

MODELADO DE NEURONAS. PARTE 1

Integrate - and - Fire

En esta clase presentaremos un modelo neuronal modelado con una EDO y ciertas restricciones, conocido como *Integrate-and-Fire*

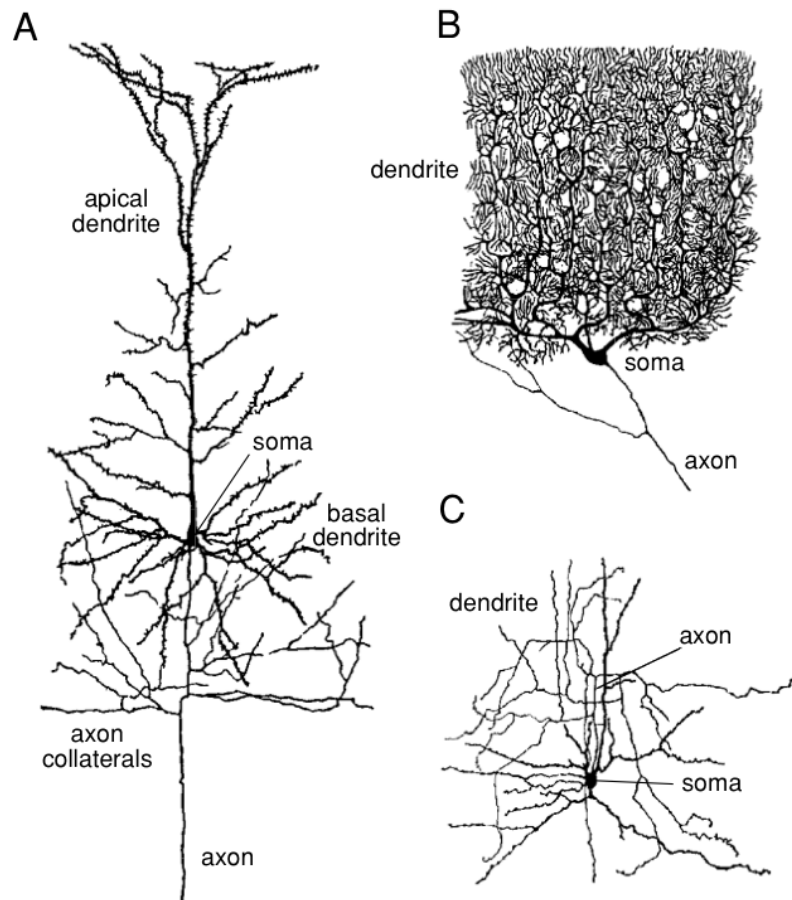


Figure 1.1 Diagrams of three neurons. (A) A cortical pyramidal cell. These are the primary excitatory neurons of the cerebral cortex. Pyramidal cell axons branch locally, sending axon collaterals to synapse with nearby neurons, and also project more distally to conduct signals to other parts of the brain and nervous system. (B) A Purkinje cell of the cerebellum. Purkinje cell axons transmit the output of the cerebellar cortex. (C) A stellate cell of the cerebral cortex. Stellate cells are one of a large class of interneurons that provide inhibitory input to the neurons of the cerebral cortex. These figures are magnified about 150-fold. (Drawings from Cajal, 1911; figure from Dowling, 1992.)

Como vimos en el seminario del Dr. Nicolás Unsain, todas las células de todos los seres vivos mantienen una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana, la cual actúa como un aislante ante las cargas eléctricas, aunque bajo ciertas condiciones puede regular su permeabilidad frente a ciertas especies iónicas.

Los iones son partículas cargadas, átomos o moléculas. Desde el punto de vista físico, los átomos ganan carga o pierden carga ganando o perdiendo electrones.

La palabra ion viene del griego antiguo

ἰόν = *que se va*.

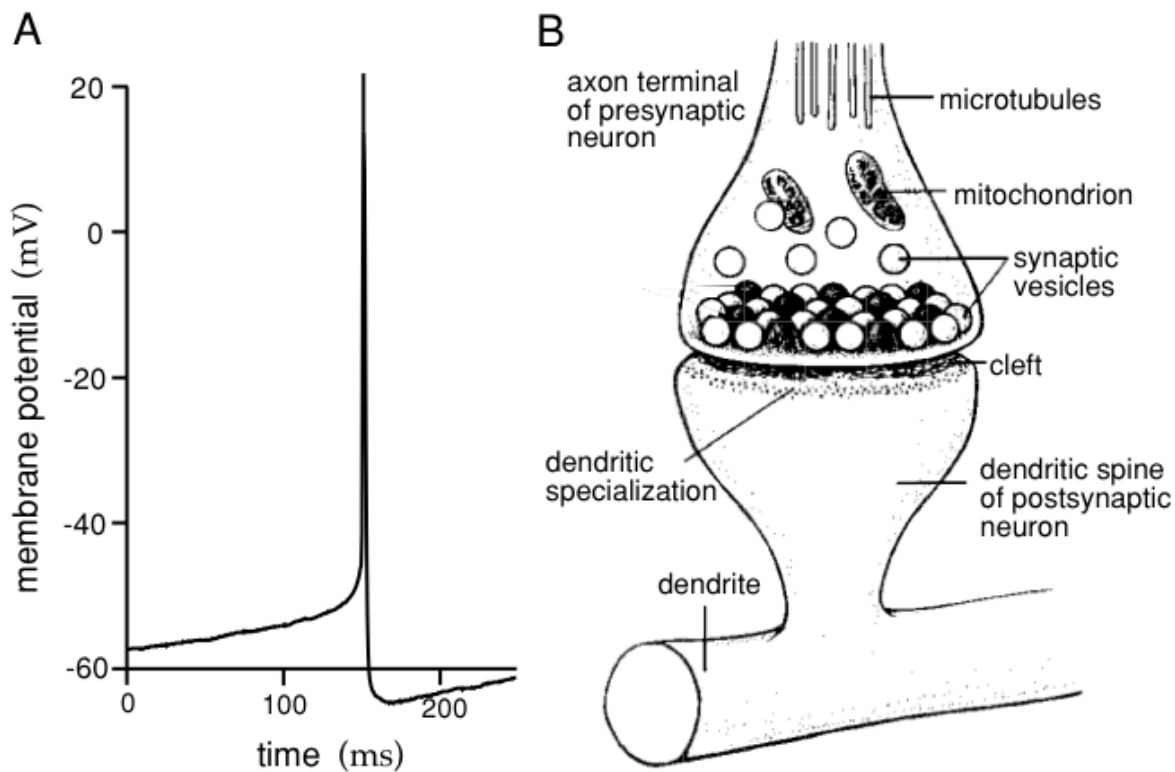
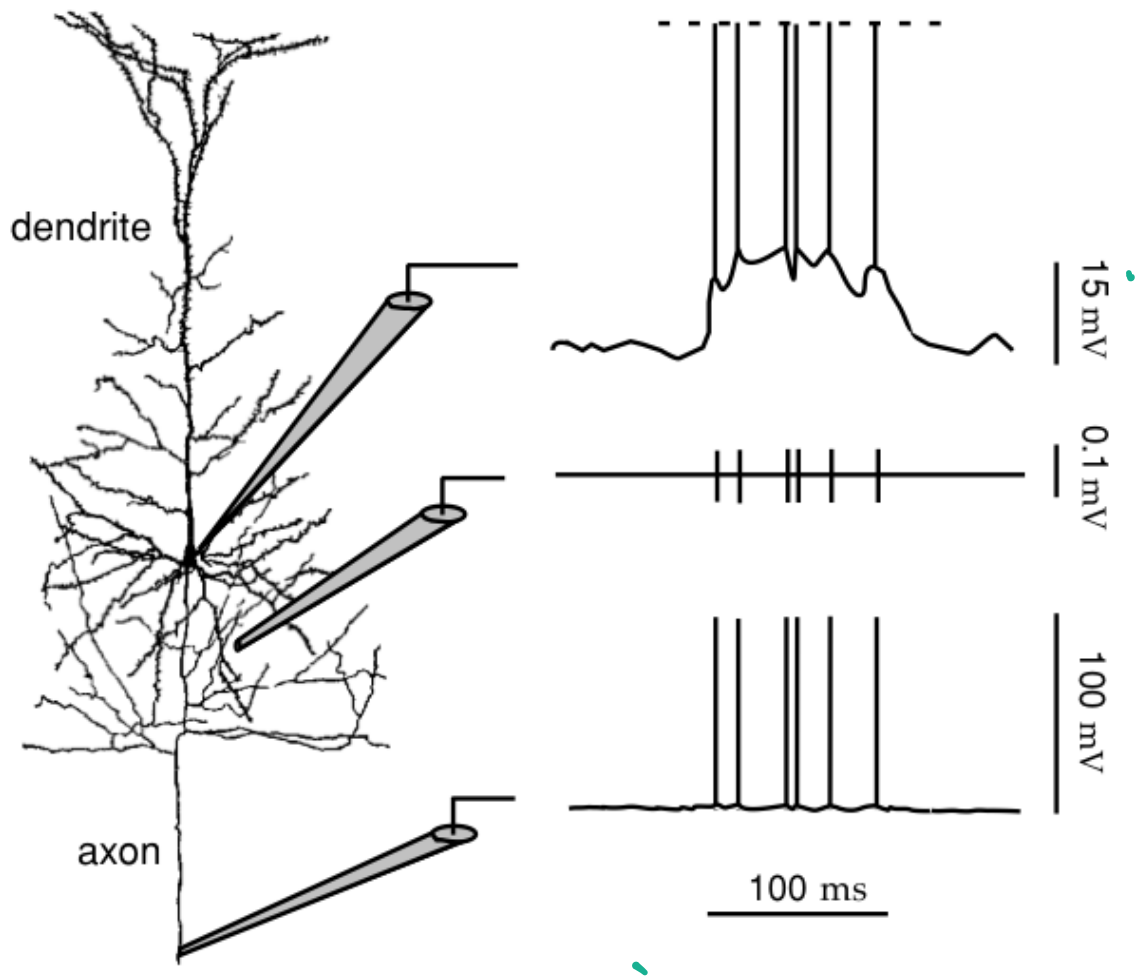


Figure 1.2 (A) An action potential recorded intracellularly from a cultured rat neo-cortical pyramidal cell. (B) Diagram of a synapse. The axon terminal or bouton is at the end of the axonal branch seen entering from the top of the figure. It is filled with synaptic vesicles containing the neurotransmitter that is released when an action potential arrives from the presynaptic neuron. Transmitter crosses the synaptic cleft and binds to receptors on the dendritic spine, a process roughly $1 \mu\text{m}$ long that extends from the dendrite of the postsynaptic neuron. Excitatory synapses onto cortical pyramidal cells form on dendritic spines as shown here. Other synapses form directly on the dendrites, axon, or soma of the postsynaptic neuron. (A recorded by L. Rutherford in the laboratory of G. Turrigiano; B adapted from Kandel et al., 1991.)



La diferencia de potencial entre el interior y exterior de una membrana celular se logra gracias a la permeabilidad selectiva, la cual a su vez requiere de la existencia de canales iónicos y bombas iónicas.

Los canales iónicos son proteínas transmembrana que permiten el paso de iones "específicos" a través de la membrana. Estos canales se abren y cierran dependiendo de

- variaciones en el potencial de membrana,
- concentraciones de cargas,
- unión de neurotransmisores,
- fuerzas mecánicas.

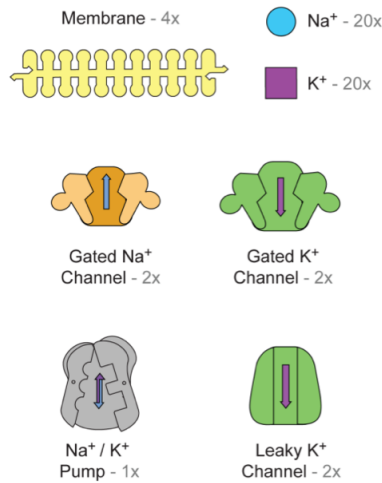
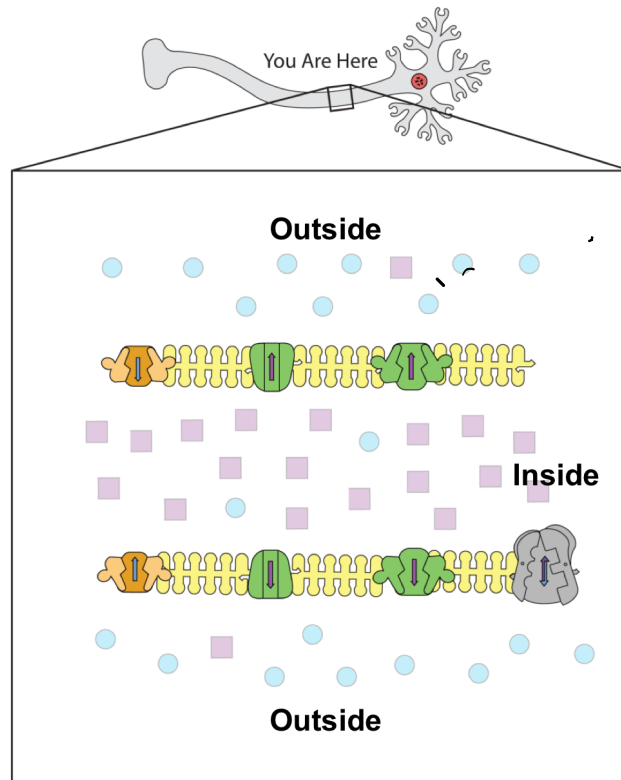
Las bombas iónicas son proteínas de transmembrana encargadas de mantener gradientes iónicos. Usando ATP, estas bombas incorporan 1 ion de potasio K^+ por cada 3 iones de sodio Na^+ que salen afuera. O sea, se encargan de mantener cargas negativas en el interior.

Este mecanismo permite que en reposo las células mantengan una diferencia de potencial de aproximadamente -50 mV.

Ante perturbaciones de la diferencia de potencial transmembrana, una célula NO EXCITABLE tiende a recuperar el nivel basal localmente, mediante canales y bombas.

En el caso de las neuronas, que son células excitables, si esta perturbación supera cierto **UMBRAL**, emiten un **POTENCIAL DE ACCIÓN**.

Ions significance ANDANTES

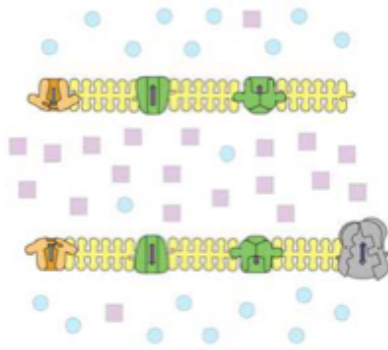


Ion	Intracellular Concentration (mM)	Extracellular Concentration (mM)
Potassium (K^+)	140	5
Sodium (Na^+)	15	150
Chloride (Cl^-)	10	120
Large anions (A^-), such as some proteins, inside the cell	100	Negligible

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

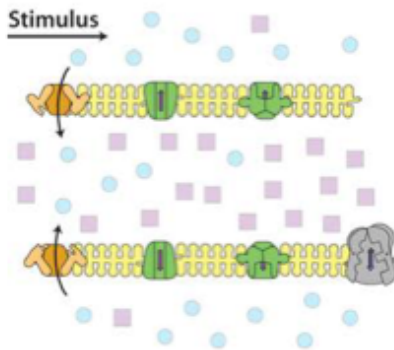


Next, you will simulate the mechanism that produces an action potential in the axon of the neuron. Follow the steps below to model this action potential.

Step 1 - Resting state:

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

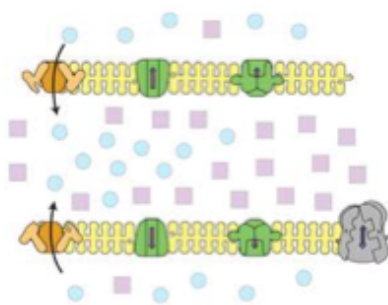
2. Depolarization



Step 2 - Depolarization:

A stimulus opens the voltage-gated sodium channels and Na^+ follows its concentration gradient into the neuron. The influx of 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.

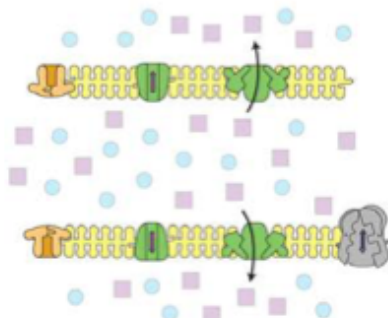
3. Rising Phase of the Action Potential



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 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.

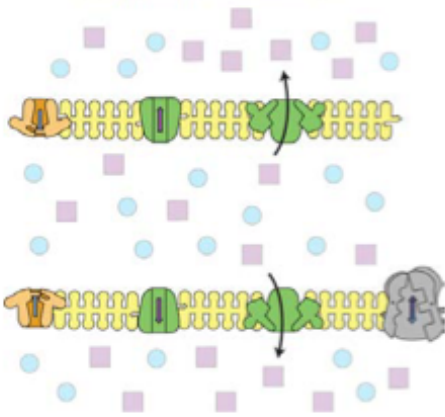
4. Falling Phase of the Action Potential



Step 4 - Falling phase of the action potential:

Voltage-gated sodium channels become **inactivated**, blocking Na^+ inflow. Voltage-gated potassium channels slowly open permitting 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 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.

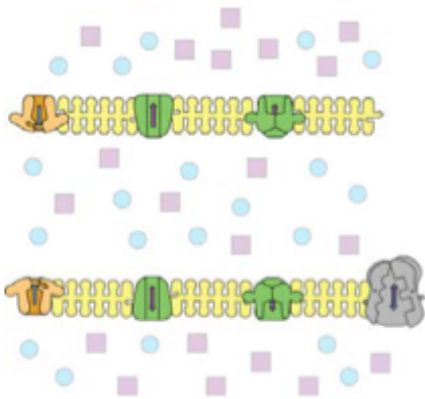
5. Hyperpolarization



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

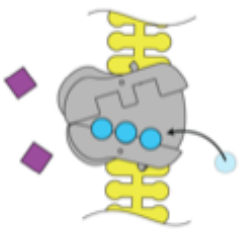


Step 6 - Repolarization:

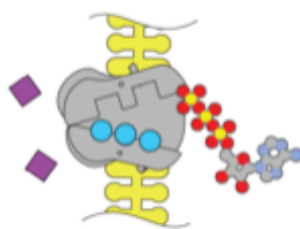
Repolarization restores resting electrical conditions but does NOT restore resting ionic conditions. The ion redistribution is accomplished by the **sodium-potassium pump**.

Step 7 - Re-establish the ion distribution:

7.1



7.2 & 7.3



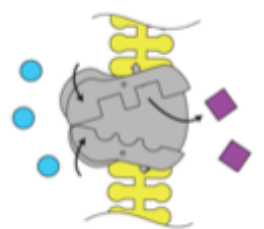
7.4

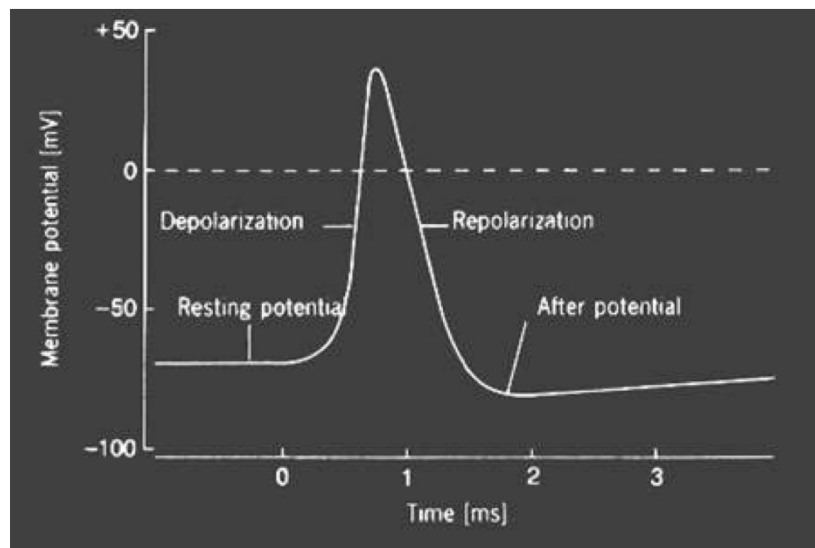
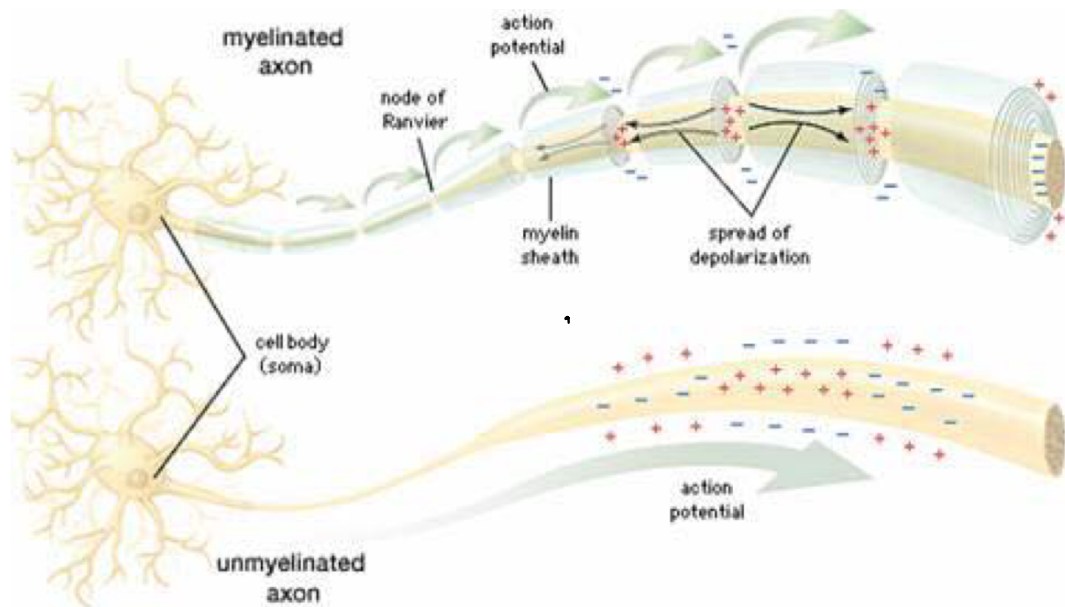


7.5 & 7.6



7.7





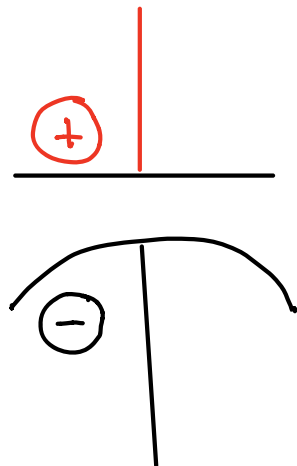
El primer registro directo del curso detallado de un potencial de acción [Hodgkin y Huxley, 1939] lo lograron Alan Lloyd Hodgkin (1914-1998, foto izq. en pág. 8) y Andrew Fielding Huxley (nacido en 1917, der.) en 1939.

El Modelo Integrate and Fire

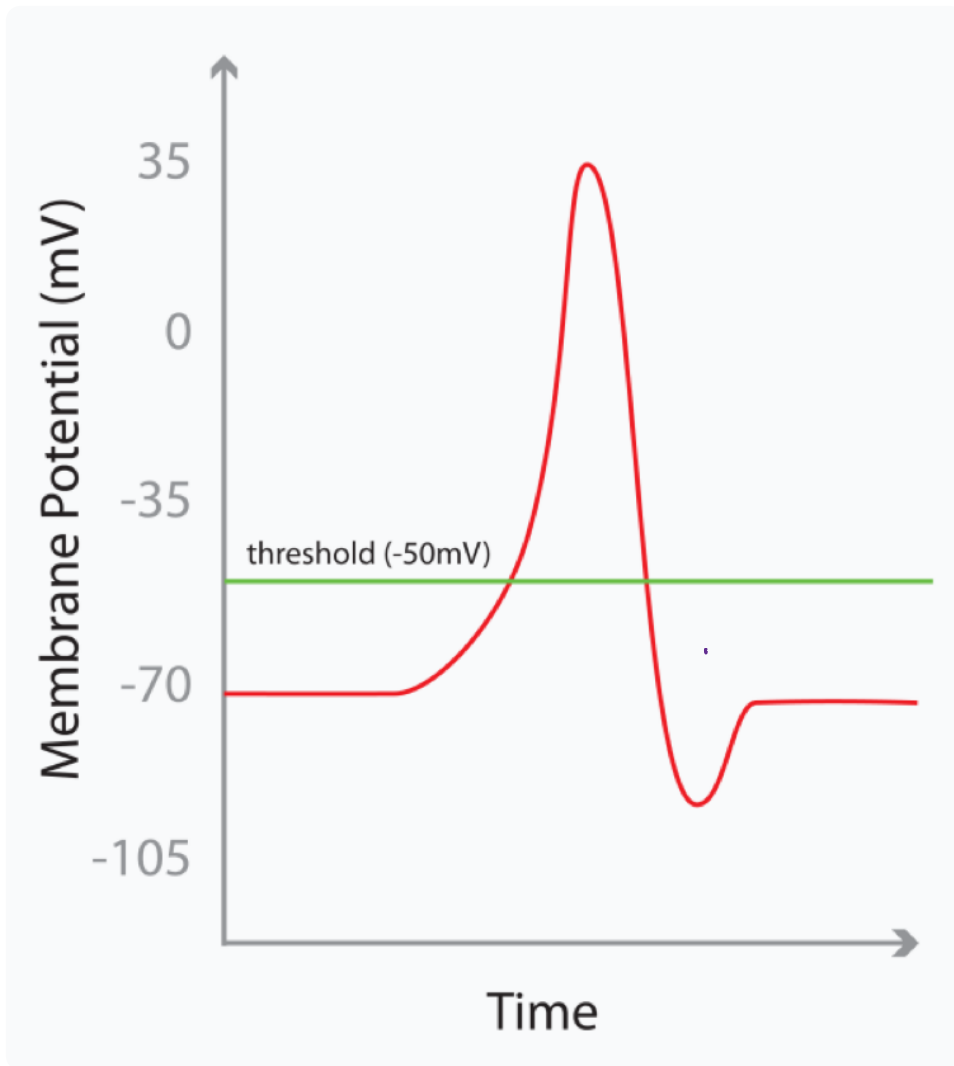
En 1907 el francés Louis Lapicque introdujo un modelo MUY SIMPLE que describe matemáticamente el potencial de membrana (la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana neuronal) en términos de un circuito eléctrico con un resistor y un capacitor puestos en paralelo. El resistor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

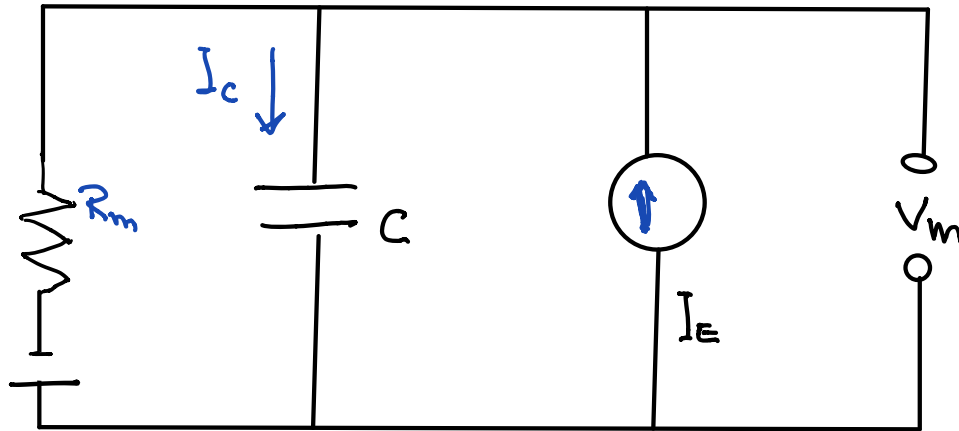


Integrate



Miremos el circuito en detalle:

INTERIOR



EXTERIOR

La membrana separa el interior del exterior. Ambos fluidos tienen carga neta, o sea, son medios conductores de carga. Esto usa un CAPACITOR, o sea, un dispositivo de acumulación de carga a ambos lados de la membrana. Esto permite "INTEGRAR INPUTS" a lo largo del tiempo.

El input se representa con una corriente I_e .

El capacitor tiene una capacitancia

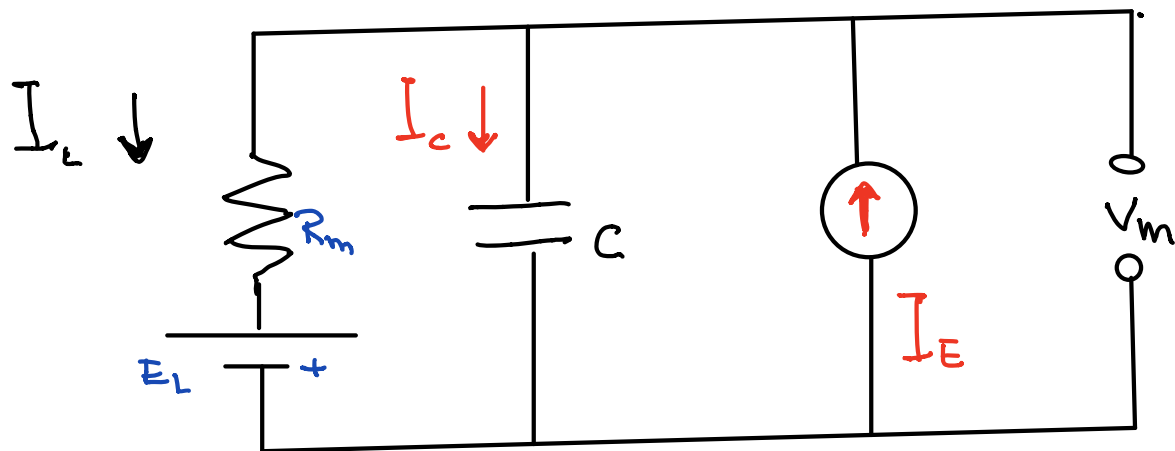
$$C_m = c_m A$$

donde A es el área y c_m es la capacitancia específica (por unidad de área) ($c_m \approx 1 \text{ } \mu\text{F}/\text{cm}^2$)

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.



EXTERIOR

La membrana no es un aislante. Tiene poros y bombas que permiten el intercambio de cargas a través de iones. Estos iones pueden "fugarse" o escaparse (to leak out).

La conductancia neta o total de la membrana, que denotamos G_m , mide la facilidad que tienen las cargas de atravesar la membrana.

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

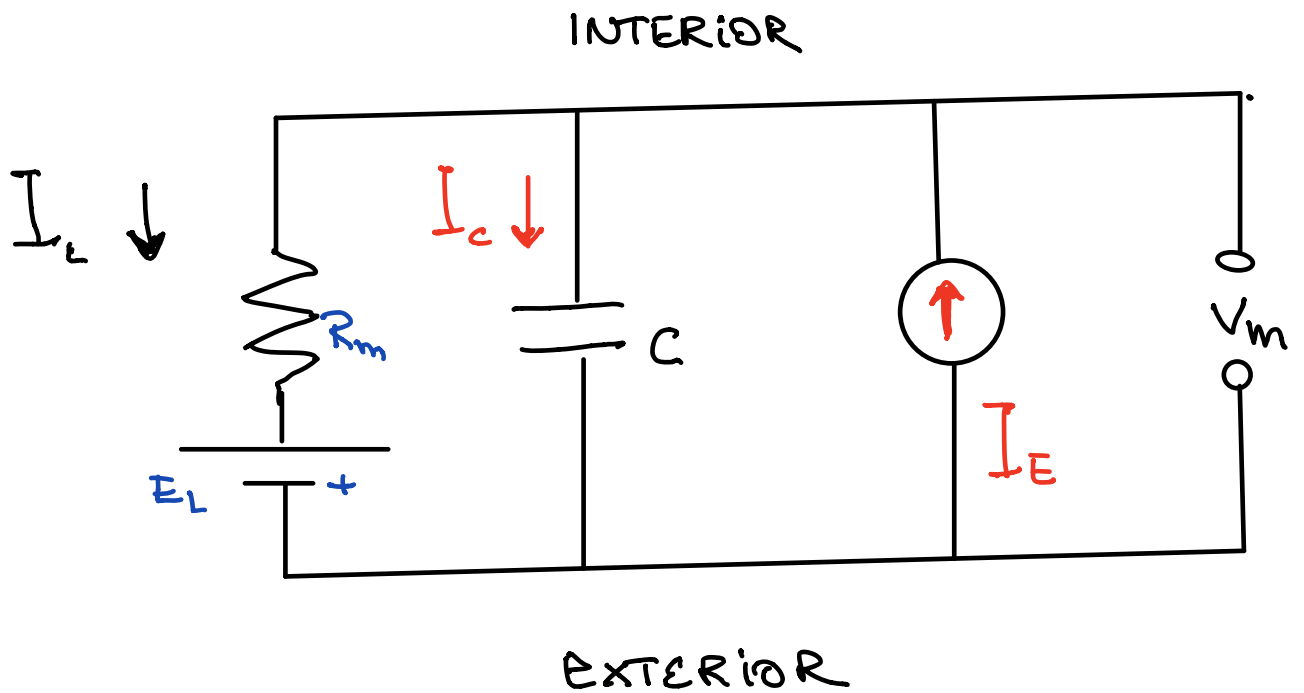
Aquí R_m es la resistencia neta o total

$$G_m = g_m A$$

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.



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 son parámetros e 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 $I_E(t) = 0$

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

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 $C_m > 0$, $\tau_m > 0$.

τ_m es el tiempo que demora V_m en decaer en e^{-1} .

Resolución numérica

Podemos aproximar

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

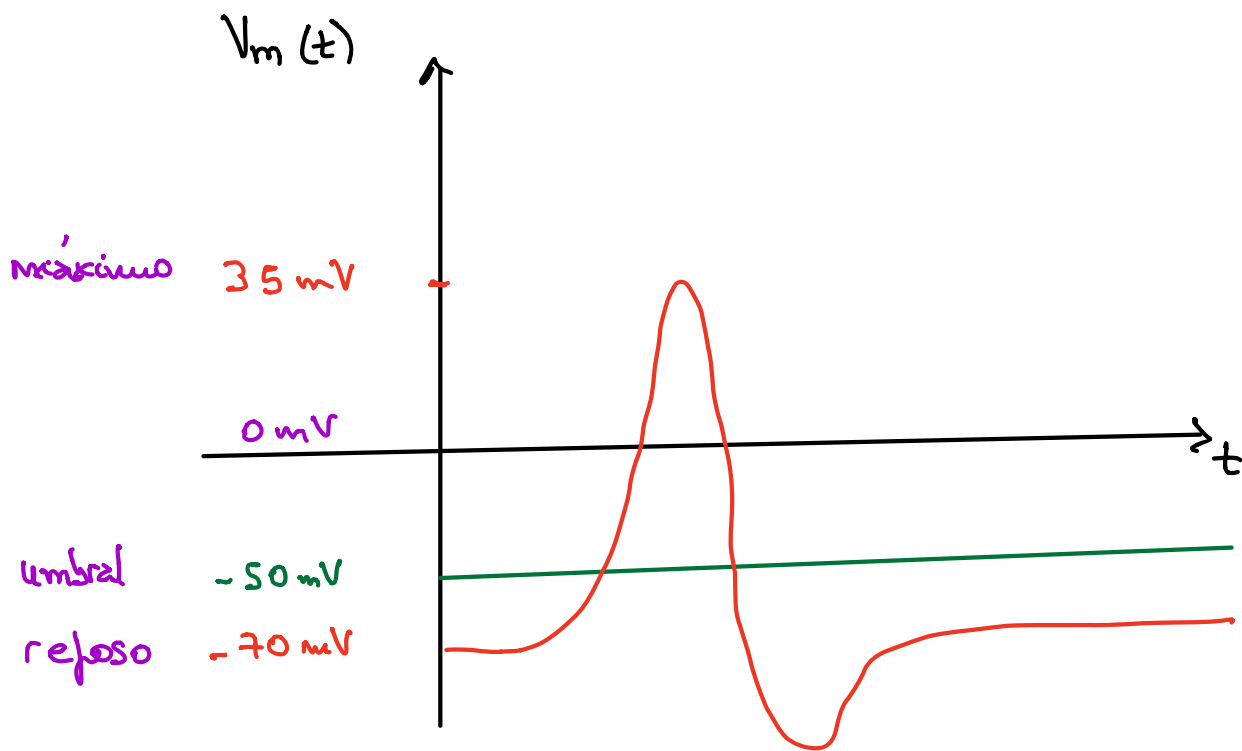
Reemplazando

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

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

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

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

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

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

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

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

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

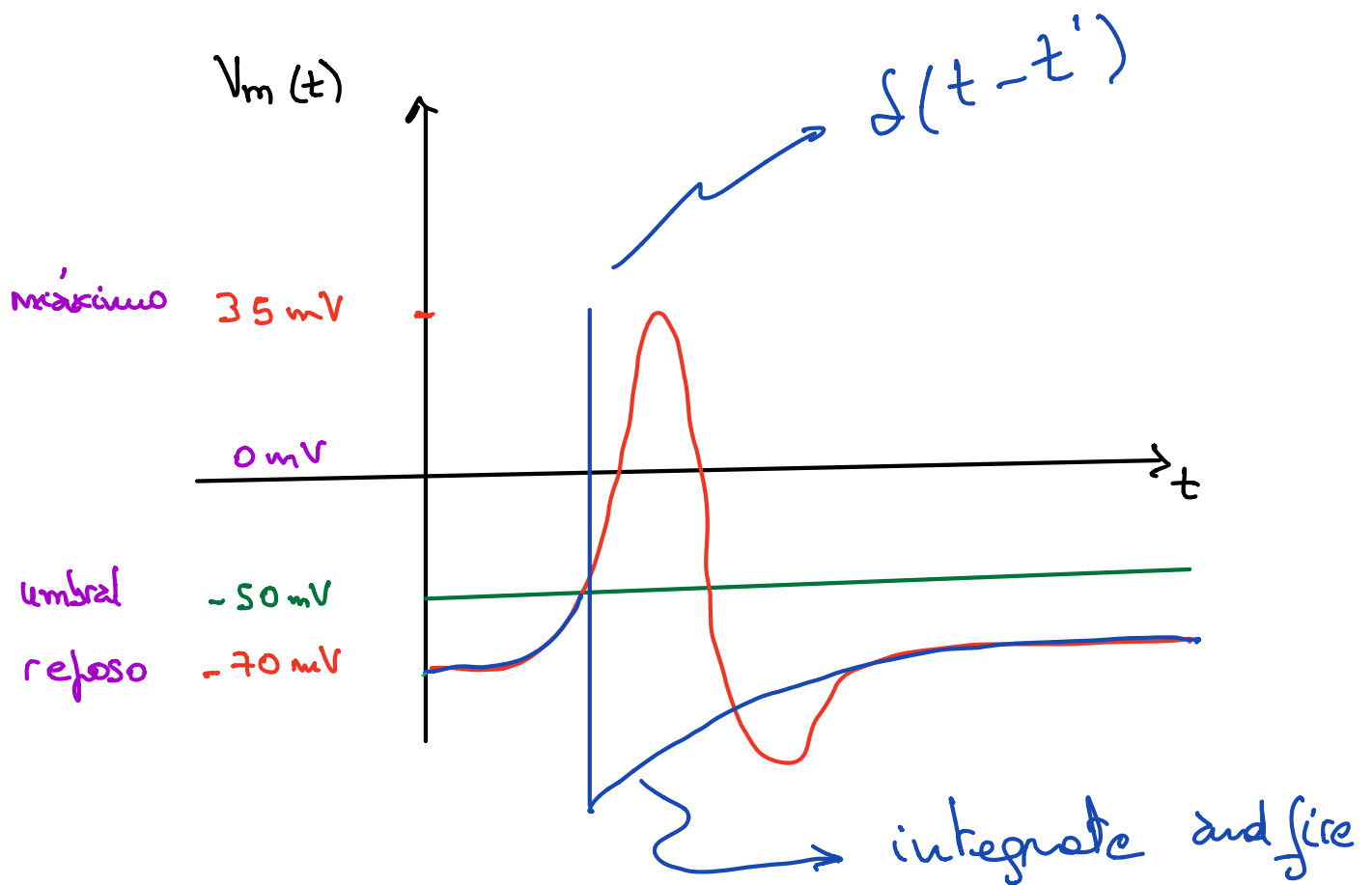
$$V_{reset} = E_L$$

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

```

V := EL;
t := 0;
WHILE (t < tmax)
    V := V + Δt * (EL - V + Rm * I(t))
    t := t + Δt
    IF (V == Vth) V := EL
    SAVE (t, V) → output file
END WHILE

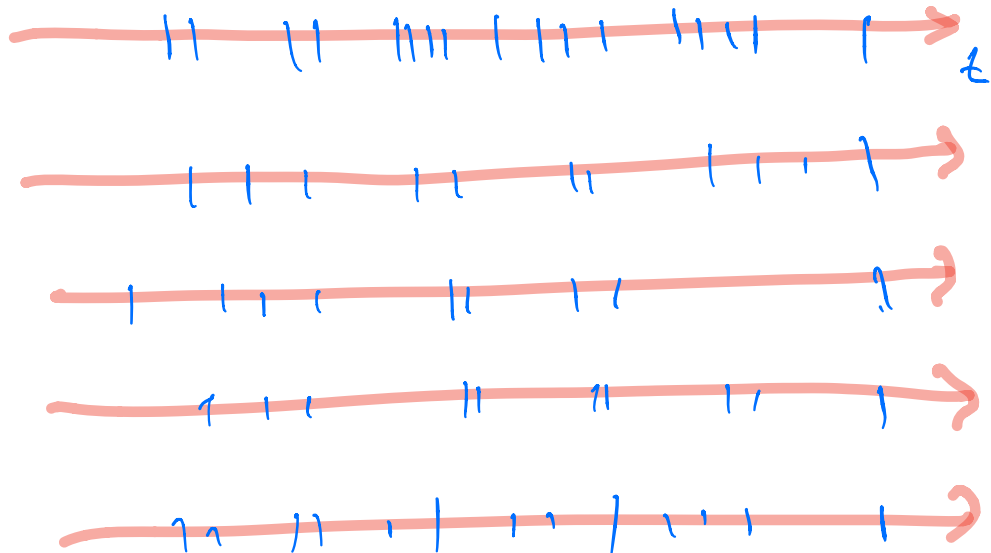
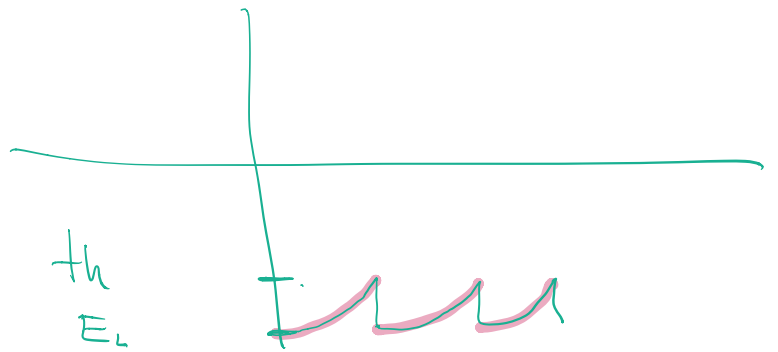
```



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 ^{excitatoria} ~~excitatoria~~ ^{dispara} una corriente $C_m \bar{a}_{Ex,k}$, en tanto en $t_{In,k}$ la hace la k -ésima neurona inhibitoria ^{dispara} una corriente $C_m \bar{a}_{In,k}$.

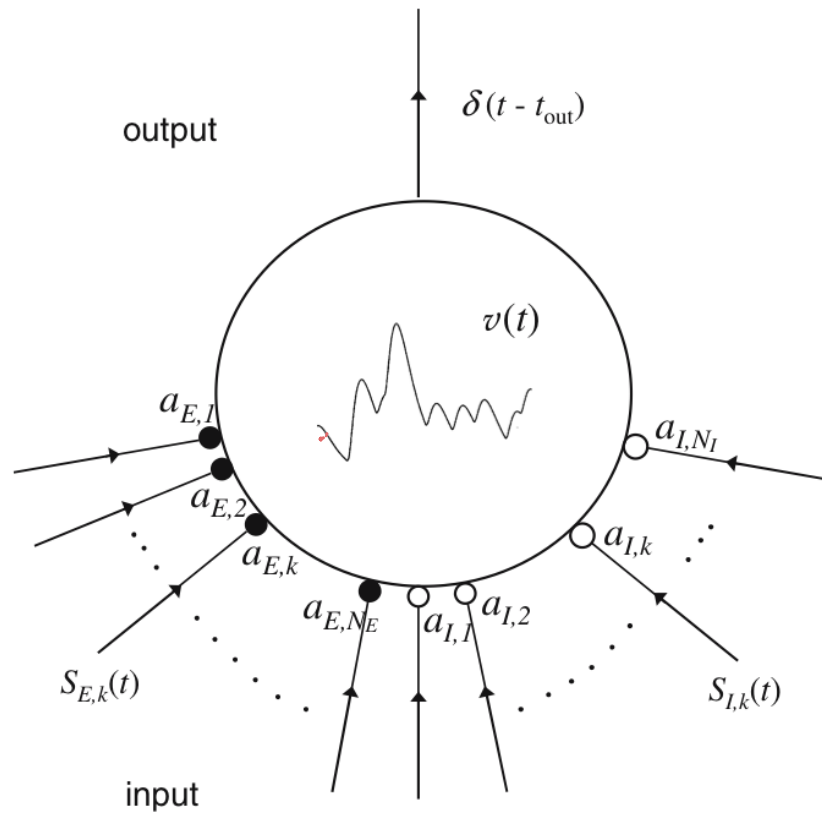


Fig. 1 Schematic representation of an integrate-and-fire neuron with N_E excitatory (filled circles) and N_I inhibitory (open circles) current synapses. Each excitatory (inhibitory) synapse receives an input spike train denoted by $S_{E,k}(t)$ ($S_{I,k}(t)$). The subthreshold membrane voltage, $v(t)$, 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 δ -functions, generated when the membrane potential reaches threshold

Verificor que

Si I_e es muy frecuente no always a
haser spike

o partir de cierto I_e genera un tren de
disparos

