

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии

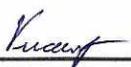
Семейство моделей типа Ходжкина–Хаксли демонстрирующих
бистабильность

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентка 2 курса 2281 группы
направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»
институт физики
Багаутдинова Эльмира Рафиковна

Научный руководитель:
профессор, д.м.н., доцент

А.Р. Киселев


09.06.2023
подпись, дата

Зав. кафедрой динамического
моделирования и
биомедицинской инженерии,
д.ф.-м.н., доцент

А.С. Карavaев


09.06.2023
подпись, дата

Саратов 2023

Введение Данное исследование посвящено моделям, основанным на формализме Ходжкина-Хаксли [1], которые проявляют бистабильность. Формализм Ходжкина-Хаксли является математической моделью, описывающей электрическую активность клеток, таких как нейроны, кардиомиоциты и панкреатические бета-клетки. Модель описывает процессы ионного транспорта через ионные каналы, которые играют важную роль в функционировании клетки [2-3].

Ионные каналы регулируют электрический потенциал мембраны и имеют различные режимы работы, включая состояние покоя, автоколебания в виде спайков и автоколебания в виде пачек (берстовую динамику). Изучение мультистабильности и бистабильности этих режимов является целью данного исследования. Бистабильность может иметь важное значение для понимания патологических состояний клеток и может быть связана с различными заболеваниями.

Данная тема имеет высокую актуальность, так как исследование бистабильности в моделях, описывающих ионный транспорт через клеточную мембрану, способствует пониманию патологических процессов в клеточной динамике. Это имеет важное значение для диагностики и лечения различных заболеваний, связанных с нарушениями работы клеток, и может способствовать разработке новых методов лечения.

Цель данной работы заключается в исследовании динамики существующих моделей на основе формализма Ходжкина-Хаксли, которые проявляют различные типы поведения, а также в разработке и изучении новых моделей, демонстрирующих сложное динамическое поведение, включая бистабильность.

Для достижения указанной цели ставятся две основные задачи:

1. Анализ пяти моделей, основанных на формализме Ходжкина-Хаксли, с целью выявления бистабильности в их динамике. Разработка программы

для изучения динамики оригинальной модели и последующих моделей. Построение характерных динамических режимов для обеих моделей.

2. Разработка двух новых моделей, которые будут включать дополнительные ионные каналы с монотонной функцией вероятности открытия, а также модели с сочетанием монотонной и немонотонной функций вероятности. Для этих моделей планируется провести исследование их динамики с использованием разработанной программы, а также провести поиск бистабильности в их поведении.

Дипломная работа содержит 2 главы с подразделами:

1. Модели на основе формализма Ходжкина-Хаксли и их динамические режимы

1.1 Математическая модель Шермана-Ринтцеля

1.2 Модели нейрона пиявки

1.3 Математическая модель с дополнительным ионным каналом, обладающим немонотонной функцией вероятности

2. Новые модифицированные модели

2.1 Модель с дополнительным ионным каналом, характеризующимся монотонной функцией вероятности

2.2 Модель с учетом ионных каналов, имеющих монотонную и немонотонную функции вероятности

Научная новизна данной работы заключается в разработке новых математических моделей, которые демонстрируют бистабильность и учитывают динамику различных типов клеток, таких как нейроны, кардиомиоциты и панкреатические бета-клетки. Это представляет новый подход к исследованию клеточной динамики и позволяет более точно описывать и анализировать работу клеток.

Научная значимость этой работы заключается в том, что разработанные модели обладают меньшей размерностью, что имеет практическую значимость для разработки сетей нейронов и искусственных нейронных

сетей. Это упрощает моделирование и анализ работы нейронных сетей, улучшает их эффективность и применимость. Полученные результаты могут быть применены в различных областях, связанных с искусственным интеллектом, робототехникой и биомедицинской инженерией.

1 Модели на основе формализма Ходжкина-Хаксли и их динамические режимы Формализм Ходжкина-Хаксли состоит из системы нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих процессы ионного транспорта через клеточную мембрану нейрона. В общем виде модель определяется суммой токов, проходящих через мембрану, и описывает, как ионы натрия (Na^+), калия (K^+) и хлора (Cl^-) проходят через мембрану и как эта проницаемость зависит от изменения мембранного потенциала:

$$V = - \sum_i I_i$$

где V - мембранный потенциал клетки, I_i - токи, проходящие через клеточную мембрану по различным ионным каналам.

1.1 Математическая модель Шермана-Ринтцеля В качестве первого примера для нашего анализа мы воспользуемся упрощенной моделью, основанной на формализме Ходжкина-Хаксли, как это было предложено Шерманом и др. в [4].

$$\begin{aligned} \tau \dot{V} &= -I_{Ca}(V) - I_K(V, n) - I_S(V, S), \\ \tau \dot{n} &= \sigma(n_\infty(V) - n), \\ \tau_S \dot{S} &= S_\infty(V) - S. \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь V представляет мембранный потенциал, n может интерпретироваться как вероятность открытия калиевых каналов, а S – медленная переменная в системе. Функции $I_{Ca}(V)$ и $I_K(V, n)$ представляют собой токи кальция и калия, проводимости ионных каналов кальция и калия соответствуют следующим значениям: $g_{Ca} = 3.6$ и $g_K = 10.0$. Потенциалы Нернста (или инверсии) определены, как $V_{Ca} = 25$ мВ и $V_K = 75$ мВ. Вместе с

$I_S(V, S)$ медленный кальциевый ток I_{Ca} , и калиевый ток I_K определяют три трансмембранных тока базовой системы с сигмоидальными функциями m_∞ , n_∞ , и S_∞ , представляющими вероятности открытия быстрых и медленных калиевых каналов.

Для данной модели был проведен численный анализ, включающий построение временных рядов, фазовых портретов, нульклин и карт динамических режимов. В результате анализа были выявлены и охарактеризованы три характерных режима, присущих формализму Ходжкина-Хаксли: состояние покоя, автоколебания в виде спайков и автоколебания в виде берстов. Найден параметр V_S для которого происходит бифуркация Хопфа, точка равновесия становится неустойчивой и возникает берстовый аттрактор.

1.2 Модели нейрона пиявки На основе исходного уравнения 14-ти мерного, предложенного Ходжкином-Хаксли [5] была разработана упрощенная 4-х мерная модель нейрона пиявки, которая была предложена в статье [6] была. Она содержит только быстрые натриевые I_{Na} и медленные кальциевые I_{CaS} зависящие от напряжения токи и ток утечки I_{leak} . Эта модель описывается системой следующих четырех уравнений:

$$\begin{aligned}
 CV' &= -[\bar{g}_{Na}f_\infty^3(-150,0.028,V)h_{Na}[V - E_{Na}] + \bar{g}_{CaS}m_{CaS}^2h_{CaS}[V - E_{CaS}] \\
 &\quad + \bar{g}_{leak}[V - E_{leak}], \\
 h'_{Na} &= \frac{[f_\infty(500,B_h,V) - h_{Na}]}{0.0405}, \\
 m'_{CaS} &= \frac{[f_\infty(-420,0.0472,V) - m_{CaS}]}{\tau_{mCaS}}, \\
 h'_{CaS} &= \frac{[f_\infty(360,B_{hCaS},V) - h_{CaS}]}{\tau_{hCaS}},
 \end{aligned} \tag{9}$$

где максимальные проводимости и потенциалы реверсирования I_{CaS} и I_{Na} равны $g_{CaS} = 80$ нСм, $g_{Na} = 250$ нСм, $E_{CaS} = 0.135$ В и $E_{Na} = 0.045$ В соответственно; в качестве параметров бифуркации используются

проводимость g_{leak} и потенциал реверса тока утечки; E_{leak} C — емкость мембраны, $C = 0.5$ нСм. Функция $f_{\infty}(A, B, V)$ представляет собой стационарную функцию активации (инактивации) потенциалзависимого ионного тока, определяемую выражением

$$f_{\infty}(A, B, V) = \frac{1}{[1 + e^{A(V+B)}]}. \quad (10)$$

Здесь B – мембранный потенциал полуактивации (полуинактивации), при котором $f_{\infty} = 1/2$. В модели срабатывание I_{Na} считается мгновенным, поэтому $m_{Na} = m_{Na}^{\infty} = f_{\infty}(-150, 0.028, V)$. Зависящие от напряжения константы времени для переменных активации и инактивации кальциевого тока взяты из [7]:

$$\tau_{mCaS} = 0.005 + \frac{0.134}{[1 + e^{-400(V+0.0487)}]}, \quad (11)$$

$$\tau_{hCaS} = 0.2 + \frac{5.25}{[1 + e^{-250(V+0.043)}]}. \quad (12)$$

В статье [8] была предложена 3-х мерная модель фармакологически изолированного вставочного нейрона при сердцебиении медицинской пиявки. В данной модели бистабильности не наблюдается. Система состоит из трех обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$V' = -2(\underline{g}_{K2} m_{K2}^2(V - E_K) + g_l(V - E_l) + \underline{g}_{Na} f(-150, 0.0305, V)^3 h_{Na}(V - E_{Na}) + I_{pol}$$

$$m'_{K2} = (f(-83, 0.018 + V_{K2}^s, V) - m_{K2}) / \tau_{K2}, \quad (13)$$

$$h'_{Na} = (f(500, 0.0325, V) - h_{Na}) / \tau_{Na},$$

где переменные V , m_{K2} и h_{Na} – это мембранный потенциал, активация тока I_{K2} и инактивация тока I_{Na} соответственно. Здесь I_{pol} – полярирующий ток, \underline{g}_{K2} – максимальная проводимость I_{K2} ; E_K и E_{Na} являются двумя потенциалами обращения K^+ и Na^+ соответственно; \underline{g}_{Na} – это максимальная

проводимость I_{Na} ; g_l и E_l – проводимость и обратный потенциал тока утечки соответственно; V_{K2}^s – параметр, сдвигающий кривую активации I_{K2} ; τ_{K2} и τ_{Na} – постоянные времени активации I_{K2} и инактивации I_{Na} соответственно; функция f задается формулой $f(a, b, V) = 1/(1 + e^{a(V+b)})$. Значения параметров, используемых в (13): $I_{pol} = 0,006$ нА, $g_{K2} = 30$ нС, $E_K = -0,07$ В, $E_{Na} = 0,045$ В, $\underline{g}_{Na} = 160$ нС, $g_l = 8$ нС, $E_l = -0,046$ В, $\tau_{hK2} = 0,9$ с и $\tau_{hNa} = 0,0405$ с. Мы используем V_{K2}^s как управляющий параметр. В модели время τ_{K2} постоянно и примерно в 10 и 20 раз больше, чем у мембранного потенциала и тока инактивации I_{Na} соответственно.

Для этих моделей были построены временные реализации, которое демонстрируют изменение берстовой динамики в системе.

1.3 Математическая модель с дополнительным ионным каналом, характеризующимся немонотонной функцией вероятности В рамках данной работы мы рассмотрим модификацию модели (2), предложенную в работе [9], в которой возможно возникновение мультистабильности между состоянием покоя и берстовым аттрактором. Суть модификации состоит в учете дополнительного ионного канала калия, динамика которого будет описываться следующим образом. Чтобы добиться стабилизации точки равновесия, мы предлагаем форму зависящего от напряжения тока калия, который слегка изменяет с потенциалом мембраны в непосредственной близости от этой точки равновесия и, следовательно, его стабильность может существовать, не влияя на глобальный поток в модели. Предлагаемая форма калиевого тока определяется уравнением в зависимости от напряжения:

$$I_{K2}(V) = g_{K2} p_{\infty}(V)(V - V_K), \quad (14)$$

где функция

$$p_{\infty} = \left[\exp \frac{V - V_p}{\theta_p} + \exp \frac{V_p - V}{\theta_p} \right]^{-1}, \quad (15)$$

представляет вероятность открытия для предлагаемого нового типа калиевого канала. Те же вероятностные функции для нормальных каналов представлены сигмоидальной функцией (8). Когда напряжение мембраны достигает порогового значения, калиевый канал открывается с вероятностью $n_{\infty}(V) = 1.0$. Для нового канала функция открытия никогда не равна 1.0. Когда напряжение мембраны достигает порогового напряжения, вероятность открытия будет равна только 0.5. Таким образом, модифицированная модель имеет вид:

$$\begin{aligned}\tau\dot{V} &= -I_{Ca}(V) - I_K(V, n) - I_{K2}(V) - I_S(V, S), \\ \tau\dot{n} &= \sigma(n_{\infty}(V) - n), \\ \tau_S\dot{S} &= S_{\infty}(V) - S.\end{aligned}\tag{16}$$

Для данной модели был проведен численный анализ, включающий построение временных рядов, фазовых портретов, нульклин и карт динамических режимов. Найдены области бистабильности в системе и изучены механизмы её возникновения путем построения бифуркационных диаграмм и вероятностных характеристик.

2 Новые модифицированные модели Предложенные выше модели не могут охватить разнообразие патологических состояний, влияющих на активность клетки, поэтому мы предлагаем две новые модели.

2.1 Модель с дополнительным ионным каналом, характеризующимся монотонной функцией вероятности Специфическая форма функции вероятности открытия, изменяющаяся немонотонно, как показано на рисунке 1б, может накладывать некоторые ограничения с физиологической точки зрения. Поэтому мы предложили новую модификацию. Мы учитываем дополнительный ионный канал с монотонной функцией вероятности открытия ионного канала (рисунок 1в). Ток может быть записан в следующем виде:

$$I_{K3}(V) = g_{K3} q_{\infty}(V)(V - V_K),\tag{17}$$

Ток I_{K3} соответствует ионному каналу с типичной функцией вероятности открытия типа $\omega_{\infty}(V)$, как в (6), но с новыми параметрами V_q, θ_q :

$$q(V) = [1 + \exp \frac{V_q - V}{\theta_q}]^{-1}, \quad (18)$$

Таким образом, модифицированная модель будет, имеет вид:

$$\begin{aligned} \tau \dot{V} &= -I_{Ca}(V) - I_K(V, n) - I_{K3}(V) - I_S(V, S), \\ \tau \dot{n} &= \sigma(n_{\infty}(V) - n), \\ \tau_S \dot{S} &= S_{\infty}(V) - S. \end{aligned} \quad (19)$$

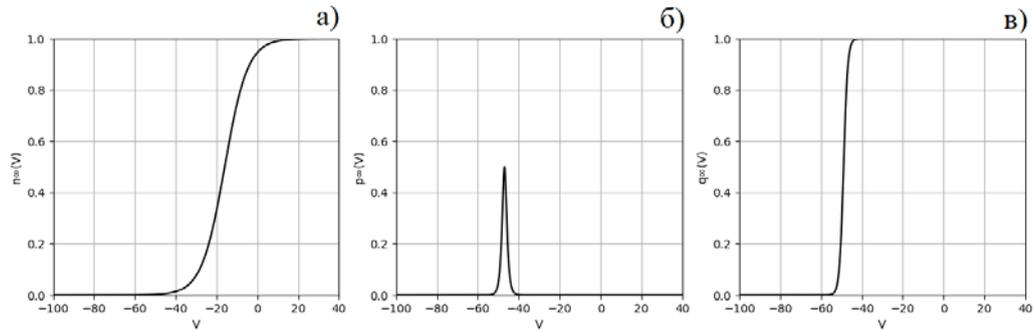


Рисунок 1 – Функции вероятности открытия для различных ионных каналов

Для данной модели был проведен численный анализ, включающий построение временных реализаций, фазовых портретов, нульклин, карт динамических режимов, изучены механизмы возникновения бистабильности в системе путем построения бифуркационных диаграмм и вероятностных характеристик.

2.2 Модель, учитывающая ионные каналы, характеризующиеся монотонной и немонотонной функцией вероятности Наконец, мы рассмотрим модификацию, которая учитывает оба типа новых ионных каналов. Мы зафиксировали параметры V_p, V_q и θ_p, θ_q такими же, как для модели (16) и (19), соответственно, и варьируем параметры g_{K2} и g_{K3} . Таким образом, модифицированная модель будет, имеет вид:

$$\tau \dot{V} = -I_{Ca}(V) - I_K(V, n) - I_{K2}(V) - I_{K3}(V) - I_S(V, S),$$

$$\tau \dot{n} = \sigma(n_{\infty}(V) - n), \quad (20)$$

$$\tau_s \dot{S} = S_{\infty}(V) - S.$$

Все члены, которые мы используем для модификации исходной модели, влияют на быстрое многообразие в модели и могут быть просуммированы. На рисунке 2 представлена сумма токов, где видно, что общий ток изменяется в зависимости от модификаций.

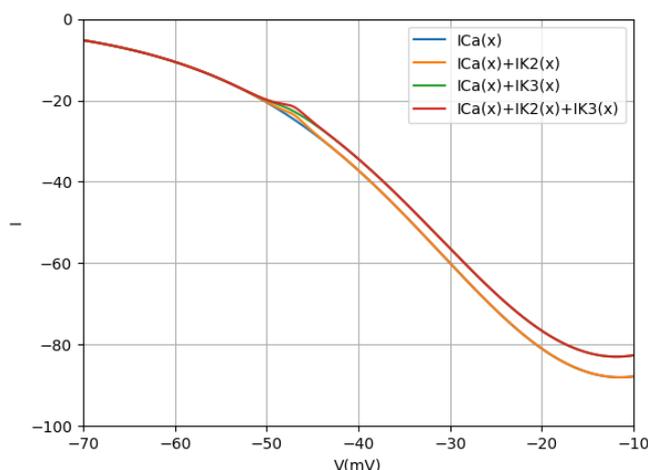


Рисунок 2 –Зависимость тока от напряжения для кальциевого и двух новых калиевых ионных каналов

Первая модификация (ток I_{K2}) локально изменяет исходный ток вблизи напряжения V_p . Вторая модификация (ток I_{K3}) произвела небольшой сдвиг тока и общее увеличение суммарных токов. Ток с обоими модифицированными ионными каналами имеет сдвиг с увеличением общего тока и локальным изменением вблизи V_p .

Для данной модели был проведен численный анализ, включающий построение временных реализаций, фазовых портретов, нульклин, карт динамических режимов. Особое внимание было уделено анализу карт динамических режимов в различных плоскостях параметров модели с целью выявления областей бистабильности.

Заключение В ходе выполнения данной работы были проведены исследования семейства моделей на основе формализма Ходжкина-Хаксли. Ранее предложенные модели Ходжкина-Хаксли демонстрировали бистабильность только в случае, когда число измерений составляло четыре, в то время как в трехмерных моделях эта характеристика отсутствовала. В данной работе было проведено анализ типичного динамического поведения новых трехмерных моделей, а также выявлены области бистабильности. Также были исследованы механизмы возникновения бистабильности в этих новых моделях. Для этого были написаны программы на языке Python, реализующие построение временных реализаций, функций вероятности открытия, карт динамических режимов и вероятностных характеристик.

Полученные результаты подтверждают, что использование дополнительных ионных каналов с различными характеристиками может быть эффективным инструментом для создания моделей, демонстрирующих сложное динамическое поведение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Hodgkin, A., Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. 1952. Vol. 117. P. 500-544.
2. Hodgkin A. L., Huxley A. F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo // The Journal of physiology. 1952. V. 116. P. 449–472.
3. Izhikevich E. M. Dynamical systems in neuroscience // MIT press. 2007. P. 443.
4. Sherman A., Rinzel J., Keizer J., Emergence of organized bursting in clusters of pancreatic beta-cells by channel sharing // Biophys. J. 1988. V. 54. №3. P. 411–425.
5. Cymbalyuk G.S., Gaudry Q., Masino M.A., Calabrese R.L. Bursting in Leech Heart Interneurons: Cell-Autonomous and Network-Based Mechanisms // J. Neuroscience. 2002. V. 22. №24. P. 10580-10592.
6. Malashchenko T., Shilnikov A., Cymbalyuk G. Six types of multi-stability in a neuronal model based on slow calcium current // PloS One. 2011. V. 6. №7.
7. Heart E., Smith P. J. Rhythm of the b-cell oscillator is not governed by a single regulator: Multiple systems contribute to oscillatory behavior // Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab. 2007. V. 292. №5. P. E1295–E1300.
8. Shilnikov A., Cymbalyuk G. Transition between Tonic Spiking and Bursting in a Neuron Model via the Blue-Sky Catastrophe // Phys. Rev. Lett. 2005. V. 94. №048101.
9. Stankevich N., Mosekilde E. Coexistence between silent and bursting states in a biophysical Hodgkin-Huxley-type of model // Chaos. 2017. V. 27. №123101. P. 12.

09.06.2023  Барыужникова. А.Р.