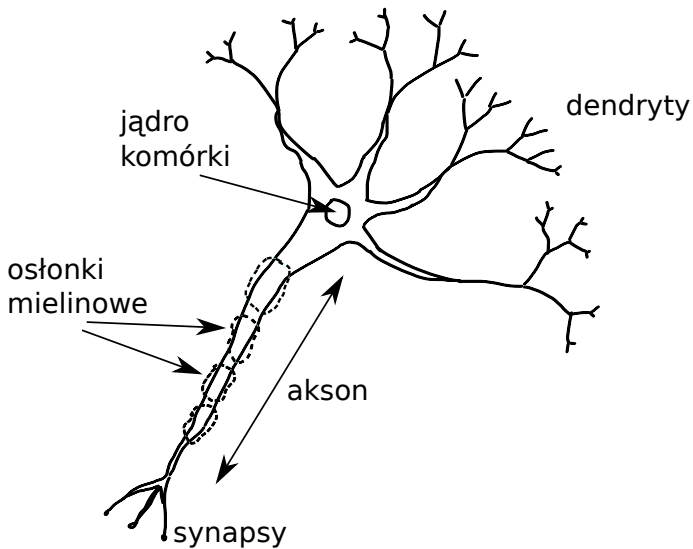
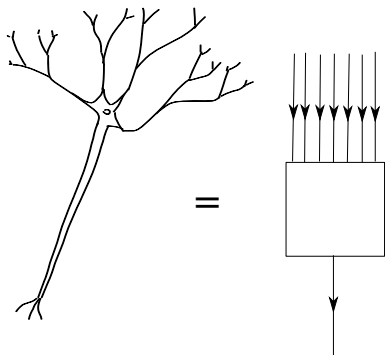


Podstawy dynamiki neuronu i układów neuronów

Jakub Mielczarek

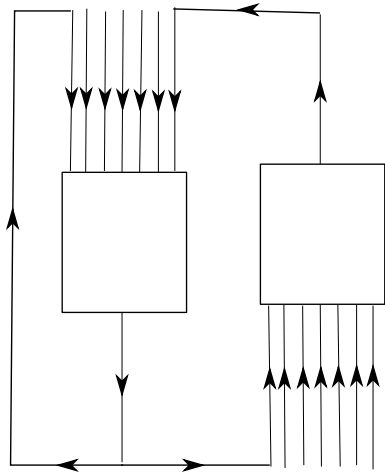
21 Czerwca, 2010





Neuron jest podstawową jednostką przetwarzania informacji w mózgu. Sygnał biegnie w nim w kierunku od dendrytów, poprzez akson, do synaps. Neuron może działać jako **integrator** lub jako **rezonator**. W przypadku układu integrującego, układ ma dobrze zdefiniowany próg działania. Jeśli próg zostanie przekroczony, generowany jest tzw. **potencjał czynnościowy**, propagujący się wzdłuż aksonu. Neuron działa więc na zasadzie "wszystko albo nic".

Mózg jest skomplikowanym układem neuronów



Mózg człowieka liczy około 10^{11} neuronów, połączonych w postaci skomplikowanej sieci. Aby zrozumieć działanie mózgu, niezbędne jest zrozumienie działania jego podstawowych elementów składowych, jakimi są neurony. Oczywiście mózg jest układem złożonym i jego działania nie da się zrozumieć tylko w oparciu o pojedynczy neuron. Trzeba znać jeszcze sposób ich oddziaływania.

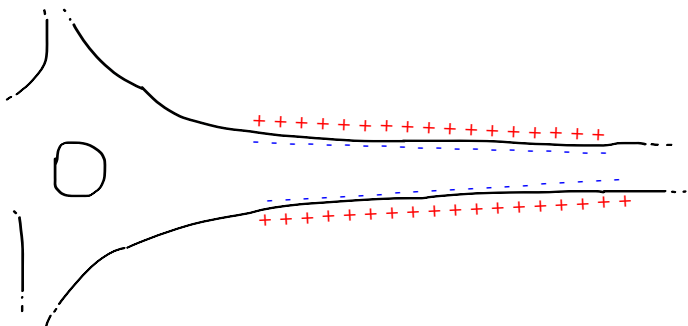
Elektrofizjologia neuronu

Neuron i jego otoczenie wypełnione jest płynem zawierającym jony: potasu (K^+), sodu (Na^+), wapnia (Ca^{+2}) i chloru (Cl^-). **Pompy jonowe**, wypompowują z komórki (kosztem energii z cząsteczek ATP) jony sodu, a wpompowują jony potasu. W ośrodku zewnętrznym mamy wysoką koncentrację Na^+ , Cl^- i Ca^{+2} . Ośrodek wewnątrzkomórkowy ma wysokie stężenie K^+ oraz ujemnie naładowanych molekuł.

Membrana komórkowa, oprócz pomp jonowych, zawiera również **kanały jonowe**. W stanie spoczynku, przepływ jonów Na^+ i Ca^{+2} jest niewielki, podczas gdy przepływ K^+ oraz Cl^- jest znaczący. Ujemnie naładowane molekuly nie przedostają się przez kanały.

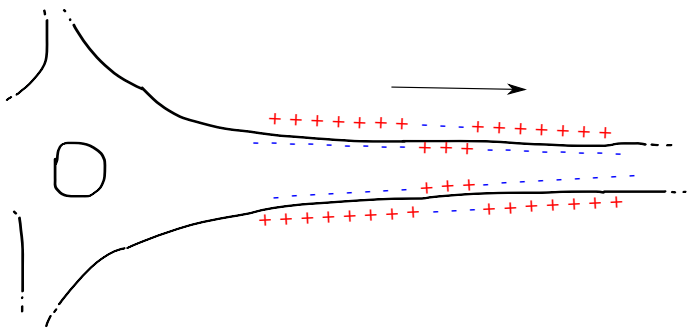
Wyptyw jonów K^+ z komórki obniża potencjał w jej wnętrzu. To zaś wpływa na ograniczenie swobody wyptywu tych jonów (przyciąganie przez ujemnie naładowane molekuly). To prowadzi do ustalenia się stanu równowagi i powstania tzw. **potencjału spoczynkowego**.

Potencjał spoczynkowy



W stanie równowagi, zewnętrzna część błony komórkowej naładowana jest dodatnio, a wewnętrzna ujemnie. Różnicę potencjałów pomiędzy wewnętrzną, a zewnętrzną stroną nazywamy **potencjałem spoczynkowym**. Typowo waha się on pomiędzy -90 mV a -65 mV.

Potencjał czynnościowy



Jeśli sygnał pobudzający neuron przekroczy wartość progową, w neuronie nastąpi generacja tzw. **potencjału czynnościowego** (potencjału iglicowego). Potencjał ten osiąga maksymalnie wartość około $+40$ mV. Sytuacja ta odpowiada rozchodzeniu się w aksonie fali depolaryzacji i następującej po niej repolaryzacji o stałej czasowej nie przekraczającej 1 ms.

Niech V oznacza różnicę potencjałów pomiędzy **wewnętrzną**, a **zewnątrzną** stroną membrany.

Gradient stężeń danego jonu prowadzi do powstania różnicy potencjałów

$$\mathcal{E} = \frac{kT}{q} \ln \left(\frac{C_{\text{out}}}{C_{\text{in}}} \right),$$

czyli tzw. **potencjału Nernsta**.

Przepływ danego typu jonów jest spowodowany istnieniem potencjału elektrycznego V oraz gradientu stężeń (potencjał Nernsta). Wypadkowym potencjałem jest więc $V - \mathcal{E}$ (tzw. **potencjał elektrochemiczny**). Stąd, dla danego typu jonów, natężenie prądu jest równe

$$I_i = g_i(V - \mathcal{E}_i),$$

gdzie przewodność $g_i = 1/R_i$.

Potencjał Nernsta

W stanie równowagi

$$j_{\text{chem}} + j_{\text{el}} = 0,$$

czyli

$$-D \frac{dC}{dx} + \mu CE = 0.$$

Wstawiając $E = -d\phi/dx$ i całkując, dostajemy

$$\frac{C_{\text{out}}}{C_{\text{in}}} = e^{-\frac{\mu}{D}(\phi_{\text{out}} - \phi_{\text{in}})} \quad (1)$$

W stanie równowagi

termodynamicznej

$$\frac{C_{\text{out}}}{C_{\text{in}}} = e^{-\frac{\Delta U}{kT}}, \quad (2)$$

gdzie $\Delta U = q(\phi_{\text{out}} - \phi_{\text{in}})$.

Porównując (1) i (2) dostajemy relację Einsteina

$$D = \frac{\mu kT}{q}. \quad (3)$$

Wstawiając (3) do (1) i odwracając równanie dostajemy

$$\mathcal{E} = \phi_{\text{in}} - \phi_{\text{out}} = \frac{kT}{q} \ln \left(\frac{C_{\text{out}}}{C_{\text{in}}} \right)$$

Całkowity prąd płynący przez membranę jest równy

$$I = C \frac{dV}{dt} + \sum_i I_i = C \frac{dV}{dt} + \sum_i g_i (V - \mathcal{E}_i).$$

Typowo $C \approx 1 \mu F / cm^2$. W przypadku spoczynkowym, $I = 0$ oraz $dV/dt = 0$. Stąd wyliczamy wartość potencjału spoczynkowego

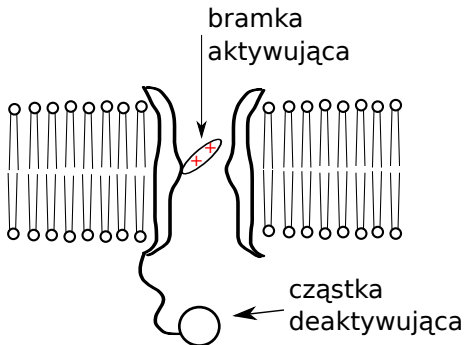
$$V_{\text{rest}} = \frac{\sum_i g_i \mathcal{E}_i}{\sum_i g_i}.$$

Naszym pierwszym dynamicznym równaniem jest

$$C \frac{dV}{dt} = I - \sum_i g_i (V - \mathcal{E}_i).$$

Przewodności g_i nie mają jednak stałych wartości, lecz są one zależne od przepuszczalności kanałów jonowych (co jest często zależne od potencjału błony V).

Rozważmy populację kanałów jonowych. Wypadkowa konduktancja populacji może być zapisana jako $g = \bar{g}p$, gdzie \bar{g} to maksymalna konduktancja populacji, a p to część kanałów otwartych $p \in [0, 1]$. Pojedynczy kanał zawiera a bramek aktywujących i b cząstek deaktywujących.

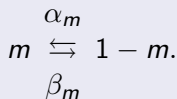


Odsetek bramek otwartych można zapisać jako

$$p = m^a h^b,$$

gdzie $m \in [0, 1]$ to prawdopodobieństwo, że bramka jest zaktywowana, natomiast $h \in [0, 1]$ to prawdopodobieństwo, że cząstka niedeaktywuje kanału. Dla kanałów które nie posiadają cząstek deaktywujących, $b = 0$.

Możemy rozważyć, że dana bramka ma dwa stany: otwarty i zamknięty. Wtedy m oznacza prawdopodobieństwo znalezienia układu w stanie otwartym a $1 - m$ w zamkniętym. Przejściu pomiędzy stanami odpowiada schemat reakcji



Powyższy schemat reakcji można zapisać w postaci równania kinetycznego

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

Równoważnie, dynamikę zmiennej m można też wyrazić jako

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V) - m}{\tau(V)},$$

gdzie

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

oraz

$$m_\infty(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}.$$

Funkcje $\tau(V)$ oraz $m_\infty(V)$ można wyznaczyć eksperymentalnie.

Model Hodgkina Huxleya

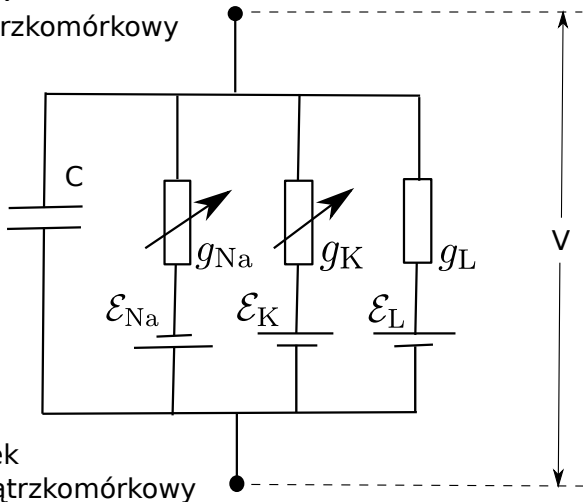
Model zbudowany w oparciu o badania przeprowadzone na gigantycznym (do 1 mm średnicy) aksonie kalmara *Loligo pealei*. Akson ten nie posiadał osłonek mielinowych.

Model ten zadany jest przez układ czterech równań:

$$\begin{aligned}C \frac{dV}{dt} &= I - \bar{g}_K n^4 (V - \mathcal{E}_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - \mathcal{E}_{Na}) - g_L (V - \mathcal{E}_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.\end{aligned}$$

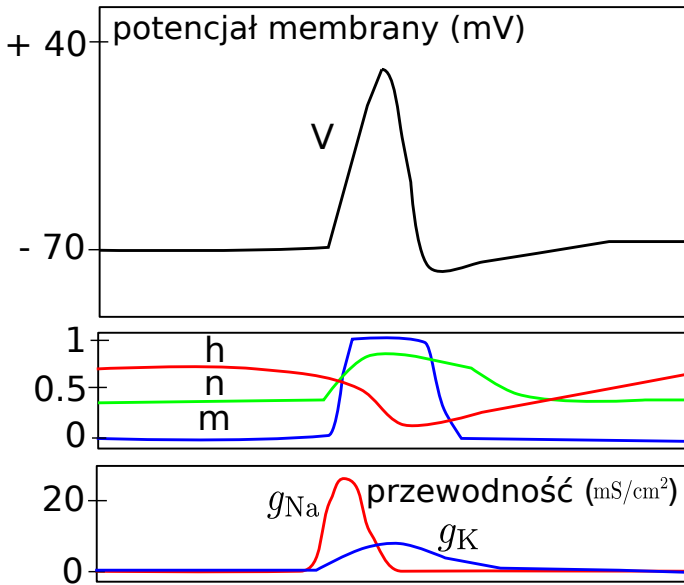
ośrodek

zewnątrzkomórkowy



ośrodek

wewnątrzkomórkowy



W przeprowadzonych dotąd rozważaniach, koncentracja wewnątrzkomórkowa i zewnątrzkomórkowa jonów była przyjmowana jako stała wartość. Takie założenie jest rozsądne dla stanów fizjologicznych. Jednak, np. podczas ataków padaczki, gdzie neurony podlegają ciągłym wyładowaniom, założenie to nie pozostaje dalej w mocy. Podczas gwałtownej aktywności neuronu, wewnątrzkomórkowe stężenia jonów potasu i zewnątrzkomórkowe stężenia jonów sodu ulegają znacznym wahaniom.

Niedawno¹, rozszerzono model Hodgkina Huxleya traktując koncentracje jonów potasu i sodu jako dwie dodatkowe zmienne. Przeprowadzono analizę bifurkacji w tych zmiennych. W modelu tym, zmiana koncentracji jonów potasu przeprowadza układ do stanu cyklu granicznego, generując samoczynnie aktywność neuronu. Badania te wskazują na to, że zmiany koncentracji jonów są kluczowym czynnikiem w dynamice ataku epilepsji.

¹J. R. Cressman *et al.*, J. Comp. Neurosci. 26:159-170 [arXiv:0806.3738, arXiv:0806.3741]

Model FitzHugha-Nagumo

Rozważmy prosty układ, z pojedynczą bramką

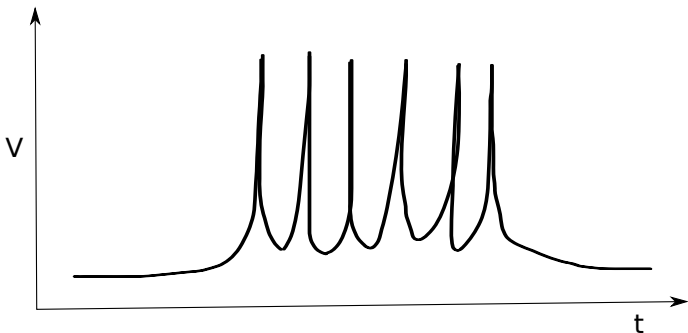
$$C \frac{dV}{dt} = -g(n)(V - \mathcal{E}) + I,$$
$$\tau(V) \frac{dn}{dt} = n_{\infty}(V) - n.$$

Przepływ przez kanał jonowy może być bardziej skomplikowany. Można np. uwzględnić jednokierunkowość przepływu, modelując to dodatkową diodą w obwodzie. W ogólności możemy ten system modelować poprzez układ równań:

$$C \frac{dV}{dt} = f(V) - R + I,$$
$$\frac{dR}{dt} = bV - cR,$$

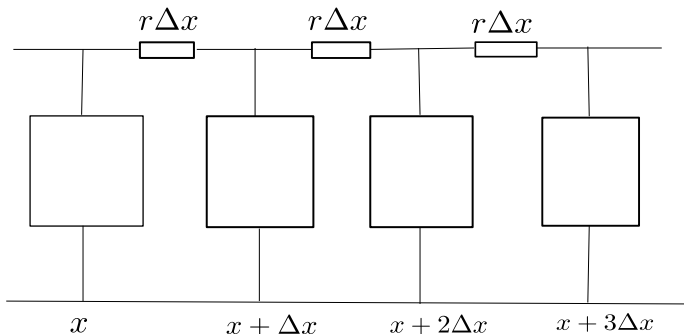
gdzie funkcja $f(V)$ zależy od konkretnego modelu kanału jonowego. Dla $f(V) = V - V^3/3$ dostajemy tzw. model FitzHugha-Nagumo (równoważny oscylatorowi van der Pola).

Natężenie I można traktować jako parametr bifurkacji. W przypadku modelu FitzHugha-Nagumo, dla $I = 0$, układ jest w stanie spoczynku. Wzrost zewnętrznego natężenia I przeprowadza układ do stanu cyklu granicznego (bifurkacja Andronowa-Hopfa). W tym stanie układ generuje ciąg impulsów (*bursting*). Bursting jest ważny np. przy tworzeniu rytmicznych ruchów.



Do tej pory rozważaliśmy napięcie na błonie tylko jako funkcję czasu, $V(t)$. Uogólnimy teraz tę wielkość do funkcji czasu i przestrzeni, $V(x, t)$.

Akson można uważać za ciąg bloków (układów odpowiadających np. modelowi Hodgkina Huxleya) połączonych równolegle poprzez opory wewnątrzkomórkowe i opory zewnątrzkomórkowe (które można zaniedbać). Niech a oznacza promień aksonu, a r opór na jednostkę długości.



Spadek potencjału

$$V(x, t) - V(x + \Delta x, t) = J(x + \Delta x/2, t)r\Delta x,$$

co w granicy $\Delta x \rightarrow 0$ daje

$$-\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} = rJ(x, t).$$

Spadek natężenia, na podstawie prawa Kirchoffa, daje

$$J(x, t) - J(x + \Delta x, t) = 2\pi a \Delta x \left[C \frac{\partial V(x + \Delta x/2, t)}{\partial t} + I_{\text{jon}}(x + \Delta x/2, t) \right]$$

co w granicy $\Delta x \rightarrow 0$ daje

$$-\frac{1}{2\pi a} \frac{\partial J(x, t)}{\partial x} = C \frac{dV(x, t)}{dt} + I_{\text{jon}}(x, t).$$

Stąd dostajemy tak zwane "równanie kabla":

$$C \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} = \frac{1}{2\pi ar} \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} - I_{\text{jon}}(x, t)$$

$$C \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} = \frac{1}{2\pi ar} \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} - \sum_i g_i (V(x, t) - \mathcal{E}_i)$$

Jest to przykład układu reakcyjno-dyfuzyjnego

$$\partial_t V = D \nabla^2 V + R(V).$$

Badania eksperymentalne wskazują na to, że "kształt" potencjału czynnościowego jest zachowany podczas jego propagacji w aksonie, dlatego musi być spełnione równanie falowe

$$\frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial t^2} - \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = 0.$$

Stąd, możemy zapisać

$$C \frac{dV(t)}{dt} = \frac{1}{2\pi arv^2} \frac{d^2 V(t)}{dt^2} - \sum_i g_i (V(t) - \mathcal{E}_i).$$

Dla błony komórkowej o pojemności C i oporze R możemy zapisać

$$C \frac{dV}{dt} + \frac{V}{R} = I,$$

gdzie V jest potencjałem błony, a I natężeniem prądu. Stąd

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + RI,$$

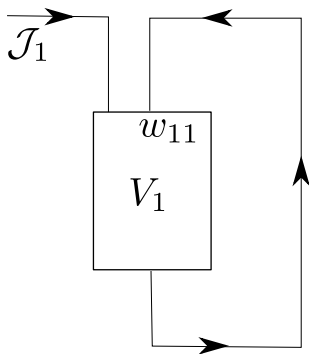
gdzie $\tau = RC$. Dla układu N komórek możemy zapisać

$$\tau \frac{dV_i(t)}{dt} = -V_i(t) + \sum_{j=1}^N w_{ij} f(V_j(t - t_j)) + \mathcal{J}_i(t),$$

gdzie $i = 1 \dots N$. Jest to **układ równań różniczkowych z opóźnionym argumentem**. Opóźnienie czasowe t_j wynika ze skończonej prędkości przesyłania sygnału.

Pojedynczy neuron, $N=1$

$$\tau \frac{dV_1(t)}{dt} = -V_1(t) + w_{11}f(V_1(t - t_1)) + \mathcal{I}_1(t)$$



Biorąc funkcję sigmoidalną
(krzywą logistyczną)

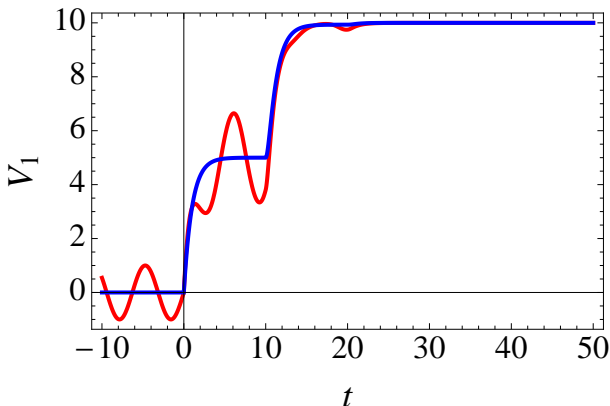
$$f(x) = \sigma(x) \equiv \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

dostajemy

$$\tau \frac{dV_1(t)}{dt} = -V_1(t) + \frac{w_{11}}{1 + e^{-V_1(t-t_1)}}$$

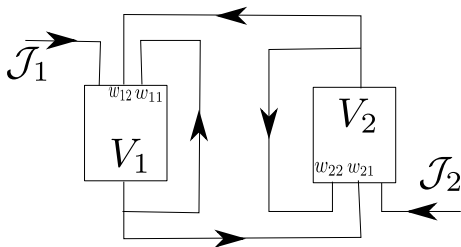
Weźmy np. $\tau = 1$, $w_{11} = 10$ i $t_1 = 10$.

oraz $\mathcal{J}_1(t) = 0$,



Dwa neurony, N=2

$$\tau \frac{dV_1(t)}{dt} = -V_1(t) + w_{11}f(V_1(t - t_1)) + w_{12}f(V_2(t - t_2)) + \mathcal{J}_1(t)$$
$$\tau \frac{dV_2(t)}{dt} = -V_2(t) + w_{21}f(V_1(t - t_1)) + w_{22}f(V_2(t - t_2)) + \mathcal{J}_2(t)$$



Rozważmy granicę $N \rightarrow \infty$, $i \rightarrow x$ równania

$$\tau \frac{dV_i(t)}{dt} = -V_i(t) + \sum_{j=1}^N w_{ij} f(V_j(t - t_j)) + \mathcal{J}_i(t).$$






Dostajemy

$$\begin{aligned} \tau \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} &= -V(x, t) + \int_{-\infty}^{+\infty} dy w(|x - y|) f \left[V \left(y, t - \frac{|x - y|}{v} \right) \right] \\ &+ \mathcal{J}(x, t), \end{aligned}$$

gdzie możemy przyjąć

$$w(|x - y|) = w_0 \exp \left(-\frac{|x - y|}{\sigma} \right).$$

- Podczas ataków padaczkowych w korze mózgowej propagują się fale (podobne do solitonów, ale nie zachowujące energii) średniego potencjału, które można modelować za pomocą neuronalnej teorii pola.
- **Patofizjologia epilepsji.**
Jedną z przyczyn epilepsji są mutacje genów kodujących białka składające się na kanały sodowe. To prowadzi do nieprawidłowego działania kanałów sodowych, które pozostają otwarte zbyt długo. Neurony zawierające takie wadliwie działające kanały są nadaktywne. Również, jak było wspomniane, wahania stężeń jonów prowadzą do nadaktywności neuronu. Dlatego, **na wiele podstawowych pytań można odpowiedzieć rozważając fizykę pojedynczego neuronu**. Natomiast, aby np. wyjaśnić jak nadaktywność neuronu prowadzi do powstania ataku, należy zbadać proces aktywacji nadaktywności w układzie neuronów.

-  Alwyn Scott "Neuroscience - A Mathematical Primer", Springer 2002
-  Rodney M.J. Cotterill "Biophysics - An Introduction", Wiley 2002
-  Eugene M. Izhikevich "Dynamical Systems in Neuroscience - The Geometry of Excitability and Bursting" The MIT Press 2007
-  Christof Koch "Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons" Oxford University Press 1999
-  <http://www.scholarpedia.org/>