

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR**



**Grado en Ingeniería Informática**

# **TRABAJO FIN DE GRADO**

Modelos neuronales de competición sin ganador

**Gonzalo Ruiz-Oriol Sanfrutos**  
**Tutor: Pablo Varona Martínez**

**Mayo 2019**



# Modelos neuronales de competición sin ganador

**AUTOR: Gonzalo Ruiz-Oriol Sanfrutos**  
**TUTOR: Pablo Varona Martínez**

**Dpto. Ingeniería Informática**  
**Universidad Autónoma de Madrid**  
**Mayo de 2019**



## Resumen (castellano)

Este documento recoge el proyecto realizado cuyo objetivo es el estudio del comportamiento de modelos neuronales al ser sometidos a dos tipos de conexiones existentes en la naturaleza para producir alternancia de activaciones en una competición sin ganador. Este mecanismo se utiliza para generar ritmos en el sistema nervioso. En particular, nos centraremos en el análisis no solo del comportamiento de los voltajes de las neuronas, que corresponde a la estrategia tradicional en neurociencia computacional, sino también de las corrientes sinápticas.

Las neuronas del sistema nervioso tienen dos tipos de conexiones principales entre ellas: las conexiones eléctricas, en las cuales se intercambian directamente cargas eléctricas, y las conexiones químicas en las cuales las neuronas intercambian moléculas llamadas neurotransmisores que producen un cambio en el voltaje de neurona receptora por la acción de las corrientes sinápticas que generan la unión de los transmisores con los receptores.

Las conexiones eléctricas son más rápidas ya que no requieren de la acción de neurotransmisores para producir un cambio en los potenciales. Además, las conexiones eléctricas son en muchos casos bidireccionales.

Por otro lado, las conexiones químicas son más lentas, pero tienen una mayor flexibilidad ya que la misma conexión puede ser excitadora o inhibidora, simplemente depende del tipo de los neurotransmisores y neuroreceptores involucrados.

Para la realización de este proyecto trabajaremos con el modelo neuronal de Hindmarsh-Rose, un modelo sencillo y flexible que modela el potencial de membrana de una única neurona. El modelo de Hindmarsh-Rose ofrece una simulación de la actividad spiking-bursting observada empíricamente en algunas neuronas del sistema nervioso. Este tipo de actividad se caracteriza por una despolarización lenta sobre la que se generan los potenciales de acción. También se generalizarán los resultados en un modelo más biofísico que describe las conductancias de la membrana.

Una vez establecidos los modelos, los someteremos a diferentes experimentos con todas las conexiones disponibles, tras lo cual analizamos tanto el nivel de sincronización en fase y en anti-fase, discutiendo el papel de las corrientes para generar ritmos particularmente en el modo de competición sin ganador, donde las neuronas se inhiben mutuamente, pero manteniendo su actividad rítmica.

## Palabras clave (castellano)

Modelo Hindmarsh-Rose, Redes neuronales biológicas, Conexiones químicas, Conexiones eléctricas, Actividad Spiking-bursting, Corrientes sinápticas.

## **Abstract (English)**

This document summarizes a study on the behavior of neural models subjected to the different connections found in nature to generate switching activity in a winnerless competition. Particularly, this project will analyze not only the behavior of the neurons' membrane potential, which is the traditional approach taken in computational neuroscience, but also the role of synaptic currents.

Biological neurons have two main methods of communication: electric synapses, where currents flows directly between neurons physically connected to each other, as well as chemical synapses, in which neurons release molecules named neurotransmitters which produce a change in the receiving neurons voltage, through the action of a synaptic current generated by the binding of neurotransmitters and neuroreceptors.

Electrical connections are much faster since they do not need to wait for the neurotransmitters to take effect in the receiving neuron. Electrical synapses tend to be bidirectional in most cases.

On the other hand, chemical synapses are slower but have a higher flexibility, since the very same connection may work as excitatory or inhibitory, depending on the neurotransmitters and the neuroreceptors.

To conduct this experiment, we worked with the Hindmarsh-Rose model, a simple but flexible paradigm that models the membrane potential observed in many neurons. This model simulates the spiking-bursting activity experimentally recorded in some neurons within the nervous system. This type of activity is defined by a slow depolarization on which action potentials are generated. We will generalize the results in a more biophysical model that describe the membrane ionic conductance's.

Once we established the models to be used in this study, we subjected them to different experiments, and connected them in different configurations. Afterwards, we analyzed the level of synchronization both in phase and antiphase, assessing the role of the currents for rhythm generation, particularly in a winnerless competition dynamics, where neurons inhibit each other but manage to sustain their rhythmic activity.

## **Keywords (inglés)**

Hindmarsh-Rose model, Biological neural networks, Chemical synapses, Electrical synapses, Spiking-bursting activity, Synaptic currents.

## *Agradecimientos*

A mi tutor Pablo Varona por su esfuerzo y dedicación.

A mis profesores por todo lo que me han enseñado a lo largo de estos cuatro años.

A mis compañeros por los buenos momentos que hemos pasado juntos, por su apoyo y su compañía.

A mis padres por su apoyo incondicional.





## INDICE DE CONTENIDOS

1	Introducción.....	1
1.1	Motivación.....	1
1.2	Objetivos.....	1
1.3	Organización de la memoria.....	2
2	Estado del arte .....	3
2.1	Neuronas biológicas .....	3
2.2	Sinapsis.....	5
2.3	Redes biológicas .....	6
3	Diseño y Desarrollo .....	7
3.1	Modelo Hindmarsh-Rose.....	7
3.2	Modelo de Hodgkin-Huxley simplificado.....	11
3.3	Diseño Conexiones .....	13
3.3.1	Conexión eléctrica .....	13
3.3.2	Conexiones químicas.....	13
4	Experimentos y resultados.....	17
4.1	Modelo Hindmarsh-Rose.....	17
4.1.1	Neurona única.....	17
4.1.2	Conexión eléctrica .....	20
4.1.3	Conexiones químicas.....	27
4.1.4	Cuantificación de la intensidad y duración de las corrientes sinápticas.....	31
	Análisis de coste computacional .....	32
4.2	Modelo de Hodgkin-Huxley.....	33
4.2.1	Neurona única.....	33
4.2.2	Conexión eléctrica .....	34
4.2.3	Conexiones químicas.....	36
4.2.4	Cuantificación de la intensidad y duración de las corrientes sinápticas.....	38
5	Discusión y Conclusiones.....	39
	Referencias .....	- 2 -

## INDICE DE TABLAS

4.1	Valores máximos alcanzados por las diferentes conexiones.....	31
4.2	Duración del pico máximo de intensidad, calculados como $\pm 10\%$ del valor máximo. .	31
4.3	Comparación de coste computacional.....	32
4.4:	Valores máximos alcanzados por las diferentes conexiones. Modelo Hodgking-Huxley.....	36
4.5:	Duración del pico máximo de intensidad, calculados como $\pm 10\%$ del valor máximo. Modelo de Hodgking-Huxley.....	36

## INDICE DE FIGURAS

2.1 MODELO HODGKIN-HUXLEY .....	3
2.2 MODELO MORRIS-LECAR(ROZENBERG ET AL., 2012) .....	4
2.3 MODELO DE RED DE CIRCUITO GENERADOR CENTRAL DE PATRONES QUE GENERA DINÁMICAS DE COMPETICIÓN SIN GANADOR .....	6
3.1 DINÁMICA DEL MODELO HINDMARSH-ROSE .....	7
3.2 ACTIVIDAD DE LA VARIABLE X DEL MODELO DE HINDMARSH-ROSE .....	8
3.3 ACTIVIDAD DE LA VARIABLE Y DEL MODELO DE HINDMARSH-ROSE .....	8
3.4 ACTIVIDAD DE LA VARIABLE Z DEL MODELO DE HINDMARSH-ROSE .....	9
3.5 ACTIVIDAD DEL MODELO GHIGLIAZZA Y HOLMES .....	11
3.6 CORRIENTE DEL MODELO GHIGLIAZZA-HOLMES .....	11
3.7 INTENSIDADES DEL MODELO GHIGLIAZZA-HOLMES .....	12
3.8 VARIABLE DE CONDUCTANCIA M .....	12
3.9 VARIABLE DE CONDUCTANCIA C .....	12
3.10 DEPENDENCIA DEL VOLTAJE DE LAS VARIABLES DE CONDUCTANCIA $M_{\infty}$ , $C_{\infty}$ , Y $N_{\infty}$ .....	12
3.11 MODELO DE CORRIENTE GENERADA EN UNA CONEXIÓN QUÍMICA GRADUAL RÁPIDA. (GOLOWASCH ET AL., 1999) .....	14
3.12 MODELO DE CORRIENTE GENERADA EN UNA CONEXIÓN QUÍMICA GRADUAL LENTA (GOLOWASCH ET AL., 1999) .....	14
3.13 VARIABLE DINÁMICA $M_{SLOW}$ DE LA CONEXIÓN QUÍMICA LENTA(GOLOWASCH ET AL., 1999) .....	15
4.1 NEURONA AISLADA DE HINDMARSH-ROSE , ACTIVIDAD REGULAR .....	18
4.2 NEURONA AISLADA DEL MODELO DE HINDMARSH-ROSE, COMPORTAMIENTO IRREGULAR .....	19
4.3 ACTIVIDAD REGULAR, ACOPLAMIENTO ELÉCTRICO DE 0.4.....	20
4.4 ACTIVIDAD REGULAR, ACOPLAMIENTO ELÉCTRICO DE 0.6.....	21

4.5 ACTIVIDAD IRREGULAR, ACOPLAMIENTO ELÉCTRICO DE 0.4 .....	22
4.6 ACTIVIDAD IRREGULAR, ACOPLAMIENTO ELÉCTRICO DE 0.6 .....	22
4.7 ACOPLAMIENTO ELÉCTRICO NEGATIVO DE -0.8. ....	23
4.8 ACOPLAMIENTO ELÉCTRICO POSITIVO EN ANTI-FASE 0.001. ....	24
4.9 COMPARACIÓN DE VOLTAJES 0.4 IRREGULAR      4.10 COMPARACIÓN DE VOLTAJES 0.6 IRREGULAR.....	25
4.11 COMPARACIÓN DE VOLTAJES 0.4 REGULAR      4.12 COMPARACIÓN DE VOLTAJES 0.6 REGULAR .....	25
4.13 COMPARACIÓN ANTI-FASE IRREGULAR 0.4      4.14 COMPARACIÓN ANTI-FASE REGULAR 0.4 .....	26
4.15 ACTIVIDAD REGULAR, CONEXIÓN QUÍMICA RAPIDA 0.015. ....	27
4.16 ACTIVIDAD REGULAR, CONEXIÓN QUÍMICA LENTA 0.025. ....	27
4.17 COMPARACIÓN FAST REGULAR      4.18 COMPARACIÓN SLOW REGULAR.....	28
4.19 ACTIVIDAD IRREGULAR, CONEXIÓN QUÍMICA RÁPIDA 0.015 .....	29
4.20 ACTIVIDAD IRREGULAR, CONEXIÓN QUÍMICA LENTA 0.025 .....	29
4.21 ACTIVIDAD REGULAR, CONEXIÓN QUÍMICA RÁPIDA, COMPORTAMIENTOS EN ANTIFASE 0.035 .....	30
4.22 COMPARACIÓN VOLTAJE ANTIFASE 0.035 .....	30
4.23 ACTIVIDAD DE LA NEURONA DEL MODELO GHIGLIAZZA Y HOLMES .....	33
4.24 ACTIVIDAD DE CANCELACIÓN DE CORRIENTE EN GHIGLIAZZA Y HOLMES .....	34
4.25 CARACTERIZACIÓN DEL VOLTAJE CON ALTA SINCRONIZACIÓN ELÉCTRICA.....	35
4.26 ACOPLAMIENTO ELÉCTRICO NEGATIVO .....	35
4.27 CARACTERIZACIÓN DEL VOLTAJE CON ACOPLAMIENTO NEGATIVO.....	36
4.28 CONEXIÓN QUÍMICA LENTA EN ANTIFASE .....	37
4.29 CONEXIÓN QUÍMICA RÁPIDA EN ANTIFASE.....	37



# 1 Introducción

---

## 1.1 Motivación

La motivación original de este TFG fue explorar la incorporación de las nuevas tecnologías a las redes neuronales biológicas. Estas nuevas tecnologías han traído muchas mejoras al mundo de la biología, ya que a través de ellas los científicos e investigadores pueden realizar experimentos más complejos de manera rápida, sin miedo a dañar los especímenes, y sin necesidad de experimentar directamente sobre animales vivos. Este es un objetivo de la Neurociencia Computacional, que estudia el sistema nervioso desde el punto de vista de su funcionalidad haciendo uso de modelos (Fairhall and Mächens, 2017). En general, las nuevas tecnologías agilizan el proceso de investigación en todas las ramas de la ciencia, como en este caso la biología.

## 1.2 Objetivos

Este proyecto tiene como objetivo el estudio de la dinámica de competición sin ganador que se observa en redes neuronales biológicas utilizando modelos y atendiendo no solamente a la que se considera como la principal variable para la descripción de las neuronas (el voltaje), sino también a las corrientes sinápticas. Para ello nuestro primer objetivo es diseñar una herramienta que nos permita trabajar con el conjunto de modelos que queremos utilizar. Esta debe ser lo suficientemente flexible para poder realizar todos los cambios y ajustes necesarios para llevar a cabo los experimentos, al mismo tiempo la herramienta debe ser lo suficientemente robusta para aguantar todas las diferentes configuraciones que deberá soportar la herramienta. Esta herramienta se trata de una serie de programas en C que desarrollaremos con la intención de generar la actividad de los modelos que estudiamos.

Una vez diseñada la herramienta podemos centrarnos en el objetivo principal de este trabajo, el análisis del modelo neuronal y la interacción de la actividad de las neuronas con las diferentes conexiones que tenemos a nuestra disposición, las cuales dan lugar a distintos tipos de dinámicas en las corrientes sinápticas que generan dichas conexiones. Una vez tengamos diseñados los diferentes circuitos, uno por cada posible configuración de conexiones, utilizaremos la herramienta diseñada previamente para modelar la actividad de los circuitos, y una vez obtenida esta actividad podremos analizar los potenciales observados en los circuitos.

Finalmente utilizaremos los datos recolectados en el apartado anterior para analizar el comportamiento de la corriente en las conexiones estudiadas, y su relación con la generación de ritmos en el circuito. Además de esto, estudiaremos el comportamiento del voltaje en los casos de sincronización en fase y en antifase dentro de la dinámica de competición sin ganador.

### **1.3 Organización de la memoria**

La memoria consta de los siguientes capítulos:

- El Capítulo 2 describe el estado del arte de las tecnologías que se emplean actualmente en el mundo de las redes neuronales biológicas.
- El Capítulo 3 describe el diseño que hemos seguido para construir las herramientas que hemos utilizado para realizar los experimentos.
- El Capítulo 4 describe los experimentos realizados con la ayuda de las herramientas diseñadas para el apartado anterior.
- El Capítulo 5 contiene las conclusiones a las que hemos llegado después de realizar los experimentos sobre la herramienta.

## 2 Estado del arte

---

En esta sección hablaremos del estado del arte en el estudio de las redes neuronales biológicas desde el enfoque dado al TFG, desde el estudio de los modelos de neuronas individuales, pasando por los diferentes modelos existentes para el estudio de las sinapsis entre neuronas, y por último hablaremos de los modelos de redes neuronales biológicas.

### 2.1 Neuronas biológicas

Las neuronas se consideran como la unidad básica de procesamiento de información de todo tipo de ser vivo, por esto es interesante el estudio de un componente biológico básico de la vida (Kandel et al., 2012). Por lo tanto, se han hecho muchos esfuerzos a lo largo de las últimas décadas para comprender más en profundidad las neuronas como componente individual del sistema nervioso. Esta tarea no ha sido simple ya que existen muchos tipos de neuronas, cada una específica en el contexto de redes específicas del sistema nervioso. Diseñar un único modelo capaz de modelar todas las neuronas y todas sus diferentes actividades es una tarea compleja (Torres and Varona, 2012).

El modelo pionero para describir la generación de actividad eléctrica y procesamiento de información neuronal es el modelo de Hodgkin-Huxley que expresa el comportamiento de las neuronas en función de la dinámica de apertura y cierre de los canales iónicos de sus membranas (Hodgkin and Huxley, 1952b). Este modelo expresa la conductancia de dichos canales iónicos con un sistema de ecuaciones diferenciales descrito en la figura 2.1. Estas ecuaciones permiten modelar el comportamiento de muchos tipos de neuronas incorporando la descripción de la dependencia del voltaje de todas las corrientes iónicas de sus membranas. En este modelo  $V$  representa el voltaje,  $m$  y  $h$  las variables de activación e inactivación del canal de sodio y  $n$  la variable de activación del potasio.

$$\begin{aligned}C_m \frac{dV(t)}{dt} &= g_L[V_L - V(t)] + g_{Na}m(t)^3 h(t)[V_{Na} - V(t)] + g_K n(t)^4[V_K - V(t)] + I \\ \frac{dm(t)}{dt} &= \frac{m_\infty(V(t)) - m(t)}{\tau_m(V(t))} \\ \frac{dh(t)}{dt} &= \frac{h_\infty(V(t)) - h(t)}{\tau_h(V(t))} \\ \frac{dn(t)}{dt} &= \frac{n_\infty(V(t)) - n(t)}{\tau_n(V(t))}\end{aligned}$$

#### 2.1 Modelo Hodgkin-Huxley

Las funciones  $m_\infty(V)$ ,  $h_\infty(V)$ , y  $n_\infty(V)$  representan los valores de las variables de conductancia en el estado estacionario y  $\tau_m(V)$ ,  $\tau_h(V)$  y  $\tau_n(V)$  las constantes de tiempo de la dinámica de estas variables, todas dependen del potencial de membrana de la neurona  $V$ . Estos dos tipos de funciones se obtienen mediante medidas experimentales en neuronas vivas

y corresponden a funciones altamente no lineales, típicamente con dependencia sigmoideal del voltaje (Hodgkin and Huxley, 1952a).

Diseñar modelos completos capaces de generar la actividad de cualquier neurona es complejo, por lo cual se suelen utilizar modelos simplificados, los cuales generan actividades específicas de algunas neuronas y por lo tanto pueden simplificar algunos comportamientos no necesarios para las neuronas que se están modelando. A continuación, vemos algunos de los modelos simplificados más prominentes.

El modelo de FitzHugh-Nagumo (Fitzhugh, 1969; Rozenberg et al., 2012) describe el comportamiento de excitación de una neurona sin tener en cuenta la mayoría de las propiedades no lineales de los canales iónicos. Esto permite a este modelo generar actividades oscilatorias muy comunes en las neuronas de manera más sencilla. Este modelo es uno de los más simples y rápidos dentro de los modelos capaces de generar actividad neuronal compleja.

El siguiente modelo simplificado es el de Hindmarsh-Rose (Hindmarsh and Rose, 1984). Este modelo utiliza una aproximación polinómica sobre las no linealidades exponenciales del modelo de Hodgkin-Huxley. Este modelo es capaz de generar actividad compleja de spiking y spiking-bursting. El coste computacional de este modelo supone una mejora notable sobre el modelo de Hodgkin-Huxley, aunque más costoso que el modelo de FitzHugh-Nagumo, siendo capaz de ofrecer uno de los mejores rendimientos de los modelos simplificados con bifurcaciones altamente realistas. Este modelo se utiliza a menudo en experimentos de circuitos híbridos con neuronas vivas y modelos en interacción bidireccional (Amaducci et al., 2019; Szucs et al., 2000).

A continuación, vemos el modelo de Morris-Lecar (Morris and Lecar, 1981). Este modelo mantiene la no linealidad de dos de los canales iónicos vistos en el modelo de Hodgkin-Huxley, pero al mismo tiempo asume que el tercer canal iónico proporciona una respuesta inmediata a estímulos por parte del tercer canal iónico. Esta simplificación permite reducir el número de dimensiones de este modelo, aunque como podemos observar en la figura 2.2, este modelo se parece bastante al que observamos en la figura 2.1.

$$\begin{aligned}\frac{dV(t)}{dt} &= g_L[V_L - V(t)] + n(t)g_n[V_n - V(t)] + g_m m_\infty(V(t))[V_m - V(t)] + I \\ \frac{dn(t)}{dt} &= \lambda(V(t))[n_\infty(V(t)) - n(t)] \\ m_\infty(V) &= \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \frac{V - V_m}{V_m^0} \right) \\ n_\infty(V) &= \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \frac{V - V_n}{V_n^0} \right) \\ \lambda(V) &= \phi_n \cosh \frac{V - V_n}{2 V_n^0}\end{aligned}$$

## 2.2 Modelo Morris-Lecar (Rozenberg et al., 2012)



Este modelo posee una precisión mayor a la que se obtiene con el modelo de Hindmarsh-Rose, y es capaz de modelar comportamientos más complejos que este, pero a cambio tiene una complejidad y coste computacional mucho más cercanos a los de Hodgkin-Huxley que a los de Hindmarsh-Rose.

## **2.2 Sinapsis**

A la hora de generar redes biológicas realísticas, no basta con tener modelos potentes de neuronas individuales, también es necesario tener un modelo efectivo para las sinapsis o conexiones entre neuronas.

Las sinapsis se pueden categorizar en dos grandes grupos, eléctricas y químicas. Las sinapsis eléctricas son las más simples de modelar, ya que su comportamiento es muy simple, la mayoría de los modelos utilizan la Ley de Ohm para este tipo de conexiones de forma que la corriente que recibe una neurona dada es proporcional a la diferencia de los voltajes de las dos neuronas que están conectadas mediante este tipo de conexión:  $I=g(V_1-V_2)$ , siendo la constante de proporcionalidad la conductancia  $g$ , el inverso de la resistencia. Las conexiones eléctricas corresponden a contactos físicos entre las membranas de las neuronas por las que puede circular corriente directamente, de forma que las interacciones son instantáneas. Las conexiones eléctricas tienden a sincronizar la actividad de las neuronas (Elson et al., 1998; Latorre et al., 2013; Pham and Haas, 2019; Varona et al., 2002).

La otra modalidad de conexiones entre neuronas son las sinapsis químicas. Estas conexiones se diferencian de las eléctricas en que requieren de neurotransmisores para comunicar la información de la neurona presináptica a la postsináptica. Estas conexiones tienden a ser notablemente más lentas que las eléctricas debido a la necesidad de esperar a que los neurotransmisores actúen, y que por naturaleza el método de actuar de estos es más lento que el intercambio directo de corriente que observamos en la conexión eléctrica. La estrategia de modelado de este tipo de conexiones implica el uso del potencial de la neurona postsináptica y también de la presináptica si es un tipo de sinapsis química gradual (Golowasch et al., 1999; Torres and Varona, 2012). Por ejemplo, en modelos de tipo Hodgkin-Huxley se puede describir estas conexiones de forma análoga a un canal iónico dependiente del voltaje de la neurona que recibe la conexión, con constantes de tiempo características. Otros modelos pueden usar estrategias más simplificadas para simular corrientes en las neuronas postsinápticas (Rabinovich et al., 2010; Venaille et al., 2005).

Las sinapsis entre neuronas pueden clasificarse en función al comportamiento que cause en la neurona receptora, en este caso una neurona podría ser considerada excitadora si despolariza la neurona receptora, mientras que sería considerada inhibidora si hiperpolariza a la neurona receptora. Cuando dos neuronas se conectan con inhibición mutua, su actividad se genera típicamente en antifase (Elices and Varona, 2015, 2017, Varona et al., 2001b, 2001a), mientras que si la conexión es excitadora, las neuronas tienden a sincronizar (Torres and Varona, 2012).

Por último, también hay que mencionar que en las sinapsis químicas graduales se liberan neurotransmisores no solamente cuando se generan los potenciales de acción de las neuronas

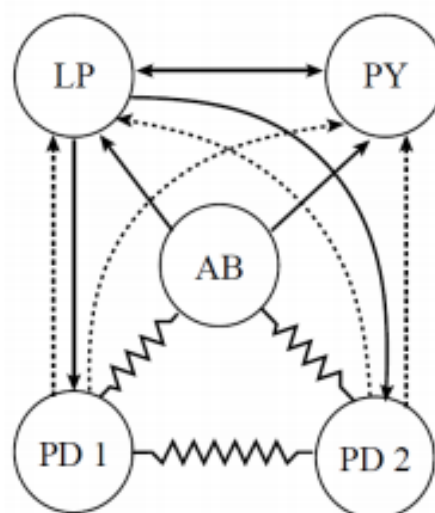
sino también desde niveles depolarizados (Golowasch et al., 1999). Se modelan teniendo en cuenta el potencial presináptico y postsináptico de las neuronas involucradas en la conexión como se ha mencionado anteriormente.

### 2.3 Redes biológicas

Las dinámica de las redes neuronales biológicas depende de las características de las neuronas y de las sinapsis entre ellas para realizar diferentes tareas (Buzsaki, 2006).

Uno de los modelos más simples de red neuronal son los circuitos generadores centrales de patrones de los invertebrados, capaces de generar actividad rítmica de forma autónoma (Selverston, 2010). Estos circuitos se utilizan para entender muchas de las características de las redes de todo el sistema nervioso (Yuste et al., 2005). Este tipo de circuitos se caracteriza por tener conexiones eléctricas y conexiones químicas con inhibición mutua entre las neuronas, lo que genera una actividad característica de competición sin ganador con activaciones secuenciales de las neuronas responsables de generar ritmos motores (Elices and Varona, 2015, 2017; Huerta et al., 2001; Selverston, 2010; Stiesberg et al., 2007). Estas redes, aunque simples, son muy útiles para investigar el comportamiento de diferentes circuitos biológicos que realizan funciones de generación y coordinación de ritmos en el sistema nervioso.

Observando la figura 2.3 que corresponde al circuito generador central de patrones más conocido (el que controla el pílora de los crustáceos), podemos ver que este tipo de redes cuenta con conexiones eléctricas como la que observamos entre las neuronas PD1 y PD2, al igual que conexiones químicas rápidas y lentas, las cuales viene representadas por las flechas continuas y discontinuas (Selverston et al., 2000). Debido a la aparición universal de estos tres tipos de conexiones en los generadores centrales de patrones, nos centraremos en ellas en nuestro estudio.



**2.3 Modelo de red de circuito generador central de patrones que genera dinámicas de competición sin ganador**

En los circuitos generadores centrales de patrones se generan ritmos que son robustos y flexibles a la vez. Las neuronas negocian los ritmos en función a los estímulos al circuito a partir de la dinámica rica de sus neuronas y conexiones. Este tipo de negociación con competición sin ganador aparece también en el procesamiento de información cognitiva (Rabinovich et al., 2015; Varona and Rabinovich, 2016). Es importante caracterizar las corrientes que dan lugar a este tipo de negociación, por lo que se abordará aquí este estudio.

## 3 Diseño y Desarrollo

En este apartado vamos a hablar más en detalle de los modelos específicos en el que nos vamos a basar en este proyecto. El modelo neuronal principal en los que nos vamos a basar en este proyecto es el modelo de Hindmarsh-Rose, que describe el potencial de la membrana de neuronas, debido a su flexibilidad y simplicidad, lo cual nos permite implementar todo lo que necesitamos realizando cambios simples al programa que integra dicho modelo a partir de sus parámetros. Esto convierte al modelo de Hindmarsh-Rose en el candidato perfecto para nuestros experimentos. Debido a la simplicidad del modelo de Hindmarsh-Rose, algunos de sus comportamientos pueden no verse reflejados en modelos más complejos y realistas, como el de Hodgkin-Huxley. Por lo tanto, también vamos a repetir los experimentos más significativos del modelo de Hindmarsh-Rose en una versión simplificada del modelo de Hodgkin-Huxley.

### 3.1 Modelo Hindmarsh-Rose

El modelo de Hindmarsh-Rose en el que nos vamos a basar para el primer experimento trata de modelar el comportamiento del potencial de membrana de una sola neurona. Este modelo es simple, pero describe de forma conveniente varios modos de comportamiento de una única neurona aislada. Las ecuaciones del modelo figuran a continuación y se describen en detalla en la siguiente sección:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = y_i(t) + 3x_i^2(t) - x_i^3(t) - z_i(t) + e_i$$

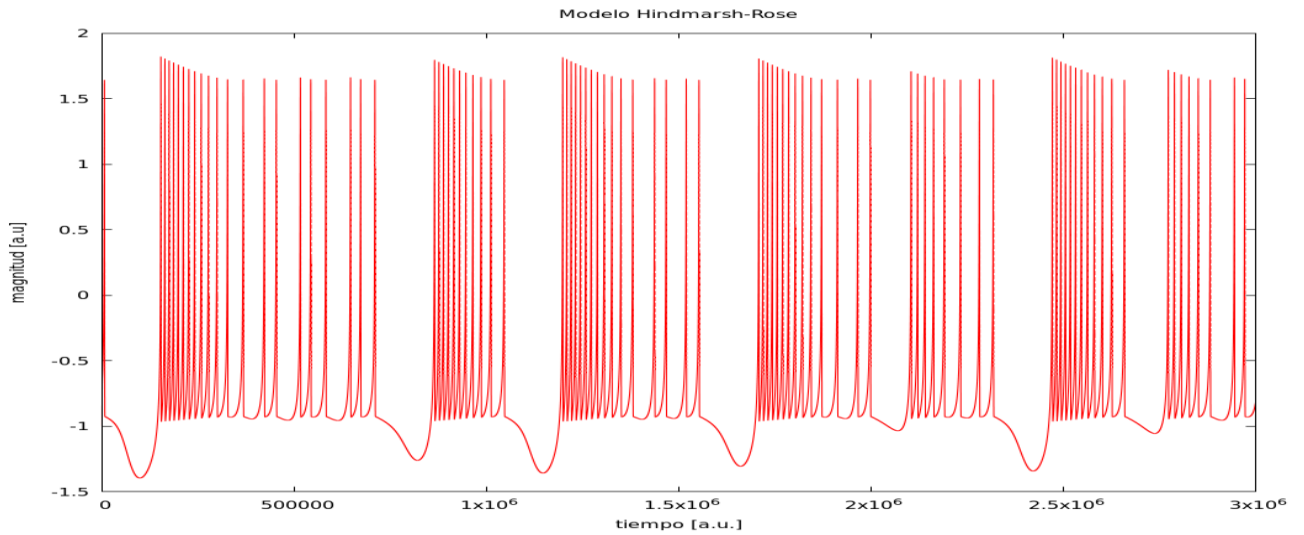
$$\frac{dy_i(t)}{dt} = 1 - 5x_i^2(t) - y_i(t)$$

$$\frac{1}{\mu} \frac{dz_i(t)}{dt} = -z_i(t) + S [x_i(t) + 1.6]$$

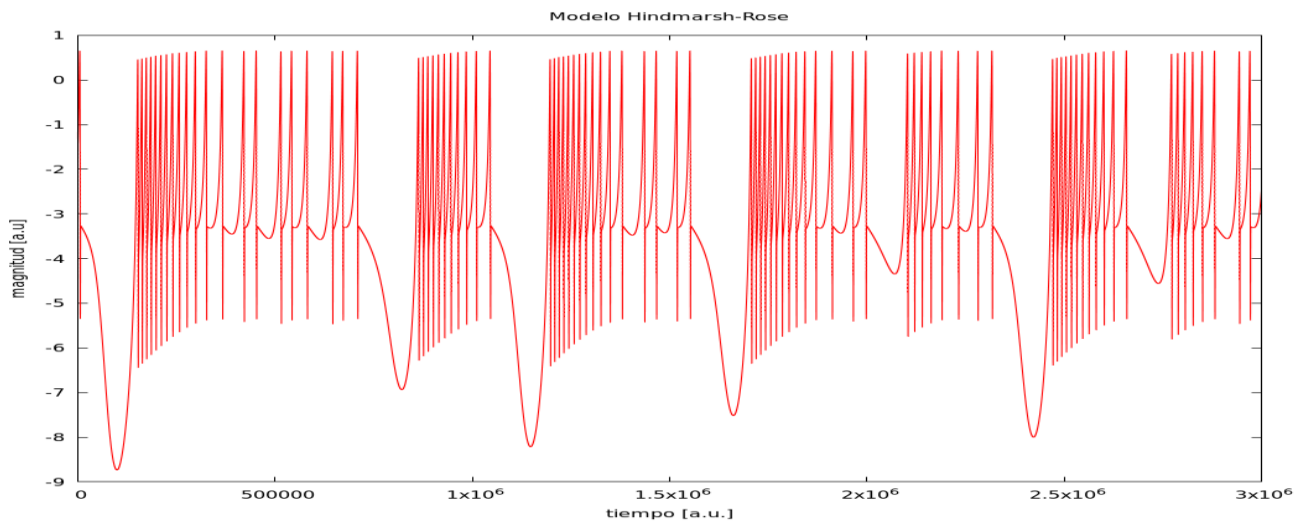
#### 3.1 Dinámica del Modelo Hindmarsh-Rose

Como podemos observar en la figura 3.1, el modelo de Hindmarsh-Rose se describe con tres ecuaciones diferenciales acopladas. La variable  $x$  representa el potencial de la membrana de la neurona. Por otro lado, las ecuaciones de las variables  $y$  y  $z$  representan la dinámica del efecto de una representación simplificada de las conductancias de los canales iónicos de la neurona y se encargan de generar la actividad de spiking (potenciales de acción) y bursting (disparo en ráfagas) de la neurona. Para la ecuación de la  $z$  utilizamos un valor de  $S = 4$ , esta constante representa el factor por el cual se ajusta la variable  $z$  en función de la  $x$ . En segundo lugar, tenemos la constante  $e$  en la ecuación de la  $x$ , que representa una excitación constante a la neurona, esta constante vamos a variarla entre dos valores predeterminados, 3.0 para

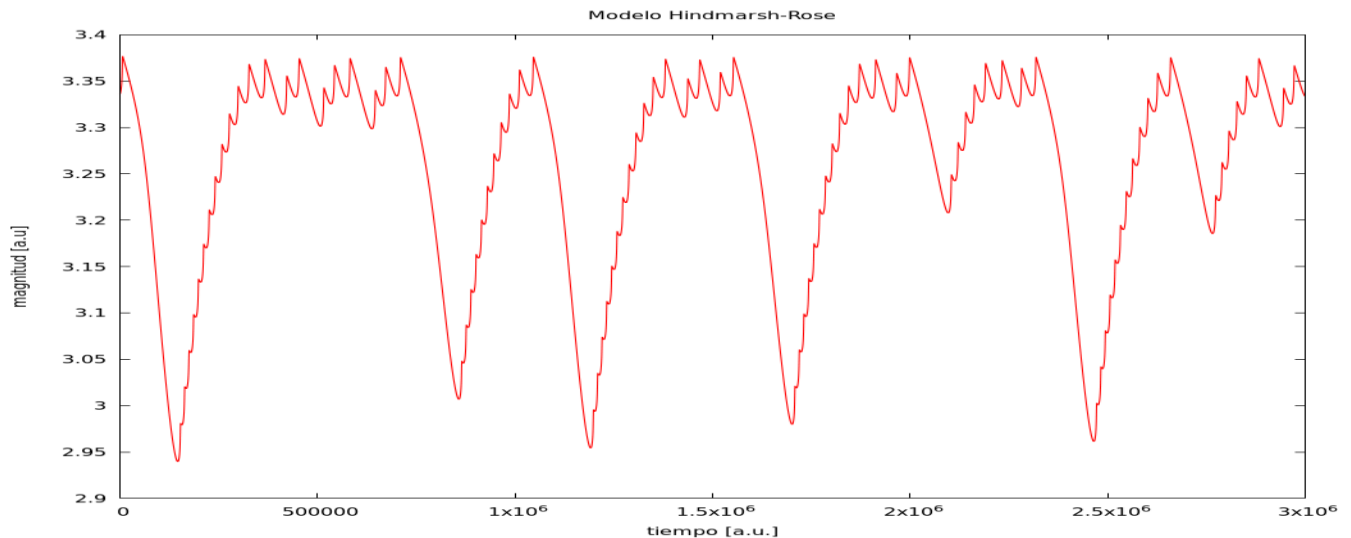
generar una actividad en ráfagas regular, y 3.281 para la actividad irregular. Estas dos actividades se distinguen por la variabilidad del periodo de activación de la neurona, ya sea dentro de una misma ráfaga, o entre ráfagas. Nos interesara analizar el voltaje de la neurona individualmente y en circuitos que utilizan las sinapsis que aparecen en los generadores centrales de patrones, ya que las dinámicas que estamos investigando son aquellas que se usan en redes de competición sin ganador. Estas conexiones permiten sincronizar dos neuronas o ponerlas en antifase. Más adelante estudiaremos la intensidad de la corriente que circula por las conexiones para determinar su relación con la sincronización o la hiperpolarización y depolarización de la actividad de las neuronas.



### 3.2 Actividad de la variable $x$ del modelo de Hindmarsh-Rose



### 3.3 Actividad de la variable $y$ del modelo de Hindmarsh-Rose



### 3.4 Actividad de la variable $z$ del modelo de Hindmarsh-Rose

Observando las figuras 3.2, 3.3, y 3.4, podemos observar algunas características interesantes del modelo de Hindmarsh-Rose.

A la hora de estudiar la actividad nos tenemos que fijar fundamentalmente en la figura 3.2, ya que la variable  $x$  será el objeto de estudio a lo largo de este proyecto para este modelo. Esta figura reproduce la actividad del potencial de la membrana de la neurona, y es la variable principal en el que se basa el modelo de Hindmarsh-Rose. Observando la figura podemos diseccionar el modelo en dos secciones principales, una primera sección caracterizada por una actividad de disparo en ráfagas a la cual nos referiremos como spiking-bursting. Esta actividad viene seguida de un periodo de relajación sin activación, a este periodo lo denominaremos hiperpolarización. Finalmente, si nos fijamos en la figura 3.1 podemos ver que la variable de voltaje de membrana  $x(t)$  depende de las otras dos variables dinámicas,  $y(t)$  y  $z(t)$ . La variable  $y$  contribuye en la generación de los potenciales de acción, mientras que la variable  $z$  controla las oscilaciones lentas de la actividad en ráfagas. La velocidad de las ráfagas se puede controlar con el parámetro  $\mu$ .

La figura 3.3 representa la actividad de la variable dependiente del tiempo  $y(t)$ . En el modelo de Hindmarsh-Rose esta variable estudia el comportamiento de los canales iónicos rápidos de la neurona, y por ello es corresponsable con la  $x$  de la actividad de spiking que se ve en el potencial de membrana de la figura 3.2.

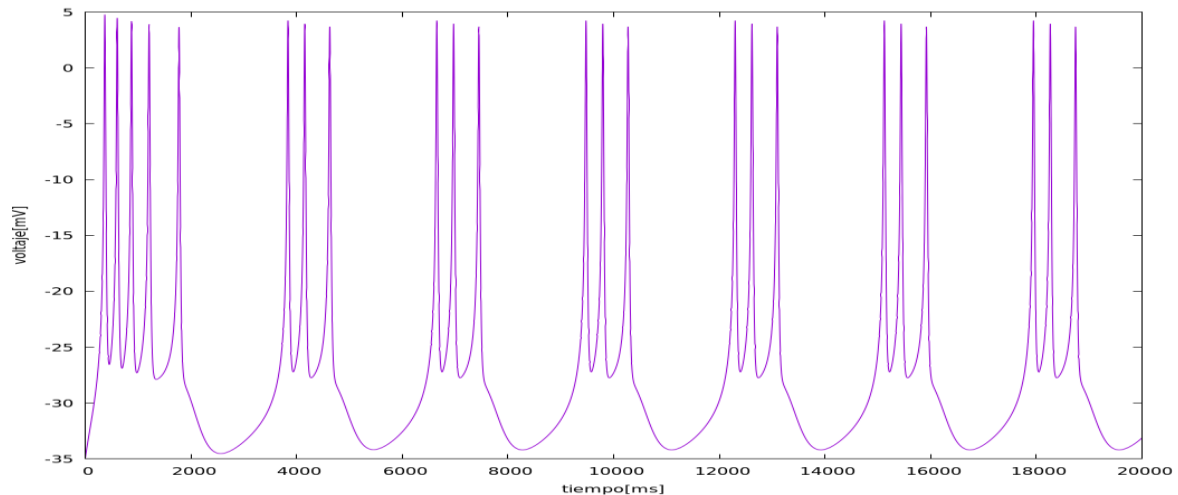
Por último, podemos observar la figura 3.4, la cual hace referencia a la variable  $z(t)$  del modelo de Hindmarsh-Rose. Esta dinámica no se parece tanto a las dos anteriores. Esto se debe a que esta figura modela el comportamiento de los canales iónicos lentos de la neurona, y por lo tanto es responsable de la actividad lenta de la depolarización.

El modelo de Hindmarsh-Rose es un modelo simple y flexible que permite estudiar con mucha facilidad comportamientos que se observan empíricamente, en la actividad regular e

irregular de las neuronas. Hemos elegido este modelo por esas cualidades para estudiar el comportamiento de las conexiones eléctricas y químicas.

### 3.2 Modelo de Hodgkin-Huxley simplificado

Para corroborar los resultados de nuestros experimentos, utilizaremos el modelo simplificado de Hodgkin-Huxley descrito Ghigliazza y Holmes en 2004, (Ghigliazza and Holmes, 2004).



### 3.5 Actividad del modelo Ghigliazza y Holmes

Como podemos observar en la figura 3.5 el comportamiento de este modelo es muy similar al observado anteriormente en el modelo de Hindmarsh-Rose, a diferencia de este tiene unidades fisiológicas. Este modelo se puede utilizar para generar diferentes tipos de actividad, pero en nuestro caso lo hemos utilizado para obtener actividad de tipo spiking-bursting (ráfagas de potenciales de acción), igual que la que genera el modelo de Hindmarsh-Rose, para poder así comparar los resultados de los experimentos en un modelo más complejo.

$$C\dot{v} = -[I_{Ca} + I_K + I_L + I_{KS}] + I_{ext}$$

### 3.6 Corriente del modelo Ghigliazza-Holmes

El modelo se describe siguiendo la estructura básica del modelo Hodgkin-Huxley, en el que la evolución del potencial de membrana se define en función de las corrientes generadas por los canales iónicos de la célula que se quiere representar. Como podemos observar en la figura 3.6, el modelo que estamos definiendo está compuesto por cuatro corrientes iónicas principales. En primer lugar, tenemos las corrientes de potasio (K) y la corriente de fuga (L), del inglés leak, que se encargan con ayuda de la corriente de calcio (Ca) del comportamiento de activación rápida. Mientras tanto el modelo cuenta con la acción de una corriente adicional de potasio (KS) que representa el comportamiento de una señal de calcio activada por potasio, y en este modelo se usa para hiperpolarizar el voltaje de la membrana. Por último, la corriente  $I_{ext}$  representa la acción de la corriente externa en el modelo. Para generar la actividad en ráfagas que necesitábamos hemos usado un valor base de 38mA.

$$I_{Ca} = \bar{g}_{Ca} n_{\infty}(v)(v - E_{Ca}), \quad I_K = \bar{g}_K m \cdot (v - E_K),$$

$$I_L = \bar{g}_L (v - E_K), \quad I_{KS} = \bar{g}_{KS} c \cdot (v - E_K).$$

### 3.7 Intensidades del modelo Ghigliazza-Holmes

$$\dot{m} = \frac{\epsilon}{\tau_m(v)} [m_{\infty}(v) - m] \quad \dot{c} = \frac{\delta}{\tau_c(v)} [c_{\infty}(v) - c]$$

### 3.8 Variable de conductancia $m$

### 3.9 Variable de conductancia $c$

$$(1 + e^{-k_0(v-v_{th})})^{-1}$$

### 3.10 Dependencia del voltaje de las variables de conductancia $m_{\infty}$ , $c_{\infty}$ , y $n_{\infty}$

En la ecuación 3.7 definimos el comportamiento de las corrientes iónicas en el modelo. La corriente de fuga es la única que no depende de una variable dinámica que forme parte de las ecuaciones diferenciales, ya que esta corriente solo depende del valor instantáneo del voltaje de la neurona. Por otro lado, las demás corrientes dependen de conductancias iónicas descritas por ecuaciones diferenciales tal y como se definen en el modelo de Hodgkin-Huxley, con valores diferentes de conductancias máximas para los distintos iones ( $\bar{g}_x$ ). También hay una dependencia de la diferencia entre el potencial de la membrana en el tiempo actual menos un potencial de inversión específico para cada tipo de canal iónico.

Las variables dinámicas están definidas por las ecuaciones 3.8 y 3.9, para las cuales utilizamos un valor simplificado para las variables  $\tau_m(V)$  y  $\tau_c(V)$ , que en vez de hacerlas dependientes del voltaje les damos un valor constante de 0.9, ya que esta aproximación de su valor nos proporciona el comportamiento correcto. Las variables  $m_{\infty}(V)$ ,  $c_{\infty}(V)$ , y  $n_{\infty}(V)$  vienen definidas por la función sigmoide de la ecuación 3.10. Esta función es parecida a la que se utiliza en el modelo de Hodgkin-Huxley para determinar el valor de las conductancias en el estado estacionario.

Este modelo es algo más complejo que el de Hindmarsh-Rose, y aunque genere una actividad en ráfagas similar, tiene un diseño más complejo, y por ello se asemeja más al comportamiento que tendría una neurona biológica. Por esto, utilizaremos este modelo para corroborar los resultados que obtengamos con el modelo de Hindmarsh-Rose.



### **3.3 Diseño Conexiones**

Por último, en esta sección vamos a estudiar el modelo de conexiones que hemos utilizado para este proyecto.

#### **3.3.1 Conexión eléctrica**

El modelo de conexión eléctrica entre dos neuronas simula el paso de corriente de la sinapsis eléctrica entre dos neuronas. Estas conexiones se diferencian de las químicas en que la sinapsis eléctrica no intercambia neurotransmisores, sino que las membranas de ambas neuronas se conectan directamente entre sí mediante proteínas que permiten el paso de corriente. La mayoría de las conexiones eléctricas son bidireccionales. Esta unión directa permite a las neuronas intercambiar una corriente de manera inmediata para tratar de sincronizarse. Esta corriente será la que estudiaremos para ver su relación con la sincronización de las neuronas.

La conexión eléctrica sirve para sincronizar los potenciales de las neuronas, ya que esta unión produce un intercambio de corrientes entre ambas neuronas proporcional a su diferencia de potencial  $I=g(V_1-V_2)$ , empujando a estas a sincronizar sus potenciales,  $g$  es la conductancia del acoplamiento.

Por último, estas conexiones son más rápidas que las conexiones químicas debido a la naturaleza de este tipo de sinapsis. La conexión química depende de neurotransmisores los cuales tardan un tiempo en actuar, mientras que la conexión eléctrica tiene una acción casi instantánea en el potencial de las neuronas involucradas.

La conexión eléctrica es el modelo más simple de los tres realizados. Esta conexión toma como variables los voltajes de las neuronas conectadas eléctricamente, también contamos con una constante que denominamos  $g$ , que representa el inverso de la resistencia de la conexión. La conexión eléctrica actualiza el valor del voltaje de una neurona siguiendo la ley de Ohm, la cual establece la relación entre el voltaje y la intensidad de una conexión en función a la resistencia de la sinapsis. Esto nos permite generar un intercambio de intensidades entre dos neuronas basándonos únicamente en sus voltajes en un instante de tiempo dado y generamos un comportamiento de intercambio de cargas instantáneo. Aplicamos esta fórmula para cada una de las neuronas conectadas eléctricamente entre sí generando una conexión bidireccional como las observadas en las redes de competición sin ganador estudiadas en los apartados anteriores.

#### **3.3.2 Conexiones químicas**

Las conexiones químicas entre neuronas son las más comunes, estas se basan en la liberación de neurotransmisores al espacio entre las neuronas conectadas. La manera en la que actúa la unión entre neurotransmisores y neuroreceptores determina el tipo de conexión

química que tenemos. Estas conexiones pueden ser rápidas o lentas dependiendo del intercambio de neurotransmisores entre las neuronas. Las conexiones químicas son más flexibles debido a su naturaleza más lenta, esto les permite regular la sincronización o inhibición temporalmente. Por otro lado, pueden ser excitadoras o inhibitoras dependiendo si la corriente que describen es positiva o negativa, respetivamente.

### Conexión rápida en una sinapsis gradual

$$I_{fast} = \frac{\bar{g}_{fast} (V_s^{post} - E_{syn})}{1 + \exp[s_{fast}(V_{fast} - V_s^{pre})]}$$

#### 3.11 Modelo de corriente generada en una conexión química gradual rápida (Golowasch et al., 1999).

La conexión química rápida en una sinapsis gradual, como su nombre indica, es una conexión química que libera neurotransmisores antes de que se genere el potencial de acción en la neurona presináptica y el efecto de los neurotransmisores actúa de forma más rápida. Este tipo de conexiones suele utilizarse por neuronas de diferentes tipos, pero principalmente para conexiones de más eficacia inhibitora. Si observamos la ecuación 3.11, podemos observar la fórmula utilizada para simular la intensidad proporcionada por una neurona conectada químicamente con otra a través de este tipo de sinapsis. La conexión química rápida depende de los voltajes de las neuronas involucradas en la conexión, en este caso nos referimos a estos voltajes como  $V^{post}$  y  $V^{pre}$  las cuales representan los voltajes postsináptico y presináptico respectivamente. El resto de las variables de la figura 3.11 son parámetros de las conexiones,  $\bar{g}_{fast}$  y  $s_{fast}$  son las conductancias y el factor de escalado para la diferencia entre el umbral de liberación de neurotransmisores y el potencial presináptico. En el numerador tenemos una constante que representa la máxima conductancia multiplicando a la resta del voltaje postsináptico menos el potencial de inversión para la sinapsis. Cuando la resta sea cero la conexión se anulará, ya que el voltaje de la neurona habrá llegado al potencial de inversión. Por otro lado, atendiendo al denominador, si el voltaje presináptico es mayor o igual al voltaje umbral de la conexión rápida, la corriente aumenta en valor absoluto. Esta descripción hace que el comportamiento de la conexión sea dinámico y no lineal en función del voltaje presináptico y dependiente también del voltaje postsináptico y de los parámetros  $E_{syn}$  y  $V_{fast}$ .

### Conexión lenta

$$I_{slow} = \bar{g}_{slow} m_{slow} (V_s^{post} - E_{syn})$$

#### 3.12 Modelo de corriente generada en una conexión química gradual lenta (Golowasch et al., 1999)

La conexión química lenta en contraposición a la rápida es una conexión entre neuronas que no requieren una mayor velocidad de inhibición.

Comparando las ecuaciones 3.11 y 3.12 podemos observar que la conexión lenta depende de una variable dinámica de conductancia sináptica denominada  $m_{slow}$ . Esta variable toma valores entre 0 y 1. Observando la ecuación 3.12 podemos ver similitudes entre ambas fórmulas de conexión química, ya que la conexión lenta también cuenta con una máxima conductancia, que multiplica a la resta del voltaje postsináptico menos el potencial de inversión. A su vez cuenta con dos constantes de tiempo  $k_1$  y  $k_2$  que regulan la rapidez de incremento y decremento de esta variable de conductancia.

$$\frac{dm_{slow}}{dt} = \frac{k_1(1 - m_{slow})}{1 + \exp[s_{slow}(V_{slow} - V_s^{pre})]} - k_2 m_{slow},$$

### 3.13 Variable dinámica $m_{slow}$ de la conexión química lenta (Golowasch et al., 1999).

El primer término en la ecuación 3.13 tiene una estructura similar a la fórmula de la conexión química rápida, es más, el denominador es idéntico en los dos casos y por tanto tiene la misma dependencia del voltaje presináptico. La ecuación de la variable dinámica  $m_{slow}$  tiene una diferencia fundamental con la anterior, y es que permite simular con más precisión la dinámica de la sinapsis lenta a partir de las constantes de tiempo para el incremento y decremento de la conductancia sináptica.

Tras examinar las fórmulas del modelo de conexiones que vamos a utilizar podemos realizar predicciones sobre los resultados de los experimentos que realizaremos. En primer lugar, la primera predicción que haremos es sobre la velocidad de acción de las diferentes conexiones. La conexión eléctrica tendrá una velocidad de acción muy alta, y un periodo de ajuste pequeño, ya que la conexión es directa entre las neuronas. Por otro lado, las conexiones químicas ya sea la rápida o la lenta tendrán un periodo de ajuste notablemente mayor que el de la conexión eléctrica. Esta diferencia de velocidad será notable al comparar las gráficas del potencial de las neuronas conectadas. Por otro lado, podemos predecir que la intensidad que se intercambia en la conexión eléctrica podrá tender a cero, ya que la fórmula que determina la intensidad intercambiada en la conexión eléctrica depende de la diferencia de potenciales entre las dos neuronas, si esta diferencia tiende a cero, la intensidad intercambiada será también cero. Por otro lado, las conexiones químicas no deberían tender nunca a cero ya que la función se puede minimizar, pero no necesariamente igualar a cero por el retraso temporal inherente a este tipo de conexión.



## **4 Experimentos y resultados**

---

En este apartado vamos a hablar de los experimentos que hemos realizado sobre los modelos y las redes mínimas de competición sin ganador sobre los cuales vamos a sacar todas las conclusiones. En primer lugar, separamos los experimentos en dos bloques, los experimentos con conexiones eléctricas y los experimentos con conexiones químicas. Dentro de cada bloque, separamos cada experimento en tres partes independientes para distinguir los resultados y poder sacar conclusiones generales. En primer lugar, estudiamos la neurona que vamos a utilizar de manera individual, estudiamos sus características y qué podemos esperar ver cambiar al añadir conexiones. En segundo lugar, estudiaremos dos neuronas acopladas mediante una conexión eléctrica y estudiaremos los cambios. Por último, estudiaremos el resultado de acoplar dos neuronas mediante conexiones químicas.

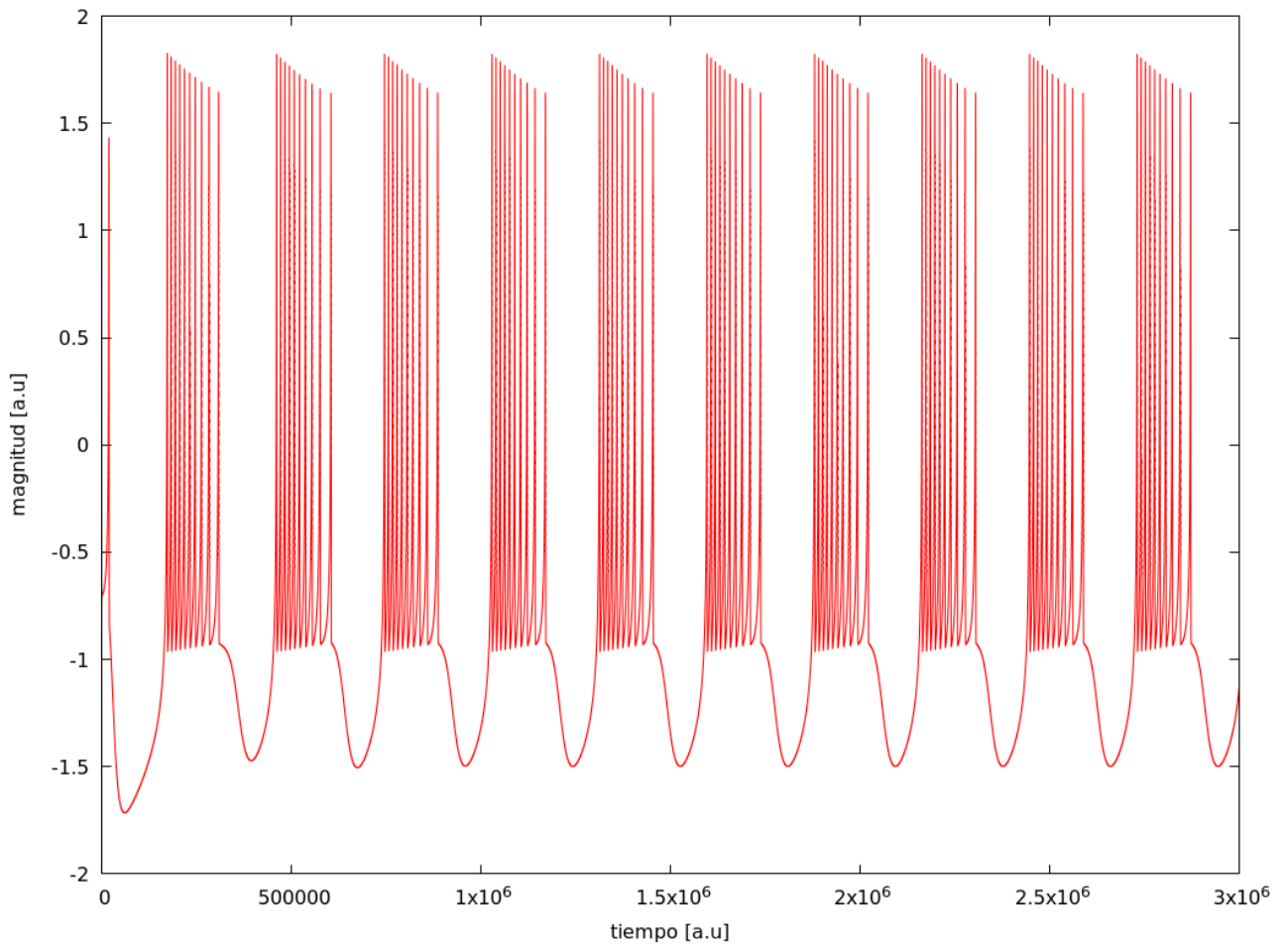
### **4.1 Modelo Hindmarsh-Rose**

En primer lugar, nos disponemos a estudiar una única neurona del modelo Hindmarsh-Rose. Este modelo trata de adaptarse al comportamiento de spiking-bursting del potencial de la membrana de neuronas aisladas. Este modelo es interesante ya que nos permite mantener un seguimiento del voltaje de la membrana al variar la intensidad del estímulo a la neurona, lo cual será útil para estudiar el efecto de los diferentes tipos de conexiones que vamos a analizar posteriormente.

#### **4.1.1 Neurona única**

Antes de disponernos a estudiar el comportamiento de las conexiones sobre las neuronas del modelo de Hindmarsh-Rose hemos de tener en cuenta que el modelo admite dos modos principales de funcionamiento, basados en la actividad de la neurona que se modela. El primer modo que vamos a analizar es el modo de disparo spiking-bursting regular. En este modo las ráfagas de la neurona tienden a un periodo regular. Por otro lado, tenemos el modo irregular en el cual el periodo no es constante y hay irregularidad en la duración de cada ráfaga. El modo irregular es el que más nos va a interesar para la sincronización de neuronas, ya que este es más difícil de sincronizar por parte de las neuronas, por lo tanto, será el experimento en el que más nos fijemos. Al mismo tiempo, realizaremos los mismos experimentos con neuronas con actividad regular para determinar las diferencias en el flujo de corriente.

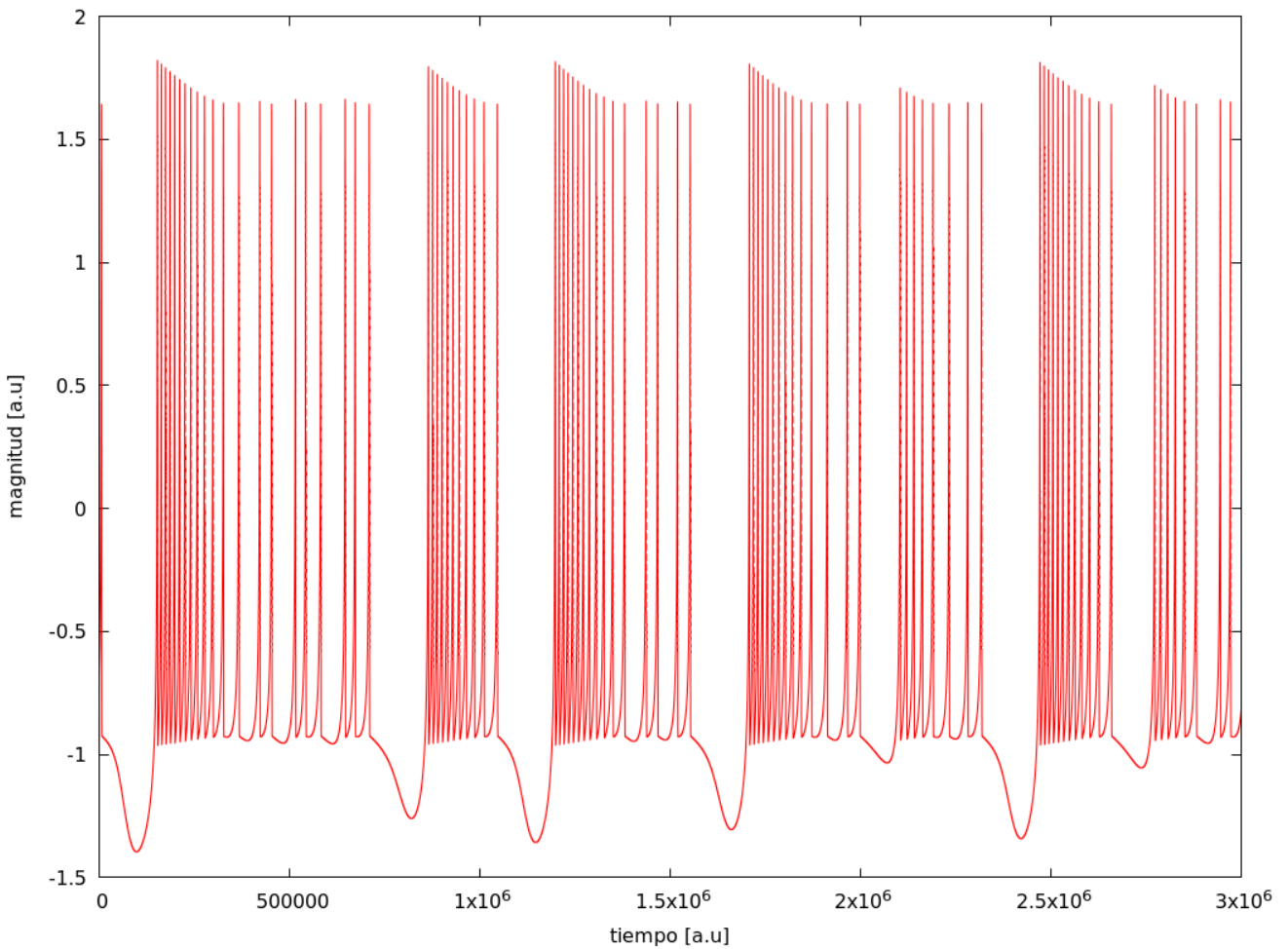
## Actividad Regular



### 4.1 Neurona aislada de Hindmarsh-Rose, actividad regular.

Como podemos observar en la figura 4.1, el modelo de actividad regular presenta un periodo constante en la actividad en ráfagas. También podemos observar que al principio de la simulación la neurona tiene unas características muy diferentes a las que se ven constantes más adelante en la actividad regular de la neurona, esta actividad al principio de la simulación se considera un periodo de ajuste, ya que la dinámica de la neurona ha de ajustarse a sus valores de estado estacionario a partir de las condiciones iniciales. Valores iniciales de las variables fuera de la actividad regular causan una inestabilidad en la neurona, pero aun así vemos como la neurona es capaz de regularizarse.

## Actividad irregular



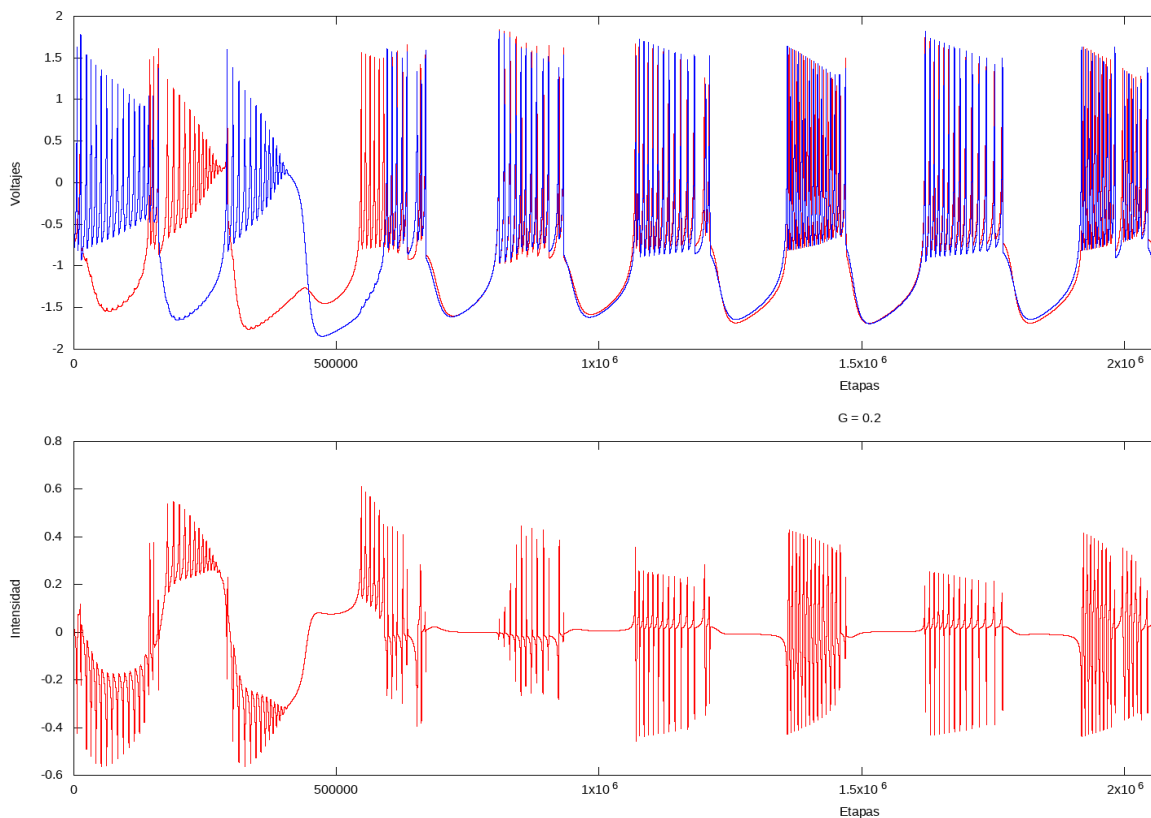
### 4.2 Neurona aislada del modelo Hindmarsh-Rose, comportamiento irregular.

En contraposición a la actividad regular, podemos observar en la figura 4.2, que la actividad irregular se caracteriza por ráfagas de duración variable, esto hace a esta actividad más interesante para nuestros experimentos. También podemos observar comparando las figuras 4.1 y 4.2 una diferencia notable entre las dos actividades, y es que la actividad regular es capaz de generar más ráfagas de disparo que la irregular en el mismo número de pasos de integración de las ecuaciones del modelo.

## 4.1.2 Conexión eléctrica

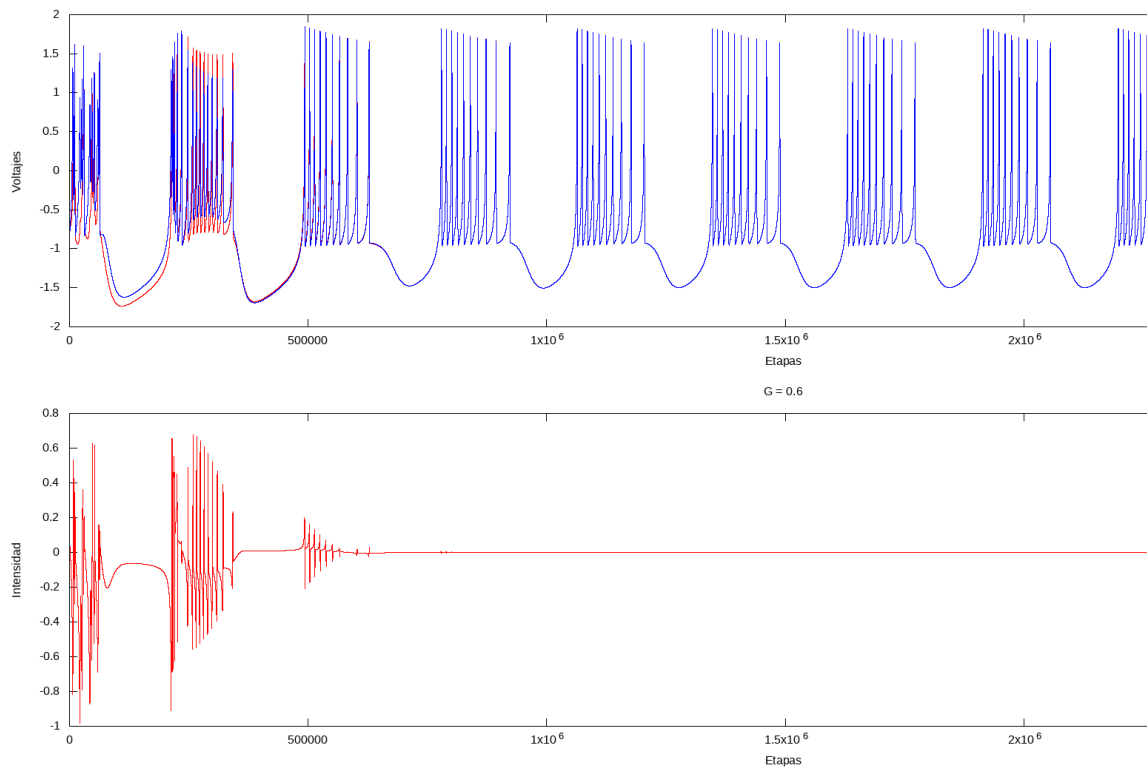
En las figuras 4.3 y 4.4 tenemos dos ejemplos de acoplamiento eléctrico entre neuronas regulares. Cada figura está separada en dos secciones, la primera muestra el voltaje de las membranas de las neuronas conectadas eléctricamente, esta primera gráfica es similar a la que vimos antes en el apartado de neurona aislada. Aquí podemos ver cómo dependiendo de la conductancia de acoplamiento en la conexión entre neuronas podemos conseguir una sincronización perfecta, por ejemplo con un acoplamiento de 0.6, mientras que con una conexión más débil podemos conseguir una coordinación sin sincronización completa (las oscilaciones lentas tienden a estar sincronizadas, reflejado en que en estos periodos las corrientes tienen valores bajos, pero no así los potenciales de acción, periodos durante los cuales las corrientes oscilan en valores altos). Un dato interesante que se observa en la figura 4.3 es que las neuronas buscan el equilibrio conjunto, y ya que las conexiones son inhibitorias es más costoso encontrar el punto medio ideal. También hay que destacar que, en este tipo de conectividad, las corrientes son a veces positivas (excitadoras) y en otros momentos negativas (inhibidoras). En segundo lugar, debemos observar la segunda sección de las gráficas 4.3 y 4.4 en las que se muestra la intensidad de la corriente a las neuronas. Si miramos la figura 4.4 podemos ver que en cuanto se obtiene una sincronización casi perfecta el coste de mantenimiento de la sincronización en términos de corrientes es nulo, mientras que si se sigue intentando coordinar la intensidad no disminuye, y se mantiene activa mientras no estén en perfecta sincronía, como ocurre en la figura 4.3.

### Actividad Regular



### 4.3 Actividad regular, acoplamiento eléctrico de $g=0.4$

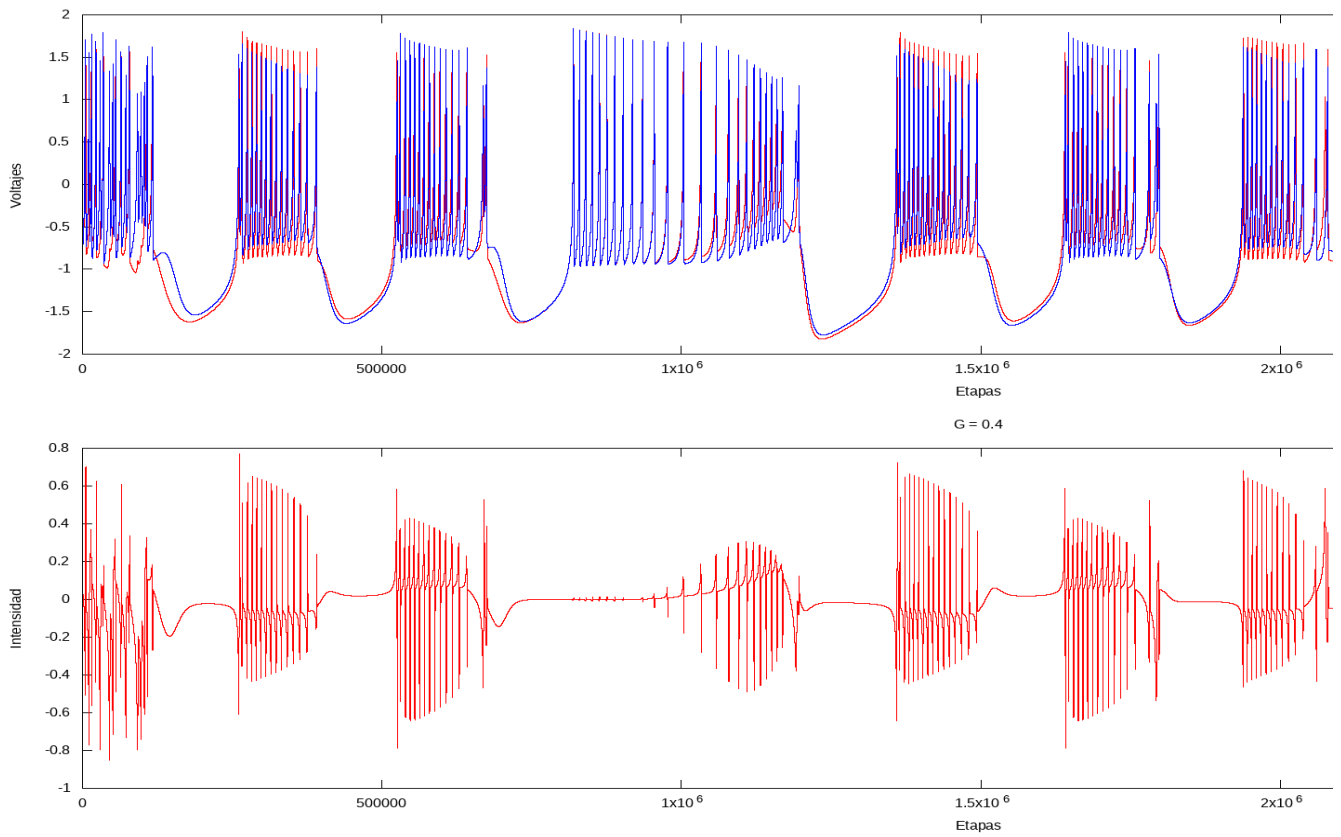




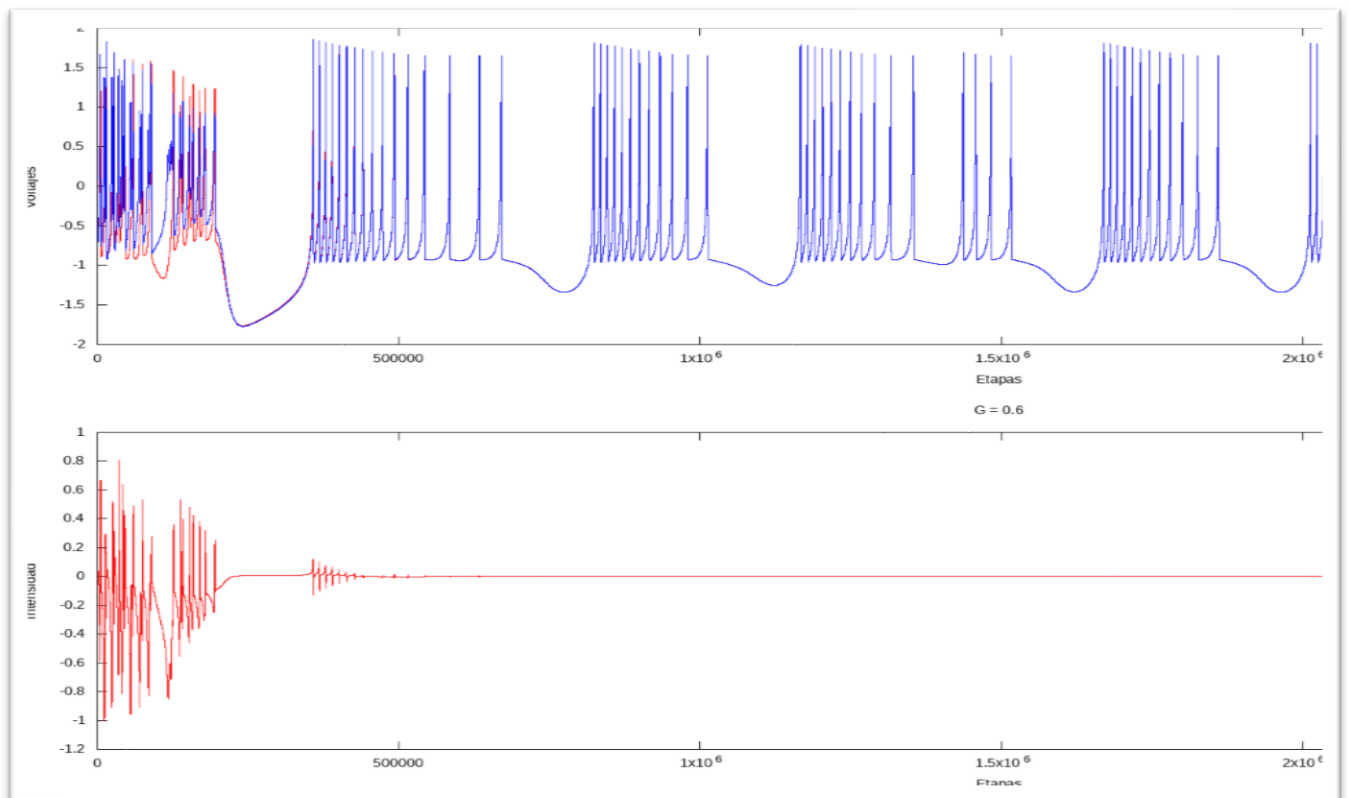
#### 4.4 Actividad regular, acoplamiento eléctrico de $g=0.6$

##### Actividad Irregular

A continuación, observamos el acoplamiento eléctrico de las mismas neuronas, pero con actividad irregular, y comparamos la robustez de acoplamiento eléctrico. Lo primero que observamos comparando la figura 4.5 con la figura 4.3 es que el acoplamiento eléctrico permite sincronizar la actividad a pesar de su irregularidad. De nuevo observamos que con una conductancia alta el acoplamiento es perfecto y las corrientes sinápticas son nulas después del intervalo necesario para la sincronización.



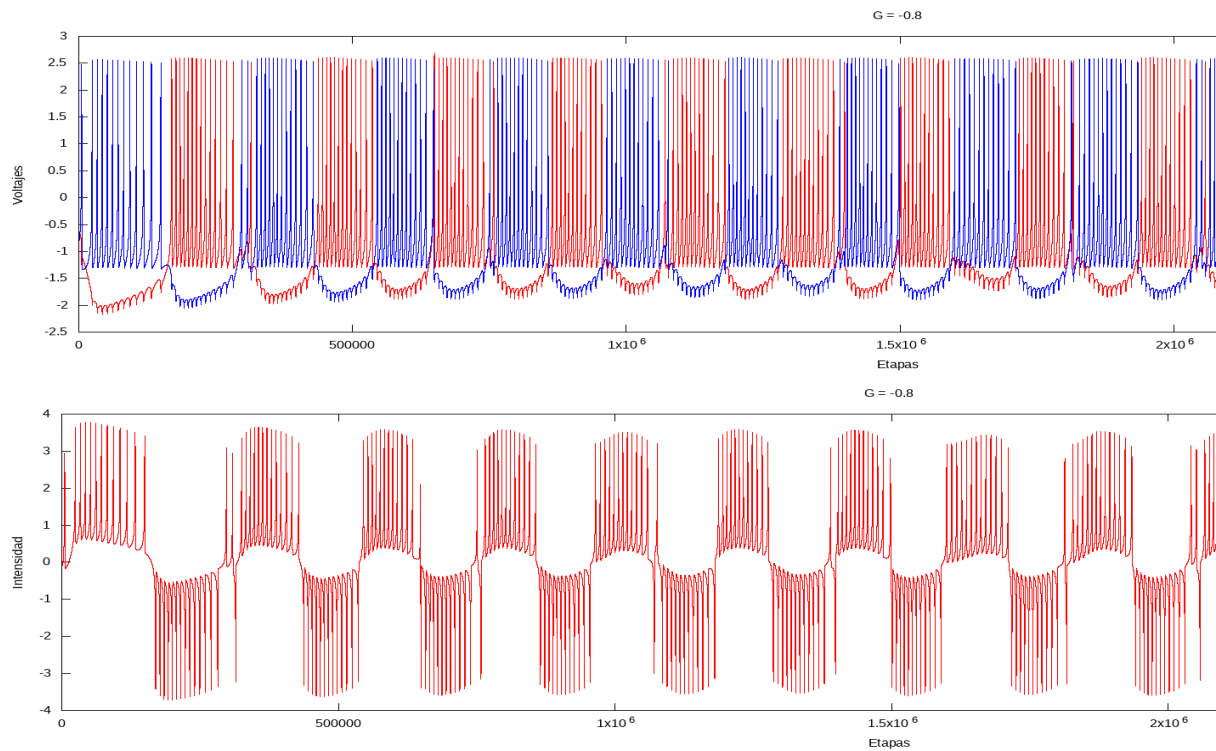
**4.5 Actividad irregular, acoplamiento eléctrico de  $g=0.4$**



**4.6 Actividad irregular, acoplamiento eléctrico de  $g=0.6$**

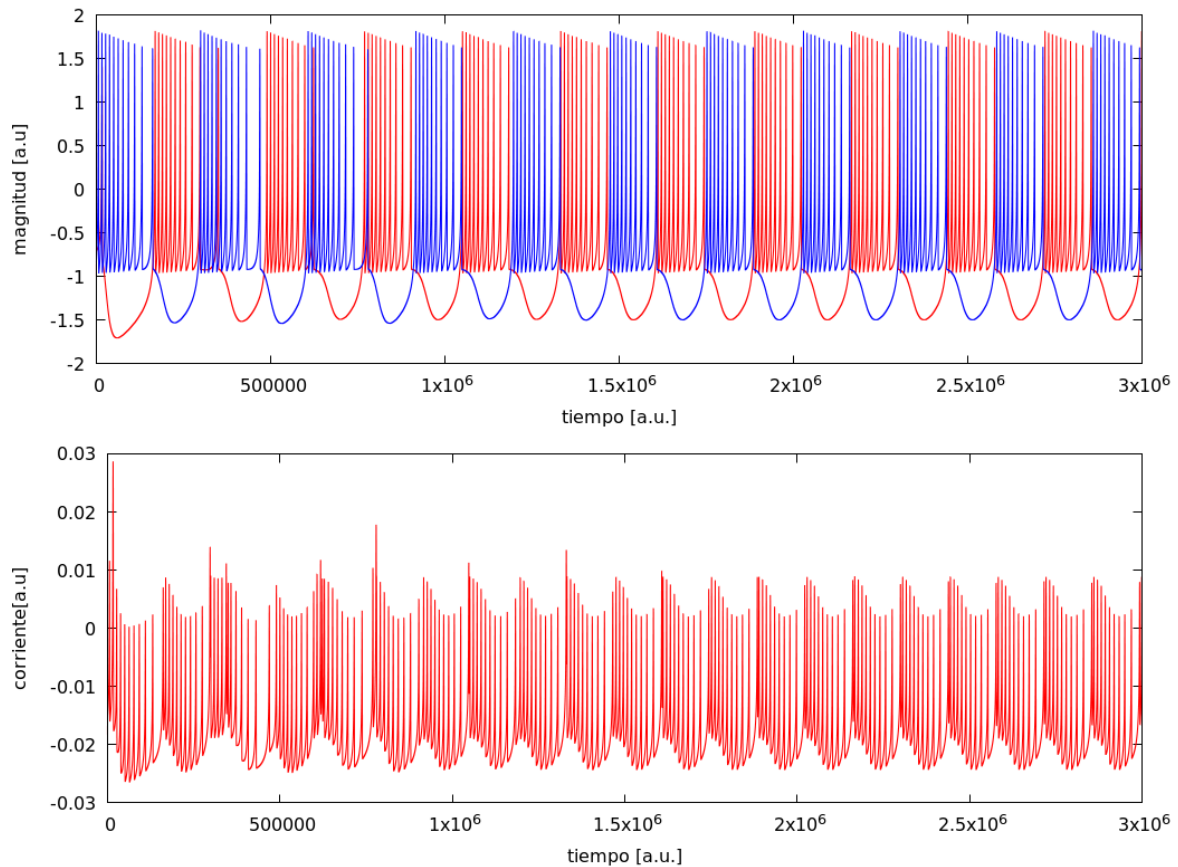
## Comportamiento en antifase

Se puede usar una conexión eléctrica para inducir antifase entre dos neuronas invirtiendo el sentido de la corriente en la conexión eléctrica. En este caso las neuronas no intentan sincronizarse, si no que buscan estar en un estado de anti-fase. Se puede observar también que las corrientes tienen periodos alternantes de positividad y negatividad que explican la evolución del voltaje.



### 4.7 Acoplamiento eléctrico negativo $g = -0.8$ .

Al analizar la figura 4.7 podemos observar que la conexión eléctrica es capaz de generar una actividad en antifase también, y con un grado suficientemente alto de acoplamiento, esta es prácticamente inmediata si tener un coste superior de ajuste. Pero el dato curioso es que en este tipo de conexión ambas neuronas generan la máxima corriente durante todas las oscilaciones para mantener el comportamiento en antifase.

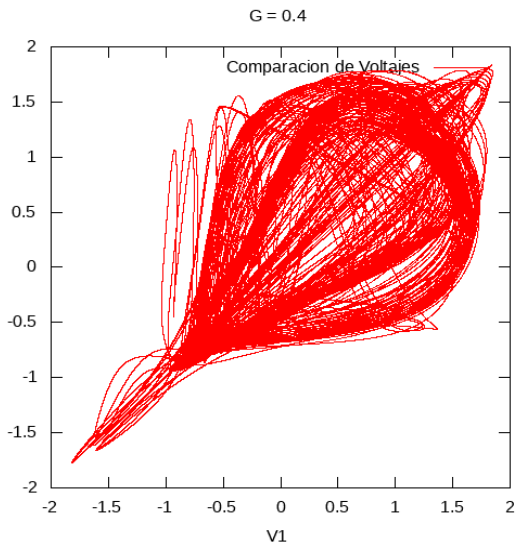


#### 4.8 Acoplamiento eléctrico positivo en antifase $g=0.001$ .

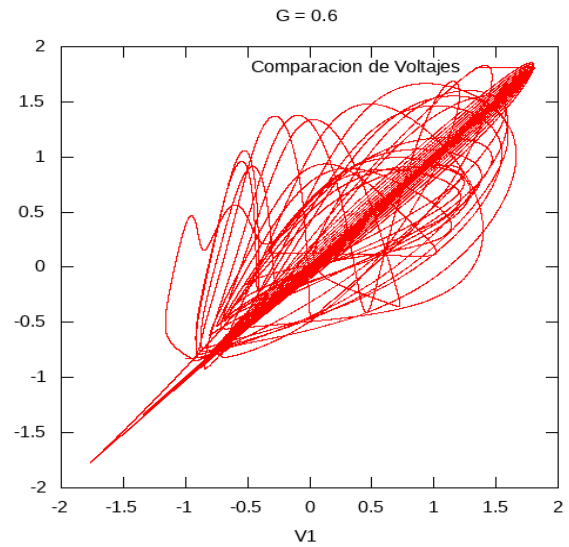
Existe un caso muy interesante de comportamiento en las conexiones eléctricas, en el cual podemos obtener una actividad de antifase a través de una conexión positiva entre las neuronas. Este comportamiento se obtiene utilizando un valor muy pequeño de la conductancia  $g$ , que es la constante que multiplica la diferencia de voltajes. Hasta ahora los valores que hemos utilizado se encontraban todos en el orden de magnitud de 0.1. Pero para conseguir este comportamiento hay que reducir notablemente más el coeficiente de acoplamiento. En la figura 4.8 se utiliza un coeficiente de acoplamiento eléctrica de  $g=0.001$ , que da lugar al comportamiento en antifase con condiciones iniciales adecuadas.

Si analizamos la figura 4.8 en primer lugar podemos observar el comportamiento de los voltajes, y comparándolo con la figura 4.7 que es el método tradicional de obtener una actividad de antifase podemos ver que los resultados son muy similares, concluyendo así que este método es equivalente a realizar un acoplamiento negativo. En segundo lugar, si analizamos el comportamiento de la corriente, podemos ver que al igual que vimos antes, la actividad en antifase maximiza el consumo de corriente, pero en este caso contamos con una mejora clara sobre la figura 4.7, y es que nuestra corriente es mucho más baja debida a la baja conductancia utilizada para evocar el comportamiento en antifase.

## Caracterización del nivel de sincronización

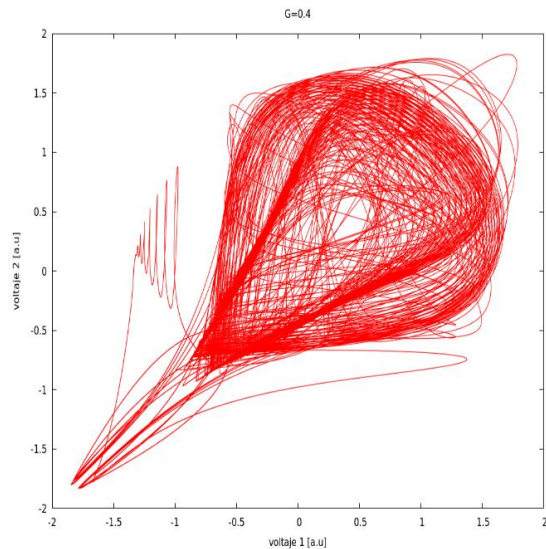


4.9 Comparación de voltajes  $g=0.4$  irregular

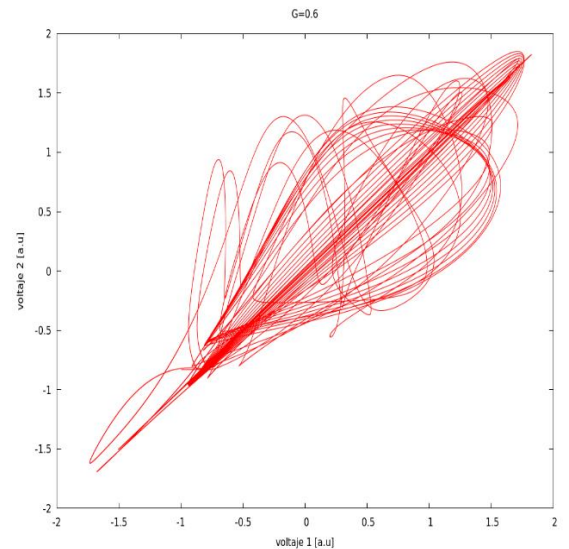


4.10 Comparación de voltajes  $g=0.6$  irregular

En las figuras 4.9 y 4.10 representamos los voltajes de las dos neuronas uno frente a otro, para ilustrar el nivel de sincronización de los voltajes en la simulación. Cuantos más puntos tengamos en la diagonal principal más se han coordinado los voltajes de las neuronas en sincronización. Podemos ver que, a mayor grado de acoplamiento, la actividad subumbral (en valores del potencial negativo) está perfectamente sincronizada, mientras que los potenciales de acción de las ráfagas tienen un menor grado de sincronización. Se muestra esto para dos valores de conductancia distintos. Comparando las figuras 4.10 y 4.6 con la 4.9 y 4.5 podemos observar una relación directa entre la corriente que circula por una neurona con el nivel de sincronización.

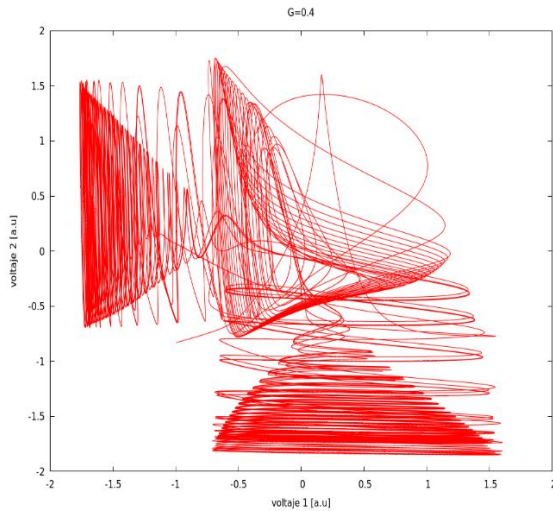


4.11 Comparación de voltajes  $g=0.4$  regular

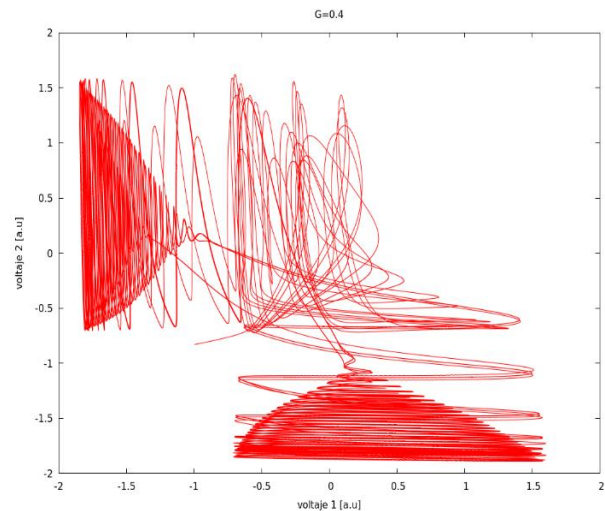


4.12 Comparación de voltajes  $g=0.6$  regular

Si nos fijamos en la figura 4.11 podemos observar un comportamiento extraño en la caracterización de la sincronización. Podemos observar una forma triangular retirada del resto de la figura, si nos fijamos en la figura 4.3, que es en la que se basa esta comparativa podemos ver una falta de sincronización muy alta. Este comportamiento en la caracterización de la sincronización se debe al transitorio del periodo de ajuste que requiere la sincronización eléctrica de las neuronas con actividad regular partiendo de condiciones iniciales distintas.



**4.13 Comparación antifase irregular  $g=0.4$**



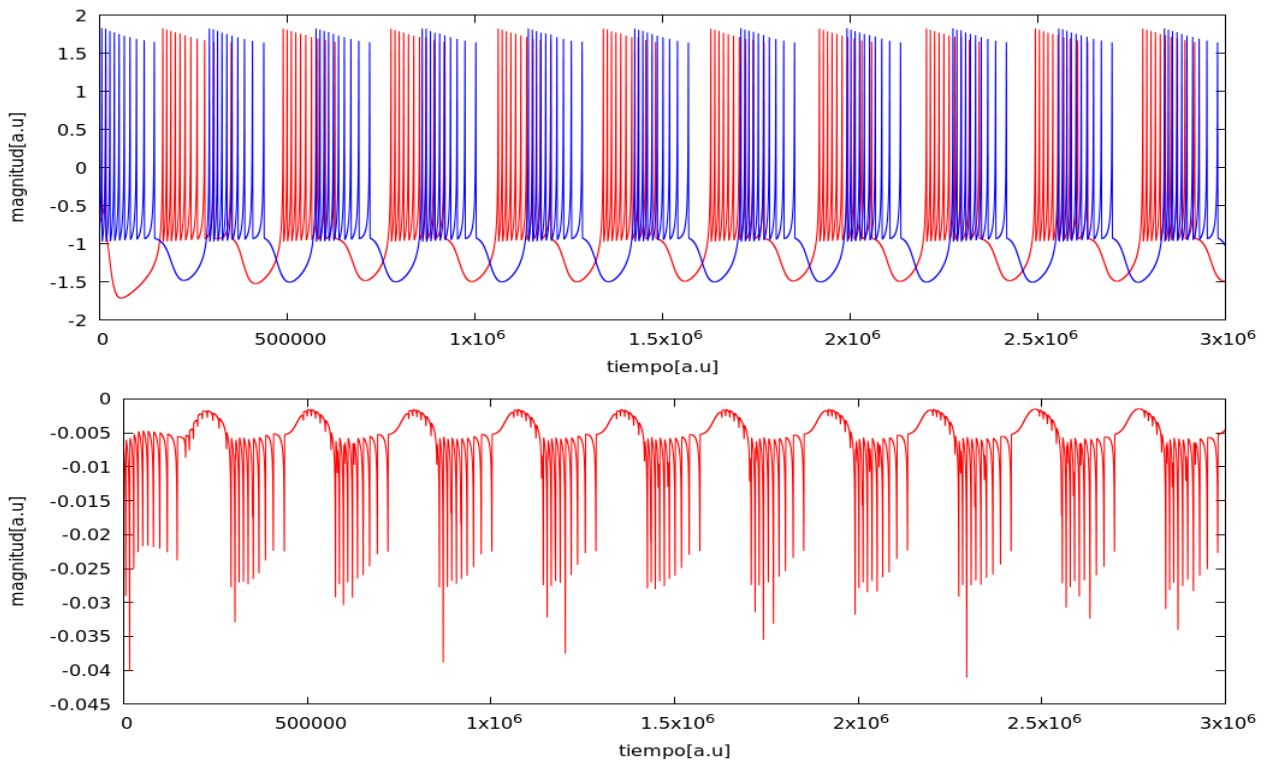
**4.14 Comparación antifase regular  $g=0.4$**

En contraposición a todo lo que hemos estado viendo hasta ahora, nos disponemos a analizar el comportamiento de la caracterización de la sincronización, para conexiones que producen antifase. Tras un primer vistazo parece que las figuras 4.13 y 4.14 son muy distintas a las anteriores, pero describen igualmente el nivel de coordinación en antifase por la característica forma de agruparse el voltaje de la actividad alternante en la dinámica de competición sin ganador de este tipo de conectividad.

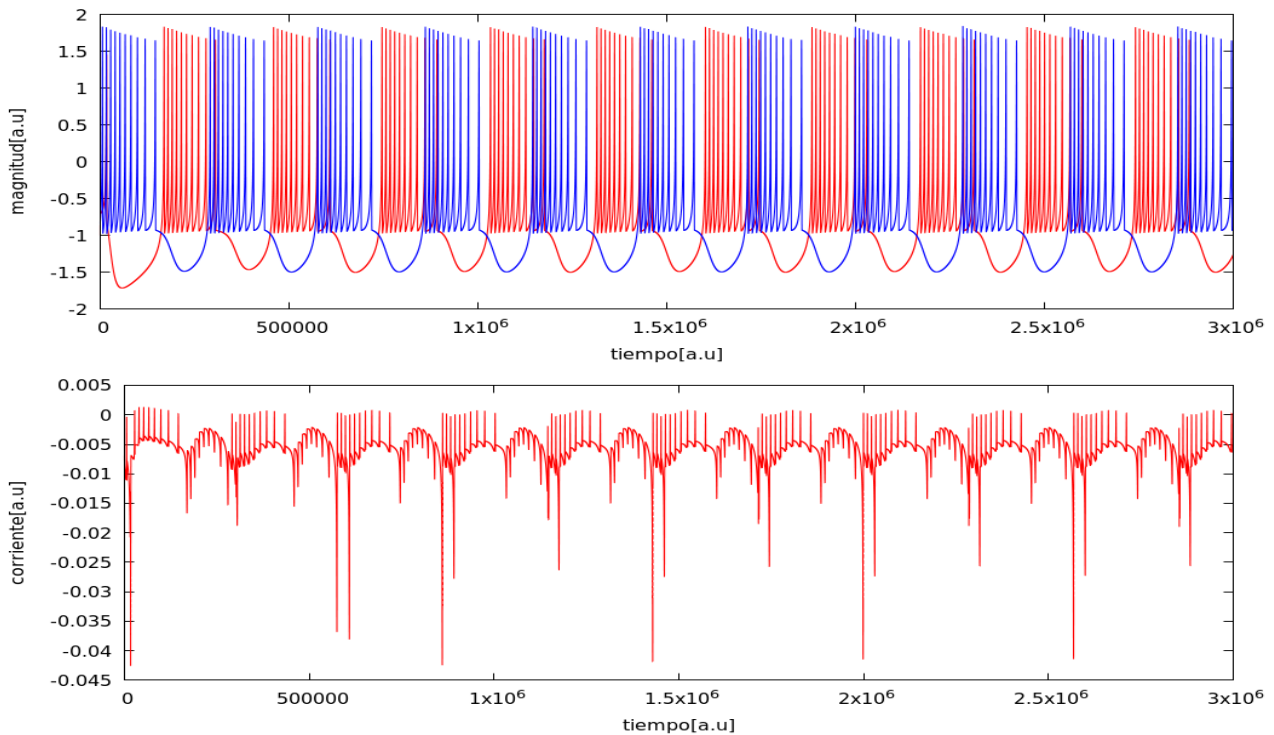
Para concluir, resumamos las conclusiones a las que hemos llegado analizando las conexiones eléctricas entre neuronas. En primer lugar, hemos observado que se puede producir sincronización en fase y en antifase, en la modalidad de competición sin ganador, acoplado las neuronas eléctricamente. El análisis de las corrientes contribuye a entender mejor la actividad del voltaje. Hemos podido analizar el consumo de corriente de las conexiones, el cual puede llegar a desaparecer si la similitud entre los voltajes es muy alta, también hemos visto que en los casos de antifase y de un acoplamiento menor, la corriente que circula nunca se nulifica, por lo que sigue habiendo un consumo constante de corriente por parte de la conexión.

### 4.1.3 Conexiones químicas

#### Actividad regular



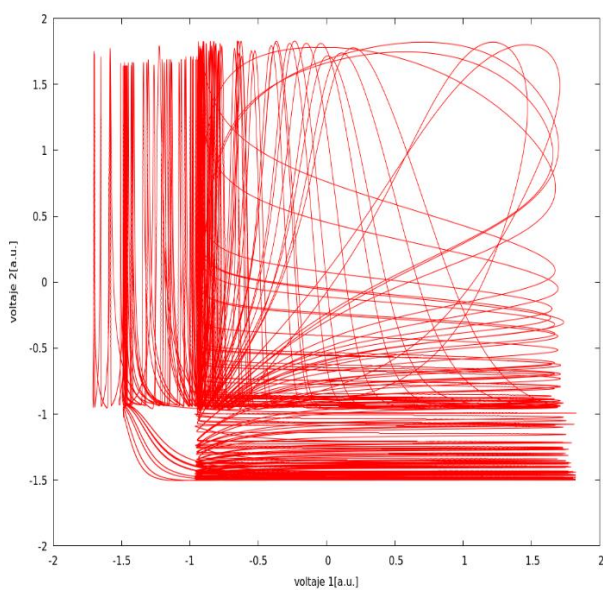
#### 4.15 Actividad regular, conexión química rápida $g=0.015$ .



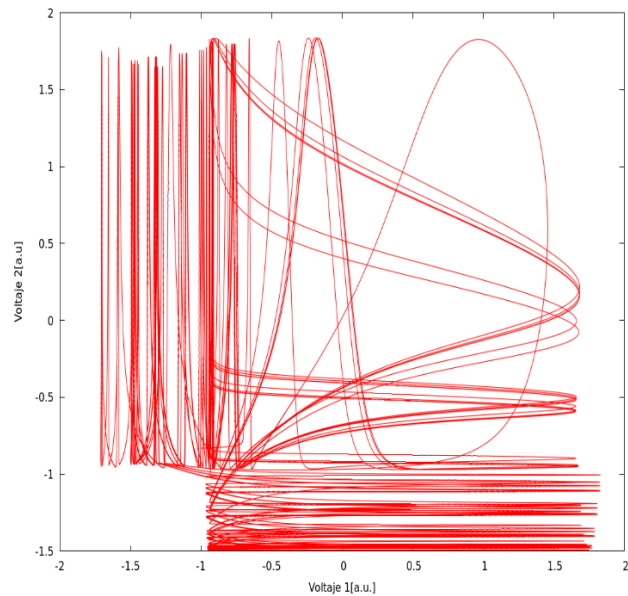
#### 4.16 Actividad regular, conexión química lenta $g=0.025$ .

## Caracterización del nivel de sincronización

Cuando comparamos las dos figuras de conexiones químicas para el funcionamiento regular del modelo podemos ver una diferencia principal entre los dos modos de conexión química (sinapsis rápida y lenta). La diferencia principal que se observa es la velocidad a la que se alcanza un grado aceptable de actividad en antifase sostenida producto de la competición sin ganador de la inhibición mutua de las neuronas. Una diferencia significativa que observamos entre este tipo de conexión y la eléctrica es que en estas conexiones la corriente que circula es fundamentalmente negativa y nunca pierde ese carácter inhibitorio. Para cada una de las conexiones la inhibición era mutua y del mismo tipo, es decir, ambas neuronas estaban conectadas con conexiones o químicas rápidas o lentas, ambas con los mismos parámetros, por lo que las conexiones eran simétricas.



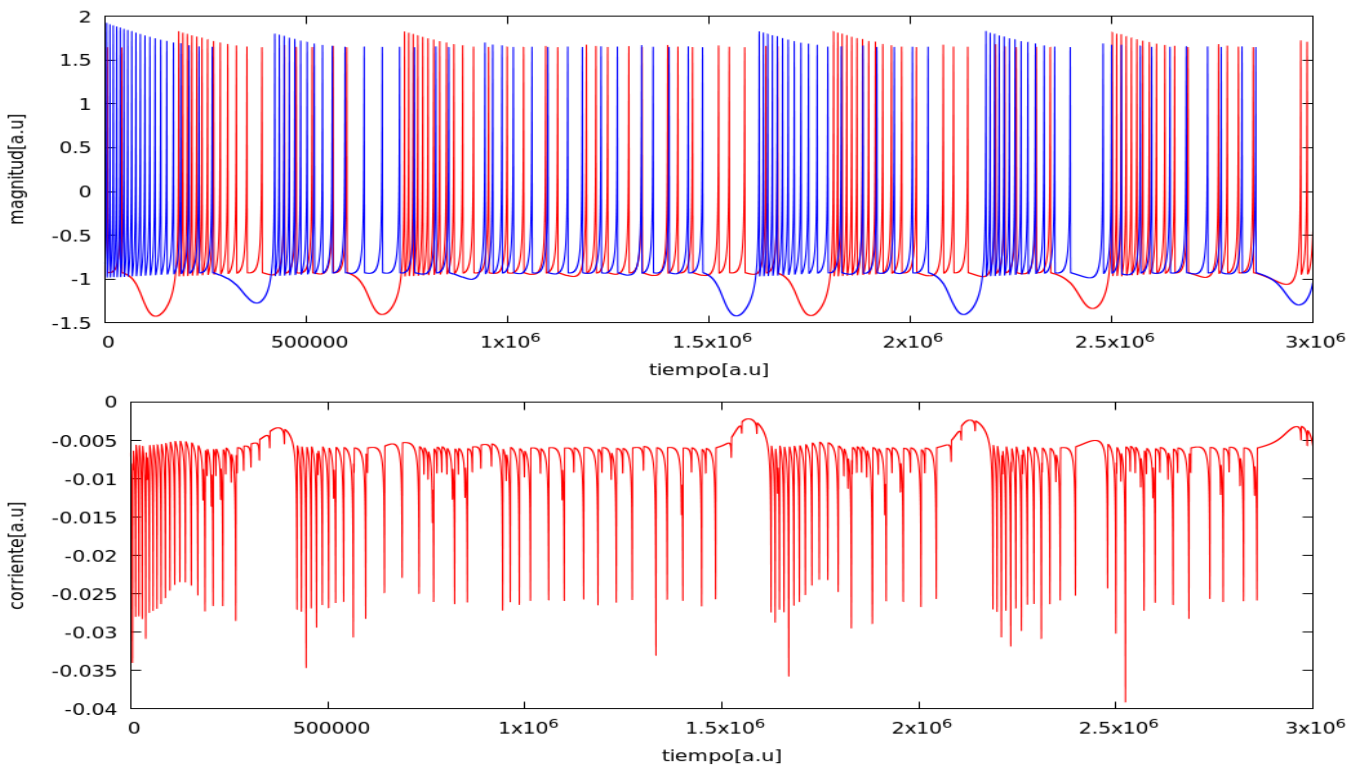
**4.17 Comparación Fast regular**



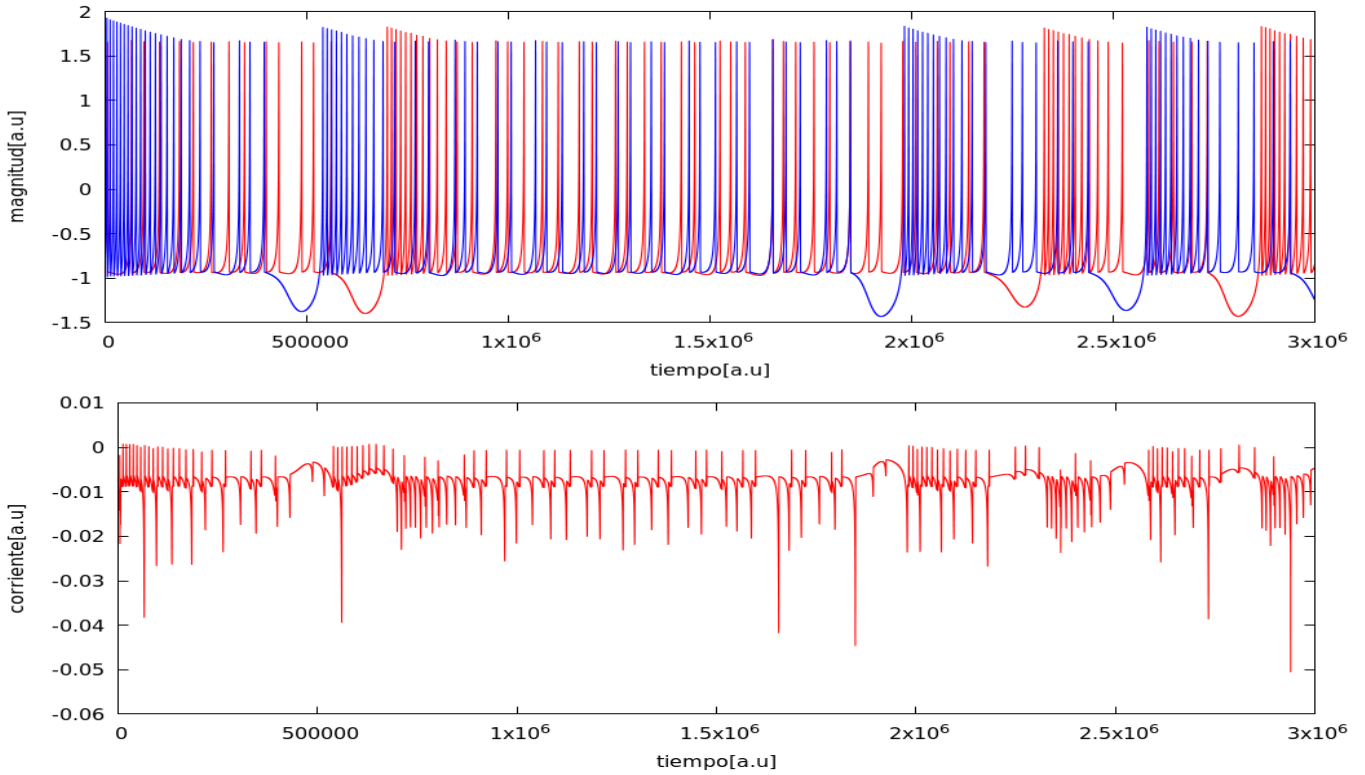
**4.18 Comparación Slow regular**



### Actividad Irregular



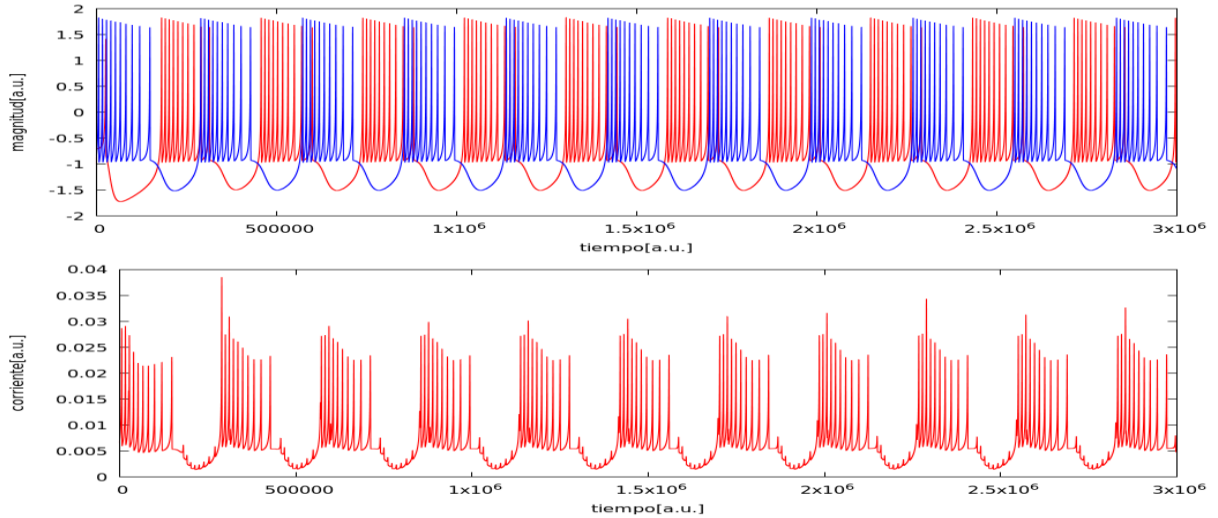
#### 4.19 Actividad irregular, conexión química rápida $g=0.015$ .



#### 4.20 Actividad irregular, conexión química lenta $g=0.025$ .

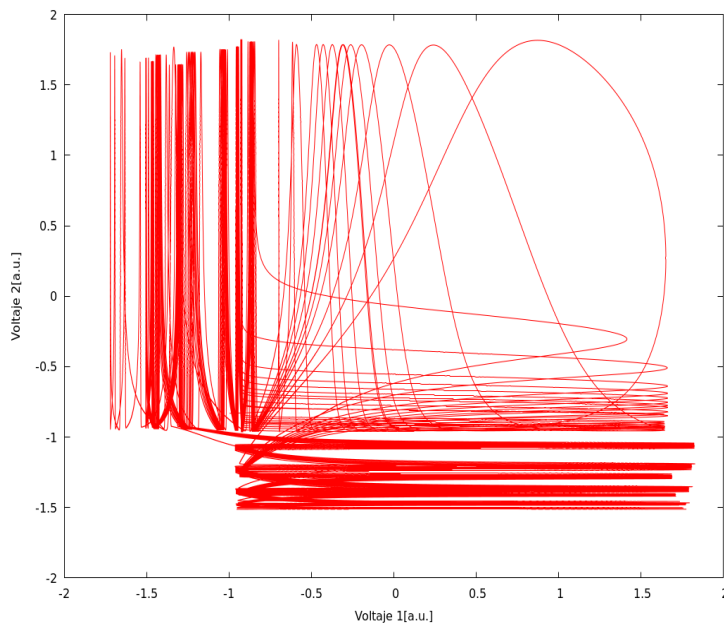
Con actividad irregular, se observa que no se consigue comportamiento en antifase debido a que las corrientes no son lo suficientemente altas. Para conseguir la antifase sería necesario aumentar los valores de las conductancias máximas de las sinapsis químicas.

### Antifase



#### 4.21 Actividad Regular, conexión química rápida, comportamiento en antifase $g=0.035$

Con conexiones químicas excitadoras, tanto lentas como rápidas, es posible conseguir comportamiento de competición sin ganador con ráfagas en antifase, tal como se ilustra en la figura 4.21 y 4.22 (solo para el caso de sinapsis rápidas, las lentas tienen un comportamiento análogo). Nótese que en este caso las corrientes son positivas.



#### 4.22 Comparación voltaje antifase $g=0.035$

En conclusión, hemos visto que para conexiones químicas es posible generar comportamiento de competición sin ganador en antifase tanto para conexiones excitadoras como para conexiones inhibitorias.

#### 4.1.4 Cuantificación de la intensidad y duración de las corrientes sinápticas

ACOPLAMIENTO	ELECTRICA	QUÍMICA RÁPIDA	QUÍMICA LENTA
<b>0.1</b>	0.3093	0.2054	0.2592
<b>0.2</b>	0.5739	0.3821	0.4408
<b>0.4</b>	0.7695	0.7265	0.8532
<b>0.6</b>	0.8067	0.8986	1.1311
<b>0.8</b>	0.7986	1.1598	1.3842

Tabla 4.1: Valores máximos alcanzados por las diferentes conexiones.

ACOPLAMIENTO	ELECTRICA	QUÍMICA RÁPIDA	QUÍMICA LENTA
<b>0.1</b>	526	223	460
<b>0.2</b>	677	230	571
<b>0.4</b>	394	317	595
<b>0.6</b>	259	331	700
<b>0.8</b>	285	514	789

Tabla 4.2: Duración del pico máximo de intensidad, calculados como  $\pm 10\%$  del valor máximo.

Después de generar las gráficas de los apartados anteriores nos dispusimos a cuantificar la intensidad y la duración de las corrientes sinápticas, para ello tomamos los valores de acoplamiento que usamos para las conexiones eléctricas como valores de prueba.

Si observamos la tabla 4.2 podemos observar que para los tres tipos de conexiones la intensidad de la corriente crece con el acoplamiento, lo cual coincide con lo esperado basándonos en las fórmulas de las conexiones definidas previamente. En segundo lugar, cabe notar que el acoplamiento que utilizamos para este experimento es un orden de magnitud mayor que el utilizado para las gráficas, por eso la intensidad que se ve en esta tabla es notablemente mayor que la que vemos en las gráficas, pero nos sirve para cuantificar los datos y compararlos con la conexión eléctrica.

Por último, analizamos los resultados de la tabla 4.3 que describe la duración de los picos máximos de intensidad de la tabla anterior. Lo primero que observamos es que la duración de los picos en la conexión eléctrica se reduce cuanto más crece el acoplamiento, esto coincide con lo que hemos visto en las gráficas anteriormente, ya que la corriente sináptica se reduce a cero cada vez más rápido con el aumento del acoplamiento. Por otro lado, la conexión química lenta es en efecto más lenta que la conexión rápida, y ambas conexiones químicas tienden a aumentar la duración de los picos de corriente cuanto mayor es el acoplamiento. Una característica interesante que se observa es que para acoplamientos bajos la conexión eléctrica tiene una duración más parecida a la de la conexión química lenta, mientras que cuanto mayor es el acoplamiento más se va acelerando la conexión eléctrica, y para valores altos de acoplamiento acaba pareciéndose más a la conexión química rápida.

## Análisis de coste computacional

Los datos de esta tabla inferior se obtuvieron a como media simple de 10 ejecuciones de la herramienta para asegurar que los resultados no estuviesen determinados por los recursos del sistema en el momento de la prueba. Para todas las pruebas se simuló el coste de generar tres millones de puntos para todas las diferentes configuraciones con un paso de 0.01 utilizando el método de Euler para integrar las ecuaciones, lo cual genera para este modelo aproximadamente 10 periodos de spiking-busting. Se utilizó un ordenador con CPU: Intel® Core™ i5-2430M @ 2.40 GHz y 6GiB de memoria RAM para todas las pruebas que se realizaron.

<i>Conexión \ Modelo de activación</i>	<b>Modelo regular</b>	<b>Modelo Irregular</b>
<i>Neurona única</i>	3.611s	4.119s
<i>Conexión eléctrica</i>	8.709s	8.471s
<i>Conexión química lenta</i>	10.430s	10,117s
<i>Conexión química rápida</i>	9.564s	9.121s

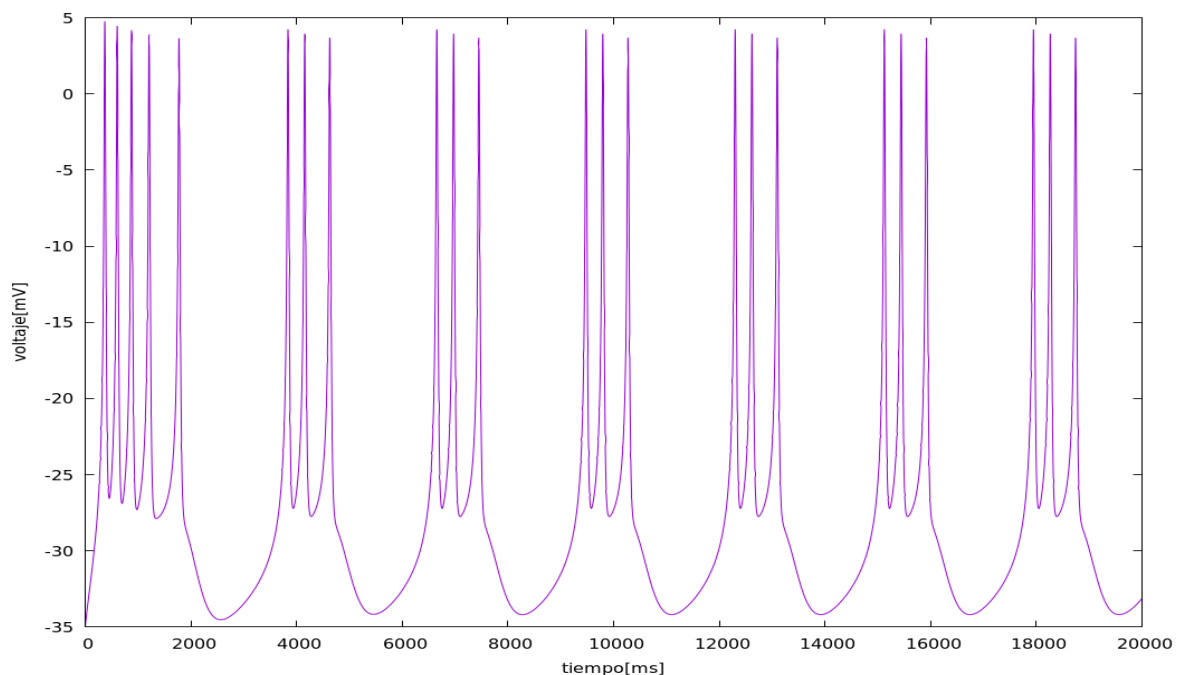
Tabla 4.3: Comparación de coste computacional

Como podemos observar en la tabla 4.1, la implementación en simulación de las conexiones tiene velocidades distintas. La conexión eléctrica es poco costosa y un circuito con este tipo de conexión tarda prácticamente el mismo tiempo en simularse que dos neuronas individuales sin conexión. Por otro lado, como era de esperar, las conexiones químicas tienen un coste significativo sobre el coste de las conexiones eléctricas. Dentro de las conexiones químicas como cabía esperar la conexión lenta tarda más en ser simulada por la herramienta, mientras que la conexión rápida tarda menos en generar la actividad neuronal. Observando las fórmulas de cada una de las conexiones los resultados que se muestran en la tabla corroboran lo que uno pensaría que ocurre.

## 4.2 Modelo de Hodgkin-Huxley

A continuación del mismo modo que hemos separado los experimentos del modelo de Hindmarsh-Rose en tres apartados, vamos a hacer lo mismo con este modelo para comprobar la generalidad de los resultados. En primer lugar, vamos a ver el comportamiento de la neurona por sí sola. Tras lo cual vamos a repetir los experimentos más interesantes del apartado anterior, con la intención de corroborar que su comportamiento también se cumple en un modelo neuronal más complejo, y parecido a la realidad biológica. Para este apartado vamos a utilizar una versión simplificada del modelo de Hodgkin-Huxley, tal y como está descrita en el apartado 3.2.

### 4.2.1 Neurona única

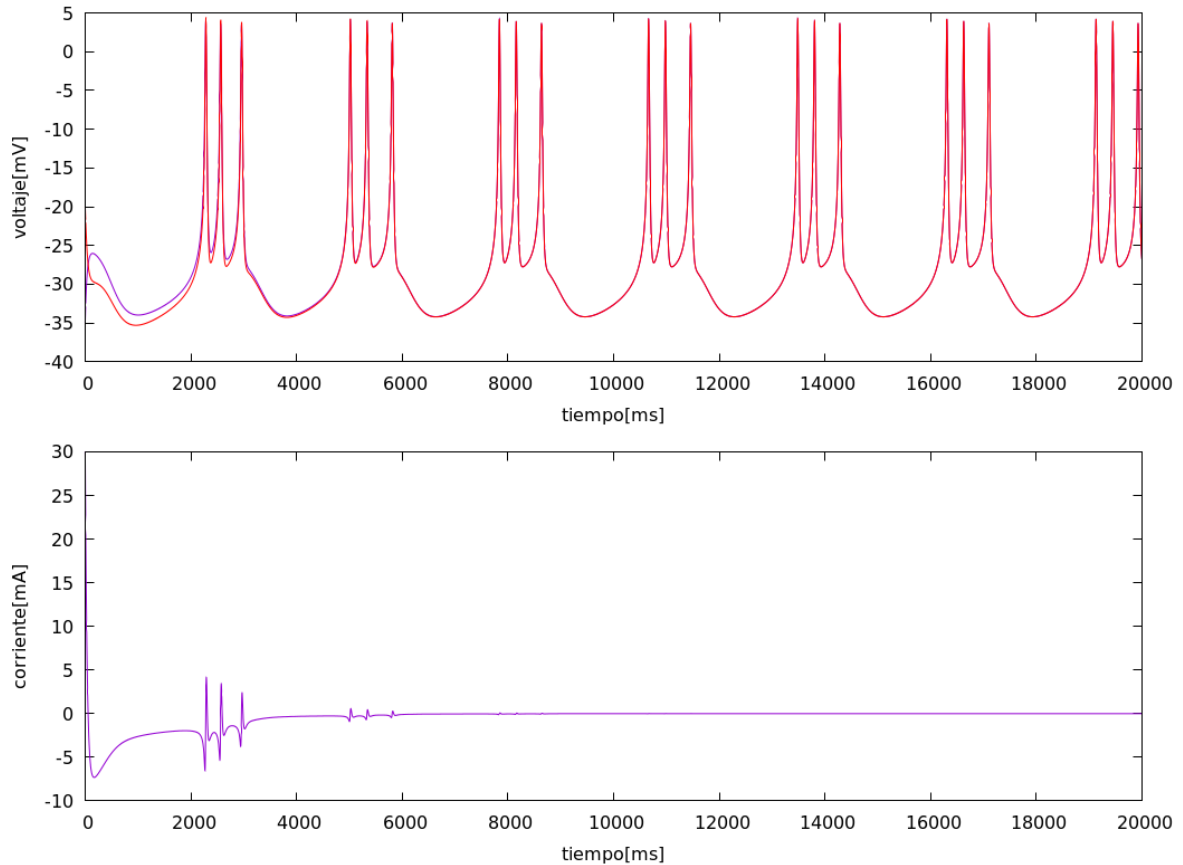


### 4.2.3 Actividad de la neurona del modelo Ghigliazza y Holmes

Como podemos observar el modelo de Ghigliazza-Holmes también tiene una actividad de spiking-bursting, similar a la vista en el modelo de Hindmarsh-Rose, hemos elegido este comportamiento específicamente para poder replicar eficazmente los experimentos realizados previamente en este modelo.

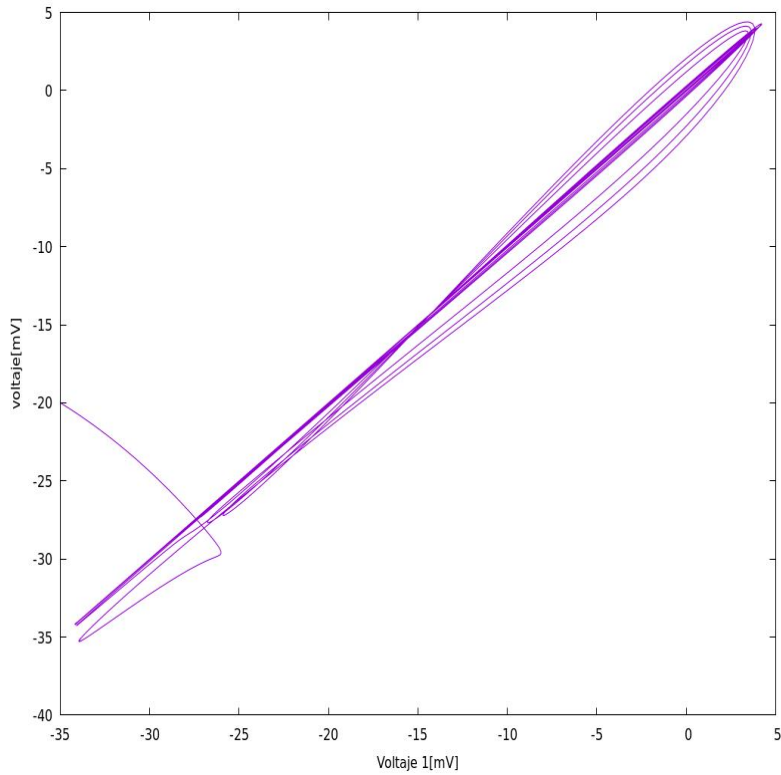
## 4.2.2 Conexión eléctrica

Para este apartado vamos a replicar dos experimentos, con la intención de conseguir los mismos resultados en este modelo. En primer lugar, vamos a intentar observar cómo la corriente se nulifica cuando la sincronización eléctrica es alta. En segundo lugar, vamos a tratar de observar cómo se comporta la corriente y el voltaje en antifase.



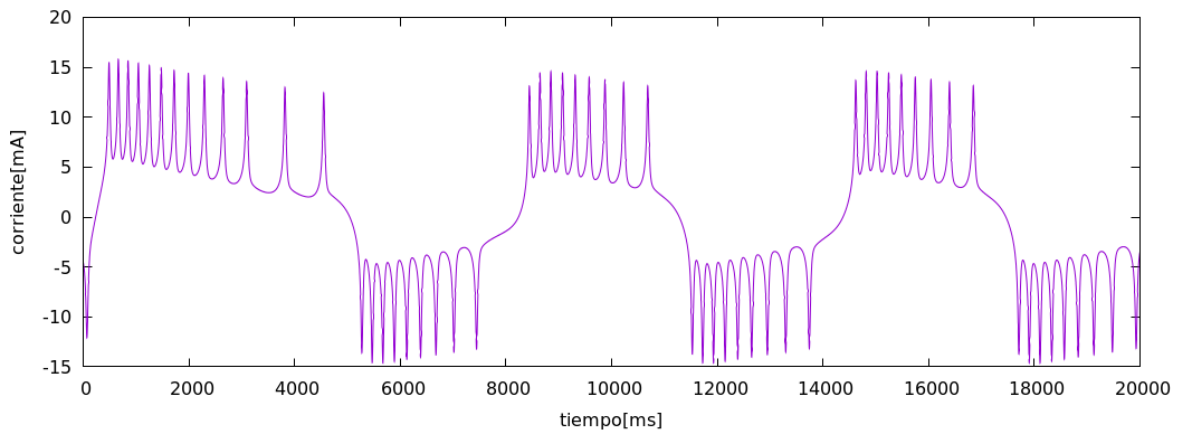
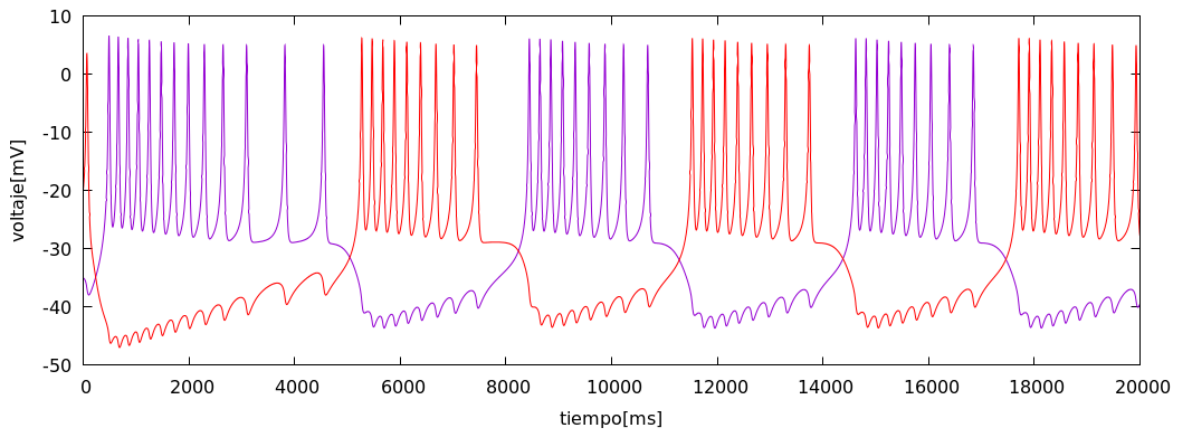
### 4.2.4 Actividad de cancelación de corriente en Ghigliazza y Holmes $g=2$

Una vez más hemos obtenido el resultado de la nulificación de la corriente cuando se sincronizan los voltajes, para ello hemos aplicado una conexión eléctrica tal y como se describen en el apartado de diseño, y hemos utilizado un valor de la conductancia  $g = 2$  para obtener estos resultados. Además, como podemos observar en la figura 4.25, se mantiene la relación observada entre la corriente que circula por una conexión eléctrica y la sincronización, en este caso prácticamente perfecta, de los voltajes observados.

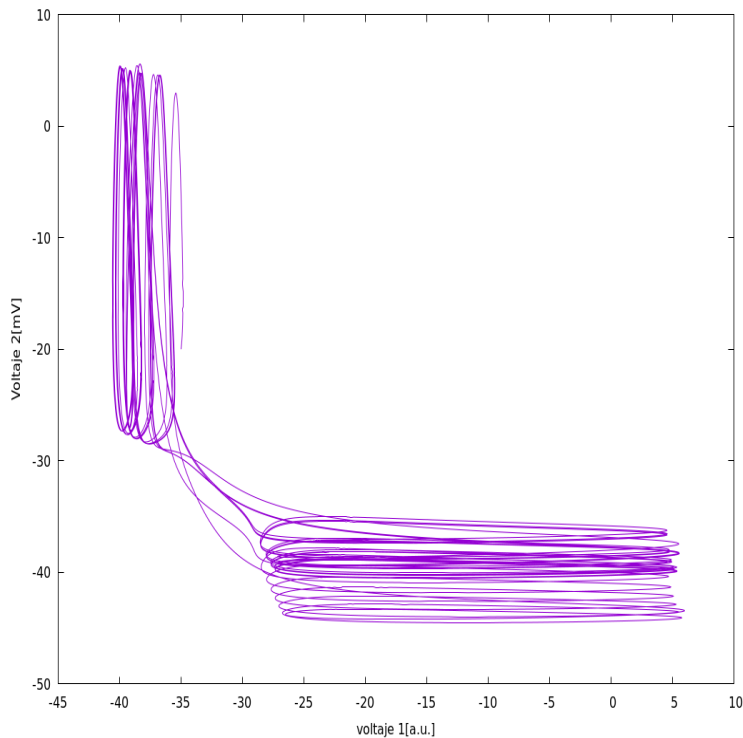


#### 4.25 Caracterización del voltaje con alta sincronización eléctrica

##### Antifase



#### 4.26 Acoplamiento eléctrico negativo $g = -2$



#### 4.27 Caracterización del voltaje con acoplamiento negativo

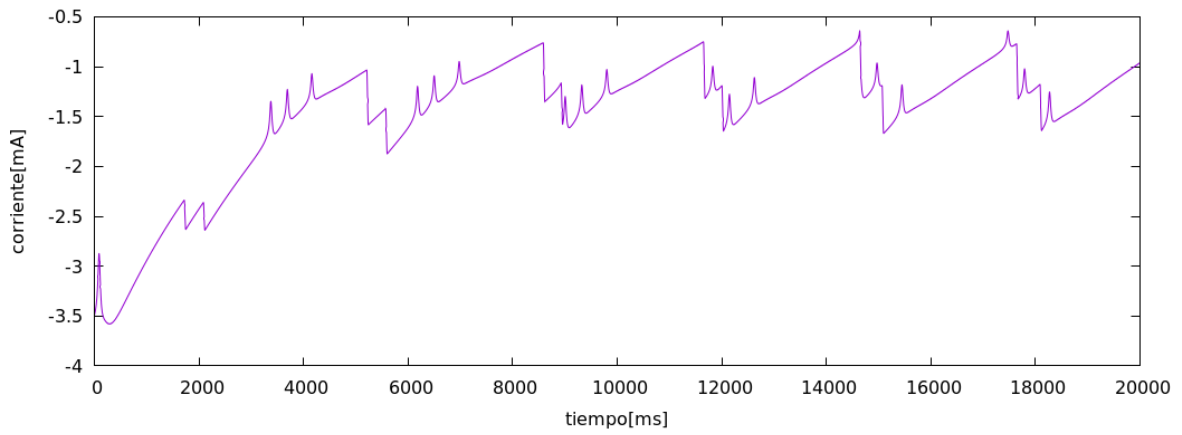
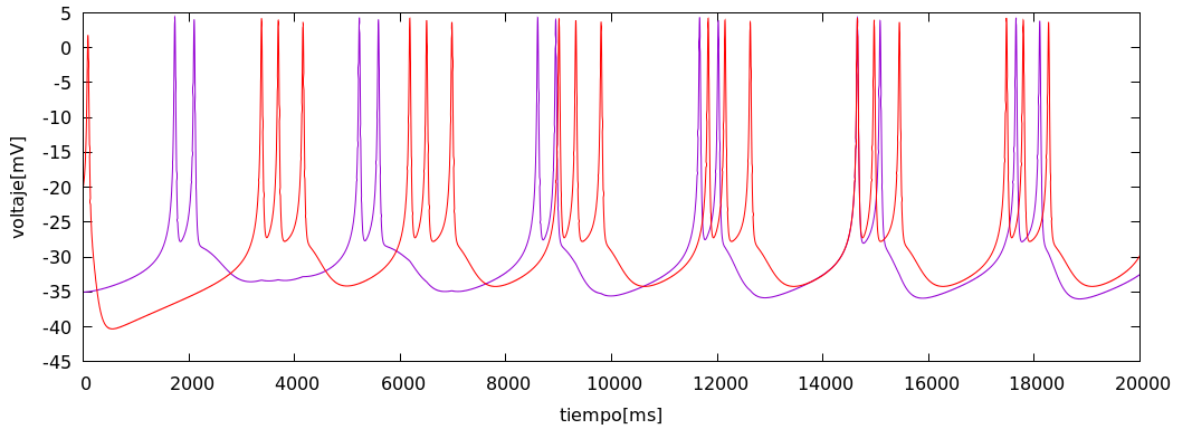
Observando las figuras 4.26 y 4.27 podemos verificar que se repite el comportamiento del modelo de Hindmarsh-Rose para el acoplamiento eléctrico negativo. En primer lugar, podemos ver como la corriente oscila entre valores positivos y negativos, mientras que el voltaje adopta una actividad de antifase. También podemos observar que el número de disparos por ráfaga aumenta con esta conexión, al contrario que en el experimento anterior, que mantenía el número de disparos bajo del comportamiento de la neurona aislada. Si observamos la figura 4.27, podemos reconocer un acoplamiento de antifase perfecto, ya que la actividad se agrupa de manera alterna, paralela a los ejes, un comportamiento muy común en las redes de competición sin ganador. Para obtener estos resultados se utilizó un valor de  $g = -0.2$ . En este modelo se comprobó que no existe la región de antifase con acoplamiento eléctrico positivo de valor bajo en la conductancia que aparecía en el modelo de Hindmarsh-Rose. Por lo tanto, concluimos que este tipo de comportamientos es exclusivo a el modelo de Hindmarsh-Rose.

#### 4.2.3 Conexiones químicas

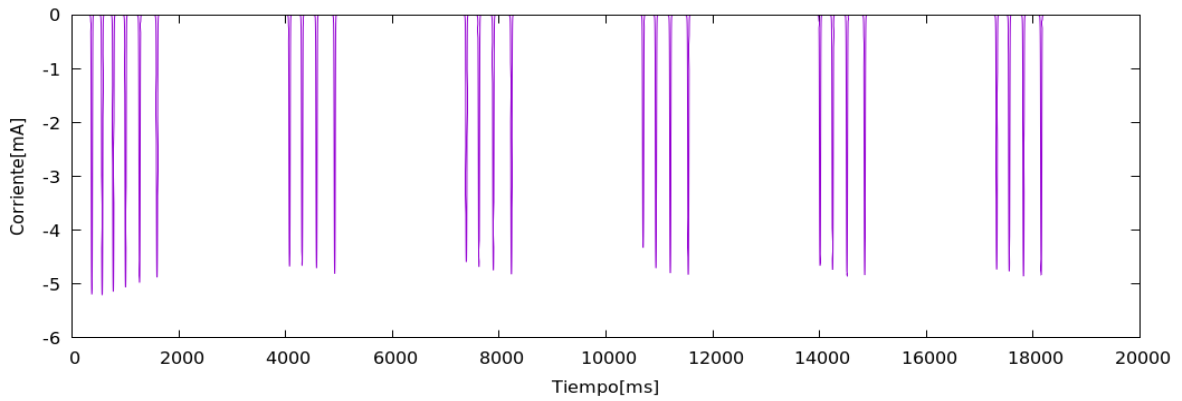
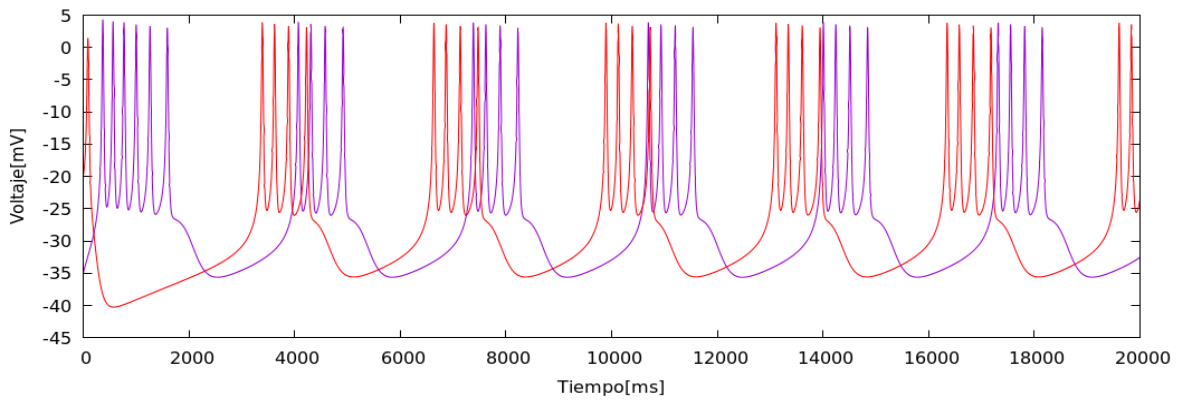
En este apartado intentaremos replicar los experimentos sobre las conexiones químicas realizados en el apartado anterior, intentando obtener de nuevo los mismos resultados, para corroborar que estos se mantienen en un modelo más complejo.

Como podemos observar en las figuras 4.28 y 4.29, con las conexiones químicas de este modelo también somos capaces de generar ritmos en antifase, ya sea con sinapsis lenta o rápida (esto también se aplica a conexiones inhibitoras y excitadoras aunque solo se muestren los resultados inhibitoras).





#### 4.28 Conexión química lenta en antifase



#### 4.29 Conexión química rápida en antifase

#### 4.2.4 Cuantificación de la intensidad y duración de las corrientes sinápticas

ACOPLAMIENTO	ELECTRICA	QUÍMICA RÁPIDA	QUÍMICA LENTA
<b>0.1</b>	3.3306	15.5481	14.3168
<b>0.2</b>	5.7758	31.6271	28.6336
<b>0.4</b>	8.6722	64.1341	57.2672
<b>0.6</b>	11.8983	96.6109	85.9008
<b>0.8</b>	15.1443	129.0307	114.5344

Tabla 4.4: Valores máximos alcanzados por las diferentes conexiones. Modelo Hodgking-Huxley.

ACOPLAMIENTO	ELECTRICA	QUÍMICA RÁPIDA	QUÍMICA LENTA
<b>0.1</b>	18	15	23
<b>0.2</b>	21	17	26
<b>0.4</b>	18	20	30
<b>0.6</b>	17	23	27
<b>0.8</b>	18	26	44

Tabla 4.5: Duración del pico máximo de intensidad, calculados como  $\pm 10\%$  del valor máximo. Modelo de Hodgking-Huxley.

Por último, generamos las tablas de cuantificación de la intensidad de y duración de las corrientes sinápticas tal y como hicimos para el modelo de Hindmarsh-Rose.

Como podemos observar, nos encontramos ante unos resultados muy similares a los obtenidos con el otro modelo. Se cumple que la intensidad de la corriente está directamente correlacionada con el valor de la amplitud, tal y como se esperaba al ver las fórmulas de las conexiones, y como pudimos observar en la cuantificación del modelo anterior.

En este modelo podemos observar que la conexión eléctrica vuelve a ser más rápida que las químicas, pero en este caso solo es marginalmente más rápida que la química rápida, y de nuevo las conexiones químicas rápidas tienen una duración menor que las conexiones químicas lentas al 10% de la caída.

## 5 Discusión y Conclusiones

---

Para realizar este proyecto en primer lugar se analizaron diferentes modelos de actividad neuronal susceptibles de ser empleados en el estudio de la dinámica de competición sin ganador. En este caso decidimos usar el modelo de Hindmarsh-Rose el cual proporcionaba una actividad de spiking-bursting con diferentes modos de disparo, regular e irregular, y era compatible con las diferentes conexiones que queríamos utilizar para este proyecto. También usamos un modelo simplificado de Hodgkin-Huxley para corroborar los resultados del análisis de la actividad de competición sin ganador en circuitos mínimos de dos neuronas acopladas eléctrica o químicamente. Después se diseñó una herramienta capaz de generar la actividad del modelo y permitir el estudio tanto de la evolución del voltaje como de las corrientes. Una vez elegido los modelos neuronales, nos dispusimos a caracterizar los diferentes modelos de sinapsis disponibles para implementar redes con actividad de competición sin ganador en forma de ráfagas alternantes. Cuando decidimos los modelos sinápticos que íbamos a utilizar nos dispusimos a añadirlos a nuestra herramienta. Adaptamos los modelos sinápticos a los modelos neuronales que teníamos y una vez finalizada la incorporación de la herramienta, nos dispusimos a analizar los datos.

Mediante la herramienta desarrollada, realizamos los diversos experimentos sobre los modelos neuronales y sinápticos. En primer lugar, determinamos las diferencias entre las conexiones químicas y eléctricas, al igual que las diferencias entre los dos tipos de conexiones químicas, rápida y lenta. Acto seguido estudiamos la sincronización de voltajes a través de una caracterización de la sincronización de los voltajes.

Tras estudiar la tabla de tiempos y nuestro análisis sobre los voltajes y las corrientes previo, podemos concluir que las conexiones eléctricas son efectivamente más rápidas, y ofrecen una sincronización más inmediata y precisa. Estas conexiones pueden ser exclusivamente positivas, ya que son capaces de generar actividad de sincronización y de hiperpolarización con estas corrientes positivas. Por último, este tipo de corrientes son capaces de reducir la corriente que circula por ellos a cero, una vez se ha alcanzado el grado de sincronización esperado. Por otro lado, las conexiones químicas son más lentas, pero permiten graduar la conexión durante la misma. Por lo general, estas conexiones requieren más tiempo para sincronizarse, y producen una sincronización menor. La corriente en estas conexiones es constante, por lo tanto, nunca puede minimizarse ni maximizarse, ya que siempre circula una corriente. Sin embargo, esta corriente es regulable por lo que se puede definir los comportamientos de las neuronas con un mayor grado de precisión.

Reforzando los resultados anteriores está la cuantificación de las intensidades de señal calculadas. Estos resultados nos confirman las hipótesis previas, ya que hemos podido ver de forma numérica que la intensidad de la corriente sináptica en las conexiones eléctricas es un orden de magnitud más grande que el de las conexiones químicas. Y al mismo tiempo observamos que las conexiones eléctricas son notablemente más rápidas que las químicas, sobre todo cuando existe un acoplamiento alto entre las neuronas. Todo esto nos refuerza la idea anterior de que las conexiones eléctricas son más rápidas, y con una intensidad mayor.

En este trabajo se han encontrado comportamientos de competición sin ganador con actividad en antifase utilizando acoplamiento eléctrico y también acoplamiento químico con sinapsis excitadoras. Estos modos no corresponden a la imagen intuitiva de la acción de corrientes eléctricas o corrientes de sinapsis químicas excitadoras, que se asocian a las sincronizaciones de la actividad, y no al comportamiento en antifase.

Por lo tanto, concluimos, que todos los modos de conexión son relevantes en el estudio de dinámicas de competición sin ganador para generar ritmos en la red. Por otro lado, el modelo de Hindmarsh-Rose presenta actividad en antifase de competición sin ganador para valores pequeños del acoplamiento eléctrico. Este tipo de comportamiento no aparece en modelos más realistas en modalidades equivalentes de acoplamiento.



# Referencias

---

- Amaducci, R., Reyes-Sanchez, M., Elices, I., Rodriguez, F. B., and Varona, P. (2019). RTHybrid: a standardized and open-source real-time software model library for experimental neuroscience. *Front. Neuroinform.* 13, 11. doi:10.3389/fninf.2019.0001.
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford University Press.
- Elices, I., and Varona, P. (2015). Closed-loop control of a minimal central pattern generator network. *Neurocomputing* 170, 55–62. doi:10.1016/j.neucom.2015.04.097.
- Elices, I., and Varona, P. (2017). Asymmetry Factors Shaping Regular and Irregular Bursting Rhythms in Central Pattern Generators. *Front. Comput. Neurosci.* 11, 9. doi:10.3389/fncom.2017.00009.
- Elson, R. C., Selverston, A. I., Huerta, R., Rulkov, N. F., Rabinovich, M. I., and Abarbanel, H. D. I. (1998). Synchronous behavior of two coupled biological neurons. *Phys. Rev. Lett.* 81, 5692–5695.
- Fairhall, A., and Machens, C. (2017). Editorial overview: Computational neuroscience. *Curr. Opin. Neurobiol.* 46, A1–A5. doi:10.1016/j.conb.2017.09.009.
- Fitzhugh, R. (1969). Mathematical models of excitation and propagation in nerve. *Biol. Eng.* doi:10.1007/s00247-004-1253-1.
- Ghigliazza, R. M., and Holmes, P. (2004). Minimal Models of Bursting Neurons: How Multiple Currents, Conductances, and Timescales Affect Bifurcation Diagrams. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 3, 636–670. doi:10.1137/030602307.
- Golowasch, J., Casey, M., Abbott, L. F., and Marder, E. (1999). Network stability from activity dependent regulation of neuronal conductances. *Neural Comput.* 11, 1079–1096.
- Hindmarsh, J. L., and Rose, R. M. (1984). A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc. R. Soc. Lond. B* 221 221, 87–102.
- Hodgkin, A. L., and Huxley, A. F. (1952a). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500–544.
- Hodgkin, A. L., and Huxley, A. F. (1952b). Hodgkin, Huxley - 1952 - Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*.pdf. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004717.
- Huerta, R., Varona, P., Rabinovich, M. I., and Abarbanel, H. D. (2001). Topology selection by chaotic neurons of a pyloric central pattern generator. *Biol. Cybern.* 84, L1–L8. doi:10.1007/PL00007976.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessell, T. M. (2012). *Principles of Neural Science*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Latorre, R., Aguirre, C., Rabinovich, M. I., and Varona, P. (2013). Transient dynamics and rhythm coordination of inferior olive spatio-temporal patterns. *Front. Neural Circuits* 7, 138. doi:10.3389/fncir.2013.00138.
- Morris, C., and Lecar, H. (1981). Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.* 35, 193–213. doi:10.1016/S0006-3495(81)84782-0.
- Pham, T., and Haas, J. S. (2019). Electrical synapses regulate both subthreshold integration and population activity of principal cells in response to transient inputs within canonical feedforward circuits. *PLOS Comput. Biol.* 15, 1–20. doi:10.1371/journal.pcbi.1006440.
- Rabinovich, M. I., Afraimovich, V. S., and Varona, P. (2010). Heteroclinic Binding. *Dyn. Syst. An Int. J.* 25, 433–442. doi:10.1080/14689367.2010.515396.
- Rabinovich, M. I., Tristan, I., and Varona, P. (2015). Hierarchical nonlinear dynamics of human attention. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 18–35. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.04.001.

- Rozenberg, G., Back, T., and Kok, J. N. (2012). *Handbook of Natural Computing*. doi:10.1007/978-3-540-92910-9.
- Selverston, A. I. (2010). Invertebrate central pattern generator circuits. *Philos. Trans. R. Soc. London B* 365, 2329–2345.
- Selverston, A. I., Rabinovich, M. I., Abarbanel, H. D. I., Elson, R., Szücs, A., Pinto, R. D., et al. (2000). Reliable circuits from irregular neurons: a dynamical approach to understanding central pattern generators. *J. Physiol.* 94, 357–374. doi:10.1016/S0928-4257(00)01101-3.
- Stiesberg, G. R. G. R., Reyes, M. B. M. B., Varona, P., Pinto, R. D. R. D., and Huerta, R. (2007). Connection topology selection in central pattern generators by maximizing the gain of information. *Neural Comput.* 19, 974–993. doi:10.1162/neco.2007.19.4.974.
- Szucs, A., Varona, P., Volkovskii, A. R., Abarbanel, H. D. I., Rabinovich, M. I., and Selverston, A. I. (2000). Interacting Biological and Electronic Neurons Generate Realistic Oscillatory Rhythms. *Neuroreport* 11, 563–569.
- Torres, J. J., and Varona, P. (2012). “Modeling Biological Neural Networks,” in *Handbook of Natural Computing* (Berlin, Heidelberg: Springer), 533–564. doi:10.1007/978-3-540-92910-9\_17.
- Varona, P., Aguirre, C., Torres, J. J., Rabinovich, M. I., Abarbanel, H. D. I., and Rabinovich, M. I. (2002). Spatio-temporal patterns of network activity in the inferior olive. *Neurocomputing* 44–46, 685–690. doi:10.1016/S0925-2312(02)00458-7.
- Varona, P., and Rabinovich, M. I. (2016). Hierarchical dynamics of informational patterns and decision making. *Proc. R. Soc. B* 283, 20160475. doi:10.1098/rspb.2016.0475.
- Varona, P., Torres, J. J., Huerta, R., Abarbanel, H. D. I., and Rabinovich, M. I. (2001a). Regularization mechanisms of spiking-bursting neurons. *Neural Networks* 14, 865–875. doi:10.1016/S0893-6080(01)00046-6.
- Varona, P., Torres, J. J., Abarbanel, H. D. I., Rabinovich, M. I., and Elson, R. C. (2001b). Dynamics of two electrically coupled chaotic neurons: experimental observations and model analysis. *Biol. Cybern.* 84, 91–101. doi:10.1007/s004220000198.
- Venaille, A., Varona, P., and Rabinovich, M. I. M. I. (2005). Synchronization and coordination of sequences in two neural ensembles. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 71, 61909. doi:10.1103/PhysRevE.71.061909.
- Yuste, R., MacLean, J. N., Smith, J., and Lansner, A. (2005). The cortex as a central pattern generator. *Nat Rev Neurosci* 6, 477–483.