

APPENDIX

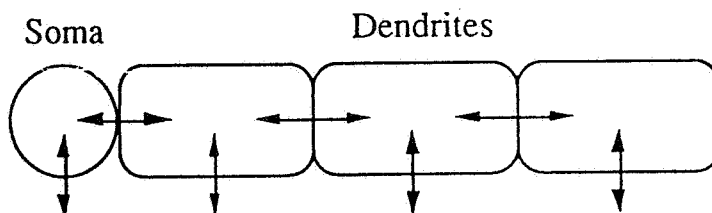
Utdrag ur tidigare version av laborationen Nervcellens elektriska egenskaper

1. NEURONMODELLEN

För att förstå simuleringarna behöver Du en del grundläggande kunskaper om modellen och dess parametrar. Ändamålet med detta avsnitt är att ge denna information.

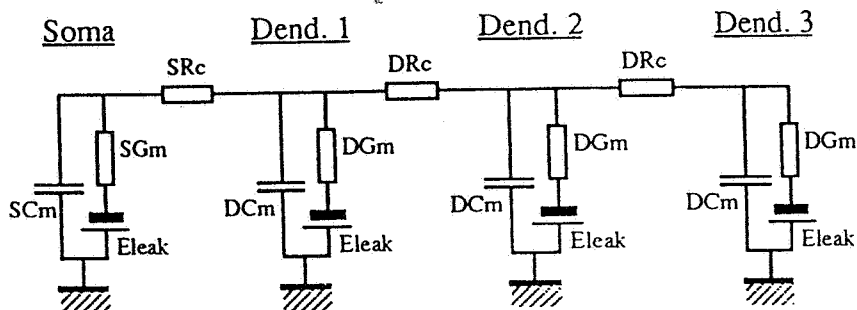
Passiva egenskaper

Modellneuronet är uppbyggt av ett antal elektriskt sammankopplade avdelningar s.k. compartments. De neuron som Du kommer att använda har fyra sådana compartments, ett som representerar somat (cellkroppen) och de tre övriga som representerar dendritträdet på varierande avstånd från somat (Figur 1). Detta är givetvis en grovt förenklad modell av ett neuron, som i verkligheten kan ha ett mycket vitt förgrenat dendritträd. I denna förenklade modell bortser vi också från att dendriterna kan ha s.k. spine-utskott. Programmets namn "SPINE" syftar på att modellen ursprungligen var tänkt att representera ett spinalt neuron.



Figur 1: Compartmentmodellen för ett neuron.

Den primära tillståndsvariabeln i varje compartment är membranpotentialen, E , d.v.s den elektriska potentialen på insidan av membranet jämfört med utsidan. Varje compartment har en kapacitans och en resistans över membranet och är inbördes sammankopplade med enbart resistanser (Figur 2). Som vi kan se beskrivs de passiva egenskaperna hos vårt modellneuron av 7 st parametrar (se Tabell 1 i slutet av detta avsnitt).



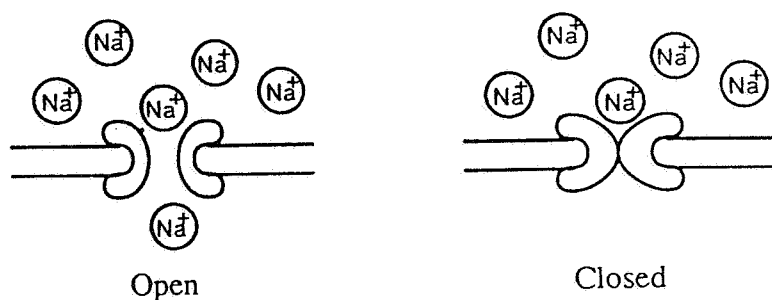
Figur 2: Den ekvivalenta elektriska kretsen för compartmentmodellens passiva egenskaper.

Strömmarna i kretsen orsakas i verkligheten av joner i rörelse. Läckaget av joner genom membranet beskrivs av konduktanserna SG_m och DG_m medan spridningen av joner mellan olika compartments beskrivs av resistanserna SR_c och DR_c . Membranets förmåga att ackumulera laddningar på ytan beskrivs av kapacitanserna SC_m och DC_m . Neuronets vilopotential, E_{leak} , beror på skillnader i jonkoncentrationer mellan neuronets insida och utsida. Koncentrationsskillnaderna och den för tillfället rådande membranpotentialen ger upphov till jonflöden som tillsammans ger en nettoström genom membranet. Vilopotentialen, typiskt omkring -70 mV, är den membranpotential vid vilken nettoströmmen av jonladdningar är lika med noll.

En viktig passiv egenskap hos den passiva compartmentmodellen är membranets tidskonstant. Denna bestämmer t.ex. den tid det tar för membranpotentialen att nå jämvikt när stimuleringen ändras. Tidskonstanten för soma kan beräknas som SC_m/SG_m och för dendriterna som DC_m/DG_m (jämför med det vanliga uttrycket $R \times C$ för tidskonstanten hos en RC-krets).

Aktiva egenskaper, reglerbara jonkanaler

Den kanske märkligaste egenskapen hos en nervcell är dess förmåga att alstra aktionspotentialer. För att simulera detta förlopp räcker inte en rent passiv elektrisk modell, dvs en modell med konstanta konduktanser. Detta beror på att aktionspotentialen orsakas av jonflöden genom reglerbara, selektiva natrium- och kaliumkanaler i första hand i soma och axoner. Dessa kanaler tillåter natrium- respektive kaliumjoner att röra sig genom membranet. Kanalerna öppnar och stänger på ett slumpmässigt sätt med sannolikheter som beror av membranpotentialen (Figur 3).



Figur 3. När en natriumkanal öppnar kan natriumjoner passera genom membranet. Varje kanal fluktuerar mellan ett öppet och ett stängt tillstånd.

Varje neuron innehåller tusentals sådana kanaler så vi skall inte ens tänka på att försöka simulera dem individuellt. Ur vår synpunkt är den viktiga aspekten av kanalerna den totala elektriska ström som flyter igenom dem. År 1952 publicerade Hodgkin och Huxley sitt klassiska arbete där de presenterade en modell som beskriver den kollektiva effekten av dessa jonkanaler. I denna modell beskrivs varje typ av kanal av en tillståndsvariabel som representerar sannolikheten för att en sådan kanal skall vara öppen. Denna variabel beror på membranpotentialen och en tidskonstant, som också är potentialberoende. Andelen av kanaler som är öppna är lika med sannolikheten för att en enskild kanal skall vara öppen. Alltså är den elektriska konduktansen proportionell mot denna sannolikhet.

I vår modell flyter strömmarna genom aktiva kanaler i cellens soma-compartment medan dendriterna antas vara passiva. Detta är en förenkling eftersom verkliga neuron också kan ha aktiva konduktanser i dendriterna. Aktionspotentialens utbredning utefter axonen simuleras inte annat än som en konstant tidsfördröjning. Detta är orsaken till att vi inte har tagit med några axonala compartments i modellen.

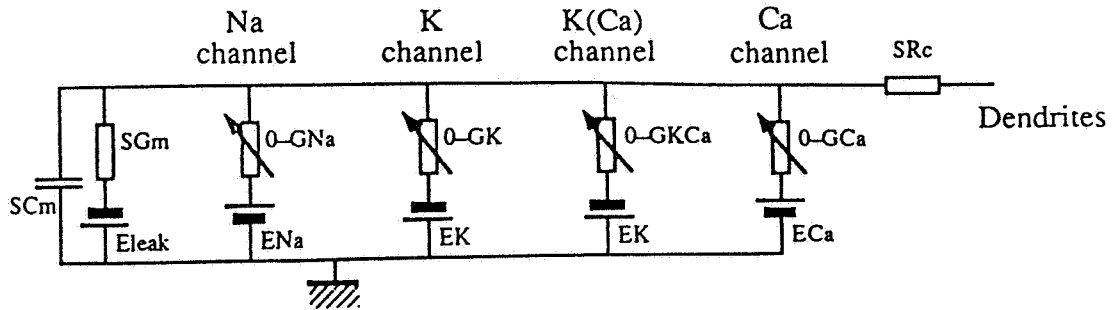
Aktionspotentialen initieras genom att natriumkanaler öppnas när cellen depolariseras, dvs potentialen inuti cellen blir mer positiv (mindre negativ) än vilomembranpotentialen. Öppningen av natriumkanalerna leder till att natriumjoner flyter in i cellen och gör insidan ännu mer depolariserad, vilket ger ytterligare kanalöppning, o.s.v. Om ingenting annat hände skulle membranpotentialen slutligen ställa in sig i närheten av jämviktspotentialen för natriumjoner (E_{Na}), som är omkring $+50$ mV. Denna potential avspeglar det faktum att natriumjoner finns i överskott extracellulärt och tenderar att diffundera in i cellen.

Det finns emellertid två andra saker som händer en kort tid därefter. Tillsammans med öppningen av natriumkanalerna kommer också kaliumkanaler att öppnas när cellen depolariseras. Dessa kanaler är långsammare än natriumkanalerna (d.v.s. öppetsannolikheten ökar långsammare) men efter en kort tid hinner kaliumkanalerna ikapp. Jämviktspotentialen för kaliumjoner (E_K) antas i modellen vara -80 mV. Denna negativa potential avspeglar det faktum att kaliumjoner finns i överskott intracellulärt och tenderar att diffundera ut ur cellen. När kaliumkanalerna öppnar en kort tid efter natriumkanalerna kommer membranpotentialen därför att gå mot mer negativa värden, ofta t.o.m. ett litet stycke under vilopotentialen på -70 mV.

Det andra som händer är att natriumkanalerna inaktiveras efter en tid. Natriumkanalerna intar ett tillstånd som är stängt trots att cellen fortfarande är depolariserad. Detta leder till att potentialen återgår till vilopotentialen, vilket sker även om inga kaliumkanaler finns tillgängliga (som t ex i myeliniserade axoner), bara långsammare.

Om neuronet stimuleras kontinuerligt med en konstant ström tenderar fyrningsfrekvensen att minska efter några stycken aktionspotentialer. Denna effekt tror man beror på ackumulering av kalciumjoner på insidan av membranet. Kalcium går in genom specifika kalciumkanaler som öppnar under aktionspotentialerna. Inflödet av kalcium leder bland annat till öppning av kalciumberoende kaliumkanaler (KCa-kanaler). Dessa kanaler är skilda från de fördröjda kaliumkanaler, som bidrar till aktionspotentialens repolariseringsfas. När KCa-kanalerna öppnar tenderar de att hyperpolarisera cellen, vilket gör det svårare att sätta igång en ny aktionspotential.

I modellen representeras den intracellulära kalciumnivån av en enda tillståndsvariabel. Kalciumkanalerna fungerar i princip som natrium- och kaliumkanalerna men i tillägg måste vi hålla reda på hur mycket kalcium som finns intracellulärt. KCa-kanalerna har en konduktans som helt enkelt är proportionell mot kalciumnivån. Detta är en grov approximation men duger för ändamålet.

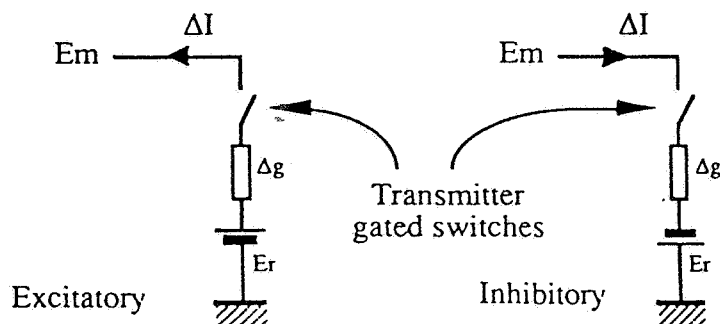


Figur 4. Utvidgning av diagrammet i Figur 2 när aktiva egenskaper adderas till neuronets soma-compartment.

Synapser

Här följer en kort förklaring av hur synapser modelleras. Konduktansen hos en synaps (rättare sagt, den konduktans som synapsens jonkanaler i det postsynaptiska membranet ger upphov till) beror på det antal kanaler som öppnas när transmittor binder till kanalerna. I neuronmodellen gör vi en förenkling och tänker oss att den synaptiska konduktansen har två tillstånd (se Figur 5), antingen noll (icke aktiverad synaps) eller ett fast värde Δg (aktiverad synaps).

Synapsens tillstånd kontrolleras av den presynaptiska cellen. Normalt är synapsen i sitt inaktiva tillstånd och den synaptiska konduktansen är noll. När den presynaptiska cellen fyrar en aktionspotential kommer detta efter en viss fördröjning att leda till öppning av synapskanalerna (konduktansen antar värdet Δg). Detta tillstånd kvarstår under en bestämd tid Δt , varefter kanalerna stänger automatiskt (konduktansen återtar värdet noll). Denna modell med en konstant synaptisk konduktans kan användas för synapser med linjär ström-spänningsrelation, t ex glutamataktiverade synapser av AMPA-typ, medan synapser med spänningsberoende postsynaptiska jonkanaler kräver en mer komplicerad modell (se NMDA-synapser nedan).



Figur 5. Den ekvivalenta kretsen för en excitatorisk och en inhibitorisk synaps. Observera att kretsen enbart avser de postsynaptiska strömmarna. En presynaptisk aktionspotential leder till att strömbrytaren sluts under ett kort ögonblick, Δt . För att simulera synapser med olika lägen på den postsynaptiska cellen kan kretsen kopplas till ett valfritt compartment.