

OD NEURONU DO SIECI: MODELOWANIE UKŁADU NERWOWEGO

Synapsa

Stefan KASICKI

SWPS, SPIK wiosna 2007

s.kasicki@nencki.gov.pl

Prawdopodobieństwo otwarcia kanałów napięcio-zależnych

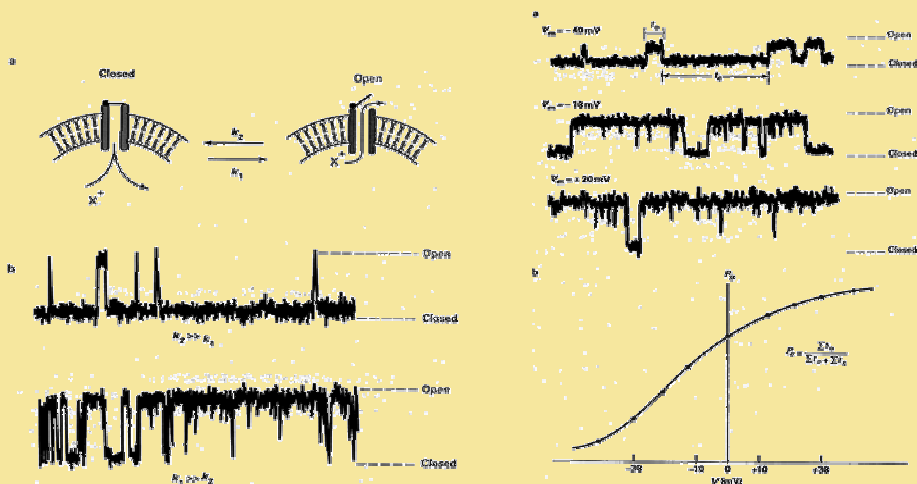
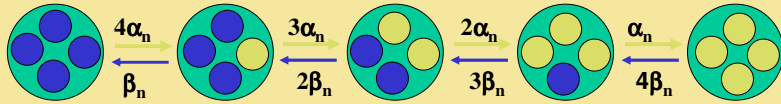


Figure 4-4. *Ion channel gating.* *a:* An ion channel drawn as a pore with a gate (SAS). There is a dynamic equilibrium between the closed and open states, determined by the opening (k_1) and closing (k_2) rate constants. *b:* The proportion of time that the channel spends open depends on the relative values of k_1 and k_2 .

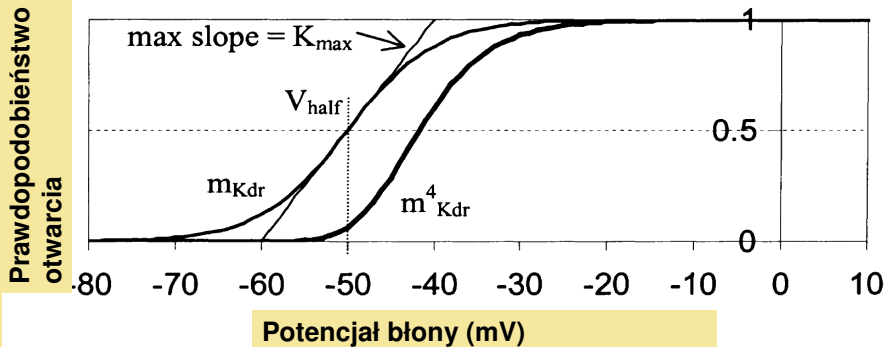
Figure 4-5. *Gating of a voltage-dependent ion channel.* *a:* When the membrane voltage (V_m) is varied, the amount of time that the channel spends open (O) and closed (C) changes. *b:* The channel open probability (P_0) can be plotted as a function of voltage (V). The data fit a sigmoid curve, with the open probability being highest at the most depolarized voltages.

Krzywa aktywacji kanału K⁺ (potencjał-stan otwarcia)



$$G_K = g_K^{\max} m^4$$

$$V_{\text{half}} = -50\text{mV}, K_{\text{max}} = 0.05/\text{mV}$$



Model Hodgkina-Huxley'a

$$I_m(t) = I_{\text{Na}}(t) + I_K(t) + I_{\text{leak}}(t) + C_m \frac{dV_m(t)}{dt}$$

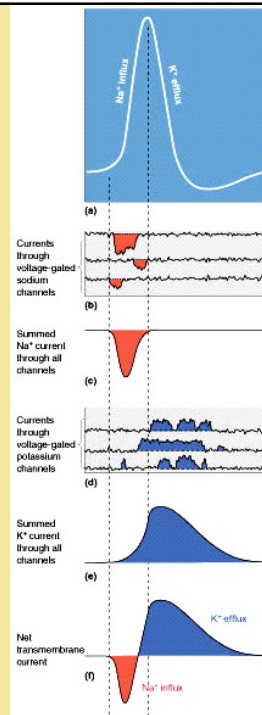
$$I_{\text{Na}}(t) = G_{\text{Na}}(V, t) [V_m - V_{\text{Na}}]$$

$$I_K(t) = G_K(V, t) [V_m - V_K]$$

$$I_L(t) = G_L(V, t) [V_m - V_L]$$

$$G_i = g_i^{\max} * m^j * h^k$$

- G_i - zbiorcze przewodnictwo w danej chwili kanału i ;
- g_i^{\max} - maksymalne przewodnictwo (wszystkie kanały i otwarte);
- m - prawdopodobieństwo, że bramka aktywująca zależna od napięcia jest otwarta (0-1), j liczba bramek w kanale;
- h - prawdopodobieństwo, że bramka inaktywująca jest otwarta (0-1), k liczba bramek w kanale.



Model Hodgkina-Huxley'a

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = -i_m + \frac{I_e(t)}{A}$$

$$i_m = \bar{g}_L(V - E_L) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$$

Potas $\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n$

$$\alpha_n = \frac{.01(V+55)}{1 - \exp(-.1(V+55))} \quad \text{and} \quad \beta_n = 0.125 \exp(-0.0125(V+65))$$

Sód $\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m$

$$\alpha_m = \frac{.1(V+40)}{1 - \exp(-.1(V+40))} \quad \beta_m = 4 \exp(-.0556(V+65))$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h$$

$$\alpha_h = .07 \exp(-.05(V+65)) \quad \beta_h = 1/(1 + \exp(-.1(V+35)))$$

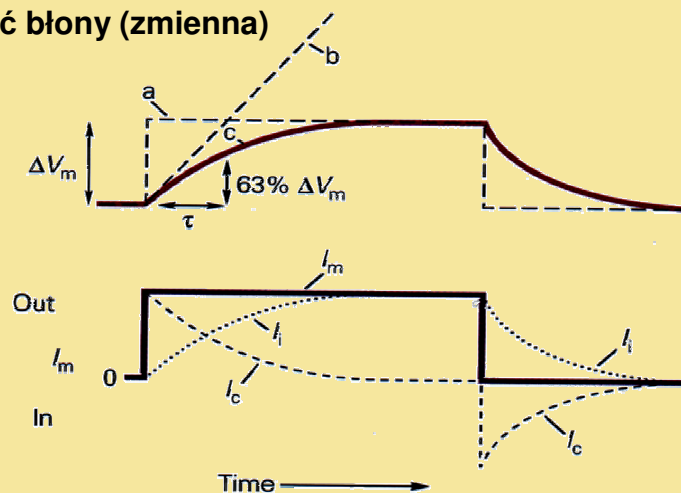
$$n \xrightarrow[\alpha_n]{\beta_n} 1 - n$$

Stała czasu τ

$$V_t = V_0 e^{-t/\tau}$$

$$\tau = R_m C_m$$

R_m – oporność błony (zmienna)



Stała długości λ

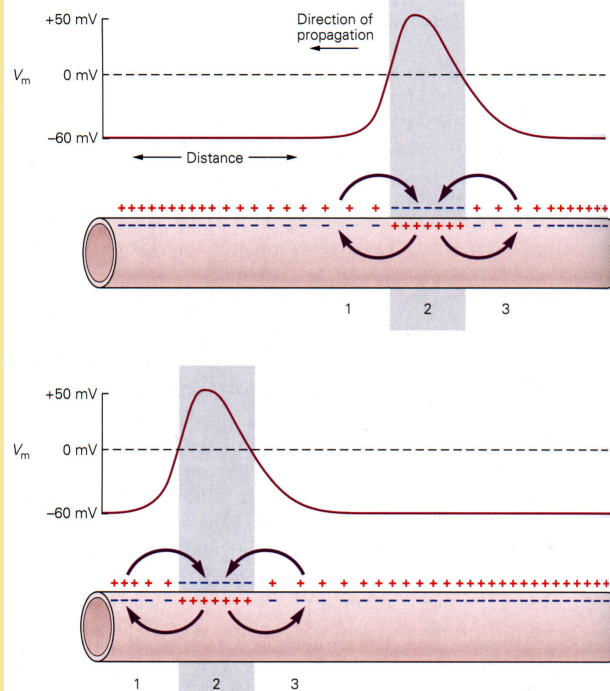
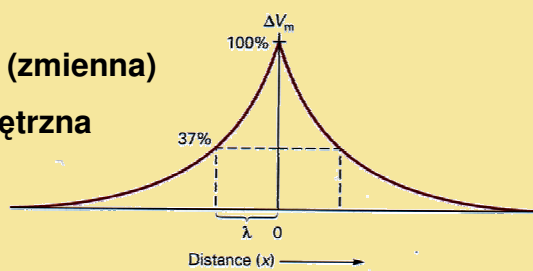
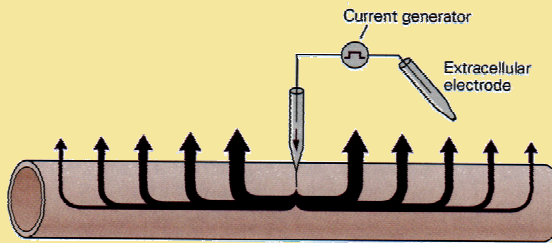
$$V_r = V_0 e^{-x/\lambda}$$

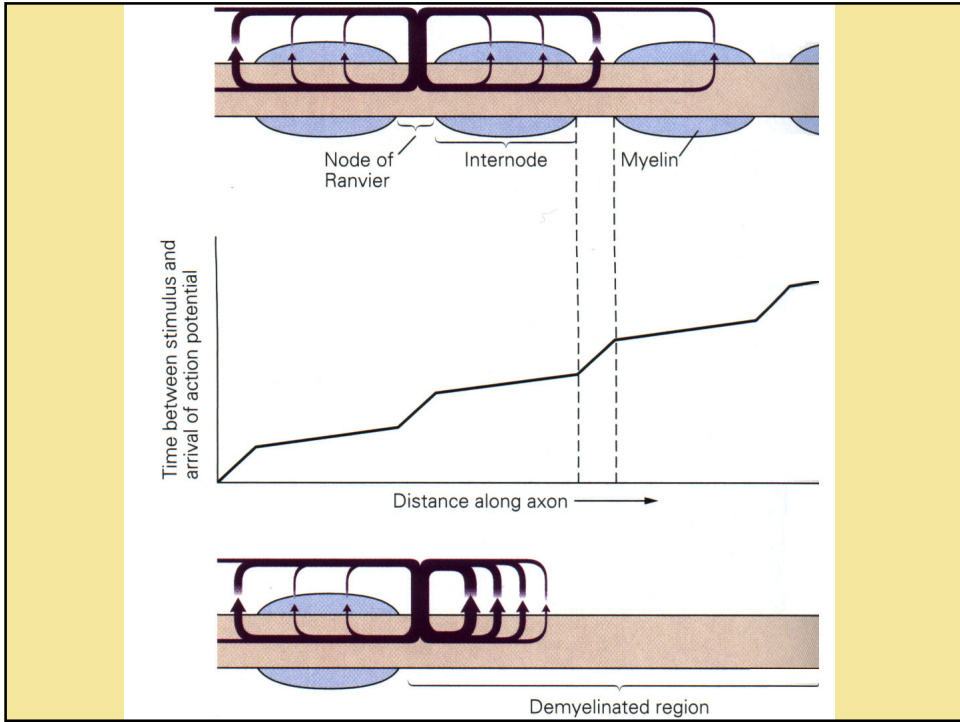
$$\lambda = (aR_m/2R_w)^{1/2}$$

a – promień

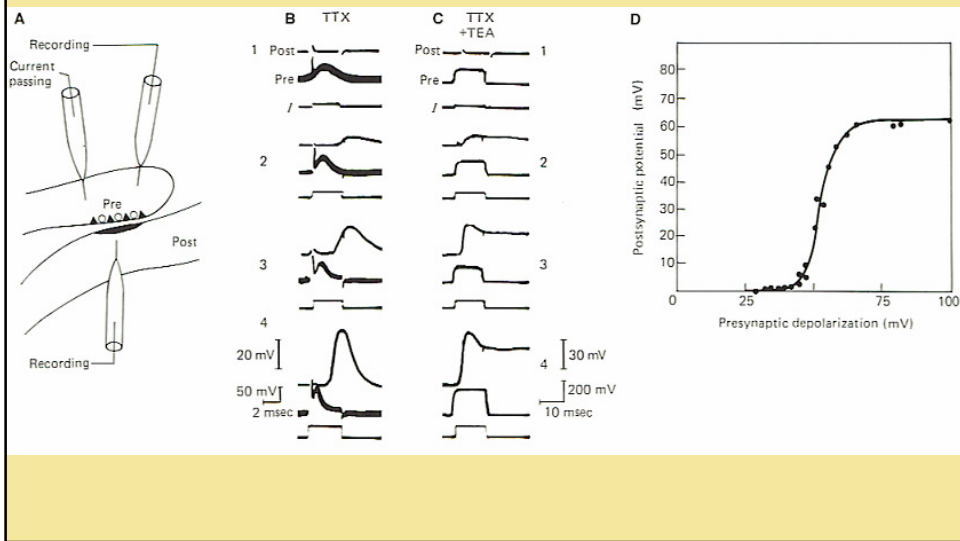
R_m – oporność błony (zmienna)

R_w – oporność wewnętrzna

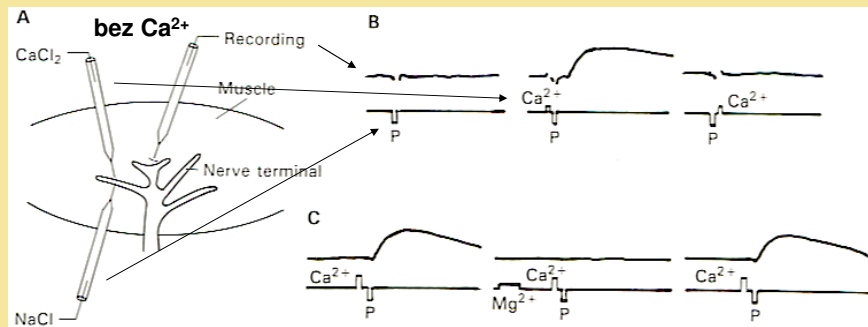




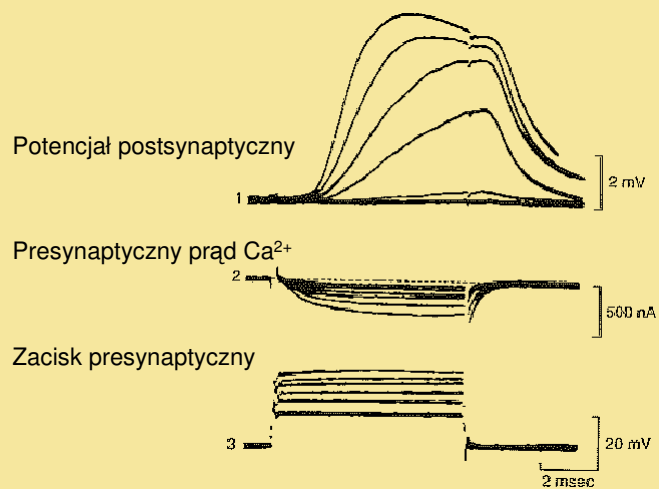
Wyrzut przekąźnika nie zależy od Na^+ i K^+



Uwolnienie przekaźnika wymaga Ca^{2+}

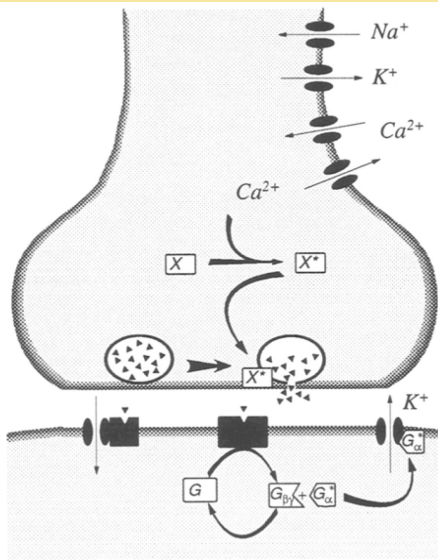


Uwolnienie przekaźnika skorelowane z obecnością Ca^{2+} w części presynaptycznej



Blok TTX i TEA

Synapsa

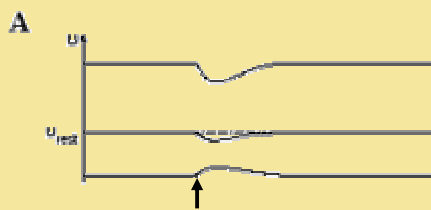


Kanały bramkowane napięciem

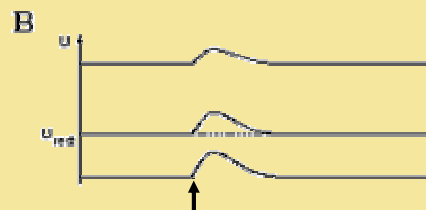
Uwolnienie neuroprzekaźnika zależne od wapnia

Kanały bramkowane ligandem lub wtórnym przekaźnikiem zależne lub nie od napięcia

Funkcjonalne typy synaps



hamujące – zmniejszają prawdopodobieństwo generacji iglicy (hiperpolaryzacja błony)

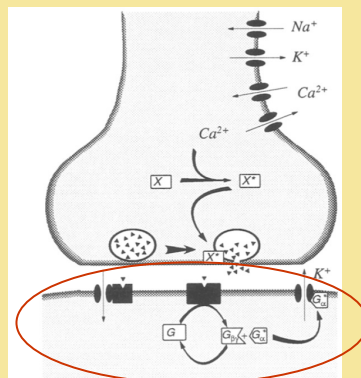


pobudzające – zwiększają prawdopodobieństwo generacji iglicy (depolaryzacja błony)
EPSP 0,1 – 10 mV

Receptory neuroprzekazników

Pobudzające i hamujące

- **jonotropowe (jonoselektywne)**, związane z kanałami jonowymi bramkowanymi ligandem - **szybkie przekazywanie synaptyczne (klasyczne)**;
- **metabotropowe**, związane z aktywacją białka G - **wolne przekazywanie synaptyczne (modulacja)**.



Kanały bramkowane

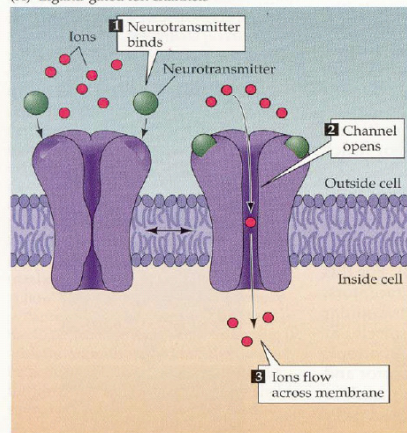
Ligandem

receptor AMPA, $GABA_A$

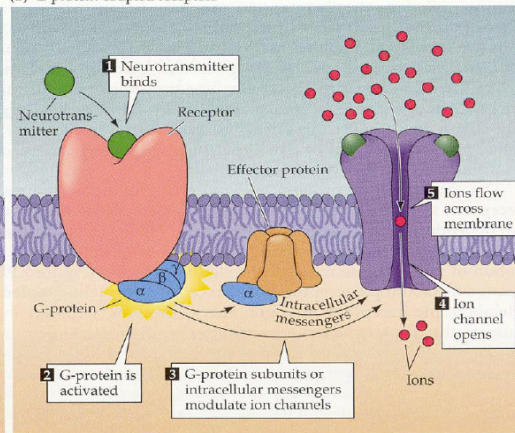
Białkiem G

$GABA_B$

(A) Ligand-gated ion channels

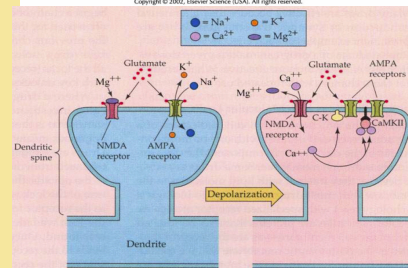
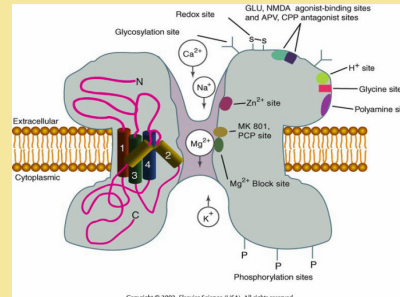


(B) G-protein-coupled receptors



Kanał zależny od ligandu i napięcia (receptor NMDA)

1. Przepuszcza Ca^{2+}
2. Aktywacja kanału wymaga depolaryzacji (Mg^{2+})
3. Może się wiązać z innymi ligandami (glicyna, cynk)



Opis szybkiego przewodnictwa synaptycznego

$$g_s = \bar{g}_s P$$

$$P = P_s P_{rel}$$

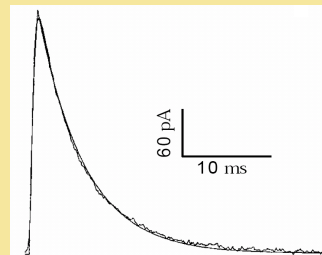
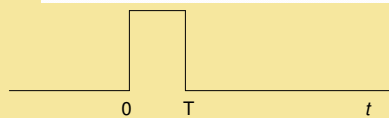
$$\frac{dP_s}{dt} = \alpha_s(1 - P_s) - \beta_s P_s$$

$$P_s(t) = 1 + (P_s(0) - 1) \exp(-\alpha_s t) \quad \text{for } 0 \leq t \leq T$$

$$P_{max} = P_s(T) = 1 - \exp(-\alpha_s T)$$

$$P_s(t) = P_s(T) \exp(-\beta_s(t - T)) \quad \text{for } t \geq T$$

$$P_s(T) = P_s(0) + P_{max}(1 - P_s(0))$$

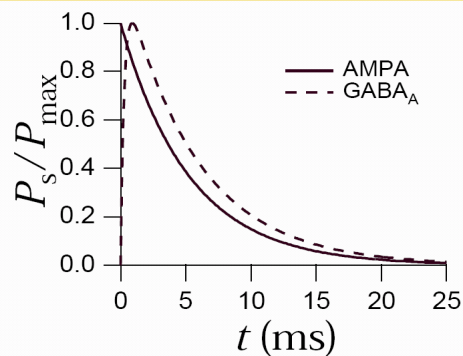


Opis wolniejszego przewodnictwa synaptycznego

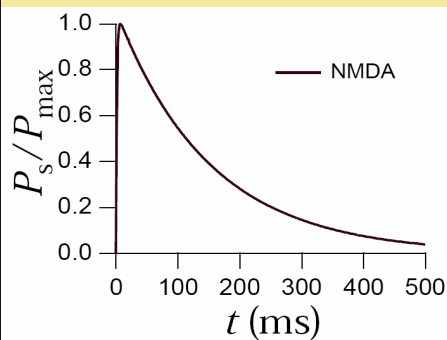
$$P_s = P_{\max} B (\exp(-t/\tau_1) - \exp(-t/\tau_2)) \quad \tau_1 > \tau_2$$

$$B = \left(\left(\frac{\tau_2}{\tau_1} \right)^{\tau_{\text{rise}}/\tau_1} - \left(\frac{\tau_2}{\tau_1} \right)^{\tau_{\text{rise}}/\tau_2} \right)^{-1}$$

$$\tau_{\text{rise}} = \tau_1 \tau_2 / (\tau_1 - \tau_2)$$

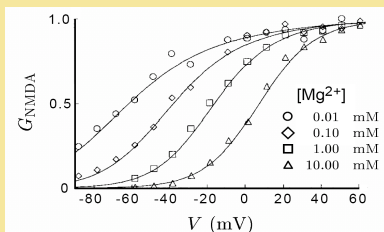


Opis przewodnictwa synapsy NMDA

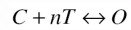


$$\bar{g}_{\text{NMDA}} G_{\text{NMDA}}(V) P(V - E_{\text{NMDA}})$$

$$G_{\text{NMDA}} = \left(1 + \frac{[\text{Mg}^{2+}]}{3.57 \text{ mM}} \exp(V/16.13 \text{ mV}) \right)^{-1}$$



Synapsa – przekaznictwo jonotropowe



$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + \exp\left[-\frac{(V_{pre} - V_p)}{K_p}\right]}$$

O – kanał otwarty,
 C – kanał zamknięty,
 n – liczba cząstek neurotransmitera,
 T – cząsteczki neurotransmitera.
 T_{max} – maksymalne stężenie neurotransmitera,
 V_{pre} – potencjał presynaptyczny,
 $K_p=5$ mV,
 $V_p=2$ mV.

$$I_{AMPA} = \bar{g}_{AMPA} r (V - V_{AMPA})$$

$$\frac{dr}{dt} = \alpha_{AMPA} [T](1 - r) - \beta_{AMPA} r$$

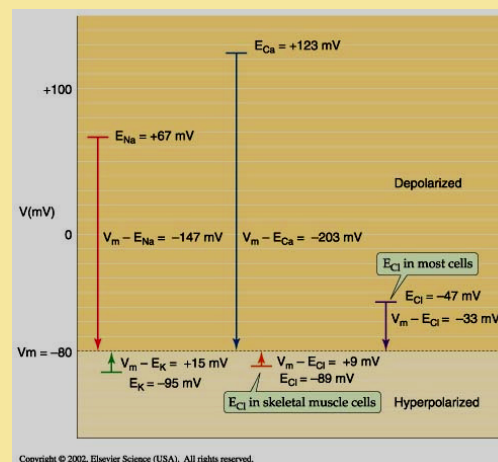
$$I_{GABAa} = \bar{g}_{GABAa} r (V - V_{GABAa})$$

$$\frac{dr}{dt} = \alpha_{GABAa} [T](1 - r) - \beta_{GABAa} r$$

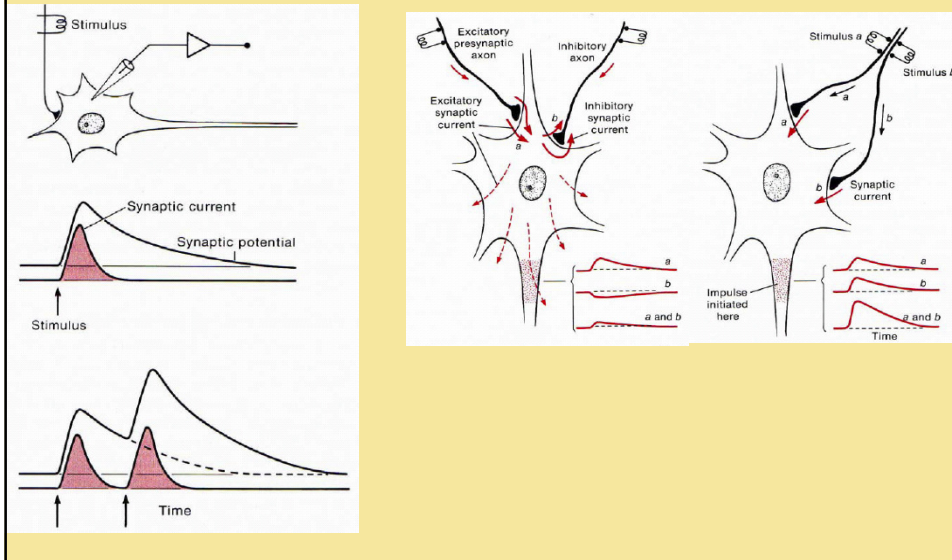
Siły elektryczne „w synapsie”

$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t) (V - E_{syn})$$

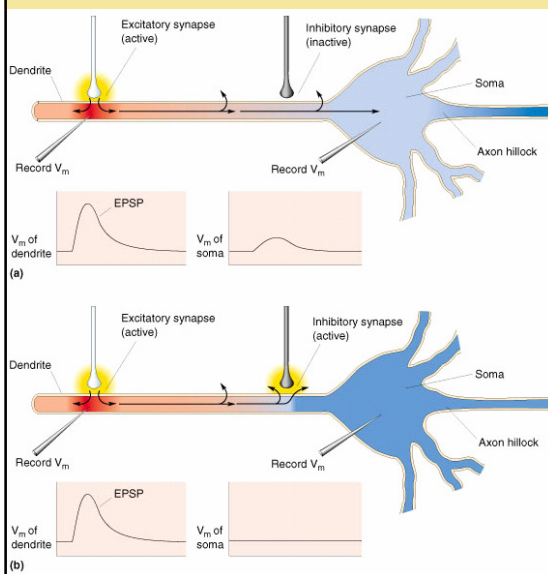
$E_{syn} = 0$ mV (syn. pobudzająca)
 $E_{syn} = -75$ mV (syn. hamująca)



Sumowanie czasowe i przestrzenne



Hamowanie przez bocznikowanie



Odległe wejścia są blokowane przez hamowanie przez bocznikowanie (przez zwarcie), zwłaszcza gdy aktywacja synapsy hamującej przy potencjale błony bliskim spoczynkowego