

Modelado del sistema nervioso

2. Objetivos del modelado, leaky integrate-and-fire (LIF)

Modelado matemático: ¿Qué queremos modelar? ¿Para qué?

“Si no lo podés medir (cuantificar), no lo podés mejorar.”

William Thompson, Lord Kelvin (sí, el de los grados)

Modelado matemático: ¿Qué queremos modelar? ¿Para qué?

Metas sobre el impacto científico (Kording, Blohm, Schrater, and Kay, 2018):

Useful. Some models of the nervous system are also good at solving real-world problems. For example, a model of the visual system might be able to solve challenging problems in computer vision.

Normative. Some models provide the optimal solutions to problems that exist in the real world. They are thus often used in domains where behavior or neural properties are expected to be optimal or near optimal. Thus, we might ask whether a model supplies the optimal solution to a computational problem faced by the brain.

Clinically relevant. Some models produce insights that are relevant for developing or evaluating clinical interventions.

Inspire experiments. Some models change the way we think about a problem and thereby raise interesting new hypotheses. This can then inspire new experiments.

Modelado matemático: ¿Qué queremos modelar? ¿Para qué?

Metas de realismo biológico (Kording, Blohm, Schrater, and Kay, 2018):

Microscopic realism. Some models describe the microscopic properties of the brain, such as synaptic, pharmacological, and cellular-level properties.

Macroscopic realism. Some models describe properties of brain areas and networks.

Behavioral realism. Some models can faithfully describe and explain behavioral phenomena.

Representational. Some models aim to use representations of information that are similar to representations in the brain.

Modelado matemático: ¿Qué queremos modelar? ¿Para qué?

Metas estilísticas (Kording, Blohm, Schrater, and Kay, 2018):

Compact. Some models can be succinctly expressed in mathematical language and/or computer code. This makes these models particularly easy for humans to understand.

Analytically tractable. Some models are understandable through mathematical equations as opposed to numerical simulations. For scientists with mathematical training, this provides a more generalizable understanding compared to numerical models.

Interpretable. Some models can be easily interpreted with respect to how they work (e.g. what outcomes they predict) and/or how the brain might implement the computations (e.g. the underlying causal mechanisms).

Beauty. Some models may be symmetrical, balanced, or resonate well with the way we think. This ephemeral quality is often a factor when assessing the merit of a model.

Modelado: ¿qué hace a un buen modelo?

“El mejor modelo material de un gato es otro, o preferiblemente el mismo, gato.”

Norbert Wiener

"Todo lo que es simple es falso. Todo lo que es complejo es inservible."

Paul Valery

“Todos los modelos están equivocados. Pero algunos son útiles.”

George P. Box

Modelos de APs:

- Determinísticos/estocásticos

- Distintas 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)

Leaky integrate-and-fire (LIF)

Modelo determinístico, comportamiento eléctrico.

Comportamiento sub-umbral, circuito RC (I es la corriente de entrada a la neurona, V es el potencial de membrana, C , R , y V_{eq} son parámetros del sistema):

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = I - \frac{V - V_{eq}}{R_m}$$

‘Reset’ instantáneo cuando la neurona llega al umbral (se ‘produce’ un AP, tanto V_{th} como V_{Reset} son parámetros):

$$V(t) = V_{th} \Rightarrow V(t) = V_{RESET}$$

LIF: curva I-f

Supongamos un ingreso de corriente continua I a la neurona (por ejemplo, debido al estímulo sináptico de otras neuronas):

- ¿cuál es la frecuencia de disparo de los potenciales de acción?
- ¿cuál es la corriente mínima para que la neurona dispare?

MATH

Ejercicio 1: implementación de LIF

- 1) **Implementar** en Matlab/Simulink/Python con $V_{th} = -50\text{mV}$, $V_{RESET} = -60\text{mV}$, $V_{eq} = -65\text{mV}$, $RC = 8\text{ ms}$, $R = 10\text{ MOhm}$
 - a) Graficar el potencial de membrana en respuesta a una corriente de entrada de $I = 10\text{nA}$
 - b) Graficar para $I = 1\text{ nA}$
- 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) **Comportamiento sub-umbral.** Caracterizar la respuesta (voltaje) a corrientes de entradas sinusoidales con amplitud sub-umbral. ¿A qué tipo de filtro corresponde?

Ejercicio 2: modificaciones de LIF

- 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.
 - i) 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.
 - ii) Calcular analíticamente la nueva frecuencia de disparo en función de la corriente de entrada y demás parámetros del sistema.

Ejercicio 2: modificaciones de LIF

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/AP. Las neuronas reales suelen presentar un proceso de adaptación tal que la frecuencia de disparo disminuye levemente con el tiempo.

- i) Agregar ecuación dinámica lineal de primer orden para el período refractario de manera que cada AP/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.
- ii) 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.
- iii) Calcule analíticamente la frecuencia de disparo en régimen permanente en función de los parámetros del sistema y el valor de la corriente de entrada.