

1. Teoría de la información

La entropía es una medida de cuán «sorprendente» o impredecible es una variable aleatoria. Un patrón regular y predecible es poco interesante, mientras un patrón complejo y de alta impredicibilidad contiene más información. Daremos una medida de entropía para las respuestas neuronales.

Por el momento, vamos a caracterizar las respuestas neuronales temporalmente y en función de su *spike count rate* (SPR), o sea el número de disparos por unidad de tiempo. Definimos $P(r)$ como la probabilidad de observar un SPR de r . La entropía de Shannon, que es la medida más común de entropía, expresa cuán «sorprendente» es un valor de r en términos de su probabilidad, y necesita por lo tanto una función compuesta $h(P(r))$. En particular, la entropía de Shannon cuantifica la entropía en términos de la esperanza de $h(P(r))$, donde h se elige de manera tal que satisfaga dos propiedades deseables.

En primer lugar, h debería ser una función decreciente de $P(r)$, de modo que los eventos más probables contribuyan menos a la entropía total que los eventos menos probables. Esto es razonable: si tiramos un dado de seis caras 60 veces y, en general, obtenemos más o menos 10 veces cada cara, no podemos decir demasiado acerca del dado. Pero si obtenemos 30 veces el número 6 y sólo 6 veces cada uno de los otros números, podemos concluir que el dado está sesgado. A esto nos referimos cuando decimos que los eventos menos probables son más informativos.

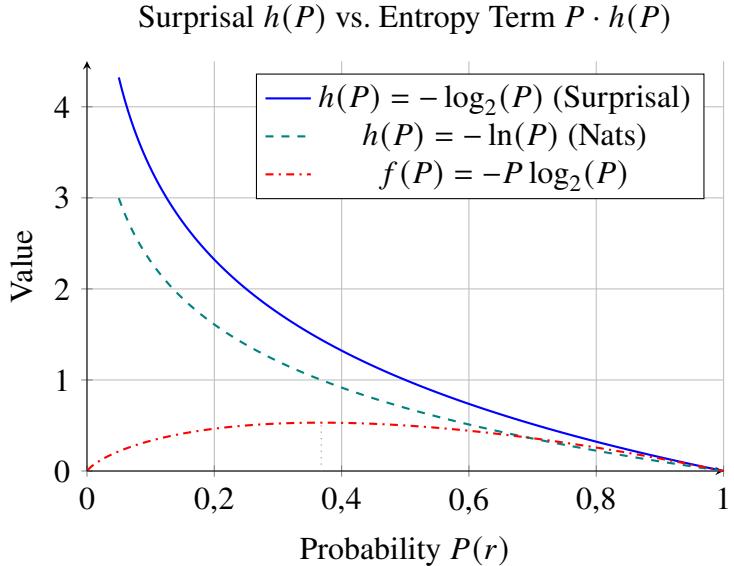
Otra propiedad deseable es que la entropía de dos variables aleatorias independientes debería ser la suma de las entropías individuales. En el caso de respuestas neuronales, si deseamos establecer la entropía de las respuestas de dos neuronas independientes, la entropía total debería ser la suma de las entropías individuales.

El logaritmo es la única función que satisface estas dos propiedades para toda probabilidad $P(r)$. Por lo tanto, definimos la entropía de Shannon H como la esperanza del logaritmo de la probabilidad de las respuestas neuronales:

$$h(P(r)) = -\log_2(P(r)) \quad (1)$$

Usamos el logaritmo base dos por convención, y el signo negativo se añade para satisfacer la primera propiedad, ya que el logaritmo es una función creciente. Habiendo determinado la función que mide la «sorpresa» de una respuesta neuronal, podemos definir la entropía de Shannon H como la esperanza de esta función:

$$H := \mathbb{E}[h(r)] = -\sum_r P(r) \log_2(P(r)) \quad (2)$$



La entropía de Shannon en última instancia es una medida que depende de la variabilidad, pero no nos dice nada acerca de la fuente de esta variabilidad. Para cuantificar la fuente de la variabilidad usamos la información mutua (MI, por sus siglas en inglés). La idea que la inspira es simple: digamos que un mismo estímulo repetido induce cierta variabilidad V_1 en el SPR, y que una diversidad de estímulos distintos induce otra variabilidad V_2 . Si el SPR es informativo respecto a la naturaleza del estímulo, esperaríamos que V_2 sea mucho mayor que V_1 .

Más formalmente, la MI es la diferencia entre la entropía total, por un lado, y la entropía promedio de respuestas a un mismo estímulo, por otro. Claramente, si MI es cero es porque las respuestas varían tanto con los mismos estímulos como ante el total de estímulos, i.e. no tienen un comportamiento específico e informativo respecto a la naturaleza del estímulo. Definimos entonces:

$$H_s = - \sum_r P(r | s) \log_2 P(r | s) \quad (3)$$

la entropía ante un estímulo particular s . El promedio de esta entropía sobre el espacio de estímulos nos da la así llamada *noise entropy*:

$$H_{\text{noise}} = \sum_s P(s) H_s = - \sum_{s,r} P(s) P(r | s) \log_2 P(r | s) \quad (4)$$

Esta es la entropía asociada a la variabilidad en la respuesta que *no* depende de cambios en el estímulo, sino que proviene de otras fuentes. Esto debería ser claro: cada término H_s es la entropía «dentro» de un estímulo fijo, i.e. la que no depende del estímulo, y H_{noise} es la esperanza de este valor. Si la información mutua es la diferencia entre la entropía total y la noise entropy, tenemos:

$$\begin{aligned} I_m &:= H - H_{\text{noise}} \\ &= - \sum_r P(r) \log_2 P(r) + \sum_{s,r} P(s)P(r|s) \log_2 P(r|s) \end{aligned}$$

Usando la ley de probabilidad total, según la cual

$$P(r) = \sum_s P(s)P(r|s)$$

obtenemos

$$I_m = \sum_{s,r} P(s)P(r|s) \log_2 \left(\frac{P(r|s)}{P(r)} \right) \quad (5)$$

La probabilidad conjunta $P(r,s)$ satisface

$$P(r,s) = P(s)P(r|s) = P(r)P(s|r)$$

Por lo tanto,

$$I_m = \sum_{s,r} P(r,s) \log_2 \left(\frac{P(r,s)}{P(r)P(s)} \right) \quad (6)$$

Esta forma de escribir la información mutua revela que es simétrica respecto a s y r : la información mutua que un conjunto de respuestas da respecto de un conjunto de estímulos es la misma que da el conjunto de estímulos respecto a las respuestas.

Veamos algunos casos básicos. Digamos que las respuestas de una neurona no son afectadas por la naturaleza del estímulo, i.e. $P(r|s) = P(r)$. Entonces se tiene inmediatamente que $I_m = 0$. En el otro extremo, si cada estímulo s produce una única respuesta r_s distinta a todas las demás, $P(r_s) = P(s)$ y $P(r|s) = 1 \iff r = r_s$, y $P(r|s) = 0$ en el caso contrario. Por lo tanto,

$$I_m = \sum_s P(s) \log_2 \left(\frac{1}{P(r_s)} \right) = - \sum_s P(s) \log_2 P(s) = H_s$$

Es decir, la información mutua es exactamente la entropía del estímulo.

2. Redes con tasas de disparo

2.1. Recordando

Recordemos que

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

es la *neural response function* (NRF). Si t_1, \dots, t_n son tiempos de disparo de una neurona, $\rho(t)$ es 1 si $t = t_i$ para algún $i = 1, \dots, n$, cero de otro modo. El punto es que t_1, \dots, t_n son valores discretos pero $\rho(t)$ es una función continua. Usando que

$$\sum_{i=1}^n h(t - t_i) = \int_0^T h(\tau) \rho(t - \tau) d\tau$$

ahora podemos operar continuamente sobre los tiempos de disparo. También se tenía un firing rate $r(t)$ definido como la probabilidad de obtener un disparo en el tiempo t .

2.2. Presynaptic Current

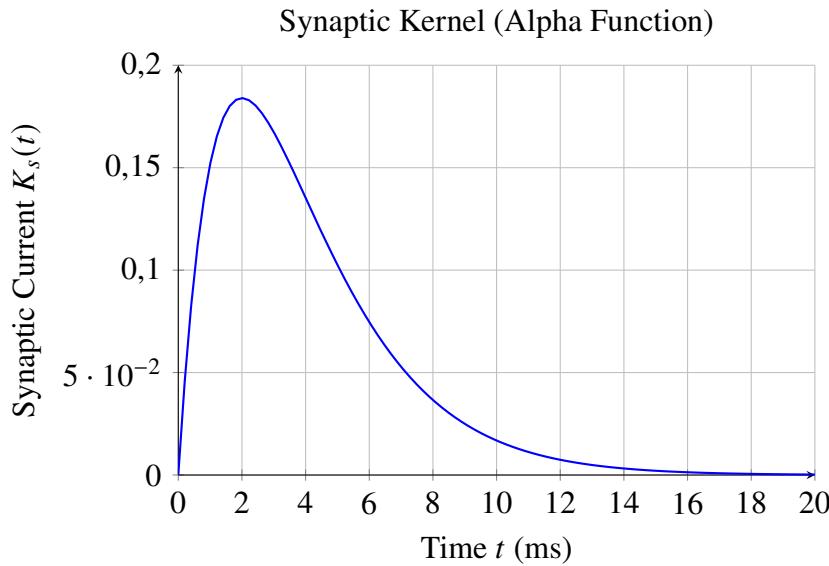
Sea \mathbf{u} el vector con los *firing rates* de N_u inputs sinápticos sobre una neurona. Si fijamos el tiempo $t = 0$ como el momento en que un potencial de acción se dispara en uno de los inputs u_k , con $1 \leq k \leq N_u$, entonces la corriente generada por dicho potencial en el soma de la neurona recipiente puede describirse como

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

donde $K_s(t)$ describe la evolución temporal de la corriente y w_b su amplitud y sentido. Es decir, se impone que

$$\int_0^\infty K_s(t) dt = 1$$

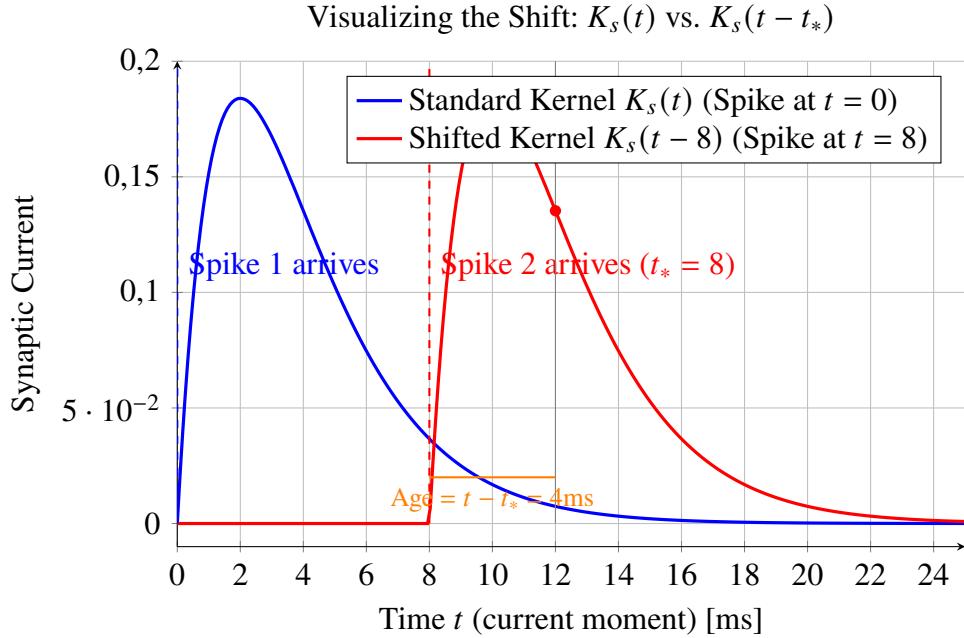
Si $w_k > 0$ ha habido excitación, si $w_k < 0$ inhibición. Por ejemplo, un posible modelo para K_s es la siguiente función: el rápido ascenso muestra la apertura de canales iónicos y demás procesos bien conocidos, con una caída más lenta de la corriente.



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:

$$w_b \sum_{t_i < t} K_s(t - t_i) = w_b \int_{-\infty}^t K_s(t - \tau) \rho_b(\tau) d\tau \quad (7)$$

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.



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 $b = 1, \dots, N_u$:

$$I_s = \sum_{b=1}^{N_u} w_b \int_{-\infty}^t K_s(t - \tau) \rho_b(\tau) d\tau \quad (8)$$

Sin embargo, no nos interesa expresar la respuesta inducida en función de los disparos en las neuronas presinápticas, sino en sus tasas de disparo. Por lo tanto, reemplazamos $\rho_b(\tau)$ por u_b :

$$I_s = \sum_{b=1}^{N_u} w_b \int_{-\infty}^t K_s(t - \tau) \mu_b(\tau) d\tau \quad (9)$$

Si usamos

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

entonces

$$\tau_s \frac{dI_s}{dt} = -I_s + \sum_{b=1}^{N_u} w_b u_b = -I_s + \mathbf{w} \cdot \mathbf{u} \quad (10)$$

Es decir, I_s se describe con una ecuación diferencial.

2.3. Post-synaptic current

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 activation function y suele tomarse como una función de saturación (e.g. sigmoidea). Más comúnmente, se usa una rectificación de media onda:

$$F(I_s) = [I_s - \gamma]_+ \quad (11)$$

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, donde γ también está en Hertz. Quiero decir que 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

$$v_\infty = F(\mathbf{w} \cdot \mathbf{u}) \quad (12)$$

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:

$$\tau_r \frac{dv}{dt} = F(I_s(t)) - v(t) \quad (13)$$

En este modelo, el cambio en la tasa de disparo depende de cuánto le falta a la tasa actual $v(t)$ para alcanzar el estado de equilibrio determinado por $I_s(t)$. Si el estado de equilibrio es alcanzado, el cambio es cero. Esta expresión suele escribirse así, pero es lo mismo:

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

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 presinápticas alcanza su equilibrio muy rápido en comparación con la tasa de disparo de la neurona postsináptica. Entonces podemos aproximar $I_s = \mathbf{w} \cdot \mathbf{u}$ en la ecuación anterior. Obtenemos:

$$\tau_r \frac{dv}{dt} = -v + F(\mathbf{w} \cdot \mathbf{u}) \quad (14)$$

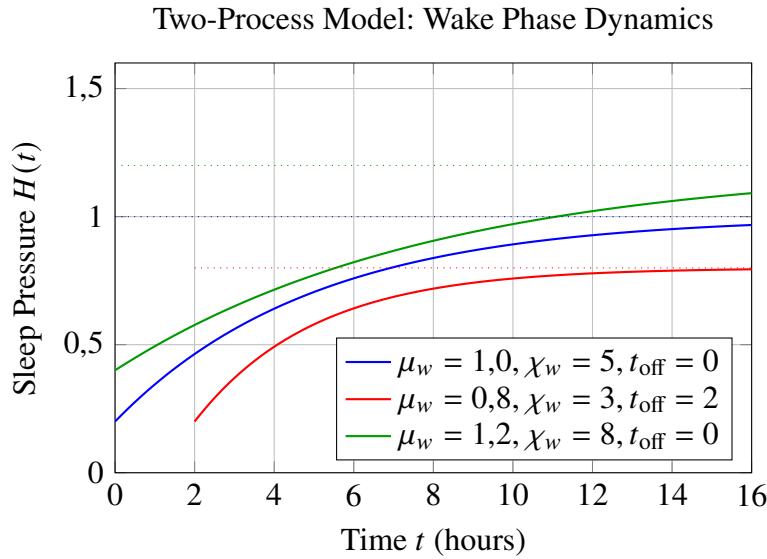
Este es el modelo final.

3. The two-process model

The two-process model posits a homeostatic sleep pressure $H(t)$ which increases during wake and dissipates during sleep. During wakefulness, $H(t)$ takes the following general form:

$$H(t) = \mu_w + (H(t_{\text{off}}) - \mu_w) \exp\left(-\frac{t - t_{\text{off}}}{\chi_w}\right) \quad (15)$$

where $H(t_{\text{off}}) < \mu_w$. μ_w acts as the upper asymptote (saturation level). The term $(H(t_{\text{off}}) - \mu_w)$ is a negative scaling constant. Consequently, while the exponential component decays over time, the overall function $H(t)$ increases, asymptotically approaching μ_w as the 'distance' to the saturation point shrinks.



The model for sleep is the same but with different parameters:

$$H(t) = \mu_s + (H(t_{\text{on}}) - \mu_s) \exp\left(-\frac{t - t_{\text{on}}}{\chi_s}\right) \quad (16)$$

and with $H(t_{\text{on}}) > \mu_s$. This makes $H(t)$ decreasing during sleep. It is easily seen that

$$\frac{dH}{dt} = \frac{\mu}{\chi} - \frac{H}{\chi} \quad (17)$$

It becomes apparent that the change in homeostatic pressure depends on the balance between a constant gain in homeostatic pressure μ/χ and a loss which becomes greater as $H \rightarrow \infty$. In short, dissipation is proportional to the instantaneous sleep pressure $(1/\chi \cdot H)$, while gain is fixed.

Daan, Beersma and Borbély improved the model by introducing a circadian rhythm $C(t) = \cos \omega t$ and positive and negative threshold curves:

$$H^+(t) = H_0^+ + \alpha C(t)$$

$$H^-(t) = H_0^- + \alpha C(t)$$

It is now understood that whenever the homeostatic pressure $H(t)$ coincides with $H^+(t)$ the upper threshold, there's a transition from wake to sleep. When $H(t)$ coincides in its decay with $H^-(t)$, there's a transition from sleep to wake. Biologically speaking, H^+ represents the resistance to falling asleep, or the maximum pressure the organism can handle before succumbing to sleep. H^- is interpreted in analogous fashion. No physiological correlates of these thresholds have yet been found, which is a weak point of the model counterbalanced only by the fact that it replicates human sleep patterns quite well. Daan, Beersma and Borbély suggest that these thresholds represent circadian variations in the sensitivity of brain regions involved in the generation of sleep and wakefulness to homeostatic sleep pressure. The upper threshold in particular may be labile to short term environmental, physiological and psychological changes such as light, stimulants (coffee) and motivational aspects [Skeldon and Dijk, 2025].

To analyze the system's behavior purely, researchers often simplify the equations by removing units. This is done by shifting and scaling appropriately. For instance, in the original model, sleep pressure decays down to a lower limit μ_s . It is much easier mathematically if things decay to zero. So, we define a new variable \tilde{H} that represents the *difference* from the baseline:

$$H = \tilde{H} + \mu_s$$

What we do here is equivalent to what is done when speaking of altitude *above sea level*: it's useful to take μ_s as reference value and speak only of *sleep pressure above μ_s* .

By substituting this into our differential equations, the loss term during sleep simplifies. Since the asymptote is now 0, the equation becomes:

$$\frac{d\tilde{H}}{dt} = -\frac{1}{\chi_s} \tilde{H} \quad (\text{during sleep}) \quad (18)$$

The parameter μ_s has effectively disappeared. This doesn't mean there is no homeostatic gain during sleep, but rather that now *gain* or *loss* is expressed in the sign of \tilde{H} .

In analogous fashion, the wake phase is normalized so that the full pressure equals exactly 1. We do this by scaling our variable by the total possible range of the system ($\mu_w - \mu_s$). We update our definition of \tilde{H} to be a **percentage** of the total range:

$$H = (\mu_w - \mu_s)\tilde{H} + \mu_s$$

Or, rearranged to solve for our new variable \tilde{H} :

$$\tilde{H} = \frac{H - \mu_s}{\mu_w - \mu_s}$$

Now, \tilde{H} is a dimensionless number between 0 and 1.

When we plug this scaled variable back into the original differential equations, the constants μ_w and μ_s cancel out entirely. During wake, the system raises to 1:

$$\frac{d\tilde{H}}{dt} = \frac{1}{\chi_w} - \frac{1}{\chi_w}\tilde{H} \quad (19)$$

During sleep, it falls to zero:

$$\frac{d\tilde{H}}{dt} = -\frac{1}{\chi_s}\tilde{H} \quad (20)$$

The general form during wake becomes:

$$\tilde{H}(t) = 1 + (\tilde{H}(t_{\text{off}}) - 1) \exp\left(-\frac{t - t_{\text{off}}}{\chi_w}\right)$$

The general form during sleep:

$$\tilde{H}(t) = \tilde{H}(t_{\text{on}}) \exp\left(-\frac{t - t_{\text{on}}}{\chi_w}\right) \quad (21)$$

4. A physiological model of sleep

Here I present a physiological model developed by Phillips and Robinson in a paper published in 2006. The work is of great interest because previous (and most) sleep models, such as the two-process model, were strictly phenomenological and dealt not with the underlying neurophysiology.

The model is based on the dynamics of the ascending arousal system (AAS), a complex of acetylcholinergic and monoaminergic nuclei in the brainstem. The AAS, which projects diffusely to the cerebrum, controls the arousal state of the brain. Two distinct drives affect the activity of the AAS: the circadian drive and the homeostatic drive, which are previously integrated in the ventrolateral preoptic area (VLPO) of the hypothalamus. Within-system interactions of the AAS—i.e. interactions between the nuclei conforming the AAS—produce the ultradian rhythms characteristic of sleep, like NREM and REM cycles, but are disregarded in the modelling of sleep-wake cycles.

The flow of information across these systems is relatively simple. The homeostatic and circadian drives are both transmitted to the AAS from inhibitory GABAergic projections of the VLPO. The homeostatic signal is caused by the progressive accumulation of adenosine in the extracellular medium of the basal forebrain, which causes the neurons in this region to become inhibited. Since these play an inhibitory role on the VLPO, their own inhibition induces a disinhibition of the VLPO, which itself then signals the AAS more strongly. The circadian signal originates in the suprachiasmatic nucleus and projects to the VLPO via the dorsomedial nucleus of the hypothalamus. It is a fundamentally endogenous oscillator entrained to the day mainly by the influence of light.

In general, it is understood that the monoaminergic nuclei of the AAS promotes wakefulness by forming a mutually inhibitory circuit with the VLPO, which is active during sleep. These two systems are therefore self-reinforcing and conform a flip-flop switch. Contrarily, there is no firm evidence of direct connections from the acetylcholinergic nuclei to the VLPO: it rather seems that the VLPO connects to the acetylcholinergic nuclei via inhibitory interneurons.

Phillips and Robinson's model, hereby termed the PRM, describes three neural populations: the monoaminergic and acetylcholinergic nuclei in the AAS and the VLPO. As described before, the VLPO integrates the homeostatic and circadian drives and inhibits the AAS, an aspect which the model must capture. Since sleep-wake transitions are modulated by the mutual inhibition between the VLPO and the monoaminergic nuclei, the activity of the acetylcholinergic nuclei is modeled at a constant intermediate level. For further justification of this decision, see the original paper.

As most papers, Phillips and Robinson do not provide an intuition behind the mathematical expressions they use. I should wish to provide an explanation not too detailed that it becomes tedious, but sufficient to make the model accessible to, say, an undergraduate student.

First of all, the PRM model does not deal with individual neurons but rather with neural populations. Topologically, the neural populations may be understood as a dynamically evolving weighted graph: each node is a cluster of neurons with some average firing rate and average voltage, with edges representing the sense and magnitude of the interactions between populations. The dynamism of course comes from fluctuations in the voltage, which in turn must affect the

firing rate. In general, the relation between the firing rate of a cluster and its voltage is modeled with a sigmoid function, thus capturing the saturation of the firing rate as voltage increases:

$$Q_a(t) = \frac{Q_{\max}}{1 + \exp\left(\frac{V_a(t) - \mu}{\sigma'}\right)} \quad (22)$$

The function $V_a(t)$ is understood to express voltage relative to the average resting potential of the neurons in the cluster. This means that if $V_a(t) = 10\text{mV}$ and the mean resting potential is -70mV , the actual mean voltage of the neurons in the cluster is -60mV . The μ parameter defines the mean threshold voltage (also relative to resting). This means that when $V_a(t)$ crosses μ , the firing rate $Q_a(t)$ is at half its maximum value. Thus, μ defines a critical voltage level: below it, most neurons in the cluster are quiescent; above it, most neurons are firing. σ' defines the steepness of the sigmoid around μ , and is related to the standard deviation because $\sigma = \sigma'\pi/\sqrt{3}$.

The voltage itself is modeled as a leaky integrator of incoming post-synaptic currents into the neurons of the cluster. For the VLPO, which receives and integrates the circadian and homeostatic drives, we have:

$$\tau_v \frac{dV_v}{dt} = -V_v + w_{vm}Q_m + D \quad (23)$$

where w_{vm} is the weight of the connection from the monoaminergic nuclei to the VLPO, Q_m the firing rate of the monoaminergic cluster, and D is the linear combination of the circadian and homeostatic drives:

$$D = w_{vC}C + w_{vH}H$$

As in the two-process model, the homeostatic drive H is modelled phenomenologically, aiming to capture the metabolic activity that is high during wake and low during sleep. Because arousal correlates highly with monoaminergic activity, the PRM assumes that the homeostatic drive increases proportionally to the firing rate of the monoaminergic nuclei Q_m . Also as in the two-process model, C is a simple sinusoidal function with a 24 hour period:

$$C(t) = \cos(\omega t) + \mu_C, \quad \chi \frac{dH}{dt} = -H + \mu_H Q_m \quad (24)$$

Note that this model of H assumes that when $Q_m = 0$, i.e. during sleep, H is negligible.

The voltage of the monoaminergic nuclei depends on the excitatory input from the acetylcholinic nuclei and the inhibitory input from the VLPO, from which readily follows the following linear leaky integrator model:

$$\tau_m \frac{dV_m}{dt} = -V_m + w_{mv}Q_v + w_{ma}Q_a \quad (25)$$

The firing rates of the VLPO and the monoaminergic nuclei use the same sigmoid parameters because empirically both populations have similar firing rate dynamics.

As detailed in the original paper, mammalian locus coeruleus neurons have a mean threshold of -55mV and a resting potential of -65mV , giving a relative threshold of $\mu = 10\text{mV}$. Maximal firing rates under prolonged depolarization of single neurons were around 150sec^{-1} , so we set $Q_{\max} = 150\text{sec}^{-1}$. σ' values within $2 - 6\text{mV}$ for cortical neurons are typical, and Phillips and Robinson argue that because voltage ranges between cortical and brainstem nuclei neurons are similar, a value of $\sigma' = 3\text{mV}$ is appropriate.

The weights w_{jk} , representing the strength and sense of the connections from population k into population j , have known signs. The VLPO and the monoaminergic populations, as stated earlier, are mutually inhibitory, from which follows $v_{mv} < 0$, $v_{vm} < 0$. The acetylcholinic population excites the monoaminergic population, so $w_{ma} > 0$. The homeostatic drive disinhibits the VLPO, so $w_{vH} > 0$, while the circadian drive inhibits it, so $w_{vC} < 0$.

In the PRM, the flip-flop switch behavior of the sleep-wake cycle entails an equilibrium with two stable fixed points (wake and sleep) and an unstable fixed point (the threshold between sleep and wake). To find steady states, they solve the system of equations given by setting the voltage derivatives to zero:

$$\begin{aligned} 0 &= -V_v + w_{vm}Q_m + D \\ 0 &= -V_m + w_{mv}Q_v + w_{ma}Q_a \end{aligned}$$

From the second equation, we obtain that the equilibrium voltage satisfies

$$V_m = w_{mv}Q_v + w_{ma}Q_a$$

The firing rate Q_m at equilibrium is a function of the equilibrium voltage, so that we may write $Q_m = S(V_m)$. Thus, from the first equation, it follows

$$0 = -V_v + D + v_{vm}S(v_{mv}Q_v + v_{ma}Q_a)$$

So the equilibrium occurs at the roots of the function

$$\begin{aligned} f_v(V_v) &= -V_v + D + w_{vm}S(w_{mv}S(V_v) + w_{ma}Q_a) \\ &= \tau_v d \frac{V_v}{dt} \end{aligned}$$

Phillips and Robinson analyze this function and approximate its roots through the roots of two other, related but simpler functions. These roots are

$$K_{v1} = D + w_{vm}S(w_{ma}Q_{ao}), \quad K_{v2} = D + w_{vm}S(w_{mv}Q_{\max} + w_{ma}Q_{ao})$$

Similarly, they found the equilibrium points for the monoaminergic population. Furthermore, since the firing rate of the monoaminergic and the VLPO populations have the same parameters, they reason that the equilibrium points of both populations should be roughly equal, reducing the dimensionality of the problem. Their mathematical analysis is extensive, so I will simply state that they found the wake equilibrium voltage to fall within -15mV and -5mV , and the sleep equilibrium voltage to fall within 0 and 1.5mV .

5. Fundamentos de neurociencia computacional

5.1. 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.

5.2. Modelos fenomenológicos

La animación de abajo muestra una neurona de macaco (o, mejor dicho, una simulación precisa de una) disparando repetidas veces. A simple vista, parecen picos aleatorios que saltan aquí y allá en el tiempo. Sin embargo, es sorprendente la cantidad de información que se puede extraer de un fenómeno tan simple, así como la riqueza de los modelos matemáticos que lo simulan.

Figura 1: Simulación de disparos neuronales.

La simulación de arriba es una simulación fenomenológica, en el sentido de que no intenta reproducir las dinámicas que subyacen a un fenómeno —el cambio en los voltajes de la membrana celular, el flujo de iones, la morfología de la neurona, etc.— sino simplemente alguna de sus manifestaciones inmediatamente observables. Más adelante vamos a adentrarnos en qué hace que una neurona dispare: por el momento, nos basta con vivir en un mundo simple donde las neuronas disparan ante ciertos estímulos, y la probabilidad de disparo depende de propiedades simples del estímulo como su duración o su intensidad.

Al observar los tiempos en los que una neurona dispara, que es lo que muestra la animación de arriba, nos enfrentamos primero al problema de proporcionar un buen modelo matemático para una serie de pulsos en el tiempo. La función δ de Dirac es la candidata más obvia. En particular, sea $\{t_1, \dots, t_n\}$ la secuencia de tiempos en los que ocurrió un pulso. Definimos la **función de respuesta neuronal (FRN)** como:

$$\rho(t) := \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i) \quad (26)$$

La δ de Dirac es una unidad de probabilidad (o conteo) concentrada en un punto. $\rho(t)$ no es más que una sumatoria que «verifica» si en el tiempo t ha habido un disparo, satisfaciendo que la cantidad de disparos en el intervalo de tiempo $[t_1, t_2]$ es

$$\int_{t_1}^{t_2} \rho(\tau) d\tau \quad (27)$$

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:

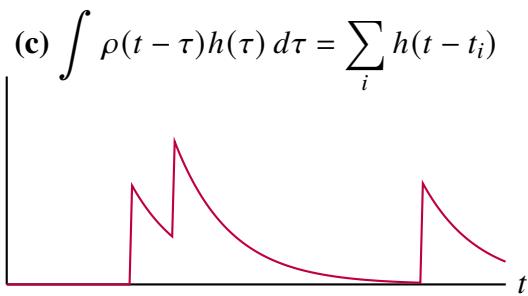
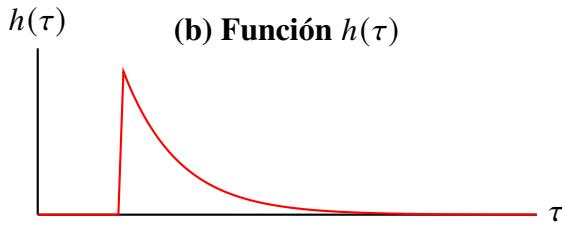
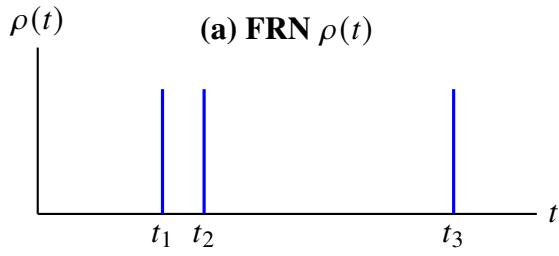
$$\sum_{i=1}^n h(t - t_i) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(t - \tau) h(\tau) d\tau \quad (28)$$

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 instantes 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. Por ejemplo, $h(t)$ podría ser el potencial de membrana.

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

Los 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 subyazca 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.

Por esta razón, la caracterización temporal de los trenes de pulsos es de gran interés. Un concepto básico es la tasa de disparo de una neurona, que puede conceptualizarse de varias maneras. La más general es

$$r(t) = \frac{1}{\Delta t} \int_t^{t+\Delta t} \langle \rho(\tau) \rangle d\tau \quad (29)$$

donde $\langle \cdot \rangle$ denota el promedio entre ensayos (*trial-average*). Debería ser claro que $r(t)\Delta t$ proporciona la probabilidad de que ocurra un pulso en el tiempo t , dado que Δt es suficientemente pequeño. Una propiedad importante es que

$$\int \langle \rho(t - \tau) \rangle h(\tau) d\tau = \int r(t - \tau) h(\tau) d\tau \quad (30)$$

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

La tasa de disparo también puede definirse como un promedio de muchos experimentos:

$$r = \frac{n}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T \rho(\tau) d\tau \quad (31)$$

con n la cantidad de disparos. Por supuesto que puede utilizarse $\langle n \rangle$ el trial-average de n , obteniendo:

$$\langle r \rangle = \frac{\langle n \rangle}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T r(\tau) d\tau \quad (32)$$

Esta definición es menos general porque es independiente del tiempo. En general, nos enfocaremos en $r(t)$. Desde luego que una aproximación adecuada de $r(t)$ requeriría una cantidad inmensa (o infinita, si se quiere ser exacto) 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 .

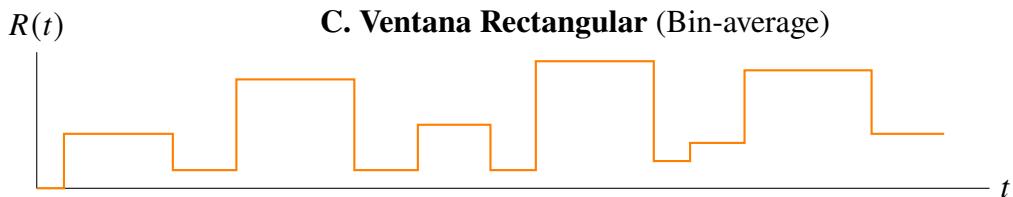
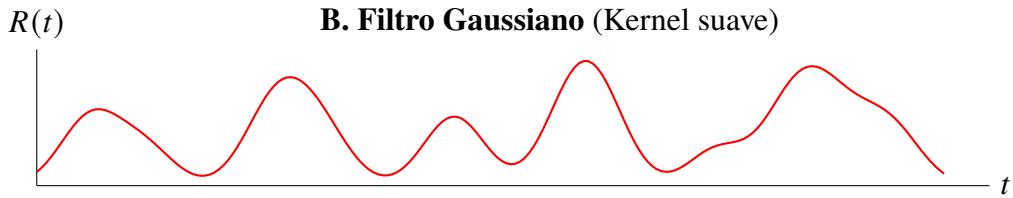
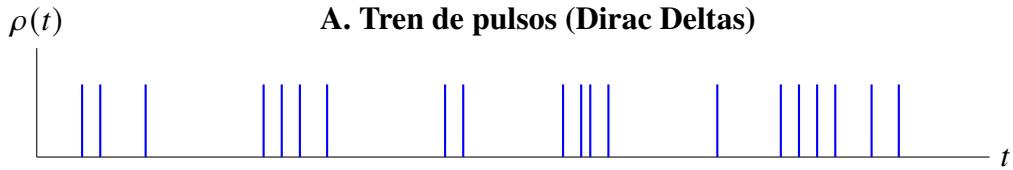
$$R(t) = \int_{-\infty}^{\infty} w(\tau) \rho(t - \tau) d\tau \quad (33)$$

donde R es una aproximación de r . Dos funciones w comúnmente utilizadas son el kernel Gaussiano, que es una sliding window,

$$w(\tau) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_w} \exp\left(\frac{-\tau^2}{2\sigma_w^2}\right) \quad (34)$$

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

$$w(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Delta t} & t \in \left[\frac{-\Delta t}{2}, \frac{\Delta t}{2}\right] \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (35)$$



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

5.3. 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. Es decir, modelamos

$$\langle r \rangle = f(g(t)) \quad (36)$$

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 $C(t)$.

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

$$\frac{1}{T} \int_0^T s(t) dt = 0 \quad (37)$$

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

$$\int_0^T h(s(t+\tau)) dt = \int_{\tau}^{T+\tau} h(s(t)) dt = \int_0^T h(s(t)) dt \quad (38)$$

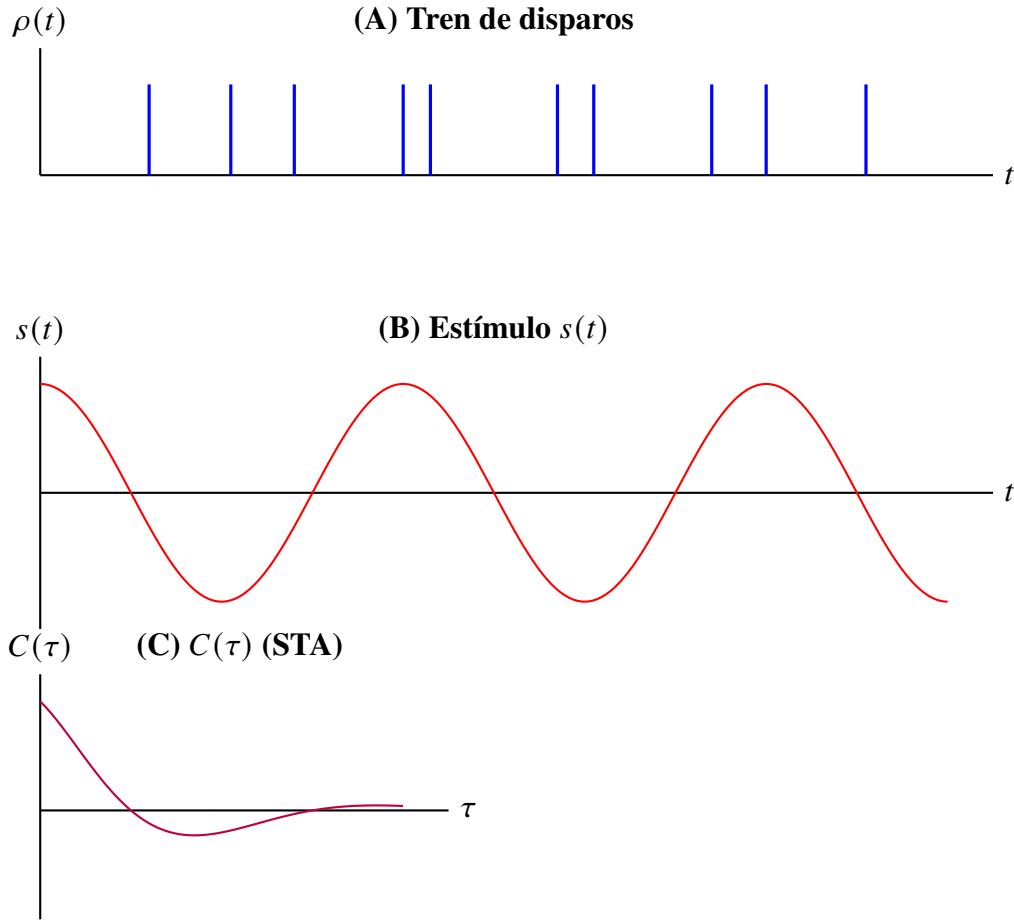
Si existen n disparos t_1, \dots, t_n , $C(\tau)$ es el valor promedio de un estímulo justo τ unidades de tiempo antes de que ocurriera un disparo. Más aún, usamos el promedio de este valor a lo largo de múltiples experimentos, indicado otra vez por la notación $\langle \cdot \rangle$:

$$C(\tau) = \left\langle \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n s(t_i - \tau) \right\rangle \quad (39)$$

Podemos expresar esto como una convolución con ρ :

$$C(\tau) = \frac{1}{\langle n \rangle} \int_0^T \langle \rho(t) \rangle s(t - \tau) dt = \frac{1}{\langle n \rangle} \int_0^T s(t - \tau) r(t) dt \quad (40)$$

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 $\lambda = rT$:

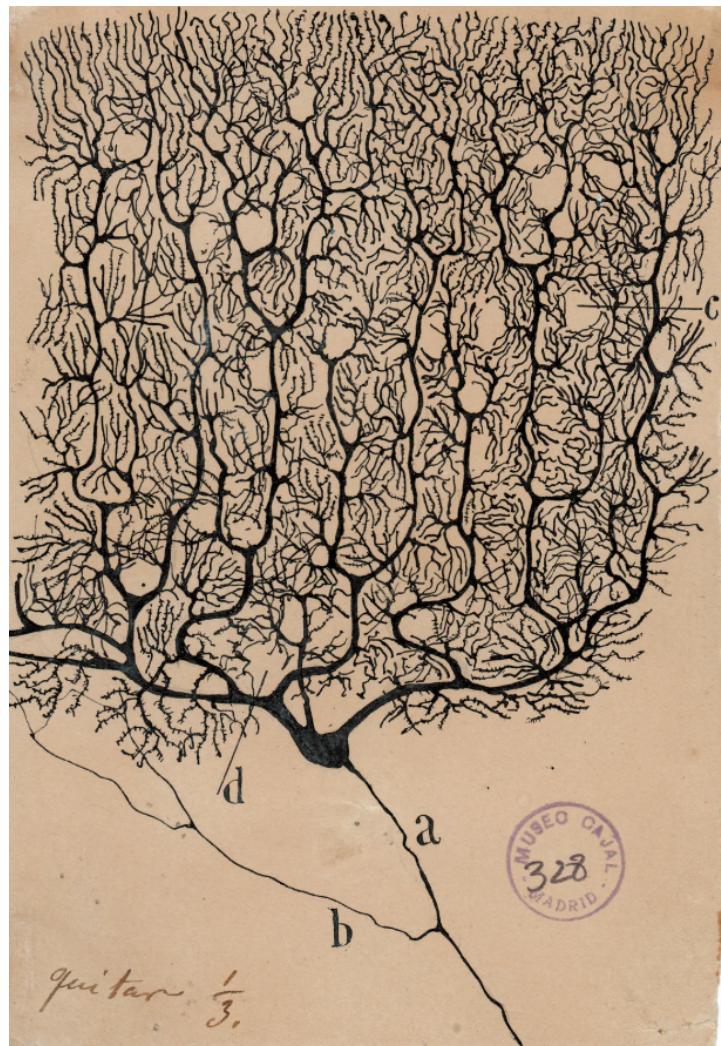
$$P_T(n) = \frac{(rT)^n}{n!} e^{-rT} \quad (41)$$

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.

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.

5.4. Neuroelectrónica

Las neuronas son células hermosas que viven sumergidas en un fluido extracelular, rodeadas de células gliales (materia blanca). El



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 selectiva, regulada por canales de proteínas que son sensibles al voltaje. En estado de reposo, la membrana es principalmente permeable al potasio (K^+), pero ante un estímulo que despolariza la célula hasta un umbral crítico, se abren masivamente los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje. 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.

Por convención, el potencial del líquido extracelular en el exterior de una neurona es 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 membrana. Todo capacitor obedece que $V = \frac{Q}{C}$, o bien $VC = Q$. Si modelamos $V = V(t)$, y tomando C como constante, se tiene

$$C \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt} =: -I \quad (42)$$

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 $c_m = C/A$. 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

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m \quad (43)$$

Las áreas (de superficie) de una neurona suelen variar entre 0,01 y 0,1 mm², y la capacitancia entre 0,01 y 0,1 nF. Una neurona con una capacitancia de 1 nanofaradaio 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. Yo sé que es un lugar común, pero la analogía del tanque de agua es útil para entender τ_m . Si la neurona se piensa como un tanque (capacitor) llenándose a través de una manguera (resistencia), es obvio que un tanque grande (C alta) con una manguera estrecha (R alta) tardará mucho en llenarse. La neurona es entonces "lenta" para responder a estímulos. Si el tanque es pequeño (C baja) y la manguera ancha (R baja), el proceso sucede rápido". Esta es la dinámica capturada por τ_m .

Es importante notar que el equilibrio de potencial no es un estado 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 es 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

$$p := P(E_T \geq zqV) = \exp(zqV/k_B T) = \exp(zV/V_T) \quad (44)$$

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:

$$C_e = C_i \exp\left(\frac{zE}{V_T}\right) \iff E = \frac{V_T}{z} \ln\left(\frac{C_e}{C_i}\right) \quad (45)$$

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

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

$$g_i(V - E_i) \quad (46)$$

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

$$i_m = \sum_i g_i(V - E_i) \quad (47)$$

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

$$c_m \frac{dV}{dt} = - \sum_i g_i(V - E_i) \quad (48)$$

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 :

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + \frac{I_e}{A} \quad (49)$$

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.

En general, no todos los canales iónicos están abiertos al mismo tiempo. La conductancia específica de un ion g_i es determinada por la cantidad de canales abiertos. 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. Ahora bien, n_i/N_i es equivalente a la probabilidad de tomar una canal aleatorio y que el mismo esté abierto, denotada por P_i . En conclusión, $g_i = \bar{g}_i P_i$.

En el modelo de Hodgkin-Huxley, dos tipos de canales se utilizaban: transitorios (*transient*) y persistentes. Las conductancias persistentes dependían de complejos mecanismos moleculares, que el modelo simplificaba 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 modelaba con variables aleatorias independientes e igualmente distribuidas, de manera tal que si n era la probabilidad de que una gate esté abierta, n^k era la probabilidad de

que un canal esté abierto. La variable n , i.e. la probabilidad de que una sub-unidad arbitraria de un canal esté abierta, se denominaba *variable de activación*.

En la medida en que lidiemos con canales voltaje-dependientes (*voltage-dependent channels*), 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 $\beta_n(V)$. En resumen, se obtenía

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (50)$$

Me voy a ahorrar los detalles, porque ya estudiamos en mi entrada sobre el modelo de Hodgkin-Huxley, pero esto podía re-escribirse como

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (51)$$

donde

$$\tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}, \quad n_\infty(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (52)$$

Los elementos clave son $\alpha_n(V), \beta_n(V)$, las tasas de apertura y cierre dependientes del voltaje. Su derivación es compleja y omitida en esta entrada.

El modelo de Connor-Stevens, como el de Hodgkin-Huxley, involucra canales de sodio depolarizantes, canales de potasio rectificadores, y conductancias de fuga (leaky). Sin embargo, posee una conductancia transitoria extra de K^+ , llamada corriente A .

$$i_m = \bar{g}_L(V - E_L) + \bar{g}_{\text{Na}}m^3h(V - E_{\text{Na}}) \quad (53)$$