

Semana Neuro

primera vuelta

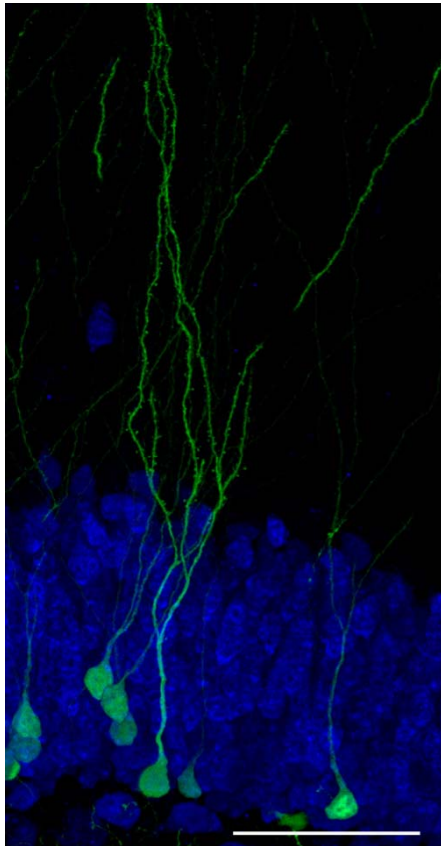


Foto: Piatti y Morgenstern

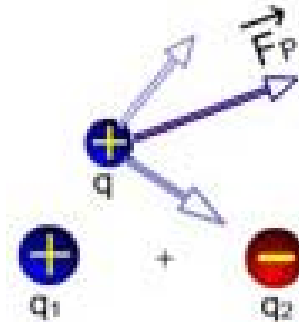


disclaimer

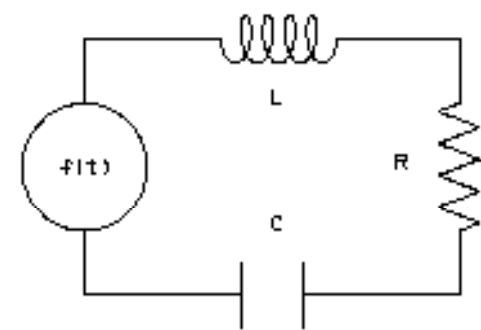
estos temas darían para al menos una materia cuatrimestral... vamos a verlos en un par de horas

dos niveles de descripción

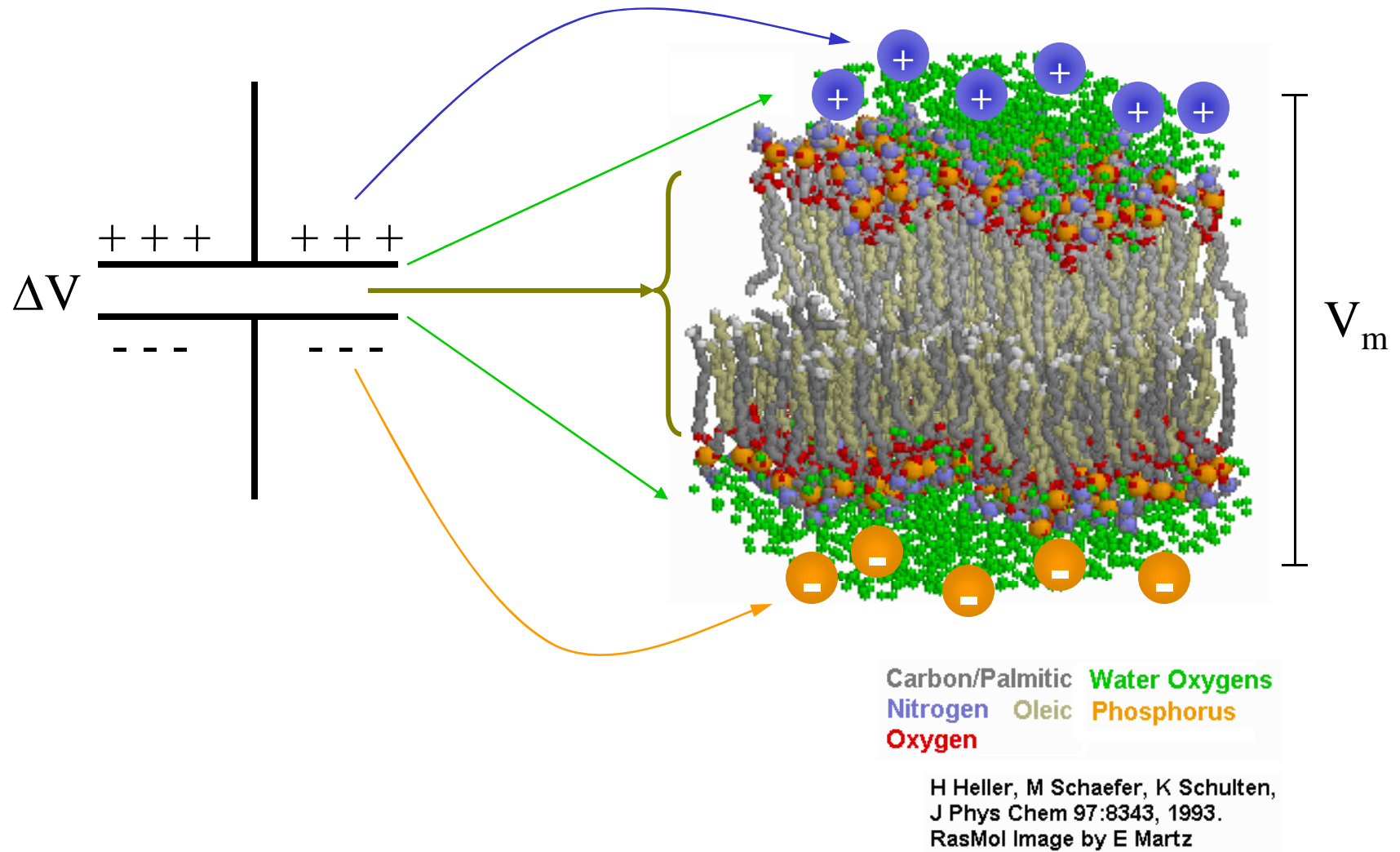
1. El comportamiento de todos los componentes (iones, proteínas, membranas) se rige por las leyes físicas que estudiamos (fuerzas eléctricas, choques, viscosidad, etc, etc)

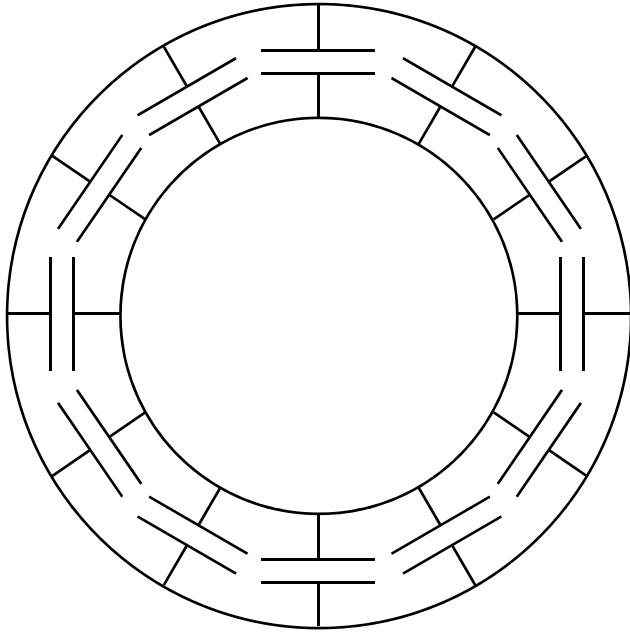


2. El comportamiento global resultante (carga, corriente y potencial de membrana) se describe muy bien por modelos de circuitos electrónicos equivalentes

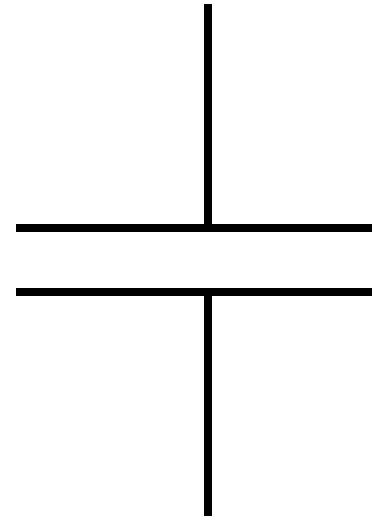


construyendo una neurona // parte I: el capacitor





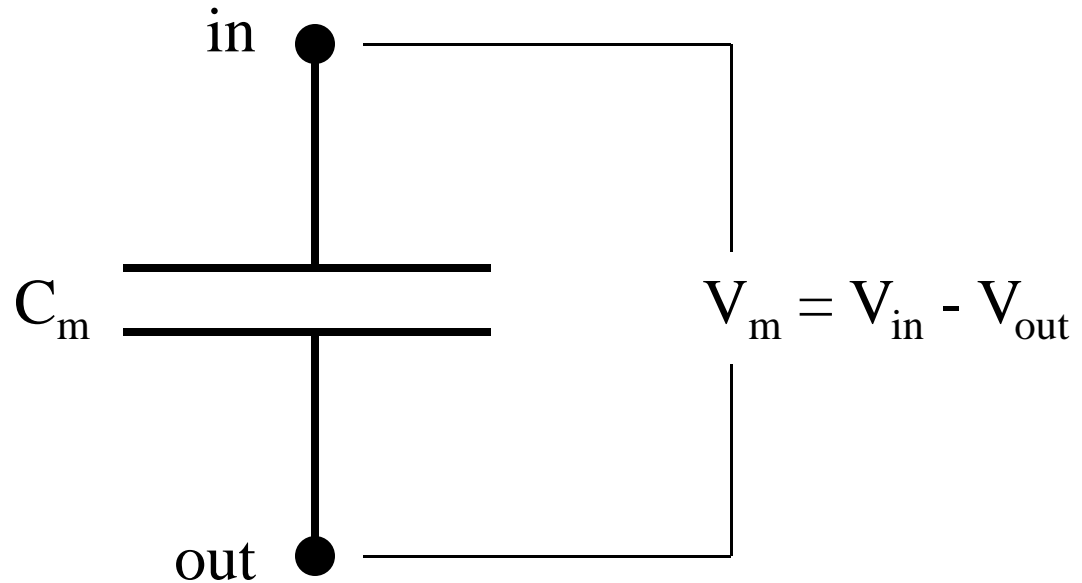
toda la célula puede pensarse como muchos capacitores (pedazos de membrana) en paralelo.
 mientras más membrana ¿más o menos capacidad total?



$$C_{eq} = C + C + \dots = n.C$$

entonces tiene más sentido hablar de Faradios/m²
 o Faradios.m²
 ?

construyendo una neurona // parte I: el capacitor

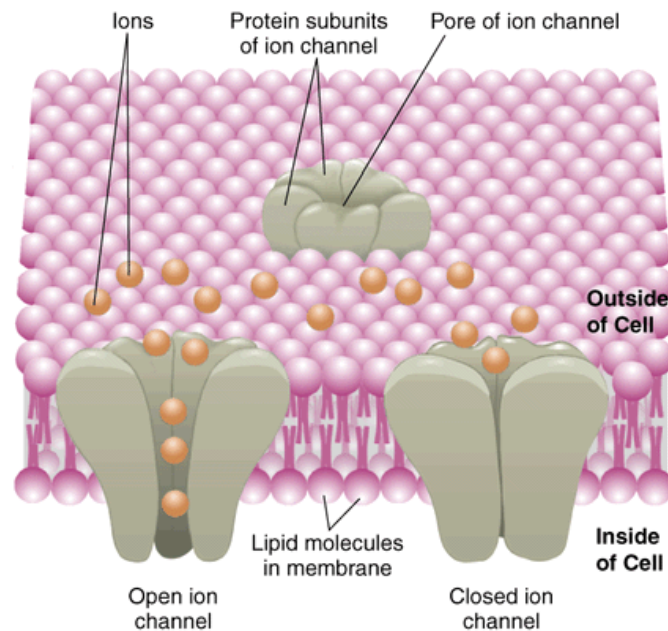


nuestro primer (modesto)
circuito equivalente de
membrana

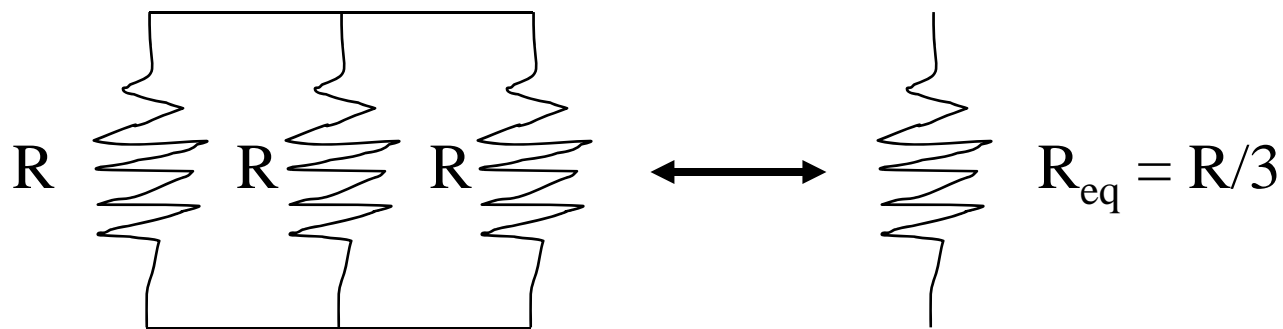
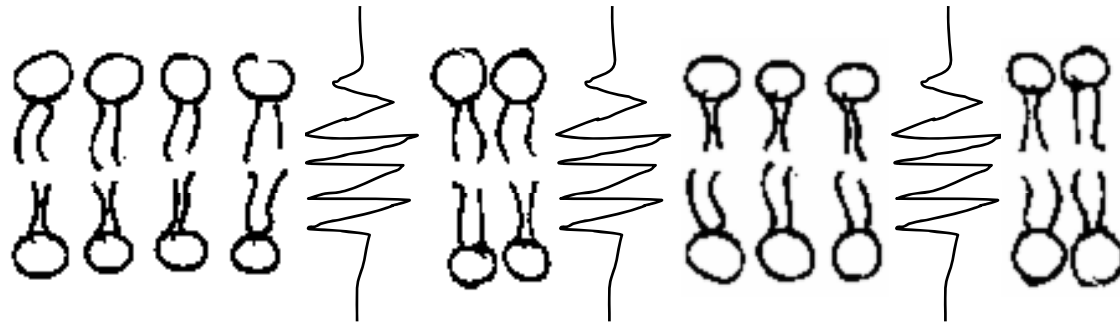
construyendo una neurona // parte II: las resistencias

- la bicapa lipídica no permite el paso de iones (resistencia casi infinita)
- si sólo hubiera lípidos, el capacitor podría quedar cargado por siempre
- hay canales en la membrana que dejan pasar iones

► Ion Channels



- mientras más canales ¿mayor o menor resistencia de membrana?



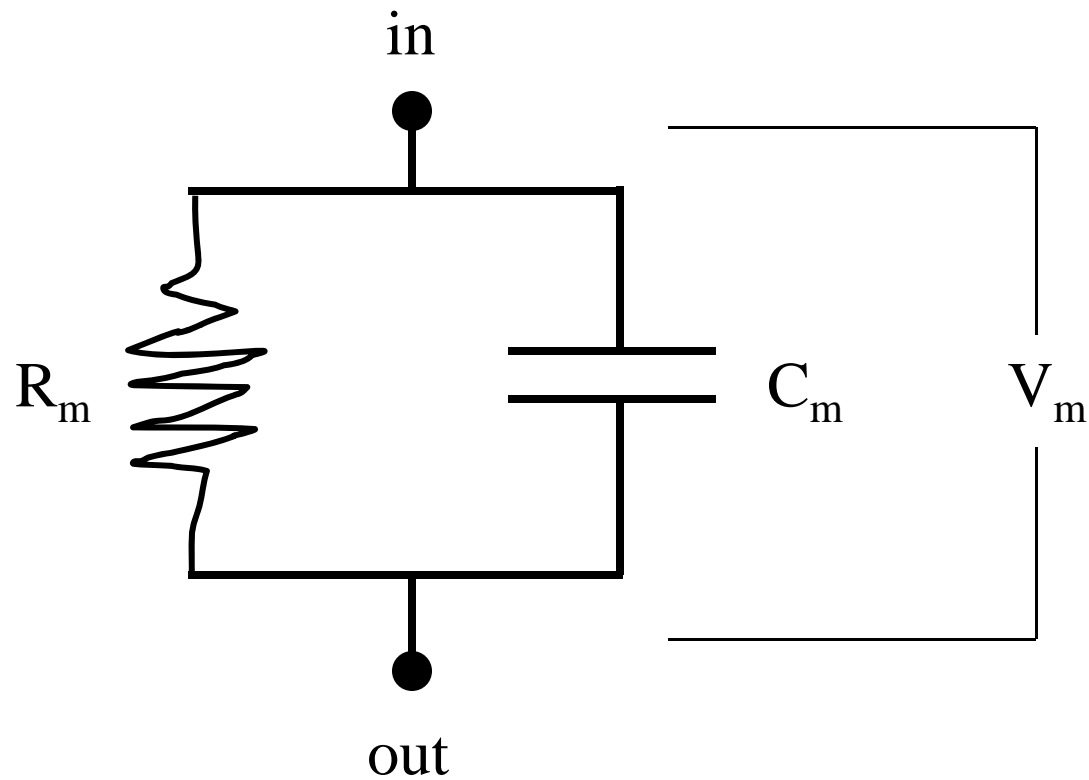
¿qué tiene más sentido, hablar de Ω/m^2 o de $\Omega.m^2$?

- agregar resistencias baja la resistencia (!!)
- más fácil y más usado en neuro: “agregar **conductancias** sube la conductancia”

conductancia: $g = 1/R$

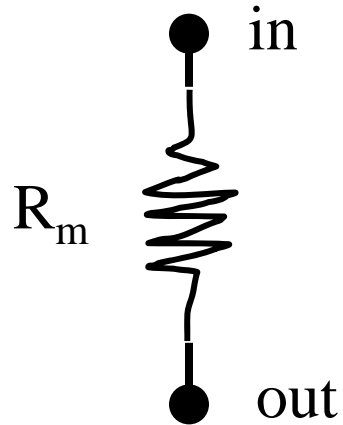
$(g_{eq} = 3g)$

equivalente de membrana (v2.0)

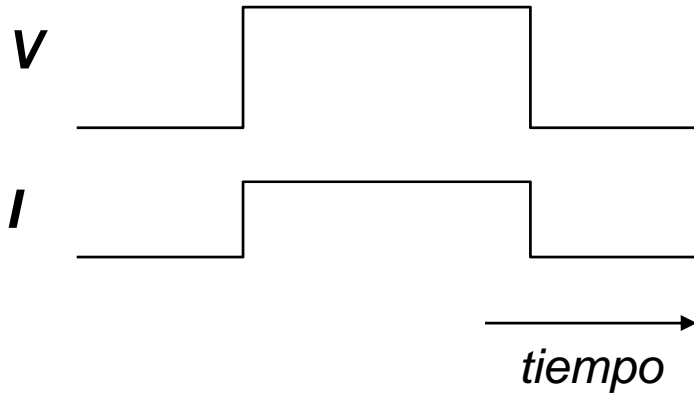


este circuito ya reproduce algunos comportamientos de la neurona...

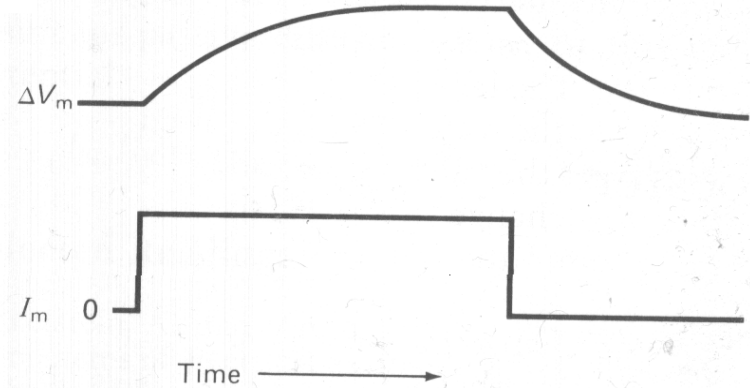
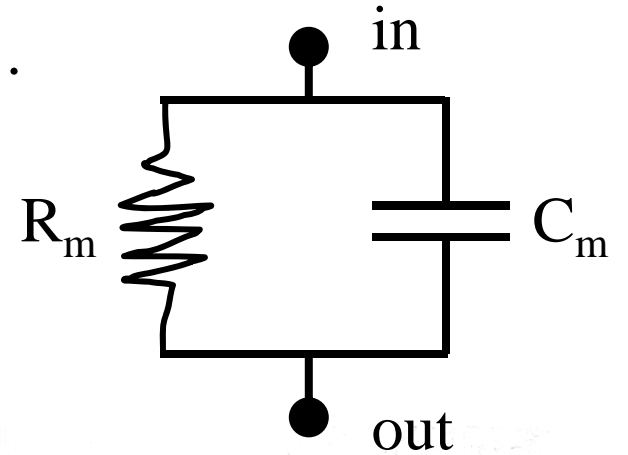
si sólo hubiera resistencia...



$$V = I \cdot R$$



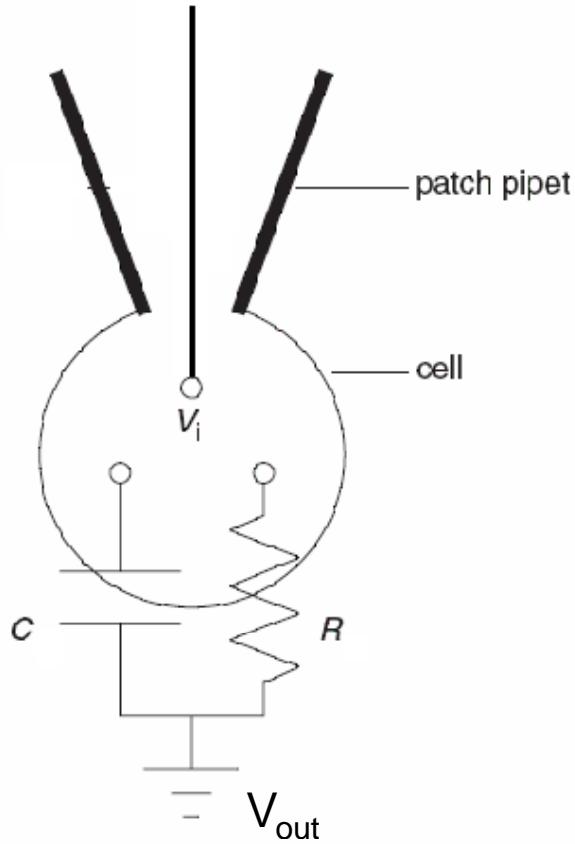
con un RC...



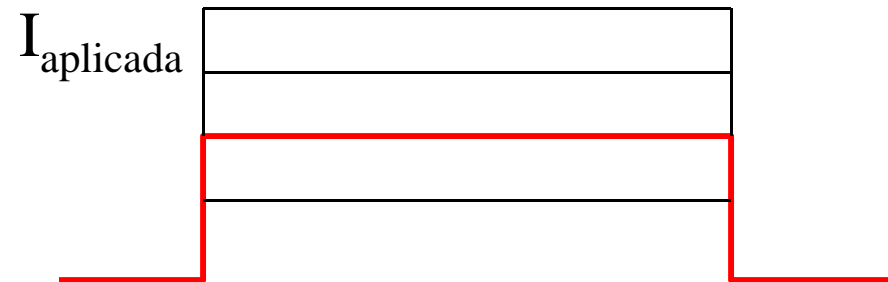
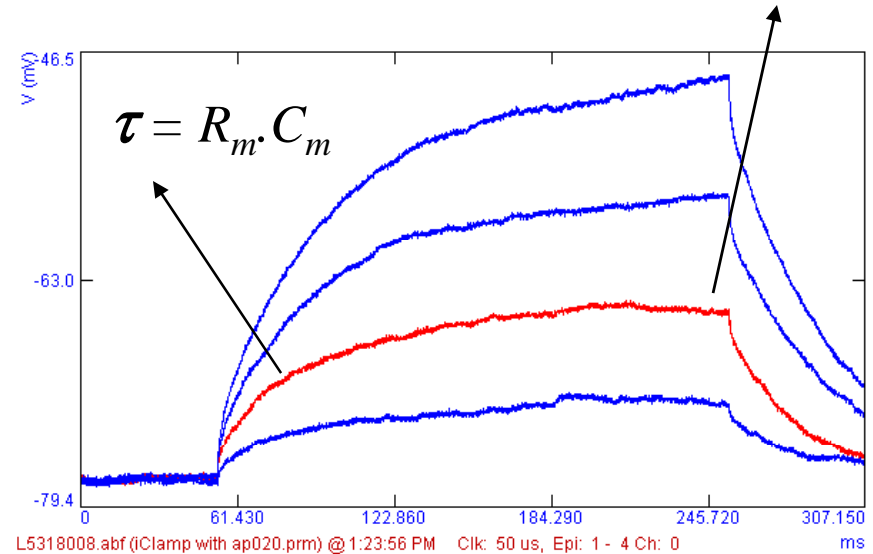
La capacidad de la membrana impone un retraso a los cambios en V_m respecto a los cambios en I_m .

$$V_m(t) = I_m R (1 - e^{-t/\tau})$$

$$\tau = R \cdot C$$



$$V_m = V_{in} - V_{out} = I \cdot R_m$$



$$V_m(t) = I_m R (1 - e^{-t/\tau})$$

$$\tau = R \cdot C$$

Semana Neuro

ballotage

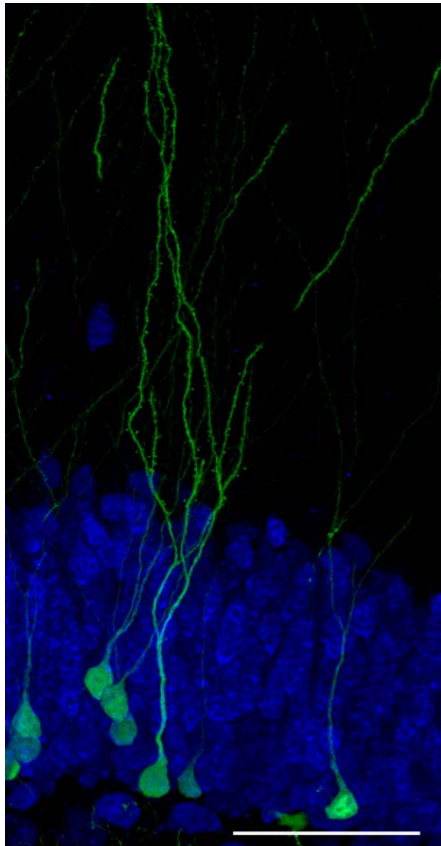
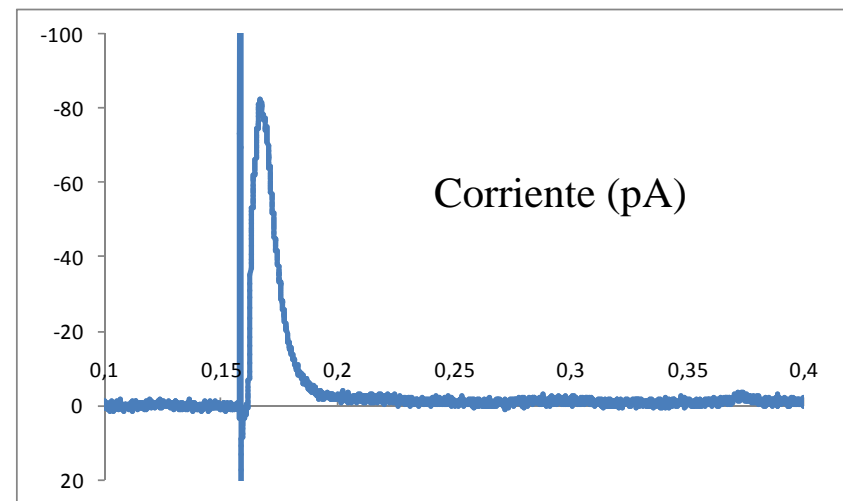
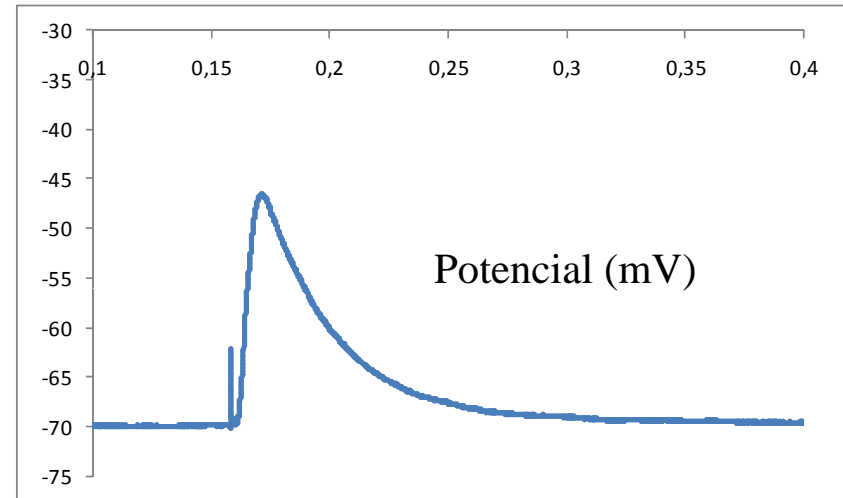
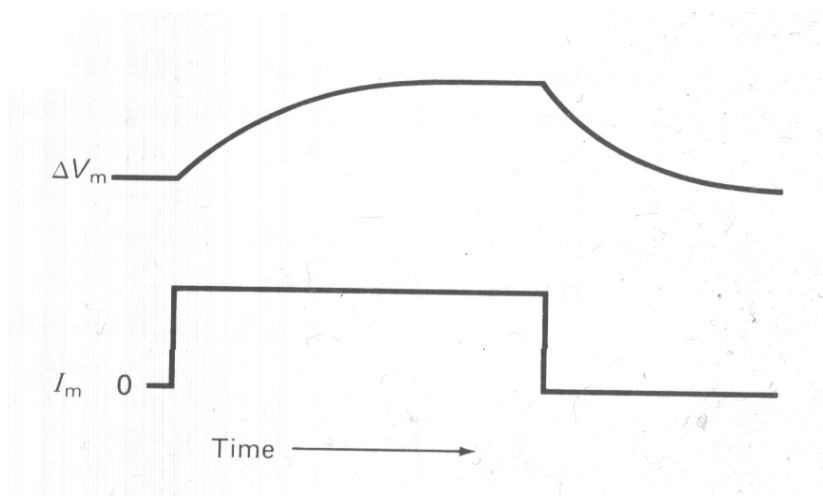
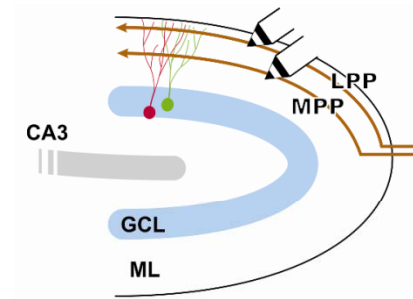


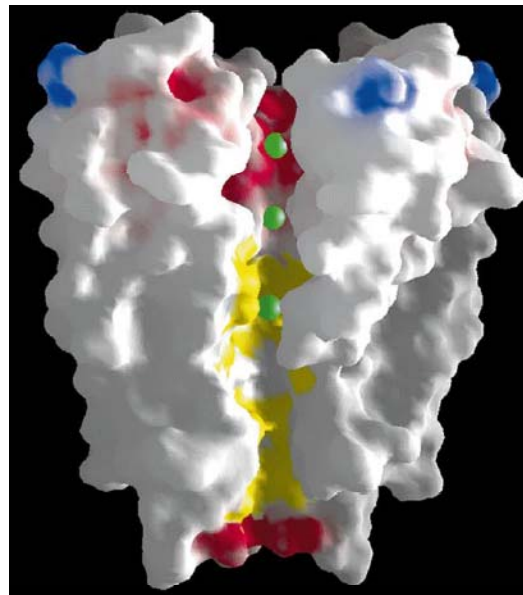
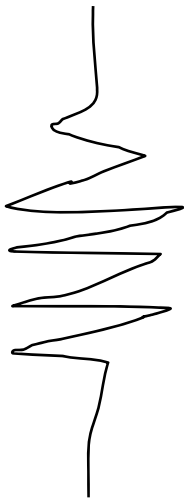
Foto: Piatti y Morgenstern

Corrientes más fisiológicas...



construyendo una neurona // parte III: las cargas

- peero... el circuito de la membrana no está realmente construido en cobre
- las cargas (los iones) no son todos iguales y los canales tampoco
- nuestras “conductancias” distinguen entre distintas cargas y esto permite regular diferencialmente la corriente llevada por cada tipo de ion

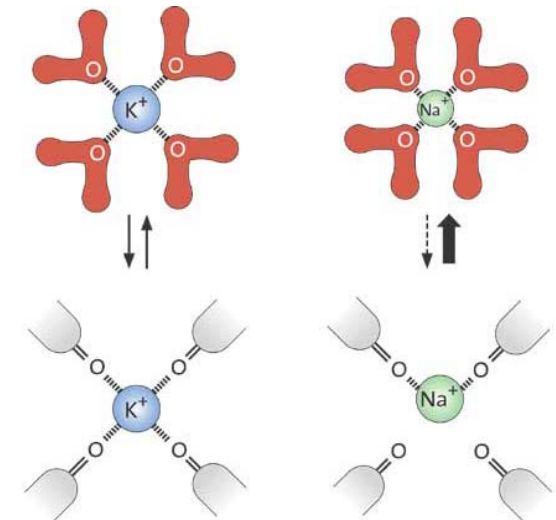
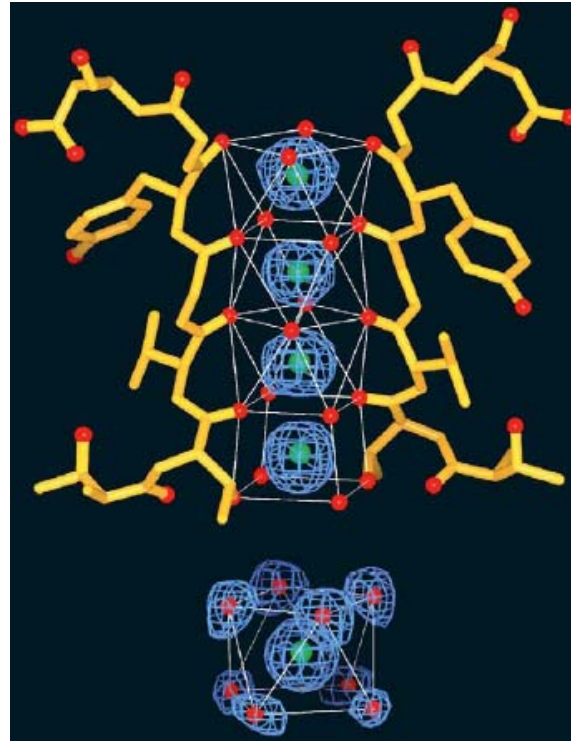
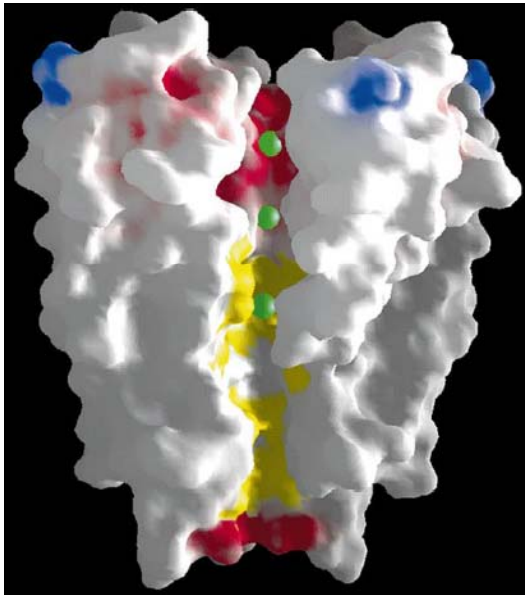


The Structure of the Potassium Channel: Molecular Basis of K^+ Conduction and Selectivity

Declan A. Doyle, João Morais Cabral, Richard A. Pfuetzner,
Anling Kuo, Jacqueline M. Gulbis, Steven L. Cohen,
Brian T. Chait, Roderick MacKinnon

SCIENCE • VOL. 280 • 3 APRIL 1998

el ión sodio (Na^+) es más chico que el potasio (K^+) ¿cómo hace un canal para dejar pasar sólo K^+ ?



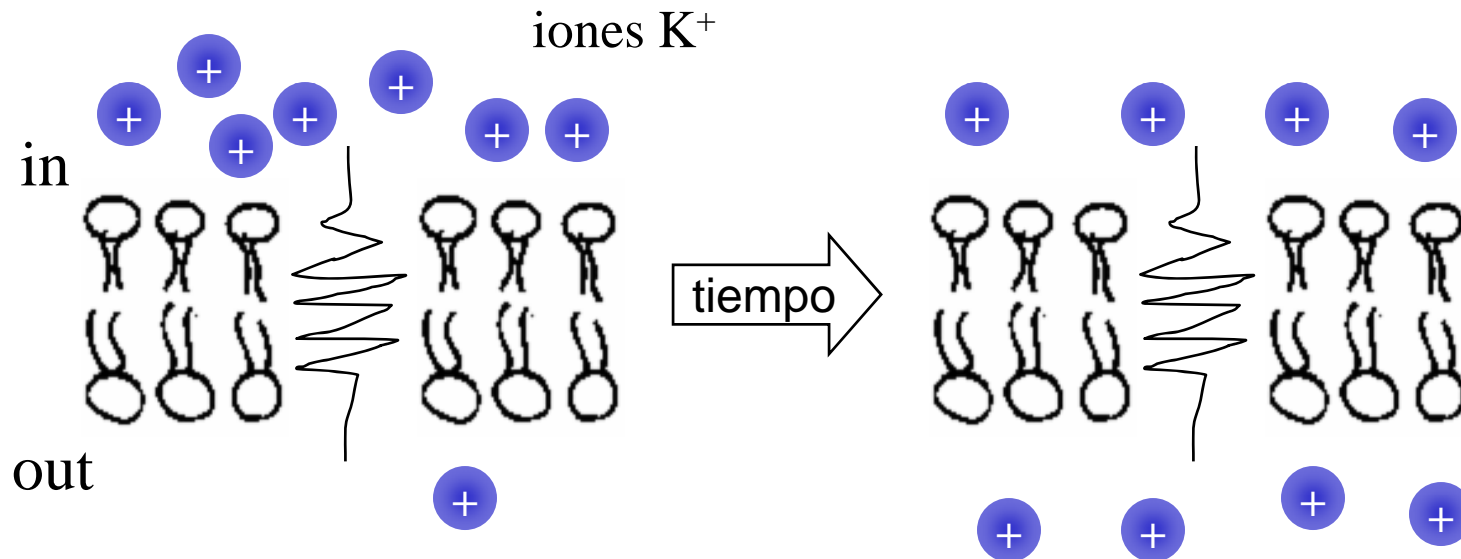
el problema es muy distinto al de dejar pasar una pelota por un agujero, porque los tamaños están en la escala de las fuerzas entre átomos



el movimiento de iones a través de la membrana depende de:

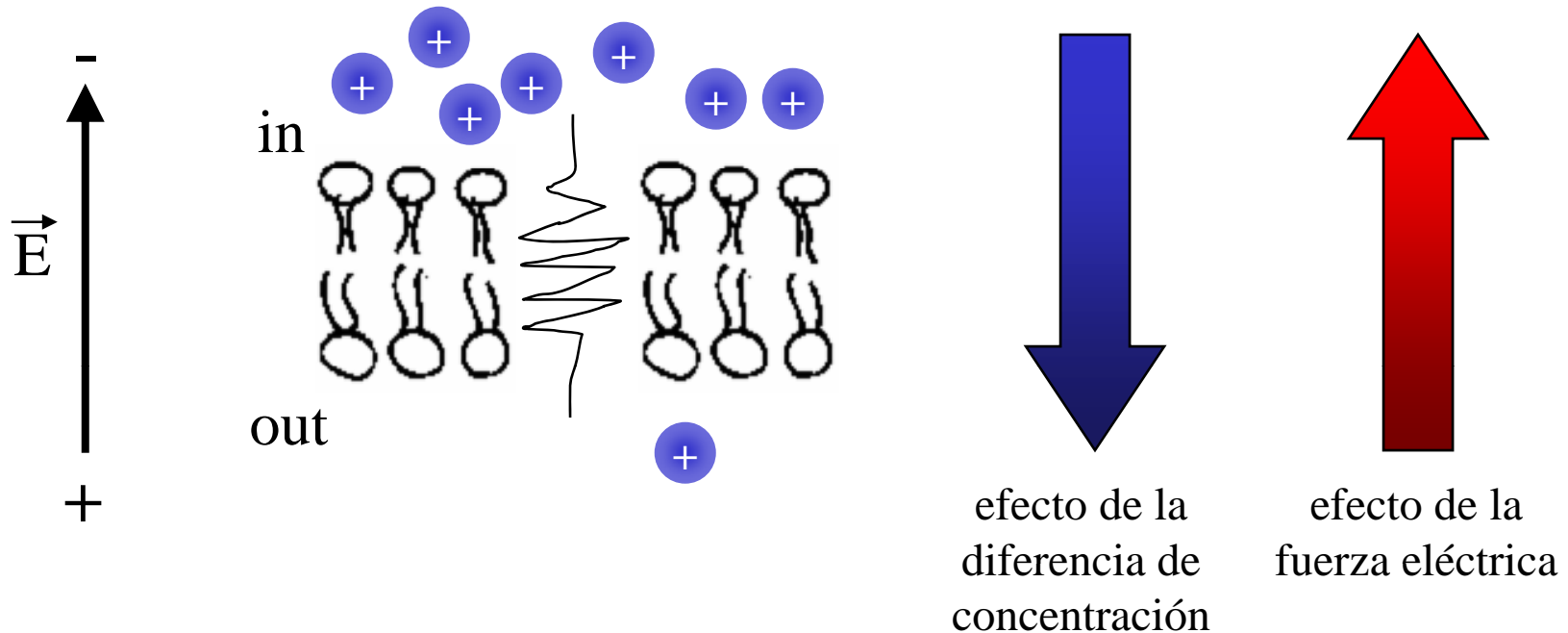
- su diferencia de concentración
- el potencial de la membrana

si no hubiera campo eléctrico...



los iones difundirían intentando igualar las concentraciones

si hay una diferencia de potencial (y entonces un campo eléctrico) en la membrana...

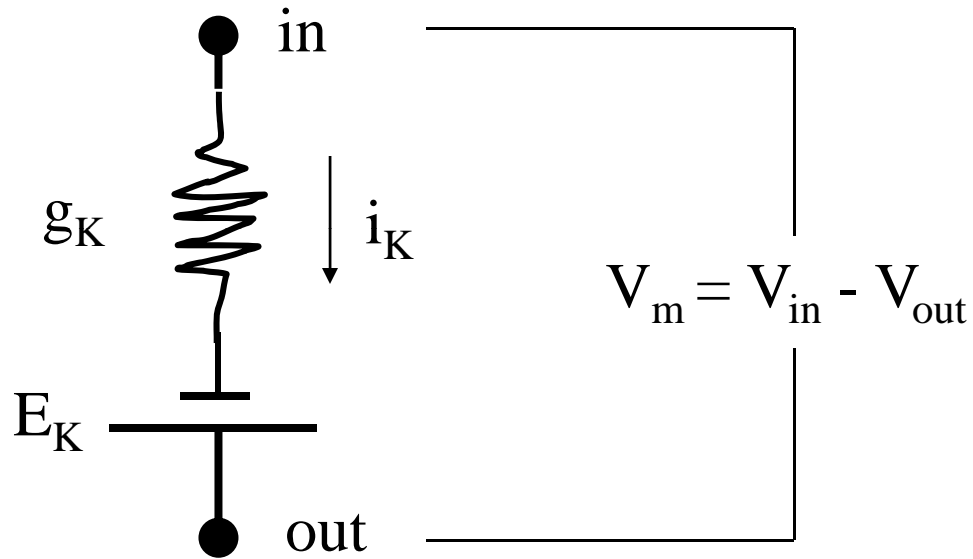


ecuación de Nernst (por arriba):

$$E_K (= V_{in} - V_{out}) = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}}$$

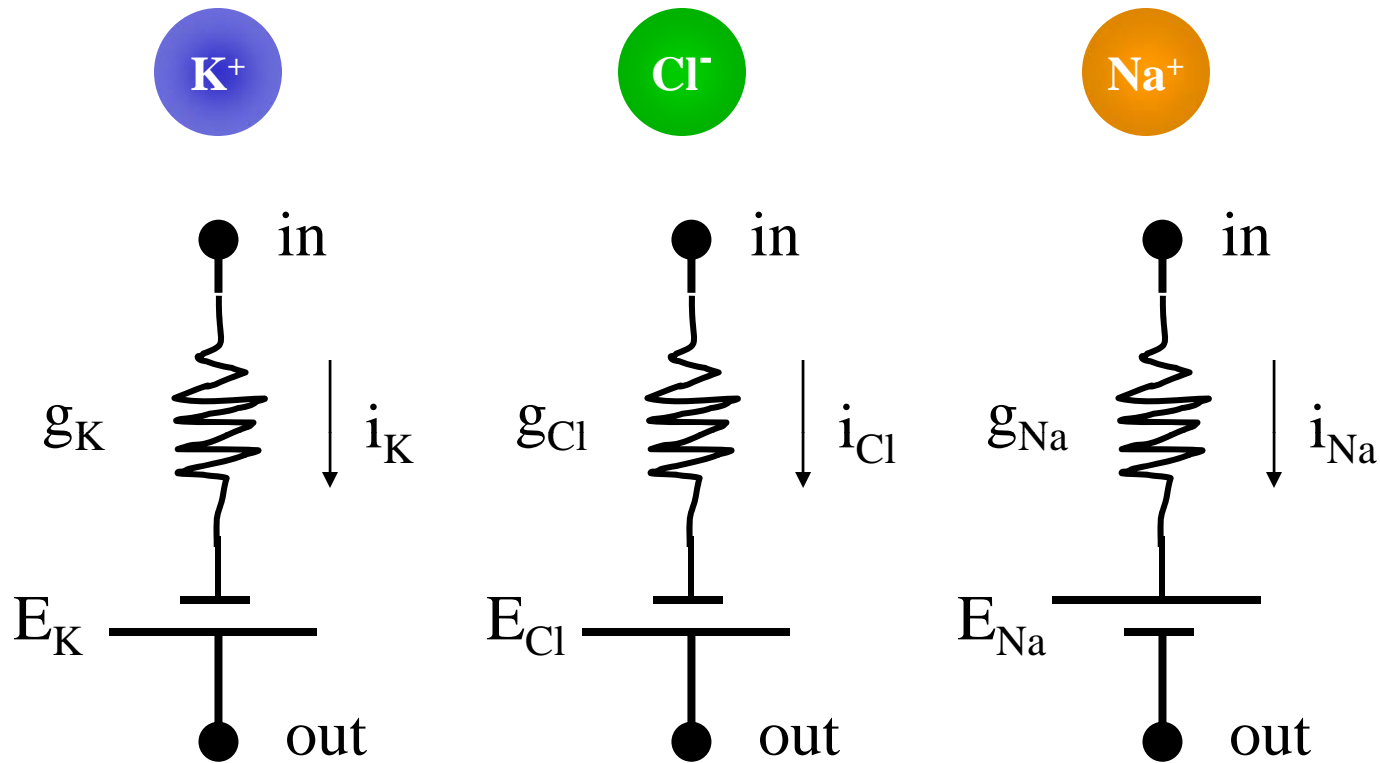
potencial de membrana al que
no hay corriente de K⁺
(no confundir con el campo E)

- si el V_m es igual al E_K no hay corriente de iones K
 - si el V_m es distinto al E_K hay corriente de iones K
- esto se refleja en este circuitito:



$$i_K = g_K (V_m - E_K)$$

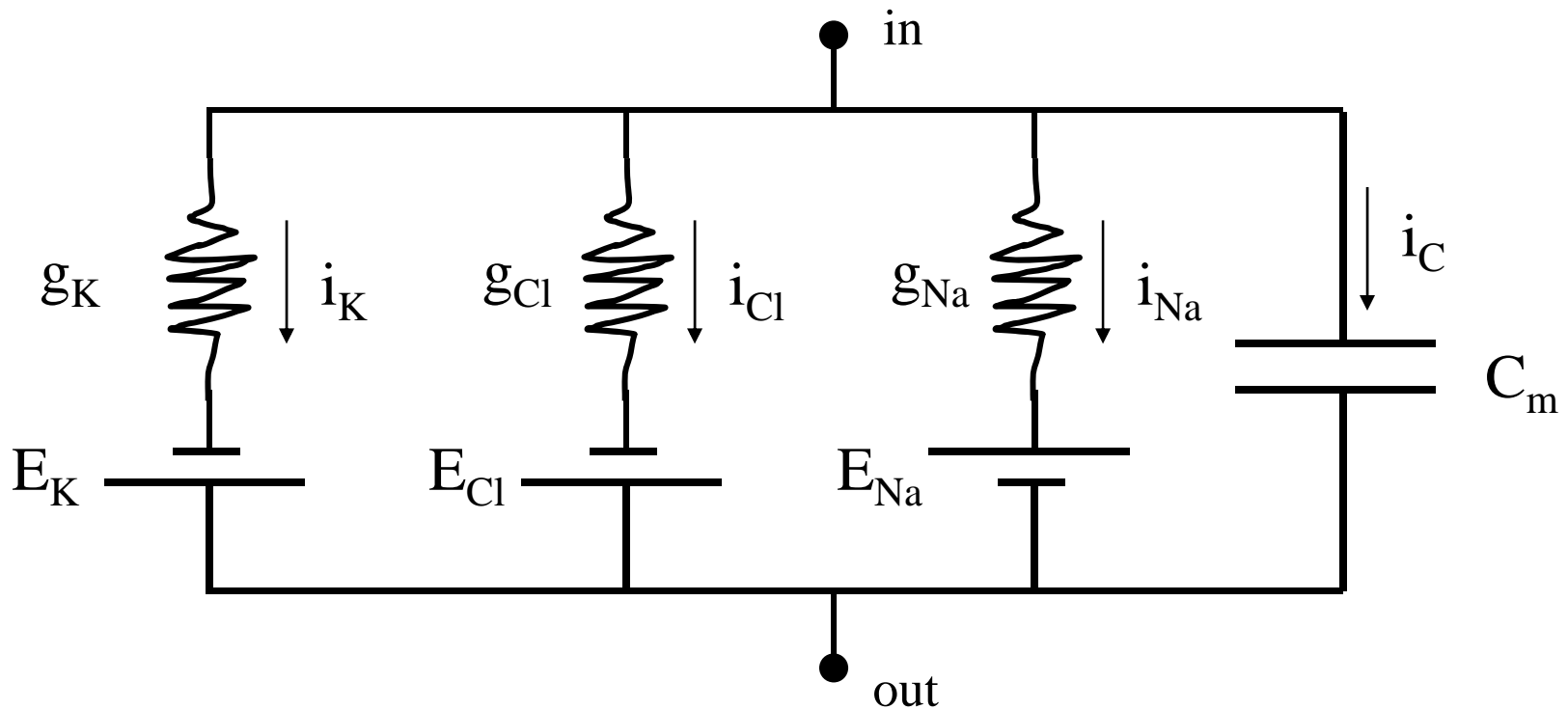
K no es el único que importa (aunque curiosamente es el que manda)



para cada ión:

$$i_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion})$$

equivalente de membrana (v3.0)



este ya está bastante lindo y hasta tiene un nombre en inglés:
“parallel conductance model”

El V_m no lo “fija” nadie, sino que es consecuencia de la distribución asimétrica de los iones. El equivalente que armamos explica algo muy importante que es cómo depende el **V_m de reposo** de la membrana de las concentraciones y las conductancias de cada ion.

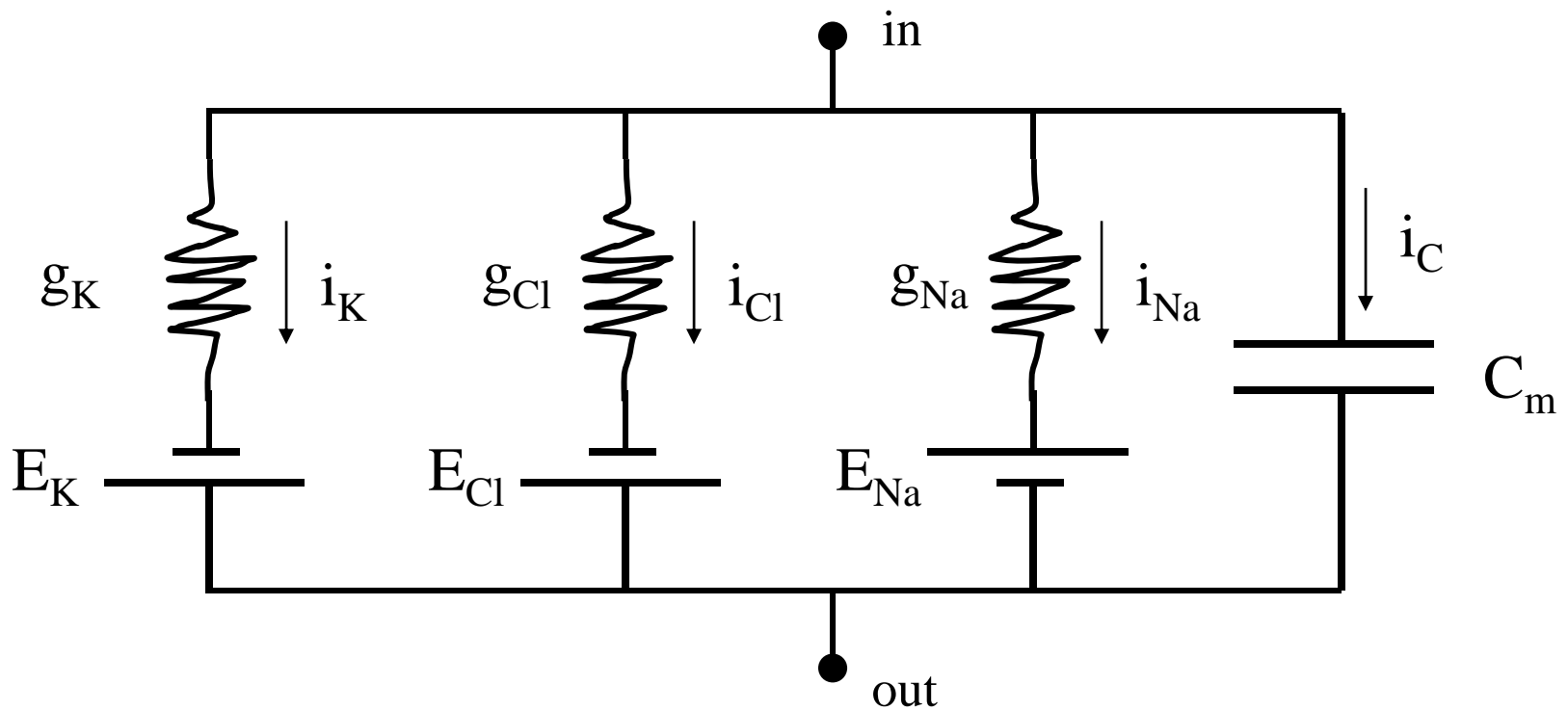
Usando el circuito buscamos una situación de equilibrio donde la corriente total que circula por la membrana es 0 y el V_m se mantiene constante (reposo).

$$I_{\text{total}} = I_K + I_{\text{Na}} + I_{\text{Cl}} + I_C \quad (\text{leyes K})$$

~~$$I_{\text{total}} = g_K(V_m - E_K) + g_{\text{Na}}(V_m - E_{\text{Na}}) + g_{\text{Cl}}(V_m - E_{\text{Cl}}) + C \cdot dV/dt$$~~

reordenando:

$$V_m = \frac{g_K E_K + g_{\text{Na}} E_{\text{Na}} + g_{\text{Cl}} E_{\text{Cl}}}{g_K + g_{\text{Na}} + g_{\text{Cl}}}$$



$$V_m = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}$$

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_{out}}{[ion]_{in}}$$

$$0 = I_K + I_{Na} + I_{Cl} = g_K(V_m - E_K) + g_{Na}(V_m - E_{Na}) + g_{Cl}(V_m - E_{Cl})$$

acá hay algo que no se sostiene en el tiempo!

- como el V_m es distinto de cada uno de los E_{ion} , circulan iones a través de la membrana
- las concentraciones de iones deberían cambiar
- y entonces cambian los E_{ion} y entonces cambiaría el V_m !

hay una constante fuga de iones (pérdida de carga del capacitor)

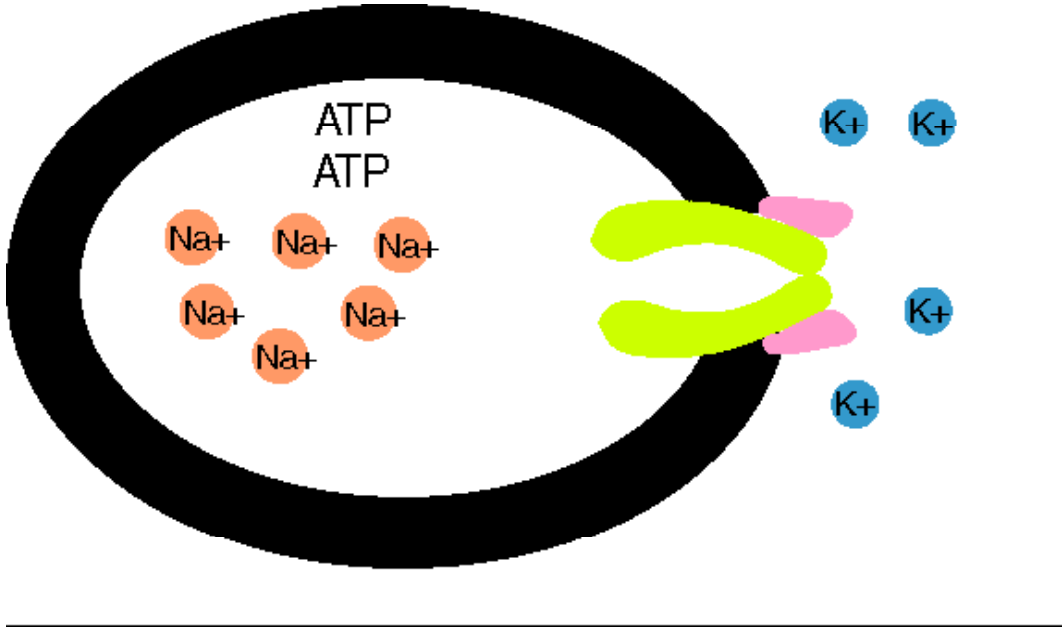
necesitamos una



construyendo una neurona // parte IV: la fuente de corriente

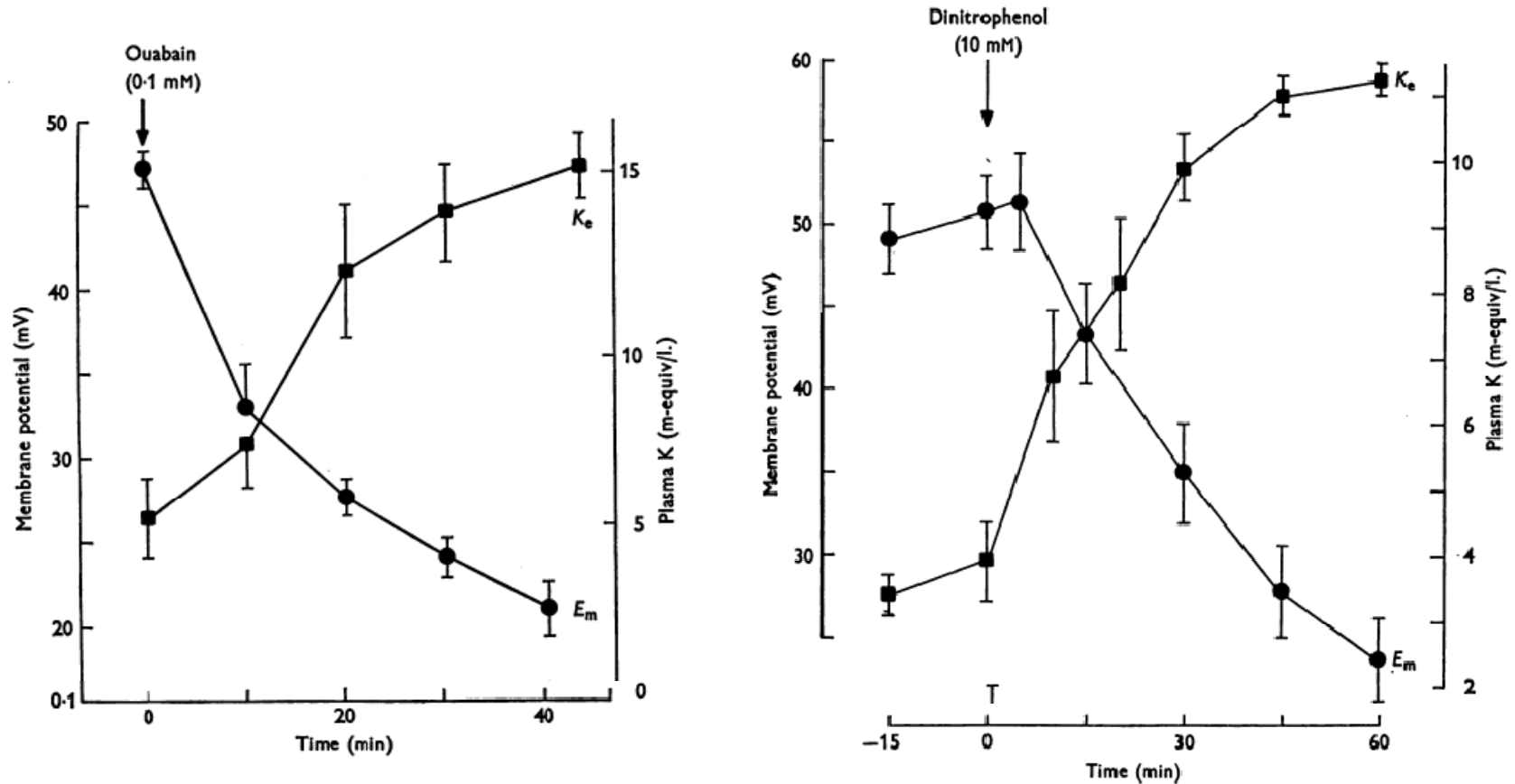
- las bombas iónicas son enzimas que transportan activamente iones a través de la membrana
- transfieren energía química (de la hidrólisis de ATP) en energía potencial eléctrica (de los iones que mueven)
- permiten mantener cargado el capacitor a pesar de que este tiene una corriente de fuga

el ejemplo más conocido: la bomba de Na^+/K^+



a ver si anda la otra peli...

en efecto, bloquear la bomba o depletar el ATP hace que se pierda lentamente el potencial de membrana y la distribución de iones:

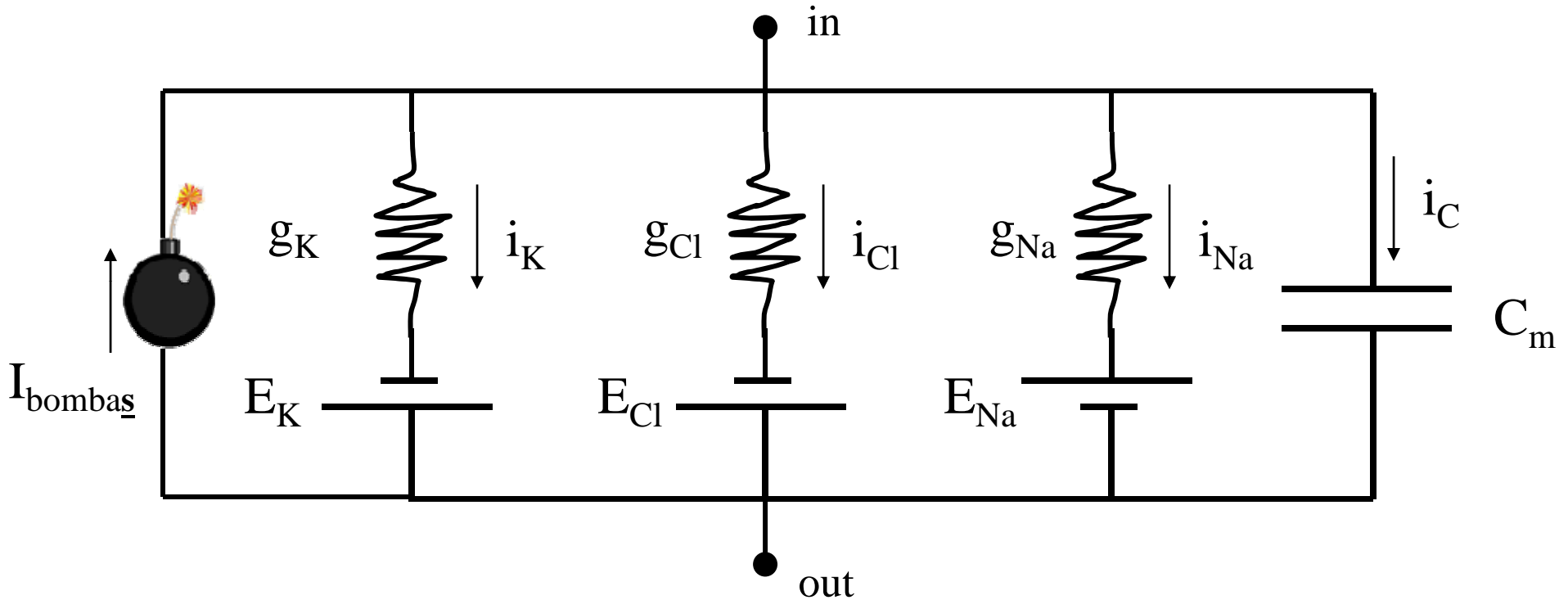


EFFECT OF ANOXIA AND ATP DEPLETION
ON THE MEMBRANE POTENTIAL AND PERMEABILITY
OF DOG LIVER

By L. LAMBOTTE

J. Physiol. (1977), 269, pp. 53-76

equivalente de membrana (v4.0)



para un sábado a la noche: pensar cómo afecta la I_{bomba} esta ecuación (además de conservando los E_{ion})

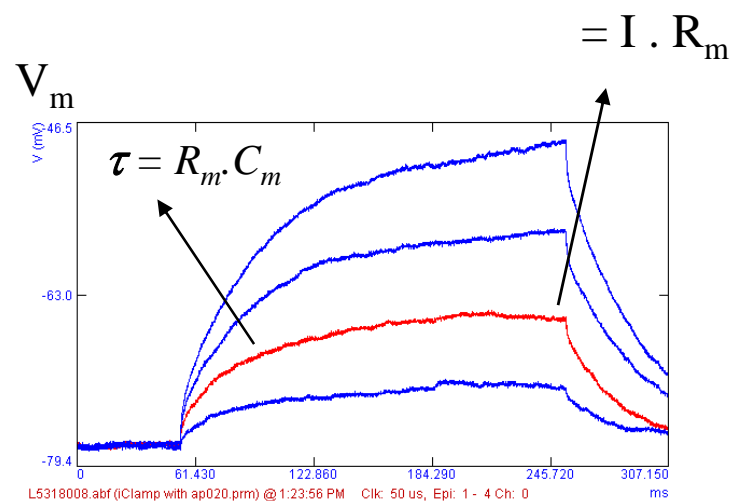
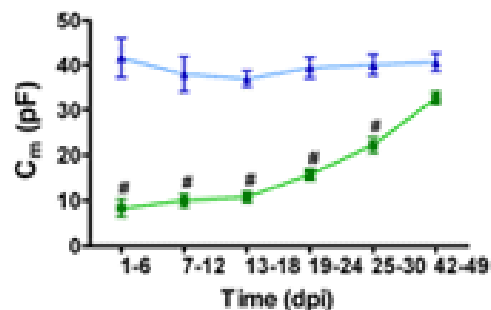
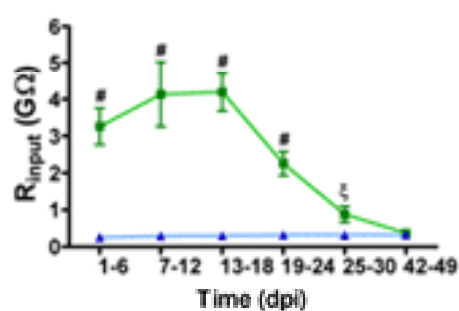
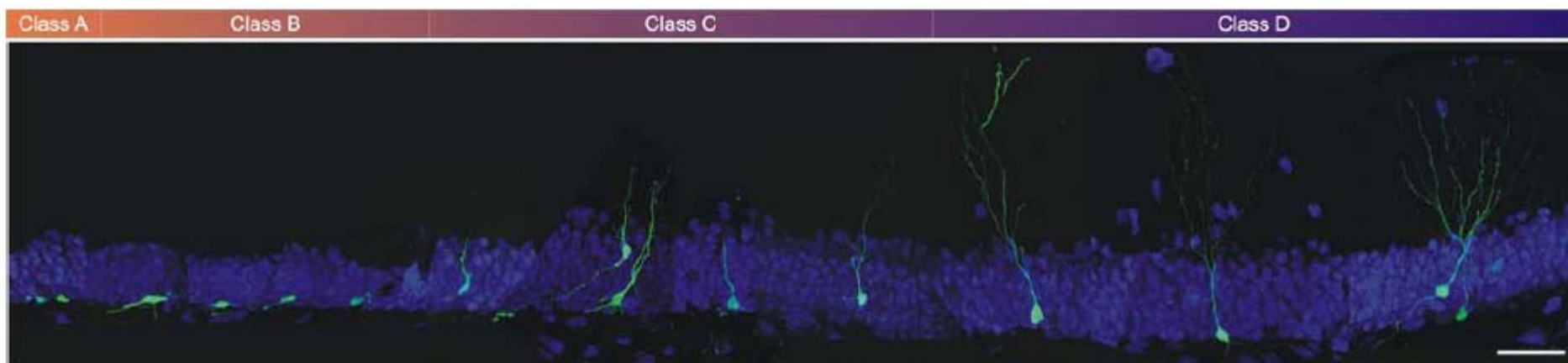
$$V_m = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}$$

pista: ahora $I_{total} = I_{iones} + I_C - I_{bomba}$

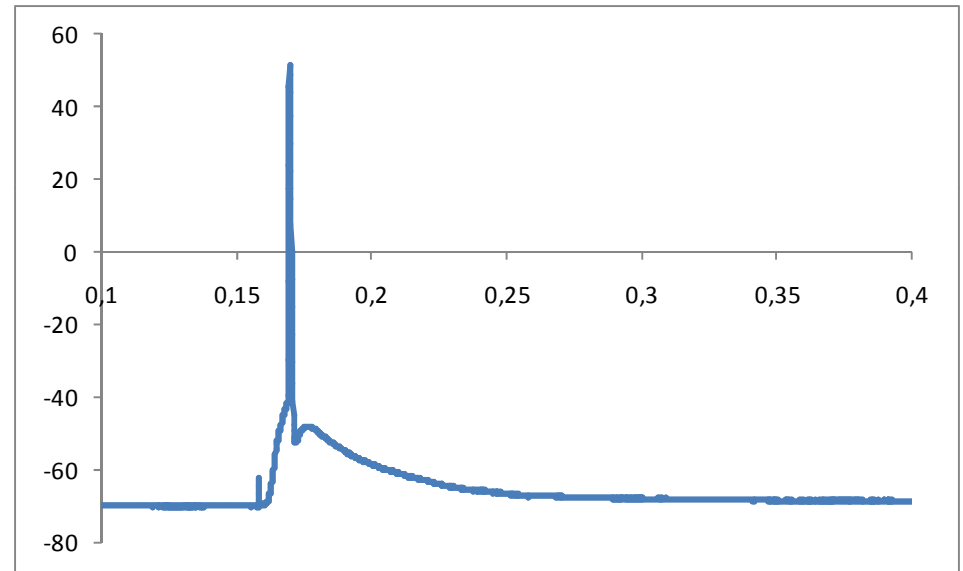
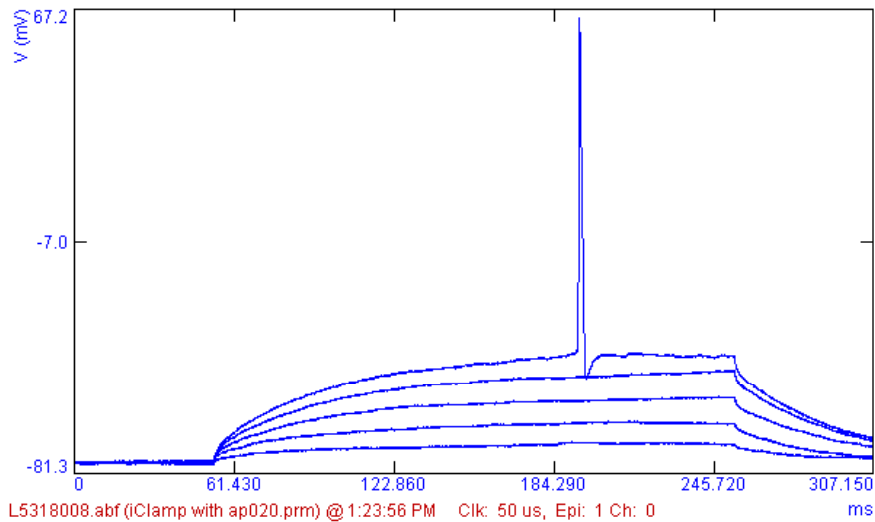
un ejemplo de aplicación

Neuronal Differentiation in the Adult Hippocampus Recapitulates Embryonic Development

M. Soledad Espósito,* Verónica C. Piatti,* Diego A. Laplagne,* Nicolás A. Morgenstern, Carina C. Ferrari, Fernando J. Pitossi, and Alejandro F. Schinder
 The Journal of Neuroscience, November 2, 2005 • 25(44):10074–10086



este circuito describe bien algunos comportamientos...
otros claramente no:



El modelo de Hodgkin y Huxley (dos capos mal)

- El potencial de acción obedece a la dinámica compleja de canales de sodio y de potasio cuya conductancia depende del voltaje de membrana.
- HyH no solo hicieron experimentos excelentes sino que los enmarcaron en un modelo teórico impecable.

Un modelo que ustedes ahora pueden entender...

$$g_K(V, t) = Y_K(V, t)\bar{g}_K = n^4\bar{g}_K,$$

and

$$g_{Na}(V, t) = Y_{Na}(V, t)\bar{g}_{Na} = m^3h\bar{g}_{Na},$$

where n , m , and h are the gating variables ($y(t)$, see chapter 5) in the gate model and follow first-order kinetics (exponential time course). Recalling the kinetics of the gating variable $y(t)$, one can write $n(t)$, $m(t)$, and $h(t)$ the same way:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \quad \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}. \quad (6.3.2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad \tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}. \quad (6.3.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}, \quad \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}. \quad (6.3.4)$$

Equations 6.3.2, 6.3.3, and 6.3.4 yield the following solutions: (see gate model in the last chapter for $y(t)$):

$$n(t) = n_\infty + (n_0 - n_\infty)e^{-t/\tau_n},$$

$$m(t) = m_\infty + (m_0 - m_\infty)e^{-t/\tau_m},$$

and

$$h(t) = h_\infty + (h_0 - h_\infty)e^{-t/\tau_h},$$

algunas reflexiones de premios Nobel

To begin with we hoped that the analysis might lead to a definite molecular model of the membrane. However, it gradually became clear that different mechanisms could lead to similar equations and that no real progress at the molecular level could be made until much more was known about the chemistry and fine structure of the membrane. On the other hand, the equations that we developed proved surprisingly powerful and it was possible to predict much of the electrical behaviour of the giant axon with fair accuracy.

Examples of some of the properties of the axon which are fitted by the equations are: the form, duration and amplitude of the action potential; the conduction velocity; impedance changes; ionic movements; and subthreshold phenomena including oscillatory behaviour.

The computations so far described were done by hand. This was a laborious business: a membrane action took a matter of days to compute, and a propagated action potential took a matter of weeks.

...

Very often my expectations turned out to be wrong, and an important lesson I learnt from these manual computations was the complete inadequacy of one's intuition in trying to deal with a system of this degree of complexity.

para más información:

- Introducción a la Fisiología Molecular
- Fisiología del Sistema Nervioso
- Fisiología del Comportamiento
- Tópicos de Fisicoquímica (QI)
- Biofísica (DF)
- Instrumentación para la Fisiología (QI)

- Taller de Neurociencias (Abril 2008)