

Моделиране на нервни импулси

Проект по "Семинар по математическо моделиране"

изготвил: Калоян Стоилов

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



ФАКУЛТЕТ ПО МАТЕМАТИКА И ИНФОРМАТИКА

30 юли 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).

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

"Най-важните" видове невроглия са:

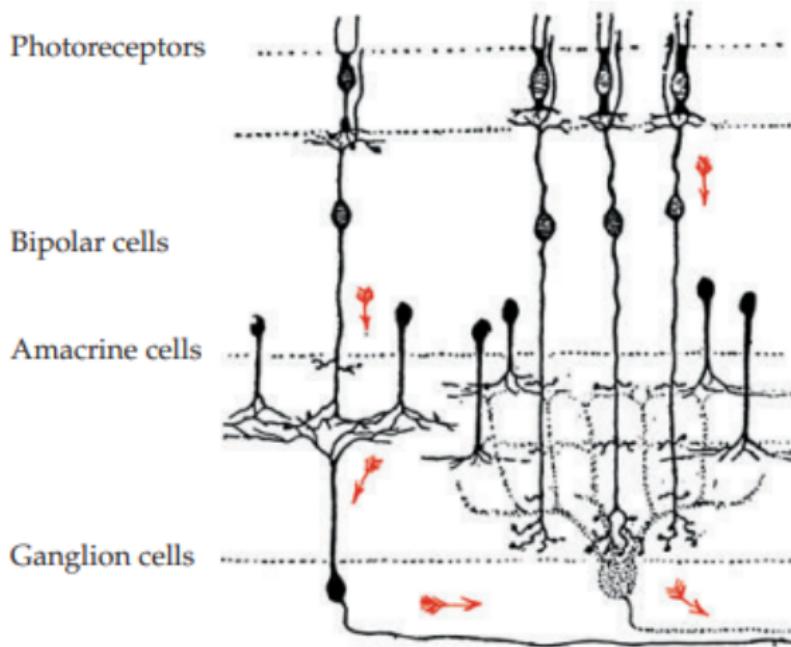
- ❶ Астроцити - връзка между невроните и кръвта
- ❷ Олигодендроцити - покриват аксоните на невроните в централната нервна система, образувайки миелинова обвивка, която действа като диелектрик
- ❸ Шванови клетки - подобни на олигодендроцитите, но в периферната нервна система
- ❹ Радиална глия - отговарят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

Неврони

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

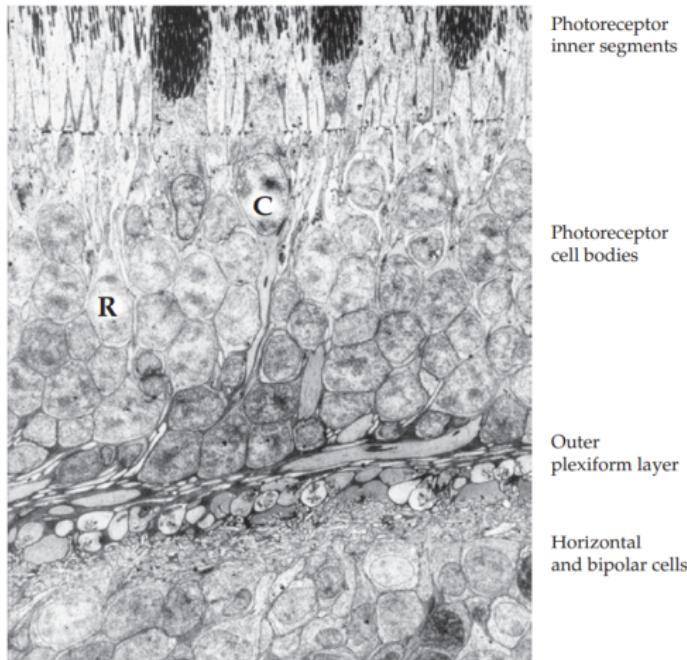
- ① Аферентни (рецептори) - носят информация за околния свят
- ② Интерневрони (конектори) - свързват различни региони на мозъка, позволяват рефлексите и обучението
- ③ Еферентни (моторни) - активират мускули и жлези

Хистология на нервната тъкан



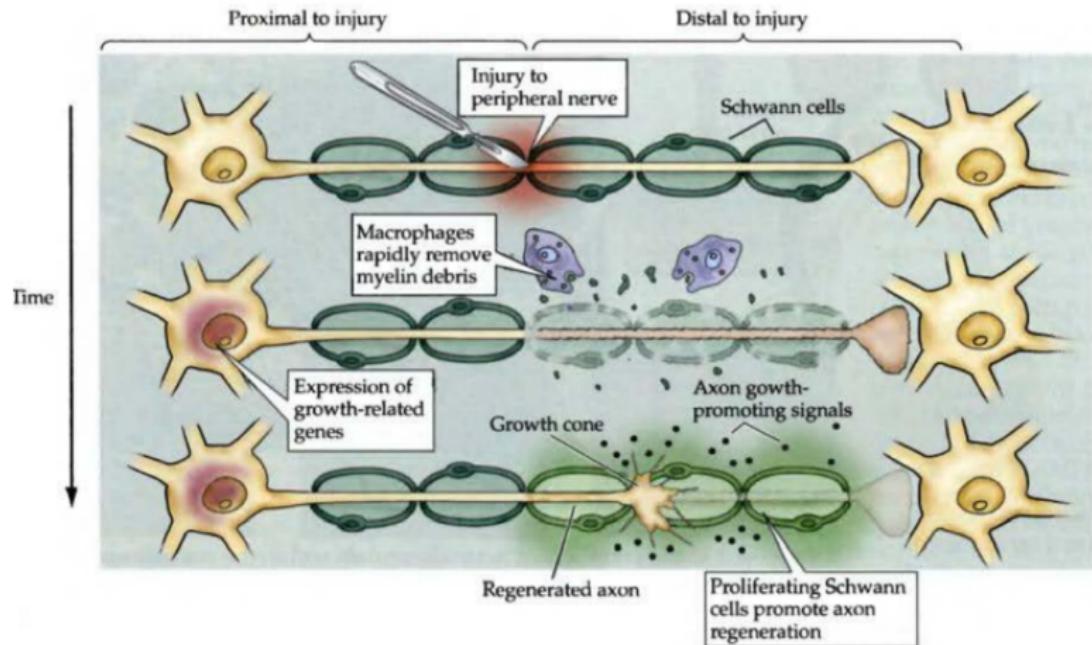
Фигура: Структура и връзки между клетките на ретината при бозайници. [Nicholls et al., 2012, Фиг 1.2]

Хистология на нервната тъкан



Фигура: Електромикроскопска снимка на ретина на макак. [Nicholls et al., 2012, Фиг 1.3]

Хистология на нервната тъкан

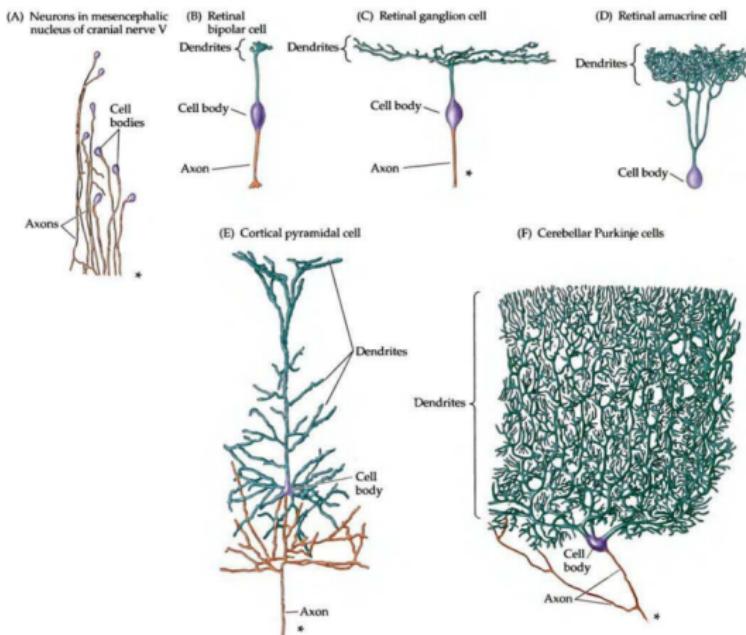


Фигура: Регенерация на аксон в ПНС [Purves and et al., 2008, Фиг 25.5]

Морфология на невроните

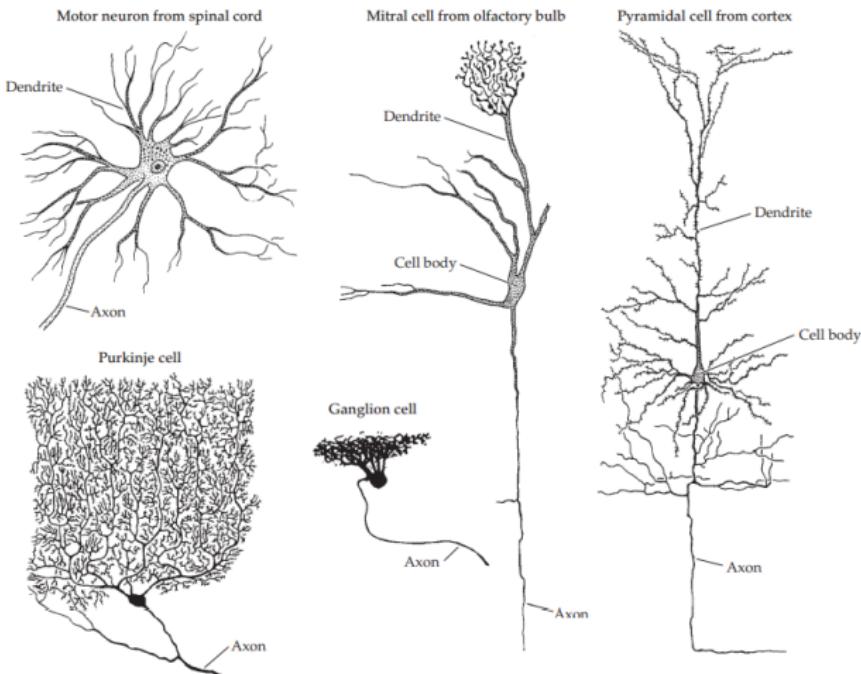
- ❶ Дендрити - разклонявания на клетната, в краищата на които бива въздействана от други неврони
- ❷ Сома - "основната" част на клетката, включваща ядрото и повечето органели
- ❸ Аксон - къс (в ЦНС) или дълъг (в ПНС) израстък, служещ за предаване на импулси към други клетки
- ❹ Телодендрия - разколосяния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

Морфология на невроните



Фигура: Някои неврони според морфологията [Purves and et al., 2008, Фиг 1.2]

Морфология на невроните



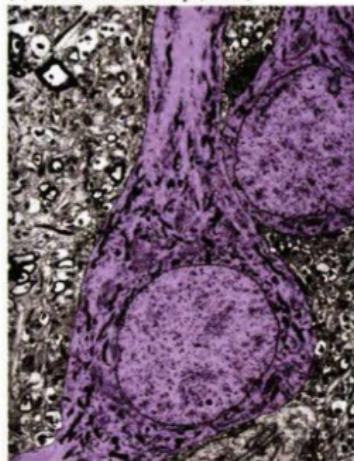
Фигура: Някои неврони според морфологията [Nicholls et al., 2012,
Фиг 1.4]

Морфология на невроните

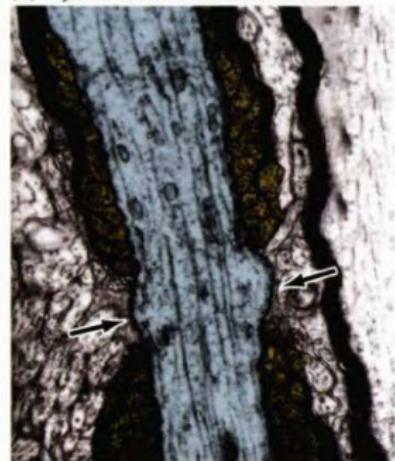
(E) Dendrites



(F) Neuronal cell body (soma)



(G) Myelinated axon and node of Ranvier



Фигура: Дендрити, сома и аксон [Purves and et al., 2008, Фиг 1.3]

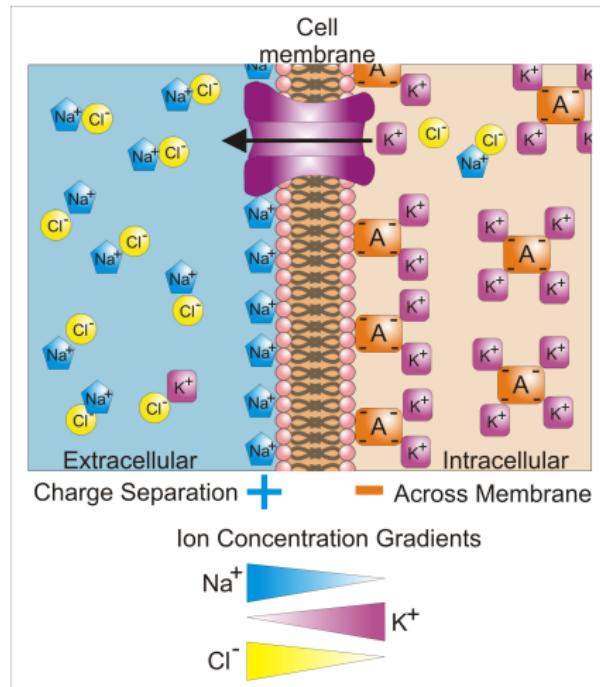
Морфология на невроните

Важно свойство на невроните в главния мозък е невропластичността. Това е техния растеж, преорганизация, промяна на синаптични връзки с времето. Основната причина за възможността за учение, психично адаптиране към околната среда. Позволява възстановяване при някои случаи на мозъчни увреждания.

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 предвиждват 1 Ca_2^+ йон навън и 3 K^+ навътре.

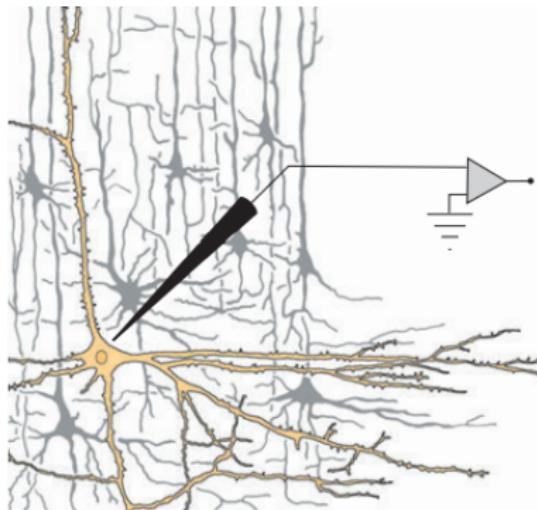
Причината за трансмембранныя потенциал



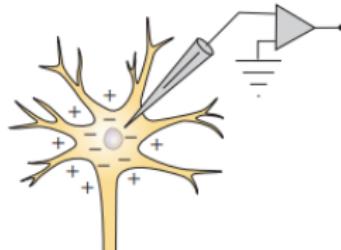
Фигура: Йони в цитозола и междуклетъчното пространство от Wikipedia

Физиология на невроните

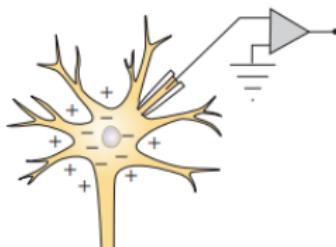
(A) Extracellular recording



(B) Intracellular recording

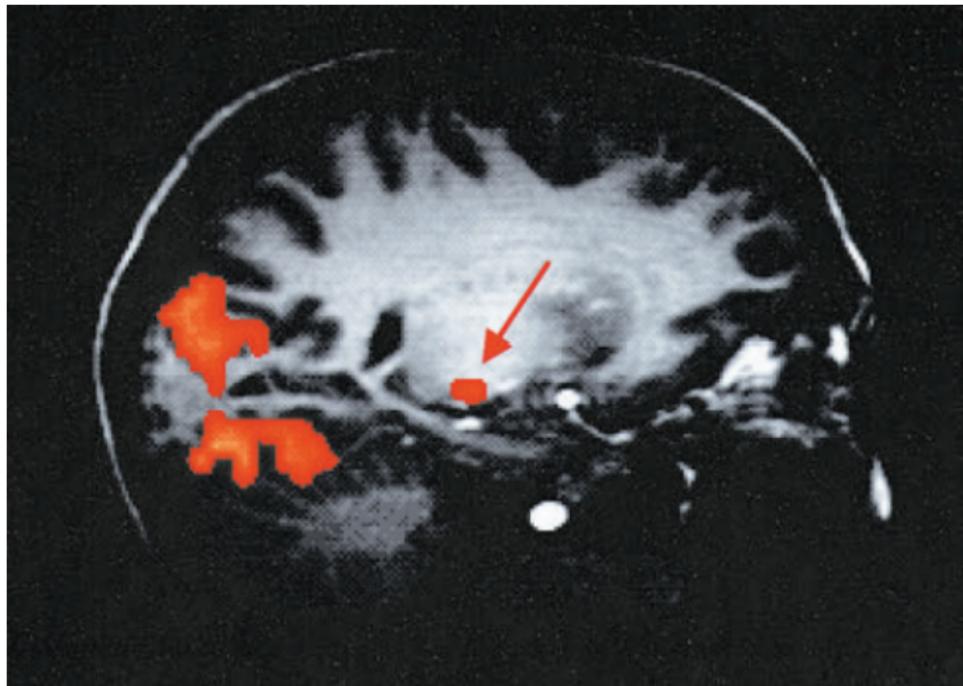


(C) Whole-cell patch recording



Фигура: Измерване на потенциала. [Nicholls et al., 2012, Фиг 1.7]

Физиология на невроните

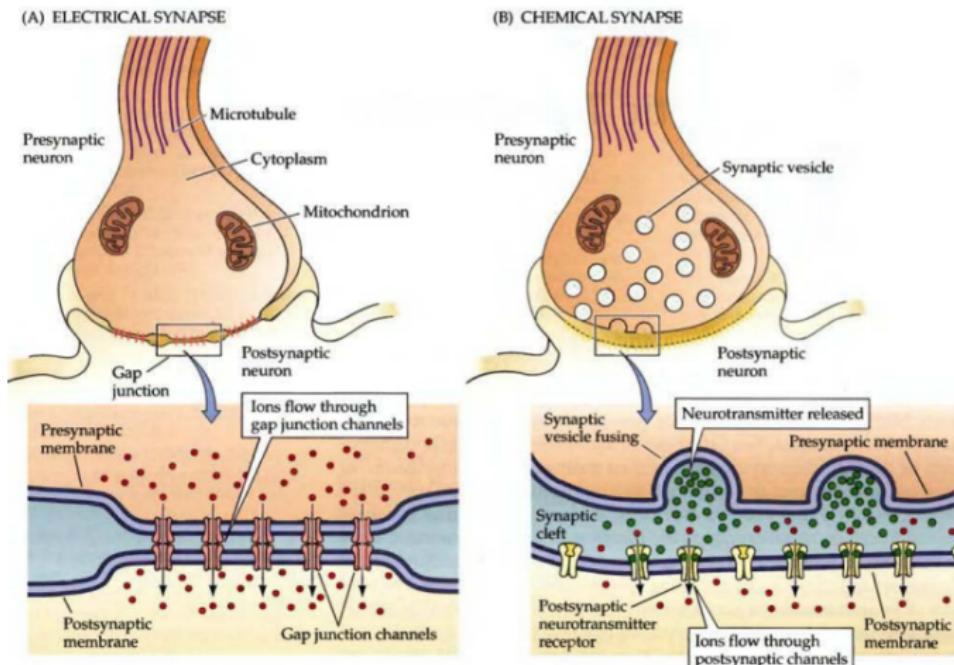


Фигура: Измерване на активността на невроните в главния мозък чрез ЯМР. [Nicholls et al., 2012, Фиг 1.9]

Междуневронна комуникация

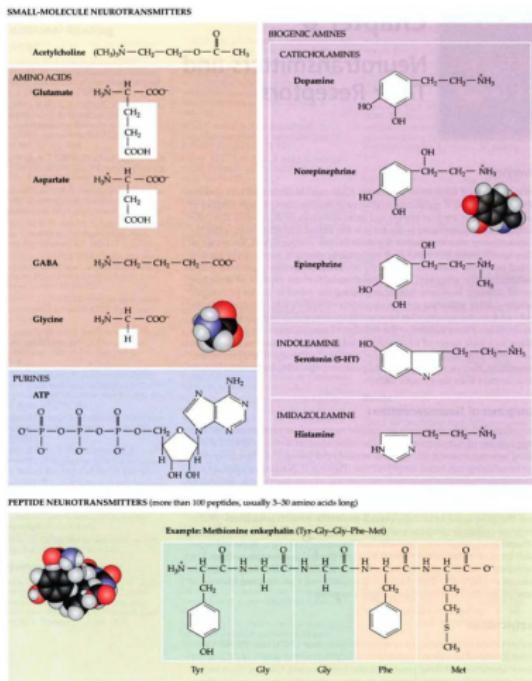
Предаването на сигнали между неврони става през синапсите. При електричните синапси става директно, едната клетка "продължава" в другата. При химичните синапси се образуват везикули (балончета с вещества) в синаптичния цитозол, които се придвижват до мем branата и освобождават вътрешността си в междуклетачното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

Междуневронна комуникация



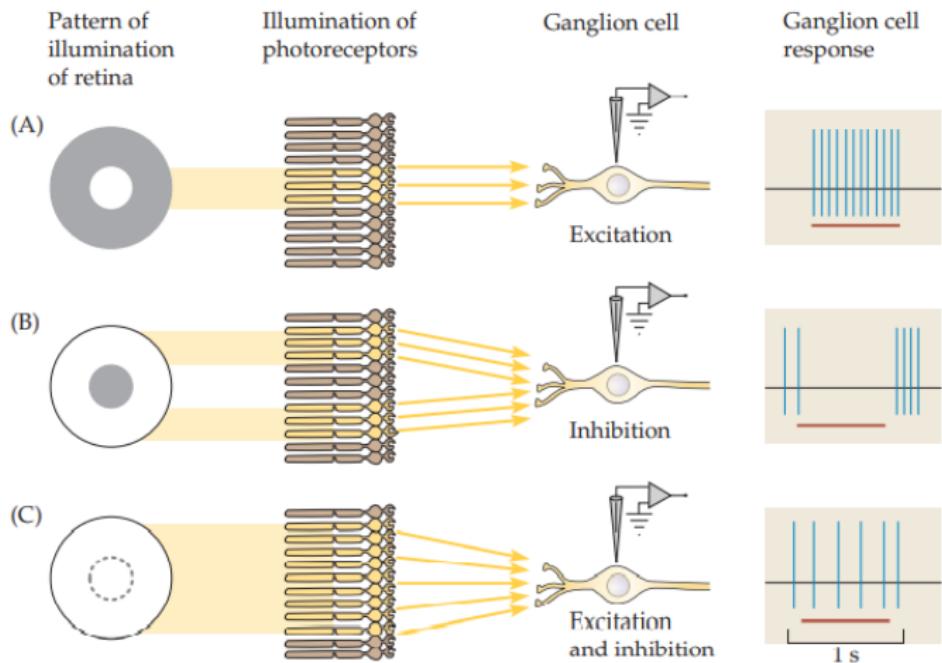
Фигура: Двата вида синапси. [Purves and et al., 2008, Фиг 5.1]

Междуневронна комуникация



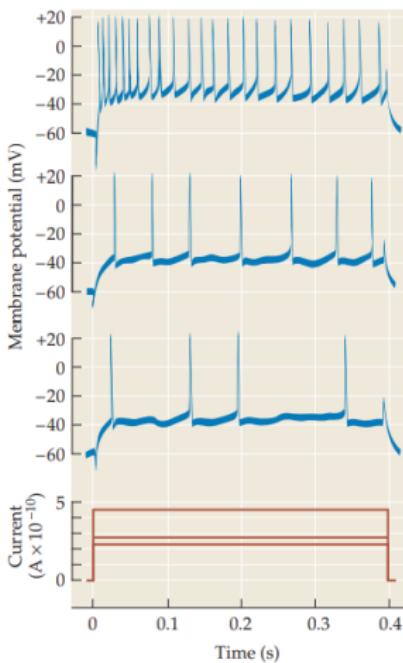
Фигура: Молекулите на някои невротрансмитери. [Purves and et al., 2008, Фиг 6.1]

Междуневронна комуникация



Фигура: Интегриране от ганглийна клетка. [Nicholls et al., 2012, Фиг 1.16]

Нервен импулс

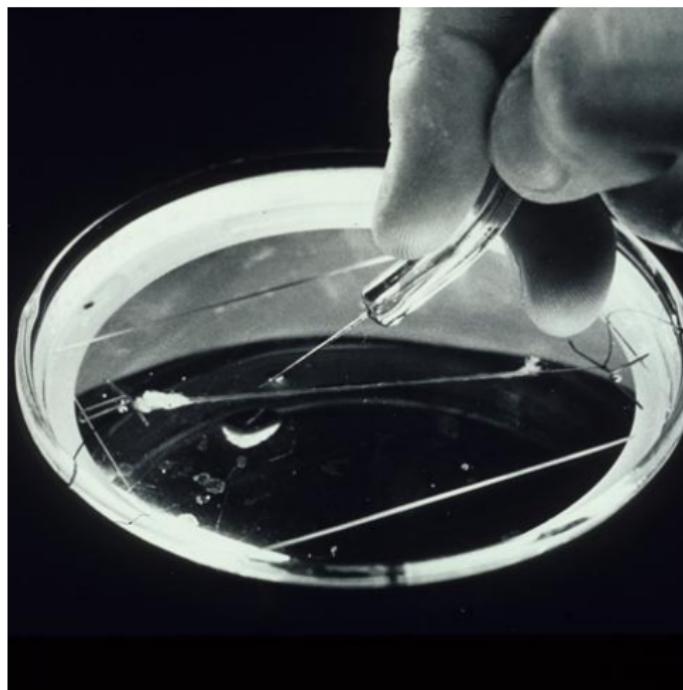


Фигура: Резултат от подаване на прав ток чрез електрод в цитозола на ретинална ганглийна клетка. [Nicholls et al., 2012, Фиг 1.12]

Причина за нервния импулс

Нервният импулс е резултат от каскадно действие на мембранныте канали и помпи. Първо клетката се активизира. Ако е рецептор, то тя се възбужда от околната среда. В противен случай възбудата става в следствие на получени невротрансмитери от дендритите. След леко повишаване на трансмембрания потенциал се отключват Na^+ канали, чиято ориентация зависи от потенциала. Те са отворени благодарение на изследванията на Alan Hodgkin и Andrew Huxley върху *Doryteuthis pealeii* (вид сепия).

Причина за нервния импулс

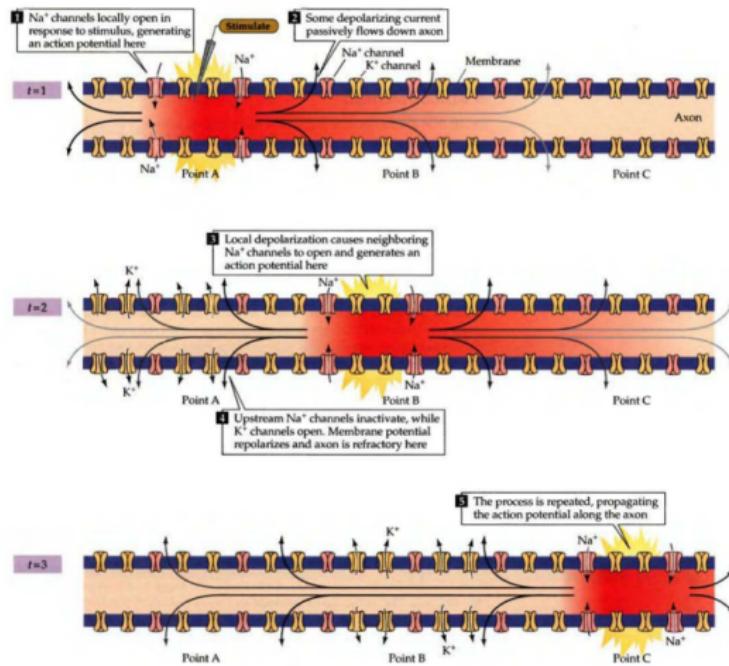


Фигура: Гигантския сепиен аксон от Wikipedia

Причина за нервния импулс

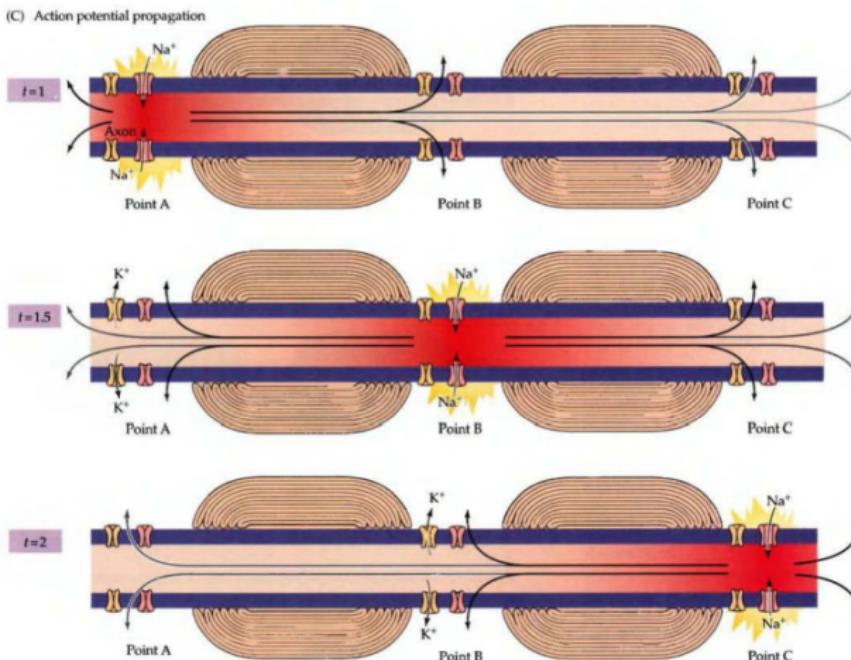
Така потенциалът се увеличава още повече и се активизират други канали в околността. Включват се и канали, позволяващи преминаването на K^+ навън. След деполяризация каналите се затварят. $Na-K-ATPase$ се грижи концентрациите на йоните да се възвърнат първоначалните си стойности. Така потенциалът се понижава до достигане (и леко прехвърляне) на стойността му в покой. Накрая бавно се достига равновесното състояние.

Причина за нервния импулс



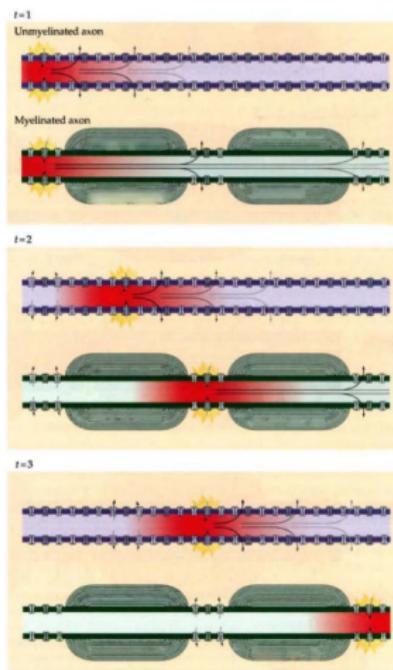
Фигура: Разпространение на нервния импулс [Purves and et al., 2008, Фиг 3.12]

Причина за нервния импулс



Фигура: Влиянието на миелиновата обвивка върху нервния импулс
[Purves and et al., 2008, Фиг 3.13]

Причина за нервния импулс



Фигура: Сравнение на скоростите на протичане на импулса [Purves and et al., 2008, Фиг 3.14]

Миелинова обвивка

Пасивният поток на електричния ток се извършва без необходима енергия на клетката. Напрежението на разстояние от x от място, където се подава ток, се изразява чрез:

$$V_x = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}}, \quad \lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_o + r_i}}$$

Където r_m е съпротивлението на мембраната, r_o - на междуклетачното пространство, а r_i - на аксолазмата (цитоплазмата в аксона). Олигодендроцитите/Швановите клетки са закрепени за аксона и премахват ефекта на междуклетъчното пространство. Миelinът е повишаващ съпротивлението участник.

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:

$$[A](0) = [A]_{in}$$

$$[A](L) = [A]_{out}$$

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

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

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

Уравнение на Goldman-Hodgkin-Katz

Нека сега $J_A = q_A j_A$ - това е плътността на електричен заряд.
Но за нас $q_A = n_A$. При V_m пълната плътност на заряда трябва да е 0. Нека всичките йони са едновалентни, т.е. със заряд ± 1 .
Тогава ако означим

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

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

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

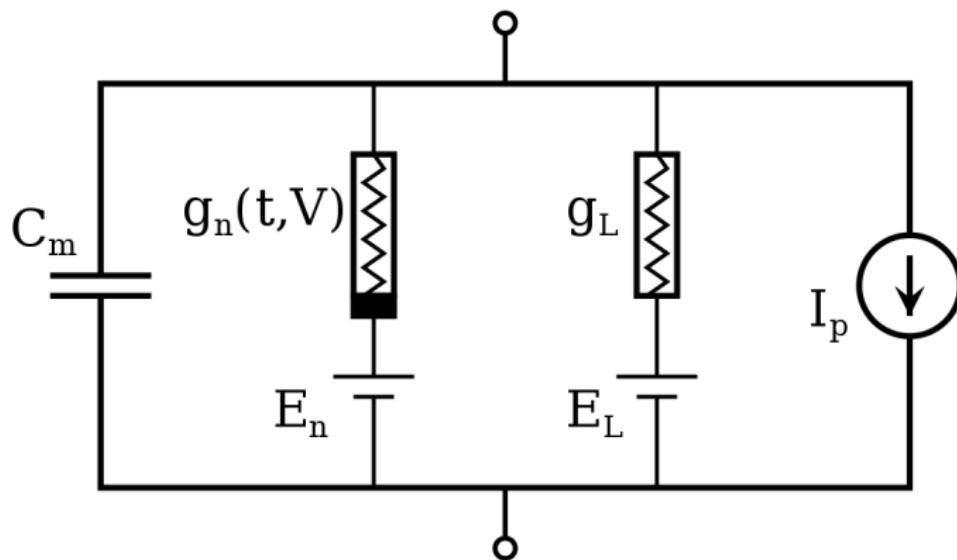
Модел на Hodgkin-Huxley

Вече казахме, че липидната част на мемраната 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 йони от каналите.

Модел на Hodgkin-Huxley

Extracellular Medium



Intracellular Medium

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.e. $C = \frac{q}{V}$. Откъдето $q = CV$ и $I_C = \frac{dCV_m}{dt} = \frac{dC}{dt}V_m + C\frac{dV_m}{dt}$.

Допускаме, че капацитета на мемраната не се променя с времето и достигаме до $I_C = C\frac{dV}{dt}$. Общия ток е сумата от 4-те тока, т.e.:

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

Модел на Hodgkin-Huxley

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

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

Тук \tilde{g}_K и \tilde{g}_{Na} са съответните максимални стойности на пропускливостта. Функциите α_p и β_p са експериментално установени като:

$$\alpha_n(V_m) = \frac{0.01(10 - V)}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1} \quad \beta_n(V_m) = 0.125 \exp\left(-\frac{V}{80}\right)$$
$$\alpha_m(V_m) = \frac{0.1(25 - V)}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1} \quad \beta_m(V_m) = 4 \exp\left(-\frac{V}{18}\right)$$
$$\alpha_h(V_m) = 0.07 \exp\left(-\frac{V}{20}\right) \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V}{10}\right) + 1}$$

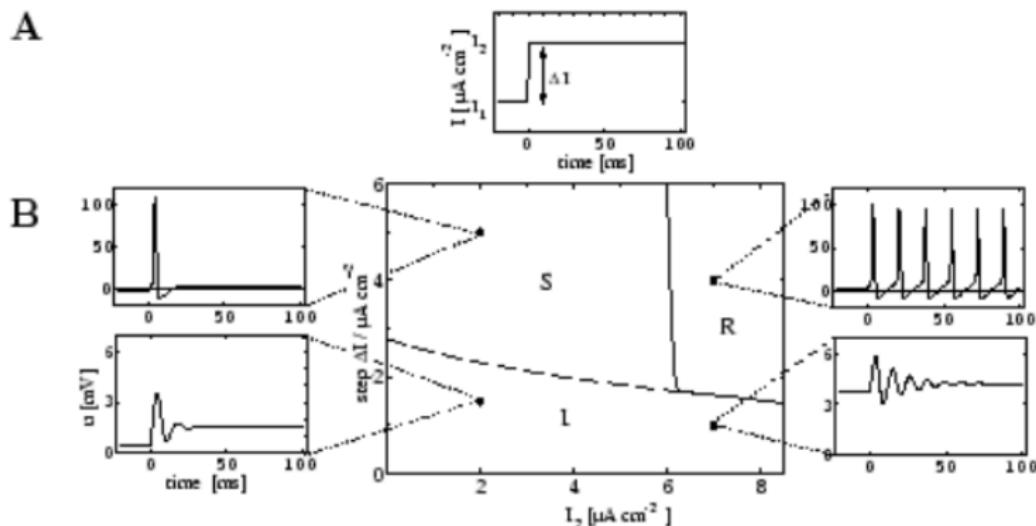
Тук $V = V_{equilibrium} - V_m$.

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 $I = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$, чрез тъй нареченото кабелно уравнение. 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 пропускливиости.

Смисълът на n е, че определя до колко са отворени K^+ каналите. Аналогично m и h действат като активатор/деактиватор на Na^+ каналите.

Модел на Hodgkin-Huxley



Фигура: Подаване на стъпаловиден ток на модела на Hodgkin-Huxley, т.че $I_2 = I_1 + \Delta I$ [[Gerstner and Kistler, 2002](#), Фиг 2.6]

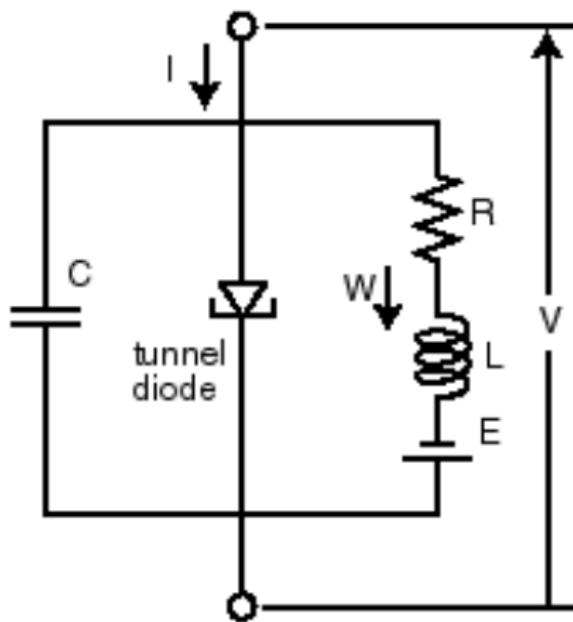
Модел на FitzHugh-Nagumo

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

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

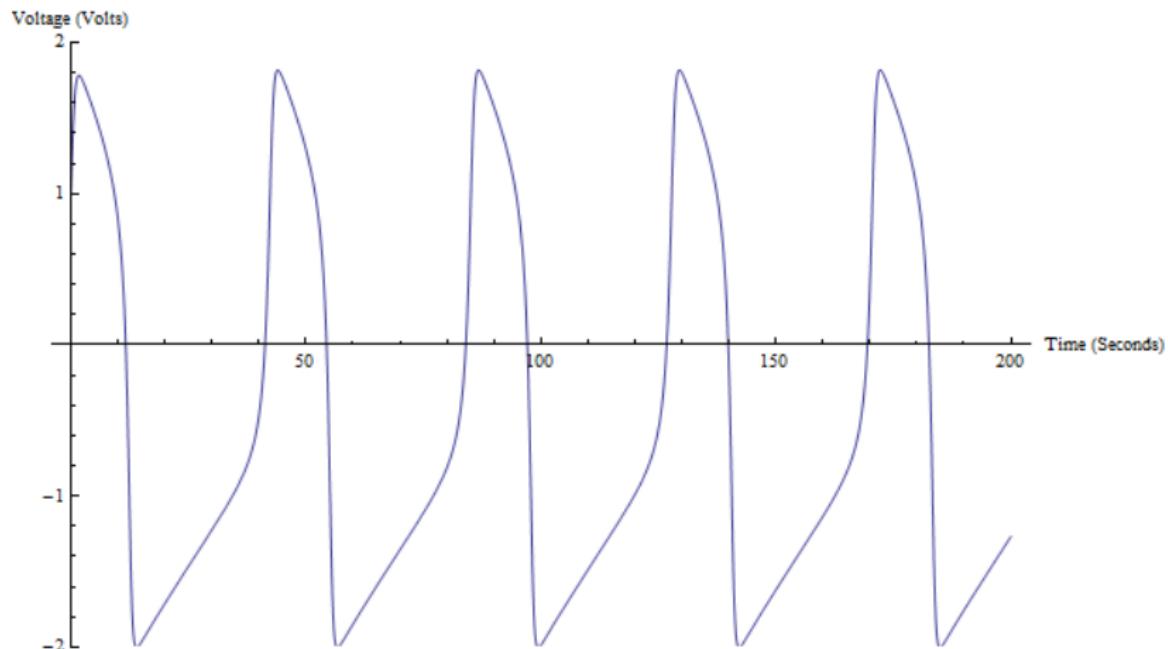
Тук w е възвръщаща променлива с цел бавен feedback. I_{ext} е стимулиращ неврона ток. Nagumo съпоставил следната електрическа верига:

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 трансмембранныя потенциал съпоставим x , а y и z съответстват на преминаване на йони през мембраната.

$$\frac{dx}{dt} = y + \varphi(x) - z + I$$

$$\frac{dy}{dt} = \psi(x) - y$$

$$\frac{dz}{dt} = r(sx - sx_R - z)$$

Функциите φ и ψ съответстват действието на помпите и се изразяват:

$$\varphi(x) = -ax^3 + bx^2$$

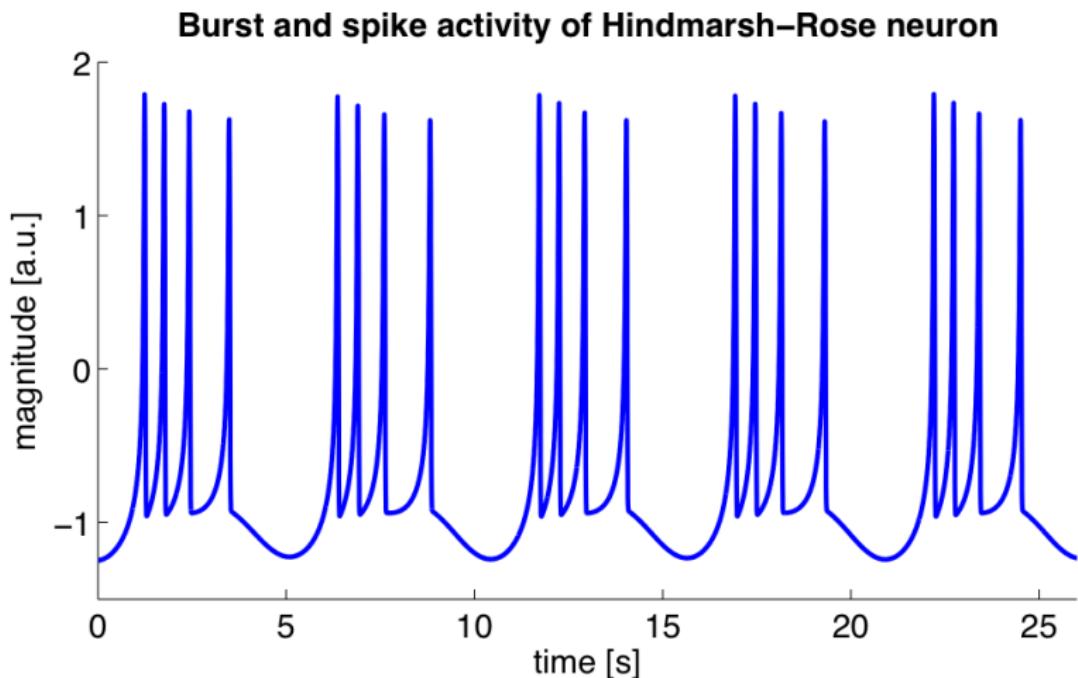
$$\psi(x) = c - dx^2$$

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

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

John G. Nicholls, A. Robert Martin, Paul A. Fuchs, David A. Brown, Mathew E. Diamond, and David A. Weisblat. *From Neuron to Brain*. Sinauer Associates, Inc., 5 edition, 2012. ISBN 978-0-87893-609-0.

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

Благодаря за вниманието