Model neuronu

Idealizovaný neuron (axon): Válec, jehož průměr je vzhledem k délce zanedbatelný (lze ho tedy považovat za jednorozměrný objekt). Uvnitř i vně je kapalina, v níž jsou rozptýleny různé ionty, zejména Na^+, K^+, Cl^-. Jejich koncentrace je jiná vně a uvnitř neuronu a tedy uvnitř neuronu je jiný elektrický potenciál než vně, neuron je *polarizován.* (Konkrétně, iontů K^+ je v neuronu více než v okolí, iontů Na^+ méně; přitom celkové množství kladných iontů v neuronu je menší než v okolním prostředí.) Povrch neuronu (plášť válce) je tvořen membránou, v níž jsou specifické iontové kanálky schopné propouštět ionty. Tyto kanálky se mohou uzavírat nebo otevírat, jinak řečeno, počet kanálků se může měnit.

Přes membránu se ionty pohybují působením elektrostatické síly, v neuronu difúzí.

Vedení impulsu v neuronu začíná *depolarizací* — změnou elektrického potenciálu. Je-li depolarizace malá, neuron se téměř bezprostředně vrátí do svého obvyklého stavu. Větší depolarizace (změna potenciálu asi o -25mV) však vyvolá následující změny:

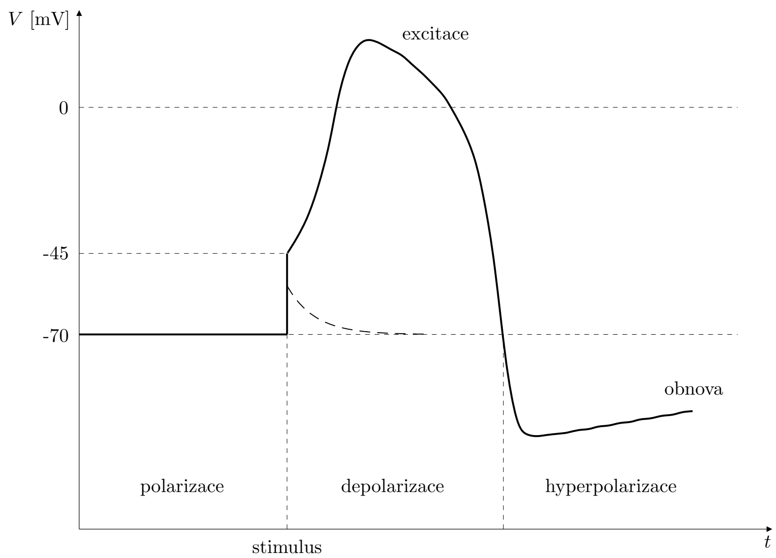
- Iontové kanálky pro sodík se vlivem depolarizace otevřou a kladné sodíkové ionty proudí do neuronu, čímž dále zvětší polarizaci. Tento proces způsobí, že neuron má kladný náboj, je *opačně polarizován.* Tato fáze je fází zdvihu (upstroke phase).

- Po delší době (řádově ms) se otevřou iontové kanálky pro draslík a draslíkové ionty vytékají z neuronu. Sodíkové ionty s nimi po jistou dobu drží krok a potenciál se téměř nemění. To je fáze *excitace.*

- Nakonec vytékající draslíkové ionty přemohou přitékající sodíkové ionty, takže neuron bude mít opět záporný náboj a ten uzavře iontové kanálky pro sodík. Záporný náboj bude dokonce větší, než je rovnovážná polarizace, neuron je *hyperpolarizován.* Tato fáze je fází poklesu (downstroke phase).

- Většina iontových kanálků pro sodík je uzavřena a potřebuje čas k zotavení, než mohou být opět otevřeny. To je období *netečnosti (refractory period),* v němž má neuron více než obnovenou polarizaci, ale nereaguje na žádný další podnět.

- Pomalu se iontové kanálky pro draslík uzavřou a iontové kanálky pro sodík opět začnou být aktivní. To je fáze *obnovy (recovery phase).*



Obrázek 1: Schématické znázornění časového průběhu membránového potenciálu

Označme: t ... čas,
x ... poloha na neuronu,
$V = V(t,x)$ ... napětí na membráně neuronu.

Membránové napětí V (rozdíl potenciálů uvnitř a vně neuronu) je určeno koncentrací iontů uvnitř neuronu; koncentraci iontů ve vnějším prostředí považujeme za konstantní. Pohyb iontů (a tedy vývoj napětí V) je popsán rovnicí rekce-difúze. Reakce vyjadřuje změnu koncentrací iontů v určitém místě neuronu, závisí tedy na membránovém napětí V a na množství iontových kanálků, které zapíšeme jako k-rozměrný vektor $\boldsymbol{w}$; jeho i-tá složka vyjadřuje množství kanálků jednoho (i-tého) typu, např. aktivační kanálky pro Na^+, tj. takové, jimiž mohou sodíkové ionty proudit do neuronu. Dostáváme tedy rovnici

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + I(V,\boldsymbol{w}).$$

Funkce I je v první proměnné V lineární; při pevném množství kanálků je množství prošlých iontů úměrné napětí.

Budeme předpokládat, že při konstantním membránovém napětí V se množství iontových kanálků i-tého typu ustálí na jisté hodnotě $w_{i,\infty} = w_{i,\infty}(V)$ a že tato změna je v čase exponenciální, tj.

$$w_i(t) = w_{i,\infty} + \big(w_i(0) - w_{i,\infty}(V)\big)\mathrm{e}^{-p_i(V)t} \quad \text{pro } t > 0;$$

přitom $p_i(V) > 0$. Funkce $w_i = w_i(t)$ (počet iontových kanálků i-tého typu) je tedy řešením obyčejné lineární diferenciální rovnice

$$\frac{\mathrm{d}w_i}{\mathrm{d}t} = p_i(V)\big(-w_i + w_{i,\infty}(V)\big).$$

Při označení

$$\mathsf{P} = \mathsf{P}(V) = \operatorname{diag}\big(-p_1(V), -p_2(V), \dots, -p_k(V)\big) = \begin{pmatrix} -p_1(V) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -p_2(V) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & -p_k(V) \end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{q} = \boldsymbol{q}(V) = \begin{pmatrix} p_1(V)w_{1,\infty}(V) \\ p_2(V)w_{2,\infty}(V) \\ \vdots \\ p_k(V)w_{k,\infty}(V) \end{pmatrix}$$

dostaneme model neuronu tvořený jednou parciální diferenciální rovnicí a k-rozměrným systémem obyčejných diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= D\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + I(V,\boldsymbol{w}), \quad t > 0,\ x \in \mathbb{R}, \\ \frac{\mathrm{d}\boldsymbol{w}}{\mathrm{d}t} &= \mathsf{P}(V)\boldsymbol{w} + \boldsymbol{q}(V), \qquad t > 0. \end{aligned}$$

1. zjednodušení

Budeme uvažovat pouze tři typy iontových kanálků. Označme tedy m množství aktivačních kanálků pro sodíkové ionty (propouští Na^+ dovnitř neuronu), h množství inaktivačních kanálků pro sodíkové ionty (propouští Na^+ z neuronu do vnějšího prostředí), n množství aktivačních kanálků pro draslíkové ionty (propouští K^+ dovnitř neuronu), tj.

$$m = m(t) = w_1(t), \quad h = h(t) = w_2(t), \quad n = n(t) = w_3(t)$$

a dále

$$m_\infty(V) = w_{1,\infty}(V), \quad h_\infty(V) = w_{2,\infty}(V), \quad n_\infty(V) = w_{3,\infty}(V),$$

$$\tau_m(V) = \frac{1}{p_1(V)}, \quad \tau_h(V) = \frac{1}{p_2(V)}, \quad \tau_n(V) = \frac{1}{p_3(V)}.$$

Empiricky bylo zjištěno, že

$$I(V, m, h, n) = -D\big(g_{\mathrm{Na}} m^3 h(V - V_{\mathrm{Na}}) + g_{\mathrm{K}} n^4 (V - V_{\mathrm{K}}) + g_L (V - V_L)\big).$$

Přitom

$$V_{\mathrm{K}} < V_L < V_{\mathrm{Na}}, \quad g_L < g_{\mathrm{K}} < g_{\mathrm{Na}}.$$

Označme dále $C = \frac{1}{D}$. Tímto způsobem dostaneme slavné Hodgkinovy-Huxleyho rovnice

$$C\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - g_{\mathrm{Na}} m^3 h(V - V_{\mathrm{Na}}) - g_{\mathrm{K}} n^4 (V - V_{\mathrm{K}}) - g_L (V - V_L),$$

$$\tau_m(V)\frac{\mathrm{d}m}{\mathrm{d}t} = m_\infty(V) - m, \quad \tau_h(V)\frac{\mathrm{d}h}{\mathrm{d}t} = h_\infty(V) - h, \quad \tau_n(V)\frac{\mathrm{d}n}{\mathrm{d}t} = n_\infty(V) - n.$$

Pro funkce m_∞, h_∞ a n_∞ platí

$$\frac{\mathrm{d}m_\infty(V)}{\mathrm{d}V} > \frac{\mathrm{d}h_\infty(V)}{\mathrm{d}V}, \ \frac{\mathrm{d}n_\infty(V)}{\mathrm{d}V} > 0, \quad \lim_{V\to-\infty} m_\infty(V) = \lim_{V\to\infty} h_\infty(V) = \lim_{V\to-\infty} n_\infty(V) = 0.$$

Jednotky volíme tak, aby

$$\lim_{V\to\infty} m_\infty(V) = \lim_{V\to-\infty} h_\infty(V) = \lim_{V\to\infty} n_\infty(V) = 1.$$

2. zjednodušení

Veličiny C a $\tau_m(V)$ jsou řádově menší než veličiny $\tau_h(V)$ a $\tau_n(V)$, tj. změny veličin V a m jsou rychlejší než změny veličin h a n. Na základě tohoto pozorování lze sestavit jednodušší model, obsahující pouze dvě stavové proměnné: rychlou proměnnou v vyjadřující excitaci (lze si ji představit jako membránové napětí) a pomalou proměnnou w vyjadřující obnovu (lze si ji představit jako vodivost membrány pro sodíkové ionty). Tento model sestává z jedné parciální a jedné obyčejné diferenciální rovnice

$$\varepsilon\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w), \qquad \frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = g(v, w).$$

Tyto rovnice se nazývají zobecněné FitzHughovy-Nagumovy. Obvykle uvažovaný tvar funkcí f a g je

$$g(v, w) = v - bw - c,$$

$$f(v, w) = v(v - a)(1 - v) - w \quad \text{nebo} \quad f(v, w) = \begin{cases} -v - w, & v < a \\ 1 - v - w, & v > a \end{cases}.$$

3. zjednodušení

Budeme předpokládat, že počáteční impuls byl rovnoměrně rozložen podél neuronu, takže počáteční hodnota $V(0, x) = V_0$ nezávisí na prostorové proměnné x. Řešení tedy také nezávisí na prostorové proměnné, $V(t, x) = V(t)$, a Hodgkinovy-Huxleyho rovnice se zjednoduší na tvar

$$C\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = -g_{\mathrm{Na}} m^3 h(V - V_{\mathrm{Na}}) - g_{\mathrm{K}} n^4 (V - V_{\mathrm{K}}) - g_L (V - V_L),$$

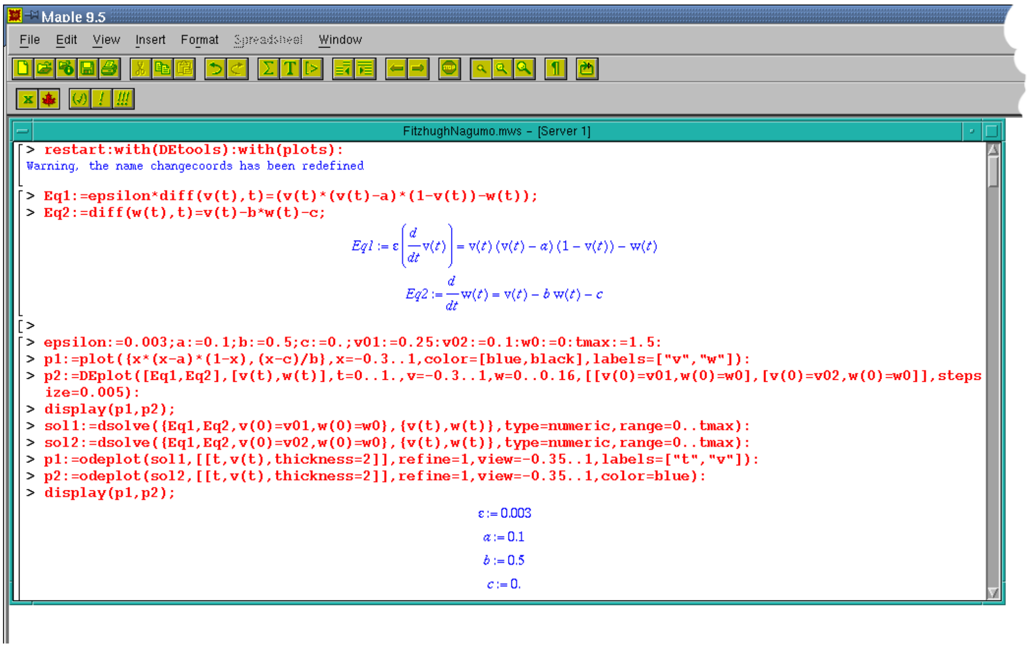
$$\tau_m(V)\frac{\mathrm{d}m}{\mathrm{d}t} = m_\infty(V) - m, \quad \tau_h(V)\frac{\mathrm{d}h}{\mathrm{d}t} = h_\infty(V) - h, \quad \tau_n(V)\frac{\mathrm{d}n}{\mathrm{d}t} = n_\infty(V) - n.$$

Zobecněné FitzHughovy-Nagumovy rovnice v prostorově nezávislém tvaru jsou

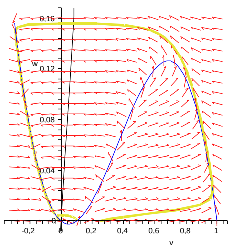
$$\varepsilon\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = f(v, w), \quad \frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = g(v, w).$$

V obou případech dostaneme nelineární systém obyčejných diferenciálních rovnic.

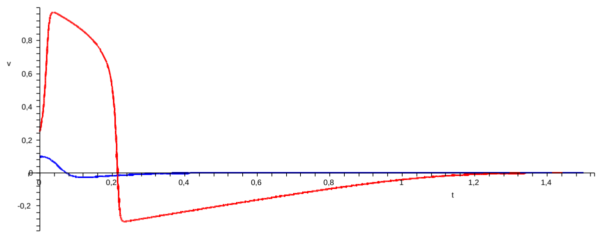
První složka v řešení obyčejných FitzHughových-Nagumových rovnic (tedy rozdíl potenciálů na membráně neuronu) má všechny kvalitativní vlastnosti pozorované u skutečného neuronu: při malé depolarizaci se polarita vrátí do klidového stavu. Při vetším počátečním stimulu napětí na membráně prudce vzroste, nějakou dobu zůstane v excitovaném stavu, posléze klesne na nižší než klidovou hodnotu a postupně se na klidové hodnotě ustálí.



a)



b)



c)

Obrázek 2: Numerické řešení obyčejných FitzHughových-Nagumových rovnic

$$\varepsilon\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = v(v-a)(1-v) - w, \quad \frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = v - bw - c$$

s $\varepsilon = 0.003$, $a = 0.1$, $b = 0.5$ a $c = 0$.
a) Použité příkazy jazyka Maple.
b) Fázový portrét a dvě trajektorie.
c) Průběh první složky řešení v pro dvě různé počáteční hodnoty $v(0) = 0.25$ a $v(0) = 0.1$. V obou případech byla počáteční hodnota $w(0) = 0$.