

# ANÁLISIS DE UN MODELO PARA NEURONAS DEL HIPOCAMPO CON DISTINTOS NIVELES DE RUIDO: INTERACCIÓN ENTRE LA DINÁMICA INTRÍNSECA Y EL RUIDO

Ulises Chialva<sup>†</sup> y Horacio G. Rotstein<sup>‡</sup>

<sup>†</sup>*Departamento de Matemática, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. CONICET, Argentina. [ulises.chialva@uns.edu.ar](mailto:ulises.chialva@uns.edu.ar)*

<sup>‡</sup>*Federated Department of Biological Sciences, New Jersey Institute of Technology & Rutgers University, Newark, NJ 07102, USA. \* [horacio@njit.edu](mailto:horacio@njit.edu)*

**Resumen:** Las técnicas optogenéticas, recientemente desarrolladas, han brindado la posibilidad de medir con precisión el potencial de membrana de las neuronas y han revelado que el comportamiento neuronal no es tan regular como el predicho por los modelos clásicos. En este trabajo modificamos un modelo clásico para neuronas CA1 del hipocampo mediante la adición de distintos niveles de ruido. Este nuevo modelo permite replicar algunos comportamientos recientemente observados en experimentos *in vivo* realizados con técnicas optogenéticas. Además implementamos un método de filtrado para analizar la actividad subumbral presente en las trazas de voltaje simuladas y demostramos que la interacción entre la dinámica de las corrientes utilizadas y la irregularidad del ruido presente en el modelo, resulta suficiente para la generación de actividad theta ( $\theta$ ).

**Palabras clave:** *ca1-pyramidal neuron, actividad theta, modelización*  
2000 AMS Subject Classification: 92B05 -60H10

## 1. INTRODUCCIÓN

Una de las principales líneas actuales de investigación en neurociencia matemática es la identificación de los principios biofísicos y dinámicos que generan oscilaciones rítmicas en el sistema nervioso, junto a la descripción de los distintos mecanismos que permiten que las redes neuronales asociadas procesen la información y elaboren respuestas. Los ritmos son omnipresentes en el sistema nervioso, abarcan multitud de frecuencias y desempeñan importantes roles funcionales en la cognición y el comportamiento motor [1]. Numerosos estudios demuestran, por ejemplo, la presencia recurrente de actividad rítmica en el hipocampo en el rango de frecuencias  $\theta$  (4-12 Hz) y su fuerte relación con la locomoción, la navegación espacial, la memoria y el sueño. Al mismo tiempo, distintos experimentos y modelos muestran cómo las propiedades intrínsecas de resonancia de las neuronas individuales pueden generar estos ritmos [2] y contribuir a la oscilación general de la red [3, 4].

A su vez, el desarrollo reciente de nuevos métodos experimentales como la optogenética, han permitido tanto el estudio de los circuitos neuronales *in vivo*, así como de sus respuestas a las perturbaciones externas y su rol en el procesamiento y generación de respuestas por las neuronas. Sin embargo los resultados obtenidos por estos métodos a menudo difieren significativamente de los clásicos obtenidos *in vitro* con neuronas individuales y aisladas de su entorno biológico. Distintos niveles de ruido, actividad rítmica irregular, intermitencia de actividad sub y supra umbral son algunos de los comportamientos observados en las trazas de voltaje obtenidas por métodos optogenéticos. Por ello resulta necesario construir nuevos modelos para producir simulaciones que den cuenta de estos nuevos fenómenos, y al mismo tiempo debemos incorporar nuevas herramientas para analizarlos.

En este trabajo presentamos un modelo para neuronas CA1 del hipocampo, basado en corrientes iónicas, conocidos por producir oscilaciones y resonancias subumbral, en el que incorporamos una corriente *delayed rectifier* de potasio  $I_{K_{dr}}$ , canales iónicos ruidosos [6] y distintos tipos de ruido ambiental. El objetivo buscado es tratar de reconstruir comportamientos *burst* y *non-burst* observados en recientes experimentos realizados por nuestros colaboradores en Boston University (Xue Han Lab), y a su vez, desarrollar un proceso de filtrado adecuado para determinar la presencia de actividad rítmica  $\theta$  en las trazas de voltaje simuladas.

---

\*Investigador correspondiente, CONICET, Argentina

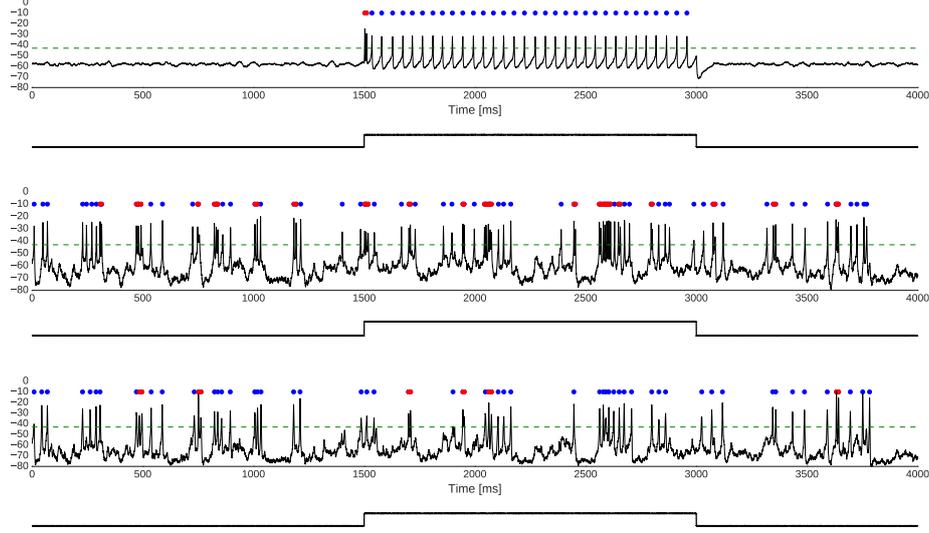


Figura 1: Distintas trazas de voltaje simuladas. El primer panel corresponde al caso de una neurona sin canales ruidosos, únicamente sometida a ruido ambiental. El panel del medio y el último corresponden a los casos *burst* y *non-burst* respectivamente. Los puntos rojos señalan disparos tipo *burst*, y los azules aquellos *spikes* aislados.

## 2. MODELO

Utilizamos un modelo de tipo Hodgkin-Huxley basado en corrientes iónicas:

$$C\dot{V} = -I_L - I_{NaP} - I_M - I_{Kdr} - I_h - I_{ex} - I_{in} + I_{app} \quad (1)$$

donde  $V$  es el potencial de membrana (mV),  $t$  el tiempo (ms),  $C$  es la capacitancia de la membrana ( $\mu F/cm^2$ ),  $I_{app}$  es la corriente aplicada ( $\mu A/cm^2$ ),  $I_L = G_L(V - E_L)$  la corriente *leak*,  $I_{NaP} = G_{NaP}p_\infty(V - E_{Na})$  la corriente instantánea de sodio persistente,  $I_M = G_Mq(V - E_K)$  es la corriente lenta de potasio (*M-current*),  $I_{Kdr} = G_{Kdr}k(V - E_K)$  es una corriente *delayed rectifier*  $K^+$  de potasio, y  $I_h$  una corriente activada por hiperpolarización. También  $I_{ex} = G_{ex}\nu(t)(V - E_{ex})$  y  $I_{in} = G_{in}\nu'(t)(V - E_{in})$  son inputs excitatorios e inhibitorios ruidosos respectivamente. La corriente de sodio y las de potasio mencionadas son conocidas por inducir distintos regímenes de *spike* o *burst* (descritos más abajo), y los distintos parámetros y curvas de activación fueron tomados principalmente de [5]. A su vez, por completitud del modelo, añadimos la corriente  $I_h$ . Las variables *gating*  $x_j$  obedecen a la ecuación kinética

$$\dot{x}_j = \frac{x_{j,\infty}(V) - x_j}{\tau_j(V)}, \quad (2)$$

donde  $x_{j,\infty}(V)$  es la curva de activación correspondiente. Por simplicidad, suponemos tiempos constante para las corrientes  $\tau_j(V) = \tau_j$ .

Finalmente, consideramos dos tipos de canales ruidosos: (i) *Canales ruidosos de sodio*: para simularlos añadimos el término  $\rho_p\nu(t)(V - E_{Na})$  al sistema (1), donde  $\nu(t)$  es un factor estocástico y delta-correlacionado con media cero; i.e.,  $\langle \nu(t); \nu(t') \rangle = \delta(t - t')$  y  $\rho_p = \sqrt{(2D_p)}$ . (ii) *Restantes canales ruidosos*: solamente añadimos un término  $\rho_x\nu(t)$  a las correspondientes ecuaciones (2), véase [6].

## 3. RESULTADOS

### 3.1. PERFILES *burst* Y *non-burst*

En la Figura 1 pueden observarse en los distintos paneles las respuestas del sistema a un input escalón en ausencia y presencia de ruido en los canales iónicos. Como queda en evidencia, el ruido ambiental (el aplicado, el inhibitorio y el excitatorio) es insuficiente para lograr el comportamiento irregular buscado,

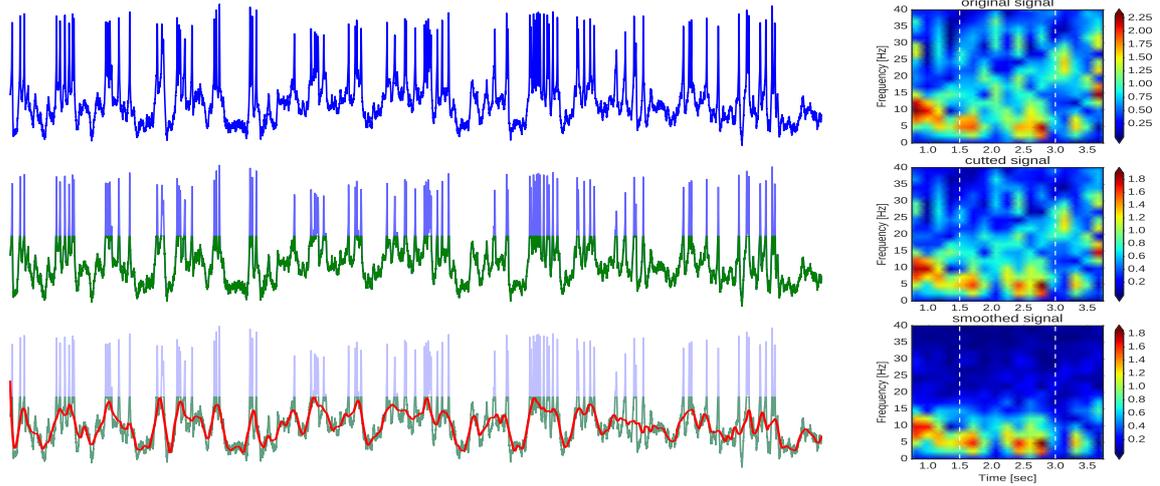


Figura 2: Proceso de filtrado. Los colores corresponden a la densidad espectral [ $V^2/Hz$ ]

para ello resultan necesarios las distintas corrientes y las propiedades intrínsecas de la neurona. A su vez, dos escenarios pueden reconstruirse en este modelo: un escenario predominantemente *burst* (es decir, la mayor parte de los disparos de la neurona producen una *bursting wave*) y otro predominantemente *non-burst* (la mayor parte de los disparos son *spikes* aislados), véase la Figura 1. La distinción la realizamos considerando un período intraburst máximo de 12 ms y mínimo de 4 ms (esto último para distinguir entre picos producidos por disparos activos de la neurona y aquellos debidos a la fluctuaciones del ruido). La construcción de estos escenarios requiere tener control del mecanismo clásico de *bursting* de dos variables rápidas (las correspondiente al sodio y el  $I_{Kdr}$ ) y una lenta (la del  $I_M$ ). En el caso *burst* el valor de la conductancia  $G_M$  supera al de  $G_{Kdr}$ , mientras que para llevar el sistema al caso *non-burst* el valor de  $G_{Kdr}$  debió aumentar al doble y el de  $G_M$  disminuir a menos de la mitad. También una leve reducción del sodio fue necesaria. Finalmente, para añadir un mayor bloqueo al mecanismo de *burst*, el tiempo rápido de potasio  $\tau_k$  debió ser elevado de 1,5 ms a 2,75 ms.

### 3.2. IMPLEMENTACIÓN DE FILTROS Y ACTIVIDAD $\theta$

Por otro lado, como señalamos en la introducción, resulta de interés poder detectar la presencia o ausencia de actividad en el rango de frecuencias theta (4-12 Hz), debido a que este tipo de comportamiento suele ser recurrente en el hipocampo. Por ello implementamos un método de filtrado en dos etapas, que permite aislar la actividad subumbral oculta por la actividad supra umbral de las trazas: (I) Como primer paso, realizamos una “poda” de los *spikes* y *burst*. Para ello, descartamos aquellos valores donde el voltaje es mayor que un cierto umbral  $V_{th}$ . Esto equivale a eliminar las frecuencias más elevadas, y produce un filtrado tipo pasabajo sobre la señal. (II) Luego, para limpiar la señal de aquellas frecuencias espurias debido a fluctuaciones del ruido, utilizamos el método clásico de Savitzky-Golay. Este filtro (desarrollado para señales digitales) tiene la característica de suavizar el conjunto de datos, sin perder la tendencia central de los mismos, lo que lo vuelve óptimo para limpiar de ruido las señales. En la Figura 2 puede verse el proceso de filtrado y cómo cada paso limpia de frecuencias espurias el espectrograma.

En la figura 3 pueden verse los espectrogramas ya filtrados, correspondientes a diferentes simulaciones (del caso *burst*), con inhibiciones selectivas de cada corriente involucrada. En el escenario de todas las corrientes activas, observamos que hay una actividad prominente en el rango de frecuencias  $\theta$ . Esta actividad resulta fuertemente disminuída cuando la corriente  $I_M$  es reducida al mínimo (el valor de la conductancia  $G_M$  es llevado de  $3,5mS/cm^2$  a 0,5). Por otro lado, al inhibir la corriente  $I_{Kdr}$  se pierde totalmente la predilección por el rango  $\theta$ , ampliándose el rango preferido a 2-15 Hz, y disminuyendo la intensidad de la densidad espectral en dicha franja (es decir, la predilección por esta nueva franja es menor). Llamativamente, al inhibir la corriente resonante  $I_h$  observamos un incremento de la actividad  $\theta$ . Sin embargo, un análisis de

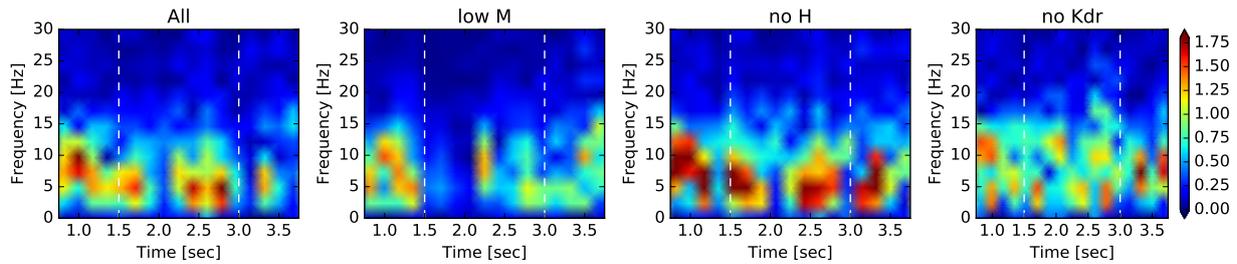


Figura 3: Espectrogramas correspondiente a distintas inhibiciones de corrientes. El primer panel de la izquierda corresponde al caso de todas las corrientes activas.

las trazas (no mostrado) permite ver que esto es debido al incremento de la actividad subumbral al inhibir dicha corriente. Un efecto similar se obtiene de inhibir la corriente amplificante de sodio persistente  $I_{NaP}$  (espectrograma no mostrado).

La presencia de actividad  $\theta$ , incluso con actividad supraumbral de por medio, resulta esperable debido a la influencia de la corriente  $I_M$ , cuyo rol en la resonancia  $\theta$  está bien establecido (cf. [2]). Sin embargo, resulta llamativo el rol que la corriente rápida de potasio  $I_{Kdr}$  tiene en este caso, al garantizar la preservación de esta preferencia de frecuencias a nivel supraumbral.

#### 4. CONCLUSIONES

En este trabajo presentamos un modelo para neuronas CA1 modificado mediante la adición de distintos niveles de ruido. En la literatura los modelos canónicos, generalmente construidos en base a datos *in vitro*, predicen dinámicas bastante regulares, lo que sugiere profundas diferencias entre el comportamiento neuronal *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, como pudimos comprobar, la introducción adecuada de ruido en los canales iónicos, permite salvar esta diferencia: mediante simulaciones mostramos que tales niveles de ruido son suficientes para producir respuestas deseadas de tipo *burst* y *non-burst*, aunque la transición de un escenario a otro aún no está estudiada completamente. Por otro lado, se implementó un método sencillo de filtrado que permite recuperar información sobre la actividad sub-umbral presente en las trazas simuladas; gracias a ello logramos observar la presencia de actividad  $\theta$  en el modelo y analizar la contribución de las distintas corrientes en la generación de este ritmo neuronal. Sin embargo, la comparación con distintos datos experimentales (investigación aún en proceso) parece indicar la necesidad de añadir nuevas corrientes para modular esta actividad dependiendo del nivel de estimulación recibido por la neurona, y al mismo tiempo lograr comportamientos más regulares en el rango superior del espectro de frecuencias (60-120 Hz).

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por CONICET (UC) y el National Science Foundation Grant IOS-2002863 (HGR). Los autores agradecen a la Dra. Xue Han y los miembros de su laboratorio (Boston University) por sus útiles comentarios.

#### REFERENCIAS

- [1] G. BUZSAKI, *Rhythms of the Brain*, Oxford University Press, 2006.
- [2] H. HU, K. VERVAEKE, L.J. GRAHAM, J.F. STORM, *Complementary theta resonance filtering by two spatially segregated mechanisms in CA1 hippocampal pyramidal neurons*, Journal of Neuroscience, Vol. 29 (2009), pp. 14472-14483.
- [3] G. BUZSAKI, *Theta oscillations in the hippocampus*, Neuron, Vol. 33 (2002), pp. 325-340.
- [4] E. STARK, R. EICHLER, L. ROUX, S. FUJISAWA, H.G. ROTSTEIN, G. BUZSÁKI, *Inhibition-induced theta resonance in cortical circuits*, Neuron, Vol. 80 (2013), pp. 1263-1276.
- [5] D. GOLOMB, C. YUE, Y. YAARI, *Contribution of persistent Na<sup>+</sup> current and M-type K<sup>+</sup> current to somatic bursting in CA1 pyramidal cells: combined experimental and modeling study*, Journal of Neurophysiology, Vol. 96 (2006), pp. 1912-1926.
- [6] J. WHITE, R. KLINK, A. ALONSO, A. KAY, *Noise from voltage-gated ion channels may influence neuronal dynamics in the entorhinal cortex.*, Journal of Neurophysiology, Vol. 80 (1998), pp. 262-269.