

MODELOS DE LA ESTRUCTURA ELECTROTÓNICA DE LAS DENDRITAS NEURONALES

REYES, A.¹
GALARRAGA, E.²
BARGAS, J.²

¹ Escuela de Biología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

² Depto. de Biofísica del Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

RESUMEN:

Para el diseño de redes neuronales artificiales que posean una unidad funcional cercana a una neurona real se requiere de: a) que la unidad funcional posea la estructura electrotonica de la neurona, b) que la unidad funcional sea capaz de desarrollar el intervalo dinámico de los patrones de disparo de las neuronas, y c) que estos patrones de disparo puedan ser modulados [1]. Este artículo está dirigido a la clasificación de los modelos pasivos con los cuales se obtiene la estructura electrotonica de las neuronas con dendritas y hace una recopilación bibliográfica de lo más importante sobre el tema. Los modelos pasivos de neuronas tienen dos usos fundamentales: a) obtener la estructura electrotonica de la neuronas a partir de datos experimentales (ajustando modelos matemáticos a datos electrofisiológicos y anatómicos) y b) modelar la estructura electrotonica para simular el comportamiento pasivo de las neuronas durante las entradas sinápticas (modelos computacionales).

PALABRAS CLAVE:

Propiedades de cable, Cilindro equivalente, Estructura electrotonica, Modelos compartamentales, Modelos de neuronas.

ABSTRACT:

In order to design artificial neuronal nets that possess a functional unit similar to a real neuron ("realistic") it is required: a) the functional unit should possess the electrotonic structure of the real neuron, b) the functional unit should be able to develop the dynamics of the temporal firing patterns of the real neuron, and c) these firing patterns should be modulated [1]. This article classifies the passive models aimed to obtain the electrotonic structure of the neurons with dendrites and makes a bibliographic review of the most important articles on the topic. The passive modeling of neurons has two main goals: a) to obtain the electrotonic structure of neurons from experimental data (by fitting mathematical models to electrophysiological and anatomical data), and b) to model the electrotonic structure in order to simulate the passive behavior of neurons during the activation of synaptic inputs (computational models).

KEYWORDS:

Cable properties, equivalent cylinder, electrotonic structure, compartmental models, neuronal models.

INTRODUCCIÓN

Los modelos pasivos se derivan de circuitos eléctricos y su desarrollo se ha llevado a cabo en gran parte por ingenieros biomédicos [2, 3, 4, 5, 6]. Este artículo está dedicado a la neurociencia computacional que es de interés fundamental para los biofísicos e ingenieros que trabajan en ella. Este tema es diferente de las redes neuronales artificiales (RNA) que tienen que ver con el reconocimiento de patrones. Posiblemente, en un futuro las RNA lleguen a poseer los detalles y complejidad de los modelos utilizados por la neurociencia computacional. Los modelos que aquí describimos ayudan a entender el funcionamiento de las dendritas. Las dendritas son las estructuras neuronales a las que llegan más del 90% de las entradas sinápticas y son la estructura principal en la integración sináptica [7]. Por lo tanto, la estructura elec-

trotonica de las neuronas son fundamentales para el estudio de los mecanismos de la integración neuronal. Una de las utilidades de estos modelos es determinar la estructura electrotonica a partir de datos electrofisiológicos [8]. El resultado de ajustar estos modelos a los datos experimentales proporciona al fisiólogo características de la neurona como son: ¿qué tan compacta eléctricamente es una neurona?, ¿cuál es la resistencia específica de la membrana?, ¿cuál es la constante de tiempo de la membrana?. Las propiedades electrotonicas fueron estudiadas primero en el axón. En esta preparación se puede registrar a lo largo de la distancia ya sea extracelularmente o intracelularmente. Sin embargo, esto no se puede hacer en las dendritas debido a su tamaño. Por esta razón fue indispensable la implementación de modelos para estimar las propiedades pasivas de la neurona. Inicialmente, se creía que las entradas sinápticas localizadas en las puntas dendríticas nunca llegaban al soma y por lo tanto, no influían en la integración neuronal. Posteriormente, los trabajos de Rall mostraron que las motoneuronas eran más compactas de lo que se creía. Es decir, las entradas sinápticas

Recepción del artículo en su primera versión: noviembre /97

Aprobación del artículo en su versión final: abril /98

Responsable:

Arturo Reyes,
Depto. Biofísica, Instituto de Fisiología Celular, UNAM,
Apartado postal 70-255, México DF 04510, México.
Tel.: 622-5670. Fax: 622-5607.

que llegaban a la punta de las dendritas sí influían en la integración neuronal (para una revisión de los primeros trabajos en este tema ver ref. 9). Pronto se mostró que muchas de las restricciones que imponía el modelo de Rall (1977) no se cumplían en la realidad [1]. Para solucionar esto, se siguieron dos alternativas: a) modificar el modelo original y b) implementar un modelo compartamental [1]. Una clasificación de estos modelos y su uso en la neurociencia es presentada en este trabajo.

El flujo de corriente sináptica de las dendritas al soma es de tipo pasivo [8]. Es decir, el flujo de la corriente sináptica se comporta como si se desplazara por un circuito eléctrico formado por resistencias y capacitores que no cambian con el voltaje o con el tiempo. De manera que la neurona puede representarse eléctricamente por medio de resistencias y capacitores. En particular, el circuito eléctrico de la membrana está formado por una resistencia y un capacitor en paralelo. El citoplasma es representado por resistencias en serie lo mismo que el medio externo. Cuando a la neurona se le inyecta corriente, ésta fluye por el citoplasma y carga la membrana. El registro eléctrico que se obtiene es llamado curva o función de carga (fig. 1). En el incerto superior de la fig. 1A se muestra una curva de carga de una neurona espinosa mediana del neocórtex. Para obtenerla se inyecta a la neurona una corriente hiperpolarizante con una intensidad lo suficientemente pequeña para

evitar conductancias activas. En el incerto de la derecha (Fig. 1B) se muestra la parte transitoria de la función de carga. Puede verse que la curva de carga se ajusta a dos exponenciales y de ahí se obtienen los coeficientes y constantes de tiempo respectivas. A partir de estos parámetros se puede ajustar el modelo del cilindro eléctricamente equivalente [para mayor detalle ver ref. 9]. La función de carga y la resistencia de entrada de la neurona (RN) es lo que se tiene experimentalmente de cada neurona. Mediante el ajuste de los modelos de cable a la función de carga se obtiene un estimado de las resistencias y capacitancias del modelo eléctrico. Este modelo eléctrico constituye lo que se llama estructura electrotónica. La integración de las señales que le llegan a la neurona está determinada en buena medida por su estructura electrotónica [10, 11]. Las diferentes entradas sinápticas se suman de manera espacio temporal y una vez que llegan al soma, si se alcanza el umbral, la neurona dispara potenciales de acción. Existen varios modelos para obtener la estructura electrotónica de una neurona. Cada modelo tiene restricciones que debe cumplir la neurona en estudio [9]. Si estas restricciones no se cumplen el modelo proporciona una estructura electrotónica inadecuada [13]. De los parámetros que proporciona el modelo, la longitud electrotónica (L) tiene un sentido funcional importante para el fisiólogo. Representa la distancia en términos eléctricos a la cual se encuentra una entrada sináptica. La longitud electrotónica está definida como la distancia física en razón de la constante de espacio:

$$L = \gamma / \lambda, \quad (1)$$

Donde: γ es la longitud física de la dendrita (cm) y λ es la constante de espacio (cm) que se define como:

$$\lambda = (d/4)^{1/2} \cdot (R_m/R_i)^{1/2} \quad (2)$$

Donde: d = diámetro de la dendrita, R_m es la resistencia específica de la membrana ($\Omega \text{ cm}^2$), y R_i es la resistividad citoplasmática ($\Omega \text{ cm}$).

Intuitivamente la constante de espacio (λ) es la distancia a la cual llega (en una neurona con dendritas) entre el 64% y el 83% de la corriente sináptica. El porcentaje de corriente que llega al soma depende de la relación soma-dendrita.

Intuitivamente podemos decir que L es un factor que nos indica que tan cerca o lejos (eléctricamente) del soma se encuentra una entrada sináptica. Es decir, una entrada sináptica localizada a una distancia física X, con respecto del soma, está cerca eléctricamente si L es pequeña. En estas condiciones la corriente sináptica llega al soma. Cuando L aumenta la entrada sináptica se aleja (eléctricamente) del soma y la corriente sináptica puede no llegar al soma; no obstante, que la distancia física de la entrada sináptica no cambia. La longitud electrotónica (L) está determinada por la resistencia específica de la

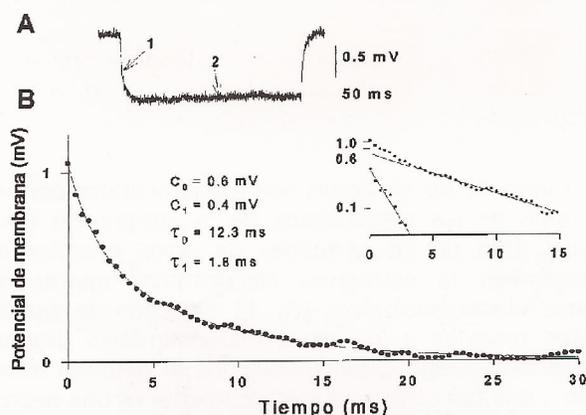


Figura 1. A) Cambio de voltaje transmembranal obtenido de una neurona espinosa del neocórtex como respuesta a un pulso de corriente (no se muestra). El número 1 señala la parte transitoria de la curva de carga, el número 2 señala la parte estacionaria que se alcanza una vez que se ha cargado la capacitancia de la membrana. B) La parte transitoria de la curva de carga puede ser ajustada con un modelo de soma más cilindro equivalente finito con R_m heterogénea. Los puntos son los datos experimentales y la línea continua es el ajuste del modelo. En el recuadro, la misma curva graficada en escala semilogarítmica muestra la suma de exponenciales que la componen.

membrana R_m (resistencia que está en paralelo al capacitor). R_m está determinada por la presencia de canales que se encuentran abiertos en el reposo. Cuando estos canales se cierran (por acción de neuromoduladores) [14] L disminuye y en consecuencia se tiene un mayor peso sináptico (ver por ejemplo, fig. 4). En otras palabras, la estructura electrotónica puede estar cambiando por la acción de neuromoduladores [14]. Estos cambios hacen que la integración sináptica sea dinámica. Por lo tanto, es necesario agregar estas características a las redes neuronales artificiales para simular el funcionamiento de redes neuronales reales [11]. Para este propósito, se necesita determinar la estructura electrotónica de las neuronas que forman parte de la red neuronal que se quiere modelar. Los primeros valores calculados para L fueron mayores a 2 [9]. Posteriormente, se calcularon valores de L entre 1 y 2 [9, 18, 37].

Los modelos pasivos de neuronas con dendritas se clasifican principalmente en modelos con cilindro eléctricamente equivalente, modelos compartamentales y modelos mixtos. Proponemos la siguiente clasificación:

CLASIFICACION DE LOS MODELOS DE LA ESTRUCTURA ELECTROTÓNICA DE LAS NEURONAS

• CILINDRO EQUIVALENTE

i).- Cilindro eléctricamente equivalente con resistencia específica de membrana (R_m) homogénea.

- a) Cilindro equivalente semi-infinito [10, 11].
- b) Cilindro equivalente semi-infinito unido a un soma [8].
- c) Cilindro equivalente finito [9].
- d) Cilindro equivalente finito unido a un soma [9, 15].
- e) Multicilindros equivalentes finitos con longitudes electrotónicas diferentes y R_m homogénea unidos a un soma [15, 16, 17, 18].

ii).- Cilindro eléctricamente equivalente con resistencia específica de membrana (R_m) heterogénea.

- a) Cilindro equivalente finito unido a un soma con R_m menor [19, 20, 21, 22, 23].
- b) Multicilindros finitos con longitudes electrotónicas diferentes y R_m heterogénea unidos a un soma [22, 23, 24].

• COMPARTAMENTALES

i).- Modelos con resistencia específica de membrana homogénea o heterogénea.

- a) Modelo compartamental de Rall [25].
- b) Modelo compartamental de Perkel y Mulloney [26, 27].
- c) Modelos compartamentales con información anatómica exhaustiva. [28, 29, 30, 31, 32].
- d) Modelos compartamentales con información anatómica reducida [33, 34].

• MODELO MIXTO

a) Modelo mixto de Holmes y Rall [35].

i) MODELOS CON CILINDRO ELÉCTRICAMENTE EQUIVALENTE

CILINDRO EQUIVALENTE

Este modelo consiste en reducir todas las dendritas de una neurona a un cilindro eléctricamente equivalente (Fig. 2). La finalidad es poder hacer un estudio y análisis matemático de las propiedades pasivas de las dendritas vistas globalmente. De esta manera, se obtiene un modelo sencillo que nos permite un primer ajuste de datos experimentales obtenidos de neuronas con árboles dendríticos complejos. La idea de simplificar el árbol dendrítico a un cilindro eléctricamente equivalente fue propuesta por Rall [7, 10, 11]. Este modelo tiene los siguientes supuestos [10, 11, 9, 15]: a) existe uniformidad en la resistividad específica interna (R_i) (Ω cm), en la resistencia específica de la membrana (R_m) (Ω cm²) y en la capacitancia específica de la membrana (C_m) (F/cm²) en todo el árbol dendrítico, b) que el soma es isopotencial, c) que todas las dendritas terminan a una longitud electrotónica (L) similar, y d) que se cumple la "Ley de la potencia a los 3/2". Esto es: la suma de los diámetros de las dendritas de orden mayor elevados a la 3/2 debe ser igual al diámetro de la dendrita primaria elevado a 3/2.

$$d_0^{3/2} = d_{01}^{3/2} + d_{02}^{3/2} \quad (5)$$

Donde d_0 = diámetro de la dendrita primaria, d_{01} = diámetro de la dendrita secundaria 1, d_{02} = diámetro de la dendrita secundaria 2.

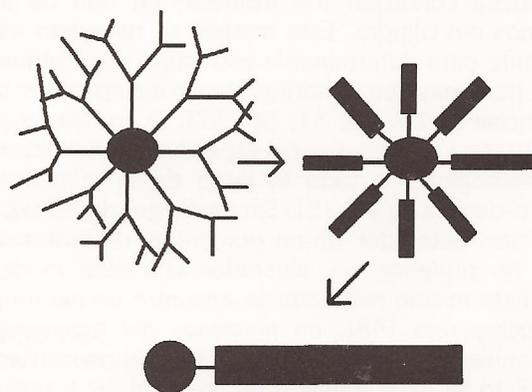


Fig. 2. Esquema que muestra como un árbol dendrítico se puede reducir a un cilindro eléctricamente equivalente. Para esto, se tienen que cumplir las condiciones del modelo del cilindro equivalente. El objetivo es que la suma de las resistencias de entrada de dos dendritas secundarias sea igual a la resistencia de entrada de la rama que les dio origen. Es importante que se cumpla la regla de los diámetros a la 3/2 para que pueda reducirse el árbol dendrítico a un cilindro equivalente.

La fig. 2 es un esquema donde se muestra como el árbol dendrítico puede reducirse a un cilindro eléctricamente equivalente. Es importante mencionar que con este modelo podemos tener un estimado de la estructura electrotónica de árbol dendrítico. Sin embargo, si no se cumplen estrictamente las restricciones de los diámetros no se puede reducir el árbol dendrítico a un cilindro equivalente. Además, si no se cumple estrictamente que R_m sea homogénea el modelo no se puede utilizar para localizar entradas sinápticas. En consecuencia, para localizar o simular entradas sinápticas es preferible un modelo compartamental donde la R_m puede ser heterogénea [1].

El modelo de cilindro eléctricamente equivalente es una primera aproximación a una neurona con dendritas, los supuestos son prácticamente ideales. Debido a que su tratamiento matemático es más sencillo que el resto de los modelos, se utiliza como una primera aproximación y puede ser parte de modelos más complejos [8, 9, 15]. El modelo de un cable infinito representa bien las características pasivas de un axón. El modelo semi-infinito fue la primera aproximación de modelo pasivo para una neurona con dendritas. Posteriormente se mostró que un cilindro equivalente finito era un mejor modelo para las neuronas [9].

Barret y Crill [35] reportaron desviaciones substanciales con respecto de las restricciones de este modelo en las motoneuronas. Es probable que estos supuestos no se cumplan estrictamente, no obstante, esto no invalida el concepto de cilindro equivalente como una idealización útil [9]. La consecuencia de usar el modelo del cilindro equivalente en neuronas que no cumplen sus restricciones es una sobrestimación de la longitud electrotónica (L) [13].

Una mejor aproximación es agregar un soma al cilindro eléctricamente equivalente [9]. El soma es una nueva condición (de frontera) en uno de los extremos del cilindro. Este modelo se ha usado ampliamente para determinar la estructura electrotónica de las neuronas con dendritas. [para ejemplos ver las referencias 9, 15, 29, 31, 36, 37]. El modelo original considera una resistencia específica de membrana (R_m) homogénea a todo lo largo de la membrana somato-dendrítica [9, 15]. Sin embargo, datos experimentales obtenidos de un porcentaje de motoneuronas no pudieron ser ajustados con este modelo [36]. Este mismo resultado se encontró en neuronas del núcleo rojo [38], en neuronas del hipocampo [39], en neuronas de Purkinje [29] y del neocórtex [37]. Esto se debe a que la parte inicial del transitorio de la función de carga es más rápida de lo esperado por el modelo original de Rall (fig. 3) debido a que la resistencia específica de membrana en el soma (R_{ms}) es menor a la resistencia específica de membrana dendrítica (R_{md}) [19, 20, 21, 36]. Se ha propuesto que R_{ms} es menor que R_{md} debido a: 1) daño producido por el microelectrodo, 2) la presencia de canales normalmente abiertos en el potencial de reposo (por ejemplo, el rectificador anómalo instantáneo), 3) la activación tónica de sinapsis en el soma,

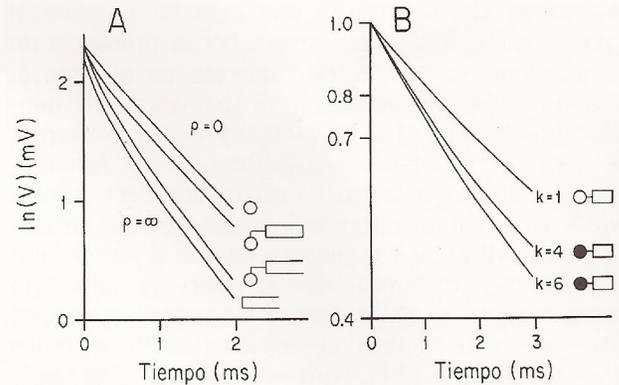


Figura 3. Simulación de la parte transitoria de la curva de carga de los principales modelos pasivos de una neurona. A) En orden descendente y todos con R_m homogénea: célula isopotencial, soma más cilindro equivalente finito, soma más cilindro equivalente semi-infinito, y cilindro equivalente semi-infinito. Puede notarse que el trazo de soma más cilindro equivalente finito es paralelo a la célula isopotencial, lo mismo ocurre entre los trazos inferiores. B) En orden descendente: soma más cilindro equivalente finito con R_m homogénea. Los dos trazos inferiores son modelos con R_m heterogénea: soma más cilindro equivalente finito con $R_{ms} < R_{md}$, y soma más cilindro equivalente finito con $R_{ms} \ll R_{md}$. Puede observarse que a mayor corto circuito somático el transitorio es más rápido que lo esperado en un modelo con R_m homogénea.

o 4) la combinación de estos factores [39]. Esta disminución en R_{ms} produce un incremento en la conductancia somática (G_s) ocasionando una fuga de corriente en el soma ("shunt" o corto circuito somático). Para ajustar los datos experimentales de las neuronas que no pudieron ser ajustadas al modelo de soma con cilindro equivalente y R_m homogénea, se propuso el modelo con R_m heterogénea; es decir, con $R_{ms} < R_{md}$ [19, 20, 21, 22, 23, 24]. El modelo con R_m heterogénea es una mejor alternativa para la mayoría de las neuronas con dendritas estudiadas con registro intracelular. Para neuronas con dendritas los modelos de cilindro eléctricamente equivalente en orden de un mejor ajuste (y más complejidad) a los datos experimentales son: soma con un cilindro eléctricamente equivalente y R_m heterogénea > soma con un cilindro eléctricamente equivalente y R_m homogénea > cilindro eléctricamente equivalente finito > cilindro eléctricamente equivalente semi-infinito > cilindro eléctricamente equivalente infinito [9, 13, 14, 19, 20]. Cada uno de estos modelos nos permiten determinar la estructura electrotónica a partir de datos experimentales [9]. Evidentemente, entre más compleja la neurona, el modelo adecuado es también más complejo [9, 19, 20]. Todos estos modelos tienen las restricciones geométricas impuestas por el modelo de cilindro eléctricamente equivalente [9,

18]. Si las neuronas se apartan de estas restricciones la longitud electrotónica (L) es sobrestimada [13]. Por esta razón los primeros valores calculados para L fueron mayores a 2.

Los modelos anteriores nos permiten tener un estimado de la estructura electrotónica [9]. Sin embargo, otro interés para el fisiólogo es determinar la distancia eléctrica de las entradas sinápticas. Comparar entradas sinápticas experimentales con entradas sinápticas dispuestas en un modelo en el cual se sabe la distancia eléctrica de antemano. Para este propósito, el modelo del cilindro eléctricamente equivalente para un árbol dendrítico solo se puede emplear si se cumplen estrictamente las restricciones del modelo [3, 9, 10]. Si esto no sucede, una alternativa son los modelos compartamentales y en algunos casos los modelos con multicilindros [5, 16]. En seguida mencionamos modelos con multicilindros:

SOMA UNIDO A MULTICILINDROS EQUIVALENTES FINITOS CON LONGITUDES ELECTROTÓNICAS DIFERENTES Y R_m HOMOGÉNEA

Para localizar las entradas sinápticas con cierta precisión el árbol dendrítico se debe cumplir estrictamente que todas las ramas tengan la misma longitud electrotónica (L). En neuronas en donde no se cumple esta condición (árboles dendríticos asimétricos con longitudes muy distintas, por ejemplo, neuronas de CA3 del hipocampo), las entradas sinápticas no son bien localizadas con el modelo del cilindro eléctricamente equivalente. En estos casos se han propuesto modelos con multicilindros equivalentes cada uno con una longitud electrotónica diferente (fig. 4). Este tipo de modelos ha sido considerado sin mucho detalle por Segev y Rall [16] y Holmes y Rall [40]. En 1969, Rall considera el modelo de varios cilindros equivalentes con diferentes longitudes electrotónicas [15]. La solución de estos modelos no es muy práctica para determinar la estructura electrotónica de las neuronas. Su solución no tiene una relación directa con los datos experimentales que se obtienen de la curva de carga. Por lo tanto su uso ha sido pobre. Una vez que se tiene la estructura electrotónica de la neurona se puede hacer un modelo computacional con varios cilindros y simular entradas sinápticas.

SOMA UNIDO A MULTICILINDROS FINITOS CON LONGITUDES ELECTROTÓNICAS DIFERENTES Y R_m HETEROGÉNEA

Este modelo es más cercano a la mayoría de las neuronas ($R_{ms} < R_{md}$). Se ha propuesto una solución analítica descrita por una función de Green [24]. Sin embargo, este modelo es complejo y difícil de usar para ajustar datos experimentales. Como el modelo anterior puede ser útil para simular entradas sinápticas. Con este modelo aún no se han ajustado datos experimentales de neuronas reales.

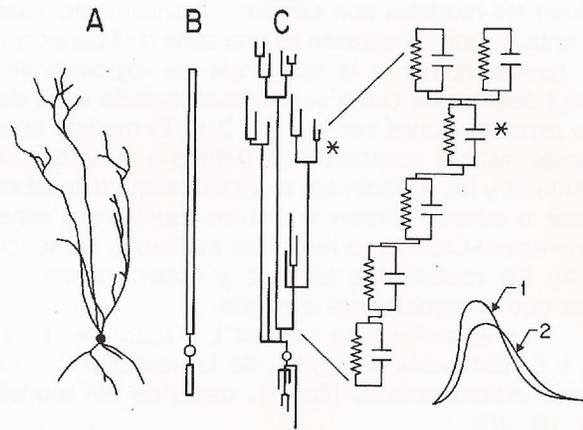


Fig. 4. A) Neurona del hipocampo región CA3. B) Esquema del modelo con dos cilindros. Es evidente la diferencia en la longitud de los árboles dendríticos. En el modelo las dendritas basales son colapsadas en un cilindro equivalente, lo mismo se hace para las dendritas apicales. C) Aquí la neurona es detallada mediante un dendrograma, para esto se consideran las longitudes y los diámetros correspondientes. El modelo puede ser representado por medio de cilindros equivalentes para regiones o troncos dendríticos parciales cada uno de los cuales se puede representar con circuitos RC en paralelo que están unidos con una resistencia (esquematizada por las líneas que los unen). El asterisco indica una entrada sináptica y los trazos de abajo son los registros en el soma. Las simulaciones se realizaron con dos valores diferentes de R_m . El trazo 1 es el registro cuando al modelo se le dio un valor de R_m más grande (L pequeña), comparado con el registro 2 donde R_m fue menor (L grande).

ESTIMACIÓN DE L EN LOS MODELOS CON CILINDRO ELÉCTRICAMENTE EQUIVALENTE

Como hemos visto, la longitud electrotónica es un parámetro fundamental para determinar si una neurona es eléctricamente compacta (L pequeña) o no. Para estimar L es necesario ajustar el modelo a la función de carga. La función de carga es un dato experimental que se obtiene cuando se estimula una neurona con un pulso de corriente lo suficientemente pequeño (fig. 1). La parte transitoria del voltaje transmembranal en respuesta al pulso de corriente (fig. 1A) se puede representar por una sumatoria de funciones exponenciales [9, ecuación 4.1]:

$$V = C_0 \exp(-t/\tau_0) + C_1 \exp(-t/\tau_1) + \dots + C_n \exp(-t/\tau_n) \quad (6)$$

Donde: $C_0, C_1 \dots C_n$ son los coeficientes de las funciones exponenciales, y $\tau_0, \tau_1 \dots \tau_n$ son las constantes de tiempo. A estos coeficientes y constantes de tiempo se les llama experimentales.

Para ajustar el modelo a los datos experimentales lo primero que se hace es ajustar una sumatoria de exponenciales a la curva de carga (ver por ejemplo: 9, 36) (fig. 1). Generalmente se obtienen bien las primeras dos exponenciales. La ventaja que

tienen los modelos con cilindro eléctricamente equivalente es que su solución es una serie de Fourier que se puede igualar a la sumatoria de exponenciales [para detalles de como se ajusta el modelo a los datos experimentales ver 9, 19 y 20]. El modelo debe dar las mismas constantes de tiempo que las experimentales y los coeficientes teóricos del modelo deben tener la mínima diferencia con los coeficientes experimentales. Cuando se reduce al mínimo la diferencia entre los coeficientes teóricos y experimentales se dice que el modelo está ajustado.

La ecuación para calcular L a partir de: τ_0 , τ_1 , C_0 y C_1 obtenidas del ajuste de la ecuación 6 a los datos experimentales (fig. 1), depende del modelo [9, 19, 20].

Para el cilindro finito [9, ecuación 4.6] es:

$$L = \pi[\tau_0 / \tau_1 - 1]^{-1/2} \quad (7)$$

Para el modelo de soma más cilindro equivalente finito con R_m homogénea [9, ecuación 4.20] es:

$$\alpha L \cot(\alpha L) = -\rho L \coth(L) = -k \quad (8)$$

Donde a es la raíz de la ecuación trascendental (ecuación 8), $k = a$ una constante que puede ser aproximada con los coeficientes y las constantes de tiempo (C_0 , C_1 , τ_0 y τ_1) [37].

$$k \approx (C_1/C_0)/(\tau_1/\tau_0) \quad (9)$$

Cuando $k > 2$ el modelo con R_m homogénea no puede ajustarse a los datos experimentales.

Intuitivamente el valor de K nos dice si la R_m es homogénea o no [20].

Para el modelo de soma con cilindro equivalente finito y R_m heterogénea ($R_{ms} < R_{md}$) [19, 20] es:

$$\alpha_i L \gamma_i \cot(\alpha_i L) - \rho L \coth(L) = 0 \quad (10)$$

Donde:

$$\gamma_i = (1 - \varepsilon(1 + \alpha_i^2)) / \alpha_i \quad (11)$$

$$\varepsilon = \tau_{ms} / \tau_{md} \quad (12)$$

τ_{ms} es la constante de tiempo de la membrana somática (s) y τ_{md} es la constante de tiempo de la membrana dendrítica (s). α_i son las raíces de la ecuación trascendental 10 y ε es el parámetro del corto circuito somático ("shunt"). $\varepsilon < 1$ cuando hay corto circuito somático y $\varepsilon = 1$ cuando no lo hay.

Como puede verse la ecuación 7 puede dar un estimado de L directamente de la curva de carga; L es sobrestimada si no se cumple con todas las restricciones que impone el modelo. Las ecuaciones para estimar L en los modelos que incluyen a un soma son ecuaciones trascendentales que se tienen que resolver simultáneamente con el resto de las ecuaciones del modelo (no mostradas aquí) [para las demás ecuaciones ver 9 y 19]. Cuando los árboles dendríticos se alejan de las restricciones geométricas

que impone el modelo del cilindro eléctricamente equivalente, una alternativa es usar un factor de corrección (F_{dga}) [13]:

$$F_{dga} = \rho\beta/(A_D/A_S) = \tanh(L_D) / L_D \quad (13)$$

Donde: AD=área dendrítica; AS=área somática; LD=longitud electrotónica dendrítica efectiva $\rho\beta = \rho$ cuando no hay corto circuito somático; ρ es un parámetro que nos indica la dominancia dendrítica en términos de la conductancia:

$$\rho = G_D/G_S \quad (14)$$

Donde G_D es la conductancia dendrítica y G_S es la conductancia somática.

Note que cuando R_m es igual en las dendritas que en el soma, ρ nos dice que tan grande es el árbol dendrítico con respecto al soma. En estas circunstancias a mayor ρ mayor árbol dendrítico.

El factor de corrección (F_{dga}) es robusto, característico de cada población neuronal, no depende de la ley de los diámetros a la 3/2, y es independiente de la longitud eléctrica de las ramas dendríticas.

En la figura 3 se muestran simulaciones del transitorio de algunos modelos con cilindro equivalente. Estas simulaciones fueron efectuadas en MATLAB. Las gráficas son semilogarítmicas. Puede verse que en el caso de un soma se obtiene una línea recta consecuencia de que el modelo eléctrico del soma es un circuito RC en paralelo. Cuando se agrega un árbol dendrítico al soma con la misma resistencia específica de membrana (R_m homogénea). La corriente fluye más rápido por las dendritas y el transitorio es más rápido en estos modelos (Fig. 3A). Esto se debe a que $R_i \ll R_m$. Es el caso del segundo y tercer trazo de arriba en la figura 3A. Los trazos se obtiene resolviendo simultáneamente las ecuaciones propuestas por Rall [9]. ρ es un parámetro definido en la ecuación 14 que ha de resolverse simultáneamente en las ecuaciones de los modelos [9]. Cuando $\rho = 0$ se tiene a un soma y cuando $\rho = \infty$ se tiene un cilindro semi infinito. Los trazos intermedios de la fig 1A tienen valores arbitrarios de ρ entre estos valores extremos. En el caso de que la resistencia específica de membrana somática (R_{ms}) sea menor a la resistencia específica de membrana dendrítica (R_{md}) el transitorio es aún más rápido (Fig. 3B). Estas diferencias en R_m se ven reflejadas experimentalmente en un valor de k mayor a 2, ecuación 9 [19, 20]. Para obtener los trazos de la fig. 3B se resuelven simultáneamente las ecuaciones del modelo de Durand y Kawato [19, 20].

II. MODELOS COMPARTAMENTALES

EL MODELO COMPARTAMENTAL DE RALL

Otra de las grandes contribuciones de Rall fue el modelo compartamental desarrollado en 1964 [25]. En este modelo, pequeños segmentos del árbol dendrítico son considerados isopotenciales y son repre-

sentados por un circuito RC en paralelo (compartimientos). Están unidos por una resistencia en serie que representa al citoplasma (fig. 4). Este modelo brinda muchos grados de libertad [22, 32] que hacen flexibles las restricciones del modelo del cilindro equivalente, de manera que es útil en neuronas que no cumplen con las restricciones del cilindro equivalente debido a la gran diferencia en longitud entre las dendritas apicales y basales. Este modelo permite investigar como influyen variaciones en la uniformidad de R_m entre el soma y el árbol dendrítico, así como variaciones de R_m en el árbol dendrítico mismo [29]. Con este modelo se integraron métodos físicos y de ingeniería para el estudio teórico de neuronas con árboles dendríticos complejos. El impacto del modelo compartamental [25] en la computación aplicada a las neurociencias puede verse en las referencias [2, 3 y 41]. La figura 4 muestra en A una neurona con dendritas apicales y basales. Si se cumplen las restricciones del modelo del cilindro eléctricamente equivalente es conveniente reducirlo a dos cilindros equivalentes Fig. 4B. Si se tienen las especificaciones anatómicas detalladas puede obtenerse un modelo compartamental a base de circuitos RC que representan segmentos isopotenciales. En la fig. 4C se muestra un esquema donde el asterisco representa una entrada sináptica. Cuando se aumenta el valor de la resistencia de membrana el registro sináptico en el soma es más grande. El trazo 1 es un sináptico logrado con mayor resistencia de membrana que el trazo 2. Este tipo de simulaciones pueden realizarse por ejemplo en ZSPICE. Para la simulación es necesario conocer la anatomía del árbol dendrítico y se supone una resistencia interna [30].

MODELO COMPARTAMENTAL DE PERKEL Y MULLONEY

Para modelos con muchos compartimientos la solución propuesta por Rall requiere de gran cantidad de tiempo de cómputo. Esta limitación motivó otras soluciones. Otro modelo que fue descrito en detalle por Perkel y Mulloney [26, 27] utiliza una matriz de coeficientes para las ecuaciones diferenciales de cada compartimiento. Cuando se agregan propiedades activas que dependen del voltaje y del tiempo, la solución necesariamente se logra por métodos numéricos [28].

LOS MODELOS COMPARTAMENTALES CON INFORMACIÓN ANATÓMICA EXHAUSTIVA.

En estos modelos se requieren datos morfológicos detallados. Cada segmento del árbol dendrítico es un compartimiento isopotencial (circuitos RC en paralelo). Dentro de estos modelos destaca el modelo de la célula de Purkinje con 1089 compartimientos realizado por Shelton en 1985 [29], y el de la motoneurona (M43/5) reconstruida por Cullheim y Cols. en 1987 [42] que ha sido modelada también por Segev y Cols. [30], Fleshman y Cols. [31] y por Holmes y Cols. [43] con 732 compartimientos. No es fácil determinar el número de compartimientos que debe tener un

modelo de este tipo. Sin embargo, se parte de que a mayor cantidad de compartimientos mejor resolución. Se calculan los valores de R_m , R_i y C_m en el arreglo paralelo de manera que τ_0 y R_N , que son datos experimentales, no cambien. Cuando la neurona a modelar tiene muchas espinas dendríticas, estas se deben tomar en cuenta [13].

LOS MODELOS COMPARTAMENTALES CON INFORMACIÓN ANATÓMICA REDUCIDA

Para disminuir el tiempo de cómputo, se ha reducido el número de compartimientos en base a mantener la misma resistencia de entrada (RN) y la constante de tiempo de la membrana (t_m) [33]. La reducción de los compartimientos se logra "colapsando" segmentos de árboles dendríticos que cumplan con las restricciones del cilindro equivalente o aumentando la capacitancia por unidad de longitud cm y disminuyendo la resistencia específica de la membrana (R_m). La solución de estos modelos se logra por métodos numéricos y programas de análisis de circuitos de propósitos generales como SPICE y SABER [30].

EL MODELO "MIXTO"

Este modelo consiste en hacer una representación compartamental del árbol dendrítico [26, 27] y obtener R_N , R_m , R_i y τ_0 a partir de valores iniciales obtenidos del modelo del cilindro equivalente. Esto hace posible la representación de árboles dendríticos tan complejos como se quiera [29]. El método consiste en lo que se llama "computación hacia adelante seguido de computación inversa" para obtener valores desconocidos a partir de valores conocidos. La computación inversa requiere de datos obtenidos por tres caminos diferentes: a) transitorio del voltaje, b) transitorio de la corriente, y c) datos del estado estable después de un pulso de corriente [32]. Por ejemplo, se puede iniciar con valores de R_m , R_i y C_m para construir un modelo compartamental [28] y obtener las constantes de tiempo, los coeficientes del transitorio (τ_0 , τ_1 , C_0 , C_1) y R_N . En la computación "inversa", de los valores experimentales se obtiene una primera aproximación de R_m , R_i y C_m . El paso siguiente es comparar los valores obtenidos del transitorio con los datos experimentales siguiendo un procedimiento iterativo (NEWTON-RAPHSON) hasta que estos convergen. Holmes y Rall [32] proponen un modelo utilizando esta técnica. Se inicia con los parámetros experimentales t_0 , C_0 , R_N , τ_{vc1} para obtener R_{md} , R_{ms} , R_i y C_m .

CONCLUSIÓN

El presente trabajo muestra la diversidad de modelos pasivos para neuronas con dendritas. Para la pregunta: ¿Cuál usar? se debe partir de la neurona en estudio. Por ejemplo, si se trata de una neurona con árboles dendríticos totalmente asimétricos donde se distinguen claramente dendritas basales y apicales, entonces un modelo con dos o más cilindros es ade-

cuado. Cuando la asimetría de las dendritas no es muy grande ($<10\%$) el modelo de cilindro equivalente es adecuado. Cuando se tiene un transitorio más rápido que lo esperado por el modelo de Rall con R_m homogénea, entonces el modelo de Durand y Kawato con R_m heterogénea es el adecuados. Cuando las ramas dendríticas no terminan en igual longitud electrotónica o no siguen la regla de los $3/2$ para los diámetros, se ha propuesto el empleo de modelos compartamentales. Actualmente se empieza a investigar que también ajustan los modelos de cilindro eléctricamente equivalente con R_m heterogénea para compensar la sobrestimación de L a causa del corto circuito somático ("shunt" somático) y agregar el factor de corrección (F_{dga}) para compensar la sobrestimación de L producto de la geometría dendrítica [44]. En los modelos compartamentales se requiere de datos de inicio a priori. Estos datos pueden obtenerse con un modelo de cilindro equivalente y con el modelo mixto tener un estimado de la estructura electrotónica. Los modelos compartamentales exhaustivos sólo dan la estructura electrotónica de esa neurona en particular. Para generalizar los resultados a una población neuronal en particular se manejan valores promedios. Se prefiere iniciar con el modelo más simple posible que ajuste los datos experimentales y que responda a la pregunta que nos estamos haciendo. Por ejemplo, si lo que queremos es tener una localización precisa de alguna entrada sináptica en particular, los modelos compartamentales o multicilindro son los adecuados. Si lo que queremos es tener la estructura electrotónica, de una población neuronal en particular, para tener un estimado de los pesos sinápticos y poderlos emplear en una red neuronal artificial el modelo de cilindro equivalente es el adecuado. El problema actual es determinar la longitud electrotónica de las neuronas del cerebro luego de hacer las correcciones necesarias que corrijan la sobrestimación de L [44]. Por ejemplo, una vez corregidos los factores de sobrestimación de L, el valor que hemos encontrado en las neuronas del neocórtex es de aproximadamente 0.5. Lo que nos está indicando que estas neuronas son más compactas de lo que se creía [44]. Seguramente en los próximos años encontraremos en la literatura científica valores similares de L para otras neuronas. Por otro lado, la tendencia en la simulación de entradas sinápticas es el empleo de modelos compartamentales reducidos, lo que posibilita el uso de computadoras personales (PC). Programas como NEURON y GENESIS pueden correr en computadoras PC [3, 12]. Programas para uso general en electrónica pueden emplearse para los modelos compartamentales [30]. Programas como EUREKA son de mucha utilidad para ajustar modelos de cilindro equivalente [44].

RECONOCIMIENTO

Este trabajo fue financiado por CONACYT - 0115P-N a J.B.

REFERENCIAS

- Holmes WR, Rall W. "Electrotonic models of neuronal dendrites and single neuron computation". En: McKenna T, Davis J, Zornetzer JF editor. Single neuron computation. Academic Press (San Diego), 1992: 7-25.
- Hines M. "Efficient computation of branched nerve equations: Int. J. Bio-Med. Comp. 1984; 15: 69-76.
- Hines M. "A program for simulation of nerve equations with branching geometries". Int. J. Biomed. Comput. 1989; 24: 55-68.
- Lewis ER. "A note on transfer and driving point functions of iterated ladder networks". IEEE Trans. Circuit. System 1974; 211: 334-338.
- De Schutter E. "Computer software for development and simulation of compartmental models of neurons". Comput. Biol. Med. 1989; 19: 71-81.
- Reyes A, Bargas J, Galarraga E. Programa para la simulación y el cálculo de la resistencia de entrada de un tronco dendrítico con parámetros seleccionables. Rev. Mex. Ing. Biomed. 1993; 14: 175-180.
- Shepherd GM. The synaptic organization of the brain. Oxford University Press. 1990.
- Rall W. "Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity". Exp. Neurol. 1959; 1: 491-527.
- Rall W. "Core conductor theory and cable properties of neurons". En: Brookhart JM, Mountcastle VB, Kandel ER, Geiger SR editores. Handbook of Physiology. The Nervous System. Cellular Biology of Neurons, Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc. 1: 39-97, 1977.
- Rall W. "Theory and physiological properties of dendrites". Ann. N. Y. Acad. Sci. 1962; 96: 1071-1092.
- Rall W. "Electrophysiology of a dendritic neuron model". Biophysic. J. 1962 2:145-167.
- Bower JM. "Reverse engineering the nervous system: An anatomical, physiological, and computer-based approach". En: Zornetzer SF, Davis JL, Lau C. editores. An introduction to neural and electronic networks. Academic Press (San Diego), 1990.
- Rall W, Burke RE, Holmes WR, Jack JJB, Redman SJ, Segev I. "Matching dendritic neuron models to experimental data". Physiol. Rev. 1992; 72: 159-186.
- Brown AM, Birnbaumer L. "Ionic channels and their regulation by G protein subunits". Annu. Rev. Physiol. 1990; 52: 197-213.
- Rall W. "Time constants and electrotonic length of membrane cylinders and neurons". Biophys. J. 1969; 9:1483-1508.
- Segev Y, Rall W. "Theoretical analysis of neuron models with dendrites of unequal electrical lengths". Soc. Neurosci. Abstr. 1983; 9: 341.
- Tuckwell HC. "Introduction to mathematical neurophysiology Vol. 1". University Press (Cambridge), 1987.
- Holmes WR, Segev I, Rall W. "Interpretation of time constant and electrotonic length estimates in multicylinder or branched neuronal structures". J. Neurophysiol. 1992; 68: 1401-1420.
- Durand D. "The somatic shunt cable model for neurons". Biophys. J. 1984; 46: 645-653.
- Kawato M. "Cable properties of a neuron model with non-uniform membrane resistivity". J. Theor. Biol. 1984; 111: 149-169.
- Poznanski RR. "Transient response in a somatic shunt cable model for synaptic input activated at the terminal". J. Theor. Biol. 1987; 127: 31-50.
- Holmes WR, Rall W. "Electrotonic length estimates in neurons with dendritic tapering or somatic shunt". J. Neurophysiol. 1992a; 68: 1421-1437.

23. Major G., Evans D. J. y Jack J. J. B. Solutions for transients in arbitrarily branching cables: I. Voltage recording with a somatic shunt. *Biophysic. J.* 65: 423-449, 1993a.
24. Evans JD, Kember GC, Major G. "Techniques for obtaining analytical solutions to the multicylinder somatic shunt cable model for passive neurones". *Biophys. J.* 1992; 63: 350-365.
25. Rall W. "Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations". En: De. Reiss RF. editor. *Neural Theory and Modeling*. Stanford University Press (California), 1964: 73-97.
26. Perkel HD, Mulloney B. "Calibrating compartmental models of neurons". *Am. J. Physiol.* 1978a; 235: R93-R98.
27. Perkel HD, Mulloney B. "Electrotonic properties of neurons: Steady-state compartmental model". *J. Neurophysiol.* 1978b; 41: 621-639.
28. Perkel HD, Mulloney B, Budelli WR. "Quantitative methods for predicting neuronal behavior". *Neuroscience.* 1981; 6: 823-837.
29. Shelton DP. "Membrane resistivity estimated for the Purkinje neuron by means of a passive computer model". *Neuroscience.* 1985; 14: 111-131.
30. Segev I, Flesman JW, Miller JP, Bunow B. "Modeling the electrical behavior of anatomically complex neurons using a network analysis program: passive membrane". *Biol. Cybern.* 1985; 53: 27-40.
31. Fleshman WJ, Segev I, Berke ER. "Electrotonic architecture of type-identified motoneurons in the cat spinal cord". *J. Neurophysiol.* 1988; 60: 60-85.
32. Holmes WR, Rall W. "Estimating the electrotonic structure of neurons with compartmental models". *J. Neurophysiol.* 1992b; 68: 1438-1452.
33. Stratford K, Mason A, Larkman A, Major J. y Jack JJB. "The modelling of pyramidal neurones in the visual cortex". En: Durbin De R, Miall C, Mitchison G, Reading MA. editores. *The Computing Neurons*. Addison-Wesley. 1989; 296-321.
34. Bush PC, Sejnowski TJ. "Reduced compartmental models of neocortical pyramidal cells". *J. Neurosci. Methods.* 1993; 46:169-166.
35. Barrett JN, Crill WE. "Specific membrane properties of cat motoneurons". *J. Physiol.* 1974; 239: 301-324.
36. Ianssek R, Redman SJ. "An analysis of the cable properties of spinal motoneurons using a brief intracellular current pulse". *J. Physiol.* 1973; 234: 613-636.
37. Bargas J, Galarraga E, Aceves J. "Electrotonic properties of neostriatal neurons are modulated by extracellular potassium". *Exp. Brain. Res.* 1988; 72: 390-398.
38. Tsukahara N., Murakami F. y Hultbom H. "Electrical Constants of neurons of the red nucleus". *Exp. Brain. Res.* 1975; 23: 49-64.
39. Durand D, Carlen PL, Gurevich N, HO A, Kunov H. "Electrotonic parameters of rat dentate granule cells measured using short current pulses and HRP staining". *J. Neurophysiol.* 1983; 50: 1080-1097.
40. Holmes WR, Rall W. "Estimating the electrotonic structure of neurons which cannot be approximated as equivalent cylinders". *Soc. Neurosci. Abstr.* 1987; 13: 1517.
41. Sejnowski T, Koch C, Churchland P. "Computational neuroscience". *Science.* 241: 1299-1306.
42. Cullheim S, Fleshman JW, Glenn LL, Burke RE. "Membrane area and dendritic structure of type identified triceps surae alpha motoneurons". *J. Comp. Neurol.* 1987; 255:68-81.
43. Holmes WR, Segev I, Rall W. "Interpretation of time constant and electrotonic length estimates in multicylinder or branched neuronal structures". *J. Neurophysiol.* 1992; 68: 1401-1420.
44. Reyes A, Galarraga E, Flores-Hernández J, Tapia D, Bargas J. "Passive properties of neostriatal neurons during potassium conductance blockade". *Exp. Brain Res.* 1998; 120: 70-84.



