

Dynamische Systeme in der Biologie: Beispiel Neurobiologie

Dr. Caroline Geisler
geisler@lmu.de

April 11, 2018

Veranstaltungszeiten und -räume

| | | | |
|------------|-------------|---------|-------------|
| Mittwoch | 13:00-14:30 | G00.031 | Vorlesung |
| Mittwoch | 15:00-16:30 | G00.031 | Python Kurs |
| Donnerstag | 14:00-15:30 | C00.013 | Übungen |

Ausnahme:

| | | | |
|----------------|-------------|--------------------------|-----------|
| Mittwoch 16.5. | 13:00-14:30 | kl. Biologie 2 (B01.027) | Vorlesung |
| Mittwoch 11.7. | 13:00-14:30 | kl. Biologie 2 (B01.027) | Klausur |

| | | |
|----------|------------------|---------------------|
| Kontakt: | Caroline Geisler | geisler@lmu.de |
| | Andreas Herz | herz@bio.lmu.de |
| | Martin Stemmler | stemmler@bio.lmu.de |

Überblick

1. Einführung in die Neurobiologie, Nernst-Potential (G)
2. Elektrische Ersatzschaltkreise, Messmethoden (G)
3. Das Hodgkin-Huxley Modell des Aktionspotentials (H)
4. Dynamische Systeme in einer Dimension (H)
5. Dynamische Systeme in zwei Dimensionen (H)
6. Reduzierte Neuronen-Modelle (H)
7. Und was bedeutet dies alles im Gehirn? (G)
8. Aktionspotentiale - und was jetzt? (G)
9. Signalübertragung zwischen Neuronen (G)
10. Netzwerk-Modelle und Synchronisation (G)
11. Lernen und Gedächtnis (H)
12. Assoziative Musterspeicherung und Attraktormodelle (H)
13. Zusammenfassung und Ausblick
14. Klausur

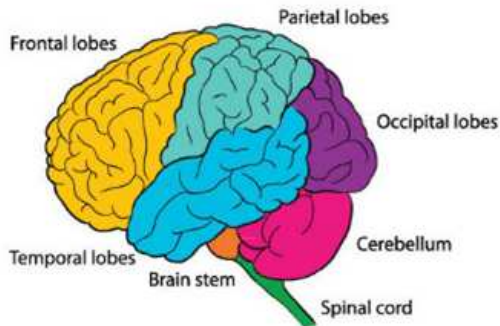
Empfohlene Literatur

- ▶ E.M. Izhikevich: *Dynamical Systems in Neuroscience*, MIT Press.
- ▶ Peter Dayan und L.F. Abbott: *Theoretical Neuroscience*, MIT Press.
- ▶ Daniel Johnston und Samuel M.-S. Wu: *Foundations of Cellular Neurophysiology*, MIT Press.
- ▶ E.R. Kandel, J.H.Schwartz und T.M. Jessell: *Principles Of Neural Science*, McGraw-Hill

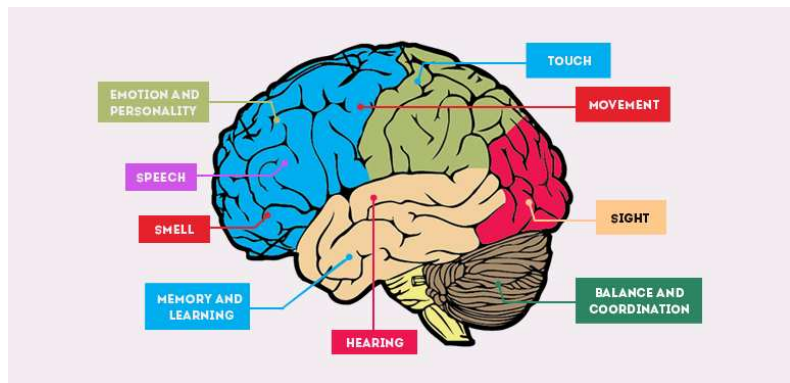
Einführung in die Neurobiologie und Nernst-Potential

- ▶ Anatomie des Gehirns
- ▶ Das Neuron
- ▶ Aktionspotential und Signalübertragung
- ▶ Die Membran des Neurons: Ionen-Leitfähigkeit
- ▶ Nernst Gleichung

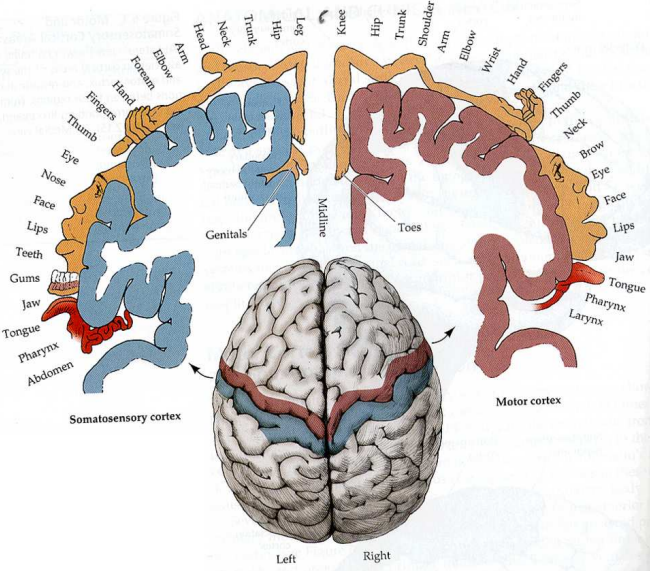
Anatomie des Gehirns: der Kortex



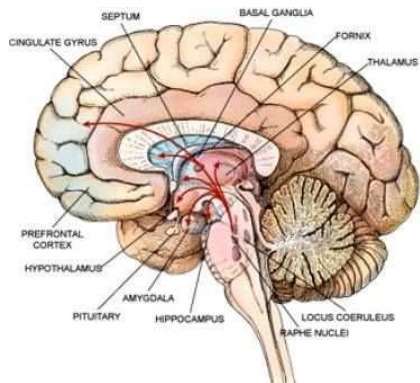
Kortikale Areale



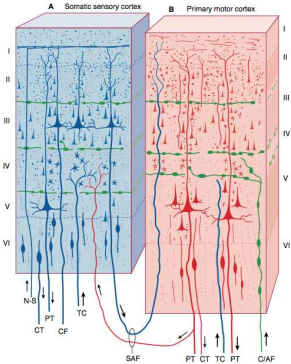
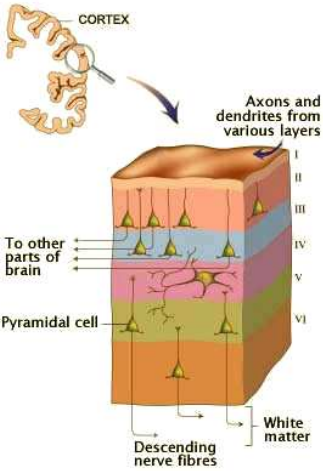
Homunkulus



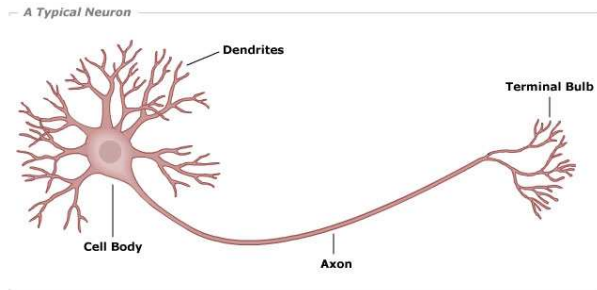
Subkortikale Areale



Kortikale Schichtstruktur

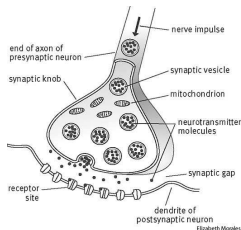


Anatomie eines Neurons



- ▶ Neurone integrieren **elektrische Impulse**.
- ▶ **Dendriten:** Sammeln die Signale anderer Neurone.
- ▶ **Soma:** Zellkörper enthält Zellkern und andere Zellorgane.
- ▶ **Axon:** Leitet Signale an die Synapsen. Das Aktionspotential ('Spike') ist ein **binäres** Signal.
- ▶ **Synapse:** Sendet das Signal an andere Neurone.

Die Synapse



- ▶ Leitet **elektrisches Signal** vom Axon an Dendriten und Soma der nächsten Zelle; 10^{15} im menschlichen Gehirn.
- ▶ **Elektrische vs. chemische** Synapsen
- ▶ Elektrische Spannung veranlasst **Freisetzung von Botenstoffen** von synaptischen Vesikeln.
- ▶ **Rezeptoren** erzeugen Strom im post-synaptischen Neuron

Neuro-Botenstoffe

Acetylcholin → *motorische Endplatte*

Aminosäuren: Glutamat
Glycherin
 γ -Aminobuttersäure (GABA)

Biogene Amine: Dopamin
Norepinephrin
Epinephrin
Serotonin
Histamin

Neuro-Botenstoffe

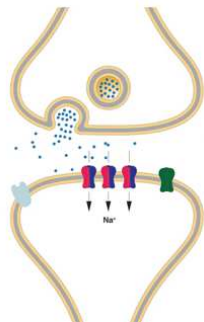
Acetylcholin → *motorische Endplatte*

Aminosäuren: Glutamat
Glycerin
 γ -Aminobuttersäure (GABA)

Biogene Amine: Dopamin
Norepinephrin
Epinephrin
Serotonin
Histamin

Rezeptoren: Schlüssel-Schloß-Prinzip

| Botenstoff | Rezeptor | Effekt |
|----------------------|------------|----------------------|
| Glutamat Glycerin | AMPA, NMDA | <i>exzitatorisch</i> |
| GABA | GABA | <i>inhibitorisch</i> |

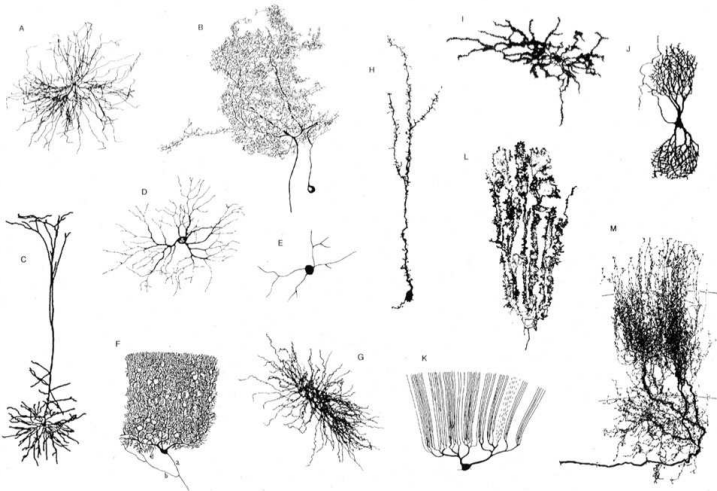


AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

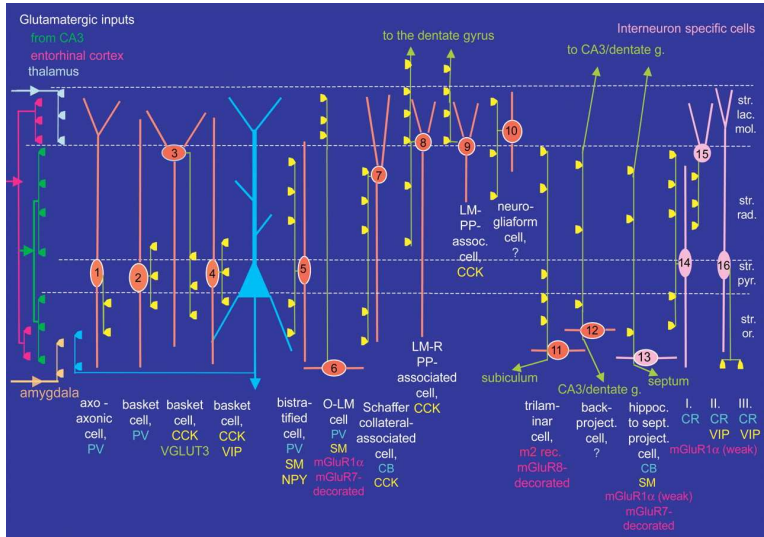
NMDA: N-methyl-D-aspartate

GABA: γ -aminobutyric acid

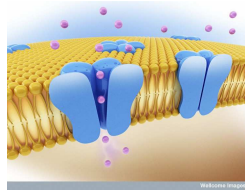
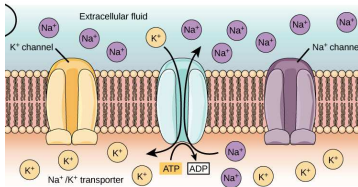
Neurone sind divers



Zusammenspiel verschiedener Neurone



Die Membran eines Neurons



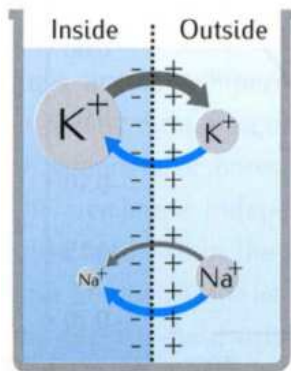
- ▶ Membrane: Lipiddoppelschicht, 3-4 nm dick
- ▶ Unterschiedliche **Ionenkonzentration** innen und außen
- ▶ **Ionenkanäle** sind in Membran eingebettet: aktive (gated) vs. passive (immer offen)
- ▶ **Ionenpumpen** (e.g. Na^+-K^+ Pumpe) bauen die Differenz der Ionenkonzentration auf

Membrane-Polarisation

- ▶ Neuron im Ruhezustand:
unterschiedliche Ionenkonzentration innen und außen:

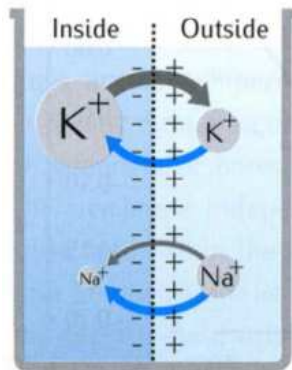
$$[K^+]_{in} \gg [K^+]_{out}$$
$$[Na^+]_{in} \ll [Na^+]_{out}$$

- ▶ **Membrane ist semipermeabel** für diese Ionen: Potentialunterschied zwischen innen und außen



Kräfte-Gleichgewicht: Beispiel K^+ -Ionen

- ▶ **Elektrostatische Kraft:**
innen ← außen
- ▶ **Konzentrationsgradient:**
innen → außen



Ficks Gesetz der Diffusion

Diffusionsfluss entlang des Konzentrationsgradienten:

$$J_{grad} = -D \frac{\partial [C]}{\partial x}$$

| | |
|------------|---|
| J_{grad} | Diffusionsfluss (Moleküle/sec-cm ²) |
| $[C]$ | Ionenkonzentration (Moleküle/cm ³) |
| D | Diffusionskoeffizient (cm ² /sec) |

Ohms Gesetz der Strömung

Strom hervorgerufen durch das elektrische Feld:

$$J_{elec} = g_{el}E = -\mu z[C] \frac{\partial V}{\partial x}$$

| | |
|--------------------------------------|---|
| J_{elec} | Strömung (Moleküle/sec·cm ²) |
| g_{el} | elektrische Leitfähigkeit (Moleküle/V·sec·cm ²) |
| $E = -\frac{\partial V}{\partial x}$ | elektrisches Feld (V/cm) |
| μ | Beweglichkeit (cm ² /V·sec) |
| z | Valenz der Ionen (Zahl der ungebundenen Elektronen) |
| $[C]$ | Ionenkonzentration (Moleküle/cm ³) |

Kräfte-Gleichgewicht:

$$J_{grad} + J_{elec} = 0 \rightarrow J_{grad} = -J_{elec}$$

$$-D \frac{\partial [C]}{\partial x} = \mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x}$$

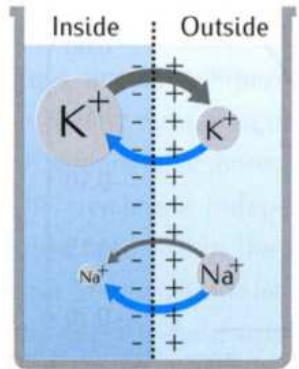
$$J_{grad} \rightarrow$$

$$J_{elec} \leftarrow$$

Einstein-Gleichung:

$$D = \frac{kT}{q} \mu$$

- D Diffusionskoeffizient (cm^2/sec)
- k Boltzmann-Konstante
($1.38 \cdot 10^{-23}$ joule/Grad Kelvin)
- T absolute Temperatur (Grad Kelvin)
- q Ladung des Moleküls
- μ Beweglichkeit ($\text{cm}^2/\text{V}\cdot\text{sec}$)



Nernst-Gleichung

$$J_{grad} = -J_{elec}$$

$$-D \frac{\partial [C]}{\partial x} = \mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x}$$

$$-\frac{kT}{q} \mu \frac{\partial [C]}{\partial x} = \mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x}$$

$$\frac{kT}{zq} = \frac{kT}{zq} \frac{N_A}{N_A} = \frac{RT}{zF}$$

N_A : Avogadro-Konstante ($6.022 \cdot 10^{23}$ 1/mol)

F : Faraday-Konstante (96485,3 C/mol)

R : universelle Gaskonstante (1.98 cal/°K/mol)

Nernst-Gleichung

$$\frac{RT}{zF} \frac{\partial [C]}{\partial x} = -[C] \frac{\partial V}{\partial x}$$

$$\rightarrow \frac{RT}{zF} \int_{in}^{out} \frac{d[C]}{[C]} = - \int_{in}^{out} dV$$

$$\rightarrow \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} \right) = V_{in} - V_{out}$$

$$V_m = V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$$

Beispiel: K^+ -Ionen ($[K^+]_{in} = 140$ und $[K^+]_{out} = 5$ mM)

$$V_m = V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$$

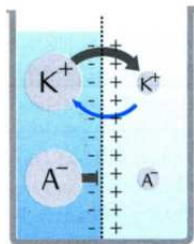
$$\frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} = \frac{RT}{zF} \ln(10) \log_{10} \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} = 61,8 \text{ mV} \log_{10} \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$$

$$V_m = -89,5 \text{ mV}$$

$T = 37^\circ C = 310^\circ K$, $R = 1.98 \text{ cal}/^\circ K/\text{mol}$, $F = 96000 \text{ C/mol}$
(1 cal = 4,2 joules; 1V = 1 joule/C)

Ruhepotential der Membran eines Neurons

- ▶ **Semipermeable Membrane:** offen für K^+ , zu für A^-
- ▶ fast **Ladungsneutralität** auf jeder Seite.
- ▶ K^+ diffundiert entlang des **Konzentrationsgradienten**.
- ▶ **elektrisches Feld gegen** den Konzentrationsgradienten.
- ▶ Der **Gleichgewichtszustand** für mehrere Ionen **Goldman Gleichung:**



$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K [K^+]_{out} + P_{Na} [Na^+]_{out} + P_{Cl} [Cl^-]_{in}}{P_K [K^+]_{in} + P_{Na} [Na^+]_{in} + P_{Cl} [Cl^-]_{out}} \right)$$

- ▶ Typisches **Ruhepotential:** $V_m \approx -70mV$

Donnans Regel des Gleichgewichts

**Nernst-
Gleichung:**

$$V_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$$

Gilt für **jedes Ion:**

$$V_m = \frac{RT}{z_A F} \ln \frac{[A^{+m}]_{out}}{[A^{+m}]_{in}}$$

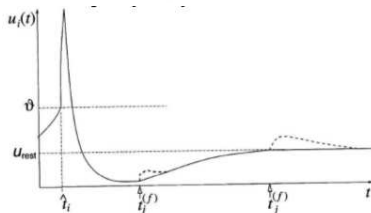
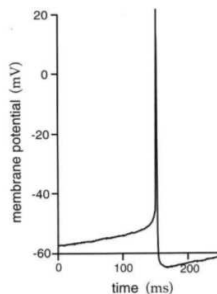
$$V_m = \frac{RT}{z_B F} \ln \frac{[B^{-n}]_{out}}{[B^{-n}]_{in}}$$

$$V_m = \frac{RT}{z_A F} \ln \frac{[A^{+m}]_{out}}{[A^{+m}]_{in}} = \frac{RT}{z_B F} \ln \frac{[B^{-n}]_{out}}{[B^{-n}]_{in}}$$

$$\rightarrow \left[\frac{[A^{+m}]_{out}}{[A^{+m}]_{in}} \right]^{1/m} = \left[\frac{[B^{-n}]_{out}}{[B^{-n}]_{in}} \right]^{-1/n}$$

Ausblick: Aktionspotential

- ▶ **Prä-synaptische Stimulation:** Ionenkanäle öffnen sich selektiv für Ionen.
- ▶ Wenn das Membranpotential einen Grenswert überschreitet, gibt es ein **Aktionspotential**.
- ▶ Das **Aktionspotential:** Amplitude ca. 100 mV; Dauer ca. 1 ms
- ▶ **Refraktärzeit:** reduzierte Erregbarkeit nach dem Aktionspotential, Dauer ca. > 10 ms



Das ist wichtig:

- ▶ Anatomie des Neurons: **Dendriten, Soma, Axon, Synapse**
- ▶ Es gibt verschiedene Neurone, insbesondere **exzitatorische** und **inhibitorische**
- ▶ **Rezeptoren** funktionieren nach Schlüssel-Schloß-Prinzip und sind aktive (gated) Ionen-Kanäle.
- ▶ Membran-Polarisation entsteht durch das Kräftegleichgewicht von Diffusion und elektrischem Feld: **Nernst-Potential, Ruhepotential**