



# Un modelo biofísico de neuronas estriatales de proyección que toma en cuenta la contribución de canales de calcio Cav3

Paola Suárez<sup>1</sup>✉, Marco Arieli Herrera-Valdez<sup>2</sup>✉, Elvira Galarraga<sup>1</sup>, José Bargas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

<sup>2</sup> Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

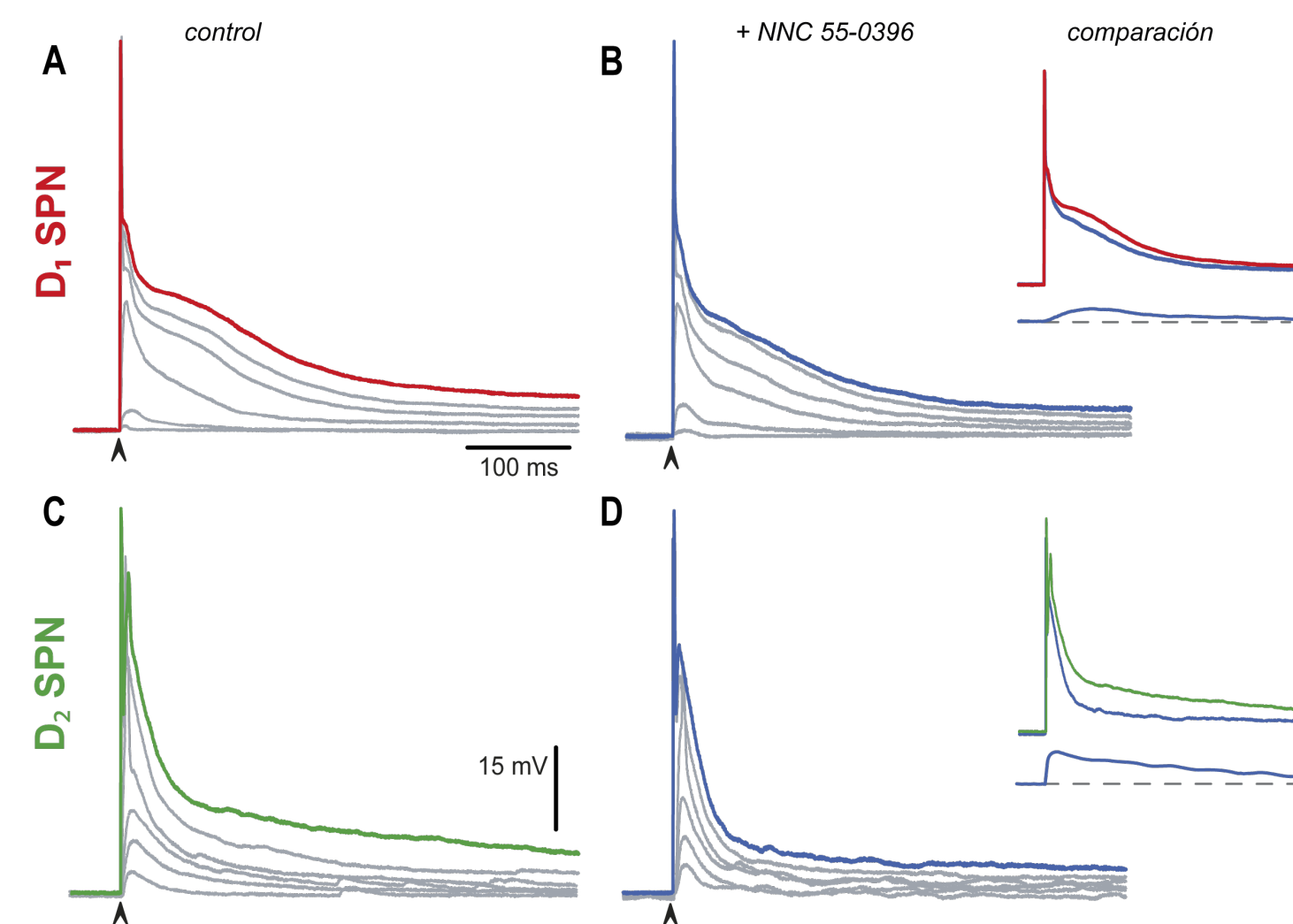
✉ pao.2702@gmail.com, ✉ marcoh@ciencias.unam.mx

## 1. Perspectiva general

La excitabilidad neuronal depende de la activación secuencial de diferentes canales iónicos con distintas escalas de tiempo. Usando un modelo de excitabilidad celular basado en datos experimentales simulamos la actividad electrofisiológica de neuronas estriatales de proyección (SPNs). Al variar sistemáticamente la contribución de canales de calcio tipo T (Cav3.2, 3.3) obtuvimos diferentes mecanismos de generación de potenciales de acción correspondientes a cada subtipo de SPNs.

## 2. Neuronas espinosas de proyección del estriado

Las SPNs son la población neuronal más abundante en el núcleo estriado de mamíferos y se dividen en dos subtipos: D1-SPN y D2-SPNs, según el receptor a dopamina que expresan. A pesar de ser neuronas similares en anatomía, dichos subtipos presentan diferencias en sus huellas electrofisiológicas. Una de ellas es su sensibilidad al bloqueo de canales de calcio sensibles a voltaje (Cav).



**Figura 1.** Registros electrofisiológicos de las SPNs bajo condiciones control y en presencia del bloqueador de Cav3, [NNC 55-0396].

## Pregunta

¿Cómo probar que al cambiar la contribución de los canales Cav3 se obtendrán los distintos patrones de disparo de las SPNs?

## 3. Modelo biofísico de las SPNs

Asumimos que las corrientes son electrodifusivas y que el potencial de membrana cambia de acuerdo a ecuaciones de evolución.

- Cambio en el potencial de membrana dependiente de tiempo
- Capacitancia membranal

$$C_m \dot{v} = I_S - I_{Na} - I_{Ca} - I_K - I_{NaK} - I_{KCa}$$

- Estímulo
- Corriente de sodio transiente
- Corrientes de calcio tipo L y T
- Corriente de potasio ( $I_A$  y SK)
- Corriente de la bomba sodio-potasio
- Corriente del intercambiador sodio-calcio

- Cambio en la proporción de apertura de canales  $K_{DR}$  dependiente de tiempo

$$\dot{x} = \frac{x_\infty(v) - x}{\tau_x(v)}, \quad x \in \{p21, p12, p32, q32, p33, q33\}$$

- Constante de tiempo membranal
- Estado estable menos la probabilidad de apertura al tiempo  $t$

- Proporción de canales de  $Ca^{2+}$  activados

$$\dot{c} = r_{Ca} (c_{min} - c) - k_{Ca} (I_{CaL} + I_{CaT} - I_{NaCa})$$

- Tasa de remoción
- Diferencia de concentración
- Conversión de corriente a concentración
- Corriente de calcio

- Corriente iónica

$$I_x = \bar{a}_x p_x \exp \left[ s \frac{qz_x(v - v_x)}{kT} \right] \left( 1 - \exp \left[ -\frac{qz_x(v - v_x)}{kT} \right] \right)$$

- Amplitud máxima
- Probabilidad de apertura
- Fuerza electromotriz

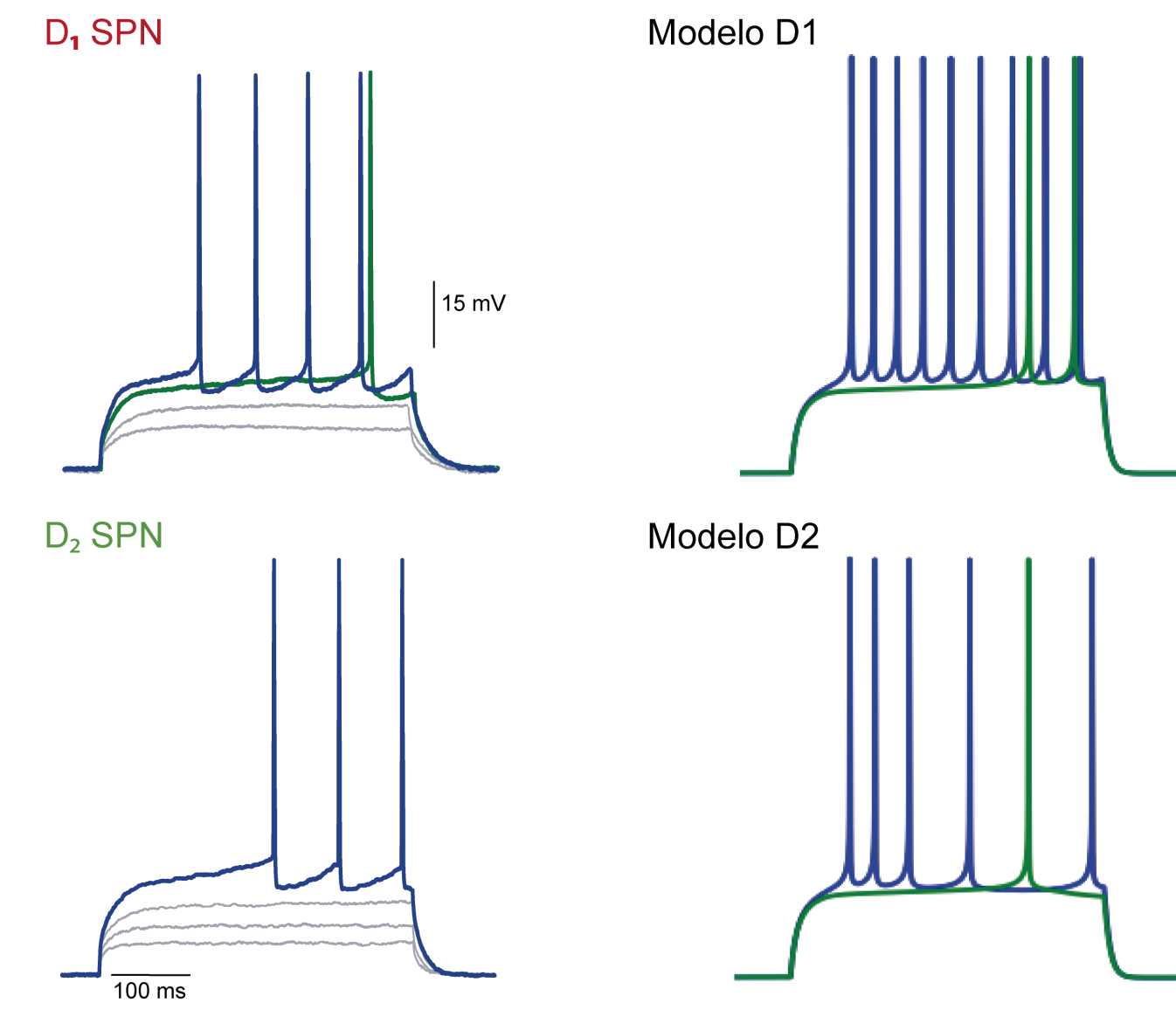
- Amplitud de corriente máxima

$$\bar{a}_x = N_x T \bar{a}_x [x]_i^{1-s} [x]_e^s$$

- Número de canales
- Temperatura absoluta
- Propiedades del canal, i.e. forma del poro
- Concentración interna/externa del ion

## 4. Patrones de disparo ante estimulación somática

El modelo se ajusta al disparo de las SPNs ante pulsos cuadrados de corriente.

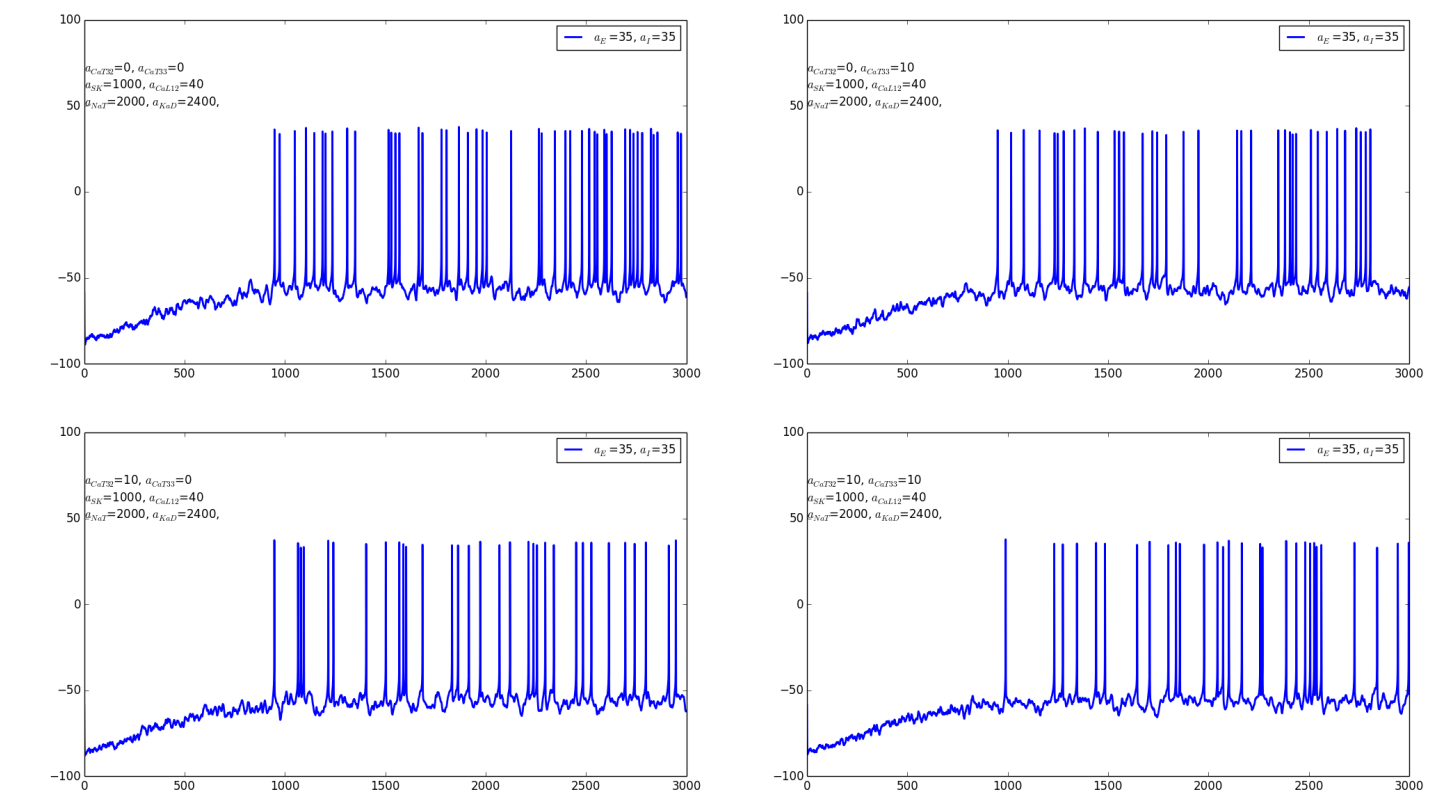


**Figura 2.** Izquierda: Respuestas de ambos tipos de SPNs ante estímulos somáticos de 500 ms a 200 pA de intensidad. Derecha: Respuesta del modelo ante pulsos somáticos de 500 ms a 70 pA de intensidad. Las D2-SPNs tienen un aumento en la expresión de Cav (aCaL = 100 vs. aCa = 40 en D1-SPNs). Parámetros: aNa = 2000, aKD = 2400, aKCa = 1000, aNaK = 20, rKD = 0.85, rKCa = 1, v0.5Na = -19mV, rCa =  $4 \times 10^{-4}$ , kCa =  $2 \times 10^{-8}$ .

## 5. Patrones de disparo ante estimulación sináptica

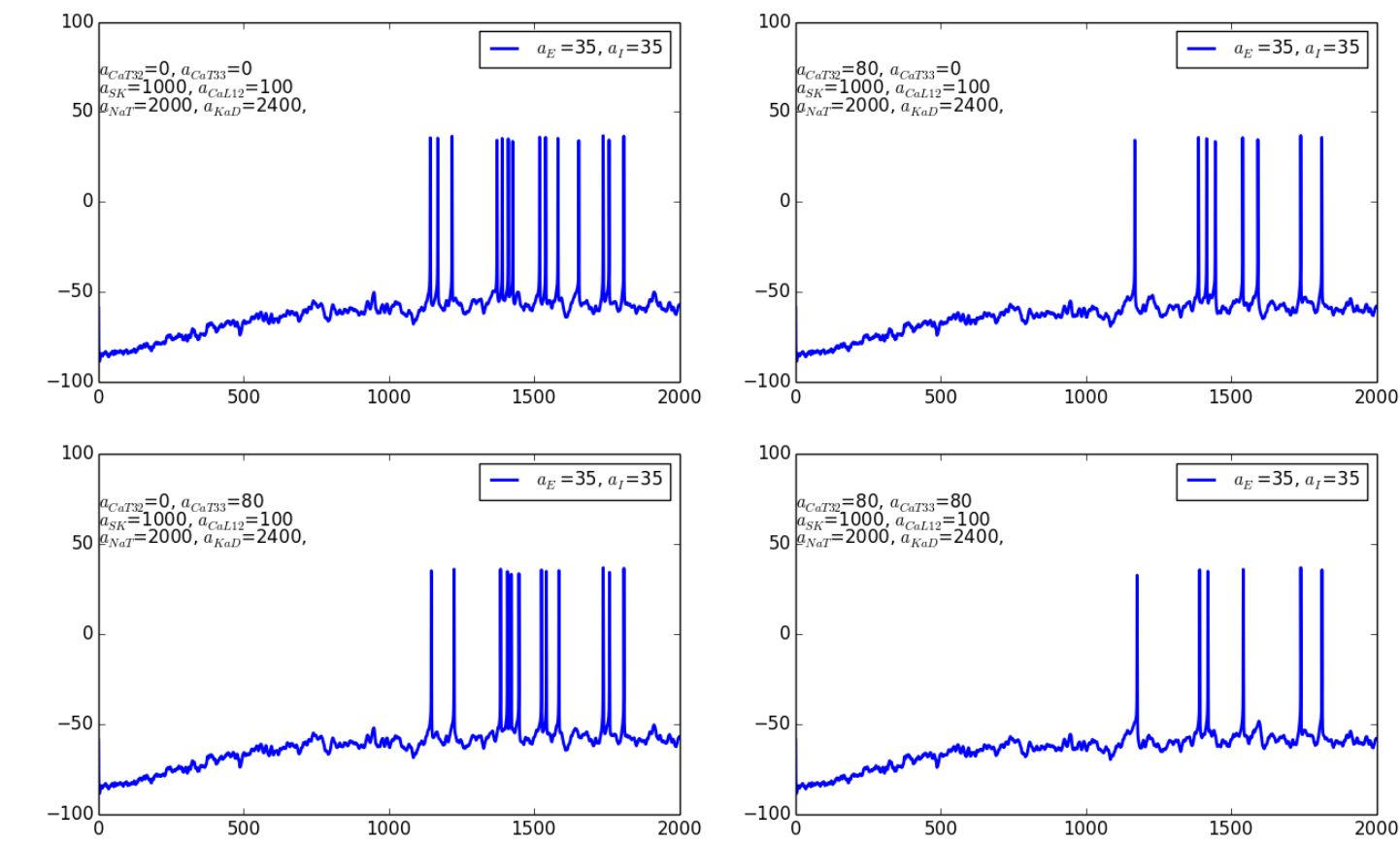
Disparo condicionado en las SPNs producido por cambios en la expresión y cinética de canales de  $Ca^{2+}$  tipo T y L ante estimulación sináptica glutamatergica y GABAérgica

## SPN D1



**Figura 3.** Respuesta de las D1-SPNs ante una entrada sináptica excitatoria e inhibitoria, con variación de 0, 0 (arriba izquierda); 10, 0 (arriba derecha); 0, 10 (abajo izquierda) y 10, 10 (abajo derecha) pA para los Cav3.2 y Cav3.3, respectivamente. Los parámetros son los mismos que en la Fig. 2, con aCaL = 40 pA.

## SPN D2



**Figura 4.** Respuesta de las D2-SPNs ante una entrada sináptica excitatoria e inhibitoria, con variación de 0, 0 (arriba izquierda); 100, 0 (arriba derecha); 0, 100 (abajo izquierda) y 100, 100 (abajo derecha) pA para los Cav3.2 y Cav3.3, respectivamente. Los parámetros son los mismos que en la Fig. 2, con aCaL = 100 pA

## Agradecimientos

Agradecemos al Departamento de Matemáticas de la Facultad de Ciencias, DGAPA-UNAM: IN202914, IN202814, Conacyt: 12734 por su apoyo.

## Referencias

- Herrera-Valdez, M. A., McKiernan, E. C., Berger, S. D., Ryglewski, S., Duch, C., & Crook, S. (2013). Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron. *Journal of computational neuroscience*, 34(2), 211-229.
- Flores-Barrera, E., Vizcarra-Chacón, B. J., Tapia, D., Bargas, J., & Galarraga, E. (2010). Different corticostriatal integration in spiny projection neurons from direct and indirect pathways. *Frontiers in systems neuroscience*, 4.