



*Facultad de Ciencias*

**Reducción de la dimensión y estimación de  
parámetros de un modelo no lineal  
continuo/discontinuo de neuronas  
cerebelosas**

**(Dimension reduction and parameter estimation  
of a nonlinear continuous/discontinuous model  
of cerebellar neurons)**

Trabajo de Fin de Máster  
para acceder al

**MÁSTER EN MATEMÁTICA Y COMPUTACIÓN**

Autor: José Angel Ornella Rodriguez

Director/es: Dr. Maurizio De Pittà

Dra. Alicia Nieto Reyes

Octubre - 2020

# ***AGRADECIMIENTOS***

A través de estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que con su soporte científico y humano han colaborado en la realización de este trabajo de investigación. De manera especial, agradecer a mi esposa y compañera de vida, que ha sido la única persona que conoce todas las dificultades que he tenido que afrontar y de no ser por su apoyo no hubiese sido capaz de lograr este gran objetivo.

Quiero agradecer en primer lugar a mi director principal de tesis el Dr. Maurizio De Pittà, por introducirme en este hermoso campo de las neurociencias computacionales, por enseñarme todo lo necesario para vencer este trabajo, por su enorme paciencia, dedicación y el tiempo que empleó desinteresadamente en atenderme pese a todas las dificultades que hemos tenido por la situación del covid-19. Además le agradezco a la Dra Alicia Nieto, codirectora de este trabajo, por presentarme esta gran oportunidad, confiar en mí y apoyarme en todo momento. A los profesores del claustro de la maestría, mi respeto y agradecimiento por las excelentes clases que recibí.

De igual manera mi más sincero agradecimiento a las instituciones y colegas que han hecho posible la realización del trabajo presentado. A la Fundación Carolina por la ayuda económica durante todo el período, a la Universidad de Cantabria por brindarme todas las condiciones y atenciones a lo largo del máster y al importante Centro Vasco de Matemática Aplicada (BCAM) por permitirme trabajar en un grupo de investigación de un centro de élite. A Gustavo y Asael, que una vez comenzaron siendo mis colegas hasta convertirse en verdaderos amigos, y le agradezco de corazón su apoyo incondicional en este período de mi vida.

Finalmente agradezco a mi familia por su comprensión, comunicación constante y apoyo. En especial a mi abuelita que aunque es la que más sola se siente durante mi ausencia siempre me apoya en todas mis decisiones. A mi mamá, mi hermano y Esteban muchas gracias por estar ahí siempre que los necesite. A mi papá, mi hermana y Dani les estaré siempre agradecido por acogerme en su casa y brindarme todo con mucho amor.

# Índice general

<b>Introducción</b> . . . . .	1
<b>1. Preliminares</b>	<b>3</b>
1.1. Neuronas y modelos neuronales . . . . .	3
1.1.1. Principios esenciales de fisiología neuronal . . . . .	3
1.1.2. Modelización biofísica de una neurona . . . . .	4
1.1.3. Formalismo de Hodgkin–Huxley . . . . .	6
1.1.4. Modelo biofísico de células granulares . . . . .	9
1.1.5. Modelo de Integración y Disparo . . . . .	12
1.1.6. Modelo Exponencial de Integración y Disparo con y sin adaptación . . . . .	13
1.2. Sistemas no lineales y teoría de bifurcación . . . . .	14
1.2.1. Definiciones generales . . . . .	14
1.2.2. Puntos de equilibrios . . . . .	15
1.2.3. Bifurcaciones en sistemas bidimensionales . . . . .	19
1.2.4. Dinámica y bifurcaciones del modelo aEIF . . . . .	20
1.3. Métodos numéricos . . . . .	22
1.3.1. Plataforma de simulación Brian 2 . . . . .	22
1.3.2. Método de simulación numérica . . . . .	23
1.3.3. Métodos de ajuste por mínimos cuadrados . . . . .	23
<b>2. Procedimiento de ajuste</b>	<b>28</b>
2.1. El método de la curva dinámica $I - V$ . . . . .	28
2.2. Estimación del comportamiento sub-umbral . . . . .	30
2.3. Estimación de los parámetros de adaptación . . . . .	34
2.4. Comparación con modelo biofísico . . . . .	37
<b>Conclusiones</b>	<b>39</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>40</b>

# Resumen

Las neuronas son osciladores celulares que tienen diferentes características dependiendo de su ubicación y función en el cerebro. Desde una perspectiva matemática, los modelos biofísicos detallados de neuronas son sistemas de ecuaciones diferenciales caracterizadas por no linealidades muy fuertes que producen oscilaciones de tipo relajación. Mientras que tales modelos se pueden simular en nuestros ordenadores personales, resultan muy costosos computacionalmente. En este sentido, se utilizan modelos neuronales formales, que son capaces de capturar características dinámicas esenciales de las neuronas por debajo de su umbral oscilatorio. Otra ventaja de estos modelos es que pueden usarse para estudiar analíticamente las características esenciales de las estadísticas de las oscilaciones neuronales (también conocidas como potenciales de acción o picos). Sin embargo, el desafío planteado por estos modelos es poder estimar sus múltiples parámetros de una manera que puedan reproducir eficientemente las características dinámicas de los “modelos biofísicos detallados”, de mayor complejidad. Entre los modelos formales, el modelo adaptativo Exponencial simple de Integración y Disparo (aEIF), que consta de dos ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), ha sido muy eficaz en la simulación de la dinámica neuronal, tanto en condiciones por debajo y durante el pico, aunque el procedimiento para la estimación de sus parámetros cambia dependiendo del tipo de célula neuronal que se considere. Aquí presentamos un nuevo procedimiento de ajuste de los parámetros que nos permite utilizar el modelo aEIF para imitar la dinámica compleja de las células granulares cerebelosas: las neuronas excitadoras primarias en el cerebelo que son cruciales en la regulación del comportamiento motor de los vertebrados.

**Palabras claves:** adaptativo Exponencial de Integración y Disparo, Sistemas dinámicos, Bifurcaciones, Ajuste, Parámetros

# Abstract

Neurons are cellular oscillators that can come in many flavors depending on their location and function in the brain. From a mathematical perspective, detailed biophysical models of neurons are systems of differential equations characterized by strong nonlinearities that produce relaxation-like oscillations. While such models can be simulated on our personal computers, they are computationally expensive. With this regard, formal neural models are used instead, which are capable of capturing essential dynamical features of neurons below their oscillatory threshold. Another advantage of these models is that they can be used to analytically study essential features of the statistics of neural oscillations (also known as action potential or more simply, “spikes”). The challenge set by these models is, however, to be able to estimate their multiple parameters in a way that can efficiently reproduce dynamics features of the more complicated “detailed biophysical models”. Among formal models, the simple adaptive Exponential Integrate-and-Fire (aEIF) neuron, which consists of two ordinary differential equations (ODE) has revealed very effective in simulating neuronal dynamic, both in subthreshold and spiking conditions, although the procedure for its parameters’ estimation changes depending on the neuron cell type under consideration. Here we present a new fitting procedure that enables us to use the aEIF model to mimic the complex dynamics of cerebellar granule cells: the primary excitatory neurons in the cerebellum that are crucial in the regulation of motor behavior of vertebrates.

**Keywords:** adaptive Exponential Integrate-and-Fire, Dynamical systems, Bifurcations, Fitting, Parameters

# Introducción

En los últimos años, la investigación biológica ha acumulado una enorme cantidad de conocimiento detallado sobre la estructura y función del cerebro. Las unidades de procesamiento elementales en el sistema nervioso central son las neuronas, que están conectadas entre sí en un patrón intrincado.

Las simulaciones a gran escala de la actividad cortical y las investigaciones teóricas de la dinámica neuronal requieren modelos neuronales que sean biológicamente relevantes y computacionalmente rápidos. Además, deberían ser lo suficientemente versátiles para abarcar toda la diversidad de tipos de neuronas ajustando un número restringido de parámetros, evitando la necesidad de un nuevo modelo para cada clase de neurona. El modelado de la dinámica completa de las densidades de los canales iónicos en las membranas neuronales, que es responsable de la capacidad de las neuronas de generar picos, satisface solo dos de estos requisitos: relevancia biológica y versatilidad. Por otro lado, modelar una neurona como un detector de coincidencia o como un proceso estocástico puede no captar aspectos importantes del comportamiento de una neurona, pero es relevante para analizar estadísticamente la ocurrencia de picos, que se relaciona con la forma en que las neuronas codifican y procesan la información [1].

En presencia de un alto bombardeo sináptico, modelar con precisión el inicio de un pico es crucial y un modelo de integración y disparo con pérdidas (LIF) debe aumentar exponencialmente para procesar de forma confiable las señales de entradas [2]. Además, una variable de recuperación adicional es importante para capturar las propiedades de adaptación y resonancia ([3], [4]). En estas referencias, un modelo cuadrático simple de iniciación de pico con una variable de recuperación linealmente dependiente y un restablecimiento en las variables de estado es suficiente para describir la mayoría de los tipos de patrones de disparo observados en el sistema nervioso central ([5]), pero el disparo de un pico en ese modelo ocurre con un retraso poco realista. A diferencia de una dependencia cuadrática del voltaje [6], una no linealidad exponencial [2], mantiene la dinámica lineal por debajo del umbral y coincide con las mediciones directas en las neuronas corticales ([7]). El modelo exponencial simple combinado con una variable de adaptación, llamado modelo adaptativo exponencial de integración y disparo (aEIF), se describe con solo dos ecuaciones y una condición de reinicio. Es, por construcción, más realista que el LIF, y predice con alta precisión el tiempo de pico de un modelo de Hodgkin y Huxley basado en conductancia ([8]). Un análisis de la versatilidad y relevancia biológica del modelo aEIF, muestra que reproduce múltiples patrones de disparo y reproduce eficientemente la dinámica de neuronas de punción rápida cortical y piramidales de punción regular [9].

Sin embargo, las neuronas piramidales y corticales son solo algunos de los tipos de células que se encuentran en nuestro cerebro. Otra estructura crucial de nuestro cerebro es el cerebelo, que

en volumen representa una décima parte, pero contiene diez veces más neuronas que el resto del cerebro. Dentro de esta región la mayor cantidad de células existentes son las granulares y hasta el momento no existe un modelo simple para describir la esencia de la dinámica de estas células. Por tanto surge la necesidad de desarrollar un modelo simple que pueda ser utilizado para caracterizar la dinámica de las células granulares cerebelosas.

Con el fin de tratar nuestro problema de investigación nos enfocaremos en el modelado de la dinámica neuronal, pero no solo en términos de iones y canales, como se hace a nivel biológico, y tampoco considerando solamente términos de una relación de entrada / salida, como lo hacen científicos teóricos, sino también como un sistema dinámico no lineal.

Desde el punto de vista de los sistemas dinámicos, las neuronas son excitables porque están cerca de una transición, desde el reposo hasta la actividad sostenida de picos, llamada bifurcación. Teniendo en cuenta la geometría de los planos de fase en estas bifurcaciones, podemos comprender muchas propiedades computacionales de las neuronas, como la naturaleza del umbral y los picos.

El objetivo de este trabajo es desarrollar un modelo simple con bases en el modelo aEIF, brindando e implementando un procedimiento para el ajuste de sus diversos parámetros, que sea capaz de reproducir datos experimentales asociados a células granulares.

Para cumplir nuestro objetivo se han realizado las siguientes tareas:

- (i) Estudiar el formalismo de las ecuaciones de modelos tipo Hodgkin-Huxley y sus simulaciones en condiciones basadas en conductancia.
- (ii) Estudiar los modelos neuronales con picos simples como los de integración y disparo, en particular el adaptativo exponencial.
- (iii) Caracterizar la dinámica de esos modelos en el plano de fase y simularlos mediante la plataforma Brian2 Simulator en entorno Python.
- (iv) Ajustar modelos neuronales mediante una variedad de métodos basados en manipulaciones analíticas de las ecuaciones neuronales y la aplicación de técnicas de optimización como la evolución diferencial.

El informe está compuesto de dos capítulos. En el Capítulo 1 se introducen varias nociones elementales de neurociencia y modelos neuronales, tanto biofísicos como formales del tipo Hodgkin-Huxley. Realizaremos un análisis de las propiedades de los sistemas dinámicos no lineales basándonos en su comportamiento en el plano de fases, y por último se verá los métodos numéricos que utilizamos a lo largo del trabajo. En el Capítulo 2 se expone el procedimiento de ajuste que brindamos para la estimación de los parámetros del modelo aEIF para células granulares cerebelosas y realizamos un análisis de los resultados obtenidos.

# Capítulo 1

## Preliminares

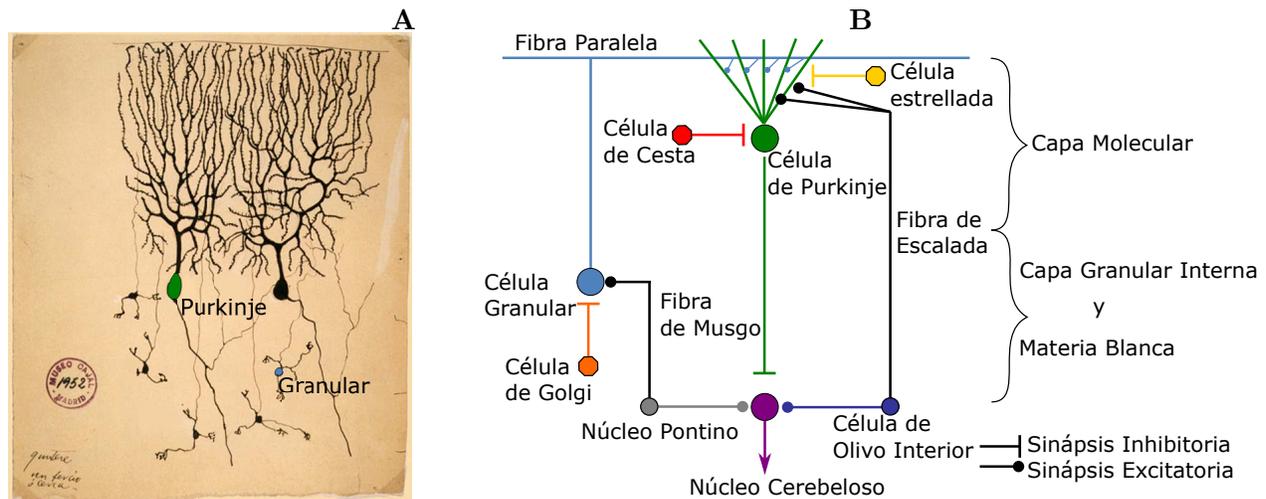
### 1.1. Neuronas y modelos neuronales

#### 1.1.1. Principios esenciales de fisiología neuronal

Una neurona es un tipo de célula que representa la unidad estructural y funcional del sistema nervioso, encargada de recibir, procesar y transmitir información a través de señales químicas y eléctricas. Está compuesta de tres partes funcionalmente distintas, llamadas **dendritas**, **soma** y **axón**. En términos generales, las *dendritas* desempeñan el papel del “dispositivo de entrada” que recoge las señales de otras neuronas y las transmite al soma. El *soma* es la “unidad central de procesamiento” que realiza un importante paso de procesamiento no lineal: si la entrada total que llega al soma excede un cierto umbral, se genera una señal de salida. La señal de salida es asumida por el “dispositivo de salida”, el *axón*, que entrega la señal a otras neuronas. Una pequeña porción de una red de neuronas se bosqueja en la Figura [1.1 A](#), que muestra un dibujo de Ramón y Cajal, uno de los pioneros de la neurociencia alrededor de 1900. Se pueden distinguir dos tipos, las células de Purkinje (PC) y las células granulares (GC) [\[1\]](#).

Las células granulares son neuronas pequeñas de diferentes tipos que no se relacionan entre ellas, forman la capa gruesa granular de la corteza cerebelosa y son las neuronas más numerosas en el cerebro. Estas células granulares reciben información excitadora de fibras musgosas a través de fibras paralelas a las células Purkinje y otras neuronas en la corteza cerebelosa (Figura [1.1 B](#)). Estas fibras cubiertas de musgo se derivan de muchas ubicaciones pre-cerebelosas, que transportan una gran variedad de señales que incluyen información sensorial, motora y contextual.

Debido a su pequeña constante de tiempo de membrana en comparación con otras células cerebelosas, su compacidad eléctrica y su expresión de canales rápidos de  $\text{Na}^+$ , se espera que las células granulares sean bastante excitables y capaces de dispararse a altas frecuencias. De hecho, la evidencia experimental disponible reveló la activación de alta frecuencia de células granulares durante la inyección intracelular de pulsos de corriente despolarizante en cortes cerebelosos.

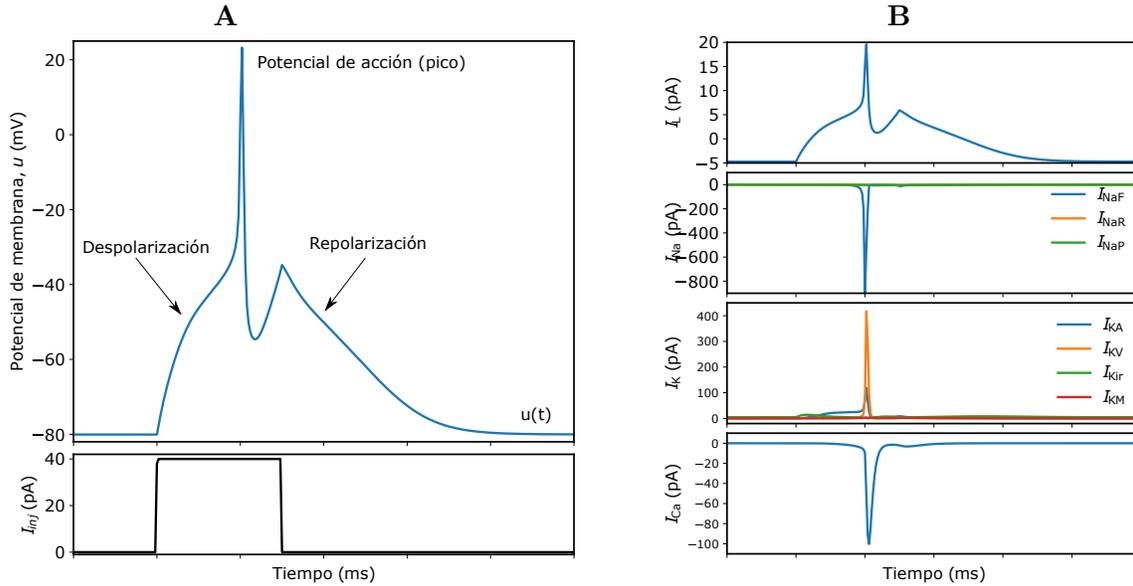


**Figura 1.1:** En **A** se reproduce un dibujo de Santiago Ramón y Cajal (1892) que muestra células de Purkinje (PC) y células granulares (GC) del cerebelo de paloma. En **B** está representado el circuito cerebeloso realizado en el programa Inkscape. Algunas neuronas como las células de olivo inferior activan el núcleo cerebeloso profundo. En la corteza cerebelar existe una variedad de neuronas inhibitorias (interneuronas) y excitatorias como las células granulares, las células Golgi, las células de Purkinje, las células estrelladas y de cesta, entre otras. Las únicas neuronas excitatorias en la corteza cerebelar, son las células granulosas. Estas reciben entradas excitatorias de tres o cuatro axones que Santiago Ramón y Cajal llamó fibras de musgo, y se originan en el núcleo Pontino. Las fibras musgosas hacen una conexión excitatoria en las células granulosas lo que causa que las células granulosas disparen un potencial de acción. El axón de una célula granulosa cerebelosa se divide para formar una fibra paralela, la cual debilita las células de Purkinje. Las fibras paralelas son enviadas a través de la capa Purkinje hacia la capa molecular donde se ramifican y distribuyen a través de los árboles dendríticos de la célula Purkinje. La función de estos circuitos es enteramente dependiente de procesos llevados a cabo por la capa granular. Por lo tanto la función de las células granulosas determinan la función cerebelar como un todo.

### 1.1.2. Modelización biofísica de una neurona

Las señales neuronales consisten en pulsos eléctricos cortos producidos en las neuronas que se denominan **potenciales de acción** (Figura 1.2), aunque también se les conoce como impulsos o picos. Desde un punto de vista biofísico, los potenciales de acción son el resultado de corrientes que pasan a través de canales iónicos incrustados en la membrana celular, que se abren y cierran en función del voltaje que reciben, y permiten el paso de determinados iones una vez abiertos. Los potenciales de acción tienen una amplitud de aproximadamente 100 mV y típicamente una duración de 1-2 ms. Una cadena de potenciales de acción emitidos por una sola neurona se llama *tren de picos*, que no son más que una secuencia de eventos estereotipados que ocurren a intervalos regulares o irregulares. El potencial de acción es la unidad elemental de transmisión de la señal [1].

Los potenciales de acción en un tren de picos suelen estar bien separados. Incluso con una entrada



**Figura 1.2:** Potenciales de acción de una célula granular cerebelosa. Cuando  $u(t) = u_{rest}$ , que en este caso es  $-80$  mV, las corrientes internas y externas se equilibran entre si, de modo que la corriente neta (potencial de membrana) es cero (**A**). El estado de reposo es estable. Un pulso de corriente de  $40$  pA es aplicado (panel inferior de **A**), produciendo una perturbación en el potencial de membrana, llamada despolarización. Esta amplificación, generalmente no lineal, hace que  $u$  se aleje considerablemente de su estado de reposo, y a este fenómeno se le llama potencial de acción o pico. Luego ocurre una repolarización que no es más que el impulso que una corriente neta le produce a  $u$  haciendo que vuelva a su estado de reposo. En la figura **B** se representan las dinámicas de las corrientes de los canales iónicos que intervienen en la célula granular cerebelosa: una corriente de pérdida ( $I_L$ ), varias corrientes de sodio ( $I_{Na}$ ), varias corrientes de potasio ( $I_K$ ) y una corriente de calcio ( $I_{Ca}$ ), producidas por una simulación del modelo biofísico [10].

muy fuerte, es imposible excitar un segundo pico durante o inmediatamente después del primero, debido a la existencia de un mecanismo celular de refractariedad.

Tanto el interior como exterior de la neurona contiene iones disueltos ( $Na^+$ ,  $K^+$  o  $Cl^-$ , entre otros), pero la membrana impide el intercambio de iones entre el interior de la neurona y el líquido extracelular. Debido a la distribución de dichos iones, en reposo, el exterior de la neurona tiene un exceso de cargas positivas, y el interior de cargas negativas. Esto produce una diferencia de potencial o voltaje  $u(t)$  entre el interior de la célula y ambiente extracelular, que se denomina **potencial de membrana**. Sin ninguna entrada de corriente, la neurona está en reposo, es decir, su potencial de membrana es constante en  $u_{rest}$ . Después de ocurrir un potencial, hay una despolarización transitoria, con una acción seguida de una hiperpolarización, y finalmente el potencial de membrana se recupera a  $u_{rest}$ .

Una vez que hemos establecido que las neuronas transmiten diferencias de voltaje, se pueden describir según sus características eléctricas. Estas determinan el tiempo y la amplitud del cambio

de voltaje que generan las corrientes. Algunas propiedades eléctricas que se pueden destacar son: (i) la resistencia de la membrana en reposo, (ii) la capacidad de la membrana y (iii) el potencial de equilibrio.

*Resistencia de la membrana en reposo.* La resistencia de la membrana en reposo determina la magnitud de los cambios pasivos del potencial de membrana. En la mayoría de las neuronas existe una relación lineal entre el tamaño de la corriente y la polarización de membrana subumbral tal que

$$R = \frac{u}{I}, \quad (1.1)$$

donde  $R$  es la resistencia, que se mide en ohm ( $\Omega$ ),  $I$  denota la corriente, medida en amperio (A) y  $u$  el voltaje dado en voltio (V). Esta ecuación nos dice que cuando se produce una despolarización en la membrana, la neurona también se comporta como una resistencia simple (Figura 1.3), pero sólo para valores de voltajes despolarizantes pequeños, ya que una corriente positiva suficientemente grande puede provocar una despolarización que superará el umbral, generando un potencial de acción, minuto en el cual la neurona ya no se comporta como una simple resistencia, debido a la apertura de los canales sensibles a voltaje.

*Capacidad de la membrana.* Si una neurona fuera una verdadera resistencia, su potencial cambiaría instantáneamente en respuesta a una corriente. Esto no ocurre debido a su capacidad, lo que permite afirmar que la membrana se comporta como un condensador eléctrico (Figura 1.3A), acumulando el exceso de cargas positivas del exterior y negativas del interior. La relación entre las cargas  $Q$ , medidas en culombio (C), la capacidad  $C$ , medida en Faradios (F), y el voltaje  $u$ , viene dada por la ecuación típica del condensador

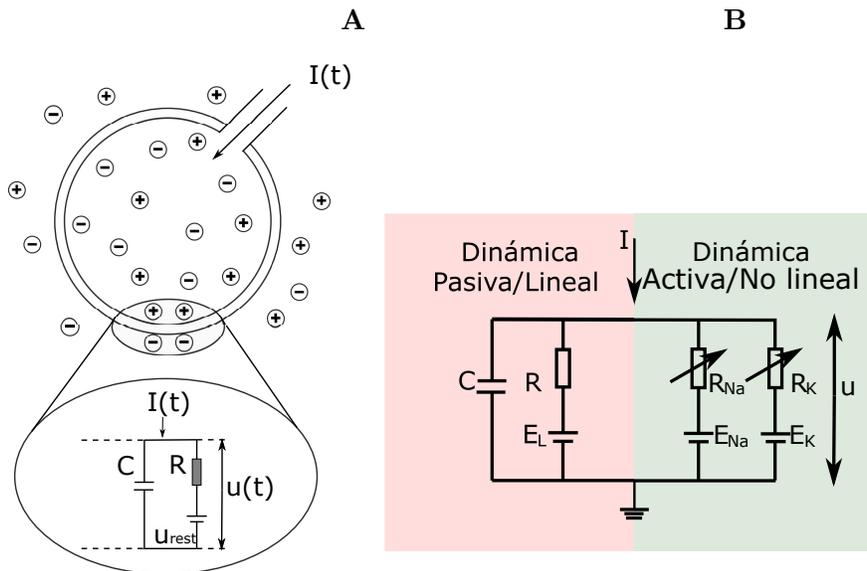
$$C = \frac{Q}{u}. \quad (1.2)$$

*Potencial de equilibrio.* Los iones se mueven a través de los canales iónicos tanto por fuerzas eléctricas como por difusión (es decir, por la tendencia de una disolución más concentrada a equilibrarse con una menos concentrada cediéndole soluto, en este caso los iones). Hay un potencial determinado para el cual la fuerza eléctrica se equilibra con la difusión, a la cual se denomina potencial de equilibrio ( $u_{rest}$ ). En particular, cada canal iónico presenta un potencial de equilibrio llamado potencial de inversión.

Para concluir, un circuito eléctrico básico representa un modelo neuronal que consta de un condensador  $C$  en paralelo con una resistencia  $R$  accionada por una corriente  $I(t)$  (Figura 1.3). Si la corriente de conducción  $I(t)$  es nula, el voltaje a través del condensador viene dado por el voltaje de la batería  $u_{rest}$  [1].

### 1.1.3. Formalismo de Hodgkin–Huxley

Los mecanismos iónicos que subrayan la iniciación y propagación de potenciales de acción han sido estudiados por un gran número de investigadores. Unos de los aportes más importantes se le atribuye a Hodgkin y Huxley. El modelo cuantitativo de Hodgkin y Huxley (H-H) representa uno de los más grandes de la biofísica celular y, ha sido muy influyente en habilitar una clase de fenómenos de membrana para que sean analizados y modelados en términos de variables simples. En esta sección se mostrarán algunos detalles de este modelo y de otros que tienen su base en esta teoría.



**Figura 1.3:** *Propiedades eléctricas de las neuronas. A* Una neurona, que está encerrada por la membrana celular (círculo grande), recibe una corriente de entrada (positiva)  $I(t)$  que aumenta la carga eléctrica dentro de la célula. La membrana celular actúa como un condensador en paralelo con una resistencia que está en línea con una batería de potencial  $u_{rest}$ , que recibe una entrada de corriente que se divide en dos componentes, una que pasa por el condensador y otra por la resistencia. **B** Diagrama esquemático que describe los elementos pasivos (sombreado rojo) y activos (sombreado verde) de modelos neuronales. Cuando se habla de los elementos pasivos se refiere al comportamiento lineal de los modelos y los activos son las no linealidades que presentan. Figuras adaptadas en Inkscape de [1].

En una extensa serie de experimentos sobre el axón gigante del calamar, Hodgkin y Huxley lograron medir las corrientes que pasan a través de canales iónicos y describieron su dinámica en términos de ecuaciones diferenciales [11]. Encontraron tres tipos diferentes de corriente de iones: sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y una corriente de pérdida que consiste principalmente en iones de cloro ( $\text{Cl}^-$ ).

El modelo H-H se puede entender con la ayuda de la Figura 1.3 B. La membrana celular semipermeable separa el interior de la célula del líquido extracelular y actúa como un condensador. Si se inyecta una corriente de entrada  $I(t)$  en la célula, puede agregar más carga en el capacitor o filtrarse a través de los canales en la membrana de esta. Cada tipo de canal está representado en la Figura 1.3 B por una resistencia. El canal inespecífico (o de iones de  $\text{Cl}^-$ ) tiene una resistencia de pérdida  $R$ , el canal de sodio una resistencia  $R_{\text{Na}}$  y el canal de potasio una resistencia  $R_K$ . La flecha diagonal a través del diagrama de la resistencia indica que el valor de la resistencia no es fijo, sino que cambia dependiendo de si el canal iónico está abierto o cerrado. Debido al transporte activo de iones a través de la membrana celular, la concentración de iones dentro de la célula es diferente de la del líquido extracelular. El potencial generado por la diferencia en la concentración de iones está

representado por una batería en la Figura 1.3 B. Dado que este potencial es diferente para cada tipo de ion, existen baterías separadas para sodio, potasio y el tercer canal no específico (o de  $\text{Cl}^-$ ), con voltajes de batería  $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$  y  $E_L$  respectivamente [5].

Ahora traduzcamos el esquema anterior de un circuito eléctrico en ecuaciones matemáticas. La conservación de la carga eléctrica en una parte de la membrana implica que la corriente aplicada  $I(t)$  puede dividirse en una corriente capacitiva  $I_C$  que carga el condensador  $C$  y otros componentes  $I_k$ , con  $k \in 1 \dots 3$ , que representan las corrientes que pasan a través de los tres canales iónicos [1]. Por lo tanto, por la primera ley de Kirchhoff tenemos,

$$I(t) = I_C(t) + \sum_{k=1}^3 I_k(t). \quad (1.3)$$

En el modelo estándar de Hodgkin-Huxley solo hay tres tipos de canales: un canal de sodio con índice Na, un canal de potasio con índice K y un canal de pérdida inespecífico con resistencia  $R$  (Figura 1.3 B). A partir de la definición de una capacidad  $C = \frac{Q}{u}$  donde  $Q$  es una carga y  $u$  el voltaje a través del condensador (en términos biológicos es el voltaje a través de la membrana), y conociendo que la corriente de carga es  $I_C = \dot{Q}$  se tiene que  $I_C = C\dot{u}$ . Sustituyendo esta última expresión en la Ecuación (1.3) obtenemos

$$C\dot{u} = - \sum_{k=1}^3 I_k(t) + I(t). \quad (1.4)$$

Como se mencionó anteriormente, el modelo H-H describe tres tipos de canales. Todos los canales pueden caracterizarse por su resistencia o, de manera equivalente, por su conductancia. El canal de pérdida se describe mediante una conductancia independiente del voltaje  $g_L = \frac{1}{R}$ . Como  $u$  es el voltaje total a través de la membrana celular y  $E_L$  es el voltaje de la batería, el voltaje en la resistencia de pérdida en la Figura 1.3 B es  $u - E_L$ . Usando la ley de Ohm, se obtiene una corriente de pérdida

$$I_L = g_L(u - E_L).$$

La deducción de las ecuaciones de los otros canales iónicos es análoga, excepto que su conductancia depende del voltaje y el tiempo. Si todos los canales están abiertos, transmiten corrientes con una conductancia máxima  $g_{\text{Na}}$  ó  $g_{\text{K}}$ , respectivamente. Sin embargo, es común que algunos de los canales estén bloqueados. El avance de Hodgkin y Huxley fue que lograron medir cómo cambia la resistencia efectiva de un canal en función del tiempo y el voltaje. Además, propusieron una descripción matemática de sus observaciones. Específicamente, introdujeron variables adicionales de activación  $m$ ,  $n$  y  $h$  para modelar la probabilidad de que un canal esté abierto en un momento dado. La acción combinada de  $m$  y  $h$  controlan el canal de  $\text{Na}^+$  mientras que el canal de  $\text{K}^+$  está controlado por  $n$ . Por ejemplo, la conductancia efectiva del canal de sodio se modela como  $\frac{1}{R_{\text{Na}}} = g_{\text{Na}}m^3h$ , donde  $m$  describe la activación (apertura) del canal y  $h$  su inactivación (bloqueo). La conductancia del potasio es  $\frac{1}{R_{\text{K}}} = g_{\text{K}}n^4$ , donde  $n$  describe la activación del canal.

En resumen, Hodgkin y Huxley formularon las tres corrientes de iones que se muestran en el miembro derecho de la Ecuación (1.4) como

$$\sum_{k=1}^3 I_k = \sum_{k=1}^3 g_k(u - E_k) \quad (1.5)$$

$$g_k = \bar{g}_k \cdot x_a^{n_k} \cdot x_i, \quad \forall k \in 1 \dots 3 \quad (1.6)$$

donde  $g_k$  y  $E_k$  representan la conductancia y los potenciales de inversión de las corrientes iónicas respectivamente,  $\bar{g}_k$  denota el valor máximo de la conductancia,  $x_a, x_i \in [0, 1]$  son variables que denotan las compuertas de activación e inactivación (inhibición) de cada uno de los canales iónicos, y  $n_k \geq 0$  representa el número de compuertas.

Las anteriores variables de activación siguen una evolución dinámica de acuerdo con una ley general de la forma:

$$\dot{x} = \alpha_x(u)(1 - x) - \beta_x(u)x, \quad (1.7)$$

donde  $\alpha_x, \beta_x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  son funciones de activación e inactivación de cada canal que dependen del voltaje.

#### 1.1.4. Modelo biofísico de células granulares

La caracterización electrofisiológica y la formalización de un modelo biofísico completo de la célula granular del cerebelo fue realizada por D'Angelo y colaboradores [10]. En este modelo se incluyen conductancias activas en el compartimento somático. El formalismo general para describir la cinética de los canales activos se deriva de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley. Siguiendo este formalismo [Ecuaciones (1.4) y (1.5)], se puede describir el potencial de membrana  $u$ , medido en mV, a través de la suma de las corrientes iónicas  $\sum_{k=1}^{10} I_k(t)$ , de la siguiente manera:

$$C\dot{u} = - \sum_{k=1}^{10} I_k(t) + I(t),$$

donde  $I(t)$  es la corriente inyectada. Además se tiene una ecuación que describe la dinámica del calcio intracelular  $\text{Ca}^{2+}$  dado en  $\mu\text{M}$ :

$$\dot{c} = \frac{I_{\text{Ca}}}{400F} - 1.5(c - 0.1),$$

donde  $F$  la constante de Faraday.

El modelo biofísico de las células granulares se constituye por once corrientes distintas que fluyen por un canal de pérdida caracterizado por [10]:

$$I_L(t) = g_L(u - E_L) + g_I(u - E_I). \quad (1.8)$$

Por tres canales iónicos de sodio: (a) canal rápido (NaF), (b) canal resurgente (NaR), (c) canal persistente (NaP), descritos por las siguientes ecuaciones:

$$I_{\text{NaF}}(t) = g_{\text{NaF}} m_{\text{NaF}}^3 h_{\text{NaF}}(u - E_L) \quad (1.9)$$

$$I_{\text{NaR}}(t) = g_{\text{NaR}} m_{\text{NaR}} h_{\text{NaR}}(u - E_{\text{Na}}) \quad (1.10)$$

$$I_{\text{NaP}}(t) = g_{\text{NaP}} m_{\text{NaP}} h_{\text{NaP}}(u - E_{\text{Na}}) \quad (1.11)$$

Las variables de activación del canal rápido tienen la forma

$$\begin{aligned}\dot{m}_{\text{NaF}} &= \alpha_{\text{NaF}}(1 - m_{\text{NaF}}) - \beta_{\text{NaF}}m_{\text{NaF}} \\ \dot{h}_{\text{NaF}} &= \gamma_{\text{NaF}}(1 - h_{\text{NaF}}) - \delta_{\text{NaF}}h_{\text{NaF}},\end{aligned}$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  son iguales a

$$\begin{aligned}\alpha_{\text{NaF}} &= 0.9 \frac{u + 19}{1 - \exp\left(-\frac{u+19}{10}\right)} \\ \beta_{\text{NaF}} &= 36 \exp(-0.055(u + 44)) \\ \gamma_{\text{NaF}} &= 0.315 \exp(-0.3(u + 44)) \\ \delta_{\text{NaF}} &= \frac{4.5}{1 + \exp\left(-\frac{u+11}{5}\right)}.\end{aligned}$$

Las variables de activación del canal resurgente tienen la forma

$$\begin{aligned}\dot{m}_{\text{NaR}} &= \alpha_{\text{NaR}}(1 - m_{\text{NaR}}) - \beta_{\text{NaR}}m_{\text{NaR}} \\ \dot{h}_{\text{NaR}} &= \gamma_{\text{NaR}}(1 - h_{\text{NaR}}) - \delta_{\text{NaR}}h_{\text{NaR}},\end{aligned}$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  son iguales a

$$\begin{aligned}\alpha_{\text{NaR}} &= 2.4 \cdot 10^{-4} + 0.15 \frac{u - 4.5}{1 - \exp\left(-\frac{u-4.5}{6.8}\right)} \\ \beta_{\text{NaR}} &= 0.14 + 0.047 \frac{u + 44}{1 - \exp\left(\frac{u+44}{0.11}\right)} \\ \gamma_{\text{NaR}} &= 0.96 \exp\left(\frac{u + 80}{62.5}\right) \\ \delta_{\text{NaR}} &= 0.03 \exp\left(\frac{u + 83.3}{16.1}\right).\end{aligned}$$

La variable de activación del canal persistente tiene la forma

$$\dot{m}_{\text{NaP}} = \alpha_{\text{NaP}}(1 - m_{\text{NaP}}) - \beta_{\text{NaP}}m_{\text{NaP}},$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son iguales a

$$\begin{aligned}\alpha_{\text{NaP}} &= 0.091 \frac{u + 42}{1 - \exp\left(-\frac{u+42}{5}\right)} \\ \beta_{\text{NaP}} &= -0.062 \frac{u + 42}{1 - \exp\left(\frac{u+42}{0.5}\right)}.\end{aligned}$$

También se tienen cinco canales iónicos para el potasio: (a) canal dependiente del voltaje (KV), (b) canal de activación/inactivación rápida (KA), (c) canal con rectificación interna (Kir), (d) canal

lento (KM), (e) canal activado por calcio (KCa), que se describen con:

$$I_{KV}(t) = g_{KV}m_{KV}^4(u - E_K) \quad (1.12)$$

$$I_{KA}(t) = g_{KA}m_{KA}^3h_{KA}(u - E_K) \quad (1.13)$$

$$I_{Kir}(t) = g_{Kir}m_{Kir}(u - E_K) \quad (1.14)$$

$$I_{KM}(t) = g_{KM}m_{KM}(u - E_K) \quad (1.15)$$

$$I_{KCA}(t) = g_{KCA}m_{KCA}(u - E_K). \quad (1.16)$$

La variable de activación del canal dependiente del voltaje tiene la forma

$$\dot{m}_{KV} = \alpha_{KV}(1 - m_{KV}) - \beta_{KV}m_{KV},$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son iguales a

$$\alpha_{KV} = 0.135 \frac{u + 25}{1 + \exp\left(-\frac{u+25}{10}\right)}$$

$$\beta_{KV} = 1.69 \exp(-0.0125(u + 35)).$$

Las variables de activación del canal de activación/inactivación rápida tienen la forma

$$\dot{m}_{KA} = \alpha_{KA}(1 - m_{KA}) - \beta_{KA}m_{KA}$$

$$\dot{h}_{KA} = \gamma_{KA}(1 - h_{KA}) - \delta_{KA}h_{KA},$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  son iguales a

$$\alpha_{KA} = \frac{14.67}{1 + \exp\left(-\frac{u+9.17}{23.3}\right)}$$

$$\beta_{KA} = 2.98 \exp\left(-\frac{u + 18.28}{19.47}\right)$$

$$\gamma_{KA} = \frac{0.33}{1 + \exp\left(\frac{u+111.33}{12.84}\right)}$$

$$\delta_{KA} = \frac{0.31}{1 + \exp\left(-\frac{u+49.95}{8.9}\right)}.$$

Las variables de activación del canal con rectificación interna tienen la forma

$$\dot{m}_{Kir} = \alpha_{Kir}(1 - m_{Kir}) - \beta_{Kir}m_{Kir},$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son iguales a

$$\alpha_{Kir} = Q_{10} \cdot 0.135 \exp\left(-\frac{0.041}{u + 83.94}\right)$$

$$\beta_{Kir} = Q_{10} \cdot 0.17 \exp\left(-\frac{0.028}{u + 83.94}\right)$$

$$Q_{10} = 3T_F.$$

La variable de activación del canal lento tiene la forma

$$\dot{m}_{\text{KM}} = \alpha_{\text{KM}}(1 - m_{\text{KM}}) - \beta_{\text{KM}}m_{\text{KM}},$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son iguales a

$$\begin{aligned}\alpha_{\text{KM}} &= 0.008 \exp(0.025(u + 30)) \\ \beta_{\text{KM}} &= 0.008 \exp(-0.005(u + 30)).\end{aligned}$$

La variable de activación del canal activado por calcio tiene la forma

$$\dot{m}_{\text{KCA}} = \alpha_{\text{KCA}}(1 - m_{\text{KCA}}) - \beta_{\text{KCA}}m_{\text{KCA}},$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son iguales a

$$\begin{aligned}\alpha_{\text{KCA}} &= \frac{2.5}{1 + \frac{1.5}{c} \exp(-0.085u)} \\ \beta_{\text{KCA}} &= \frac{1.5}{1 + \frac{c}{1.5} \exp(-0.085u)}.\end{aligned}$$

Y por último, existe un canal de calcio de la siguiente forma:

$$I_{\text{Ca}}(t) = g_{\text{Ca}}m_{\text{Ca}}^2h_{\text{Ca}}(u - E_{\text{Ca}}), \quad (1.17)$$

y las variables de activación de este canal tienen la forma

$$\begin{aligned}\dot{m}_{\text{Ca}} &= \alpha_{\text{Ca}}(1 - m_{\text{Ca}}) - \beta_{\text{Ca}}m_{\text{Ca}} \\ \dot{h}_{\text{Ca}} &= \gamma_{\text{Ca}}(1 - h_{\text{Ca}}) - \delta_{\text{Ca}}h_{\text{Ca}},\end{aligned}$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  son iguales a

$$\begin{aligned}\alpha_{\text{Ca}} &= 0.15 \exp(0.063(u + 29.06)) \\ \beta_{\text{Ca}} &= 0.249 \exp(-0.039(u + 18.66)) \\ \gamma_{\text{Ca}} &= 0.039 \exp(-0.055(u + 48)) \\ \delta_{\text{Ca}} &= 0.039 \exp(0.012(u + 48)).\end{aligned}$$

### 1.1.5. Modelo de Integración y Disparo

Los modelos biofísicos detallados de neuronas basados en conductancia pueden reproducir mediciones electrofisiológicas con un alto grado de precisión, pero debido a su complejidad intrínseca, estos modelos son difíciles de analizar por métodos analíticos. Por esta razón, se utilizan modelos neuronales formales, que son capaces de reproducir las características dinámicas esenciales de las neuronas en particular la dinámica de picos. En esta sección discutimos una clase de estos modelos que son conocidos como modelos de integración y disparo.

Los modelos de integración y disparo tienen dos componentes separadas que son necesarias para definir su dinámica: primero, una ecuación que describe la evolución del potencial de membrana

$u(t)$ ; y segundo, un mecanismo para generar picos y restablecer la membrana a valores por debajo del umbral de generación del potencial de acción. En este sentido la célula será capaz de generar un nuevo potencial cuando recibe otro estímulo. En un modelo de integración y disparo la variable  $u$  describe el valor momentáneo del potencial de membrana de la neurona. En ausencia de cualquier entrada, el potencial está en su valor de reposo  $u_{rest}$ . Si un experimentador inyecta una corriente  $I(t)$  en la neurona, o si la neurona recibe información sináptica de otras neuronas, el potencial  $u$  se desviará de su valor de reposo.

Para llegar a una ecuación que vincule el voltaje momentáneo  $u(t) = u_{rest}$  con la corriente de entrada  $I(t)$ , se utiliza la ecuación de equilibrio (primera ley de Kirchhoff) de forma similar a como se definió en la Sección 1.1.3, donde la corriente de conducción está dividida solo en dos componentes:  $I_R = \frac{u_R}{R}$ , que es la corriente que pasa a través de la resistencia  $R = \frac{1}{g_L}$  con voltaje  $u_R = u - u_{rest}$  y conductancia  $g_L$ , e  $I_C = C\dot{u}$ , que es la corriente a través del condensador con capacidad  $C$ . De esta forma,

$$\begin{aligned} I(t) &= I_R + I_C \\ &= g_L[u(t) - u_{rest}] + C\dot{u}, \end{aligned}$$

y despejando se obtiene la ecuación diferencial,

$$C\dot{u} = -g_L[u(t) - u_{rest}] + I(t). \quad (1.18)$$

De la ingeniería eléctrica es la ecuación de un integrador con pérdidas o un circuito R-C clásico, y con una perspectiva de neurociencias la Ecuación (1.18) se denomina ecuación formal de membrana pasiva de la neurona.

### 1.1.6. Modelo Exponencial de Integración y Disparo con y sin adaptación

En el modelo exponencial de integración y disparo, la ecuación diferencial para el potencial de membrana está dada por

$$C\dot{u} = f(u) \equiv -g_L[u(t) - u_{rest}] + \Delta_T \exp\left(\frac{u - \vartheta_{rh}}{\Delta_T}\right) + I(t). \quad (1.19)$$

El primer término de la Ecuación (1.19) es igual que en la Ecuación (1.18) y describe la pérdida de una membrana pasiva. El segundo término es una no linealidad de tipo exponencial con los parámetros  $\Delta_T$  que mide la “inclinación” de la curva, y  $\vartheta_{rh}$  que indica el umbral de disparo del potencial de acción.

Sin embargo, una sola ecuación no es suficiente para describir la variedad de patrones de activación que exhiben las neuronas en respuesta a una corriente de paso. Por esta razón, a la Ecuación (1.19) se le acopla a menudo ecuaciones de adaptación tal como se hace en [8]; y el modelo completo aEIF queda [1]:

$$C\dot{u} = -g_L[u(t) - u_{rest}] - \sum_k w_k + I(t) \quad (1.20)$$

$$\tau_{w_k} \dot{w}_k = a_k(u - u_{rest}) - w_k \quad (1.21)$$

donde  $w_k$  denotan variables de corrientes abstractas,  $\tau_k$  son constantes de tiempo y  $a$  el nivel de adaptación del umbral. Además en cada tiempo de disparo, la variable  $w_k$  se incrementa en una cantidad  $b$ , que representa la adaptación activada por picos.

En este estudio limitamos nuestro análisis al modelo aEIF simple que consiste de dos ecuaciones diferenciales: una para  $u$  y otra para una corriente de adaptación simple [8].

$$C\dot{u} = -g_L(u - u_{rest}) + g_L\Delta_T \exp\left(\frac{u - \vartheta_{rh}}{\Delta_T}\right) - w + I(t) \quad (1.22)$$

$$\tau_k\dot{w} = a(u - u_{rest}) - w \quad (1.23)$$

Cuando la corriente impulsa el voltaje  $u$  por encima del umbral  $\vartheta_{rh}$ , el término exponencial activa una retroalimentación positiva que conduce a la mejora del potencial de acción. Luego de este aumento el voltaje es reemplazado por el valor de reinicio  $u_r$  y la variable de adaptación aumenta en una cantidad  $b$ , es decir,

$$\text{Si } u > \vartheta_{rh} \text{ entonces } \begin{cases} u \rightarrow u_r \\ w \rightarrow w_r = w + b. \end{cases} \quad (1.24)$$

El modelo aEIF con una corriente adaptativa simple es el comienzo de nuestro procedimiento de ajuste. Sin embargo, antes de la introducción de este procedimiento, necesitamos proporcionar al lector algunas nociones simples tomadas de la teoría de los sistemas no lineales, de los cuales las Ecuaciones (1.20) y (1.21) son un ejemplo.

## 1.2. Sistemas no lineales y teoría de bifurcación

### 1.2.1. Definiciones generales

Un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales es un sistema del tipo

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{p}) \quad (1.25)$$

donde  $t \in \mathbb{R}$ ,  $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$  representa el vector de estado del sistema,  $\mathbf{p}$  es un vector de parámetros definido en un subconjunto  $P \subseteq \mathbb{R}^n$ , y la función  $\mathbf{f}: U \rightarrow \mathbb{R}^n$  es una función no lineal continuamente diferenciable en algún subconjunto  $U \subseteq \mathbb{R}^n$ .

El sistema no lineal (1.25) puede tener solución única en cierto intervalo bajo ciertas condiciones, pero de manera general no será posible resolverlo de un modo analítico, por tanto resulta efectivo considerar la información cualitativa que puede ser obtenida acerca de sus soluciones sin resolver las ecuaciones. Las cuestiones que serán consideradas en esta sección están asociadas con la idea de estabilidad de una solución, y los métodos empleados son básicamente geométricos. En particular consideramos sistemas no lineales de dos ecuaciones diferenciales de primer orden que cumplen la siguiente definición.

**Definición 1.2.1** *Sea un sistema diferencial bidimensional de primer orden. Se denomina **sistema autónomo** si no depende de la variable independiente  $t \in \mathbb{R}$ , es decir, se puede escribir de la forma*

$$\dot{x} = f_1(x, y) \quad (1.26)$$

$$\dot{y} = f_2(x, y) \quad (1.27)$$

donde  $f_1, f_2 : U \rightarrow \mathbb{R}^2$  son funciones reales definidas en un subconjunto  $U \subseteq \mathbb{R}^2$  que describen la evolución de la variable de estado bidimensional  $(x(t), y(t))$ .

Las funciones  $x(t)$  e  $y(t)$  pueden considerarse como las dos componentes de una función vectorial que denotaremos por  $\vec{X}(t) : I \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^2$ . Al variar la variable independiente  $t$ , el punto  $(x(t), y(t))$  define una curva en el plano  $x$ - $y$ , con  $t$  como parámetro. Esta curva se denomina **trayectoria u órbita**, y el plano  $x$ - $y$  lo llamamos **plano de fase** (o de estados). La representación geométrica de todas las trayectorias de un sistema dinámico en el plano de fase, se denomina **retrato de fase**. Dado que cada punto en el plano de fase  $(x, y)$  se puede asociar a su propio vector  $(f_1(x, y), f_2(x, y))$ , se dice que el sistema anterior define un campo vectorial en el plano. Por otro lado, no todas las curvas dibujadas arbitrariamente en el retrato de fase corresponden a una solución de las ecuaciones diferenciales. Lo especial de la curva solución es que el vector de velocidad (o flujo)  $(\dot{x}(t), \dot{y}(t))$  en cada punto a lo largo de la curva viene dado por el lado derecho de las Ecuaciones (1.26) y (1.27). Es decir, el vector de velocidad de la curva  $(x(t), y(t))$  en un punto  $(x_0, y_0)$  viene dado por  $(\dot{x}(t), \dot{y}(t)) = (f_1(x_0, y_0), f_2(x_0, y_0))$ . Esta propiedad geométrica, que el vector  $(f_1(x, y), f_2(x, y))$  siempre apunta en la dirección en que fluye la solución, caracteriza completamente las curvas de solución, es decir, dependiendo de dónde nos encontremos, nos dice a dónde vamos [5].

Cada trayectoria  $(x(t), y(t))$  es única, de modo que diferentes trayectorias pueden coexistir en el retrato de fase, pero no se cruzan, o en otras palabras, un punto  $(x_0, y_0)$  pertenece unívocamente a una única solución. Esto se formaliza mediante el teorema fundamental de existencia-unicidad, que se establece a continuación y su demostración se puede ver en [12]:

**Teorema 1.2.2** (*Teorema Fundamental de Existencia-Unicidad*) Sean  $U$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^2$ ,  $(f_1, f_2)$  un campo vectorial continuamente diferenciable en  $U$ , y  $(x_0, y_0) \in U$ . Entonces existe una constante  $c > 0$  tal que el problema de valor inicial

$$\dot{x} = f_1(x, y) \quad (1.28)$$

$$\dot{y} = f_2(x, y) \quad (1.29)$$

$$(x(0), y(0)) = (x_0, y_0) \quad (1.30)$$

tiene una solución única  $(x(t), y(t))$  en el intervalo  $[-c, c]$ .

Algunas veces el movimiento representado con los diagramas de fases no muestra una trayectoria bien definida, sino que ésta se encuentra alrededor de algún movimiento bien definido. Cuando esto sucede se dice que el sistema es atraído hacia un tipo de movimiento, es decir, que hay un **atractor**. Estos tienen varias clasificaciones, entre ellas están los atractores clásicos, en los que todas las trayectorias convergen en un único punto, es decir, todas las trayectorias terminan en un estado estacionario. Estas pueden ser puntos de equilibrios (o puntos fijos) o ciclos límites. Nos centraremos en los puntos fijos.

### 1.2.2. Puntos de equilibrios

**Definición 1.2.3** Un **punto de equilibrio** del sistema formado por las Ecuaciones (1.26) y (1.27) es un punto  $(x^*, y^*) \in \mathbb{R}^2$  tal que  $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$ , y la solución correspondiente  $(x(t), y(t))$  se llama **solución de equilibrio**.

**Definición 1.2.4** Se llama *línea nula de  $x$*  ( $x$ -nullcline) la curva definida por  $\dot{x} = 0$ , y *línea nula de  $y$*  ( $y$ -nullcline) la curva  $\dot{y} = 0$ .

Por lo tanto, a lo largo de la línea nula  $x$ , el campo vectorial  $(f(x, y), g(x, y))$  apunta hacia arriba o hacia abajo. Similarmente a lo largo de los vectores línea nula  $y$ , los vectores apuntan hacia la izquierda o hacia la derecha. Cada punto de intersección de las líneas nulas es un equilibrio ya que  $\dot{x} = \dot{y} = 0$  y, por lo tanto,  $f(x, y) = g(x, y) = 0$ . De forma recíproca, cada equilibrio de un sistema bidimensional es un punto de intersección de sus líneas nulas. Las líneas nulas dividen el plano de fase en regiones separadas; en cada una de estas regiones, el campo vectorial apunta en la dirección de uno de los cuatro cuadrantes: (i)  $f > 0, g > 0$ ; (ii)  $f < 0, g > 0$ ; (iii)  $f < 0, g < 0$ ; (iv)  $f > 0, g < 0$ . De esta manera, el conocimiento de nulclines permite conocer la curva solución para el problema de valor inicial dado en el Teorema 1.2.2 [5].

Un equilibrio  $(x^*, y^*)$  es estable si alguna solución  $(x(t), y(t))$  a partir de  $(x_0, y_0)$ , lo “suficientemente cerca” del equilibrio (a una distancia  $\delta$  del punto), permanece “suficientemente cerca” de esta última todo el tiempo (como mucho a una distancia  $\epsilon$  la una de la otra). Formalmente lo definimos de la siguiente manera:

**Definición 1.2.5** Sean  $(x^*, y^*)$  un punto de equilibrio y  $(x_0, y_0)$  las condiciones iniciales del Sistema (1.28) y (1.29). El punto  $(x^*, y^*)$  es **estable** si para todo  $\epsilon > 0$  existe un  $\delta > 0$  tal que si la distancia  $\|(x_0, y_0) - (x^*, y^*)\| < \delta$  entonces la (única) solución  $(x(t), y(t))$  que satisface la condición inicial cumple que  $\|(x(t), y(t)) - (x^*, y^*)\| < \epsilon$  para todo  $t \geq 0$ .

**Definición 1.2.6** Un punto de equilibrio  $(x^*, y^*)$  es **inestable** si no es estable.

Se define además, la estabilidad asintótica de un punto que significa que soluciones que empiezan suficientemente cerca, no sólo permanecen cercanas sino que eventualmente acaban convergiendo al mismo equilibrio.

**Definición 1.2.7** Sean  $(x^*, y^*)$  un punto de equilibrio y  $(x_0, y_0)$  las condiciones iniciales del sistema (1.28) y (1.29). El punto  $(x^*, y^*)$  es **asintóticamente estable** si:

(i)  $(x^*, y^*)$  es un punto de equilibrio estable, y además

(ii) existe  $\delta > 0$  tal que toda solución  $(x(t), y(t))$ , que para  $t = 0$  toma valor inicial  $(x_0, y_0)$  a distancia menor que  $\delta$  de  $(x^*, y^*)$  (es decir si  $\|(x_0, y_0) - (x^*, y^*)\| < \delta$ ), cumple:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} (x(t), y(t)) = (x^*, y^*).$$

Un punto de equilibrio estable asintóticamente puede ser definido como exponencialmente estable si las soluciones no sólo convergen, sino que además convergen al menos tan rápido como  $\alpha \|(x_0, y_0) - (x^*, y^*)\| e^{-\beta t}$  para algún  $\alpha, \beta > 0$ .

**Definición 1.2.8** Sean  $(x^*, y^*)$  un punto de equilibrio y  $(x_0, y_0)$  las condiciones iniciales del sistema (1.28) y (1.29). El punto  $(x^*, y^*)$  es **exponencialmente estable** si:

(i)  $(x^*, y^*)$  es un punto de equilibrio asintóticamente estable, y además

(ii) existen  $\alpha, \beta$  y  $\delta > 0$  tal que toda solución  $(x(t), y(t))$ , que para  $t = 0$  toma valor inicial  $(x_0, y_0)$ , si para  $\|(x_0, y_0) - (x^*, y^*)\| < \delta$ , cumple:  $\|(x(t), y(t)) - (x^*, y^*)\| < \alpha\|(x_0, y_0) - (x^*, y^*)\|e^{-\beta t}$  para todo  $t \geq 0$ .

Para determinar la estabilidad de un punto de equilibrio, se debe considerar el comportamiento del campo vectorial bidimensional en una vecindad local de este punto. El Sistema no lineal (1.26) y (1.27) se puede linealizar cerca del equilibrio  $(x^*, y^*)$  mediante la expansión de la serie Taylor hasta el primer orden [13]. Para este propósito, se supone que  $u = x - x^*$  y  $w = y - y^*$  denotan las componentes de una pequeña perturbación del punto de equilibrio. Luego, por sustitución de estos últimos en las Ecuaciones (1.26) y (1.27), se deduce que

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \dot{x}, \\ &= f(x^* + u, y^* + w), && \text{(Por sustitución),} \\ &\approx f(x^*, y^*) + u \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*) + w \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*), && \text{(Expansión de Taylor hasta el primer orden),} \\ &\approx u \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*) + w \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*), && \text{(Porque } f(x^*, y^*) = 0\text{).} \end{aligned} \quad (1.31)$$

Para el diferencial de  $w$  se obtiene una expresión similar a la Ecuación (1.31),

$$\dot{w} \approx u \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*) + w \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*).$$

Por lo tanto, la perturbación  $(u, w)$  evoluciona de acuerdo con

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{w} \end{pmatrix} \approx \mathbf{J}(x^*, y^*) \begin{pmatrix} u \\ w \end{pmatrix}, \quad (1.32)$$

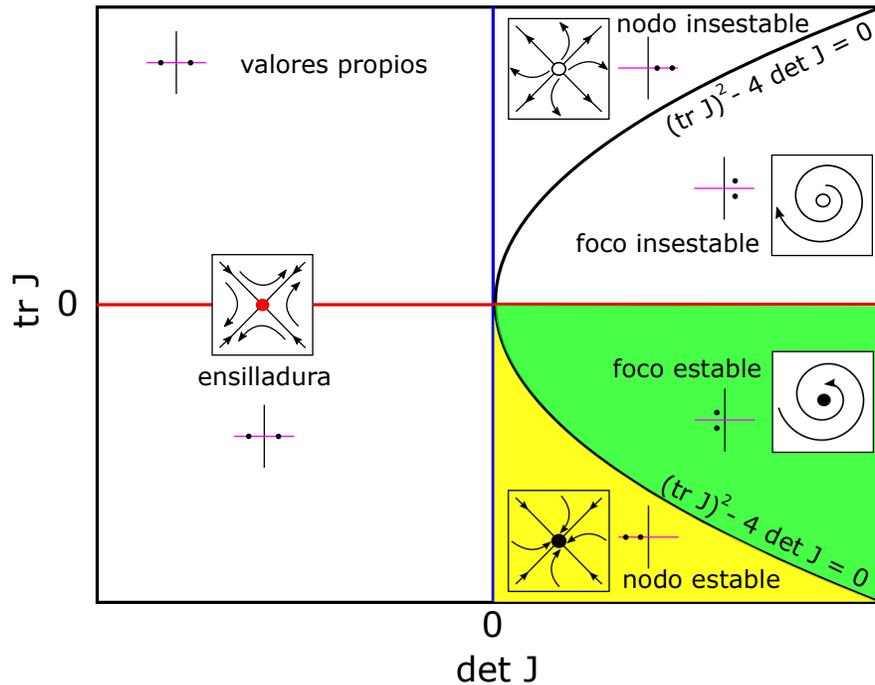
donde  $\mathbf{J}(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}_{(x^*, y^*)}$  es la matriz Jacobiana en el punto de equilibrio  $(x^*, y^*)$ . Las soluciones del sistema linealizado se aproximan al comportamiento del campo vectorial bidimensional del Sistema de Ecuaciones (1.26) y (1.27) en una vecindad local del punto de equilibrio  $(x^*, y^*)$ . Estas soluciones son de la forma [13]:

$$\begin{pmatrix} u(t) \\ w(t) \end{pmatrix} = c_1 e^{\lambda_1 t} v_1 + c_2 e^{\lambda_2 t} v_2, \quad (1.33)$$

donde  $c_1, c_2 \in \mathbb{R}$  y los vectores distintos de cero  $v_1, v_2 \in \mathbb{R}^2$  son los vectores propios de la matriz Jacobiana  $\mathbf{J}$ , con sus respectivos auto-valores  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  que tendrán la forma siguiente:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}(\mathbf{J}) \pm \sqrt{\text{tr}(\mathbf{J})^2 - 4\det(\mathbf{J})}}{2},$$

donde  $\text{tr}(\mathbf{J}) = \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y}$  y  $\det(\mathbf{J}) = \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial g}{\partial y} - \frac{\partial f}{\partial y} \frac{\partial g}{\partial x}$  representan la traza y el determinante respectivamente de la matriz Jacobiana  $\mathbf{J}$  [13]. Dependiendo del signo del discriminante  $\Delta = \text{tr}(\mathbf{J})^2 - 4\det(\mathbf{J})$



**Figura 1.4:** Clasificación de equilibrios. En sistemas dinámicos bidimensionales, los equilibrios pueden clasificarse en nodos, ensilladuras o focos dependiendo de la traza ( $tr$ ) y el determinante ( $det$ ) de la matriz jacobiana  $\mathbf{J}$ . Esta clasificación corresponde a una configuración única de los valores propios en el plano complejo y, a su vez, a un plano de fase local único en una vecindad de cada equilibrio, como se muestra en los recuadros correspondientes. Los nodos o focos pueden ser estables (áreas sombreadas de color) o inestables, mientras que las ensilladuras siempre son inestables. Las inserciones de valores propios representan los dos valores propios de la matriz jacobiana (círculos negros) en el plano complejo para el cual el eje real está en púrpura y el eje imaginario está en negro. Figura reproducida en Inkscape.

evaluado en el punto  $(x^*, y^*)$ , los valores propios pueden ser reales (si  $\Delta \geq 0$ ) o complejos conjugados (si  $\Delta < 0$ ). En particular, cuando ambos valores propios son negativos (o tienen partes reales negativas), es inmediato ver de la Ecuación (1.33) que  $u(t) \rightarrow 0$  y  $w(t) \rightarrow 0$ , lo que significa  $x(t) \rightarrow x^*$  e  $y(t) \rightarrow y^*$ , de modo que el equilibrio es exponencialmente (y por lo tanto asintóticamente) estable. En cambio, es inestable cuando al menos un valor propio es positivo o tiene una parte real positiva.

Además de definir la estabilidad de un equilibrio, los valores propios también definen la geometría del campo vectorial cerca del equilibrio (Figura 1.4), y se definen tres tipos principales de equilibrios: nodos, ensilladuras y focos ([13], [5]). La diferencia en el comportamiento de los sistemas con distintos equilibrios se puede percibir por las perturbaciones, que en el caso de los nodos, decaen de forma monótona y en los focos oscilatoriamente.

**Definición 1.2.9** Sean  $(x^*, y^*)$  un punto de equilibrio,  $\mathbf{J}$  la matriz Jacobiana de (1.32) y  $\lambda_1, \lambda_2$  los

valores propios de  $\mathbf{J}$ . El punto  $(x^*, y^*)$  se denomina **nodo** si los valores propios tienen el mismo signo, es decir,  $\lambda_1 \lambda_2 > 0$ . Se dice que el nodo es estable cuando  $\lambda_1, \lambda_2 < 0$  e inestable cuando  $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ .

Las trayectorias tienden a converger o divergir de un nodo (Figura 1.4), a lo largo del vector propio correspondiente al autovalor con el menor valor absoluto.

**Definición 1.2.10** Sean  $(x^*, y^*)$  un punto de equilibrio,  $\mathbf{J}$  la matriz Jacobiana de 1.32 y  $\lambda_1, \lambda_2$  los valores propios de  $\mathbf{J}$ . El punto  $(x^*, y^*)$  se denomina punto de **ensilladura** si ambos valores propios son reales pero de signos opuestos, es decir,  $\lambda_1 \lambda_2 < 0$ .

La mayoría de las trayectorias se acercan a punto de ensilladura a lo largo del vector propio correspondiente al valor propio negativo (estable) y luego divergen del punto de ensilladura a lo largo del vector propio correspondiente al valor propio positivo (inestable) (Figura 1.4).

**Definición 1.2.11** Un caso especial de punto de equilibrio es cuando uno de los valores propios es cero, es decir,  $\lambda_1 \lambda_2 = 0$  con  $\lambda_1 \neq \lambda_2$ . En este caso, el equilibrio es de tipo mixto y se llama **nodo-ensilladura**.

**Definición 1.2.12** Sean  $(x^*, y^*)$  un punto de equilibrio,  $\mathbf{J}$  la matriz Jacobiana de 1.32 y  $\lambda_1, \lambda_2$  los valores propios de  $\mathbf{J}$ . El punto  $(x^*, y^*)$  se denomina **foco** si ambos valores propios son complejos conjugados. Un foco es estable cuando los valores propios tienen partes reales negativas e inestable cuando los valores propios tienen partes reales positivas.

La parte imaginaria de los valores propios determina la frecuencia de rotación de las trayectorias alrededor del equilibrio del foco. En la Figura 1.4 se puede observar como se representan los focos según su estabilidad. Si ambos valores propios tienen partes reales distintas de cero, el punto fijo es hiperbólico. Por lo tanto, los nodos y ensilladuras son ejemplos de puntos fijos hiperbólicos. A la inversa, un punto de nodo-ensilladura es un punto no hiperbólico ya que uno de los valores propios es cero en este punto. El importante teorema de Hartman-Grobman [12] afirma que el retrato de fase del sistema (1.26, 1.27) cerca de un punto fijo hiperbólico es “topológicamente equivalente” al retrato de fase del sistema linealizado 1.32, en particular la linealización captura fielmente el tipo de estabilidad del punto fijo. La terminología de “topológicamente equivalente” hace referencia a que existe un homeomorfismo que transforma un retrato de fase en el otro, de modo que las trayectorias se transforman en trayectorias y el sentido del tiempo (es decir, la dirección de las flechas del campo vectorial) se conserva.

### 1.2.3. Bifurcaciones en sistemas bidimensionales

En el sentido más general, por **bifurcación** en una familia de sistemas dinámicos se entiende un cambio cualitativo en el retrato de fase cuando un parámetro alcanza o sobrepasa a un cierto valor crítico. Más específicamente, llamamos **bifurcación de un punto de equilibrio** el caso donde este cambio consiste en la aparición o destrucción del equilibrio o en el cambio de su hiperbolicidad. Esto suele ser para un conjunto específico de valores de parámetros del modelo, que define el llamado punto de bifurcación del sistema.

Consideramos el sistema bidimensional (1.26), (1.27) escrito de la siguiente forma

$$\dot{x} = f_1(x, y, \mu) \quad (1.34)$$

$$\dot{y} = f_2(x, y, \mu) \quad (1.35)$$

donde el parámetro  $\mu \in \mathbb{R}$  se añade para enfatizar que la estructura cualitativa del flujo  $(\dot{x}(t), \dot{y}(t))$  depende de este. En particular, a medida que  $\mu$  varía, los equilibrios del sistema formados por las Ecuaciones (1.34) y (1.35) pueden perder (ganar) estabilidad y aparecer (desaparecer) resultando en cambios cualitativos del retrato de fase del sistema. Cuando ocurre cualquiera de estos cambios, se dice que el sistema sufre una bifurcación,  $\mu$  se conoce como el parámetro de bifurcación y el valor de  $\mu$  en el que existe la bifurcación se llama punto de bifurcación.

Dos posibles bifurcaciones conocidas por las cuales esto podría suceder son la **bifurcación del nodo-ensilladura** y la **bifurcación de Andronov-Hopf**. En una bifurcación de nodo-ensilladura, un valor propio real simple se aproxima a cero. La condición de no hiperbolicidad para esta bifurcación es, por lo tanto, que la matriz jacobiana del sistema en el punto de bifurcación tiene exactamente un valor propio cero. Esto corresponde al escenario en el retrato de fase (Figura 1.5A) donde un nodo estable (cuadrado negro) y una ensilladura (cuadrado rojo) se unen en un punto de nodo-ensilladura (cuadrado negro y rojo) y luego desaparecen. En cambio una bifurcación de Andronov-Hopf (Figura 1.5B) se refiere a la desaparición o aparición local de un equilibrio de un foco y los valores propios son imaginarios puros, los cuales resultan en la aparición o desaparición de otro tipo de atractores, conocidos como ciclos límite (Figura 1.5C), que no se consideran en este trabajo.

#### 1.2.4. Dinámica y bifurcaciones del modelo aEIF

La interacción de las Ecuaciones (1.22) y (1.23) con el reinicio dado por la Ecuación (1.24) da como resultado una rica estructura dinámica. Hay nueve parámetros más la corriente inyectada  $I$ , pero estos se pueden reducir a cuatro más la corriente  $I$  mediante cambios de variables ([21]). De esta manera las ecuaciones se pueden escribir en unidades adimensionales expresando el tiempo en unidades de la constante de tiempo de membrana  $\tau_m = \frac{C}{g_L}$ , el voltaje en unidades del factor de pendiente  $\Delta_T$  y del umbral de voltaje  $\vartheta_{rh}$ , y reescribiendo tanto la variable de adaptación  $w$  como la corriente de entrada  $I$  en unidades de voltaje, obteniendo el siguiente modelo equivalente ([21]):

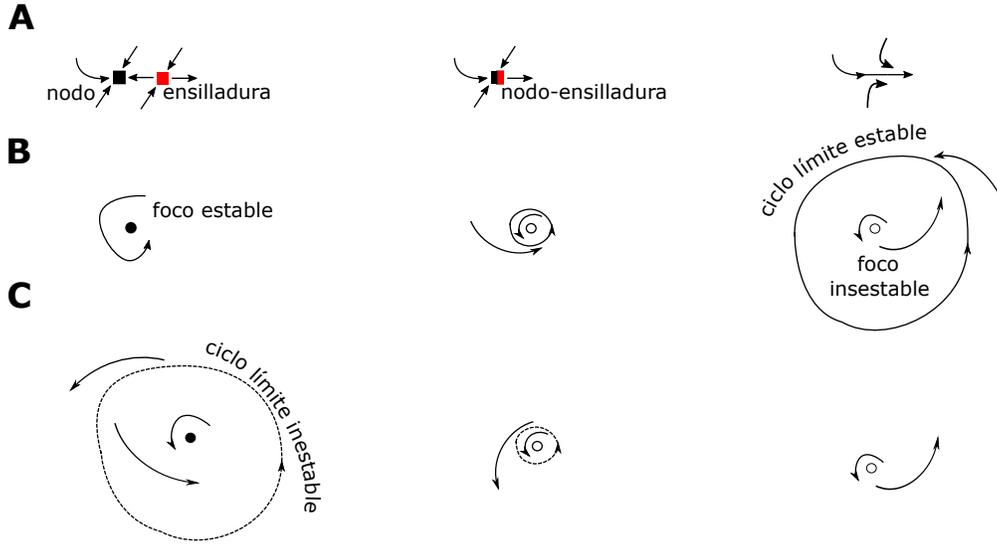
$$\begin{aligned} \dot{\bar{u}} &= -\bar{u} + \exp(\bar{u}) - \bar{w} + \bar{I} \\ \tau_w \dot{\bar{w}} &= \bar{a}\bar{u} - \bar{w} \end{aligned}$$

y al ocurrir el potencial de acción:

$$\begin{aligned} \bar{u} &\rightarrow \bar{u}_r \\ \bar{w} &\rightarrow \bar{w} + \bar{b}, \end{aligned}$$

donde las nuevas variables son  $\bar{u} = \frac{u - \vartheta_{rh}}{\Delta_T}$ ,  $\bar{w} = \frac{w + a(u_{rest} - \vartheta_{rh})}{g_L \Delta_T}$ ; la corriente inyectada  $\bar{I} = \frac{I}{g_L \Delta_T} + (1 + \frac{a}{g_L}) \frac{u_{rest} - \vartheta_{rh}}{\Delta_T}$ ; y los cuatro nuevos parámetros que se tienen en este modelo equivalente son  $\tau_w = \frac{\tau_w}{\tau_m} = \frac{g_L \tau_w}{C}$ ,  $\bar{a} = \frac{a}{g_L}$ ,  $\bar{u}_r = \frac{u_r - \vartheta_{rh}}{\Delta_T}$  y  $\bar{b} = \frac{b}{g_L \Delta_T}$ .

La dinámica en el plano de fase  $u-w$  está determinada en parte por el número y la naturaleza de los puntos de equilibrios, que como vimos en el apartado anterior son las intersecciones de las



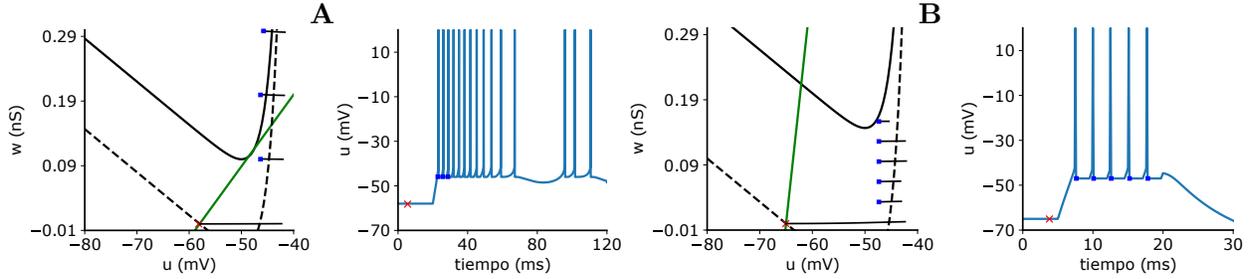
**Figura 1.5:** *A* Bifurcación de nodo-ensilladura en una vecindad local del punto de bifurcación. En *B*, un retrato de fase de una bifurcación supercrítica de Hopf. En el punto de bifurcación (figura del medio) nace un ciclo límite estable del foco, mientras que este último se vuelve inestable. El ciclo límite crece con el parámetro de bifurcación que resulta en oscilaciones de amplitud creciente. En *C*, se muestra el caso de una bifurcación de Hopf subcrítica, un ciclo límite inestable preexistente se contrae con el parámetro de bifurcación y finalmente desaparece en el foco. Figura reproducida en Inkscape.

dos líneas nulas (Figura 1.6):

$$\begin{aligned}
 w &= -g_L(u - u_{rest}) + g_L\Delta_T \exp\left(\frac{u - \vartheta_{rh}}{\Delta_T}\right) + I && \text{u-nullcline} \\
 w &= a(u - u_{rest}). && \text{w-nullcline}
 \end{aligned}$$

Debido a que la corriente de membrana (primera ecuación) es una función convexa del potencial de membrana  $u$ , no puede existir más de dos puntos fijos. Cuando la corriente de entrada  $I$  aumenta, la línea nula de  $u$  se desplaza verticalmente y el número de puntos fijos va de dos a cero, mientras que las trayectorias van de reposo a picos (Figura 1.6). Las propiedades de excitabilidad del modelo dependen de cómo se produce la transición a picos, es decir, de la estructura de bifurcación.

Cuando  $I$  es muy negativo, hay dos puntos fijos, uno de los cuales es estable (el potencial de reposo  $u_{rest}$ ). Al aumentar  $I$ , pueden ocurrir dos situaciones diferentes dependiendo de la relación de conductancia por la relación de constantes de tiempo,  $\bar{a} \cdot \bar{\tau}_w = \frac{a\tau_w}{C} = \frac{a}{g_L} \frac{\tau_w}{\tau_m}$ . Si  $\frac{a}{g_L} \frac{\tau_w}{\tau_m} < 1$ , entonces el sistema sufre una bifurcación de nodo-ensilladura cuando  $I$  aumenta, es decir, los puntos fijos estables e inestables se fusionan y desaparecen. En el caso contrario, ocurren otros tipos de bifurcaciones como por ejemplo la bifurcación Andronov-Hopf, donde el punto fijo estable se vuelve inestable. El valor de  $I$  donde ocurren estas bifurcaciones se denomina **corriente de reobase**, por tanto, es la corriente mínima requerida para provocar un pico. La corriente de reobase es distinta



**Figura 1.6:** Ejemplos del plano de fase para un modelo aEIF. Aquí se representan las líneas nulas, en verde la  $w$ -nullcline y en negra la  $u$ -nullcline, que en ausencia de corriente es la discontinua y al inyectar una rampa de corriente se desplaza hacia arriba y queda en la línea continua. Las trayectorias se muestran en los paneles de la derecha de cada figura y además en el plano de fase. En este último están representadas por líneas negras horizontales y sus puntos iniciales luego de cada pico se representan por cuadrados azules y el estado de reposo se indica por la cruz roja. En **A** aparece una bifurcación de nodo-ensilladura en una vecindad local del punto de bifurcación y en **B** se muestra una bifurcación de nodo-ensilladura que es responsable de la pérdida de estabilidad. En este tipo de bifurcación los puntos fijos desaparecen después de que el punto fijo estable se fusiona con el punto fijo inestable. El punto donde se fusionan los dos puntos fijos se encuentra cerca (pero ligeramente a la derecha) del umbral de voltaje  $\vartheta_{rh}$ , es decir el mínimo de la  $u$ -nullcline.

de acuerdo al tipo de bifurcación que ocurre en el sistema ([21]). En nuestra investigación, para modelar las células granulares solo ocurren bifurcaciones del tipo nodo-ensilladura, donde  $\frac{a}{g_L} < \frac{\tau_m}{\tau_w}$  y para que ocurra este fenómeno, la corriente de rebase es

$$I_{SN} = (g_L + a) \left[ \vartheta_{rh} - u_{rest} - \Delta_T + \Delta_T \ln \left( 1 + \frac{a}{g_L} \right) \right],$$

que se obtiene calculando la intersección de las líneas nulas cuando estas son tangentes ([21]).

## 1.3. Métodos numéricos

### 1.3.1. Plataforma de simulación Brian 2

En esta investigación hemos utilizado el simulador gratuito de código abierto Brian 2 para simular las redes neuronales con picos a través del modelo biofísico de las células granulares cerebelosas. Este simulador está escrito en lenguaje de programación Python y está disponible en casi todas las plataformas [15]. El diseño general del Brian 2 está destinado a maximizar la flexibilidad, la simplicidad y el tiempo de ejecución. En este simulador se pueden especificar modelos de las diferentes partes de las redes neuronales, neuronas, sinapsis y sus interacciones, mediante diferentes módulos que son definidos directamente con sus ecuaciones diferenciales. Esto contrasta con el enfoque de otros simuladores neuronales en los que el usuario selecciona un conjunto predefinido de modelos neuronales [15].

### 1.3.2. Método de simulación numérica

Para la realización de las simulaciones utilizamos un modelo determinista con un término de ruido para la corriente inyectada. La ecuación general del modelo biofísico está dada por:

$$C\dot{u} = - \sum_{k=1}^{10} I_k(t) + I(t), \quad (1.36)$$

con

$$I(t) = \mu(t) + \sigma\sqrt{c}\Gamma(t),$$

donde  $\mu$  es la parte determinista y principal del modelo,  $\sigma\sqrt{c}\Gamma(t)$  la fluctuación, es decir, el ruido,  $\sigma$  y  $c$  denotan constantes positivas y  $\Gamma(t)$  es el ruido blanco Gaussiano. La Ecuación (1.36) es equivalente a un proceso de Ornstein-Uhlenbeck definido de la siguiente manera:

$$U_t = U_0 + a(U_t, t)dt + b(U_t, t)dW_t, \quad (1.37)$$

donde  $U$ ,  $W_t$ ,  $a(U_t, t)$  y  $b(U_t, t)$  son procesos estocásticos,  $U_0$  un punto inicial,  $a(U_t, t) = - \sum_{k=1}^{10} I_k(t) + \mu(t)$  y  $b(U_t, t) = \sigma\sqrt{c}\Gamma(t)$ , que en nuestro caso es constante. La Ecuación 1.37 se puede integrar utilizando el simulador Brian 2 mediante el método de Euler-Maruyama [16], que básicamente es una generalización del método de Euler para ODE, pero en este caso para ecuaciones diferenciales estocásticas. La aproximación de Euler a la solución exacta  $U$ , es la cadena de Markov  $M = \{M(t), t_0 \leq t \leq T\}$  definida de la siguiente manera:

(i) Dividir el intervalo  $[t_0, T]$  en  $N$  subintervalos iguales de tamaño  $\Delta t > 0$ :

$$t_0 = \tau_0 < \tau_1 < \dots < \tau_N = T \text{ y } \Delta t = \frac{T-t_0}{N}.$$

(ii) Definir el valor inicial  $M_0 = U_0$

(iii) Definir recursivamente  $M_n$  para  $1 \leq n \leq N$  por:

$$M_{n+1} = M_n + a(\tau_n, M_n)\Delta t + b(\tau_n, M_n)\Delta W_n$$

donde  $\Delta W_n = W_{\tau_{n+1}} - W_{\tau_n}$  y cuando se refiere a  $M_n = M(\tau_n)$ .

### 1.3.3. Métodos de ajuste por mínimos cuadrados

El ajuste de curvas es un proceso mediante el cual, dado un conjunto de  $N$  pares de puntos  $(x_i, y_i)$  (siendo  $x$  la variable independiente e  $y$  la dependiente), se estima una función  $f(x)$  de manera que la suma de los cuadrados de la diferencia entre la imagen dada y la correspondiente obtenida mediante la función ajustada en cada punto sea mínima:

$$\epsilon_m = \text{mín} \left( \sum_i^n (y_i - f(x_i))^2 \right).$$

La función  $f(x)$  generalmente presenta uno o varios parámetros y estos se ajustan de manera que se minimice el error cuadrático ( $\epsilon_m$ ). En esta sección veremos diferentes algoritmos que fueron utilizados para estimar los parámetros del modelo aEIF que mejor representan la dinámica de las células cerebelosas. Utilizamos métodos como la regresión lineal y no lineal [18], y un algoritmo de evolución diferencial como un efectivo método heurístico.

## Regresión lineal

En el caso de la regresión lineal simple se tiene una variable dependiente, denotada por  $Y$  y una variable predictora  $X$ . Este modelo es de la forma

$$Y = a_0 + a_1X + \epsilon,$$

donde  $a_0$  y  $a_1$  son el intercepto y la pendiente de la recta que representa el modelo respectivamente y  $\epsilon$  es una variable aleatoria que representa el error. El modelo es lineal porque la variable predictora tiene potencia uno y no es argumento de otra función. Considerando que la muestra es representada por  $n$  pares ordenados  $(X_i, Y_i)$ , el modelo se puede escribir como

$$Y_i = a_0 + a_1X_i + \epsilon_i \quad (1.38)$$

para  $i = 1 \dots n$ .

Se supone que la variable predictora  $X$  no es aleatoria y que ha sido medida con la mejor precisión posible. Además se asume que los errores  $\epsilon_i$  son variables aleatorias con media 0, varianza constante  $\sigma^2$  y son independientes dos a dos, es decir,  $\text{Cov}(\epsilon_i, \epsilon_j) = 0$ , para todo  $i, j = 1 \dots n$ , tal que  $i \neq j$ .

Los parámetros  $a_0$  y  $a_1$  deben ser estimados en base a la muestra tomada. El método usual para estimarlos es el de los mínimos cuadrados. La idea, como se mencionó al comienzo de esta sección, es minimizar la suma de los cuadrados de los errores  $\epsilon_i$ , con respecto a  $a_0$  y  $a_1$ . Es decir,

$$Q(a_0, a_1) = \sum_{i=1}^n \epsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - a_0 + a_1x_i)^2.$$

Derivando parcialmente  $Q(a_0, a_1)$  con respecto a  $a_0$  y  $a_1$  e igualando a cero se obtienen las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{\partial Q}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n (y_i - a_0 - a_1x_i) = 0 \\ \frac{\partial Q}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n (y_i - a_0 - a_1x_i)x_i = 0, \end{aligned}$$

simplificando ambas ecuaciones se obtiene

$$n a_0 + a_1 \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n y_i \quad (1.39)$$

$$a_0 \sum_{i=1}^n x_i + a_1 \sum_{i=1}^n x_i^2 = \sum_{i=1}^n x_i y_i. \quad (1.40)$$

Resolviendo este par de ecuaciones se obtiene que

$$\hat{a}_1 = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2},$$

lo cual es equivalente a  $\hat{a}_1 = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$ , donde,

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n}$$

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n x_i)^2}{n}$$

son las llamadas suma de productos corregida y suma de cuadrados corregidos de  $x$  respectivamente. De la Ecuación (1.39) se puede ver que

$$\hat{a}_0 = \bar{y} - a_1 \bar{x}. \quad (1.41)$$

Por la forma de  $Q$ , es natural pensar que en el punto  $(\hat{a}_0, \hat{a}_1)$  hay un mínimo. Esto se puede comprobar aplicando el criterio de la segunda derivada para máximos y mínimos [18].

Finalmente, la línea de regresión estimada o ajustada por mínimos cuadrados será

$$\hat{y} = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 x.$$

Una vez que se ajusta la línea de regresión, el error se vuelve un valor observado y es llamado residual.

Sustituyendo el valor de  $\hat{a}_0$  de la Ecuación (1.41) en la expresión anterior, se tiene

$$\hat{y} = \bar{y} + \hat{a}_1 (x_i - \bar{x}).$$

Esta ecuación puede ser considerada como la estimación de un modelo de regresión donde la variable predictora ha sido centrada.

El método de máxima verosimilitud también puede ser usado para estimar los coeficientes de la línea de regresión, pero se necesita considerar la suposición de que los errores aleatorios  $\epsilon_i$  se distribuyen normalmente con media cero y varianza  $\sigma^2$ . En este caso las estimaciones que se obtienen maximizando la función  $L(a_0, a_1, \sigma^2) = \prod_{i=1}^n f(y_i - a_0 - bx_i)$ , donde  $f$  representa la función de densidad de una normal  $N(0, \sigma^2)$ , son equivalentes a las obtenidas por el método de mínimos cuadrados.

En el caso de la regresión lineal, la solución es única y el método es exacto, mientras que en la regresión no lineal la solución es aproximada y el método es iterativo. Un problema adicional de la regresión no lineal es que no se garantiza que se haya encontrado el mínimo global, existiendo la posibilidad de que se haya quedado en un mínimo local. Otra forma de obtener estos parámetros, usualmente más sencilla y rápida, es usar técnicas de optimización numérica para minimizar esta función, como veremos en el próximo apartado.

## Evolución diferencial

Las heurísticas son una forma de abordar problemas cuando la solución se encuentra en un espacio de búsqueda demasiado grande, donde un método habitual podría tardar demasiado tiempo en llegar a la solución óptima. Las heurísticas no aseguran encontrar la mejor solución; en cambio,

nos brindan una solución cercana a la óptima. En algunas ocasiones es poco probable, obtener resultados demasiado erróneos. A pesar de ello, las heurísticas han resuelto muchos problemas de manera exitosa donde los métodos convencionales fallaron.

Existen muchos algoritmos heurísticos, entre ellos está la evolución diferencial (DE). Este es un modelo evolutivo que enfatiza la mutación, utiliza un operador de cruce o combinación a posteriori de la mutación. Entre las ventajas más destacadas de este algoritmo pueden mencionarse la simplicidad, eficiencia y velocidad. El proceso seguido por DE para resolver un problema de optimización se caracteriza por iterar sobre una población de vectores para hacer evolucionar soluciones candidatas con respecto a una función de “costo”. La DE se compone básicamente en cuatro fases: (i) inicialización, (ii) mutación, (iii) recombinación y (iv) selección.

Consideremos el siguiente ejemplo. Supongamos que queremos optimizar una función con  $D$  parámetros reales. Seleccionamos un tamaño de población  $N$ . Los vectores de parámetros tienen la forma:

$$x_{i,G} = [x_{1,i,G}, x_{2,i,G}, \dots, x_{D,i,G}] \quad i = 1, 2, \dots, N.$$

donde  $G$  es el número de la generación. Entonces

### (i) Inicialización

- Definir los límites superior e inferior para cada parámetro.

$$x_j^L \leq x_{j,i,1} \leq x_j^U$$

- Seleccionar aleatoriamente los valores de los parámetros iniciales de manera uniforme en los intervalos  $[x_j^L, x_j^U]$ .

### (ii) Mutación

- Cada uno de los vectores de parámetros  $N$  sufre mutación, recombinación y selección.
- La mutación expande el espacio de búsqueda.
- Para un vector de parámetro dado  $x_{i,G}$  seleccionar aleatoriamente tres vectores  $x_{r1,G}$ ,  $x_{r2,G}$  y  $x_{r3,G}$  de manera que los índices  $i$ ,  $r1$ ,  $r2$  y  $r3$  sean distintos.
- Añadir la diferencia ponderada de dos de los vectores al tercero

$$v_{i,G+1} = x_{r1,G} + F(x_{r2,G} - x_{r3,G})$$

- $F \in [0, 2]$  es una constante llamada factor de mutación.
- $v_{i,G+1}$  es llamado vector mutante.

**(iii) Recombinación**

- La Recombinación incorpora soluciones exitosas de la generación anterior.
- El vector de prueba  $u_{i,G+1}$  se desarrolla a partir de los elementos del vector objetivo,  $x_{i,G}$  y los elementos del vector mutante,  $v_{i,G+1}$ .
- Los elementos del vector mutante ingresan al vector de prueba con probabilidad CR:

$$u_{j,i,G+1} \begin{cases} v_{j,i,G+1} & \text{si } \text{rand}_{j,i} \leq \text{CR} \quad \text{ó} \quad j = I_{rand} \\ x_{j,i,G} & \text{si } \text{rand}_{j,i} > \text{CR} \quad \text{y} \quad j \neq I_{rand} \end{cases},$$

con  $i = 1, 2, \dots, N$  y  $j = 1, 2, \dots, D$ .

- $\text{rand}_{j,i} \sim U[0, 1]$ ,  $I_{rand} \in [1, 2, \dots, D]$  es un entero aleatorio.
- $I_{rand}$  asegura que  $v_{i,G+1} \neq x_{i,G}$ .

**(iv) Selección**

- El vector objetivo  $x_{i,G}$  se compara con el vector de prueba  $v_{i,G+1}$  y el que tiene el menor valor de función se admite en la próxima generación

$$x_{i,G+1} \begin{cases} u_{i,G+1} & \text{si } f(u_{i,G+1}) \leq f(x_{i,G+1}) \leq f(x_{i,G}) \\ x_{i,G} & \text{en otros casos} \end{cases},$$

con  $i = 1, 2, \dots, N$ .

- La mutación, la recombinación y la selección continúan hasta que se alcanza algún criterio de detención.

## Capítulo 2

# Procedimiento de ajuste

El objetivo de este capítulo es introducir un procedimiento de ajuste para modelar cálculos neuronales complejos mediante modelos de integración y disparo de tipo adaptativo exponencial, es decir, aEIF. Lo hacemos considerando el caso del gránulo cerebeloso descrito por el modelo biofísico detallado previamente introducido (Sección 1.1.4). Primeramente brindamos una estimación del modelo aEIF mediante el método clásico de la curva dinámica  $I - V$ . Luego realizamos la estimación del comportamiento del modelo en condiciones dinámicas por debajo del umbral de voltaje; y por último obtuvimos los parámetros de adaptación.

### 2.1. El método de la curva dinámica $I - V$

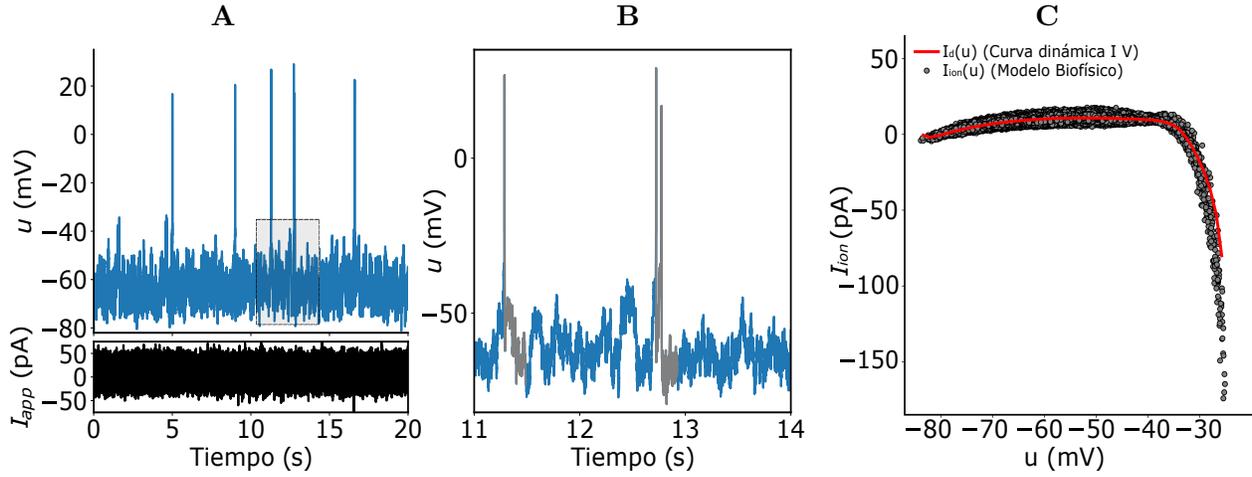
El método de la curva dinámica  $I - V$  fue introducido por Badel y otros compañeros en [7]. El método extrae propiedades de respuesta de una neurona mientras se realiza un estímulo. La corriente transmembrana resultante se proyecta en una relación corriente - voltaje unidimensional que proporciona la base para un modelo de integración y disparo no lineal manejable. Primero se ilustra un modelo basado en conductancia y luego se aplica experimentalmente para generar un modelo reducido para células cerebelosas. Ya hemos visto que el voltaje  $u$  a través de la membrana en el momento de una inyección de corriente  $I_{app}$ , se describe siguiendo una ecuación de equilibrio del tipo:

$$C\dot{u} = -I_{ion} + I_{app}, \quad (2.1)$$

donde  $C$  es la capacidad de la membrana e  $I_{ion}$  es la suma de las corrientes iónicas definidas por los términos en las Ecuaciones de (1.8) a 1.17. El curso de tiempo de la corriente iónica  $I_{ion}$ , debido a algún patrón de corriente aplicada  $I_{app}$ , se puede extraer de una traza de voltaje reorganizando la ecuación (2.1) de esta manera

$$I_{ion} = I_{app} - C\dot{u}. \quad (2.2)$$

Si se conoce la capacidad de membrana  $C$  (que se calcula luego) y se halla directamente el diferencial de  $u$  a partir de las diferencias finitas, todas las cantidades en el lado derecho de la Ecuación (2.2) son conocidas y, por tanto se obtiene  $I_{ion}$  como una función parametrizada por el tiempo que representa una relación corriente - voltaje.



**Figura 2.1:** En el panel superior de **A** mostramos la evolución en el tiempo del potencial de membrana del modelo biofísico detallado, al recibir entradas de corrientes cuyos valores se muestran en el panel inferior. En **B** observamos un aumento del panel superior de **A**, en el rango que se observa señalado en el rectángulo. En **C** se observa una dispersión de los valores de corriente  $I_{\text{ion}}$  en función del voltaje (nube negra de puntos), que corresponden a los voltajes fuera de los puntos sombreados en gris en la figura **B** (desde un pico hasta la ocurrencia de otro) y se muestra también la curva dinámica  $I - V$  (línea roja), que se obtiene promediando el  $I_{\text{ion}}$  en pequeños grupos de voltaje.

El objetivo es encontrar una relación unidimensional entre la corriente y el voltaje, por lo que se realiza un diagrama de dispersión de los valores de  $I_{\text{ion}}$  en función del voltaje, donde solo se incluyen los datos en el rango de voltaje por debajo del umbral, hasta la ocurrencia del pico y dentro de los 200 ms después de este (Figura 2.1 **B** - valores de  $u(t)$  sombreados en gris)

La corriente promedio, para un voltaje particular, define la **curva dinámica**  $I - V$ , denotada por  $I_d(u)$ , es decir,

$$I_d(u) = \mathbb{E}[I_{\text{ion}}(u, t)]_u. \quad (2.3)$$

donde  $\mathbb{E}[X]_u$  denota el valor esperado de la variable aleatoria  $X$  condicionada a un voltaje  $u$ .

Prácticamente, esta cantidad puede calcularse reuniendo todos los puntos en la trayectoria en un rango del voltaje donde se puede ver que la curva dinámica  $I - V$  (Figura 2.1 **C**), comprende una región en voltajes por debajo del umbral, seguida de un giro brusco hacia abajo al comienzo del pico. La ventaja de conocer la curva  $I_d(u)$ , es que podemos estimar  $C$  sin ningún conocimiento de la célula, simplemente considerando los puntos  $(u(t), I_{\text{app}}(t))$  [7].

La capacidad se puede hallar de diversas formas. Sin embargo, los protocolos de corrientes aplicadas fluctuantes, ofrecen un método alternativo conveniente que se describe en [7]. Si la Ecuación (2.2) se aplica con una estimación  $C_e$  de la capacidad en lugar de su valor real, se encuentra una estimación de la corriente iónica con un cierto error, que para un voltaje fijo  $u$ , esta corriente tiene

una varianza de la forma,

$$\text{Var} \left[ \frac{I_{\text{ion}}}{C_e} \right]_u = \text{Var} \left[ \frac{I_{\text{ion}}}{C} \right]_u + \left( \frac{1}{C_e} - \frac{1}{C} \right)^2 \text{Var} [I_{\text{app}}]_u, \quad (2.4)$$

donde  $\text{Var} [X]_u$  denota la varianza de una variable aleatoria  $X$  condicionada a un voltaje  $u$ , y se asume que la covarianza entre  $I_{\text{app}}$  e  $I_{\text{ion}}$  es cero. El valor real para  $C$  es la estimación  $C_e$  que minimice el término derecho de la Ecuación (2.4), evaluado en algún rango de voltaje donde la curva  $I - V$  es lineal. Este valor puede ser encontrado también, resolviendo la Ecuación (2.4) para  $C$  (7), y resulta

$$C = \frac{\text{Var}[I_{\text{app}}]_u}{\text{Cov}[\dot{u}, I_{\text{app}}]_u}, \quad (2.5)$$

donde nuevamente estas dos cantidades se miden cerca de un voltaje donde la curva dinámica  $I - V$  es lineal. Aplicando las Ecuaciones (2.4) y (2.5), al modelo biofísico detallado de las células granulares dado por D' Angelo y otros compañeros en [10], estimamos el valor de la capacidad de membrana  $C$  con una precisión del orden de  $10^{-6}$  nF.

## 2.2. Estimación del comportamiento sub-umbral

Sea el sistema de ecuaciones diferenciales

$$C\dot{u} = f(u) - w + I \quad (2.6)$$

$$\tau_w \dot{w} = a(u - E_L) - w, \quad (2.7)$$

que representa el modelo exponencial adaptativo (aEIF) que definimos en la Sección 1.1.5, donde  $u$  es el voltaje a través de la membrana al inyectar una rampa de corriente  $I$ ,  $C$  es la capacidad de dicha membrana,  $\tau_w$  una constante de tiempo,  $w$  la corriente de adaptación con parámetros  $a$  y  $b$  (cantidad que aumenta cuando  $u$  llega al umbral) y  $E_L$  el potencial de reposo. La función  $f(u)$  se define como:

$$f(u) = -g_L(u - E_L) + \Delta_T \exp \left( \frac{u - \vartheta_{rh}}{\Delta_T} \right), \quad (2.8)$$

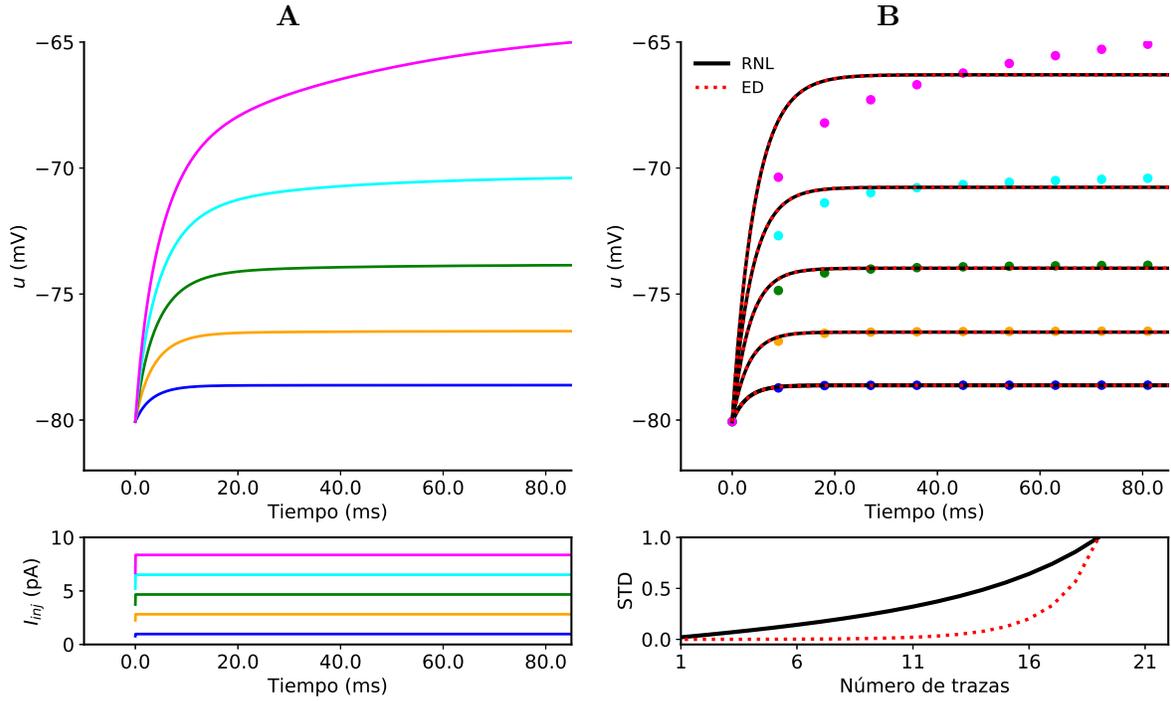
donde  $g_L$  es la conductancia,  $\Delta_T$  es un factor de pendiente y  $\vartheta_{rh}$  es el umbral del voltaje.

La estimación de los parámetros del modelo aIF para la dinámica sub-umbral se produce en algunos pasos.

**Paso 1:** Se basa en la observación que para valores de  $u$  lo suficientemente lejos del umbral de disparo del pico, podemos descuidar el término exponencial en la Ecuación (2.8).

De esta manera, trabajando bajo la hipótesis general que  $\dot{w} \ll \dot{u}$ , se inyectaron rampas cortas de corrientes de diferentes amplitudes mientras el voltaje no supera el umbral, para estudiar la dinámica sub-umbral de  $u$  mediante la solución de la siguiente ecuación diferencial:

$$\begin{aligned} C\dot{u} &= -g_L(v - E_L) + I && \text{si } 0 \leq t \leq t_f \\ C\dot{u} &= -g_L(v - E_L) && \text{si } t \geq t_f, \end{aligned} \quad (2.9)$$



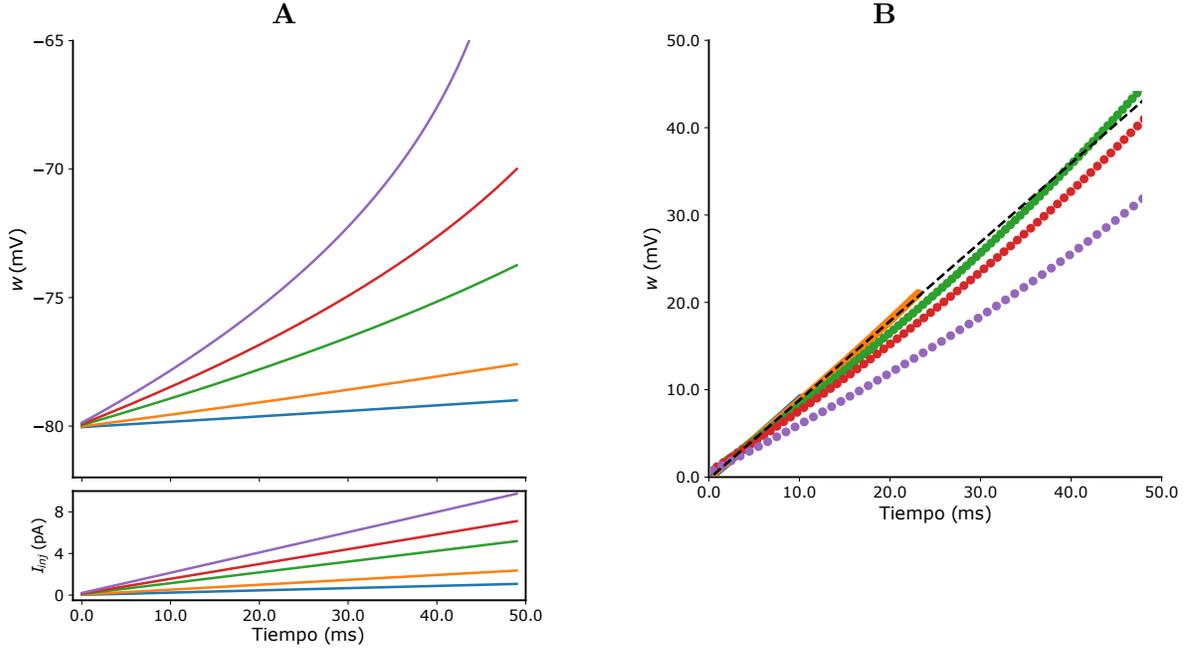
**Figura 2.2:** En **A** se muestra el comportamiento del modelo biofísico al aplicarle diversas rampas de corrientes. En **B** podemos observar el ajuste del modelo de dos formas: regresión no lineal (RNL) y evolución diferencial (ED), que como podemos observar a medida que aumenta la magnitud de la corriente, el ajuste no es bueno. Además observamos el comportamiento de la desviación estándar de ambos procedimientos, resultando la ED más eficiente.

donde  $t_f$  es el tiempo que marca la terminación del pulso de corriente. Calculando la solución a esta ecuación tenemos

$$u(t) = E_L + \frac{I}{g_L} \left(1 - e^{-\frac{g_L}{C}t}\right) \Theta(t_f - t) + \frac{I}{g_L} \left(1 - e^{-\frac{g_L}{C}t_f}\right) e^{-\frac{g_L}{C}(t-t_f)} \Theta(t - t_f) \quad (2.10)$$

donde  $\Theta(t)$  es la función de Heaviside que se define como  $\Theta(t) = 0$  si  $t < 0$  y  $\Theta(t) = 1$  si  $t \geq 0$ . Para cada rampa de corriente que se inyectó, se generó una serie de valores de voltaje ( $u$ ) medidos con respecto al tiempo ( $t$ ). Para cada conjunto de puntos  $(t, v)$  se determinó el valor óptimo del parámetro  $g_L$  que produce un buen ajuste del modelo representado por la Ecuación (2.10) a los datos en cuestión. En la Figura 2.2 B se puede observar que hasta aproximadamente un valor de 5 pA de corriente aplicada el ajuste es muy bueno, pero a medida que esta corriente es mayor, el ajuste se vuelve ineficiente como resultado de las no linealidades que actúan por debajo del umbral de disparo, en el modelo biofísico.

**Paso 2:** Consideremos el caso de la inyección de una rampa lenta de corriente, tal que la corriente de adaptación  $w$  se puede aproximar a  $a(u - E_L)$ . Bajo estas condiciones, el sistema alcanza el punto de equilibrio, lo que significa que  $\dot{u} = \dot{w} = 0$ , por tanto, igualando a cero las Ecuaciones (2.6) y



**Figura 2.3:** En **A** se muestra el comportamiento del modelo biofísico al aplicarle diversas corrientes. En **B** se muestra en el panel superior una recta discontinua y la representación de los datos generados al inyectar las pequeñas rampas de corriente (líneas de colores) que representa los valores de la corriente de adaptación de  $w$  a lo largo del tiempo calculados mediante el modelo lineal  $a(u - E_L)$  cuyo parámetro  $a$  fue estimado mediante una regresión lineal para cada rampa de corriente que están representados en colores en segundo panel de la Figura **A**.

(2.7), y sustituyendo la Ecuación (2.8) (sin el término exponencial) en la Ecuación (2.6), tenemos

$$f(u) - w + I = 0 \quad (2.11)$$

$$a(u - E_L) - w = 0. \quad (2.12)$$

Despejamos  $w$  en la segunda ecuación y sustituimos en la primera para obtener la corriente en función del voltaje y de los parámetros  $a$  y  $g_L$ .

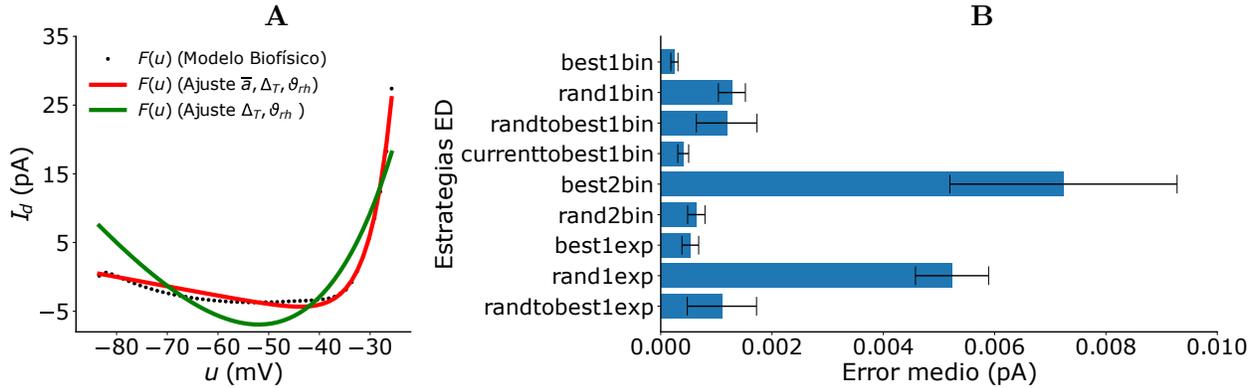
$$I = \bar{a}(u - E_L) \quad (2.13)$$

donde  $\bar{a} = (g_L + a)$  y lo estimamos mediante una regresión lineal (Sección 1.3.3). En la Figura 2.3 se puede observar un fenómeno similar a lo que ocurría en las Figuras 2.2 que a medida que la corriente aplicada es mayor, el ajuste va aumentando el error.

**Paso 3:** Debido a que al modelo aEIF tiene la forma

$$\dot{u} = F(u) + \frac{I_{\text{app}}}{C}, \quad (2.14)$$

donde de manera general  $F(u)$  es una función no lineal (exponencial) del voltaje, el siguiente paso en la estimación de los parámetros de nuestro modelo es considerar esa no linealidad. Para esto nos



**Figura 2.4:** En figura **A** se muestran los valores de la función  $F(u)$  medida en una célula cerebelosa (puntos negros), ajustada por el modelo aEIF utilizando una estimación de solo los parámetros  $(\Delta_T, \vartheta_{rh})$  (línea verde) y otra usando  $(\bar{a}, \Delta_T, \vartheta_{rh})$  (línea roja), que fueron ajustados mediante el algoritmo de evolución diferencial. En la figura **B** se observan las barras de error de las diferentes estrategias utilizadas de la evolución diferencial.

seguiremos apoyando de la curva dinámica  $I - V$  que permite obtener experimentalmente los valores de la función  $F(u)$ . Igualando la Ecuación (2.14) con la Ecuación (2.2) obtenemos

$$F(u) = -\frac{I_d(u)}{C} \quad (2.15)$$

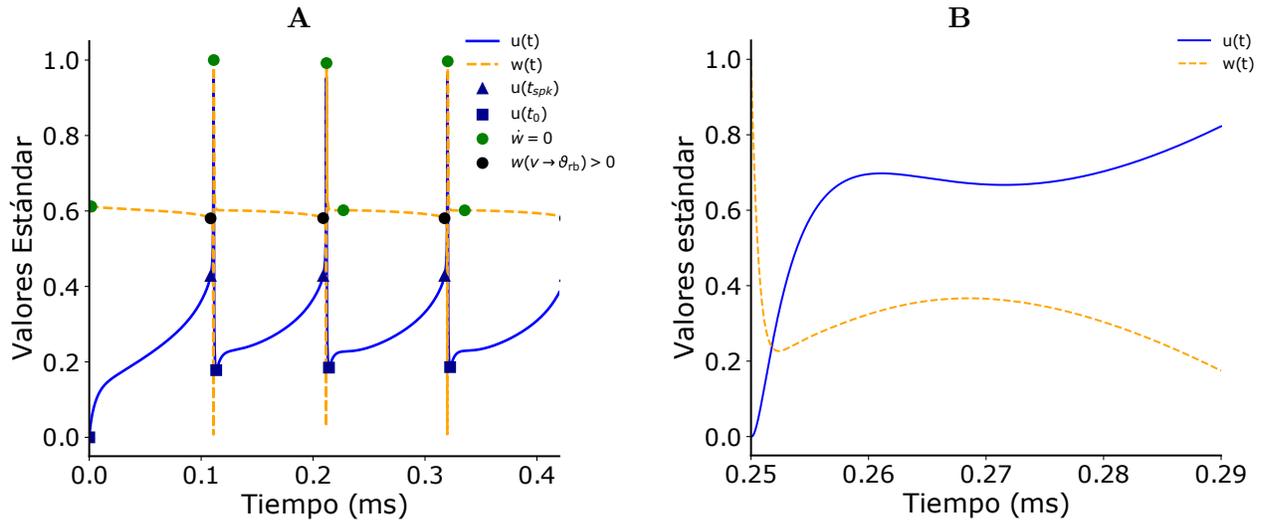
donde  $I_d(u)$  está dada por la expresión 2.3. De esta forma la corriente que es inyectada en el modelo será la misma que la corriente promedio de los datos experimentales.

$$F^*(u) = -\bar{a}(u - E_L) + g_L \Delta_T \exp\left(\frac{u - \vartheta_{rh}}{\Delta_T}\right). \quad (2.16)$$

Ahora podemos hacer un ajuste multiparamétrico que minimice el error cuadrático medio de las distancias entre las variables aleatorias  $F(u)$  y  $F^*(u)$ . Para completar este procedimiento, se utilizó el algoritmo de Evolución Diferencial, que vimos en la Sección 1.3.3 sobre la siguiente función de costo

$$\operatorname{argmin}_{\mathbf{p} \in P} \sum_i (F(u_i, \mathbf{p}) - F^*(u_i))^2, \quad (2.17)$$

donde  $\mathbf{p}$  es un vector de parámetros definidos en  $\mathbb{R}$ , y  $F(u)$  dado por la Ecuación (2.15), fue medida desde una célula cerebelosa (puntos negros en Figura 2.4 A). Mediante este método, estimamos dos conjuntos de parámetros:  $\mathbf{p} = (\Delta_T, \vartheta_{rh})$  y  $\mathbf{p} = (\bar{a}, \Delta_T, \vartheta_{rh})$ , aunque hayamos estimado  $\bar{a}$  previamente. Debido a que el ajuste utilizando tres grados de libertad (línea roja en Figura 2.4 A) produce mejor resultados que el procedimiento con solo dos grados de libertad (línea verde en Figura 2.4 A), optamos por él. En consecuencia, descartamos el valor de  $\bar{a}$  obtenido anteriormente. Sin embargo para obtener una estimación adecuada del rango de los parámetros, realizamos una evolución diferencial para veinte puntos iniciales y tomamos la media de los parámetros estimados. Luego ejecutamos el algoritmo considerando diferentes estrategias de selección de la solución (ver



**Figura 2.5:** En **A** se describe el potencial de membrana en la línea azul continua, destacando los puntos de reinicio (cuadrados azules) y el comienzo de cada pico (triángulos azules). Además se representa superpuesta la dinámica de la corriente de adaptación (línea naranja discontinua) donde se muestran los puntos que anulan las derivadas de dicha variable. **B** es una ampliación de ambas dinámicas en donde se destaca que hay una variación rápida de ambas variables en un corto intervalo de tiempo y luego ocurre una variación más lenta, lo que nos confirma que necesitamos considerar dos escalas temporales.

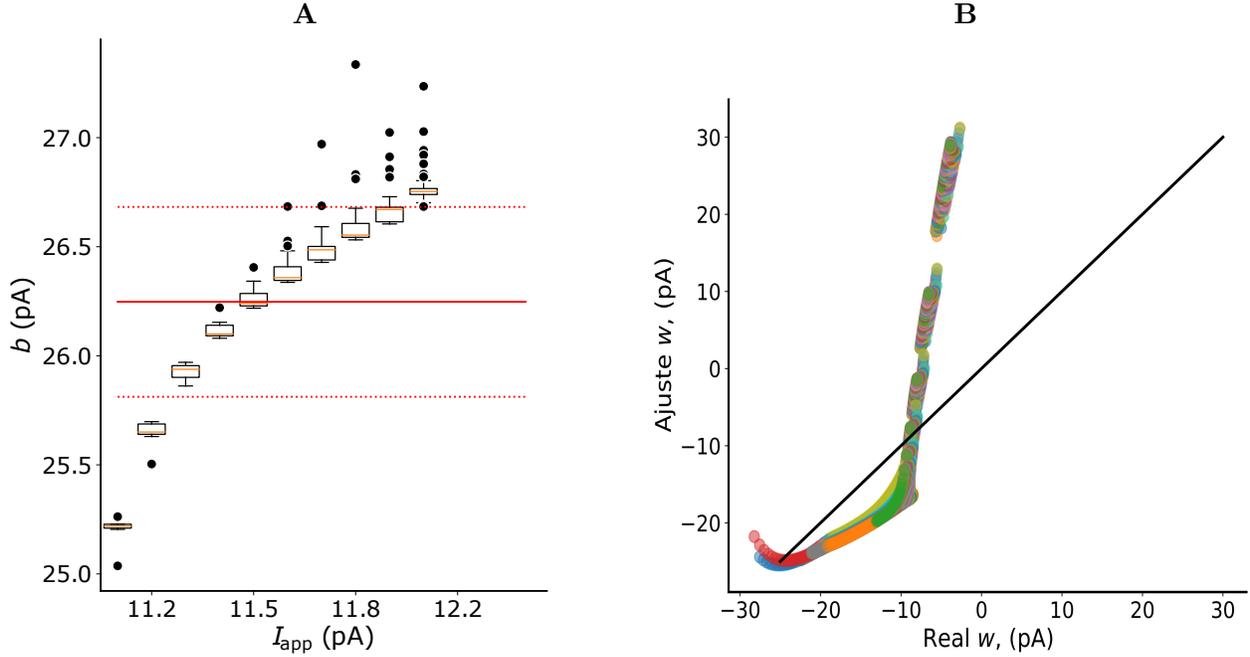
documentación de la evolución diferencial del paquete `scipy.optimize` en Python 3.7), elegimos el `best1bin` ya que están produciendo el mínimo error y dispersión de posibles soluciones (Figura 2.4 B).

### 2.3. Estimación de los parámetros de adaptación

Como parte final del procedimiento de estimación de los parámetros del modelo, determinamos los valores óptimos para los parámetros de adaptación  $b$  y  $\tau_w$  siguiendo las pautas de [8].

Primeramente para establecer la dinámica completa de  $u$  obtuvimos el voltaje de reinicio  $u_r$  (Ecuación (1.24)), identificando los voltajes mínimos ya que son los valores después de la ocurrencia de los picos. Luego al ilustrar la dinámica de la corriente  $w$  (Figura 2.5 A) observamos que después de cada pico hay dos puntos donde  $\dot{w} = 0$ .

En el aEIF, el voltaje de reinicio de  $u$  coincide con la discontinuidad en  $w$ . También observamos que  $w > 0$  cuando  $\vartheta_{rh} > 0$  (puntos negros en Figura 2.5 A). Entonces debido a que en nuestro ajuste anterior  $a < 0$  y  $u_r > E_L$  ya que como es evidente  $\vartheta_{rh} > E_L$ , los valores de  $w$  en el reinicio y antes del pico, deben tener el mismo signo. Por lo tanto necesitamos tomar los máximos relativos donde  $w < 0$ . Sin embargo un problema adicional surge en la dinámica de  $w$  cerca del instante del pico que es la existencia de dos características, considerando la normalización de las trazas de  $w(t)$  (línea discontinua naranja) en la Figura 2.5 B. Una es la disminución rápida cerca del reinicio, y luego



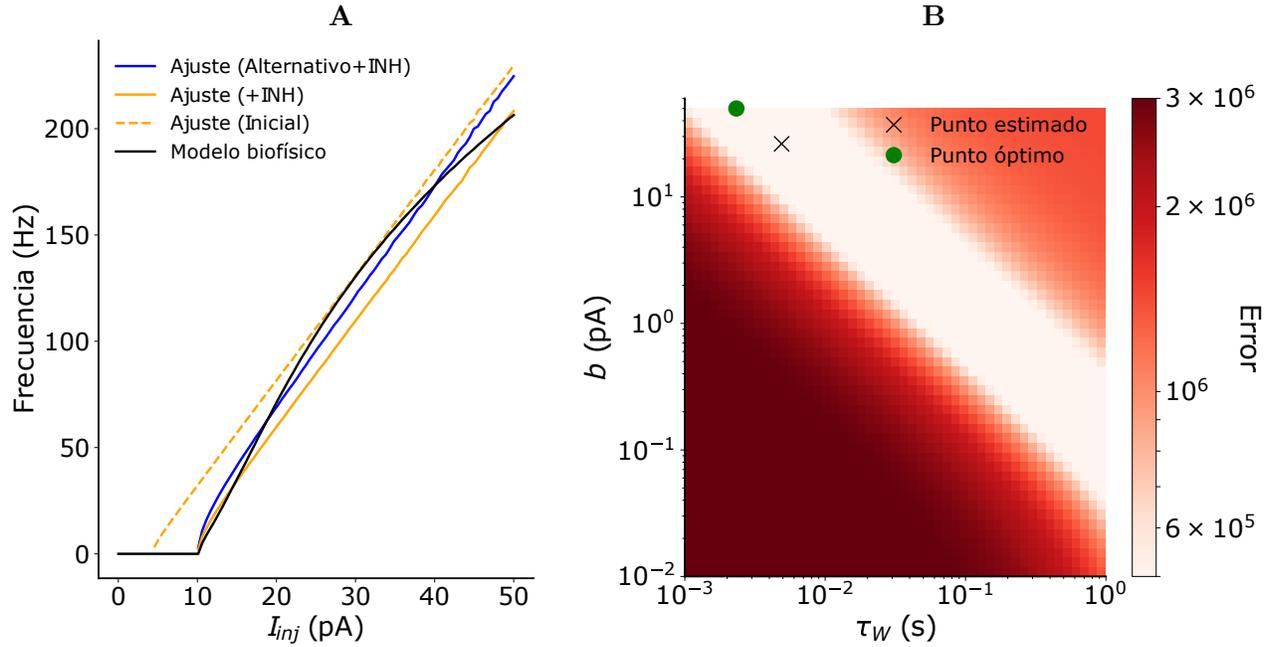
**Figura 2.6:** En **A** se muestra un diagrama de cajas para cada conjunto de valores que puede tomar el parámetro  $b$  para diferentes trazas de corrientes. Aquí se observan los cuartiles de cada conjuntos, los valores atípicos, que vemos que a medida que aumentamos la intensidad de la corriente surgen más, y las medianas de cada conjunto, que nos brinda la información que la mayoría de estos conjuntos tienen distribución asimétrica. En la línea roja continua de la misma figura se representa el valor del parámetro  $b$  que fue escogido para nuestro modelo y entre las líneas discontinuas el intervalo de confianza. En **B** se puede observar de otra manera cómo se ajustan los datos, mientras más cerca estén de la línea diagonal mejor es el ajuste.

ocurre un aumento más lento, lo que sugiere la existencia de múltiples mecanismos de adaptación.

Para determinar el valor de  $b$ , que representa la adaptación activada por picos, y la constante de disminución del tiempo en la adaptación  $\tau_w$ , despolarizamos el potencial de membrana a  $u \geq 60$  mV (utilizando la corriente de inyección  $I_{app}$ ) para acercarnos al potencial promedio durante la estimulación, y luego inyectamos una serie periódica de rampas de corrientes cortas, pero que sean suficientes para generar picos. Considerando que estamos lejos del umbral, podemos deducir el nivel de adaptación justo antes del inicio del pulso a partir de la velocidad de despolarización de la membrana, que evoluciona siguiendo la Ecuación (2.6). Por tanto despejando esta ecuación y teniendo en cuenta que  $f(u)$  (Ecuación (2.8)) no presenta el término exponencial, debido que estamos considerando la dinámica por debajo del umbral, tenemos que

$$w = -C\dot{u} - g_L(u - E_L) + I. \quad (2.18)$$

Con las diferencias entre los valores de  $w$  dados por la Ecuación (2.18) y los valores dados por

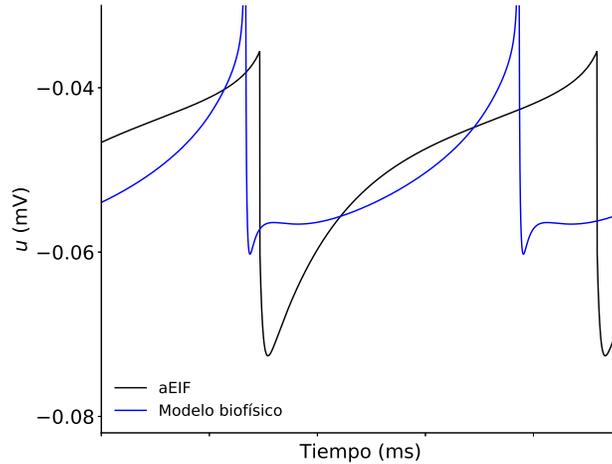


**Figura 2.7:** La figura **A** muestra las curvas correspondientes a las relaciones entre las frecuencias de picos y las corrientes aplicadas ( $F - I$ ). Como se observa en el ajuste inicial que se realizó, este no tiene buena precisión. Aplicando una corriente inhibitoria se mejora el ajuste, pero solo en una pequeña región. En **B** se representa el error cuadrático medio para diferentes valores  $\tau_w$  y  $b$ .

	Valores estimados	Desviación estándar	Udad de medida
$C$	2.924	0.297	pF
$g_L$	0.840	0.001 35	nS
$\Delta_T$	4.496	0.015	mV
$\vartheta_T$	-35.561	0.000 156	mV
$a$	-0.704	0.135	nS
$u_r$	-60.213	0.214	mV
$b$	26.247	0.435	pA
$\tau_w$	4.895	0.719	ms

**Tabla 2.1:** Parámetros obtenidos en el procedimiento de ajuste.

la dinámica de adaptación (Ecuación (2.7)), extraemos valores de  $b$  para cada rampa de corriente (Figura 2.6 **A**). Hallando la media de cada variable aleatoria y luego la media de esos valores, obtenemos la estimación del parámetro. Para estimar la constante de tiempo  $\tau_w$ , ajustamos la función de  $w$  dada por la Ecuación (2.7) a los valores obtenidos con la Ecuación (2.18) minimizando el error cuadrático medio a través de una evolución diferencial. Podemos observar que el resultado de esta estimación es bastante bueno para valores pequeños de  $w$  (Figura 2.6 **B**).



**Figura 2.8:** Se muestra el potencial de membrana del modelo aEIF utilizando los parámetros estimados y el potencial del modelo biofísico detallado.

## 2.4. Comparación con modelo biofísico

Una vez obtenidas todas las estimaciones de los parámetros del modelo aEIF para las células granulares cerebelosas mostramos que tan bien se ajusta a los datos realistas que produce el modelo biofísico. Para comprobar el procedimiento de ajuste utilizamos la curva  $F - I$  que representa la frecuencia de picos contra la corriente aplicada. En la Figura 2.7 A observamos el comportamiento del modelo de estas curvas para los datos reales (línea negra), y para los datos que devuelve el modelo con nuestras estimaciones de parámetros. Podemos observar que se produce un mal ajuste con el primer conjunto de parámetros estimados (línea naranja discontinua), y podemos destacar dos diferencias principales. Primero que la curva del modelo biofísico presenta un umbral, lo que significa que existe un valor  $I_\theta$  para la corriente aplicada tal que solo para valores  $I_{app} \geq I_\theta$  la frecuencia de pico es mayor que cero. Segundo que la curva se observa claramente que no es lineal, y  $I_{app} \geq I_\theta$  se acerca a la linealidad, pero para  $I_{app} \gg I_\theta$  se aleja de esta linealidad. Veremos a continuación cómo resolver la primera falta de coincidencia, porque la segunda, en cambio, se deriva de la complejidad interna del modelo biofísico detallado, y no puede resolverse fácilmente mediante el modelo simple aEIF, principalmente porque no podemos considerar una aproximación de adaptación mediante una ecuación lineal ni múltiples escalas de tiempo para la adaptación. Además no podemos tener en cuenta una ambigüedad no resuelta sobre cómo establecer el valor de  $w$  justo después del reinicio, que es derivada del hecho de que lo estamos estimando mirando cualitativamente el reinicio de  $u$  (pero este reinicio puede no coincidir con el reinicio real de los canales iónicos que subyacen al mecanismo de adaptación).

Enfocándonos primero en el fenómeno del umbral, al realizar nuestra estimación de ajuste, asumimos solo una corriente de pérdida particular, es decir,  $I_L = g_L(E_L - u)$ , en la práctica, sin embargo, también debemos tener en cuenta una contribución adicional a la pérdida debido a una inhibición tónica provocada por la célula de Golgi sobre la célula granular, la cual se denota por

$I_{inh} = g_{ing}(E_{inh} - u)$ , con  $E_{inh} \in [-75, -70]$  mV y considerando el valor  $g_{inh} = 0.2$  nS resolvemos el fenómeno del umbral (Figura 2.7 A).

Como prueba de ajuste, finalmente recurrimos a una exploración por fuerza bruta del plano de los parámetros  $b$  y  $\tau_w$  (Figura 2.7 B), representando en este el error cuadrático medio de la curva  $F - I$  estimada con respecto a la obtenida por el modelo biofísico detallado e intentando reproducir un mejor ajuste. Luego comparamos nuestro procedimiento de ajuste con todos los valores de la Tabla 2.1 para simular un ejemplo de potencial de membrana con una corriente inyectada constante en nuestro modelo aEIF de la célula granular (Figura 2.8). Como podemos observar, somos capaces de reproducir las frecuencias de picos, pero encontramos diferencias significativas en la dinámica subumbral, debido a no linealidades adicionales que existen en el modelo biofísico detallado, que provocan dinámicas de adaptación más complejas que no se pueden describir con una sola corriente de adaptación del modelo.

# Conclusiones

En esta investigación vimos un modelo biofísico que caracteriza la dinámica de las células granulares cerebelosas, que no es más que un sistema de ecuaciones diferenciales caracterizado por fuertes no linealidades que producen oscilaciones. Este modelo es muy complejo y necesita un alto coste computacional cuando es simulado. Por esta razón la motivación de este estudio fue la posibilidad de explorar nuevos métodos para simular el comportamiento de las células granulares del cerebelo utilizando modelos formales, en particular del tipo adaptativo exponencial de integración y disparo. Este modelo se constituye de una primera ecuación que describe la dinámica del potencial de membrana e incluye un término de activación con una dependencia de voltaje exponencial y una segunda ecuación que describe la adaptación. Como se ha documentado en la bibliografía, este modelo puede ser utilizado por otras células en el cerebro [7, 8]. El progreso de este trabajo fue construir las bases para el proceso de estimación de los múltiples parámetros que presenta el modelo formal con el fin de reproducir eficientemente la calidad de la dinámica del modelo biofísico de las células granulares.

En este sentido nuestro procedimiento abarca una serie de pasos consecutivos. El primero consiste en la aplicación del método de la curva dinámica para estimar la capacidad de membrana de los datos del modelo. Este método posee una importancia adicional pues nos permite estudiar la curva final de frecuencia y corriente. Luego vimos el comportamiento por debajo del umbral de picos y por último los parámetros que influyen en la adaptación del modelo.

Nuestro procedimiento de ajuste no es perfecto y aún varios aspectos del modelo biofísico no lineal de la célula granular cerebelosa no pueden ser capturados por el modelo aEIF simple. En particular, hay una no linealidad fuerte para la despolarización subumbral intermedia que causa la presencia de más de una escala temporal en la dinámica de adaptación de la célula. Por el contrario, en nuestro caso consideramos el modelo simple de adaptación que solo presenta una escala temporal y por tanto, no podemos reproducir completamente toda esta complejidad. Por otro lado, podemos rescatar las bajas frecuencias y el umbral de la curva biofísica F-I, si complementamos la ecuación original de aEIF para el potencial de membrana con una corriente inhibitoria tónica adicional.

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron presentados en el Congreso de Anual de Neurociencia Computacional [17]. Como trabajo futuro se plantea con vista a mejorar este procedimiento, considerar una generalización del modelo aEIF en dirección a un modelo más complejo, que puede ser del mismo tipo, pero con más corrientes de adaptación.

# Bibliografía

- [1] Gerstner Wulfram, Kistler Werner, Naud Richard , Paninski Liam. *Neuronal Dynamics From Single Neurons to Networks and Models of Cognition*. Cambridge University Press, Cambridge, 2014.
- [2] Fourcaud-Trocme Nicolas, Hansel David, van Vreeswijk Carl, y Brunel Nicolas. (2003). How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. *J Neuroscience*, 23: 11628-11640.
- [3] Izhikevich Eugene M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans Neural Networks*, 14: 1569-1572.
- [4] Richardson Michael J., Brunel Nicolas, y Hakim V. (2003). From subthreshold to firing-rate resonance. *J Neurophysiol*, 89: 2538-2554.
- [5] Izhikevich Eugene M., Kistler Werner M., Naud Richard , Paninski Liam. *Dynamical Systems in Neuroscience. The Geometry of Excitability and Bursting*. Computational Neuroscience. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2006.
- [6] Latham Peter E., Richmond BJ, Nelson PG, and Nirenberg Sheila. (2000). Intrinsic dynamics in neuronal networks. I. Theory. *J Neurophysiol*, 83: 808-827.
- [7] Badel Laurent, Lefort Sandrine, Brette Romain, Petersen Carl, Gerstner Wulfram, y Richardson Magnus. (2007). Dynamic I-V Curves Are Reliable Predictors of Naturalistic Pyramidal-Neuron Voltage Traces. *J Neurophysiol*, 99, p. 656-666.
- [8] Brette Romain, y Gerstner Wulfram. (2005). Adaptive Exponential Integrate-and-Fire Model as an Effective Description of Neuronal Activity. *J Neurophysiol*, 94, p. 3637-3642.
- [9] Naud Richard, Marcille Nicolas, Clopath Claudia, y Gerstner Wulfram. (2008). Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model. *Biological Cybernetics*, 99, p. 335-347.
- [10] D'Angelo Egidio, Nieuwenhuis Thierry, Maffei Arianna, Armano Simona, Rossi Paola, Taglietti Vanni, Fontana Andrea, Naldi Giovanni. (2001). Theta-Frequency Bursting and Resonance in Cerebellar Granule Cells: Experimental Evidence and Modeling of a Slow  $K^+$ . *J Neuroscience*, 21(3): 759-770.

- [11] Hodgkin Alan y Huxley Andrew. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117, p. 500-544.
- [12] Perko Lawrence (2007) *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer-Verlag, New York, U.S.A.
- [13] Strogatz Steven Henry (2007) *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. Addison Wesley, U.S.A.
- [14] Touboul Jonathan, y Brette Romain. (2008). Dynamics and bifurcations of the adaptive exponential integrate-and-fire model *Biological Cybernetics*, 99, p. 319-334.
- [15] Stimberg, M., Goodman, D. F., Brette, R., De Pittà, M. (2019). Modeling neuron–glia interactions with the brian 2 simulator. In Computational glioscience (pp. 471-505). Springer, Cham.
- [16] Gardiner, Crispin (2009). *Stochastic Methods. A Handbook for the Natural and Social Sciences*. 4th edition, Springer.
- [17] De Pitta, M., Ornella Rodríguez, J.A., Sustacha, J., Bonifazi, G., Nieto Reyes, A., Kanner, S., Goldin, M., Barzilai, A., Bonifazi, P. (July 2020). Using Adaptive Exponential Integrate-and-Fire neurons to harness general principles of patho-topology of cerebellar networks. *29th Annual Computational Neuroscience Meeting CNS\*2020*, Online.
- [18] Acuña Fernandez E. *Análisis de regresión*. Departamento de Matemática, Universidad de Puerto Rico, 2011.
- [19] Badel Laurent, Lefort Sandrine, Berger Thomas, Petersen Carl, Gerstner Wulfram, y Richardson Magnus. (2008). Extracting non-linear integrate-and-fire models from experimental data using dynamic I–V curves. *Biological Cybernetics*, 99, p. 361-370.
- [20] Grasselli Giorgio, He Qionger, Wan Vivian, Adelman John, Ohtsuki Gen, y Hansel Christian. (2016). Activity-Dependent Plasticity of Spike Pauses in Cerebellar Purkinje Cells *Cell Reports*, 14, p. 2546-2553.
- [21] Touboul Jonathan, y Brette Romain. (2008). Dynamics and bifurcations of the adaptive exponential integrate-and-fire model *Biological Cybernetics*, 99, p. 319-334.