

## **Estructuras de bifurcación en modelos biofísicos de actividad neuronal en el núcleo estriado**

Dr. Marco Arieli Herrera Valdez,  
Facultad de Ciencias,  
Universidad Nacional Autónoma de México

### **1. Motivación**

La actividad neuronal en los ganglios basales, y en particular en el núcleo estriado, es importante para la producción de conductas motoras. El núcleo estriado es considerado el punto de llegada de comandos motores que provienen de la corteza, y se piensa que parte de la función de las neuronas estriatales es la de producir trazas de actividad nerviosa que eventualmente seleccionan y coordinan patrones de contracción muscular. Para entender cómo se forma la actividad a nivel de red en el núcleo estriado, hay que entender primero las actividades de las neuronas que forman dichas redes. Los distintos tipos de actividad electrofisiológica de las neuronas estriatales (fenotipos electrofisiológicos) están relativamente bien caracterizados. Son conocidos muchos de los tipos de proteínas transmembranales que expresan, los patrones de disparo que producen en respuesta a fijación de voltaje, y otras propiedades. Sin embargo, incluso dentro de cada clase de neuronas (e.g. neuronas de proyección estriato-palidales, estriato-nigrales, interneuronas de disparo rápido, de disparo sostenido, interneuronas colinérgicas) hay diversidad que se manifiesta, por ejemplo, en respuestas cualitativa y cuantitativamente distintas a estímulos similares. Es razonable suponer que dicha diversidad tiene su origen en la variabilidad de patrones de expresión de proteínas transmembranales, que son las principales mediadoras del transporte transmembranal de iones. ¿Cómo son dichos patrones y como afectan la actividad electrofisiológica en las neuronas del estriado? La actividad eléctrica de cada neurona depende de los flujos iones a través de su membrana, que son mediados por diferentes mecanismos de transporte transmembranal. Los números de proteínas transmembranales son difíciles de medir. También es difícil variar sistemáticamente la expresión de proteínas transmembranales en neuronas y observar la actividad eléctrica resultante, pero si es posible hacerlo mediante la modelación matemática. La idea es modelar neuronas como familias de sistemas dinámicos en los que la dinámica incorpore los flujos transmembranales de iones de forma explícita. Dichos modelos permiten variar las contribuciones de los distintos flujos transmembranales de forma sistemática y cambiar las propiedades biofísicas de sus componentes para ajustar datos experimentales. La actividad electrofisiológica de cada clase de neuronas se puede entonces relacionar con estructuras de bifurcación en las familias de sistemas dinámicos como los ya mencionados.

## 2. Antecedentes

Los ganglios basales (GBs), y en particular el núcleo estriado, son particularmente interesantes por su participación en procesos fisiológicos de memoria y aprendizaje (Dahlin et al., 2008), y con enfermedades degenerativas que resultan en desórdenes de movimiento o comportamiento como la enfermedad de Parkinson (Chase et al., 1998). Una de las funciones más importantes que juegan las redes estriatales es el de procesar información motora proveniente de distintas fuentes que incluyen la corteza y el tálamo, seleccionando patrones de actividad, coordinando la excitación e inhibición selectiva de ensambles neuronales. La evidencia obtenida hasta la fecha sugiere que la activación selectiva de dichos ensambles resulta en distintos patrones motores que subyacen distintos comportamientos. El sistema dopaminérgico juega un papel relevante en dicha selección, ya que ejerce efectos diferentes en subconjuntos de células funcionalmente segregados dentro del estriado (Surmeier et al., 2011).

Las neuronas del núcleo estriado se pueden dividir en clases que corresponden a su actividad electrofisiológica, su expresión de péptidos, o los sitios a donde mandan sus proyecciones, por mencionar algunas características. Excepto por un pequeño grupo de interneuronas colinérgicas, las neuronas en el estriado son GABAérgicas. La población del estriado también puede dividirse en dos poblaciones de acuerdo con los objetivos de sus axones. Las neuronas de proyección espinosas (NEs, 95 %) y una población de interneuronas de distintos tipos que en roedores constituye el 5 % restante (Tepper et al., 2010), y que incluye al subconjunto de neuronas colinérgicas que notable por su influencia en la actividad de los circuitos estriatales (Zhou et al., 2002). Las interneuronas GABAérgicas se pueden dividir en subconjuntos clasificados con respecto a su producción de parva-albumina, calretinina, neuropéptido Y, óxido nítrico, somatostatina, y calbindina (Kawaguchi et al., 1995; Tepper et al., 2010). Las NEs proyectan sus axones a los núcleos pálido interno (vía directa) y externo (vía indirecta), entre otros núcleos de los GBs (Voorn et al., 2004). Las NEs de la vía directa e indirecta se distinguen porque expresan preferentemente uno de dos tipos principales de receptores de dopamina: las de la vía directa expresan receptores del tipo 1 (DR1), y las de la vía indirecta el tipo 2 (DR2) (Kreitzer, 2009; Surmeier et al., 2011).

Los efectos de la modulación dopaminérgica ya han sido caracterizados y diferenciados a nivel celular en NEs (Gertler et al., 2008). Sin embargo, los efectos de la modulación dopaminérgica a nivel de redes no son necesariamente predecibles a partir de los efectos de conocidos a nivel celular. Entre otras razones, los distintos tipos de receptores de dopamina modulan la excitabilidad de manera distinta, además de localizarse presináptica o postsinápticamente (Nagy et al., 1978). Por ejemplo, si la activación de un receptor de dopamina incrementa la excitabilidad en la membrana de una célula GABAérgica, podríamos conjeturar que esa neurona liberará tanto o más GABA que antes de la modulación, posiblemente causando un decremento en la actividad promedio del microcircuito al que la célula pertenece. Sin embargo, la inervación GABAérgica no necesariamente causa inhibición en el estriado, lo cual invalida potencialmente la conjetura hecha anteriormente. Por tanto, no es extraño que haya reportes de actividad a nivel de red aparentemente inconsistentes con predicciones generadas a partir de mecanismos conocidos a nivel celular (Carrillo-Reid et al., 2011).

Las interneuronas son de crucial importancia para la generación de cambios en los patrones de disparo en

neuronas estriatales, sobre todo las NEs, y son las únicas neuronas estriatales que pueden establecer conexiones dentro del estriado a larga distancia ( $>100 \mu\text{m}$ ). Por tanto, las conexiones que hacen dichas interneuronas son, con alta probabilidad, conexiones que coordinan la recepción, procesamiento, y transferencia de información en el estriado. La complejidad detrás de los patrones de actividad descritos anteriormente incluye plasticidad a corto plazo que puede modificar, en tiempo real, los efectos de la inervación sináptica (Calabresi et al., 2000).

La actividad eléctrica en neuronas depende de los flujos de iones a través de sus membranas, que a su vez depende de los diferentes mecanismos de transporte transmembranal disponibles para cada neurona. En condiciones normales, las neuronas del núcleo estriado son objeto de modulación por una serie de sustancias como la dopamina. La modulación cambia las propiedades de señalización eléctrica en las neuronas, por ejemplo, alterando las propiedades biofísicas y el número de canales iónicos y otras proteínas cuya función es transportar moléculas a través de la membrana. La falta de modulación es una característica importante de patologías como la enfermedad de Parkinson, en la que no hay dopamina. La falta de dopamina altera excitabilidad de las neuronas de formas diversas, en algunos casos cambiando los patrones de disparo de las células. Cambios como los mencionados anteriormente han sido documentados tanto en condiciones normales, como en condiciones patológicas.

Los tipos neuronales descritos arriba pueden ser registrados electrofisiológicamente. Los fenotipos electrofisiológicos preliminares pueden ser definidos mediante experimentos en modo de fijación de corriente y fijación de voltaje, y con ayuda de modelos. En consideración de lo anterior, propongo desarrollar modelos biofísicos basados en fundamentos de biofísica neuronal y datos experimentales, para explique reglas detrás de los cambios en la actividad eléctrica en neuronas estriatales. Para ello, se propone la construcción de modelos computacionales basados en avances teóricos recientemente reportados (Herrera-Valdez, 2015b). Dichos modelos ayudarán a incrementar nuestra comprensión de la relación entre la excitabilidad neuronal, y la actividad en redes de neuronas.

## Raciocinio detrás de la propuesta

La excitabilidad eléctrica en neuronas depende de transporte iónico a través de la membrana, que es mediado a su vez por proteínas transmembranales (Hille, 1992). En un nivel distinto de organización, el número y las propiedades funcionales de dichas proteínas puede cambiar dependiendo del ambiente electroquímico alrededor de la membrana y de la regulación de transcripción de la actividad de la propia célula (Berretta et al., 1997; Konradi et al., 1996).

La actividad de cada tipo de neurona tomando en cuenta los dos niveles de organización mencionados anteriormente puede ser modelada por una familia de sistemas dinámicos, cuya estructura de bifurcación refleje las propiedades electrofisiológicas de cada tipo neuronal (Herrera-Valdez et al., 2013). A su vez, las ecuaciones que modelan la electrofisiología de cada neurona pueden ser derivadas considerando principios fundamentales de transporte transmembranal (Herrera-Valdez, 2014, 2015a). De esta forma, es posible establecer una relación explícita entre el fenotipo electrofisiológico de una neurona y la estructura de bifurcación en una familia de sistemas dinámicos que modela a la neurona.

Una vez construido, el modelo *se puede utilizar para manipular parámetros que representen las propiedades intrínsecas de la neurona (e.g. expresión de canales en la membrana, bloqueo de receptores) de manera sistemática;*

manipulaciones que son imposibles experimentalmente.

## Objetivo general y objetivos específicos

El *objetivo general* de este proyecto es desarrollar modelos matemáticos y herramientas de análisis que nos permitan caracterizar los patrones de actividad que como función de propiedades intrínsecas de las neuronas y modulación como la presente en el estriado. Lo anterior se puede utilizar para generar hipótesis que podría poner a prueba en el laboratorio.

Para llevar a cabo el proyecto propuesto aquí, es necesario alcanzar los *objetivos específicos* siguientes:

- O1 Construir familias de sistemas dinámicos que representen los distintos tipos de neuronas en el núcleo estriado, y caracterizar las estructuras de bifurcación asociadas a cada tipo neuronal. En paralelo, desarrollar el expertiz sobre dinámica en redes dentro del equipo de trabajo.
- O2 Extender los modelos de una sola neurona para que incluyan inervación cortical y talámica, lo cual implica construir desarrollar extensiones no autónomas, de hecho aleatorias, de los sistemas dinámicos mencionados anteriormente.

## Metodología

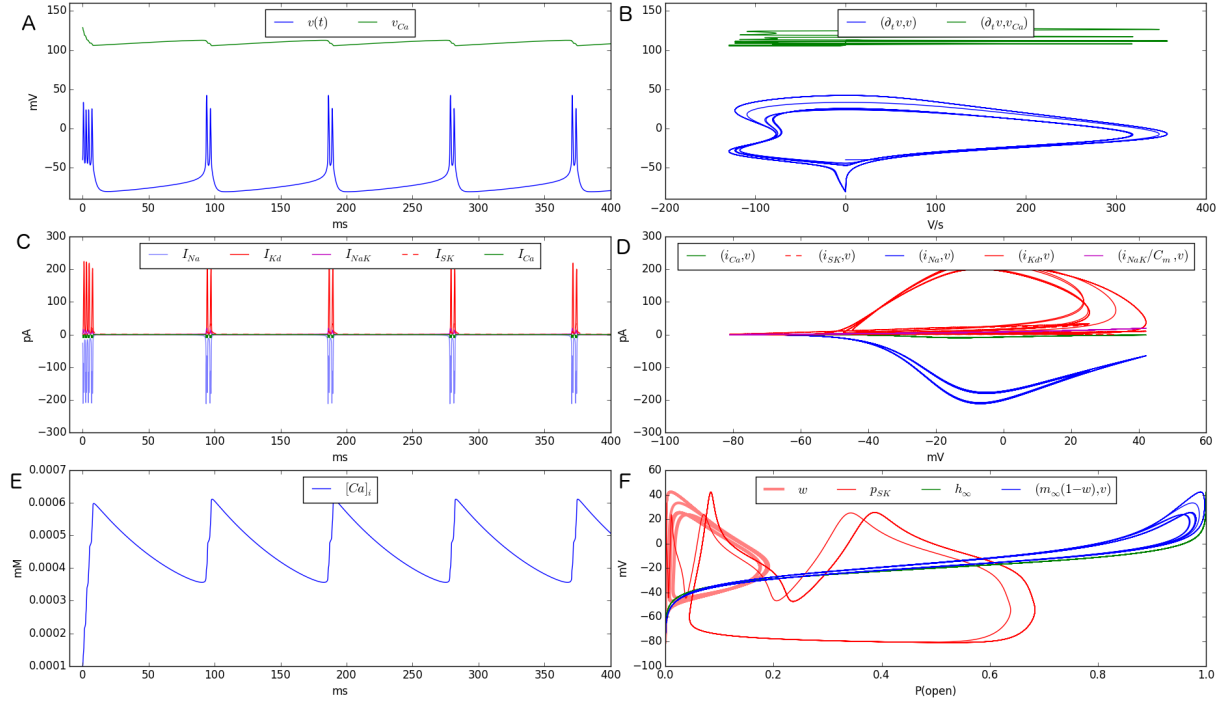
**Descripción general.** Existe información suficiente sobre la biofísica, bioquímica, y anatomía básica de las neuronas en los GBs para construir modelos de actividad celular en el estriado específicamente, para cada uno de los tipos neuronales más prevalentes.

Las publicaciones generadas en este proyecto serán también de acceso libre utilizando software también de acceso libre.

## Modelos de excitabilidad a nivel celular: estructuras de bifurcación asociadas a subtipos neuronales.

La dinámica de cada tipo neuronal en el estriado se puede modelar como una familia de sistemas dinámicos, con posibles extensiones aleatorias dependiendo de las preguntas que queramos responder con el modelo. En breve, suponga que el cambio en el potencial transmembranal es la suma de corrientes de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , y  $\text{Cl}^-$ . En más detalle, el cambio en el potencial se puede dividir en tres partes: una suma de corrientes que sólo dependen de voltaje y posiblemente de la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . Los cambios causados por modulación monoaminérgica (dopamina, serotonina, acetilcolina) se pueden modelar introduciendo cambios en la dinámica de apertura de los canales de cada célula.

En su expresión mínima, un modelo para una neurona estriatal debe tener estados  $(v, w, c)$  donde  $v$  representa el potencial transmembranal,  $w$  representa la proporción de canales retrasados rectificadores (delayed rectifiers) de



**Figura 1:** Ejemplo de dinámica producida por el sistema (1)-(7) en ausencia de las corrientes sinápticas y de forzamiento de campo. **A.** Potencial de membrana ( $v$ ) y potencial de Nernst de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $v_{\text{Ca}}$ ). **B.** Tasa de cambio instantánea del potencial de membrana (horizontal). **C.** Corrientes transmembranales. **D.** Corrientes transmembranales como función de la tasa de cambio en  $v$ . **E.** Dinámica de la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . **F.** Dinámica conjunta de variables de apertura de distintos canales en el modelo.

$\text{K}^+$ , y  $c$  representa la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . El cambio en el potencial de membrana con respecto al tiempo se puede simular entonces a partir de un sistema de la forma

$$C_m \partial_t v = I_F - I_{\text{NaK}}(v; p) - I_{\text{KD}}(v, w, c; p) - I_{\text{NaT}}(v, w; p) - I_{\text{CaL}}(v, w, c; p) \quad (1)$$

$$\partial_t w = w [F_w(v; q) - w] C_w(v; q), \quad (2)$$

$$\partial_t c = r_c (c_\infty - c) - k_c I_{\text{CaL}}(v, w, c; p), \quad (3)$$

donde  $C_m$  es la capacitancia de la membrana,  $p$  y  $q$  son vectores de parámetros. Las corrientes del sistema tienen una forma funcional genérica derivada a partir de principios termodinámicos (Herrera-Valdez, 2012, 2014, 2015a) de la forma

$$I_K(v, w; p) = \left( \bar{a}_K w + \bar{a}_{\text{SK}} \frac{c^2}{c^2 + k_b^2} \right) \sinh \left( \frac{v - v_K}{2v_T} \right) \quad (4)$$

$$I_{\text{Na}}(v, w; p) = (1 - w) F_m(v) \bar{a}_{\text{NaT}} \sinh \left( \frac{v - v_{\text{Na}}}{2v_T} \right) \quad (5)$$

$$I_{\text{CaL}}(v, w, c; p) = (1 - w) F_L(v) \bar{a}_{\text{CaL}} \sinh \left( \frac{v - v_{\text{Ca}}}{v_T} \right) \quad (6)$$

$$I_{\text{NK}}(v; p) = \bar{a}_{\text{NK}} \sinh \left( \frac{v - v_{\text{NaK}}}{2v_T} \right) \quad (7)$$

donde los términos  $\bar{a}_l$ , for  $l \in \{KD, NaT, CaL, NaK, F\}$  representan las amplitudes máximas de las corrientes (in nA). Las corrientes dependen de los potenciales de Nernst de los iones del sistema, el potencial transmembranal, la temperatura absoluta, y otros factores. El potencial de reversa de la bomba de  $Na^+ - K^+$  está dado por

$$v_{NaK} = 3v_{Na} - 2v_K + v_{ATP}.$$

Las funciones auxiliares son

$$F_k(v) = \frac{\exp\left(n_k \frac{v - v_k}{v_T}\right)}{1 + \exp\left(n_k \frac{v - v_k}{v_T}\right)}, \quad (8)$$

$$C_k(v, s_k) = \exp\left(s_k n_k \frac{v - v_k}{v_T}\right) + \exp\left(n_k (s_k - 1) \frac{v - v_k}{v_T}\right), \quad (9)$$

En general, la dinámica producida por el modelo tiene que incluir la posibilidad de ráfagas, dobletes, y disparo tónico (ver ejemplo en la figura 1). Para cada tipo neuronal, es posible obtener y caracterizar de manera precisa comportamientos del sistema que son cualitativamente<sup>1</sup> distintos pero relevantes desde una perspectiva fisiológica (Herrera-Valdez et al., 2013). Dicha caracterización comienza considerando versiones autónomas de la familia del sistema (1)-(7), e identificando regiones relevantes del espacio de parámetros mediante un análisis de bifurcación.

La intervención cortical y talámica, y la influencia del potencial de campo local puede representarse mediante estímulos externos modelados a través de procesos Ornstein-Uhlenbeck (Gillespie, 1996a). Para ajustar el modelo para una sola neurona en la presencia de entradas sinápticas es posible simular las amplitudes de las corrientes de excitación e inhibición etiquetadas como AMPA e GabaA mediante procesos de Ornstein-Uhlenbeck (OU) con deriva (Fig. 2) (Fellous et al., 2003; Rudolph and Destexhe, 2003). Las ecuaciones se modificarían de forma que

$$\begin{aligned} C_m \partial_t v = & I_F(t, \bar{a}_F; q) - I_{NaK}(v; p) - I_{KD}(v, w, c; p) - I_{NaT}(v, w; p) - I_{CaL}(v, w, c; p) \\ & - I_{AMPA}(\bar{a}_E, v; q) - I_{GabaA}(\bar{a}_I, v; q), \end{aligned} \quad (10)$$

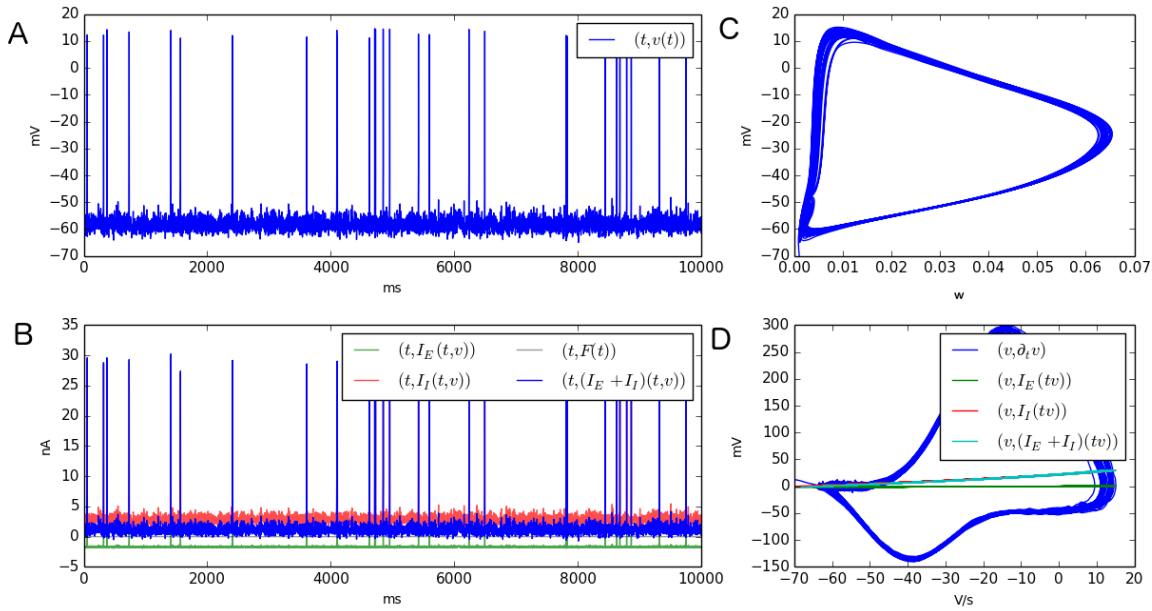
cambiando el parámetro  $I_F$  por una corriente que puede pensarse como el forzamiento del potencial de campo local, y las corrientes sinápticas y que dependen del voltaje y del tiempo

$$I_j(v, \bar{a}_j; p) = \bar{a}_j(t) \sinh\left(\frac{v - v_j}{2v_T}\right), \quad j \in \{AMPA, GabaA\} \quad (11)$$

Los subíndices AMPA y GabaA son para corrientes postsinápticas activadas por glutamato y GABA respectivamente. El subíndice  $F$  representa corrientes de forzamiento inducidas por el potencial local.

El proceso Ornstein-Uhlenbeck para un tiempo pequeño  $\delta$ , está dado por la ecuación de Langevin (Gillespie,

<sup>1</sup> Es importante mencionar que “cualitativo” tiene una definición rigurosa en términos geométricos (Guckenheimer and Holmes, 1983).



**Figura 2:** Ejemplo de dinámica producida por el sistema (10),(2)-(7) sin las corrientes tipo L y SK, pero incorporando un cociente de inhibición y excitación  $\bar{a}_I/\bar{a}_E = 2$ , con corrientes sinápticas de entrada simuladas con la ecuación (12). **A.** Potencial de membrana ( $v$ ). **B.** Trayectoria del subsistema ( $w, v$ ) en el plano fase. **C.** Corrientes transmembranales, incluyendo la corriente sináptica total, que es mayor que 0, lo cual es típicamente interpretado como inhibición, pero en este caso garantiza actividad sostenida similar a la que ocurre para algunas neuronas estriales. **D.** Corrientes transmembranales como función de la tasa de cambio en  $v$ .

1996a,b)

$$\bar{a}_l(t + \delta) = \bar{a}_l(t) \left( 1 - \frac{\delta}{\tau_l} \right) + \hat{a}_l \delta + \sqrt{d_l \delta} \eta_l(t), \quad l \in \{\text{AMPA, GabaA, F}\}, \quad (12)$$

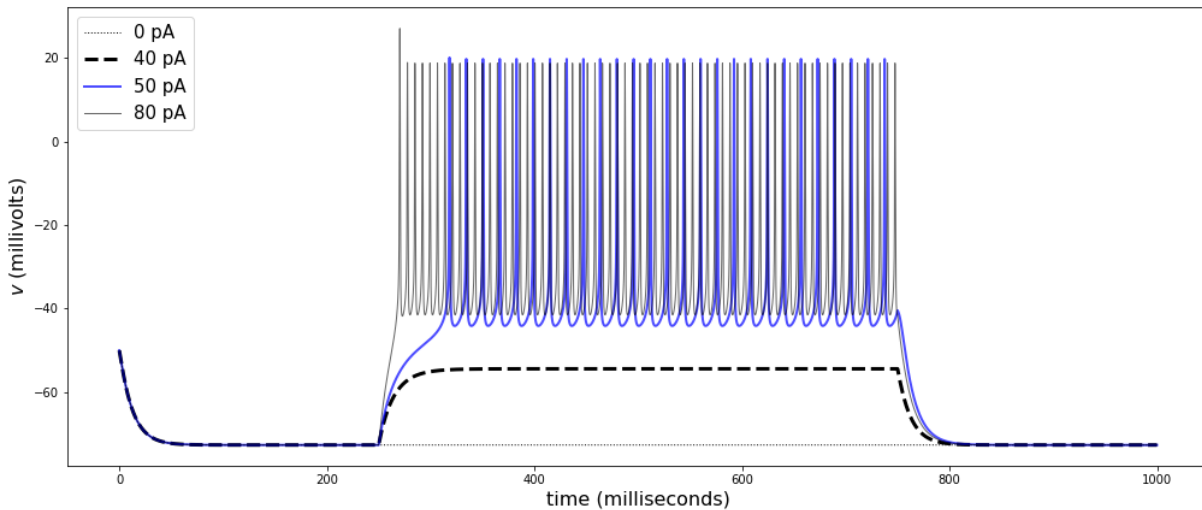
donde  $\eta_l(t)$  es un proceso de ruido blanco independiente con media cero y desviación estándar 1. La media del proceso es  $\hat{a}_l$  (término de deriva) y la varianza es  $\sigma_l^2 = d_l \tau_l / 2$ , lo que significa que  $d_l$  se puede aproximar si está disponible una estimación de la varianza de la corriente  $I_l$  (Rudolph et al., 2004). Esto es posible en rebanadas registrando células en modo *patch-clamp*.

La modulación dopaminérgica al parecer tiene distintos efectos en distintos tipos celulares. Por ejemplo, incrementa la excitabilidad en neuronas NE de la vía directa. El mecanismo al parecer es mediante un incremento en la amplitud de la corriente de calcio tipo L (datos experimentales no publicados, J. Bargas, IFC-UNAM). Lo anterior se puede modelar modificando los parámetros de amplitud de la corriente tipo L.

## Resultados preliminares

Por el momento ha sido posible ajustar datos experimentales al comportamiento de interneuronas de disparo rápido, que típicamente producen parva-albumina. Estas neuronas tienen una rheobase que varía entre 40 y 100 pA,

pero que normalmente está al rededor de 50 pA (Fig. 3). La tasa de disparo inicial de dichas neuronas puede estar entre 30 y 60 Hz (Ordúz et al., 2013).



**Figura 3:** Dinámica de una interneurona GABAérgica de disparo rápido con una rheobase entre 40 y 50 pA.

Es posible entonces construir modelos biofísicos que capturen los perfiles electrofisiológicos de cada tipo neuronal de interés restringiendo el espacio de parámetros con la ayuda de datos experimentales (voltage- y current-clamp con estímulos que varían con el tiempo tales como rampas, ondas sinusoidales, etc).

## Grupo de trabajo, programa de actividades, productos esperados

### *Colaboradores.*

Drs. Elvira Galarraga y José Bargas Díaz de la División de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular (biofísica celular y dinámica funcional en microcircuitos estriales). Los Drs. Galarraga y Bargas proporcionarán datos experimentales previamente obtenidos en sus laboratorios. El responsable técnico actualmente colabora con ambos investigadores en varios proyectos.

### **Estudiantes.**

Diana Alejandra Cuevas Salazar (Física), Noel Díaz Placencia (Física), Carlos Andrés Gil Gómez (Biología), Alfredo Antonio López Castillo (Biología), César Flores López (Biología). Carlos Alberto Monsalvo Ortiz y Roberto García Medina (Posgrado en Matemáticas).



## Programa de actividades por etapas anuales y posible proyecto de continuación

Etapa	Duración	Descripción
1	24 meses	Registros experimentales, construcción y análisis de propiedades geométricas de modelos biofísicos de actividad neuronal en el estriado
Continuación:		
2	12 meses	Desarrollo de modelos de plasticidad sináptica en el estriado
2	24 meses	Construcción de modelos de mini y microcircuitos nerviosos basados en los modelos construidos en la etapa 1

## Resultados entregables esperados

Idealmente, el proyecto propuesto debería de involucrar al menos dos estudiantes de licenciatura, dos de posgrado, y posiblemente un investigador postdoctoral, con la idea de formar un grupo cuya investigación se integre de manera vertical con respeto a la formación de estudiantes. Los estudiantes se involucrarán en todas las actividades relacionadas al proyecto, que incluyen, la generación de modelos, análisis (y posible participación en la recolección) de datos experimentales, presentaciones en conferencias y congresos, y la elaboración de reportes escritos, incluyendo artículos. En esas condiciones, sería posible *graduar* a dos estudiantes de licenciatura y dos de maestría o doctorado en matemáticas, física, ciencias biológicas, o campos afines. Los estudiantes de posgrado tendrán la oportunidad de ser mentores de los estudiantes de licenciatura. El presupuesto contempla la posibilidad de viajes para que los estudiantes presenten los resultados de la investigación relacionada a este proyecto en foros internacionales y publiquen sus resultados en revistas indexadas. Si hubiera oportunidad de incorporar a un investigador postdoctoral, el proyecto puede proporcionar entrenamiento para el postdoc que consistiría no solo en lo relacionado a la investigación, sino también el asesoramiento y formación de recursos humanos, mismo que incluiría asesoramiento de los estudiantes involucrados.

**Publicaciones.** El proyecto podría producir dos publicaciones por año a partir del segundo año, en los siguientes temas:

- Años 1 y 2 Estructuras de bifurcación relacionadas a la modulación de la actividad electrofisiológica de neuronas en el estriado y otros núcleos en los GBs durante los años 1 y 2;
- Años 2 y 3 Primeras caracterizaciones teóricas de la actividad en mini circuitos y microcircuitos del estriado, ambos inervados por neuronas de corteza.

## Referencias

- Sabina Berretta, Hemai B Parthasarathy, and Ann M Graybiel. Local release of gabaergic inhibition in the motor cortex induces immediate-early gene expression in indirect pathway neurons of the striatum. *The Journal of neuroscience*, 17(12):4752–4763, 1997.
- Paolo Calabresi, Diego Centonze, Paolo Gubellini, Girolama A Marfia, Antonio Pisani, Giuseppe Sancesario, and Giorgio Bernardi. Synaptic transmission in the striatum: from plasticity to neurodegeneration. *Progress in neurobiology*, 61(3):231–265, 2000.
- Luis Carrillo-Reid, Salvador Hernández-López, Dagoberto Tapia, Elvira Galarraga, and José Bargas. Dopaminergic modulation of the striatal microcircuit: receptor-specific configuration of cell assemblies. *The Journal of Neuroscience*, 31(42):14972–14983, 2011.
- Thomas N Chase, Justin D Oh, and Pierre J Blanchet. Neostriatal mechanisms in parkinson's disease. *Neurology*, 51(2 Suppl 2):S30–S35, 1998.
- Erika Dahlin, Anna Stigsdotter Neely, Anne Larsson, Lars Bäckman, and Lars Nyberg. Transfer of learning after updating training mediated by the striatum. *Science*, 320(5882):1510–1512, 2008.
- J-M Fellous, Michael Rudolph, Alain Destexhe, and Terrence J Sejnowski. Synaptic background noise controls the input/output characteristics of single cells in an in vitro model of in vivo activity. *Neuroscience*, 122(3):811–829, 2003.
- Tracy S Gertler, C Savio Chan, and D James Surmeier. Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience*, 28(43):10814–10824, 2008.
- Daniel T Gillespie. Exact numerical simulation of the Ornstein-Uhlenbeck process and its integral. *Physical review E*, 54(2):2084, 1996a.
- Daniel T Gillespie. The mathematics of brownian motion and johnson noise. *American Journal of Physics*, 64(3):225–239, 1996b.
- J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcations of vector fields*. Springer-Verlag, 1983. ISBN 0387908196.
- M.A. Herrera-Valdez. Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities. *PloS one*, 7(4):e34636, 2012.
- M.A. Herrera-Valdez, E.C. McKiernan, S.D. Berger, S. Ryglewski, C. Duch, and S. Crook. Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron. *Journal of Computational Neuroscience*, pages 1–19, 2013.

- Marco Arieli Herrera-Valdez. Geometry and nonlinear dynamics underlying electrophysiological phenotypes in biophysical models of membrane potential. *Dissertation. Ph.D. in Mathematics. University of Arizona*, 2014.
- Marco Arieli Herrera-Valdez. A unifying formulation for transmembrane transport derived from thermodynamic principles. *In preparation*, 2015a. doi: <https://dx.doi.org/10.7287/peerj.preprints.1312v3>.
- Marco Arieli Herrera-Valdez. A unifying theory for physiological transmembrane transport derived from thermodynamic principles. *PeerJ PrePrints*, 2015b.
- B Hille. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Mass. 01375, 1992.
- Yasuo Kawaguchi, Charles J Wilson, Sarah J Augood, and Piers C Emson. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in neurosciences*, 18(12):527–535, 1995.
- Christine Konradi, Jean-Christophe Leveque, and Steven E Hyman. Amphetamine and dopamine-induced immediate early gene expression in striatal neurons depends on postsynaptic nmda receptors and calcium. *The Journal of neuroscience*, 16(13):4231–4239, 1996.
- Anatol C Kreitzer. Physiology and pharmacology of striatal neurons. *Annual review of neuroscience*, 32:127–147, 2009.
- Jl Nagy, T Lee, P Seeman, and HC Fibiger. Direct evidence for presynaptic and postsynaptic dopamine receptors in brain. 1978.
- David Orduz, Don Patrick Bishop, Beat Schwaller, Serge N Schiffmann, and David Gall. Parvalbumin tunes spike-timing and efferent short-term plasticity in striatal fast spiking interneurons. *The Journal of physiology*, 591(13):3215–3232, 2013.
- Michael Rudolph and Alain Destexhe. Characterization of subthreshold voltage fluctuations in neuronal membranes. *Neural Computation*, 15(11):2577–2618, 2003.
- Michael Rudolph, Zuzanna Piwkowska, Mathilde Badoual, Thierry Bal, and Alain Destexhe. A method to estimate synaptic conductances from membrane potential fluctuations. *Journal of neurophysiology*, 91(6):2884–2896, 2004.
- D James Surmeier, Luis Carrillo-Reid, and Joseargas. Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits, and assemblies. *Neuroscience*, 198:3–18, 2011.
- James M Tepper, H Steiner, and K Tseng. Gabaergic interneurons of the striatum. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, pages 151–166, 2010.
- Pieter Voorn, Louk JMJ Vanderschuren, Henk J Groenewegen, Trevor W Robbins, and Cyriel MA Pennartz. Putting a spin on the dorsal–ventral divide of the striatum. *Trends in neurosciences*, 27(8):468–474, 2004.

Fu-Ming Zhou, Charles J Wilson, and John A Dani. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *Journal of neurobiology*, 53(4):590–605, 2002.