

Plasticidade Sináptica Baseada em Concentrações de Cálcio

Marcelo Porto Becker, Rubem Erichsen Junior e Everton João Agnes

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução

Sinapses apresentam complexos mecanismos para regulação de suas eficácias. Tais mecanismos possuem um papel de grande relevância no controle da atividade neuronal, bem como na capacidade computacional de suas redes. Dentre esses, o mecanismo conhecido pela sigla STDP, do termo em inglês *spike timing-dependent plasticity*, possui grande destaque na literatura. Trata-se de uma forma de aprendizado Hebbiano, no qual intensidades sinápticas são alteradas de acordo com as correlações entre os disparos dos neurônios pré e pós-sinápticos. Se os potenciais de ação ocorrem de maneira causal, ou seja, o neurônio pós-sináptico dispara após o pré-sináptico, a conexão é intensificada, caso seja anti-causal, a sinapse é atenuada. Além da relação entre pares de disparos, também foi verificado experimentalmente que a frequência dos disparos de ambos os neurônios influencia na quantidade e no módulo da modificação sináptica. Desse modo, a conexão entre neurônios com atividade alta ou baixa é fortalecida ou enfraquecida, respectivamente. A fim de descrever matematicamente tais medidas experimentais, alguns modelos já foram propostos, com diversos graus de sucesso, como os que se baseiam diretamente nos tempos de disparos pré e pós-sinápticos. Um dos modelos mais recentes, proposto por Graupner e Brunel [3], o qual utiliza cálcio intracelular, não distingue as fontes de entrada desse cálcio, assim como não consideram suas dinâmicas distintas. Além disso, tal modelo, bem como o seu precursor proposto por Shouval *et al* [4], utiliza limiares fixos para distinguir a ocorrência de potenciação ou depressão sináptica, sendo a combinação dos tempos que a concentração de cálcio fica acima de cada limiar o que determina a modificação sináptica. O trabalho aqui apresentado busca integrar duas dinâmicas distintas de influxo de cálcio, por canais N-metil-D-aspartato (NMDA) e dependentes de voltagem (VDCC), em um modelo contínuo de STDP.

Materiais e Métodos

Para as simulações, utilizamos como modelo de neurônio o *Adaptive Exponential Integrate and Fire* (AdEx) proposto por Brette e Gerstner [2]

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + g_L \Delta T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta T}\right) + I - u$$

$$\tau_u \frac{du}{dt} = a(V - E_L) - u,$$

sendo V o potencial de membrana, e u uma variável de adaptação. Nas interações sinápticas, simulamos o neurônio pré-sináptico apenas pelo seu tempo de disparo, ou seja, não foi considerada a sua dinâmica interna, sendo relevante somente os disparos e o peso da conexão. Para as fontes de cálcio, consideramos duas dinâmicas correspondendo aos dois canais mencionado anteriormente. O influxo de cálcio via VDCC se dá através de um salto após a ocorrência de um disparo pós-sináptico, descrito pela seguinte equação:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{VDCC}}{dt} = \sum_k \delta(t - t_{pos,k}) - \frac{[Ca^{2+}]_{VDCC}}{\tau_{Ca}},$$

onde τ_{Ca} é a constante de tempo associada ao cálcio. Já o influxo de cálcio por meio de canais NMDA possui dinâmica mais complexa, dependendo do instante do disparo do neurônio pré-sináptico e do potencial de membrana do neurônio pós-sináptico. De forma mais específica, a dinâmica obedece as seguintes relações:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{NMDA}}{dt} = I_{NMDA} - \frac{[Ca^{2+}]_{NMDA}}{\tau_{Ca}}$$

$$I_{NMDA} = g_{Ca} [V - E_{Ca}] \frac{1}{1 + 0.28e^{-0.062V}}$$

$$\frac{dg_{Ca}}{dt} = \sum_k \delta(t - t_{pre,k}) - \frac{g_{Ca}}{\tau_{NMDA}}$$

A atualização do peso segue uma expansão de Taylor sobre as médias temporais das concentrações de cálcio intracelular:

$$\Delta w = A_0 \langle xy \rangle + A_1 \langle x^2 y \rangle + A_2 \langle xy^2 \rangle + A_3 \langle x^3 y \rangle + A_4 \langle x^2 y^2 \rangle + A_5 \langle xy^3 \rangle + A_6 \langle x^4 y \rangle + A_7 \langle x^3 y^2 \rangle + A_8 \langle x^2 y^3 \rangle + A_9 \langle xy^4 \rangle,$$

onde $x = [Ca^{2+}]_{VDCC}$ e $y = [Ca^{2+}]_{NMDA}$. Em tal sistema, testamos uma variedade de protocolos experimentais, verificando alterações na eficácia sináptica em função do intervalo de disparo em pares, trios, bem como em função da frequência de disparos.

Resultados

Primeiramente, o modelo foi testado utilizando o protocolo clássico de STDP, proposto por Bi e Poo [1] [figura 1, esquerda]. Nesse protocolo, é apresentado um disparo pós-sináptico antes ou logo após um disparo pré-sináptico, observando a alteração do peso da conexão a medida que o tempo entre os disparos é alterado. Para cada intervalo, o par é apresentado 60 vezes.

O modelo claramente consegue reproduzir os resultados experimentais, mantendo uma proximidade significativa com a curva clássica.

Testamos também quanto a dependência dos pesos frente a diversas frequências de disparos, conforme o protocolo proposto por Sjöström *et al* [5] [figura 1, direita]. Para todos os casos o intervalo entre disparos foi mantido em 10ms. Novamente o modelo reproduz os

dados com precisão. Podemos também observar a convergência de ambos os casos para o mesmo Δw em 50Hz, pois nessa frequência o intervalo entre a apresentação dos pares de disparos é o mesmo que o intervalo entre os disparos.

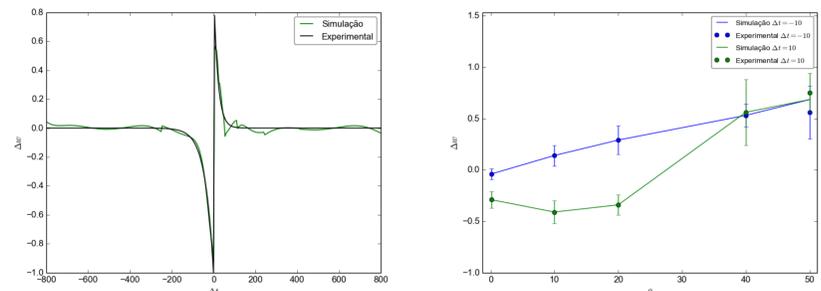


Figura 1: (Esquerda) Protocolo de pares proposto por Bi e Poo [1]. A curva mostra a alteração do peso sináptico como uma função do intervalo de disparos $\Delta t = t^{pos} - t^{pre}$ depois da apresentação de 60 pares. (Direita) Protocolo de frequência baseado nos dados de Sjöström [5]. Mostra a alteração dos pesos em função da frequência ρ .

O terceiro protocolo com o qual testamos o modelo foi o protocolo de trios de disparos [6] [figura 3], o qual apresenta duas situações. Na primeira situação, são apresentados dois disparos pré-sinápticos separados por um pós-sináptico, com intervalos característicos $\Delta t_1 = t^{pos} - t_1^{pre}$ e $\Delta t_2 = t^{pos} - t_2^{pre}$. Na segunda situação, temos dois disparos pós-sinápticos separados por um pré-sináptico, com intervalos $\Delta t_1 = t_1^{pos} - t^{pre}$ e $\Delta t_2 = t_2^{pos} - t^{pre}$. Os resultados do modelo condizem com os dados experimentais, exceto para os pares de intervalo (5, -5) e (-5, 15).

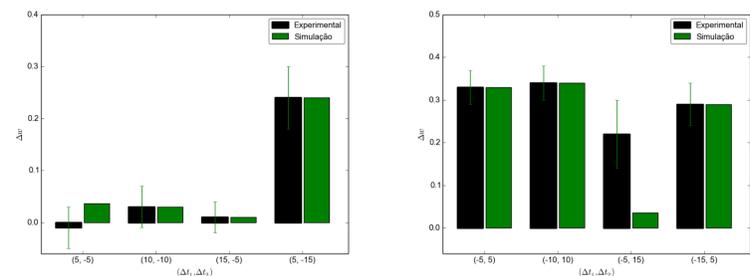


Figura 2: Protocolo de trio de disparos. São mostradas as alterações dos pesos sinápticos após a apresentação de (esquerda) 60 trios de disparos com intervalos $(\Delta t_1, \Delta t_2)$. O gráfico à esquerda mostra o caso de trios com dois disparos pré-sinápticos e um pós-sináptico e o gráfico à direita com dois disparos pós-sinápticos e um pré-sináptico. Dados experimentais retirados de Wang *et al* [6].

Conclusão

Demonstramos aqui que o modelo proposto é capaz de reproduzir uma variedade de cenários experimentais com considerável precisão. Dentre os cenários avaliados, encontram-se o protocolo de pares proposto por Bi e Poo [1], cuja utilização em modelagem computacional de redes é ubíqua; o protocolo de frequências [5], onde a frequência da apresentação dos pares de disparos pré e pós-sinápticos são avaliados; e o protocolo de trios, onde é avaliada a interação entre três disparos alternados. Algumas questões faltam ainda ser avaliadas, como as flutuações do Δw no protocolo de pares e os dois resultados anômalos no protocolo de trios. Além disso, esperamos testar o modelo frente a outros protocolos experimentais para estender sua robustez.

Referências

- [1] Guo-qiang Bi and Mu-ming Poo. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: Dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *Journal of Neuroscience*, 18:10464–10472, 1998.
- [2] Romain Brette and Wulfram Gerstner. Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. *Journal of Neurophysiology*, 94(5):3637–3642, 2005.
- [3] Michael Graupner and Nicolas Brunel. Calcium-based plasticity model explains sensitivity of synaptic changes to spike pattern, rate, and dendritic location. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(10):3991–3996, 2012.
- [4] Harel Z. Shouval, Mark F. Bear, and Leon N. Cooper. A unified model of nmda receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16):10831–10836, 2002.
- [5] Per J. Sjöström, Gina G. Turrigiano, and Sacha B. Nelson. Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*, 32:1149–1164, 2001.
- [6] Huai-Xing Wang, Richard C. Gerkin, David W. Nauen, and Guo-Qiang Bi. Coactivation and timing-dependent integration of synaptic potentiation and depression. *Nature Neuroscience*, 8:187–193, 2005.