Modelado del sistema nervioso

- Modelos biológicos de neurona -

MODELOS Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

Contenidos

1

Introducción

SN, neurona y
potencial de acción.

2

Modelos integrate and fire

3

Frecuencia de disparo y comportamiento subumbral

4

Tarea

Cronograma de
entregas y re-entregas

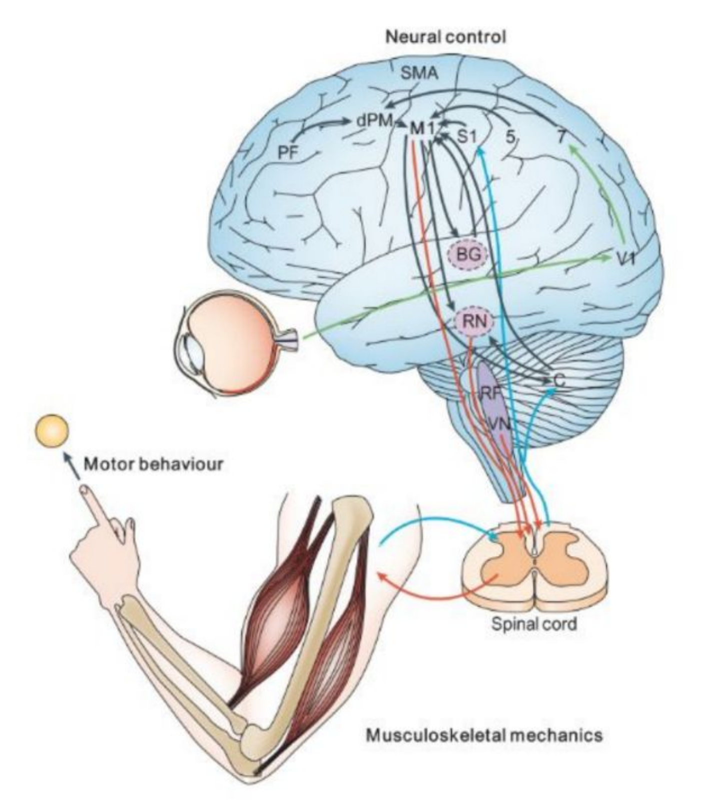
1

Introducción

SN, neuronas y potencial de acción

Introducción

- **Sistema nervioso:** dispositivo de procesamiento de información.



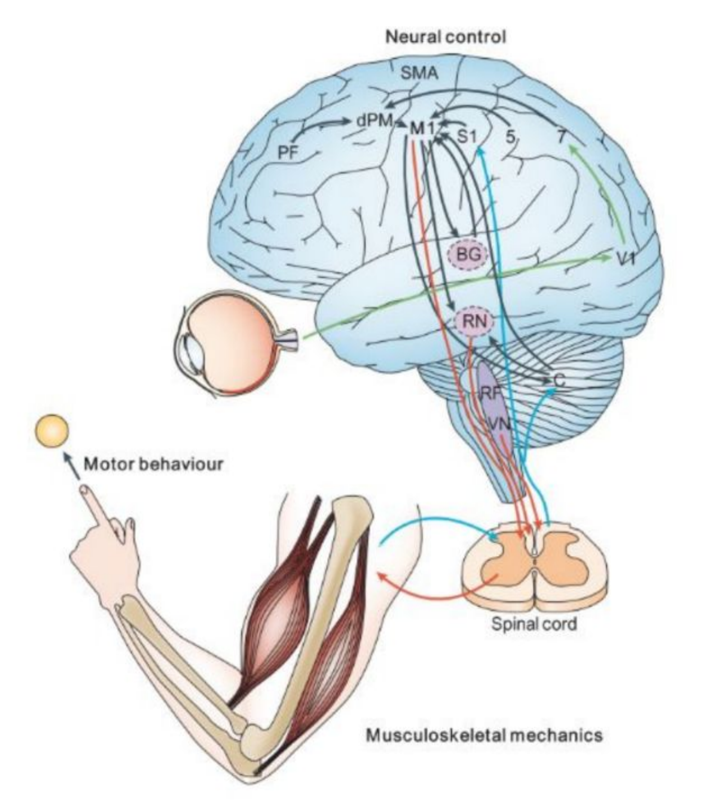
Introducción

- **Sistema nervioso:** dispositivo de procesamiento de información.

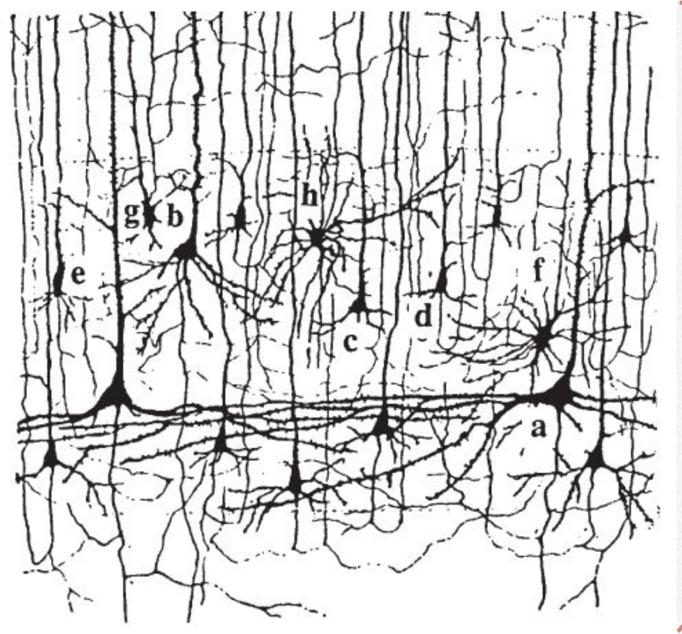
Escalas del sistema nervioso

Canales iónicos	Sinapsis	Neuronas	Redes neuronales	Cerebro
10-100 nm	1-5 µm	100 µm	1 mm	10 cm

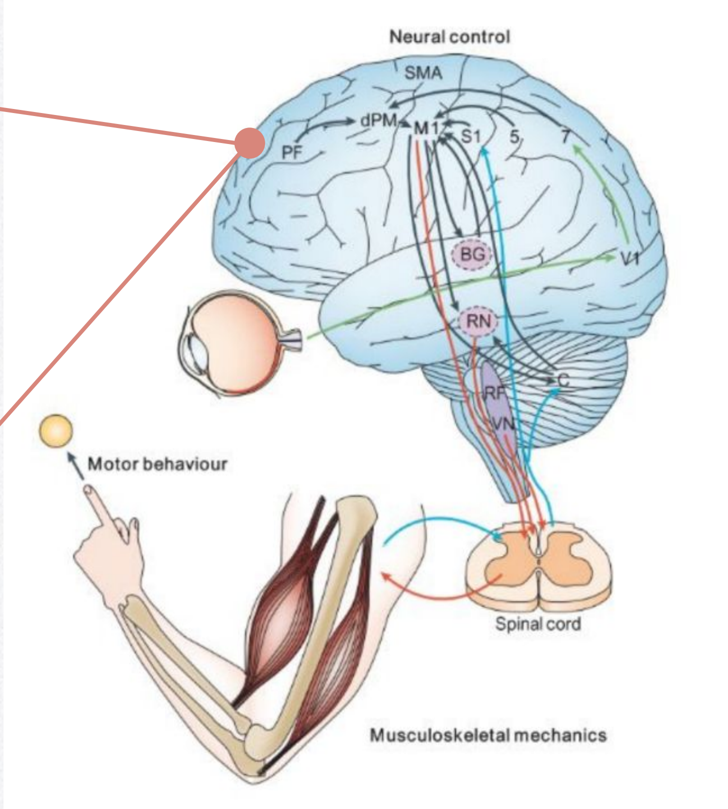
Múltiples escalas para analizar y modelar el sistema nervioso



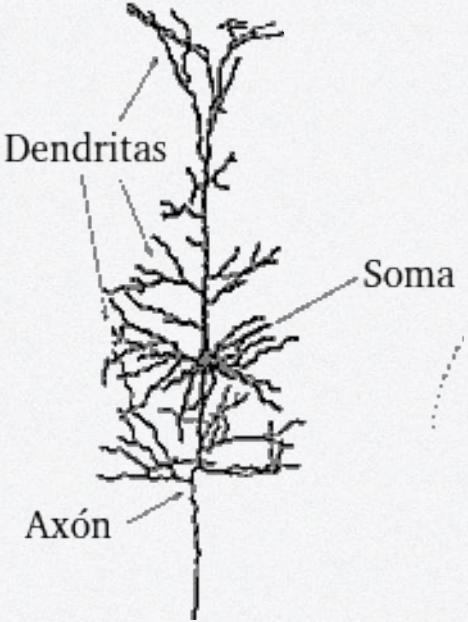
Introducción



Extraído de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

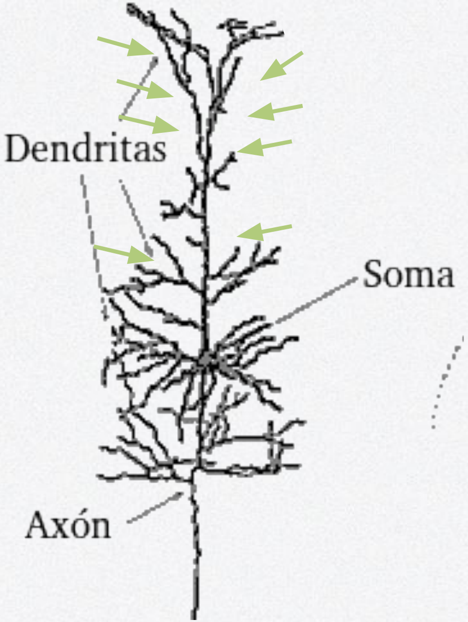


Introducción



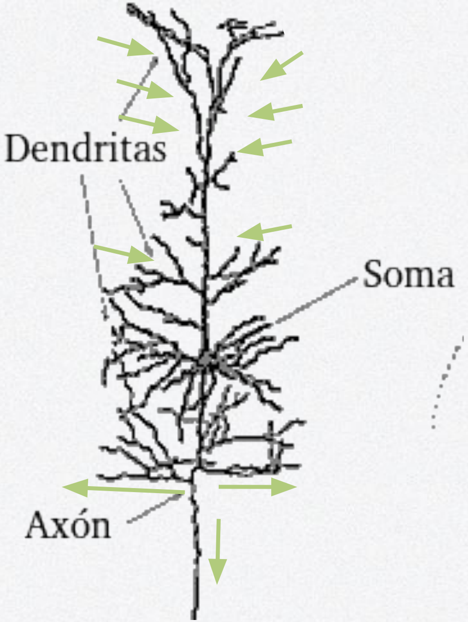
Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Introducción



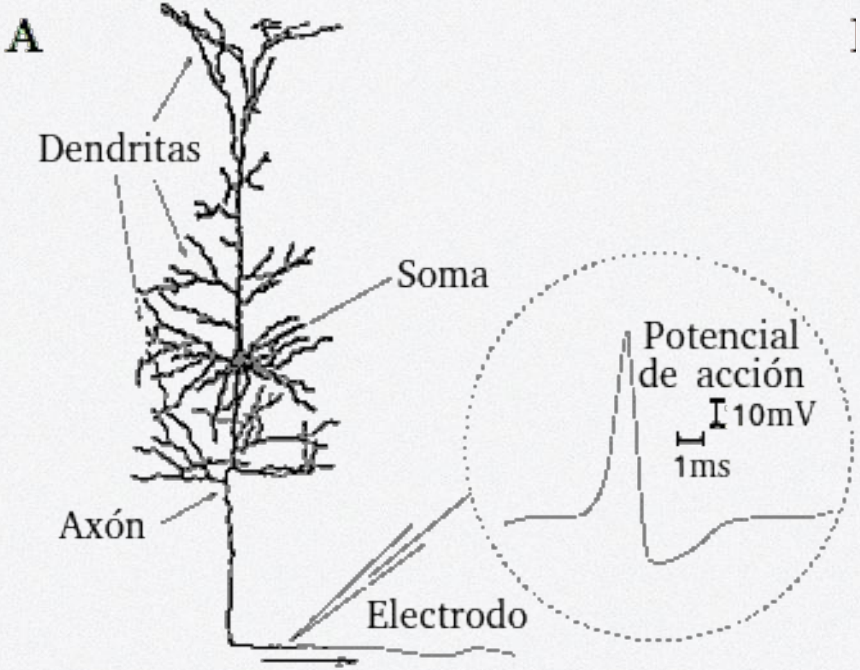
Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Introducción



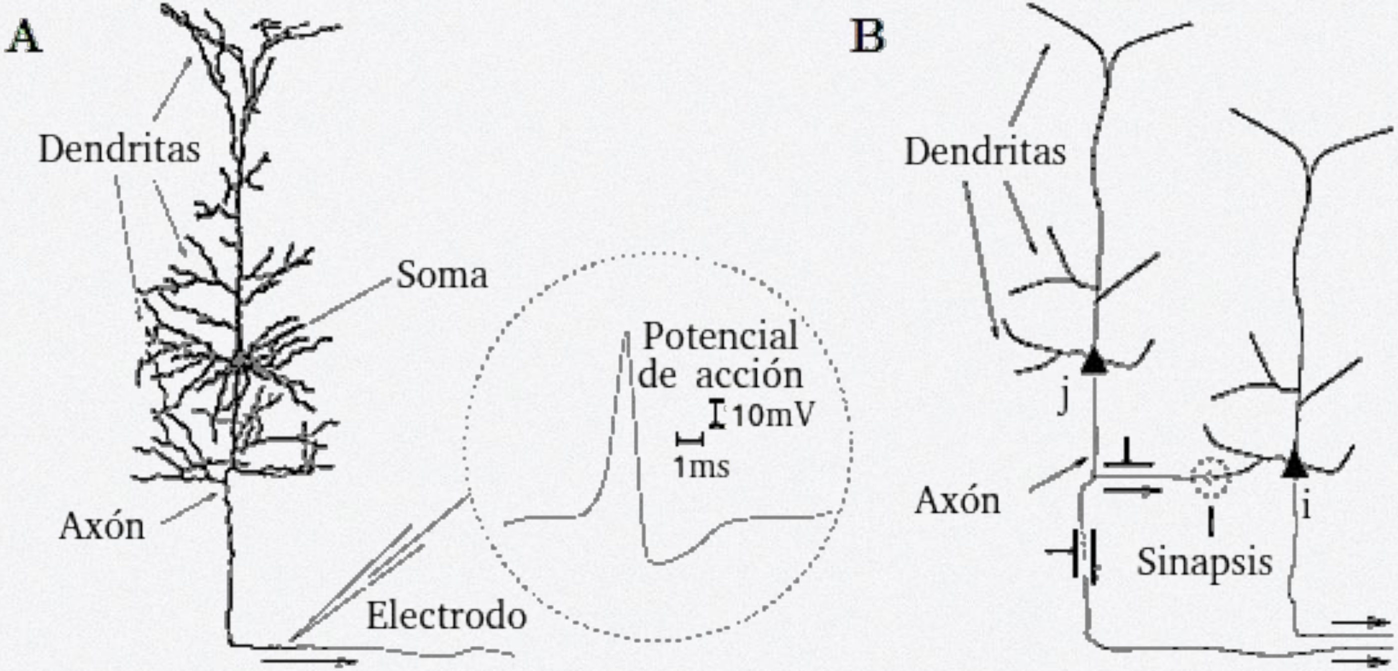
Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Introducción



Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Introducción



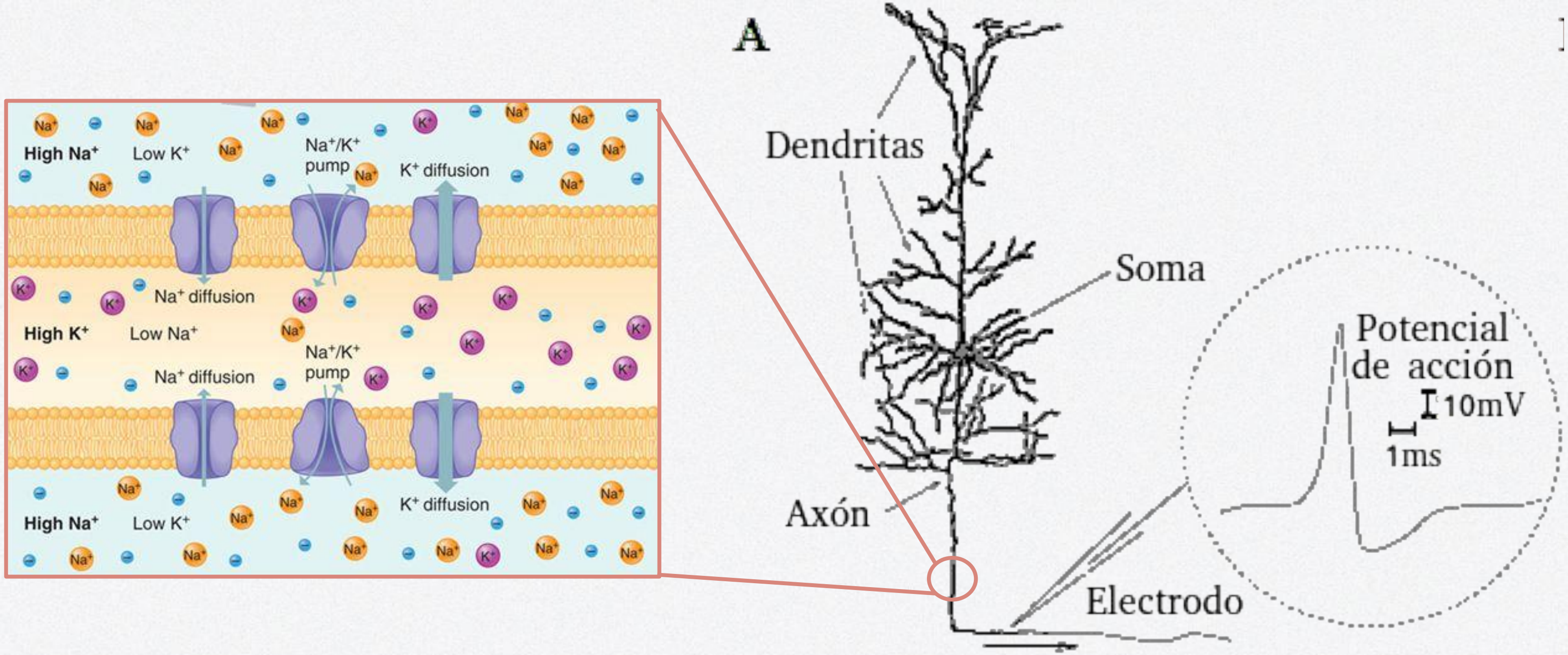
Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Introducción

Fluido extracelular

Membrana celular.

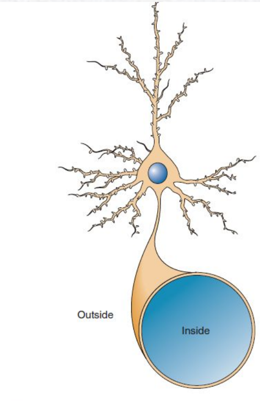
Fluido intracelular



Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Introducción

Diferencias de concentración a través de la membrana

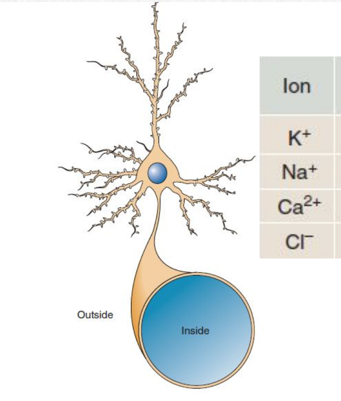


Ion	Concentration outside (in mM)	Concentration inside (in mM)	Ratio Out : In	E_{ion} (at 37∞C)
K^+	5	100	1 : 20	–80 mV
Na^+	150	15	10 : 1	62 mV
Ca^{2+}	2	0.0002	10,000 : 1	123 mV
Cl^-	150	13	11.5 : 1	–65 mV

Extraído y modificado de: Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain*. Jones & Bartlett Learning, LLC.

Introducción

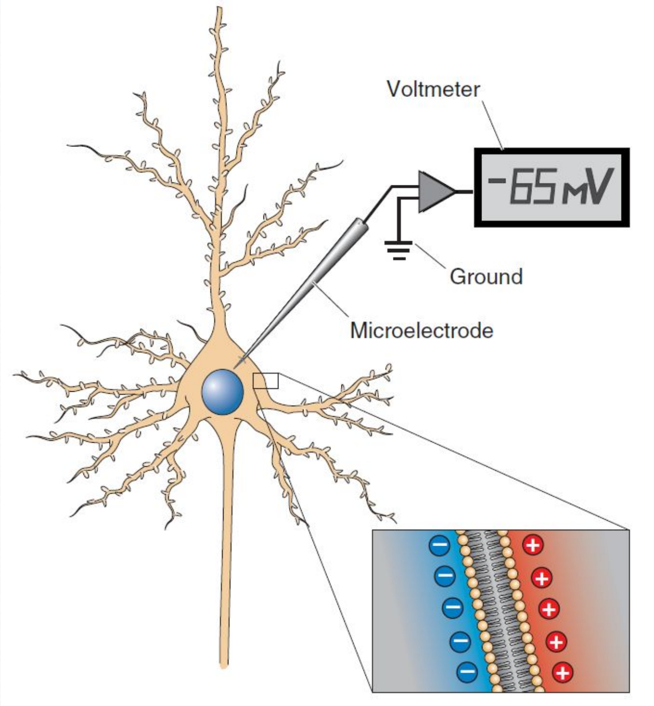
Diferencias de concentración a través de la membrana



Ion	Concentration outside (in mM)	Concentration inside (in mM)	Ratio Out : In	E_{ion} (at 37∞C)
K^+	5	100	1 : 20	–80 mV
Na^+	150	15	10 : 1	62 mV
Ca^{2+}	2	0.0002	10,000 : 1	123 mV
Cl^-	150	13	11.5 : 1	–65 mV

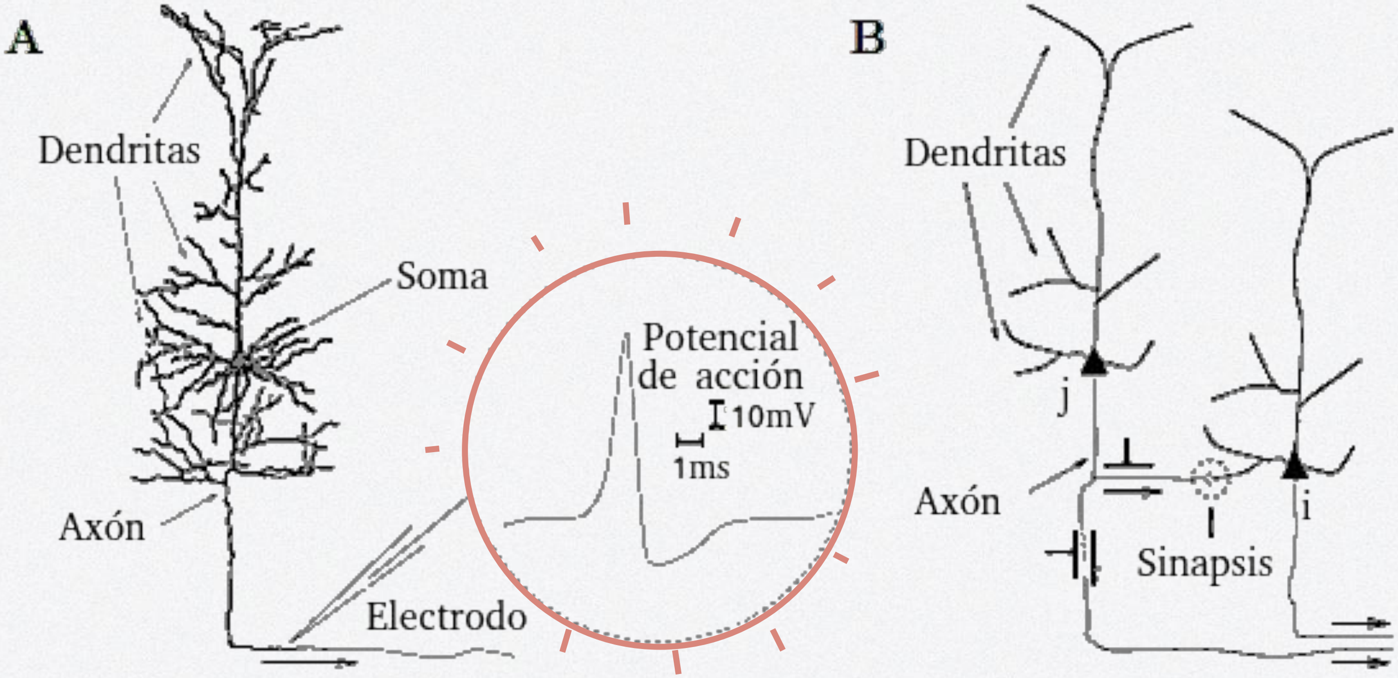
Extraído y modificado de: Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain*. Jones & Bartlett Learning, LLC.

Potencial de membrana en reposo



Introducción

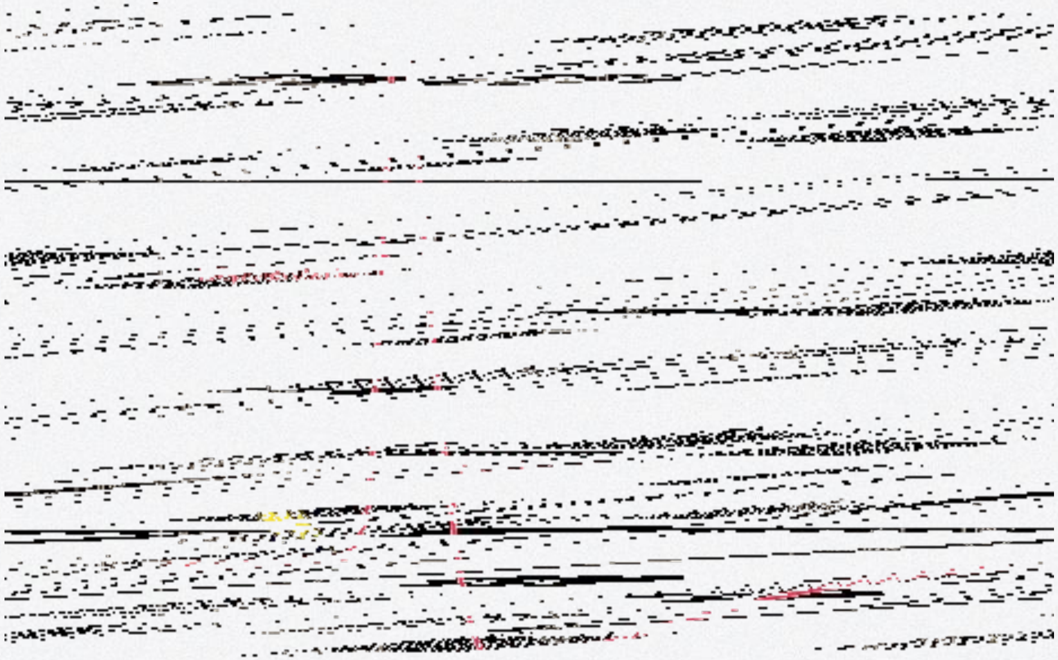
POTENCIAL DE ACCIÓN O "ESPIGA NEURAL"



Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

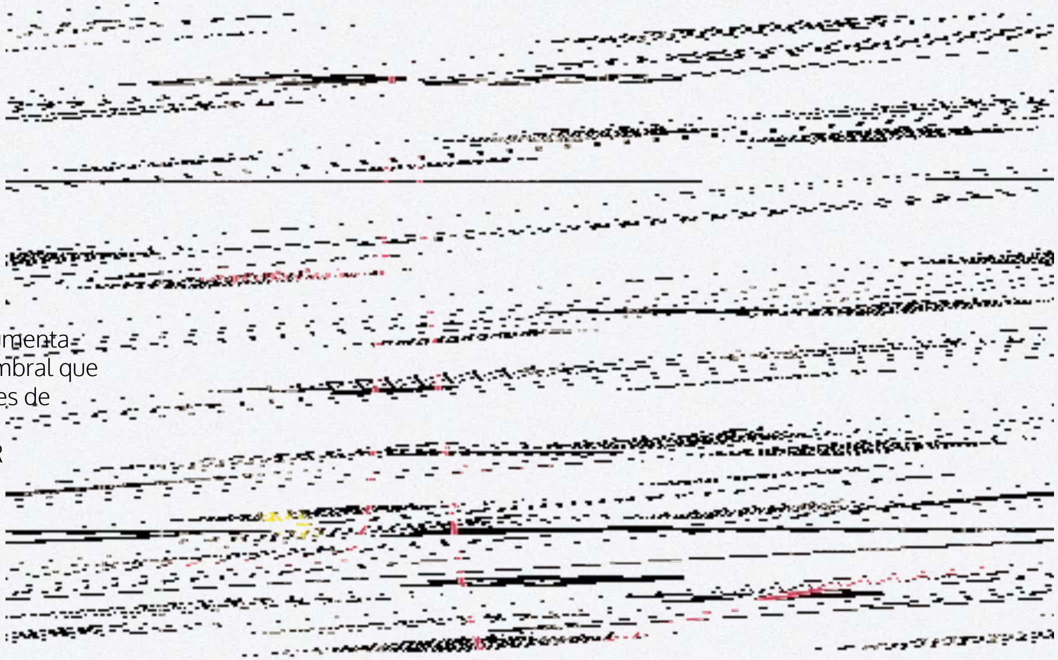
Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O “ESPIGA NEURAL”



Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O "ESPIGA NEURAL"



1

Potencial de membrana aumenta hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).
Na fluye hacia el INTERIOR

Introducción

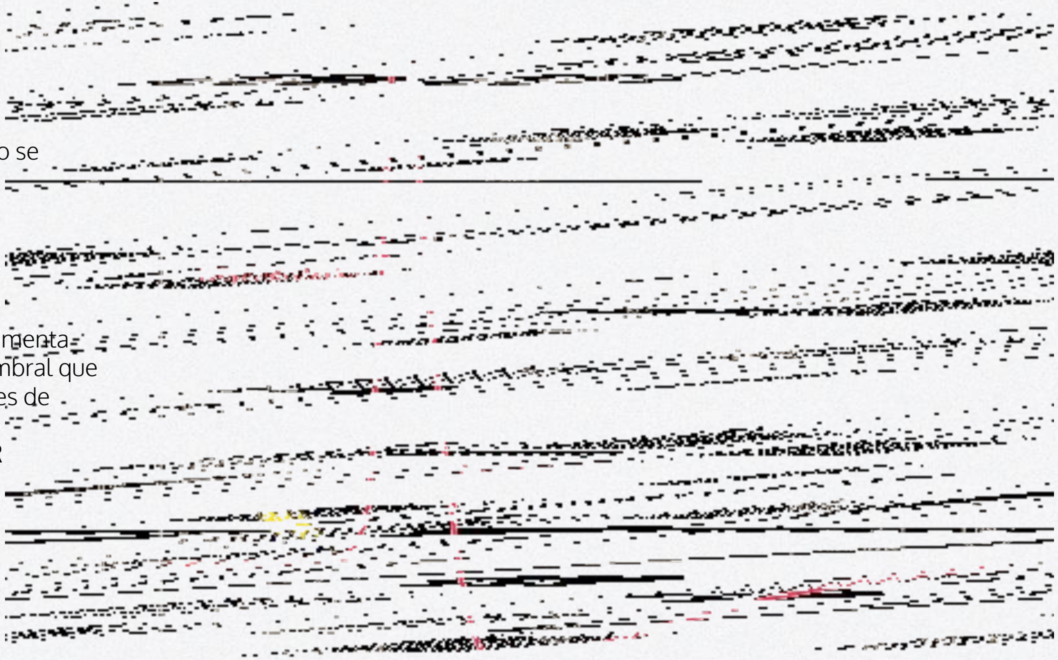
POTENCIAL DE ACCIÓN O “ESPIGA NEURAL”

2

Los canales de sodio se inactivan por efecto ball-and-chain

1

Potencial de membrana aumenta hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).
Na fluye hacia el INTERIOR

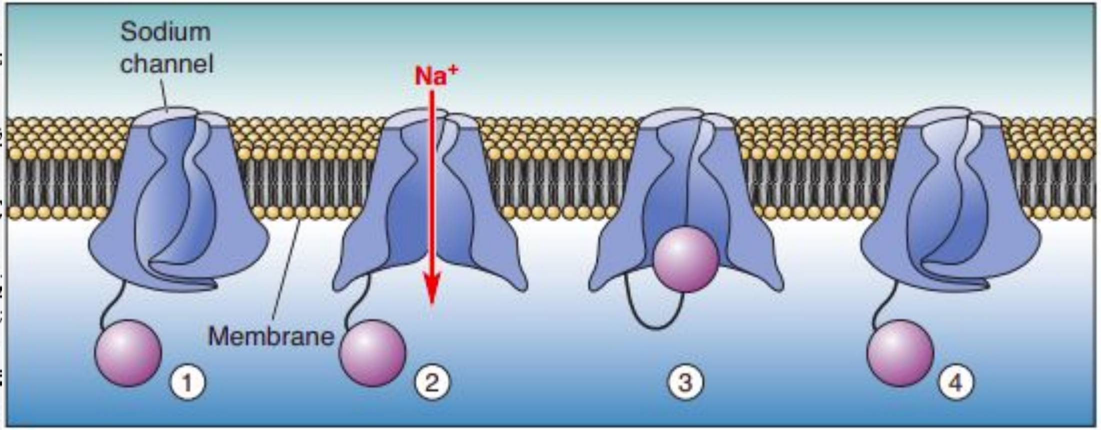


Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O "ESPIGA NEURAL"

2 Los canales de sodio se inactivan por efecto ball-and-chain

1 Potencial de membrana aumenta hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).
Na fluye hacia el INTERIOR



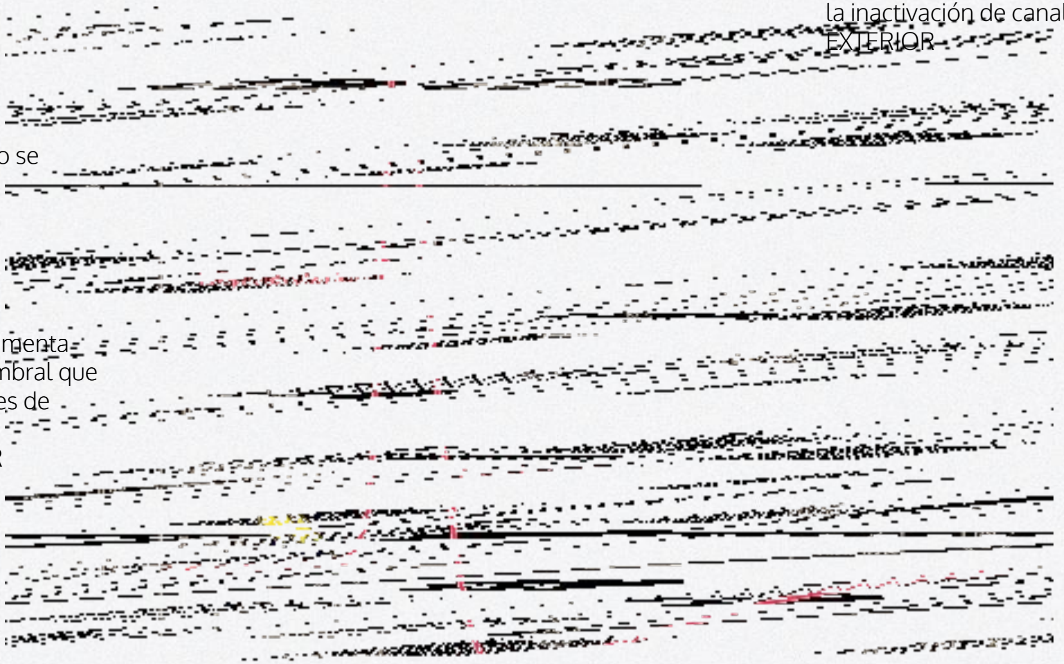
Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O “ESPIGA NEURAL”

3 Apertura de canales de potasio (K) activados por voltaje (apertura lenta, por eso sucede después de la inactivación de canales de Na). K fluye hacia el EXTERIOR

2 Los canales de sodio se inactivan por efecto ball-and-chain

1 Potencial de membrana aumenta hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).
Na fluye hacia el INTERIOR

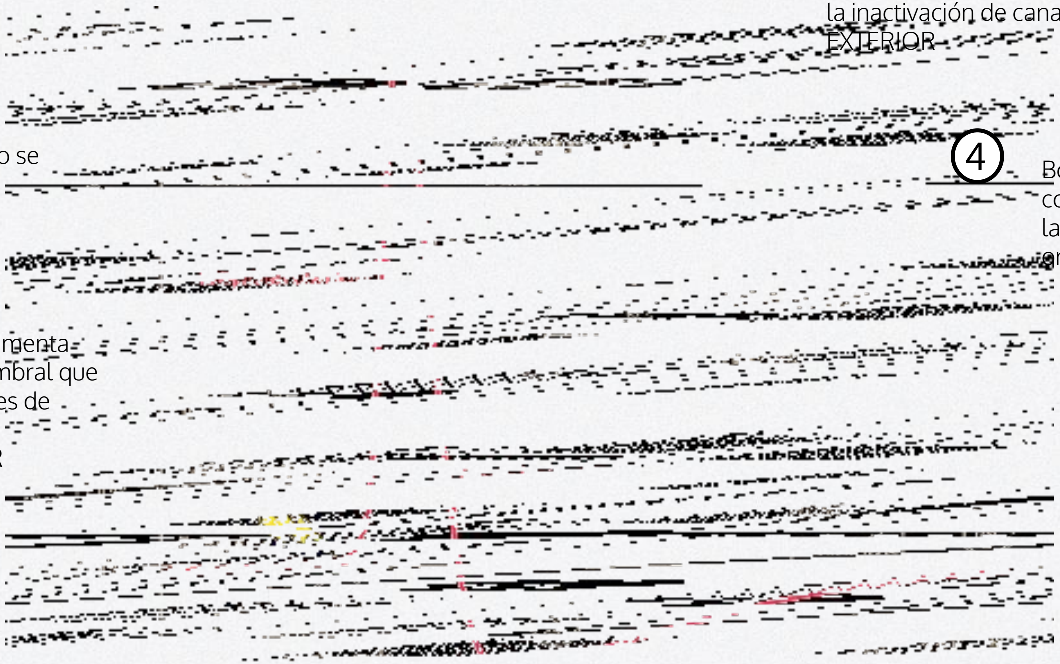


Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O "ESPIGA NEURAL"

3 Apertura de canales de potasio (K) activados por voltaje (apertura lenta, por eso sucede después de la inactivación de canales de Na). K fluye hacia el EXTERIOR

2 Los canales de sodio se inactivan por efecto ball-and-chain

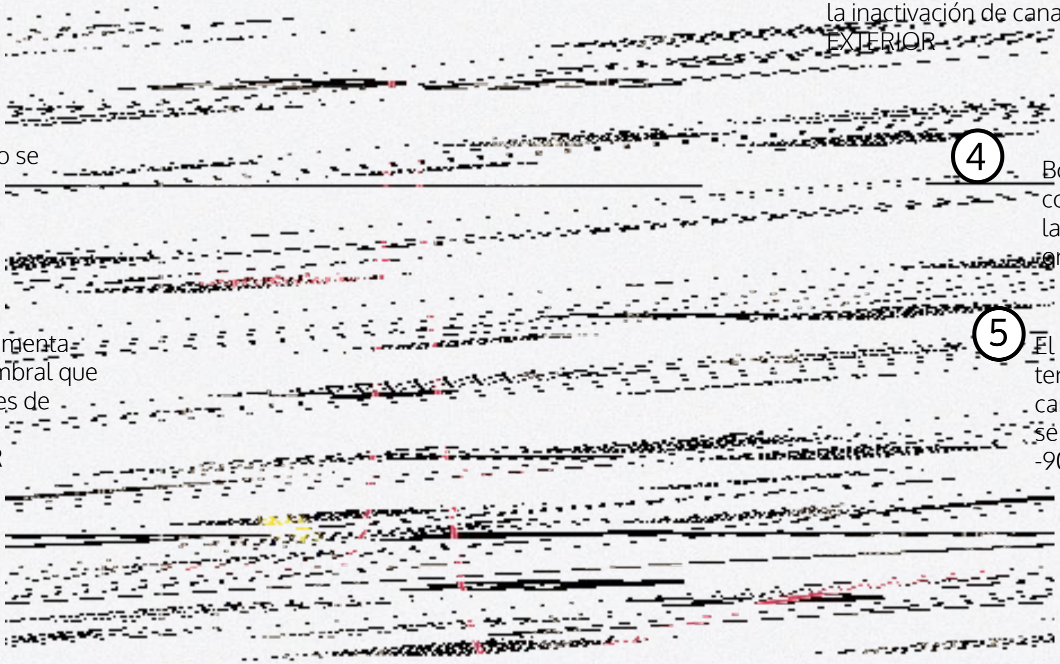


4 Bombas de sodio/potasio comienzan a re-establecer las concentraciones iónicas originales.

1 Potencial de membrana aumenta hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).
Na fluye hacia el INTERIOR

Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O "ESPIGA NEURAL"



3 Apertura de canales de potasio (K) activados por voltaje (apertura lenta, por eso sucede después de la inactivación de canales de Na). K fluye hacia el EXTERIOR

2 Los canales de sodio se inactivan por efecto ball-and-chain

4 Bombas de sodio/potasio comienzan a re-establecer las concentraciones iónicas originales.

1 Potencial de membrana aumenta hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).
Na fluye hacia el INTERIOR

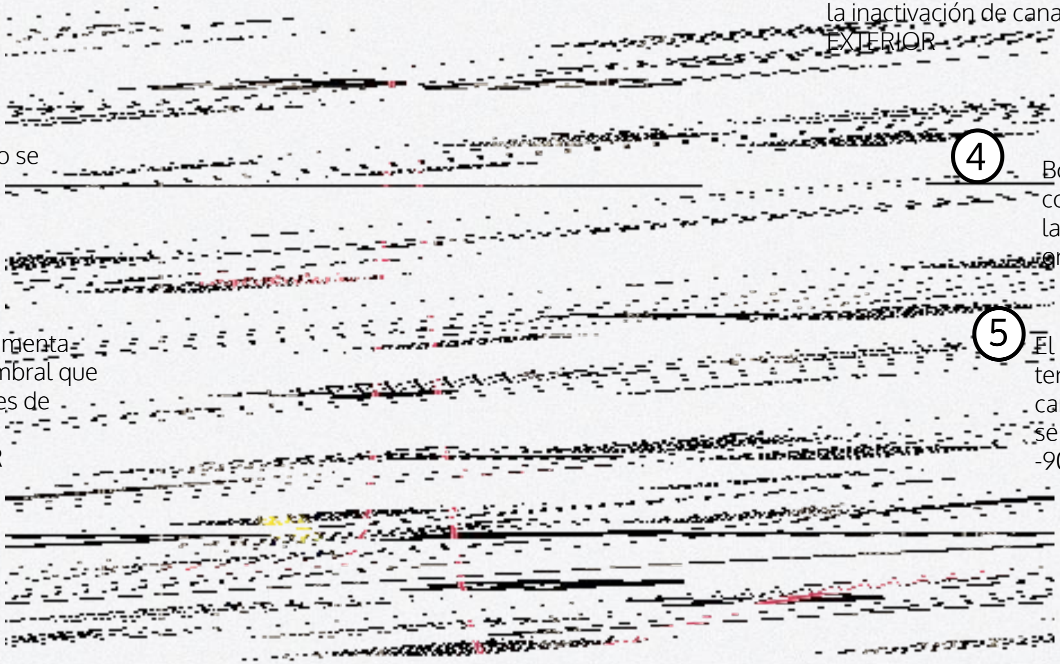
5 El proceso de repolarización termina con la desactivación de los canales de potasio. La membrana se hiperpolariza, alcanzando -90mV.

Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O “ESPIGA NEURAL”

3 Apertura de canales de potasio (K) activados por voltaje (apertura lenta, por eso sucede después de la inactivación de canales de Na). K fluye hacia el EXTERIOR

2 Los canales de sodio se inactivan por efecto ball-and-chain



4 Bombas de sodio/potasio comienzan a re-establecer las concentraciones iónicas originales.

1 Potencial de membrana aumenta hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).
Na fluye hacia el INTERIOR

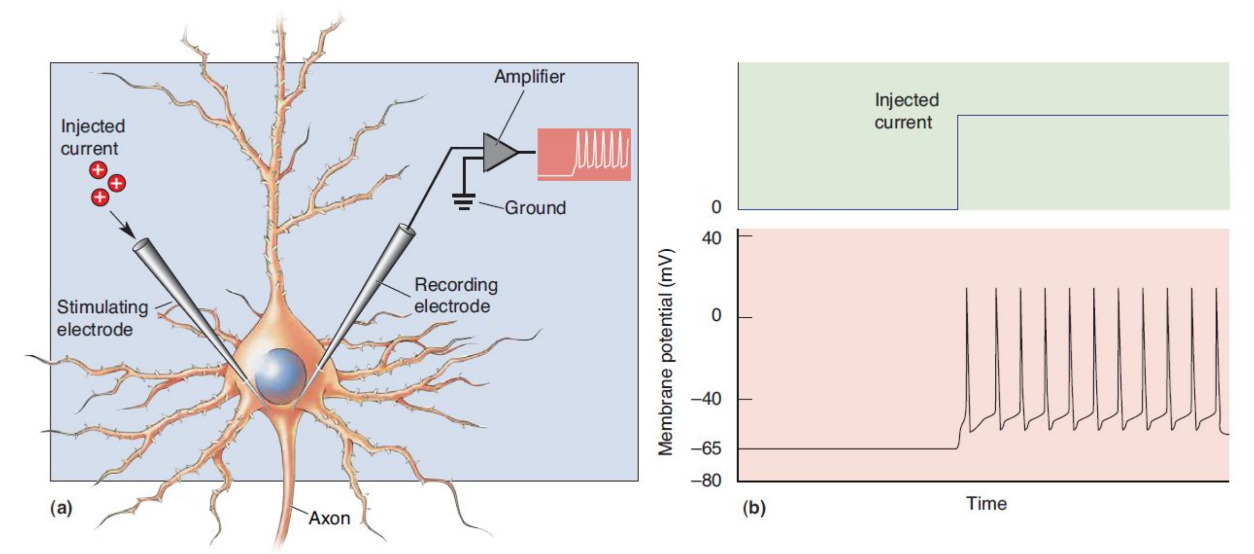
5 El proceso de repolarización termina con la desactivación de los canales de potasio. La membrana se hiperpolariza, alcanzando -90mV.

6 Las bombas de sodio/potasio reestablecen el potencial de membrana a su valor original.

Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O "ESPIGA NEURAL"

Potencial de membrana ante la inyección continua de corriente ("current clamp")



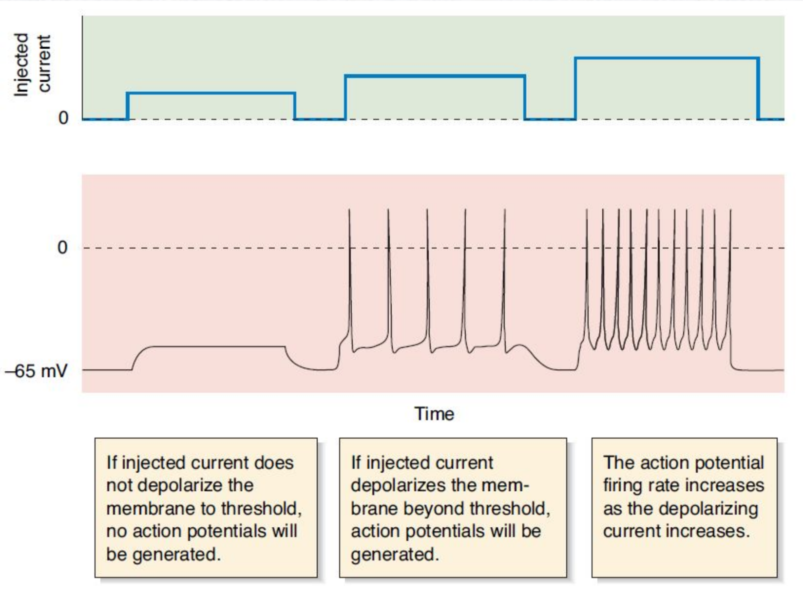
La neurona produce un patrón cuasi-periódico de disparo.

Extraído de: Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain*. Jones & Bartlett Learning, LLC.

Introducción

POTENCIAL DE ACCIÓN O “ESPIGA NEURAL”

Potencial de membrana ante la inyección continua de corriente (“current clamp”)



La frecuencia de disparo del potencial de acción depende de la magnitud de la corriente despolarizante.

Extraído de: Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain*. Jones & Bartlett Learning, LLC.

Introducción

MODELADO DE POTENCIALES DE ACCIÓN

- Modelos determinísticos/estocásticos
- Escalas:
    - Flujos iónicos (i.e. modelos a nivel de los canales iónicos)
    - Comportamiento eléctrico (i.e. modelos de los potenciales eléctricos)
    - Contenido de información (i.e. modelos de las espigas/señal binaria)

2

Modelos integrate-and-fire

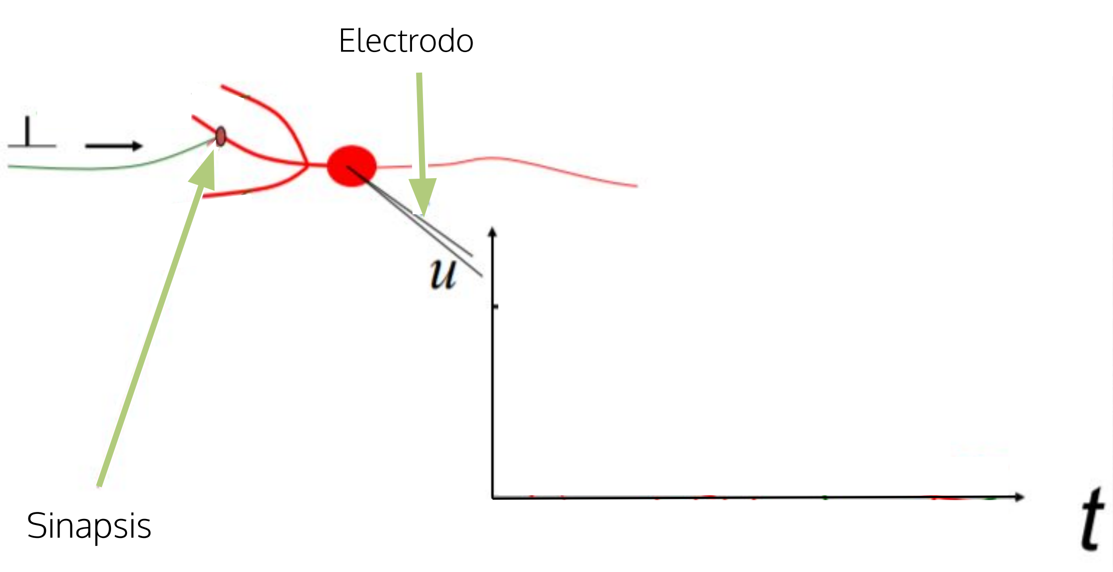
Supuestos y ecuaciones del modelo LIF

Modelos integrate-and-fire

- Modelos determinísticos, comportamiento eléctrico.
- Se basan en que los potenciales de acción neuronales de una neurona dada tienen aproximadamente la misma forma.
- No se intenta describir la forma de un potencial de acción.
- Componentes:
  - Ecuación que describe la evolución del potencial de membrana.
  - Mecanismo para generar picos.

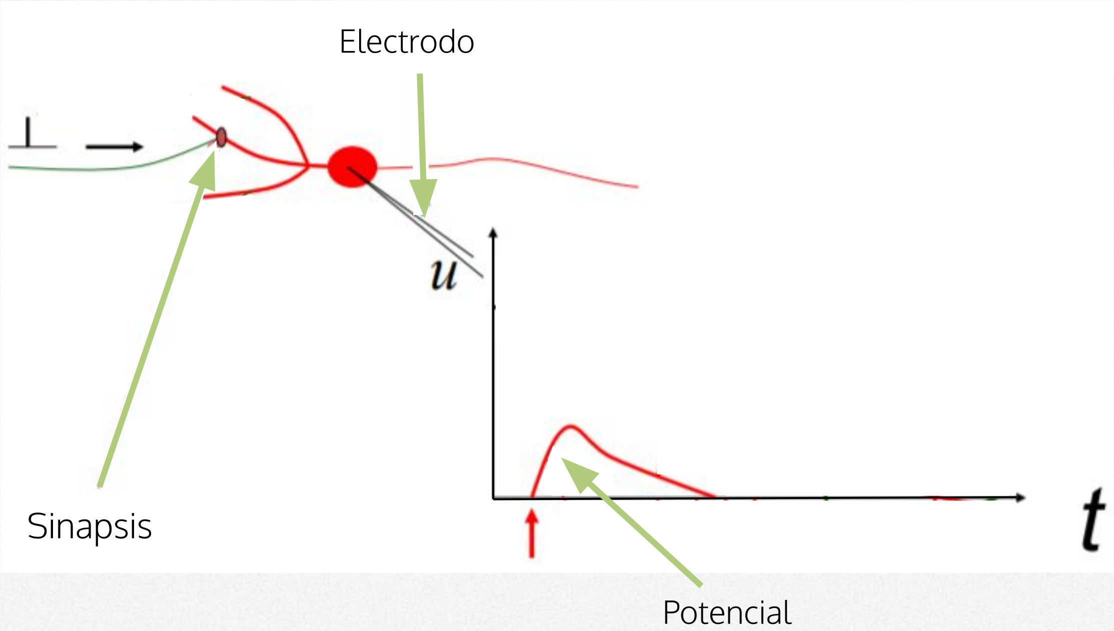
Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA



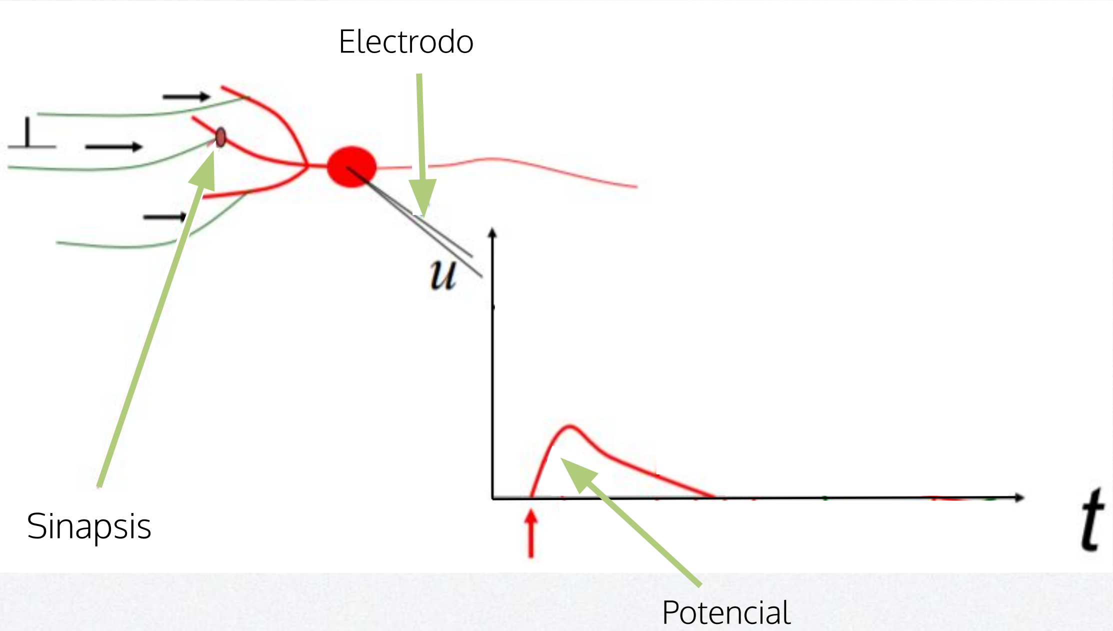
Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA



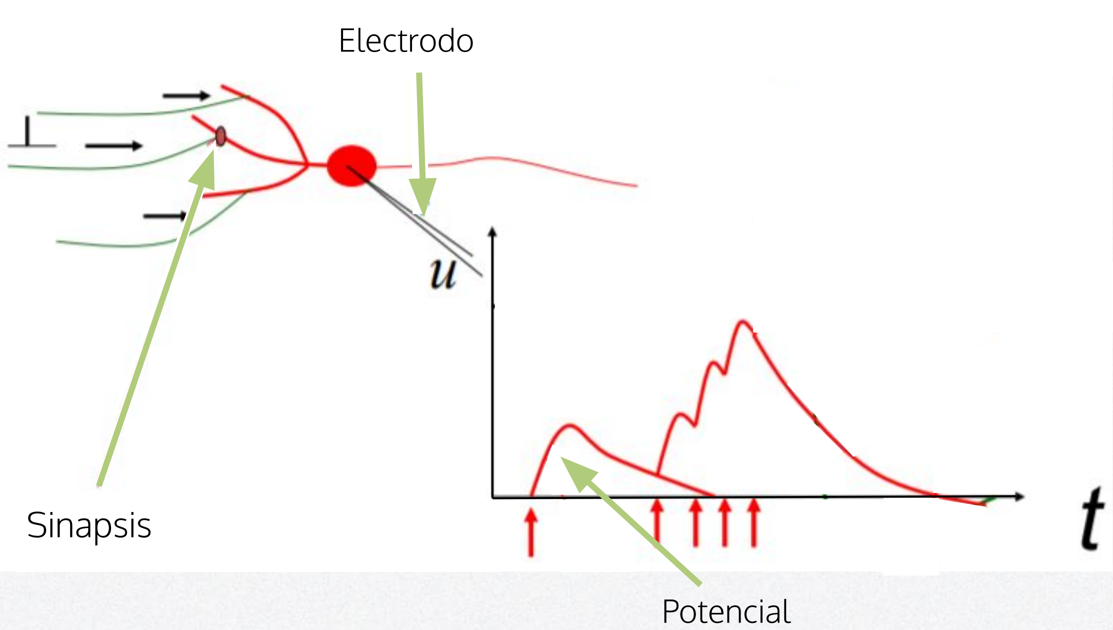
Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA



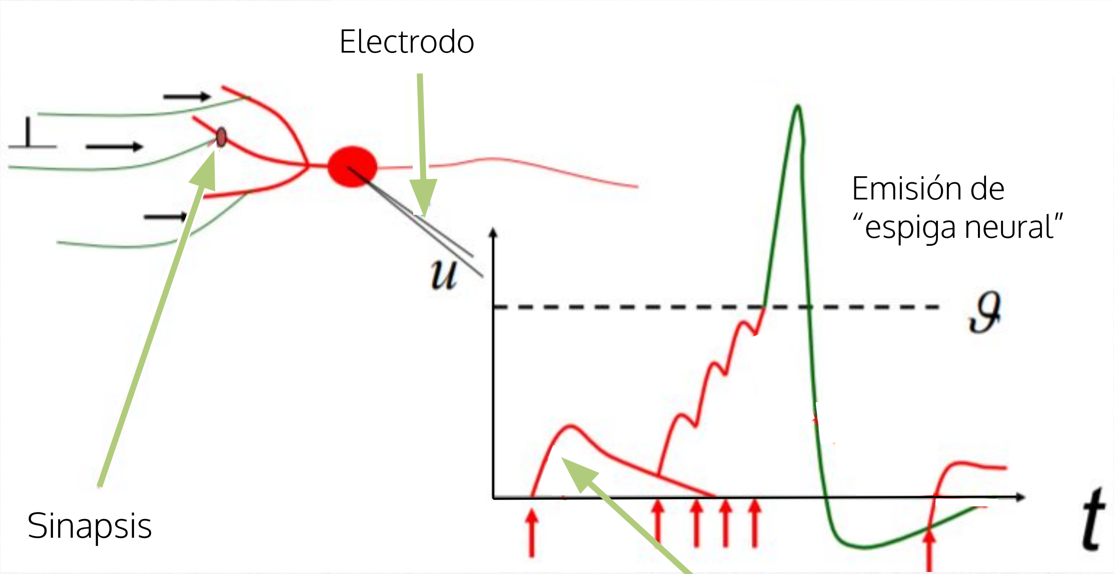
Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA



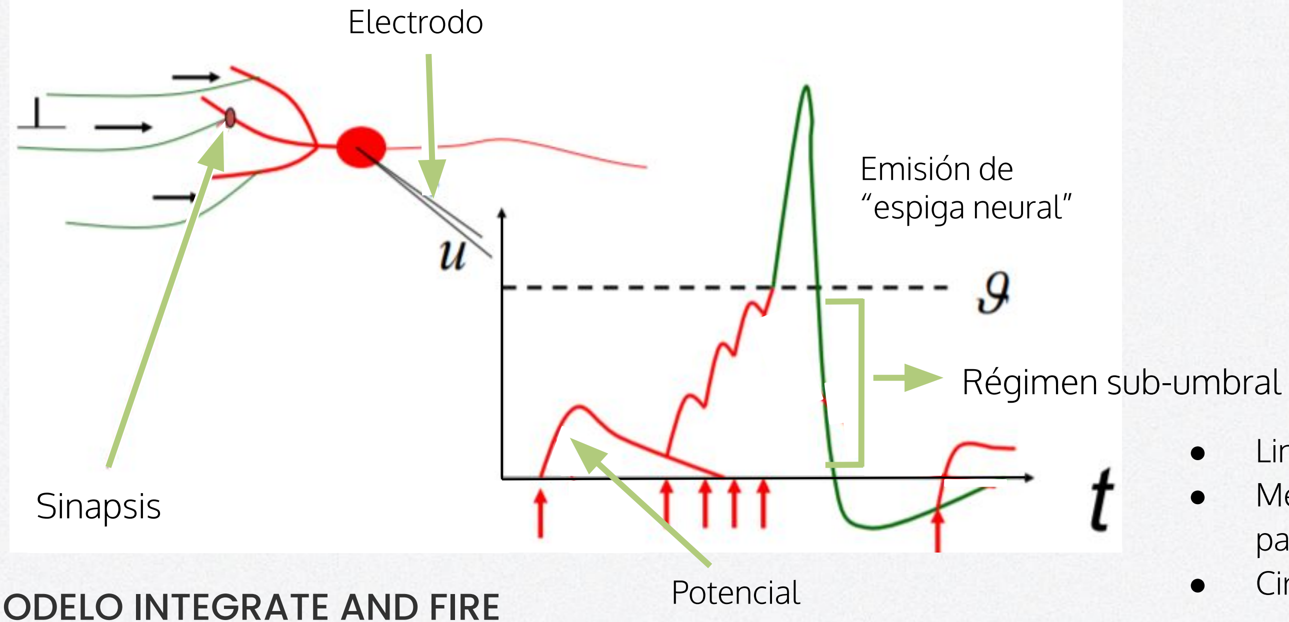
Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA



Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA

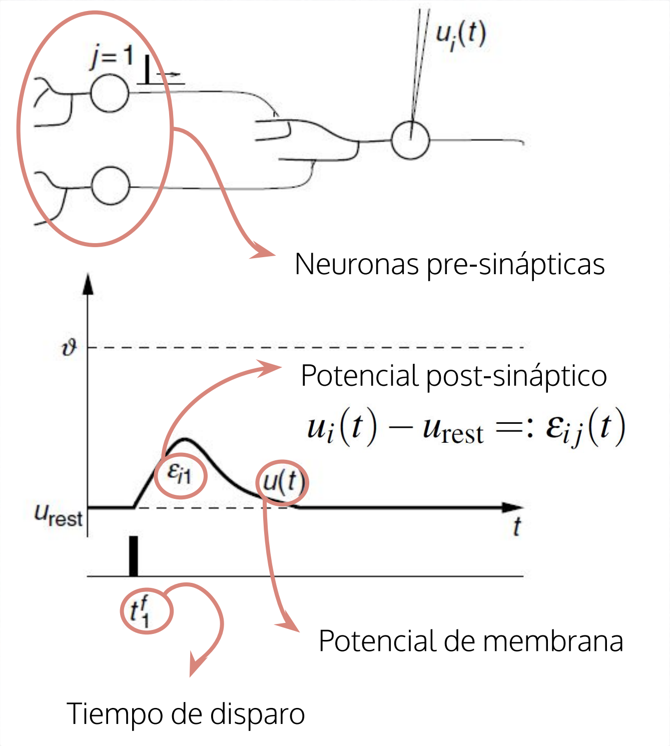


- Lineal
- Membrana pasiva
- Circuito RC

MODELO INTEGRATE AND FIRE

Propiedades de la neurona:

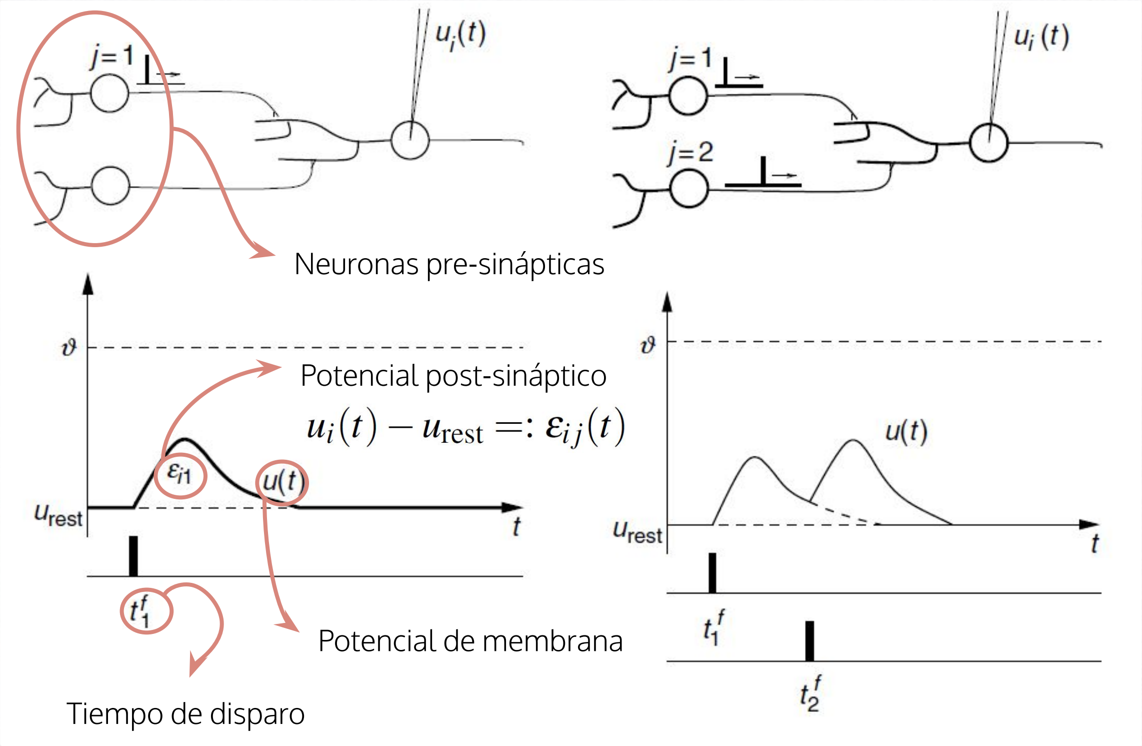
MEMBRANA PASIVA



Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Propiedades de la neurona:

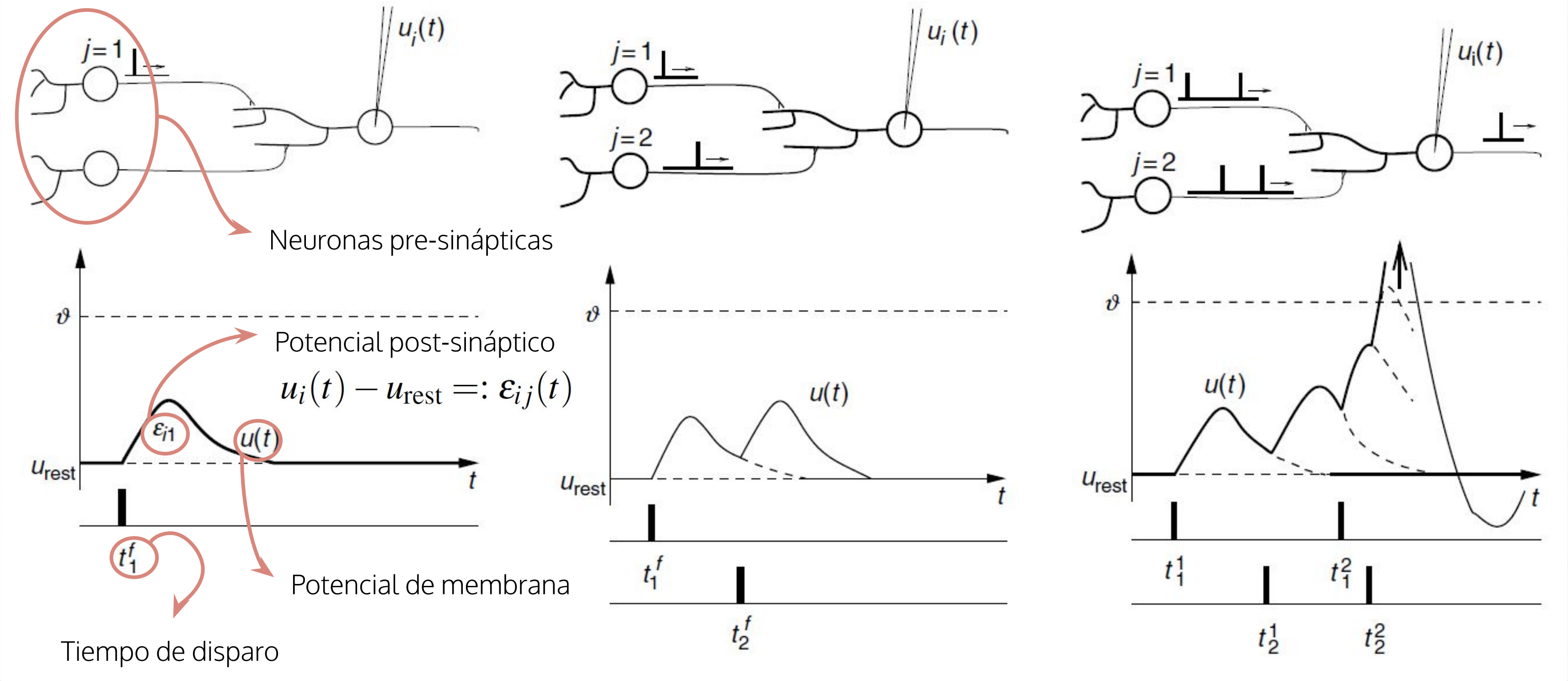
MEMBRANA PASIVA



Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA



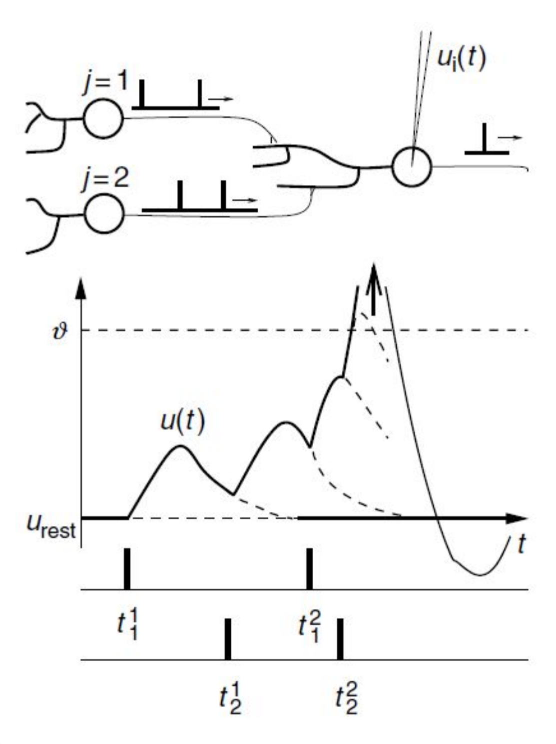
Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition.* Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA

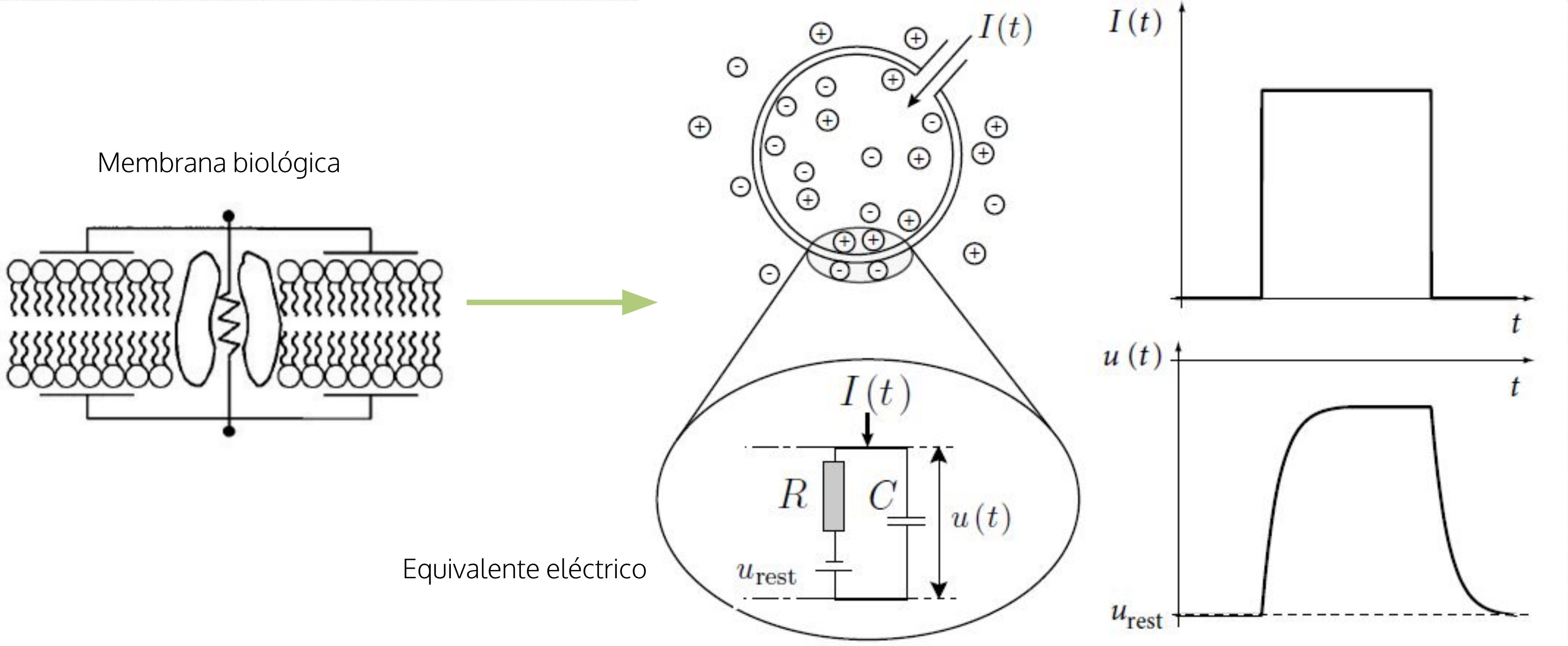
$$u_i(t) = \sum_j \sum_f \varepsilon_{ij}(t - t_j^f) + u_{\text{rest}}$$

El potencial de membrana responde linealmente a los picos de entrada (siempre y cuando sean pocos)



Ecuaciones

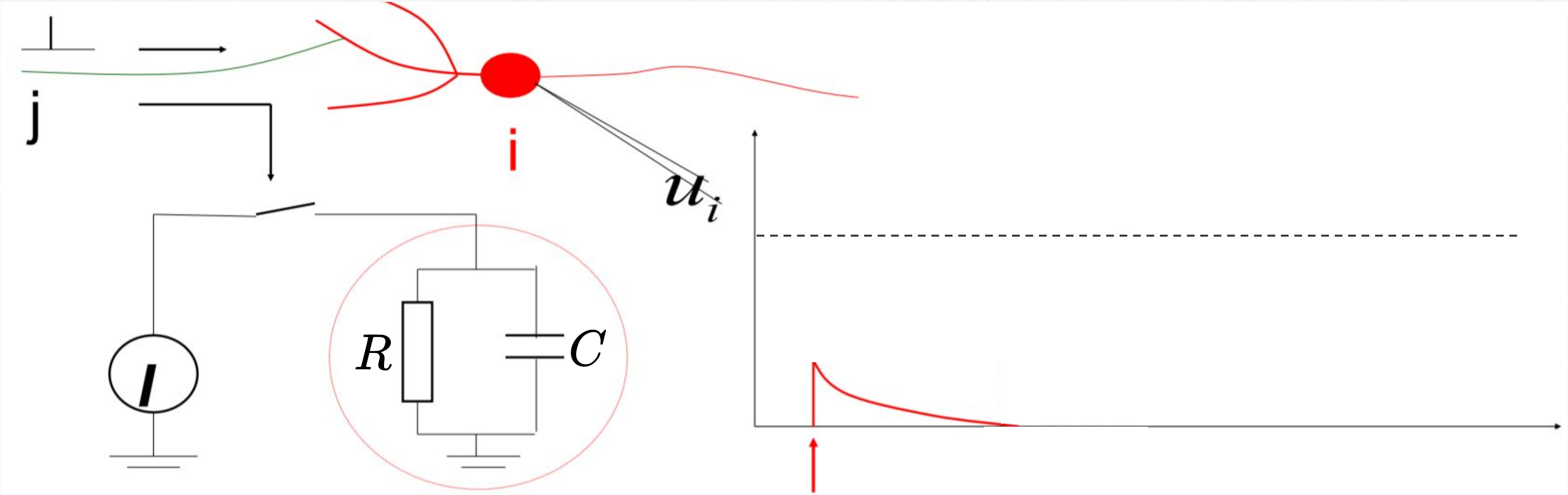
MEMBRANA PASIVA: Circuito mínimo equivalente de membrana



Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

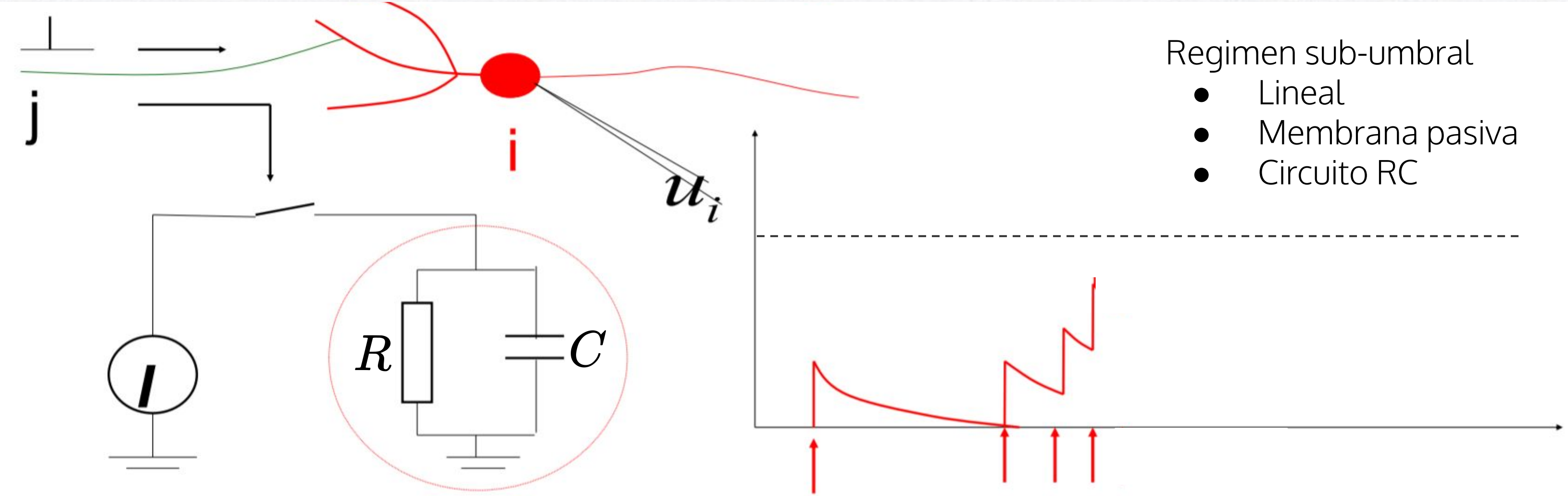
Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA: Circuito mínimo equivalente de membrana



Propiedades de la neurona:

MEMBRANA PASIVA: Circuito mínimo equivalente de membrana

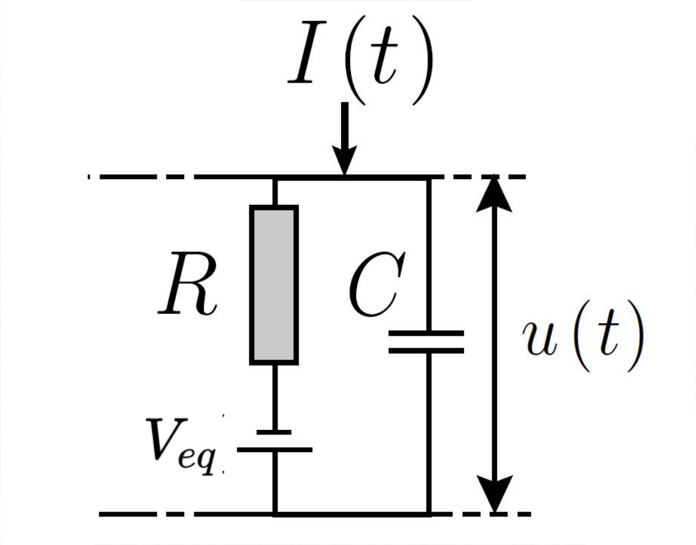


Regimen sub-umbral

- Lineal
- Membrana pasiva
- Circuito RC

Ecuaciones

MEMBRANA PASIVA: Circuito mínimo equivalente de membrana

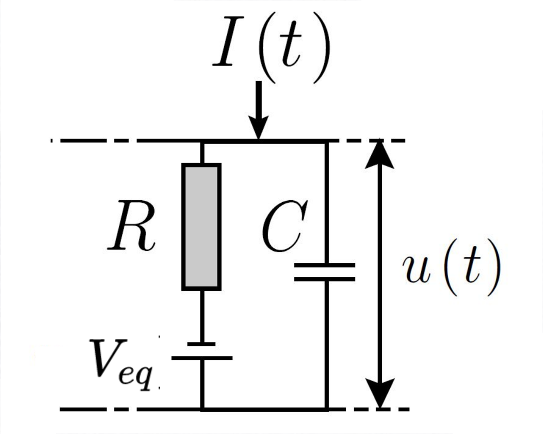


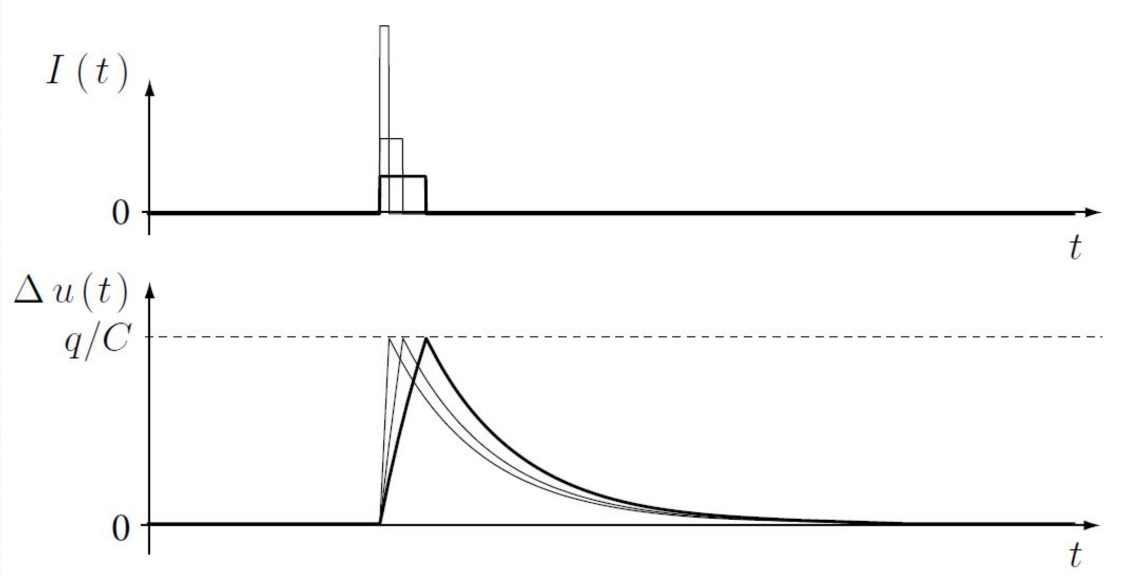
$$I(t) = I_R + I_C \;\Rightarrow\; I(t) = \frac{u(t) - V_{eq}}{R} + C\frac{du}{dt}$$

$$\boxed{\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)}$$

Ecuaciones

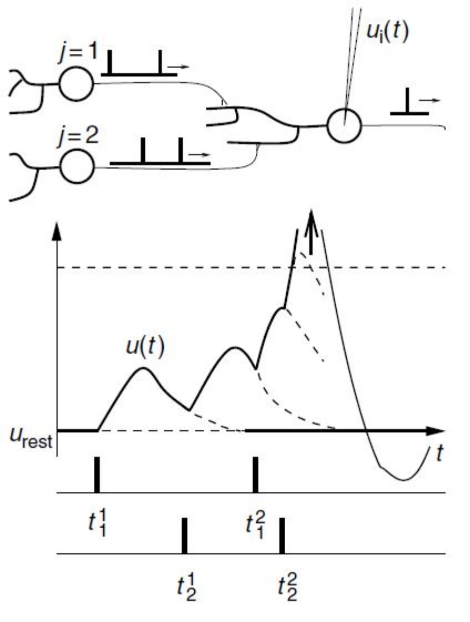
MEMBRANA PASIVA: Circuito mínimo equivalente de membrana





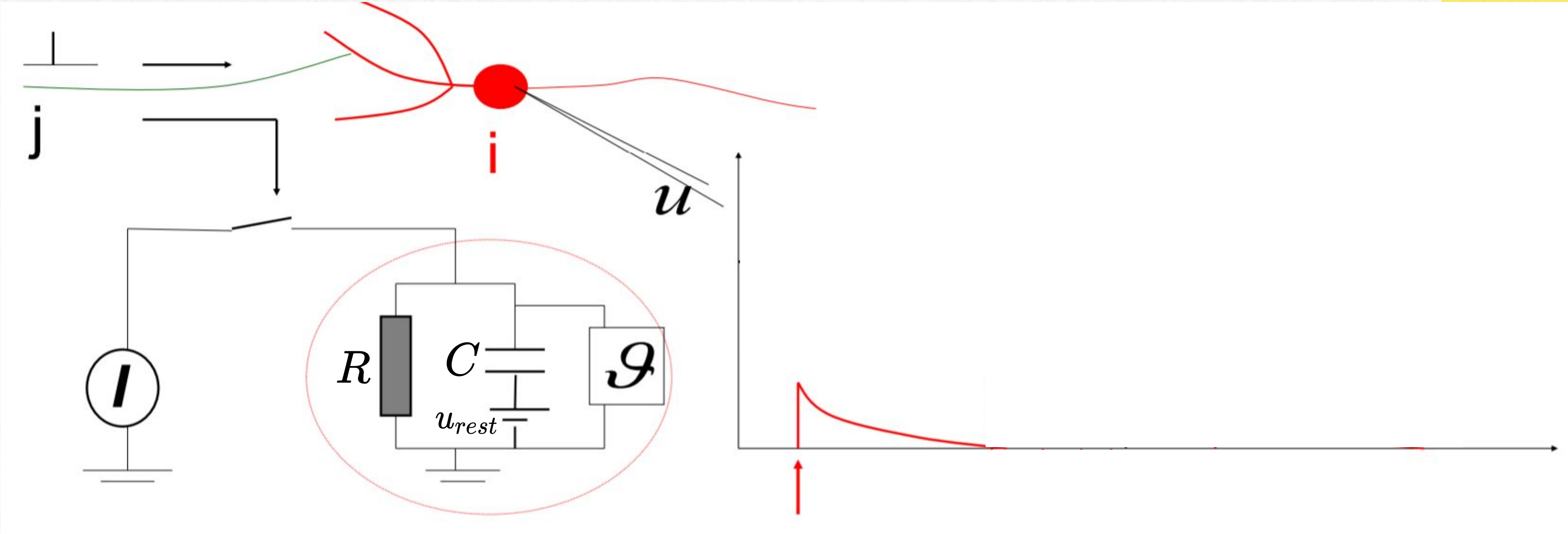
$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

Modelo Leaky integrate-and-fire



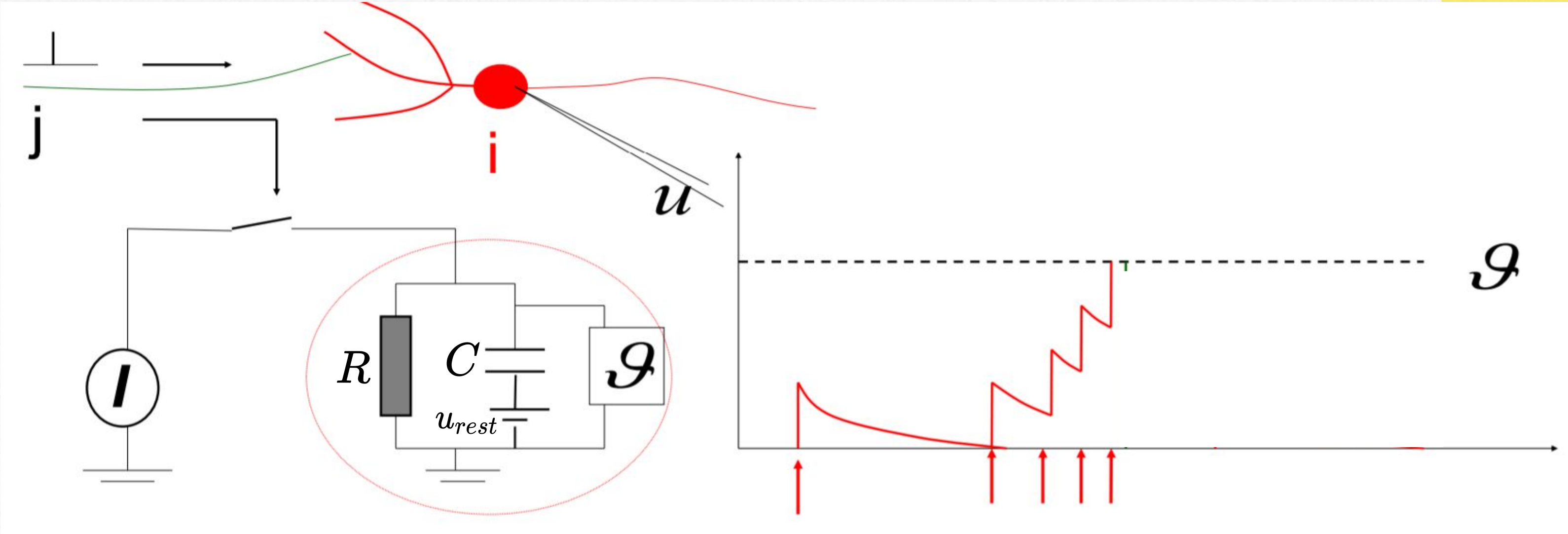
- Se introduce la noción de un umbral
- Los picos de salida son eventos
- Generados en el umbral
- Después del pico: reinicio/refractariedad
- Leaky integrate-and-fire: modelo pasivo de membrana + umbral

Modelo Leaky integrate-and-fire



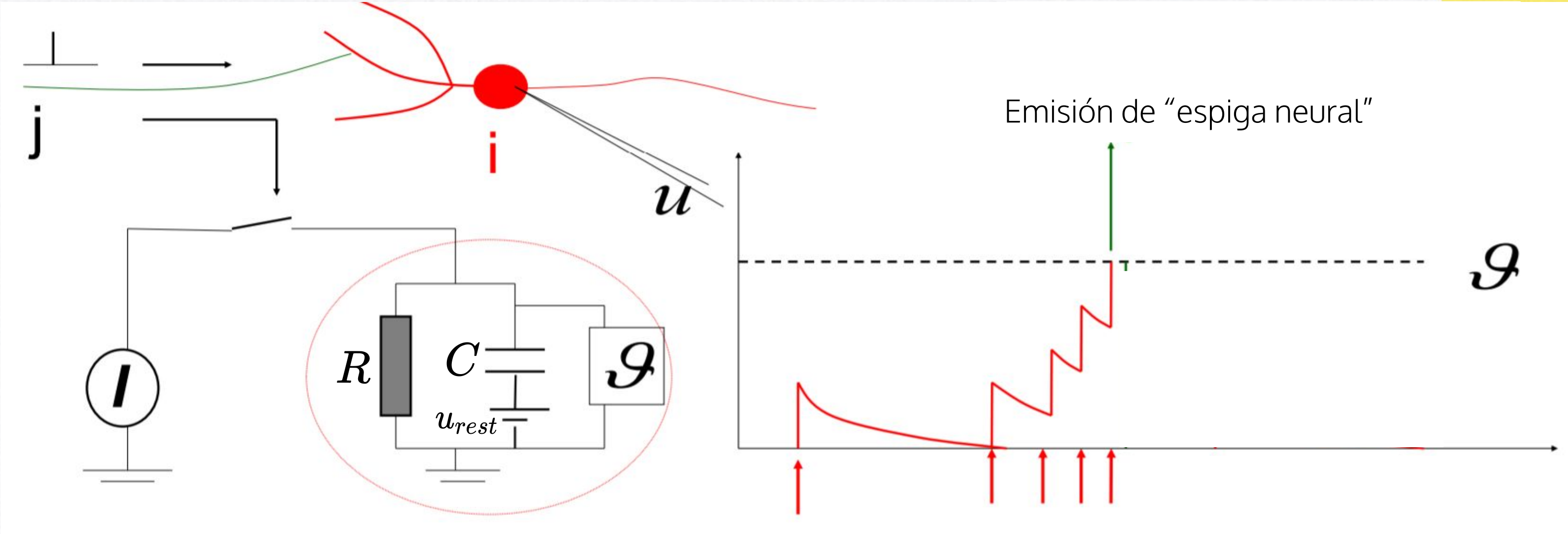
$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$ .... Lineal

Modelo Leaky integrate-and-fire



$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$ .... Lineal

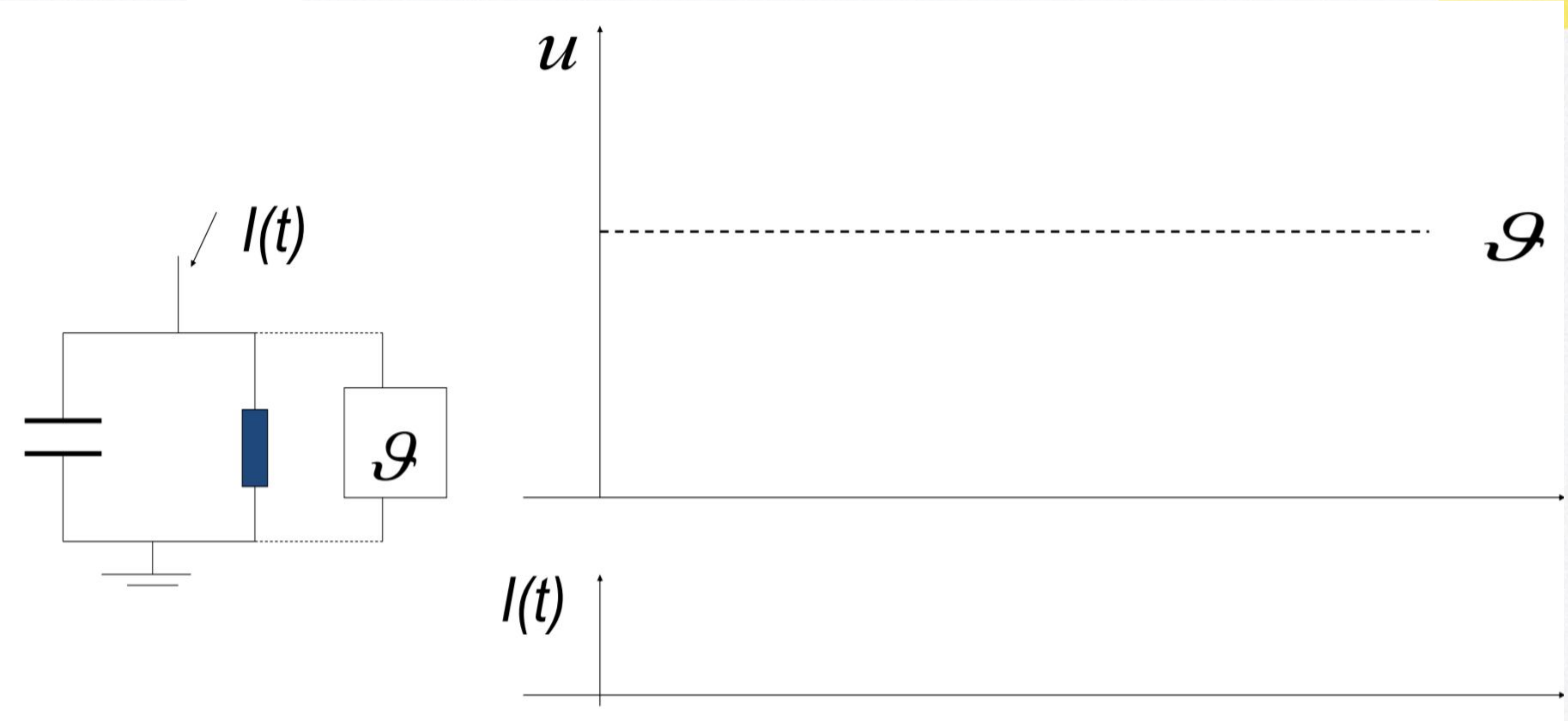
Modelo Leaky integrate-and-fire



$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$ .... Lineal

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \textbf{Fire + reset: } u(t_i) = V_{reset}$$ .... Umbral

Modelo Leaky integrate-and-fire



Implementación

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \text{Fire + reset: } u(t_i) = V_{reset}$$

Implementación

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \text{Fire + reset: } u(t_i) = V_{reset}$$

Python

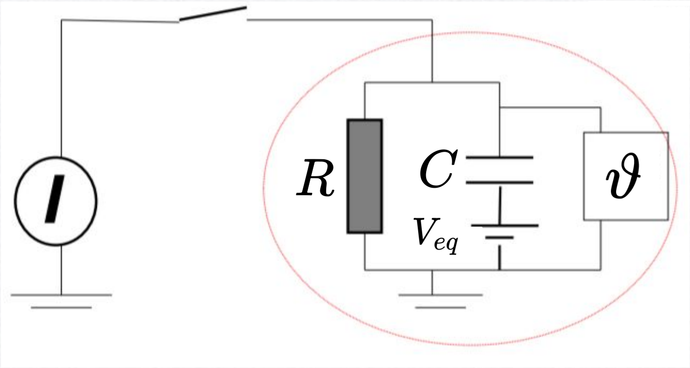
Matlab

Simulink

Implementación

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \text{Fire + reset: } u(t_i) = V_{reset}$$



$$\vartheta = -50mV$$

$$V_{reset} = -60mV$$

$$V_{eq} = -65mV$$

$$\tau_m = 8ms$$

$$R = 10M\Omega$$

Graficar el potencial de membrana en respuesta a una corriente de entrada de amplitud:

a) $I = 10nA$
b) $I = 1nA$

Implementación

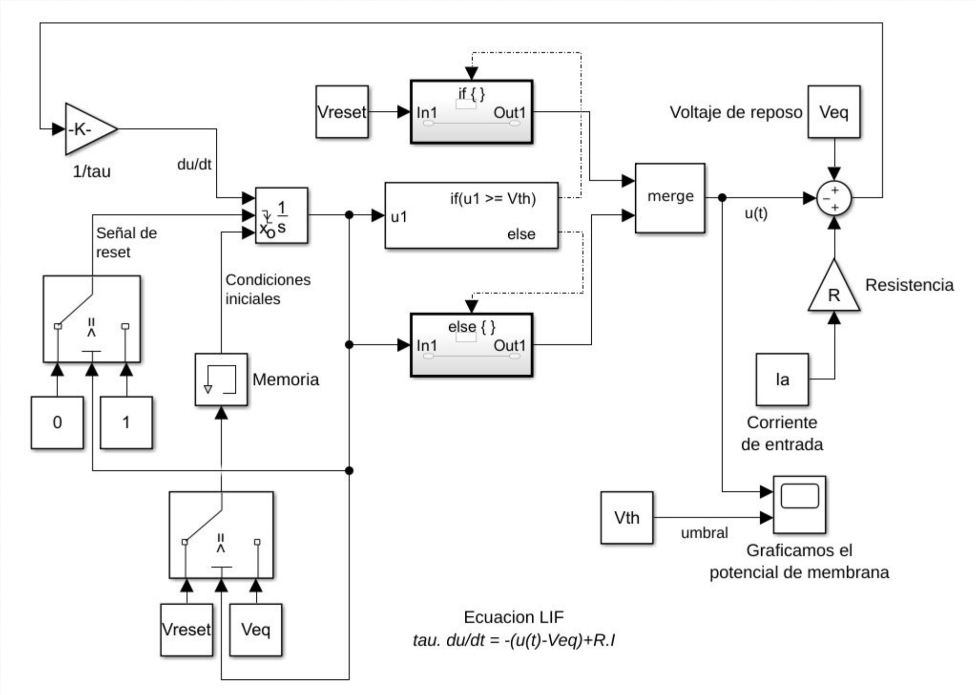
$\vartheta = -50mV$

$V_{reset} = -60mV$

$V_{eq} = -65mV$

$\tau_m = 8ms$

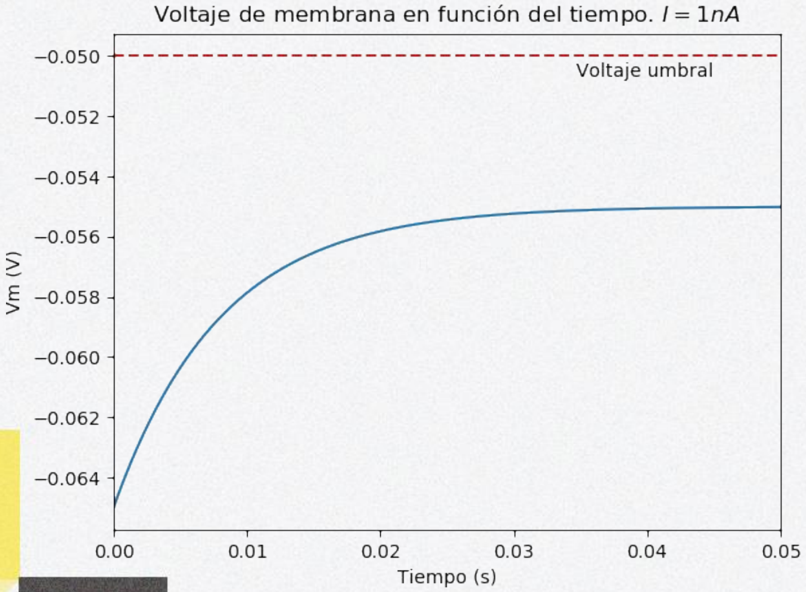
$R = 10M\Omega$



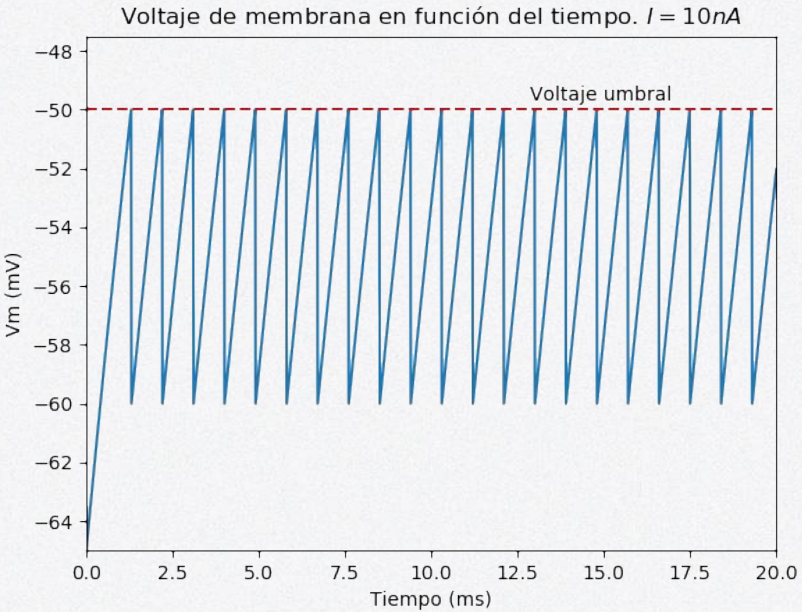
$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \text{Fire + reset: } u(t_i) = V_{reset}$$

Resultados



Voltaje de membrana en función del tiempo. $I = 1nA$
Voltaje umbral
−0.050
−0.052
−0.054
−0.056
−0.058
−0.060
−0.062
−0.064
Vm (V)
0.00
0.01
0.02
0.03
0.04
0.05
Tiempo (s)



Voltaje de membrana en función del tiempo. $I = 10nA$
Voltaje umbral
−48
−50
−52
−54
−56
−58
−60
−62
−64
Vm (mV)
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
Tiempo (ms)

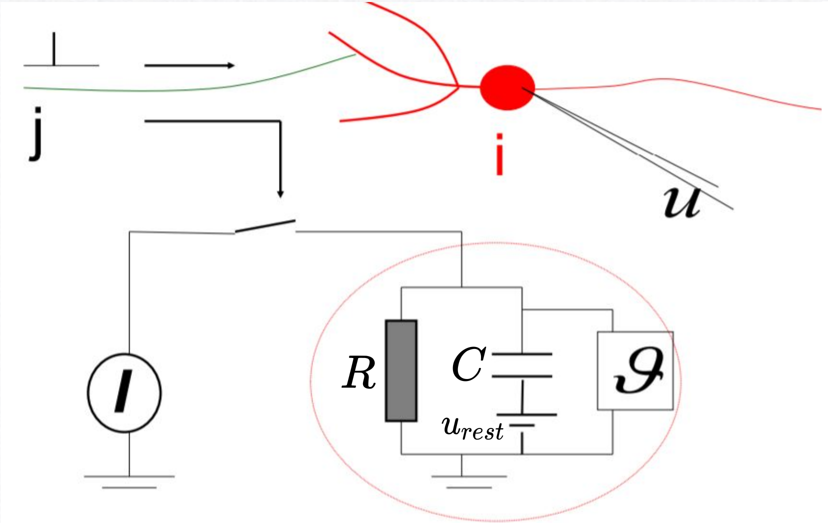
3

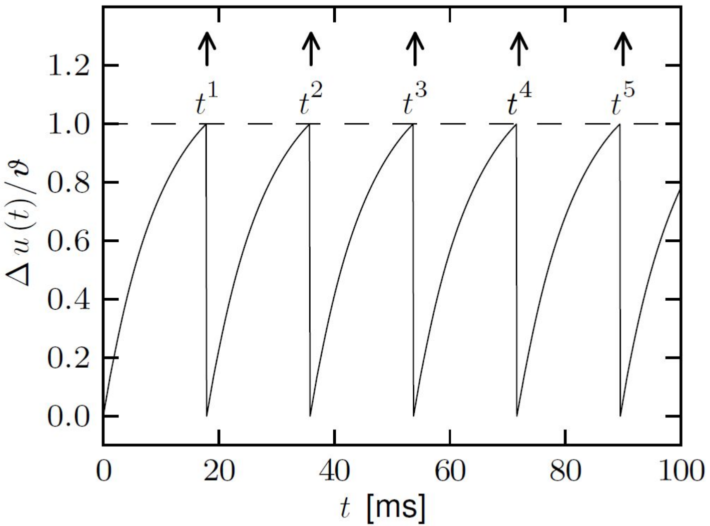
Frecuencia de disparo y comportamiento subumbral

$I(t)$ constante y sinusoidal

Modelo Leaky integrate-and-fire

POTENCIAL ANTE UNA CORRIENTE DE ENTRADA CONSTANTE





Extraído y modificado de: *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014)

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \text{Fire + reset: } u(t_i) = V_{reset}$$

Modelo Leaky integrate-and-fire

POTENCIAL ANTE UNA CORRIENTE DE ENTRADA CONSTANTE

Si se suponen entradas constantes de amplitud comprendida entre 1nA y 10nA, en régimen el capacitor se comporta como un circuito abierto de modo que:

$$I = \frac{(u - u_{rest})}{R}$$

Para que se produzca el potencial de acción tiene que cumplirse que $\vartheta \leq u$ por lo tanto:

$$\frac{(\vartheta - u_{rest})}{R} \leq I$$

Valor mínimo para que se dispare el PA

Modelo Leaky integrate-and-fire

POTENCIAL ANTE UNA CORRIENTE DE ENTRADA CONSTANTE

La curva I-f describe la tasa de disparo de una neurona (f: número de picos por segundo) en función de la corriente de entrada inyectada I.

→ Examinar el comportamiento del sistema con corrientes de diferentes amplitudes (simulación)

→ Expresión analítica:
Resolviendo la ecuación para entradas constantes queda que:

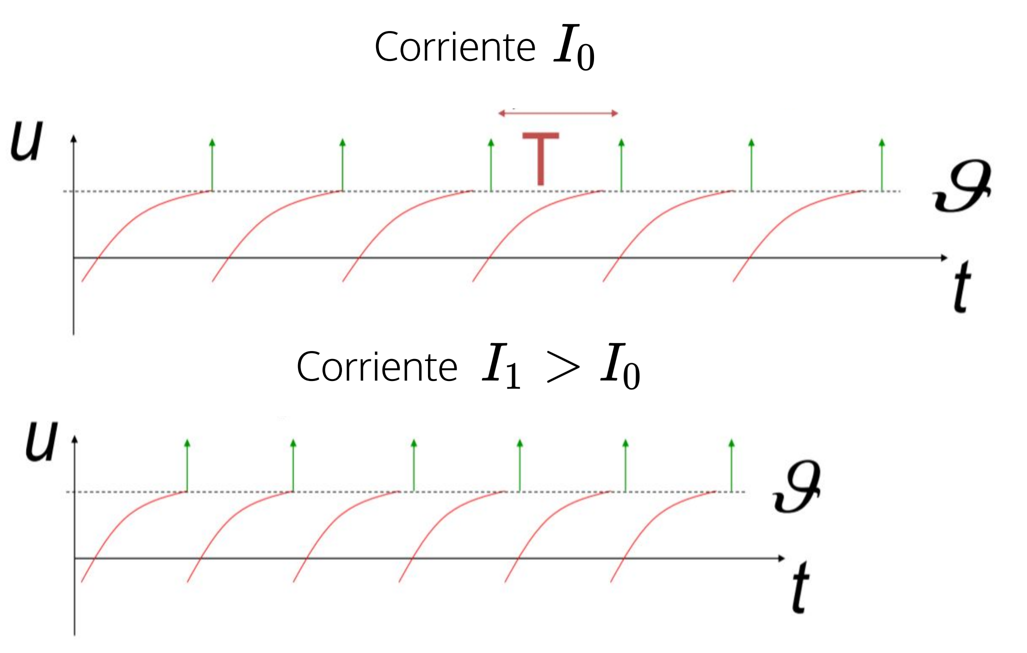
$$V_m = A(1 - e^{\frac{-t}{\tau}}) + V_o e^{\frac{-t}{\tau}} \qquad \text{con} \qquad A = I_e R + V_{eq}$$

Despejando t e invirtiendo se obtiene:

$$f(I) = \begin{cases} 0, & \text{si } I \leq \frac{\vartheta - u_{rest}}{R} \\ \left[\tau_m ln\left(\frac{RI + u_{rest} - u_r}{RI + u_{rest} - \vartheta}\right)\right]^{-1}, & \text{si } I > \frac{\vartheta - u_{rest}}{R} \end{cases}$$

Modelo Leaky integrate-and-fire

POTENCIAL ANTE UNA CORRIENTE DE ENTRADA CONSTANTE



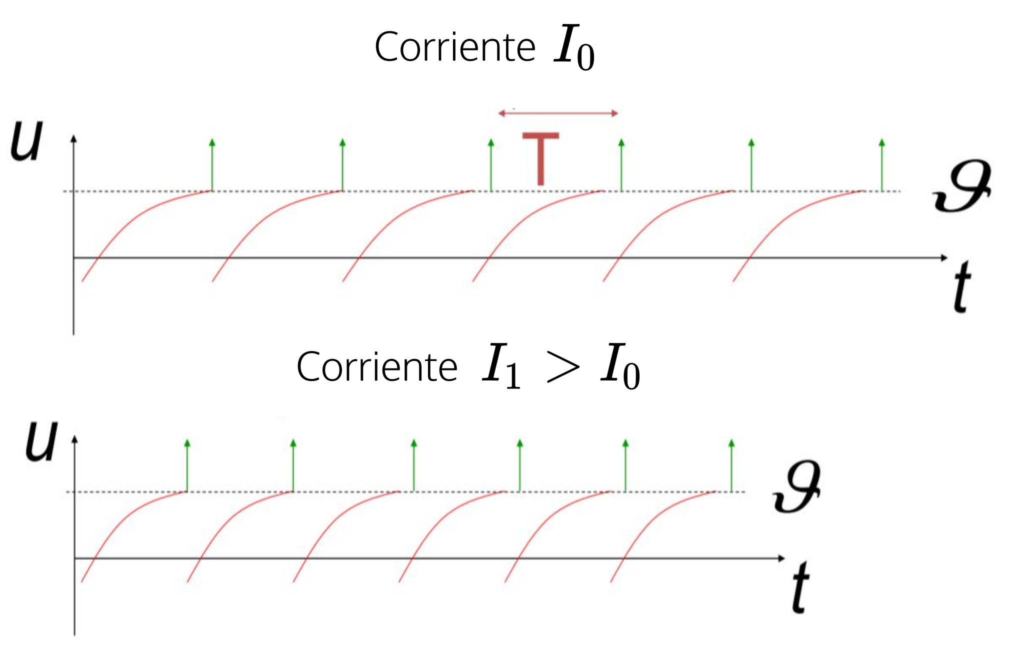
$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \text{Fire + reset:}$$

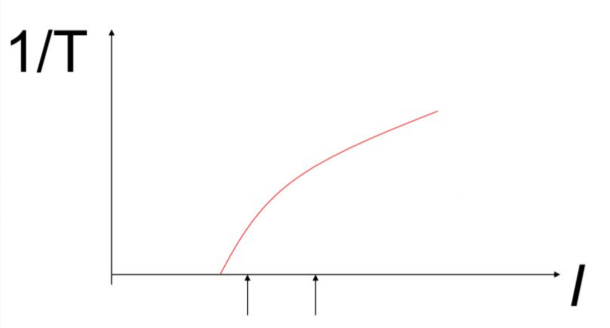
$$u(t_i) = V_{reset}$$

Modelo Leaky integrate-and-fire

POTENCIAL ANTE UNA CORRIENTE DE ENTRADA CONSTANTE



Curva I-f



Simulación

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \ \Rightarrow \ \text{Fire + reset:}$$

$$u(t_i) = V_{reset}$$

$\vartheta = -50mV$

$V_{reset} = -60mV$

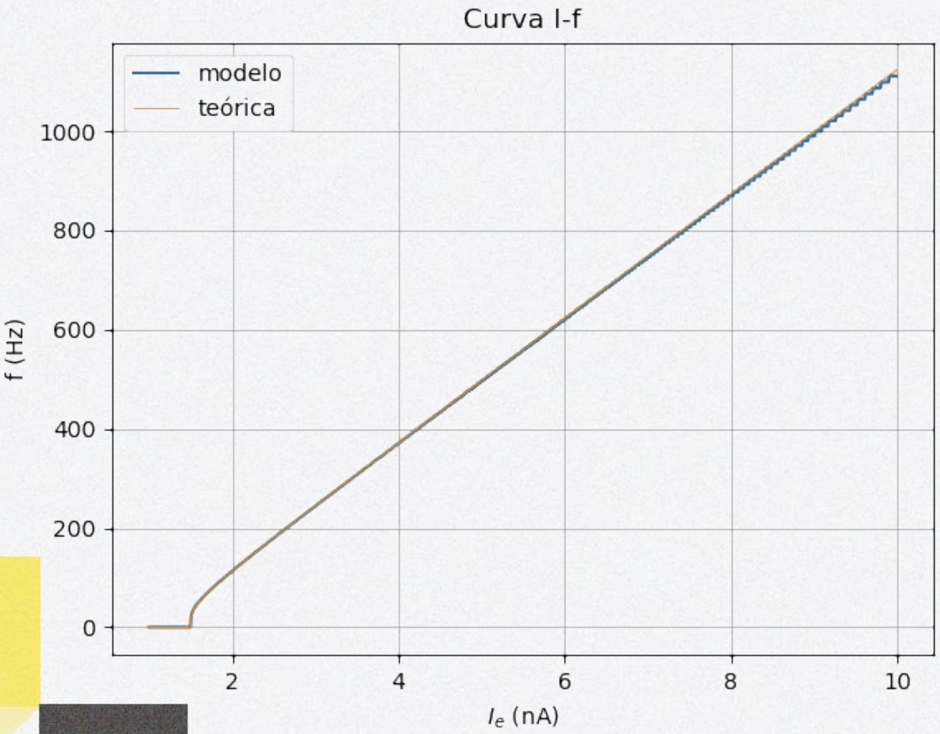
$V_{eq} = -65mV$

$R = 10M\Omega$

$\tau_m = 8ms$

Probar distintos valores de corriente de entrada.

Resultados



$$f(I) = \begin{cases} 0, & \text{si } I \leq \frac{\vartheta - u_{rest}}{R} \\ \left[\tau_m ln\left(\frac{RI + u_{rest} - u_r}{RI + u_{rest} - \vartheta}\right)\right]^{-1}, & \text{if } I > \frac{\vartheta - u_{rest}}{R} \end{cases}$$

Modelo Leaky integrate-and-fire

COMPORTAMIENTO SUBUMBRAL

Caracterizar la respuesta del potencial de membrana frente a entradas de corriente sinusoidales con amplitud subumbral:

$$I(t) = I_e sin(2\pi ft)$$

¿A qué tipo de filtro corresponde?

Simulación

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - V_{eq}] + RI_e(t)$$

$$u(t_i) = \vartheta \;\Rightarrow\; \text{Fire + reset:}$$

$$u(t_i) = V_{reset}$$

$\vartheta = -50mV$

$V_{reset} = -60mV$

$V_{eq} = -65mV$

$R = 10M\Omega$

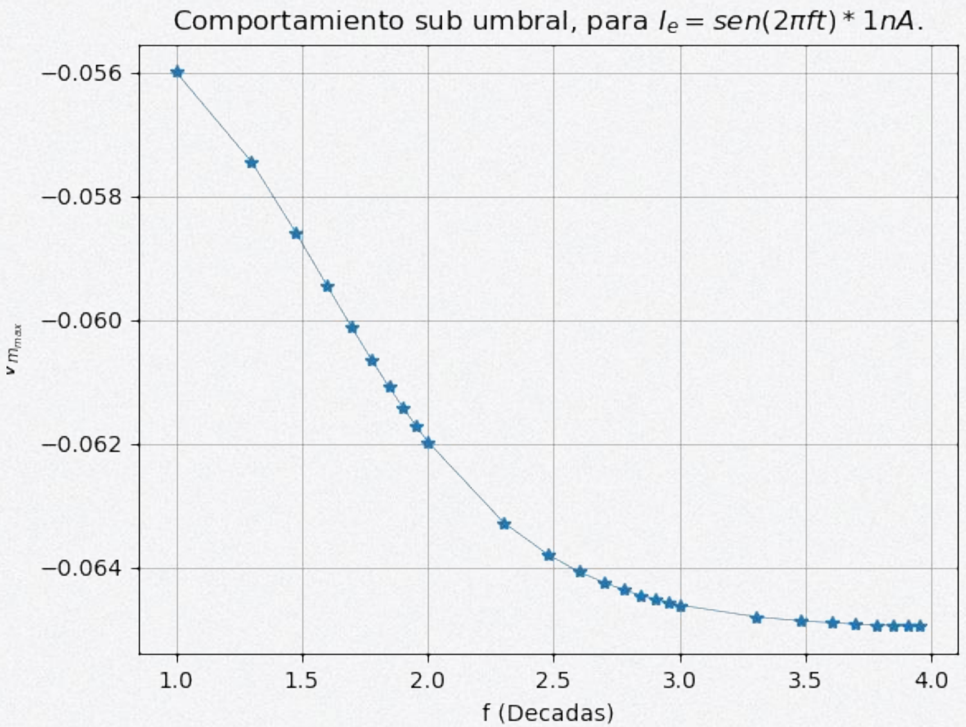
$\tau_m = 8ms$

Probar distintos frecuencias para la corriente de entrada.

Modelo Leaky integrate-and-fire

COMPORTAMIENTO SUBUMBRAL

El sistema se comporta como un filtro pasa bajos



4

Tarea

Entregas y reentregas

Quedan pendientes las tareas:

- Modelo de Regulación Glucosa-Insulina
- Modelo de infección por VIH
- Video LIF

Sábado 28/09 - 23:59hs
Sábado 19/10 - 23:59hs

Quedan pendientes las tareas:

🧠 Modelo del Sistema Nervioso (LIF) -Parte 1

1. *Implementar* en Matlab/Simulink/Python con

$$\vartheta = -50mV,\ u_r = -60mV,\ u_{rest} = -65mV,\ \tau_m = 8ms,\ R = 10M\Omega$$

Graficar el potencial de membrana en respuesta a una corriente de entrada de I=10nA, e I=1nA

2. *Caracterizar la curva I-f* para distintos valores de I (constante), estimar la frecuencia de las espigas.
    a. Estimar la corriente umbral necesaria para obtener espigas, comparar con resultado analítico.
    b. Graficar la curva frecuencia vs. corriente. Comparar con resultado analítico. ¿Existe una frecuencia máxima de disparo?
    c. Comparar con los resultados anteriores (simular modelo con varios valores de I, durante un período de tiempo razonable).

3. Caracterizar la respuesta (voltaje) a corrientes de entradas sinusoidales con amplitud sub-umbral. ¿A qué tipo de filtro corresponde?

Quedan pendientes las tareas:

Modelo del Sistema Nervioso (LIF) -Parte 2

1. *Período refractario.* En LIF, la frecuencia máxima de disparo no se encuentra acotada, pero las neuronas reales presentan frecuencias máximas de disparo para cualquier corriente de entrada.
    a. Repetir 2 y 3 del ejercicio 1 agregando un período refractario de 2ms. Esto es, luego de una espiga o reset el potencial de membrana se mantendrá constante por 2ms.
    b. Calcular analíticamente la nueva frecuencia de disparo en función de la corriente de entrada y demás parámetros del sistema.

2. *Adaptación.* En LIF la frecuencia de disparo dada una corriente fija de entrada es constante, debido a que el sistema no tiene memoria de lo que pasó antes de la última espiga/PA. Las neuronas reales suelen presentar un proceso de adaptación tal que la frecuencia de disparo disminuye levemente con el tiempo.
    a. Agregar ecuación dinámica lineal de primer orden para el período refractario de manera que cada PA/espiga incremente el período refractario 500us, y que en ausencia de espigas el período refractario regrese a su valor base con una constante de tiempo de 50ms.
    b. Graficar el potencial de membrana en respuesta a I=10nA. Medir el intervalo de tiempo entre las primeras dos espigas y entre dos espigas luego de 100ms de simulación.
    c. Calcular analíticamente la frecuencia de disparo en régimen permanente en función de los parámetros del sistema y el valor de la corriente de entrada.

Que

1. *Período re* … as
reales pre …
   a. Rep … iga o
   rese …
   b. Cal … demás
   par …
2. *Adaptació* …
debido a c …
neuronas …
disminuye …
   a. Agr …
   que …
   el p …
   b. Gra …
   ent …
   c. Calcular analíticamente la frecuencia de disparo en régimen permanente en función de los parámetros del sistema y el valor de la corriente de entrada.

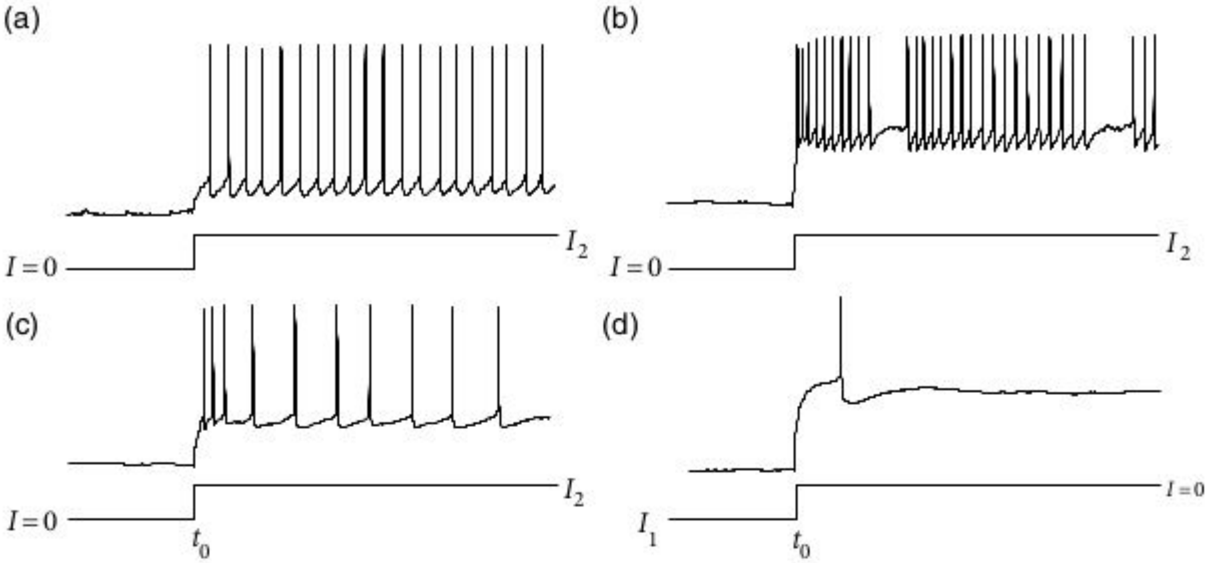


Fig. 1.10 Response to a current step. In (a)–(c), the current is switched on at $t = t_0$ to a value $I_2 > 0$. Fast-spiking neurons (a) have short interspike intervals without adaptation while regular-spiking neurons (c) exhibit adaptation, visible as an increase in the duration of interspike intervals. An example of a stuttering neuron is shown in (b). Many neurons emit an inhibitory rebound spike (d) after an inhibitory current $I_1 < 0$ is switched off. Data is courtesy of Henry Markram and Maria Toledo-Rodriguez (Markram *et al.*, 2004; Toledo-Rodriguez *et al.*, 2004).

Bibliografía

1. Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain.* Jones & Bartlett Learning, LLC.
2. Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014). *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition.* Cambridge University Press. https://neuronaldynamics.epfl.ch/online
3. Lapicque, L. (1907). *Recherches quantitatives sur l'excitation electrique des nerfs traitee comme une polarization.* Journal de Physiologie et de Pathologie Generalej, 9, 620-635.
4. Chaturvedi, D. K. (2017). *Modeling and simulation of systems using MATLAB and Simulink.* CRC press
5. Herman, R. (2016). *Solving Differential Equations Using SIMULINK.* Published by RL Herman, 259-268.

¡Gracias!

¿Preguntas?

Lucía Lemes

llemes@cup.edu.uy