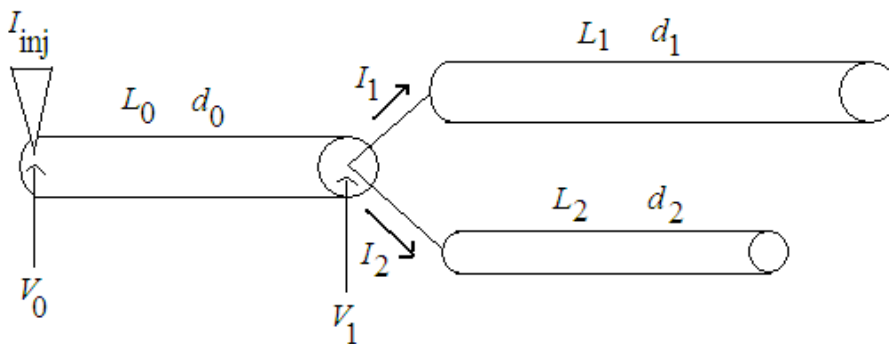


O Modelo do Cabo Aplicado a Células com Árvores Dendríticas

O modelo desenvolvido na Aula 7 se aplica a um único dendrito sem ramificações. Entretanto, as células nervosas reais possuem árvores dendríticas altamente ramificadas. Portanto, é importante tentar estender o modelo do cabo para situações mais realistas em que os cabos se ramificam como árvores.

Uma árvore dendrítica pode ser tratada como uma estrutura de cabos ramificados em que cada cabo, ou cilindro, pode ter seu próprio diâmetro e propriedades intrínsecas de membrana. Vamos considerar que a árvore dendrítica não possui *loops*, ou seja, um dado ramo dendrítico não pode se conectar, direta ou indiretamente — via sinapses — com outros dendritos da mesma célula. Desta forma, as árvores dendríticas serão consideradas como verdadeiras árvores no sentido da Teoria dos Grafos.

Vamos considerar o modelo simples de ramificação dendrítica mostrado na figura abaixo (o desenho mostra os ramos desconectados do ramo principal apenas para facilitar a visualização).



Antes de prosseguir é importante mencionar que, para o modelo a ser descrito aqui, os ângulos entre os ramos não são importantes. Eles não irão aparecer nas equações, o que é uma consequência da hipótese de que o meio extracelular é isopotencial. O que é importante para esse modelo são os comprimentos e os diâmetros dos cabos, além das propriedades elétricas intrínsecas das suas membranas e citoplasmas.

Vamos assumir que os três cabos têm comprimentos eletrotônicos L_0 , L_1 e L_2 , diâmetros d_0 , d_1 e d_2 e resistências de entrada infinitas $R_{\infty,0}$, $R_{\infty,1}$ e $R_{\infty,2}$.

Lembrando da aula 7, a resistência de entrada infinita de um cabo finito é definida como a resistência de entrada de um cabo semi-infinito com o mesmo diâmetro e com os mesmos valores de resistência de membrana R_m e resistividade do citoplasma ρ_i do cabo finito. Ela é calculada como,

$$R_\infty = \frac{2}{\pi d^{3/2}} \sqrt{R_m \rho_i}.$$

Vamos assumir, por simplicidade, que os dois ramos do lado direito da figura terminam em extremidades seladas. Portanto, as resistências de entrada desses dois ramos no ponto de ramificação são dadas, respectivamente, por (veja a equação A4 do Apêndice 1 da Aula 7):

$$R_{in,1} = \frac{V_1}{I_1} = R_{\infty,1} \coth(L_1) \quad (1)$$

e

$$R_{in,2} = \frac{V_1}{I_2} = R_{\infty,2} \coth(L_2). \quad (2)$$

Se quiséssemos impor uma condição de contorno arbitrária às extremidades direitas dos dois ramos filhos, teríamos que usar a equação (A12) do Apêndice 2 da Aula 7.

A extremidade direita do cabo principal termina na ramificação com os dois cabos filhos. A sua resistência ali, $R_{L,0}$, pode ser determinada a partir da condição de que a sua condutância naquele ponto é igual à soma das condutâncias dos dois ramos filhos,

$$G_{L,0} = G_{in,1} + G_{in,2},$$

ou, em termos das resistências,

$$\frac{1}{R_{L,0}} = \frac{1}{R_{in,1}} + \frac{1}{R_{in,2}}. \quad (3)$$

Para calcular a resistência de entrada do cabo pai na sua extremidade esquerda, devemos notar que na sua extremidade direita a condição de contorno não é, nem a de extremidade selada, nem a de extremidade aberta. Portanto, a resistência de entrada do cabo principal na sua extremidade esquerda é, pela equação (A12) do Apêndice 2 da Aula 7,

$$R_{in,0} = R_{\infty,0} \left[\frac{R_{L,0} + R_{\infty,0} \tanh(L_0)}{R_{\infty,0} + R_{L,0} \tanh(L_0)} \right]. \quad (4)$$

Rall, em 1959, foi o primeiro a perceber que o procedimento descrito acima, envolvendo as equações (1)–(4), permite que se calcule a resistência de entrada em qualquer ponto de uma árvore dendrítica sem *loops*.

Começa-se nas extremidades dos ramos dendríticos mais afastados do ramo pai e calculam-se as suas resistências de entrada conforme (1) e (2) (ou (A6) do Apêndice 1 da Aula 7, se forem impostas as condições de contorno de extremidades abertas). Então, a soma dos inversos dessas resistências de entrada permite que se calcule a resistência do cabo pai no ponto de ramificação conforme (3). Finalmente, aplicando (4) chega-se à resistência de entrada do ramo pai. Este procedimento pode ser aplicado a qualquer tipo de ramificação, mesmo as mais complexas, sempre indo dos ramos mais afastados até o ramo principal.

Dado que é possível, pelo procedimento acima, calcular a resistência de entrada em qualquer ponto de uma árvore dendrítica, podemos calcular a voltagem de estado estacionário naquele ponto em resposta a uma corrente injetada I_{inj} usando a lei de Ohm.

Por exemplo, no nosso exemplo do ramo pai com os dois ramos filhos, a voltagem no ponto $z = 0$ do cabo pai é

$$V_0 = R_{in,0} I_{inj}. \quad (5)$$

Tendo V_0 , podemos usar a equação (A11) do Apêndice 2 da Aula 7 para calcular a voltagem estacionária em qualquer ponto ao longo do cabo pai,

$$V(Z) = V_0 \left[\frac{\cosh(L_0 - Z) + (R_{\infty,0}/R_{L,0}) \sinh(L_0 - Z)}{\cosh(L_0) + (R_{\infty,0}/R_{L,0}) \sinh(L_0)} \right]. \quad (6)$$

Em particular, podemos calcular $V(Z = L_0)$, que é o potencial no ponto de contato do cabo pai com os dois cabos filhos. Esse potencial é o potencial nas extremidades esquerdas dos cabos filhos, V_1 e V_2 . Aplicando agora a equação (6) acima a esses dois cabos, podemos calcular o potencial em qualquer ponto ao longo dos dois cabos filhos.

Este procedimento recursivo pode ser generalizado para qualquer árvore dendrítica, permitindo que se calcule o valor do potencial em qualquer ponto dela.

Resumindo, quando se supõe que uma corrente I_{inj} é aplicada em um dado ponto de uma árvore dendrítica e se espera até que a condição de estado estacionário seja atingida, a aplicação recorrente do sistema de equações lineares (1)–(6) permite que se calcule a resistência de entrada e, posteriormente, a voltagem de estado estacionário em qualquer ponto da árvore dendrítica. Este método foi proposto por Rall em 1959.

Podemos também calcular as correntes fluindo por cada ramo. Consideremos, por exemplo, o cabo 1 da figura anterior. Pela equação (A2) do Apêndice 1 da Aula 7, a sua corrente em qualquer ponto Z ao longo do seu comprimento é,

$$I_1(Z) = \frac{1}{R_{\infty,1}} \left(- \frac{dV(Z)}{dZ} \right).$$

Supondo que esse cabo tem sua extremidade direita selada (para simplificar), a equação (27) da Aula 7 nos dá a sua voltagem,

$$V(Z) = \frac{V_1 \cosh(L_1 - Z)}{\cosh(L_1)},$$

onde V_1 é a voltagem na sua extremidade esquerda (o ponto de ramificação). Derivando e substituindo na equação para I_1 ,

$$I_1(Z) = \frac{V_1}{R_{\infty,1}} \frac{\sinh(L_1 - Z)}{\cosh(L_1)}. \quad (7)$$

Para $Z = 0$ (a extremidade esquerda do cabo), esta equação nos dá

$$I_1(0) = \frac{V_1}{R_{in,1}} = G_{in,1} V_1. \quad (8)$$

De maneira análoga para o segundo ramo filho, temos (lembre que o potencial é o mesmo, V_1 , para as extremidades esquerdas dos dois ramos),

$$I_2(0) = \frac{V_1}{R_{in,2}} = G_{in,2}V_1. \quad (9)$$

Chamando a corrente que flui pelo cabo principal de I_0 , temos (pela lei das correntes de Kirchoff)

$$I_0 = I_1 + I_2 = V_1(G_{in,1} + G_{in,2}). \quad (10)$$

Ou seja, a corrente vindo pelo cabo principal se divide entre os cabos filhos de maneira proporcional às suas condutâncias de entrada.

O Cilindro Equivalente

Uma descoberta importante feita por Rall entre 1962 e 1964 é a de que, sob certas condições, não é necessário resolver um sistema complicado de equações para se obter o valor do potencial em qualquer ponto de uma árvore dendrítica.

Vamos considerar o mesmo esquema de um cabo pai e dois cabos filhos como na figura anterior e vamos supor que os dois cabos filhos são idênticos, isto é, $L_1 = L_2$, $d_1 = d_2$. Vamos também supor que todos os cabos têm propriedades de membrana idênticas. Sendo assim, a equação (3) implica que

$$\frac{1}{R_{L,0}} = \frac{1}{R_{in,1}} + \frac{1}{R_{in,2}} = \frac{2}{R_{in,1}},$$

ou

$$R_{L,0} = \frac{R_{in,1}}{2} = \frac{R_{\infty,1}}{2} \coth(L_1), \quad (11)$$

onde consideramos que os ramos filhos têm extremidades seladas.

A resistência de entrada de um cabo semi-infinito com as características do ramo pai é dada por,

$$R_{\infty,0} = \frac{2}{\pi d_0^{3/2}} \sqrt{R_m \rho_i}. \quad (12)$$

Note a potência à qual o diâmetro do cabo pai (d_0) está elevado: $3/2$. Rall notou que, no caso particular em que

$$d_0^{3/2} = d_1^{3/2} + d_2^{3/2} = 2d_1^{3/2}, \quad (13)$$

a equação (12) torna-se

$$R_{\infty,0} = \frac{1}{\pi d_1^{3/2}} \sqrt{R_m \rho_i} = \frac{R_{\infty,1}}{2}. \quad (14)$$

Combinando este resultado com a equação (11), podemos escrever

$$R_{L,0} = R_{\infty,0} \coth(L_1). \quad (15)$$

Note que esta equação nos permite obter a resistência do cabo pai no ponto de ramificação em termos da resistência de entrada infinita do cabo pai e do comprimento eletrotônico dos cabos *filhos*.

Tomemos agora a equação (A11) do Apêndice 2 da Aula 7,

$$V(Z) = V_0 \left[\frac{R_{L,0} \cosh(L_0 - Z) + R_{\infty,0} \sinh(L_0 - Z)}{R_{L,0} \cosh(L_0) + R_{\infty,0} \sinh(L_0)} \right]. \quad (16)$$

Esta equação nos dá o potencial em qualquer ponto ao longo de um cabo de comprimento eletrotônico L_0 com condições de contorno arbitrárias no seu terminal em $Z = L_0$ especificadas por sua resistência no terminal, $R_{L,0}$.

Substituindo (15) em (16),

$$V(Z) = V_0 \left[\frac{\coth(L_1) \cosh(L_0 - Z) + \sinh(L_0 - Z)}{\coth(L_1) \cosh(L_0) + \sinh(L_0)} \right].$$

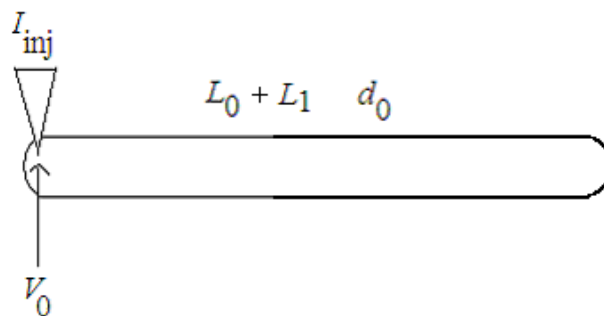
Manipulando esta equação e usando as identidades,

$2 \sinh a \sinh b = \cosh(a + b) - \cosh(a - b)$ e $2 \cosh a \cosh b = \cosh(a + b) + \cosh(a - b)$,
chega-se à equação,

$$V(Z) = V_0 \frac{\cosh(L_0 + L_1 - Z)}{\cosh(L_0 + L_1)}. \quad (17)$$

Comparando esta equação com a equação (27) da Aula 7, vemos que ela é idêntica à equação para a voltagem ao longo de um *único* cabo de comprimento eletrotônico $L_0 + L_1$ com extremidade selada.

Esta equação nos permite calcular o potencial em qualquer ponto Z entre a extremidade esquerda do ramo pai e as extremidades direitas dos ramos filhos (cujos comprimentos eletrotônicos somados são iguais a $L_0 + L_1$) em termos de um único *cabo equivalente* com comprimento eletrotônico $L_0 + L_1$, como mostrado na figura abaixo.



Note que a razão pela qual foi possível fazer esta simplificação foi a hipótese representada pela equação (13). Ela implicou na equação (14). A equação (14) nos diz que a resistência de entrada infinita do cabo pai se iguala à combinação das resistências de entrada infinitas dos cabos filhos como se elas estivessem em um circuito *em paralelo*. Quando tal condição acontece para um cabo elétrico que se ramifica em dois, dizemos que existe *casamento de impedâncias* no local da ramificação, o que evita que haja reflexões de sinais elétricos no ponto de ramificação.

Resumindo, as condições para que uma árvore dendrítica possa ser “matematicamente colapsada” em um único cilindro equivalente são:

1. Os valores de R_m e de ρ_i devem ser os mesmos para todos os ramos;
2. Todos os ramos terminais devem possuir as mesmas condições de contorno nas suas extremidades;
3. Todos os ramos terminais devem possuir o mesmo comprimento eletrotônico L , medido a partir da origem do ramo principal, onde L é a soma dos comprimentos eletrotônicos L_i dos diversos cabos que constituem um ramo, desde a origem no ramo principal até sua extremidade;

4. Em cada ramificação, a resistência de entrada infinita do ramo pai deve se igualar à combinação em paralelo das resistências de entrada infinitas dos ramos filhos.

Esta última condição implica na relação,

$$d_0^{3/2} = d_1^{3/2} + d_2^{3/2}, \quad (18)$$

que é conhecida como a lei de $d^{3/2}$.

Se estas quatro condições forem satisfeitas, o cilindro equivalente emulará exatamente o comportamento elétrico estacionário de toda a árvore dendrítica em resposta a uma injeção de corrente na extremidade esquerda do ramo pai, ou seja, se corrente for injetada na extremidade esquerda da árvore, como no desenho anterior, a voltagem estacionária resultante em cada ponto Z da árvore terá exatamente o mesmo valor que a voltagem em cada ponto Z do cilindro equivalente.

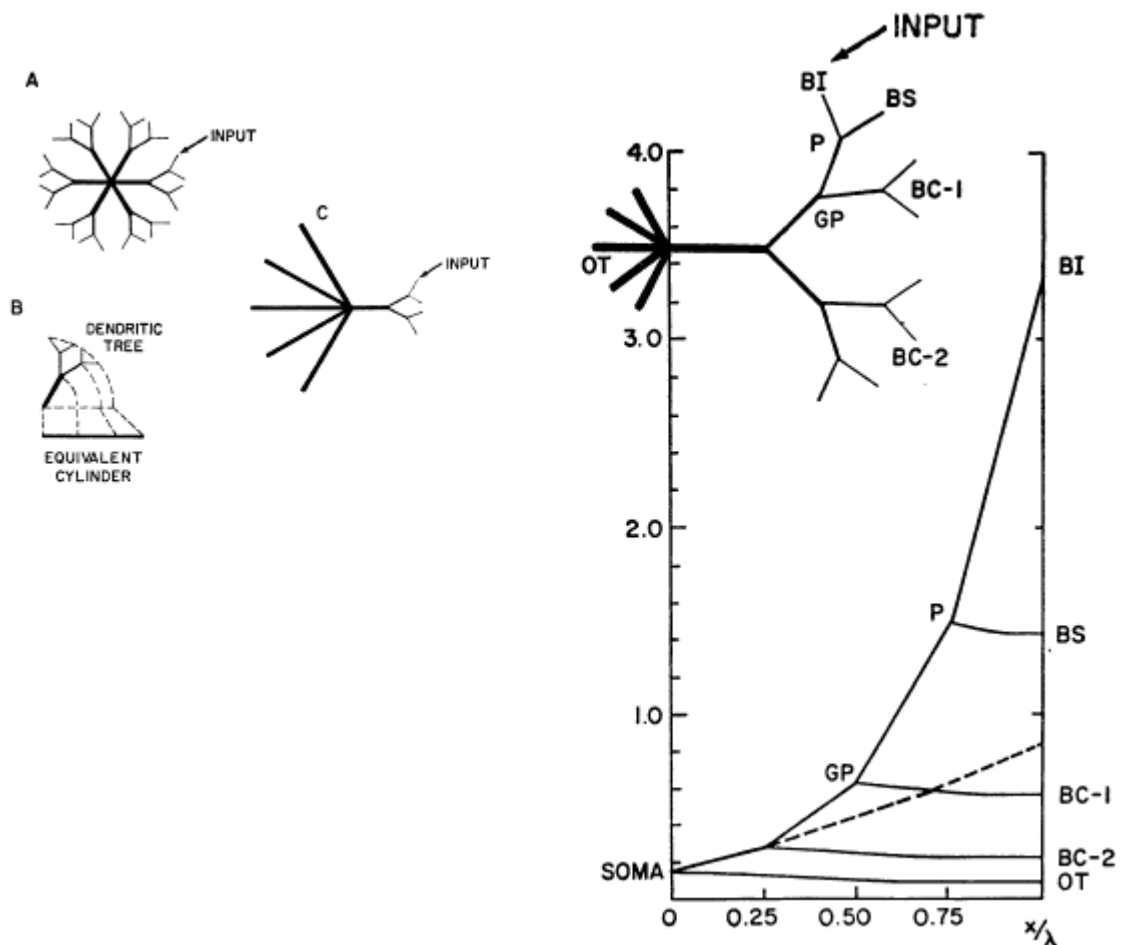
Para o caso em que correntes são injetadas nas extremidades direitas dos ramos filhos, a técnica do cilindro equivalente só será exata se uma quinta condição for satisfeita:

5. Todos os ramos da árvore que estiverem a uma mesma distância eletrotônica Z , medida a partir de $Z = 0$, devem receber a mesma quantidade de corrente, dada pela corrente total dividida pelo número de ramos.

Para alguns casos de alta simetria, Rall e Rinzel (1973) desenvolveram uma técnica baseada na aproximação do cilindro equivalente e em métodos de superposição que permite calcular o potencial de estado estacionário em todos os pontos de uma árvore dendrítica quando apenas um dos terminais recebe injeção de corrente (como no caso de uma sinapse feita naquele terminal). Os resultados da análise teórica de Rall e Rinzel mostraram que o decaimento da voltagem de estado estacionário ao longo de um dendrito depende do padrão de estimulação que a árvore recebe.

A figura a seguir, composta a partir de duas figuras do artigo de Rall e Rinzel (1973) ilustra isso. O neurônio idealizado da figura é composto por seis árvores dendríticas idênticas (e que satisfazem a lei de $d^{3/2}$). Porém, injeta-se corrente apenas em um dos ramos terminais de uma das árvores (indicado por BI na figura).

Este fato faz com que a condição 5 acima não seja satisfeita, mas a técnica desenvolvida por Rall e Rinzel permitiu uma solução analítica fechada para o problema (a única, diga-se de passagem, existente até hoje para um padrão de árvore dendrítica).



Como as cinco árvores dendríticas que não recebem entrada em um de seus terminais estão conectadas ao mesmo ponto (soma), cada uma delas recebe a mesma parcela da corrente total que chega ao soma. Desta forma, elas podem ser representadas por cilindros equivalentes idênticos. Este processo de transformação das cinco árvores dendríticas em cinco cilindros equivalentes está ilustrado nas figuras A, B e C da parte esquerda da figura acima. Na parte da direita, mostra-se o comportamento da voltagem de estado estacionário em cada um dos ramos da árvore da direita (cujo ramo BI recebe a corrente injetada).

Observe o grande decaimento da voltagem no ramo que recebe a corrente em comparação com o seu ramo irmão (indicado por BS). Os dois ramos têm o mesmo comprimento e o mesmo diâmetro, mas o ramo BI recebe corrente em sua extremidade, que se propaga até o ponto de contato com o ramo pai e flui para dentro dele.

Essa corrente que se propaga pelo ramo BI provoca uma forte queda de potencial ao longo do ramo. Já o ramo BS tem sua extremidade selada, o que impede o fluxo de corrente para fora dele. Por causa disso, ele oferece forte resistência à entrada de corrente vinda do ramo pai e, portanto, a variação da voltagem ao longo do seu comprimento é praticamente nula. Um fenômeno semelhante ocorre com os ramos indicados por BC-1 e BC-2 (note que cada um deles pode ser representado por um único cilindro equivalente, não mostrado na figura).

Este resultado teórico foi usado por Rall e colaboradores para interpretar o que acontece nas chamadas “espinhas dendríticas” (*dendritic spines*), que são pequenas protruções localizadas nos dendritos e que recebem muitas sinapses. Quando a ponta de uma espinha dendrítica recebe uma entrada sináptica, deve haver uma forte atenuação de voltagem ao longo do seu comprimento (análoga à que ocorre com o ramo BI). Algumas espinhas dendríticas têm canais iônicos ativos em suas extremidades (por exemplo, canais de sódio ou cálcio dependentes da voltagem), o que permite que elas gerem potenciais de ação. A forte despolarização provocada pela corrente sináptica em uma espinha dendrítica pode, portanto, levá-la a emitir um potencial de ação.

Imagine agora que existe uma segunda espinha dendrítica próxima à que recebeu a entrada sináptica. Assim como no caso do ramo BS na figura, esta segunda espinha dendrítica pode sofrer uma despolarização (a partir do dendrito ao qual as duas espinhas pertencem, que faz o papel do ramo pai) que se propaga praticamente sem atenuação ao longo do seu comprimento até atingir sua extremidade. Desta forma, se ela também tiver canais iônicos ativos na sua extremidade ela também poderá emitir disparos. O mesmo poderia ocorrer com outras espinhas vizinhas, como os ramos BC-1 e BC-2 na figura.

Tal mecanismo poderia levar a uma reação em cadeia em que vários grupos de espinhas dendríticas emitiriam potenciais de ação depois da estimulação sináptica de uma única espinha dendrítica.

Este poderia ser um possível mecanismo para o aumento da eficiência da transmissão da informação recebida por um neurônio através de uma sinapse feita em um dos seus dendritos distantes até o seu soma. É importante que haja mecanismos para o aumento da eficiência dessa transmissão de informação, pois a própria figura acima mostra que a transmissão puramente passiva de voltagem desde o dendrito que recebe a corrente (sinapse) até o soma sofre uma forte atenuação.

A figura também mostra, na curva tracejada, a variação da voltagem de estado estacionário quando o mesmo valor de corrente injetado no caso anterior apenas no terminal BI é distribuído igualmente entre todos os oito ramos terminais da árvore da esquerda. Note que o decaimento da voltagem, desde os dendritos até o soma, é bem menor.

A figura mostra ainda o que acontece quando esse mesmo valor de corrente é injetado integralmente no soma. Note a pequena atenuação sofrida pela voltagem de estado estacionário ao longo da árvore, típica da atenuação da voltagem em um cabo com extremidade selada.

Esses últimos dois resultados mostram que a atenuação da voltagem ao longo de uma árvore dendrítica depende da direção de propagação do sinal: do soma para os dendritos ou dos dendritos para o soma.

O artigo de Rall e Rinzel (1973), assim como vários outros artigos de Rall e colaboradores publicados entre as décadas de 1950 e 1970, estão reproduzidos no livro editado por Segev, Rinzel e Shepherd (1995) indicado na Bibliografia.

Dada a enorme simplificação que o modelo do cilindro equivalente acarreta, é natural perguntar se a lei de $d^{3/2}$ se aplica de fato a dendritos reais. O próprio Rall não a propôs como uma lei da natureza, mas apenas como uma “idealização conveniente”. Apesar disso, é interessante notar que a lei de $d^{3/2}$ é aproximadamente válida para árvores dendríticas de vários tipos de neurônios: motores, corticais e hipocampais.

Os métodos de solução apresentados até agora para árvores dendríticas são capazes de fornecer soluções analíticas exatas para alguns casos simples e idealizados. Esses métodos são extremamente importantes para que se possa desenvolver um entendimento e obter *insights* sobre os complexos fenômenos não-lineares que ocorrem nas árvores dendríticas, tais como a propagação do potencial ao longo da árvore dendrítica e o papel dos dendritos sobre a integração espaço-temporal das sinapses recebidas por um neurônio. Por este motivo, recomenda-se a todos que procurem ler os artigos clássicos de Rall para adquirir uma intuição sobre o processamento de informação pelos dendritos.

No entanto, tais métodos tornam-se muito complicados e computacionalmente caros quando aplicados a árvores dendríticas realistas, que não satisfazem a lei de $d^{3/2}$ e recebem entradas de correntes em diversos pontos por causa das sinapses. Além disso, para membranas não passivas, cujas condutâncias dependem do valor do potencial, a própria teoria do cabo (que é linear) deixa de ser válida e outros métodos devem ser usados. Veremos um desses métodos, chamado de método da compartimentalização (também proposto por Rall na década de 1960) na próxima aula.

Bibliografia:

- Koch, C., *Biophysics of Computation: information processing in single neurons*. Oxford University Press, Oxford, 1999.
- Rall, W. and Agmon-Snir, H., Cable theory for dendritic neurons. In: Koch, C. and Segev, I., *Methods in Neuronal Modeling: from ions to networks*. (2nd Ed.), MIT Press, Cambridge, MA, 1998. Chapter 2, pp. 27-92.
- Segev, I, Rinzel, J. And Shepherd, G. M., *The Theoretical Foundation of Dendritic Function: selected papers of Wilfrid Rall with commentaries* MIT Press, Cambridge, MA, 1995.