



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ  
ΝΕΥΡΟΜΟΝΤΕΛΟΥ HODGKIN – HUXLEY**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΖΑΓΚΟΣ ΛΟΥΚΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δ. ΤΖΑΝΕΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2014



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ  
ΝΕΥΡΟΜΟΝΤΕΛΟΥ HODGKIN – HUXLEY**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΖΑΓΚΟΣ ΛΟΥΚΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δ. ΤΖΑΝΕΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2014

## Πρόλογος

Όντας φοιτητής της σχολής εφαρμοσμένων μαθηματικών και φυσικών επιστημών πίστευα πως θα ήταν συνετό να κάνω τη διπλωματική μου εργασία πάνω σε έναν τομέα ο οποίος αφενός να εφαρμόζει τα μαθηματικά σε άλλες επιστήμες, συνεπώς να δικαιολογείται και ο τίτλος της σχολής ως εφαρμοσμένων μαθηματικών, αφετέρου να έχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον. Αυτός ο τομέας δεν θα μπορούσε να είναι άλλος εκτός από τη μαθηματική προτυποποίηση. Η μαθηματική προτυποποίηση ασχολείται με την μαθηματική κατασκευή μοντέλων σε κλάδους όλων των επιστημών. Ειδικά σε επιστήμες όπως η βιολογία και η ιατρική, η μαθηματική προτυποποίηση έχει τρομερά πρακτικό ενδιαφέρον. Κατάλληλα μαθηματικά μοντέλα μπορούν να ανοίξουν νέους ορίζοντες και να βοηθήσουν στην πρόβλεψη και στην επίλυση προβλημάτων που απασχολούν αυτές τις επιστήμες. Συνεπώς μπορούμε να πούμε ότι η μαθηματική προτυποποίηση στις επιστήμες υγείας αποσκοπεί στην βελτιστοποίηση της υγείας του ανθρώπου, που είναι και το πολυτιμότερο αγαθό που διαθέτουμε.

## Ευχαριστίες

Σε αυτό το σημείο θα επιθυμούσα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Δημήτριο Τζανετή για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις και συμβουλές του στην διόρθωση αυτής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ. Χαραλαμπόπουλο Αντώνιο, κ. Γκιντίδη Δρόσο και κ. Καραφύλλη Ιάσωνα για την ευγένεια και προθυμία τους να αναλάβουν αυτή τη θέση. Τέλος, χρωστάω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου για την αμέριστη αγάπη που μου δείχνουν και την ατελείωτη υποστήριξη που μου παρέχουν όλα αυτά τα χρόνια σε κάθε στιγμή της ζωής μου.

## Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Χαραλαμπόπουλος Αντώνης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Γκιντίδης Δρόσος

Αναπληρωτής Καθηγητής

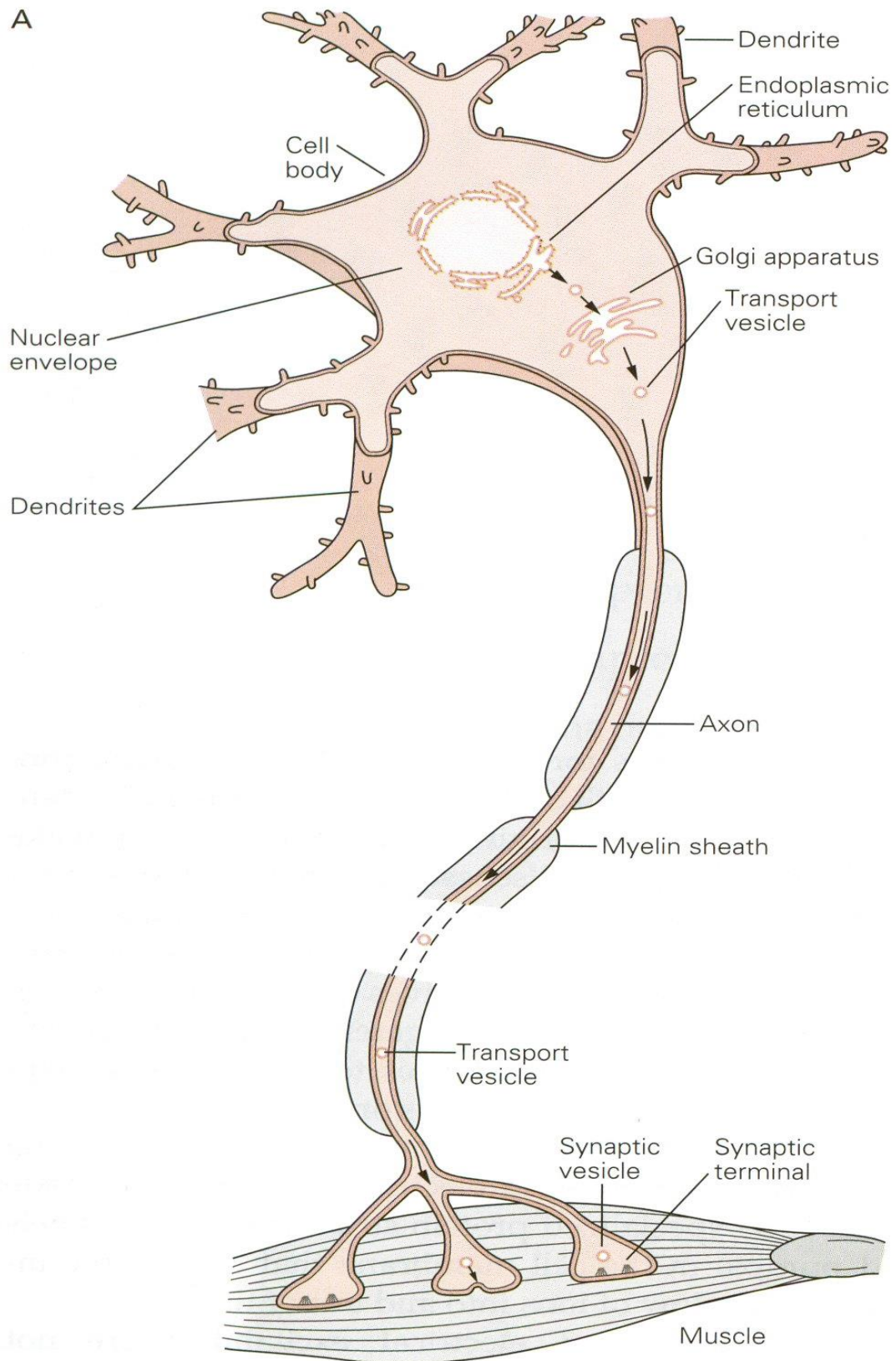
Καραφύλλης Ιάσων

Επίκουρος Καθηγητής

## Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	3
Ευχαριστίες.....	4
Περιεχόμενα.....	5
1. Εισαγωγή.....	8
1.1. Βιολογικό υπόβαθρο.....	8
1.2. Το δυναμικό ηρεμίας.....	12
2. Θεμέλια του μοντέλου Hodgkin – Huxley.....	15
2.1. Η εξίσωση Nernst – Planck.....	15
2.2. Η εξίσωση Nernst.....	16
2.3. Η εξίσωση Goldman – Hodgkin – Katz.....	17
2.4. Ισοδύναμα κυκλώματα. Το ηλεκτρικό ανάλογο.....	22
2.5. Η χρονική σταθερά της μεμβράνης.....	27
3. Κατασκευή του μοντέλου Hodgkin – Huxley.....	31
3.1. Η εξίσωση καλωδίου.....	31
3.2. Το δυναμικό δράσης του καλαμαριού.....	35
3.3. Κανάλια τάσης με πύλη.....	38
3.4. Μοντέλο Hodgkin – Huxley.....	40
3.5. Αναθεωρημένο δυναμικό δράσης.....	47
4. Αριθμητικές μέθοδοι για την επίλυση του μοντέλου Hodgkin – Huxley.....	49
4.1. Γενική μορφή των αριθμητικών μεθόδων.....	49
4.1.1. Μέθοδοι απλού βήματος.....	50
4.1.2. Μέθοδοι πολλαπλού βήματος.....	50
4.2. Μέθοδος Euler.....	51
4.2.1. Απλή μέθοδος Euler.....	51
4.2.2. Βελτιωμένη μέθοδος Euler.....	52

4.3.	Μέθοδος Runge – Kutta.....	53
4.3.1.	Γενικό πλαίσιο μεθόδου Runge – Kutta.....	53
4.3.2.	Μέθοδος Runge – Kutta τεσσάρων σταδίων.....	53
4.4.	Μέθοδος Adams.....	54
4.4.1.	Γενικός τύπος.....	54
4.4.2.	Μέθοδος Πρόβλεψης Διόρθωσης Adams- Bashforth- Moulton...	54
4.5.	Σφάλματα αριθμητικών μεθόδων.....	55
4.6.	Επίλυση μοντέλου Hodgkin – Huxley.....	57
4.7.	Κώδικες Matlab.....	60
4.7.1.	Κώδικες αριθμητικών μεθόδων.....	60
4.7.2.	Κώδικας συναρτήσεων μοντέλου Hodgkin – Huxley.....	65
4.7.3.	Κώδικας βοηθητικών συναρτήσεων μοντέλου Hodgkin– Huxley..	66
	Επίλογος.....	67
	Βιβλιογραφία.....	68



**Εικόνα 1.** Ένας τυπικός νευρώνας, [11].

# 1. Εισαγωγή

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι να παράγουμε και να παρουσιάσουμε από μαθηματική σκοπιά το μοντέλο και τις εξισώσεις Hodgkin - Huxley που αφορούν στη διάδοση των δυναμικών δράσης κατά μήκος του γιγάντιου άξονα του καλαμαριού, καθώς και να επιλύσουμε το μοντέλο με τη βοήθεια γνωστών αριθμητικών μεθόδων . Η παρουσίαση αυτή θα γίνει με βαρύτητα στο μαθηματικό περιεχόμενο του μοντέλου. Παρόλα αυτά, για την κατανόηση του μοντέλου και των μαθηματικών εξισώσεων είναι επιτακτική η ανάγκη να δώσουμε το βιολογικό υπόβαθρο που θα χρειαστούμε για να μην υπάρξουν συγχύσεις ή κενά στην αποδεικτική μας πορεία. Επίσης, θεμελιώδους αξίας είναι να κατανοήσουμε το λόγο για τον οποίο είναι σπουδαίο αυτό το μοντέλο, δηλαδή που αποσκοπεί και τι μας προσφέρει. Στην εισαγωγή δίνεται εν συντομία το βιολογικό υπόβαθρο και οι απαραίτητοι βιολογικοί ορισμοί. Η βιβλιογραφία του κεφαλαίου είναι [1], [2], [12], και [13].

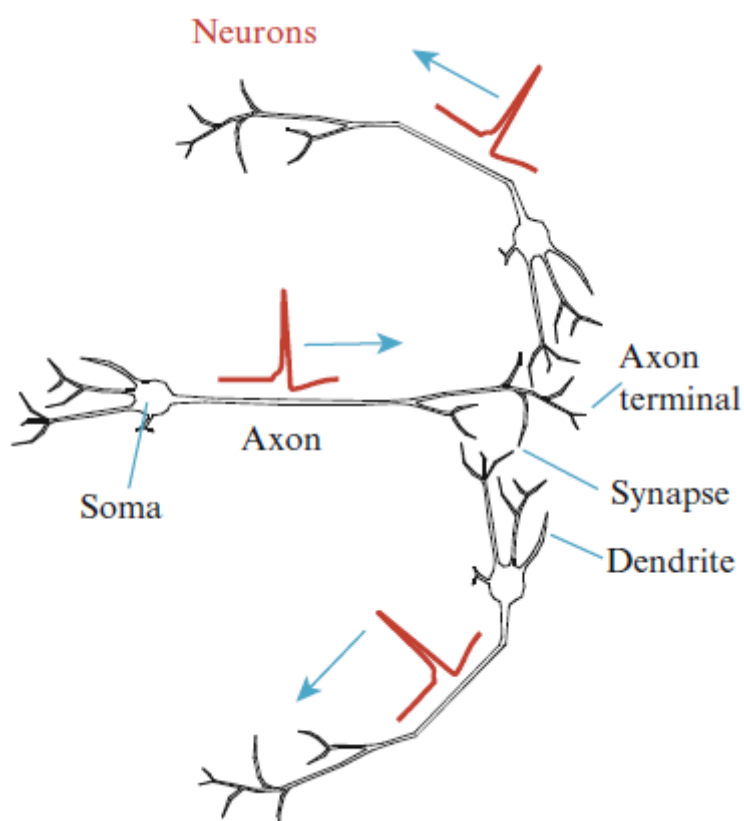
## 1.1. Βιολογικό υπόβαθρο

Ο νευρώνας στο ανθρώπινο νευρικό σύστημα είναι ένα ειδικό κύτταρο το οποίο όπως όλα τα κύτταρα περιέχει τα συνήθη οργανίδια που είναι απαραίτητα για να παραμείνει ζωντανό, όπως τα μιτοχόνδρια, τα οποία είναι τα εργοστάσια παραγωγής ενέργειας των κυττάρων ή όπως ο πυρήνας, όπου περιέχεται το γενετικό υλικό του κυττάρου.

Ο νευρώνας αποτελείται από τρία μέρη. Το σώμα, τους δενδρίτες και τον άξονα. Το σώμα του κυττάρου είναι η περιοχή όπου υπάρχει ο πυρήνας και όλοι οι κυτταρικοί μηχανισμοί. Οι δενδρίτες και ο άξονας είναι προεξέχοντες σχηματισμοί που προέρχονται από το σώμα του κυττάρου. Κάθε νευρώνας περιέχει πολλούς δενδρίτες, καθώς οι δενδρίτες είναι οι «γραμμές εισόδου» (input lines) του κυττάρου. Αυτό σημαίνει πως κάθε εξωτερικό ερέθισμα που φτάνει στο κύτταρο



εισέρχεται από τους δενδρίτες εντός του κυττάρου. Ο άξονας του κυττάρου ξεκινάει από το σώμα ως ένας ενιαίος σχηματισμός και ύστερα διακλαδίζεται ώστε να συνδεθεί με τα άλλα κύτταρα. Η διάμετρος του άξονα κυμαίνεται από  $0.2\mu m$  έως και  $20\mu m$  και φτάνει σε μήκος ακόμα και το ένα μέτρο. Ο άξονας είναι η κύρια μονάδα μεταφοράς του νευρώνα, καθώς μπορεί να μεταφέρει πληροφορίες για μεγάλες αποστάσεις διαδίδοντας ένα παροδικό ηλεκτρικό σήμα που καλείται δυναμικό δράσης. Το δυναμικό δράσης είναι το κύριο αντικείμενο αυτής της διπλωματικής εργασίας. Θα δώσουμε παρακάτω τους απαραίτητους ορισμούς.



**Εικόνα 2.** Ένα δυναμικό δράσης μεταδίδεται από τον ένα νευρώνα στον άλλο, [7].

Είναι σημαντικό να ξέρουμε ότι σε καλώδια το ηλεκτρικό ρεύμα μεταφέρεται μέσω των ηλεκτρονίων, ενώ σε διαλύματα, όπως η κυτταρική μεμβράνη, μέσω των ιόντων. Τα κύρια ιόντα που βρίσκονται στις δύο πλευρές τις κυτταρικής μεμβράνης και μεταφέρουν ηλεκτρικά φορτία εγκάρσια του πλάσματος της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων είναι το νάτριο ( $Na^+$ ), το κάλιο ( $K^+$ ), το χλώριο ( $Cl^-$ ) και το

ασβέστιο ( $\text{Ca}^{+2}$ ). Υπενθυμίζουμε ότι τα ιόντα με αντίθετο φορτίο έλκονται, ενώ τα ιόντα με το ίδιο φορτίο απωθούνται.

Η λιπιδική διπλοστιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης δεν είναι καλός αγωγός για το ηλεκτρικό ρεύμα που προκύπτει από τα ιόντα γιατί δεν είναι διαπερατή από τα ιόντα αυτά. Παρόλα αυτά, η κυτταρική μεμβράνη περιέχει ειδικές πρωτεΐνες-κανάλια που επιτρέπουν στα ιόντα να περνούν μέσα από αυτές. Τα είδη των καναλιών στην κυτταρική μεμβράνη είναι δύο. Υπάρχουν τα κανάλια με πύλη (gated channels) και τα κανάλια χωρίς πύλη (non-gated channels). Τα κανάλια χωρίς πύλη είναι πάντα ανοιχτά οπότε τα ιόντα περνούν συνέχεια μέσα από αυτά, ενώ τα κανάλια με πύλη ανοίγουν και κλείνουν. Κάθε κανάλι είναι διαπερατό συνήθως μόνο από ένα ιόν.

Τα κανάλια νατρίου και καλίου δημιουργούν βαθμίδες συγκέντρωσης εγκάρσια της κυτταρικής μεμβράνης. Η συγκέντρωση του νατρίου είναι πολύ μεγαλύτερη έξω από το κύτταρο σε αντίθεση με το κάλιο του οποίου η συγκέντρωση είναι πολύ μεγαλύτερη εντός του κυττάρου απ' ότι εκτός. Εντός και εκτός του κυττάρου τα θετικά φορτισμένα ιόντα έχουν τάση εξισορρόπησης με τα αρνητικά φορτισμένα ιόντα. Όμως, εγκάρσια της μεμβράνης υπάρχει διαφορά δυναμικού, με το εσωτερικό της να είναι περισσότερο αρνητικό από το εξωτερικό της. Λόγω λοιπόν της διαφοράς συγκέντρωσης των ιόντων καλίου εντός και εκτός του κυττάρου, τα ιόντα καλίου τείνουν να διαχυθούν εκτός κυττάρου. Όταν όμως τα ιόντα καλίου διαρρέουν εκτός κυττάρου, μέσα στο κύτταρο μένει μία περίσσεια ποσότητα αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου. Έτσι, δημιουργείται ισορροπία όταν η τάση να διαχυθούν τα ιόντα έξω από το κύτταρο εξισορροπείται από το ηλεκτρικό φορτίο που ωθεί τα ιόντα ξανά μέσα στο κύτταρο. Το αποτέλεσμα της ισορροπίας αυτής είναι η διαφορά δυναμικού που ονομάζεται δυναμικό της μεμβράνης (membrane potential). Το δυναμικό μεμβράνης σταθερής κατάστασης (steady state membrane potential) καλείται δυναμικό ηρεμίας (resting potential).

Δυναμικά μεμβράνης υπάρχουν σε όλα τα κύτταρα. Για παράδειγμα τα νευρικά κύτταρα διατηρούν διαφορά δυναμικού περίπου  $65mV$  εγκάρσια της κυτταρικής τους μεμβράνης. Αυτό όμως που ξεχωρίζει τους νευρώνες και τα υπόλοιπα ευερέθιστα κύτταρα από τα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού είναι το γεγονός

ότι το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης μπορεί να μεταβληθεί και να λειτουργήσει ως μηχανισμός σηματοδότησης. Κάθε χημικό ή φυσικό ερέθισμα που μεταβάλλει την διαπερατότητα του πλάσματος της μεμβράνης από τα ιόντα, δημιουργεί μία μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης του κυττάρου.

Δυναμικό δράσης (action potential) ονομάζεται μία ξαφνική, παροδική αντιστροφή στο δυναμικό ηρεμίας που δημιουργείται από ξαφνικά ανοίγματα και κλεισίματα των καναλιών ιόντων της μεμβράνης (κυρίως του καλίου και του νατρίου) και διαδίδεται κατά μήκος του άξονα, μεταφέροντας την πληροφορία στα γειτονικά κύτταρα. Η πιο «δραματική» μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης είναι το δυναμικό δράσης. Τα δυναμικά δράσης διαρκούν περίπου  $1ms$  και ταξιδεύουν με ταχύτητα που ποικίλει από  $1m/s$  έως  $100m/s$ . Μετά από κάθε δυναμικό δράσης, ακολουθεί μία χρονική περίοδος κατά την οποία δεν μπορεί ένα δεύτερο δυναμικό δράσης να πυροδοτηθεί. Αυτή η περίοδος ονομάζεται δυσάγωγη περίοδος (refractory period).



**Εικόνα 3.** Οι Andrew Fielding Huxley (αριστερά) και Alan Lloyd Hodgkin (δεξιά) δημοσίευσαν την εργασία τους πάνω στο δυναμικό δράσης το 1952, [12], [13].

Παρακάτω θα δώσουμε περισσότερες λεπτομέρειες για τους μηχανισμούς που υποστηρίζουν τη δημιουργία ενός δυναμικού δράσης. Έτσι θα οδηγηθούμε στο μοντέλο Hodgkin- Huxley για τη διάδοση των δυναμικών δράσης κατά μήκος του άξονα των νευρώνων.

## 1.2. Το δυναμικό ηρεμίας

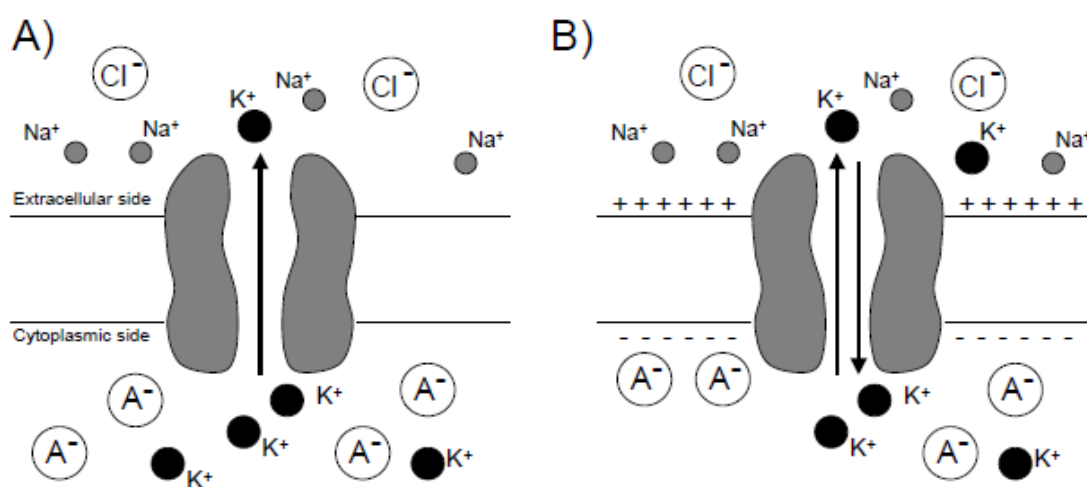
Όπως είπαμε όλα τα ζωντανά κύτταρα έχουν διαφορά δυναμικού ανάμεσα στο εσωτερικό τους και το εξωτερικό τους. Με μαθηματικούς όρους το δυναμικό της μεμβράνης ορίζεται ως

$$V_M \stackrel{\text{def}}{=} V_{in} - V_{out}, \quad (1.1)$$

όπου  $V_{in}$  είναι το δυναμικό στο εσωτερικό του κυττάρου και  $V_{out}$  είναι το δυναμικό στο εξωτερικό. Το δυναμικό ηρεμίας αναφέρεται στο δυναμικό κατά μήκος της μεμβράνης όταν το κύτταρο είναι σε ηρεμία. Ένας τυπικός νευρώνας έχει δυναμικό ηρεμίας περίπου  $-70mV$ . Ένα εσωτερικό ηλεκτρικό ρεύμα δημιουργείται όταν ένα θετικά φορτισμένο ιόν, όπως το νάτριο, εισέρχεται στο κύτταρο. Αυτό συνεπάγεται την αύξηση του δυναμικού μεμβράνης, δηλαδή το δυναμικό μεμβράνης πλησιάζει την τιμή μηδέν. Σε αυτήν την περίπτωση, το κύτταρο εκπολώνεται (depolarized). Ένα εξωτερικό ηλεκτρικό ρεύμα δημιουργείται όταν ένα θετικά φορτισμένο ιόν, όπως το κάλιο, εξέρχεται από το κύτταρο ή όταν ένα αρνητικά φορτισμένο ιόν, όπως το χλώριο, εισέρχεται στο κύτταρο. Τότε το κύτταρο υπερπολώνεται (hyperpolarized). Η διαφορά δυναμικού οφείλεται στη διαφορά στις συγκεντρώσεις των διάφορων ιόντων μέσα και έξω από το κύτταρο. Η διατήρηση της διαφοράς δυναμικού περιλαμβάνει εξίσου την μεταφορά των ιόντων κατά μήκος της μεμβράνης, καθώς και την επιλεκτική διαπερατότητα της μεμβράνης σε αυτά τα ιόντα.

Όπως αναφέραμε και παραπάνω τα κύρια ιόντα που βρίσκονται στις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης είναι το  $Na^+$ , το  $K^+$  και το  $Cl^-$ . Η συγκέντρωση των ιόντων  $K^+$  μέσα στο κύτταρο είναι δέκα φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στο εξωκυττάριο υγρό, ενώ η συγκέντρωση του  $Na^+$  και του  $Cl^-$  είναι πολύ μεγαλύτερες εκτός του κυττάρου απ' ότι εντός. Λόγω των μεταβολών στην συγκέντρωση των ιόντων, όταν τα κατάλληλα κανάλια ανοίξουν, ιόντα νατρίου και χλωρίου τείνουν να διαχυθούν μέσα στο κύτταρο, ενώ ιόντα καλίου τείνουν να διαχυθούν στο εξωτερικό του. Ας υποθέσουμε για παράδειγμα ότι το κύτταρο είναι διαπερατό μόνο από το  $K^+$ . Η βαθμίδα συγκέντρωσης του  $K^+$  μετακινεί τα ιόντα  $K^+$  έξω από το

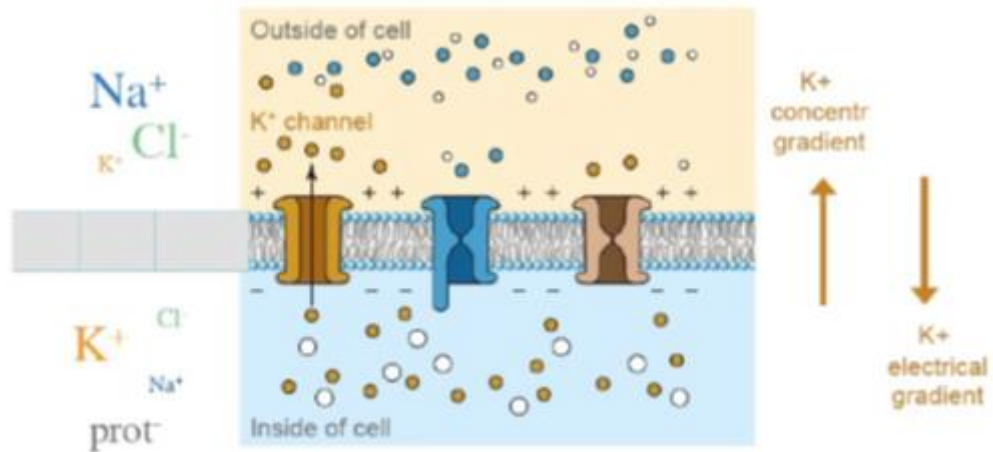
κύτταρο. Παρόλα αυτά η συνεχιζόμενη εκροή του  $K^+$  δημιουργεί ένα πλεόνασμα θετικού φορτίου έξω από το κύτταρο και αφήνει πλεόνασμα αρνητικού φορτίου μέσα στο κύτταρο. Η δημιουργία αυτού του αρνητικού φορτίου χρησιμεύει ώστε να εμποδίζεται η περαιτέρω εκροή του  $K^+$ , ώστε τελικά να υπάρξει ισορροπία. Κατά την ισορροπία, οι ηλεκτρικές και χημικές δυνάμεις είναι ίσες και αντίθετες. Το δυναμικό μεμβράνης κατά το οποίο τα ιόντα  $K^+$  βρίσκονται σε ισορροπία κατά μήκος της μεμβράνης καλείται ισορροπία  $K^+$  κατά Nernst ( $K^+$  Nernst equilibrium).



**Εικόνα 4.** Η ροή του  $K^+$  καθορίζεται από τη βαθμίδα συγκέντρωσης του  $K^+$  καθώς και από το ηλεκτρικό δυναμικό κατά μήκος της μεμβράνης. Α) Για ένα κύτταρο που είναι διαπερατό μόνο από το  $K^+$ , η βαθμίδα συγκέντρωσης του  $K^+$  μετακινεί τα ιόντα  $K^+$  έξω από το κύτταρο. Β) Η συνεχιζόμενη εκροή του  $K^+$  δημιουργεί ένα πλεόνασμα θετικού φορτίου έξω από το κύτταρο και αφήνει πλεόνασμα αρνητικού φορτίου μέσα στο κύτταρο. Κατά την ισορροπία, οι ηλεκτρικές και χημικές δυνάμεις είναι ίσες και αντίθετες, [2].

Οι νευρώνες σε ηρεμία είναι διαπερατοί από το  $Na^+$ , το  $Cl^-$  και το  $K^+$ . Λόγω της διαφοράς συγκέντρωσης, τα ιόντα  $Na^+$  και  $Cl^-$  κινούνται προς το εσωτερικό του κυττάρου ενώ τα ιόντα  $K^+$  κινούνται προς το εξωτερικό. Η εισροή των ιόντων του  $Na^+$  τείνει να εκπολώσει το κύτταρο, ενώ η εκροή του  $K^+$  και η εισροή του  $Cl^-$  έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου είναι το δυναμικό κατά το οποίο υπάρχει ισορροπία ανάμεσα σε αυτές τις ροές και εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις των ιόντων εντός και εκτός του κυττάρου, όπως επίσης και από τη διαπερατότητα της μεμβράνης από τα ιόντα αυτά. Σε ηρεμία υπάρχουν πολύ

περισσότερα κανάλια ανοιχτά για τα ιόντα  $K^+$  και  $Cl^-$  παρά για τα ιόντα  $Na^+$ . Γι' αυτό το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου καθορίζεται πρωτίστως από τα  $K^+$  και  $Cl^-$  Nernst δυναμικά.



**Εικόνα 5.** Ηλεκτροχημική ισορροπία, [8].

## 2. Θεμέλια του μοντέλου Hodgkin – Huxley

Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιάσουμε χρήσιμες εξισώσεις πάνω στις οποίες θα στηριχτεί η κατασκευή του μοντέλου Hodgkin – Huxley. Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτό το κεφάλαιο είναι [2], [5] και [8].

### 2.1. Η εξίσωση Nernst – Planck

Σε ότι ακολουθεί, συμβολίζουμε ως  $C(x)$  τη συγκέντρωση κάποιου ιόντος και  $V(x)$  το δυναμικό στο σημείο  $x$  εγκάρσια της μεμβράνης. Η μεταβολή στη συγκέντρωση ενός ιόντος καθώς και η διαφορά δυναμικού είναι υπεύθυνες για την κίνηση των ιόντων μέσα στην κυτταρική μεμβράνη. Από το νόμο διάχυσης του Fick (Fick's law of diffusion), η ροή διάχυσης  $J_{diff}$  δίνεται από τον τύπο

$$J_{diff} = -D \frac{\partial C}{\partial x}. \quad (2.1)$$

Η σταθερά διάχυσης  $D$  έχει μονάδες  $cm^2/sec$ , ενώ η συγκέντρωση  $molecules/cm^3$ , ώστε η ροή διάχυσης να έχει μονάδες  $[J_{diff}] = molecules/sec cm^2$ . Η κατεύθυνση της κίνησης είναι από τις υψηλές συγκεντρώσεις προς τις χαμηλές. Η σταθερά διάχυσης, η οποία μετριέται εμπειρικά, εξαρτάται από το μέγεθος του μορίου και το μέσο στο οποίο γίνεται η διάχυση. Μία τυπική τιμή για ιόντα όπως το κάλιο, το χλώριο και το νάτριο είναι  $2.5 \times 10^{-6} cm^2/sec$ . Το ασβέστιο έχει σταθερά διάχυσης μία τάξη μεγέθους μικρότερη.

Εκτός από τη ροή διάχυσης υπάρχει και η ηλεκτρική μετατόπιση (electrical drift), η οποία δίνεται από το μικροσκοπικό νόμο του Ohm:

$$J_{drift} = -\mu z C \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.2)$$

$E \equiv -\frac{\partial V}{\partial x}$  είναι το ηλεκτρικό πεδίο με μονάδες  $volt/cm$ ,  $z$  είναι το σθένος του ιόντος ( $\pm 1$ ,  $\pm 2$ , κλπ). Η παράμετρος  $\mu$  είναι η κινητικότητα (mobility) και έχει μονάδες  $cm^2/V sec$  και  $C$  είναι η συγκέντρωση. Όσο μεγαλύτερη η συγκέντρωση, τόσο μεγαλύτερη η μετατόπιση. Είναι προφανές ότι η ηλεκτρική μετατόπιση έχει τις ίδιες διαστάσεις με τη ροή διάχυσης.

Αθροίζοντας τις δύο ροές προκύπτει η συνολική ροή εγκάρσια της κυτταρικής μεμβράνης:

$$J_{total} = -D \frac{\partial C}{\partial x} - \mu z C \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.3)$$

Η σχέση του Einstein συνδέει την κινητικότητα με το συντελεστή διάχυσης

$$D = \frac{kT}{q} \mu, \quad (2.4)$$

όπου  $k$  είναι η σταθερά Boltzmann ( $J/K$ ),  $T$  είναι η απόλυτη θερμοκρασία και  $q$  είναι το φορτίο μετρημένο σε coulomb. Έτσι, μπορούμε να ξαναγράψουμε τη συνολική ροή ως εξής:

$$J_{total} = -\frac{\mu kT}{q} \frac{\partial C}{\partial x} - \mu z C \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.5)$$

Για να μετατρέψουμε την εξίσωση στην ισοδύναμη μοριακή της μορφή, διαιρούμε με τον αριθμό Avogadro ( $N_A$ ). Επίσης αντικαθιστούμε το  $\frac{kT}{q}$  με το  $\frac{RT}{F}$ , όπου  $R$  είναι παγκόσμια σταθερά των ιδανικών αερίων και  $F$  η σταθερά Faraday. Με αυτή τη μετατροπή λαμβάνουμε τη ροή ανά mole. Τέλος, πολλαπλασιάζοντας τη ροή με το σθένος του ιόντος και τη σταθερά Faraday, προκύπτει η εξίσωση Nernst-Planck:

$$I = -uzRT \frac{\partial C}{\partial x} - uz^2 FC \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.6)$$

Το ρεύμα ροής μετριέται σε Ampere/cm<sup>2</sup>. Η ποσότητα  $u$  είναι η μοριακή κινητικότητα,  $\mu/N_A$

## 2.2. Η εξίσωση Nernst

Η εξίσωση Nernst προκύπτει άμεσα, αν θέσουμε στην εξίσωση Nernst – Planck το ρεύμα ίσο με το μηδέν. Δηλαδή:

$$I = -\left(uzRT \frac{\partial C}{\partial x} + uz^2 FC \frac{\partial V}{\partial x}\right) = 0. \quad (2.7)$$

Αυτό συμβαίνει όταν για ένα συγκεκριμένο ιόν οι δυνάμεις διάχυσης και οι ηλεκτρικές δυνάμεις ισορροπούν. Έχουμε λοιπόν:

$$RTdC + zFCdV = 0$$

$$-\frac{RT}{zF} \frac{dC}{C} = dV. \quad (2.8)$$

Ολοκληρώνουμε:



$$-\frac{RT}{zF} \int_{C_{in}}^{C_{out}} \frac{dC}{C} = \int_{V_{in}}^{V_{out}} dV$$

$$V_{eq} \equiv V_{in} - V_{out} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{in}}{C_{out}}. \quad (2.9)$$

Δηλαδή, η ισορροπία ή δυναμικό Nernst που συμβαίνει όταν ισορροπούν οι ροές, εξαρτάται από το λογάριθμο του λόγου των συγκεντρώσεων των ιόντων μέσα και έξω από το κύτταρο.

Ας υπολογίσουμε ένα δυναμικό ισορροπίας χρησιμοποιώντας την εξίσωση Nernst. Έχουμε ότι σε ένα τυπικό κύτταρο θηλαστικού υπάρχουν 140 mM καλίου μέσα στο κύτταρο και 5 mM έξω από το κύτταρο. Σε θερμοκρασία  $37C^{\circ}$ ,  $\frac{RT}{F} = 62mV$ . Άρα το δυναμικό ηρεμίας του καλίου είναι  $-62 \log \frac{140}{5} = -89.2 mV$ .

### 2.3. Η εξίσωση Goldman – Hodgkin – Katz

Η εξίσωση Nernst- Planck περιγράφει την κίνηση των φορτισμένων ιόντων σε υδατικό μέσο. Όμως η κυτταρική μεμβράνη έχει πάχος και μπορεί να υπάρχουν ενεργειακά φράγματα μέσα στα κανάλια. Σε αυτήν την περίπτωση, τα ιόντα που ρέουν διαμέσου των ανοιχτών καναλιών δεν υπακούουν στην εξίσωση Nernst- Planck. Γι' αυτό το λόγο πρέπει να μοντελοποιήσουμε τη σύνθετη συμπεριφορά μέσα στη μεμβράνη ώστε να έχουμε μία πραγματική εικόνα της ροής εγκάρσια του κυττάρου. Οι Goldman, Hodgkin και Katz διατύπωσαν ένα απλουστευμένο μοντέλο που ονομάζεται εξίσωση σταθερού πεδίου (constant field equation, CFE).

Υπέθεσαν ότι:

- (i) το ηλεκτρικό πεδίο εγκάρσια της λιπιδικής μεμβράνης είναι σταθερό
- (ii) ισχύει η εξίσωση Nernst- Planck μέσα στη μεμβράνη
- (iii) τα ιόντα κινούνται όλα ανεξάρτητα.

Αν δεχτούμε λοιπόν τις παραπάνω υποθέσεις, ορίζουμε ως  $V_M$  να είναι το συνολικό δυναμικό εγκάρσια της μεμβράνης πλάτους  $l$  και  $V(x)$  να είναι το δυναμικό στο σημείο  $x$  εγκάρσια της μεμβράνης. Για το ηλεκτρικό πεδίο και τη διαφορά δυναμικού ισχύει ότι

$$E \stackrel{\text{def}}{=} -\frac{dV}{dx}.$$

Αφού το ηλεκτρικό πεδίο  $E$  είναι σταθερό, έχουμε:

$$E = \text{const},$$

δηλαδή

$$\frac{dV}{dx} = -\text{const}.$$

Ολοκληρώνοντας προκύπτει:

$$\int_{V_{in}}^{V_{out}} dV = -\text{const} \int_0^l dx$$

$$V_{out} - V_{in} = -\text{const} l.$$

Όμως εξ ορισμού ισχύει η σχέση (1.1), άρα

$$-V_M = -\text{const} l$$

$$\text{const} = \frac{V_M}{l}.$$

Συνεπώς

$$E = \frac{V_M}{l},$$

οπότε τελικά

$$\frac{dV}{dx} = -\frac{V_M}{l}. \quad (2.10)$$

Η κινητικότητα των ιόντων μέσα στη μεμβράνη θα είναι διαφορετική απ' ότι σε υδατικό διάλυμα. Συμβολίζουμε με  $u^*$  την κινητικότητα μέσα στη μεμβράνη και με  $\beta$  το λόγο της διαλυτότητας των ιόντων μέσα στη μεμβράνη προς τη διαλυτότητα των ιόντων σε υδατικό περιβάλλον, τότε αν  $C$  είναι η συγκέντρωση σε υδατικό διάλυμα, η συγκέντρωση μέσα στη μεμβράνη θα είναι  $\beta C$ . Με αυτές τις παραδοχές, η εξίσωση Nernst-Planck για το ρεύμα εγκάρσια της μεμβράνης, γίνεται

$$I = -u^* zRT\beta \frac{dC}{dx} + u^* z^2 F\beta C \frac{V_M}{l}, \quad 0 < x < l. \quad (2.11)$$

Αυτή η εξίσωση είναι μια πρώτης τάξης γραμμική διαφορική εξίσωση ως προς  $C(x)$ , με  $0 < x < l$ , η οποία πρέπει να ικανοποιεί τις παρακάτω συνοριακές συνθήκες:

$$C(0) = C_{in} \quad \text{και} \quad C(l) = C_{out}. \quad (2.12)$$

Δεν είναι δυνατόν γενικά να λύσουμε μία πρώτης τάξης διαφορική εξίσωση με δύο συνοριακές συνθήκες. Όμως επειδή το ρεύμα  $I$  είναι άγνωστο, μπορούμε να το επιλέξουμε κατάλληλα, έτσι ώστε η λύση να ικανοποιεί και τις δύο συνοριακές συνθήκες. Θέτοντας  $a = u^* z^2 F \beta V_M / l$  και  $b = u^* z R T \beta$ , έχουμε

$$I = aC - b \frac{dC}{dx}$$

$$\frac{dC}{dx} = \frac{a}{b} C - \frac{I}{b}$$

$$\frac{dC/dx}{\frac{a}{b} C - \frac{I}{b}} = 1$$

$$\frac{dC/dx}{C - \frac{I}{a}} = \frac{a}{b}$$

$$\frac{dC}{C - \frac{I}{a}} = \frac{a}{b} dx.$$

Ολοκληρώνουμε:

$$\int_{C_{in}}^{C_{out}} \frac{dC}{C - \frac{I}{a}} = \frac{a}{b} \int_0^l dx$$

$$\ln \left| \frac{C_{out} - \frac{I}{a}}{C_{in} - \frac{I}{a}} \right| = \frac{a}{b} l$$

$$\ln \left| \frac{C_{in} - \frac{I}{a}}{C_{out} - \frac{I}{a}} \right| = -\frac{a}{b} l$$

$$\frac{C_{in} - \frac{I}{a}}{C_{out} - \frac{I}{a}} = e^{-\frac{a}{b} l}.$$

Λύνοντας ως προς  $I$ , έχουμε:

$$I = \frac{a(C_{out} e^{-\frac{a}{b} l} - C_{in})}{e^{-\frac{a}{b} l} - 1}. \quad (2.13)$$

Αντικαθιστώντας τα στα  $a$  και  $b$  τα ισοδύναμα τους, προκύπτει η μοναδική λύση

$$I = \frac{u^* z^2 F \beta V_M}{l} \frac{(C_{out} e^{-\frac{z F V_M}{RT}} - C_{in})}{e^{-\frac{z F V_M}{RT}} - 1}$$

ή

$$I = \frac{u^* z^2 F \beta V_M (C_{out} e^{-\xi} - C_{in})}{l (e^{-\xi} - 1)}, \quad (2.14)$$

όπου

$$\xi = \frac{z F V_M}{RT}. \quad (2.15)$$

Χρησιμοποιώντας την έκφραση για τη διαπερατότητα

$$P \equiv \frac{\beta u^* RT}{l F}, \quad (2.16)$$

η εξίσωση (2.14) παίρνει τη μορφή

$$I = P z F \xi \frac{C_{out} e^{-\xi} - C_{in}}{e^{-\xi} - 1}. \quad (2.17)$$

Η διαπερατότητα έχει μονάδες cm/sec. Γι' αυτό η παραπάνω έκφραση έχει διαστάσεις ρεύματος ανά μονάδα επιφάνειας. Αυτό είναι το ρεύμα που δημιουργείται από ένα μόνο είδος ιόντος. Το ρεύμα εξαφανίζεται στην ισορροπία. Πράγματι, αν θέσουμε  $I = 0$ , έχουμε ότι:

$$I = P z F \xi \frac{C_{out} e^{-\xi} - C_{in}}{e^{-\xi} - 1} = 0 \quad (2.18)$$

$$C_{out} e^{-\xi} - C_{in} = 0$$

$$-\xi = \ln \frac{C_{in}}{C_{out}}$$

$$V_M = -\frac{z F}{RT} \ln \frac{C_{in}}{C_{out}}. \quad (2.19)$$

Δηλαδή για ένα μόνο είδος ιόντος, το δυναμικό κατά το οποίο εξαφανίζεται το ρεύμα, είναι το δυναμικό Nernst  $V_M$ .

Ας υποθέσουμε τώρα ότι υπάρχουν τρία διαπερατά ιόντα:  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , με ρεύματα  $I_K$ ,  $I_{Na}$ , και  $I_{Cl}$  αντίστοιχα. Χρησιμοποιώντας την τρίτη υπόθεση της εξίσωσης σταθερού πεδίου που λέει ότι τα ιόντα δεν αλληλεπιδρούν, το συνολικό ρεύμα είναι το άθροισμα των επιμέρους ρευμάτων, δηλαδή  $I = I_K + I_{Na} + I_{Cl}$ . Αναζητούμε το δυναμικό κατά το οποίο υπάρχει ισορροπία. Αυτό συμβαίνει όταν το συνολικό ρεύμα μηδενίζεται. Συνεπώς έχουμε:

$$I_K + I_{Na} + I_{Cl} = 0. \quad (2.20)$$

Αντικαθιστώντας στο κάθε ρεύμα την ισοδύναμη έκφραση του και ύστερα από αρκετές πράξεις προκύπτει η τελική εξίσωση

$$V_M = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_{out} + P_{Na}[Na^+]_{out} + P_{Cl}[Cl^-]_{in}}{P_K[K^+]_{in} + P_{Na}[Na^+]_{in} + P_{Cl}[Cl^-]_{out}}, \quad (2.21)$$

όπου  $P_j$  είναι οι διαπερατότητες καθενός από τα τρία ιόντα. Η εξίσωση (2.21) ονομάζεται εξίσωση Goldman- Hodgkin- Katz. Η εξίσωση αυτή είναι γενίκευση της ισορροπίας Nernst για τρία ιόντα. Για ένα ιόν, η εξίσωση γίνεται το δυναμικό Nernst. Για παράδειγμα στον άξονα του καλαμαριού ο λόγος των διαπερατοτήτων σε ηρεμία είναι  $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0.03 : 0.1$ . Οι συγκεντρώσεις των ιόντων μέσα στο κύτταρο είναι για το K, Na, Cl,  $400mM$ ,  $50mM$  και  $40mM$  αντίστοιχα, ενώ έξω από το κύτταρο είναι  $10mM$ ,  $460mM$  και  $540mM$ . Συνεπώς, σε θερμοκρασία δωματίου, η ισορροπία ή δυναμικό ηρεμίας είναι  $-70mV$ .

Ion	Inside (mM)	Outside (mM)	Equilibrium Potential $E_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$
<b>Frog Muscle</b>			$T = 20^\circ C$
$K^+$	124	2.25	$58 \log \frac{2.25}{124} = -101mV$
$Na^+$	10.4	109	$58 \log \frac{109}{10.4} = +59mV$
$Cl^-$	1.5	77.5	$-58 \log \frac{77.5}{1.5} = -99mV$
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	2.1	$29 \log \frac{2.1}{10^{-4}} = +125mV$
<b>Squid Axon</b>			$T = 20^\circ C$
$K^+$	400	20	$58 \log \frac{20}{400} = -75mV$
$Na^+$	50	440	$58 \log \frac{440}{50} = +55mV$
$Cl^-$	40-150	560	$-58 \log \frac{560}{40-150} = -66 \text{ to } -33mV$
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	10	$29 \log \frac{10}{10^{-4}} = +145mV$
<b>Mammalian cell</b>			$T = 37^\circ C$
$K^+$	140	5	$62 \log \frac{5}{140} = -89.4mV$
$Na^+$	5-15	145	$62 \log \frac{145}{5-15} = +90 - (+61)mV$
$Cl^-$	4	110	$-62 \log \frac{110}{4} = -89mV$
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	2.5-5	$31 \log \frac{2.5-5}{10^{-4}} = +136 - (+145)mV$

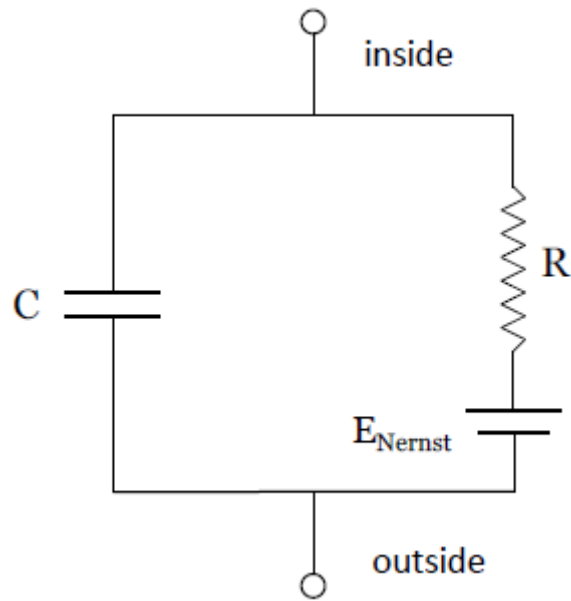
**Εικόνα 6.** Τυπικές συγκεντρώσεις ιόντων σε κύτταρα, [2].

## 2.4. Ισοδύναμα κυκλώματα. Το ηλεκτρικό ανάλογο

Η κίνηση των ιόντων εγκάρσια της κυτταρικής μεμβράνης καθορίζει τις ηλεκτρικές ιδιότητες των κυττάρων. Τα ρεύματα ρέουν σύμφωνα με τη διαπερατότητα των καναλιών ιόντων και των βαθμίδων συγκέντρωσης εγκάρσια της μεμβράνης. Παρόλα αυτά μέχρι στιγμής έχουμε αναφερθεί μόνο σε περιβάλλον σταθερής κατάστασης του δυναμικού, δηλαδή το δυναμικό δεν μεταβάλλεται και λαμβάνει μία σταθερή τιμή, την τιμή σταθερής κατάστασης. Η εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz δεν καθορίζει πώς το δυναμικό της μεμβράνης μεταβάλλεται σε συνάρτηση με τη μεταβολή των διαπερατοτήτων των ιόντων. Γι' αυτό το λόγο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κατανοήσουμε πώς η αλλαγή στις διαπερατότητες οδηγεί στη δημιουργία δυναμικού δράσης. Για την περιγραφή της συμπεριφοράς του δυναμικού της μεμβράνης χρησιμοποιούμε τη βοήθεια των ηλεκτρικών κυκλωμάτων. Αυτός ο τρόπος προσομοίωσης του κυττάρου με ηλεκτρικό κύκλωμα ονομάζεται μοντέλο ισοδύναμου κυκλώματος.

Το κύκλωμα αποτελείται από τρία στοιχεία:

- (i) τους αγωγούς ή αντιστάσεις, που αναπαριστούν τα κανάλια των ιόντων
- (ii) τις μπαταρίες, που αντιπροσωπεύουν τις βαθμίδες συγκέντρωσης των ιόντων
- (iii) τους πυκνωτές, που αναπαριστούν την ικανότητα της μεμβράνης να αποθηκεύει φορτίο.



**Εικόνα 7.** Ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα, [5].

Το μοντέλο ισοδύναμου κυκλώματος οδηγεί σε διαισθητική και ποσοτική κατανόηση του πώς η κίνηση των ιόντων δημιουργεί ηλεκτρικά σήματα στο νευρικό κύτταρο.

Ας υποθέσουμε ότι έχουμε μία μεμβράνη η οποία είναι διαπερατή μόνο από το κάλιο. Η λιπιδική διπλοστιβάδα που περιέχει η κυτταρική μεμβράνη έχει διηλεκτρικές ιδιότητες και συνεπώς συμπεριφέρεται με τον ίδιο τρόπο με ένα πυκνωτή. Οι πυκνωτές αποθηκεύουν φορτίο και στη συνέχεια το απελευθερώνουν με τη μορφή ρεύματος. Η σχέση ανάμεσα στο αποθηκευμένο φορτίο και το δυναμικό δίνεται από τον τύπο

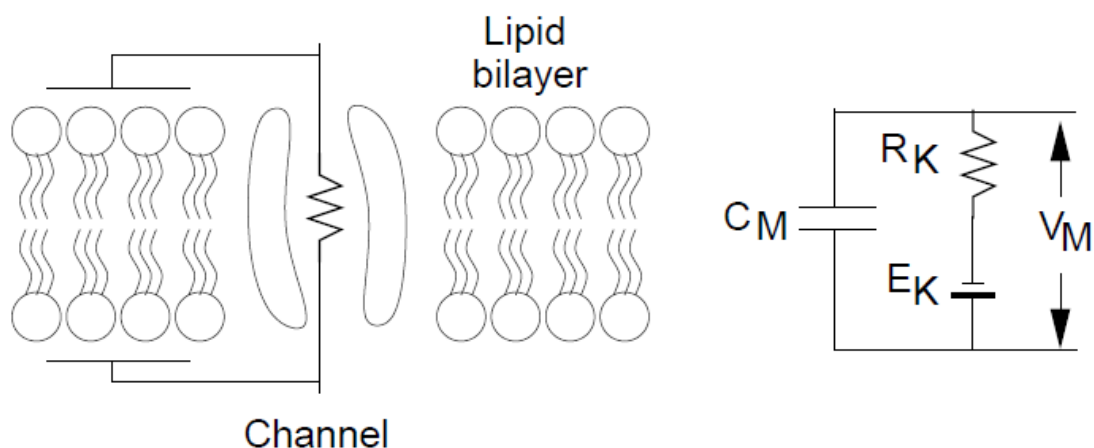
$$q = C_M V_M, \quad (2.22)$$

ο οποίος δείχνει ότι το συνολικό φορτίο  $q$  είναι ανάλογο του δυναμικού  $V_M$  επί μία σταθερά  $C_M$  που καλείται χωρητικότητα μεμβράνης. Η συνολική χωρητικότητα εξαρτάται από τη συνολική επιφάνεια του διηλεκτρικού. Γι' αυτό μεγαλύτεροι νευρώνες έχουν μεγαλύτερες χωρητικότητες. Η χωρητικότητα ανά τετραγωνικό εκατοστό ονομάζεται ειδική χωρητικότητα μεμβράνης (specific membrane capacitance) και συμβολίζεται με  $c_M$ . Άρα η συνολική χωρητικότητα μεμβράνης  $C_M$  ισούται με την ειδική χωρητικότητα μεμβράνης  $c_M$  επί το συνολικό εμβαδόν της επιφάνειας του κυττάρου. Γενικά, η ειδική χωρητικότητα της μεμβράνης μπορεί να

εξαρτάται από το δυναμικό. Όμως, για τις περισσότερες κυτταρικές μεμβράνες, παίρνει τιμές πολύ κοντά στην τιμή  $1 \mu F/cm^2$ .

Εφόσον το ρεύμα είναι η παράγωγος του φορτίου ως προς το χρόνο, μπορούμε να παραγωγίσουμε την παραπάνω έκφραση και να λάβουμε μία έκφραση για το ρεύμα ειδικής χωρητικότητας:

$$i_{cap} = c_M \frac{dV_M}{dt}. \quad (2.23)$$



**Εικόνα 8.** Το σχήμα δείχνει τη μεμβράνη του κυττάρου. Φαίνεται στα αριστερά η λιπιδική διπλοστιβάδα και ένα κανάλι καλίου το ποίο επιτρέπει τη ροή ρεύματος. Στα δεξιά απεικονίζεται το ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα, [2].

Η έκφραση (2.23) δίνει το ρεύμα χωρητικότητας ανά μονάδα επιφάνειας. Συμβολίζουμε το συνολικό ρεύμα χωρητικότητας ως  $I_{cap}$ .

Στο ισοδύναμο κύκλωμα, τα κανάλια  $K^+$  παριστάνονται σαν αγωγοί σε σειρά με μία μπαταρία. Αν  $\hat{g}_K$  είναι η αγωγιμότητα ενός καναλιού  $K^+$ , τότε χρησιμοποιώντας το νόμο του Ohm, το ρεύμα του ιόντος διαμέσου του καναλιού είναι

$$\hat{I}_K = \hat{g}_K (V_K - E_K). \quad (2.24)$$

Εδώ,  $E_K$  είναι το δυναμικό που δημιουργείται από τη μπαταρία. Αυτό δίνεται από το δυναμικό Nernst του  $K^+$ . Ας υποθέσουμε ότι υπάρχουν  $N_K$  κανάλια καλίου ανά μονάδα επιφάνειας της μεμβράνης. Τα παραπάνω μπορούν να συνδυαστούν σε ένα μοναδικό ισοδύναμο κύκλωμα. Η αγωγιμότητα ανά μονάδα επιφάνειας ή ειδική αγωγιμότητα μεμβράνης ( $S/cm^2$ ) δίνεται από τον τύπο



$$g_K = N_K \hat{g}_K, \quad (2.25)$$

και η ειδική αντίσταση της μεμβράνης ( $\Omega \text{ cm}^2$ ) είναι

$$r_K \equiv \frac{1}{g_K}. \quad (2.26)$$

Από τη στιγμή που το δυναμικό Nernst εξαρτάται μόνο από τη βαθμίδα συγκέντρωσης του  $K^+$  και όχι από τον αριθμό των καναλιών του  $K^+$ , είναι επακόλουθο το ρεύμα του  $K^+$  ανά μονάδα επιφάνειας να δίνεται από τη σχέση

$$I_K = g_K(V_M - E_K) = \frac{V_M - E_K}{r_K}. \quad (2.27)$$

Ο νόμος του Kirchhoff λέει ότι το συνολικό ρεύμα μέσα στο κύτταρο πρέπει να είναι μηδέν

$$i_{cap} + I_K = 0. \quad (2.28)$$

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις εκφράσεις των ρευμάτων, παίρνουμε την εξής έκφραση:

$$\begin{aligned} c_M \frac{dV_M}{dt} + g_K(V_M - E_K) &= 0 \\ c_M \frac{dV_M}{dt} &= -g_K(V_M - E_K). \end{aligned} \quad (2.29)$$

Ας υποθέσουμε τώρα ότι έχουμε ένα ισοδύναμο κύκλωμα με τρεις παράλληλους αγωγούς και μία πηγή ρεύματος,  $I(t)$ . Το συνολικό ιοντικό ρεύμα θα είναι ίσο με το άθροισμα των ρευμάτων των ιόντων, δηλαδή

$$i_{ion} = g_K(V_M - E_K) + g_{Na}(V_M - E_{Na}) + g_{Cl}(V_M - E_{Cl}). \quad (2.30)$$

Σε αυτήν την περίπτωση το άθροισμα του ρεύματος χωρητικότητας και του ιοντικού ρεύματος θα είναι ίσο με το ρεύμα της πηγής. Όμως επειδή τα ρεύματα  $i_{ion}$  και  $i_{cap}$  έχουν μονάδες ρεύματος ανά μονάδα επιφάνειας, πρέπει να διαιρέσουμε το ρεύμα της πηγής με το εμβαδόν  $A$  της επιφάνειας της μεμβράνης. Έχουμε λοιπόν ότι

$$i_{cap} + i_{ion} = \frac{I(t)}{A}. \quad (2.31)$$

Από τις (2.23) και (2.30) η εξίσωση (2.31) γίνεται:

$$c_M \frac{dV_M}{dt} + g_K(V_M - E_K) + g_{Na}(V_M - E_{Na}) + g_{Cl}(V_M - E_{Cl}) = \frac{I(t)}{A}. \quad (2.32)$$

Θέτουμε

$$E_R = g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}, \quad (2.33)$$

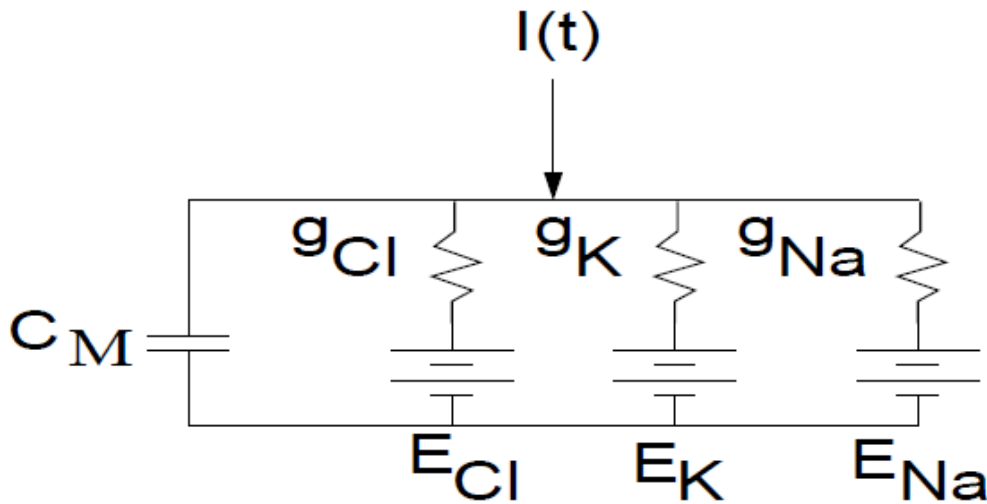
που είναι το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου και

$$r_M = \frac{1}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}, \quad (2.34)$$

που είναι η ειδική αντίσταση της μεμβράνης. Τότε η εξίσωση (2.32) γράφεται

$$c_M \frac{dV_M}{dt} - E_R + \frac{V_M}{r_M} = \frac{I(t)}{A}$$

$$c_M \frac{dV_M}{dt} + \frac{V_M}{r_M} = \frac{I(t)}{A} + E_R. \quad (2.35)$$



**Εικόνα 9.** Ισοδύναμο κύκλωμα με τρία κανάλια, [2].

Για μία αδρανή μεμβράνη στην οποία οι αγωγοί και τα ρεύματα είναι σταθερά, έχουμε  $\frac{dV_M}{dt} = 0$ , δηλαδή το  $V_M$  θα λάβει μία σταθερή τιμή (steady state),  $V_{ss}$ :

$$\frac{V_{ss}}{r_M} = \frac{I(t)}{A} + E_R,$$

ή από τις (2.33) και (2.34),

$$V_{ss} = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl} + I/A}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}. \quad (2.36)$$

Σε απουσία εφαρμοζόμενου ρεύματος, το δυναμικό σταθερής κατάστασης είναι ένα σταθμισμένο άθροισμα των δυναμικών ισορροπίας των τριών ρευμάτων. Μοιάζει με την εξίσωση GHK στην οποία η συνεισφορά στο δυναμικό ηρεμίας του κάθε ιόντος σταθμίζεται αναλογικά με την διαπερατότητα της μεμβράνης από το συγκεκριμένο ιόν. Παρόλα αυτά, στο μοντέλο ισοδύναμου κυκλώματος, η

ισορροπία είναι ένα γραμμικό σταθμισμένο άθροισμα των δυναμικών ισορροπίας, ενώ στην εξίσωση GHK το άθροισμα είναι μη γραμμικό.

## 2.5. Η χρονική σταθερά της μεμβράνης

Ας υποθέσουμε ότι εφαρμόζουμε σε ένα αδρανές και ισοδυναμικό κύτταρο ρεύμα  $I$ . Σκοπός μας είναι να διαπιστωθεί το πώς αποκρίνεται ένα τέτοιο κύτταρο σε ένα εφαρμοζόμενο ρεύμα, δηλαδή ο τρόπος με τον οποίο συνεισφέρει στις αλλαγές του δυναμικού της μεμβράνης το κάθε στοιχείο του ηλεκτρικού κυκλώματος. Ένα κύτταρο καλείται αδρανές (passive) αν οι ηλεκτρικές του ιδιότητες δεν αλλάζουν κατά τη διάρκεια της σηματοδότησης ενώ ονομάζεται ισοδυναμικό (isopotential), αν το δυναμικό της μεμβράνης είναι ομοιόμορφο σε όλα τα σημεία του κυττάρου, δηλαδή εξαρτάται μόνο από το χρόνο  $t$  και όχι από τη χωρική μεταβλητή  $x$ .

Για απλούστερη ανάλυση θεωρούμε σφαιρικό κύτταρο με ακτίνα  $\rho$  και υποθέτουμε ότι εφαρμόζουμε σ' αυτό το κύτταρο ένα ρεύμα  $I(t)$  το οποίο για  $t = 0$  παίρνει μία τιμή, έστω  $I_0$ , ενώ για  $t = T$ , το ρεύμα σταματάει. Επίσης υποθέτουμε ότι  $I_0 > 0$ . Για ένα ισοδυναμικό κύτταρο, το εφαρμοζόμενο ρεύμα κατανέμεται ομοιόμορφα εγκάρσια της μεμβράνης, συνεπώς για ένα σφαιρικό κύτταρο το ρεύμα που ρέει ανά μονάδα επιφανείας της μεμβράνης, είναι

$$I_M(t) = \frac{I(t)}{4\pi\rho^2} = \begin{cases} \frac{I_0}{4\pi\rho^2}, & 0 < t < T \\ 0, & t > T \end{cases}. \quad (2.37)$$

Όπως προηγουμένως υποθέτουμε ότι  $c_M$  είναι η ειδική χωρητικότητα της μεμβράνης και  $E_R$  είναι το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου. Θέτουμε  $E_R = 0$ , ώστε το  $V_M$  να μετρά την απόκλιση του δυναμικού της μεμβράνης από την ηρεμία. Το δυναμικό της μεμβράνης ικανοποιεί την εξίσωση (2.35), συνεπώς από την (2.37) ικανοποιεί και την συνήθη διαφορική εξίσωση

$$c_M \frac{dV_M}{dt} + \frac{V_M}{r_M} = \frac{I_0}{4\pi\rho^2}, \quad 0 < t < T$$

$$\frac{dV_M}{dt} = -\frac{V_M}{c_M r_M} + \frac{I_0}{4\pi\rho^2 c_M}, \quad 0 < t < T, \quad (2.38)$$

με αρχική συνθήκη

$$V_M(0) = 0,$$

αφού το κύτταρο ξεκινά από την ηρεμία και το  $V_M$  να μετρά την απόκλιση του δυναμικού της μεμβράνης από την ηρεμία. Έχουμε λοιπόν μία συνήθη διαφορική εξίσωση πρώτης τάξης με σταθερούς συντελεστές, δηλαδή εξίσωση της μορφής

$$\frac{dy}{dt} = ry + k,$$

η οποία εύκολα φαίνεται ότι έχει γενική λύση

$$y(t) = -\frac{k}{r} + ce^{rt}.$$

Άρα η γενική λύση της εξίσωσης είναι

$$V_M(t) = I_M r_M + ce^{-\frac{t}{c_M r_M}}. \quad (2.39)$$

Όμως από την αρχική συνθήκη

$$\begin{aligned} V_M(0) &= I_M r_M + c \\ 0 &= I_M r_M + c \\ c &= -I_M r_M. \end{aligned}$$

Συνεπώς προκύπτει ότι

$$V_M(t) = \frac{r_M I_0}{4\pi\rho^2} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_M}}\right), \quad 0 < t < T \quad (2.40)$$

όπου  $\tau_M \equiv \frac{1}{c_M r_M}$  είναι η χρονική σταθερά της μεμβράνης (membrane time constant). Για  $t > T$  έχουμε ότι  $I_M(t) = 0$ , συνεπώς λύνουμε την εξίσωση

$$\frac{dV_M}{dt} = -\frac{V_M}{c_M r_M}. \quad (2.41)$$

Ολοκληρώνοντας από  $T$  έως  $t$ , παίρνουμε

$$\begin{aligned} \int_{V_M(T)}^{V_M(t)} \frac{dV_M}{V_M} &= -\frac{1}{\tau_M} \int_T^t dt \\ V_M(t) &= V_M(T) e^{-\frac{t-T}{\tau_M}}, \quad t > T. \end{aligned}$$

Η λύση της διαφορικής λοιπόν είναι

$$V_M(t) = \begin{cases} \frac{r_M I_0}{4\pi\rho^2} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_M}}\right), & 0 < t < T \\ V_M(T) e^{-\frac{t-T}{\tau_M}}, & t > T \end{cases}. \quad (2.42)$$

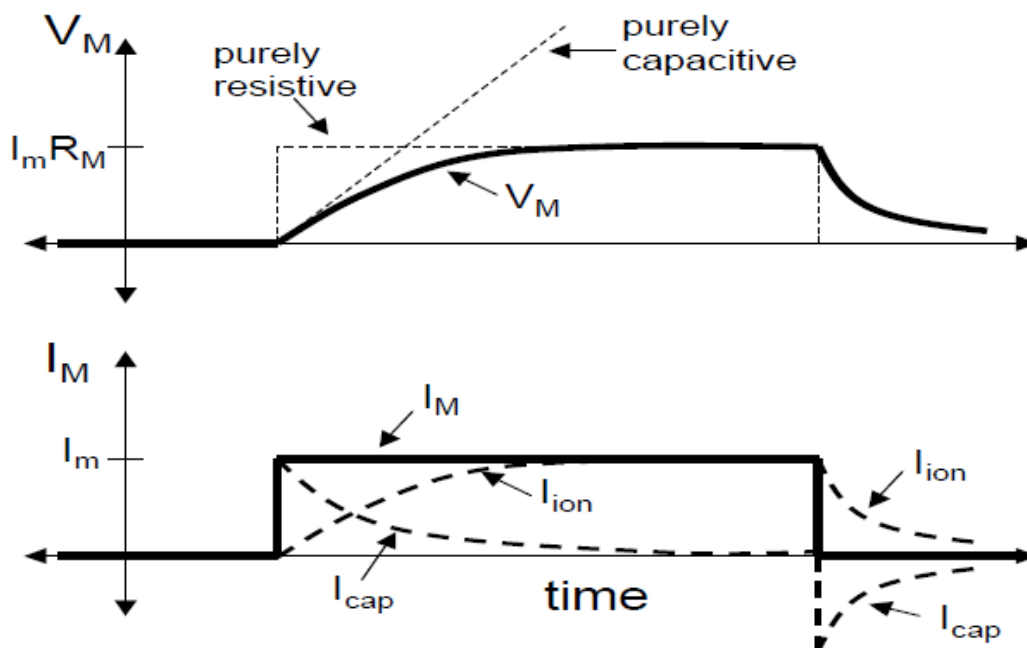
Μόλις το ρεύμα ανάψει, το δυναμικό της μεμβράνης πλησιάζει ασυμπτωτικά την τιμή σταθερής κατάστασης  $r_M I_0 / 4\pi\rho^2$ . Η χρονική σταθερά της μεμβράνης καθορίζει το ρυθμό με τον οποίο το δυναμικό της μεμβράνης προσεγγίζει την τιμή

σταθερής κατάστασης και το ρυθμό που αποσβένει σε ηρεμία αφού το ρεύμα σταματήσει. Για το δυναμικό σταθερής κατάστασης της μεμβράνης ισχύει:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} V_M(t) = V_{SS} = I_0 \frac{r_M}{4\pi\rho^2} \equiv I_0 R_{INP}, \quad (2.43)$$

όπου  $R_{INP}$  είναι η αντίσταση εισόδου (input resistance) του κυττάρου. Αν το ρεύμα εισόδου μεταβληθεί κατά  $\Delta I$ , τότε το δυναμικό σταθερής κατάστασης της μεμβράνης μεταβάλλεται κατά  $R_{INP}\Delta I$ . Δηλαδή, η αντίσταση εισόδου είναι η κλίση της καμπύλης  $I - V$  που λαμβάνεται σχεδιάζοντας το δυναμικό σταθερής κατάστασης συναρτήσει του εφαρμοζόμενου ρεύματος.

Η αρχική αύξηση του δυναμικού της μεμβράνης καθορίζεται πρωτίστως από τη χωρητικότητα της μεμβράνης. Αρχικώς η τάση εγκάρσια του αντιστάτη και του πυκνωτή είναι ίση με το μηδέν. Από το νόμο του Ohm, συνεπάγεται ότι αρχικά δεν διατρέχει ρεύμα διαμέσου του αντιστάτη και όλο το ρεύμα οφείλεται στον πυκνωτή. Λόγω του ρεύματος του πυκνωτή, το δυναμικό εγκάρσια του πυκνωτή, συνεπώς και το δυναμικό της μεμβράνης θα γίνει πιο θετικό. Όσο το  $V_M$  αυξάνει, η διαφορά δυναμικού της μεμβράνης οδηγεί το ρεύμα εγκάρσια της αντίστασης της μεμβράνης, με αποτέλεσμα να διατρέχει λιγότερο ρεύμα εγκάρσια τον πυκνωτή. Τελικά, το δυναμικό της μεμβράνης φτάνει σε μία τιμή όπου όλο το ρεύμα της μεμβράνης διατρέχει διαμέσου του αντιστάτη, την τιμή  $V_M = I_0 R_{INP}$ .



**Εικόνα 10.** Η μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης σε απόκριση ενός βήματος ρεύματος. Το δυναμικό της μεμβράνης απεικονίζεται με ενιαία γραμμή ενώ οι διακεκομμένες γραμμές αναπαριστούν τη χρονική πορεία των καθαρά χωρητικών (capacitive) στοιχείων και των στοιχείων αντίστασης (resistive). Το κάτω διάγραμμα δείχνει τη χρονική πορεία του συνολικού ρεύματος της μεμβράνης, του ιοντικού ρεύματος και του ρεύματος χωρητικότητας, [2].

### 3. Κατασκευή του μοντέλου Hodgkin – Huxley

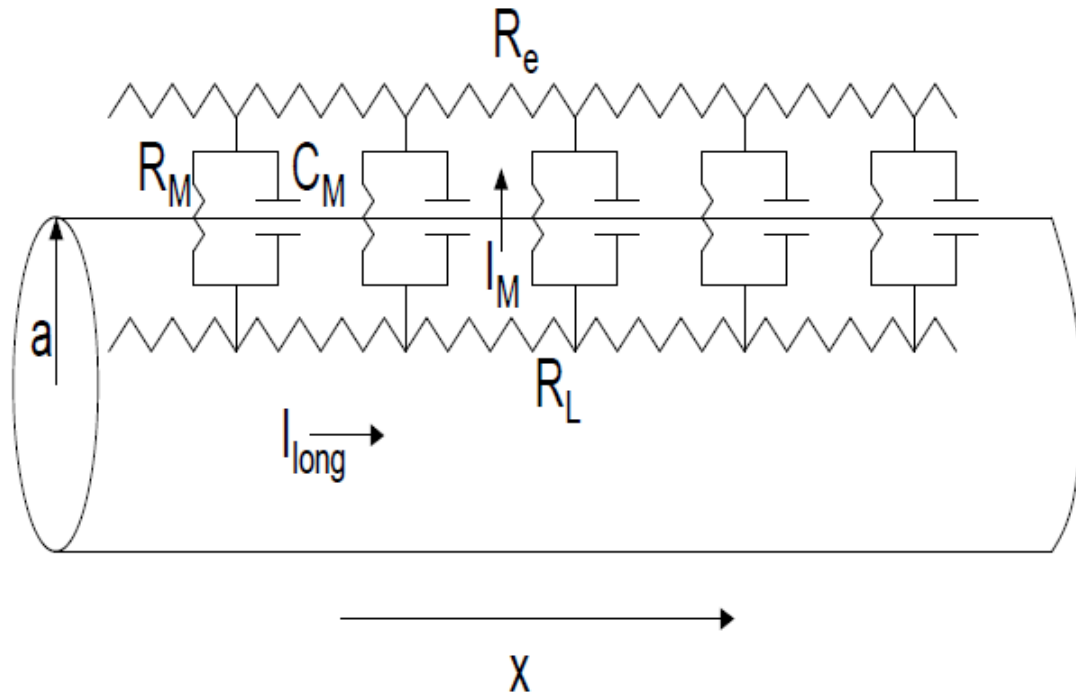
Το κεφάλαιο αυτό ασχολείται με την κατασκευή του μοντέλου Hodgkin – Huxley. Εδώ παράγεται η εξίσωση καλωδίου, η οποία μαζί με τα κανάλια τάσης με πύλη αποτελούν την αφετηρία του μοντέλου Hodgkin – Huxley. Έπειτα παρουσιάζεται ολοκληρωμένο το μοντέλο, καθώς και μία αναθεωρημένη μορφή του. Οι παρακάτω αναφορές χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή του κεφαλαίου [2], [7] και [10].

#### 3.1. Η εξίσωση καλωδίου

Η παραπάνω ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιγραφεί η σηματοδότηση στον κορμό του κυττάρου (cell body), ο οποίος μπορεί να προσεγγισθεί από μία σφαίρα. Όμως επειδή ο άξονας και οι δενδρίτες προσεγγίζονται καλύτερα από κυλίνδρους οι οποίοι δεν είναι ισοδυναμικοί, δεν είναι η αρμόζουσα ανάλυση για την μελέτη των ηλεκτρικών ιδιοτήτων τους. Ένα σήμα τάσης (voltage signal) που ενεργοποιείται σε ένα σημείο κατά μήκος του άξονα ή του δενδρίτη θα μειωθεί σε πλάτος όσο απομακρύνεται από το σημείο ενεργοποίησης. Η γεωμετρία του κυττάρου επηρεάζει την διάδοση του σήματος. Το σήμα μπορεί για παράδειγμα να αντιπροσωπεύει κάποια είσοδο σύναψης (synaptic input) από άλλο νευρώνα. Κατανοώντας πώς επηρεάζει η γεωμετρία τη διάδοση του σήματος θα βοηθήσει να αντιληφθούμε αν η είσοδος σύναψης θα προκαλέσει ένα δυναμικό δράσης του κυττάρου ή όχι. Εδώ υποθέτουμε ότι η μεμβράνη είναι αδρανής.

Θεωρούμε ότι το κύτταρο έχει σχήμα ενός μακρόστενου κυλίνδρου ή ενός καλωδίου ακτίνας  $a$ . Υποθέτουμε ότι η ροή του ρεύματος γίνεται κατά μήκος μόνο μίας χωρικής διάστασης  $x$ , της απόστασης δηλαδή κατά μήκος του καλωδίου. Συγκεκριμένα, το δυναμικό της μεμβράνης εξαρτάται μόνο από τη μεταβλητή  $x$  και όχι από την ακτίνα ή τη γωνία. Η εξίσωση καλωδίου είναι μία μερική διαφορική εξίσωση που περιγράφει πώς το δυναμικό της μεμβράνης  $V_M(x, t)$  εξαρτάται από τα εισερχόμενα και εξερχόμενα ρεύματα που διατρέχουν μέσα στο νευρώνα. Το ισοδύναμο κύκλωμα φαίνεται στην εικόνα 11, όπου  $I_{long}$  είναι το ρεύμα μέσα στο

καλώδιο,  $I_M$  είναι το ρεύμα κατά μήκος της μεμβράνης,  $R_L$  είναι η αντίσταση του κυτοπλάσματος,  $R_e$  είναι αντίσταση του εξωκυττάριου χώρου,  $R_M$  είναι η αντίσταση της μεμβράνης και  $C_M$  η χωρητικότητα της μεμβράνης. Σε ότι ακολουθεί, υποθέτουμε ότι  $R_e = 0$ , ώστε ο εξωκυττάριος χώρος να είναι ισοδυναμικός.



**Εικόνα 11.** Ισοδύναμο κύκλωμα ενός ομοιόμορφου αδρανούς καλωδίου, [2].

Η συνολική αντίσταση του κυτοπλάσματος  $R_L$  αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση του μήκους του καλωδίου και αντιστρόφως ανάλογα με την αύξηση της ακτίνας του καλωδίου. Έτσι, ένα καλώδιο ακτίνας  $a$ , και μήκους  $\Delta x$ , έχει συνολική αντίσταση

$$R_L = r_L \frac{\Delta x}{\pi a^2}, \quad (3.1)$$

όπου  $r_L$  είναι η ειδική ενδοκυτταρική αντίσταση. Από το νόμο του Ohm ισχύει ότι η μεταβολή του δυναμικού συναρτήσει της απόστασης είναι ίση με το γινόμενο της απόστασης επί την αντίσταση, δηλαδή

$$V_M(x + \Delta x, t) - V_M(x, t) = -I_{long}(x, t)R_L, \quad (3.2)$$

ή από την (3.1):

$$V_M(x + \Delta x, t) - V_M(x, t) = -I_{long}(x, t) \frac{\Delta x}{\pi a^2} r_L. \quad (3.3)$$

Στο όριο  $\Delta x \rightarrow 0$  έχουμε



$$\frac{\partial V_M}{\partial x}(x, t) = -I_{long}(x, t) \frac{\Delta x}{\pi \alpha^2} r_L$$

$$I_{long}(x, t) = -\frac{\pi \alpha^2}{r_L} \frac{\partial V_M}{\partial x}(x, t). \quad (3.4)$$

Συμβολίζουμε με  $i_{ion}$  το ρεύμα ανά μονάδα επιφάνειας λόγω των ιόντων που ρέουν μέσα και έξω από το κύτταρο. Τότε το συνολικό ρεύμα που διατρέχει εγκάρσια τη μεμβράνη ακτίνας  $\alpha$  και μήκους  $\Delta x$  είναι

$$I_{ion} = (2\pi\alpha\Delta x)i_{ion}. \quad (3.5)$$

Ο ρυθμός μεταβολής του δυναμικού της μεμβράνης εξαρτάται και από τη χωρητικότητα της μεμβράνης. Η συνολική χωρητικότητα της μεμβράνης είναι ίση με την ειδική χωρητικότητα της μεμβράνης  $c_M$  πολλαπλασιασμένη με το συνολικό εμβαδόν της επιφάνειας της μεμβράνης. Άρα, για ένα καλώδιο ακτίνας  $\alpha$  και μήκους  $\Delta x$ , η συνολική χωρητικότητα δίνεται από τον τύπο

$$C_M = (2\pi\alpha\Delta x)c_M. \quad (3.6)$$

Η σχέση ανάμεσα στο αποθηκευμένο φορτίο του πυκνωτή και το δυναμικό δίνεται από τη σχέση (2.22)

$$q = C_M V_M.$$

Παραγωγίζοντας και λαμβάνοντας υπ' όψιν στην (2.22) την (3.6), έχουμε:

$$I_{cap} = C_M \frac{\partial V_M}{\partial t} = (2\pi\alpha\Delta x)c_M \frac{\partial V_M}{\partial t}. \quad (3.7)$$

Επειδή το καλώδιο είναι αδρανές, το δυναμικό ηρεμίας του θεωρείται μηδέν, δηλαδή

$$i_{ion} = \frac{V_M(x, t)}{r_M}, \quad (3.8)$$

και με τη σχέση (3.5) έχουμε ότι

$$I_{ion} = (2\pi\alpha\Delta x) \frac{V_M(x, t)}{r_M}. \quad (3.9)$$

Από το νόμο του Kirchhoff, το φορτίο του ενδοκυτταρικού αξονικού ρεύματος είναι ίσο με την ποσότητα ρεύματος που διατρέχει εγκάρσια τη μεμβράνη, δηλαδή

$$I_{long}(x, t) - I_{long}(x + \Delta x, t) = I_{cap}(x, t) + I_{ion}(x, t)$$

$$\frac{\pi \alpha^2}{r_L} \frac{\partial V_M}{\partial x}(x + \Delta x, t) - \frac{\pi \alpha^2}{r_L} \frac{\partial V_M}{\partial x}(x, t) = (2\pi\alpha\Delta x)c_M \frac{\partial V_M}{\partial t}(x, t) + (2\pi\alpha\Delta x) \frac{V_M(x, t)}{r_M}$$

Διαιρώντας και τα δύο μέρη της εξίσωσης με  $2\pi\alpha\Delta x$  και παίρνοντας  $\Delta x \rightarrow 0$ , λαμβάνουμε την εξίσωση καλωδίου (cable equation):

$$\frac{a}{2r_L} \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} = c_M \frac{\partial V_M}{\partial t} + \frac{V_M}{r_M}. \quad (3.10)$$

Την εξίσωση καλωδίου μπορούμε να την ξαναγράψουμε και ως

$$\tau_M \frac{\partial V_M}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} - V_M, \quad (3.11)$$

όπου

$$\lambda = \sqrt{\frac{\alpha r_M}{2r_L}} \quad \text{και} \quad \tau_M = c_M r_M, \quad (3.12)$$

είναι η χωρική σταθερά ή σταθερά μήκους (space or length constant) και η χρονική σταθερά της μεμβράνης (membrane time constant), αντίστοιχα. Η σταθερά μήκους εξαρτάται από τη γεωμετρία του καλωδίου, ενώ η χρονική σταθερά όχι.

Θεωρούμε ένα ημιάπειρο καλώδιο που ορίζεται για  $x > 0$  και του εφαρμόζουμε βήμα ρεύματος  $I_{long} = I_0$  στο σημείο  $x = 0$ . Όσο ο χρόνος πλησιάζει το άπειρο, η λύση του δυναμικού της μεμβράνης πλησιάζει την τιμή σταθερής κατάστασης η οποία δεν εξαρτάται από το χρόνο, δηλαδή όσο  $t \rightarrow \infty$ , έχουμε ότι  $V_M(x, t) \rightarrow V_{ss}(x)$ . Αν ασχοληθούμε με τις λύσεις σταθερής κατάστασης τότε στην εξίσωση καλωδίου λαμβάνουμε ότι  $\frac{\partial V_M}{\partial t} = 0$ , αφού η σταθερή κατάσταση δεν εξαρτάται από το χρόνο. Συνεπώς η  $V_{ss}$  ικανοποιεί τη σχέση

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_{ss}}{\partial x^2} - V_{ss} = 0. \quad (3.13)$$

Από τη σχέση (3.4) για το  $V_{ss}$  έχουμε ότι

$$I_{long} = -\frac{\pi \alpha^2}{r_L} \frac{dV_{ss}}{dx}(x). \quad (3.14)$$

Ικανοποιείται όμως η συνοριακή συνθήκη για  $x = 0$ :

$$\frac{dV_{ss}}{dx}(0) = -\frac{r_L}{\pi \alpha^2} I_0. \quad (3.15)$$

Λύνοντας το πρόβλημα συνοριακών τιμών για το  $V_{ss}$ , λαμβάνουμε

$$V_{ss}(x) = \frac{\lambda r_L}{\pi \alpha^2} I_0 e^{-\frac{x}{\lambda}}. \quad (3.16)$$

Παρατηρούμε ότι το δυναμικό της μεμβράνης φθίνει εκθετικά. Η απομάκρυνση κατά την οποία το δυναμικό έχει μειωθεί στην τιμή  $1/e$  είναι η χωρική σταθερά  $\lambda$ . Εφόσον η χωρική σταθερά είναι ανάλογη της τετραγωνικής ρίζας της ακτίνας του καλωδίου, συμπεραίνουμε ότι πυκνότεροι άξονες ή δενδρίτες έχουν μεγαλύτερες χωρικές σταθερές. Δηλαδή οι πυκνότεροι άξονες διαβιβάζουν σήματα για

μεγαλύτερες αποστάσεις, κάτι που είναι πολύ σημαντικό γιατί επηρεάζει την ικανότητα του νευρώνα να συγκεντρώνει χωρικά τα εισερχόμενα συναπτικά δυναμικά (incoming synaptic potentials). Επίσης η αγωγιμότητα παίζει καθοριστικό ρόλο στην μετάδοση των δυναμικών δράσης. Πυκνότερα κύτταρα με μεγαλύτερη χωρική σταθερά διεγείρονται ευκολότερα και δημιουργούν ταχύτερα δυναμικά δράσης.

Η αντίσταση εισόδου (input resistance) ορίζεται ως το δυναμικό σταθερής κατάστασης της μεμβράνης στο σημείο  $x = 0$ , διαιρούμενο με το εφαρμοζόμενο ρεύμα, δηλαδή

$$R_{inp} = \frac{V_{ss}(0)}{I_0} = r_L \lambda = \frac{1}{\pi a^{3/2}} \sqrt{\frac{r_M r_L}{2}}. \quad (3.17)$$

Η αντίσταση εισόδου μεταβάλλεται ανάλογα με την δύναμη  $3/2$  της ακτίνας καλωδίου. Γι' αυτό, η αγωγιμότητα εισόδου είναι ανάλογη με την δύναμη  $3/2$  της ακτίνας καλωδίου. Η αντίσταση εισόδου μπορεί να μετρηθεί πειραματικά. Εφόσον είναι δυνατό να μετρηθεί η χωρική σταθερά  $\lambda$ , μπορεί κανείς να υπολογίσει τα  $r_M$  και  $r_L$  από τα πειραματικά δεδομένα.

### 3.2. Το δυναμικό δράσης του καλαμαριού

Μέχρι στιγμής θεωρήσαμε τη μεμβράνη σαν ένα αδρανές καλώδιο. Όμως, τα γραμμικά καλώδια δεν μπορούν να μεταδώσουν τις πληροφορίες σε μεγάλες αποστάσεις, εκτός και αν έχουν τεράστια διάμετρο. Παραδείγματος χάριν, ο άξονας του καλαμαριού έχει μήκος  $5\text{cm}$  και διάμετρο περίπου μισό χιλιοστό, αντίσταση ηρεμίας μεμβράνης  $r_M = 700\Omega\text{cm}^2$  και ενδοκυτταρική αντίσταση  $r_L = 30\Omega\text{cm}^2$ . Κατά συνέπεια η χωρική σταθερά για τον άξονα του καλαμαριού είναι  $\lambda = 5.4\text{mm}$ , η οποία είναι μία τάξη μεγέθους μικρότερη από το μήκος του άξονα. Αν το δυναμικό στη μία άκρη του άξονα είναι  $120\text{mV}$  πάνω από την ηρεμία, τότε το δυναμικό στην άλλη άκρη είναι  $10\mu\text{V}$  πάνω από την ηρεμία, δηλαδή μία πτώση της τάξης του  $10^4$ . Συνεπώς για να μεταδοθούν τα νευρικά σήματα σε μεγάλες αποστάσεις, θα πρέπει να υπάρχει κάποιος τρόπος ώστε να μην φθίνουν.

Η φύση έχει λύσει αυτό το πρόβλημα εισάγοντας κανάλια τάσης με πύλη (voltage-gated channels) στις μεμβράνες κάθε είδους κυττάρου. Αυτά τα κανάλια είναι

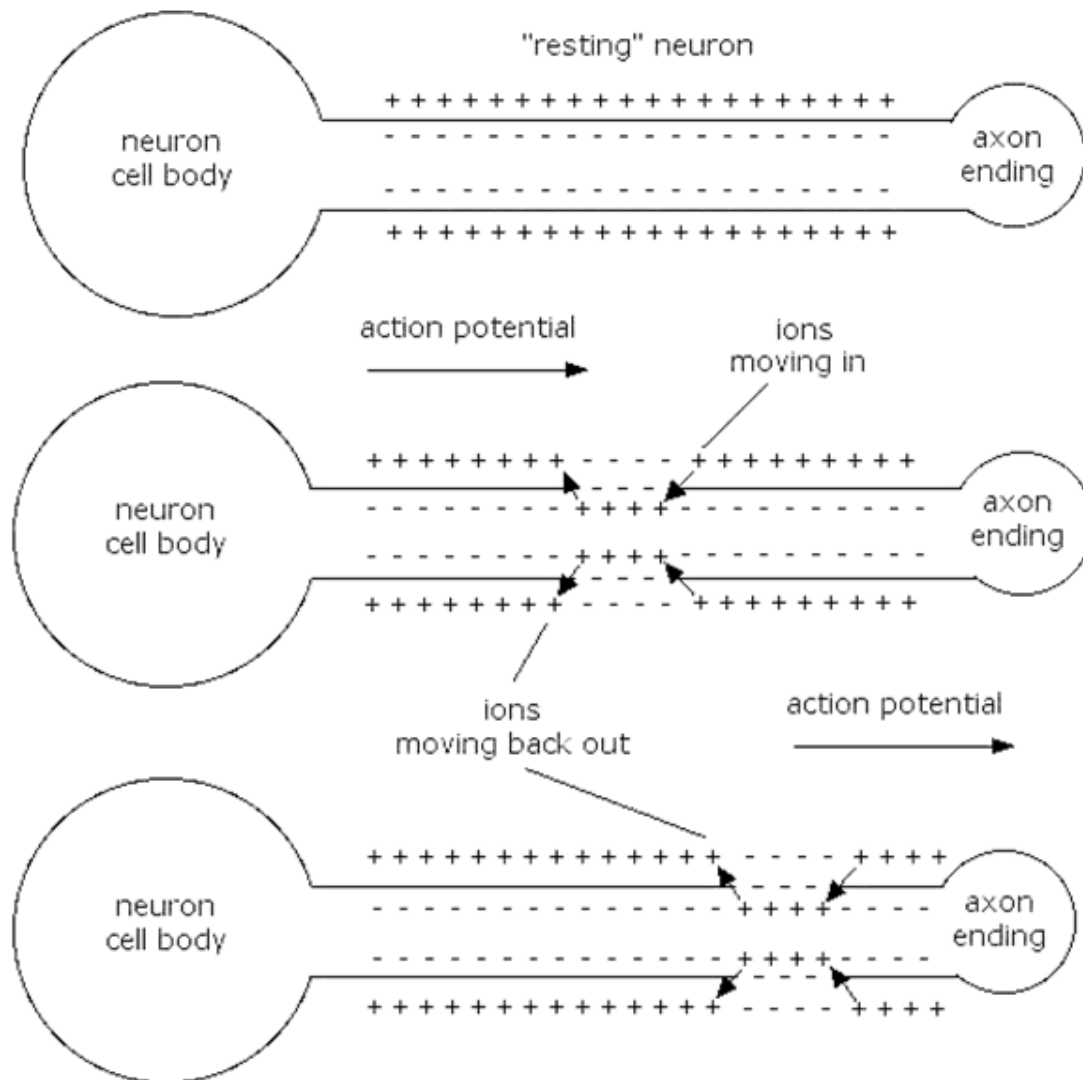
πρωτεΐνες που επιτρέπουν επιλεκτικά σε διαφορετικά ιόντα την είσοδο στο κύτταρο. Επιπλέον, η διαπερατότητα των καναλιών εξαρτάται από το κοντινό τους περιβάλλον. Συγκεκριμένα, για τα κανάλια με πύλη, είτε το κανάλι είναι ανοιχτό ή κλειστό, η διαπερατότητα εξαρτάται από το τοπικό δυναμικό κοντά στο κανάλι. Υπεύθυνα για τη δημιουργία των δυναμικών δράσης που μεταδίδονται κατά μήκος του άξονα είναι το άνοιγμα και κλείσιμο των καναλιών με πύλη.

Οι Hodgkin και Huxley ήταν οι πρώτοι που έδωσαν μία κατανοητή, ποσοτική περιγραφή των ρευμάτων που δημιουργούν τα δυναμικά δράσης. Επέλεξαν για τη μελέτη και τα πειράματά τους το καλαμάρι, το οποίο διαθέτει ένα γιγάντιο άξονα. Έτσι κατάφεραν λόγω του μεγάλου μεγέθους του άξονα να εισάγουν τα ηλεκτρόδια του εξοπλισμού του σφιγκτήρα τάσης (κύκλωμα ανάδρασης που θα εξηγήσουμε παρακάτω) μέσα στον άξονα. Η δυνατότητα αυτή μαζί με την απλότητα του νευρικού συστήματος του καλαμαριού ήταν καταλυτικές για την επιτυχία της έρευνας και των πειραμάτων. Επίσης η επιλογή του άξονα του καλαμαριού ήταν επιτυχής γιατί οι ηλεκτρικές ιδιότητες βασίζονται κυρίως στα ιόντα νατρίου και καλίου. Θεωρούμε το ισοδύναμο κύκλωμα και υποθέτουμε ότι το κύτταρο είναι ισοδυναμικό. Τότε το δυναμικό της μεμβράνης ικανοποιεί τη σχέση

$$c_M \frac{dV}{dt} = -g_K(V_M - E_K) - g_{Na}(V_M - E_{Na}) - g_L(V_M - E_L). \quad (3.18)$$

Εδώ γράφουμε  $V$  αντί για  $V_M$ . Το  $I_L \equiv g_L(V - E_L)$  καλείται ρεύμα διαρροής (leak current) και αντιπροσωπεύει τη ροή των ιόντων μέσω των καναλιών χωρίς πύλη. Η αγωγιμότητα διαρροής (leak conductance) είναι σταθερή. Αφού τα περισσότερα κανάλια χωρίς πύλη είναι διαπερατά από τα ιόντα καλίου, το  $E_L$  είναι κοντά στο  $E_K$ . Η αγωγιμότητες  $g_{Na}$  και  $g_K$  μπορεί να μεταβάλλονται με το χρόνο καθώς αυτές αντιστοιχούν στο άνοιγμα και κλείσιμο των καναλιών νατρίου και καλίου αντίστοιχα. Σε ηρεμία, το  $g_K$  είναι 30 φορές μεγαλύτερο από το  $g_{Na}$ , ώστε η κατάσταση ηρεμίας είναι κοντά στο  $E_K$ , περίπου  $-65mV$ . Ας υποθέσουμε ότι μπορούμε να αυξήσουμε την αγωγιμότητα του  $g_{Na}$  κατά 100 φορές. Τότε το δυναμικό ηρεμίας θα ήταν πολύ πιο κοντά στο δυναμικό Nernst του νατρίου, δηλαδή γύρω στα  $+55mV$ . Οπότε, η ενίσχυση του δυναμικού, όπως κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού δράσης, περιλαμβάνει αλλαγές στη σχετική αγωγιμότητα των κυρίαρχων ιόντων. Η διαίσθηση των Hodgkin και Huxley ήταν ότι τα κανάλια

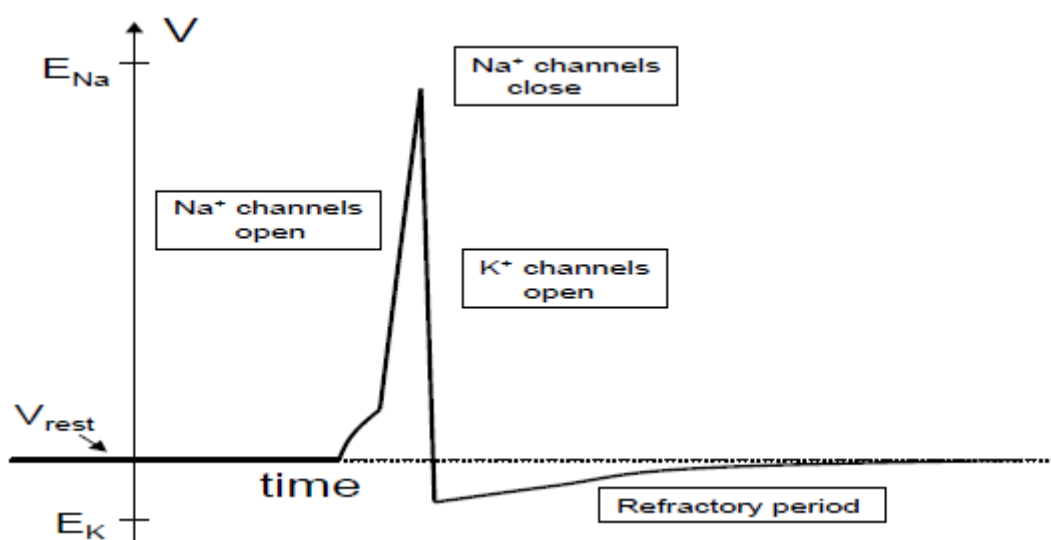
τάσης με πύλη παρέχουν το υπόστρωμα για αυτή τη δυναμική ρύθμιση των αγωγιμοτήτων.



**Εικόνα 12.** Μετάδοση του δυναμικού ηρεμίας κατά μήκος του άξονα, [10].

Οι βασικοί μηχανισμοί που αποτελούν βάση για τα δυναμικά δράσης είναι οι ακόλουθοι. Σε ηρεμία, τα περισσότερα κανάλια νατρίου είναι κλειστά οπότε το δυναμικό της μεμβράνης καθορίζεται πρωτίστως από το δυναμικό Nernst του καλίου. Αν το κύτταρο είναι εκπολωμένο πάνω από κάποιο όριο, τότε τα κανάλια νατρίου ανοίγουν και έτσι εκπολώνεται το κύτταρο περαιτέρω. Όλο και περισσότερα κανάλια νατρίου ανοίγουν με αποτέλεσμα να εισέρχονται όλο και περισσότερα ιόντα νατρίου μέσα στο κύτταρο, ωθώντας το κύτταρο προς το

δυναμικό Nernst του νατρίου. Το κανάλι νατρίου είναι παροδικό ώστε ακόμα και όταν εκπολωθεί, τα κανάλια νατρίου τελικώς να κλείσουν. Ταυτοχρόνως, η εκπόλωση ανοίγει τα κανάλια καλίου και τα ιόντα καλίου αποχωρούν από το κύτταρο. Αυτό πολώνει το κύτταρο καθώς το δυναμικό της μεμβράνης κινείται προς το δυναμικό ισορροπίας του καλίου. Μέχρι να κλείσουν ξανά τα κανάλια τάσης με πύλη του καλίου, η μεμβράνη είναι ανθεκτική. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, αντλίες ανταλλάσσουν την περίσσεια νατρίου μέσα στο κύτταρο με την περίσσεια καλίου έξω από το κύτταρο.



**Εικόνα 13.** Το δυναμικό δράσης. Κατά την ανοδική πορεία του δυναμικού, τα κανάλια νατρίου ανοίγουν και το δυναμικό πλησιάζει την ισορροπία Nernst του νατρίου. Κατά την καθοδική πορεία τα κανάλια νατρίου είναι κλειστά, ενώ τα κανάλια καλίου ανοίγουν και το δυναμικό της μεμβράνης πλησιάζει την ισορροπία Nernst του καλίου, [2].

### 3.3. Κανάλια τάσης με πύλη

Στο μοντέλο Hodgkin- Huxley, το κάθε κανάλι θεωρείται ως μία πρωτεΐνη της μεμβράνης που σχηματίζει έναν πόρο μέσα από τον οποίο μπορούν να διαχέονται τα ιόντα. Οι πόροι έχουν πύλες οι οποίες μπορούν να είναι είτε ανοιχτές, είτε κλειστές. Η πιθανότητα για μία πύλη να είναι ανοιχτή ή κλειστή εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης. Το μοντέλο της πύλης (gate model) μπορεί να συνοψιστεί από το διάγραμμα

$$C \xrightarrow{\alpha(V)} O \text{ και } O \xrightarrow{\beta(V)} C,$$

όπου  $C$  και  $O$  αντιστοιχούν στις καταστάσεις κλειστής και ανοιχτής πύλης, αντίστοιχα, και  $\alpha(V)$  και  $\beta(V)$  είναι οι σταθερές ρυθμού που εξαρτώνται από την τάση κατά τις οποίες μία πύλη από ανοιχτή, κλείνει και, αντίστοιχα, από κλειστή, ανοίγει. Αν  $m$  είναι το ποσοστό των ανοιχτών πυλών, τότε  $1 - m$  είναι το ποσοστό των κλειστών και από τον νόμο της δράσης των μαζών (law of mass action),

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m = \frac{(m_\infty(V) - m)}{\tau(V)}, \quad (3.19)$$

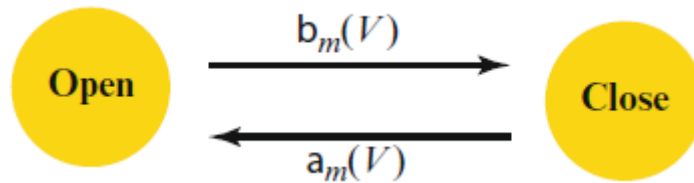
όπου

$$m_\infty(V) = \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)} \text{ και } \tau(V) = \frac{1}{\alpha(V) + \beta(V)}. \quad (3.20)$$

Αν το  $V$  είναι σταθερό, τότε η λύση με αρχή το  $m(0)$  είναι

$$m(t) = m_\infty(V) + (m(0) - m_\infty(V))e^{-t/\tau(V)}. \quad (3.21)$$

Η λύση πλησιάζει την σταθερή κατάσταση  $m_\infty$  με ρυθμό που καθορίζεται από τη χρονική σταθερά  $\tau(V)$ .



**Εικόνα 14.** Διάγραμμα μοντέλου πύλης, [7].

Πρέπει να παράγουμε τις εκφράσεις για τις σταθερές  $\alpha$  και  $\beta$ . Στο μοντέλο Hodgkin-Huxley οι συναρτήσεις αυτές παράγονται τοποθετώντας τα δεδομένα. Οι Borg-Graham και άλλοι πρότειναν έναν απλό τύπο που βασίζεται στη θερμοδυναμική. Η ιδέα είναι ότι η πιθανότητα να ανοίξει ή να κλείσει ένα κανάλι εξαρτάται εκθετικά από το δυναμικό. Έτσι, έχουμε

$$\alpha(V) = A_\alpha e^{-B_\alpha V} \text{ και } \beta(V) = A_\beta e^{-B_\beta V}. \quad (3.22)$$

Απ' αυτό, βρίσκουμε ότι

$$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{-(V-V_h)/V_s}}, \quad (3.23)$$

όπου  $V_h, V_s$  είναι σταθερές. Η χρονική σταθερά  $\tau(V)$  είναι γενικά μία λοξή καμπανοειδής συνάρτηση του  $V$ . Αν  $B_\beta = -B_\alpha$ , τότε το  $\tau(V)$  είναι υπερβολική τέμνουσα.

### 3.4. Μοντέλο Hodgkin – Huxley

Παρακάτω θα παράγουμε το μοντέλο Hodgkin- Huxley για τη μετάδοση ενός δυναμικού δράσης κατά μήκος του μεγάλου άξονα του καλαμαριού (squid's giant axon). Θεωρούμε τον άξονα ως ένα κύλινδρο δεδομένης ακτίνας  $a$ , οπότε το δυναμικό μεμβράνης εξαρτάται από τη χωρική μεταβλητή  $x$  και το χρόνο  $t$ . Επίσης θεωρούμε ότι υπάρχουν κανάλια με πύλη καλίου και νατρίου καθώς και το ρεύμα διαρροής. Ισορροπώντας τα ρεύματα, έχουμε

$$I_{long} = I_{cap} + I_{ion}$$

$$I_{long} = I_{cap} + I_K + I_{Na} + I_L$$

ή χρησιμοποιώντας την εξίσωση καλωδίου

$$\frac{a}{2r_L} \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} = c_M \frac{\partial V_M}{\partial t} + g_K(V_M - E_K) + g_{Na}(V_M - E_{Na}) + g_L(V_M - E_L). \quad (3.24)$$

Όμως για να είναι το μοντέλο πλήρες πρέπει να υπολογιστούν αγωγιμότητες της μεμβράνης  $g_K, g_{Na}$  και  $g_L$ , αφού οι αγωγιμότητες  $g_K$  και  $g_{Na}$  μεταβάλλονται με το χρόνο κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού δράσης.

Οι Hodgkin- Huxley χρησιμοποίησαν δύο πειραματικές μεθόδους με σκοπό να ξεχωρίσουν τα ιοντικά ρεύματα και να υπολογίσουν πώς οι αγωγιμότητες εξαρτώνται από την τάση. Η πρώτη ήταν ένα απλό κύκλωμα ανάδρασης που καλείται σφιγκτήρας τάσης (voltage- clamp), το οποίο επιτρέπει στον πειραματιστή να κρατάει το δυναμικό της μεμβράνης σταθερό, έστω στην τιμή  $V_C$ . Ο σφιγκτήρας τάσης το καταφέρνει αυτό, εφαρμόζοντας ένα ρεύμα στον άξονα που είναι ίσο και αντίθετο με το ρεύμα που διατρέχει μέσα στα κανάλια με πύλη. Ο σφιγκτήρας τάσης χωρίζει το συνολικό ρεύμα της μεμβράνης στις ιοντικές και χωρητικές συνιστώσες του. Αν το δυναμικό της μεμβράνης είναι σταθερό σε κάποια τιμή τότε το ρεύμα χωρητικότητας πρέπει να είναι μηδέν. Επιπλέον, το συνολικό ρεύμα μπορεί να γίνει χωρικά ομοιόμορφο εισάγοντας ένα υψηλά αγώγιμο αξονικό σύρμα



μέσα στην ίνα. Τότε ο άξονας καλείται χωροσυσφιγμένος (space-clamped axon) και ισχύει ότι

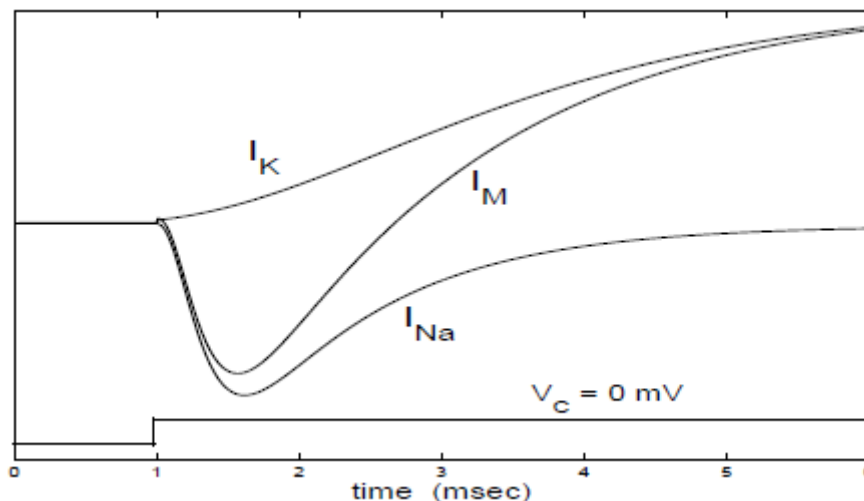
$$\frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} = 0. \quad (3.25)$$

Ακόλουθο είναι, ότι οποιαδήποτε μεταβολή του ρεύματος οφείλεται είτε στη διαρροή, είτε στο άνοιγμα και κλείσιμο των καναλιών τάσης με πύλη της μεμβράνης.

Τα περισσότερα κανάλια με πύλη είναι κλειστά κατά την ηρεμία. Επίσης, αν πολώσουμε το κύτταρο, μπορούμε να υποθέσουμε ότι όλα τα κανάλια με πύλη είναι κλειστά. Οπότε αν το δυναμικό της μεμβράνης έχει συσφιγκτεί σε κάποιο επαρκώς υψηλό επίπεδο πόλωσης, τότε το συνολικό ρεύμα δίνεται από τη διαρροή, δηλαδή

$$I_M \approx g_L(V_C - E_L). \quad (3.26)$$

Με αυτόν τον τρόπο έχουμε καθορίσει την αγωγιμότητα διαρροής  $g_L$ . Η εικόνα 15 δείχνει τα αποτελέσματα ενός πειράματος τάσης σφιγκτήρα όταν το δυναμικό της μεμβράνης διατηρείται στα  $0\text{mV}$ . Παρατηρούμε ότι υπάρχει ένα εσωτερικό ρεύμα που ακολουθείται από ένα εξωτερικό. Αυτό το αποτέλεσμα δείχνει ότι το βήμα εκπόλωσης ανοίγει δύο κανάλια με πύλη. Το εσωτερικό ρεύμα οφείλεται στην εισροή των ιόντων νατρίου, ενώ το εξωτερικό ρεύμα οφείλεται στην εκροή των ιόντων καλίου. Δεν είναι όμως σαφές, με ποιόν τρόπο συνεισφέρουν αυτά τα δύο ιόντα στο συνολικό ρεύμα της μεμβράνης. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο να απομονώσουμε τα δύο ρεύματα τάσης με πύλη.



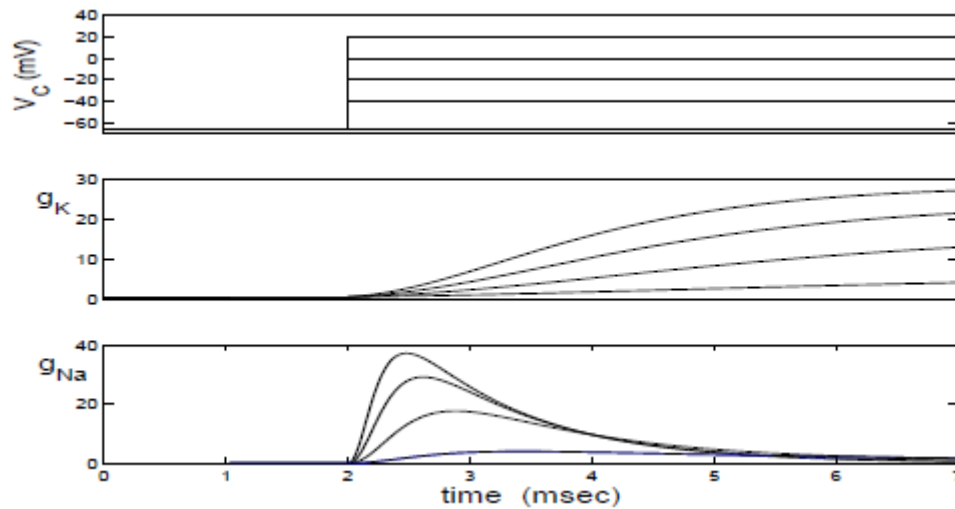
**Εικόνα 15.** Πείραμα σφικκτήρα τάσης αριθμητικά υπολογισμένο. Το δυναμικό της μεμβράνης από την ηρεμία δέχεται ένα βήμα τάσης και πηγαίνει στα 0mV. Ως αποτέλεσμα αυτού, δημιουργείται ένα εσωτερικό ρεύμα, το οποίο ακολουθείται από ένα εξωτερικό. Φαίνονται επίσης χωριστά τα ρεύματα του καλίου και του νατρίου, [2].

Οι Hodgkin και Huxley κατάφεραν να απομονώσουν το ρεύμα του καλίου αντικαθιστώντας τα ιόντα νατρίου στο εξωτερικό διάλυμα με μεγαλύτερα, μη διαπερατά ιόντα. Έτσι εξαλείψανε το εσωτερικό ρεύμα νατρίου. Υπάρχουν δεκάδες χημικές ενώσεις που μπλοκάρουν επιλεκτικά διαφορετικά ρεύματα. Πολλές από αυτές παράγονται από φυσικές τοξίνες. Όταν απομακρυνθεί το νάτριο, ο σφικκτήρας τάσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί πώς το  $I_K$  εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης. Δηλαδή κρατάμε το δυναμικό της μεμβράνης σε διάφορα επίπεδα και προσδιορίζουμε τη χρονική πορεία του συνολικού ρεύματος της μεμβράνης  $I_M$ .

Είναι επίσης δυνατό να μπλοκάρουμε τα κανάλια καλίου χρησιμοποιώντας την ένωση τετραεθυλαμμόνιο. Παρόλα αυτά αυτό δεν ήταν διαθέσιμο για τους Hodgkin- Huxley. Όμως, αν κανείς γνωρίζει τα  $I_K$  και  $I_L$ , τότε υπολογίζει το  $I_{Na}$ , αφαιρώντας το  $I_K$  και το  $I_L$  από το  $I_M$ . Αφού προσδιοριστούν αυτά τα ρεύματα, μπορούν να υπολογιστούν οι αγωγιμότητες  $g_K$  και  $g_{Na}$  χρησιμοποιώντας το νόμο του Ohm, δηλαδή

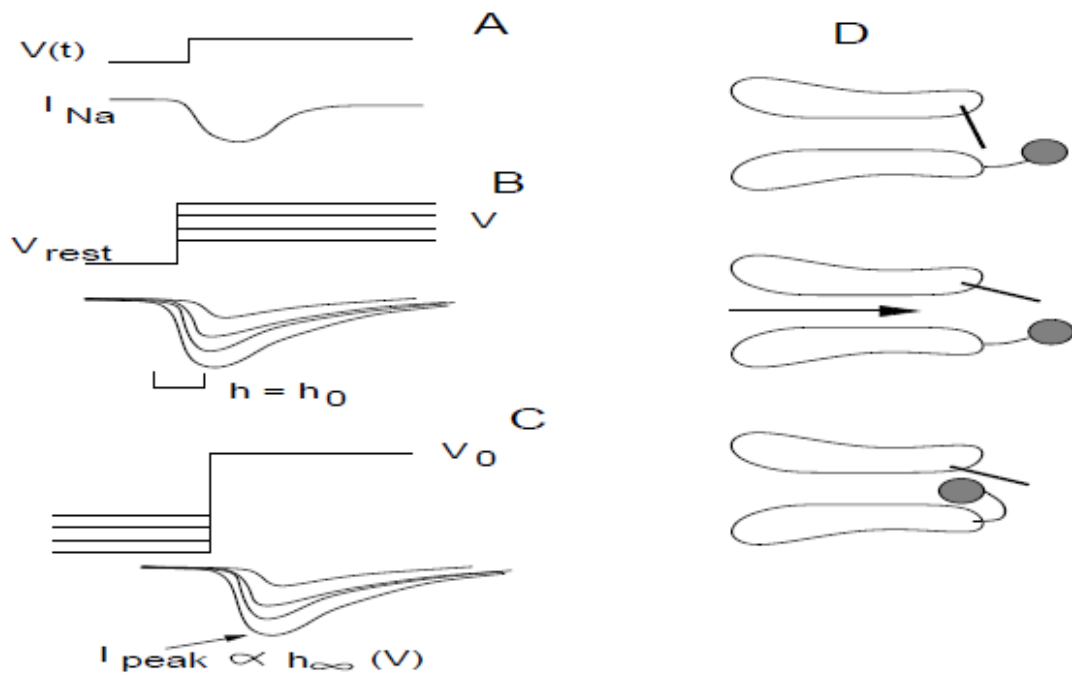
$$g_K(t) = \frac{I_K(t)}{(V_M - E_K)} \quad \text{και} \quad g_{Na}(t) = \frac{I_{Na}(t)}{(V_M - E_{Na})}. \quad (3.27)$$

Η εικόνα 16 δείχνει τις αγωγιμότητες για διαφορετικά επίπεδα δυναμικού. Παρατηρήστε ότι το  $g_{Na}$  ενεργοποιείται ταχύτερα από το  $g_K$ . Επίσης τα κανάλια νατρίου ξεκινούν να κλείνουν πριν να σταματήσει η εκπόλωση, ενώ τα κανάλια καλίου παραμένουν ανοιχτά όσο η μεμβράνη εκπολώνεται. Αυτό δείχνει ότι τα κανάλια νατρίου υπάρχουν σε τρεις φάσεις: ηρεμίας, ενεργοποιημένα και απενεργοποιημένα. Όταν το κύτταρο εκπολωθεί, τα κανάλια νατρίου μετατρέπονται από κλειστά σε ανοιχτά. Αν η εκπόλωση διατηρηθεί, τότε τα κανάλια μετατρέπονται σε απενεργοποιημένα (κλειστά).



**Εικόνα 16.** Πείραμα σφικκτήρα τάσης αριθμητικά υπολογισμένο. Βηματίζοντας το δυναμικό της μεμβράνης σε διαφορετικές τιμές, υπολογίζουμε τις αγωγιμότητες του καλίου και του νατρίου, [2].

Μία φυσική ερμηνεία του καναλιού νατρίου φαίνεται στην εικόνα 17. Υπάρχουν δύο πύλες στο κανάλι νατρίου: μία γρήγορη (πύλη ενεργοποίησης) που αναπαριστάται από τη γραμμή και μία αργή (πύλη απενεργοποίησης) που αναπαριστάται από τη μπάλα. Και οι δύο πύλες πρέπει να είναι ανοιχτές για να διαπεράσουν τα ιόντα νατρίου. Σε ηρεμία, η πύλη ηρεμίας είναι κλειστή και η πύλη απενεργοποίησης είναι ανοιχτή. Όταν η μεμβράνη εκπολώνεται, η πύλη ενεργοποίησης ανοίγει και επιτρέπει την είσοδο στο νάτριο εντός του κυττάρου. Η πύλη απενεργοποίησης κλείνει στο υψηλότερο δυναμικό ώστε η ροή του νατρίου να είναι παροδική. Οι Hodgkin- Huxley χρησιμοποίησαν ένα πιο πολύπλοκο πρωτόκολλο του σφικκτήρα τάσης, πρώτα εφαρμόζοντας ένα σταθερό δυναμικό και μετά εφαρμόζοντας σύντομα βήματα τάσης δοκιμάζοντας τις πύλες γρήγορης και αργής ενεργοποίησης.



**Εικόνα 17.** Κανάλι νατρίου του μοντέλου Hodgkin- Huxley. Αν το δυναμικό είναι χαμηλό, τότε (A) η πύλη ενεργοποίησης του καναλιού του νατρίου (γραμμή) είναι κλειστή ενώ η πύλη απενεργοποίησης είναι ανοιχτή. Σε ενδιάμεσα βήματα (B), και οι δύο πύλες είναι μετρικώς ανοιχτές. Για μεγάλα βήματα, (C) η πύλη ενεργοποίησης είναι ανοιχτή και η πύλη απενεργοποίησης κλειστή, [2].

Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του σφικκτήρα τάσης, οι Hodgkin- Huxley παρήγαγαν εκφράσεις για τις αγωγιμότητες του καλίου και του νατρίου. Πρότειναν

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad \text{και} \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h, \quad (3.28)$$

όπου  $\bar{g}_K$  και  $\bar{g}_{Na}$  είναι οι μέγιστες αγωγιμότητες και  $n$ ,  $m$  και  $h$  είναι μεταβλητές που παίρνουν τιμές ανάμεσα στο 0 και το 1. Άρα το  $n^4$  αναπαριστά την πιθανότητα ένα κανάλι καλίου να είναι ανοιχτό. Το κανάλι καλίου έχει τέσσερα ανεξάρτητα στοιχεία, καθένα από τα οποία είναι πανομοιότυπα. Η πιθανότητα η πύλη ενεργοποίησης του νατρίου να είναι ανοιχτή είναι  $m^3$  και η πιθανότητα η πύλη απενεργοποίησης του νατρίου να είναι ανοιχτή είναι  $1 - h$ . Καθεμία από τις μεταβλητές ικανοποιεί μία πρώτης τάξης διαφορική εξίσωση αυτής της μορφής (3.19), δηλαδή

$$\frac{dn}{dt} = a_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = \frac{(n_\infty(V) - n)}{\tau_n(V)} \quad (3.29)$$

$$\frac{dm}{dt} = a_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = \frac{(m_\infty(V) - m)}{\tau_m(V)}$$

$$\frac{dh}{dt} = a_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h = \frac{(h_\infty(V) - h)}{\tau_h(V)}$$

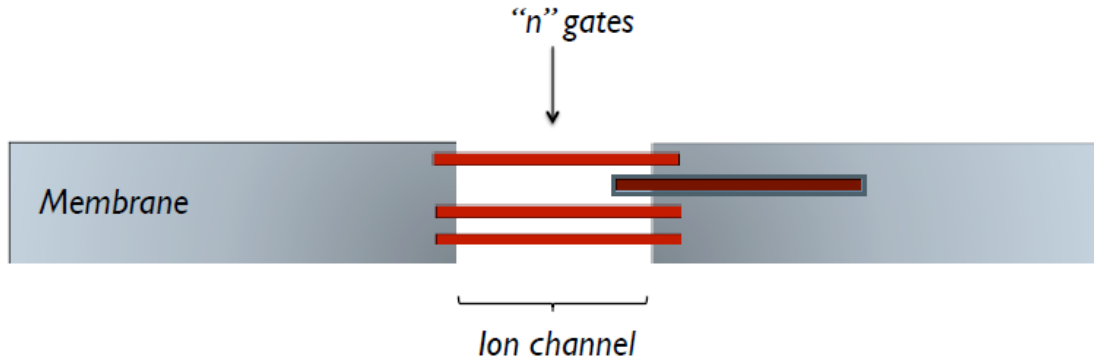
Όπου από τις εξισώσεις (3.20):

$$X_\infty(V) = \frac{a_X(V)}{a_X(V) + \beta_X(V)}$$

και

$$\tau_X(V) = \frac{1}{a_X(V) + \beta_X(V)}$$

για  $X = n, m$  ή  $h$ .



**Εικόνα 18.** Το κανάλι του καλίου έχει τέσσερις πύλες. Κάθε πύλη έχει πιθανότητα να είναι ανοιχτή ίση με  $n$ , [8].

Για να ταιριάζουν τα δεδομένα, οι Hodgkin- Huxley επέλεξαν τις παρακάτω παραμέτρους και συναρτήσεις:

$$\bar{g}_{Na} = 120mS/cm^2, \quad \bar{g}_K = 36mS/cm^2, \quad g_L = 0.3mS/cm^2, \quad E_{Na} = 50mV,$$

$$E_K = -77mV, E_L = -54.4mV, c_M = 0.01\mu F/cm^2$$

$$a_n(V) = 0.01(V + 55)/(1 - \exp(-(V + 55)/10))$$

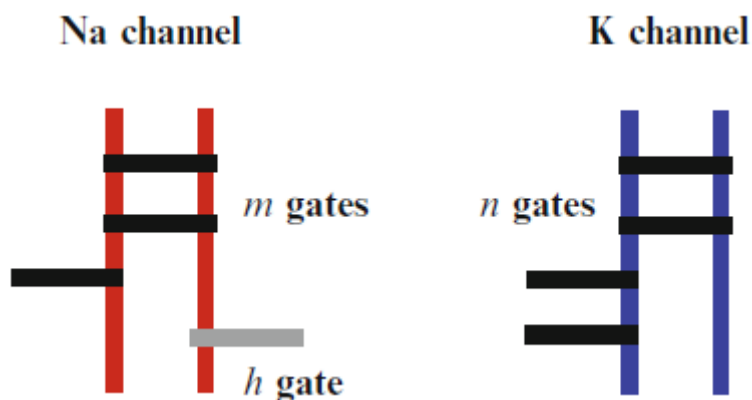
$$\beta_n(V) = 0.125\exp(-(V + 65)/80)$$

$$a_m(V) = 0.1(V + 40)/(1 - \exp(-(V + 40)/10))$$

$$\beta_m(V) = 4\exp(-(V + 65)/18)$$

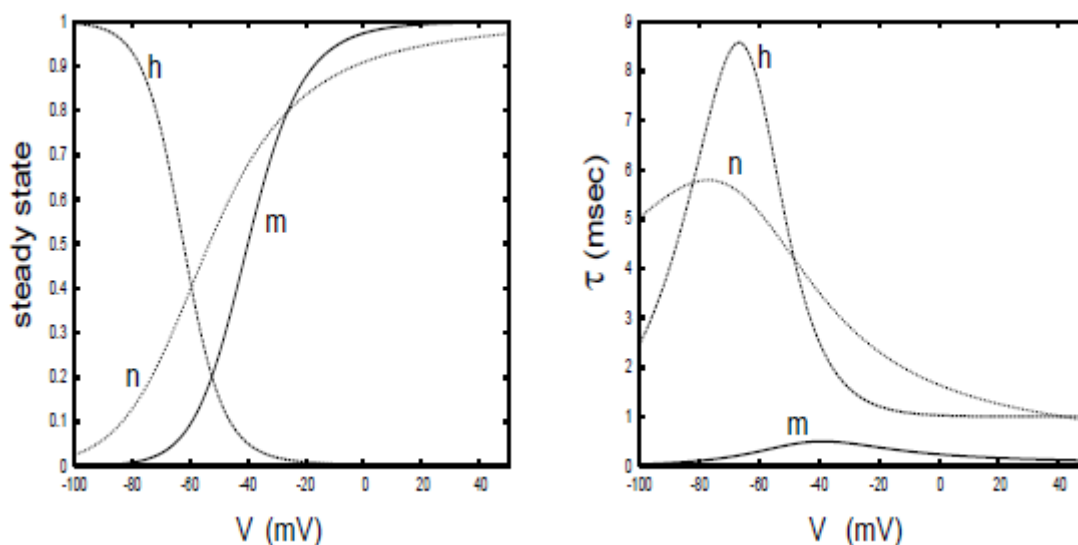
$$a_h(V) = 0.07\exp(-(V + 65)/20)$$

$$\beta_h(V) = 1/(1 + \exp(-(V + 35)/10))$$

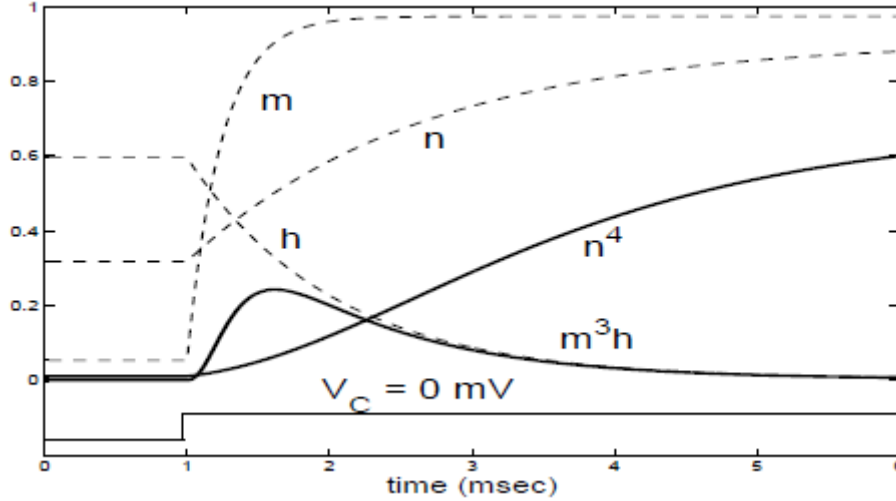


**Εικόνα 19.** Τα κανάλια νατρίου και καλίου, [7].

Στην εικόνα 20, είναι σχεδιασμένες οι καμπύλες ενεργοποίησης (activation curves)  $n_{\infty}(V)$ ,  $m_{\infty}(V)$ , και  $h_{\infty}(V)$  μαζί με τα  $\tau_n(V)$ ,  $\tau_m(V)$  και  $\tau_h(V)$ . Τα  $n_{\infty}(V)$  και  $m_{\infty}(V)$  είναι αύξουσες συναρτήσεις που πλησιάζουν το 0 για ρεύματα πόλωσης και το 1 για ρεύματα εκπόλωσης. Άρα τα  $n$  και  $m$  γίνονται ενεργά όταν η μεμβράνη εκπολώνεται. Από την άλλη, το  $h_{\infty}(V)$  είναι μία φθίνουσα συνάρτηση ώστε τα κανάλια νατρίου να απενεργοποιούνται όταν η μεμβράνη εκπολώνεται. Είναι επίσης σημαντικό ότι το  $\tau_m(V)$  είναι αρκετά μικρότερο από τα  $\tau_n(V)$  και  $\tau_h(V)$ . Συνεπώς, τα κανάλια νατρίου ενεργοποιούνται πολύ γρηγορότερα από ότι απενεργοποιούνται ή από ότι ανοίγουν τα κανάλια καλίου. Στην εικόνα 21 φαίνεται η απόκριση των  $m$ ,  $h$  και  $n$  σε ένα βήμα τάσης.



**Εικόνα 20.** Συναρτήσεις Hodgkin- Huxley, [2].



**Εικόνα 21.** Η απόκριση των μεταβλητών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης σε ένα βήμα τάσης, [2].

### 3.5. Αναθεωρημένο δυναμικό δράσης

Το μοντέλο Hodgkin – Huxley συνοψίζεται λοιπόν στις παρακάτω τέσσερις διαφορικές εξισώσεις:

$$\frac{a}{2r_L} \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} = c_M \frac{\partial V_M}{\partial t} + \bar{g}_K n^4 (V_M - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_M - E_{Na}) + g_L (V_M - E_L)$$

$$\frac{dn}{dt} = a_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

$$\frac{dm}{dt} = a_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (3.30)$$

$$\frac{dh}{dt} = a_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.$$

Μία εξίσωση αναφέρεται στο δυναμικό της μεμβράνης και τρεις στην μεταβολή των μεταβλητών των πυλών. Για την περίπτωση ενός χωρικά συσφιγμένου άξονα καλαμαριού, μπορούμε να ξαναγράψουμε τις εξισώσεις ως εξής:

$$\begin{aligned}
c_M \frac{\partial V_M}{\partial t} &= -\bar{g}_K n^4 (V_M - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V_M - E_{Na}) - g_L (V_M - E_L) \\
\frac{dn}{dt} &= \varphi [a_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n] \\
\frac{dm}{dt} &= \varphi [a_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m] \\
\frac{dh}{dt} &= \varphi [a_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h].
\end{aligned} \tag{3.31}$$

Όπου  $\varphi$  είναι ο παράγοντας θερμοκρασίας που προσθέσαμε. Η θερμοκρασία στην οποία λαμβάνει χώρα κάποιο πείραμα παίζει πρωταρχικό ρόλο. Από τη στιγμή που τα κανάλια είναι στοχαστικά στη φύση, είναι ευαίσθητα στην θερμοκρασία τόσο που η αλλαγή κατάστασης εξαρτάται εκθετικά από τη θερμοκρασία. Υψηλότερες θερμοκρασίες προκαλούν ταχύτερες αλλαγές κατάστασης. Για τον παράγοντα θερμοκρασίας  $\varphi$ , ισχύει:

$$\varphi = Q_{10}^{(T-T_{base})/10}. \tag{3.32}$$

$Q_{10}$  είναι ο λόγος των τιμών για μια αύξηση της θερμοκρασίας κατά 10 βαθμούς Κελσίου. Για το καλαμάρι,  $T_{base} = 6.3^\circ C$  και  $Q_{10} = 3$ .



## 4. Αριθμητικές μέθοδοι για την επίλυση του μοντέλου Hodgkin – Huxley

Στόχος του κεφαλαίου είναι η επίλυση του μοντέλου Hodgkin – Huxley με τη βοήθεια γνωστών αριθμητικών μεθόδων. Αρχικά γίνεται η παρουσίαση των αριθμητικών μεθόδων καθώς και η διάγνωση της ακρίβειάς τους. Στη συνέχεια παραθέτονται τα διαγράμματα των προσεγγιστικών λύσεων που προκύπτουν από την κάθε μέθοδο για τις συναρτήσεις του μοντέλου Hodgkin – Huxley. Το κεφάλαιο βασίστηκε στα βιβλία [3] και [4].

### 4.1. Γενική μορφή των αριθμητικών μεθόδων

Το μοντέλο Hodgkin – Huxley αποτελείται από τέσσερις διαφορικές εξισώσεις (3.30), μία μερική διαφορική εξίσωση δευτέρας τάξης που αναφέρεται στο δυναμικό της μεμβράνης και τρεις συνήθεις διαφορικές εξισώσεις πρώτης τάξης. Αν ενδιαφερόμαστε για το δυναμικό της μεμβράνης σε κάποιο συγκεκριμένο σημείο  $x$  του άξονα απ' όπου εισάγεται μία ποσότητα ρεύματος  $I_{inj}$ , τότε η εξίσωση του δυναμικού γράφεται ως εξής:

$$I_{inj} = c_M \frac{\partial V_M}{\partial t} + \bar{g}_K n^4 (V_M - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_M - E_{Na}) + g_L (V_M - E_L)$$
$$\frac{dV_M}{dt} = \frac{1}{c_M} [I_{inj} - \bar{g}_K n^4 (V_M - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V_M - E_{Na}) - g_L (V_M - E_L)]. \quad (4.1)$$

Έτσι το μοντέλο των εξισώσεων Hodgkin – Huxley μετατρέπεται σε ένα σύστημα τεσσάρων συνήθων διαφορικών εξισώσεων πρώτης τάξης. Όμως επειδή το σύστημα δεν είναι γραμμικό ώστε να επιδέχεται αναλυτική λύση, καταφεύγουμε στην επίλυση τους με αριθμητικές μεθόδους. Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε διαδοσμένες αριθμητικές μεθόδους και θα λύσουμε με τη βοήθειά τους το μοντέλο των εξισώσεων Hodgkin – Huxley .

Έστω το πρόβλημα αρχικών τιμών της μορφής

$$\begin{cases} \frac{d\vec{y}}{dx} = \vec{f}(\vec{y}, x), & x \in [a, b] \\ \vec{y}(a) = \vec{y}_0 \end{cases} \quad (4.2)$$

Οι βασικές κατηγορίες αριθμητικών μεθόδων για την επίλυση του παραπάνω προβλήματος αρχικών τιμών και τον υπολογισμό των προσεγγίσεων  $\vec{y}_n$  της λύσης  $\vec{y}(x)$  είναι δύο.

#### 4.1.1. Μέθοδοι απλού βήματος (one-step method)

Στις μεθόδους απλού βήματος, αν γνωρίζουμε την προσέγγιση  $\vec{y}_n$  στο σημείο  $x_n$ , τότε μπορούμε να υπολογίσουμε την προσέγγιση  $\vec{y}_{n+1}$  στο επόμενο σημείο  $x_{n+1} = x_n + h$ , χρησιμοποιώντας την προηγούμενη προσέγγιση. Τότε η γενική μορφή της μεθόδου μπορεί να εκφραστεί με τη σχέση:

$$\vec{y}_{n+1} = \vec{y}_n + h\Phi(x_n, \vec{y}_n, h). \quad (4.3)$$

Όπου  $\Phi(x_n, \vec{y}_n, h)$  γνωστή συνάρτηση.

#### 4.1.2. Μέθοδοι πολλαπλού βήματος (multistep method)

Οι μέθοδοι πολλαπλού βήματος προσεγγίζουν τη λύση σε κάποιο σημείο της διαμέρισης χρησιμοποιώντας περισσότερα του ενός προηγούμενα σημεία. Αν η μέθοδος είναι  $k$  βημάτων, η προσέγγιση  $\vec{y}_{n+k}$  της λύσης στο σημείο  $x_{n+k}$  υπολογίζεται χρησιμοποιώντας πληροφορίες από τη προσέγγιση της λύσης στα  $k$  προηγούμενα σημεία  $(x_n, x_{n+1}, \dots, x_{n+k-1})$ . Όλες οι μέθοδοι πολλαπλού βήματος μπορούν να γραφούν με τη γενική μορφή:

$$\sum_{i=0}^k a_i \vec{y}_{n+i} = h \sum_{i=0}^k \beta_i \vec{f}_{n+i}, \quad (4.4)$$

όπου

$$\vec{f}_{n+i} := \vec{f}(x_{n+i}, \vec{y}_{n+i}) \quad (4.5)$$

και οι συντελεστές  $\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_k, \beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$  είναι πραγματικές σταθερές που πρέπει να προσδιοριστούν. Επίσης υποθέτουμε ότι  $\alpha_k \neq 0$  με  $\alpha_k = 1$  και  $|\alpha_0| + |\beta_0| \neq 0$ .

Οι πολυβηματικές μέθοδοι μπορούν να γραφούν και με την εξής μορφή:

$$\sum_{i=0}^k a_i \vec{y}_{n+i} = h\Phi(x_n, \vec{y}_{n+k}, \vec{y}_{n+k-1}, \dots, \vec{y}_n, h), \quad (4.6)$$

με  $\{\alpha_i\}$ ,  $i = 0, 1, \dots, k$  προσδιοριστέους συντελεστές. Αν η συνάρτηση  $\Phi$  είναι ανεξάρτητη της ζητούμενης προσέγγισης  $\vec{y}_{n+k}$  τότε η μέθοδος ονομάζεται άμεση, διαφορετικά καλείται έμμεση.

## 4.2. Μέθοδος Euler

### 4.2.1. Απλή μέθοδος Euler

Η μέθοδος Euler είναι η απλούστερη μέθοδος απλού βήματος. Έστω το πρόβλημα αρχικών τιμών (4.2) αλλά σε μία διάσταση για απλούστευση, χωρίς βλάβη της γενικότητας, δηλαδή έστω το ΠΑΤ

$$\begin{cases} \frac{dy}{dx} = f(y, x), & x \in [a, b] \\ y(a) = y_0 \end{cases} \quad (4.7)$$

Θεωρούμε τη διαμέριση του διαστήματος  $[a, b]$  με τα σημεία που ορίζονται με τη σχέση  $x_n = a + nh$ ,  $n = 0, 1, \dots, N$  όπου  $h = (b - a)/N$ ,  $N$  θετικός ακέραιος.

Ολοκληρώνουμε την  $y' = f(x, y)$  στο διάστημα  $[x_n, x_{n+1}]$ , οπότε έχουμε:

$$\int_{x_n}^{x_{n+1}} y'(x) dx = \int_{x_n}^{x_{n+1}} f(x, y(x)) dx,$$

για κάθε  $n = 0, 1, \dots, N - 1$ . Από τη θεωρία ολοκλήρωσης έχουμε:

$$\begin{aligned} y(x_{n+1}) - y(x_n) &= \int_{x_n}^{x_{n+1}} f(x, y(x)) dx \\ y(x_{n+1}) &= y(x_n) + \int_{x_n}^{x_{n+1}} f(x, y(x)) dx \\ n &= 0, 1, \dots, N - 1 \end{aligned}$$

Όμως προσεγγίζοντας το ολοκλήρωμα με τον κανόνα του ορθογωνίου, προκύπτει

$$\int_{x_n}^{x_{n+1}} f(x, y(x)) dx \approx f(x_n, y(x_n))$$

Συνεπώς

$$\begin{aligned} y(x_{n+1}) &\approx y(x_n) + hf(x_n, y(x_n)) \\ n &= 0, 1, \dots, N - 1, \quad y(a) = y_0. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Η μέθοδος αυτή ονομάζεται άμεση μέθοδος Euler και ο τύπος της είναι:

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n), \quad (4.9)$$

$$n = 0, 1, \dots, N-1, \quad y(a) = y_0.$$

#### 4.2.2. Βελτιωμένη μέθοδος Euler

Η διαδικασία υπολογισμού της μεθόδου Euler με ολοκλήρωση μπορεί να γενικευτεί αντικαθιστώντας τον κανόνα του ορθογωνίου για την προσέγγιση του ολοκληρώματος με μία μονοπαραμετρική οικογένεια κανόνων ολοκλήρωσης της μορφής:

$$\int_{x_n}^{x_{n+1}} f(x, y(x)) dx \approx h(1-\theta)f(x_n, y(x_n)) + h\theta f(x_{n+1}, y(x_{n+1})),$$

με παράμετρο  $\theta \in [0,1]$ . Τότε η σχέση

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + \int_{x_n}^{x_{n+1}} f(x, y(x)) dx$$

$$n = 0, 1, \dots, N-1$$

γράφεται

$$y(x_{n+1}) \approx y(x_n) + h\{(1-\theta)f(x_n, y(x_n)) + \theta f(x_{n+1}, y(x_{n+1}))\}$$

$$n = 0, 1, \dots, N-1, \quad y(a) = y_0,$$

απ' όπου προκύπτει η  $\theta$ -μέθοδος:

$$y_{n+1} = y_n + h\{(1-\theta)f(x_n, y_n) + \theta f(x_{n+1}, y_{n+1})\} \quad (4.10)$$

$$y(a) = y_0, \quad n = 0, 1, \dots, N-1, \quad \theta \in [0,1].$$

Για  $\theta = 0$  προκύπτει η άμεση μέθοδος Euler.

Για  $\theta = 1/2$  παίρνουμε τη μέθοδο τραπεζίου:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{2}\{f(x_n, y_n) + f(x_{n+1}, y_{n+1})\} \quad (4.11)$$

$$y(a) = y_0, \quad n = 0, 1, \dots, N-1.$$

Όμως επειδή η μέθοδος του τραπεζίου είναι έμμεση, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την άμεση μέθοδο του Euler για τον υπολογισμό της πρώτης προσέγγισης της τιμής  $y(x_{n+1})$  και έπειτα χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση στον τύπο του τραπεζίου να υπολογίσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια την τιμή  $y(x_{n+1})$ . Έτσι προκύπτει η μέθοδος

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{2}\{f(x_n, y_n) + f(x_{n+1}, y_n + hf(x_n, y_n))\} \quad (4.12)$$

$$y(a) = y_0, \quad n = 0, 1, \dots, N - 1,$$

που καλείται βελτιωμένη μέθοδος Euler. Η βελτιωμένη μέθοδος Euler μπορεί να εκφραστεί και ως εξής:

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= y_n + \frac{h}{2}(k_1 + k_2) \\ k_1 &= f(x_n, y_n) \\ k_2 &= f(x_n + h, y_n + hk_1) \\ y(a) &= y_0, \quad n = 0, 1, \dots, N - 1. \end{aligned} \tag{4.13}$$

### 4.3. Μέθοδος Runge – Kutta

#### 4.3.1. Γενικό πλαίσιο Runge – Kutta

Οι μέθοδοι αυτές είναι οι πιο πρακτικές μέθοδοι απλού βήματος για την επίλυση συνήθων διαφορικών εξισώσεων καθώς στοχεύουν σε μεγαλύτερη ακρίβεια θυσιάζοντας την απλή εφαρμογή της μεθόδου Euler. Η γενική άμεση μέθοδος Runge – Kutta με  $r$  στάδια της  $f$  ορίζεται από τις σχέσεις:

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= y_n + h\Phi(x_n, y_n, h) \\ \Phi(x_n, y_n, h) &= \sum_{i=1}^r b_i k_i, \end{aligned} \tag{4.14}$$

με

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_n, y_n) \\ k_i &= f\left(x_n + hc_i, y_n + \sum_{j=1}^{i-1} a_{ij} k_j\right), \quad i = 1, 2, \dots, r \\ c_i &= \sum_{j=1}^{i-1} a_{ij}, \quad i = 2, 3, \dots, r. \end{aligned} \tag{4.15}$$

#### 4.3.2. Μέθοδος Runge – Kutta τεσσάρων σταδίων

Άλλη μία μέθοδος που θα χρησιμοποιήσουμε για την επίλυση του μοντέλου Hodgkin – Huxley είναι μία εκ των μεθόδων Runge – Kutta τεσσάρων σταδίων (RK4) για  $r = 4$ . Η μέθοδος αυτή έχει τύπο:

$$\begin{aligned}
y_{n+1} &= y_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \\
k_1 &= f(x_n, y_n) \\
k_2 &= f(x_n + h/2, y_n + h/2 k_1) \\
k_3 &= f(x_n + h/2, y_n + h/2 k_2) \\
k_4 &= f(x_n + h, y_n + h k_3)
\end{aligned} \tag{4.16}$$

## 4.4. Μέθοδος Adams

### 4.4.1. Γενικός τύπος

Οι μέθοδοι Adams αποτελούν μία κατηγορία των γραμμικών πολυβηματικών μεθόδων με γενικό τύπο:

$$y_{n+1} - y_n = h \sum_{i=0}^k \beta_i f_{n+i-k+1}, \tag{4.17}$$

με

$$f_n = f(y_n, x_n). \tag{4.18}$$

Η άμεση μέθοδος που θα ασχοληθούμε είναι μία Adams – Bashforth μέθοδος με τύπο (για  $\kappa = 4$ ):

$$y_{n+1} - y_n = \frac{h}{24} (55f_n - 59f_{n-1} + 37f_{n-2} - 9f_{n-3}). \tag{4.19}$$

### 4.4.2. Μέθοδος Πρόβλεψης Διόρθωσης Adams – Bashforth – Moulton

Για μεγαλύτερη ακρίβεια στις προσεγγίσεις, μπορούμε να πάρουμε μία παραπλήσια αριθμητική μέθοδο, μία μέθοδο πρόβλεψης- διόρθωσης (predictor – corrector method), την μέθοδο Adams – Bashforth – Moulton Predictor Corrector τετάρτης τάξης. Αυτή η μέθοδος έχει τύπο:

$$y_{n+1} = y_c + \frac{19}{270}(y_p - y_c), \tag{4.20}$$

όπου

$$y_p = y_n - \frac{h}{24} (55f_n - 59f_{n-1} + 37f_{n-2} - 9f_{n-3}) \tag{4.21}$$

και

$$y_c = y_n + \frac{h}{24} (9f_{n+1} + 19f_n - 5f_{n-1} + f_{n-2}). \quad (4.22)$$

#### 4.5. Σφάλματα αριθμητικών μεθόδων

Στην αριθμητική ανάλυση υπάρχουν πολλών ειδών σφάλματα. Εκείνο που μας ενδιαφέρει πρακτικά είναι το ολικό σφάλμα. Ολικό σφάλμα  $\vec{E}_n$  (global error) στο σημείο  $x_n$  ορίζεται ως η διαφορά της υπολογισμένης προσεγγιστικής τιμής από την ακριβή τιμή της λύσης σε ένα σημείο της προσέγγισης, δηλαδή:

$$\vec{E}_n = \vec{y}(x_n) - \vec{y}_n. \quad (4.23)$$

Όμως, όπως και στην προκειμένη περίπτωση, το ολικό σφάλμα δεν είναι πάντα δυνατό να υπολογιστεί, καθώς είναι άγνωστη η ακριβής τιμή της λύσης στο σημείο προσέγγισης. Γι' αυτό το λόγο μπορούμε να επιλύσουμε με αριθμητικές μεθόδους κάποια διαφορική εξίσωση η οποία να επιδέχεται αναλυτική λύση και έτσι να υπολογίσουμε το σφάλμα της κάθε μεθόδου. Μία εύκολα επιλύσιμη διαφορική εξίσωση είναι η πρώτη διαφορική εξίσωση του μοντέλου Hodgkin – Huxley, αν σε αυτή θέσουμε τις αγωγιμότητες του καλίου και του νατρίου ίσες με το μηδέν. Δηλαδή η εξίσωση

$$\frac{dV_M}{dt} = \frac{1}{c_M} [I_{inj} - g_K(V_M - E_K) - g_{Na}(V_M - E_{Na}) - g_L(V_M - E_L)]$$

με  $g_K = 0$  και  $g_{Na} = 0$ , γίνεται

$$\frac{dV_M}{dt} = \frac{1}{c_M} [I_{inj} - g_L(V_M - E_L)], \quad (4.24)$$

η οποία είναι μία πρώτης τάξης συνήθης διαφορική εξίσωση που μπορεί να λυθεί με τη μέθοδο των χωριζομένων μεταβλητών. Αν επίσης θεωρήσουμε ότι το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης είναι  $-60mV$ , τότε έχουμε το πρόβλημα αρχικών τιμών:

$$\begin{cases} \frac{dV_M}{dt} = \frac{1}{c_M} [I_{inj} - g_L(V_M - E_L)] \\ V_M(0) = -60mV \end{cases}. \quad (4.25)$$

Η ακριβής λύση του ΠΑΤ είναι

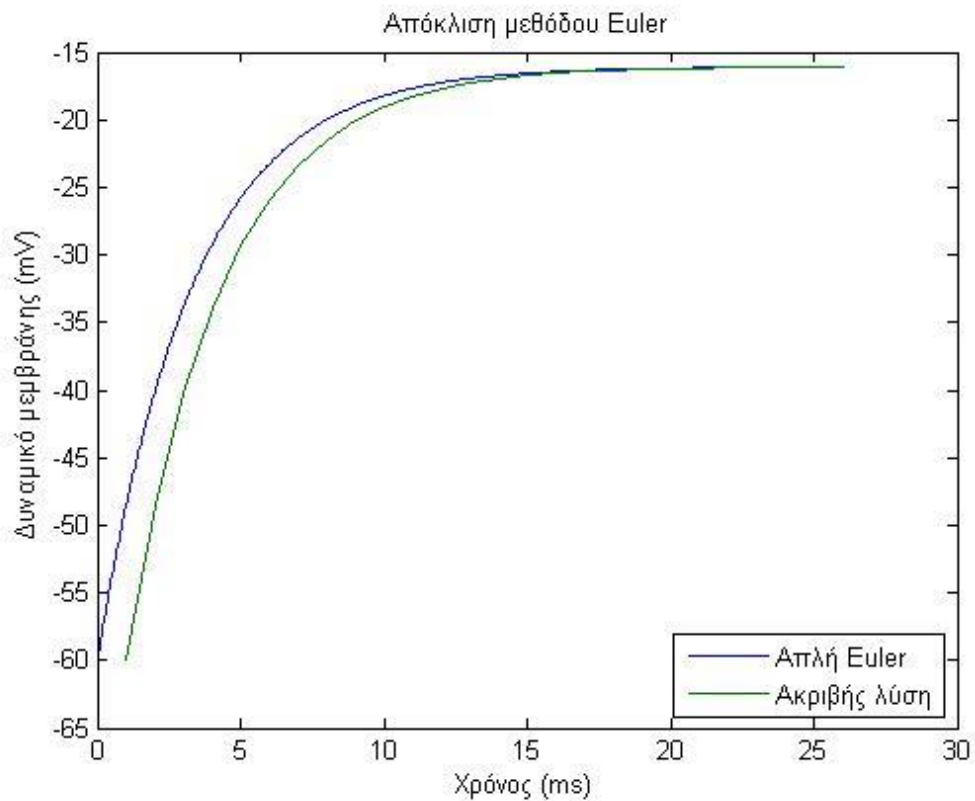
$$V_M(t) = \frac{1}{g_L} \left[ -(I_{inj} + 60g_L + g_L E_L) e^{-\frac{g_L t}{c_M}} + I_{inj} + g_L E_L \right] \quad (4.26)$$

Με τη βοήθεια του Matlab επιλύουμε την παραπάνω διαφορική εξίσωση με τις τρεις μεθόδους αριθμητικής ανάλυσης. Ύστερα μετρήθηκε σε κάθε σημείο  $x_n$  η απόσταση της προσέγγισης  $y(x_n)$  από την ακριβή λύση  $y_n$ , και από αυτό το μέσο σφάλμα της κάθε μεθόδου.

Μέθοδος	Μέσο σφάλμα
Απλή Euler	0.6102
Runge – Kutta 4 σταδίων	0.0014
Adams – Bashforth – Moulton	0.0083

**Εικόνα 22.** Μέσο σφάλμα αριθμητικών μεθόδων.

Παρατηρούμε ότι η μέθοδος με τη μεγαλύτερη ακρίβεια είναι η μέθοδος Runge – Kutta, η οποία δίνει τα μικρότερα σφάλματα.



**Εικόνα 23.** Απόκλιση μεθόδου Euler



## 4.6. Επίλυση μοντέλου Hodgkin – Huxley

Το μοντέλο Hodgkin – Huxley ολοκληρωμένο αποτελείται από τέσσερις συνήθεις διαφορικές εξισώσεις και μερικές βοηθητικές συναρτήσεις. Με τη βοήθεια του Matlab επιλύθηκε το μοντέλο με τις τρεις διαφορετικές αριθμητικές μεθόδους.

$$\frac{dV_M}{dt} = \frac{1}{c_M} [I_{inj} - \bar{g}_K n^4 (V_M - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V_M - E_{Na}) - g_L (V_M - E_L)]$$

$$\frac{dn}{dt} = a_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

$$\frac{dm}{dt} = a_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

$$\frac{dh}{dt} = a_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h$$

$$a_n(V) = \frac{0.01(V + 55)}{1 - \exp\left(\frac{-(V + 55)}{10}\right)}$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp\left(\frac{-(V + 65)}{80}\right)$$

$$a_m(V) = \frac{0.1(V + 40)}{1 - \exp\left(\frac{-(V + 40)}{10}\right)}$$

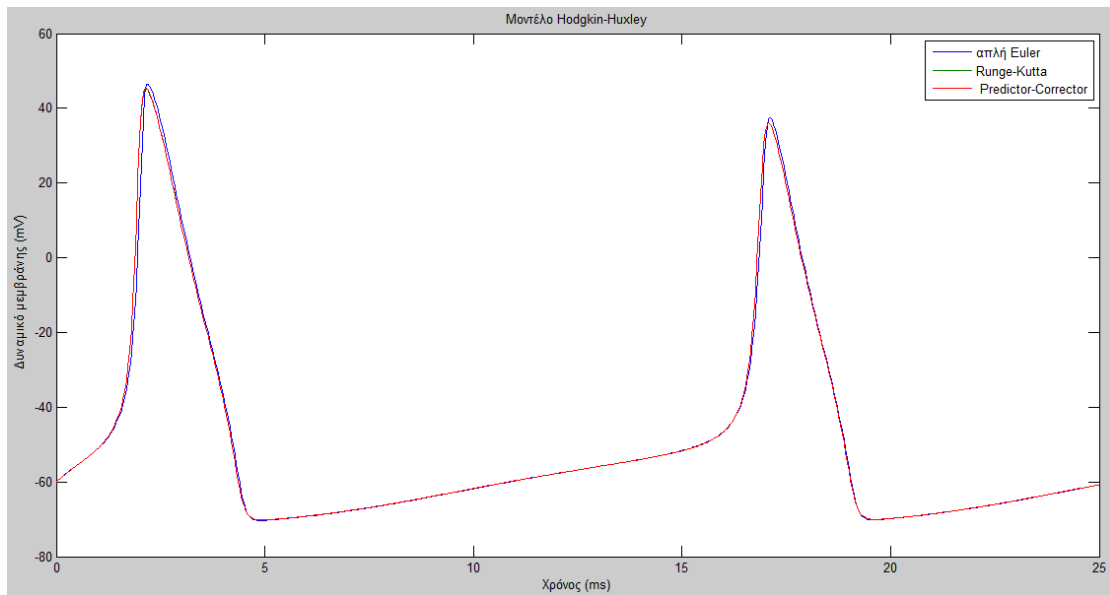
$$\beta_m(V) = 4 \exp\left(\frac{-(V + 65)}{18}\right)$$

$$a_h(V) = 0.07 \exp\left(\frac{-(V + 65)}{20}\right)$$

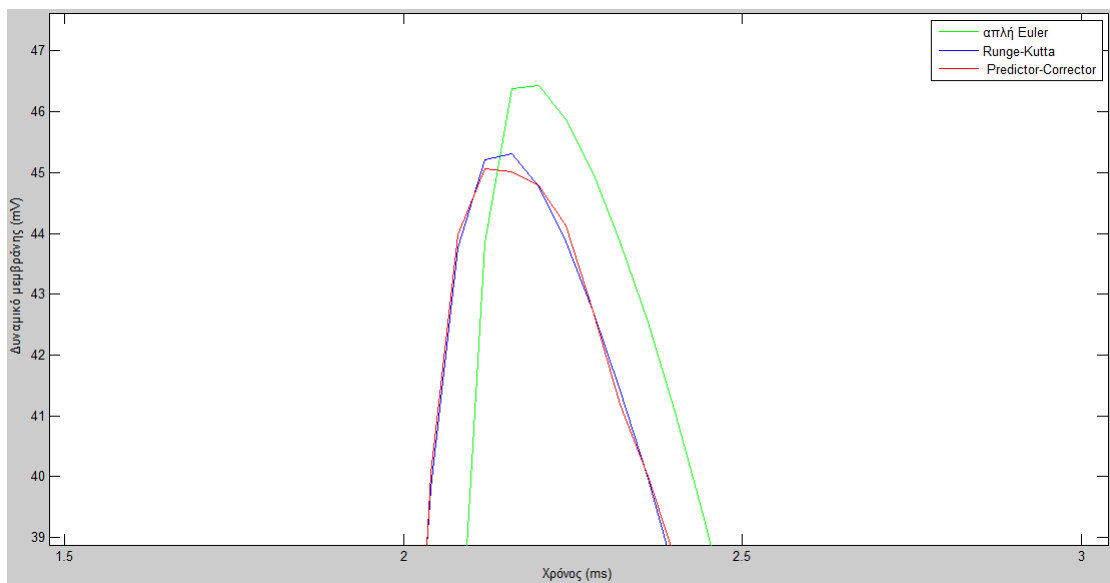
$$\beta_h(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V + 35)}{10}\right)}$$

$\bar{g}_{Na} = 120 \text{mS/cm}^2$ ,  $\bar{g}_K = 36 \text{mS/cm}^2$ ,  $g_L = 0.3 \text{mS/cm}^2$ ,  $E_{Na} = 50 \text{mV}$ ,  
 $E_K = -77 \text{mV}$ ,  $E_L = -54.4 \text{mV}$ ,  $c_M = 0.01 \mu\text{F/cm}^2$ ,  $I_{inj} = 0.1 \text{mA}$  και αρχική τιμή  
 $V_M(0) = -60 \text{mV}$ .

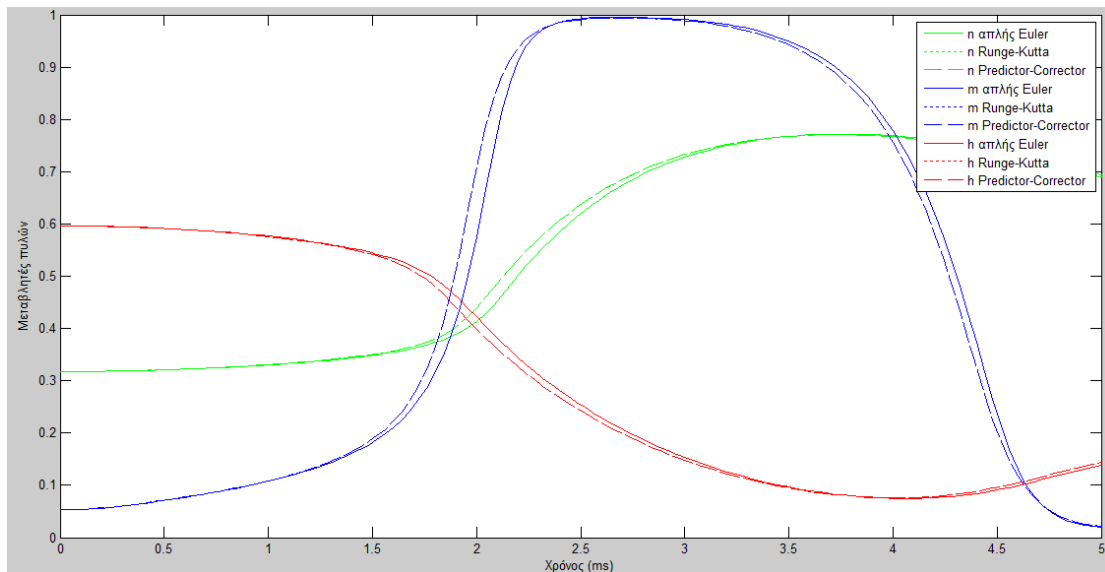
Επιλύοντας το μοντέλο, προκύπτουν τα διαγράμματα:



**Εικόνα 24.** Γραφική παράσταση των αριθμητικών λύσεων του δυναμικού της μεμβράνης συναρτήσει του χρόνου στο μοντέλο Hodgkin – Huxley.

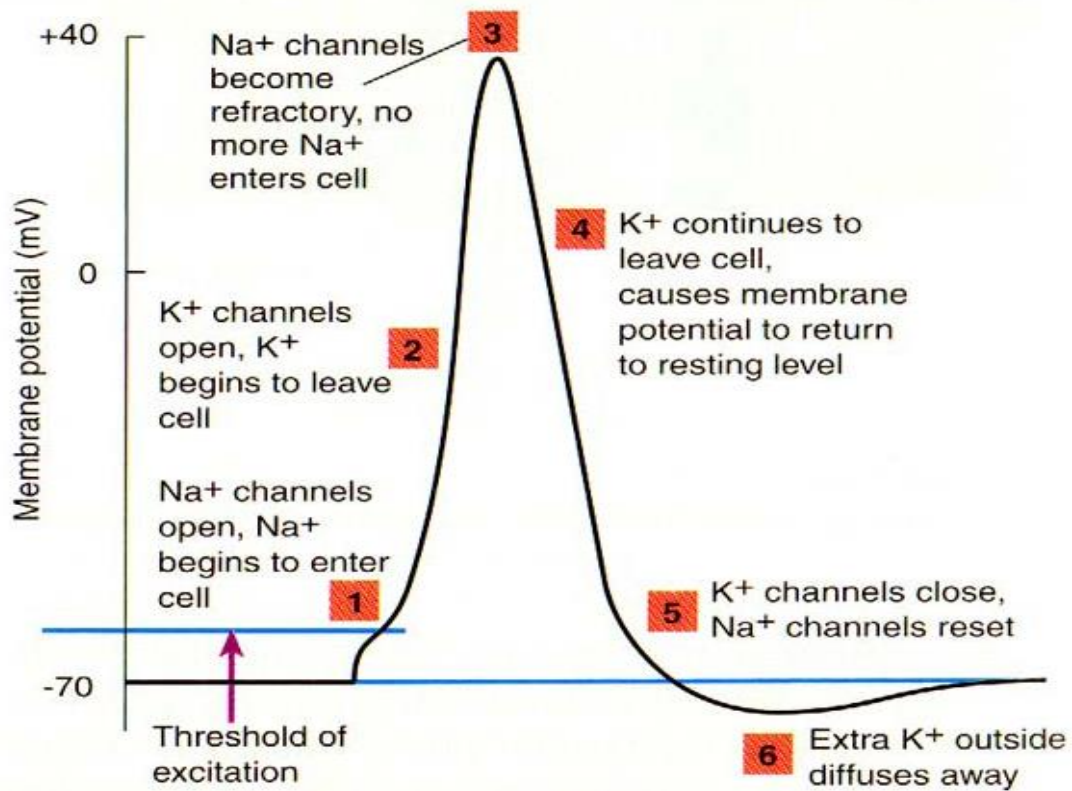
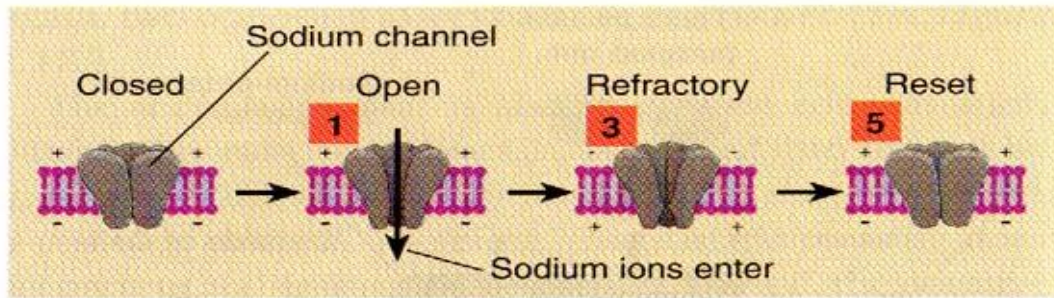


**Εικόνα 25.** Μεγέθυνση της γραφικής παράστασης των αριθμητικών λύσεων του δυναμικού της μεμβράνης που δίνουν οι τρεις αριθμητικές μέθοδοι. Η μέθοδος απλή Euler δίνει μεγαλύτερο σφάλμα από τις άλλες δύο αριθμητικές μεθόδους.



**Εικόνα 26.** Γραφική παράσταση των αριθμητικών λύσεων των συναρτήσεων  $m$ ,  $n$  και  $h$  συναρτήσει του χρόνου στο μοντέλο Hodgkin – Huxley.

Από τα παραπάνω διαγράμματα προκύπτει ότι οι μαθηματικές εξισώσεις είναι συνεπείς με τη θεωρία βιολογικού περιεχομένου του μοντέλου Hodgkin – Huxley. Πράγματι βλέπουμε ότι όταν εισέρχεται ένα ερέθισμα μέσα στον νευρώνα, το οποίο στην προκειμένη περίπτωση είναι ένα εξωτερικό εφαρμοσμένο ρεύμα, το δυναμικό της μεμβράνης αποκρίνεται με μία παροδική αύξηση η οποία οφείλεται στην εισροή των ιόντων του Νατρίου. Όσο το δυναμικό της μεμβράνης αυξάνεται, ιόντα Καλίου αρχίζουν να εξέρχονται από το κύτταρο και έτσι το δυναμικό φτάνει σε μία ανώτατη τιμή. Όταν η εισροή των ιόντων Νατρίου σταματήσει, τότε το δυναμικό αρχίζει να μειώνεται, λόγω της εκροής των ιόντων Καλίου. Το δυναμικό τελικά θα φτάσει την αρχική τιμή ηρεμίας του και τότε τα κανάλια του Καλίου θα απενεργοποιηθούν, σταματώντας την περαιτέρω εκροή των ιόντων Καλίου. Τέλος ακολουθεί μία σύντομη περίοδος κατά την οποία δεν μπορεί να πυροδοτηθεί άλλο δυναμικό δράσης. Τα παραπάνω φαίνονται και στην εικόνα 27.



Εικόνα 27. Οι φάσεις ενός δυναμικού δράσης, [8].

## 4.7. Κώδικες Matlab

### 4.7.1. Κώδικες αριθμητικών μεθόδων

```
clc; clear;
```

```
% Σταθερές για τις μεθόδους
```

```
Cm=0.01; % Χωρητικότητα μεμβράνης uF/cm^2
```

```
dt=0.04; % βήμα χρόνου ms
```

```
t=0:dt:25; % διάστημα χρόνου ms
```

```
I=0.1; % Εξωτερικό εφαρμοζόμενο ρεύμα
```

```

ENa=55.17; % δυναμικό Nernst Na
EK=-72.14; % δυναμικό Nernst K
El=-49.42; % δυναμικό Nernst διαρροής
gbarNa=1.2; % mS/cm^2 αγωγιμότητα Na
gbarK=0.36; % mS/cm^2 αγωγιμότητα K
gbarl=0.003 % mS/cm^2 αγωγιμότητα διαρροής
%% Μέθοδος Euler
V(1)=-60; % αρχική τιμή δυναμικού μεμβράνης
m(1)=am(V(1))/(am(V(1))+bm1(V(1))); % αρχική τιμή m
n(1)=an(V(1))/(an(V(1))+bn(V(1))); % αρχική τιμή n
h(1)=ah(V(1))/(ah(V(1))+bh(V(1))); % αρχική τιμή h
for i=1:length(t)-1
%Μέθοδος Euler για τις επόμενες τιμές m/n/h
m(i+1)=m(i)+dt*((am(V(i))*(1-m(i)))-(bm1(V(i))*m(i)));
n(i+1)=n(i)+dt*((an(V(i))*(1-n(i)))-(bn(V(i))*n(i)));
h(i+1)=h(i)+dt*((ah(V(i))*(1-h(i)))-(bh(V(i))*h(i)));
gNa=gbarNa*m(i)^3*h(i);
gK=gbarK*n(i)^4;
gl=gbarl;
INa=gNa*(V(i)-ENa);
IK=gK*(V(i)-EK);
Il=gl*(V(i)-El);
%Μέθοδος Euler για τις επόμενες τιμές δυναμικού μεμβράνης
V(i+1)=V(i)+(dt)*((1/Cm)*(I-(INa+IK+Il)));
end
%Αποθήκευση μεταβλητών για μετέπειτα γραφικές παραστάσεις
FE=V;

```

```

FEm=m;
FEn=n;
FEh=h;

clear V m n h;

%% Μέθοδος Runge-Kutta

V(1)=-60;

m(1)=am(V(1))/(am(V(1))+bm1(V(1)));
n(1)=an(V(1))/(an(V(1))+bn(V(1)));
h(1)=ah(V(1))/(ah(V(1))+bh(V(1)));

for i=1:length(t)-1

%4-βηματική μέθοδος Runge-Kutta

K1=dt*HH(i,[V(i); n(i); m(i); h(i)]);

k1=K1(1,1);n1=K1(2,1);m1=K1(3,1);h1=K1(4,1);% λαμβάνει 4
k μεταβλητές (V,m,n,h) από το αρχείο HH function

K2=dt*HH(i+(0.5*dt),[V(i)+(0.5*k1);n(i)+(0.5*n1);m(i)+(0.
5*m1);h(i)+(0.5*h1)]);

k2=K2(1,1);n2=K2(2,1);m2=K2(3,1);h2=K2(4,1);

K3=dt*HH(i+(0.5*dt),[V(i)+(0.5*k2);n(i)+(0.5*n2);m(i)+(0.
5*m2);h(i)+(0.5*h2)]);

k3=K3(1,1);n3=K3(2,1);m3=K3(3,1);h3=K3(4,1);

K4=dt*HH(i+dt,[V(i)+k3;n(i)+n3;m(i)+m3;h(i)+h3]);

k4=K4(1,1);n4=K4(2,1);m4=K4(3,1);h4=K4(4,1);

%επόμενο βήμα για κάθε μεταβλητή

V(i+1)=V(i)+1/6*(k1+2*k2+2*k3+k4);
n(i+1)=n(i)+1/6*(n1+2*n2+2*n3+n4);
m(i+1)=m(i)+1/6*(m1+2*m2+2*m3+m4);
h(i+1)=h(i)+1/6*(h1+2*h2+2*h3+h4);

end

```

```

%Αποθήκευση μεταβλητών για μετέπειτα γραφικές παραστάσεις
RK=V;
RKm=m;
RKn=n;
RKh=h;
clear V m n h;
%% Μέθοδος Πρόβλεψης Διόρθωσης
V(1)=-60;
m(1)=am(V(1))/(am(V(1))+bm1(V(1)));
n(1)=an(V(1))/(an(V(1))+bn(V(1)));
h(1)=ah(V(1))/(ah(V(1))+bh(V(1)));
%Τα πρώτα τέσσερα βήματα υπολογίζονται με τη βοήθεια της
μεθόδου Runge-Kutta
for i=1:3
K1=dt*HH(i,[V(i); n(i); m(i); h(i)]);
k1=K1(1,1);n1=K1(2,1);m1=K1(3,1);h1=K1(4,1);
K2=dt*HH(i+(0.5*dt),[V(i)+(0.5*k1);n(i)+(0.5*n1);m(i)+(0.
5*m1);h(i)+(0.5*h1)]);
k2=K2(1,1);n2=K2(2,1);m2=K2(3,1);h2=K2(4,1);
K3=dt*HH(i+(0.5*dt),[V(i)+(0.5*k2);n(i)+(0.5*n2);m(i)+(0.
5*m2);h(i)+(0.5*h2)]);
k3=K3(1,1);n3=K3(2,1);m3=K3(3,1);h3=K3(4,1);
K4=dt*HH(i+dt,[V(i)+k3;n(i)+n3;m(i)+m3;h(i)+h3]);
k4=K4(1,1);n4=K4(2,1);m4=K4(3,1);h4=K4(4,1);
V(i+1)=V(i)+1/6*(k1+2*k2+2*k3+k4);
n(i+1)=n(i)+1/6*(n1+2*n2+2*n3+n4);
m(i+1)=m(i)+1/6*(m1+2*m2+2*m3+m4);
h(i+1)=h(i)+1/6*(h1+2*h2+2*h3+h4);

```

```

end

for i = 4:length(t)-1 % Μέθοδος Π-Δ

%πρόβλεψη

yp=[V(i);n(i);m(i);h(i)]+(dt/24)*(55*HH(t(i),[V(i);n(i);m(i);h(i)])-59*(HH(t(i-1),[V(i-1);n(i-1);m(i-1);h(i-1)])))+37*(HH(t(i-2),[V(i-2);n(i-2);m(i-2);h(i-2)]))-9*(HH(t(i-3),[V(i-3);n(i-3);m(i-3);h(i-3)]))));

%διόρθωση

yc=[V(i);n(i);m(i);h(i)]+(dt/24)*(9*(HH(t(i+1),yp))+19*(HH(t(i),[V(i);n(i);m(i);h(i)]))-5*HH(t(i-1),[V(i-1);n(i-1);m(i-1);h(i-1)]))+HH(t(i-2),[V(i-2);n(i-2);m(i-2);h(i-2)]));

C=yc+(19/270)*(yp-yc);

V(i+1)=C(1,1);

n(i+1)=C(2,1);

m(i+1)=C(3,1);

h(i+1)=C(4,1);

end

PC=V;

PCm=m;

PCn=n;

PCh=h;

clear V m n h;

set(gca,'FontName','Symbol');

%% Γραφικές παραστάσεις

%γραφικές παραστάσεις των συναρτήσεων

plot(t,FE,'g',t,RK,'b',t,PC,'r');

legend('απλή Euler','Runge-Kutta','Predictor-Corrector');

xlabel('Χρόνος (ms)');

```



```

ylabel('Δυναμικό μεμβράνης (mV)');
title('Μοντέλο Hodgkin-Huxley');

figure

plot(t, FEn, 'g', t, RKn, 'g:', t, PCn, 'g--',
     t, FEm, 'b', t, RKm, 'b:', t, PCm, 'b--',
     t, FEh, 'r', t, RKh, 'r:', t, PCh, 'r--');

ylabel('Μεταβλητές πυλών')
xlabel('Χρόνος (ms)')

axis([0 5 0 1])

legend('n απλής Euler', 'n Runge-Kutta', 'n Predictor-
Corrector', 'm απλής Euler', 'm Runge-Kutta', 'm Predictor-
Corrector', 'h απλής Euler', 'h Runge-Kutta', 'h Predictor-
Corrector');

```

#### 4.7.2. Κώδικας συναρτήσεων μοντέλου Hodgkin – Huxley

```

function dydt = HH(t,y)
% σταθερές
ENa=55.17; % Δυναμικό Nernst Na
EK=-72.14; % Δυναμικό Nernst K
El=-49.42; % Δυναμικό Nernst διαρροής
gbarNa=1.2; % mS/cm^2 αγωγιμότητα Na
gbarK=0.36; % mS/cm^2 αγωγιμότητα K
gbarl=0.003; % mS/cm^2 αγωγιμότητα διαρροής
I = 0.1; %Εφαρμοζόμενο ρεύμα
Cm = 0.01; %Χωρητικότητα μεμβράνης
% τιμές ίσες με τις τιμές εισόδου
V = y(1);
n = y(2);
m = y(3);
h = y(4);
gNa=gbarNa*m^3*h;
gK=gbarK*n^4;
gl=gbarl;

```

```

INa=gNa*(V-ENa);
IK=gK*(V-EK);
I1=g1*(V-E1); dydt = [ ((1/Cm)*(I-(INa+IK+I1))); an(V)*(1-
n)-bn(V)*n; am(V)*(1-m)-bm(V)*m; ah(V)*(1-h)-bh(V)*h];

```

#### 4.7.3. Κώδικας βοηθητικών συναρτήσεων μοντέλου Hodgkin – Huxley

```

a=am(v)
a=0.1*(v+35)/(1-exp(-(v+35)/10));
end
function b=bm(v)
b=4.0*exp(-0.0556*(v+60));
end
function a=an(v)
a=0.01*(v+50)/(1-exp(-(v+50)/10));
end
function b=bn(v)
b=0.125*exp(-(v+60)/80);
end
function a=ah(v)
a=0.07*exp(-0.05*(v+60));
end
function b =bh(v)
b=1/(1+exp(-(0.1)*(v+30)));
end

```

## Επίλογος

Το περιεχόμενο αυτής της διπλωματικής εργασίας ήταν η μαθηματική κατασκευή και παρουσίαση του μοντέλου Hodgkin – Huxley που αφορά στη διάδοση του δυναμικού δράσης στο γιγαντιαίο άξονα του καλαμαριού, καθώς και η αριθμητική επίλυση του. Τα δυναμικά δράσης αποτελούν το μηχανισμό μετάδοσης της πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο. Έτσι περιγράφοντας μαθηματικά το μοντέλο Hodgkin – Huxley γίνεται κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί ο οργανισμός μας όταν μεταδίδεται κάποια πληροφορία στα νευρικά κύτταρα.

Στην εισαγωγή δόθηκε το απαραίτητο βιολογικό υπόβαθρο και οι αναγκαίες έννοιες που χρειάζονταν για την διαδικασία παραγωγής του μοντέλου.

Στο δεύτερο κεφάλαιο «Θεμέλια του μοντέλου Hodgkin - Huxley» παρουσιάστηκαν αναγκαίες εξισώσεις πάνω στις οποίες στηρίχθηκε η παραγωγή του μοντέλου Hodgkin - Huxley.

Στο τρίτο κεφάλαιο «Κατασκευή του μοντέλου Hodgkin - Huxley» έγινε η κατασκευή του μοντέλου Hodgkin – Huxley από καθαρά μαθηματική σκοπιά, καταλήγοντας σε ένα σύστημα τεσσάρων μη γραμμικών διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν την απόκριση των συναρτήσεων των πυλών και της συνάρτησης του δυναμικού της μεμβράνης συναρτήσει του χρόνου όταν πυροδοτείται ένα δυναμικό δράσης.

Στο τέταρτο και τελευταίο κεφάλαιο «Αριθμητικές μέθοδοι για την επίλυση του μοντέλου Hodgkin - Huxley» επιλύθηκε αριθμητικά το μοντέλο Hodgkin – Huxley με γνωστές αριθμητικές μεθόδους και με τη βοήθεια της γλώσσας προγραμματισμού Matlab έγιναν οι γραφικές παραστάσεις των συναρτήσεων του μοντέλου συναρτήσει του χρόνου.

## Βιβλιογραφία

- [1] DAVID SADAVA, DAVID M. HILLIS, H. CRAIG HELLER, MAY R. BERENBAUM, “LIFE, the science of biology”, 10<sup>th</sup> edition, 2014.
- [2] Bard Ermentrout, David Terman, “Foundations of Mathematical Neuroscience”, 2010.
- [3] Γιώργος Παπαγεωργίου, “Αριθμητική Ανάλυση των Διαφορικών Εξισώσεων”, 2005.
- [4] Ryan Siciliano, “The Hodgkin-Huxley Model, Its Extensions, Analysis and Numerics”, 2012.
- [5] Michael R. Guevara, “Dynamics of Excitable Cells”.
- [6] S. Coombes, Department of Mathematical Sciences B12412: “Computational Neuroscience and Neuroinformatics”.
- [7] Doi S., Inoue J., Pan Z., Tsumoto K., “Computational Electrophysiology”, 2010.
- [8] <http://www.brynmawr.edu/math/people/vandiver/documents/HodgkinHuxley.pdf>
- [9] [https://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcd%2Fcontent%2Fdocument%2Fcd\\_downloaddocument%2F9784431538615-c1.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-1048641-p173946042&ei=FSkCU\\_HqCsmn0QXUwYDYAg&usg=AFQjCNEwFI55uMn4bcRrpX6bPGxxlgne-A&sig2=a9W2Ga48sjx46oSvZLL5RA&bvm=bv.61535280,d.d2k&cad=rja](https://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcd%2Fcontent%2Fdocument%2Fcd_downloaddocument%2F9784431538615-c1.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-1048641-p173946042&ei=FSkCU_HqCsmn0QXUwYDYAg&usg=AFQjCNEwFI55uMn4bcRrpX6bPGxxlgne-A&sig2=a9W2Ga48sjx46oSvZLL5RA&bvm=bv.61535280,d.d2k&cad=rja)
- [10] C.G. Boeree, The Neuron, [www.ship.edu/~cgboeree/](http://www.ship.edu/~cgboeree/)
- [11] [http://rieke-server.physiol.washington.edu/People/Fred/Classes/532/HH1\\_11.pdf](http://rieke-server.physiol.washington.edu/People/Fred/Classes/532/HH1_11.pdf)
- [12] [http://en.wikipedia.org/wiki/Alan\\_Lloyd\\_Hodgkin](http://en.wikipedia.org/wiki/Alan_Lloyd_Hodgkin)
- [13] [http://en.wikipedia.org/wiki/Andrew\\_Huxley](http://en.wikipedia.org/wiki/Andrew_Huxley)