

Models matemàtics per analitzar els sistemes neuronals

La tesi doctoral d'Antonio Pérez López, realitzada a l'IFISC (CSIC-UIB) i defensada a la Universitat de les Illes Balears, explora les dinàmiques i la sincronització dels sistemes neuronals a partir de simulacions numèriques d'equacions diferencials no lineals i obre noves perspectives per a la recerca experimental del sistema nerviós central

Palma. Desembre de 2010

La tesi doctoral d'Antonio Pérez López, realitzada a l'Institut de Física Interdisciplinària i Sistemes Complexos (CSIC-UIB) i defensada a la Universitat de les Illes Balears, s'ha centrat en el modelatge i la simulació de sistemes neuronals des de la perspectiva de la física interdisciplinària i la neurociència computacional. El treball *Dynamics and Synchronization in Neuronal Models*, ha estat dirigida pel doctor Claudio Mirasso i explora les dinàmiques i la sincronització dels sistemes neuronals a partir de simulacions numèriques d'equacions diferencials no lineals i obre noves perspectives per a la recerca experimental del sistema nerviós central.

Les neurones són les unitats bàsiques del sistema nerviós i són objectes de nombrosos estudis a causa de l'important paper que exerceixen com a cèl·lules especialitzades en el processament i la transmissió d'informació. El màxim exponent d'aquesta funció el trobam en el cervell humà, on les neurones s'organitzen en el que avui és un dels sistemes més complexos que es coneixen. Malgrat aquesta organització complexa, el funcionament individual d'una neurona és simple i ha estat estudiat al llarg de molts anys. Una de les principals funcions que tenen és comunicar-se amb altres neurones mitjançant la transmissió d'impulsos elèctrics que viatgen a través dels axons que interconnecten neurones distants.



L'investigador Antonio Pérez, autor de la tesi.

El renou i la diversitat poden ser beneficiosos

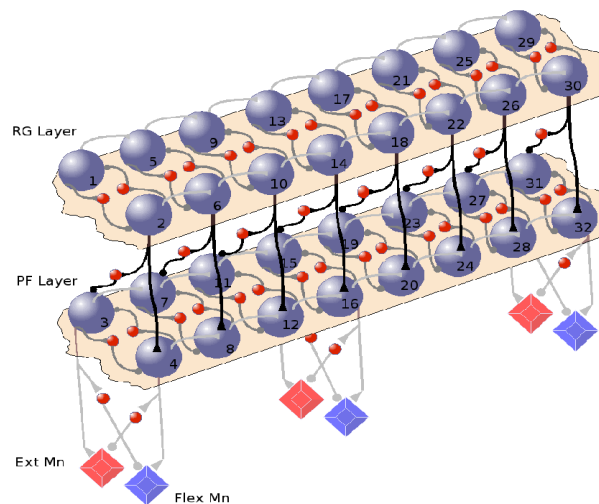
Un dels temes estudiats és el paper que fa el renou –entès com els senyals que arriben a una determinada neurona des d'un conjunt d'altres neurones que no es consideren explícitament en el model– quan actua sobre un grup heterogeni de neurones. En aquest sentit, el fenomen de la ressonància estocàstica, el fet que la resposta de les neurones sigui màxima quan s'aplica un senyal extern en presència d'un determinat nivell de renou, fou caracteritzat en un conjunt de neurones del sistema motor. Per dur a terme aquest estudi, s'emprà un model matemàtic, el de Morris-Lecar, que té en consideració en la formulació aspectes biològics importants a l'hora de descriure el comportament de les neurones. En col·laboració amb el Laboratori de Neurofisiologia

Integrativa de la Benemèrita Universitat Autònoma de Puebla, a Mèxic, es pogué corroborar amb les equacions matemàtiques els resultats experimentals que mostraven que el sistema motor respon millor a un estímul tàctil quan un determinat nivell de renou és present durant l'aplicació de l'estímul. En resum, es demostrà que un nivell adequat de renou pot tenir un paper constructiu quan actua sobre un grup de neurones del sistema motor i arriba a millorar la resposta del sistema a un estímul tàctil dèbil.

Aquest tipus d'estudis i altres de semblants són importants per determinar de quina manera es pot millorar la resposta del sistema motor o auditiu, per exemple, quan aquests han perdut part de la sensibilitat i capacitat de resposta a senyals externs.

Posteriorment, s'estudià el paper que fa la diversitat present en un conjunt de neurones acoblades. Per diversitat ens referim aquí al fet que dues neurones no són idèntiques entre si, sinó que a causa de diferents factors existeix una variabilitat natural d'aquestes i altres cèl·lules. Hem demostrat com la presència de diversitat en alguns paràmetres que caracteritzen les neurones pot millorar la resposta del sistema a un senyal dèbil que actuï sobre el conjunt de neurones. Es pogué corroborar com aquest fenomen s'esdevé en diferents classes de neurones descrites per diferents models matemàtics i que també és independent del tipus de connexió amb què es connecten les neurones entre si. Així mateix, es pogué desenvolupar una aproximació teòrica que reproduïx qualitativament el comportament global del sistema obtingut numèricament. Aquest resultat suggereix que la variabilitat natural present en la majoria de sistemes biològics fa un paper important a l'hora de millorar la resposta col·lectiva del sistema.

Per acabar, a la primera part de la tesi, també s'estudià la propagació de senyals a través de la medul·la espinal durant el desenvolupament d'una tasca motora. És de vital importància estudiar com es propaguen els impulsos elèctrics a través de la medul·la espinal, ja que són els responsables de l'activació muscular, la coordinació o de la sensibilitat tàctil, entre d'altres. Entendre aquest mecanismes pot ser de màxima utilitat, per exemple, a l'hora de dissenyar implants que poden ajudar a continuar amb la propagació a través de regions lesionades en la medul·la espinal. A partir d'estudis previs, es proposà un nou circuit neuronal capaç de reproduir els ritmes i la propagació de senyals al llarg de la medul·la, observats durant una activitat motora com gratar-se, en aquest cas en moixos. També en col·laboració amb el Laboratori de Neurofisiologia Integrativa de la Benemèrita Universitat Autònoma de Puebla es pogueren comprovar els resultats numèrics mitjançant observacions experimentals.



Esquema del circuit neuronal proposat per modelar la propagació de senyals a la medul·la espinal.



La topologia en una xarxa neuronal i el retard en les connexions determinen l'estat d'operació del sistema

La segona part de la tesi se centrà en l'estudi de l'efecte que la topologia –entesa com les diferents estructures que formen les neurones quan es connecten entre si– i el retard en les connexions en una xarxa neuronal tenen en la generació d'activitat col·lectiva síncrona. La topologia d'una xarxa neuronal ve determinada pel patró d'interconnexions amb què estan connectades les neurones entre si. Així mateix, la comunicació entre les neurones no es realitza de manera instantània, sinó que requereix un cert temps perquè els impulsos elèctrics viatgin d'una neurona a una altra. Entendre quines implicacions tenen tant la topologia com el retard en les comunicacions de les neurones pot ajudar a desxifrar els mecanismes darrere els quals s'observa activitat síncrona en diferents àrees del cervell durant la realització de determinades tasques cognitives. En l'estudi, s'observà que només determinades topologies permeten una activitat síncrona de les neurones, tant localment com globalment. També es determinà que el retard en les connexions fa un paper primordial a l'hora d'establir una activitat coherent entre les neurones. Només determinats retards en les connexions, relacionats amb l'escala temporal interna de la dinàmica de les neurones, permeten una activitat coherent.

La plasticitat neuronal és crucial per respondre de forma consistent

Les neurones tenen la capacitat d'adaptar la intensitat en les seves connexions i arriben, si és necessari, a generar-ne de noves. Aquest fenomen es coneix com a plasticitat neuronal. Així mateix, es denomina consistència a la capacitat d'un conjunt de neurones de reproduir exactament la mateixa resposta quan es presenta el mateix estímul al sistema en moments diferents. Durant aquesta tesi, també hem estudiat la consistència en la resposta d'una xarxa neuronal i l'efecte que comporta la inclusió de plasticitat sinàptica en les connexions entre les neurones.

En concret, trobarem que una xarxa neuronal pot respondre consistentment a un estímul extern i determinarem la regió de paràmetres on això s'esdevé. Podrem constatar com en algunes regions de paràmetres, la inclusió de plasticitat en les connexions afavoreix la resposta consistent del sistema. En aquest sentit, és important intentar entendre la resposta consistent d'un sistema, ja que està relacionada amb la transmissió de senyals com la reproducció de patrons d'activitat.



Referència de la tesi

Títol: Dynamics and Synchronization in Neuronal Models
Autor: Antonio Pérez López
Àrea de coneixement: Física de la Matèria Condensada
Departament: Física
Director: Claudio R. Mirasso Santos
Qualificació: Excel·lent cum laude

Membres del tribunal

President

Dr. Raúl Toral Garcés
Departament de Física
Universitat de les Illes Balears

Secretari

Dr. Jordi Garcia Ojalvo
Departament de Física i Enginyeria Nuclear
Universitat Politècnica de Catalunya

Vocals

Dr. Ernesto Pereda de Pablo
Departament de Física Bàsica
Universitat de La Laguna

Dr. Albert Compte Braquets
Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer

Dr. Javier Martín Buldu
Departament de Teoria del Senyal
i Comunicacions
Universitat Rey Juan Carlos

Publicacions relacionades

Martínez, L., Pérez, A., Mirasso, C., Manjarrez, E. (2007) «Stochastic Resonance in the Motor System: Effects of Noise on the Monosynaptic Reex Pathway of the Cat Spinal Cord». *Journal of Neurophysiology*, 97, pàg. 4007-4016.

Pérez, A., Tapia, J., Mirasso, C., Garcia Ojalvo, J., Quevedo, J., Cuellar, C., i Manjarrez, E. (2009) «An intersegmental neuronal architecture for deletion-proof spinal wave propagation». *Journal of Neuroscience*, 29, pàg. 10254-10263.

Pérez, A., Mirasso, C., Toral, R., i Gunton, J. D. (2010) «The constructive role of diversity on the global response of coupled neurons systems». *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 368, pàg. 5619.

Pérez, A., Garcia, G. C., Eguíluz, V. M., Mirasso, C., Vicente, R., i Pipa, G. (2010) «Effects of the topology and delayed interactions in neuronal network synchronization». Enviat a *Physical Review Letters*.

Pérez, A. i Uchida, A. (2010) «Consistency and Synchronization in a delay-coupled neuronal network with synaptic plasticity». Enviat a *Physical Review Letters*.