

Tema 4: Redes de Neuronas

11 de marzo de 2024

1. Concepto de red neuronal

Una red neuronal es una red descrita mediante un grafo donde los nodos representan neuronas y las uniones representan sinapsis. En una red neuronal no solo es importante el grafo subyacente si no también la dinámica asociada a los nodos y a las sinapsis. Tanto nodos como uniones en un red neuronal vienen caracterizados por una variable que puede ser binaria (por ejemplo el estado de actividad de una neurona, disparando o no disparando potenciales de acción) $s_i = 0, 1$ (código 0,1) o $s_i = -1, 1$ (código -1,1) o continua (por ejemplo el potencial de membrana de una neurona V_i).

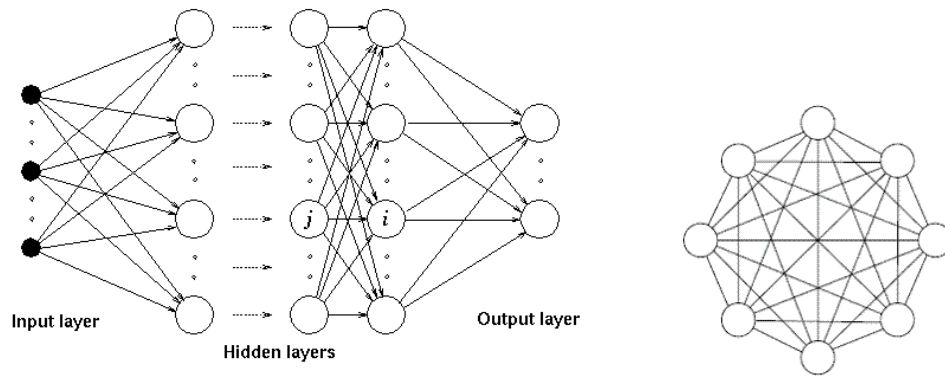


Figura 1: Izquierda, red neuronal multicapa con flujo de información hacia delante (feed-forward). Derecha red neuronal recurrente, en este caso correspondiente a una red tipo Hopfield totalmente conectada que viene representada por un grafo completo.

Matemáticamente, las redes neuronales originalmente se plantean como algoritmos matemáticos que tratan de imitar los cálculos complejos que tienen lugar en el cerebro debido a la existencia de un número muy elevado de unidades básicas de cálculo y procesamiento de la información, como son las neuronas, que está interconectadas entre sí mediante sinapsis. Por lo tanto, una red neuronal

no solo establece como se relacionan las neuronas entre sí para realizar de forma colectiva un determinado cálculo, si no también cómo las propias neuronas procesan la información que reciben de otras neuronas en la red.

Aunque la motivación original para la construcción de una red neuronal es la imitación del comportamiento de los medios neuronales reales, las redes neuronales son estructuras matemáticas más generales que hoy en día se utilizan para diferentes propósitos sobre todo en inteligencia artificial, en el diseño de sistemas expertos para resolver una determinada tarea como reconocimiento de imágenes o patrones, para clasificación, para determinación y predicción de series temporales (de utilidad por ejemplo en la bolsa) etc. Hoy en día, el estudio de las redes neuronales abarca sobre todo dos campos claramente diferenciados, las llamadas redes neuronales biológicas y las redes neuronales artificiales. En este capítulo nos vamos a centrar sobre todo en las redes neuronales biológicas, aunque los modelos más sencillos (por ejemplo los modelos de redes binarias) son ampliamente utilizados también como paradigmas de redes neuronales artificiales utilizados para otros propósitos.

2. Modelos de actividad neuronal

2.1. Modelo de red neuronal de McCulloch y Pitts

El primer modelo de red neuronal fue propuesto por Pitts y McCulloch en 1943. Consistía en una red con dos capas de neuronas conectadas, con la primera capa constituida por N nodos o **neuronas formales** (neuronas presinápticas) y la segunda capa con un sólo nodo o neurona formal (neurona postsináptica). Una “neurona formal” es una puerta lógica con dos posibles estados internos – representados por una variable s_i – activo o apagado siendo $s_i = 1$ (activo) y $s_i = 0$ (apagado).

La neurona postsináptica recibe unas pocas entradas que son las salidas de las otras neuronas. Estas entradas se suman en la forma $h_i = \sum_{j=1}^N w_{ij}s_j$, y el estado de la neurona se determina por comparación con cierto umbral θ_i :

$$s_i = \begin{cases} 1 & h_i > \theta_i \\ 0 & h_i < \theta_i \end{cases} \quad (1)$$

El campo h_i se denomina campo local y los **pesos** w_{ij} son números reales (representan el estado de las sinapsis y suelen tomar valores fijos). En general se puede poner que $s_i = f(h_i - \theta_i)$ (con $f(x)$ una función de activación) siendo el caso representado en la ecuación (1) $f(x) = \Theta(x)$

Se puede demostrar que todas las operaciones lógicas (NOT, AND, OR, XOR) se pueden conseguir con este tipo de neuronas formales, eligiendo los pesos y umbrales convenientemente.

Ejercicio: *Elaborar las puertas lógicas anteriores mediante una red neuronal de tipo McCulloch-Pitts eligiendo convenientemente los valores de los pesos w_{ij} y de los umbrales θ_i .*

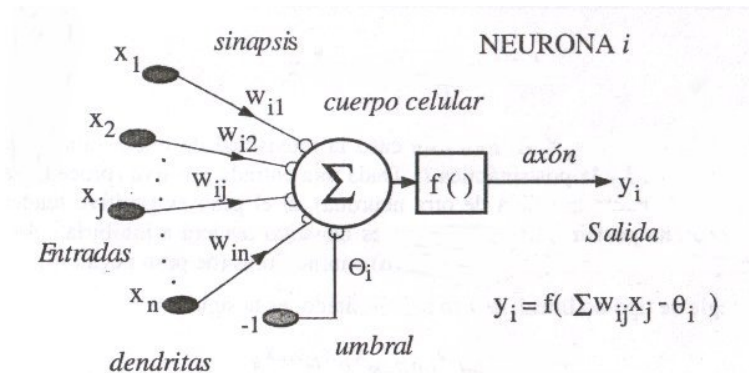


Figura 2: Ejemplo de red neuronal de McCulloch-Pitts.

Como veremos más adelante se puede construir un modelo de red neuronal atrayente, la llamada red de Hopfield que es un modelo mecánico-estadístico de red neuronal, basándonos en el modelo de McCulloch-Pitts. El modelo de Hopfield, entre otras, tiene la propiedad de almacenar memorias y recordarlas mediante el llamado proceso de memoria asociativa. Con este término se denota la capacidad que tiene la red de neuronas de recuperar la información correspondiente a un determinado número de patrones, que previamente ha almacenado, a partir del conocimiento parcial o imperfecto de dicha información, sin conocer la localización precisa donde ha sido almacenada.

2.2. Modelos de Hodgkin-Huxley

Las neuronas son las unidades básicas de procesamiento de información en el cerebro, que se constituye en una red intrincada compleja de las misma (ver por ejemplo figura 3). Las neuronas están conectadas entre sí a través de una estructuras denominadas sinapsis. Existe una gran variedad de tipos de neuronas y sinapsis tanto en forma como en función como veremos. Pero una neurona típica tiene tres partes claramente diferenciadas como son el cuerpo celular o **soma** donde se genera la señal eléctrica o potencial de acción, **las dendritas** que constituyen el árbol dendrítico que recoge las entradas de otras neuronas (las presinápticas) y **el axón** que transmite la señal eléctrica generada en el soma a otras neuronas a través de las sinapsis (ver figura 3). Aunque las neuronas reales presentan un comportamiento extremadamente complejo y rico, a la hora de construir redes de estas neuronas, debemos modelar la actividad neuronal con modelos sencillos que hagan sencillo el tratamiento analítico y computacional de estas redes. Sin embargo para poder hacer esto debemos primero intentar comprender como se genera y propagan las señales eléctricas en las neuronas desde un punto de vista biológico. En definitiva demos hacer modelos realistas de actividad neuronal usando principios de la biología.

Una descripción más realista y completa de la actividad neuronal se basa en

ajustes analíticos de experimentos de medición de voltaje y corrientes iónicas en la membrana celular (*voltaje and current clamp experiments*). Dado que en general hay muchos tipos y cantidad de corrientes iónicas involucradas, hace que los modelos realistas de neuronas sean extremadamente complejos. El modelo más simple de este tipo es el modelo del *axón gigante del calamar de Hodgkin-Huxley*. Aun en este caso el estudio de redes grandes con estas neuronas es extremadamente complejo. En el otro extremo están los modelos binarios de neuronas (McCulloch-Pitts, Little o Hopfield) que usualmente han sido utilizados para estudiar redes neuronales atrayentes dado que permite hacer estudios detallados del comportamiento de la red aunque eliminan mucha de la complejidad biológica de la neuronas reales.

Entre estos dos extremos existen otras descripciones como veremos, como el caso de los *modelos de integración y disparo* y el *modelo de FitzHugh-Nagumo* que se construyen de forma fenomenológica para reproducir el comportamiento observado en el modelo de Hodgkin-Huxley (HH) y en menor medida en las neuronas reales. Se puede demostrar que partiendo de modelos complejos con un alto nivel de descripción biológica como en los modelos tipo HH usando técnicas de reducción de variables uno puede llegar a modelos binarios como los mencionados anteriormente que mantienen algunas de las propiedades intrínsecas de los modelos HH originales.

2.2.1. Fisiología de los medios neuronales

Empecemos por explicar cómo funciona una neurona desde un punto de vista biológico. Desde un punto de vista funcional las neuronas son células que son capaces de generar señales eléctricas¹ que transmiten a otras partes del cuerpo como determinados órganos y los músculos para realizar una determinada función (por ejemplo mover un miembro) o desde los sentidos al cerebro (reaccionar antes un determinado estímulo externo). Dada la gran variedad de acciones que las neuronas pueden hacer, tradicionalmente se han estudiado de forma más intensiva sus capacidades para generar y transmitir señales eléctricas.

La capacidad de una neurona para generar señales eléctricas se debe a las propiedades de excitabilidad eléctrica de su membrana celular. Ésta se puede considerar como una membrana semipermeable que es selectiva al paso de iones a través de ella. Además la membrana celular separa dos medios acuosos que poseen diferentes concentraciones de iones como el Na^+ , K^+ y Cl^- que son los más abundantes. Cuando tenemos dos medios de diferentes concentraciones separados por una membrana permeable pasan iones de un al otro lado hasta que se igualan las concentraciones a los dos lados de la membrana. En el caso de una membrana semipermeable esto nunca se alcanza y en un situación de equilibrio dichas membranas pueden separar disoluciones con diferentes concentraciones

¹Notad que esta propiedad no es exclusiva solo a las neuronas pues también las células cardiacas pueden o los fibroblastos pueden hacerlo. Las neuronas generan actividad eléctrica en la escala del milisegundo, las células cardiacas en la escala del segundo y los fibroblastos por ejemplo en la escala de los minutos. En principio todas las membranas de todas las células son similares y tiene el potencial de ser membranas excitables desde un punto de vista eléctrico.

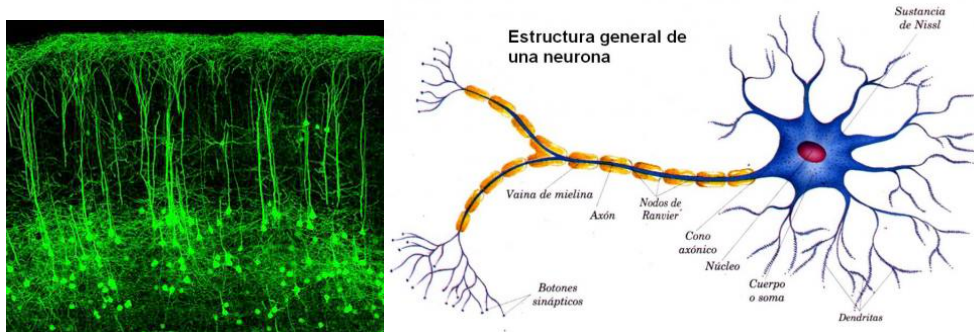


Figura 3: Izquierda, sección de una región del córtex cerebral donde se observan claramente neuronas con sus diferentes formas. Derecha, esquema de la morfología de una neurona típica mostrando las diferentes partes que la constituyen.

de iones. Según la ley de Nernst cuando una membrana semipermeable separa dos medios con diferentes concentraciones de un determinado ión se establece un flujo de los iones de un lado al otro hasta que se establece un equilibrio que viene descrito por una diferencia de potencial debido a la existencia de diferentes concentraciones de ese ión a uno y otro lado de la membrana y que viene dado por la expresión:

$$V_m = \frac{RT}{z_x F} \ln \frac{[X]_o}{[X]_i}$$

Cuando hay más de una especie iónica (como es el caso que nos ocupa) la expresión de dicho potencial de equilibrio viene dado por la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum_x p_x [X]_o}{\sum_x p_x [X]_i} \right)$$

donde p_x son las permeabilidades de cada especie iónica X . Se tienen los siguientes valores $V_{Na} = +55mV$, $V_K = -90mV$ y $V_{Cl} = -65mV$.

Las membranas celulares tienen unos poros o canales iónicos que son selectivos al paso de un determinado ión a través del mismo. Además pueden abrirse o cerrarse al paso de ese ión dependiendo de la diferencia de potencial eléctrica que en ese momento hay a uno y otro lado de la membrana. Esto hace que la situación de equilibrio se puede romper por la apertura de estos canales, lo que provoca el paso de iones en un determinado sentido intentando restablecer el equilibrio para ese ión específico. Pero dado que el equilibrio es diferente para cada especie iónica ello provoca que continuamente se esté rompiendo el equilibrio, y haya flujos de iones diferentes a uno y otro lado de la membrana que provoca la generación del llamado potencial de acción como se ilustra en la figura 5.

Vamos a verlo más en detalle:

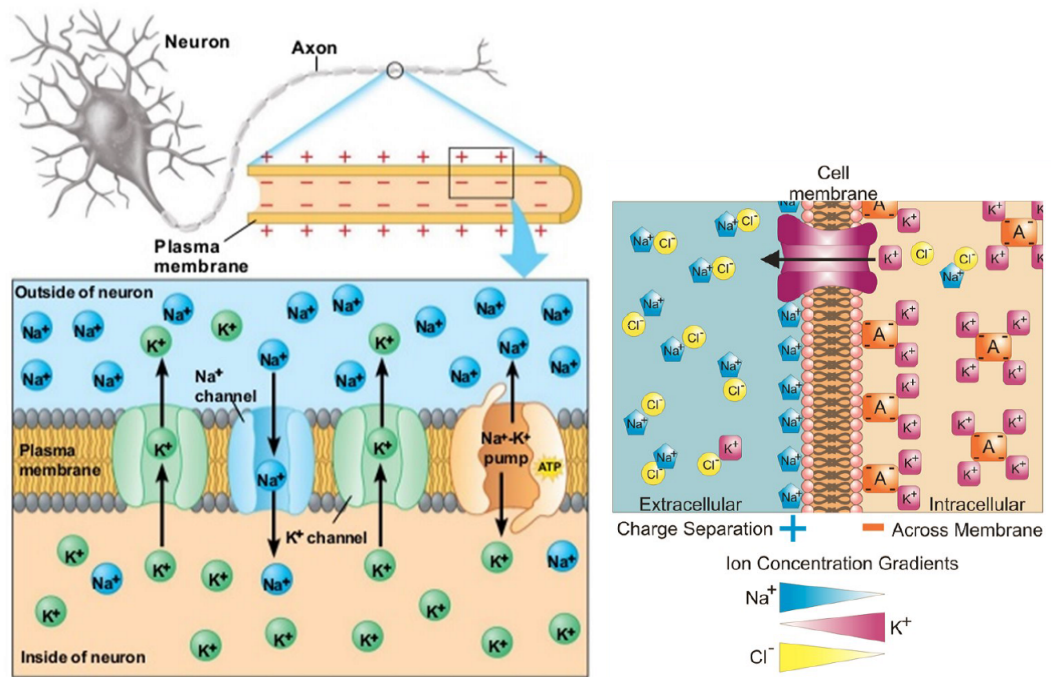


Figura 4: Propiedades eléctricas de las membranas celulares, que muestran cómo una neurona es una unidad excitable. Existe un flujo de iones de uno al otro lado de la membrana dependiendo de la carga que transportan y debido a la existencia de una membrana que es semipermeable de forma que es selectiva al tipo de ion que puede transmitirse en un determinado instante de tiempo y separa dos medios con diferentes concentraciones de los iones en una situación de equilibrio.

- En una situación de equilibrio en una neurona típica el potencial de equilibrio entre el medio intracelular y el extracelular es del orden de $-65mV$.
- A ese potencial los canales de sodio está abiertos pero dado que el potencial de equilibrio para el sodio es $55mV$ se produce un influjo de iones sodio que depolarizan el potencial hasta valores positivos del potencial de membrana, momento en el cual los canales de sodio se inactivan y los de potasio se abren.
- Como el potencial de equilibrio del potasio es $-90mV$ se produce entonces una salida de iones potasio que repolarizan la membrana hacia potencial negativos y dado que el canal de potasio no se inactiva se produce una hiperpolarización de la membrana para valores por debajo de $-65mV$.
- Aquí de nuevo se activan los canales de sodio y se restablecen las concen-

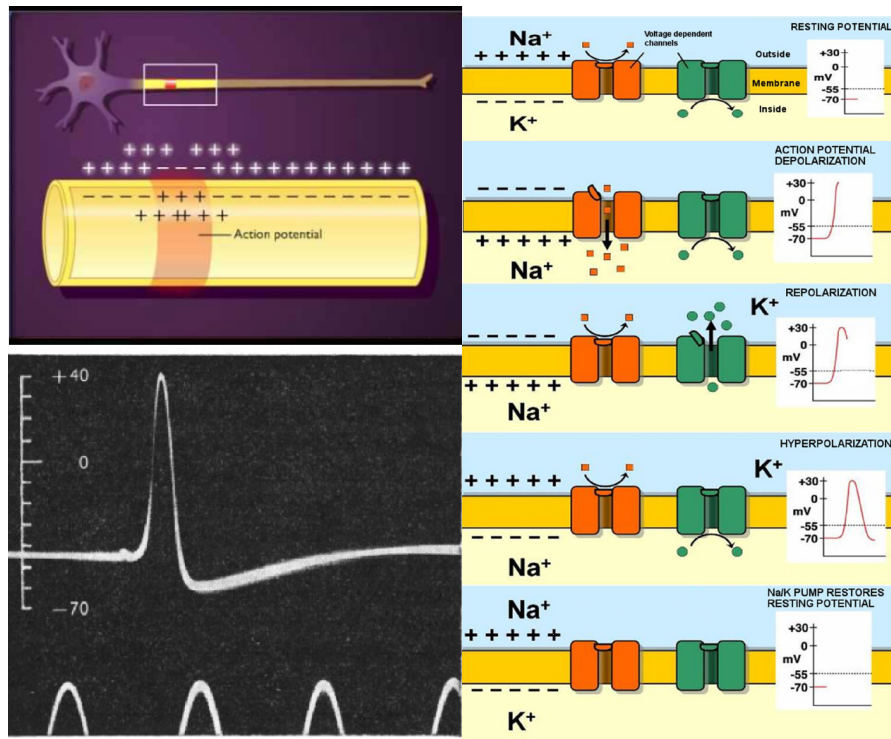


Figura 5: Generación de las señales eléctricas, o potencial de acción, en las neuronas debido a sus propiedades de excitabilidad. La generación de señales eléctricas es un proceso fuera del equilibrio.

traciones originales de las especies iónicas debido a la acción de las bombas de Na/K, restableciéndose de nuevo el potencial de equilibrio entorno a $-65mV$.

- El resultado final es la generación en el tiempo de un pulso eléctrico que se denomina potencial de acción (PA).

2.2.2. Modelo del axón gigante del calamar. Modelo de Hodgkin-Huxley

El modelo de Hodgkin-Huxley es un modelo matemático que permite reproducir con gran exactitud el comportamiento observado en las membranas celulares de las neuronas anteriormente descrito. El modelo viene descrito por el circuito eléctrico representado en la figura 6. En virtud de las leyes de Kirchhoff no puede haber acumulación de cargas (principio de conservación de la carga) en los nodos de ese circuito por lo que se debe cumplir:

$$C \frac{dV}{dt} = -F + I$$

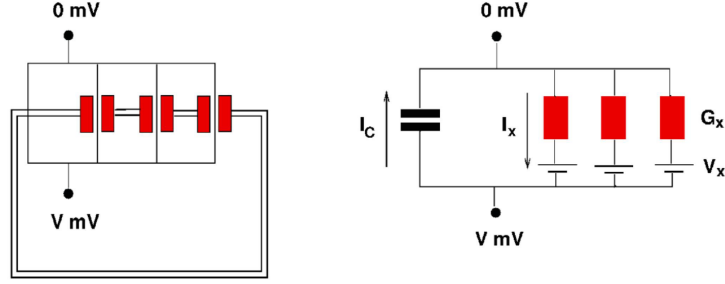


Figura 6: Circuito equivalente de la membrana celular del axón gigante del calamar que permite construir el modelo de Hodgkin-Huxley.

que es la ecuación básica que gobierna la dinámica de cualquier neurona con potencial de membrana V y que no es más que una ecuación de conservación de la carga. Aquí C es la capacidad de la membrana celular ($C = 1\mu F/cm^2$), F representa las corrientes iónicas de la membrana e I es la suma de la corrientes externas y sinápticas entrando en la célula, cada una de ellas por unidad de área de la membrana celular (Si el potencial no es uniforme es necesario incluir un término laplaciano que hace el análisis más complejo). En el modelo HH, el término F proviene de la conducción de iones sodio y potasio a través de canales en la membrana cuya apertura o cierre depende de V . Además se incluyen otras corrientes iónicas mediante un término óhmico difusivo (*leakage*). F es una función de V y tres conductancias dependientes del voltaje, m , h y n

$$F(V; m; h; n) = g_L(V - V_L) + g_K n^4 (V - V_K) + g_{Na} h m^3 (V - V_{Na}) \quad (2)$$

con $g_L = 0,3mS/cm^2$, $g_K = 36mS/cm^2$, $g_{Na} = 120mS/cm^2$, $V_L = -54,402mV$, $V_K = -77mV$ y $V_{Na} = 50mV$. Las variables m , h y n dependen del voltaje y del tiempo y toman valores entre 0 y 1. Se aproximan asintóticamente a $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$ y $n_\infty(V)$ con constantes de tiempo $\tau_m(V)$, $\tau_h(V)$ y $\tau_n(V)$ respectivamente,

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_\infty(V) - m; \quad \tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_\infty(V) - h; \quad \tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (3)$$

con $\tau_m(V)$, $\tau_h(V)$, $\tau_n(V)$, $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$ y $n_\infty(V)$ obtenidas mediante ajuste de datos experimentales. Se tiene:

$$\tau_{(m;h;n)} = \frac{1}{\alpha_{(m;h;n)} + \beta_{(m;h;n)}}; \quad (m_\infty; h_\infty; n_\infty) = \frac{\alpha_{(m;h;n)}}{\alpha_{(m;h;n)} + \beta_{(m;h;n)}} \quad (4)$$

con

$$\begin{aligned}
 \alpha_m &= \frac{0,1(V+40)}{1 - \exp[-0,1(V+40)]} & \alpha_h &= 0,07 \exp[-0,05(V+65)] \\
 \alpha_n &= \frac{0,01(V+55)}{1 - \exp[-0,1(V+55)]} & \beta_m &= 4 \exp[-0,0556(V+65)] \\
 \beta_h &= \frac{1}{1 + \exp[-0,1(V+35)]} & \beta_n &= 0,125 \exp[-0,0125(V+65)]
 \end{aligned} \tag{5}$$

Ejercicio: Simular el modelo de Hodgkin-Huxley y determinar el rango de I en el que aparecen oscilaciones

Las funciones m_∞ , h_∞ y n_∞ junto con las correspondientes constantes de tiempo aparecen representadas en la figura 7 (Notar que $\tau_m \ll \tau_h, \tau_n$ lo cual es importante importante para reducir la dimensionalidad del modelo).

Para $I = 0$, V permanece en el nivel de reposo a $-65mV$. Un pulso $I > 0$ (suficientemente grande y suficientemente largo) produce una depolarización repentina hasta $50mV$ seguido de una hiperpolarización rápida por debajo del nivel de reposo y finalmente una recuperación lenta hasta el nivel de reposo (ver figura 8). El resultado es un potencial de acción (PA). El crecimiento rápido del PA está producido por la variable m que inicia una corriente positiva de sodio. El PA se acaba cuando la variables h y n lentamente se van ajustando a los cambios de V : a potenciales altos h empieza a decrecer, apagando la corriente de sodio, y n empieza a incrementarse iniciando una corriente de potasio que hiperpolariza la célula. El tiempo de recuperación involucra un reajuste de h y n a sus valores de reposo.

Entonces las principales características que debe incluir un modelo de dinámica neuronal son:

1. Un potencial de acción
2. Un periodo refractario después de un PA, en el que la recuperación lenta de las conductancias tiene un fuerte impacto en las propiedades eléctricas de la célula.
3. La habilidad del modelo para integrar capacitativamente los pulsos de corriente.

Los dos últimos requisitos son necesarios para construir modelos que reaccionen de forma apropiada a impulsos sinápticos.

2.3. Modelo de Fitzhugh-Nagumo

El espacio de las fases del modelo de HH tiene dimensión cuatro (V, m, h, n) lo que hace hace muy difícil el visualizar y entender intuitivamente como funciona. La técnica usual es tratar de **reducir la dimensionalidad del modelo**. Vamos a describir aquí un procedimiento particular de reducción de la dimensionalidad.

Primero debemos notar que la escala de tiempo asociada a cambios en m es mucho más corta que la asociada a cambios en h y n . Entonces m alcanzará su

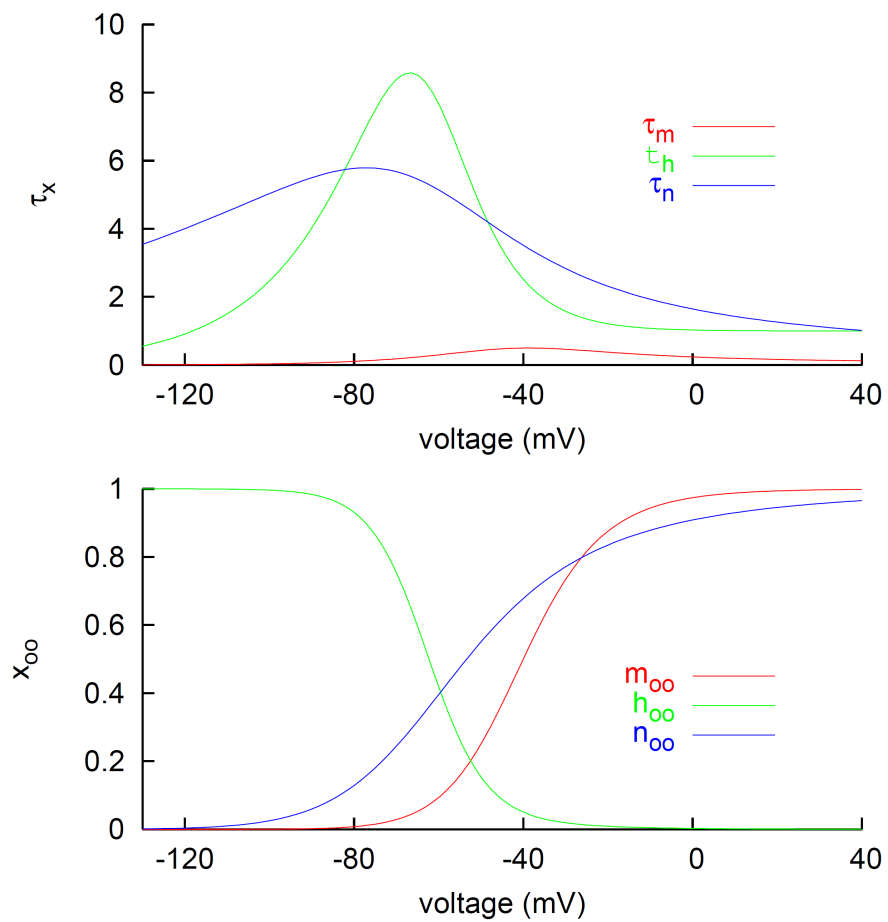


Figura 7: Dependencia con el voltaje de las constantes de tiempo y valores estacionarios de las conductancias activas de las diferentes corrientes iónicas en el modelo de HH.

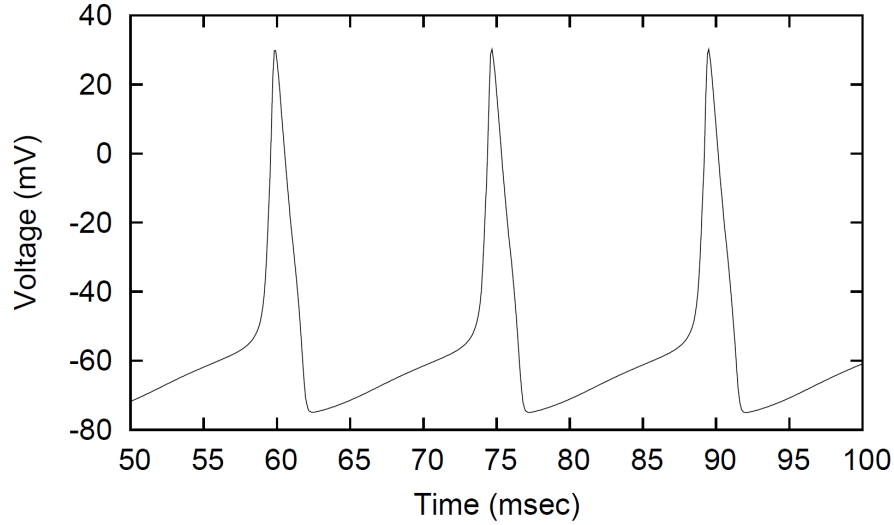


Figura 8: Generación repetitiva de potenciales de acción en el modelo de HH para $I = 10\mu A/cm^2$

valor asintótico más rápidamente que las otras. Si nos restringimos a escalas de tiempo cortas podemos reemplazar m por su valor asintótico.

$$m \approx m_\infty(V)$$

y

$$F(V; m; h; n) \approx F(V; m_\infty(V); h; n) \equiv F$$

Podríamos simplificar aún más si sustituyéramos h y n por sus valores asintóticos pero, si así lo hacemos, **quitamos la posibilidad de generar potenciales de acción** (los potenciales de acción terminarían al mismo tiempo que se iniciarán). En vez de esto consideraremos que **estas variables van retrasadas** y alcanzan su estado estacionario más lentamente. Esto se puede simular introduciendo una variable auxiliar de voltaje U y reemplazando h y n por sus valores asintóticos en el potencial U . La dinámica de U hace retrasarse a V pero se aproxima a ella de forma asintótica:

$$h \approx h_\infty(U) \quad n \approx n_\infty(U)$$

entonces

$$F(V; m; h; n) \approx F(V; m_\infty(V); h_\infty(U); n_\infty(U)) \equiv f(V; U)$$

Puesto que h y n son funciones monótonas el sustituirlas por sus valores asintóticos no es más que hacer un cambio de variables. Sin embargo la aproximación radica en sustituir dos variables (n, h) por una sola (U). En este sentido

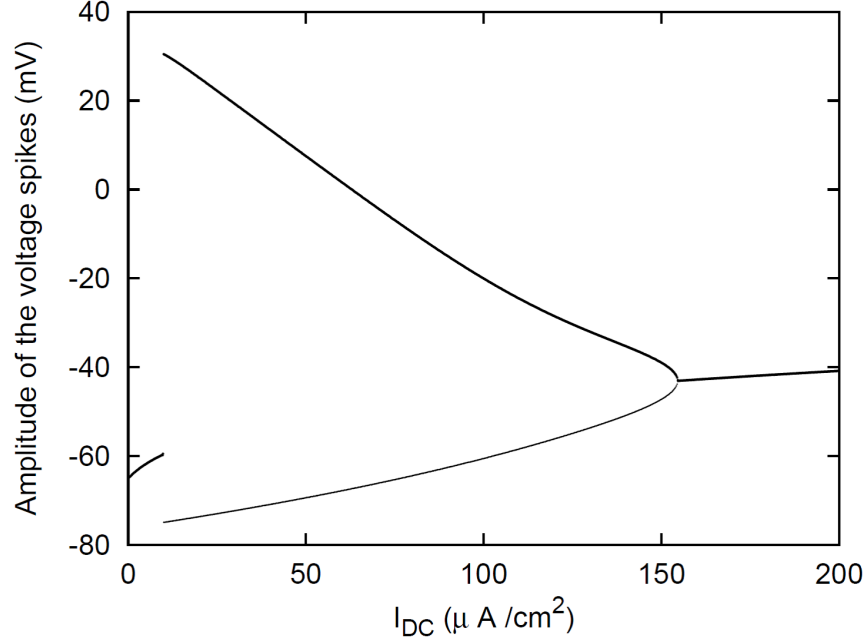


Figura 9: Diagrama de bifurcación del modelo de Hodgkin-Huxley en función de la corriente inyectada I_{DC} .

debemos de elegir U con cuidado para minimizar los efectos de la aproximación. La dependencia temporal de U en f debe incluir la dependencia temporal de h y n en F . Entonces se tiene:

$$\frac{\partial F}{\partial h} \frac{dh(V)}{dt} + \frac{\partial F}{\partial n} \frac{dn(V)}{dt} = \left(\frac{\partial f}{\partial h_\infty} \frac{dh_\infty(U)}{dU} + \frac{\partial f}{\partial n_\infty} \frac{dn_\infty(U)}{dU} \right) \frac{dU}{dt}.$$

y

$$\tau_h \frac{dh}{dt} \approx h_\infty(V) - h_\infty(U) \quad \tau_n(V) \frac{dn}{dt} \approx n_\infty(V) - n_\infty(U)$$

Usando este resultado podemos resolver la dependencia temporal $\frac{dU}{dt}$ en función de V y U dando lugar a una versión bidimensional del modelo de HH:

$$C \frac{dV}{dt} = -f(V; U) + I \tag{6}$$

$$\frac{dU}{dt} = g(V; U)$$

donde

$$g(V; U) = \frac{A}{B}$$

con

$$A = \frac{\partial F}{\partial h} \left(\frac{h_\infty(V) - h_\infty(U)}{\tau_h(V)} \right) + \frac{\partial F}{\partial n} \left(\frac{n_\infty(V) - n_\infty(U)}{\tau_n(V)} \right),$$

y

$$B = \frac{\partial f}{\partial h_\infty} \frac{dh_\infty(U)}{dU} + \frac{\partial f}{\partial n_\infty} \frac{dn_\infty(U)}{dU},$$

donde $\frac{\partial F}{\partial h}$ y $\frac{\partial F}{\partial n}$ están evaluadas en $h = h_\infty(U)$ y $n = n_\infty(U)$. Notad que para $U = V$ se tiene $g(V, U) = 0$.

Simulaciones de este modelo reducido muestran que es una buena aproximación del modelo original.

Ejercicio: Simular el modelo reducido HH.

En la figura 10 mostramos el espacio de las fases (U, V) del modelo reducido, donde las líneas representan las curvas isoclinas, $dV/dt = 0$ y $dU/dt = 0$ para $I = 0$ (panel de la izquierda) y para varios valores positivos de I (derecha). El punto $V = -65$, $U = -65$ es el punto de equilibrio (potencial de reposo). Las flechas indican los flujos de las trayectorias hacia las dos isoclinas.

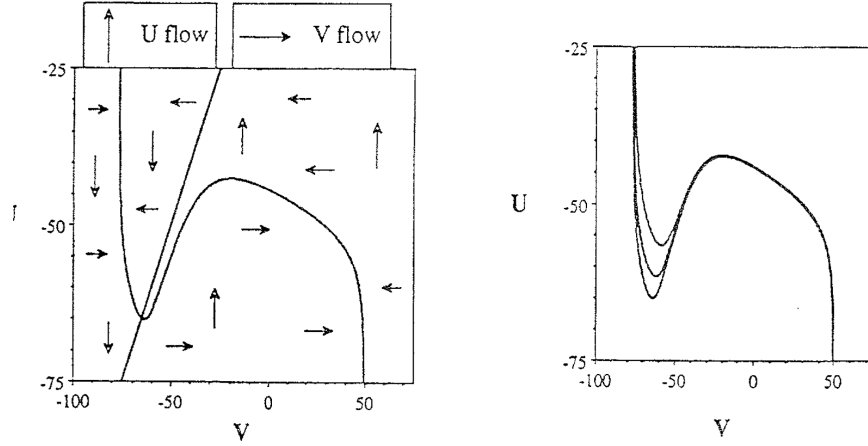


Figura 10: Espacio de las fases del modelo reducido para $I = 0$ (izquierda) y para valores positivos y crecientes de I .

Este modelo es similar al modelo de FitzHugh-Nagumo ² (FN) que también involucra dos ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= V - \frac{V^3}{3} - U + I \\ \frac{dU}{dt} &= \phi(V + a - bU) \end{aligned} \quad (7)$$

²FitzHugh, R. *Biophys. J.* 1, 445 (1961); Nagumo, J.S., Arimoto, S. and Yoshizawa, S. *Proc. IRE* 50, 2061 (1962).

Sin embargo en el modelo FN, $g(V, U)$ es lineal en U y V mientras que $f(V, U)$ es cúbica en V y lineal en U . La forma lineal para g no es una aproximación mala pero la forma para f distorsiona considerablemente la dinámica:

- Por ejemplo, la amplitud de los PA en el modelo de HH y en este modelo reducido, decrece cuando la frecuencia aumenta (como consecuencia del incremento de la corriente inyectada, cf. figura 9) mientras que en el modelo de FN la amplitud es independiente de la frecuencia de disparo.
- Además no existe una relación directa entre los parámetros del FN y los del modelo de HH.

Podemos visualizar el comportamiento del modelo reducido dibujando en el plano $(U - V)$ **las curvas isoclinas** $\frac{dV}{dt} = 0$ y $\frac{dU}{dt} = 0$ y viendo como evolucionan las trayectorias cuando inyectamos un pulso de corriente I . La figura 11 muestra el espacio de las fases para $I = 0$ (trayectoria inferior) y para un valor $I > 0$ (constante) (trayectoria superior) que produce respuesta repetitiva como muestra la aparición de un ciclo límite. El círculo muestra el punto de reposo para $I = 0$ y es estable. **Para un cierto $I > 0$ este punto de intersección de las dos isoclinas cae dentro de la porción de dV/dt que es positiva** y deja de ser estable iniciando entonces un ciclo límite.

Otra forma de visualizar la dinámica del modelo reducido es viendo su respuesta a pulsos de corriente de diferente amplitud y duración (cf. figuras 12 y 13) suponiendo que inicialmente se encuentra en el potencial de reposo ($V = U = -65$). Las figuras muestran la trayectoria del potencial de membrana en el espacio de las fases en línea de puntos marcados a intervalos de tiempo iguales y las flechas indicando el sentido del movimiento. El panel de la izquierda de la figura 12 muestra la respuesta a un pulso de corriente pequeño. El cambio producido en V es insuficiente para mover V fuera de la región $dV/dt < 0$ (cf. figura 10) y el potencial se vuelve otra vez a su potencial de reposo. Los efectos sobre V son más dramáticos que sobre U . El panel de la derecha muestra la respuesta a un pulso mucho más grande y que tampoco genera un PA. En este caso la dinámica de la U juega un papel más importante. Aunque el potencial entra en la región en que $dV/dt > 0$ un incremento en U hace que el potencial vuelva a salir de dicha región y el potencial vuelva a ir al potencial de reposo.

La figura 13 muestra lo que ocurre cuando el pulso de corriente es aún más grande. En este caso el pulso pone el potencial tan alejado de la línea $dV/dt = 0$ que un incremento en U no puede llevarlo otra vez a la región $dV/dt < 0$ y el flujo lleva el sistema a la región de alto voltaje de la isoclina $dV/dt = 0$ y se produce la generación de un PA. La figura muestra que durante la mayor parte del PA el potencial está cerca de la isoclina $dV/dt = 0$.

Ejercicio: Integrar numéricamente el modelo de FN (ecuación 7) y estudiar los diferentes comportamientos dinámicos que pueden aparecer.

Un sistema con dos ecuaciones diferenciales podemos simplificarlo aún más ignorando una de ellas:

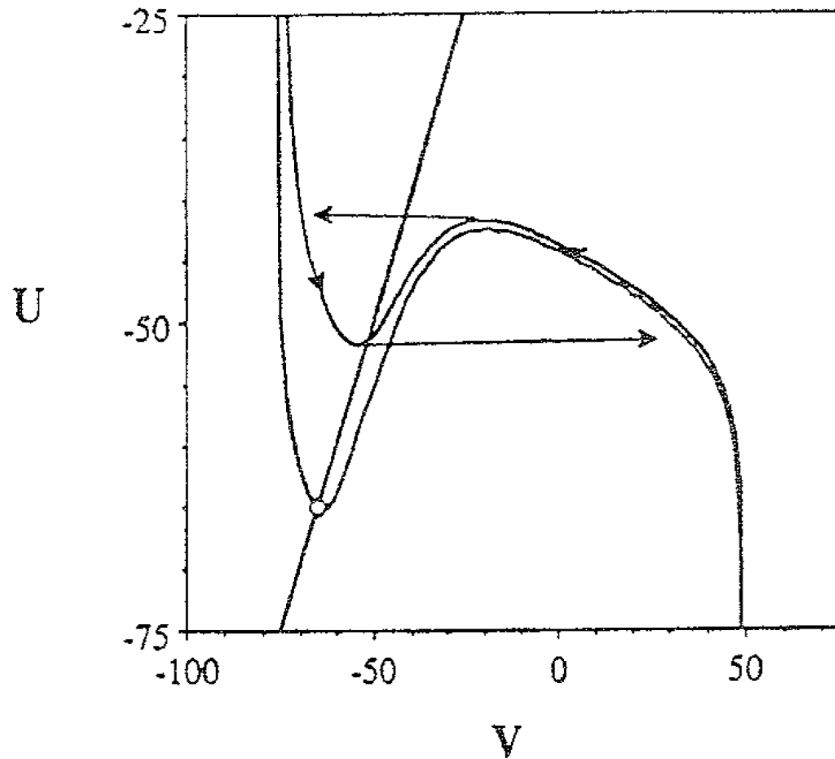


Figura 11: Respuesta del modelo reducido en función de la corriente I .

- *La ecuación para V refleja las propiedades capacitivas de la membrana celular que son responsables del comportamiento integrativo de la célula.*
- *Por otra parte la ecuación diferencial para la U reproduce la dependencia temporal de la conductancia a través de la membrana y es responsable del periodo refractario.*

Como veremos:

- *Los modelos de integración y disparo (IF) ignoran la variación temporal de la U e incluyen el periodo refractario de una forma muy simple.*
- *Los modelos de neuronas binarias en cambio ignoran la ecuación para la V y no simulan las propiedades de integración y de retraso temporal dadas por los efectos capacitivos.*

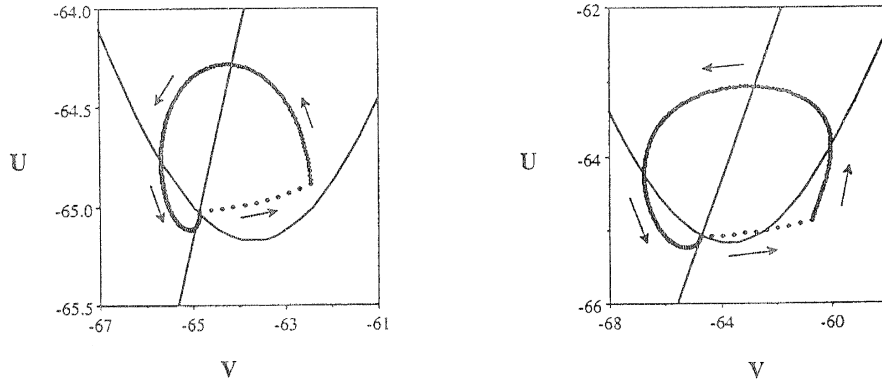


Figura 12: Respuesta del modelo reducido a diferentes pulsos de corriente generando un evento subumbral.

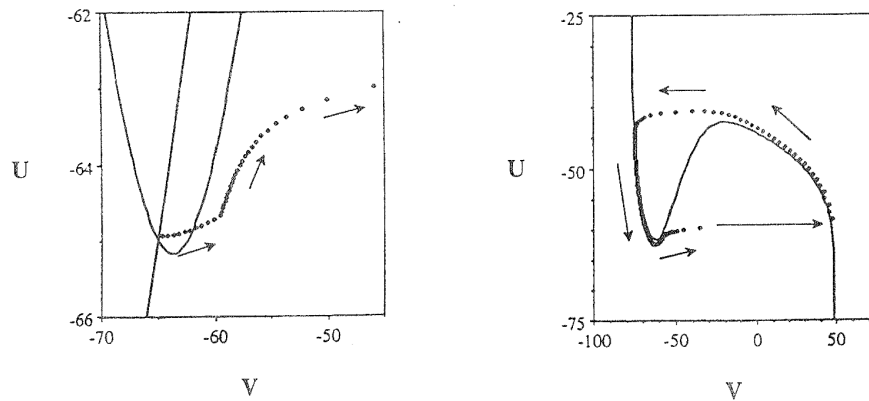


Figura 13: Respuesta del modelo reducido a diferentes pulsos de corriente y generación de un potencial de acción.

Sin embargo ambos modelos reproducen con bastante aproximación el resto de propiedades dinámicas.

Un procedimiento estándar para reducir el sistema de dos ecuaciones (6) es tratar una de las variables como instantánea. Por ejemplo, si $\frac{dV}{dt} \gg \frac{dU}{dt}$, V se moverá rápidamente hasta un valor que hace $\frac{dV}{dt} = 0$ momento en el que la dinámica vendrá dada por la ligadura $-f + I = 0$ y la dinámica lenta asociada a la U . Esto ocurre para la mayor parte del rango de V y U y puede verse en la figura 13 donde la trayectoria de un potencial de acción transcurre muy cerca a la isoclina $\frac{dV}{dt} = 0$ (Esto se puede deducir viendo que $|f| \gg |g|$ que implica que V esté cerca de esa isoclina durante la mayor parte del tiempo). Sin embargo para reproducir de forma precisa el patrón de disparo necesitamos

restringir nuestro estudio a lo que ocurre cerca del potencial de reposo y del umbral de disparo donde la situación es más compleja. *Una inspección detallada alrededor de $U = -65$ muestra que en esa región f y g son comparables* (ver figura 14). Por debajo del potencial de reposo f tiende a ser mayor. Así en esta región V puede ser considerado instantáneo y la dinámica está determinada por la ligadura $-f + I = 0$ y la ecuación $\frac{dU}{dt}$. Por otra parte para potenciales ligeramente superiores al potencial de reposo f es menor que g . Esta región es esencial para disparar un potencial de acción y por tanto ignorar los efectos capacitivos incorporados en $\frac{dV}{dt}$ es un error. Por lo tanto el reducir la dimensionalidad del modelo sugiere llegar a un acuerdo. *Si nos interesa la región entre el potencial de reposo y el umbral de disparo entonces la dinámica más relevante es la de V* . Esta es la aproximación que se utiliza en los modelos de integración y disparo. En cambio la aproximación $\frac{dV}{dt} = 0$ es válida para la mayor parte de los valores de V excepto en la región umbral, y da lugar a los modelos binarios.

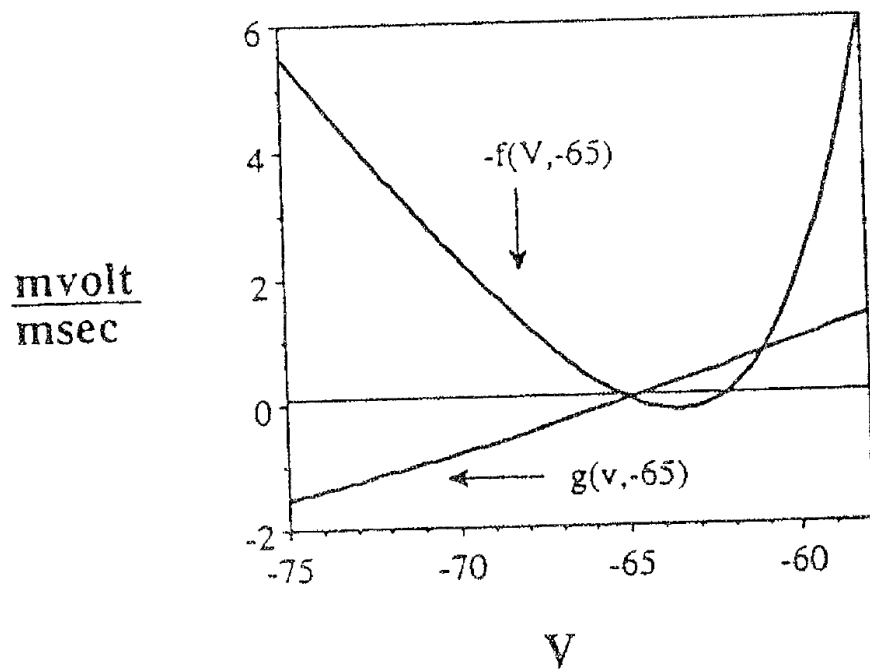


Figura 14: Comportamiento de $I = -f(V, -65)$ y $g(V, -65)$ del modelo reducido mostrando que son comparables.

2.4. Modelos de Integración y disparo

Los modelos de integración y disparo puede reproducir el comportamiento capacitivo de la membrana pero tratan los periodos refractarios de forma muy burda. Podemos derivar un modelo de IF del modelo reducido explicado anteriormente ignorando la dinámica de la variable $U(t)$. En estas condiciones el modelo no puede generar un PA. Para incluir esta posibilidad se asume que cuando V excede un cierto umbral V_{th} se genera de forma instantánea un PA. La existencia de un periodo refractario se introduce congelando el potencial V justo después del PA y durante un determinado periodo de tiempo.

Podemos eliminar la dinámica de la U de dos formas.

1. Primero podemos hacer $U = V$ haciendo $\frac{dU}{dt} = 0$ quedando

$$C \frac{dV}{dt} = -f(V, V) + I$$

De la figura 15 izquierda se ve que $f(V, V)$ es casi lineal, aproximación que se hace muchas veces obteniendo los **modelos de IF lineales**. En este caso se tomando $V = v - 65$ se tiene:

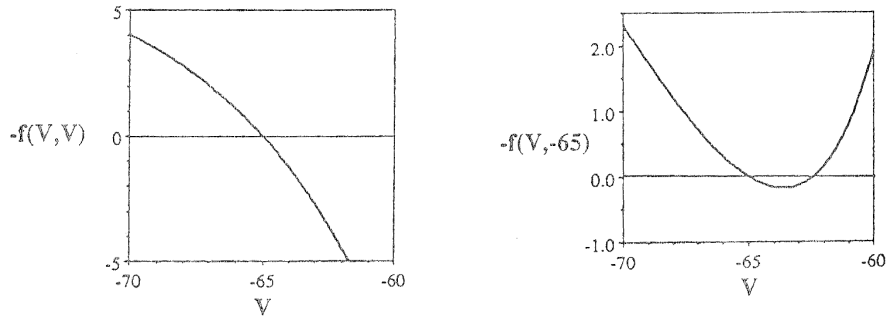


Figura 15: Comportamiento de $I = -f(V, V)$ en función de V .

$$C \frac{dv}{dt} = -\frac{v}{R} + I$$

con $R = 0,8k\Omega \text{ cm}^2$ (obtenido mediante ajuste de la curva $f(V, V)$).

2. **La aproximación $U = V$ es bastante dramática** pues esa condición sólo se cumple cerca del valor de reposo. Una aproximación más razonable es considerar $U = -65$. Entonces V sigue la dinámica:

$$C \frac{dV}{dt} = -f(V, -65) + I.$$

La curva $f(V; -65)$ (ver Figura 15 derecha) es altamente no lineal y pasa dos veces por el cero. El valor más alto de V para el que $f = 0$ define el

umbral de disparo puesto que para potenciales mayores se tiene $dV/dt > 0$. Un ajuste de esta curva en la región relevante da el siguiente modelo de integración y disparo no lineal:

$$C \frac{dv}{dt} = -0,250v + 0,083v^2 + 0,008v^3 + I$$

con umbral $v_{th} = 2,5$.

2.5. Modelos de neuronas binarias

Como hemos visto antes el potencial V tiende a estar muy cerca de la isoclina $\frac{dV}{dt} = 0$ durante la mayor parte del tiempo en el espacio de las fases. Así, otra aproximación para reducir aún más el sistema es:

- Asumir que la membrana celular tiene una capacidad C tal que la ecuación diferencial para V puede reemplazarse por la ligadura $f(V, U) = I$. En otras palabras, asumimos que la capacidad es suficientemente pequeña tal que *los cambios de V causados por cambios en la corriente I y en U pueden considerarse instantáneos*.
- Podemos resolver entonces la ecuación de ligadura para V como una función de U . Para definir correctamente la función inversa introducimos una variable binaria S que indica en qué parte de la curva estamos en cada momento.

En la figura 16 se muestra un nivel superior por encima del cual $S = +1$ y un nivel inferior por debajo del cual $S = -1$. En esta figura $I = 0$. Podemos relacionar esta variable binaria con las del modelo de Hopfield (como veremos más adelante) de la siguiente forma: $S = +1$ cuando el potencial de membrana toma valores grandes característicos de un PA y $S = -1$ cuando la neurona no dispara y está cerca de su potencial de reposo. La región entre $S = +1$ y $S = -1$ no necesita ser considerada puesto que V nunca entra en esta región. V salta instantáneamente de la región $S = -1$. Esto es una aproximación instantánea del principio y final del PA resultado de ignorar la capacidad de la membrana. Esta es una buena aproximación pues estos procesos son extremadamente rápidos.

V puede ser eliminada en términos de S y U . Entonces $\frac{dU}{dt}$ depende de U y S . Esto se muestra en el panel de la derecha de la figura 16. También se muestra con línea continua un ajuste lineal de $\frac{dU}{dt}$ en la región $S = +1$ y $S = -1$ que se puede utilizar para simplificar aún más el modelo. Una corriente no nula se puede introducir notando que para $S = +1$ la corriente no tiene apenas impacto mientras que para $S = -1$ cambia efectivamente la variable U (cf. figura 10). Se tiene:

$$\frac{dU}{dt} = -0,3(U + 65 - 0,6I)$$

para $S = -1$ y

$$\frac{dU}{dt} = -1,3U - 50$$

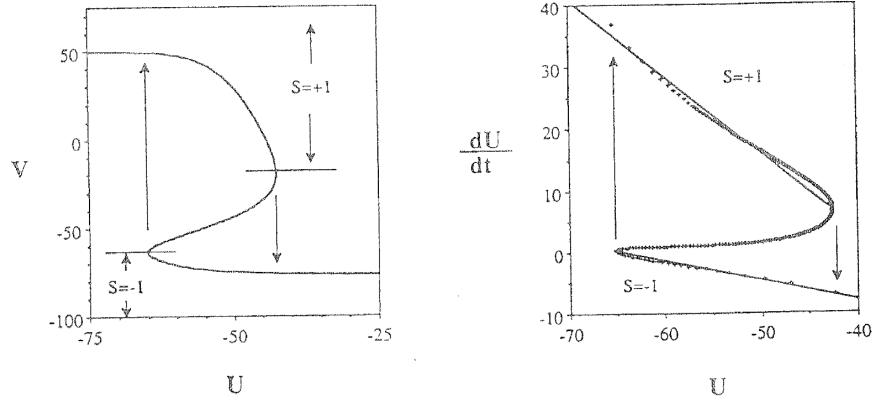


Figura 16: Relación entre el modelo reducido y el modelo binario.

para $S = +1$. El punto débil de esta aproximación es el hecho que la ecuación diferencial para U es lineal en I cuando en realidad la respuesta es no lineal si la corriente es muy grande.

El modelo binario final involucra dos ecuaciones, una para mantener el valor de S y la otra la ecuación diferencial para U obtenida por combinación de las dos ecuaciones para $\frac{dU}{dt}$ dadas anteriormente. S cambia de -1 a $+1$ cuando U pasa -66 desde potenciales mayores y de $+1$ a -1 cuando U pasa -43 cuando se incrementa. Introduciendo el cambio de variables:

$$U = 11,5u - 65, \quad i = 0,03I$$

Entonces el modelo binario viene dado por

$$S = \text{sign}[S + 0,9 - u + (1 - S)i]$$

con

$$\frac{du}{dt} = -(0,8 + 0,5S)u + 1,5(1 + S) + 0,3(1 - S)i \quad (8)$$

La ecuación para S es similar a la del modelo de MacCulloch-Pitts y el modelo de Hopfield a $T = 0$ (como veremos más adelante) con tres propiedades extras: 1) La presencia de S en el argumento de la función signo origina histéresis. 2) la variable u actúa como un umbral dependiente del tiempo, ecuación (8). 3) La corriente i solo se acopla cuando $S = -1$. El considerar estas tres propiedades hace que este modelo binario incluya, con la excepción de las propiedades capacitivas, la dinámica completa del modelo de HH. La ecuación para u es lineal por lo que se puede resolver sencillamente y se pueden obtener resultados analíticos.

Una versión discreta del modelo binario se puede hacer en forma de **mapa iterado**:

$$\begin{aligned} S(t + \Delta t) &= \text{sign}[S(t) + 0,9 - u(t) + (1 - S(t))i(t)] \\ u(t + \Delta t) &= \bar{u} + (u(t) - \bar{u}) \exp[-(0,8 + 0,5S(t))\Delta t] \end{aligned} \quad (9)$$

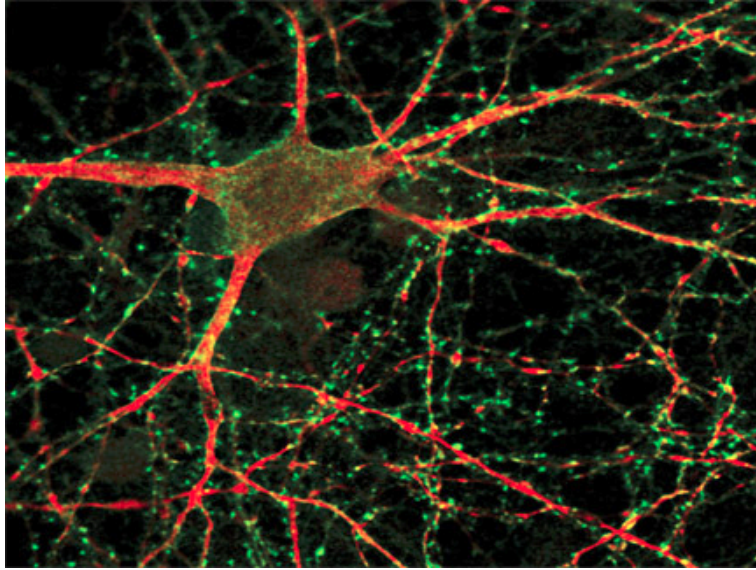


Figura 17: Foto mostrando las sinapsis en neuronas del hipocampo cultivadas *in vitro*

donde

$$\bar{u} = \frac{1,5(1 + S(t)) + 0,3(1 - S(t))i(t)}{0,8 + 0,5S(t)}$$

Sistemas de neuronas binarias pueden construirse usando

$$i = \frac{1}{2} \sum_j J_j (S_j + 1)$$

para la corriente sináptica con J_j representando las intensidades sinápticas.

3. Modelos de transmisión sináptica

En esta sección vamos a describir cómo las señales en forma de potenciales de acción generados en las neuronas se pueden transmitir a otras neuronas a través de unas uniones denominadas sinapsis. Por este motivo las sinapsis son estructuras fundamentales de los medios neuronales y permiten enmarcar el estudio de los mismos en el contexto de las redes complejas pues sin sinapsis no existen tales redes. Introduciremos también modelos matemáticos de transmisión sinápticos realistas que tienen en cuenta los procesos biológicos que ocurren localmente en la sinapsis en el tiempo que transcurre entre dos potenciales de acción consecutivos. La escala temporal de estos procesos va desde un *ms* hasta un segundo.

Desde un punto fisiológico las sinapsis se clasifican en sinapsis eléctricas (simétricas) y la sinapsis químicas (asimétricas).

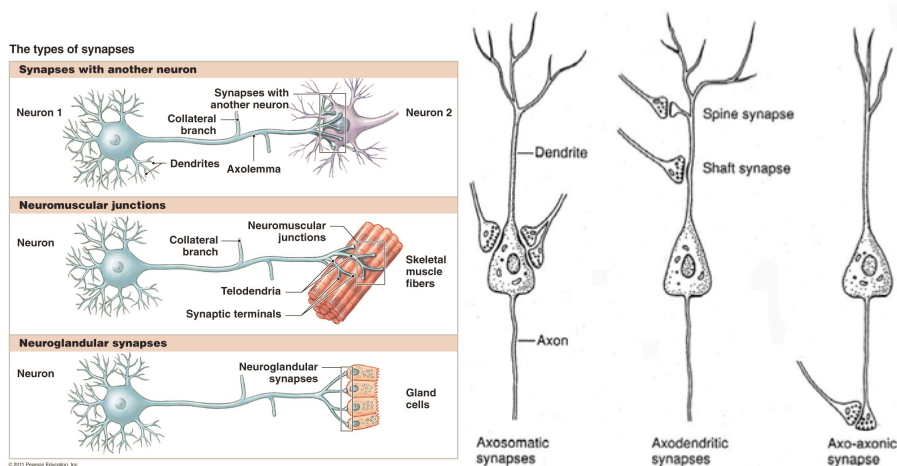


Figura 18: Izquierda: Diferentes tipos de conexiones sinápticas. Derecha: diferentes tipos de conexiones sinápticas entre neuronas dependiendo de su localización

- Sinapsis eléctricas:** corresponden a uniones de comunicación entre las membranas plasmáticas de los terminales presináptico y postsinápticos. Permiten el libre flujo de iones desde el citoplasma del terminal presináptico hacia el citoplasma del terminal postsináptico y viceversa.

Desde el punto de vista matemático la corriente sináptica en una neurona postsináptica i generada por sinapsis eléctricas viene dada por la expresión

$$I_i^{syn} = \sum_{j \in vec i} G_{ij}^e (V_i - V_j)$$

donde G_{ij}^e es la conductancia que es constante en el tiempo. La expresión anterior describe la difusión de iones a través de la sinapsis eléctrica debido a la existencia de un gradiente de potencial, es decir es un término difusivo (primera ley de Fick).

Ejercicio: Demostrar que en dimensión 2 en un grafo regular con grado $k = 4$ se tiene que la expresión anterior se corresponde con un término difusivo en la forma $D\nabla^2 V(\mathbf{x}, t)$ en la dinámica del voltaje de la membrana de las neuronas

- Sinapsis químicas:** se caracterizan porque las membranas de los terminales presináptico y postsináptico están separadas por el espacio intersináptico, espacio intercelular de 20-30 nm de ancho. El terminal presináptico se caracteriza por contener mitocondrias y abundantes vesículas sinápticas, que son orgánulos revestidos de membrana que contienen neurotransmisores. Al fusionarse las vesículas sinápticas con la membrana se libera el neurotransmisor que se une a receptores específicos localizados

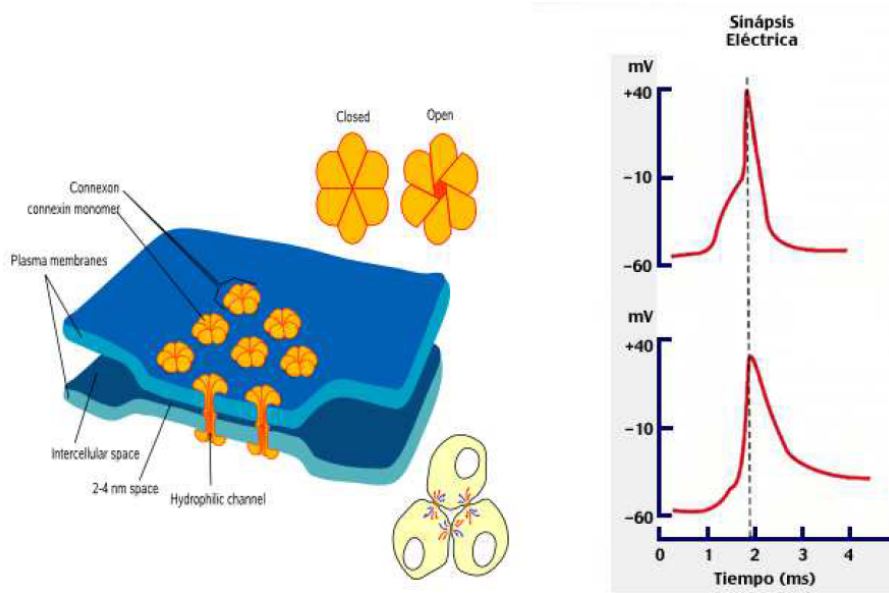


Figura 19: Esquema y propiedades de una sinapsis eléctrica.

en la membrana post-sináptica, en la cual se concentran canales iónicos que son activados por estos ligandos.

Al llegar el impulso nervioso al terminal presináptico se induce la apertura de los canales para calcio dependientes del voltaje. Como consecuencia el incremento de calcio intracelular activa la exocitosis de las vesículas sinápticas que liberan el neurotransmisor en el espacio intersináptico. La unión del neurotransmisor con su receptor induce en la membrana post-sináptica la apertura de los canales iónicos determinando cambios en la permeabilidad de la membrana. Estos pueden inducir la depolarización de la membrana postsináptica (sinapsis excitadoras) o hiperpolarizar a la membrana postsináptica (sinápsis inhibitoras).

Matemáticamente, existen varios modelos de sinapsis químicas pero en esencia todo se pueden escribir en la forma siguiente:

$$I_i^{syn} = \sum_{j \text{ vec } i} G_{ij}^c \alpha_{ij}(t - t_{sp}^j)(V_i - E_{rev}^j)$$

donde G_{ij}^c es la conductancia máxima de iones, E_{rev}^j es el potencial de inversión sináptico (potencial de equilibrio de Nernst en el que no hay flujo de iones a través del canal postsináptico después del vaciado de neurotransmisores) $\alpha_{ij}(t)$ es una variable dinámica que describe el vaciado de los neurotransmisores en la neurona presináptica y su unión al receptor postsináptico y en muchos

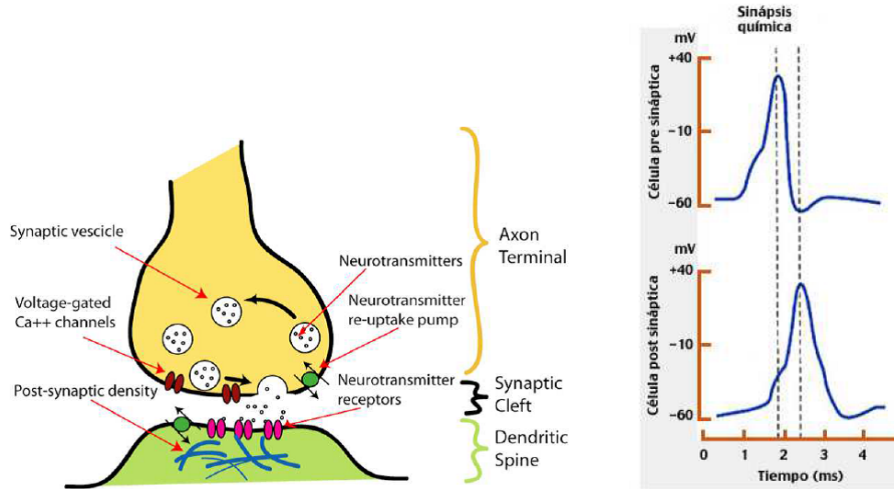


Figura 20: Esquema y propiedades de una sinapsis química.

casos se toma la siguiente forma funcional:

$$\alpha_{ij}(t) = t \times \Theta(t) e^{-t/\tau_{in}}$$

donde $\Theta(t)$ es la función paso y τ_{in} es la escala de tiempo en la que se inactiva la transmisión sináptica.

Desde un punto de vista más funcional las sinapsis pueden inducen una respuesta altamente no-lineal a estímulos presinápticos (ver figura)

Cuando la respuesta es siempre la misma independientemente del estímulo las sinapsis se denominan *estáticas*. Cuando la respuesta es dependientes de la actividad neuronal presináptica las sinapsis se denominan dinámicas. Como hemos dicho, en la literatura hay muchos modelos que tratan de modelar lo que ocurre a nivel de las sinapsis cuando un PA de acción llega a la membrana presináptica. Uno de los más famosos es el modelo fenomenológico de sinapsis dinámicas Tsodyks y Markram. Según este modelo el estado de una sinapsis química viene descrito por tres variables x, y, z que siguen la dinámica

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{z}{\tau_{rec}} - U(t)x\delta(t - t_{sp}) \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{y}{\tau_{in}} + U(t)x\delta(t - t_{sp}) \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{y}{\tau_{in}} - \frac{z}{\tau_{rec}}, \end{aligned} \quad (10)$$

donde x, y, z son las fracciones molares de neurotransmisores que están en un estado de recuperación, en un estado activo o en un estado inactivo, respectivamente. Las constantes de tiempo τ_{in} y τ_{rec} caracterizan respectivamente las escalas temporales de los procesos de inactivación y recuperación de los neurotransmisores. Se habla de sinapsis depresoras cuando $U_i(t) = U_{SE}$ constante,

Nonlinear input/output response

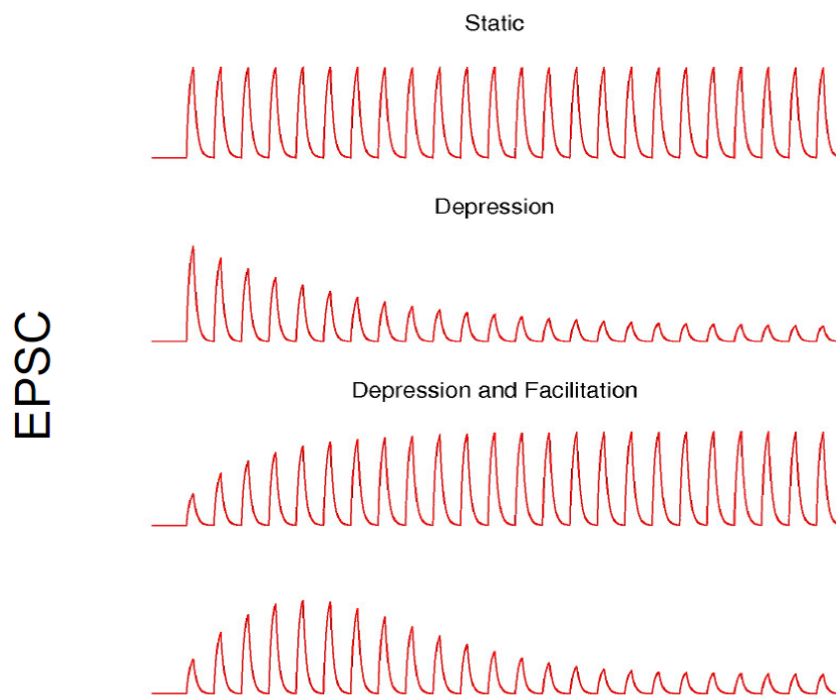


Figura 21: Respuesta postsináptica no-lineal al mismo estímulo dependiendo del tipo de sinapsis.

que representa la cantidad máxima de neurotransmisores que se pueden verter (activos) después de la llegada de una PA presináptico. Las funciones delta que aparecen en la dinámica (10) tienen en cuenta que el PA llega a la sinapsis en un tiempo fijo $t = t_{sp}$. Valores típicos para estos parámetros en sinapsis corticales depresoras son $\tau_{in} = 3 \text{ ms}$, $\tau_{rec} = 800 \text{ ms}$, y $U_{SE} = 0,5$.

Por otra parte las sinapsis dinámicas pueden presentar el fenómeno de la facilitación sináptica que se puede modelar asumiendo que $U(t)$ tiene su propia dinámica intrínseca relacionada con el flujo de iones de calcio desde reservorios intracelulares (retículo endoplasmático y mitocondrias) y la entrada de iones de calcio del medio extracelular cada vez que un PA llega a la membrana presináptica. Uno puede suponer la siguiente dinámica

$$U(t) \equiv u(t)(1 - U_{SE}) + U_{SE} \quad (11)$$

con

$$\frac{du(t)}{dt} = -\frac{u(t)}{\tau_{fac}} + U_{SE}[1 - u(t)]\delta(t - t_{sp}). \quad (12)$$

La variable $u(t)$ tiene en cuenta la entrada de calcio en la neurona presináptica cerca de la sinapsis a través de canales de calcio dependientes del voltaje. Estos iones se pueden unir a ciertas proteínas que controlan y pueden aumentar el vaciado de neurotransmisores adicionales (ver figura 22). La escala de tiempo típica para este proceso de facilitación está entorno a 530 ms . $U(t)$ en (11) representa por tanto la máxima fracción de neurotransmisores que se pueden activar bien por la llegada de un PA (esto es U_{SE}) o bien por efecto del proceso de facilitación (i.e., $u(t)(1 - U_{SE})$).

Uno puede pensar que la corriente postsináptica que se genera en una sinapsis es proporcional a la fracción de neurotransmisores que están activos, esto es $I_{syn} = A_{SE} \cdot y$, donde A_{SE} es la máxima corriente postsináptica que se puede generar ³. Esta corriente genera un potencial de membrana postsináptico que puede ser modelado por ejemplo con un modelo de integración y disparo lineal

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -V + R_{in} I_{syn}, \quad (13)$$

donde R_{in} y τ_m son respectivamente la resistencia de entrada y la constante de tiempo de la membrana (que actúa como un capacitor).

El efecto de la dinámica anteriormente descrita puede vislumbrarse en la figura 23

Ejercicio: Simular el modelo de Tsodyks-Markram de sinapsis dinámica y ver la forma del potencial postsináptico excitador EPSP, usando por ejemplo un modelo lineal de integración y disparo para la neurona postsináptica cuando está sometida a un tren de pulsos presinápticos periódicos que llegan a una frecuencia f dada

³Notad que es más bien la conductancia sináptica antes que la corriente sináptica la que dependería en $A_{SE} \cdot y(t)$. Sin embargo nuestra expresión para corriente no es mala si el potencial de membrana $V(t)$ está por debajo del umbral de disparo V_{th} y $\tau_m \gg \tau_{in}$, de forma que $V(t)$ permanezca constante durante la variación temporal de la conductancia sináptica.

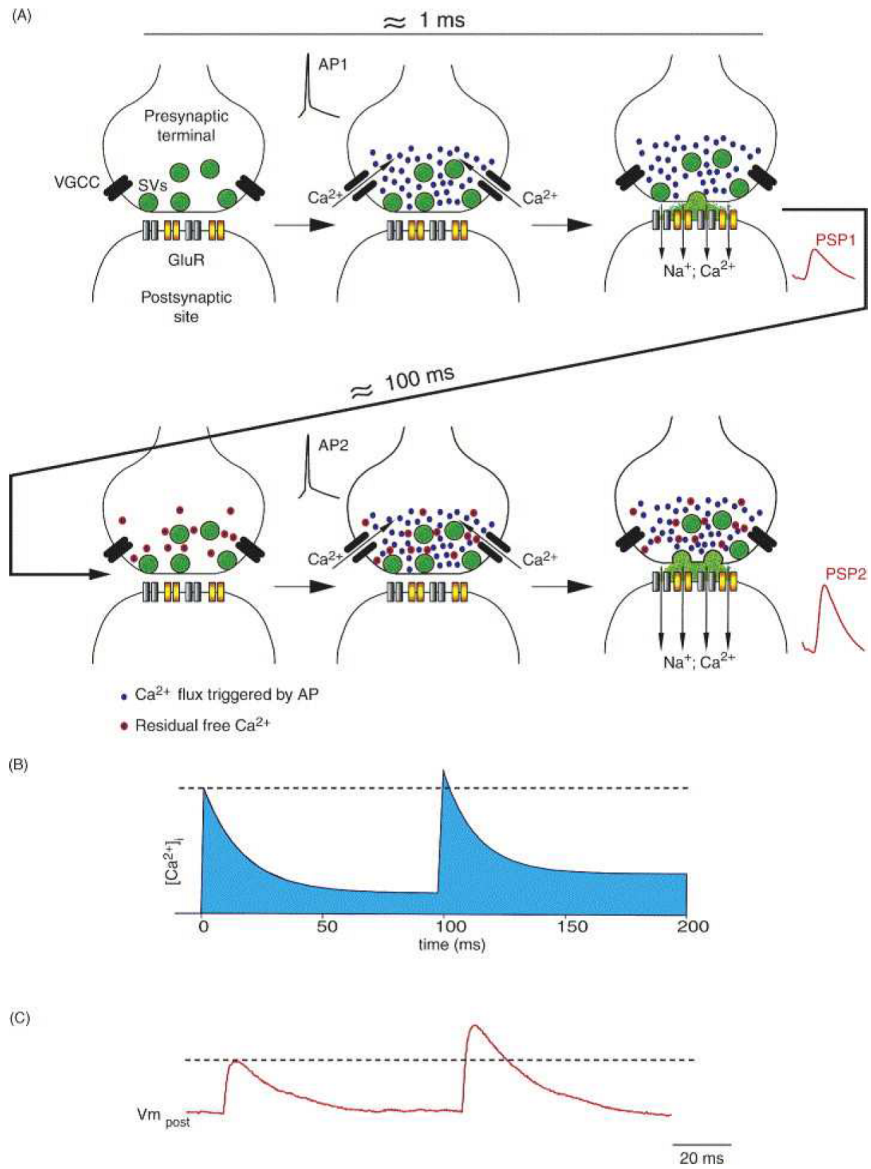


Figura 22: Facilitación sináptica en sinapsis químicas.

Recientemente se ha investigado el efecto que tiene esta dinámica en las propiedades computacionales de diferentes medios neuronales al realizar tareas de detección de coincidencia de potenciales de acción, en la aparición de dinámicas

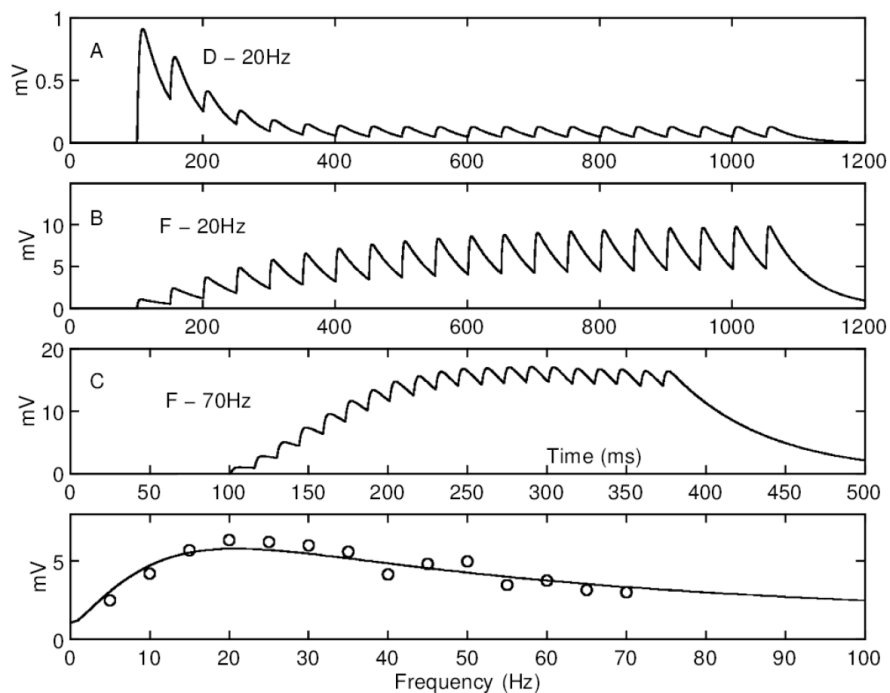


Figura 23: El efecto de tener procesos sinápticos dependientes de la actividad. De arriba a abajo se representa depresión sináptica y dos paneles con diferentes grados de facilitación (paneles centrales). En el panel de abajo se representa el ajuste del modelo a datos experimentales en neuronas del córtex (círculos). En este caso se ve que para frecuencias de estímulos bajas las sinapsis muestran facilitación y para frecuencias grandes depresión sináptica.

colectivas oscilantes en su actividad neuronal promedio o en el fenómeno de la resonancia estocástica:

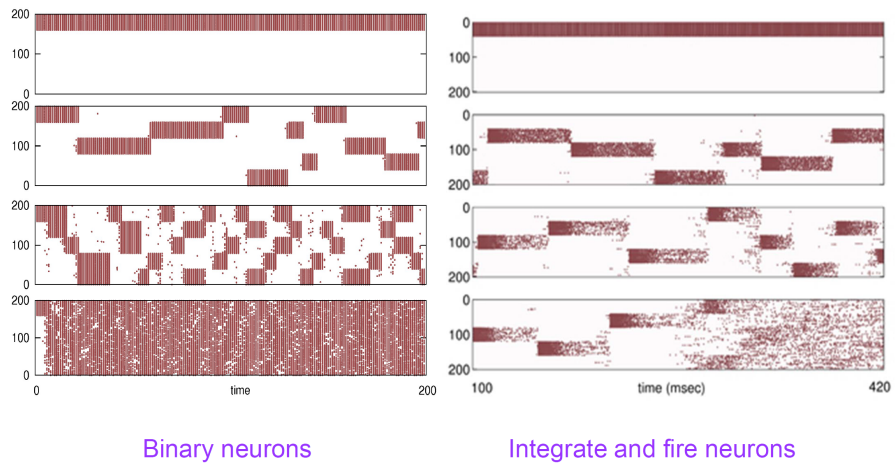


Figura 24: Aparición de memorias dinámicas en redes neuronales atractivas con sinapsis dinámicas.

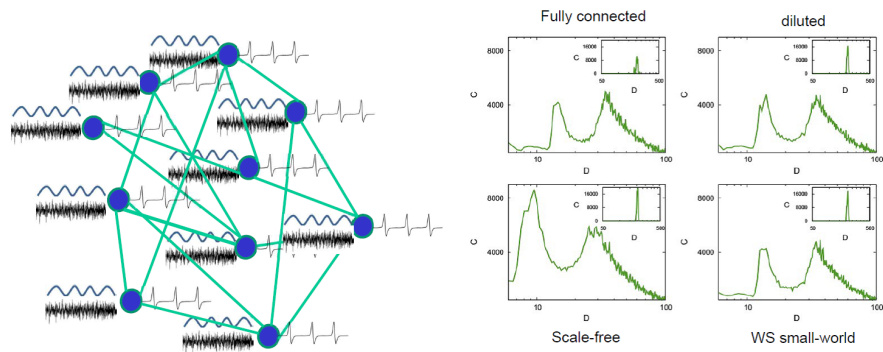


Figura 25: Resonancia estocástica con sinapsis dinámicas.

4. Redes neuronales atrayentes: modelo de Amari-Hopfield

El modelo de Hopfield originalmente se introdujo como la representación de un sistema físico, cuyo estado en un determinado tiempo está dado por el vector $\mathbf{X}(t) = X_1(t), \dots, X_N(t)$, que tiene un número grande de estados localmente estables $X_a, X_b \dots$, también llamados atractores. Partiendo de una condición inicial dentro de la cuenca de atracción de alguno de estos mínimos por ejemplo $X(0) = X_a + \Delta$ la dinámica lleva al sistema a este mínimo, es decir $X(t \rightarrow \infty) \approx X_a$. El modelo establece una regla para convertir cualquier conjunto de estados particulares del sistema, los llamados estados memoria, en algunos de estos estados localmente estables que ahora llevan información codificada. Este procedimiento permite el uso del modelo como un sistema de recuerdo de memorias. De hecho, la forma en que el sistema alcanza una de estas memorias a partir del estado inicial, que cae dentro de su cuenca de atracción, determina el llamado proceso de memoria asociativa. (ver Fig. 26b).

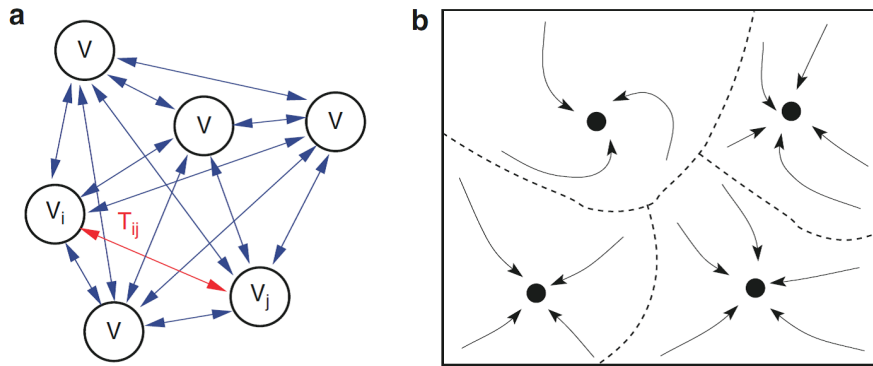


Figura 26: Panel a: Red neuronal de Hopfield. Panel b: Distribución de estados atrayentes en el espacio de fases del modelo de Hopfield mostrando las trayectoria de la dinámica del modelo

En el artículo original donde el modelo se presenta ⁴, el estado del sistema físico se define como el estado de N unidades procesadoras o neuronas, cada una teniendo dos posibles estados, a saber $V_i = 1$ (representando una neurona disparando a la máxima tasa de disparo) y $V_i = 0$ (que representa una neurona sin disparar). El estado instantáneo del sistema se define entonces por el vector $\mathbf{V}(t) = V_1(t), \dots, V_N(t)$ que puede tener 2^N estados de este tipo (configuraciones). Cuando dos neuronas i y j están conectadas, se dice que hay una sinapsis entre ellas y que la intensidad de tal sinapsis viene definida por T_{ij} , que por lo tanto representa el estado de dicha sinapsis. Si la conexión no está presente,

⁴J. J. Hopfield "Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities". Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 79 (8): 2554-2558.

entonces $T_{ij} = 0$. Eso define el modelo como una red neuronal (ver figura 26a). Además el modelo considera que las intensidades sinápticas T_{ij} contienen alguna información relacionada con un conjunto particular de estados del sistema (llamados memorias) $\mathbf{V}^\mu = \{V_1^\mu, \dots, V_N^\mu\}$, $\mu = 1, \dots, n$, mediante una prescripción de almacenamiento conocida como regla de aprendizaje:

$$\begin{aligned} T_{ij} &= \sum_\mu (2V_i^\mu - 1)(2V_j^\mu - 1) \quad i \neq j \\ T_{ii} &= 0 \end{aligned} \tag{14}$$

Con esta prescripción, cada neurona está conectada con todas las otras neuronas en la red excepto a ella misma, es decir se trata de una red totalmente conectada o una red recurrente (para distinguirla de las redes *feed forward*). El modelo también considera que cada neurona tiene un umbral fijo de disparo U_i , de forma que la dinámica del sistema físico queda en el forma:

$$\begin{aligned} V_i &= 1 \quad \text{si} \quad \sum_j T_{ij} V_j > U_i \\ V_i &= 0 \quad \text{si} \quad \sum_j T_{ij} V_j < U_i \end{aligned} \tag{15}$$

donde la suma $\sum_j T_{ij} V_j$ se denota como campo local. Cuando el modelo se usa para el estudio de un sistema biológico como puede ser un medio neuronal, el campo local se interpreta como la corriente sináptica recibida por una neurona postsináptica conectada a N neuronas presinápticas con T_{ij} representando la intensidad de la sinapsis (i, j) y por lo tanto relacionado con la conductancia sináptica. La forma precisa de T_{ij} según la regla de aprendizaje introducida antes puede relacionarse con modificaciones temporales de las intensidades sinápticas por ejemplo durante experimentos aprendizaje (pairing) en neuronas reales que definen la llamada regla de Hebb⁵. De forma más precisa, después del aprendizaje de un determinado estado de actividad \mathbf{V}^μ las actividades $V_i^\mu(t)$ y $V_j^\mu(t)$ de dos neuronas unidas por una sinapsis inducen una modificación de la conductancia máxima de esta sinapsis dada por la expresión:

$$\Delta T_{ij} \propto [(2V_i^\mu(t) - 1)(2V_j^\mu(t) - 1)]_{average}$$

donde el promedio es sobre la historia pasada de ambas neuronas. Notad que la modificación es positiva si el entrenamiento del estado μ implica una correlación positiva entre las actividades de las dos neuronas (las dos están disparando) y negativa en caso contrario (una neurona está disparando y la otra no).

En el artículo original Hopfield calculó que hay un máximo número n_c de estados de actividad de la red V^μ que pueden ser almacenados en la red de acuerdo con la prescripción dada por la expresión (14) y ser recordados sin errores grandes (ver figura 27). Este número escala con el tamaño de la red en la forma $n_c \approx 0,15N$ para tamaños de red entre 30 y 100 neuronas. Para obtener este número se asume que se almacenan estados de actividad aleatorios y no

⁵Hebb DO (1949) The organization of behavior: a neuropsychological theory. Wiley, New York

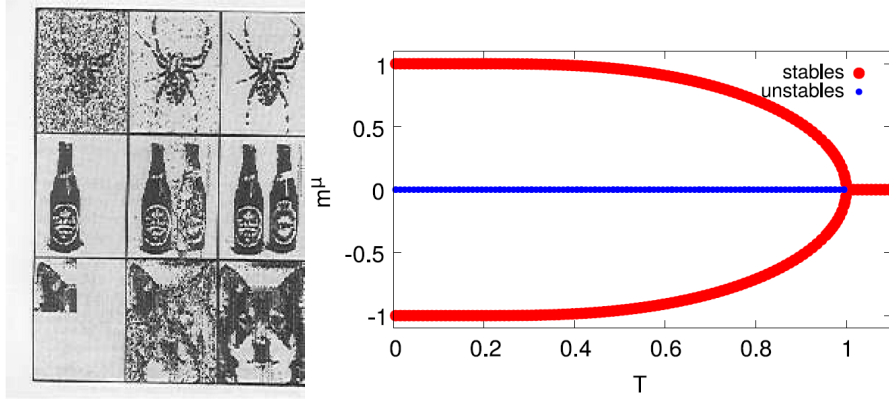


Figura 27: Izquierda: Proceso dinámico de memoria asociativa en la red de Hopfield. Derecha: Curva de memoria en una red de Hopfield estocástica mostrando el grado de solapamiento m^μ con un patrón de actividad V^μ almacenado en las sinapsis en función del nivel de ruido en el sistema mostrando un cambio de fase de segundo orden a la temperatura crítica $T_C = 1$.

sesgados. Simulaciones más recientes del modelo y para tamaños más grandes de red y su extrapolación a $1/N \rightarrow 0$ dan un valor $n_c \approx 0,14N^6$ que concuerda con el resultado teórico de $n_c = 0,138N$ obtenido en el marco de una teoría físico estadística de campo medio ⁷Esta capacidad de memoria puede ser incrementada asumiendo algunas condiciones sobre la topología de la red y los patrones almacenados.

El modelo de Hopfield admite también una descripción hamiltoniana asumiendo que las intensidades sinápticas son simétricas $T_{ij} = T_{ji}$. En este caso uno puede definir un funcional energía

$$H(\mathbf{V}) = -\frac{1}{2} \sum_{i \neq j} T_{ij} V_i V_j + \sum_i U_i V_i \quad (16)$$

que describe la energía del estado configuracional de la red y que es isomórfico al Hamiltoniano de Ising de un sistema magnético en presencia de un campo magnético externo cuando $T_{ij} = T_0 \forall ij$ y $U_i = U \forall i$. En este marco teórico el término $\sum_j T_{ij} V_j - U_i$ se interpreta como la energía por neurona y es lo que determina la dinámica de la neurona. Esto es, cuando una neurona particular i cambia su estado de acuerdo con la dinámica (15) hay un cambio en la energía

⁶Volk D (1998) On the phase transition of hopfield networks - another monte carlo study. Int J Mod Phys C 9:693-700

⁷Amit DJ, Gutfreund H, Sompolinsky H (1987) Statistical mechanics of neural networks near saturation. Ann Phys 173:30-67

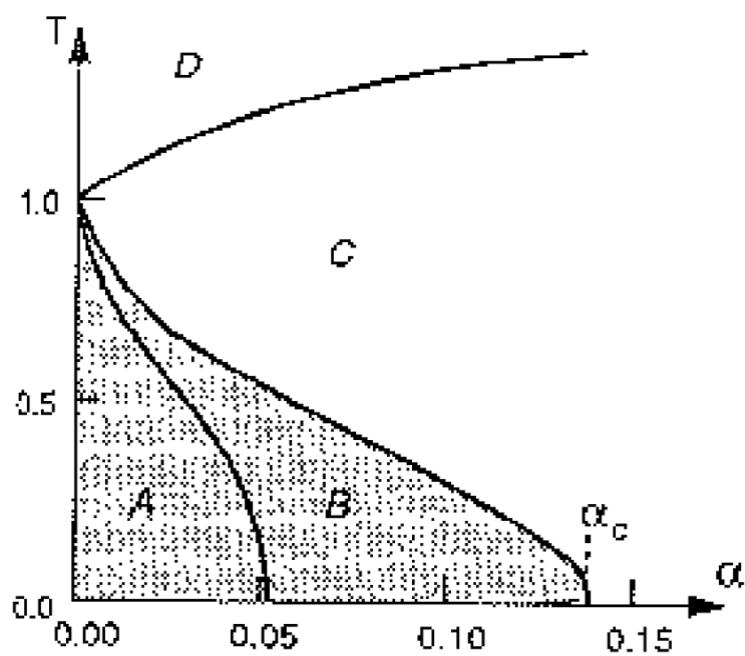


Figura 28: Diagrama de fases del modelo de Hopfield mostrando las regiones en el espacio (T, α) con $\alpha = n/N$, donde existe la propiedad de memoria asociativa.

del sistema dado por

$$\Delta H = -\Delta V_i \left(\sum_j T_{ij} V_j - U_i \right)$$

que implica que $H(\mathbf{V})$ es una función monotonamente decreciente y por lo tanto que los cambios en el estado de la red ocurrirán hasta alcanzar un mínimo local en $H(\mathbf{V})$. Este marco teórico también permite estudiar las propiedades colectivas emergentes en el estado estacionario del modelo usando herramientas de la física estadística considerando que la red está en equilibrio termodinámico con un baño térmico a una temperatura T que causa fluctuaciones estocásticas de los estados neuronales entorno a un estado de equilibrio definido por $H(\mathbf{V})$.

Ejercicio: Simular el modelo de Hopfield a temperatura finita $T > 0$ con un solo patrón y calcular la curva de solapamiento $m^1(T) = \frac{4}{N} \sum_i (2V_i^1 - 1)(2V_i - 1)$.

El modelo de Hopfield se puede implementar en un grafo complejo sin más que introducir la matriz de adyacencia en el Hamiltoniano o en el campo local, lo que nos permite ver como cambian las propiedades de memoria cuando tenemos un grafo complejo en vez de una red totalmente conectada. Algunos hechos relevantes están resumidos en las figuras 29 y 30

4.1. Modelos de tasa de disparo: modelo de Wilson-Cowan.

Los modelos de tasa de disparo son modelos de actividad neuronal en poblaciones de neuronas que pueden interactuar entre sí y donde las variables dinámicas representa la actividad promedio (normalmente medida en términos de la llamada tasa de disparo) en cada una de las poblaciones.

El modelo más representativo es el llamado modelo de Wilson-Cowan⁸ que describe la dinámica de interacción entre poblaciones neuronas excitadoras e inhibitoras muy simples. El modelo considera una población homogénea de neuronas excitadoras e inhibitoras interconectadas entre sí. El modelo describe la dinámica de la actividad de las neuronas excitadoras $E(t)$, que representa la proporción de neuronas excitadoras *por unidad de tiempo* que están disparando en tiempo t , y de las inhibitoras $I(t)$, que representa la proporción de neuronas inhibitoras por unidad de tiempo que están disparando en el tiempo t . Estas variables dependen de la fracción de neuronas que no están en una fase de periodo refractario (las llamadas neuronas sensibles), y de la proporción de las mismas que reciben estímulos que superan el umbral de disparo (neuronas excitadas).

- **Neuronas sensibles:** Si el periodo refractario absoluto tiene una duración r , la proporción de neuronas excitadoras que han disparado y se

⁸H.R. Wilson and J.D. Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. Biophys. J., 12:1-24 (1972).

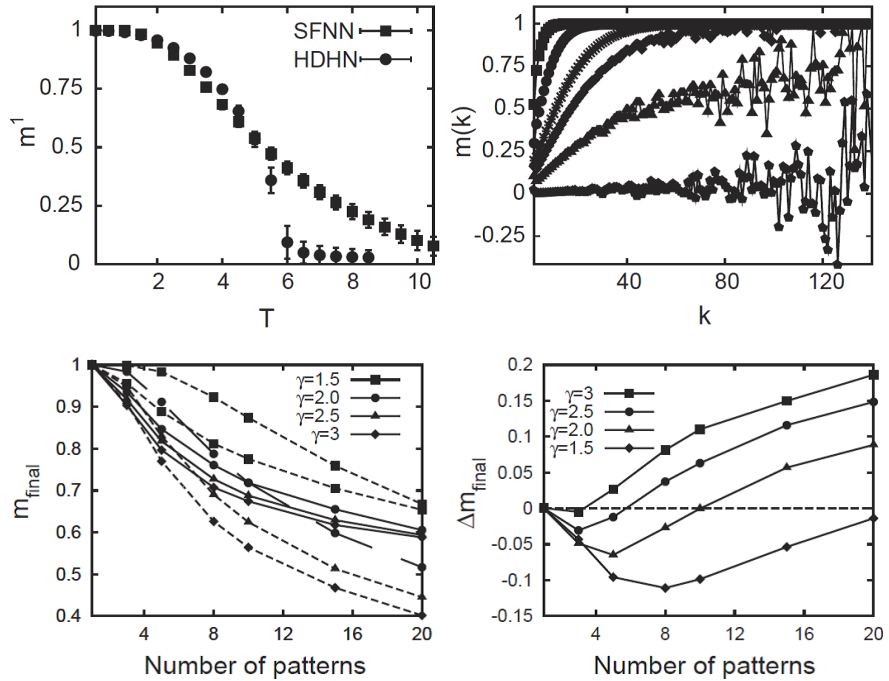


Figura 29: Propiedades de memoria en una red compleja de Hopfield, que muestra como los "hubs" mantienen la memoria incluso en condiciones de mucho ruido.

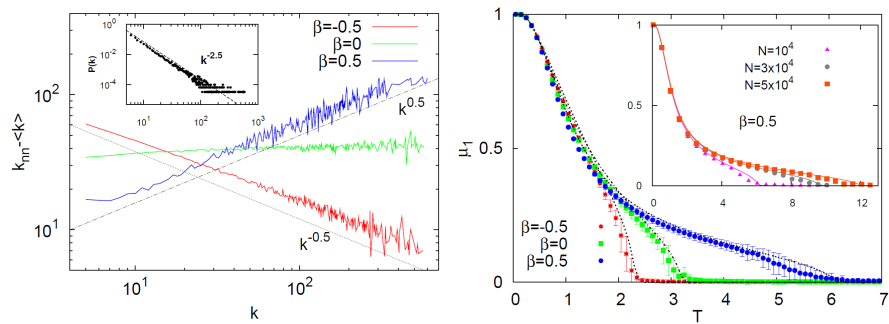


Figura 30: Efecto de las correlaciones grado-grado en las propiedades de memoria de una red de Hopfield con una topología invariante de escala mostrando que las correlaciones de tipo asortativo mantienen mejor la memoria en condiciones de ruido alto.

encuentra en dicho periodo es trivialmente

$$\int_{t-r}^t E(t') dt'$$

por lo que la proporción de neuronas excitadoras sensibles es

$$1 - \int_{t-r}^t E(t') dt'.$$

Lo mismo se cumple para la población de neuronas inhibitoras sensibles.

- **Neuronas excitadas:** Para determinar esta proporción necesitamos definir una función respuesta $\mathcal{S}(x)$ para un determinado estímulo $x(t)$ que reciben cualquiera de las poblaciones de neuronas excitadoras o inhibitoras en cada instante de tiempo y que no están en un periodo refractario. Son funciones respuesta en el sentido que dan la proporción esperada de neuronas que deberían responder a un nivel de excitación $x(t)$ y disparar si inicialmente no se encuentran en un periodo refractario. Hay varias formas de definir dichas funciones respuesta:

- Podemos suponer que cada neurona tiene un umbral de excitación diferente de forma que tenemos una distribución de umbrales $D(\theta)$ definida en la población. Además suponemos que todas las neuronas reciben el estímulo a través del mismo número de sinapsis excitadoras e inhibitoras. Entonces en promedio todas las neuronas está sometidas a la misma excitación promedio. En este caso la función respuesta es

$$\mathcal{S}(x) = \int_0^{x(t)} D(\theta) d\theta$$

- Otra posibilidad es suponer que todas las neuronas tienen el mismo umbral θ , y que hay un distribución del número de sinapsis por neurona $C(w)$. Si como antes $x(t)$ es el estímulo promedio por sinapsis que reciben cada neurona y que supera el umbral de disparo θ , se tiene que al menos $\theta/x(t)$ sinapsis recibirán el suficiente estímulo como para superar el umbral y hacer disparar la neurona. En esta situación la función respuesta será:

$$\mathcal{S}(x) = \int_{\theta/x(t)}^{\infty} C(w) dw.$$

En ambas situaciones $\mathcal{S}(x)$ es una función monotonamente creciente en $x(t)$ y se tiene trivialmente que $\lim_{x \rightarrow \infty} \mathcal{S}(x) = 1$ y $\lim_{x \rightarrow 0} \mathcal{S}(x) = 0$. Además si las distribuciones $D(\theta)$ y $C(w)$ son unimodales (tienen un máximo), la función $\mathcal{S}(x)$ tiene una forma sigmoideal.

Una vez definida la función respuesta $S(x)$ dado un estímulo o nivel de excitación $x(t)$, la fracción **por unidad de tiempo** de neuronas excitadoras e inhibitoras que disparan en $t + \tau$ es

$$E(t + \tau) = [1 - \int_{t-r}^t E(t') dt'] \mathcal{S}_e(x)$$

$$I(t + \tau) = [1 - \int_{t-r}^t I(t') dt'] \mathcal{S}_i(x)$$

Para completar el modelo vamos a ver como es $x(t)$:

- **Nivel medio de excitación generado en cada neurona:** Si cada neurona recibe un estímulo externo $P(t)$, estímulos de las otras neuronas, ya sean excitadoras o inhibitoras, y asumiendo un decaimiento en el tiempo del efecto de estos estímulos mediante una función $\alpha(t)$ el nivel promedio de excitación en cada neurona es

$$\int_{-\infty}^t \alpha(t - t') [c_1 E(t') - c_2 I(t') + P(t')] dt'$$

donde c_1 y c_2 son constantes positivas que representan el número promedio de sinapsis excitadoras e inhibitoras por célula respectivamente. Entonces el modelo queda completado en la forma:

$$E(t + \tau) = [1 - \int_{t-r}^t E(t') dt'] \mathcal{S}_e[\int_{-\infty}^t \alpha(t - t') [c_1 E(t') - c_2 I(t') + P(t')] dt']$$

$$I(t + \tau) = [1 - \int_{t-r}^t I(t') dt'] \mathcal{S}_i[\int_{-\infty}^t \alpha(t - t') [c_3 E(t') - c_4 I(t') + Q(t')] dt']$$

donde como antes $P(t)$ y $Q(t)$ son las probabilidades de recibir un estímulo externo en la población excitadora e inhibitora.

El modelo se puede implementar en forma de ecuación diferencial (la llamada **temporal coarse-grain form**), hacemos la sustitución

$$\int_{t-r}^t E(t') dt' \approx r \bar{E}(t)$$

$$\int_{-\infty}^t \alpha(t - t') E(t') dt' \approx k \bar{E}(t)$$

donde k y r son constantes positivas y donde hemos utilizado que la función $\alpha(t)$ es casi uno en $0 < t < r$ y decae rápidamente a cero para $t > r$. Esto nos permite llegar a las expresiones continuas:

$$\tau \frac{d\bar{E}(t)}{dt} = -\bar{E}(t) + (1 - r\bar{E}(t)) \mathcal{S}_e(kc_1 \bar{E}(t) - kc_2 \bar{I}(t) + kP(t))$$

$$\tau \frac{d\bar{I}(t)}{dt} = -\bar{I}(t) + (1 - r\bar{I}(t)) \mathcal{S}_i(k'c' \bar{E}(t) - k'c_4 \bar{I}(t) + k'Q(t))$$

El modelo continuo permite hacer un estudio bidimensional y ver bifurcaciones y la existencia de oscilaciones colectivas en la población de neuronas

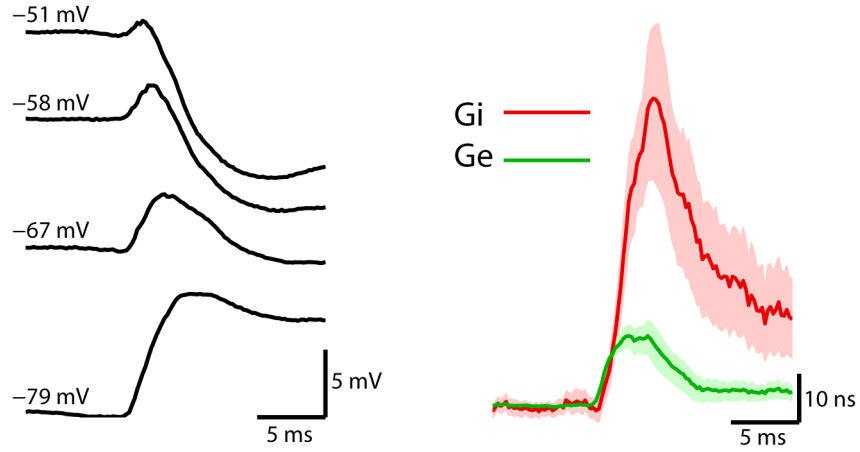


Figura 31: Balance entre excitación e inhibición en el córtex somatosensorial de la rata

5. Redes balanceadas excitación-inhibición

El primer hecho experimental que se observa en la complejidad del cerebro es que parece que existe un balance homeostático entre el número de neuronas excitadoras (depolarizan la membrana de las que excitan) y el de inhibitoras (hiperpolarizan la membrana de las que inhiben), por lo que podríamos hablar de dos redes diferentes interconectadas e interactuando entre sí de forma equilibrada para que la actividad global se mantenga entre unos límites aceptables para el organismo.

5.1. Red de Hopfield balanceada

Vamos a ilustrar como introducir el balance sináptico en un modelo sencillo de red neuronal como es el modelo de Hopfield. Sea una red de Hopfield donde los pesos o intensidades sinápticas se eligen de tal forma

$$T_{ij} = cT_{ij}^H + (1 - c)T_{ij}^B$$

donde

$$T_{ij}^H = \frac{4}{N} \sum_{\mu} (2V_i^{\mu} - 1)(2V_j^{\mu} - 1)$$

con

$$p(V_i^{\mu}) = \frac{1}{2}\delta(V_i^{\mu} - 1) + \frac{1}{2}\delta(V_i^{\mu} - (-1))$$

y

$$p(T_{ij}^B) = \eta\mathcal{N}(\kappa\alpha, \sigma^2) + (1 - \eta)\mathcal{N}(-4\kappa\alpha, \sigma^2)$$

con $\alpha = n/N$

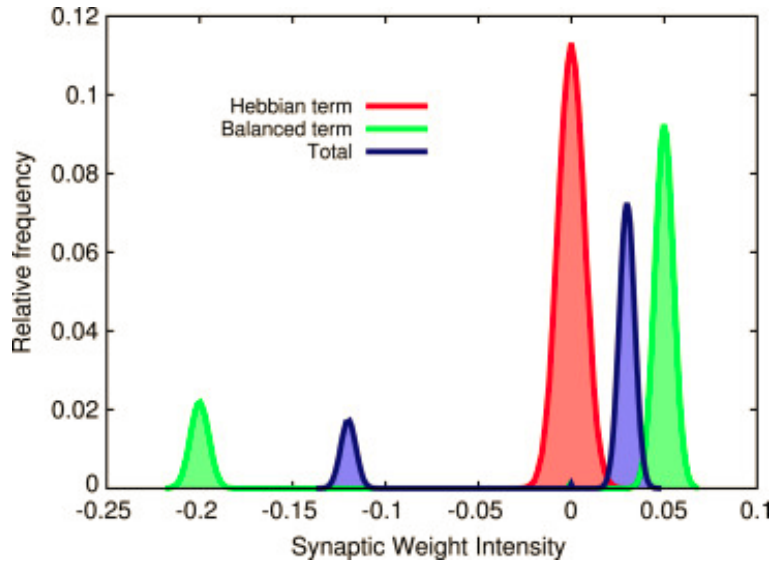


Figura 32: Distribución de pesos sinápticos en redes Hopfield balanceadas: La distribución roja corresponde a la distribución estándar de Hopfield que se obtiene cuando se almacenan un número macroscópico de patrones aleatorios no sesgados según la regla de Hebb y que tiende a una distribución Gaussiana en el que existe un balance simétrico: Hay un 50 % de sinapsis excitadoras y un 50 % de inhibidoras y ambas tienen en promedio la misma intensidad. La distribución verde corresponde a una distribución de pesos balanceada con 80 % de sinapsis excitadoras y 20 % de inhibidoras, y donde en promedio las sinapsis inhibidoras son 4 veces más intensas que las excitadoras. La distribución azul corresponde a intensidades sinápticas obtenidas como sumas de las Hebbianas más las balanceadas

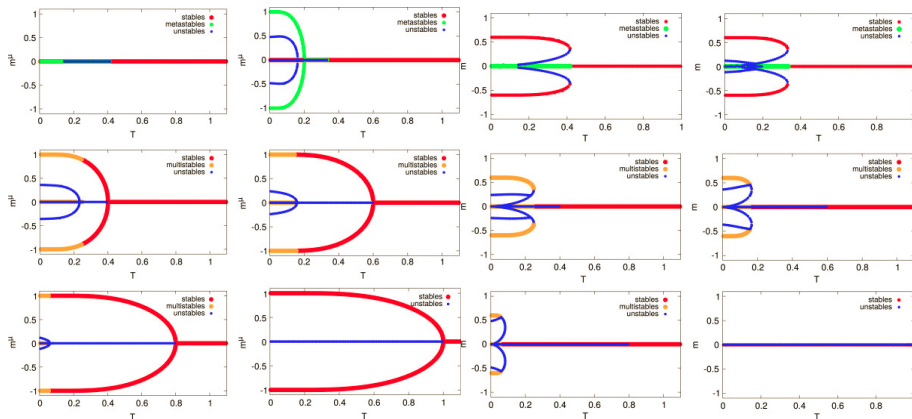


Figura 33: Estados observados en redes balanceadas tipo Hopfield

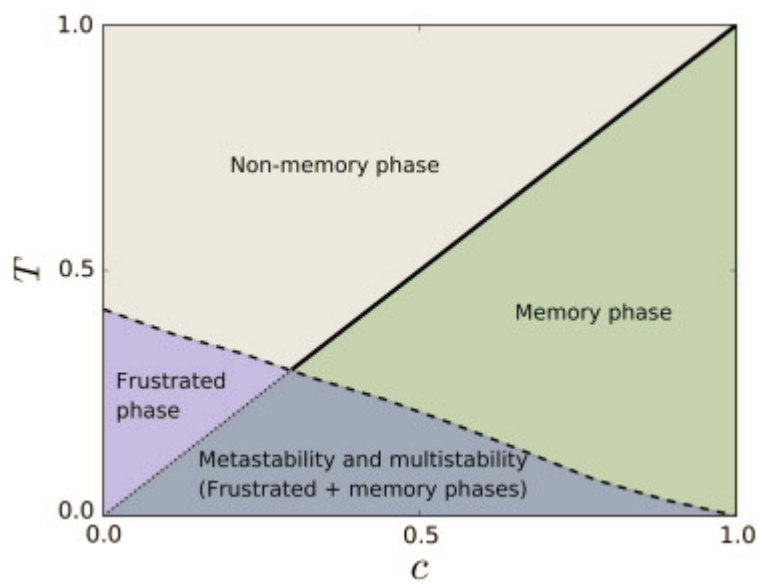


Figura 34: Diagrama de fases de la red de Hopfield balanceada