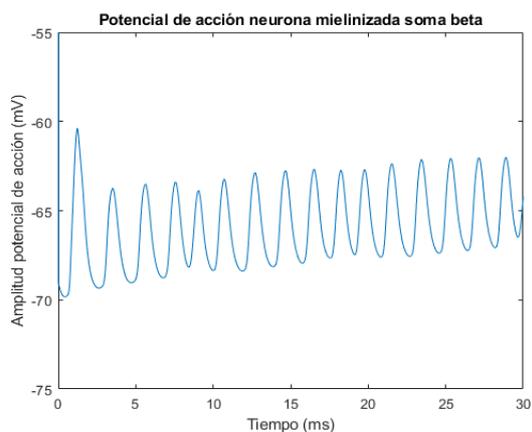
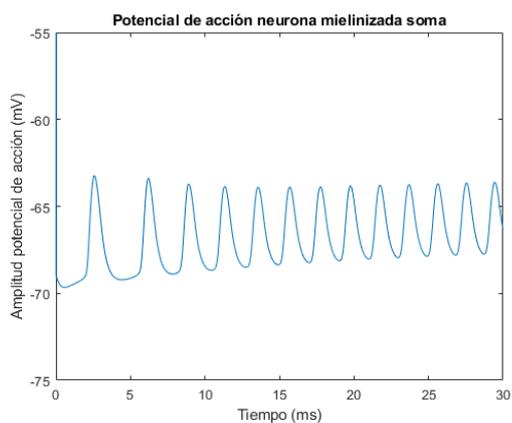


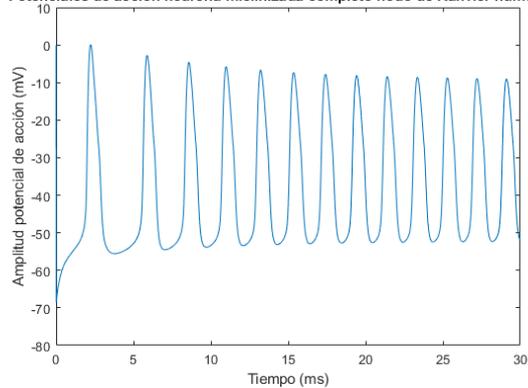
Figura 78: Comparación entre el axón (nodo de Ranvier número 12) sin proteína beta amiloide y con agregados de ella

Proteína β -amiloide

En cuanto a la proteína beta amiloide, y siguiendo el mismo proceso, los PA resultantes se observan en la Figura 79.



Potenciales de acción neurona mielinizada completo nodo de Ranvier número 12



Potenciales de acción neurona mielinizada completo beta nodo de Ranvier número 12

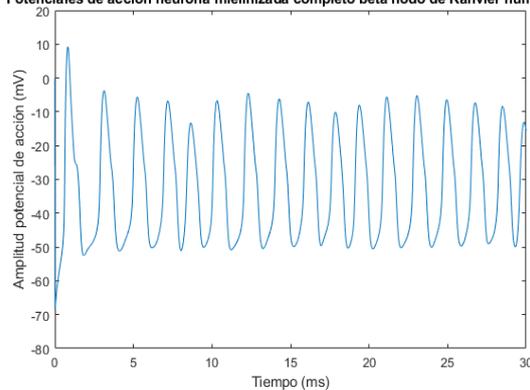


Figura 79: Comparación entre los potenciales de acción en el soma sin y con depósitos amiloides (arriba) y entre los axones sin y con dichos depósitos priónicos (abajo).

Al igual que en el caso anterior, los PA en la neurona con depósitos de β -amiloide son más irregulares y están morfológicamente alterados. Los PA generados en el soma de la neurona con agregados de la proteína amiloide son más abundantes (la frecuencia de autoexcitación aumenta de 433,3 a 533,3Hz)

Estado	Ampl_Ult_Pico_Soma (mV)	Num_potenciales_Soma	Ampl_Ult_Pico_NR (mV)	Velocidad de propagación en el soma (m/s)
Normal	4,04	13	42,22	0,0158
Tau	4,96	16	40,93	0,0165
Amiloide	4,86	16	40,04	0,0162

Tabla 25: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.

La amplitud de los potenciales de acción que se observan en el soma de neuronas con ambos depósitos proteicos es más elevada que en el caso normal (ver Tabla 25); siendo también más numerosos, dado el mismo intervalo de tiempo. No obstante, en el axón se registra el fenómeno contrario; es decir, los potenciales de acción de la neurona fisiológicamente sana presentan una mayor amplitud que los que se propagan en las neuronas aquejadas de acúmulos proteicos. La velocidad de propagación en el soma es muy reducida, y de una magnitud similar (siendo ligeramente superior en las neuronas afectadas por las proteínas tau y beta amiloide).

- Neurona tipo 3

Proteína tau

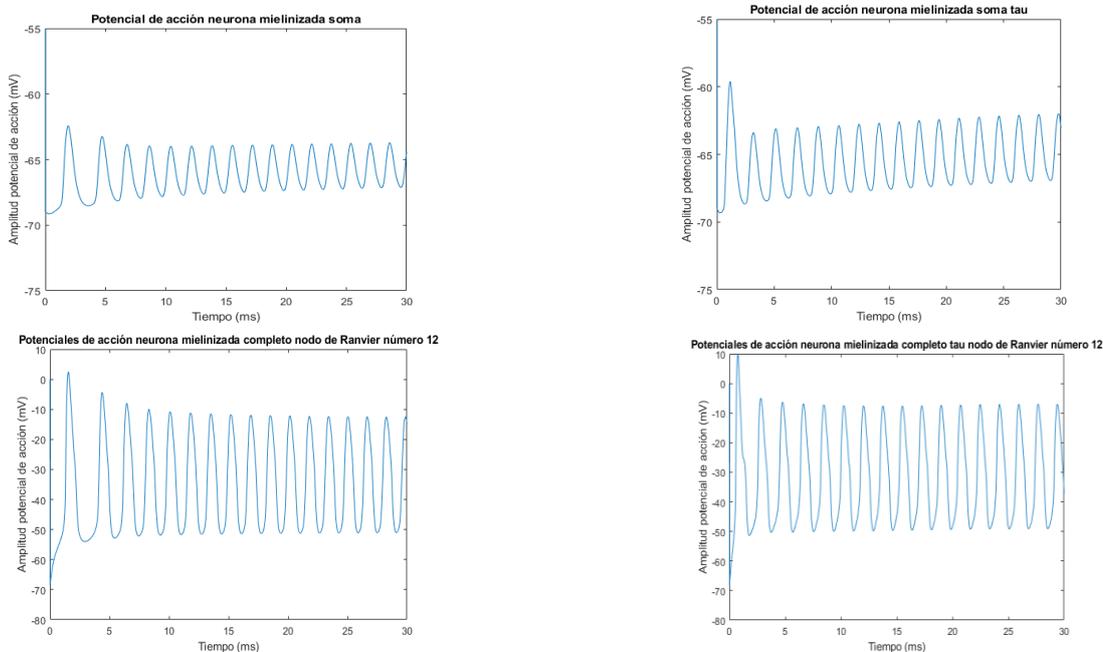


Figura 80: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).

En este caso (Figura 80) los PA no se hallan apenas distorsionados en cuanto a su forma con respecto al tipo neuronal previo (a excepción del primero). La principal diferencia es, de nuevo, una mayor amplitud de los potenciales. La frecuencia de autodisparo no se modifica.

Proteína β -amiloide

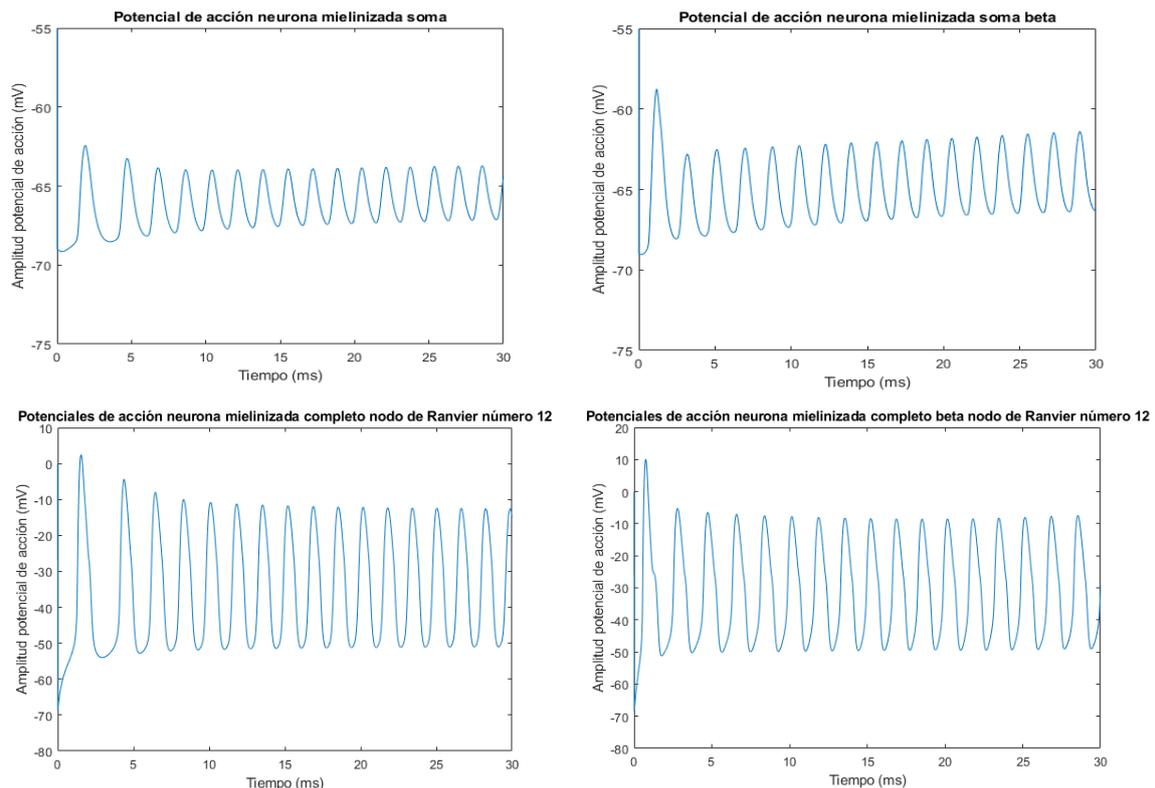


Figura 81: Comparación entre el soma sin proteína amiloide y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).

En esta comparativa se puede apreciar que el segundo PA en el soma con amiloide es el de menor amplitud, mientras que sin dichos agregados el segundo presenta mayor amplitud que todos los siguientes (ver Figura 81). Adicionalmente, la amplitud de los potenciales en el soma con depósitos amiloides es mayor.

En el caso de los NR, la morfología del primer potencial es más escalonada y se origina con mayor rapidez en la neurona amiloide que en la sana; mientras que el resto de potenciales son muy similares y siguen la misma tendencia (a excepción de los tres últimos, cuya amplitud crece progresivamente).

Estado	Ampl_Ult_Pico_Soma (mV)	Num_potenciales_Soma	Ampl_Ult_Pico_NR (mV)	Velocidad de propagación en el soma (m/s)
Normal	3,43	16	38,50	0,0184
Tau	4,93	16	42	0,0179
Amiloide	4,86	13	41,62	0,0169

Tabla 26: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.

La amplitud de los potenciales de acción que se observan en el soma de neuronas con ambos depósitos proteicos es más elevada que en el caso normal; siendo también más numerosos en el caso del soma con agregados de la proteína tau (ver Tabla 26). En el axón, a diferencia del caso anterior, se registra el mismo fenómeno. La velocidad de propagación en el soma es muy reducida, y de una magnitud similar (siendo inferior en la neurona afectada por la proteína beta amiloide).

- Neurona tipo 4

Proteína tau

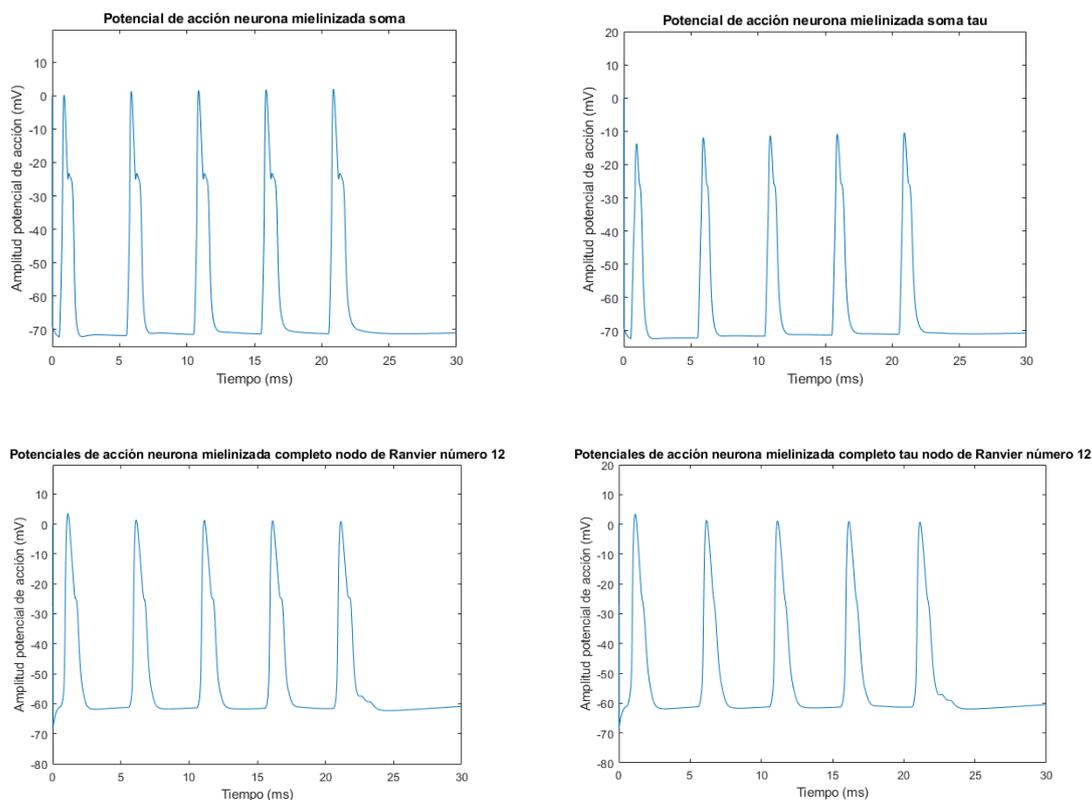


Figura 82: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).

En esta primera neurona no autoexcitable se percibe claramente que los PA en la neurona sana presentan mayor amplitud y una morfología diferente (más escalonada, mayor *plateau*) respecto de los potenciales en el soma con agregados de proteína tau (ver Figura 82). En el nodo de Ranvier, estas diferencias son prácticamente inapreciables.

Proteína β -amiloide

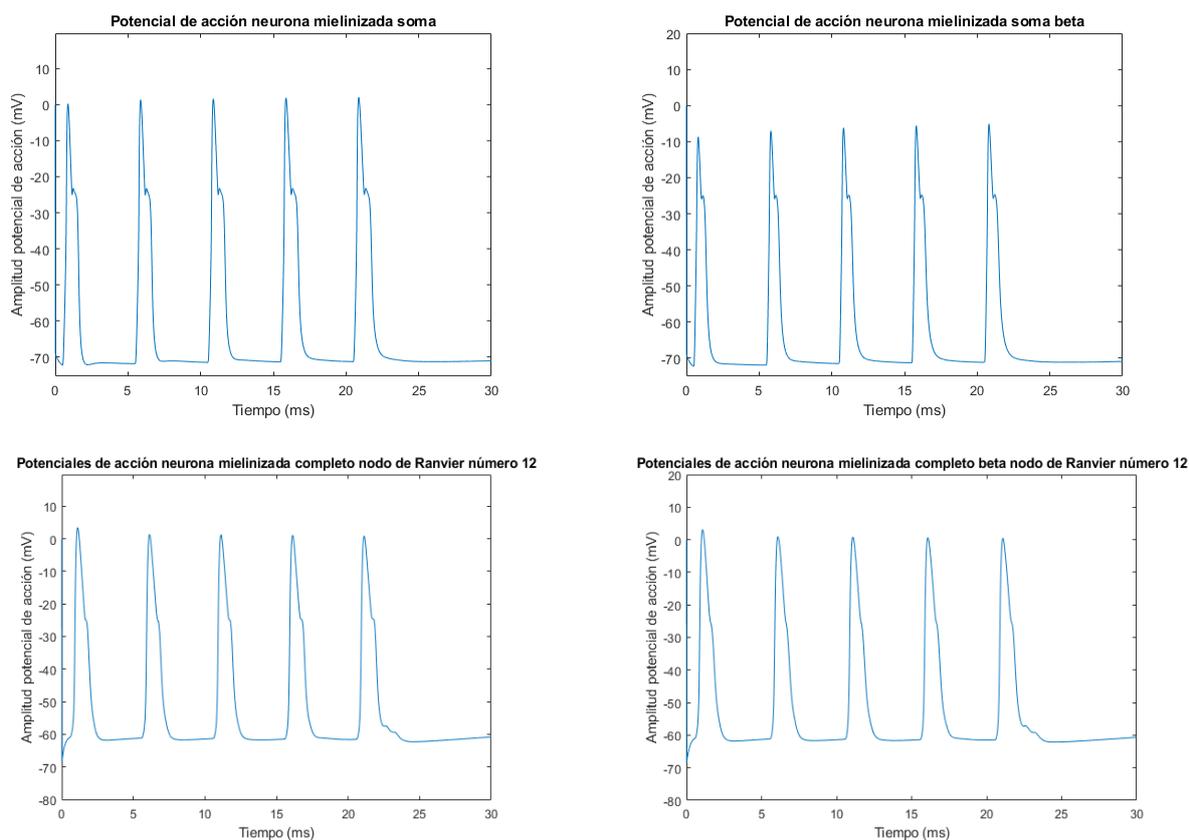


Figura 83: Comparación entre el soma sin proteína amiloide y con agregados de ella (arriba) y en el NR (abajo).

En esta comparativa se puede apreciar que el primer PA en ambos somas es el de menor amplitud, siendo de mayor amplitud en la neurona sana (ver Figura 83). La morfología del PA queda preservada a pesar de la existencia de depósitos de la proteína. En el soma de la neurona con depósitos amiloides, por contra, se percibe una tendencia ascendente más marcada del PA. En el caso de los nódulos de Ranvier no se perciben diferencias significativas entre ambas neuronas.

Estado	Ampl_Ult_Pico_Soma (mV)	Ampl_Ult_Pico_NR (mV)	Velocidad de propagación en el soma (m/s)
Normal	73,04	62,59	0,00599
Tau	59,49	61,95	0,00599
Amiloide	64,63	61,70	0,00593

Tabla 27: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.

La amplitud de los potenciales de acción que se observan en el soma de neuronas con ambos depósitos proteicos es inferior al caso normal (sano); siendo más significativo el descenso en el soma neuronal con agregados de proteína tau (ver Tabla 27). En el axón se registra el mismo fenómeno, aunque con una magnitud menor. La velocidad de propagación en el soma es muy reducida, y de una magnitud similar (siendo inferior en la neurona afectada por la proteína beta amiloide). La velocidad de propagación se mantiene constante salvo para el caso del soma amiloide, donde se aprecia una disminución de la velocidad.

- Neurona tipo 5

Proteína tau

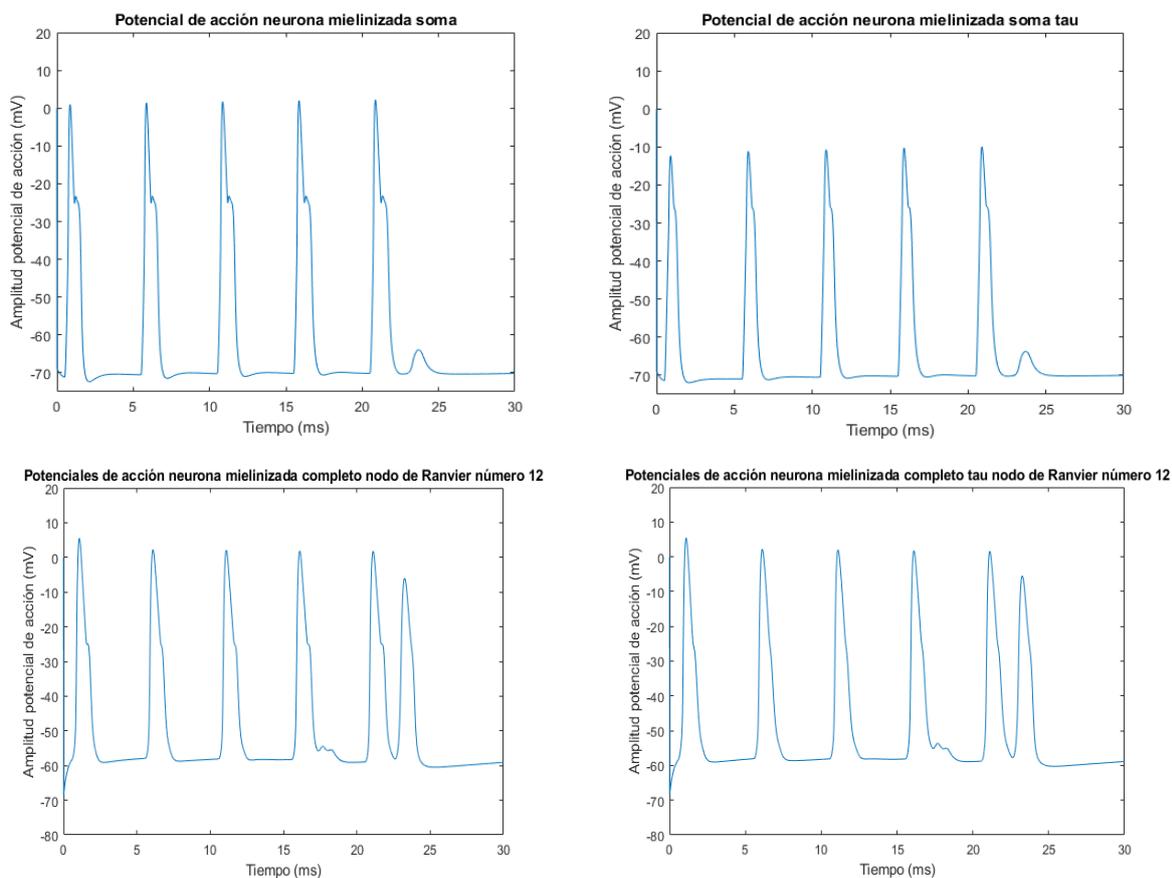


Figura 84: Comparación entre el soma sin proteína tau y con agregados de ella (arriba) y en el nodo de Ranvier (abajo).

En este tipo de neurona no autoexcitable se puede observar que los PA en la neurona sana presentan mayor amplitud y una morfología diferente (más escalonada, mayor *plateau*) respecto de los potenciales en el soma con agregados de proteína tau (ver Figura 84). En el NR, estas diferencias son prácticamente inapreciables. En la Tabla 28 se estudia la velocidad.

Estado	Amp_Ult_Pico_Soma (mV)	Amp_Ult_Pico_NR (mV)	Velocidad de propagación en el soma (m/s)
Normal	73,04	62,59	0,00599
Tau	59,49	61,95	0,00599
Amiloide	64,63	61,70	0,00593

Tabla 28: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.

Proteína β -amiloide

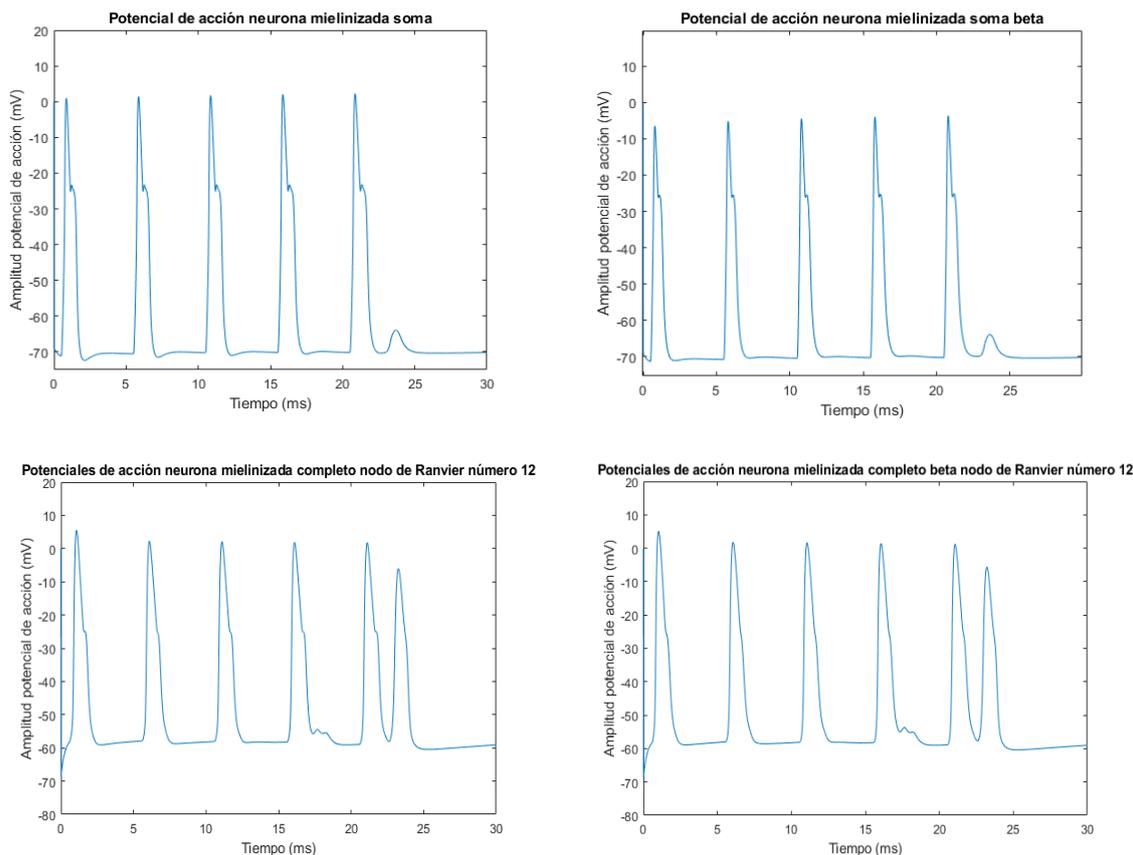


Figura 85: Comparación entre el soma sin proteína amiloide y con agregados de ella (arriba) y en el NR (abajo).

En esta comparativa (ver Figura 85) se puede apreciar que el primer PA en ambos somas es el de menor amplitud, siendo de mayor amplitud en la neurona sana. La morfología del PA queda



preservada pese a la existencia de depósitos de la proteína. En el soma de la neurona con depósitos amiloides, por contra, se percibe una tendencia ascendente más marcada del PA. En el caso de los nodos de Ranvier no se perciben diferencias significativas entre ambas neuronas.

Estado	Ampl_Ult_Pico_Soma (mV)	Ampl_Ult_Pico_NR (mV)	Velocidad de propagación en el soma (m/s)
Normal	71,84	59,48	0,00594
Tau	59,52	59,91	0,00604
Amiloide	65,72	60,08	0,00604

Tabla 29: Amplitudes de los PA en el soma de neuronas sanas y con depósitos proteicos. Incluye el valor de la velocidad de propagación del PA en el soma observada en cada caso.

La amplitud de los PA que se observan en el soma de neuronas con ambos depósitos proteicos es inferior al caso normal (sano); siendo más significativo el descenso en el soma neuronal con agregados de proteína tau (ver . En el axón sucede el proceso contrario: el nodo de Ranvier de la neurona sana posee la menor amplitud, pese a que resulte muy similar a la de los nodos con depósitos de proteína Tau y amiloide (siendo este último el que ostenta PA de mayor amplitud). La velocidad de propagación en el soma es muy reducida, y de una magnitud similar (siendo inferior en la neurona sana). La velocidad de propagación se mantiene constante en las dos neuronas aquejadas por acúmulos proteicos.

5.2.4 Resultados del modelo completo: mecanismo de auto excitabilidad neuronal

Con el propósito de verificar cuál/es son los mecanismos fisiológicos implicados en la autogeneración de potenciales de acción neuronales sin sesgos bibliográficos previos, se ha efectuado la prueba de construir una neurona nueva con una distribución de canales iónicos similar a la del modelo simplificado (es decir, compuesta únicamente por dos canales de sodio y uno de potasio), e ir agregando paulatinamente nuevos canales para identificar aquel o aquellos responsables del proceso de autoexcitación. Tras sucesivas pruebas, se ha identificado que el único canal cuya introducción es directamente responsable de que la neurona sea capaz de originar sus propios potenciales de acción es el canal K_M (canal muscarínico de potasio). Se ha podido corroborar que, a menor grado de expresión (o conductancia) de estos canales, mayor número de autopotenciales de mayor amplitud se generan. En la Figura 86 se muestran las diferencias entre una neurona sin canales K_M (izquierda), y otra con una expresión de dichos canales similar a la de cualquier neurona autoexcitable del SNC humano.

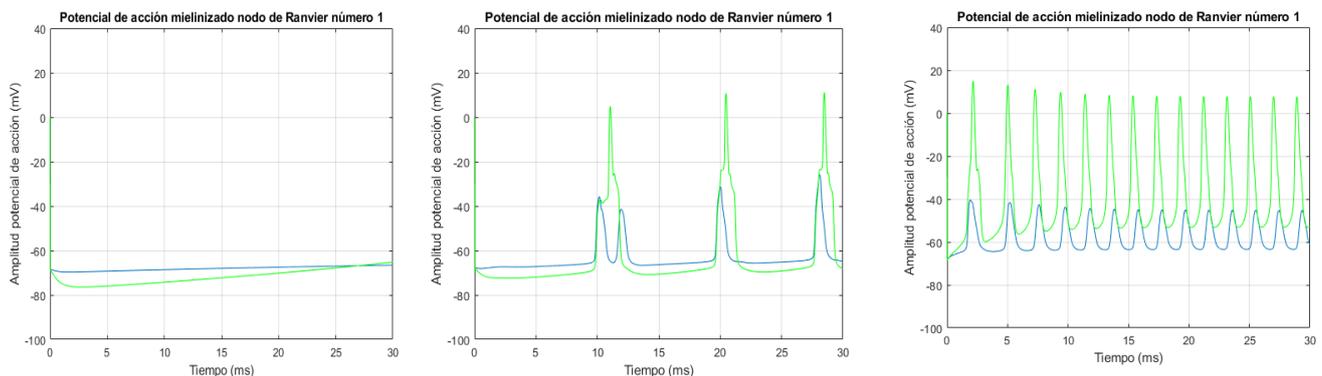


Figura 86: Neurona con una expresión de canales K_M muy elevada (izquierda), más moderada (centro) y sin expresión de K_M (derecha). En color verde se representa el potencial de acción registrado en el penúltimo nodo de Ranvier, y en color azul el correspondiente al segundo nodo.



6. Discusión

Las enfermedades neurodegenerativas en general, y la EA en particular, son patologías difíciles de estudiar debido a su elevado nivel de complejidad. Intentar reproducir al mínimo detalle algunos de sus procesos que la literatura considera más relevantes, tales como el depósito de proteínas tóxicas o la neuro inflamación asociada a mecanismos desmielinizantes, es un reto muy ambicioso que excede holgadamente el propósito de este Trabajo de Fin de Máster. No obstante, sí que es posible diseñar modelos relativamente eficientes y suficientemente completos como para poder simular estos fenómenos y extraer conclusiones que contribuyan a una mejor comprensión de estas patologías y sus efectos en el organismo. Los resultados obtenidos mediante este proyecto así lo constatan.

Primeramente, cabe destacar que el modelo simplificado permite extraer algunas conclusiones interesantes acerca de la influencia de la desmielinización en la generación y conducción de potenciales de acción en modelos neuronales sencillos. La reducción del grado de mielinización axonal reduce la amplitud y altera la morfología de los potenciales de acción en cualquier modelo neuronal, por genérico que este sea. Sin necesidad de concretar el tipo de neurona cortical (piramidal, interneurona...) específico que se diseñe, un menor recubrimiento de la vaina de mielina propicia inexorablemente que la velocidad de propagación de los PA se ralentice; siendo especialmente sensibles a la desmielinización longitudinal (la vaina de mielina no disminuye su anchura, sino que desaparecen por completo secciones enteras de la vaina). De hecho, una desmielinización longitudinal igual o superior a 19 micras ocasiona un bloqueo parcial de la conducción nerviosa; que, en el caso de una desmielinización combinada que incluya ambas modalidades geométricas, suscita un bloqueo total de la conducción y un cese de la actividad bioeléctrica de la neurona.

Si se reemplaza la estrategia de analizar un único modelo simplificado de neurona con tres únicos canales iónicos por otro enfoque consistente en evaluar el mismo proceso de desmielinización inflamatoria en varios tipos distintos de neuronas, las conclusiones extraídas son similares aunque con una mayor riqueza y variedad de información: en todos los tipos de neuronas, sean estas auto excitables o precisen de un estímulo eléctrico externo, presentan una tendencia decreciente conforme se incrementa su grado de desmielinización transversal. Esta evidencia es especialmente significativa en el caso de la amplitud de los PA, aunque también acontece en la mayor parte de los casos cuando se considera su velocidad de propagación. En las neuronas de tipo 1 este proceso es decreciente a mayor nivel de desmielinización (sea esta transversal o longitudinal), y se agrava notoriamente (ocasionando bloqueos en la conducción de PA) cuando se combinan ambos tipos o se incluye el factor de la distribución real de canales iónicos en regiones de axón desmielinizado. La evolución de la velocidad de propagación en este tipo de neurona es perfectamente descendente, por tanto. La propagación del PA se acelera con una desmielinización leve, disminuye para la moderada y se desploma para un grado de deterioro severo. La desmielinización longitudinal presenta el efecto de reducir notablemente la velocidad de propagación con respecto a la transversal, y sus efectos nocivos en dicha magnitud se agravan cuanto mayor es la porción del axón que queda expuesto y sin recubrimiento de mielina. La desmielinización combinada minimiza dicha velocidad, y la anula si se ajusta el estado de los canales



iónicos inmediatamente después de perder la vaina de mielina que los protege (con una densidad de canales muy inferior a la del axón desmielinizado de forma natural en el nodo de Ranvier).

En la neurona tipo 3, pese a poseer también cualidades auto excitables, el efecto de la desmielinización es fluctuante, y no se observa ninguna tendencia clara en cuanto a la propagación del PA. Mientras que la evolución de la amplitud de los potenciales es, al igual que en el caso previo, inversamente proporcional al nivel de desmielinización experimentado por la neurona, no sucede lo mismo con la velocidad de propagación de estos. Una desmielinización longitudinal más avanzada, por ejemplo, apenas reduce la velocidad de propagación; grados más avanzados de desmielinización parecen acelerar en lugar de ralentizar la propagación del potencial; y la desmielinización combinada apenas presenta diferencias con la desmielinización longitudinal de 19 micras, pese a incluir también una desmielinización transversal leve. De hecho, la única anomalía realmente importante en cuanto al resultado esperado y el que realmente se ha obtenido se observa en la Figura 45: Relación entre el G ratio y la velocidad de propagación de los potenciales de acción conducidos en el Nodo de Ranvier en la cual la tendencia de la velocidad de propagación es errática y no progresa de manera descendente en función de un grado de desmielinización (G Ratio) más alto. La desmielinización con densidades de canales iónicos realistas sigue produciendo un bloque completo de la conducción de PA. De acuerdo con lo establecido en la literatura (Franssen, 2019), con la distribución iónica típica en una porción de axón mielinizado que experimenta la pérdida íntegra de su cobertura de mielina, los canales de Na^{2+} en esa fracción de internodo son insuficientes como para propagar el impulso nervioso en cualquier tipo de neurona. Sin embargo, este proceso es teóricamente reversible; y muy probablemente esté asociado a un periodo de transición inmediatamente anterior a la fase de remielinización que tendría lugar posteriormente gracias a los mecanismos de reparación neurogliales (Irvine & Blakemore, 2008). Por lo tanto, y tal como resultaría previsible, durante los primeros 30 milisegundos de experimentar una desmielinización longitudinal realista, la insuficiencia de canales iónicos disponibles y activos en la región de internodo que ha perdido su cobertura de mielina impide la propagación del PA. Otra particularidad de estas neuronas es que, con un nivel de desmielinización transversal severo (G Ratio = 0.9) se registran más PA que en la neurona sana; pero muchos de ellos dotados de una amplitud tan baja que su propagación resultaría mucho más complicada que en el estado fisiológico o grados de desmielinización más leves; promoviendo potenciales bloqueos de conducción. El potencial de membrana en reposo alcanza los -46mV , lo cual favorece la excitabilidad celular. Por último, se constata que el potencial de membrana en reposo de la neurona de tipo 3 tiende a estabilizarse en valores más altos (menos negativos) que los de la neurona tipo 1.

En cuanto a las neuronas no auto excitables, en ambas se aprecia la misma conexión entre el grado de desmielinización transversal y la reducción de la amplitud o velocidad de propagación del PA a lo largo de su axón: a mayor severidad del proceso, estas magnitudes reducen su valor de manera inequívoca. Esta coyuntura resulta especialmente prominente en el caso de las neuronas de tipo 4, donde el descenso de la amplitud de los PA para niveles avanzados de desmielinización es llamativamente elevado. Además, las neuronas de tipo 4 experimentan una disminución progresiva de la velocidad de propagación con independencia del tipo de desmielinización del que se trate, y se agrava cuanto mayor es su intensidad. De nuevo la desmielinización combinada muestra un patrón anómalo, consistente en que la velocidad de propagación del PA bajo este mecanismo es superior a la de uno de sus



componentes por sí solo (desmielinización transversal hasta 1130 micras). Además, la desmielinización transversal (más específicamente, la moderada y severa) provocan el surgimiento bien de un PA adicional de menor amplitud que los 4 anteriores (y que también induce una menor amplitud en el último PA normal) en el primer caso; bien la alteración significativa de la morfología, duración y amplitud del quinto potencial de acción en el caso de la desmielinización severa. Este fenómeno puede verse inducido por la sobreexcitabilidad neuronal que ocasiona la desmielinización, especialmente en su grado más pronunciado; lo cual puede generar una disrupción en el ritmo normal de estimulación externa e, incluso, disparar más lentamente o con mayor dificultad PA más tardíos.

La neurona tipo 5 presenta algunas peculiaridades que la diferencian de la neurona no autoexcitable de tipo 4. Para empezar, ya en el estado sano aparece un quinto PA anómalo casi simultáneo respecto del cuarto; lo cual indica la presencia de, o bien cierto componente de generación de PA esporádicos (mayor excitabilidad intrínseca que la otra neurona previamente descrita), o bien una característica distintiva que tal vez se repita (o no) para intervalos de tiempo más altos. Para ello, se ha efectuado una simulación con mayor número de impulsos (10) al doble de frecuencia (400 Hz); y así poder verificar si este fenómeno es o no recurrente en la actividad electrofisiológica de este tipo de neurona (ver Figura 54: Potenciales de acción de una neurona tipo 5 sana estimulada a 400 Hz). Los resultados en este caso exhiben que el PA anómalo apenas aparece como una pequeña despolarización entre el octavo y el noveno potencial, que ocupa el espacio durante el cual la neurona debería estar en su potencial de membrana en reposo; por lo parece que este efecto se va diluyendo conforme crece la frecuencia de estimulación aplicada (y, por tanto, el número de PA generados). Este potencial diferente no sólo no va atenuándose progresivamente para mayores niveles de desmielinización transversal, sino que se mantiene para una desmielinización leve e incluso forma un tren de tres potenciales de acción consecutivos (sin alcanzar la repolarización máxima entre ellos) en la desmielinización transversal severa. Sólo en la moderada reduce notablemente su amplitud, pese a que reaparece para grados más severos o ligeros de desmielinización transversal. No obstante, más simulaciones y más extensas podrían favorecer una resolución más categórica a este comportamiento inusual.

Por otro lado, la neurona de tipo 5 no muestra diferencias relevantes respecto de la desmielinización transversal (aunque en este caso la velocidad sí que sea sensiblemente inferior), por lo que no parece proveer de información relevante en este tipo de neuronas necesitadas de estímulos externos para generar PA. Cabe destacar que la desmielinización longitudinal, aparte de originar una reducción de la velocidad de propagación de los PA neuronales en prácticamente todos los casos, posee un efecto más pronunciado en la morfología del potencial que en la amplitud de este.

El impacto de la temperatura en la actividad bioeléctrica de cualquier tipo de neurona (autoexcitable o no), es significativo tanto en la amplitud del PA (donde se produce un descenso paulatino de la misma) como especialmente en la velocidad de propagación. El incremento de la temperatura del entorno del axón neuronal en 5°C perjudica muy considerablemente a la velocidad de propagación de los PA de las neuronas, agravando las consecuencias electrofisiológicas de la desmielinización y lastrando la propagación de los PA hasta el punto de reducir la velocidad de propagación en más de un orden de magnitud (en neuronas de tipo 4). El cambio aplicado a la temperatura es muy elevado, pero no es inviable en procesos inflamatorios duraderos o agudos. También resulta especialmente llamativo que una temperatura más alta disminuya gradualmente la excitabilidad celular a grados de desmielinización



más avanzados; hasta el punto de conducir a bloqueos parciales de la conducción o reducir la frecuencia de autoexcitación por debajo de la fisiológicamente sana.

En lo que respecta a la incidencia de la acumulación de proteínas tóxicas asociadas con la EA sobre la actividad electrofisiológica neuronal, los resultados son dispares en función del tipo de neurona del que se trate. En términos generales, la presencia de agregados de proteínas tau (intracelulares) o β -amiloide (extracelulares) incrementan la excitabilidad neuronal y su capacidad de autogeneración de PA (resultando especialmente significativo si se analiza su frecuencia de disparo); lo cual es susceptible de distorsionar el funcionamiento del SNC y, en consecuencia, de alterar negativamente la actividad cerebral. La aparición de PA ectópicos en prácticamente todas las simulaciones que se han efectuado con neuronas afectadas por depósitos proteicos son el síntoma más indicativo de este impacto. Las observaciones estudiadas son congruentes con lo establecido en multitud de estudios acerca de la repercusión fisiológica de los depósitos amiloides (Busche & Hyman, 2020) y de los ovillos neurofibrilares de tau (E. Hill et al., 2021), en los cuales suele observarse una hiperexcitabilidad neuronal derivada de un aumento significativo en la tasa (frecuencia) de disparo neuronal; así como una desvirtuación (variable en función del tipo de neurona estudiada) de la morfología del PA en presencia de estos agregados. La amplitud de los potenciales en el soma neuronal tiende a reducirse debido a la acumulación de estos residuos proteicos en las neuronas no autoexcitables (diferiendo de lo observado en el nodo de Ranvier, donde apenas se distinguen cambios); al tiempo que en el soma de las neuronas autoexcitables se observa el fenómeno inverso. Los depósitos de la proteína β -amiloide suelen degradar más la velocidad de propagación de los PA, mientras que en las neuronas con depósitos de Tau suele suceder el proceso opuesto (se mantiene respecto del caso sano, o incluso se incrementa levemente). En conjunto, la alteración de la proteostasis (homeostasis proteica) en las neuronas presenta efectos ostensibles en la generación y propagación de PA en neuronas piramidales y otras presentes en el hipocampo y la corteza cerebral; pese a que este impacto electrofisiológico no es unívoco, y varía en función del tipo de células nerviosas afectadas. Un posible mecanismo implicado en este proceso de acumulación de isoformas proteicas tóxicas (especialmente de Tau) es el deterioro de la autofagia neuronal (Funderburk et al., 2010), ligado a una erosión del rendimiento de los lisosomas citoplasmáticos en la degradación de proteínas intracelulares.

Otra de las incógnitas que suscita el presente modelo, y en general el estudio de las neuronas del SNC en enfermedades neurodegenerativas como la EA, es el mecanismo fisiológico subyacente a que las neuronas sean capaces de generar por sí mismas potenciales de acción intrínsecos sin necesidad de una corriente de estímulo externa. Esta opción contribuye a que el modelo pueda reproducir más fielmente las condiciones de funcionamiento normales de las neuronas corticales, sin requerir ninguna corriente o campo eléctrico externo reservado para protocolos experimentales artificiales tales como los experimentos de *patch clamp*. En este caso se ha podido observar, en consonancia con otros estudios, que los canales de potasio de tipo M son los que están involucrados directamente en conferir a la neurona propiedades de auto excitabilidad o auto excitación (Passmore et al., 2012), (Barkai et al., 2017). Los canales K_M , o canales de potasio muscarínicos, se ubican fundamentalmente en los compartimentos axonales (nodo de Ranvier) y en los terminales sinápticos; y generan una corriente saliente durante el proceso de despolarización de la membrana neuronal que contribuye a estabilizar el potencial de reposo, contrarrestando el efecto de otras corrientes entrantes. Su inhibición debería



propiciar un incremento del disparo de potenciales de acción auto generados por parte de la neurona; al tiempo que su sobreexpresión puede conducir a la extinción de dichos potenciales intrínsecos. Este papel regulador que desempeñan los canales K_M , tal y como demuestran los resultados obtenidos, ha sido apropiadamente reproducido por el modelo; lo cual sirve tanto para validar la calidad del modelo y su capacidad de replicación de este proceso fisiológico, como una constatación experimental de su influencia en este proceso en cualquier tipo de neurona.

Cabe destacar que el potencial de acción autogenerado no se origina necesariamente en el compartimento dendrítico y se propaga con amplificación gradual hasta alcanzar los terminales sinápticos; sino que el estímulo puede materializarse en la dirección contraria (simulando una especie de potencial reverso), o incluso en una región intermedia (fenómeno que no se observa para los tipos neuronales estudiados).

El análisis de su alteración en procesos inflamatorios asociados a patologías neurodegenerativas como la EA todavía se halla en una fase muy prematura, pero constituye una interesante vía de investigación futura en la búsqueda de posibles dianas terapéuticas y/o estudios explicativos de las causas bioquímicas subyacentes a este tipo de enfermedades.

Una particularidad que se ha podido apreciar mediante el estudio de las neuronas auto excitables es que el potencial de acción no discurre necesariamente de la manera convencionalmente establecida (desde las dendritas hasta los terminales sinápticos), puesto que la estimulación puede producirse en regiones diversas de la neurona y seguir un recorrido inverso o simplemente distinto.

Otro de los fenómenos que se han podido observar en el presente estudio es que, en las neuronas no auto excitables (más notoriamente en las de tipo 4), la desmielinización una mayor auto generación interna de pequeños ; es decir, que la pérdida de la cobertura de mielina favorece la aparición de una sobre excitabilidad más acusada cuanto más intenso es el proceso de deterioro de la vaina internodal.

Pese a que la desmielinización de los internodos neuronales es un proceso para el cual existe un destacable sustrato bibliográfico de estudios experimentales y modelos computacionales, no todos los tipos de desmielinización son igual de fiables ni cuentan con la misma significatividad. Mientras que el G Ratio es un parámetro de fiabilidad consolidada y que se utiliza como magnitud de referencia en numerosos estudios (Yu et al., 2019), la incorporación de la desmielinización longitudinal (reducción de la longitud de la vaina de mielina) proporciona informacional adicional con el inconveniente de que su representatividad es escasa si no se tiene en cuenta el factor de que la distribución de canales iónicos en una región de axón desmielinizada es muy inferior y distinta de la que se puede observar en la fracción de axón desnudo localizado en el nodo de Ranvier (condicionamiento que, en este estudio, también se ha decidido incluir). Tampoco ha sido tenido en cuenta en el presente estudio, por razones de coste computacional y exceso de complejidad en el modelo, los diferentes grados de desmielinización longitudinal generalmente contemplados en la literatura técnica al respecto (yuxtaparanodal, paranodal...etc). Su adición supondría una reproducción más exhaustiva y precisa del fenómeno, permitiendo obtener conclusiones todavía más robustas.



7. Conclusiones, limitaciones y líneas de trabajo futuras

7.1 Conclusiones

En suma, la elaboración del presente proyecto ha contribuido a la consecución de los siguientes conclusiones:

- La aplicación exitosa de dos versiones de un modelo computacional de neuronas cerebrales, tanto a células en estado sano como patológico. Para ello, se han reproducido dos de los procesos considerados fundamentales en la etiología y la progresión de una de las enfermedades más peligrosas e intratables de la coyuntura clínica actual: la enfermedad de Alzheimer. Estos dos procesos son la desmielinización (a la cual se ha dedicado una mayor parte de la extensión del trabajo por existir una mayor evidencia y cantidad de información clínica disponible para reproducir en el modelo) y la acumulación de proteínas tóxicas intra (Tau) y extracelulares (β -amiloide).
- Pese a la diversidad de tipos celulares estudiados, y a las diferencias existentes entre ambas versiones del modelo empleado para simular su actividad electrofisiológica, en todas las neuronas se aprecia una relación decreciente entre el grado de desmielinización transversal (recreado mediante el G Ratio) y la amplitud pico a pico de los PA generados. La reducción de la anchura de la vaina de mielina en los axones de una neurona cortical propicia que las señales bioeléctricas que se propagan a través de ellas sean más débiles que en el estado sano; acrecentándose esta disminución cuanto más intensa es la pérdida de grosor de la vaina. Esta premisa es igualmente válida con independencia del origen y modalidad del estímulo (externo o autogenerado).
- Mientras que el modelo simplificado ha permitido corroborar que la desmielinización obstruye tanto la generación (amplitud) como la propagación (velocidad de propagación) de PA de una amplitud fisiológica normal, el modelo más completo ha contribuido a poder examinar minuciosamente el efecto particular de cada uno de los grados y tipos de desmielinización; evidenciando que de los cuatro tipos neuronales estudiados, en tres de ellos (1,4 y 5) acontece la misma relación decreciente entre el G Ratio y la velocidad de propagación de PA. Sólo en el tipo 3 se aprecia un comportamiento inverso para grados de desmielinización moderada y severa, donde concurren potenciales de menor amplitud pero más rápidos.
- En cuanto al resto de estrategias de desmielinización, cabe destacar lo altamente sensible que es el modelo simplificado a pequeñas disminuciones de la longitud de la VM (por debajo de 9 micras comienzan a producirse bloqueos de conducción). Asimismo, se constata que la desmielinización longitudinal incide de manera más relevante en la reducción de la velocidad de conducción de PA que la de tipo transversal; siendo este efecto más acusado cuanto más se contrae la longitud de la VM. Este impacto es todavía más acusado cuando se reemplazan los valores de conductancia iónica (expresión de canales) sanos por los que realmente corresponderían a una región de axón despojada de su VM; ocasionando en todos los casos estudiados un bloqueo total de la conducción. La combinación de ambas modalidades no arroja resultados concluyentes, puesto que se comporta de manera muy dispar en cada tipo de neurona.
- La temperatura a la que están expuestos los axones neuronales, asimismo, se ha revelado como un factor crucial que perjudica negativamente de manera más que sustancial a la propagación de PA,



disminuyendo considerablemente su velocidad; además de afectar a la morfología de estos y a la frecuencia de auto disparo en neuronas auto excitables de tipo 1.

- En cuanto a la acumulación de depósitos proteicos, los resultados coinciden generalmente en cuanto al incremento de la sobre excitabilidad neuronal (en última instancia, conducente a problemas de inflamación, neurodegradación y dificultades cognitivas); pero son variopintos en cuanto a la velocidad de propagación y la amplitud de los PA. Sí se aprecia en casi todos los tipos de neurona que la proteína Tau parece elevar la amplitud del PA (especialmente en el NR) y la β -amiloide a disminuirla; pero no existe un patrón claro ni una diferencia cuantitativamente importante. Un fenómeno análogo se presenta en cuanto a la velocidad de propagación (salvo en la neurona tipo 5, donde se produce un cambio de paradigma).



7.2 Limitaciones y líneas futuras

Una de las limitaciones inherentes a la realización de este TFM radica en el escaso consenso disponible hasta el momento sobre los efectos fisiológicos concretos y cuantificables de las distintas formas de acumulación de las proteínas tau y β -amiloide en neuronas individuales afectadas por la EA: tanto como fragmentos peptídicos, oligómeros, placas y ovillos...etc. Indudablemente, estudios adicionales y de diversa índole (in silico, in vitro, in vivo...) serán fundamentales para esclarecer el impacto electrofisiológico de estos conglomerados proteicos y poder reproducirlos así con mayor precisión en modelos computacionales. La evidencia disponible hasta el momento obliga a seleccionar meticulosamente sólo aquellos efectos identificados en la literatura que no resulten contradictorios entre sí, o que posean una evidencia sólida compartida en varios estudios similares. Se trata de un área de investigación inmersa todavía en fases prematuras, donde cualquier conocimiento rigurosamente obtenido favorece una mejor comprensión de un fenómeno tan complejo, denso y dificultoso como la EA y su etiopatogenia a escala neuronal.

En el futuro, además de evaluar los efectos electrofisiológicos aislados de cada proteína y de la desmielinización, podría resultar de sustancial interés el estudio simultáneo de varios o de todos estos procesos; de modo que se incluya en el modelo las interacciones entre ellos, y se logre un diseño más completo y holístico de los modelos de EA. Obtener un mayor número de simulaciones, más prolongadas y con más PA proveería una mayor cantidad de información, que con toda probabilidad facilitarían una mejora y refinamiento de los resultados obtenidos mediante el presente TFM. En la misma línea, estudios adicionales centrados en el efecto térmico podrían favorecer una mejor comprensión de la interrelación y los posibles efectos compensatorios/complementarios entre el incremento de la temperatura debido a razones inflamatorias y la desmielinización en sí misma; dos procesos inexorablemente conectados, pero que no siempre concurren con la misma intensidad ni siempre son igual de trascendentales.

Una alternativa más que prometedora, y que ya ha demostrado proporcionar resultados sorprendentes en áreas del conocimiento muy dispares, es la aplicación de redes neuronales y *deep learning* para la construcción de modelos computacionales; así como de la inteligencia de datos y el machine learning a la generación y el procesamiento de información en neuronas, tanto reales como simuladas, para generar un beneficioso proceso de retroalimentación que mejore la comprensión de los modelos celulares y optimice los modelos informáticos para que los primeros (a largo plazo más costosos y que requieren instalaciones y técnicas muy costosas) sólo sean necesarios en casos muy particulares.

Por añadidura, y en correlación con el mecanismo previamente descrito de la autofagia neuronal, una atractiva estrategia de aproximación al análisis de la efectividad de innovadoras terapias contra el Alzheimer podría consistir en contrastar la actividad electrofisiológica de neuronas con y sin terapias activas de refuerzo de la autofagia (Bourdenx et al., 2021); de modo que se examine si la eliminación de determinadas conformaciones nocivas de la proteína tau es suficiente como para mejorar el estado de las neuronas afectadas y se observe en ellas un patrón de disparo y propagación de PA similar al de las neuronas sanas.



8. Bibliografía

Active Behavior of the Cell Membrane. (s. f.). Recuperado 4 de julio de 2022, de

<https://www.bem.fi/book/04/04.htm>

Al-Karagholi, M. A.-M., Ghanizada, H., Nielsen, C. A. W., Hougaard, A., & Ashina, M. (2021). Opening of ATP sensitive potassium channels causes migraine attacks with aura. *Brain: A Journal of Neurology*, 144(8), 2322-2332. <https://doi.org/10.1093/brain/awab136>

Armstrong, C. M., & Bezanilla, F. (1977). Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. *Journal of General Physiology*, 70(5), 567-590. <https://doi.org/10.1085/jgp.70.5.567>

Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M., & Hernandez, F. (2004). Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiological Reviews*, 84(2), 361-384.

<https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2003>

Barkai, O., Goldstein, R. H., Caspi, Y., Katz, B., Lev, S., & Binshtok, A. M. (2017). The Role of Kv7/M Potassium Channels in Controlling Ectopic Firing in Nociceptors. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 181.

<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00181>

Barrett, E. F., & Barrett, J. N. (1982). Intracellular recording from vertebrate myelinated axons: Mechanism of the depolarizing afterpotential. *The Journal of Physiology*, 323, 117-144.

Blight, A. R. (1985). Computer simulation of action potentials and afterpotentials in mammalian myelinated axons: The case for a lower resistance myelin sheath. *Neuroscience*, 15(1), 13-31.

[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90119-8)

Bourdenx, M., Martín-Segura, A., Scrivo, A., Rodriguez-Navarro, J. A., Kaushik, S., Tasset, I., Diaz, A., Storm, N. J., Xin, Q., Juste, Y. R., Stevenson, E., Luengo, E., Clement, C. C., Choi, S. J., Krogan, N. J.,

Mosharov, E. V., Santambrogio, L., Grueninger, F., Collin, L., ... Cuervo, A. M. (2021). Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome. *Cell*, 184(10), 2696-

2714.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.048>



- Busche, M. A., & Hyman, B. T. (2020). Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 23(10), 1183-1193. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0687-6>
- Carter, R. (2009). *The Human Brain Book: An Illustrated Guide to its Structure, Function, and Disorders*. DK Publishing.
- Cercignani, M., Giulietti, G., Dowell, N. G., Gabel, M., Broad, R., Leigh, P. N., Harrison, N. A., & Bozzali, M. (2017). Characterizing axonal myelination within the healthy population: A tract-by-tract mapping of effects of age and gender on the fiber g-ratio. *Neurobiology of Aging*, 49, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.016>
- Chen, C. (2005). Beta-Amyloid increases dendritic Ca²⁺ influx by inhibiting the A-type K⁺ current in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338(4), 1913-1919. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.169>
- Chomiak, T., & Hu, B. (2009). What Is the Optimal Value of the g-Ratio for Myelinated Fibers in the Rat CNS? A Theoretical Approach. *PLOS ONE*, 4(11), e7754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007754>
- Christogianni, A., Bibb, R., Davis, S. L., Jay, O., Barnett, M., Evangelou, N., & Filingeri, D. (2018). Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature: Multidisciplinary Biomedical Journal*, 5(3), 208-223. <https://doi.org/10.1080/23328940.2018.1475831>
- Coggan, J. S., Bittner, S., Stiefel, K. M., Meuth, S. G., & Prescott, S. A. (2015). Physiological Dynamics in Demyelinating Diseases: Unraveling Complex Relationships through Computer Modeling. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 21215-21236. <https://doi.org/10.3390/ijms160921215>
- Computational Modeling of Drugs Against Alzheimer's Disease*. (s. f.). Recuperado 8 de julio de 2022, de <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-7404-7>
- Corral, J. M. F., Loma-Osorio, J. M. F. y de, Rodríguez, J. S., & Vives, A. A. (1994). *BIOELECTRÓNICA. SEÑALES BIOELÉCTRICAS*. Universitat Politècnica de València.



Costanzo, L. S. (2018). *Physiology*. Elsevier.

Cunningham, M. O., Whittington, M. A., Bibbig, A., Roopun, A., LeBeau, F. E. N., Vogt, A., Monyer, H., Buhl, E.

H., & Traub, R. D. (2004). A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(18), 7152-7157.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0402060101>

Cutsuridis, V., & Moustafa, A. (2017). Computational models of Alzheimer's disease. *Scholarpedia*, *12*,

32144. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.32144>

Demencia. (s. f.). Recuperado 28 de junio de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/dementia>

Deng, B. (2017). Alternative Models to Hodgkin–Huxley Equations. *Bulletin of Mathematical Biology*, *79*(6),

1390-1411. <https://doi.org/10.1007/s11538-017-0289-y>

Dr, J. E. P. D., & Bronzino, J. (2011). *Introduction to Biomedical Engineering*.

Dubyak, G. (2005). Ion homeostasis, channels, and transporters: An update on cellular mechanisms.

Advances in physiology education, *28*, 143-154. <https://doi.org/10.1152/advan.00046.2004>

El «No» de la EMA a aducanumab para alzhéimer es por “factores clínicos”. (s. f.). Redacción Médica.

Recuperado 6 de julio de 2022, de <https://www.redaccionmedica.com/secciones/neurologia/el-no-de-la-ema-a-aducanumab-para-alzheimer-es-por-factores-clinicos--7975>

Esteras, N., Kundel, F., Amodeo, G. F., Pavlov, E. V., Klenerman, D., & Abramov, A. Y. (2021). Insoluble tau aggregates induce neuronal death through modification of membrane ion conductance, activation of voltage-gated calcium channels and NADPH oxidase. *The FEBS Journal*, *288*(1), 127-141.

<https://doi.org/10.1111/febs.15340>

Fitzhugh, R. (1962). Computation of Impulse Initiation and Saltatory Conduction in a Myelinated Nerve Fiber.

Biophysical Journal, *2*(1), 11-21.



- Franssen, H. (2019). Physiology of Myelinated Nerve Conduction and Pathophysiology of Demyelination. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1190, 85-106. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9636-7_7
- Funderburk, S. F., Marcellino, B. K., & Yue, Z. (2010). Cell “Self-Eating” (Autophagy) Mechanism in Alzheimer’s Disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 77(1), 59-68. <https://doi.org/10.1002/msj.20161>
- Garcia-Chica, J., D Paraiso, W. K., Tanabe, S., Serra, D., Herrero, L., Casals, N., Garcia, J., Ariza, X., Quader, S., & Rodriguez-Rodriguez, R. (2020). An overview of nanomedicines for neuron targeting. *Nanomedicine (London, England)*, 15(16), 1617-1636. <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0088>
- Gesmann, M. (2012, junio 25). *Hodgkin-Huxley model in R | R-bloggers*. <https://www.r-bloggers.com/2012/06/hodgkin-huxley-model-in-r/>
- Goldman, L., & Albus, J. S. (1968). Computation of impulse conduction in myelinated fibers; theoretical basis of the velocity-diameter relation. *Biophysical Journal*, 8(5), 596-607. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(68\)86510-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(68)86510-5)
- Gonçalves, J. T., Schafer, S. T., & Gage, F. H. (2016). Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell*, 167(4), 897-914. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.021>
- Guo, T., Noble, W., & Hanger, D. P. (2017). Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathologica*, 133(5), 665-704. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1707-9>
- Halter, J. A., & Clark, J. W. (1991). A distributed-parameter model of the myelinated nerve fiber. *Journal of Theoretical Biology*, 148(3), 345-382. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(05\)80242-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(05)80242-5)
- Hasselmo, M. E., & McClelland, J. L. (1999). Neural models of memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(2), 184-188. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)80025-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)80025-7)
- Hill, C. L., & Stephens, G. J. (2021). An Introduction to Patch Clamp Recording. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2188, 1-19. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0818-0_1



Hill, E., Karikari, T. K., Lantero-Rodriguez, J., Zetterberg, H., Blennow, K., Richardson, M. J., & Wall, M. J.

(2021). Truncating tau reveals different pathophysiological actions of oligomers in single neurons.

Communications Biology, 4(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02791-x>

Hinard, V., Britan, A., Rougier, J.-S., Bairoch, A., Abriel, H., & Gaudet, P. (2016). ICEPO: The ion channel electrophysiology ontology. *Database : the journal of biological databases and curation*, 2016.

<https://doi.org/10.1093/database/baw017>

Huang, Y., Tao, J., & Zhao, R. (s. f.). Potassium Channels and CNS Diseases. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 17(4), 245-247.

Ion channel families | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. (s. f.). Recuperado 24 de junio de 2022, de

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ReceptorFamiliesForward?type=IC>

Irvine, K. A., & Blakemore, W. F. (2008). Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 6), 1464-1477.

<https://doi.org/10.1093/brain/awn080>

Jacob, V., Petreanu, L., Wright, N., Svoboda, K., & Fox, K. (2012). Regular Spiking and Intrinsic Bursting Pyramidal Cells Show Orthogonal Forms of Experience-Dependent Plasticity in Layer V of Barrel Cortex. *Neuron*, 73(2), 391-404. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.034>

Kembro, J. M., Cortassa, S., Lloyd, D., Sollott, S. J., & Aon, M. A. (2018). Mitochondrial chaotic dynamics: Redox-energetic behavior at the edge of stability. *Scientific Reports*, 8, 15422.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-33582-w>

Kepecs, A., & Fishell, G. (2014). Interneuron Cell Types: Fit to form and formed to fit. *Nature*, 505(7483), 318-326. <https://doi.org/10.1038/nature12983>

Klegeris, A., Schulzer, M., Harper, D., & McGeer, P. (2007). Increase in Core Body Temperature of Alzheimer's Disease Patients as a Possible Indicator of Chronic Neuroinflammation: A Meta-Analysis.

Gerontology, 53, 7-11. <https://doi.org/10.1159/000095386>



Kono, M., & Rekimoto, J. (2019). *wavEMS: Improving Signal Variation Freedom of Electrical Muscle Stimulation*.

Kyrtsos, C. R., & Baras, J. S. (2013). Studying the role of ApoE in Alzheimer's disease pathogenesis using a systems biology model. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 11(5), 1342003.
<https://doi.org/10.1142/S0219720013420031>

La célula. 7. Citosol. Citoesqueleto. Microtúbulos. Atlas de Histología Vegetal y Animal. (s. f.). Recuperado 18 de junio de 2022, de <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/7-microtubulos.php>

Learn About Pyramidal Cell | Chegg.com. (s. f.). Recuperado 12 de septiembre de 2022, de <https://www.chegg.com/learn/biology/anatomy-physiology-in-biology/pyramidal-cell>

Ledergerber, D., & Larkum, M. E. (2010). Properties of Layer 6 Pyramidal Neuron Apical Dendrites. *The Journal of Neuroscience*, 30(39), 13031-13044. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2254-10.2010>

Lopreore, C. L., Bartol, T. M., Coggan, J. S., Keller, D. X., Sosinsky, G. E., Ellisman, M. H., & Sejnowski, T. J. (2008). Computational Modeling of Three-Dimensional Electrodiffusion in Biological Systems: Application to the Node of Ranvier. *Biophysical Journal*, 95(6), 2624-2635.
<https://doi.org/10.1529/biophysj.108.132167>

Malouf, A. T. (1992). Effect of beta amyloid peptides on neurons in hippocampal slice cultures. *Neurobiology of Aging*, 13(5), 543-551. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(92\)90054-2](https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90054-2)

Martínez, J. J., Rahsepar, B., & White, J. A. (2017). Anatomical and Electrophysiological Clustering of Superficial Medial Entorhinal Cortex Interneurons. *eNeuro*, 4(5), ENEURO.0263-16.2017.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0263-16.2017>

McIntyre, C. C., Richardson, A. G., & Grill, W. M. (2002). Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: Influence of afterpotentials on the recovery cycle. *Journal of Neurophysiology*, 87(2), 995-1006. <https://doi.org/10.1152/jn.00353.2001>



- Quiquempoix, M., Fayad, S. L., Boutourlinsky, K., Leresche, N., Lambert, R. C., & Bessaih, T. (2018). Layer 2/3 Pyramidal Neurons Control the Gain of Cortical Output. *Cell Reports*, 24(11), 2799-2807.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.038>
- Radiology (ACR), R. S. of N. A. (RSNA) and A. C. of. (s. f.). *RMN de cabeza*. Radiologyinfo.Org. Recuperado 1 de julio de 2022, de <https://www.radiologyinfo.org/es/info/headmr>
- Rhodes, P., & Llinás, R. (2005). A model of thalamocortical relay cells. *The Journal of Physiology*, 565(Pt 3), 765-781. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.070888>
- Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional—9788491139119*. (s. f.). ES Elsevier Health. Recuperado 25 de junio de 2022, de <https://tienda.elsevier.es/robbins-y-cotran-patologia-estructural-y-funcional-9788491139119.html>
- Robles, R. M., Domínguez-Sala, E., Martínez, S., & Geijo-Barrientos, E. (2020). Layer 2/3 Pyramidal Neurons of the Mouse Granular Retrosplenial Cortex and Their Innervation by Cortico-Cortical Axons. *Frontiers in Neural Circuits*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncir.2020.576504>
- Roux, B. (2017). Ion channels and ion selectivity Essays in Biochemistry. *Essays in biochemistry*, 61(2), 201-209. <https://doi.org/10.1042/EBC20160074>
- Ruppin, E., & Reggia, J. A. (1995). A neural model of memory impairment in diffuse cerebral atrophy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 166(1), 19-28.
<https://doi.org/10.1192/bjp.166.1.19>
- Saraceno, C., Musardo, S., Marcello, E., Pelucchi, S., & Diluca, M. (2013). Modeling Alzheimer's disease: From past to future. *Frontiers in Pharmacology*, 4.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2013.00077>
- Scholz, A., Reid, G., Vogel, W., & Bostock, H. (1993). Ion channels in human axons. *Journal of Neurophysiology*, 70(3), 1274-1279. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.3.1274>



- Schwarz, J. R., Reid, G., & Bostock, H. (1995). Action potentials and membrane currents in the human node of Ranvier. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 430(2), 283-292.
<https://doi.org/10.1007/BF00374660>
- Segev, A., Garcia-Oscos, F., & Kourrich, S. (2016). Whole-cell Patch-clamp Recordings in Brain Slices. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 112. <https://doi.org/10.3791/54024>
- Serrano Pallicer, E. (2021). *Modelado y simulación computacional de la electroestimulación de neuronas piramidales in-vitro*. <https://riunet.upv.es/handle/10251/162342>
- Sharma, S., Kumar, G., Mishra, D., & Mohapatra, D. (2012). Design and Implementation of a Variable Gain Amplifier for Biomedical Signal Acquisition. *international journal of advanced research in Computer science and software engineering*.
- Simulated Demyelinating Neuropathies and Neuronopathies | 6 | Computat. (s. f.)*. Taylor & Francis.
Recuperado 12 de julio de 2022, de
<https://www.taylorfrancis.com/chapters/mono/10.1201/b14589-6/simulated-demyelinating-neuropathies-neuronopathies-diana-ivanova-stephanova-bozhidar-dimitrov-kolev>
- Smith, K. J. (1994). Conduction properties of central demyelinated and remyelinated axons, and their relation to symptom production in demyelinating disorders. *Eye (London, England)*, 8 (Pt 2), 224-237. <https://doi.org/10.1038/eye.1994.51>
- Stephanova, D. I., Krustev, S. M., Negrev, N., & Daskalova, M. (2011). The myelin sheath aqueous layers improve the membrane properties of simulated chronic demyelinating neuropathies. *Journal of Integrative Neuroscience*, 10(1), 105-120. <https://doi.org/10.1142/S0219635211002646>
- Strassberg, A. F., & DeFelice, L. J. (1993). Limitations of the Hodgkin-Huxley Formalism: Effects of Single Channel Kinetics on Transmembrane Voltage Dynamics. *Neural Computation*, 5(6), 843-855.
<https://doi.org/10.1162/neco.1993.5.6.843>



- Świetlik, D., Białowas, J., Moryś, J., Klejbor, I., & Kusiak, A. (2019). Computer Modeling of Alzheimer's Disease—Simulations of Synaptic Plasticity and Memory in the CA3-CA1 Hippocampal Formation Microcircuit. *Molecules*, 24(10), 1909. <https://doi.org/10.3390/molecules24101909>
- T. L. Spires, & B. T. Hyman. (2004). Neuronal Structure is Altered by Amyloid Plaques. *Reviews in the Neurosciences*, 15(4), 267-278. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2004.15.4.267>
- Tabatabaee, S., Bahrami, F., & Janahmadi, M. (2021). The Critical Modulatory Role of Spiny Stellate Cells in Seizure Onset Based on Dynamic Analysis of a Neural Mass Model. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.743720>
- Tippett, L. J., & Farah, M. J. (1994). A computational model of naming in Alzheimer's disease: Unitary or multiple impairments? *Neuropsychology*, 8(1), 3-13. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.1.3>
- 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⁺ Conductance or by Blocking BK Channels. *Journal of Neurophysiology*, 89(2), 909-921. <https://doi.org/10.1152/jn.00573.2002>
- Traub, R. D., Contreras, D., Cunningham, M. O., Murray, H., LeBeau, F. E. N., Roopun, A., Bibbig, A., Wilent, W. B., Higley, M. J., & Whittington, M. A. (2005). Single-Column Thalamocortical Network Model Exhibiting Gamma Oscillations, Sleep Spindles, and Epileptogenic Bursts. *Journal of Neurophysiology*, 93(4), 2194-2232. <https://doi.org/10.1152/jn.00983.2004>
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hebert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 34(4), 300-306. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>
- Visions for the Future of Neuroscience. (2018). *Neuron*, 98(3), 464-465. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.024>
- Volman, V., & Ng, L. J. (2014). Primary paranode demyelination modulates slowly developing axonal depolarization in a model of axonal injury. *Journal of Computational Neuroscience*, 37(3), 439-457. <https://doi.org/10.1007/s10827-014-0515-7>



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

- Yu, F., Fan, Q., Tian, Q., Ngamsombat, C., Machado, N., Bireley, J. D., Russo, A. W., Nummenmaa, A., Witzel, T., Wald, L. L., Klawiter, E. C., & Huang, S. Y. (2019). Imaging G-Ratio in Multiple Sclerosis Using High-Gradient Diffusion MRI and Macromolecular Tissue Volume. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 40(11), 1871-1877. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6283>
- Zlochiver, S. (2010). Persistent reflection underlies ectopic activity in multiple sclerosis: A numerical study. *Biological Cybernetics*, 102(3), 181-196. <https://doi.org/10.1007/s00422-009-0361-2>



1. Presupuesto

El presente apartado tiene como finalidad obtener una estimación lo más próxima a la realidad posible del coste total de la realización del Trabajo de Fin de Máster “*Estudio mediante simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la desmielinización en neuronas*”. Considerando que se trata de un trabajo sustentado en fines de investigación, se ha diseñado el presupuesto en base a tres categorías de coste: coste vinculado al personal, coste derivado del software y coste asociado al uso de hardware y otros instrumentos materiales.

A continuación se describirán los reales derivados de la realización del presente proyecto. Incluye todos los costes asociados al personal, el *software* y el *hardware*:

1.1 Coste de personal

Esta categoría se halla asociada a la retribución de todas las personas involucradas en el desarrollo del proyecto de investigación; en este caso, de este Trabajo de Fin de Máster. Por consiguiente, incluye el trabajo llevado a cabo por dos personas: el tutor del trabajo como un ingeniero industrial, y un ingeniero biomédico como autor del proyecto. El desglose de las personas implicadas y sus costes asociados se enuncia en la Tabla 30.

Perfil profesional	Tareas asociadas	Horas trabajadas	Coste por hora (€)	Coste total (€)
Ingeniero sénior	Planificación del trabajo. Establecimiento de objetivos. Distribución de las sesiones de tutorías. Soporte informático. Revisión y corrección de errores, resolución de dudas y asesoramiento.	80	60	4.800,00
Ingeniero junior	Realización del proceso de investigación completo. Seguimiento de los objetivos, con revisiones periódicas del grado de cumplimiento de estos. Obtención de resultados, interpretación y conclusiones. Desarrollo de la memoria y documentos adicionales.	550	48	26.400,00
Coste real de personal				31.200,00

Tabla 30: Coste de personal



1.2 Coste de software

Esta categoría se halla asociada al coste derivado de todos los programas informáticos utilizados en el desarrollo del presente Trabajo de Fin de Máster. Por consiguiente, incluye la descripción de los programas informáticos, las tareas que se han ejecutado, el período de amortización ligado a ellos, el coste de sus licencias, el período de uso y su coste total.

Programa	Tareas asociadas	Período de amortización (meses)	Coste de la licencia (€)	Período de uso (meses)	Coste total (€)
Matlab® 2021	Herramienta informática empleada para el desarrollo del modelo, simulación y visualización del proyecto.	24	69	10	28,75
Microsoft Office® 365	Herramienta ofimática que incluye varios programas imprescindibles para el desarrollo del trabajo; especialmente, para la elaboración de la memoria y sus documentos asociados (Word, Excel y Power Point).	12	126	10	105,00
Windows® 11	Sistema operativo en cuyo entorno se utiliza el ordenador con el que se realiza el trabajo.	24	259	10	107,92
Coste inicial de software					241,67

Tabla 31: Coste de software

1.3 Coste de hardware

Esta categoría se halla asociada al coste derivado del *hardware* utilizado en el desarrollo del presente Trabajo de Fin de Máster. En este caso incorpora únicamente el ordenador de sobremesa con el que se ha realizado el trabajo, las tareas que se han ejecutado, el período de amortización ligado a él, el coste de adquisición, el período de uso y su coste total. El cómputo de los costes asociados a este concepto se describe en la tabla 32.

Equipo	Tareas asociadas	Período de amortización (meses)	Coste de la licencia (€)	Período de uso (meses)	Coste total (€)
Ordenador de sobremesa MSI® Trident X Plus	Realización íntegra del proyecto: modelado, simulación y redacción.	48	1799,00	10	374,79
Coste real de hardware					374,79

Tabla 32: Coste real de hardware

1.4 Coste total del proyecto

Finalmente, en este apartado se recogen los costes totales reales generados de manera efectiva durante el proyecto. Se contienen en la tabla 33.

Tipo de coste	Conceptos	Coste (€)	Coste total (€)
Coste de personal	Ingeniero sénior	4800	39.200,00
	Ingeniero júnior	26400	
Costes materiales	Software	241,67	579,5
	Hardware	374,79	
Coste inicial total			31.816,46

Tabla 33: Coste total del proyecto