

Fundamentos Matemáticos y Biofísicos de Neurofisiología

(Curso interdisciplinario)

Marco Arieli Herrera Valdez

Las neuronas producen pulsos eléctricos llamados *potenciales de acción* que permiten la propagación y procesamiento de distintos tipos de información entre distintos sistemas de todo el cuerpo. Algunas neuronas controlan músculos (voluntarios o involuntarios), otras te permiten tener comunicación con el ambiente externo a tu cuerpo, incluyendo sentir sabores, olores, vibraciones. Algunas neuronas “disparan” potenciales de acción de forma ininterrumpida toda tu vida; otras sólo en momentos muy específicos asociados a eventos particulares. Hay regiones del sistema nervioso (e.g. tálamo) tales que en algunos momentos (e.g. día) las neuronas disparan potenciales de acción separados por intervalos de “silencio”; esas mismas neuronas disparan ráfagas periódicas de potenciales de acción (e.g. 10 ráfagas por segundo, 3 potenciales de acción por ráfaga). Esas mismas neuronas pueden disparar (e.g. de noche) ráfagas periódicas de potenciales de acción interrumpidas por descansos.

¿Cómo se producen los potenciales de acción? Al ser pulsos eléctricos, debe haber fenómenos no lineales que expliquen los cambios abruptos de amplitud propios de un pulso. ¿Hay distintos tipos de potenciales de acción? ¿Son todos los potenciales de acción iguales? ¿Por qué algunas neuronas no siempre están produciendo potenciales de acción y otras sólo en ocasiones especiales? ¿Puede una neurona producir potenciales de acción dependiendo de cuánto estímulo reciba independientemente de la frecuencia con la que llegue el estímulo?, ¿viceversa? ¿Puede la misma neurona hacer ambas cosas? ¿Cómo se producen patrones temporales de disparo del tálamo tan distintos como los mencionados arriba?

Todas las preguntas anteriores y más se pueden contestar con matemáticas, y las razones por las que ocurre lo mencionado arriba se pueden estudiar, analizar y modelar de forma sistemática definiendo conceptos de forma precisa, combinando teoría de sistemas dinámicos (autónomos y no autónomos), análisis de series de tiempo, probabilidad y procesos estocásticos. Este curso introduce nociones matemáticas y biofísicas básicas para entender todo lo mencionado anteriormente, y presenta una visión que cuestiona, propone, y mejora, aspectos fundamentales de la teoría neurofisiológica actual relacionada a la excitabilidad neuronal y sus mecanismos subyacentes.

Temario

Parte 0. Aspectos generales

1. Sistemas complejos adaptables: Niveles de organización biológica, escalas relevantes para algunos fenómenos en neurofisiología. Escalas espacio-temporales, variables rápidas y lentas. Sistemas dinámicos autónomos, no-autónomos, determinismo y aleatoriedad en neurofisiología.
2. Conexiones entre experimentos en neurofisiología (a nivel celular y en redes), biofísica y sistemas dinámicos (autónomos y no autónomos). Terminología, experimentos importantes, conceptos fundamentales. Voltage-clamp, current-clamp, excitación, inhibición, relación I-V. Datos vistos a través de la teoría de sistemas dinámicos.

Parte 1. Excitabilidad

1. Biofísica detrás de la excitabilidad. Iones, transporte, tipos de transporte transmembranal, bombas y canales, apertura dependiente de voltage, de ligandos, de luz. Modelos de apertura.
2. Transporte transmembranal de iones, modelo general de transporte transmembranal y aproximaciones de orden 1-3.
3. Modelo general de potencial transmembranal. Modelos continuos de potencial transmembranal. Modelos 2D, 3D, y más.
4. Definición de excitabilidad neuronal basada en sistemas dinámicos autónomos.
5. Neuronas modeladas como familias de sistemas dinámicos autónomos. Transiciones entre reposo y excitación, fenotipos electrofisiológicos.
6. Ráfagas de disparo. Escalas características de tiempo.

Parte 2. Neurotransmisión

1. Neurotransmisión, sinapsis químicas y eléctricas, integración sináptica.
2. Plasticidad sináptica de corto plazo. Modelos de plasticidad presináptica y postsináptica de corto plazo. Transducción electro-química.
3. Casi coincidencia y sincronía de disparo neuronal inducida por entradas sinápticas en común.

Bibliografía básica

Libros

- Cellular Physiology and Neurophysiology. Mosby Physiology Monograph Series. MP Blaustein, JPY Kao, DR Matteson, 2011
- Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering, SH Strogatz, 2018
- Foundations of cellular neurophysiology D Johnston, SMS Wu, 1994
- Dynamical systems in neuroscience EM Izhikevich, 2007.
- Foundations of mathematical neuroscience B Ermentrout, DH Terman, 2010.
- Principles of neural science ER Kandel, JH Schwartz, TM Jessell, S Siegelbaum, 2000
- Notas de neurofisiología. Notas de clase, pdf en proceso de edición.

Artículos selectos

- Electrical impedance of nerve during activity KS Cole, HJ Curtis. Nature, 1938.
- Potential, impedance, and rectification in membranes. DE Goldman - The Journal of general physiology, 1943
- A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. AL Hodgkin, AF Huxley - The Journal of physiology, 1952
- Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane R FitzHugh. Biophysical journal, 1961.
- A minimal biophysical model for an excitable and oscillatory neuron. E Av-Ron, H Parnas, LA Segel. Biological cybernetics, 1991.
- A basic biophysical model for bursting neurons. E Av-Ron, H Parnas, LA Segel - Biological cybernetics, 1993.
- The role of a transient potassium current in a bursting neuron model. E Av-Ron. Journal of Mathematical Biology, 1994.
- Probabilistic models of the brain: Perception and neural function. RPN Rao, BA Olshausen, MS Lewicki, 2002
- Tuning neocortical pyramidal neurons between integrators and coincidence detectors. M Rudolph, A Destexhe. Journal of computational neuroscience, 2003.
- Neuronal integration of synaptic input in the fluctuation-driven regime. A Kuhn, A Aertsen, S Rotter. Journal of Neuroscience, 2004
- Biophysical basis for three distinct dynamical mechanisms of action potential initiation. SA Prescott, Y De Koninck, et al. PLoS computational biology, 2008
- Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities MA Herrera-Valdez - PloS one, 2012.
- Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron. MA Herrera-Valdez, EC McKiernan, SD Berger. Journal of computational neuroscience, 2013
- A thermodynamic description for physiological transmembrane transport. MA Herrera-Valdez. F1000Research, 2018
- An equation for the biological transmembrane potential from basic biophysical principles MA Herrera-Valdez. F1000Research, 2020.

Prerequisitos

Necesarios (posible cubrirlos en una semana de estudio)

- Cálculo en varias variables. Significado de la derivada, aproximaciones de Taylor
- Nociones básicas de probabilidad y estadística.
- Programación básica en python o equivalente
- Nociones básicas de electricidad, ley de Ohm, capacitores. Relación de Boltzmann, energía libre.
- Suficiente conocimiento del idioma inglés para leer libros y artículos.

Deseables: lecturas y asignaciones

- Sistemas dinámicos no lineales y ecuaciones diferenciales ordinarias. Teoría y solución.
- Probabilidad, variables binomiales, de Poisson, Gamma, procesos de Poisson, procesos dependientes de más de un parámetro.
- Fundamentos de biofísica y bioquímica

Tiempo-esfuerzo

Este es un curso interdisciplinario de 4.5 horas por semana en el que los estudiantes aprenderán fundamentos matemáticos y biofísicos de neurofisiología. El objetivo del curso es que los estudiantes aprendan de forma simultánea sistemas dinámicos no lineales (autónomos y no autónomos), neurofisiología, y biofísica. Entre otros temas, estudiaremos teoría básica de sistemas dinámicos autónomos y no autónomos, algunas nociones de procesos estocásticos, aspectos básicos de simulación numérica y modelación matemática, todo motivado por problemas de modelación, análisis de fenómenos biofísicos y bioquímicos, todo de interés dentro de la neurofisiología. La distribución aproximada de horas basada en los contenidos matemáticos del curso está descrita en la Tabla 1.

Cuadro 1: Distribución aproximada de horas basada en las áreas generales de matemáticas de enfoque durante el semestre. El total de horas del semestre será de 72 (4.5×16) horas.

Área	Horas/semestre
Métodos numéricos y principios de modelación	4.5 horas (1 semana)
Sistemas dinámicos autónomos	36 horas (8 semanas)
Sistemas dinámicos no autónomos	18 horas (4 semanas)
Probabilidad y procesos estocásticos	13.5 horas (3 semanas)