

Neurociencia Básica

Práctico computacional 3

Daniel Herrera
dherrera@fcien.edu.uy

1 Tutorial 3: Modelos de células complejas y canales iónicos

Al igual que en otras áreas de la biología computacional, hay diferentes repositorios en internet donde se almacenan modelos de neurociencia computacional y registros de actividad neuronal (ej. fMRI, EEG, registros con electrodo, imagenología de calcio, etc). Subir los modelos y los datos con los que se generan publicaciones a estos repositorios aumenta la transparencia de la investigación, y puede generar investigación más eficiente al permitir que otros investigadores reciclen trabajo previo de otros grupos.

El repositorio *ModelDB* (por Model Data Base) en la dirección <https://senselab.med.yale.edu/ModelDB/> es un repositorio para almacenar modelos de neurociencia computacional. En el mismo encontramos cientos de modelos de células biofísicamente realistas, con geometría y mecanismos biofísicos basados en datos experimentales de neuronas reales. Aunque para sacar máximo provecho de estos modelos es necesario un buen manejo del NEURON y conocimientos de programación (fácilmente adquiribles), utilizaremos algunos archivos del ModelDB para ver las posibilidades que ofrece el simulador.

1.1 Descargar, compilar y correr un modelo

Comenzaremos usando el código de NEURON del artículo de ‘Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons’ (Mainen & Sejnowski 1996). Primero busque el modelo en ModelDB, utilizando el buscador arriba a la izquierda (puede buscar por el nombre del autor y el año). Ingrese al mismo y descarguelo apretando en ‘Download zip file’, y extraiga la carpeta con el código (de nombre ‘cells’) a algún lugar de su computadora.

Entre a la carpeta con el código del artículo. Encontrará archivos con la extensión .mod que contienen especificaciones de diferentes mecanismos biofísicos, y con la extensión .hoc, que contienen diferentes programas, y especificaciones de geometría. El archivo README.txt contiene información sobre el modelo y cómo correrlo en los diferentes sistemas operativos.

Primero debemos compilar el código. Esto significa ‘traducirlo’ del lenguaje de alto nivel en el que está programado al lenguaje más básico de la computadora que estamos utilizando. Para compilar en Windows haga lo siguiente:

1. Ingrese a la carpeta donde tiene el neuron instalado
2. Doble click en mknrndll
3. En la ventana que se abre, navegar hasta la carpeta que queremos compilar, en este caso ‘cells’ que descargamos (la carpeta tiene otra carpeta adentro llamada ‘cells’, la compilación la hacemos en la primera, o más ‘exterior’). Posiblemente deba comenzar seleccionando ‘Usuarios’ para llegar a la carpeta.
4. Presionamos *Make nrnmech.dll* y debemos ver en la línea de comandos texto indicando que se compilo con éxito
5. Apretar ‘Enter’ como pide la línea de comandos.

Para ejecutar el código de este modelo vamos a la carpeta ‘cells’ que acabamos de compilar, y haga doble click en el ícono de demofig1.hoc. Verá que se abre una sesión de NEURON con varias ventanas cargadas.

1.2 Modelos de células realistas

En el demo que acaba de cargar hay una ventana con los nombres de 4 neuronas diferentes, especificando la capa cortical a la que pertenecen y el tipo de neurona. Las 4 neuronas comparten la misma distribución de mecanismos biofísicos pero difieren en su geometría. Elija cualquiera de las neuronas.

Cuando elige una neurona aparece una imagen con la geometría de la misma, y ya se setearon los parámetros de la simulación: la neurona está completamente definida, hay una inyección de corriente en el soma, y se grafica el voltaje del soma durante 1000 ms. Presione *Init & Run* para ver cómo responde la célula a la estimulación. Pruebe con las diferentes células.

1. ¿Qué conclusión se puede sacar de este experimento?

A continuación describimos como modificar la especificación de la simulación para experimentar con los modelos.

Seleccione *Tools* → *Distributed mechanisms* → *Viewers* → *Name Values*. Esto abrirá un menú que lista todas las secciones de la célula. En la lista verá las dendritas (cuyos nombres cambian entre las células a elegir, en unos empiezan con dend, en otros con a_ o apath), el soma, y las secciones del axón (iseg, hill, myelin, node). Clickee en el soma o una dendrita y aparecerán los parámetros biofísicos de esa sección para modificar. Ahí puede modificar los valores y ver los efectos sobre la célula.

En el caso de que quiera ver el efecto de cambiar las propiedades dendríticas sobre el comportamiento de la neurona, posiblemente quiera cambiar las propiedades de todas las dendritas, y no sólo una. Puede lograr esto fácilmente con la línea de comando con el operador ‘forsec’. Por ejemplo, si estamos con la célula L5 Pyramid, cuyas dendritas están nombradas comenzando con ‘dend’, el siguiente comando cambia $gbar_km$ de todas las secciones que comienzan con ‘dend’:

```
forsec "dend" gbar_km = 0
```

Si tiene abierta la ventana mostrando las propiedades de una dendrita, vea cómo el valor cambió al elegido. Si quiere reiniciar a las condiciones originales, puede volver a seleccionar la célula en el menú, y se reiniciará el sistema.

2. Ahora que eliminamos esta corriente del árbol dendrítico, vuelva a correr la simulación y describa si observa cambios. Con la herramientas vistas hasta ahora, compare el efecto sobre el comportamiento de la célula de eliminar la corriente km del árbol dendrítico, del soma, y de ambos.

Nota sobre los parámetros: los parámetros que dicen $gbar$ son la conductancias máximas a las que llega una corriente. Si aumentamos su valor, le damos más fuerza a la corriente, y al ponerlo en 0 la eliminamos. Los que comienzan con e son los potenciales de equilibrio de las diferentes corrientes. Las corrientes que ve en los parámetros son:

- km: Corriente de potasio tipo Hodgking y Huxley (lenta, no se inactiva)
- kca: Canal de potasio dependiente de Ca^{2+}
- ca: Corriente de Ca^{2+} tipo HVA (high threshold)
- pas: Corriente pasiva
- na: Corriente de Na^+ de tipo HH

Ahora que vimos cómo cambiar las propiedades de la neurona, veamos cómo cambiar el estímulo. Seleccione *Tools* → *Point Processes* → *Viewers* → *IClamp*. Esto le mostrará los clampeos de corriente que hay presentes en la célula, que en este caso es uno en el soma(0.5). Seleccione ese IClamp haciendo click sobre soma(0.5) y podrá ver y cambiar sus propiedades. Para introducir un nuevo estímulo en alguna dendrita, abra un nuevo Point Process Manager como en los tutoriales anteriores (*Tools* → *Point Processes* → *Managers* → *Point Manager*). Allí puede elegir un clampeo de corriente (IClamp), y la locación del mismo. Note que el *PointProcessManager* le dice el nombre de la sección sobre la que coloca un estímulo. De esta forma puede modificar por separado las propiedades biofísicas de la dendrita donde se inyecta la corriente, y las del resto del árbol dendrítico

3. Utilice las herramientas descritas para responder alguna pregunta sobre estas células. Algunos ejemplos de preguntas a responder pueden ser:

- ¿Cambia el modo de excitabilidad de la célula cambiando la intensidad de la corriente del soma?
- ¿Se tiene el mismo modo de excitabilidad inyectando la corriente en una dendrita?
- ¿Las diferentes corrientes dendríticas tienen el mismo efecto sobre el comportamiento de la célula cuando el estímulo es sobre la dendrita que cuando es sobre el soma?

Idealmente intente pensar usted una pregunta a responder. Si no consigue pensar una pregunta que encuentre interesante puede intentar responder dos o tres de las de arriba.