

Доклад

Математическо моделиране на нервни импулси. Модел на Ходжкин – Хъксли.

Изготвен от:

Мария Паскова и Николай Стойков

Ръководител на проекта:

Тихомир Иванов

София 19 юни 2014 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Увод.....	3
2. Структура на неврона	5
3. Физико-химични свойства на неврона	7
4. Модел на Hodgkin-Huxley.....	10
5. Изследване на зависимостта на $m_0, h_0, n_0, \tau_m, \tau_n, \tau_h$ от V . (J ion).....	15
6. При фиксирани стойности на V се разглежда системата ОДУ за m, h, n .	19
7. Числено решение на уравнението на кабела за симулация на протичането на нервен импулс.....	22
8. Ресурси	26

1. УВОД

В часовете по биология и не само сме си задавали много пъти въпроси като: Кои сме ние? Какво правим, по какво се различаваме от животните, какво ни прави различни един от друг и от другите видове животни и т.н? Как мислим? Как функционира нашето тяло? Защо имаме толкова много системи и защо една единствена система прави връзката между всички останали и ни прави активни хора. Да, нервната система е виновна за изпращането на импулси към мозъка и движението на крайниците ни и всички останали органи.

На клетъчно ниво нервната система се характеризира с наличието на специален вид клетка, наречена неврон или „нервна клетка“. Невроните имат специални структури, които им позволяват да изпращат сигнали бързо и точно към други клетки. Те изпращат тези сигнали под формата на електрохимични вълни, предавани по тънки влакна, наречени аксони.

Някои по-интересни факти, които могат да бъдат намерени в интернет.

Сред всички възможни TED talks на тема невронаука, интересни са следните факти. Една жена на име Сюзан Хоузел се е запитала много интересни въпроси преди около 10 години.

Например: Защо ние изучаваме животните, а не те нас?

Тогава учените са мислели, че всички мозъци са устроени по един и същи начин, но според нея това не е точно така. Причината за това е, че има противоречие с големината на мозъка, броя на невроните и типът на животното. Например кравата и шимпанзето имат еднакво тежки мозъци, но определено те имат различни умствени възможности.

Ако мозъците са еднакво устроени, би трябвало да се сравнява по големината им, като човешкият не е най-голям. Може би големината няма толкова голямо значение, а броят на невроните в мозъка е от значение. Тогава възниква въпросът колко са невроните, дали са 100 милиарда, но това по никакъв начин няма покритие. Тя прави супа от мозък като унищожава мембраните и запазва клетъчните ядра. По този начин може да се намери точния брой на невроните. Стига до извода, че те общо са 86 милиарда в мозъка, като 16 милиарда са в кората. Това е най-големият брой неврони в мозъчна кора.

Но за всички тези неврони е нужна енергия, която да ги поддържа. Човешкият мозък използва 25% от енергията, която получава средно човек за мозъка си.

От наблюденията стана ясно, че има зависимост на броя неврони, големината на тялото и енергията, която се получава при храненето. Тайната се крие в храната. Ние успяваме с по-малко храна да извличаме много повече енергия,

докато животните ядат сурова храна, която е много трудна за обработка и по този начин те са спрели да развиват мозъка си. Готвенето е ключът към нашия богат на неврони мозък.

В наши дни технологията е много напреднала и всичко се автоматизира. Една от задачите на инженерите е да автоматизират дейностите на човека. Създаването на някакъв вид заместител на човешки органи би помогнало на много хора, които са останали инвалиди. От много години се работи по такива проекти, като има и някои завършени – има ръка, която се управлява от чип имплантиран в мозъка на човек и спрямо нервния импулс изпращан от мозъка му тя се движи. Това е голям напредък в биологията и в науката като цяло.

Всичко това е постигнато с много изчисления. Усъвършенстването на модела на нервната клетка е от голямо значение, тъй като това помага за по-доброто разбиране на човешкото устройство като цяло. Но това е само част от развитието на тази наука – друг начин за автоматизация е изкуственият интелект. Създаването на софтуер, който да наподобява човек и да помага на хората по някакъв начин. Свързването на този софтуер, който взаимодейства с хардуер прави робот - домакиня. Има такива проекти, дори работещи машини в света.

Но нашият мозък има много по-големи възможности, дори повече от възможностите на един суперкомпютър, поради тази причина е много трудно той да бъде предвиден. Има над 86 милиарда неврона в мозъка на човека, като всеки един неврон е различен по рода си и се свързва и изпълнява различни задачи.

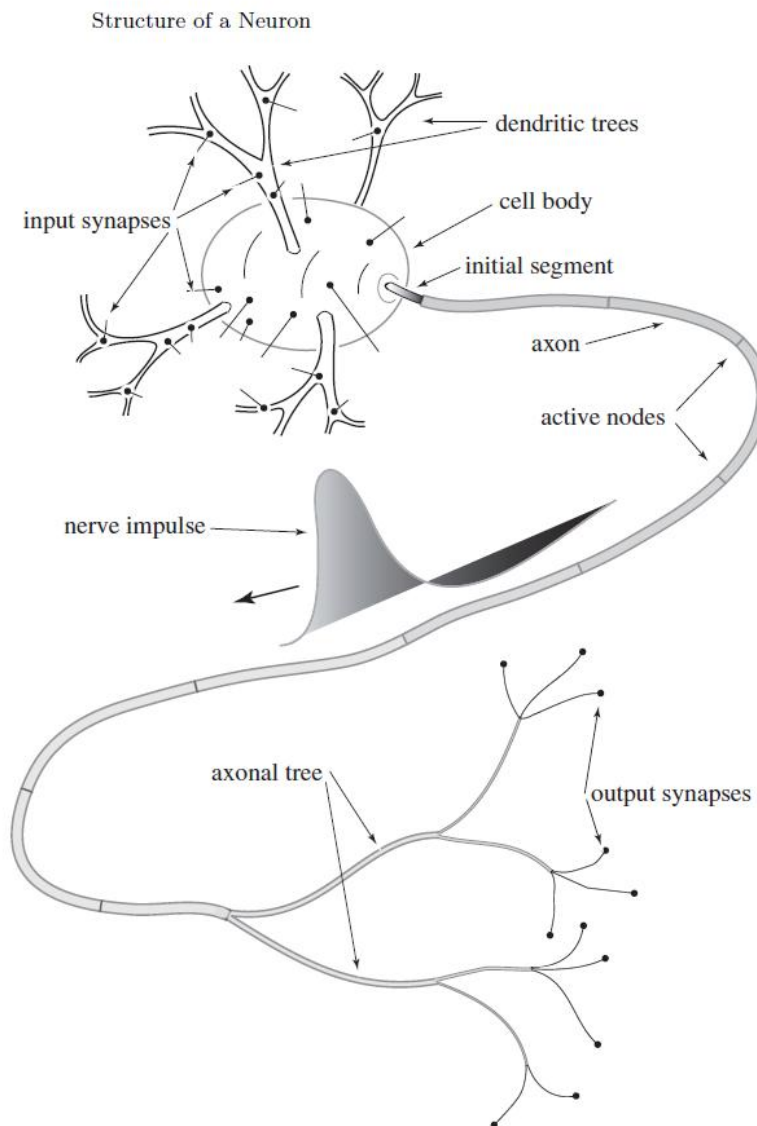
На още по високо ниво са и изкуствените невронни мрежи, които обучени с алгоритъма на обратно разпространение на грешката, са обещаващ инструмент за прогнозиране. Те успешно могат да се използват за прогнозиране седмичните продажби на водеща марка рафинирано олио, като в качеството на независима променлива, влияеща върху обема на продажбите, се използва единствено факторът време. Предиктивните способности на невронната мрежа се оценяват като нейният среден абсолютен процент на грешка, изчислен на база, данните от тестовата извадка, се съпоставят с тези на две известни конвенционални техники за прогнозиране – ARIMA и Експоненциално изглаждане. Резултатът от тази съпоставка показва, че невронните мрежи с право разпространение дават по-добри резултати от традиционните методи.

Изкуствените невронни мрежи са съвременна, компютърно - базирана техника за прогнозиране, която наподобява някои от процесите на обработка на информация, протичащи в човешкия мозък. Също като човешкия мозък невронните мрежи имат способността да “учат” и да актуализират параметрите на своите прогнози при натрупване на опит. Изкуствената невронна мрежа е стилизиран модел на човешкия мозък.

След като се запознахме накратко с проекта, ние започнахме да задълбочаваме интереса и знанията си в тази насока. Имахме няколко задачи, които свършихме, за да изследваме достатъчно добре математическият модел на Hodgkin-Huxley.

За тази цел използвахме следната програма –Wolfram Mathematica, чрез която направихме по-сложните пресмятания и начертахме графиките, които са приложени в реферата.

2. СТРУКТУРА НА НЕВРОНА



На клетъчно ниво нервната система се характеризира с наличието на специален вид клетка, наречена неврон или „нервна клетка“. Функцията на

невроните е да приемат, обработват и предават нервна информация. Важна характеристика на невроните е наличието на възбудими мембрани, които им позволяват да провеждат нервни импулси.

Основните елементи на неврона са:

- Дендрити – множество израстъци, които приемат нервни импулси от други клетки.
- Аксон – Невроните имат специални структури, които им позволяват да изпращат сигнали бързо и точно към други клетки. Те изпращат тези сигнали под формата на електрохимични вълни предавани по тънки влакна, наречени аксони – това е дълъг израстък. Аксонът извежда нервните импулси от клетъчното тяло, пренасяйки информация до друга клетка. Невните импулси са еднопосочни в аксона. Много неврони имат само един аксон, но той се разклонява в много направления и така прави възможна комуникацията с много клетки.
- Синапс е малко пространство между аксон на един неврон (пресинаптичен) и дендрит на друг (постсинаптичен). Чрез него пристигат сигналите от другите неврони. Синапсът е изолиран от останалото междуклетъчно пространство. Съществуват два основни вида синапси: електричен (А) и химичен (Б). Електричните синапси са по-бързи, но малко разпространени в живите организми. За разлика от електричните, химичните синапси са силно разпространени и могат да бъдат както стимулиращи, така и потискащи в зависимост от невротрансмитера, отделян от пресинаптичния неврон.
- Сoma се нарича луковичоподобният край на неврона, съдържащ клетъчното ядро. Тази част е позната и като клетъчно тяло.
- Клетъчна мембрана е полупропусклива липидно - белтъчна обвивка. При възбуждането на невроните в клетъчната им мембрана възникват нервни импулси, които се възпроизвеждат като електричен ток. Той се разделя на няколко вида.
 - В природата си мембраната е непроницаема за заредени частици и полярни молекули. Транспорта на йони може да става само по канали, пори или чрез преносител. Всички тези са сложни белтъчни комплекси, специализирани структурно за транспорт на вещества през мембраната.
 - Каналите са трансмембранни белтъци, които осъществяват специфичен пренос на определен вид йони. Те имат хидрофилна пора, по която преминава йона. Когато пренасят катиони като Na^{+} и K^{+} пората им е постлана с аминокиселинни остатъци, които имат отрицателно заредени странични групи. Каналът се състои от вход, йон-селективен филтър, пора, врата

и изход. Филтъра има определен ригиден диаметър, който не се променя и служи за пропускане само на определен вид йони.

3. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ СВОЙСТВА НА НЕВРОНА

Когато неврона не е активен – не протича нервен импулс, вътре в него има напрежение, което е около -65 mV сравнявано с външното напрежение. Но сега ще разгледаме случая, когато протича нервен импулс – възникването на напрежение, различните видове ток и по какъв начин става влизането и излизането на йони.

За да стане ясно от къде идва енергетичният характер на мембраната, трябва да се отбележи, че тя е изградена почти изцяло от мазнини (липидни молекули).

Преди да разгледаме по-подробно какво се случва по продължението на аксона, ще разгледаме някои експерименти. През 60-те години Paul Mueller, Donald Rudin, Ti Tien, and William Wescott, показват, че свойството на липидните мастни молекули може да бъде изследвано чрез експеримент. В този експеримент, използват съд с две отделения всеки, от които поддържа различни потенциали и е пълен с воден разтвор съдържащ различни концентрации на йони. Също така има малка дупка в преградата, която е покрита от двуслойни липидни молекули. Чрез тази апаратура, Mueller успява да направи серия от физични експерименти с липидните молекули. Успява да измери капацитета на единица площ на липидните двойки, потенциалите отвън и вътре спрямо липидния слой като функция на йонната концентрация и влиянието на мембранните протеини върху проводимостта на мембраната. Някои резултати от тези проучвания са следните:

- Мембранната пропускливост е много чувствителна към присъствието на някои вътрешни протеини. Ако някои протеини се разтворят в мембраната, нейната проводимост ще се покачи с няколко порядъка.
- С подходящ избор на вградени мембранни протеини, функциите на мембраната на нерва, може да бъде пресъздадена.

За протичането на нервния импулс в аксона спомагат няколко основни въздействия: напрежение, възникване на ток впоследствие от напрежението и движение на йони.

3.1. Напрежение е разликата на потенциалите. Когато потенциалите са еднакви от двете страни няма движение, но има ли някаква малка разлика в тях, ще започне движение на частици. Разликата в

потенциалите от двете страни на мембраната може да се проследи в устройството и работата на кондензатора. Много е важна неговата роля и по какъв начин работи.

- Нека вземем две проводникови плочи с площ A и на разстояние d една от друга. Плочите са изолирани една от друга във вакуум, как поради тази причина успява да протече ток през кондензатора. За да си отговорим на този въпрос нека свържем батерия с напрежение V към незареден кондензатор. Първоначално ще протече електричество, и заредените плочи ще установят електрическо поле E във вакуума. Електричество ще продължава да протича докато разликата в потенциалите между плочите във вакуума и батерията не се изравни, после електричеството ще спре. Тъй като електрическото поле се определя като сила на единица заряд и напрежението е енергията на единица електрически заряд, следва че електрическото поле между плочите на кондензатора е:

$$E = \frac{V}{d}.$$

След като електрическото поле е установено и ток не протича, в кондензатора ще остане константен положителен заряд ($+Q$), на едната плоча и отрицателен заряд ($-Q$) на другата. Дори след като батерията се махне заряда ще остане в кондензатора. Колко заряд може да бъде запазен от кондензатора?

Ако V се измерва във волтове, а заряда Q се измерва в кулони, един от основните закони за електричеството гласи следното:

$$\frac{Q}{A} = \varepsilon_0 E = \frac{\varepsilon_0 V}{d},$$

където A е площта на плочите, а ε_0 е константа описваща електрическата характеристика на вакуума. Следователно заряда на такъв кондензатор се отнася към напрежението в него по следната формула:

$$Q = \frac{\varepsilon_0 A}{d} V = CV,$$

където $C = \frac{\varepsilon_0 A}{d}$.

Със константно напрежение, през един идеален кондензатор електричество не протича. Само когато напрежението се променя с времето, заряда, който е в кондензатора се променя и протича електричество. Тогава електричеството, което протича е следното:

$$I = \frac{dQ}{dt} = C \frac{dV}{dt}.$$

Това описва кондензатора като елемент от електрическата верига.

Тъй като има разлика в потенциалите от двете страни на клетъчната мембрана, се появява напрежение. При промяна на напрежението, се отварят каналчетата, които са в мембраната и през нея могат да преминават йони.

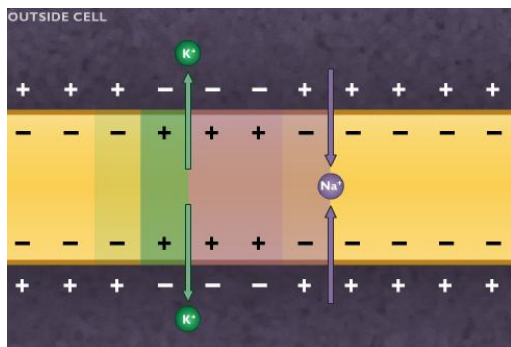
3.2. Токът е насочено движение на електрични частици. При възникване на напрежение, възниква и ток, който протича по аксона на даден неврон. В нашият случай имаме три вида ток.

- Кондуктивен ток (електрични сили) – Тъй като електрическото поле упражнява натиск върху електрически заредените йони, това причинява протичането на йонен ток, който се нарича кондуктивен. Благодарение на него се отварят каналчетата.
- Капацитивен ток (кондензатор) – той се дължи на природата на мембраната, която действа като кондензатор, който е описан по-нагоре в същата глава.
- Дифузионен ток – причината за този ток е разликата в концентрациите на натриеви и калиеви йони. Така както кондуктивният ток може да бъде 0 (когато разликата в напреженията е 0), дифузионният също може да бъде 0, когато разликите в концентрациите е 0.

3.3. Поток на йони се случва, когато има налице разлика в потенциалите => напрежение => ток => насочено движение на частици. В нашия случай движението е основно на два вида йони - Na^{+} и K^{+} (като има и други йони, които не влияят толкова много на модела), като Na^{+} йони са повече извън аксона, а K^{+} са повече вътре.

Въз основа на възникналото напрежение, се отварят и каналчетата по продължение на мембраната на аксона. При отварянето им, става движение на йоните от място с по-малка концентрация, към място с по-голяма. Това означава, че Na^{+} йони влизат в клетката, чрез каналчетата, през които може да преминават те, а K^{+} излизат от клетката чрез други каналчета.

След като йонът премине през филтъра на каналчето определено за него конформационни промени в белтъка го водят през пората. Вратата на каналчето трябва да е отворена и той си излиза през изхода. След като се отвори вратата веднъж, тя си стои отворена кратко време, и след това задължително сама се затваря.



За да се възвърне началният момент, в който Na^+ са повече извън аксона, а K^+ са повече вътре, освен каналчета, през които преминават йоните, има и помпа, която насилствено разменя йоните и ги връща в първоначално състояние. Тази помпа играе ключова роля за неврона. Тя е преносител и е зависима от АТФ(Аденозинтрифосфат). Помпата представлява сложен белтъчен комплекс. Работата ѝ се извършва на няколко етапа и работи срещу концентрационното съдържание и точно затова е нужна повече енергия, която идва от храната.

Следва математическото описание на напрежението и тока.

4. МОДЕЛ НА HODGKIN-HUXLEY

В работата си Ходжкин и Хъксли използвали техниките „space clamping“ и „voltage clamping“, за да характеризират мембраната на калмар.

Какво означава „Space clamping“?

Геометрично представено нерв на калмар изглежда като дълга цилиндрична тръба, която съдържа йонно провеждаща аксоплазма. Вариациите в напрежението по дължината на аксона, правят измерването на йонната пропускливост на мембраната трудно. Поради големината на напречното сечение на нерва, тази трудност може да бъде преодоляна като се вкара малък електропровод надлъжно през нерва, и да послужи за извод за вътрешното напрежение. По този начин напрежението се поддържа константно.

Какво означава „Voltage Clamping“?

Терминът „Voltage clamping“ означава използването на „негативен“ усилвател, за да се нагласи разликата в потенциалите, между вътрешността на мембраната и външната среда, на желаната стойност.

Чрез “Space clamping” общият ток на единица площ, преминаващ през мембраната се изразява чрез формулата:

$$\frac{\text{Общият ток}}{\text{площ от мембраната}} = J_{ion} + C \frac{dV}{dt}$$

Във формулата J_{ion} представя трансмембрания йонен ток на единица площ от мембраната и $C \frac{dV}{dt}$ е токът, който се намира в момента в капацитивната мембрана от липидни молекули.

Използвайки похватите описани по горе Ходжкин и Хъксли успяват да задържат разликата в потенциалите фиксирана на определен волтаж, което им позволява да направят изчисления за динамиката на натриевите и калиевите йони, които преминават през мембраната.

$$\text{натриеви йони} = G_{Na}(V, t)(V - V_{Na})$$

$$\text{калиеви йони} = G_K(V, t)(V - V_K)$$

V_{Na} (V_K) е волтаж на напрежение, при който сумата на проводимостта и разпространяването на натриевия (калиевия) ток се изключват взаимно, а G_{Na} и G_K са стойностите на електропроводимост съответно на натрия и калия.

За по-удобно V е определено по отношение на потенциала на мембраната в спокойно състояние. Следователно оттук нататък всички компоненти (V , V_{Na} , V_K) отнасящи се за трансмембранното напрежение ще бъдат измервани по отношение на спокойното състояние на мембраната, което е приблизително $V_R \approx -65mV$.

За да измерят по отделно електропроводимостта на натрия и калия Ходжкин и Хъксли правят следното:

- 1) Чрез използването на “Voltage clamping” те поддържат напрежението на V_j , постоянно във времето, което им позволява да измерят $J_{ion}(V_j, t)$ като функция на времето.
- 2) Направили експеримент като във външната среда оставили много малко натриеви йони. Поради това натриевия ток (J_{Na}) е намален до 0.
- 3) Използвайки същото напрежение, поради това че натриевия ток е елиминиран, измерванията ни дават калиевия ток $J_K(V_j, t)$.
- 4) Вземайки предвид следното $J_{ion} = J_K + J_{Na}$, ако извадим калиевия ток ще получим точно J_{Na} .
- 5) За да се измери проводимостта на натрия трябва да разделим J_{Na} на $(V_j - V_{Na})$ и ще се получи $G_{Na}(V_j, t)$ при спонтанна промяна на напрежението от 0 на V_j . Аналогично можем да направим същите измервания и за калия.

Правейки различни експерименти Ходжкин и Хъксли наблюдават, че проводимостта на натрия достига от 0 до своята максимална стойност за време, което е по-малко от милисекунда и после запада до 0 за няколко милисекунди. Напредвайки в изследванията, те показват, че динамиката на натриевите йони може да се моделира чрез формулата:

$$J_{Na}(V) = G_{Na}m^3(V,t)h(V,t)(V - V_{Na})$$

където G_{Na} е максималната пропускливост на натриеви йони на единица площ, m е „turn-on“ променливата за натрия и h е „turn-off“ променливата за натрия. Подобно, динамиката на калиевите йони се представя чрез формулата:

$$J_K(V) = G_Kn^4(V,t)(V - V_K)$$

където n е „turn-on“ променливата за калия. Функциите m , n , и h се променят в интервала от 0 до 1.

Следователно общият йонен ток на единица площ през мембраната изглежда така:

$$J_{ion} = G_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - G_Kn^4(V - V_K) + G_L(V - V_L)$$

където m , n и h са функции на V и t , а последният член е „изтичащ“ ток, който е в следствие от преките измервания на натриевите и калиевите компоненти.

Системата диференциални уравнения m , h и n .

В модела на Хъджкин и Хоксли формулировката на променливите за натриевите и калиевите каналчета са решения на уравненията от първи ред(те са експериментално изведени) със зависещи от напрежението параметри:

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

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

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

При температура от 6.3 градуса по Целзий, зависещите от напрежението функции изглеждат така:

$$\alpha_m = \frac{0.1(25 - V)}{\exp\left[\frac{25 - V}{10}\right] - 1}$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(-\frac{V}{18}\right)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(-\frac{V}{20}\right)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left[\frac{30-V}{10}\right] + 1}$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(10-V)}{\exp\left[\frac{10-V}{10}\right] - 1}$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(-\frac{V}{80}\right)$$

За да разберете как точно работи системата, тя може да бъде записана и по следният начин:

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{m - m_0(V)}{\tau_m(V)}$$

$$\frac{dh}{dt} = -\frac{h - h_0(V)}{\tau_h(V)}$$

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{n - n_0(V)}{\tau_n(V)}$$

А уравненията зависещи от напрежението така:

$$m_0(V) = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_m(V) = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$h_0(V) = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$\tau_h(V) = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$n_0(V) = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$\tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

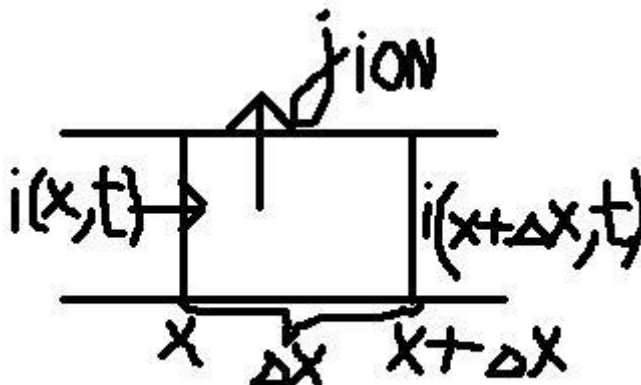
Следователно, става ясно, че $m(t)$ се стреми да достигне $m_0(V)$ със скорост $\tau_m(V)$. Същото се отнася и за $h(t)$ и $n(t)$.

Уравнение на кабела

Сега вече сме готови да разберем как точно става разпространяването на импулса по протежението на нерв, който не е пространствено ограничен (space-clamped). Съответните параметри, които трябва да се имат предвид са следните:

- r е съпротивлението на единица дължина от нишката
- c е капацитета на нишката на единица дължина
- j_{ion} е йонният ток протичащ през мембраната от вътре навън за единица дължина. Измерва се в ампер на сантиметър.

За да разберем как тези параметри влизат в употреба ще разгледаме следния пример:



В този пример $i(x, t)$ е токът, който влиза, $i(x + dx, t)$ е токът, който излиза, а j_{ion} е токът, който преминава през напречното сечение с дължина dx . Това идва от Закона за запазване на тока:

$$i(x, t) - i(x + \Delta x, t) = j \left(x + \frac{\Delta x}{2}, t \right) \Delta x$$

Сега да видим какво гласи и законът на Ом:

$$V(x, t) - V(x + \Delta x, t) = i \left(x + \frac{\Delta x}{2}, t \right) r \Delta x$$

Ако разделим уравнението на Δx и $\Delta x \rightarrow 0$, ще получим следното:

$$-\frac{dV}{dx} = ri(x, t)$$

Същото можем да получим и от закона за запазване на тока:

$$-\frac{di}{dx} = j(x, t)$$

Ако разпишем горните уравнения получаваме:

$$i(x, t) = -\frac{dV}{r \cdot dx}$$

$$i'(x, t) = -\frac{d^2V}{r \cdot dx^2}$$

$$j_{ion} = \frac{d^2V}{r \cdot dx^2}$$

Сега спомняйки си за “**Space clamping**” и това:

$$\frac{\text{Общият ток}}{\text{площ от мембраната}} = j_{ion} + C \frac{dV}{dt}$$

Можем да запишем уравнението по следния начин:

$$\frac{1}{rc} \frac{d^2V}{dx^2} = \frac{dV}{dt} + \frac{1}{c} j_{ion}(x, t)$$

Това в крайна сметка е уравнението на кабела.

5. ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЗАВИСИМОСТТА НА $m_0, h_0, n_0, \tau_m, \tau_n, \tau_h$ ОТ V . (J ION)

От $j_{ion}[t] = G_{Na} * (m[t]/P[[1]])^3 * (h[t]/HD[[1]]) * (60 - V_{Na}) + G_K * (n[t]/ND6cc0[[1]])^4 * (60 - V_K) + G_L * (60 - V_L)$; знаем, че m и h отговарят за отварянето и затварянето на каналчетата, през които преминава Na^+ , а n отговаря за каналчетата, през които преминава K^+ . Затова преди да изследваме j_{ion} ще видим как се променят те в зависимост от напрежението.

$$\alpha_m = \frac{0.1(25-V)}{e^{\left[\frac{(25-V)}{10}\right]} - 1} \quad \alpha_h = 0.07e^{-\frac{V}{20}} \quad \alpha_n = \frac{0.01(10-V)}{e^{\left[\frac{(10-V)}{10}\right]} - 1}$$

$$\beta_m = 4e^{\frac{V}{18}} \quad \beta_h = \frac{1}{e^{\left[\frac{(30-V)}{10}\right]} + 1} \quad \beta_n = 0.125e^{-\frac{V}{80}}$$

$$m_0(V) = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \quad h_0(V) = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h} \quad n_0(V) = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

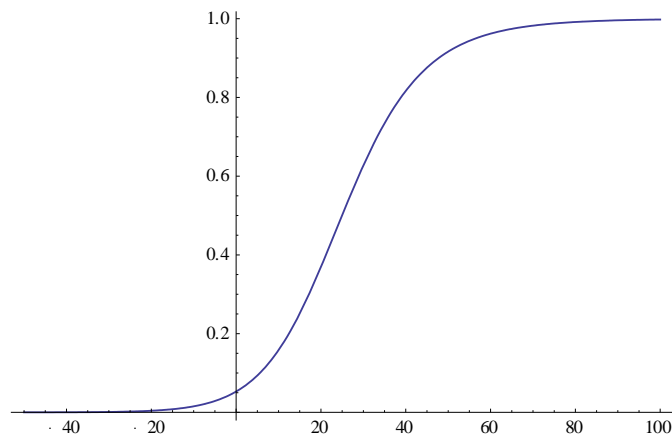
$$\tau_m(V) = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m} \quad \tau_h(V) = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h} \quad \tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

m_0, h_0, n_0 са равновесните положения на K^+ .

m, h ни определят броят на отворените каналчета, през които преминават Na^+ , а n ни определя процента на отворените каналчета, през които преминават K^+ .

Първо ще фиксираме напрежението и ще разгледаме спрямо него как ще се промени процентът на отворените каналчета за натрия.

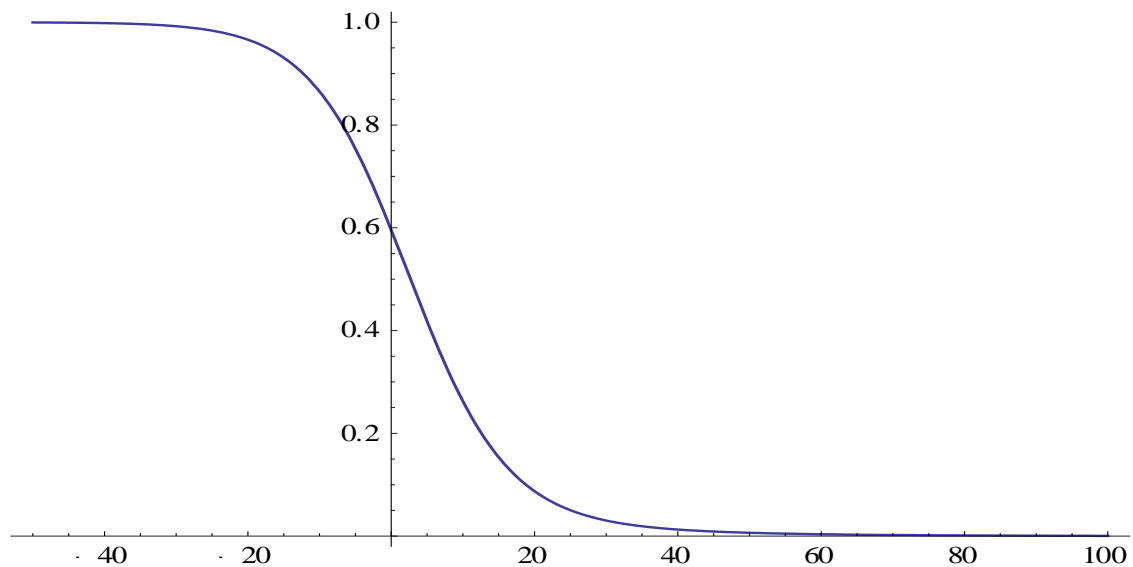
Plot[$m_0[V], \{V, -50, 100\}$]



На дадената графика по абсцисната ос е напрежението V , а по ординатата са стойностите от 0 до 1, които показват какъв процент от каналчетата са отворени. Тук можем да кажем, че при увеличаването на напрежението броят на отворени каналчета се увеличава. Както се забелязва също така дори и при отрицателно напрежение има отворени каналчета, макар и те да са много малко. Това означава, че почти винаги

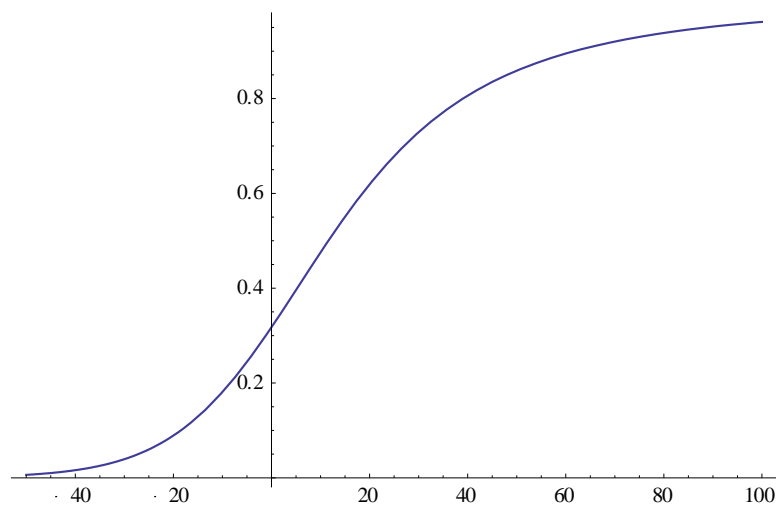
има движение на натриеви йони стига концентрацията им отвън и вътре в аксона да е различна и трите вида ток не се неутрализират.

$\text{Plot}[h_0[V], \{V, -50, 100\}]$



Това е графиката на h , която отговаря за затварянето на натриевите каналчета. Означенията са същите по абсцисната ос имаме напрежението V , а по ординатната процента на затворените каналчета. Тук виждаме, че при увеличаването на напрежението затворените каналчета стават по-малко, а при намаляване на напрежението все повече от тях се затварят. Аналогични изводи можем да си направим и тук, както и по-горе при графиката за m .

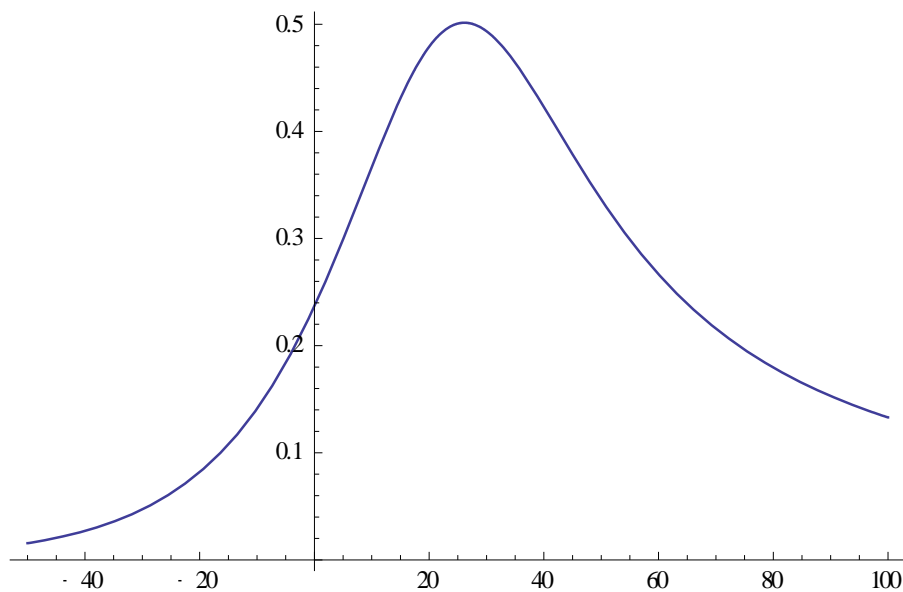
$\text{Plot}[n_0[V], \{V, -50, 100\}]$



На дадената графика виждаме функцията отговаряща за отварянето и затварянето на калиевите каналчета отново спрямо напрежението.

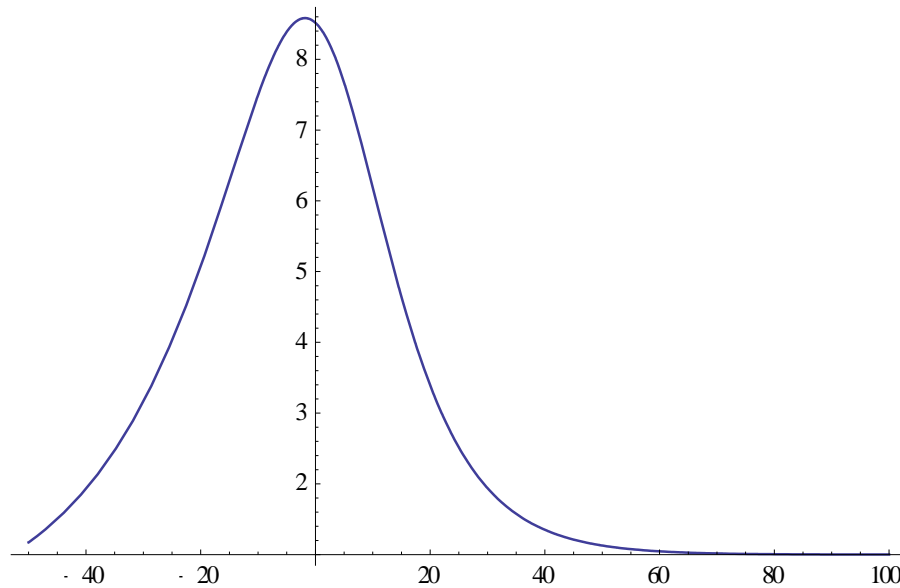
Следващите няколко графики, които ще разгледаме са тези, на които ни показват за колко време функциите m, n и h достигат своите равновесни положения.

Plot[$T_m[V], \{V, -50, 100\}$]



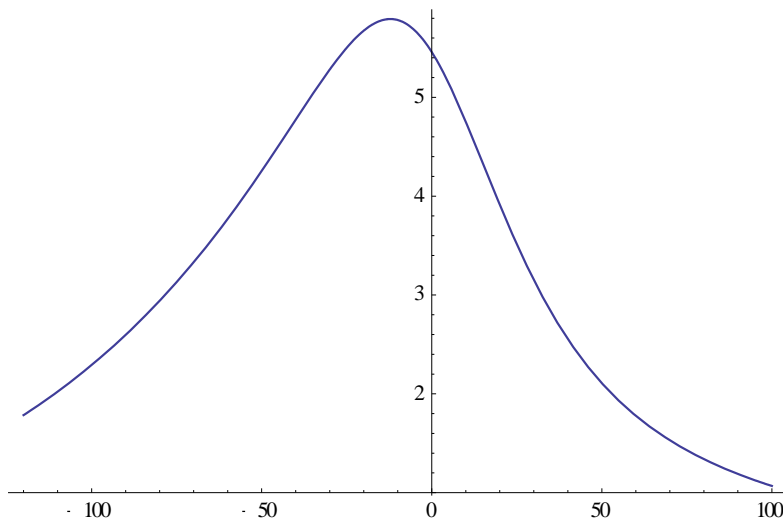
Графиката на τ_m по ординатата са милисекундите, а по абсцисата отново е напрежението. По графиката можем да видим, че времето, за което ще се отворят каналчетата е по-малко дори от 1 милисекунда, което в сравнение с времето нужно за затварянето им както ще видим по-долу е около 1 порядък по-малко.

Plot[$T_h[V]$, { V , -50,100}]



Това е графиката на функцията, която показва времето, за което ще се затворят каналчетата за натрия (m ще достигне своето равновесно положение). Както виждате тук нужното време е около 8 милисекунди. Това означава, че каналчетата се отварят много по-бързо отколкото става тяхното затваряне.

Plot[$T_n[V]$, { V , -120,100}]

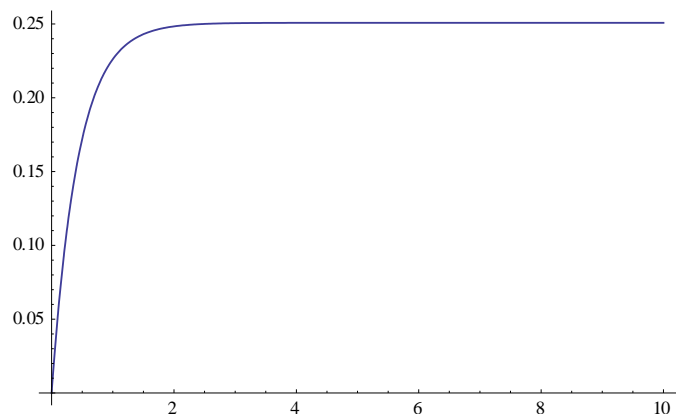


Аналогично на горните обосновки тук може да кажем и за τ_n , което показва времето на изменение на функцията n отговаряща за калиевите йони.

6. ПРИ ФИКСИРАНИ СТОЙНОСТИ НА V СЕ РАЗГЛЕЖДА СИСТЕМАТА ОДУ ЗА m , h , n .

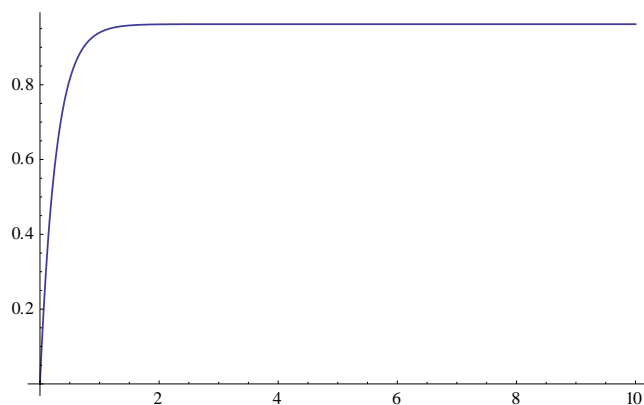
Сега ще фиксираме напрежението и ще разгледаме спрямо времето как ще се промени процентът на отворените и затворените каналчета в аксона.

$\text{Plot}[m[t]/.M[[1]], \{t, 0, 10\}, \text{PlotRange} \rightarrow \text{All}]$ при фиксирано напрежение 15.



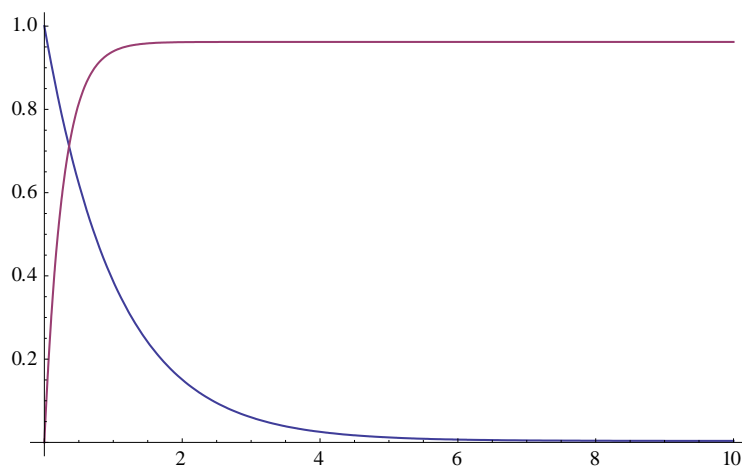
Тъй като m е функция на t по абсцисната ос имаме времето измерено в милисекунди, а по ординатата е процентът на отворените каналчета. Както виждаме в началото този процент се покачва и в един момент се застопорява, тъй като и подаденото напрежение е константно.

$\text{Plot}[m[t]/.P[[1]], \{t, 0, 10\}, \text{PlotRange} \rightarrow \text{All}]$ при фиксирано напрежение 60.



Тук е показана графика на същата функция като този път напрежението е 60mV, а процентът на отворените каналчета е малко повече.

$\text{Plot}[\{h[t]/.HD[[1]], m[t]/.P[[1]]\}, \{t, 0, 10\}, \text{PlotRange} \rightarrow \text{All}]$

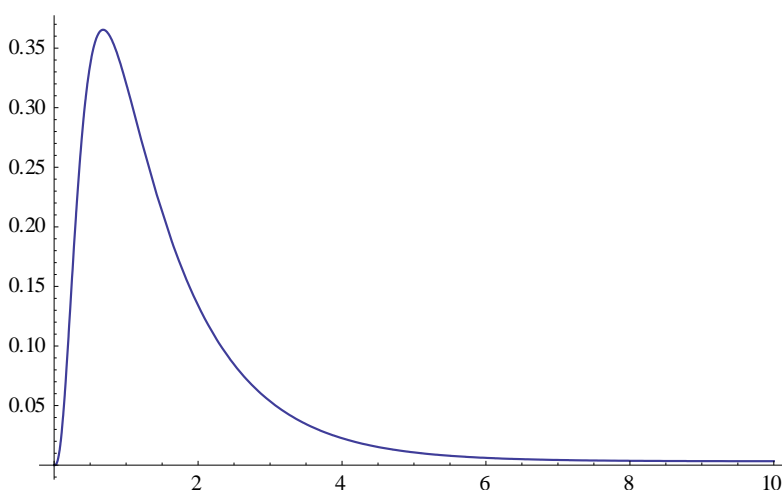


На горната графика можем да видим каква е зависимостта на процента на отворените и затворените каналчета, като червената крива е процентът отворени, синята – процентът на затворените. (m расте много по-бързо – каналчетата се отварят много бързо, и чак след това започва да действа h – започва затварянето им, но по-бавно от отварянето). Това че m расте по-бързо от h можем да си припомним видяното от графиките за τ от предната глава и да видим, че това наистина е така.

На следващата графика е изобразена формулата, която моделира динамиката на натриевите йони. Тази формула е експериментално открита, повече информация има в глава 4.

Напрежението ще бъде фиксирано на 60mV.

$\text{Plot}[(h[t]/.HD[[1]]) * (m[t]/.P[[1]])^3, \{t, 0, 10\}, \text{PlotRange} \rightarrow \text{All}]$

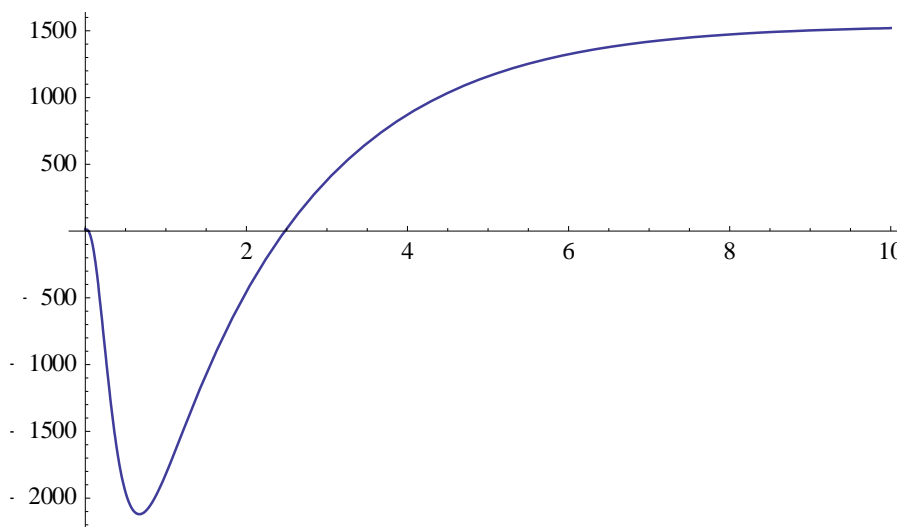


В началото процента на отворените се покачва доста бързо и после този процент започва да спада, но по-бавно и плавно, отколкото в началото.

Ако направим графиките на n ще си направим подобни изводи и за тях. Затова сега ще преминем към уравнението за J_{ion} , което изглеждаше така:

$$J_{ion} = G_{Na}m^3h(V - V_{Na}) + G_Kn^4(V - V_K) + G_L(V - V_L)$$

Plot[$J_{ion}[t]$, { t , 0, 10}, PlotRange → All]



Напрежението е 60mV. Ще попитате защо токът(абсцисната ос) е с отрицателни стойности в началото. Това е защото токът първоначално влиза (движение на заредени частици към мембраната), а после излиза.

7. ЧИСЛЕНО РЕШЕНИЕ НА УРАВНЕНИЕТО НА КАБЕЛА ЗА СИМУЛАЦИЯ НА ПРОТИЧАНЕТО НА НЕРВЕН ИМПУЛС

За да можем да покажем реално графиката на това как протича нервния импулс през аксона на клетката ще трябва да решим уравнението на кабела, което има следния вид:

$$\frac{1}{rc} * \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{1}{c} \cdot j_{ion}$$

Също така ще трябва да решим и системата диференциални уравнения за m , h и n .

Тъй като уравнението на кабела е частно диференциално уравнение, ще трябва да го решим числено и с помощта на диференчна схема. За да се

напише диференчна схема, апроксимираща дадена диференциална задача трябва:

- Да се направи дискретизация на областта, т.е. да се замени областта на непрекъснато изменение на аргумента с област на дискретно изменение.
- Да се направи дискретизация на задачата, т.е. да се заменят основното диференциално уравнение и допълнителните условия с диференчни аналози.

Началните условия, които ще използваме са следните:

$v(x, 0)$ – във всяка точка от продължението на аксона в нулев момент от време се представя чрез функцията $\vartheta_0(x)$.

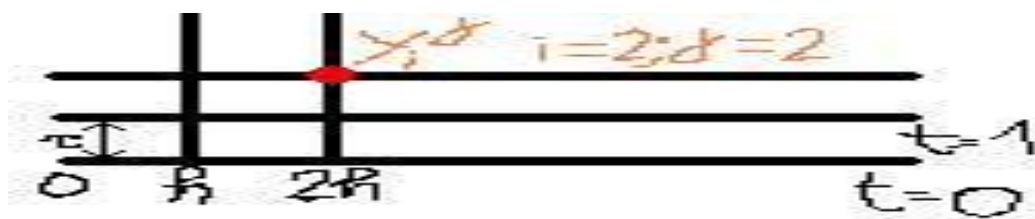
$v(0, t) = 0$ – гранично условие в нулевата точка във всеки момент от време.

$v(l, t) = 0$ – гранично условие за крайната точка на аксона във всеки момент от време.

За апроксимация на производните в диференчната схема ще използваме **Метода на крайните разлики**. Апроксимацията на производната на $f(x)$ би изглеждала по следния начин:

$$f'(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+h) - f(x)}{h} \approx \frac{f(x+h) - f(x)}{h}$$

Да разгледаме следното представяне на диференчната схема.



Слоеве, които са нагоре са за моментите от време t , а по другото измерение е по продължението на аксона. Стойността, която отговаря за единица време ще означим с τ , а разстоянието между точките по продължението ще означим с

h . Стойността, която приема всяка „клетка“ ще означим с Y_i^j , където j е стойността на слоя по времето, а i е стойността на мястото, където се намира по продължението.

Със знанията, които имаме дотук за апроксимация на производни можем да апроксимираме уравнението на кабела, като апроксимираме следните производни:

$$\left| \begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{Y_i^{j+1} - Y_i^j}{\tau} \\ \frac{d^2V}{dx^2} &= \frac{Y_{i+1}^j - 2Y_i^j + Y_{i-1}^j}{h^2} \end{aligned} \right|$$

Погледнете първото уравнение от системата. Там търсим производната спрямо аргумента t следователно във формулата, която дадохме от **Метода на крайните разлики** нашето h ще бъде в случая τ . За второто уравнение в случая ни трябва апроксимацията на втората производна, което би изглеждало по следния начин:

$$f''(x) = \frac{(f(x+h) - 2f(x) + f(x-h)))}{h^2}$$

Ако заместите във формулите ще видите, че се получава същата система.

Сега ако вземем уравнението на кабела, което е написано в началото на тази глава и заместим апроксимациите на производните и от там изразим стойността на Y_i^{j+1} ще получим това:

$$Y_i^{j+1} = \frac{\tau}{rch^2} (Y_{i+1}^j + Y_{i-1}^j) + Y_i^j (1 - \frac{2\tau}{rch^2}) + \frac{\tau}{c} j_{ion}$$

В тази формула обаче J_{ion} е зависима от стойностите на m , h , и n затова ще трябва да апроксимираме и тях.

m изглеждаше по следния начин:

$$\frac{dm}{dt} = - \frac{m - m_0(V)}{\tau_m(V)}$$

Следователно приближението би изглеждало така:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_i^{j+1} - m_i^j}{\tau} = - \frac{m_i^j - m_0(Y_i^j)}{\tau_m(Y_i^j)}$$

Където $V = Y_i^j$. Сега ако изразим m_i^{j+1} ще получим приближението на m .

$$m_i^{j+1} = m_i^j \left(1 - \frac{\tau}{\tau_m(Y_i^j)} \right) + \frac{\tau \cdot m_0(Y_i^j)}{\tau_m(Y_i^j)}$$

Ако по аналогичен начин изразим и останалите 2 уравнения ще получим всички неща, които ни трябват, за диференчната. Сега можем да начертаем решението на уравнението на кабела, за да видим графично как протича нервният импулс по продължението на аксона.

8. РЕСУРСИ

- ❖ [Neuroscience. A mathematical primer](#)
- ❖ <https://www.youtube.com/watch?v=jcZLH-Uv8M>
- ❖ <http://bg.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%BE%D0%BD>
- ❖ http://bg.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BD%D0%B0_%D1%82%D1%8A%D0%BA%D0%B0%D0%BD
- ❖ <http://www.fmi.uni-sofia.bg/econtent/tds.pdf>
- ❖ http://www.ted.com/talks/suzana_herculano_houzel_what_is_so_special_about_the_human_brain
- ❖ http://highered.mheducation.com/sites/0072943696/student_view0/chapter8/animation_the_nerve_impulse.html