

УДК: 519.718:616-092

МАТЕМАТИЧНИЙ ОПИС ТА ПРОГРАМНА РЕАЛІЗАЦІЯ МОДЕЛІ ХОДЖКІНА-ХАКСЛІ ЕЛЕКТРИЧНОЇ ПРОВІДНОСТІ БІОЛОГІЧНИХ КЛІТИН**В.П. Марценюк, Т.М. Дем'янова***Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

У статті здійснено опис електричної провідності біологічних клітин шляхом використання моделі Ходжкіна-Хакслі. Здійснено програмну реалізацію моделі, яка дозволяє розв'язати клас задач, пов'язаних з біоелектричною активністю.

Ключові слова: модель Ходжкіна-Хакслі, електрична провідність біологічних клітин.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ И ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ МОДЕЛИ ХОДЖКИНА-ХАКСЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ПРОВОДИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ КЛЕТОК**В.П. Марценюк, Т.М. Демьянова***Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского*

В статье осуществлено описание электрической проводимости биологических клеток путем использования модели Ходжкина-Хаксли. Осуществлена программная реализация модели, которая позволяет решить класс задач, связанных с биоэлектрической активностью.

Ключевые слова: модель Ходжкина-Хаксли, электрическая проводимость биологических клеток.

MATHEMATICAL DESCRIPTION AND PROGRAM REALIZATION HODGKIN-HUXLEY MODEL OF ELECTRICAL ACTIVITY OF BIOLOGICAL CELLS**V.P. Martsenyuk, T.M. Demyanova***Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

The article describes the activity of biological cells by use of Hodgkin-Huxley model. Program realisation of model which allows to solve a class of the problems connected with bioelectric activity is carried out.

Key words: Hodgkin-Huxley model, electrical activity of biological cell.

Вступ. Вивчення процесів електростимуляції вимагає створення адекватних моделей, що описують закономірності передачі стимулюючого впливу від вихідних каскадів апаратури до збудливих нервових структур, генерації і проведення порушення в нервових тканинах. Характерним об'єктом впливу при електронейростимуляції є нервове волокно, у якому під дією стимулів утворюються нервові імпульси - потенціали дії, що поширюються від тіла клітини її пресинаптичними закінченнями.

Мета роботи - здійснити опис моделі Ходжкіна-Хакслі, для якої в подальшому здійснити програмну реалізацію.

Основна частина. Мембранний струм.

Перший крок в аналізі мембранного струму полягає в поділі його на ємнісний, іонний і синаптичний:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i + I_{syn}, \quad (1)$$

де, I - щільність сумарного трансмембранного струму (зовнішній струм - позитивний), I_i - щільність іонного струму, I_{syn} - щільність синаптичного струму, V - зсув трансмембранного потенціалу від рівноважного (деполяризація позитивна), C_M - питома ємність мембрани, t - час.

Наступний поділ мембранного струму можна провести, розбиваючи іонний струм на натрієвий (I_{Na}), калієвий (I_K), і інші (I_L):

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_L. \quad (2)$$

Іонна проникність мембрани може бути задовільно виражена в термінах іонної провідності (g_{Na}, g, g_1) Тоді індивідуальний іонний струм може бути виражений у такий спосіб:

$$I_{Na} = g_{Na}(E_{Na} - E),$$

$$I_K = g_K(E_K - E),$$

$$I_L = g_L(E_L - E),$$

де E_{Na} і E_K - рівноважний потенціал для іонів натрію і калію, E_L - потенціал, при якому струм витоку (хлор і ін.) дорівнює нулеві. Для практичного використання можна застосувати ці рівняння у формі:

$$I_{Na} = g_{Na}(V_{Na} - V), \quad (3)$$

$$I_K = g_K(V_K - V), \quad (4)$$

$$I_L = g_L(V_L - V), \quad (5)$$

де

$$V = E - E_r,$$

$$V_{Na} = E_{Na} - E_r,$$

$$V_K = E_K - E_r,$$

$$V_L = E_L - E_r,$$

де E_r - абсолютна величина рівноважного потенціалу, V, V_{Na}, V_K, V_L - зміна трансмембранного потенціалу щодо рівноважного.

Іонна провідність

Основне ускладнення при описі іонної провідності викликає той факт, що натрієва і калієва провідність зростає з затримкою при деполяризації мембрани, але знижується без відчутних затримок при реполяризації. Якщо розглядати змінну g , то вона повинна описуватися рівнянням четвертого порядку при збільшенні провідності і рівнянням першого порядку при її зменшенні. Корисне спрощення можна одержати припустивши, що g пропорційне змінним четвертого ступеня, що описується рівнянням першого порядку. У цьому випадку збільшення калієвої провідності від нуля до скінченної величини пропорційно $(1 - \exp(-t))^4$, тоді зменшення буде пропорційним $\exp(-4t)$. У результаті цього наближення одержимо, що збільшення калієвої провідності матиме характерну затримку, а зменшення буде експонентним. Для опису збільшення натрієвої провідності, була запропонована заміна четвертого ступеня на третій, але для опису зменшення натрієвої провідності необхідно включати змінну, що є більш тривалою зміною провідності.

Калієва провідність

Формальний вираз, використаний для опису калієвої провідності:

$$g_K = \bar{g}_K n^4, \quad (6)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n, \quad (7)$$

де g_K - константа, що описує проникність і має розмірність питомої провідності, α_n і β_n - параметри, що залежать від трансмембранного потенціалу і не залежать від часу і мають розмірність, обернену часу, n - змінна проникності, що змінюється в межах від 0 до 1.

З фізичної точки зору формальну інтерпретацію цих виразів можна провести, якщо представити, що калієві іони можуть перетинати мембрану тільки у випадку, якщо чотири іони калію займають визначену область поблизу мембрани. n представляє пропорцію іонів у визначеному положенні (наприклад, усередині мембрани) і $1-n$ - пропорцію в іншому положенні (наприклад, поза мембраною).

Теоретичне розв'язання (6) має такий вигляд:

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp(-t/\tau_n), \quad (8)$$

де $n_0 = \frac{\alpha_{n0}}{\alpha_{n0} + \beta_{n0}}$ початковий стан коефіцієнта проникності (при $V=0$).

$$n_\infty = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n), \quad (9)$$

$$\tau_n = 1 / (\alpha_n + \beta_n), \quad (10)$$

Коефіцієнти α_n і β_n визначаються шляхом розв'язку системи:

$$\alpha_n = n_\infty / \tau_n,$$

$$\beta_n = (1 - n_\infty) / \tau_n,$$

де n_∞ і τ_n визначаються з оптимізації рівняння (8) по експериментальних кривих для набору значень U у межах від 0 до 110 мВ. Таким чином одержують набір значень параметрів α_n і β_n в залежності від U , по ньому підбирають оптимальну функціональну залежність, що має вигляд:

$$\alpha_n = 0.01(10 - V) \left/ \left[\exp \frac{10 - V}{10} - 1 \right] \right., \quad (11)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(-V/80), \quad (12)$$

де α_n і β_n мають розмірність ms^{-1} , U має розмірність мВ, розмірність постійних коефіцієнтів вибирається на підставі дотримання розмірності в рівнянні.

Натрієва провідність

Існує два підходи для опису натрієвої провідності.

Перший полягає в описі провідності за допомогою однієї змінної, зміна якої описується диференціальним рівнянням другого порядку. За допомогою другого методу можна описати провідність у термінах двох змінних, що змінюються відповідно до рівнянь першого порядку. Другий метод більш прийнятний, оскільки є простим в математичному описі й експериментальному визначенні параметрів.

Формальний вираз для натрієвої провідності має вигляд:

$$g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na} \quad (13)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \quad (14)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \quad (15)$$

де g_{Na} - константа, а α і β - функції U , але не залежать від t .

Аналітичний розв'язок рівнянь (14-15) має такий вигляд:

$$m = m_\infty - (m_\infty - m_0) \exp(-t/\tau_m) \quad (16)$$

$$h = h_\infty - (h_\infty - h_0) \exp(-t/\tau_h) \quad (17)$$

де m_0 і h_0 визначаються аналогічно n_0 ,

$$m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m) \quad (18)$$

$$h_\infty = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h) \quad (19)$$

$$\tau_m = 1 / (\alpha_m + \beta_m) \quad (20)$$

$$\tau_h = 1 / (\alpha_h + \beta_h) \quad (21)$$

Коефіцієнти α і β визначаються в такий спосіб:

$$\alpha_m = 0.1(25 - V) / \left(\exp \frac{25 - V}{10} - 1 \right) \quad (18)$$

$$\beta_m = 4 \exp(-V/18) \quad (19)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(-V/20) \quad (20)$$

$$\beta_h = 1 / \left(\exp \frac{30 - V}{10} + 1 \right) \quad (21)$$

де α і β мають розмірність ms^{-1} , U має розмірність мВ, розмірність постійних коефіцієнтів вибирається на підставі дотримання розмірності в рівнянні.

Синаптична провідність

Опис синаптичної провідності займає окреме місце в даній моделі, оскільки необхідність у її розгляді виявляється при вивченні сукупності нейронів. Нейрони зв'язані один з одним за допомогою синапсів, про-

тікання струму по яких звичайно моделюється за допомогою α -функції зв'язування, яке характеризує швидке збільшення і повільне загасання постсинаптичного потенціалу після генерації потенціалу дії [9,14]. Таким чином, синаптичний струм можна записати у формі:

$$I_{syn}(t) = - \sum G_{syn_i} (V - V_{syn}) \quad (22)$$

або в розгорнутому вигляді:

$$I_{syn}(t) = - \sum g_{syn_i} \alpha(t - t_i - \tau_d) (V - V_{syn}) \quad (23)$$

де α -функція $\alpha(t) = \frac{t}{\tau} \exp(-\frac{t}{\tau})$, τ - характерний синаптичний час (час дифузії нейромедіатора в синаптичній щілині від пресинаптичної до постсинаптичної мембрани), g_{syn_i} - максимальна синаптична провідність i -го синаптичного контакту, t_i - час активації останнього потенціалу дії в i -му пресинаптичному нейроні, τ_d - затримка, що характеризується часом поширення імпульсу уздовж аксона, V_{syn} - характерний синаптичний потенціал. Звичайно синаптичний контакт називають збудливим при $V_{syn} > E_r$ і інгібуючим або гальмовим при $V_{syn} < E_r$. Звичайно величині x присвоюють постійне значення, рівне 2 мс.

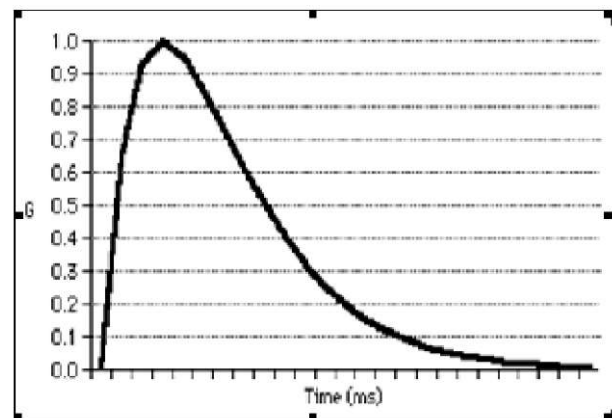


Рис. 1. Залежність синаптичної провідності G_{syn} від часу.

Завдяки α -функції зв'язування потенціал дії одного нейрона передається іншому з деякою затримкою і цей вплив не зникає миттєво (рис. 1).

Вплив шумових перешкод

Для створення найбільш точної і повної моделі необхідно врахувати вплив різного роду шумів, що виявляються при реєстрації клітинної активності [10]. Як сигнал, так і перешкоди, що його спотворюють, є випадковими процесами, причому наші судження про ці процеси ґрунтуються на вибірках кінцевого розміру, що представляють у конкретному випадку кінцеву безліч чисел, тобто якусь дискретну вибірку. Тому

для обліку впливу шуму можна використовувати якусь випадкову функцію розподілу амплітуд, що має вигляд:

$$V_{noise} = \sqrt{4(R_{seal} + R_e)kTB} \quad (24)$$

де R_{seal} - опір ізоляції (характеристика з'єднання нейрона з мікроелектродом), R_e - реальна частина мікроелектродного імпедансу, k - стала Больцмана, T - температура, B - ширина смуги пропускання в Гц (характеристика смуги частот, що фіксуються апаратно). Необхідно зазначити, що при фільтрації сигналу можливо відбудуться значні втрати корисної складової сигналу. Тобто сумарна помилка при детекції сигналу складається із суми помилок у випадку, коли шум робить значний внесок у сигнал (при малих співвідношеннях сигнал/шум) і детектор не виявляє сигналу серед шуму, а також у випадку помилкових спрацювань детектора, тобто коли серед чистого шуму детектор виявляє сигнал. Тому дуже важливо мати фільтр високої вибіркової, що реагує на сигнал визначеної форми.

Приклад програмної реалізації моделі Ходжкіна-Хакслі

У цій версії моделі Ходжкіна-Хакслі для гігантського аксона кальмара трансмембранний потенціал v зміщений відносно потенціалу спокою клітини так, що $v=0$ є потенціалом спокою (для зручності). Одиницями вимірювання є а) [час] = мсек (мілісекунди), б) [напруга] = mV (мілівольти) с) [сила струму] = mA (міліампери).

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_a(t),$$

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

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)},$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}.$$

Перший запуск моделі. У моделі, яку отримаємо, виберемо силу прикладеного струму $ia(t)$ та міру відповідної напруги $v(t)$. Прикладений струм у цьому випадку є сумою двох "пульсових" функцій, що визначаються за допомогою функції Хевісайда "heav". Одиничний "імпульс" задається формулою:

$$i(amp, t_0, dt) = amp * (heav(t - t_0) - heav(t - t_0 - dt)).$$

Він має амплітуду "amp" лише для проміжку часу між t_0 та $t_0 + dt$. В іншому випадку струм дорівнює нулю. Задаючи прикладений струм у вигляді

$$ia = i(ia1, t1, dt1) + i(ia2, t2, dt2)$$

нам слід вибирати значення параметрів ($ia1, t1, dt1$) для першого "імпульсу" та ($ia2, t2, dt2$) для другого "імпульсу"

Ми можемо використати параметри моделі за припущенням та отримати відповідні графіки (рис. 2).



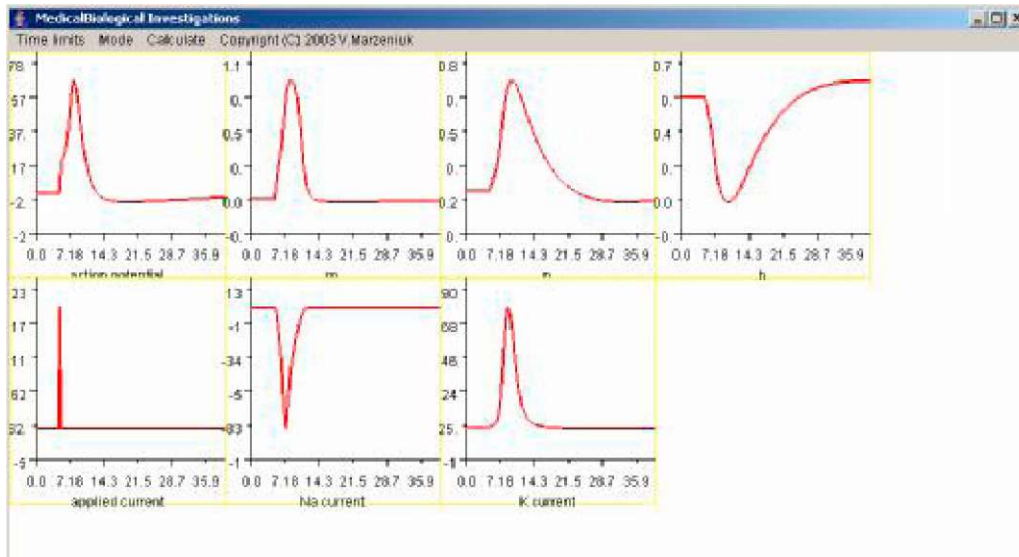


Рис. 2. Вигляд програмної реалізації моделі Ходжкіна-Хакслі.

Зауважимо, що напруга збільшується (деполяризує), далі зменшується (гіперполяризує), опускається нижче потенціалу спокою і тоді має тривалий період одужання перед тим, як повернутися до спокою. Ця форма є притаманною для більшості нейронів і називається "потенціалом дії". Стимул у цьому випадку походить від синаптичного входу від інших клітин.

Далі отримуємо графіки: INA, IK та IA. Використовуючи меню "Mode" виводимо одночасно ці графіки на екран.

Бачимо, що незабаром після імпульсу прикладеного струму, активується натрієвий струм. Це спричиняє деполяризацію (збільшення напруги). Калієвий струм трішки затримується, тобто активується після натрієвого струму. Натрієвий струм має додатний знак, він протилежний за знаком до від'ємного натрієвого струму. Тобто один є струмом назовні, а інший - струмом всередину.

Продемонструємо неточне поняття "збудливості". Це поняття, пов'язане з відповіддю $V(t)$ на стимул $I_a(t)$. Систему вважають "збудливою" якщо вона відповідає на стимули. За допомогою моделювання покажемо, що

(I) потенціал дії із великим значенням $V(t)$ отримуємо лише тоді, коли амплітуда "ia1" прикладеного імпульсу є досить великою.

(II) подальше збільшення амплітуди стимулу не суттєво змінює форму потенціалу дії.

Для того, щоб це показати змодельуємо систему для значень параметра ia1=0,1000,2000, 3000,4000,

5000. Отримуємо графіки. При цьому, при значенні амплітуди імпульсу між ia1=1000 та ia1=2000 існує значна "якісна" відмінність в результатуючій відповіді $V(t)$. Це ілюструє положення (I). В свою чергу, при ia1 >3000 усі потенціали дії подібні. Це ілюструє положення (II). Така поведінка системи називається "збудливістю"

Припустимо, що на клітину подіяли препаратом ТТХ (нейротоксин, що перекриває усі натрієві канали). Для того, щоб перекрити натрієві канали, потрібно прикласти провідність $g_{Na}=0$.

Опірність є наступним неточним поняттям. "Період опірності" вважають довжиною проміжку часу, який повинен минути, поки такий же самий надпороговий стимул зможе спричинити "такий же" потенціал дії у відповідь.

Зауважимо що другий імпульс не спричиняє другого потенціалу дії, навіть при тому, що він має таку ж амплітуду. Якщо ж ми почекаємо досить довго (наприклад t_2 близько 30), то "клітина" одужує і може боротися знову. Змінюючи t_2 ми можемо зробити висновок про вплив, який це має на напругу відповіді.

Якщо змінити параметри моделі, щоб побудувати графік прикладеного струму, потрібного для експерименту із "затисненою" напругою, коли і натрієві струми, і струми втрат заблоковані, можна розглянути зміну смності клітини і відповідних провідностей.

Висновок. В роботі здійснено опис моделі Ходжкіна-Хакслі, для якої розроблено програмну реалізацію. Програма дозволяє розв'язати клас задач, пов'язаних з біоелектричною активністю.

Література

1. Отчёт о работе секции "Биофизика сложных систем. Нелинейные процессы. Самоорганизация в биологических системах" на II Съезде биофизиков России. - Москва, 1999. - 120 с.
2. Лаврова А.И., Плюснина Т.Ю., Лобанов А.И., Старожилова Т.К., Ризниченко Г. Ю. Моделирование воздействия электрического поля на систему ионных потоков в при- мембранной области клетки водоросли Chara // Математика. Компьютер. Образование. - 2000. - Вып. 7. - С. 668-674.
3. Белотелов Н.В., Саранча Д. А. Линейный анализ устойчивости двухуровневых систем с диффузией // Проблемы экологического мониторинга и моделирование экосистем. - Л., 1985. - 546 с.
4. Белотелов Н.В., Лобанов А.И. Популяционные модели с нелинейной диффузией // Математическое моделирование. - 1997. - № 9, 12 Б. - С. 43-56.
5. Березовская Ф. С., Карев Г.П. Модель динамики популяций с неподвижным аттрактантом: решения типа "бегущие волны" // Математика. Компьютер. Образование. - 1999. - Вып. 6. - С. 444-449.
6. Березовская Ф.С., Хлебопрос Р.Г. Роль миграции в динамике лесных насекомых: Исследования по математической биологии. - Пушино, 1996, С. 61-69.
7. Домбровский Ю.А., Маркман Г.С. Пространственная и временная упорядоченность в экологических и биохимических системах. - Ростов н/Д, 1983. - 120 с.
8. Свирижев Ю.М., Сидорин А.П. О некотором классе моделей пространственно-распределительных экосистем // Журн. общей биологии. - 1986. - Т. 67, № 2. - С. 62-64.
9. Hastings A., Higgins K. Persistence of transients in spatially structured ecological models // Science. - 1994. - Vol. 263. - P. 1133-1136.
10. Lewis III H.W., Goel N.S., Thompson R.L. Simulation of cellular compaction and internalization in mammalian embryo development II. Models for spherical embryos // Bull. Math. Biol. - 1988. - Vol. 50, N 2. - P. 121-142.
11. Malchow H., Shigesada N. Nonequilibrium plankton community structures in an ecohydrodynamic model system Nonlinear processes in Geophysics. - 1994. - Vol. 1. - P. 3-11.
12. Malchow H. Spatio-temporal pattern formation in nonlinear nonequilibrium plankton dynamics // Proc. R. Soc. Lond. - 1993. - B 251. - P. 103-109.
13. Petrovskii S.V, Malchow H. A Minimal Model of Pattern Formation in Prey-Predator System // Math. and Computer Modeling (Pergamon). - 1999. - Vol. 29. - P. 49-63.
14. Warkowska-Dratnal H., Stenseth N.C. Dispersal and the microtine cycle: comperison of two hypotheses // Oecologia. - Vol. 65. - P. 468-477.
15. Okubo A. Diffusion and ecological problems: mathematical models Berlin, 1980. - 340 p.
16. Murray J.D. Mathematical Biology. - Springer, 1993. - 766 p.
17. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. - М., 1984. - 304 с.
18. Keener J., Sneyd J. Mathematical Physiology. - Springer, 1998. - 766 p.
19. Розенберг Г. Модели в фитоценологии. - М.: Наука, 1984. - 240 с.
20. Хакен Г. Информация и самоорганизация. Макроскопический подход к сложным системам. - М.: Мир, 1991. - 240 с.