

Od neuronu do sieci: modelowanie układu nerwowego

Potencjały postsynaptyczne

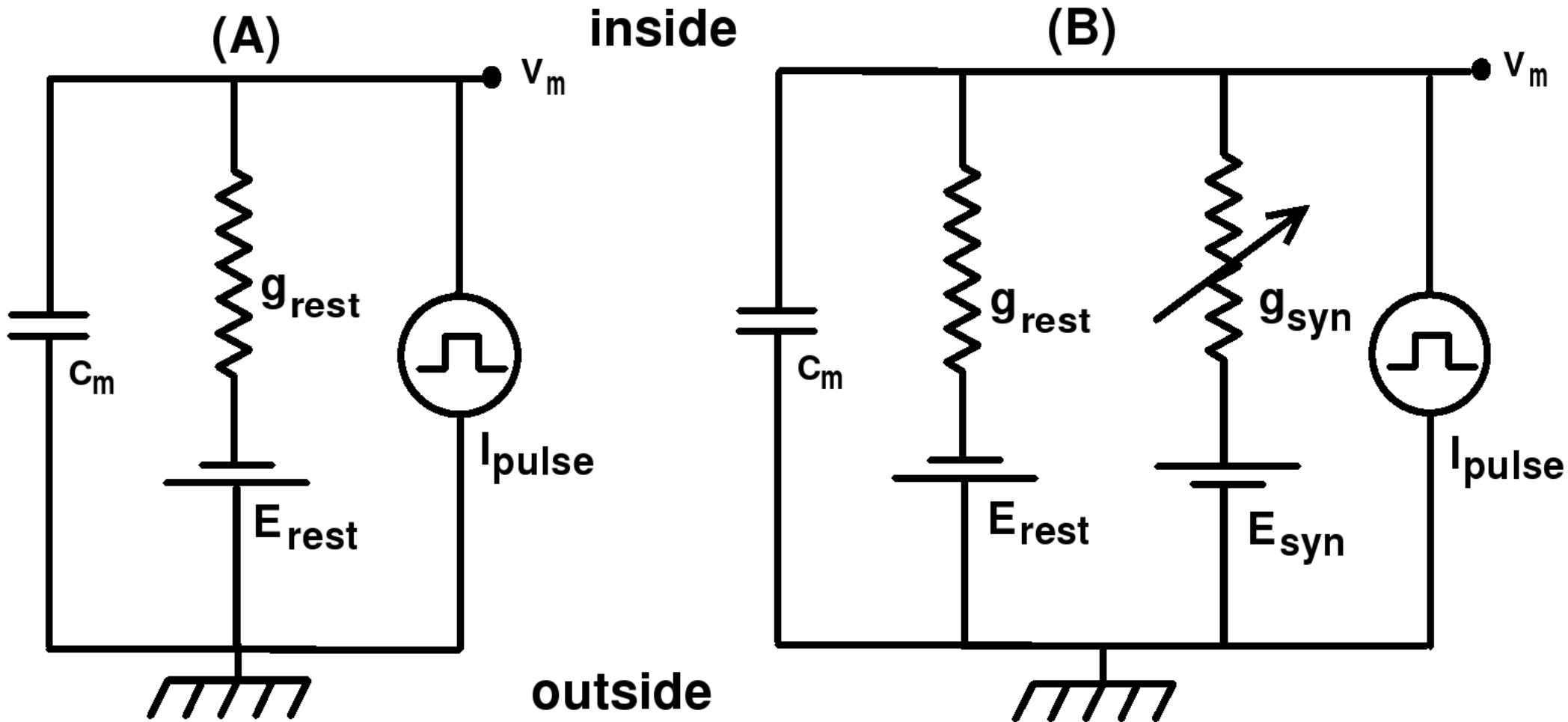
dr Daniel Wójcik

na podstawie „The Book of GENESIS”

Wejścia synaptyczne z różnych źródeł presynaptycznych oddziałują na siebie w komórce postsynaptycznej, gdzie są integrowane i przetwarzane na wyjście. Zajmiemy się czasowymi własnościami integracji potencjałów postsynaptycznych.

Będziemy analizowali powstawanie potencjału postsynaptycznego następujące po otwarciu kanałów synaptycznych, czyli po zmianie przewodności, spowodowanej wypuszczeniem neurotransmitera z zakończenia presynaptycznego.

Zbadamy najpierw zachowanie pojedynczego wejścia synaptycznego, a następnie czasową integrację kilku wejść umieszczonych na tym samym kawałku błony.



Równoważne układy dla modelu elektrycznego izopotencjalnej błony nerwowej. Przewodność synaptyczna g_{syn} jest bramkowana chemicznie. E_{syn} określa potencjał odwrócenia prądu synaptycznego. g_{rest} określa bierne kanały jonowe, E_{rest} potencjał równowagi dla błony przy zerowym prądzie synaptycznym, a C_m modeluje dielektryczne własności błony.

Napięcie na błonie zależy od wartości przewodności i „baterii” znajdujących się w układzie. Kiedy g_{syn} się zmienia na skutek otwarcia kanałów bramkowanych neurotransmiterem, zmienia się także V_m .

Zmiany napięcia po impulsie prądowym na biernej błonie

- Kiedy błona nie zawiera kanałów synaptycznych potencjał spoczynkowy E_{rest} przedziału zależy od względnej przewodności błony dla różnych rodzajów jonów (równanie Goldmana).
- Kiedy wstrzykniemy prąd I_{pulse} do przedziału potencjał na przedziale zmienia się: wstrzyknięty prąd dzieli się na prąd ładujący błonę I_C i prąd kanałowy I_{rest} :

$$I_C + I_{rest} = I_{pulse}$$

Prąd kanałowy wynosi $g_{rest}(V_m - E_{rest})$, a prąd pojemnościowy $C_m \frac{dV_m}{dt}$

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{rest}(V_m - E_{rest}) = I_{pulse}$$

Dla uproszczenia przyjmujemy $E_{rest} = 0$, czyli mierzymy napięcie względem potencjału spoczynkowego błony biernej.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{rest}V_m = I_{pulse}$$

Założmy, że w chwili $t=0$ potencjał wynosi $V=0$ i zaczynamy podawać prąd I_{pulse}

$$V_m(t) = \frac{I_{pulse}}{g_{rest}} (1 - e^{-g_{rest}t/C_m})$$

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

Wartości stałej czasowej τ_m zależą od wartości oporności i pojemności błonowej, R_M i C_M . Pojemność właściwa błony jest dla większości komórek bliska $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$, natomiast oporność błony (gęstość kanałów otwartych w spoczynku) waha się mocno. Dlatego stałe czasowe różnych komórek przyjmują wartości od mniej niż 1 do kilkuset milisekund.

W tym wykładzie używamy jednostek fizjologicznych:

$$[R_M] = \text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$$

$$[C_M] = \mu\text{F}/\text{cm}^2$$

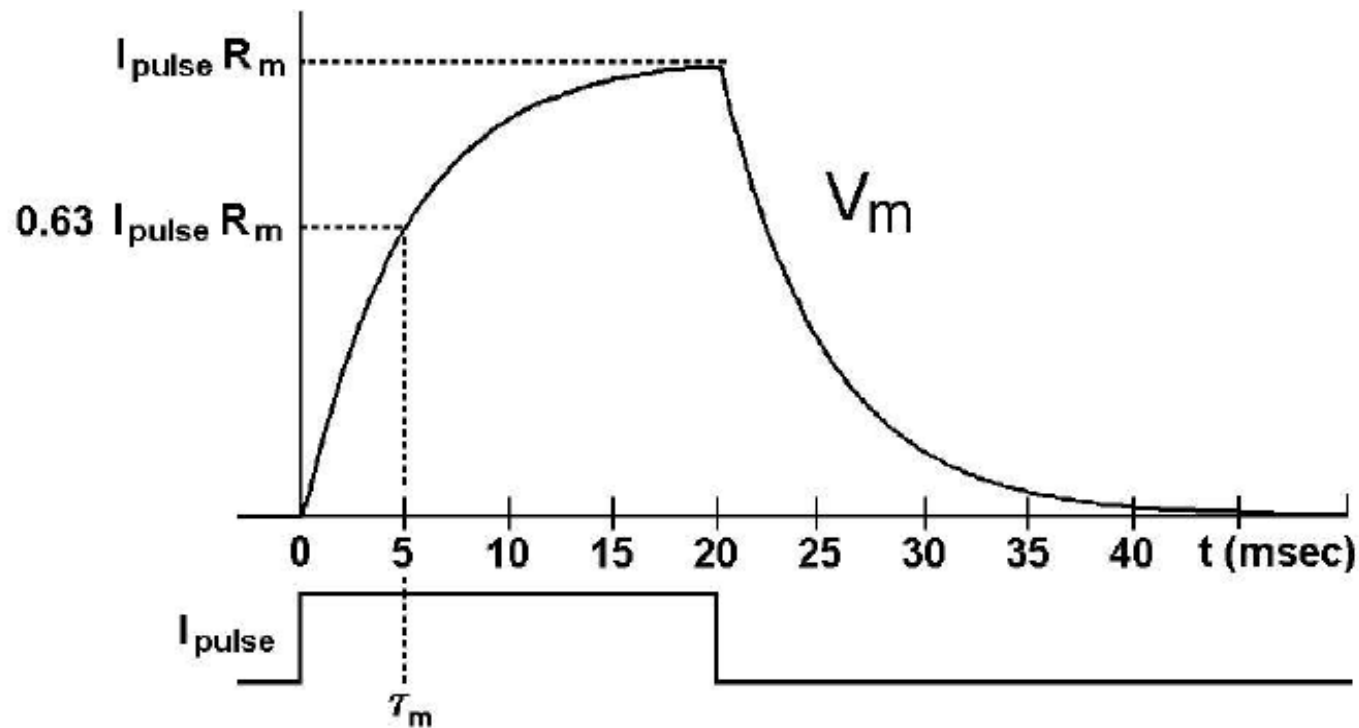
$$[\tau_m] = \text{ms}$$

Wartości parametrów elektrycznych komórki są bardzo ważne dla jej aktywności dlatego celem wielu doświadczeń jest ich wyznaczenie dla badanych komórek.

Z równania

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

widać, że wstrzyknięcie dodatniego prądu do wnętrza komórki prowadzi do jej wykładniczej depolaryzacji w stronę wartości asymptotycznej $I_{pulse} R_m$.



Wzrost i spadek napięcia rządzone są jedną stałą czasową, t_m , która jest równa czasowi, w którym napięcie osiąga 63% ($1-e^{-1}$) wartości maksymalnej (stacjonarnej). Wartość stacjonarna jest osiągana przy długim czasie wstrzykiwania prądu. Wtedy prąd pojemnościowy jest 0 i cały prąd płynie kanałami jonowymi.

Jeżeli prąd wstrzykujemy bardzo krótko, wówczas zmiana napięcia nie zależy od oporności – zależy wyłącznie od pojemności błonowej.

Po wyłączeniu prądu napięcie na błonie zanika wykładniczo do poziomu zerowego (następuje repolaryzacja błony):

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{rest} V_m = 0; t \geq t_{pulse}$$

$$V_m(t) = V_m(t_{pulse}) e^{-(t-t_{pulse})/\tau_m}; t \geq t_{pulse}$$

Stała czasowa błony τ_m określa jak długo błona „pamięta” o wejściu. Zatem komórka o dużej stałej czasowej, np. 30ms, będzie sumowała wejścia, które nadejdą w odległości 5ms po sobie lepiej, niż komórka o krótkiej stałej błonowej, np. 5ms.

Oporność błonowa R_M określa wielkość odpowiedzi komórki na dane pobudzenie. Dany prąd zmieni potencjał komórki o większym R_M bardziej. Żeby uzyskać taką samą zmianę napięcia na komórkę o małym R_M trzeba przyłożyć odpowiednio większe napięcie.

Odpowiedź na pobudzenie kanałów synaptycznych

W przypadku klasycznej szybkiej synapsy uwolnienie neuroprzekaźnika z zakończenia presynaptycznego prowadzi do natychmiastowego otwarcia chemicznie bramkowanych kanałów w błonie postsynaptycznej. Dlatego wejście synaptyczne głównie objawia się lokalną zmianą przewodności fragmentu błony położonego na przeciwko miejsca uwalniania przekaźnika. Następnie specyficzne jony mogą płynąć tymi kanałami co oznacza prąd synaptyczny I_{syn} , który jest przyczyną powstawania potencjału postsynaptycznego.

Prąd wstrzykiwany przez zewnętrzną elektrodę i prąd synaptyczny różnią się zasadniczo. Ten pierwszy nie zmienia własności błony i jest produkowany przez zewnętrzne źródło. Ten drugi zmienia własności błony (otwiera dodatkowe kanały) a źródło prądu jest częścią układu neuronalnego (gradienty stężeń różnych jonów i błonowe kanały synaptyczne). Różnice te są widoczne w zachowaniu napięcia błonowego.

Prąd postsynaptyczny

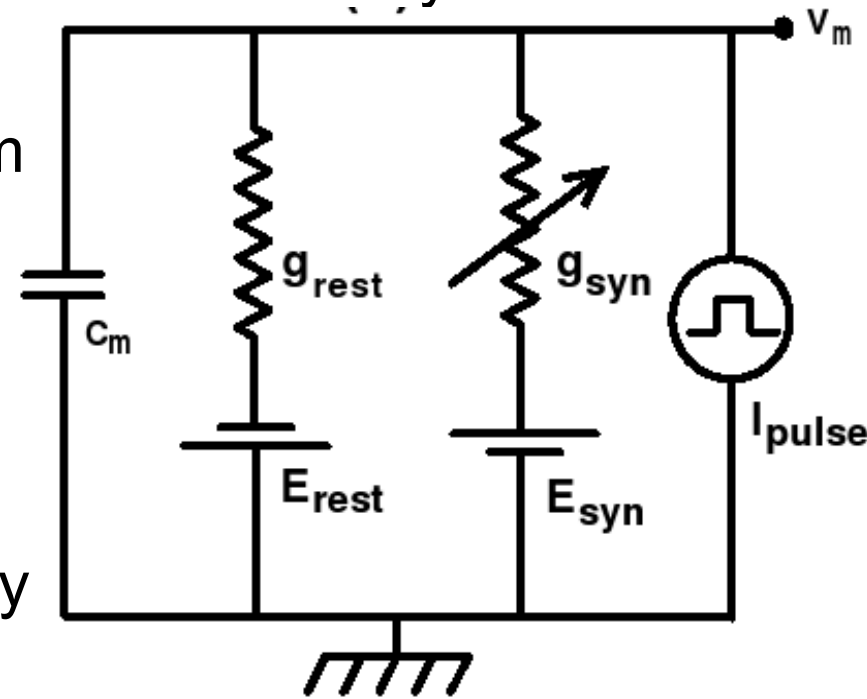
Otwieranie się kanałów jonowych na błonie postsynaptycznej modelujemy zależną od czasu przewodnością. Jest ona połączona szeregowo z baterią E_{syn} (synaptycznym potencjałem odwrócenia lub baterią synaptyczną) która napędza jony biorące udział w procesie synaptycznym. Zauważmy, że zakładamy tutaj zależność kanałów synaptycznych od *czasu*, ale nie od *napięcia*. To jest prawda dla wielu typów kanałów synaptycznych, ale nie dla wszystkich (np. nie dla receptora NMDA).

Zgodnie z prawem Ohma prąd synaptyczny ma postać

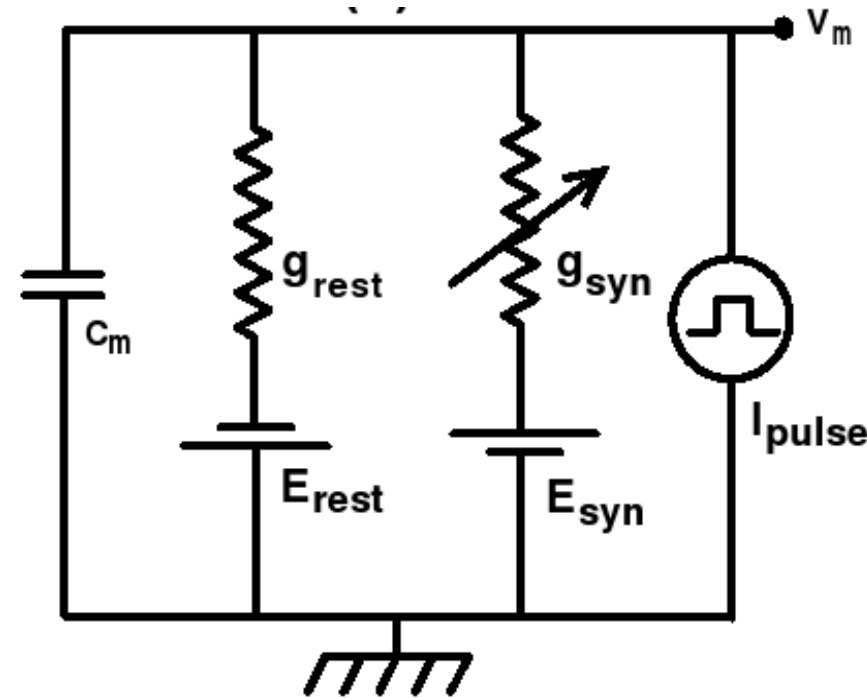
$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t)(V_m - E_{syn})$$

Kiedy tylko synapsa jest aktywna (nie wstrzykujemy dodatkowego prądu z zewnątrz) potencjałem postsynaptyczny V_m powstaje w wyniku aktywacji kanałów synaptycznych. Jak widać na rysunku

rosnąca przewodność g_{syn} powoduje, że potencjał V_m zbliża się w stronę E_{syn} . Zatem kierunek zmiany V_m zależy od znaku różnicy ($V_m - E_{syn}$). Jeżeli E_{syn} jest bardziej dodatnie niż V_m , to wzrost g_{syn} powoduje depolaryzację (V_m staje się bardziej dodatnie). Dla $V_m > E_{syn}$ pobudzenie synapsy hiperpolaryzuje komórkę.



Kiedy $V_m = E_{syn}$, pobudzenie synapsy nie prowadzi do prądu synaptycznego a więc nie zmienia napięcia na błonie (*cicha synapsa*). Ale przewodność tak pobudzonej błony rośnie, bo więcej kanałów jest otwartych. Zatem zmiana napięcia takiej komórki w odpowiedzi na inne wejścia (z elektrody lub innych synaps) będzie mniejsza w porównaniu z sytuacją, kiedy cicha synapsa nie jest aktywna. Daje to efekt hamujący. (*Shunting*)



Potencjał postsynaptyczny

Zmiana potencjału błonowego na skutek otwarcia kanałów synaptycznych zależy od wielkości i kształtu prądu synaptycznego i biernych własności błony. Jeżeli nie wstrzykujemy prądu elektrodą to wypadkowy prąd przez błonę wynosi 0:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{rest} V_m + g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) = 0$$

Rozwiązanie tego równania, $V_m(t)$ opisuje zmiany napięcia kiedy $g_{syn} > 0$. W szczególnym przypadku kiedy zmiana przewodności jest prostokątnym impulsem o amplitudzie g_{syn} i czasie trwania t_{syn} rozwiązanie można znaleźć analitycznie (przez separację zmiennych i całkowanie):

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}}{g_{syn} + g_{rest}} E_{syn} (1 - e^{-t(g_{syn} + g_{rest})/C_m})$$

Potencjał postsynaptyczny

Równanie to opisuje zmiany przewodności na skutek działania neurotransmitera (g_{syn}) i przejściowy PSP powstający na błonie postsynaptycznej. Przy nieskończenie długim otwarciu kanałów synaptycznych ($t_{syn} \rightarrow \infty$) otrzymujemy rozwiązanie stacjonarne

$$V_m = \frac{g_{syn}}{g_{syn} + g_{rest}} E_{syn} = \frac{1}{1 + g_{rest} / g_{syn}} E_{syn}$$

Chociaż powyższe równania odnoszą się wyłącznie do schodkowych zmian przewodności, pozwalają na kilka ważnych, ogólnych spostrzeżeń na temat funkcjonalnych konsekwencji mechanizmów synaptycznych.

Potencjał postsynaptyczny

1. PSP ma zawsze mniejszą amplitudę niż E_{syn} . V_{syn} zbliża się do E_{syn} tylko wtedy, kiedy $g_{syn} \gg g_{rest}$, czyli całkowita przewodność kanałów synaptycznych jest znacznie większa od przewodności kanałów spoczynkowych.
2. V_m jest nieliniową funkcją g_{syn} . Np. jeżeli $g_{syn} = g_{rest}$, to $V_m = E_{syn}/2$. Dla $E_{syn} = 90\text{mV}$, $V_m = 45\text{mV}$. Zwiększając g_{syn} dwukrotnie dostajemy $V_m = 60\text{mV}$, a nie 90mV , czego byśmy oczekiwali w przypadku liniowym. Ta nieliniowość jest powodem, dla którego kolejne pobudzenia synaptyczne nie sumują się liniowo.
3. Odpowiedź potencjału błonowego na impuls synaptyczny jest podobna do odpowiedzi na prąd wstrzyknięty przez elektrodę. Różnica jest taka, że stała czasowa podczas wzrostu $C_m / (g_{syn} + g_{rest})$ jest krótsza niż w przypadku prądu z elektrody, bo dodatkowe kanały są otwarte. Natomiast zanik jest z dłuższą stałą czasową C_m / g_{rest} .

Potencjał postsynaptyczny wytwarzany przez kilka synaps

Kiedy kilka synaps o różnych własnościach jest umieszczonych na jednym kawałku błony równanie opisujące błonę jest podobne jak dla jednej:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{rest} V_m + g_{syn}^{(1)}(t)(V_m - E_{syn}^{(1)}) + g_{syn}^{(2)}(t)(V_m - E_{syn}^{(2)}) + \dots = 0$$

Każda synapsa może być aktywowana w innym czasie i mieć inne zmiany przewodności. W zależności od różnicy $V_m - E_{syn}$ jedne synapsy będą dawać prąd depolaryzujący, inne będą hiperpolaryzować komórkę. PSP jest nieliniową wypadkową tych pobudzeń. W przypadku jednoczesnego pobudzenia schodkowego otrzymujemy wynik podobny do pobudzenia jedną synapsą:

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}^{(1)} E_{syn}^{(1)} + g_{syn}^{(2)} E_{syn}^{(2)} + \dots}{g_{total}} (1 - e^{-g_{total} t / C_m})$$

Gdzie

$$g_{total} = g_{rest} + g_{syn}^{(1)} + g_{syn}^{(2)} + \dots$$

Cicha synapsa

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}^{(1)}E_{syn}^{(1)} + g_{syn}^{(2)}E_{syn}^{(2)} + \dots}{g_{total}} (1 - e^{-g_{total}t/C_m})$$

Kiedy $E_{syn} = 0$ mówimy o cichej synapsie. Nie daje ona wkładu do licznika, ale daje wkład do mianownika amplitudy i do stałej czasowej zaniku. Jest to wynikiem otwarcia dodatkowych kanałów jonowych. Prowadzi to do zmniejszenia potencjału V_m , dlatego taką synapsę też nazywamy hamującą.

Gładka zmiana przewodności synaptycznej: „funkcja alfa”

Zmiana przewodności synaptycznej jest w istocie gładka, a nie prostokątna. Można ją przybliżać wyrażeniami analitycznymi dopasowanymi do obserwacji doświadczalnych. Jedną z nich jest funkcja alfa:

$$g_{syn}(t) = g_{max} \frac{t}{t_p} e^{(1-t/t_p)}$$

Rośnie ona szybko do wartości maksymalnej g_{max} w $t=t_p$, a następnie wolniej zanika do zera. Synapsę o stosunkowo dużym t_p nazywamy „wolną synapsą”.

W GENESIS używany jest inny model pobudzenia synaptycznego

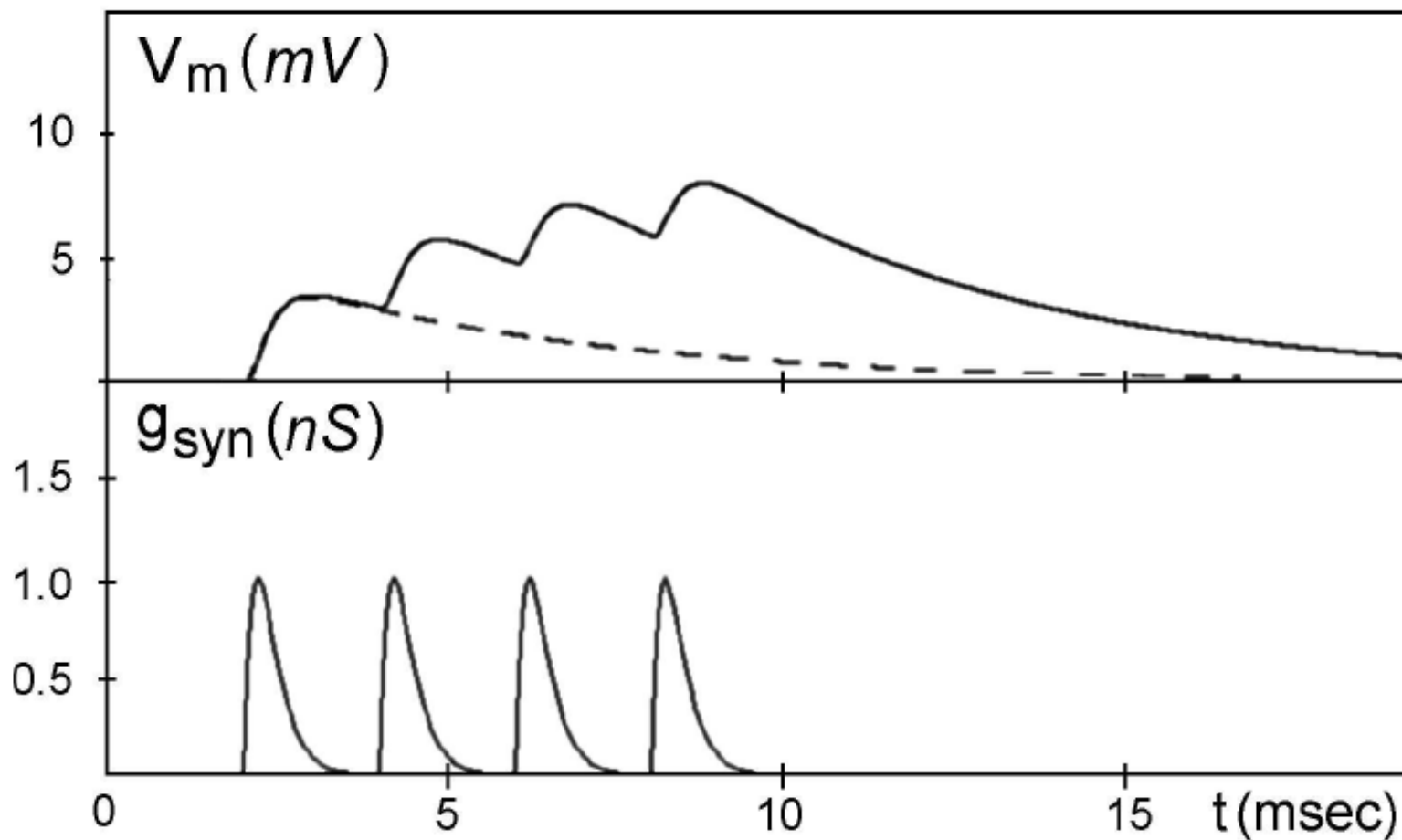
$$g_{syn}(t) = \frac{A g_{max}}{\tau_1 - \tau_2} (e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2})$$

gdzie A jest stałą dobraną tak, żeby g_{syn} osiągała wartość maksymalną g_{max} . Dla $\tau_1 = \tau_2$ otrzymujemy funkcję alfa.

Gładka zmiana przewodności synaptycznej: „funkcja alfa”

Kiedy przewodność synaptyczną modelujemy gładkimi funkcjami na ogół nie da się wyznaczyć PSP analitycznie i można to zrobić tylko na komputerze.

Odpowiedź modelu komórki na pobudzenie 4 identycznymi impulsami co 2ms. Opóźnienie $t_p = 0.2\text{ms}$, stała błonowa $\tau_m = 5\text{ms}$. Rysunek pokazuje przykład sumowania czasowego.



Uwaga o pobudzeniu i hamowaniu synaptycznym

Wygodnie jest nazywać synapsę pobudzającą lub hamującą w odniesieniu do progu generacji potencjału czynnościowego V_{th} .

Synapsa, która zwiększa przewodność i której potencjał odwrócenia jest bardziej dodatni niż V_{th} będzie raczej pobudzała komórkę (może wygenerować PSP depolaryzujące błonę powyżej V_{th}).

Odpowiadający jej potencjał nazywamy pobudzającym (EPSP – excitatory postsynaptic potential).

Synapsa, która zwiększa przewodność ale ma potencjał odwrócenia niższy od V_{th} będzie raczej hamowała komórkę. Odpowiadający jej potencjały nazywamy hamującym (IPSP – inhibitory postsynaptic potential).

Uwaga o pobudzeniu i hamowaniu synaptycznym

Zauważmy, że nawet synapsa hamująca może depolaryzować komórkę (kiedy $0 < E_{\text{syn}} < V_{\text{th}}$). Jednak takie pobudzenie nie może osiągnąć progu generacji potencjału czynnościowego. Można pokazać, że w ogólności znaczenie takiej depolaryzacji podprogowej jest znacznie mniejsze niż wpływ hamujący na wejścia pobudzające bocznikowania takiej synapsy. Dlatego taką synapsę nazywamy hamującą także w takiej sytuacji. Odpowiadający potencjał nazywa się czasem depolaryzującym IPSP.

Uwagi końcowe

Kiedy źródłem potencjału są kanały błonowe, ich potencjał odwrócenia jest maksymalną wartością zmiany, jaką można osiągnąć przy pomocy tego mechanizmu. Dlatego jeżeli w danym zjawisku możemy pominąć efekt aktywnych pomp jonowych, potencjał błonowy może zmieniać się tylko pomiędzy wartościami baterii jonowych (ustalonych przez stężenia jonów po obu stronach błony). W komórkach nerwowych wynoszą one od -30mV do 150mV względem potencjału spoczynkowego.

Wejścia synaptyczne są nieliniowe, gdyż samo wejście zaburza układ (błonę neuronu). Nieliniowość nabiera znaczenia, kiedy zmiana przewodności jest duża w porównaniu z g_{rest} lub kiedy potencjał błonowy jest bliski potencjałowi odwrócenia dla synapsy, co ma zwykle miejsce dla synaps hamujących.

Nieliniowość przetwarzania wejść synaptycznych pozwala komórce na implementację wielu różnych operacji, których nie dałoby się zaimplementować w układzie liniowym.