

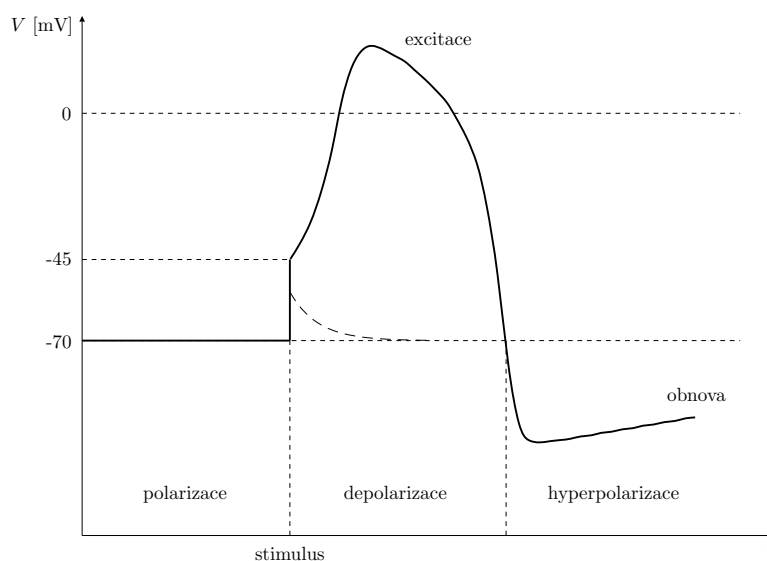
## Model neuronu

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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . Jejich koncentrace je jiná vně a uvnitř neuronu a tedy uvnitř neuronu je jiný elektrický potenciál než vně, neuron je *polarizován*. (Konkrétně, iontů  $\text{K}^+$  je v neuronu více než v okolí, iontů  $\text{Na}^+$  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  $-25\text{mV}$ ) 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 reakce-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  $\mathbf{w}$ ; jeho  $i$ -tá složka vyjadřuje množství kanálků jednoho ( $i$ -tého) typu, např. aktivační kanálky pro  $\text{Na}^+$ , tj. takové, jimiž mohou sodíkové ionty proudit do neuronu. Dostáváme tedy rovnici

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

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.

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

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

$$\frac{dw_i}{dt} = p_i(V)(-w_i + w_{i,\infty}(V)).$$

Při označení

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

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

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

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + I(V, \mathbf{w}), \quad t > 0, \quad x \in \mathbb{R},$$

$$\frac{d\mathbf{w}}{dt} = \mathbf{P}(V)\mathbf{w} + \mathbf{q}(V), \quad t > 0.$$

## 1. zjednodušení

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

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

Přitom

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

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

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

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_{\infty}(V) - m, \quad \tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_{\infty}(V) - h, \quad \tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_{\infty}(V) - n.$$

Pro funkce  $m_{\infty}$ ,  $h_{\infty}$  a  $n_{\infty}$  platí

$$\frac{dm_{\infty}(V)}{dV} > \frac{dh_{\infty}(V)}{dV}, \quad \frac{dn_{\infty}(V)}{dV} > 0, \quad \lim_{V \rightarrow -\infty} m_{\infty}(V) = \lim_{V \rightarrow -\infty} h_{\infty}(V) = \lim_{V \rightarrow -\infty} n_{\infty}(V) = 0.$$

Jednotky volíme tak, aby

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

## 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

$$\varepsilon \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w), \quad \frac{dw}{dt} = g(v, w).$$

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

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

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_{\infty}(V) - m, \quad \tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_{\infty}(V) - h, \quad \tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_{\infty}(V) - n.$$

Zobecněné FitzHughovy-Nagumovy rovnice v prostorově nezávislém tvaru jsou

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = f(v, w), \quad \frac{dw}{dt} = g(v, w).$$

V obou případech dostaneme nelineární systém obyčejných diferenciálních rovnic.

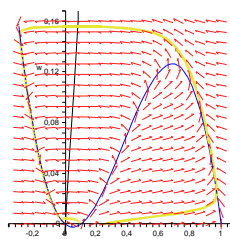
První složka  $v$  řešení obyčejných FitzHughových-Nagumových rovnic (tedy rozdíl potenciálů na membráně neuronu) má všechny kvalitativní vlastnosti pozorované u skutečného neuronu: při malé depolarizaci se polarita vrátí do klidového stavu. Při větším počátečním stimulu napětí na membráně prudce vzroste,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

```

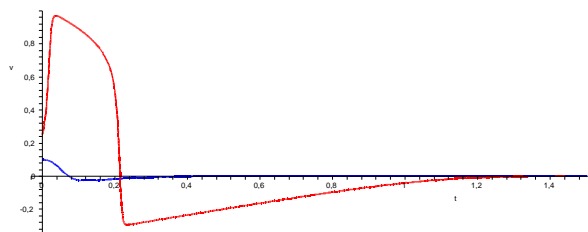
Maple 9.5
File Edit View Insert Format Spreadsheet Window
[Icons]
FitzhughNagumo.mws - [Server 1]
> restart:with(DEtools):with(plots):
Warning, the name changecoords has been redefined
> Eq1:=epsilon*diff(v(t),t)-(v(t)*(v(t)-a)*(1-v(t))-w(t));
> Eq2:=diff(w(t),t)=v(t)-b*w(t)-c;
      Eq1 := ε  $\frac{d}{dt}v(t) = v(t)(v(t) - a)(1 - v(t)) - w(t)$ 
      Eq2 :=  $\frac{d}{dt}w(t) = v(t) - b w(t) - c$ 
>
> epsilon:=0.003;a:=0.1;b:=0.5;c:=0.;v01:=0.25;v02:=0.1;w0:=0;tmax:=1.5:
> p1:=plot({(x*(x-a)*(1-x)),(x-c)/b},x=-0.3..1,color=[blue,black],labels=["v","w"]);
> p2:=DEplot([Eq1,Eq2],[v(t),w(t)],t=0..1,v=-0.3..1,w=0..0.16,[v(0)=v01,w(0)=w0],[v(0)=v02,w(0)=w0],steps
ize=0.005):
> display(p1,p2);
> sol1:=dsolve({Eq1,Eq2,v(0)=v01,w(0)=w0},{v(t),w(t)},type=numeric,range=0..tmax):
> sol2:=dsolve({Eq1,Eq2,v(0)=v02,w(0)=w0},{v(t),w(t)},type=numeric,range=0..tmax):
> p1:=odeplot(sol1,[t,v(t)],thickness=2],refine=1,view=-0.35..1,labels=["t","v"]);
> p2:=odeplot(sol2,[t,v(t)],thickness=2],refine=1,view=-0.35..1,color=blue):
> display(p1,p2);
      ε:=0.003
      a:=0.1
      b:=0.5
      c:=0.

```

a)



b)



c)

Obrázek 2: Numerické řešení obyčejných FitzHughových-Nagumových rovnic

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v(v - a)(1 - v) - w, \quad \frac{dw}{dt} = v - bw - c$$

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  $w(0) = 0$ .