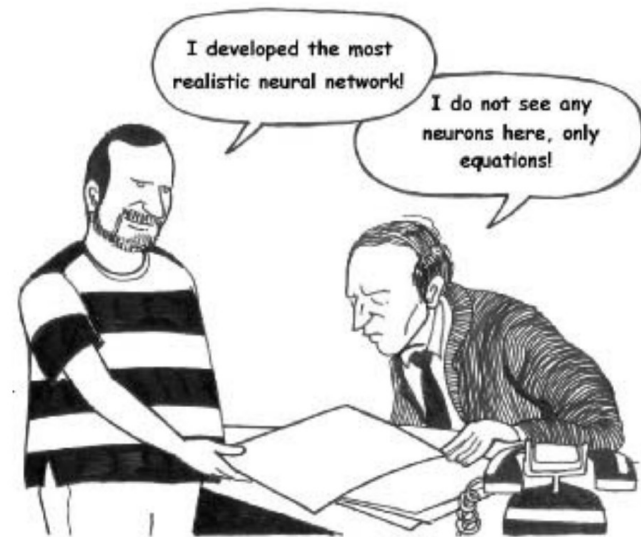


Нейробиофизика

Лекция 1

2018



Izhikevich, 2007

Цель и предмет курса

- **Цель:** узнать основы и современное состояние дел в теоретической нейробиологии и смежных областях (с акцентом на биофизику); (+) освоить соответствующие методы
- Focus/scope:
 - Рассмотрим биофизически подробные и упрощенные модели нейронов
 - С помощью простых, функциональных, моделей рассмотрим, откуда берется и как формируется многообразие ответов реальных нейронов
 - Разберем способы описания, биофизические аспекты и ограничения работы синаптической связи между нейронами
 - Научимся моделировать активность нейронов и их сетей
 - Исследуем Ca^{2+} -динамику нейронов и астроцитов и рассмотрим механизмы регуляции локального кровотока в мозге

Чем отличается “нейробиофизика” от “вычислительной/теоретической нейробиологии”?

- *Биофизика* — наука о механизмах, о процессах и их взаимодействиях, их роли в формировании наблюдаемых биологических явлений
- *Т.о. курс* —
 - Не только computational neuroscience (хотя, в основе именно она)
 - Не исследование динамических систем как таковое (но оно нам необходимо)
 - Не физиология возбудимости (хотя, отчасти, поиск ее объяснения)

Рассматриваемые масштабы

- Одиночные молекулы (каналы, рецепторы) — их кинетика и молекулярное строение; → динамика ансамблей молекул →
- Функционирование субклеточных структур: синапсов, дендритных шипиков и т.д. →
- Ионные [по]токи на уровне отдельных компартментов → на уровне целой клетки → электрическая активность целых клеток
- Активность ансамблей клеток/сетей

На каждом масштабе возможна различная степень детализации/упрощения

Разделы, которые мы постараемся рассмотреть

- Что исследуется в computational/theoretical neuroscience: модели, теория кодирования/декодирования информации, анализ данных
- Пассивные электрические свойства мембран и электрохимия
- Разбор модели Ходжкина-Хаксли и ее адаптаций к другим типам нейронов, зоопарк различных мембранных токов. Conductance-based модели
- Альтернативные модели кинетики каналов в conductance-based моделях
- Упрощенные модели нейронов, их фазовые портреты, бифуркации и возбудимость
- Механизмы и модели синаптической передачи. Энергетические ограничения на кинетику синаптической передачи и активность нейронов. Пластичность синапсов
- Динамика $[Ca^{2+}]_i$ в нейронах и клетках глии (астроцитах). Взаимодействие синапс <-> астроцит
- Регуляция локального кровотока
- Динамика простых ансамблей нейронов
- Кодирование и декодирование информации нейрональной активностью. Теория информации и Байесовский подход.
- Проведение нервных импульсов по аксонам
- Модели морфогенеза нейронов и их сетей

Формат курса

- **Экзамен:** нужно сделать и защитить курсовой проект
- **Проект:**
 - Варианты проекта:
 - Выбрать и проработать модель+статью с ModelDB [senselab.med.yale.edu/ModelDB]
 - Воспроизвести результаты какой-либо другой статьи с моделью или с открытыми данными
 - Решить задание из книги Izhikevich, 2007, помеченное как [M.S.] (либо существенно продвинуться в его решении)
 - Рефераты не принимаются.
 - Последнее занятие — защита проектов
 - Можно выполнять в группе из 2-х человек
- **Лекции и код**
 - Fork me on github <https://github.com/abrazhe/nbpc>
 - <http://cell.biophys.msu.ru/ru/slides>

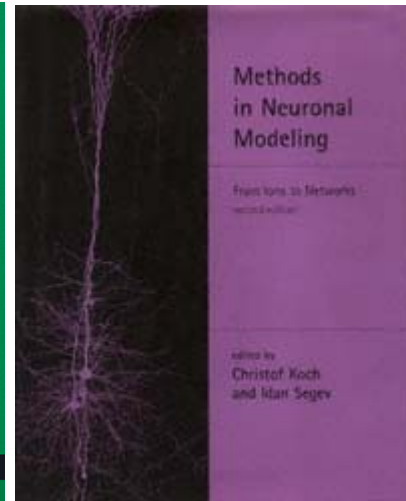
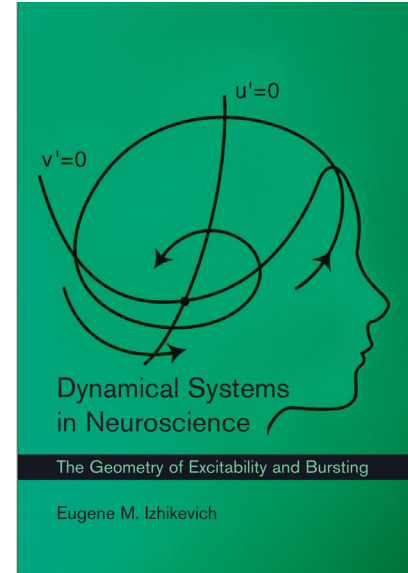
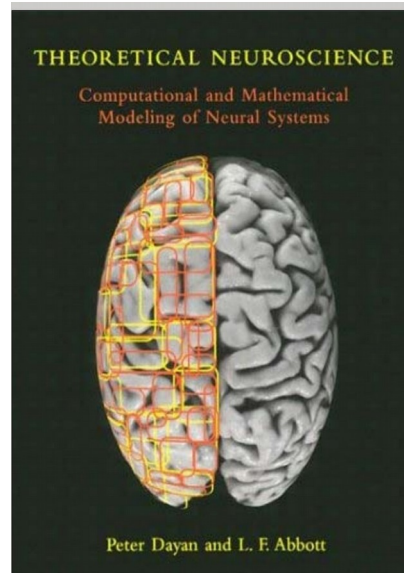
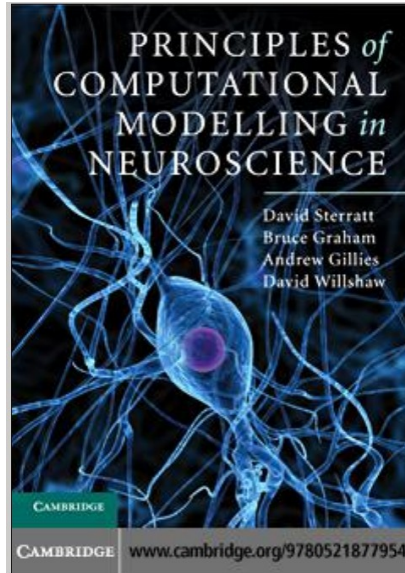
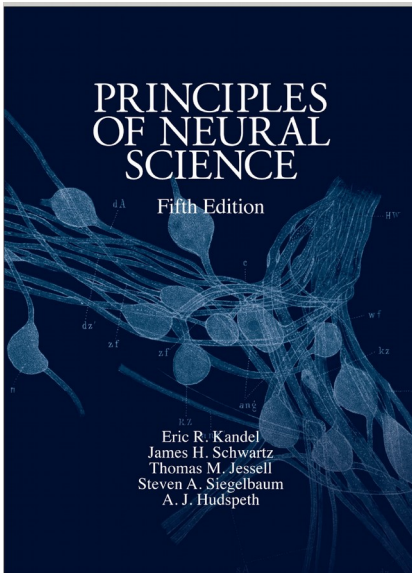
Некоторые примеры журналов, где публикуются статьи по Computational Neuroscience

- **Frontiers in Computational Neuroscience**
- **Journal of Computational Neuroscience**
- **PLoS Computational Biology**
- **Journal of Theoretical Biology**
- **Nature Neuroscience**

... и другие источники

- <https://www.nature.com/subjects/computational-neuroscience>
- ModelDB: <https://senselab.med.yale.edu/modeldb/>
- BRIAN: <http://briansimulator.org/>
- NEURON: <https://www.neuron.yale.edu/neuron/>
- NEST: <http://www.nest-simulator.org/>

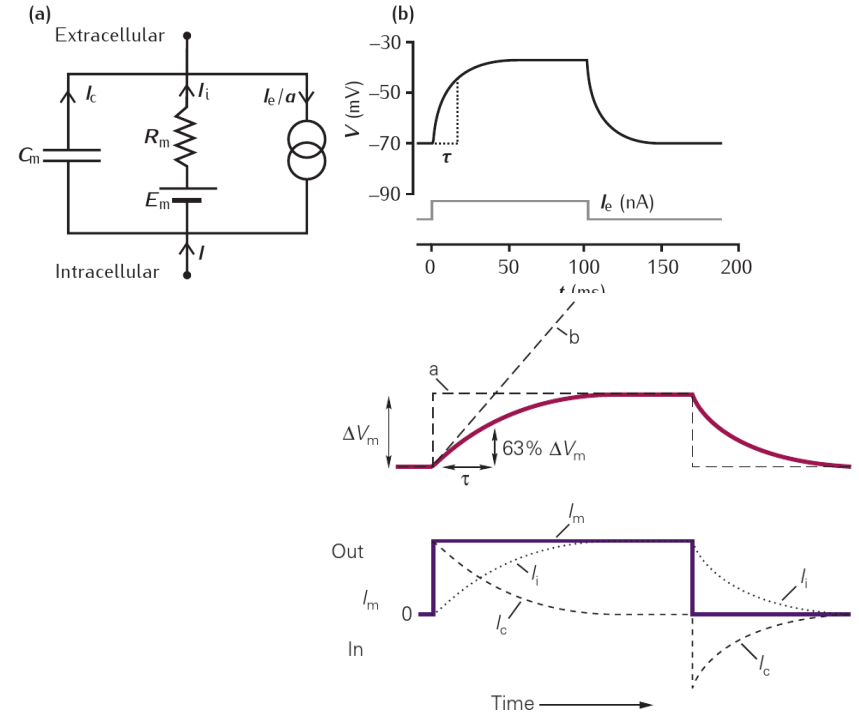
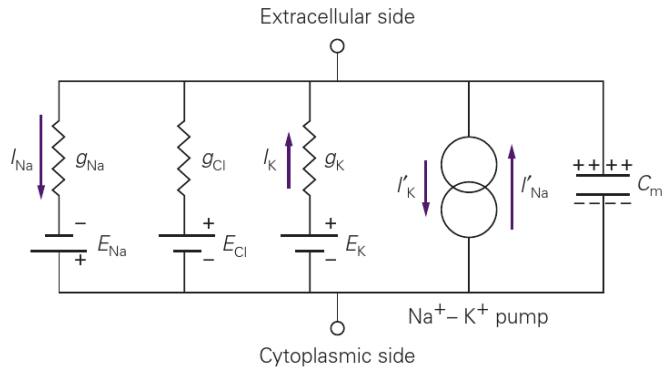
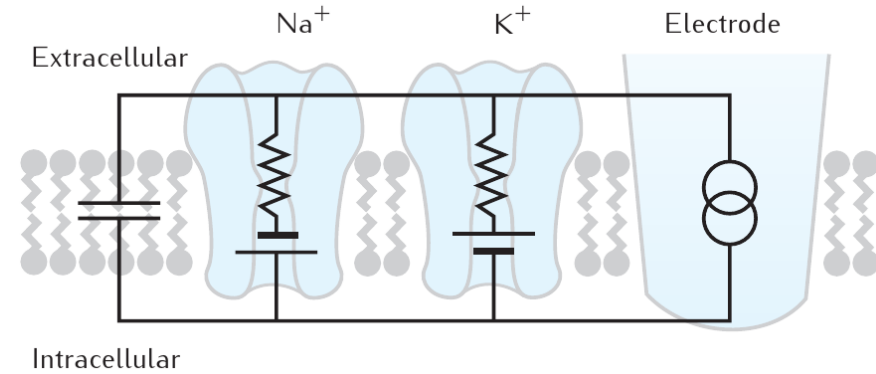
Рекомендуемая литература



Обзор и анонс некоторых разделов



Пассивные электрические свойства мембран



Измерение электрических свойств мембраны

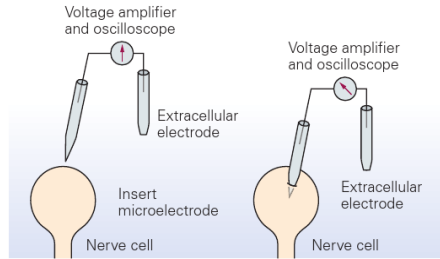


Figure 6-2A The recording setup.

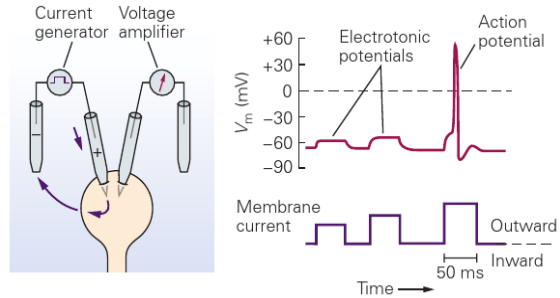


Figure 6-2C Depolarization.

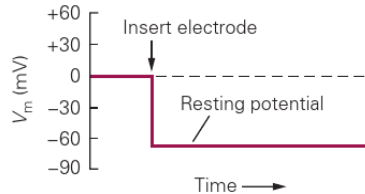


Figure 6-2B Oscilloscope display.

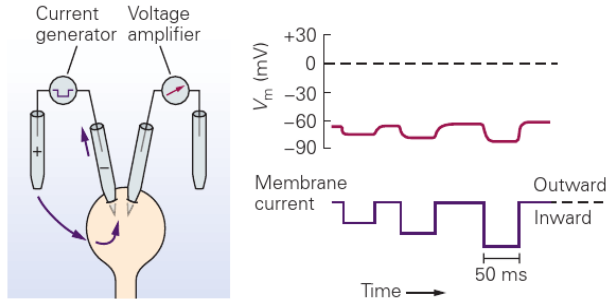
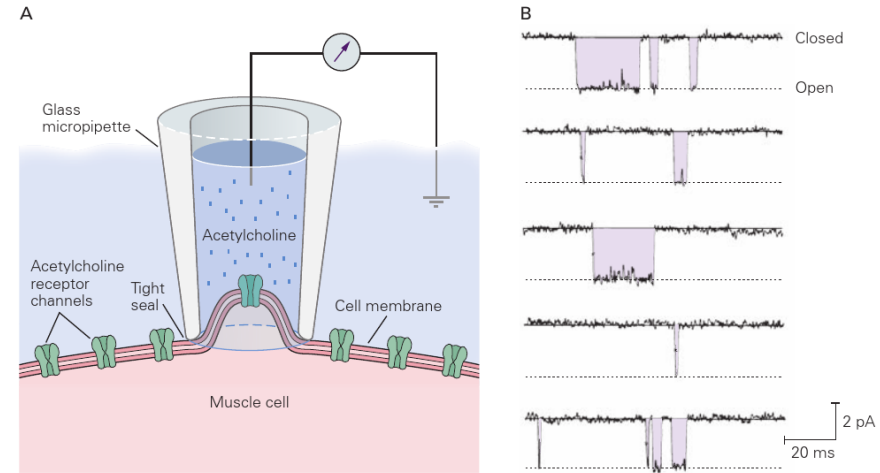


Figure 6-2D Hyperpolarization.



Электрохимический потенциал и электродиффузия

Электрохимический потенциал: $\bar{\mu} = \mu_0 + RT \ln a + zF \phi$

a : активность
 z : заряд иона
 F : число Фарадея
 R : газовая постоянная
 ϕ : потенциал

Поток

активность	Движ. сила	подвижность
------------	------------	-------------

$$J = a \left(-\frac{d\mu}{dx} \right) u = -au \left(RT \frac{1}{a} \frac{da}{dx} + zF \frac{d\phi}{dx} \right)$$

$$\left[\frac{\text{моль}}{\text{см}^2 \text{с}} \right] \quad J = -uRT \frac{da}{dx} - uazF \frac{d\phi}{dx}$$

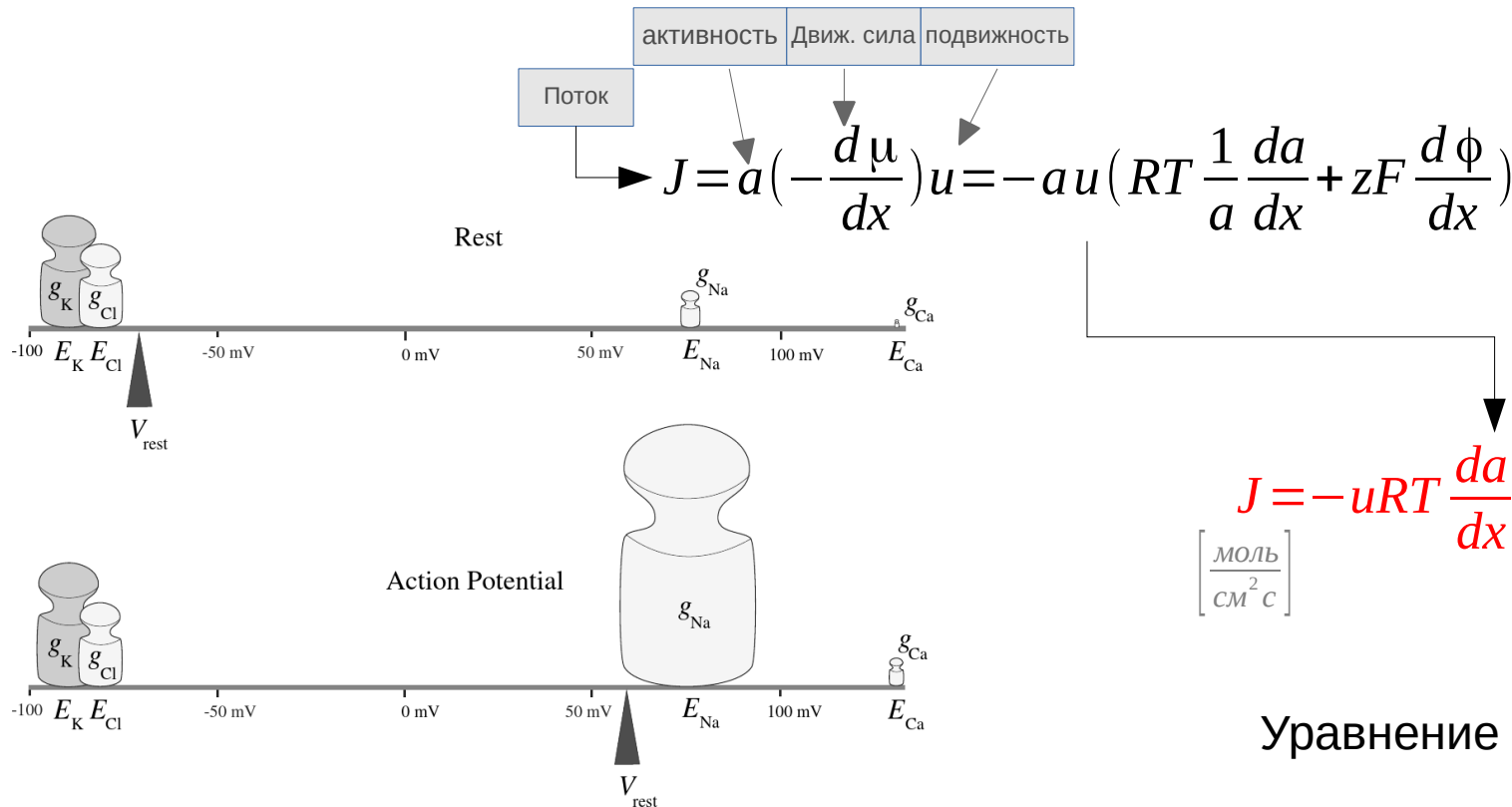
1-й закон Фика

Уравнение Нернста-Планка

Электрoхимический потенциал и электродиффузия

Электрoхимический потенциал: $\bar{\mu} = \mu_0 + RT \ln a + zF \phi$

a : активность
 z : заряд иона
 F : число Фарадея
 R : газовая постоянная
 ϕ : потенциал



$$J = -uRT \frac{da}{dx} - uazF \frac{d\phi}{dx}$$

$\left[\frac{\text{моль}}{\text{см}^2 \text{ с}} \right]$

Уравнение Нернста-Планка 15

Уравнения постоянного поля (ГХК)

$$J = C \left(-\frac{d\mu}{dx} \right) u = -u \left(RT \frac{dC}{dx} + CzF \frac{d\phi}{dx} \right);$$

Приближение
постоянного поля $\frac{d\phi}{dx} = \text{const} = \frac{\Delta\phi}{h}$

$$\frac{dC}{dx} + C \frac{zF \Delta\phi}{hRT} = \frac{-J}{uRT}$$

$$\frac{dC}{dx} = a + bC \rightarrow \int_{C'}^{C''} \frac{dC}{a + bC} = \int_0^h dx \rightarrow \frac{1}{b} \ln \frac{a + bC''}{a + bC'} = h$$

C', C'' — концентрации ионов внутри
мембраны на границах

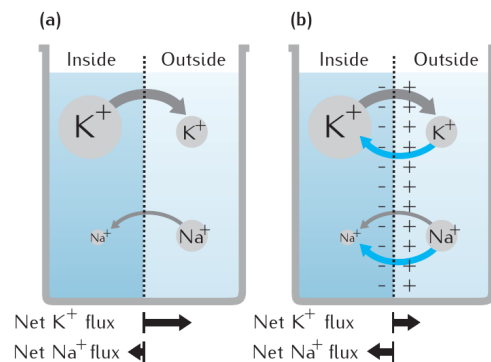
$$J = \frac{zF}{h} \frac{C' - C'' e^{-zF \Delta\phi / RT}}{1 - e^{-zF \Delta\phi / RT}}$$

$C_i = \gamma C'$ коэффициент
распределения
 $C_o = \gamma C''$
 $P = uRT \frac{\gamma}{h}$ проницаемость

$$\left[\frac{\text{моль}}{\text{см}^2 \text{с}} \right] J = P \frac{zF}{RT} \frac{C_i - C_o e^{-zF \Delta\phi / RT}}{1 - e^{-zF \Delta\phi / RT}},$$

$$I = zFJ$$

Уравнение Гольдмана-Ходжкина-Катца
для потока (тока) ионов через мембрану



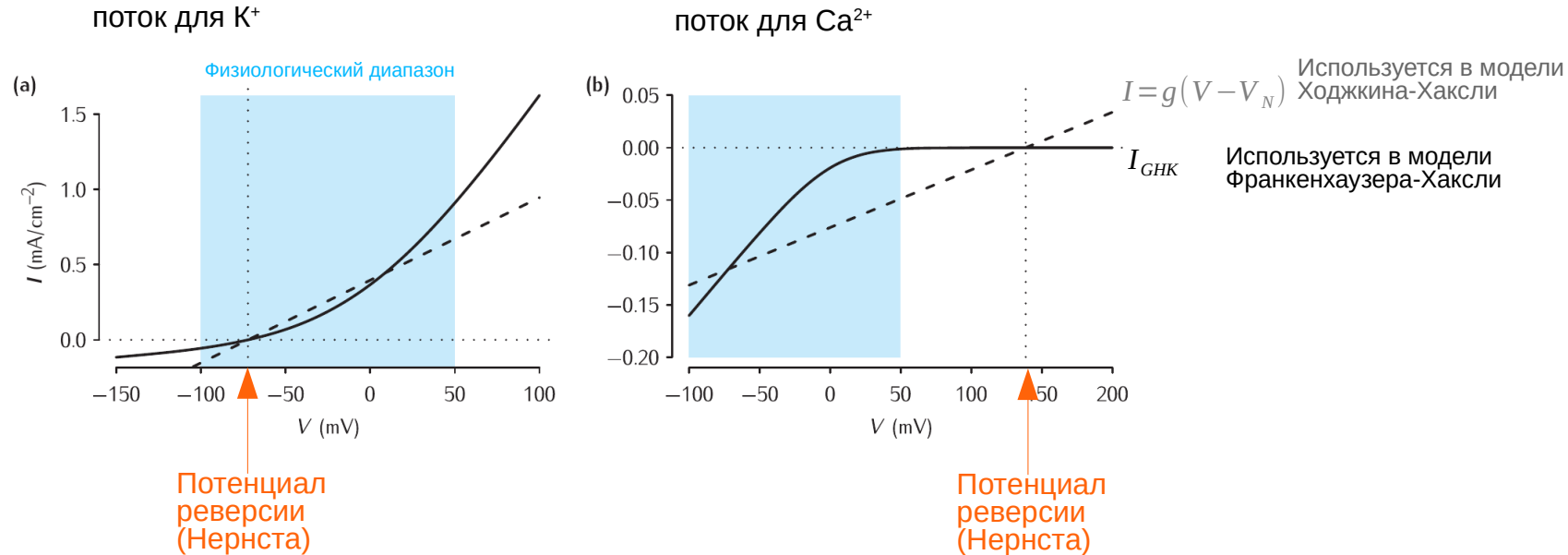
Равновесие суммарному
току, но не по потокам
каждого иона

Уравнение Гольдмана для
равновесного потенциала:

$$\sum_k I_k = 0$$

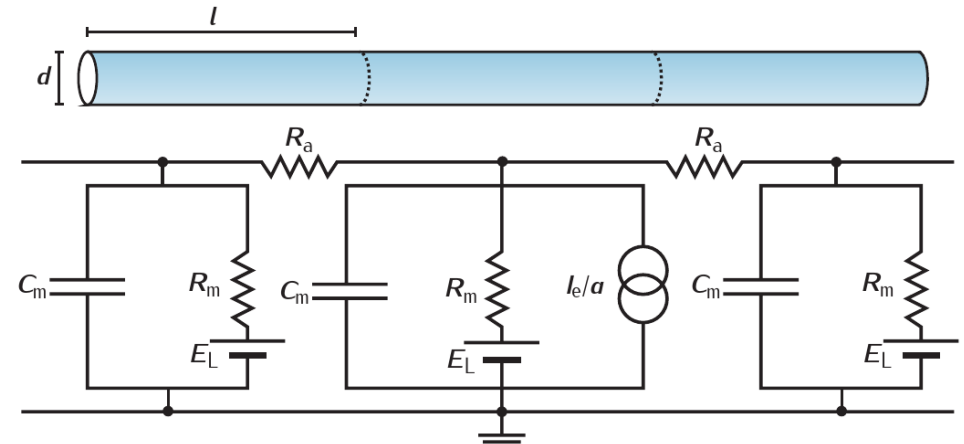
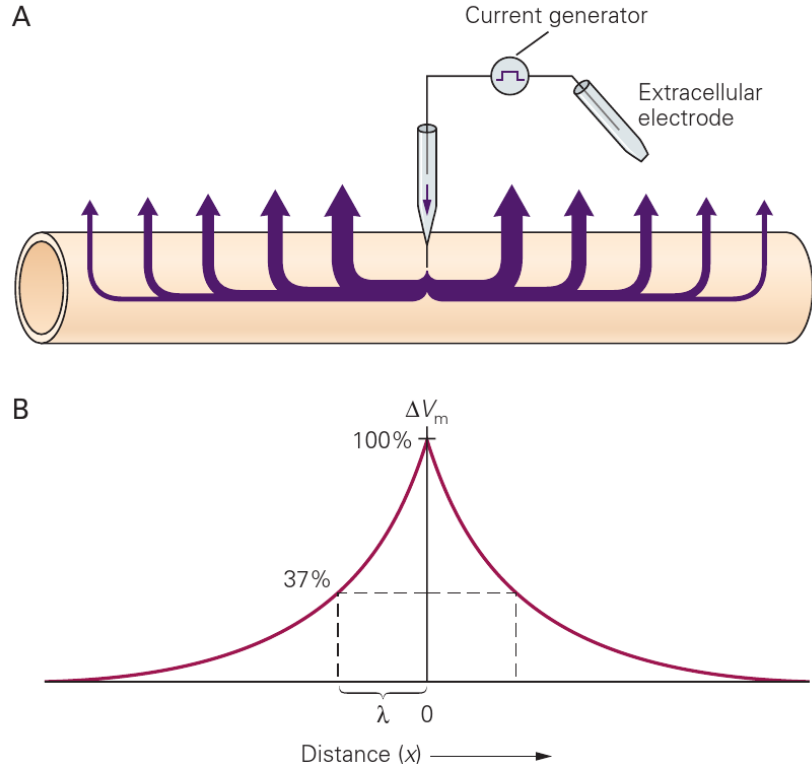
$$\Delta\phi = \frac{RT}{F} \ln \frac{\sum_k P_k [Cat]_{kout} + \sum_k P_k [Ani]_{kin}}{\sum_k P_k [Cat]_{kin} + \sum_k P_k [Ani]_{kout}}$$

Вольт-амперные характеристики в приближении ГХК



- “выпрямление” тока — проводимость в одну сторону выше, чем в другую
- чем больше разность концентраций иона, тем сильнее нелинейность

Кабельные свойства нервного волокна

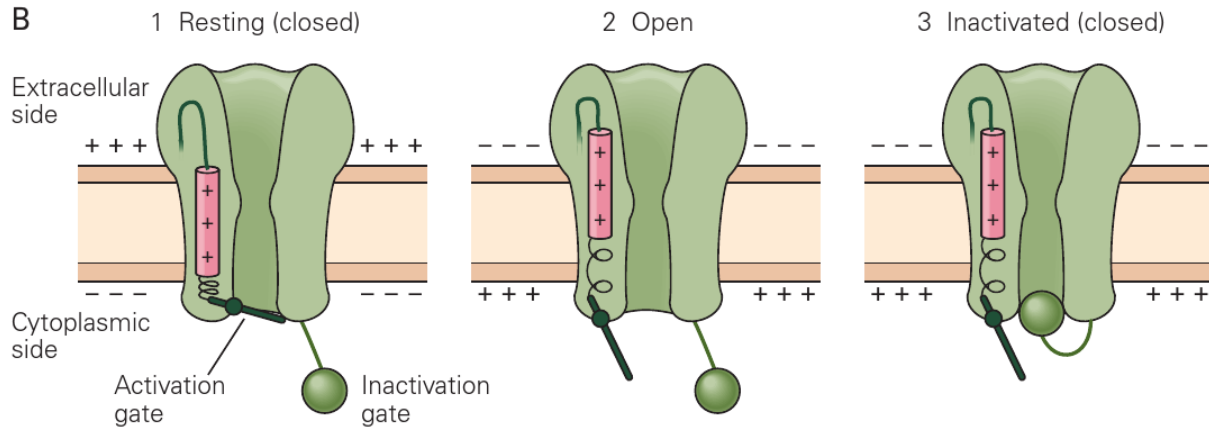
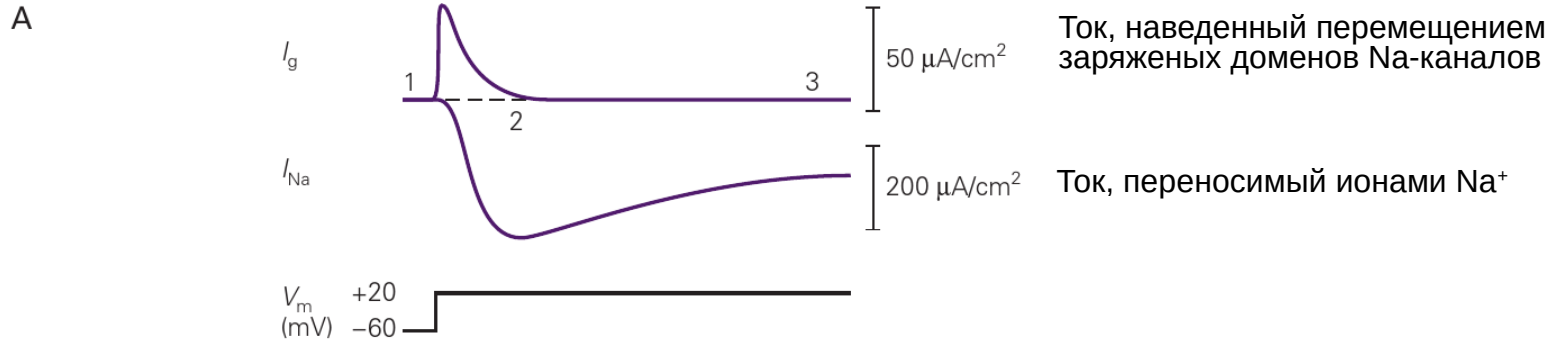


$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{E_m - V}{R_m} + \frac{d}{4R_a} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{I_e}{\pi d}.$$

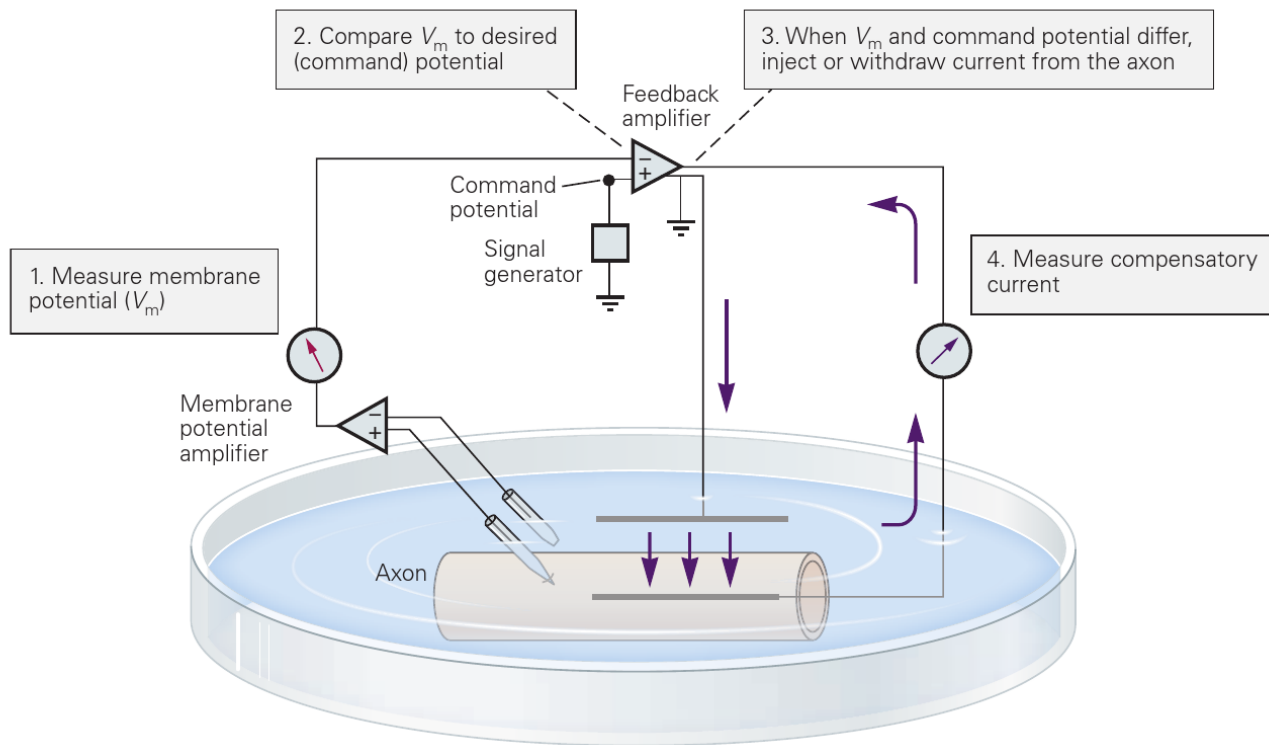
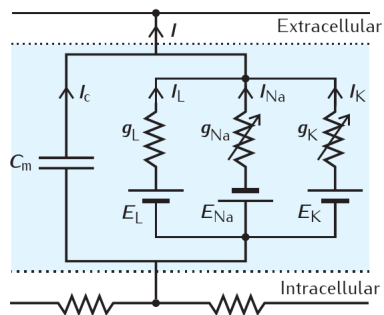
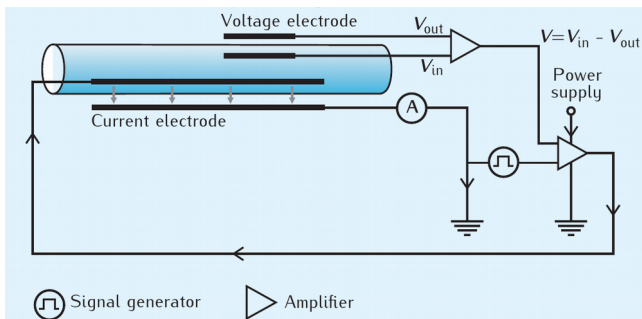
$$V(x) = E_m + R_\infty I_e e^{-x/\lambda}.$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m d}{4R_a}} = \sqrt{\frac{r_m}{r_a}}.$$

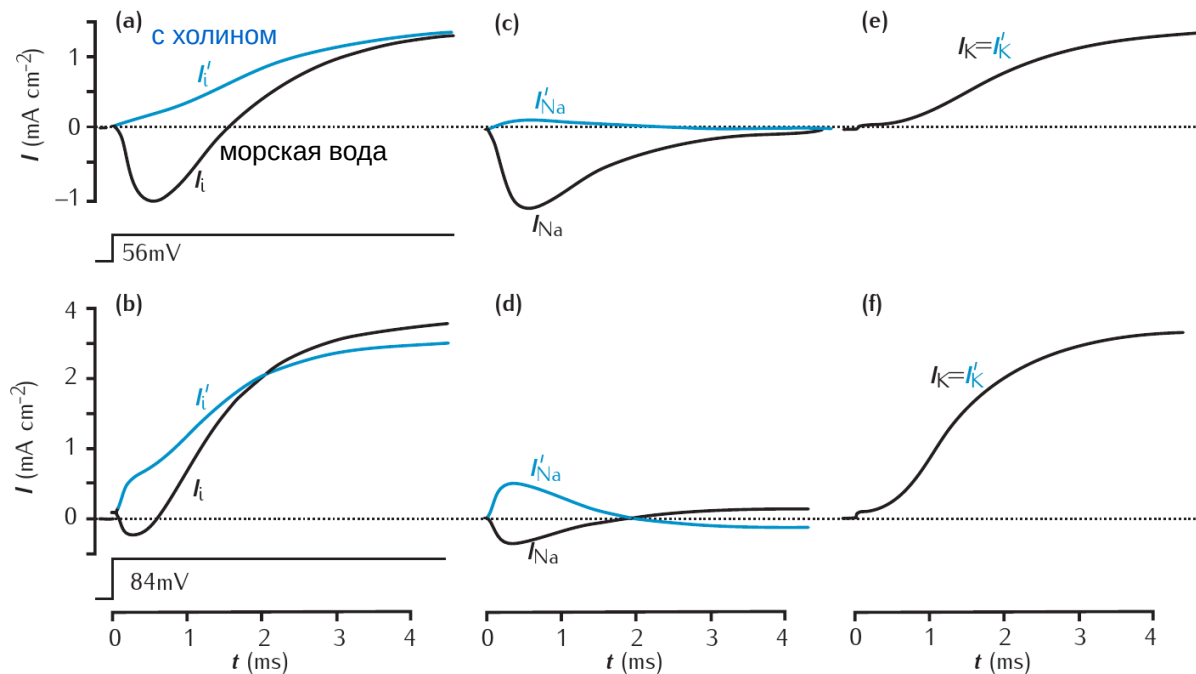
Конформационные изменения каналов и воротные ТОКИ



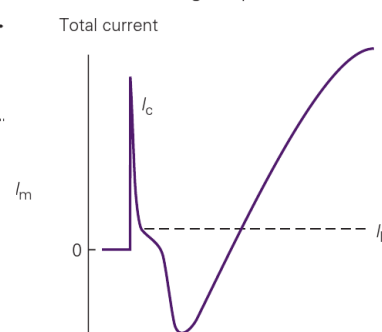
Исследования ионных токов в аксоне кальмара



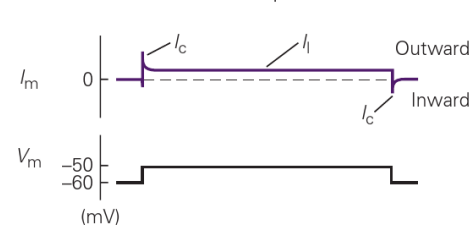
Ходжкин-Хаксли: разделение токов на I_{Na} и I_K



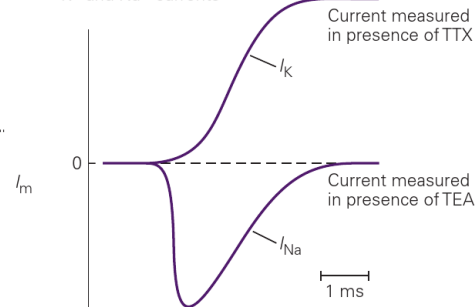
B Currents from large depolarization



A Currents from small depolarization



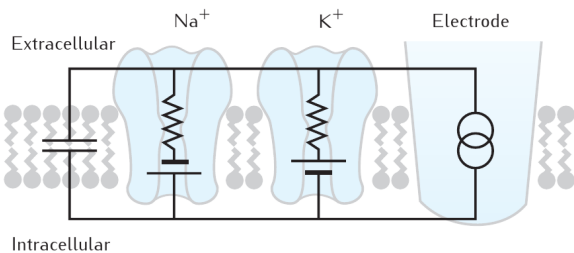
K⁺ and Na⁺ currents



Замена ионного состава среды

Использование блокаторов

Формализм описания ионных токов в модели Ходжкина-Хаксли



Уравнение для мембранного потенциала:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{electrode} - \bar{g}_L (V - E_L) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K)$$

Общие положения:

- 1) $I_i = g_i (V - E_{iNernst})$ Мгновенные вольт-амперные характеристики линейны
- 2) $g_i = \bar{g}_i w^\gamma v^\delta$ Мгновенная проводимость — макс. проводимость, умноженная на весовые коэфф. в определ. степени
- 3) $\frac{dw}{dt} = \frac{1}{\tau_w} (w_\infty - w) \equiv \alpha_w (1 - w) - \beta_w w$ кинетика весовых коэффициентов
- 4) $\alpha_w = f_1(V), \beta_w = f_2(V)$ Параметры кинетики — сложные функции от потенциала

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K)$$

К-ток (через К-каналы)

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$$

Na-ток (через Na-каналы)

$$I_L = \bar{g}_L (V - E_L)$$

непотенциалзависимая утечка

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

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

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

динамика “воротных частиц”

$$\alpha_n = 0.01 \frac{V + 55}{1 - \exp[-\frac{V + 55}{10}]}$$

$$\beta_n = 0.125 \exp[-\frac{V + 65}{80}]$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V + 40}{1 - \exp[-\frac{V + 40}{10}]}$$

$$\beta_m = 4 \exp[-\frac{V + 65}{18}]$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp[-\frac{V + 65}{20}]$$

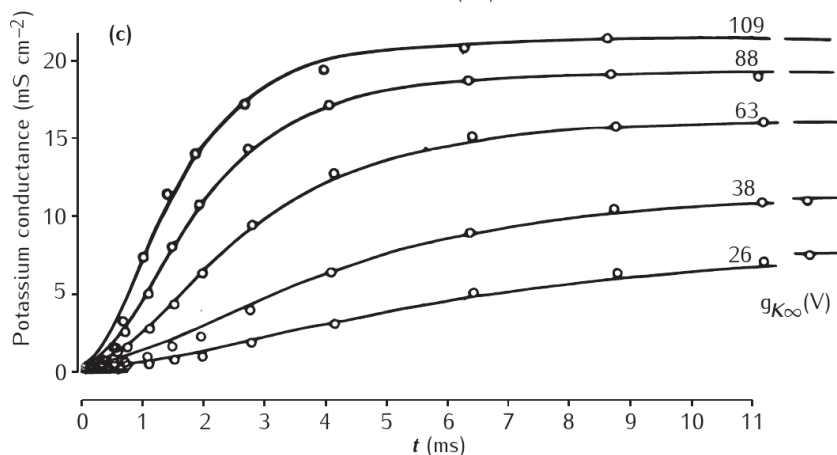
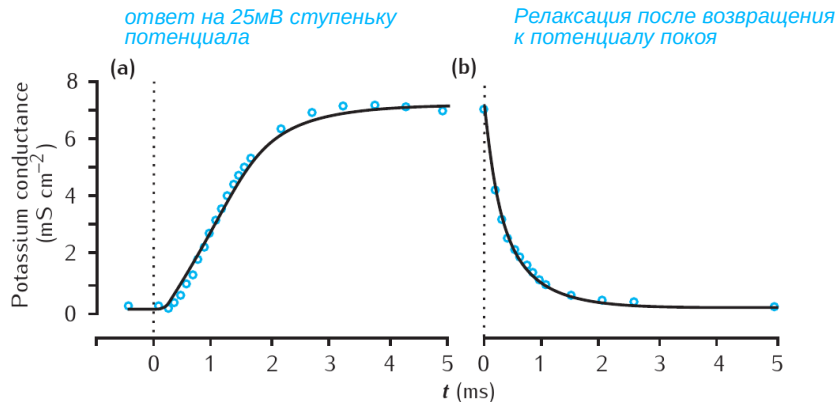
$$\beta_h = \frac{1}{\exp[\frac{-V + 35}{10}] + 1} 22$$

$$n_{\infty} = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

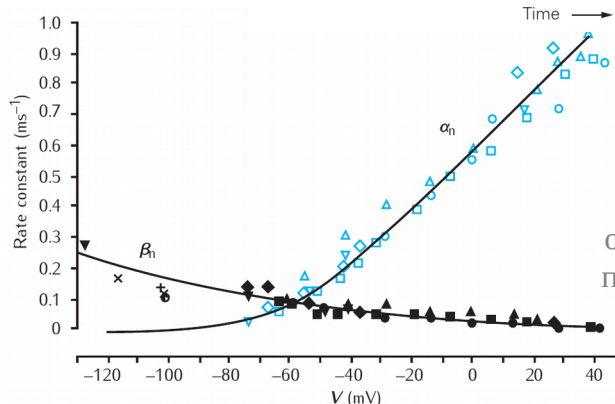
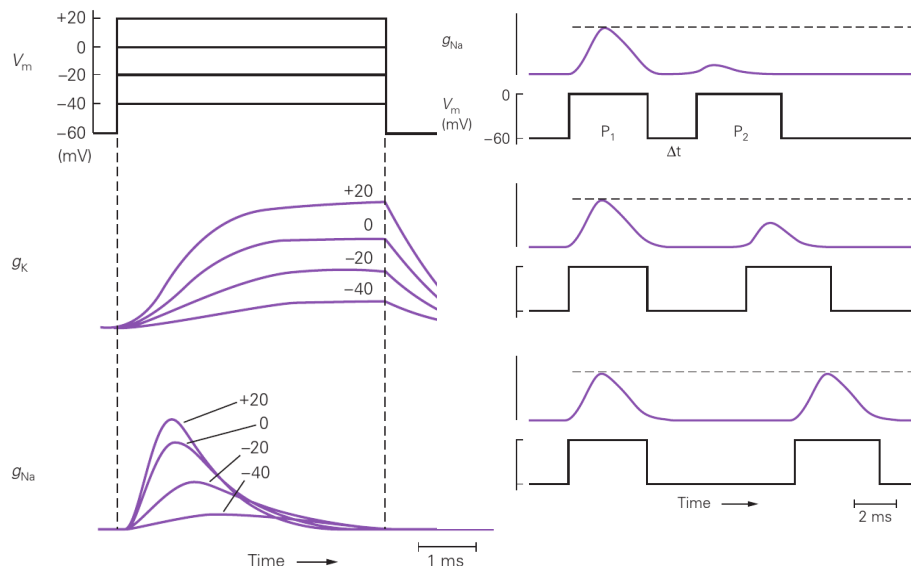
$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

Формализм (модель) Ходжкина-Хаксли

Зависимость K проводимости от потенциала

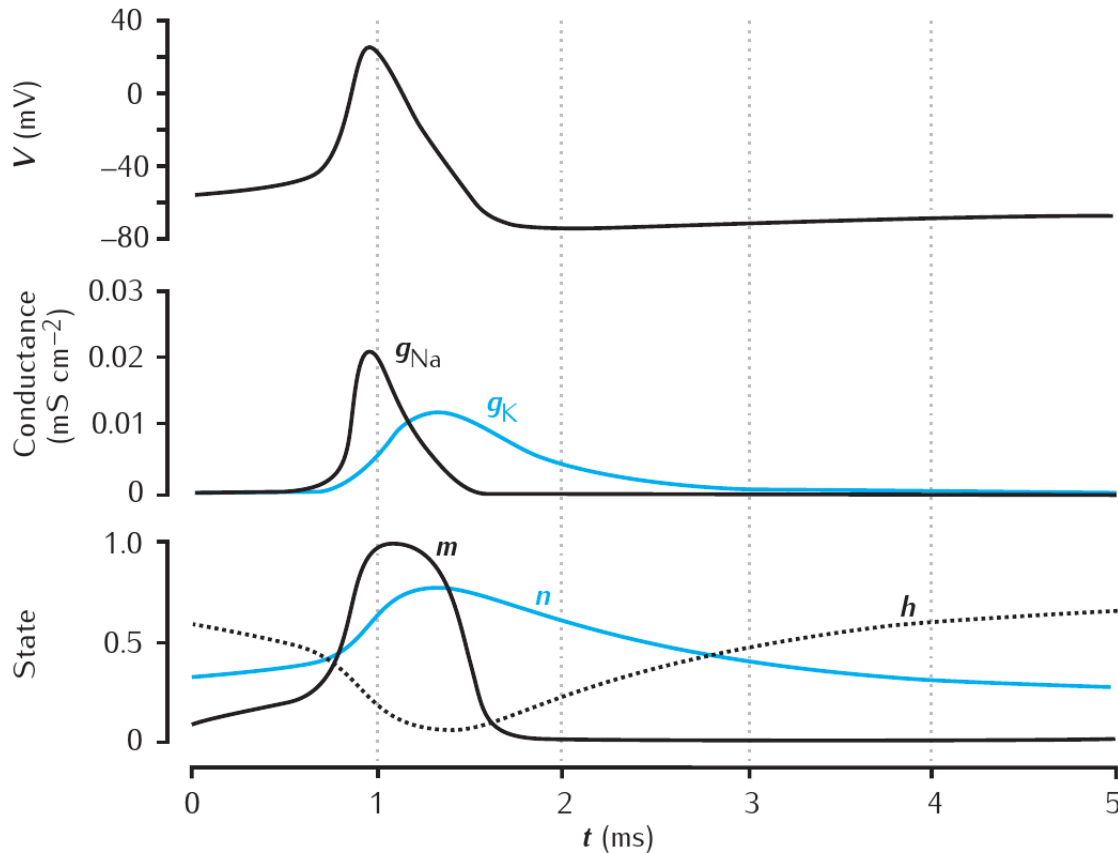


Зависимость Na⁺ проводимости от потенциала

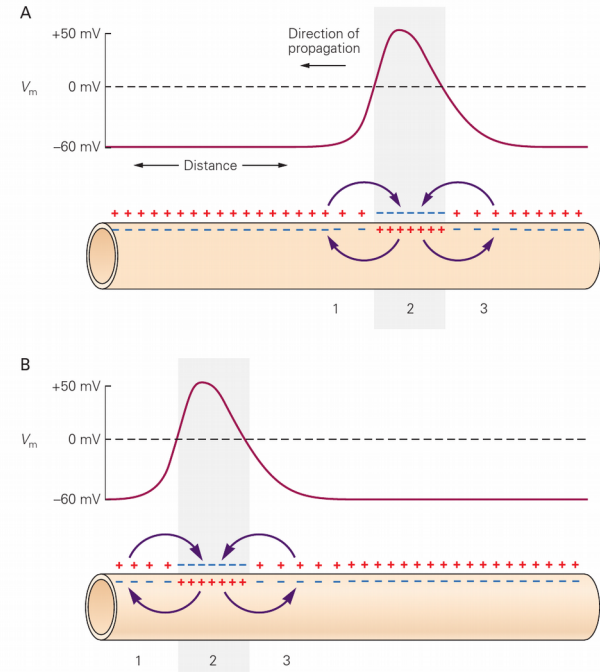


определение параметров α и β
по экспериментальным данным

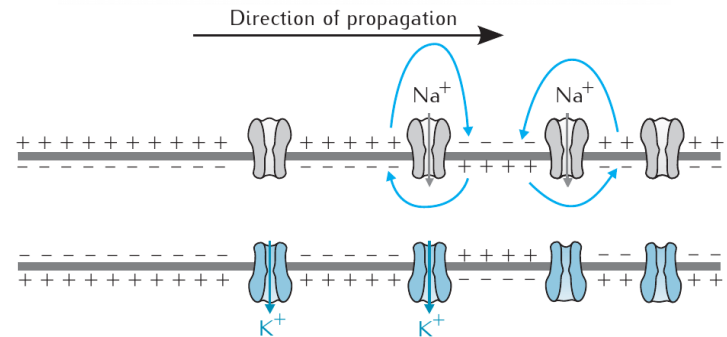
Генерация и проведение ПД в нервном волокне кальмара



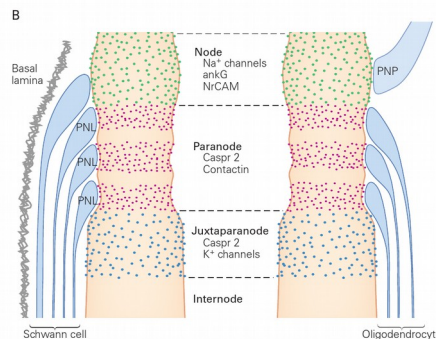
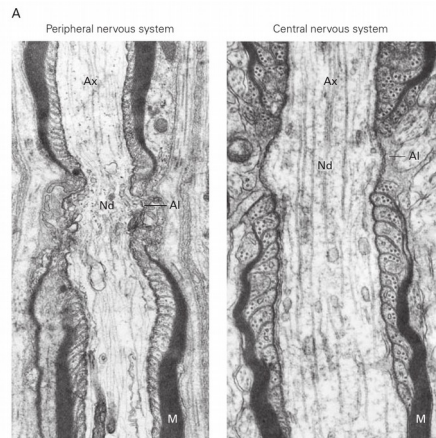
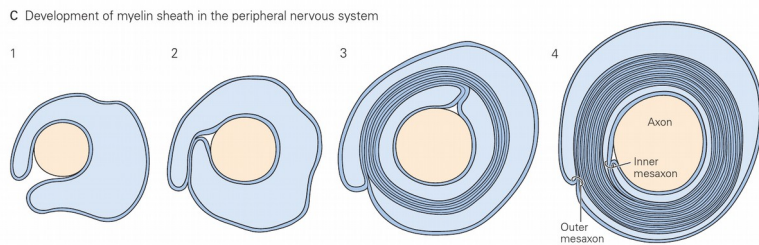
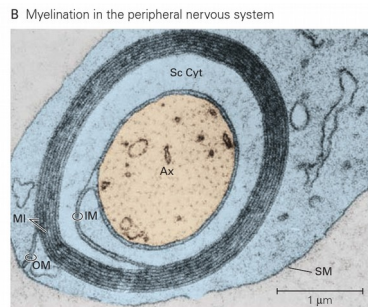
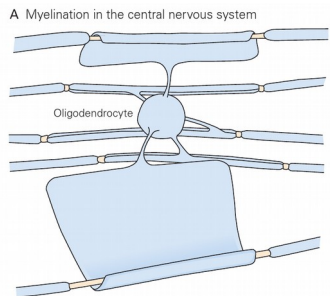
$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{electrode} - \bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K)$$



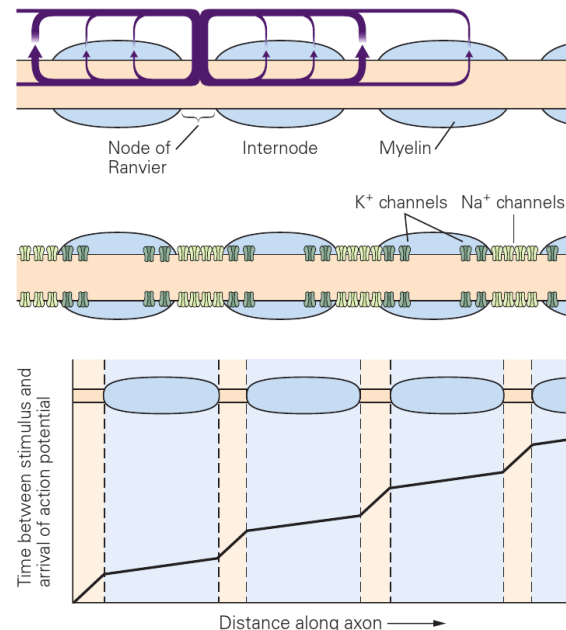
(e)



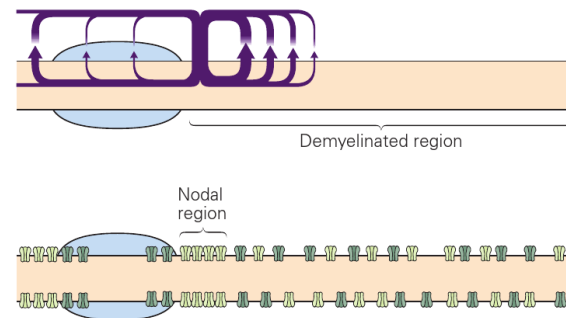
Проведение в миелинизированных волокнах



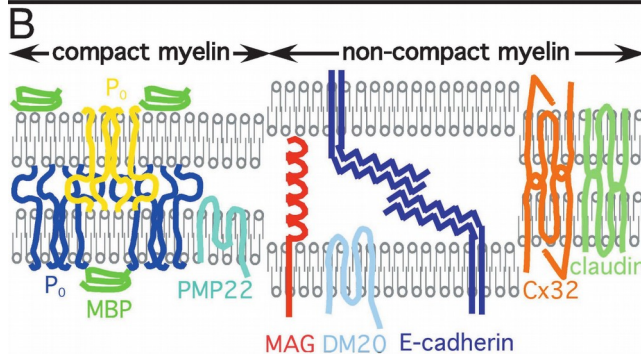
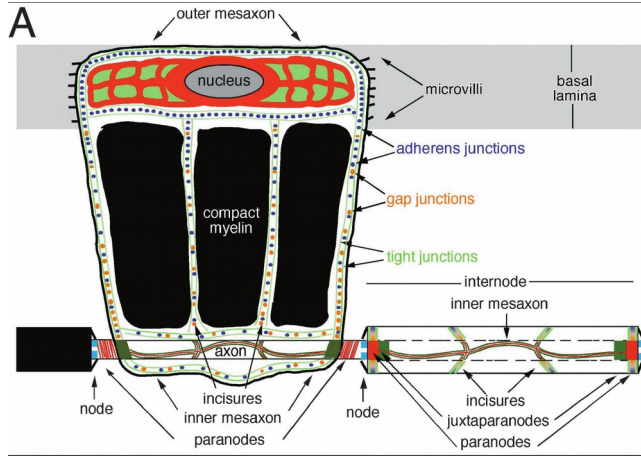
A Normal axon



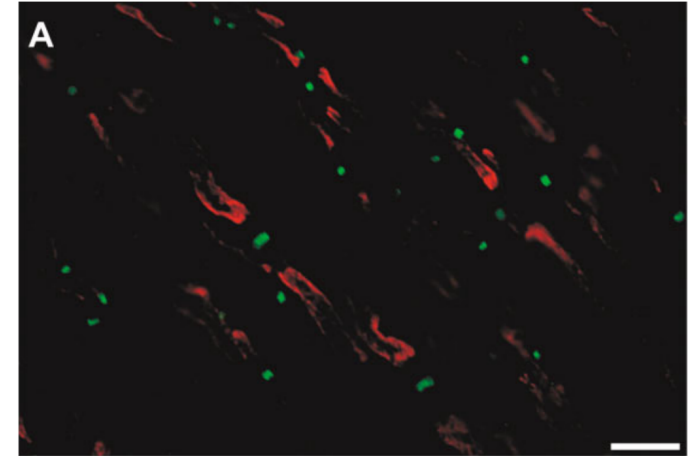
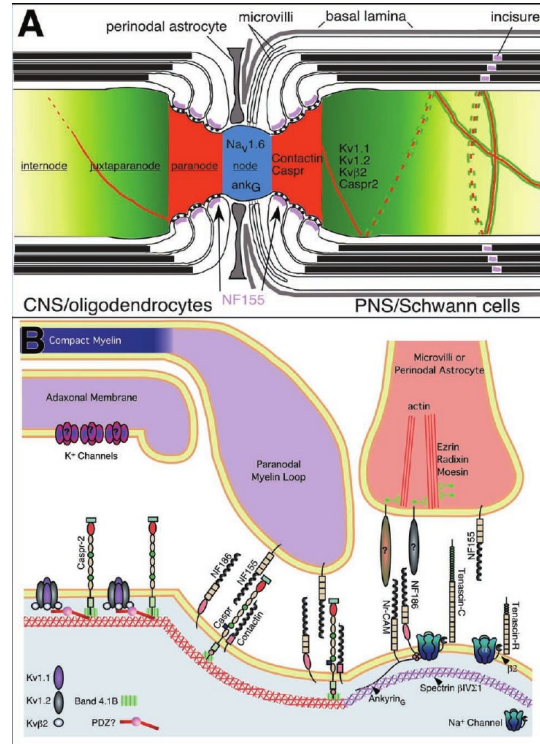
B Demyelinated axon



Структура миелинового нервного волокна



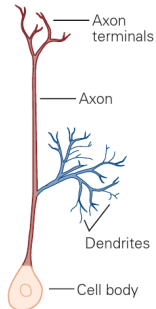
Scherer, Arroyo, *J Periph Nerv Sys* 2002



Rasband *J Neurosci Res* 2004

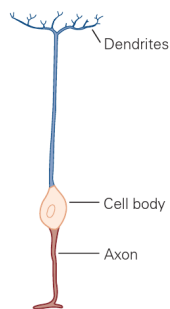
Разные типы нейронов по-разному отвечают на деполяризацию

A Unipolar cell



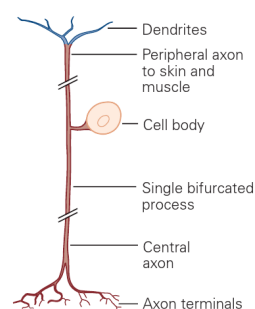
Invertebrate neuron

B Bipolar cell



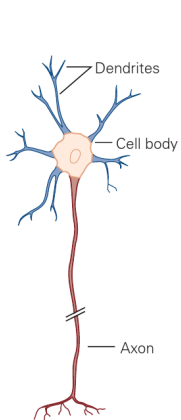
Bipolar cell of retina

C Pseudo-unipolar cell

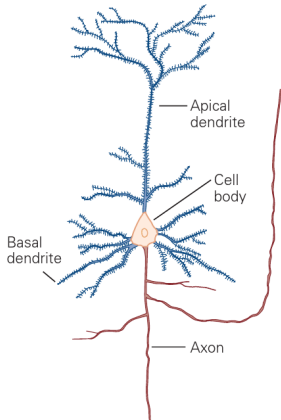


Ganglion cell of dorsal root

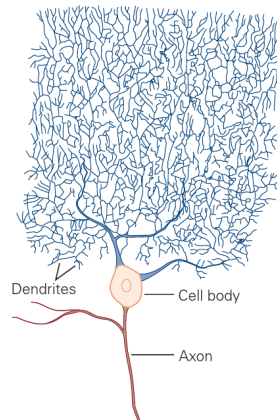
D Three types of multipolar cells



Motor neuron of spinal cord

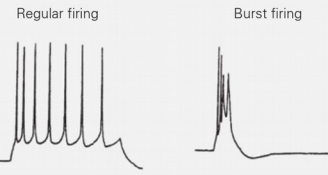


Pyramidal cell of hippocampus

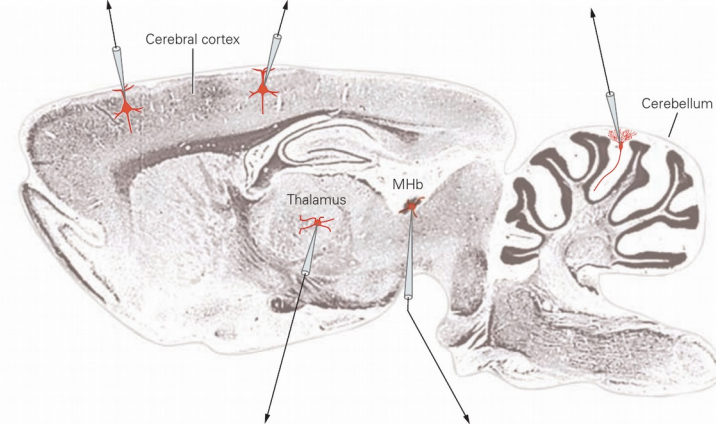


Purkinje cell of cerebellum

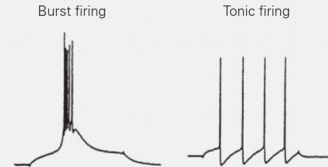
A Cortical pyramidal cells



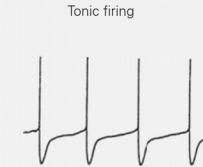
B Cerebellar Purkinje cell



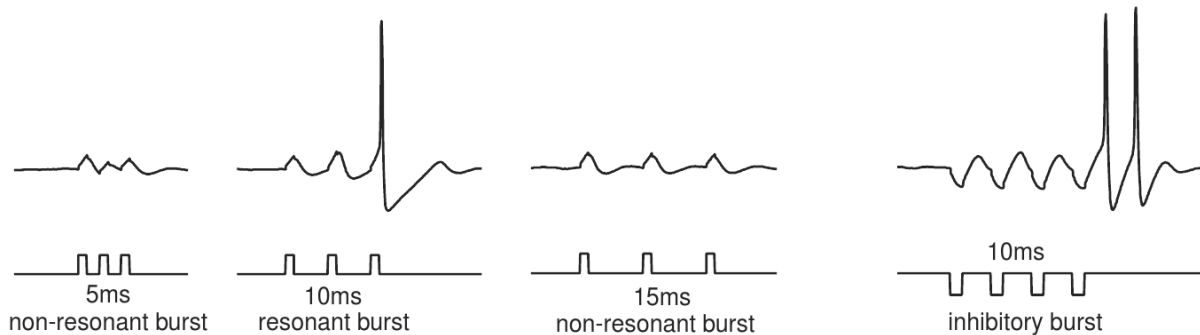
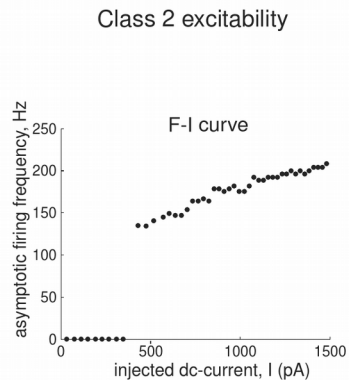
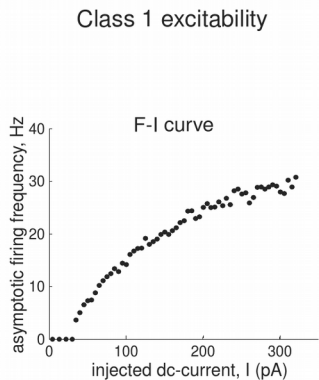
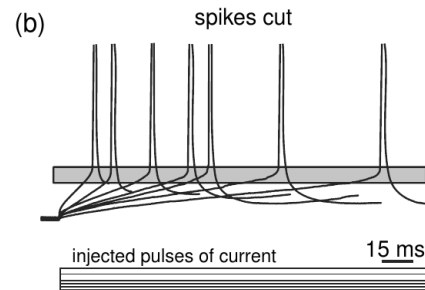
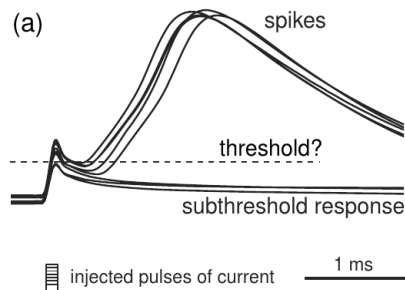
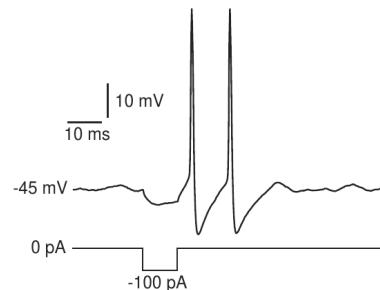
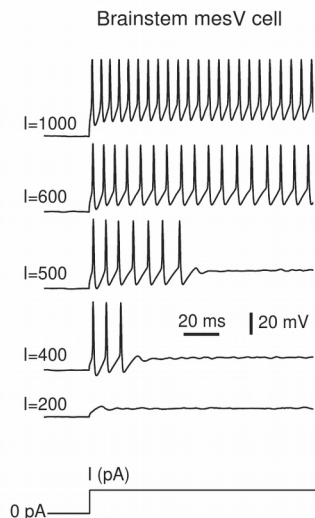
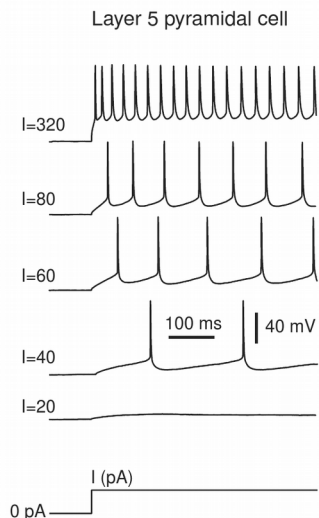
C Thalamus relay cell



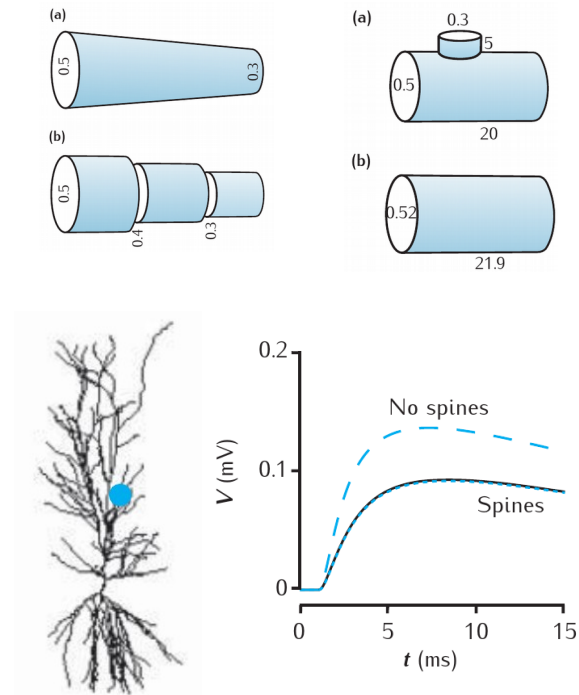
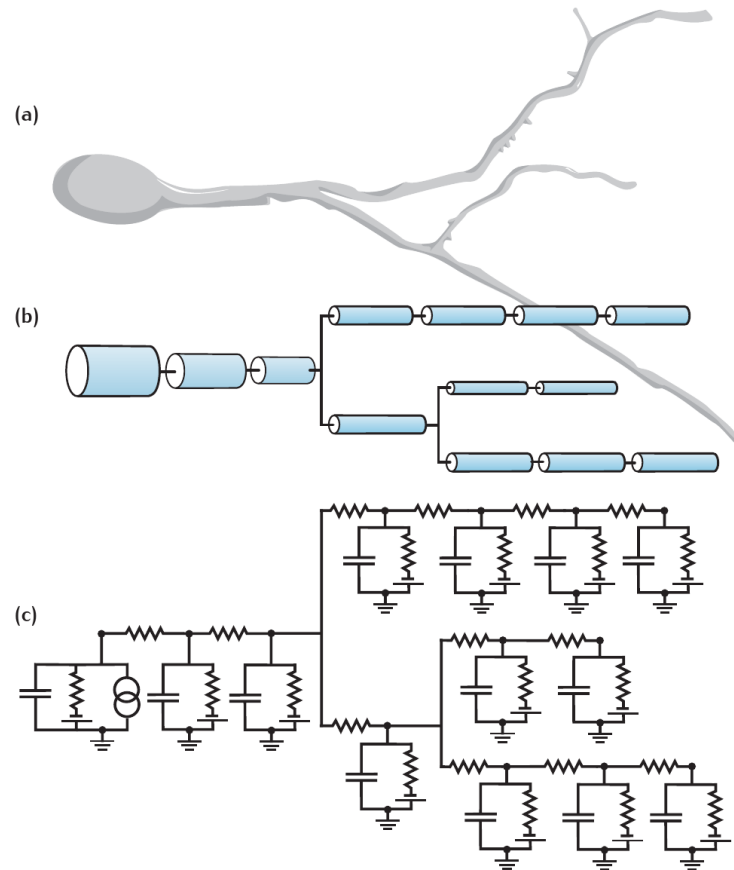
D Medial habenular cell



Особенности возбудимости нейронов

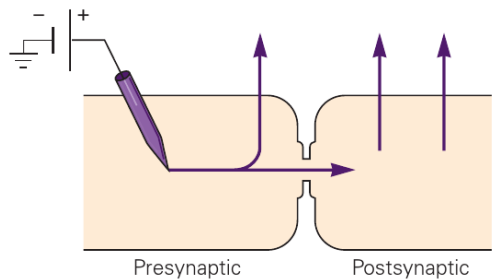


Модели с реконструкцией морфологии

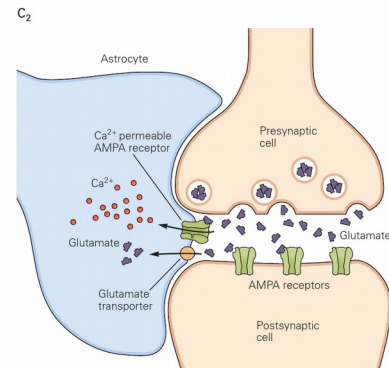
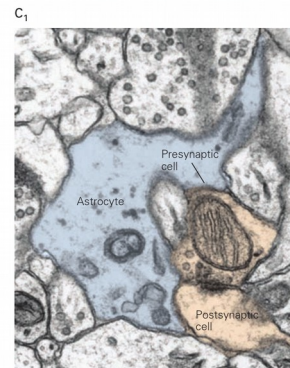
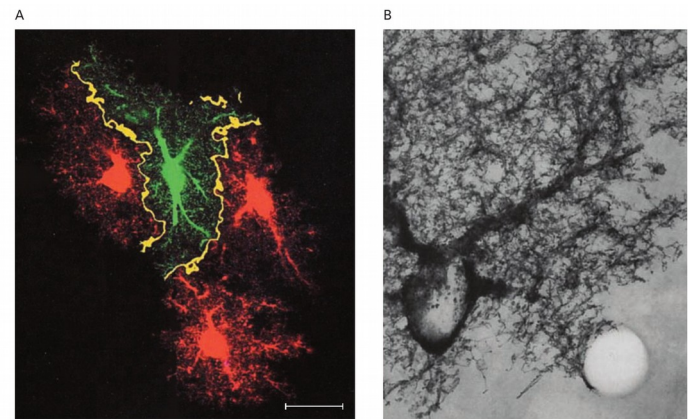
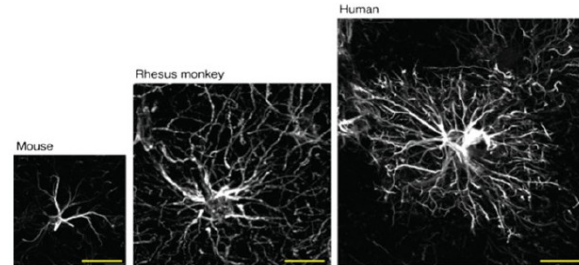
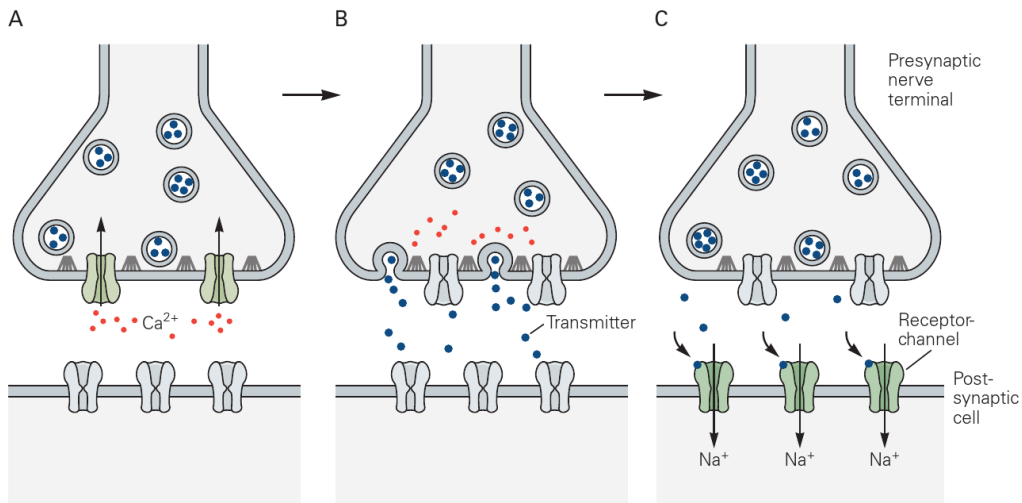
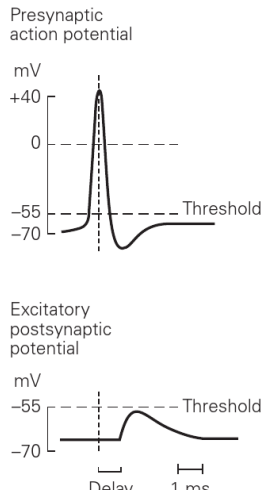
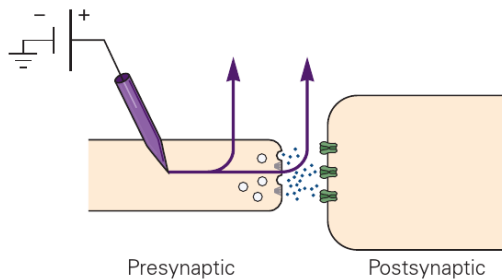


Синаптическая передача

A Current pathways at electrical synapses



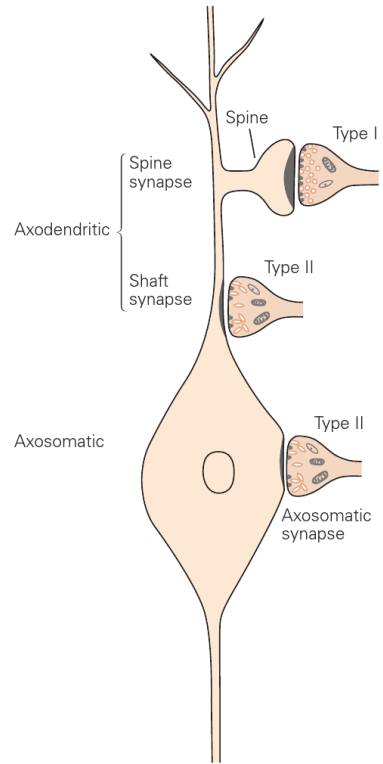
B Current pathways at chemical synapses



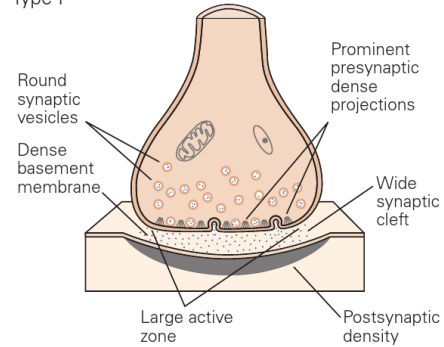
Астроциты и синапс

Типы синапсов

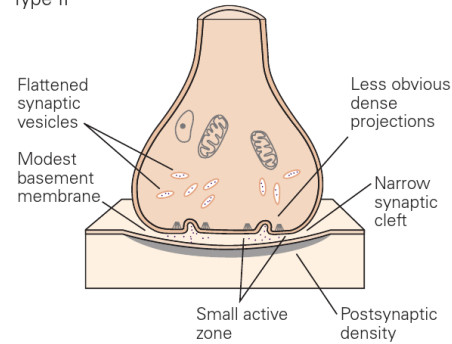
Figure 10-3 The two most common morphological types of synapses in the central nervous system are Gray type I and type II. Type I is usually excitatory, exemplified by glutamatergic synapses; type II is usually inhibitory, exemplified by GABAergic synapses. Differences include the shape of vesicles, prominence of presynaptic densities, total area of the active zone, width of the synaptic cleft, and presence of a dense basement membrane. Type I synapses typically contact specialized projections on the dendrites, called spines, and less commonly contact the shafts of dendrites. Type II synapses often contact the cell body and dendritic shaft.



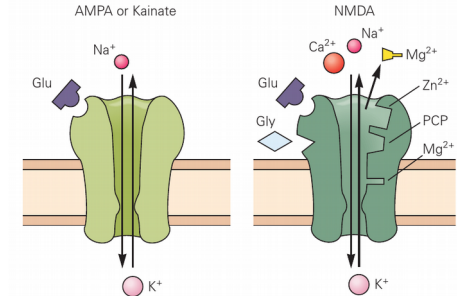
Type I



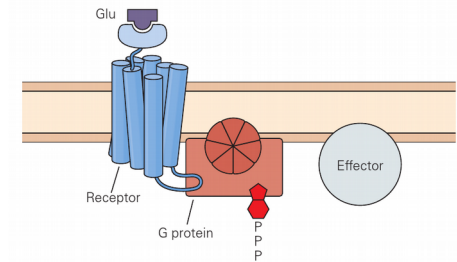
Type II



A Ionotropic glutamate receptor

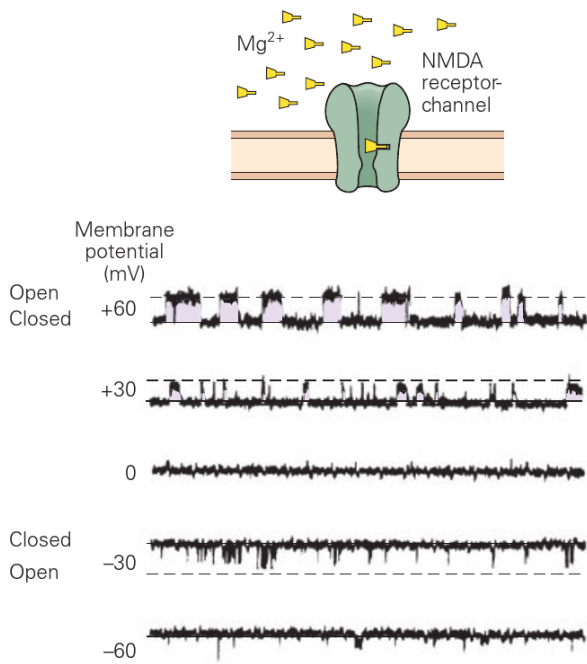


B Metabotropic glutamate receptor

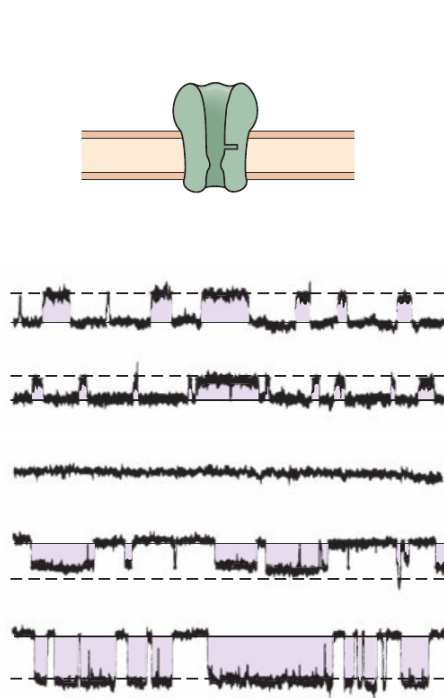


NMDA-рецепторы (Glu-эргические синапсы)

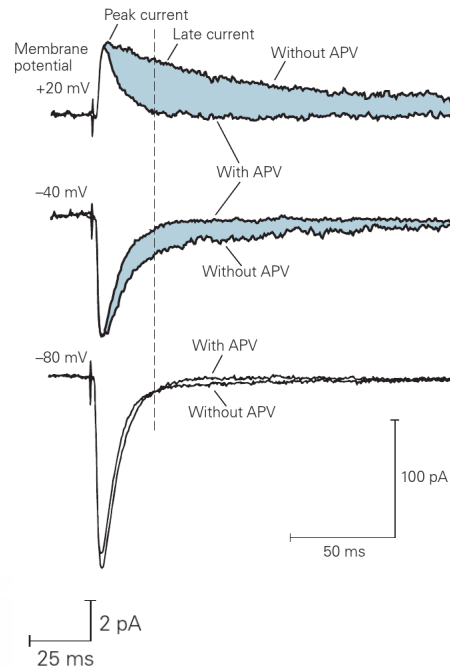
A Normal extracellular Mg^{2+}



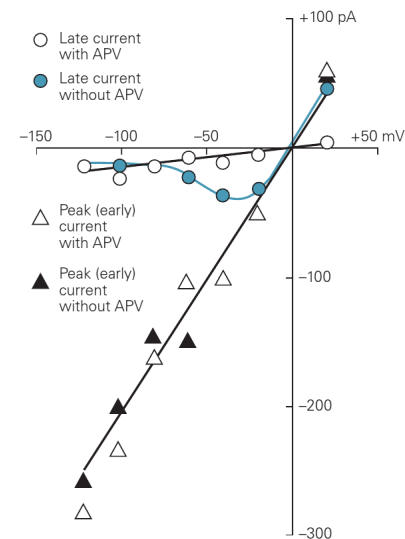
B No extracellular Mg^{2+}



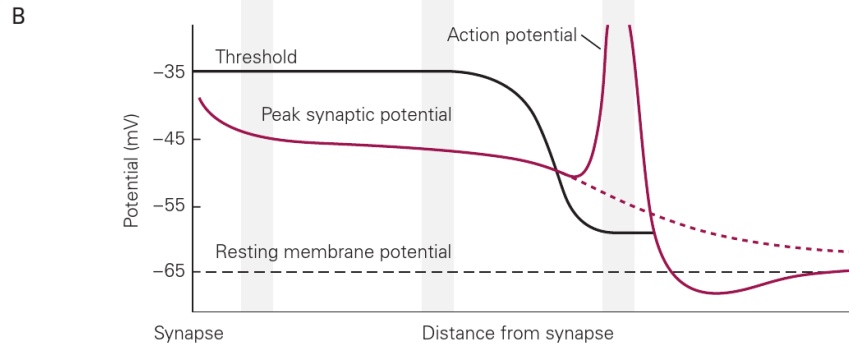
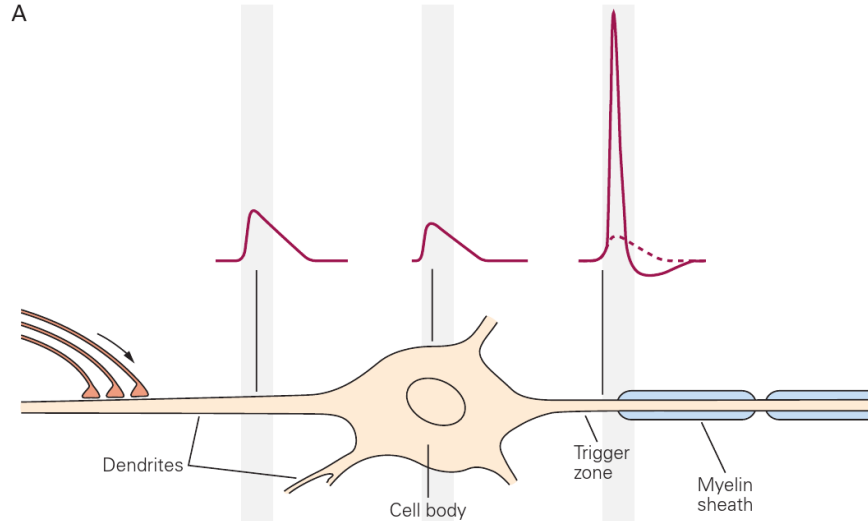
A Early and late components of synaptic current



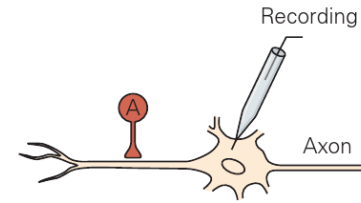
B Current-voltage relationship of the synaptic current



Обработка информации на дендритах



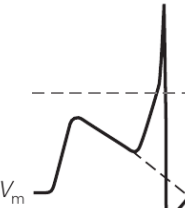
A Temporal summation



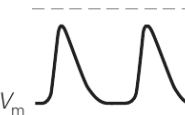
Synaptic current



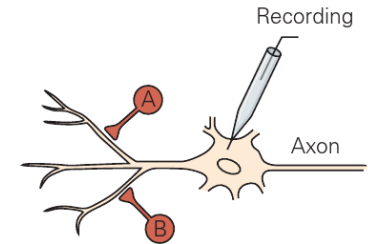
Synaptic potential



Short time constant (20 ms)

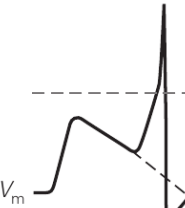


B Spatial summation

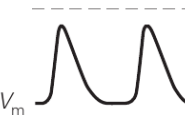


$I \approx 2 \times 10^{-10} \text{ A}$

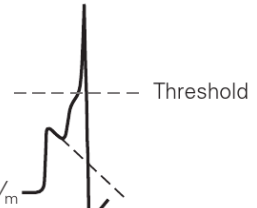
Synaptic potential



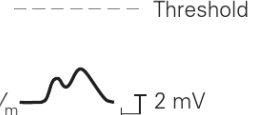
Short length constant (250 μm)



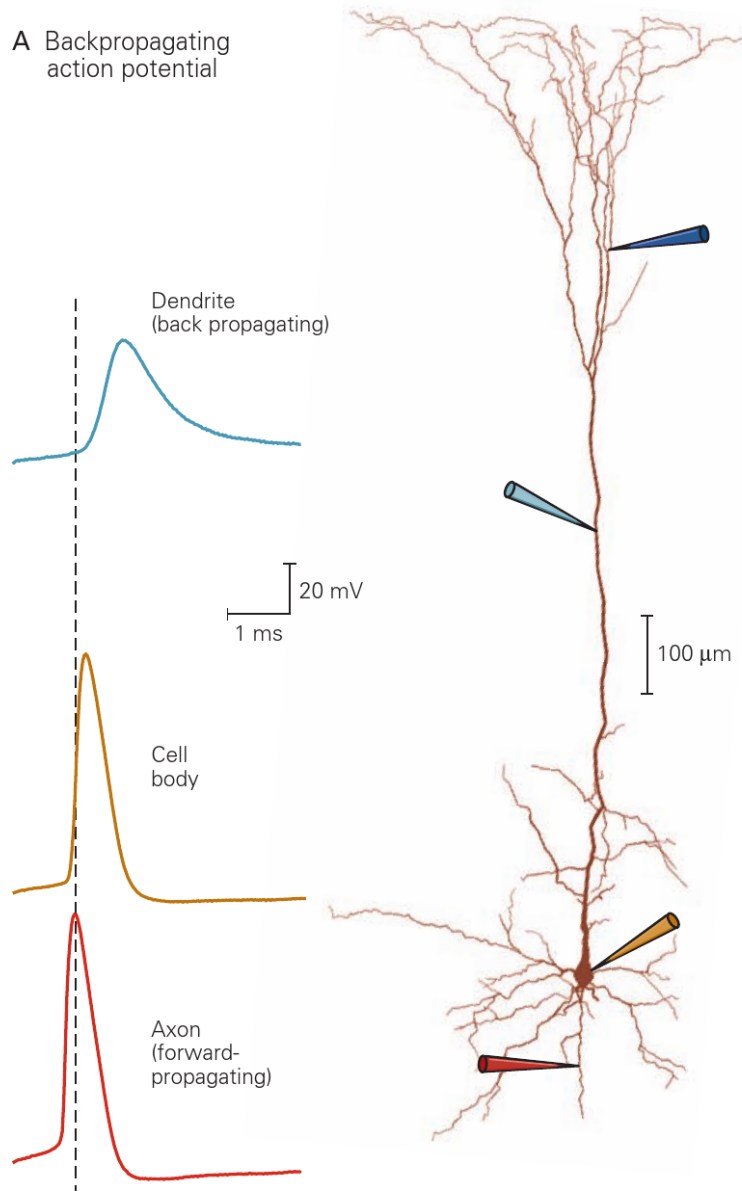
Long length constant (500 μm)



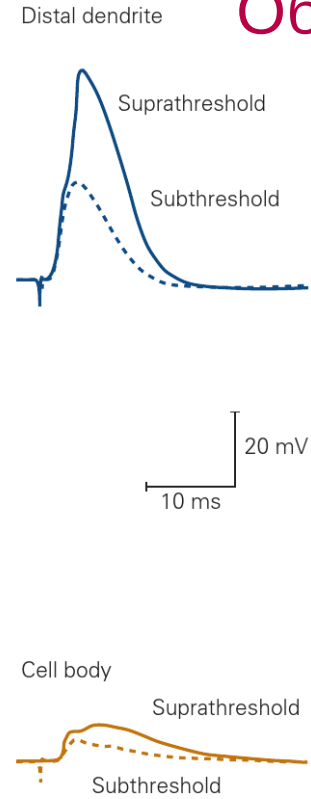
Short length constant (250 μm)



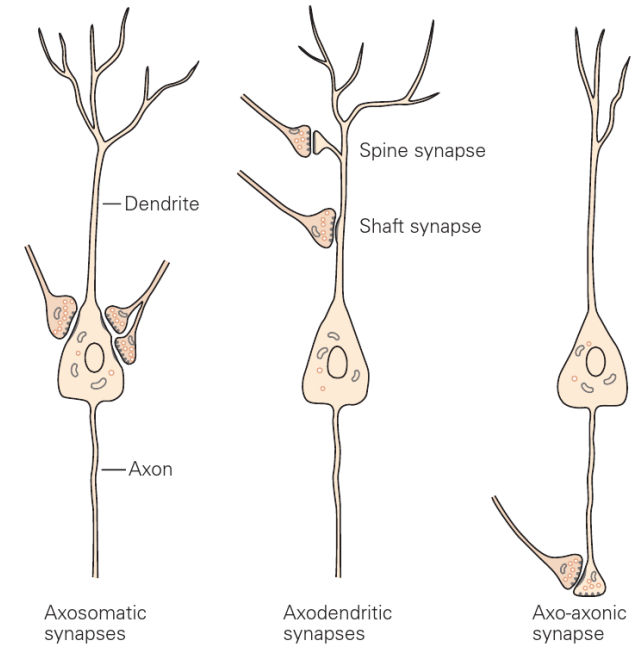
A Backpropagating action potential



B Action potential propagating from dendrite

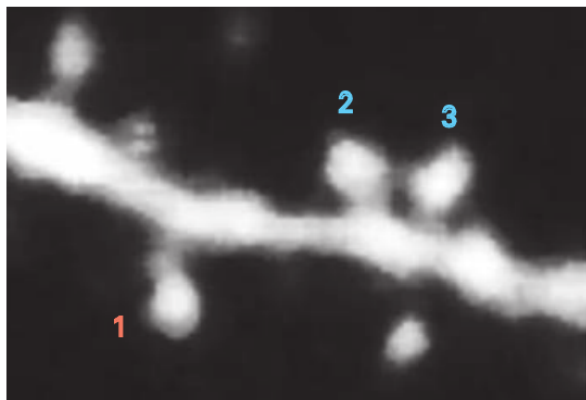


Обратное распространение ПД

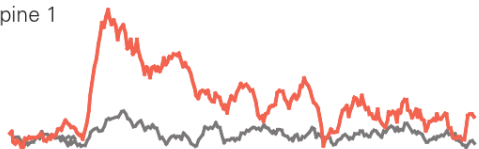


Дендритные шипики и динамика $[Ca^{2+}]$

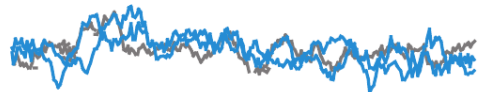
A



Spine 1



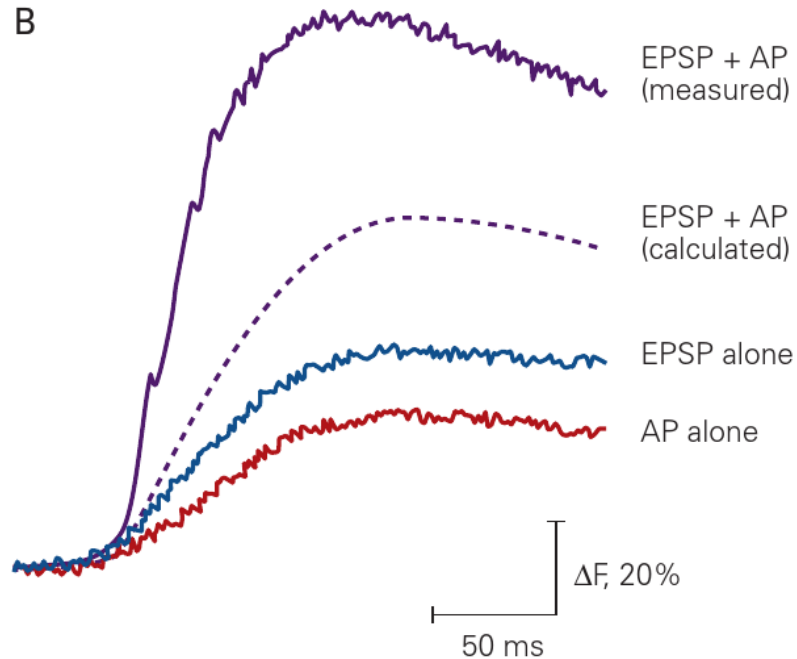
Spines 2 and 3



ΔF , 30%

100 ms

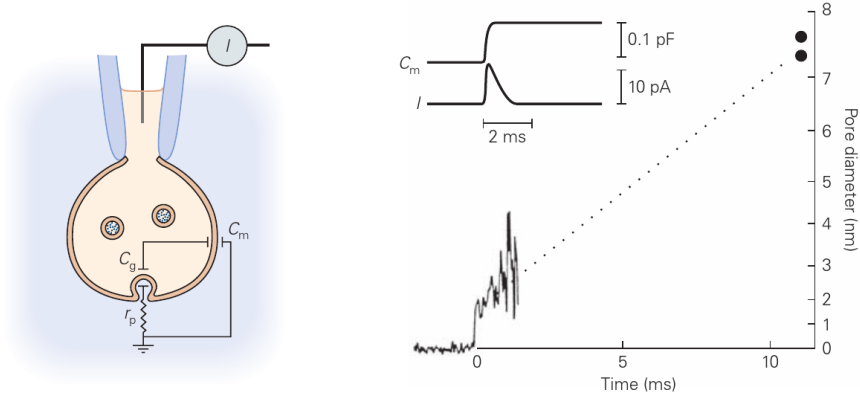
B



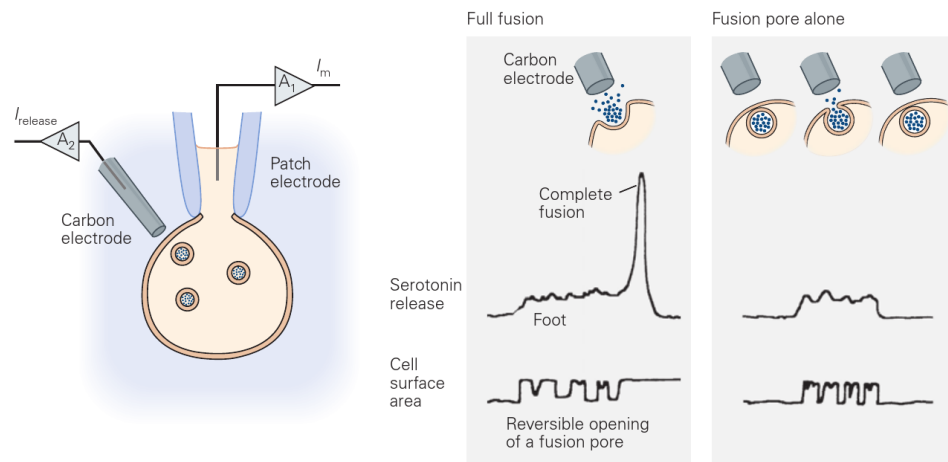
Генерация ПД усиливает вход Ca^{2+}

Механизмы выброса медиатора

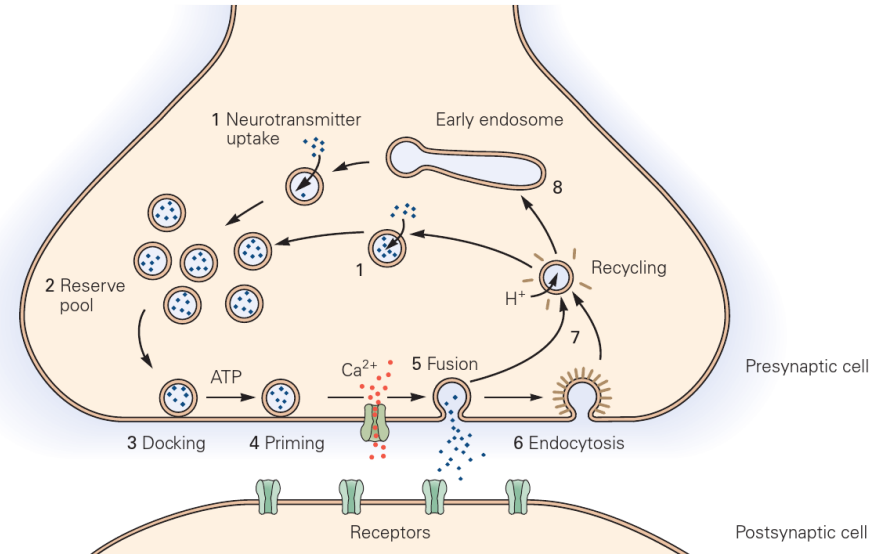
A Electrical events associated with opening of fusion pore



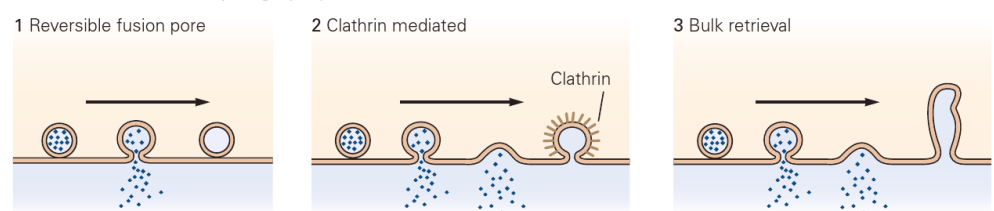
B Transmitter release through fusion pore



A Synaptic vesicle cycle

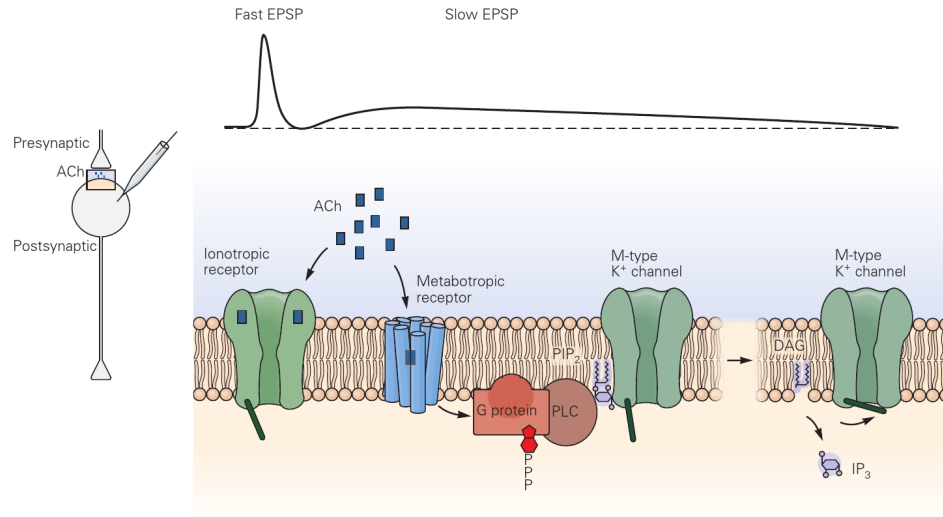


B Mechanisms for recycling synaptic vesicles

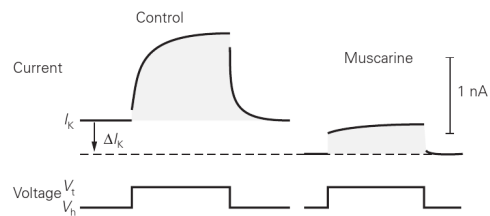


Медленная модуляция синаптической передачи

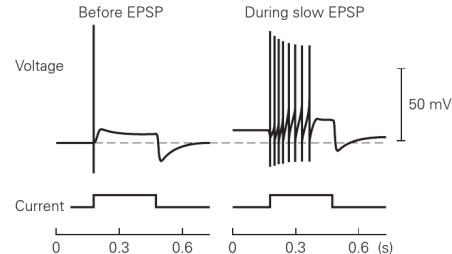
A Fast and slow synaptic transmission



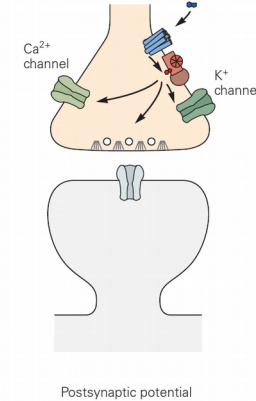
B The effect of muscarine on the M-type K⁺ current



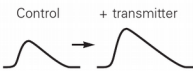
C The anti-accommodation effect of M-type K⁺ current inhibition



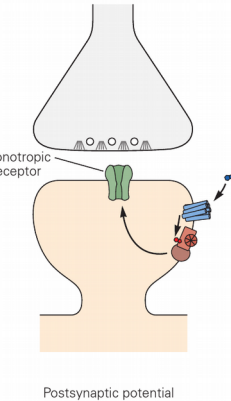
A Presynaptic modulation



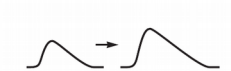
Postsynaptic potential



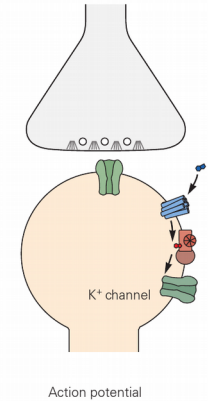
B Postsynaptic modulation



Postsynaptic potential



C Modulation in cell body



Action potential



Подробнее о синапсах

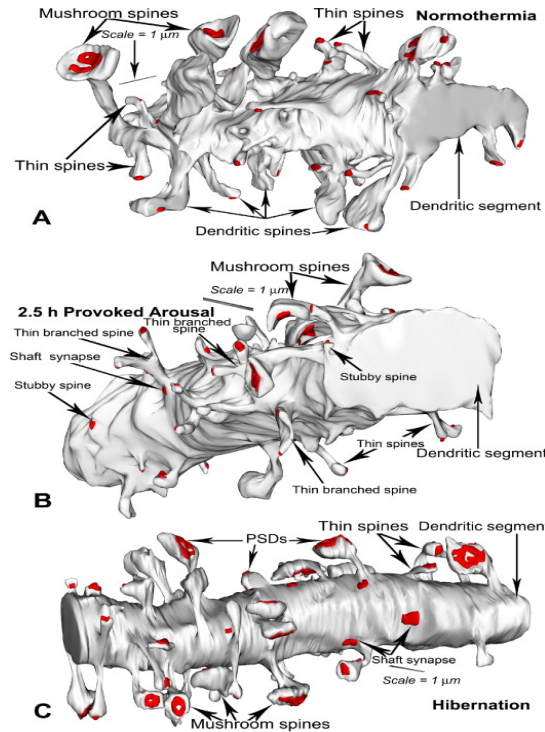


Fig. 6 Typical representatives of 3-D reconstructed dendritic segments in CA1 stratum radiatum of ground squirrels in different functional states: normothermia (A); 2.5 h provoked arousal from hibernation bout (B); and hibernation (C). Twelve dendritic seg...

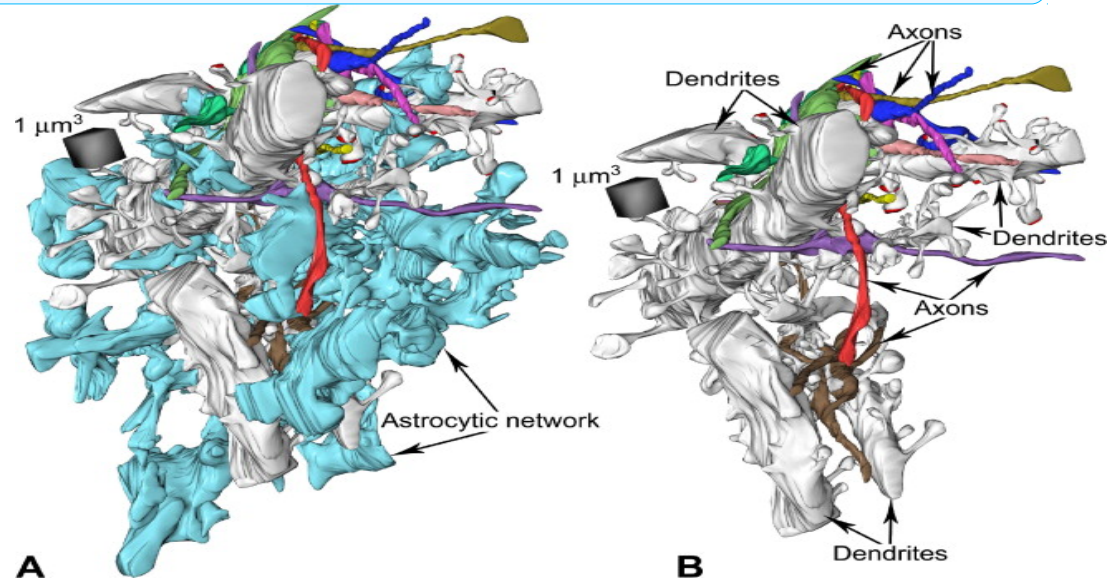


Fig. 8 Examples of spatial geometry of 3-D reconstructions of astrocytic network; dendritic and axonal segments (A) and only six dendritic segments and 10 axonal segments. (B) As (A) but with the astrocyte stripped off leaving dendrites and axons. For hibe...

Важные факты:

- один аксон часто дает до 10 синапсов с одним дендритом
- вероятность выделения везикулы медиатора при ПД $p < 1$

Reversible reduction in dendritic spines in CA1 of rat and ground squirrel subjected to hypothermia–normothermia *in vivo* : A three-dimensional electron microscope study

V.I. Popov , N.I. Medvedev , I.V. Patrushev , D.A. Ignat'ev , E.D. Morenkov , M.G. Stewart

Neuroscience, Volume 149, Issue 3, 2007, 549 - 560
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.07.059>

ПОТРЕБЛЕНИЕ ЭНЕРГИИ МОЗГОМ



КОРА: 1,1-1,6 $\frac{\text{ммоль глюкозы}}{\text{г. мин}}$ [Sokoloff et al 1977]
 $\downarrow \times 30$
 33-50 $\frac{\text{ммоль АТФ}}{2. \text{ мин}}$ [Attwell & Laughlin 2001]

весь мозг: $\sim 0.7 \frac{\text{ммоль глюкозы}}{2. \text{ мин}}$

$\sim 21 \frac{\text{ммоль АТФ}}{2. \text{ мин}}$

$\sim 50\%$ - на работу Na^+, K^+ -насоса

$\downarrow$
 $\sim 10 \frac{\text{ммоль АТФ}}{2. \text{ мин}}$ - на "хозяйств."
 кг м/дн



КОРА $\sim 0.4 \frac{\text{ммоль глюкозы}}{2. \text{ мин}}$
 $\downarrow \times 30$
 $\sim 12 \frac{\text{ммоль АТФ}}{2. \text{ мин}}$ [Lennie, 2003]
 $\sim 2 \text{ г глюкозы}$
 час

весь мозг: $77 \frac{\text{мг глюкозы}}{\text{мин}}$
 [Clarke, Sokoloff 1999]
 $\downarrow \div 1400 \text{ г}$
 $\div 180 \text{ г/моль}$

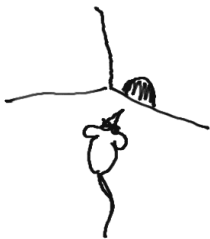
$\sim 5 \text{ г глюкозы}$
 час

$0.3 \frac{\text{моль глюкозы}}{2. \text{ мин}}$, или

20% от общего
 потребления $9 \frac{\text{ммоль АТФ}}{2. \text{ мин}}$

ПОТРЕБЛЕНИЕ ЭНЕРГИИ КОРОИ -
 как у РАБОТАЮЩЕЙ МЫШЦЫ





МОРФОЛОГИЯ НЕОКОРТЕКСА



$\sim 10^5$ нейронов под 1 мм^2 коры
~ и варианта для млекопит.

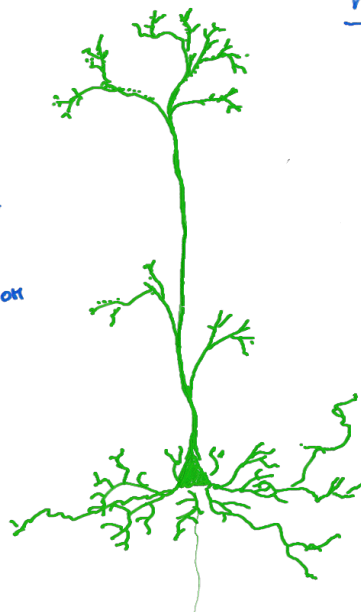
КОРА:

Астроцитов
нейронов $\sim 9.2 \cdot 10^4 / \text{мм}^3$
синапсов $\sim 8 \cdot 10^3 / \text{нейрон}$

АКСОНЫ: $L \sim 40 \text{ мм/нейрон}$
 $\phi \sim 0.3 \text{ м}$

ДЕНДРИТЫ $L \sim 4.4 \text{ мм/нейрон}$
 $\phi \sim 0.3 \text{ м}$

- средняя частота ПД $\sim 4 \text{ Гц}$



80-90% нейронов — пирамидальные
 $\sim 90\%$ синапсов — глутаматергические

КОРА: $S \sim 190 \cdot 10^3 \text{ мм}^2$ $V \sim 500 \text{ см}^3$
 $h \sim 2.5 \text{ мм}$

Астроцитов: $\sim 38 \cdot 10^3 / \text{мм}^3$
нейронов: $\sim 40 \cdot 10^3 / \text{мм}^3$
синапсов: $\sim 7 \cdot 10^3 / \text{мм}^3$ 17500
синапсов/
нейрон

- АКСОНЫ: $\phi 0.3 \text{ м}$
 $L \sim 100 \frac{\text{мм}}{\text{нейрон}}$

- ДЕНДРИТЫ: $\phi 0.3 \text{ м}$
 $L \sim 10 \frac{\text{мм}}{\text{нейрон}}$

- средняя частота ПД $\sim 10 \text{ Гц}$

поверхность нейронов:

$$\frac{S_{\text{sum}}}{S_{\text{rat}}} \approx 2.5$$

ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

Na утечка

K утечка

$$g_{Na}(V_{Na}-V) + g_K(V_K-V) = I_{насос}; \quad \sum ток = 0$$

$$I_{насос} = \frac{1}{3} g_{Na}(V_{Na}-V) = \frac{1}{2} g_K(V_K-V); \quad 3Na^+/2K^+$$

ВХОДНОЕ
СОПРОТИВЛЕНИЕ
НЕЙРОНА

$$R_{in} \approx \frac{1}{g_{Na} + g_K}$$

$$\text{ЗАТРАТЫ АТФ} = \frac{\text{молекула / с}}{F \cdot R_{in} (V_r + 2V_{Na} - 3V_K)}$$

$$V_r \approx -70 \text{ mV}$$

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

$$V_K \approx -100 \text{ mV}$$



$$R_{in} \approx 35-150 \text{ МОм}$$

$$\sim 5 \cdot 10^8 \frac{\text{молекула АТФ}}{\text{с} \cdot \text{нейрон}}$$

$$\text{// глия: } \sim 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{с} \cdot \text{астроцит}}$$

ПОТЕНЦИАЛ
ПОКОЯ

$$\frac{RT}{F} \ln \frac{[Na_o]}{[Na_i]}$$

$$\frac{RT}{F} \ln \frac{[K_o]}{[K_i]}$$

$$\frac{Shum}{S_{rat}} \approx 2.5 \rightarrow$$

$$R_{in} \approx 40 \text{ МОм}$$

$$\sim 1.3 \cdot 10^9 \frac{\text{молекула АТФ}}{\text{с} \cdot \text{нейрон}}$$



$$\text{// глия } \sim 2 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{с} \cdot \text{астроцит}}$$



ЗАТРАТЫ НА ПРОВЕДЕНИЕ ПД

$$q = C \cdot \Delta V$$

$$N_{\text{ионов}} = \frac{q}{F} \cdot N_A = \frac{C \Delta V}{F} N_A$$

$$C_{\text{ср.}} = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2, \Delta V \approx 100 \text{ mV}$$

$$\Delta V_{\text{дендр.}} \approx 50 \text{ mV}$$

$$S_{\text{Аксон+тело}} = 3.9 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$$

$$S_{\text{дендр.}} = 1.24 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$$

$$N_{\text{ионов}}^+ = \underbrace{2.42 \cdot 10^8}_{\text{А+Т}} + \underbrace{3.87 \cdot 10^7}_{\text{Д}} \text{ Na}^+$$

$\times 1.25 \div 3$

$$1.2 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}}$$



$$S_{\text{Аксон+тело}} = 9.55 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$$

$$S_{\text{дендр.}} = 2.83 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$$

$$N_{\text{ионов}}^+ = \underbrace{5.94 \cdot 10^8}_{\text{А+Т}} + \underbrace{8.79 \cdot 10^7}_{\text{Д}} \text{ Na}^+$$

$\times 1.25 \div 3$

$$2.84 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}}$$

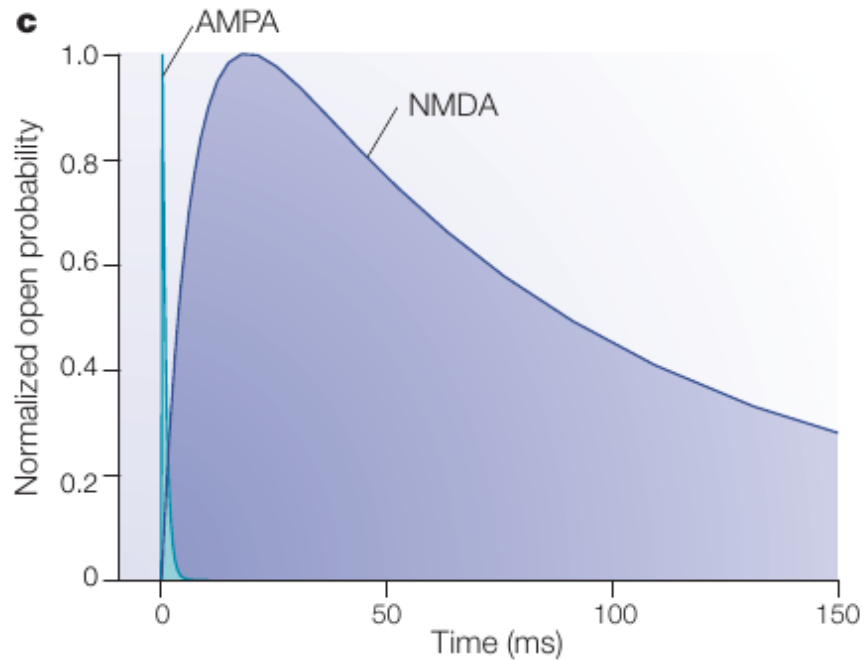
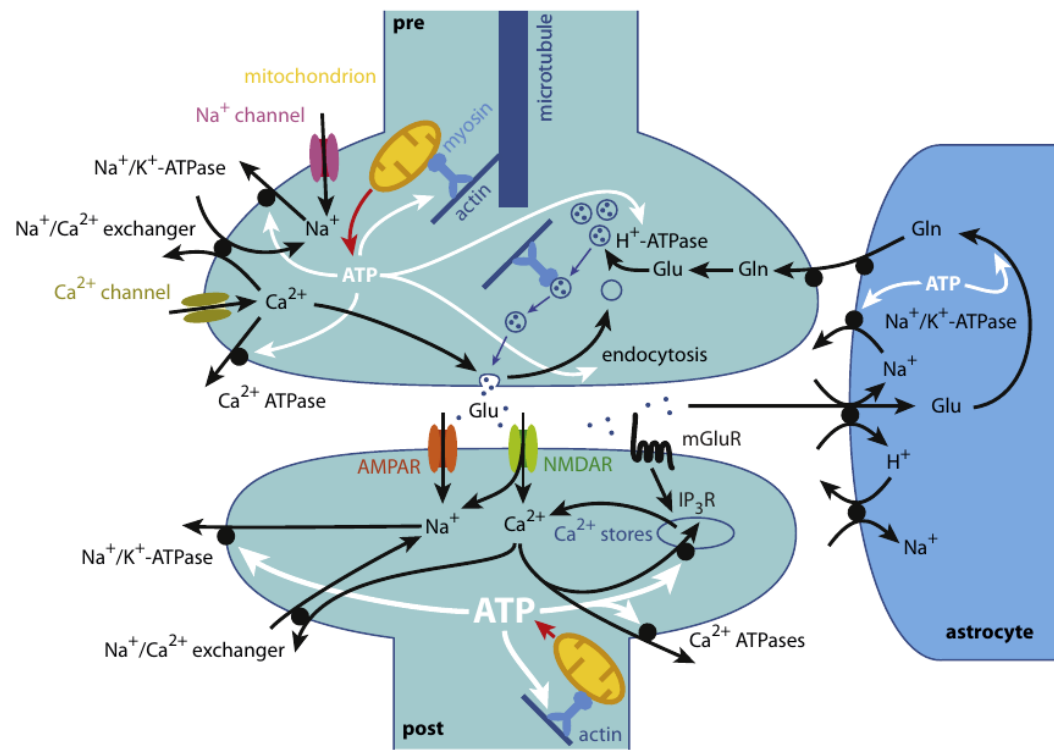
Площадь нейрона, тело + аксон	$3.90 \cdot 10^{-4} \text{ [cm}^2\text{]}$
Входит ионов Na^+ (минимум)	$2.42 \cdot 10^8$
Площадь дендритов	$1.24 \cdot 10^{-4} \text{ [cm}^2\text{]}$
Входит ионов Na^+ (минимум)	$3.87 \cdot 10^7$

Затраты на проведение ПД на нейрон $1.17 \cdot 10^8 \text{ АТФ/ПД}$

Площадь нейрона, тело + аксон	$9.55 \cdot 10^{-4} \text{ [cm}^2\text{]}$
Входит ионов Na^+ (минимум)	$5.94 \cdot 10^8$
Площадь дендритов	$2.83 \cdot 10^{-4} \text{ [cm}^2\text{]}$
Входит ионов Na^+ (минимум)	$8.79 \cdot 10^7$

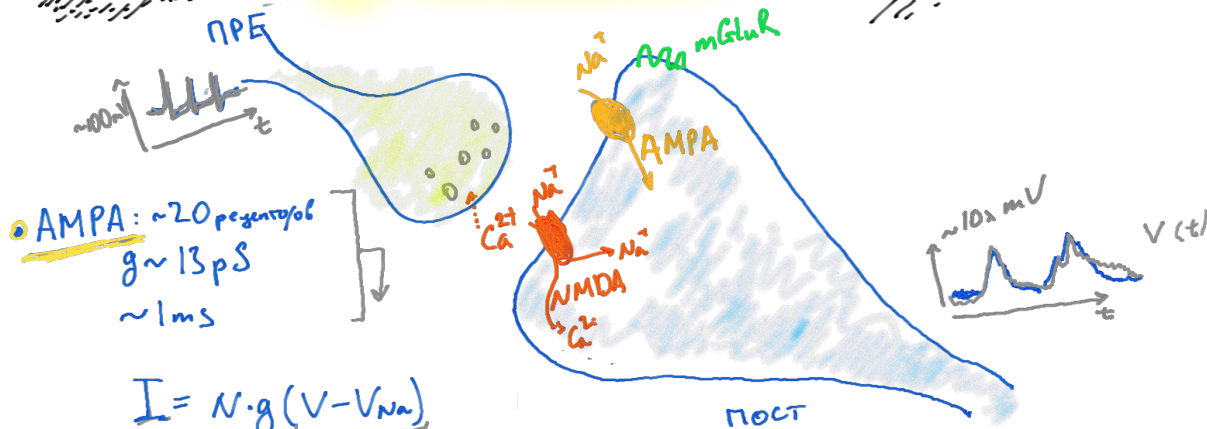
Затраты на проведение ПД на нейрон $2.84 \cdot 10^8 \text{ АТФ/ПД}$

Glu-энергетический синапс





ЗАТРАТЫ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ (1)



• AMPA: ~ 20 процентов
 $g \sim 13 \text{ pS}$
 $\sim 1 \text{ ms}$

$$I = N \cdot g \cdot (V - V_{\text{Na}})$$

$$\text{число ионов} = \frac{I \cdot t}{F} \cdot N_A = 2 \cdot 10^5 \frac{\text{Na}^+}{\text{ВПСП}}$$

$$6,7 \cdot 10^4 \frac{\text{АТФ}}{\text{ВПСП}} (\text{AMPA})$$

• mGluR:

$$\sim 1 \frac{\mu\text{mol}}{\text{л}} \text{IP}_3$$

$$\sim \Delta[\text{Ca}^{2+}]_i: 1 \frac{\mu\text{mol}}{\text{л}}$$

$$\sim V_{\text{spine}} \sim 0,12 \text{ p}^3$$

$\times 2 \text{ ATP}$

$$\frac{72 \text{ IP}_3}{2300 \text{ Ca}^{2+}}$$

$$\sim 3000 \frac{\text{АТФ}}{\text{ВПСП}} (\text{mGluR})$$

• NMDA: $g \sim 50 \text{ pS}$

$$\langle \tau_{\text{open}} \rangle \sim 50 \text{ ms}$$

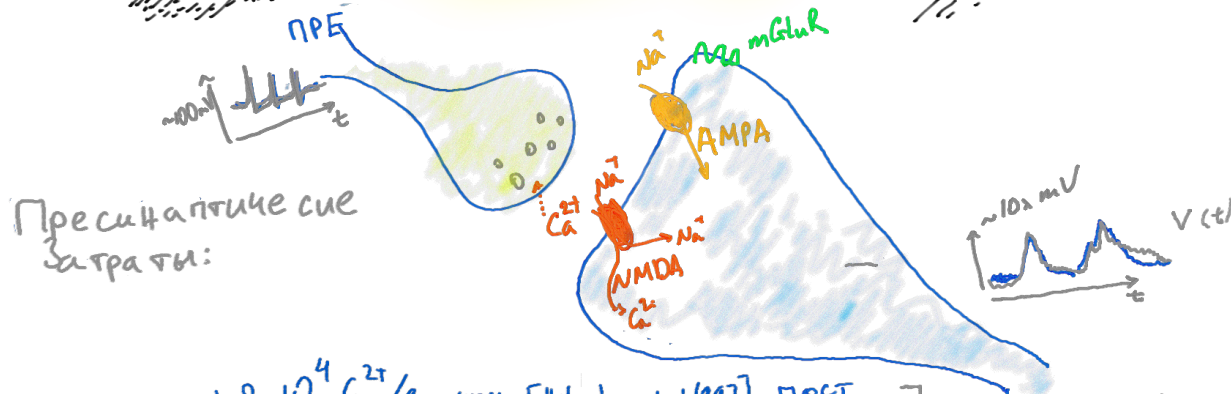
$N = 2-5$ рецепторов/синапс

- переносимый заряд -
 $\sim 1 \times \text{AMPA}$, но 10% - Ca^{2+}

$$7 \cdot 10^4 \frac{\text{АТФ}}{\text{ВПСП}} (\text{NMDA})$$



ЗАТРАТЫ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ (2)



Пресинаптические
затраты:

$$1 \text{ ПА} \rightarrow \sim 1.2 \cdot 10^4 \text{ Ca}^{2+} / \text{всплеск} [\text{Helmchen et al 1997}] \text{ ПОСТ}$$

$$\rightarrow 1.2 \cdot 10^4 \text{ АТФ} / \text{всплеск}$$

— + $\sim 500 \text{ АТФ}$ на собств. всплеск всплеска

$$+ \text{обработка } \Gamma_{\text{лн}}: \sim 2.67 \cdot 4000 \approx 11 \cdot 10^3 \frac{\text{АТФ}}{\text{вспл}}$$

$$\Sigma: 1,64 \cdot 10^5 \frac{\text{АТФ}}{\text{вспл}}$$

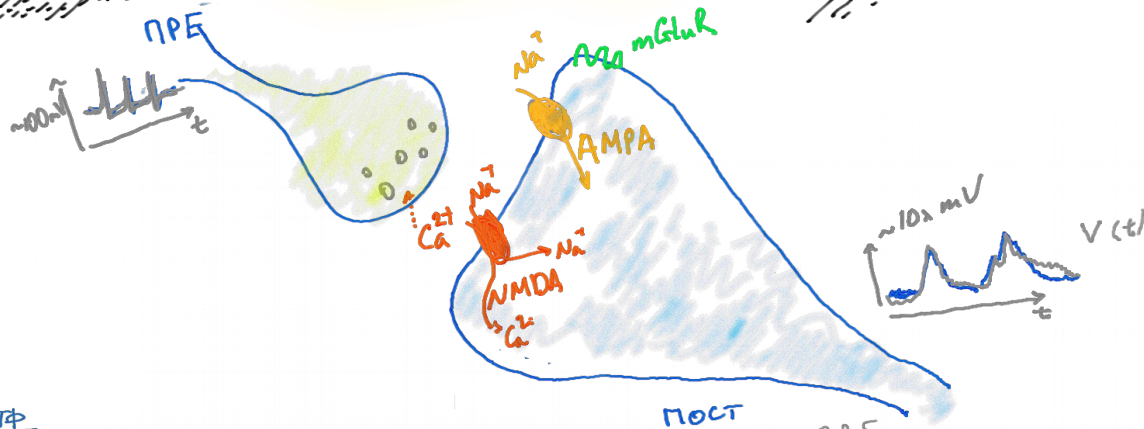
$$\Sigma_{\text{пре}} = 1.25 \cdot 10^4 \frac{\text{АТФ}}{\text{вспл}}$$

$$\Sigma_{\text{пост}} = 14 \cdot 10^4 \frac{\text{АТФ}}{\text{вспл}}$$

$$\Sigma_{\text{глн}} = 1.1 \cdot 10^4 \frac{\text{АТФ}}{\text{вспл}}$$



ЗАТРАТЫ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ



~ 8000 синапсов/нейрон
вероятность выброса везикулы:
 $P = 0.25$ (при 4 Гц, 37°C)

$$2000 \times 1.64 \cdot 10^5 = 3.28 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}}$$

проводение $1.2 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}}$

$$\sim 4.5 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}}$$

$$4 \text{ Гц} \rightarrow \underbrace{1.8 \cdot 10^9 \frac{\text{АТФ}}{\text{с}}}_{\text{синапсы}} + \underbrace{6 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{с}}}_{\text{потенциал покоя}}$$

$$3.2 \cdot 10^7 \frac{\text{нейронов}}{\text{см}^3} \rightarrow \underline{\underline{20.2 \text{ ммоль АТФ}}}$$

// 30-50 ммоль АТФ / 2 мин - реальное потребление //

$$\text{синапсы } 7.2 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}} \sim 17500 \text{ синапсов/нейрон}$$

$$\text{провод } 2.8 \cdot 10^8 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}}$$

$$10^9 \frac{\text{АТФ}}{\text{ПД}}$$

$$\underbrace{9 \cdot 10^9}_{\text{синапсы}} + \underbrace{1.5 \cdot 10^9}_{\text{ПП}} \frac{\text{АТФ}}{\text{н.с.}}$$

вероятность выброса везикулы, $P = ???$

[Lennie, 2003]: $P = 0.5$
[Attwell & Laughlin, 2001]: $P < 0.25$

$$\underline{\underline{42 \text{ ммоль АТФ}}}$$

реальное потребление: $\underline{\underline{12 \text{ ммоль АТФ}}}$ / 2 мин

Оптимальная передача сигналов

Энтропия Шеннона

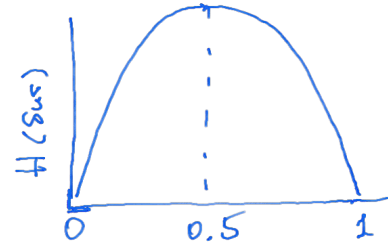
$$H_S = - \sum_x P[x] \log_2 P[x]$$

$$X: \begin{cases} 0, & \text{если нет ПД} \\ 1, & \text{если есть ПД} \end{cases}$$

Количество переданной информации

максимально, когда аксоц

работает на частоте $\frac{1}{2} f_{\max} \approx 200 \text{ Hz}$



Оптимальны ли при этом затраты энергии?

$P[x+]$: вероятность генерации ПД в промежутке времени Δt

Levy, Baxter 1986:

$$r = \frac{\log_2 S^*}{\log_2 (1 - S^*)}$$

оптимальная вероятность генерации ПД
 $S^* = 0.024$ при
 $r = 150$

во сколько раз затраты на ПД выше затрат на потенциал покоя

Оптимальная передача сигналов

Энтропия Шеннона

$$H_S = - \sum_x P[x] \log_2 P[x]$$

$$X: \begin{cases} 0, & \text{если нет ПД} \\ 1, & \text{если есть ПД} \end{cases}$$

Количество переданной информации
максимально, когда аксон
работает на частоте $\frac{1}{2} f_{\max} \approx 200 \text{ Hz}$



Оптимальны ли при
этом затраты энергии?

$P[x=1]$: вероятность
генерации ПД
в промежутке времени Δt

Levy, Baxter 1996:

$$r = \frac{\log_2 S^*}{\log_2 (1 - S^*)}$$

во сколько
раз затраты на
ПД выше затрат
на потенциал
покоя

оптимальная
вероятность
генерации ПД

$$S^* = 0.024 \text{ при}$$

$$r = 150$$

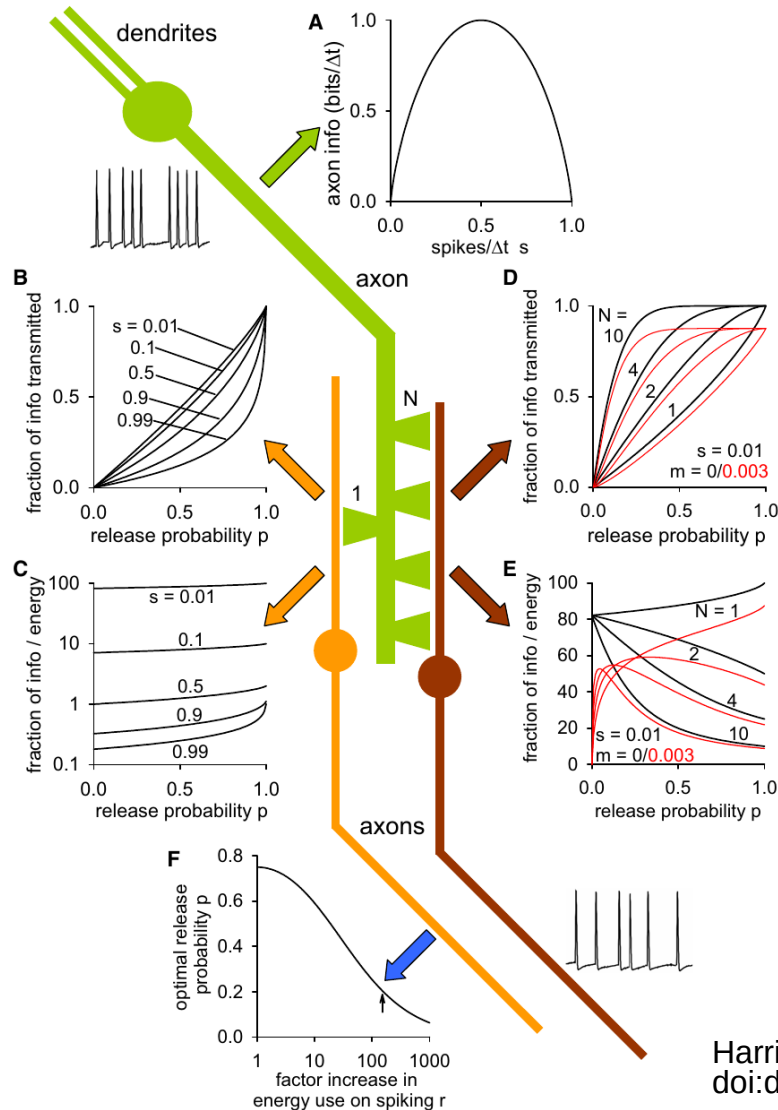
$$\rightarrow 9.7 \text{ Hz}$$

(реально, у крысы $\sim 4 \text{ Hz}$)

Но вероятность
выброса велика
в ответ на ПД
 $p < 1$!

Оптимально?
ли это?

Передача информации через синапс и метаболические ограничения



Доля переданной информации / энергозатраты при нескольких синапсах

```
function model_Hnoise_mult(s,p,N,spont;verbose=false, Ntrials=1e6)
```

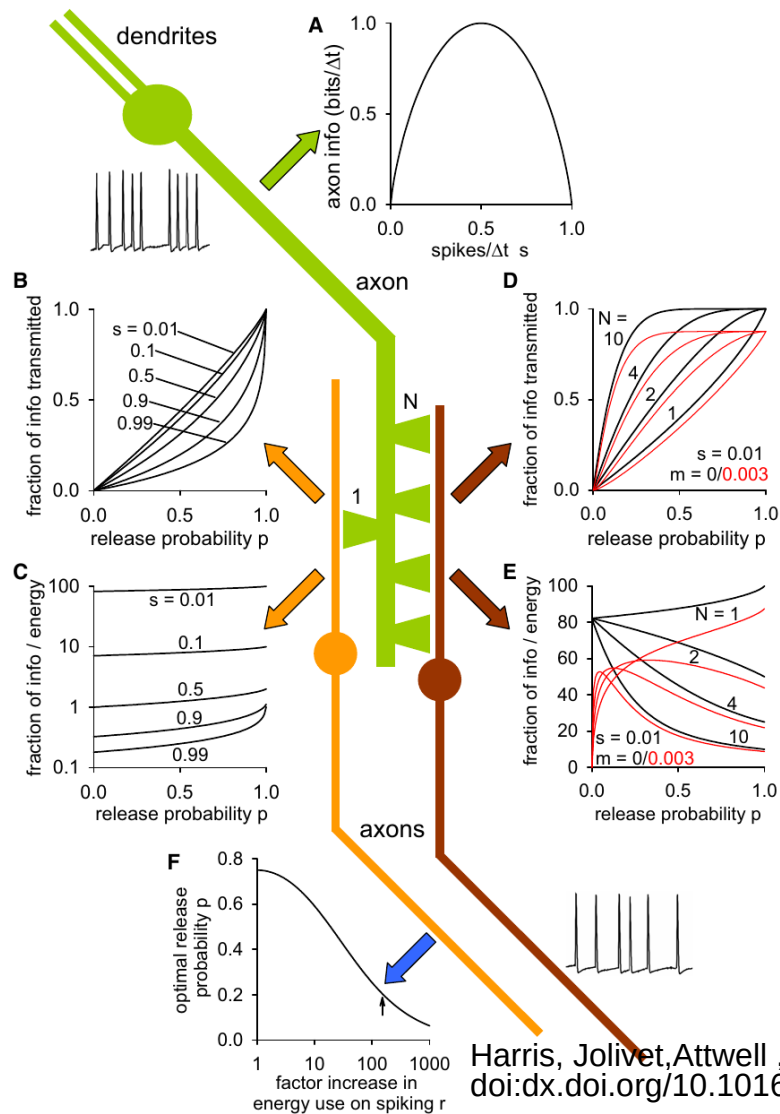
```
# Calculate empirical probabilities
responses = zeros(2,N+1)
for i = 1:Ntrials
    if rand() < s # spike arrived
        row,col = 2,1
        for j = 1:N # for each release site
            col += if rand() < p 1 else 0 end
        end
    else
        row,col=1,1
        for j = 1:N # spontaneous release
            col += if rand() < spont 1 else 0 end
        end
    end
    responses[row,col] +=1
end

probs = responses/Ntrials
probs = hcat(probs[:,1], sum(probs[:,2:end],2))
if verbose println(round(probs,3)) end

# Calculate information
out = 0
for col in 1:size(probs,2)
    Pr = sum(probs[:,col])
    for row in [1,2]
        P_s_r = probs[row,col]/Pr
        if P_s_r > 0
            out += Pr*P_s_r*log2(P_s_r)
        end
    end
end

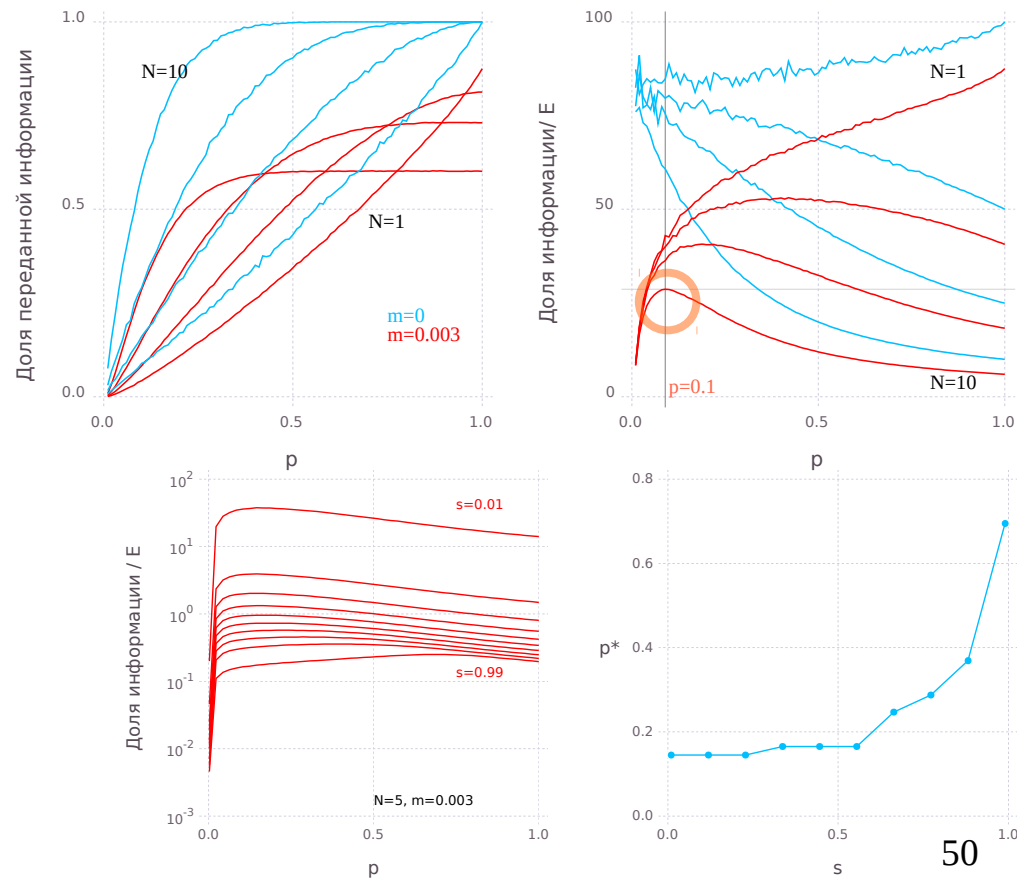
Ps = sum(probs,2)
Iinp = -sum(Ps.*log2(Ps))
return 1 + out/Iinp
end
```

Harris, Jolivet,Attwell,2012:
doi:dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.019



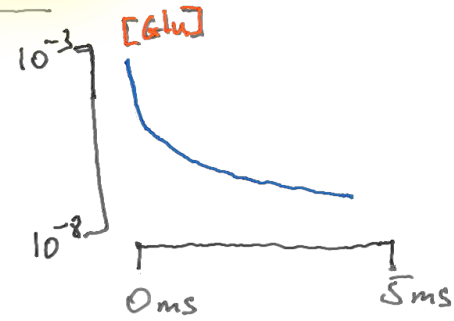
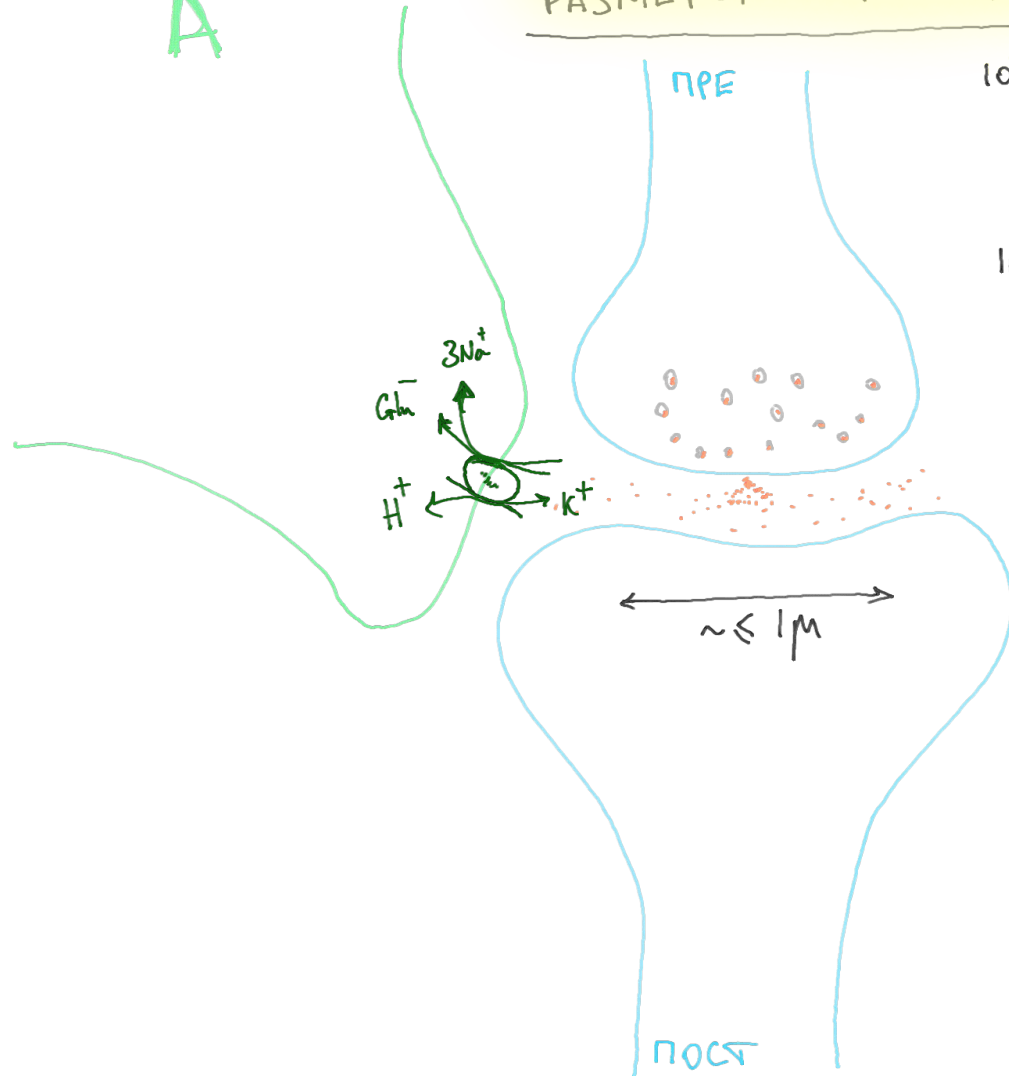
Harris, Jolivet, Attwell, 2012:
doi:dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.019

Передача информации через синапс и метаболические ограничения



A

ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ РАЗМЕРЫ СИНАПСА



$$D^* \sim 0.5 \mu^2/\text{мсек}$$

$$\langle \Delta x \rangle \sim \sqrt{Dt}$$

Для работы с
характерным
временем $\tau = 1 \text{ ms}$,
размер синапса
о.о. $\sim 1 \mu$

ОПТИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО РЕЦЕПТОРОВ

$$I = g \Delta V$$

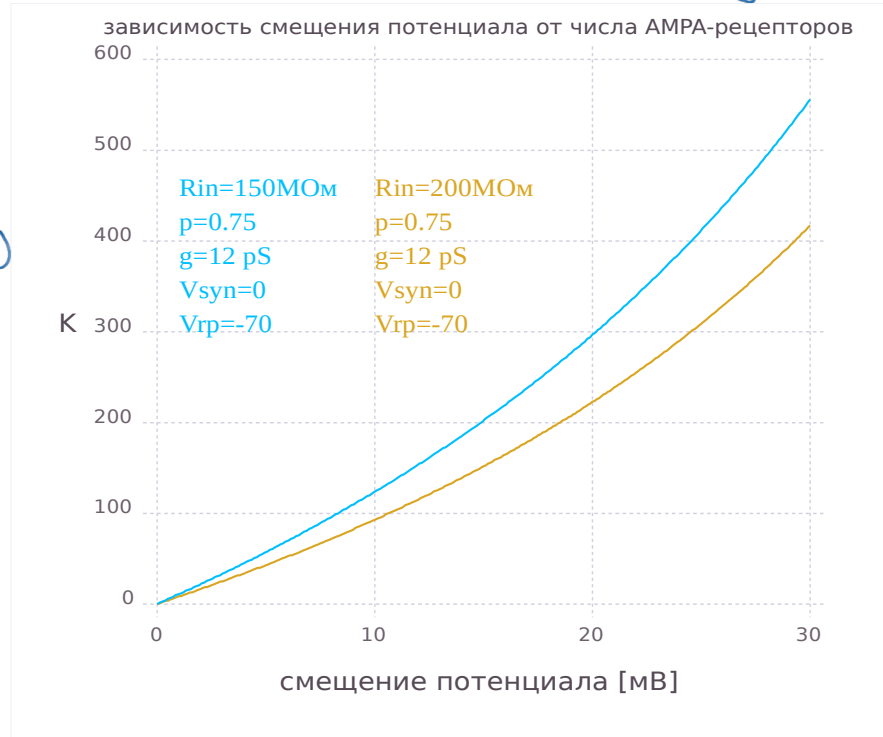
$$G_{syn} = g_{ch} \cdot p \cdot K$$

$$G_{rp} = \frac{1}{R_{in}}$$

$$K = \frac{\Delta V}{p \cdot g_{ch} \cdot R_{in} (V_{syn} - V_{rp} - \Delta V)}$$

$\Rightarrow$ выгодно $\uparrow R_{in}$,
(но меньше τ)

$$\Delta V = \frac{G_{syn} (V_{syn} - V_{rp})}{G_{syn} + G_{rp}} = \frac{(V_{syn} - V_{rp})}{1 + \frac{G_{rp}}{G_{syn}}}$$



ОПТИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО РЕЦЕПТОРОВ

$$I = g \Delta V$$

$$G_{syn} = g_{ch} \cdot p \cdot k$$

$$G_{rp} = \frac{1}{R_{in}}$$

$$SNR: \frac{M}{\sigma}$$

$$1) \Delta V = \frac{G_{syn} (V_{syn} - V_{rp})}{G_{syn} + G_{rp}} = \frac{(V_{syn} - V_{rp})}{1 + \frac{G_{rp}}{G_{syn}}}$$

$$k = \frac{\Delta V}{p \cdot g_{ch} \cdot R_{in} (V_{syn} - V_{rp} - \Delta V)}$$

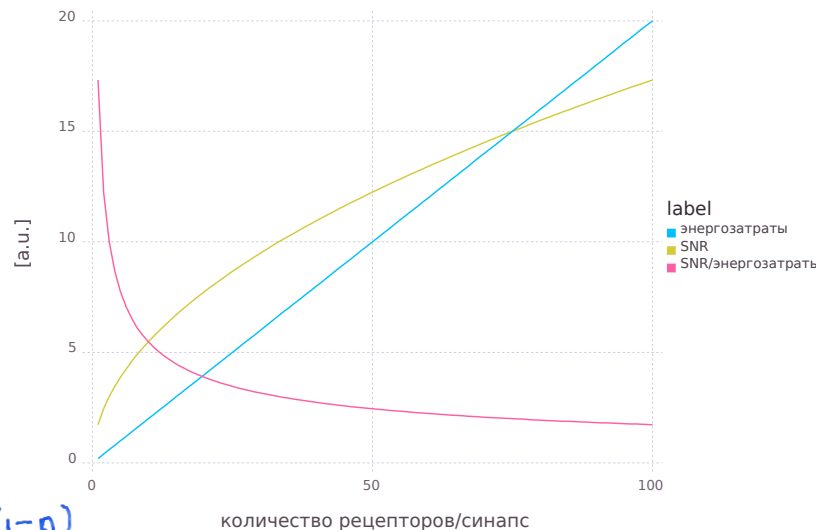
$\Rightarrow$ выгодно $\uparrow R_{in}$,
(но медленно)

$$2) \sigma^2 = \frac{1}{N} \sum (I - \bar{I})^2 = \frac{1}{N} \sum I^2 - 2I\bar{I} + \bar{I}^2 =$$

$$= \frac{\langle I^2 \rangle - \langle I \rangle^2}{\langle I^2 \rangle = i^2 p} \quad ; \quad \begin{aligned} M = \langle I \rangle &= i p \\ \langle I^2 \rangle &= i^2 p \end{aligned} \quad \left. \begin{aligned} i^2 p - i^2 p^2 &= i^2 p(1-p) \end{aligned} \right\}$$

$$\sigma_I^2 = k \cdot i^2 p(1-p); \quad SNR = \frac{M}{\sigma_I} = \sqrt{\frac{k^2 i^2 p^2}{k i^2 p(1-p)}}$$

$$SNR = \sqrt{\frac{k p}{1-p}}$$



Оптимизация затрат АТФ на уровне постсинаптической мембраны

- Размер синаптического бутона ($\sim 1\mu$) продиктован **временной шкалой ($\sim 1\text{мс}$)**
- Количество рецепторов на постсинаптическую мембрану ограничено **плотностью и затратами энергии**
- Низкая аффинность AMPA-рецепторов к глутамату определяется **необходимостью быстро диссоциировать при временной шкале 1 мс**

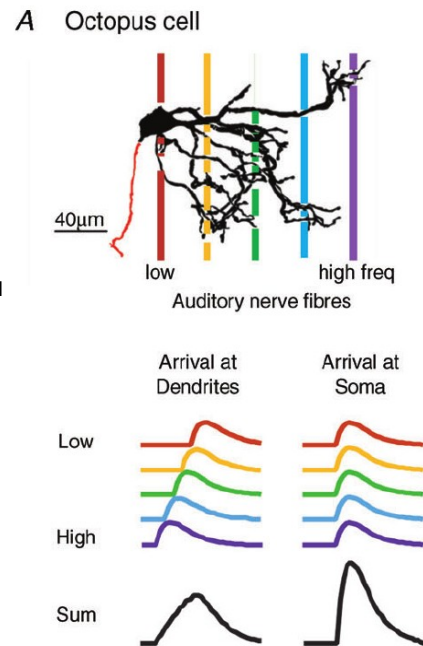
Самые быстрые нейроны

- Octopus cells in ventral cochlear ganglia

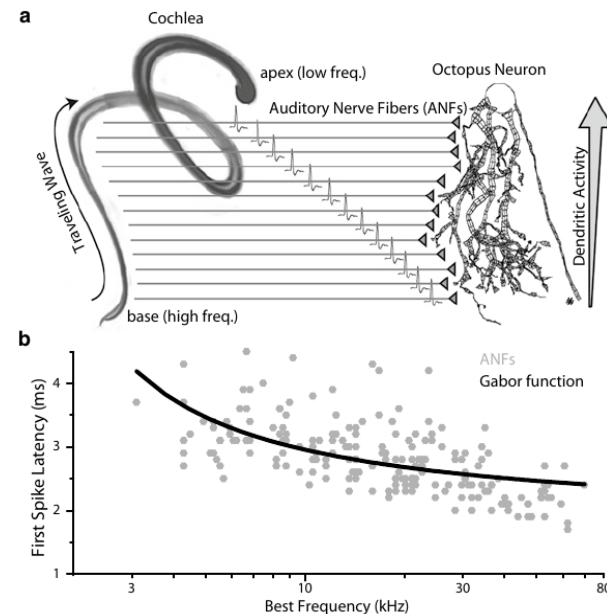
- $R_{in} \sim 5 \text{ M}\Omega$ [$1.5 \cdot 10^{10}$ АТФ/нейрон ?]
- g_{KL}, g_h
- Быстрые изоформы AMPA-рецепторов
 - mESPS: 750-900pS, $\tau = 215\text{-}320 \text{ }\mu\text{s}$
- Активируются скоростью деполяризации

Вопросы:

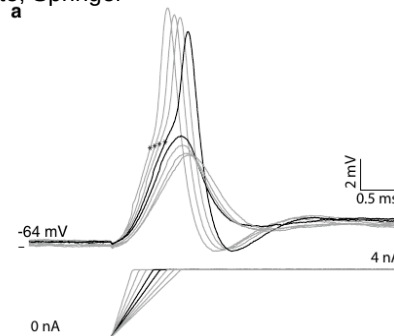
- Морфология синапсов
- Вероятность выброса везикулы
- Реальные затраты энергии на ПП, ПД и ВПСП



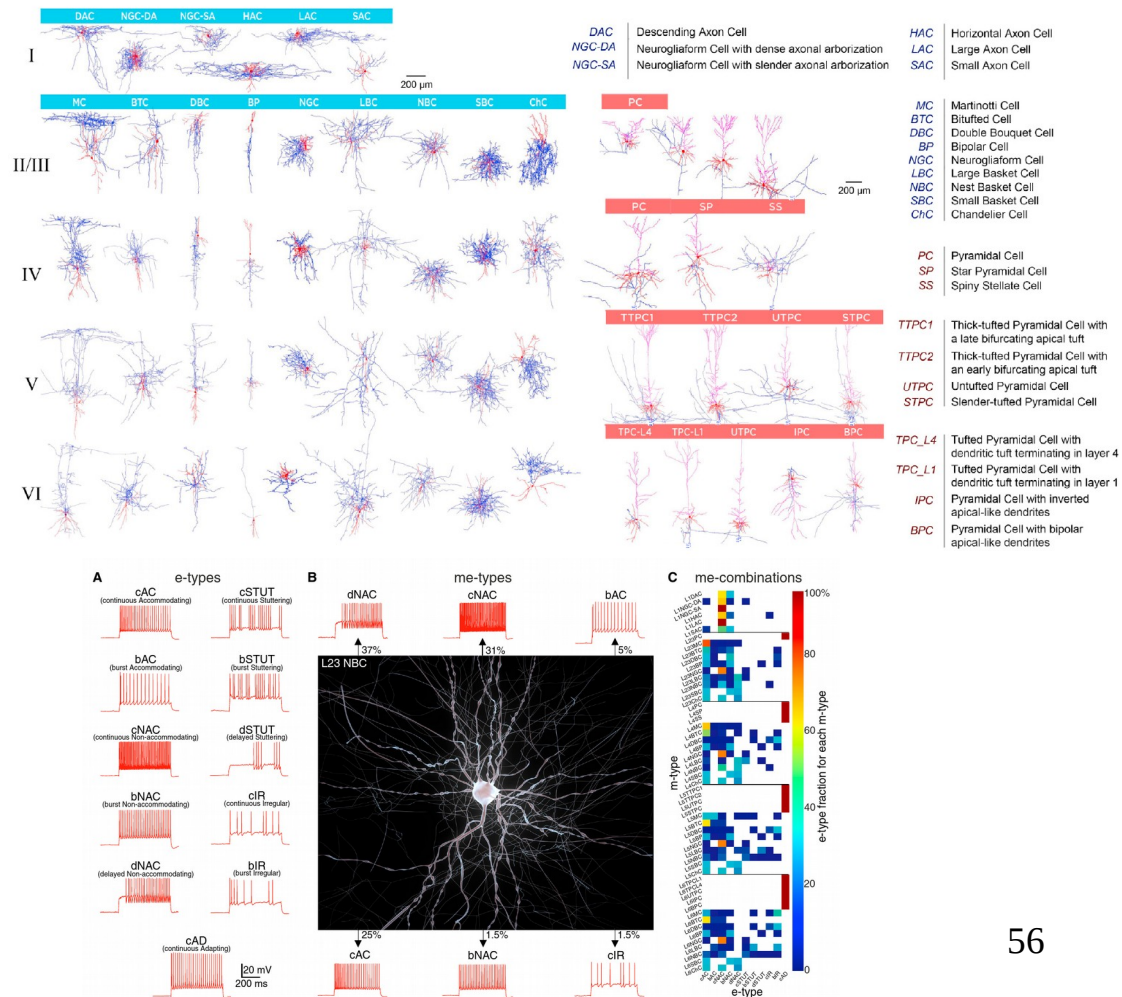
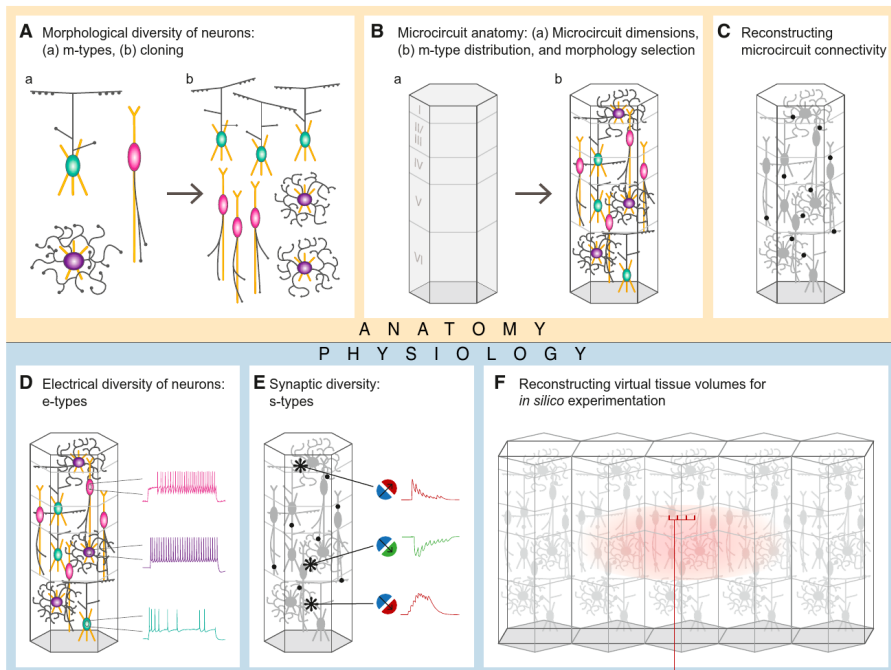
Gardner & Oertel 2012



McGinley Rapid integration across tonotopy... 2014 in Computing Dendrite, Springer

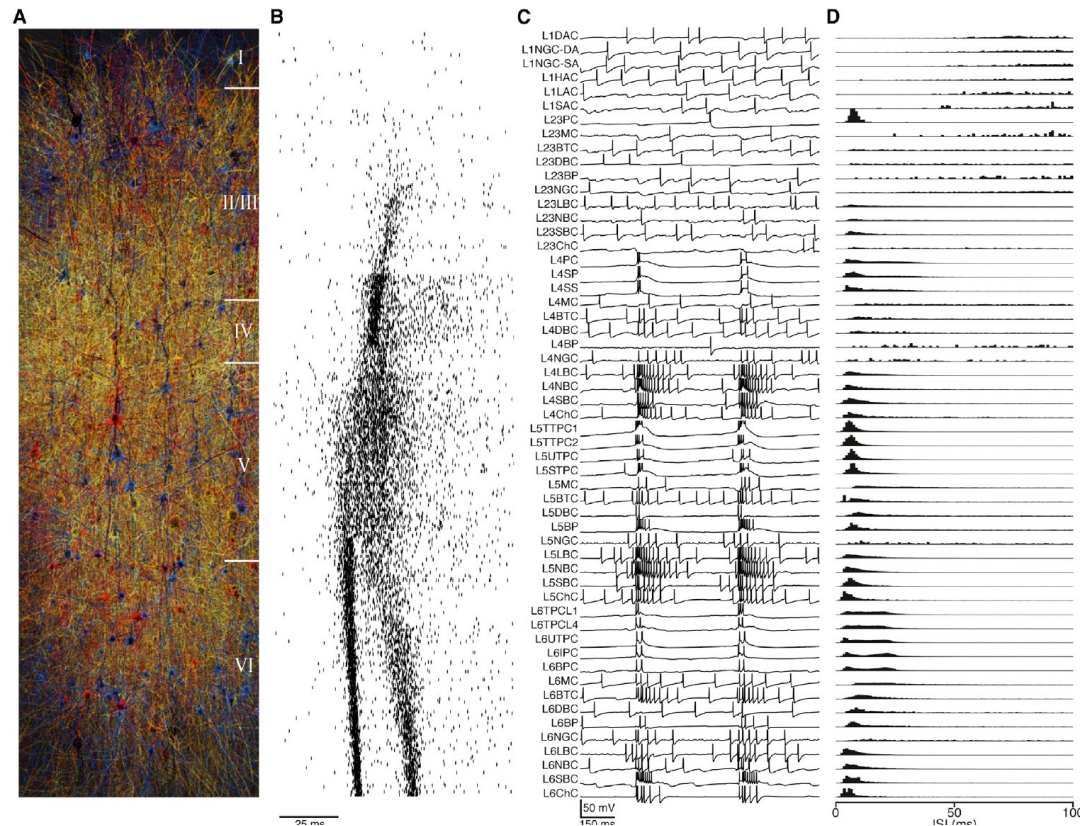
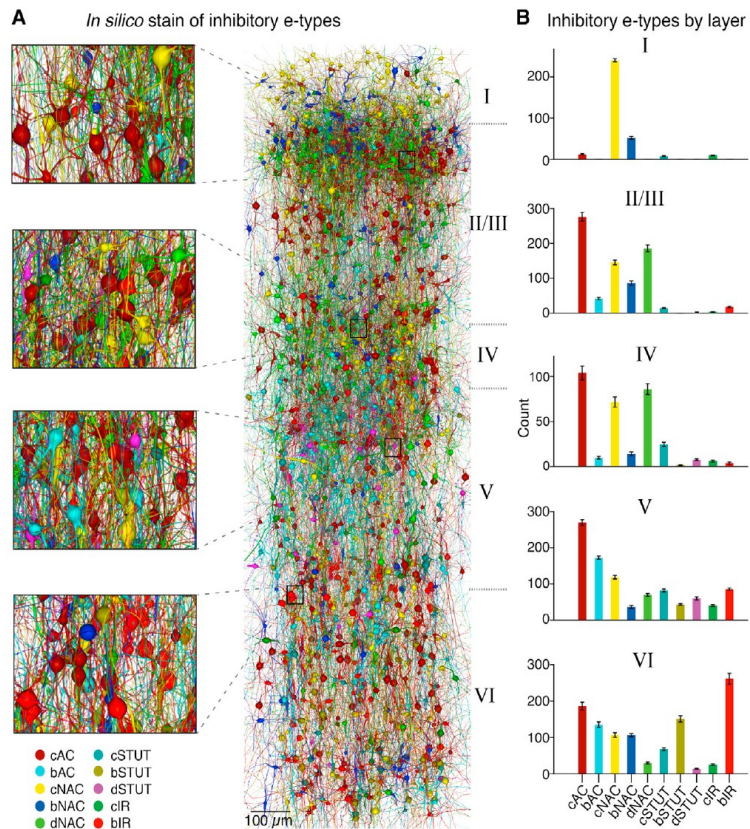


Масштабные биофизические модели нервных клеток

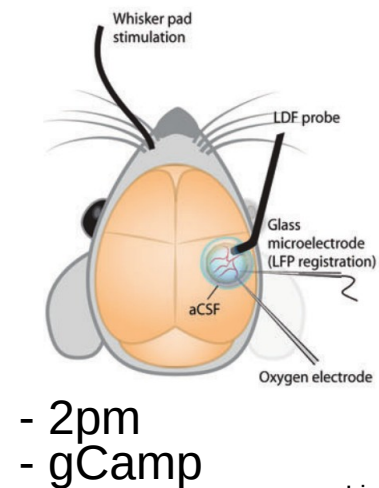
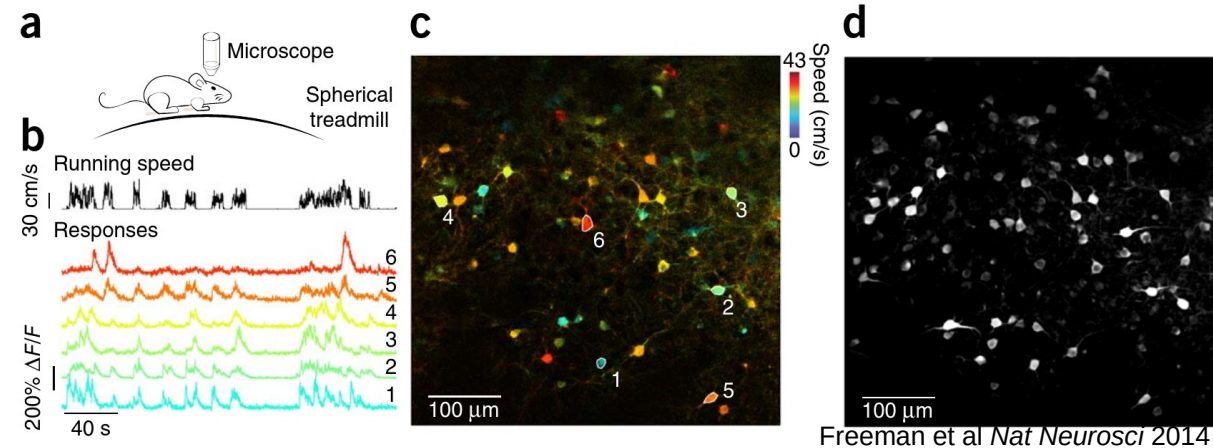


Markram et al. *Cell* 2015

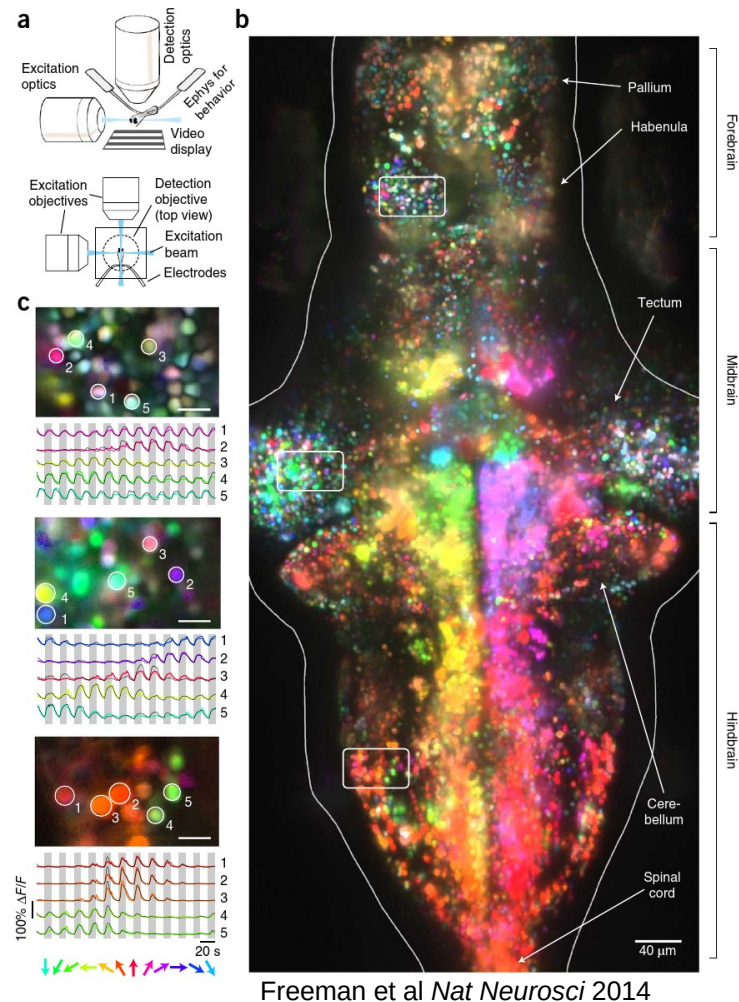
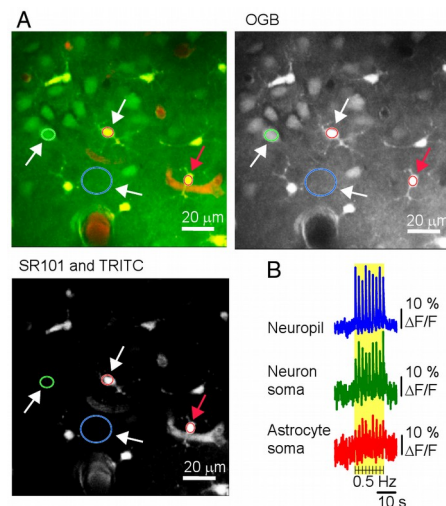
Масштабные биофизические модели нервных клеток



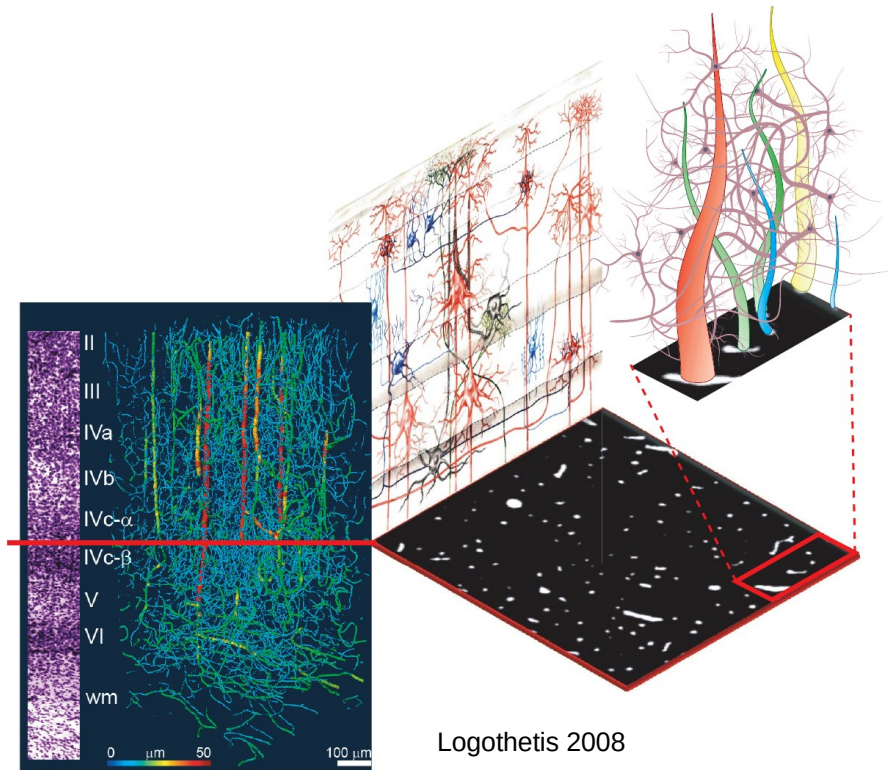
Как исследуют активность нейронов *in vivo*



Lind, Brazhe, Jessen, Tan, Lauritzen *PNAS* 2013



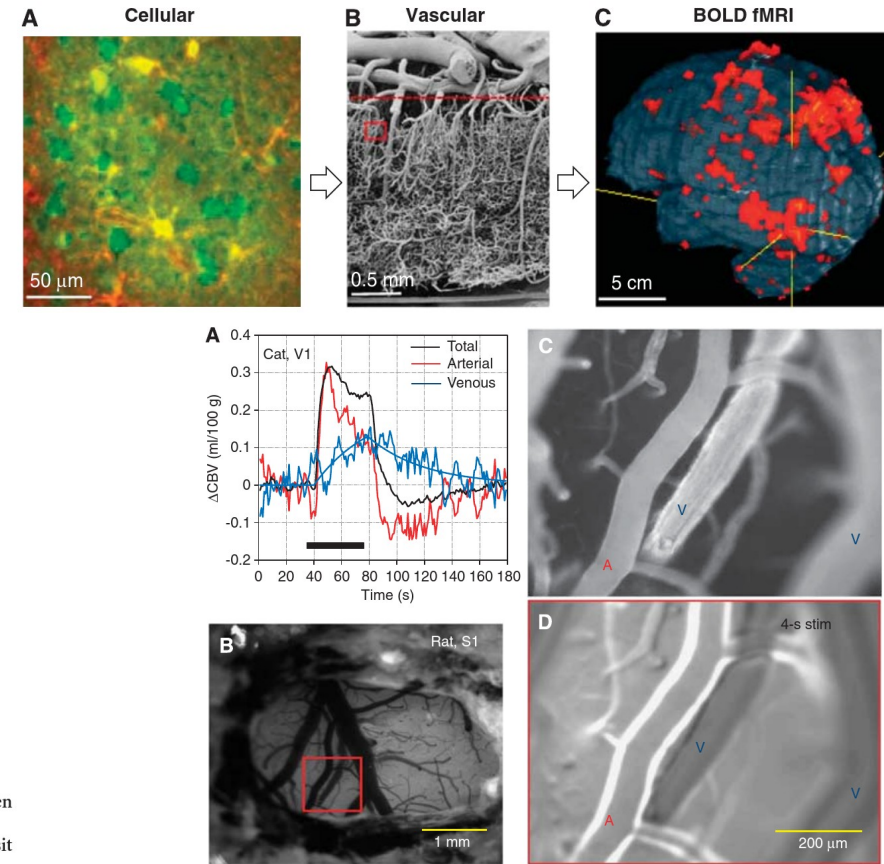
Что измеряется в fMRI?



Logothesis 2008

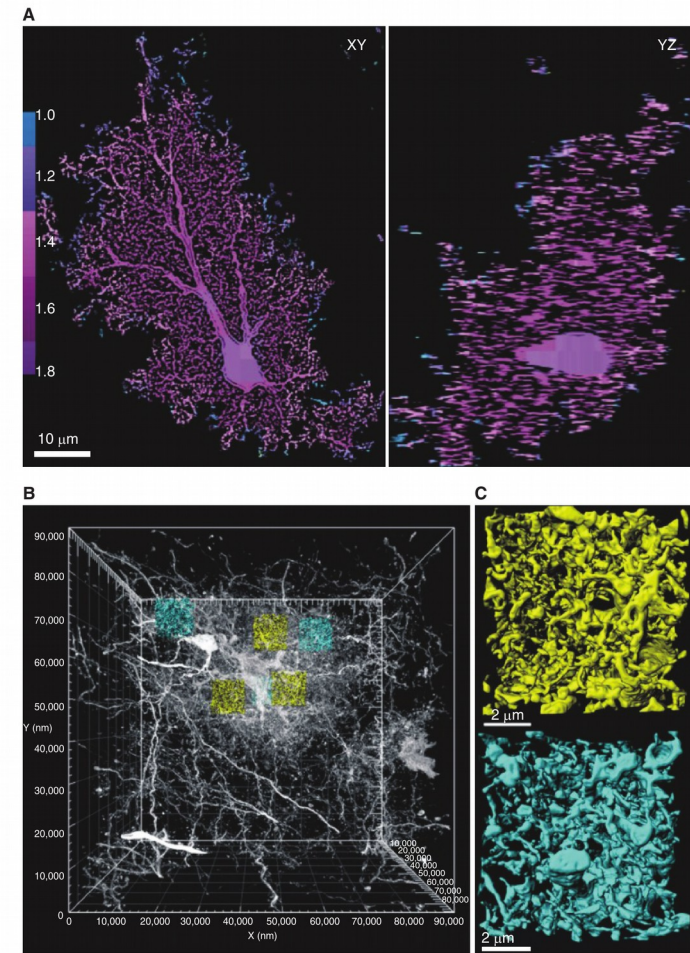
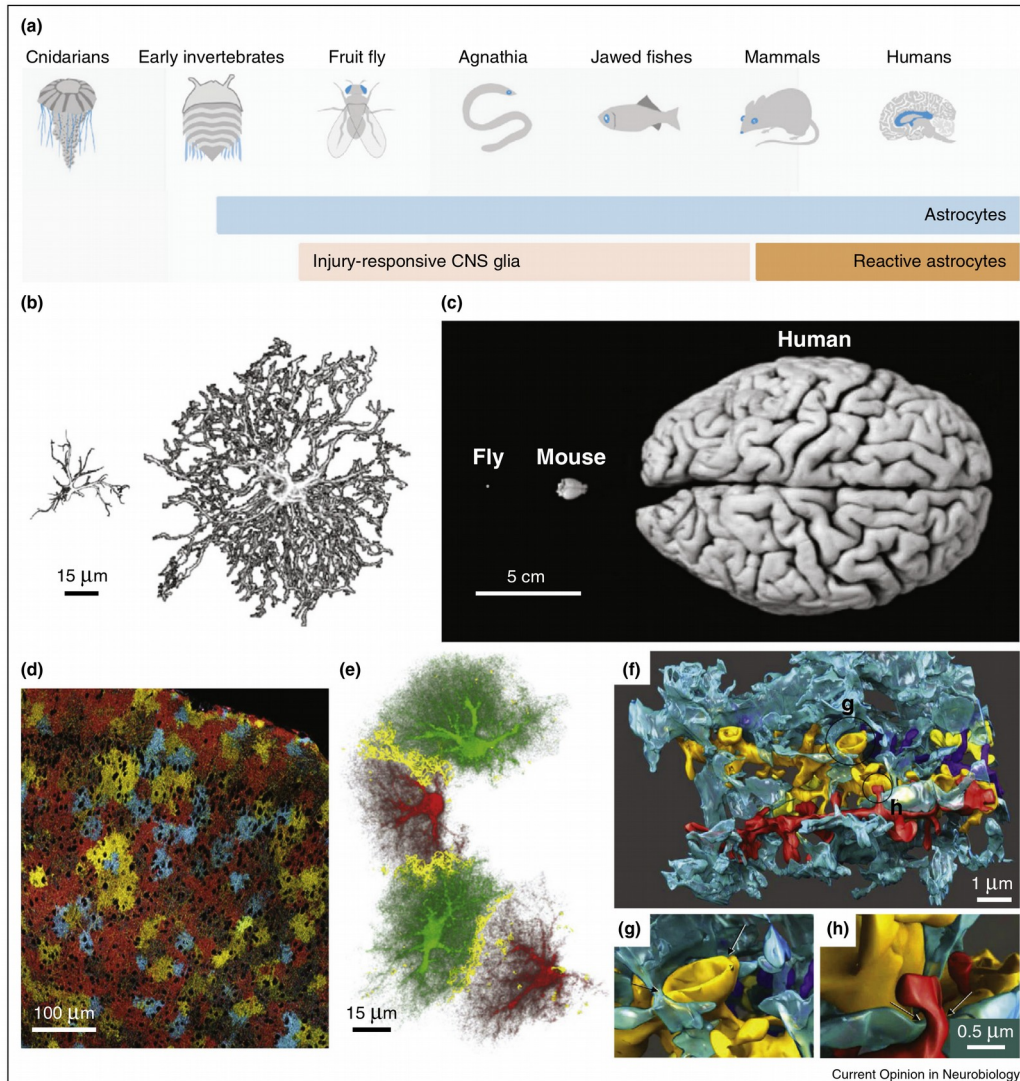
Figure 3 | Neural and vascular contents of a voxel. The left panel demonstrates the relative density of vessels in the visual cortex of monkeys. The dense vascular mesh is displayed by perfusing the tissue with barium sulphate and imaging it with synchrotron-based X-ray microtomography (courtesy B. Weber, MPI for Biological Cybernetics). The vessel diameter is colour coded. Cortical surface without pial vessels is displayed at the top; white matter at the bottom. At the left of the panel is a Nissl slice from the same area, showing the neural density for layers II through to the white matter (wm). Although the density of the vessels appears to be high in this three-dimensional representation, it is actually less than 3% (see section at the

right; white spots are cross-sections of vessels). The average distance between the small vessels (capillaries) is about 50 μm . This is approximately the distance that oxygen molecules travel by diffusion within the limited transit time of the blood. The dense population of neurons, synapses and glia occupy the intervascular space, as depicted in the drawing at the top right—a hypothetical distribution of vascular and neural elements in a small section (red rectangle). The drawing in the background shows some of the typical neuronal types (for example, red, large pyramidal cell; dark blue, inhibitory basket cells; light blue, chandelier inhibitory neurons; and grey, stellate cells) and their processes.



Kim, Ogawa, *JCBFM* 2012

59



Khakh, MacCarthy.
Cold Spring Harb Perspect Biol 2015;7:a020404

Астроциты: Ca^{2+} возбудимость

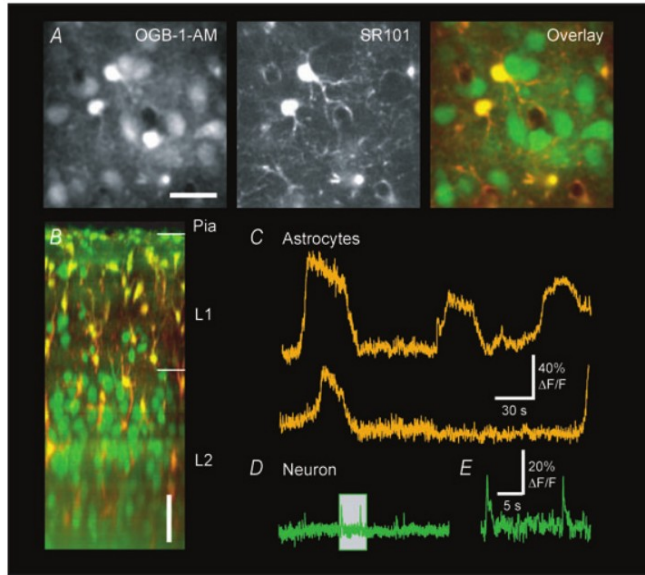


Figure 1. Calcium imaging of astrocytic and neuronal network excitation *in vivo*

A. Nimmerjahn, *J. Physiol.* (2009), **587**(8):1639-1647

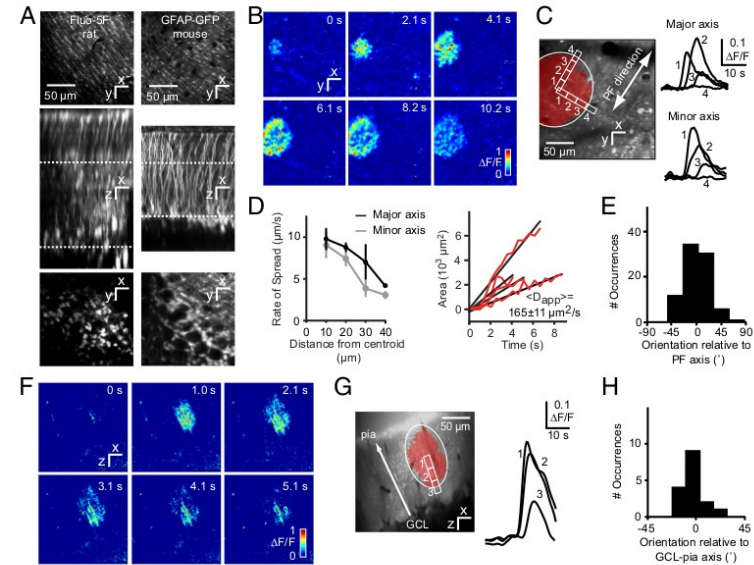


Fig. 1. Transglial calcium waves in the cerebellar cortex *in vivo*. (A) Staining patterns of the cerebellar cortex bolus-loaded with fluo-5F/AM (rat) or expressing GFP under the glial cell-specific GFAP promoter (mouse). (Top) Optical sections acquired in the molecular layer [ML, locations indicated by the upper dotted lines (Middle)] show a distinct striate pattern matching lateral protrusions from stem processes of Bergmann glia (BG). (Middle) Maximal side projection showing similarity between fluo-5F/AM labeling and GFAP-GFP expression. (Bottom) Optical sections taken from the Purkinje cell layer, with BG somata arranged around Purkinje cells. (B) Spontaneous radial wave measured in the ML. (C) Putative stem processes and side branches from BG show calcium increases with a time course typical of glial signals. (D) (Left) Wavefront slowing with distance from the initiation site. (Right) Linear rate of increase of wave area, with an average apparent diffusion constant $D_{app} = 165 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Data are shown for 4 waves. (E) Distribution of wave orientation relative to the parallel fiber (PF) axis. (F) Radial wave in ML measured in an *xz* parasagittal plane orthogonal to the surface of the cerebellum. (G) Wave orientation along the axis of BG stem processes. (H) Distribution of wave orientation relative to the pia-Purkinje cell axis.

Hoogland et al, *PNAS* (2009), **106**(9) 3496-3501

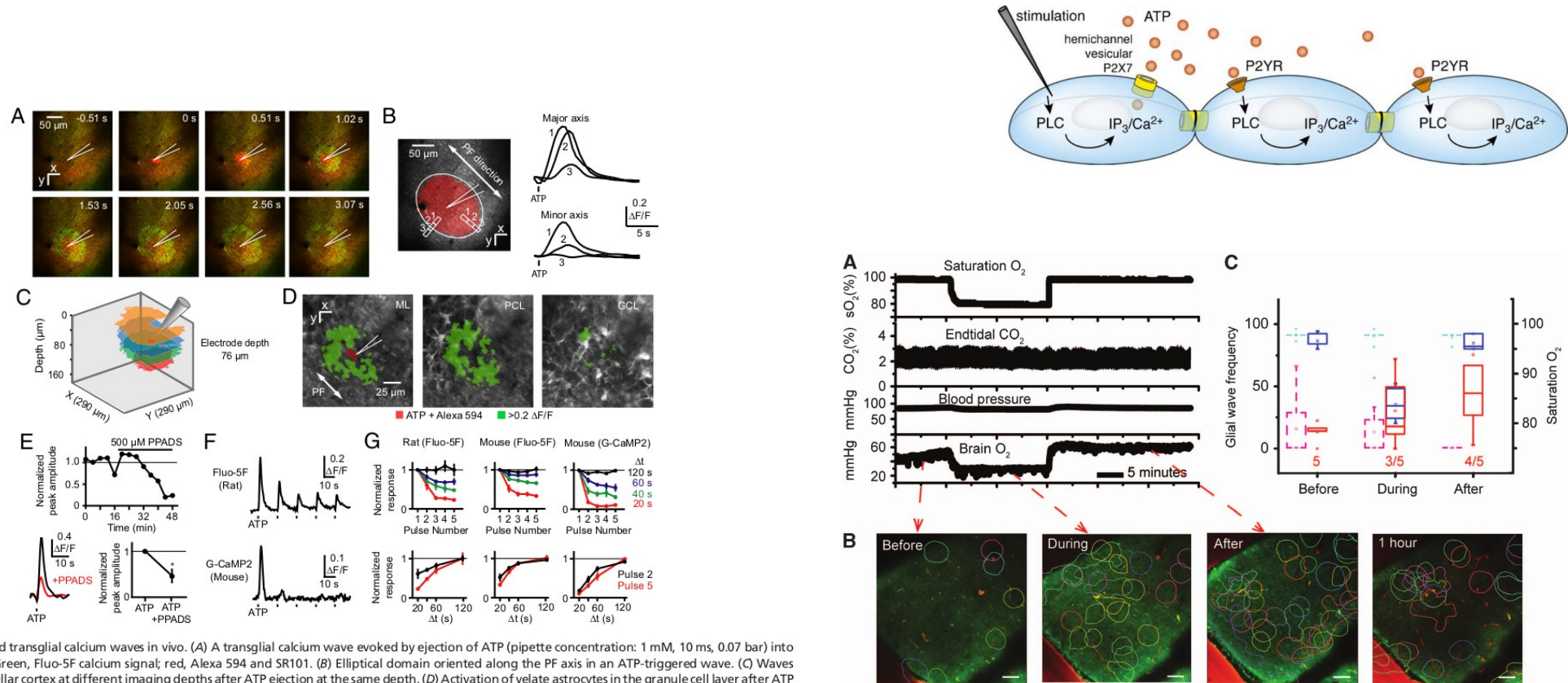


Fig. 4. ATP-triggered transglial calcium waves in vivo. (A) A transglial calcium wave evoked by ejection of ATP (pipette concentration: 1 mM, 10 ms, 0.07 bar) into the molecular layer. Green, Fluo-5F calcium signal; red, Alexa 594 and SR101. (B) Elliptical domain oriented along the PF axis in an ATP-triggered wave. (C) Waves triggered in rat cerebellar cortex at different imaging depths after ATP ejection at the same depth. (D) Activation of velate astrocytes in the granule cell layer after ATP ejection in lower third of the molecular layer, imaged by using G-CaMP2. (E) Reduction of ATP-triggered transglial signals by the P2 antagonist PPADS. (F) Decrease in successive calcium responses after repeated application of ATP. (G) Dependence of response amplitude after 5 pulses of ATP injected at different time intervals.

Hoogland et al, *PNAS* (2009), **106**(9) 3496-3501

Mathiesen, Brazhe, Thomsen, Lauritzen, *JCBFM* 2012

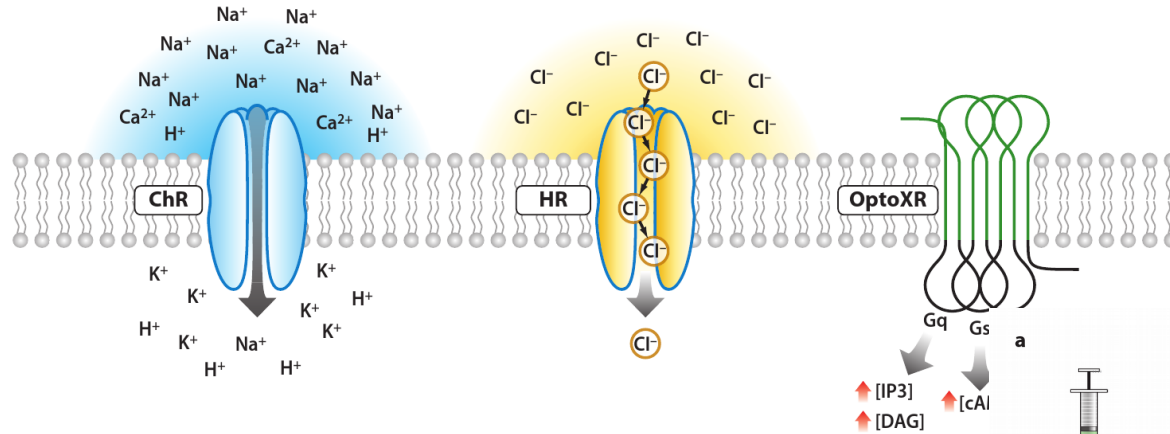


Figure 1

Optogenetic tool families. Channelrhodopsins conduct cations and depolarize neurons upon illumination (*left*) conduct chloride ions into the cytoplasm upon yellow light illumination (*center*). OptoXRs are rhodopsin-GPCR (receptor) chimeras that respond to green (500 nm) light with activation of the biological functions dictated by used in the hybrid (*right*).

