

# Моделиране на нервни импулси

## Проект по "Семинар по математическо моделиране"

изготвил: Калоян Стоилов

**СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
"СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ"**



ФАКУЛТЕТ ПО МАТЕМАТИКА И ИНФОРМАТИКА

6 юни 2022 г.

## Хистология на нервната тъкан

В нервната тъкан има два основни вида клетки - неврони и глиоцити. Електрични импулси се предават по невроните, а (невро-)глията, както понякога се нарича съвкупността от глиоцити, подпомага тяхната работа.

От нервна тъкан е изградена нервната система, която се дели на централна (гръбначен мозък и главен мозък) и периферна (соматична и автономна).

# Невроглия

Глиоцитите могат да участват в митоза, т.е. да се делят.

"Най-важните" видове невроглия са:

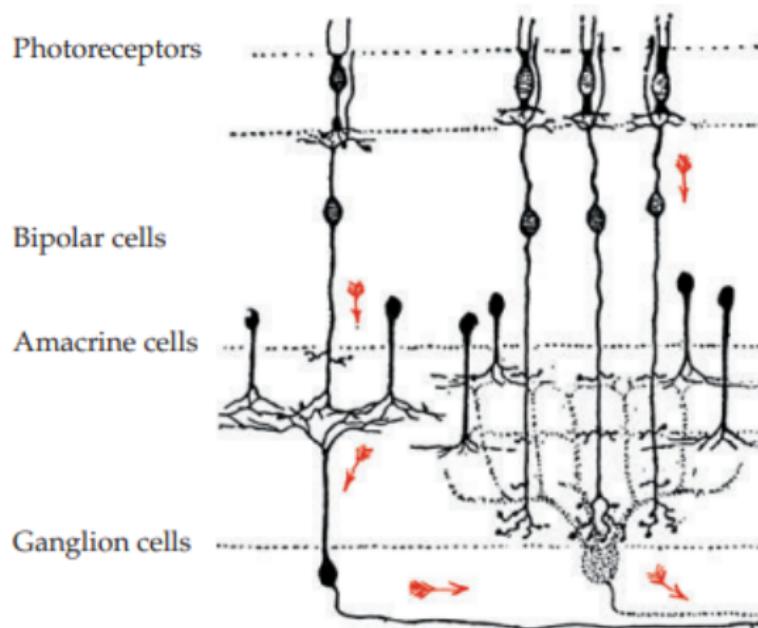
- ❶ Астроцити - връзка между невроните и кръвта
- ❷ Олигодендроцити - покриват аксоните на невроните в централната нервна система, образувайки миелинова обвивка, която действа като диелектрик
- ❸ Шванови клетки - подобни на олигодендроцитите, но в периферната нервна система
- ❹ Радиална глия - отговарят за неврогенезата и синаптичната пластичност
- ❺ Микроглия - имунна защита

# Неврони

Невроните не участват в митоза. Функционално могат да се разделят на три типа

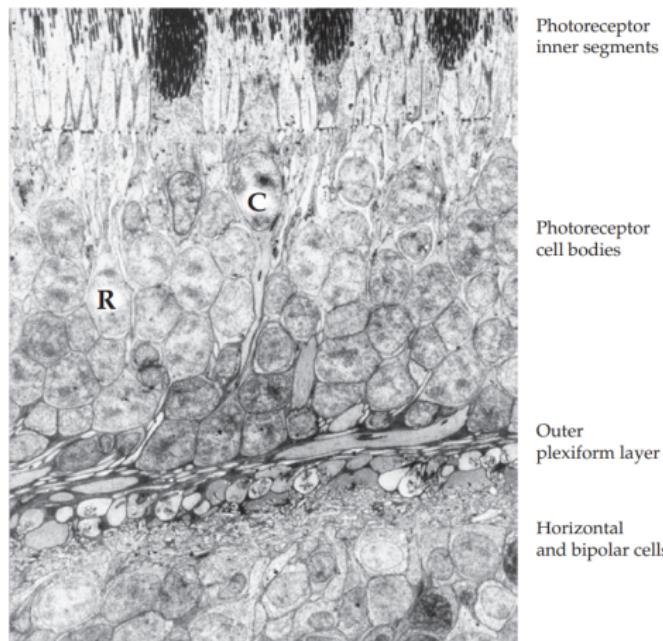
- ❶ Аферентни (рецептори) - носят информация за околния свят
- ❷ Интерневрони (конектори) - свързват различни региони на мозъка, позволяват рефлексите и обучението
- ❸ Еферентни (моторни) - активират мускули и жлези

# Хистология на нервната тъкан



Фигура: Структура и връзки между клетките на ретината при бозайници. Фиг 1.2 от From Neuron to Brain

# Хистология на нервната тъкан

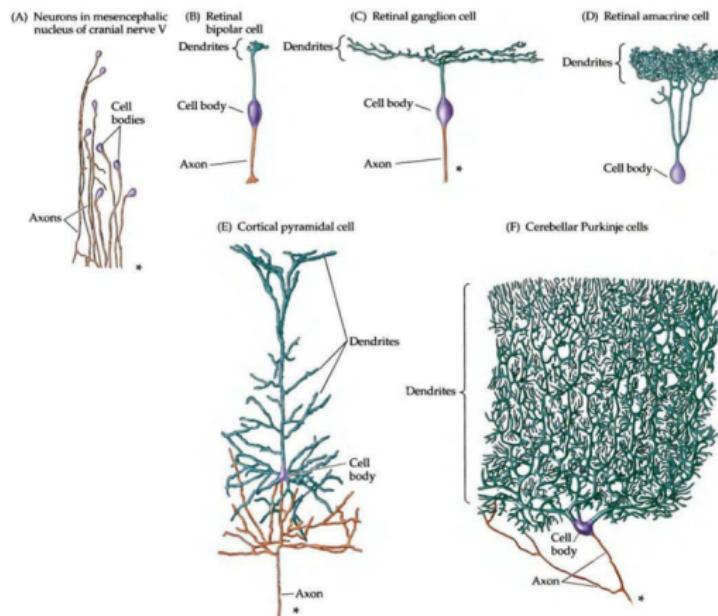


Фигура: Електронмикроскопска снимка на ретина на макак. Фиг 1.3 от From Neuron to Brain

## Морфология на невроните

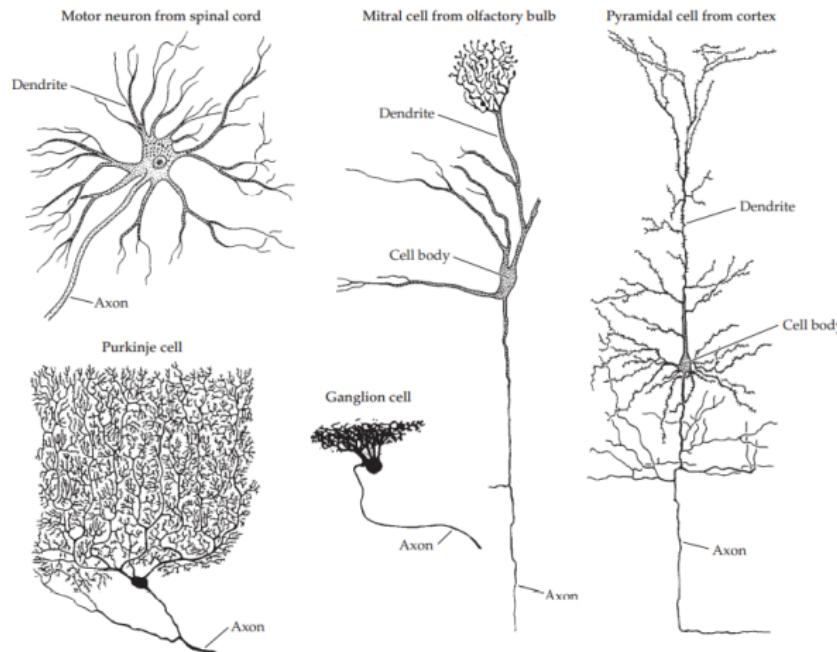
- ❶ Дендрити - разклонявания на клетната, в краищата на които бива въздействана от други неврони
- ❷ Сома - "основната" част на клетката, включваща ядрото и повечето органели
- ❸ Аксон - къс (в ЦНС) или дълъг (в ПНС) израстък, служещ за предаване на импулси към други клетки
- ❹ Телодендрдрия - разколявания на аксона в края му
- ❺ Синапс - окончание на разклоненията.
  - ❻ Електрични синапси - сдвоеване на клетки
  - ❼ Химични синапси - контакът се извършва непряко чрез невротрансмитери
- ❽ Прищъпване на Ранвие - участък между два миелинови участъка

# Морфология на невроните



Фигура: Фиг 1.2 от Neuroscience

# Морфология на невроните



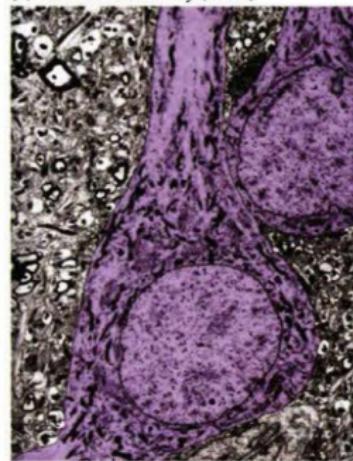
Фигура: Фиг 1.4 от From Neuron to Brain

# Морфология на невроните

(E) Dendrites



(F) Neuronal cell body (soma)



(G) Myelinated axon and node of Ranvier

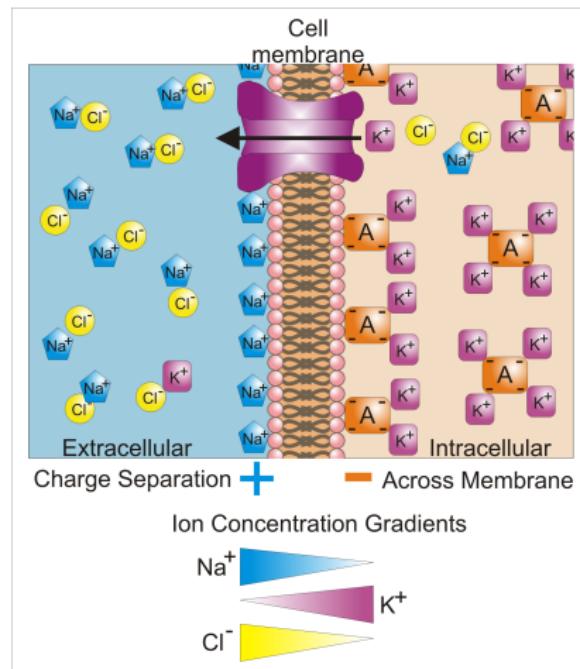


Фигура: Дендрити, сома и аксон Фиг 1.3 от Neuroscience

## Физиология на невроните

Поддържане на различна концентрация на йони в цитозола спрямо околната тъкан.  $K^+$  и някои белтъци с общ отрицателен заряд са с по-голяма концентрация в клетката, докато  $Na^+$  и  $Cl^-$  извън нея. Това води до създаването на тъй наречения (транс-)мембраниен потенциал. Клетъчната мембрана се състои основно от липиди, чиято хидрофобна част се държи като диелектрик. Липидната част на мембраната всъщност се оказва кондензатор. Предвижването на йони през мембраната става чрез помпи (активно) и канали (пасивно). Основни са тъй наречените натриево-калиевите помпи, това са молекули  $Na-K-ATPase$ . Те предвиждат 3  $Na^+$  йона навън и 2  $K^+$  навътре. Други важни помпи са натриево-калциевите, като предвиждат 1  $Ca_2^+$  юон навън и 3  $K^+$  навътре.

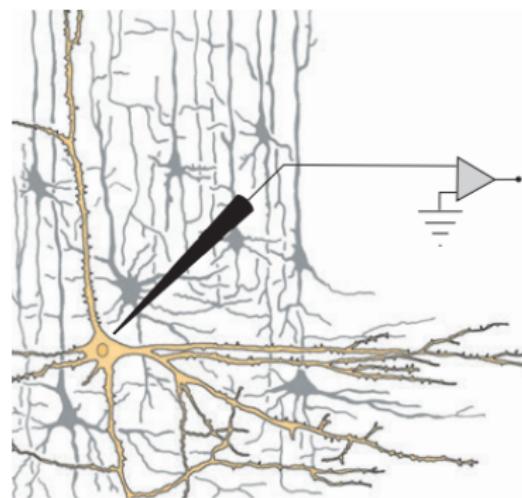
# Причината за трансмембранныя потенциал



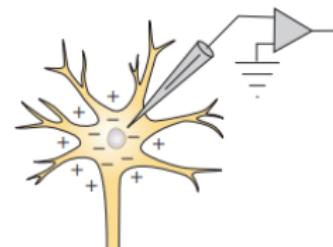
Фигура: Йони в цитозола и междуклетъчното пространство. Фиг 1.7 от Wikipedia

# Физиология на невроните

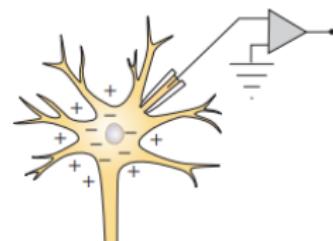
(A) Extracellular recording



(B) Intracellular recording

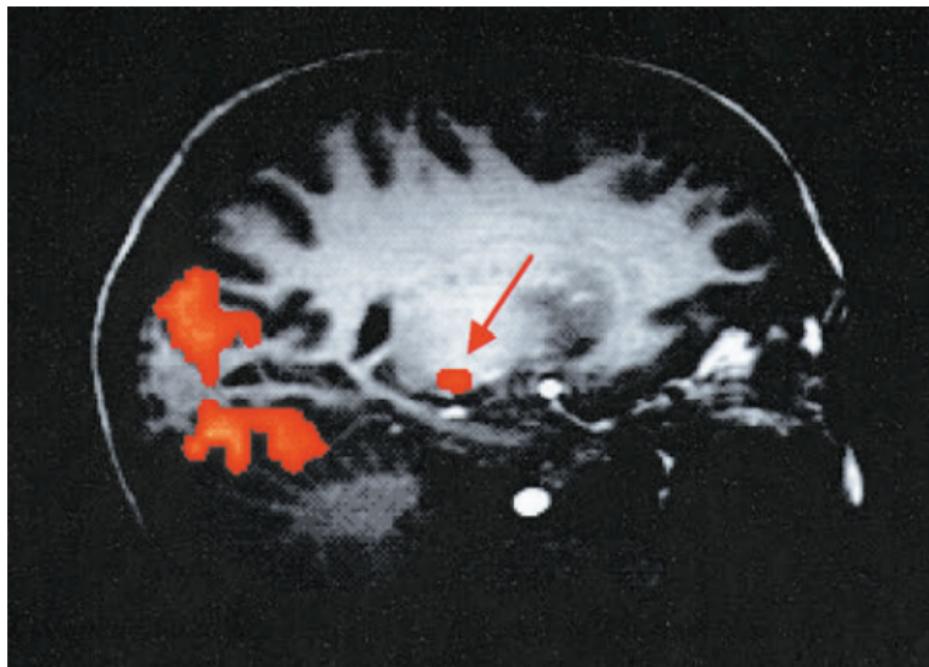


(C) Whole-cell patch recording



Фигура: Измерване на потенциала. Фиг 1.7 от From Neuron to Brain

## Физиология на невроните

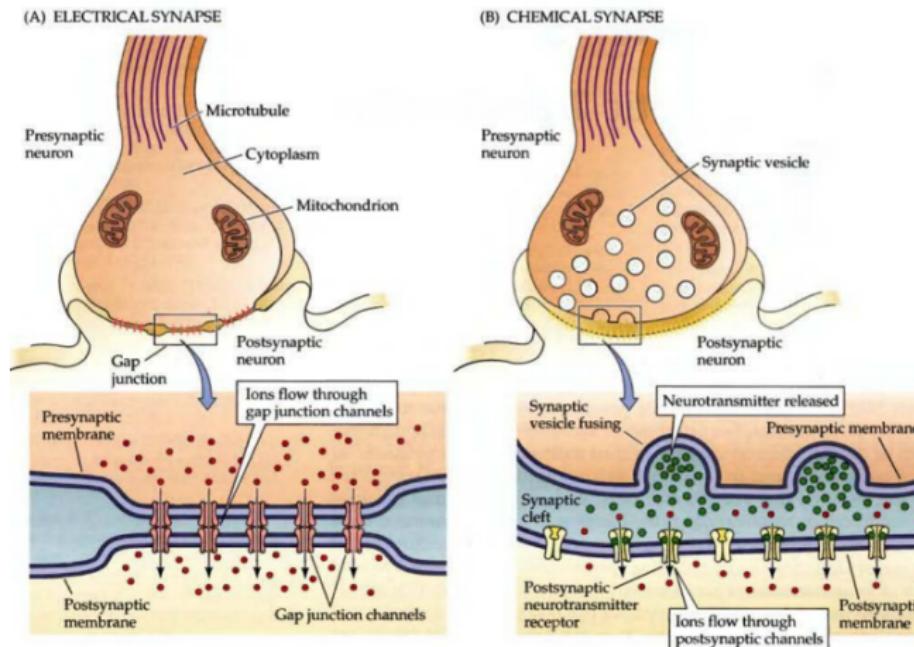


Фигура: Измерване на активността на невроните в главния мозък чрез ЯМР. Фиг 1.9 от From Neuron to Brain

## Междуневронна комуникация

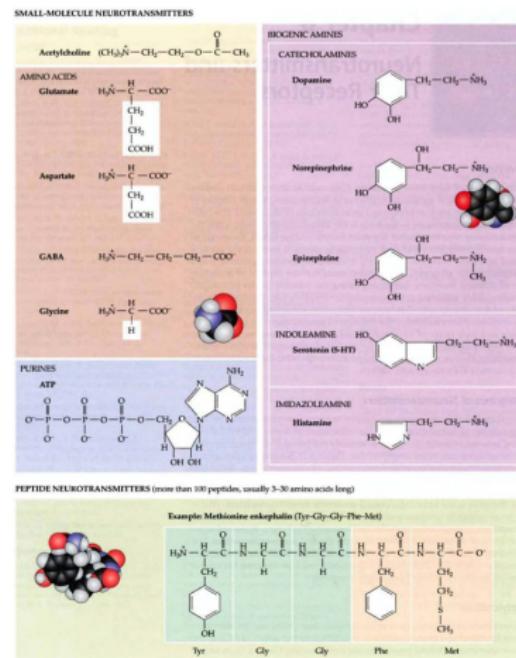
Предаване на сигнали между неврони става през синапсите. При електричните синапси става директно, едната клетка "продължава" в другата. При химическите синапси се образуват везикули (балончета с вещества) в синаптичния цитозол, които се придвижват до мем branата и освобождават вътрешността си в междуклетачното пространство. В резултат следващия неврон може или да бъде възбуден, или инхибиран.

# Междуневронна комуникация



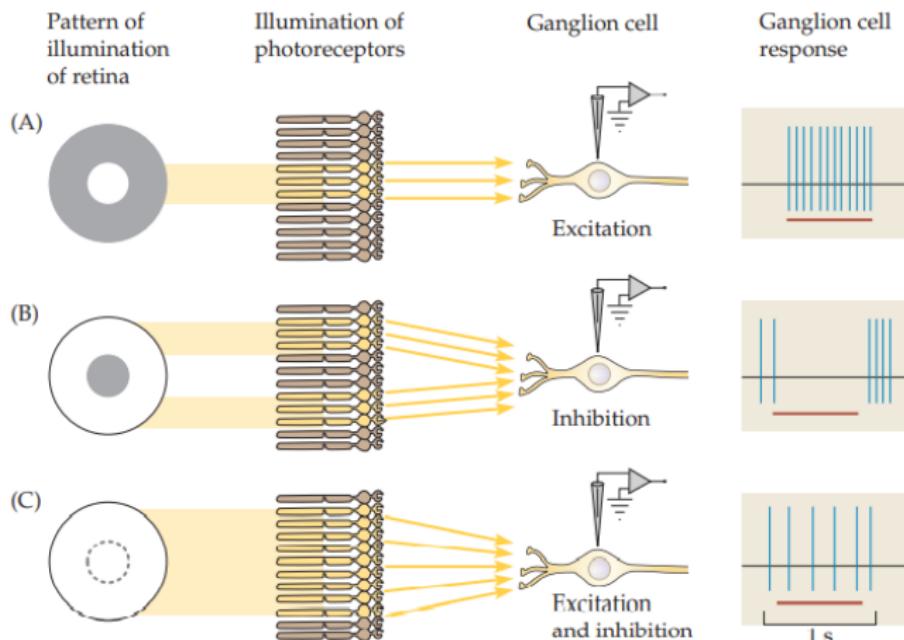
Фигура: Двата вида синапси. Фиг 5.1 от Neuroscience

# Междуневронна комуникация



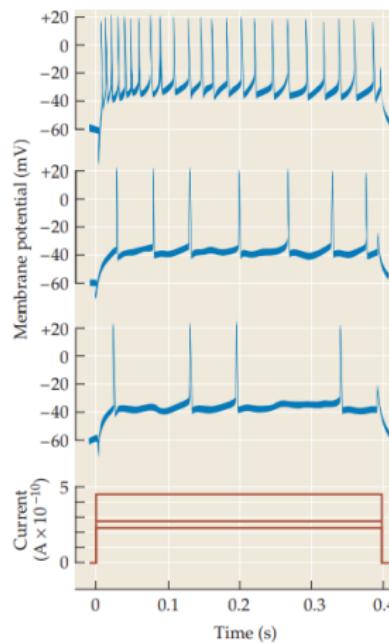
Фигура: Молекулите на някои невротрансмитери. Фиг 6.1 от Neuroscience

# Междуневронна комуникация



Фигура: Интегриране от ганглийна клетка. Фиг 1.16 от From Neuron to Brain

# Нервен импулс



Фигура: Резултат от подаване на прав ток чрез електрод в цитозола на ретинална ганглийна клетка. Фиг 1.12 от From Neuron to Brain

## Причина за нервния импулс

Нервният импулс е резултат от каскадно действие на мембранныте помпи. В клетката излизат  $\text{Ca}_2^+$  и влизат  $\text{Na}^+$ , което води до промяна на потенциала и активиране на  $\text{Na}-\text{K}-\text{ATPase}$ . Това води до още промяна на потенциала в околност на натриево-калиевата помпа, което активира други около нея.

## Уравнение на Nernst

Уравнения на Nernst се използват в RedOx процеси, като се изразява промяна в енергията на Гибс  $G$  като:

$$\begin{aligned}-zFE_{cell} &= \Delta G = -RT \ln K \\ \implies E_{cell} &= \frac{RT}{zF} \ln K\end{aligned}$$

Тук  $R$  е универсалната газова константа,  $T$  - температурата,  $K$  - равновесната константа на процеса,  $F$  - константа на Фарадей (заряда на 1 мол електрони),  $zF$  е размера на заряда, обменен по време на реакцията.

## Уравнение на Goldman-Hodgkin-Katz

Желаем да изразим трансмембранно напрежение  $V_m$ , с оглед на симетричност е достатъчно да разглеждаме едномерна задача по права, нормална на мембраната. Допускаме, че йон A с валентност  $n_A$  през мембрана с дебелина  $L$ , като нека оста  $z$  е нормална на мембраната и съответно  $[A] = [A](z)$ . На това съответства поток  $j_A$ . Част от него се описва чрез дифузията  $-D_A \frac{d[A]}{dz}$  по закона на Фик. Той ни казва, че от Брауновото движение A се движи натам, където има по-малка концентрация. Останалата част идва от  $D_A \frac{n_A F}{RT} \frac{V_m}{L} [A]$ . Това следва от закон на Айнщайн за изразяване на коефициента на дифузия.

## Уравнение на Goldman-Hodgkin-Katz

Виждаме, че се получава ОДУ от 1-ви ред за  $[A]$ . След решаване и изразяване на потока чрез нея, имаме:

$$[A](0) = [A]_{in} \quad [A](L) = [A]_{out}$$

$$j_A = \mu n_A P_A \frac{[A]_{out} - [A]_{in} e^{n_A \mu}}{1 - e^{n_A \mu}}$$

$$\mu = \frac{FV_m}{RT}$$

$$P_A = \frac{D_A}{L}$$

## Уравнение на Goldman-Hodgkin-Katz

Нека сега  $J_A = q_A j_A$  - това е плътността на електричен заряд.  
Но при  $V_m$  пълната плътност на заряда трябва да е 0. Тогава  
ако означим

$$v = \sum_{\text{cations C}} P_C [C^+]_{\text{in}} + \sum_{\text{anions A}} P_A [A^-]_{\text{out}}$$

$$w = \sum_{\text{cations C}} P_C [C^+]_{\text{out}} + \sum_{\text{anions A}} P_A [A^-]_{\text{in}}$$

То е в сила  $w - ve^\mu = 0 \implies \mu = \ln \frac{w}{v} \implies V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{w}{v}$ .

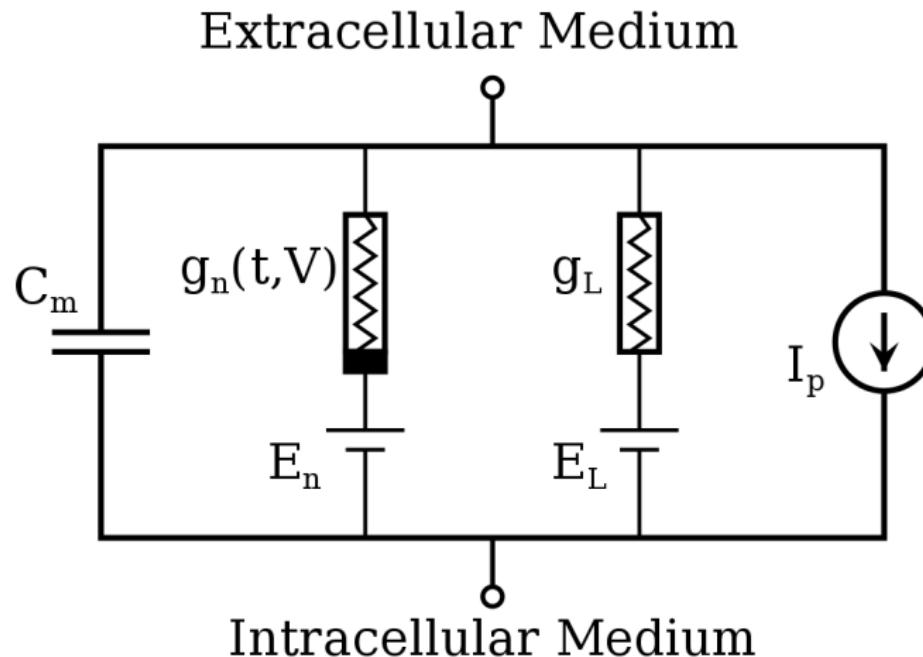
## Модел на Hodgkin-Huxley

Вече казахме, че липидната част на мембраната действа като кондензатор с капацитет  $C$ . Помпите може да разглеждаме като проводници със съответна проводимост  $g_{Na}$  и  $g_K$ .

Проводимостта е обратнопропорционална на съпротивлението, т.е. все едно това са резистори със съпротивления  $\frac{1}{g_{Na}}$ ,  $\frac{1}{g_K}$ .

Може да направим усложнение -  $g_I$  проводимост на изтичащи иони от каналите.

## Модел на Hodgkin-Huxley



Фигура: Еквивалентна електрическа верига от Wikipedia

## Модел на Hodgkin-Huxley

Да припомним, че  $I = \frac{dq}{dt}$ . Сега може да изразим по дефиниция  $C$  чрез моментните заряд  $q$  и мембранныя потенциал  $V_m$ , т.е.  $C = \frac{q}{V}$ . Откъдето  $q = CV$  и  $I_C = \frac{dCV_m}{dt} = \frac{dC}{dt}V_m + C\frac{dV_m}{dt}$ . Допускаме, че капацитета на мем branата не се променя с времето и достигаме до  $I_C = C\frac{dV}{dt}$ . Общия ток е сумата от 4-те тока, т.е.:

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_K(V_m - V_K) + g_{Na}(V_m - V_{Na}) + g_I(V_m - V_I)$$

## Модел на Hodgkin-Huxley

От експериментите си върху аксона на сепия, Hodgkin и Huxley достигнали до следните изрази за пропусклиностите:

$$g_K = \tilde{g}_K n^4, \quad g_{Na} = \tilde{g}_{Na} m^3 h$$
$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(V_m)(1 - p) - \beta_p(V_m)p, \quad p = n, m, h$$

Тук  $\tilde{g}_K$  и  $\tilde{g}_{Na}$  са съответните максимални стойности на пропусклиността. Функциите  $\alpha_p$  и  $\beta_p$  са експериментално установени като:

$$\alpha_n(V_m) = \frac{0.01(10 - V)}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1} \quad \beta_n(V_m) = 0.125 \exp\left(-\frac{V}{80}\right)$$

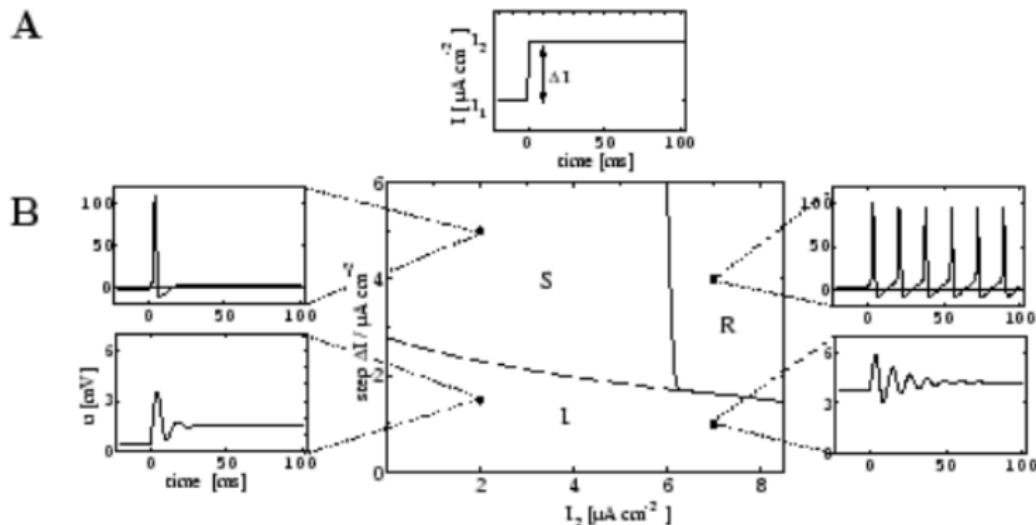
$$\alpha_m(V_m) = \frac{0.1(25 - V)}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1} \quad \beta_m(V_m) = 4 \exp\left(-\frac{V}{18}\right)$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07 \exp\left(-\frac{V}{20}\right) \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V}{10}\right) + 1}$$

## Модел на Hodgkin-Huxley

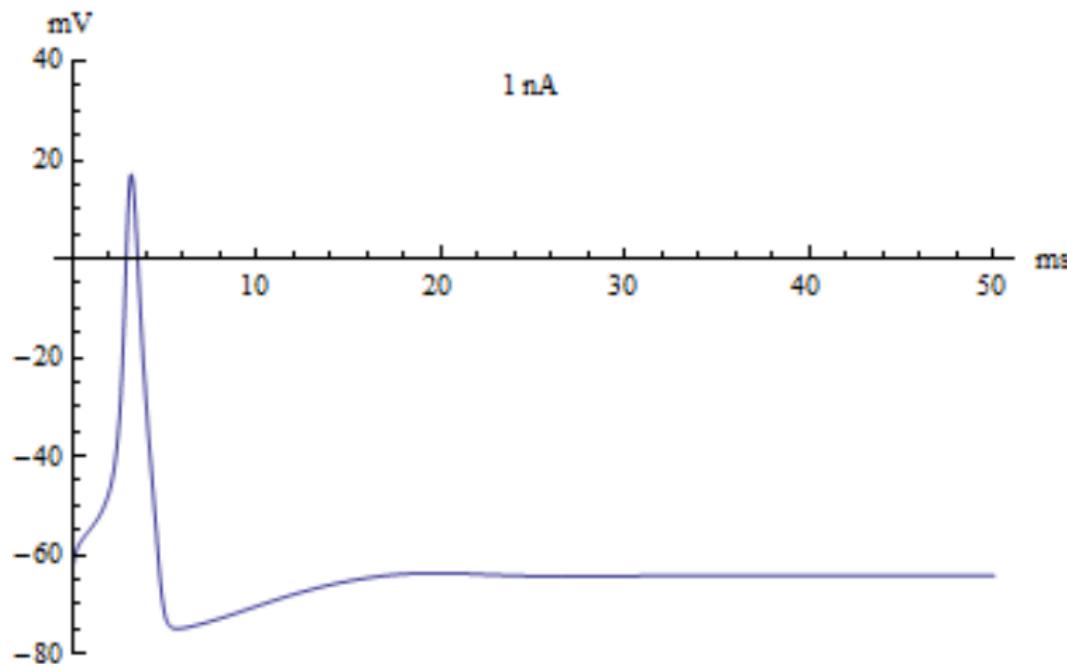
Нека  $a$  е радиусът на аксона,  $R$  съпротивлението на цитоплазмата, а  $x$  е ос по дължината на аксона. Може да се покаже, че  $I = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ . Така за  $V$  получаваме ЧДУ от тип реакция-дифузия. Моделът може да се усложни и за повече на вид йони, но трябва емпирично да се намерят изрази за съответстващите им пропускливости.

# Модел на Hodgkin-Huxley



Фигура: Подаване на стъпаловиден ток на модела на Hodgkin-Huxley, т.ч.  $I_2 = I_1 + \Delta I$  от Spiking neuron models single neurons, populations, plasticity

## Модел на Hodgkin-Huxley



Фигура: Симулация на модела на Hodgkin-Huxley от Wikipedia

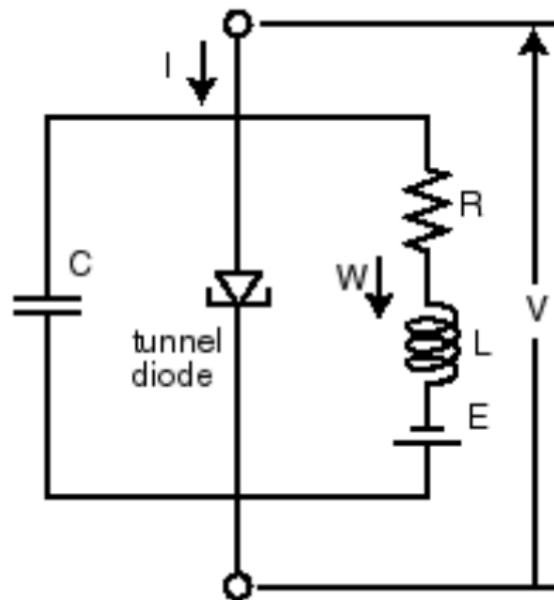
## Модел на FitzHugh-Nagumo

Моделът на FitzHugh-Nagumo се стреми да улесни пресмятането на трансмембранныя потенциал за сметка на точността.

$$\frac{dv}{dt} = v - \frac{v^3}{3} - w + I_{\text{ext}}$$
$$\frac{dw}{dt} = \frac{1}{c}(v + a - bw)$$

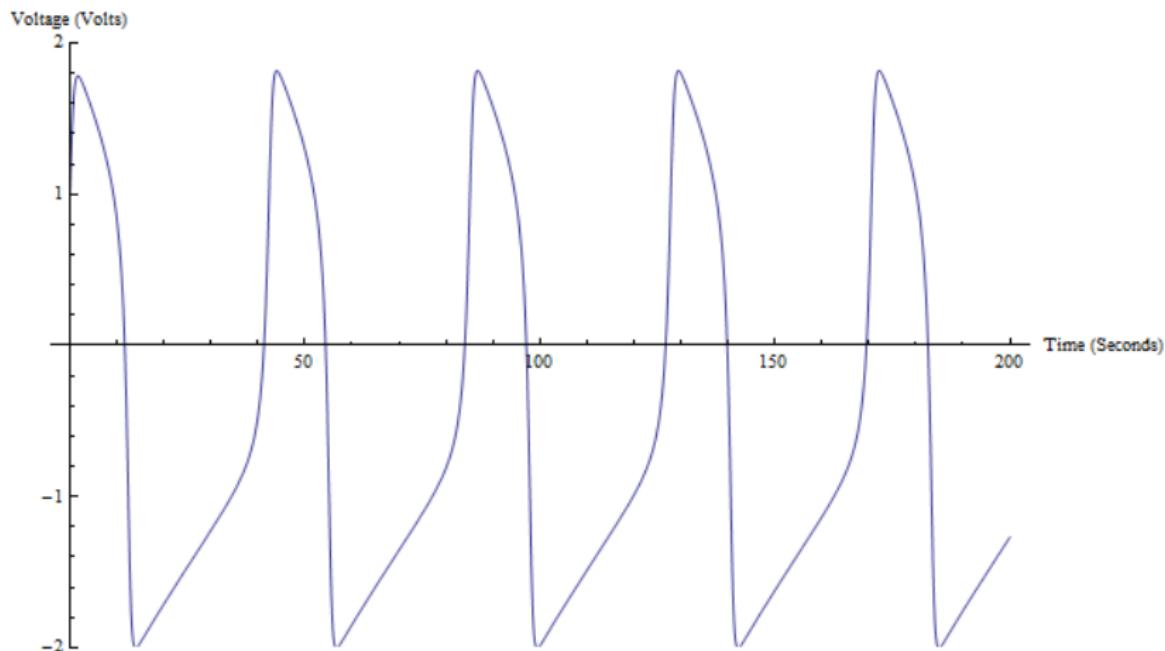
Тук  $w$  е възвръщаща променлива с цел бавен feedback.  $I_{\text{ext}}$  е стимулиращ неврона ток. Nagumo съпоставил следната електрическа верига:

## Модел на FitzHugh-Nagumo



Фигура: Еквивалентна верига на модела на FitzHugh-Nagumo от Scholarpedia

# Модел на FitzHugh-Nagumo



Фигура: Симулация на модела на FitzHugh-Nagumo от Wikipedia

## Модел на Hindmarsh-Rose

Модел на Hindmarsh-Rose е обезразмерена система от 3 ОДУ, като на трансмембрания потенциал съпоставим  $x$ , а  $y$  и  $z$  съответстват на преминаване на йони през мембраната.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= y + \varphi(x) - z + I \\ \frac{dy}{dt} &= \psi(x) - y \\ \frac{dz}{dt} &= r(sx - sx_R - z)\end{aligned}$$

Функциите  $\varphi$  и  $\psi$  съответстват действието на помпите и се изразяват:

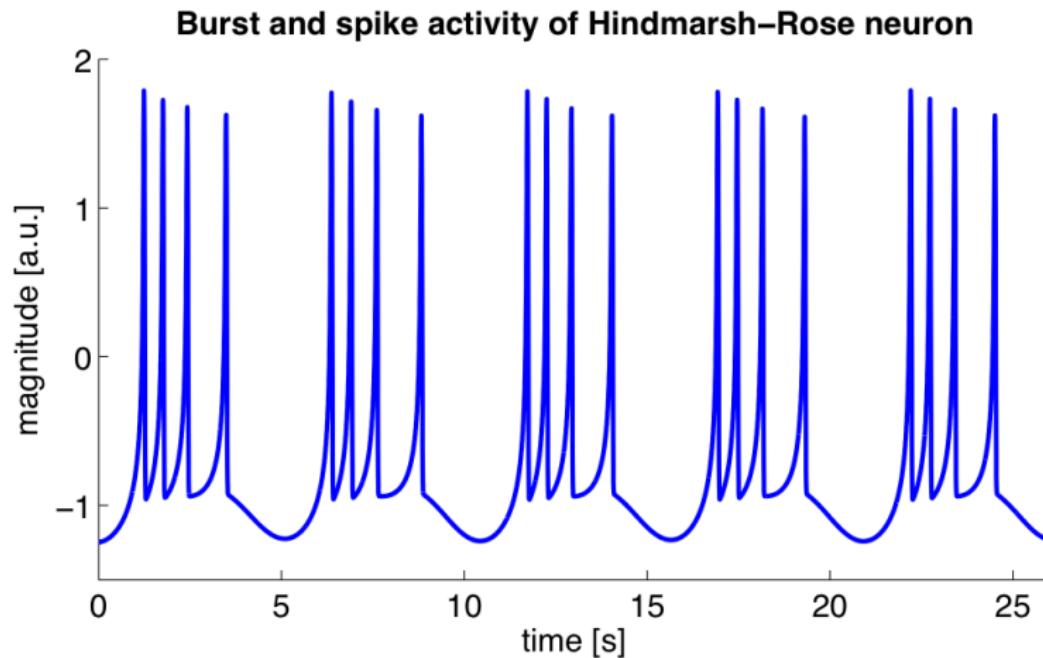
$$\begin{aligned}\varphi(x) &= -ax^3 + bx^2 \\ \psi(x) &= c - dx^2\end{aligned}$$

## Модел на Hindmarsh-Rose

Общо имаме 8 параметъра. Очаквано, динамиката на модела е разновидна, в зависимост от избора на стойностите им.

Въпреки това, самият модел не е сложен от изчислителна гледна точка.

## Модел на Hindmarsh-Rose



Фигура: Симулация на модела от Wikipedia

## Източници |

Dale Purves et al. *Neuroscience*. Sinauer Associates, Inc., 4 edition, 2008. ISBN 978-0-87893-697-7.

John G. Nicholls et al. *From Neuron to Brain*. Sinauer Associates, Inc., 5 edition, 2012. ISBN 978-0-87893-609-0.

Wulfram Gerstner and Werner M. Kistler. *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge University Press, 1 edition, 2002. ISBN 978-0521890793.

**Благодаря за вниманието**