

Transmisión sináptica y modelos

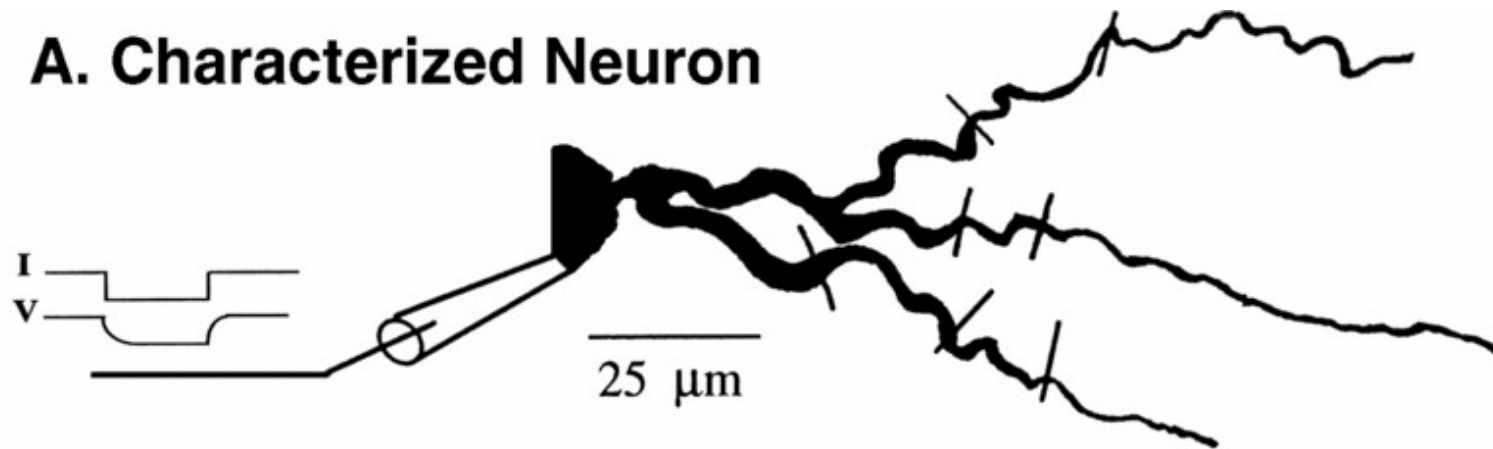
Neurociencia Cognitivo-Computacional
2025
Juan C. Valle Lisboa

De como hacer modelos en neurociencia celular

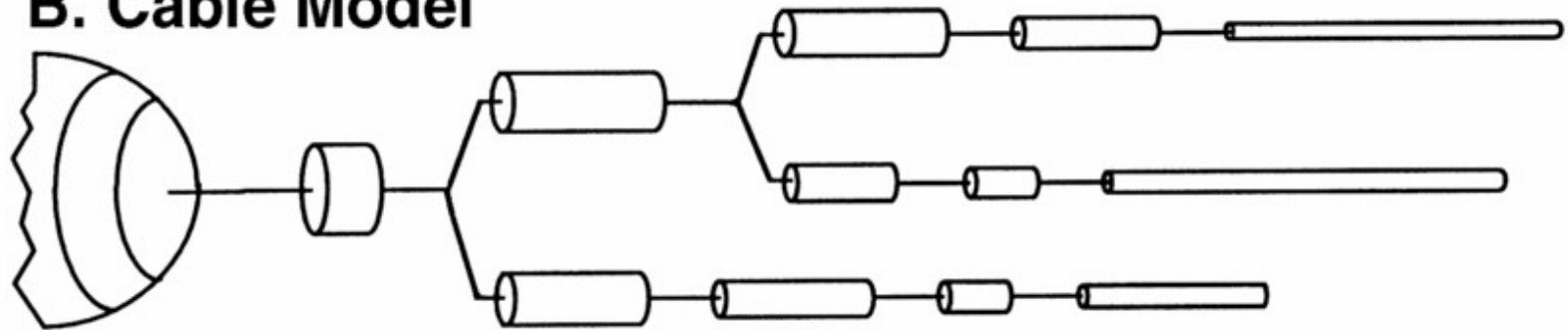
- 1) Particione su célula en compartimientos.
- 2) Agregue las corrientes para cada compartimiento incluyendo las sinápticas.
- 3) Ponga una ley de conexión de compartimientos.
- 4) Escriba las ecuaciones para el voltaje en cada compartimiento.
- 5) Resuelva las ecuaciones.

EL CONTENIDO DE ESTA CLASE se solapa parcialmente con las siguientes secciones de Trappengerg: 2.2, 3.1.1 y 3.1.4 y todo el capítulo 4

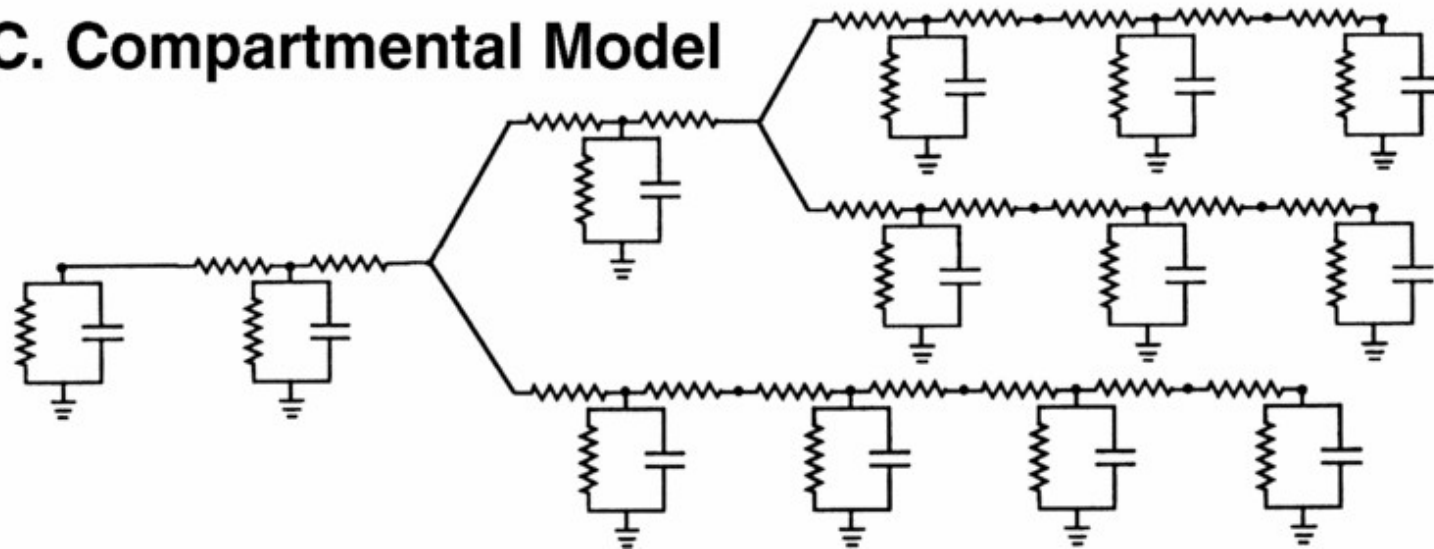
A. Characterized Neuron

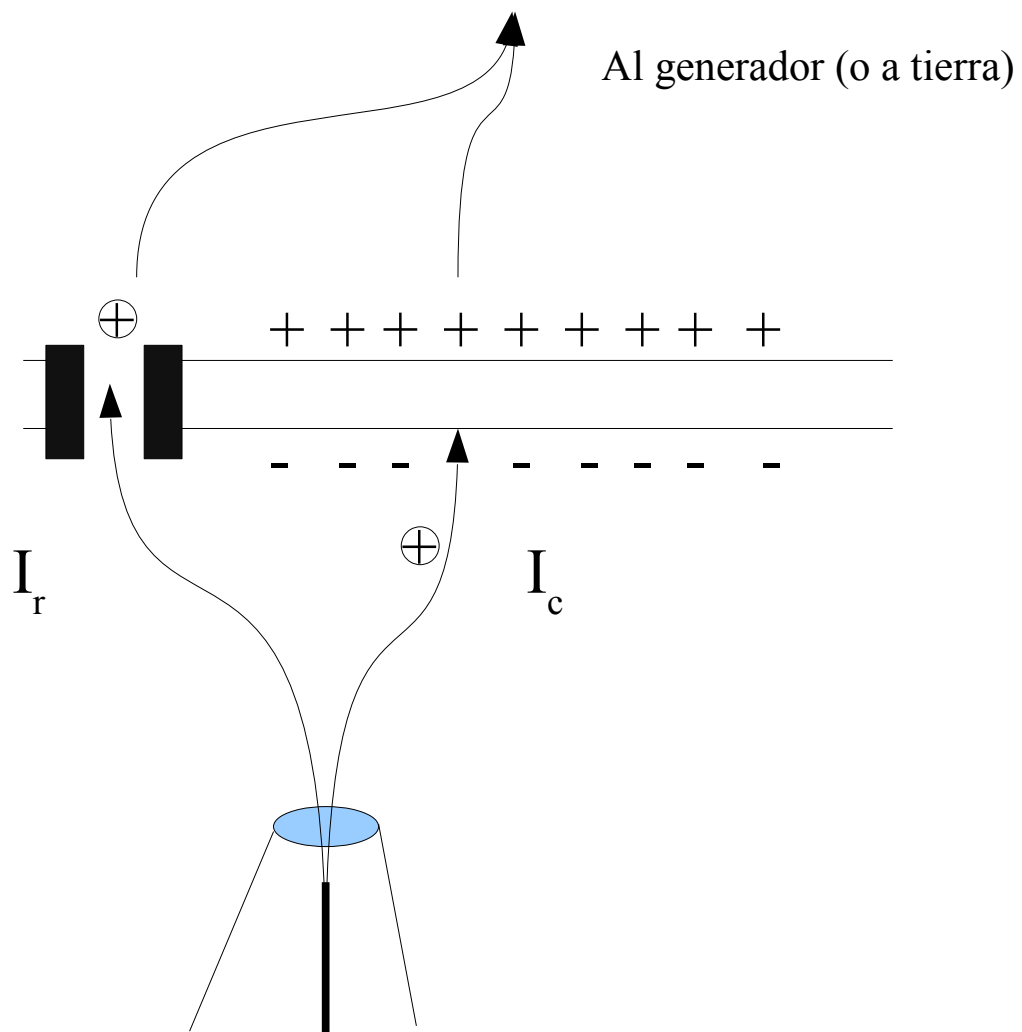
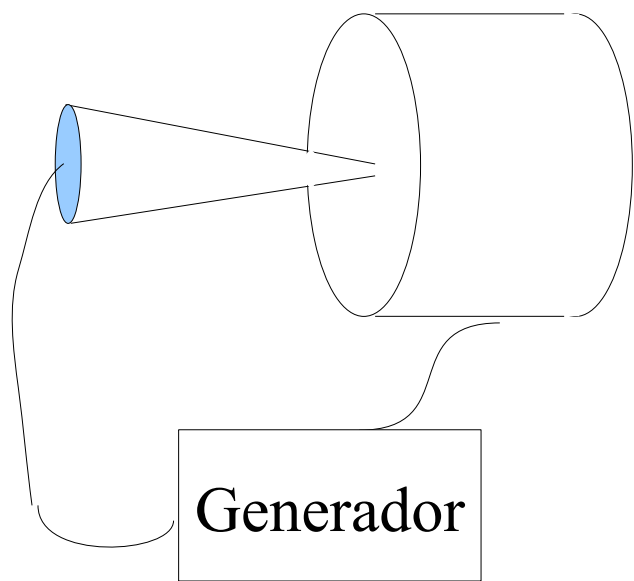


B. Cable Model

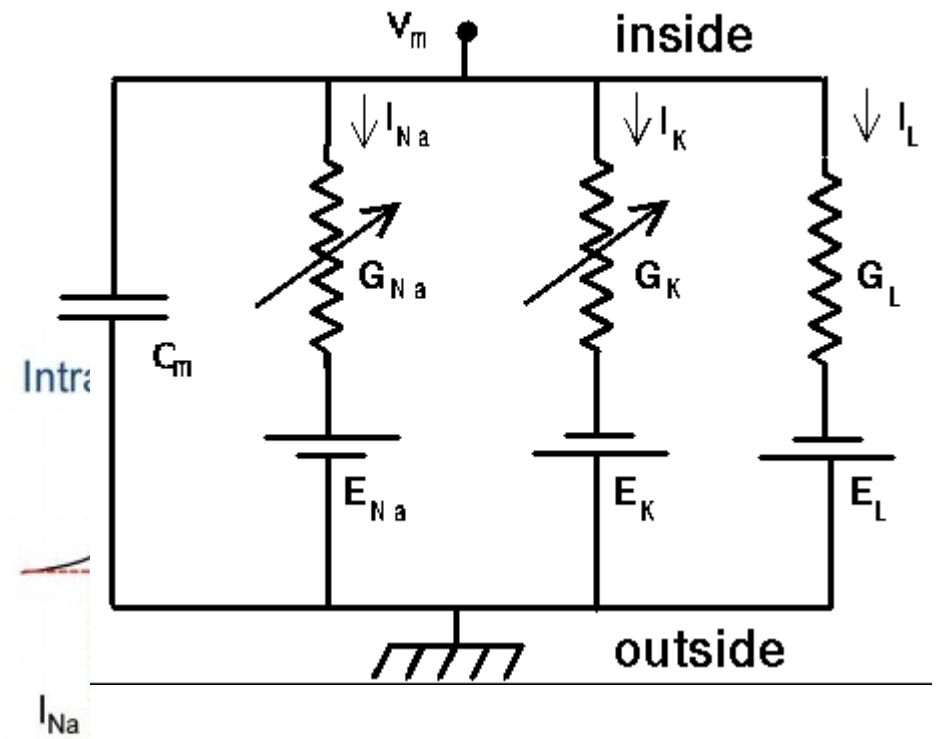
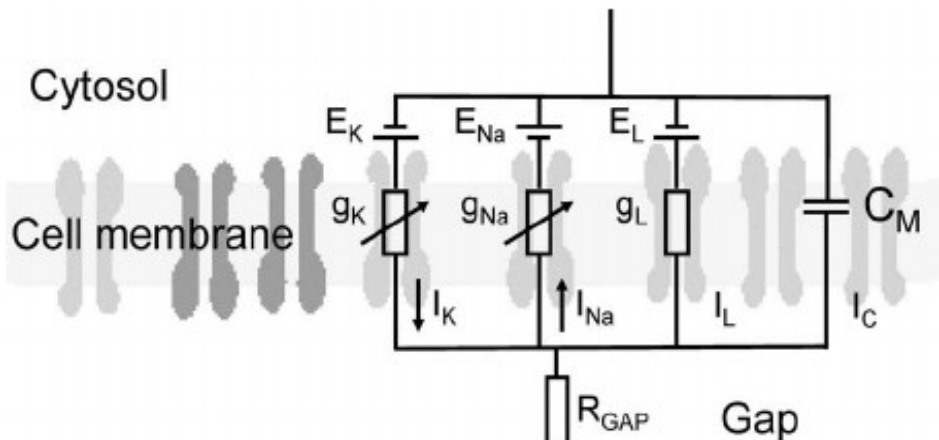
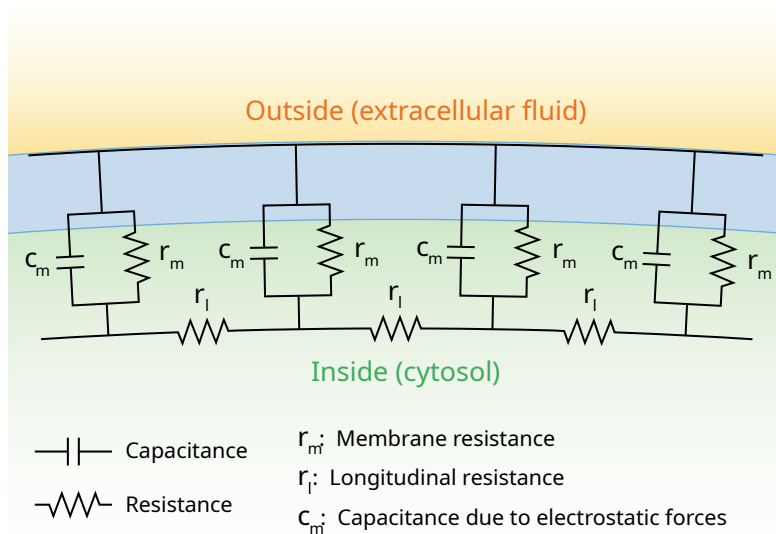


C. Compartmental Model



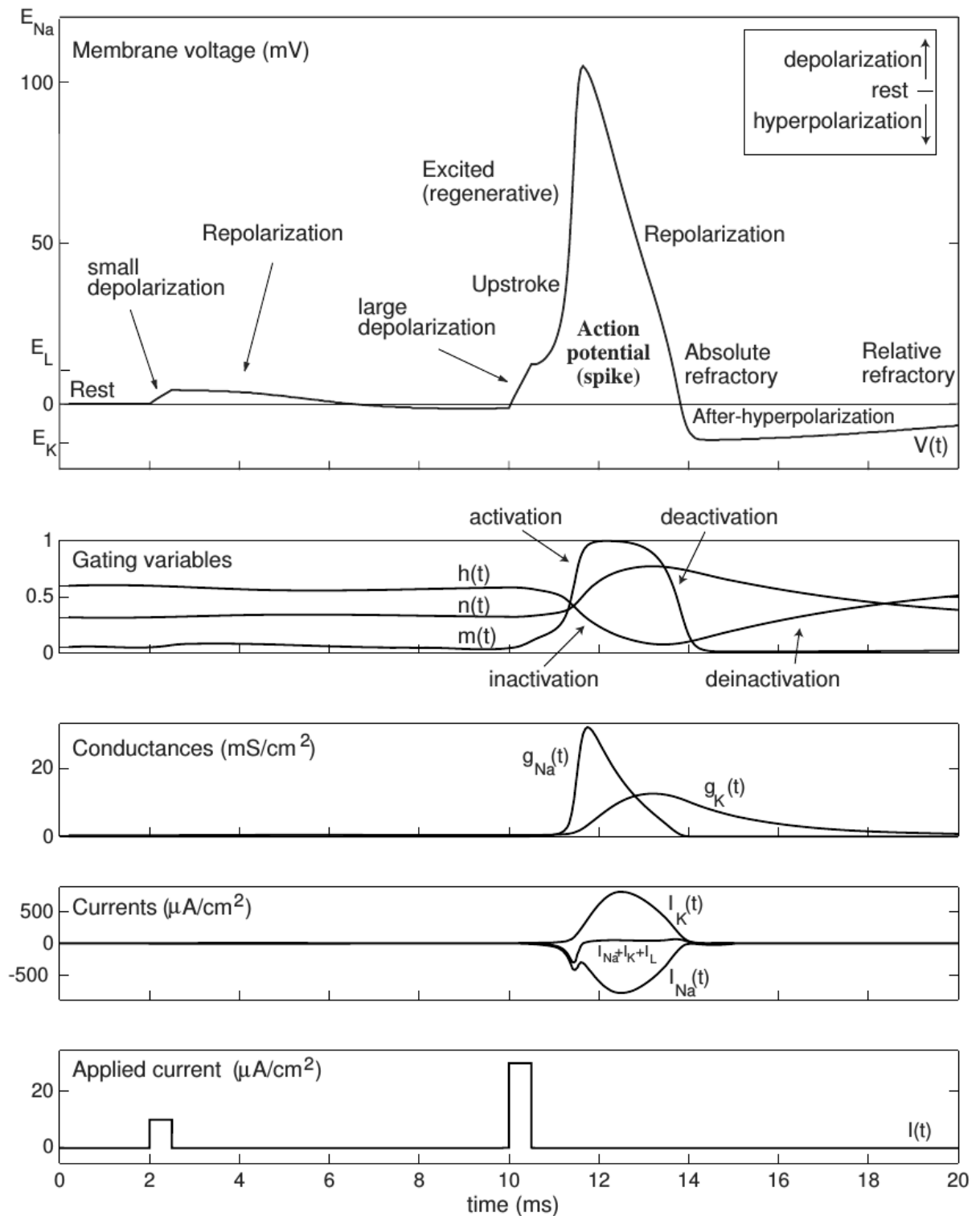


Neuronas y el análogo eléctrico



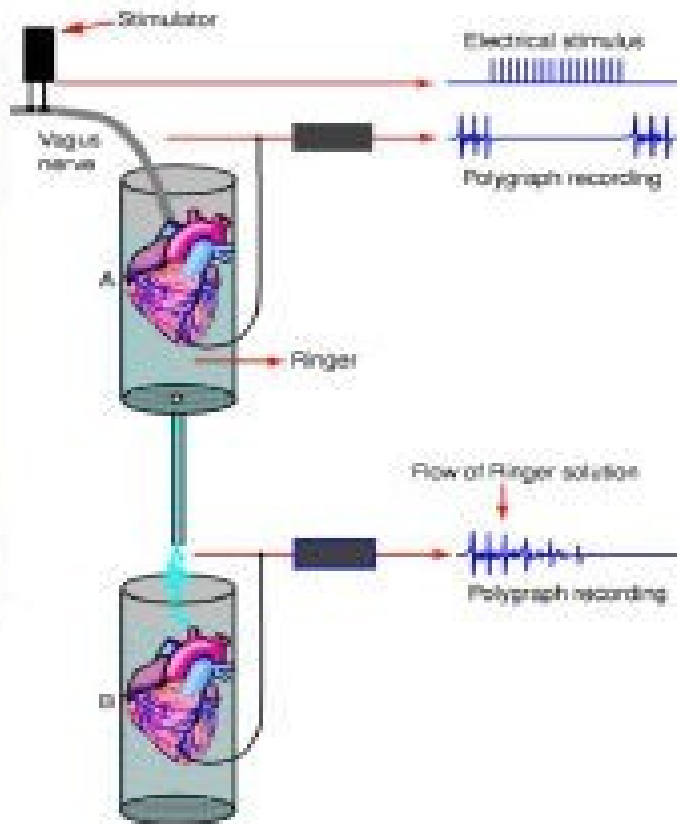
Modelo HH:

- a. Un compartimiento
- b. corriente rápida de sodio con inactivación
- c. corriente lenta de potasio
- d. corriente de mantenimiento.

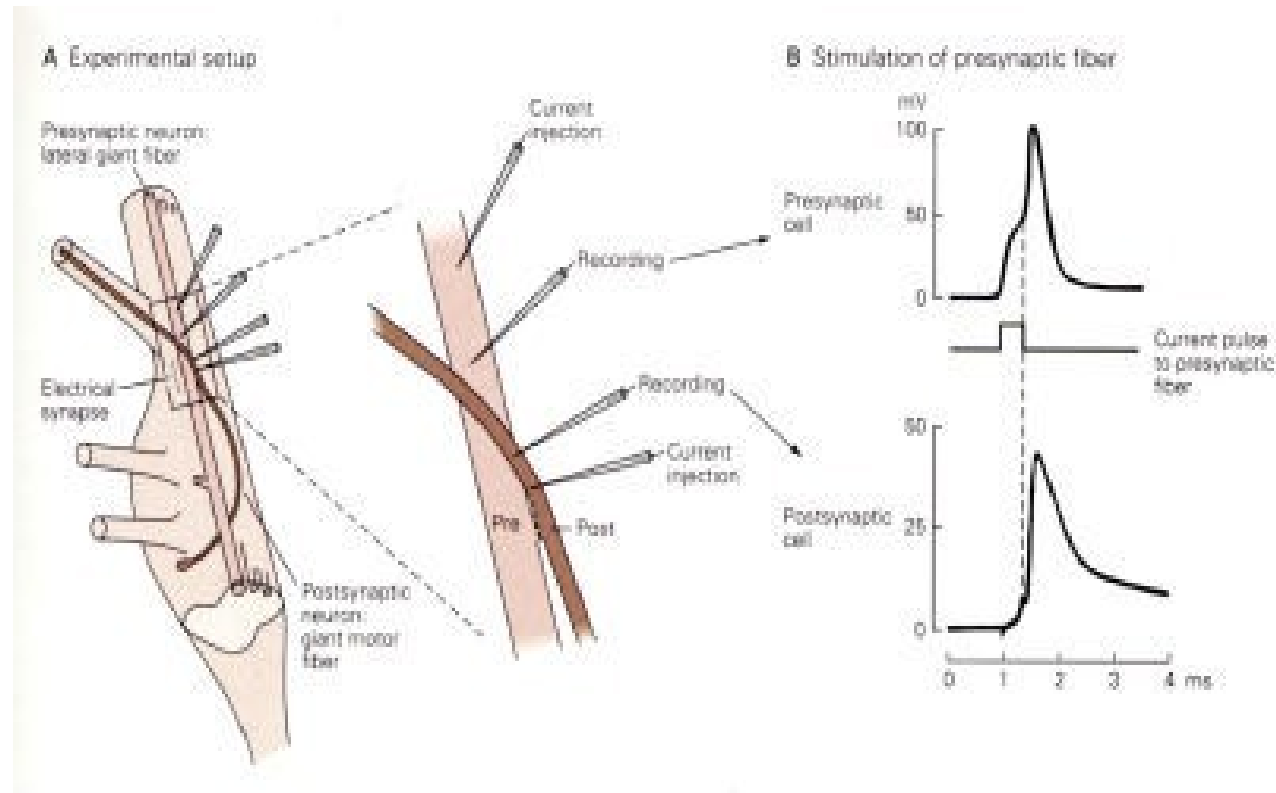


¿Cómo incluimos sinapsis?

Aspectos básicos de la Transmisión sináptica

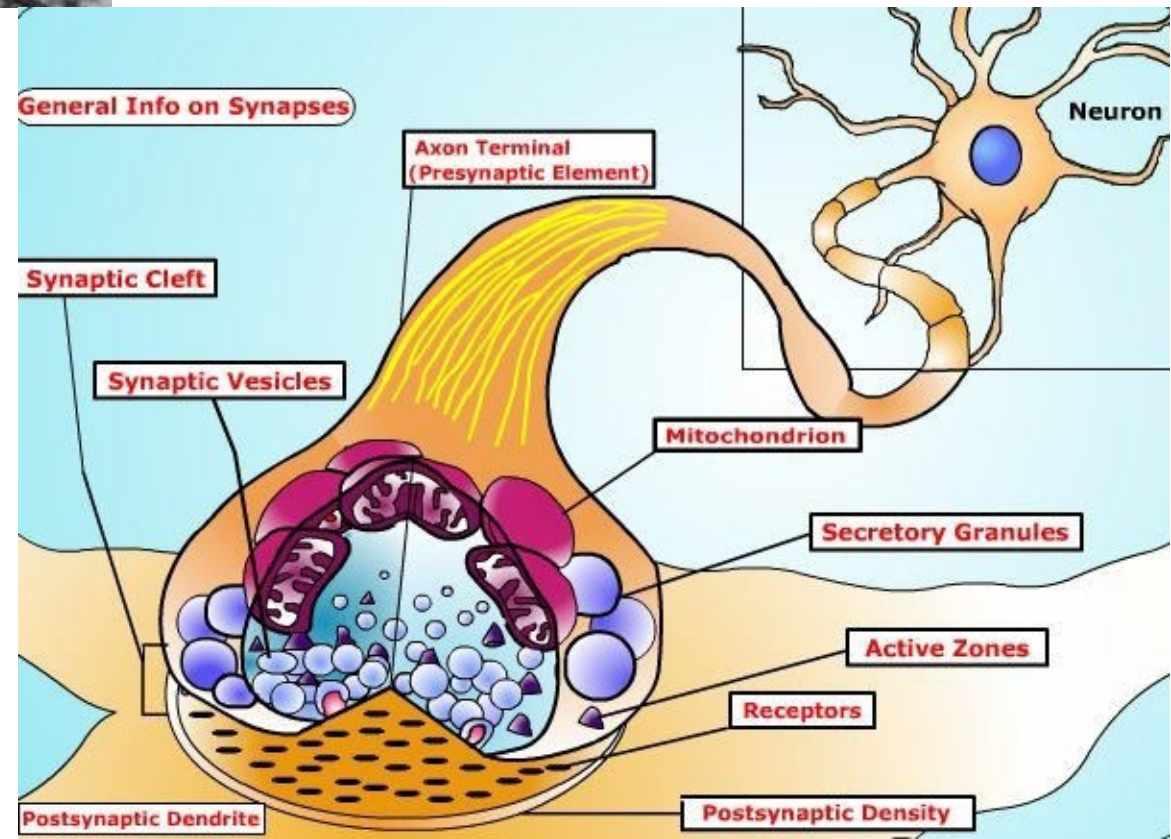
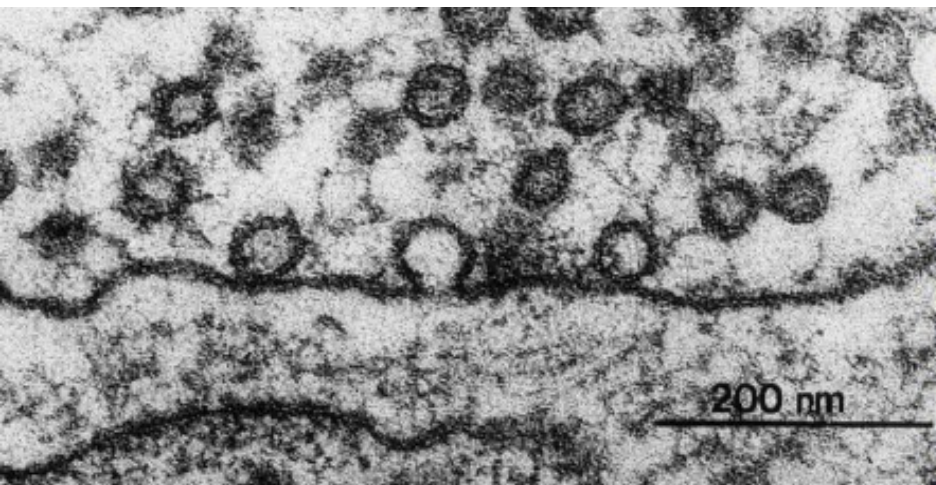
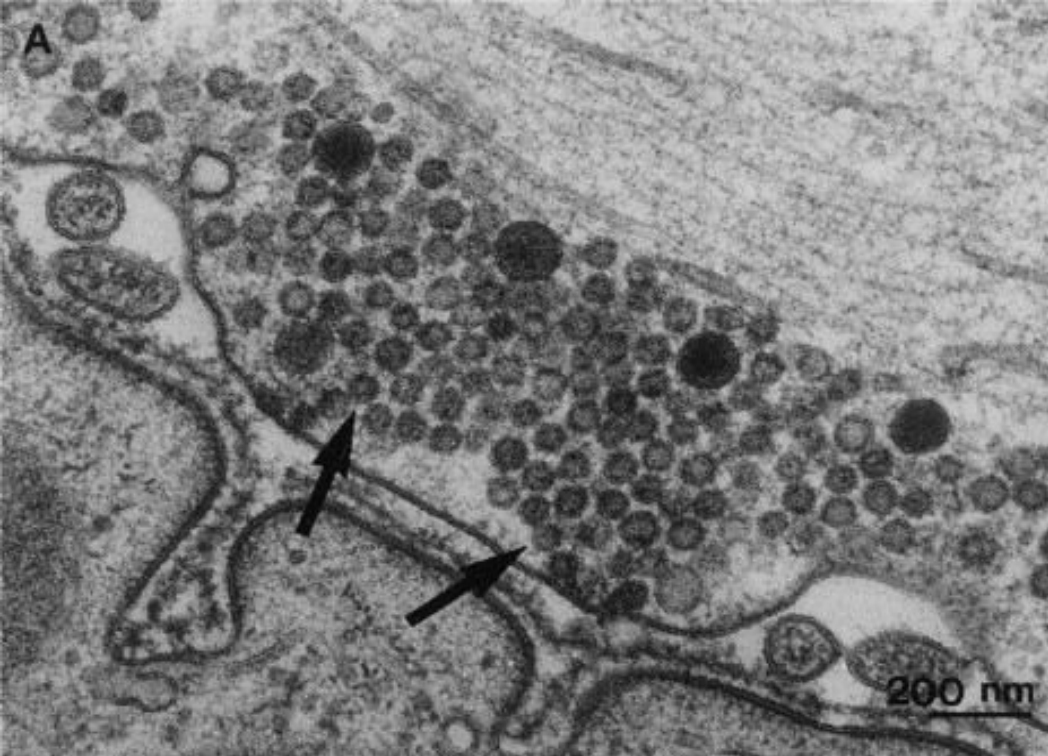


Transmisión química



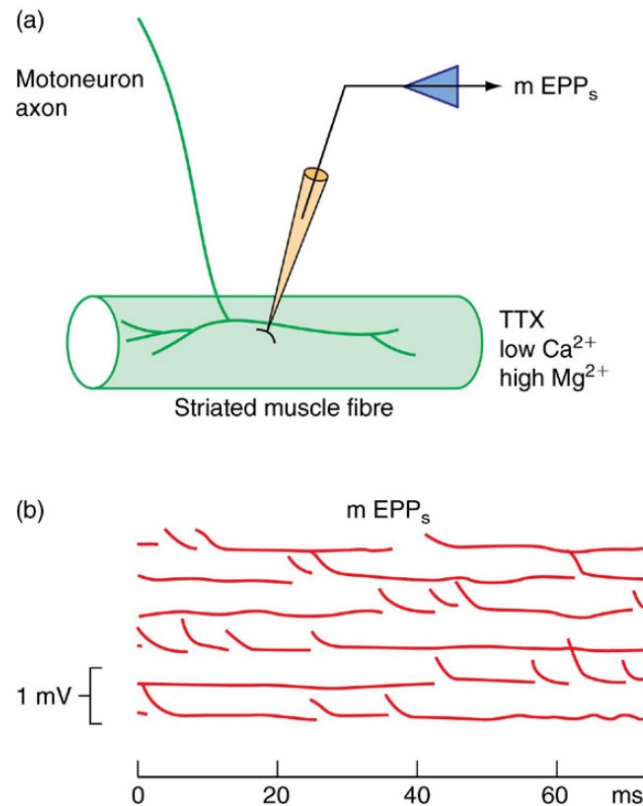
Transmisión eléctrica

Sinapsis química

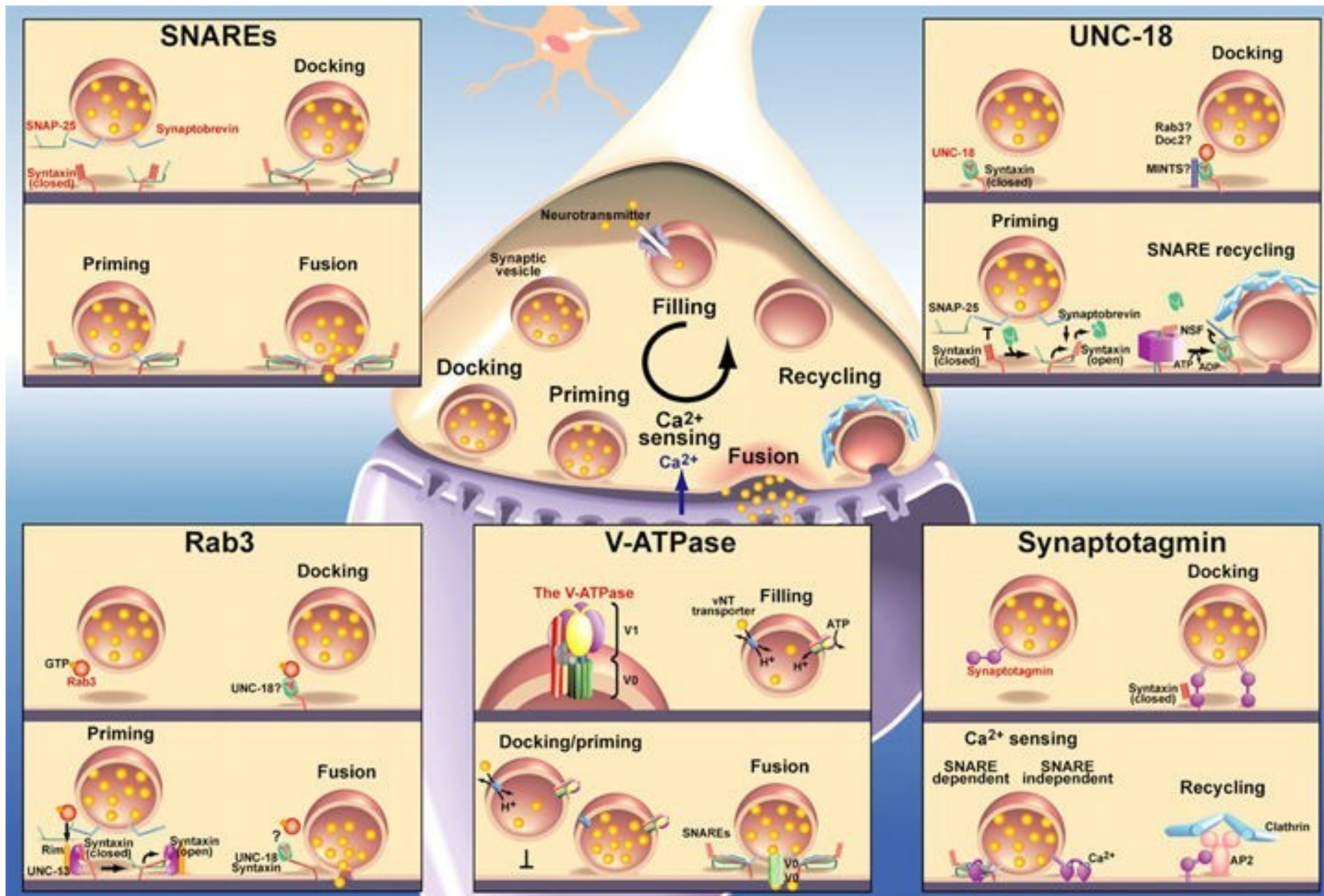


PSP espontáneos y EPSP

Fatt y Katz (UNM): ocurrencia de Potenciales postsinápticos espontáneos miniatura (mEPSP).



Si baja Ca se reducen los EPSP pero no se reducen los mEPSP.
Si se reduce Ca aún más (y se agrega Mg), EPSP al azar; múltiplos de un mEPSP



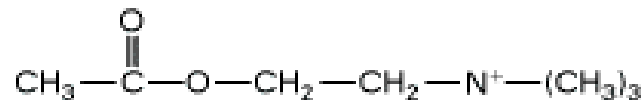
Criterios para neurotransmisores:

Dale y cols. 1936

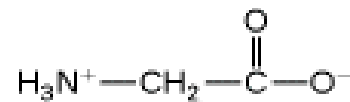


1. Ser sintetizado y liberado por neuronas.
2. Liberados por terminales nerviosas.
3. El efecto del NT aplicado debe ser similar cuali y cuantitativamente al obtenido estimulando terminales.
4. El efecto de bloqueantes competitivos debe ser similar en ambos casos.
5. Debe haber un mecanismo conocido de terminación.

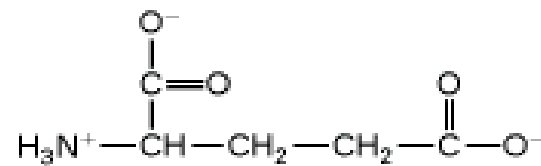
Neurotransmisores clásicos



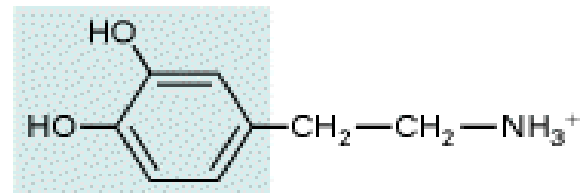
Acetylcholine



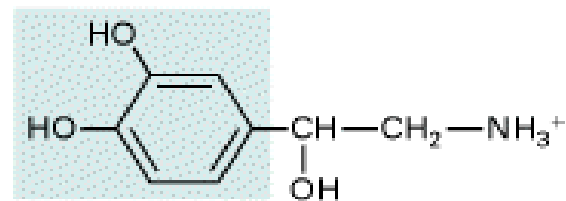
Glycine



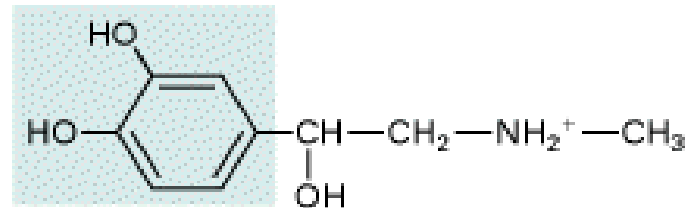
Glutamate



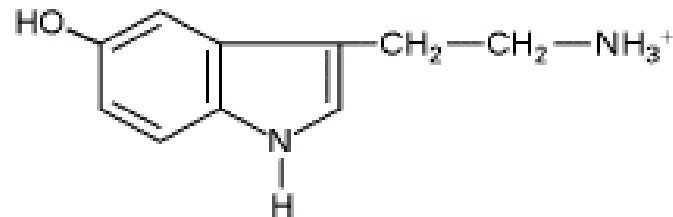
Dopamine
(derived from tyrosine)



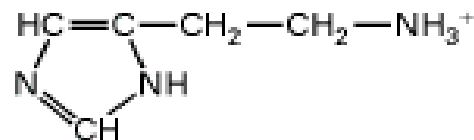
Norepinephrine
(derived from tyrosine)



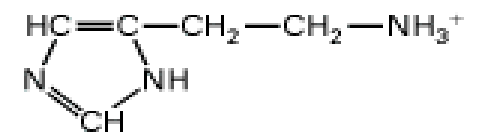
Epinephrine
(derived from tyrosine)



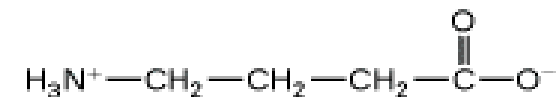
Serotonin, or 5-hydroxytryptamine
(derived from tryptophan)



Histamine
(derived from histidine)



Histamine
(derived from histidine)



γ-Aminobutyric acid, or GABA
(derived from glutamate)

Neuropéptidos y otros

Selected Bioactive Peptides

Gases ?:

NO

CO

Hypothalamic releasing factors

CRH: corticotropin releasing hormone
GHRH: growth hormone releasing hormone
GnRH: gonadotropin releasing hormone
Somatostatin
TRH: thyrotropin releasing hormone

Pituitary hormones

ACTH: adrenocorticotrophic hormone
 α MSH: α -melanocyte stimulating hormone
 β -endorphin
GH: growth hormone
PRL: prolactin
FSH: follicle stimulating hormone
LH: luteinizing hormone
TSH: thyrotropin [thyroid stimulating hormone]

GI and brain peptides

CCK: cholecystokinin
Gastrin
GRP: gastrin releasing peptide
Motilin
Neurotensin
Substance K; substance P (tachykinins)

Circulating

Angiotensin
Bradykinin

Frog skin

Bombesin
Caerulein
Ranatensin

Opiate peptides

β -endorphin
Dynorphin
Leu-enkephalin
Met-enkephalin

Neurohypophyseal peptides

Oxytocin
Vasopressin

Neuronal and endocrine

ANF: atrial natriuretic peptide
CGRP: calcitonin gene-related peptide
VIP: vasoactive intestinal peptide

GI and pancreas

Glucagon
PP: pancreatic polypeptide

Neurons only?

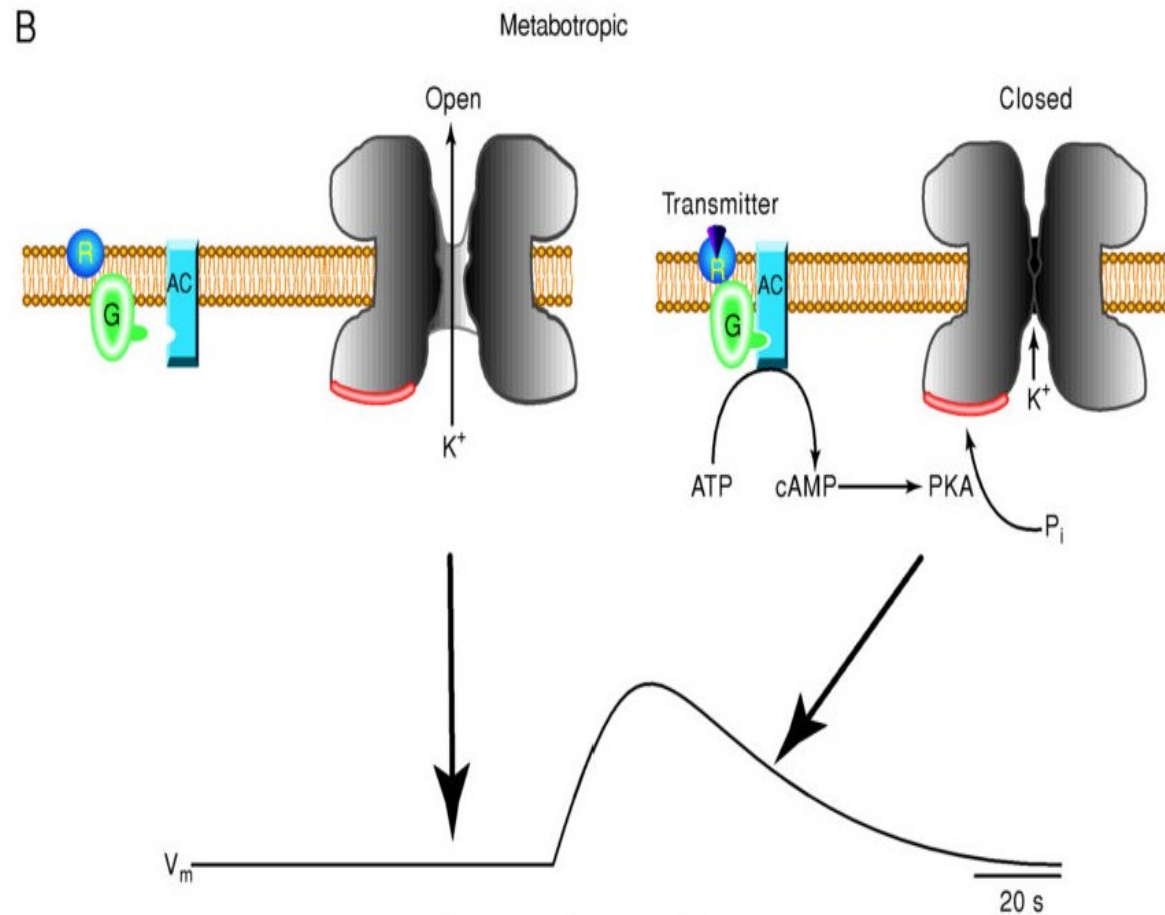
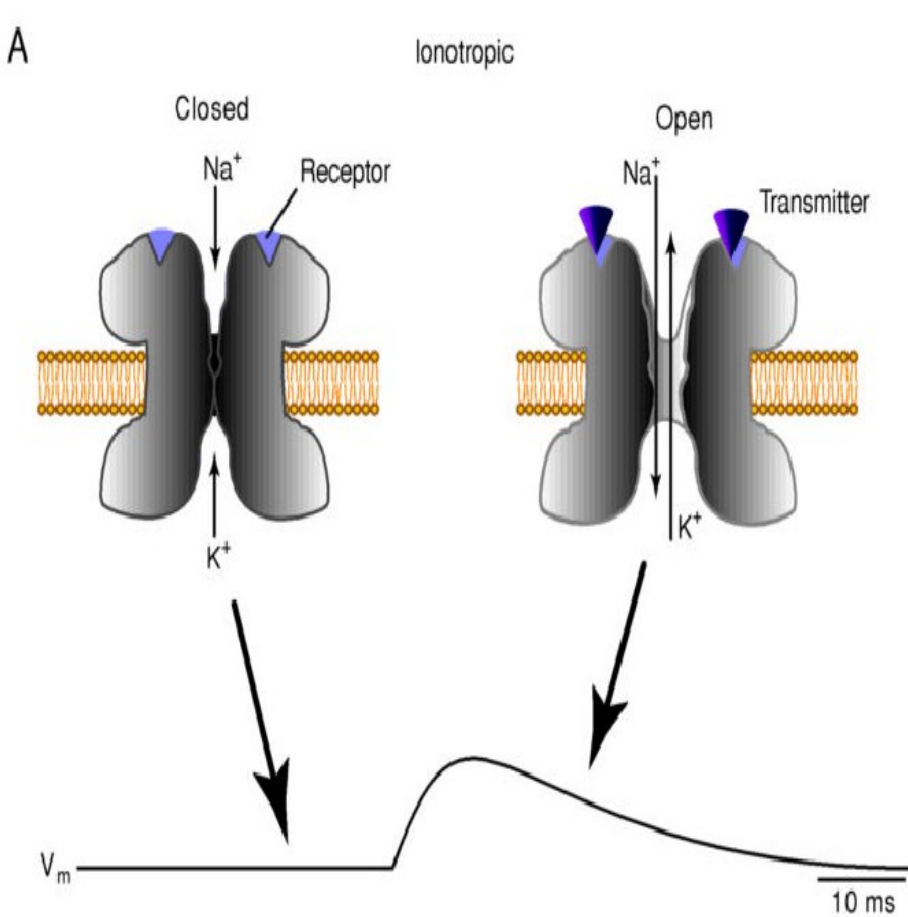
Galanin
Neuromedin K
NPY: neuropeptide Y
PYY: peptide YY

Endocrine only?

Calcitonin
Insulin
Secretin
Parathyroid hormone

Postsinapsis, integración sináptica y su rol en la computación neural

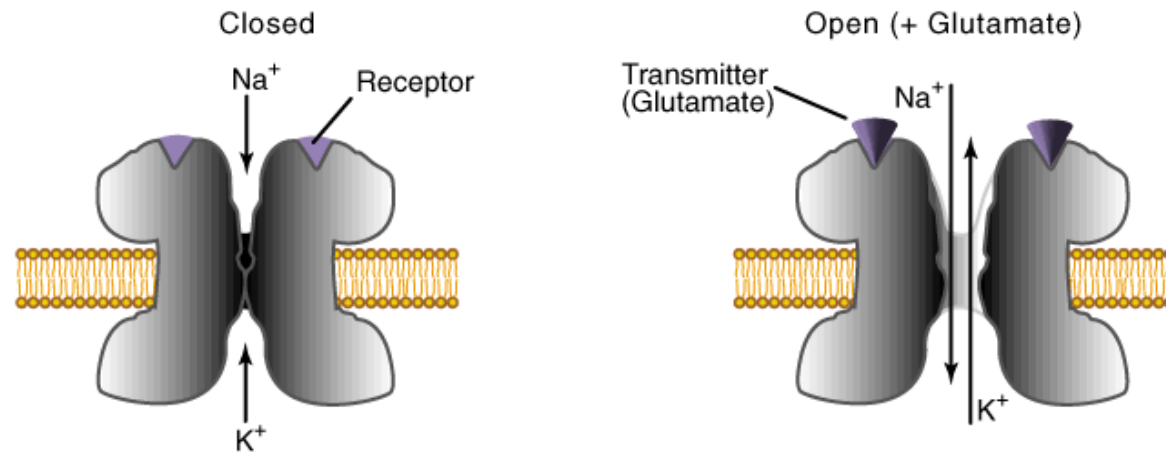
Receptores postsinápticos



Sinapsis excitatorias centrales: glutamato

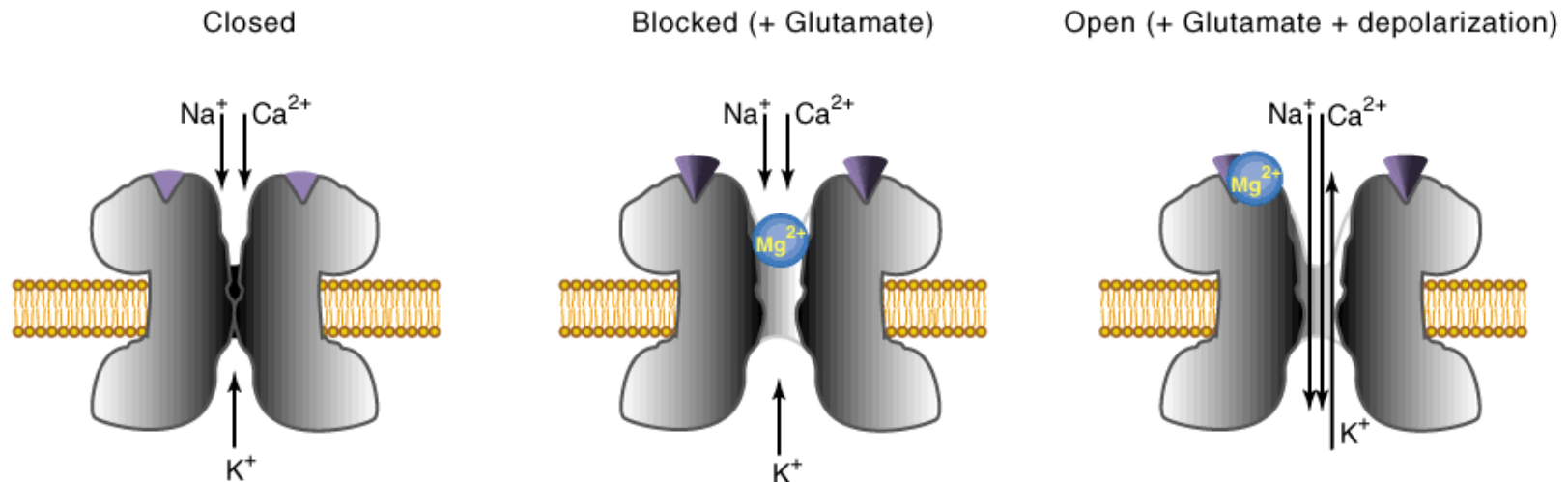
A

Non-NMDA



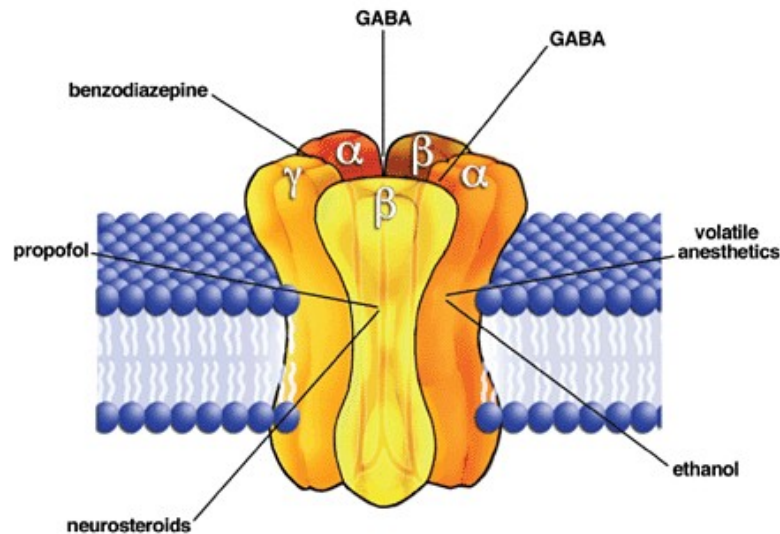
B

NMDA

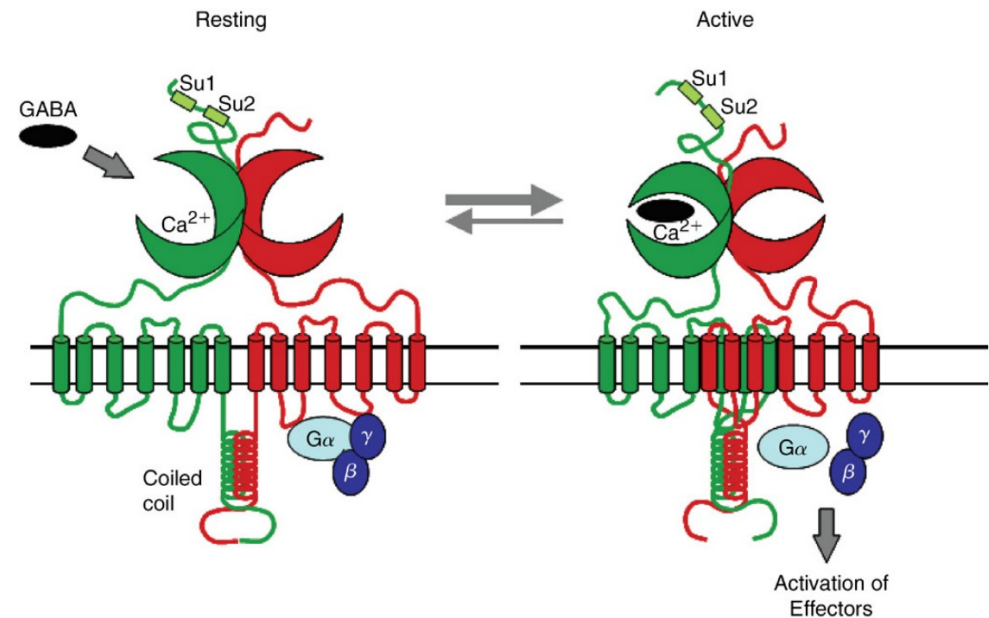


Sinapsis inhibitorias centrales: Gaba

GABA_A ionotrópico



GABA_B metabotrópico



Modelo actual de la sinapsis

1. La mayor parte de las sinapsis son químicas
2. El potencial de acción invade el terminal sináptico y la despolarización abre canales de Calcio.
3. El calcio promueve la fusión de vesículas conteniendo neurotransmisor; la liberación termina cuando se recaptura el Calcio.
4. El neurotransmisor difunde por la hendidura sináptica y se liga en receptores post sinápticos.
5. Los receptores afectan directa (ionotrópicos) o indirectamente (metabotrópicos) al potencial postsináptico
6. El neurotransmisor es degradado o reabsorbido o difunde fuera de la hendidura.

Sobre la biofísica de la sinapsis y cómo
incluirla en los modelos

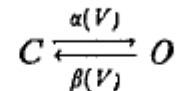
¿Cómo funcionan las sinapsis?

- La sinapsis funciona abriendo y cerrando canales.
- Al igual que los canales voltaje-dependientes, hay una dependencia temporal y un tema de permeación.
- Los canales sinápticos no siempre son selectivos a iones positivos o negativos. Se puede estudiar la respuesta máxima para ver la parte de permeación y también la dinámica temporal.
- La dinámica temporal también incluye la liberación de transmisor y la eliminación del transmisor de la sinapsis.

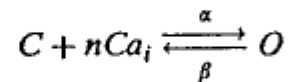
Table 1.1

Most simple kinetic schemes to represent the gating of different classes of ion channels

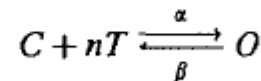
Voltage-dependent gating (Hodgkin-Huxley)



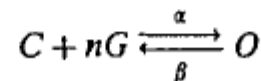
Calcium-dependent gating



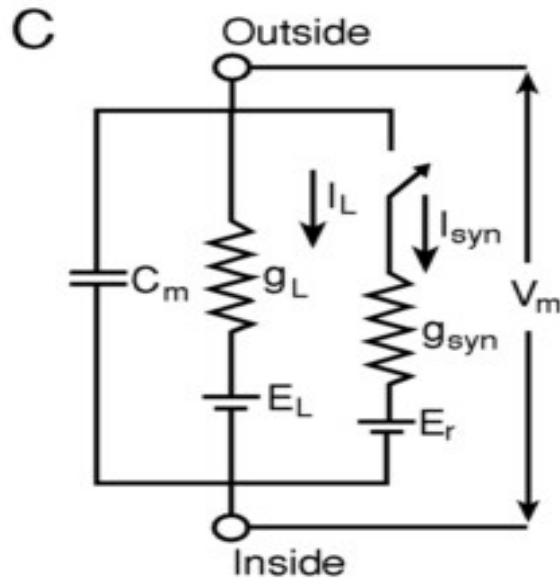
Transmitter gating



Second-messenger gating



Efecto común: cambiar la conductancia sináptica



Si pasamos corriente por una sinapsis al mismo tiempo que aplicamos transmisor podemos estudiar qué corrientes se activan.

$$I_t = I_L + I_{\text{syn}} = I_H + I_s = g_L (V - E_L) + g_s (V - E_s)$$

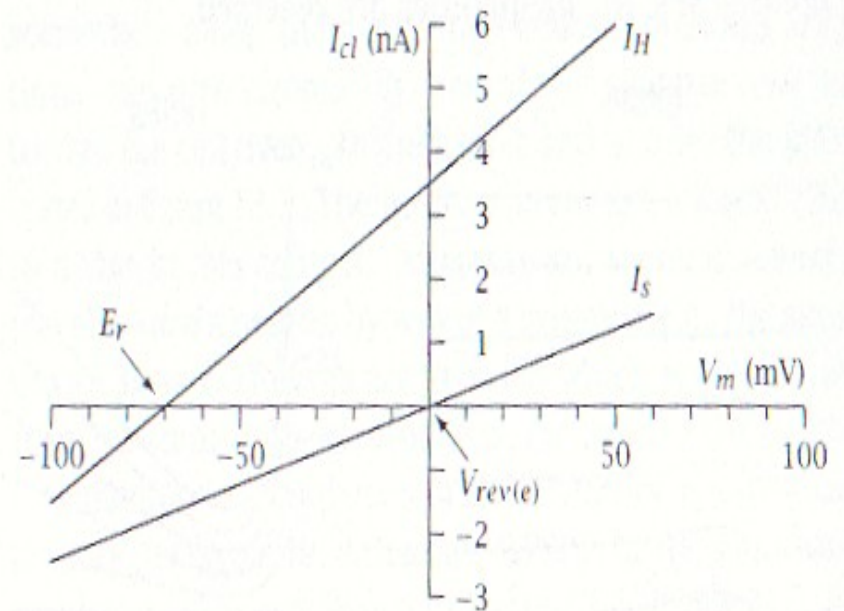
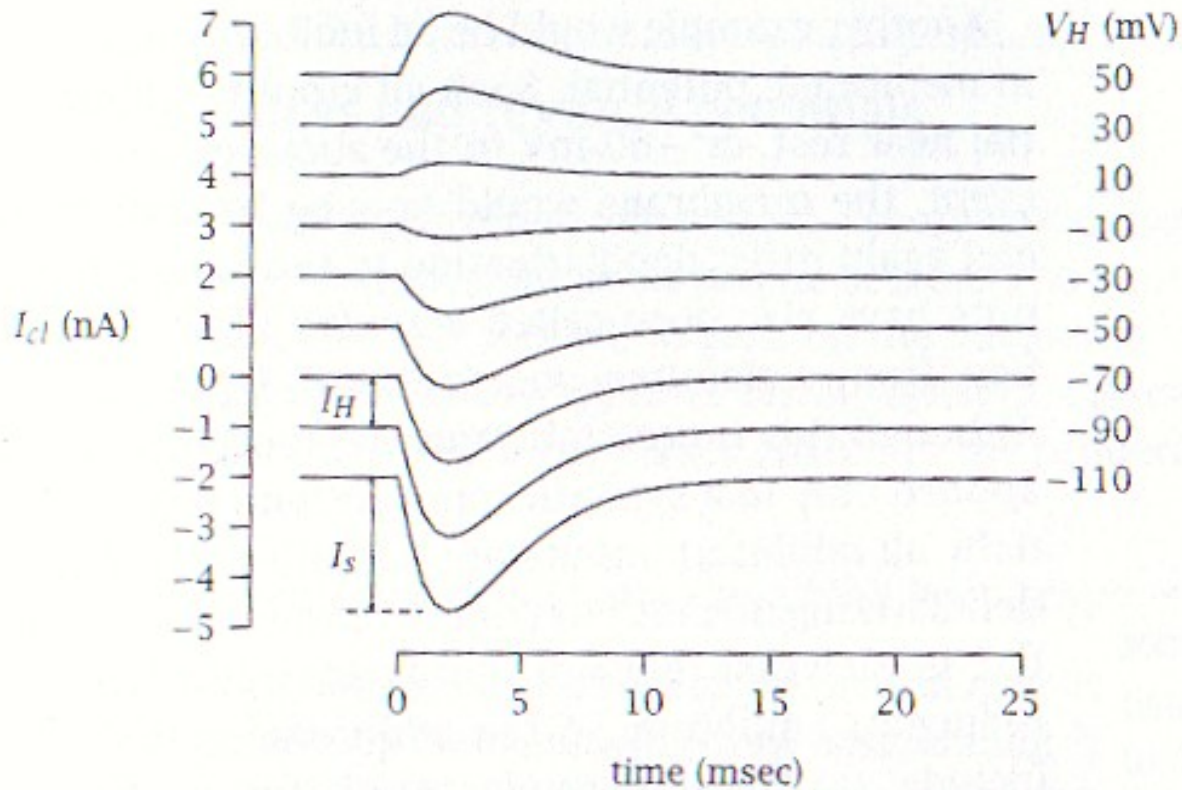
La corriente sináptica puede tener más de un ion portador:

$$I_t = I_L + I_{\text{syn}} = I_H + I_s = g_L (V - E_L) + g_{s1} (V - E_{s1}) + g_{s2} (V - E_{s2})$$

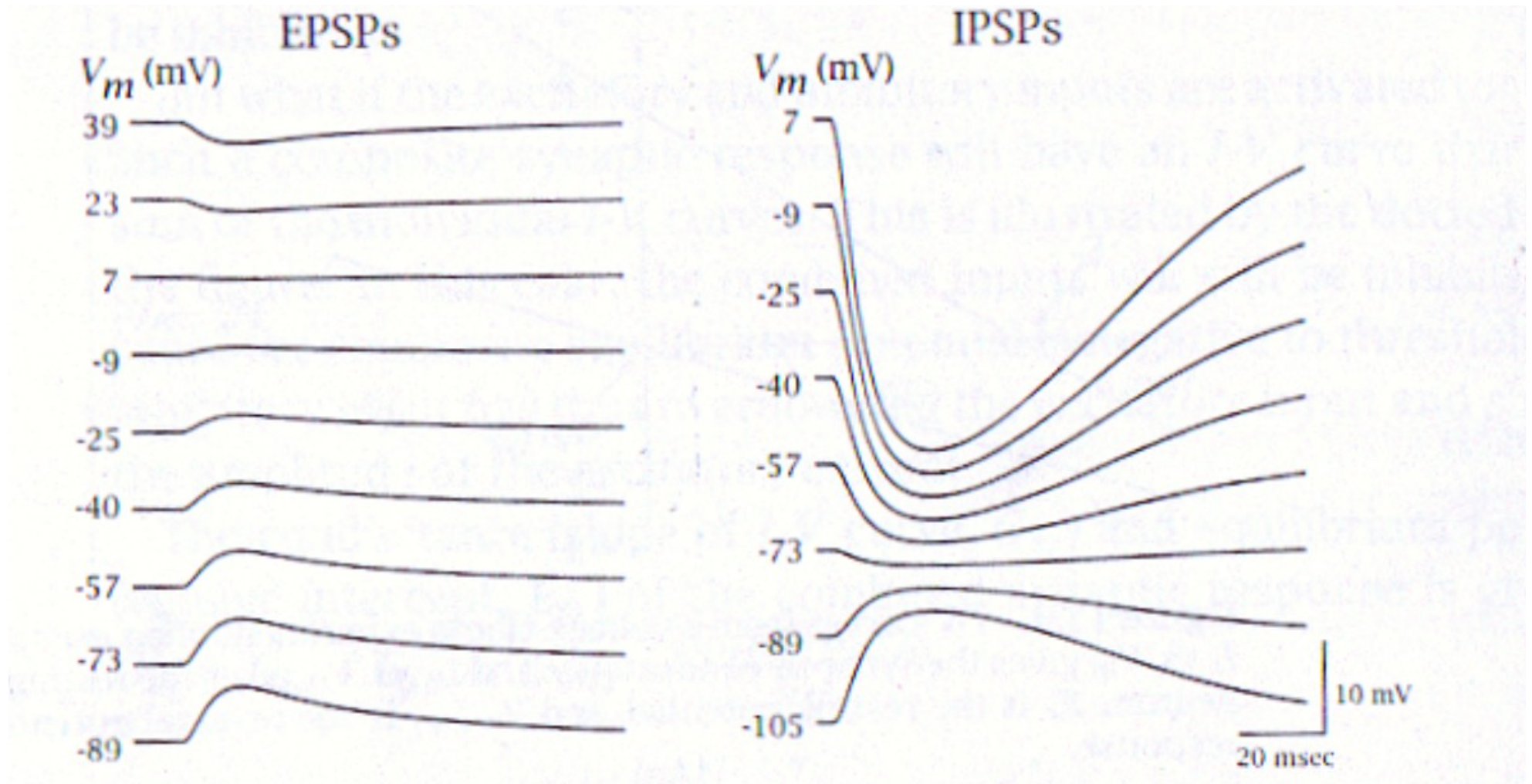
El potencial al que cambia el signo de la corriente se lo llama potencial de reversión:

$$E_{\text{rev}} = \frac{g_{s1} E_{s1} + g_{s2} E_{s2}}{g_{s1} + g_{s2}}$$

Control de voltaje



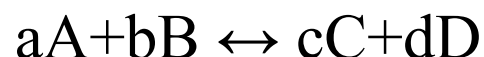
Control de corriente



Dinámica de la sinapsis

La ley de acción de masas y la probabilidad

En una población grande de moléculas (si el esquema muestra reacciones elementales):



La velocidad de la reacción viene dada por:

$$-\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = \frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt} = k_+[A]^a[B]^b - k_-[C]^c[D]^d$$

Ejemplo: Para $A \rightarrow B$

$$-\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = k[A] \qquad [A](t) = A_0 e^{-kt}$$

La ley de acción de masas y la probabilidad

Esta “ley” tiene una interpretación probabilística. Para el caso simple:

$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{1}{V} \frac{d\langle N_A \rangle}{dt} = \frac{1}{V} \frac{\sum_j j dP(j, t)}{dt} = \frac{N}{V} \frac{dP_A}{dt}$$

Que se puede plantear en términos de ecuaciones de un proceso de Markov (sin memoria).

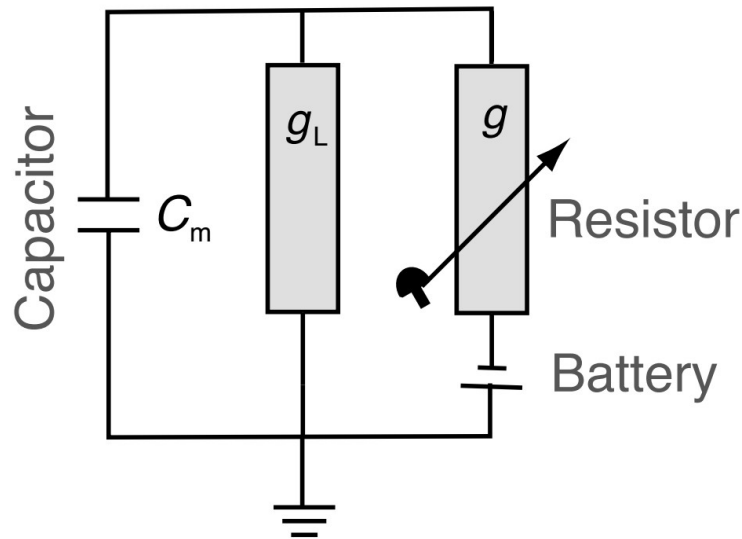
Que es compatible si para una sola molécula A, la probabilidad sigue:

$$\frac{dP_A}{dt} = -kP_A$$

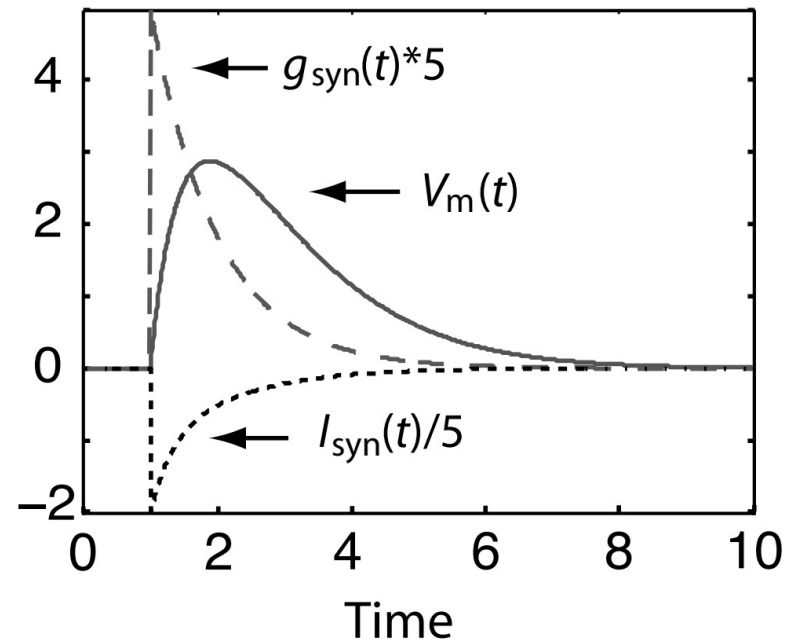
- Entonces la probabilidad de encontrar en N moléculas de A (luego de un tiempo t partiendo de todas en A) es binomial y el promedio es $NP_A \Rightarrow$ esto justifica la última igualdad.

Sobre cómo incluir a las sinapsis en modelos

A. Electric circuit of basic synapse



B. Time course of variables



$$c_m \frac{dV_m(t)}{dt} = -I, \quad I(t) = g_L V(t) - g_{\text{syn}}(t)(V_m(t) - E_{\text{syn}}).$$

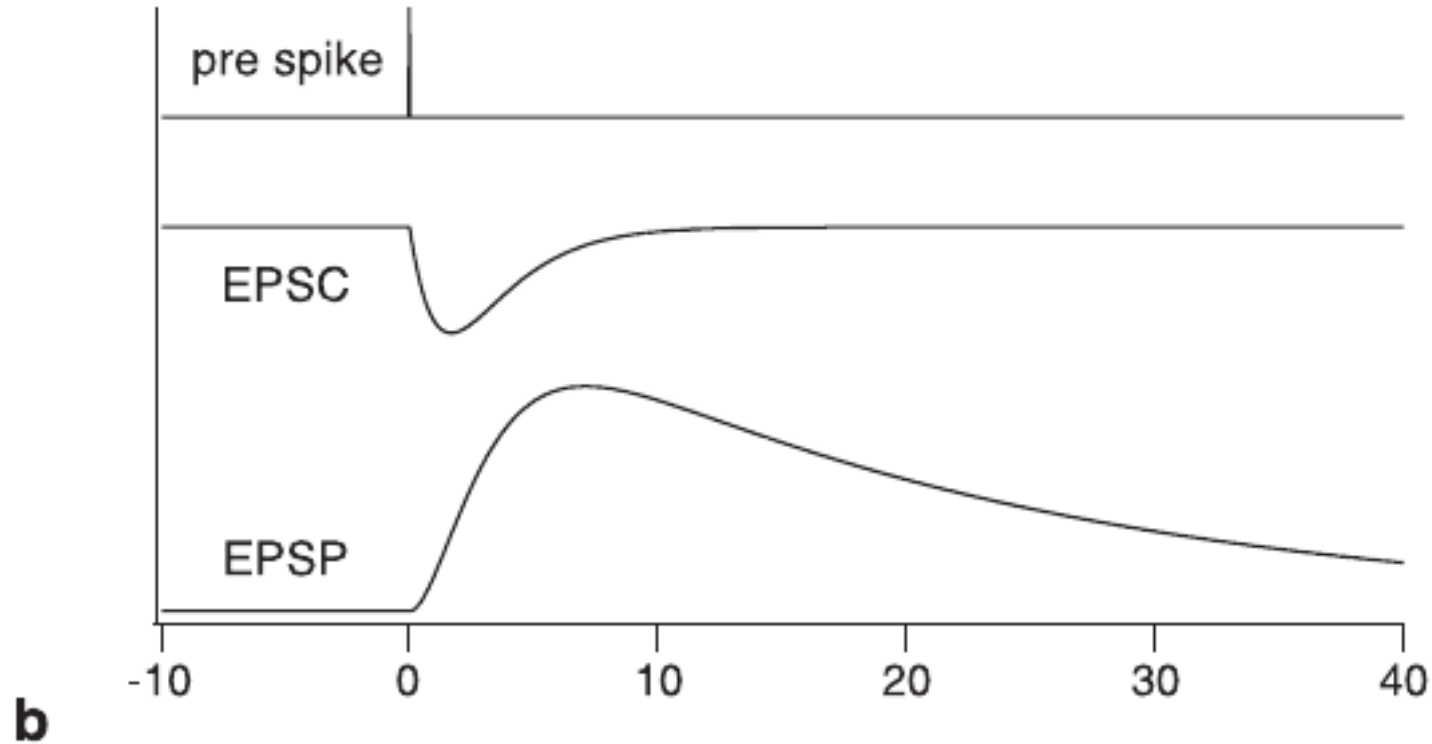
$$\tau_{\text{syn}} \frac{dg_{\text{syn}}(t)}{dt} = -g_{\text{syn}}(t) + \delta(t - t_{\text{pre}} - t_{\text{delay}}),$$

Es como asumir que un PdeA presináptico genera una cantidad fija de receptores activos que decaen exponencialmente.

Para un sólo pulso:

$$g_{\text{syn}} = g_0 e^{-(t - t_{\text{pre}} - t_{\text{delay}})/\tau_{\text{syn}}}$$

Sinapsis Alfa

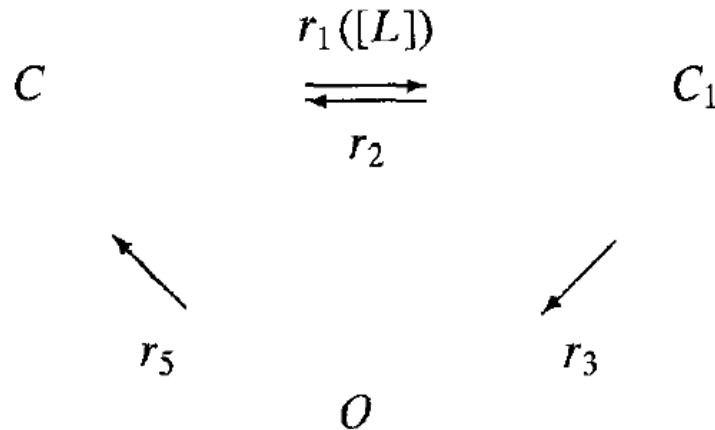


$$g_s(t) = g_{\max} \frac{t - t_o}{\tau_s} e^{-(t - t_o)/\tau_s}$$

g_{\max} = máxima conductancia

Ocorre cuando $t = t_0 + \tau$

La sinapsis alfa a veces se justifica así



En $t=t_0$ hay un pulso $\delta(t-t_0)$ de neurotransmisor.

Se unen pocos transmisores a C , por lo tanto C no cambia casi

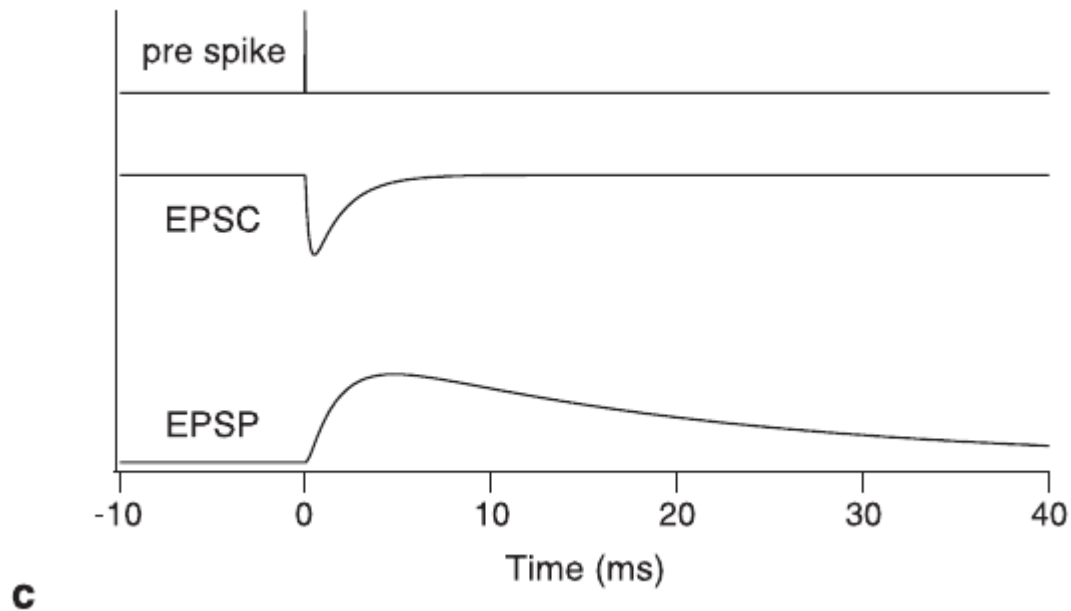
$$\frac{d[C_1]}{dt} = r_1 \delta(t-t_0)[L] - (r_3 + r_2)[C_1]$$

$$\frac{d[O]}{dt} = r_3[C_1] - r_5[O]$$

Resta de exponenciales

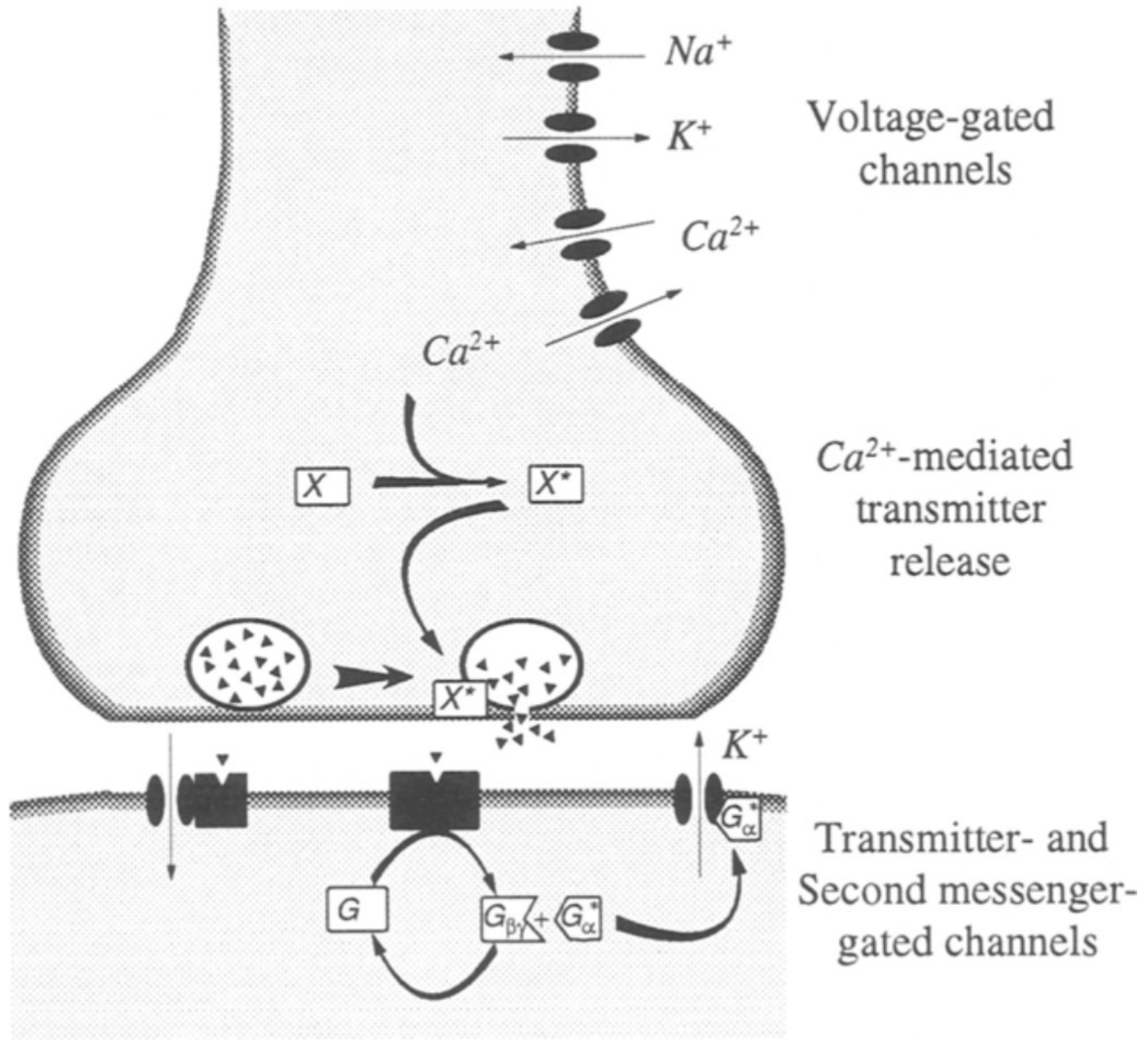


$$g(t) = g_{max} f \frac{\tau_{decay}}{\tau_{rise} - \tau_{decay}} \left(e^{-t/\tau_{decay}} - e^{-t/\tau_{rise}} \right)$$



El detalle en la liberación del transmisor

PRESYNAPTIC

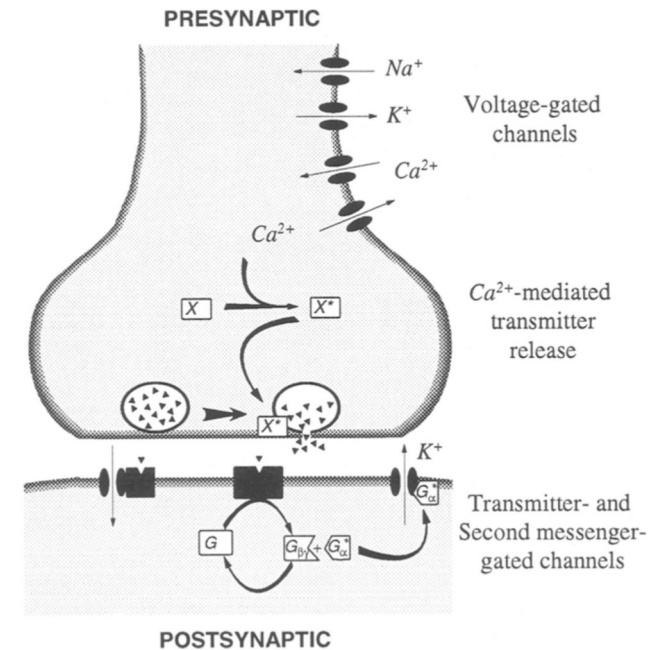
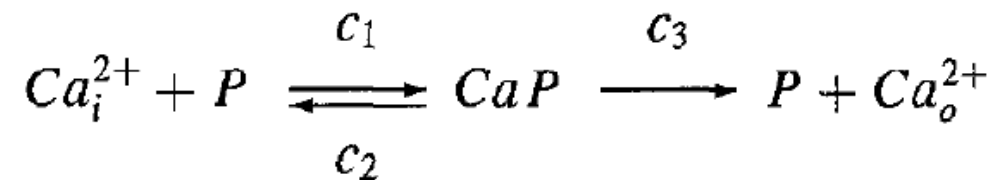
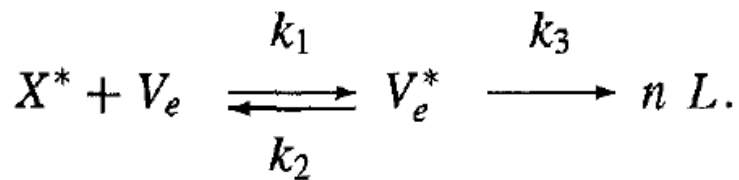
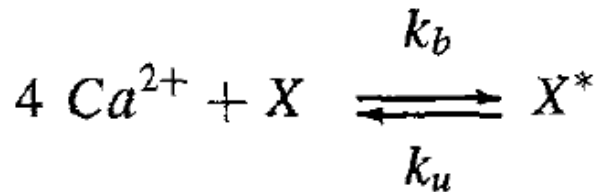


POSTSYNAPTIC

La dinámica de la liberación de neurotransmisor

$$I_{Ca} = \bar{I}_{Ca} o_{Ca} \frac{V z^2 F^2}{RT} \frac{[Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_o \exp(-zFV/RT)}{1 - \exp(-zFV/RT)}$$

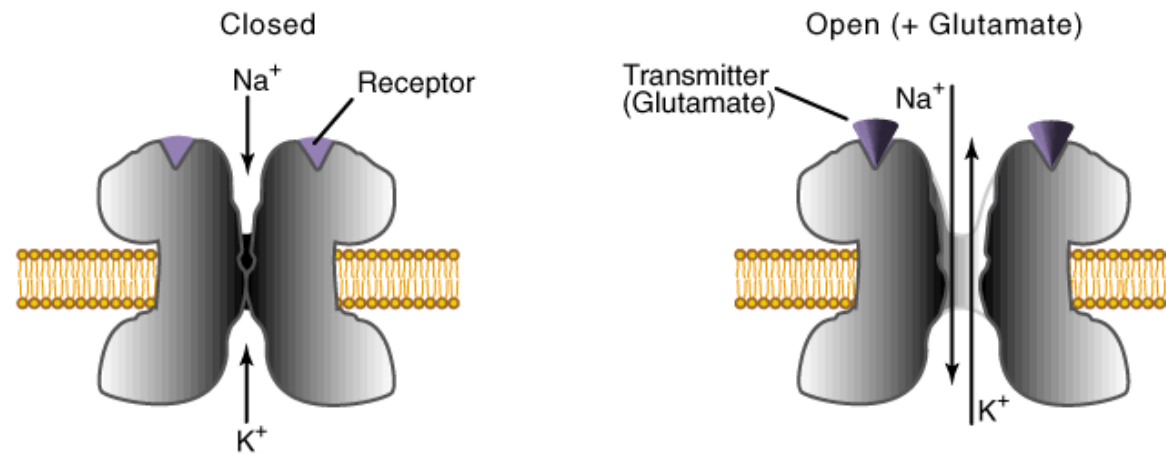
$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = \frac{-I_{Ca}}{zFAd}$$



Más detalle en los receptores

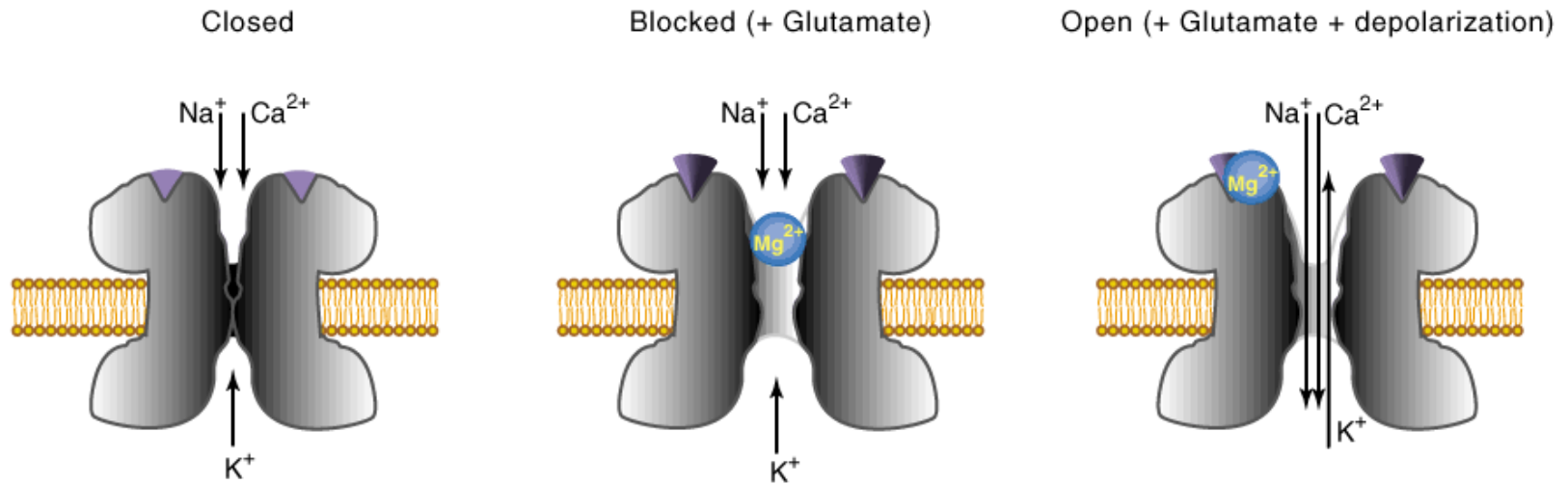
A

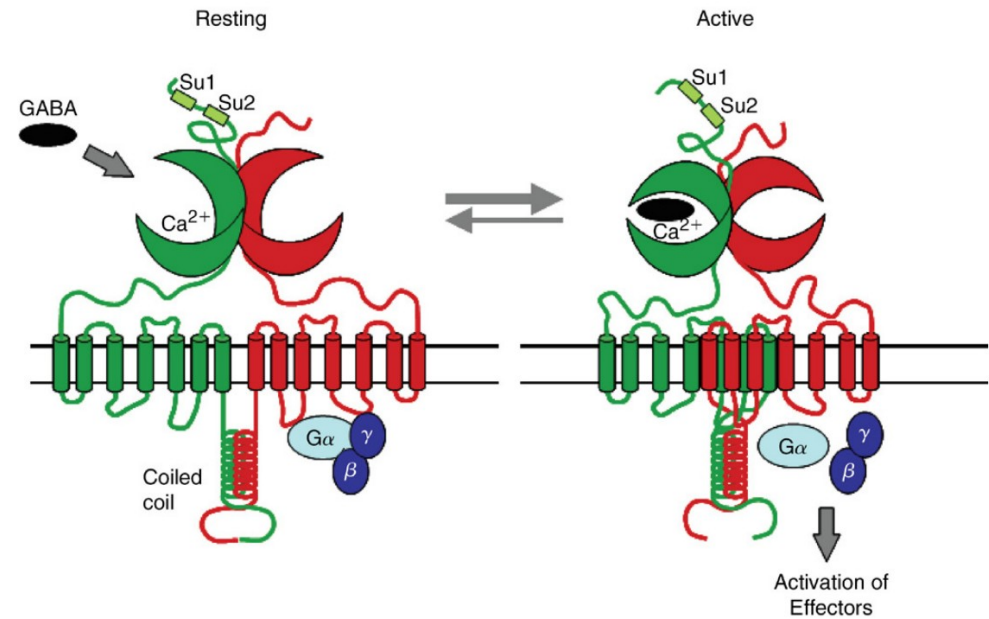
Non-NMDA



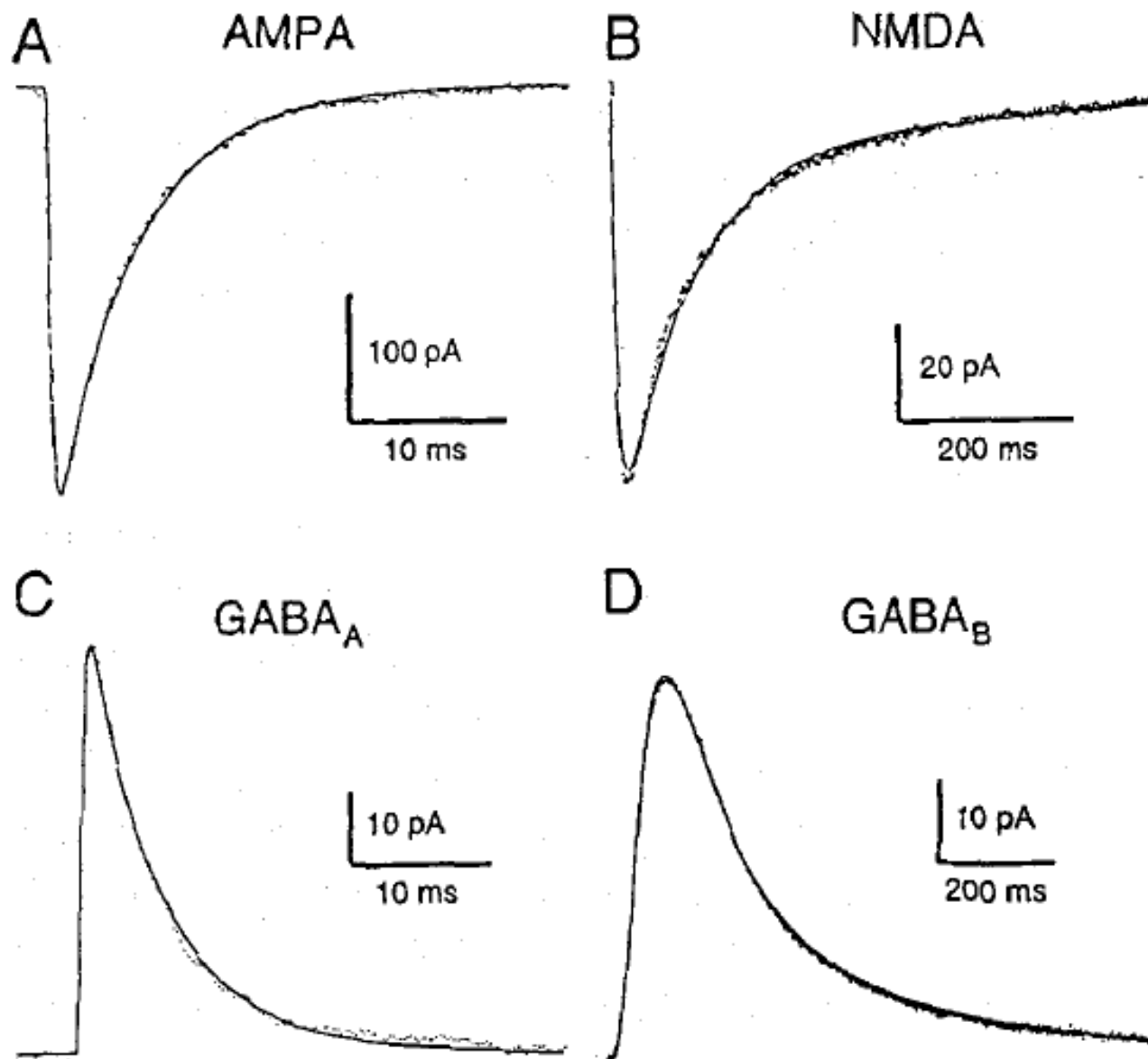
B

NMDA

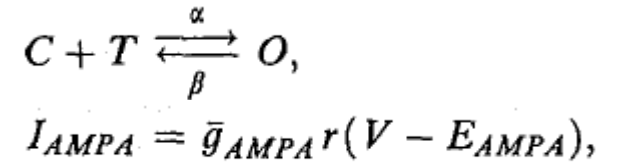
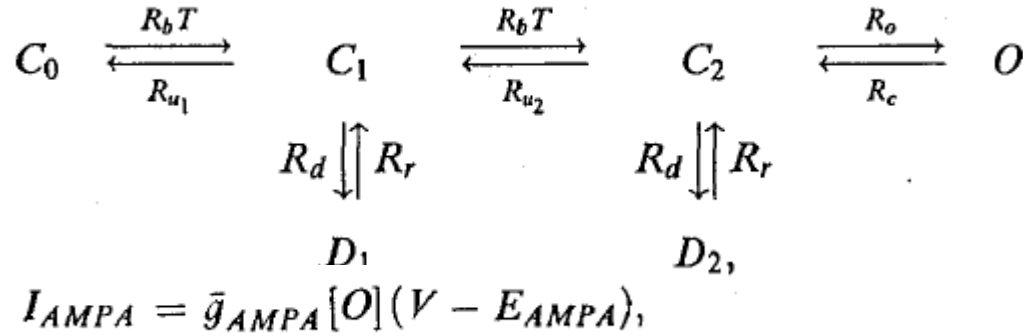




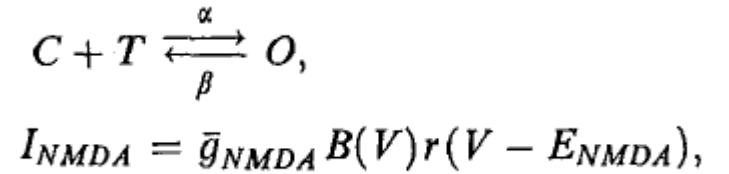
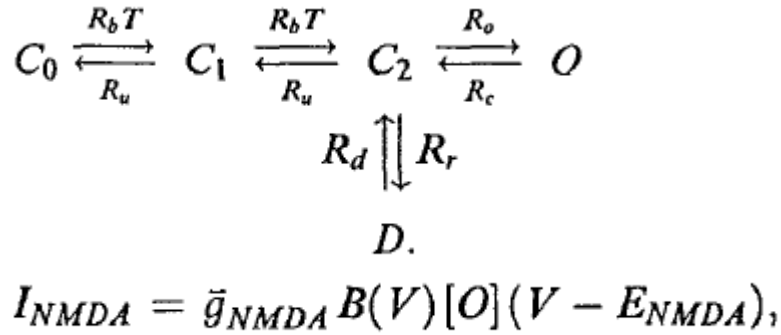
Sinapsis AMPA, NMDA, GABA



AMPA,

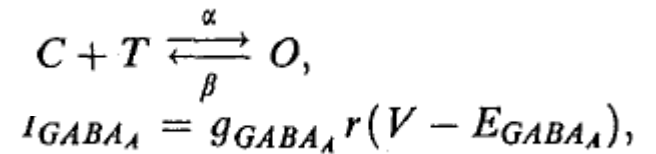
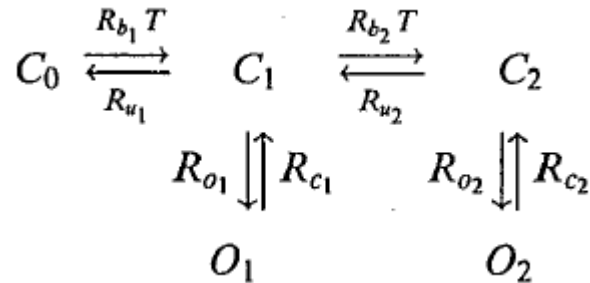


NMDA,



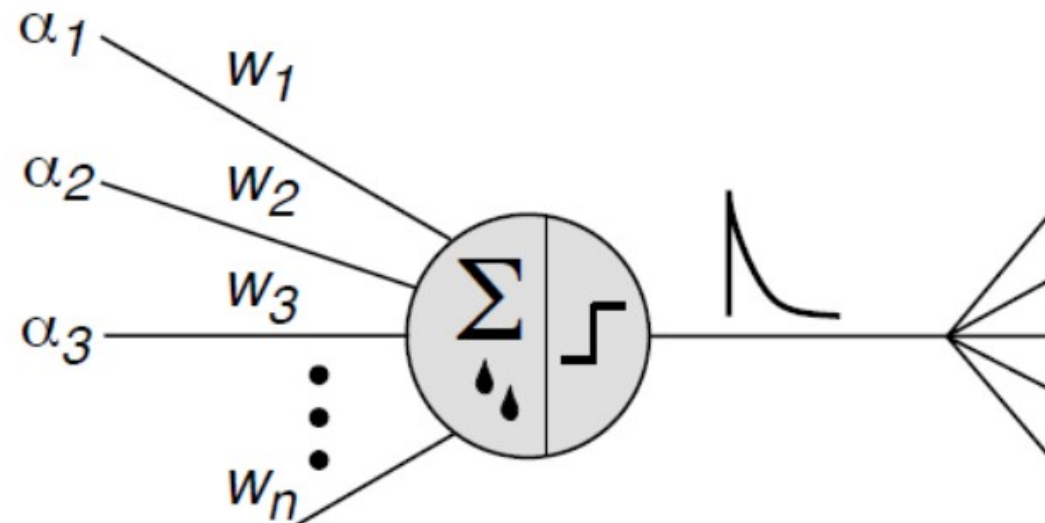
$$B(V) = \frac{1}{1 + \exp(-0.062V)[Mg^{2+}]_o/3.57},$$

GABA,



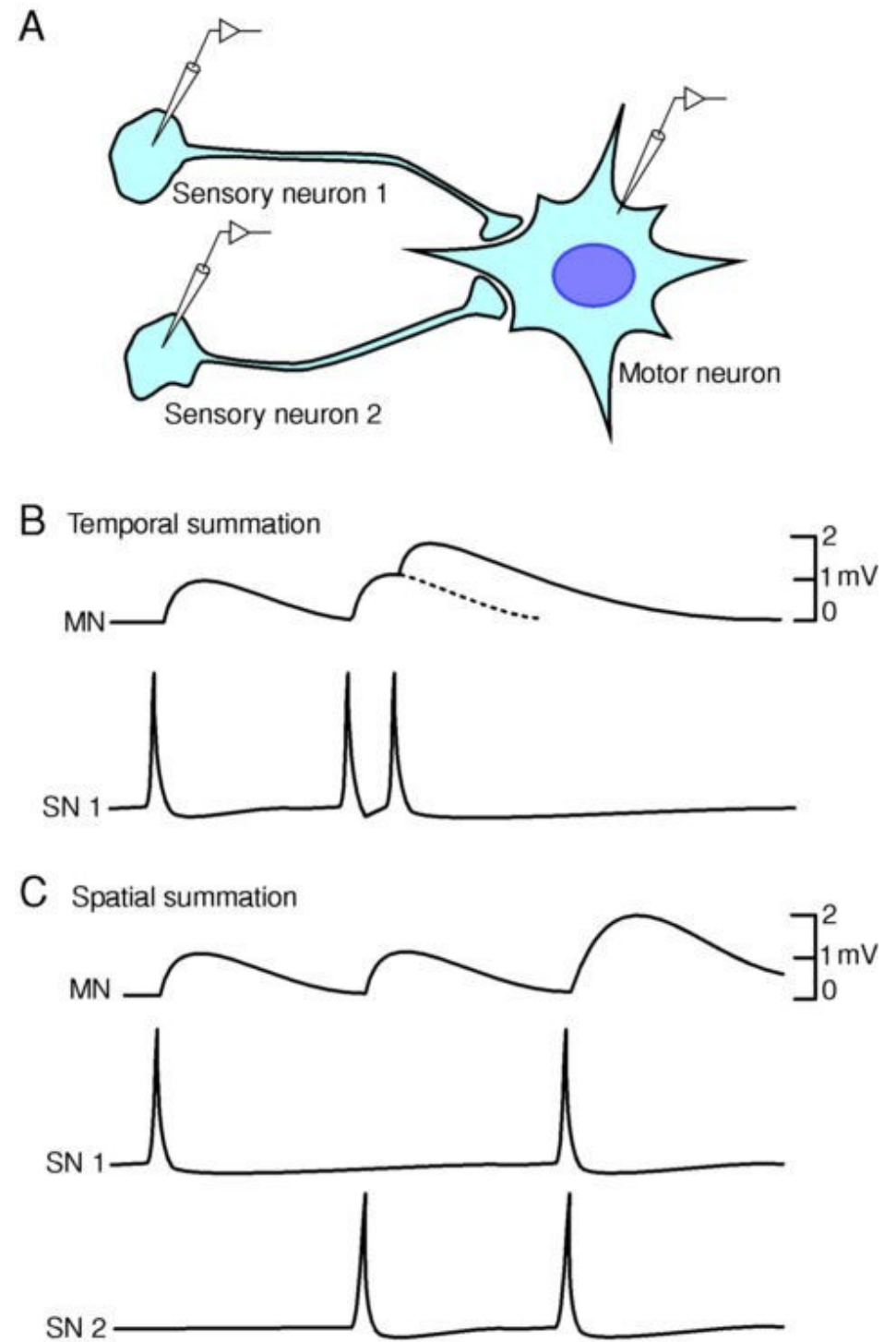
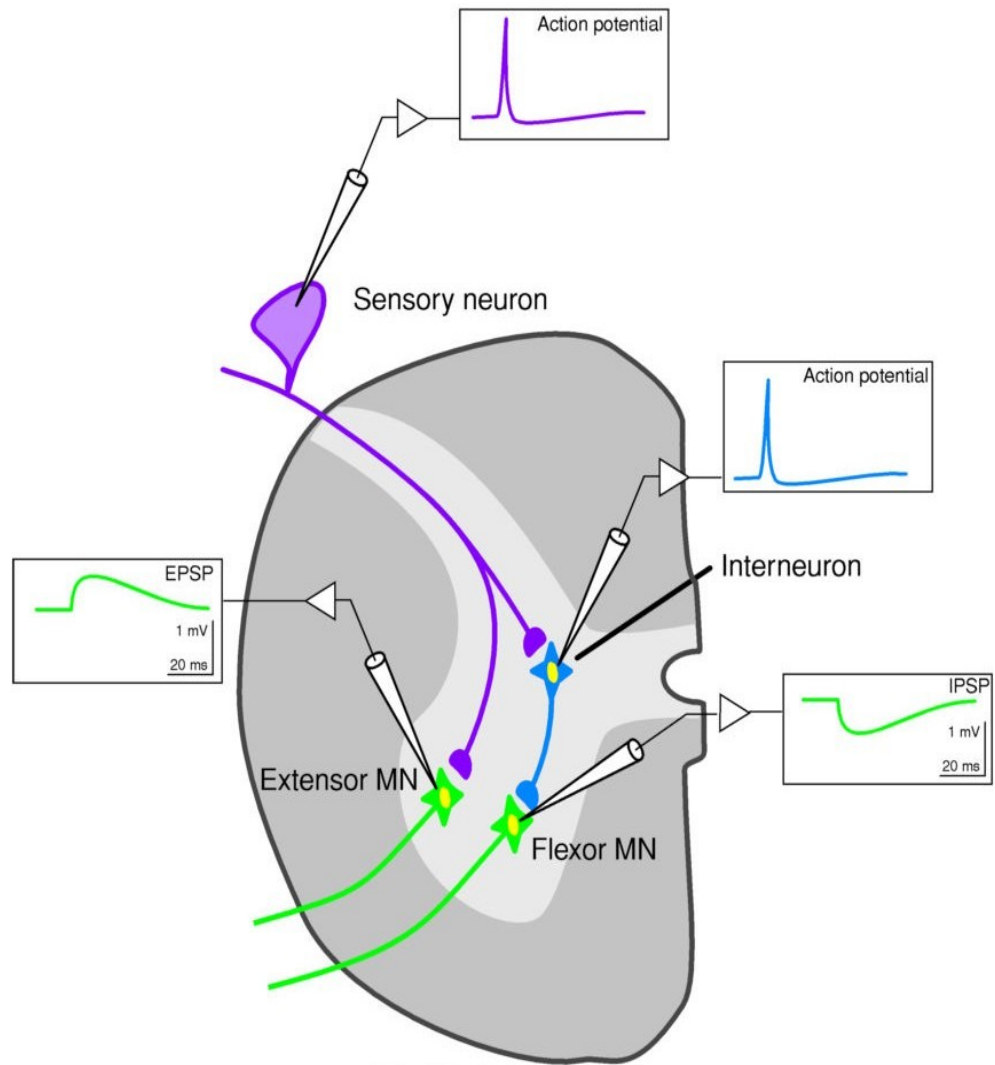
$$I_{GABA_A} = \bar{g}_{GABA_A} ([O_1] + [O_2]) (V - E_{Cl}),$$

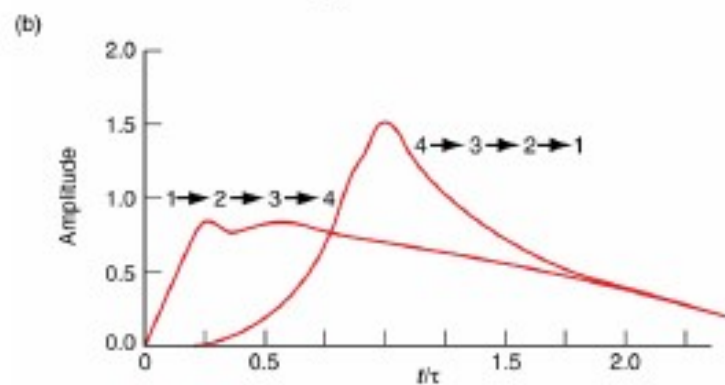
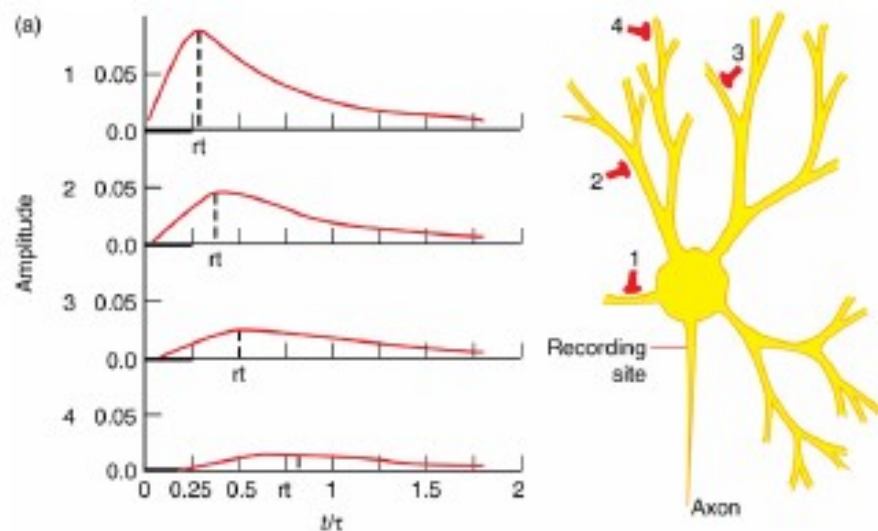
Integración sináptica



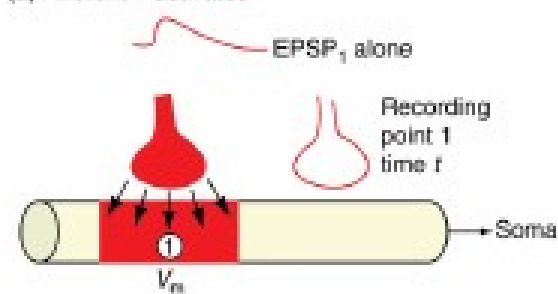
$$I(t) = \sum_j \sum_{t_j^f} w_j \alpha(t - t_j^f).$$

La variable t_j^f denota el tiempo de disparo de la neurona presináptica de la sinapsis j

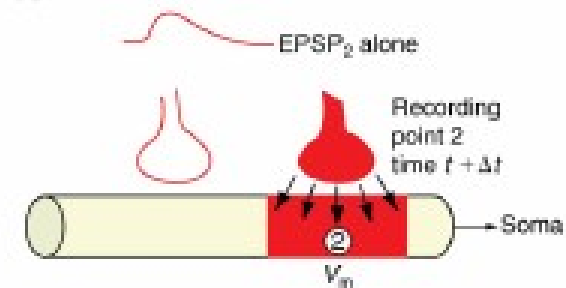




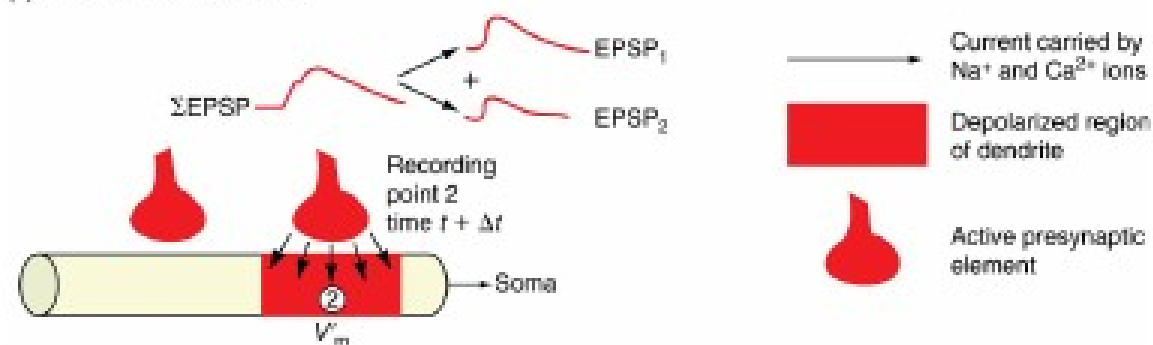
(a) Afferent 1 activated

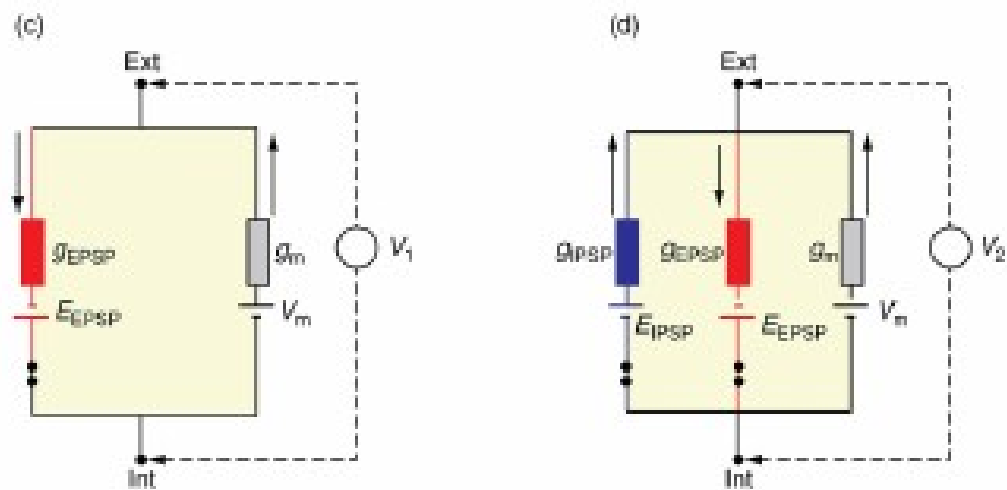
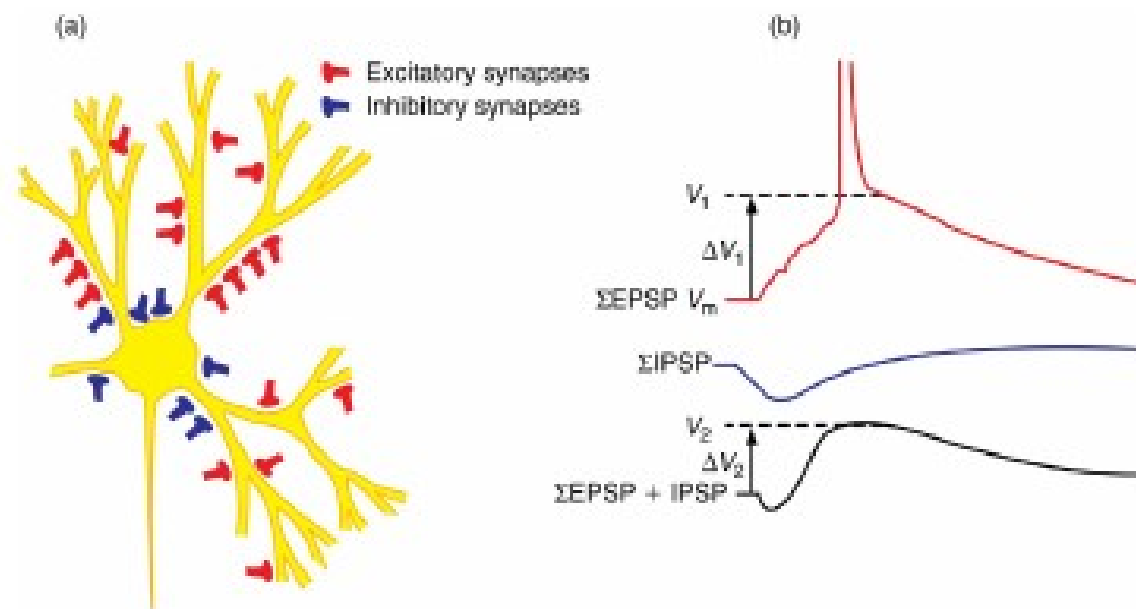


(b) Afferent 2 activated

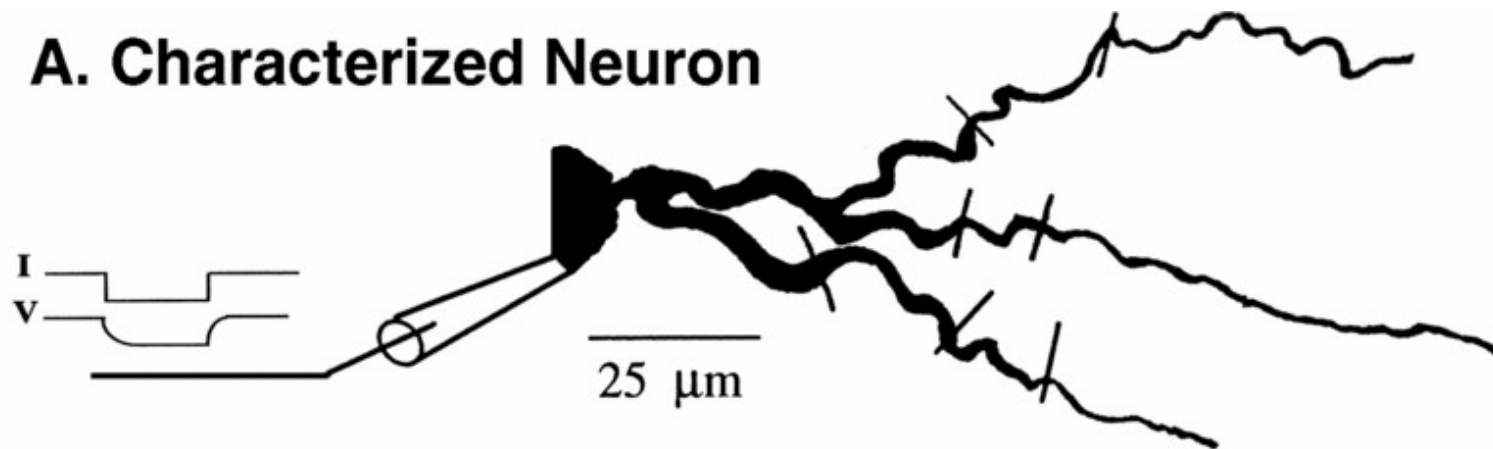


(c) Afferents 1 + 2 activated

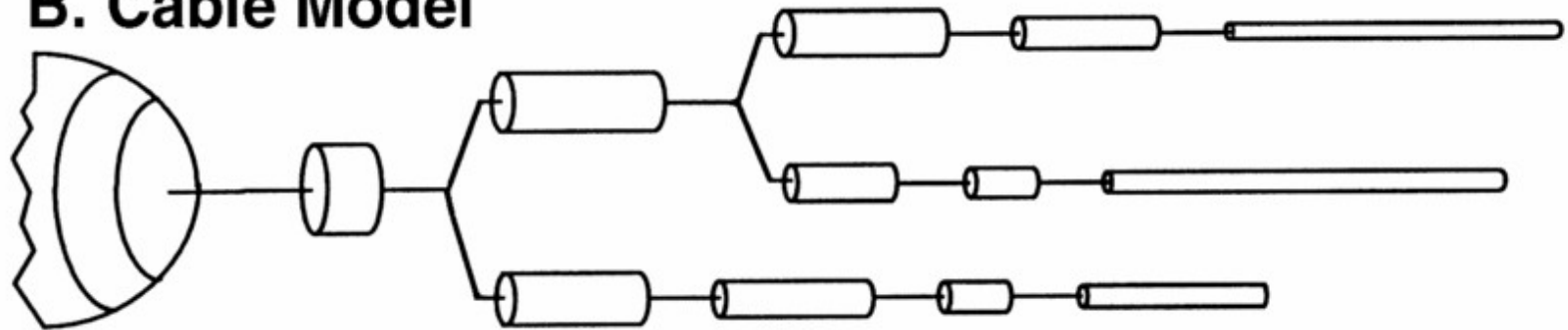




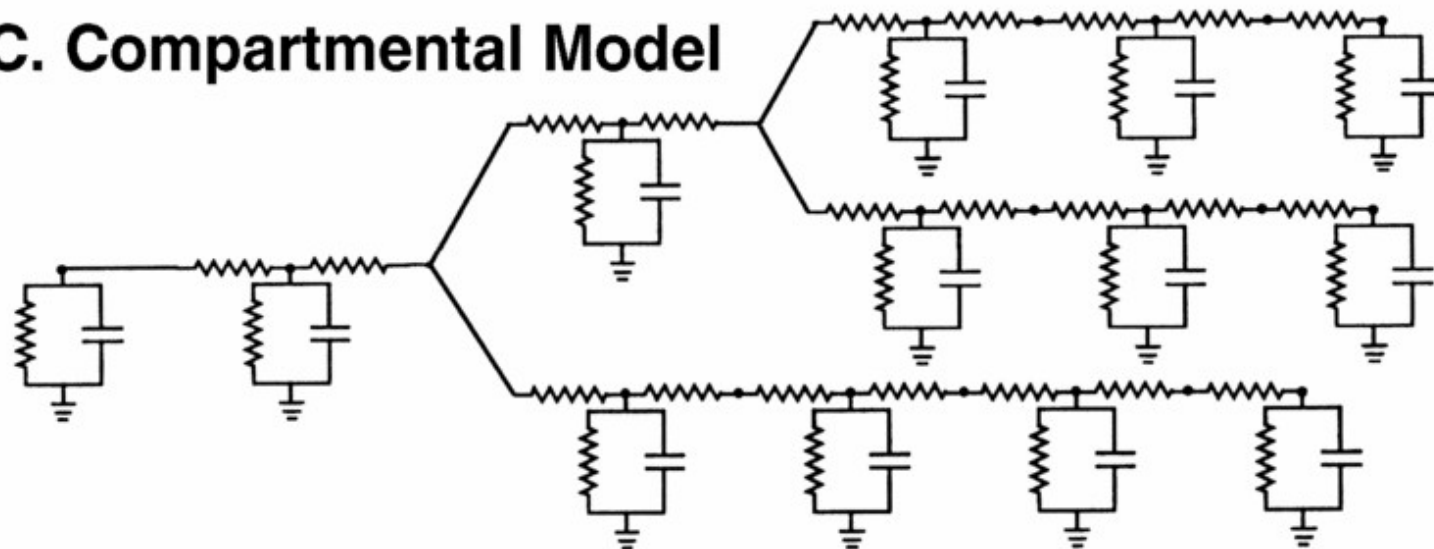
A. Characterized Neuron



B. Cable Model



C. Compartmental Model



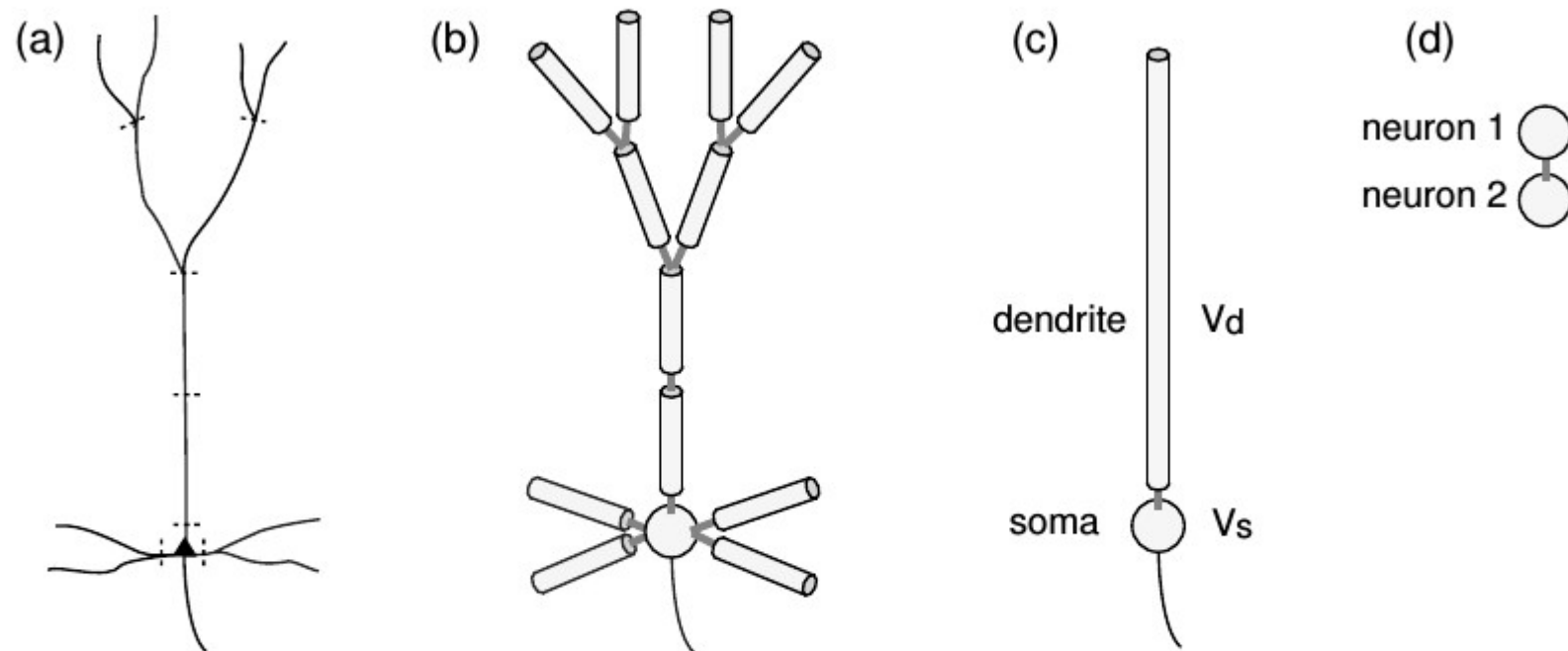


Figure 2.19: A dendritic tree of a neuron (a) is replaced by a network of compartments (b), each modeled by a Hodgkin-Huxley-type model. The two-compartment neuronal model (c) may be equivalent to two neurons coupled via gap junctions (electrical synapse) (d).

De neuronas a poblaciones de
neuronas

La versión simple del integrador y disparo

- Suponemos que una neurona “i” recibe entradas 1, 2, 3, ..., j, ..., n.
- Cada neurona de entrada tiene una frecuencia de descargas S_j
- En la sinapsis i--j la actividad de la neurona j produce un aumento proporcional en la cantidad de neurotransmisor T_{ij} ; la constante de proporcionalidad es M'_{ij}
- El neurotransmisor además es degradado:

$$\frac{dT_{ij}}{dt} = M'_{ij} S_j - \alpha T_{ij}$$

La versión simple del integrador y disparo

- Simplificando mucho, el efecto del transmisor es cambiar en V_{ij} el voltaje de la célula i en su cono de arranque. $V_{ij} = k_{ij} T_{ij}$
- El efecto neto en el cono de arranque es la suma de las contribuciones de cada sinapsis.
- Si V_i es la despolarización producida en la neurona i ,

$$V_i = \sum_j V_{ij} = \sum_j k_{ij} T_{ij}$$

Todo esto nos permite escribir:

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_j \frac{dV_{ij}}{dt} = \sum_j k_{ij} \frac{dT_{ij}}{dt} = \sum_j [k_{ij} M'_{ij} S_j - \alpha k_{ij} T_{ij}] = D_i - \alpha V_i$$

La versión simple del integrador y disparo

- Donde definimos D_i , como el input a la neurona i -ésima que depende de la actividad de cada neurona presináptica y constantes que dependen de como se conecta cada sinapsis con la célula.

$$D_i = \sum_j k_{ij} M'_{ij} S_j$$

Todo esto nos permite escribir:

$$\frac{dV_i}{dt} = D_i - \alpha V_i$$

Si las S_j cambian despacio, entonces D_i en un intervalo de tiempo es constante y podemos hacer como el integrador y disparo. Antes del umbral θ :

$$V_i(t) = \frac{D_i}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t})$$

La versión simple del integrador y disparo

Podemos despejar cuánto tiempo tarda en llegar al umbral:

$$t_d \text{ tal que } V_i(t_d) = \theta = \frac{D_i}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t_d})$$

$$\frac{\theta \alpha}{D_i} = (1 - e^{-\alpha t_d}) \rightarrow 1 - \frac{\theta \alpha}{D_i} = e^{-\alpha t_d} \rightarrow \ln \left(1 - \frac{\theta \alpha}{D_i} \right) = -\alpha t_d$$

Y por lo tanto :

$$\frac{-1}{\alpha} \ln \left(1 - \frac{\theta \alpha}{D_i} \right) = t_d$$

Si durante un tiempo no cambia la entrada, la frecuencia de disparo de la salida S_i , es 1/(tiempo de descarga):

$$S_i = \frac{1}{t_d} = \frac{-\alpha}{\ln \left(1 - \frac{\theta \alpha}{D_i} \right)}$$

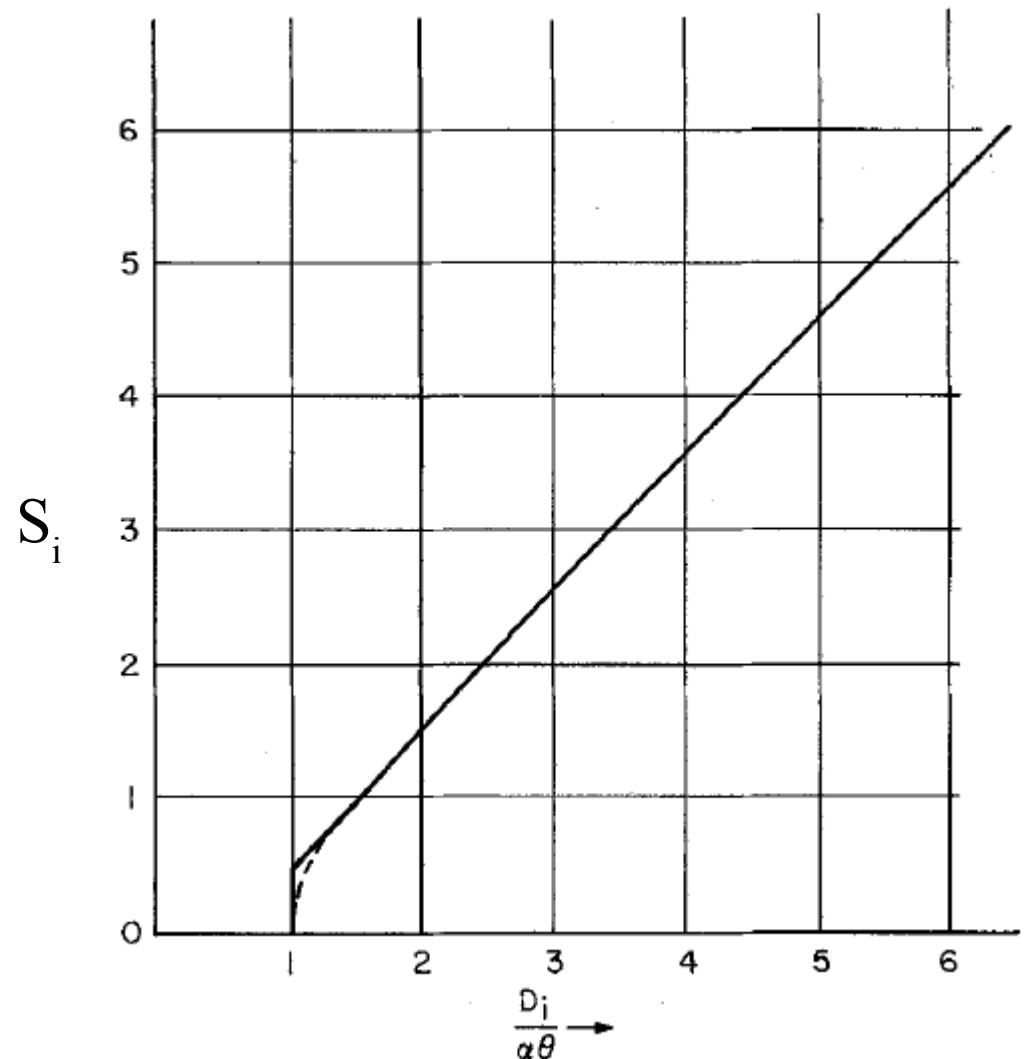
La versión simple del integrador y disparo

Esta es la relación entrada salida en ese integrador y disparo:

$$S_i = \frac{1}{t_d} = \frac{-\alpha}{\ln\left(1 - \frac{\theta \alpha}{D_i}\right)}$$

La línea punteada es la fórmula. La llena, desde 1 es una recta:

$$S_i = \frac{D_i}{\theta} - \frac{\alpha}{2}$$



Plasticidad sináptica

Plasticidad Sináptica

- Se refiere a todo cambio en la eficacia sináptica debido a la actividad de las células pre y/o post sinápticas.
- Es posible distinguir cambios a corto plazo y a largo plazo
- A corto plazo :
 - Facilitación por pulsos pareados
 - Potenciación posttetánica
 - Depresión

Plasticidad Sináptica a corto plazo

Tiene que ver con el calcio residual y la cantidad de vesículas disponibles.

Facilitación por pulsos pareados

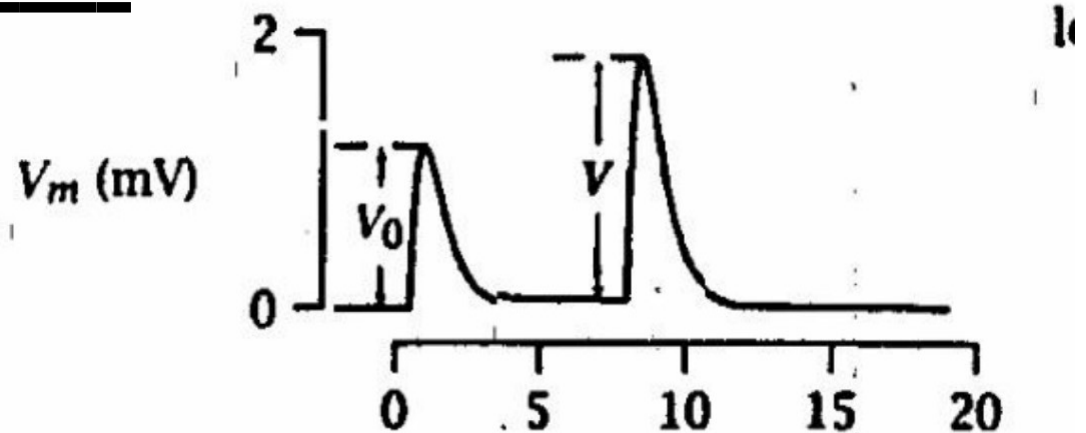
- Calcio residual

Potenciación posttetánica

- Calcio residual

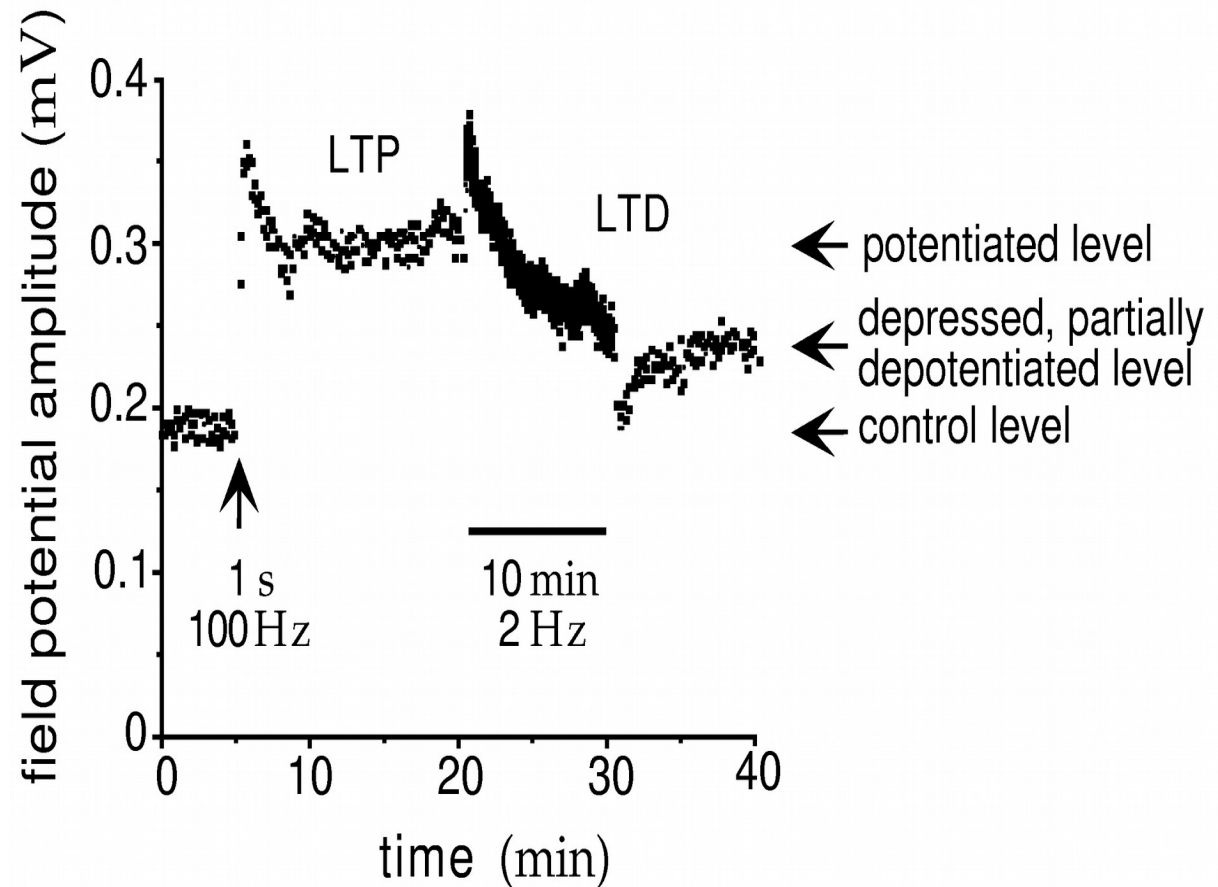
Depresión

Depleción del pool de vesículas fácilmente liberables (readily releasable pool).

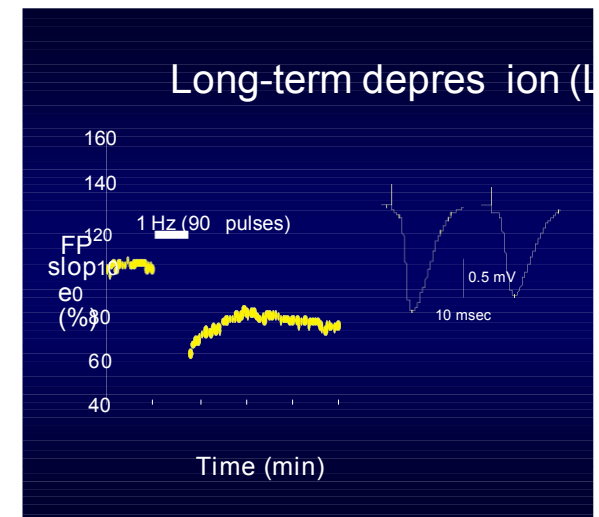
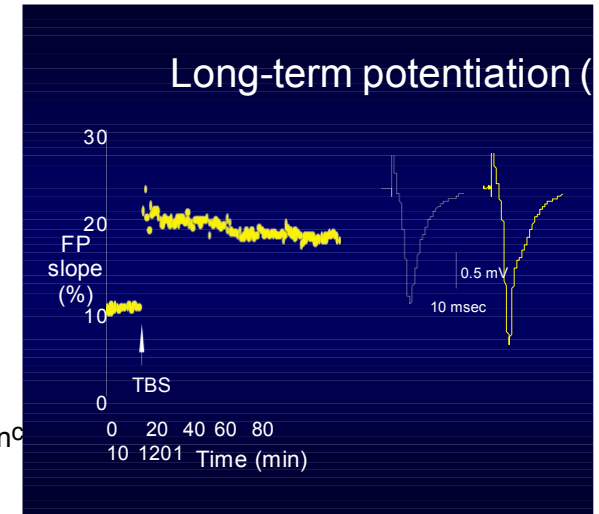
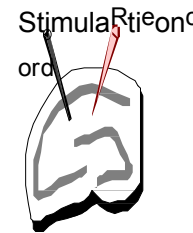
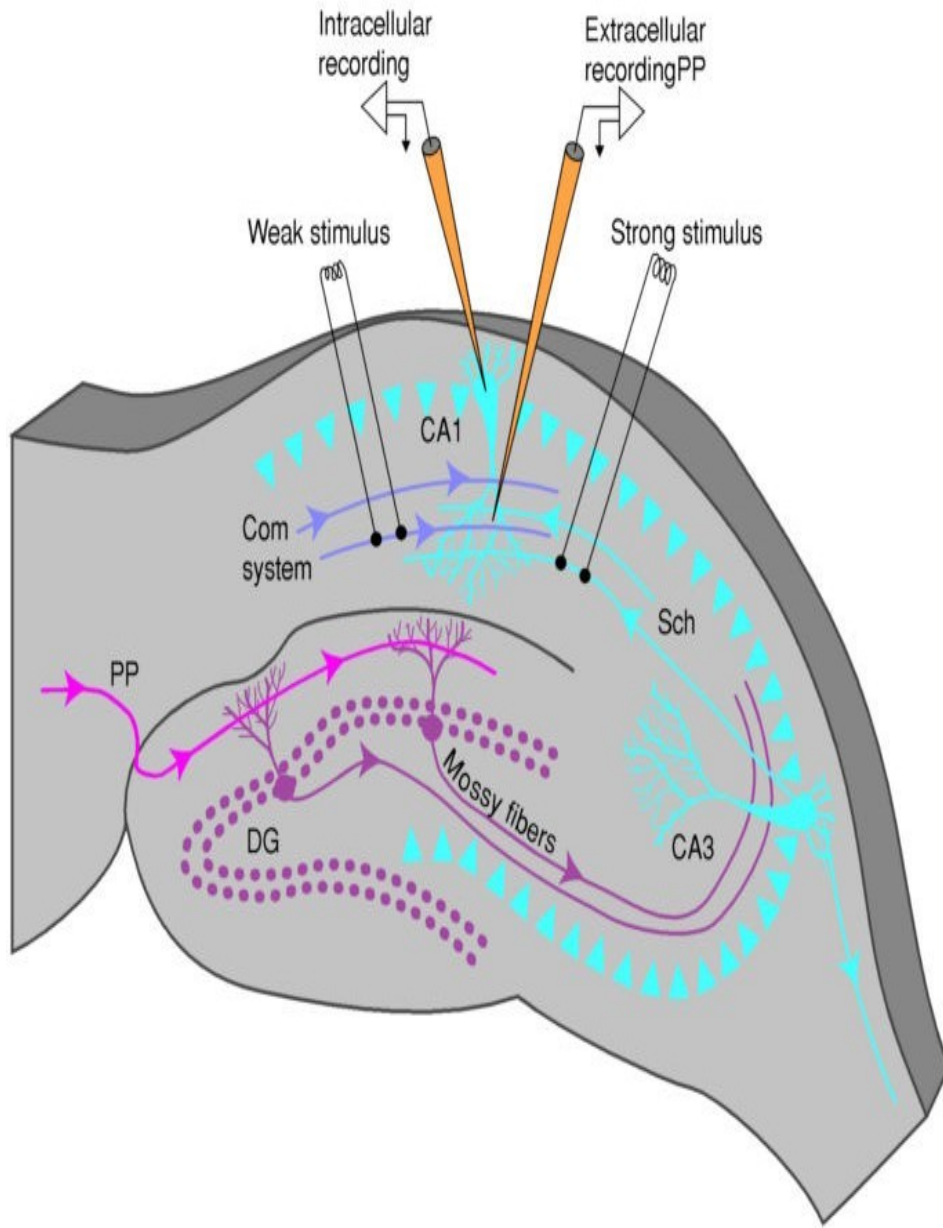


Plasticidad Sináptica a largo plazo

- Long Term Potentiation(LTP)
- Long Term Depression (LTD)

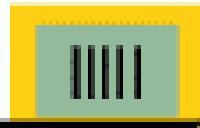


Experimentos clásicos sobre LTP/LTD



(A) Specificity

Pathway 1:
Active

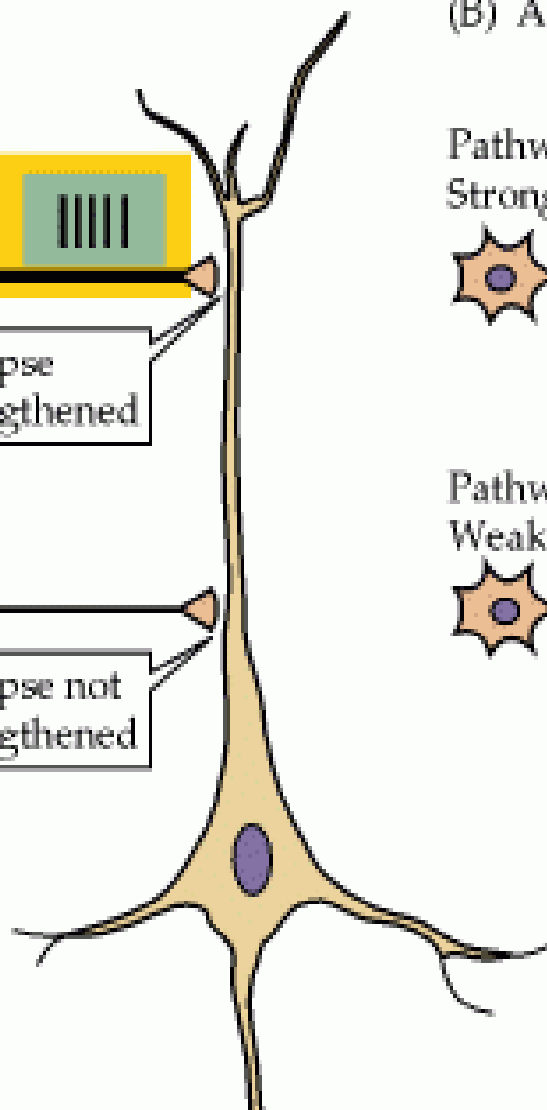


Synapse
strengthened

Pathway 2:
Inactive

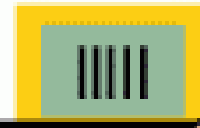


Synapse not
strengthened



(B) Associativity

Pathway 1:
Strong stimulation

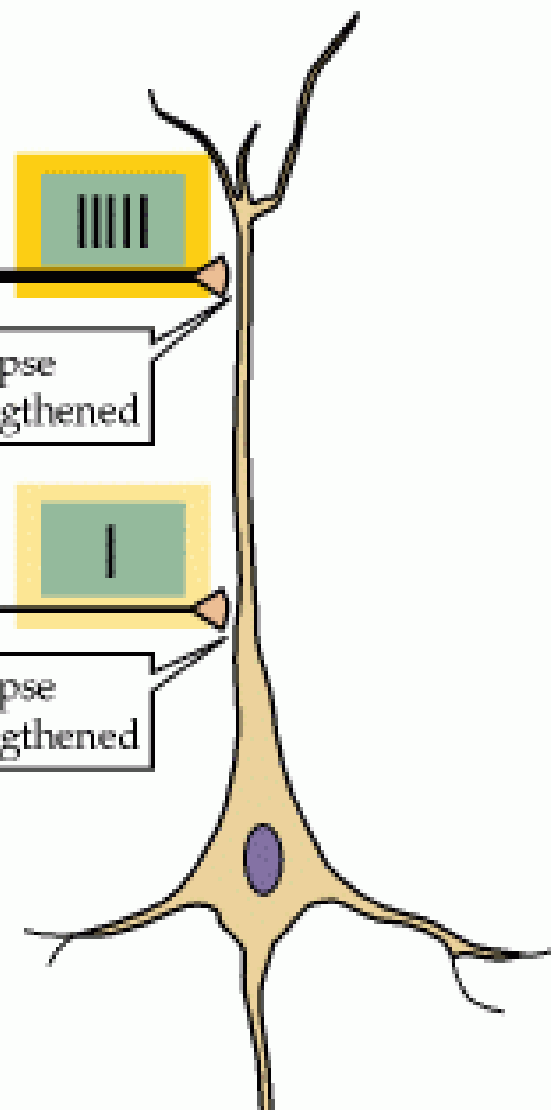


Synapse
strengthened

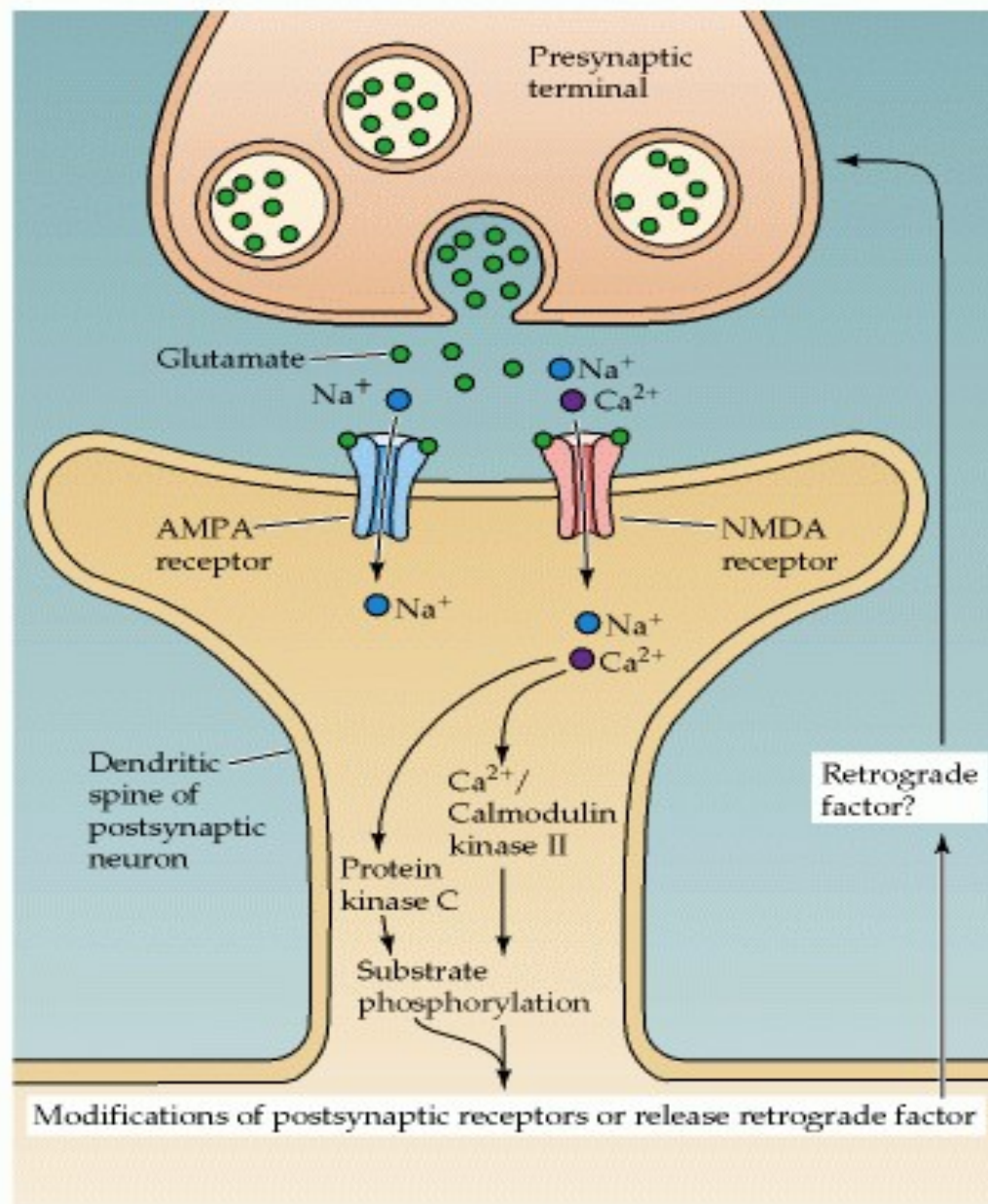
Pathway 2:
Weak stimulation



Synapse
strengthened

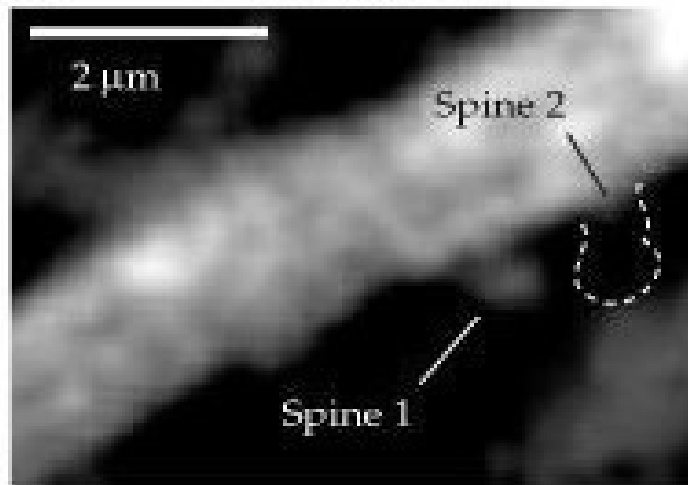


Algunos aspectos moleculares: visión clásica?

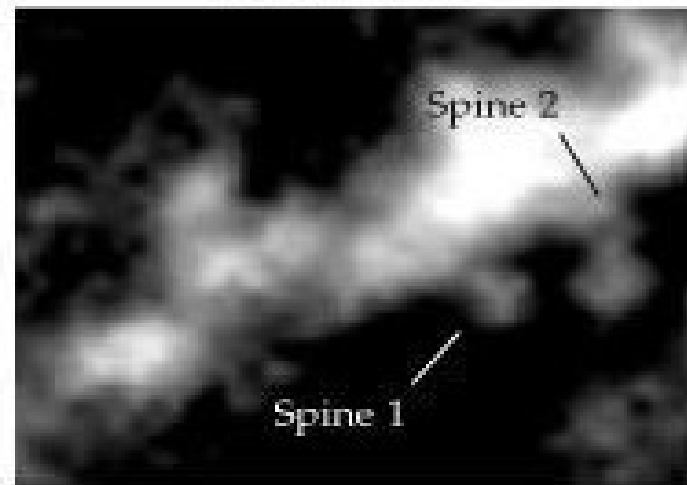


(2)

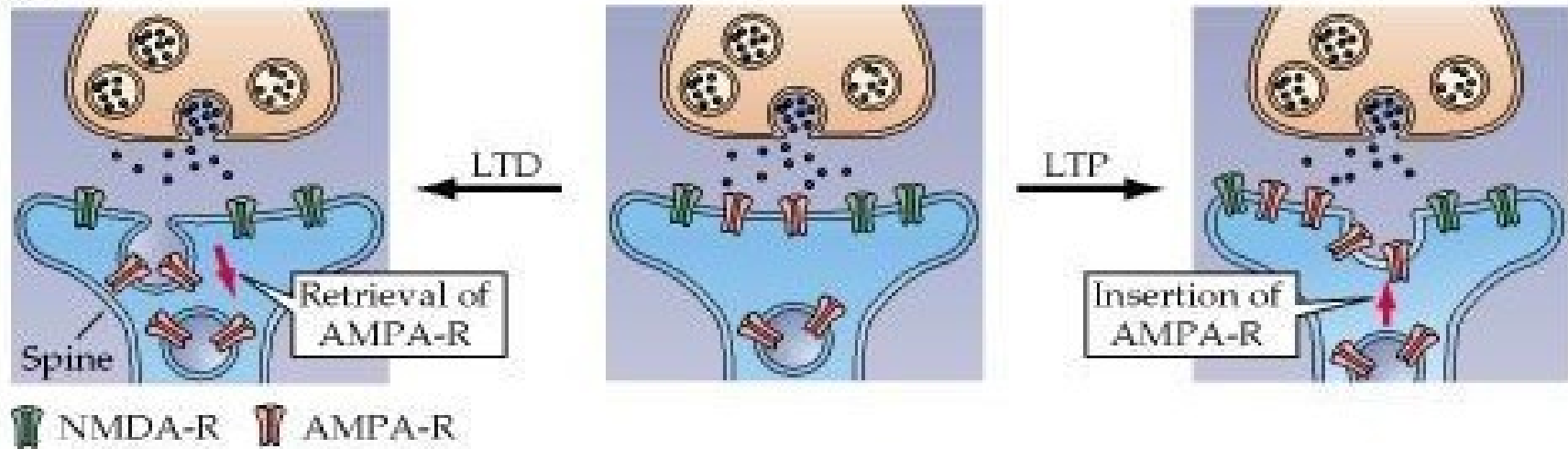
Before stimulus

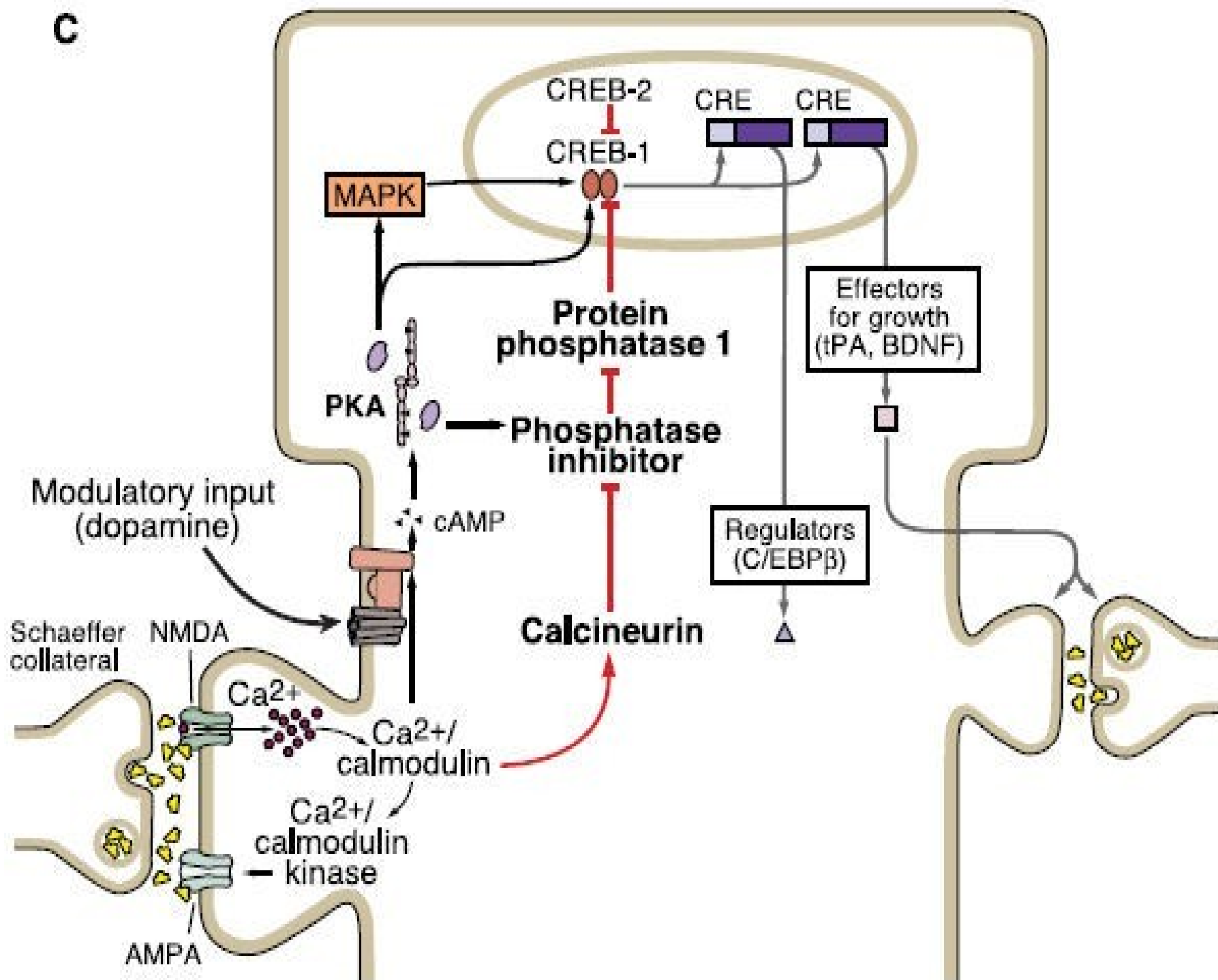


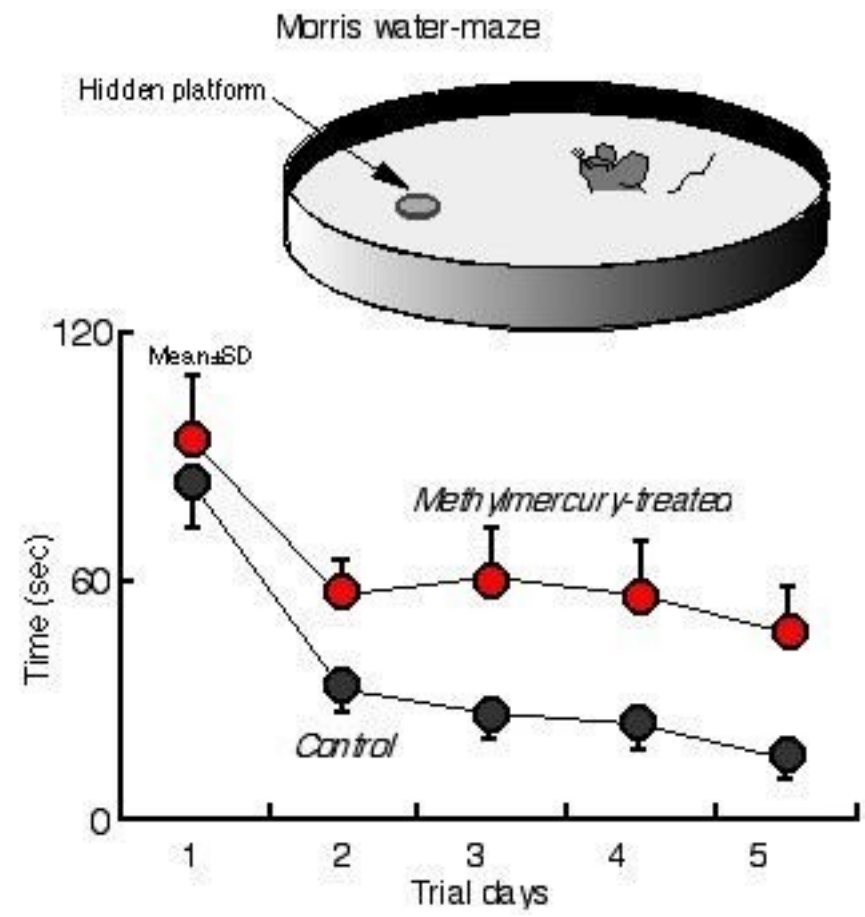
After stimulus



(3)



C



No existe una única forma de LTP/LTD

- En otras conexiones (fibras musgosas) existe LTP presináptica y no depende de receptores NMDA post-sinápticos.

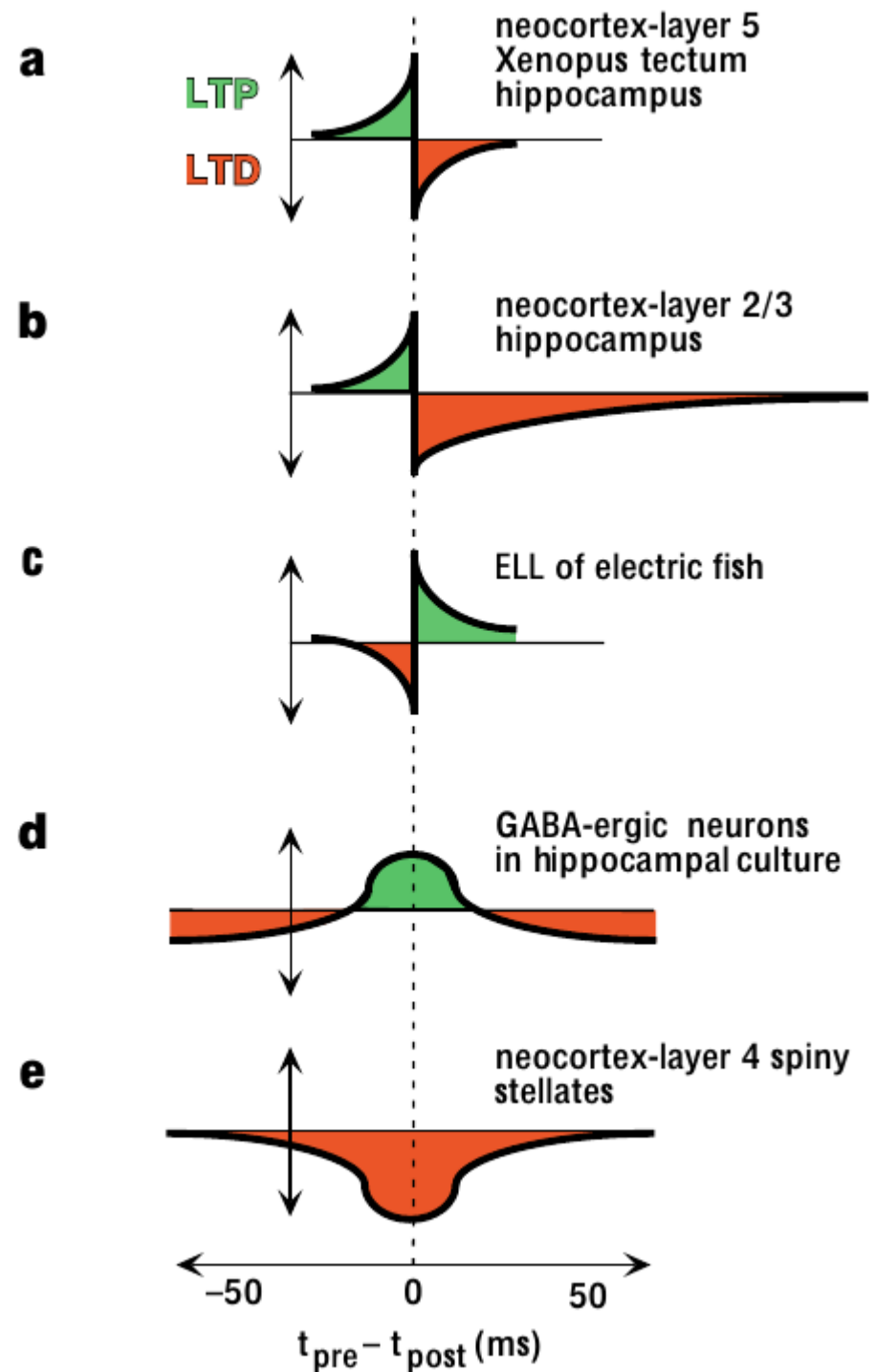
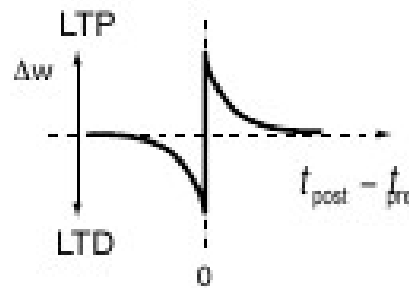
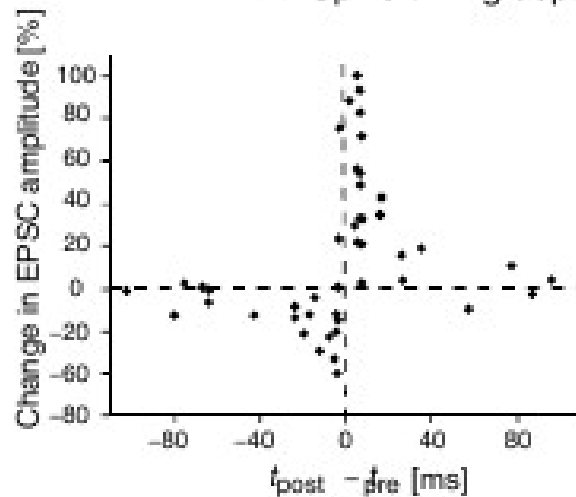
El cerebelo tiene una forma de LTD particular.

- En el cortex hay varias formas de plasticidad, que
- comparten algunas propiedades de LTP/Hipocampo.

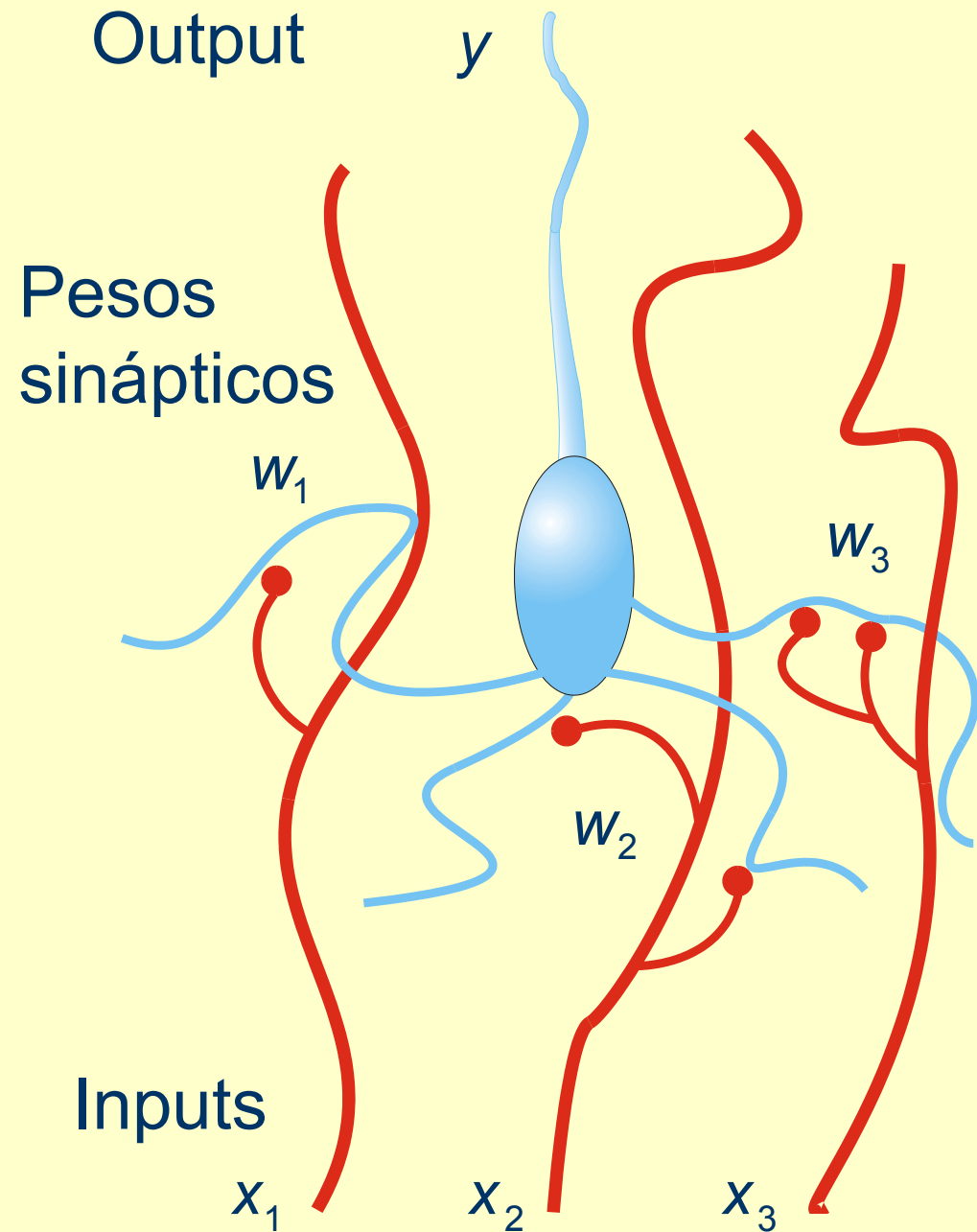
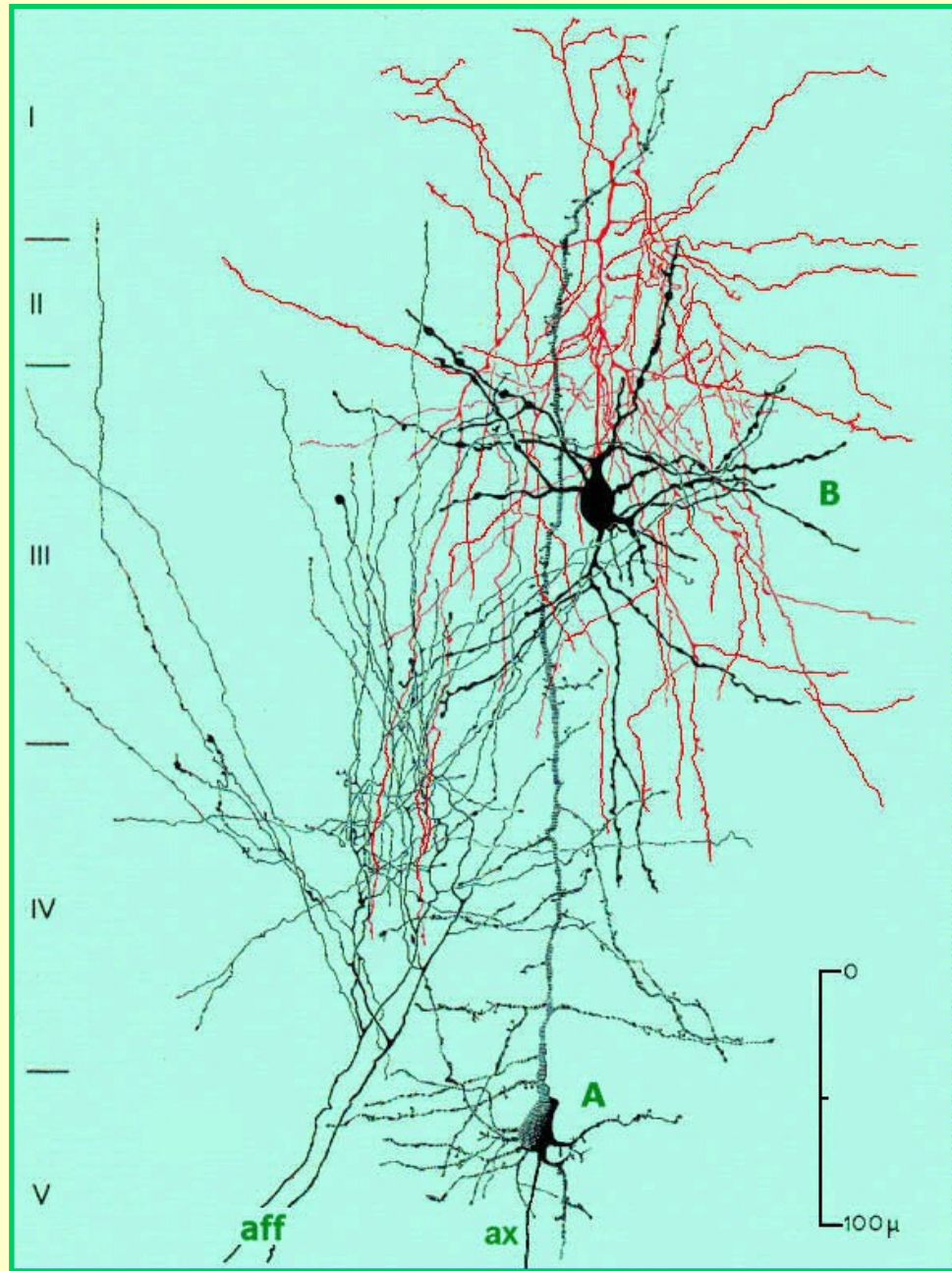
Otros sistemas (endocanabinoides) regulan la plasticidad.

Spike time dependent plasticity

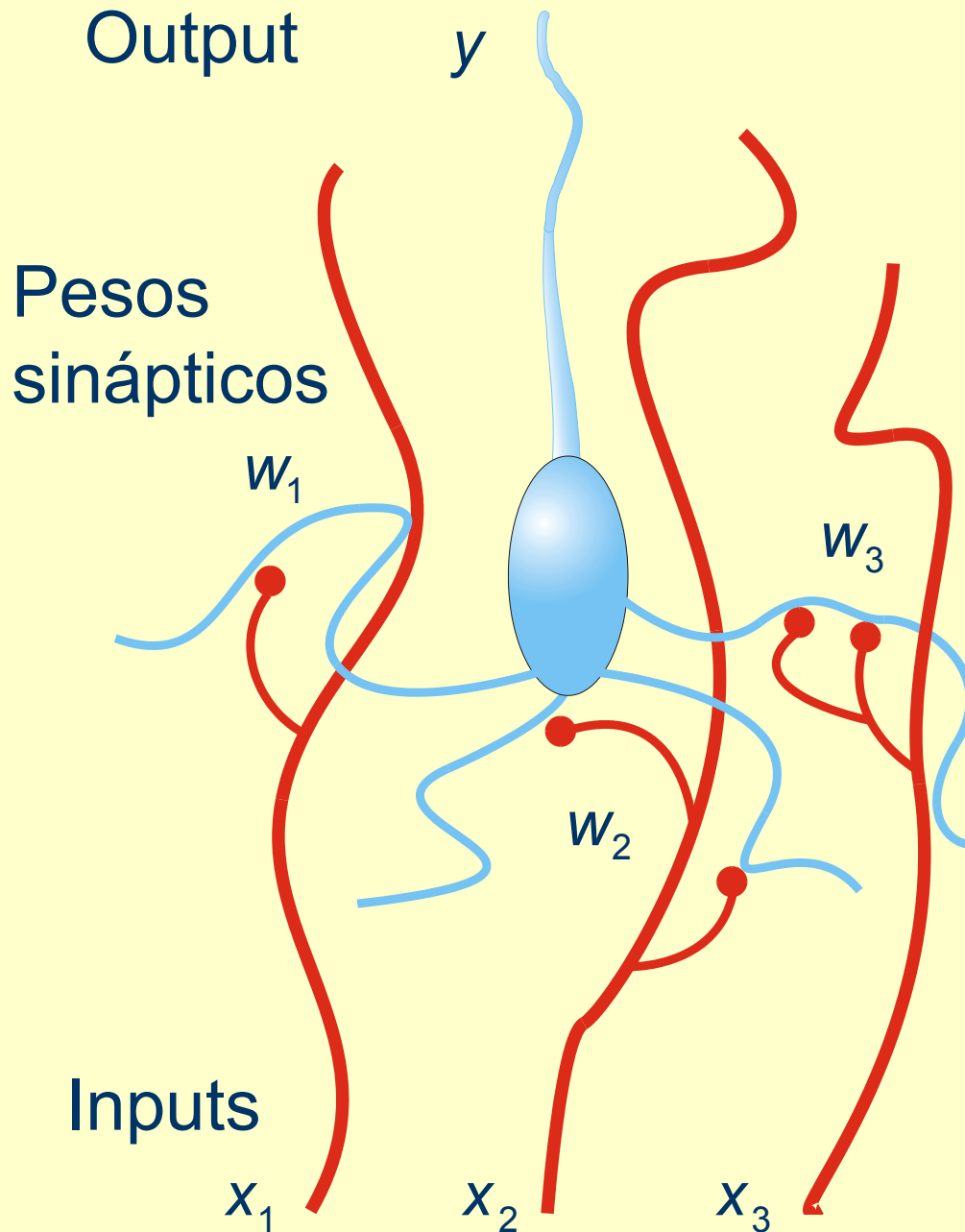
A. Spike timing dependent plasticity



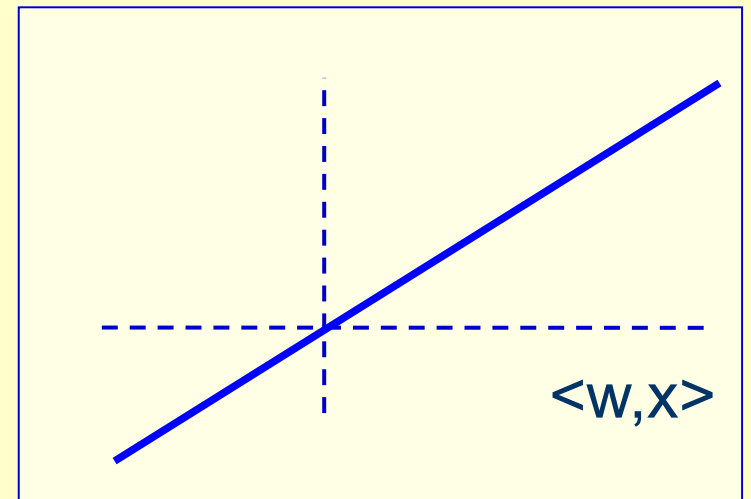
Modelo simple de neurona



Activación neural



$$y = \sum_{j=1}^m w_j x_j = \mathbf{w}^T \mathbf{x} = \mathbf{x}^T \mathbf{w}$$



Aprendizaje Hebbiano

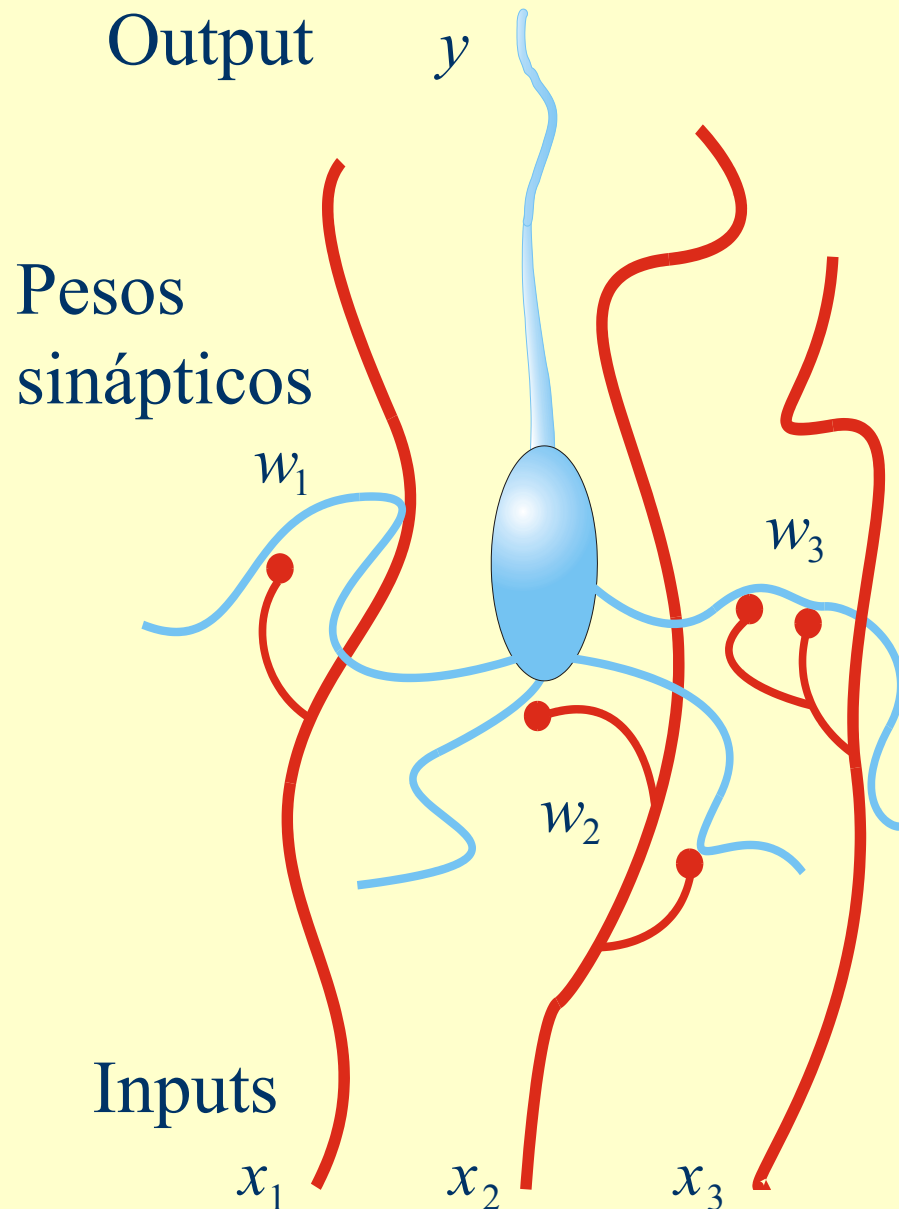
“When an axon in cell A is near enough to excite cell B and repeatedly and persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency in firing B is increased.” - Hebb, 1949

“Those that fire together wire together”

•Matematicamente:

$$\Delta w_j = \eta y x_j$$

Estabilización Sináptica



- Límite de saturación

$$m_{\min} \leq m_i \leq m_{\max}$$

- Normalization

$$\sum_i m_i^2 = \text{constant}$$

- Decay terms

$$\frac{dw_j}{dt} = \eta y x_j - f(y, w_j)$$

- Umbral deslizante

$$\frac{dw_j}{dt} = \varphi(y, \theta_M) x_j$$

$$\theta_M = E[y^2]$$

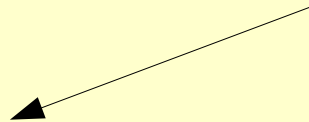
La regla de Oja

Partiendo de

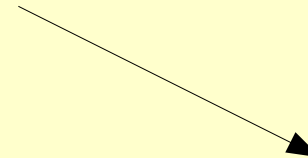
$$w_j(t+1) = \frac{w_j(t) + \eta y x_j}{\sqrt{\sum_k [w_k(t) + y x_k]^2}}$$

Se expande asumiendo η chico

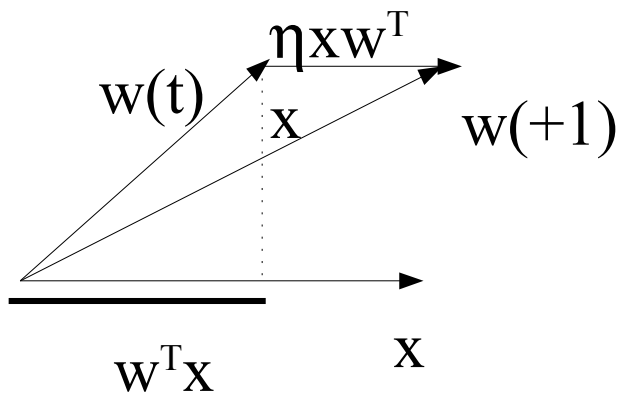
$$w_j(t+1) = w_j(t) + \eta (y x_j - y^2 w_j) + O(\eta^2)$$



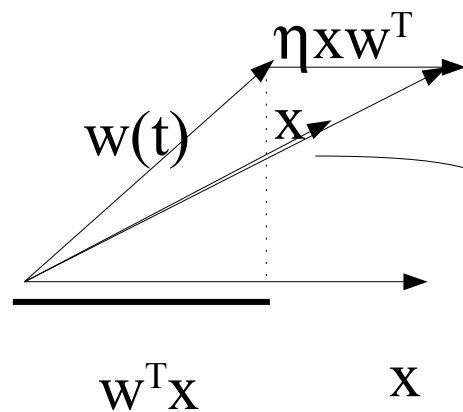
Término Hebbiano



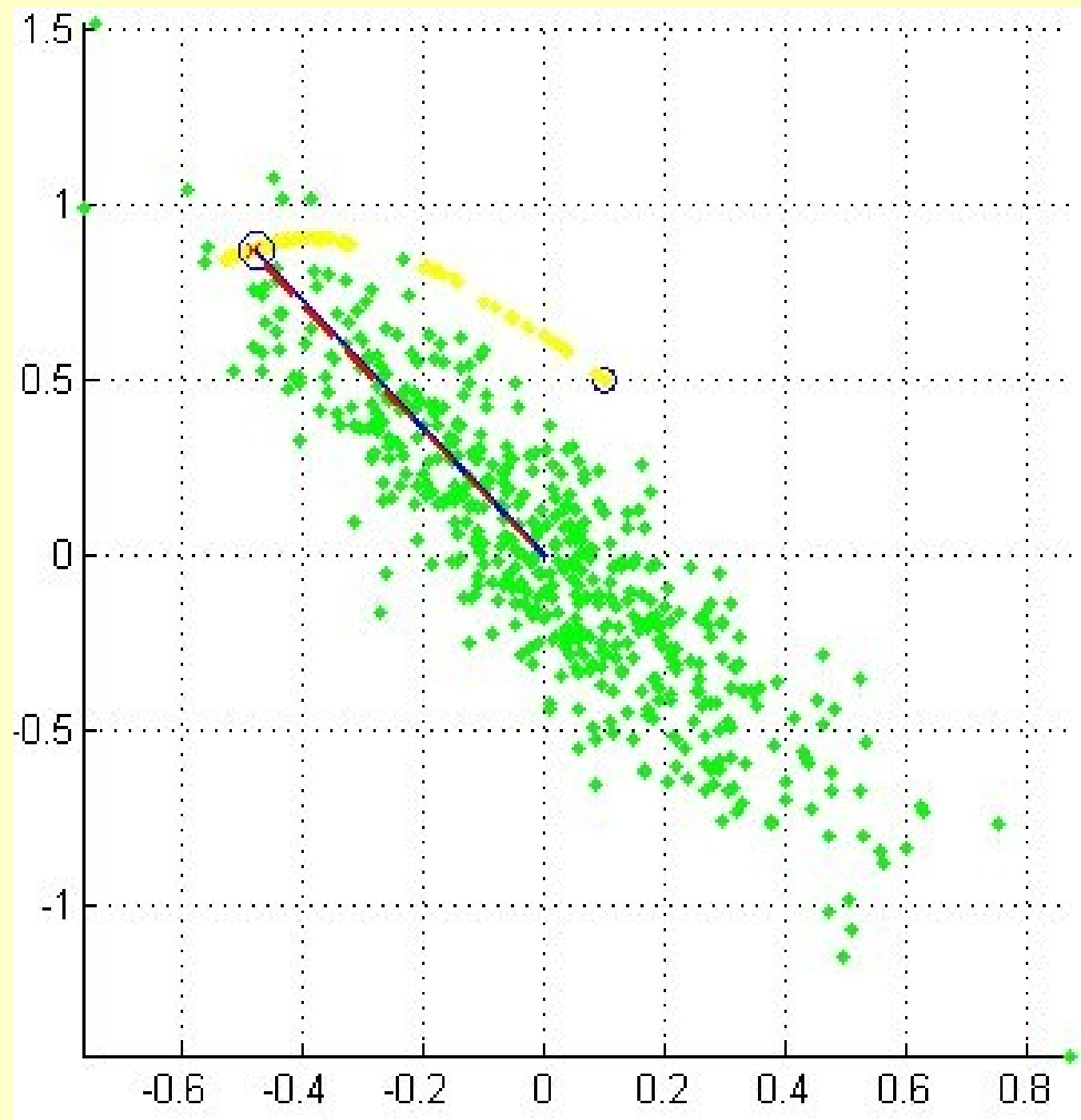
Ajuste competitivo



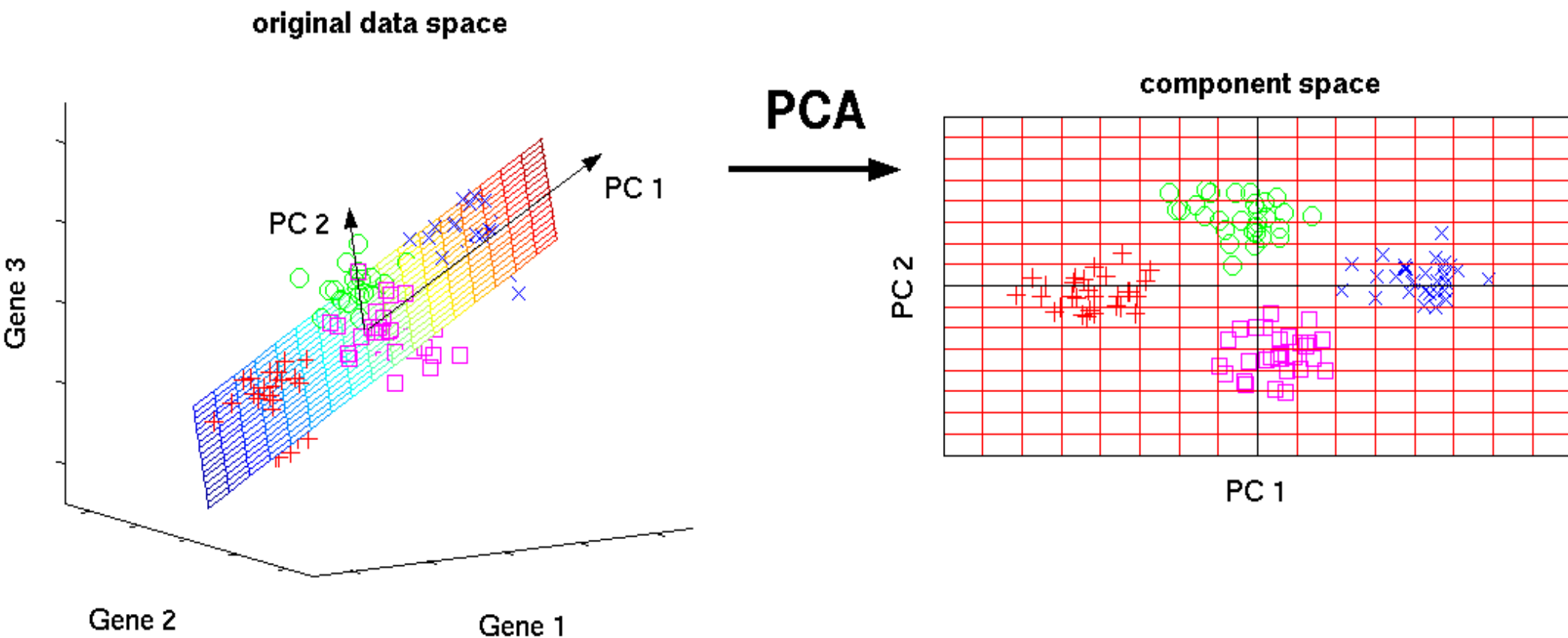
$$w(t+1) = w(t) + \eta y x = w(t) + \eta w^T x x$$



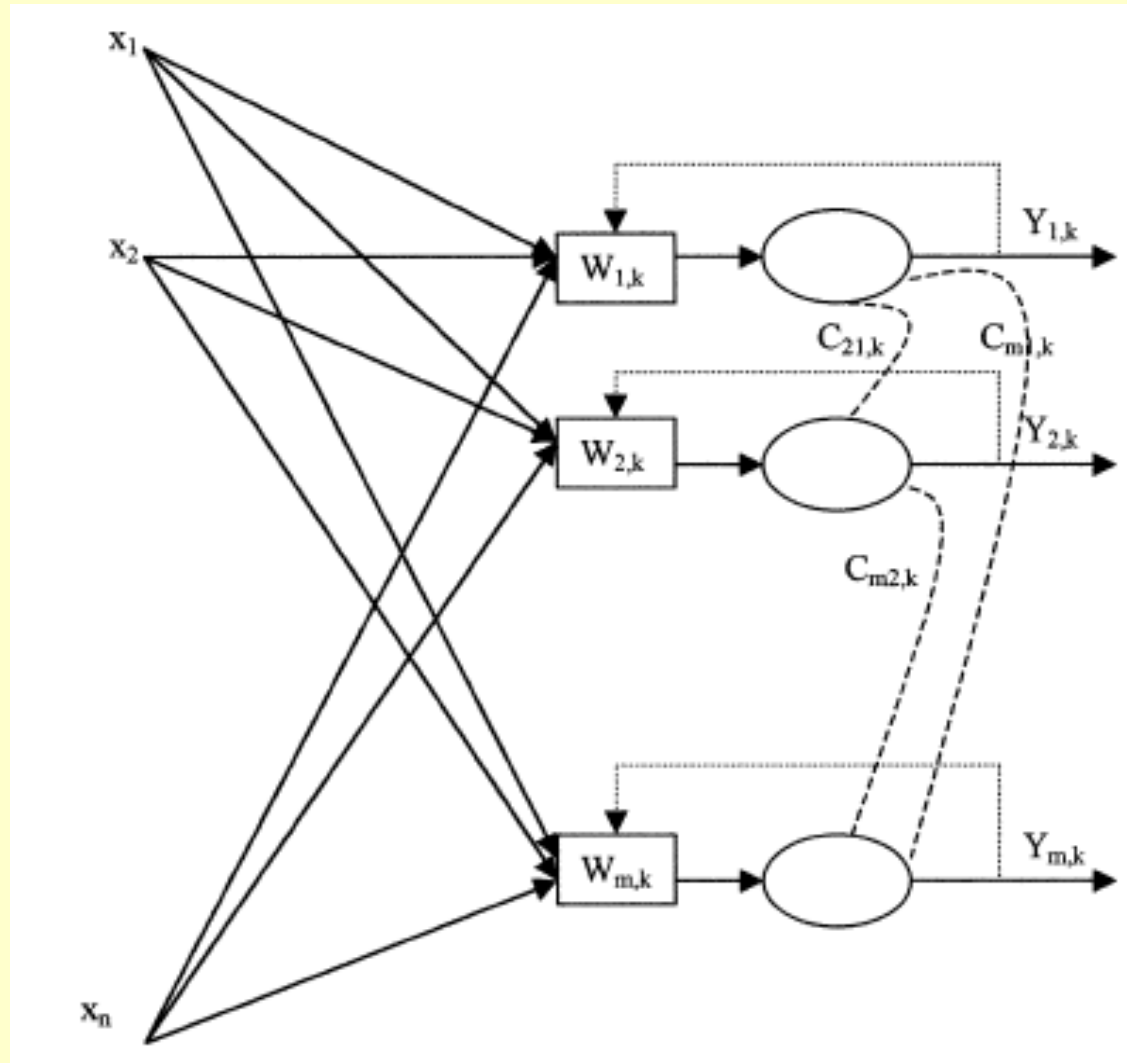
$$w(t+1) = \frac{w(t) + \eta w^T x x}{\sqrt{\sum_k [w_k(t) + \eta y x_k(t)]^2}}$$



Aprendizaje Hebbiano y estabilización: PCA.



APEX: Adaptive Principal Components EXtraction

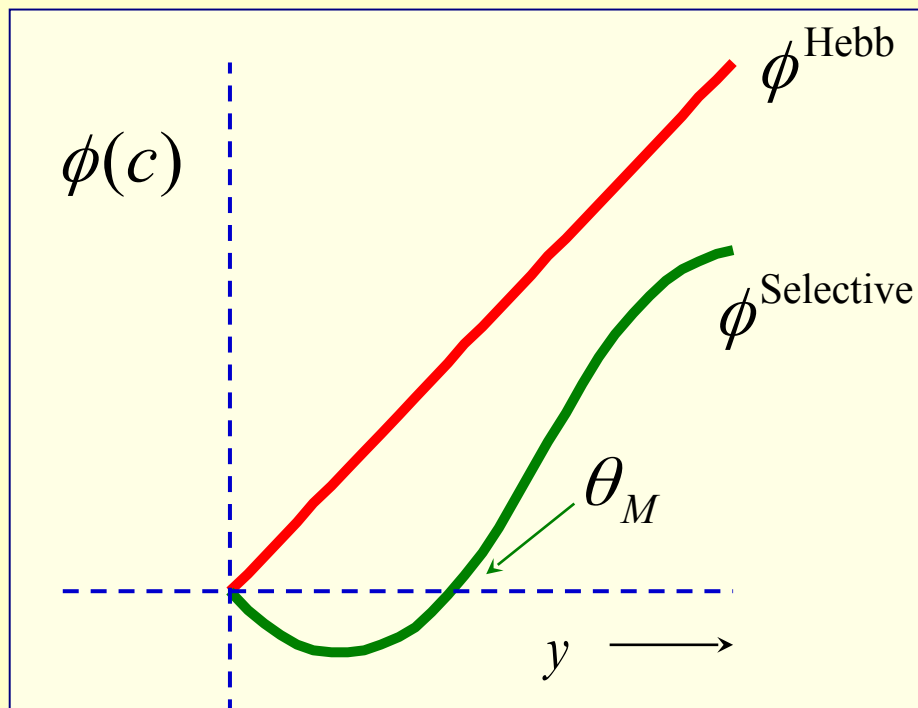


Aprendizaje Hebbiano y anti Hebbiano

- Regla más general

$$\frac{dw_j}{dt} = \phi(c) d_j$$

- Incluye una caída en los pesos en $\phi(y)$



- Si $y > \theta_M$ se incrementa
- Si $y < \theta_M$ se reduce
- Da selectividad...
- ... pero no es estable

Teoría BCM

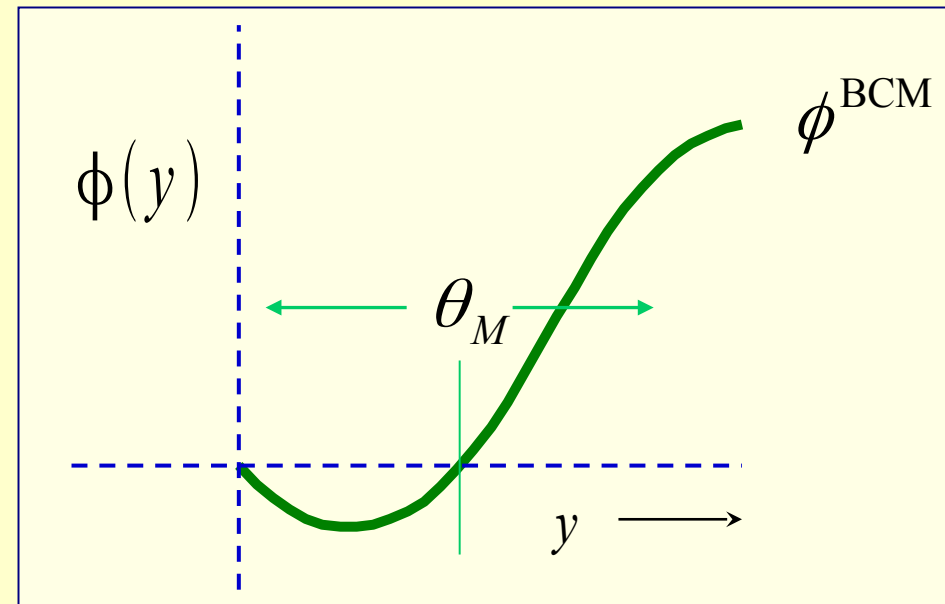
(Bienenstock, Cooper, Munro 1982;
Intrator, Cooper 1992)

- Regla con selectividad y umbral móvil

$$\frac{dw_j}{dt} = \phi(y, \theta_M) x_j$$

$$\theta_M = E[y^2]$$

$$\phi = c(c - \theta_M)$$



- Promedio temporal de la frecuencia al cuadrado

$$\theta_M = E_\tau[c^2]$$

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \theta_M = c^2$$

Teoría BCM

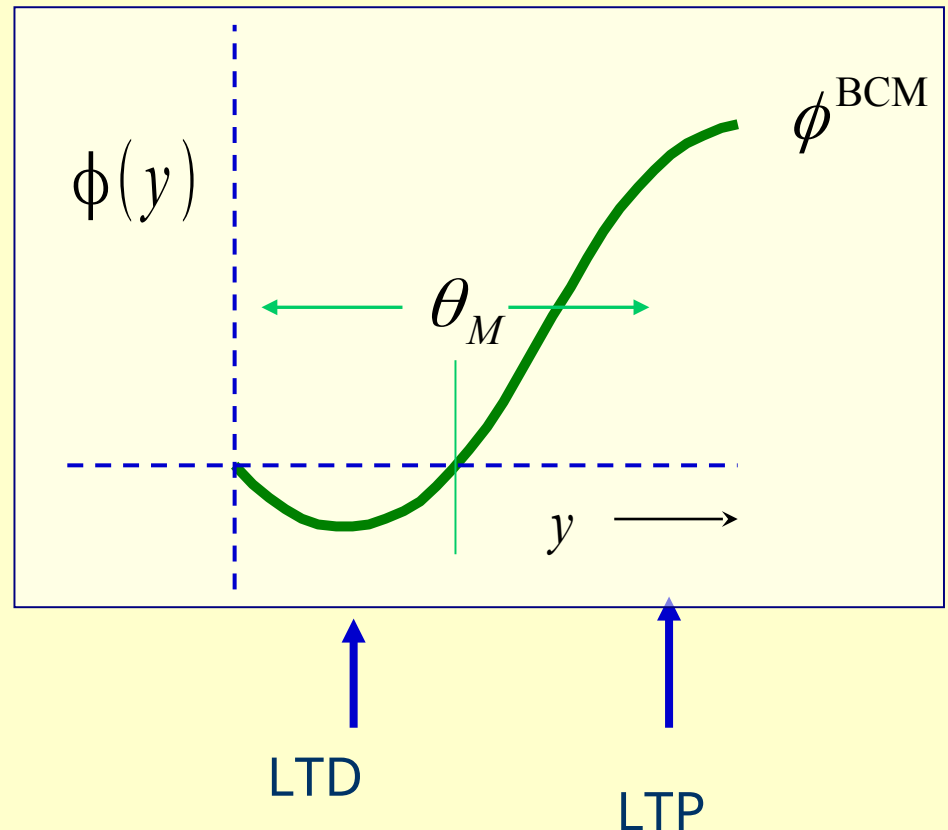
(Bienenstock, Cooper, Munro 1982;
Intrator, Cooper 1992)

$$\frac{dw_j}{dt} = \eta x_j \phi(y, \theta_M)$$

$$\theta_M \propto E[y^2] = \frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^t y^2(t') e^{-(t-t')/\tau} dt'$$

Requiere

- Modificación sináptica bidireccional LTP/LTD
- Umbral móvil.



Los puntos fijos dependen del ambiente; si hay patrones espaciales en el ambiente solo los estados selectivos son estables.