

Model błony neuronowej

1 Modelowanie pewnych aspektów czynności mózgu

Neuron McCullocha i Pits'a. Pierwsze próby matematycznego opisu czynności neuronów i próby zrozumienia w oparciu o te modele czynności układów neuronalnych miały miejsce we wczesnych latach 40-tych kiedy to McCulloch i Pits opublikowali pierwszy uproszczony model neuronu znany obecnie pod nazwą perceptron. Perceptron posiada pewną ilość wejść, które mnożone są przez wagi i sumowane. W ten sposób obliczane jest pobudzenie neuronu. Jeśli pobudzenie to przekracza wartość progową to neuron generuje niezerowe wyjście, w przeciwnym wypadku na wyjściu neuronu jest zero. Sieci budowane z tego typu jednostek (na ogół z ciągłą i różniczkowalną funkcją odpowiedzi) są w stanie dokonywać w zasadzie dowolnych przekształceń danych wejściowych.

Powstanie "Computational Neuroscience". Dalsze prace nad sieciami neuronowymi doprowadziły do powstania dwóch dziedzin nauki: sieci neuronowe (neuropodobne) – głównie z zastosowaniami inżynierskimi; oraz "computational neuroscience". Ta ostatnia cechuje się realizmem biologicznym. Jako realizm biologiczny rozumiem tu taką konstrukcję modelu, że wszystkie jego elementy, a także wejście i wyjście ma konkretną interpretację w anatomii i fizjologii. Potrzeba konstruowania takich modeli bierze się z przekonania, że nawet bardzo szczegółowa znajomość anatomii i fizjologii nie da nam pełnego zrozumienia działania układu nerwowego.

1.1 Sprzężenie pomiędzy modelowaniem a eksperymentem

- interpretacja i konsolidacja danych doświadczalnych
- intuicja co do zmiany zachowania układu przy zmianie parametrów

- bezpośrednio uwidocznienie efektów założeń poczynionych przy konstrukcji modelu

1.2 Złożoność mózgu

Oto kilka charakterystycznych liczb:

- Ludzki mózg składa się z około 10^{10} neuronów, każdy z nich wytwarza około 10^4 synaptycznych kontaktów z innymi neuronami.
- Gęstość połączeń jest niezwykle duża — dowolny neuron korowy znajduje się nie dalej niż dwa lub trzy połączenia synaptyczne od dowolnego innego neuronu korowego.
- Co więcej przetwarzanie informacji w mózgu zachodzi w kilku skalach przestrzennych.

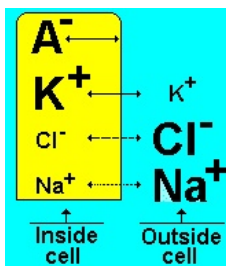
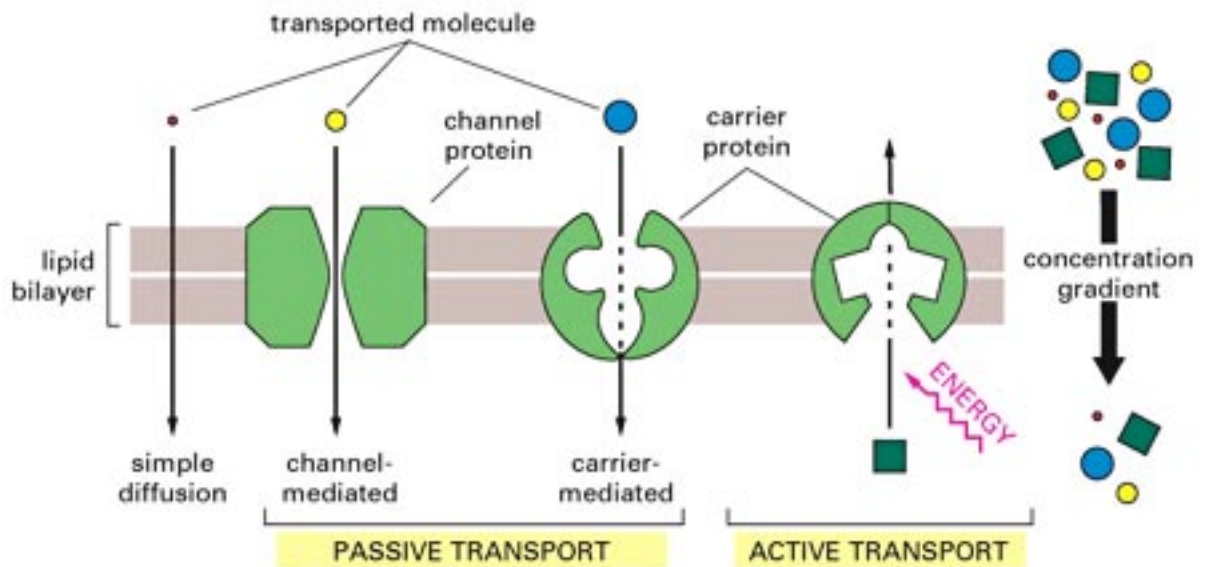
1.2.1 Przestrzenne skale organizacji mózgu

Struktura	Średnica (mm)	Ilość Neuronów	Opis
Fragment błony neuronu	10^{-3}		
Neuron	$3 * 10^{-3}$		
Obwód	10^{-2}	$2-10^2$	i.e. Pętle sprzężeń zwrotnych
Minikolumna	$3 * 10^{-2}$	10^2	Przestrzenny zasięg połączeń hamujących
Kolumna korowa	$3 * 10^{-1}$	$10^3 - 10^4$	skala wejścia dla długozasięgowych połączeń specyficznych
Makrokolumna	$0.5 - 3.0$	$10^5 - 10^6$	Zasięg rozgałęzień aksonu pojedynczej komórki piramidalnej — skala przestrzenna dla wyjść pobudzających
Skala regionalna	50	10^8	Średnia długość włókien korowo-korowych; skala długozasięgowych połączeń pobudzających; typowa skala dla pól Broadmana; Czynność elektryczna musi być skorelowana na obszarze co najmniej tej wielkości aby dawać mierzalny wkład do czynności EEG rejestrowanej na czaszce bez uśredniania.
Skala płatów	170	10^9	mamy dziesięć płatów zdefiniowanych przez największe bruzdy. Skala typowa dla standardowych pomiarów EEG
Półkule	400	10^{10}	Najdłuższe włókna korowo-korowe

2 Typy modeli używanych w neuronauce

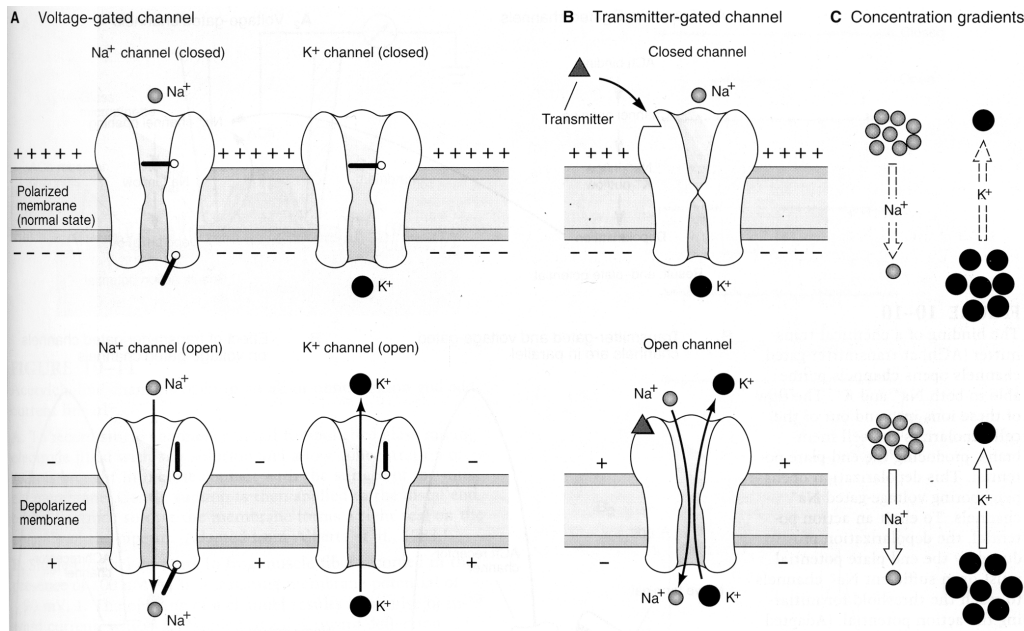
- modele kompartmentowe
- modele punktowe
- modele populacyjne
- modele globalne

3 Pobudliwa błona komórkowa



Biofizyczne modele czynności elektrycznej neuronów opisują głównie własności elektryczne błony neuronów. Neuron otoczony jest cieniutką błoną (500 – 700 nm) – dwuwarstwą lipidową oddzielającą wewnątrz od zewnątrz. Pozwala ona na utrzymywanie różnicy stężeń różnych jonów i różnicy potencjału elektrycznego. Różnice stężeń jonów są dodatkowo utrzymywane przez aktywne procesy metaboliczne takie jak pompa sodowo-potasowa. Aktywne własności błony neuronowej są zdeterninowane przez zestaw kanałów jonowych w które dana błona jest wyposażona.

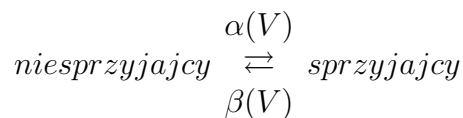
4 Aktywne kanały jonowe



Makroskopowe przewodnictwo błony jest efektem przepływu jonów przez mikroskopijne kanały jonowe przenikające przez błonę. Każdy kanał składa się z kilku prostszych podjednostek — *bramek* które regulują przepływ jonów przez kanał. Każda z bramek może być w jednym z dwóch stanów *sprzyjającym* albo *niesprzyjającym*. Kiedy wszystkie bramki są w stanie sprzyjającym kanał jest otwarty i jony mogą przez niego przepływać. Jeżeli choć jedna bramka jest w stanie niesprzyjającym kanał jest zamknięty, przepływ jonów przez niego jest niemożliwy.

5 Teoria Hodgkina-Huxleya

- Bramki podlegają pierwszorzędowej kinetyce:



gdzie $\alpha(V)$ i $\beta(V)$ są prędkościami reakcji zależnymi od napięcia.

- Prawdopodobieństwo, że bramka jest w stanie sprzyjającym jest zatem:

$$\dot{p} = \alpha(V)(1 - p) - \beta(V)p$$

Równanie to można zapisać w innej formie uwidaczniającej proces dochodzenia do wartości asymptotycznych:

$$\dot{p} = \frac{p_{\infty}(V) - p}{\tau(V)}$$

gdzie

$$p_{\infty}(V) = \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)} \quad (1)$$

$$\tau(V) = \frac{1}{\alpha(V) + \beta(V)} \quad (2)$$

- Zakładamy, że bramki są niezależne. Względne stężenie kanałów otwartych jest zatem (jeśli mamy M bramek typu m i H bramek typu h) :

$$o_k = m^M h^H$$

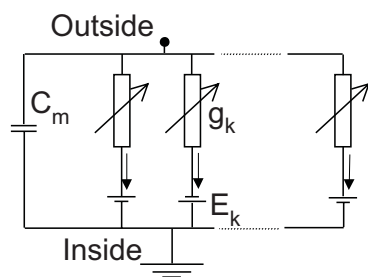
- Prądy jonowe podlegają prawu Ohma, przy czym przewodnictwo jest proporcjonalne do względnego stężenia kanałów otwartych:

$$I_k = \bar{g}_k m^M h^H (V - E_k)$$

\bar{g}_k jest maksymalnym przewodnictwem, kiedy wszystkie kanały są otwarte; E_k jest potencjałem równowagowym (tzn że nawet jeśli kanał jest otwarty to i tak prąd przez niego nie płynie) dla danego typu jonów.

6 Model jednego kompartmentu

Teoria Hodgkina-Huxleya może być bezpośrednio zastosowana do zamodelowania pojedynczego izopotencjalnego i jednorodnego fragmentu neuronu. Fragment jest reprezentowany przez obwód elektryczny:



Prawo zachowania ładunku w tym obwodzie daje nam:

$$C_m \dot{V} = - \sum_k \bar{g}_k m_k^{M_k} h_k (V - E_k) \quad (3)$$

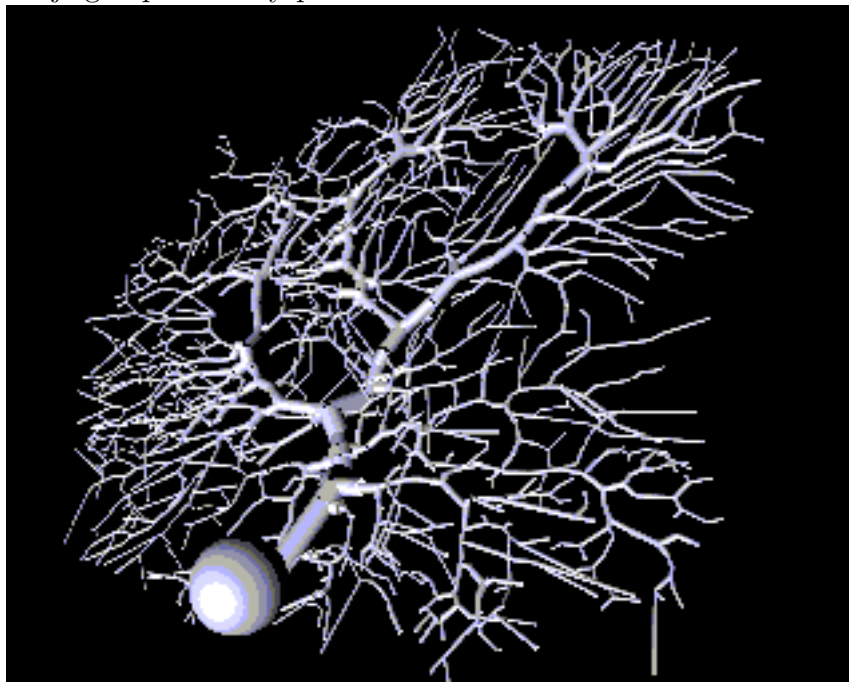
gdzie C_m — pojemność elektryczna błony.

7 Generacja potencjału czynnościowego

- W stanie spoczynkowym bramki aktywujące Na^+ — (m) są w stanie niesprzyjającym zaś bramki inaktywujące h są w stanie sprzyjającym, Kanały K^+ mają tylko bramki aktywujące (n) i są one w stanie niesprzyjającym.
- Kiedy potencjał przekracza wartość progową bramki m zmieniają konformację na sprzyjającą; kanał Na^+ otwiera się, jony Na^+ napływają do wnętrza komórki i depolaryzują ją jeszcze bardziej.
- Przy zwiększonej depolaryzacji otwierają się kanały K^+ . Jony K^+ wypływają z komórki i potencjał jej obniża się. Jednocześnie bramki inaktywujące Na^+ przechodzą w stan niesprzyjający i zamykają kanał Na^+ .
- Dalszy wypływ jonów K^+ powoduje hiperpolaryzację komórki
- W stanie hiperpolaryzacji bramki aktywujące Na^+ przechodzą w stan niesprzyjający oraz zamyka się kanał K^+ .

8 Kompartментowe modele neuronów

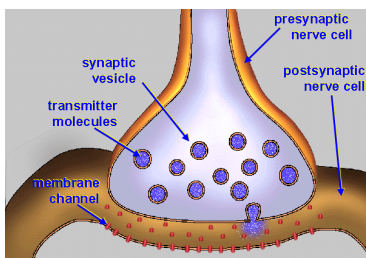
Izopotencjalny kompartment jest punktem wyjścia dla bardziej realistycznych modeli neuronów uwzględniających ich skomplikowaną geometrię i niejednorodność własności błony w różnych miejscach neuronu. Model komórki Purkinje'go opracowany przez De Schutter'a and Bower'a.



9 Łączenie neuronów w sieci

Aby zbudować sieć musimy połączyć neurony przy pomocy synaps. Jak już wspominaliśmy typowy neuron w korze ssaków ma $\sim 10^4$ synaps.

Procesy zachodzące w synapsie:

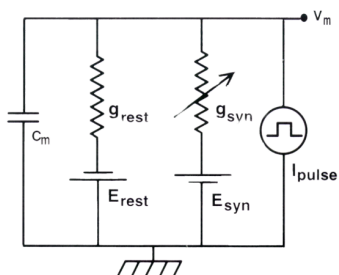


- przybycie potencjału czynnościowego do kolbki synaptycznej
- uwolnienie neurotransmitera
- bezpośrednio lub pośrednio otwarcie chemicznie bramkowanych kanałów w błonie postsynaptycznej
- zmiana przewodnictwa błony postsynaptycznej

Dla wielu typów synaps udaje się na szczęście opisać ten skomplikowany proces jako zmianę przewodnictwa błony postsynaptycznej zależną jedynie od czasu.

zgodnie z prawem Ohma prąd synaptyczny dany jest równaniem:

$$I_{syn} = g_{syn}(t) (V_m - E_{syn})$$



Całkiem niezłe przybliżenie zmian przewodnictwa błony postsynaptycznej daje tzw. *funkcja alfa* :

$$g_{syn}(t) = g_{max} \frac{t}{t_p} e^{-(t-t_p)}$$

gdzie t_p jest czasem, po którym funkcja osiąga maksimum g_{max} lub bardziej ogólna funkcja dwueksponencjalna:

$$g_{syn}(t) = \frac{g_{max}}{\tau_1 - \tau_2} \left(e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right), \quad \text{for } \tau_1 > \tau_2$$

10 Model Hodgkina-Huxleya nerwu kałamarnicy

Równania Hodgkina-Huxleya dla nerwu kałamarnicy:

$$\frac{dV}{dt} = [I_{inj} - \bar{g}_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - \bar{g}_Kn^4(V - V_K) - g_L(V - V_L)] / C \quad (4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (5)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (6)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (7)$$

gdzie:

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(V + 55)}{1 - \exp[-(V + 55)/10]} \quad (8)$$

$$\beta_n(V) = 0.125\exp[-(V + 65)/80] \quad (9)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(V + 40)}{1 - \exp[-(V + 40)/10]} \quad (10)$$

$$\beta_m(V) = 4\exp[-(V + 65)/18] \quad (11)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07\exp[-(V + 65)/20] \quad (12)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{1 + \exp[-(V + 35)/10]} \quad (13)$$

Stałe w tym modelu to:

$$C = 1; g_{Na} = 120; V_{Na} = 50;$$

$$g_K = 36; V_K = -77;$$

$$g_L = 0.3; V_L = -54;$$

W powyższych równaniach napięcia dane są w mV , gęstości prądów w $\mu A/cm^2$, pojemność elektryczna w $\mu F/cm^2$ zaś czas w ms .

10.1 Zadania

Korzystając z kodów symulacji zamieszczonych na stronie wykładowej proszę:

1. Zbadać występowanie potencjałów czynnościowych dla $I = 0$ i $I = 10$.
2. Poszukać wartości prądu, dla której występuje pojedynczy potencjał.
Czy można wywołać pojedynczy potencjał o "połówkowej wysokości"?

Na ile ostra jest granica prądu wstrzykniętego wywołującego potencjał czynnościowy?

3. Czy jest graniczna wartość prądu powodująca wywołanie ciągu potencjałów?
4. Co dzieje się z potencjałami wraz ze wzrostem I ? Czy dla dowolnie dużych prądów można obserwować oscylacje?
5. Co się stanie jeśli neuron gwałtownie wyjdzie ze stanu hiperpolaryzacji?

11 Model FitzHugh-Nagumo

Skala czasowa dla zmiennej m w tym modelu jest dużo krótsza niż pozostałe stałe czasowe. Proszę się o tym przekonać wykreślając ich przebiegi czasowe.

Pierwsze przybliżenie polega więc na tym aby przyjąć, że

$$\frac{dm}{dt} = 0$$

czyli:

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

Następnie przyjmujemy, że $n + h = 0.8$. To nam daje:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= [I - \bar{g}_{Na}m_\infty^3(0.8 - n)(V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4(V - V_K) - g_L(V - V_L)] \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{aligned} \quad (15)$$

W fizjologicznym zakresie parametrów można przybliżyć te równania tak po przejściu do jednostek bezwymiarowych można otrzymać układ opisywany przez dwie zmienne:

$$\frac{dv}{dt} = f(v) - w + I \quad (16)$$

$$\frac{dw}{dt} = bv - \gamma w \quad (17)$$

$$f(v) = v(a - v)(v - 1) \quad (18)$$

gdzie $0 < a < 1$, $b, \gamma > 0$

v nadal odpowiada napięciu zaś w zmiennym m, n, h .

Zadanie: Narysować portret fazowy w zależności od parametrów a, b, γ .

Zadanie: Numerycznie zbadać model

$$\frac{dv}{dt} = v - \frac{1}{3}v^3 - w + I \quad (19)$$

$$\frac{dw}{dt} = 0.08(v + 0.7 - 0.8w) \quad (20)$$

i pokazać, że ma on jakościowe zachowania analogiczne jak model HH. Na podstawie analizy obrazu fazowego wyjaśnić mechanizmy:

- występowania progu na generowanie potencjałów
- występowania ciągów potencjałów czynnościowych
- wygaszenia potencjałów dla dużej wartości I
- występowania odbicia po hiperpolaryzacji