

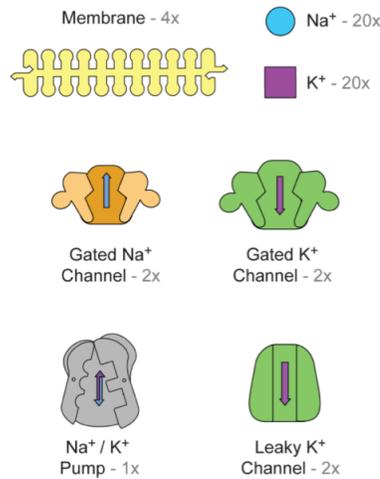
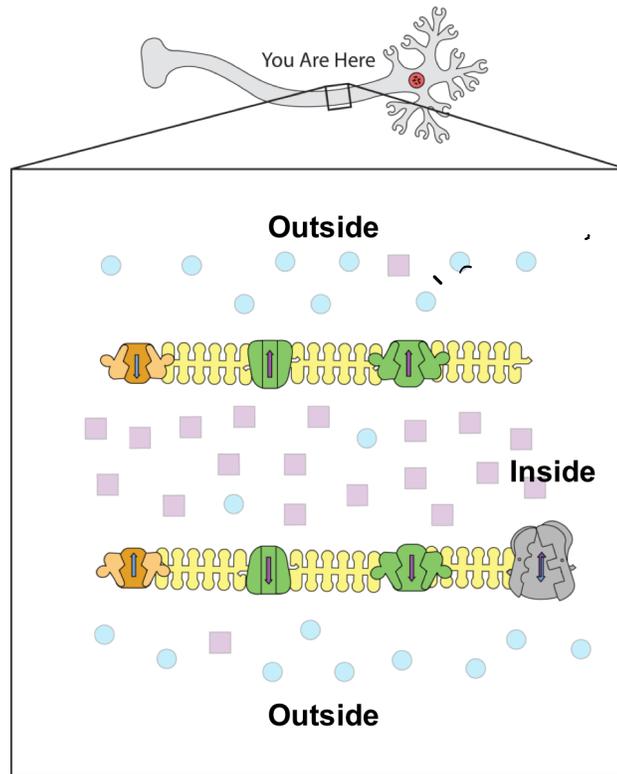
# Modelado de Neuronas

Los antecedentes de imaginar el sistema nervioso como un conjunto de circuitos eléctricos es muy antiguo, y se remonta al siglo XVIII.

Todas las células de los seres vivos mantienen una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de su membrana, que actúa como un aislante con cierta permeabilidad.

Las cargas son iones, principalmente de potasio, cloro, sodio y calcio, disueltos

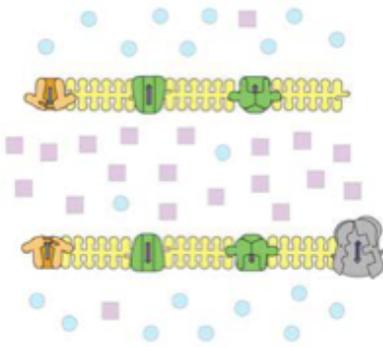
# Ions significance ANDANTES



Ion	Intracellular Concentration (mM)	Extracellular Concentration (mM)
Potassium ( $K^+$ )	140	5
Sodium ( $Na^+$ )	15	150
Chloride ( $Cl^-$ )	10	120
Large anions ( $A^-$ ), such as some proteins, inside the cell	100	Negligible

Potassium ions ( $K^+$ ) represented by the square purple models and sodium ions ( $Na^+$ ) represented as round blue models are the key players in establishing the resting potential. According to the table above, in most neurons, the concentration of  $Na^+$  is higher outside the cell while the concentration of  $K^+$  is higher inside the cell. Distribute the sodium and potassium ions to illustrate this observation in the model you have constructed.

### 1. Resting Potential

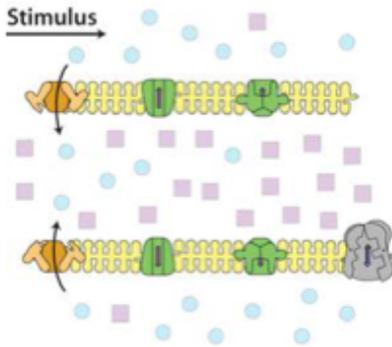


Next, you will simulate the mechanism that produces an action potential in the axon of the neuron. Follow the steps below to model this action potential.

### Step 1 - Resting state:

The voltage-gated sodium and potassium channels are closed. Set your voltmeter at -70 mV.

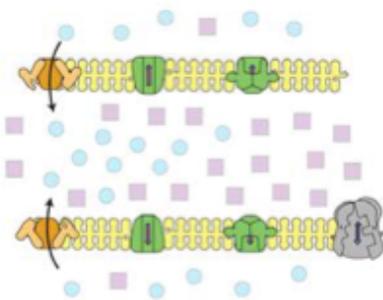
### 2. Depolarization



### Step 2 - Depolarization:

A stimulus opens the voltage-gated sodium channels and  $\text{Na}^+$  follows its concentration gradient into the neuron. The influx of  $\text{Na}^+$  causes a depolarization across the cell membrane. An action potential will be triggered if the depolarization reaches threshold (often between -40 and -55 mV). Set the voltmeter at threshold. For the purposes of this activity, we will consider the threshold potential to be -50 mV.

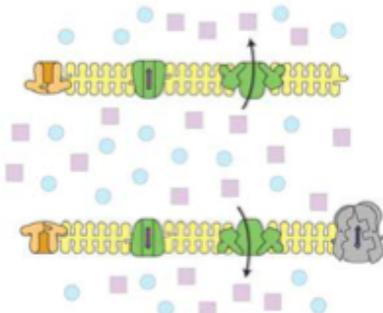
### 3. Rising Phase of the Action Potential



### Step 3 - Rising phase of the action potential:

Depolarization opens most of the voltage-gated sodium channels, while the voltage-gated potassium channels remain closed. Open the voltage-gated sodium channels and move a few more  $\text{Na}^+$  into the neuron. Depolarization continues until the inside of the membrane is positive with respect to the outside (usually +30 mV). Set the voltmeter at the peak value of the action potential. When the patch of neuron membrane is generating an action potential and its voltage-gated sodium channels are open, the neuron cannot respond to another stimulus no matter how strong.

### 4. Falling Phase of the Action Potential



### Step 4 - Falling phase of the action potential:

Voltage-gated sodium channels become **inactivated**, blocking  $\text{Na}^+$  inflow. Voltage-gated potassium channels slowly open permitting  $\text{K}^+$  to follow its concentration gradient out of the cell causing the voltage across the membrane to fall. Position the voltage-gated sodium channels to their closed and inactive position. Open the voltage-gated potassium channel and move the  $\text{K}^+$  ions out of the neuron. Demonstrate a fall in voltage due to this ion movement on the voltmeter. Only a stronger than normal stimulus can reopen the voltage-gated sodium channels at this time.

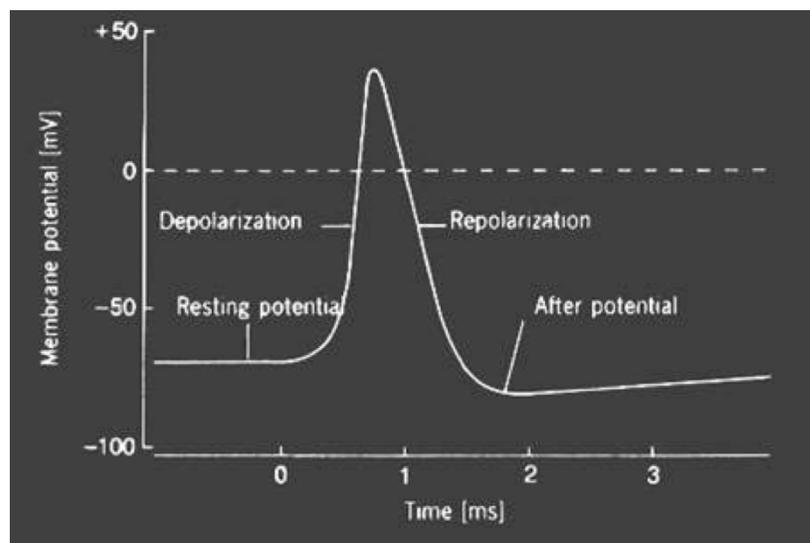
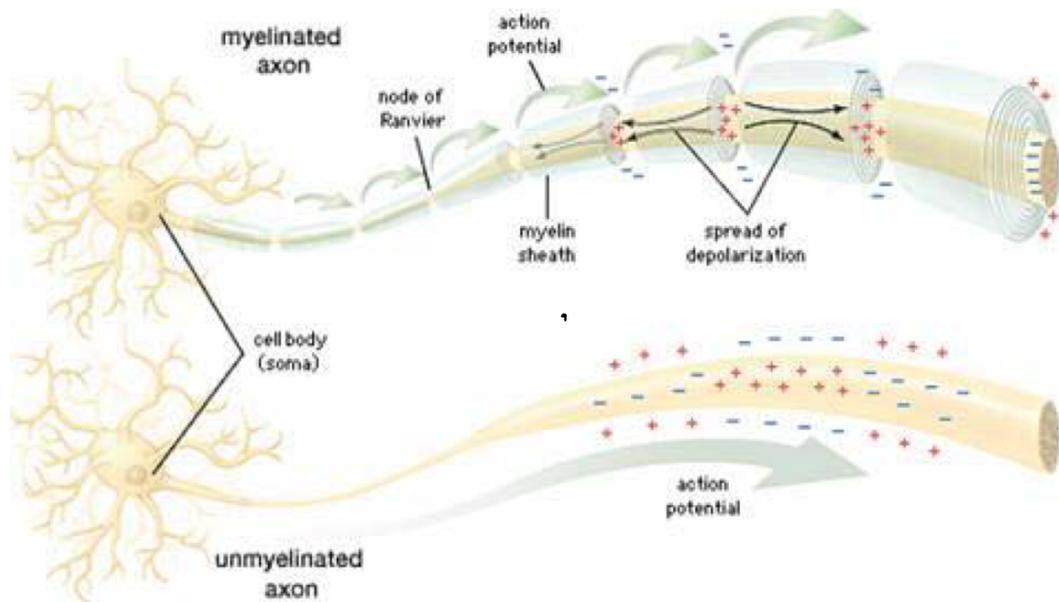
Esta configuración de cargas se logra gracias a la presencia, en la membrana, de verdaderos bombos que funcionan como motores, que mueven cargas contra la fuerza eléctrica. Usando ATP, estas bombos (proteínas) intercambian una ion de potasio  $K^+$  por cada 3 iones de sodio que salen afuera. De esa, los bombos mantienen negativamente cargado el interior de la célula.

Además de bombos hay canales que permiten fugas de iones selectivos. Pero eso hay canales que están siempre abiertos y otros que se

abren y cierran de acuerdo a la diferencia de potencial en el entorno (gated).

Esto produce una diferencia promedio entre el interior y el exterior de aproximadamente  $-70\text{ mV}$ .

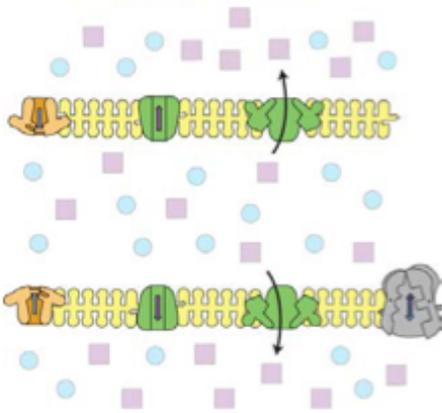
Algunas células, como los neurones y las células musculares son eléctricamente excitables. Esta excitación es producida por una diferencia de potencial que "LLEGA", en forma de INPUT (por muchos mecanismos). En el caso de los neurones de lugar el potencial de acción



El primer registro directo del curso detallado de un potencial de acción [Hodgkin y Huxley, 1939] lo lograron Alan Lloyd Hodgkin (1914-1998, foto izq. en pág. 8) y Andrew Fielding Huxley (nacido en 1917, der.) en 1939.



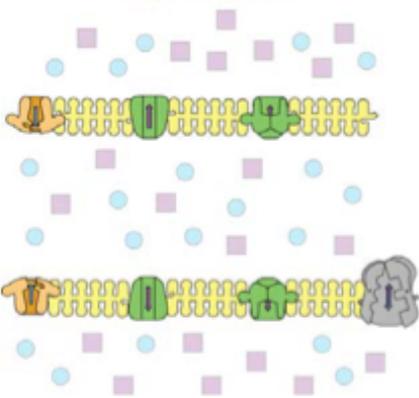
### 5. Hyperpolarization



### Step 5 - Hyperpolarization:

The voltage-gated sodium channels begin to reset back to their original position. Move the voltage-gated sodium channels to their closed but able to be activated position. The voltage-gated potassium channels are still open causing the voltage to undershoot the resting potential. Set the voltmeter to dip below -70 mV.

### 6. Repolarization

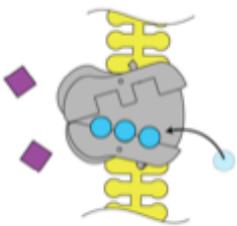


### Step 6 - Repolarization:

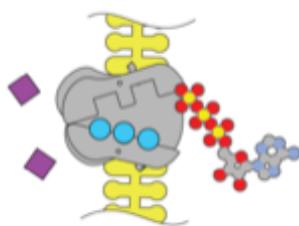
Repolarization restores resting electrical conditions but does NOT restore resting ionic conditions. The ion redistribution is accomplished by the **sodium-potassium pump**.

### Step 7 - Re-establish the ion distribution:

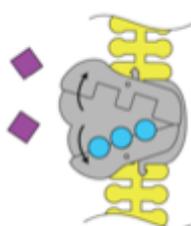
7.1



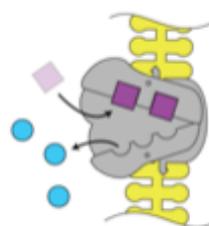
7.2 & 7.3



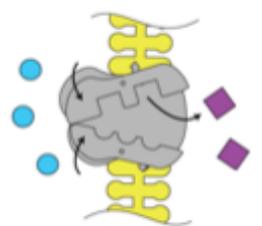
7.4



7.5 & 7.6



7.7

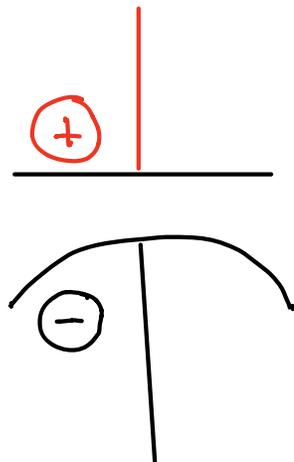


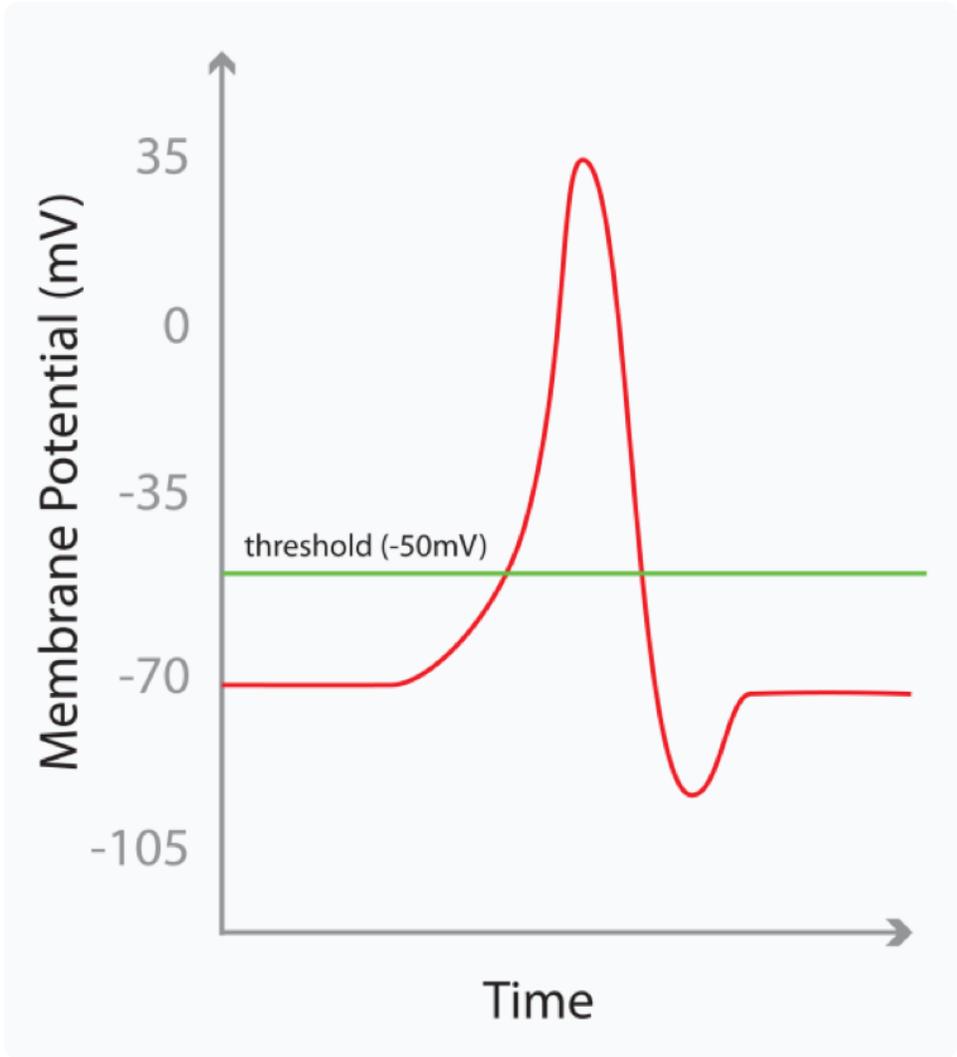
# El Modelo Integrate and Fire

En 1907 el francés Louis Lapicque introdujo un modelo MUY SIMPLE que describe matemáticamente el potencial de membrana (la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana neuronal) en términos de un circuito eléctrico con un resistor y un capacitor puestos en paralelo. El resistor representa la fuga de carga (leakage) y el capacitor modela la capacidad de acumular carga.

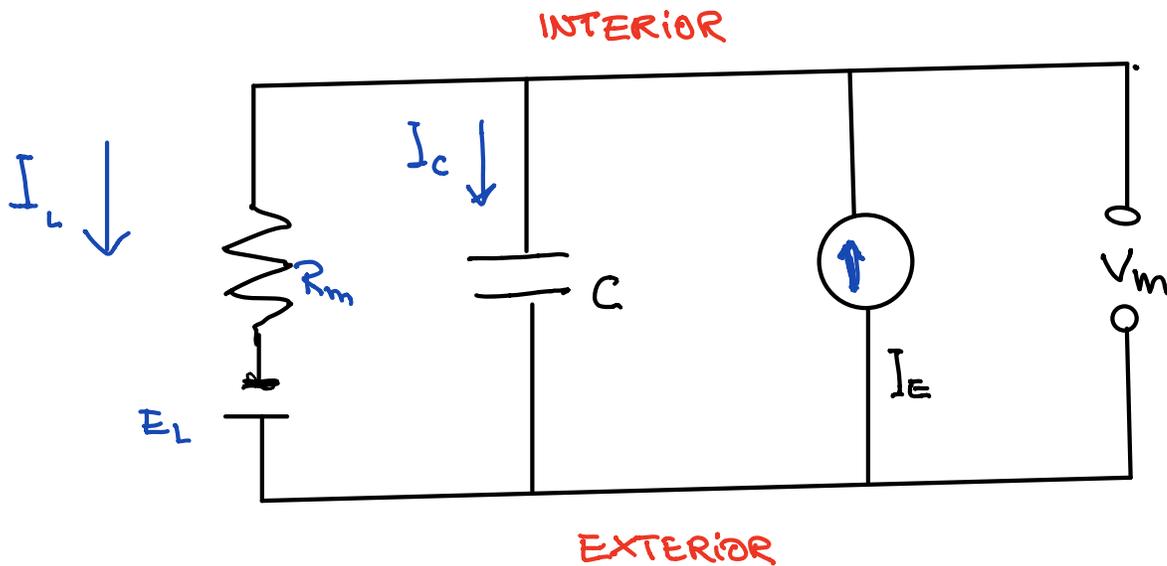
Nota ¿Qué es un capacitor?

Un capacitor o "condensador" es un dispositivo capaz de almacenar energía creando campos eléctricos.





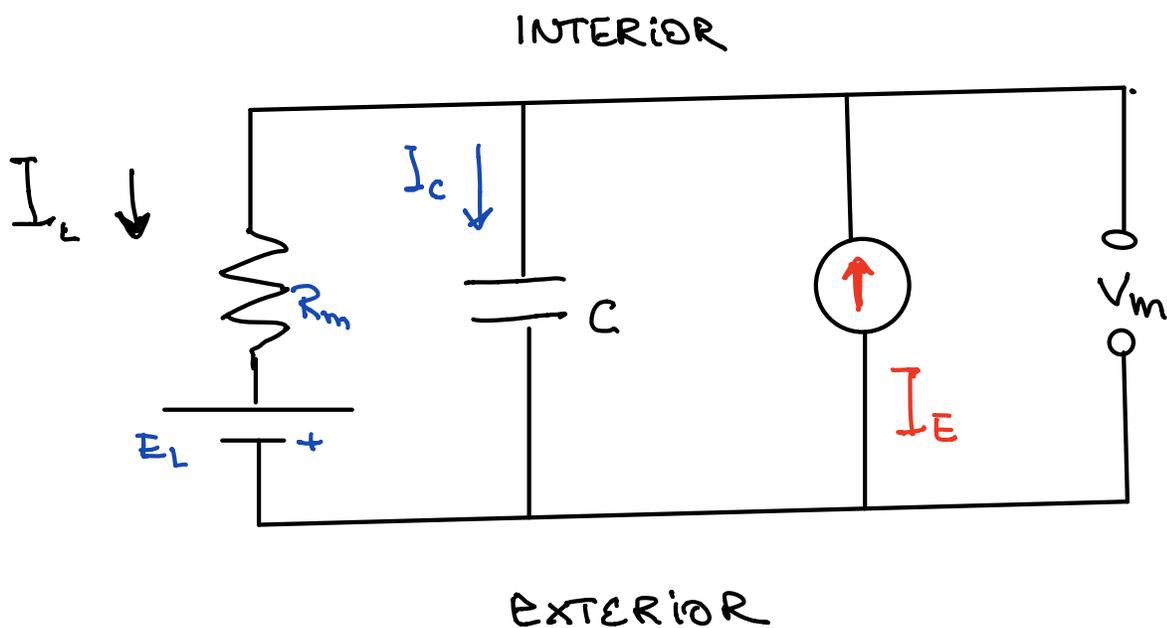
# Miremos el circuito en detalle



La membrana aísla el interior del exterior, ambos fluidos que tienen cargas netas, o sea, son dos medios conductores de cargas.

Esto crea un capacitor, o sea, un dispositivo que acumula cargas a través de la membrana. Esto permite "INTEGRAR" inputs a lo largo del tiempo.

El input neto se representa como por la corriente  $I_E$



El capacitor tiene una capacitancia

$$C_m = \epsilon_m A$$

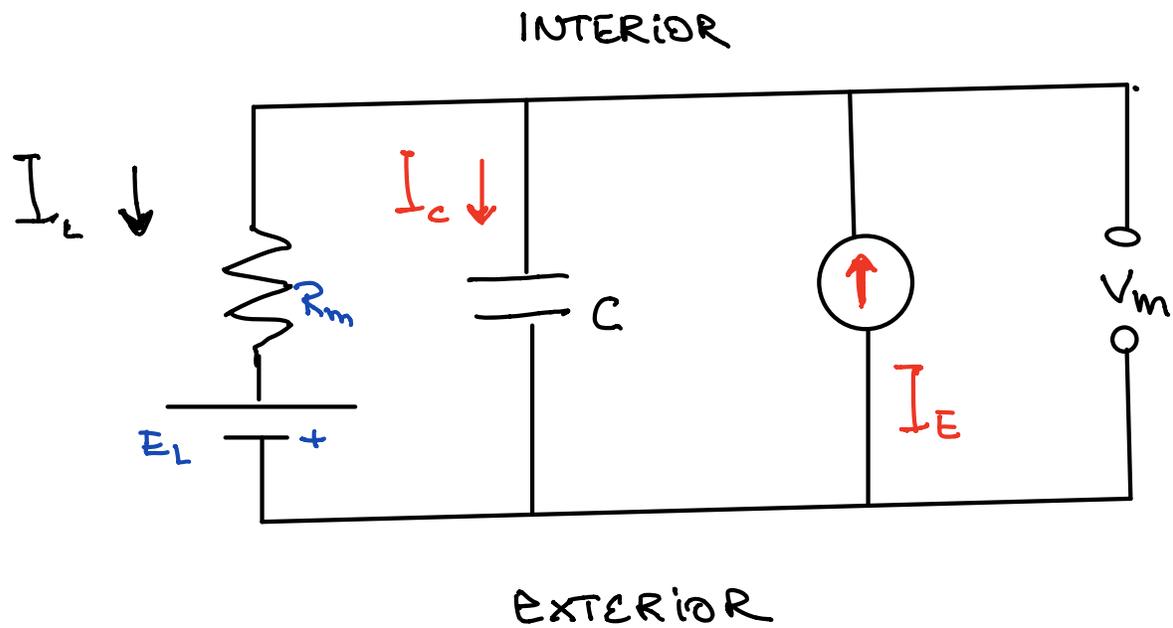
donde  $A$  es área y  $\epsilon_m$  es la capacitancia específica (por unidad de área), su valor es típicamente  $\epsilon_m = 10 \frac{\text{nF}}{\text{mm}^2}$

La expresión de la corriente a través del capacitor,  $I_c$ , está definida como

$$I_c = C_m \frac{dV_m}{dt}$$

donde  $V_m$  es la diferencia de potencial entre

el interior y el exterior de la membrana



La membrana no es un aislador total. Tiene poros a través de los cuales fluyen iones (átomos cargados). Esto permite a los iones almacenados a cada lado de la membrana, "fugarse", o "esceferse" (to leak out, en inglés).

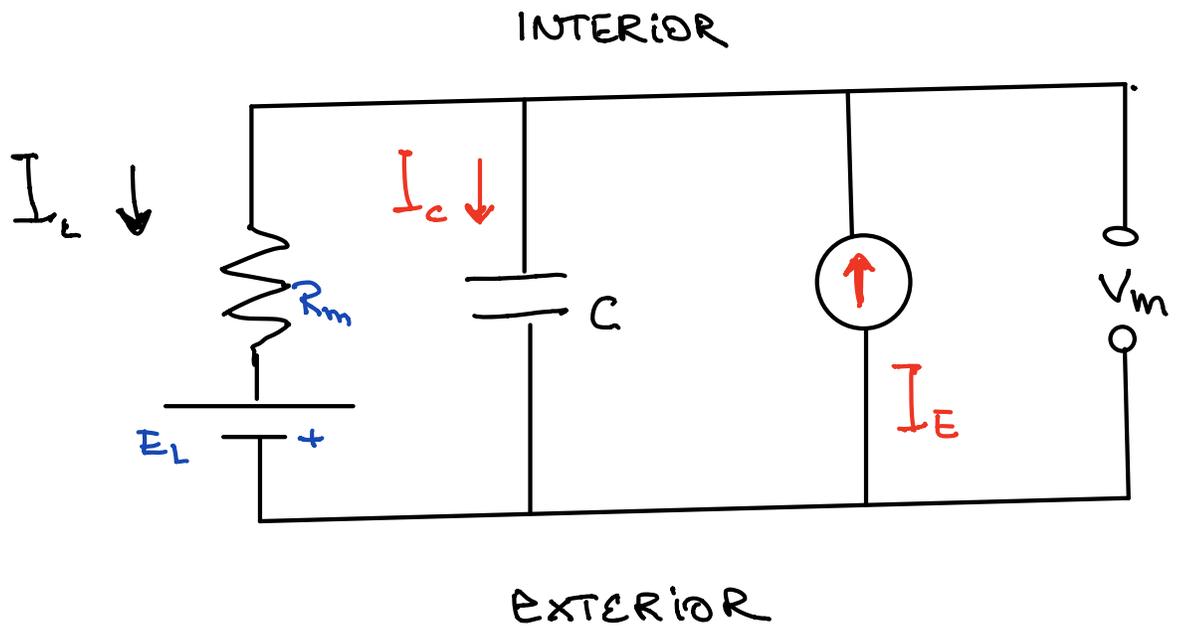
La conductancia neta o total de la membrana, que denotamos  $G_m$  es una medida de la facilidad de los cargas para atravesar la membrana:

$$G_m = \frac{1}{R_m}$$

Aquí  $R_m$  es la resistencia neta o total.

$$G_m = g_m A$$

donde  $g_m$  es la "conductancia de membrana por área".



El resistor  $R_m$  está en serie con una batería que provee una diferencia de potencial  $E_L$ .  
 Otra, la membrana mantiene una diferencia de potencial aún sin el estímulo  $I_E$ .

$E_L$  es el potencial de reposo.

La ley de Ohm dice que

$$I_L = \frac{V_m - E_L}{R_m}$$

La Ley de Kirchhoff dice

$$I_C + I_L = I_E$$

Entonces, si reemplazamos

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{(V_m - E_L)}{R_m} = I_E$$

Este es una ecuación diferencial, lineal, unidimensional, de primer orden, autónoma o no, cuyo incógnita es  $V_m$ .

Aquí  $C_m$ ,  $R_m$  y  $E_L$ , en tanto  $I_E$  es el INPUT, que modelaremos.

Reescribamos la ecuación

$$R_m C_m \frac{dV_m(t)}{dt} + V_m(t) - E_L = R_m I_E(t)$$

$$\tau_m = R_m C_m \quad (\text{tiempo})$$

$$V_m(t) + \tau_m \frac{dV_m(t)}{dt} = E_L + R_m I_E(t)$$

$E_L$  es el potencial de reposo, o sea, es una constante que nos dice que si no hay input ( $I_E(t) = 0$ ) ni variación temporal de  $V_m$  ( $\frac{dV_m(t)}{dt} = 0$ ), entonces

$$V_m = E_L$$

Si no hay estímulo o input  $I_E(t) = 0$

$$\frac{dV_m}{dt} = - \frac{(V_m - E_L)}{\tau_m}$$

Esto decae exponencialmente a  $E_L$ .

$$\text{Sea } U(t) = V_m(t) - E_L$$

$$\frac{dU(t)}{dt} = \frac{dV_m(t)}{dt} - \frac{dE_L}{dt} = \frac{dV_m(t)}{dt}$$

∫

$$\frac{dU(t)}{dt} = - \frac{U(t)}{\tau_m}$$

$$U(t) = U(0) e^{-t/\tau_m}$$

$$V_m(t) - E_L = U_0 e^{-t/\tau_m}$$

$$V_m(t) = E_L + U_0 e^{-t/\tau_m}$$

donde  $U_0 = V_0 - E_L$  y  $V_0 = V_m(t=0)$

$$V_m(t) = E_L + (V_0 - E_L) e^{-t/\tau_m}$$

En  $t=0$ ,  $V_m(0) = V_0$

Si  $t \rightarrow \infty$ , como  $\tau_m > 0$ ,  $V_m(t) \rightarrow E_L$

Recuerden que  $\tau_m = R_m \cdot C_m$ , y como  $R_m > 0$  y  $C_m > 0$ ,  $\tau_m > 0$ .

$\tau_m$  es el tiempo que demora  $V_m$  en decaer en  $e^{-1}$ .

## Resolución numérica

Podemos aproximar

$$\frac{dV_m(t)}{dt} \approx \frac{V_m(t+\Delta t) - V(t)}{\Delta t}$$

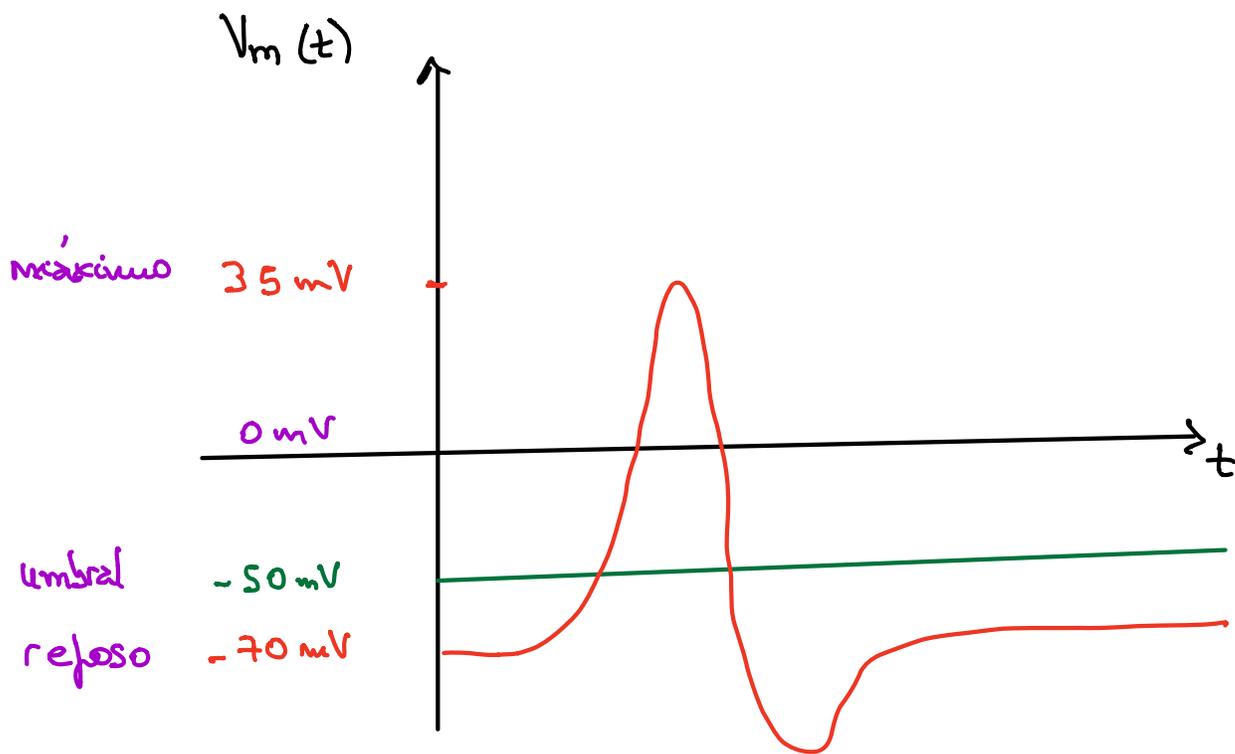
Reemplazando

$$\frac{V_m(t+\Delta t) - V(t)}{\Delta t} = E_L + R_m I_E(t)$$

$$V_m(t+\Delta t) = V_m(t) + \frac{\Delta t}{\tau_m} \cdot (E_L - V_m(t) + R_m I_E(t))$$

Este es el método de Euler para resolver el problema de valor inicial, para lo cual necesitamos conocer las constantes  $\Sigma_m$ ,  $E_L$  y  $R_m$ , y la función  $I_E(t)$ , que modela el input. Tenemos que elegir  $\Delta t$  suficientemente pequeño, pues se puede ver que el error en un intervalo de tiempo  $[0, t]$  es en  $t$  proporcional a  $\Delta t$ .

Nota. Este modelo es simple y no hace más que predecir comportamiento exponencial: el sistema busca decaer a tiempo  $t$  el valor  $E_L + R_m I_E(t)$ . En particular no explica la existencia de disparos (spikes).



Para imitar el comportamiento biológico vamos a suponer que cada vez que la diferencia de potencial alcanza el umbral  $V_{th}$  (de threshold) la neurona "dispara un spike".

Usamos

$$R_m = 100 \text{ M}\Omega$$

$$C_m = 200 \text{ pF}$$

$$E_L = -70 \text{ mV}$$

$$V_{th} = -50 \text{ mV} \quad \text{umbral}$$

$$V_r = -70 \text{ mV} \quad \text{reposo}$$

$$V_{reset} = E_L$$

$$\Delta t \approx 0,01 \text{ mseg.}$$

$$V := E_L;$$

$$t := 0;$$

WHILE ( $t < t_{max}$ )

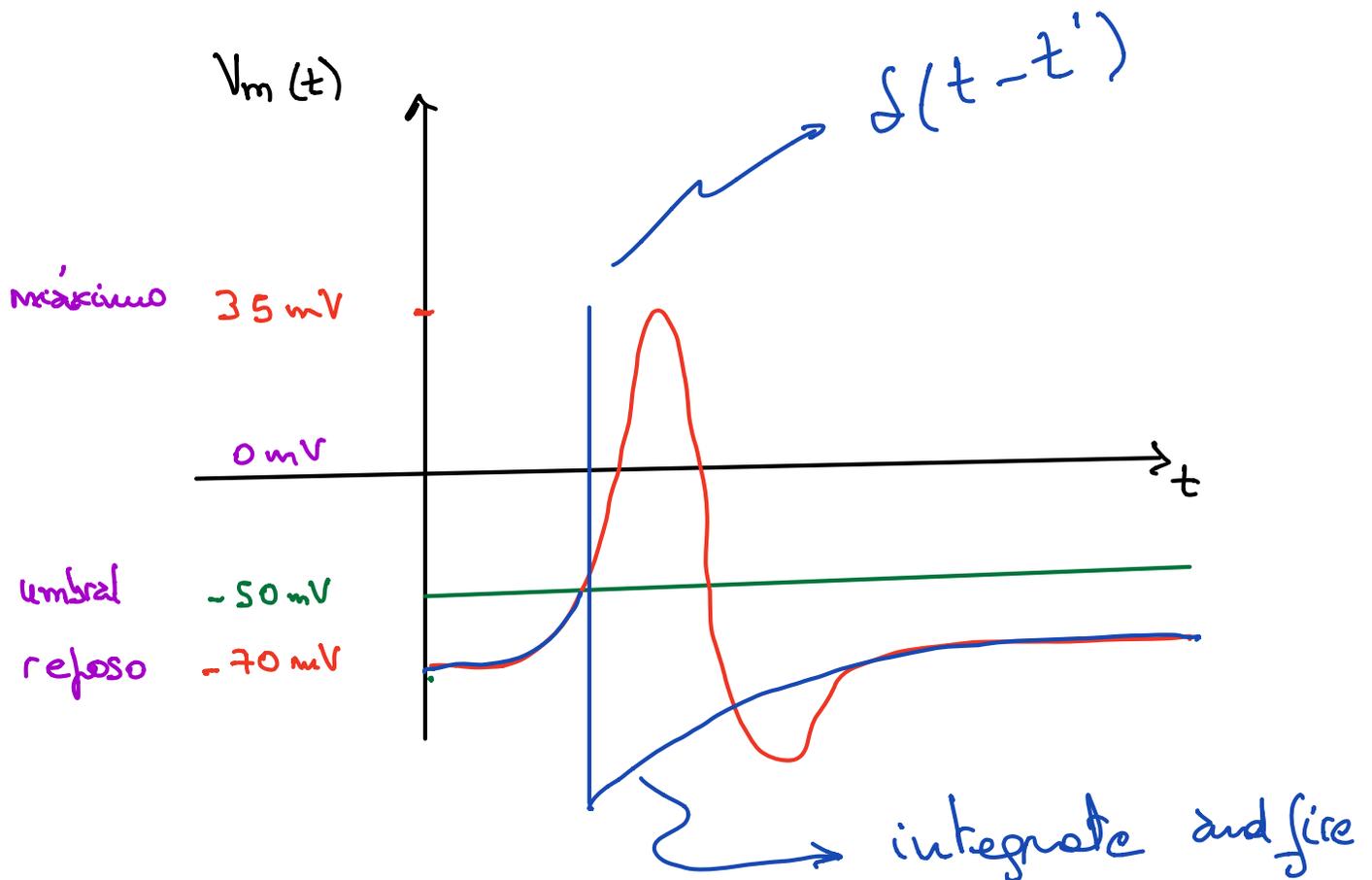
$$V := V + \Delta t * (E_L - V + R_m * I(t))$$

$$t := t + \Delta t$$

$$\text{IF } (V == V_{th}) \text{ } V := E_L$$

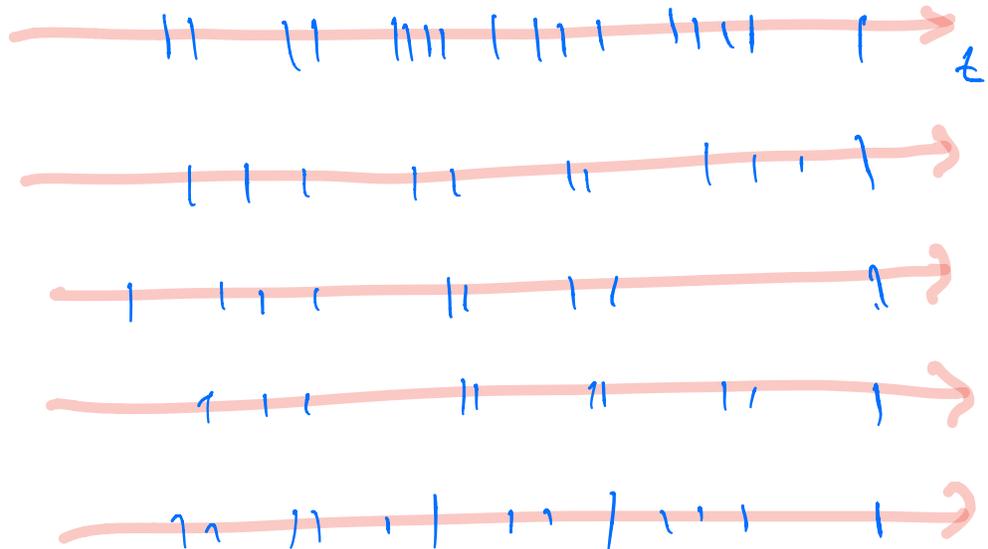
SAVE ( $t, V$ )  $\rightarrow$  output file

END WHILE



Ejercicio:

Realiza un programa que simule una neurona IFF  
y considere diferentes corrientes  
 $I_E(t)$



Miembro del caso en el cual el input viene de muchas otras neuronas

$$I_E(t) = C_m \sum_{k=1}^{N_{Ex}} a_{Ex,k} S_{Ex,k}(t) + C_m \sum_{k=1}^{N_{In}} a_{In,k} S_{In,k}(t)$$

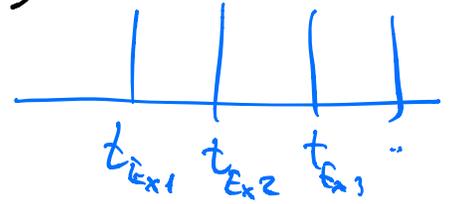
$N_{Ex}$  : número de neuronas pre-sinápticas excitatorias.

$N_{In}$  : número de neuronas pre-sinápticas inhibitorias.

$a_{Ex,k}$  : eficacia sináptica de la  $k$ -ésima neurona excitatoria

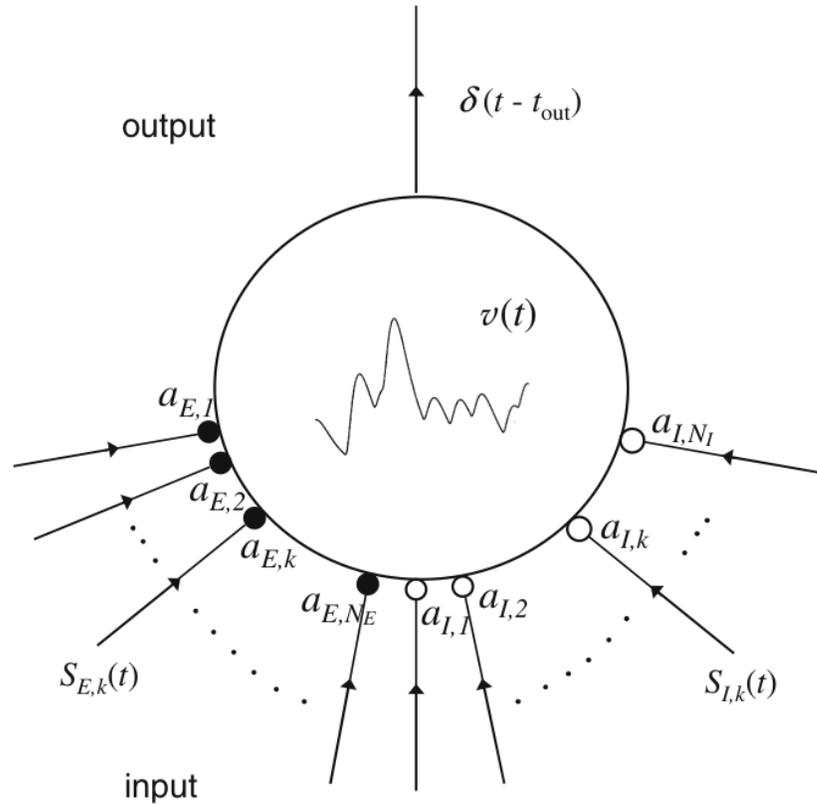
$a_{In,k}$  : eficacia sináptica de la  $k$ -ésima neurona inhibitoria

$$S_{Ex,k}(t) = \sum_{t_{Ex,k}} \delta(t - t_{Ex,k})$$



$$S_{In,k}(t) = \sum_{t_{In,k}} \delta(t - t_{In,k})$$

En el tiempo  $t_{Ex,k}$  la  $k$ -ésima neurona <sup>excitatoria</sup> ~~excitatoria~~ <sup>dispara una corriente</sup>  
 $C_m \tilde{a}_{Ex,k}$ , en tanto en  $t_{In,k}$  la  
 hace la  $k$ -ésima neurona inhibidora  
 dispara una corriente  $C_m \tilde{a}_{In,k}$ .



**Fig. 1** Schematic representation of an integrate-and-fire neuron with  $N_E$  excitatory (*filled circles*) and  $N_I$  inhibitory (*open circles*) current synapses. Each excitatory (inhibitory) synapse receives an input spike train denoted by  $S_{E,k}(t)$  ( $S_{I,k}(t)$ ). The subthreshold membrane voltage,  $v(t)$ , is the sum of the EPSPs and IPSPs, a portion of which is illustrated here with the postsynaptic response function of Eq. (9). Output spikes are  $\delta$ -functions, generated when the membrane potential reaches threshold