Simulación neuronal

Marcos Martínez Jiménez, Jose Javier Tejeda Sánchez y Sara Díaz del Ser

Apartados:

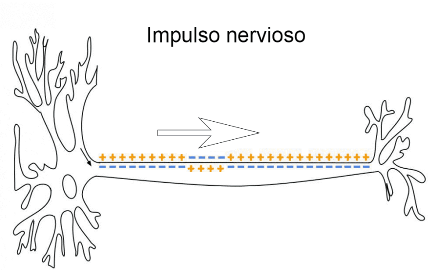
1. Introducción

Neurona:

- Muy especializada
- Transmite el impulso nervioso
- Soma con dendritas + axón con botones sinápticos

El impulso nervioso se transmite por el axón en 5 fases:

- Potencial de reposo
- Despolarización
- Repolarización
- Hiperpolarización
- Potencial de reposo



2. Modelos de integración y disparo

2.1 Modelo de integración y disparo lineal

Aplicando una corriente $I(t)$ mediante un electrodo:

- Una parte de la corriente (I_C) transmite una carga que queda retenida en la membrana $\rightarrow$ condensador de capacidad C
- El resto de la corriente (I_R) atraviesa la membrana $\rightarrow$ resistencia R

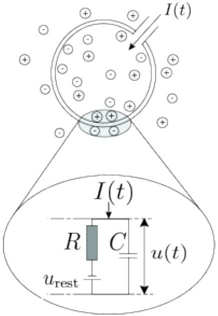


Figure: Analogía con un circuito RC

2. Modelos de integración y disparo

2.1 Modelo de integración y disparo lineal

Ecuación diferencial del circuito RC:

$$\frac{du}{dt} = \frac{RI(t) + u_{rest} - u(t)}{\tau}$$

- $u(t)$: potencial de membrana
- R: resistencia de la membrana
- u_{rest}: potencial en reposo de la neurona
- τ: constante temporal $(= RC)$

2. Modelos de integración y disparo

2.1 Modelo de integración y disparo lineal

Solución de la ecuación diferencial por separación de variables:

$$du = \frac{1}{\tau}(RI(t) + u_{rest} - u(t))dt \;\rightarrow\; \frac{1}{RI(t) + u_{rest} - u(t)}du = \frac{1}{\tau}dt$$

Una vez separadas se toman las integrales a ambos lados. $I(t)$ es variable por lo que no se obtiene una solución general

$$\int \frac{1}{RI(t) + u_{rest} - u(t)}du = \int \frac{1}{\tau}dt$$

Para $I(t) = I_0$:

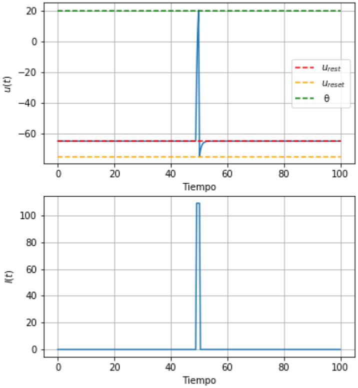
$$u(t) = I_0R + (-I_0R + u_0)\, e^{-\frac{t}{\tau}}$$

2. Modelos de integración y disparo

2.1 Modelo de integración y disparo lineal

Disparo: cuando el potencial alcanza un valor θ se produce un disparo y el potencial revierte a un valor por debajo del potencial de equilibrio

$$Si\ u(t^*) = \theta \rightarrow \lim_{\Delta t \to 0} (u(t^* + \Delta t)) = u_s$$



El modelo de integración y disparo exponencial es una modificación de la forma lineal. Sigue la ecuación:

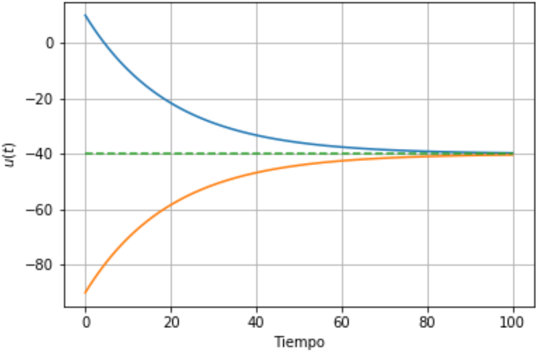
$$\tau \frac{d}{dt} u(t) = -(u(t) - u_{\text{rest}}) + RI(t) + \Delta_T \exp\left(\frac{u(t) - \theta_{rh}}{\Delta_T}\right)$$

- $u(t)$: potencial de membrana
- u_{rest}: potencial en reposo de la neurona
- R: resistencia de la membrana
- θ_{rh}: umbral de disparo
- Δ_T: constante del tiempo
- τ: constante temporal ($= RC$)

Modelo lineal:

$$u^* = I_0 R + u_{rest} \qquad f'(u^*) = -\frac{1}{\tau}$$

Sentido biológico: $\tau > 0 \;\rightarrow\; f'(u^*) < 0 \Rightarrow$ Estabilidad



$$\tau \frac{d}{dt} u(t) = -(u(t) - u_{\text{rest}}) + \Delta_T \exp\left(\frac{u(t) - \theta_{rh}}{\Delta_T}\right)$$

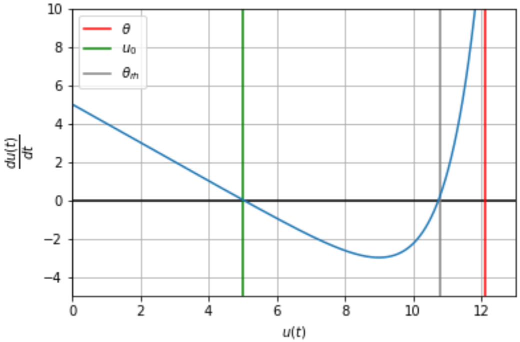
Modelo exponencial para $I_0 = 0$:

$$0 = -(u(t) - u_{\text{rest}}) + \Delta_T \exp\left(\frac{u(t) - \theta_{rh}}{\Delta_T}\right)$$

No se puede resolver analíticamente, por lo que se realiza una resolución numérica.

Modelo exponencial para $I_0 = 0$:

- $u_{rest} \rightarrow$ punto fijo estable
- $\theta_{rh} \rightarrow$ punto fijo inestable



$$\tau \frac{d}{dt} u(t) = -(u(t) - u_{\text{rest}}) + \Delta_T \exp\left(\frac{u(t) - \theta_{rh}}{\Delta_T}\right)$$

Modelo exponencial para $I_0 > 0$:

$$0 = -(u(t) - u_{\text{rest}}) + RI(t) + \Delta_T \exp\left(\frac{u(t) - \theta_{rh}}{\Delta_T}\right)$$

Sentido biológico:

$$\theta_{rh} > u_{rest} + \Delta_T$$

$$u(t) << \theta_{rh} - \Delta_T$$

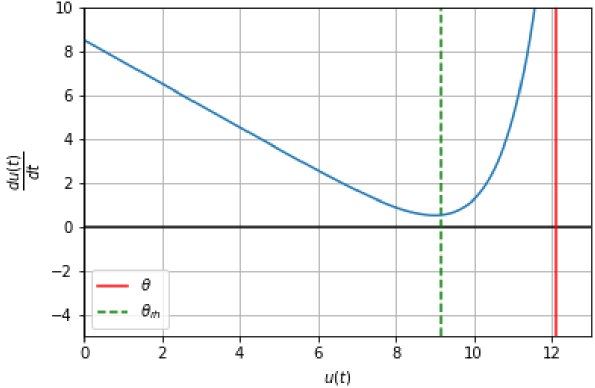
$$u(t) = \theta_{rh}$$

2. Modelos de integración y disparo

2.3 Análisis de estabilidad

Modelo exponencial para $I_0 > 0$:

- $\theta_{rh} \rightarrow$ punto fijo inestable



3. Modelo de Hodgkin y Huxley

Asocia la neurona a un circuito eléctrico, donde los canales iónicos son las resistencias, el potencial de equilibri es la E y el potencial de acción u(t).

$$C_m \frac{du}{dt} = -\frac{1}{R_k}(u - E_k) - \frac{1}{R_{Na}}(u - E_{Na}) - \frac{1}{R_I}(u - E_I) + I_{total}$$

En vez de considerar R se usa la conductancia(g $=$ 1/R). La conductancia depende de las constante m, n, h (varían de 0 a1 según el grado de apertura de los canales).

$$C_m \frac{du}{dt} = -g_k n(u - E_k) - g_{Na} mh(u - E_{Na}) - g_I(u - E_I) + I_{total}$$

3. Modelo de Hodgkin y Huxley

Tras comparar con datos experimentales el modelo se ajusta

$$C_m \frac{du}{dt} = -g_k n^4 (u - E_k) - g_{Na} m^3 h (u - E_{Na}) - g_I (u - E_I) + I_{total}$$

Las variables n, m y h se pueden definir

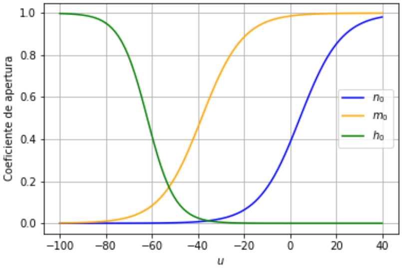
$$u \frac{du}{dt} = -\frac{n - n_0(u)}{\tau n(u)}$$

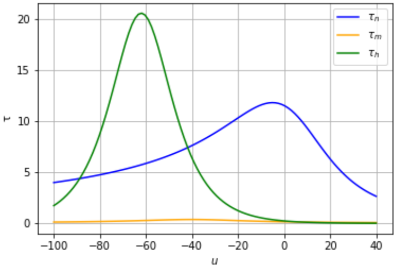
$$m \frac{du}{dt} = -\frac{m - m_0(u)}{\tau m(u)}$$

$$h \frac{du}{dt} = -\frac{h - h_0(u)}{\tau_h(u)}$$

Donde m_0, h_0 y n_0 son constantes y las τ son la constante del tiempo

Si se inyecta en la neurona una corriente constante y suficientemente intensa, obtendremos las siguientes graficas a partir de las ecuaciones de m, h y n.

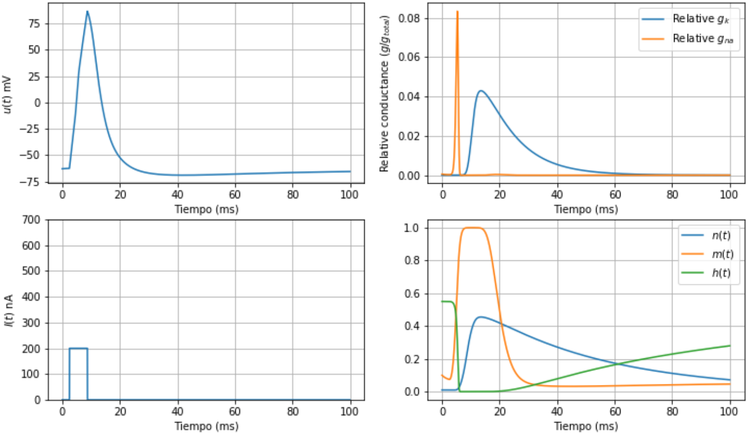




3. Modelo de Hodgkin y Huxley

3.1 Explicación del modelo

respecto a la conductancias y comparando sus variables



Características del modelo de Hodgkin y Huxley:

- Es un modelo no lineal muy complejo, por lo que no se puede hacer un estudio de comportamiento analítico
- Es un modelo de 4 variables, por lo que no se puede hacer un estudio numérico en base al plano de fases

Se pueden realizar 2 transformaciones sobre el modelo para reducirlo a un sistema bidimensional:

$$m(t) \approx m_0(u)$$
$$1 - h(t) \approx \alpha n(t) = w(t)$$

$$m(t) \approx m_0(u)$$

La variable $m(t)$ tiene una dinámica mucho más rápida que $n(t)$ y $h(t)$ y se puede aproximar que alcanza su valor de equilibrio $m_0(u)$ instantáneamente

$$1 - h(t) \approx \alpha n(t) = w(t)$$

La dinámica que siguen $h(t)$ y $n(t)$ es similar (inversa) y puede ser descrita de forma conjunta mediante $w(t)$

Modelo de FitzHugh-Nagumo:

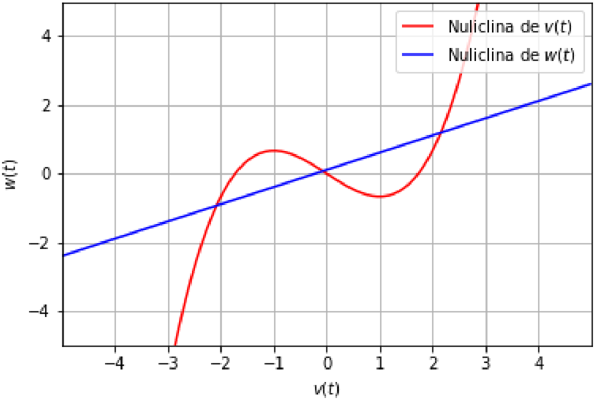
$$\frac{d}{dt}v = c(w + v - \frac{v^3}{3} + I(t))$$

$$\frac{d}{dt}w = \frac{v - a + bw}{c}$$

Restricciones adicionales sobre los parámetros necesarios para el comportamiento correcto:

$$1 - \frac{2b}{3} < a < 1 \qquad 0 < b < 1 \qquad b < c^2$$

Puntos de equilibrio: no se puede hallar una expresión analítica pero se pueden analizar mediante el estudio de las nuliclinas de las ecuaciones diferenciales



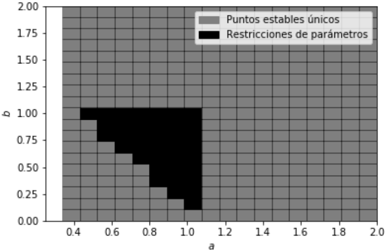
4. Modelo de FitzHugh-Nagumo

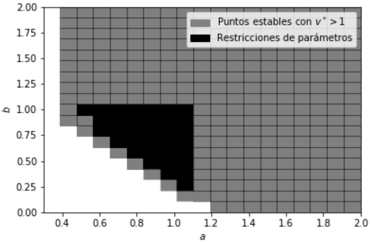
4.3 Análisis de estabilidad

Para $I = 0$:

Punto de equilibrio único $p^* = (v^*, w^*)$ con $v^* > 1$ (tras el valle de la curva cúbica)

Demostración: se resuelven los puntos de equilibrio para valores concretos de los parámetros y en la zona donde se cumplen las restricciones se cumplen las afirmaciones previas





Condición de estabilidad: a partir de la ecuación de los autovalores se pueden encontrar 2 condiciones de los parámetros bajo las cuales se cumple la estabilidad

$$\lambda^2 + \lambda\left(\frac{b}{c} - (1 - v^{*2})c\right) + \left(1 - (1 - v^{*2})b\right) = 0$$

$$\Downarrow$$

$$\frac{b}{c} - (1 - v^{*2})c > 0 \qquad 1 - (1 - v^{*2})b > 0$$

Se puede encontrar un intervalo **fuera** del cual se cumplen las condiciones anteriores y por tanto los puntos de equilibrio siempre son estables:

$$-\gamma < v^* < \gamma \qquad \gamma = \sqrt{1 - \frac{b}{c^2}}$$

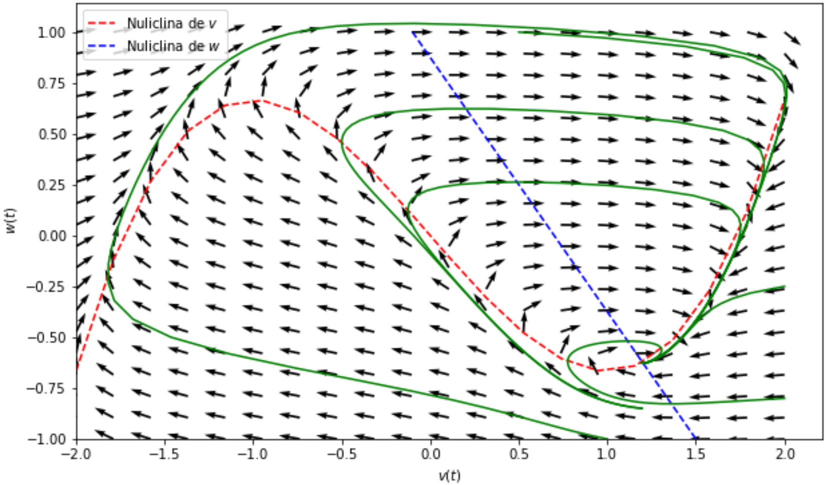
El valor de γ abarca el intervalo:

$$0 \leq \gamma \leq 1$$

$\Rightarrow$ El punto estable para $I = 0$ que siempre tiene $v^* > 1$ es siempre estable

4. Modelo de FitzHugh-Nagumo

4.3 Análisis de estabilidad



4. Modelo de FitzHugh-Nagumo

4.3 Análisis de estabilidad

Al aplicar una corriente $I = I_0$ la nuliclina cúbica se desplaza hacia arriba de modo que el corte con la nuliclina recta queda a un valor de v menor en el nuevo punto de equilibrio $\bar{p} = (\bar{v}, \bar{w})$:

- Para una I_0 suficientemente baja:

$$\bar{v} > \gamma \quad \rightarrow \quad Estabilidad$$

- Para una I_0 suficientemente alta:

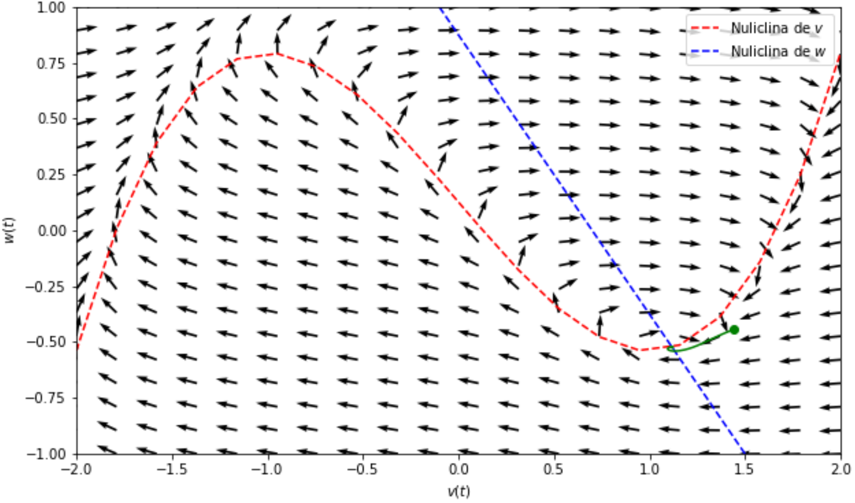
$$\bar{v} < \gamma \quad \rightarrow \quad Inestabilidad$$

$$\Downarrow$$

Teorema de bifurcación de Hopf: ciclo límite

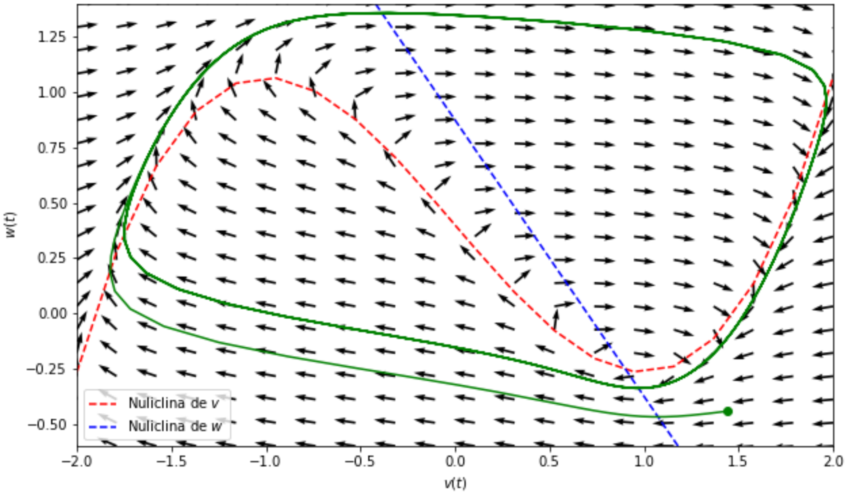
4. Modelo de FitzHugh-Nagumo

4.3 Análisis de estabilidad

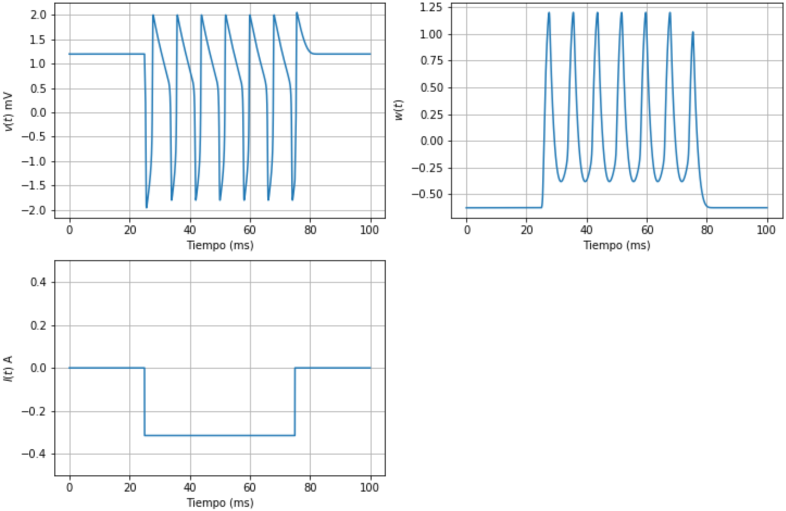


4. Modelo de FitzHugh-Nagumo

4.3 Análisis de estabilidad



Al cesar la corriente v^* vuelve a ser el potencial de equilibrio



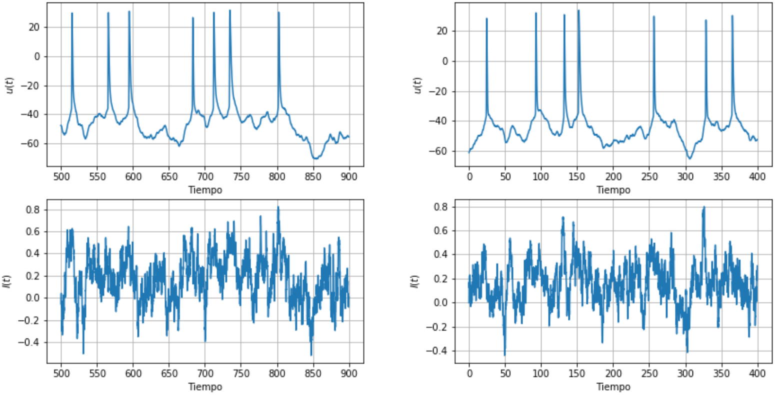


Figure: Gráficas de los datos experimentales [github, 2017] usados para el ajuste (a) y la validación (b), obtenidos mediante fijación de electrodo en membrana en una única célula.

Modelo Lineal de Integracion y Disparo (LIAFM)

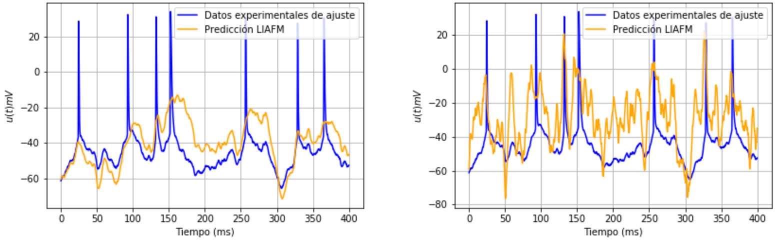


Figure: (a) Ajuste de la expresión $\frac{du}{dt}$ a la derivada numérica de los datos experimentales de potencial mediante el modulo de Python, scipy.optimize. (b) Optimización manual en base al significado fisiológico de los parámetros.

Modelo Expone (EIAFM)

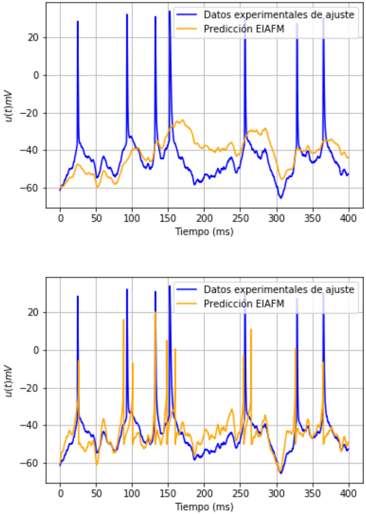


Figure: (a) Ajuste de la expresión $\frac{du}{dt}$ a la derivada numérica de los datos.

Modelo Hodgkin-Huxley (HH)

Tres sus cuatro variables carecen de datos experimentales, de modo que **no se puede hacer un ajuste por los métodos estándar**. Se intentó ajustar manualmente los parámetros pero no se obtuvieron buenos resultados.

5. Simulaciones

5.2 Validación de los modelos

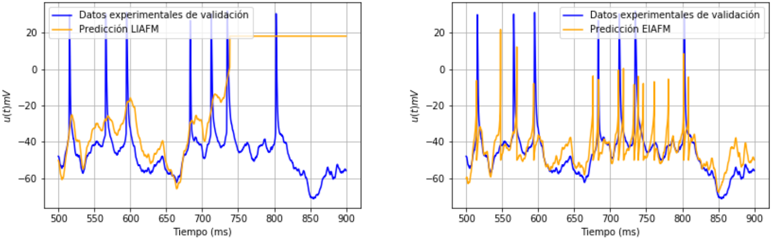


Figure: Comparación de los datos experimentales de validación con los que los modelos no han sido entrenados, con los resultados de la simulación por los modelos LIAFM (a) y EIAFM (b).

6. Conclusiones

La utilidad de modelos matemáticos que simulen el comportamiento de los sistemas neuronales reside en la posibilidad de encontrar un equilibrio entre los modelos simplificados que son de fácil análisis, pero poca precisión, y los modelos complejos que, pese a ser de dificil estudio, son más precisos.

7. Bibliografía

- Edelstein-Keshet, L. (2005). Mathematical models in biology. Classics in applied mathematics. Society for Industrial and Applied Mathematics.
- FitzHugh, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophysical Journal, 1(6):445–466.
- Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., and Paninski, L. (2014). Neuronal Dynamics: From Single Neurons to Networks and Models of Cognition. Cambridge University Press.
- Github (2017). Ep-lcn/pub-pozzorini2015-ploscb. https://github.com/EPFLLCN/pub-pozzorini2015-ploscb.
- 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.
- Nagumo, J., Arimoto, S., and Yoshizawa, S. (1962). An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proceedings of the IRE, 50(10):2061–2070.
- Neurones.co.uk (2020). The human brain: From neurone to nervous system. http://neurones.co.uk/Neurosciences/Chapters/Chapter

8. Agradecimientos

Agradecemos a Wulfram Gerstner, director del Laboratory of Computational Neuroscience (LCN), su ayuda en la obtención de datos experimentales para la validación de los modelos analizados en este proyecto.