

Em busca de um modelo de plasticidade sináptica baseada em correntes de cálcio

Marcelo Porto Becker, Rubem Erichsen Junior e Everton João Agnes

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução

Sinapses, conexões entre neurônios, são estruturas as quais, na presença de um disparo de um neurônio, influenciam o neurônio subsequente alterando seu potencial de membrana. Essas estruturas são unidirecionais, ou seja, existe um neurônio que transmite o estímulo (chamado neurônio pré-sináptico) e um que o recebe (chamado neurônio pós-sináptico). As eficácias dessas sinapses estão associadas com o processo de formação e manutenção de memória. Uma variedade de protocolos experimentais mostrou-nos que sinapses sofrem modificações de acordo com as condições impostas sobre elas. Dentre os mecanismos responsáveis pela alteração das sinapses, existe o conhecido pela sigla STDP (do inglês, *spike timing-dependent plasticity*). Ele é considerado como um dos principais processos de aprendizado onde os pesos sinápticos são ajustados de acordo com os tempos relativos de disparos de potenciais de ação dos neurônios pré e pós-sinápticos envolvidos. De modo a descrever matematicamente a dinâmica desse processo, alguns modelos já foram propostos, obtendo diversos graus de sucesso [1][2]. Recentemente desenvolvemos um modelo genérico e com evolução temporal contínua de STDP o qual é baseado na dinâmica de duas correntes distintas de cálcio: correntes NMDA (advindas de canais N-metil-D-aspartato) e correntes VDCC (advindas de canais dependentes de voltagem). O modelo foi capaz de reproduzir resultados de protocolos experimentais com precisão, explicitando o importante papel das distintas dinâmicas das corrente de cálcio no aprendizado neuronal, o que não era explorado em modelos anteriores. O objetivo do atual trabalho é explorar nosso modelo de modo mais profundo, aplicando os protocolos experimentais testados em distintos tipos de neurônios, via modificação de parâmetros nos modelos locais de neurônio e nas correntes elétricas utilizadas em nosso modelo, assim como testando para outros tipos de curva de STDP observadas experimentalmente.

Materiais e Métodos

Para as simulações, utilizamos como modelo de neurônio o *Adaptive Exponential Integrate and Fire* (AdEx) proposto por Brette e Gerstner [3]. 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 correntes 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 do neurônio 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 δ é um delta de Dirac, $t_{pos,k}$ é o instante do k -ésimo disparo do neurônio pós-sináptico e τ_{Ca} é a constante de tempo associada à concentração intracelular de 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:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{NMDA}}{dt} = g_{Ca}[V - E_{Ca}] \frac{1}{1 + 0.28e^{-0.062V}} - \frac{[Ca^{2+}]_{NMDA}}{\tau_{Ca}}$$

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

sendo V o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico, E_{Ca} o potencial reverso do cálcio, $t_{pre,k}$ o instante do k -ésimo disparo do neurônio pré-sináptico e τ_{NMDA} a constante de tempo associada aos canais NMDA. A atualização do peso sináptico segue uma expansão de Taylor sobre as médias temporais das concentrações de cálcio intracelular:

$$\Delta w = A_0(xy) + A_1(x^2y) + A_2(xy^2) + A_3(x^3y) + A_4(x^2y^2) + A_5(xy^3) + A_6(x^4y) + A_7(x^3y^2) + \dots$$

onde $x = [Ca^{2+}]_{VDCC}$ e $y = [Ca^{2+}]_{NMDA}$ e $\langle xy \rangle$ é um termo cruzado de ordem 2.

Os protocolos experimentais utilizados consistem no protocolo de pares [4], onde uma par de disparo pré e pós-sináptico com intervalo de tempo Δt é apresentado 60 vezes (figura 1A e 1C); e no protocolo de frequências [5], onde pares de disparos pré e pós-sinápticos com intervalos Δt fixos são apresentados com uma frequência ρ (figura 1B e 1D).

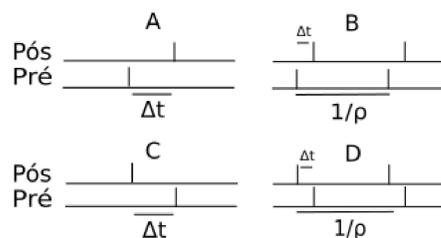


Figura 1: Protocolo de pares (A e C) e protocolo de frequências (B e D). Disparos correspondem aos picos exibidos na figura. ρ é a frequência com que os pares são apresentados e Δt o intervalo de tempo entre os disparos de um par.

Resultados

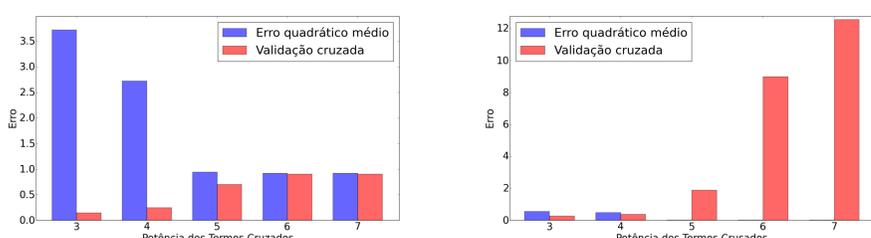


Figura 2: Erro quadrático médio e validação cruzada obtidos variando o número de termos do modelo para o protocolo de pares (esquerda) e para o protocolo de frequência (direita).

Primeiramente verificamos o comportamento do modelo frente a variação do número de termos da expansão. Para isso, calculamos o erro quadrático médio e fizemos a validação cruzada (*leave-one-out*) utilizando o protocolo de pares [4] e o protocolo de frequências [5]. Podemos observar melhores resultados para termos cruzados de até quinta ordem.

Também testamos o modelo realizando modificações nos parâmetros locais do neurônio, de modo que estes representem tipos neuronais distintos encontrados pelo encéfalo. Nesse caso utilizamos novamente o protocolo de pares e calculamos o erro quadrático médio. Podemos ver que certos conjuntos de parâmetros ajustam-se melhor à curva teórica que outros.

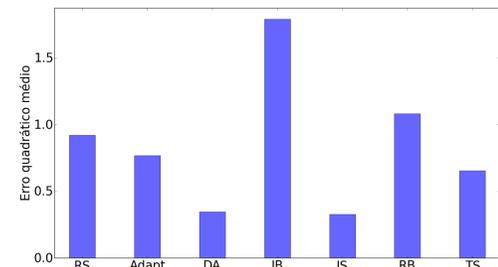


Figura 3: Erro quadrático médio para determinados conjuntos de parâmetros locais do modelo de neurônio para o protocolo de pares. Parâmetros foram retirados de Naud *et al* [6]

Por fim, ajustamos o modelos de modo a reproduzir diferentes comportamentos observados para o protocolo de pares. Nota-se uma proximidade dos resultados do modelo à curva teórica para os quatro casos, com destaque para os casos simétricos.

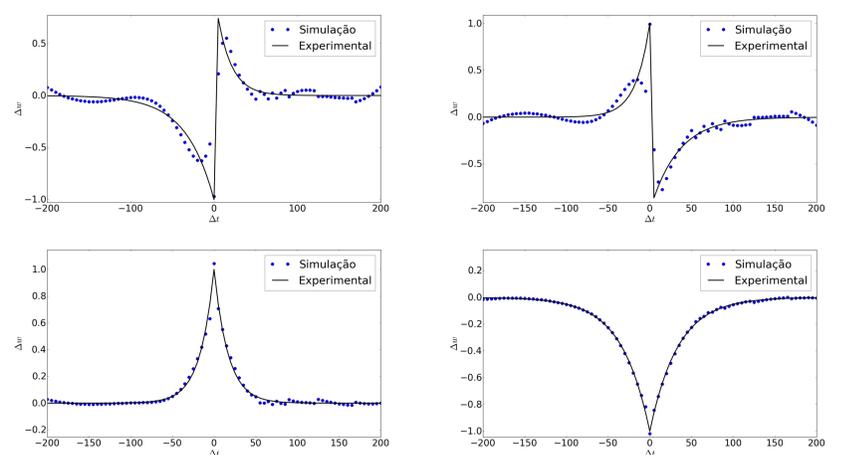


Figura 4: Resultados do modelo para quatro distintas variantes das curvas para o protocolo de pares (o qual varia $\Delta t = t_{pos} - t_{pre}$) observadas experimentalmente.

Conclusão

Analizamos aqui o comportamento do modelo frente a alteração no número de termos da plasticidade bem como nos parâmetros locais do modelo de neurônio e nas correntes. Quanto a plasticidade, podemos ver que termos cruzados de quinta ordem mantém um melhor balanço entre o erro quadrático médio e a validação cruzada (figura 2). Logo, com a escolha de termos cruzados até a quinta ordem (os quais minimizam o erro quadrático sem aumentar consideravelmente o erro da validação cruzada), a atualização dos pesos possui dez parâmetros livres que são ajustados aos dados experimentais.

Quanto aos parâmetros locais, vemos que alguns conjuntos de neurônios se ajustam melhor aos dados experimentais para o protocolo de pares (figura 3). Isso sugere que determinados tipos neuronais apresentam comportamentos distintos quando sobre a influência de STDP e que essas diferenças estão vinculadas à dependência das correntes no potencial de membrana do neurônio pós-sináptico.

Observamos também que o modelo consegue reproduzir diferentes curvas observadas experimentalmente para o protocolo de pares (figura 4). O modelo, assim, mostra-se capaz de reproduzir uma grande variedade de protocolos experimentais, dependendo somente da correta escolha dos parâmetros.

Referências

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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] Richard Naud, Nicolas Marcille, Claudia Clopath, and Wulfram Gerstner. Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model. *Biological cybernetics*, 99(4-5):335–347, 2008.