

Modelado del sistema nervioso

- Modelos biológicos de neurona -

MODELOS Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS BIOLÓGICOS



Contenidos

1

Introducción

Debilidades del modelo LIF.

2

Período refractario

3

Adaptación

4

Tarea

Cronograma de entregas y re-entregas.





1

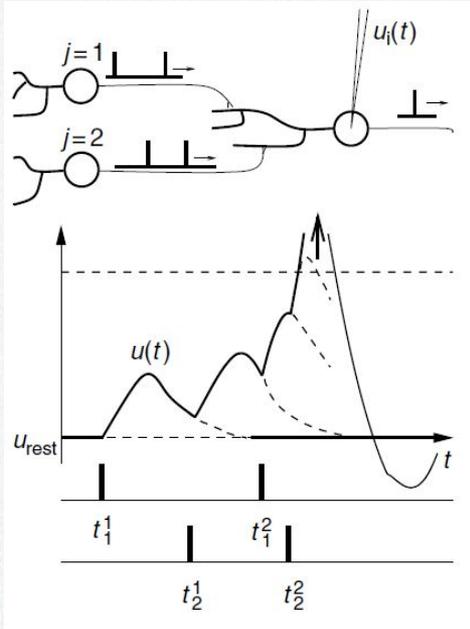
Introducción

Debilidades del 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.

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

Modelos integrate-and-fire

- Es un modelo simple que permite simular los disparos del potencial de acción en una sección de la membrana neuronal

Modelos integrate-and-fire

- Es un modelo simple que permite simular los disparos del potencial de acción en una sección de la membrana neuronal, pero ignora lo que sucede una vez éste se dispara

Modelos integrate-and-fire

- Es un modelo simple que permite simular los disparos del potencial de acción en una sección de la membrana neuronal, pero ignora lo que sucede una vez éste se dispara o los mecanismos que lo provocan.

Modelos integrate-and-fire

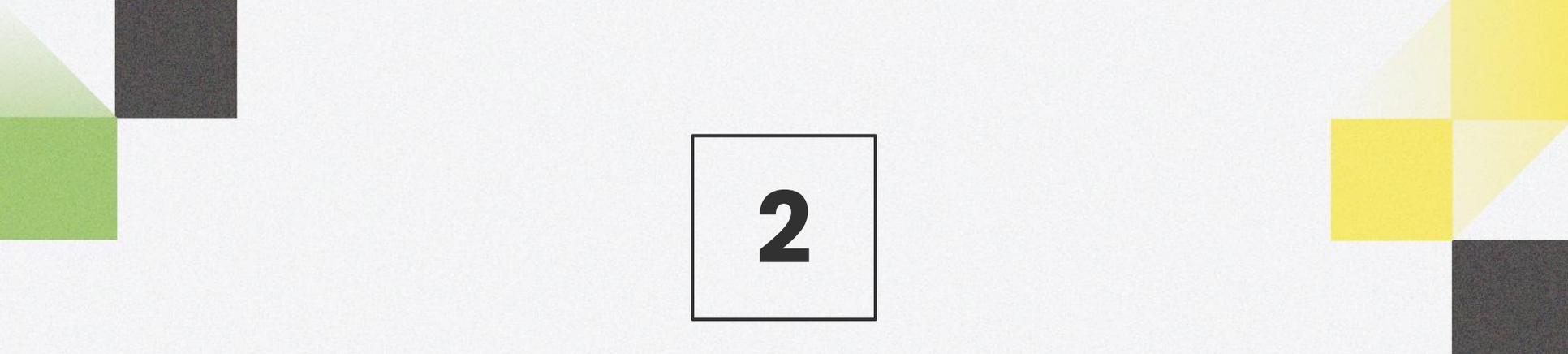
- Es un modelo simple que permite simular los disparos del potencial de acción en una sección de la membrana neuronal, pero ignora lo que sucede una vez éste se dispara o los mecanismos que lo provocan.
- No considera la existencia de un período refractario.

Modelos integrate-and-fire

- Es un modelo simple que permite simular los disparos del potencial de acción en una sección de la membrana neuronal, pero ignora lo que sucede una vez éste se dispara o los mecanismos que lo provocan.
- No considera la existencia de un período refractario.
- No considera el efecto del **agotamiento** de la maquinaria celular que ocurre en el disparo de PA sucesivos.

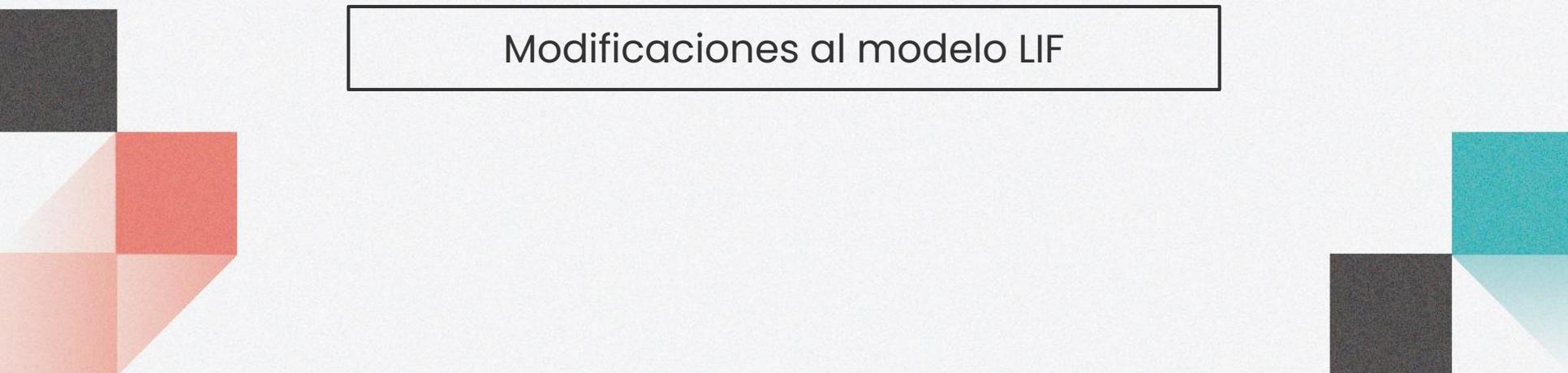
Modelos integrate-and-fire

- Es un modelo simple que permite simular los disparos del potencial de acción en una sección de la membrana neuronal, pero ignora lo que sucede una vez éste se dispara o los mecanismos que lo provocan.
- No considera la existencia de un período refractario.
- No considera el efecto del agotamiento de la maquinaria celular que ocurre en el disparo de PA sucesivos.
- Tiene limitaciones claras frente a otros modelos más complejos (como por ejemplo el de Huxley y Hodgkin).



2

Período refractario



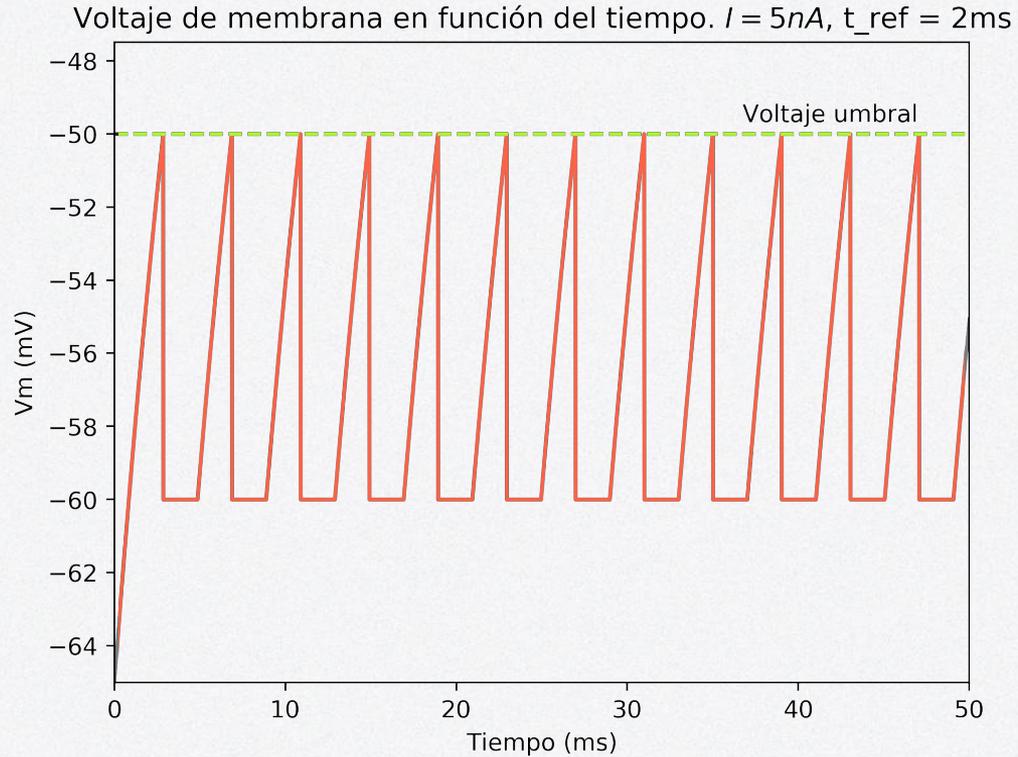
Modificaciones al modelo LIF

Período refractario

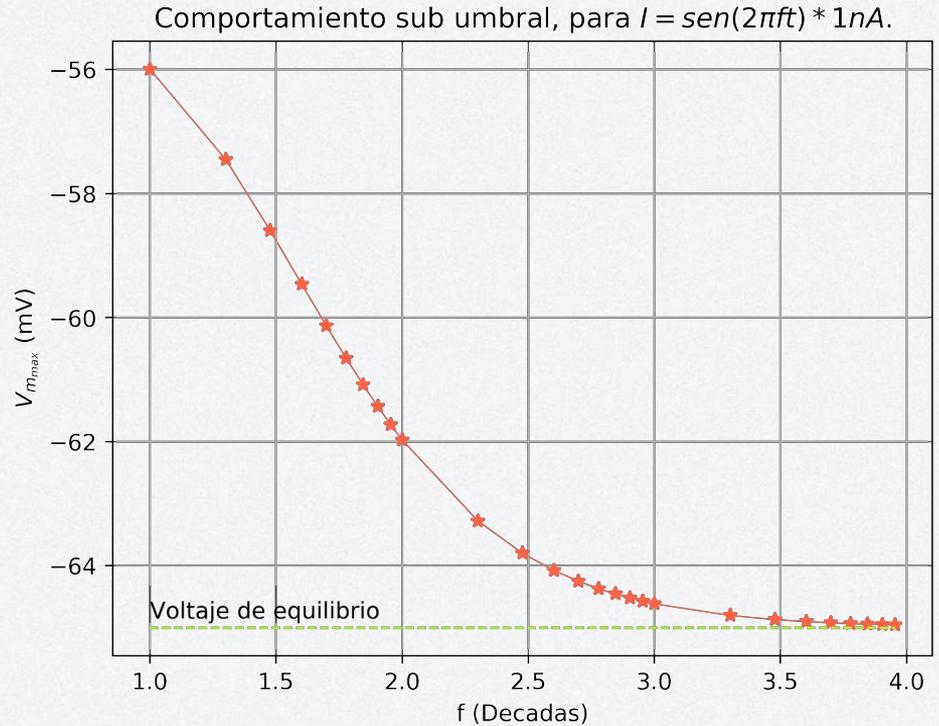
En LIF, la frecuencia máxima de disparo no se encuentra acotada, pero las neuronas reales presentan frecuencias máximas de disparo para cualquier corriente de entrada.

- a. Repetir 2 y 3 del ejercicio 1 (curvas I-f y respuesta subumbral) 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.

Período refractario

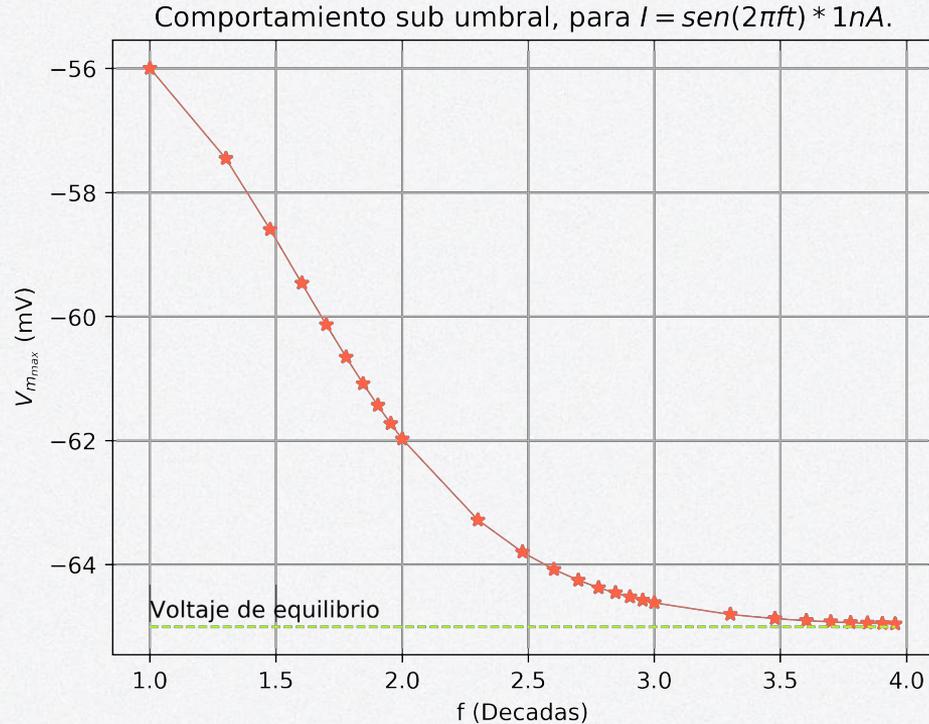


Período refractario



Período refractario

Dado que no se dispara el potencial de acción, t_{ref} no afecta el comportamiento del potencial de membrana sub-umbral



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 (curvas I-f y respuesta subumbral) 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.

Período refractario

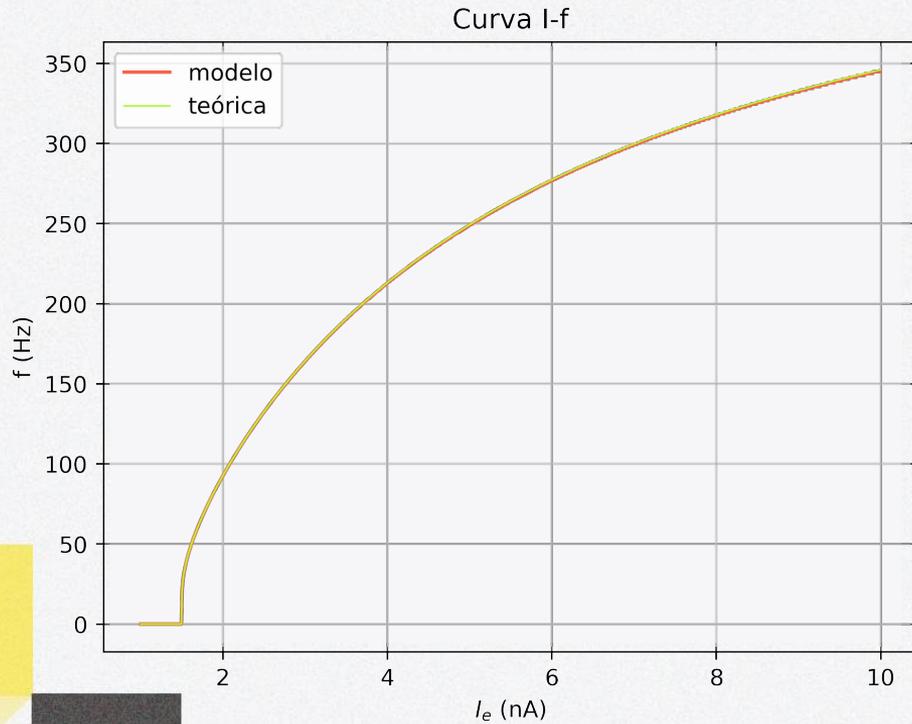
Se añade un período refractario t_{ref} entre un potencial de acción y el siguiente, en donde el potencial de membrana vale u_r , el nuevo período de disparo (obtenido analíticamente) es:

$$t(I) = t_{ref} + \tau_m \ln \left(\frac{RI + u_{rest} - u_r}{RI + u_{rest} - \vartheta} \right), \text{ if } I > \frac{\vartheta - u_{rest}}{R}$$

Tomando el inverso, se obtiene la frecuencia de disparo:

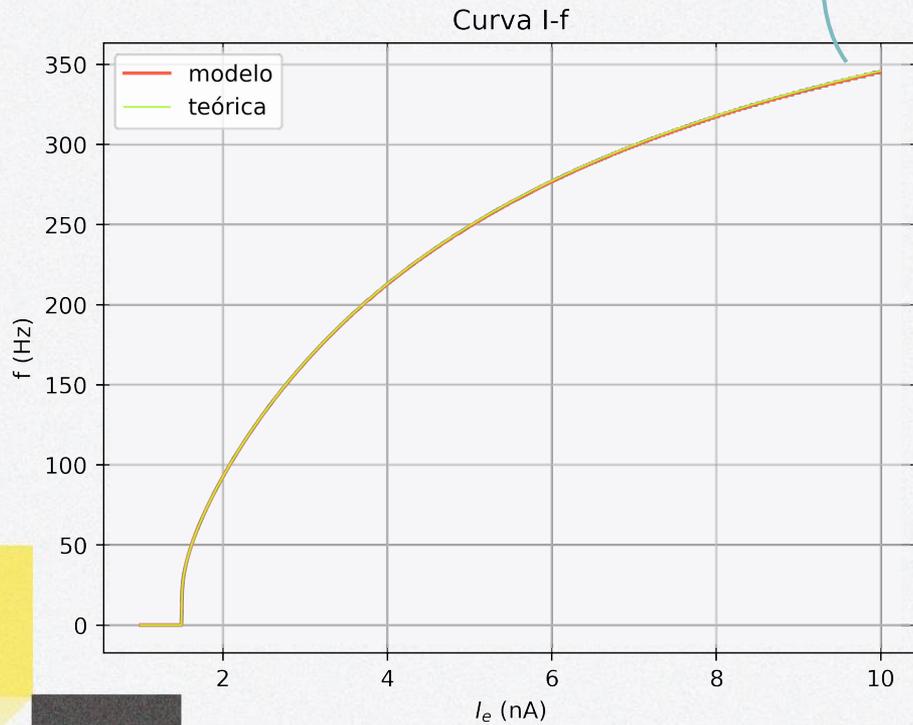
$$f(I) = \left[t_{ref} + \tau_m \ln \left(\frac{RI + u_{rest} - u_r}{RI + u_{rest} - \vartheta} \right) \right]^{-1}, \text{ if } I > \frac{\vartheta - u_{rest}}{R}$$

Resultados



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

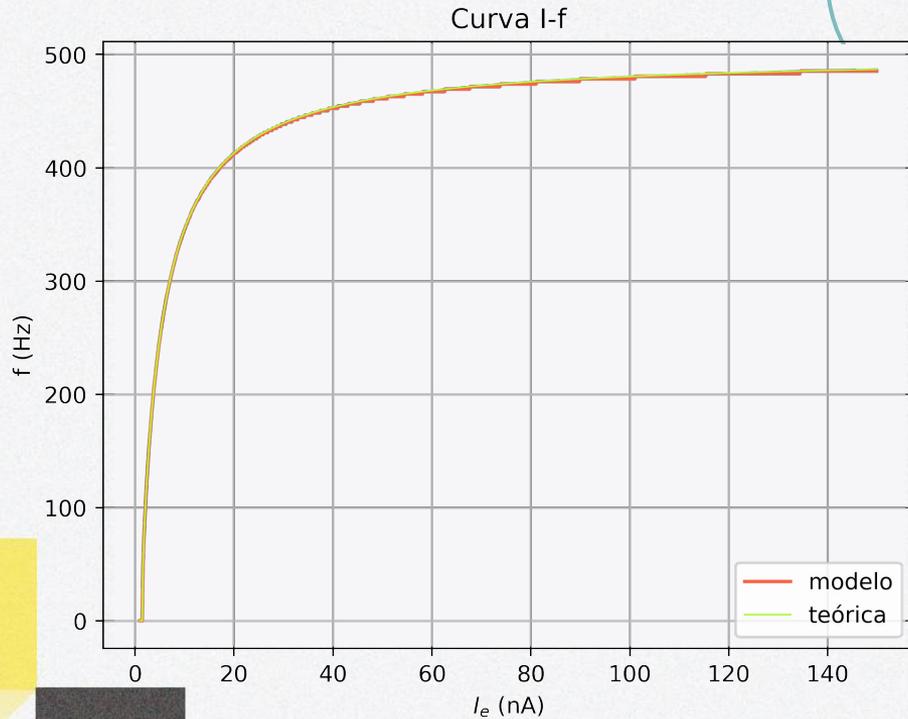
Resultados



f no tiende a infinito con I , alcanza un valor máximo en $f = 1/t_{ref}$

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

Resultados



f no tiende a infinito con I, alcanza un valor máximo en $f = 1/t_{ref}$

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



3

Adaptaciones

Cambios en el período refractario

Adaptación

En el modelo 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.

Adaptación

En el modelo 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 500 μ s, y que en ausencia de espigas el período refractario regrese a su valor base con una constante de tiempo de 50ms.

Adaptación

Se modela el valor de t_{ref} como:

$$t_{ref}[n] = \begin{cases} t_{ref}[n-1] + 0.0005, & \text{si } u[n] = \vartheta \\ 0.002 + (t_{ref}[n_0] - 0.002)e^{-0.05[n-n_0]}, & \text{si } u[n] < \vartheta \end{cases}$$

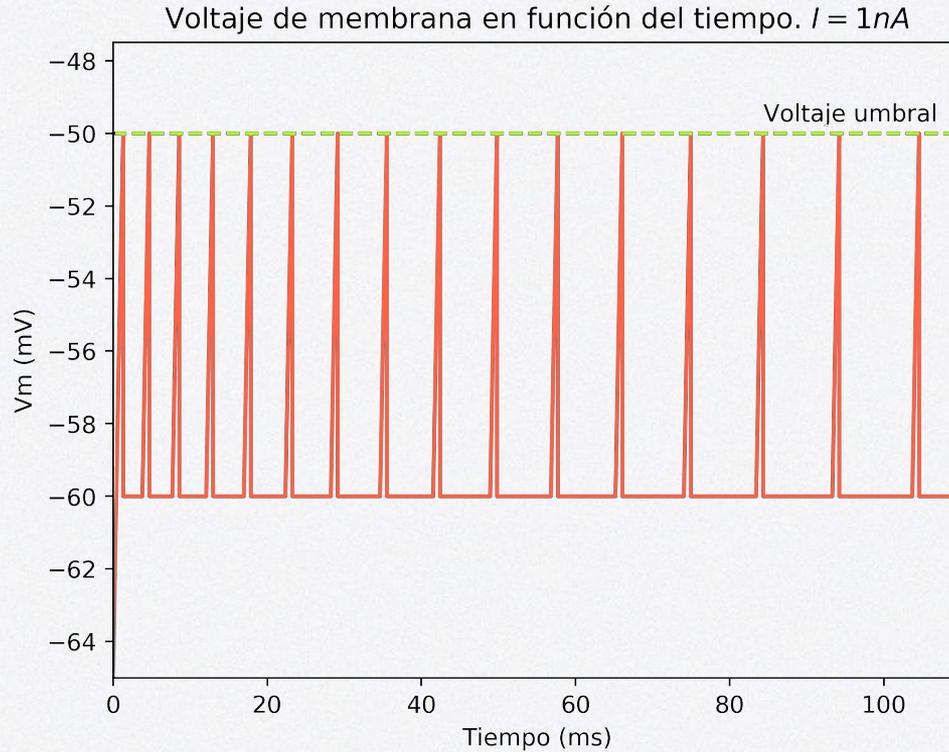
n_0 es el tiempo en el que ocurrió el último disparo

Adaptación

En el modelo 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 500 μ s, 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 $I=10$ nA. Medir el intervalo de tiempo entre las primeras dos espigas y entre dos espigas luego de 100ms de simulación.

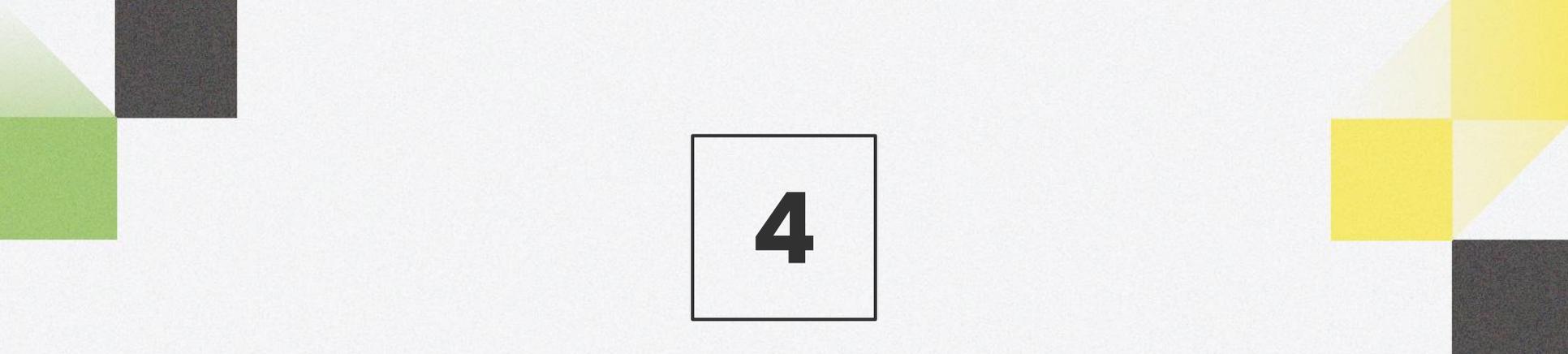
Adaptación



Adaptación

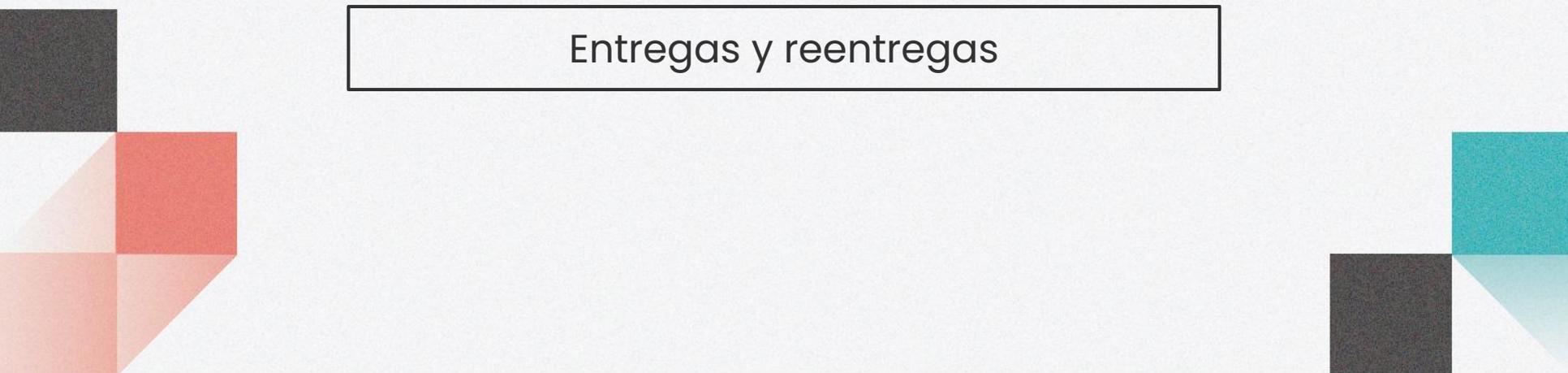
En el modelo LIF la frecuencia de disparo dada una corriente fija de entrada es constante, debido a que el sistema no tiene memoria de lo que pasó antes de la última espiga/PA. Las neuronas reales suelen presentar un proceso de adaptación tal que la frecuencia de disparo disminuye levemente con el tiempo.

- a. Agregar ecuación dinámica lineal de primer orden para el período refractario de manera que cada PA/espiga incremente el período refractario 500 μ s, 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 $I=10$ nA. 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.



4

Tarea



Entregas y reentregas

Quedan pendientes las tareas:

- Modelado del Sistema Nervioso (LIF)



Viernes 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 500 μ s, 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 $I=10\text{nA}$. 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.



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://neuronalynamics.epfl.ch/online>
3. Lapicque, L. (1907). *Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation*. 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

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**