

Modelo de plasticidad sináptica de corto plazo, considerando liberación presináptica y activación postsináptica

Roberto García Medina

Enero 2019

Abstract

La existencia de corrientes postsinápticas dependen principalmente de la activación de receptores postsinápticos, la cual a su vez depende de la presencia de neurotransmisor liberado presinápticamente. Por otro lado, la corriente postsináptica total en respuesta a la activación de sinapsis de un mismo contacto, depende del número de sinapsis dadas en el contacto sináptico, así como de la probabilidad de activación de estas sinapsis. En este documento se propone un modelo mecanicista que considera interacciones presinápticas y postsinápticas que pudieran explicar distintos tipos de plasticidad sináptica de corto plazo.

Contents

1 Plasticidad sináptica de corto plazo	3
1.1 Modelo Simple de Plasticidad Sináptica	3
1.2 Análisis del modelo de STSP considerando una corriente simulada por pulsos delta	4
2 Transmisión sináptica	7
2.1 Proporción entre eventos pre y posinápticos debida a la perdida por difusión	8
3 Desensibilización Postsináptica	9
3.1 Desensibilización por inactivación de canales	9
3.2 Desensibilización por disminución de activación	9
4 Actividad postsináptica debida a la liberación de neurotransmisor	10
5 Análisis Cualitativo del modelo de plasticidad sináptica de corto plazo	13
5.1 Plano $c - r$	13
5.2 Plano $c - q$	15
5.3 Plano $q - r$	19
6 Independencia entre condiciones iniciales y valores de los parámetros del sistema autónomo	19
6.1 Dependencia entre constantes de tiempo de recuperación	21
7 Índice binario de plasticidad sináptica	21
7.1 Diagramas de bifurcación usando el índice binario	21
8 Cortical-Striatal and Thalamus-Striatal synapses	25
9 Discussion	25

1 Plasticidad sináptica de corto plazo

En el estudio de la conexión sináptica entre dos neuronas, existen fenómenos que se pueden observar en experimentos y que han sido definidos por varios autores como propiedades generales de las neuronas. Uno de estos fenómenos observados es el de la plasticidad sináptica de corto plazo. Si definimos la eficacia sináptica como la habilidad de provocar una respuesta postsináptica (e.g. corriente postsináptica, señalización bioquímica), dado que hubo liberación de neurotransmisores por parte de la célula presináptica, entonces la plasticidad sináptica es la capacidad de aumentar o reducir esta eficacia, como resultado de la actividad sináptica previa. Dado que este fenómeno involucra procesos que ocurren en distintas escalas temporales, se suele clasificar a los mecanismos de plasticidad que duran de unos cuantos milisegundos hasta minutos, como plasticidad sináptica de corto plazo; mientras que los procesos que duran más de unos minutos y hasta horas o días se les conoce como plasticidad sináptica de largo plazo.

1.1 Modelo Simple de Plasticidad Sináptica

Una manera simple de modelar la plasticidad sináptica de corto plazo es suponiendo que el potencial posináptico, el cuál puede ser registrado en un experimento, es proporcional a la liberación de neurotransmisor de la neurona presináptica (Barroso-Flores et al., 2015; Buonomano, 2000; Fortune and Rose, 2001; Zucker and Regehr, 2002), ya que es la apertura de canales con ligandos al neurotransmisor la que produce una corriente iónica en la neurona posináptica. Los mecanismos mediante los que se libera transmisor en la terminal axónica de la neurona presináptica son medianamente entendidos y explicados (Katz and Miledi, 1968; Tsodyks and Markram, 1997; ?). En la mayoría de los casos, la manera de modelar estos mecanismos es mediante la representación de la cantidad de neurotransmisor liberado, expresada como el producto del número de vesículas contenedoras de dicho neurotransmisor por una variable de probabilidad de liberación. Otra suposición usual es considerar la concentración intracelular de Ca como un activador del mecanismo de liberación. La concentración intracelular de Ca aumenta con la llegada de cada potencial de acción en la neurona presináptica.

Supongamos que la concentración de Ca intracelular c en la terminal presináptica obedece a una dinámica lineal que decae a un estado estable hasta que se presenta un potencial de acción que desencadena una corriente de calcio, incrementando así el valor de c . Es decir:

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} - k I_{Ca} \quad (1)$$

donde k_c ($\mu\text{M} / \text{pC}$) puede ser pensada como una tasa de impacto del flujo transmembranal neto de calcio en la concentración de este ion al interior de la terminal presináptica. Como regla de oro, el valor de k_c debería ser tal que el cambio en la concentración de calcio en la terminal presináptica después de un potencial de acción, debería estar entre 50 y 100 μM .

Consideremos sinapsis en las que la probabilidad de la activación de la maquinaria de liberación depende directamente de la unión de calcio, la cual decrece linealmente

en la ausencia de calcio. La dinámica de esta activación r puede ser modelada por:

$$\partial_t r = \alpha c^n (1 - r) - \beta r \quad (2)$$

con α en $\text{ms}^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-n}$ y β en ms^{-1} . La ecuación (2) puede ser re escrita como

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r(c)} \quad (3)$$

con

$$\tau_r(c) = \frac{1}{\alpha c^n + \beta} = \frac{1}{\alpha} \left(\frac{1}{c^n + \frac{\beta}{\alpha}} \right) \quad (4)$$

$$r_\infty(c) = \frac{c^n}{c^n + \frac{\beta}{\alpha}} \quad (5)$$

La razón β/α es la concentración de calcio en la cual el estado estable r_∞ alcanza su valor medio, $c_m^n = \beta/\alpha$. La cantidad de neurotransmisor liberado depende de r y la proporción normalizada de vesículas listas para ser liberadas q obedece la siguiente dinámica:

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - r q \quad (6)$$

Si la tasa de recuperación de la variable r es lo suficientemente rápida, entonces podemos decir que $r \approx r_\infty(c)$, y el sistema puede ser reducido a un subsistema bidimensional:

$$\begin{aligned} \partial_t c &= \frac{c_\infty - c}{\tau_c} - k I_{Ca} \\ \partial_t q &= \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - r_\infty(c) q \end{aligned} \quad (7)$$

(8)

donde c, r, q representan la concentración de calcio intracelular, la activación de la maquinaria de liberación de neurotransmisor y la proporción de vesículas listas para ser liberadas, respectivamente.

1.2 Análisis del modelo de STSP considerando una corriente simulada por pulsos delta

La forma más sencilla de analizar las ecuaciones es suponer que la corriente de calcio intracelular, la cuál es provocada por los potenciales de acción presinápticos, tiene

Parameter	Value	Units	Description
c_∞	0.050	μM	Steady state concentration for intracellular calcium (?)
q_∞	1.0	μM	Steady state for the readily releasable pool
β/α	~ 0.001	ms	jo(Destexhe et al., 1994)
$c_m = (\beta/\alpha)^{1/n}$	50	μM	Half activating calcium concentration
k	0.1		Impact of the voltage-dependent calcium current on the intracellular calcium so that peaks are about 50 μM (?)
τ_c	30.0	ms	recovery time constant of intracellular calcium concentration
τ_q	20.0	ms	Recovery time constant for the readily releasable pool
n	4		()

una forma de pulsos delta, es decir que simplificamos la ecuación para c por una de la forma:

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} - k \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i) \quad (9)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hr_\infty(c)q \quad (10)$$

$$r_\infty(c) = \frac{c^n}{c^n + c_m^n} \quad (11)$$

Y supongamos que $c_\infty = 0$, $c_0 = c(t_0) = k$ entonces, para cada tiempo en el que se presenta un pulso: t_0, t_1, \dots, t_n podemos estimar el valor de c de la siguiente forma

$$\begin{aligned}
c_0 &= c(t_0) = k \\
c(t) &= c_0 e^{-(t-t_0)/\tau_c} = k e^{-(t-t_0)/\tau_c}, \quad t_0 \leq t < t_1 \\
c_1 &= c(t_1) = k \left(1 + e^{-(t_1-t_0)/\tau_c} \right) \\
c(t) &= c_1 e^{-(t-t_1)/\tau_c}, \quad t_1 \leq t < t_2 \\
c_2 &= k + c_1 e^{-(t_2-t_1)/\tau_c} \\
&= k + k \left(1 + e^{-(t_1-t_0)/\tau_c} \right) e^{-(t_2-t_1)/\tau_c} \\
&= k + k \left(e^{-(t_2-t_1)/\tau_c} + e^{-(t_2-t_0)/\tau_c} \right) \\
&= k \left(1 + e^{-(t_2-t_1)/\tau_c} + e^{-(t_2-t_0)/\tau_c} \right)
\end{aligned}$$

Por lo que en el momento en el que arriva el n -ésimo pulso tenemos:

$$c_n = k \left(\sum_{i=0}^n e^{-(t_n-t_i)/\tau_c} \right) \quad (12)$$

$$c(t) = c_n e^{-(t-t_n)/\tau_c}, \quad t_n \leq t < t_{n+1} \quad (13)$$

Si los pulsos son periódicos, es decir, hay una frecuencia fija $\delta = t_{i+1} - t_i$, entonces $t_n - t_0 = n\delta$, y la ecuación (12) se transforma en

$$c_n = k \left(\sum_{i=0}^n e^{-i\delta/\tau_c} \right) \quad (14)$$

La cantidad $a = e^{-\delta/\tau_c}$ representa un factor de decaimiento de calcio entre cada pulso. Entonces el valor máximo de concentración de Ca después del n ésimo pulso es:

$$c_n = k \left(\sum_{i=0}^n a^i \right) = k \left(\frac{1 - a^{n+1}}{1 - a} \right) \quad (15)$$

En particular, si $\delta = 50$ ms y $\tau_c = 10$ ms, entonces $a = e^{-5}$, lo cual significa que casi no hay acumulación de calcio intracelular a una frecuencia de 20 Hz

Las ecuaciones (40)-(43) conforman una clase de sistema no autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias, con sólo un número finito de momentos en los que hay dependencia temporal (en cada pulso). Sin embargo, entre cada pulso el modelo tiene una forma tradicional de sistema autónomo continuo que es topológicamente equivalente a cada uno de los sistemas definidos en estos intervalos inter pulsos. Cada uno de estos sistemas tiene la forma:

2 Transmisión sináptica

Existen diversos mecanismos que pueden explicar la plasticidad sináptica de corto plazo, algunos de ellos se resumen en la figura 1

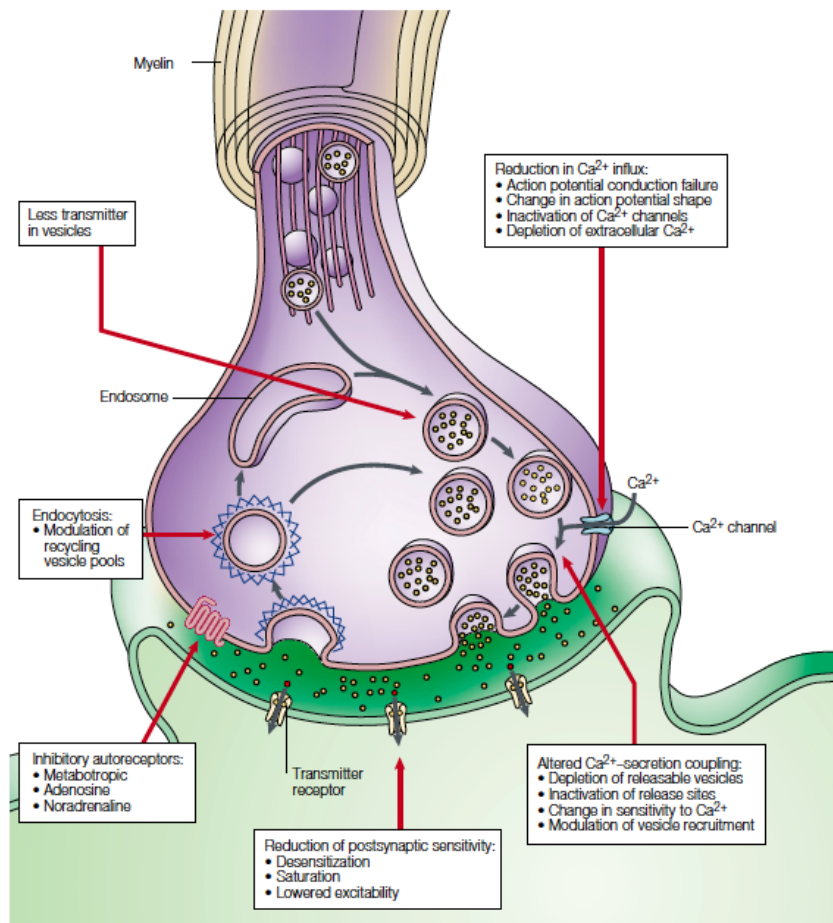


Figure 4 | **Mechanisms for short-term synaptic depression and their sites of action.** Different mechanisms of synaptic depression, acting at distinct points in the synaptic vesicle cycle, have been proposed, and can be directly studied in synapses with large presynaptic terminals.

Figure 1: Algunas fuentes de plasticidad sináptica de corto plazo

2.1 Proporción entre eventos pre y posinápticos debida a la pérdida por difusión

Bajo algunas hipótesis podemos suponer que la corriente postsináptica es proporcional a una variable de activación promedio de las distintas sinápsis de un mismo contacto sináptico

$$I_s = \sum_{i=1}^N A_i p_i(t, r q) \Phi_i(v) = N P(t, q, r) \psi(v) \quad (16)$$

3 Desensibilización Postsináptica

3.1 Desensibilización por inactivación de canales

Bajo la suposición de que los canales posinápticos tienen mecanismos de activación e inactivación, proponemos la siguiente expresión para la corriente postsináptica

$$J_s = Np(v_{pre})d(v_{pos})\psi(v_{pos}) \quad (17)$$

donde

$$\partial_t p = \alpha(v_{pre})(1 - p) - \beta p \quad (18)$$

Mientras que $d(v_{pos})$ y $\psi(v_{pos})$ son variables de activación y el flujo transmembranal dependiente de voltaje, respectivamente.

3.2 Desensibilización por disminución de activación

Otra posible fuente de desensibilización es a causa de la falta de activación de algunos canales, para modelar esto supondremos que $\alpha(v_{pre})$ es una función decreciente que depende del tiempo, o de alguna otra variable asociada a mecanismos presinápticos. Entonces la ecuación para la corriente sináptica cambia a:

$$J_s = Np(v_{pre})\psi(v_{pos}) \quad (19)$$

donde

$$\partial_t p = \alpha(v_{pre})(1 - p) - \beta p \quad (20)$$

que puede ser re escrita como

$$\partial_t p = \frac{p_\infty - p}{\tau_p} \quad (21)$$

donde

$$p_\infty = \frac{\alpha(v_{pre})}{\alpha(v_{pre}) + \beta} \quad (22)$$

y

$$\tau_p = \frac{1}{\alpha(v_{pre}) + \beta} \quad (23)$$

La función $\alpha(v_{pre})$ también puede tener su propia dinámica y la desensibilización puede ser entendida como la búsqueda de un estado estable α_∞ el cual es opuesto al estado estable de la variable de activación p_∞ . Esto es:

$$\partial_t \alpha = \frac{\alpha_\infty - \alpha}{\tau_\alpha} \quad (24)$$

donde $\alpha_\infty = 1 - p_\infty$.

4 Actividad postsináptica debida a la liberación de neurotransmisor

Sean $p(t)$ la variable de activación de las corrientes postsinápticas en una sinápsis de un contacto sináptico, esta activación depende de la cantidad total de neurotransmisor liberado. Esta activación sigue una dinámica lineal dada por:

$$\partial_t p = qr\alpha(1 - p) - \beta p \quad (25)$$

que se puede re escribir como

$$\partial_t p = \frac{p_\infty - p}{\tau_p} \quad (26)$$

donde

$$p_\infty = \frac{qr\alpha}{qr\alpha + \beta} \quad (27)$$

y

$$\tau_p = \frac{1}{qr\alpha + \beta} \quad (28)$$

Por lo tanto el sistema (1)-(6) se extiende al siguiente sistema de cuatro dimensiones:

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} + k \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i) \quad (29)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hrq \quad (30)$$

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r} \quad (31)$$

$$\partial_t p = \frac{p_\infty - p}{\tau_p} \quad (32)$$

Usando el valor asintótico c_n podemos establecer una relación explícita entre τ_c y τ_r

$$\tau_r = \frac{1}{\alpha_r(c_n)^m + \beta_r} \quad (33)$$

con

$$c_n = k_c \left(\frac{1 - e^{-\frac{\delta(n+1)}{\tau_c}}}{1 - e^{-\frac{\delta}{\tau_c}}} \right) \quad (34)$$

Por lo que

$$\tau_r = \left[\alpha k_c \left(\frac{1 - e^{-\frac{\delta(n+1)}{\tau_c}}}{1 - e^{-\frac{\delta}{\tau_c}}} \right)^m - \beta \right]^{-1} \quad (35)$$

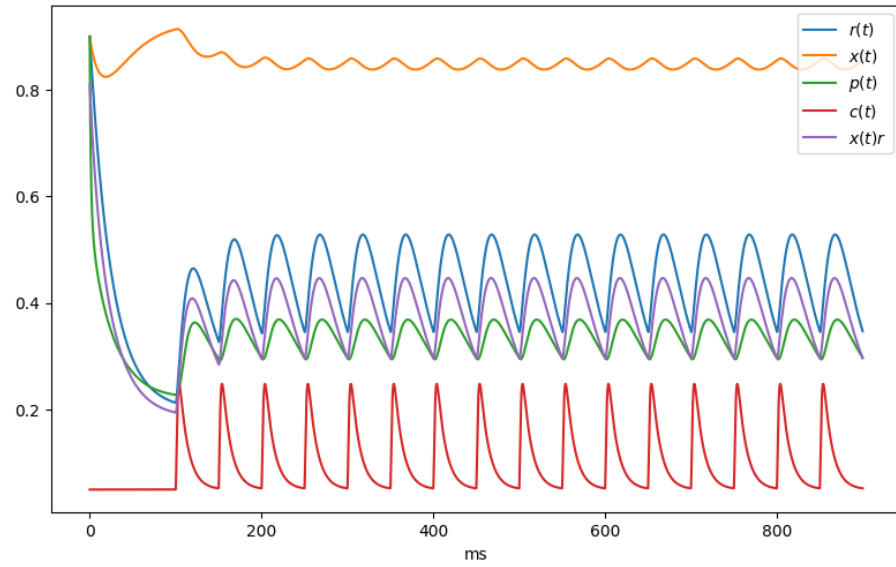


Figure 2: respuesta bifásica posináptica a pesar de haber facilitación en la liberación de neurotransmisor xr

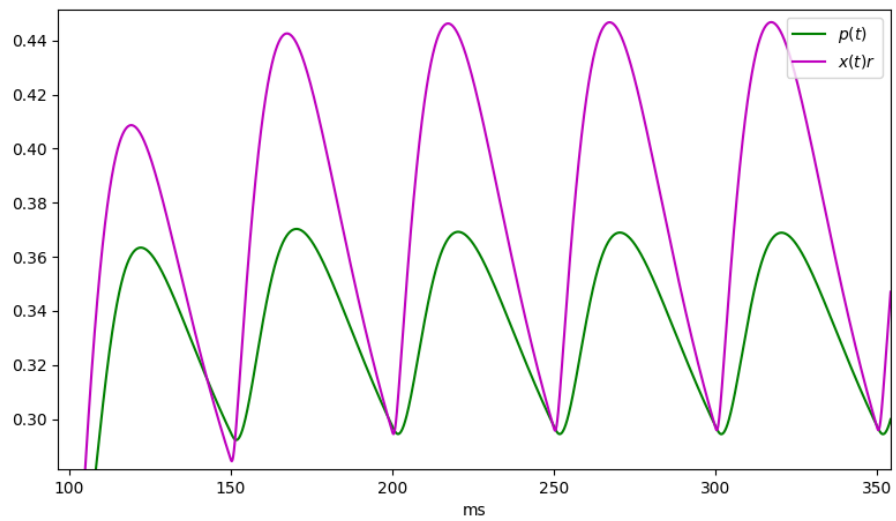


Figure 3: zoom de la figura anterior

Entonces τ_r depende de τ_c de manera decreciente.

Ahora, si queremos encontrar una relación de dependencia entre la tasa de recuperación de r y de q , definimos $L = qr$, que representa la cantidad total de neurotransmisor liberado en cada pulso. Entonces

$$\partial_t L = q\partial_t r + r\partial_t q = q \frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r} + r \left(\frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hrq \right) \quad (36)$$

El estado de equilibrio de esta variable de neurotransmisor liberado:

$$0 = q\partial_t r + r\partial_t q = q \left(\frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r} \right) + r \left(\frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hrq \right) \quad (37)$$

lo cual implica que:

$$-\frac{rq_\infty}{\tau_q} = q \left(\frac{r_\infty - r}{\tau_r} - r \left(\frac{1}{\tau_q} + hr \right) \right) \quad (38)$$

Por lo tanto

$$q = \frac{-\frac{rq_\infty}{\tau_q}}{\left(\frac{r_\infty - r}{\tau_r} - r \left(\frac{1}{\tau_q} + hr \right) \right)} \quad (39)$$

5 Análisis Cualitativo del modelo de plasticidad sináptica de corto plazo

El modelo completo de plasticidad sináptica de corto plazo, pre y post sináptica es el siguiente:

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} + k \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i) \quad (40)$$

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r} \quad (41)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hrq \quad (42)$$

$$\partial_t u = \frac{u_\infty - u}{\tau_u} \quad (43)$$

Donde c , r y q son variables presinápticas que describen la concentración de calcio intracelular, la activación de liberación de neurotransmisor y la proporción de vesículas listas para ser liberadas, respectivamente. Mientras que u representa la activación post sináptica. Los valores de los parámetros se pueden encontrar en la tabla 1. En este apartado estudiaremos, de forma cualitativa, el subsistema (40)-(42) que corresponde a las variables de los mecanismos presinápticos involucrados en la plasticidad de corto plazo.

5.1 Plano $c - r$

Consideremos el siguiente subsistema autónomo del sistema (40)-(43):

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} \quad (44)$$

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r} \quad (45)$$

cuyas ceroclinas son:

$$c = c_\infty \quad (46)$$

$$r = \frac{c^n}{c^n + \frac{\beta}{\alpha}} \quad (47)$$

Por lo que el único punto de equilibrio sería $(c_\infty, \frac{c_\infty^n}{c_\infty^n + \frac{\beta}{\alpha}})$

Por otro lado, la matriz Jacobiana del sistema está dada por :

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_c} & 0 \\ -\frac{\partial_t r_\infty}{\tau_r} & -\frac{1}{\tau_r} \end{pmatrix} \quad (48)$$

Parameter	Value	Description
c_{∞}	0.050	μM Estado estable para la concentración intra celular de calcio (?)
q_{∞}	1.0	μM Estado estable de la variable de proporción de vesículas listas para liberarse
β/α	~ 0.001	ms (Destexhe et al., 1994)
$c_m = (\beta/\alpha)^{1/n}$	50	μM Activación media de la concentración de calcio
k	0.1	Impacto de la corriente de calcio voltaje dependiente en la concentración de calcio intra celular (?)
τ_c	30.0	ms constante de tiempo de recuperación de la concentracion de calcio intra celular
τ_q	20.0	ms constante de tiempo de recuperación de. vesículas listas para liberarse
n	2	
h	1/50	tamaño de paso para las simulaciones numéricas
$r_{\infty}(c)$	$\frac{c^n}{c^n + \frac{\beta}{\alpha}}$	valor estable de la variable r
τ_r	$\frac{1}{c^n + \frac{\beta}{\alpha}}$	constante de tiempo de recuperación de r
u_{∞}	$\frac{rq}{rq + \frac{\beta}{\alpha}}$	estado estable de la variable u
τ_r	$\frac{1}{rq + \frac{\beta}{\alpha}}$	constante de tiempo de recuperación de u

Table 1: Valores de los parámetros del sistema

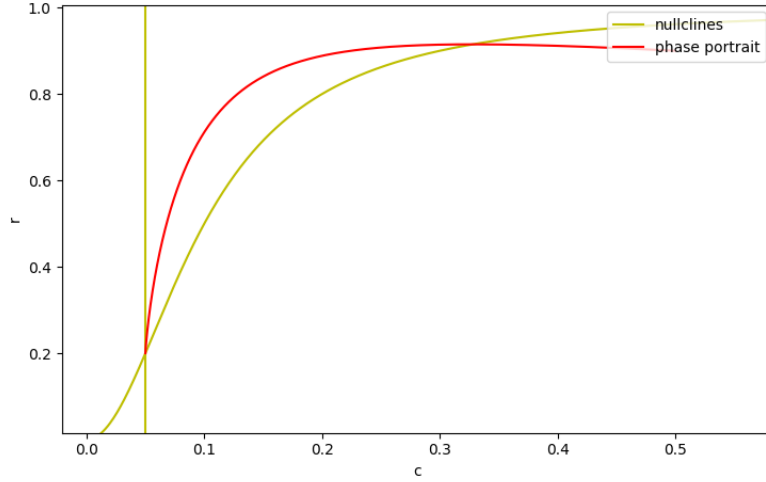


Figure 4: Representación de una solución en el plano fase c - r , la solución (en rojo) se aproxima asintóticamente al único punto de equilibrio, determinado por la intersección entre las dos ceroclinas (amarillo)

cuyos valores propios están dados por el siguiente polinomio característico

$$\lambda^2 + \left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right)\lambda + \frac{1}{\tau_c} \frac{1}{\tau_r} \quad (49)$$

teniendo como raíces

$$\lambda_1 = -\frac{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right) + \sqrt{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right)^2 - 4\left(\frac{1}{\tau_c} \frac{1}{\tau_r}\right)}}{2} \quad (50)$$

$$\lambda_2 = -\frac{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right) - \sqrt{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right)^2 - 4\left(\frac{1}{\tau_c} \frac{1}{\tau_r}\right)}}{2} \quad (51)$$

y como discriminante $\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right)^2 - 4\left(\frac{1}{\tau_c} \frac{1}{\tau_r}\right)$ el cual es positivo si $\tau_c \neq \tau_r$ e igual a cero cuando $\tau_c = \tau_r$

5.2 Plano c - q

Si suponemos que $r(t) = r_\infty(c)$, es decir que la variable r alcanza su valor estable casi instantáneamente, entonces el subsistema (40)-(42) se reduce al siguiente sistema bidimensional:

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} \quad (52)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hqr_\infty \quad (53)$$

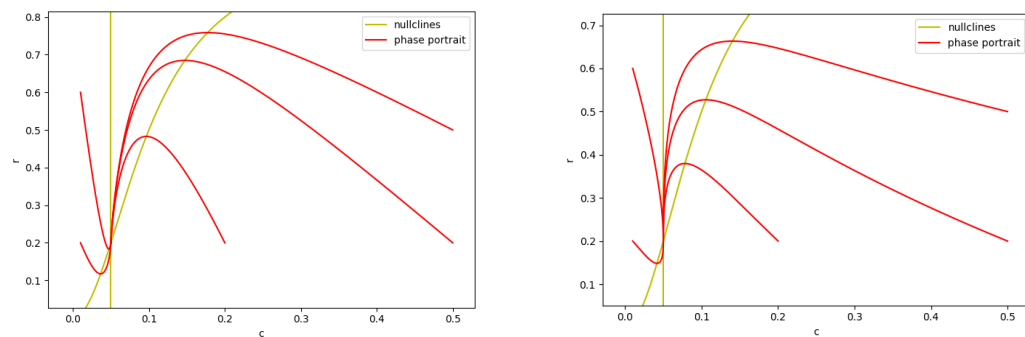


Figure 5: Plano fase c - r el cuál sólo presenta dinámicas de nodo estable (derecha) y nodo estable degenerado (izquierda)

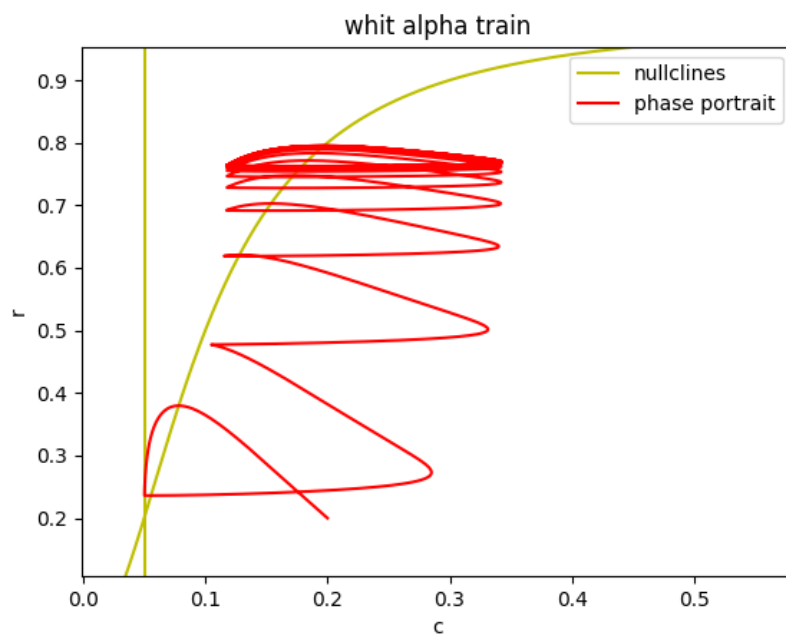


Figure 6: proyección en el plano c - r de una solución al sistema (40)-(42) incluyendo un forzamiento conformado por trenes de disparo

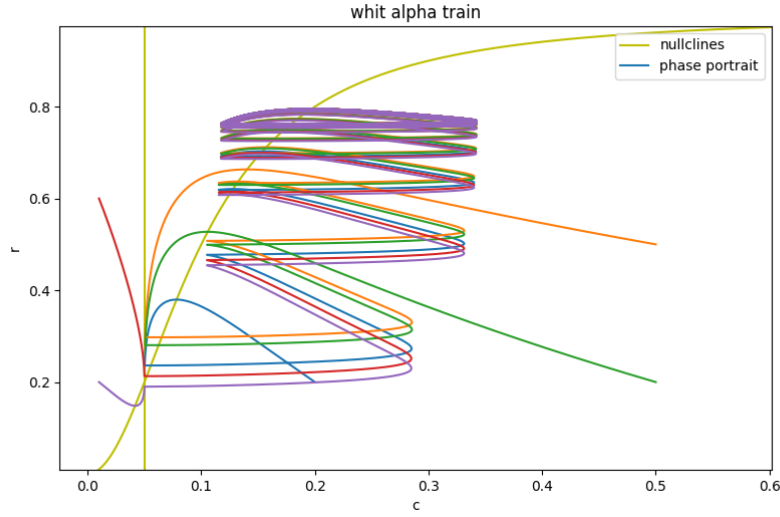


Figure 7: Soluciones similares a la figura 6 partiendo de distintas condiciones iniciales. Se puede observar que todas las soluciones convergen a un mismo conjunto, independientemente de la condición inicial

cuyas ceroclinas son

$$c = c_{\infty} \quad (54)$$

$$q = \frac{q_{\infty}}{1 + h\tau_q r_{\infty}(c)} \quad (55)$$

Por lo que nuevamente sólo hay un punto de equilibrio $P = \left(c_{\infty}, \frac{q_{\infty}}{1 + h\tau_q r_{\infty}(c_{\infty})}\right)$ Y la matriz Jacobiana esta dada por:

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_c} & 0 \\ -hq\partial_c r_{\infty}(c) & -\frac{1}{\tau_q} - hr_{\infty} \end{pmatrix} \quad (56)$$

cuya traza y determinante son, respectivamente $-\frac{1}{\tau_c} - \frac{1}{\tau_q} - hr_{\infty}$ and $\frac{1}{\tau_c \tau_q} + \frac{hr_{\infty}}{\tau_c}$. Dado que la traza siempre es negativa y el determinante siempre es positivo podemos afirmar que el punto de equilibrio es un nodo estable, que podría ser un foco o nodo degenerado dependiendo del signo del discriminante $D = \left(-\frac{1}{\tau_c} - \frac{1}{\tau_q} - hr_{\infty}\right)^2 - 4\left(\frac{1}{\tau_c \tau_q} + \frac{hr_{\infty}}{\tau_c}\right)$ el cuál es no negativo. De hecho tendremos un nodo degenerado cuando $D = 0$ y un nodo estable cuando $D > 0$.

Después de algunos cálculos obtenemos que $D = 0$ cuando $\tau_c < \frac{1}{hr_{\infty}}$ y $\tau_q = -\frac{\frac{1}{hr_{\infty}}\tau_c}{\tau_c - \frac{1}{hr_{\infty}}}$

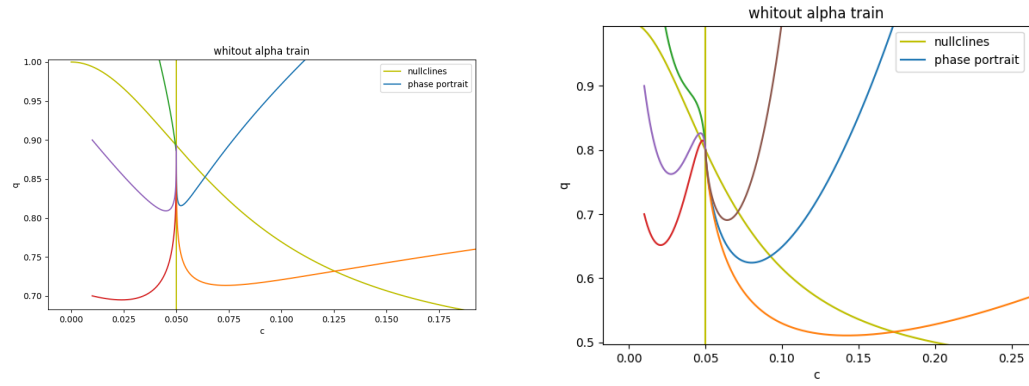


Figure 8: Proyecciones del sistema (40)-(42) en el plano c - q . A la izquierda los valores para las constantes de recuperación son $\tau_q = 50$ y $\tau_r = 60$ que corresponden a un nodo estable. A la derecha los valores son $\tau_q = 50$ y $\tau_r = 62.5$, correspondientes a un nodo degenerado estable

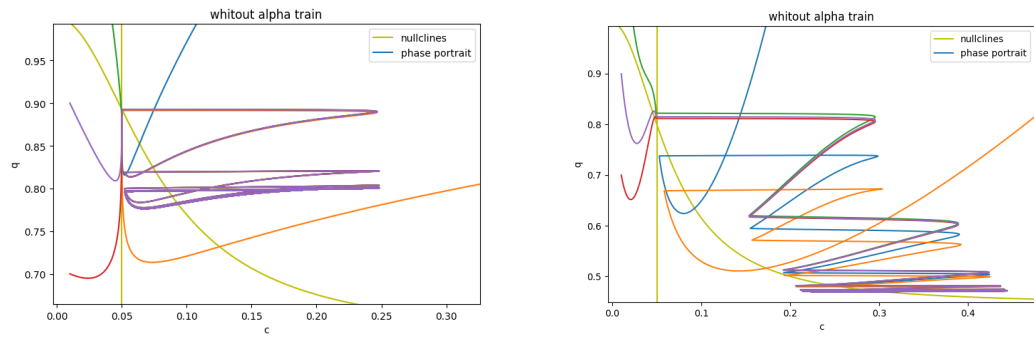


Figure 9: Mismas soluciones que en la figura 8 añadiendo el tren de estímulo presináptico

5.3 Plano q - r

Si ahora suponemos que c alcanza su estado estable inmediatamente, es decir que $c = c_\infty$ entonces el sistema se reduce a:

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c_\infty) - r}{\tau_r} \quad (57)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hrq \quad (58)$$

y entonces las ceroclinas del sistema están dadas por las siguientes curvas

$$r = r_\infty \quad (59)$$

$$q = \frac{q_\infty}{1 + h\tau_q r} \quad (60)$$

que, nuevamente, se intersectan en un único punto de equilibrio $P = \left(r_\infty(c_\infty), \frac{q_\infty}{1 + h\tau_q r_\infty(c_\infty)}\right)$
Y la matriz Jacobiana esta dada por:

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_q} & 0 \\ -hq & -\frac{1}{\tau_q} - hr \end{pmatrix} \quad (61)$$

y al evaluarla en P obtenemos

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_q} & 0 \\ -\frac{hq_\infty}{1 + h\tau_q r_\infty} & -\frac{1}{\tau_q} - hr_\infty \end{pmatrix} \quad (62)$$

cuya traza y determinante son, respectivamente $-\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_q} - hr_\infty$ y $\frac{1}{\tau_r \tau_q} + \frac{hr_\infty}{\tau_r}$. Dado que la traza siempre es negativa y el determinante siempre es positivo podemos afirmar que el punto de equilibrio es un nodo estable, que podría ser un foco o nodo degenerado dependiendo del signo del discriminante $D = \left(-\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_q} - hr_\infty\right)^2 - 4\left(\frac{1}{\tau_r \tau_q} + \frac{hr_\infty}{\tau_r}\right)$ el cuál es no negativo. De hecho se trata del mismo discriminante que en el caso del sistema () con τ_r en lugar de τ_c . Por lo que nuevamente obtendremos que $D = 0$ cuando $\tau_r < \frac{1}{hr_\infty}$ y $\tau_q = -\frac{\frac{1}{hr_\infty} \tau_r}{\tau_r - \frac{1}{hr_\infty}}$

6 Independencia entre condiciones iniciales y valores de los parámetros del sistema autónomo

Después de analizar los distintos subsistemas bidimensionales, podemos concluir que no hay mucha diversidad en cuanto a la existencia y naturaleza de los conjuntos invariantes del sistema. De hecho, se puede observar en las figuras () que las soluciones convergen a un mismo atractor casi periódico al añadir un tren de estímulos al sistema (forzamiento), y que esta convergencia no depende de la condición inicial del sistema. Esto sugiere que los distintos tipos de plasticidad sináptica que puede

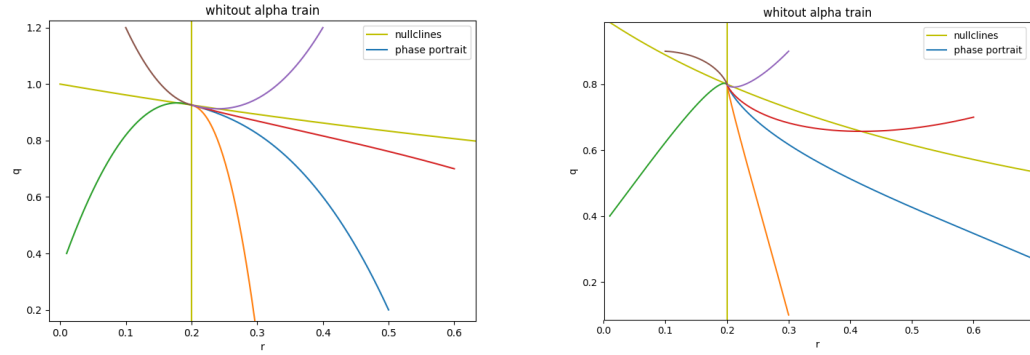


Figure 10: Retratos fase del sistema r - q . A la izquierda tenemos un nodo estable para los valores de parámetros $\tau_q = 20$ y $\tau_r = 40$. A la derecha tenemos un nodo degenerado estable para valores de parámetros $\tau_q = 62.5$ y $\tau_r = 50$

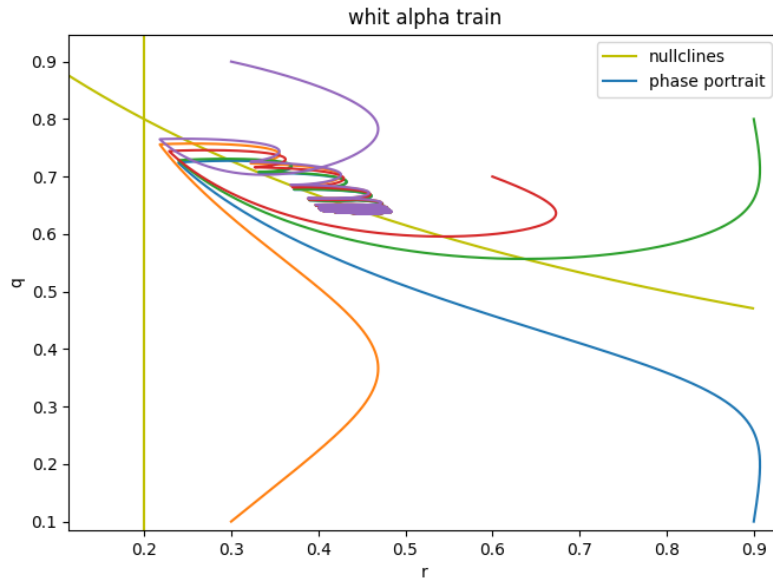


Figure 11: Proyección en el plano q - r de distintas soluciones del sistema, añadiendo el tren de estímulo periódico. Se puede notar nuevamente que las soluciones convergen hacia un mismo conjunto, independientemente de la condición inicial.

exhibir este sistema, no dependen únicamente de los parámetros intrínsecos a los distintos subsistemas autónomos, analizados en la sección anterior, sino también de la geometría misma del sistema no autónomo y, por lo tanto, de los parámetros del forzamiento y de la frecuencia de este.

Con la finalidad de obtener un diagrama de bifurcación que nos muestre distintos tipos de plasticidad de corto plazo, en función de la variación de alguno de los parámetros, estudiaremos a continuación algunas dependencias entre parámetros del sistema

6.1 Dependencia entre constantes de tiempo de recuperación

7 Índice binario de plasticidad sináptica

Dado que el análisis cualitativo del sistema no es determinante en cuanto a los tipos de plasticidad que hay y los rangos de parámetros en los que estos se pueden presentar, proponemos el siguiente método numérico de clasificación

7.1 Diagramas de bifurcación usando el índice binario

Con la intención de clasificar, de manera simple, el tipo de plasticidad que manifiesta una solución de nuestro sistema, nos enfocamos únicamente en la amplitud de cada pulso solución, definida como la diferencia entre el máximo y el mínimo de la variable en cada intervalo de respuesta a un estímulo del tren de forzamiento. Dado que la corriente posináptica, en condiciones experimentales se registra en fijación de voltaje, podemos suponer que esta es proporcional a la variable de activación u . Por lo que una forma simple de determinar si las corrientes postsinápticas tienden a incrementar o decrementar, es comparar las amplitudes de la variable u respecto a la amplitud del pulso anterior, estableciendo un 1 cada vez que la amplitud sea mayor a su amplitud predecesora y 0 cada vez que sea menor. Con este procedimiento podemos establecer una codificación binaria simple que nos indique si las respuestas postsinápticas aumentan con cada pulso (facilitación) o disminuyen (depresión). Una vez hecha esta codificación binaria, nos interesa clasificar cada respuesta a un tren de estímulo, según el mayor número de ceros o de unos, es decir según si la respuesta es mayoritariamente facilitadora o depresora. Para lograr esto, definimos el siguiente número:

Dado un tren de estímulo presináptico de N pulsos, la codificación binaria nos dará un vector en \mathbf{Z}_1^N , por ejemplo $v = (1, 0, 1, 0, 1, 1, 1, 0, 1, 1, 1)$. Definimos s como

$$s = \sum_{i=1}^N a_i \frac{1}{2^i} \quad (63)$$

donde a_i es el i -ésimo valor del vector en \mathbf{Z}_1^N . Por ejemplo, para el vector v definido arriba, tendríamos que

$$s = \sum_{i=1}^{11} a_i \frac{1}{2^i} = 0.68310546875 \quad (64)$$

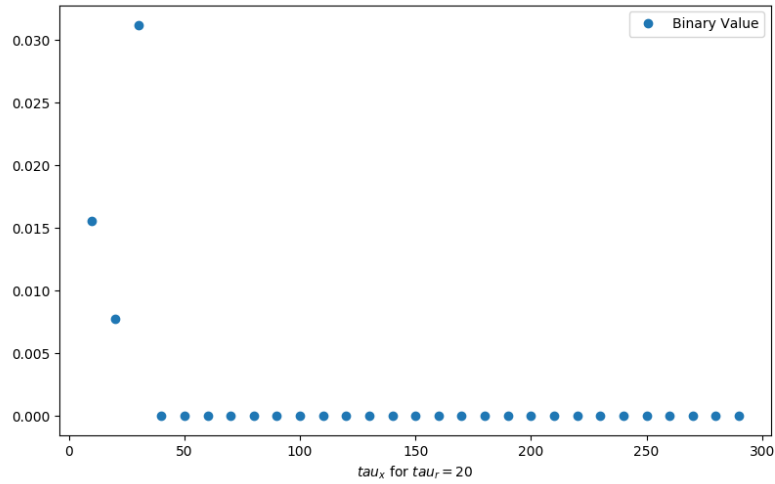


Figure 12: variación del índice binario de plasticidad, para distintos valores de $\tau_x \in (0, 300)$ y fijando el valor de $\tau_r = 20$. En todo el intervalo la respuesta corresponde a números cercanos a cero, por lo que el sistema exhibe depresión sináptica

Por lo que entre mayor sea el número de valores uno, en un vector de codificación, mayor será el valor de s . Mientras que en el caso en que la mayoría de las entradas sean cero (depresión) el valor de s será más cercano a cero

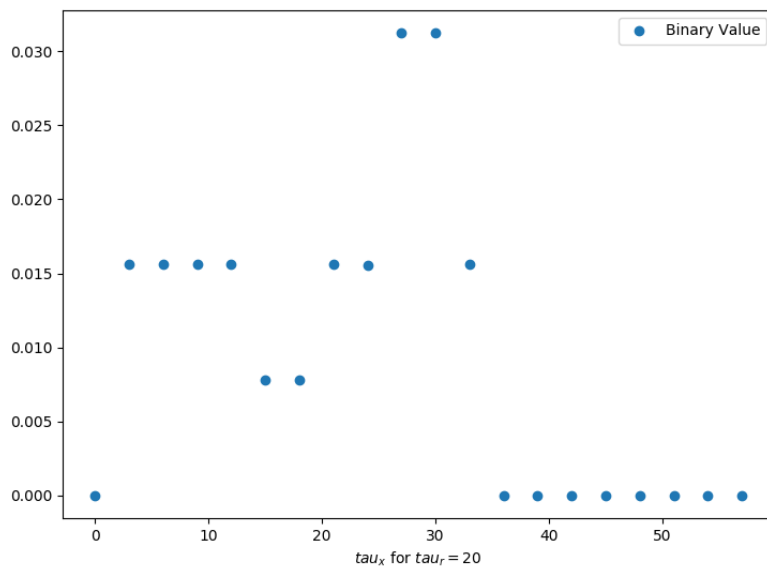


Figure 13: Acercamiento de la figura 12. Se puede ver que el índice binario no es constante en el intervalo (0, 30). Sin embargo, por los valores obtenidos sigue tratándose de depresión sináptica

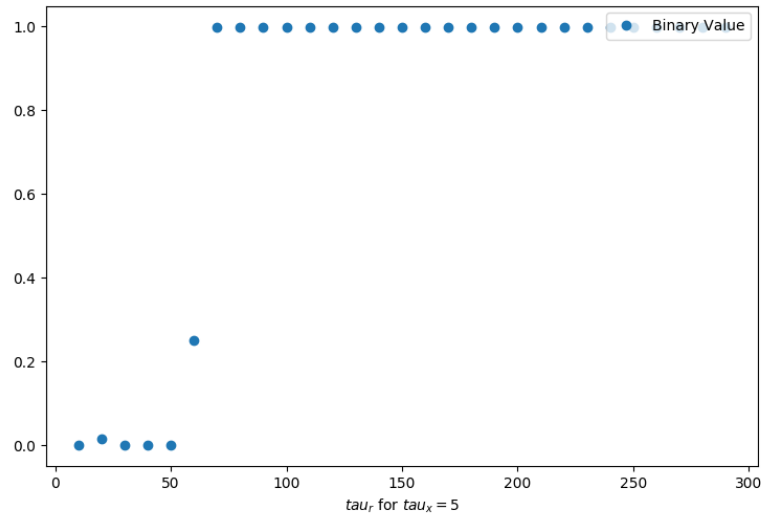


Figure 14: Diagrama de bifurcación para $\tau_x = 5$ en el que se puede notar que cuando $\tau_r < 50$ tendremos plasticidad sináptica de depresión mientras que para valores de τ_r mayores a 70 tendremos facilitación

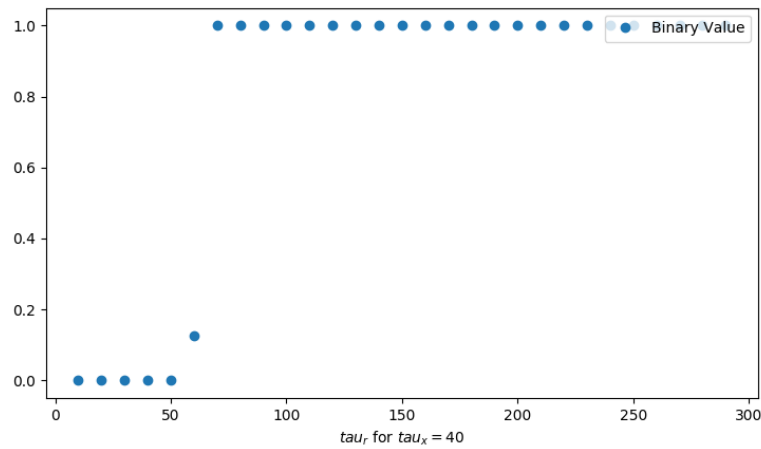


Figure 15: El diagrama de bifurcación no varía mucho cuando $\tau_x = 40$

8 Cortical-Striatal and Thalamus-Striatal synapses

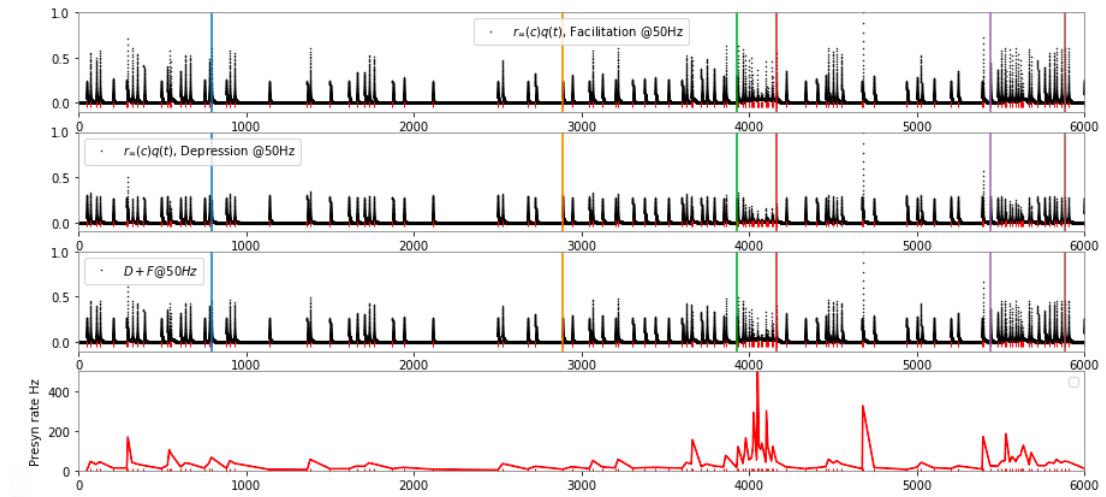


Figure 16: Mencionar que este modelo puede ser usado para entender la integración de sinápsis provenientes simultáneamente del talamo y corteza

9 Discussion

References

- Janet Barroso-Flores, Marco A Herrera-Valdez, Violeta Gisselle Lopez-Huerta, Elvira Galarraga, and José Bargas. Diverse short-term dynamics of inhibitory synapses converging on striatal projection neurons: differential changes in a rodent model of parkinson's disease. *Neural plasticity*, 2015, 2015.
- Dean V Buonomano. Decoding temporal information: a model based on short-term synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 20(3):1129–1141, 2000.
- Alain Destexhe, Zachary F Mainen, and Terrence J Sejnowski. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *Journal of computational neuroscience*, 1(3):195–230, 1994.
- Eric S Fortune and Gary J Rose. Short-term synaptic plasticity as a temporal filter. *Trends in neurosciences*, 24(7):381–385, 2001.
- Bo Katz and R Miledi. The role of calcium in neuromuscular facilitation. *The Journal of physiology*, 195(2):481–492, 1968.

Misha V Tsodyks and Henry Markram. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(2):719–723, 1997.

Robert S Zucker and Wade G Regehr. Short-term synaptic plasticity. *Annual review of physiology*, 64(1):355–405, 2002.