

Sistemas dinámicos en la excitabilidad y la comunicación neuronal

Marco Arieli Herrera Valdez

Facultad de Ciencias, UNAM

Febrero 22, 2018

Índice

1. Actividad neuronal y nociones clásica de excitabilidad	2
1.1. Definición clásica de excitabilidad	2
1.2. Diversidad de respuestas neuronales a estimulación con corriente	4
1.3. Fenotipos electrofisiológicos	5
1.4. Definición alternativa de excitabilidad celular	6
2. Modelo de biofísico de excitabilidad neuronal	6
2.0.1. Parámetros importantes y dinámica	7
2.1. Análisis preliminar	7
2.2. Excitación	8
2.3. Análisis de bifurcación con respecto a a_F y fenotipos electrofisiológicos	9
2.3.1. Dinámica de transición al rededor de nodos y focos en respuesta a fijación de corriente	11
2.3.2. Transición via aparición de ciclo límite (biestabilidad con un punto fijo)	12
2.3.3. Transición via aparición de ciclo límite (biestabilidad con 3 puntos fijos)	13
2.3.4. Transición via monoestabilidad con 3 puntos fijos	13
3. Excitabilidad en la integración sináptica	14
A. Fundamentos biofísicos de transporte transmembranal de iones	16
A.1. Mecanismos de transporte transmembranal	16
A.1.1. Aproximaciones de orden menor y modelos de conductancia	17
A.2. Modelo de potencial transmembranal	17

Resumen

Las características que distinguen a un sistema excitable desde una perspectiva matemática son, en general, difíciles de definir sin caer en contradicciones con respecto a lo observable o descriptible desde una perspectiva experimental. Este ensayo se enfoca en describir excitabilidad primero desde un punto de vista fisiológico, y luego, formular una descripción de excitabilidad mediante sistemas dinámicos. Distintos tipos de excitabilidad neuronal son descritos entonces en términos de la nueva definición. Una breve discusión sobre la minimalidad dimensional en sistemas excitables y las propiedades de dichos sistemas se aborda en el contexto de propiedades de disparo descritas por sistemas en 2 y 3 dimensiones. Extensiones de los modelos mencionados anteriormente son construidas para discutir algunas formas en las que la excitabilidad neuronal afecta y es afectada por la comunicación sináptica.

1. Actividad neuronal y nociones clásica de excitabilidad

El objetivo de este ensayo es describir como la teoría de sistemas dinámicos puede usarse para estudiar la excitabilidad neuronal y la comunicación entre neuronas. Primero mencionaré algunos detalles y cambios de paradigma que son importantes para conectar las matemáticas con la fisiología de manera que haya consistencia entre las definiciones, las observaciones experimentales, y la manera en la que nos referimos a fenómenos como excitabilidad desde la fisiología, y desde las matemáticas. Para ello utilizaré modelos biofísicos de dimensión reducida y explicaré como se puede relacionar de manera explícita el fenotipo electrofisiológico de una neurona (y por extensión el de cualquier célula excitable), con la estructura de bifurcación asociada a familias de sistemas dinámicos deterministas y autónomos. Este es un cambio de paradigma importante, ya que normalmente la dinámica de una célula se asocia a un sistema dinámico, no a una familia de sistemas.

Una vez explicados los fundamentos, daré ejemplos de extensiones no autónomas (deterministas y aleatorias) de los sistemas dinámicos mencionados anteriormente y delinearé los pasos a seguir a futuro para conectar las nociones e intuición obtenidas mediante el estudio de excitabilidad en sistemas autónomos, con la dinámica de extensiones no-autónomas de dichos modelos.

1.1. Definición clásica de excitabilidad

Un sistema excitable es típicamente descrito por tres características principales (Karfunkel and Seelig, 1975; Sinha and Sridhar, 2014): (i) El sistema tiene un estado atractor que podemos llamar *reposo*, al cual el sistema regresa de manera espontánea después de cualquier perturbación; (ii) el sistema puede producir un pulso, o más en general, una onda pulsátil, en respuesta a perturbación lo suficientemente grande del estado de reposo; (iii) el comportamiento pulsátil es regenerable, pero sólo después de un periodo *refractario*. Un pulso entonces, se puede pensar como un estado de excitación transitorio, del cual el sistema regresa hacia el reposo de manera espontánea (Fig. 1A).

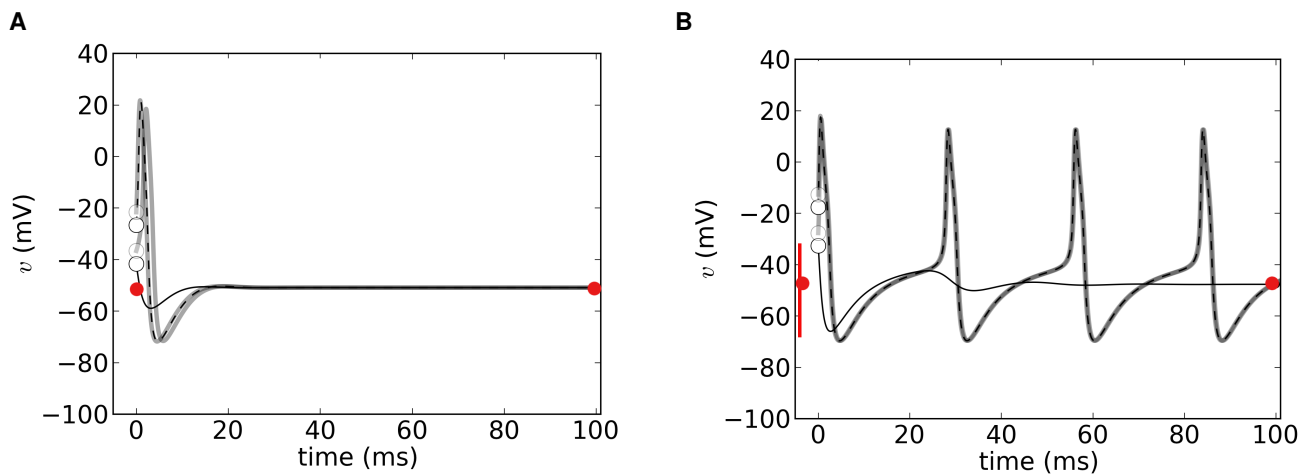


Figura 1: A. Estabilidad clásica. Diferentes respuestas a condiciones iniciales distintas que muestran que distintas condiciones iniciales resultan en trayectorias de excitación seguida de relajación (líneas grises, línea negra cortada a partir de puntos blancos), o sólo relajación (línea negra delgada). El voltaje que corresponde al estado de reposo está representado por el punto rojo. **B.** Trayectorias a partir de distintas condiciones iniciales (puntos blancos) que representan puntos a donde el sistema puede ser perturbado a partir del reposo (punto rojo). Condiciones iniciales dentro de la cuenca de atracción del punto fijo (línea roja junto al eje v) llevan al sistema hacia el reposo (línea negra delgada). Condiciones iniciales dentro de la cuenca de atracción del ciclo límite resultan en potenciales de acción repetidos (línea negra cortada y línea gris).

De forma similar a lo descrito anteriormente, se le llama *excitables* a las células de un sistema fisiológico cuando pueden producir pulsos en su potencial transmembranal (Apéndice A), llamados *potenciales de acción*. Cuando una célula excitable produce un potencial de acción se dice que la célula "dispara" y llamaremos *excitados* a los estados en los que la célula está disparando.

Como primer acercamiento, supongamos que el potencial transmembranal de una neurona, $v(t)$, es una de las coordenadas de un punto $x = (x_1, \dots, x_n)^T \in \mathbb{R}^n$ en el que están las trayectorias definidas por un sistema dinámico determinista y autónomo de la forma

$$\partial_t x = F(x) \quad (1)$$

donde $\partial_t x$ representa el cambio en x con respecto al tiempo. La excitabilidad clásica descrita implica que el sistema tenga un punto fijo x_* globalmente atractor (en la nomenclatura clásica, asintóticamente estables), que representa al estado de reposo. Para que el sistema sea excitable desde el punto de vista clásico, las trayectorias a partir de distintas condiciones iniciales deberían de resultar en relajación, o en excitación seguida de relajación (Fig. 1). Lo anterior define dos conjuntos disjuntos de condiciones iniciales que de manera efectiva generan una partición en el conjunto de estados.

Para producir estados excitados, las reglas de evolución del sistema (1) deben incluir propiedades de amplificación para v ; de otra forma, las trayectorias en v no podrían exhibir crecimientos abruptos. Para que v decrezca después de una excitación, el sistema debe tener una fuente de retroalimentación negativa mas lenta que el crecimiento en v . En línea con las ideas descritas anteriormente, los modelos continuos de producción de potenciales de acción en neuronas son modelos no lineales de relajación-oscilación (Fitz-Hugh, 1960; FitzHugh, 1955; Hodgkin and Huxley, 1952). Las ecuaciones del sistema (1) han sido formuladas de distintas formas, pero todas las representaciones del sistema están motivadas de alguna forma en los trabajos seminales de Hodgkin and Huxley (1952) y FitzHugh (1955). Dichos modelos fueron usados primero para estudiar excitabilidad en neuronas, pero que después fueron extendidos a cardiocitos (DiFrancesco and Noble, 1985), células pancreáticas (Chay and Keizer, 1983), y otras células excitables (Morris and Lecar, 1981; Rihana et al., 2009).

La dimensión mínima para que sistema (1) describa excitabilidad sin dejar de ser continuo es 2, en cuyo caso w y v son variables lenta y rápida, respectivamente. Si las ecuaciones se basan en principios biofísicos, y el sistema es 2-dimensional, la variable w representa simultáneamente la proporción de canales activos de K^+ (K^+), y al mismo tiempo, la proporción de canales de sodio (Na^+) inactivos (Herrera-Valdez, 2012). Los sistemas de dimensión 2 han sido muy útiles para entender las bases geométricas y biofísicas de la excitabilidad en neuronas (Av-Ron et al., 1991; Rinzel, 1985), cardiocitos (Herrera-Valdez and Lega, 2011), y músculos (Morris and Lecar, 1981); con modelos genéricos de transporte transmembranal derivados a partir de principios fundamentales de termodinámica (Herrera-Valdez, 2012, 2014) y también de forma fenomenológica en neuronas (Izhikevich, 2003, 2004) y cardiocitos (Aliev and Panfilov, 1996).

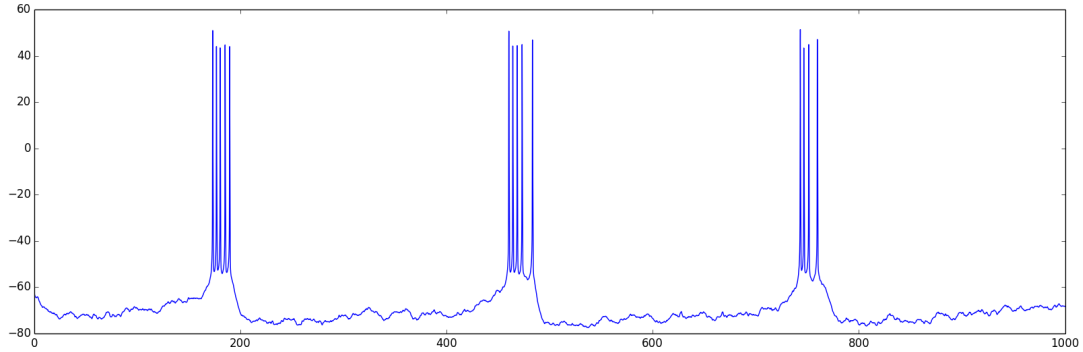


Figura 2: Ráfagas producidas por una neurona espinosa estriatal en respuesta a estimulación sináptica. La neurona dispara potenciales de acción en paquete (ráfagas). Cada paquete de pulsos es distinto al anterior, pero la neurona regresa al reposo al rededor de -75 mV después de disparar una ráfaga.

El comportamiento de células excitables, y en particular el de neuronas, incluye transiciones entre estados de reposo y estados excitados, que no necesariamente regresan de manera espontánea al reposo, en parcial desconexión con la descripción clásica de excitabilidad mencionada arriba. Por ejemplo, muchas neuronas muestran la coexistencia de un estado de reposo y un estado de excitación en el que la célula dispara de forma repetida (Fig. 1B). En estos casos una perturbación lo suficientemente grande del sistema puede causar que la célula pase de estar en reposo, a estar excitada, pero sin regresar de manera espontánea al reposo. El sistema en este caso puede dejar el estado excitado con otra perturbación que mueva al sistema hacia el reposo. Si pensamos en la dinámica de la neurona como la dinámica de un sistema dinámico,

el reposo y el estado excitable de disparo repetitivo pueden asociarse, respectivamente, con un punto fijo y un ciclo límite, ambos asintóticamente estables (Izhikevich, 2007). La coexistencia de dos conjuntos atractores es comúnmente llamada biestabilidad, porque involucra a dos conjuntos estables del espacio de estados. En estos casos es argumentable que la neurona, vista como sistema dinámico, es excitable. La razón es que una perturbación lo suficientemente grande que lleve al sistema a la cuenca de atracción del ciclo límite (excitación), pero sin regresar al estado de reposo hasta que ocurra otra perturbación que lleve al sistema a la cuenca de atracción del punto fijo.

Es importante mencionar que una onda pusátil como la mencionada en la definición clásica de estabilidad se puede pensar como compuesta por uno o más potenciales de acción; es decir, varios disparos. En línea con esta idea, algunas células excitables, incluyendo algunas neuronas, disparan en "ráfagas" (Fig. 2) de dos o más potenciales de acción y eventualmente regresan al reposo, de forma cualitativamente similar a cuando una célula entra de manera transitoria en un régimen de disparo repetitivo (Av-Ron et al., 1993). Las ráfagas también pueden ser periódicas. En este caso el ciclo límite es un poco más complicado en comparación de los disparos repetidos y también puede ocurrir a partir de un régimen biestable. Esto pasa para sistemas dinámicos continuos con un mínimo de tres variables, con una variable rápida y dos variables lentas (Rinzel and Ermentrout, 1989), o viceversa (Toporikova et al., 2008).

1.2. Diversidad de respuestas neuronales a estimulación con corriente

Las neuronas, y en general la mayoría de las células excitables, suelen exhibir comportamientos cualitativamente distintos en respuesta a estimulación con fijación de corriente a distintas amplitudes a_0, \dots, a_n , con cada amplitud fija durante un intervalo de tiempo. En su versión más simple, estos experimentos involucran varios estímulos en los que el nivel inicial es 0, después cambia a $a_i \neq 0$, $i \in \{1, \dots, n\}$, y regresa después de cierto intervalo de tiempo a 0 (Fig. 3).

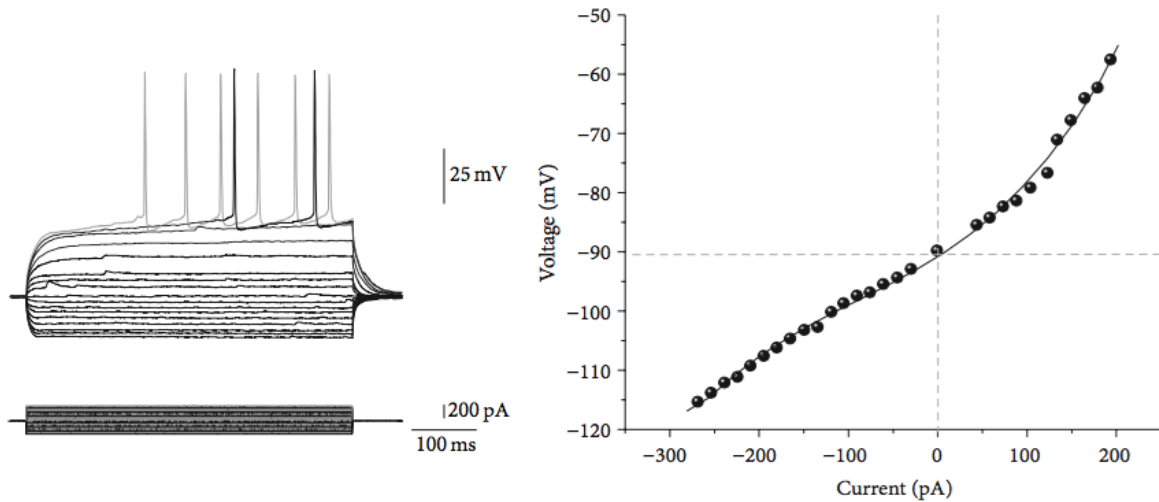


Figura 3: (Izquierda) Respuestas de potencial de membrana en una neurona espinosa del núcleo estriado en ratas, a estimulación en fijación de corriente con amplitudes entre -260 y 200 pA. (Derecha) Relación entre la amplitud de estimulación y el voltaje en estado estable.

Es razonable suponer que los mecanismos intrínsecos de generación de potenciales de acción en la neurona no cambian durante experimentos de fijación de corriente. Por tanto, los cambios en las respuestas deben ser consecuencia de la manipulación experimental, y cualquier modelo que pretenda describir la dinámica de una neurona debería de capturar la diversidad de respuestas observables en esa neurona. Más allá, la señalización eléctrica en una neurona no puede ser representada por un sólo sistema dinámico (parámetros fijos), sino por una familia de sistemas dinámicos en la que cambios en los parámetros puedan representar distintas condiciones para la misma neurona, tanto externas (e.g. estimulación con corriente externa), como internas (e.g. propiedades biofísicas que cambian en distintas partes del día). En una de sus formas más simples, los sistemas de dicha familia pueden ser autónomos y deterministas.

Es posible estudiar la excitabilidad neuronal a través de sistemas dinámicos deterministas y autónomos con al menos dos variables, v y w , donde v es la variable rápida, que representa el potencial transmembranal, y w es una variable de

retroalimentación negativa más lenta que v (Izhikevich, 2007; Rinzel and Ermentrout, 1989). El cambio en v debería tener dos partes, una que represente las propiedades intrínsecas de la neurona (excitabilidad), y un parámetro que represente estimulación o algún otro factor extrínseco a la biofísica de la célula. La parte de contribución extrínseca permitiría reproducir condiciones experimentales distintas, como en el caso de la estimulación con fijación de corriente. De forma explícita, para representar a una neurona, consideremos la familia de sistemas dinámicos con dinámica definida por ecuaciones de la forma

$$\partial_t v = f(v, w; p) + a_F, \quad a_F \in [a, b] \quad (2)$$

$$\partial_t w = g(v, w; q) \quad (3)$$

donde a y b son dos valores que representan niveles mínimo y máximo de estimulación con corriente, con p y q dos vectores de parámetros que también podrían variar de ser necesario para representar cambios en la dinámica de v intrínseca a la neurona. Las funciones f y g pueden pensarse como una descripción de las propiedades intrínsecas de la célula, y el rango para el parámetro a_F corresponde a regímenes de estimulación, o forzamiento, que puede definirse experimentalmente si el modelo es biofísico (Herrera-Valdez et al., 2013).

Es importante recalcar que perturbar un sistema es sólo cambiar la condición inicial, sin cambiar al sistema. Por tanto, es incorrecto pensar en que cambiar la corriente de estimulación es perturbar el sistema, porque el sistema cambia en el momento en el que el parámetro a_F cambia. Llamaremos estado de reposo de la neurona cualquier estado (v_*, w_*) atractor del modelo que corresponda con $a_F = 0$. El potencial v_* es entonces el potencial de reposo de la neurona.

1.3. Fenotipos electrofisiológicos

El *fenotipo electrofisiológico* de una célula excitable describe las formas en las que la célula pasa de estados de reposo a estados excitados. El fenotipo electrofisiológico se puede utilizar para caracterizar grupos de células y en algunos casos, definir tipos celulares. Las respuestas de un tipo identificado de neurona a estimulación con corrientes de distintos niveles puede variar cualitativa y cuantitativamente, y ayudar a caracterizar el fenotipo electrofisiológico de la célula. El fenotipo electrofisiológico puede variar también para neuronas del mismo tipo. Por ejemplo, la neurona MN5 controla la contracción del músculo dorsolateral, que provoca el aleteo hacia abajo en moscas de fruta (*Drosophila melanogaster*) adultas. Sólo hay dos neuronas de este tipo en cada mosca, lo que sugiere que no debería de haber mucha variabilidad en el fenotipo electrofisiológico de MN5. Sin embargo, cualquier par de neuronas MN5, del mismo animal o de animales distintos, puede responder de formas muy distintas a estímulos idénticos (Fig. 4, Herrera-Valdez et al., 2013). Por ejemplo, los regímenes de disparos repetitivos pueden comenzar a ocurrir para distintos niveles de estimulación, y de forma que a veces hay retrasos con respecto al primer disparo, y otras veces no, para la misma corriente de estimulación. Es decir, el reclutamiento de estas neuronas no ocurre para las mismas corrientes, y tampoco ocurre de la misma forma.

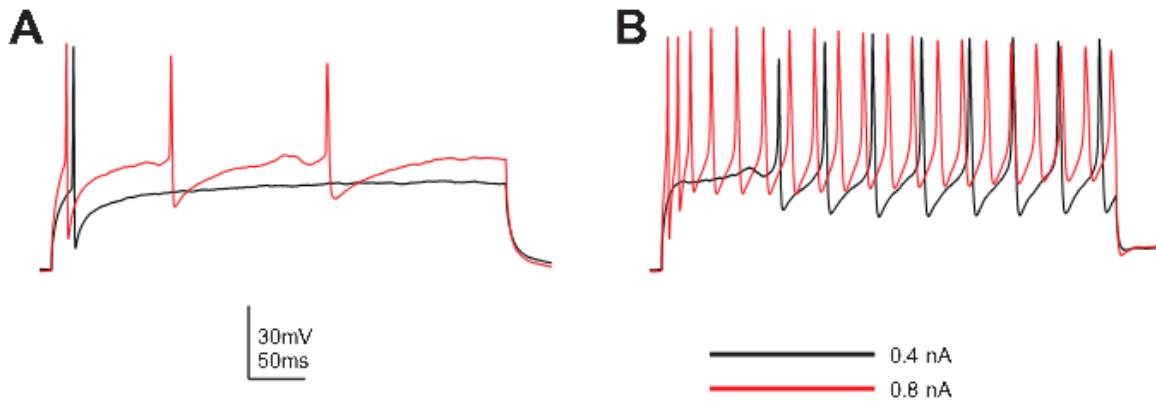


Figura 4: Diversidad de respuestas en una neurona motora MN5 de una drosófila adulto a dos estímulos de corriente en un experimento de fijación de corriente desde 0 a 400 y 800 pA (en orden ascendente con respecto a la estimulación negro y rojo). Las transiciones hacia el régimen de disparo ocurren de manera cualitativamente distinta. La neurona de la izquierda responde como los sistemas que están cerca de una bifurcación de Andronov-Hopf. La respuesta de la neurona de la derecha indica que la transición hacia el disparo repetitivo ocurre cerca de una bifurcación silla-nodo (Izhikevich, 2007).

Estudiar la dinámica definida por las ecuaciones (2)-(3) como función de a_F equivale a estudiar una estructura de bifurcación de la familia de sistemas dinámicos en codimensión 1 asociada a las ecuaciones. Como consecuencia, es posible establecer una relación directa entre la estructura de bifurcación con respecto a a_F y el fenotipo electrofisiológico de la célula (Herrera-Valdez, 2014; Herrera-Valdez et al., 2013).

1.4. Definición alternativa de excitabilidad celular

En consideración de las observaciones anteriores, parece necesario reconsiderar la noción de excitabilidad para que admita casos como el de la biestabilidad, y también, que una misma célula excitable puede mostrar distintos tipos de excitabilidad. Para empezar, comencemos por decir que un sistema dinámico es excitable si puede ser perturbado desde el reposo hacia un estado excitado, independientemente de si regresa al reposo de forma espontánea. Hay que recalcar que perturbación indica cambiar a un estado distinto, sin cambiar el sistema, lo que implica no cambiar los parámetros. De otra forma, el sistema dinámico ya no es el mismo. Para estudiar más a fondo la excitabilidad desde esta perspectiva construiremos modelos continuos biofísicos de dimensión reducida y estudiaremos su geometría.

Es posible también observar transiciones entre estados de reposo y estados excitados como consecuencia de un cambio en los parámetros que definen la dinámica de la célula, lo que implica definir excitabilidad para familias de sistemas dinámicos. Estos casos, la excitabilidad estaría asociada a una bifurcación si la transición hacia un estado excitado se da por un cambio en el espacio de parámetros. Por ejemplo, una familia de sistemas dinámicos es excitable en codimensión 1, si al variar un parámetro p de un valor p_0 a un valor p_1 , el sistema pasa de un estado relajado a un estado excitado. De la misma forma, podemos decir que una familia de sistemas dinámicos es relajable, si la dinámica pasa de un estado excitado a un estado relajado al cambiar p . Por ejemplo, la excitación que resulta del cambio en a_F desde 0 a valores distintos de cero puede hacer que una célula muestre disparos repetidos (Figs. 3 y 4), como ocurre de manera típica en experimentos de fijación de voltaje. Es importante mencionar que la excitabilidad, per se, no necesariamente debería de estar asociada a bifurcaciones en familias de sistemas dinámicos, como sugiere el ejemplo de los fenotipos electrofisiológicos mencionado arriba.

La forma en que dicha relación se puede establecer la relación entre las estructuras de bifurcación en familias de sistemas dinámicos y la excitabilidad "alternativa" en neuronas, como fué definida en párrafos anteriores, será explicada de forma explícita con un modelo biofísico en los siguientes párrafos.

2. Modelo de biofísico de excitabilidad neuronal

Los potenciales de acción son producidos por el flujo transmembranal de iones, que genera corrientes, que a su vez cambian el potencial transmembranal. Dichas corrientes tienen distintas propiedades biofísicas que dependen de v y además, cambian v . Las contribuciones y las propiedades biofísicas de cada corriente pueden variar de neurona a neurona, lo que genera diversidad en las respuestas a estímulos idénticos y en los mecanismos que dan lugar a las transiciones reposo-excitación. Un ejemplo notable de lo anterior es que puede haber respuestas distintas a estímulos iguales en neuronas distintas dentro de una misma clase identificada de células como MN5 (Fig. 4).

Supongamos que sólo hay iones de K^+ y Na^+ , en concentraciones como las típicas para neuronas mamíferas. Supongamos además que los flujos transmembranales de K^+ y Na^+ son mediados por ATPasas de K^+ y Na^+ y por canales cuya apertura es dependiente de voltaje. Con base en datos experimentales y también en el comportamiento de modelos como el de Hodgkin and Huxley (1952), la activación de canales de Na^+ será representada por su estado estable como función del tiempo (Av-Ron et al., 1991; Rinzel, 1985), y por otro lado, tanto la activación de canales de K^+ y la inactivación de canales de Na^+ serán representadas por la misma variable, w (Av-Ron et al., 1991; Herrera-Valdez and Lega, 2011; Rinzel, 1985). Un modelo biofísico (ver apéndice A) de dimensión 2 que captura las hipótesis anteriores es

$$\partial_t v = a_F - I_{NaK} - I_{KD} - I_{NaT}, \quad (4)$$

$$\partial_t w = C_w(v) [w_\infty(v) - w] w, \quad (5)$$

donde a_F representa la amplitud de estímulo externo de corriente, con corrientes y funciones auxiliares para la apertura de

canales dadas por

$$I_{\text{NaK}} = a_{\text{NaK}} \sinh\left(\frac{v - v_{\text{NaK}}}{2v_T}\right), \quad (6)$$

$$I_{\text{KD}} = wa_{\text{KD}} \sinh\left(\frac{v - v_{\text{K}}}{2v_T}\right), \quad (7)$$

$$I_{\text{NaT}} = (1 - w)m_{\infty}(v)a_{\text{NaT}} \sinh\left(\frac{v - v_{\text{Na}}}{2v_T}\right), \quad (8)$$

$$x_{\infty}(v) = \frac{\exp\left(g_x \frac{v - v_x}{v_T}\right)}{1 + \exp\left(g_x \frac{v - v_x}{v_T}\right)}, \quad x \in \{m, w\}, \quad (9)$$

$$C_w(v) = r_w \left\{ \exp\left[g_w b_w \left(\frac{v - v_w}{v_T}\right)\right] + \exp\left[g_w (b_w - 1) \left(\frac{v - v_w}{v_T}\right)\right] \right\}, \quad (10)$$

donde $v_{\text{K}} \approx -90$ mV and $v_{\text{Na}} \approx 60$ mV representan los potenciales de Nernst del K^+ y del Na^+ . El potencial de reversa de la ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ es $v_{\text{NaK}} = v_{\text{ATP}} + 3v_{\text{Na}} - 2v_{\text{K}}$, con $v_{\text{ATP}} \approx -430$ mV asociado a la ruptura de ATP por hidrólisis. Los estados estables para la activación de canales de K^+ y de Na^+ (w y m respectivamente) es representado por w_{∞} y m_{∞} , que tienen forma sigmoideal creciente desde 0 hacia 1, como funciones de v . Los parámetros g_m y g_w controlan la tasa de cambio de m_{∞} , w_{∞} , y C_w con respecto a v , respectivamente. Las amplitudes $a_x \in \{\text{NaK}, \text{KD}, \text{NaT}\}$ de los distintos flujos transmembranales y del forzamiento a_F están normalizadas por la capacitancia de la membrana, y por tanto están en unidades de Amperes/Faradios. La forma de la ecuación (5) obedece a que la activación de canales de K^+ no inactivantes, o con inactivación lenta (e.g. Kd, o Shab), exhibe dinámica logística (Herrera-Valdez, 2014; Herrera-Valdez et al., 2013).

Es importante recalcar que la parte que representa a la dinámica intrínseca de las células en la ecuación (2) es ahora de forma explícita

$$f(v, w; p) = I_{\text{NaK}}(v; p) - I_{\text{KD}}(v, w; p) - I_{\text{NaT}}(v, w; p).$$

La corriente a_F es sólo un parámetro que utilizaremos como proxy para entender como se integra la información que proviene de otras neuronas, y el forzamiento del campo eléctrico al rededor de las células.

2.0.1. Parámetros importantes y dinámica

Las variaciones de los parámetros biofísicos en las corrientes ocurren en escalas de tiempo que por lo general son muy largas en comparación con los cambios en v . Sin embargo, para explorar como es que puede haber respuestas distintas a los mismos estímulos de corriente en neuronas de una misma clase, a continuación describiremos un como los fenotipos electrofisiológicos de una neurona pueden estudiarse variando la corriente externa de estimulación. Lo anterior responde a una hipótesis simple: la diversidad de respuestas se debe a que las contribuciones de las corrientes al cambio en el potencial transmembranal son distintas para cada neurona.

La familia de sistemas dinámicos definida por las ecuaciones (4)-(10) con a_F y $a_x \in \{\text{NaK}, \text{KD}, \text{NaT}\}$ como parámetros libres se puede estudiar fijando primero las corrientes transmembranales y usando a_F como parámetro de bifurcación para caracterizar perfiles electrofisiológicos en las respuestas a estímulos que modelen experimentos de fijación de corrientes.

2.1. Análisis preliminar

Examinemos ahora algunos aspectos básicos del modelo y después, los cambios que ocurren en los tipos y números de puntos fijos al variar el forzamiento a_F , con el fin de estudiar los perfiles de excitabilidad producidos por el modelo.

Primero, en ausencia de contribuciones de las corrientes de K^+ y Na^+ mediadas por canales y de forzamiento externo ($a_F = a_{\text{KD}} = a_{\text{NaT}} = 0$), con los otros parámetros del sistema fijos, la dinámica de v está dada por

$$\partial_t v = -a_{\text{NaK}} \sinh\left(\frac{v - v_{\text{NaK}}}{2v_T}\right), \quad (11)$$

de donde el sistema tiene como punto fijo $v_* = v_{\text{NaK}}$. Si calculamos la serie de Taylor del seno hiperbólico y la truncamos a primero orden, es fácil ver que

$$\partial_t v \approx -g_{\text{NaK}} (v - v_{\text{NaK}}), \quad (12)$$

donde $g_{\text{NaK}} = a_{\text{NaK}} / (2v_T)$ está en unidades de conductancia por unidad de área. Por tanto, el punto fijo es atractor, y se puede pensar en el potencial de reversa de la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ como un potencial de reposo al que la célula va en ausencia de otros flujos transmembranales. Es decir, en esta versión reducida del modelo, el potencial de reposo de la célula es $v_r = v_{\text{NaK}}$. Es importante notar, de paso, que la aproximación de primer orden de la fórmula genérica para corriente utilizada aquí, es el modelo de conductancia de [Hodgkin and Huxley \(1952\)](#). Algunas de las limitaciones del modelo de conductancia son discutidas en [\(Baranauskas and Martina, 2006\)](#) y en [\(Herrera-Valdez, 2014\)](#).

2.2. Excitación

Para definir el rango en el que el que $\partial_t v$ debe estar para reproducir de manera realista la dinámica de una célula excitable, y en particular de una neurona, es necesario ajustar la contribución de los canales de Na^+ , a_{NaT} , que escala directamente el máximo valor de $\partial_t v$ durante el incremento en el potencial de acción. Una forma fácil de observar lo anterior es re-escribir la ecuación para v con una factorización conveniente de la forma

$$\partial_t v = a_{\text{NaT}} \left[\frac{a_F}{a_{\text{NaT}}} - m_\infty(v)(1-w) \sinh\left(\frac{v - v_{\text{Na}}}{2v_T}\right) - w \frac{a_{\text{KD}}}{a_{\text{NaT}}} \sinh\left(\frac{v - v_K}{2v_T}\right) - \frac{a_{\text{NaK}}}{a_{\text{NaT}}} \sinh\left(\frac{v - v_{\text{NaK}}}{2v_T}\right) \right], \quad (13)$$

Como regla de aproximación, este máximo crecimiento puede estar entre 100 y 500 V/s para neuronas, entre 60 y 100 para células β en el páncreas, y en distintos intervalos como [3,10], [10,20], [20,40], [40,80] para distintos tipos de cardiocitos del nodo sinoatrial, el atrio, el nodo atrio-ventricular y las células de Purkinje, o los ventrículos, respectivamente. Una vez fija la contribución de los canales de Na^+ , lo siguiente es ajustar las contribuciones de los canales de K^+ y de la bomba de forma que, a partir de una condición inicial que resulta en disparo, el potencial transmembranal regrese al reposo (ajustando a_{KD}), y luego, ajustando la contribución de la bomba (a_{NaK}) para regular la facilidad con la que la corriente externa produce excitación. Por ejemplo, la dinámica para una interneurona local en el núcleo estriado muestra transiciones hacia disparos repetitivos con aproximadamente 50 pA en experimentos de fijación de voltaje (Fig. 5).

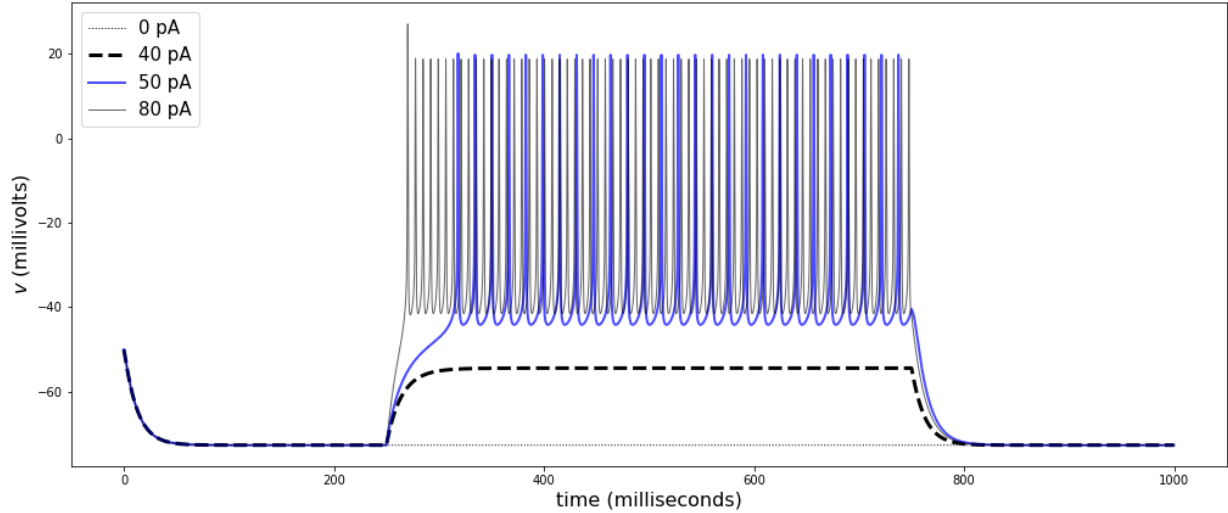


Figura 5: Dinámica de transición entre reposo y disparo repetitivo en un modelo para una interneurona de disparo rápido en el núcleo estriado con una rheobase de aproximadamente 50 pA.

La dinámica del sistema durante un potencial de acción muestra una sucesión de eventos que ilustran el análisis superficial sobre las variables y las escalas de tiempo hecho durante la discusión de excitabilidad clásica. La corriente de Na^+ comienza a crecer mucho antes que la corriente de K^+ , y alcanza su máximo antes de que comience a crecer la corriente de K^+ . Lo anterior está en línea con la idea de que w es una variable más lenta que v . De hecho, el curso temporal de la función inversa de w_∞ ,

$$w_\infty^{-1} = v_w + \frac{v_T}{g_w} \ln(1 - w_\infty)$$

es claramente más lento comparado con v (Fig. 6, paneles superiores, línea gris) La corriente de Na^+ contribuye casi con el

total del cambio positivo en v y la mayor contribución al máximo de cambio negativo en v proviene del flujo de K^+ hacia afuera de la célula. De hecho, la corriente de K^+ no comienza a crecer realmente hasta después de que la corriente de Na^+ alcanza su máximo y comienza a decrecer. La dinámica para la activación de canales de K^+ consiste en perseguir el estado estable $w_\infty(v)$. Es por eso que sólo después de que v creció, w comienza a crecer, pero con más lentitud hasta alcanzar un máximo, en el cual la corriente de K^+ alcanza su mayor amplitud y después comienza a decrecer. Mientras tanto, la corriente de Na^+ decrece hacia un mínimo local que coincide con el máximo de v , y luego de una reactivación transitoria, comienza a decrecer como consecuencia del decremento en v .

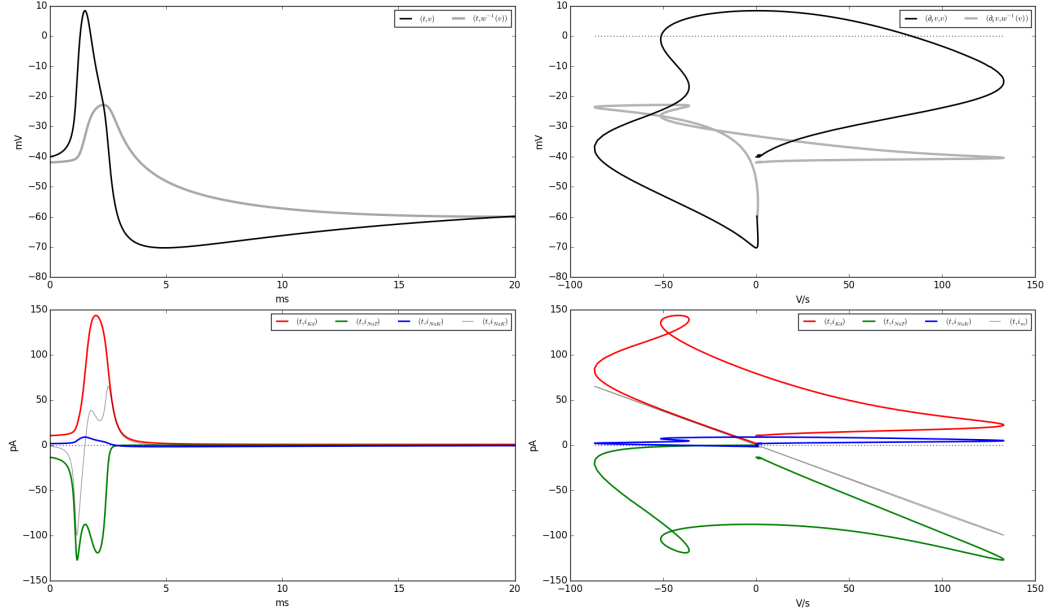


Figura 6: Ejemplo de la dinámica definida por las ecuaciones (4)-(10), fijando todos los parámetros para reproducir la dinámica en una neurona de disparo rápido en el estriado. *Paneles superiores.* El sistema produce un potencial de acción (panel superior izquierdo, línea negra) y se dirige hacia el estado de reposo. Los valores de v con respecto a $\partial_t v$ durante el potencial de acción se muestran en el panel superior derecho. La trayectoria descrita por la función inversa del estado estable de activación de canales de K^+ , w_∞^{-1} , es representada por la línea gris en los paneles superiores. La convergencia hacia el estado reposo se puede apreciar por la convergencia de las líneas negra y gris hacia el punto $(0, v_{NaK})$ en el panel superior derecho. El máximo crecimiento en v con respecto al tiempo en neuronas es de 100 V/s o más. *Paneles inferiores.* Relaciones entre las corrientes de Na^+ (verde), K^+ (rojo), de la bomba de Na-K (azul), y de la corriente total (gris) con respecto al tiempo (panel izquierdo). Contribuciones de las corrientes al cambio $\partial_t v$ (panel derecho).

2.3. Análisis de bifurcación con respecto a a_F y fenotipos electrofisiológicos

Ahora estudiemos la influencia que tiene a_F en la dinámica de v , dejando fijas la dinámica intrínseca de la neurona. Primero observemos que aumentar el valor de a_F hace que la coordenada v del punto fijo aumente. Para explicar por qué, consideremos las ceroclinas y la curva de puntos fijos asociadas al sistema. La ceroclina de v está dada por

$$w_{v0} = \frac{a_F - a_{NaK} \sinh\left(\frac{v - v_{NaK}}{2v_T}\right) - m_\infty(v) a_{NaT} \sinh\left(\frac{v - v_{Na}}{2v_T}\right)}{a_{KD} \sinh\left(\frac{v - v_K}{2v_T}\right) - m_\infty(v) a_{NaT} \sinh\left(\frac{v - v_{Na}}{2v_T}\right)} \quad (14)$$

cuya gráfica es similar a una función cúbica de v para $v \in (v_K, v_{Na})$ con coeficiente líder negativo que crece como función de a_F . La ceroclina de w es w_∞ , que es monótona y creciente como función de v . Como consecuencia, los puntos fijos satisfacen la ecuación

$$a_F = a_{NaK} \sinh\left(\frac{v - v_{NaK}}{2v_T}\right) + w_\infty(v) a_{KD} \sinh\left(\frac{v - v_K}{2v_T}\right) + (1 - w_\infty(v)) m_\infty(v) a_{NaT} \sinh\left(\frac{v - v_{Na}}{2v_T}\right). \quad (15)$$

Es importante notar que la ecuación (15) muestra a a_F como función de v . Esto es porque la ceroclina de w es función de v , y la sustitución de w_∞ por w en la ceroclina de v hace que todas las corrientes se vuelvan función de v . Como puede haber

más de un punto fijo para $a_F = 0$, el potencial de reposo un valor de v que satisfaga la ecuación (15) con $a_F = 0$, y tal que el estado asociado $(v_r, w_\infty(v_r))$ sea atractor.

Una vez calculados los puntos fijos, es posible determinar el tipo de cada punto fijo y describir si es asintóticamente atractor o no. Para ello, es necesario calcular los valores propios de la matriz Jacobiana del sistema, evaluada en cada punto fijo (v_*, w_*) a caracterizar. En este tipo de sistemas, lo más fácil es obtener a_F de la ecuación (15) para un rango de v , luego sustituir las tripletas $(v, w_\infty(v), a_F)$ que resultan de ese proceso en la matriz Jacobiana, y construir un diagrama de bifurcación (Fig. 7). En esencia, el diagrama de bifurcación es la gráfica de a_F dada por la ecuación (15), pero incluyendo marcas distintas para cada punto según su tipo y su estabilidad.

La distinción entre nodos y focos es muy importante para la integración de corrientes sinápticas en una neurona, porque las oscilaciones hacia el potencial de reposo pueden amplificar pulsos hiperpolarizantes (que causan decremento en v) y provocar disparos. Esto lleva a la idea de que si el punto de reposo es un foco, entonces la dinámica de integración de corrientes en la neurona puede exhibir *resonancia* (Izhikevich, 2007). La dinámica oscilatoria explica una forma de integración de corrientes sinápticas en la que no importa tanto si las perturbaciones a la membrana son grandes (concepto todavía prevalente en libros de texto, sobre todo de neurobiología (Kandel et al., 2000)), sino los tiempos en los que lleguen las perturbaciones. Sin embargo, no hay distinción topológica entre nodos y focos, lo que constituye una razón potencial para explicar por qué en la literatura no hay muchos artículos que enfaticen la diferencia entre la convergencia oscilatoria y la convergencia exponencial hacia el reposo en el contexto de integración de corrientes sinápticas en neuronas. Por ejemplo, los puntos fijos que son nodos atractores son tales que el curso temporal de v hacia el reposo tiene una convergencia exponencial hacia el reposo sin oscilaciones. En cambio, los puntos fijos que son focos atractores son tales que el regreso de v hacia el reposo es con oscilaciones que se atenúan. Las oscilaciones al rededor de focos permiten que haya excitación a partir de inhibición, que se llaman rebote postinhibitorio (Bennett, 1966; Kandel and Spencer, 1961; Perkel and Mulloney, 1974; Strumwasser and Rosenthal, 1960).

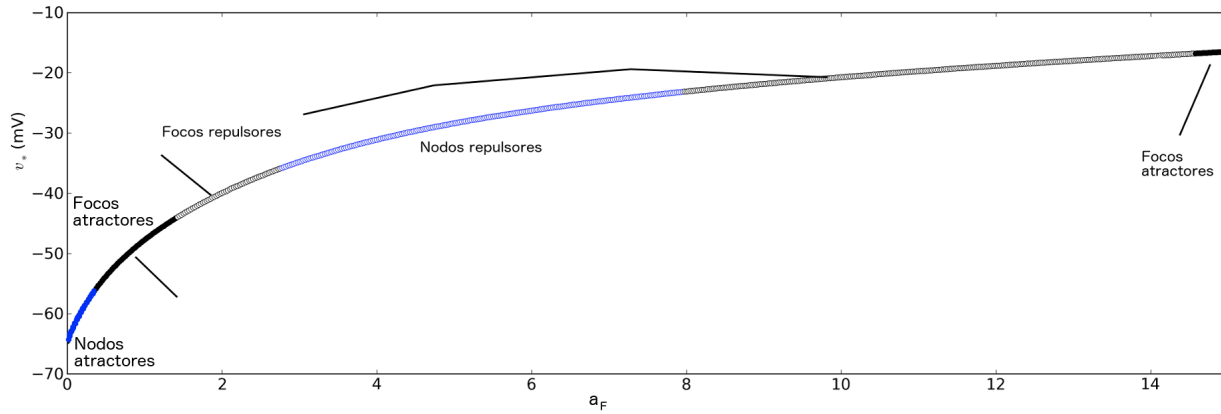


Figura 7: Diagrama de bifurcación con comportamiento monótono como función de v_* en un modelo de neurona motora MN5 (ver detalles en Herrera-Valdez et al., 2013). Las regiones del diagrama donde el comportamiento pasa de reposo a disparos sostenidos comienzan cerca de la bifurcación de Hopf que marca el cambio entre focos atractores y focos repulsivos. Nodos atractores (azul relleno) o repulsivos (azul vacío), o focos atractores (negro relleno) o repulsivos (negro vacío).

La distinción entre nodos y focos desde el punto de vista fisiológico es importantísima para distinguir regímenes de agregación de estímulos y regímenes de resonancia. Las trayectorias de un sistema dinámico alrededor de un nodo atractor (convergencia en espiral) son cualitativamente distintas a las de un nodo atractor (convergencia exponencial). El diagrama de bifurcación de la Fig. 7 muestra como la misma neurona puede comportarse de formas muy distintas que son distinguibles tomando en cuenta la sucesión de bifurcaciones de puntos fijos. En resumen, entre más corriente de entrada reciba una neurona, más posible es ver una transición entre agregación y resonancia (de nodos a focos, azul a negro en Fig. 7), y de resonancia a disparos repetitivos. La observación anterior no hubiera sido posible sin considerar que además de fijar la dinámica interna en las ecuaciones, había que tener una parte extrínseca, que este caso es representada el parámetro a_F dentro de un rango; es decir, sin modelar a la neurona con una familia de sistemas dinámicos.

El diagrama de bifurcación puede cambiar de manera sustancial dependiendo de las contribuciones de los flujos

transmembranales. Por ejemplo, el diagrama de bifurcación pierde su monotonía como función de v_* si la contribución de los canales de K^+ disminuye. En este caso los diagramas comienzan a mostrar una región donde hay 3 puntos fijos, con puntos silla flanqueados por nodos o focos (Fig. 8). Una forma fácil observar esto es variando la fracción a_{KD}/a_{NaT} de 1 a 5 en las ecuaciones (4)-(10) (Herrera-Valdez, 2012; Herrera-Valdez et al., 2013).

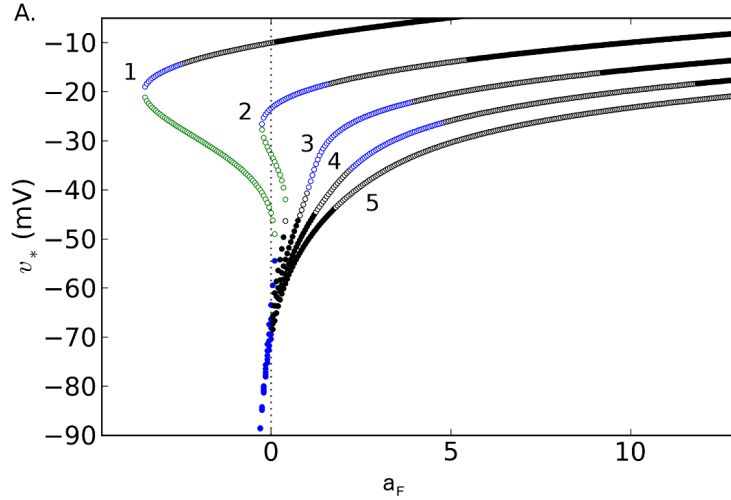


Figura 8: Distintas sucesiones de bifurcaciones para distintos niveles del cociente entre el número de canales de K^+ relativo al número de canales de Na^+ , $a_{KD}/a_{NaT} \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$ (ver detalles en Herrera-Valdez et al., 2013). Nodos atractores (azul relleno), repulsores (azul vacío) o sillas (verdes vacíos), o focos atractores (negro relleno) o repulsores (negro vacío).

A partir de estos diagramas es obvio que para cada combinación de a_{KD}/a_{NaT} , hay una sucesión de bifurcaciones como función de a_F . Estas bifurcaciones incluyen estadios excitables en los que el punto fijo es atractor (estado de reposo), pero la neurona puede disparar, o otros estados en los que el disparo es repetitivo. Entonces, la familia de sistemas dinámicos definida por las ecuaciones (4)-(10) para un rango de a_F con todos los demás parámetros fijos muestra distintas excitabilidades que pueden incluir el caso biestable discutido al principio de esta revisión. Como regla, a más canales de K^+ (suponiendo fijos los de Na^+), menos posibilidades de observar bifurcaciones silla-nodo, y más de observar bifurcaciones de Andronov-Hopf cerca de las transiciones hacia el disparo repetitivo.

2.3.1. Dinámica de transición al rededor de nodos y focos en respuesta a fijación de corriente

Para observar las transiciones entre distintos estados como función de a_F como ocurren en experimentos de fijación de corriente, pero poniendo atención en los cambios entre tipos de puntos fijos y su estabilidad, analicemos simulaciones en las que sistemáticamente variamos el cociente $a_K = a_{KD}/a_{NaT}$. Enfoquemos la discusión al rededor de ejemplos de distintos tipos de transiciones hacia el disparo repetitivo como ocurren en experimentos de fijación de corriente (suponiendo que la resolución máxima de estimulación es de 1 pA, que es un límite práctico al hacer experimentos después de tomar en cuenta factores como el ruido experimental). En los análisis que siguen, los estados del modelo se mostrarán como (w, v) para poder establecer relaciones directas entre los estados y los cursos temporales de v .

La distinción entre los diagramas de bifurcación con respecto a si la curva de puntos fijos es monótona con respecto a v , o no, es importante porque desenmascara una distinción entre las sucesiones de bifurcaciones observables para el modelo como función de a_F .

Para comenzar, notemos que el potencial de reposo está asociado al punto fijo con menor valor de v . Si $a_F = 0$, entonces todos los puntos fijos son nodos atractores (Fig. 8), lo que implica que su dinámica al regresar hacia el reposo no tiene oscilaciones.

Tomemos en cuenta la dinámica de transición hacia disparos repetitivos en MN5 (ver datos en Fig. 4). Las simulaciones en de la Fig. 9 muestran dos experimentos de fijación de corriente de amplitud I_S con $a_F = I_S/C_m$, donde I_S va desde 0 hasta un valor I_0 que está a 1 pA o menos de observar una transición hacia ciclos límite, o hasta un valor $I_1 = I_0 + 1$ que corresponde con trayectorias en ciclos límite. El tipo de transición dependerá del valor de a_K (balance de canales). Los planos fase asociados a la inyección de 0 pA de corriente muestran posibles configuraciones en las que los puntos fijos del sistema pueden aparecer, incluyendo sus tipos. Los nodos son círculos azules, los nodos-silla verdes, los focos negros. Si los puntos son atractores el círculo es relleno, si no, blanco. Recordemos que el potencial de reposo para 0 pA de corriente

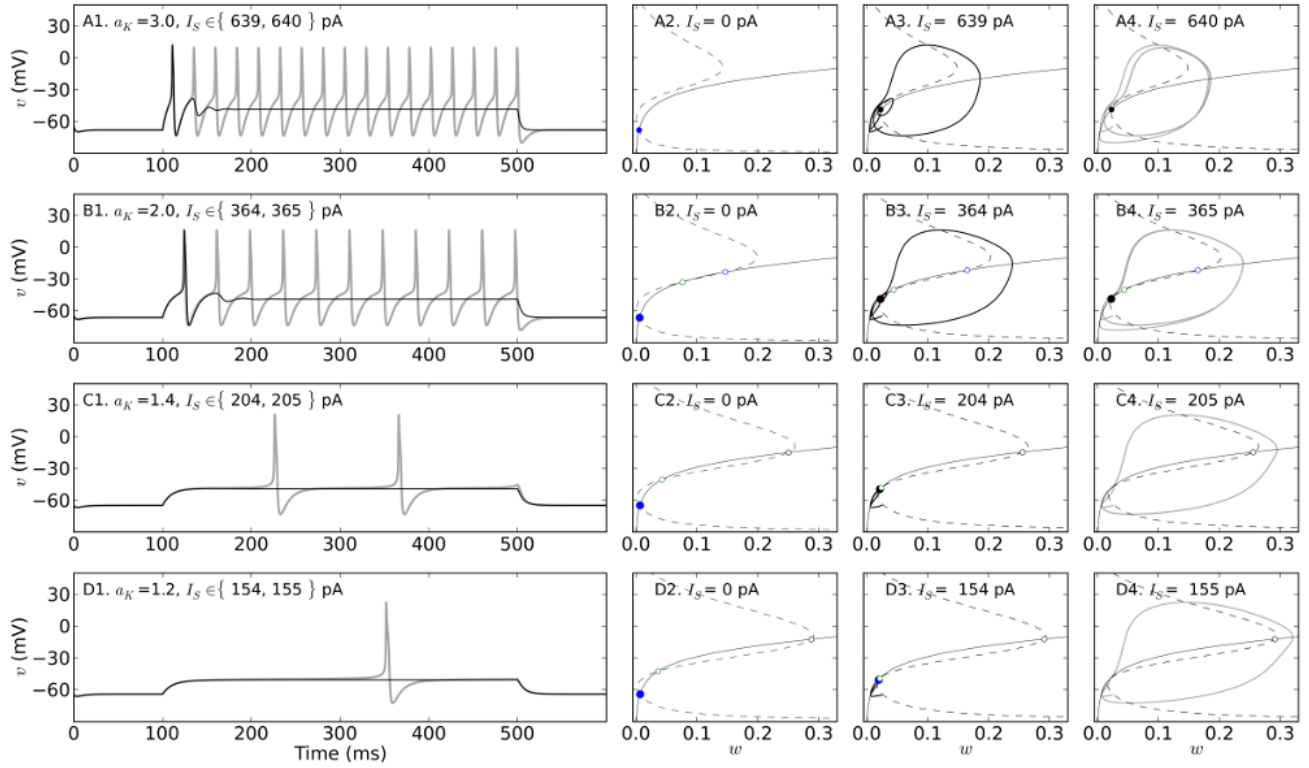


Figura 9: Transiciones hacia estados excitados con estimulación en fijación de corriente $I_S = a_F \cdot C_m$ tomando en cuenta contribuciones de la corriente de K^+ cada vez más pequeñas en un modelo de neurona motora MN5 (ver detalles en [Herrera-Valdez et al., 2013](#)). Primera columna (A1,B1,C1,D1): (t, v) en respuesta a estímulos de corriente antes (línea negra) y después (línea gris) de la transición a disparo repetitivo con 1 pA de diferencia en la estimulación. Segunda columna (A2,B2,C2,D2): Plano fase (w, v) con $I_S = 0$. Tercera columna (A3,B3,C3,D3): Plano fase (w, v) con I_S a menos de 1 pA de la aparición del ciclo límite. Cuarta columna (A4,B4,C4,D4): Plano fase (w, v) con I_S justo después la aparición del ciclo límite. Note que los valores de la corriente necesaria para ver la transición al disparo repetitivo son menores si a_K decrece. Los valores de $a_K = a_{KD}/a_{NaT}$ fueron tomados del conjunto $\{3, 2, 1.4, 1.2\}$.

corresponde con el punto fijo atractor del sistema, y que cuando la corriente cambia a $I_S \neq 0$, el sistema cambia y tiene como condición inicial el último estado del sistema con $I_S = 0$ (antes del cambio).

Es importante recalcar que cuando hay un cambio instantáneo en la amplitud de la corriente, las condiciones extrínsecas del sistema cambian, sin cambiar sus mecanismos de transporte transmembranal. Es decir, el sistema si cambia, sin cambiar la dinámica interna de la neurona representada por la función f en (2)-(3).

2.3.2. Transición via aparición de ciclo límite (biestabilidad con un punto fijo)

Las transiciones hacia el disparo repetitivo bajo fijación de corriente en sistemas biestables ocurren comúnmente porque al aumentar a_F , se induce una bifurcación en la que aparece un ciclo límite, que en la literatura en inglés es llamada Fold limit cycle bifurcation (FLC) ([Guckenheimer and Holmes, 1983](#)), que ocurre sin que desaparezca el punto de reposo (Fig. 9A1-A4). Los planos fase asociados a dicha transición (Fig. 9A2-A4) muestran como para $I_S = 639$ pA el único atractor del sistema es un foco atractor, lo que explica la trayectoria de disparo que regresa oscilando hacia el reposo (línea negra). Cuando $I_S = 640$ pA, el sistema es biestable, con un foco atractor (como fue el caso para $I_S = 639$ pA) y un ciclo límite también atractor asociado a disparos repetidos. En este tipo de experimento, la condición inicial del nuevo sistema corresponde con el potencial de reposo para 0 pA de estimulación, que está en la cuenca de atracción del ciclo límite. Por eso, el sistema dinámico con $I_S = 640$ muestra disparos repetitivos sin que el punto fijo desaparezca, o pierda su atractividad. Esta transición de muestra los dos tipos de excitabilidad discutidas anteriormente, la clásica y la alternativa, para valores muy cercanos de I_S .

La tasa de disparo que corresponde con la transición va de cero a un valor de más de 30 Hz, que es típicamente clasificada

como una transición discontinua de tipo II (Fitz-Hugh, 1960; Hodgkin and Huxley, 1952), llamada también excitabilidad de tipo II por autores como Rinzel and Ermentrout (1989) e Izhikevich (2007). El mecanismo propuesto en libros de texto como el de (ver por ejemplo Izhikevich, 2007) en un intento por establecer clasificaciones simples de transiciones entre estados de reposo y estados excitados, es una bifurcación de AH subcrítica. Es importante notar que una vez que el ciclo límite ha aparecido (FLC), valores mayores de a_F provocan una bifurcación de Andronov-Hopf (AH) subcrítica, en la cual el punto fijo pierde su atractividad.

2.3.3. Transición via aparición de ciclo límite (biestabilidad con 3 puntos fijos)

La biestabilidad también puede ocurrir via una bifurcación FLC que preserva tres puntos fijos, y tal que el punto fijo asociado al potencial de reposo es, otra vez, un foco estable (Fig. 9B1-B4). Los tres puntos fijos son un foco atractor, y dos nodos, uno silla y el otro repulsor, consecuencia de la población de canales de K^+ es mas pequeña en relación a los de Na^+ en comparación con el caso anterior ($a_K = 2$). En este caso la curva de puntos fijos no es monótona como función de v . La transición ocurre de manera similar a la descrita para un sólo punto fijo, con un sólo potencial de acción cuando $I_S = 364$ pA, y con disparos repetidos para $I_S = 365$ pA. Es decir, el estado (w_r, v_r) que corresponde con el potencial de reposo de la neurona es parte del conjunto de estados que causan potenciales de acción que regresan oscilando a un estado de relajación (foco atractor) cuando la corriente de estimulación es $I_S = 364$ pA. En cambio, si $I_S = 365$ pA, entonces el sistema es biestable y $(w_\infty(v_r), v_r)$ es parte de la cuenca de atracción del ciclo límite.

Esta transición también tipo II, y exhibe una relación discontinua entre tasa de disparo y corriente de estímulo. El mecanismo propuesto en el texto de Izhikevich para este caso es una bifurcación silla nodo (otra vez, incorrecto), ya que dicha bifurcación ocurre, pero para valores de a_F mayores a los que corresponden a la bifurcación FLC en la que empiezan los disparos repetidos.

2.3.4. Transición via monoestabilidad con 3 puntos fijos

La transición de reposo a disparos repetidos en fijación de voltaje también puede ocurrir en sistemas monoestables (Fig. 9, filas C y D). Por ejemplo, cuando la contribución de los canales de K^+ relativa a los de Na^+ es $a_K = 1.4$ en el modelo de MN5, el sistema tiene tres puntos fijos cuando $I_S = 0$ (nodo atractor, nodo-silla y foco repulsor) para corrientes de estimulación entre 0 y 205 pA (Fig. 9, C1-C4). Sin embargo, el estado de reposo (w_r, v_r) constituye una condición inicial en la que el sistema no dispara dentro de los primeros 500 milisegundos si $I_S = 204$ pA (Fig. 9, C1). En esta condición sigue habiendo tres puntos fijos, en este caso un foco atractor, un nodo silla muy cercano al foco atractor, y un foco repulsor (Fig. 9, C3). Al cambiar a $I_S = 205$ pA, el sistema dispara de forma repetida después de un retraso significativo, mientras que el foco estable ha desaparecido al juntarse el punto silla, dejando al ciclo límite como único atractor (Fig. 9, C1, C4). El retraso se debe a que al juntarse los puntos fijos que desaparecen con la bifurcación, dejan una región en la que el campo vectorial está orientado de forma que preserve la forma de las trayectorias cuando los puntos fijos todavía no desaparecían. En este caso el comportamiento del sistema sugiere que hubo una bifurcación foco-silla (en analogía con las bifurcaciones silla nodo).

En este caso la transición de reposo al régimen de disparo es de tipo I, que en teoría describe una relación continua entre la tasa de disparo y la corriente de entrada. El mecanismo descrito para estas transiciones en libros como el de Izhikevich (2007) e mediante bifurcaciones silla-nodo, que involucran a nodos asintóticamente estables juntandose con nodos silla. En este caso, es posible que la falla en la clasificación se pueda explicar por la falta de costumbre en distinguir focos de nodos en los análisis de bifurcación.

El retraso para ver el primer pulso después de la transición puede alargarse casi de forma arbitraria. Una forma es disminuir la contribución de canales de K^+ en la membrana de forma que el sistema siga siendo excitable (Fig. 9D). Por ejemplo, en el modelo de MN5 con $a_K = 1.2$, hay tres puntos fijos (nodo atractor, nodo-silla y foco repulsor) para $I_S \in [0, 154]$ pA, y sólo foco repulsor junto con un ciclo límite atractor para $I_S = 155$ pA. En este caso el incremento en I_S no cambia el nodo atractor por foco, pero se preserva la transición hacia el estado continuamente excitado via una bifurcación silla-nodo, en línea con lo propuesto en textos y artículos mencionados anteriormente.

En general, las transiciones hacia regímenes de disparo repetido sin retrasos con respecto al primer disparo (Fig. 9A1-B1) requieren de más canales de K^+ en comparación a las transiciones en las que hay retrasos (Fig. 9C1-D1). Las transiciones sin retraso se pueden pensar como regímenes de resonancia en los que importa más cuando ocurrió una entrada de corriente,

y no cuando. Las transiciones con retraso están asociadas a regímenes en los que los potenciales de acción se producen sólo si los estímulos causan cambios en v que eventualmente se agreguen lo suficiente y de manera positiva (incremento en v).

3. Excitabilidad en la integración sináptica

El análisis anterior deja ver muy claramente que cada neurona puede exhibir distintos tipos de excitabilidad. En esta sección comparamos los efectos de la invasión sináptica en modelos con distintas excitabilidades que pudieran representar a la misma neurona en distintos contextos.

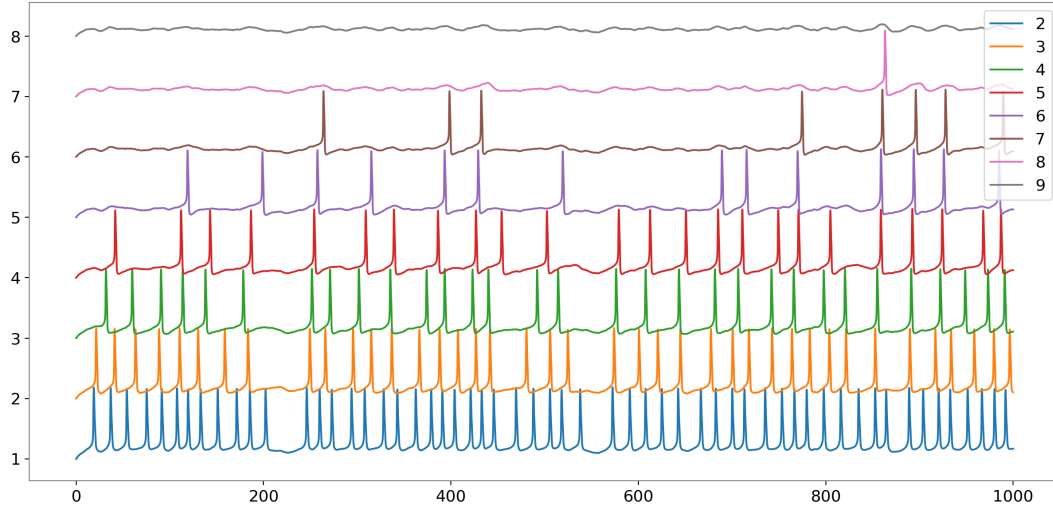


Figura 10: Dinámica de disparo en sistemas con distintos valores de $a_K = a_{KD}/a_{NaT} \in \{2, 3, \dots, 8\}$ (de menos a más canales de potasio con respecto a los canales de sodio) con tasa de activación de los canales de potasio $r_w = 1$ /ms, en respuesta a corrientes sinápticas en los que el curso temporal de activación es idéntico.

Para modelar la entrada de corriente sináptica la función f fue modificada añadiendo tres corrientes que modelan la activación de sinápsis glutamatérgicas mediadas por receptores AMPA, sinápsis GABAérgicas con receptores GABA-A, y una corriente que simula el potencial de campo local. Explícitamente,

$$\partial_t v = a_F(t) - I_{AMPA}(t, v; p) - I_{GabaA}(t, v; p) - I_{NaK}(v; p) - I_{KD}(v, w; p) - I_{NaT}(v, w; p) \quad (16)$$

donde

$$I_j = a_j(t) \sinh\left(\frac{v - v_j}{2v_T}\right), \quad j \in \{AMPA, GabaA\} \quad (17)$$

con la amplitud para cada corriente sináptica y para el potencial de campo local están dadas por la ecuación de Langevin (Gillespie, 1996a,b) para el proceso Ornstein-Uhlenbeck

$$\bar{a}_l(t + \delta) = \bar{a}_l(t) \left(1 - \frac{\delta}{\tau_l}\right) + \hat{a}_l \delta + \sqrt{d_l \delta} \eta_l(t), \quad l \in \{AMPA, GabaA, F\}, \quad (18)$$

donde $\eta_l(t)$ es un proceso de ruido blanco independiente con media cero y desviación estándar 1. La media del proceso es \hat{a}_l (término de deriva) y la varianza es $\sigma_l^2 = d_l \tau_l / 2$, lo que significa que d_l se puede aproximar si está disponible una estimación de la varianza de la corriente I_l (Rudolph et al., 2004). Esto es posible en rebanadas registrando células en modo *patch-clamp*.

Supongamos que la contribución de las corrientes de sodio y de la ATPasa de $Na^+ - K^+$ son idénticas, pero la contribución

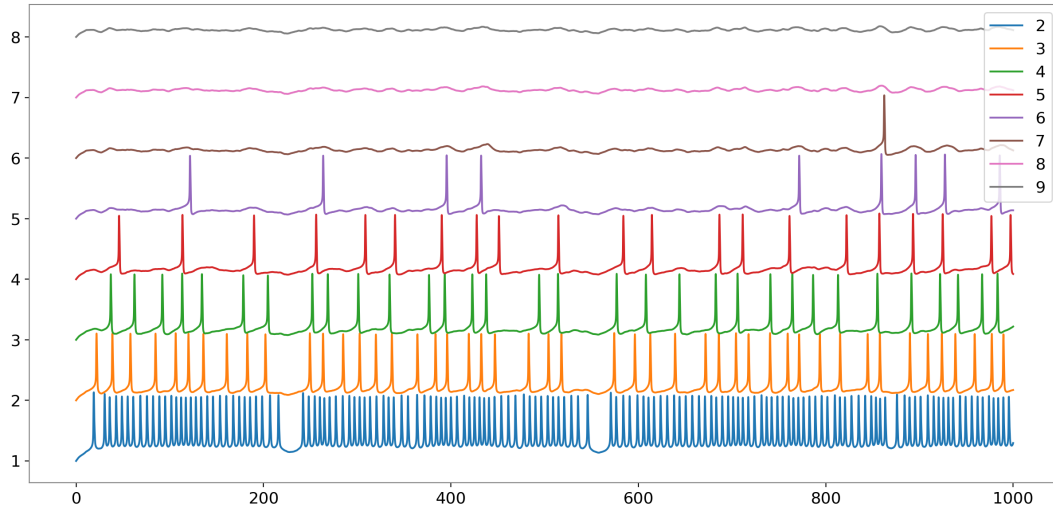


Figura 11: Dinámica de disparo en sistemas con distintos valores de $a_K = a_{KD}/a_{NaT} \in \{2, 3, \dots, 8\}$ con tasa de activación de los canales de potasio $r_w = 1.5/\text{ms}$ (B), en respuesta a corrientes sinápticas en los que el curso temporal de activación es idéntico.

de la corriente de potasio aumenta, lo que resulta en excitabilidades diferentes y patrones de disparo también distintos en respuesta a la misma estimulación sináptica (Fig. 10). Para valores de a_K cercanos a 2 los disparos son casi periódicos, y para valores cercanos a 9 ya casi no hay disparos.

Si la tasa de activación de los canales de potasio también cambia (Fig. 11), lo que podría pasar con modulación o inclusive con cambios en la temperatura, los patrones de excitabilidad cambian completamente, aunque el curso temporal de la activación de las sinápsis sea idéntico. Los disparos para $a_K = 2$ ocurren a una tasa much más rápida que para el caso en que $r_w = 1$. Al aumentar el número de canales en la membrana la excitabilidad baja nuevamente, pero esta vez los disparos repetidos desaparecen cuando la proporción $a_K \approx 8$.

A. Fundamentos biofísicos de transporte transmembranal de iones

Considere un espacio $\mathbb{S} \subset \mathbb{R}^3$ que contiene una membrana celular con poros que pueden estar abiertos o cerrados en distintos momentos. Dichos poros forman un dominio transmembranal que en unión con la membrana, son el complemento de dos dominios disjuntos \mathbb{S}_0 y \mathbb{S}_1 , a los que llamaremos extra, e intracelular, respectivamente. Suponga además que los dominios \mathbb{S}_0 y \mathbb{S}_1 están unidos de forma continua en aquellos lugares donde haya poros transmembranales. El potencial eléctrico al rededor de la membrana (mV) se puede pensar como una función $U : \mathbb{R} \times \mathbb{S} \rightarrow \mathbb{R} : (t, \mathbf{x}) \mapsto U(t, \mathbf{x})$, donde t representa tiempo. Sea U_i la restricción de U al dominio \mathbb{S}_i , $i \in \{0, 1\}$. Suponiendo que U_i es constante para $i \in \{0, 1\}$, definimos el potencial transmembranal como

$$v = U_1 - U_0, \quad (19)$$

tomando el compartimiento extracelular como referencia.

Los flujos transmembranales de iones ocurren porque para cada tipo de ión hay un gradiente electroquímico que hace que una dirección de movimiento transmembranal sea termodinámicamente favorable, y desfavorece movimiento en la dirección opuesta. Por ejemplo, los gradientes electroquímicos típicos para iones de sodio, calcio, y cloro apuntan hacia dentro en las células animales, y hacia fuera en el caso del potasio. Como consecuencia, para la mayor parte de las células excitables, un potencial de acción comienza con la entrada de cationes como sodio y calcio (o salida de aniones como el cloro), lo que incrementa el potencial transmembranal, provocando a su vez un incremento en la salida de cationes como el potasio, lo cual contribuye a disminuir el potencial transmembranal.

A.1. Mecanismos de transporte transmembranal

El flujo transmembranal provocado por transporte simultáneo de moléculas de m tipos distintos a travez de la membrana se puede describir como

$$\begin{aligned} \varphi = & r \left[\prod_{s=1}^m \left(\frac{[s]_1}{[s]_0} \right)^{bn_s(d_s - c_s)} \exp \left(b \frac{\eta v - \delta_{\text{Ext}} v_{\text{Ext}}}{v_T} \right) \right. \\ & \left. - \prod_{s=1}^m \left(\frac{[s]_1}{[s]_0} \right)^{(b-1)n_s(d_s - c_s)} \exp \left((b-1) \frac{\eta v - \delta_{\text{Ext}} v_{\text{Ext}}}{v_T} \right) \right]. \end{aligned} \quad (20)$$

con

$$\eta = \sum_{s=1}^m n_s z_s (c_s - d_s), \quad v_o = \delta_{\text{Ext}} v_{\text{Ext}} + \sum_{s=1}^m n_s z_s (c_s - d_s) v_s. \quad (21)$$

donde c_s, d_s, z_s , y $[s]_i$, son los compartimientos de salida y llegada de la molécula s , la valencia, y la concentración en el compartimiento i , $i \in \{0, 1\}$, respectivamente. El término $\delta_{\text{Ext}} v_{\text{Ext}}$ representa una fuente de energía independiente de las moléculas transportadas que puede ser, entre otras, la hidrólisis de ATP, o la conversión de fotones. El parámetro b representa un sesgo del transporte en el que la dirección de cada molécula s va desde c_s a d_s .

Cuando el transporte es electrogénico, la corriente transmembranal se puede re-escribir como

$$i = \eta q \varphi = \eta q r \left\{ \exp \left[b \left(\frac{\eta v - v_o}{v_T} \right) \right] - \exp \left[(b-1) \left(\frac{\eta v - v_o}{v_T} \right) \right] \right\}, \quad (22)$$

En el caso de corrientes no rectificantes ($b = 1/2$) la expresión (22) se simplifica a

$$i = 2\eta q r \sinh \left(\frac{\eta v - v_o}{2v_T} \right), \quad (23)$$

Los detalles de la derivación se pueden encontrar en (Herrera-Valdez, 2015).

Cuadro 1: Energía libre de Gibbs asociada al transporte transmembranal mediado por distintos mecanismos de transporte pasivo y activo.

Pump or channel	Ion (s)	n_s	c_s	d_s	$c_s - d_s$	$\Delta G_s = qn_s(c_s - d_s) \left[v_T \log \left(\frac{[s]_0}{[s]_1} \right) - z_s v \right]$	η	v_o	$\alpha/\beta = \exp \left(-\frac{\Delta G}{kT} \right)$
Cl ⁻ channel	Cl ⁻	1	0	1	-1	$\Delta G_{Cl} = q(v_{Cl} - v)$	1	v_{Cl}	$\left(\frac{[Cl]_1}{[Cl]_0} \right) \exp \left(\frac{v}{v_T} \right)$
K ⁺ channel	K ⁺	1	1	0	1	$\Delta G_K = q(v_K - v)$	1	v_K	$\left(\frac{[K]_1}{[K]_0} \right) \exp \left(\frac{v}{v_T} \right)$
Na ⁺ channel	Na ⁺	1	0	1	-1	$\Delta G_{Na} = -q(v_{Na} - v)$	-1	$-v_{Na}$	$\left(\frac{[Na]_0}{[Na]_1} \right) \exp \left(-\frac{v}{v_T} \right)$
Ca ²⁺ channel	Ca ²⁺	1	0	1	-1	$\Delta G_{Ca} = -2q(v_{Ca} - v)$	-2	$-2v_{Ca}$	$\left(\frac{[Ca]_0}{[Ca]_1} \right) \exp \left(-2\frac{v}{v_T} \right)$
Na ⁺ -K ⁺ ATPase	Na ⁺ K ⁺	3 2	1 0	0 1	1 -1	$\Delta G_{Na} = 3q(v_{Na} - v)$ $\Delta G_K = -2q(v_K - v)$	1	$v_{ATP} + 3v_{Na} - 2v_K$	$\left(\frac{[Na]_1}{[Na]_0} \right)^3 \left(\frac{[K]_0}{[K]_1} \right)^2 \exp \left(\frac{v - v_{ATP}}{v_T} \right)$
Ca ²⁺ ATPase	Ca ²⁺	1	1	0	1	$\Delta G_{Ca} = 2q(v_{Ca} - v)$	2	$v_{ATP} + 2v_{Ca}$	$\left(\frac{[Ca]_1}{[Ca]_0} \right) \exp \left(\frac{2v - v_{ATP}}{v_T} \right)$
H ⁺ ATPase	H ⁺	1	1	0	1	$\Delta G_H = q(v_H - v)$	1	$v_{ATP} + v_H$	$\left(\frac{[H]_1}{[H]_0} \right) \exp \left(\frac{v - v_{ATP}}{v_T} \right)$
Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger	Na ⁺ Ca ²⁺	3 1	0 1	1 0	-1 1	$\Delta G_{Na} = -3q(v_{Na} - v)$ $\Delta G_{Ca} = 2q(v_{Ca} - v)$	-1	$2v_{Ca} - 3v_{Na}$	$\left(\frac{[Na]_1}{[Na]_0} \right)^3 \left(\frac{[Ca]_0}{[Ca]_1} \right) \exp \left(-\frac{v}{v_T} \right)$

Ejemplos de distintas corrientes (poro abierto, apertura dependiente de ligando o voltaje):

$$\begin{aligned}
 i_K(v) &= 2qr_K \sinh \left(\frac{v - v_K}{2v_T} \right) \\
 i_{Na}(v) &= 2qr_{Na} \sinh \left(\frac{v - v_{Na}}{2v_T} \right) \\
 i_{Ca}(v) &= -2qr_{Ca} \sinh \left(2\frac{v_{Ca} - v}{2v_T} \right) = 2qr_{Na} \sinh \left(\frac{v - v_{Ca}}{v_T} \right) \\
 i_{NaK}(v) &= 2qr_{NaK} \sinh \left(\frac{v - v_{ATP} - 3v_{Na} + 2v_K}{2v_T} \right) \\
 i_{NaCa}(v) &= -2qr_{NaCa} \sinh \left(\frac{-3v_{Na} + 2v_{Ca} - v}{2v_T} \right) = 2qr_{NaCa} \sinh \left(\frac{v + 3v_{Na} - 2v_{Ca}}{2v_T} \right)
 \end{aligned}$$

A.1.1. Aproximaciones de orden menor y modelos de conductancia

El modelo genérico para corriente transmembranal (Herrera-Valdez, 2014) incorpora un número importante de aspectos biofísicos que los modelos de conductancia no pueden capturar. De hecho, los modelos termodinámicos de corriente transmembranal mencionados anteriormente se pueden aproximar, de forma lineal, con modelos de conductancia. Para verlo, observemos que

$$i = qr\eta \left(\frac{\eta v - v_o}{v_T} \right) \left[1 + \left(\frac{2s-1}{2} \right) \left(\frac{\eta v - v_o}{v_T} \right) + \left(\frac{3b^2 - 3b + 1}{3!} \right) \left(\frac{\eta v - v_o}{v_T} \right)^2 + \dots \right] \quad (24)$$

La aproximación de primer orden para la corriente i puede entonces re-escribirse como

$$i \approx g \left(v - \frac{v_o}{\eta} \right), \quad (25)$$

con $g = qr\eta^2/v_T$, que tiene unidades de nS/ μm^2 cuando qr está en pA/ μm^2 . La expresión (?) corresponde con el modelo de conductancia de (Hodgkin and Huxley, 1952).

Las limitaciones que conlleva cualquier aproximación lineal explican algunas deficiencias de los modelos de conductancia (Baranauskas and Martina, 2006; Herrera-Valdez, 2012).

A.2. Modelo de potencial transmembranal

Para comenzar, definamos un modelo biofísico de potencial transmembranal en un sistema formado por dos compartimientos, extracelular e intracelular, separados por la membrana de la célula. Suponiendo que las regiones vecinas a la membrana son isopotenciales, con potenciales eléctricos asociados U_e y U_i , respectivamente, entonces, el potencial transmembranal se define como $v = U_i - U_e$. Supongamos también conservación de carga total en el sistema. Esto es $c = Q_m + Q_T$, donde c es constante en el tiempo, Q_m es la carga alrededor de la membrana y Q_T es la carga transmembranal. La separación

entre los compartimientos extra e intracelular resulta en un desbalance de carga que depende del potencial transmembranal. La carga al rededor de la membrana se puede suponer proporcional a v , de forma que $Q_m = vC_m$, donde C_m es una constante de proporcionalidad en $\text{pF}/\mu\text{m}^2$ que por conveniencia llamaremos capacitancia de membrana. Los valores de las capacitancias de membrana en células excitables varían entre 0.7 y 1 $\text{pF}/\mu\text{m}^2$. El movimiento de carga alrededor y a través de la membrana se puede estudiar calculando el cambio en la carga del sistema con respecto al tiempo, lo que da lugar a una ecuación diferencial de la forma $C_m \partial_t v = -\partial_t Q_T$, donde ∂_t es el cambio con respecto al tiempo. El flujo transmembranal de carga se puede calcular y separar tomando en cuenta que hay distintos mecanismos de transporte transmembranal, $\partial_t Q_T$ se puede sustituir por el flujo transmembranal de iones, que a su vez puede derivarse con base en principios básicos de termodinámica. El potencial transmembranal puede entonces modelarse a partir de la ecuación

$$C_m \partial_t v = -I_T \quad (26)$$

donde I_T es el flujo de carga transmembranal, que puede modelarse como una suma de flujos, cada uno dependiente de un mecanismo de transporte transmembranal descritos con la fórmula genérica (22).

Referencias

- Rubin R Aliev and Alexander V Panfilov. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons & Fractals*, 7(3): 293–301, 1996.
- E. Av-Ron, H. Parnas, and L. A. Segel. A minimal biophysical model for an excitable and oscillatory neuron. *Biological Cybernetics*, 65(6):487–500, 1991.
- Evyatar Av-Ron, Hanna Parnas, and Lee A. Segel. A basic biophysical model for bursting neurons. *Biological Cybernetics*, 69:87–95, 1993.
- Gytis Baranauskas and Marco Martina. Sodium currents activate without a hodgekin and huxley-type delay in central mammalian neurons. *The Journal of Neuroscience*, 26(2):671–684, 2006. Kinetic models are used to try to describe the activation of Na channels so that the data is described better.
- MR Bennett. Rebound excitation of the smooth muscle cells of the guinea-pig taenia coli after stimulation of intramural inhibitory nerves. *The Journal of physiology*, 185(1):124–131, 1966.
- Teresa Ree Chay and Joel Keizer. Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic beta-cell. *Biophysical Journal*, 42(2):181–189, 1983.
- D. DiFrancesco and D. Noble. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 307:353–398, 1985.
- R. Fitz-Hugh. Thresholds and plateaus in the hodgekin-huxley nerve equations. *The Journal of general physiology*, 43(5):867, 1960.
- Richard FitzHugh. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. *Bulletin of Mathematical Biology*, 17(4):257–278, 1955.
- Daniel T Gillespie. Exact numerical simulation of the Ornstein-Uhlenbeck process and its integral. *Physical review E*, 54(2): 2084, 1996a.
- Daniel T Gillespie. The mathematics of brownian motion and johnson noise. *American Journal of Physics*, 64(3):225–239, 1996b.
- J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcations of vector fields*. Springer-Verlag, 1983. ISBN 0387908196.

- Marco Arieli Herrera-Valdez. Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities. *PLoS One*, 7(4): e34636, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0034636.
- Marco Arieli Herrera-Valdez. Geometry and nonlinear dynamics underlying electrophysiological phenotypes in biophysical models of membrane potential. *Dissertation. Ph.D. in Mathematics. University of Arizona*, 2014.
- Marco Arieli Herrera-Valdez. A unifying theory for physiological transmembrane transport derived from thermodynamic principles. *PeerJ PrePrints*, 2015.
- Marco Arieli Herrera-Valdez and Joceline Lega. Reduced models for the pacemaker dynamics of cardiac cells. *Journal of Theoretical Biology*, 270(1):164–176, 2011. doi: 10.1016/j.jtbi.2010.09.042.
- Marco Arieli Herrera-Valdez, Erin Christy McKiernan, Sandra Daniela Berger, Stephanie Ryglewski, Carsten Duch, and Sharon Crook. Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron. *Journal of Computational Neuroscience*, pages 1–19, 2013. doi: 10.1007/s10827-012-0416-6.
- A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- E.M. Izhikevich. Simple model of spiking neurons. *Neural Networks, IEEE Transactions on*, 14(6):1569–1572, 2003.
- Eugene Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience*. MIT, MIT Press, 55 Hayward Street, Cambridge MA 02142, 2007.
- Eugene M. Izhikevich. Which model to use for cortical spiking neurons. *Neural Networks, IEEE Transactions on*, 15(5): 1063–1070, 2004.
- ER Kandel and WA Spencer. Excitation and inhibition of single pyramidal cells during hippocampal seizure. *Experimental neurology*, 4(2):162–179, 1961.
- Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessell, Steven A Siegelbaum, A James Hudspeth, et al. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-hill New York, 2000.
- HR Karfunkel and FF Seelig. Excitable chemical reaction systems i. definition of excitability and simulation of model systems. *Journal of Mathematical Biology*, 2(2):123–132, 1975.
- C. Morris and H. Lecar. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical Journal*, 35:193–213, 1981.
- Donald H Perkel and Brian Mulloney. Motor pattern production in reciprocally inhibitory neurons exhibiting postinhibitory rebound. *Science*, 185(4146):181–183, 1974.
- Sandy Rihana, Jeremy Terrien, Guy Germain, and Catherine Marque. Mathematical modeling of electrical activity of uterine muscle cells. *Medical & biological engineering & computing*, 47(6):665–675, 2009.
- J. Rinzel. Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. In *Fed. Proc.* 44, volume 2944, 1985.
- J. Rinzel and G. B. Ermentrout. Analysis of neural excitability and oscillations, *Methods in neuronal modeling: From synapses to networks*, 1989.
- Michael Rudolph, Zuzanna Piwowska, Mathilde Badoual, Thierry Bal, and Alain Destexhe. A method to estimate synaptic conductances from membrane potential fluctuations. *Journal of neurophysiology*, 91(6):2884–2896, 2004.
- Sitabhra Sinha and Seshan Sridhar. *Patterns in excitable media: genesis, dynamics, and control*. CRC Press, 2014.
- Felix Strumwasser and Suzanne Rosenthal. Prolonged and patterned direct extracellular stimulation of single neurons. *American Journal of Physiology–Legacy Content*, 198(2):405–413, 1960.
- N. Toporikova, J. Tabak, M. E. Freeman, and R. Bertram. A-type K⁺ current can act as a trigger for bursting in the absence of a slow variable. *Neural computation*, 20(2):436–451, 2008.