

Od neuronu do sieci: modelowanie układu nerwowego

**Drzewa dendrytyczne –
teoria kabla i modele przedziałowe**

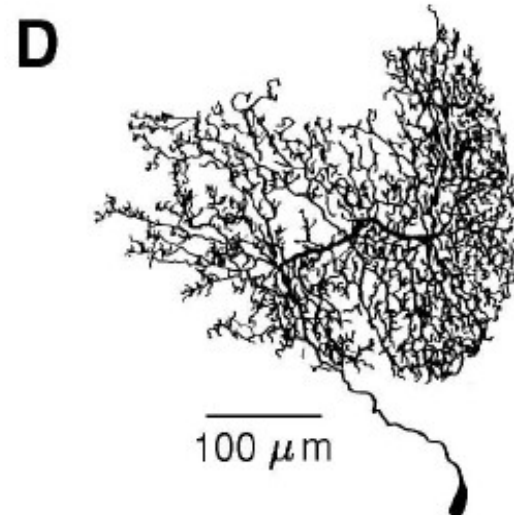
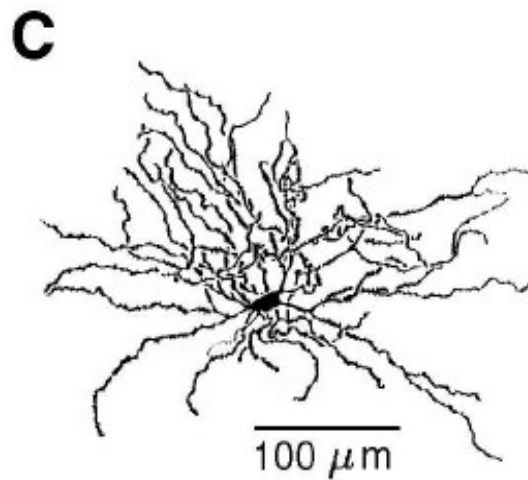
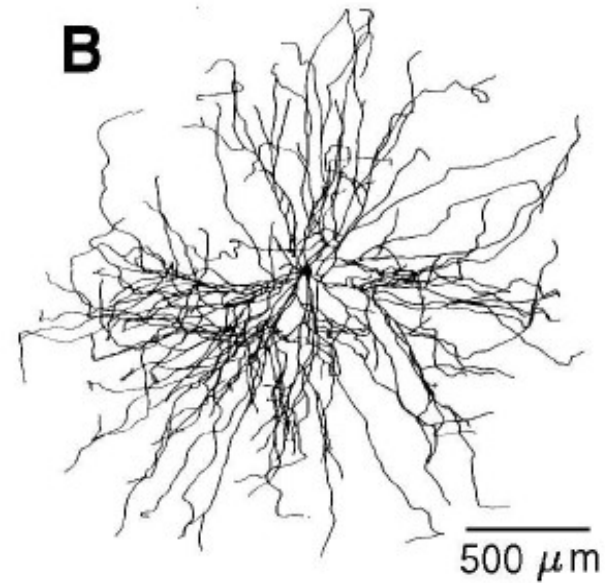
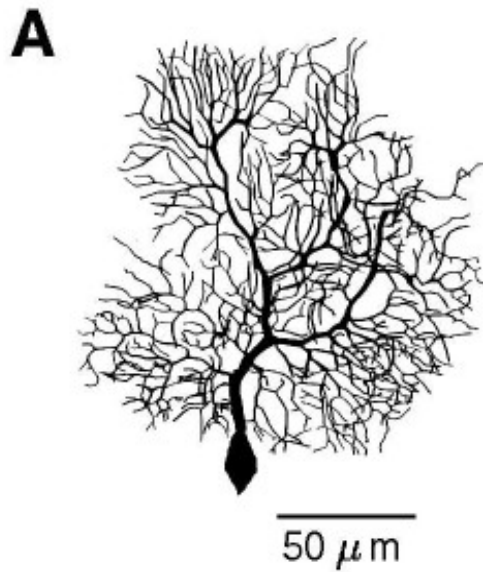
dr Daniel Wójcik

na podstawie „The Book of GENESIS”

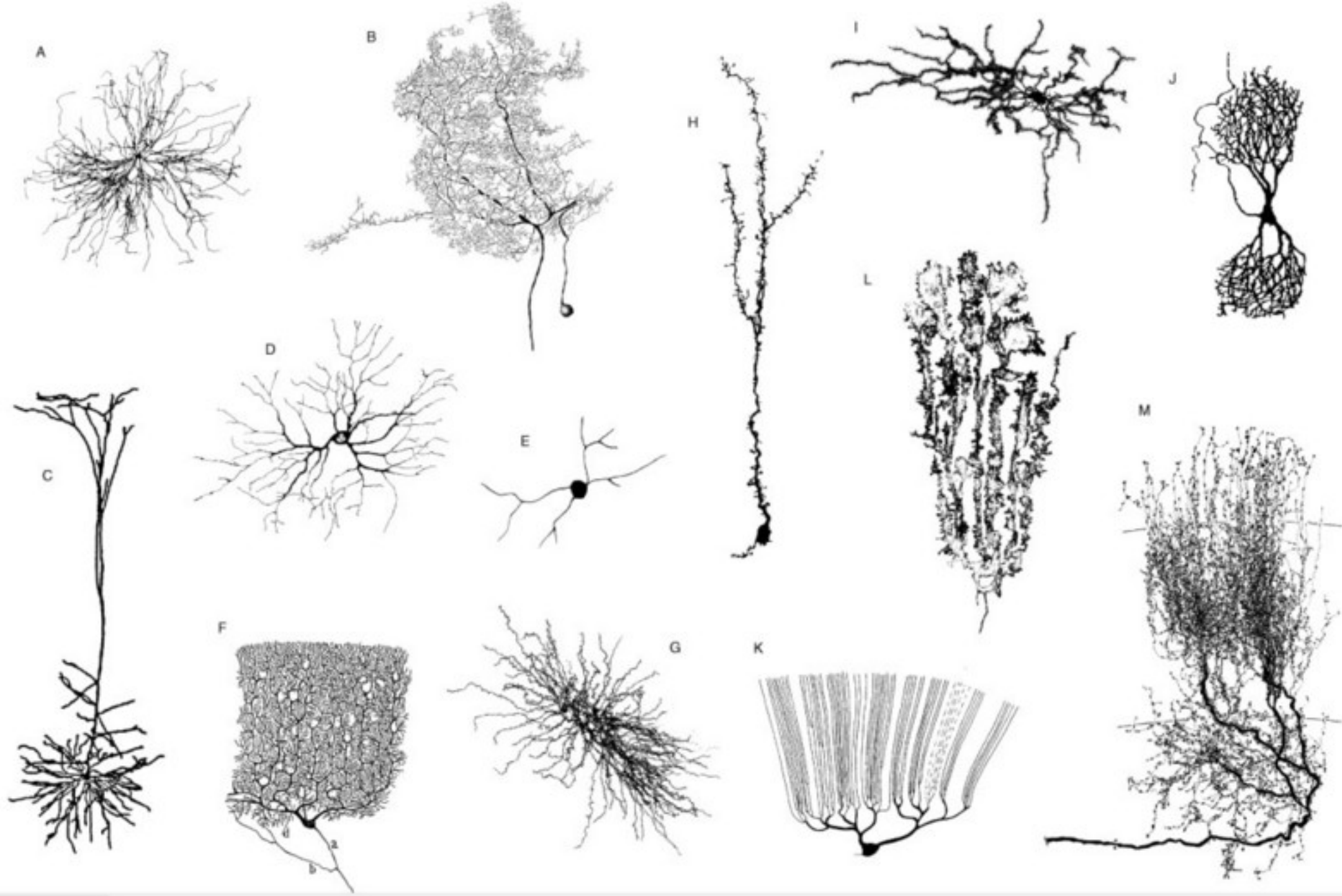
Dendryty

- Największy składnik mózgu co do wielkości powierzchni i objętości
- Specyficzna morfologia dendrytów używana do klasyfikacji neuronów: piramidalne, Purkiniego, amakrynowe, gwieździste, itd.
- Większość informacji synaptycznej przekazywana jest na drzewo dendrytyczne.
- Dendryty to podstawowe jednostki obliczeniowe mózgu

Drzewa dendrytyczne



Drzewa dendrytyczne świata (Mel 1994)



Dendryty

- Typowe drzewo dendrytyczne otrzymuje około 10 000 wejść synaptycznych na całej powierzchni
- Aktywacja każdego wejścia prowadzi do lokalnej zmiany przewodności błony postsynaptycznej dla konkretnych jonów, po czym następuje przepływ jonów
- Powstająca lokalna zmiana potencjału błonowego rozprzestrzenia się w całym neuronie

Dendryty

- Transport fali potencjału zależy od morfologii drzewa i elektrycznych własności błony i cytoplazmy
- Analiza transportu potencjału w drzewie dendrytycznym pozwala zrozumieć
 - jak różne wejścia synaptyczne oddziałują na siebie w czasie i przestrzeni
 - własności wejścia-wyjścia neuronu
 - wpływ rozłożonych wejść synaptycznych na możliwości obliczeniowe sieci, którą tworzą

Teoria kabla

- Wilfrid Rall, 1959
- Matematyczny model opisujący przepływ prądu i zmiany potencjału w czasie i przestrzeni w realistycznych drzewach dendrytycznych
- Teoria kabla i modelowanie przedziałowe pomagały w szacowaniu parametrów dendrytycznych, projektowaniu i interpretacji doświadczeń, zrozumieniu funkcji obliczeniowych dendrytów

Drzewa dendrytyczne: własności

- Rozgałęzienia:
 - komórki Purkiniego mózdzka mają typowo jedno drzewo z około 400 terminalami
 - motoneurony α rdzenia kręgowego kota mają 8-12 drzew, każde ma około 30 terminali
- Średnice:
 - przy somie średnica wynosi kilka μm
 - końcówki mają poniżej 1 μm
 - kolce dendrytyczne mają średnicę rzędu 0.1 μm i długość poniżej 1 μm

Drzewa dendrytyczne: własności

- Długość:
 - od 100-200 μm (kolczaste komórki gwieździste w korze)
 - do 1-2 mm (motoneurony α rdzenia kręgowego)
 - całkowita powierzchnia drzewa – ponad $10^4 \mu\text{m}$ (1cm)
- Powierzchnia i objętość pojedynczego drzewa:
 - powierzchnia: 2 000-750 000 μm^2
 - objętość: do 30 000 μm^3

Fizjologia dendrytów

- płyny wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe przewodzą prąd elektryczny
- błona dendrytów przewodzi prąd ale ma znacznie większą oporność niż rdzeń
- błona może magazynować ładunki elektryczne (pojemność)
- stała czasowa błony $\tau_m = RC$ charakteryzuje szybkość ładowania/rozładowywania błony

Fizjologia dendrytów

- Oporność wejściowa R_{in} jest rzędu $1\text{M}\Omega$ dla grubych i przeciekających dendrytów, do $1000\text{M}\Omega$ (w kolcach dendrytycznych)
- Duże wartości R_{in} oznaczają, że mała pobudzająca zmiana przewodności (ok. 1 nS) prowadzi lokalnie do znaczącej zmiany potencjału (kilkadziesiąt mV)
- Klasyczna teoria kabla zakłada bierne własności błony (R,C). Obecnie wiemy, że także dendryty wyposażone są w wiele kanałów zależnych od napięcia, a zatem parametry dendrytów, np. stała czasowa, zależą od napięcia

Rozkład synaps

- Synapsy nie są rozłożone losowo na całym drzewie. Synapsy hamujące zwykle leżą bliżej somy niż synapsy pobudzające, ale znajdują się też na odległych zakończeniach dendrytów i na kolcach dendrytycznych
- W wielu układach (komórki piramidalne hipokampa, komórki Purkiniego mózdzka) dane źródło jest mapowane na konkretny obszar drzewa dendrytycznego, a nie losowo

Typy synaps

- Zmiany przewodności synaptycznej związane z różnymi rodzajami wejść zmieniają się o 1-2 rzędy wielkości
- Szybkie wejścia pobudzające (AMPA) i hamujące ($GABA_A$) działają w skali czasowej 1ms i mają szczytową przewodność ok. 1nS
- Wolne wejścia pobudzające (NMDA) i hamujące ($GABA_B$) działają w skali czasowej 10-100ms

Fizjologia dendrytów: podsumowanie

- Dendryty i ich kolce są celem wielkiej liczby wejść synaptycznych, które często rozłożone są nieprzypadkowo na powierzchni drzewa.
- Błona dendrytyczna jest wyposażona w rozmaite kanały w tym zależne od napięcia
- Drzewo dendrytyczne jest złożonym układem dynamicznym o bogatym zestawie możliwości przetwarzania informacji (wejście-wyjście)
- Teoria kabla stanowi matematyczny opis pozwalający powiązać strukturę morfologiczną i elektryczną neuronu z jego funkcją.

Równanie kabla: założenia

- Prąd w dendrycie płynie tylko wzdłuż kabla: potencjał w dendrycie jest funkcją tylko x i t
- Błona jest bierna i jednorodna
- Rdzeń ma stały przekrój i można go reprezentować zwykłym opornikiem
- Opór zewnątrzkomórkowy jest pomijalny (stały potencjał na zewnątrz dendrytu)
- Wejścia są prądami i dodają się liniowo

Równanie kabla

Rozważmy prąd I_i płynący w kierunku x .
 r_i – oporność cytoplazmy na długość jedno

Spadek napięcia na odcinku Δx wynosi

$$V(x - \Delta x) - V(x) = I_i \left(x - \frac{\Delta x}{2} \right) r_i \Delta x$$

Dla małych Δx mamy

$$V(x - \Delta x) \approx V(x) - \Delta x \frac{\partial V}{\partial x} + \dots$$

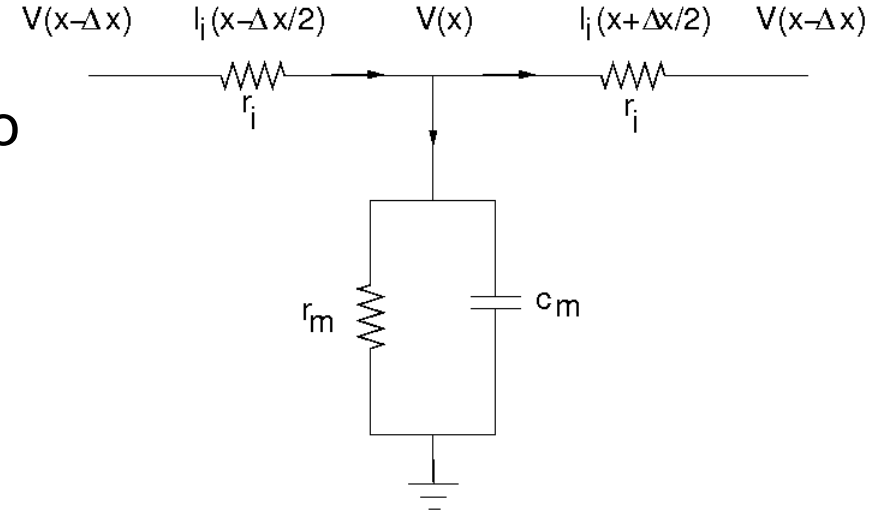
$$I_i \left(x - \frac{\Delta x}{2} \right) \approx I_i(x) - \frac{\Delta x}{2} \frac{\partial I_i}{\partial x} + \dots$$

zatem pierwsze równanie
przyjmuje postać

$$-\Delta x \frac{\partial V}{\partial x} + \dots \approx \left(I_i(x) - \frac{\Delta x}{2} \frac{\partial I_i}{\partial x} + \dots \right) r_i \Delta x$$

Zatrzymując człony pierwszego rzędu w Δx
i dzieląc przez Δx , w granicy małych Δx
dostajemy równanie

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V}{\partial x} = -I_i$$



Równanie kabla

Część prądu $I_i(x - \frac{\Delta x}{2})$ płynie do następnego kawałka kabla, a część wycieka na zewnątrz przez błonę:

$$I_i\left(x - \frac{\Delta x}{2}\right) = I_i\left(x + \frac{\Delta x}{2}\right) + i_m \Delta x$$

Rozumując jak przy poprzednim równaniu, w granicy małych Δx otrzymujemy

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = -i_m$$

Prąd błonowy $i_m \Delta x$ ma dwie części. Jedna jest wynikiem ładowania błony komórkowej poprzez pojemność $c_m \Delta x$:

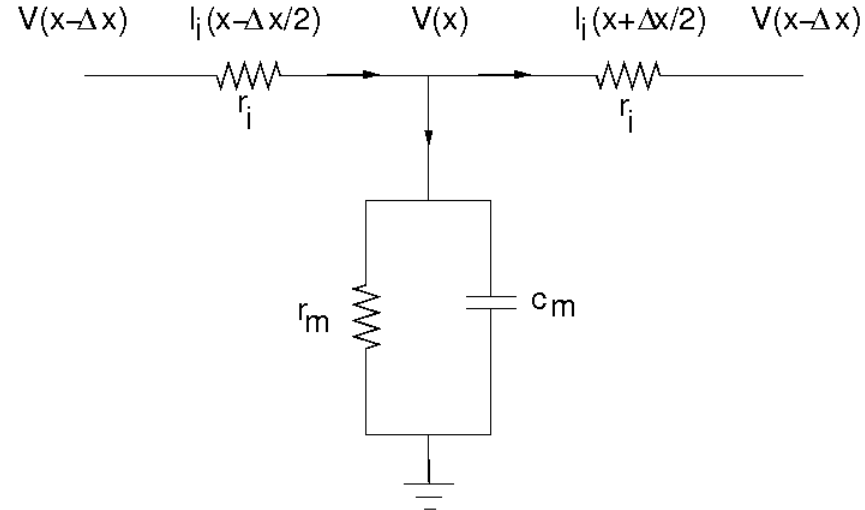
$$i_{m1} \Delta x = c_m \Delta x \frac{\partial V}{\partial x}$$

Druga jest wynikiem różnicy potencjałów V na oporze $r_m / \Delta x$:

$$i_{m2} \Delta x = \frac{V - 0}{r_m / \Delta x}$$

W efekcie otrzymujemy równanie:

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = -i_m = -\left(\frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial x}\right)$$



Równanie kabla

Różniczkując równanie na spadek napięcia w rdzeniu po x

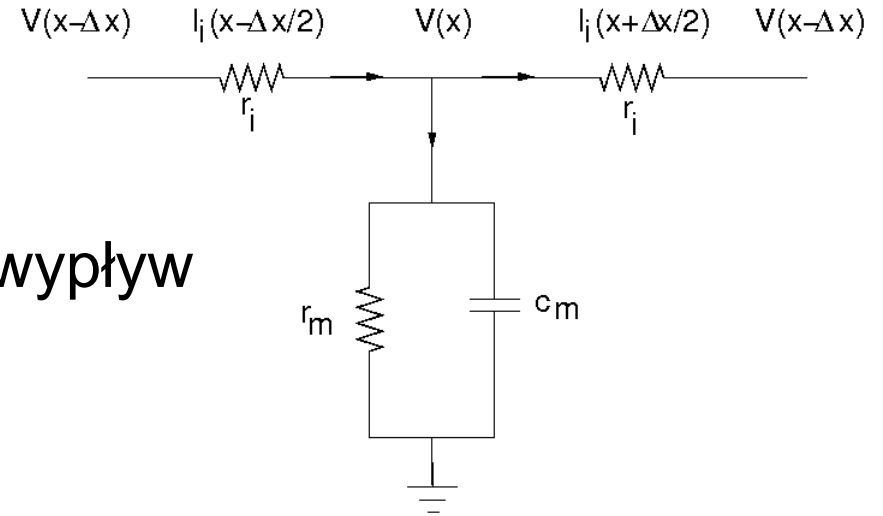
$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V}{\partial x} = -I_i$$

i podstawiając wynik do równania na wypływ prądu przez błonę

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = -i_m = -\left(\frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial x}\right)$$

otrzymujemy **Równanie kabla**:

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m}$$



Parametry kabla

Przyjmijmy, że oporność cytoplazmy r_i , oporność błony r_m i pojemność błony c_m podane są na jednostkę długości. Zależą one od średnicy kabla d . Często wygodnie jest używać oporności i pojemności błony na 1cm^2 (R_M i C_M) i oporności rdzenia na jednostkę objętości R_A . Wtedy całkowita oporność cytoplazmy R_m , oporność błony R_m i pojemność błony C_m wiążą się z pozostałymi wielkościami poprzez następujące równania:

$$C_m = c_m l = \pi d l C_M$$

$$R_m = r_m / l = \frac{R_M}{\pi d l}$$

$$R_a = r_i l = \frac{4l R_A}{\pi d^2}$$

Parametry kabla

Wygodnie jest wprowadzić stałą przestrzenną [cm]:

$$\lambda = \sqrt{r_m/r_i} = \sqrt{(d/4)R_M/R_A}$$

oraz stałą czasową [s]:

$$\tau_m = r_m c_m = R_M C_M = R_m C_m$$

Wtedy równanie kabla przyjmuje postać

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V}{\partial t} - V = 0$$

Jeżeli wprowadzimy nowe zmienne $X = x/\lambda$ i $T = t/\tau_m$ wówczas równanie kabla możemy zapisać w postaci niezależnej od parametrów elektrycznych komórki

$$\frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - \frac{\partial V}{\partial T} - V = 0$$

Rozwiązania równania kabla w stanie stacjonarnym

Rozważmy stacjonarne rozkłady napięcia $\partial V / \partial t = 0$. Wtedy równanie kabla redukuje się do postaci

$$\frac{d^2V}{dX^2} - V = 0$$

Ogólne rozwiązanie takiego równania dane jest w postaci

$$V(X) = Ae^X + Be^{-X}$$

gdzie stałe A i B zależą od warunków brzegowych.

W przypadku nieskończonego kabla, jeżeli przyjmiemy $V(0) = V_0$, oraz $V(\infty) = 0$, otrzymujemy zanik wykładniczy napięcia w kablu

$$V(X) = V_0 e^{-X} = V_0 e^{-x/\lambda}$$

Rozwiązania równania kabla w stanie stacjonarnym

W przypadku skończonego kabla o długości l wprowadzamy długość elektrotoniczną: $L = l/\lambda$

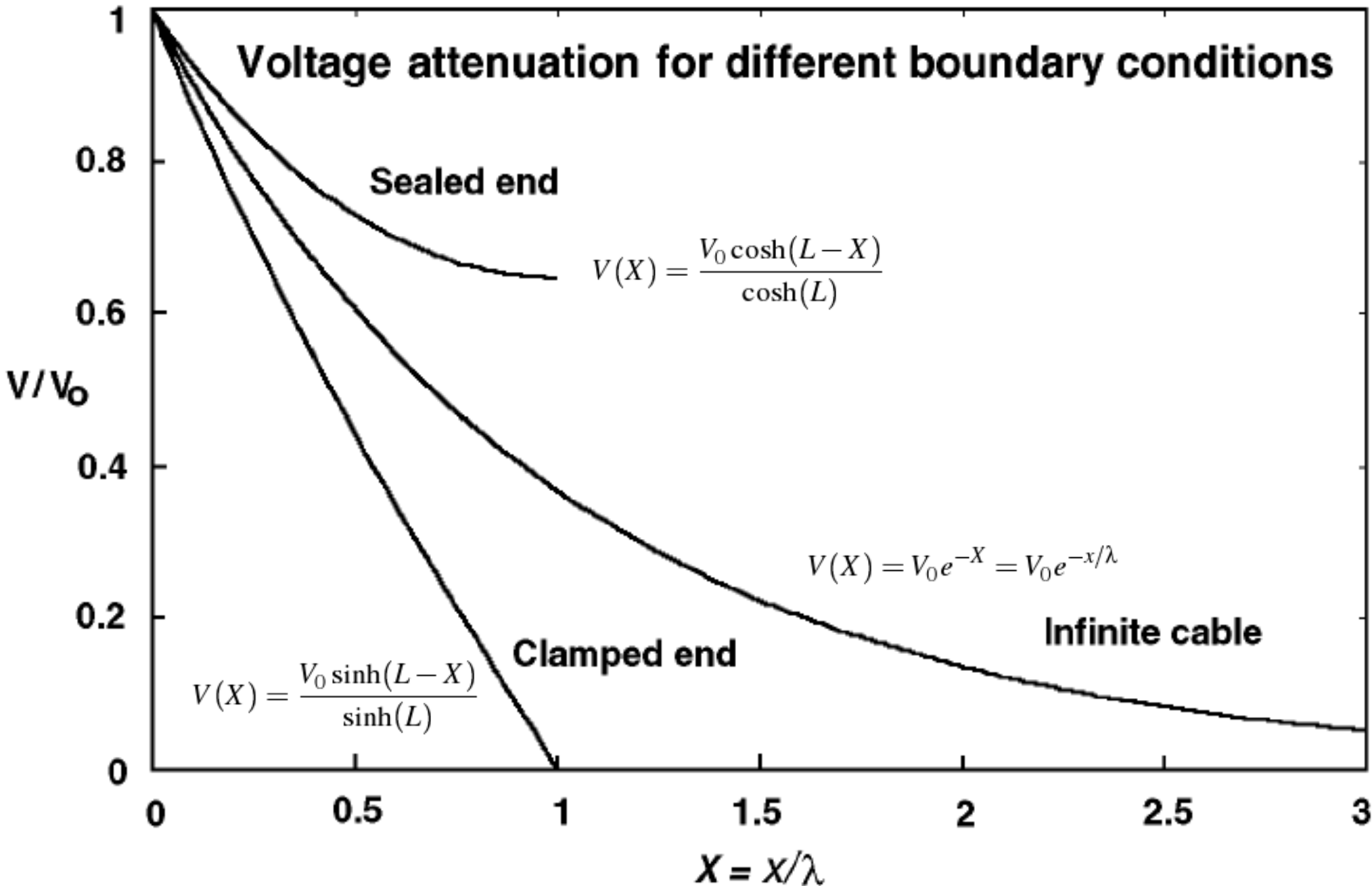
Jeżeli odcinek ma „zaklejony” koniec, nie może tamtędy płynąć prąd. Zatem w $X = L$ mamy $\frac{\partial V}{\partial X} = 0$. Daje to rozwiązanie

$$V(X) = \frac{V_0 \cosh(L - X)}{\cosh(L)}$$

W przypadku „otwartego” końca ($V=0$ w $X=L$) otrzymujemy

$$V(X) = \frac{V_0 \sinh(L - X)}{\sinh(L)}$$

Voltage attenuation for different boundary conditions



Zanik napięcia w czasie

Rozważmy teraz kabel z zaciskiem przestrzennym $\partial V / \partial x = 0$
Wtedy równanie kabla redukuje się do postaci

$$\frac{dV}{dT} + V = 0$$

Ogólne rozwiązanie tego równania dane jest przez

$$V(T) = Ae^{-T}$$

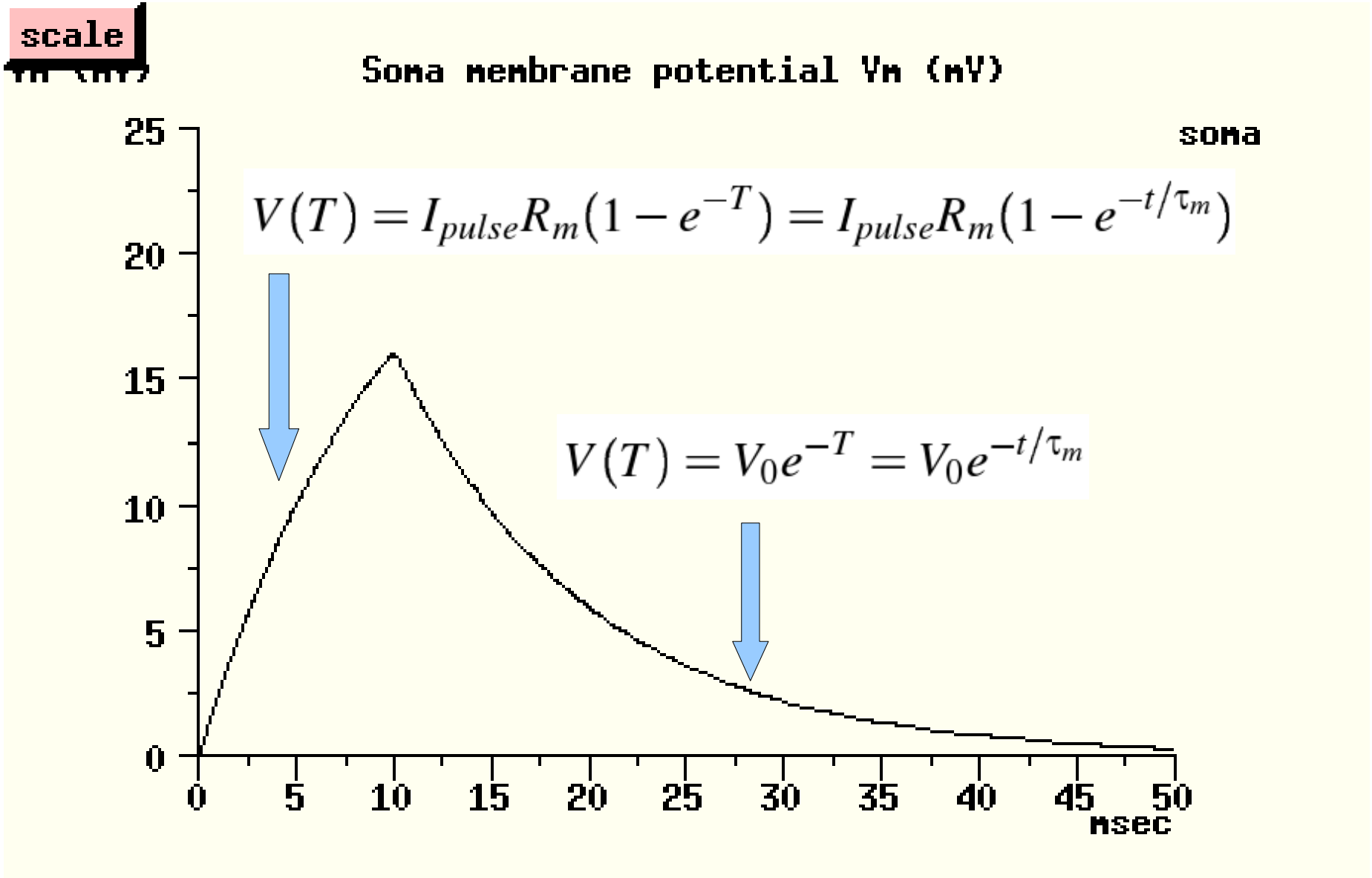
Jeżeli do takiego dendrytu zaczniemy wstrzykiwać prąd I_{pulse} , to potencjał będzie rósł wykładniczo w czasie

$$V(T) = I_{pulse}R_m(1 - e^{-T}) = I_{pulse}R_m(1 - e^{-t/\tau_m})$$

Kiedy przestaniemy pobudzać dendryt (w t_0), napięcie zacznie wykładniczo spadać do 0

$$V(T) = V_0e^{-T} = V_0e^{-t/\tau_m}$$

Zanik napięcia w czasie



Ze względu na efekty pojemnościowe błony napięcie na błonie „spóźnia” się za bieżącym prądem

Ogólne rozwiązanie

W ogólnym przypadku skończonego cylindra równanie kabla ma rozwiązania postaci

$$V(X, T) = \sum_{n=0}^{\infty} B_n \cos(n\pi X/L) e^{-t/\tau_n}$$

Stałe czasowe τ_n nie zależą od położenia na kablu i mamy

$$\tau_n < \tau_{n+1}$$

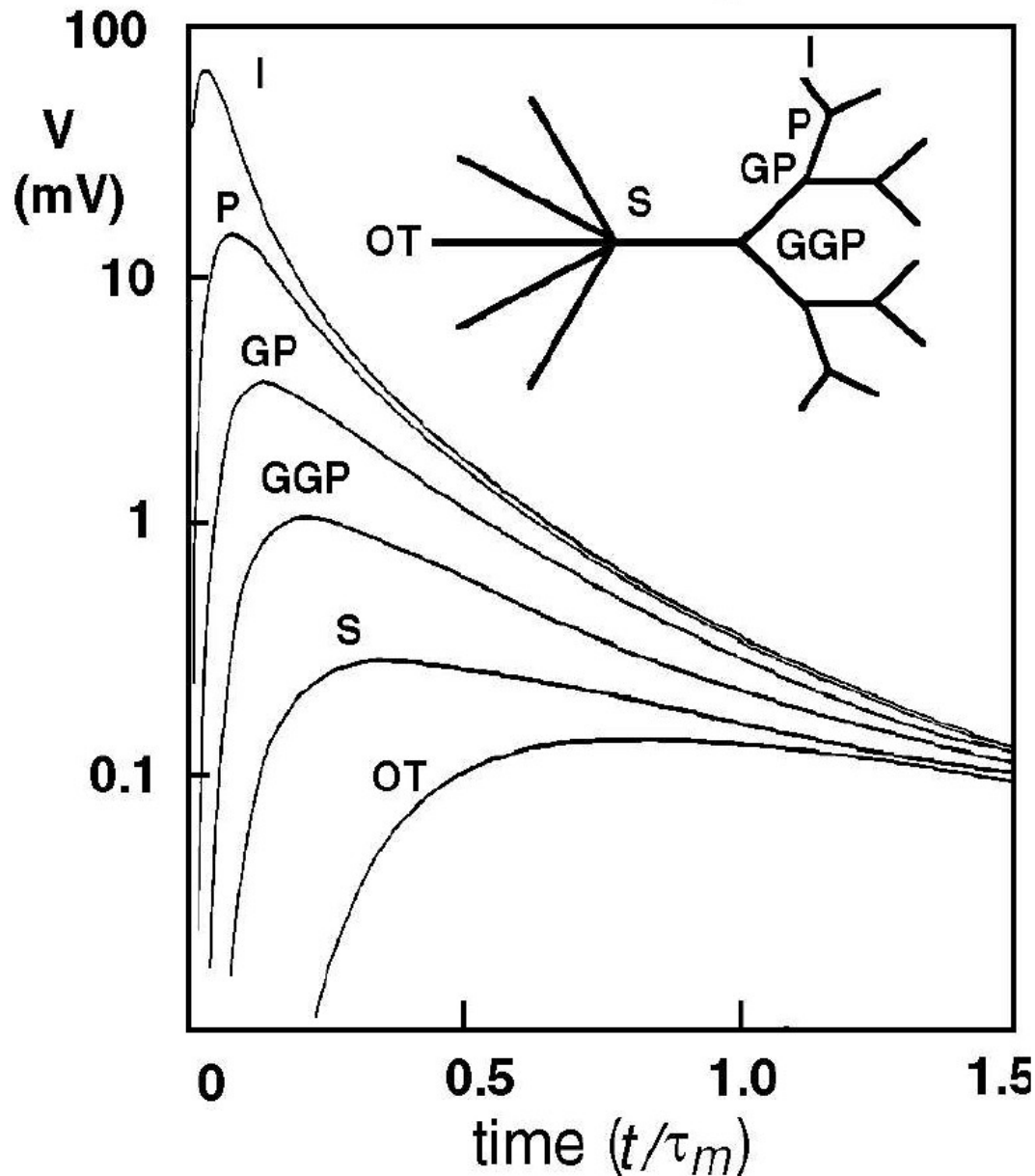
Dla cylindrów długości L o zaklejonych końcach zachodzi

$$\frac{\tau_0}{\tau_n} = 1 + \left(\frac{n\pi}{L}\right)^2$$

Ta wiedza pozwala nam oszacować L na podstawie najmniejszych stałych czasowych τ_0 i τ_1 dostępnych doświadczalnie

Przebieg potencjału w różnych punktach drzewa dendrytycznego

B. Time Development



Im dalej od źródła pobudzenia leży punkt rejestracji potencjału, tym wolniejsze i mniejsze są obserwowane zmiany potencjału.

Można to wykorzystać do oszacowania odległości elektrotonicznej synapsy od somy na podstawie parametrów kształtu potencjału postsynaptycznego („czasu wzrostu” i „szerokości połówkowej”).

Znaczenie funkcjonalne λ i τ_m

Stała przestrzenna λ i stała czasowa τ_m odgrywają kluczowe znaczenie w czasoprzestrzennej integracji wejść synaptycznych w drzewach dendrytycznych.

τ_m mierzy okno czasowe integracji wejścia. Komórki o większym τ_m (50ms) integrują informację w dłuższym czasie niż te o krótszym τ_m (5ms).

Wartość τ_m zależy od własności elektrycznych błony R_M i C_M , ale nie zależy od morfologii komórki.

Większa gęstość otwartych kanałów to mniejsze R_M , szybsza odpowiedź na wejście i szybsze zapominanie o wejściu.

Znaczenie funkcjonalne λ i τ_m

Stała przestrzenna λ zależy nie tylko od własności błony ale też od oporności właściwej cytoplazmy i od średnicy dendrytu.

W neuronach o dużym λ , np. o dużym R_M , albo dużej średnicy, albo małym R_A napięcie jest tłumione wolniej niż w dendrytach o małym λ . W pierwszym przypadku wejścia anatomicznie odległe będą się lepiej dodawać przestrzennie niż w drugim.

Znajomość λ i τ_m dla danego neuronu dostarcza ważnych informacji na temat możliwości integracji czasowej i przestrzennej danego drzewa dendrytycznego.

Oporność wejściowa R_{in}

Jeżeli w dowolnym punkcie x przyłożymy stały prąd I_0 to wygenerujemy tam stałe napięcie V_0 . Stosunek

$$R_{in} = \frac{V_0}{I_0}$$

nazywamy opornością wejściową w tym punkcie.

R_{in} jest bardzo ważny, bo mierzy „responsywność” danego obszaru na jego wejścia, a ponadto jest mierzalny doświadczalnie.

Obszary o dużym R_{in} generują duże zmiany potencjału przy małym pobudzeniu.

Oporność wejściowa R_{in}

W nieskończonym walcu prąd wstrzykiwany w $x=0$ musi się rozdzielić na dwie strony. Zatem prąd płynący w prawo wynosi

$$I_i = - \frac{1}{r_i} \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{x=0} = \frac{I_0}{2}$$

Z równania $V(T) = V_0 e^{-T}$ mamy

$$(\partial V / \partial x) \Big|_{x=0} = -V_0 / \lambda$$

Łącząc te równania otrzymujemy

$$R_{in} = V_0 / I_0 = r_i \lambda / 2 = \sqrt{r_m r_i} / 2$$

albo

$$R_{in} = (1/\pi) d^{-3/2} \sqrt{R_M R_A}$$

czyli cienkie cylindry mają większy R_{in} niż grube.

Oporność wejściowa R_{in}

W skończonym walcu o „zaklejonym” końcu w $X=L$ oporność wejściowa jest większa o $\coth(L)$ od wartości dla walca półnieskończonego o tych samych własnościach elektrycznych i średnicy.

W skończonym walcu o „otwartym” końcu w $X=L$ oporność wejściowa jest mniejsza o $\tanh(L)$ od wartości dla walca półnieskończonego.

Można stąd wyciągnąć informację, że oporność wejściowa walca o znanej powierzchni A i długości elektrotonicznej L spełnia związek

$$R_M = R_{in} A \tanh(L) / L$$

Drzewa równoważne walcowi

Jeżeli walec o średnicy d_p rozdziela się na dwa mniejsze o średnicach d_1 i d_2 (o tych samych własnościach elektrycznych i brzegowych oraz długościach), to prąd płynący z ciała komórkowego do dendrytów rozgałęzia się gładko, jeżeli

$$d_p^{3/2} = d_1^{3/2} + d_2^{3/2}$$

Wtedy w punkcie rozgałęzienia suma przewodności wejściowych gałęzi „córek” równa jest przewodności wejściowej „rodzica”. Zatem rozwidlenie spełniające powyższy warunek zachowuje się jednorodny walec.

Rall rozszerzył tę obserwację do drzew dendrytycznych i pokazał, że istnieje klasa drzew równoważnych walcowi o średnicy równej średnicy drzewa przy somie.

Takie drzewa znajduje się w naturze (np. motoneurony α) jest jednak wiele innych neuronów, których drzewa nie spełniają tego warunku.

Główne wyniki dla równania kabla

- Zanik napięcia w sytuacji stacjonarnej jest określony wyłącznie przez stałą przestrzenną l tylko w nieskończonych cylindrach. W skończonych cylindrach zależy on również od długości elektrotonicznej L i warunków brzegowych na końcu kabla.
- Warunki „zaklejonego” i „otwartego” kabla są dwoma ekstremami. Odcinki dendrytów zwykle kończą się mniejszymi drzewami lub błoną, które sprowadzają się do różnych stopni „przeciekania”.

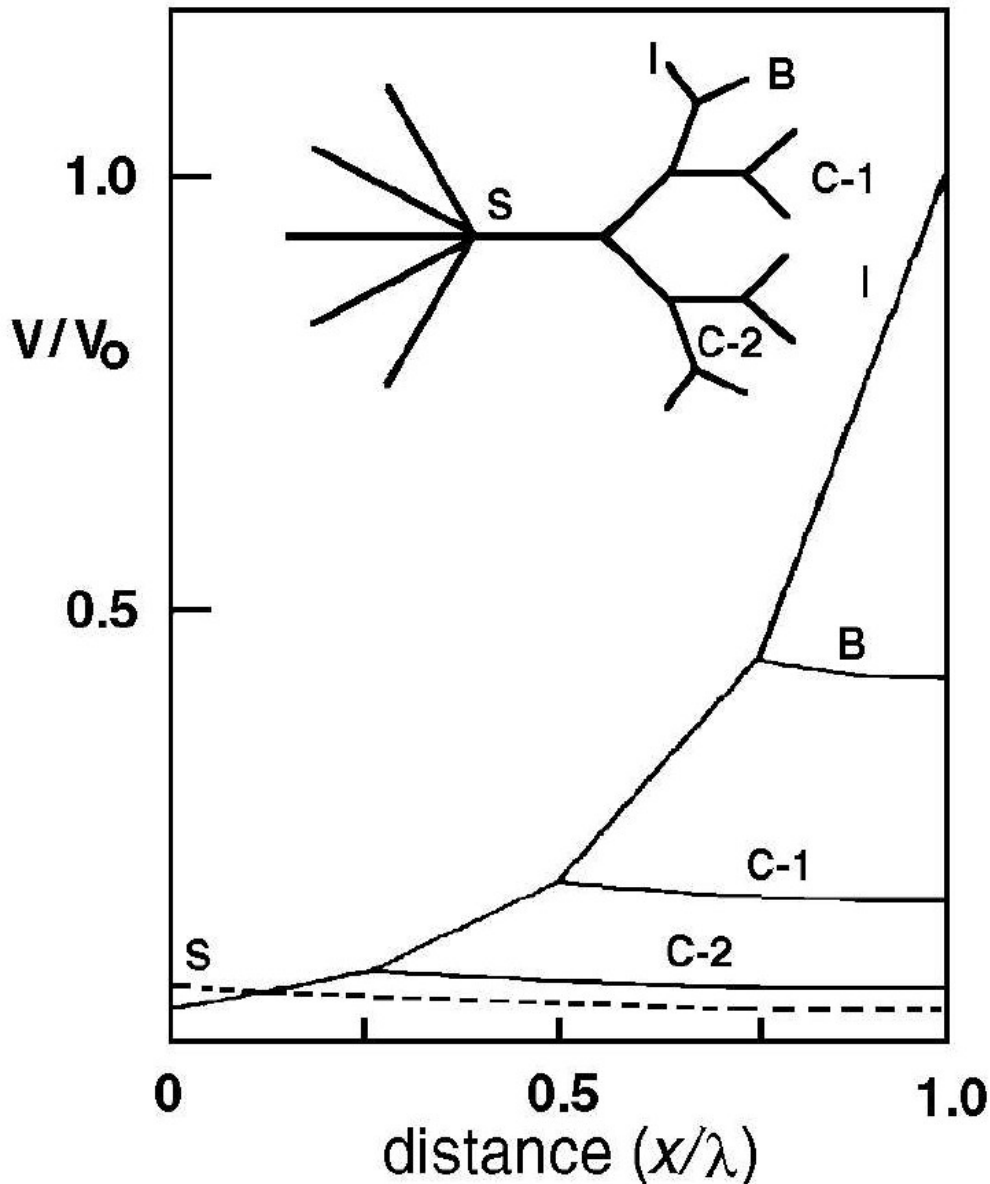
Kiedy duże drzewo jest przyczepione na końcu dendrytu warunki brzegowe przypominają kabel otwarty. Kiedy prąd płynie w kierunku takiego drzewa napięcie stromo maleje w przedziale.

Kiedy przyczepimy bardzo małe drzewo, warunki brzegowe zbliżają się do zaklejonego końca i tłumienie napięcia jest bardzo płytkie.

Rall pokazał jak policzyć analitycznie różne warunki brzegowe w dowolnym punkcie biernego drzewa o dowolnej morfologii i własnościach elektrycznych.

Główne wyniki dla równania kabla

A. Voltage Spread



- Ważną konsekwencją zależności tłumienia napięcia od warunków brzegowych jest asymetria tłumienia w kierunkach centralnym (dendryty \rightarrow soma) i peryferycznym (soma \rightarrow dendryty). W ogólności, ponieważ warunki brzegowe są „bardziej przeciekające” w kierunku centralnym w tym kierunku napięcie spada ostrzej niż w przeciwnym.

Główne wyniki dla równania kabla

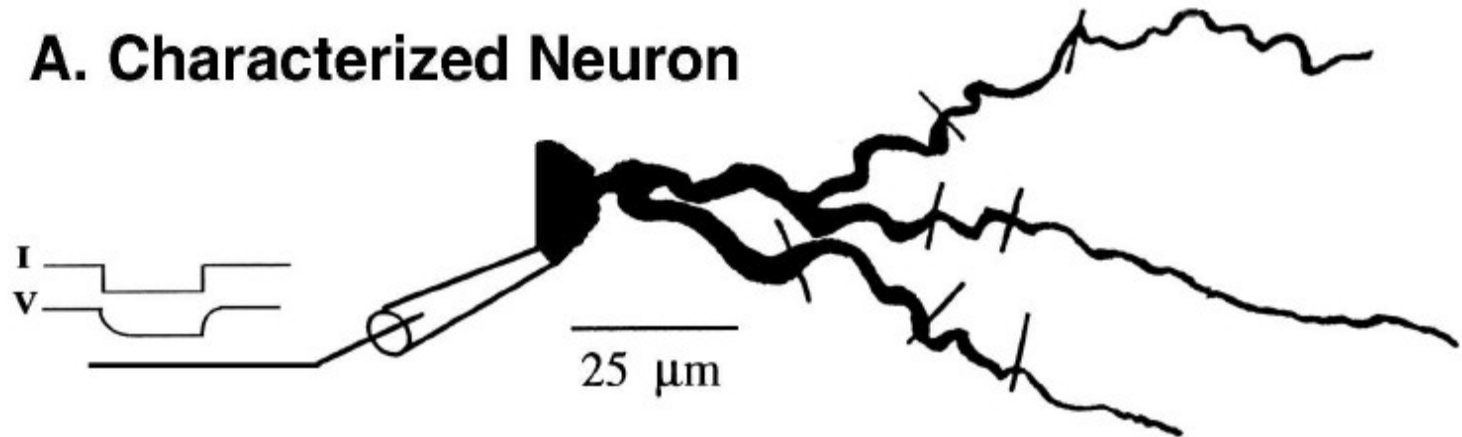
- Drzewa dendrytyczne można przybliżać elektrycznie pojedynczym skończonym walcem. Dlatego analiza zachowania napięcia w takich walcach dostarcza ważnych wskazówek co do zachowania napięcia w drzewach dendrytycznych.
- Wydobycie stałych zaniku τ_0 i τ_1 z krzywych zaniku napięcia na ciebie komórki można oszacować elektryczną długość L drzewa dendrytycznego. Przy użyciu tej metody pokazano, że z punktu widzenia somy L wynosi od 0.3 do 2λ .

Modelowanie przedziałowe

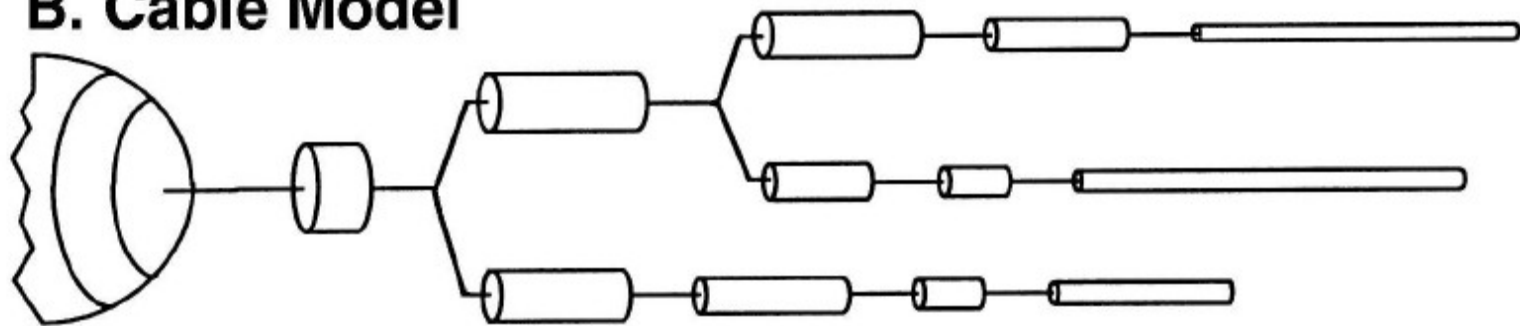
$$\frac{l^2}{R_a} \frac{\partial^2 V_j}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_j}{\partial t} + \frac{V_j}{R_m} + I_j$$

$$\frac{V_{j+1} - 2V_j + V_{j-1}}{R_a} = C_m \frac{dV_j}{dt} + \frac{V_j}{R_m} + I_j$$

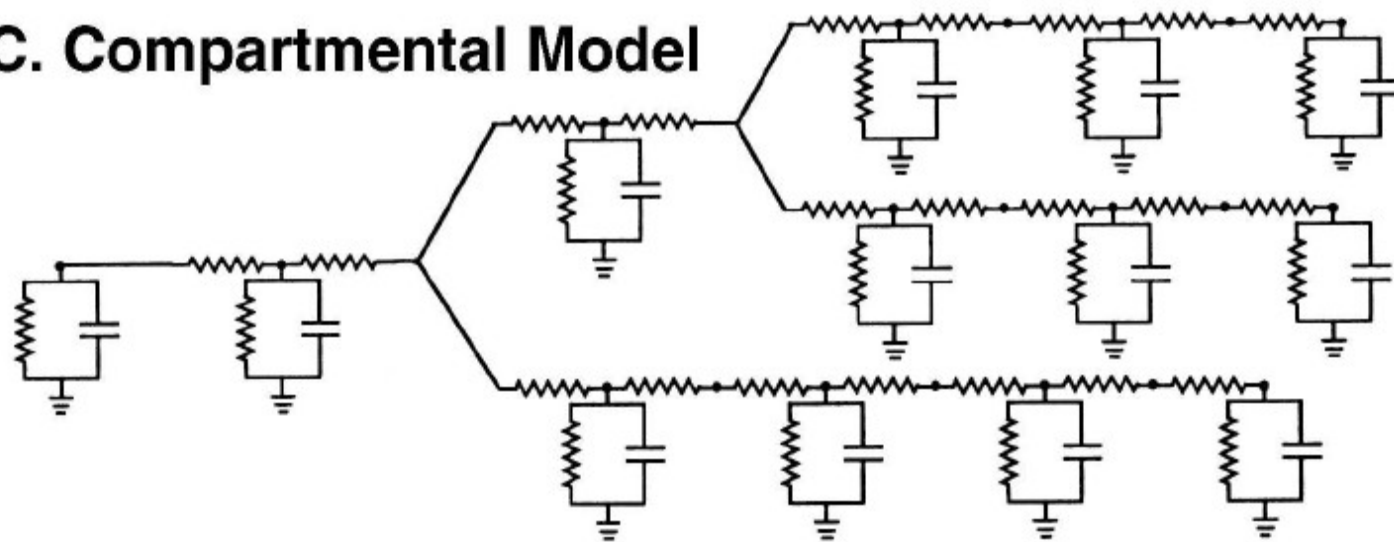
A. Characterized Neuron



B. Cable Model



C. Compartmental Model



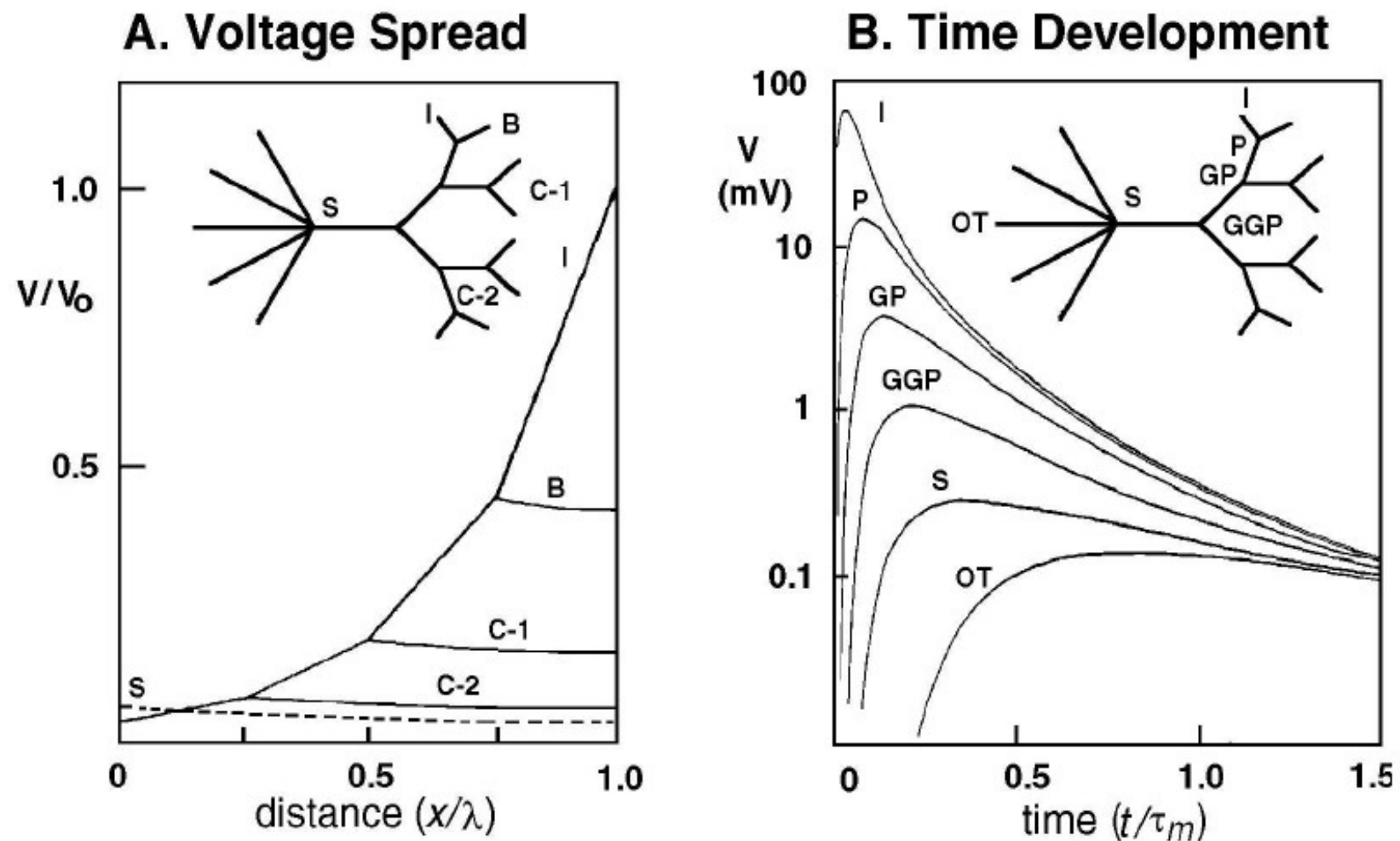


Figure 5.3 The voltage spread in passive dendritic trees is asymmetrical (A); its time-course changes (is broadened) and the peak is delayed as it propagates away from the input site (B). Solid curve in (A) shows the steady-state voltage computed for current input to terminal branch I. Large attenuation is expected in the input branch whereas much smaller attenuation exists in its identical sibling branch B. The dashed line corresponds to the same current when applied to the soma. Note the small difference, at the soma, between the solid curve and the dashed curve, indicating the negligible “cost” of placing this input at the distal branch rather than at the soma. (Data replotted from Rall and Rinzel (1973).) In (B), a brief transient current is applied to terminal branch I and the resultant voltage at the indicated points is shown on a logarithmic scale. Note the marked attenuation of the peak voltage (by several hundredfold) from the input site to the soma and the broadening of the transient as it spreads away from the input site. (Data replotted from Rinzel and Rall (1974).) Dendritic terminals have sealed ends in both (A) and (B).