

计算神经科学

写在前面

为什么写这个东西？

笔者写这篇文章的时候刚刚高考结束完一个月，未来决定学习计算神经科学。我想要尽早参与神经科学的科研学习，但同时我的基础课也都没有学完。

我之前有个想法是一定要打好基础才能去进行下一步的学习，而这个所谓的**打好基础**到底到什么度为止，其实我并没有怎么想过，只是觉得学得越深越好越多越好，结果却做了很多的无用功。这也是我的高中老师和竞赛教练一直有的想法。

面对这个难题，Philip Nelson 的《生物物理学：能量、信息、生命》中的引言很启发我：

我认识到本科教育使我到大学最后一年（甚至更晚）才能接触到大量基本概念……尚未获得全貌，人们就开始小心翼翼地建造复杂的数学大厦……很多本科生在第一年就开始做研究，他们需要及早知道概况。

PiKaChu345 的[视频](#)也在这个问题上启发了我：

认为要多读书的人往往认为**只有**到达前沿**才能**开始研究。他们潜意识里认为在到达前沿之前所有的问题都已经被人们解决了；只要到达前沿，自动学会研究。不管之前有没有受过做研究的教育。

认为要多做题的人往往认为要做大量的题目，打好坚持的基础。他们潜意识里认为**只要**自己的基础足够数量，**就**可以做出好的研究。

所以为什么不能像做研究一样学习知识呢？

同时我也越来越意识到发现问题的重要性。之前的高中同学有几个总是能提出具有启发性的问题，这让我非常佩服。

我希望写这样一篇文章——能让没有基础的人们尽可能轻松地阅读，同时以研究感兴趣的问题作为文章的主线，而不是处处按照教材的顺序。

这篇文章是我边学边写的，势必会有很多问题和错误。但随着之后的学习，这些前面的问题和错误会被修正。也希望能吸引更多的人们来学习或指点。

我希望那个花费大约 100 个小时来写作这篇文章，在每周的周日更新写两个小时。今天是 2024-07-08，不出意外的话，明年的今天就可以完成这篇文章了。

从高中开始

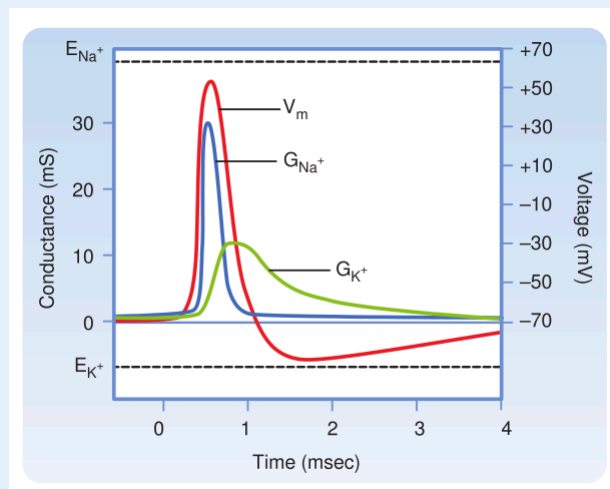
我们先来复习一下高中学过的知识：

1. 静息电位和动作电位
2. 微分和积分
3. 处理 RLC 电路

静息电位和动作电位

回顾

- 静息电位的时候 K^+ 外流，外正内负。膜电位大约为 -65mV 。
- 动作电位的时候 Na^+ 内流，外负内正。膜电位大约为 40mV 。^[1]



- 外流离子的种类改变源于 **离子电导** G_{Na^+}, G_{K^+} 的改变。
- 离子电导主要是由**离子通道**决定的，离子的跨膜转运通过离子通道和载体蛋白。而离子通道的开放取决于外力、电压、配体等刺激，因其结构而异。
- **主动运输**使膜内外的离子浓度不同。
- 某一离子的**平衡电位**非 0,是因为膜内外的离子浓度不同。当达到平衡电位的时候，扩散导致的离子移动和电位导致的离子移动相互抵消。这种机制也导致了**静息电位**的产生。
- **动作电位的产生**是因为电压门控 Na^+ 离子通道的开放程度随膜电位的上升而增大。从而形成了正反馈。当膜电位高于阈值的时候，将会产生**动作电位**。
- 兴奋处升高的膜电位产生了轴向的电流，使得相邻处的膜电位随之升高，实现了**动作电位的传导**。

微分、积分和微分方程

RLC 电路

② 我们现在可以问出的问题：

1. 直观的看， V_m 的改变来自于 G_K 、 G_{Na} 等**离子电导**的改变。不过电位到底为什么改变？离子电导由什么来决定？又因为什么而产生变化？我们能不能得知这些变化可能是什么形式的？
2. 在**静息电位**的时候，细胞显然是处于一个**有别于外界的稳态**之中—— V_m 稳定在大约 -70mV 左右而不是 0。这是由什么导致的呢？
3. **动作电位** 是如何产生的？又是如何 **传导** 的？我们都知道 **髓鞘** 的产生让有颌类脊椎动物的神经传导速度大大加快了，这是如何做到的？乌贼没有髓鞘也能快速地传导兴奋，但它的轴突显著的粗，轴突的物理特征会怎么样影响动作电位的传导？

什么是计算神经科学？

② 什么是计算神经科学？

1. 计算神经科学在研究什么问题？
2. 计算神经科学有哪些研究成果？

为了回答这个问题，我们先来看看：

1. 计算神经科学的教材的大纲
2. 其他学校的课程大纲
3. 新的论文和研究成果

教材的大纲

其他学校的课程大纲

几个论文

孤立等势的细胞

静息电位：电化学平衡^{[2][3]}

静息电位的产生源自于 **扩散** 和 **电场力作用下运动** 的平衡——或者说 **电化学平衡**。

这需要一些简单的物理知识，但毕竟这并不是生物物理学，所以我们并不需要细究背后的物理学机制。我们就尽量快的过去了，推导的细节详见《生物物理学：能量、信息、生命》

§ 4, 7.4, 11.1和《费曼物理学讲义》 § 39, 40, 41, 43, 44。

1. **扩散**：我们在高中学过**扩散**的本质是**无规行走**。那么如何定量地描述无规行走？又如何定量地描述扩散(**Fick 定律**)？
2. **摩擦耗散与迁移**：真空中受到恒定外力(马上我们会见到的：**电力**!)的物体会做匀加速运动；但在分散系中不是这样：假设只有一种“特殊”的分散质收到恒定的外力，它和分散剂的碰撞会让它原有的速度损失。因此，它会服从不同的运动规律。
3. 然后我们将会介绍一些**统计物理学**的基本知识和 **Einstein 关系**。前者告诉我们给定能量下粒子的分布(**Boltzmann 分布**)，粒子的速度，还给了我们衡量一个事件在微观世界发生可能的尺度(kT)；后者把**扩散**和**迁移**联系在一起。它们背后的物理很有意思，但不是我们想要讨论的重点。
4. **电化学平衡**：把扩散和迁移联系在一起以后，我们就可以讨论一种离子的动态了(这叫做 **Nernst-Planck 方程**)。把多种离子的动态放在一起考虑，保证总电流为 0，我们就可以计算出静息电位的值了(这叫做 **弦电导方程** 和 **GHK 方程**)
5. 令人感叹的是，计算细胞的静息电位并不需要知道细胞的电学常数的绝对大小(膜电阻、膜电容)。我们会在下一节讨论它们。

扩散：无规行走

不妨假设 L 是服从在 $(-1, 1)$ 上均匀分布的随机变量。那么有

$$E[L] = 0, E[L^2] = \int_{-1}^1 x^2 dx = 1/3$$

记 x_n 为 n 个 L 的总和，那么有：

$$E[x_n] = 0, E[x_n^2] = E[x_{n-1}^2] + 2E[x_{n-1}L] + E[L^2]$$

解得

$$E[x_n^2] = nE[L^2] = n/3$$

令 $n = 10$, 求 1000000 次 x_n^2 取平均值：

```
from random import *

ans = 0
for i in range(1, 1000001, 1):
    a = 0
    for j in range(1, 11, 1):
        b = 2 * random() - 1
```

```
a += b
ans += a**2/1000000
print(ans)
```

得到的结果几乎总能保证前三位是 3.33。算是验证了我们的结论。这样我们就得到了 x^2 与 n, t 的线性关系。

🔥 无规行走的结论

对于 n 维无规行走的任意一个运动方向：

$$E[x(t)^2] = 2Dt$$

其中 D 是扩散系数。三维的无规行走：

$$E[r(t)^2] = 6Dt$$

✍ 扩散的速度：

- 对于室温下水中的小分子

$$D \approx 10^{-9} \text{m}^2 \text{s}^{-1} = 1 \mu\text{m}^2 \text{ms}^{-1}$$

- 在半径为 $1 \mu\text{m}$ 的细菌内，小分子从中心均匀扩散到整个细胞的用时大概只需要 0.2ms。可见扩散在亚细胞/细胞层面上是非常迅速的。
- 不过随着尺度的增大，扩散的速度将会显著变慢。有的神经元轴突长达 1m，小分子均匀地扩散 1m 大概需要整整 16 年才行。

粘性摩擦系数/迁移率：溶液的摩擦耗散和电场力下运动

🤔 摩擦是什么？

Gilbert：好的。你说过，由于热运动，处于室温的气体不会落到地板上。那么，它们为什么不会因为摩擦而减速并最终停止（然后落向地板）呢？

Sullivan：啊，那不可能，因为能量是守恒的。所有气体分子之间仅发生弹性碰撞，就像一年级物理课中学过的弹球那样。

Gilbert：哦？那什么是摩擦呢？如果在比萨斜塔上丢下两个球，由于摩擦，轻的会落得慢一些。所有人都知道机械能并不守恒它最终转化为热能。

Sullivan：哦，嗯....

你看，一知半解对于两位虚拟的科学家来说真是件危险的事。假如不是扔一个小球，而是把

一个气体分子以极大速度射进房间，比如 100 倍于平均速度（确实可以用粒子加速器做到这一点），会发生什么呢？

（摘自《生物物理学：能量、信息、生命》§ 3.2 [2-1]）

这里的 **摩擦** 并不是来自于阻力 f 。**粘性摩擦耗散**源于“特殊”分子和周围热运动的“背景”分子的随机碰撞。随机碰撞的摩擦耗散的结果是粒子在每次碰撞之后丢失它“前进”的动量：丢失一定比例甚至全部丢失。

关于这一点，《费曼物理学讲义》§ 43 [3-1] 的说明非常形象：

作为非平衡状态的一个简单例子，我们来考虑气体中离子的扩散。假设在气体中存在着浓度相当小的离子——即带电分子。如果在气体上施加一个电场，则每个离子将受到一个力，这个力不同于气体中的中性分子所受的力。

假设没有其他分子存在，直至到达容器壁前，离子都有一个**恒定加速度**。但是，由于存在着其他分子，它**不能这样**，它的速度只在和其他分子**发生碰撞并失去动量以前增加**。此后再次增加速率，它又会再次失去动量。

净结果是，这个离子沿着一条奇特的路径运动，但是**净运动**总是沿着电力的方向。我们将看到离子在作一种**平均速率正比于电场的平均“漂移”**，电场越强，离子跑得越快。

当加上电场，并且离子沿着电场方向运动时——当然这不是处在热平衡状态，而是力图趋向于平衡——离子位于容器的终端。利用分子动理论，我们可以计算漂移速度。

关于粘性摩擦系数/迁移率的推导，详见《费曼物理学讲义》§ 43.3 [3-2]。在这里费曼先假设每次碰撞之后“特殊”分子**完全丢失**其“前进”的动量：

$$v_{drift} = \frac{F\tau}{m}$$

最后得到 **粘性摩擦系数** ζ ：

$$\zeta = \frac{m}{\tau}$$

其中 τ 是 **平均碰撞时间**。事实上每次碰撞之后“特殊分子”并不会完全丢失其“前进”的动量。即使假设丢失其一定比例的“前进”动量，也可以同样得到 v 和 F 的线性关系。

⚠ 平均速度与平均末速度

一个典型的看起来合理但却典型的**错误**是：

$$v'_{drift} = \frac{\frac{F}{2m}\tau^2}{\tau} = \frac{F\tau}{2m}$$

算出来错误的粘性摩擦系数：

$$\zeta = \frac{2m}{\tau}$$

许多教科书上都出现了这个错误。在《生物物理学：能量、信息、生命》§ 4.1.4.^[2-2]中也出现了这个错误。错误的原因则在于 **平均末速度** 和 **平均速度** 的联系并不是简单的。详见《费曼物理学讲义》§ 44.3^[3-3]。

而其中 m , Δt 都是粒子本身的特性。而和 F 无关。因此可以设 ζ 为**粘性摩擦系数**/在有的地方也记 μ 为**迁移率**/或者 μ' 为**电迁移率**：

$$v_{drift} = \frac{F}{\zeta} = \mu F = \mu' q F$$

Stokes 定律

Stokes 定律给出了在低雷诺数流体中，球形物体的粘性摩擦系数 ζ ：

$$\zeta = 6\pi\eta R$$

其中 η 是溶液的粘度。

统计物理学的基本知识

给定能量下分子的分布

玻尔兹曼分布/正则系综：

$$n = (\text{常数}) \exp\left(-\frac{P. E.}{kT}\right)$$

- 它们的速度如何？

如果温度不变，外力并不会改变分子的速度分布。

$$n_{>u} \propto \exp\left(-\frac{K. E.}{kT}\right)$$

$$f(v_x, v_y, v_z) dx dy dz \propto \exp\left(-\frac{m(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)}{2kT}\right) dx dy dz$$

Einstein 关系

关于 Einstein 关系的推导会用到以上的 1.2.1,1.2.2,1.2.3。推导的过程详见《费曼物理学讲义》§ 43.5。值得一提的是 Einstein 关系是一类[涨落-耗散定理](#)。

🔥 Einstein 关系:

$$D = \frac{kT}{\zeta} = \mu kT$$

Fick 定律

🔥 Fick 定律

$$j = -D \frac{dc}{dx}$$
$$\frac{dc}{dt} = -D \frac{d^2c}{dx^2}$$

Nernst Planck 方程

🔥 Nernst-Planck 方程

$$j = D \left(\frac{qEc}{kT} - \frac{dc}{dx} \right) = -\mu kT \frac{dc}{dx} - \mu qc \frac{dV}{dx}$$

在《神经科学的数学基础》^[4]用到的是 **电迁移率** μ / 摩尔迁移率 $u = \frac{\mu'}{N_A}$:

$$j = -\frac{\mu' kT}{q} \frac{\partial c}{\partial x} - \mu' zc \frac{\partial V}{\partial x}$$

在 Nernst-Planck 方程中令 $j = 0$ ，可以推导出 Nernst 电位也即平衡电位。Nernst 电位是只针对一种离子而言的，当这种离子在两侧通量平衡时，就达到了 Nernst 电位。

🔥 Nernst 电位也即平衡电位:

$$V_{eq} = (V_{in} - V_{out}) = -\frac{kT}{q} \ln \frac{c_{in}}{c_{out}} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{c_{in}}{c_{out}}$$

⚠️ Nernst 电位是针对一种离子而言的。

② 为什么细胞内外的离子浓度不同？

Contents

GHK 方程和弦电导方程

要推导出静息电位，必须要考虑多种离子才行。还要考虑的是一些膜物理学的细节。这里唯一的
不同在于**分配系数** β 描述的膜内离子浓度和紧邻溶液处的离子浓度呈一定的比例。

🔥 GHK 方程

恒定场方程 CFE:

$$i = \frac{\beta F u z^2 V_m (c_{out} \exp(\frac{z F V_m}{RT}) - c_{in})}{\exp(\frac{z F V_m}{RT}) - 1} = P z F \xi \left[\frac{c_{out} \exp(-\xi) - c_{in}}{\exp(-\xi) - 1} \right]$$

其中 β 是分配系数， P 是渗透率。

令各种离子电流的代数和为 0，我们就可以求解静息电位，这被称为 Goldman-Hodgkin-Katz 方程：

$$V_M = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_{out} + P_{Na} [Na^+]_{out} + P_{Cl} [Cl^-]_{in}}{P_K [K^+]_{in} + P_{Na} [Na^+]_{in} + P_{Cl} [Cl^-]_{out}}$$

又或者用电导的方式表示，这样得到的方程更加简洁，这被称为弦电导方程：

🔥 弦电导方程

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

细胞的被动电学性质

1. **归一化**——我们希望得到的膜的电学量仅仅和膜的组成有关，而尽量不要和其面积大小有关。
2. **膜时间常数**——**处处等势**的单个神经元，外加电流下，其电位如何随时间改变

在下一章中我们还要研究不处处等势的细胞：

1. **空间常数和电缆方程**——电兴奋在轴突上的衰减传播，**并不处处等势**。

2. **树突和电缆方程的解**——考虑具有几何结构的电缆：粗细的不同；分支和等效柱体，孤立接合点。

膜电学量的归一化

我们希望得到的膜的电学量仅仅和膜的组成有关，而尽量不要和其面积大小有关。因为生物膜的组成和厚度在一定范围内是不变的。

整个膜的电阻可以看作多个电阻的并联，整个膜的电容也可以看作多个电容的并联。假定膜上电容和电阻的密度不变，那么 n 和膜的面积 S 成正比。

高中我们学过 n 个电阻的并联得到的总电阻

$$R \propto \frac{1}{n} \propto \frac{1}{S}$$

n 个电容并联得到的总电容

$$C \propto n \propto S$$

🔗 膜电阻、膜电容、膜电流的归一化

归一化得到的膜电阻、膜电容、膜电流就分别是

$$r_M = RS, c_M = \frac{C}{S}, i_M = \frac{I}{S}$$

一些事实

电流和为 0

🕒 电流和为什么必须是 0？换句话说，为什么细胞一定是电中性的？

我们在高中的时候经常听老师说宏观物体都是电中性的，让我们来假想一下如果不是这样会发生什么——一个小细胞的半径大概为 $R = 10\mu\text{m}$ ，假定里面全都是水分子，让我们看看从其中 0.01% 的水分子里移走一个电子会发生什么。

被移走电子的水分子因为相互排斥将会迁移到水滴的表面，形成一个半径为 R 的带电球壳。这样一个带电球壳的静电势能将是

$$P.E. = \frac{1}{2}QV = \frac{Q^2}{8\pi\epsilon_0 R} = 2.249 \times 10^{-3} \text{J}$$

单一带电水分子的静电势能为

$$p.e. = \frac{eQ}{8\pi\epsilon_0 R} = 1.611 \times 10^{-13} \text{J}$$

根据 1.3. 的玻尔兹曼分布：

$$\frac{P(\text{发生这件事})}{P(\text{啥也不发生})} = \exp\left(\frac{-P.E.}{kT}\right) = 1 \times 10^{-16895524}$$

可见这是完全不可能发生的事情。

膜电位的改变基本不会影响离子浓度

② 膜电位改变需要多少离子？

假设细胞的半径为 $R = 10\mu\text{m}$ ，膜电容为 $c_M = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ，动作电位峰值和静息电位的电位差大约为 $\Delta V_M = 100\text{mV}$ 。

假设细胞内离子总数为 n_1 ，使膜电位改变 ΔV_M 所需要的离子总数为 n_2 。比较 n_1, n_2 。

可以求出

$$n_2 = c_M \Delta V_M (4\pi R^2) / (e \times N_A) = 1.30241 \times 10^{-17} \text{mol}$$

一个实际的哺乳动物细胞的离子浓度为：

	K^+	Na^+
细胞内	140mM	10mM
细胞外	5mM	145mM

不妨取 $c = 5\text{mM}$ ：

$$n_1 = cV = c(4\pi R^3/3) = 2.0944 \times 10^{-14} \text{mol}$$

得到的

$$n_2/n_1 = 0.000621856$$

可见膜电位的改变基本不会影响膜内外的离子浓度，因此各种离子的平衡电位在不是很长的时间内可以视作不变。

膜时间常数 / 求解线性常系数微分方程

RC 电路

1. 我们在高中学过，**稳定电路**的电容可以当作断路。所以考虑等效电路的**稳态解**时，我们可以完全不去考虑电容。
2. 如果我们需要考虑电路的**动态**(显然是达到稳态前)：通过对

$$Q = CU$$

求导并归一化，我们得到：

$$i_{cap} = c_M \frac{dV_M}{dt}$$

三个电流和其对应的微分方程

细胞有 3 个电流：

1. 膜电容阻碍膜电位变化： $-i_{cap}$
2. 外加电流 i_M
3. 漏电流也在阻碍膜电位的变化： $-V_M/r_M$ ：
 1. 一方面我们以静息电位为 $V_r = 0$ ，而不是细胞外基质。实际上相对于细胞外基质， $V_r = -65\text{mV}$ 左右。
 2. 另一方面我们假定 r_M 恒定并不随膜电位变化。尽管实际上 r_M 是 V, t 的函数，也就是 $r_M = r_M(V, t)$
 3. 这样的假设有没有道理呢？根据弦电导方程可以计算，这样的假设的确成立。

把三个电流加起来，我们就得到了

膜电位的微分方程

$$c_M \frac{dV_M(t)}{dt} = -\frac{V_M}{r_M} + i_M$$

求解之前

即使不会解这个微分方程，也可以想到当时间足够长时达到稳态， V_M 应该不再随着时间变化。

一阶系统的稳态解

所有量关于时间的导数为 0.

这里最多只出现了一阶导数，因为直线上的流是不会振动的，所以系统最终会趋于一个稳定不动点或者无穷远处。关于这个主题我们会在后面进一步阐述。

因此左边为 0，得到最终稳态的电压为

$$V_{ss} = i_M r_M$$

🔥 输入电阻

定义为当恒定电流 i_M 注入细胞内时的稳态电压 / 输入电流：

$$r_{inp} = \frac{V_{ss}}{i_M} = r_M$$

求解一阶线性常微分方程

🔍 求解一阶线性常微分方程

$$y'(x) + p(x)y = q(x)$$

积分因子法可以求解：

$$(e^{\int p(x)dx} y)' = e^{\int p(x)dx} (p(x)y + y') = e^{\int p(x)dx} q(x)$$

两边积分：

$$e^{\int p(x)dx} y = \int e^{\int p(x)dx} q(x) dx$$

⚠️ 需要初始条件/边界条件

微分方程需要多个初始条件 or 边界条件 才能求解。

代入可以解得上一节微分方程的解为：

$$V(t) = (1 - \exp(-t/c_M r_M)) i_M r_M$$

记 $\tau = c_M r_M$ 为膜时间常数，就得到了：

$$V(t) = (1 - \exp(-t/\tau)) i_M r_M$$

🔥 膜时间常数

$$\tau = c_M r_M$$

细胞的主动电学性质

单个细胞的主动电学性质

1. **离子通道**——细胞内电压对外界变化的响应来自于各种类型的离子通道。尤其是 **电压门控离子通道**。研究它们的种类、结构、及其对电压等条件的响应。
2. 描述细胞电压和离子通道动态的 **微分方程组**——经典的 **Hodgkin-Huxley 方程** 及 简化的 **Morris-Lecar 模型**。
3. **树突** 的 主动电学性质

离子电导和离子通道

前面提及，膜电位的改变基本

微分方程组：Hodgkin-Huxley 方程，Morris-Lecar 方程

🔗 Hodgkin-Huxley 方程：

$$\begin{aligned}c_M D_t V &= -g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) \\D_t n &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V) \\D_t m &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V) \\D_t h &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)\end{aligned}$$

🔗 Morris-Lecar 模型：

$$\begin{aligned}c_M D_t V &= I_{app} - g_L(V - E_L) - g_K n(V - E_K) - g_{Ca} m_\infty(V)(V - E_{Ca}) \\&= I_{app} - I_{ion}(V, n) \\D_t n &= \phi(n_\infty(V) - n) / \tau_n(V)\end{aligned}$$

数值方法入门

🔗 用数值方法求解 Hodgkin-Huxley 方程。

🔗 Hodgkin-Huxley 方程：

$$\begin{aligned}
c_M D_t V &= -g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) \\
D_t n &= \alpha_n (V) (1 - n) - \beta_n (V) \\
D_t m &= \alpha_m (V) (1 - m) - \beta_m (V) \\
D_t h &= \alpha_h (V) (1 - h) - \beta_h (V)
\end{aligned}$$

其中

$$\begin{cases}
\alpha_n(V) = 0.01(V + 55)/(1 - \exp(-(V + 55)/10)) \\
\beta_n(V) = 0.125 \exp(-(V + 65)/80) \\
\alpha_m = 0.1(V + 40)/(1 - \exp(-(V + 40)/10)) \\
\beta_m = 4 \exp(-(V + 65)/18) \\
\alpha_h = 0.07 \exp(-(V + 65)/20) \\
\beta_h = 1/(1 + \exp(-(V + 35)/10))
\end{cases}$$

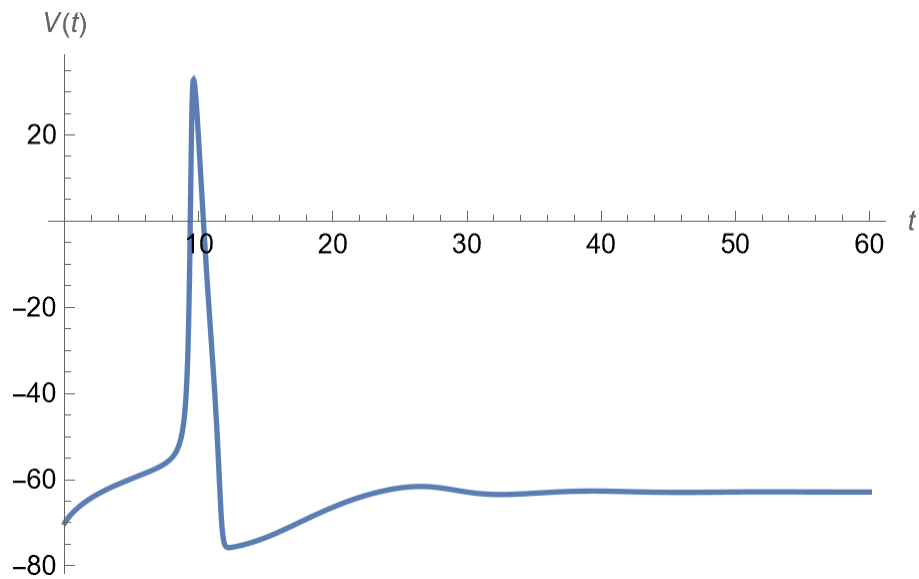
用 Mathematica 实现:

```

\[Alpha]n[V_] := 0.01 (10 - (V + 65))/(Exp[(10 - (V + 65))/10] - 1);
\[Beta]n[V_] := 0.125 Exp[-(V + 65)/80];
\[Alpha]m[V_] := 0.1 (25 - (V + 65))/(Exp[(25 - (V + 65))/10] - 1);
\[Beta]m[V_] := 4 Exp[-(V + 65)/18];
\[Alpha]h[V_] := 0.07 Exp[-(V + 65)/20];
\[Beta]h[V_] := 1/(Exp[(30 - (V + 65))/10] + 1);
cm = 1;
gk = 36;
gna = 120;
gl = 0.3;
ek = -77;
ena = 50;
el = -54.5;
I0 = 3;
eqn1 = cm V'[t] + gk n[t]^4 (V[t] - ek) +
      gna m[t]^3 h[t] (V[t] - ena) + gl (V[t] - el) - I0 == 0;
eqn2 = n'[t] == \[Alpha]n[V[t]] (1 - n[t]) - \[Beta]n[V[t]] n[t];
eqn3 = m'[t] == \[Alpha]m[V[t]] (1 - m[t]) - \[Beta]m[V[t]] m[t];
eqn4 = h'[t] == \[Alpha]h[V[t]] (1 - h[t]) - \[Beta]h[V[t]] h[t];
eqn5 = {V[0] == -70, m[0] == 0.05, h[0] == 0.54, n[0] == 0.34};
nds = NDSolve[{eqn1, eqn2, eqn3, eqn4, eqn5}, {V, m, n, h}, {t, 0,
60}];
Plot[V[t] /. nds, {t, 0, 60}, PlotRange -> All, AxesLabel -> {t, V[t]}]
Plot[n[t] /. nds, {t, 0, 60}, PlotRange -> All, AxesLabel -> {t, n[t]}]
Plot[m[t] /. nds, {t, 0, 60}, PlotRange -> All, AxesLabel -> {t, m[t]}]
Plot[h[t] /. nds, {t, 0, 60}, PlotRange -> All,
  AxesLabel -> {t, h[t]}]

```

得到注入电流为 $3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的时候, 膜电位 (mV) 随时间的变化:



(各种量的单位: $\mu\text{F}/\text{cm}^2$, mS/cm^2 , mV , ms , V/s , $\mu\text{A}/\text{cm}^2$).

动力系统入门

Morris-Lecar Model 的动力系统分析

🔗 Morris-Lecar 模型:

$$\begin{aligned}
 c_M D_t V &= I_{app} - g_L(V - E_L) - g_K n(V - E_K) - g_{Ca} m_\infty(V)(V - E_{Ca}) \\
 &= I_{app} - I_{ion}(V, n) \\
 &= c_M f(V, n) \\
 D_t n &= \phi(n_\infty(V) - n) / \tau_n(V) \\
 &= g(V, n)
 \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned}
 m_\infty(V) &= \frac{1}{2}(1 + \tanh((V - V_1)/V_2)) \\
 \tau_n(V) &= 1 / \cosh((V - V_3)/(2V_4)) \\
 n_\infty(V) &= \frac{1}{2}(1 + \tanh((V - V_3)/V_4))
 \end{aligned}$$

用 Mathematica 绘制 V-n 相平面同时数值求解 V(t):

```

phi = 0.04;
gca = 4.4;
v3 = 2;
v4 = 30;
eca = 120;
ek = -84;

```



```

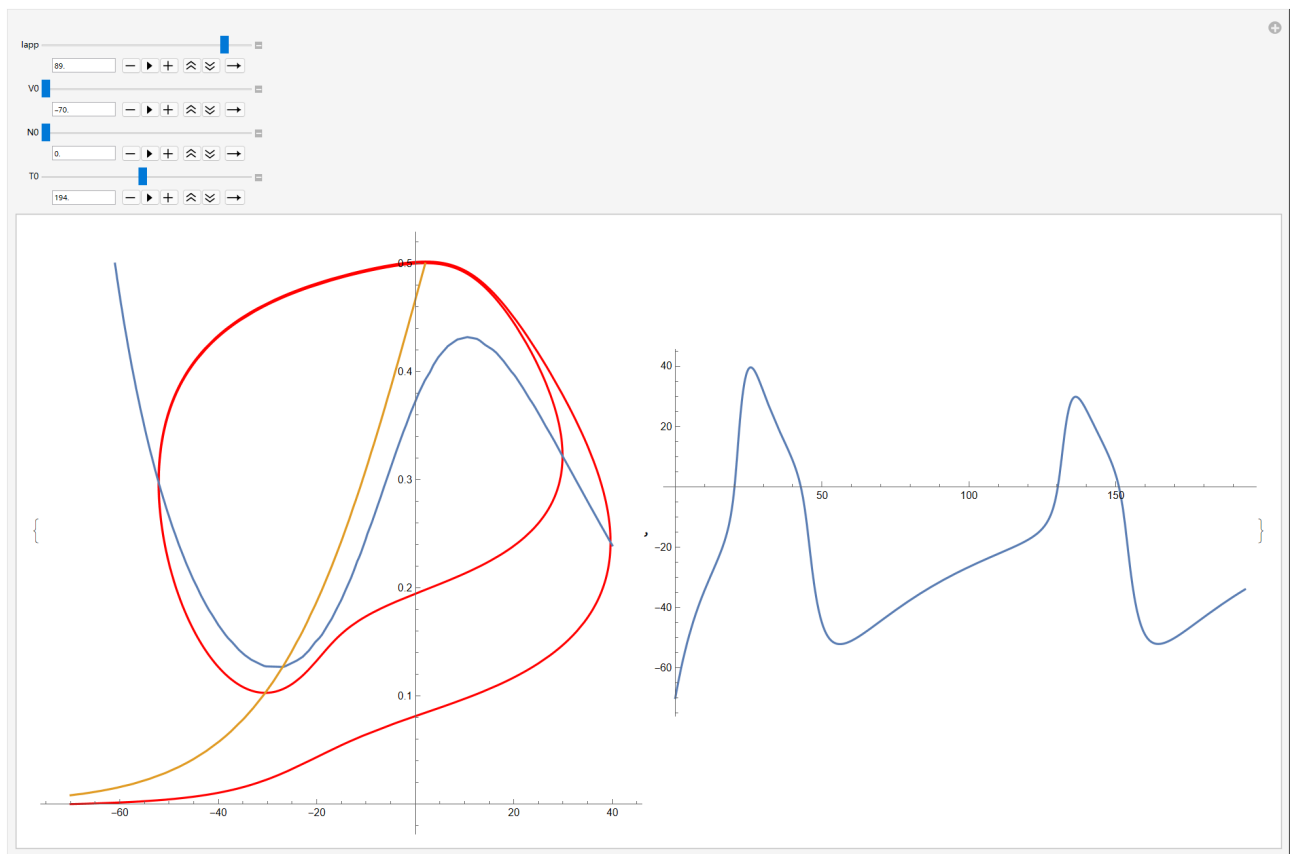
el = -60;
gk = 8;
gl = 2;
v1 = -1.2;
v2 = 18;
cm = 20;
minfty[v_] := 1/2 (1 + Tanh@((v - v1)/v2));
taun[v_] := 1/Cosh@((v - v3)/(2 v4));
ninfty[v_] := 1/2 (1 + Tanh@((v - v3)/v4));
f[v_, n_] := (iapp - gl (v - el) - gca minfty[v] (v - eca) -
    gk n (v - ek))/cm;
g[v_, n_] := phi (ninfty[v] - n)/taun[v];

sol = ParametricNDSolveValue[{v'[t] == f[v[t], n[t]],
    n'[t] == g[v[t], n[t]], v[0] == v0, n[0] == n0}, {v, n}, {t, 0,
    1000}, {iapp, v0, n0}];
Manipulate[Dynamic[
    Show[ParametricPlot[
        Evaluate[{sol[#1, #2, #3][[1]][t], sol[#1, #2, #3][[2]][t]} &[
            Iapp, V0, N0]], {t, 0, T0}, PlotStyle -> Red],
        ContourPlot[{0 ==
            Iapp - gl (v - el) - gca minfty[v] (v - eca) - gk n (v - ek),
            0 == phi (ninfty[v] - n)/taun[v]}, {v, -70, 40}, {n, -0.2, 1}],
        PlotRange -> Full, AspectRatio -> 1, ImageSize -> Large,
        AxesOrigin -> {0, 0}]],
    Dynamic[Plot[sol[#1, #2, #3][[1]][t] & [Iapp, V0, N0], {t, 0, T0},
        PlotRange -> Full, ImageSize -> Large]], {Iapp, 0,
    500}, {V0, -70, 40}, {N0, 0, 1}, {T0, 1, 400}]

```

这就是我们得到的结果：

- 左图是 V-n 相平面。其中蓝色的曲线是 $V'(t)$ 的零值线，黄色的曲线是 $n'(t)$ 的零值线。红色的曲线则是一个给定初始条件下的 V-n 相平面动态。
- 右图是同样的初始条件下的 t-V(t) 曲线。
- 通过调整各个参数，我们可以找到不同条件下的稳定极限环和稳定不动点。
- 把 $f(x), g(x)$ 取相反数，重复上面的操作，我们还可以找到不稳定极限环和不稳定不动点。



这些图片都是动态的，通过滑动条我们可以得到不同的结果。

对不动点进行线性化稳定性分析，其 Jacobi 矩阵为：

$$J = \frac{D(f,g)}{D(V,n)} = \begin{pmatrix} D_V f & D_n f \\ D_V g & D_n g \end{pmatrix}$$

在研究的范围内 $\det(J) > 0$ 恒成立,这保证了不动点不会是一个鞍点。更进一步地说，这保证了不动点在从稳定变为不稳定的过程中会发生 Hopf 分岔。

当 $\text{tr}(J) = 0$,

```
f[v_, n_,  
  iapp_] := (iapp - gl (v - el) - gca minfty[v] (v - eca) -  
    gk n (v - ek))/cm;  
g[v_, n_] := phi (ninfty[v] - n)/taun[v];  
J = {{D[f[v, n, i], v], D[f[v, n, i], n]}, {D[g[v, n], v],  
  D[g[v, n], n]}};  
tr = Tr@J;  
det = Det@J;  
NSolve[{f[v, n, i] == 0, g[v, n] == 0, tr == 0}, {v, n, i}, Reals]
```

解得：

```
{v -> -25.2701, n -> 0.139673, i -> 93.8576}, {v -> 7.80066,
n -> 0.595491, i -> 212.019}}
```

这样我们就可以断言：

🔥 不动点的稳定性

当 i_{app} 增大到 93.8576 的时候，不动点从局部稳定变为局部不稳定。当 i_{app} 再增大到 212.019 的时候，不动点从局部不稳定变为局部稳定。
不过，我们并不能从 Jacobi 矩阵得到全局稳定性的信息。

当 $\text{tr}^2(J) - 4 \det(J) = 0$,

```
f[v_, n_,
  iapp_] := (iapp - gl (v - el) - gca minfty[v] (v - eca) -
    gk n (v - ek))/cm;
g[v_, n_] := phi (ninfty[v] - n)/taun[v];
J = {{D[f[v, n, i], v], D[f[v, n, i], n]}, {D[g[v, n], v],
  D[g[v, n], n]}};
tr = Tr@J;
det = Det@J;
NSolve[{f[v, n, i] == 0, g[v, n] == 0, tr^2 - 4 det == 0}, {v, n,
  i}, Reals]
```

其中的几组解为：

```
{v -> -17.9403, n -> 0.209266, i -> 112.958}, {v -> 2.19173, n -> 0.503196, i
-> 163.909}, {v -> 17.292, n -> 0.734869, i -> 349.489}
```

电缆模型：被动电位的传导

空间常数和电缆方程

我们现在要讨论电压随空间和时间的变化，这是一个 **偏微分方程**，因为电压是位置和时间的二元函数。而且和上节不同，既然要讨论随空间的变化，就不能假定细胞内处处等势。

$$c_M \frac{\partial V_M}{\partial t} = \frac{r}{2\rho} \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} - i_{\text{跨膜}}$$

现在我们只研究细胞的被动电学性质，可以假定 $i_{\text{跨膜}} = \frac{V_M}{r_M}$ ，化简得到

$$\tau_M \frac{\partial V_M}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} - V_M$$

其中 λ 是空间常数

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_M r}{2\rho}}$$

稳态解:

$$0 = \lambda^2 \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} - V_M$$

Note

求解一个二阶常系数微分方程:

$$V_{ss} = \frac{\lambda \rho}{\pi r^2} I_0 \exp\left(-\frac{x}{\lambda}\right)$$

输入电阻:

$$r_{inp} = \frac{V_{ss}(0)}{i_0} = \lambda \rho = \sqrt{\frac{r r_m \rho}{2}}$$

树突和电缆方程的解 / 求解偏微分方程

从离散的房间到连续的几何结构变化

将两个相同的各自内部等势的房间相连, 我们来考察它们的电学变化

1. (Berne & Levy Physiology, P24) 图中的 $V_m = V_{in} - V_{out}$ 代表膜电位, G_K 代表膜对 K_+ 的电导。↩
2. 《生物物理学: 能量、信息、生命》§ 4, § 7.4, § 11.1 ↩ ↩ ↩
3. 《费曼物理学讲义》§ 39, 40, 41, 43, 44 ↩ ↩ ↩ ↩
4. 《神经科学的数学基础》↩