



REDES NEURONALES 2024

Clase 6 parte 1

Jueves 29 de agosto 2024

FAMAF, UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

INSTITUTO DE FÍSICA ENRIQUE GAVIOLA (UNC-CONICET)

La idea de modelar a la neurona como un circuito eléctrico se remonta al siglo XVIII.

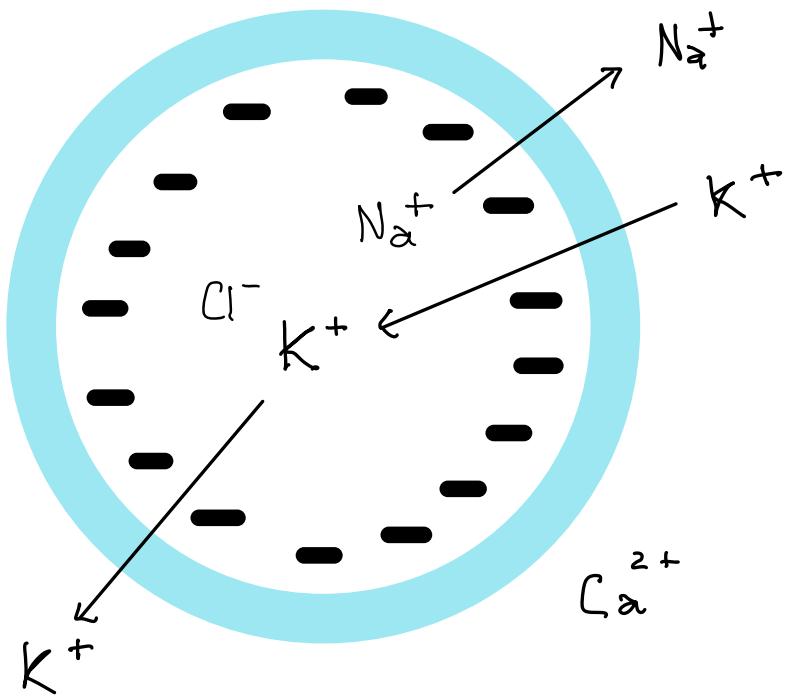
Todas las células de los seres vivos mantienen una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de su membrana. Esta actúa como un condensador.

Esta diferencia de potencial entre el exterior y el interior de la membrana se logra acumulando cargas positivas en el exterior y cargas negativas en el interior. Las cargas son iones, principalmente de potasio, sodio, cloro y calcio.

Esta configuración de cargas se logra gracias a la permeabilidad selectiva de la membrana a ciertas especies iónicas. Esta permeabilidad se da a través de canales y de bombas a través de las cuales pueden pasar de adentro hacia afuera y viceversa, las especies iónicas en forma selectiva. En particular las bombas pueden pasar carga en contra de su gradiente, o sea, haciendo trabajo. Este trabajo requiere de energía que en el caso celular se da a través de las moléculas de ATP.

Los canales y bombas son proteínas embebidas en la membrana de la neurona. Los canales son pasivos pero los hay de dos tipos. Algunos están siempre abiertos en tanto otros se abren y cierran dependiendo de la diferencia de potencial entre el exterior y el interior de la membrana. Estas se denominan gated channels.

Estos mecanismos producen una diferencia de potencial del orden de los -70mV.

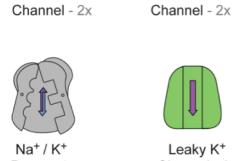
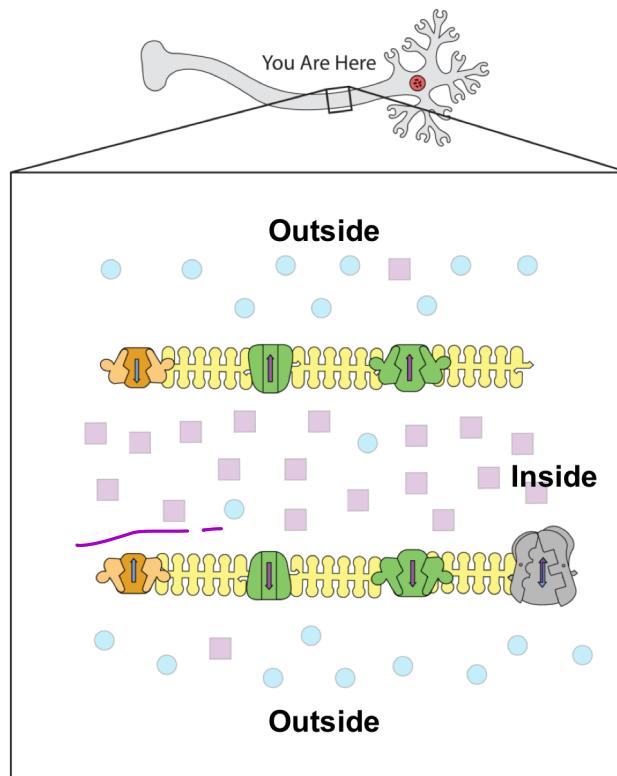


Miremos el estado eléctrico de la membrana de una célula general, en la cual hay una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula.

- La concentración del ión sodio, Na , es diez veces mayor fuera que dentro de la célula.
- La concentración de ion potasio, K , es veinte veces más alta fuera que dentro.
- Algo similar sucede con los iones de cloro, Cl , y calcio, Ca .

Esto se mantiene gracias a motores llamados bombas de sodio/potasio. Esta bomba consume energía (en forma de ATP) bombeando dos iones de potasio, K , y saca tres de sodio hacia afuera. Además existen fugas o pérdidas de potasio.

Pero hay células, como las musculares y las neuronas.



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, ir	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.



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.

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).

For the purposes of this activity, we will consider the threshold potential to be -50 mV.

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).

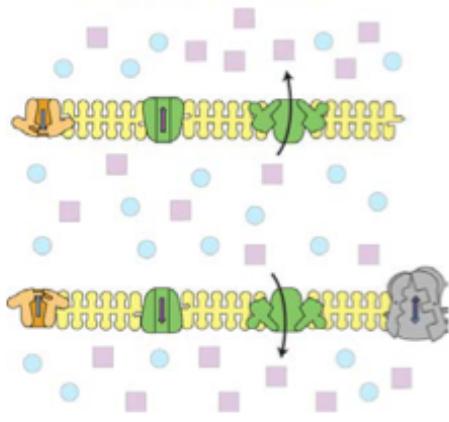
When the patch of neuron membrane is generating an action potential and its voltage-gated sodium channels are open, the neuron cannot respond to another stimulus no matter how strong.

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.

Only a stronger than normal stimulus can reopen the voltage-gated sodium channels at this time.

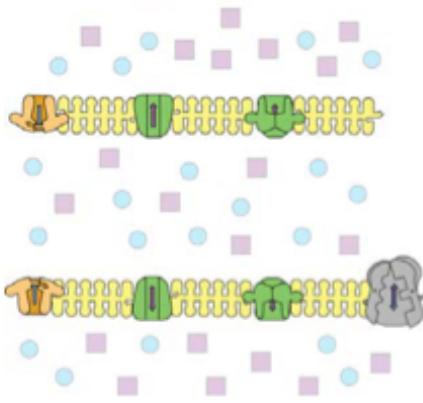
5. Hyperpolarization



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:

Repolariization 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:

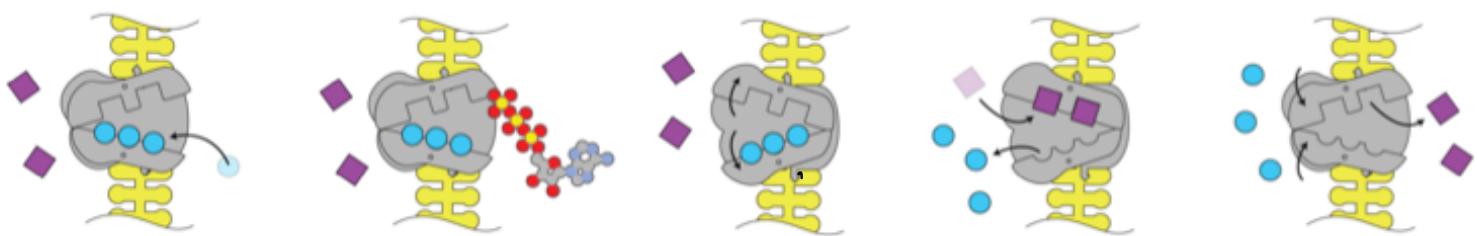
7.1

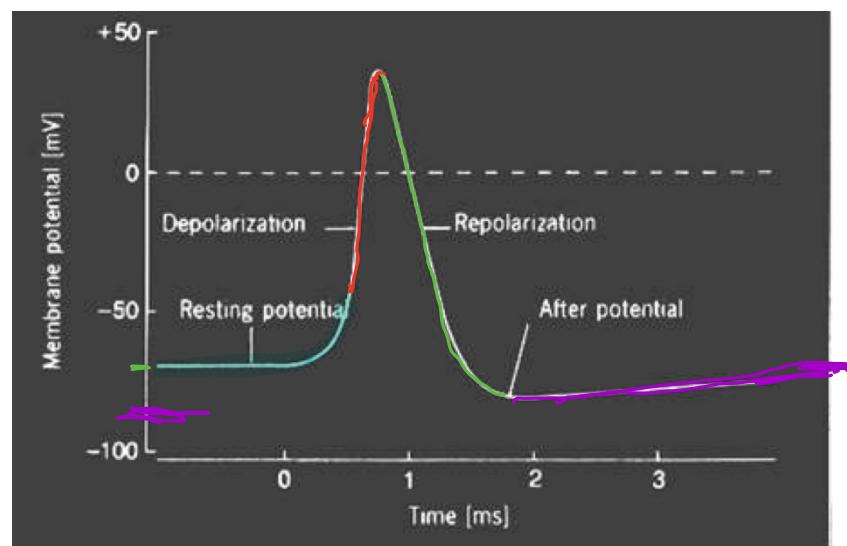
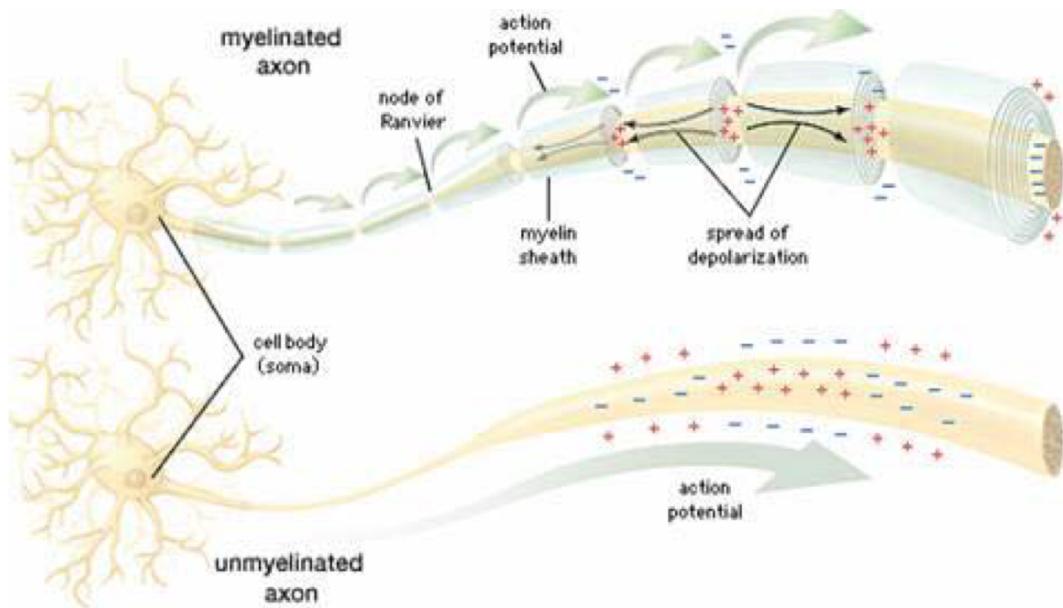
7.2 & 7.3

7.4

7.5 & 7.6

7.7





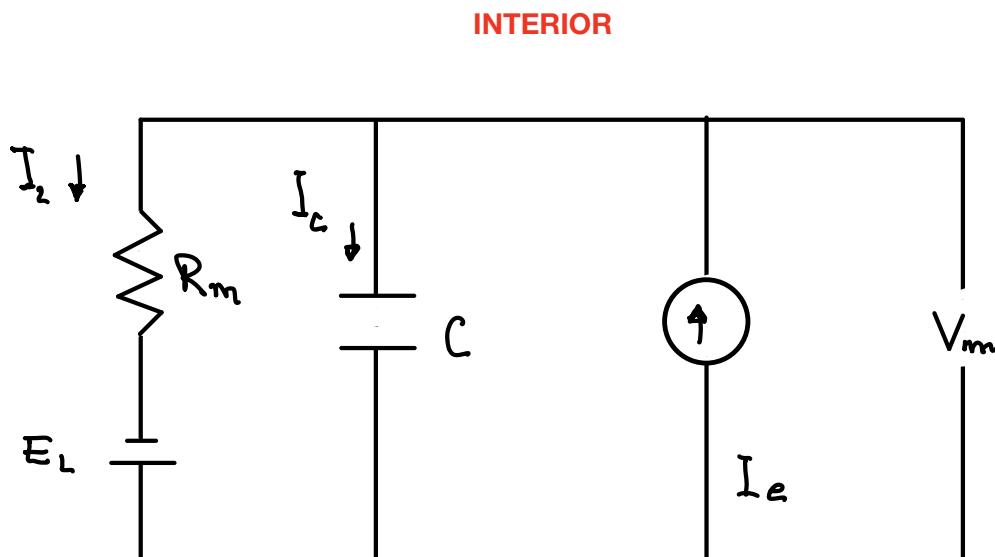
El primer registro directo del curso detallado de un potencial de acción [Hodgkin y Huxley, 1939] lo lograron Alan Lloyd Hodgkin (1914-1998, foto izq. en pág. 8) y Andrew Fielding Huxley (nacido en 1917, der.) en 1939.

EL MODELO INTEGRATE AND FIRE

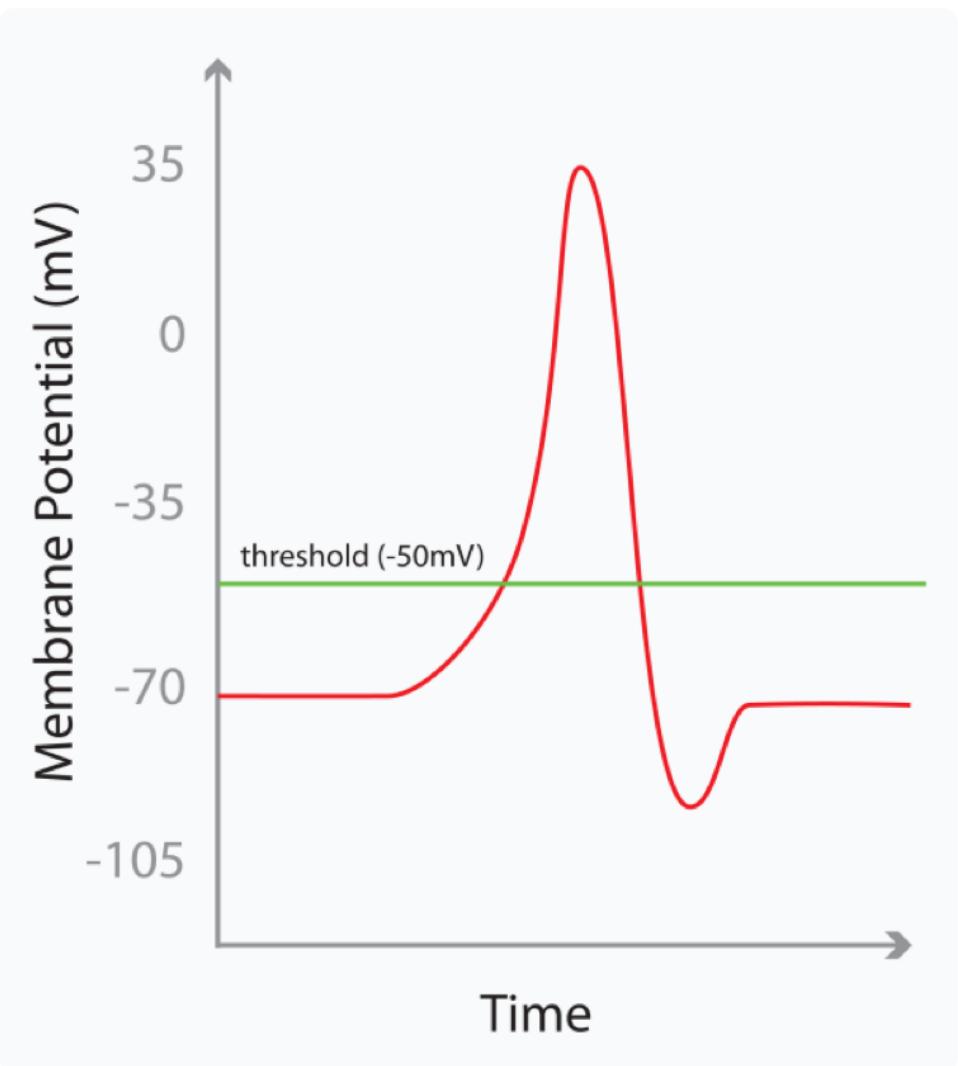
En 1907 el francés Louis Lapicque introdujo un modelo muy simple que describe matemáticamente el potencial de membrana (la diferencia entre el interior y el exterior de la membrana) en términos de un circuito eléctrico con un resistir y un capacitar. El resistor representa la fuga de carga (leakage) y el capacitar la capacidad de acumular carga.

Nota: ¿Qué es un capacitar?

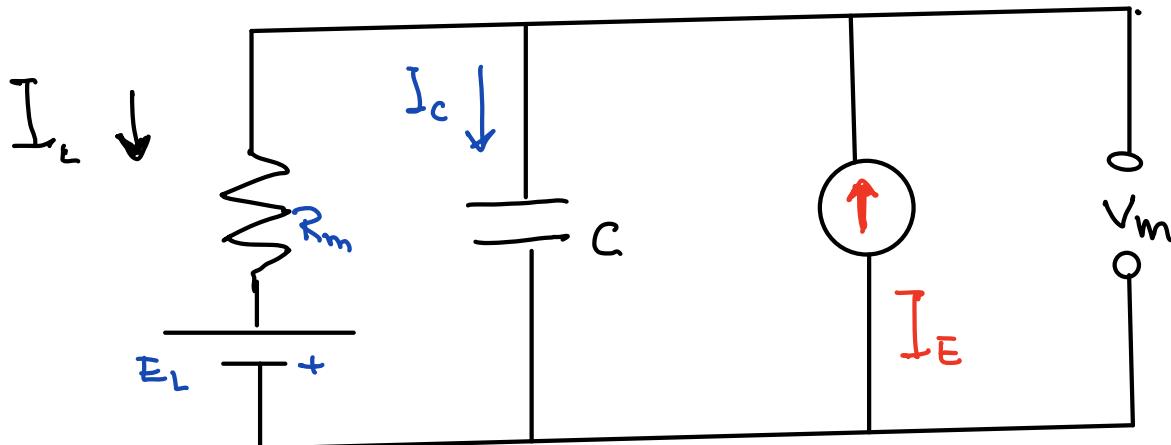
Es un dispositivo capaz de almacenar energía creando campos eléctricos.



EXTERIOR



INTERIOR



EXTERIOR

El capacitor tiene una capacitancia

$$C_m = c_m A$$

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

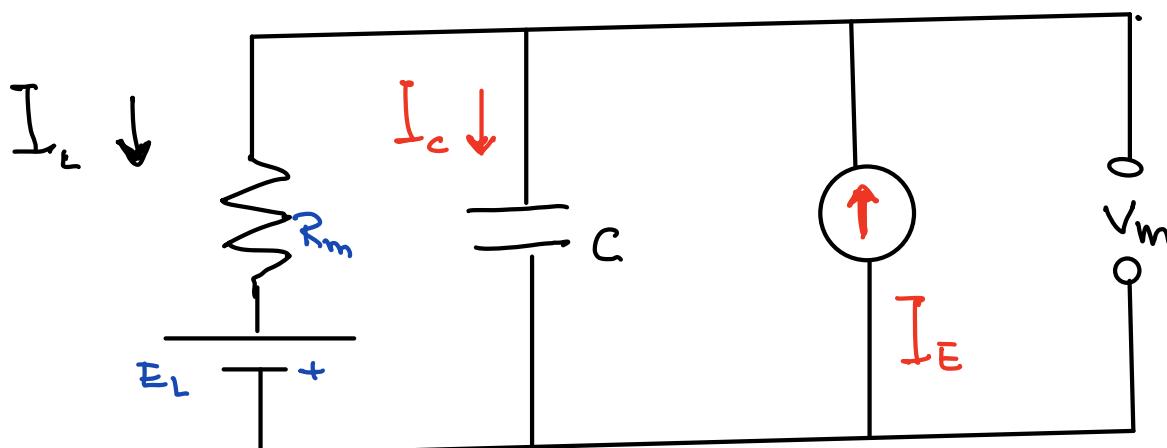
La expresión de la corriente a través del capacitor, I_c , este definida como

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

donde V_m es la diferencia de potencial entre

el interior y el exterior de la membrana

INTERIOR



EXTERIOR

La membrana no es un sifador total. Tiene pores a través de los cuales fluyen iones (átomos cargados). Esto permite a los iones almacenados a cada lado de la membrana, "fugarse", o "escaparse" (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:

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

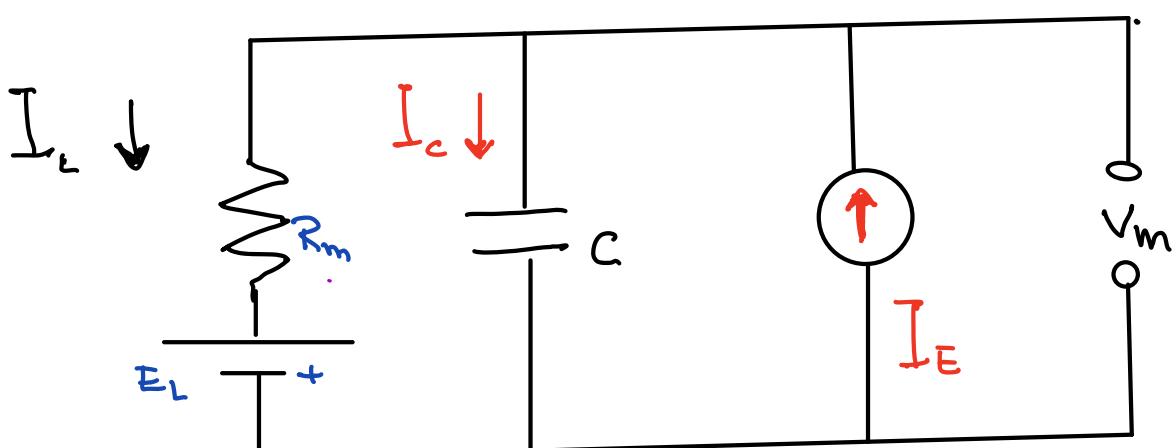
Aquí R_m es la resistencia neta o total.

$$G_m = g_m A$$

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

\downarrow

INTERIOR



EXTERIOR

El resistor R_m está en serie con una batería que provee una diferencia de potencial E_L . Dado que 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

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

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

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

$$\dot{x}(t) = f(x(t), t)$$

$$X \equiv V_m$$

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

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

$$C_m R_m = \zeta_m V_m(t)$$

$$E_m \frac{dV_m}{dt} = I_C(t) R_m - (V_m - E_L)$$

$$\frac{dV_m(t)}{dt} = I_E(t) \frac{R_m}{\zeta_m} - \frac{1}{\zeta_m} (V_m(t) - E_L)$$

$$\dot{V} = -\frac{1}{\zeta_m} V_m + \left(\frac{E_L - I_C R_m}{\zeta_m} \right)$$

Reescrivemos la ecuación

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

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

$$\dot{V}_m = f(V_m, t) \quad \dot{V}(t) = f(V(t), t)$$
$$\dot{V}_m = \frac{dV_m(t)}{dt} = \frac{-V_m(t)}{\zeta_m} + \frac{E_L}{\zeta_m} + \frac{R_m I_E(t)}{\zeta_m}$$

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 estímulos o input $I_E(t) = 0$

$$\dot{V}_m = \frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{\zeta_m} (E_L - V_m)$$

Esto relaja exponencialmente a E_L .

Sea $U(t) = V_m(t) - E_L \quad \dot{U} = \dot{V}_m$

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

J

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

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

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

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

donde $U_0 = V_0 - E_L \quad \text{y} \quad V_0 = V_m(t=0)$

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

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

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

Recuerden que $\Sigma_m = R_m \cdot C_m$, y como

$R_m > 0$ y $C_m > 0$, $\Sigma_m > 0$.

Σ_m es el tiempo que tardaría 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

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

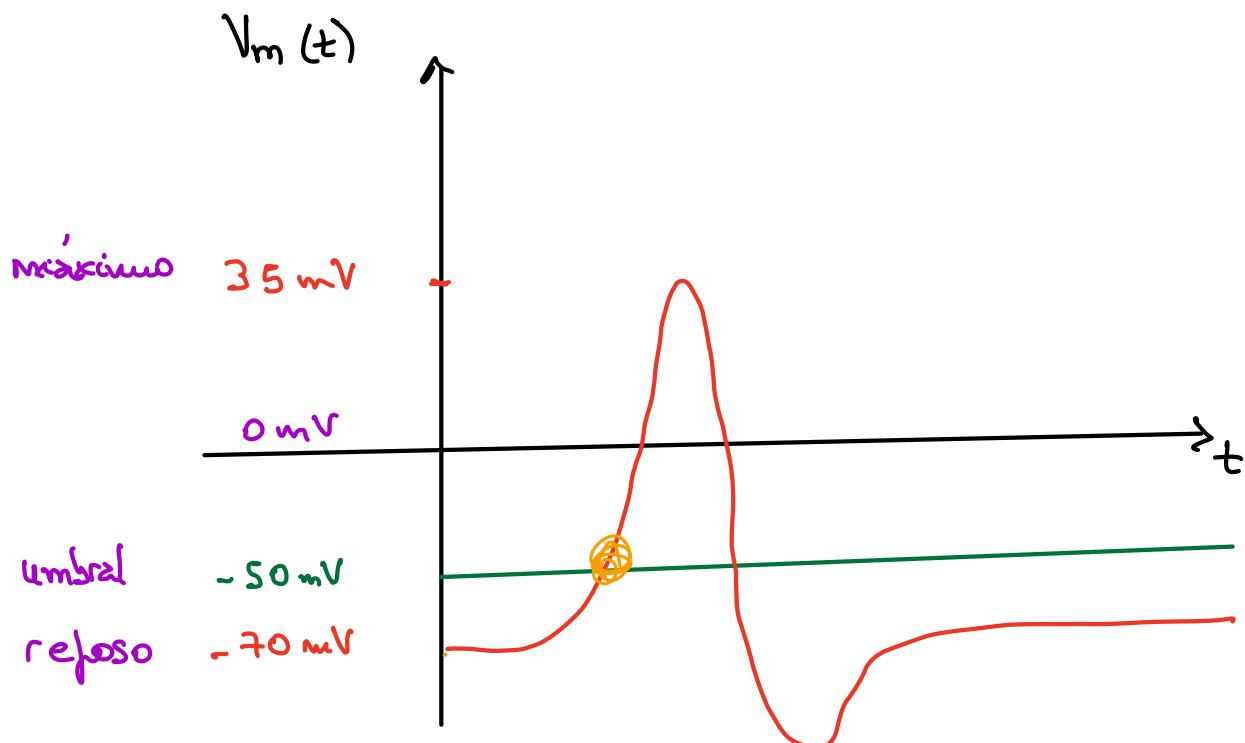
$$V_m(t + \Delta t) = V_m(t) + \frac{\Delta t}{\Sigma_m} \cdot (E_L - V_m(t) + R_m I_E(t))$$

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 models el impulso.

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 alcanzar a tiempo t el valor $[E_L + R_m]I_E(t)$.

En particular no explica la existencia de disparos (spikes).



Para iniciar el comportamiento biológico (volar)
 se requiere que cada vez que la diferencia de
 potencial alcance el umbral V_{th} (de threshold)
 la neurona "dispare un spike".

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

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

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

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

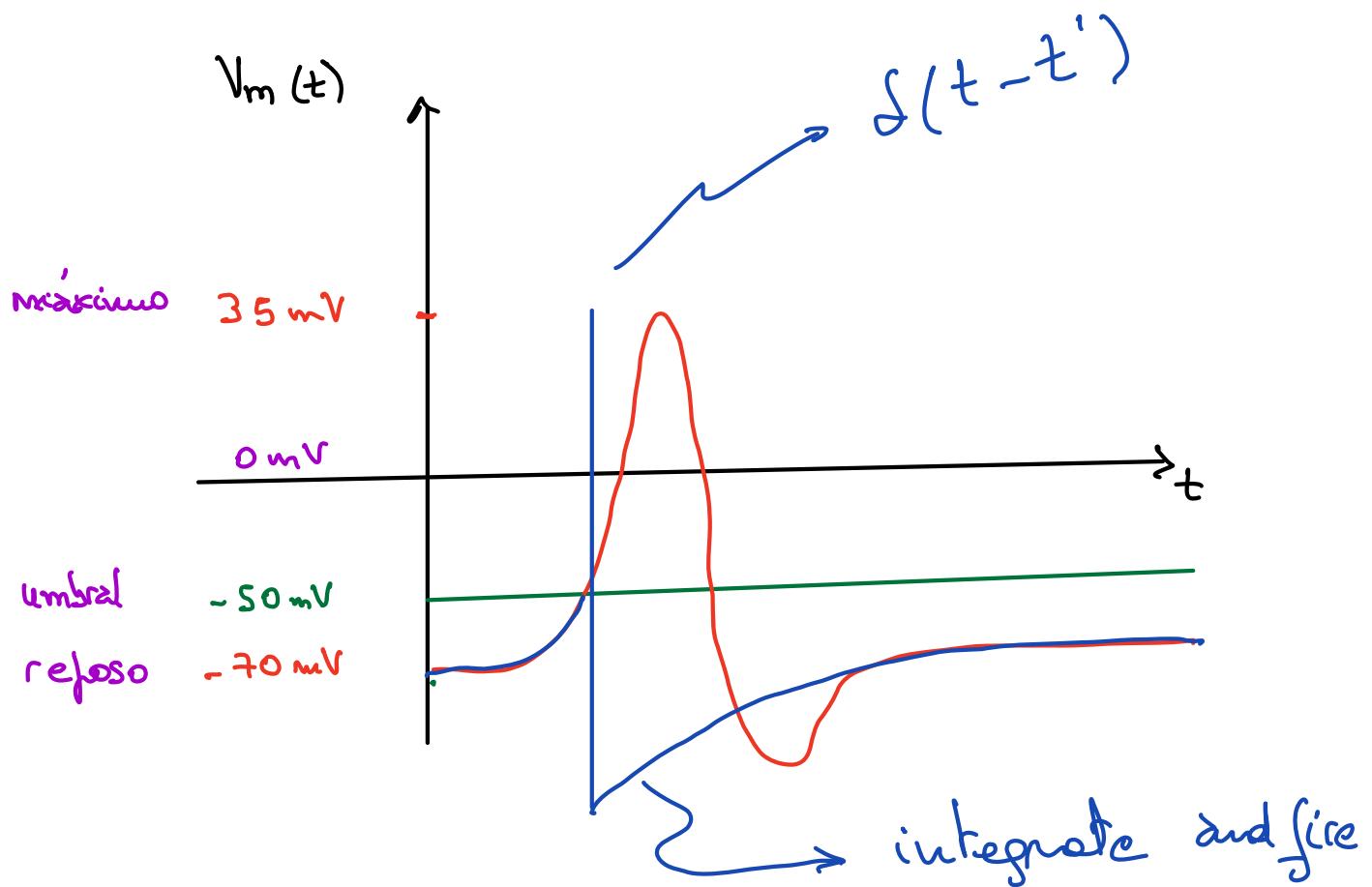
$$V_{reset} = E_L$$

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

```

V := E_L;
+ := 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

```



Misma idea en el cual el input viene de muchas otras neuronas

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

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

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

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

$\alpha_{In,k}$: 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} dispara una corriente $Cm \delta_{Ex,k}$, en tanto en $t_{In,k}$ la hace la k-ésima neurona inhibitoria dispara una corriente $Cm \delta_{In,k}$.

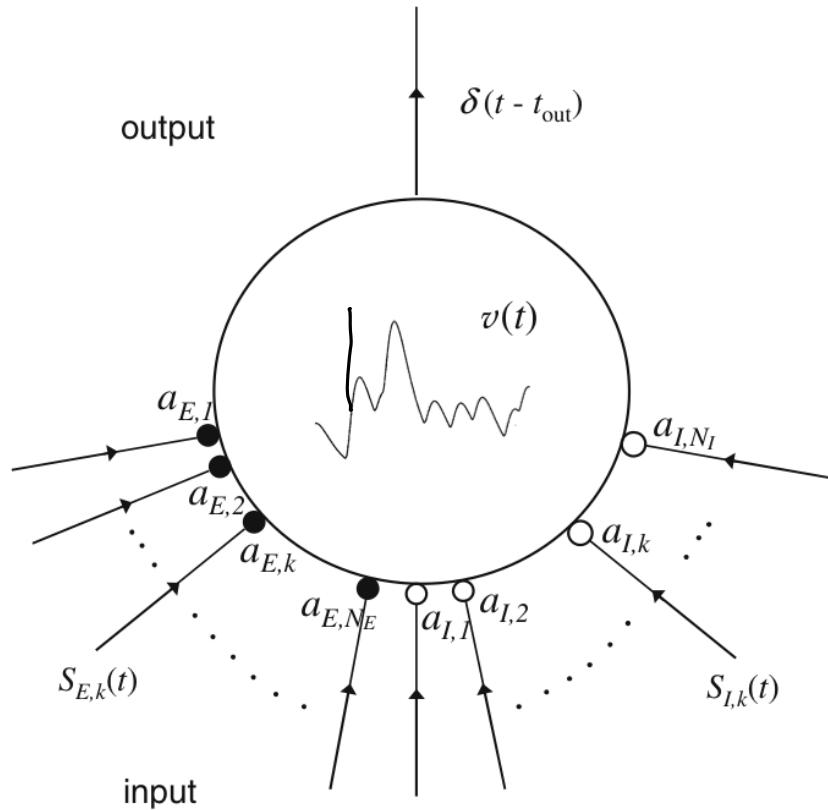


Fig. 1 Schematic representation of an integrate-and-fire neuron with N_E excitatory (filled circles) and N_I inhibitory (open circles) current synapses. Each excitatory (inhibitory) synapse receives an input spike train denoted by $S_{E,k}(t)$ ($S_{I,k}(t)$). The subthreshold membrane voltage, $v(t)$,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