

UCH-FC
MAG-B
L 864
C. 1

**MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS
GANGLIONARES TECTALES (TGC) POR LOS NÚCLEOS
DEL ISTMO EN EL SISTEMA VISUAL DE LAS AVES:
UNA APROXIMACIÓN TEÓRICA MEDIANTE
SIMULACIÓN COMPUTACIONAL**

Tesis

**Entregada A La
Universidad De Chile
En Cumplimiento Parcial De Los Requisitos
Para Optar Al Grado De**

Magíster en Ciencias Biológicas

Facultad De Ciencias

Por

Luciana Francisca López Jury

Abril, 2016



Director de Tesis Dr. Juan Carlos Letelier

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE CHILE

INFORME DE APROBACION

TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Magíster presentada por la candidata

Luciana Francisca López Jury

Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Biológicas, en el examen de Defensa Privada de Tesis rendido el día 20 de enero de 2016.

Director de Tesis:

Dr. Juan Carlos Letelier

.....


Co-Director de Tesis:

Dr. Gonzalo Marín

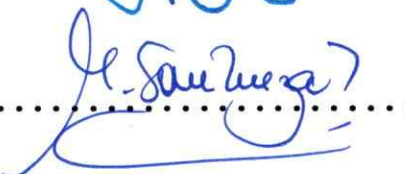
.....

Comisión de Evaluación de la Tesis:

Dr. Julio Alcayaga

.....

Dra. Magdalena Sanhueza

.....



Nací el 29 de noviembre de 1990 en Santiago de Chile. De madre argentina y padre chileno, me crié en Santiago. El 2009 entré a la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile donde obtuve el grado de licenciada en Ciencias con mención en Biología cuatro años

después. Durante ese tiempo trabajé en el laboratorio de electrofisiología a cargo de Julio Alcayaga donde adquirí mi primera y única experiencia experimental. El 2013 decidí comenzar el Magíster de Ciencias Biológicas en el laboratorio de Neurociencia y Biología del Conocer de la misma Universidad, donde me dediqué casi tres años a la biología teórica, modelando circuitos neuronales bajo la tutela de Juan Carlos Letelier. Paralelamente, practiqué danza contemporánea con la misma pasión.

Agradecimientos

Deseo agradecer a tres profesores de mi laboratorio, cuyas enseñanzas creo que han sido un buen comienzo. A Gonzalo Marín, por enseñarme a abordar un problema científico; a Jorge Mpodozis, por enseñarme a gozar de la ciencia y a Juan Carlos Letelier, por enseñarme a siempre ir más lejos. Además quiero agradecer a Julio Alcayaga por enseñarme la rigurosidad de la ciencia y también por guiarme, junto a Magdalena Sanhueza, a desarrollar esta tesis, que con sus críticas e interés me motivaron aún más a realizarla. Por supuesto le doy las gracias a mis padres, que se interesaron y me aconsejaron desde su lejano mundo de la música. Gracias por cobijarme y guiarme a ambos.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MATERIALES Y MÉTODOS	10
2.1. Neuronas	12
2.2. Topología	15
2.3. Sinapsis	21
2.4. Estimulación de la red	22
2.5. <i>Output</i> de las simulaciones	23
3. RESULTADOS	26
3.1. La actividad de las TGC depende de la sinapsis <i>paintbrush-bottlebrush</i>	26
3.2. Adaptación en la respuesta de las neuronas del núcleo Ipc	27
3.3. Preferencia por la velocidad en las TGC y en las neuronas del núcleo Ipc	30
3.4. Mayor respuesta de los <i>bottlebrushes</i> al borde de entrada de los estímulos	31
3.5. Campo receptivo de las neuronas del núcleo Imc	36
3.6. Selección de un estímulo en el campo visual	37
3.6.1. La respuesta a un estímulo visual se inhibe en presencia de otro estímulo a mayor velocidad	39
3.6.2. La eficiencia de la selección de estímulos depende de las conexiones que generan los núcleos istmales	42
3.6.3. La respuesta a un estímulo decrece abruptamente cuando el estímulo com- petidor supera su velocidad	47
3.6.4. La posición de los estímulos influye sobre la selección	49
3.6.5. Influencia de la distancia horizontal entre los estímulos sobre la selección	54
3.6.6. Dinámica oscilatoria frente a estímulos a la misma velocidad	54

4. DISCUSIÓN	58
4.1. Efectos de la adaptación en las neuronas	58
4.2. Efectos del tamaño y la superposición de los campos receptivos istmales	62
4.3. Conexiones que participan en la selección de estímulos	65
4.4. Campos receptivos de las neuronas del Imc	68
4.5. El modelo reproduce observaciones experimentales	68
4.6. Predicciones del modelo	74
5. CONCLUSIONES	77

Índice de figuras

1.	Diagrama del circuito istmo-tectal	5
2.	Diagrama de una neurona 'Integrate-and-Fire'	11
3.	Conformación de las TGC a partir de capas de neuronas en el modelo	13
4.	Distribución de los terminales dendríticos de una TGC	17
5.	Diagramas de las conexiones que generan las neuronas de la capa 10 del tectum .	18
6.	Diagramas de las conexiones de las neuronas istmales	20
7.	La actividad de las TGC depende de una sinapsis efectiva entre las neuronas del Ipc y sus terminales dendríticos	28
8.	Adaptación en la respuesta de las neuronas del Ipc	29
9.	Sensibilidad a movimiento de las TGC	32
10.	Sintonía a la velocidad de los terminales dendríticos de las TGC y de las neuronas del núcleo Ipc	33
11.	Visualización de la actividad dual en la capa de <i>bottlebrushes</i> producida por la actividad retiniana y por la actividad del Ipc en respuesta a un estímulo en movimiento	34
12.	Actividad de los <i>bottlebrushes</i> frente a un estímulo en movimiento muestra mayor despolarización en aquellos correspondientes al frente de avance del estímulo . . .	35
13.	Mayor respuesta en los terminales dendríticos de las TGC a estímulos rectan- gulares moviéndose en dirección normal al lado de mayor longitud del estímulo (orientación horizontal)	36
14.	Campos receptivos alargados de dos neuronas del Imc	38
15.	Selección del estímulo más rápido en la respuesta de los <i>bottlebrushes</i> de las TGC frente a dos estímulos	40

16. Cambio de la zona más activa en la superficie tectal desde los <i>bottlebrushes</i> correspondientes al estímulo de menor velocidad hacia los correspondientes al de mayor velocidad	41
17. Cambio de la zona más activa en la superficie del núcleo Ipc desde las neuronas que responden al estímulo de menor velocidad hacia las que responden al de mayor velocidad	42
18. Selección de estímulos bajo distintas condiciones de conectividad en el modelo . .	44
19. Selección de estímulos bajo distintas condiciones de conectividad en el modelo . .	45
20. Selección de estímulos bajo distintas condiciones de conectividad en el modelo . .	46
21. Espigas producidas en las neuronas del Imc frente a dos estímulos en competencia bajo dos condiciones diferentes de conectividad	47
22. La respuesta en los <i>bottlebrushes</i> a un estímulo disminuye abruptamente cuando la velocidad del estímulo competidor supera su velocidad	48
23. Relación entre la superposición de los campos receptivos del Imc y la magnitud de la inhibición entre estímulos en competencia	51
24. La selección al estímulo más veloz es más eficiente a distancias menores cuando los campos receptivos del Imc están más superpuestos	52
25. El efecto inhibitorio del Imc sobre el Ipc es más global mientras mayor sea la superposición entre los campos receptivos del Imc	53
26. Disminución la eficiencia de la selección del estímulo más veloz cuando la distancia entre ambos estímulos es menor a 10°	55
27. Dinámica oscilatoria entre las respuestas de dos subgrupos de terminales dendríticos de TGC a estímulos que se mueven a la misma velocidad por distintos campos receptivos	56

28.	Activación transitoria de la respuesta a un estímulo frente a la aparición de un estímulo competidor moviéndose a la misma velocidad	57
29.	Transmisión ascendente del flujo visual hacia el Rotundo requiere del <i>feedback</i> del Ipc sobre el tectum	70
30.	Características de la respuesta de las neuronas del Ipc	72
31.	Supresión de la descarga en un sitio del tectum frente a la estimulación de un campo receptivo diferente	73
32.	Efecto de un estímulo competidor sobre la respuesta de una unidad del Ipc a un estímulo <i>looming</i>	74
33.	Respuesta oscilatoria entre dos sitios del Ipc frente a la estimulación de sus respectivos campos receptivos	75

Índice de tablas

1.	Parámetros del Modelo.	24
2.	Variación de los parámetros del modelo bajo determinadas condiciones.	25

Lista de Abreviaturas

Δt	Factor de inclinación umbral
τ	Constante de tiempo de membrana
τ_w	Constante de tiempo de adaptación
a	Conductancia de la corriente de adaptación
b	Adaptación gatillada por espiga
C	Capacitancia total
C_m	Capacitancia de membrana
E_L	Potencial de reposo efectivo
g_L	Conductancia de <i>leak</i> total
I_s	Corriente sináptica
I_{leak}	Corriente de fuga
R_m	Resistencia de membrana
v	Potencial de membrana
V_r	Potencial de reseteo
V_T	Potencial umbral efectivo
w	Corriente de adaptación
Imc	<i>Isthmi pars magnocellularis</i>
Ipc	<i>Isthmi pars parvocellularis</i>
TeO	Tectum Óptico

Resumen

Para entender cómo funciona el cerebro, el uso de simulaciones computacionales de modelos neuronales se ha hecho cada vez más indispensable. El uso de modelos de redes neuronales en la neurociencia ha aumentado exponencialmente en los últimos años. Éstos han mostrado dar luz acerca de los principios esenciales que gobiernan el procesamiento de las señales llevado a cabo por un gran número de neuronas interconectadas en circuitos particulares. El sistema retino-tecto-fugal es la vía visual principal que proyecta al telencéfalo en las aves. Las células tectales fugales (TGC) reciben un *input* visual retinotópico y un *feedback* sináptico desde el núcleo isthmi pars parvocellularis (Ipc) y pars magnocellularis (Imc). Se sabe que durante el procesamiento visual, la influencia funcional del *feedback* del Ipc sobre el *output* tectal produce un *gating* del flujo visual ascendente, mientras que la de Imc genera un efecto supresor global que focaliza el *feedback* del Ipc sobre el mapa visual tectal. Este circuito mesencefálico istmo-tectal parece constituir un mecanismo 'winner-take-all' que selecciona la aferencia retiniana provocada por los estímulos más sobresalientes en la escena visual. Considerando los campos receptivos de las neuronas que constituyen este circuito, su conectividad y las propiedades fisiológicas neuronales principales, se desarrolló un modelo de red neuronal que simula las respuestas de los componentes istmales y tectales del circuito frente a distintas configuraciones de estímulos y, en especial, frente a la competencia de dos estímulos. A partir de esto, se analizó principalmente la actividad generada en las dendritas de las TGC, que transmiten el *input* visual a regiones telencefálicas del cerebro. El modelo consta de seis capas de neuronas: ganglionares de la retina, terminales dendríticos de las TGC, somas de las TGC, neuronas de la capa 10 del tectum, del núcleo Ipc y del Imc. Los resultados del modelo muestran que las TGC no responden a estímulos estáticos y que con estímulos cada vez más rápidos, su respuesta es mayor. Además estas células poseen una preferencia por el frente de avance de los estímulos en movimiento. Al aplicar dos estímulos el modelo logró reproducir la dinámica 'winner-take-all' del circuito. El estímulo 'ganador' siempre es aquel que posee una velocidad mayor; si ambos estímulos son iguales se produce un equilibrio inestable. También se estudió cómo la posición de los estímulos que aparecen en el campo visual, así como la conectividad entre los núcleos istmales

y el tectum, influyen sobre la selección de estímulos. Los resultados del modelo sugieren que existen conexiones esenciales para que se produzca la selección y que el grado de superposición de los campos receptivos de las neuronas del Imc influye fuertemente en la discriminación del estímulo 'ganador'. En conclusión, el modelo realizado en base a los conocimientos fisiológicos y anatómicos que se tienen del sistema, reproduce gran parte de las observaciones experimentales, especialmente la función de 'selección de estímulos' propuesta para el circuito istmo-tectal y predice varios resultados que podrán ser confirmados o rechazados en experimentos futuros.



Abstract

The retinotectal system is the main visual pathway projecting to the telencephalon in birds. The tectal ganglion cells (TGCs) receive topographic inputs from the retina and feedback inputs from the nuclei isthmi pars parvocellularis (Ipc) and pars magnocellularis (Imc). It is known that during visual processing the Ipc feedback produces a gating effect upon the ascending tectofugal output mediated by the TGCs, while Imc exerts a suppressing global effect that focalizes the Ipc feedback upon the tectal visual map. Thus, the isthmo-tectal circuit seems to generate a 'winner-take-all' mechanism that selects the retinal afferences produced by the most salient stimuli in the visual field. Taking into account the known receptive field structure, physiological properties and connections of the neurons involved, we developed a computational model of this circuit that simulates the responses of tectal and isthmal components to several visual stimulus configurations, especially, to stimulus competition. We analyzed the activity on dendrites of TGCs evoked by visual activity that would be relayed to higher telencephalic targets. The model consists of six neural layers: (1) retinal ganglion cells; (2) dendritic endings of TGCs; (3) TGCs somas; (4) layer 10 neurons in optic tectum (OT); (5) Ipc neurons; (6) Imc neurons. The obtained results show that the TGCs do not respond to stationary stimuli and that the response is higher with increasingly faster stimuli. We also found that these cells have a preference for the leading edge of a moving stimulus. When presenting two stimuli, the model is able to reproduce the 'winner-take-all' dynamic described for the circuit. The winner stimulus is always the faster one. If both stimuli have the same velocity, there is an unstable equilibrium. We studied how stimulus position in the visual field as well as the connectivity between the isthmic nuclei and OT influence the stimulus selection. Our results show that certain connections are essential for such selection and that the level of Imc receptive fields superposition strongly influences the discrimination of the 'winner' stimulus by the neuronal network. In conclusion, our model, based on physiological and anatomical findings, reproduces most of the experimental observations, especially the 'winner-take-all' mechanism proposed for the isthmo-tectal circuit. It also predicts several results which could be explored in future experiments.

1. INTRODUCCIÓN

La Neurociencia Computacional es un área de la Neurociencia que usa modelos computacionales como herramienta principal para entender el sistema nervioso. Un famoso ejemplo es el modelo de Hodgkin-Huxley. Para sostener su teoría, ellos desarrollaron un modelo cuantitativo de la membrana del axón de jibia que considera un aumento selectivo de las permeabilidades del sodio y del potasio para generar el potencial de acción (Hodgkin y Huxley, 1952). Interesantemente no se hicieron registros de canal único que dieran cuenta de permeabilidades como estas, sino hasta 20 años después. Desde entonces los modelos que explican fenómenos neuronales basados en conductancias y sus propiedades dinámicas han tenido un desarrollo exponencial, permitiendo a los investigadores someter a prueba ideas cuando los experimentos son muy complicados o imposibles.

La ventaja de usar modelos basados en conductancias es que todas las variables y parámetros tienen un significado biofísico. Sin embargo, las mediciones experimentales para obtener estos parámetros pueden ser a veces difíciles de realizar. Hay ocasiones en las que no es posible tener modelos biofísicamente detallados y otras en las que pueden ser innecesarios; en su lugar, podemos tener un modelo de neurona simplificado que reproduzca las características que suponemos más importantes. Esto es especialmente necesario cuando se busca comprender cómo las propiedades elementales de muchas neuronas se combinan para generar las propiedades de un sistema neuronal complejo. En estos casos los modelos más simples de neuronas, por ejemplo aquellos que se conocen como 'integrate-and-fire', son suficientes (ver Figura 2). Este tipo de modelo es muy rápido de simular ya que se enfoca únicamente en las propiedades pasivas de la membrana de las neuronas, excluyendo los mecanismos responsables de la generación de potenciales de acción (como los canales de sodio y potasio dependientes de voltaje). Por ello resulta ser particularmente atractivo para ser usado en simulaciones de redes neuronales a gran escala. A diferencia de los modelos basados en conductancias, los modelos de redes neuronales pueden

dar luz acerca de los principios esenciales que gobiernan el procesamiento de las señales llevado a cabo por un gran número de neuronas interconectadas en un circuito particular.

Las primeras ideas y modelos de redes neuronales tienen más de 50 años. Desde entonces se han propuesto tres generaciones de redes neuronales, siendo cada generación biológicamente más realista y computacionalmente más poderosa que la anterior. Las neuronas de las dos primeras generaciones no generan espigas individuales, sus señales de salida son tasas de disparo en ventanas de tiempo. Por el contrario, la tercera generación utiliza neuronas que disparan como unidad computacional (generalmente neuronas 'integrate-and-fire') y considera el tiempo de disparo de cada neurona individual en el procesamiento de la señal; esto le permite incorporar información espacio-temporal en la comunicación y en la computación de las señales (Vreeken, 2002). Esto se relaciona con la evidencia experimental reciente que muestra que en los sistemas neuronales, el tiempo de ocurrencia de un potencial de acción es un parámetro principal en el procesamiento de las señales.

Un ejemplo de la importancia que ha cobrado el uso de los modelos de redes neuronales en la Neurociencia son los trabajos de Eugene M. Izhikevich. Se lo considera un pionero en el modelamiento computacional del cerebro. Sus modelos neuronales combinan comportamientos neuronales biológicos con eficiencia computacional. El modelo neuronal que él propone logra reproducir el patrón de disparo de varios tipos neuronales en base a dos parámetros, lo que permite realizar simulaciones numéricas de modelos del cerebro a gran escala. En el 2008, Izhikevich implementó un modelo tálamo-cortical, simulando el mismo número de neuronas y sinapsis que hay en el cerebro humano (Izhikevich y Edelman, 2008).

En este estudio se utilizaron unidades computacionales 'integrate-and-fire' para modelar un circuito neuronal que es clave dentro del sistema visual de las aves y de otros vertebrados, el circuito istmo-tectal.

El circuito istmo-tectal está inserto en la vía tectofugal que es la vía visual principal en

la mayoría de los amniotes. La estructura principal de esta vía es el tectum óptico que es una estructura multilaminar ubicada en el techo del mesencéfalo. En las aves el tectum óptico recibe la mayoría de los axones retinianos (Karten y cols., 1997; Mpodozis y cols., 1995) que terminan en la zona retino-recipiente superficial. La mayor parte de estas aferencias proviene de células ganglionares que descargan en forma fásica a pulsos de luz presentados en su campo receptivo y responden fuertemente a estímulos visuales en movimiento (Miles, 1972). El tectum también recibe aferencias de varias otras fuentes, entre ellas, el núcleo *isthmi pars parvocellularis* (Ipc) y *pars magnoocellularis* (Imc), y es el lugar de origen de varias eferencias ascendentes que emergen de diferentes poblaciones de neuronas en capas específicas (Wylie y cols., 2009). Las células tectales ganglionares (TGC) ubicadas en la capa 13 son la fuente de la vía tectofugal ascendente.

Las TGC poseen campos dendríticos grandes y circulares que terminan en estructuras especializadas llamadas *bottlebrushes* y, por tanto, sus campos receptivos son extensos (20-50°) (Luksch y cols., 1998). Los *bottlebrushes* se distribuyen en una capa tectal que es específica según el tipo de TGC (Karten y cols., 1997). Estas células poseen una marcada preferencia a estímulos en movimiento. Se ha propuesto que este atributo es mediado por una dinámica sináptica particular entre los axones retinianos y los *bottlebrushes* de las TGC (Luksch y cols., 2004). Estudios sobre las propiedades fisiológicas de estas células muestran que la estimulación eléctrica de terminales dendríticos siempre genera una respuesta en el soma de las TGC, respuesta que se mantiene aún cuando se hiperpolarize el soma con una inyección de corriente; esto ha llevado a sugerir fuertemente la presencia de canales dependientes de voltaje en las dendritas que amplifiquen las señales eléctricas que van desde los *bottlebrushes* hasta el soma, sobre todo considerando la extensión de sus campos dendríticos (Luksch y cols., 2001).

Otras proyecciones tectales significativas emergen desde las capas intermedias (capa 10) y se dirigen, entre otros, a los núcleos Ipc e Imc. Las aferencias del núcleo Ipc provienen de neuronas

bipolares que poseen campos receptivos concéntricos con una periferia supresora (Marín y cols., 2005); estos campos poseen un diámetro que varía entre 15 y 20°.

El Ipc está conectado recíprocamente con el tectum de manera homotópica, esto quiere decir que los axones del Ipc proyectan a la parte del tectum de la cual reciben el *input* visual. Sus axones son columnares, de tipo *paintbrush*, y se ramifican a lo largo de varias capas tectales, desde la capa 13 hacia arriba (Wang y cols., 2006). Los terminales *paintbrush* del Ipc son particularmente densos en la capa 5 donde se encuentran los terminales dendríticos *bottlebrush* de las TGC de tipo I y los axones retinianos. Recientemente se demostró, mediante microscopía electrónica, que los terminales axónicos provenientes del núcleo Ipc hacen contacto sináptico directo con los terminales dendríticos de las TGC (González-Cabrera y cols., 2015). Esta vía istmo-tectal produce una acción probablemente excitatoria sobre las TGC. Por el contrario, Imc ejerce una acción inhibitoria y proyecta heterotópicamente tanto al tectum como al Ipc, es decir, proyecta difusamente menos al *locus* que corresponde al lugar desde donde recibe el *input* visual. Esto hace que el *feedback* del Ipc se focalice en el mapa visual tectal, en particular en el arreglo de *bottlebrushes* que conforman el campo receptivo de las TGC. La combinación de estos *feedbacks* implica que cuando se presentan dos estímulos visuales, la respuesta evocada más intensa tiende a suprimir a la otra. Esto ha llevado a sugerir que el circuito istmo-tectal forma un mecanismo 'winner-take-all' (Wang, 2003; Marín y cols., 2005). Además Marín y cols. (2005) demostraron que al inactivar localmente el Ipc, se elimina la respuesta talámica y por consiguiente la actividad de las TGC del *locus* homotópico correspondiente. Esto indica que el *feedback* del Ipc modula el *output* ascendente del tectum óptico a través de un control de la actividad visual transmitida por las TGC. Este control asociado al efecto supresor ejercido por el núcleo Imc, que focaliza el *feedback* del Ipc, ha llevado a proponer que la actividad de los terminales axónicos del Ipc permite selectivamente la transmisión de las señales visuales más intensas que llegan al tectum, produciendo una selección de estímulos, equivalente a un efecto

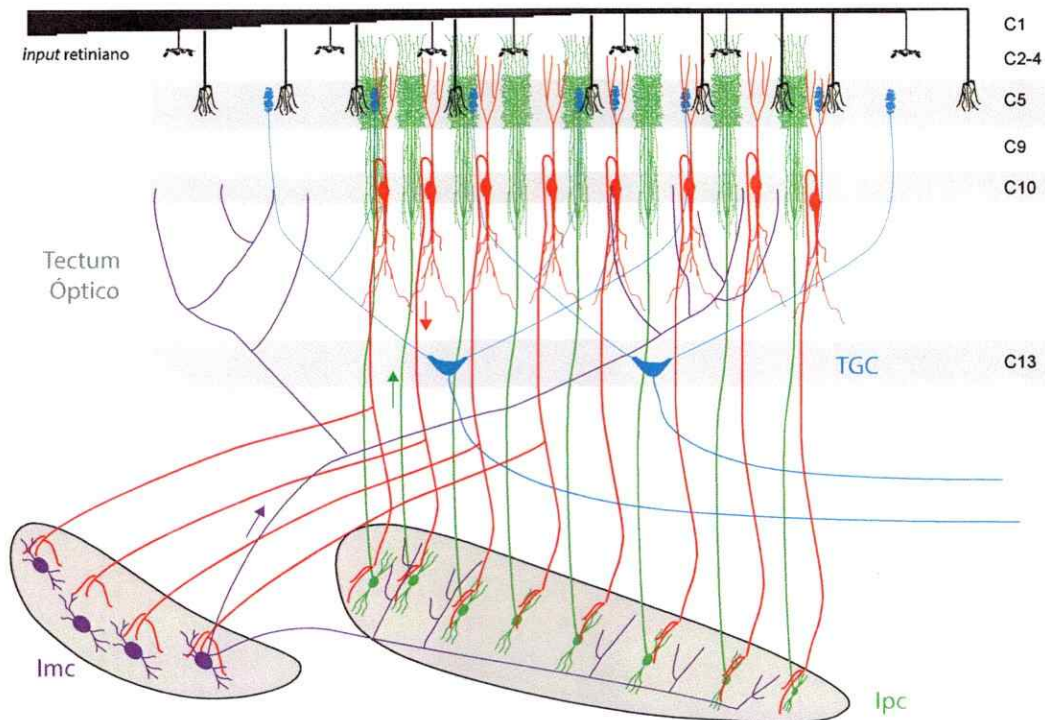


Figura 1: Diagrama del circuito istmo-tectal. Las eferencias retinianas (negro) terminan en la zona retinorecistente del tectum óptico de manera retinotópica. Algunas de estas células proyectan sus axones particularmente en la capa 5 (C5) donde hacen contacto sináptico con los terminales dendríticos *bottlebrush* de las TGC I (azul), neuronas cuyos somas se encuentran en la capa 13 (C13). Las neuronas de la capa 10 (rojo) también reciben aferencias desde la retina y envían sus axones hacia los núcleos istmales Imc e Ipc (abajo en gris) de manera homotópica. Las neuronas del núcleo Ipc (verde) proyectan al tectum de manera homotópica donde hacen sinapsis con los *bottlebrushes* en C5 y probablemente con neuronas de la capa 10 (C10). Las neuronas del Imc (morado) proyectan de manera heterotópica sobre C10 y al núcleo Ipc. Los axones de las TGC se dirigen hacia el núcleo rotundo en el tálamo.

atencional. La actividad neuronal evocada en el tectum por los axones del Ipc corresponde a ráfagas de trenes de espigas de alta frecuencia (500-600 Hz), con una frecuencia entre trenes de 15-50 Hz (Marín y cols., 2005). Además las respuestas de estas neuronas presentan adaptación a la presentación repetitiva de estímulos visuales (Faunes, 2011).

En esta tesis se desarrolló un modelo de red neuronal implementando las características principales del sistema istmo-tectal expuestas anteriormente. Modelos computacionales de este circuito se han llevado a cabo previamente por otros investigadores, sobre todo en relación a las propiedades de selección de estímulos y atención que se le atribuyen a esta red (Brandt y Wessel, 2007; Lai y cols., 2011; Mysore y Knudsen, 2012). En estos modelos se busca, fundamentalmente, probar qué características particulares pueden dar lugar a estos mecanismos de selección y cuáles no. Se ha propuesto que una red recurrente antitopográfica inhibitoria es esencial en la selección de los estímulos, característica topológica de las neuronas del núcleo Imc en el sistema istmo-tectal (Lai y cols., 2011). Otros modelos muestran que la recurrencia entre estos elementos no juega un rol importante, pero sí una inhibición recíproca entre los elementos que generan esta inhibición antitopográfica (Mysore y Knudsen, 2012). La existencia de inhibiciones recíprocas entre neuronas del Imc se ha demostrado anatómica y fisiológicamente (Wang y cols., 2004; Goddard y cols., 2014). En esta tesis, además de implementar una conectividad que hace posible la selección de los estímulos, se asoció cada neurona del modelo con un espacio visual bidimensional, lo cual nos permitió simular respuestas neuronales frente a distintos estímulos visuales en un campo visual que distingue dos dimensiones.

Considerando lo anterior, este trabajo de tesis busca modelar cómo las aferencias retinianas e istmales del tectum se combinan para producir la actividad retinotectal de las TGC, en base a las conexiones y estructuras de los elementos estudiados en esta vía. Se realizaron simulaciones de la respuesta de la red frente a distintas configuraciones de uno o dos estímulos visuales con el objetivo de proponer qué mecanismos pueden dar lugar a ciertas propiedades de las TGC y cómo

podrían operar los mecanismos 'winner-take-all' observados en este circuito. La complejidad de este circuito hace difícil predecir cómo se produce el *output* tectal, por esto se decidió usar herramientas computacionales que modelen el sistema y nos acerquen a su entendimiento.

HIPÓTESIS

Las propiedades conocidas del circuito istmo-tectal pueden ser reproducidas por un modelo de red de neuronas 'integrate-and-fire' que implemente las principales características anatómicas y fisiológicas de los componentes del sistema. En particular, el modelo permitirá reproducir la selección de un *locus* activo en la capa de TGC, dependiendo de la configuración de los estímulos en competencia; evidenciando las operaciones que subyacen a este fenómeno.

OBJETIVOS

General

Modelar el campo receptivo de una TGC, en el cual coexisten campos receptivos de varias células del Ipc e Imc que proyectan sobre ciertos *bottlebrushes* de la misma TGC. Posteriormente, reproducir este modelo para obtener una red de TGC con sus respectivos campos receptivos y *feedbacks* istmales. Con esto, desarrollar un motor de simulación que permita obtener la respuesta del sistema istmo-tectal frente a distintas configuraciones de uno o múltiples estímulos visuales.

Específicos

- Definir los parámetros biofísicos de la red de modo que su actividad sea similar a la observada en experimentos *in vivo*. Estos parámetros son: tipos de sinapsis (inhibitorias y excitatorias), dinámica del potencial de membrana de las neuronas, pesos sinápticos entre las neuronas y efecto del feedback del Ipc sobre las TGC.
- Definir los parámetros topológicos de la red de modo que su respuesta a estímulos reproduzca las observaciones experimentales. Estos parámetros son: tamaño de los campos receptivos, grado de superposición de los campos dendríticos de las TGC y de las neuronas istmales, topología del *feedback* del núcleo Ipc y de las proyecciones del Imc hacia el

tectum óptico y el núcleo Ipc.

- Aplicar distintos tipos de estímulos a la red, tales como: una barra, un punto, estímulos estáticos, móviles, variando su velocidad, tamaño y número.
- Analizar las respuestas de la red neuronal frente a distintos tipos de estimulación, evaluando características como el número de espigas evocadas, los tiempos de ocurrencia de las espigas, las frecuencias de disparo, los potenciales de membrana, entre otros. Comparar estos resultados con datos experimentales.
- Realizar predicciones sobre la influencia de las propiedades del circuito (sinapsis, dinámicas del potencial de membrana, topología, etc.) sobre su comportamiento frente a distintas configuraciones de estimulación.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

El modelo construido consiste en una red de neuronas 'integrate-and-fire' conectadas entre sí de manera específica. Una neurona 'integrate-and-fire' modela el potencial de membrana de una neurona en términos de un circuito eléctrico que consiste en una resistencia y un condensador conectados en paralelo, representando el recíproco de la conductancia y la capacidad de la membrana, respectivamente. En este modelo el condensador se carga hasta que alcanza un cierto umbral, tiempo al cual, produce un potencial de acción (espiga). Además el potencial de membrana recibe contribuciones excitatorias e inhibitorias de *inputs* provenientes de las neuronas asociadas sinápticamente. Así, la dinámica del potencial de membrana se describe por la siguiente ecuación diferencial:

$$C_m \frac{dv(t)}{dt} = -I_{leak}(t) + I_s(t) \quad (1)$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana, I_{leak} es la corriente de fuga e $I_s(t)$ la corriente proveniente de las sinapsis asociadas a esa neurona. Las sinapsis se pueden modelar de diferentes modos: como inyección de corriente, cambio en el voltaje, cambio en la conductancia de membrana de la neurona postsináptica, etc. Estos cambios se producen cada vez que se genera una espiga en la neurona presináptica y se ponderan por un peso sináptico dado por la respectiva fuerza sináptica entre las neuronas. Un esquema general de una neurona 'integrate-and-fire' se muestra en la Figura 2, donde se ilustran múltiples *inputs* ponderados por su respectivo peso sináptico, los cuales se suman y se integran en el tiempo. El tipo de modelo desarrollado en esta tesis recibe el nombre de 'red de neuronas que disparan' (*spiking neural network*). Se describe generalmente como un sistema híbrido, que combina ecuaciones diferenciales con eventos discretos: espigas. El estado de la neurona evoluciona continuamente según un conjunto de ecuaciones biofísicas (ecuaciones diferenciales), y los potenciales de acción generados en las

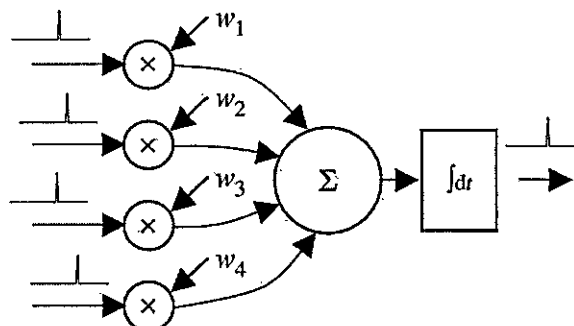


Figura 2: Diagrama de una neurona 'Integrate-and-Fire' recibiendo múltiples *inputs* sinápticos. El componente neuronal suma todos los *inputs* y los integra según la ecuación diferencial que la describe. En el tiempo que el potencial de membrana supera el umbral, la neurona genera una espiga.

neuronas presinápticas gatillan cambios en algunas de las variables. Cuando una condición en las variables de estado se satisface, por ejemplo, el potencial de membrana excede algún valor umbral, la neurona dispara una espiga y luego el potencial de membrana retorna a un valor preestablecido.

Las simulaciones de redes neuronales que disparan se pueden descomponer en cuatro partes principales: 1. se integran las ecuaciones diferenciales de cada neurona, 2. se verifica la condición umbral y se crea una lista con los tiempos de descarga. 3. Una vez que las neuronas disparan, el potencial de membrana se reajusta a un valor basal (según el código lo indique) y, 4. para cada neurona que dispara, se encuentra el conjunto de sinapsis asociadas a ésta y se llevan a cabo las operaciones sinápticas en las neuronas postsinápticas correspondientes.

El modelo de la red se implementó en Python usando la versión 1.4 de 'Brian simulator' (Goodman y Brette, 2009). 'Brian' es un simulador de redes neuronales que disparan y permite realizar modelos neuronales complejos con relativa facilidad. Brian es además un proyecto de acceso libre. Las simulaciones se llevaron a cabo en un computador MacBook Pro con procesador Intel Core i5 de 2,4 GHz de velocidad y 4 GB de memoria.

2.1. Neuronas

El modelo que se construyó representa un circuito tectal conectado recíprocamente con el complejo istmal. El circuito tectal se compone por las TGC y por las neuronas de la capa 10 y ambas reciben el *input* visual desde las ganglionares de la retina.

La peculiar anatomía de las TGC se considera relevante en el procesamiento de la señal visual y dado que el modelo de una neurona 'integrate-and-fire' corresponde a un punto (un único compartimento) donde la estructura morfológica de la neurona se ignora, se recurrió a la construcción de una TGC a partir de la convergencia de varias neuronas 'integrate-and-fire' como terminales dendríticos sobre una neurona correspondiente al soma de la TGC (ver diagrama en la Figura 3). Considerar un terminal dendrítico como una neurona que dispara se fundamenta en experimentos fisiológicos que sugieren fuertemente que estas estructuras generan potenciales de acción que se transmiten activamente a través de las dendritas hasta el soma, como se mencionó en la Introducción. En nuestro modelo se definió que las espigas dendríticas de todos los terminales dendríticos llegan al soma de la TGC sin un retraso temporal. Además, la ocurrencia de una espiga en uno de los terminales dendríticos determina la generación de un potencial de acción en el soma, acorde a la evidencia experimental de este tipo neuronal (Luksch y cols., 2001). El otro grupo neuronal del circuito tectal corresponde a las neuronas de la capa 10 del tectum. Estas neuronas no poseen campos dendríticos tan extensos como las TGC y por ende se modelan cada una como una neurona 'integrate-and-fire'.

El circuito istmal consta de una capa de neuronas excitatorias que corresponden a las neuronas del Ipc y una capa de neuronas inhibitorias, las del núcleo Imc. Ambos grupos neuronales se conectan recíprocamente con las neuronas tectales de la capa 10.

En resumen, el modelo consta de seis capas neuronales: las ganglionares de la retina que corresponden al *input* de la red, los terminales dendríticos de las TGC, los somas de las TGC, las neuronas de la capa 10 del tectum y de los núcleos Ipc e Imc.

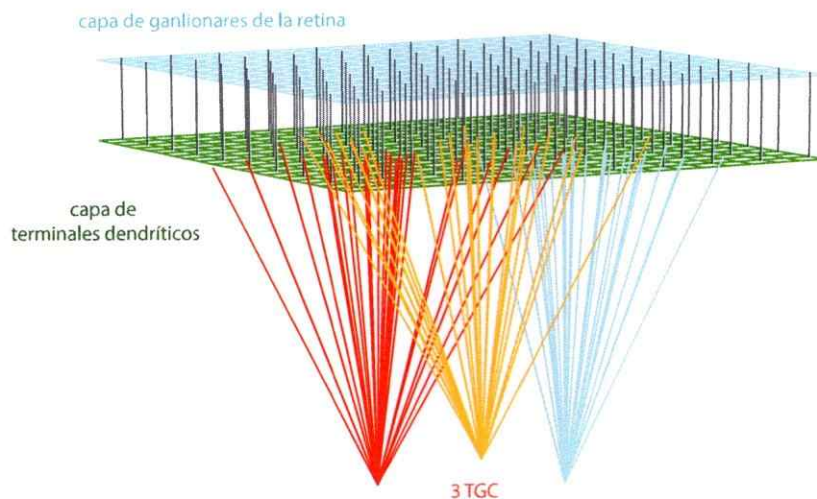


Figura 3: Conformación de las TGC a partir de capas de neuronas en el modelo. En gris se muestra la conexión retinotópica entre las ganglionares de la retina (capa celeste) y los terminales dendríticos de las TGC (capa verde). En rojo, amarillo y celeste, se muestran las conexiones entre los terminales dendríticos y los somas de 3 TGC.

La dinámica del potencial de membrana de todos los grupos neuronales, a excepción de las neuronas del núcleo I_{pc} , se rige por la ecuación diferencial más estándar para neuronas 'integrate-and-fire', la cual considera solamente la corriente de 'leak', $I_{leak}(t) = \frac{-v}{R_m}$:

$$\frac{dv(t)}{dt} = \frac{-v}{\tau} \quad (2)$$

donde v corresponde al potencial de membrana de la neurona y τ , la constante de tiempo de la membrana igual a $R_m C_m$, fijada en 18 ms (valor dentro del rango fisiológico de las neuronas). Se define el potencial de reposo como 0 mV y el potencial umbral en 10 mV, de manera que cuando el potencial de membrana supera el potencial umbral, las neuronas generan un potencial de acción e instantáneamente resetean su voltaje a 0 mV. Los valores asignados a estas variables se establecieron por simpleza y están lejos de los rangos biológicos. Sin embargo, esto no trae consecuencias ya que en este trabajo es relevante la diferencia de actividad entre las neuronas y

la cinética de los cambios de actividad, más que los valores absolutos del potencial de membrana de cada una de ellas.

Las neuronas del núcleo Ipc se modelan como neuronas ‘integrate-and-fire’ con adaptación exponencial (Brette y Gerstner, 2005). La dinámica de su potencial de membrana se rige por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} C \frac{dv(t)}{dt} &= -g_L(v - E_L) + g_L \Delta_T \exp\left(\frac{v - V_T}{\Delta_T}\right) - w \\ \tau_w \frac{dw}{dt} &= a(v - E_L) - w \end{aligned} \quad (3)$$

donde se tienen nueve parámetros que definen la evolución del potencial de membrana (v) y la corriente de adaptación (w): la capacitancia total (C), la conductancia de leak total (g_L), el potencial de reposo efectivo (E_L), el factor de inclinación umbral (ΔT), el potencial umbral efectivo (V_T), la conductancia de la corriente de adaptación (a), la constante de tiempo (τ_w), la adaptación gatillada por espiga (b) y el potencial de reseteo (V_r). Cuando v supera V_T , el término exponencial de la primera ecuación actúa como *feedback* positivo conduciendo el potencial a la etapa de despolarización del potencial de acción. Esta alza se detiene cuando se alcanza el umbral de disparo fijado a 0 mV, momento en el cual se lleva a cabo la condición de reseteo:

$$\begin{aligned} V &\rightarrow V_r \\ w &\rightarrow w_r = w + b \end{aligned} \quad (4)$$

De este modo la variable de adaptación w puede acumularse durante un tren de espigas, no así el potencial de membrana. Los valores de los parámetros se modificaron a partir de investigaciones teóricas en las que se reproducen cualitativamente distintos patrones de disparo con modelos ‘integrate-and-fire’ con adaptación exponencial (Naud y cols., 2008). Los parámetros son: $C=200$ pF, $g_L=10$ nS, $E_L=-58$ mV, $V_T=-50$ mV, $\Delta T=2$ mV, $a=2$ C/3500 ms, $\tau_w=3500$ ms, $b=100$ pA y $V_r=-60$ mV. Con estos parámetros las neuronas exhiben una respuesta de tipo tónica regular.

El valor de τ_w se modificó de modo que las neuronas presentaran una adaptación temporalmente similar a las observaciones experimentales realizadas por Faunes, M. (2011, tesis de doctorado) quien realizó una cuantificación de la adaptación de la respuesta de estas neuronas frente a destellos de luz consecutivos.

2.2. Topología

Las neuronas de cada grupo se ordenan en capas y a cada neurona se le atribuye una posición x, y en el espacio. La capa de neuronas que genera el *input* de la red representa a las ganglionares de la retina y envía señales a los terminales dendríticos de las TGC y a las neuronas de la capa 10 del tectum. A su vez, esta última, se conecta con las neuronas de los núcleos istmales, transmitiendo el *input* visual de las ganglionares a estas neuronas.

A cada neurona de la capa de ganglionares de la retina se le asignó un sector del campo visual que corresponde a 1° manteniendo la topografía. A partir de esta relación se establecen los campos receptivos de las demás neuronas de la red. De este modo, al conectar un grupo de 100 neuronas (10×10) de la retina a una neurona tectal, por ejemplo, se le está asociando un campo receptivo de $10^\circ \times 10^\circ$ a esa neurona.

Al generar las conexiones entre las neuronas del modelo se consideró la topografía de los campos receptivos, los tamaños y la separación entre ellos acorde a la literatura. Los parámetros utilizados se muestran en la Tabla 1.

Conexiones entre *bottlebrushes* y somas de las TGC

Las neuronas de la capa de ganglionares de la retina se conectan topográficamente con la capa que representa a los terminales dendríticos de las TGC, que, como se mencionó más arriba, se modelaron como si fueran neuronas en sí mismas. Cada ganglionar de la retina se conecta a un único terminal dendrítico. Se establece que entre un terminal dendrítico y otro hay una distancia de $100 \mu\text{m}$. A partir de esto, se selecciona un conjunto de terminales para

ser conectado al soma de una TGC (ver Figura 4C). Esta selección se hace a partir de una función de densidad que describe la posición de los *bottlebrushes* con respecto al centro del campo dendrítico de las TGC (Mahani y cols., 2006). La función de densidad se obtiene de mediciones anatómicas realizadas en estas neuronas y se describe por la ecuación:

$$\rho(r) = a + b \cos(cr) \quad (5)$$

donde los valores son $a = 1,01\#/100 \times 450\mu\text{m}^2$, $b = 1,04\#/100 \times 450\mu\text{m}^2$ y $c = 0,0016\text{rad}/\mu\text{m}$. En a y b , $\#$ corresponde a número de *bottlebrushes*. La distribución de los terminales dendríticos de una TGC se muestra en la Figura 4. De este modo, los campos dendríticos de estas neuronas abarcan a lo más unos $4000\mu\text{m}$ de diámetro, correspondiente a 40 terminales de la capa de *bottlebrushes* y 40° del campo visual. La separación entre los centros de los campos dendríticos se fijó en $1500\mu\text{m}$, es decir, cada 15 terminales dendríticos existe un nuevo centro de campo dendrítico asociado a una nueva TGC.

Conexiones de las neuronas de la capa 10

Una neurona de la capa 10 del tectum recibe el *input* visual desde las ganglionares de la retina y envía su axón a ambos núcleos istmales (datos no publicados). Debido a que no existen publicaciones sobre los campos receptivos de estas neuronas, se estableció que responderían a los mismos sectores del campo visual que las neuronas del núcleo Ipc, que corresponden aproximadamente a 15° (Marín y cols., 2005). De este modo, se conectaron convergentemente 15×15 ganglionares de la retina con una neurona de la capa 10, manteniendo la topografía. Además se consideró que los campos receptivos de neuronas vecinas se superponen, espaciando las conexiones asociadas a un campo receptivo cada 3° del campo visual. Establecida esta relación, las neuronas de la capa 10 se conectaron ‘uno a uno’ con las neuronas del Ipc y de esta manera se creó el campo receptivo de estas neuronas (ver Figura 5A). Como se dijo, las

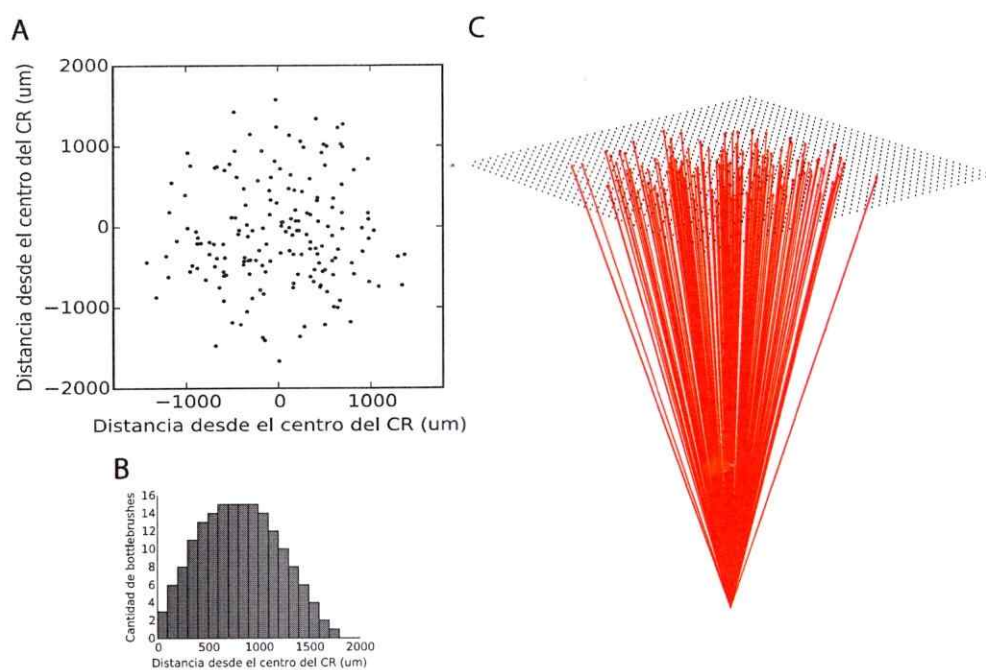


Figura 4: Distribución de los terminales dendríticos de una TGC. **A** Las posiciones de los terminales dendríticos que pertenecen a una TGC en relación a la distancia respecto del centro del campo receptivo (CR). Estas posiciones se generan a partir de una función de densidad, mostrada en B. **C** Diagrama que muestra las conexiones (en rojo) entre el conjunto de *bottlebrushes* generados por la función de densidad y el soma de una TGC. La capa neuronal que contiene todos los terminales dendríticos de las TGC se muestra en gris.

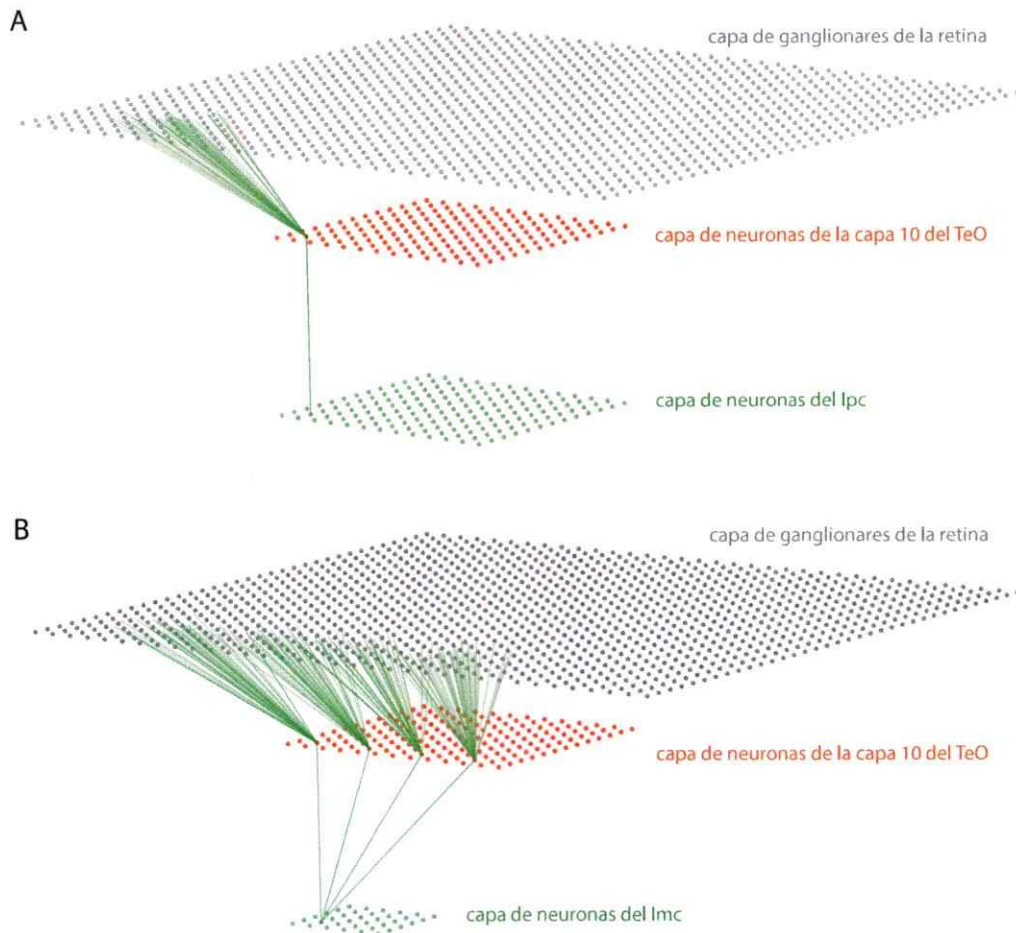


Figura 5: Diagramas de las conexiones que generan las neuronas de la capa 10 del tectum. **A** Conexiones entre varias ganglionares de la retina y una neurona de la capa 10 y la conexión que establece esa misma neurona con una neurona del lpc. **B** Conexiones entre varias ganglionares de la retina y varias neuronas de la capa 10 y las conexiones que establecen estas neuronas con una neurona del lpc.

neuronas de la capa 10 también proyectan sus axones hacia el núcleo Imc. Sin embargo, estas neuronas poseen campos receptivos alargados de aproximadamente $15^{\circ} \times 70^{\circ}$ (Marín y cols., 2007); para lograr este resultado se conectaron varias neuronas de una misma fila de la capa 10 a una neurona del Imc, de modo tal que el campo receptivo asociado a estas neuronas tuviese las dimensiones acorde a la literatura (ver Figura 5B). Este tipo de conexión fue sugerida experimentalmente por Da-Peng Li y cols. (2007).

Se sabe que las neuronas istmales proyectan axones hacia la capa 10 del tectum, lo cual sugiere la existencia de sinapsis entre estas neuronas. Esto se modeló y el modo en el que se conectaron las neuronas istmales con las neuronas del tectum se basó en los estudios anatómicos que existen de las proyecciones istmales al tectum (Wang y cols., 2004, 2006). Estas conexiones establecen circuitos recurrentes en la red neuronal y se describen a continuación.

Conexiones del Núcleo Ipc

Las neuronas del núcleo Ipc son excitatorias y presinápticas de los *bottlebrushes* de las TGC. Se conectan con los terminales dendríticos de las TGC de manera homotópica y focalizada (Wang y cols., 2006). En el modelo, una neurona del Ipc se conectó con una área cuadrada de 4 *bottlebrushes* que representan un área de 4° . Como esta proyección es homotópica, el área de proyección se ubica en el centro de la zona de la cual las neuronas del Ipc reciben los *inputs* tectales (ver Figura 6A). Estas proyecciones cubren toda la superficie tectal modelada, no existen *bottlebrushes* que no reciban *input* sináptico desde alguna neurona del Ipc.

Como se dijo anteriormente, se ha observado que las neuronas del Ipc dejan algunos de sus axones columnares en la capa 10 del tectum (Wang y cols., 2006), presumiblemente excitando a estas neuronas. Este *feedback* también es homotópico, es decir, las neuronas del Ipc estarían excitando a las neuronas de la capa 10 que a su vez las excitan a ellas. Dado que las neuronas de la capa 10 se conectaron 'uno a uno' con las neuronas del Ipc, el *feedback* se estableció del mismo modo, conectando una neurona del Ipc a una neurona de la capa 10 topográficamente.

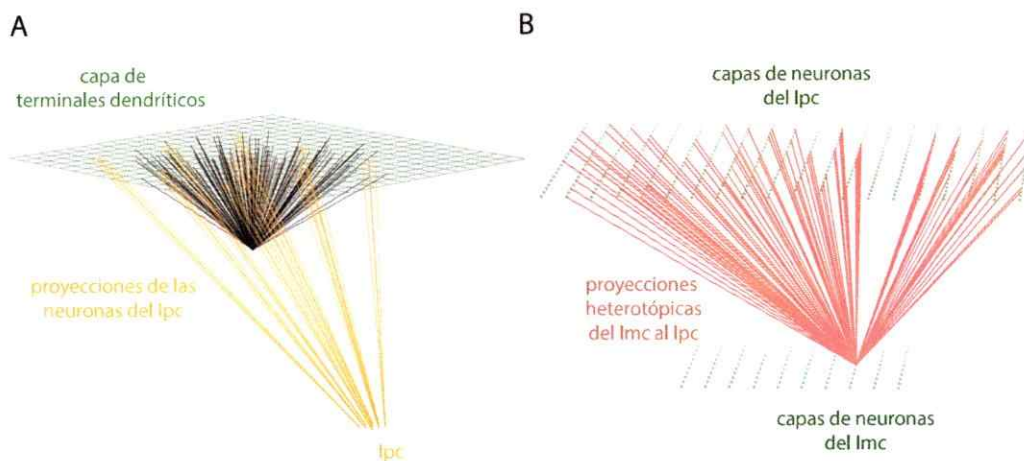


Figura 6: Diagramas de las conexiones de las neuronas istmales. **A** Se muestran, en amarillo, las conexiones que establecen 5 neuronas del núcleo Ipc con los *bottlebrushes* de una TGC (negro). Estas conexiones representan los terminales columnares de tipo *paintbrush* de neuronas del Ipc que no son vecinas y por lo tanto no proyectan a una zona tectal continua. **B** Conexión heterotópica entre una neurona del núcleo Imc y varias neuronas del núcleo Ipc (en rojo). Notar el espacio alargado en Ipc que no recibe conexiones de las neuronas del Imc.

Conexiones del Núcleo Imc

Las neuronas de este grupo son inhibitorias y proyectan tanto al núcleo Ipc como a la capa 10 del tectum. En el modelo se conectaron con ambas capas neuronales de manera heterotópica y difusa, acorde a las observaciones experimentales. Como la proyección es antitopográfica, las neuronas del Ipc con las cuales hace sinapsis una neurona del Imc son todas aquellas cuyos campos receptivos se encuentran fuera del campo receptivo de la neurona presináptica del Imc (ver Figura 6B). Del mismo modo se conectaron con las neuronas de la capa 10.

Además, de acuerdo los resultados de Wang y cols. (2004) y Goddard y cols. (2014), se incorporaron sinapsis entre las neuronas del Imc. Cada neurona del Imc inhibe al resto de las neuronas del mismo grupo sin importar la distancia entre ellas.

2.3. Sinapsis

Las dinámicas sinápticas entre las neuronas del circuito istmo-tectal no han sido muy estudiadas. Por esto, y para reducir costos computacionales, es que se modelaron como un incremento instantáneo del potencial de membrana de la neurona postsináptica en el caso de sinapsis excitatorias y como una disminución, en las sinapsis inhibitorias. La magnitud de esta despolarización/hiperpolarización varía entre las diferentes sinapsis que se establecen en la red. Los pesos sinápticos corresponden al cambio en milivoltios que produce cada sinapsis y se pueden ver en la Tabla 1. Estos valores se obtuvieron probando varias combinaciones con el objetivo de que el comportamiento cualitativo de la red coincidiera con la información experimental. En su elección se buscó generar un balance entre los efectos excitatorios e inhibitorios de la red, de modo que las neuronas que reciben sinapsis excitatorias e inhibitorias efectivamente se silenciaran en presencia de una inhibición y dispararan en presencia de una excitación. En otras palabras, estos parámetros se ajustaron para que las neuronas quedaran en un punto 'límite', el cual nos permitiese observar cambios en la descarga frente a distintas estimulaciones. No obstante, Luksch y cols. (2004) realizaron un estudio en relación a la sinapsis ganglionar de la retina-*bottlebrush*, mediante experimentos de 'whole-cell'. Ellos establecieron que hay una sinapsis de carácter probabilístico entre estos elementos que depende del intervalo de tiempo entre la estimulación que produjo la espiga anterior y la actual. Esto se consideró en la construcción del modelo y por lo tanto en el caso de esta sinapsis, el incremento del potencial de membrana no es constante en el tiempo. Cada vez que se genera una espiga en la ganglionar de la retina, el *bottlebrush* dispara con una cierta probabilidad, la cual fue cuantificada y ajustada a una función exponencial por estos investigadores. Función que se incorporó al modelo y se muestra a continuación:

$$P(\Delta t) = P_{max} \left(1 - \exp \frac{-\Delta t}{t_0} \right) \quad (6)$$

donde Δt es el intervalo de estimulación, P_{max} y t_0 los parámetros ajustados a las observaciones.

$P_{max} = 0,87$ y $t_0 = 2025ms$.

2.4. Estimulación de la red

El *input* de la red corresponde a las ganglionares de la retina cuya frecuencia de descarga se modeló como un proceso Poisson, de modo que el tiempo de llegada de los *inputs* sinápticos a las neuronas de la red fuese aleatorio. La frecuencia media de la distribución que describe la descarga de estas neuronas depende de la velocidad del estímulo visual ponderada por el tamaño del estímulo.

Miles, FA en 1972 mostró experimentalmente cómo variaba la frecuencia de disparo de las ganglionares de la retina en función de la velocidad del estímulo. A partir de estas observaciones se realizó un ajuste exponencial que se incorporó al modelo:

$$f(v) = V_{max}(1 - \exp \frac{-v}{t_0}) \quad (7)$$

donde los parámetros $V_{max} = 404,7^\circ/s$ y $t_0 = 22,6s$ se obtuvieron del ajuste realizado. La frecuencia obtenida a partir de la ecuación (7) se pondera por una función gaussiana normalizada dependiente del tamaño del estímulo, la cual presenta un máximo en los 2° y disminuye hacia ambos lados con una desviación estándar igual a 1 del siguiente modo:

$$f(s) = a \exp -\frac{(s-b)^2}{2c^2} \quad (8)$$

donde $a = 1$, $b = 2$ y $c = 1$.

El uso de estas funciones para determinar la frecuencia media de la descarga de las ganglionares de la retina no fue general. En los análisis de sensibilidad a estímulos en movimiento de las neuronas del modelo, se fijó un valor de frecuencia independiente de la velocidad o el

tamaño del estímulo.

2.5. *Output* de las simulaciones

Una vez construida la red neuronal, se llevaron a cabo diversas simulaciones de la respuesta del modelo frente a distintos estímulos. A partir de cada simulación se obtienen fundamentalmente dos resultados: los tiempos en los que ocurren las espigas de cada neurona y el potencial de membrana de cada una para cada tiempo de la simulación. Los tiempos de ocurrencia de las espigas de cada grupo neuronal se muestran en forma de *rasters*, donde se ordenan en el eje de las abscisas todas las neuronas de la capa correspondiente, asociándoles índices a cada una de ellas; el eje de las ordenadas representa el tiempo de simulación. Cada punto en los gráficos de *rasters* indica que la neurona y disparó en el tiempo x . De estos resultados, se pueden obtener también frecuencias de disparo de los grupos neuronales.

El programa integra las ecuaciones diferenciales cada 0,1 ms de simulación, es decir, cada ese intervalo de tiempo se genera un nuevo valor de potencial de membrana para cada neurona. Esta información se puede visualizar directamente para cada neurona, graficando el cambio de su potencial de membrana en el tiempo, o como promedio de un grupo de neuronas, graficando la media del cambio del potencial de membrana en el tiempo de un conjunto neuronal.

Dada la relevancia de las posiciones x, y asociadas a cada neurona dentro de la red, es interesante visualizar cómo varía el potencial de membrana de cada neurona de acuerdo a su disposición x, y que poseen dentro de la capa neuronal a la que pertenecen. Así se generan gráficos cuyos ejes representan la posición de las neuronas en dos dimensiones y en una escala de colores se muestra el potencial de membrana asociado a cada neurona. Cada gráfico se refiere a un tiempo particular de la simulación.

Tabla 1: Parámetros del Modelo.

Neuronas de la red			
Grupo Neuronal	Número de Neuronas	Campo Receptivo	Separación entre los campos
Ganglionares de la retina	4900	1°x1°	1°
Terminales dendríticos de las TGC	4900	1°x1°	1°
Somas de las TGC	9	40°x40°	15°
Neuronas de la capa 10 del Tectum	361	15°x15°	3°
Neuronas del Núcleo Ipc	361	15°x15°	3°
Neuronas del Núcleo Imc	19	70°x15°	3°
Sinapsis de la red			
Presináptico - Postsináptico	Tipo de Conexión	Peso Sináptico	Probabilidad de Conexión
Ganglionar de la Retina - Terminal dendrítico	retinotópica	11 mV	1.0
Ganglionar de la Retina - Neurona de la capa 10	homotópica	15 mV	0.1
Neurona de la capa 10 - Neurona del Ipc	homotópica	15 mV	1.0
Neurona de la capa 10 - Neurona del Imc	homotópica	15 mV	0.8
Neurona del Ipc - Neurona de la capa 10	homotópica	2 mV	1.0
Neurona del Imc - Neurona de la capa 10	heterotópica	-2 mV	0.6
Neurona del Ipc - Terminal dendrítico	homotópica	1 mV	1.0
Neurona del Imc - Neurona del Ipc	heterotópica	-5 mV	1.0
Neurona del Imc - Neurona del Imc	lateral	-17 mV	1.0

Tabla 2: Variación de los parámetros del modelo bajo determinadas condiciones.

Sin sinapsis probabilística	
Código Sinapsis ganglionar - <i>bottlebrush</i>	$v = v + 2 \text{ mV}$
Peso Sináptico Ipc - <i>bottlebrush</i>	1 mV
Sin feedback del Ipc	
Peso Sináptico ganglionar - <i>bottlebrush</i>	12 mV
Peso Sináptico Ipc - <i>bottlebrush</i>	0 mV
Sin Superposición entre los campos receptivos del Imc	
Tamaño del Campo Visual	70° x 70°
Número de Neuronas de la capa 10	19x19
Número de Neuronas del Imc	1x19
Largo del Campo Receptivo	70°
Ancho del Campo Receptivo	15°
Separación horizontal entre los Campos Receptivos	3°
Superposición de 3 campos receptivos del Imc	
Tamaño del Campo Visual	90° x 90°
Número de Neuronas de la capa 10	26x26
Número de Neuronas del Imc	3x5
Separación vertical entre los Campos Receptivos	15°
Separación horizontal entre los Campos Receptivos	15°
Largo del Campo Receptivo	60°
Ancho del Campo Receptivo	20°
Superposición de 6 campos receptivos del Imc	
Tamaño del Campo Visual	90° x 90°
Número de Neuronas de la capa 10	26x26
Número de Neuronas del Imc	6x5
Separación vertical entre los Campos Receptivos	6°
Separación horizontal entre los Campos Receptivos	15°
Largo del Campo Receptivo	60°
Ancho del Campo Receptivo	20°
Sin Inhibición Lateral entre las neuronas del Imc	
Peso Sináptico Imc - Imc	0 mV
Peso Sináptico Imc - Ipc	-0,5 mV
Sin Recurrencia entre las neuronas istmales	
Peso Sináptico Ipc - L10	0 mV
Peso Sináptico Imc - L10	0 mV
Peso Sináptico Imc - Imc	-15 mV
Peso Sináptico Imc - Ipc	-3 mV
Sin Recurrencia y sin Inhibición Lateral entre las neuronas del Imc	
Peso Sináptico Imc - Ipc	-0,3 mV

3. RESULTADOS

Para explicar cómo surgen ciertas propiedades de las TGC y entender el funcionamiento del circuito istmo-tectal frente a uno o más estímulos, se realizaron simulaciones de la respuesta neuronal frente a diversas estimuciones modelando los campos receptivos de los componentes del sistema y los *feedbacks* istmales que modulan la actividad de las TGC. Los resultados obtenidos emergen principalmente de la topología de la red neuronal y del peso relativo asociado a cada sinapsis. Los resultados se pueden dividir en dos categorías: simulaciones de la respuesta del modelo frente a un estímulo único y frente a dos estímulos en el campo visual.

3.1. La actividad de las TGC depende de la sinapsis *paintbrush-bottlebrush*

En el modelo, la respuesta de las TGC frente a estímulos visuales simulados depende de las sinapsis entre las neuronas del núcleo Ipc y sus terminales dendríticos. Se simuló un estímulo visual en movimiento a través del campo visual y se registró la actividad de las TGC para dos condiciones diferentes: sinapsis efectiva entre las neuronas del Ipc y los terminales dendríticos de las TGC y sinapsis nula. Se registró tanto la actividad de los terminales dendríticos como de los somas de las TGC. En ambos casos, la respuesta se redujo al eliminar el *feedback* del Ipc (peso sináptico igual a cero).

En la Figura 7 se muestran los resultados obtenidos de ambas simulaciones. La actividad de las células se muestra como el cambio en el potencial de membrana del conjunto de *bottlebrushes* y de somas durante la estimulación, y los tiempos de ocurrencia de potenciales de acción en cada uno de estos conjuntos (*rasters*). Al eliminar la sinapsis, los *bottlebrushes* se despolarizan durante la estimulación debido a la actividad que reciben desde las fibras retinianas; estas despolarizaciones no superan los 10 mV y por ende no se generan potenciales de acción en los terminales dendríticos. Consecuentemente, el potencial de membrana de los somas de las TGC

modeladas permanece en 0 mV, correspondiente al potencial de reposo de este modelo neuronal; obviamente tampoco se generan espigas en este grupo neuronal.

Los resultados obtenidos se deben fundamentalmente a los pesos sinápticos establecidos entre las ganglionares de la retina y las neuronas del Ipc con los *bottlebrushes*. Constituyen más bien el producto del ajuste de parámetros realizado para reproducir un resultado experimental.

3.2. Adaptación en la respuesta de las neuronas del núcleo Ipc

Los modelos neuronales que representan a las neuronas del Ipc en la red se ajustaron para reproducir los aspectos principales de la descarga de estas neuronas a partir de evidencia experimental. Los resultados a continuación muestran la respuesta de estas neuronas frente a varios tipos de estimulación.

Al modelar una inyección de corriente en las neuronas del núcleo Ipc, éstas mostraron un patrón de disparo regular con una adaptación exponencial, como era de esperar según las propiedades de membrana asignadas a estas neuronas. Se obtuvo una respuesta tónica con un aumento en el intervalo de tiempo entre espigas en las instancias sucesivas. Para mostrar este comportamiento se llevó a cabo una simulación cuyo protocolo de estimulación fue el siguiente: 12 inyecciones de corriente consecutivas de 0,21 nA durante 300 ms, espaciadas por 500 ms. La frecuencia de disparo de la neurona disminuyó casi a la mitad a partir de la segunda inyección de corriente y continuó bajando hasta alcanzar una frecuencia que se mantiene desde la cuarta inyección en adelante. Las frecuencias de disparo frente a las cuatro primeras estimulaciones fueron: 37, 17, 13 y 10 Hz. Los resultados se muestran en la Figura 8A.

La adaptación de estas neuronas también se observó aplicando una estimulación continua modelada por un proceso Poisson de 50 Hz de promedio durante 2 segundos (Figura 8B). En este caso, también es posible notar una disminución de la frecuencia de disparo a medida que

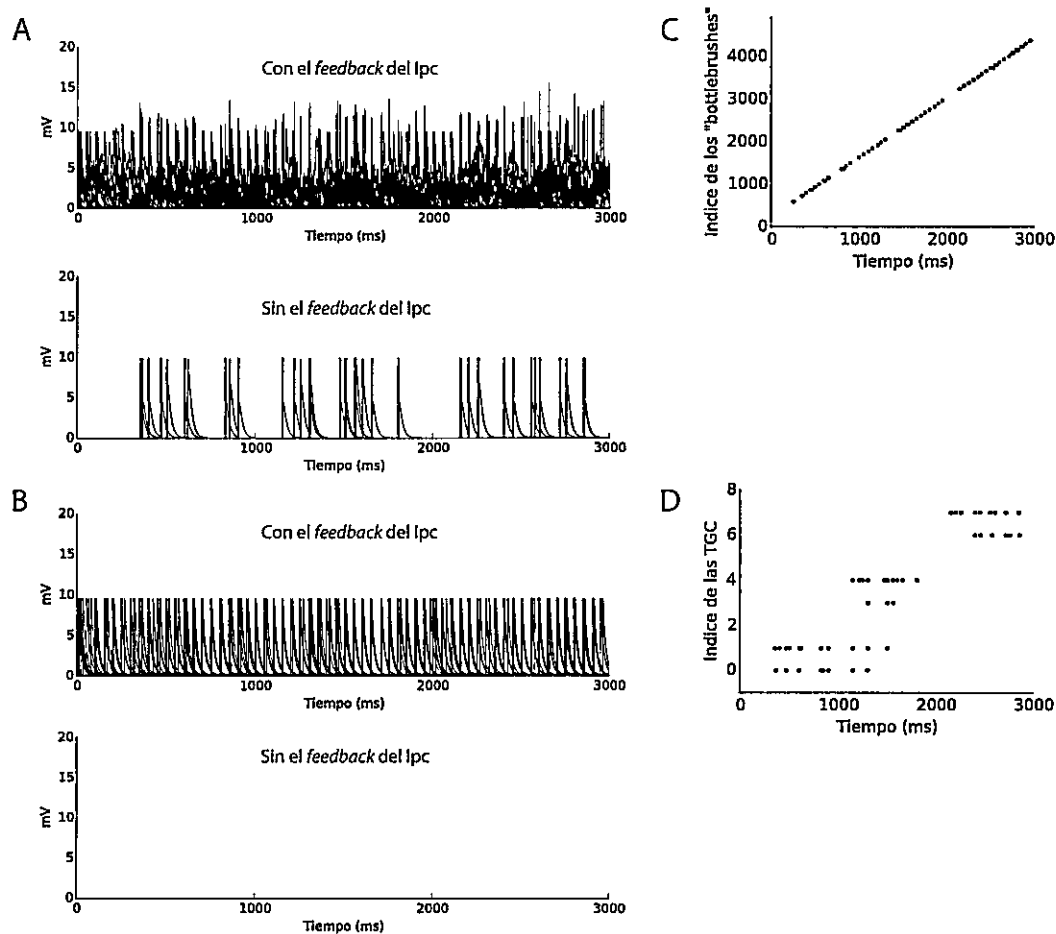


Figura 7: La actividad de las TGC depende de una sinapsis efectiva entre las neuronas del Ipc y sus terminales dendríticos. **A** Potenciales de membrana de todos los terminales dendríticos de las TGC superpuestos en respuesta a un estímulo de 2° que se mueve a $30^\circ/\text{s}$, con una sinapsis efectiva con las neuronas del núcleo Ipc (arriba) y eliminando la sinapsis (abajo). **B** Potenciales de membrana de todos los somas de las TGC superpuestos, bajo las mismas condiciones que en A. **C** Raster de las espigas producidas en los terminales dendríticos durante la misma estimulación con una sinapsis efectiva. **D** Raster de las espigas producidas en los somas de las TGC con una sinapsis efectiva.

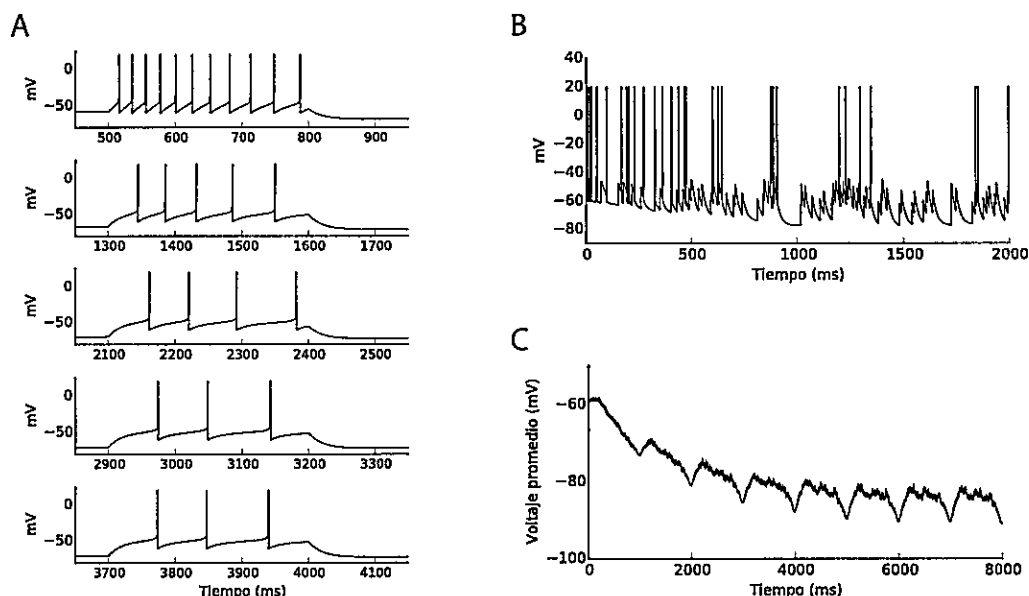


Figura 8: Adaptación en la respuesta de las neuronas del Ipc. **A** Potencial de membrana de una neurona del núcleo Ipc en respuesta a 5 inyecciones de corriente consecutivas de 210 pA durante 300 ms, espaciadas por 500 ms. **B** Potencial de membrana de 'la misma neurona' en respuesta a una actividad presináptica con descarga probabilística de Poisson con media 50 Hz durante 2 segundos. **C** Promedio del potencial de membrana de 361 neuronas del Ipc en respuesta a un estímulo en movimiento (con velocidad $35^\circ/s$) que pasa 8 veces consecutivamente a través de los campos receptivos de las neuronas, cada 1 segundo el estímulo recorre el campo visual nuevamente.

transcurre la estimulación.

Para medir la respuesta poblacional de estas neuronas frente a estímulos visuales, se construyó un modelo reducido, el cual constó de un arreglo de neuronas (de 19×19) que reciben un *input* de manera topográfica. La red neuronal recibe un estímulo que atraviesa el campo visual 8 veces consecutivamente. El *input* retiniano descarga según una función probabilística de Poisson de 50 Hz de promedio. Al graficar el promedio de los potenciales de membrana de las 361 neuronas se observa que éste decae con cada paso del estímulo (con duración 1 segundo) de manera exponencial como se aprecia en la Figura 8C. Esta hiperpolarización se debe al aumento de la corriente de adaptación (w) incorporada en el modelo; esta variable crece con cada potencial de acción, produciendo una disminución del potencial de membrana de la neurona.

3.3. Preferencia por la velocidad en las TGC y en las neuronas del núcleo Ipc

Se ha propuesto que una sinapsis probabilística dependiente del intervalo de estimulación entre las ganglionares de la retina y los terminales dendríticos de las TGC media la sensibilidad al movimiento de estas neuronas (Luksch y cols., 2004). El modelo realizado incorpora esta dinámica específica y para comprobar que esto otorga a las TGC una sensibilidad a los estímulos en movimiento, se simuló la respuesta de la red frente a un estímulo estático versus uno móvil, comparando la respuesta de los terminales dendríticos de las TGC en ambas situaciones (Figura 9A). La respuesta (medida como número de espigas generadas en el conjunto de *bottlebrushes* de varias TGC) es mucho mayor para estímulos en movimiento. Ambas simulaciones fueron realizadas usando la misma frecuencia media en el proceso Poisson que genera la estimulación de la retina sobre la red neuronal, es decir, el *input* sobre cada neurona era el mismo. La diferencia radica en que la estimulación estática implica que el *input* se mantenga sobre un grupo de *bottlebrushes* durante toda la simulación, mientras que en la estimulación móvil, el conjunto de *bottlebrushes* que reciben el *input* cambia a medida que transcurre el tiempo de simulación.

Los estímulos estáticos sólo generaron espigas transitoriamente al comienzo de la estimulación, no así los estímulos en movimiento cuya respuesta fue permanente durante toda la estimulación. Dado que la ocurrencia de una espiga en el *bottlebrush* implica una espiga en el soma de una TGC, el número de espigas que se generen en una TGC es proporcional al número de espigas que se producen en la capa de los terminales dendríticos. Para demostrar que la sensibilidad a movimiento exhibida por los terminales dendríticos de las TGC en el modelo se debía a la presencia de esta sinapsis de carácter probabilístico propuesta por Luksch, se repitieron las mismas simulaciones, pero reemplazando la sinapsis ganglionar-*bottlebrush* por una sinapsis que no depende del intervalo de estimulación, que agrega la misma cantidad de voltaje

a la neurona postsináptica cada vez que la presináptica genera un potencial de acción. Las dendritas del nuevo modelo disminuyen la preferencia por estímulos en movimiento, mostrando una actividad similar en ambos casos. Ambas estimulaciones generan espigas a lo largo de toda la simulación (Figura 9B). Una vez demostrada la preferencia por estímulos en movimiento por sobre los estímulos estáticos de las TGC en el modelo, se decidió estudiar la respuesta (nuevamente como número de espigas generadas en los terminales dendríticos) frente a estímulos con diferentes velocidades (Figura 10). Se observó que a mayores velocidades, se produce un mayor número de espigas. El mismo estudio se realizó en las neuronas del núcleo Ipc y los resultados fueron similares; la actividad de las neuronas fue proporcional a la velocidad del estímulo. Para determinar si la sintonía a la velocidad que presentan las TGC se debía únicamente al efecto de las sinapsis provenientes de las neuronas del Ipc o si además estos terminales poseen una preferencia intrínseca a estímulos con mayores velocidades, se eliminó el efecto del Ipc sobre ellos y se llevaron a cabo las mismas estimulaciones. Se obtuvo que estos elementos también generan más espigas a medida que el estímulo se hace más rápido. Los cambios en los parámetros de los diferentes modelos probados se muestran en la Tabla 2.

3.4. Mayor respuesta de los *bottlebrushes* al borde de entrada de los estímulos

La simulaciones nos permiten obtener los valores del potencial de membrana de cada neurona 'integrate-and-fire' en el tiempo. Si se transforman estos valores a una escala de colores, es posible visualizar el cambio del potencial de las neuronas en el tiempo en el espacio bidimensional.

Al estimular la red neuronal con un cuadrado en movimiento y visualizar el cambio del potencial en el espacio tectal, se observaron dos áreas de despolarización en la capa de *bottlebrushes*: una de mayor superficie generada por las sinapsis provenientes de las neuronas del Ipc

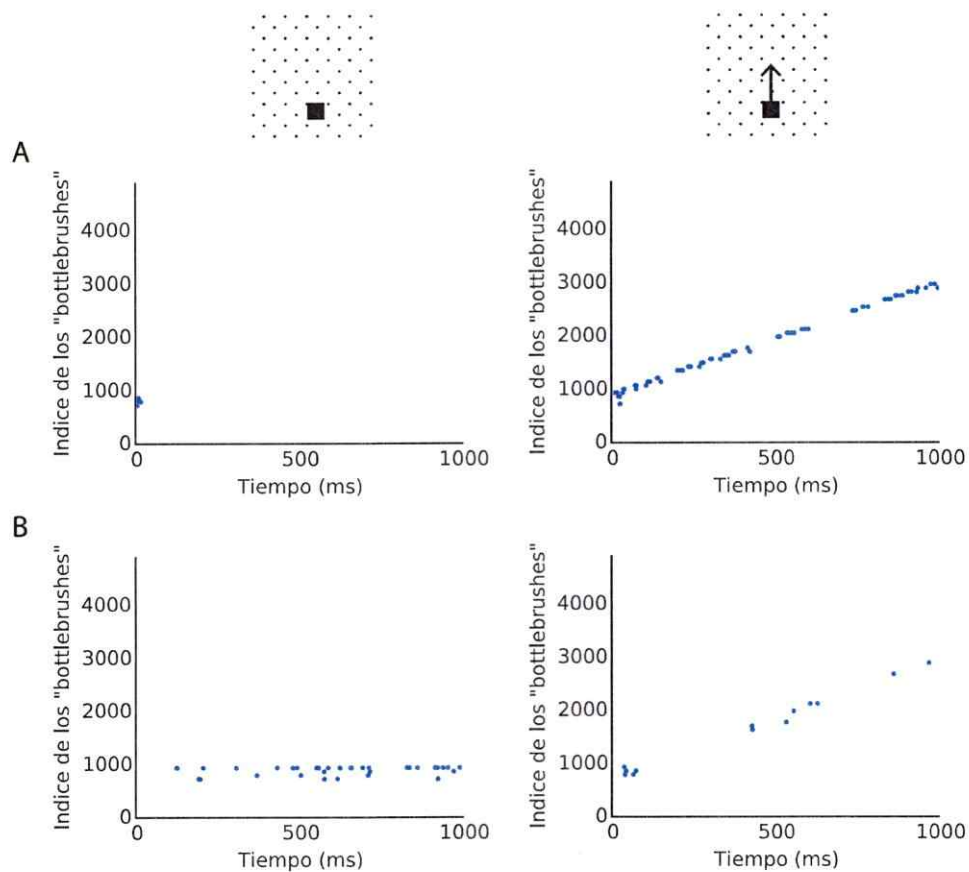


Figura 9: Sensibilidad a movimiento de las TGC. **A** *Raster* de las espigas que se producen en los terminales dendríticos de las TGC frente a un estímulo estático (izquierda) y frente a uno móvil de $30^\circ/s$ (derecha). **B** Mismas estimulaciones que en A, pero reemplazando la dinámica sináptica entre las ganglionares de la retina y los *bottlebrushes* por una sinapsis que no depende del intervalo de estimulación.

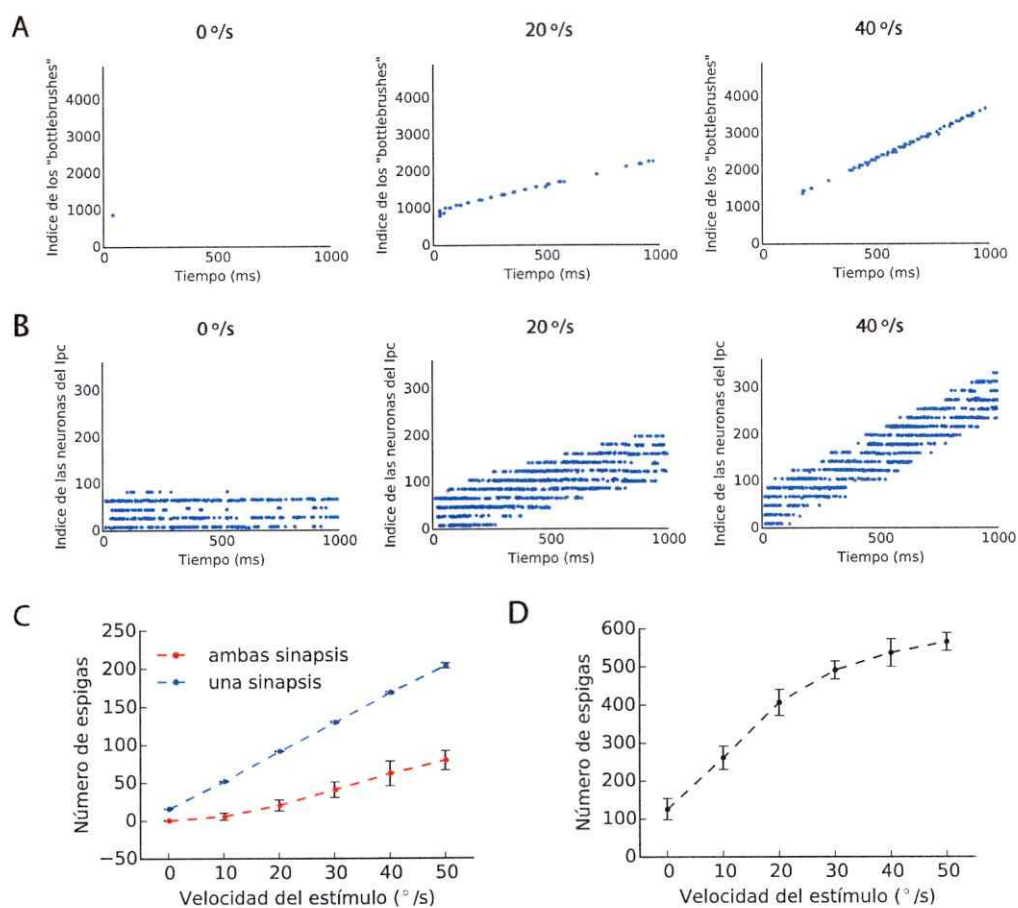


Figura 10: Sintonía a la velocidad de los terminales dendríticos de las TGC y de las neuronas del núcleo Ipc. **A** *Rasters* de las espigas producidas en los terminales dendríticos frente a distintas velocidades (indicadas arriba de cada gráfico). **B** *Rasters* de las neuronas del núcleo Ipc frente a las mismas estimulaciones que en A. **C** Número de espigas totales en los *bottlebrushes* en función de la velocidad. En rojo se muestran los resultados de un modelo cuyos *bottlebrushes* reciben *input* desde las ganglionares y desde las neuronas del Ipc. En azul, los *bottlebrushes* reciben *input* sólo desde las ganglionares de la retina. **D** Número de espigas totales en las neuronas del Ipc en función de la velocidad. Todos los valores son promedios de 10 simulaciones con desviación estándar.

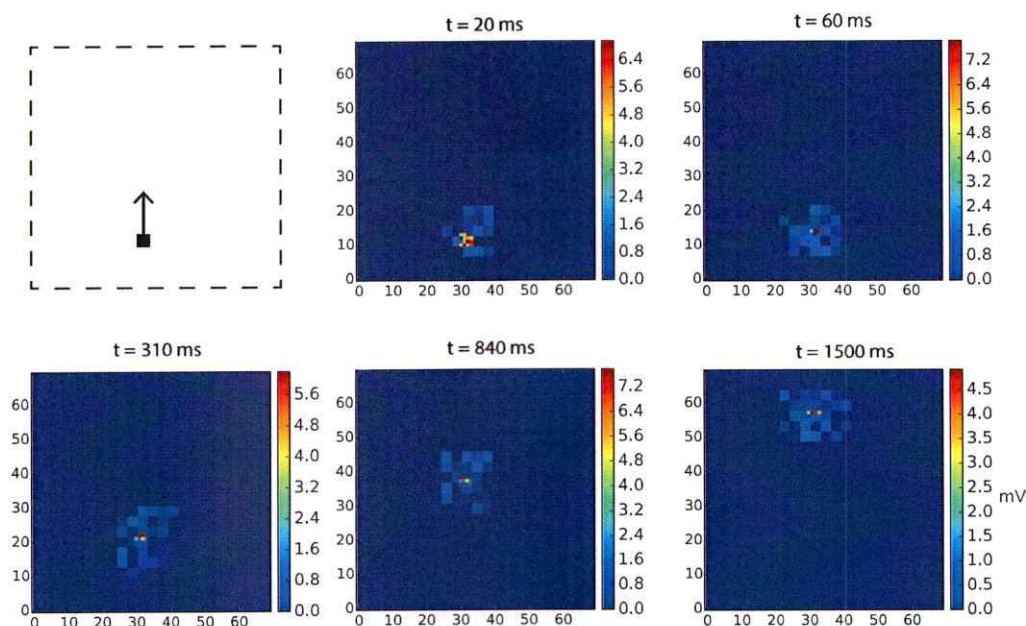


Figura 11: Visualización de la actividad dual en la capa de *bottlebrushes* producida por la actividad retiniana y por la actividad del Ipc en respuesta a un estímulo en movimiento. El potencial de membrana de cada *bottlebrush* se muestra en una escala de color para sus respectivas posiciones x, y . Cada figura es la respuesta registrada en el tiempo de simulación: 20, 60, 310, 840, 1500 ms respectivamente. La estimulación es de 2° a una velocidad de $30^\circ/s$. Los *bottlebrushes* reciben sinapsis desde las ganglionares de la retina y desde las neuronas del núcleo Ipc.

y otra, al interior de ésta, de menor superficie generada por las sinapsis provenientes de las ganglionares de la retina; esto se puede apreciar en la Figura 11. Al observar con mayor detalle la actividad provocada por las ganglionares de la retina, es posible notar que los *bottlebrushes* que corresponden topográficamente al frente de avance del estímulo en movimiento presentan valores de voltaje mayores que aquellos que quedan por detrás del frente de avance de la estimulación. Esta característica se observa después de los primeros 60 ms de estimulación; antes de ese tiempo todos los *bottlebrushes* correspondientes al estímulo de la retina presentan valores de voltaje similares. Para visualizar más claramente esta característica en la respuesta de los terminales dendríticos, se eliminó el efecto del Ipc sobre ellos y se aumentó el tamaño del estímulo en movimiento, esto se muestra en la Figura 12. En base a estas observaciones,

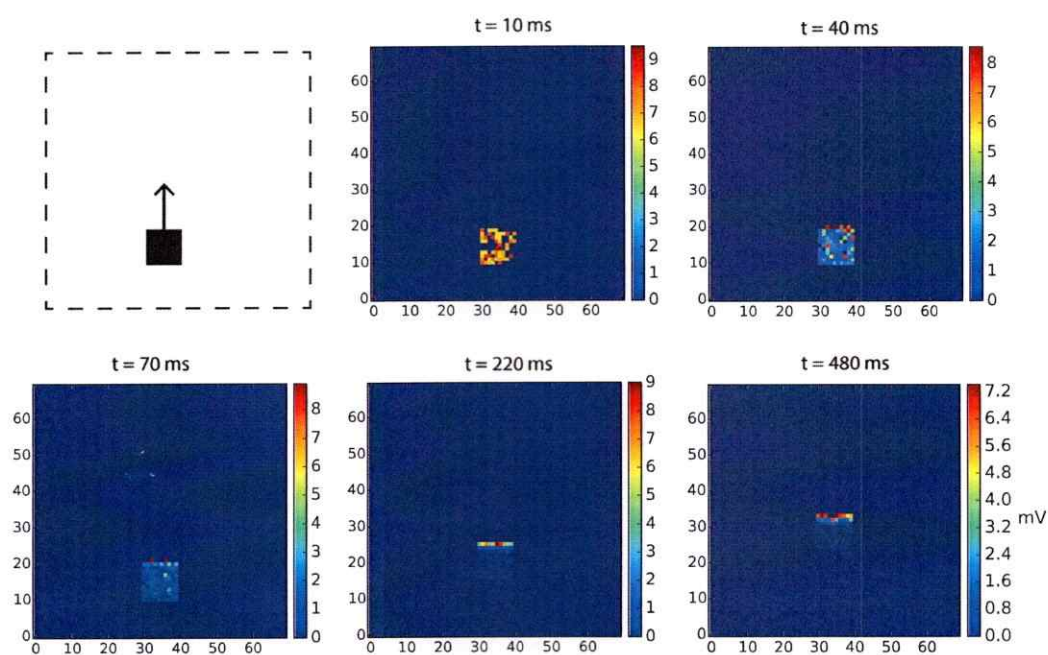


Figura 12: Actividad de los *bottlebrushes* frente a un estímulo en movimiento muestra mayor despolarización en aquellos correspondientes al frente de avance del estímulo. El potencial de membrana de cada *bottlebrush* se muestra en una escala de color para sus respectivas posiciones x, y . Cada figura es la respuesta registrada en el tiempo de simulación: 10, 40, 70, 220, 480 ms respectivamente. La estimulación es de 10° a una velocidad de $30^\circ/s$. Los *bottlebrushes* reciben sinapsis únicamente desde las ganglionares de la retina.

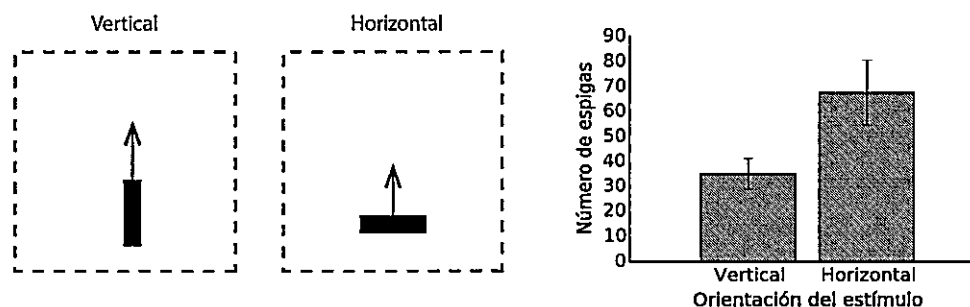


Figura 13: Mayor respuesta en los terminales dendríticos de las TGC a estímulos rectangulares moviéndose en dirección normal al lado de mayor longitud del estímulo (orientación horizontal). Las dimensiones de los rectángulos son de $2^\circ \times 1^\circ$ y se mueven a $8^\circ/s$. El gráfico de barra muestra el número de espigas producidas en los *bottlebrushes* por orientación, promedio de 10 simulaciones con desviación estándar.

se realizaron simulaciones con estímulos rectangulares variando su orientación (vertical y horizontal). En la Figura 13 se muestra que aquellos estímulos cuyo frente de avance es el lado de mayor longitud del rectángulo (orientación horizontal) generan significativamente más espigas (prueba t de Student, $p=1,258e-05$) en los terminales dendríticos que los estímulos que avanzan con el lado más corto por delante (orientación vertical), esto a pesar de que ambos estimulan una superficie de igual magnitud sobre el tectum.

3.5. Campo receptivo de las neuronas del núcleo Imc

Los campos receptivos de las neuronas del núcleo Imc se modelaron conectando una cierta cantidad de ganglionares de la retina correspondientes a un espacio en el campo visual de $15^\circ \times 15^\circ$ a cada neurona de la capa 10 del tectum. A su vez, un conjunto de ellas se conectan con cada neurona del núcleo Imc, en una disposición tal que se generan los campos receptivos alargados característicos de las neuronas del Imc (ver Métodos). A pesar de que el modelo se construyó con el objetivo de que las neuronas inhibitorias presentaran campos receptivos alargados con dimensiones extraídas de la literatura, era posible que debido a la superposición de los campos receptivos y a las conexiones inhibitorias recíprocas entre estas neuronas, el

campo receptivo efectivo de estas neuronas no resultara ser de la forma inicial con la que se construyó topológicamente el sistema. Para probar esto, se pasó un estímulo de 2° haciendo barridos horizontales a lo largo de todo el eje vertical, descendiendo 4° en cada ocasión. De la simulación se obtuvieron las espigas producidas en un par de neuronas del Imc, las cuales se muestran en la Figura 14, en función de la elevación a la cual se encuentra el estímulo en cada barrido. El mismo protocolo de estimulación se llevó a cabo con dos modelos distintos, variando el grado de superposición entre los campos receptivos de estas neuronas. De los *rasters* se deduce que el campo receptivo de las neuronas sigue exhibiendo una forma alargada pero hay zonas en su interior en las cuales la neurona no responde. Estas zonas aumentan cuando el grado de superposición es mayor. Cuando se grafican las espigas producidas por 10 simulaciones iguales, las zonas de no respuesta desaparecen y todo el interior del campo receptivo, generado a partir de la conexión con las neuronas de la capa 10, produce una respuesta en la neurona. Estos resultados indican que a pesar de la superposición y la inhibición lateral entre las neuronas del núcleo Imc se mantiene la forma inicial de los campos receptivos de éstas neuronas. Sin embargo, ocurre que ciertas zonas al interior del campo receptivo la respuesta disminuye; la ubicación de estas zonas es aleatoria, cambia de presentación a presentación y las zonas de menor respuesta no se concentran en ningún sector específico del campo receptivo.

3.6. Selección de un estímulo en el campo visual

Todos los resultados que se exponen a continuación se relacionan con la respuesta de la red neuronal frente a la aparición de dos estímulos en el campo visual. El modelo intenta probar la propiedad de selección de estímulos atribuida a este circuito, cada vez que los estímulos visuales provocan diferentes tasas de disparo. En este estudio, esta diferencia se generó aplicando estímulos con diferentes velocidades, sabiendo que éstos implican *inputs* con distintas tasas de disparo sobre todas las capas neuronales.

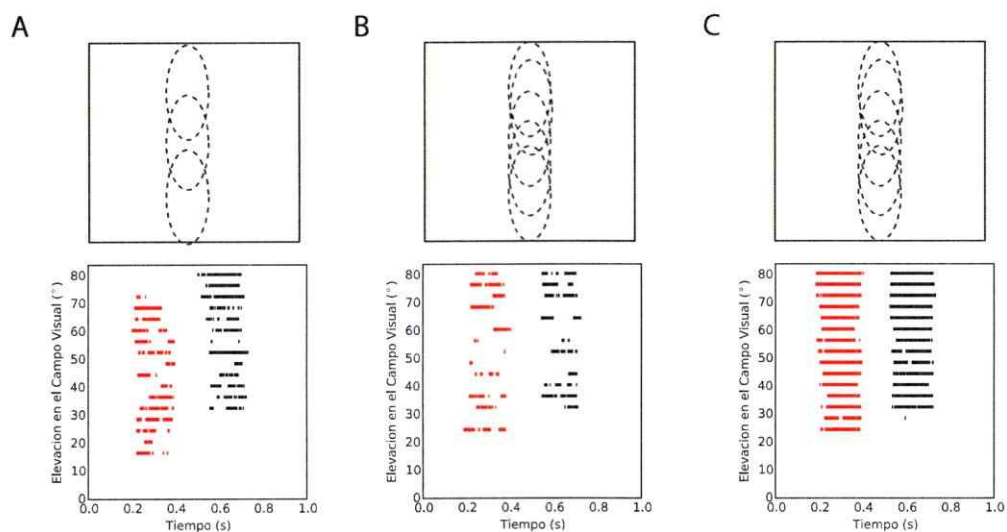


Figura 14: Campos receptivos alargados de dos neuronas del Imc (en rojo y negro). Abajo se muestran las espigas producidas por cada neurona frente al barrido horizontal de un estímulo de 4° , con dos distintos grados de superposición de los campos receptivos de estas neuronas (que se muestran en los diagramas de arriba). **A** Modelo con 3 campos receptivos a lo largo del eje vertical. **B** Modelo con 6 campos receptivos a lo largo del eje vertical. **C** *Rasters* superpuestos de 10 simulaciones iguales con un modelo con 6 campos receptivos.

3.6.1. La respuesta a un estímulo visual se inhibe en presencia de otro estímulo a mayor velocidad

Se simuló la respuesta de la red frente a dos estímulos con distintas velocidades. Al comienzo de la simulación se presenta un estímulo que avanza a una velocidad de $8^\circ/\text{s}$ y un segundo después aparece un segundo estímulo a una velocidad de $12^\circ/\text{s}$.

Del total de *bottlebrushes* de la capa de terminales dendríticos se seleccionaron dos subgrupos; cada uno de ellos contiene elementos que responden únicamente a uno de los dos estímulos (el subgrupo A, responde al estímulo de $8^\circ/\text{s}$ y el B al de $12^\circ/\text{s}$). En la Figura 15A se muestran las espigas producidas por cada subgrupo con distintos colores (A, azul; B, rojo). En los terminales dendríticos de las TGC del subgrupo A, la tasa de disparo de potenciales de acción disminuye drásticamente cuando aparece el segundo estímulo, a la vez que se produce una alta tasa de disparo en los *bottlebrushes* del subgrupo B.

Para cuantificar el cambio en el potencial de membrana de los terminales dendríticos con respecto a su estado basal (0 mV) por subgrupo, se calculó un índice de actividad del siguiente modo:

$$i_t = \frac{\bar{v}_t - v_{min}}{v_{max} - v_{min}} \quad (9)$$

donde \bar{v}_t es el promedio del potencial de membrana de todas las neuronas que corresponden al subgrupo en el tiempo t , y v_{min} y v_{max} son los valores de voltaje mínimo y máximo de los voltajes promedio, respectivamente.

En la Figura 15B se muestra el índice de actividad de cada subgrupo de terminales frente a la misma estimulación. Al cabo de un segundo de simulación, el índice de actividad de B se elevó y el de A redujo su amplitud. El mismo comportamiento se observó en las frecuencias de disparo para intervalos de tiempo de 100 ms (Figura 15C). En la Figura 16 se muestra el potencial de membrana, en una escala de color, de cada *bottlebrush* en sus respectivas posiciones x, y del arreglo neuronal, para distintos tiempos de la simulación. En ellos se observa claramente

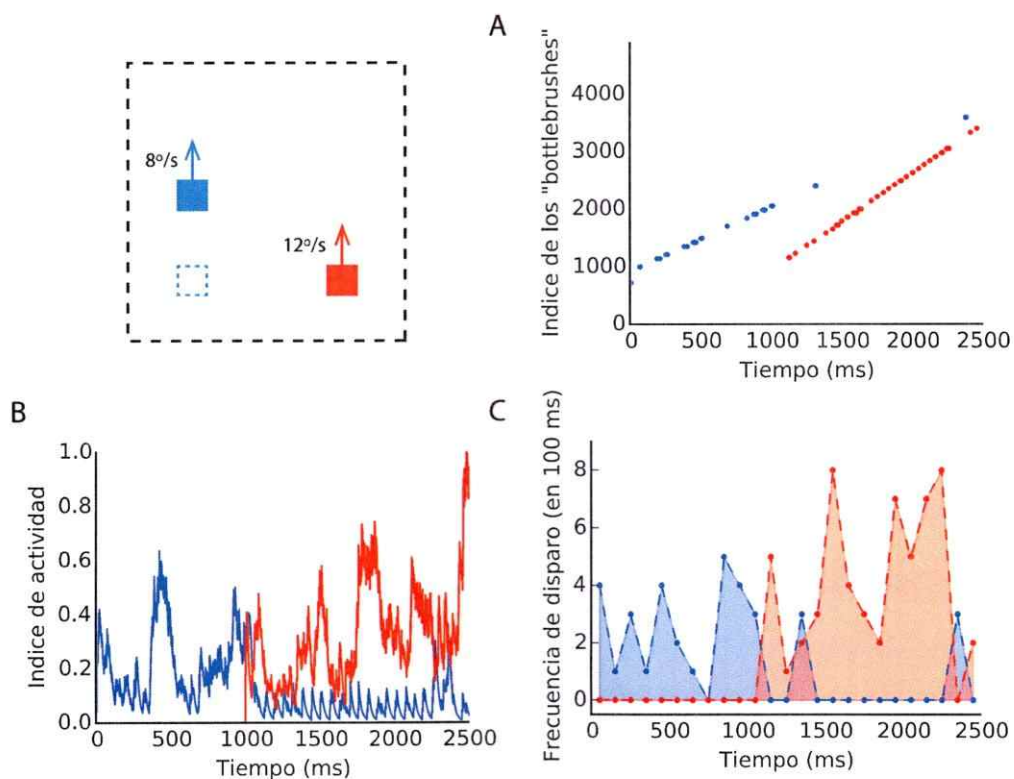


Figura 15: Selección del estímulo más rápido en la respuesta de los *bottlebrushes* de las TGC frente a dos estímulos. El cuadrado azul con línea punteada indica la posición inicial del estímulo de 8°/s, cuando aparece el estímulo de 12°/s el de 8°/s presenta una posición más elevada como se muestra en el diagrama. **A** Raster de los potenciales de acción producidos en los terminales dendríticos de las TGC, en azul aquellos que responden al estímulo de 8°/s y en rojo al de 12°/s. **B** Índice de actividad de dos subgrupos de *bottlebrushes*, de aquellos que sólo responden al estímulo de 8°/s en azul y de los que responden al de 12°/s en rojo **C** Gráfico de frecuencia de disparo (número de espigas por 100 ms) de cada subgrupo neuronal.

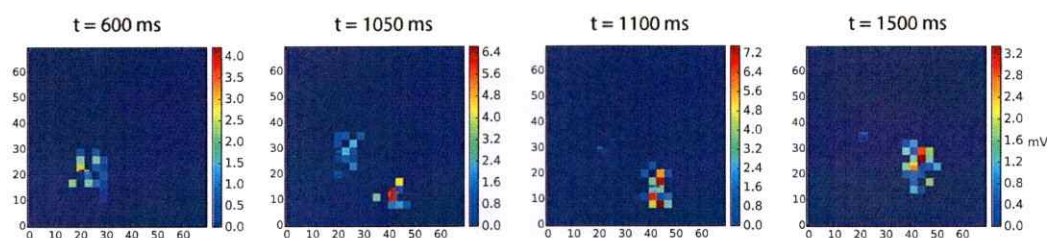


Figura 16: Cambio de la zona más activa en la superficie tectal desde los *bottlebrushes* correspondientes al estímulo de menor velocidad hacia los correspondientes al de mayor velocidad. Se muestra el potencial de membrana de los terminales dendríticos en una escala de color en la posición x, y de cada uno, para distintos tiempos de la simulación de la respuesta frente a la aparición de dos estímulos con distintas velocidades (8 y $12^\circ/s$) en el campo visual. Los tiempos de simulación se indican arriba de cada figura y son (de izquierda a derecha): 600 , 1050 , 1100 y 1500 ms.

que a medida que el segundo estímulo avanza en la simulación, el potencial de membrana de los *bottlebrushes* correspondientes al primer estímulo disminuye rápidamente, mostrando una coloración más azulada. Una vez que aparece el segundo estímulo, la actividad asociada al primero se limita a una pequeña despolarización de unos pocos *bottlebrushes* correspondientes al frente de avance del estímulo de $8^\circ/s$.

Para evaluar cómo este resultado depende de la inhibición del Imc sobre las neuronas del Ipc, se registró el potencial de membrana de las neuronas del Ipc durante la misma simulación. En la Figura 17 se muestran en una escala de color para cuatro distintos tiempos de la simulación. En estas representaciones se exhibe una zona roja-anaranjada vertical que se sitúa en la misma posición de los estímulos. Esta franja corresponde al conjunto de neuronas del Ipc que no están siendo inhibidas por la proyección heterotópica del Imc, el resto de las neuronas del Ipc exhiben colores azulados (correspondiente a valores de voltaje bajos), indicando que están siendo inhibidas por las neuronas del Imc. Al comienzo de la simulación, la franja de menor inhibición se ubica en la zona correspondiente al primer estímulo. Una vez que el segundo estímulo ya ha avanzado, la franja menos inhibida pasa a ser la que corresponde a la zona del segundo estímulo, indicando que ahora es esta la zona más susceptible de ser activada, y por lo tanto la que va

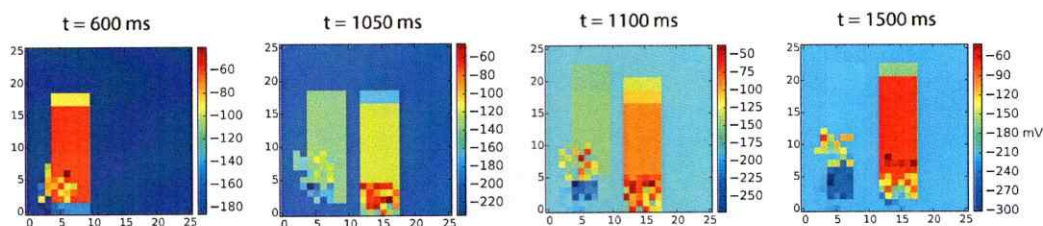


Figura 17: Cambio de la zona más activa en la superficie del núcleo Ipc desde las neuronas que responden al estímulo de menor velocidad hacia las que responden al de mayor velocidad. Se muestra el potencial de membrana de las neuronas del Ipc en una escala de color en la posición x, y de cada una, para distintos tiempos de la simulación de la respuesta frente a la aparición de dos estímulos con distintas velocidades (8 y $12^\circ/s$) en el campo visual. Los tiempos de simulación se indican arriba de cada figura y son (de izquierda a derecha): 600 , 1050 , 1100 , 1500 ms.

a producir mayor respuesta al estímulo. Cabe destacar, que no todas las neuronas del Ipc que forman la franja generan potenciales de acción, sino que lo hacen sólo aquellas que reciben el *input* visual desde las neuronas de la capa 10, ya que el resto no está recibiendo ninguna sinapsis excitatoria.

3.6.2. La eficiencia de la selección de estímulos depende de las conexiones que generan los núcleos istmales

Los resultados anteriores muestran la respuesta de una red neuronal que incluye inhibición lateral entre las neuronas del núcleo Imc. Para determinar si estas conexiones recíprocas son necesarias en la obtención de la respuesta selectiva al estímulo más rápido, se llevaron a cabo simulaciones con la misma estimulación pero eliminando las sinapsis inhibitorias entre las neuronas del Imc. Se observó que bajo esta condición también ocurre selección, la respuesta al primer estímulo disminuye con la aparición del segundo. Estos resultados se muestran mediante *rasters* y gráficos de índice de actividad, en ellos no se observaron diferencias entre ambas condiciones (Figura 18A y B).

Las neuronas istmales del modelo forman circuitos recurrentes, es decir, el *output* de estas

neuronas modula a su vez su propio *input* al conectarse en forma recurrente con las neuronas de la capa 10 del tectum. Para probar si esta recurrencia, que no ha sido demostrada experimentalmente, es relevante en el resultado obtenido, se eliminaron los *feedbacks* inhibitorios y excitatorios de las neuronas del núcleo Imc e Ipc sobre las neuronas tectales. Bajo esta nueva condición, la inhibición lateral del Imc se tornó esencial en el proceso de selección de un estímulo (Figura 18C), ya que en simulaciones sin inhibición lateral, la respuesta al primer estímulo no disminuyó (Figura 18D). Para determinar qué recurrencia es fundamental en la independencia del modelo a las conexiones recíprocas, si la del Ipc o la del Imc, se llevaron a cabo las mismas simulaciones pero eliminando separadamente cada recurrencia. Ninguna de las dos por separado parece ser responsable de los resultados obtenidos, siendo más bien la acción combinada de ambas recurrencias lo que dió lugar al cambio en la respuesta. Esto se muestra en la Figura 19. Para todas las simulaciones realizadas se registraron los potenciales de membrana de cada terminal dendrítico. En la Figura 20 se muestran en una escala de color para el tiempo 1,5 s de simulación. La inhibición del primer estímulo es evidente en tres casos: en el modelo sin inhibición lateral entre las neuronas del Imc, pero con recurrencia en sus neuronas istmales y en ambos modelos con inhibiciones laterales, ya sea con o sin recurrencia. Para visualizar el cambio en la actividad del núcleo Imc en las simulaciones con y sin inhibiciones laterales entre sus neuronas, se graficaron los tiempos de espigas de las neuronas, esto se puede apreciar en la Figura 21. En ambos *rasters*, se observan dos subgrupos de neuronas, aquellas que responden al primer estímulo y al segundo. La simulación que incluye inhibición lateral entre estas neuronas muestra que cuando las neuronas correspondientes al segundo estímulo comienzan a disparar potenciales de acción, aquellas que disparaban frente al primero, dejan de hacerlo, produciéndose una selección en este núcleo istmal. Esto se debe al *input* diferencial que poseen ambos subgrupos neuronales. Las ganglionares de la retina responden con una mayor frecuencia de disparo a los estímulos de mayor velocidad y esto se transmite a las neuronas del

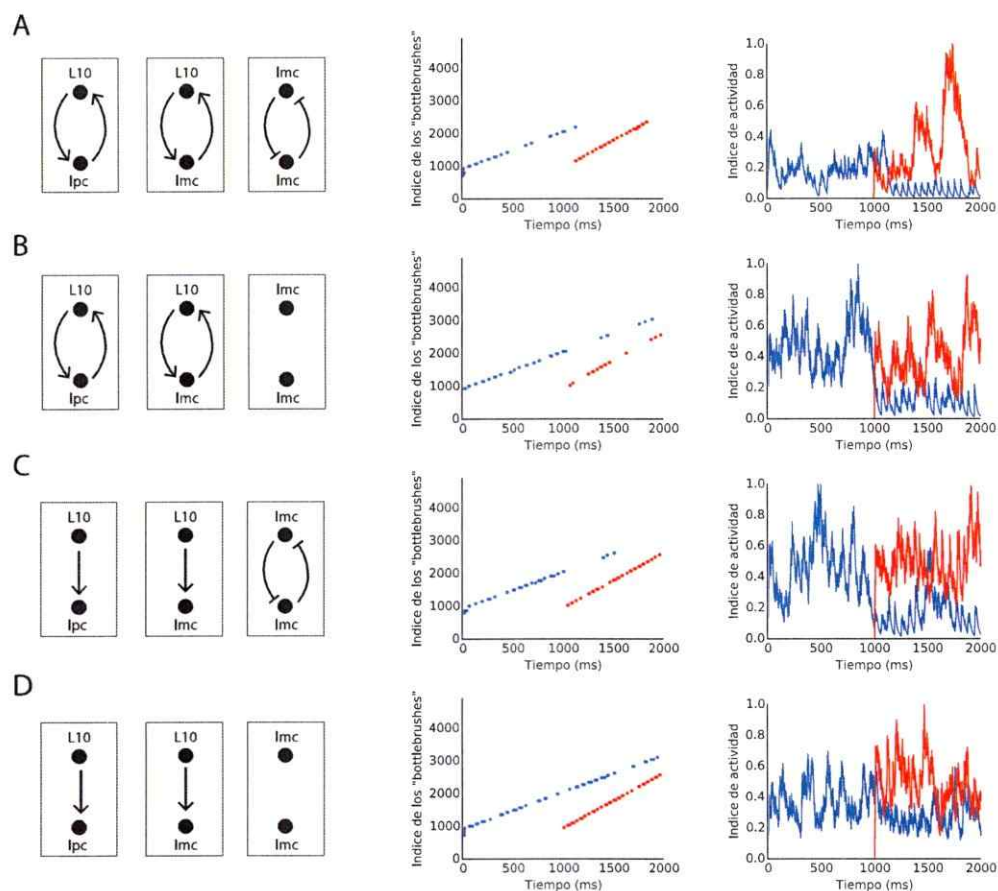


Figura 18: Selección de estímulos bajo distintas condiciones de conectividad en el modelo. El modelo sin inhibiciones recíprocas, ni recurrencia en los elementos istmales no presenta selección al estímulo más veloz. A la izquierda, diagramas que muestran las conexiones que se establecieron entre las neuronas en cada simulación. **A-D** Ejemplos de la respuesta de los terminales dendríticos de las TGC frente a la estimulación con distintas velocidades (8 y 12°/s), el estímulo más rápido aparece al segundo de simulación. Al medio se muestran los *rasters* y a la derecha, los gráficos con el índice de actividad del subgrupo neuronal que responde a cada estímulo.

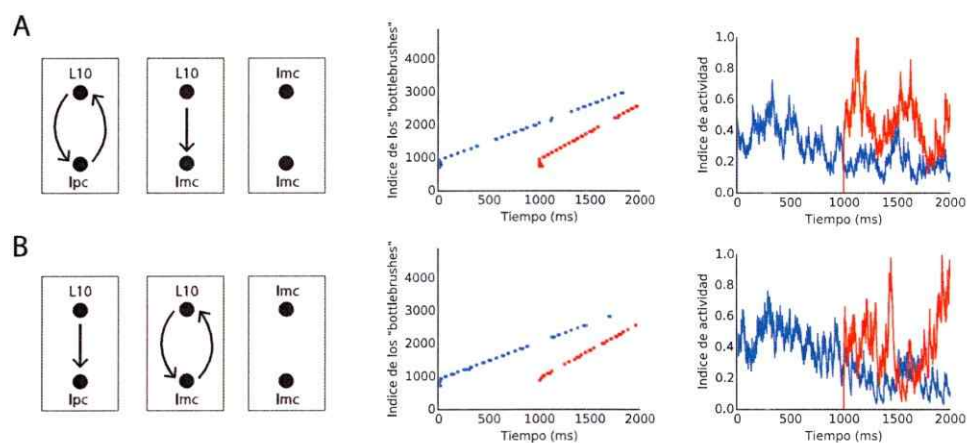


Figura 19: Selección de estímulos bajo distintas condiciones de conectividad en el modelo. Ninguna de las recurrencias istmales por separado es capaz de generar selección al estímulo más veloz cuando no existen inhibiciones laterales entre las neuronas del lmc. A la izquierda, diagramas que muestran las conexiones que se establecieron entre las neuronas en cada simulación. **A-B** Ejemplos de la respuesta de los terminales dendríticos de las TGC frente a la estimulación con distintas velocidades (8 y $12^\circ/s$), el estímulo más rápido aparece al segundo de simulación. Al medio se muestran los *rasters* y a la derecha, los gráficos con el índice de actividad del subgrupo neuronal que responde a cada estímulo.

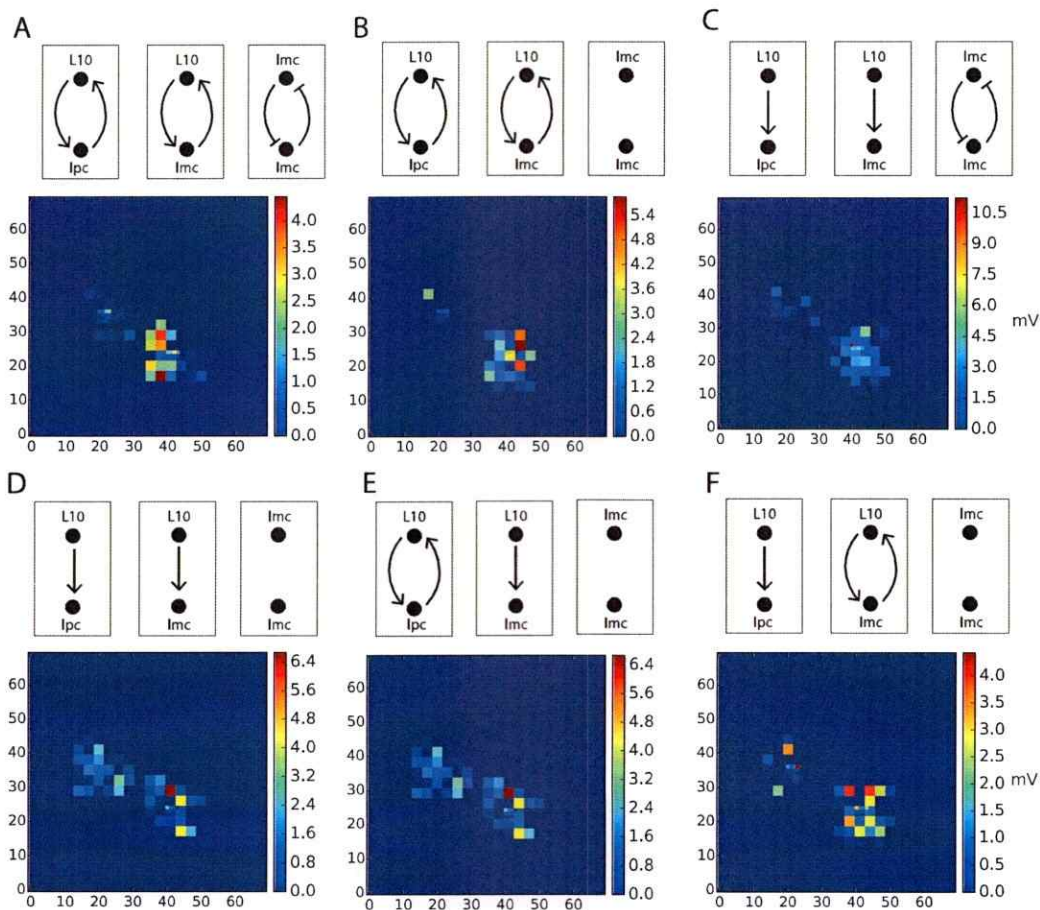


Figura 20: Selección de estímulos bajo distintas condiciones de conectividad en el modelo. En tres condiciones (A, B y C), el potencial de membrana de los *bottlebrushes* que responden al estímulo más lento es notoriamente menor que en aquellos que responden al estímulo más veloz. En una escala de color se muestran los potenciales de membrana de los terminales dendríticos en sus respectivas posiciones x, y para el tiempo 1.5 s de la simulación frente a la presentación de dos estímulos con diferentes velocidades (8 y $12^\circ/s$) y tiempos de aparición (0 y 1 s).

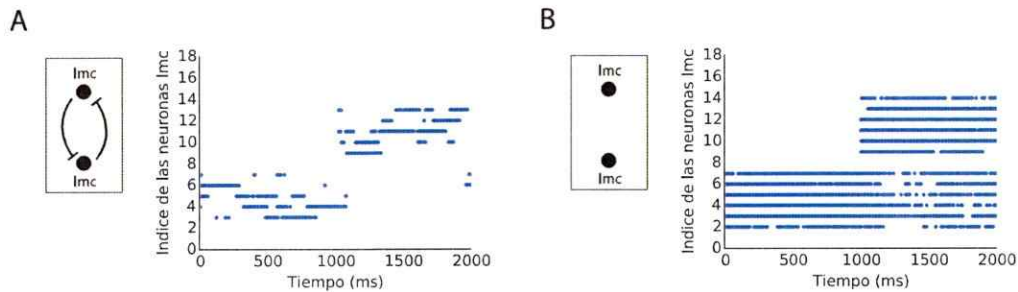


Figura 21: Espigas producidas en las neuronas del Ipc frente a dos estímulos en competencia bajo dos condiciones diferentes de conectividad: con (A) y sin inhibiciones laterales (B) entre las neuronas del Ipc. Se muestran los *rasters* de las neuronas del Ipc frente a la presentación de dos estímulos con diferentes velocidades (8 y 12°/s) y tiempos de aparición (0 y 1 s). Se puede apreciar el silenciamiento del *locus* que responde al primer estímulo con la aparición del segundo en el modelo con inhibiciones laterales.

Ipc a través de las neuronas de la capa 10 del tectum. De este modo, la frecuencia con la que un subgrupo inhibe a otro es mayor y como consecuencia se silencia el *locus* que responde al estímulo de menor velocidad en el Ipc. Esto no ocurrió en las simulaciones con el modelo que no incluye inhibiciones (Figura 21B), generándose espigas durante toda la simulación en las neuronas del subgrupo que responde al primer estímulo. En consecuencia, el número total de espigas producidas en el núcleo Ipc, en estos casos, fue mayor que en las simulaciones donde se silencia el *locus*. Esto implicó reducir el peso sináptico de estas neuronas sobre el núcleo Ipc, ya que manteniendo el mismo peso que en el modelo con conexiones recíprocas se generaba una inhibición total en el circuito. A pesar de esto, no se encontró ningún valor de peso sináptico con el cual se lograra la selección como en el modelo con inhibición lateral sin recurrencia en los elementos istmales.

3.6.3. La respuesta a un estímulo decrece abruptamente cuando el estímulo competidor supera su velocidad

En todas las simulaciones anteriores los estímulos en competencia poseían una diferencia de velocidades fija. Por lo tanto, se realizó un estudio para ver cómo variaba la respuesta a

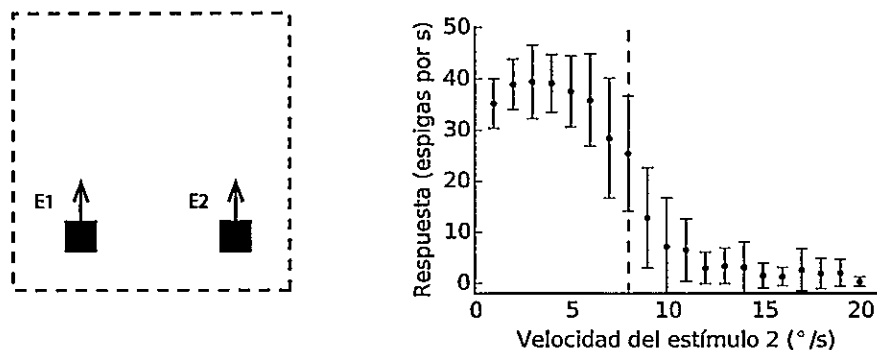


Figura 22: La respuesta en los *bottlebrushes* a un estímulo disminuye abruptamente cuando la velocidad del estímulo competidor supera su velocidad. E1 corresponde al estímulo con velocidad fija ($8^\circ/\text{s}$) cuya respuesta se grafica a la derecha y E2, al estímulo competidor cuya velocidad varía en un rango de $0^\circ/\text{s}$ a $20^\circ/\text{s}$. El gráfico muestra el promedio del número de espigas producidas en el conjunto de *bottlebrushes* que responden a E1 en 1 segundo versus la velocidad del estímulo E2. Los promedios se obtienen de 10 simulaciones y su desviación estándar.

un estímulo en relación al cambio en la fuerza del estímulo competidor. Para ello se simuló la respuesta de los terminales dendríticos de las TGC frente a un estímulo con velocidad constante ($8^\circ/\text{s}$) aumentando sistemáticamente la velocidad del estímulo competidor desde $1^\circ/\text{s}$ a $20^\circ/\text{s}$. En la Figura 22 se graficó el promedio de espigas por segundo de 10 simulaciones generadas por el subgrupo de neuronas que corresponden a los *bottlebrushes* que responden únicamente al estímulo de velocidad $8^\circ/\text{s}$ en relación a la velocidad del segundo estímulo. Se obtiene que cuando la velocidad del estímulo competidor supera la velocidad del estímulo cuya respuesta se está registrando, el número de espigas por segundo decae abruptamente. Cuando el estímulo se comporta como 'ganador' posee frecuencias de disparo de alrededor de 35 espigas por segundo, por el contrario cuando el estímulo se comporta como 'perdedor' su frecuencia decae a 2 espigas por segundo. Si el competidor posee la misma velocidad o cercana a ésta, el estímulo exhibe una frecuencia de disparo intermedia entre las mencionadas; el rango de transición entre ambas frecuencias es de aproximadamente $4^\circ/\text{s}$ (una diferencia de velocidades de $2^\circ/\text{s}$).

3.6.4. La posición de los estímulos influye sobre la selección

Dada la forma alargada de los campos receptivos del Imc y su rol inhibitorio crucial en el proceso de selección de un estímulo, se vuelve interesante entender cómo el circuito istmo-tectal puede lograr una selección entre dos estímulos que se encuentren dentro del mismo campo receptivo de una de estas neuronas, lo cual es bastante probable si consideramos que éste abarca una extensión de 70° del campo visual, al menos en una dimensión. En relación a esto, se simuló la respuesta de la red con un modelo en donde el largo de un campo receptivo abarca todo el eje vertical del campo visual y el ancho sólo una porción del eje horizontal. De este modo el modelo tiene una única corrida de neuronas inhibitorias cuya cantidad depende de las veces que cabe el ancho del campo receptivo de una neurona en el eje horizontal del campo visual simulado. Con esta configuración, se compararon los resultados de dos simulaciones variando la posición inicial relativa entre los dos estímulos para determinar cómo influye esto sobre la selección del estímulo de mayor velocidad. Como se aprecia en la Figura 23, cuando los estímulos se ubican inicialmente uno arriba del otro en el campo visual, ambos desplazándose hacia arriba en el mismo eje vertical (por ende, mismo campo receptivo), el índice de actividad correspondiente a la respuesta del estímulo de menor velocidad no disminuye en presencia del de mayor velocidad, no así en las simulaciones cuyos estímulos se ubican inicialmente uno al lado del otro desplazándose en la misma dirección. Esto muestra que si los estímulos se alinean en forma vertical, la selección no se da en el caso hipotético de que a lo largo de 70° de campo visual en el eje vertical sólo respondiera una neurona del Imc. Sin embargo, se sabe que los campos receptivos de estas neuronas se superponen de modo que al estimular un punto en el espacio responden varias neuronas. Para probar cómo influye esto en el resultado anterior, se agregó superposición entre los campos de las neuronas del Imc en el eje vertical. El modelo simula un campo visual de mayor tamaño y relaciona a éste 3 campos receptivos a lo largo de su eje vertical con una separación de 15° entre ellos. En este caso, el resultado fue distinto ya que el proceso de selección

dentro de un campo receptivo común también ocurre, disminuyendo la actividad asociada al estímulo de menor velocidad. Otro modo de que dos estímulos se encuentren en el mismo eje vertical es que ambos avancen en dirección horizontal comenzando desde el mismo eje vertical. Si la diferencia de velocidades no es tan grande, ellos irán estimulando, durante un intervalo de tiempo, las mismas neuronas del I_{mc}. Ya se mostró cómo la superposición de los campos permite que se genere selección en estos casos, sin embargo, la distancia entre los estímulos se vuelve limitante en el proceso. Si ambos estímulos se encuentran muy cerca estimularán la misma neurona del I_{mc}, a pesar de que exista superposición y no se producirá la selección. En relación a esto, se simuló la respuesta a estímulos moviéndose en dirección horizontal pudiendo fijar una distancia constante entre ambos estímulos. Para comprobar si una mayor superposición permitía selección a distancias menores, se creó un modelo cuya superposición de los campos receptivos fuera mayor que la mencionada anteriormente. El nuevo modelo consistía en 6 campos receptivos sobre el eje vertical del campo visual con una separación de 7° entre ellos. Se estimuló cada modelo (el de 3 y el 6 campos receptivos) con dos estímulos a distintas velocidades (8 y 12°/s) variando la distancia entre ambos. Al comparar los resultados se observó que cuando la superposición es mayor, la inhibición de la respuesta al estímulo más lento a distancias de 55° y 10° es similar, no así en la configuración neuronal de menor superposición en los cuales la inhibición, cuando los estímulos se encuentran a una distancia de 10°, no es permanente, pero sí lo es cuando la distancia es de 55° (Figura 24). Así, un grado de superposición mayor entre los campos receptivos del I_{mc} permite una selección más eficiente entre estímulos más cercanos que un circuito con un grado menor de superposición. Esto se explica porque al aumentar la superposición, el efecto inhibitorio sobre el I_{pc} se hace más global, disminuyendo el número de neuronas que no reciben inhibición, Esto se muestra en la Figura 25, que ilustra el voltaje de cada neurona del I_{pc} en respuesta a un estímulo con 3 distintos modelos.

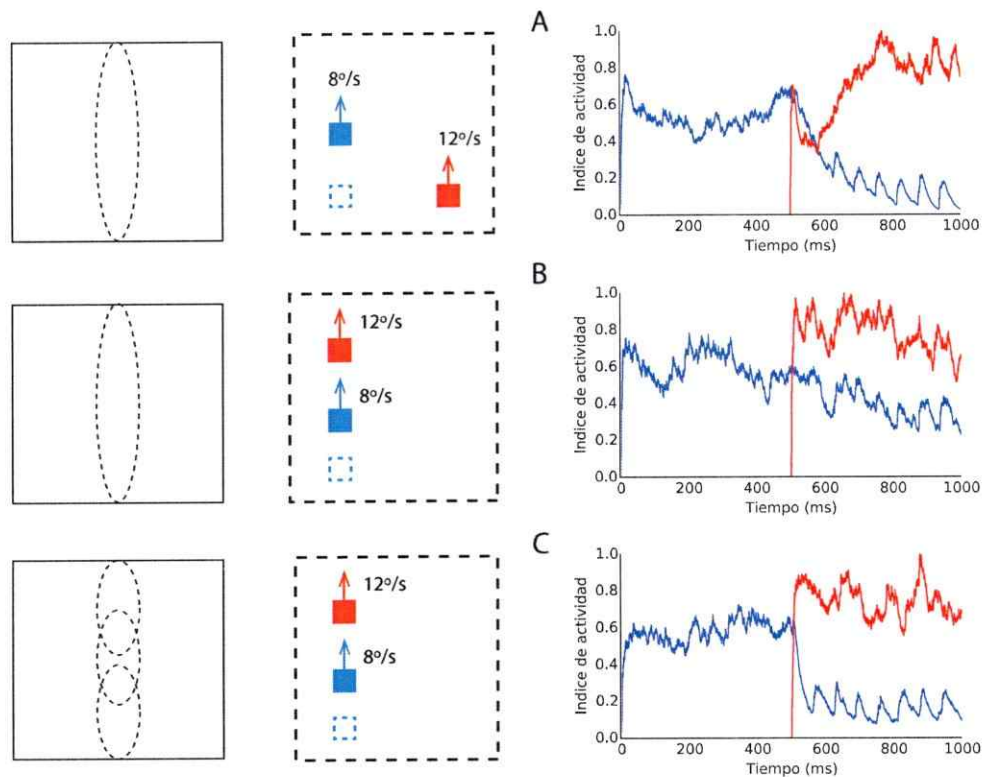


Figura 23: Relación entre la superposición de los campos receptivos del Imc y la magnitud de la inhibición entre estímulos en competencia. La selección al estímulo de mayor velocidad cuando ambos estímulos se ubican en un mismo eje vertical es más eficiente si existe una superposición entre los campos receptivos de las neuronas del Imc. **A-C** El índice de actividad de dos subgrupos de terminales dendríticos de las TGC que responden únicamente a uno de los estímulos (azul y rojo) bajo distintas condiciones de estimulación y superposición. A la izquierda, diagramas que muestran la superposición de los campos y al medio, la posición de los estímulos en cada simulación. Todos los gráficos muestran el promedio de 10 simulaciones.

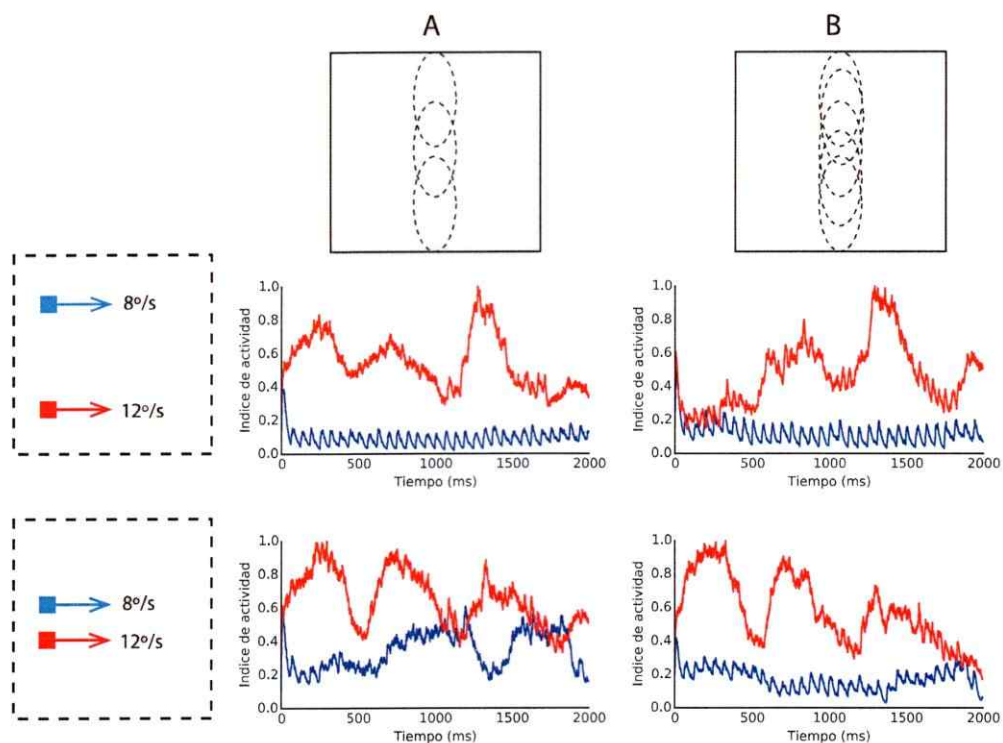


Figura 24: La selección al estímulo más veloz es más eficiente a distancias menores cuando los campos receptivos del Imc están más superpuestos. **A-B** El índice de actividad de dos subgrupos de terminales dendríticos de las TGC que responden únicamente a uno de los estímulos (azul y rojo) con un modelo que incluye en **A** 3 campos receptivos a lo largo del eje vertical del campo visual y en **B** 6 campos receptivos. Las distancias entre los estímulos fueron de 55° (arriba) y de 10° (abajo).



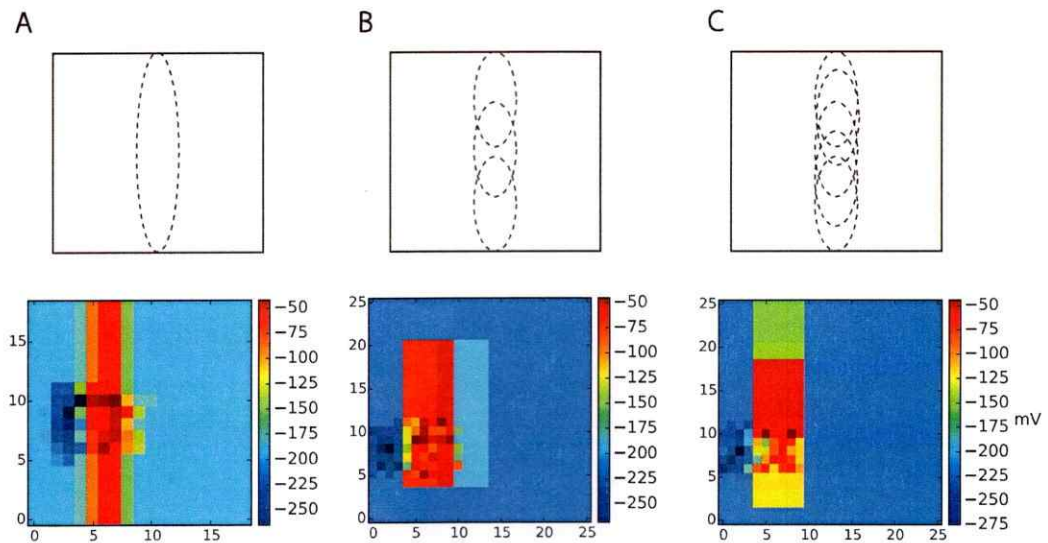


Figura 25: El efecto inhibitorio del Imc sobre el Ipc es más global mientras mayor sea la superposición entre los campos receptivos del Imc. **A-C** Se muestran los potenciales de membrana de las neuronas del Ipc en sus respectivas posiciones x, y en la capa del modelo frente a un estímulo cuadrado para un cierto tiempo de la simulación. Arriba se muestran diagramas de los campos receptivos de las neuronas del Imc para un azimuth del campo visual. **A** Campo visual simulado de $70^\circ \times 70^\circ$. **B-C** Campo visual simulado de $90^\circ \times 90^\circ$.

3.6.5. Influencia de la distancia horizontal entre los estímulos sobre la selección

Para estudiar la influencia de la distancia horizontal entre dos estímulos que se mueven verticalmente sobre la selección del estímulo de mayor velocidad, se llevaron a cabo varias simulaciones de la respuesta a dos estímulos variando la distancia entre ellos. Se creó una medida de la eficiencia del proceso de selección, cuantificando el resultado de cada simulación de la siguiente manera:

$$\text{Eficiencia} = \frac{\# \text{ espigas en B} - \# \text{ espigas en A}}{\# \text{ espigas en B}} \quad (10)$$

donde A y B son subgrupos neuronales de la capa de neuronas que constituye los terminales dendríticos de las TGC y que responden únicamente al primer y al segundo estímulo respectivamente. El segundo estímulo fue siempre aquel de mayor velocidad. Los resultados se muestran en la Figura 26 e indican que al estar muy cerca un estímulo del otro (menos de 8°) la eficiencia es baja, pero una vez que superan los 10° de separación, la eficiencia de la selección aumenta a un máximo que se mantiene constante a pesar de que las simulaciones se lleven a cabo con estímulos cada vez más separados.

3.6.6. Dinámica oscilatoria frente a estímulos a la misma velocidad

Ya se mostró que la frecuencia de disparo que genera un estímulo en presencia de otro que avanza a la misma velocidad, se encuentra en un valor intermedio entre las frecuencias que posee el estímulo cuando se comporta como 'ganador' y como 'perdedor' en el campo visual. Para ver cómo varían las actividades correspondientes a cada estímulo por separado se realizó una simulación de la respuesta de la red frente a la aparición simultánea de dos estímulos con la misma velocidad registrando el potencial de membrana de cada terminal dendrítico de TGC. Se observó un comportamiento biestable entre las actividades de los subgrupos neuronales que responden a cada uno de los estímulos. Se repitió la misma simulación seis veces y los resultados

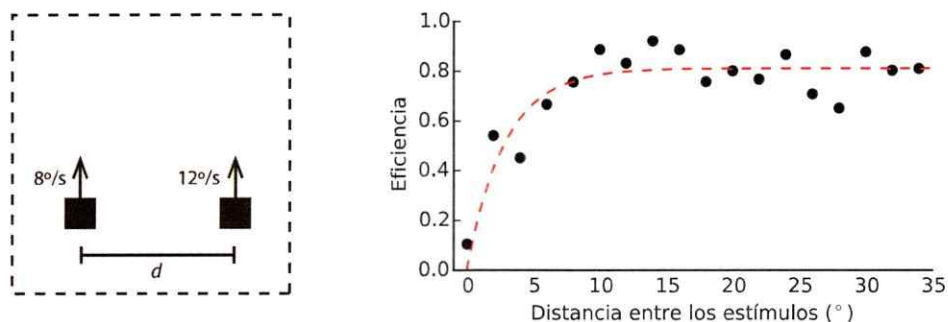


Figura 26: Disminución la eficiencia de la selección del estímulo más veloz cuando la distancia entre ambos estímulos es menor a 10° . La distancia d en el diagrama de la derecha representa la variación en cada simulación realizada, a partir de las cuales se calcula un valor de eficiencia de la selección que se grafica en función de d . Cada valor de eficiencia es el promedio de 10 simulaciones. La línea punteada roja corresponde a un ajuste exponencial $f(x) = a(1 - \exp(-x/b))$ con parámetros $a = 0.8$ y $b = 2.9$.

de cada una de ellas se muestran en la Figura 27. En todos los gráficos se exhibe el mismo tipo de respuesta oscilatoria. Cuando uno de los estímulos genera actividad, la respuesta del otro se inhibe y viceversa, el estímulo cuya respuesta es mayor (en índice de actividad) varía en el tiempo y su duración como 'ganador' es acotada (máxima alrededor de 1 segundo). El resultado observado se debe a la naturaleza aleatoria del *input* y al balance de las inhibiciones.

Se quiso determinar si la aparición del segundo estímulo en un tiempo posterior generaba cambios en el tipo de respuesta. En este caso, la respuesta no exhibe una dinámica oscilatoria como en las simulaciones anteriores. En la Figura 28 se muestra que al comienzo de la segunda estimulación, el índice de actividad correspondiente al primer estímulo está por sobre el correspondiente al segundo. Sin embargo, pasado medio segundo desde la aparición del segundo estímulo, los índices de actividad muestran valores similares. No obstante, la respuesta al segundo estímulo en 10 repeticiones de la misma simulación nunca fue de menor magnitud que la respuesta al primero.

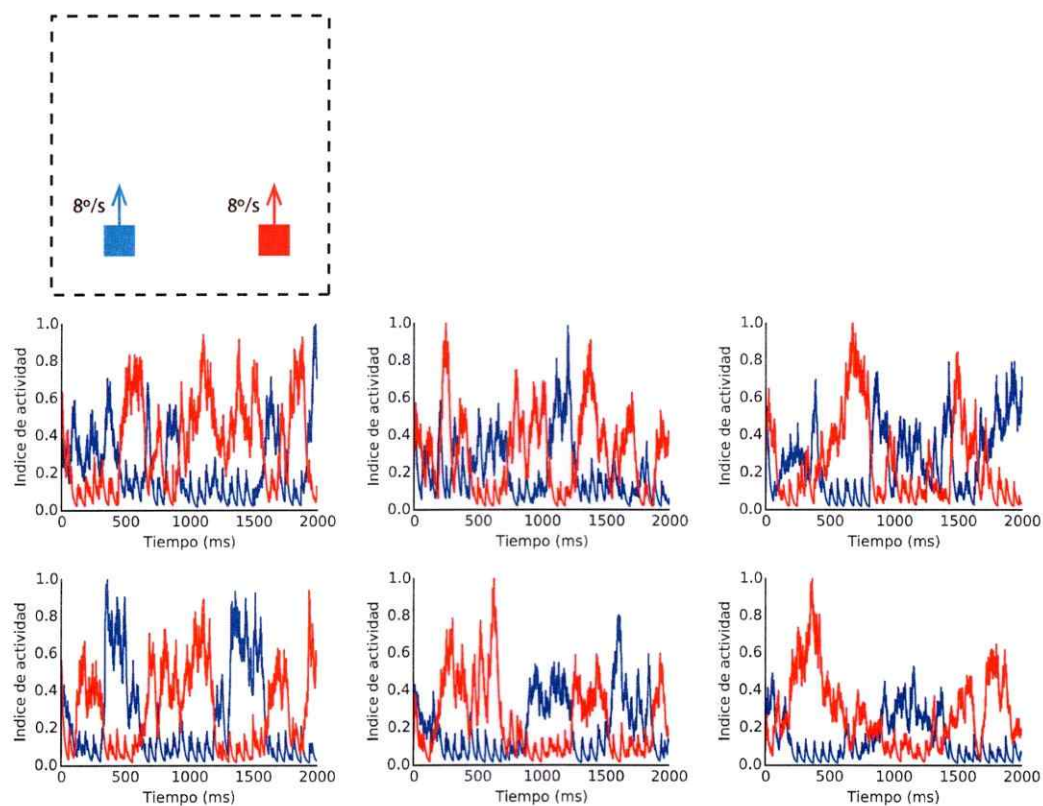


Figura 27: Dinámica oscilatoria entre las respuestas de dos subgrupos de terminales dendríticos de TGC a estímulos que se mueven a la misma velocidad por distintos campos receptivos. Seis ejemplos de simulaciones de la respuesta de las TGC frente al mismo protocolo de estimulación: dos estímulos de igual velocidad ($8^\circ/\text{s}$) comienzan a moverse simultáneamente. Cada gráfico muestra el índice de actividad de cada subgrupo que responde únicamente a uno de los dos estímulos.

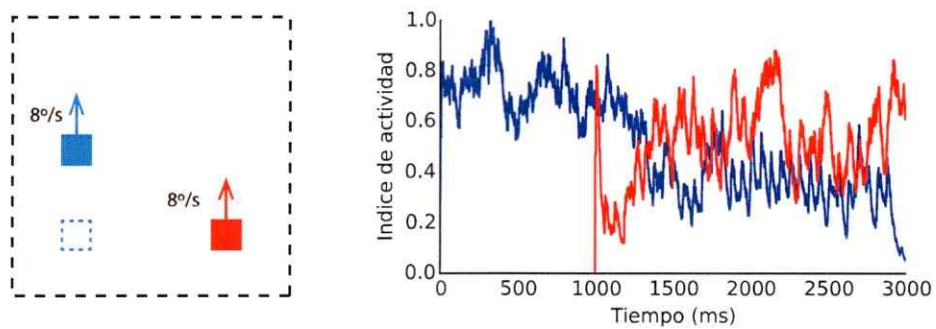


Figura 28: Activación transitoria de la respuesta a un estímulo frente a la aparición de un estímulo competidor moviéndose a la misma velocidad. A la derecha se muestra el índice de actividad de dos subgrupos (azul y rojo) de terminales dendríticos de las TGC que responden únicamente a un estímulo. Ambos estímulos se mueven a $8^\circ/\text{s}$ pero poseen una separación temporal de aparición. Los valores son promedios de 10 simulaciones.

4. DISCUSIÓN

En este trabajo se usó un modelo computacional para recrear y examinar las propiedades del circuito istmo-tectal. El modelo implementa los rasgos generales de este circuito y simula las repuestas neuronales frente a distintos estímulos visuales variando sus velocidades, sus formas y sus ubicaciones espaciales. Se analizaron los patrones de descarga de las neuronas frente a las distintas estimulaciones, variando la conectividad sináptica entre ciertos grupos neuronales del circuito.

Usando el modelo, investigamos qué condiciones se requieren para generar la selección de un estímulo y las implicancias que tiene la adaptación en la respuesta de las neuronas sobre el comportamiento de la red.

Considerando los patrones de descarga de los terminales dendríticos de las TGC, se mostró que para que se produzca selección son necesarias ciertas conexiones, así como ciertas condiciones de estimulación. Además se mostró que estas condiciones varían si se modifica la superposición de los campos receptivos de las neuronas del circuito. La propiedad de adaptación en ciertos elementos del modelo nos permitió entender cómo se podrían generar las respuestas de las TGC observadas experimentalmente.

Los resultados obtenidos en este trabajo reproducen comportamientos observados en el laboratorio, así como también predicen ciertos fenómenos nunca antes probados.

4.1. Efectos de la adaptación en las neuronas

Luksch y cols. (2004) sugieren que la sensibilidad a estímulos en movimiento de las TGC es mediada por una dinámica sináptica probabilística entre las ganglionares de la retina y los terminales dendríticos de las TGC. En el modelo realizado implementamos esta dinámica y se corrobora la sugerencia realizada por estos investigadores (Figura 9). Además, encontramos que de este tipo de sinapsis también resulta una respuesta proporcional a la velocidad del estímulo

en las TGC (Figura 10).

La dinámica sináptica que implementamos implica que los terminales dendríticos se adaptan a la estimulación, respondiendo con probabilidad máxima frente a las primeras activaciones sinápticas provenientes de las ganglionares y disminuyendo su probabilidad de respuesta frente a activaciones sinápticas posteriores. Cuando se presenta un estímulo estático, los *bottlebrushes* que reciben la estimulación son siempre los mismos y pasado un tiempo, la probabilidad de disparo de esos terminales dendríticos disminuye. En los estímulos móviles, la posición del estímulo cambia en el tiempo. De este modo, cada *bottlebrush* asociado a una posición del campo visual recibe actividad durante un intervalo de tiempo acotado, que depende de la velocidad a la cual se mueve el estímulo. Cada vez que el estímulo cambia de posición son nuevos *bottlebrushes* los que se estimulan por primera vez respondiendo con alta probabilidad, lo cual ocurre cada intervalos de tiempo menores mientras mayores sean las velocidades del estímulo. Mientras más espigas se generen en los *bottlebrushes* más espigas se producirán en el soma de las TGC, ya que una espiga en el *bottlebrush* implica una espiga en el soma de las TGC. Es por esto, que el número de espigas generadas en la capa de los terminales dendríticos de las TGC es proporcional a la descarga de las TGC.

Cabe mencionar que estos resultados se obtuvieron usando una frecuencia de disparo constante para estimular a las TGC en todas las velocidades estudiadas, de modo que las diferencias en las tasas de disparo exhibidas por las neuronas se debe a la adaptación implementada en el modelo y no a un *input* diferencial. Esto no fue así en el resto de las simulaciones, ya que en ellas se incorporó una respuesta diferencial en las ganglionares de la retina frente a distintas velocidades de los estímulos, como se explicó en la sección Materiales y Métodos.

Se ha descrito una gran variedad de tipos de respuestas en las ganglionares de la retina de las aves (Pearlman y Hughes, 1976; Miles, 1972). La mayoría de las células es sensible a movimiento, sin embargo, se desconoce qué población de células particular es la que aferenta a las TGC. Lo

más probable es que el *input* retinal de las TGC sea de ganglionares sensibles a movimiento (Karten y cols., 1997). En esta clase de ganglionares, se han observado dos poblaciones con distintas respuestas: una población que dispara continuamente cuando el objeto se mueve dentro de su campo receptivo y otra que dispara de manera fásica sólo cuando el objeto cruza el límite de su centro receptivo. Independientemente del tipo de respuesta que presenten las ganglionares que aferentan a las TGC, la respuesta de los *bottlebrushes* en nuestro modelo será transiente, respondiendo únicamente frente a las primeras espigas que reciba desde las ganglionares. Esto se debe a la dinámica temporal implementada en esta sinapsis en el modelo. En este sentido, se modelaron aferencias con descargas continuas, descritas por un proceso Poisson con una cierta frecuencia media. Miles (1972) mostró cómo varía la frecuencia de disparo de estas células según la velocidad del estímulo. Estos datos se consideraron para establecer la frecuencia media de los *inputs* del modelo para todas las simulaciones realizadas en relación a la selección de un estímulo. Como consecuencia, el modelo posee sintonía a la velocidad en dos niveles: en las ganglionares de la retina y en las TGC. Sin embargo, la extensión del movimiento al cual responden son diferentes: las ganglionares de la retina disparan vigorosamente cuando un pequeño objeto se mueve dentro de pequeñas zonas (campo receptivo de 1°), mientras que las TGC responden a objetos que se mueven a través de grandes extensiones del campo visual, ya que sus campos receptivos son de aproximadamente 40° en el modelo.

Las simulaciones muestran que la respuesta de las TGC es proporcional a la velocidad, sin embargo, ésta no disminuye con velocidades cada vez más altas. Esto se debe a que el modelo no incorpora periodo refractario en estas neuronas o algún mecanismo que diera lugar a la disminución de la actividad cuando las frecuencias de disparo comienzan a ser muy altas. No se consideró relevante incorporar este tipo de mecanismos al modelo ya que no se utilizarían tales velocidades en las simulaciones.

La población de neuronas del núcleo Ipc también mostró una respuesta proporcional a la

velocidad del estímulo (Figura 10). Estas neuronas presentan una adaptación incorporada como variable dentro del sistema de ecuaciones que rige su potencial de membrana. Esta variable, que varía en el tiempo, hace que las neuronas disminuyan su respuesta cuando reciben una estimulación permanente. Las neuronas comienzan a adaptarse a la estimulación continua, sin embargo cuando el estímulo se mueve, el *input* cambia de posición y, debido a la homotopía de sus conexiones con las neuronas del Ipc, cambian las neuronas del Ipc que se estimulan en el tiempo, no alcanzan a adaptarse y por tanto generan más potenciales de acción que los estímulos estáticos.

En nuestro modelo, las ganglionares de la retina, la población de neuronas del Ipc y las TGC presentan sensibilidad a movimiento y una respuesta proporcional a la velocidad. En el caso de las neuronas del Ipc y de las TGC, estas propiedades surgen de la adaptación incorporada al modelo. La detección de movimiento se ha asociado mucho a la vía tectofugal donde la mayoría de las neuronas responden a movimiento más que a otra característica del estímulo (Frost, 1978; Frost y cols., 1981).

Otra consecuencia de la adaptación a los estímulos es que la actividad de todos los terminales dendríticos que responden a un estímulo no es homogénea: el borde de entrada de los estímulos en movimiento genera mayor actividad que el borde de salida. Los *bottlebrushes* que corresponden topográficamente al borde de entrada o frente de avance del estímulo se encuentran más despolarizados que el resto durante las simulaciones ya que reciben el *input* por primera vez. Por el contrario, los *bottlebrushes* que quedan por detrás del borde de entrada se comenzaron a estimular antes y ya comienzan a adaptarse, bajando su potencial de membrana. Sin embargo, apenas el estímulo aparece en el campo visual, la respuesta es homogénea por un breve periodo de tiempo (60 ms). Un efecto de esto es la ocurrencia de un mayor número de espigas al comienzo de cada estimulación. Durante este periodo de tiempo todos los *bottlebrushes* se encuentran despolarizados pudiendo superar el umbral de disparo, sin embargo pasados los 60 ms

esta despolarización se limita sólo al frente de avance del estímulo. En este sentido, un estímulo en movimiento puede entenderse como la continua aparición de un estímulo en distintas posiciones, implicando entonces un mayor número de espigas como resultado final. Esta propiedad de las TGC tiene consecuencias en las respuestas a estímulos con diferentes formas, de modo que aquellos cuyo frente de avance es mayor generen mayor actividad, a pesar de que el área total de estimulación sea la misma. Esto se mostró en los resultados con estímulos rectangulares (Figura 13).

4.2. Efectos del tamaño y la superposición de los campos receptivos istmales

Los diferentes grados de superposición y tamaños de los campos receptivos que presentan las neuronas del modelo influyen fuertemente en el comportamiento de la red frente a la presentación de un estímulo visual. Se sabe que los campos receptivos de las neuronas del Ipc están altamente superpuestos. En nuestro modelo se fijó que cada 3° de campo visual aparece un nuevo campo receptivo de 15° de tamaño. Esto significa que al simular una estimulación de un punto de 2° en el campo visual, se podrían activar hasta 15 neuronas del Ipc, que a su vez proyectan homotópicamente hacia los terminales dendríticos de las TGC, haciendo sinapsis con una zona tectal correspondiente a 4° cada una. En consecuencia, los *bottlebrushes* que se despolarizan por la actividad proveniente de las neuronas del Ipc en respuesta a la estimulación puntual conforman una superficie tectal mayor que la superficie de despolarización generada por la actividad de las ganglionares de la retina directamente sobre los *bottlebrushes*. Esto se debe a que la misma estimulación de 2° activa solamente a 4 ganglionares de la retina debido a que el modelo no consideró superposición entre los campos receptivos de estas células. A pesar de que es muy probable que sí exista superposición entre los campos de estas células, esta es relativamente menor a la de las neuronas del Ipc ya que el tamaño de sus campos receptivos es

mucho menor.

El modelo se ajustó para que la despolarización producida por las neuronas del Ipc no fuera capaz de elevar el potencial de membrana de los *bottlebrushes* hasta el umbral de disparo. Sólo cuando esta despolarización se suma a la evocada por las ganglionares de la retina se genera el potencial de acción en el *bottlebrush* y en el soma de la TGC. Sin embargo, el hecho de que se despolarice una superficie tectal mayor que la que responde al estímulo podría jugar un rol importante en la detección del movimiento de las TGC. Cuando el estímulo se mueve, la zona tectal que se activa cambia en el tiempo, de modo que los nuevos *bottlebrushes* que reciben el *input* visual se encuentran previamente despolarizados debido a la acción del Ipc en un tiempo anterior. Así, los terminales dispararán con una mayor probabilidad si están despolarizados cuando reciben la sinapsis de la ganglionar, lo cual ocurrirá con estímulos en movimientos. A pesar de que este estudio no indaga en esta posibilidad, da una base para futuras investigaciones sobre la participación del núcleo Ipc en la detección del movimiento de las TGC.

Los campos receptivos de las neuronas del Imc de nuestro modelo son alargados en una dirección vertical y proyectan inhibitoriamente sobre el núcleo Ipc. Al observar el voltaje de las neuronas del Ipc durante una estimulación es posible notar dos tipos de actividades: la inhibición heterotópica desde el Imc y la respuesta de las neuronas del Ipc al estímulo visual. La inhibición desde el Imc no afecta a todas las neuronas. El grupo de neuronas que no recibe esta inhibición muestra una mayor despolarización que el resto y conforma una zona de proporciones similares a las de los campos receptivos de las neuronas inhibitorias. Por otro lado, la excitación de las neuronas en respuesta al estímulo visual, se concentra en un área de menor magnitud pero dentro de la zona que no recibe inhibición desde el Imc. El tamaño de esta zona será menor mientras mayor sea la superposición de los campos receptivos del Imc, y el Ipc exhibirá una inhibición cada vez más global (Figura 25). Todo esto es importante porque muestra que el tamaño del campo receptivo de las neuronas del Ipc no depende sólo de las aferencias que

reciben de las neuronas de la capa 10, sino que también de la inhibición del Imc, que ocurre no sólo en este núcleo sino que también en el tectum.

Para producir una selección entre dos estímulos es necesario que cada estímulo se ubique dentro de campos receptivos diferentes tanto del núcleo Ipc (Asadollahi y cols., 2010) como del Imc, de esta manera se generan dos *locus* diferentes de actividad en los núcleos istmales, permitiendo la competencia. En nuestro modelo, es necesario que se activen neuronas diferentes para generar la selección, de lo contrario, la red considera ambos estímulos como el mismo. Debido a que los campos receptivos del Imc son más grandes, al menos en una dimensión, que los del Ipc, se hace más probable que dos estímulos caigan dentro de uno de estos campos. Sin embargo, el modelo mostró que la superposición de estos campos permite la discriminación de dos estímulos a distancias menores. Mientras mayor sea la superposición, el circuito será capaz de discriminar dos estímulos más cercanos entre ellos, activándose dos grupos de neuronas separados en el Imc y produciéndose una competencia inhibitoria entre ambos que dará lugar a la selección de uno de los dos estímulos (Figura 24). Como se mencionó, también es necesario que en el núcleo del Ipc se activen dos *locus* distintos para generar selección. Sin embargo, como sus campos receptivos son más pequeños que los del Imc, la separación entre los estímulos a la cual la selección ocurre, es menor que aquella necesaria para provocar esto en el Imc. Los resultados del modelo muestran que la densidad de los campos receptivos del Imc va a influenciar la selección de estímulos en el mismo azimuth.

Se ha visto experimentalmente que los centros de los campos receptivos del Imc se distribuyen principalmente cerca del horizonte visual en las palomas (Wang y Frost, 1991). Esto sugiere que cerca del eje horizontal habría una mayor densidad de campos receptivos que en el límite de esta zona donde comienzan a desaparecer los campos receptivos de las neuronas inhibitorias. Si existe tal heterogeneidad en el grado de superposición de los campos receptivos en el campo visual de las aves, esto implicaría que la mínima distancia de discriminación entre dos estímulos

varía a lo largo del campo visual. De modo que el proceso de selección de un estímulo se podría generar a distancias menores cerca del eje horizontal de las aves en comparación con el resto del campo visual. Esta predicción no ha sido evaluada experimentalmente.

4.3. Conexiones que participan en la selección de estímulos

La selección de un estímulo por sobre otro es un fenómeno que se ha observado en el operar del circuito istmo-tectal. Un modo de explicar cómo es que se lleva a cabo este fenómeno es que ambos núcleos istmales, Ipc e Imc, actúan de manera opuesta. El Ipc refuerza la actividad del *locus* ganador y el Imc inhibe globalmente el resto del mapa tectal. Estas relaciones hipotéticas entre los núcleos y entre ellas y el tectum se implementaron en el modelo para probar si permiten generar selección de estímulos.

Encontramos que la aparición de un estímulo visual en el espacio genera un patrón de actividad a lo largo de todo el mapa tectal, en el que se excitan las neuronas correspondientes topográficamente a la posición del estímulo y se inhiben el resto de las neuronas. Este patrón se genera tanto en las neuronas de la capa 10 del tectum como en las neuronas del Ipc, ya que en ambas estructuras las neuronas responden a estímulos visuales de manera topográfica y reciben aferencias del núcleo inhibitorio Imc de manera antitopográfica. Frente a la aparición de un segundo estímulo en otra ubicación espacial, el patrón de actividad se traslada hacia la ubicación correspondiente al nuevo estímulo, siempre que la 'fuerza' del segundo estímulo sea mayor que la del primero (Figura 17). Esto hace que únicamente los *bottlebrushes* que responden al nuevo estímulo generen actividad que se transmite hasta el soma de las TGC.

Cuando se presentan dos estímulos en el campo visual las respuestas inhibitorias y excitatorias que cada uno de ellos genera, interaccionan entre ellas, 'ganando' aquellas que generan tasas de disparo mayor. Este resultado se transmite a las TGC, a través de los terminales *paint-brush* del Ipc. Nuestro modelo nos permitió observar la selección de un estímulo mediante la

tasa de disparo de los terminales dendríticos de las TGC, las cuales dependen del resultado de la competencia generada entre las excitaciones e inhibiciones respectivas a cada estímulo.

En el modelo se implementaron tres conexiones determinantes en la selección: proyecciones heterotópicas del Imc al Ipc y a las neuronas de la capa 10 del tectum, una proyección homotópica del Ipc a la capa 10 del tectum y conexiones recíprocas entre las neuronas del Imc. Se probó qué incidencia tienen estas conexiones sobre el comportamiento de la red y sobre la selección de un estímulo. Esto se probó probando por separado las conexiones del modelo y analizando el cambio en el comportamiento de la red neuronal frente a las mismas estimulaciones (Figura 18).

En el caso en que el modelo no presentaba inhibiciones laterales en el Imc, pero sí el resto de las conexiones descritas anteriormente, ocurrió que al estimular dos campos receptivos diferentes en el campo visual con distintas velocidades, se activaron dos *locus* en el Imc con diferentes frecuencias de disparo. Esto se debe a que las ganglionares de la retina responden con mayor frecuencia a mayores velocidades, lo cual se transmite a través de las neuronas de la capa 10 del tectum a las neuronas del Imc. Cada neurona del Imc inhibe heterotópicamente al Ipc y a la capa 10 del tectum, generando una inhibición a lo largo de ambas estructuras, excepto en la zona correspondiente al campo receptivo de la neurona inhibitoria. La 'fuerza' de la inhibición depende de la tasa de disparo de la neurona del Imc que la está generando, ya que cada vez que una neurona presináptica dispara se produce una disminución en el voltaje de membrana de la neurona postsináptica. En consecuencia, cuando se estimulan dos campos receptivos, todas las neuronas del Ipc y del tectum (capa 10) reciben una inhibición, pero no con la misma frecuencia de disparo. Una zona se inhibirá con más frecuencia que el resto, correspondiente a la zona que recibe la inhibición proveniente del *locus* del Imc que responde al estímulo de mayor velocidad. Esta diferencia espacial de las fuerzas inhibitorias en el Ipc implica que se genere actividad asociada solamente a uno de los dos *locus* y, reforzada por la acción excitatoria de las

mismas, se produce el proceso de selección en las TGC. En este sentido, podemos decir que la competencia entre las inhibiciones tiene lugar en el núcleo Ipc y en las neuronas de la capa 10 del tectum y el resultado del operar de la red neuronal permite la selección del estímulo más veloz.

En el caso de que el modelo presente inhibiciones laterales en el Imc, la competencia entre las inhibiciones que genera cada estímulo ocurre en el mismo núcleo inhibitorio. Aquellas neuronas que descargan con mayor frecuencia (o sea que reciben actividad de estímulos más rápidos) silencian a las demás neuronas en el Imc y la inhibición heterotópica se ejercerá desde un único *locus* en el Imc, inhibiéndose las zonas que responden al estímulo de menor velocidad en la capa 10 del tectum y en el Ipc. Bajo esta condición, no se genera una inhibición sobre todas las neuronas de ambas estructuras, resultando en la selección del estímulo de mayor velocidad, ya que la zona donde se mueve el estímulo no recibe ninguna inhibición.

Recordemos que en ambos casos descritos anteriormente, los modelos con los que se obtuvieron los resultados incluían las conexiones desde los núcleos istmales hacia el tectum. Estas supuestas conexiones se modelaron considerando los estudios topográficos que se han realizado de las proyecciones istmales al tectum. La conexión recíproca de estos núcleos con el tectum generaría un *feedback* positivo que refuerza la excitación de un *locus* y la inhibición global sobre el resto del mapa tectal.

Cuando el modelo carecía de las conexiones istmales hacia el tectum, observamos que el comportamiento de la red fue bastante similar al exhibido por el modelo que incluía estas conexiones. La selección del estímulo se generó también en estos casos. Una vez que llegan los *inputs* al sistema estos ya presentan una diferencia en sus tasas de disparo, lo que hace que un estímulo le gane al otro. La recurrencia no hace más que exacerbar esta diferencia entre ambos estímulos. Sin embargo, cuando se eliminaron además las conexiones laterales inhibitorias entre las neuronas del Imc, la red neuronal fue incapaz de generar selección de un estímulo. En estos

casos, la diferencia entre las tasas de disparo no se 'refuerza' y sin inhibiciones laterales, la competencia entre las inhibiciones en el Ipc no genera ningún ganador claro y no se produce el proceso de selección. Se hace necesaria una competencia inhibitoria entre las neuronas del Imc para generar la selección.

No se realizaron estudios eliminando del modelo las proyecciones heterotópicas de las neuronas del Imc hacia el Ipc.

4.4. Campos receptivos de las neuronas del Imc

Se ha mostrado anatómica y fisiológicamente que las neuronas del Imc sí generan conexiones recíprocas (Wang y cols., 2004; Goddard y cols., 2014). Además los campos receptivos de estas neuronas poseen un cierto grado de superposición (Wang y Frost, 1991). Considerando ambas características surge la pregunta de cómo es que estas células muestran campos receptivos alargados, ya que al estimular un punto dentro de su campo receptivo, debido a la superposición de éstos, se activarán por lo menos dos neuronas que a su vez se inhibirán mutuamente. Estas interacciones podrían hacer variar la respuesta de una neurona al campo visual. Sin embargo, las simulaciones muestran que en modelos que incorporan ambas características, campos alargados y superposición, las neuronas del Imc siguen exhibiendo un campo receptivo alargado con las respectivas dimensiones ajustadas.

4.5. El modelo reproduce observaciones experimentales

El modelo logra reproducir una serie de observaciones experimentales. Se ha mostrado que la actividad del núcleo Ipc constituye una especie de compuerta para el flujo visual ascendente desde las ganglionares de la retina hacia el núcleo rotundo en la vía tectofugal. Se observó que bloqueando un *locus* del Ipc, desaparece la respuesta asociada a ese *locus* del mapa tectal en el núcleo rotundo. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 29. Para modelar

esto se ajustaron los pesos de las dos sinapsis que recibe el terminal dendrítico *bottlebrush* de tal modo que la ocurrencia de ambas diera lugar a la generación de una espiga en el *bottlebrush* y no cada una por separado. Las neuronas del Ipc poseen frecuencias de disparo bastante altas (a causa de la dinámica del potencial de membrana asociada a ellas). Debido a esto el peso sináptico que se le atribuyó a la sinapsis Ipc-*bottlebrush* fue el máximo valor encontrado con el cual se evita que un tren de espigas genere un alza en el potencial postsináptico capaz de superar el umbral de disparo. El peso asociado a la sinapsis ganglionar-*bottlebrush* se determinó de modo tal que la suma de ambas sinapsis generara una espiga en la postsináptica. Sabiendo que un incremento de 12 mV en el potencial de membrana del *bottlebrush* es suficiente para producir un potencial de acción, dado por el modelo de esta neurona 'integrate-and-fire', se estableció el peso de esta sinapsis. Esto sugiere que el efecto sináptico del Ipc sobre los *bottlebrushes* podría ser de menor magnitud que aquel que genera la ganglionar de la retina, pero crucial para su descarga. El tipo de respuesta que presentan las neuronas del Ipc ha sido bastante estudiado. Registros extracelulares en el núcleo Ipc muestran una respuesta en ráfagas con frecuencias entre ráfagas de 20 Hz. Experimentos de 'patch-clamp' muestran que estas neuronas poseen una descarga regular frente a la inyección de corriente (Meyer, 2008). Dado que la actividad de estas neuronas es fundamental en el sistema tectal, se decidió modelar con mayor detalle la dinámica de su potencial de membrana. Además se ha observado que estas neuronas presentan una adaptación frente a la presentación de *flashes* de luz consecutivos. La cinética de esta adaptación ha sido cuantificada. Todas estas observaciones experimentales se muestran en la Figura 30. Para ajustar el modelo neuronal a las observaciones experimentales, se modelaron inyecciones de corriente por 300 ms consecutivamente imitando el protocolo de estimulación de los estudios de cuantificación de la adaptación. Se ajustó el valor de τ_w de la ecuación de adaptación del modelo neuronal de modo que las frecuencias de disparo exhibidas en cada estimulación decayeran en la misma razón que decae el número de ráfagas en cada *flash* experimentalmente. Comparar las frecuencias de

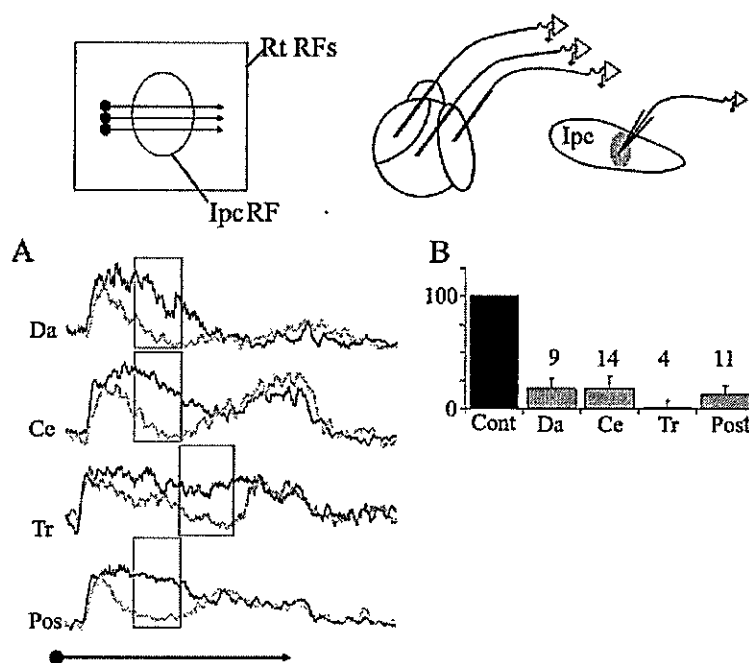


Figura 29: Transmisión ascendente del flujo visual hacia el Rotundo requiere del *feedback* del Ipc sobre el tectum. **A** Ejemplos de abolición de las respuestas visuales en distintas divisiones del Rotundo después de la inactivación local del Ipc. Los voltajes representan el promedio de registros de multiunidades de la actividad visual en cada subunidad en respuesta a 15 barridos horizontales de puntos de luz antes (negro) y después (gris) de la inactivación local del Ipc (CNQX 0.2mM). Los rectángulos delimitan un intervalo de 500 ms centrado en el respectivo sitio de inactivación del Ipc. La integral de esta respuesta dentro de los intervalos fue usada para evaluar los cambios en la respuesta. **B** Promedios de las respuestas visuales normalizadas en cada subdivisión del Rotundo antes (negro) y después (gris) de la inactivación del Ipc. Figura modificada a partir de Marín y cols. 2012.

disparo de una neurona individual con la frecuencia entre ráfagas obtenida en registros de campo tiene sentido si consideramos que los electrodos extracelulares registran la actividad de un conjunto de neuronas que probablemente descargan sincrónicamente.

El fenómeno de selección de estímulos ha sido muy estudiado experimentalmente en el circuito istmo-tectal. El fenómeno se ha observado registrando tanto en el tectum óptico como en el núcleo Ipc de las aves (Marín y cols., 2007, 2012; Mysore y Knudsen, 2011). En la Figura 31 se muestran registros extracelulares de dos *locus* distintos del tectum óptico donde se observa que la respuesta de los axones del Ipc al estímulo de menor velocidad se ve suprimida por la aparición del de mayor velocidad. Los resultados de nuestro modelo reproducen adecuadamente el fenómeno de selección descrito en este circuito y muestran que siempre se selecciona el estímulo de mayor velocidad.

Se han realizado estudios de la actividad de una neurona (tectal e istmal) asociada a un estímulo de velocidad constante en relación a distintas velocidades de un estímulo competidor (Asadollahi y cols., 2010). Se ha determinado que la mayor parte de las neuronas exhiben un comportamiento 'switch-like' aumentando o disminuyendo abruptamente su actividad en relación a la fuerza del estímulo competidor fuera del campo receptivo del estímulo que se está registrando. El perfil de respuesta a la fuerza del competidor de estas neuronas se muestra en la Figura 32. En él se observa un decaimiento abrupto de la actividad cuando el estímulo competidor supera la velocidad del estímulo que se está registrando. Resultados similares se obtienen con el modelo desarrollado al simular las espigas producidas en los terminales dendríticos de las TGC frente al mismo protocolo de estimulación que se muestra en la Figura 32. Para terminar, la respuesta oscilatoria entre un estímulo y otro cuando ambos poseen la misma velocidad también se ha observado experimentalmente (datos no publicados), ejemplos de estos registros se muestran en la Figura 33. Al estimular dos campos receptivos diferentes y registrar en los *locus* correspondientes a cada campo, se observa que cuando la actividad de un *locus* aumenta,

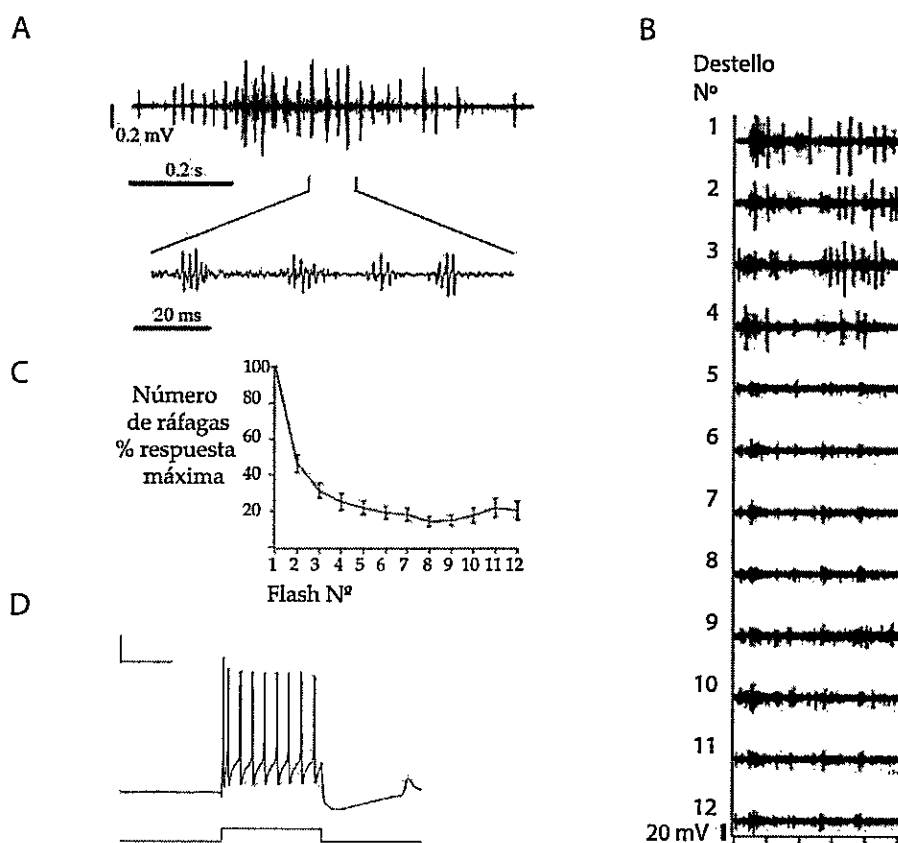


Figura 30: Características de la respuesta de las neuronas del Ipc. A Registros de las ráfagas oscilatorias en las capas superficiales del tectum óptico correspondientes a las descargas de los terminales *paintbrush* de las neuronas del Ipc en respuesta a un punto de luz en movimiento. Abajo se muestra una expansión temporal de la sección marcada en el registro superior. B Ejemplo de registros de ráfagas visuales en el tectum como respuesta a 12 estímulos transientes de luz consecutivos separados por 500 ms. C Adaptación promedio de las ráfagas como respuesta a la presentación de 12 estímulos transientes de luz consecutivos separados por 500 ms, las barras de error corresponden al error estándar (N=12). D Respuesta tónica de una neurona del Ipc a la inyección de 1.0 nA por 200 ms. Las barras de escala son 20 mV (eje y) y 100 ms (eje x). Figura modificada a partir de Marín y cols. 2005, Tesis Doctoral Faunes 2011 y Tesis Doctoral Ulrike Meyer 2008.

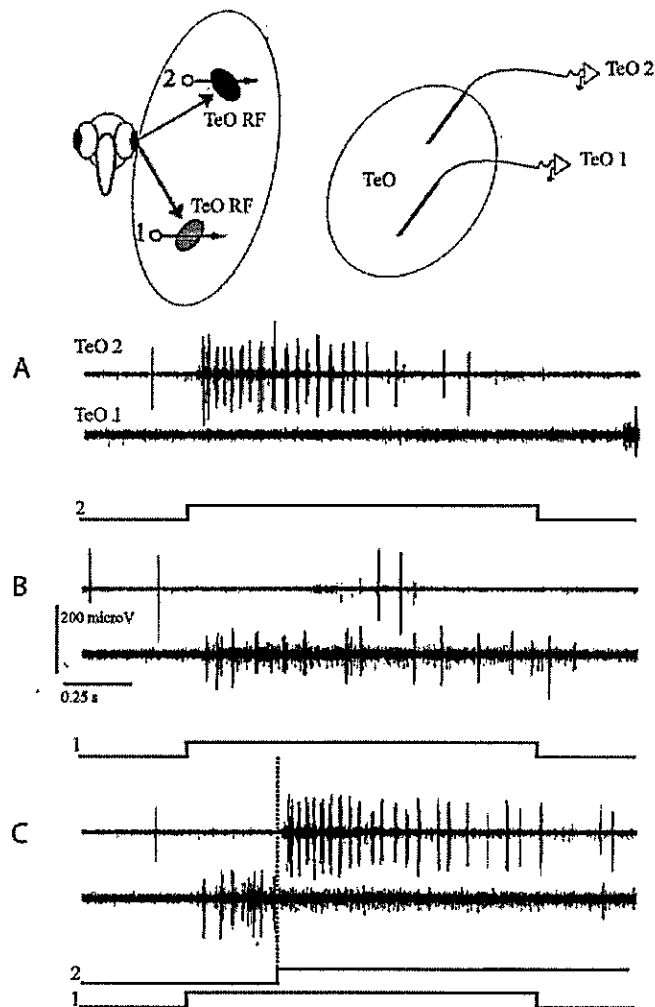


Figura 31: Supresión de la descarga en un sitio del tectum frente a la estimulación de un campo receptivo diferente. A-C Seis registros extracelulares simultáneos en dos sitios separados del tectum en tres condiciones de estimulación: A moviendo un punto de luz a través del campo receptivo del sitio 2. B del sitio 1 y C moviendo dos puntos de luz a través de ambos campos receptivos (sitio 1 y sitio 2) con una separación temporal en la aparición de los estímulos. La temporalidad de cada estimulación se muestra debajo de cada registro. Figura modificada a partir de Marín y cols. 2012.

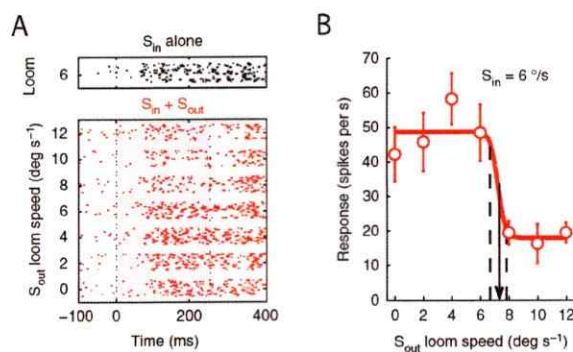


Figura 32: Efecto de un estímulo competidor sobre la respuesta de una unidad del Ipc a un estímulo *looming*. **A** Representación de un *raster* de la respuesta de una unidad a un estímulo S_{in} moviéndose a $6^\circ/s$ dentro del campo receptivo, presentado simultáneamente con un estímulo competidor S_{out} a diferentes velocidades de *looming* fuera del campo receptivo. **B** El perfil de la respuesta frente a la fuerza del competidor. Se muestran los valores de respuesta promedio para las respuestas en A. Línea roja, un ajuste sigmoideal de los datos; líneas punteadas, rango de transición; flecha, valor de transición. Figura modificada a partir de Asadollahi y cols. 2011.

la actividad del otro disminuye, generándose una respuesta oscilatoria entre ambas respuestas.

4.6. Predicciones del modelo

El modelo desarrollado en esta tesis ha permitido predecir ciertos fenómenos que no han sido probados en laboratorio, tales como: la preferencia de las TGC por los bordes de entrada de los estímulos en movimiento y la respuesta proporcional a la velocidad. Por otro lado se estudió la influencia de la distancia, posición y dirección sobre la selección de estímulos en el circuito istmo-tectal, lo cual nos permite predecir si se producirá o no la selección bajo estimulaciones particulares.

Las TGC del modelo muestran una mayor respuesta a los bordes de entrada de los estímulos, a partir de esto se pueden inferir múltiples resultados. Las TGC responderán preferencialmente a los estímulos cuya extensión del borde de entrada sea mayor. Esto quiere decir que hay ciertas formas u orientaciones de los estímulos que generan más actividad que otras en las TGC. Así

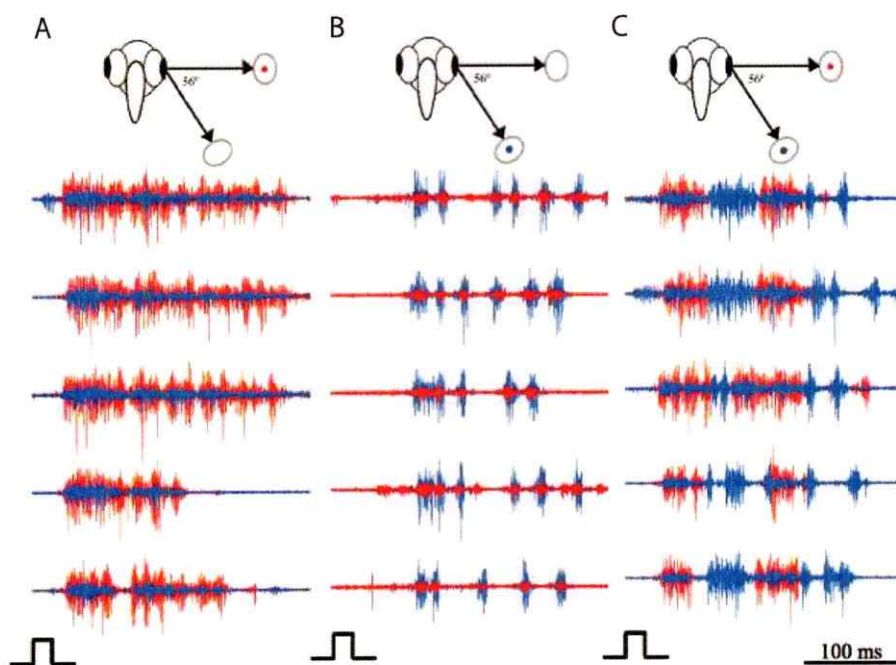


Figura 33: Respuesta oscilatoria entre dos sitios del Ipc frente a la estimulación de sus respectivos campos receptivos. Ejemplos de registros en el Ipc, cada sitio de registro se representa por un color (rojo o azul). **A** Se estimula sólo un campo receptivo (rojo). **B** Se estimula el otro campo receptivo (azul). **C** Se estimulan ambos campos receptivos simultáneamente. Notar que cuando una unidad genera una respuesta de burst, la unidad que responde al otro estímulo no genera una respuesta significativa. Figura modificada a partir de Marín y cols. Datos no publicados.

mismo, estas neuronas responderían con una tasa de disparo mayor frente a estímulos que se expanden que frente a estímulos que se contraen, ya que en éstos últimos el contorno de la estimulación constituye un borde de salida permanente, propiedad a la cual las TGC no responden según nuestros resultados. Esta predicción concuerda con múltiples estudios en los que se muestra que las neuronas tectales responden vigorosamente al *looming* (Wu y cols., 2005; Gale y Murphy, 2014; Mysore y cols., 2010).

Por otro lado, el modelo mostró que la selección de un estímulo en el campo visual depende de la distancia entre ellos. Si ambos estímulos se encuentran muy cerca uno de otro, el sistema 'lo ve' como si fuera uno sólo y la selección no ocurre. La distancia vertical necesaria para discriminar un estímulo de otro será mayor que la distancia horizontal entre ellos. Esto se debe a que los campos receptivos de las neuronas del Imc son más extensos en la dirección vertical que en la horizontal. Sin embargo, la distancia mínima de discriminación no se relaciona directamente con tamaño del campo receptivo, sino que depende de la separación existente entre un campo y otro, en otras palabras, del grado de superposición entre ellos. A mayor separación entre los campos receptivos, menor será la capacidad de discriminación de la red entre dos estímulos y por ende, menor la eficiencia de selección de un estímulo. La discriminación espacial podría no ser homogénea a lo largo de todo el campo visual en el caso de que el grado de superposición de los campos variara.

5. CONCLUSIONES

El uso de un modelo computacional del circuito istmo-tectal nos permitió entender cómo se genera la conducta del sistema frente a distintas estimulaciones visuales. A partir de los conocimientos topológicos que se tienen de esta red neuronal y algunas características fisiológicas entre sus componentes, se construyó la red que nos permitió determinar dos aspectos principalmente: las implicancias de la adaptación en la respuesta de las neuronas del circuito y las condiciones necesarias para que se produzca el fenómeno de selección de estímulos en este circuito neuronal.

La adaptación neuronal implica que las TGC posean una sensibilidad a movimiento, una respuesta proporcional a la velocidad del objeto y una preferencia por los bordes de entrada de los estímulos. Además cuando se sometió la red neuronal a dos estimulaciones puntuales en ubicaciones espaciales distintas, se observó que la adaptación juega un rol importante si existía una separación temporal entre los estímulos. Debido a la adaptación, el segundo estímulo presentó débilmente características de estímulo 'ganador' a pesar de que ambos generaran la misma frecuencia de disparo inicial en la respuesta de los componentes de la red.

En relación a las condiciones necesarias para generar la selección de estímulos, se pueden dividir en dos tipos: condiciones de conectividad neuronal y condiciones de estimulación visual, aunque ambas dependen entre sí. Entre todas las conexiones que se establecen en la red neuronal, se analizaron los efectos de eliminar dos de ellas: las conexiones recíprocas entre las neuronas del Imc y las proyecciones istmales hacia la capa 10 del tectum. Los resultados del modelo sugieren que basta con una de ellas para que se produzca la selección.

Por otro lado, se mostró que la conectividad asociada con la conformación de los campos receptivos de las neuronas del modelo determina la selección. El grado de superposición de las neuronas inhibitorias influye fuertemente la discriminación del estímulo ganador. Con estos resultados se demuestra que el comportamiento de la red depende fuertemente de la topología de sus conexiones.

Estos trabajos teóricos dan pie para la realización de una serie de experimentos con el objetivo de comprobar las predicciones y aclarar las observaciones ya realizadas, haciendo experimentos enfocadas en determinar si las suposiciones obtenidas a partir del modelo son ciertas o no.

Referencias

- Asadollahi, A., Mysore, S. P. and Knudsen, E. I. (2010), 'Stimulus-driven competition in a cholinergic midbrain nucleus', *Nature neuroscience* **13**(7), 889–895.
- Brandt, S. F. and Wessel, R. (2007), 'Winner-take-all selection in a neural system with delayed feedback', *Biological cybernetics* **97**(3), 221–228.
- Brette, R. and Gerstner, W. (2005), 'Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity', *Journal of neurophysiology* **94**(5), 3637–3642.
- Faunes, M. (2011), La Red Istmo-Tectal: Modulación de la actividad visual en el tectum óptico de las aves, PhD thesis, Universidad de Chile.
- Frost, B. (1978), 'Moving background patterns alter directionally specific responses of pigeon tectal neurons', *Brain Research* **151**(3), 599–603.
- Frost, B., Scilley, P. and Wong, S. (1981), 'Moving background patterns reveal double-opponency of directionally specific pigeon tectal neurons', *Experimental brain research* **43**(2), 173–185.
- Gale, S. D. and Murphy, G. J. (2014), 'Distinct representation and distribution of visual information by specific cell types in mouse superficial superior colliculus', *The Journal of Neuroscience* **34**(40), 13458–13471.
- Goddard, C. A., Mysore, S. P., Bryant, A. S., Huguenard, J. R. and Knudsen, E. I. (2014), 'Spatially reciprocal inhibition of inhibition within a stimulus selection network in the avian midbrain', *PloS one* **9**(1).
- González-Cabrera, C., Garrido-Charad, F., Mpodozis, J., Bolam, J. P. and Marín, G. J. (2015), 'Axon terminals from the nucleus isthmi pars parvocellularis control the ascending retinotec-

- tofugal output through direct synaptic contact with tectal ganglion cell dendrites', *Journal of Comparative Neurology* .
- Goodman, D. F. and Brette, R. (2009), 'The brain simulator', *Frontiers in neuroscience* **3**(2), 192.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952), 'A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve', *The Journal of physiology* **117**(4), 500–544.
- Izhikevich, E. M. and Edelman, G. M. (2008), 'Large-scale model of mammalian thalamocortical systems', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **105**(9), 3593–3598.
- Karten, H. J., Cox, K. and Mpodozis, J. (1997), 'Two distinct populations of tectal neurons have unique connections within the retinotectoretinal pathway of the pigeon (*Columba livia*)', *Journal of Comparative Neurology* **387**(3), 449–465.
- Lai, D., Brandt, S., Luksch, H. and Wessel, R. (2011), 'Recurrent antitopographic inhibition mediates competitive stimulus selection in an attention network', *Journal of Neurophysiology* **105**(2), 793–805.
- Li, D.-P., Xiao, Q. and Wang, S.-R. (2007), 'Feedforward construction of the receptive field and orientation selectivity of visual neurons in the pigeon', *Cerebral Cortex* **17**(4), 885–893.
- Luksch, H., Cox, K. and Karten, H. J. (1998), 'Bottlebrush dendritic endings and large dendritic fields: Motion-detecting neurons in the tectofugal pathway', *Journal of Comparative Neurology* **396**(3), 399–414.
- Luksch, H., Karten, H. J., Kleinfeld, D. and Wessel, R. (2001), 'Chattering and differential signal processing in identified motion-sensitive neurons of parallel visual pathways in the chick tectum', *The Journal of Neuroscience* **21**(16), 6440–6446.

- Luksch, H., Khanbabaie, R. and Wessel, R. (2004), 'Synaptic dynamics mediate sensitivity to motion independent of stimulus details', *Nature Neuroscience* **7**(4), 380–388.
- Mahani, A. S., Khanbabaie, R., Luksch, H. and Wessel, R. (2006), 'Sparse spatial sampling for the computation of motion in multiple stages', *Biological cybernetics* **94**(4), 276–287.
- Marín, G. J., Durán, E., Morales, C., González-Cabrera, C., Sentis, E., Mpodozis, J. and Letelier, J. C. (2012), 'Attentional capture? synchronized feedback signals from the isthmi boost retinal signals to higher visual areas', *The Journal of Neuroscience* **32**(3), 1110–1122.
- Marín, G., Mpodozis, J., Sentis, E., Ossandón, T. and Letelier, J. C. (2005), 'Oscillatory bursts in the optic tectum of birds represent re-entrant signals from the nucleus isthmi pars parvocellularis', *The Journal of Neuroscience* **25**(30), 7081–7089.
- Marín, G., Salas, C., Sentis, E., Rojas, X., Letelier, J. C. and Mpodozis, J. (2007), 'A cholinergic gating mechanism controlled by competitive interactions in the optic tectum of the pigeon', *The Journal of Neuroscience* **27**(30), 8112–8121.
- Meyer, U. (2008), The tectal-isthmic loop of the chicken (*Gallus gallus*) in a slice preparation: electrophysiology of its elements, PhD thesis, Universitätsbibliothek.
- Miles, F. (1972), 'Centrifugal control of the avian retina. i. receptive field properties of retinal ganglion cells', *Brain Research* **48**, 65–92.
- Mpodozis, J., Letelier, J.-C., Concha, M. L. and Maturana, H. (1995), 'Conduction velocity groups in the retino-tectal and retino-thalamic visual pathways of the pigeon (*columba livia*)', *International Journal of Neuroscience* **81**(3-4), 123–136.
- Mysore, S. P., Asadollahi, A. and Knudsen, E. I. (2010), 'Global inhibition and stimulus competition in the owl optic tectum', *The Journal of Neuroscience* **30**(5), 1727–1738.

- Mysore, S. P. and Knudsen, E. I. (2011), 'The role of a midbrain network in competitive stimulus selection', *Current opinion in neurobiology* 21(4), 653–660.
- Mysore, S. P. and Knudsen, E. I. (2012), 'Reciprocal inhibition of inhibition: a circuit motif for flexible categorization in stimulus selection', *Neuron* 73(1), 193–205.
- Naud, R., Marcille, N., Clopath, C. and Gerstner, W. (2008), 'Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model', *Biological cybernetics* 99(4-5), 335–347.
- Pearlman, A. L. and Hughes, C. P. (1976), 'Functional role of efferents to the avian retina. i. analysis of retinal ganglion cell receptive fields', *Journal of Comparative Neurology* 166(1), 111–122.
- Vreeken, J. (2002), 'Spiking neural networks, an introduction', *Institute for Information and Computing Sciences, Utrecht University Technical Report UU-CS-2003-008*.
- Wang, S.-R. (2003), 'The nucleus isthmi and dual modulation of the receptive field of tectal neurons in non-mammals', *Brain Research Reviews* 41(1), 13–25.
- Wang, Y.-C. and Frost, B. (1991), 'Visual response characteristics of neurons in the nucleus isthmi magnocellularis and nucleus isthmi parvocellularis of pigeons', *Experimental brain research* 87(3), 624–633.
- Wang, Y., Luksch, H., Brecha, N. C. and Karten, H. J. (2006), 'Columnar projections from the cholinergic nucleus isthmi to the optic tectum in chicks (*gallus gallus*): a possible substrate for synchronizing tectal channels', *Journal of Comparative Neurology* 494(1), 7–35.
- Wang, Y., Major, D. E. and Karten, H. J. (2004), 'Morphology and connections of nucleus isthmi pars magnocellularis in chicks (*gallus gallus*)', *Journal of Comparative Neurology* 469(2), 275–297.

Wu, L.-Q., Niu, Y.-Q., Yang, J. and Wang, S.-R. (2005), 'Tectal neurons signal impending collision of looming objects in the pigeon', *European Journal of Neuroscience* **22**(9), 2325–2331.

Wylie, D. R., Gutierrez-Ibanez, C., Pakan, J. M. and Iwaniuk, A. N. (2009), 'The optic tectum of birds: mapping our way to understanding visual processing.', *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale* **63**(4), 328.