

Guía 6: Trabajo Práctico de Sinapsis

Física de los sistemas biológicos - 2º cuatrimestre 2006

Introducción

El objetivo de este trabajo practico es construir un modelo unificado para una sinapsis mediada por neurotransmisores que permita conectar el potencial post-sináptico con el presináptico. . Para ello, usaremos los modelos descritos en clase para cada uno de los procesos involucrados en la transmisión sináptica y los acoplaremos para simular todo el proceso en conjunto.

Procesos involucrados

- Potencial de membrana de la célula presináptica \Rightarrow Modelo de Hodgkin-Huxley (HH).
- Corriente de calcio en la célula presinaptica \Rightarrow Modelo de Llinas.
- Liberación de neurotransmisor (Ach) en la brecha sinaptica \Rightarrow Proporcional a la corriente de calcio (parametro δ).
- Apertura de canales dependientes de Ach en la célula pos-sináptica \Rightarrow Modelo de Magleby-Stevens (reducido).
- Conductancia de los canales postsinápticos \Rightarrow proporcional a la probablidad de que estén abiertos (γ).
- Potencial de membrana de la célula postsináptica \Rightarrow Modelo de Hodgkin-Huxley acoplado al canal anterior.

Modelo de Hodgkin-Huxley

Ecuaciones para V_m , n , m y h

$$C_m \dot{V}_m = -[g_{na}m^3h(V_m - V_{na}) + g_k n^4(V_m - V_k) + g_l(V_m - V_l) + I_{appl}] \quad (1)$$

$$\dot{n} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (2)$$

$$\dot{m} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (3)$$

$$\dot{h} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (4)$$

Parámetros:

$$g_{na} = 120 ; g_k = 36 ; g_l = 0,3$$

$$V_{na} = 115 ; V_k = -12 ; V_l = 10,6$$

$$C_m = 1$$

Relación de α y β con el potencial de membrana V_m

$$\alpha_m = 0,1 \frac{25 - V_m}{\exp[(25 - V_m)/10] - 1} \quad (5)$$

$$\beta_m = 4 \exp[-V_m/18] \quad (6)$$

$$\alpha_h = 0,07 \exp[-V_m/20] \quad (7)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp[(30 - V_m)/10]} \quad (8)$$

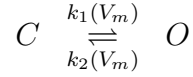
$$\alpha_n = 0,01 \frac{10 - V_m}{\exp[(10 - V_m)/10] - 1} \quad (9)$$

$$\beta_n = 0,125 \exp[-V_m/80] \quad (10)$$

Nota: Este modelo de HH esta corrido en tensión de modo que el potencial de equilibrio es igual a cero.

Modelo de Llinás

Los canales de calcio en la célula presináptica están regulados por el voltaje de la membrana. Modelamos el canal de calcio con un esquema de 2 estados y $n = 5$ subunidades



$$\dot{O} = k_1(1 - O) - k_2O \quad (11)$$

El numero de canales abiertos sera proporcional O^n . La relación de k_1 y k_2 con el potencial de membrana es:

$$k_1 = k_1^0 \exp[RZ_1 V_m] \quad (12)$$

$$k_2 = k_2^0 \exp[RZ_2 V_m] \quad (13)$$

donde,

$$k_1^0 = 2 \text{ ms}^{-1}$$

$$k_2^0 = 1 \text{ ms}^{-1}$$

$$Z_1 = 1$$

$$Z_2 = 0$$

$$R = 0,025$$

Nota: deberán correr el potencial de equilibrio a -70 para calcular k_1 y k_2 .

Para la corriente por un canal utilizaremos la ecuación de GHK:

$$j = P_{Ca} V_m \frac{c_i - c_e \exp[-2RV_m]}{1 - \exp[-2RV_m]} \quad (14)$$

donde,

$$P_{Ca} = 10^{-10}$$

$$C_i = 10^{-4} \mu\text{M}$$

$$C_e = 40 \mu\text{M}$$

La corriente total I_{Ca} sera:

$$I_{Ca} = jO^5/5 \quad (15)$$

Modelo de Magleby-Stevens

El modelo completo de la apertura de los canales Ach dependientes es el siguiente:



Llamaremos

$C = [Ach]$; $Y = [AchR]$; $X = [AchR^*]$. Llamamos $N_c = R + Y + X$ a la concentración de receptores de ACh (que consideramos que se mantiene constante). Luego haremos las siguientes aproximaciones:

1. La cinética de unión de Ach al receptor (16) es muy rápida, por lo tanto

$$Y = \frac{C(N_c - X)}{K + C}; \quad K = k_2/k_1$$

2. $N_c \ll K$, receptor $\ll k_2/k_1$

Por lo tanto el sistema queda:

$$\dot{C} = -\text{delta} \cdot I_{Ca} - k_e C \quad (20)$$

$$\dot{X} = -\alpha X + \beta \frac{C N_c}{K + C} \quad (21)$$

$$\alpha = B \exp[AV_{pos}] \quad (22)$$

$$\beta = b \exp[aV_{pos}] \quad (23)$$

Parámetros:

$$\text{delta} = 10^{11}; \quad k_e = 10^3$$

$$A = 0,008; \quad B = 1,43; \quad a = 0,00315; \quad K = 0,01$$

$$b = B \cdot 10^{-3}; \quad N_c = K \cdot 10^{-3}$$

Potencial postsinaptico

El potencial postsinaptico lo modelaremos con las ecuaciones de HH con una corriente extra:

$$I_{Ach} = \textit{Gamma} \cdot X \cdot (V_{pos} - V_s) \quad (24)$$

$$\textit{Gamma} = 10^8$$

$$V_s = 15$$

Guía de preguntas

1. Escriba un programa para simular numéricamente cada uno de los modelos descritos involucrados en la sinapsis.
2. Realice pruebas con cada modelo individual. Verifique las características principales de cada uno. Como potencial de prueba puede utilizar uno que tenga las propiedades elementales de un potencial de acción. Por ejemplo, puede usar un pulso cuadrado, o uno formado por dos ondas cuadradas adecuadas. Recuerde que las características típicas son: hay un pico de corta duración que supera el potencial de reposo V_r y luego un segundo pico menor a V_r de duración más larga que el primero.
3. Unifique de a un modelo por vez usando el mismo potencial de acción que antes.
4. Usando el modelo completo de sinapsis, grafique la evolución temporal de las cantidades relevantes (potencial presináptico, corriente de calcio, canales de ACh abiertos, potencial postsináptico, etc).
5. El potencial presináptico y postsináptico están separados temporalmente. De qué depende ese tiempo?