

Huber-Braun Equations for the Cold Receptor Model of a Physiological Neuron.

Resume from the notes of Hans Braun.

Propuesta de introducción a la investigación
al candidato Raúl Hermida

Eleonora Catsigeras

Instituto de Matemática y Estadística
“Prof. Ing. Rafael Laguardia”
(IMERL)
Facultad de Ingeniería
Universidad de la República

2009

Huber-Braun Equations for the Cold Receptor Model of a Physiological Neuron.

Eleonora Catsigeras. Resume from the notes of Hans Braun, communicated on August 2008. *

December 7th., 2009

Abstract

Transcribo el sistema de ecuaciones diferenciales de Braun-Huber y explico en forma imprecisa su fundamentación como modelo matemático de la fisiología de cierto tipo de neurona. Me baso en los resultados experimentales comunicados por Braun, sobre la fisiología del tipo de neurona que modela el sistema, y en el comportamiento de las soluciones del sistema, estudiado hasta el presente, solo mediante experimentación física y análisis numérico computacional.

IDEA GENERAL.

Las variables de estado $x_1, x_2, \dots, x_n$ son una cantidad n finita de funciones reales del tiempo t , continuas y diferenciables: $x_i(t) \in \mathbb{R} \quad \forall t \in \mathbb{R}^+$. Son ellas las que describen el punto $(x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$ en el espacio de fases, que se mueve con el tiempo t , como solución de un sistema de ecuaciones diferenciales determinista y autónomo de primer orden $\vec{x} = F(\vec{x})$. El estado inicial $(x_1(0), x_2(0), \dots, x_n(0))$ determina una única órbita $\{\vec{x}(t)\}_{t \geq 0}$

Por razones de fidelidad al modelo, uso la misma notación que Braun-Huber, aunque matemáticamente no es la más adecuada. En esta notación, los autores utilizan letras similares para las variables de estado, que para algunas constantes fijas que aparecen en el sistema de ecuaciones diferenciales y que no son parámetros (no interesa cambiar esas constantes). Además usan letras similares también para otras constantes, llamadas parámetros, que son fijas al resolver cada sistema de ecuaciones diferenciales, pero que no son fijas después de resolverlo. Interesa estudiar, para cada valor fijo de los parámetros, el sistema de ecuaciones diferenciales y sus soluciones, y luego mover los parámetros y estudiar cómo cambian las soluciones del sistema en función de los parámetros.

El sistema parece de muchas variables de estado y de muchas ecuaciones que las relacionan, pero no es un sistema de dimensión grande. En efecto, hay algunas ecuaciones que no son diferenciales: son simplemente algunas variables escritas como funciones (no diferenciales) de las otras. Por lo tanto puede reducirse a un sistema con menos variables de estado y con menos ecuaciones diferenciales.

Entre las variables de estado, que son función del tiempo, y responden como solución a un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales de primer orden, está $V(t)$, que es el *potencial de membrana de la neurona*. Es en esta variable $V(t)$ en la que se observa la órbita periódica, que es un ciclo límite estable Lyapounov, para la mayoría de los valores de los parámetros. La órbita

*Instituto de Matemática y Estadística Rafael Laguardia (IMERL), Fac. Ingeniería, Universidad de la República, Uruguay. E-mail: eleonora@fing.edu.uy Herrera y Reissig 565. Montevideo. Uruguay.

es periódica en el espacio finito dimensional, en todas sus variables de estado, pero la variable de observación es $V(t)$.

Esa órbita periódica es un atractor de Lyapounov, pero no globalmente. No interesa la globalidad de su cuenca de atracción, ya que los estados iniciales no se apartan demasiado del ciclo límite, y para la mayoría de los valores de los parámetros, la cuenca de atracción del ciclo límite es suficientemente amplia en relación con los apartamientos de este ciclo producidos por ruido, por ejemplo.

En el potencial $V(t)$ se miden los Inter-Spike Intervals (ISI): es el intervalo de tiempo entre dos pasajes consecutivos del potencial por un nivel, llamado de "threshold", a partir del cual $V(t)$ muestra un pulso rápido que llega a valores muy grandes. Puede haber más de un spike en cada período: la suma de los interspike intervals más o menos regulares o irregulares dentro del período del ciclo límite, es igual al período.

Se analizan las bifurcaciones, al mover los parámetros de a uno, en un diagrama en el que en el eje horizontal de las abscisas se pone el parámetro (uno solo, los demás constantes), y en vertical, en las ordenadas donde va el tiempo, con abscisa constante igual a ese valor del parámetro, se plotea un punto por cada interspike interval que aparezca en el período del ciclo límite.

Se puede pensar que si no estuvieran las otras variables diferentes de $V(t)$, o si las otras variables fueran constantes en función del tiempo, entonces $V(t)$ actuaría como la carga de un condensador, tendiendo a una posición de equilibrio. La idea es que antes de que $V(t)$ llegue a su posición de equilibrio, llega al nivel de threshold, que es cuando las demás ecuaciones diferenciales hacen que las otras variables de estado, que se mantuvieron más o menos constantes e inertes hasta ese momento, entren a jugar en la ecuación diferencial de $V(t)$ y le produzcan un cambio más o menos brusco, (pero no instantáneo), como si fuera la carga y descarga rápida del condensador.

LAS VARIABLES DE ESTADO.

Las variables de estado, cuya función del tiempo es solución del sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden, son las siguientes once:

$$V, I_d, I_r, I_{sd}, I_{sr}, a_d, a_r, a_{sd}, a_{sr}, a_{r\infty}, a_{sd\infty}$$

Dependen del tiempo respondiendo al sistema de ecuaciones diferenciales que está en la sección final.

Las variables de estado, una a una, reciben los siguientes nombres y tienen los siguientes efectos fisiológicos en el comportamiento electrónico de la neurona:

- V es el potencial de membrana de la neurona, como fue explicado en la sección anterior.
- I_d corriente de des-ionización rápida por unidad de superficie de la membrana. En principio esta variable no interesa como variable de observación del estado del sistema. Solo interesa para actuar en el sistema de ecuaciones diferenciales, de manera de inducir un cambio rápido de velocidad a $V(t)$.
- I_r corriente de re-ionización rápida por unidad de superficie de la membrana. Idem. comentario que para I_d , excepto que el cambio de velocidad que produce en $V(t)$ es de signo contrario que el que produce I_d .
- I_{sd} corriente de des-ionización lenta (la s es de slow) por unidad de superficie de la membrana. Idem comentario que para I_d , salvo que produce un cambio lento de velocidad de $V(t)$
- I_{sr} corriente de re-ionización lenta (la s es de slow) por unidad de superficie de la membrana. Idem comentario que para I_{sd} , produce un cambio lento de velocidad de $V(t)$ de signo contrario que

el que produce I_{sd} . Ambas variables de corriente lenta I_{sd} e I_{sr} se llaman corrientes para actividad de la oscilación: son ellas las que producen que exista un ciclo límite. En cambio las corrientes I_r e I_s producen una rápida desestabilización y restabilización en el potencial de membrana $V(t)$, de manera que aparezcan los Spikes (pulsos rápidos, dentro del ciclo periódico).

- a_d, a_r, a_{sd}, a_{sr} , llamadas *variables de activación* también dependen del tiempo respondiendo a ecuaciones diferenciales del sistema. Son variables auxiliares adimensionadas, que relacionan las variaciones de las corrientes de des-ionización y re-ionización rápidas y lentas, con el potencial instantáneo $V(t)$ de la membrana, activando en mayor o menor grado la realimentación en el circuito.

- $a_{r\infty}, a_{sd\infty}$ son también auxiliares y adimensionadas, llamadas variables de activación asintótica. Dependen del tiempo también, y son los valores asintóticos de activación de la realimentación, si la propia realimentación no dependiera de la salida $V(t)$ del sistema.

LOS PARÁMETROS.

Son solo dos:

$$T, I_{ext}$$

- T es la temperatura, variando entre 0 y 37 grados Celsius. En función de ella, y solo por comodidad porque las conductancias eléctricas de la membrana dependen exponencialmente de la temperatura, se definen los siguientes parámetros re-escalados y adimensionales ρ y ϕ , que alteran proporcionalmente las constantes de tiempo de las ecuaciones diferenciales.

$$\rho = 1.3^{(T-T_0)/10^\circ}, \quad \phi = 3.0^{(T-T_0)/10^\circ} \quad \text{donde } T_0 = 25^\circ$$

y $^\circ$ denota grados Celsius.

- I_{ext} es llamada corriente exterior de ionización por unidad de superficie de la membrana, y es constante al resolver el sistema de ecuaciones diferenciales. Su rango es entre -0,1 y 1,4 $\mu A/cm^2$.

Por razones fisiológicas, interesa hacer el diagrama de bifurcaciones de los Inter-Spike Interval con corriente exterior de ionización I_{ext} constantemente nula, y la temperatura T variando entre 0 y 36 grados Celsius. (Por eso este tipo de neurona se llama modelo de receptor frío).

LAS CONSTANTES NO PARAMÉTRICAS.

Son las siguientes, para las que transcribo los nombres que se usan en fisiología neuronal para cada constante:

- Potenciales de equilibrio, en milivoltios:

$$V_{sd} = V_d = 50, \quad V_{sr} = V_r = -90, \quad V_1 = -60$$

- Conductancias iónicas por unidad de superficie de la membrana, en milisiemens por centímetro cuadrado:

$$g = 0.1, \quad g_d = 1.5, \quad g_r = 2.0, \quad g_{sd} = 0.25, \quad g_{sr} = 0.4$$

- Capacidad de membrana neuronal por unidad de superficie:

$$C = 1 \text{ microfaradio por cm}^2$$

- Constantes de tiempo de activación, en milisegundos:

$$\tau_r = 2, \quad \tau_{sd} = 10, \quad \tau_{sr} = 20$$

- Pendiente (slope) de las variables adimensionadas de activación de la realimentación, en función del potencial $V(t)$ de salida:

$$s_d = s_r = 0.25 \text{ por milivoltio, y } s_{sd} = 0.09 \text{ por milivoltio.}$$

- Potenciales de activación medios, en milivoltios: $V_{0d} = V_{0r} = -25$, $V_{0ds} = -40$.
- Constante de acoplamiento para las corrientes superficiales de ionización lenta:

$$\eta = 0.012 / (\mu A / cm^2)$$

- Constante de relajación para la corriente superficial de re-ionización lenta (adimensionada):

$$k = 0.17$$

EL SISTEMA DE ECUACIONES.

Las once variables de estado están relacionadas entre sí por las siguientes once ecuaciones (no todas son ecuaciones diferenciales). La primera de las ecuaciones es la principal, llamada ecuación de membrana. Las cinco ecuaciones siguientes son llamadas ecuaciones de realimentación rápida por corrientes de ionización, o ecuaciones de potenciales de acción. Las cinco últimas son llamadas ecuaciones de realimentación lenta por corrientes de ionización para la actividad oscilatoria. Observar en las secciones anteriores, cuáles son variables en función del tiempo, y cuáles son constantes, en la notación siguiente del sistema de once ecuaciones. La letra t denota el tiempo, y el símbolo $d(\cdot)/dt$ denota derivada respecto de t

$$C \frac{dV(t)}{dt} = -g (V - V_1) - I_d - I_r - I_{sd} - I_{sr} + I_{ext}$$

$$I_d = \rho g_d a_d (V - V_d), \quad a_d = \frac{1}{1 + e^{-s_d(V - V_{0d})}}$$

$$I_r = \rho g_r a_r (V - V_r), \quad \frac{da_r}{dt} = \phi \frac{a_{r\infty} - a_r}{\tau_r}, \quad a_{r\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_r(V - V_{0r})}}$$

$$I_{sd} = \rho g_{sd} a_{sd} (V - V_{sd}), \quad \frac{da_{sd}}{dt} = \phi \frac{a_{sd\infty} - a_{sd}}{\tau_{sd}}, \quad a_{sd\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_{sd}(V - V_{0sd})}}$$

$$I_{sr} = \rho g_{sr} a_{sr} (V - V_{sr}), \quad \frac{da_{sr}}{dt} = \phi \frac{-\eta I_{sd} - k a_{sr}}{\tau_{sr}}$$

References

- [BH1998] Braun H.A., Huber M.T., Dewald M., Schäfer K., Voigt K.: *Computer simulations of neuronal signal transduction: the role of nonlinear dynamics and noise.* International Journal of Bifurcation and Chaos **8** 1998.pp. 881-889
- [BH2000] Braun H.A., Huber M.T., Anthes N., Voigt K., Neiman A., Pei X., Moss F.: *Interactions between slow and fast conductances in the Huber/Braun model of cold receptor discharges.* Neurocomputing **32-33** 2000.pp. 51-59
- [BH2001] Braun H.A., Huber M.T., Anthes N., Voigt K., Neiman A., Pei X., Moss F.: *Noise-induced impulse pattern modifications at different dynamical period-one situations in a computer model of temperature encoding.* Neurocomputing **32-33** 2000.pp. 51-59
- [L2004] Lindner, B.: *Interspike interval statistics of neurons driven by colored noise.* Physical Review E **69** 2004.-22901