El cervell vist matemàticament

Toni Guillamon[1]

[1] Departament de Matemàtica Aplicada I, Universitat Politècnica de Catalunya

Càtedra **Lluís Santaló**
Girona, 29 de setembre de 2011

1. Panorama

Panorama: grans qüestions...

- Què és **matematitzable** ara per ara al cervell?
- De quines **eines matemàtiques** disposem?
- Quina mena de **respostes** donen els models matemàtics en neurociència?
- Com se'n **benefici**a la matemàtica?

Panorama: grans qüestions...

- Què és **matematitzable** ara per ara al cervell?
- De quines **eines matemàtiques** disposem?
- Quina mena de **respostes** donen els models matemàtics en neurociència?
- Com se'n **benefici**a la matemàtica?

Panorama: grans qüestions...

- Què és **matematitzable** ara per ara al cervell?
- De quines **eines matemàtiques** disposem?
- Quina mena de **respostes** donen els models matemàtics en neurociència?
- Com se'n **benefici**a la matemàtica?

Panorama: grans qüestions...

- Què és **matematitzable** ara per ara al cervell?
- De quines **eines matemàtiques** disposem?
- Quina mena de **respostes** donen els models matemàtics en neurociència?
- Com se'n **benefici**a la matemàtica?

Panorama: com ho il.lustrarem...

- Farem un viatge inicial per l'**anatomia i funcionalitat** del cervell.
- Mostrarem els **recursos elementals** de la matemàtica per modelar l'activitat neuronal (**a petita escala**, activitat intrínseca i comunicació sinàptica).
- Explicarem alguns exemples de problemes més complexos (tractament de xarxes a més **gran escala**)
- Enunciarem alguns **reptes matemàtics** que la modelització del cervell ens planteja

Panorama: com ho il.lustrarem...

- Farem un viatge inicial per l'**anatomia i funcionalitat** del cervell.
- Mostrarem els **recursos elementals** de la matemàtica per modelar l'activitat neuronal (**a petita escala**, activitat intrínseca i comunicació sinàptica).
- Explicarem alguns exemples de problemes més complexos (tractament de xarxes a més **gran escala**)
- Enunciarem alguns **reptes matemàtics** que la modelització del cervell ens planteja

Panorama: com ho il.lustrarem...

- Farem un viatge inicial per l'**anatomia i funcionalitat** del cervell.
- Mostrarem els **recursos elementals** de la matemàtica per modelar l'activitat neuronal (**a petita escala**, activitat intrínseca i comunicació sinàptica).
- Explicarem alguns exemples de problemes més complexos (tractament de xarxes a més **gran escala**)
- Enunciarem alguns **reptes matemàtics** que la modelització del cervell ens planteja

Panorama: com ho il.lustrarem...

- Farem un viatge inicial per l'**anatomia i funcionalitat** del cervell.
- Mostrarem els **recursos elementals** de la matemàtica per modelar l'activitat neuronal (**a petita escala**, activitat intrínseca i comunicació sinàptica).
- Explicarem alguns exemples de problemes més complexos (tractament de xarxes a més **gran escala**)
- Enunciarem alguns **reptes matemàtics** que la modelització del cervell ens planteja

Panorama: perduts en la immensa mar gris...

- Els neurocientífics (neurofisiòlegs, electrofisiòlegs, psicobiòlegs,...) necessiten **nous punts de vista** per atacar problemes clàssics que es resisteixen des de fa temps. (problemes cognitius, integració sensoriomotriu,...).
- En les darreres dècades, **científics diversos** (físics, enginyers matemàtics,...) s'han abocat a treballar en models.
- **Neurociència matemàtica i computacional**: **"experimentació in *sillico*"** i extracció de problemes matemàtics.

Panorama: perduts en la immensa mar gris...

- Els neurocientífics (neurofisiòlegs, electrofisiòlegs, psicobiòlegs,...) necessiten **nous punts de vista** per atacar problemes clàssics que es resisteixen des de fa temps. (problemes cognitius, integració sensoriomotriu,...).
- En les darreres dècades, **científics diversos** (físics, enginyers matemàtics,...) s'han abocat a treballar en models.
- **Neurociència matemàtica i computacional**: "**experimentació in *sillico***" i extracció de problemes matemàtics.

Panorama: perduts en la immensa mar gris...

- Els neurocientífics (neurofisiòlegs, electrofisiòlegs, psicobiòlegs,...) necessiten **nous punts de vista** per atacar problemes clàssics que es resisteixen des de fa temps. (problemes cognitius, integració sensoriomotriu,...).
- En les darreres dècades, **científics diversos** (físics, enginyers matemàtics,...) s'han abocat a treballar en models.
- **Neurociència matemàtica i computacional**: **"experimentació in *sillico*"** i extracció de problemes matemàtics.

Panorama: àrees fonamentals de la neurociència matemàtica

Una possible classificació per donar una idea general (vegeu [Coombes *et al*, 2006]):

1. Mecanismes mononeuronals: equacions diferencials per analitzar els models bàsics.
2. Transducció de senyals: estadística, geometria i teoria de la informació. Trobar el codi neuronal que relacioni una sèrie temporal d'impulsos amb el seu estímul.
3. Arquitectura de xarxes: teoria de grafs i equacions diferencials. Com afecten els patrons de connectivitat a la dinàmica de les xarxes (per ex., *coupled cell theory*).

Panorama: àrees fonamentals de la neurociència matemàtica

Una possible classificació per donar una idea general (vegeu [Coombes *et al*, 2006]):

1. Mecanismes mononeuronals: equacions diferencials per analitzar els models bàsics.
2. Transducció de senyals: estadística, geometria i teoria de la informació. Trobar el codi neuronal que relacioni una sèrie temporal d'impulsos amb el seu estímul.
3. Arquitectura de xarxes: teoria de grafs i equacions diferencials. Com afecten els patrons de connectivitat a la dinàmica de les xarxes (per ex., *coupled cell theory*).

Panorama: àrees fonamentals de la neurociència matemàtica

Una possible classificació per donar una idea general (vegeu [Coombes *et al*, 2006]):

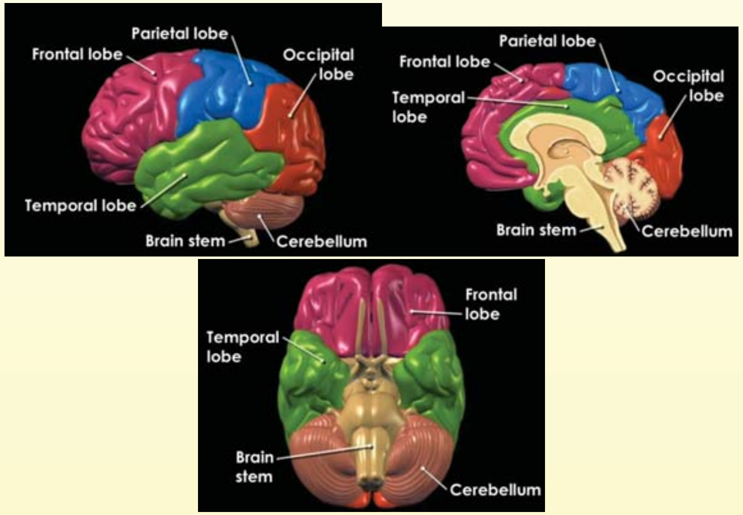
1. Mecanismes mononeuronals: equacions diferencials per analitzar els models bàsics.
2. Transducció de senyals: estadística, geometria i teoria de la informació. Trobar el codi neuronal que relacioni una sèrie temporal d'impulsos amb el seu estímul.
3. Arquitectura de xarxes: teoria de grafs i equacions diferencials. Com afecten els patrons de connectivitat a la dinàmica de les xarxes (per ex., *coupled cell theory*).

Organització de la sessió I

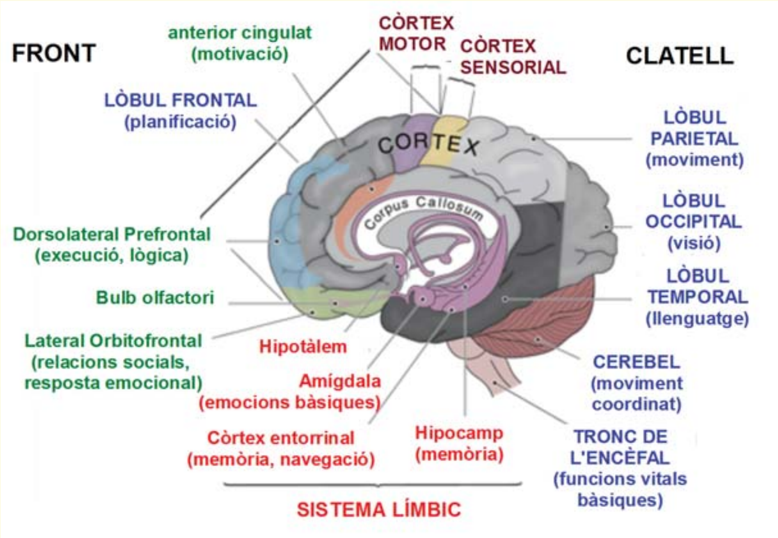
1. Panorama
2. Un viatge pel cervell
3. Dinàmica mononeuronal: des de Hodgkin i Huxley fins a xarxes de neurones
   - Modelització de canals iònics
   - Complexitat dinàmica mononeuronal. Caos i *bursting*: una de freda i una de calenta
   - Neurotransmissió: comunicació entre neurones
   - Aplicació: entendre l'Estimulació Cerebral Profunda
4. Xarxes de neurones a gran escala: costos computacionals, connectivitat,...
5. Equacions de camp mitjà i processos cognitius
   - Poblacions de neurones
   - Percepció biestable: introduccció i modelització

2. Un viatge pel cervell

Anatomia: lòbuls cerebrals i tronc de l’encèfal

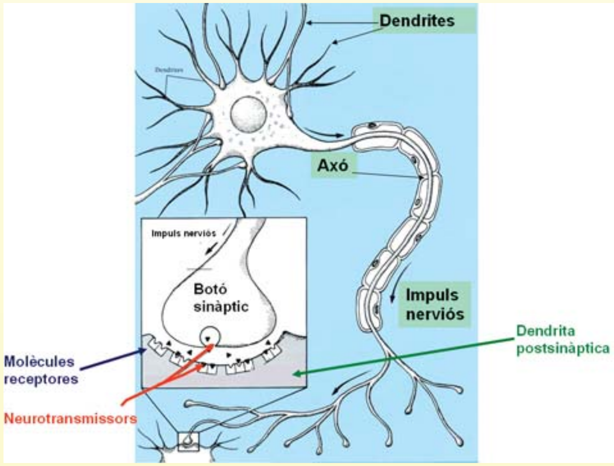


El cervell: anatomia i funció

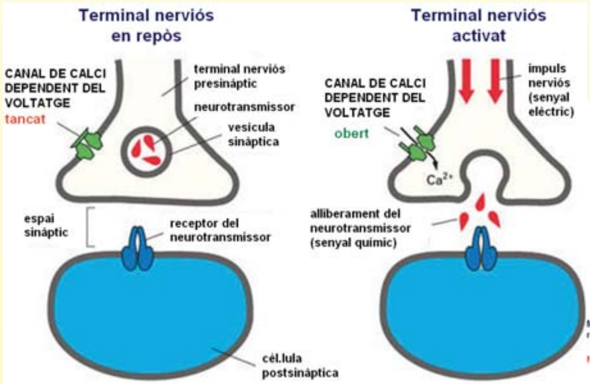


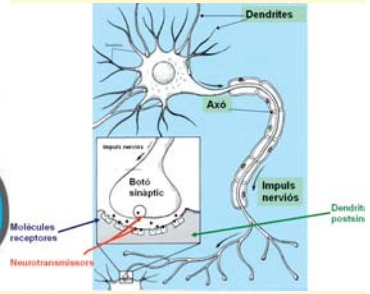
Estructura d'una neurona i sinapsis

Tenim unes 10^{12} neurones i unes 10^{15} connexions (sinapsis) entre elles.



Estructura d'una neurona i sinapsis





El potencial d'acció

(Carregant pel.lícula...)

Action potential (K-Na pumps, propagation),

http://www.youtube.com/watch?v=BCUVDE_Bng8&feature=related

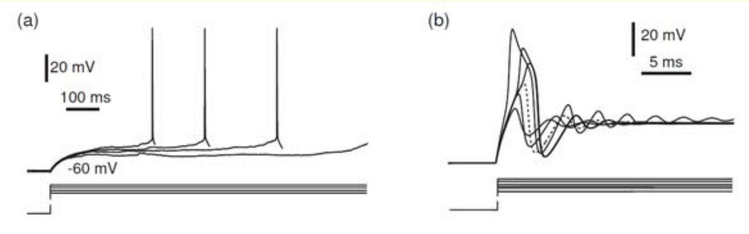
Les sinapsis

(Carregant pel.lícula...)

Neurons and how they work, http://www.youtube.com/watch?v=FR4S1BqdFG4&NR=1

3. Dinàmica mononeuronal: des de Hodgkin i Huxley fins a xarxes de neurones

Els *spikes*, pics, puntes, espigues o potencials d'acció, element fonamental



[Izhikevich, "Dynamical systems and neuroscience", Fig.1.5]

- L'explicació dels *spikes* és un dels **descobriments de la neurociència** en el qual les matemàtiques hi van jugar un paper important.

Els *spikes*, peça clau

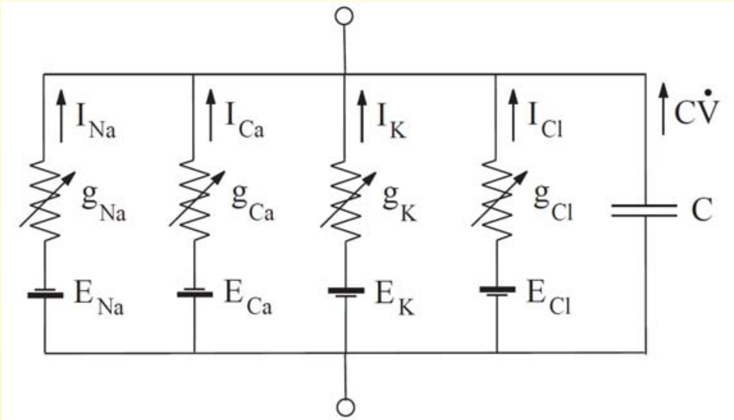
Com es produeixen els ***spikes*** en una varietat tan gran de cèl.lules i per què són tan **universals**?

Hodgkin i Huxley, dos fisiòlegs, van mostrar com les matemàtiques podrien resoldre aquests dubtes alhora, establint les bases per al Premi Nobel de Medicina i Fisiologia el 1963 i de la neurociència moderna.

Avui dia, els matemàtics segueixen basant-se en la teoria de Hodgkin i Huxley per continuar avançant en l'estudi del cervell.

La neurona vista com un circuit elèctric

exterior de la cèl.lula



interior de la cèl.lula

Apliquem les **lleis de Kirchhoff...**

Potencial de membrana a *Hodgkin-Huxley*

$v = v(t)$ **potencial de membrana**:

$$C_m \frac{dv}{dt} = -I_L - I_{Na} - I_K - I_{syn} + I_{app}. \tag{1}$$

I_{syn} **corrent sinàptic**; I_{app} **corrent aplicat**.

$$\begin{cases} I_L &= g_L \, (v - V_L), \qquad \textbf{corrent de fuga}, \\ I_{Na} &= g_{Na} \, \mathbf{m}^3 \, \mathbf{h} \, (v - V_{Na}), \qquad \textbf{corrent de sodi}, \\ I_K &= g_K \, \mathbf{n}^4 \, (v - V_K), \qquad \textbf{corrent de potassi}. \end{cases}$$

Les variables **h**, **m**, **n** representen l'estat (obert=1, tancat=0) dels canals iònics (les “xemeneies" del vídeo).

Quina dinàmica segueixen?

Modelització de canals iònics

El *voltage clamp* ("amordassar el voltatge")

Hodgkin i Huxley van poder deduir la dinàmica de **h**, **m** i **n** gràcies a una tècnica recent desenvolupada (1940's) aplicada a axons gegants de calamar.

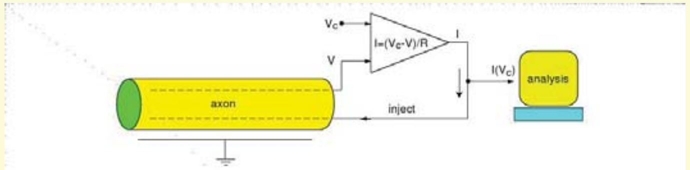


Figure 2.5: Two-wire voltage-clamp experiment on the axon. The top wire is used to monitor the membrane potential V. The bottom wire is used to inject the current I, proportional to the difference $V_c - V$, to keep the membrane potential at V_c.

[Izhikevich, "Dynamical systems and neuroscience", Fig.2.5]

Voltage clamp: obtenció de la relació $I - v$ ($I_\infty(v)$)

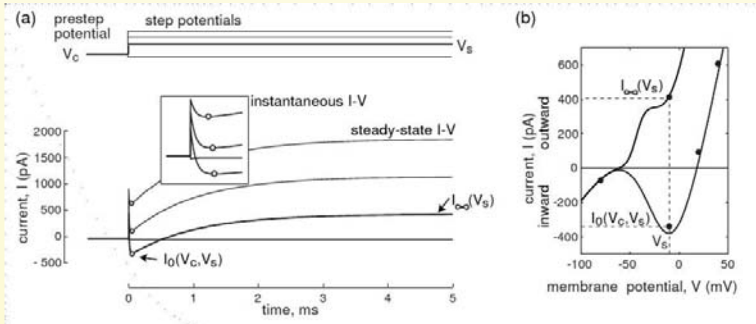


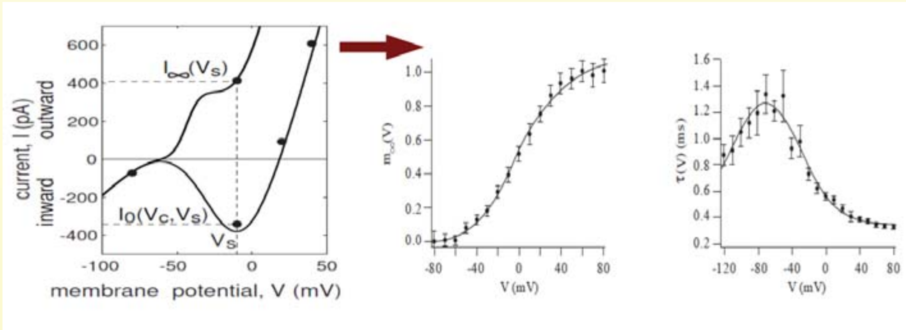
Figure 2.6: Voltage-clamp experiment to measure instantaneous and steady-state I-V relation. Shown are simulations of the $I_{\mathrm{Na}}+I_{\mathrm{K}}$-model (see Fig.4.1b); the continuous curves are theoretically found I-V relations.

[Izhikevich, "Dynamical systems and neuroscience", Fig.2.6]

Equació genèrica per a les **variables comporta**

$$\frac{d\mathbf{w}}{dt} = \phi\left(\alpha_{\mathbf{w}}(\mathbf{v})\,(1-\mathbf{w}) - \beta_{\mathbf{w}}(\mathbf{v})\,\mathbf{w}\right) = \phi\,\frac{w_\infty(v)-\mathbf{w}}{\tau_w(v)}, \qquad (2)$$

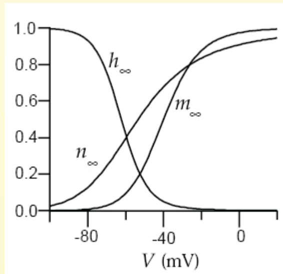
$$w_\infty(v) = \frac{\alpha_w(v)}{\alpha_w(v)+\beta_w(v)}, \qquad \tau_w(v) = \frac{1}{\alpha_w(v)+\beta_w(v)}.$$



Modelització de les conductàncies: *voltage clamp*

$$\frac{dw}{dt} = \phi\left(\alpha_{\mathbf{w}}(\mathbf{v})\,(1-w) - \beta_{\mathbf{w}}(\mathbf{v})\,w\right) = \phi\,\frac{w_\infty(v)-w}{\tau_w(v)}, \qquad (3)$$

$$\begin{aligned}\alpha_{\mathbf{w}}(\mathbf{v}) &= 0.07\ \exp\left(-(v+50)/10\right),\\ \beta_{\mathbf{w}}(\mathbf{v}) &= \frac{1}{1+\exp\left(-0.1\,(v+20)\right)}.\end{aligned}$$



El model final de Hodgkin i Huxley

$$
\begin{aligned}
C_m \frac{dv}{dt} &= -g_L\,(v - V_L) - g_{Na}\,\mathbf{m}^3\,\mathbf{h}\,(v - V_{Na}) - g_K\,\mathbf{n}^4\,(v - V_K), \\
\frac{d\mathbf{m}}{dt} &= \phi\,(\alpha_{\mathbf{m}}(\mathbf{v})\,(1-\mathbf{m}) - \beta_{\mathbf{m}}(\mathbf{v})\,\mathbf{m}) = \phi(m_\infty(v) - \mathbf{m})/\tau_m(v), \\
\frac{d\mathbf{h}}{dt} &= \phi\,(\alpha_{\mathbf{h}}(\mathbf{v})\,(1-\mathbf{h}) - \beta_{\mathbf{h}}(\mathbf{v})\,\mathbf{h}) = \phi(h_\infty(v) - \mathbf{h})/\tau_h(v), \\
\frac{d\mathbf{n}}{dt} &= \phi\,(\alpha_{\mathbf{n}}(\mathbf{v})\,(1-\mathbf{n}) - \beta_{\mathbf{n}}(\mathbf{v})\,\mathbf{n}) = \phi(n_\infty(v) - \mathbf{n})/\tau_n(v).
\end{aligned} \tag{4}
$$

Complexitat dels models: diferents ions, diferents corrents, multicompartimentals,... I

Models de neurones amb **dos compartiments**: somàtic i dendrític.

Usats, per exemple, en l'estudi de la **memòria a curt termini** ([Compte et al., 2003]).

V_s: potencial de membrana al soma; V_d potencial de membrana a la dendrita.

$$\begin{cases} C_m A_s \frac{dV_s}{dt} & = -A_s(I_L + I_{Na} + I_K + I_A + I_{KS} + I_{KNa}) - I_{syn,s} - g_{sd}(V_s - V_d), \\ C_m A_d \frac{dV_d}{dt} & = -A_d(I_{Ca} + I_{KCa} + I_{NaP} + I_{AR}) - I_{syn,d} - g_{sd}(V_d - V_s), \end{cases}$$

amb g_{sd} = acoblament soma-dendrita.

Complexitat dels models: diferents ions, diferents corrents, multicompartimentals,... II

Corrents al soma: I_{Na}, I_K, I_L, i:

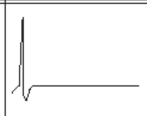
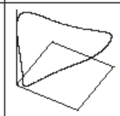
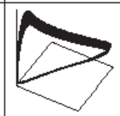
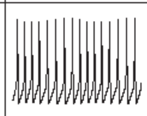
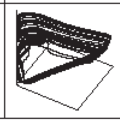
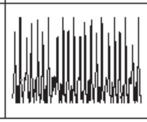
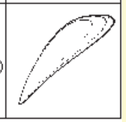
- un corrent de K^+ ràpid anomenat corrent-A, I_A,
- un corrent de K^+ lent, no-inactivador, I_{KS},
- un corrent de K^+ dependent de la concentració de Na^+, I_{KNa}.

Corrents a la dendrita:

- un corrent de Ca^{2+} amb llindar alt, I_{Ca};
- un corrent de K^+ dependent de la concentració de Ca^{2+}, I_{KCa};
- un corrent persistent de Na^+, I_{NaP};
- un corrent de K^+ que s'activa en la hiperpolarització (*inward rectifier*), I_{AR}.

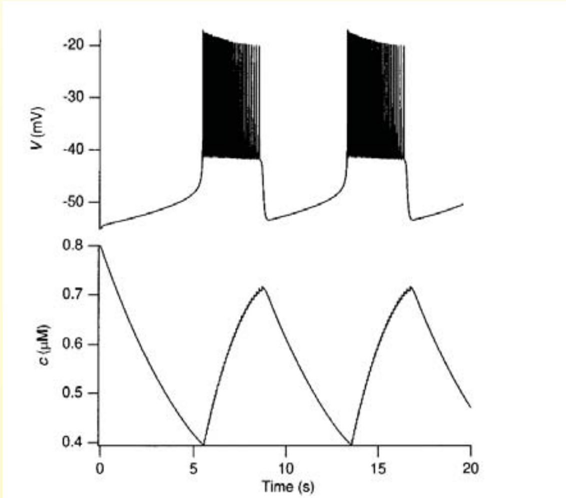
Complexitat dinàmica mononeuronal. Caos i *bursting*: una de freda i una de calenta

Caos a Hodgkin-Huxley

Attractors	Dynamics	Trajectories in State Space	Time Series	Topological Structure	Dimension	Lyapunov Spectrum	Poincare Section
Equilibrium Point	Static			Point	0	λ_i<0	
Limit Cycle	Periodic			R/Z	1	λ_1=0 λ_i<0 ($i \neq 1$)	
Torus	Quasi-Periodic			R^k/Z^k	k	λ_i=0 (i=1,2, ... , k) λ_i<0 (otherwise)	
Strange Attractor	Chaotic			Fractal	Real Number	λ_i>0 (i=1,2, ... , n) λ_i=0 (i=n+1, ... , m) λ_i<0 (otherwise)	

Aihara, *Chaos in neurons*, Scholarpedia

Bursting

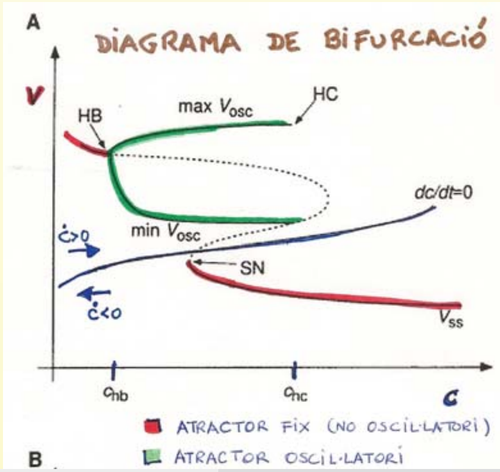


[Keener-Sneyd, “Mathematical physiology”]

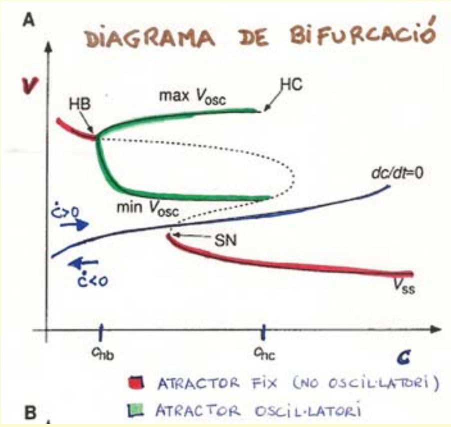
Bursting

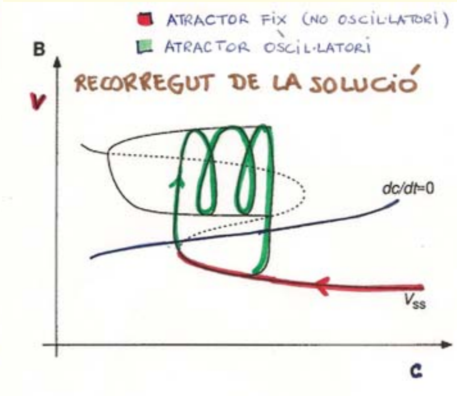
$$\begin{cases} C_m \frac{d\mathbf{V}}{dt} & = -I_{Ca}(V) - \left(\overline{g}_K + \frac{\overline{g}_{K,Ca}\, c}{K_d + c}\right)(V - V_K) - \overline{g}_L(V - V_L), \\ \tau_n(V)\frac{dn}{dt} & = n_\infty(V) - n, \\ \frac{d\mathbf{c}}{dt} & = \epsilon\,(-K_1\, I_{Ca} - k_c\, c), \end{cases}$$

$I_{Ca}(V) =$
$\overline{g}_{Ca} m_\infty^3(V) h_\infty(V)(V - V_{Ca})$.

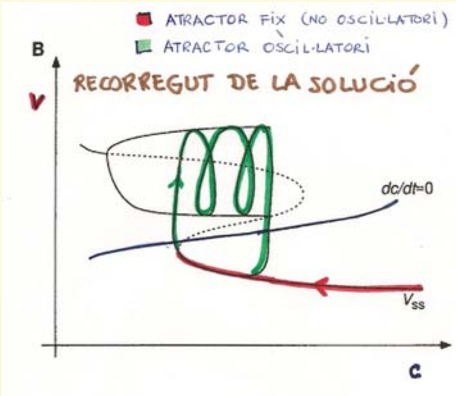


Bursting

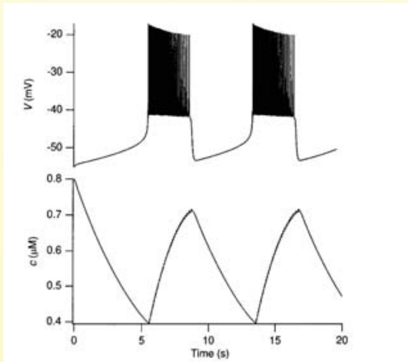

A
DIAGRAMA DE BIFURCACIÓ
V
HB
max V_{osc}
HC
dc/dt=0
min V_{osc}
ċ>0
ċ<0
SN
V_{ss}
c_{hb}
c_{hc}
c
ATRACTOR FIX (NO OSCIL·LATORI)
ATRACTOR OSCIL·LATORI
B


ATRACTOR FIX (NO OSCIL·LATORI)
ATRACTOR OSCIL·LATORI
B
RECORREGUT DE LA SOLUCIÓ
V
dc/dt=0
V_{ss}
c

Bursting



CURS TEMPORAL DEL VOLTATGE



Neurotransmissió: comunicació entre neurones

I_{syn}: **excitació** o **inhibició**? Neurotransmissió simple

$$I_{syn} = I_{syn,exc} + I_{syn,inh}$$

- Excitació: $I_{syn,exc} = g_E(t)\,(v - V_E), \qquad V_E \approx 0\,\mathrm{mV}$
- Inhibició: $I_{syn,inh} = g_I(t)\,(v - V_I), \qquad V_I \approx -80\,\mathrm{mV}$