

Nemlineáris Dinamikai Modellek a Biológiában

Hodgkin-Huxley neuron modell

11. gyakorlat

Juhász János (juhasz.janos@itk.ppke.hu)

Schäffer Katalin (sch.katalin17@gmail.com)

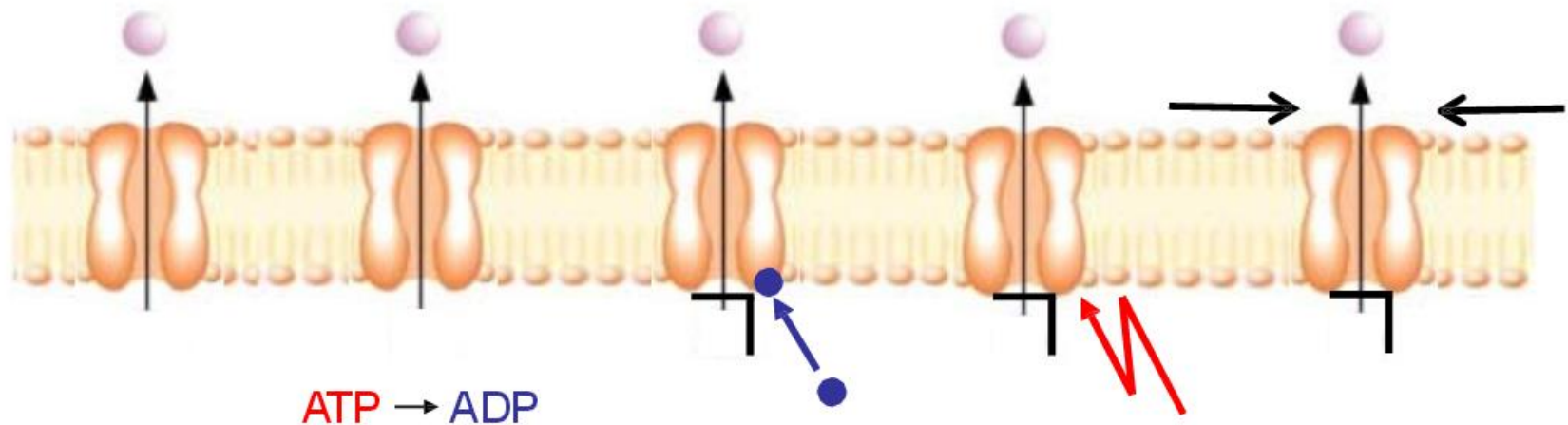
Neuron modellek

- Cél: az idegrendszer működésének leírása, modellezése
- Egység: idegsejtek (ezek viselkedését kell ismerni)
- Idegsejt viselkedése: akciós potenciál (AP) képzés, továbbítás
- Ha tudjuk a folyamat biológiai hátterét, akkor matematikai modell alkotható ennek leírására
- Biológiai háttértudás:
 - Idegsejt axonjának membránján jellegzetes depolarizációs hullám (AP) fut végig megfelelően nagy külső inger (pl: injektált áram) hatására
 - Jellegzetes alakú, méretű (feszültség különbség) hullám
 - Különböző ioncsatornák összehangolt nyílása, záródása idézi elő a terjedő AP-t
- -> a membrán és az ioncsatornák tulajdonságait, működését kell ismerni a folyamat leírásához

Sejtmembrán fehérjék szerkezete

A SEJTMEMBRÁN FEHÉRJÉK SZERKEZETE

membrán fehérjék > ioncsatornák



paszív
transzport
energiát nem
igényel
(passzív csatorna)

ATP → ADP

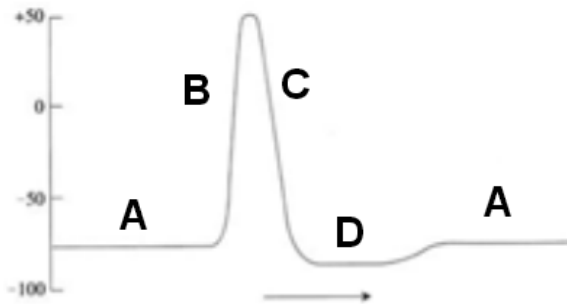
aktív
transzport
**ENERGIÁT
IGÉNYEL**
(transzporter
vagy pumpa)

ligand vezérelt
ioncsatorna

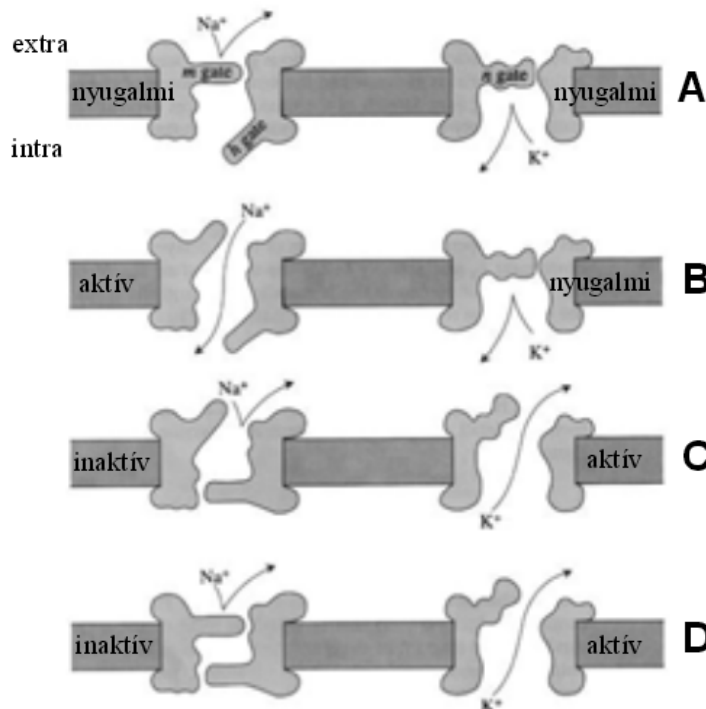
feszültség vezérelt
ioncsatorna

mechanikai erő által
vezérelt ioncsatorna

Akciós potenciál I.



AKCIÓS POTENCIÁL IONCSATORNA AKTIVITÁS IONOK MOZGÁSA



Nyugalmi fázis:

- csatornák, membrán nyugalmi állapotban
- $V_m = V_r$

Depolarizációs fázis:

- V_m meghaladja a Na csatorna nyitási küszöbét
- Na csatorna azonnal kinyit, Na áramlik be a sejtbe
- V_m depolarizálódik
- K csatorna még zárva van, K áram nem folyik

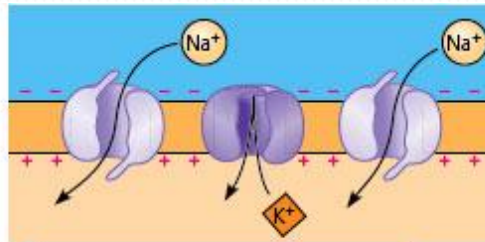
Repolarizációs fázis:

- Na csatorna inaktiváció, Na áram megszűnik
- K csatorna kinyit, K áramlik ki a sejtől
- V_m repolarizálódik

Utóhiperpolarizációs fázis (AHP):

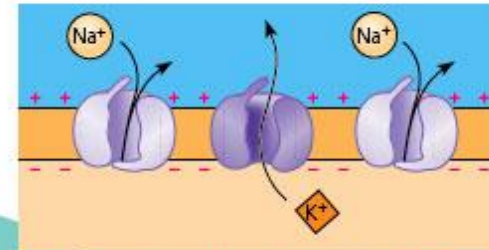
- Na csatorna inaktív, nyugalmi állapothoz közelít, Na áram nincs
- K csatorna továbbra is aktív marad, K áramlik ki a sejtől
- V_m hiperpolarizálódik

Akciós potenciál I.



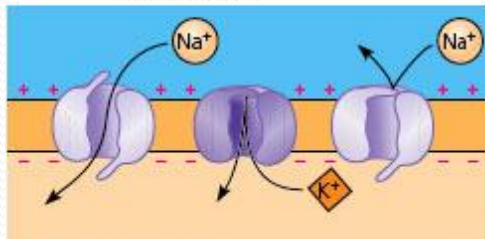
3 Rising phase of the action potential

Depolarization opens the activation gates on most Na^+ channels, while the K^+ channels' activation gates remain closed. Na^+ influx makes the inside of the membrane positive with respect to the outside.

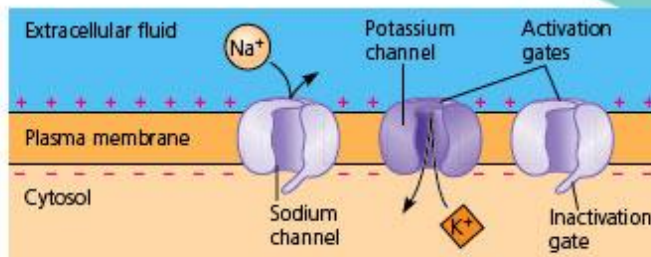
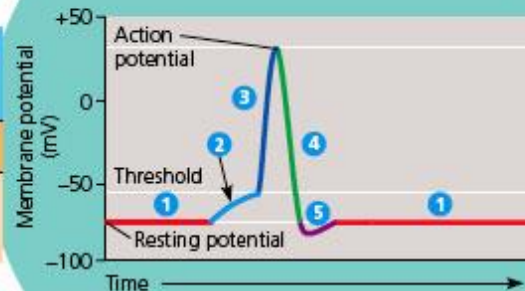


4 Falling phase of the action potential

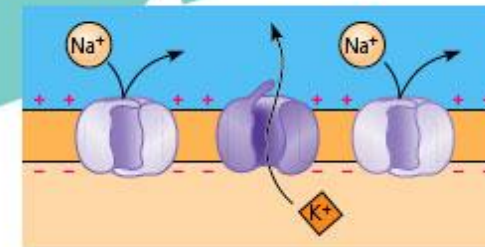
The inactivation gates on most Na^+ channels close, blocking Na^+ influx. The activation gates on most K^+ channels open, permitting K^+ efflux which again makes the inside of the cell negative.



2 Depolarization A stimulus opens the activation gates on some Na^+ channels. Na^+ influx through those channels depolarizes the membrane. If the depolarization reaches the threshold, it triggers an action potential.

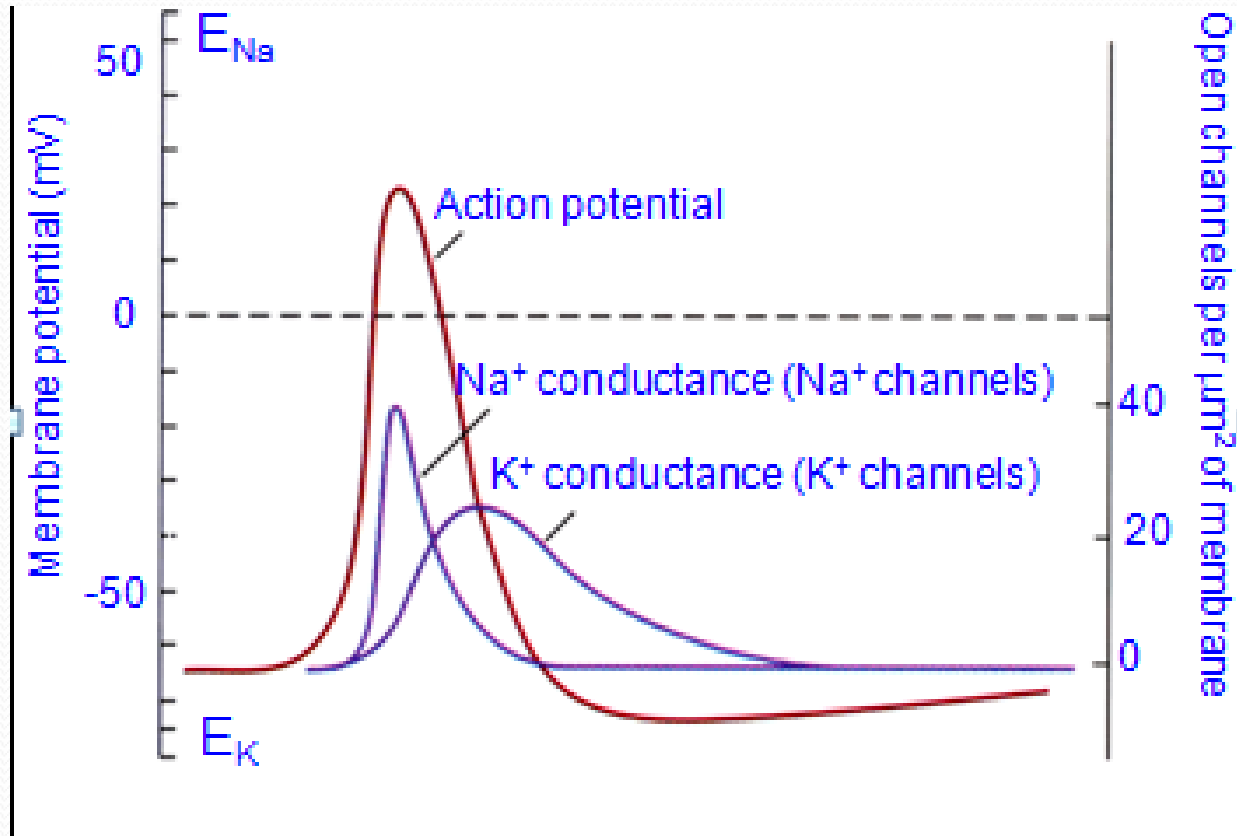


1 Resting state The activation gates on the Na^+ and K^+ channels are closed, and the membrane's resting potential is maintained.



5 Undershoot Both gates of the Na^+ channels are closed, but the activation gates on some K^+ channels are still open. As these gates close on most K^+ channels, and the inactivation gates open on Na^+ channels, the membrane returns to its resting state.

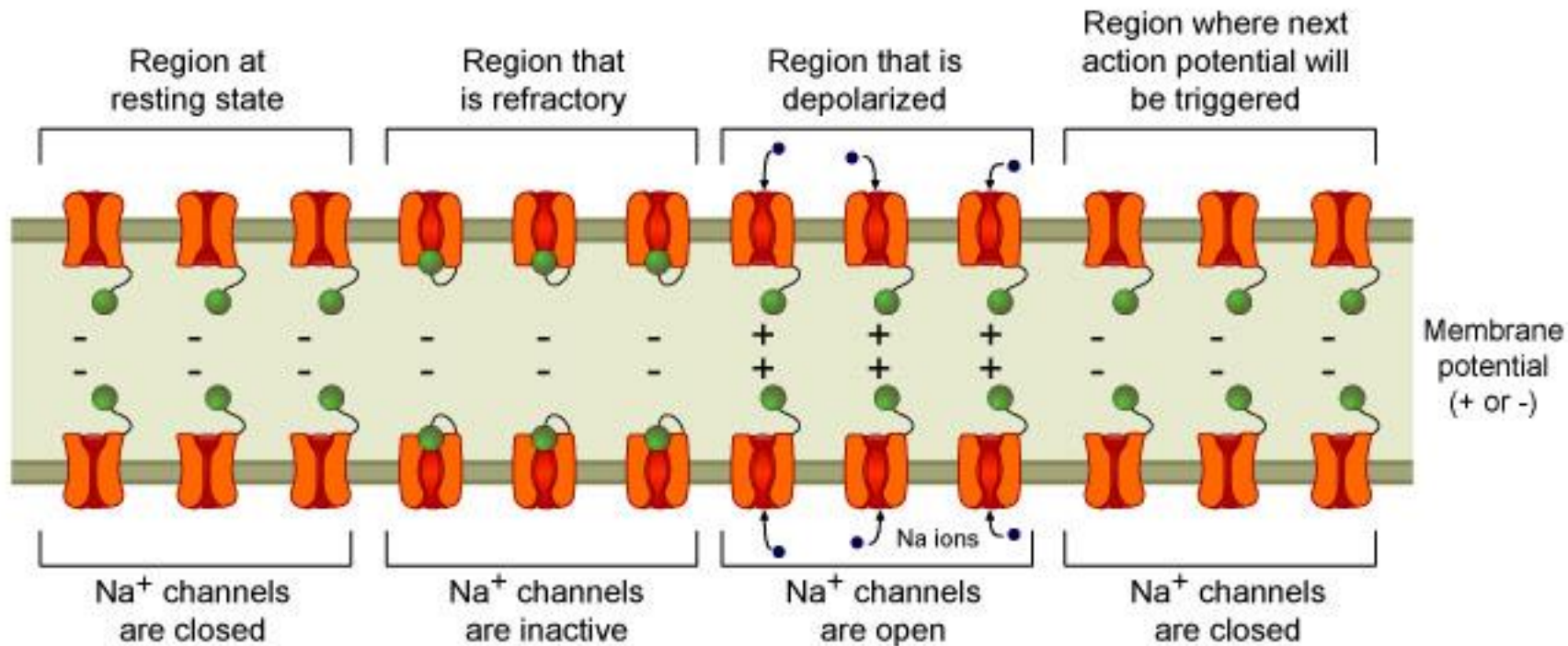
Akciós potenciál I.



Akciós potenciál II. (terjedés)

Propagation of an Action Potential Along an Axon

Direction of action potential propagation



Hodgkin-Huxley modell

- A fenti tudás birtokában, és a tintahal óriás axonján méréseket végezve alkották meg a modellt:
- Alap: az elektronikából ismert kábel egyenlet (axon ~ kábel)
- Paraméterezés: tintahal mérésekből
- 3 ODE + 1 PDE
 - Az ODE-k alakját kellett a PDE-hez illeszteni, hogy a méréseknek megfelelő fv alakot adják (sok lehetőség közül a legegyszerűbbet választani)
 - a mérésekkel paraméterezni is kellett a függvényeket
 - (mindezt a mai számítógépek nélkül!)

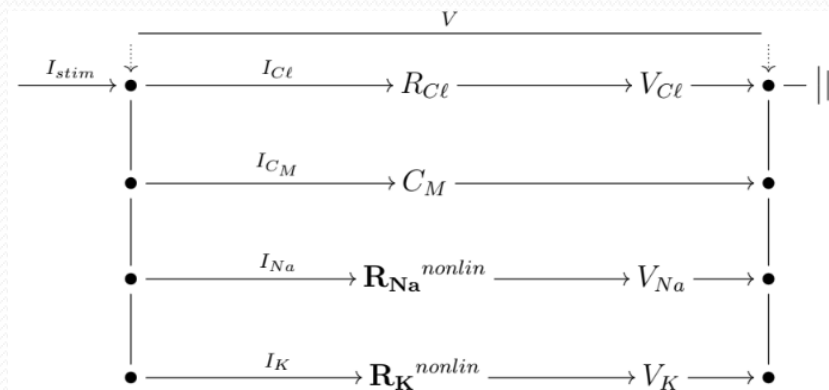
Hodgkin-Huxley modell

10 cm hosszú, 0.5 mm vastag idegrost, elektromos áram: $I_{axon}(t, x) + I_{membrane}(t, x)$
henger alakú vékony membrán borítja, amelyen át ionáramlás: *Elektronika + Kémia*

- 0.) Ohm: $\frac{\partial}{\partial x} V(t, x) = -R I_{axon}(t, x)$ és $\perp I_{membrane}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x} I_{axon}(t, x)$
- 1.) Ezüstdrótot helyezünk el az axon hosszában: V egyelőre csak a t időváltozótól függ
- 2.) A kémiát az axonon belül a Nerst törvény alapján mérjük
- 3.) Közönséges differenciálegyenletet írunk fel a membránon átmenő ionáramlásra
- 4.) Csatolás a fenti két egyenlethez \rightarrow reakció-diffúzió típusú egyenletrendszer a V -re
- 5.) Utazó hullámot keresünk \longleftrightarrow akciós potenciál: *Számolt és Mért Sebesség*

Hodgkin-Huxley modell

A membránt helyettesítő áramköri modell



- I_{stim} – injektált áramerősség
- C_M - a membrán kapacitása
- R_{Cl} , $R_{Na}(V)$, $R_K(V)$ - az egyes ionáramokra vonatkozó ellenállások
- g_{Cl} , g_{Na} , g_K - vezetőképesség (ellenállások reciprocai)

Kirchoff csomóponti törvény: $I_{stim} = I_{Cl} + I_{C_M} + I_{Na} + I_K$

$$I_{Cl} = g_{Cl}(V - V_{Cl}), \quad I_{C_M} = C_M \dot{V}, \quad I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}), \quad I_K = g_K(V - V_K)$$

Hodgkin-Huxley modell (4 ODE)

A nemlineáris vezetőképességek:

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

$$g_K(V) = \bar{g}_K n^4(V)$$

A függvény alakok is a mérések alapján

A kapott közönséges differenciál egyenlet rendszer: az AP alakját írja le:

$$C_M \dot{V} = -\bar{g}_{Cl}(V - V_{Cl}) - \bar{g}_{Na} m^3 h(V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4(V - V_K) + I_{stim}$$

$$\dot{m} = \alpha_m(V) \cdot (1 - m) - \beta_m(V) \cdot m$$

$$\dot{h} = \alpha_h(V) \cdot (1 - h) - \beta_h(V) \cdot h$$

$$\dot{n} = \alpha_n(V) \cdot (1 - n) - \beta_n(V) \cdot n$$

- Egyensúlyi potenciálok: $V_{Cl} = -68 \text{ mV}$
 $V_{Na} = 56 \text{ mV}$
 $V_K = -77 \text{ mV}$

n: K⁺ csatorna aktiválódási arány
m: Na⁺ csatorna aktiválódási arány
h: Na⁺ csatorna inaktiválódási arány
V: membrán potenciál

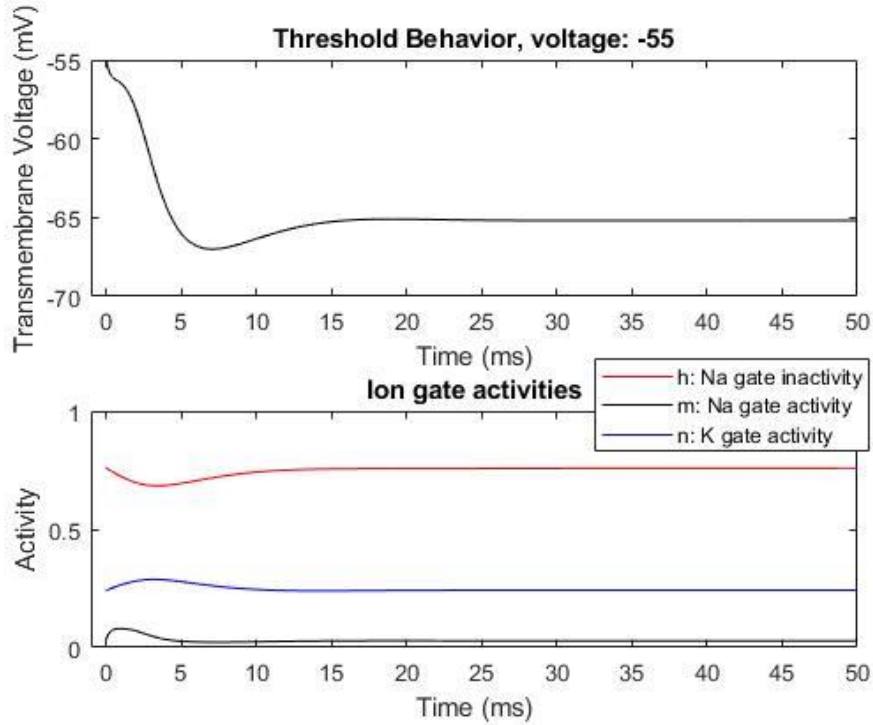
- \bar{g}_{Na} , \bar{g}_K , \bar{g}_{Cl} – vezetőképesség max. értéke (konstans)
- n, m és h - kapuváltozók, a csatornák nyitottságát/zártságát jellemzik (0-1 közötti valószínűségi érték)
- α_n és β_n – feszültségfüggő paraméterek mért eredmények alapján meghatározva

Hodgkin-Huxley modell (ODE)

Feladatok:

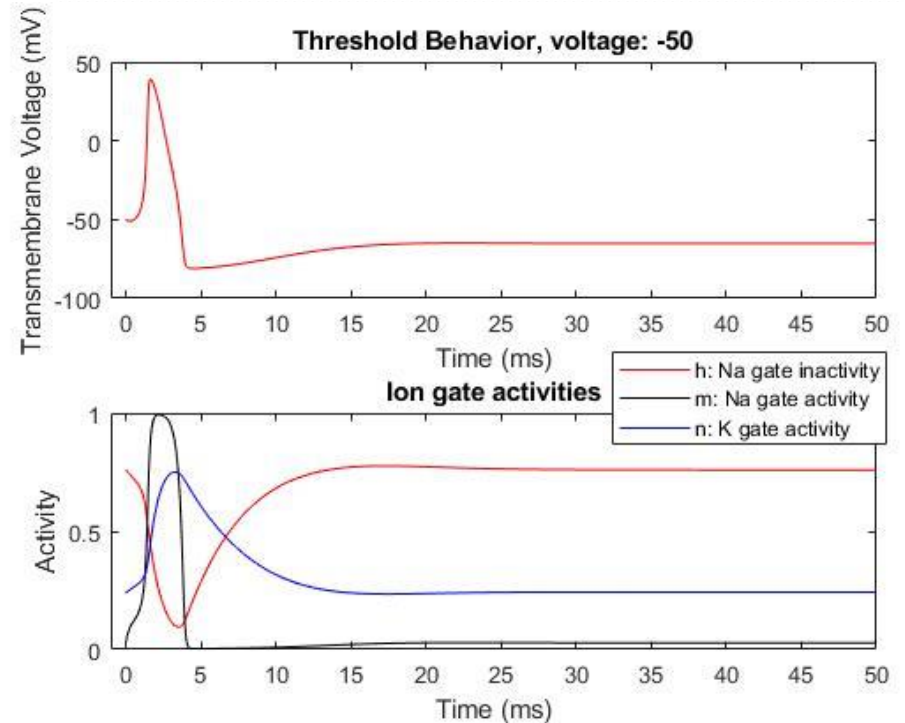
- Implementáld a HH egyenletrendszer a hhode.m fájlba!
- Állítsd be a kezdeti ingert (impulzus) (és szükség esetén a többi bemenetet) (HH.m fájl), úgy hogy:
 - A) akciós potenciál (AP) alakuljon ki,
 - B) ne legyen AP (marad a nyugalmi potenciál az input után), hiperpolarizált a membrán
 - C) ne legyen AP, mert túl magas már a membránpotenciál,
 - D) "csípd el" az AP kialakulását (azt az ingerlő potenciált, ami már épp elég az AP-hez),
- Szemléld mi jellemző az AP alakjára, megjelenésére, az ioncsatornák aktivitására?
 - Pl: mindent vagy semmit elv, állandó jelalak, de/re/hiperpolarizáció, nyugalmi állapotba visszaállás
- Mik az ioncsatornák nyugalmi értékeik?

Hodgkin-Huxley modell (ODE)



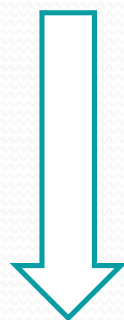
Nincs akciós potenciál

Jellegzetes akciós potenciál



Hodgkin-Huxley modell (3 ODE + 1 PDE)

$$C_M \dot{V} = -\bar{g}_{cl}(V - V_{Cl}) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + I_{stim}$$



$$I_{stim} = I_{membrane}$$

$$I_{membrane}(t, x) = -\frac{\partial}{\partial x} I_{axon}(t, x)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} V(t, x) = -R I_{axon}(t, x)$$

$$\frac{1}{R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + \bar{g}_{cl}(V - V_{Cl}) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - V_K)$$

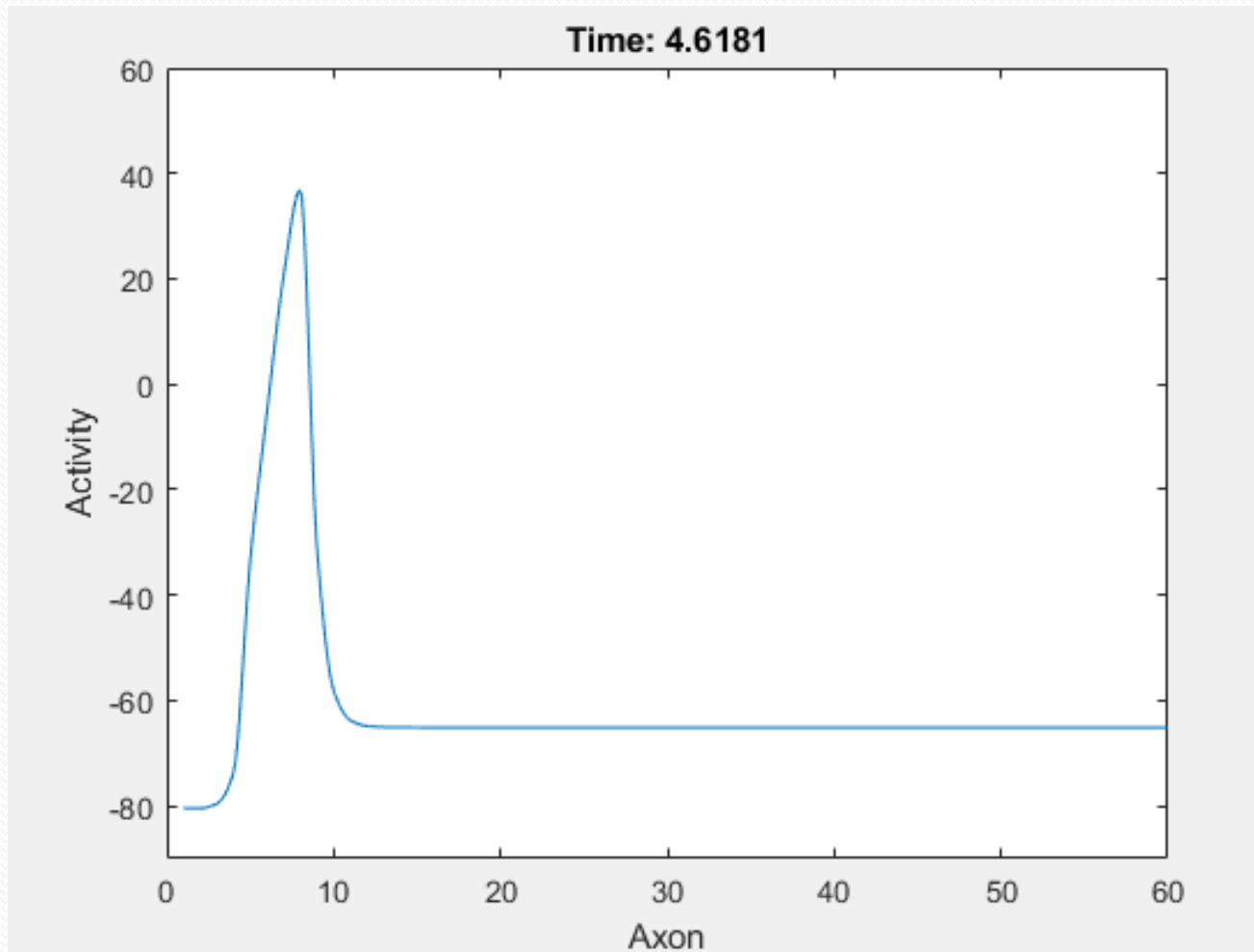
-
- A membránpotenciál egyenlet kiegészítve egy diffúziós taggal (PDE lesz)
 - -> utazni kezd az AP hullám

Hodgkin-Huxley modell (PDE)

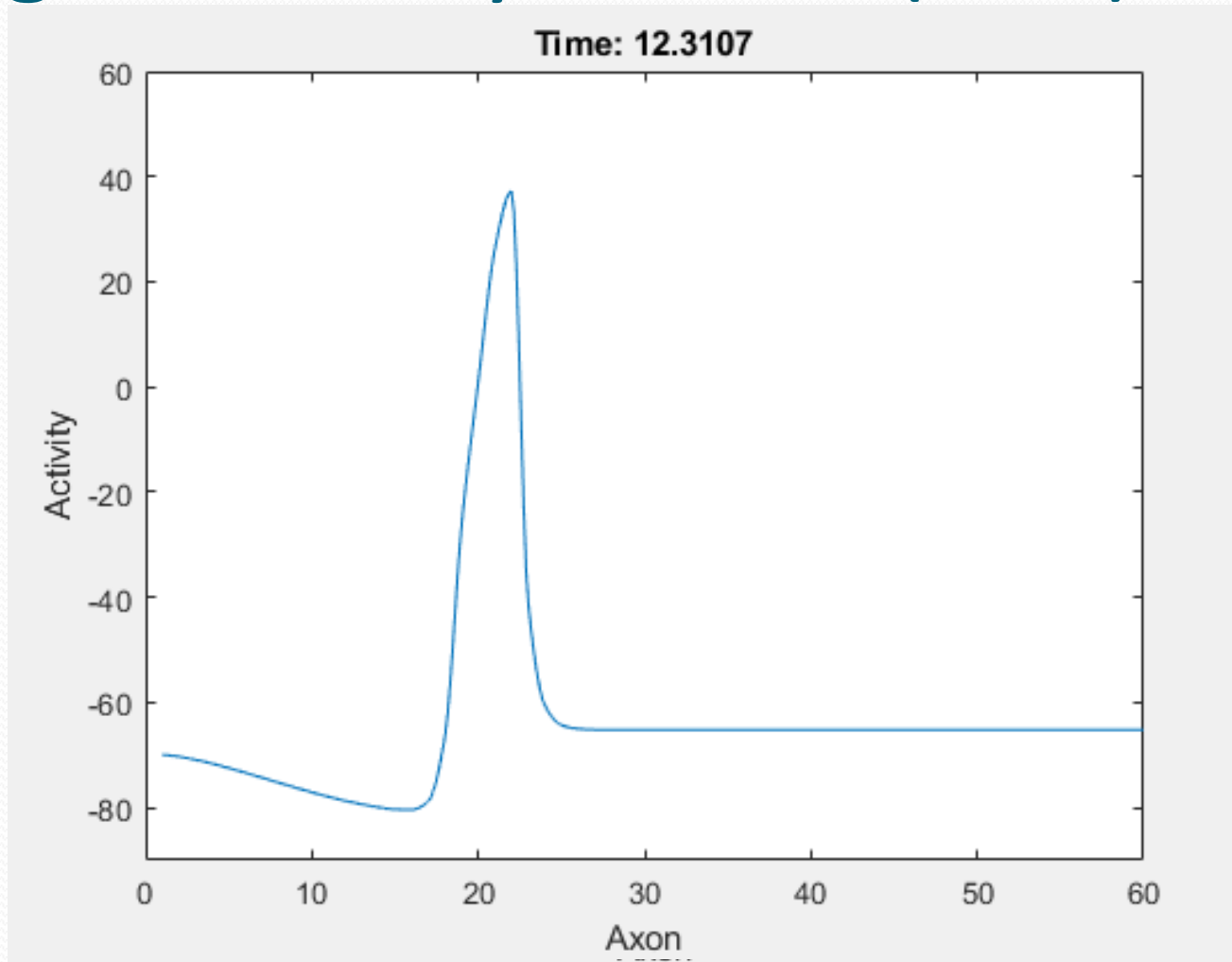
Feladatok:

- Implementáld a parciális egyenletrendszert a `hhode_parc.m` fájlba!
- Állítsd be a nyugalmi állapot értékeit (előző feladat alapján) és adj ingert ad axon elejére, hogy elinduljon az AP (`HH_parc.m`)!
- Figyeld meg a terjedő akciós potenciált!
- A `hhode_parc.m` fájlban adj különböző kezdőpontokban különböző méretű 2. impulzust is az axon elejére, és figyeld meg, mikor alakul ki AP!

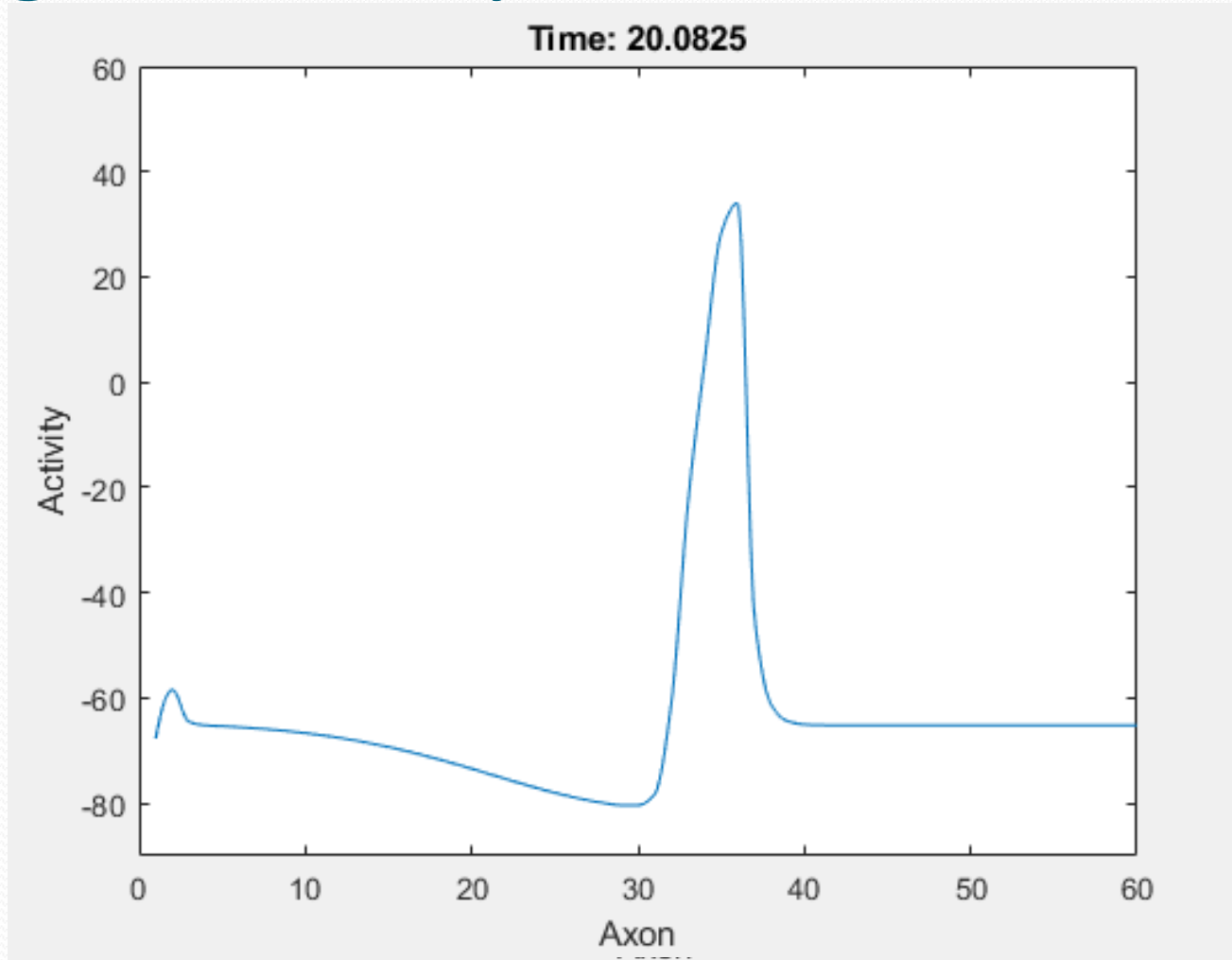
Hodgkin-Huxley modell (PDE)



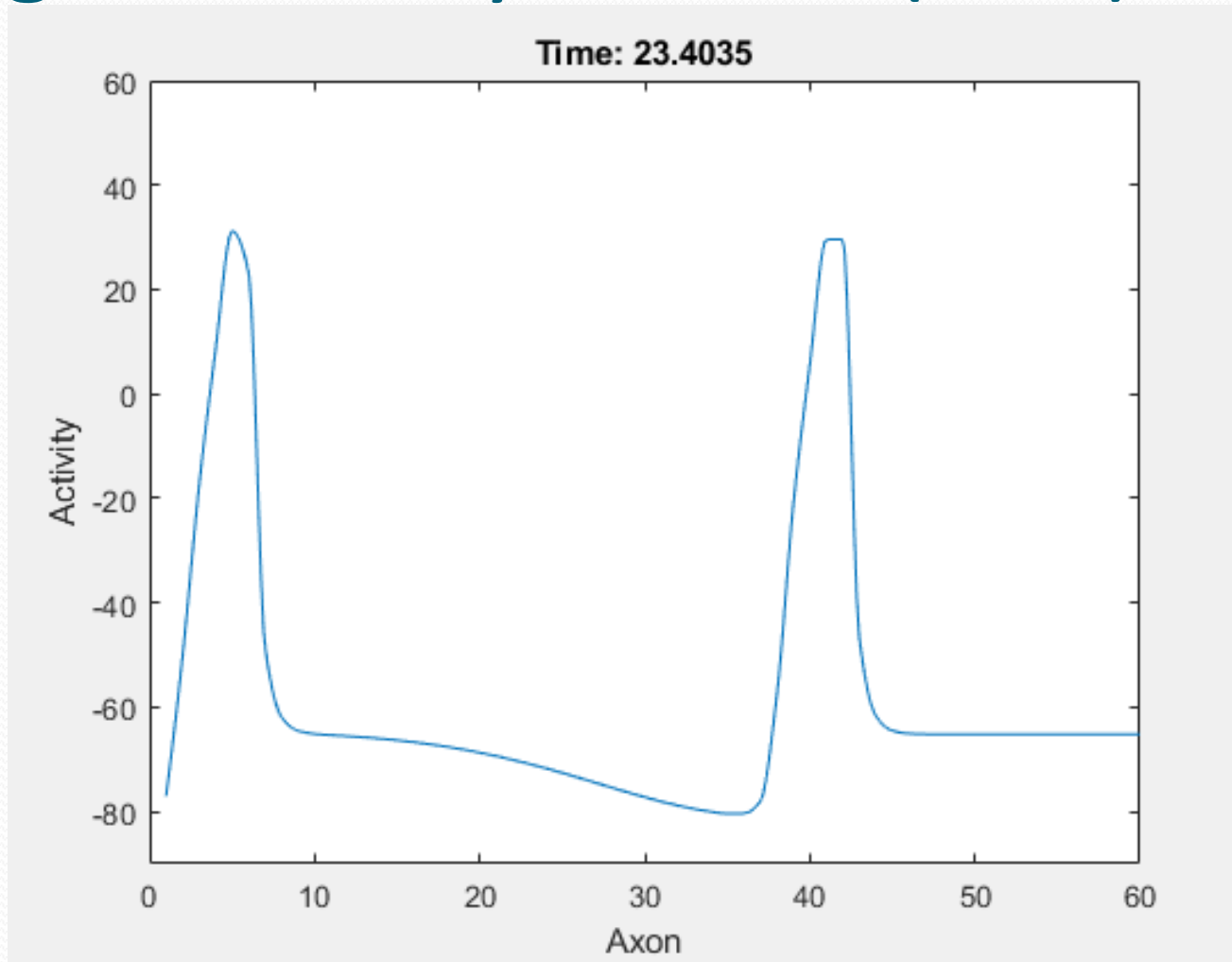
Hodgkin-Huxley modell (PDE)



Hodgkin-Huxley modell (PDE)



Hodgkin-Huxley modell (PDE)



Hodgkin-Huxley modell (PDE)

