

Análisis Cualitativo del modelo presináptico de Plasticidad Sináptica de Corto Plazo

Roberto García-Medina

Abril 2020

Contents

1 Análisis Cualitativo del modelo de plasticidad sináptica de corto plazo	1
1.1 Plano c - r	2
1.2 Plano c - q	5
1.3 Plano q - r	7
2 Independencia entre condiciones iniciales y valores de los parámetros del sistema autónomo	7
2.1 Dependencia entre constantes de tiempo de recuperación	9
3 Índice binario de plasticidad sináptica	9
3.1 Diagramas de bifurcación usando el índice binario	9

1 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:

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

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r} \quad (2)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hrq \quad (3)$$

$$\partial_t u = \frac{u_\infty - u}{\tau_u} \quad (4)$$

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

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 (?)
$c_m = (\beta/\alpha)^{1/n}$	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 concentración 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

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 (1)-(3) que corresponde a las variables de los mecanismos presinápticos involucrados en la plasticidad de corto plazo.

1.1 Plano c - r

Consideremos el siguiente subsistema autónomo del sistema (1)-(4):

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} \quad (5)$$

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c) - r}{\tau_r} \quad (6)$$

cuyas ceroclinas son:

$$c = c_\infty \quad (7)$$

$$r = \frac{c^n}{c^n + \frac{\beta}{\alpha}} \quad (8)$$

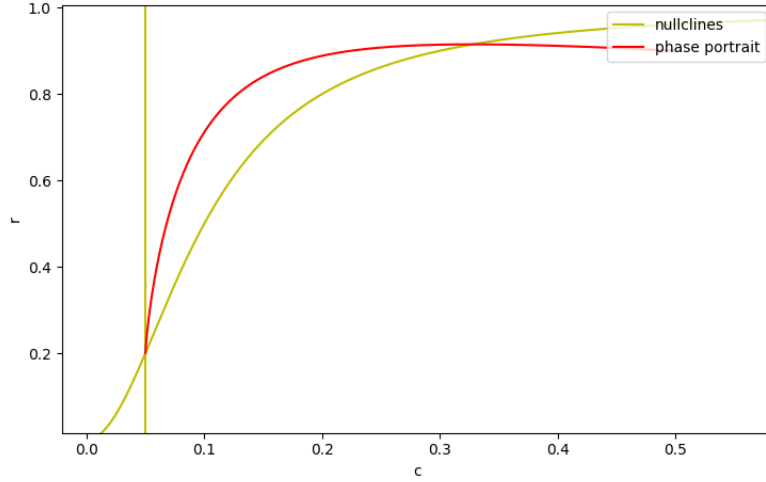


Figure 1: Representación de una solución en el plano fase c - r , la solución (en rojo) se aproxima asintóticamente al único punto de equilibrio, determinado por la intersección entre las dos ceroclinas (amarillo)

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 :

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_c} & 0 \\ -\frac{\partial_t r_\infty}{\tau_r} & -\frac{1}{\tau_r} \end{pmatrix} \quad (9)$$

cuyos valores propios están dados por el siguiente polinomio característico

$$\lambda^2 + \left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right)\lambda + \frac{1}{\tau_c} \frac{1}{\tau_r} \quad (10)$$

teniendo como raíces

$$\lambda_1 = -\frac{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right) + \sqrt{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right)^2 - 4\left(\frac{1}{\tau_c} \frac{1}{\tau_r}\right)}}{2} \quad (11)$$

$$\lambda_2 = -\frac{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right) - \sqrt{\left(\frac{1}{\tau_c} + \frac{1}{\tau_r}\right)^2 - 4\left(\frac{1}{\tau_c} \frac{1}{\tau_r}\right)}}{2} \quad (12)$$

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 $\tau_c = \tau_r$

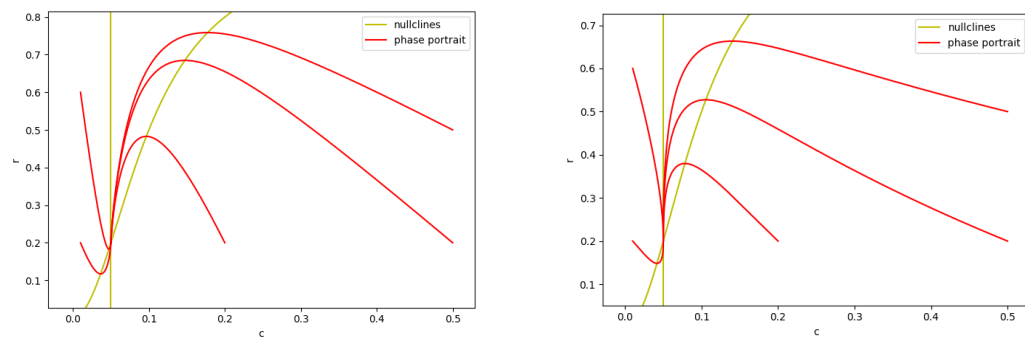


Figure 2: Plano fase c - r el cuál sólo presenta dinámicas de nodo estable (derecha) y nodo estable degenerado (izquierda)

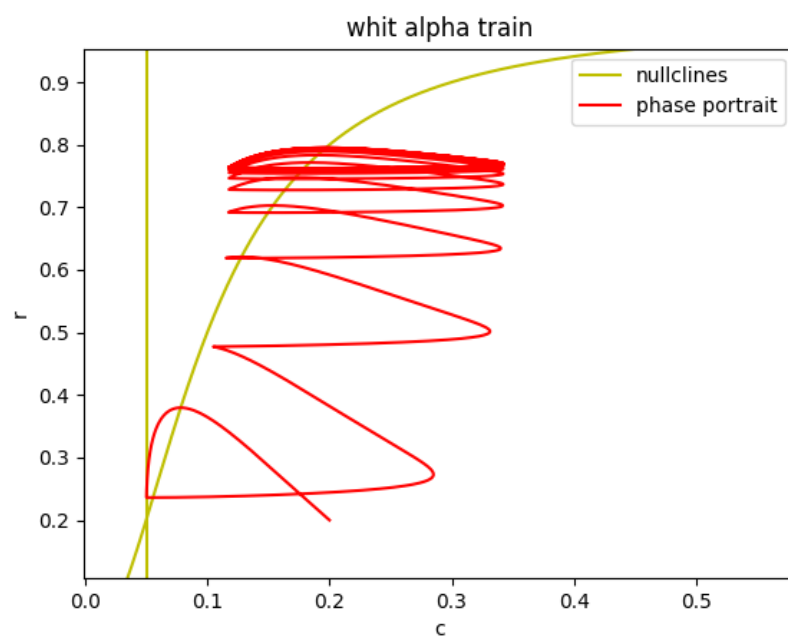


Figure 3: proyección en el plano c - r de una solución al sistema (1)-(3) incluyendo un forzamiento conformado por trenes de disparo

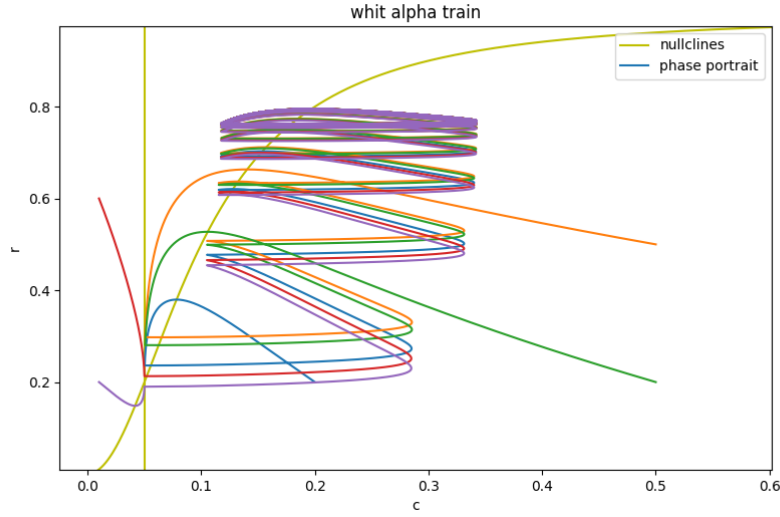


Figure 4: Soluciones similares a la figura 3 partiendo de distintas condiciones iniciales. Se puede observar que todas las soluciones convergen a un mismo conjunto, independientemente de la condición inicial

1.2 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 (1)-(3) se reduce al siguiente sistema bidimensional:

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} \quad (13)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hqr_\infty \quad (14)$$

cuyas ceroclinas son

$$c = c_\infty \quad (15)$$

$$q = \frac{q_\infty}{1 + h\tau_q r_\infty(c)} \quad (16)$$

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:

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_c} & 0 \\ -hq\partial_c r_\infty(c) & -\frac{1}{\tau_q} - hr_\infty \end{pmatrix} \quad (17)$$

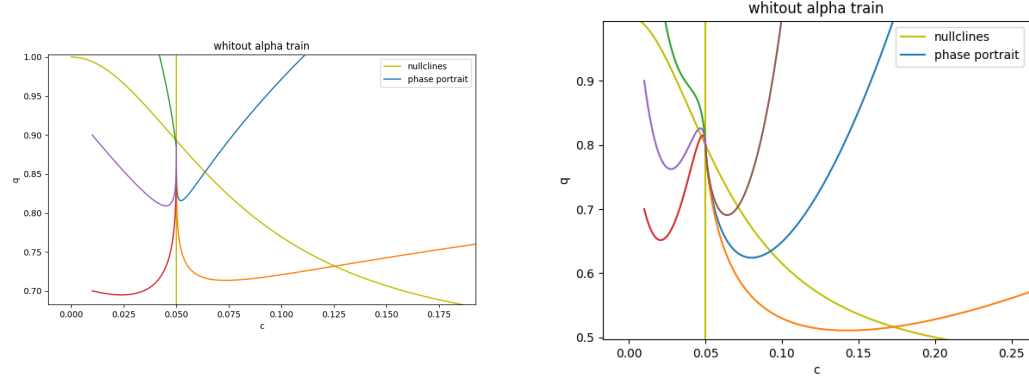


Figure 5: Proyecciones del sistema (1)-(3) en el plano c-q. A la izquierda los valores para las constantes de recuperación son $\tau_q = 50$ y $\tau_r = 60$ que corresponden a un nodo estable. A la derecha los valores son $\tau_q = 50$ y $\tau_r = 62.5$, correspondientes a un nodo degenerado estable

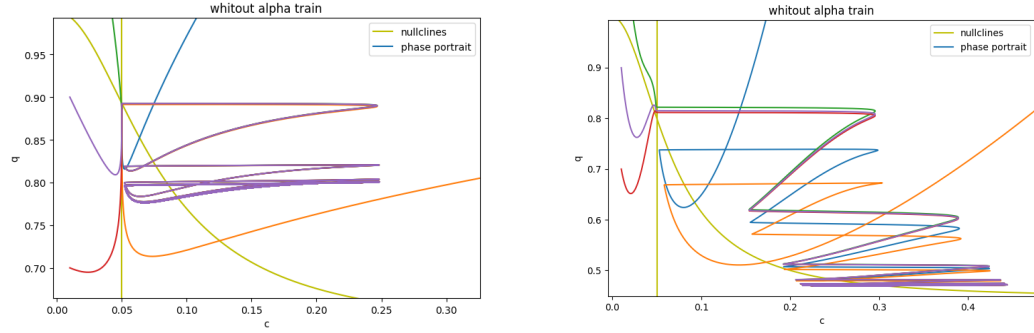


Figure 6: Mismas soluciones que en la figura 5 añadiendo el tren de estímulo presináptico

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 $D = (-\frac{1}{\tau_c} - \frac{1}{\tau_q} - hr_\infty)^2 - 4(\frac{1}{\tau_c \tau_q} + \frac{hr_\infty}{\tau_c})$ 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 $\tau_q =$

$$-\frac{\frac{1}{hr_\infty} \tau_c}{\tau_c - \frac{1}{hr_\infty}}$$

1.3 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:

$$\partial_t r = \frac{r_\infty(c_\infty) - r}{\tau_r} \quad (18)$$

$$\partial_t q = \frac{q_\infty - q}{\tau_q} - hrq \quad (19)$$

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

$$r = r_\infty \quad (20)$$

$$q = \frac{q_\infty}{1 + h\tau_q r} \quad (21)$$

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:

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_q} & 0 \\ -hq & -\frac{1}{\tau_q} - hr \end{pmatrix} \quad (22)$$

y al evaluarla en P obtenemos

$$J[f] = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_q} & 0 \\ -\frac{hq_\infty}{1 + h\tau_q r_\infty} & -\frac{1}{\tau_q} - hr_\infty \end{pmatrix} \quad (23)$$

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 $\tau_q = -\frac{\frac{1}{hr_\infty} \tau_r}{\tau_r - \frac{1}{hr_\infty}}$

2 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

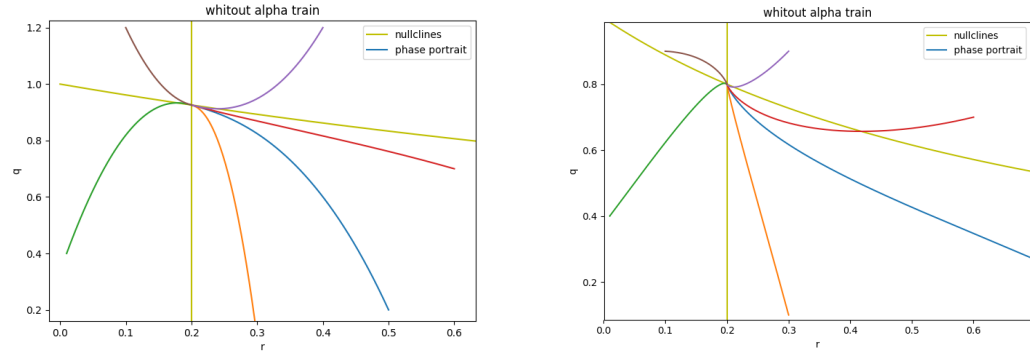


Figure 7: Retratos fase del sistema r - q . A la izquierda tenemos un nodo estable para los valores de parámetros $\tau_q = 20$ y $\tau_r = 40$. A la derecha tenemos un nodo degenerado estable para valores de parámetros $\tau_q = 62.5$ y $\tau_r = 50$

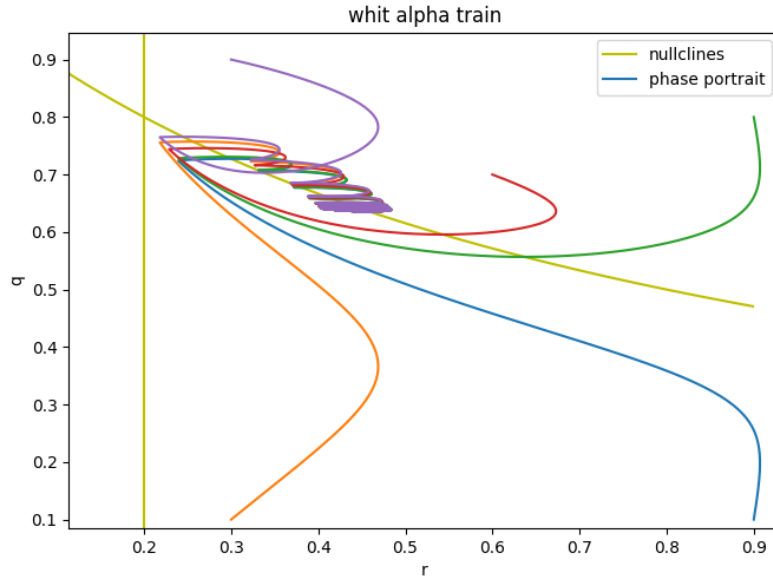


Figure 8: Proyección en el plano q - r de distintas soluciones del sistema, añadiendo el tren de estímulo periódico. Se puede notar nuevamente que las soluciones convergen hacia un mismo conjunto, independientemente de la condición inicial.

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

2.1 Dependencia entre constantes de tiempo de recuperación

3 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

3.1 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

$$s = \sum_{i=1}^N a_i \frac{1}{2^i} \quad (24)$$

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

$$s = \sum_{i=1}^{11} a_i \frac{1}{2^i} = 0.68310546875 \quad (25)$$

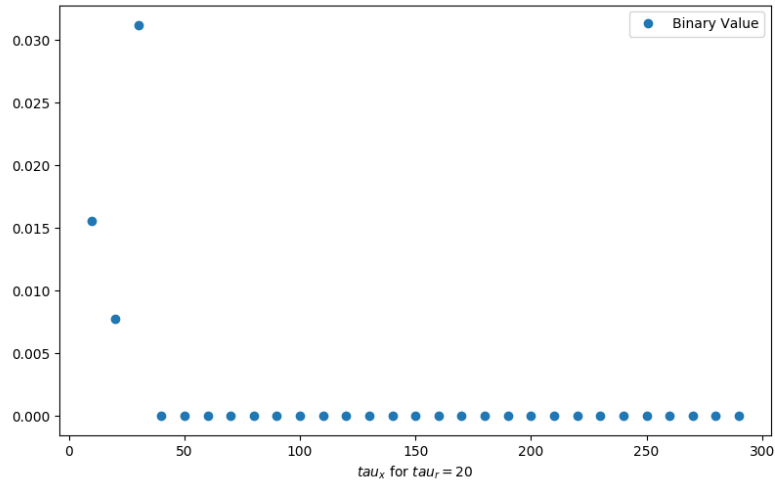


Figure 9: variación del índice binario de plasticidad, para distintos valores de $\tau_x \in (0, 300)$ y fijando el valor de $\tau_r = 20$. En todo el intervalo la respuesta corresponde a números cercanos a cero, por lo que el sistema exhibe depresión sináptica

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

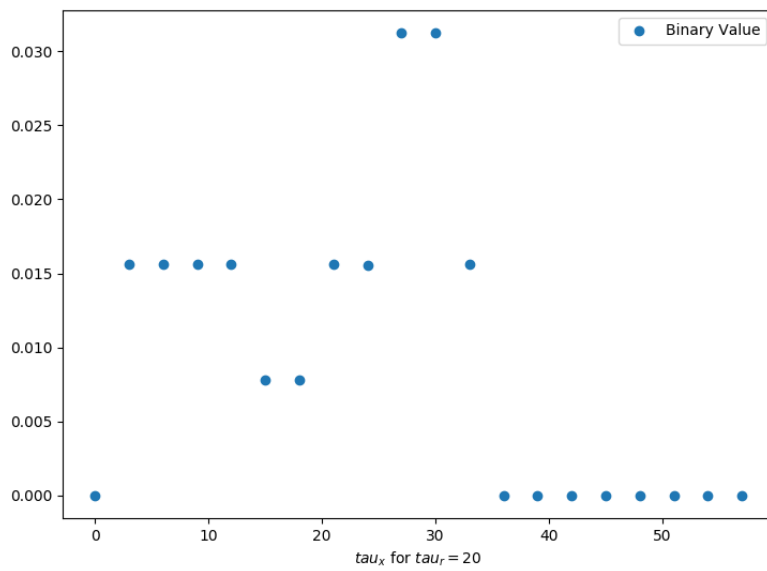


Figure 10: Acercamiento de la figura 9. Se puede ver que el índice binario no es constante en el intervalo $(0, 30)$. Sin embargo, por los valores obtenidos sigue tratándose de depresión sináptica

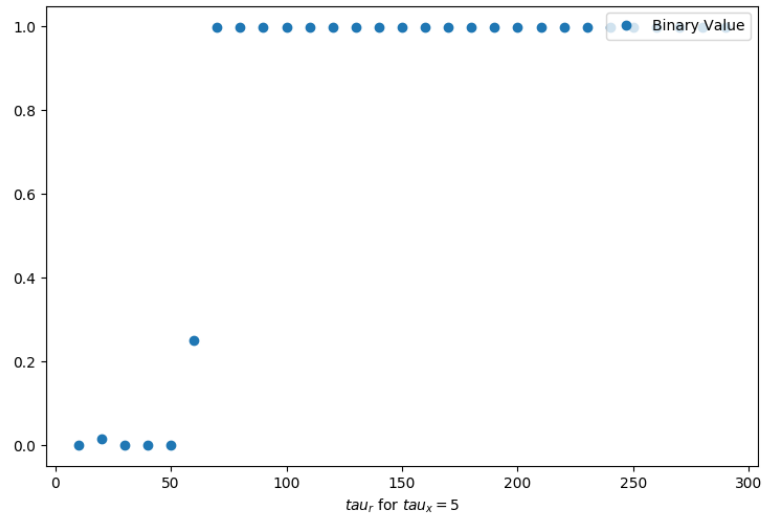


Figure 11: Diagrama de bifurcación para $\tau_x = 5$ en el que se puede notar que cuando $\tau_r < 50$ tendremos plasticidad sináptica de depresión mientras que para valores de τ_r mayores a 70 tendremos facilitación

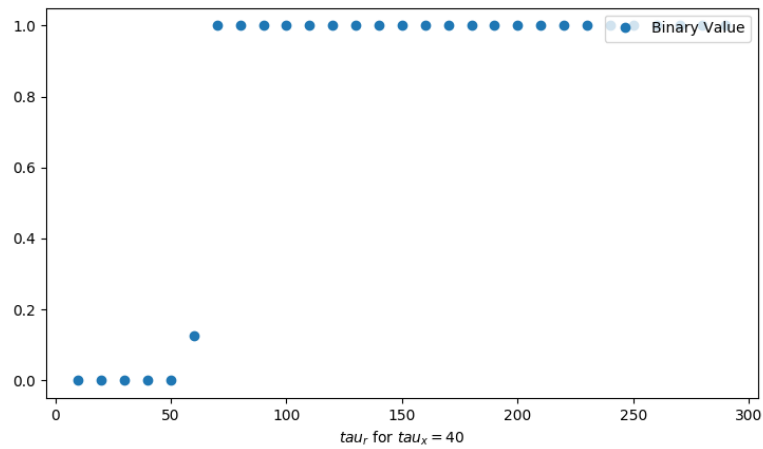


Figure 12: El diagrama de bifurcación no varía mucho cuando $\tau_x = 40$