

# *Múltiples resonancias en redes neuronales conectadas vía gap junctions con delay*

Andrea L. Bel<sup>1</sup>, Walter A. Reartes<sup>1</sup> y Horacio G. Rotstein<sup>2</sup>

Departamento de Matemática  
Universidad Nacional del Sur



**Departamento  
de Matemática**  
UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Department of Mathematical Sciences  
New Jersey Institute of Technology



New Jersey Institute of Technology

UMA - 2016

# Esquema

- Modelo no lineal de tipo Hodgkin-Huxley. Resonancias subumbral
- Conexiones *gap* con delay
- Modelos linealizados: autoconectado y dos nodos
- Simulaciones con modelos no lineales

# Modelo basado en conductancia

Modelo del tipo Hodgkin-Huxley para voltaje subumbral

$$C \frac{dV}{dt} = -I_L - I_1 - I_2 + I_{app} + I_{in}$$



# Modelo basado en conductancia

Modelo del tipo Hodgkin-Huxley para voltaje subumbral

$$C \frac{dV}{dt} = -I_L - I_1 - I_2 + I_{app} + I_{in}$$



- $C$ : capacitancia de la membrana ( $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ),  
 $t$ : tiempo (ms),  
 $V$ : potencial de membrana (mV),

# Modelo basado en conductancia

Modelo del tipo Hodgkin-Huxley para voltaje subumbral

$$C \frac{dV}{dt} = -I_L - I_1 - I_2 + I_{app} + I_{in}$$



- $C$ : capacitancia de la membrana ( $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ),  
 $t$ : tiempo (ms),  
 $V$ : potencial de membrana (mV),
- $I_L = G_L(V - E_L)$ ,  $I_j = G_j x_j(V - E_j)$ ,  $j = 1, 2$ ,  
 $G_L, G_j$ : conductancias máxima ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ ),  
 $E_L, E_j$ : potenciales de inversión (mV),  
 $x_j$ : variables de apertura de canal,

# Modelo basado en conductancia

Modelo del tipo Hodgkin-Huxley para voltaje subumbral

$$C \frac{dV}{dt} = -I_L - I_1 - I_2 + I_{app} + I_{in}$$



- $I_{app}$ : corriente (DC) ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ),

$I_{in}$ : corriente externa

$$I_{in}(t) = A_{in} \sin \left( \frac{2\pi f}{1000} t \right),$$

y  $[f] = \text{Hz}$ .

# Modelo bidimensional

## Modelos con dos corrientes

$$I_h + I_{Nap}$$

$$I_{Ks} + I_{Nap}$$

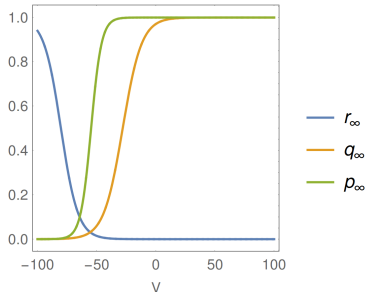
- $I_h = G_h r(t)(V - E_h)$ , siendo

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_\infty(V) - r}{\tau_r}$$

$$I_{Ks} = G_{Ks} q(t)(V - E_K), \text{ siendo}$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{q_\infty(V) - q}{\tau_q}$$

- $I_{Nap} = G_p p_\infty(V)(V - E_{Na})$



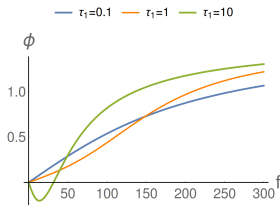
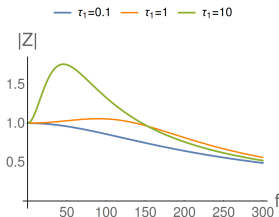
# Resonancias en modelos bidimensionales

$$I_{in} = A_{in} \sin\left(\frac{2\pi f t}{1000}\right) \implies V_{out}(t, f) = A_{out}(f) \sin\left(\frac{2\pi f}{1000}t - \phi(f)\right)$$

Si el equilibrio es asintóticamente estable, linealizamos y la respuesta es caracterizada por:

**impedancia**  $|Z(f)| = \frac{A_{out}(f)}{A_{in}}$  y **fase**  $\phi(f)$ .

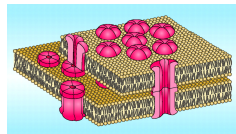
- **Resonancia de amplitud:** existe un máximo de la función de impedancia  $|Z|$  para alguna frecuencia  $f_{res}$
- **Resonancia de fase:** existe un valor  $f_{fas}$  en el que la fase  $\phi$  se anula



## Conexiones *gap*

Las *gap* son conexiones de tipo eléctrico entre dos neuronas muy cercanas.

La corriente que se genera no tiene una dirección preferida.



En el modelo la conexión es proporcional a la diferencia de voltaje. Por ejemplo, si  $j$  y  $k$  están conectadas con *gap*, el flujo en la neurona  $k$  resulta

$$I_{j \rightarrow k} = g_{gap,jk}(V_j(t - \tau) - V_k(t)),$$

Hay un delay constante que está asociado con la propagación de la señal a lo largo de axones y dendritas.

## Conexiones *gap*

Una red de  $N$  neuronas conectadas vía *gap* y con un input en la primer neurona es de la forma

$$C_k \frac{dV_k}{dt} = -I_{ion,k} + \sum_j g_{gap,jk} (V_j(t - \tau) - V_k(t)) + I_{app,k} + \delta_{1,k} I_{in}(t),$$
$$\frac{dx_k}{dt} = \frac{x_{k,\infty}(V_k) - x_k}{\tau_k},$$

para  $j, k = 1, \dots, N$ ,  $j \neq k$ .

La matriz de conexión está dada por  $G_{gap} = [g_{gap,jk}]$ ,  $j, k = 1, \dots, N$ .

# Modelo autoconectado linealizado

Primera aproximación: Consideramos una neurona autoconectada con gap.

Punto fijo  $(\bar{V}, \bar{x}_1) = (\bar{V}, x_{1,\infty}(\bar{V}))$ . Linealizando obtenemos

$$\begin{aligned}C v'(t) &= -g_L v(t) - g_1 w(t) + g_{gap}(v(t - \tau) - v(t)) + I_{in}(t), \\ \tau_1 w'(t) &= v(t) - w(t)\end{aligned}$$

con  $v = V - \bar{V}$  y  $w = \frac{x_1 - \bar{x}_1}{x'_{1,\infty}(\bar{V})}$ . Las constantes  $g_L$ ,  $g_1$  y  $\tau_1$  dependen de  $C$ ,  $G_L$ ,  $E_L$ ,  $G_{1,2}$ , etc.

# Estabilidad lineal y curva de resonancia

Sistema bidimensional  
sin conexión

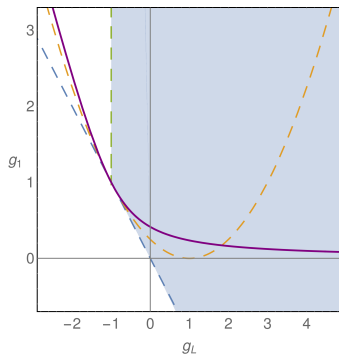


Figura :  $\tau_1 = 1$

Sistema conectado  
con *gap* con delay

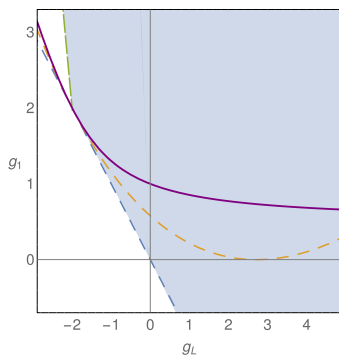
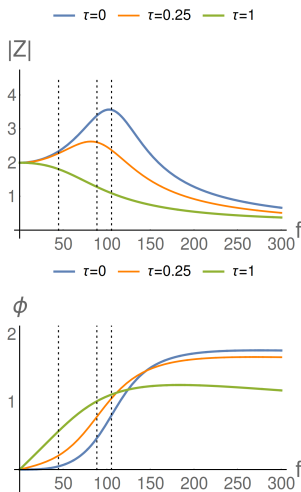


Figura :  $\tau_1 = 1, \tau = 1, g_{gap} = 1$

# Autoconectado: Impedancia y fase

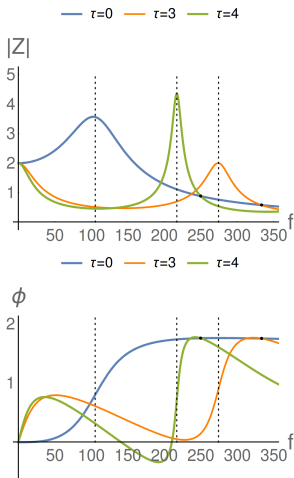


- Al aumentar  $\tau$  la frecuencia  $f_{res}$  disminuye y eventualmente la resonancia original desaparece.
- Para frecuencias bajas  $f_{res}$  y la frecuencia intrínseca pueden no coincidir.
- Si  $f$  es suficientemente grande la fase tiene a la correspondiente sin retardo.

Figura : Parámetros:

$g_L = -0.5$ ,  $g_1 = 1$  y  $\tau_1 = 1$ .

# Autoconectado: Impedancia y fase



- Al aumentar  $\tau$  en frecuencias más altas se observan nuevas  $f_{res}$  que coinciden con las frecuencias intrínsecas del sistema.
- La impedancia en la nueva resonancia puede ser mayor que la original dependiendo de los valores de los parámetros elegidos y del retardo.
- Al aumentar  $\tau$  se observan múltiples resonancias de fases.

Figura : Parámetros:

$g_L = -0.5$ ,  $g_1 = 1$  y  $\tau_1 = 1$ .

# Dos neuronas conectadas con gap

El modelo resulta

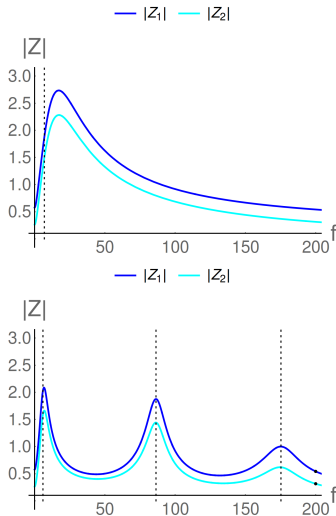
$$C_1 \frac{dV_1}{dt} = -I_{ion,1} + g_{gap,21}(V_2(t - \tau) - V_1(t)) + I_{app,1} + I_{in}(t)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{x_{1,\infty}(V_1) - x_1}{\tau_1}$$

$$C_2 \frac{dV_2}{dt} = -I_{ion,2} + g_{gap,12}(V_1(t - \tau) - V_2(t)) + I_{app,2}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{x_{2,\infty}(V_2) - x_2}{\tau_2}$$

# Dos neuronas linealizado: Impedancia

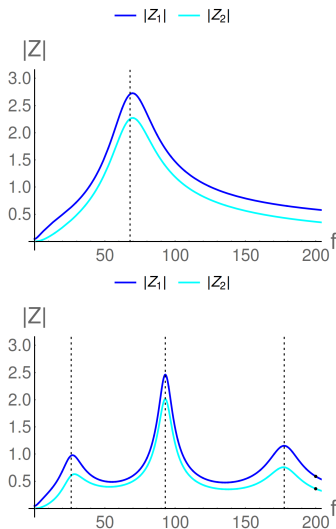


Se consideran los mismos parámetros en las dos neuronas. En particular,  $\tau_1 = \tau_2 = 100$  y los demás parámetros con valores similares al caso autoconectado.

- Múltiples resonancias.
- En las frecuencias más grandes coinciden con las frecuencias intrínsecas.

Figura : Arriba  $\tau = 0$ . Abajo  $\tau = 5$ .

# Dos neuronas linealizado: Impedancia



Se consideran los mismos parámetros en las dos neuronas, con valores similares a los no lineales.

- Múltiples resonancias que en las frecuencias más grandes coinciden con las frecuencias intrínsecas.
- La segunda resonancia alcanza un valor más grande que la primera.

Figura : Arriba  $\tau = 0$ . Abajo  $\tau = 5$ .

# Simulaciones: dos $I_h + I_{Nap}$ conectadas con gap

Parámetros:

- En  $I_L$  :  $G_L = 0.3$ ,  $E_L = -75$ ,
- En  $I_h$  :  $G_h = 0.5$ ,  $E_h = -26$ ,  $\tau_r = 100$ ,  $r_\infty(V) = \left(1 + e^{\frac{V+80.2}{7.2}}\right)^{-1}$
- En  $I_{Nap}$  :  $G_p = 0.09$ ,  $E_{Na} = 42$ ,  $p_\infty(V) = \left(1 + e^{-\frac{(V+54.7)}{4.4}}\right)^{-1}$

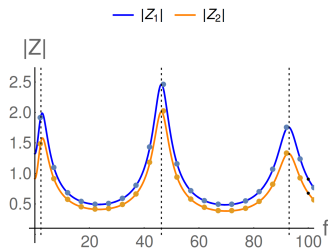


Figura :  $A_{in} = 1$

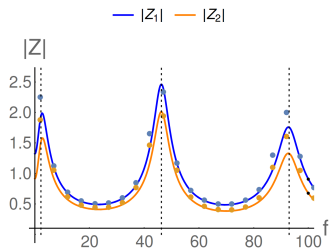


Figura :  $A_{in} = 10$

# Bibliografía



A. L. Hodgkin and A. F. Huxley.

A quantitative description of membrane current and its application to conductance and excitation in nerve.

*Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.



V. K. Jirsa.

Dispersion and time delay effects in synchronized spike–burst networks.

*Cognitive Neurodynamics*, 2:29–38, 2008.



E. Munro and C. Börgers.

Mechanisms of very fast oscillations in networks of axons coupled by gap junctions.

*Journal of Computational Neuroscience*, 28:539–555 2010.



H. G. Rotstein and F. Nadim.

Frequency preference in two-dimensional neural models: a linear analysis of the interaction between resonant and amplifying currents.

*Journal of Computational Neuroscience*, 37:9–28, 2013.

**¡Muchas Gracias!**