

KUI342 Úvod do neurovied

Týždeň 4: Neurón: Anatómia a typy, akčný potenciál, Hodgkin-Huxley

Organizačné záležitosti

- Zadanie 1 – máte ešte týždeň
- Zadanie 2 – pobavíme sa o ňom vo štvrtok
- projekty – téma má byť odsúhlasená budúci týždeň
- semestrálna písomka predbežne v 7. týždni (v čase cvík)

Minulý týždeň

Metódy štúdia v neurovedách

Senzorické, motorické a asociačné oblasti mozgu

Dnes

Všetko o neuróne:

anatómia a typy. Dráždivá membrána neurónu. Iónové kanály. Pasívne elektrické vlastnosti neurónu. Akčný potenciál. Hodgkin-Huxleyho a iné modely neurónu. Šírenie signálov v neuróne. Káblová rovnica. Kompartmentálny model.

Popis nervovej sústavy na úrovni buniek

Bunky v mozgu

- približne 10^{11} neurónov (10^{15} prepojení)

Dva základné typy buniek:

- neuróny:
hlavné signálne bunky (spracúvajú vnemy, riadia motorickú činnosť, podieľajú sa na učení a pamäti)
- gliové (podporné) bunky:
informačná úloha nejasná, spevňujú, izolujú, čistia, zásoba K^+

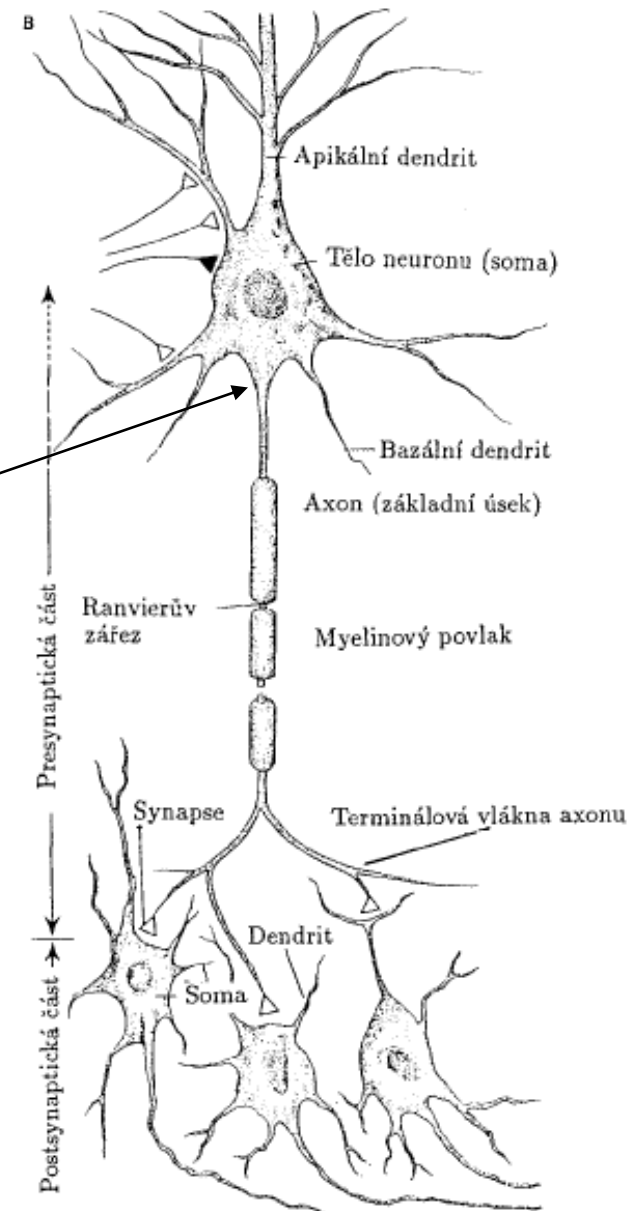
Štruktúra neurónu a prepojenie neurónov

Základné časti:

- telo (soma), vstupy (dendrity), výstupy (axóny), synaptické terminály (zakońčenia)

Ďalšie časti:

- axónový výbežok (generuje impulzy)
- zakončenia/synapsie
 - excitačné
 - inhibičné
- myelinový povlak a Ranvierov zárez – pre zrýchlenie prenosu signálov
- vesikuly (v synapsiách) – významné pri synaptickom prenose



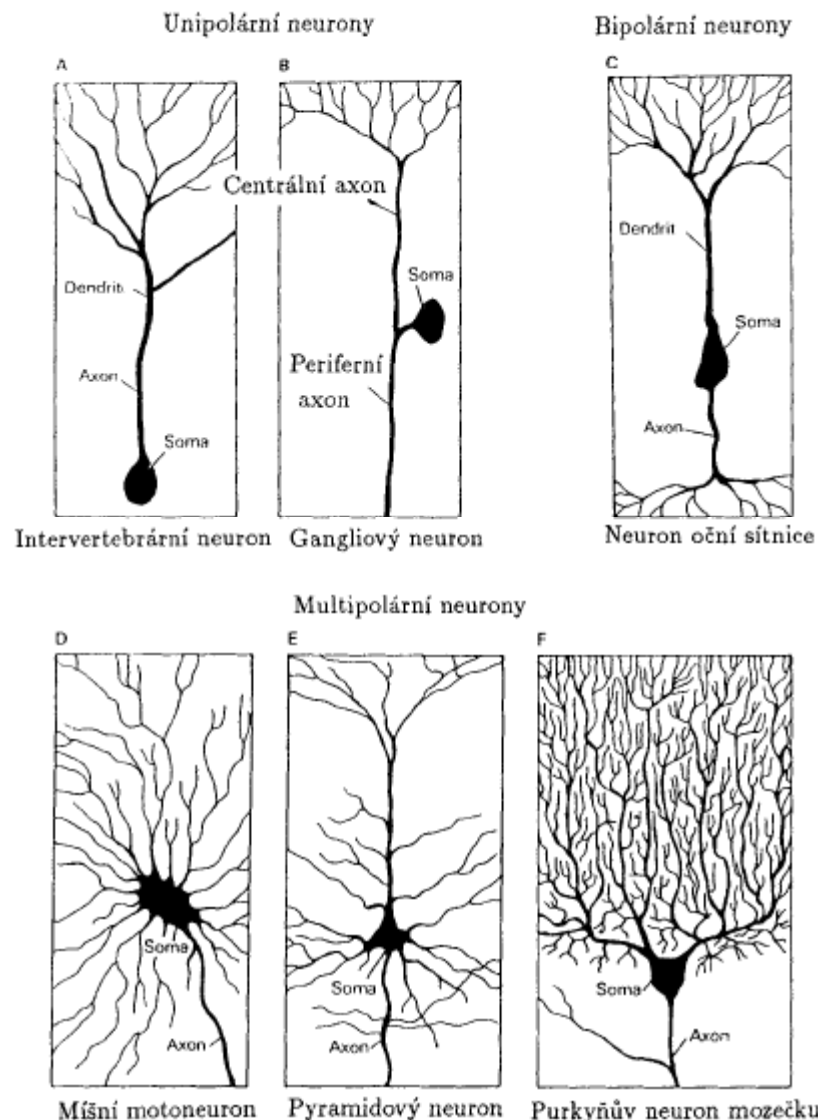
Typy neurónov a gliových buniek

Neuróny:

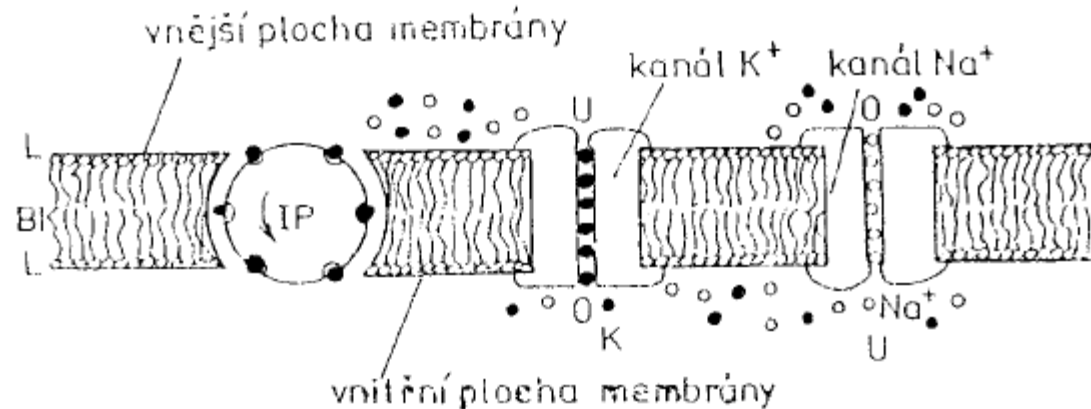
- unipolárne, bipolárne, multipolárne
- funkčne: aferentné, eferentné, interneuróny

Gliové bunky:

- je ich 10 až 50x viac než neurónov
- mikroglia (čistiace bunky)
- makroglia (spevňovanie, izolácia)
 - Oligodendrocyty
 - Schwannove bunky
 - astrocyty



Štruktúra neurónovej membrány



- približne 3-4 nm hrubá

Časti:

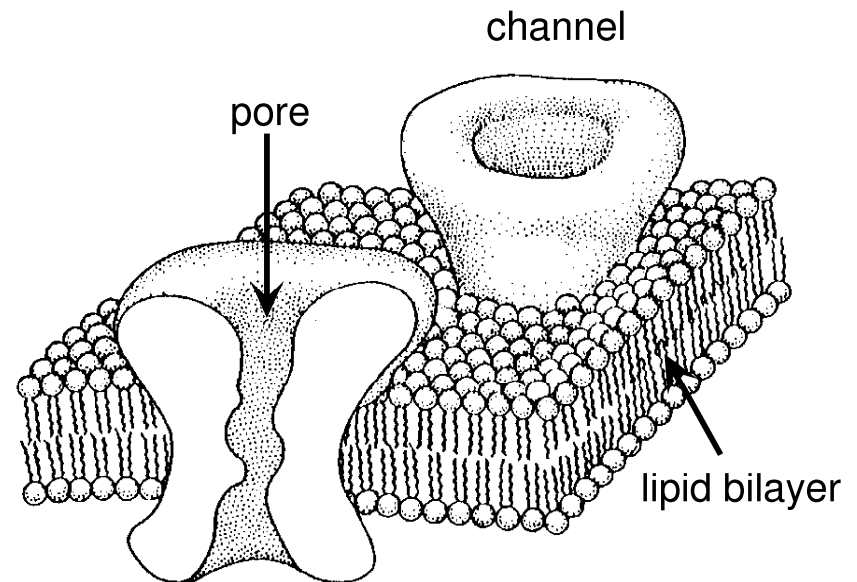
- lipidická dvojvrstva – má hydrofóbické zakončenia, ktoré vytvárajú nepolarizovanú oblasť, ktorá sa správa ako izolátor
- rôzne druhy bielkovín – niektoré sú nečistoty, niektoré slúžia ako iónové kanály na riadené presúvanie iónov z a do neurónu
- iónové pumpy, ktoré udržujú rozdielnu koncentráciu iónov vnútri a mimo bunky

Iónové kanály

- 10 nm hrubé
- znižujú odpor membrány až 10000x

Rôzne typy kanálov:

- niektoré veľmi selektívne
- niektoré nie
- priepustnosť kanálov môže byť riadená rôznymi faktormi:
 - membránový potenciál (napäťovo riadené)
 - vnútrobunková koncentrácia niektorých prvkov (Ca^{2+})
 - vonkajšobunková koncentrácia neuroprenášačov (neurotransmitters) v synapsii



Elektrické vlastnosti neuronové membrány

Vnútro- a vonkajšobunkové merania

Pre meranie aktivity nervového tkaniva neuspaných zvierat (in vivo) sa používajú väčšinou vonkajšobunkové (extracelulárne) meranie aktivity

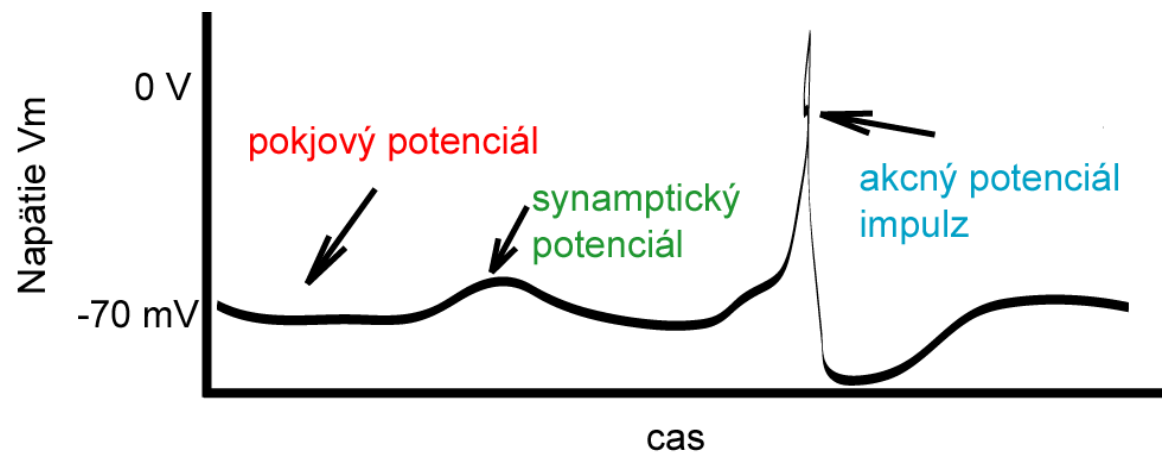
- amplitúda ~ 100 μ V
- veľmi ťažké merať
- problémy s lokalizáciou

Na detailné pochopenie správania sa jednotlivého neurónu potrebujeme vnútroobunkové (intracelulárne) meranie

- umožňuje priamo merať rozdiel potenciálov medzi vnútrom a vonkajškom bunky
- amplitúda ~ 100 mV
- in vitro - v preparáte (tenká vrstva tkaniva)
- disociované tkanivo (použitím enzýmov)

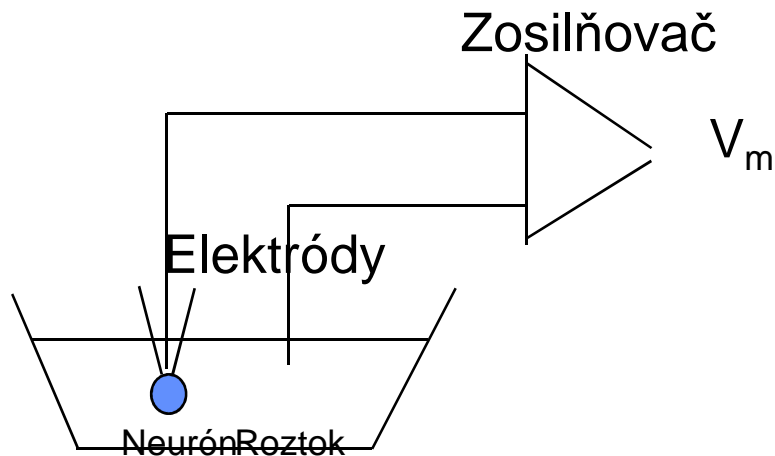
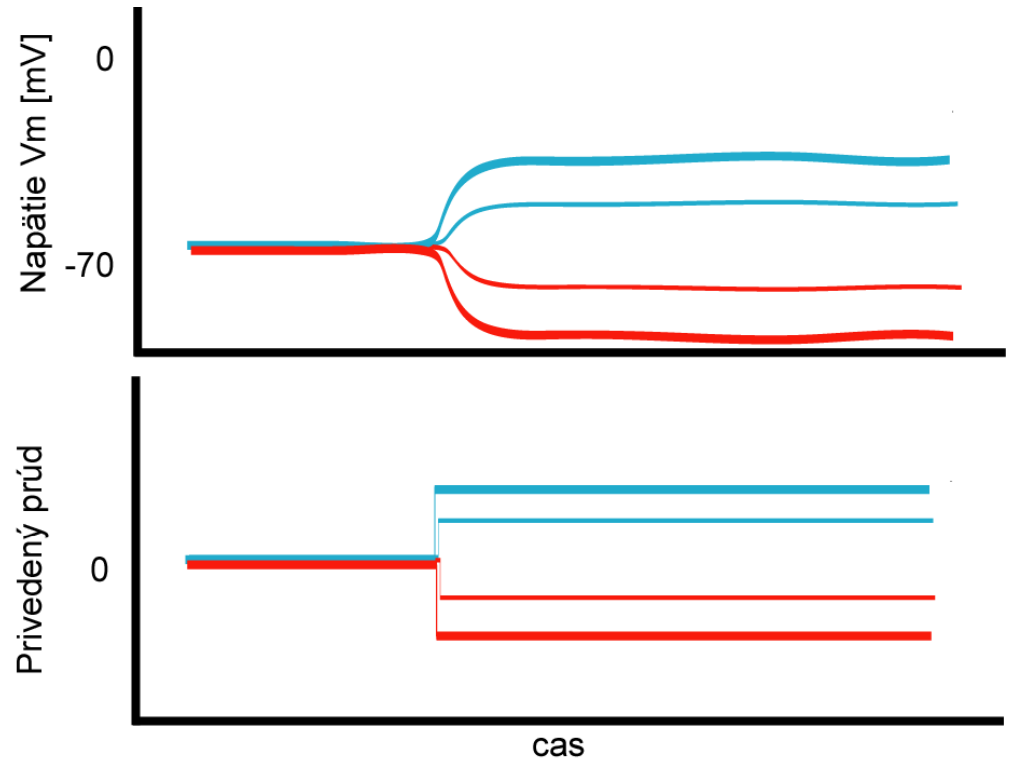
Neurón ako pasívny elektrický obvod

- neuróny sú polarizované (v pokoji -70mV)
- synaptický potenciál: spôsobený presynaptickým neurónom – elektrochemický proces (1 mV z jedného neurónu)
- ak sa impulzy z viacerých presynaptických neurónov objavia v rovnakom čase, synaptický potenciál sa sčítava
- neuróny sú excitovateľné (dráždivé):
- ak membránové napätie prekročí prah (-50mV), neurón vygeneruje impulz (akčný potenciál), ktorý trvá cca. 1ms
- akčný potenciál pozostáva z depolarizácie a hyperpolarizácie
- dnes: **pokojuvý potenciál**
a akčný potenciál
- neskôr: synaptický



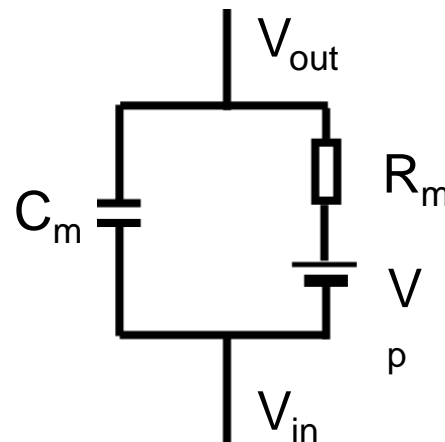
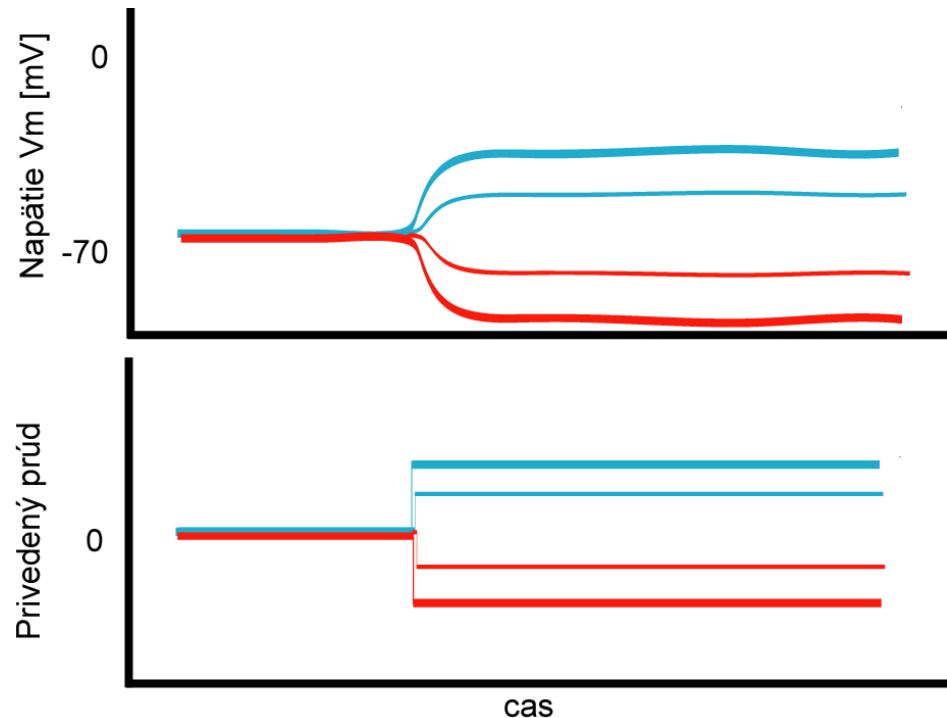
Ekvivalentný elektrický obvod

- neurón je nelineárny
- ale ak do neurónu privedieme malé množstvo prúdu, správa sa približne lineárne
- napätie sa exponenciálne približuje asymptote
- aký elektrický obvod má takéto správanie?



Ekvivalentný elektrický obvod

- neurón je nelineárny
- ale ak do neurónu privedieme malé množstvo prúdu, správa sa približne lineárne
- napätie sa exponenciálne približuje asymptote
- aký elektrický obvod má takéto správanie?
- RC člen so zdrojom napätia
- kondenzátor: $Q=CV$
 $I=C \, dV/dt$
- rezistor: $V=IR$
- zdroj: určuje pokojové napätie
- RC – určuje začiatočný sklon krivky

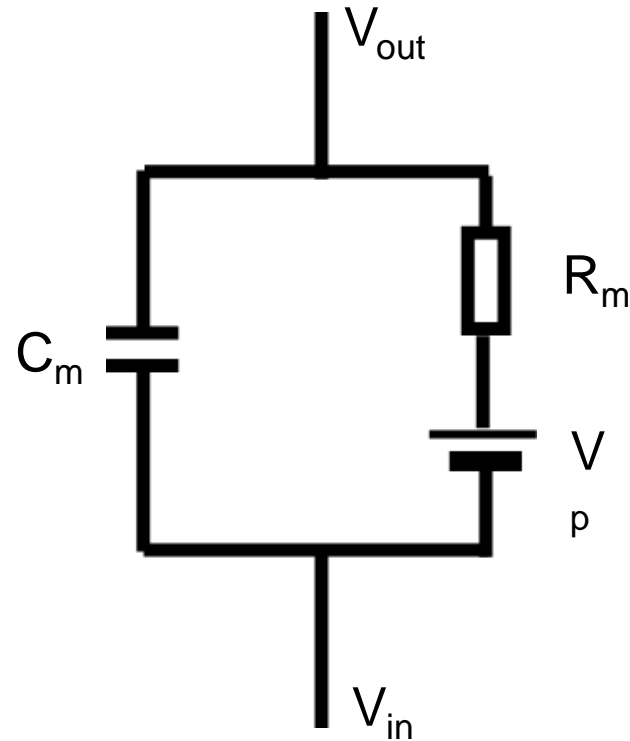


Ekvivalentný elektrický obvod

- v reálnom neuróne sú napätie a prúd v rôznych častiach neurónu rôzne
- nie v našom modeli

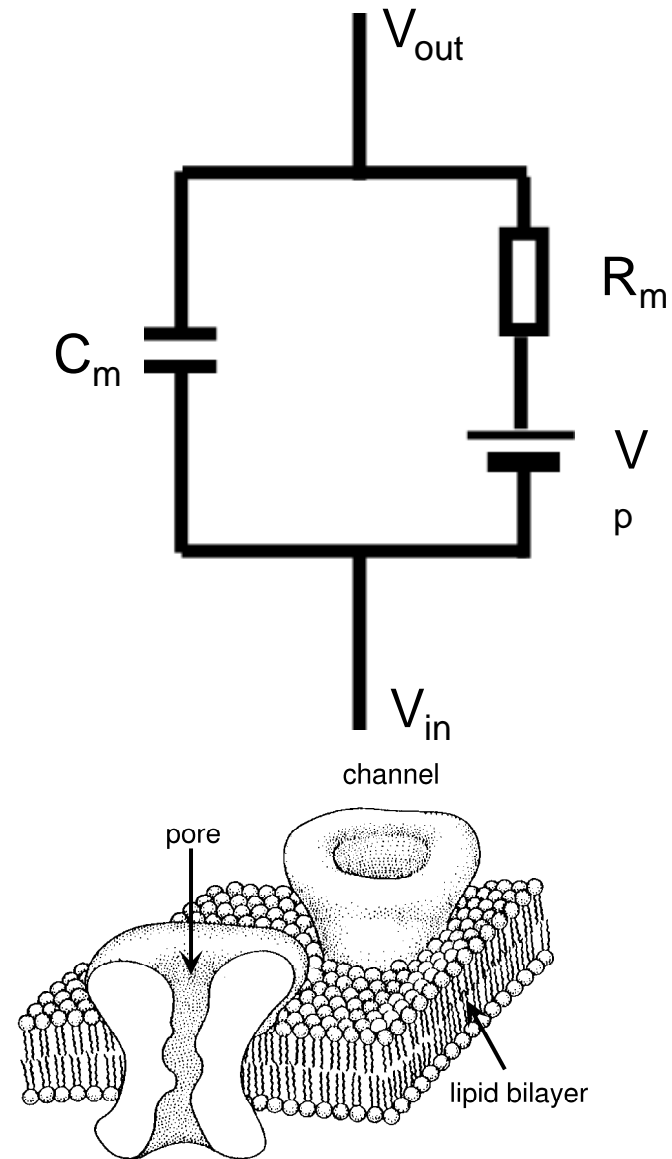
typické hodnoty:

- $V_p = -70\text{mV}$
 - $R_m = 10$ až $100\text{ M}\Omega$
 - $C_m = 0.1$ až 1 nF
 - $\tau = R_m C_m = 10 - 100\text{ ms}$
-
- čo v membráne reprezentujú tieto diskkrétne prvky?



Ekvivalentný elektrický obvod

- kapacita reprezentuje izolačné vlastnosti lipidickej dvojvrstvy membrány
- odpor reprezentuje priepustnosť iónových kanálov
- čo je zdrojom napätia?



Ekvivalentný elektrický obvod – draslík

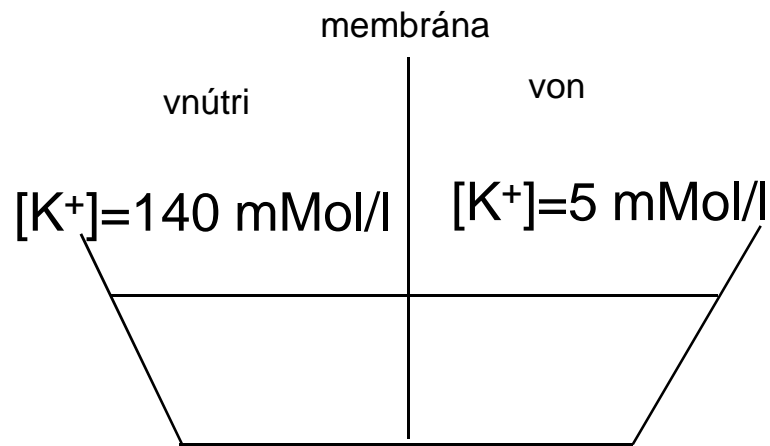
- Koncentrácia rôznych iónov je rozdielna vnútri a mimo bunky
- štyri rôzne ióny sa podieľajú na elektrosignalizácii (údaje pre neuróny cicavcov pri 37°C):

	Ión	Koncentrácia (milimol/liter)	
		Vnútoraná	Vonkajšia
Draslík	K ⁺	140	5
Sodík	Na ⁺	5-15	145
Chlór	Cl ⁻	4	110
Vápnik	Ca ²⁺	1-2	2-2.5

- pretože koncentrácie sú rozdielne, potrebujeme uvažovať aj o difúzných silách, ktoré sa snažia tieto koncentrácie vyrovnáť

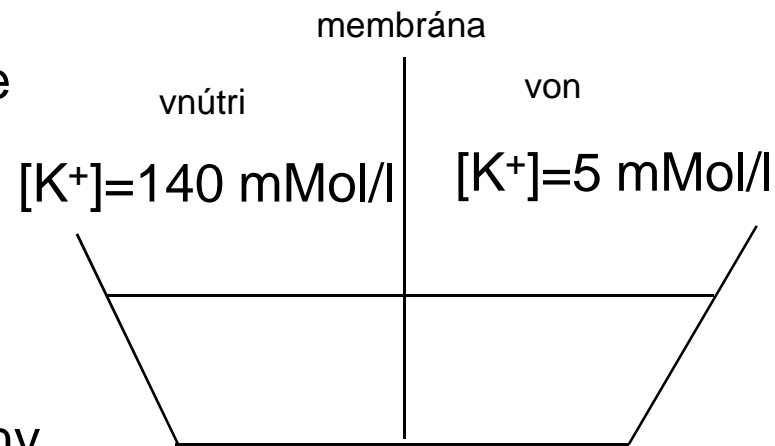
Ekvivalentný elektrický obvod – zdroj

- uvažujme len draslík – nádoba s dvomi oddielmi
- koncentrácie draslíku: 140 mMol/l vnútri proti 5 mMol/l mimo
- v oddieloch je aj nejaký anión, ktorý vyrovnáva náboj v každej časti
- oddiely nádoby sú oddelené membránou, ktorá prepúšťa len draslík
- čo sa bude diať?



Ekvivalentný elektrický obvod – zdroj

- uvažujme len draslík – nádoba s dvomi oddielmi
- koncentrácie draslíku: 140 proti 5 mMol/l
- v oddieloch je aj nejaký anión, ktorý vyrovnáva náboj v každej časti
- oddiely nádoby sú oddelené membránou, ktorá prepúšťa len draslík
- čo sa bude diať?
- difúzia spôsobí, že sa koncentrácie K^+ začnú vyrovnávať
- tým sa ale membrána polarizuje
- a elektrické sily budú nútiť draslík vrátiť sa do prvého oddielu
- stabilný bod sa dosiahne bez zmeny koncentrácií, na membráne sa ale objaví napätie
- Popisuje Nernstova rovnica



Ekvivalentný elektrický obvod – Nernst

- Nernstova rovnica:

$$E = V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{out}}{C_{in}} = \frac{kT}{ze} \ln \frac{C_{out}}{C_{in}}$$

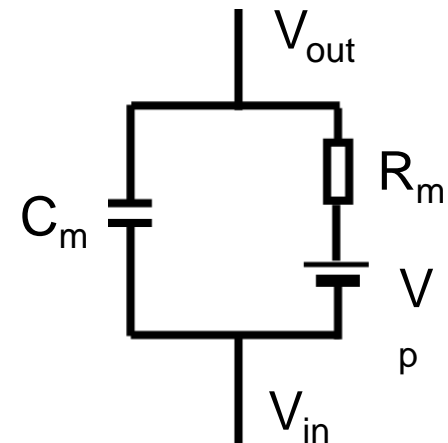
- 1. verzia používaná v chémii, 2. vo fyzike
- k – Boltzmanova konštanta, T- absolútna teplota, R – plynová konštanta, F – Faradayova konštanta, v – valencia, e – jednotkový náboj
- RT/F vyjadruje napätie vygenerované separovaním jedného mólu univalentných iónov cez membránu

Ión	Koncentrácia (milimol/liter)		Nernstovo napätie(mV)
	Vnútoraná	Vonkajšia	
Draslík K ⁺	140	5	-89.7
Sodík Na ⁺	5-15	145	90.7 – 61.1
Chlór Cl ⁻	4	110	-89
Vápnik Ca ²⁺	1-2	2-2.5	136 - 145

Ekvivalentný elektrický obvod – Goldman

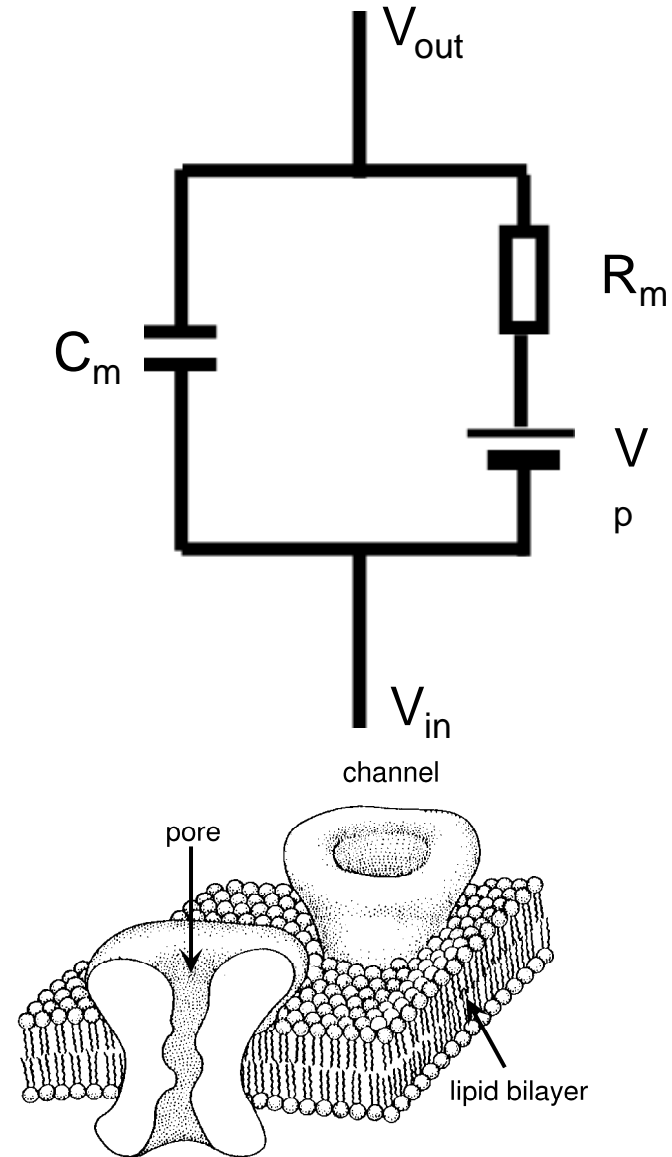
$$E = V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K C_{K^+out} + P_{Na} C_{Na^+out} + P_{Cl} C_{Cl^-in}}{P_K C_{K^+in} + P_{Na} C_{Na^+in} + P_{Cl} C_{Cl^-out}}$$

- popisuje pokojový potenciál ak je membrána priepustná pre viacej rôznych iónov
- ak je priepustná len pre jeden ión, redukuje sa Goldmanova rovnica na Nernstovu
- P – permeabilita membrány pre daný ión
- typický pomer: $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0.04 : 0.45$
- táto rovnica popisuje zdroj napätia v ekvivalentnom obvode



Ekvivalentný elektrický obvod - zhrnutie

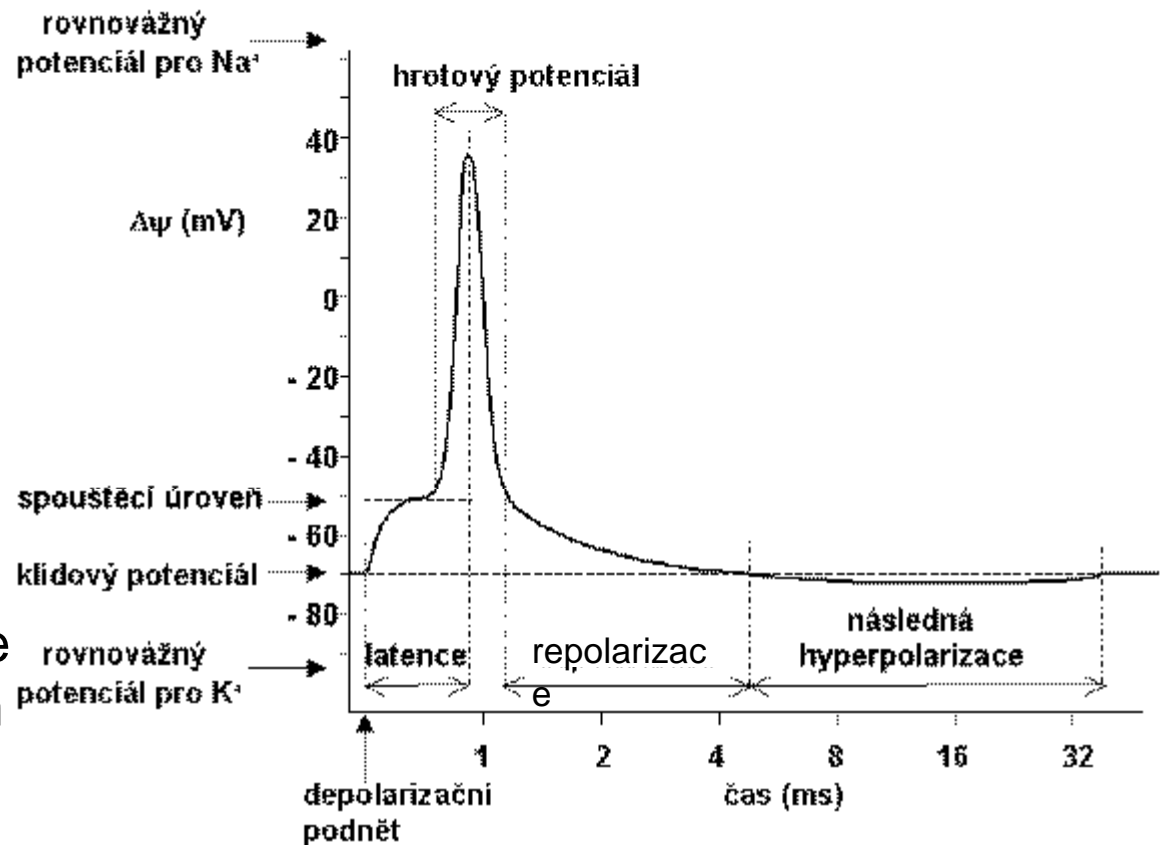
- kapacita reprezentuje izolačné vlastnosti lipidickej dvojvrstvy membrány
- odpor reprezentuje priepustnosť iónových kanálov
- zdrojom napätia je aktívne udržiavaný rozdiel v iónových koncentráciách medzi vnútrom a vonkajškom bunky



Akčný potenciál (impulz, pálenie, spike, firing)
Hodgkin-Huxleyho model neurónu
Iné modely neurónu

Priebeh akčného potenciálu

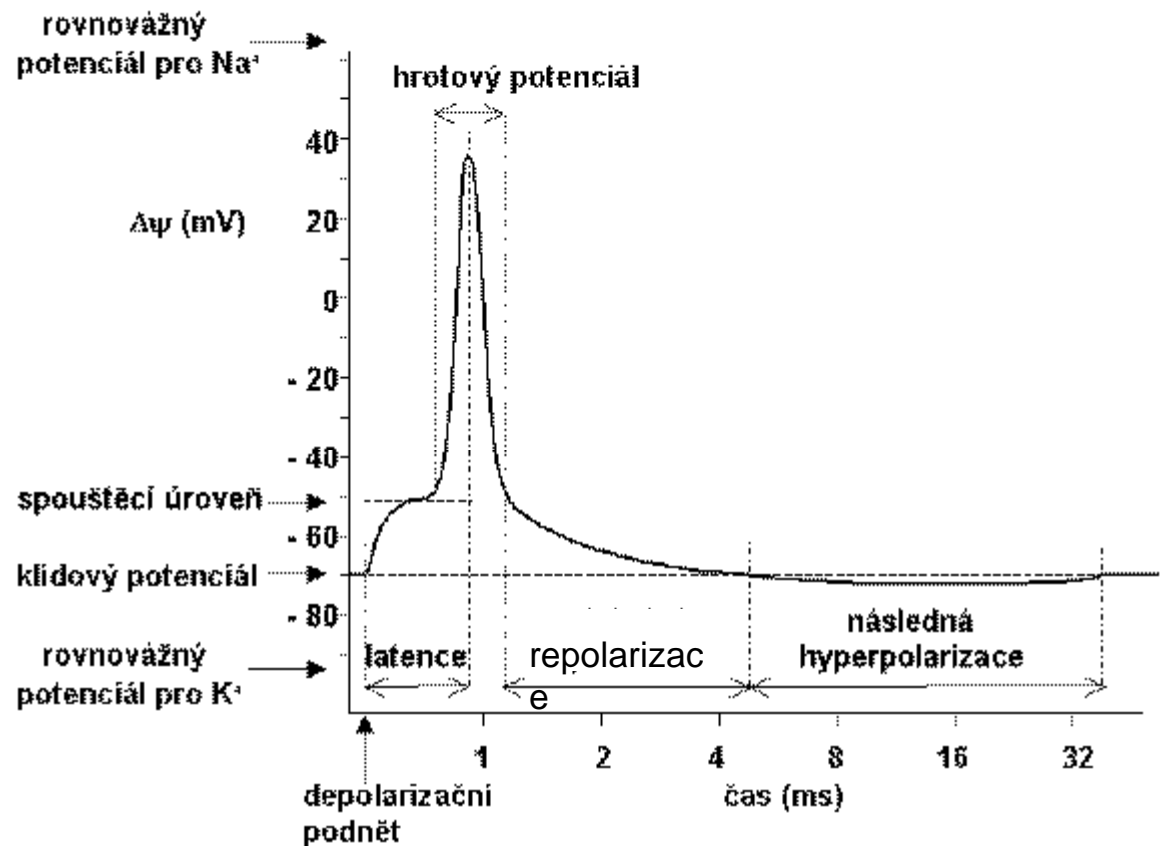
- impulzy z presynaptických neurónov spôsobujú **depolarizáciu** membrány
- ak membránové napätie prekročí **prah/spúšť'áciu úroveň** (-50mV), neurón vygeneruje **impulz (akčný potenciál)** rôznej sily
- nasleduje **repolarizácia** a **hyperpolarizácia**
- od vygenerovania impulzu je neurón **refraktérny** (je preň ťažšie vygenerovať nový impulz)
- **absolútne refraktérne** obdobie: nový impulz nemožný (do 1/3 repolarizácie)
- **relatívne refraktérne** obdobie: nový impulz vyžaduje silnejší podnet (do konca hyperpolarizácie)
- **latencia**: opozdenie impulzu oproti začiatku podnetu (závisí na sile podnetu)



Akčný potenciál – iónové kanály

Dva napätovo riadené iónové kanály prispievajú k AP: Na^+ a K^+

- po depolarizácii sa začnú otvárať Na^+ kanály
- tým sa depolarizácia zrýchľuje (pozitívna spätná väzba)
- neskôr sa začnú otvárať K^+ kanály, a zároveň sa začnú zatvárať Na^+ kanály, čím sa neurón repolarizuje
- K^+ kanály sa zatvárajú len pomaly, preto vzniká hyperpolarizácia



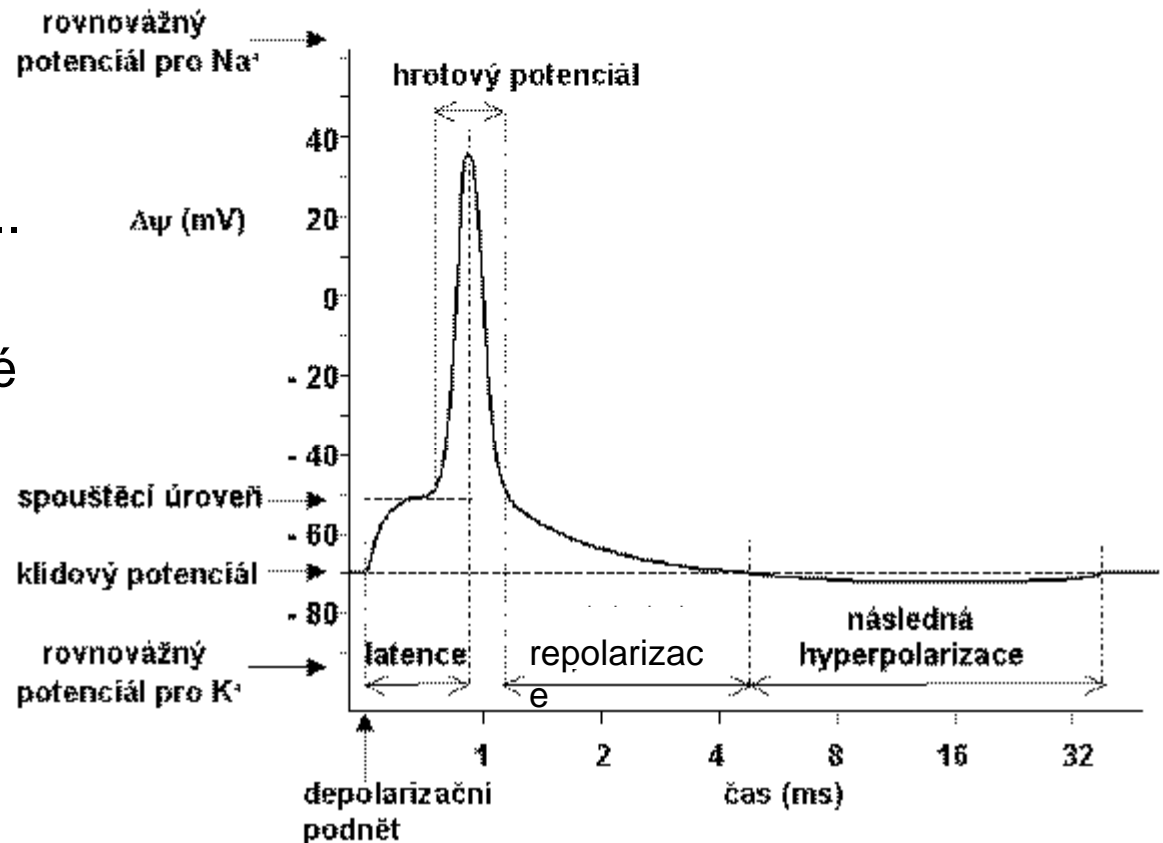
Akčný potenciál – pokr.

Ak je membrána presynapticky stimulovaná aj po ukončení akčného potenciálu, vygeneruje sa nový AP, atď...

AP má veľa charakteristík, ktoré sa menia v závislosti na podnete:

- frekvencia impulzov
- latencia
- výška impulzu
- relatívna veľkosť impulzov

Ktorá z charakteristík kóduje informácie?

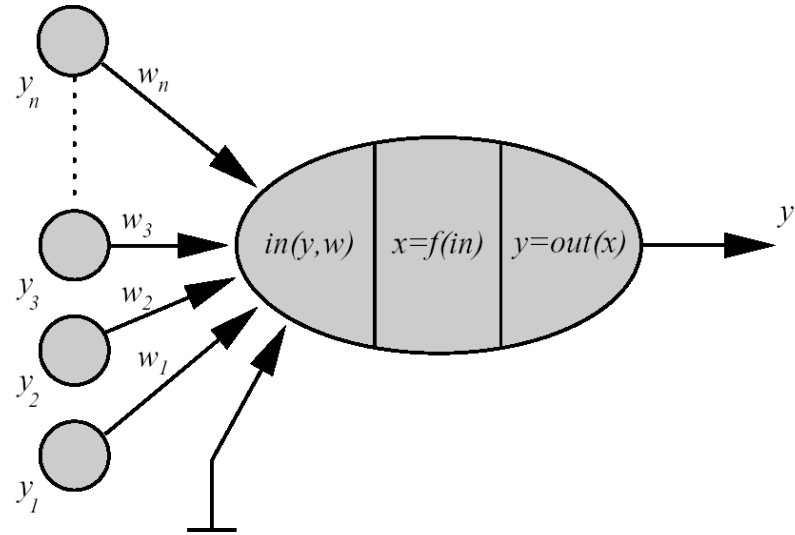


Modely aktivácie neurónu

Modely aktivácie neurónu – neurónové siete

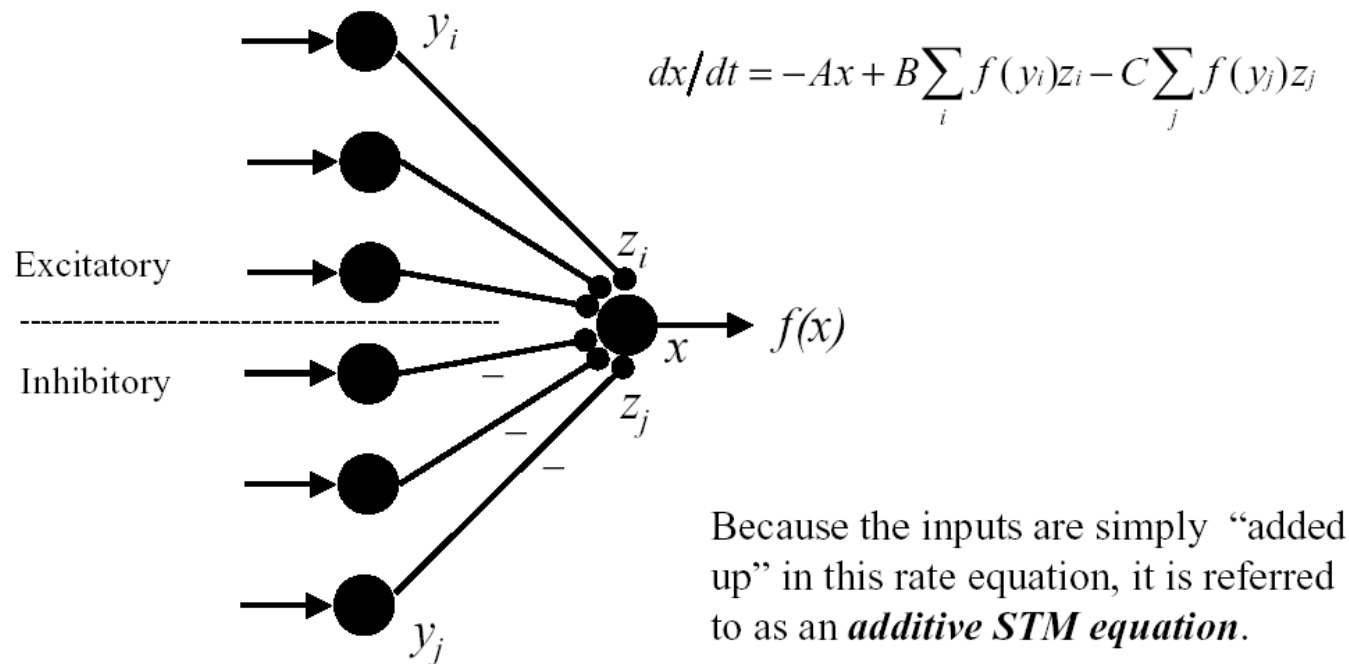
Neurón v neurónových sieťach

- predpokladá jednoduchú závislosť aktivity na vstupe
- vôbec sa nesnaží postihnúť komplexitu akčného potenciálu
- aktivácia je sigmoidálna, skoková, lineárna, alebo po častiach lineárna
- niekedy sa uvádza, že aktivita zodpovedá frekvencii impulzov reálneho neurónu
- žiaden skutočný popis dynamiky



Modely aktivácie neurónu – Grossbergov model

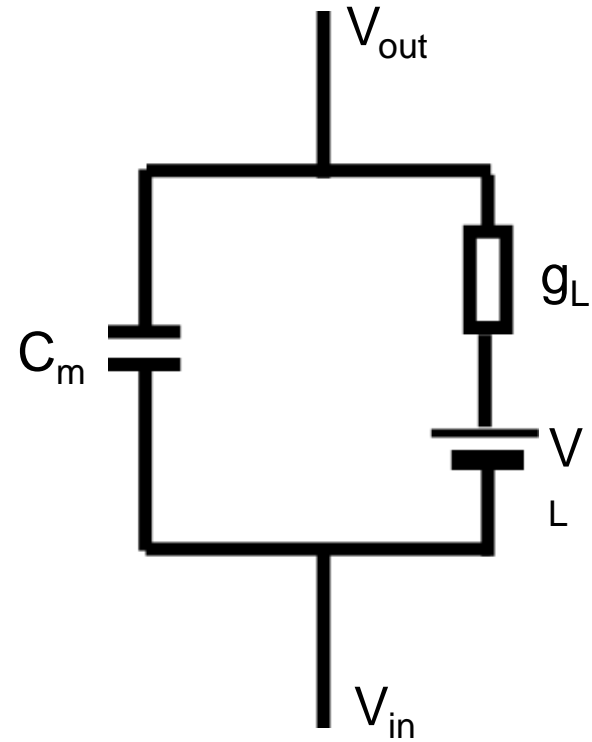
- dynamický popis aktivity
- neurón integruje excitačné a inhibičné podnety zo vstupov
- bez vstupov aktivita klesá k nule
- stále žiaden ekvivalent AP; STM – krátkodobá pamäť



Because the inputs are simply “added up” in this rate equation, it is referred to as an *additive STM equation*.

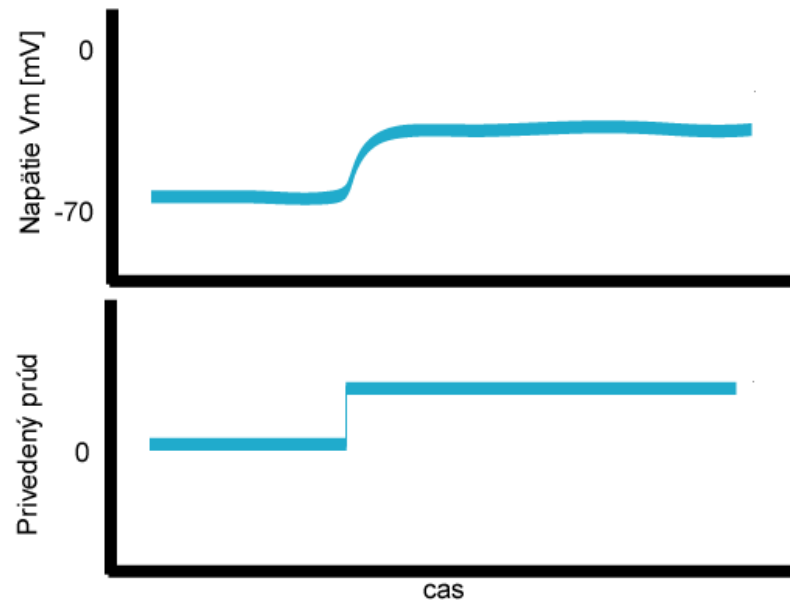
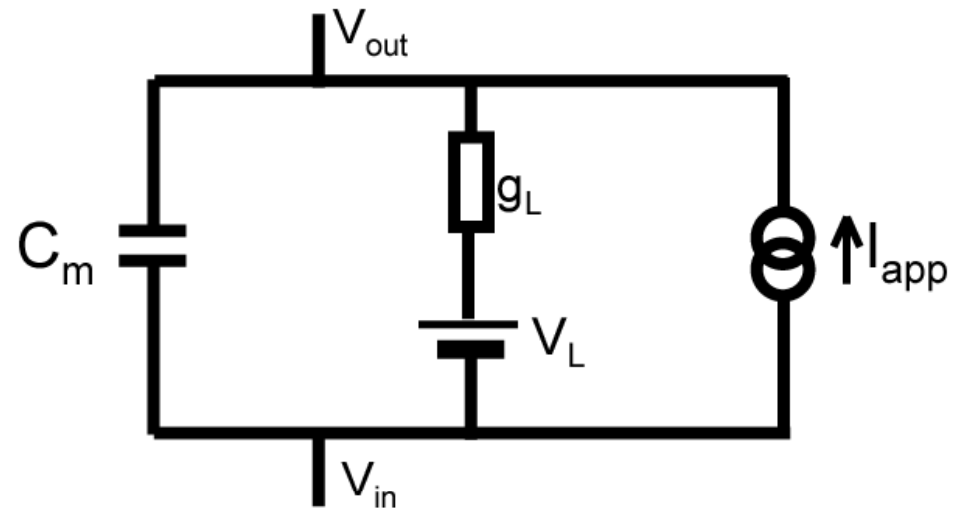
“Integrate and fire” model

- vychádza z ekvivalentného elektrického obvodu pre popis membrány: $I = -g_L(V - V_L)$



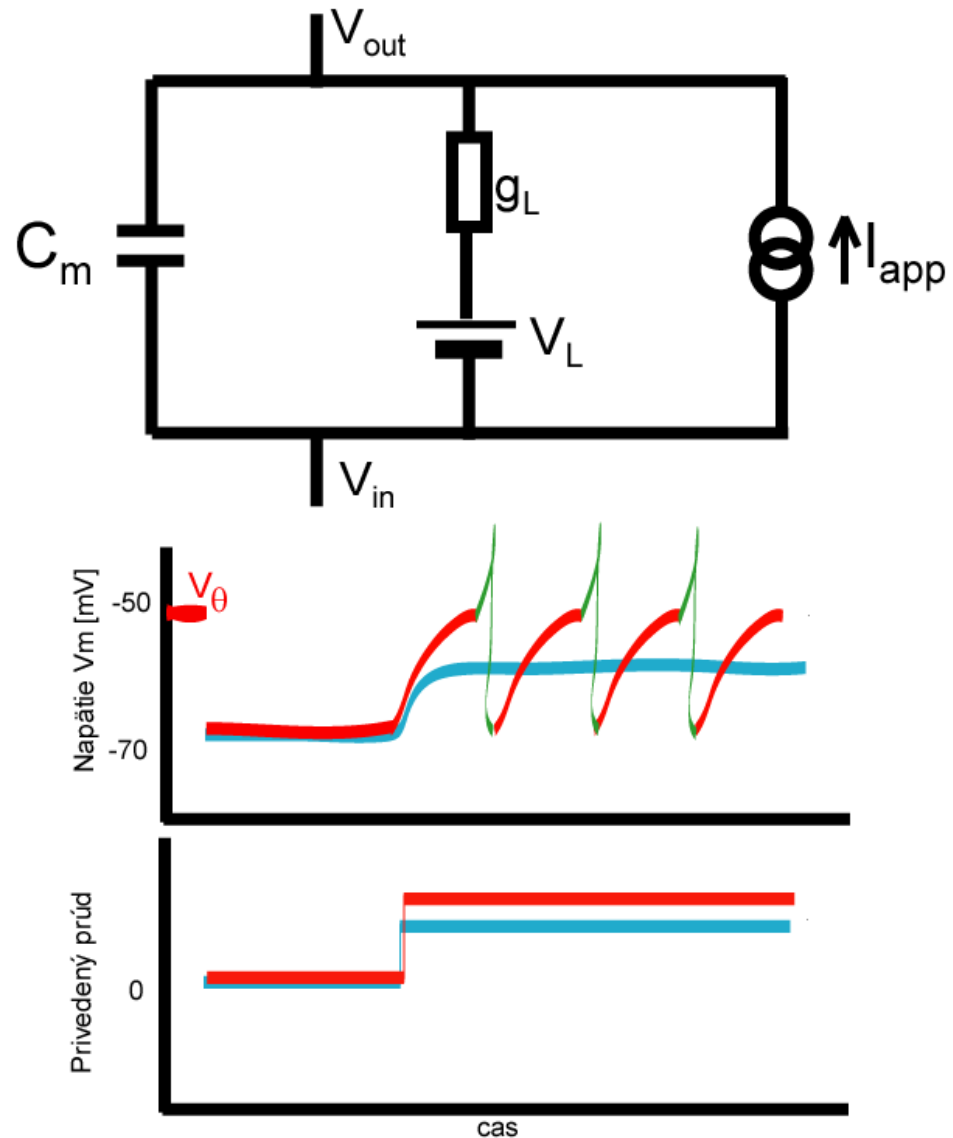
“Integrate and fire” model

- vychádza z ekvivalentného elektrického obvodu pre popis membrány: $I = -g_L(V - V_L)$
- pridáva k nemu zdroj prúdu ako vstupný signál
- $C_m dV/dt = -g_L(V - V_L) + I_{app}$



“Integrate and fire” model

- vychádza z ekvivalentného elektrického obvodu pre popis membrány: $I = -g_L(V - V_L)$
- pridáva k nemu zdroj prúdu ako vstupný signál
- $C_m dV/dt = -g_L(V - V_L) + I_{app}$
- zavádza prahovú hodnotu napätia, V_θ , prekročenie ktorej spôsobí vygenerovanie impulzu (nepopisuje explicitne ako)
- po vygenerovaní impulzu sa neurón vráti to východzieho stavu (reset)



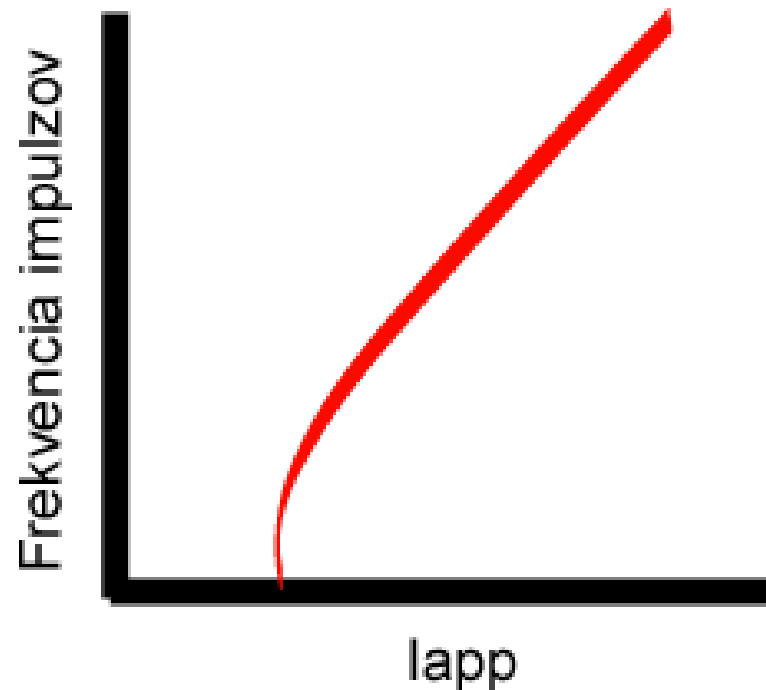
“Integrate and fire” model

charakteristiky neurónu, ktoré tento model postihuje:

- existencia prahu pre vznik impulzu
- generuje impulzy, ktorých frekvencia je priamo úmerná privedenému prúdu

čo mu chýba:

- frekvencia by sa zvyšovala do nekonečna
- refraktérne doby



Je to najjednoduchší model neurónu, ktorý generuje impulzy

Používa sa pri simulácii veľkých sietí reálnych neurónov

Hodgkin-Huxleyho model - úvod

Hodgkin a Huxley

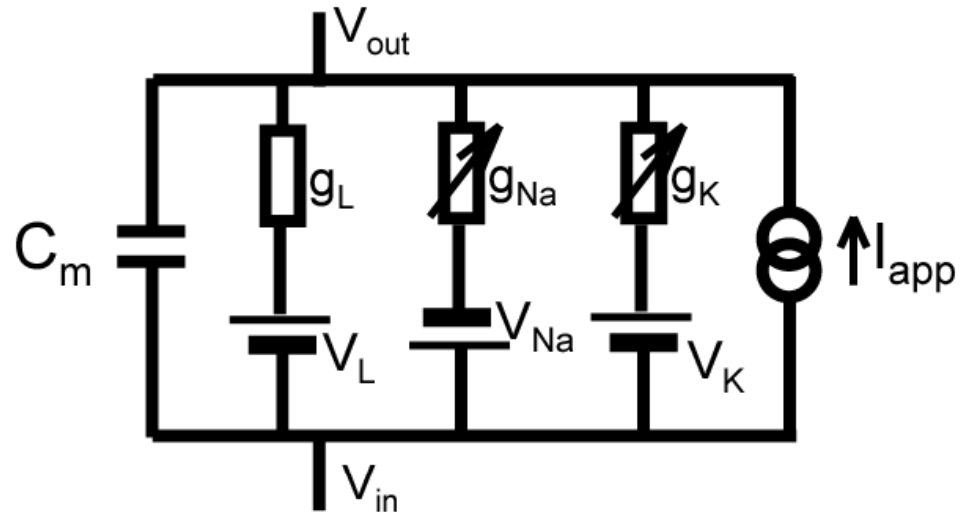
- v 40-50. rokoch študovali šírenie vzruchov vo axóne istého druhu sépie (squid giant axon)
- axón je 0.5 mm x niekoľko cm, aby sa ním rýchlo šírili vzruchy
- HH matematicky detailne popísali podmienky vzniku akčného potenciálu
- až na výnimky je tento model platný pre väčšinu neurónov živých organizmov
- vyvinuli techniku “voltage clamp” (napäťová svorka), ktorou boli schopní udržiavať membránové napätie konštantné
- my sme v minulých častiach uvažovali, že máme prúdovú svorku (current clamp)



H-H model – schéma a rovnice

upravili pasívny model membrány:

- pridali samostatné K^+ a Na^+ kanály, ktorých vodivosť je závislá na membránovom napätí
- Cl^- a ostatné pasívne kanály sú vo vetve “L“
- v pokojovom stave tečie cez jednotlivé vetvy prúd, preto sú potrebné iónové pumpy



- rovnice:
$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_K (V - V_K) - g_{Na} (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app}$$

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

- m, n, h – bránové (gating) premenné. Závislé na V , v rozsahu $\langle 0, 1 \rangle$

H-H model –rovnice

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_K(V - V_K) - g_{Na}(V - V_{Na}) - g_L(V - V_L) + I_{app}$$

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

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

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

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

$$\alpha_n = \frac{.01(V + 55)}{1 - \exp(-.1(V + 55))}$$

$$\alpha_m = \frac{.1(V + 40)}{1 - \exp(-.1(V + 40))}$$

$$\alpha_h = .07 \exp(-.05(V + 65))$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(-0.0125(V + 65))$$

$$\beta_m = 4 \exp(-.0556(V + 65))$$

$$\beta_h = 1 / (1 + \exp(-.1(V + 35)))$$

H-H model –rovnice

Zvyčajne máme jednoduchý model, ktorým sa snažíme popísať zložitý proces

Tu: zložitý model – porozumieť samotnému modelu je dosť náročné

Čo s tým môžeme robiť? Napr. simulovať...

Príklad:

- jeden impulz
- bez I_{app}
- asymptotické hodnoty
- čím menší prúd, tým väčšie opozdenie

Ako môžeme takýto systém analyzovať?

H-H model –rovnice

Ako môžeme takýto systém analyzovať?

- vieme riešiť sústavu lin. dif. rovníc s konštantnými koeficientmi
- rovnicu pre dV/dt môžeme analyzovať, ak predpokladáme, že g_K, g_{Na} sú konštantné

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_K (V - V_K) - g_{Na} (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app}$$

$$\frac{dx}{dt} + ax = b$$

$$\frac{1}{a} \frac{dx}{dt} = \frac{b}{a} - x$$

$$\tau \frac{dx}{dt} = x_\infty - x$$

$$\frac{C_m}{\underbrace{g_K + g_{Na} + g_L}_\tau} \frac{dV}{dt} = \frac{g_K V_K + g_{Na} V_{Na} + g_L V_L + I_{app}}{\underbrace{g_K + g_{Na} + g_L}_{V_\infty}} - V$$

H-H model –rovnice

Ak vieme, že $V_K = -77$, $V_{Na} = 50$, $V_L = -54$,
(a $I_{app} = 0$) v akom rozsahu môžu byť
hodnoty V ?

Vypočítavame vážený priemer, takže
 V musí byť medzi V_K a V_{Na}

$$V_{\infty} = \frac{g_K V_K + g_{Na} V_{Na} + g_L V_L + I_{app}}{g_K + g_{Na} + g_L}$$

$$\tau = \frac{C_m}{g_K + g_{Na} + g_L}$$

H-H model – bránové premenné

- popisujú dynamiku s akou sa otvárajú napätím riadené kanály
- je možné ich analyzovať podobne ako dV/dt (zafixovaním napätia)

$$\frac{1}{\alpha_m + \beta_m} \frac{dm}{dt} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} - m$$

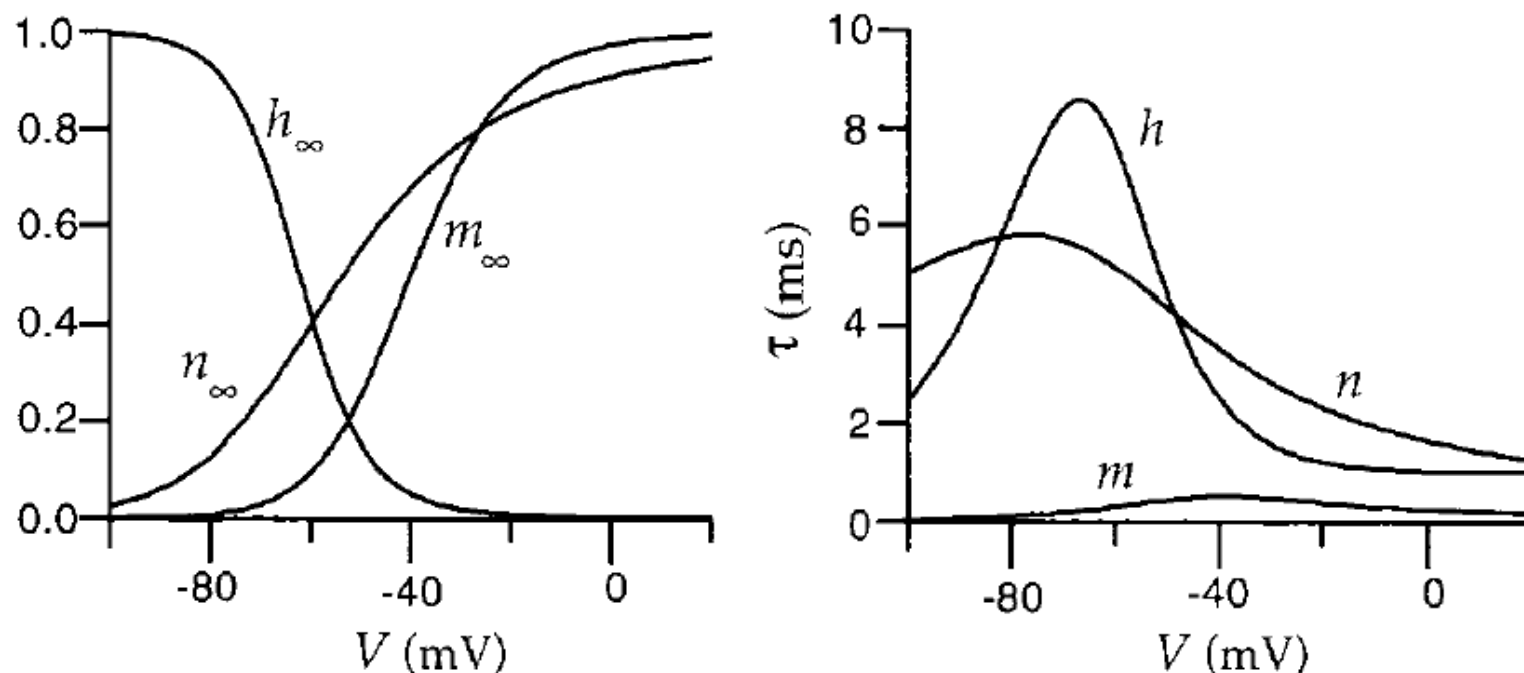
- α je rýchlosť s akou sa kanály otvárajú, β s akou sa zatvárajú
- m, n, h sú medzi 0 a 1

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

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

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

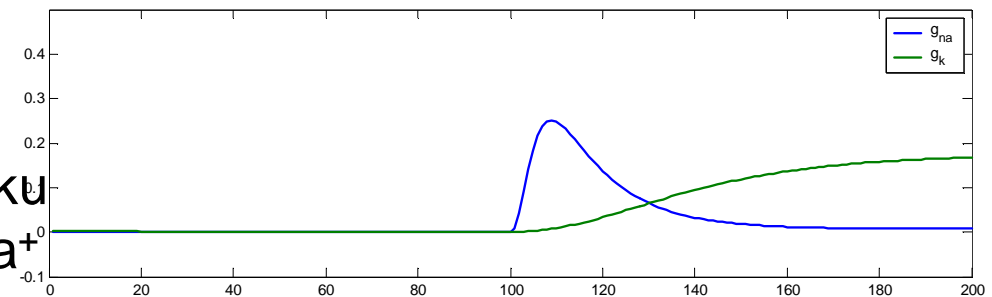
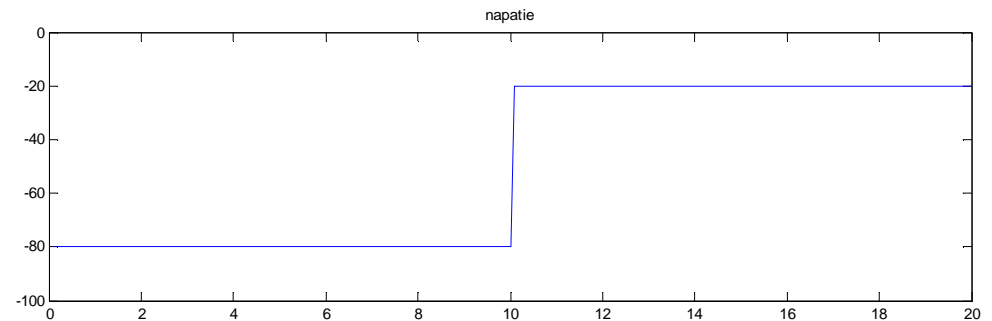
H-H model – bránové premenné



- brány m , n sa pri zvýšenom napätí otvárajú, h sa zatvára
- τ_m je oveľa menšie než ostatné dve
- 1 neexistuje situácia keď m_∞ aj h_∞ sú veľké – ako sa dosiahne veľké g_{Na} ?
- 2 prečo sa impulz vôbec začne – ako je implementovaný prah?
- 1 - veľké τ_h , 2 pozitívna spätná väzba medzi m a V

H-H model – vodivosti v napät'ovej slučke

- g_{Na} – dočasná vodivosť (modrá)
- g_K – trvalá vodivosť (zelená)
- Prečo je m umocnené na 3 a n na 4?
- H-H sledovali tvar s akým sa mení g_K a g_{Na}
- H-H sledovali fungovanie jednotlivých kanálov tak, že z roztoku v ktorom merali, vylúčili K^+ alebo Na^+
- dnes poznáme blokovače (neurotoxické látky), ktoré blokujú špecifické iónové kanály
- Jed tetrodotoxín TTX: blokuje sodík
- Tetraethylammoniumchlorid TEA: blokuje draslík



HH - zhrnutie

- správanie sa neurónu je veľmi komplexné
- kandidáti kódovania: latencia, frekvencia, výška impulzu – čo nám to vraví o neurónkach?
- Naviac HH je ešte stále bodový model (point model) – ktorý ignoruje to, že v rôznych častiach neurónu sú napätie/prúd/koncentrácia iónových kanálov atď. rôzne
- Simulátory: GENESIS, NEURON, Touretzkeho simulátor

Budúca prednáška

Synaptický prenos a synaptická plasticita