

1. Fundamentos de neurociencia computacional

1.1. Introducción

Estas notas están basadas en el libro *Theoretical Neuroscience* de Dayan y Abbott. Esta obra, que se ha convertido en algo así como la biblia de la neurociencia computacional, no está traducida al castellano. Este es un humilde intento de democratizar al menos algunos elementos fundamentales de la neurociencia computacional.

La neurociencia computacional, más que una disciplina, es una perspectiva. Realizar experimentos es, en el mejor de los casos, costoso, y en el peor imposible. Es difícil controlar los parámetros involucrados en, digamos, un potencial de acción, a menos que el experimento tenga una dimensión minúscula. La perspectiva computacional pretende resolver este problema ofreciendo la posibilidad de simular las dinámicas neurales. Esto ofrece un control absoluto de los parámetros, lo cual resulta en una posibilidad de explorar dinámicas que, en la práctica, son imposibles de estudiar. El costo que se paga es el de la simplificación: todo modelo es, en última instancia, una más o menos piadosa mentira.

La neurociencia computacional no es simple: ecuaciones diferenciales, teoría de la probabilidad, electroestática y circuitos, biología celular y anatomía, todas forman parte de esta hermosa creación humana. Es difícil pedir a un estudiante que posea un dominio sobre todas estas áreas. Para nuestra fortuna, vivimos en un tiempo en que la información abunda, y cualquier laguna puede ser completada con un poco de dedicación y estudio. En este sentido, la neurociencia computacional es la vocación ideal para el raro, pero a mi criterio lindo tipo de personalidad que gusta de ser exigida y que aspira, como los renacentistas, a una vida intelectual amplia y completa.

1.2. Modelos fenomenológicos

Un modelo fenomenológico, o descriptivo, se enfoca en reproducir no dinámicas fisiológicas sino datos experimentales. Los mecanismos que subyacen a la generación de dichos datos se desprecian y se modela únicamente alguna parte observable del fenómeno de interés. El nivel de abstracción de estos modelos permite describir la dinámica funcional de un sistema o un proceso sin ahondar en su mecánica subyacente.

El modelo fenomenológico más universal en la neurociencia computacional es el de una serie de disparos, o *spike train* en inglés. La forma más elemental de estudiar una neurona es ignorar sus propiedades biofísicas y simplemente registrar en qué momentos la neurona se activa. En particular, es interesante determinar con qué frecuencia la neurona se activa ante uno u otro estímulo. Las activaciones, en este contexto, son una propiedad booleana: en un tiempo dado, la neurona está o no está activada, y no se considera ninguna otra propiedad de dicha activación (como su amplitud).

Existe una razón sencilla por la cual este tipo de modelos fenomenológicos es importante. Las activaciones neuronales, técnicamente denominadas potenciales de acción, son fenómenos estereotípicos. Entre dos potenciales de acción no existe una diferencia esencial más allá del tiempo en que ocurren. Por ende, cualquier mecanismo que subyace a la codificación neuronal debe tener que ver con la disposición de tales disparos en el tiempo. En este sentido, lo sincrónico y lo asincrónico son el lenguaje binario del cerebro.

Al modelar los tiempos en que una neurona se activa, el primer desafío es dar una descripción matemática adecuada del concepto de activación en el tiempo. Típicamente, esto se consigue con una *función de respuesta neuronal* (FRN) basada en la δ de Dirac. La δ de Dirac es la función que satisface

$$\delta(x) = \begin{cases} 0 & x \neq 0 \\ \infty & x = 0 \end{cases}, \quad \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x) dx = 1 \quad (1.1)$$

Si $\{t_1, \dots, t_n\}$ son los tiempos en los que ocurrió un pulso, definimos la FRN como:

$$\rho(t) := \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i) \quad (1.2)$$

donde asumimos que las variables temporales t, t_1, \dots, t_n están siempre en milisegundos. Notemos que $\delta(t - t_i)$ es simplemente el desplazamiento horizontal a derecha de $\delta(t)$. $\rho(t)$ es una sumatoria que «verifica» si en el tiempo t ha habido un disparo, satisfaciendo que si en el intervalo de tiempo $[t_1, t_2]$ han habido N disparos,

$$N = \int_{t_1}^{t_2} \rho(\tau) d\tau \quad (1.3)$$

Una propiedad que se sigue directamente de la definición de la δ de Dirac es que, para cualquier función $h(t)$ con un comportamiento adecuado, tenemos:

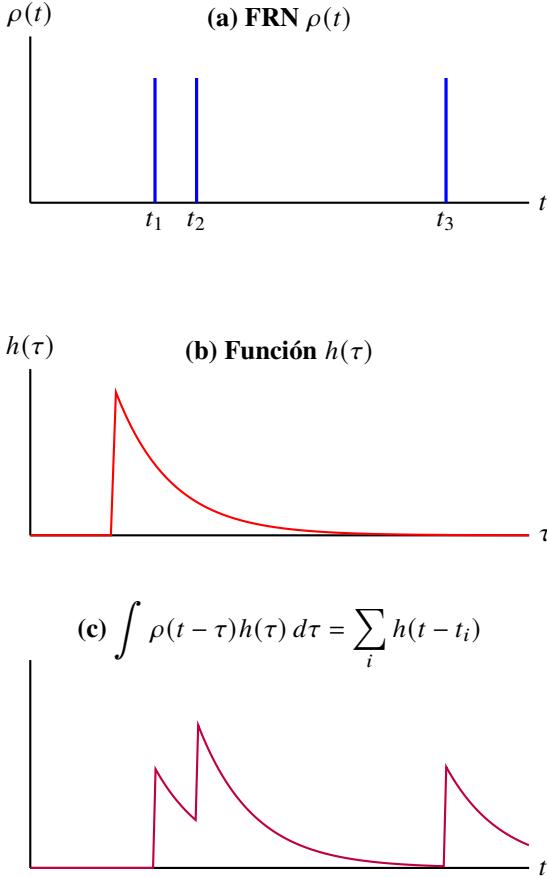
$$\sum_{i=1}^n h(t - t_i) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(t - \tau) h(\tau) d\tau \quad (1.4)$$

La expresión de arriba es una convolución, y es provechoso desarrollar cierta intuición respecto a lo que significa. Recordemos que, dada una función $f(x)$, la función $f(-x)$ es un reflejo de $f(x)$ respecto al eje de y (es $f(x)$ «dada vuelta»). La función $f(c - x)$ es la función $f(-x)$ desplazada horizontalmente a la derecha c unidades.

En la convolución, dentro de la expresión $\rho(t - \tau)$, t efectivamente juega el papel de una constante. Es la función de activación invertida y desplazada horizontalmente. Si $\rho(t)$ es no-nulo solo si t es un tiempo de disparo, $\rho(t - \tau)$ es no-nulo solo si τ milisegundos antes de t hubo un disparo.

Se entiende que h es una expresión que representa la dinámica temporal de un disparo, de manera tal que $h(0)$ es justo el momento de disparo y $h(t)$ con $t > 0$ representa alguna evolución o dinámica del sistema.

Si consideramos los dos párrafos anteriores, entonces vemos que $\rho(t - \tau)$ es no-nula solo si hace τ segundos hubo un disparo. Si ese fue el caso, incorporamos a la sumatoria el valor $h(\tau)$, que nos dice cuál es el estado de la dinámica generada por dicho disparo. Como han pasado τ segundos desde el disparo, $h(\tau)$) es la forma correcta de incorporar la contribución de dicho disparo.



Como nota, la convolución es comutativa, y podríamos haber escrito la expresión integrada como $h(t - \tau)\rho(t)$ manteniendo el mismo resultado y la misma interpretación.

Una propiedad de interés es la tasa de disparo de la neurona en un intervalo de tiempo $[t, t + \Delta t]$. La probabilidad de que ocurra un disparo en dicho intervalo, cuando Δt tiende a cero, es $p(t)\Delta t$, donde $p(t)$ es la función de densidad. Nosotros usaremos $r(t) := p(t)$ para denotar la función de densidad de disparo, y nos centraremos en cómo aproximar $r(t)$.

De acuerdo con la ley de los grandes números, $r(t)$ puede aproximarse con la proporción de ensayos experimentales en que hubo un disparo en el intervalo $[t, t + \Delta t]$, con Δt suficientemente pequeño. Usamos $\langle \cdot \rangle$ para denotar un promedio entre varios ensayos del mismo experimento. Por lo tanto,

$$r(t)\Delta t = \int_t^{t+\Delta t} \langle \rho(\tau) \rangle d\tau \quad (1.5)$$

Una propiedad útil que no demostraremos es que

$$\int \langle \rho(t - \tau) \rangle h(\tau) d\tau = \int r(t - \tau)h(\tau) d\tau \quad (1.6)$$

Es decir que, en el contexto de integraciones, la tasa de disparo y la FRN son equivalentes.

Si bien la aproximación anterior es correcta de acuerdo con la ley de los grandes números, existen otras formas de aproximar la tasa de disparo. Por ejemplo, podemos tomar la cantidad de disparos que ocurren en un único experimento y dividirla por la duración T del experimento:

$$r = \frac{n}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T \rho(\tau) d\tau \quad (1.7)$$

Por supuesto, podríamos también utilizar $\langle n \rangle$ y $\langle \rho \rangle$ para esta aproximación:

$$\langle r \rangle = \frac{\langle n \rangle}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T r(\tau) d\tau \quad (1.8)$$

Esta definición es menos general porque es independiente del tiempo, y usualmente usaremos $r(t)$. Desde luego que una aproximación adecuada de $r(t)$ requeriría una cantidad inmensa (o infinita, si se quiere ser exacato) de experimentos. Por lo tanto, es provechoso hallar maneras de aproximar $r(t)$ con uno o pocos experimentos, i.e. con una cantidad limitada de datos. Para este fin se utilizan filtros lineales.

Un filtro lineal es una convolución de ρ con una función de peso w .

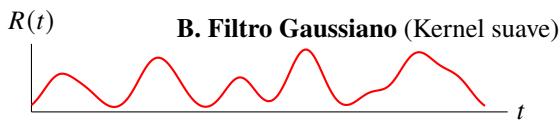
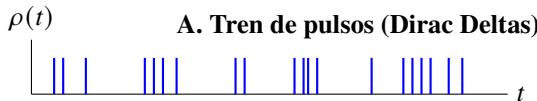
$$R(t) = \int_{-\infty}^{\infty} w(\tau)\rho(t - \tau) d\tau \quad (1.9)$$

donde $R(t) \approx r(t)$. Dos funciones w comúnmente utilizadas son el kernel Gaussiano, que es una sliding window,

$$w(\tau) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_w} \exp\left(-\frac{\tau^2}{2\sigma_w^2}\right) \quad (1.10)$$

y una función de ventana (window function) en ventanas o segmentos de tamaño Δt :

$$w(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Delta t} & t \in \left[-\frac{\Delta t}{2}, \frac{\Delta t}{2}\right] \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (1.11)$$



Como muestra el gráfico, los filtros lineales nos dan una idea de la distribución temporal de los disparos y por ende aproximan adecuadamente a $r(t)$.

1.3. Estímulos externos determinando la tasa de disparo

En nuestro mundo simplificado, una neurona dispara ante ciertos estímulos. Más formalmente, existe un estímulo (o una propiedad de un estímulo) $g(t)$ variable en el tiempo, y existe una función de dicho estímulo $f \circ g$ que determina la tasa de disparo:

$$\langle r \rangle = f(g(t)) \quad (1.12)$$

La función f se denomina función de sintonización. En general, g y $\langle r \rangle$ son conocidos y f debe determinarse ajustándola a los datos. Por ejemplo, en un experimento descrito en *Theoretical Neuroscience*, de Dayan y Abbott, se mostraba a un macaco una barra de luz que rotaba desde una situación horizontal hasta una situación vertical. Mientras esto sucedía, se registraba la activación de una neurona en la corteza visual del animal. Se observó una variación notable en la tasa de disparo de la neurona en función del ángulo de la barra de luz. En este caso, $g(t)$ describiría el ángulo de la barra en el tiempo, y $f(s)$ —con s el estímulo, en este caso un ángulo—debería ajustarse a los datos experimentales usando alguna técnica de ajuste.

Las funciones de sintonización nos permite describir la tasa promedio de disparo de una neurona ante un estímulo—o más bien, una propiedad de un estímulo— s . Alternativamente, es provechoso preguntar si los disparos de una neurona nos permiten describir el estímulo que los provocó. Podemos preguntar entonces: ¿qué hizo el estímulo en promedio justo antes de que se desatara un potencial de acción? A este promedio lo denominamos $C(\tau)$.

Para simplificar ciertas propiedades, asumimos que el estímulo $s(t)$ tiene un promedio de cero en el tiempo que dura el experimento:

$$\frac{1}{T} \int_0^T s(t) dt = 0 \quad (1.13)$$

También asumimos que el estímulo es periódico con un periodo de T , es decir que $s(T + \tau) = s(\tau)$ para todo τ y que por ende

$$\int_0^T h(s(t + \tau)) dt = \int_{\tau}^{T+\tau} h(s(t)) dt = \int_0^T h(s(t)) dt \quad (1.14)$$

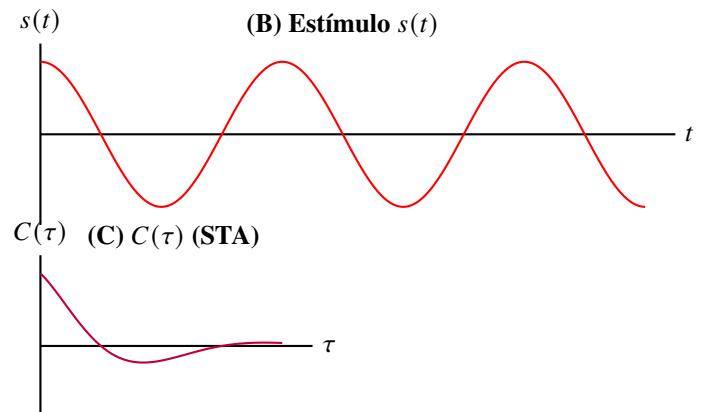
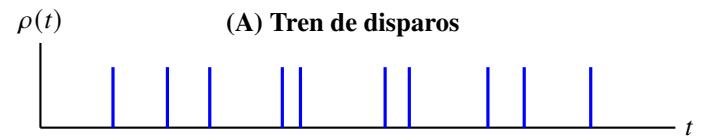
Si existen n disparos t_1, \dots, t_n , $C(\tau)$ es el valor promedio de un estímulo justo τ unidades de tiempo antes de que ocurriera un disparo. Más aún, usamos el promedio de este valor a lo largo de múltiples experimentos, indicado otra vez por la notación $\langle \cdot \rangle$:

$$C(\tau) = \left\langle \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n s(t_i - \tau) \right\rangle \quad (1.15)$$

Podemos expresar esto como una convolución con ρ :

$$C(\tau) = \frac{1}{\langle n \rangle} \int_0^T \langle \rho(t) \rangle s(t - \tau) dt = \frac{1}{\langle n \rangle} \int_0^T s(t - \tau) r(t) dt \quad (1.16)$$

La segunda igualdad se debe a la equivalencia de $\langle \rho(t) \rangle$ y $r(t)$ en el contexto de integración.



Una serie de disparos t_1, \dots, t_n puede modelarse como un proceso estocástico, donde en cada tiempo t hay cierta posibilidad de que ocurra un potencial de acción. No es difícil observar que si $r(t)$ es constantemente r , y si asumimos independencia entre un potencial de acción y otro, entonces los potenciales de acción constituyen un proceso de Poisson homogéneo con parámetro $\lambda = rT$:

$$P_T(n) = \frac{(rT)^n}{n!} e^{-rT} \quad (1.17)$$

con T la duración del experimento y n el número de potenciales de acción. Esto significa que, cuando $r(t)$ constante, la varianza y la media de n son idénticas.

1.4. Neuroelectrónica

Las neuronas no son células uniformes, sino que poseen una variedad de diseños especializados para recibir, procesar y transmitir información. La palabra *información* en el contexto de las neuronas tiene un sentido específico que se hará claro más adelante; por lo pronto, usamos el término sin demasiada especificidad.

Las neuronas tienen un cuerpo celular (o soma) que contiene el núcleo y la maquinaria metabólica necesaria para mantener la vida y el funcionamiento de la célula. Las neuronas poseen además dendritas, que son pequeñas ramificaciones o extensiones de la célula, y funcionan como los puntos a través de los cuales la neurona recibe información de otras. Cada neurona envía información a través del axón, una extensión larga que actúa esencialmente como un cable, transmitiendo electricidad desde el cuerpo de la célula a otras neuronas. El axón puede funcionar como una transmisión de uno a uno, formando una conexión (sinapsis) con una única dendrita de otra neurona. También puede funcionar como una transmisión uno-a-muchos, cuando el axón se ramifica para alcanzar las dendritas de distintas neuronas. Finalmente, la conexión puede ser de muchos-a-uno: una única dendrita puede recibir señales de miles de axones al mismo tiempo

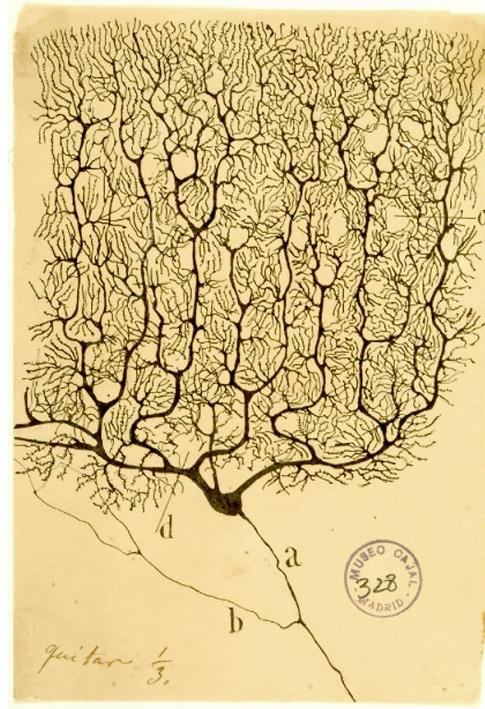


Figura 1: Célula de Purkinje del cerebelo dibujada por Santiago Ramón y Cajal. El soma es la región densa justo encima de a . El árbol dendrítico de las células de Purkinje es inmenso y está diseñado para la convergencia masiva de información. El axón es la prolongación delgada que desciende desde el soma (a), responsable de enviar la señal de salida. El axón posee ramificaciones (b). La célula de Purkinje es el mejor ejemplo de una relación de muchos a uno: una sola célula de Purkinje puede recibir información de hasta 200,000 axones diferentes.

Esta simplificación, aunque útil, no es fisiológicamente correcta porque las neuronas poseen memoria. La ocurrencia de un potencial de acción modifica la probabilidad de que otros sucedan, y la repetida transmisión de información en una sinapsis fortalece dicha sinapsis, facilitando futuras transmisiones. Este fenómeno se conoce como plasticidad sináptica.



Figura 2: Santiago Ramón y Cajal, el padre de la neurociencia, en su laboratorio. Utilizando la tinción de Golgi, demostró que el sistema nervioso no era una red continua, como el sistema circulatorio, sino que las células son neuronas individuales que no se tocan.

Las neuronas viven sumergidas en un fluido extracelular y rodeadas de células gliales. Tanto las neuronas como el fluido extracelular están llenos de moléculas cargadas, o iones, que se atraen y repelen entre sí de acuerdo a las leyes de la electricidad. En general, existe un exceso de iones negativos en el interior de las neuronas, lo cual genera un potencial a lo largo de toda su membrana. Los iones negativos del interior «desearían» salir, y los iones positivos del exterior «desearían» entrar. El exceso de carga negativa en el interior hace que los iones negativos sean atraídos hacia la cara interior de la membrana; y como dichos iones se repelen entre sí, su distribución en la membrana tiende a ser uniforme.

Lo que distingue a las neuronas de otras células es que poseen canales iónicos: proteínas distribuidas en su membrana que pueden abrirse o cerrarse, permitiendo el flujo de iones dentro y fuera de la célula. Los mecanismos que abren o cierran estos canales son variados y serán examinados más adelante. Por el momento, es suficiente notar que la apertura de dichos canales habilita un flujo iónico que, a su vez, modifica el potencial de la membrana.

Un potencial de acción es una inversión rápida y drástica del potencial de membrana que permite la transmisión de señales a lo largo de la neurona. Este proceso depende de la conductancia iónica, regulada por ciertos canales de proteínas que se abren o cierran dependiendo del voltaje de la membrana. En estado de reposo, la membrana es principalmente permeable al potasio (K^+), pero ante un estímulo que despolariza la célula hasta un umbral crítico, los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje se abren masivamente. Esto permite que el sodio fluya hacia

el interior a favor de su gradiente electroquímico, invirtiendo la polaridad de la membrana. Posteriormente, el cierre de estos canales y la apertura de canales de potasio adicionales restauran el equilibrio negativo original. Este ciclo de intercambio iónico transforma la energía química almacenada en los gradientes de concentración en impulsos eléctricos que se propagan de forma autosostenida.

Es importante destacar que las neuronas se comunican entre sí mediante la transformación alternada de información eléctrica en información química, y viceversa. Los axones de una neurona no están físicamente unidos a las dendritas de otra: se aproximan dejando un pequeño espacio entre ambas estructuras. Este tipo de conexión, que no implica contacto directo, se denomina sinapsis, y significa que la información eléctrica no puede fluir directamente de una neurona a otra. Por el contrario, información química debe recorrer el espacio que separa la terminal del axón (terminal presináptica) de la dendrita de la neurona receptora (terminal postsináptica) y de alguna manera desencadenar una señal eléctrica en la neurona receptora. El mecanismo encargado de esta transformación de información,

eléctrica → química → eléctrica

es complejo, pero puede resumirse de la siguiente manera.

Cuando se genera un potencial de acción, la señal eléctrica se propaga a lo largo del axón hasta alcanzar la terminal presináptica, produciendo una despolarización local. Este aumento del potencial de membrana provoca la apertura de canales iónicos dependientes de voltaje, específicos para el calcio (Ca^{2+}). El gradiente electroquímico del calcio es enorme: la concentración extracelular es unas 10,000 veces mayor que la intracelular, por lo que la apertura de estos canales genera una entrada rápida y masiva de carga positiva. La entrada de iones de calcio desata una cadena de mensajes celulares, que eventualmente ocasionan la fusión de las vesículas sinápticas —pequeños compartimentos membranosos que contienen neurotransmisores— con la membrana plasmática, convirtiendo así la señal eléctrica en una señal química.

Una vez liberados en la hendidura sináptica —el espacio entre las terminales pre- y post-sinápticas— los neurotransmisores se difunden y tienen cierta probabilidad de unirse a receptores específicos localizados en la membrana de la neurona postsináptica. Esta interacción, análoga al mecanismo de llave y cerradura, induce la apertura o el cierre de canales iónicos en la neurona receptora. Según el tipo de neurotransmisor y el receptor involucrado, la respuesta postsináptica puede ser despolarizante (excitatoria) o hiperpolarizante (inhibitoria), modulando así la probabilidad de que la señal continúe propagándose. Finalmente, los neurotransmisores remanentes son eliminados de la hendidura sináptica mediante degradación enzimática o recaptación por la neurona presináptica, asegurando la terminación de la señal y preparando el sistema para una nueva transmisión.

Por convención, el potencial del líquido extracelular en el exterior de una neurona se define como cero. Dado que las neuronas

inactivas poseen un exceso de iones negativos en el interior de sus membranas, el potencial de reposo de una neurona es negativo. Por lo tanto, cada neurona tiene un potencial de equilibrio determinado por las concentraciones iónicas en su interior. El potencial de las neuronas puede variar aproximadamente entre -90 mV y $+60$ mV, dependiendo del tipo de neurona y de su estado.

El exceso de carga negativa en el interior hace que los iones negativos sean atraídos hacia la cara interior de la membrana; y como dichos iones se repelen entre sí, su distribución tiende a ser uniforme. Es decir que la neurona funciona como un capacitor con una carga uniformemente distribuida a lo largo de su cara interna. Todo capacitor obedece que $V = \frac{Q}{C}$, o bien $VC = Q$. Si modelamos $V = V(t)$, y tomando C como constante, se tiene

$$C \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt} =: -I \quad (1.18)$$

El signo negativo en $-I$ obedece a una convención típica: la corriente de membrana se define como positiva cuando iones positivos salen de la neurona, y negativa cuando iones positivos entran a la neurona. El ingreso de una unidad de carga positiva es equivalente a la salida de una unidad de carga negativa, y por ende definir el sentido de la corriente en términos de los iones positivos alcanza para definirlo para todo tipo de iones, positivos y negativos.

Generalmente, nos interesa expresar la capacitancia por unidad de área, es decir la capacitancia específica $c_m = C/A$, con A el área de superficie de la neurona. Lo mismo aplica para la resistencia, definiendo la resistencia específica $r_m = R \cdot A$ y la conductancia específica $g_m = 1/r_m$, tanto como para la corriente $i_m = \frac{I}{A}$. Visto de este modo, la ecuación resulta

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m \quad (1.19)$$

Las áreas (de superficie) de una neurona suelen variar entre $0,01$ y $0,1\text{mm}^2$, y la capacitancia entre $0,01$ y $0,1\text{nF}$. Una neurona con una capacitancia de 1 nanofaradao necesita aproximadamente 7×10^{-11} coulombs para generar un potencial de reposo de -70 mV. Esto equivale aproximadamente a 10^9 iones con una carga unitaria.

El producto entre la capacitancia y la resistencia es una cantidad con unidad de tiempo llamada constante de tiempo de membrana: $\tau_m = R_m C_m$. Es fácil observar que $\tau_m = r_m c_m$, es decir es independiente del área. Esta constante especifica la escala temporal de los cambios en el potencial de membrana y generalmente varía entre 10 y 100 ms.

Es importante notar que el potencial de equilibrio no es consecuencia de un estado de cosas estático, sino consecuencia de que la corriente generada por las fuerzas eléctricas cancela el flujo por difusión. Si un ion positivo «flota» en el medio intracelular, y la membrana tiene un potencial negativo, el potencial de membrana se opondrá el flujo del ion fuera de la célula. En este caso, sólo habría flujo a través de la membrana si la energía térmica

fuerá suficiente para superar el campo eléctrico. Si el ion tiene una carga de zq , con q la carga de un protón y z un número real positivo, la energía térmica debe ser de al menos $-zqV$ para que el ion atraviese la membrana. La probabilidad de que un ion en un medio con temperatura absoluta T tenga una energía térmica $\geq zqV$ es

$$p := P(E_T \geq zqV) = \exp(zqV/k_B T) = \exp(zV/V_T) \quad (1.20)$$

donde $V_T = k_B T/q$ es el voltaje térmico.

Fuera de la célula, el potencial eléctrico puede ser contrarrestado por un gradiente. Si la concentración de iones dentro de la célula es menor a la concentración fuera de la misma, el gradiente electroquímico generado puede compensar una baja probabilidad p . El flujo hacia dentro de la célula es proporcional a la concentración en el medio externo. El flujo hacia fuera es proporcional a la concentración en el medio interno multiplicada por p , dado que sólo los iones con suficiente energía térmica podrán abandonar el medio celular. El flujo neto será cero cuando ambos flujos sean iguales. Si E denota la diferencia de potencial que satisface precisamente esta condición, y C_i, C_e es la concentración interna y externa de iones, se tiene:

$$C_e = C_i \exp\left(\frac{zE}{V_T}\right) \iff E = \frac{V_T}{z} \ln\left(\frac{C_e}{C_i}\right) \quad (1.21)$$

Esta es la famosa ecuación de Nernst. Los potenciales de equilibrio para el potasio (K^+) típicamente caen entre -70 mV y -90 mV; para el sodio (Na^+) son ≈ 50 mV o más, y para el calcio todavía mayores, alcanzando ≈ 150 mV.

La ecuación de Nernst asume que la conductancia generada por un canal es específica, i.e. cada canal permite el paso de un único tipo de ion. Algunos canales no satisfacen esta condición, en cuyo caso el potencial de equilibrio no es determinado por la ecuación de Nernst sino que toma un valor intermedio entre los potenciales de equilibrio de cada tipo de ion que atraviesa el canal.

Cada conductancia tiende a llevar el potencial de membrana V a su propio potencial de equilibrio E . Si $V > E$, existe flujo hacia fuera; si $V < E$, flujo hacia adentro. Esto significa que un canal va a polarizar o despolarizar la membrana dependiendo de su potencial de equilibrio. Los canales de sodio y el calcio tienen potenciales de equilibrio positivos y por lo tanto tienden a despolarizar la membrana. Los canales de potasio tienen valores negativos y tienden a hiperpolarizarla. Algunas conductancias, como la del cloro (Cl^-), tienen un potencial de equilibrio tan cercano al potencial de reposo de la membrana que apenas dejan pasar corriente. Como nota, las sinapsis también tienen potenciales de equilibrio: si dicho potencial es mayor al umbral de disparo, se dice que la sinapsis es excitatoria; si es menor, que es inhibitoria.

La corriente total a través de la membrana es la suma de las corrientes a través de todos sus canales. La dirección de la corriente

que fluye a través de la membrana se define por convención como positiva si los iones abandonan el medio intracelular. Como distintas neuronas tienen distintos tamaños, es útil hablar de la corriente por unidad de área, i_m . La corriente total sería i_mA , con A la superficie total de la neurona.

Ya establecimos que la corriente neta es nula cuando $V = E_i$, con E_i el potencial de equilibrio del ion i . La diferencia $V - E_i$ determina entonces la distancia entre el voltaje y el punto de equilibrio, y la corriente por unidad de área se determina como

$$g_i(V - E_i) \quad (1.22)$$

con g_i la conductancia por unidad de área para los canales de tipo i . Esta determinación está justificada porque la corriente aumenta o decrece de manera aproximadamente lineal con el factor $V - E_i$. Se sigue que

$$i_m = \sum_i g_i(V - E_i) \quad (1.23)$$

Es importante notar que este es solo un modelo o aproximación posible de la corriente, fundamentada en la relación aproximadamente lineal entre la corriente y el factor $V - E_i$. Otras expresiones, como la fórmula de Goldman-Hodgkin-Katz, a veces son utilizadas.

Si combinamos esta nueva expresión para i_m con la ecuación que determina la tasa de cambio del voltaje, obtenemos

$$c_m \frac{dV}{dt} = - \sum_i g_i(V - E_i) \quad (1.24)$$

Esta es la expresión detrás de los modelos más elementales de la neurociencia computacional, como los *single-compartment models*. Estos modelos describen el potencial de membrana usando una única variable V . Insisto en que el signo negativo es necesario dadas las convenciones que establecimos. Notar que si el voltaje es menor a un potencial de equilibrio determinado, habrá un flujo de corriente hacia adentro, y el término de la suma será positivo. Esto es consistente, porque el ingreso de iones positivos a la célula aumenta el voltaje.

En otros escritos detallé algunos *single-compartment models*. El más simple es el que expresa el voltaje ante una corriente externa I_e :

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + \frac{I_e}{A} \quad (1.25)$$

El signo positivo de I_e también es mera convención: se define la corriente externa como positiva cuando ingresa a la neurona, contrario a la corriente de membrana.

1.5. Modelos de filtrado (leaky)

A principios del siglo XX, Louis Lapicque, un profesor distinguido de la Sorbonne e, incidentalmente, militante del socialismo, presentó el primer modelo de integración y disparo (*integrate-and-fire model*). Los modelos de integración y disparo modelan una neurona como un capacitor que recibe corrientes, las integra (suma), y dispara solo cuando el voltaje cruza un umbral pre-determinado. En el modelo de Lapicque, los potenciales de acción son inducidos por una única corriente externa, por ejemplo proveniente de un electrodo. El flujo iónico ajeno a dicha corriente externa se modela simplemente como un goteo o filtrado (leak) pasivo.



Figura 3: Louis Lapicque, socialista y neurocientífico francés que desarrolló el modelo de integración y disparo.

Al modelar las dinámicas ajenas a la corriente externa como una simple corriente pasiva de filtrado, el modelo de Lapicque ignora las sutilizadas fisiológicas detrás de la generación de un potencial de acción. Pongamos esto en lenguaje matemático. Recordemos que

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt} = - \sum_i I_i + I_e$$

donde $\sum_i I_i$ es la suma de las corrientes de los distintos canales iónicos, denotados por los subíndices i . En este modelo, todos los canales iónicos se modelan como generando una sola corriente por unidad de área

$$G_\ell(V - E_\ell) \quad (1.26)$$

donde G_ℓ y E_ℓ son la conductancia y el potencial de equilibrio para el flujo de filtrado (ver ecuación 21). Se obtiene entonces que el voltaje es descrito por la siguiente ecuación diferencial:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -g_\ell(V - E_\ell) + \frac{I_e}{A} \quad (1.27)$$

donde hemos dividido todo por A , el área de superficie de la neurona, para expresar el voltaje en términos de la conductancia y capacitancia específicas. Multiplicando ambos lados por la resistencia $r_m = \frac{1}{g_\ell}$, obtenemos

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -V + E_\ell + R_m I_e \quad (1.28)$$

Esta es la ecuación fundamental de los modelos de integración y disparo basados en un filtrado pasivo (leaky). Veamos dos maneras de generar una simulación de este simple modelo, a fin de inspirar un poco de reflexión acerca de la diferencia entre métodos analíticos y numéricos.

Una forma de simular el cambio en el voltaje a lo largo del tiempo, dentro de este modelo, es encontrar la función $V(t)$ que satisface la igualdad 1.27. Observemos que la ecuación 1.27 implica que

$$dt = \frac{\tau_m dV}{-V + E_\ell + R_m I_e}$$

Tomando $u = E_\ell + R_m I_e$ e integrando a ambos lados:

$$\int dt = \tau_m \int \frac{1}{-V + u} dV \iff \ln |u - V| = -\frac{t}{\tau_m} + C$$

De lo cual se sigue que

$$\begin{aligned} V &= u + \exp\left(-\frac{t}{\tau_m} + C\right) \\ &= u + e^C e^{-t/\tau_m} \\ &= u + C' e^{-t/\tau_m} \end{aligned}$$

pues tratamos e^C como una constante C' . Si imponemos como condición inicial $V(0) = E_\ell$ es decir que en el tiempo $t = 0$ la neurona se halla en su potencial de equilibrio, resulta entonces que $C' = R_m I_e$. Sin embargo, es más flexible escribir que el valor de C' debe ser $V(0) - u$ (que coincide con $R_m I_e$ en nuestro caso), puesto que esto valdrá para cualquier voltaje inicial $V(0)$.

$$V(t) = E_\ell + R_m I_e + [V(0) - E_\ell - R_m I_e] e^{-t/\tau_m} \quad (1.29)$$

Usando esta función, y seteando los parámetros iniciales $V(0), R_m, I_e, E_\ell$, podemos simular adecuadamente el modelo, tal como se ve en la figura abajo.

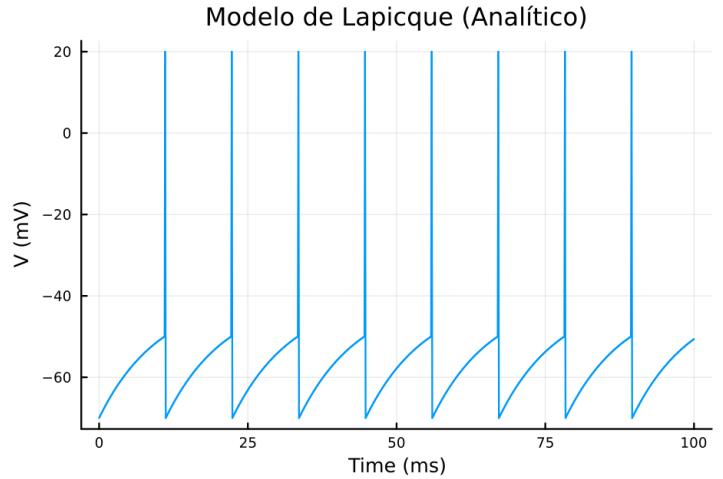


Figura 4: Simulación con método analítico de un leaky integrate-and-fire model. La precisión es infinita pero necesita asumir una corriente externa constante.

Con algo de suerte, el lector se dio cuenta de que algo sospechoso sucedió al resolver

$$\tau_m \int \frac{1}{u - V} dV$$

En particular, $u = E_\ell + R_m I_e$. Pero si I_e no fuese constante, sino que variara en el tiempo, u sería $u(t)$ y no podría «salir de la integral». Una solución analítica se vuelve mucho más difícil. El problema del método analítico es precisamente que nos requiere realizar supuestos poco convenientes, como la constancia de la corriente externa.



Figura 5: Louis y Marcelle Lapicque en su laboratorio de fisiología en La Sorbona. Louis Lapicque insistía en «la importancia de su esposa como colaboradora igualitaria en todas sus investigaciones».

Una forma alternativa de simular el voltaje a lo largo del tiempo

es usando un método numérico. Existen muchos métodos numéricos adecuados. Uno de los más simples es el método de Euler. Este método no considera cambios infinitesimales dV/dt sino cambios discretos $\Delta V/\Delta t$, y genera una fórmula recursiva. Si Δt es suficientemente pequeño, la aproximación será adecuada. En otras palabras, aproximamos la ecuación 1.27 como

$$\tau_m \frac{\Delta V}{\Delta t} = -V + E_L + R_m I_e \quad (1.30)$$

donde $\Delta V = V_{\text{new}} - V$, $V_{\text{new}} = V(t + \Delta t)$, y $V = V(t)$. Despejando para V_{new} , obtenemos

$$V_{\text{new}} = \frac{-V + E_L + R_m I_e}{\tau_m} + V$$

o bien

$$V(t + \Delta t) = V(t) + \frac{u - V(t)}{\tau_m} \quad (1.31)$$

Esta es una fórmula recursiva que nos permite simular la dinámica del modelo, como se ve en la figura abajo.

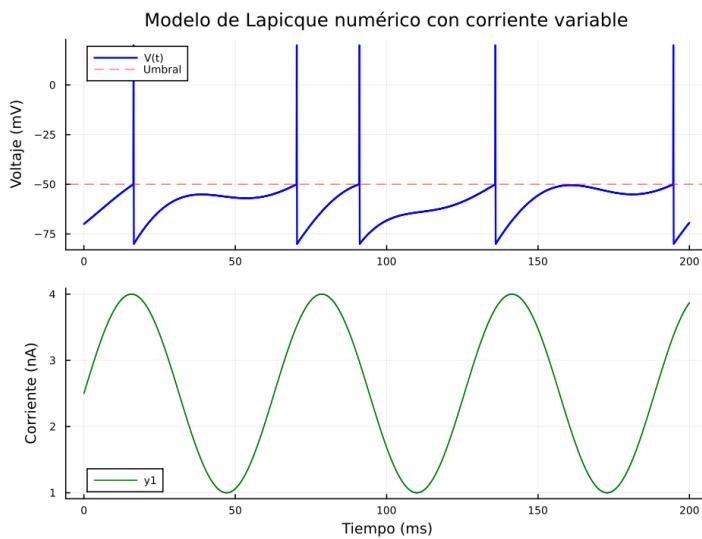


Figura 6: Simulación con método de Euler de un leaky integrate-and-fire model. El modelo aproxima la dinámica del sistema con una precisión inversamente proporcional a Δt , pero puede simular una corriente externa variable.

1.6. Modelos adaptativos

El modelo de Lapicque es tan general, elegante y sencillo que sigue siendo ampliamente utilizado hoy en día. Pero, como suele ser el caso con todas las cosas, sus virtudes coinciden con sus defectos. La simplicidad del modelo ignora muchos fenómenos fisiológicos de interés.

Algunas neuronas, como las neuronas piramidales de la corteza cerebral humana, muestran una ligera reducción en su tasa de disparo después de cada potencial de acción. Este fenómeno se conoce como *spike-rate adaptation* (SRA), y cae bajo el concepto general de plasticidad neuronal.

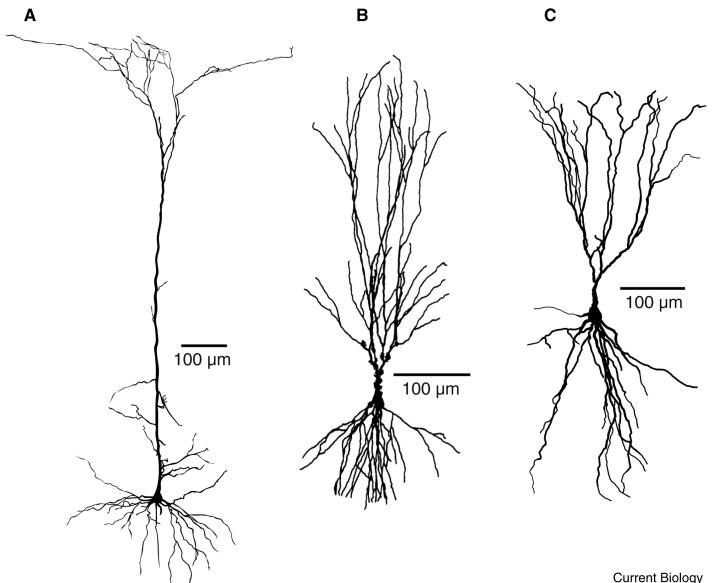


Figura 7: Neuronas piramidales. Fuente: *Current Biology*.

Fisiológicamente, el fenómeno de SRA está mediado por corrientes de potasio K^+ que son abiertas por el calcio Ca^{2+} que ingresa a la célula cuando ocurre un potencial de acción. Más precisamente, el potencial de acción abre los canales de calcio, que son voltaje-dependientes, lo cual causa una despolarización de la membrana. Si la neurona dispara repetidas veces, la tasa de acumulación del calcio supera su tasa de salida, y el exceso de calcio en el medio intracelular activa canales específicos de potasio. Esto ocasiona una salida del potasio, que tiene carga positiva, causando una hiperpolarización de la membrana. La consecuencia de esta hiperpolarización es que, aunque la corriente externa sea la misma, a la neurona le cuesta cada vez más alcanzar el umbral de disparo.

Para capturar esta dinámica, añadimos al modelo de Lapicque una corriente hiperpolarizante g_{sra} , de manera tal que la ecuación que describe la dinámica del voltaje es:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = E_L - V + R_m I_e - r_m g_{\text{sra}}(V - E_K) \quad (1.32)$$

Asumimos que la conductancia g_{sra} se relaja hasta volverse cero de manera exponencial y bajo una constante de tiempo τ_{sra} :

$$\tau_{sra} \frac{dg_{sra}}{dt} = -g_{sra} \quad (1.33)$$

Nota. El factor r_m aparece porque, para llegar al modelo de Lapicque, habíamos dividido la ecuación 1.26 por la conductancia específica g_ℓ , que por definición equivale a multiplicar por la resistencia específica r_m .

La corriente hiperpolarizante que añadimos contrarresta la corriente externa, pero para modelar SRA debemos aumentar la conductancia g_{sra} después de cada potencial de acción por una cantidad Δg_{sra} . El hecho de que esta conductancia decaea exponencialmente a cero es lo que hace impermanente el fenómeno de SRA.

Usando el método de Euler, obtenemos

$$V^{n+1} = V^n + \frac{\Delta t}{\tau_m} (E_L - V^n + R_m I_e^n - r_m g_{sra}^n (V^n - E_K)), \quad (1.34)$$

$$g_{sra}^{n+1} = g_{sra}^n \left(1 - \frac{\Delta t}{\tau_{sra}}\right), \quad (1.35)$$

con la condición adicional de incremento

$$g_{sra} \rightarrow g_{sra} + \Delta g_{sra}$$

después de cada potencial de acción.

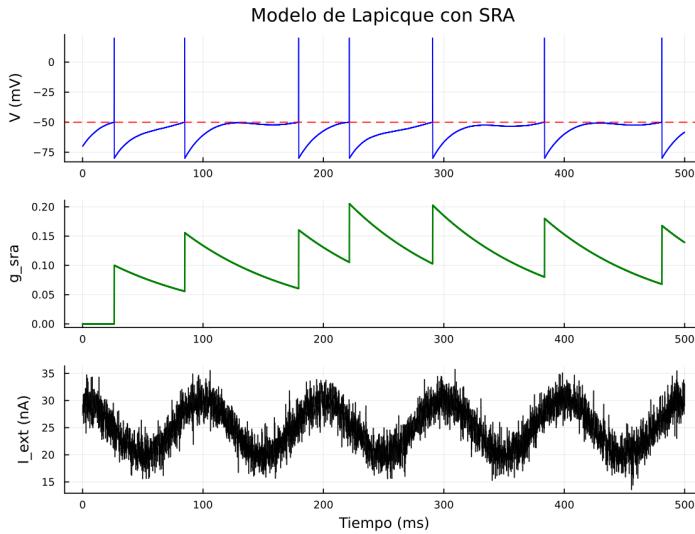


Figura 8: Simulación del modelo de Lapicque con SRA. Arriba: potencial de membrana $V(t)$ (azul), con el umbral de disparo V_{th} indicado por la línea roja punteada; cada cruce del umbral da lugar a un potencial de acción seguido de un reinicio del voltaje. Centro: evolución temporal de la conductancia de SRA $g_{sra}(t)$, que se incrementa en una cantidad fija Δg_{sra} tras cada disparo y decae exponencialmente con constante de tiempo τ_{sra} . Abajo: corriente externa $I_e(t)$, compuesta por una componente periódica lenta y ruido blanco gaussiano.

2. El modelo de Hodgkin y Huxley

En general, no todos los canales iónicos están abiertos al mismo tiempo, y la conductancia de un ion g_i depende por la cantidad de canales abiertos en un momento dado. El producto entre la conductancia de un canal por la densidad de canales en la membrana se denota \bar{g}_i . De este modo, podemos expresar como la conductancia total como $\bar{g}_i \frac{n_i}{N_i}$, con n_i la cantidad de canales de tipo i abiertos y N_i la cantidad de canales en total.

Notemos que, si asumimos que la probabilidad de que un canal esté abierto es uniforme, n_i/N_i es equivalente a la probabilidad de que un canal aleatorio esté abierto, denotada por P_i . Por lo tanto,

$$g_i = \bar{g}_i P_i \quad (2.1)$$

En 1952, Hodgkin y Huxley se propusieron describir la forma en que los potenciales de acción eran iniciados. Para este fin, estudiaron el axón gigante del calamar, un axón tan inmenso que puede verse a simple vista, sin necesidad de un microscopio.



Figura 9: Hodgkin y Huxley viéndose muy inteligentes (lo eran).

El modelo de Hodgkin-Huxley les ganó un Nobel en medicina. La razón por la cual el modelo es tan superador es que modela los potenciales de acción como una propiedad emergente de las dinámicas no-lineales del sistema. Contrario al modelo de Lapicque, en que «forzábamos» un potencial de acción cada vez que el voltaje alcanzaba un umbral, el modelo de Hodgkin-Huxley deja al sistema evolucionar libremente y al potencial de acción emerger naturalmente de sus dinámicas propias. Este tipo de modelos se llaman *modelos de conductancia*, en oposición a los modelos de integración y disparo.

Vale la pena ahondar un poco más en la fisiología detrás de un potencial de acción antes de describir el modelo. En general, se requieren al menos dos tipos de canales iónicos voltaje-dependientes para evocar un potencial de acción. Los canales de

sodio se abren en respuesta a un aumento del potencial de membrana —por ejemplo, debido a la apertura de canales iónicos activados por neurotransmisores y la subsiguiente despolarización—. El influjo de Na^+ , debido a la menor concentración de este ion en el interior de la célula, acerca la membrana al potencial de equilibrio del sodio de $\approx +65$ mV. Este es el mecanismo detrás de la fase ascendente del potencial de acción. Esta despolarización provoca dos fenómenos distintos pero simultáneos, ambos ocurriendo aproximadamente 1ms después de la apertura de los canales de sodio:

- i. Una proteína bloquea los canales de sodio, deteniendo el influjo de este ion;
- ii. Los canales de potasio, que son voltaje-dependientes, se abren. Esto provoca un eflujo de K^+ , que conduce el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio del potasio (≈ -80 mV).

La hiperpolarización causada por ii obliga a ambos canales dependientes de voltaje a cerrarse, lo que restaura la neurona a su estado de reposo. Por esta razón, la conductancia de K^+ suele describirse como un rectificador tardío, encargado de restablecer el estado natural de la neurona.

2.1. Conductancias de K^+

El modelo de Hodgkin-Huxley usa dos tipos de canales: los transitorios (*transient*) y los persistentes. Las conductancias persistentes dependen de complejos mecanismos moleculares, que el modelo simplifica definiendo cada canal como compuesto de k sub-unidades o *gates*, cada una de las cuales debe estar abierta para que pueda haber corriente. El estado de las *gates* (abierta/cerrada) se modela con variables aleatorias independientes e igualmente distribuidas, de manera tal que si n es la probabilidad de que una gate esté abierta, n^k era la probabilidad de que un canal con k sub-unidades esté abierto. La variable n se denomina *variable de activación*.

Los canales de potasio son conductancias persistentes con $k = 4$. Este valor se utiliza porque coincide con la estructura molecular de estas proteínas. Sin embargo, más generalmente, la cantidad de sub-unidades de un canal arbitrario es una variable determinada para ajustarse a los datos empíricos.

En la medida en que lidiemos con canales voltaje-dependientes, las variables de activación son una función creciente de V . En particular, la probabilidad de que una sub-unidad esté abierta debe ser proporcional a la probabilidad de que la sub-unidad esté cerrada multiplicada por una tasa de apertura $\alpha_n(V)$. Del mismo modo, la probabilidad de que una sub-unidad se cierre debe ser proporcional a la probabilidad de que esté abierta por una tasa de cierra $\beta_n(V)$. Esto es modelado en la siguiente ecuación diferencial.

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \quad (2.2)$$

Si dividimos ambos términos por $\alpha_n(V) + \beta_n(V)$, obtenemos

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (2.3)$$

donde

$$t_n(V) = \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}, \quad n_\infty(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (2.4)$$

El sufijo n_∞ es útil y estándar: $n_\infty(V)$ es el valor al que n tiende exponencialmente, con constante de tiempo $\tau_n(V)$, para un V fijo. Las expresiones $\alpha_n(V), \beta_n(V)$, las tasas de apertura y cierre dependientes del voltaje.

Las transiciones α_n, β_n obedecen a consideraciones termodinámicas que escapan al alcance de estas notas. Basta decir que

$$\alpha_n(V) = A_\alpha \exp\left(-\frac{B_\alpha}{V_T}\right) \quad (2.5)$$

para alguna constante A_α, B_α . La misma expresión se usa para $\beta_n(V)$, pero con constantes A_β, B_β .

Hodgkin y Huxley derivaron los valores de estas funciones que mejor aproximaban los datos experimentales, obteniendo

$$\alpha_n = \frac{0,01(V+55)}{1 - \exp[-0,1(V+55)]} \quad \beta_n = 0,125 \exp[-0,0125(V+65)] \quad (2.6)$$

2.2. Conductancias de Na

Los canales de sodio conforman conductancias transitorias. Se modelan como controlados por dos tipos de compuertas que se abren de forma transitoria con la despolarización. Un tipo de compuerta es idéntico al modelado para los canales de potasio; su variable de activación se denomina m , y m^k es la probabilidad de que dicha compuerta esté abierta si posee k subunidades. El segundo tipo es una compuerta bloqueadora que puede suprimir el flujo iónico cuando la otra compuerta está abierta; por tanto, la probabilidad h de que esté abierta (es decir, no bloqueando) se denomina *variable de inactivación*. Este segundo mecanismo de compuerta modela la proteína bloqueadora descrita en nuestro resumen de los mecanismos mínimos tras la generación del potencial de acción.

Las variables m y h tienen dependencias de voltaje opuestas: m aumenta con la despolarización y h aumenta con la hiperpolarización. Naturalmente, la probabilidad de que un canal de conducción transitoria esté abierto viene dada por:

$$P_{\text{Na}} = m^k h \quad (2.7)$$

Como en el caso del potasio, m y h se describen mediante las tasas $\alpha_m, \alpha_h, \beta_m, \beta_h$ con propiedades similares a las mencionadas anteriormente. Como antes,

$$z_\infty(V) = \frac{\alpha_z(V)}{\alpha_z(V) + \beta_z(V)} \quad (2.8)$$

donde z puede ser tanto m como h . Los valores utilizados por Hodgkin y Huxley para ajustar la activación e inactivación de los canales de sodio son:

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{0,1(V+40)}{1-\exp[-0,1(V+40)]} & \beta_m &= 4 \exp[-0,0556(V+65)] \\ \alpha_h &= 0,07 \exp[-0,05(V+65)] & \beta_h &= 1/(1+\exp[-0,1(V+35)]) \end{aligned}$$

2.3. El modelo

Habiendo descrito las conductancias en función del voltaje, se obtiene que

$$i_m = \bar{g}_L (V - E_L) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}) \quad (2.9)$$

Usando que

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + \frac{I_e}{A} \quad (2.10)$$

y por ende

$$c_m \frac{dV}{dt} = \frac{I_e}{A} - \left(\bar{g}_L (V - E_L) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}) \right)$$

Usando un método analítico o numérico, podemos encontrar la forma de actualizar α_i, β_i para $i = n, m, h$. Para $i = n$ y V fijo,

$$\begin{aligned} \tau_n \int \frac{1}{n_\infty - n} dn &= t + C \\ \iff -\tau_n \ln |n_\infty - n| + C' &= t + C \\ \iff n_\infty - n &= \exp\left(\frac{-t}{\tau_n}\right) C'' \\ \iff n(t) &= n_\infty + \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right) C'' \end{aligned}$$

Resolviendo para C'' de acuerdo a las condiciones iniciales,

$$n(t) = n_\infty + \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right) (n(0) - n_\infty)$$

Las derivaciones analíticas de las otras son similares. Como estas expresiones determinan la conductancia, usando la ley de Ohm se obtiene la corriente. Una vez que se tiene la corriente, usamos la ecuación (2.10) para determinar el cambio correspondiente en el voltaje.

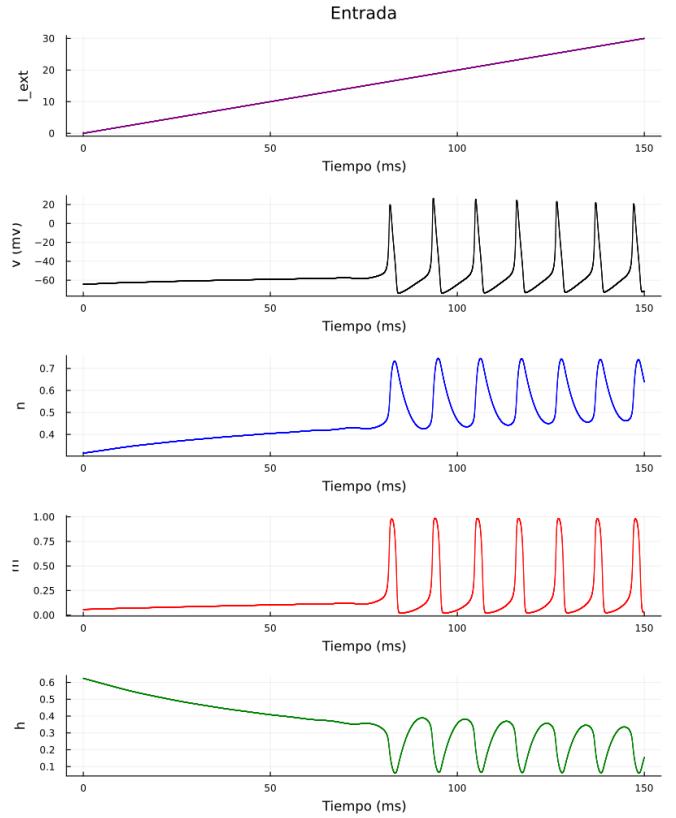


Figura 10: Simulación del modelo de Hodgkin-Huxley con una corriente externa que aumenta linealmente.

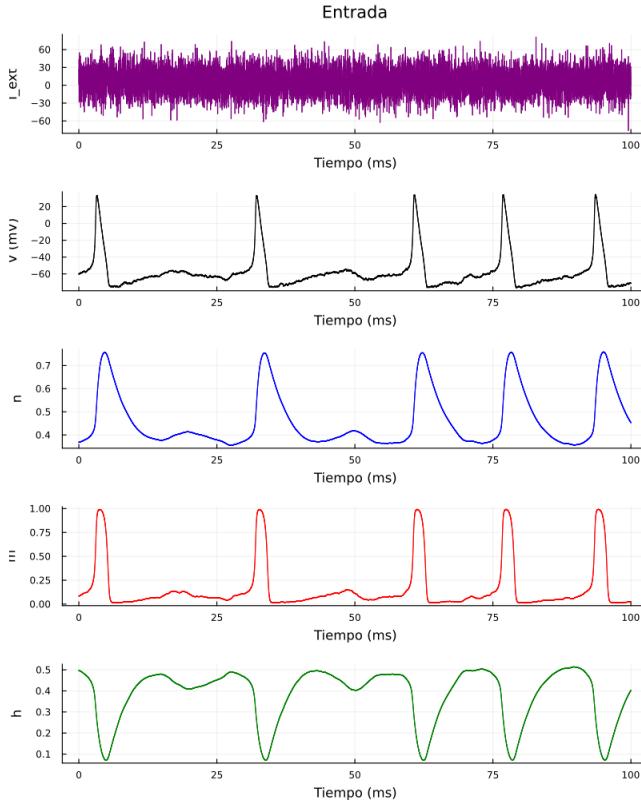


Figura 11: Simulación del modelo de Hodgkin-Huxley con una corriente externa ruidosa que fluctúa aleatoriamente en torno a una media.

3. Conductancias sinápticas en modelos de Lapicque

En los modelos de Lapicque, o modelos de integración y disparo, solo incluíamos una corriente externa, una conductancia pasiva, y en el caso de los modelos adaptativos, una conductancia de potasio que generaba *spike-rate adaptation*. Estos modelos pueden extenderse para incorporar conductancias sinápticas:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = E_\ell - V - r_m \bar{g}_s P_s(V_{Es}) + R_m I_e \quad (3.1)$$

Notar que al usar \bar{g}_s en vez de g_s , estamos usando la conductancia de un único canal en la sinapsis multiplicada por la cantidad de canales abiertos. Es decir, en la conductancia sináptica, vamos a considerar probabilísticamente la cantidad de canales abiertos respecto a la cantidad de canales totales, que es la probabilidad P_s . Esto coincide con las consideraciones dadas al principio de la sección anterior.

Las sinapsis tienen distintos efectos sobre la neurona post-sináptica. En la ecuación 3.1, el término $r_m \bar{g}_{ss} E_s$ es una fuente de corriente, mientras el término $r_m \bar{g}_{ss} V$ modifica la conductancia de la membrana.

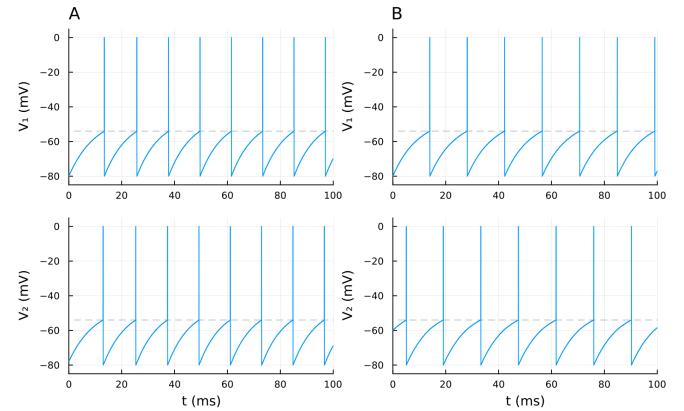


Figura 12: Interacción entre dos neuronas de integración y disparo mutuamente acopladas sinápticamente. **B)** Bajo un acoplamiento excitatorio ($E_s = 0\text{mV}$), las neuronas desarrollan un patrón de disparo alternado y fuera de fase. Este fenómeno ocurre porque la excitación mutua, combinada con la dinámica de recuperación del modelo de Lapicque, genera una competencia temporal que impide la sincronía. **A)** En presencia de sinapsis inhibitorias ($E_s = -80\text{ mV}$), el sistema converge rápidamente hacia un disparo sincrónico. La inhibición mutua actúa como un mecanismo de ajuste de fase que alinea los potenciales de membrana tras cada evento de disparo. Los parámetros utilizados, basados en *Theoretical Neuroscience* de Dayan y Abbott, fueron: potencial de reposo $E_L = -70\text{ mV}$, umbral de disparo $V_{th} = -54\text{ mV}$, potencial de reset $V_{reset} = -80\text{ mV}$, fuerza sináptica $r_m \bar{g}_s = 0,05$ (con $P_{max} = 1$), corriente externa $R_m I_e = 25\text{ mV}$ y constante de tiempo sináptica $\tau_s = 10\text{ ms}$.

Los modelos de integración y disparo son útiles para estudiar como las neuronas integran una gran cantidad de inputs sinápticos. Un problema que ha recibido atención es cuánta variabilidad existe en la tasa de disparo de neuronas que reciben inputs sinápticos. Esto llevó al descubrimiento de que las neuronas tienen dos modos fundamentales de operación respecto a la información sináptica.

Si definimos un vector \mathbf{V} que contiene los potenciales de membrana de N neuronas, la ecuación diferencial de Lapicque se puede vectorizar como:

$$\tau_m \frac{d\mathbf{V}}{dt} = (E_\ell - \mathbf{V}) - \mathbf{g}_e \odot (\mathbf{V} - E_e) - \mathbf{g}_i \odot (\mathbf{V} - E_i) + \mathbf{R}_m \mathbf{I}_e \quad (3.2)$$

donde \odot denota el producto de Hadamard (elemento a elemento). En este marco, la activación de las neuronas pre-sinápticas se representa como un vector de disparos instantáneos $\mathbf{s}(t) \in \{0, 1\}^M$, donde cada entrada es 1 si la neurona presináptica j disparó en el tiempo t , y 0 en caso contrario. La actualización de las conductancias totales se convierte en una operación matricial:

$$\mathbf{g}_{e,i}(t + dt) = \mathbf{g}_{e,i}(t) \left(1 - \frac{dt}{\tau_s} \right) + \mathbf{W}_{e,i} \mathbf{s}_{e,i}(t) \quad (3.3)$$

Aquí, \mathbf{W} es la matriz de pesos sinápticos. Esta formulación elimina la necesidad de rastrear explícitamente el índice de disparo

k de cada neurona, ya que toda la información temporal queda encapsulada en la evolución del vector de conductancias $\mathbf{g}(t)$. Notar que esta es la forma vectorial de la ecuación 1.34, más un peso w . El peso solo se incluye si la sinapsis ha disparado, representando un aumento en la conductancia, que de otro modo decrece exponencialmente a cero.

En simulaciones, si una neurona recibe múltiples inputs sinápticos en un modelo de integración y disparo, es usual tomar una distribución (e.g. Poisson) para modelar la probabilidad de que un input sináptico aleatorio dispare en un momento dado.

En la simulación de abajo, modelamos una neurona con 1000 inputs sinápticos excitatorios y 200 inhibitorios. La probabilidad de disparo de una sinapsis arbitraria seguía una distribución de Poisson $P = \lambda \cdot \frac{dt}{1000}$, donde λ es la tasa de disparo en Hz. Los parámetros utilizados están recogidos en el **Cuadro 1**.

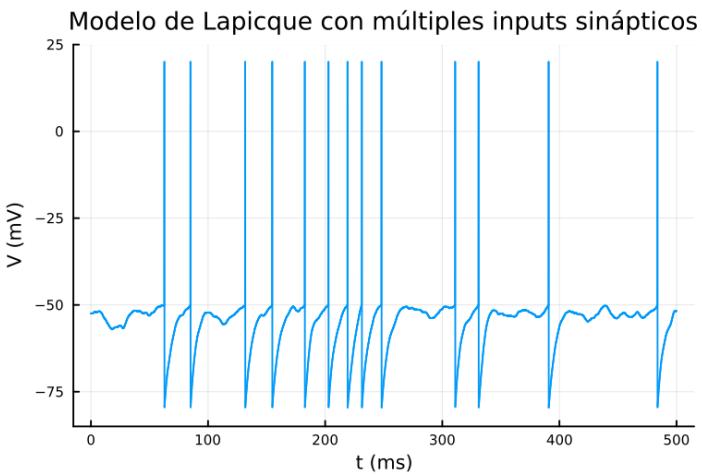


Figura 13: Trayectoria del potencial de membrana bajo bombardeo sináptico estocástico. Se observa la transición al régimen dominado por fluctuaciones, donde el disparo solo ocurre cuando la suma temporal de inputs excitatorios vence a la inhibición predominante.

Cuadro 1: Parámetros de la simulación (Modelo de Lapicque Vectorizado)

Parámetro	Símbolo	Valor
Potencial de reposo	E_L	-70 mV
Umbral de disparo	V_{th}	-50 mV
Potencial de reset	V_{reset}	-80 mV
Constante de tiempo (membrana)	τ_m	20 ms
Constante de tiempo (Exc / Inh)	τ_e, τ_i	5 ms, 10 ms
Potencial de inversión (Exc / Inh)	E_e, E_i	0 mV, -80 mV
Pesos sinápticos (Exc / Inh)	w_e, w_i	0,035, 0,12
Tasas de entrada (Exc / Inh)	λ_e, λ_i	6 Hz, 5 Hz

Es importante notar que la tasa de disparo no es constante, es decir que existe cierta variabilidad en la cantidad de disparos observados en distintos momentos del tiempo. La razón es que, si apagáramos el mecanismo que genera un spike cada vez que el

voltaje alcanza el umbral de disparo, veríamos que en promedio dicho voltaje no supera el umbral. Si aumentáramos el peso o la cantidad de los inputs excitatorios de manera tal que el voltaje medio permanezca por encima del umbral de disparo, veríamos una tasa constante de disparo y por ende disparos uniformemente espaciados en el tiempo. Esto se muestra en la figura de abajo, resultado de hacer la misma simulación anterior pero aumentando el peso de las sinapsis excitatorias de 0,035 a 0,05.

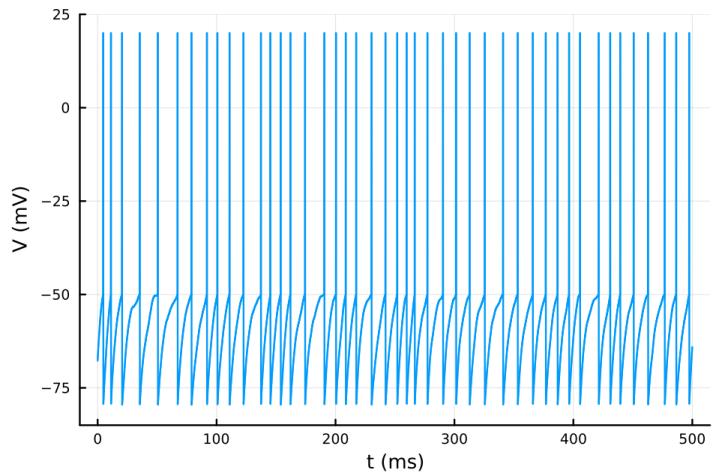


Figura 14: Trayectoria del potencial de membrana bajo bombardeo sináptico estocástico. Se observa la transición al régimen dominado por fluctuaciones, donde el disparo solo ocurre cuando la suma temporal de inputs excitatorios vence a la inhibición predominante.

La regularidad o irregularidad de una serie de disparos puede cuantificarse usando, por ejemplo, el coeficiente de variación. Lo interesante del caso en que la neurona que integra los inputs disparando de modo regular es que dichos inputs no son necesariamente regulares. Como siguen un modelo de Poisson, los inputs de los disparos pre-sinápticos tienen un coeficiente de variación de 1, mucho mayor que el observado en la neurona post-sináptica que los integra. En la primera simulación que realizamos, la serie de disparos era irregular, y su variabilidad se aproxima más a la de las neuronas pre-sinápticas que la producen.

Usar patrones irregulares de disparo es beneficioso desde distintos puntos de vista. Para empezar, los estudios de neuronas corticales *in vivo* sugieren que los patrones de disparo irregulares son más realistas. Segundamente, los patrones irregulares son más informativos, dado que reflejan las propiedades temporales de las fluctuaciones en el input sináptico. Por último, una neurona que actúa irregularmente puede responder más rápidamente a cambios en los patrones de disparo de las neuronas presinápticas que una neurona que posee un patrón regular.

4. Redes neuronales

El término *redes neuronales* tiene dos sentidos, uno propio de la inteligencia artificial y otro de la neurociencia computacional. Las redes neuronales usadas en inteligencia artificial tienen solo una semejanza distante con las neuronas biológicas. Las redes neuronales de la neurociencia computacional intentan modelar las propiedades de las redes biológicas de manera fidedigna. En consecuencia, aunque hacen uso de algunos recursos matemáticos similares, la coincidencia entre ambos términos es prácticamente nula.

EL modelado de redes basadas en la tasa de disparo requiere dos cosas. Primero, debe determinarse de qué modo el input sináptico depende de las tasas de disparo de las neuronas pre-sinápticas. Luego, debe modelarse cómo la tasa de disparo de la neurona post-sináptica depende del input sináptico.

4.1. El input sináptico

El input sináptico por lo general se define como la corriente total entregada al soma como resultado de los cambios en la conductancia sináptica por los potenciales pre-sinápticos. Esta corriente se denota I_s . Por ende, debe modelarse la tasa de disparo de la neurona post-sináptica como una función de I_s .

Usamos la notación vectorial \mathbf{u} para denotar las tasas de disparo de las u neuronas pre-sinápticas, y \mathbf{v} para denotar las tasas de disparo de las neuronas post-sinápticas. Usamos N_u, N_v para denotar la dimensión de estos vectores, y $b = 1, \dots, N_u$ como subíndice de las neuronas presinápticas. Usamos también \mathbf{w} como vector de pesos, de manera tal que si $w_b < 0$ la conexión de u_b es inhibitoria, si $w_b > 0$ la conexión es excitatoria.

Si un potencial de acción llega en el tiempo cero, la corriente sináptica en el soma en el tiempo t se escribe como $w_b K_s(t)$ donde $K_s(t)$ es una función denominada kernel sináptico. El kernel sináptico es una función en \mathbb{R}^+ con media cero que describe la dinámica temporal de la corriente sináptica en respuesta a un disparo pre-sináptico.

$$I_{\text{generada}} = w_k K_s(t)$$

Si asumimos que los disparos en una sinapsis específica son independientes los unos de los otros, la corriente total en un tiempo t resultante de una secuencia de disparos en tiempos t_i es:

$$w_b \sum_{t_i < t} K_s(t - t_i) = w_b \int_{-\infty}^t K_s(t - \tau) \rho_b(\tau) d\tau \quad (4.1)$$

La expresión se entiende mejor con un ejemplo. Notemos que el argumento $t - t_i$ de K_s es el tiempo transcurrido desde el i -ésimo disparo y el momento actual. Digamos tenemos una sinapsis lenta que tarda 10ms en alcanzar su pico justo después de un disparo. Esto significa que $K_s(10)$ es el valor máximo de K_s y $K(0)$ es muy pequeño o nulo. Imaginemos ahora que un

disparo acontece justo en el tiempo 100ms. En el tiempo posterior 110ms medimos la corriente en el valor 110 – 100, i.e. $K_s(110 - 100) = K_s(10) = K_{\max}$. Esto tiene sentido, porque al medir justo diez milisegundos después del disparo, la corriente inducida por el disparo es máxima. Lo mismo sucedería si medimos un tiempo mucho más tardío, obteniendo una corriente menor. Se ve entonces que la ecuación anterior suma las corrientes inducidas por cada disparo anterior al momento actual en el momento actual.

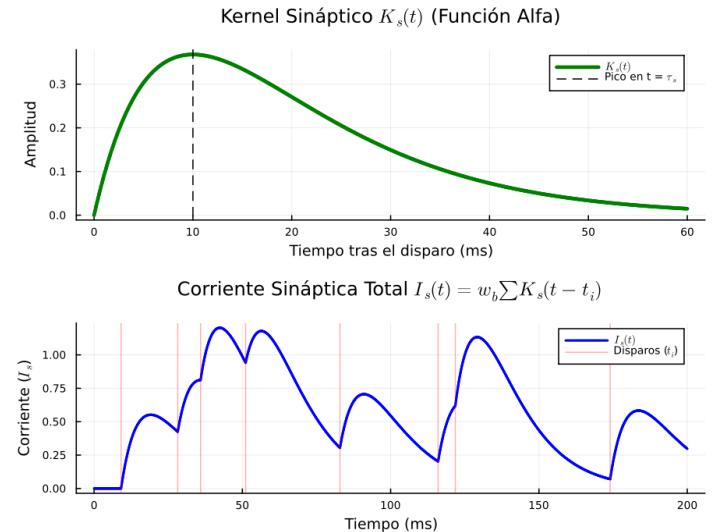


Figura 15: Simulación de la suma temporal de corrientes provenientes de distintos disparos de una única sinapsis. **Panel superior:** Dinámica del kernel sináptico definido como $K_s(t) = \frac{t}{\tau_s} e^{-t/\tau_s}$, donde $\tau_s = 10$ ms representa el tiempo en el cual la respuesta alcanza su amplitud máxima. **Panel inferior:** Evolución temporal de la corriente total $I_s(t) = w_b \sum_{t_i < t} K_s(t - t_i)$ generada a partir de una secuencia de potenciales de acción pre-sinápticos (indicados por las líneas rojas verticales) generados mediante un proceso de Poisson. Se observa cómo la integración de múltiples disparos, cada uno induciendo una corriente con la forma de K_s .

Si la interacción entre las distintas sinapsis es lineal, entonces la corriente total generada por todas las sinapsis en la neurona es simplemente la sumatoria de la ecuación anterior sobre $b = 1, \dots, N_u$:

$$I_s = \sum_{b=1}^{N_u} w_b \int_{-\infty}^t K_s(t - \tau) \rho_b(\tau) d\tau \quad (4.2)$$

De acuerdo con la ecuación 1.5, la tasa de disparo y la FRN son equivalentes en convoluciones. Por lo tanto, podemos reemplazar ρ_b por u_b , obteniendo:

$$I_s = \sum_{b=1}^{N_u} w_b \int_{-\infty}^t K_s(t - \tau) u_b(\tau) d\tau \quad (4.3)$$

Esto nos permite representar la corriente, o el input sináptico, en función de las tasas de disparo de las neuroonas pre-sinápticas. Usaremos un kernel sináptico típico; a saber,

$$K_s(t) = \frac{e^{-t/\tau_r}}{\tau_r}$$

Esto nos permite escribir, si derivamos la ecuación 4.3,

$$\tau_s \frac{dI_s}{dt} = -I_s + \sum_{b=1}^{N_u} w_b u_b = -I_s + \mathbf{w} \cdot \mathbf{u} \quad (4.4)$$

donde $\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}$ es el producto punto entre dos vectores.

4.2. La tasa de disparo

Si la corriente sináptica I_s es constante, el firing rate de la neurona post-sináptica se puede expresar como $v = F(I_s)$. La función F se llama función de activación; suele tomarse como una función de saturación (e.g. sigmoidea) o una función de rectificación lineal (ReLU). Nosotros usaremos una rectificación de media onda:

$$F(I_s) = [I_s - \gamma]_+ \quad (4.5)$$

donde $\gamma \in \mathbb{R}^+$ es el umbral de rectificación. En este contexto, γ modela la propiedad física de las neuronas que hace que disparen si y solo si la corriente supera un umbral específico. Si $I_s < \gamma$ se cumple $F(I_s) = 0$, y si $I_s > \gamma$ se cumple $F(I_s) = I_s - \gamma$, donde el «sobrante» de esta diferencia determina la magnitud de la respuesta. Por convención, la variable I_s en F no se toma en unidades de nanoampers sino de Hertz; es decir, se la multiplica por una constante que sólo sirve para transformar su unidad de nanoampers a Hertz. Entonces γ no es la fuerza que tiene que tener la corriente para que se induzca un potencial post-sináptico, sino la rapidez de la tasa de disparo en la neurona necesaria para inducir un potencial post-sináptico.

Si nos olvidamos del tiempo, $v = F(I_s)$ ya completa el modelo. La ecuación

$$\tau_s \frac{dI_s}{dt} = -I_s + \sum_{b=1}^{N_u} w_b u_b = -I_s + \mathbf{w} \cdot \mathbf{u}$$

si no hay variación en el tiempo da simplemente

$$I_s = \mathbf{w} \cdot \mathbf{u}$$

Esto genera un output firing rate de

$$v_\infty = F(\mathbf{w} \cdot \mathbf{u}) \quad (4.6)$$

que nos dice cuánto una neurona responde a una corriente constante.

Otra forma de pensar la tasa de disparo de la neurona post-sináptica es asumir que la misma no responde instantáneamente a cambios en la corriente sináptica. La corriente sináptica puede aumentar o decrecer, pero dicho cambio afecta a la tasa de disparo con cierta fase temporal debida a los cambios estructurales inducidos (apertura de canales iónicos, por ejemplo). Se toma entonces un modelo que es un low-pass filtered version de la tasa de disparo anterior:

$$\tau_r \frac{dv}{dt} = -v + F(I_s(t))$$

donde τ_r determina la rapidez con que el firing rate se aproxima a su valor estable para la constante I_s , y qué tan precisamente v sigue las fluctuaciones temporales de $I_s(t)$.

Vamos a asumir que $t_s \ll \tau_r$, es decir que la corriente I_s inducida por los disparos presinápticos alcanza su equilibrio muy rápido en comparación con la tasa de disparo de la neurona post-sináptica. Entonces podemos aproximar $I_s = \mathbf{w} \cdot \mathbf{u}$ en la ecuación anterior. Obtenemos:

$$\tau_r \frac{dv}{dt} = -v + F(\mathbf{w} \cdot \mathbf{u}) \quad (4.7)$$

Este es el modelo final, cuyos componentes se ilustran en la figura abajo.

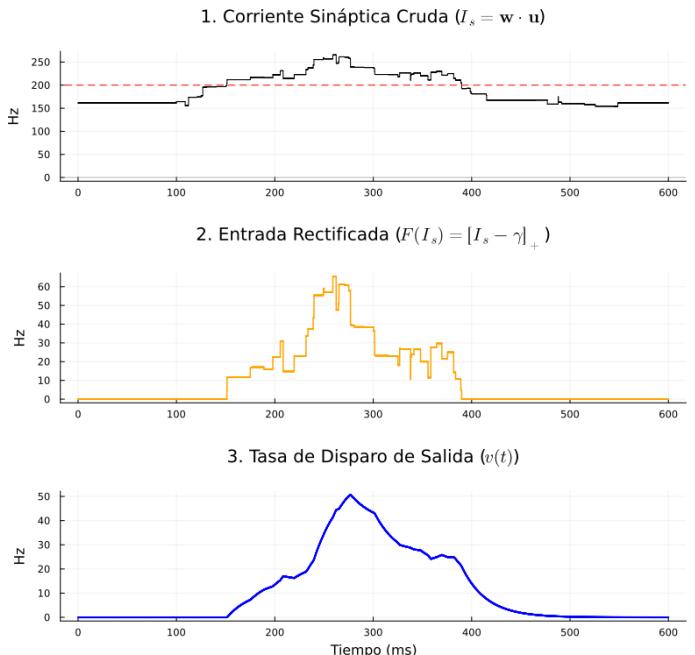


Figura 16: Descomposición de la respuesta neuronal en un modelo de tasa de disparo. **Superior:** Corriente sináptica cruda $I_s(t)$ que muestra la integración lineal de aferencias excitatorias e inhibitorias que ocasionan una fluctuación. **Medio:** Aplicación de la función de activación $F(I_s)$, donde solo el exceso de corriente sobre el umbral γ se traduce en señal efectiva. **Inferior:** Evolución de la tasa de disparo $v(t)$ de acuerdo a la ecuación 4.7. Notar cómo la respuesta en la neurona toma la forma suavizada y lenta de los cambios no-suaves y rápidos en la entrada.

4.3. Redes feedforward y recurrentes

Hasta ahora hemos modelado una red extremadamente simple, con una única neurona siendo excitada o inhibida en N_u terminales sinápticas. Ahora procedemos a hacer un modelo en que N_v neuronas son excitadas o inhibidas por N_u inputs.

Asumimos que cada neurona en la capa pre-sináptica \mathbf{u} se conecta con cada neurona de la capa post-sináptica \mathbf{v} , obteniendo por lo tanto una matriz de pesos \mathbf{W} tal que \mathbf{W}_{ab} es el peso de la conexión entre u_b y v_a . La corriente I_s , que antes era un escalar por representar simplemente el resultado de la conductancia sináptica en una única neurona, es ahora un vector \mathbf{I}_s que representa la corriente inducida por las sinapsis en cada neurona v_1, \dots, v_{N_v} . Y así como la corriente inducida en v en el modelo anterior era aproximada por $\mathbf{w} \cdot \mathbf{u}$ (ecuación 4.7), las corrientes en cada neurona de la capa post-sináptica se aproxima como $\mathbf{W} \cdot \mathbf{u}$. La función de activación ahora se extiende vectorialmente para aplicarse a cada elemento de este último vector. En resumen,

$$\tau_r \frac{d\mathbf{v}}{dt} = -\mathbf{v} + \mathbf{F}(\mathbf{W} \cdot \mathbf{u}) \quad (4.8)$$

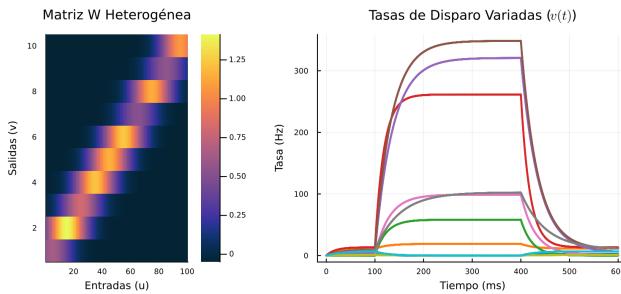


Figura 17: Dinámica de una capa post-sináptica con pesos heterogéneos. **Izquierda:** Matriz de conectividad \mathbf{W} con tasas gaussianas de amplitudes variables, representando una sintonización diversa para cada neurona v_a . **Derecha:** Evolución de las tasas de disparo $\mathbf{v}(t)$. La variedad en las respuestas es consecuencia de la asignación estocástica de constantes de tiempo $\tau_r \in [10, 60]$ ms y umbrales $\gamma \in [0, 10]$ Hz.

Este tipo de modelo se denomina *feedforward network*, porque toda la información se mueve de una capa a la siguiente. Otro tipo de modelo es una *recurring network*, o red recurrente, en que las neuronas de la capa post-sináptica están a su vez conectadas entre sí. Los pesos de estas conexiones deben representarse en una segunda matriz \mathbf{M} , de manera tal que $M_{aa'}$ representa la fuerza de la sinapsis que va desde a' y hacia a .

$$\tau_r \frac{d\mathbf{v}}{dt} = -\mathbf{v} + \mathbf{F}(\mathbf{W} \cdot \mathbf{u} + \mathbf{M} \cdot \mathbf{v}) \quad (4.9)$$

Es conveniente notacionalmente usar $\mathbf{h} = \mathbf{W} \cdot \mathbf{u}$, en cuyo caso el modelo resulta simplemente

$$\tau_r \frac{d\mathbf{v}}{dt} = -\mathbf{v} + \mathbf{F}(\mathbf{h} + \mathbf{M} \cdot \mathbf{v}) \quad (4.10)$$

En la neurociencia, el principio de Dale establece que una neurona no puede cumplir una función excitatoria o inhibitoria en algunas conexiones e inhibitoria en otras. Es decir que no las conexiones, sino las neuronas mismas pueden categorizarse como excitatorias o inhibitorias. Matemáticamente hablando, el principio de Dale implica que, en cada neurona de la capa post-sináptica a' , $M_{aa'}$ debe tener el mismo signo. Para evitar problemas, es mejor describir las conexiones inhibitorias y excitatorias de manera separada:

$$\tau_e \frac{d\mathbf{v}_e}{dt} = -\mathbf{v}_e + \mathbf{F}(\mathbf{h}_e + \mathbf{M}_{ee} \cdot \mathbf{v}_e + \mathbf{M}_{ei} \cdot \mathbf{v}_i) \quad (4.11)$$

y

$$\tau_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = -\mathbf{v}_i + \mathbf{F}(\mathbf{h}_i + \mathbf{M}_{ie} \cdot \mathbf{v}_e + \mathbf{M}_{ii} \cdot \mathbf{v}_i) \quad (4.12)$$

donde \mathbf{M}_{yx} representa los pesos de las conexiones que van de una neurona pre-sináptica de tipo x a una neurona post-sináptica de tipo y .

4.4. Redes etiquetadas (o con selectividad paramétrica)

Las neuronas transforman estímulos en señales eléctricas. En algunos casos, el estímulo es químico, como el producido por la liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico. En el caso de los nervios sensoriales, un estímulo ajeno al sistema nervioso debe transformarse en una señal eléctrica. Esto es lo que sucede cuando tocamos un objeto, nos quemamos, o percibimos algo con la mirada: neuronas especializadas modifican su potencial eléctrico como consecuencia de la presión, el calor o la luz, desencadenando una serie de potenciales que son transmitidos al cerebro y procesados adecuadamente.

En general, la recepción de un estímulo puede parametrizarse para medir los factores que influyen en la intensidad de la respuesta evocada. En general, dado estímulo arbitrario con parámetro Θ , una neurona puede tener un valor preferido de Θ , en el sentido de que dicho valor elicitó una tasa de disparo máxima. En el sistema visual, en el que nos enfocaremos, el parámetro Θ representará el ángulo del estímulo respecto al sistema visual.

Incorporar parámetros de preferencia al modelado de tasas de disparo nos permite además capturar dinámicas biológicas de interés. El principio fundamental de la neuroplasticidad, desarrollado por Hebb, suele resumirse en la frase: *neurons that fire together, wire together*. En otras palabras, las neuronas que prefieren estímulos similares tienden a estar fuertemente conectadas. Por lo tanto, el peso de una conexión sináptica debería ser una función de la semejanza entre los parámetros de preferencia de ambas neuronas: si tienden a disparar juntas, la conexión debería ser más fuerte que si tienden a no hacerlo. Por lo tanto, los pesos se modelan

$$W_{ab} = W(\theta_a, \theta_b), \quad M_{aa'} = M(\theta_a, \theta_{a'}) \quad (4.13)$$

donde θ_j es el ángulo de preferencia de la neurona j y W es una función adecuada. Una convención usual es hacer que los pesos dependen de la diferencia entre los ángulos de preferencia pre- y post-sinápticos, lo cual está en concordancia con el principio de Hebb. Definiendo $\Delta\theta_{ab} := \theta_a - \theta_b$, se obtendría:

$$W_{ab} = W(\Delta\theta_{ab}), \quad M_{aa'} = M(\Delta\theta_{aa'}) \quad (4.14)$$

A las redes con pesos determinados por parámetros de preferencia se las suele llamar redes etiquetadas (*labeled*). La razón es que, en una red neuronal genérica, solemos etiquetar a las neuronas con índices discretos ($a = 1, 2, 3, \dots$) y arbitrarios. Al identificarlas por un parámetro de preferencia, las estamos «etiquetando» con un identificador semánticamente relevante. En el caso de la corteza visual primaria (V1), en lugar de identificar a una célula por un número arbitrario, la llamamos por su preferencia. No es la neurona i , es la neurona de 45° . Esto nos permitirá más adelante usar $v(\theta), u(\theta)$ para hablar de las tasas de disparo de las neuronas (post- o pre-sinápticas) con ángulo de preferencia θ .

Notemos que usar $\Delta\theta_{ab}$ para determinar los pesos, satisfaciendo el principio de Hebb, formula un principio de simetría en el sistema visual. Si los pesos dependen no de los valores absolutos θ_a, θ_b , sino de su diferencia, la fuerza entre dos neuronas que prefieren ($0^\circ, 10^\circ$) será la misma que la fuerza entre dos que prefieren ($90^\circ, 100^\circ$). En ambos casos, la distancia funcional es la misma.

En una red neuronal grande, los estímulos preferidos varían ampliamente, tomando todos los valores en $[0, 2\pi]$ de manera densa. Por simplicidad, asumimos que esta cobertura es uniforme, y usamos ρ_θ para denotar el número de neuronas que caen en un rango unitario (e.g. la cantidad de neuronas con valores de preferencia en $[0, 1]$ radianes). Como anticipamos antes, usaremos $u(\theta), v(\theta)$ para denotar la tasa de disparo de neuronas con ángulos de preferencia θ .

Si la cantidad de neuronas es lo suficientemente grande, y la densidad de los estímulos preferidos es alta, podemos aproximar las sumas en la ecuación 4.9 con una integral sobre el ángulo de preferencia de la neurona pre-sináptica. La cantidad de neuronas con ángulos preferidos en un rango $\Delta\theta$ es $\rho_\theta \Delta\theta$. Haciendo que $\Delta\theta \rightarrow 0$, la cantidad de neuronas es $\rho_\theta d\theta$. Es decir que una sumatoria sobre las neuronas pre-sinápticas $\sum_b g(b)$ puede expresarse de manera continua como

$$\int_{-\pi}^{\pi} g(b) \rho_\theta d\theta'$$

donde θ' se usa para hablar de neuronas pre-sinápticas. Si retornamos a la ecuación 4.9 y la despojamos de su notación matricial/vectorial, la misma se convierte en

$$\tau_r \frac{dv_a}{dt} = -v_a + F \left(\sum_{b=1}^{N_{in}} W_{ab} u_b + \sum_{a'=1}^{N_{out}} M_{aa'} v_{a'} \right)$$

por definición de $\mathbf{W} \cdot \mathbf{u}, \mathbf{M} \cdot \mathbf{v}$. Usando el hecho de que las sumatorias sobre tasas pre-sinápticas pueden expresarse como integrales sobre los ángulos de preferencia de las neuronas pre-sinápticas, obtenemos

$$\tau_r \frac{dv(\theta)}{dt} = -v(\theta) + F \left(\rho_\theta \int_{-\pi}^{\pi} W(\theta, \theta') u(\theta') + M(\theta, \theta') v(\theta') d\theta' \right) \quad (4.15)$$

Esto expresa una red-neuronal recurrente donde las tasas de disparo son funciones de un estímulo de preferencia, que nosotros ejemplificamos como ángulos de un objeto percibido por una neurona del sistema visual. Esto permite modelar cómo cambios en el ángulo de preferencia modifican la tasa de disparo de las distintas «poblaciones», donde una población se define específicamente por el estímulo de preferencia.

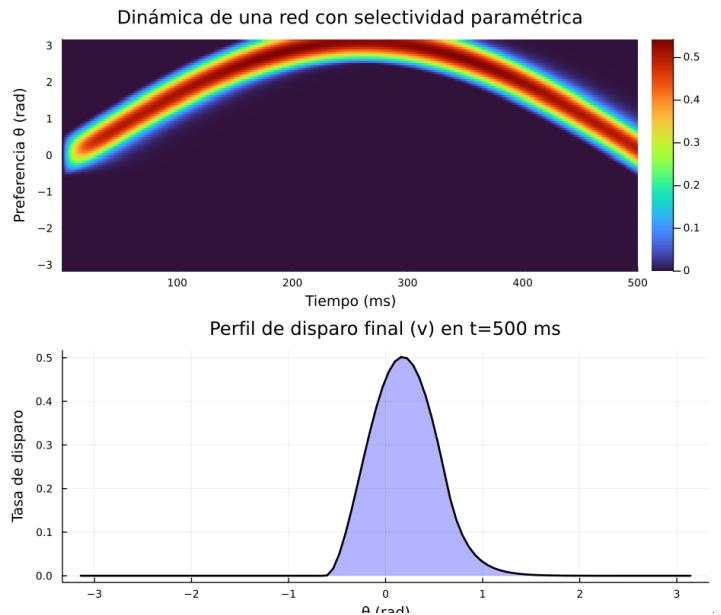


Figura 18: Simulación de la dinámica de una red neuronal recurrente con selectividad paramétrica (red etiquetada) basada en el modelo de anillo. En este modelo, las neuronas están dispuestas en un círculo según su ángulo de preferencia $\theta \in [-\pi, \pi]$. **Panel superior:** Evolución temporal de las tasas de disparo $v(\theta, t)$ para una población de N neuronas con ángulos de preferencia $\theta \in [-\pi, \pi]$. El heatmap ilustra cómo la red realiza el seguimiento de un estímulo visual (una barra rotatoria) que oscila sinusoidalmente. La franja de alta intensidad representa el «bump» de actividad que se desplaza en el espacio paramétrico. **Panel inferior:** Perfil de disparo poblacional (curva de sintonía) en el instante final $t = 500$ ms.