

Studi Komputasi: Analisis Morfologi dan Karakteristik Lonjakan Sinyal Neuron Piramidal CA3 Berdasarkan Variasi Nilai Arus dan Konduktansi

Siti Nur Azizah, Anis Yuniati*

Program Studi Fisika, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, Indonesia

*Email: anis.yuniati@uin-suka.ac.id

Abstrak. Neuron piramidal CA3 merupakan salah satu bagian penting dalam formasi hipokampus yang memegang fungsi memori. Komunikasi antar neuron dilakukan melalui suatu proses yang disebut potensial aksi. Setiap neuron memiliki karakteristik lonjakan sinyal yang berbeda-beda dalam merespon arus listrik. Penelitian ini menggunakan Simulator NEURON versi 7.8.2. untuk mensimulasikan morfologi neuron piramidal CA3 yang dimodelkan secara realistis tersusun atas badan sel (soma), percabangan dendrit basal, percabangan dendrit apical, dan akson. Karakteristik lonjakan sinyal yang terjadi pada neuron piramidal CA3 ditunjukkan dengan menggunakan model neuron yang direduksi dengan bentuk model kabel kompartemen yang terdiri dari dua puluh satu kompartemen meliputi sembilan dendrit basal, satu soma, dan sebelas dendrit apical. Neuron piramidal CA3 memiliki karakteristik lonjakan sinyal yang meliputi bursting, complicated behavior, dan repetitive firing. Ketiga jenis mode firing ini bergantung pada nilai densitas konduktansi pada setiap kompartemen dan besar arus. Bursting menjadi salah satu karakteristik unik yang membedakan neuron piramidal CA3 dengan jenis neuron lainnya.

Kata Kunci: bursting; CA3; konduktansi; morfologi; NEURON.

Computational Study: Analysis of Morphology and Signal Spike Characteristics of CA3 Pyramidal Neurons Based on Variations in Current and Conductance Values

Abstract. CA3 pyramidal neurons are an important part of the hippocampus formation which plays memory functions. Communication between neurons is carried out through a process called action potential. Each neuron has different signal spike characteristics in response to electrical current. This research uses the NEURON simulator environment version 7.8.2. To simulate the morphology of CA3 pyramidal neurons which can be modeled realistically and is composed of a cell body (soma), basal dendrite, apical dendrite, and axon. The characteristics of signal spikes that occur in CA3 pyramidal neurons are shown using a reduced neuron model made in the form of a compartment cable model consisting of twenty-one compartments including nine basal dendrites, one soma, and eleven apical dendrites. CA3 pyramidal neurons have signal spike characteristics, including bursting, complicated behavior, and repetitive firing. These three firing modes depend on the conductance density value in each compartment and the amount of currents. Bursting is one of the unique characteristics that differentiates CA3 pyramidal neurons from other types of neurons.

Keywords: bursting; CA3; conductance; morphology; NEURON.

PENDAHULUAN

Otak merupakan organ tubuh manusia yang terdiri dari jutaan hingga milyaran neuron yang membentuk sistem saraf pusat dan berperan penting dalam mengatur fungsi tubuh manusia [1], [2]. Pusat ingatan dan belajar adalah *Cornu Ammonis* (CA) yang merupakan bagian dari formasi hipokampus. Hipokampus adalah bagian dari sistem limbik, memproses sinyal dari saraf sensorik, dan memainkan peran penting dalam proses memori dan pembelajaran [3], [4]. Dalam perkembangannya, bagian *Cornu Ammonis* dikelompokkan ke dalam empat sub bidang yaitu CA1, CA2, CA3, dan CA4 [5].

Adanya aktivitas ledakan (*bursting behavior*) menunjukkan keunikan pada neuron piramidal CA3 dibandingkan neuron piramidal lainnya [6]–[9]. Pada dasarnya komunikasi antar neuron terjadi melalui mekanisme yang disebut potensial aksi. Neuron menerima masukan dari sinapsis dan menghasilkan arus transmembran yang mengubah potensial membran neuron. Informasi dalam bentuk sinyal listrik yang dikodekan oleh potensial aksi diteruskan ke neuron berikutnya melalui transmisi sinaptik. Perilaku *spiking* setiap neuron berbeda-beda dan dikelompokkan berdasarkan mode *firing*-nya, seperti *regular spiking*, *bursting*, dan lain-lain [2], [10].

Penelitian tentang neuron piramidal CA3 dan hipokampus terus berkembang baik secara eksperimental maupun matematis. Neuron piramidal CA3 unik dan menarik untuk diteliti lebih lanjut karena peran spesifiknya dalam proses memori, degenerasi saraf, dan kerentanan terhadap kejang/ stres [5], [11]. Stres yang berkepanjangan dapat menyebabkan depresi dan selanjutnya degenerasi neuron di lapisan hipokampus. Perubahan konektivitas antar neuron pada sub bidang CA3 ditandai dengan penghambatan dendritik atau hilangnya arborisasi dendritik pada neuron piramidal CA3, sehingga menyebabkan peningkatan input rangsang eksternal yang diterima oleh neuron piramidal CA3. Hal ini dapat memicu terbentuknya jaringan abnormal yang berujung pada berbagai gangguan, termasuk epilepsi, skizofrenia, alzheimer, dan gangguan fungsional lainnya pada sistem saraf [8], [12]–[14].

Studi tentang *bursting* dan mekanisme yang menyebabkan terjadinya *bursting* masih belum sepenuhnya dipahami secara rinci. Neuron piramidal hipokampus CA3 memiliki struktur morfologi yang kompleks, sensitif, sangat kecil dan halus, sehingga sulit untuk menguraikan secara eksperimental bagaimana mekanisme membran yang menentukan perilaku ledakannya [5], [14], [15]. Adanya keterbatasan tersebut membuat sebagian mekanisme hasil riset eksperimen tidak mencerminkan secara utuh bagaimana mekanisme kelistrikan yang sesungguhnya terjadi [14].

Simulasi komputasi biofisika memberikan solusi terhadap beberapa tantangan eksperimental yang telah disebutkan di atas. Pendekatan komputasi merupakan kajian teoritis dan simulasi yang dapat menjelaskan mekanisme intraseluler di dalam sel. Selain itu, pemodelan listrik neuron dan sifat terkaitnya dapat membantu memahami bagaimana proses pengintegrasian masukan sinaptik menghasilkan sinyal keluaran yang dapat menyebabkan perilaku ledakan (*bursting*) neuron yang berbeda [14], [16].

Penelitian ini berfokus pada pemodelan morfologi realistik dan karakteristik lonjakan sinyal (*mode firing*) pada model neuron piramidal CA3 yang direduksi. Pemodelan morfologi realistik neuron piramidal CA3 dibangun dengan menggunakan pendekatan berbasis data yang memanfaatkan rekonstruksi morfologi dan data rekaman *patch-clamp* yang tersedia. Adapun pemodelan karakteristik lonjakan sinyal (*mode firing*) menggunakan model neuron kabel kompartemen berbasis data konduktansi ion dan rekaman *voltage-current clamp*.

Pemodelan morfologi dan mekanisme kelistrikan neuron piramidal CA3 merupakan langkah penting untuk memprediksi berbagai mekanisme yang tidak dapat diamati secara eksperimental. Selain itu, pemodelan dan simulasi neuron dapat membantu memahami bagaimana keragaman jenis sel di otak dapat mendukung fungsi kognitif. Penelitian komputasi merupakan pengembangan penelitian lanjutan yang dapat digunakan sebagai bahan penelitian perbandingan terhadap percobaan yang sudah ada dan melibatkan perolehan data dengan menggunakan pendekatan *in-vivo* dan *in-vitro* [14], [17]

METODE PENELITIAN

A. Alat dan bahan penelitian

Alat yang digunakan untuk mendukung dan mengerjakan penelitian ini berupa perangkat keras (*hardware*) dan perangkat lunak (*software*). Adapun detail spesifikasi alat yang digunakan dalam penelitian disajikan pada Tabel 1. berikut.

Tabel 1. Daftar alat penelitian

No	Jenis Alat	Detail Alat	Jumlah
1	Perangkat keras	Laptop (LAPTOP-DTT2ECT; dengan <i>processor</i> : Intel (R) <i>Core</i> (TM) i3; RAM 4.00 GB)	1 buah
2	Perangkat lunak	Sistem operasi Windows 64-bit Simulator NEURON versi 7.8.2	1 buah 1 buah

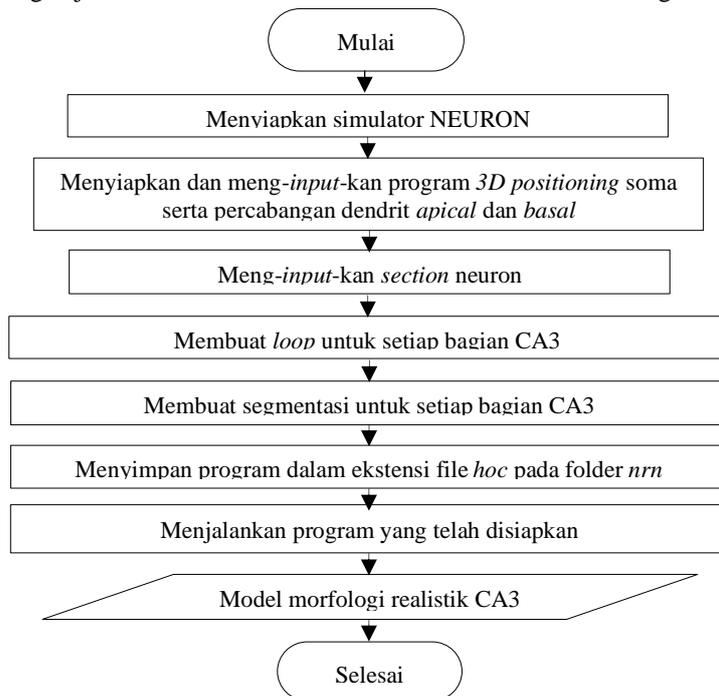
Bahan penelitian meliputi data topologi, geometri morfologi, parameter biofisika dan biokimia neuron piramidal CA3 yang diadopsi dari program Hemond, dkk. (2008) dan Traub, dkk. (1991).

B. Tahapan penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan komputasi menggunakan Simulator NEURON versi 7.8.2 64-bit yang dapat diakses pada <https://neuron.yale.edu/neuron/>. Penelitian dilakukan dalam tiga tahapan yakni instalasi simulator, pemodelan neuron, dan analisis hasil simulasi. Instalasi simulator NEURON dilakukan dengan mengikuti seluruh tahapan yang tampil pada jendela penginstal. Adapun pemodelan neuron piramidal CA3 dibagi menjadi dua bagian yaitu memodelkan morfologi realistik neuron piramidal CA3 dan karakteristik lonjakan sinyal pada model neuron piramidal CA3 yang direduksi. Tahapan-tahapan pemodelan neuron tersebut dapat dijelaskan secara rinci sebagai berikut.

1. Pemodelan morfologi realistik neuron piramidal CA3

Pemodelan ini meliputi pembuatan topologi dan geometri neuron dengan mendefinisikan setiap *section*/ bagian neuron dengan memberikan nilai panjang, diameter, segmentasi dan posisinya dalam koordinat sumbu x, y, dan z sehingga terbentuk dengan jelas anatomi neuron. Pemodelan ini dibuat sesuai dengan Gambar 1.

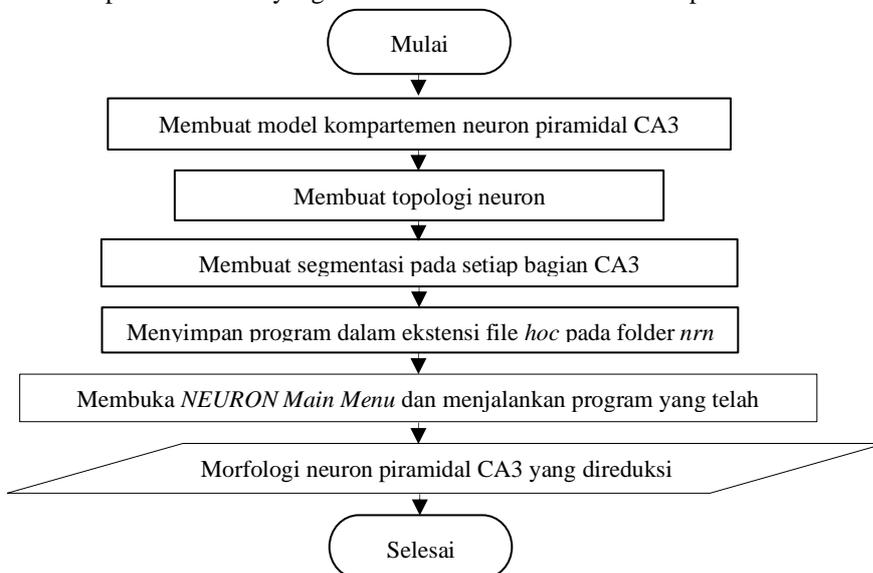


Gambar 1. Tahapan pemodelan morfologi realistik neuron piramidal CA3

2. Karakteristik lonjakan sinyal (mode *firing*) pada model neuron piramidal CA3 yang direduksi

Model kompartemen neuron piramidal CA3 dapat dibuat dengan membangun topologinya. Pembuatan topologi meliputi deklarasi bagian (*section*) neuron dan penyambungan tiap bagian-bagian tersebut membentuk neuron. Objek tersebut dibuat untuk mendiferensiasikan bagian soma, dendrit *basal*, dan dendrit *apical*. Dalam simulator NEURON, topologi bercabang dari model neuron dibangun dengan membuat bagian (*section*) dan menghubungkan setiap bagian-bagian tersebut hingga membentuk neuron.

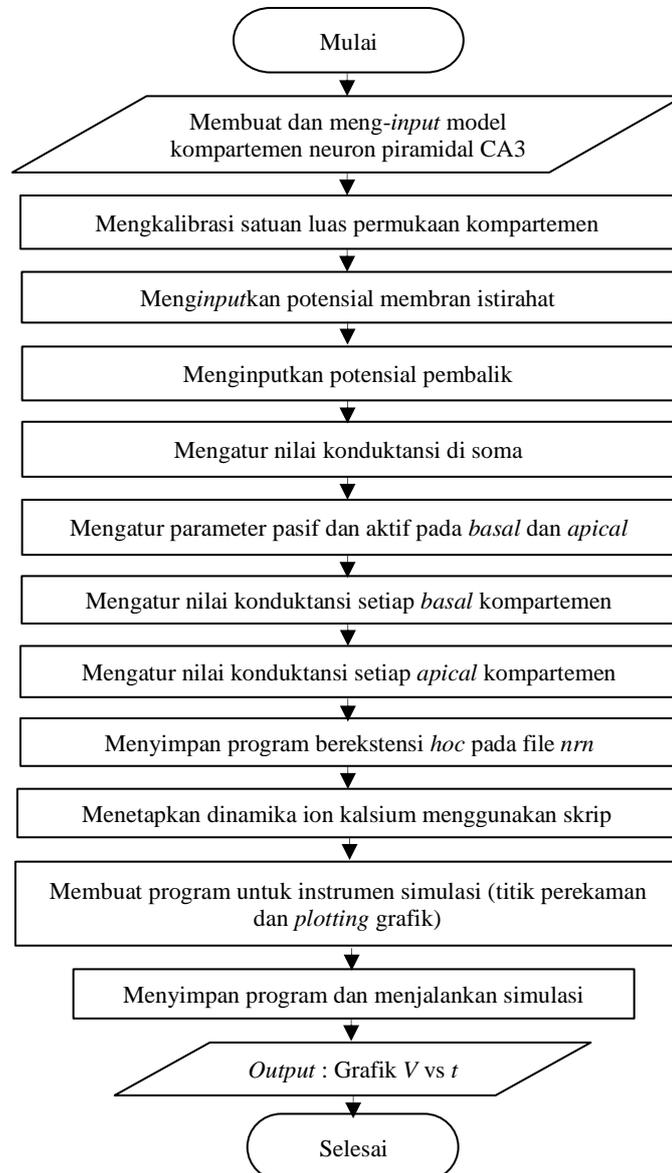
Selanjutnya, pembuatan geometri neuron artinya mendefinisikan setiap *section* neuron dengan memberikan nilai panjang, diameter, dan segmentasi. Seluruh program yang memuat morfologi neuron piramidal CA3 yang direduksi kemudian ditulis dalam program utama dan disimpan dalam ekstensi file *.hoc*. pada folder *nrn*. Pembuatan model neuron piramidal CA3 yang direduksi secara detail dituliskan pada Gambar 2.



Gambar 2. Tahapan pembuatan model kabel kompartemen neuron piramidal CA3

Pada penelitian ini setiap kompartemen mengandung enam konduktansi ion aktif. Enam saluran ion konduktansi tersebut adalah saluran Na^+ arus cepat, Ca^{2+} , *delayed rectifier* K^+ (KDR), K^+ tipe A, K^+ tipe AHP, dan K^+ tipe C. Konduktansi ion kalsium merupakan jenis tegangan tinggi diaktifkan. Kinetika konduktansi ion kalsium tipe C merujuk pada data *bullfrog sympathetic neurons*. Sedangkan kinetika konduktansi saluran ion lainnya merujuk pada data *voltage-clamp* yang diperoleh dari neuron piramidal yang diisolasi.

Pemodelan karakteristik lonjakan sinyal (mode *firing*) neuron piramidal CA3 pada model yang direduksi sesuai dengan Gambar 3.



Gambar 3. Tahapan pemodelan mode lonjakan sinyal neuron piramidal CA3 pada model yang direduksi

Suatu model neuron berbasis konduktansi dibangun dengan menggunakan prinsip dasar persamaan Hodgkin-Huxley untuk menggambarkan masing-masing konduktansi yang bergantung pada tegangan dan arus bocor. Neuron dapat dideskripsikan dengan mereduksi struktur kompleksnya menjadi bagian silinder yang tidak bercabang. Model neuron dengan komponen morfologi yang lebih sederhana diperlukan untuk dapat memahami keterkaitan antara parameter dalam mekanisme yang terjadi dalam suatu membran sel. Pemodelan ini menggunakan persamaan kabel (*cable equation*) yang diskrit dalam ruang dan kontinu terhadap waktu. Bentuk diskrit spasial dari persamaan kabel tersebut dapat dituliskan sebagaimana persamaan 1 dan 2.

$$C_k \frac{dV_k}{dt} = \gamma_{k-1,k}(V_{k-1} - V_k) + \gamma_{k+1,k}(V_{k+1} - V_k) - I_{ion,k} \quad (1)$$

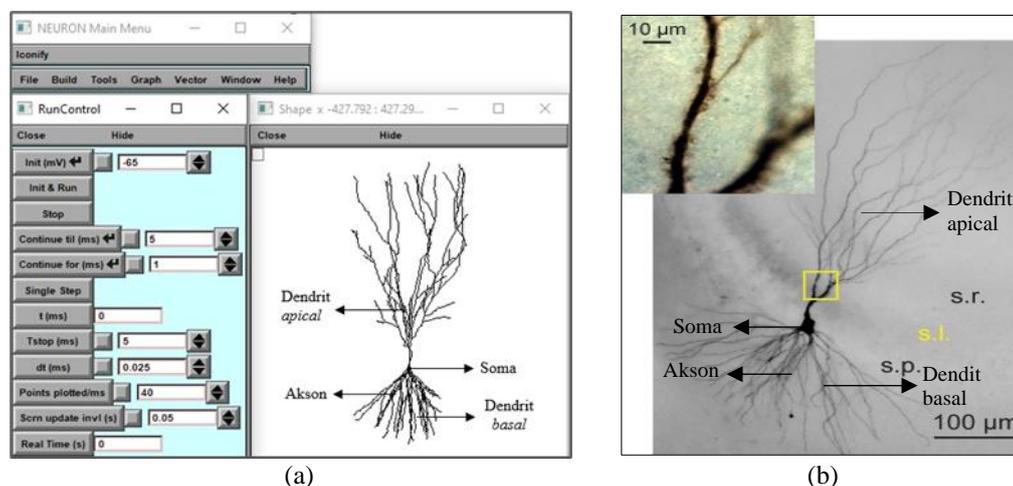
Arus ion pada kompartemen merupakan penjumlahan arus kebocoran (*leakage*), arus sinaptik, berbagai arus “aktif” yang bergantung pada tegangan, dan arus yang diinjeksikan.

$$I_{ion,k} = g_{l,k}V_k + I_{sinaptik,k} + \bar{g}_{Na}m_k^2h_k(V_k - V_{Na}) + \bar{g}_{Ca}s_k^2r_k(V_k - V_{Ca}) + \bar{g}_{K(DR)}n(V_k - V_K) + \bar{g}_{K(A)}ab(V_k - V_K) + \bar{g}_{K(AHP)}q(V_k - V_K) + \bar{g}_{K(C)} \times \min\left(1, \frac{x_k}{250}\right) \times (V_k - V_K) - I_{injeksi,k} \quad (2)$$

Kelebihan model neuron berbasis konduktansi yaitu setiap parameter dan variabel biofisikanya dapat terdefiniskan dengan baik dan dapat diukur secara eksperimental (Izhikevich, 2007). Untuk membangun suatu model neuron dengan replikasi sifat perambatan sinyal dari sel yang sebenarnya, morfologi neuron harus dipecah menjadi satu bagian silinder. Parameter listrik dan geometris dianggap konstan di setiap kompartemen, tetapi diizinkan untuk bervariasi antara kompartemen (Bédard dan Destexhe, 2013). Setiap kompartemen diasumsikan sebagai elemen isopotensial. Pendekatan ini bertujuan untuk menyederhanakan model matematika tanpa membatasi sifat membran dari setiap kompartemen atau geometri yang dapat disimulasikan oleh model neuron (Stefanou, dkk. 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Model morfologi neuron piramidal CA3 ditunjukkan oleh Gambar 4.a. Morfologi realistik neuron piramidal CA3 dapat dimodelkan dan mendekati bentuk realistiknya menggunakan simulator NEURON. Bagian neuron antara lain soma, percabangan dendrit *basal*, percabangan dendrit *apical*, dan akson. Model morfologi realistik yang dimaksud adalah morfologi neuron piramidal CA3 pada mamalia berupa tikus *Sprague-Dawley* yang digunakan sebagai pembandingan dalam penelitian ini. Berikut merupakan perbandingan model morfologi realistik dengan morfologi hasil pencitraan *optical imaging* dari hasil riset eksperimen.



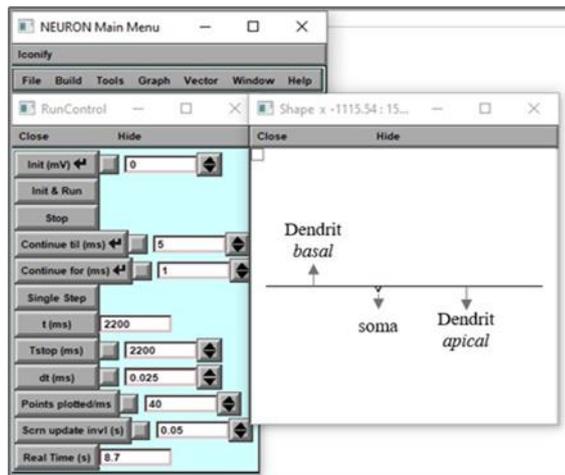
Gambar 4. (a) Model morfologi realistik neuron piramidal CA3; (b) Citra *optical imaging* neuron piramidal CA

Berdasarkan hasil riset eksperimen, terdapat beberapa perbedaan antara neuron piramidal CA3 dengan neuron-neuron lain di wilayah hipokampus. Perbedaan tersebut dapat ditinjau dari segi jumlah, fungsi, morfologi, dan lapisan penyusun neuron. Struktur morfologi neuron piramidal CA3 lebih bervariasi berdasarkan ukuran dan memiliki peranan utama dalam proses akuisisi dan pengkodean informasi memori jangka pendek (*spasial working memory*).

Pada dasarnya, setiap bagian neuron piramidal CA3 memiliki sifat biokimia dan biofisika khusus yang didefinisikan kembali menjadi subbagian tertentu. Proses pembangkitan potensial aksi terjadi pada bagian antara akson dan soma. Adapun proses pembangkitan gelombang kalsium berlokasi pada bagian antara soma dan percabangan dendrit. Dalam pemodelan ini bagian juluran akson tidak dapat sepenuhnya terlihat. Ardiyanti (2021) menyebutkan bahwa bagian juluran akson dapat teridentifikasi jika diberikan stimulus pasif pada data eksperimen.

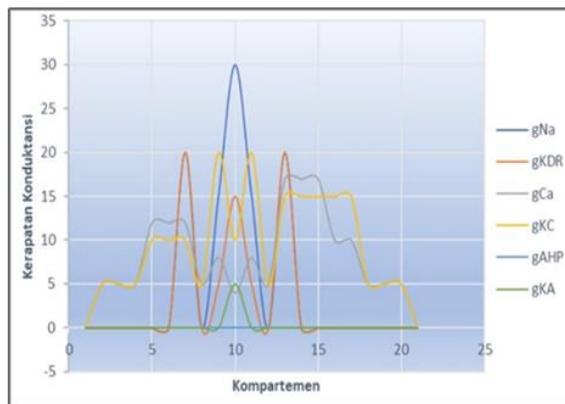
Selanjutnya, pendekatan komputasi dengan model kabel kompartemen digunakan untuk mensimulasikan karakteristik lonjakan sinyal (*mode firing*) neuron piramidal CA3. Penggunaan model kabel kompartemen menjadi salah satu alternatif mengetahui korelasi dan integrasi antara parameter dalam suatu mekanisme membran. Struktur

morfologi neuron piramidal CA3 disederhanakan menjadi dua puluh satu kompartemen meliputi sembilan dendrit *basal*, satu soma, dan sebelas dendrit *apical* sebagaimana yang ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Model kabel kompartemen neuron piramidal CA3

Berdasarkan data yang diperoleh dari pendekatan *in-vivo*, keberagaman karakteristik lonjakan sinyal (mode *firing*) pada neuron piramidal CA3 merupakan respon terhadap injeksi arus *steady* ke dalam soma [6]. Keberagaman mode *firing* yang dihasilkan ini bergantung pada besarnya arus dan konduktansi yang diberikan. Masing-masing kompartemen terdiri dari enam konduktansi ion aktif. Penambahan sejumlah konduktansi ion dan membran kinetik pada model dapat menjelaskan berapa banyak membran sel yang dibutuhkan untuk mengasilkan perubahan lonjakan sinyal. Krichmar, dkk. (2002) melalui studi elektrofisiologinya mengungkapkan bahwa peningkatan konsentrasi arus konduktansi ekstraseluler $[K^+]$ dapat memicu terjadinya proses induksi *regular spiking* menjadi *bursting* [18]. Densitas konduktansi arus g_{Na} , g_{KDR} , g_{Ca} , g_{KC} , g_{AHP} , dan g_{KA} berturut-turut ditunjukkan oleh grafik warna biru tua, merah, abu-abu, kuning, biru muda dan hijau sebagaimana Gambar 6.



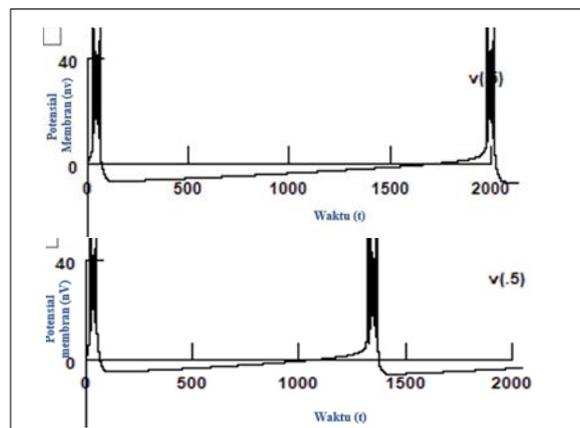
Gambar 6. Densitas konduktansi ion pada setiap kompartemen

g_{Na} merupakan konduktansi maksimum arus ion natrium pada kompartemen. Setiap kompartemen memuat g_{Na} yang cukup untuk membangkitkan potensial aksi. g_{Ca} merupakan konduktansi maksimum arus ion kalsium pada kompartemen. g_{KDR} merupakan konduktansi maksimum untuk arus ion potasium *delayed rectifier* pada kompartemen. Dalam model ini, g_{KDR} ditempatkan di percabangan dendrit dan memegang peranan utama dalam proses repolarisasi. Jika densitas g_{KDR} terlalu kecil maka potensial aksi akan terlalu luas atau tidak terpolarisasi sama sekali. Sebaliknya, jika terlalu besar maka potensial aksinya terlalu kecil. Peran g_{KDR} sangat penting dalam menekan proses pembangkitan gelombang kalsium. g_{KC} merupakan konduktansi maksimum untuk arus potasium yang bergantung pada potensial dan kalsium jangka panjang. Proses repolarisasi gelombang kalsium didukung dengan kolaborasi g_{KC} dengan g_{Ca} , g_{AHP}

merupakan konduktansi konstan yang digunakan dalam proses *post-burst* AHP dalam rentang 5-10 mV. Adapun g_{KA} merupakan konduktansi maksimum untuk arus ion potasium *transient* K tipe-A pada kompartemen. Konduktansi ini hanya terletak di soma dengan tujuan untuk menghambat arus depolarisasi setelah sel mengalami hiperpolarisasi. Dengan memodifikasi jumlah g_{Ca} pada dendrit dengan g_{KDR} pada soma, suatu sel dapat diregulasi dalam merespon injeksi arus somatik baik dengan *bursting* maupun mode *firing* lainnya.

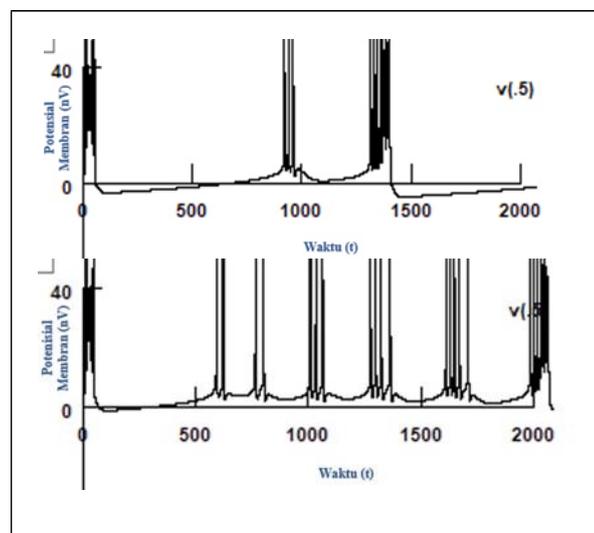
Pada penelitian ini, arus *steady* yang diinjeksikan pada soma adalah sebesar 0.1 nA, 0.2 nA, 0.3 nA, 0.4 nA, 0.5 nA, dan 0.6 nA. Berdasarkan hasil simulasi, karakteristik lonjakan sinyal (mode *firing*) pada neuron piramidal CA3 terbagi menjadi tiga jenis yaitu *bursting*, *complicated behavior*, dan *repetitive firing*.

Pola *bursting* dapat teramati pada injeksi arus yang relatif kecil (0.1 nA hingga 0.2 nA) dengan output keluaran sebagaimana Gambar 7. *Bursting* merupakan salah satu karakteristik lonjakan sinyal (mode *firing*) yang terdiri dari dua atau lebih potensial aksi dengan diikuti oleh depolarisasi lambat. Frekuensi *bursting* akan berubah seiring dengan besarnya arus yang diberikan. Terjadinya *bursting* ditandai dengan adanya arus hiperpolarisasi yang dipertahankan sepenuhnya sehingga menekan aktivitas *bursting* dan tidak ada input sinaptik periodik yang terjadi setelah penghentian *bursting*.



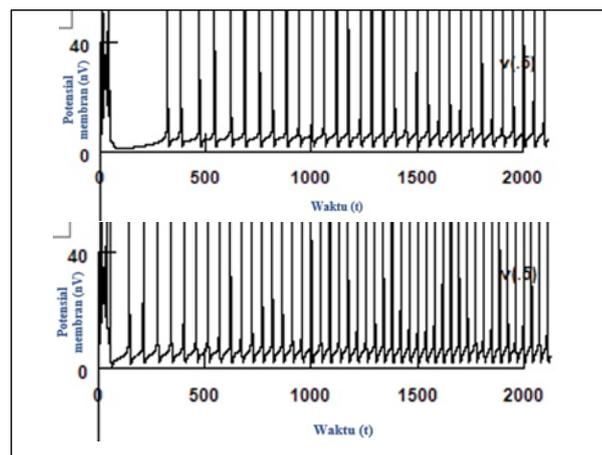
Gambar 7. Mode *bursting* neuron piramidal CA3

Pola *complicated behavior* merupakan perilaku lonjakan sinyal (mode *firing*) yang sangat kompleks dikarenakan tersusun atas pola *bursting* dan juga *brief spike*. Pola ini ditunjukkan oleh Gambar 8 dan dapat teramati pada arus intermedit (0.3 nA hingga 0.4 nA). Pada arus intermedit ini terdiri atas gelombang kalsium pada dendrit dan prominen AHP.



Gambar 8. Mode *complicated behavior* neuron piramidal CA3

Adapun pola *repetitive firing* ditunjukkan oleh Gambar 9. Pola *repetitive firing* bersifat stabil dan persisten/berkesinambungan. Pola ini teramati ketika injeksi arus yang diberikan sebesar ≥ 0.5 nA.



Gambar 9. Mode *repetitive firing* neuron piramidal CA3

Pada dasarnya, seluruh hasil pemodelan yang dilaporkan pada penelitian ini sesuai dengan riset eksperimen yang telah dilakukan dan masih relevan dengan penelitian terkini. Laju *firing* dan durasi *bursting* merupakan parameter elektrofisiologis yang penting untuk representasi informasi dalam sistem saraf. Perbedaan dalam tendensi *spike/bursting* dan bentuk *bursting* dapat mempengaruhi perilaku jaringan saraf [6]. Sel *bursting* dapat mentransfer informasi lebih andal dibandingkan dengan sel *spiking* di mana hal ini berkaitan erat dengan peranan penting neuron piramidal hipokampus CA3 dalam akuisisi memori jangka pendek [19].

KESIMPULAN

Struktur morfologi neuron piramidal CA3 meliputi soma, dendrit *apical*, dendrit *basal*, dan akson. Karakteristik lonjakan sinyal (mode *firing*) neuron piramidal CA3 terdiri dari tiga jenis yaitu *bursting*, *complicated behavior*, dan *repetitive firing*. Besar arus injeksi dan densitas konduktansi pada setiap kompartemen mempengaruhi mode lonjakan sinyal yang terjadi. Selanjutnya, agar pemodelan menjadi lebih kompleks dan lebih dekat dengan keadaan neuron yang sebenarnya maupun aplikasinya dalam bidang medis, biologi molekuler ataupun farmakologi, perlu dilakukan analisis karakteristik lonjakan sinyal (mode *firing*) neuron piramidal CA3 dengan menggunakan model neuron realistik dengan menambahkan reseptor dan densitas konduktansi yang lebih kompleks.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] A. D. Ardiyanti, "Pemodelan Inisiasi dan Perambatan Balik Potensial Aksi pada Sel Mitral Menggunakan Simulator NEURON dan Python," Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga, Yogyakarta, 2019.
- [2] B. Kappen, *Introduction to Biophysics*. Nijmegen: Radboud University, 2008.
- [3] C. J. Al-Aryachiyah, "Analisis Gelombang Kalsium pada Neuron Piramidal CA1 : Studi Komputasi Berbasis Simulator Neuron," Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga, Yogyakarta, 2021.
- [4] Y. Liu, Y. Wang, W. Tang, J. Zhu, and Z. Wang, "NMDA receptor-gated visual responses in hippocampal CA1 neurons," *J Physiol*, vol. 596, no. 10, pp. 1965–1979, May 2018, doi: 10.1113/JP275094.
- [5] E. Cherubini and R. Miles, "The CA3 Region of The Hippocampus : How Is It? What Is It for? How Does It Do It?," *Frontier in Cellular Neuroscience*, vol. 9, Feb. 2015.
- [6] P. Hemond, D. Epstein, A. Boley, M. Migliore, G. A. Ascoli, and D. B. Jaffe, "Distinct classes of pyramidal cells exhibit mutually exclusive firing patterns in hippocampal area CA3b," *Hippocampus*, vol. 18, no. 4, pp. 411–424, 2008, doi: 10.1002/hipo.20404.
- [7] M. Migliore, E. P. Cook, D. B. Jaffe, D. A. Turner, and D. Johnston, "Computer Simulations of Morphologically Reconstructed CA3 Hippocampal Neurons," 1995. [Online]. Available: www.physiology.org/journal/jn
- [8] M. Sanjay, S. A. Neymotin, and S. B. Krothapalli, "Impaired dendritic inhibition leads to epileptic activity in a computer model of CA3," *Hippocampus*, vol. 25, no. 11, pp. 1336–1350, Nov. 2015, doi: 10.1002/hipo.22440.

- [9] P. F. Pinsky and J. Rinzel, "Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced traub model for CA3 neurons," *J Comput Neurosci*, vol. 1, no. 1–2, pp. 39–60, Jun. 1994, doi: 10.1007/BF00962717.
- [10] E. M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience : the geometry of excitability and bursting*. MIT Press, 2007.
- [11] D. Roddy and V. O’Keane, "Cornu Ammonis Changes Are at the Core of Hippocampal Pathology in Depression," *Chronic Stress*, vol. 3, p. 247054701984937, Jan. 2019, doi: 10.1177/2470547019849376.
- [12] W. W. Lytton, R. Orman, and M. Stewart, "Computer simulation of epilepsy: Implications for seizure spread and behavioral dysfunction," *Epilepsy & Behavior*, vol. 7, no. 3, pp. 336–344, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.yebeh.2005.06.011.
- [13] S. A. Neymotin, M. T. Lazarewicz, M. Sherif, D. Contreras, L. H. Finkel, and W. W. Lytton, "Ketamine disrupts theta modulation of gamma in a computer model of hippocampus," *Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 32, pp. 11733–11743, Aug. 2011, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0501-11.2011.
- [14] D. Linaro, M. J. Levy, and D. L. Hunt, "Cell Type-Specific Mechanisms of Information Transfer in Data-Driven Biophysical Models of Hippocampal CA3 Principal Neurons," *PLoS Comput Biol*, vol. 18, no. 4, p. e1010071, Apr. 2022, doi: 10.1371/journal.pcbi.1010071.
- [15] P. Hemond, M. Migliore, G. A. Ascoli, and D. B. Jaffe, "The membrane response of hippocampal CA3b pyramidal neurons near rest: Heterogeneity of passive properties and the contribution of hyperpolarization-activated currents," *Neuroscience*, vol. 160, no. 2, pp. 359–370, May 2009, doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.01.082.
- [16] R. D. Traub, R. K. Wong, R. Miles, and H. Michelson, "A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances," *J Neurophysiol*, vol. 66, no. 2, pp. 635–650, Aug. 1991, doi: 10.1152/jn.1991.66.2.635.
- [17] R. Francavilla, V. Villette, O. Martel, and L. Topolnik, "Calcium Dynamics in Dendrites of Hippocampal CA1 Interneurons in Awake Mice," *Front Cell Neurosci*, vol. 13, Mar. 2019, doi: 10.3389/fncel.2019.00098.
- [18] J. L. Krichmar, S. J. Nasuto, R. Scorcioni, S. D. Washington, and G. A. Ascoli, "Effects of dendritic morphology on CA3 pyramidal cell electrophysiology: a simulation study," *Brain Res*, vol. 941, no. 1–2, pp. 11–28, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0006-8993(02)02488-5.
- [19] J. Lisman, "Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable," *Trends Neurosci*, vol. 20, no. 1, pp. 38–43, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0166-2236(96)10070-9.