

MODELANDO AS DIFERENÇAS NOS PADRÕES DE DISPAROS ENTRE NEURÔNIOS EXCITATÓRIOS E INIBITÓRIOS.

Gabrielli Wisniewski Pietralla¹, Gustavo Alexandre de Sousa¹, Juliano Zimmermann Ferreira², Ana Paula da Silva Koltun^{1,3}

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências/Física, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, Brasil

² Departamento de Física, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, Brasil

³ Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal de São Paulo, São José dos Campos, Brasil

gabywpietralla@gmail.com

Resumo: Este trabalho utiliza a modelagem computacional baseada em condutâncias para simular uma rede de dois neurônios acoplados. Investigou-se como as características de cada célula influenciam no seu perfil de disparo (*fast* e *regular-spiking*) e de que forma a dinâmica sináptica modula a amplitude dos potenciais pós-sinápticos (PSP). Os resultados quantificam a relação linear entre as condutâncias e revelam o impacto do potencial de repouso da membrana pós-sináptica na modulação da amplitude dos potenciais gerados.

Palavras-chave: Hodgkin-Huxley; Potencial Pós-Sináptico; Regular Spiking; Fast-Spiking.

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central funciona por meio de um delicado equilíbrio entre sinais que estimulam e outros que atenuam a atividade cerebral. Estes estímulos são controlados por dois tipos principais de células nervosas, os neurônios excitatórios e os inibitórios. Ao receberem estímulos, esses dois tipos de células apresentam comportamentos distintos. Conceitualmente, um neurônio é classificado como excitatório quando aumenta a probabilidade de gerar um potencial de ação na célula pós-sináptica. Em contrapartida, o neurônio inibitório atua diminuindo a probabilidade de um novo potencial de ação (Bear et al., 2017).

Como a comunicação entre neurônios ocorre nas fendas sinápticas, a transmissão de um sinal a partir de um terminal pré-sináptico produzirá mudança de condução no neurônio pós-sináptico. A força dessa conexão e a amplitude do potencial pós-sináptico (PSP) gerada serão dependentes da magnitude dessa variação de condutância, que reflete a fração de canais iônicos abertos, e da força motriz iônica, determinada pela diferença entre o potencial de membrana atual e o potencial de reversão da sinapse (E_s). Quantitativamente, o caráter de transmissão é ditado pela relação entre E_s e o limiar de disparo para um potencial de ação (V_{th}), onde, se $E_s > V_{th}$, o PSP gerado aumenta a probabilidade de disparo, caracterizando uma sinapse excitatória (EPSP), se E_s

$< V_{th}$, a probabilidade diminui, definindo uma sinapse inibitória (IPSP) (Johnston; Wu, 1994).

Estudar o impacto dos PSPs em células excitatórias e inibitórias é fundamental, pois a interação entre estes dois sinais determina o ritmo de funcionamento do cérebro. Enquanto o estímulo excitatório (EPSP) tenta fazer o cérebro disparar, o estímulo inibitório (IPSP) funciona como um freio. Compreender como esses dois potenciais se somam e se combinam no tempo ajuda a entender como o sistema nervoso central processa informação de forma organizada, evitando falhas de comunicação ou excessos de atividades que poderiam prejudicar o circuito neural (Kandel et al., 2023).

Para detalhar melhor o circuito neural, é necessária a compreensão de como cada célula contribui individualmente no sistema. Existe uma larga variedade de neurônios, dividi-las em classes é a maneira mais simplificada (McCormick et al., 1985). Uma forma de classificação é por meio dos padrões de disparo, onde a classe que chamamos de *regular spike* é aquela em que os neurônios apresentam adaptação durante uma estimulação. A outra classe, conhecida como *fast spiking* não apresenta nenhuma, ou então, adaptação mínima e pode sustentar frequências de disparos bem altas (Connors; Gutnick, 1990).

O objetivo deste trabalho é utilizar a modelagem computacional para simular uma rede de dois neurônios acoplados, buscando avaliar como as

características intrínsecas de cada célula determinam seu perfil de disparo e de que forma a dinâmica sináptica modula a amplitude dos PSPs gerados durante a interação.

MATERIAL E MÉTODOS

Para um modelo baseado em condutâncias com potencial de membrana V , utilizamos a seguinte equação (Borges et al., 2023):

$$C_m dV/dt = -g_{leak}(V - E_{leak}) - I_{iônico} \quad (1)$$

onde C_m tem valor de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, g_{leak} é o valor da condutância em repouso, E_{leak} é o valor do potencial de reversão e $I_{iônico}$ é a soma das correntes iônicas parciais I_j , na qual tem a forma:

$$I_j = g_j m^M h^N (V - E_j) \quad (2)$$

onde a j -ésima corrente (I_j) é expressa como o produto máximo de cada íon j com condutância g_j do respectivo íon. As variáveis representando a ativação de sódio e potássio são m e n , respectivamente. E é a variável de inativação do canal de sódio (Hodgkin e Huxley, 1952). Desta forma, $I_{iônico}$ se torna o somatório das correntes de sódio, potássio e outras correntes iônicas envolvidas.

Para representar cada neurônio i na rede, utiliza-se a equação (1) adicionando as conexões sinápticas da seguinte maneira:

$$C_m A dV_i/dt = A (-g_{leak}(V_i - E_{leak}) - I_{iônico} + I_{sin}) \quad (3)$$

onde a corrente I é a corrente constante para todos os neurônios, $A = 0,2895 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$ é a área da membrana. Considerando o neurônio como um cilindro, tem-se $A = \pi dL$, onde $d = L = 0,0096 \text{ cm}$ (Pospischil et al., 2008).

A corrente sináptica que chega ao neurônio i é representada por:

$$I_{sin} = \sum_{k=1}^N (V_{rev}^k - V_i) M_{ik} g_k \quad (4)$$

onde V_{rev} representa o potencial sináptico de reversão, M é a matriz adjacente das conexões e g_k é a condutância sináptica do neurônio k . V_{rev} assume valor de $V_{rev}^i = V_{rev}^{exc} = 0 \text{ mV}$ para o excitatório e $V_{rev}^i = V_{rev}^{ini} = -80 \text{ mV}$ para a conexão inibitória do neurônio k . A matriz M_{ik} tem elementos 1 e 0 que representam se o neurônio k está conectado ao neurônio i ou não, respectivamente. O parâmetro g_k é atualizado toda vez que o neurônio k ultrapassa $V = 0$ com $dV/dt > 0$. O tempo dos disparos é denotado como tk , sendo também definido pelas duas condições anteriores, desta forma, a atualização nas condutâncias sinápticas é representada por $g_k \rightarrow g_k + g_{sin}$, onde g_{sin} é a intensidade química das atualizações

sinápticas, sendo o mesmo valor para as sinapses excitatórias e inibitórias.

Para calcular a frequência de disparos (F), utiliza-se da frequência média dos *spikes* gerados por um neurônio, ou pelos neurônios de uma rede, ao longo de um intervalo de tempo. Dessa forma, F é descrito como:

$$F = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \left(\frac{1}{T} \int_0^T \delta(t - t_i) dt \right) \quad (5)$$

onde t_i é o tempo do primeiro disparo, $T = 5 \text{ s}$ é o intervalo de tempo considerado para essa modelagem e N é o número de neurônios.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A modelagem de uma rede com neurônio excitatório e inibitório permitiu caracterizar quantitativamente a geração dos potenciais pós-sinápticos em função das condutâncias sinápticas (g_{exc} e g_{ini}) e do potencial de membrana pós sináptico (V_m), conforme apresentado nas figuras 01 e 02.

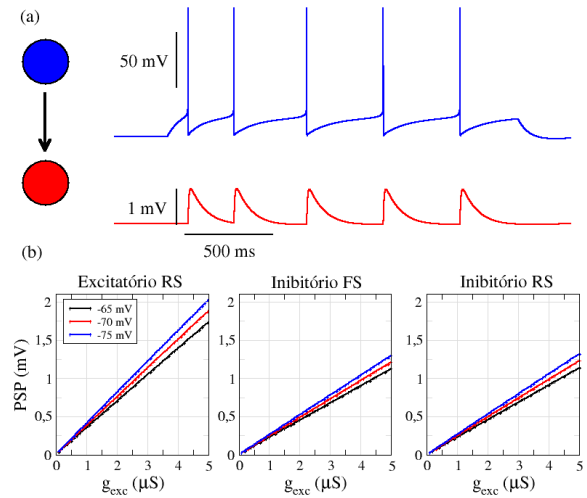


Figura 01. (a) Potencial de membrana (V) do neurônio pré-sináptico excitatório (superior) e a respectiva geração de potenciais pós-sinápticos excitatórios (EPSPs) na célula pós-sináptica (inferior). (b) Amplitude do EPSP em função da variação da condutância sináptica máxima (g_{exc}) para diferentes potenciais de repouso.

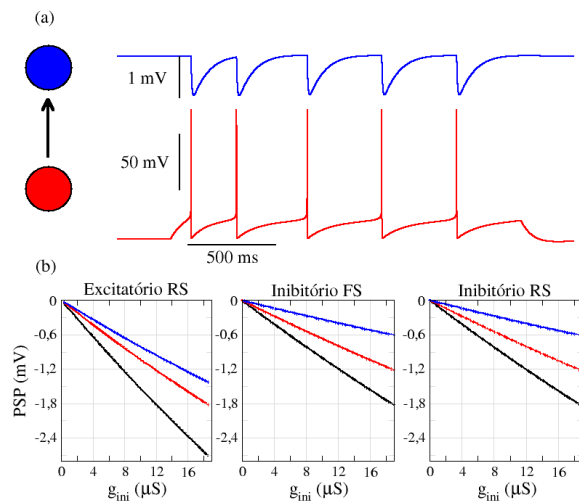


Figura 02. (a) Potencial de membrana (V) do neurônio pré-sináptico inibitório (superior) e a respectiva geração de potenciais pós-sinápticos inibitórios (IPSPs) na célula pós-sináptica (inferior). (b) Amplitude do IPSP em função da variação da condutância sináptica máxima (g_{ini}) para diferentes potenciais de repouso.

Nos painéis (a) e (b) da Figura 01, é representado em azul o neurônio pré-sináptico excitatório que dispara e gera potenciais pós-sinápticos excitatórios (EPSP) de cerca de 1 mV no neurônio pós-sináptico, representado em vermelho. No painel (b) é apresentada de maneira mais detalhada a relação linear entre o EPSP e a condutância sináptica g_{exc} , mostrando que o potencial aumenta proporcionalmente à força da sinapse. Além disso, observa-se que quanto mais hiperpolarizado está o neurônio pós-sináptico (-75 mV, linha azul), maior é a amplitude do EPSP gerado. Isso ocorre devido ao fato de que, ao começar com um valor mais negativo, o potencial da membrana está mais distante do potencial de equilíbrio da sinapse excitatória.

Nos painéis (a) e (b) da Figura 02, em vermelho, é caracterizado o neurônio pré-sináptico inibitório que dispara e gera potenciais pós-sinápticos inibitórios (IPSP) no neurônio pós-sináptico, representado em azul. No painel (b), é apresentada de maneira detalhada a relação linear entre a amplitude do IPSP e a condutância sináptica g_{ini} , mostrando que a resposta inibitória também aumenta proporcionalmente à força da sinapse. Além disso, observa-se que quanto mais despolarizado está o neurônio pós-sináptico (-65 mV, linha preta), maior é a amplitude do IPSP gerado. Isso ocorre porque, ao começar de um valor mais alto, o potencial está mais distante do potencial de equilíbrio da sinapse inibitória, gerando uma força de atração maior para a corrente que puxa o potencial para baixo. Por outro lado, quando a membrana já está em -75 mV (linha azul), ela está mais próxima do valor de equilíbrio da

sinapse, que faz com que a força de atração seja menor e o IPSP diminua drasticamente de tamanho.

Nas Figuras 03 e 04 são apresentadas as dinâmicas de disparo para cada neurônio isolado com injeção de corrente externa constante (I).

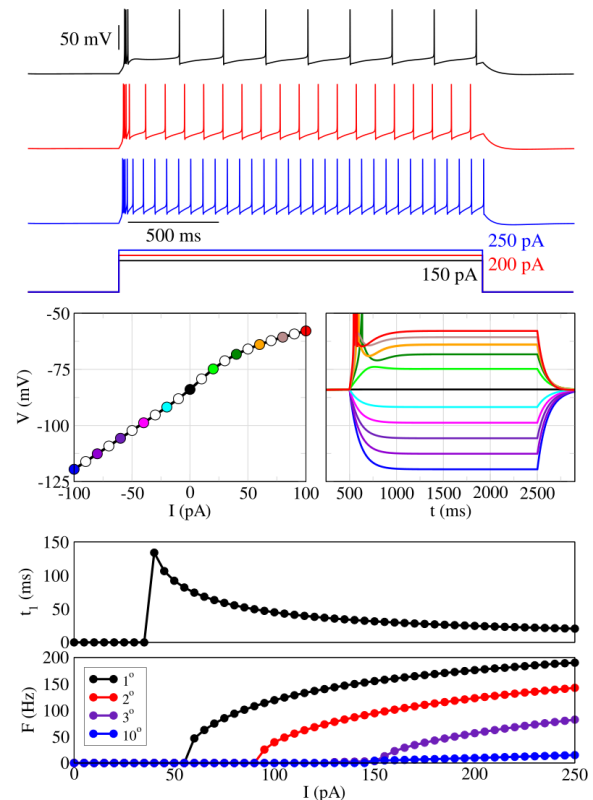


Figura 03. Dinâmica de disparo do neurônio excitatório. O gráfico superior mostra a variação potencial de membrana (V) ao decorrer do tempo para diferentes correntes (I) aplicadas. Os painéis intermediários mostram, à direita, a relação entre a corrente (I) aplicada e a tensão (V), à esquerda, a tensão (V) ao decorrer do tempo (t). Nos gráficos inferiores, tem-se a relação do tempo em que ocorre o primeiro disparo em relação à corrente (I) e, por fim, a frequência do disparo (F).

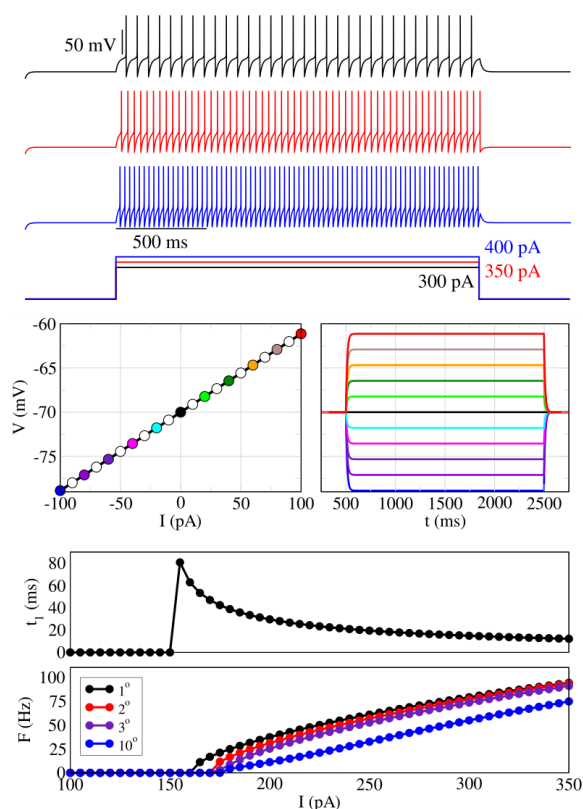


Figura 04. Dinâmica de disparo do neurônio inibitório. O gráfico superior mostra a variação potencial de membrana (V) ao decorrer do tempo para diferentes correntes (I) aplicadas. Os painéis intermediários mostram, à direita, a relação entre a corrente (I) aplicada e a voltagem (V), à esquerda, a voltagem (V) ao decorrer do tempo (t). Nos gráficos inferiores, tem-se a relação do tempo em que ocorre o primeiro disparo em relação à corrente (I) e, por fim, a frequência do disparo (F).

Na Figura 03 é apresentado o comportamento de um neurônio excitatório, onde se observa a adaptação do disparo ao longo do tempo para correntes de 150, 200 e 250 pA. Na Figura 04 é apresentado o comportamento de um neurônio inibitório fast spike, com correntes aplicadas de 300, 350 e 450 pA, onde se observa que não apresenta adaptação ao longo do tempo, fazendo com que todos os disparos ocorram de maneira uniforme do início ao fim do estímulo, conforme o esperado.

Além disso, nos gráficos intermediários das Figuras 03 e 04 é apresentada a relação entre a corrente aplicada (I) e a voltagem (V), que indica a resposta da célula a uma corrente que não gerou potenciais de ação. Nos painéis à esquerda temos o gráfico em estado estacionário que demonstra como a voltagem irá se estabilizar com valores de corrente constante de -100 a 100 pA, já no gráfico à direita, temos esse comportamento expresso com o decorrer do estímulo.

Por fim, temos os gráficos que relacionam a corrente aplicada com os tempos de disparo. O penúltimo gráfico mostra o tempo que o primeiro disparo leva para ocorrer conforme a corrente aplicada, no gráfico do neurônio excitatório a corrente aplicada variou de 0 a 250 pA e para o neurônio inibitório essa corrente variou de 100 a 350 pA. Em ambos os neurônios os gráficos mostram que conforme se aumenta a amplitude da corrente aplicada, menor o tempo que leva para o primeiro disparo ocorrer.

No último gráfico é apresentada, então, a frequência do 1º, 2º, 3º e 10º disparo para o mesmo intervalo de corrente do gráfico anterior. No neurônio excitatório, a frequência do 1º disparo se mantém mais elevada em todas as correntes utilizadas, e a frequência do 10º disparo é a mais baixa, se mantendo nula ou quase nula. No neurônio inibitório, a diferença entre a frequência dos disparos é mais baixa que no neurônio excitatório e conforme aumenta a amplitude da corrente, essa diferença vai se tornando imperceptível para o 1º, 2º e 3º disparo.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram as propriedades eletrofisiológicas, demonstrando as diferenças intrínsecas que existem em um neurônio excitatório de *regular spiking* e um neurônio inibitório de *fast spiking*. Adicionalmente, verificou-se que a dinâmica de acoplamento sináptico e a consequente amplitude dos potenciais pós-sinápticos são afetadas pelo estado elétrico prévio da membrana alvo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Antônio Marcos Batista e ao meu coorientador Fernando da Silva Borges. Ao Grupo 105. A Universidade Estadual de Ponta Grossa pela estrutura. A agência de financiamento CAPES.

REFERÊNCIAS

- Bear, M. F.; Connors, B. W.; Paradiso, M. A. Neurociências: Desvendando O Sistema Nervoso. [s.l.] Artmed Editora, 2017.
- Borges, F. S. et al. The Roles of Potassium and Calcium Currents in the Bistable Firing Transition. Brain Sciences, v. 13, n. 9, p. 1347–1347, 2023.
- Connors, B. W.; Gutnick, M. J. Intrinsic Firing Patterns of Diverse Neocortical Neurons. Trends in Neurosciences, v. 13, n. 3, p. 99–104, 1 mar. 1990.



Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *The Journal of Physiology*, v. 117, n. 4, p. 500–544, 28 ago. 1952.

Johnston, D.; Wu, S. M.-S. *Foundations of Cellular Neurophysiology*. [s.l.] MIT Press, 1994.

Kandel, E. R.; Koester, J. D.; Mack, S. H. *Princípios De Neurociências*. [s.l.] Artmed Editora, 2023.

McCormick, D. A. et al. Comparative Electrophysiology of Pyramidal and Sparsely Spiny Stellate Neurons of the Neocortex. *Journal of Neurophysiology*, v. 54, n. 4, p. 782–806, 1 out. 1985.

Pospischil, M. et al. Minimal Hodgkin–Huxley Type Models for Different Classes of Cortical and Thalamic Neurons. *Biol Cybern*, v. 99, n. 4-5, p. 427–441, 1 nov. 2008.