

Dynamische Systeme in der Biologie: Beispiel Neurobiologie

Caroline Geisler
geisler@lmu.de

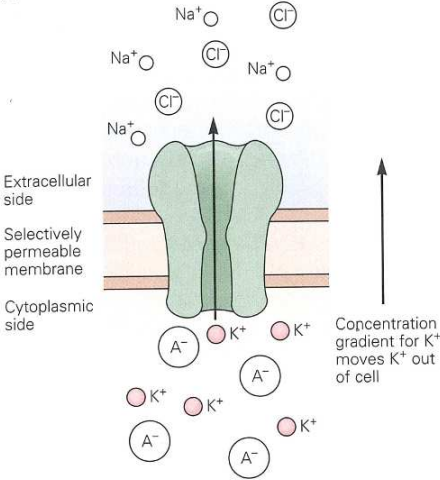
April 18, 2018

Elektrische Ersatzschaltkreise und Messmethoden

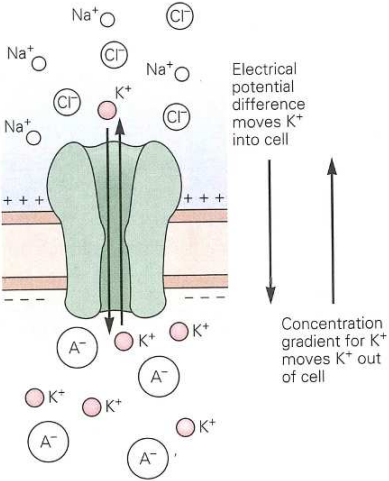
- ▶ Wiederholung: Membranpotential
- ▶ Exkursion in die Physik: Elektrische Schaltkreise
- ▶ Elektrische Ersatzschaltkreise für Membranen
- ▶ Elektrophysiologische Ableitungen

Der Ionische Membran-Strom

A



B



(Kandel&Schwarz&Jessell)

Im Gleichgewicht gilt:

Nernst-Potential:

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

Donnans Regel:

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

Goldmann-Gleichung:

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

Ein paar Zahlen:

Ruhepotential eines Neurons:

$$V_{rest} \approx -70\text{mV}$$

Maximum des Aktionspotentials:

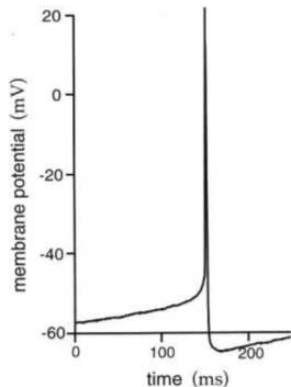
$$V_{max} \approx +50\text{mV}$$

Amplitude eines synaptischen Potentials:

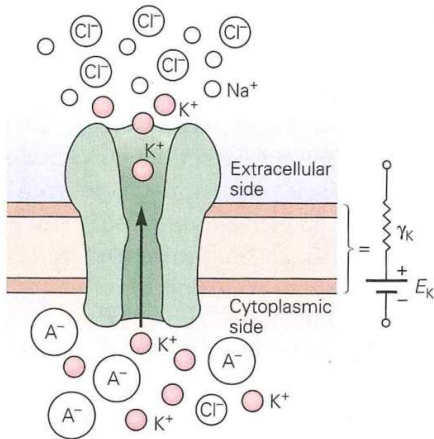
$$\Delta V_{syn} \approx 1\text{mV}$$

Durchmesser des Somas einer Pyramidenzelle: ca. $20\mu\text{m}$

Vergleich: Eine AAA Batterie hat 1,5 V



Elektrische Beschreibung eines Ionenkanals

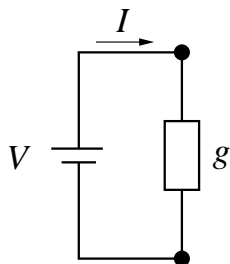


(Kandel&Schwarz&Jessell)

- ▶ Wie kann der Strom durch einen Ionenkanal/die Membran beschrieben werden?
- ▶ Wie kann man Strom und Spannung messen?

Exkursion I: Ohms Gesetz

Ohms Gesetz der Spannung:



Spannung = Widerstand x Strom

$$V = R \cdot I$$

oder, mit dem Leitwert $g = 1/R$,

$$I = g \cdot V$$

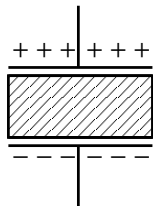
Einheiten:	Spannung	$V = [\mathbf{V}]$
	Strom	$I = [\mathbf{A}]$
	Leitwert	$g = [\mathbf{S}]$

Exkursion II: Die Kapazität der Membran

Kapazität eines Kondensators:

$$C = Q/V \quad [\text{Farad} = \text{Coulomb/Volt}]$$

$$C \sim \text{Fläche/Abstand}$$

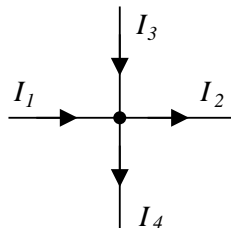


Es fließt ein *Scheinstrom* wenn sich die Spannung ändert.

$$\begin{aligned} I &= \frac{dQ}{dt} = \frac{d}{dt}(C \cdot V) \\ &= C \frac{dV}{dt} \end{aligned}$$

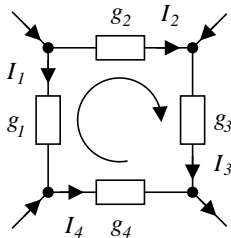
Typischer Wert für Membran: $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$

Exkursion III: Kirchhoffs Gesetze



Knoten-Regel:

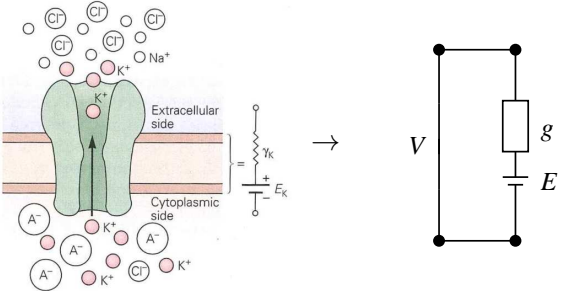
$$\begin{aligned}\sum I &= 0 \\ &= I_1 + I_3 - I_2 - I_4\end{aligned}$$



Maschen-Regel:

$$\begin{aligned}\sum V &= \sum (I/g) = 0 \\ \sum V = 0 &= -I_1/g_1 + I_2/g_2 + I_3/g_3 - I_4/g_4\end{aligned}$$

Der Strom durch einen Ionenkanal



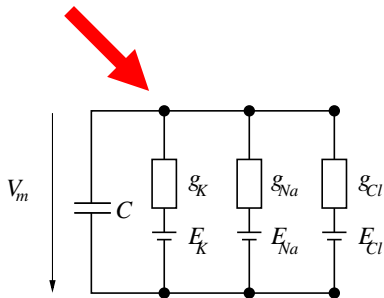
(Kandel&Schwarz&Jessell)

Maschen-Regel mit Stromquelle:
E ist Nernstpotential für Ion *K*⁺.

$$V_K = E_K + I_K/g_K$$

$$I_K = g_K(V_K - E_K)$$

Ersatzschaltkreis eines Stücks Membran



Der **Ersatzschaltkreis** für ein Stück Membran ist ein lineares ohmsches Netzwerk mit parallel geschaltetem Kondensator:
(Beispiel für Ionen K^+ , Na^+ , Cl^-)

$$I_C + I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad C \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Cl}$$

$$\boxed{C \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(V - E_{Na}) - g_K(V - E_K) - g_{Cl}(V - E_{Cl})}$$

Das Ruhepotential

Stationäre Lösung der DGL:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(V - E_{Na}) - g_K(V - E_K) - g_{Cl}(V - E_{Cl}) = 0$$

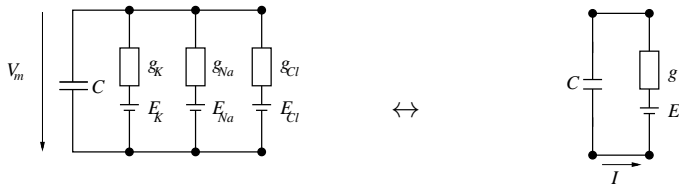
$$V \cdot (g_{Na} + g_K + g_{Cl}) = g_{Na}E_{Na} + g_KE_K + g_{Cl}E_{Cl}$$

$$V_{rest} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_KE_K + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}$$

Beispiel: Das Ruhepotential einer typischen Pyramidenzelle

$$V_{rest} \approx -70\text{mV}$$

Ein Ersatz für den Ersatzschaltkreis

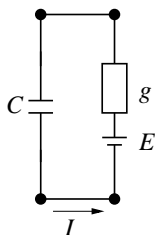


$$\begin{aligned} I &= g_{Na}(V - E_{Na}) + g_K(V - E_K) + g_{Cl}(V - E_{Cl}) \\ &= (g_{Na} + g_K + g_{Cl})V - (g_{Na}E_{Na} + g_KE_K + g_{Cl}E_{Cl}) \\ &= g(V - V_{rest}) = gV - gV_{rest} \\ &= g \cdot V - g \frac{g_{Na}E_{Na} + g_KE_K + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}} \end{aligned}$$

$$\rightarrow g = g_{Na} + g_K + g_{Cl}$$

Eigenschaften der Membran

- ▶ Linearität: Der nicht-kapazitären Teil des Stromkreises kann durch eine **Stromquelle** und einen **Widerstand** ersetzt werden:



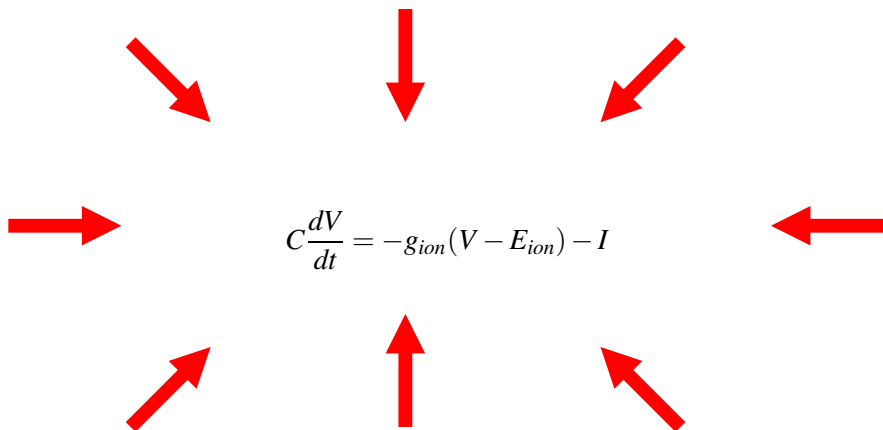
- ▶ Das **Gleichgewichtspotential**:

$$E_m = \frac{g_{K^+}E_{K^+} + g_{Na^+}E_{Na^+} + g_{Cl^-}E_{Cl^-}}{g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-}}$$

- ▶ Der effektive **Leitwert** der Membran:

$$g_m = g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-}$$

Fundamentale Membrangleichung



The diagram features a central equation surrounded by eight red arrows pointing towards it from various directions: top, bottom, left, right, and four diagonal directions.

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{ion}(V - E_{ion}) - I$$

Die Zeitkonstante der Membran

Wie schnell kann die Membran Veränderungen folgen?

$$C \frac{dV}{dt} = -g(V - E) \quad \leftrightarrow \quad \frac{dV}{dt} = -\frac{g}{C}(V - E)$$

Typische Zahlen für ein Neuron: $g = 0.1 \text{ mS/cm}^2$, $C = 1 \mu\text{F/cm}^2$

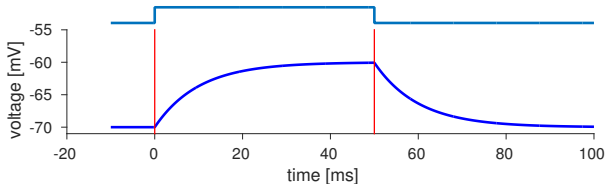
$$\begin{aligned} \frac{g}{C} &= 0.1 \frac{\text{mS}}{\mu\text{F}} = 0.1 \cdot 10^3 \frac{\text{S}}{\text{F}} = 0.1 \cdot 10^3 \frac{\text{AV}}{\text{VC}} = 0.1 \cdot 10^3 \frac{\text{A}}{\text{As}} \\ &= 0.1 \cdot \frac{1}{\text{ms}} \end{aligned}$$

→ Zeitkonstante der Membran: $\tau = 10 \text{ ms}$

(... die Zeitkonstante der Membran)

$$\int_{V_0}^V \frac{dV}{(V-E)} = -\frac{1}{\tau} \int_{t_0}^t dt \rightarrow \ln\left(\frac{V-E}{V_0-E}\right) = -\frac{t}{\tau}$$

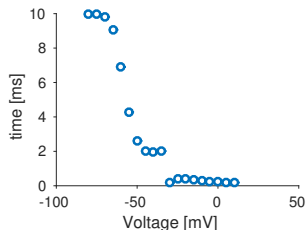
$$\rightarrow V(t) = (V_0 - E)e^{-t/\tau} + E$$



Nicht-Linearität der Leitfähigkeit

Generell: **Leitfähigkeit** der Membran ist **nicht linear**.

$$\rightarrow g = g(t, V)$$



- ▶ Die **Zeitkonstante** der Membran hängt vom **Membranpotential** ab.
- ▶ Beispiel Interneuron-Modell

Der Ersatzschaltkreis mit synaptischem Strom

- ▶ Der **postsynaptische Strom**:

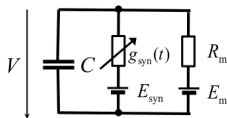
$$I_{syn} = g_{syn}(t)(V - E_{syn})$$

- ▶ Die **Leitfähigkeit** $g_{syn}(t)$ ist **zeitabhängig** und kann z.B. durch eine **Alpha-Funktion** beschrieben werden:

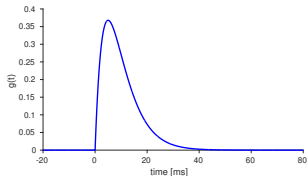
$$g_{syn}(t) = g_0 \frac{(t - t_0)}{\tau} e^{-(t-t_0)/\tau}$$

- ▶ Der **Ersatzschaltkreis**:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{ion}(V - E_{ion}) - g_{syn}(t)(V - E_{syn})$$



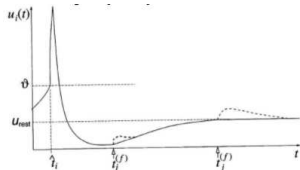
Postsynaptische Potentiale (PSP)



Die **Alpha-Funktion**:

$$g_{syn}(t) = g_0 \frac{(t - t_0)}{\tau} e^{-(t - t_0)/\tau}$$

Exzitatorische postsynaptische Potentiale, hervorgerufen durch **synaptischen Strom**:

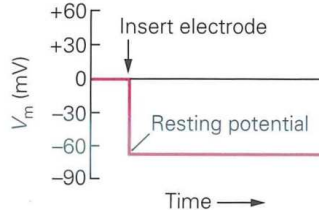
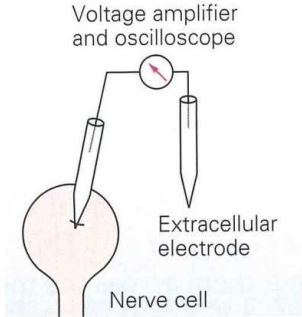


$$I_{syn} = g_{syn}(t)(V - E_{syn})$$

$E_{syn} = 0$ mV für exzitatorische

$E_{syn} = -75$ mV für inhibitorische Synapse

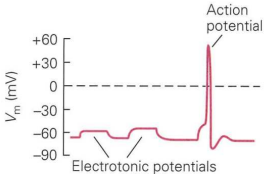
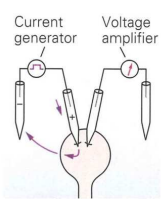
Messmethoden I: Intrazelluläre Ableitung



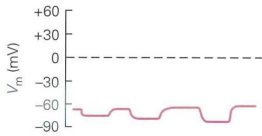
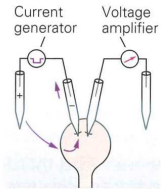
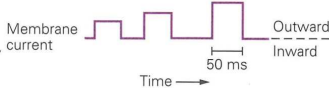
(Kandel&Schwarz&Jessell)

- ▶ **Intracelluläre Ableitung** mit Mikropipetten aus Glas, gefüllt mit Salzlösung

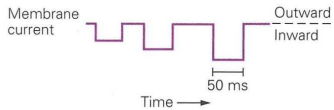
Messmethoden I: Intrazelluläre Stimulation



Depolarisierung

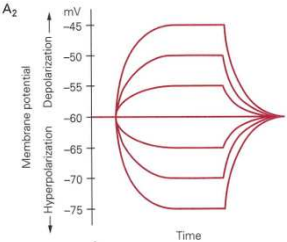
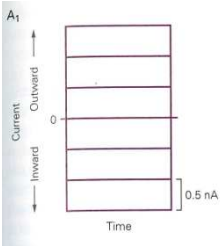


Hyperpolarisierung

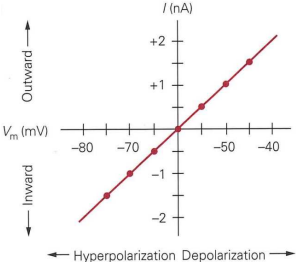


(Kandel&Schwarz&Jessell)

Das Strom-Spannungs-Verhältnis



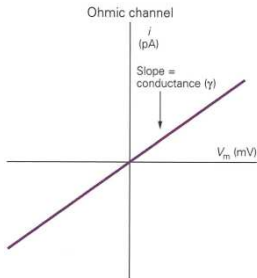
$$I = g \cdot V$$



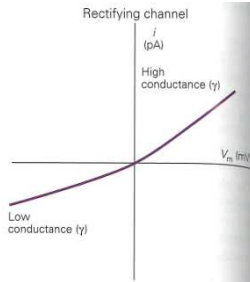
(Kandel&Schwarz&Jessell)

Nichtlineares Strom-Spannungs-Verhältnis

ohmisch

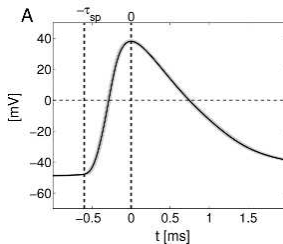
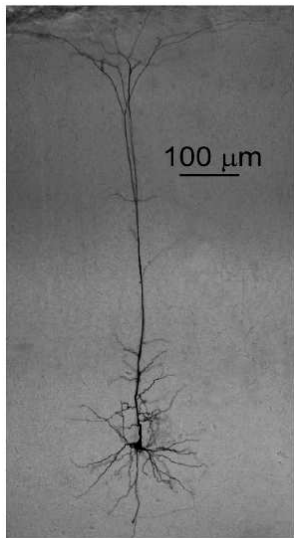


rektifizierend



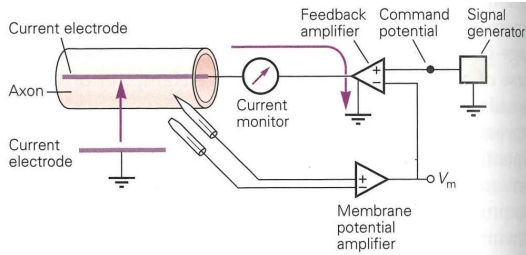
- ▶ **Ohmscher Ionenkanal:** lineare I-V-Kurve
- ▶ **Rektifizierender Ionenkanal:** nicht-lineare I-V-Kurve

Beispiel: Messung von Aktionspotentialen



- Das Aktionspotential einer kortikalen Pyramidenzelle

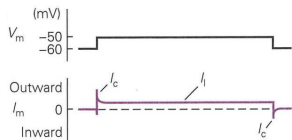
Messmethoden II: Voltage-Clamp-Messung



- ▶ Rückkopplung hält die Spannung konstant
- ▶ Messung von Membran-Strömen
- ▶ Entwickelt von Kenneth Cole in den 40er Jahren

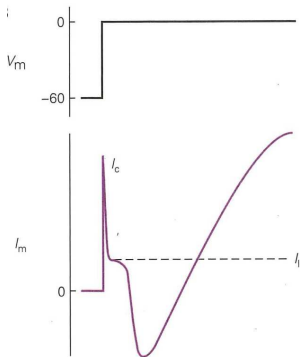
(Kandel&Schwarz&Jessell)

Beispiel: Messung von K^+ - und Na^+ -Strömen



Eine **kleine** Depolarisation zeigt:

- ▶ kleiner **kapazitärer Strom** am Anfang und Ende
- ▶ kleiner **konstanter Strom**

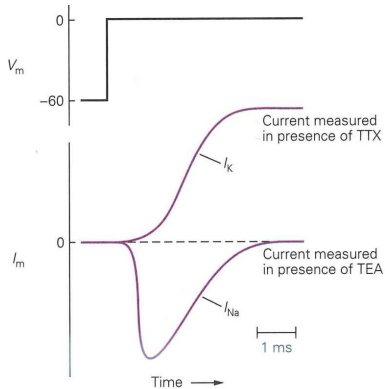


Eine **große** Depolarisation zeigt:

- ▶ großer **kapazitärer Strom** am Anfang und Ende
- ▶ großer **konstanter Strom**
- ▶ **nichtlinearer ionischer Strom**

(Kandel&Schwarz&Jessell)

(... Beispiel: Messung von K^+ - und Na^+ -Strömen)



(Kandel&Schwarz&Jessell)

Identifikation einzelner Ströme:

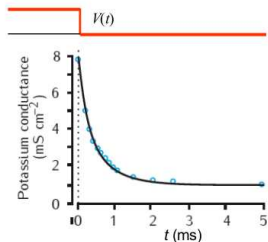
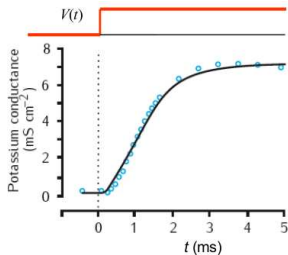
- ▶ Messung des K^+ -Stroms:
Blockierung der Na^+ -Kanäle mit TTX
- ▶ Messung des Na^+ -Stroms:
Blockierung der K^+ -Kanäle mit TEA
- ▶ Substraktion der kapazitiven und konstanten Ströme
- ▶ Leitfähigkeit =
Strom/Spannung

Die Leitfähigkeit $g_k(V, t)$

- ▶ Die K^+ -Leitfähigkeit steigt bis zu **konstantem Wert** abhängig von V .
- ▶ Depolarization verstärkt g_{K^+} : **Aktivierung.**
- ▶ Wenn V wieder zurück geht: g_{K^+} relaxiert schneller: **Deaktivierung.**
- ▶ Mathematisches Modell:

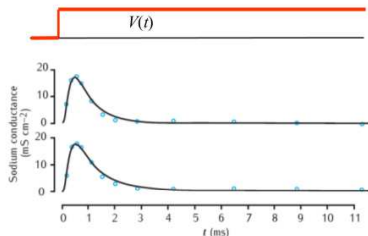
$$g_{K^+} = \bar{g}_{K^+} n^4$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \Leftrightarrow \frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$$



Die Leitfähigkeit $g_{Na}(V, t)$

- ▶ Na^+ -Leitfähigkeit steigt und fällt (transient!):
Aktive Inaktivierung.



- ▶ **Inaktivierungsvariable h :**

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

- ▶ **Aktivierungsvariable m :**

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

- ▶ Mathematisches Modell:

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

Gleichungssystem für neuronale Dynamik

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na^+} m^3 h (V - E_{Na^+}) - \bar{g}_{K^+} n^4 (V - E_{K^+}) - \bar{g}_L (V - E_L) - I_e(t)$$

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

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

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

Das ist wichtig:

- ▶ Ersatzschaltkreis für Membran
- ▶ Synaptischer Strom
- ▶ Voltage-Clamp Messmethode
- ▶ Zeit- und spannungsabhängige Leitfähigkeit der Ionenkanäle