

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра Оптики и биофотоники

Моделирование нейронной активности

с учетом интерстициальной среды

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) 4 курса 434 группы

03.03.02 Физика

Физического факультета

Курьшовой Екатерины Алексеевны

Научный руководитель

профессор, д.ф.-м.н.  
должность, уч. степень, уч. звание

21.06.17  
дата, подпись

Д.Э. Постнов  
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

профессор, д.ф.-м.н.  
должность, уч. степень, уч. звание

21.06.17  
дата, подпись

В.В. Тучин  
инициалы, фамилия

Саратов, 2017

**Введение.** Актуальность дипломной работы. В настоящее время моделирование микроразмерных систем активно развивается, однако построение модели биологического нейрона является сложным аспектом в изучении работы головного мозга и нервной системы в целом. Классическая модель Ходжкина-Хаксли достаточно идеализирована, показывающая только генерацию импульсов в нервной клетке[1]. Биологическая клетка является сложной структурно-функциональной единицей строения и жизнедеятельности всех живых организмов обладает собственным обменом веществ, способна к самостоятельному существованию, самовоспроизведению[2]. Нервные клетки, так же как и любые клетки, объединены в ткани, они взаимодействуют между собой и межклеточным пространством[3]. Модели усложняются, так как усложняются поставленные задачи и появляются новые параметры, влияющие на свойства и процессы происходящие в нейроне[4,5]. Модель, которая отобразит более реалистичное поведение нейрона, покажет не просто протекание ионных токов через мембрану, но и динамику, импульсы, изменение мембранного потенциала нейронов из-за изменения внеклеточной концентрации  $K^+$  и  $Na^+$ , взаимодействие нейрона с интерстициальной средой. Модель в более реалистичных условиях, является необходимой деталью для понимания, что происходит с нейроном, когда он не изолирован, а взаимодействует с множеством нейронов и другими компонентами межклеточного пространства. Такая модель позволит более углубленно понять работу нервной клетки и даже управлять им.

Тема дипломной работы актуальна, так как моделей показывающих нейронную активность с учетом интерстициальной среды крайне мало или автору неизвестны.

Целью дипломной работы является разработка модели нейронной активности с учетом интерстициальной среды.

Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи:

1. Поиск и анализ литературы
2. Изучение классических моделей нейронной активности
3. Постановка задач моделирования
4. Освоение программного обеспечения Anons 1.3
5. Построение программ на языке программирования

Работа состоит из двух глав, теоретической и практической, заключения и списка использованных источников.

Теоретическая часть, состояла из подпунктов:

- 1.1 Строение биологического нейрона
- 1.2 Активность ионных каналов мембраны нейрона
- 1.3 Транспорт через мембрану клетки
- 1.4 Классическая модель Ходжкина-Хаксли

Вычислительный эксперимент:

- 2.1 Поэтапная разработка модификационной модели нейронной активности
- 2.2 Влияние концентрации  $K^+$  и  $Na^+$  на динамику нейрона
- 2.3 Изменение потоков концентрации через мембрану
- 2.4 Добавление АТФ-азы

В данной работе представлена модель учитывающие такие факторы, как изменение концентрации  $K^+$  и  $Na^+$ , зависимость процессов в нейроне от изменения токов в мембране, изменение площади и объема нервной клетки. Данная модель более приближена к реальному биологическому нейрону.

## **Основное содержание первой главы:**

**1.1 Строение нейрона.** Нейроны— это специализированные клетки нервной системы. Нейроны получают, перерабатывают и передают информацию в виде нейронных импульсов от мозга к органам, и от органов к головному мозгу[1,4].

Различают два вида отростков нейрона: дендриты и аксон (нейрит), которые являются выростами цитоплазмы. Дендриты проводят нервный импульс только по определенному направлению, сигнал поступает на тело нейрона. Дендриты начинают ветвиться около тела клетки, постепенно становятся тоньше и заканчиваются в тканях. Дендриты отвечают за многократное увеличение восприятия поверхности нервной клетки. Кроме дендритов нервная клетка имеет единственный отросток — аксон( нейрит). Этот отросток более крупный, он длиннее. Аксон проводит нервный импульс от тела нервной клетки. Нейрон строго динамически поляризован, т.е. нервный импульс проходит от дендритов к телу и от тела по аксону[5]. Отростки нервной клетки, которые осуществляют проведение нервных импульсов, покрыты снаружи глиальной оболочкой.

Прием сигнала происходит в определенном месте на теле нейрона и его дендритах, обработка входных сигналов осуществляется там же, а вот ответная реакция нейрона на раздражитель выполняется на аксоне нервной клетки. Нейроны вступают в связь с другими клетками и интерстициальной средой по средством синапса[4].

**1.2 Активность ионных каналов мембраны нейрона** Клеточная мембрана состоит из бислоя липидов. Представляющих собой “море, в котором плавают” молекулы белков. Ионный канал имеет центральную водную пору, которая сообщается с пространством снаружи и внутри клетки. Пора имеет форму песочных часов, сужается в середине, где находятся ворота, которые регулируют движение ионов. Каналы мембраны обладают избирательностью,

т.е. какие-то каналы пропускают катионы, другие анионы. Однако некоторые каналы специфичны, они, к примеру, пропускают только ионы  $\text{Na}^+$  или  $\text{K}^+$  [6].

**1.3 Активный транспорт через мембрану.** Натрий-калиевый обменный насос. Для существования клетки нужно, чтобы ионы калия и натрия постоянно проникали сквозь мембрану, в случае калия против электрохимического градиента. Существует натрий-калиевый обменный насос, за один цикл он переносит три иона натрия наружу и два иона калия внутрь. Для того чтобы этот процесс мог происходить существует источник энергии расщепление АТФ. Дальнейшие исследования показали, что натрий-калиевая АТФ-фаза это натрий-калиевый насос. В процессе работы АТФ-фаза образует фосфорилированную форму, поэтому ее называют АТФ-фаза Р-типа.

Натрий-калиевая АТФ-фаза крайне избирательна к ионам калия, это единственное вещество, которое насос переносит наружу клетки. Если калий отсутствует, насос начинает менее эффективно работать, ионы натрия переносятся медленнее.

Механизм переноса ионов через мембрану

У нас имеются три иона натрия на внутренней стороне нейрона. Они связываются с насосом, который на самом деле является белком, проходящим через мембрану. Включается АТФ, АТФ разделяется на АДФ и фосфат в белке, что приводит к изменению конфигурации. И этот процесс дает необходимую энергию для изменения конфигурации насоса. В нем имеется три кармашка которые акцептируют три иона натрия из цитоплазмы клетки, и катионы натрия оказываются в межклеточном пространстве. Когда белок изменяет конфигурацию, то он уже не может больше связываться с натрием. Затем из внеклеточного пространства насос забирает два катиона калия. За этим конформация насоса снова изменяется, и два катиона калия высвобождаются в цитоплазму клетки. В итоге на внешней стороне ионов натрия накапливается намного больше, чем внутри, а катионов калия внутри

больше, чем снаружи. За один акт деятельности насоса расходуется 1 молекула АТФ. Для деятельности всех насосов во всех клетках за секунду расходуется треть всей энергии необходимой для жизни[6].

**1.4 Классическая модель Ходжкина-Хаксли.** Эксперименты Ходжкина-Хаксли систематически демонстрировали, как ионный ток в аксоне кальмара мог быть понят с точки зрения изменения  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в мембране аксона. На основе ряда экспериментов появилась математическая модель, состоящая из дифференциальных уравнений, получившая в последствие название классическая модель Ходжкина-Хаксли[7,8]. В основе моделирования электрических свойств лежит схема, где нейрон рассматривается с точки зрения электрической эквивалентной схемы. В модели Ходжкна-Хаксли полный ток мембраны разделен на полный ток и ионный ток. Таким образом:

$$I = C\left(\frac{dV}{dt}\right) + I_{Na} + I_K + I_i \quad (1.1),$$

где I– общий ток;

C– емкость мембраны;

V– емкостный ток;

$I_{Na}$ – натриевый ток;

$I_K$  – калиевый ток;

$I_i$  – ток утечки.

Проводимость модели Ходжкина-Хаксли являются результатом совместного воздействия большого количества микроскопических каналов ионов, включенных в мембрану[9].

## Вычислительный эксперимент:

**2.1 Классическая модель Ходжкина-Хаксли.** Моделирование биологического нейрона началось с классической модели Ходжкина-Хаксли. Для вычисления дифференциальных уравнений использовалось программное обеспечение Anons 1.3. Главную роль в процессе играют ионы натрия и калия ( $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ). Для расчета электрохимического потенциала мембраны клетки использовалось уравнение Нернста:

$$\varphi = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} \quad (2.1)$$

где R— универсальная газовая постоянная;

T— абсолютная температура,;

F— постоянная Фарадея;

z — число электронов, участвующих в процессе;

$[C]_{out}$  — концентрация ионов снаружи мембраны;

$[C]_{in}$  — концентрация ионов внутри клетки.

Так как мы рассматриваем модель биологического нейрона, следующим шагом было задать потенциал покоя отличный от нуля.

Точечная модель Ходжкина-Хаксли описывает характеристики электрического сигнала, не учитывая, что клетка имеет площадь и объем. Дальнейшим нашим шагом было умножение уравнения Ходжкина-Хаксли на площадь, чтобы рассчитывать общий ток не в определенной точке, а по всей площади нейрона.

$$I \times S = S \times (C \left( \frac{dV}{dt} \right) + I_{Na} + I_K + I_i)$$

**2.2 Влияние концентраций  $K^+$  и  $Na^+$  на динамику нейрона** Для того, чтобы проанализировать влияние концентрации на динамику нейрона, концентрации  $K^+$  и  $Na^+$  записываются в коде программы как параметры. Изменяя величину концентрации можно отслеживать ее влияние на амплитуду и время импульса.

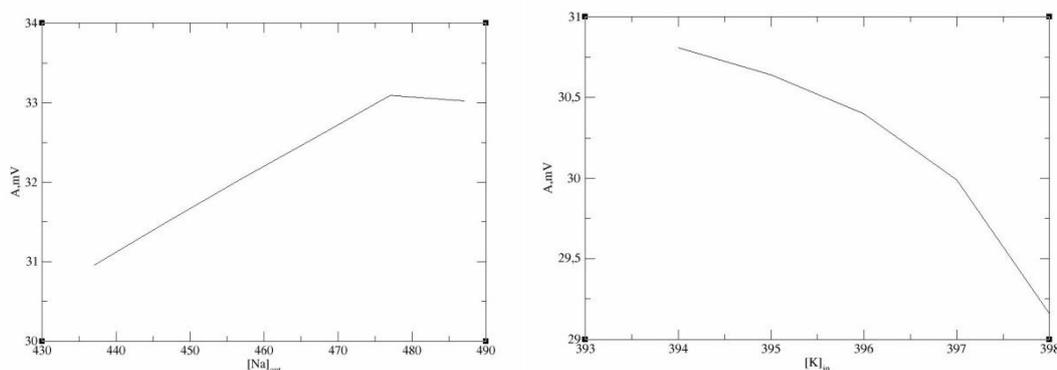


Рисунок 2.1- Влияние а)  $[Na^+]_{out}$  и  $[K^+]_{in}$  на амплитуду импульса

На рисунке 2.1(а) показана зависимость амплитуды импульса от изменения концентрации натрия снаружи клетки. Натрий активно поступает внутрь, деполяризация клетки увеличивается, следовательно, амплитуда импульса возрастает. После открытия калиевых каналов, ионы калия покидают внутреннюю сторону мембраны и выходят наружу, рисунок 2.1(б) показывает уменьшение амплитуды импульса при увеличении  $K^+$ .

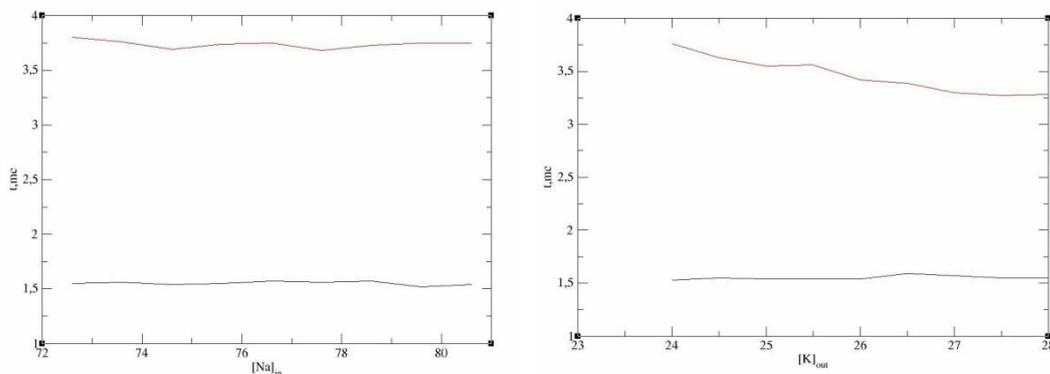


Рисунок 2.2 – Влияние  $[K^+]_{out}$  и  $[Na^+]_{in}$  на время импульса

Как видно на рисунке 2.2 изменение концентраций не повлияло на время импульса.

**2.3 Изменение потоков концентрации через мембрану.** Для того, чтобы посмотреть как меняется концентрация калия и натрия внутри и снаружи клетки, мы рассчитали кол-во ионов выходящих и поступающих в клетку. Для этого ионный ток мы делим на число Фарадея:

$$G = \frac{I}{F} \quad (2.3)$$

где G- кол-во ионов выходящих или поступающих в клетку;

I-ионный ток;

F= 96485 Кл/моль-число Фарадея.

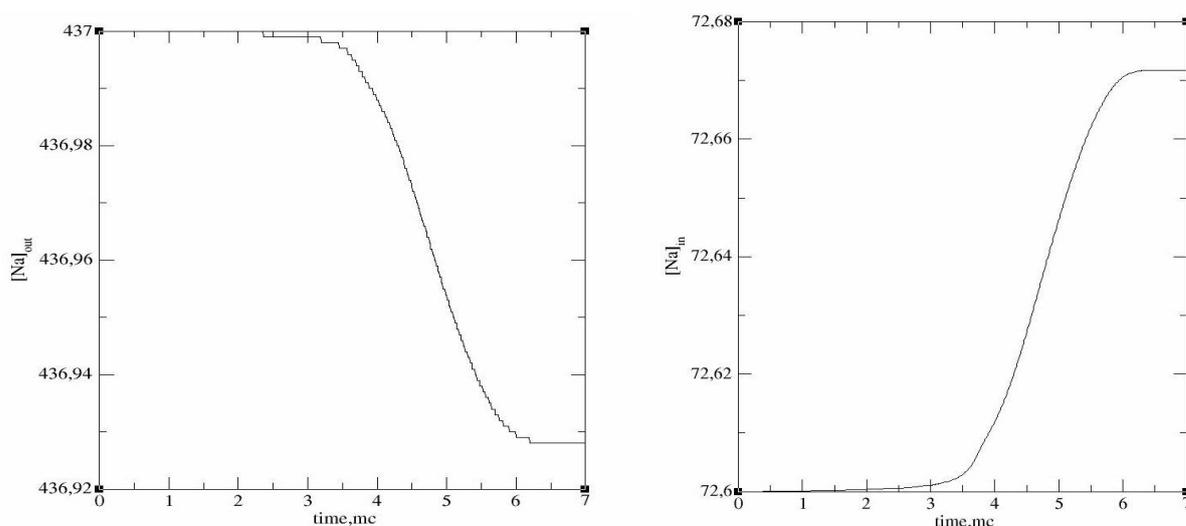


Рисунок 2.3-Изменение а)  $[Na^+]_{out}$  и б)  $[Na^+]_{in}$

На рисунке 2.3 (а) видно, что потоки ионов  $Na_{in}$  и  $Na_{out}$  меняются во времени, согласно работе живого биологического нейрона. При потенциале действия ионы  $Na^+$  покидают наружную сторону мембраны и поступают внутрь клетки с помощью активного и пассивного транспорта. После открытия калиевых каналов, ионы  $K^+$  выходят наружу. Рисунок 2.4 показывает изменение

концентрации  $K^+$ : внутри клетки калий уменьшается, а снаружи увеличивается, что так же соответствует работе живой нервной клетки.

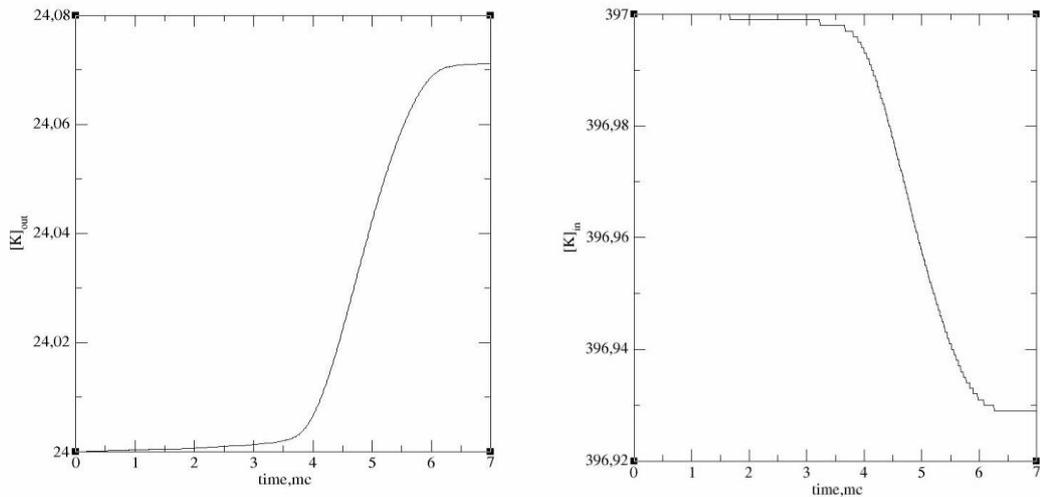


Рисунок 2.4 – Изменение а)  $[K^+]_{out}$  и б)  $[K^+]_{in}$

**2.4 Добавление АТФ-фазы.** Все биохимические процессы, протекающие в живых системах нуждаются в универсальном источнике энергии-АТФ. В биологических мембранах имеется несколько разновидностей ионных насосов, работающих за счет свободной энергии гидролиза АТФ. На рисунке 2.5 видно, что начальная концентрация ионов  $K^+$  начинает восполняться после генерации импульса.

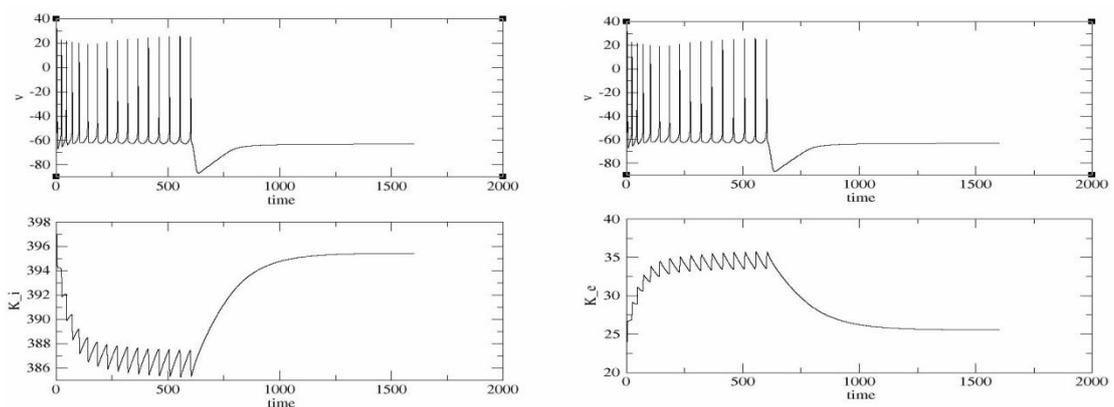


Рисунок 2.5 – Изменение количества ионов а)  $[K^+]_{in}$  и б)  $[K^+]_{out}$  после проведения импульса

**Заключение.** В ходе работы выполнены следующие задачи: в программном обеспечении Anons 1.3 была построена, на основе классической модели Ходжкина-Хаксли, модель биологического нейрона с учетом интерстициальной среды. Была наблюдаена динамика нейрона при изменении концентрации ионов  $K^+$  и  $Na^+$ . Следующим шагом было измерение количественного изменения ионов, проходящих через мембрану нейрона. Также было учтено, что процесс генерации импульса нуждается в энергии, АТФ-фазе.

По результатам данной работы можно сделать вывод: в сравнении с классической точечной моделью Ходжкина-Хаксли, в разработанной модели добавлены следующие свойства, расширяющие функциональные возможности биологического нейрона:

- учтены объем и площадь клетки
- изменение концентраций ионов позволило наблюдать динамику нейрона
- изменение вне- и внутриклеточных концентраций ионов
- влияние АТФ-азы на генерацию импульса

На основе этих выводов можно заключить, что разработанная модель позволяет адекватно описывать базовые биологические процессы, происходящие в биологическом нейроне.

## Список использованных источников

1. Hodgkin A.L., Huxley A.F. quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J.Physiology. 1952. V. 117. P. 500-544.
2. Горбунов А.В., Никитюк Д.Б. Анатомия человека. Учебник для учащихся медицинских колледжей. М.: Медицинская книга, 2016; 2016; СПб.: СпецЛит, 2016. 352 с.
3. Николлс Дж. Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Д., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. Пер. Балабана П.М. и Гинниатуллина Р.А.М.: Либрокком, 2012. 672с.
4. Заенцев И.В. Нейронные сети: основные модели. Учебное пособие. Воронеж. 1999. 76с.
5. Бахшиев А.В. Нейроморфные системы управления на основе модели импульсного нейрона со структурной адаптацией. Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук. СПб, 2016. 176 с.
6. Гайворонский И.В., Гайворонский А.И., Ничипорук Г.И. Функциональная анатомия нервной системы: учебное пособие для мед. вузов. 8-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2016. 341с.
7. Шульговский В.В. Основы нейрофизиологии. Учебное пособие для студентов вузов. М.: Аспект Пресс, 2000. 277с.
8. Nelson M.E. Electrophysiological Models. // Databasing the Brain: From Data to Knowledge. John Wiley & Sons, Inc., 2005. P. 287-302/

*Е.В. 21.06.17*