

Estudio de la influencia de factores fisiológicos y de conectividad de red en la correlación de actividad entre pares de neuronas de integración y disparo

Francisco J. Veredas, Francisco J. Vico, José M. Alonso

Departamento de Lenguajes y Ciencias de la Computación
Universidad de Málaga. Campus de Teatinos
29071 Málaga, Spain fvn@lcc.uma.es

Resumen

Para conocer las propiedades computacionales del sistema nervioso central es importante comprender cómo están conectadas entre sí las neuronas. Para ello pueden emplearse diferentes estrategias (fisiológicas, anatómicas, etc.), siendo también posible seguir un enfoque computacional. En este trabajo se llevan a cabo simulaciones de circuitos neuronales, para lo que se ha desarrollado un nuevo modelo de neurona de integración y disparo con un alto grado de realismo. El objetivo principal consiste en comprender cuáles son los factores fisiológicos y de conectividad de red que determinan la actividad correlacionada entre pares de neuronas.

Palabras clave: conexión monosináptica, correlación de actividad, neurona de integración y disparo

Introducción

Uno de los principales objetivos de las investigaciones sobre el sistema nervioso central en los animales consiste en dilucidar los patrones de conexión que existen entre grupos de neuronas localizadas en determinadas regiones cerebrales.

El correlograma cruzado de disparo puede utilizarse como una herramienta analítica para el estudio de las propiedades de conexión entre dos neuronas [2]. Para ello, es necesario llevar a cabo una *caracterización* del correlograma basada en la localización de regiones significativas en el mismo.

En neurofisiología, el correlograma cruzado es un histograma que indica la frecuencia de disparo de una neurona (la neurona de *referencia*, o n_1) frente a otra (neurona *diana*, o n_2). En la figura 1 se muestra un ejemplo de un correlograma

cruzado de disparos de dos neuronas entre las que existe una conexión monosináptica.

Las características de los correlogramas consistentes con conexiones monosinápticas pueden variar ligeramente dependiendo de la región cerebral donde se lleva a cabo el estudio. Son diversos los factores neurofisiológicos que afectan a la forma del correlograma monosináptico. La caracterización del correlograma monosináptico sigue siendo, actualmente, un factor objeto de estudio y sujeto a interrogantes.

Sin embargo, el hecho de que un correlograma como el de la figura 1 sea consistente con una conexión monosináptica fuerte, no excluye la posibilidad de que existan otros tipos de conexiones alternativas entre n_1 y n_2 que generen un correlograma similar al de la figura 1. Como se expondrá en los siguientes apartados, pueden usarse técnicas de optimización para la búsqueda

da de conexiones alternativas a la conexión monosináptica que generen correlogramas similares a los de la figura 1.

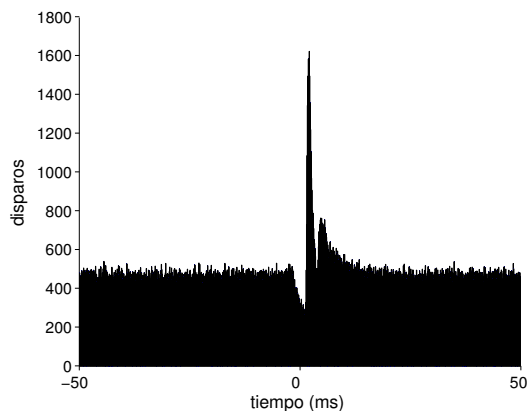


Figura 1. Correlograma monosináptico.

Para ello, se ha desarrollado un nuevo modelo de neurona de integración y disparo que permite implementar redes de neuronas con propiedades similares a las neuronas biológicas. A partir de este modelo se realiza un estudio para la determinación de los factores que influyen en la caracterización del correlograma monosináptico. Posteriormente, se analiza la influencia del conexionado en la correlación de actividad entre dos neuronas que se incluyen en circuitos simples característicos. Por último, el empleo de métodos de búsqueda basados en algoritmos evolutivos y genéticos permite inspeccionar las diferentes configuraciones en el conexionado de un grupo de neuronas para la localización de posibles redes que generen una correlación de disparos similar a la que se produce en conexiones monosinápticas fuertes.

Modelo de neurona

Las siguientes ecuaciones constituyen las ecuaciones principales del *modelo general de neurona de integración y disparo* empleado en el presente trabajo. Es un modelo de la dinámica de la neurona que incluye los aspectos más relevantes de la fisiología neuronal necesarios para el análisis de los factores que influyen en la correlación de actividad neuronal.

$$I_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } V_i(t-1) \geq \Theta_i \wedge I_i(t-1) \geq \rho \\ & \vee \forall k < t, V_i(k) < \Theta_i \\ I_i(t-1) + 1 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

$$V_i(t) = \begin{cases} \vartheta_i V_i(t-\delta-1) & \text{si } I_i(t) = \delta \\ V_i(t-1) + \sum_j S_{ji}(t-1) - & \\ C_i(t-1) + r_i(t-1) & \text{si } I_i(t) > \delta \end{cases}$$

En las ecuaciones anteriores, el término $I_i(t)$ modela el tiempo transcurrido desde la generación del último potencial de acción de una neurona. Por otro lado, el potencial de membrana de la neurona i , $V_i(t)$, es una función en dos partes: una primera parte que determina la hiperpolarización del potencial de membrana que ocurre en el instante posterior a la finalización de un potencial de acción de la neurona i ; y una segunda parte que modela la integración temporal de las señales que entran en la neurona durante el estado de reposo. El modelo se completa con las siguientes ecuaciones:

$$J_i(t) \sim U(0, \xi_i)$$

$$r_i(t) \sim U(a, b)$$

$$R_{ji}(t) = \varphi_j + J_i[t - I_j(t) + \varphi_j]$$

$$E_{ji}(t') = W_{ji} \left(\frac{t'}{\omega_{i1}} e^{1 - \frac{t'}{\omega_{i1}}} \right)^{1/\omega_{i2}}$$

$$S_{ji}(t) = \nu_i V_i[t - I_j(t - R_{ji}[t])] E_{ji}[I_j(t - R_{ji}[t])]$$

$$C_i(t) = \gamma_i [V_i(t) - \Phi]$$

Partiendo del valor inicial del potencial de membrana, la neurona i integra, en cada instante, las señales $S_{ji}(t)$ provenientes de todas las neuronas presinápticas (j) que conectan con ella. Cuando una neurona presináptica dispara, el potencial de acción es transmitido, con un retraso sináptico ($R_{ji}[t]$, en las ecuaciones anteriores, que incluye una latencia sináptica [φ_j] y un *jitter* —variabilidad en los tiempos de latencia— postsináptico [$J_i(t)$]), a la membrana de la neurona postsináptica, que lo integra de una manera que depende, básicamente, de las propiedades de conductancia de la membrana postsináptica. La conductancia de membrana ($E_{ji}[t']$) evoluciona temporalmente a partir de la llegada de un disparo presináptico ($t' = 0$) y adquiere una forma característica, para una conexión excitadora, con una despolarización inicial rápida y una hiperpolarización posterior más lenta. Además, la neurona recibe también señales ruidosas procedentes de la actividad neuronal de fondo (*background activity*) y que están representadas por el término $r_i(t)$, que habitualmente sigue una distribución uniforme acotada en el rango [a , b]. Por último, $C_i(t)$ representa la caída de potencial hacia el reposo debida a las pérdidas de corriente que se

producen en la membrana neuronal. Esta caída está modulada por la constante γ_i y depende de la distancia del potencial de membrana al potencial de reposo (Φ).

Factores fisiológicos

Las propiedades de la respuesta neuronal sufren importantes transformaciones desde la retina hasta la corteza visual primaria. Los *campos receptores* son cada vez más complejos [3], las frecuencias de disparo se reducen y las *respuestas neuronales* se vuelven más variables [4]. Además, la correlación de disparos entre neuronas presinápticas y postsinápticas se vuelve menos precisa, es decir, la sincronía entre los disparos disminuye [5, 7, 1]. Los trabajos realizados hasta la actualidad no dejan claro cuáles son los factores responsables de estas diferencias en la precisión de los disparos correlacionados.

Como un primer paso en la búsqueda de redes alternativas a la monosináptica, es preciso hacer un estudio de cuáles son los factores neurofisiológicos que influyen en la caracterización de un correlograma monosináptico 'típico' (véase la figura 1).

Para llevar a cabo dicho análisis, se han realizado simulaciones de un circuito monosináptico, con objeto de medir los cambios que se producen en su actividad correlacionada a medida que se modifica uno o dos parámetros de la conexión [8]. Los resultados encontrados sugieren que la precisión temporal de los disparos correlacionados de una conexión monosináptica está principalmente determinada por el curso temporal de los potenciales postsinápticos excitadores [9] (tiempo de subida del EPSP, duración del EPSP y *jitter* de transmisión sináptica).

Análisis de circuitos

En este apartado se analiza cómo influye el conexionado en las propiedades de la correlación de disparos de dos neuronas. A partir de un circuito monosináptico, se añaden otras neuronas para obtener distintas configuraciones de circuitos simples [6] y se analiza cómo afecta cada configuración a la correlación de disparo de las neuronas de referencia.

Para un circuito polisináptico excitador pueden

conseguirse picos similares al monosináptico excitador, aunque, debido a la acumulación de latencias sinápticas y de otros factores neuronales, la posición de estos picos está significativamente desplazada a la derecha respecto a la posición del pico monosináptico.

Para un circuito con entrada común excitadora asimétrica es posible conseguir una configuración de parámetros fisiológicos que arroja un correlograma muy similar al monosináptico excitador. No obstante, los valores de eficacia y contribución de las sinapsis del circuito analizado son superiores a los medidos en conexiones de la vía visual.

Búsqueda de circuitos

En esta fase del presente trabajo se profundiza más en la búsqueda de conexionados alternativos al monosináptico mediante el empleo de métodos automáticos que exploren el espacio de parámetros fisiológicos y topológicos en extensión y profundidad: algoritmos evolutivos y genéticos.

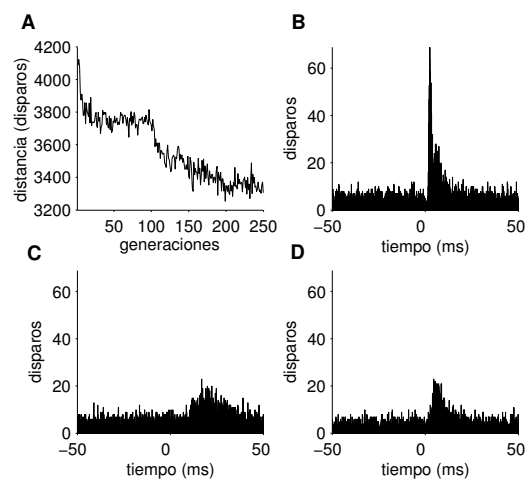


Figura 2. Resultados de la ejecución de un algoritmo evolutivo basado en mutación, en ausencia de cruzamiento.

En la figura 2 se muestran los resultados de la ejecución de un algoritmo evolutivo (basado en mutación) para la búsqueda de un conexionado que arroje un correlograma similar al monosináptico (figura 2B). Como se observa en la figura, el algoritmo evolutivo parte de una población de individuos con picos significativos (figura 2C) y consigue converger a lo largo de las generaciones (figura 2A) hacia una distancia al correlograma de

referencia menor que la existente en la población inicial, resultando en un circuito más cercano al monosináptico que el correlograma de los individuos de partida (figura 2D).

Del análisis de los resultados de las múltiples ejecuciones del algoritmo evolutivo basado en mutación, aplicadas sobre diferentes poblaciones iniciales (con semillas de diferentes circuitos), se concluye lo siguiente: si bien se consiguen convergencias hacia correlogramas más cercanos al monosináptico excitador, evitando la disrupción que podría provocar el operador de cruzamiento, no ha sido posible encontrar una configuración de circuito que arroje un correlograma similar éste [10].

Por otro lado, de las ejecuciones del algoritmo genético (con todos los operadores genéticos típicos), se concluye que, a pesar de que el algoritmo genético consigue reducir la distancia de los correlogramas de los individuos de la población al correlograma de referencia, el mejor correlograma obtenido está lejos del correlograma monosináptico excitador. El algoritmo genético consigue, a lo sumo, reducir el nivel de ruido de la línea basal de los correlogramas de los individuos. Sin embargo, no hay presencia de un pico significativo a la derecha del cero que tenga las mismas características (posición, amplitud relativa a la basal, tiempo de subida y de bajada) que el pico monosináptico excitador.

Conclusiones

Para el análisis de los factores con mayor influencia en la correlación de actividades entre neuronas de una red, se eligió el circuito más simple, el monosináptico excitador, para realizar simulaciones. De los resultados de estas simulaciones se extrae la conclusión de que el curso temporal del EPSP es un factor determinante de la precisión de disparos correlacionados en la conexión monosináptica (medida ésta como el ancho del pico monosináptico).

Del empleo de métodos automáticos para la exploración sistemática del espacio de parámetros y el análisis de todas las posibles configuraciones, se ha determinado que, en función de las restricciones computacionales establecidas y de los rangos de valores analizados, no ha sido posible encontrar una topología distinta de la monosináptica excitadora que arroje un correlograma similar al monosináptico. Dadas las caracte-

terísticas del problema, los algoritmos evolutivos se han mostrado más eficaces que los algoritmos genéticos en la búsqueda de circuitos alternativos al monosináptico.

Referencias

- [1] J.M. Alonso, W.M. Usrey, and R.C. Reid. Rules of connectivity between geniculate cells and simple cells in cat primary visual cortex. *J. Neurosci.*, 21:4002–4015, 2001.
- [2] G.L. Gerstein and D.H. Perkel. Mutual temporal relationships among neuronal spike trains. *Statistic techniques for display and analysis. Biophys. J.*, 12:453–473, 1972.
- [3] D.H. Hubel and T.N. Wiesel. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol. (Lond)*, 160:106–154, 1962.
- [4] P. Kara, P. Reinagel, and R.C. Reid. Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical neurons. *Neuron*, 27:635–646, 2000.
- [5] D.N. Mastronarde. Two classes of single-input X-cells in cat lateral geniculate nucleus. II. Retinal inputs and the generation of receptive-field properties. *J. Neurophysiol.*, 57:7757–7767, 1987.
- [6] G.P. Moore, J.P. Segundo, D.H. Perkel, and H. Levitan. Statistical signs of synaptic interactions in neurons. *Biophys. J.*, 10:876–900, 1970.
- [7] W.M. Usrey, J.B. Reppas, and R.C. Reid. Specificity and strength of retinogeniculate connections. *J. Neurophysiol.*, 82:3527–3540, 1999.
- [8] F.J. Veredas, F.J. Vico, and J.M. Alonso. A computational tool to simulate correlated activity in neural circuits. *J. Neurosci. Methods*, 136(1):23–32, 2004.
- [9] F.J. Veredas, F.J. Vico, and J.M. Alonso. Factors determining the precision of the correlated firing generated by a monosynaptic connection. *J. Physiol.*, 567(3):1057–1078, 2005.
- [10] F.J. Veredas, F.J. Vico, and J.M. Alonso. Evolving networks of integrate-and-fire neurons. *Neurocomputing*, In press, 2006.