

Formulario de presentación de propuestas de Plan de Tesis de Maestría en el área Ciencias Año 2018

1. DATOS GENERALES DE LA PROPUESTA

1.1. Título	Comprobación experimental del efecto de la modulación de la conductancias sub-umbral IA sobre la excitabilidad de neuronas talamocorticales mediante el uso de dynamic clamp
1.2. Responsable/s <small>Responsabilidad (director/ra) APELLIDO, Nombres Dirección Teléfono Correo electrónico Cargo docente en el IB (no excluyente)</small>	Dra Marcela Nadal (Directora) Departamento de Física Médica y Física Estadística e Interdisciplinaria Laboratorio de Neurofisiología, Pab. 19 Interno 5509 marcela.nadal@cab.cnea.gov.ar
1.2.1 Codirección <small>La Codirección solo se permitirá en casos excepcionales y justificables, tales como trabajos de carácter interdisciplinario. Justifique aquí y agregue los datos que se detallan más arriba para el Director.</small>	Dr. Yimy Amarillo (co-Director) Departamento de Física Médica Laboratorio de Neurofisiología, Pab. 19 Interno 5509 amarillo@cab.cnea.gov.ar
1.3 Lugar de desarrollo de la tesis <small>Identificar claramente el lugar donde se desarrollará el trabajo de de tesis.</small>	Laboratorio de Neurofisiología, Pab. 19

2. DESTINO DE LA PROPUESTA

2.1. Carácter de la propuesta	<input type="checkbox"/> Propuesta de Maestría en Ciencias Físicas <input checked="" type="checkbox"/> Propuesta de Maestría en Física Médica
--------------------------------------	--

3. DETALLE TÉCNICO DE LA PROPUESTA

3.1. Orientación <small>Solo para la Maestría en Ciencias Físicas</small>	<input type="checkbox"/> Ciencia de Materiales <input type="checkbox"/> Física en Medicina y Biología <input type="checkbox"/> Física Tecnológica <input type="checkbox"/> Interacción Radiación-Materia <input type="checkbox"/> Materia Condensada <input type="checkbox"/> Partículas y campos <input type="checkbox"/> Sistemas complejos <input type="checkbox"/> Física en medicina y biología
---	---

3.2 Breve descripción

Se sugiere que la siguiente descripción sea breve y abarcativa, y no necesariamente definitiva. Si existen varias líneas de trabajo posibles dentro de la misma propuesta, no hace falta dar una descripción detallada de cada una. Los planes de trabajo y formación detallados se presentarán una vez asignadas las tesis. Se recomienda fuertemente no incluir símbolos ni fórmulas en la descripción. De ser imprescindible hacerlo, usar formato TeX (p. ej. $H\$_{2}O$, $E=mc^{2}$)

En proyectos anteriores de tesis de maestría en Física Médica (Lic. Sebastián Moguilner, 2014 y Lic. Javier O. Portillo, 2015, tesis de Licenciatura en Física, y 2016, tesis de maestría en FM), se implementó la técnica de dynamic clamp y se desarrolló un sumador analógico de voltaje (Patente P20170101319) que permite la implementación simultánea del lazo electrónico y computacional del dynamic clamp (comandado por el software StdpC) y de protocolos complejos de estimulación (comandados por el software específico para electrofisiología PClamp 10). Esto permitió la comprobación experimental de algunas de las predicciones de la función de las conductancias subumbrales de neuronas talamocorticales (TC, Amarillo et al., 2014; 2015) sobre la actividad oscilatoria de estas neuronas en la banda delta (Amarillo et al., 2018, aceptado en J. Neurophys). En la segunda parte de la tesis del Mg. Javier Portillo se realizó el análisis computacional del efecto de la modulación de una de las conductancias subumbrales de neuronas TC, la corriente de potasio tipo A (IA), en la relación de transferencia input-output de estas neuronas. El presente proyecto propone continuar esta línea y realizar la comprobación experimental, mediante el uso de dynamic clamp en registros electrofisiológicos *in vitro*, del efecto que tiene la modulación de la conductancia subumbral IA sobre la ganancia de neuronas TC.

Se ha postulado que la retroalimentación cortical sobre el tálamo ejerce un papel modulador de la función de transferencia de información que llevan a cabo las neuronas talamocorticales. El bombardeo sináptico corticotálamico (ruido sináptico cortical) que caracteriza los estados activados (vigilia) tiene un efecto modulador de la ganancia de estas neuronas (Wolfart et al. 2005). Esta modulación de la ganancia es uno de los mecanismos propuestos para la selección atencional y la transferencia selectiva de información sensorial del tálamo a la corteza (Behuret et al. 2013, 2015). El análisis computacional de modulaciones de las conductancias subumbrales de las neuronas TC sobre el efecto del ruido sináptico en la relación input-output evidenció que la modulación de los parámetros de dependencia de voltaje de la corriente A tiene un impacto significativo sobre la ganancia. Se sabe que estos parámetros de dependencia de voltaje de la corriente A están determinados por la composición molecular de los canales iónicos responsables por esta corriente en neuronas y en corazón (subunidades principales Kv4 y subunidades auxiliares KChips y DPPs, Nadal et al. 2003). Los mecanismos moleculares y celulares encargados de la modulación de la ganancia en neuronas no han sido explorados, y los resultados de nuestro análisis computacional indican que podría existir un mecanismo basado en la composición molecular de este canal iónico de potasio. Además, los resultados sugieren que la corriente tipo A no solo es un importante regulador de la frecuencia de disparo (Connors & Stevens, 1972) y de la integración sináptica (Magee et al., 1998), sino también de la sensibilidad y el rango de estímulos a los cuales una neurona responde.

Objetivos

El objetivo de la tesis propuesta es utilizar la técnica de dynamic clamp en combinación con registros electrofisiológicos de neuronas talamocorticales *in vitro* para determinar el efecto la modulación de la conductancia subumbral IA sobre la ganancia de neuronas TC.

	<p>Metodología</p> <p>En el Laboratorio de Neurofisiología contamos con un setup completo de registro electrofisiológico para tajadas de cerebro de roedores. Adicionalmente contamos con el sistema de dynamic clamp, con el cual es posible introducir o sustraer conductancias artificiales en neuronas vivas durante registros de Patch clamp. Mediante el uso de dynamic clamp se propone reemplazar <i>in vitro</i> la corriente A nativa en neuronas talamocorticales por corrientes tipo A con curvas de activación e inactivación modificadas. Las modificaciones de los parámetros de dependencia de voltaje se ajustaran dentro del rango determinado por la diversidad funcional conocida para diferentes combinaciones moleculares de los canales tipo A en neuronas de ratón.</p> <p>Resultados esperados</p> <p>Se espera comprobar experimentalmente lo observado en el análisis computacional: la combinación de parámetros que producen una corriente A que opera a potenciales hiperpolarizados (corrimiento de las curvas de activación e inactivación hacia la izquierda, como el observado para combinaciones de subunidades Kv4-DPPs), tiene un efecto limitado sobre la modulación de la ganancia inducida por ruido sináptico. Sin embargo, la combinación de parámetros que producen una corriente A que opera a potenciales despolarizados (corrimiento de las curvas de activación e inactivación hacia la derecha, como el observado para la expresión de canales que contienen solamente subunidades Kv4 o combinaciones Kv4-Kchips), produce un efecto significativo sobre la modulación de la ganancia.</p>
<p>3.3 Metodología principal</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Experimental</p> <p><input type="checkbox"/> Teórico</p> <p><input type="checkbox"/> Computacional</p> <p><input type="checkbox"/> Fenomenológico</p> <p><input type="checkbox"/> Otro (especificar en la descripción)</p>
<p>3.3.1 Metodología secundaria (si corresponde)</p>	<p><input type="checkbox"/> Experimental</p> <p><input type="checkbox"/> Teórico</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Computacional</p> <p><input type="checkbox"/> Fenomenológico</p> <p><input type="checkbox"/> Otro (especificar en la descripción)</p>
<p>4. ANEXOS</p>	
<p>4.1. Aspectos de seguridad</p> <p>Solo para trabajo experimental. Cuando se realice trabajo experimental se deberá incluir la firma del director/ra del laboratorio garantizando que los experimentos se realizan en un marco de total seguridad para el alumno.</p>	<p>Garantizo que los experimentos se realizarán respetando todas las normas de seguridad.</p>
<p>4.2. Curriculum vitae del director/ra</p> <p>En caso de no pertenecer al plantel docente del IB.</p> <p>Puede adjuntarlo al presente formulario en el formato electrónico en que usted lo tenga ya desarrollado.</p>	

4.3. Información adicional que desee incluir	
5. RECURSOS PARA LA EJECUCIÓN DE LA PROPUESTA	
5.1 Recursos materiales Disponibilidad de espacio físico, equipamiento, insumos y otros elementos materiales necesarios para realizar la propuesta. Es imprescindible completar este campo y firmarlo.	Declaro que en el período de ejecución de la tesis existirán los recursos necesarios para llevar a cabo la propuesta que se presenta. Fecha: 21/3/2018 Firma y aclaración del responsable: