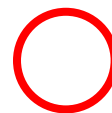


**MODELITZACIÓ**

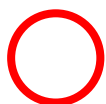


**MATEMÀTICA**

**DE**

**L'ACTIVITAT**

**NEURONAL**



## **MODELITZACIÓ MATEMÀTICA DE L'ACTIVITAT NEURONAL.**

Treball de recerca 2n de Batxillerat.  
IES Montsacopa.  
Curs 2012-2013.

# ÍNDEX

INTRODUCCIÓ	1
1. Elements bàsics de fisiologia de les neurones	4
1.1 La neurona	4
1.2 Potencials d'acció	7
1.2.1 El potencial de repòs	7
1.2.2 El potencial d'acció	8
1.3 Sinapsi	10
2. Models biofísics de l'activitat neuronal	12
2.1 Model de Hodgkin-Huxley	14
2.2 Model <i>Integrate &amp; Fire</i>	19
3. Registre d'activitat cerebral al laboratori	21
3.1 Registre extracel·lular <i>in vivo</i> d'un grup de neurones en una zona concreta (LFP).	22
3.2 Estudi de propagació d'ones lentes. Registre extracel·lular <i>in vitro</i>	26
3.3 Estudi de les propietats elèctriques passives de la membrana neuronal. Experiment amb una cèl·lula artificial	30
3.4 Experiment de comportament. Estudi de les <i>place cells</i> de l'hipocamp.	37
4. Experimentació analític – numèrica	39
4.1 Xarxes de neurones computacionals	39
4.2 Resultats	42
4.2.1 Xarxes de 6 neurones	43
4.2.2 Xarxes de 24 neurones. 80% excitadores	45
4.2.3 Xarxes de 24 neurones. Totes inhibidores	50

CONCLUSIONS	53
AGRAÏMENTS	56
BIBLIOGRAFIA	57
<b>ANNEXOS</b>	<b>58</b>
ANNEX I	59
ANNEX II	62
ANNEX III	74

# INTRODUCCIÓ

El terme *neurociència* és relativament jove. Va sorgir l'any 1970 amb la fundació d'una associació de neurocientífics professionals, la *Society for Neuroscience*, integrada per membres del món de la medicina, la biologia, la psicologia, la física, la química i les matemàtiques.

La neurociència integra tot un conjunt de disciplines científiques que tenen un interès comú: **l'estudi del sistema nerviós**. Té un caràcter multidisciplinar perquè es requereixen molts coneixements procedents d'aquestes disciplines per treballar en l'estudi del funcionament del cervell.

La **neurociència computacional** és la branca de la neurociència que vincula el funcionament de les neurones des del punt de vista de la biologia amb la física i les matemàtiques.

El treball que presento està basat en conèixer, experimentar i simular el potencial de membrana d'una neurona. Els objectius que proposo són els següents:

- Conèixer fisiològicament l'estructura de les neurones i com es connecten entre elles.
- Entendre el model biofísic de Hodgkin i Huxley, que és el més important i precís que explica el funcionament de les neurones matemàticament.
- Conèixer i veure els mètodes d'obtenció de registres de potencials de membrana i activitat cerebral en un laboratori d'electrofisiologia.
- Experimentar i treballar amb un programa informàtic per observar els efectes de les connexions entre neurones en diferents tipus de xarxes neuronals.

D'acord amb aquests objectius, el treball es divideix en dues parts:

Els dos primers capítols, que corresponen als dos primers objectius, constitueixen la primera part de caràcter teòric. En el primer, s'expliquen els conceptes de fisiologia de les neurones necessaris per entendre el treball. En el segon, es pretén explicar el model biofísic de l'activitat neuronal de Hodgkin i Huxley. Aquest model, però, és molt complex i existeixen simplificacions. En aquest segon capítol n'explicaré una: la del model *Integrate and Fire* (model d'integració i dispar), que és el que utilitzarem per fer simulacions.

La segona part és de caràcter pràctic i també es divideix en dos capítols, que alhora corresponen al tercer i quart objectiu.

Al tercer capítol s'expliquen quatre experiments realitzats en un laboratori d'electrofisiologia. La realització d'aquests experiments m'ha permès veure les tècniques d'obtenció de registres de l'activitat neuronal explicades en el treball.

El quart capítol és el corresponent a l'experimentació analític - numèrica. He realitzat simulacions d'activitat neuronal en diferents tipus de xarxes de neurones. Les diferents formes d'organització de les xarxes són les que es troben al cervell amb més quantitat. Aquestes simulacions han servit per estudiar els efectes de les connexions entre neurones en diferents tipus de xarxes, tot distingint les neurones excitadores i les inhibidores. Aquesta última part segueix l'estructura del mètode científic, és a dir, s'investiga un problema formulant unes hipòtesis a partir de coneixements previs, es fan deduccions, es realitza l'experiment segons les pautes acordades i s'obtenen resultats. Aquests s'analitzen, es comenten i es comparen per obtenir conclusions. Finalment, es revalida o es falseja la hipòtesi.

Per la realització del capítol 3 del treball he assistit a 10 sessions d'experiments a l'àrea de neurociència de sistemes de l'Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), a Barcelona. En aquest laboratori d'electrofisiologia he pogut veure els mètodes d'obtenció de registres d'activitat neuronal, he pogut posar en pràctica conceptes explicats en els capítols anteriors a aquest i he participat en experiments de comportament que m'han permès entendre millor el funcionament de les neurones en altres àrees concretes del cervell.

Per realitzar les simulacions del capítol 4 he treballat amb un programa informàtic i he après a dissenyar xarxes neuronals diferents per veure el grau d'activitat segons cada situació plantejada.

# 1. ELEMENTS BÀSICS DE FISIOLOGIA DE LES NEURONES

En aquest capítol explicaré la fisiologia de les neurones des del punt de vista de la biologia. No es pretén donar una descripció molt extensa, sinó fer un repàs del que és necessari per entendre els conceptes de neurofisiologia que apareixeran al llarg del treball.

## 1.1 LA NEURONA

El cervell és un dels òrgans més complexos i importants del nostre cos ja que és el responsable de controlar cada acció que fem, des de realitzar moviments fins a pensar i memoritzar. Fa molt temps que es va descobrir la forma de les cèl·lules nervioses i les connexions entre elles i, des de llavors, la neurociència ha avançat molt, tot i que encara no es pot definir exactament com funciona el cervell.

El sistema nerviós està format per l'encèfal, la medul·la espinal i les neurones, que en són les unitats funcionals i estructurals principals. El cervell, que és l'òrgan principal del sistema nerviós, funciona fonamentalment gràcies a les connexions entre neurones. Aquestes duen a terme unes funcions molt importants en l'organisme: reben senyals elèctrics i transmeten impulsos nerviosos que controlen totes les activitats de l'organisme. Els humans tenim unes  $10^{12}$  al cervell, que s'uneixen a través de moltes connexions sinàptiques.

Existeixen diferents tipus de neurones, però es pot establir un patró bàsic per definir-les. A la figura 1.1 veiem la imatge esquemàtica d'una neurona.



Les neurones consten, en general, de les següents parts:

- Membrana citoplasmàtica:

Les neurones són cèl·lules procariotes i, per tant, estan delimitades per una membrana citoplasmàtica. La membrana citoplasmàtica de les neurones està constituïda per una bicapa lipídica a la qual s'associen proteïnes, que actuen de canals iònics per o passen molècules carregades elèctricament (ions), bombes iòniques, receptors químics i altres molècules importants per dur a terme les funcions de la neurona. Els impulsos nerviosos que realitzen les neurones són conseqüència de canvis en aquesta membrana.

- Cos cel·lular o soma:

El cos cel·lular conté la majoria d'òrgans citoplasmàtics i el nucli de la neurona, que conté alhora el material genètic.

- Dendrites:

Les dendrites són unes prolongacions curtes i molt ramificades del citoplasma de la neurona que surten del cos cel·lular. Aquestes prolongacions reben els estímuls d'altres neurones o de l'entorn dins l'organisme que envien cap a la resta de la cèl·lula. El fet que estiguin ramificades els permet tenir una superfície de recepció més gran.

- Axó:

L'axó també és una prolongació citoplasmàtica de la neurona que surt d'una part del cos cel·lular que alhora acaba ramificant-se també. Encara que en algunes neurones sigui difícil de distingir, es pot identificar per ser més llarg que les dendrites. Té la funció de conduir i transmetre els impulsos nerviosos cap a altres neurones o cap a cèl·lules d'altres òrgans efectors com els músculs. En les connexions entre neurones, els senyals elèctrics que es

transmeten (que es transformen en missatges químics) passen de l'axó de la neurona emissora cap a les dendrites de la neurona receptora. Normalment l'axó de les neurones està recobert de mielina, una substància aïllant que facilita la transmissió dels impulsos nerviosos.

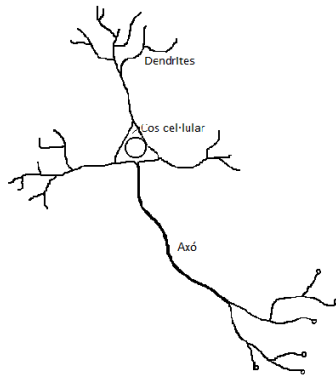


Figura 1.1: Esquema simplificat d'una neurona.

Les neurones es poden classificar segons la seva estructura o segons la seva funció.

A la Figura 1.2 trobem els tipus de neurones segons la seva estructura:

- Unipolars: són neurones que tenen una sola prolongació de la membrana.
- Bipolars: tenen un axó i una altra prolongació des de l'altra banda de cos cel·lular que és una dendrita.
- Multipolars: tenen un axó i moltes dendrites que surten del cos cel·lular.

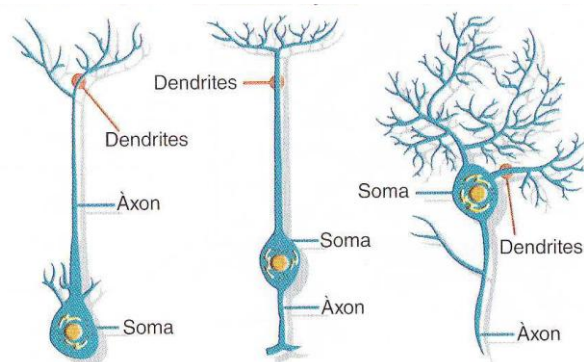


Figura 1.2: Neurona unipolar. Neurona bipolar. Neurona multipolar.

Si ens fixem en la seva funció, els tipus de neurones són:

- Neurones sensorials: capten els estímuls i envien la informació des dels òrgans sensorials i els teixits cap al cervell, que la processa. La majoria de neurones sensorials són unipolars.
- Neurones motores: transmeten la informació del cervell cap als músculs i les glàndules.
- Interneurones: aquestes fan possible les connexions entre les neurones sensorials i les motores, i entre elles mateixes. La majoria de neurones de l'organisme són d'aquest tipus.

## **1.2 POTENCIALS D'ACCIÓ**

Les neurones reaccionen davant d'estímuls físics i químics i responen a aquests generant impulsos elèctrics. Aquestes cèl·lules també són capaces de conduir l'impuls elèctric a través d'elles mateixes i transmetre'l cap a altres neurones. La membrana citoplasmàtica és la part principal de la neurona en el procés de producció i conducció de l'impuls elèctric.

El potencial de repòs es defineix com la diferència entre el potencial elèctric a l'interior de la cèl·lula i a l'exterior. Els canvis en els potencials de repòs permeten que l'impuls nerviós es propagui al llarg de l'axó

### **1.2.1 EL POTENCIAL DE REPÒS**

Per entendre els diferents estats del potencial de membrana, suposarem que tenim una neurona amb ions selectius al sodi i al potassi. En condicions homeostàtiques, hi ha més quantitat de ions de sodi ( $\text{Na}^+$ ) a l'exterior de la membrana de les neurones que no pas a dins i, en canvi, hi ha més quantitat

de ions de potassi ( $K^+$ ) a l'interior de la membrana que no pas a l'exterior. La diferència de potencial entre els dos costats de la membrana citoplasmàtica té un valor aproximat de  $-70$  mV (el signe negatiu indica que hi ha més càrrega positiva a l'exterior que a l'interior).

Per mantenir el potencial en repòs són necessàries, a més, les bombes de sodi i potassi, que són sistemes actius (gasten energia) de la membrana citoplasmàtica que per cada tres ions de sodi que extreuen de la neurona n'entren dos de potassi.

### **1.2.2 EL POTENCIAL D'ACCIÓ**

El potencial d'acció és un senyal breu que facilita la transmissió de la informació a través de l'axó de la neurona.

En el moment que un estímul provoca canvis a la membrana citoplasmàtica de la neurona, (moment en el qual les neurones estan fisiològicament actives), s'obren els canals de sodi de la membrana. Com que els ions de sodi tenen tendència a entrar a la neurona (per diferències de concentració), entra una quantitat suficient d'ió sodi ( $Na^+$ ) que fa que el potencial elèctric passi a ser positiu (despolarització). Aquesta descompensació del potencial, provoca una obertura dels canals de potassi que, per diferències de concentració, s'escapen cap al medi extracel·lular, fent que el potencial de membrana decaigui ràpidament (repolarització). Aquest procés només dura una mil·lèsima de segon i acaba generant el que s'anomena potencial d'acció, vegeu Figura 1.3.

Un cop vist el mecanisme que fa que, en un punt concret de l'axó, es produeixi un potencial d'acció, examinaré ara detalls importants que participen en aquest procés: la presència de cadenes d'aminoàcids que actuen de comportes als canals iònics i la transmissió del potencial d'acció al llarg de l'axó.

Els canals de sodi tenen dues comportes: la d'activació (al capítol 2 anirà associada a la variable  $m$ ) i la d'inactivació (al capítol 2 anirà associada a la variable  $h$ ). La comporta d'activació es troba tancada quan la membrana està en estat de repòs, però s'obre quan s'inicia el potencial d'acció. En el moment que la comporta d'activació s'obre, es tanca la d'inactivació, però mentre no s'ha tancat totalment, han entrat molts ions de sodi que canvien la polaritat de la membrana

Mentre la membrana està en repòs, les comportes dels canals de potassi (al capítol 2 aniran associades a la variable  $n$ ) també estan tancades, però quan s'inicia el potencial d'acció, aquestes s'obren i permeten que ions potassi surtin a l'exterior. Aquest moment coincideix amb el que els canals de sodi comencen a tancar-se. D'aquesta manera es produeix la repolarització: disminueix l'entrada de  $\text{Na}^+$  i augmenta simultàniament la sortida de  $\text{K}^+$ .

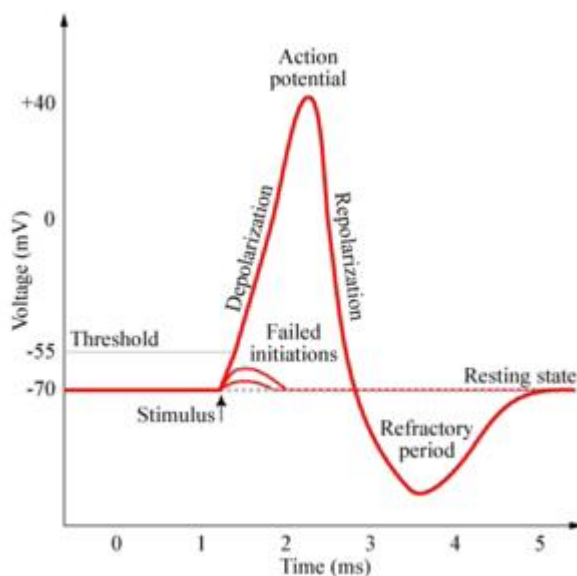


Figura 1.3: potencial d'acció (*action potential* a la figura) representat en les fases de despolarització i repolarització.

Com he explicat, en la primera fase del potencial d'acció es produeix una despolarització de la membrana. Aquest fet fa que els ions de sodi que han entrat la cèl·lula atreguin, un cop dins, càrregues negatives que fan que els punts del voltant es vagin despolaritzant també. D'aquesta manera es propaga el potencial d'acció al llarg de la membrana neuronal, fonamentalment la de l'axó. Aquesta propagació del potencial d'acció és el que s'anomena *impuls nerviós*. Vegeu figura 1.4

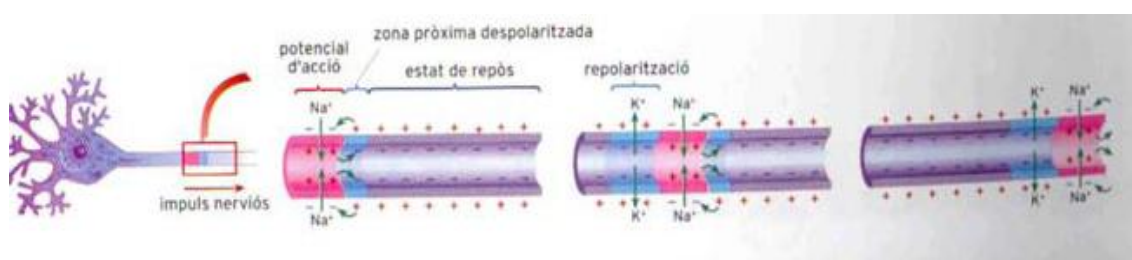


Figura 1.4: Propagació del potencial d'acció (impuls nerviós) al llarg de l'axó de la neurona. (Font: *Enciclopèdia Temàtica Catalana*).

### 1.3 SINAPSI

La característica principal del sistema nerviós és la capacitat que tenen les neurones de transmetre's informació.

La sinapsi és la zona de transmissió de l'impuls nerviós d'una neurona a una altra. Les neurones es mantenen connectades entre elles gràcies a aquest procés, encara que no es toquin físicament. Existeix un petit espai (l'espai sinàptic) entre una neurona i l'altra per on el missatge passa de l'axó de la neurona presinàptica a la dendrita de la postsinàptica.

Els neurotransmissors són les substàncies químiques que allibera la neurona; es fabriquen a l'axó i són transportats fins al final d'aquest a l'interior de vesícules. Quan les vesícules arriben al final de l'axó gràcies a l'impuls nerviós, que també haurà arribat al final de l'axó, s'adhereixen a la membrana i alliberen

els neurotransmissors, en un procés anomenat exocitosi, que passen a través de l'espai sinàptic cap a la dendrita de la neurona postsinàptica, que els capta a través dels receptors específics situats a la seva membrana (vegeu Figura 1.5).

Segons el tipus de neurotransmissor que s'alliberi, la neurona postsinàptica serà excitada o inhibida. En el primer cas, el neurotransmissor que rebrà provocarà una despolarització que excitarà els canals de sodi i iniciarà així un impuls nerviós. En el segon cas, en canvi, el neurotransmissor provocarà una hiperpolarització més gran de la membrana.

Una neurona es connecta amb moltes altres neurones. Per tant, es produeixen moltes sinapsis alhora. La majoria de sinapsis que es produeixen són de tipus químic, però també poden haver-n'hi de tipus elèctric, també anomenades *gap junctions*. En la sinapsi elèctrica apareixen ponts de baixa resistència elèctrica entre la membrana de la neurona presinàptica i la de la postsinàptica. Els ions de sodi poden passar amb facilitat a través d'aquests ponts sense que sigui necessari cap mena de procés químic i així es transmet l'impuls nerviós. Les sinapsis de tipus elèctric constitueixen un 10% de les sinapsis i no les tractaré en aquest treball.

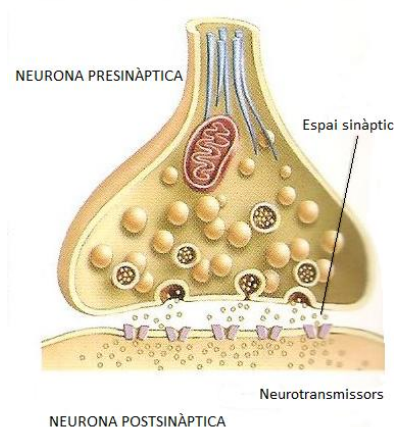


Figura 1.5: sinapsi química. Les vesícules arriben a l'extrem de l'axó de la neurona presinàptica i alliberen els neurotransmissors a l'espai sinàptic. La neurona postsinàptica activa els mecanismes per rebre aquests neurotransmissors.

## 2. MODELS BIOFÍSICS DE L'ACTIVITAT NEURONAL

Les matemàtiques estudien la realitat i, per tant, a partir dels coneixements que hom posseeix, fan possible la creació de models que la representin. L'objectiu dels models matemàtics és explicar el comportament d'una realitat física o preveure situacions que encara no han pogut ser observades. El funcionament dels canals iònics de la neurona va ésser descrit per Hodgkin i Huxley gràcies a un model matemàtic que consistia en un sistema d'equacions diferencials, que explicaré en aquest capítol, quan encara no se'n coneixia l'estructura.

En els últims anys, molts científics han treballat en l'elaboració de models que permetin explicar fenòmens encara poc coneguts. Aquests permeten experimentar "in silico" i són molt importants en neurociència.

L'electrofisiologia és l'estudi de les propietats elèctriques de les cèl·lules. El desenvolupament i l'evolució de les tècniques d'electrofisiologia ha estat molt important per estudiar el comportament de les cèl·lules excitablement elèctricament com les neurones, i per descriure models biofísics de l'activitat neuronal, com el de Hodgkin i Huxley. En aquest capítol faré un breu repàs als antecedents històrics d'aquest model i explicaré els seus aspectes més importants.

La primera vegada que es van relacionar els conceptes de neurofisiologia amb els fenòmens elèctrics no biològics va ser a finals del segle XVIII, quan l'investigador italià Luigi Galvani, després d'haver realitzat diversos experiments amb animals morts i càrregues elèctriques, va parlar per primera vegada de l'existència d'una "electricitat animal". Ja a mitjans de segle XIX, el també físic italià Carlo Matteucci va realitzar nombrosos estudis sobre el potencial de repòs que posteriorment serviren de base per al descobriment del potencial d'acció.



Durant aquella època, altres científics realitzaren els mateixos experiments que havia dut a terme Galvani, però amb organismes vius, i verificaren que el sistema nerviós utilitza electricitat per comunicar diferents parts del cos. Llavors es va determinar per primera vegada la velocitat de propagació de l'impuls nerviós. Va ser el físic H. Von Helmholtz, que també va comparar el sistema nerviós amb la xarxa de cables de telègraf d'un país, l'any 1852.

El que anomenem electrofisiologia moderna va començar amb el estudi de J. Bernstein que, a partir de treballs d'altres científics, va desenvolupar una teoria que defensa que la permeabilitat selectiva de la membrana citoplasmàtica als ions de potassi és la causa del potencial de repòs, i que la dissipació temporal d'aquesta permeabilitat provoca el potencial d'acció. Més endavant, però, es va veure que la teoria proposada per Bernstein no era vàlida ja que defensava que el potencial d'acció no arribava a valors per sobre de 0 mV.

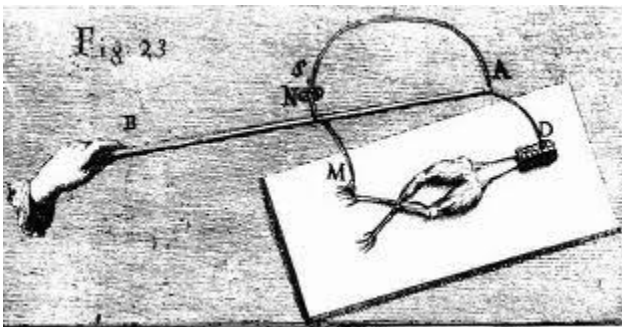


Figura 2.1: L'any 1790 Galvani va demostrar que el nervi d'una granota morta en contacte amb metalls produeix una contracció muscular.

Hodgkin i Huxley van aconseguir fer el primer registre detallat d'un potencial d'acció. A continuació expliquem el model que van proposar, que està basat en conductàncies, i que ha permès l'elaboració de molts altres models, avançant així en el camp de la neurociència computacional.

## 2.1 MODEL DE HODGKIN – HUXLEY

L'any 1963 Alan Hodgkin i Andrew Huxley van obtenir el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina per haver elaborat un model neuronal que descrigués el comportament de les neurones per la dinàmica de les conductàncies dels canals iònics. Va ser una gran troballa perquè aconseguiren descriure-ho en termes matemàtics partint d'avenços experimentals, i des d'aleshores ha estat la base de la modelització matemàtica de l'activitat neuronal.

Hodgkin i Huxley van realitzar experiments amb un axó gegant de calamar que els va permetre d'obtenir registres que no havien estat possibles mitjançant cap altra neurona ja que aquestes són cèl·lules molt petites i en aquell moment no es disposava de tècniques tan avançades com les que hi ha actualment.

El model de Hodgkin i Huxley està basat en un sistema d'equacions diferencials (equacions que relacionen una funció amb les seves derivades) i descriu la generació i la propagació del potencial d'acció representant l'axó de la neurona com un circuit elèctric. Aquest model usa com a hipòtesi que la membrana neuronal té canals que permeten que els ions passin de l'interior a l'exterior de la cèl·lula i a l'inrevés, provocant que hi hagi activitat elèctrica. Per exemple, quan els canals selectius al sodi s'obren per diferències de concentració, els ions de sodi passen de fora a dins de la cèl·lula a través de la membrana. L'excés de càrrega positiva a l'interior desencadena l'obertura dels canals de potassi, permetent que els ions potàssics surtin fora la membrana, vegeu Figura 2.2.

Si definim el potencial de membrana  $V$  com la diferència entre el potencial de membrana a l'interior amb el de l'exterior,

$$V(t) = V_{in}(t) - V_{out}(t),$$

veurem que aquest ha experimentat una oscil·lació: ha augmentat quan els ions de sodi han entrat a la cèl·lula i ha minvat quan n'han sortit els ions de potassi. Aquesta oscil·lació és el que s'anomena *potencial d'acció* i, un cop s'ha produït en un extrem de l'axó (normalment prop del nucli cel·lular), es propaga al llarg d'aquest.

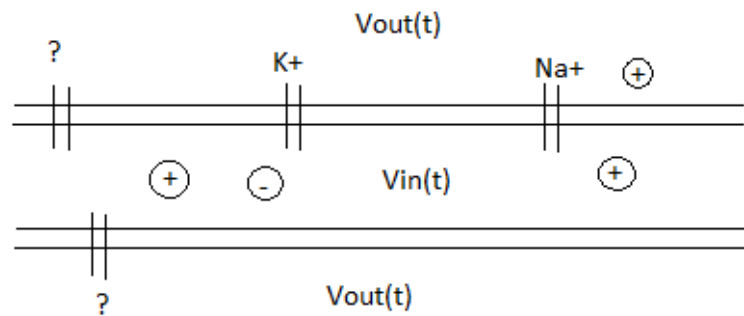


Figura 2.2: voltatge a l'interior i a l'exterior de la cèl·lula nerviosa.

Hodgkin i Huxley van descriure quantitativament tot aquest procés explicat en el cas concret de l'axó gegant de calamar, que només presenta els dos tipus de canals iònics que hem esmentat, un de selectiu al sodi i un altre de selectiu al potassi. Hodgkin i Huxley els van agrupar en dos termes de les seves equacions:  $I_{Na}$  i  $I_K$ . També van contemplar altres mecanismes a la membrana cel·lular que fan entrar i sortir ions de la cèl·lula, però són menys rellevants en magnitud; en el model de Hodgkin –Huxley aquests s'agrupen en un únic terme que s'anomena *corrent de fuga*,  $I_L$ .

Per poder conèixer com evolucionaven de manera separada aquests corrents  $I_{Na}$ ,  $I_K$  i  $I_L$ , va ser fonamental l'aplicació de tècniques experimentals que permetien el bloqueig selectiu de canals iònics. Gràcies a aquesta tècnica es va poder mesurar individualment cada corrent iònic que passava per cada canal. A la figura 2.3 es representa el comportament dels canals de sodi i potassi que generen un potencial d'acció.

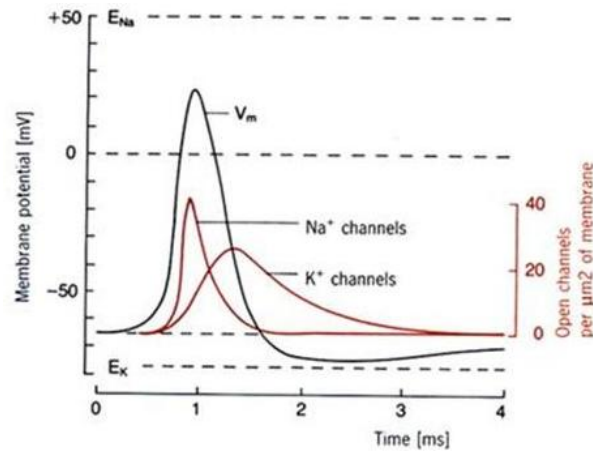


Figura 2.3: Potencial d'acció generat pels diferents corrents iònics (dels canals de sodi i potassi). Observem que quan s'obren els canals de sodi, el potencial de membrana creix sobtadament, i decreix a mesura que es van obrint els canals de potassi i tancant els de sodi.

Per establir les equacions del model, com he explicat, Hodgkin i Huxley van fer servir que la neurona es pot visualitzar com un circuit elèctric com el de la figura 2.4:

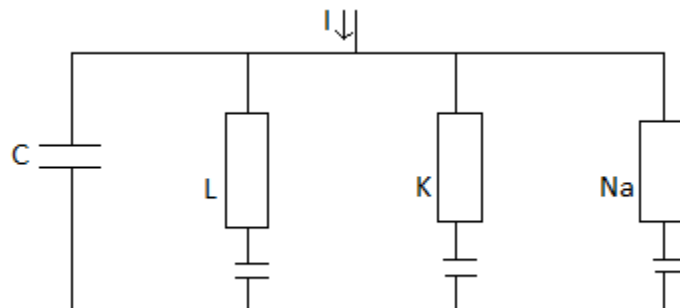


Figura 2.4: circuit elèctric equivalent a la membrana neuronal.

Segons la primera llei de Kirchhoff, la suma del corrent que passa pel condensador  $C$  (membrana cel·lular) amb la suma dels corrents que passen per les resistències (és a dir, corrents dels canals iònics) s'ha d'equilibrar amb el corrent aplicat al circuit:

$$I_{app}(t) = I_c(t) + I_L(t) + I_{Na}(t) + I_K(t)$$

D'altra banda, usant la llei de Faraday, es té que:

$$I_c(t) = C V'(t),$$

on  $V'(t)$  és la derivada del potencial de membrana.

Usant les dues darreres equacions, tenim que:

$$C V'(t) = - I_L(t) - I_{Na}(t) - I_K(t) + I_{app}(t)$$

El corrent  $I_{app}$  no és important en aquest punt per entendre el model ja que depèn de l'activitat externa. D'altra banda, els altres corrents (recordem que són com resistències) es poden descriure en termes del voltatge si fem servir la llei d'Ohm:

$$I_{Na}(t) = g_{Na}(t) (V - E_{Na}); \quad I_K(t) = g_K(t) (V - E_K); \quad I_L(t) = g_L(t) (V - E_L)$$

Ajuntant-ho amb l'equació anterior arribem a l'equació diferencial principal del model de Hodgkin-Huxley, que relaciona el potencial de membrana  $V(t)$  amb la seva derivada:

$$C V'(t) = -g_{Na}(t)(V - E_{Na}) - g_K(t) (V - E_K) - g_L(t) (V - E_L) + I_{app}(t)$$

Falta, però, explicar com es modelen  $g_{Na}(t)$  i  $g_K(t)$ , tenint en compte que  $g_L(t)$  s'acostuma a prendre constant. En la determinació d'aquesta part del model va ser fonamental el domini de la tècnica del *voltage clamp*, que havia estat desenvolupada durant la dècada dels '40 per Kenneth Cole (vegeu figura 2.5). Gràcies a aquesta tècnica s'obté el voltatge,  $V$ , de les equacions determinades segons la llei de Kirchhoff. Els potencials d'equilibri dels ions de sodi i potassi ( $E_K$  i  $E_{Na}$ ), són paràmetres determinats empíricament. Per tant, l'única incògnita que hi ha en aquestes equacions que descriuen els corrents en termes del voltatge són les conductàncies,  $g_K(t)$  i la  $g_{Na}(t)$ .

Hodgkin i Huxley van aconseguir esbrinar com es comporten aquestes conductàncies en funció del voltatge.

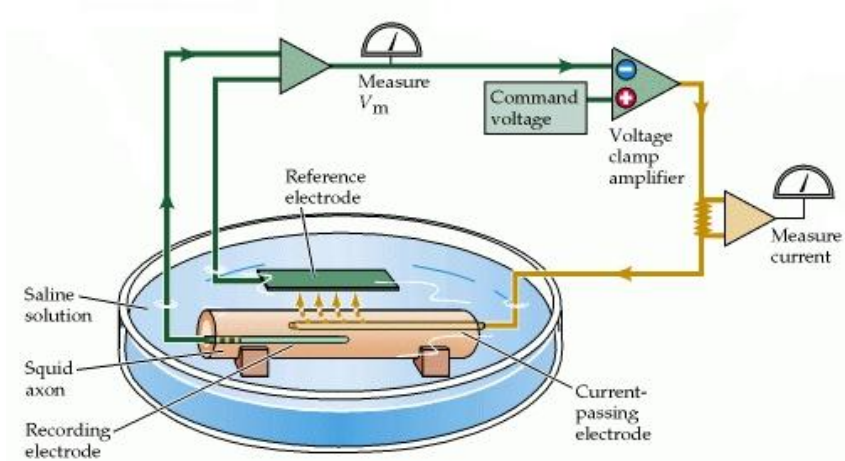


Figura 2.5: tècnica del *voltage clamp* aplicada a un axó gegant de calamar com el que utilitzaren Hodgkin i Huxley en els seus experiments. Aquesta tècnica utilitzada en electrofisiologia permet saber la quantitat de corrent que passa per un “canal” mitjançant un elèctrode col·locat dins la cèl·lula.

Si tots els canals estan oberts transmeten corrents amb els valors màxims de conductància ( $g_{Na}$  o  $g_K$ ). Però quasi sempre alguns canals estan tancats. Per descriure la probabilitat que un canal estigui obert, el model de Hodgkin-Huxley utilitza les variables  $m$ ,  $n$  i  $h$ , anomenades “variables comporta”. D’aquestes,  $m$  i  $h$  controlen els canals de sodi i  $n$  controla els canals de potassi.

$$g_{Na}(t) = g_{Na} m^3 h$$

$$g_K(t) = g_K n^4$$

La dinàmica de les conductàncies  $g_I(t)$ ,  $g_K(t)$ ,  $g_{Na}(t)$ , també es modela amb equacions diferencials, però per la dificultat que comporten i perquè no s'utilitzaran mes enllà en el treball, no les expliquem.

El model de Hodgkin-Huxley va tenir un paper molt important en contribuir a la introducció de les matemàtiques en el camp de la neurobiologia, però té algunes limitacions.

Aquest sistema d'equacions diferencials no se sap resoldre de manera exacta. Habitualment es fan simulacions numèriques per conèixer l'evolució en el temps. En aquest treball, però, ho considero més enllà del meu objectiu, tot i que ho he explicat per entendre millor la relació entre la biofísica de la

neurona i la seva representació matemàtica. En el Capítol 4 es faran simulacions en un model més senzill i entenedor (*Integrate & fire*) que, en el fons, és una simplificació del model de Hodgkin-Huxley. Aquest model prescindeix dels canals iònics i, per tant, no és bo per descriure com es genera un potencial d'acció, però, en canvi, pot servir per estudiar com es comuniquen neurones en xarxa, tal com faré, com he dit, més endavant.

## 2.2 MODEL INTEGRATE & FIRE

El model *Integrate & Fire* és una simplificació del model de Hodgkin-Huxley, descrit en l'apartat anterior. Aquest model és menys realista ja que no descriu les neurones des d'un punt de vista biològic fent referència als canals iònics ni a la generació dels potencials d'acció, però precisament per aquest motiu permet estudiar més fàcilment les comunicacions entre les neurones que formen una xarxa, així com fer simulacions numèriques que ajudin a estudiar-ne el comportament. No és tan difícil d'analitzar ni hi ha tantes expressions numèriques com en el de Hodgkin-Huxley.

Comprovem que la solució de l'equació diferencial:

$$\begin{cases} V'(t) = -g_L(V - E_L) + I_{syn} + I_{app} & (1) \\ V(0) = V_0 & (2) \end{cases}$$

És l'expressió següent:

$$V(t) = (E_L + (I_{app} + I_{syn}) / g_L) (1 - e^{-g_L t}) + V_0 \exp(-g_L t)$$

**De (1):** derivem l'expressió de  $V(t)$  i la substituïm a (1). D'aquesta manera verifiquem la igualtat de (1).

$$\begin{aligned}
 V'(t) &= (E_L + (I_{syn} + I_{app})/g_I) g_I \exp(-g_I t) - V_0 g_I \exp(-g_I t) = -g_I (V - E_L) + I_{syn} + I_{app} \\
 -g_I (V - E_L) + I_{syn} + I_{app} &= -g_I [(E_L + (I_{syn} + I_{app})/g_I) (1 - \exp(-g_I t)) + V_0 \exp(-g_I t) - \\
 E_L] + I_{syn} + I_{app} &= g_I [E_L + (I_{syn} + I_{app})/g_I] \exp(-g_I t) - g_I (E_L + (I_{syn} + I_{app})/g_I) - \\
 V_0 - g_I \exp(-g_I t) + g_I E_L + I_{syn} + I_{app} &= V'(t) - g_I E_L - (I_{syn} + I_{app}) + g_I E_L + (I_{syn} + \\
 I_{app}) &= V'(t)
 \end{aligned}$$

**De (2):**

$$V_{(0)} = V_0$$

$$V_{(0)} = ( \dots ) (1-1) + V_0 \cdot 1 = V_0$$



### 3. REGISTRE D'ACTIVITAT CEREBRAL AL LABORATORI

L'objectiu d'aquesta part és veure al laboratori els conceptes explicats i simulats en el treball. En aquest capítol explicaré els experiments duts a terme durant les dues setmanes d'estada al laboratori i ho relacionaré amb el que he explicat en el treball.

A l'àrea de Neurociència de Sistemes del laboratori IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer) he vist el cervell en funcionament i les tècniques de registre d'activitat neuronal que es poden utilitzar. La tècnica més important que he pogut veure és la del *voltage clamp*, breument explicada en el capítol 2 ja que va ser fonamental en l'elaboració del model de Hodgkin i Huxley. Aquesta tècnica és actualment molt utilitzada per realitzar experiments d'electrofisiologia perquè permet saber la quantitat de corrent que passa per un canal. No obstant, l'objectiu de la utilització d'aquesta tècnica és obtenir el valor de la conductància de la membrana d'una neurona, que està directament relacionada amb l'activitat dels canals iònics. El corrent es mesura perquè no és possible mesurar la conductància directament.

La recerca i l'estudi del funcionament del cervell és fonamental per entendre aspectes desconeguts del sistema nerviós. També és la base per avançar en l'estudi de malalties relacionades amb la neurobiologia com el Parkinson, l'Alzheimer o l'esquizofrènia.

Explicaré quatre experiments:

- Registre extracel·lular d'un tipus d'ones cerebrals (ones lentes) *in vivo*.
- Registre extracel·lular d'activitat cerebral *in vitro*.
- Experiment amb una cèl·lula artificial per estudiar les propietats elèctriques passives de la membrana neuronal.
- Experiment de comportament per estudiar les cèl·lules de l'hipocamp.

### 3.1 REGISTRE EXTRACEL·LULAR *IN VIVO* D'UN GRUP DE NEURONES EN UNA ZONA CONCRETA (LFP)

Aquest experiment té com a objectiu estudiar el comportament i les característiques de les ones lentes, que són un tipus d'ones cerebrals, a l'escorça cerebral<sup>1</sup>.

Les ones cerebrals tenen amplituds molt petites i poden tenir una freqüència ràpida (de més d'1 Hz) o lenta (de menys d'1 Hz). Aquestes últimes, a diferència de les altres, segueixen un patró i apareixen només quan l'individu està dormint o anestesiàt. Tenint en compte aquestes característiques, existeixen teories que relacionen les ones lentes (que apareixen només en estat de son) amb la consolidació de la informació adquirida durant el dia. Actualment sembla que aquesta hipòtesi és certa ja que s'han realitzat molts experiments que la revaliden. El que explico a continuació, però, és un experiment que pretén únicament fer un registre d'ones lentes d'un grup concret de neurones (*local field potential* en anglès) per estudiar-ne les característiques.

Material:

- Ratolí sobrant (normalment els experiments es realitzen amb ratolins transgènics. En aquest cas, però, s'ha utilitzat un ratolí sobrant).
- Instruments per realitzar la traqueotomia.
- Manta calenta.
- Anestèsia.
- Bomba d'infusió.
- Esterotàxic.
- Elèctrode de tungstè.

<sup>1</sup>*L'escorça cerebral és la capa externa del cervell. Està composta per una substància grisa que consisteix en un conjunt de cèl·lules i fibres nervioses, cèl·lules gials (cèl·lules que, juntament amb les neurones, formen el sistema nerviós i que els subministren substàncies químiques vitals) i vasos sanguinis. En aquest experiment s'estudia la propagació d'ones lentes en l'escorça cerebral.*

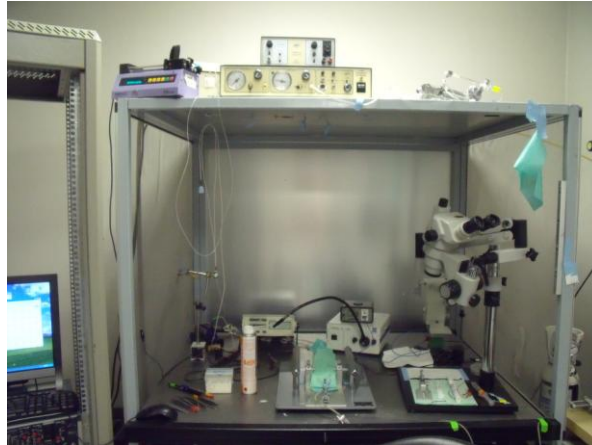


Figura 3.1: lloc on es va dur a terme el registre d'ones lentes de l'escorça cerebral d'un ratolí amb l'equipament necessari.

L'experiment de registre *in vivo* d'ones lentes al laboratori es realitza de la següent manera:

1. Es disposa d'un ratolí del qual es fa el registre. Es pesa el ratolí.
2. Se l'injecta la dosi d'anestèsia que li correspon i es col·loca sobre una manta calenta perquè no li baixi la temperatura corporal.
3. Se li fa una traqueotomia col·locant-li un tub a la tràquea de manera que pugui respirar amb facilitat. És important que el ratolí no mori durant l'experiment ja que, si això passa, no es pot fer el registre perquè no hi ha activitat cerebral.
4. Es col·loca el ratolí a l'esterotàxic (figura 3.2), que és l'aparell amb el qual es marcarà on s'han de fer els forats al crani del ratolí pel registre tal com es veu a la figura 3.3, i se li connecta una bomba d'infusió que li va subministrant anestèsia.
5. Es marca el crani del ratolí per fer el registre. Existeixen mapes cerebrals que indiquen el lloc exacte on cal foradar per registrar correctament l'activitat cerebral amb l'elèctrode.
6. Quan s'ha marcat el crani del ratolí se li fan els forats per on després es posa l'elèctrode i es fa el registre. La figura 3.4 mostra el ratolí col·locat a l'esterotàxic en el moment de fer els forats pel registre.

L'elèctrode és un instrument que permet obtenir un registre de l'activitat elèctrica de l'interior d'una cèl·lula. És imprescindible en electrofisiologia ja que sense aquest no es podrien realitzar els experiments.

En aquest experiment s'utilitza un elèctrode de tungstè com el de la figura 3.4 que registra un canvi de potencial en un lloc concret.

Existeixen uns altres tipus d'elèctrodes, els anomenats *multichannel*, que registren la propagació de potencials.

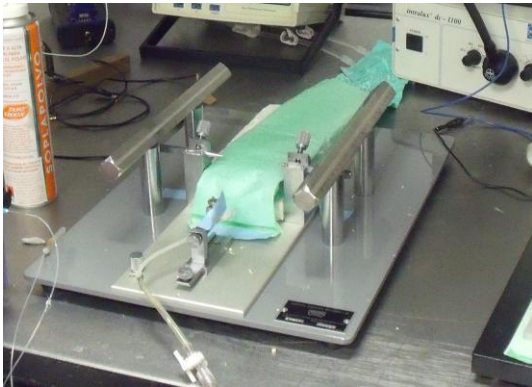


Figura 3.2: esterotàxic.

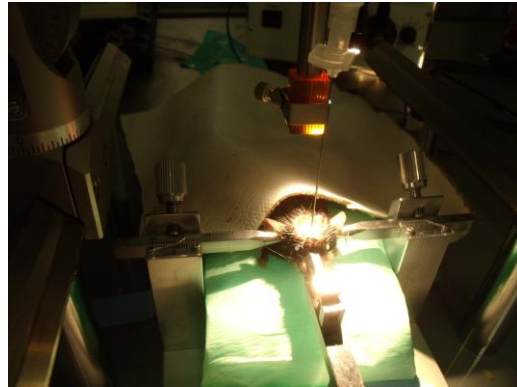


Figura 3.3: ratolí col·locat a l'esterotàxic.

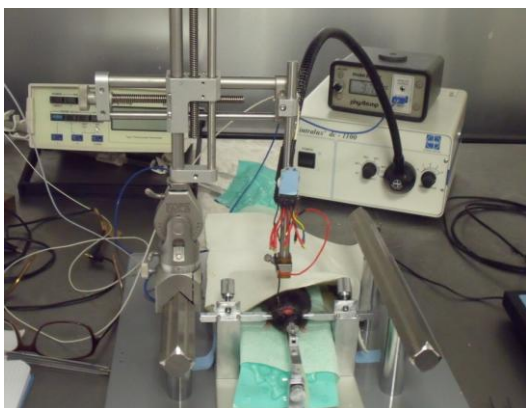


Figura 3.4: ratolí a l'esterotàxic en el moment de començar el registre.



Figura 3.5: elèctrode de tungstè.

En registres obtinguts d'aquest tipus d'experiments es veu com el voltatge disminueix i no augmenta, com estem acostumats a representar quan es produeix un potencial d'acció. Això passa perquè el registre que fem en aquest cas és extracel·lular, és a dir, des de fora la membrana neuronal. Segons si registrem dins o fora la membrana, veiem que el potencial augmenta o disminueix. Com que en estat de repòs hi ha més càrrega positiva fora de la neurona, quan es produeix un potencial d'acció i l'elèctrode està situat també a l'exterior, com és el cas, aquest registrarà una disminució del voltatge, perquè els ions de sodi carregats positivament entraran dins la neurona.

Una vegada acabat el registre se'n fa un anàlisi. A partir de molts registres d'individus sans es pot establir un patró de característiques de les ones lentes i se'n poden estudiar les propietats i les funcions. Aquests experiments també són útils per comparar els registres d'individus sans amb individus que pateixen alguna malaltia relacionada amb la neurobiologia. D'aquesta manera se'n pot detectar l'origen i la part afectada per intentar trobar-hi una solució.

### 3.2 ESTUDI DE PROPAGACIÓ D'ONES LENTES. REGISTRE EXTRACEL·LULAR *IN VITRO*

L'objectiu d'aquest experiment és estudiar la propagació d'ones lentes en l'escorça cerebral fent un registre múltiple extracel·lular per observar l'activitat de les neurones en el cervell d'una fura. L'experiment consisteix, bàsicament, en "punxar" rodanxes de cervell de l'animal amb un elèctrode per registrar la propagació dels potencials.



Figura 3.6: lloc de realització de l'experiment.

#### Procediment:

1. Les rodanxes de cervell es col·loquen damunt un recipient que conté un líquid específic que simula l'activitat cerebral escalfant-les i donant-los oxigen, així es mantenen actives i el registre es pot dur a terme. Les rodanxes s'han obtingut seguint un procediment previ a l'experiment.
2. Passat un temps i amb l'ajuda del microscopi, anem movent l'elèctrode i punxem amb cura les rodanxes.
3. Cada vegada que l'elèctrode entra en contacte amb la rodanxa de cervell es registra l'activitat cerebral en aquella zona. Això es visualitza simultàniament a l'ordinador. Mourem l'elèctrode i punxarem diferents

llocs de la rodanxa fins que obtinguem un registre òptim, amb el mínim de soroll possible.

4. Després de registrar durant un temps activitat cerebral d'un conjunt de neurones anirem injectant glutamat, que és el neurotransmissor excitador més important del cervell, a les rodanxes i observarem el seu efecte en el comportament de les neurones també a l'ordinador.

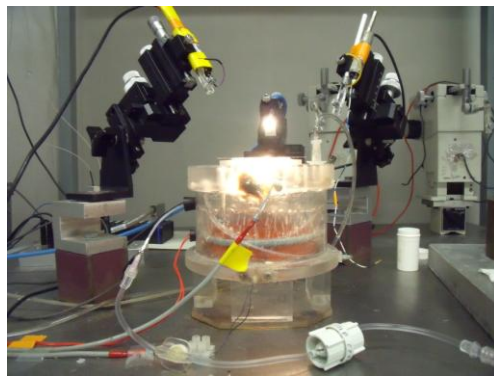


Figura 3.7: recipient amb el líquid que simula l'activitat cerebral. Col·loquem les rodanxes de cervell sobre aquest.

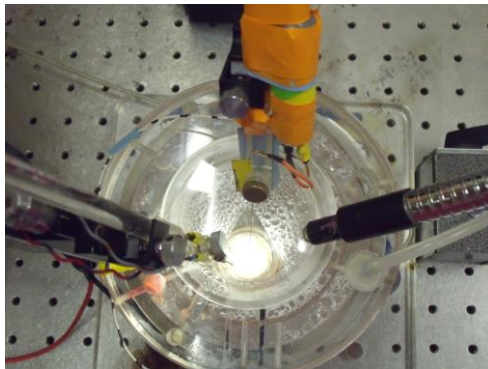


Figura 3.8: punxem cada una de les rodanxes amb l'elèctrode de tungstè, amb compte de no malmetre-les. Ens ajudem del microscopi.

El senyal que detecta l'elèctrode passa a un preamplificador i a un amplificador i, llavors, apareix a l'ordinador.

Podem veure les oscil·lacions lentes de les neurones de l'escorça cerebral en estat de repòs a mesura que passa el temps. Si no es fes en estat de repòs les oscil·lacions no seguirien cap mena de patró.

A les figures 3.9 i 3.10 veiem el que apareix a l'ordinador durant el registre. És l'activitat de les neurones a mesura que passa el temps. A la part inferior de la pantalla apareix l'activitat basal sense filtrar, tal com arriba de l'elèctrode. Veiem que cada vegada que el conjunt de neurones realitzen potencials d'acció augmenta la càrrega negativa de l'exterior ja que els ions de sodi carregats positivament travessen la membrana per entrar dins la neurona.

El senyal que apareix a la part superior està filtrat per tal que es pugui veure la freqüència que caracteritza els estats actius. Aquesta freqüència és alta i té valors d'entre 15 i 90 Hz.

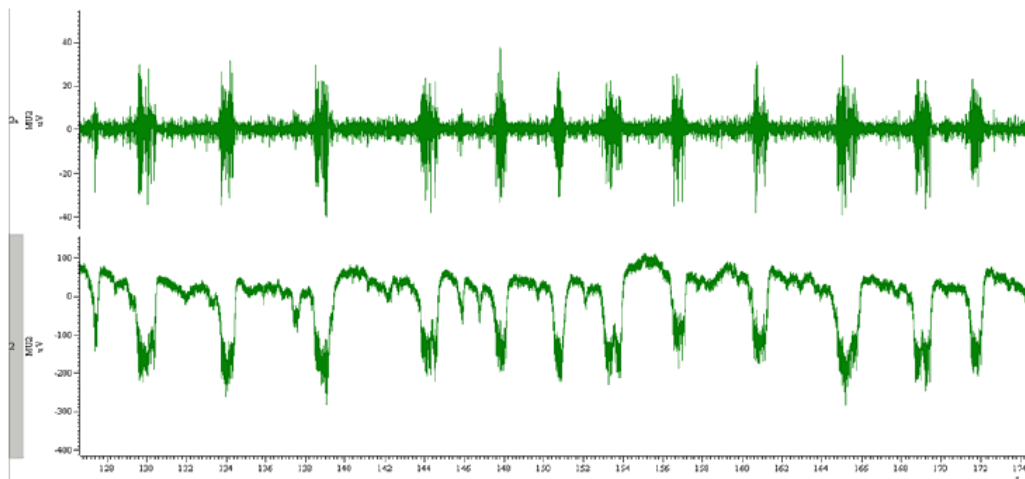


Figura 3.9: registre d'activitat cerebral al laboratori.



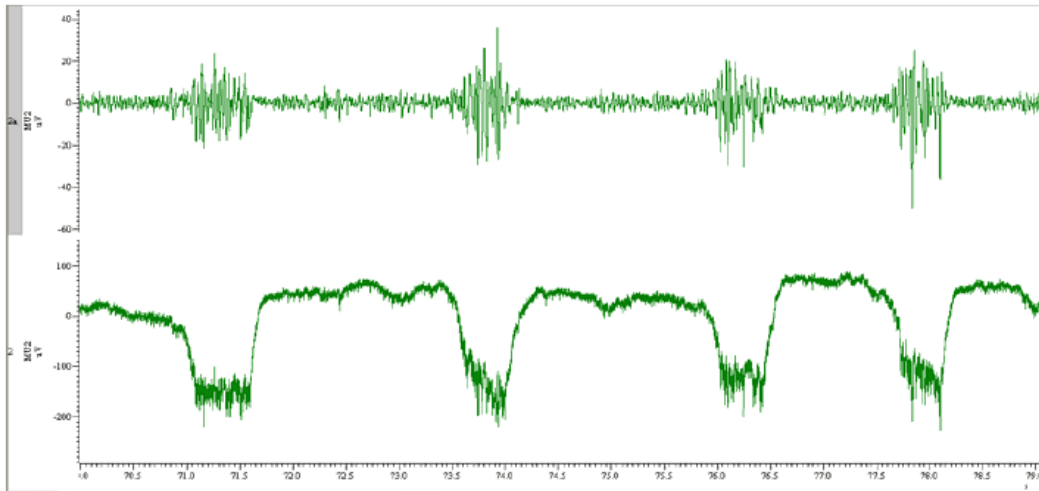


Figura 3.10: registre d'activitat cerebral al laboratori.

Quan estímulen les neurones de les rodanxes de cervell amb les que treballem injectant glutamat observem, a l'ordinador, el comportament que mostra la figura:

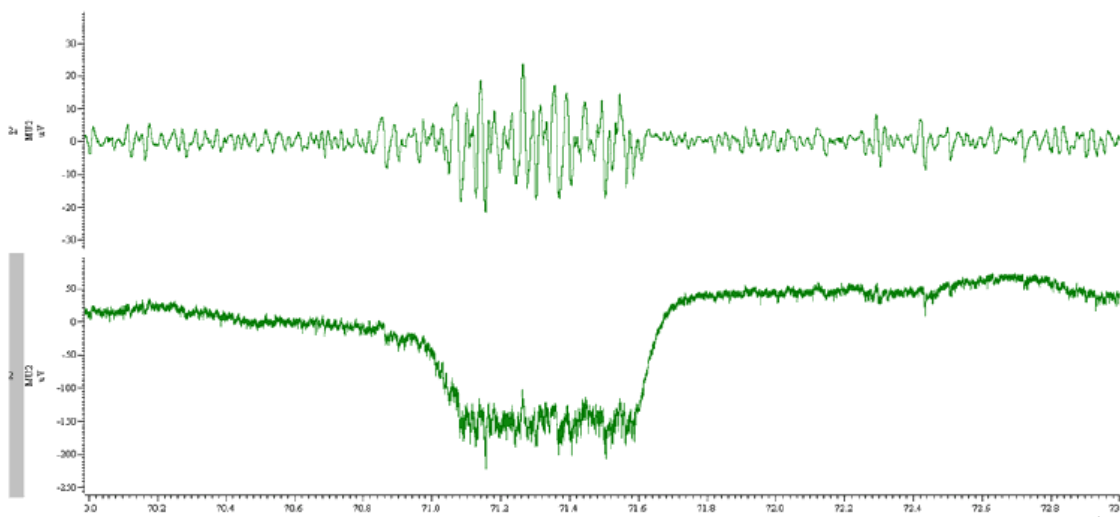


Figura 3.11: s'aprecia una disminució del voltatge quan injectem el glutamat, que provoca que al neurona faci un potencial d'acció.

Les neurones responen “disparant” ràpidament quan se'ls injecta el neurotransmissor perquè té un efecte excitador, no inhibidor.

Els registres obtinguts dels experiments d'aquest tipus s'analitzen a laboratoris utilitzant programes informàtics. Conèixer les característiques de les ones lentes i la seva propagació és útil per estudiar l'efecte de determinats fàrmacs en el cervell comparant registres d'individus sans amb registres d'individus afectats per alguna malaltia relacionada amb l'alteració del funcionament del cervell. En aquests últims se'ls injecten fàrmacs i s'observa com varia el seu comportament.

### **3.3 ESTUDI DE LES PROPIETATS ELÈCTRIQUES PASSIVES DE LA MEMBRANA NEURONAL. EXPERIMENT AMB UNA CÈL·LULA ARTIFICIAL**

Les neurones, com s'ha explicat en el capítol 1, poden emmagatzemar càrregues elèctriques i enviar senyals mitjançant canals iònics. Tenint en compte aquestes característiques, és possible representar la membrana d'una neurona per estudiar-ne les propietats mitjançant un circuit elèctric. Les propietats elèctriques passives de la membrana, que són les que estudiaré en aquest experiment, no canvien durant la generació de senyals. Aquestes es poden estudiar injectant corrent a la membrana cel·lular i registrant les variacions del potencial de membrana. Les propietats elèctriques actives, en canvi, sí que canvien, però no s'estudiaran en l'experiment.

Per explicar aquest experiment primer cal aclarir alguns conceptes relacionats amb els circuits elèctrics:

- Intensitat: la Intensitat ( $I$ ), mesurada en amperes (A) en unitats de sistema internacional, és la quantitat de càrrega elèctrica que passa per

un punt en una unitat de temps. En els aparells d'electrofisiologia, però, normalment es mesura en microamperes.

- Resistència (R): impedeix que el corrent flueixi fàcilment. Es mesura en ohms ( $\Omega$ ).
- Conductància (G): La conductància és la capacitat de la membrana cel·lular de transportar corrent elèctric. És la inversa de la resistència i es mesura en siemens (S). Un valor de conductància zero equival a un valor infinit de resistència. En relació amb la membrana neuronal, quan trobem uns quants canals iònics oberts alhora, el valor total de la conductància és la suma de les conductàncies dels canals oberts considerats individualment.
- Capacitància: És la propietat elèctrica passiva que mesura la capacitat de la membrana per emmagatzemar càrrega elèctrica. Es calcula a partir de la relació que hi ha entre la càrrega i el voltatge i, en unitats del sistema internacional, s'expressa en F.
- Llei d'Ohm: principi que relaciona la intensitat del corrent, la diferència de potencial i la resistència d'un circuit elèctric establint que la resistència és directament proporcional a la ddp i inversament proporcional a la intensitat. El comportament Òhmic de la membrana és degut a l'existència dels canals iònics (que són conductors iònics) que tenen una resistència elèctrica determinada.

Amb la realització de l'experiment serà possible calcular la resistència ( i per tant la conductància) de la membrana utilitzant la llei d'Ohm. Veurem també el comportament de la membrana neuronal quan injectem corrent.

La membrana neuronal es comporta elèctricament com una capacitància (és capaç d'emmagatzemar energia) col·locada en paral·lel amb una resistència

que és, alhora, la inversa del corrent de la membrana, la conductància, que també depèn dels canals iònics. Per estudiar les seves propietats, doncs, construïm un circuit elèctric com el de la figura 3.12, que representa la membrana d'una neurona.

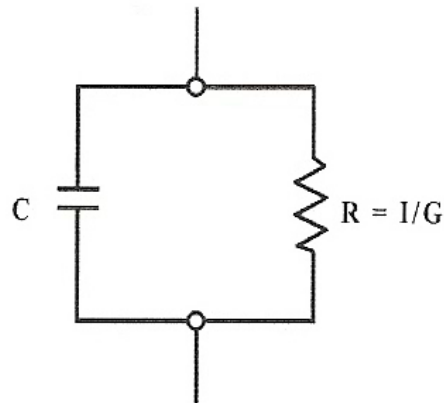


Figura 3.12: circuit elèctric que descriu el comportament de la membrana neuronal. Es col·loca la capacítància en paral·lel amb la resistència. Aquest circuit elèctric és la cèl·lula artificial utilitzada en l'experiment. Font: *The Axon Guide*.

Una vegada construïda la cèl·lula artificial s'injecta corrent al circuit. Aquest corrent canvia el valor del voltatge de manera que cada vegada que augmentem al intensitat també augmenta el valor del voltatge. Si s'elabora una gràfica representant els valors del voltatge en l'eix d'ordenades i els de la intensitat aplicada en el d'abscisses, es podrà calcular el valor de la resistència, que serà el pendent de la recta que resultarà de la representació.

Els resultats de l'experiment es representen a les figures 3.13, 3.14, 3.15 i 3.16.

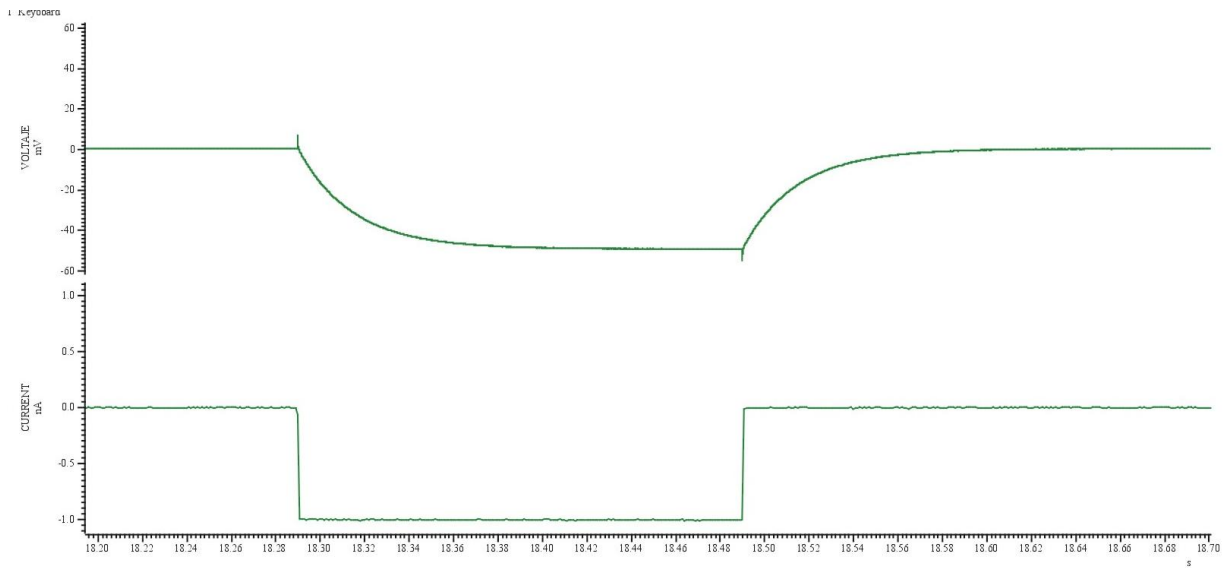


Figura 3.13: resposta del circuit elèctric per un valor de -1 nA de corrent aplicat.

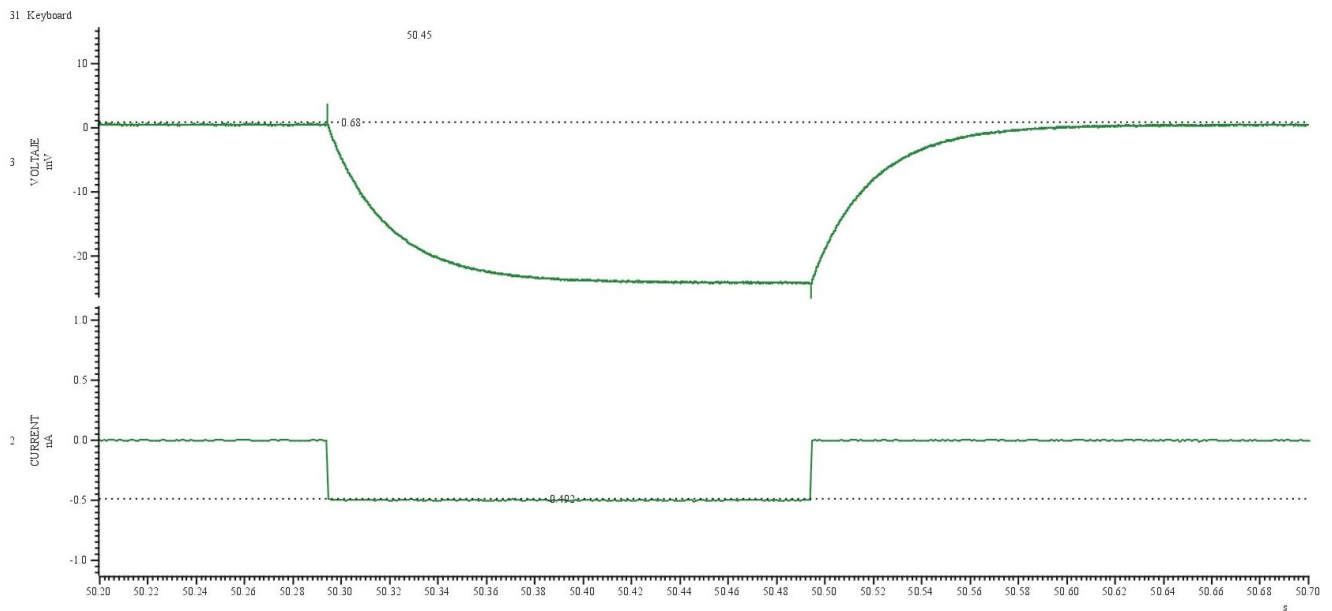


Figura 3.14: resposta del circuit elèctric per un valor de -0,5 nA de corrent aplicat.

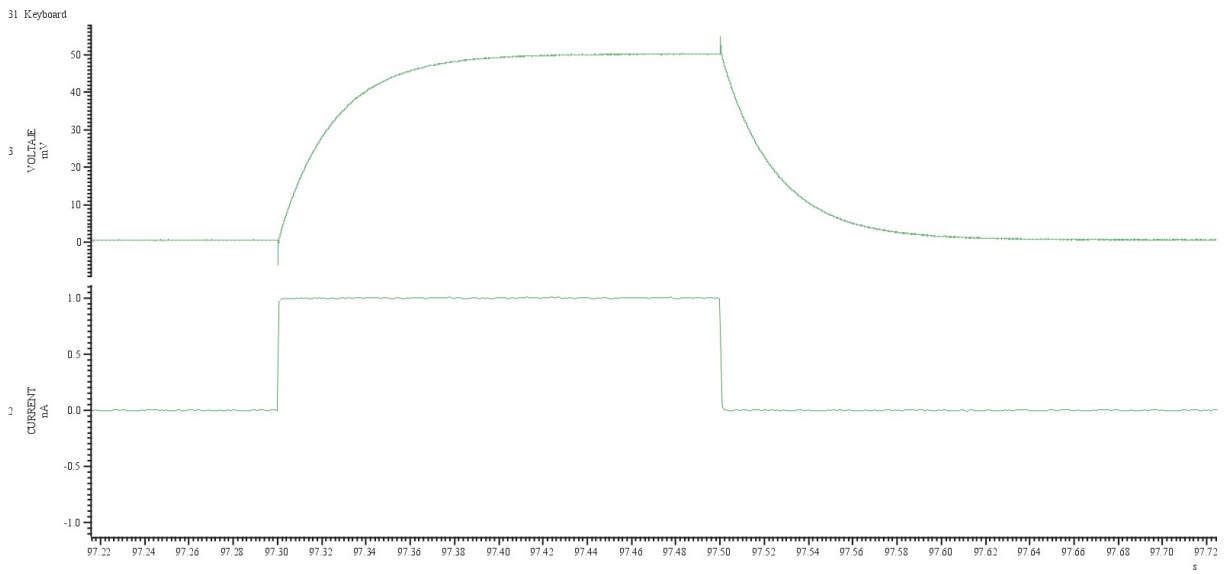


Figura 3.15: resposta del circuit elèctric per un valor de 1 nA de corrent aplicat.

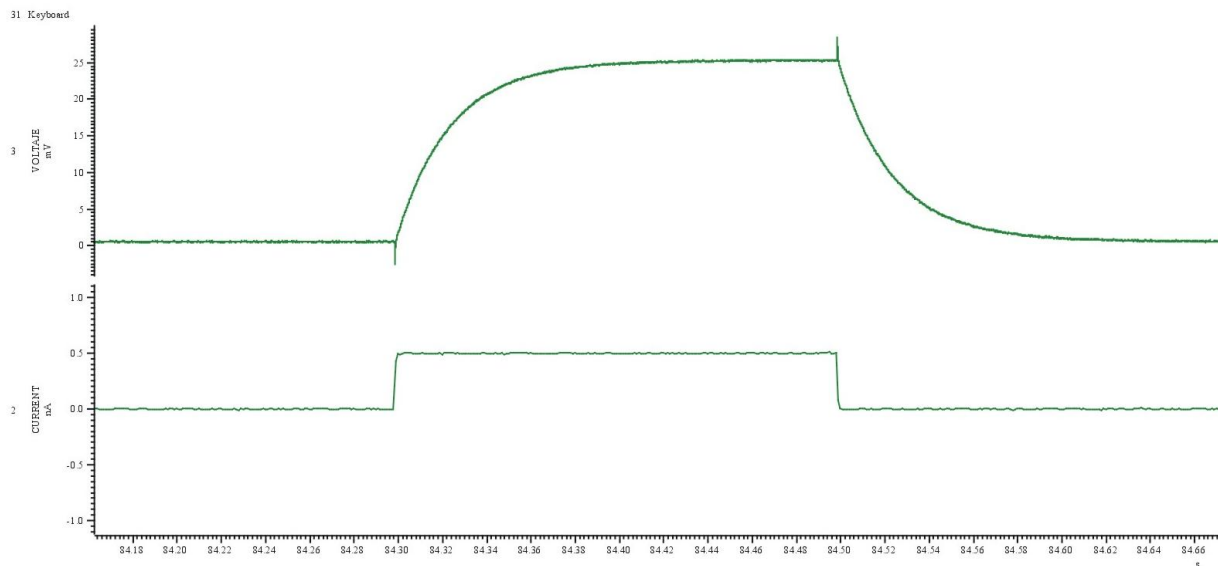


Figura 3.16: resposta del circuit elèctric per un valor de 0,5 nA de corrent aplicat.

Tal com es veu, les figures 3.13, 3.14, 3.15 i 3.16 mostren la resposta del circuit que utilitzem en l'experiment a un pas de corrent. Aquesta resposta es caracteritza per una variació del potencial de membrana que augmenta o disminueix des del valor inicial de potencial de repòs fins que s'estabilitza en un valor que anomenem  $V_{m\grave{a}x}$ . Quan deixem d'aplicar corrent al circuit, el potencial de membrana torna a estabilitzar-se en el potencial de repòs.

El corrent que apliquem està representat a les figures a la part inferior, en nA, mentre que a la part superior s'indica la variació del voltatge, en mV, que experimenta la cèl·lula artificial. Això seria una representació del que passa a la membrana de la neurona quan aquesta respon davant un estímul. Les figures corresponen a un valor d'intensitat de corrent aplicat de -1 nA, -0,5 nA, 0,5 nA i 1 nA. En l'experiment, però, es va treballar amb més valors.

La funció matemàtica que descriu la resposta de la membrana a les injeccions de corrent és exponencial:

$$V(t) = V_{m\grave{a}x} \cdot (1 - e^{-t/\mathcal{T}})$$

Es té en compte que  $\mathcal{T}$  és el temps que es tarda, des del començament de la injecció de corrent, a arribar al 63% del valor del potencial màxim de despolarització. Aquest valor és igual al producte de la resistència per la capacitància de la membrana.

$V_{m\grave{a}x}$  no depèn de la capacitància, sinó que està determinat per la intensitat del corrent aplicat i per la resistència de la membrana de manera que:

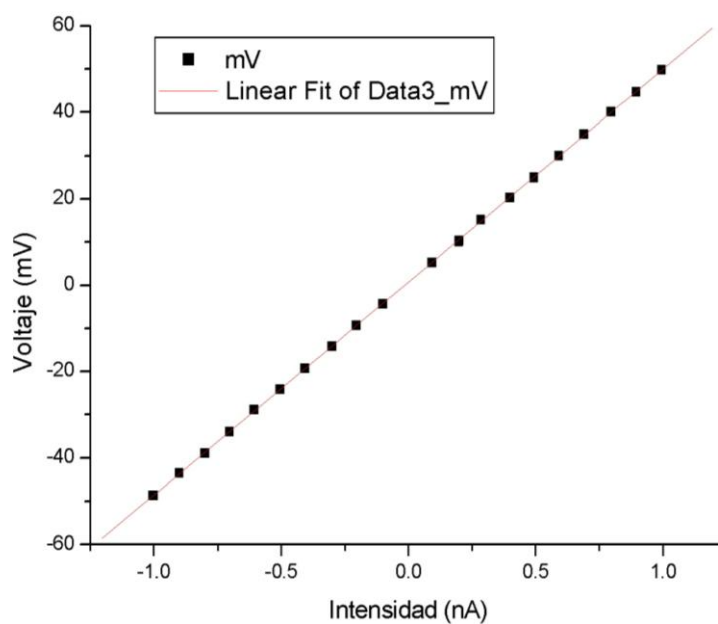
$$V_{m\grave{a}x} = IR$$

Per calcular la resistència de la membrana de la cèl·lula artificial he elaborat una taula de dades (que correspon a la taula 3.17) en la qual s'indica, segons els valors d'intensitat de corrent que hem aplicat (en nA), el valor del voltatge (en mV).

I (nA)	V (mV)
-1,0025	-48,58398
-0,90179	-43,54858
-0,80109	-38,95569
-0,70343	-33,87451
-0,6073	-28,86963
-0,50507	-24,06311
-0,40741	-19,24133
-0,3006	-14,17541
-0,20447	-9,35364
-0,10071	-4,28772
0,09308	5,2948
0,19989	10,3302
0,19836	10,16235
0,28534	15,16724
0,39978	20,27893
0,49438	24,97864
0,59204	30,01404
0,69122	34,95789
0,79803	40,08484
0,89417	44,70825
0,99487	49,77417

Taula 3.17

També he elaborat el gràfic mV – nA, el pendent del qual equivaldrà a la resistència de la membrana:





El gràfic representat és una funció lineal i respon a l'equació  $f(x)=Bx+A$  on B és la resistència de la membrana i A és  $V_{màx}$ .

Efectuant els càlculs pertinents tenim que la resistència de la membrana té un valor de  $49,23336\Omega$ .

He comprovat que, efectivament, la membrana neuronal es pot representar com un circuit elèctric i que això en facilita l'estudi de les propietats passives. Tenir coneixements de física, doncs, també és útil en l'àmbit de la neurociència.

### **3.4 EXPERIMENT DE COMPORTAMENT. ESTUDI DE LES PLACE CELLS DE L'HIPOCAMP**

El cervell està estructurat en un gran nombre d'àrees connectades per diferents mecanismes neuronals encara no prou coneguts. El que s'explica a continuació és un experiment de comportament dut a terme amb un animal despert. No requereix tanta preparació com els anteriors i és el més diferent ja que estudia l'hipocamp: la zona del cervell localitzada al lòbul temporal (de color verd a la figura 3.18) on es generen els records, es relacionen i des de la qual s'envien a altres zones cerebrals, i també la que està més relacionada amb l'orientació.

Les "place cells" (cèl·lules de lloc) són neurones de l'hipocamp que "disparen" molt ràpidament quan detecten que l'individu està en un lloc concret que correspon a la zona que controla cada neurona. Aquestes neurones indiquen l'espai i s'estudien en els experiments de comportament com el que es va dur a terme al laboratori.

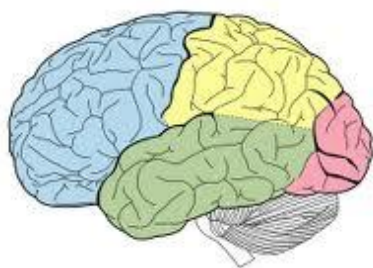


Figura 3.18 : àrees del cervell diferenciades en colors. L'hipocamp és la zona verda.

En aquest experiment es disposa d'un animal (una rata, en aquest cas) al qual se li ha col·locat, mitjançant cirurgia, un tètode (quatre elèctrodes) connectat al cervell, a la zona de l'hipocamp.

L'animal es posa dins un petit recinte en una habitació amb el llum apagat. La rata ha de recórrer l'espai i passar per totes les parts del recinte fosc.

Mentre la rata estava dins el recinte podíem seguir el seu recorregut des de l'ordinador i, alhora, veure com treballaven les neurones de l'hipocamp, que "disparaven" de manera diferent quan l'animal passava per llocs pels quals ja havia passat abans.

Un mal funcionament de l'hipocamp afecta la capacitat de les persones de formar nous records i dificulta de recordar-ne de més antics.

L'estudi de l'hipocamp té aplicacions en la robòtica i en la creació de mapes visuals. Experiments duts a terme amb animals han confirmat que aquests també tenen i fabriquen mapes visuals com els humans. Hi ha un intens debat pel que fa al que diferencia l'espècie humana del la resta d'animals. El fet que aquests també tinguin mapes mentals podria fer pensar que la principal diferència és la capacitat de transmetre el coneixement, ja sigui oralment o per escrit, que tenim els humans.

Conèixer l'hipocamp i el funcionament de les "place cells" també ajuda a entendre les malalties d'aprenentatge i a millorar la qualitat de vida de les persones que pateixen discapacitats de comunicació. El científic Stephen Hawking, per exemple, pateix una malaltia anomenada esclerosi lateral amiotròfica que no li permet, entre altres coses, comunicar-se de manera normal, encara que segueix amb les mateixes qualitats mentals. Aquesta malaltia és encara molt desconeguda i s'està investigant, però estudis de l'hipocamp han permès millorar la qualitat de vida de les persones que la pateixen. Per exemple, aquest famós científic es comunica gràcies a un aparell que detecta les lletres que mira en una pantalla i envia el senyal en un ordinador.

## 4. EXPERIMENTACIÓ ANALÍTICO - NUMÈRICA

En aquest capítol simularé l'activitat de determinades xarxes neuronals amb un programa informàtic que permetrà observar la influència de la força de les connexions i el tipus de xarxa en el seu funcionament. Ho faré seguint el mètode científic, és a dir, formulant una hipòtesi sobre el problema a investigar i fent un disseny de l'experiment d'acord amb les deduccions que sorgeixin. Quan aquest s'hagi realitzat anotaré els resultats, els analitzaré i comentaré i, finalment, en trauré conclusions. Llavors podré revalidar o no la hipòtesi inicial.

### 4.1 XARXES DE NEURONES COMPUTACIONALS

Tot i els avenços en neurociència que s'han produït en els últims anys, el funcionament del sistema nerviós és encara desconegut per nosaltres en molts aspectes. La necessitat d'estudiar-lo per comprendre i intentar trobar solucions a anomalies que pugui presentar ha estat la motivació de molts científics per elaborar models matemàtics que expliquin fenòmens relacionats amb les neurones i el seu funcionament, tal com hem explicat en el capítol 2.

Les xarxes de neurones computacionals són models matemàtics implementats en forma de programa informàtic que modelen l'activitat de les cèl·lules nervioses i de les seves connexions. Aquestes xarxes artificials permeten realitzar simulacions i estudiar el comportament de zones del cervell en diferents condicions.

En aquest capítol he treballat amb un programa informàtic, el Sage, per visualitzar en xarxes reduïdes de neurones quin efecte tenen les connexions entre elles. El model de neurones que s'utilitza és l'*Integrate and Fire (I&F)*, també explicat al capítol 2.

Les neurones estaran connectades de manera que hi pugui haver activitat a la xarxa. Les equacions que il·lustren aquestes connexions són les següents:

$$V'_1 = -gL(v_1 - EL) + I_{app,1}(t) + S_2(t)$$

$$V'_2 = -gL(v_2 - EL) + I_{app,2}(t) + S_1(t)$$

La funció  $V_i$  representa la variació del potencial de membrana de la neurona 1 o 2 en funció del temps.  $V'_i$  indica la derivada de  $V_i$  respecte el temps.

Les funcions  $I_{app,i}$  són constants en l'experiment. Aquestes funcions són el corrent aplicat i simbolitzen el grau d'activitat de cada neurona quan actua sense la influència de la xarxa. Cada vegada que una neurona fa un potencial d'acció i arriba a un llindar fixat envia la informació a la neurona o les neurones que hi estan connectades.

La força de les connexions entre neurones es representa amb les funcions  $S_i$  d'aquesta manera: quan una neurona fa un *spike*<sup>1</sup>,  $S_i$  pren un valor constant,  $S$ , durant aproximadament 1 milisegon. Quan la neurona en qüestió és inhibidora, aquest valor és negatiu, però quan és excitadora el valor és positiu.  $S_i$  representa, per tant, la influència d'una neurona sobre una altra.  $S$  es mesura en mA/cm<sup>2</sup>.

Crearé tipus de xarxes neuronals diferents i canviaré el valor de la força de les connexions ( $S$ ) entre les neurones de la xarxa. Aniré fent simulacions per cada tipus de xarxa i amb diferents valors de connectivitat entre neurones. Així obtindrè cada vegada el que s'anomena *raster plot*, que és un gràfic que mostra en quin valor de temps cada neurona de la xarxa fa un *spike*. A l'eix d'ordenades hi haurà el nombre de neurones de la xarxa i, en el d'abscisses, el temps, en milisegons. Cada vegada que una neurona faci un *spike* apareixerà un punt al gràfic i veurem si la xarxa està molt o poc sincronitzada.

<sup>1</sup>Un *spike* és una oscil·lació curta, un augment ràpid del voltatge de la neurona.

Abans de fer les simulacions ens plantegem les hipòtesis següents; la primera fa referència al tipus de xarxa i la segona, a la força de les connexions entre neurones:

1. Si la xarxa neuronal té pocs *clusters* hi haurà més sincronització.
2. Si augmentem la força de les connexions, hi haurà més sincronització.

Les xarxes neuronals que he utilitzat per fer les simulacions s'anomenen Graf M1, Graf M2 i Graf M3 (vegeu figures 4.1, 4.2 i 4.3).

El Graf M1 és una xarxa de neurones connectades entre elles de manera aleatòria i formant un únic grup. En el Graf M2 les neurones estan connectades formant dos grups (*clusters*) units per dues neurones de la xarxa (*hubs*). El Graf M3 està format per tres *clusters* també connectats entre ells per una neurona de cada un. Al cervell les neurones poden estar organitzades en xarxes com el Graf M1 o com els altres dos, és a dir, formant *clusters*.

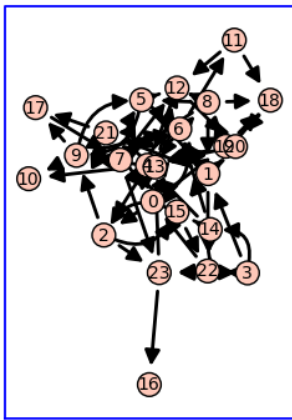


Figura 4.1: Graf M1.

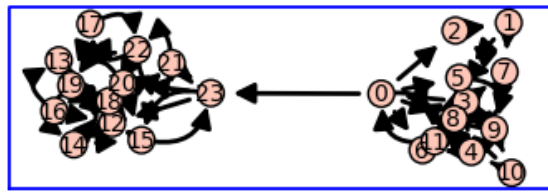


Figura 4.2: Graf M2. Els *clusters* estan connectats per les neurones 0 i 23 (*hubs*).

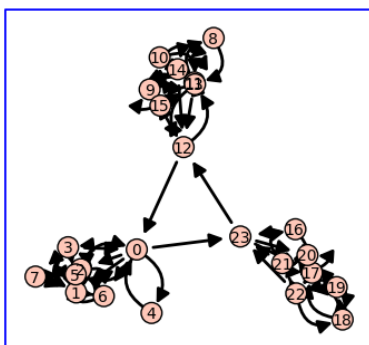


Figura 4.3: Graf M3. Els *hubs* són les neurones 0, 12 i 23.

## 4.2 RESULTATS

Com he explicat, les neurones de les xarxes estan connectades entre elles, però no totes les connexions que estableixen tenen el mateix efecte. Cal distingir entre les neurones excitadores, que estimulen la neurona següent disminuint el temps que aquesta tardarà a fer un *spike*, de les inhibidores, que afecten la següent neurona alentint el temps que necessitarà per fer un *spike*. Així doncs, les neurones excitadores incrementen el ritme d'activitat de la xarxa mentre que les inhibidores el disminueixen.

La situació més freqüent dins el cervell és que es formin xarxes amb el 80% de neurones excitadores. És per això que he fet les simulacions en aquestes circumstàncies. En determinades àrees del cervell, però, també és possible trobar xarxes formades totalment per neurones inhibidores. Aquestes actuen com si fossin *clusters* i són importants ja que, al ser inhibidores, controlen el ritme d'activitat d'altres zones organitzades amb xarxes de més neurones excitadores que podrien anar massa accelerades. En aquest apartat també he fet simulacions amb xarxes de neurones només inhibidores.

Per entendre millor els efectes de les connexions entre neurones i distingir clarament les inhibidores de les excitadores, comentaré primer tres *raster plots* que corresponen als grafs M1, M2 i M3, però de només 6 neurones cadascun, i amb un valor de la força de les connexions ( $S$ ) de 5. Presento els resultats en taules per facilitar les comparacions.

Sota cada gràfic apareixen uns nombres que representen la freqüència mitjana d'activitat de la xarxa (*rate*). Això servirà per determinar en quin tipus de xarxa hi ha més activitat.

Els gràfics de mida més gran amb les matrius corresponents es poden consultar a l'Annex I.

### 4.2.1 XARXES DE 6 NEURONES

Les petites xarxes de 6 neurones utilitzades en les simulacions han estat les que apareixen a les figures 4.4, 4.5 i 4.6.

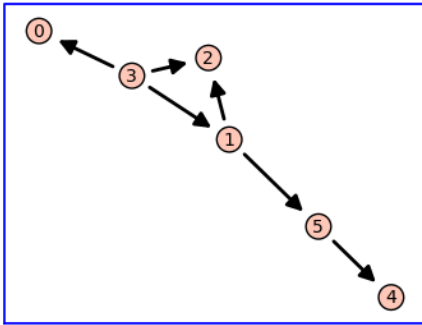


Figura 4.4: Graf M1

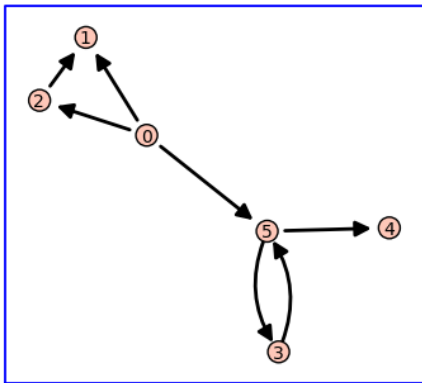


Figura 4.5: Graf M2

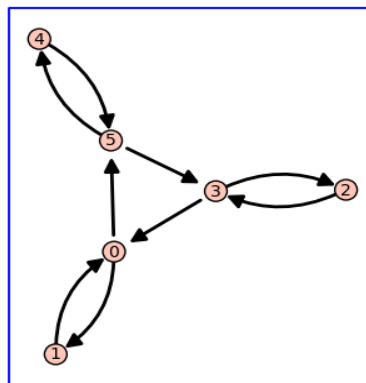
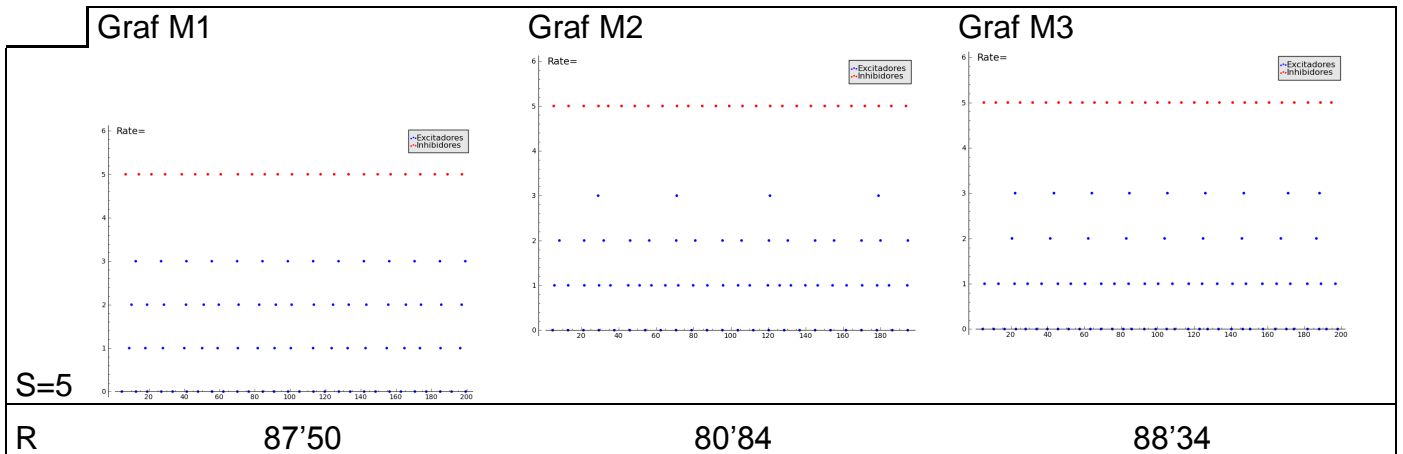


Figura 4.6: Graf M3

La taula 4.7 mostra els resultats de les simulacions.



Taula 4.7

En el Graf M1 la neurona 5 és inhibidora i les altres excitadores. La neurona 1 és, en aquest cas, la única que envia el senyal a la neurona 5 i l'excita. La neurona 5 té molta activitat i fa molts *spikes* en poc temps i té un fort efecte inhibidor, per tant, sobre la neurona 4, a la qual està connectada. A la gràfica veiem que la neurona 4 no fa cap *spike* ja que únicament està connectada a una neurona inhibidora que, a més, té molta activitat.

La neurona 1 és excitada per la neurona 3, que també envia el senyal a les neurones 2 i 0.

El Graf M2 té 2 *clusters* connectats per les neurones 0 i 5. La neurona 0 és excitadora, però la 5, inhibidora. Veiem com la neurona 0 té molta activitat i excita la neurona 5, que també fa molts *spikes* i inhibeix les neurones 3 i 4. La neurona 3 quasi no té activitat i la 4 no fa cap *spike* en aquest interval de temps. Això vol dir que està fortament influïda per la neurona 5. Les altres neurones són excitadores.

El Graf M3 està format per 3 *clusters*. En aquest cas, les neurones que uneixen cada *cluster* són la 0, la 3 i la 5, que també és inhibidora. La neurona 4, com en els altres casos, no realitza cap *spike* a causa de la forta influència que exerceix sobre ella la neurona 5, que és excitada per la neurona 0. La neurona 3 té més activitat que en el Graf M2 perquè a més de rebre senyal de la neurona 5, en rep de la neurona 2, que és excitadora. La neurona 1 només està connectada a la neurona 0.

Segons els valors de la freqüència de cada gràfic, veiem que on hi ha menys activitat és al Graf M2 (80'84). Això és degut a que un *cluster* d'aquesta xarxa rep senyal només de la única neurona inhibidora que hi ha. Per tant, la meitat del gràfic pateix un efecte inhibidor, no pas excitador, la qual cosa fa que disminueixi considerablement l'activitat.

El Graf M3, en canvi, està organitzat en 3 grups (un més que a M2) i només un està connectat amb els altres a través de la neurona inhibidora. Hi ha dos grups



més enllaçats per neurones excitadores que fan que augmenti l'activitat neuronal. La freqüència d'aquest tipus de xarxa és la més elevada (88'34).

En el Graf M1 també hi ha una freqüència elevada, amb un valor (87'50) que no és gaire inferior que el de M3. La neurona 5 de M1 només té efectes inhibidors sobre la neurona 4 i això no fa disminuir l'activitat de manera notable. A més, la neurona 4 tampoc està connectada simultàniament a cap altra neurona.

La manera com estan connectades les neurones entre elles és molt important i determina el funcionament de la xarxa. Aquests casos de xarxes de només 6 neurones han servit per veure els efectes excitadors i inhibidors de les connexions entre les neurones.

#### **4.2.2 XARXES DE 24 NEURONES. 80% EXCITADORES**

S'han vist els efectes de les connexions entre les neurones en xarxes petites. En aquest apartat analitzaré les simulacions en xarxes més grans, de 24 neurones, que permetran justificar si les hipòtesis inicials eren certes o falses. Per fer aquestes simulacions he treballat també amb els grafs M1, M2 i M3, però amb valors de la  $S$  de 0, 0'5, 1, 1'5 i 2 mA/cm<sup>2</sup>. Ho he fet amb diferents valors de la  $S$  perquè ara el que interessa és veure si a mesura que augmenta aquest valor hi ha més sincronització a la xarxa. També observaré si l'activitat augmenta per un valor més gran de  $S$ .

Cal tenir en compte que en les simulacions quan la força de les connexions és nul·la ( $S=0$ ) el tipus de xarxa no influeix ja que en aquest cas el que apareix al gràfic és l'activitat independent de les neurones. Així doncs, aquest gràfic serà el mateix als tres tipus de xarxes. A les figures 4.8, 4.9 i 4.10 hi ha representats els Grafs M1, M2 i M3 per fer simulacions de xarxes de 24 neurones amb el 80% d'excitadores. A la taula 4.11 apareixen els resultats de les simulacions. Els gràfics de mida més gran i les xarxes amb les respectives matrius es poden consultar a l'Annex II.

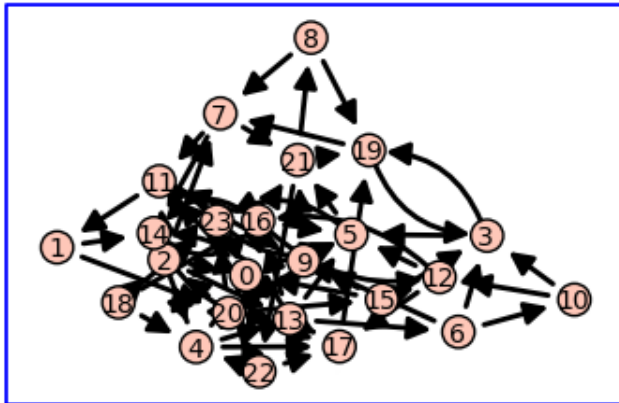


Figura 4.8: Graf M1, 24 neurones.

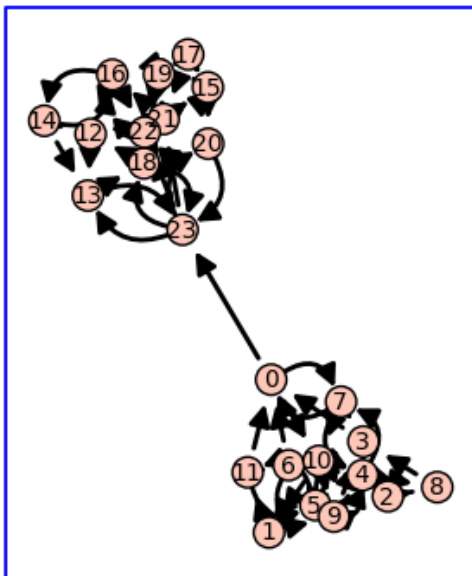


Figura 4.9: Graf M2, 24 neurones.

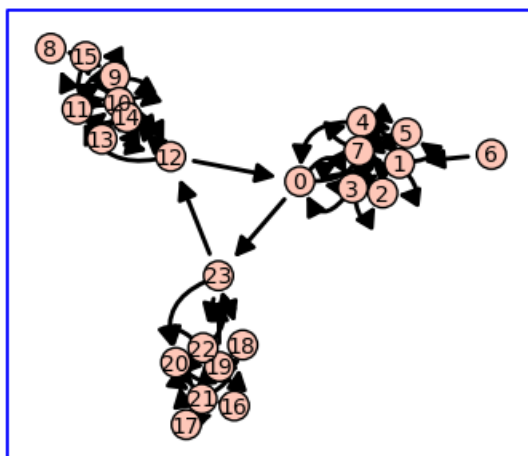
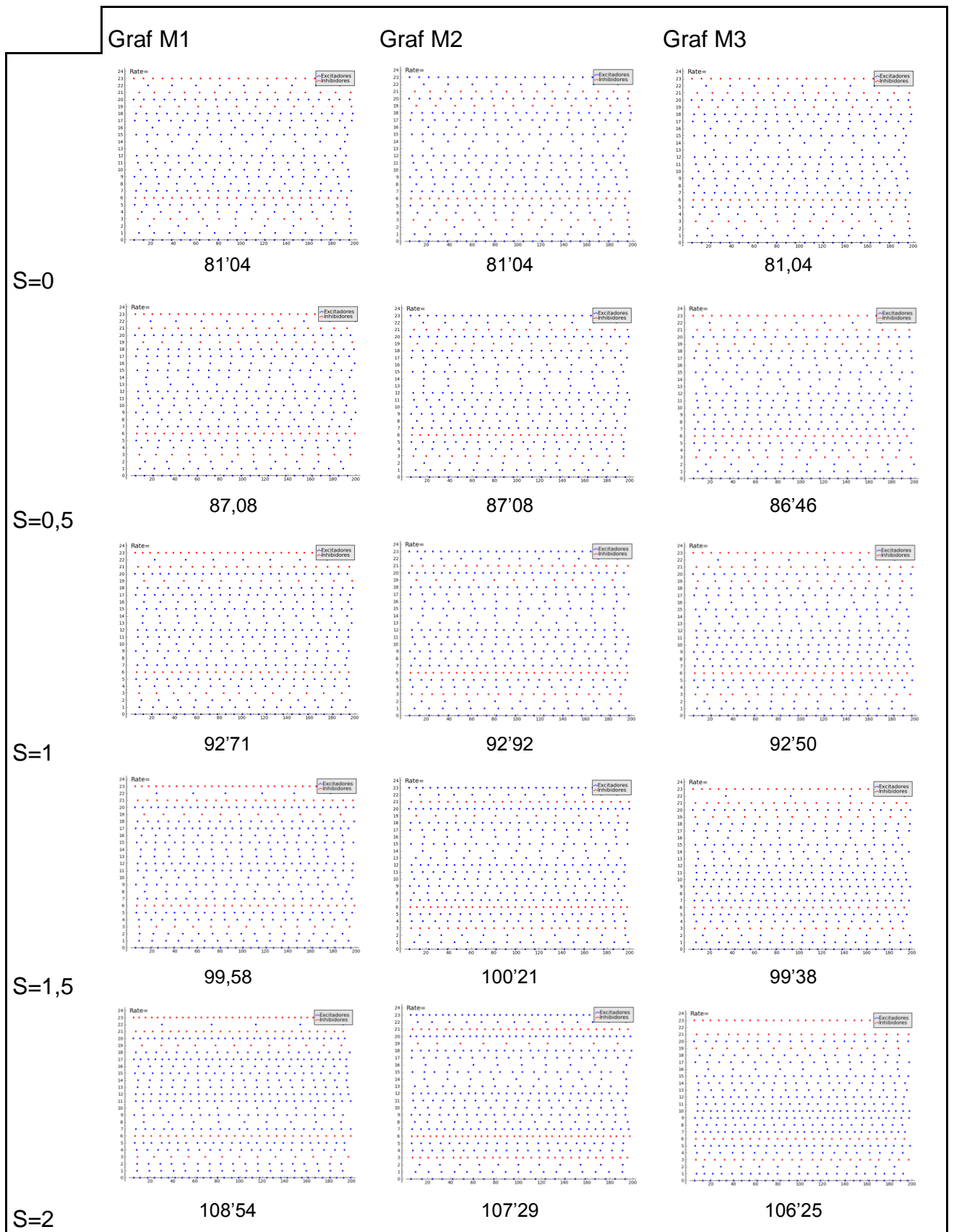


Figura 4.10: Graf M3, 24 neurones.



Taula 4.11

Pel que fa al grau d'activitat de la xarxa, als grafs M1 i M2 hi ha quasi la mateixa, mentre que al Graf M3 n'hi ha menys. El valor de la freqüència a M3, tot i això, és inferior, però semblant al de M1 i M2.

La neurona 23 del Graf M2 és excitadora, mentre que la mateixa neurona al Graf M3 és inhibidora. A tots dos grafs aquesta neurona és un *hub*. El fet que a M3 no sigui excitadora explica el valor més baix de freqüència de la xarxa. Si al Graf M2 aquesta neurona també fos excitadora no hi hauria tanta activitat.

Pel que fa a la sincronització, que és l'aspecte al que fan referència les hipòtesis, es pot observar que el Graf M1 està menys sincronitzat que M2 i M3. Concretament, al Graf M3 hi ha més sincronització. D'altra banda es mostra que a mesura que augmentem la força de les connexions ( $S$ ), la sincronització també augmenta ja que les neurones reaccionen més de pressa i l'efecte de les inhibidores és més important: al Graf M3, per exemple la neurona 22 està connectada de manera que rep el senyal que li envia la neurona 23, que és inhibidora. Aquesta neurona inicialment, quan la força de les connexions és nul·la, fa 9 *spikes* durant el temps que dura la simulació. Quan  $S=0,5$  la mateixa neurona fa 8 *spikes*, amb  $S=1$ , en fa 6. Llavors, quan  $S=1,5$  la neurona 22 fa només 3 *spikes* i, finalment, quan  $S=2$  no en fa cap. Per tant, és ben clar que a mesura que augmentem la força de les connexions els efectes d'excitació i inhibició s'aprecien més. Això també voldrà dir que la xarxa estarà més sincronitzada amb valors de la  $S$  més alts.

Després de fer l'anàlisi dels resultats i de repetir les simulacions moltes vegades cal repassar les hipòtesis inicials per comprovar si aquestes eren certes o falses:

La hipòtesi 1, que feia referència al tipus de xarxa, era falsa. Semblava que el més lògic era que si hi havia poques divisions a la xarxa aquesta seria més sincronitzada. Segons aquesta hipòtesi, al Graf M1 hi hauria d'haver més sincronització que als grafs M2 i M3, però els resultats demostren el contrari. Es veu clarament que si hi ha més *clusters* la xarxa funciona de manera més sincronitzada.

Per trobar una explicació a aquest fet se m'acut un exemple:

Imaginem que som en un institut i en un curs hi ha 24 alumnes que s'han de posar d'acord en algun aspecte. Serà difícil que aquests alumnes es posin d'acord si tracten el tema tots de cop en una mateixa aula sense ningú que posi ordre i que moderi la discussió. Si aquests 24 alumnes, en canvi, es troben dividits en dos grups de 12 alumnes, cada grup pot arribar a un acord i escollir un representant que es reuneixi amb el de l'altre grup. Llavors s'arribaria a un acord entre aquests representants igualment, de manera més fàcil. Si en lloc de dos grups, n'hi ha tres, també serà més fàcil posar-se d'acord perquè els alumnes serien els mateixos, però estarien més organitzats en grups encara més petits i representats per un sol alumne que es comunicaria amb els representants dels altres grups.

Si això s'aplica a les xarxes de neurones, es pot explicar perfectament que com més *clusters* tingui la xarxa, hi haurà més sincronització. Així doncs, un sistema de xarxes neuronals formades per diferents *clusters* és un sistema més ordenat que si no n'hi ha. La hipòtesi 1 era, com he dit, falsa.

La hipòtesi 2, en canvi, era certa. Aquesta feia referència a la força de les connexions.

A les gràfiques es veu clarament com a mesura que el valor de la  $S$  augmenta hi ha més sincronització. Això passa a tots els tipus de xarxa. L'explicació a aquest fet és que a mesura que augmenta aquesta força de les connexions entre neurones els efectes excitadors i inhibidors també prenen més importància.

### 4.2.3 XARXES DE 24 NEURONES INHIBIDORES

Per a les simulacions amb 24 neurones inhibidores he utilitzat els tipus de xarxa que apareixen a les figures 4.12, 4.13 i 4.14. També s'anomenen Graf M1, Graf M2 i Graf M3 i segueixen la mateixa estructura que els anteriors. Només han canviat les connexions del Graf M1. Les simulacions d'aquest apartat serviran per comprovar que en xarxes de neurones inhibidores hi ha molta menys activitat que en xarxes com les de l'apartat anterior i que, per tant, aquestes tenen un paper de control del ritme d'activitat en el cervell important. A la taula 4.15 hi ha els resultats de les simulacions. Els *raster plots* de mida més gran i les matrius de les xarxes també es poden consultar a l'Annex III.

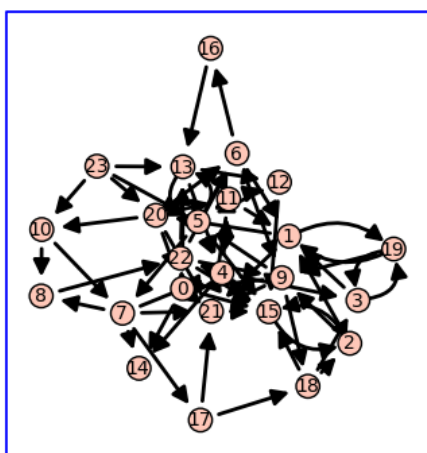


Figura 4.12: Graf M1.

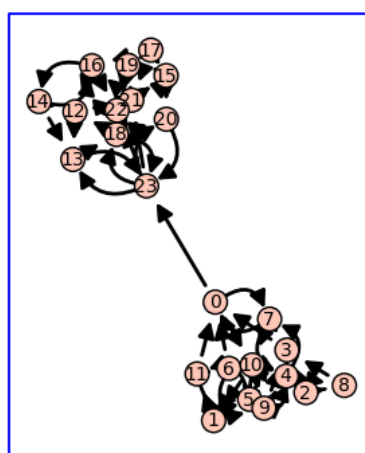


Figura 4.13: Graf M2.

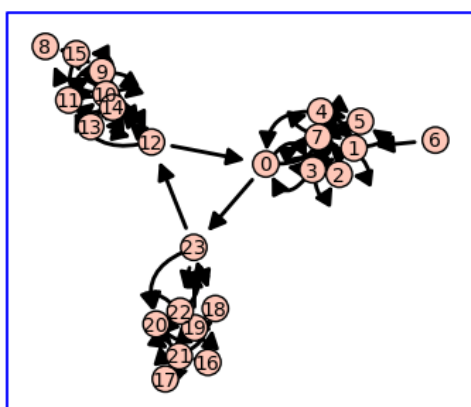
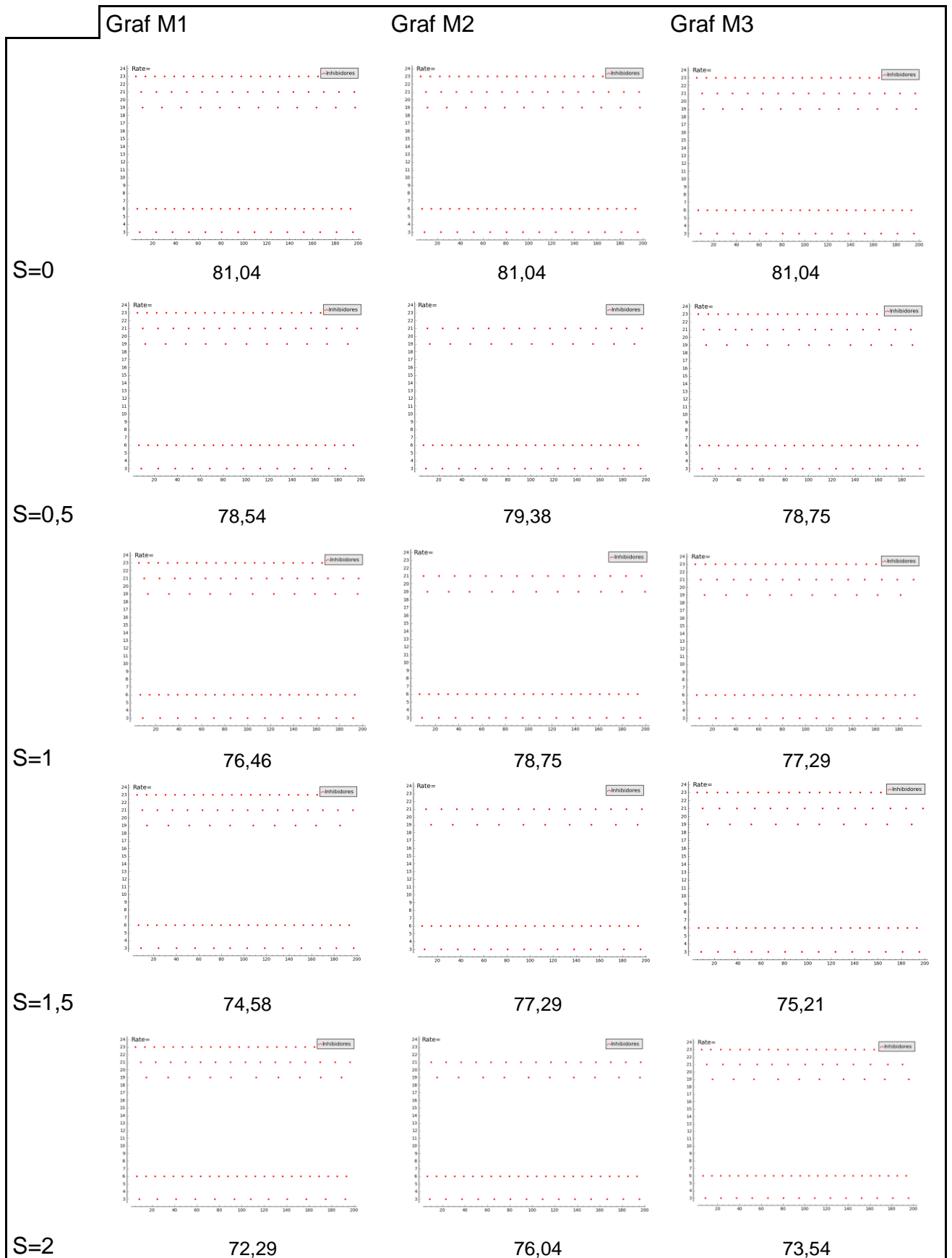


Figura 4.14: Graf M3.



Taula 4.15

A les xarxes de neurones inhibidores, com és lògic, hi ha menys activitat que a les xarxes on hi ha més neurones excitadores. S'entén perfectament la funció de reduir el ritme d'activitat neuronal en determinades zones del cervell que tenen aquests tipus de xarxa.

A les simulacions en veu com disminueix el valor de la freqüència a cada graf a mesura que augmentem la força de les connexions entre neurones. Això passa perquè, com s'ha vist anteriorment, cada vegada que augmenta la força de les connexions els efectes, en aquest cas inhibidors, que tenen unes neurones sobre les altres són més importants.

També es pot apreciar que al Graf M1 hi ha menys activitat que al Graf M2 i M3. Aquest fet estaria relacionat amb el fet que el Graf M1 no està format per dos o més *clusters*.

Una vegada fetes les simulacions i comentat els resultats, cal especificar que aquestes xarxes, tot i ésser força realistes, no ho són en la seva totalitat. Les raons per les quals això passa són aquestes:

- He treballat de manera que la força sinàptica sempre fos la mateixa i durés el mateix període de temps. Per tal que fos més realista s'haurien hagut de tenir en compte característiques especials dels tipus de neurones. Per exemple, podríem haver establert que una sinapsi excitadora té un temps característic de 3 a 5 ms mentre que una inhibidora el té d'uns 10 ms. Això potser faria canviar les propietats de sincronització.
- No he definit cap distància concreta entre les neurones de la xarxa. Si s'haguessin ordenat les neurones com si estiguessin en un teixit bidimensional i establert la connectivitat en funció de la distància entre neurones les simulacions haguessin estat més realistes.
- Finalment, si en lloc del model *Integrate and Fire* hagués utilitzat models més realistes biofísicament potser s'haguessin alterat lleugerament els temps de comunicació entre neurones degut a l'activitat dels canals iònics.



## CONCLUSIONS

El cervell és l'òrgan principal del sistema nerviós i el funcionament de les cèl·lules que el formen, les neurones, determina el nostre comportament. L'objectiu de la neurociència és descriure el funcionament i l'organització del sistema nerviós, sobretot del cervell humà. Actualment podem definir l'estructura de les neurones i sabem que estableixen connexions entre elles, tal com s'ha explicat al capítol 1. El que sabem, però, és només una petita part del que falta encara per conèixer i investigar.

Al capítol 2 he explicat que els experiments en electrofisiologia que es començaren a dur a terme a finals de segle XVIII van ser la base de la neurociència actual, ja que van permetre evolucionar cap al desenvolupament de noves tècniques d'investigació en aquest camp i, a partir de llavors, s'han anat descobrint aspectes importants del funcionament de les neurones i les seves connexions. Durant la primera meitat del segle XX es van produir també grans avanços en l'estudi del cervell i en el desenvolupament de tecnologia necessària per aquest estudi.

Tot aquest desenvolupament de l'electrofisiologia també ha permès elaborar models matemàtics molt importants que faciliten l'estudi de la neurociència i permeten entendre millor el que s'estudia. El model matemàtic de l'activitat neuronal més important és el de Hodgkin i Huxley, explicat també al capítol 2. Amb l'elaboració d'aquesta part del treball m'he adonat de la gran importància que tenen les matemàtiques en totes les disciplines científiques i, especialment, en la neurociència. Les matemàtiques permeten ordenar coneixements i plantejar i resoldre situacions que ajuden a entendre millor l'objecte de coneixement. Totes els experiments i principis anunciats per les ciències empíriques com la física, la química i la biologia tenen més credibilitat i queden demostrats amb seguretat quan les matemàtiques intervenen.

En el camp de la neurociència, Hodgkin i Huxley van ser els primers a definir el comportament de les neurones matemàticament, establint una sèrie d'equacions diferencials. A partir d'aquest complex model, se n'han elaborat d'altres de més senzills i simplificats, però que permeten experimentar simulant l'activitat neuronal. Tot això ha estat gràcies als avenços en tècniques experimentals i d'altres disciplines on també la matemàtica ha intervingut prèviament.

La part experimental del treball, corresponent al capítol 3, ha servit per posar en pràctica i veure personalment els conceptes explicats a la part teòrica. Poder accedir i participar en els experiments del laboratori m'ha ajudat a entendre millor els conceptes de fisiologia de neurones apresos prèviament. A IDIBAPS, a més d'aprendre més sobre neurociència, he après els mètodes de treball en un laboratori d'electrofisiologia, així com el protocol que cal seguir a l'hora de realitzar experiments. He vist també que l'estudi de la neurociència és molt ampli i comprèn moltes disciplines diferents. He après que la neurociència és física, química, matemàtiques, biologia, genètica, medicina, psicologia, informàtica i, fins i tot, filosofia. D'altra banda, alguns dels textos que he consultat per la redacció de l'informe estan en anglès i al laboratori també vaig haver d'utilitzar aquest idioma per comunicar-me amb algunes persones que formaven part de l'equip d'investigació procedents d'universitats d'Estats Units, Alemanya i França. Això ha comportat una pràctica valuosa i molt interessant en aquesta llengua.

L'últim capítol del treball m'ha permès experimentar amb xarxes neuronals diferents i investigar un problema plantejat inicialment, posant en pràctica el mètode científic.

Actualment es fan moltes simulacions d'aquest tipus per investigar problemes relacionats amb l'activitat neuronal de manera professional. El que he fet ha estat una petita aproximació d'aquestes simulacions. A partir del coneixement que les neurones s'agrupen formant diferents tipus de xarxes dins el cervell, m'he plantejat d'investigar quins tipus de xarxes estan més sincronitzades i a

quines hi ha més activitat. Aquestes simulacions m'han permès visualitzar els efectes de les connexions entre neurones i diferenciar clarament les neurones excitadores de les inhibidores, explicades breument al capítol 1.

Després de la realització de l'experiment he comprovat que una de les hipòtesis inicials (la número 1) era falsa. Això m'ha permès augmentar la meua capacitat de reflexió ja que, després de repetir moltes vegades l'experiment, he hagut de trobar una explicació a aquest fet.

L'habilitat formativa més important que he adquirit amb l'elaboració del treball és la capacitat de connectar coneixements de diverses disciplines tot estructurant-los i cohesionant-los correctament.

Penso que he assolit l'objectiu de caràcter formatiu que ha de tenir qualsevol treball de recerca perquè l'aprenentatge tant a nivell teòric com pràctic i l'enriquiment personal que m'ha suposat treballar aquest tema, em serà útil de ben segur en els meus estudis posteriors.

## AGRAÏMENTS

Vull agrair la confiança i l'ajuda de la Teresa Font, professora de matemàtiques de l'Institut Monstacopa i tutora del treball.

M'agradaria destacar i agrair molt al professor de Matemàtica Aplicada de la Universitat Politècnica de Catalunya Toni Guillamon, sense el qual aquest treball no hauria estat possible. M'ha ajudat a encaminar el meu treball, m'ha donat consell i m'ha ofert la possibilitat de fer les pràctiques al laboratori. M'agradaria donar-li les gràcies per la seva paciència, dedicació i interès des de l'inici fins al final del treball. Li dono també les gràcies per haver-me introduït en el món de la neurociència.

Per la realització de l'apartat de registre d'activitat cerebral al laboratori, voldria agrair a la Dra. en Neurociències Mavi Sánchez-Vives, responsable de l'àrea de Neurociència de Sistemes a IDIBAPS, a Barcelona, haver-me donat l'oportunitat de veure i participar en els experiments explicats al treball.

Dono les gràcies a la Mavi i a tots els membres de l'equip del laboratori, especialment a la Beatriz Rebollo, la Patrícia Castaño, la Julia Weinert i en Diego López, que em van explicar detalladament els experiments que estaven duent a terme i em van proporcionar informació per completar el meu treball.

Gràcies també a la meva família per acompanyar-me i donar-me suport en tot moment.

## BIBLIOGRAFIA

Godall Castell, Maria; *Biologia humana, Fonaments biològics per a Diplomatures de la Salut*. Ed. Pòrtic; 2005.

Gartner, Leslie P.; Hiatt, James L.; Sturm, Judy M.; *Temas clave. Biología celular e histología*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 5a ed. 2007.

Curtis, Helena; Barnes, N. Sue; Schnek, Adriana; Flores, Graciela; *Invitación a la Biología*. Ed. Medica Panamericana. 6a ed. 2006.

Purves, Dale; Augustine, George J.; [Fitzpatrick](#), David; Hall; Lamantla; McNamara; Williams; *Neurociencia*. Ed. Medica Panamericana. 3a ed. 2008.

Guillamon, Toni; *Una introducció a les matemàtiques de l'activitat neuronal*. Butlletí de la Societat Catalana de Matemàtiques Vol. 19, núm. 2, 25-45, 2004.

Bekkers, John M et al; *The Axon Guide for Electrophysiology and biophysics laboratory techniques*. Molecular Devices. 2008.

Society for Neuroscience; *Brain facts* (2012).

Nelson, Mark; Rinzel, John; *The Hodgkin-Huxley Model, chapter 4*. Univ. of Illinois / NIH. 2008.

<http://www.idibaps.org/recerca/708/neurociencia-de-sistemes>

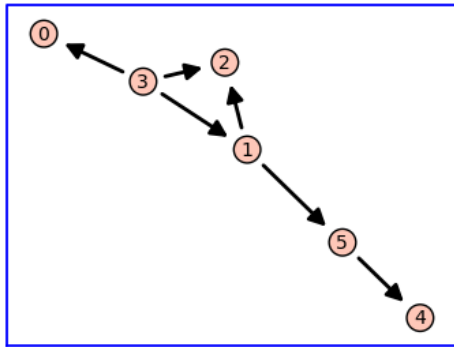
<http://www.sanchez-vives.org/>

# **ANNEXOS**

# ANNEX I

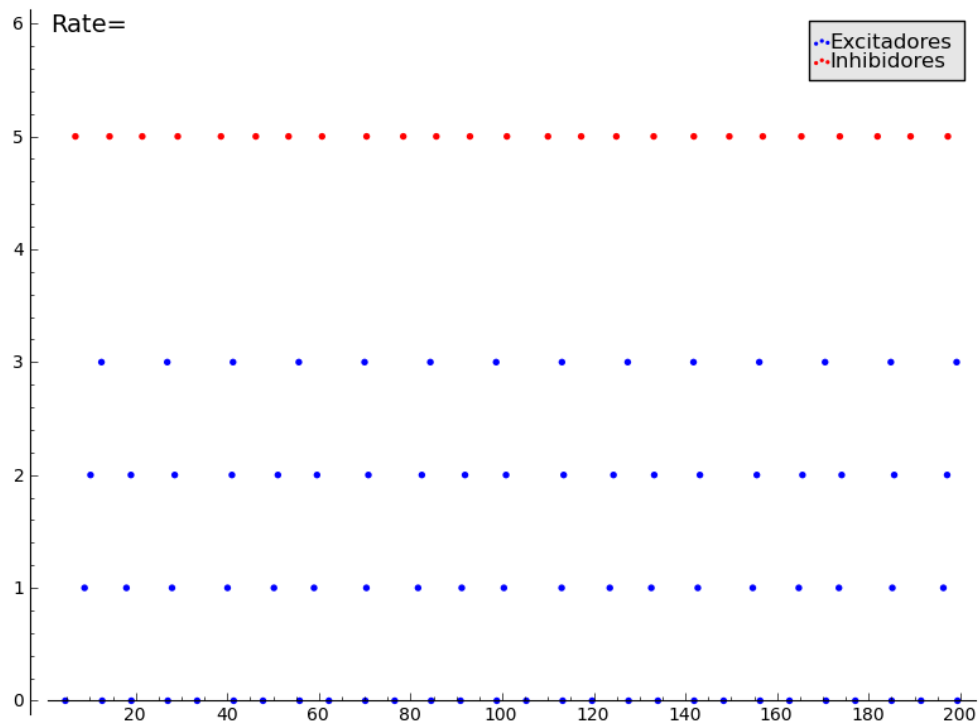
## Graf M1

A la matriu hi ha indicades les connexions entre les neurones de la xarxa.



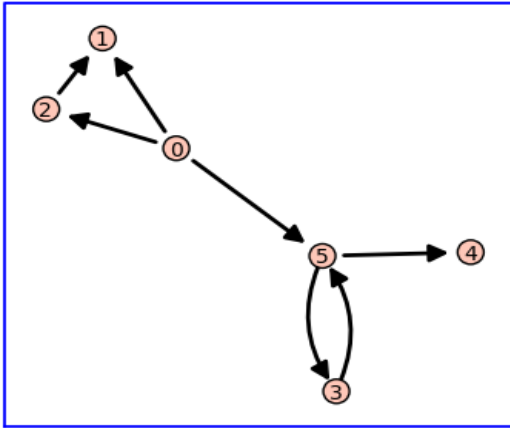
0	0	0	0	0	0
1	0	1	0	0	1
2	0	0	0	0	0
3	1	1	1	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	0

A sota cada *raster plot* apareix informació relacionada amb el tipus de xarxa i la força de les connexions entre les neurones que la formen. També hi ha indicat el valor de la freqüència, que és una mitjana i equival a  $(spikes \cdot 1000 \text{ ms})/ns$ .

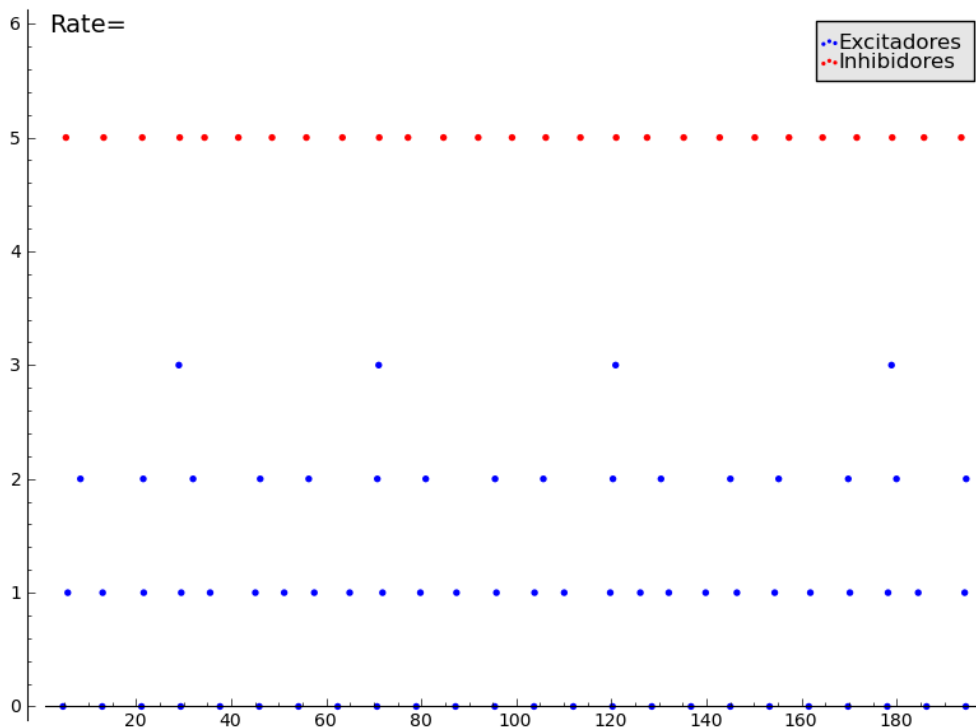


Graf M1, 6 neurones, 80% excitadores, S=5  
 Freqüència: 87,5000000000000

## Graf M2



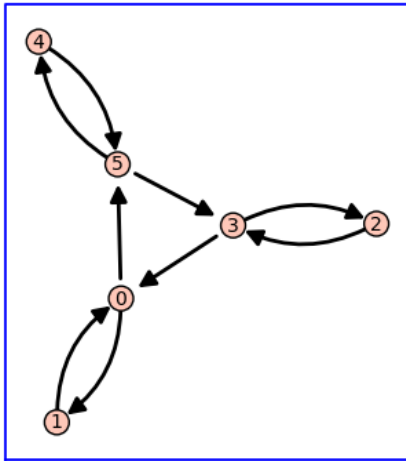
$\alpha_0$	1	1	0	0	1	0
$\beta_1$	0	0	0	0	0	0
$\beta_2$	0	1	0	0	0	0
$\beta_3$	0	0	0	0	0	1
$\beta_4$	0	0	0	0	0	0
$\beta_5$	0	0	0	0	0	0
$\beta_6$	0	0	1	1	0	0



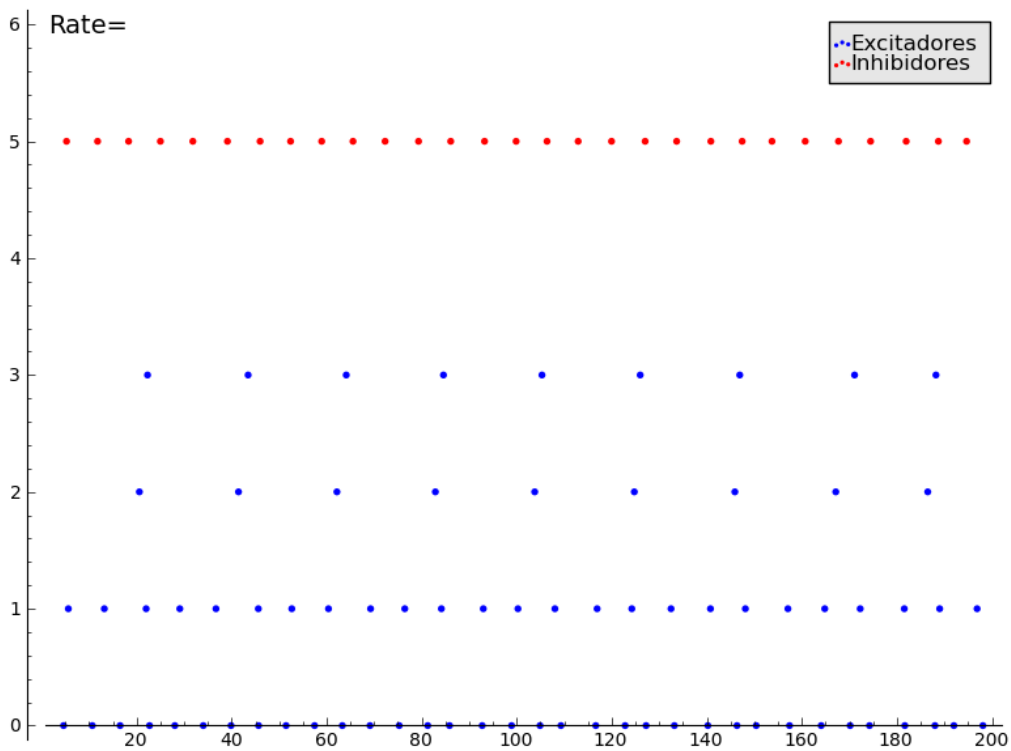
Graf M2, 6 neurones, 80% excitadores, S=5  
 Frequência: 80,83333333333333



# Graf M3



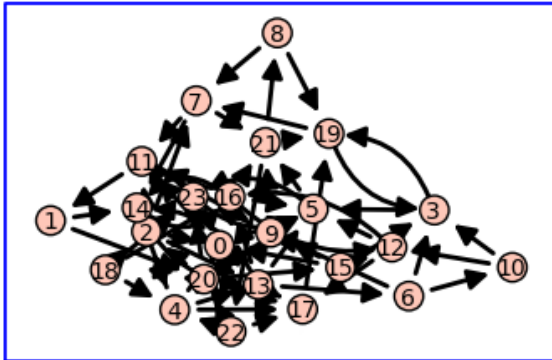
æ	0	1	0	0	0	1	ö
ç	1	0	0	0	0	0	÷
ç	0	0	0	1	0	0	÷
ç	1	0	1	0	0	0	÷
ç	0	0	0	0	0	1	÷
ç	0	0	0	1	1	0	÷



Graf M3, 6 neurones, 80% excitadores, S=5  
 Freqüència: 88,33333333333333

## ANNEX II

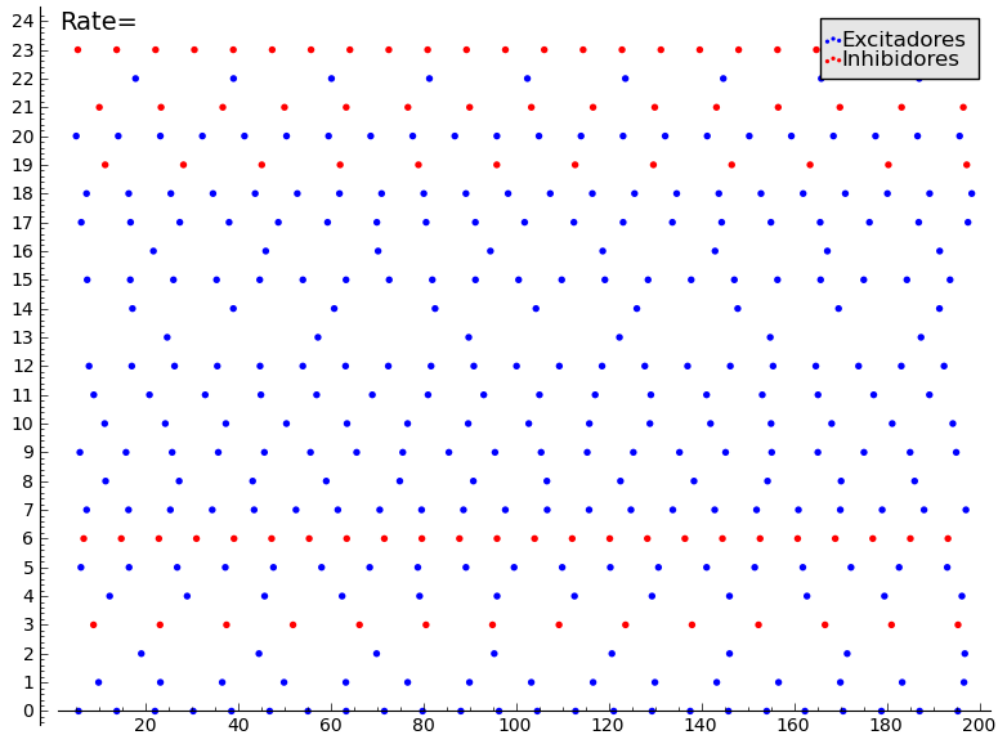
## Graf M1



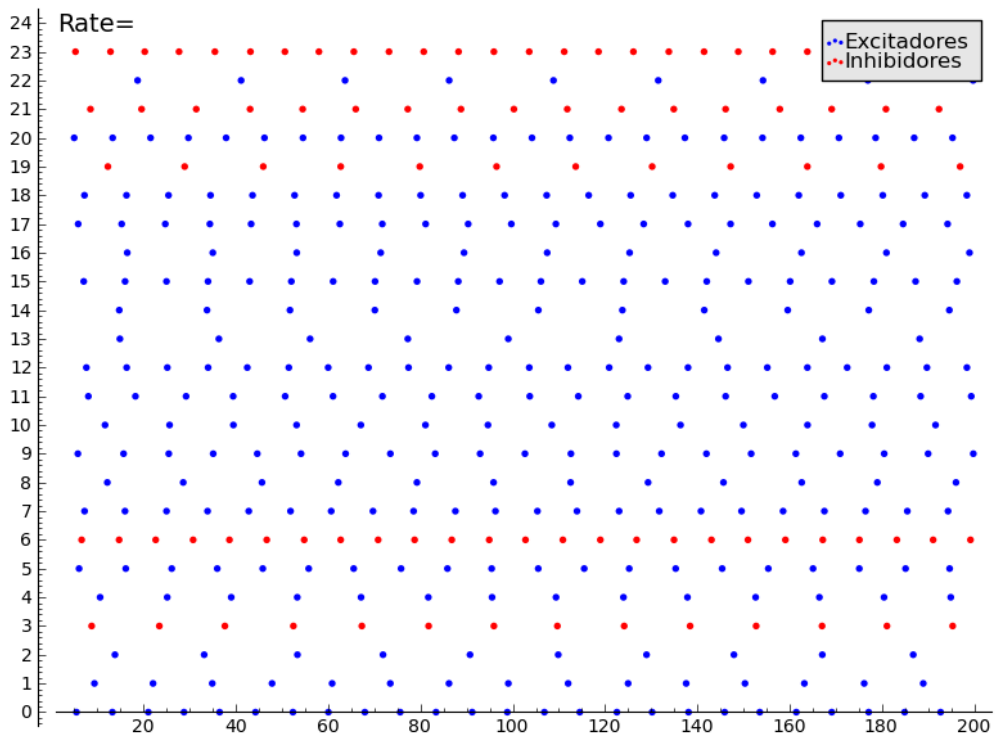
Matriu del Graf M1:

0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

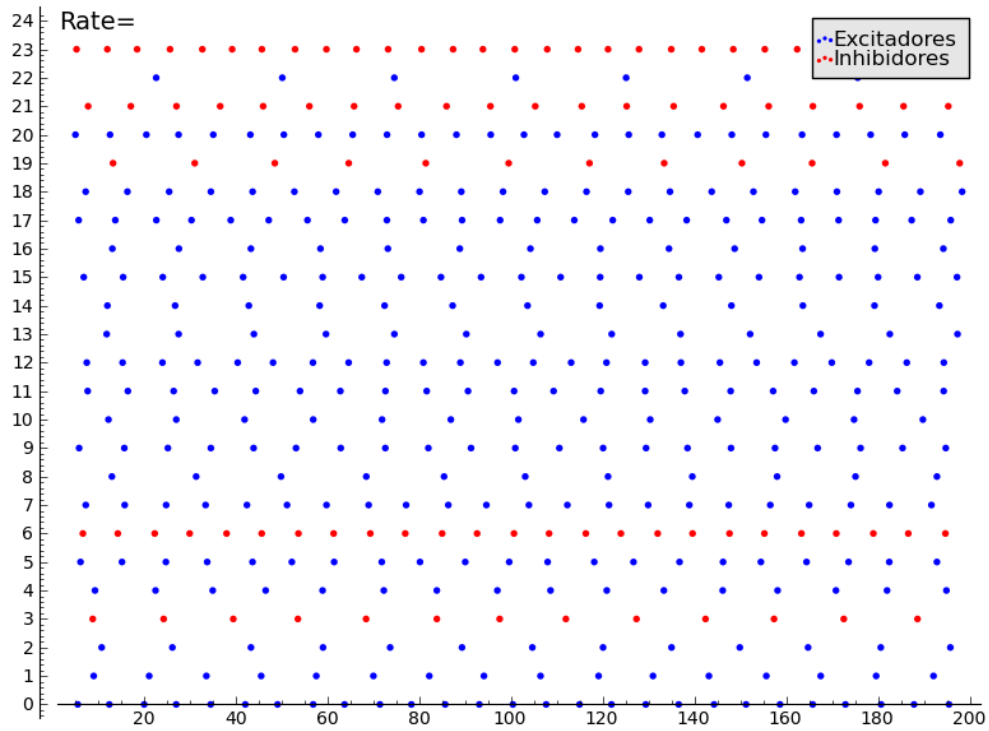
A la matriu es visualitzen les connexions entre les neurones de la xarxa. El número 1 indica que una neurona determinada estableix connexions amb la neurona corresponent.



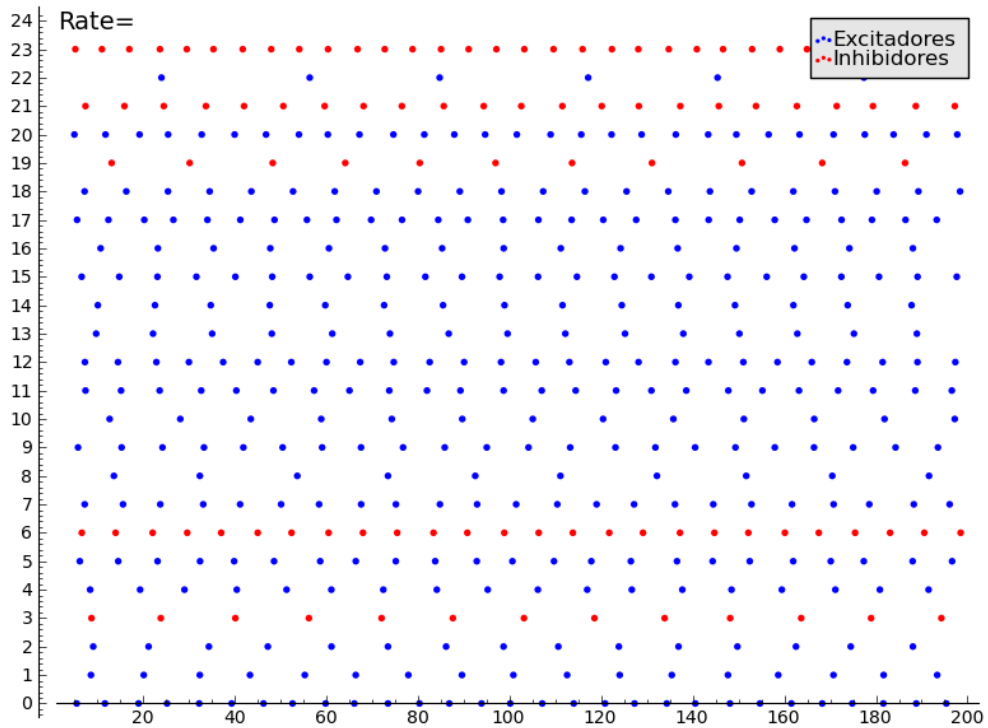
Graf M1, 24 neurones, 80% excitadores,  $S=0$   
 Freqüência: 81,0416666666667



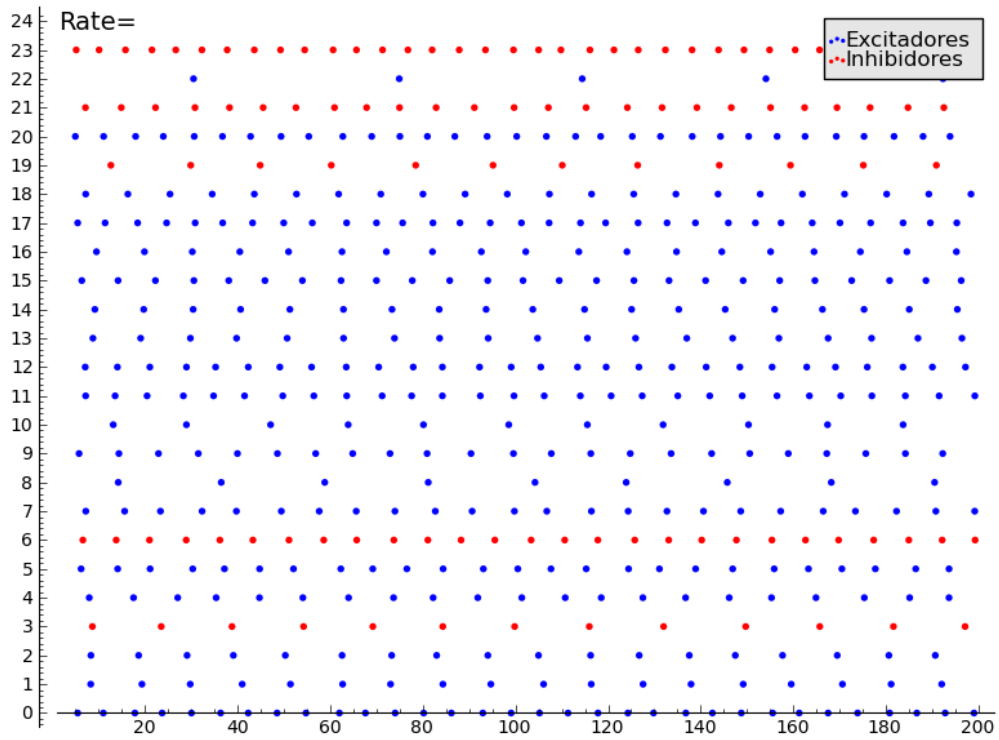
Graf M1, 24 neurones, 80% excitadores,  $S=0,5$   
 Freqüência: 87,0833333333333



Graf M1, 24 neurones, 80% excitadores, S=1  
 Freqüència: 92,70833333333333

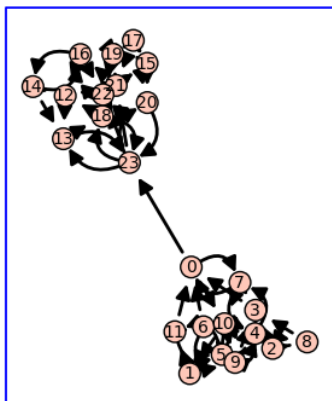


Graf M1, 24 neurones, 80% excitadores, S=1,5  
 Freqüència: 99,58333333333333



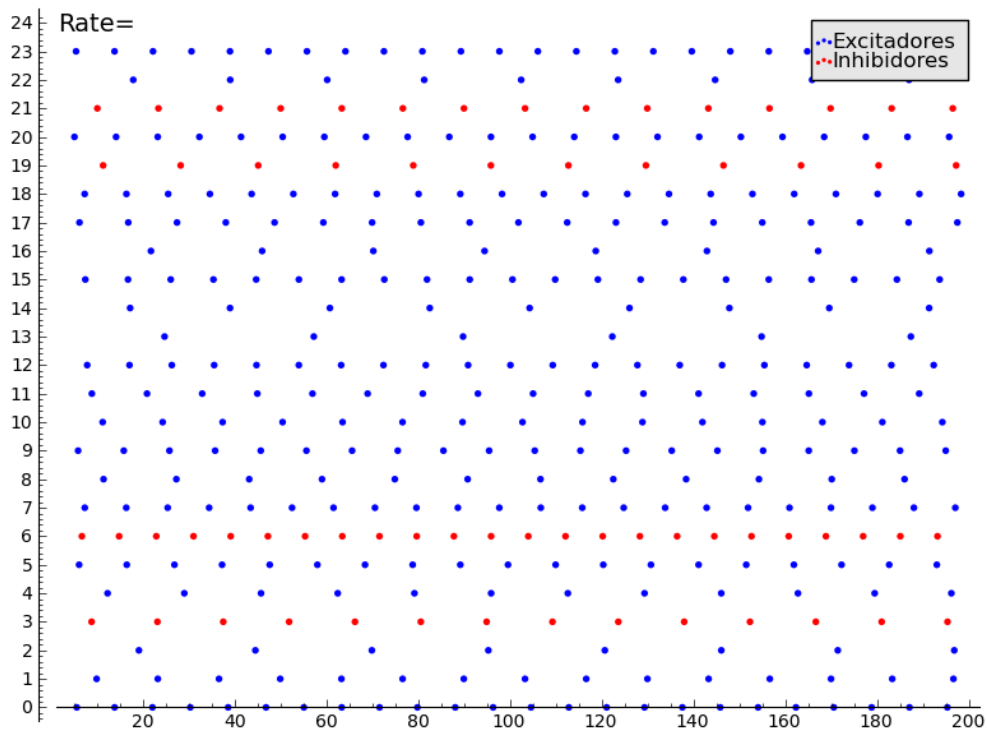
Graf M1, 24 neurones, 80% excitadores, S=2  
 Freqüència: 108,541666666667

## Graf M2

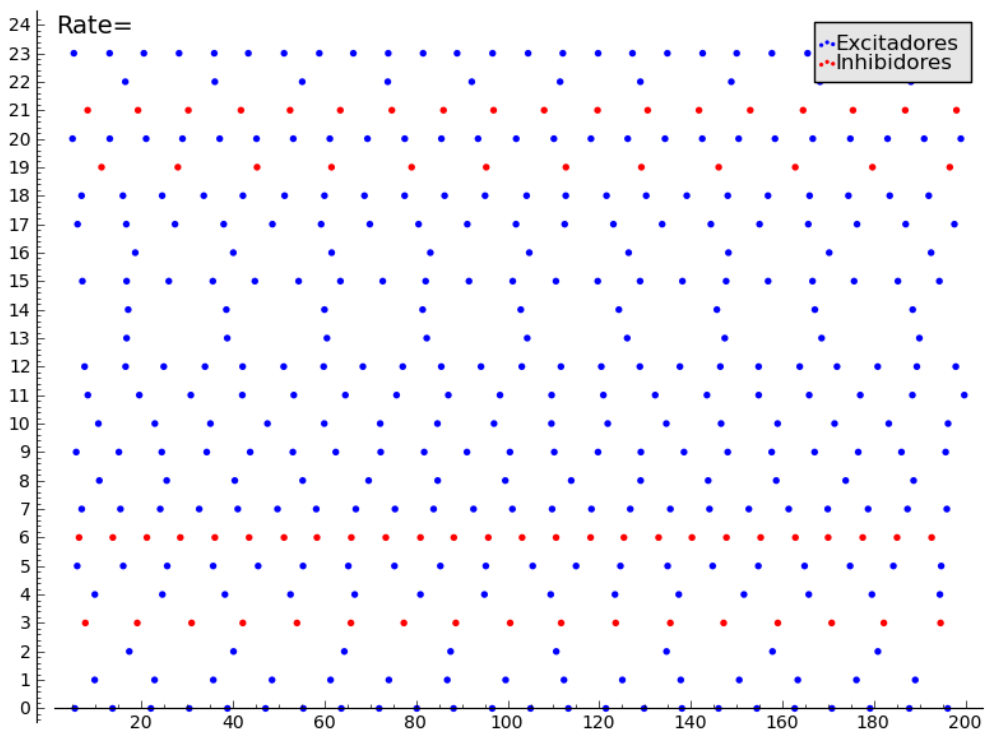


Matriu del Graf M2:

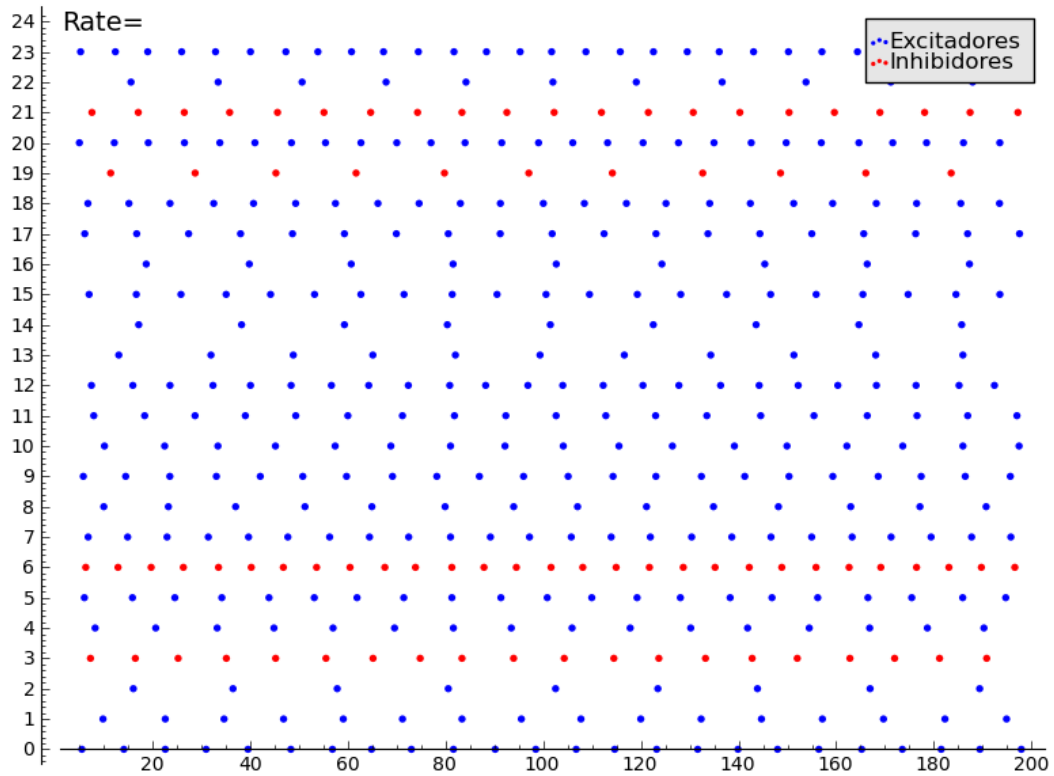
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



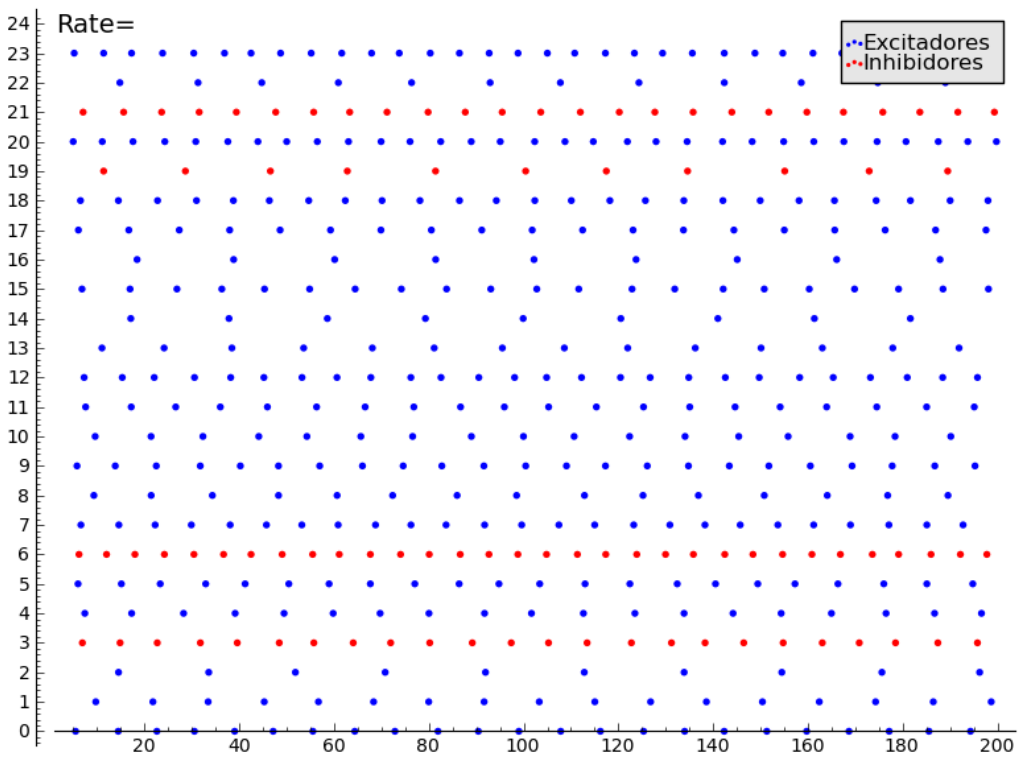
Graf M2, 24 neurones, 80% excitadores, S=0  
 Freqüència: 81,0416666666667



Graf M2, 24 neurones, 80% excitadores, S=0,5  
 Freqüència: 87,0833333333333

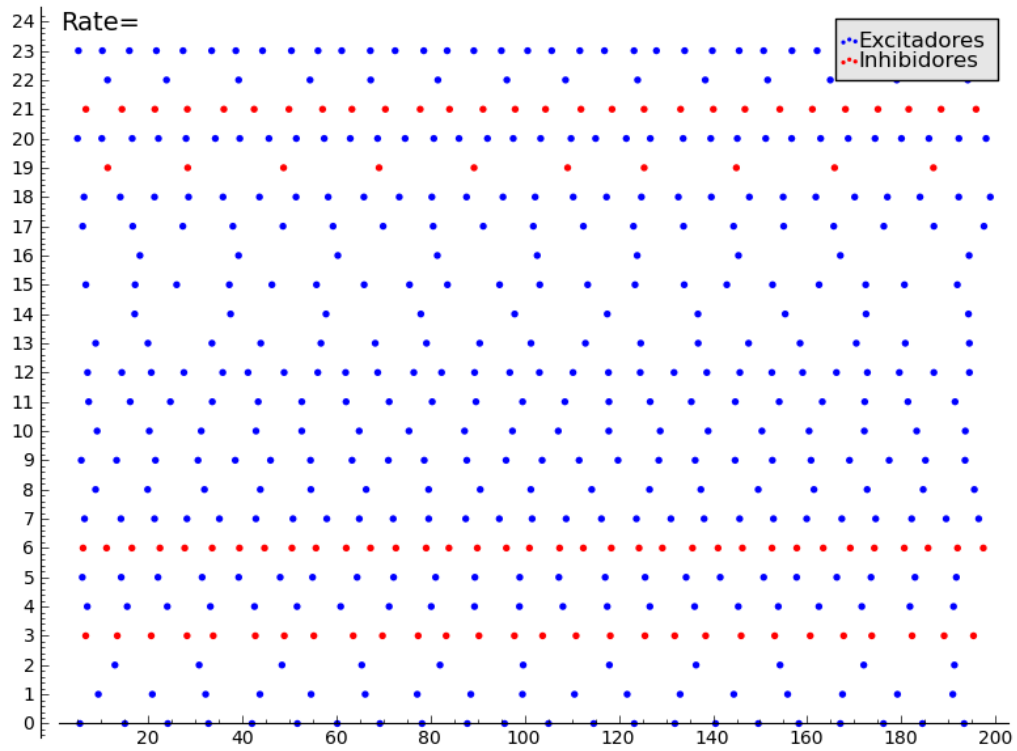


Graf M2, 24 neurones, 80% excitadores, S=1  
 Freqüència: 92,916666666667



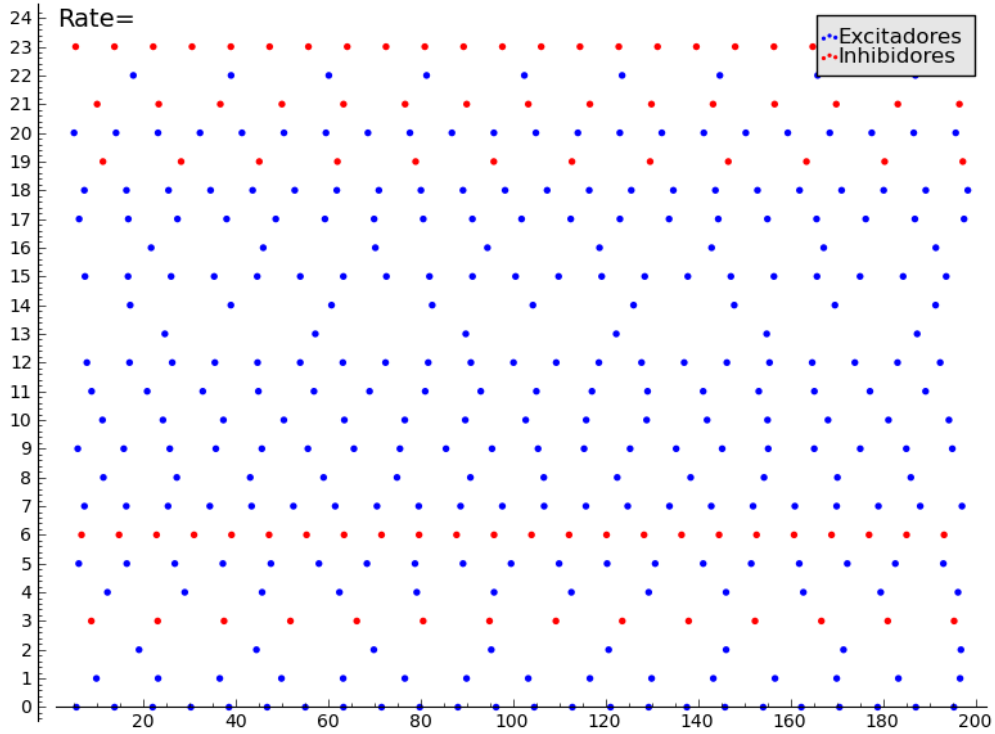
Graf M2, 24 neurones, 80% excitadores, S=1,5  
 Freqüència: 100,208333333333



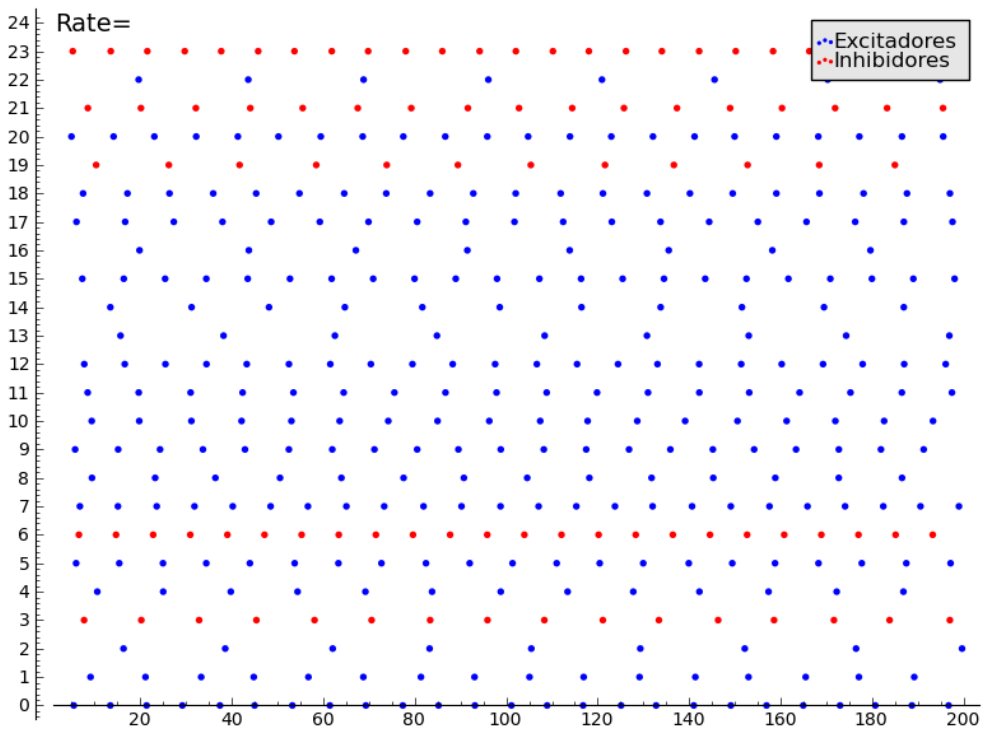


Graf M2, 24 neurones, 80% excitadores, S=2  
 Freqüència: 107,291666666667

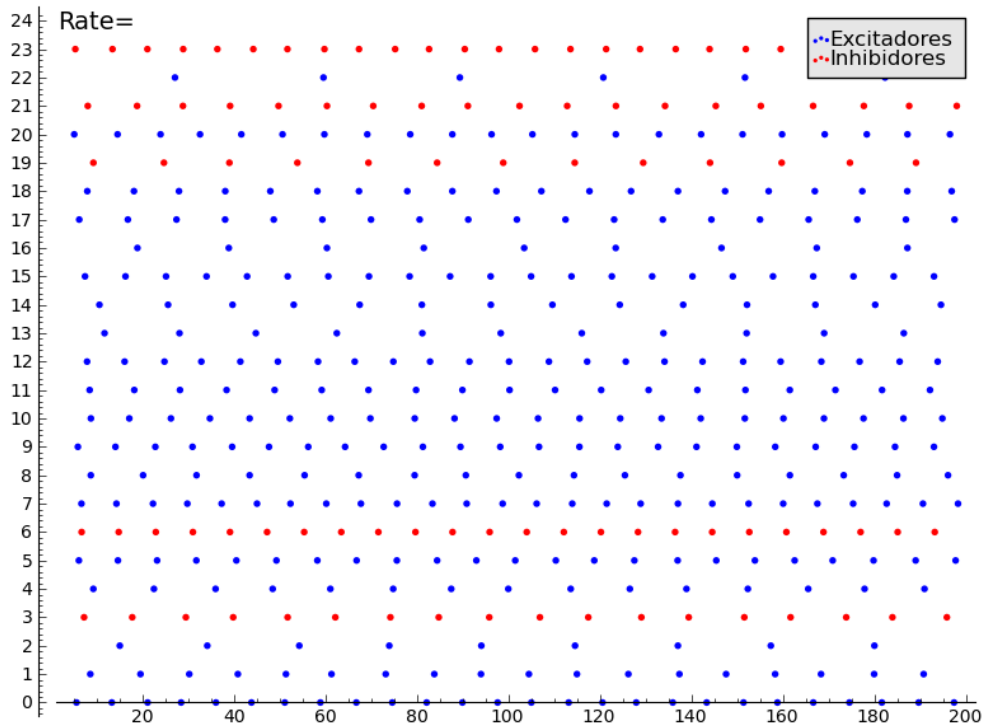




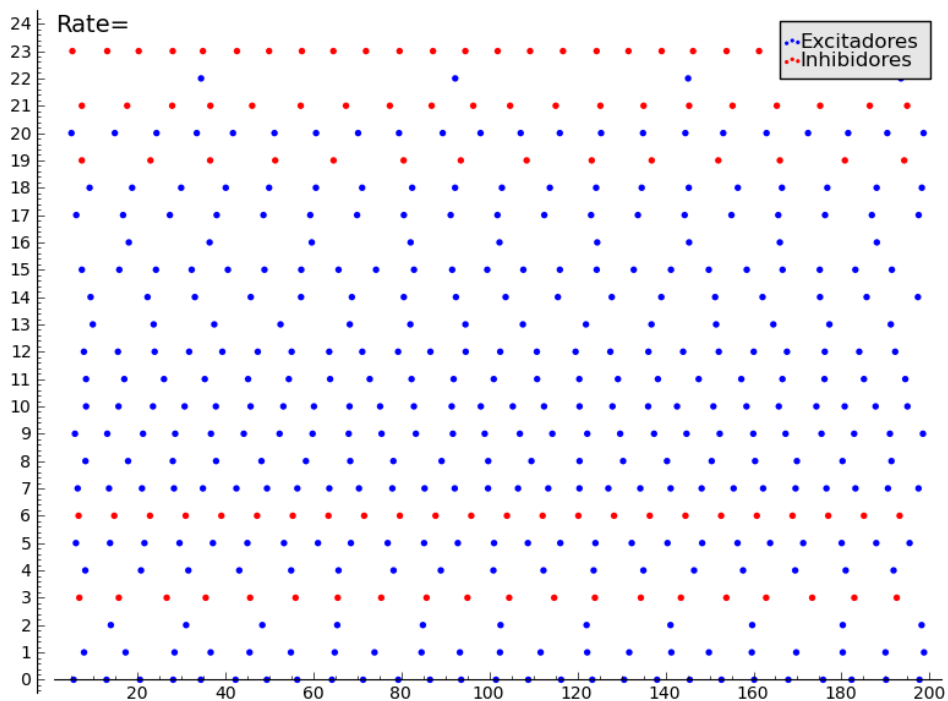
Graf M3, 24 neurones, 80% excitadores,  $S=0$   
 Freqüència: 81,0416666666667



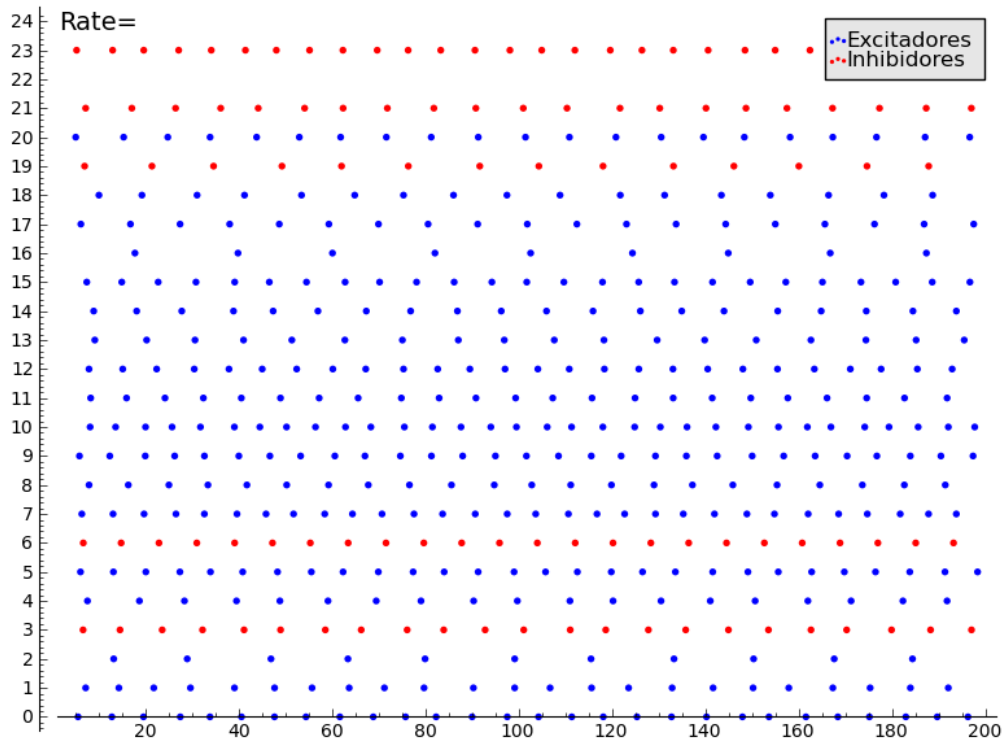
Graf M3, 24 neurones, 80% excitadores,  $S=0,5$   
 Freqüència: 86,4583333333333



Graf M3, 24 neurones, 80% excitadores, S=1  
 Freqüència: 92,500000000000



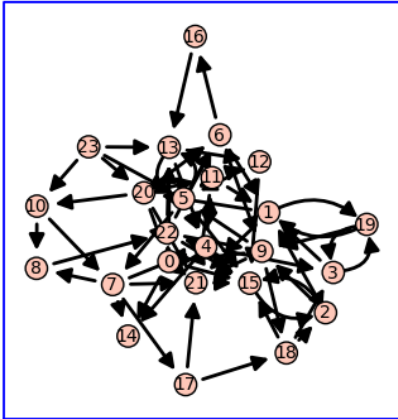
Graf M3, 24 neurones, 80% excitadores, S=1,5  
 Freqüència: 99,375000000000



Graf M3, 24 neurones, 80% excitadores, S=2  
 Freqüència: 106,250000000000

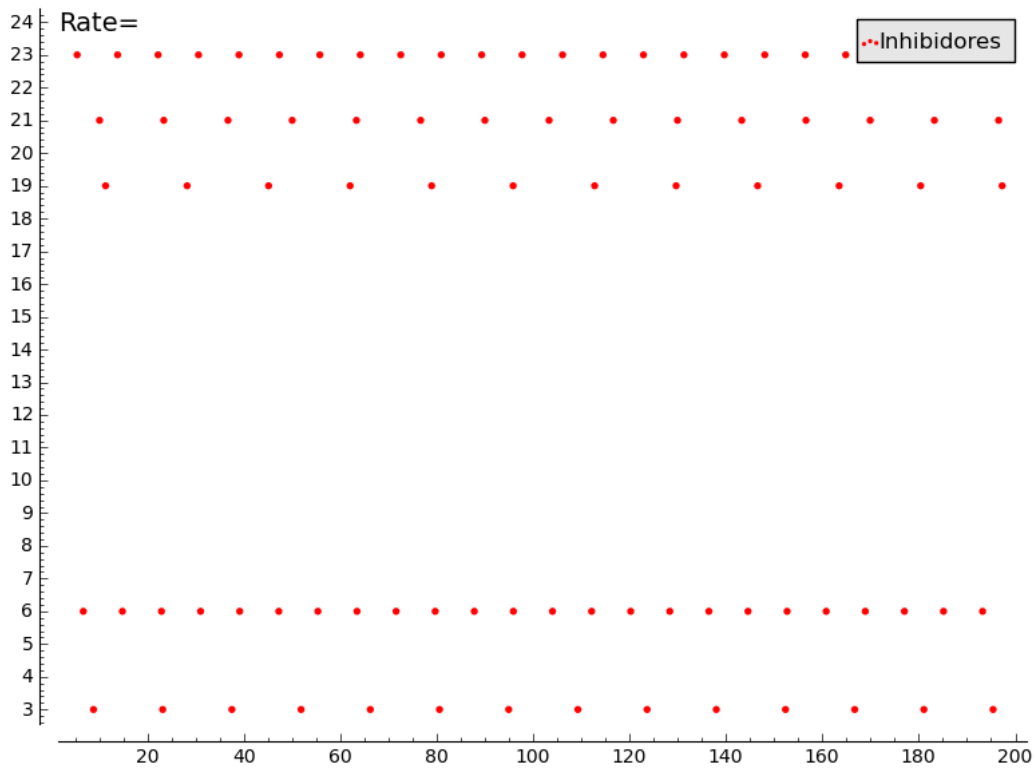
# ANNEX III

## Graf M1

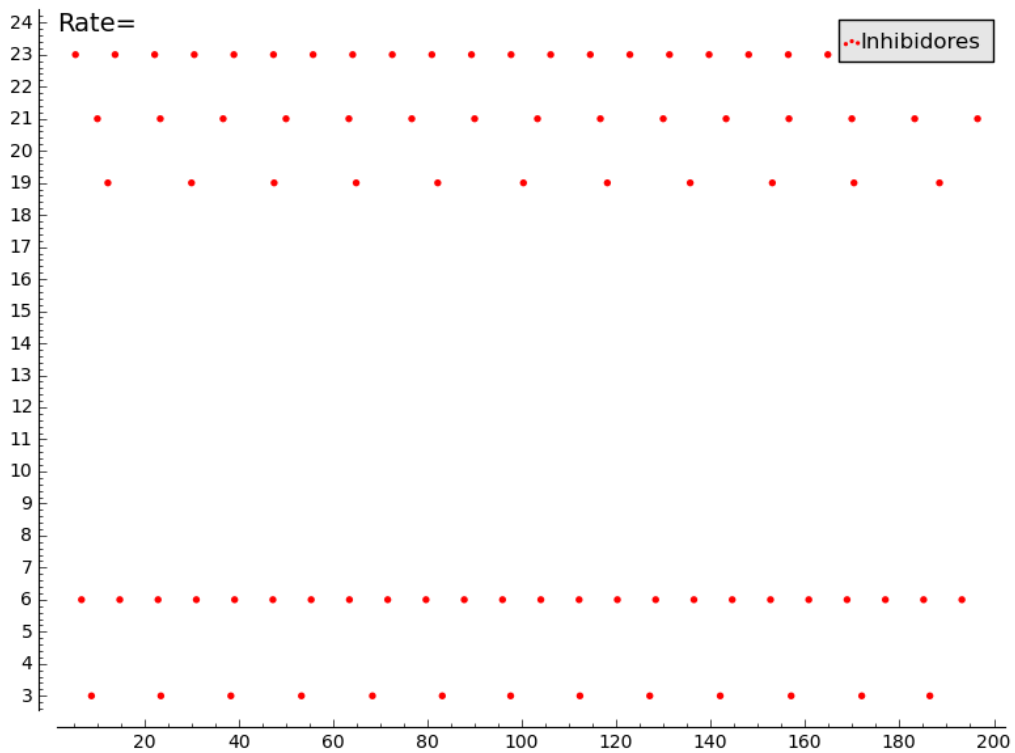


Matriu del Graf M1:

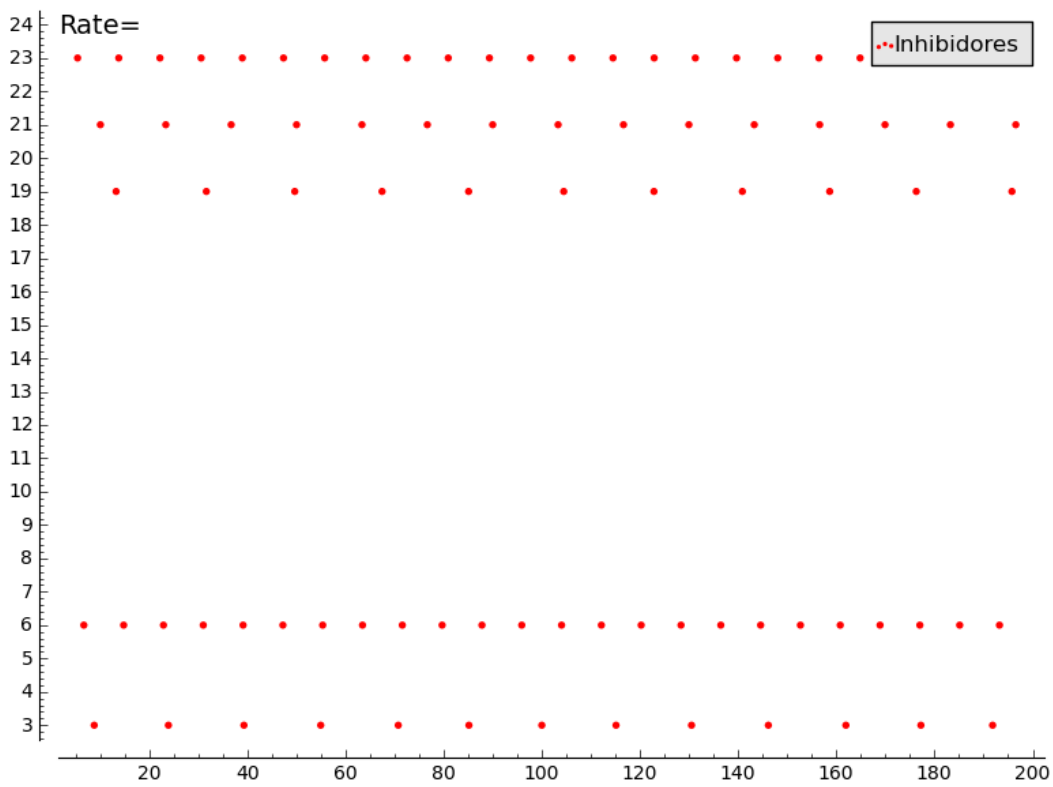
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0		
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
5	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



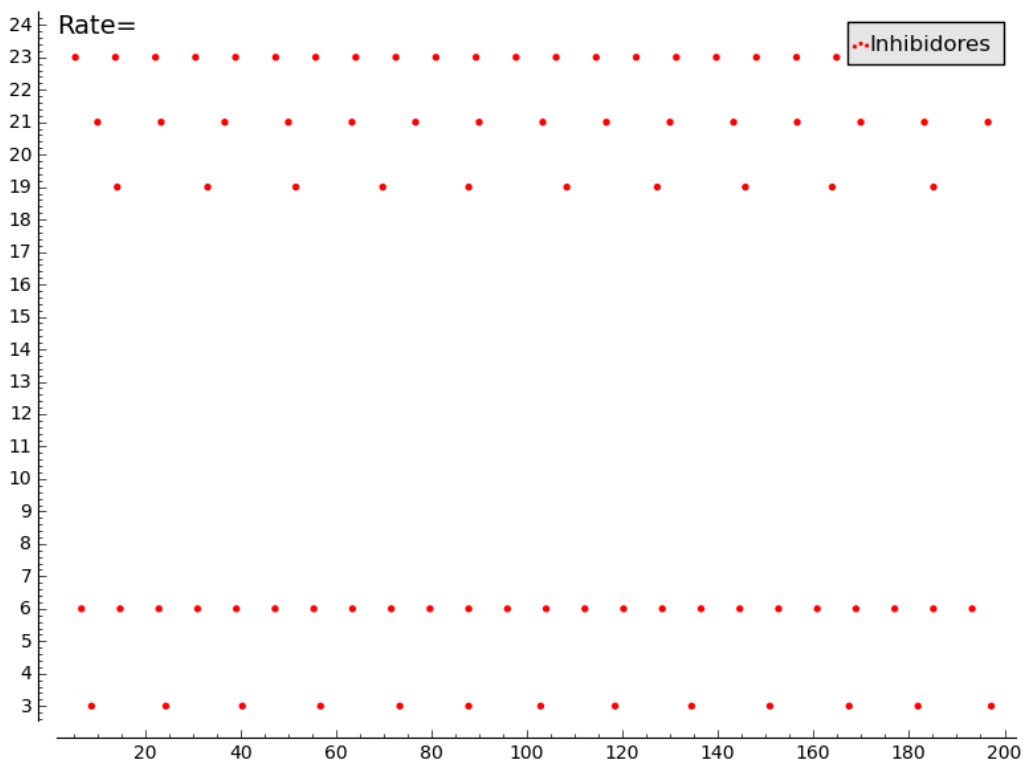
Graf M1, 24 neurones, totes inhibidores, S=0  
 Freqüència: 81,0416666666667



Graf M1, 24 neurones, totes inhibidores, S=0,5  
 Freqüència: 78,5416666666667

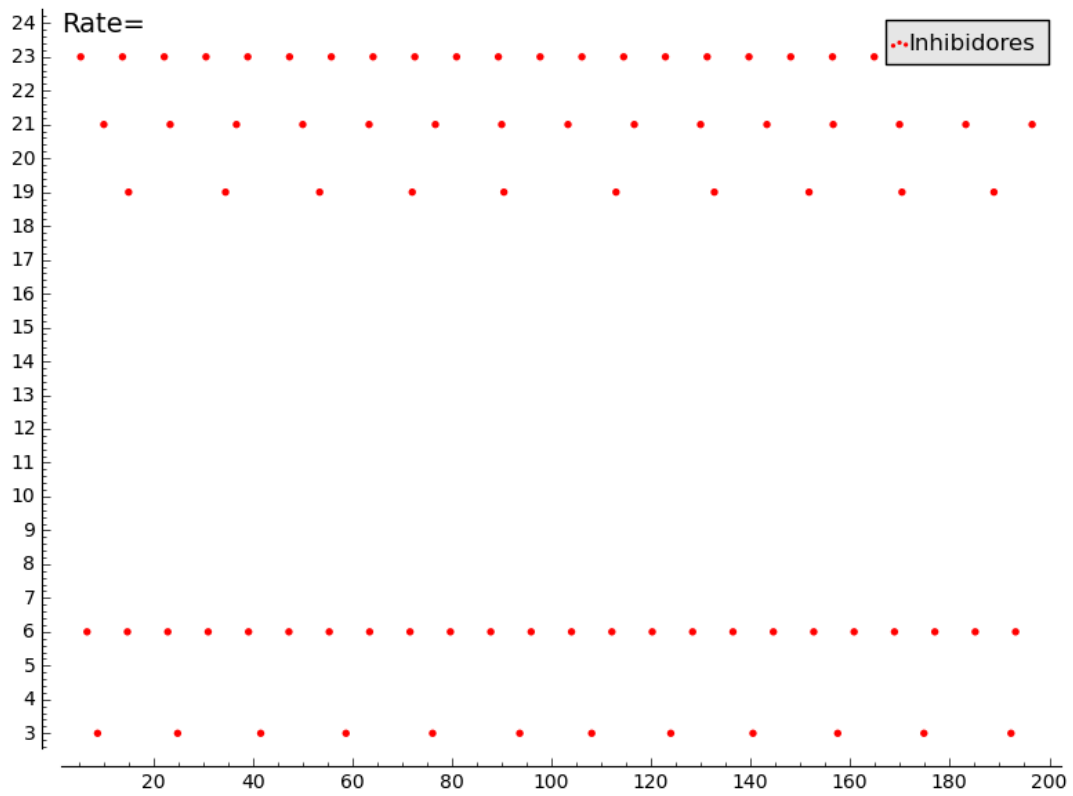


Graf M1, 24 neurones, totes inhibidores, S=1  
 Freqüència: 76,45833333333333



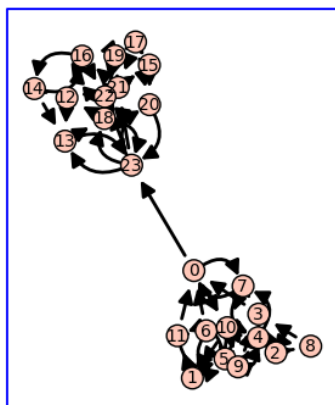
Graf M1, 24 neurones, totes inhibidores, S=1,5  
 Freqüència: 74,58333333333333





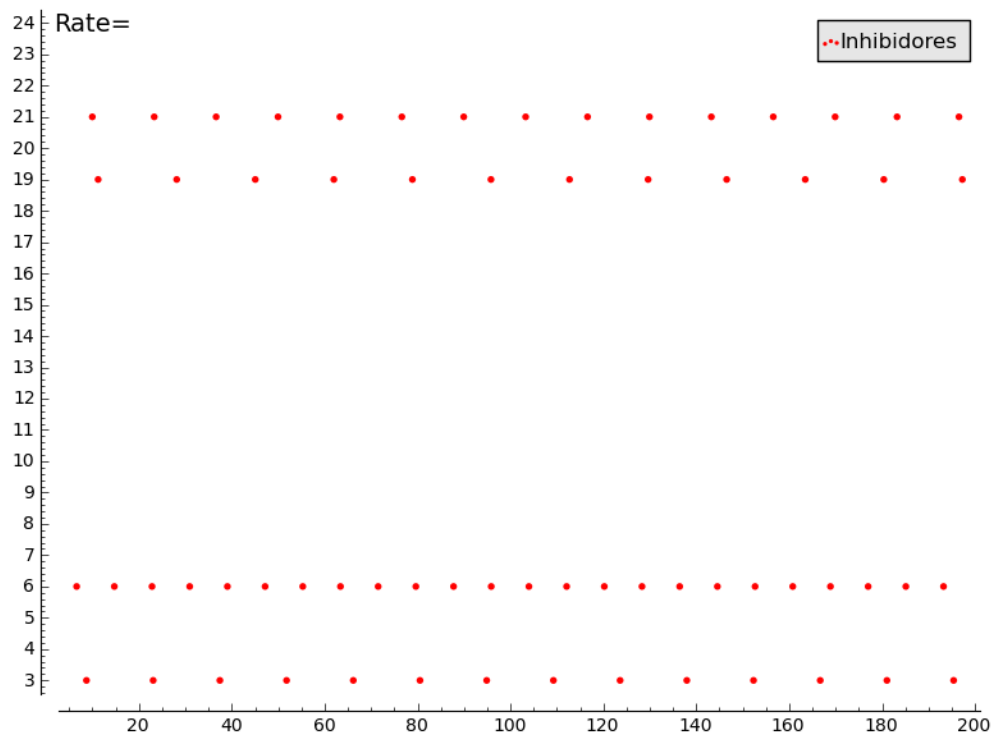
Graf M1, 24 neurones, totes inhibidores, S=2  
 Freqüència: 72,2916666666667

Graf M2

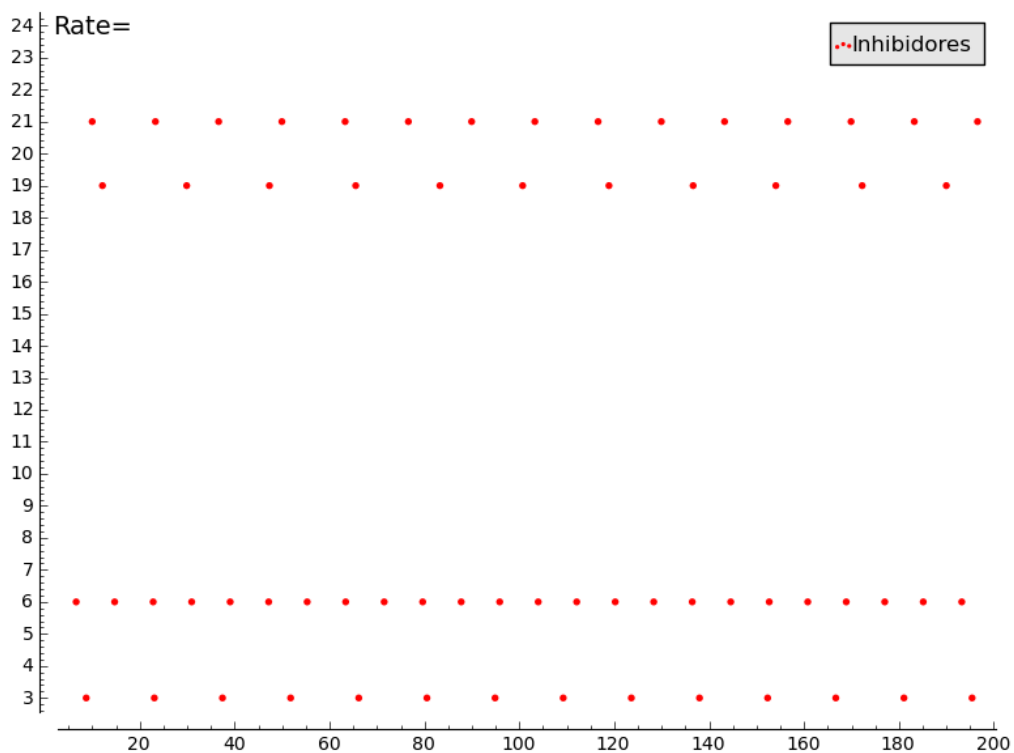


Matriu del Graf M2:

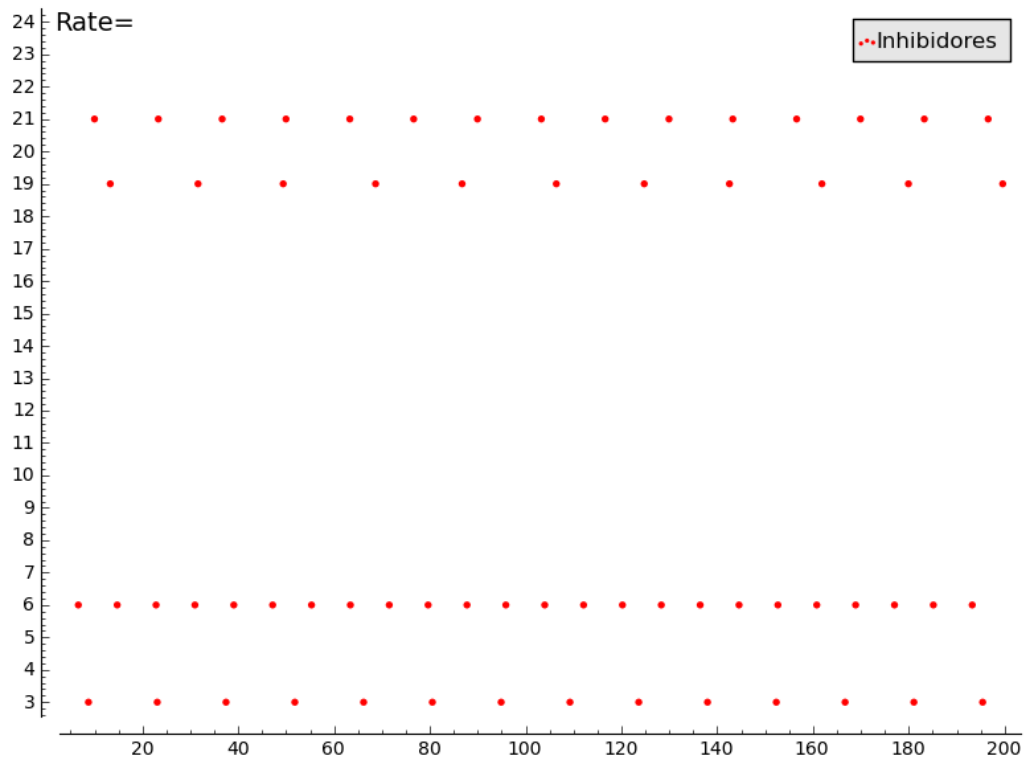
0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



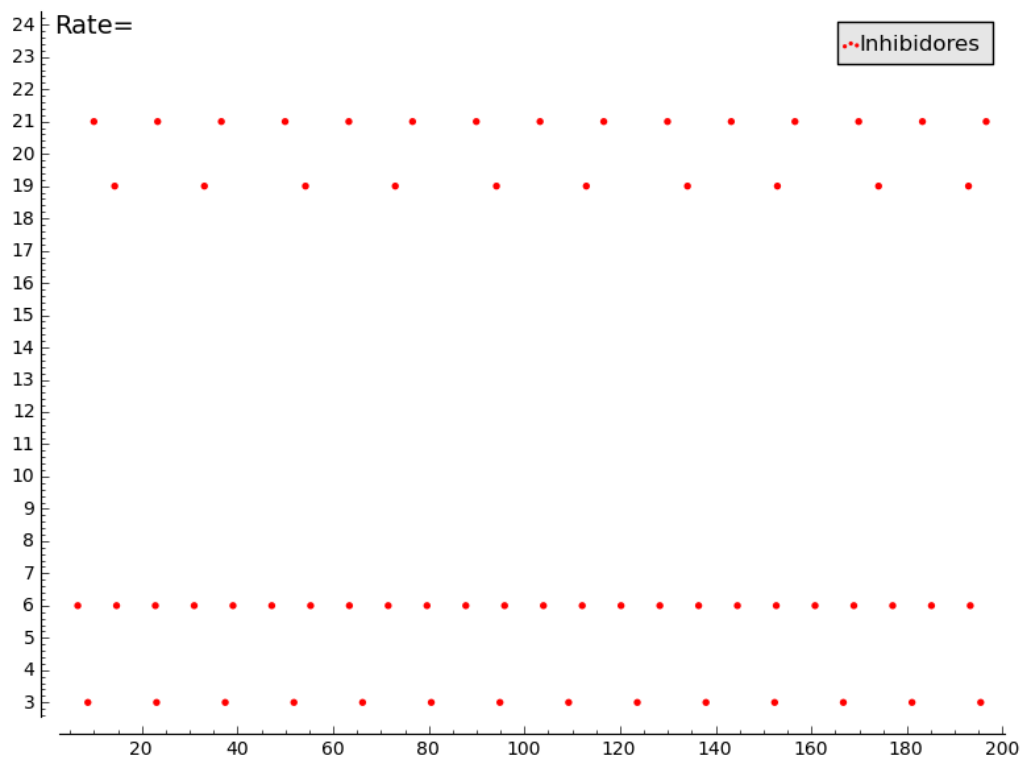
Graf M2, 24 neurones, totes inhibidores, S=0  
 Freqüència:81,0416666666667



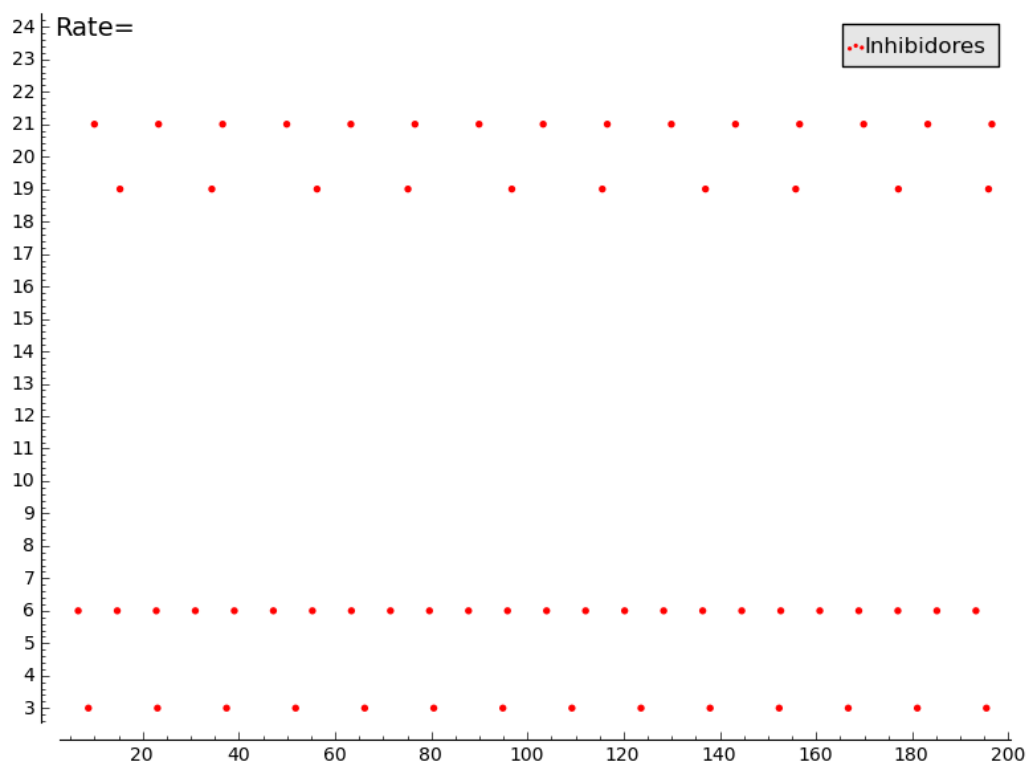
Graf M2, 24 neurones, totes inhibidores, S=0,5  
 Freqüència:79,3750000000000



Graf M2, 24 neurones, totes inhibidores, S=1  
 Freqüència:78,750000000000

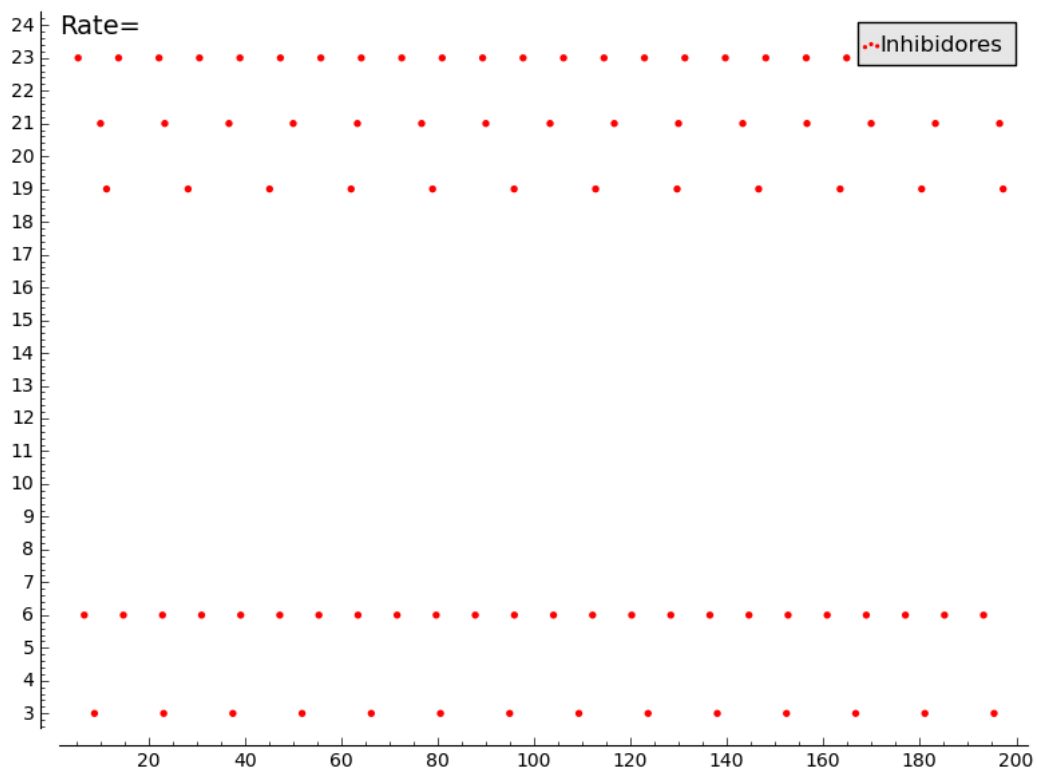


Graf M2, 24 neurones, totes inhibidores, S=1,5  
 Freqüència:77,291666666667

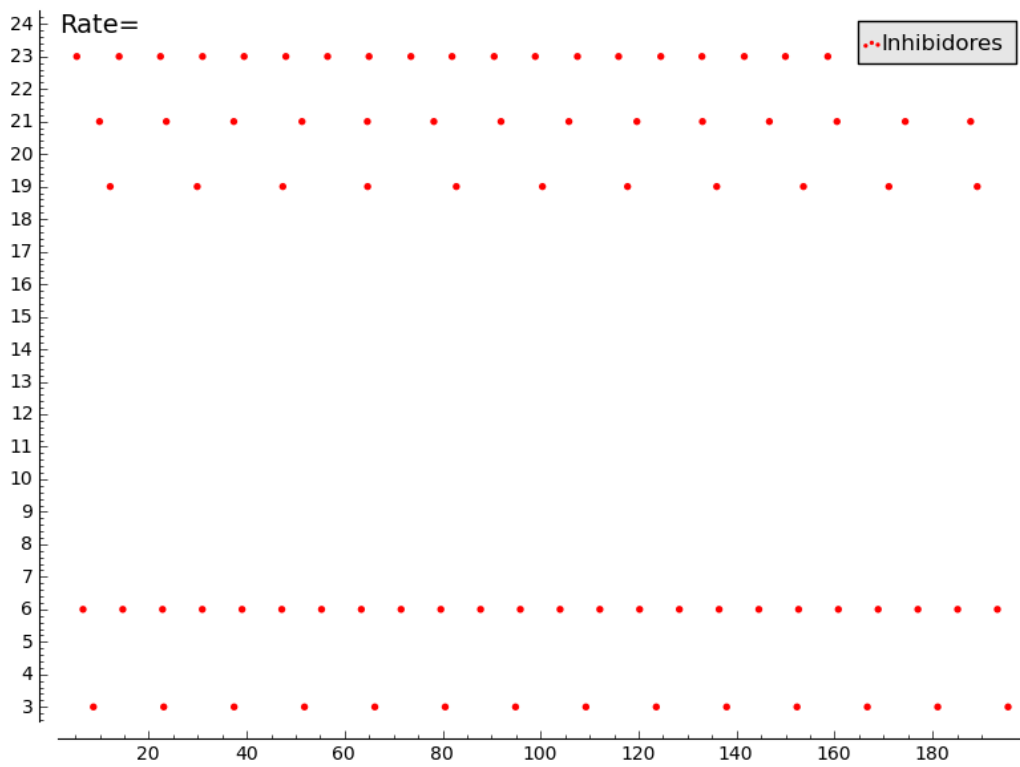


Graf M2, 24 neurones, totes inhibidores, S=2  
 Freqüència:76,0416666666667

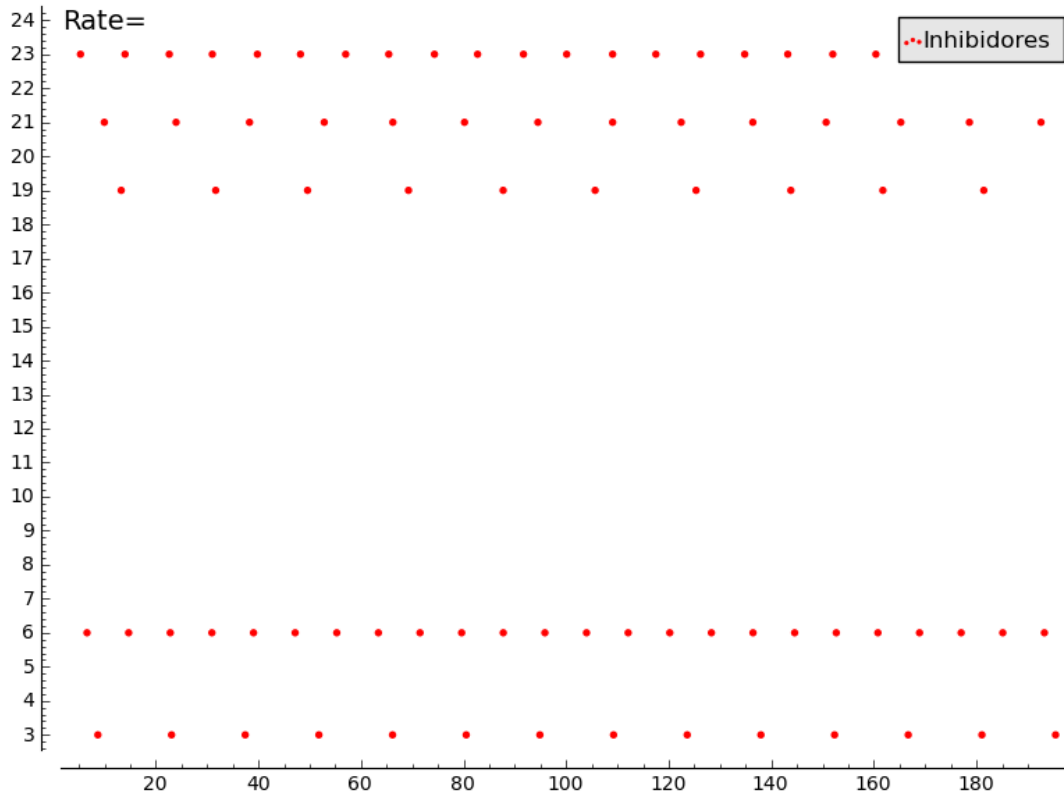




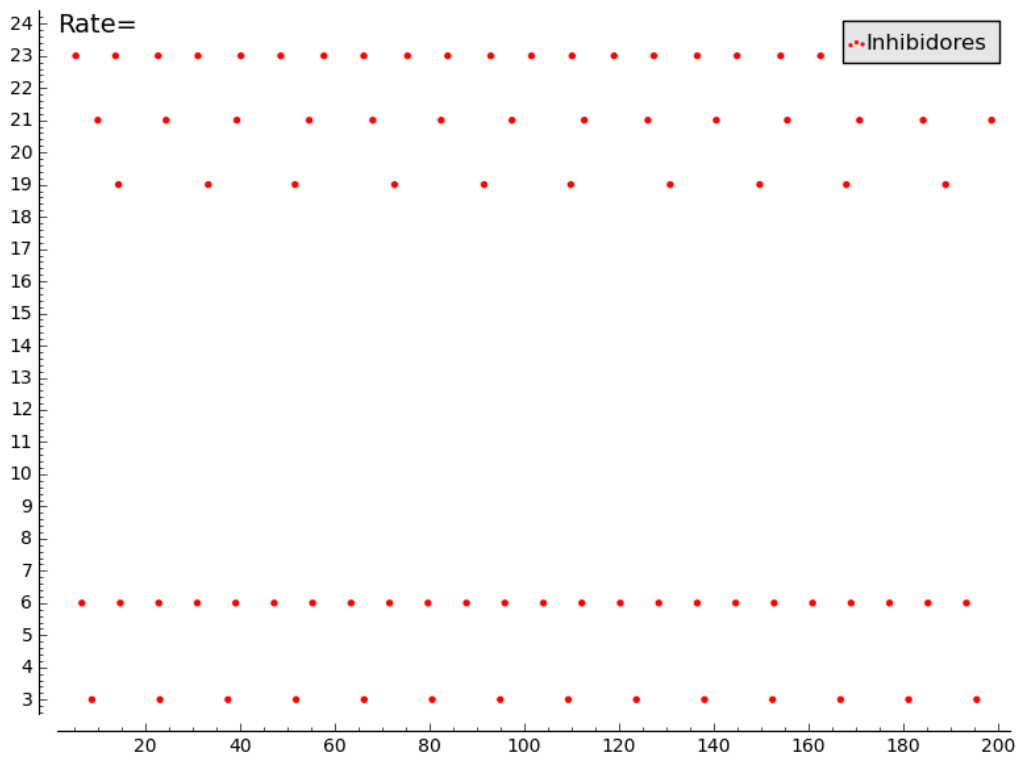
Graf M3, 24 neurones, totes inhibidores, S=0  
 Freqüència: 81,0416666666667



Graf M3, 24 neurones, totes inhibidores, S=0,5  
 Freqüència: 78,7500000000000

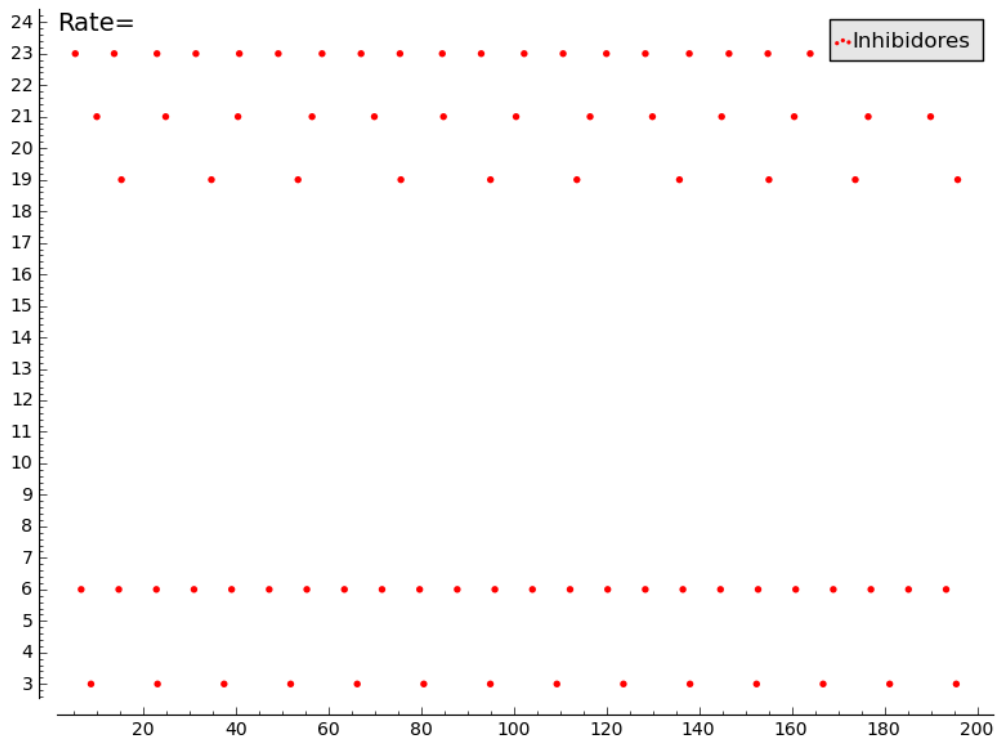


Graf M3, 24 neurones, totes inhibidores, S=1  
 Freqüència: 77,2916666666667



Graf M3, 24 neurones, totes inhibidores, S=1,5  
 Freqüència: 75,2083333333333





Graf M3, 24 neurones, totes inhibidores, S=2  
 Freqüència: 73,541666666667