

# Modeliranje elektromagnetskih polja živčanog sustava

---

Delekovčan, Antonija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:985627>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET**  
**MATEMATIČKI ODSJEK**

Antonija Đelekovič

**MODELIRANJE**  
**ELEKTROMAGNETSKIH POLJA**  
**ŽIVČANOG SUSTAVA**

Diplomski rad

Voditelj rada:  
izv. prof. dr. sc.  
Davor Horvatić

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_, predsjednik
2. \_\_\_\_\_, član
3. \_\_\_\_\_, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom \_\_\_\_\_.

Potpisi članova povjerenstva:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

*Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Davoru Horvatiću na strpljenju, savjetima i vodstvu pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem se ujedno svojim prijateljima i kolegama na međusobnoj potpori tijekom studiranja i na nezaboravnih pet godina.*

*Naposljetku, najveću zahvalu dajem svojoj obitelji na potpori i poticaju koji su mi pružili tijekom mog školovanja.*

# Sadržaj

<b>Sadržaj</b>	<b>iv</b>
<b>Uvod</b>	<b>1</b>
<b>1 Općenito znanje o neuronu</b>	<b>2</b>
1.1 Računarska neuroznanost . . . . .	2
1.2 Općenito o središnjem živčanom sustavu . . . . .	3
1.3 Ravnotežni i mirujućí membranski potencijal . . . . .	8
1.4 Ionski kanali . . . . .	9
1.5 Detaljniji opis djelovanja kemijske sinapse i neurotransmitera . . . . .	10
<b>2 Električno i magnetsko polje u neuronu</b>	<b>12</b>
2.1 Elektrodinamika . . . . .	12
2.2 Teorija kabela . . . . .	16
2.3 Električno i magnetsko polje dendrita i aksona . . . . .	17
<b>3 Biofizički modeli neurona</b>	<b>19</b>
3.1 Hodgkin-Huxleyev model . . . . .	19
3.2 Wilsonov model . . . . .	28
<b>4 Numeričke metode</b>	<b>30</b>
4.1 Eulerova metoda . . . . .	31
4.2 Runge-Kutta metoda . . . . .	33
<b>5 Python kod Hodgkin-Huxleyevog modela</b>	<b>36</b>
<b>Bibliografija</b>	<b>42</b>

# Uvod

Neuroznanost je jedna od temeljnih medicinskih znanosti koja se bavi proučavanjem živčanog sustava. Računarska neuroznanost je dio neuroznanosti koja koristeći modeliranje i računalne simulacije pokušava doći do odgovora vezanih uz živčani sustav. Na primjer, koristeći računalnu neuroznanost znanstvenici pokušavaju pronaći načine kako usporiti ili spriječiti bolesti živčanog sustava (npr. multipla skleroza, Parkinsonova bolest ...). Neuron su biološke stanice koje se nalaze u središnjem živčanom sustavu. One su specijalizirane stanice koje omogućavaju informacijsko procesirajuće mehanizme u mozgu.

Navedene informacijsko procesirajuće mehanizme Alan Hodgkin i Andrew Huxley 1952., godine uspijevaju modelirati koristeći eksperimentalne podatke dobivene s aksona velike lignje. Pomoću njihovog modela kasnije su se radili i drugi modeli koji mogu dati opis kompleksnijih sistema (npr. Wilsonov model). Uz napravljene modele i eksperimentalno dobivene podatke te znanjem elektrodinamike uspjelo se modelirati električno i magnetsko polje neurona.

U prvom poglavlju ovog rada objašnjava se cilj računarske neuroznanosti te se razrađuju temeljni pojmovi vezani uz neurone i njihova svojstva. Drugo poglavlje daje pregled osnovnih pojmova elektrodinamike. U trećem poglavlju detaljno se opisuju Hodgkin-Huxleyeve diferencijalne jednačbe te se u četvrtom poglavlju objašnjava način kako se one mogu riješiti. U zadnjem poglavlju prikazuje se implementacija numeričkih metoda na Hodgkin-Huxleyevim jednačbama pomoću Python koda.

# Poglavlje 1

## Općenito znanje o neuronu

### 1.1 Računarska neuroznanost

#### Što je to računarska neuroznanost?

Neuroznanost je znanost koja se bavi proučavanjem živčanog sustava. Cilj joj je razumijevanje živčanog sustava, točnije mozga. Računarska neuroznanost dio je neuroznanosti te njena definicija glasi:

”Računarska neuroznanost je teorijsko razmatranje mozga koje se koristi pri otkrivanju zakona i mehanizama koji predvode unaprijeđivanje, organizaciju, procesiranje informacija i mentalnih sposobnosti živčanog sustava [11].”

Koristeći matematičke modele, teorijsku analizu i apstrakcije mozga pokušava se doći do odgovora na bitna pitanja vezana za operacije u mozgu.

#### Tehnike neuroznanosti

Neuroznanost koristi različite tehnike pri istraživanju živčanog sustava. Tehnike koje se koriste su:

1. Genetsko manipuliranje
2. Optičko slikanje
3. Psihofizičko mjerenje
4. Računalne simulacije

Genetsko manipuliranje bilježi aktivnost stanica u kulturi stanica, dijelovima mozga ili čak na cijelom mozgu. Ujedno prekomjerna ekspresija nekog gena može pomoći u razjašnjavanju njegove funkcije u neuronskim stanicama.

Optičko slikanje je ne-invazivno funkcionalno snimanje mozga koje omogućuje bolje razumijevanje strukture i funkcije neurona te pruža veliku pomoć u opisivanju mehanizama za određene procese.

Psihofizičko mjerenje je analiza perceptivnih procesa proučavanjem učinka na iskustvo ili ponašanje subjekta dok se mijenjaju svojstva podražaja.

Računalne simulacije koriste matematičko modeliranje te simulacije pomoću računala da bi prikazale rad određenog dijela živčanog sustava koji se istražuje (npr. neuron, mreža neurona ...) pomoću eksperimentalnih podataka i teoretskog razmatranja [11].

## **Modeli u računarskoj neuroznanosti**

Računarska neuroznanost razvija i testira vlastite hipoteze o funkcionalnim mehanizmima mozga. Glavni fokus joj je stvaranje i evaluacija modela.

Model je apstrakcija sistema u stvarnom svijetu koja nam koristi pri demonstraciji određenih obilježja ili za istraživanje specifičnih pitanja o sistemu. Ponekad zna biti u obliku matematičke jednadžbe, računalnog koda ili opisa riječima nekog hipotetskog sistema. Modeli se koriste za istraživanje specifičnih aspekata hipoteza ili teorija, ali se isto tako koriste za pomoć pri tumačenju eksperimentalnih podataka.

Glavna uloga modela u znanosti je ilustracija zakona iza prirodnih fenomena na konceptualnoj razini. Ujedno svrha modela je bolje razumijevanje funkcionalnosti kompleksnih sistema, te bi jednostavnost trebala biti glavni vodič u dizajniranju odgovarajućih modela.

Čak i da je moguće simulirati cijeli mozak na računalo, sa svim detaljima iz biokemije do organizacija većih skala, to ne bi izričito značilo da imamo bolje objašnjenje funkcija mozga. Različiti nivoi se moraju istražiti kako bi se našlo što bolje objašnjenje te se moraju naučiti poveznice tih različitih nivoa. Navedeno je potrebno kako bi se moglo pratiti zašto određene okolnosti na niskom nivou (mehanizmi na genetskom nivou ili biokemijski procesi u neuronu) mogu utjecati na karakteristike sistema na visokom nivou (kao ponašanje organizma).

## **1.2 Općenito o središnjem živčanom sustavu**

### **Podjela stanica u središnjem živčanom sustavu**

Središnji živčani sustav (SŽS) se najviše sastoji od dva glavna tipa stanica:



## **Glija stanice**

Brojnije su od neurona. Prije se smatralo da glija stanice isključivo imaju potpornu ulogu, no nova istraživanja donijela su dokaze da one imaju mnogo aktivnih funkcija. One ujedno mogu regulirati sinaptičku plastičnost i protok krvi koji je određen preko sinaptičke aktivnosti.

## **Neuroni**

Neuroni su biološke stanice te stoga imaju osnovne dijelove kao i ostale stanice. Neuron je građen od staničnog tijela (tzv. soma), jezgre (u kojoj se nalazi DNA), ribosoma (služe pri prevođenju genetskih uputa) i mitohondrija (daju energiju stanici). Za razliku od ostalih stanica neuroni su specijalizirani za procesiranje i slanje signala koristeći posebne elektrofizikalne i kemijske procese [11].

## **Grada i tipovi neurona**

### **Grada neurona**

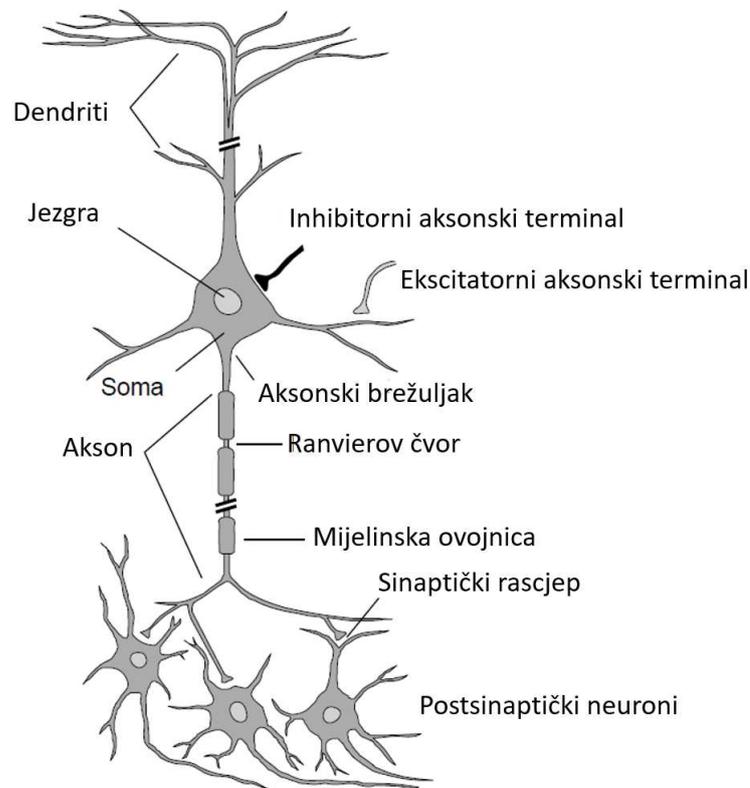
Postoji mnogo različitih tipova neurona s različitom veličinom, oblikom i fiziološkim svojstvima. Generalna struktura koju dijele svi neuroni su stanično tijelo (ili soma), dendriti (nastavci u obliku korijena) i akson (nastavak najčešće u obliku kabela).

Stanično tijelo (ili soma) je glavni dio neurona, od kojega se dalje šire dendriti i akson. Ono ujedno sadrži mnoge organele: granule koje se nazivaju Nissl granule i staničnu jezgru.

Dendriti su stanični ogranci s mnogim granama te im je glavna uloga da primaju kemijske signale s aksonskih terminala od drugih neurona. Dendriti pretvaraju te signale u električne impulse koji putuju do soma.

Akson je drugi neuronski ogranak koji počinje od soma, on je nastavak sličan kabele koji može biti 10, 100 ili čak 10 000 puta duži od promjera soma. Počinje od soma s dijelom koji se zove aksonski brežuljak, taj dio aksona je posebno bitan jer on sadrži puno naponski zavisnih natrijevih ionskih kanala, što čini taj dio neurona najlakše podražljivim dijelom. Akson najčešće provodi električne impulse od neuronskog staničnog tijela. Njegova funkcija je da dovede informaciju drugim neuronima. Točnije on je specijaliziran za provedbu posebnog električnog impulsa koji se zove akcijski potencijal. Akson završava s aksonskim terminalom gdje se nalaze sinapse. Sinaptički gumbi su specijalizirane strukture gdje se puštaju neurotransmiteri kako bi komunicirali s drugim neuronima.

Dendriti se razlikuju od aksona po nekoliko svojstava, uključujući oblik (dendriti se obično sužavaju dok aksoni održavaju stalan radijus), duljinu (dendriti su ograničeni za male udaljenosti oko staničnog tijela dok aksoni mogu biti puno duži) i funkciju (dendriti obično primaju signale dok ih aksoni obično šalju). Sva navedena pravila naravno imaju



Slika 1.1: Građa neurona (preuzeto iz [11] i prevedeno na hrvatski)

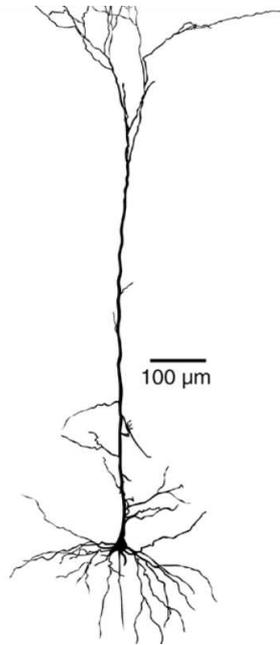
iznimke, npr. iako akson generalno služi za prijenos informacije, on ujedno može primati informacije od ostalih neurona. Prijenos informacija isto se može dogoditi od dendrita do drugih neurona. Aksoni isto mogu biti jako kratki u ponekim tipovima neurona, a neki neuroni niti nemaju akson (kod takvih tipova dendriti mogu služiti funkciju prijenosa signala od some) [10, 11].

### Tipovi neurona (po obliku)

Obilan broj neokortikalnih neurona se kategorizira u piramidalne i zvjezdaste neurone.

**Piramidalni neuroni** - Takav tip neurona je najobilniji u neokorteksu (75 - 90 % neurona). Ime su dobili po specifičnom piramidalnom obliku staničnog tijela s aksonom koji kreće od baze piramide (tj. staničnog tijela). Dendriti piramidalnih neurona se mogu podijeliti na dva tipa, dendritsko drvo koje ima veliki doseg i kreće od vrha piramide staničnog tijela te doseže sve do gornjeg sloja korteksa i bazne dendrite s više lokalnom organizacijom.

Takvi neuroni stvaraju kontakte s drugim neuronima koji su asimetričnog izgleda te se smatraju uzбудljivim (ekscitatornim) neuronima.



Slika 1.2: Piramidalni neuron (preuzeto iz [5])

**Zvezdasti neuroni** - Preostale dvije klase neurona u neokorteksu su ovog tipa, a ime su dobili zbog svog zvezdastog oblika. Dendriti bodljikavo zvezdastih neurona (kao i dendriti kod piramidalnih neurona) su prekriveni s mnogo sinaptičkih gumbića, koje još nazivamo *bodljama*. Tipično takvi tipovi neurona su uzbudljivi (ekscitatorni) neuroni. Za razliku od tog tipa neurona, glatki zvezdasti neuroni nemaju puno *bodlji* i stvaraju inhibitorske veze s drugim neuronima koji imaju simetričan oblik.



Slika 1.3: Bodljikavo zvjezdasti neuron (preuzeto iz [7])

Moguće je podijeliti neurone i na razne druge načine. Razlog zašto je bolje promatrati podjelu preko prostornog izgleda su računalne posljedice koje se događaju zbog strukturalnih svojstava [11]. Spomenulo se da su neki od tipova neurona uzbudljivi (ekscitatorni) ili inhibitorni.

Uzбудljivi (ekscitatorni) neuroni su neuroni koji su uključeni u prijenosu živčanih impulsa pomoću ekscitatornih neurotransmitera kao što je glutamat. Oni imaju važnu ulogu u olakšavanju depolarizacije postsinaptičkog neurona (još poznato kao ekscitacijski postsinaptički potencijal tj. EPSP) i time pomažu postsinaptičkom neuronu pri generiranju akcijskog potencijala. Inhibitorni neuroni su neuroni koji uravnotežuju učinak ekscitatornih neurona. Glavni oblik neurotransmitera kojeg oslobađaju ovi neuroni je GABA. Ta vrsta neurotransmitera ima inhibitorne učinke u smislu da otežava generiranje akcijskog potencijala čineći postsinaptički neuron hiperpolariziranim. Hiperpolarizirani potencijal inhibitornog neurona je također poznat kao inhibitorni postsinaptički potencijal (IPSP) [11].

Neuroni koji šalju signal kontaktiraju primajuće neurone na specijaliziranim mjestima koja se nalaze na staničnom tijelu ili na dendritima. Ta specijalizirana mjesta još nazivamo sinapsama. One su sastavljene od posebnog vodljivog proteina koji dopušta direktan prijenos elektromagnetskog signala između dva neurona. Razni mehanizmi koriste se za prijenos informacije između presinaptičkog neurona (neurona koji šalje signal) i postsinaptičkog neurona (neurona koji prima signal). Generalno informacijsko procesirajuće

svojstvo sinapse je dopuštanje da signali presinaptičkog neurona promjene stanje postsinaptičkog neurona. Što nakon nekog vremena mijenja membranski potencijal i pokrene puštanje električnog pulsa u postsinaptičkom neuronu. Taj električni impuls koji inače kreće od krajnjeg dijela aksona, tzv. aksonskog brežuljka i nastavlja putovati kroz akson, se još naziva akcijski potencijal [11].

### 1.3 Ravnotežni i mirujućí membranski potencijal

Svojstvo neurona da varira svoj unutarnji električni potencijal, tj. membranski potencijal, je bitno za mogućnost signaliziranja kod neurona. Membranski potencijal, koji se označava s  $V_m$ , se definira kao razlika električnog potencijala unutar i izvan stanice.

Stanica je iznutra neutralna kada su pozitivno nabijeni ioni (kationi) vezani s negativno nabijenim ionima (anionima). Razlog zašto postoji razlika potencijala je u različitim koncentracijama iona unutar i izvan stanice te zbog različite permeabilnosti membrane za različite tipove iona.

Za membranski potencijal neurona kada je on u stanju mirovanja (tj. kada nema generiranja akcijskog potencijala u neuronu) uvodimo naziv mirujućí potencijal ( $V_{rest}$ ). Za stanični membranski potencijal za referentnu točku uzimamo okolinu izvan stanice. Kod većine neurona koji su u mirujućem stanju, kako je unutar stanice više negativno nabijenih iona nego izvan nje, imaju mirujućí potencijal od vrijednosti  $-30$  do  $-90$  mV.

Membrana se smatra polariziranom zbog postojanja razlike potencijala preko membrane. Stoga ako membranski potencijal postane pozitivniji od mirujućeg potencijala smatra se da je membrana depolarizirana. Ujedno ako postane negativniji smatra se da je membrana hiperpolarizirana [11].

Postoji različita koncentracija iona izvan i unutar stanice (npr.  $K^+$  iona ima 20 puta više unutar stanice nego u okolini izvan stanice). Ta razlika koncentracije iona potiče tok kalijevih iona ( $K^+$ ) iz stanice u okolinu preko procesa koji se zove difuzija, ali samo ako je membrana propusna za taj ion. Neuronska membrana nije propusna za anione koji se tipično vežu za  $K^+$  ione, pa nakon difuzije preostaje višak negativnog naboja unutar neurona i višak pozitivnog naboja u okolnoj tekućini izvan neurona.

Kako raste razlika membranskog potencijala povećava se i električna sila koja nakon nekog vremena postane dovoljno jaka da "pobije" djelovanje druge sile koja je stvorena od razlike koncentracije iona. Odnosno, električna sila uravnoteži difuzijski proces i neuron se nalazi u ravnotežnom stanju.

Računajući ravnotežni potencijal za kalijeve kanale u tipičnom neuronu dobiva se vrijednost, oko  $E_K = -90$  mV, taj potencijal naziva se i preokretni potencijal (također poznat i kao *Nernstov potencijal*, jer se može izračunati Nernstovom jednadžbom) za taj kanal. To je potencijal na kojem je ionski koncentracijski gradijent izbalansiran s električnim potencijalnim gradijentom te zbog toga nema toka iona tog tipa.

Sličan proces se provodi i kod drugih iona npr.  $\text{Na}^+$  koji ima veću koncentraciju u okolini neurona nego unutar njega. Nakon procesa razdvajanja dolazi se do ravnotežnog potencijala za natrijeve kanale, oko  $E_{\text{Na}} = +60 \text{ mV}$  [11].

## 1.4 Ionski kanali

Propusnost stanične membrane za određene ione se postiže pomoću kanala. Ionski kanali su poseban tip proteina ugrađen u membranu stanice. Oni formiraju pore koje dopuštaju određenim ionima da uđu ili izađu iz stanice. Tipični ioni koji su u takvim procesima unutar živčanog sustava su natrijevi ( $\text{Na}^+$ ), kalijevi ( $\text{K}^+$ ), kalcijevi ( $\text{Ca}^{2+}$ ) i klorovi ( $\text{Cl}^-$ ). Postoje razne vrste ionskih kanala.

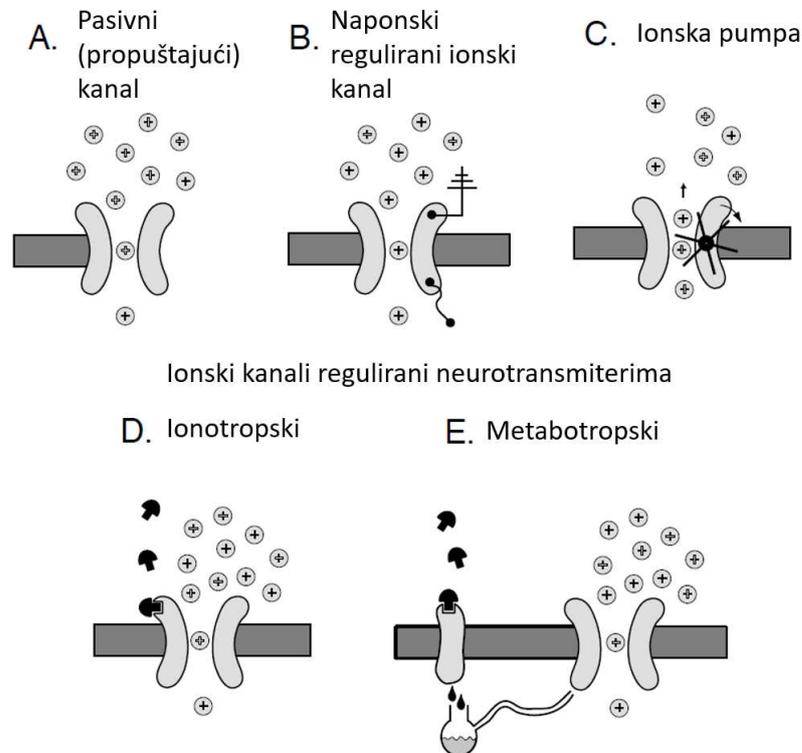
**Pasivni (propuštajući) kanali** su cijelo vrijeme otvoreni te stoga održavaju mirujući potencijal neurona.

**Ionski kanali regulirani neurotransmiterima** su poseban tip ionskih kanala u postsinaptičkim dendritima, koji se otvaraju i zatvaraju prema regulaciji neurotransmitera. Kada nema neurotransmitera veličina pore ionskog kanala je premala te stoga ioni ne mogu prolaziti kroz njega. Kad se neurotransmiteri vežu za specifično mjesto (receptor) na ionskom kanalu on se otvara, nakon čega ioni određene veličine i oblika mogu prolaziti kroz njega te tijekom toga mijenjaju membranski potencijal neurona.

Efekti neurotransmitera ovise o tipu receptora na koje se vežu, time isti neurotransmiteri mogu imati drugačije efekte u postsinaptičkom neuronu. Receptori koji su usko vezani s ionskim kanalom se zovu ionotropski, takvi ionski kanali regulirani neurotransmiterima se tipično otvaraju naglo nakon spajanja s neurotransmiterima. Za razliku od toga, metabotropske sinapse samo utječu na ionske kanale preko sporednih glasnika te su zbog toga puno sporiji i manje specifični.

**Naponski regulirani ionski kanali** otvaraju se ili zatvaraju kao odgovor promjeni napona membrane neurona. Glavna funkcija ovih ionskih kanala je stvaranje akcijskog potencijala i njegov prijenos.

**Ionske pumpe** su ionski kanali koji mogu prebaciti određene ione protiv njihovog koncentracijskog nivoa (prebaciti ione iz mjesta gdje ih ima manje u mjesto gdje ih ima više) između vanjskog i unutarnjeg dijela stanice, samo što se tijekom tog procesa mora koristiti energija. Ionske pumpe koriste 70% ukupne metaboličke konzumacije neurona ili 15% ukupne energije, dok npr. mozak treba 20% ukupne metaboličke energije [11].



Slika 1.4: Svi tipovi ionskih kanala (preuzeto iz [11] i prevedeno na hrvatski)

## 1.5 Detaljniji opis djelovanja kemijske sinapse i neurotransmitera

Prijenos informacija između neurona se događa na razne načine no najčešća veza između neurona u središnjem živčanom sustavu je kemijska sinapsa. Sastoje se od specijaliziranog nastavka aksona, tzv. aksonski terminal, i specifične primajuće postaje na dendritima. Aksonski terminali kemijskih sinapsa imaju svojstvo sintetiziranja posebnih kemikalija koje se zovu *neurotransmiteri*. Oni su koncentrirani i spremjeni u *sinaptičkom mjehuriću*.

Kad se akcijski potencijal generira on pokreće vjerojatnosno ispuštanje neurotransmitera. Ispušteni neurotransmiteri "plove" preko *sinaptičkog rascjepa* (mali razmak između aksonskog terminala i dendrita postsinaptičkog neurona, oko  $1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{ m}$ ).

Najčešći neurotransmiteri u središnjem živčanom sustavu su male organske molekule kao glutamat (Glu) ili gama - aminomaslačna kiselina (GABA), dopamin (DA) i acetilkolin (ACh) [11].

## **Ekscitatorne i inhibitorne sinapse**

Različiti tipovi neurotransmitera i njihovi asocirani ionski kanali imaju različite efekte na stanje postsinaptičkog neurona. Bitna klasa neurotransmitera otvara kanale koji dopuštaju samo pozitivnim ionima da uđu u stanicu. Time se započinje povećanje membranskog potencijala koji potiče postsinaptički neuron u pobuđeno stanje. Taj se proces (ili ponekad jednostavno sinapsa) naziva **ekscitatoran**.

Neki ionski kanali pokrenuti neurotransmiterima, mogu pomaknuti potencijal postsinaptičkog neurona prema mirujućem potencijalu, tj. inhibirati efekt ekscitatorne sinapse. Takav proces (ili sinapsu) nazivamo **inhibitornim**.



## Poglavlje 2

# Električno i magnetsko polje u neuronu

### 2.1 Elektrodinamika

#### Električno polje

Električno polje ( $\vec{E}$ ) je vektorska veličina definirana kao sila ( $\vec{F}_E$ ) po jediničnom naboju koja bi djelovala na testni naboj ( $Q$ ).

$$\vec{E} = \frac{\vec{F}_E}{Q} \quad (2.1)$$

Električno polje može se izraziti i na drugi način. Kako bi izveli drugi izraz za električno polje koristi se Stokesov teorem [3]:

$$\int_S (\vec{\nabla} \times \vec{F}) \cdot d\vec{a} = \oint_P \vec{F} \cdot d\vec{l} \quad (2.2)$$

Zbog toga što je  $\vec{\nabla} \times \vec{E} = \vec{0}$  (za stacionarne naboje) slijedi da je  $\oint_P \vec{E} \cdot d\vec{l} = 0$ , što slijedi iz Stokesovog teorema (2.2). Zbog navedenog slijedi da je linijski integral od  $\vec{E}$  neovisan o putu integracije, stoga definiramo funkciju  $V(\vec{r})$  koju zovemo električnim potencijalom:

$$V(\vec{r}) \equiv - \int_{\vec{O}}^{\vec{r}} \vec{E} \cdot d\vec{l} \quad (2.3)$$

Gdje je  $O$  standardna referentna točka gdje električni potencijal iščezava (najčešće se uzima da je  $O = \infty$  ili uzemljenje).

Električni potencijal nije jednoznačno definiran, ali razlika potencijala, odnosno napon je jednoznačan. Razlika potencijala između dviju točaka jednaka je sljedećem:

$$V(\vec{b}) - V(\vec{a}) = - \int_{\vec{O}}^{\vec{b}} \vec{E} \cdot d\vec{l} + \int_{\vec{O}}^{\vec{a}} \vec{E} \cdot d\vec{l} = - \int_{\vec{O}}^{\vec{b}} \vec{E} \cdot d\vec{l} - \int_{\vec{a}}^{\vec{O}} \vec{E} \cdot d\vec{l} = - \int_{\vec{a}}^{\vec{b}} \vec{E} \cdot d\vec{l} \quad (2.4)$$

Pomoću gradijentnog teorema [3]:

$$V(\vec{b}) - V(\vec{a}) = \int_{\vec{a}}^{\vec{b}} (\vec{\nabla}V) \cdot d\vec{l}, \quad (2.5)$$

slijedi izraz:

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}V \quad (2.6)$$

## Električna struja i Ohmov zakon

Električna struja je naboj koji u jedinici vremena prođe kroz određenu površinu.

Električnu struju ( $I$ ) definiramo na sljedeći način:

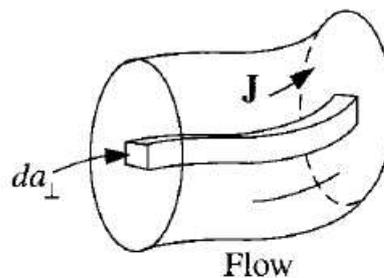
$$I = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta q}{\Delta t} = \frac{dq}{dt}, \quad (2.7)$$

$$I = \int_S \vec{J} \cdot d\vec{a}, \quad (2.8)$$

gdje je  $\vec{J}$  gustoća električne struje.

Ako zamislimo "cijev" i u njoj površinu infinitezimalnog poprečnog presjeka  $da_{\perp}$ , koja je postavljena tako da je paralelna s tokom (slika 2.1), te ako je struja kroz tu površinu  $dI$  tada je iznos gustoće struje dan s:

$$J = \frac{dI}{da_{\perp}} \quad (2.9)$$



Slika 2.1: Prikaz "cijevi" s površinom infinitezimalnog poprečnog presjeka  $da_{\perp}$ , paralelno postavljenoj s tokom struje (preuzeto iz [3])

U slučaju jednostavnih vodiča Ohmov zakon zapisujemo na sljedeći način [2]:

$$I = \frac{V}{R} = GV, \quad (2.10)$$

gdje je  $V$  napon na krajevima vodiča, a  $R$  je njegov otpor.  $G$  je vodljivost vodiča.

## Magnetsko polje

Magnetsko polje je fizikalna veličina koju možemo izračunati iz Biot-Savartova zakona:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{\vec{I} \times \hat{r}}{r^2} dl' \quad (2.11)$$

Integracija prati put toka struje i smjer toka struje.  $dl'$  označava element duljine dijela vodiča, a  $\mu_0$  označava permeabilnost vakuuma.

Magnetsko polje djeluje samo na naboje koji se gibaju nekom konačnom brzinom  $\vec{v}$ , a sila koja djeluje na te naboje dana je sljedećim izrazom:

$$\vec{F}_M = Q(\vec{v} \times \vec{B}) \quad (2.12)$$

U prisutnosti električnog i magnetskog polja ukupna sila na naboj  $Q$  je sljedećeg oblika:

$$\vec{F} = Q[\vec{E} + (\vec{v} \times \vec{B})] \quad (2.13)$$

Tu silu još nazivamo Lorentzovom silom.

Prethodni izraz možemo zapisati i drugačije ukoliko se radi o struji naboja:

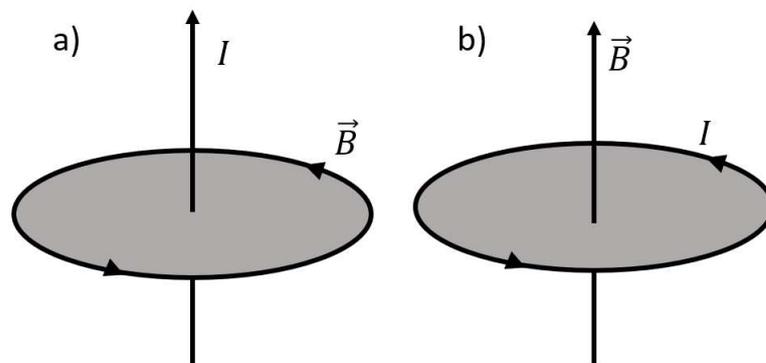
$$\vec{F}_M = I(d\vec{l} \times \vec{B}), \quad (2.14)$$

gdje je  $I$  struja unutar magnetskog polja  $\vec{B}$  dok vektor  $\vec{l}$  prikazuje smjer struje.

Smjer magnetskog polja možemo definirati pomoću Biot-Savartovog zakona (2.11) ili Amperovog zakona:

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \mu_0 \vec{J} + \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad (2.15)$$

Ako imamo ravnu žicu, postavljamo palac u smjeru struje, a smjer u kojem nam se mogu saviti prsti predstavlja smjer magnetskog polja. Ujedno ako imamo žicu u obliku kružnice, postavljamo prste tako da prate smjer struje ako se savinu, tada palac predstavlja smjer magnetskog polja (slika 2.2).



Slika 2.2: Smjer linija magnetskog polja  $\vec{B}$  kada (a) struja  $I$  teče kroz ravan vodič te kad (b) teče u kružnoj petlji

## Elektromagnetska indukcija

Michael Faraday je 1831. godine objavio niz rezultata eksperimenata koristeći zatvorenu petlju žice i magnet. Primijetio je da se promjenom magnetskog toka ( $\Phi_B$ ) inducira razlika potencijala koji zovemo elektromotorna sila ( $\mathcal{E}$ ):

$$\mathcal{E} = -\frac{d\Phi_B}{dt} \quad (2.16)$$

Navedeno možemo još napisati i na sljedeći način, koji zovemo Faradayevim zakonom:

$$\oint \vec{E} \cdot d\vec{l} = -\frac{d\Phi_B}{dt} \quad (2.17)$$

Minus znak u Faradayevom zakonu zovemo i Lenzovo pravilo koje tvrdi da će inducirana struja u petlji teći u takvom smjeru da se njen magnetski tok (koji ona proizvodi) suprotstavlja promjeni magnetskog toka (koje je induciralo struju). Lenzovo pravilo samo određuje u kojem smjeru će teći inducirana struja.

## Maxwellove jednačbe

Maxwellove jednačbe prikazuju teorijski sadržaj klasične elektrodinamike. One u diferencijalnom obliku izgledaju ovako:

**Gausov zakon**

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon} \quad (2.18)$$

**Divergencija magnetskog polja**

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (2.19)$$

**Faradayev zakon indukcije**

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (2.20)$$

**Amperov zakon s Maxwelllovom popravkom**

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \mu_0 \vec{J} + \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad (2.21)$$

U ovoj formi Maxwellove jednadžbe učvršćuju predodžbu da se električna polja mogu proizvesti ili pomoću naboja ( $\rho$  predstavlja gustoću električnog naboja), ili promjenjivim magnetskim poljem ( $\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}$ ), te da se magnetska polja mogu proizvesti ili sa strujama ( $\vec{J}$ ), ili s promjenjivim električnim poljem ( $\frac{\partial \vec{E}}{\partial t}$ ).

Na temelju navedenih osnovnih pojmova iz elektrodinamike možemo modelirati elektromagnetska polja u neuronu.

## 2.2 Teorija kabela

Kako bi uspjeli modelirati električna i magnetska polja u neuronu moramo spomenuti teoriju kabela. Glavna ideja ove teorije je promatranje dijelova neurona (dendrita i aksona) kao da su dijelovi kabela.

U ovoj teoriji postoji jednadžba kabela koja opisuje prostorno-vremensku promjenu električnog potencijala, potaknutog vanjskom strujom ( $I_{inj}$ ), po vodiču u obliku kabela. Za idealizirani jednodimenzionalni linearni kabel jednadžba je sljedećeg oblika:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} - V_m(x, t) + V_0 = R_m I_{inj}(x, t) \quad (2.22)$$

Rješenje ove jednadžbe, ( $V_m(x, t)$ ), opisuje potencijal kabela (tj. membranski potencijal) na svakoj lokaciji te kako se on mijenja na svakoj lokaciji s vremenom.

Prostorna konstanta  $\lambda$  opisuje fizička svojstva kabela u dimenzijama  $\Omega$ cm. Na primjer, cilindrični kabel promjera  $d$  u ekvipotencijalnom okruženju ima  $\lambda$  parametar od:

$$\lambda = \sqrt{\frac{dR_m}{2R_i}}, \quad (2.23)$$

gdje je  $R_m$  specifičan otpor membrane, a  $R_i$  specifičan otpor kabela unutar stanice. Specifičan otpor je otpor dijela materijala s konstantnim poprečnim presjekom, podijeljen s volumenom otpornika. Membranski otpor je mnogo veći nego unutarstanični otpor, što objašnjava zašto najviše struje teče unutar dendritskog stabla. Lambda parametar se ujedno mijenja s promjerom kabela.

Vremenska konstanta  $\tau$  isto ovisi o fizikalnim svojstvima kabela:

$$\tau = R_m C_m, \quad (2.24)$$

gdje je  $C_m$  specifični kapacitet membrane, tj. kapacitet po jedinici površine.

Rješenje jednadžbe 2.22 ujedno ovisi o formi vanjske struje  $I_{inj}(x, t)$ . Jasno je da će potencijal kabela postići stabilnu konfiguraciju ako vanjska struja ne ovisi o vremenu. Na primjer, ako promatramo polubeskonačan kabel koji počinje na  $x = 0$  s fiksnim potencijalom  $V_0 = R_m I_0$  te koji se proteže u beskonačnost poslije toga, tada se potencijal smanjuje eksponencijalno s:

$$V_m(x) = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}} \quad (2.25)$$

Ovakav eksponencijalni pad je problem pri prijenosu informacija u kabelu koji je dugačak, stoga je potrebno pojačavati potencijal periodično kako bi se prenio na velike udaljenosti [11].

Slično ako se promatra promjena električnog potencijala na određenom mjestu u kabelu (npr.  $x = 0$ ) dobije se sljedeće rješenje jednadžbe kabela:

$$V_m(t) = V_0 e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (2.26)$$

U prostoru i vremenu dinamika potencijala se može opisati sljedećom generaliziranom jednadžbom [2]:

$$V_m(x, t) = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}} \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (2.27)$$

### 2.3 Električno i magnetsko polje dendrita i aksona

Poznavajući distribuciju potencijala  $V_m(x, t)$  preko dendritske osi možemo pronaći distribuciju električnog polja duž dendrita u prostoru i vremenu na sljedeći način, koristeći 2.6:

$$\vec{E} = -\vec{\nabla} V_m(x, t) = -\frac{dV_m(x, t)}{dx} \hat{x} = \frac{1}{\lambda} V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}} \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} \hat{x} \quad (2.28)$$

Maksimalna vrijednost električnog polja jednog ekscitatornog postsinaptičkog potencijala (EPSP) s vrijednošću od 0.2 mV je  $\approx 0.57$  V/m.

Električno polje kod aksona je drugačije nego kod dendrita zato što je prostorna konstanta  $\lambda$  u aksonu veća. Potencijal varira od 70 mV do 100 mV te stoga i električno polje može doseći vrijednosti do 10 V/m [2].

Magnetsko polje možemo odrediti pomoću izraza:

$$\frac{1}{\mu} \oint_{\Gamma} \vec{B} \cdot d\vec{l} = I, \quad (2.29)$$

i eksperimentalno izmjerenih struja u dendritu i aksonu. Vektor magnetskog polja  $\vec{B}$  formirati će zatvorene petlje oko osi neuralne projekcije, a smjer definiramo ponovno pravilom desne ruke.

Unutar dendrita eksperimentalno se izmjerila struja jakosti od 20 pA do 100 pA. Za duljinu puta  $\Gamma$  uzima se duljina  $l = \pi d$ , gdje za dendrit uzimamo da je  $d \approx 1 \mu\text{m}$ . Time se dobiva vrijednost magnetskog polja u dendritima. Maksimalna vrijednost magnetskog polja dobije se da je  $B = 4 \cdot 10^{-10} \text{ T}$ .

Kod aksona magnetsko polje je snažnije zbog jačih ionskih struja. Struje su u rasponu od 5 do 10  $\mu\text{A}$  te je promjer aksona od manje od 1  $\mu\text{m}$  do 25  $\mu\text{m}$  za ljude (za ogromnu lignju doseže veličinu i od  $\approx 1 \text{ mm}$ ). Maksimalna vrijednost magnetskog polja kod čovjeka u aksonu dobije se da je  $B = 1.6 \cdot 10^{-7} \text{ T}$ .

Da bi uspjeli modelirati električno i magnetsko polje u neuronu potrebno je modelirati neuron pomoću kojega se dobiju vrijednosti električnog potencijala i struje.

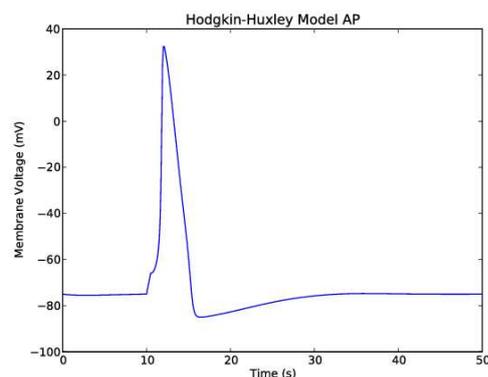
# Poglavlje 3

## Biofizički modeli neurona

### 3.1 Hodgkin-Huxleyev model

Pomoću neurotransmitera puštenih s presinaptičkog neurona mijenja se membranski potencijal na dendritu. Neurotransmiteri otvarajući specifične sinaptičke ionske kanale stvaraju tok iona izvan i unutar neurona. U ovom poglavlju promatra se kako promjena u membranskom potencijalu generira akcijski potencijal u dijelovima neurona s različitim naponski reguliranim ionskim kanalima, te način kako se to modelira.

Tipičan oblik akcijskog potencijala, kakvog su izmjerili u velikom aksonu lignje Alan Hodgkin i Andrew Huxley, prikazan je na slici ispod (3.1).



Slika 3.1: Ovisnost membranskog potencijala s vremenom tijekom generacije akcijskog potencijala (preuzeto iz [9])

Prikazana forma karakterizirana je naglim porastom (depolarizacija) membranskog po-



tencijala do pozitivnih vrijednosti, te nakon toga nagli pad prelazeći i vrijednost mirujućeg membranskog potencijala (hiperpolarizacija) neurona te nakon toga vraćanje do potencijala mirovanja. Hodgkin i Huxley su kasnije formu akcijskog potencijala prikazali kvantitativno, tj. matematičkim formulama.

### Minimalni mehanizmi potrebni za generaciju akcijskog potencijala

Minimalno dva tipa naponski reguliranih ionskih kanala i jedan tip pasivnog ionskog kanala su nužni za generiranje akcijskog potencijala.

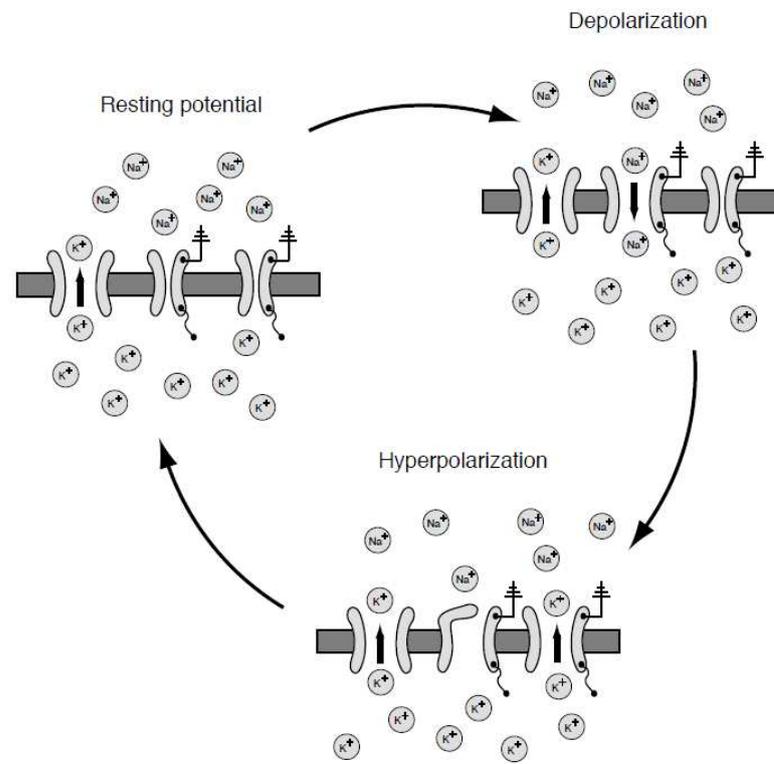
Kad ionski kanali koji ovise o neurotransmiterima **depolariziraju** dovoljno neuron, naponski zavisni natrijevi kanali se otvaraju te  $\text{Na}^+$  ioni ulaze zbog negativnog potencijala i manje koncentracije  $\text{Na}^+$  iona unutar stanice. Dominiranje  $\text{Na}^+$  iona prebacuje membranski potencijal do natrijevog ravnotežnog potencijala, otprilike  $E_{\text{Na}} = +60 \text{ mV}$ . Sljedeća dva procesa uzrokuju kasniju fazu padanja.

Prvo se natrijevi kanali deaktiviraju zbog blokade kanala, koja je dio proteina od kojeg je napravljen kanal. To se dogodi oko 1 ms nakon otvaranja kanala.

Drugo, drugi tip naponski reguliranih kanala,  $\text{K}^+$  kanali, se otvaraju, što rezultira da  $\text{K}^+$  ioni izlaze van stanice.

Za razliku od naponski reguliranih natrijevih kanala, koji se otvore gotovo odmah, nakon prelaska praga (za aktivaciju akcijskog potencijala), naponski regulirani kalijeve kanali otvore se oko 1 ms nakon početne depolarizacije akcijskog potencijala. Dominacija kalijeve kanala prebacuje membranski potencijal blizu kalijeve ravnoteže, odnosno oko  $E_{\text{K}} = -90 \text{ mV}$ , čak se spusti i niže od potencijala mirovanja.

Ova **hiperpolarizacija** neurona srodna je potencijalu mirovanja,  $V_{\text{rest}}$ , te uzrokuje zatvaranje natrijevih i kalijeve kanala, tako da se potencijal mirovanja polako vrati do svoje vrijednosti ( $V_{\text{rest}} = -70 \text{ mV}$ ). Opisani proces može se pratiti i pomoću grafa na slici 3.1, iako iznosi potencijala mogu varirati.



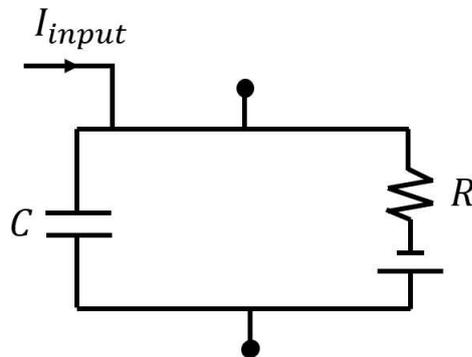
Slika 3.2: Proces generacije akcijskog potencijala

Stalna generacija akcijskog potencijala rezultirala bi stalnim tokovima natrijevih i kalijevih iona. Ako neuron puno puta ponovi proces to bi smanjilo koncentraciju kalijevih i povećalo koncentraciju natrijevih iona unutar stanice. Stoga kako bi se i dalje moglo nastaviti s generacijom akcijskog potencijala koriste se posebni ionski kanali koje zovemo ionske pumpe. Ionske pumpe koristeći energiju prebacuju određene ione protiv njihovog koncentracijskog nivoa između vanjskog i unutarnjeg dijela stanice.

### Hodgkin - Huxley jednadžbe

Hodgkin i Huxley su kvantificirali proces generacije AP-a sa setom od četiri diferencijalnih jednadžbi, koristeći izmjerene vrijednosti s aksona lignje.

U početku promatramo sljedeći strujni krug koji obuhvaća samo neke aspekte biofizike navedenog sustava.



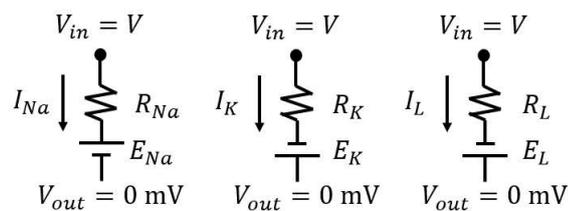
Slika 3.3: Početni model neurona u obliku strujnog kruga

Baterija simbolizira održavanje mirujućeg potencijala, a oznake simboliziraju:

- $I_{input}$  - vanjsku struju koja uzbuđuje neuron kako bi generirao AP,
- $C$  - nepropusnu staničnu membranu (električni kapacitet),
- $R$  - ionske kanale (električni otpor)

Želimo još nadodati glavna tri ionska kanala koja smo naveli te modelirati dinamiku njihovog otvaranja i zatvaranja.

Specifične ionske kanale za  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  ione te pasivni ionski kanal modeliramo na sljedeći način:



Slika 3.4: Modeli  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i pasivnog (propuštajućeg) ionskog kanala

Uvodimo nove oznake:

- $V$  - membranski potencijal
- $V_{out}$  - napon van neurona (po dogovoru  $V_{out} = 0 \text{ mV}$ )
- $E_{\text{Na,K,L}}$  - ravnotežni potencijal za određene ionske kanale

- $R_{\text{Na,K,L}}$  - električni otpor koji predstavlja ionske kanale
- $I_{\text{Na,K,L}}$  - struja iona kroz napomenute ionske kanale

Sve navedene struje koje prolaze kroz ionske kanale prikazujemo pomoću Ohmovog zakona (2.10). Pri tome koristimo električnu vodljivost ( $g = \frac{1}{R}$ ), umjesto otpora  $R$ . Radi lakšeg zapisa kasnije, koristi se oznaka  $\bar{g}$  za električnu vodljivost.

$$I_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} (V - E_{\text{Na}}) \quad (3.1)$$

$$I_{\text{K}} = \bar{g}_{\text{K}} (V - E_{\text{K}}) \quad (3.2)$$

$$I_{\text{L}} = \bar{g}_{\text{L}} (V - E_{\text{L}}) \quad (3.3)$$

Hodgkin i Huxley empirički su otkrili da vodljivosti nisu konstantne već da su one funkcije membranskog potencijala i vremena, a upravo ta ovisnost je ključna pri razumijevanju akcijskog potencijala. Glavno svojstvo zbog kojeg dolazi do generacije akcijskog potencijala je činjenica da  $\text{K}^+$  i  $\text{Na}^+$  kanali ovise o naponu i vremenu.

Promatranjem jednog ionskog kanala (npr.  $\text{K}^+$ ), za  $\bar{g}_{\text{K}}$  sada vrijedi:

$$\bar{g}_{\text{K}} = g_{\text{K}} \cdot p, \quad (3.4)$$

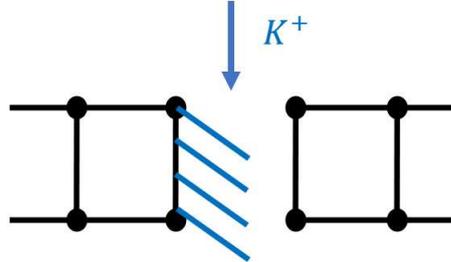
gdje je  $g_{\text{K}}$  maksimalna vodljivost  $\text{K}^+$  ionskog kanala (kao da je potpuno otvoren[konstanta]), a  $p$  označava vjerojatnost da je kanal otvoren ( $p \in [0, 1]$ ).

Navedenu promjenu za električnu vodljivost dodatno izmjenjujemo gdje umjesto oznake  $p$  za  $\text{K}^+$  ionski kanal vrijedi:

$$\bar{g}_{\text{K}} = g_{\text{K}} \cdot n^4, \quad (3.5)$$

gdje  $n$  predstavlja vjerojatnost da su jedna (od 4) vrata  $\text{K}^+$  ionskog kanala otvorena te ju nazivamo kalijevom varijablom vrata ( $n \in [0, 1]$ ). Razlog zašto je na četvrtu potencijalu navedena varijabla je taj što su s tim zapisom Hodgkin i Huxley dobili najbolje poklapanje s eksperimentalnim podacima.

Način na koji ta četiri vrata vizualiziramo je sljedeći:



Slika 3.5: Vizualni prikaz otvorenih četiri vrata u  $K^+$  ionskom kanalu

Da bi taj kanal bio otvoren moramo imati sva 4 vrata otvorena. Stoga možemo promatrati da je vodljivost kanala ( $\bar{g}_K$ ) proporcionalna s vjerojatnosti da su prva, druga, treća i četvrta vrata otvorena (ujedno se pretpostavlja da su sva vrata neovisna). Stoga se dolazi do zaključka da je  $\bar{g}_K \sim n^4$ .

Modeliranje dinamike varijabli vrata radimo promatranjem sljedeće reakcijske jednadžbe:



Tranziciju od stanja zatvorenih vrata do otvorenih nazivamo brzinom prijelaza iz zatvorenog u otvoreno stanje i označavamo ju s  $\alpha_n$ , a suprotnu tranziciju tome nazivamo brzinom prijelaza iz otvorenog u zatvoreno stanje i označavamo ju s  $\beta_n$ . Diferencijalna jednadžba koja predstavlja kako se stanje vrata mijenja s vremenom može se prikazati na sljedeći način:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n \cdot (1 - n) - \beta_n \cdot n \quad (3.7)$$

Vidimo iz navedene jednadžbe da se  $\frac{dn}{dt}$  povećava kad imamo prijelaze iz zatvorenog u otvoreno stanje, te se smanjuje kad imamo obrnuti prijelaz. Navedenu diferencijalnu jednadžbu (3.7) je moguće i drugačije zapisati:

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{n - n_0(V)}{\tau_n(V)}, \quad (3.8)$$

gdje je  $n_0(V)$  vrijednost stacionarnog stanja, a  $\tau_n(V)$  je vremenska konstanta.

Zbog ovisnosti o naponu diferencijalna jednadžba 3.8 postaje kompliciranija jer se napon mijenja s vremenom dok neuron generira AP, stoga se  $n_0(V)$  i  $\tau_n(V)$  mijenjaju s vremenom.  $n_0(V)$  i  $\tau_n(V)$  su ujedno funkcije  $\alpha_n$  i  $\beta_n$  funkcija:

$$\alpha_n(V) = \frac{0.1 - 0.01(V + 65)}{e^{1 - 0.1(V+65)} - 1} \quad \beta_n(V) = 0.125e^{\frac{-V-65}{80}} \quad (3.9)$$

Navedeni izrazi su empirijski jer su dobiveni uspoređivanjem s eksperimentalno dobivenim podacima.

Na sličan način kao kod kalijevog kanala, kod natrijevog kanala prvo se izmjenjuje električna vodljivost:

$$\bar{g}_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} \cdot m^3 h, \quad (3.10)$$

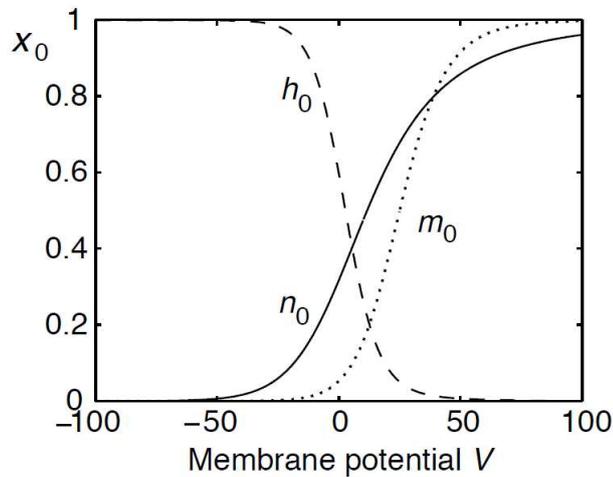
gdje slično kao kod kalijevog kanala  $g_{\text{Na}}$  predstavlja maksimalnu vodljivost natrijevog kanala dok  $m$  označava vjerojatnost da su jedna (od 3) vrata  $\text{Na}^+$  ionskog kanala otvorena (natrijeva aktivacijska varijabla vrata), a  $h$  označava vjerojatnost da je blokiran  $\text{Na}^+$  ionski kanal (natrijeva inaktivacijska varijabla vrata). Na analogan način kao kod kalijevog kanala zapisuju se diferencijalne jednadžbe koje opisuju vremenski promjenjivo stanje vrata:

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{m - m_0(V)}{\tau_m(V)} \quad \frac{dh}{dt} = -\frac{h - h_0(V)}{\tau_h(V)} \quad (3.11)$$

Ujedno imamo i pasivni (propuštajući) kanal, no kako se kod njega ne mijenja vodljivost slijedi:

$$\bar{g}_L = g_L \quad (3.12)$$

Vrijednosti stacionarnih stanja u odnosu na membranski potencijal su komplicirane funkcije koje je jednostavnije analizirati ako se promatraju grafički.



Slika 3.6: Stacionarna stanja ( $n_0$ ,  $m_0$  i  $h_0$ ) za tri varijable  $n$ ,  $m$  i  $h$  u odnosu na membranski potencijal ( $V$ ) (preuzeto iz [11])

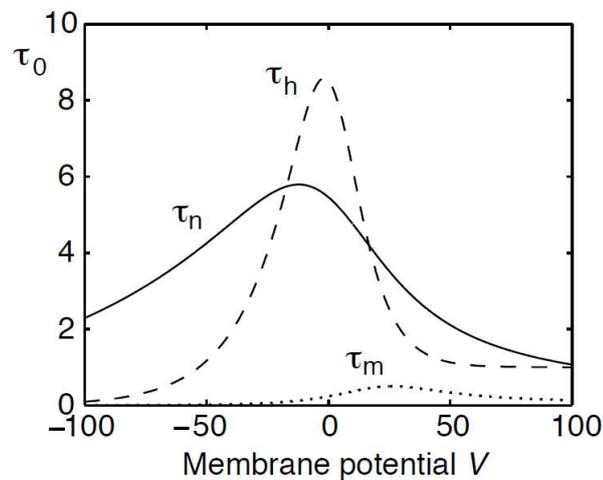
$n$ ,  $m$  i  $h$  teže svojim stacionarnim stanjima i vidimo da kad je neuron **depolariziran** ( $V \approx +60$  mV) (3.6) vrijedi:

- $n \rightarrow n_0 \sim 1$  (otvoreno)
- $m \rightarrow m_0 \sim 1$  (otvoreno)
- $h \rightarrow h_0 \sim 0$  (zatvoreno)

Tada su kalijevi kanali otvoreni, a natrijevi kanali su zatvoreni (iako su sva tri vrata otvorena ( $m$ ) blokada ( $h$ ) ga održava zatvorenim). Kalijevi ( $K^+$ ) ioni tada izlaze van neurona te time smanjuju membranski potencijal. Kako se smanjuje membranski potencijal kalijevi kanali se počinju zatvarati. Kad je neuron **hiperpolariziran** ( $V \approx -90$  mV), tada su:

- $n \rightarrow n_0 \sim 0$  (zatvoreno)
- $m \rightarrow m_0 \sim 0$  (zatvoreno)
- $h \rightarrow h_0 \sim 1$  (otvoreno)

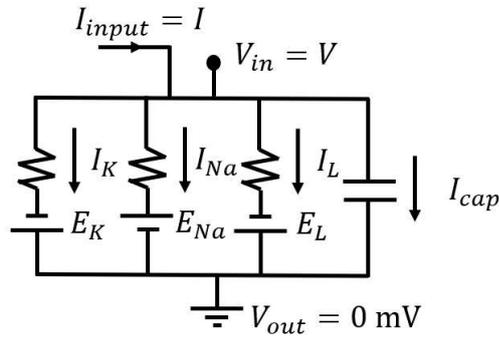
Kalijevi kanali su tada zatvoreni, a natrijevi kanali su isto zatvoreni (iako više nema blokade ( $h$ ) sva tri vrata ( $m$ ) su zatvorena). Preko ove analize  $Na^+$  ioni ne prolaze kroz ionske kanale, no zbog toga je potrebno ujedno analizirati vremenske konstante.



Slika 3.7: Vremenske konstante ( $\tau_n$ ,  $\tau_m$  i  $\tau_h$ ) za tri varijable  $n$ ,  $m$  i  $h$  u odnosu na membranski potencijal ( $V$ ) (preuzeto iz [11])

Iz grafa (3.7) se primjećuje da je natrijeva aktivacijska varijabla vrata ( $m$ ) s obzirom na natrijevu inaktivacijsku varijablu ( $h$ ) znatno brža.

Nakon svega navedenog strujni krug sada izgleda ovako:



Slika 3.8: Konačni model neurona u obliku strujnog kruga

Izrazi za struje u modelu:

- $I_{Na} = g_{Na}n^4(V - E_{Na})$
- $I_K = g_Km^3h(V - E_K)$
- $I_L = g_L(V - E_L)$
- $I_{cap} = C\frac{dV}{dt}$

Neuron skladišti električni naboj, što formalno izražavamo kapacitetom,  $C$ . Kapacitet postoji od činjenice da lipidni dvosloj aksonske membrane formira tanki izolirajući sloj koji služi pri skladištenju električnog naboja na isti način kao i električni kondenzator. Struja ( $I_{cap}$ ) puni kondenzator stavljajući ione na gornju i donju ploču.

Ako se ujedno zamisli da se postavlja elektroda na neuron i šalje struja ( $I_{input} = I$ ), ta struja ima četiri načina kroz koja može teći te zbog Kirchoffovog zakona očuvanja naboja slijedi sljedeće:

$$I = I_K + I_{Na} + I_L + I_{cap} \quad (3.13)$$

Spajanjem svih navedenih izraza za struju s gornjom jednažbom dobivaju se Hodgkin - Huxleyeve jednažbe.

$$C\frac{dV}{dt} = -g_Kn^4(V - E_K) - g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - g_L(V - E_L) + I(t) \quad (3.14)$$

$$\tau_n(V)\frac{dn}{dt} = -[n - n_0(V)] \quad (3.15)$$

$$\tau_m(V)\frac{dm}{dt} = -[m - m_0(V)] \quad (3.16)$$

$$\tau_h(V)\frac{dh}{dt} = -[h - h_0(V)] \quad (3.17)$$



Generacija akcijskog potencijala promatrala se kao posljedica djelovanja natrijevog, kalijevog i pasivnog kanala, no potrebno je napomenuti da je generacija AP-a zapravo rezultat istovremenog djelovanja više takvih kanala. Stoga su vodljivosti u Hodgkin - Huxleyevim jednadžbama sveukupni rezultati individualnih ionskih kanala u membrani.

## 3.2 Wilsonov model

Hodgkin - Huxleyeve jednadžbe su puno doprinijele pri razumijevanju koncepta generacije akcijskog potencijala, ali za razliku od aksona velike lignje, neuroni sisavaca imaju dodatne tipove ionskih kanala koji doprinose kompleksnijem neuralnom odgovoru.

Jedan od načina kako se može modelirati kompliciraniji model je izravno nadodavanje drugih ionskih kanala. Na takav način možemo imati mnogo povezanih diferencijalnih jednadžbi kojima modeliramo više različitih kanala u određenom dijelu aksona. Takvi modeli su bitni pri istraživanju detaljnih karakteristika odgovora neurona i pri interakciji između dvaju različitih kanala.

Pojednostavljenja su često neizbježna kada pokušavamo istražiti nešto na većoj skali. Detaljnim proučavanjem Hodgkin - Huxleyevih jednadžbi primijetile su se mogućnosti smanjivanja njihove dimenzionalnosti.

Prvo što se primijetilo je da je vremenska konstanta  $\tau_m$  jako mala za sve vrijednosti od potencijala (slika 3.7). Varijabla  $m$  stoga brzo prilazi svojoj ravnotežnoj vrijednosti, pa ju možemo i aproksimirati:

$$m = m_0(V). \quad (3.18)$$

Time se eliminira 3.16 jednadžba.

Ujedno se primijetilo da su rezultati za varijable  $n(V)$  i  $h(V)$  prikazani preko grafa 3.6, aproksimativno recipročni. Zapravo, se dobije dobra aproksimacija ako se postavi sljedeća jednakost:

$$h = 1 - n \quad (3.19)$$

Ono što se time tvrdi je da se  $\text{Na}^+$  kanal zatvara ( $h$ ) u isto vrijeme kad se  $\text{K}^+$  kanal otvara ( $n$ ). S 3.19 eliminiramo 3.17.

Ova pojednostavljenja smanjuju Hodgkin - Huxleyev model na dvodimenzionalni sistem:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_K R^4 (V - E_K) - g_{\text{Na}} m_0(V)^3 (1 - R)(V - E_{\text{Na}}) - g_L (V - E_L) + I(t) \quad (3.20)$$

$$\tau_R(V) \frac{dR}{dt} = -[R - R_0(V)] \quad (3.21)$$

Akcijski potencijal koji se generira ovim modelom jako je sličan originalnom Hodgkin - Huxleyevom modelu neurona.

Kako bi se naglasilo pojednostavljenje i promjena varijabli, koristi se nova varijabla  $R$  za opisivanje otvaranja  $K^+$  i zatvaranja  $Na^+$  kanala, koji zajedno čine oporavljenu ("recovery") varijablu (ime je dobila jer opisuje oporavak membranskog potencijala).

Stoga dvodimenzionalnu aproksimaciju (3.20 i 3.21) Hodgkin - Huxleyevih jednadžbi možemo još pojednostaviti tako da prikazuje osnovna dinamička pravila za generaciju akcijskog potencijala.

Kako bi se održala biofizička značajnost Ohmov zakon i ovisnost o  $Na^+$  i  $K^+$  ravnotežnim potencijalima se mora prikazati eksplicitno. Koristeći određene aproksimacije jednadžbe dobivaju sljedeći oblik:

$$C \frac{dV}{dt} = -R(V - E_K) - g_{Na}(V)(V - E_{Na}) + I(t) \quad (3.22)$$

$$\tau_R(V) \frac{dR}{dt} = -[R - R_0(V)] \quad (3.23)$$

Radi jednostavnosti, struju pasivnog propuštajućeg kanala ( $I_L$ ), koji nema uloge u generaciji akcijskog potencijala, spaja se s  $Na^+$  kanalom stvarajući time novi  $Na^+$  kanal, tako što se dodaje linearni dio u opisu ovisnosti napona novog kanala (više detalja o aproksimacijama koje su se provele mogu se naći u [4] poglavlje 9).

Prateći navedene aproksimacije Wilson je pokazao da pojednostavljenim modelom sa samo dvije diferencijalne jednadžbe dobivamo slične rezultate kao kod Hodgkin - Huxleyevog sistema od četiri diferencijalnih jednadžbi.

S pomoću Wilsonovog modela ujedno se može dodavajući još dva tipa ionskih kanala koji su specifični za drugačija svojstva generiranja AP-a, modelirati neokortikalne neurone sisavaca. Time se dobiju ponovno četiri diferencijalne jednadžbe koje opisuju puno kompliciraniji sistem naspram aksona velike lignje. Nećemo napisati napomenute jednadžbe (mogu se naći u knjizi [11], str. 42, jednadžbe (2.18)-(2.21)) jer u ovom radu prikazujemo osnovno modeliranje neurona.

## Poglavlje 4

# Numeričke metode

Tijekom rješavanja diferencijalnih jednadžbi često se nailazi na slučajeve kojima ne možemo pronaći analitičko rješenje, tada se oni pokušavaju riješiti numeričkim metodama. Koristeći numeričke metode pri rješavanju diferencijalnih jednadžbi s početnim ili rubnim uvjetom dobiva se tablično zadana funkcija gdje se korak u vrijednosti nezavisne varijable može dovoljno fino izabrati. Kao aproksimaciju rješenja kontinuirane funkcije možemo dobiti interpolacijski splajn [8].

Interpolacija u matematici znači određivanje nepoznatih vrijednosti neke veličine s pomoću poznatih vrijednosti u nekom intervalu u kojem su poznate zakonitosti njezinih promjena. Dok je splajn posebna funkcija definirana u dijelovima pomoću polinoma. Interpolacija splajnovima se više preferira od polinomne interpolacije (interpoliranje podataka polinomom) jer se interpolacijska pogreška može znatno smanjiti čak i kad se koriste polinomi niskog stupnja za splajn.

Promatrat ćemo problem gdje za zadanu funkciju  $f(x, y)$  trebamo naći funkciju  $y(x)$ ,  $y : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $x \in [x_0, b]$ , koja zadovoljava diferencijalnu jednadžbu prvog reda:

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y), \quad (4.1)$$

uz početni uvjet

$$y(x_0) = y_0 \quad (4.2)$$

Navedeni problem nazivamo inicijalnim ili Cauchyjevim problemom. U slučajevima kad je npr. funkcija  $f$  linearna, problem se može riješiti elementarno, ali u većini praktičnih problema moramo tražiti aproksimativno rješenje. Zapravo u istraživanjima se obično javlja problem rješavanja sustava diferencijalnih jednadžbi ovakvog oblika:

$$\frac{dy_i}{dx} = f_i(x, y_1, \dots, y_m), \quad i = 1, \dots, m, \quad (4.3)$$

uz početne uvjete  $y_i(x_0) = c_i$ ,  $i = 1, \dots, m$  [8].

Razlog zašto ima smisla posvetiti posebnu pozornost inicijalnom problemu za linearnu diferencijalnu jednadžbu možemo prikazati preko sljedećeg primjera.

### Primjer 1

Diferencijalnu jednadžbu trećeg reda oblika:

$$y''' = g(x, y, y', y''), \quad (4.4)$$

s početnim uvjetima  $y(0) = c_1$ ,  $y'(0) = c_2$  i  $y''(0) = c_3$ , uz pomoću sljedeće supstitucije:

$$z_1 = y, \quad z_2 = y', \quad z_3 = y'', \quad (4.5)$$

svodimo u sustav diferencijalnih jednadžbi prvog reda [8].

$$\begin{aligned} z_1' &= z_2 & z_1(0) &= c_1 \\ z_2' &= z_3 & z_2(0) &= c_2 \\ z_3' &= g(x, z_1, z_2, z_3) & z_3(0) &= c_3 \end{aligned}$$

U računalnoj neuroznanosti Hodgkin-Huxleyev model definiran je s diferencijalnim jednadžbama (3.14 - 3.17) koje, ako se promatraju jako pojednostavljeno, mogu se svesti na oblik inicijalnog problema. One specificiraju promjenu veličine  $x$  za infinitezimalni vremenski korak  $dt$ . Ta promjena je ujedno opisana funkcijom  $f(x, t)$ , koja može ovisiti o veličini  $x$  te ponekad i eksplicitno o vremenu. Matematički se to izražava na sljedeći način:

$$\tau \frac{dx}{dt} = f(x, t), \quad (4.6)$$

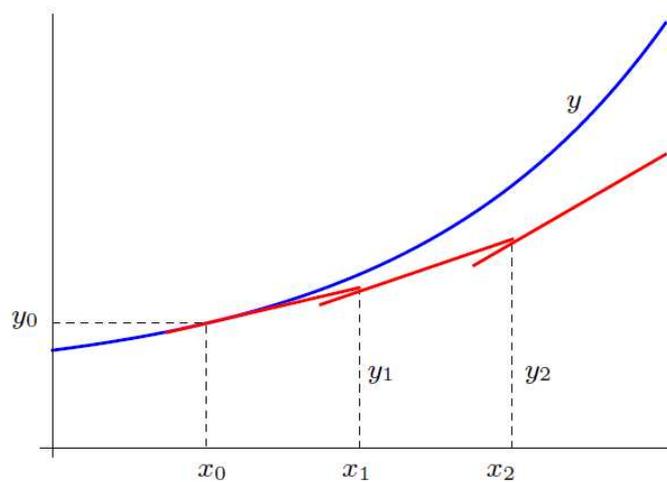
što je diferencijalna jednadžba prvog reda s jednom neovisnom varijablom i vremenskom konstantom  $\tau$ . Ovdje isto pokušavamo izračunati vrijednosti veličine  $x(t)$  u određenim trenucima  $t > t_0$  kad poznamo da je u trenutku  $t_0$  vrijednost veličine,

$$x(t_0) = x_0 \quad (4.7)$$

## 4.1 Eulerova metoda

Zbog 4.1 poznata je prva derivacija funkcije  $y(x)$ , a kako znamo 4.2 slijedi:

$$y'(x_0) = f(x_0, y_0) \quad (4.8)$$



Slika 4.1: Plavom bojom prikazana je vrijednost funkcije  $y$ -on, a crvenom bojom prikazana je aproksimacija dobivena Eulerovom metodom (preuzeto iz [8])

Funkciju  $y$  u okolini točke  $x_0$  možemo aproksimirati linearnim aproksimantom, čiji je graf tangenta (slika 4.1):

$$l(x) = y_0 + f(x_0, y_0)(x - x_0) \quad (4.9)$$

Za dovoljno mali  $h$  je točka  $x_1 = x_0 + h$  blizu točki  $x_0$ , te s time možemo vrijednost tražene funkcije  $y$  u točki  $x_1$  aproksimirati s pomoću vrijednosti linearnog aproksimanta:

$$y_1 \equiv l(x_1) = y_0 + f(x_0, y_0)h \quad (4.10)$$

Ponavljajući taj postupak, dobivamo Eulerov iterativni proces

$$y_{k+1} = y_k + hf(x_k, y_k), \quad k = 0, 1, \dots, \quad (4.11)$$

koji daje aproksimaciju funkcije  $y$  u točkama [8]:

$$x_i = x_0 + ih, \quad i = 0, 1, \dots \quad (4.12)$$

Iteracija je matematička metoda približnog rješavanja analitički nerješivih jednadžbi uzastopnim uvrštavanjima približnih rješenja i dobivanja sve točnijih rezultata do neke željene razine točnosti.

Veličina koraka  $h$  mora biti dovoljno malena jer se pogreške mogu brzo akumulirati. Ako se odabere potrebno maleni korak broj iteracija postaje jako velik (Primjer 2, 4.13). Ova metoda i dalje ima važno teorijsko značenje, jer se druge metode zasnivaju na ovoj ideji. U sljedećem primjeru vidjet ćemo primjenu Eulerove metode s različitim veličinama

koraka  $h$ .

**Primjer 2** Treba riješiti sljedeći Cauchyev problem na intervalu  $[0, 1]$ .

$$y' = x + y, \quad y(0) = 1, \quad (4.13)$$

Rješenje navedenog problema je funkcija  $y = 2e^x - x - 1$ , a potražiti ćemo ga također i pomoću Eulerove metode uz korake  $h = 0.2$  i  $h = 0.1$ . Dobiveni rezultati, kao i usporedba sa stvarnim vrijednostima prikazani su u tablici 4.2 [8].

$x_k$	$y(x_k)$	h=0.2		h=0.1	
		$y_k$	$y(x_k) - y_k$	$y_k$	$y(x_k) - y_k$
0	1	1	0	1	0
0.1	1.11034			1.11	-0.00034
0.2	1.24281	1.24	-0.00281	1.241	-0.00181
0.3	1.39972			1.3951	-0.00462
0.4	1.58365	1.568	-0.01565	1.57461	-0.00904
0.5	1.79744			1.78207	-0.01537
0.6	2.04424	2.0016	-0.04264	2.02028	-0.02396
0.7	2.32751			2.29231	-0.03520
0.8	2.65108	2.56192	-0.08916	2.60154	-0.04954
0.9	3.01921			2.95169	-0.06752
1	3.43656	3.2743	-0.16226	3.34686	-0.08970

Slika 4.2: Rješavanje inicijalnog problema  $y' = x + y$ ,  $y(0) = 1$  (preuzeto iz [8])

Vidimo da smanjenjem koraka  $h$  dobiju se točniji rezultati odnosno rezultati koji su bliži pravim vrijednostima funkcije  $y$ .

## 4.2 Runge-Kutta metoda

Runge-Kutta metoda je efektivna i široko korištena metoda za rješavanje inicijalnih problema diferencijalnih jednadžbi. Ujedno Runge-Kutta metoda je familija numeričkih metoda i višeg reda. Promatramo inicijalni problem prvog reda:

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y), \quad (4.14)$$

uz početni uvjet

$$y(x_0) = y_0, \quad (4.15)$$

gdje je  $x \in [x_0, b]$ .

Da bi izveli Runge-Kutta metodu prvo podijelimo interval  $[x_0, b]$  na  $N$  subintervala oblika  $[x_n, x_{n+1}]$  za  $n = 0, 1, \dots, n - 1$ . Korištenjem Riemannovog teorema čiji iskaz glasi ([1]):

Neka je  $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$  neprekidna funkcija na  $[a, b] \subset \mathbb{R}$ . Tada je ona R-integrabilna na  $[a, b]$ . Također, postoji točka  $c \in [a, b]$  takva da je  $\int_{[a,b]} f(x) dx = f(c)(b - a)$ .

Integriranjem  $\frac{dy}{dx} = f(x, y)$  preko  $[x_n, x_{n+1}]$  dobivamo sljedeće:

$$y(x_{n+1}) - y(x_n) = \int_{x_n}^{x_{n+1}} f(x, y(x)) dx = hf(\xi, y(\xi)), \quad (4.16)$$

gdje je  $h = x_{n+1} - x_n$ ,  $\xi \in [x_n, x_{n+1}]$ . Time dobivamo:

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + hf(\xi, y(\xi)) \quad (4.17)$$

Ako aproksimiramo  $f(\xi, y(\xi))$  linearnim kombinacijama  $f(\xi_1, y(\xi_1))$ ,  $f(\xi_2, y(\xi_2))$ , ...,  $f(\xi_m, y(\xi_m))$  od  $f(x, y(x))$  na intervalu  $[x_n, x_{n+1}]$ , time dobivamo opći oblik Runge-Kutta metoda:

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + h \sum_{i=1}^m c_i f(\xi_i, y(\xi_i)) \quad (4.18)$$

Birajući različite vrijednosti za parametre  $m$ ,  $c_i$  i  $\xi_i$ , možemo dobiti različite forme Runge-Kutta metode, no najpoznatija Runge-Kutta metoda je četvrtog reda (vidi [6]):

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= y_n + \frac{1}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \\ k_1 &= hf(x_n, y_n) \\ k_2 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1\right) \\ k_3 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2\right) \\ k_4 &= hf(x_n + h, y_n + k_3) \end{aligned}$$

Na sljedećem primjeru možemo vidjeti razliku u točnosti aproksimacije između Runge-Kutta metode četvrtog reda i Eulerove metode.

**Primjer 3** Treba riješiti sljedeći Cauchyev problem na intervalu  $[0, 1]$ .

$$y' = 30(\sin x - y), \quad y(0) = 0 \quad (4.19)$$

Rješenje navedenog problema je funkcija  $y(x) = \frac{30}{901} (30 \sin x - \cos x + e^{-30x})$ . Rješenje navedenog problema Eulerovom i Runge-Kutta metodom te pravo rješenje prikazano je u tablici 4.3 [8].

$x_k$	$y(x_k)$	Eulerova metoda		Runge-Kutta metoda	
		$y_k$	$y(x_k) - y_k$	$y_k$	$y(x_k) - y_k$
0	0	0	0	0	0
0.1	0.068	0.299	-0.231	0.112	-0.044
0.2	0.165	-0.002	0.168	0.228	-0.062
0.3	0.263	0.892	-0.629	0.349	-0.085
0.4	0.358	-0.616	0.975	0.475	-0.116
0.5	0.449	2.671	-2.222	0.609	-0.159
0.6	0.536	-3.649	4.186	0.754	-0.218
0.7	0.618	9.232	-8.614	0.916	-0.298
0.8	0.693	-16.313	17.006	1.102	-0.408
0.9	0.761	34.976	-34.214	1.321	-0.560
1	0.822	-67.428	68.250	1.590	-0.768

Slika 4.3: Rješavanje inicijalnog problema  $y' = 30(\sin x - y)$ ,  $y(0) = 0$  (preuzeto iz [8])

Odmah primjećujemo da s Runge-Kutta metodom dobivamo puno bolju aproksimaciju pravom iznosu  $y(x)$  funkcije za razliku od Eulerove metode.

Slično kao kod Eulerove metode kad imamo diferencijalnu jednadžbu višeg reda isto ju svodimo na sustav diferencijalnih jednadžbi prvog reda. Tako npr. inicijalni problem:

$$y'' = g(x, y, y'), \quad y(x_0) = \alpha, \quad y'(x_0) = \beta, \quad (4.20)$$

svodimo na sustav:

$$\begin{aligned} y' &= z & y(x_0) &= y_0 \\ z' &= g(x, y, z) & z(x_0) &= z_0, \end{aligned}$$

koji možemo riješiti Runge-Kutta metodom na sljedeći način:

$$\begin{aligned} y_1 &= y_0 + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \\ z_1 &= z_0 + \frac{1}{6}(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + m_4) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} k_1 &= h z_0 & m_1 &= h g(x_0, y_0, z_0) \\ k_2 &= h \left( z_0 + \frac{m_1}{2} \right) & m_2 &= h g \left( x_0 + \frac{h}{2}, y_0 + \frac{k_1}{2}, z_0 + \frac{m_1}{2} \right) \\ k_3 &= h \left( z_0 + \frac{m_2}{2} \right) & m_3 &= h g \left( x_0 + \frac{h}{2}, y_0 + \frac{k_2}{2}, z_0 + \frac{m_2}{2} \right) \\ k_4 &= h (z_0 + m_3) & m_4 &= h g(x_0 + h, y_0 + k_3, z_0 + m_3) \end{aligned}$$



## Poglavlje 5

# Python kod Hodgkin-Huxleyevog modela

U ovom poglavlju prikazat ćemo implementaciju navedenih metoda pomoću Python koda.

Na sljedeći način prikazujemo Hodgkin-Huxleyev model pomoću Python koda:

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import math

#Alfa i beta funkcije varijabla vrata (kalijevih i natrijevih)
def alphaN(V):
    return (0.1 - 0.01*(V+65))/(np.exp(1 - 0.1*(V+65)) - 1)
def betaN(V):
    return 0.125*np.exp((-V-65)/80)
def alphaM(V):
    return (2.5 - 0.1*(V+65))/(np.exp(2.5 - 0.1*(V+65)) - 1)
def betaM(V):
    return 4*np.exp((-V-65)/18)
def alphaH(V):
    return 0.07*np.exp((-V-65)/20)
def betaH(V):
    return 1/(np.exp(3 - 0.1*(V+65)) + 1)
```

```

#Hodgkin-Huxleyev model neurona
def HH(I0, T0):
    dt=0.01
    T=math.ceil(T0/dt)# [ms],
    gNa0=120 # [mS/cm^2],
    ENa=60 # [mV],
    gK0=36 # [mS/cm^2],
    EK=-77 # [mV],
    gL0=0.3 # [mS/cm^2],
    EL=-54.4 # [mV],
    t=np.arange(0, T)*dt
    V=np.zeros([T, 1])
    m=np.zeros([T, 1])
    h=np.zeros([T, 1])
    n=np.zeros([T, 1])

    V[0]=-70.0
    m[0]=0.05
    h[0]=0.54
    n[0]=0.34

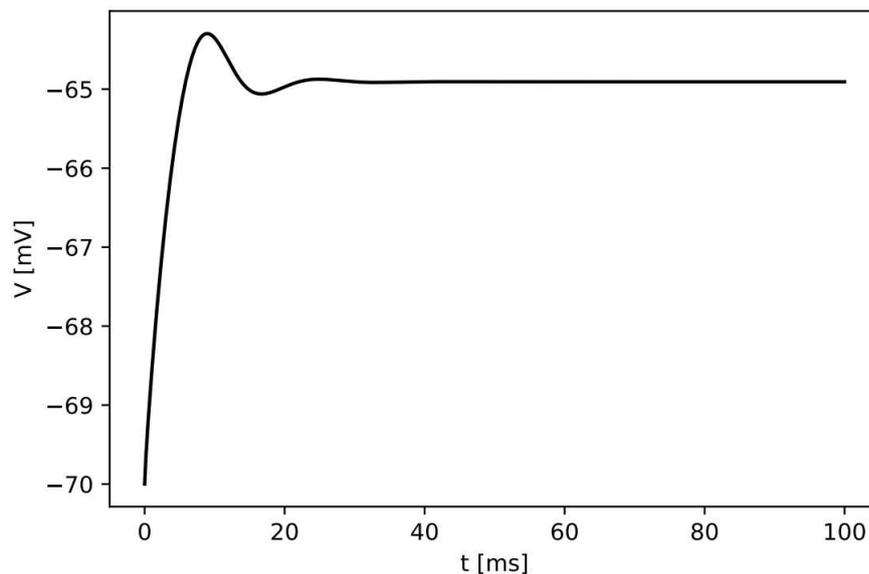
    for i in range(0, T-1):
        V[i+1]=V[i]+dt*(gNa0*m[i]**3*h[i]*(ENa-V[i])+
                       gK0*n[i]**4*(EK-V[i])+gL0*(EL-V[i])+I0)
        m[i+1]=m[i]+dt*(alphaM(V[i])*(1-m[i])-betaM(V[i])*m[i])
        h[i+1]=h[i]+dt*(alphaH(V[i])*(1-h[i])-betaH(V[i])*h[i])
        n[i+1]=n[i]+dt*(alphaN(V[i])*(1-n[i])-betaN(V[i])*n[i])
    return V, m, h, n, t

#I0 = vanjska struja koja moze potaknuti generiranje AP-a
#T0 = ukupno vrijeme simulacije u [ms]
#V = membranski potencijal
#m = natrijeva aktivacijska varijabla vrata
#h = natrijeva inaktivacijska varijabla vrata
#n = kalijeva aktivacijska varijabla vrata
#t = vremenska os

```

Pomoću navedenog koda grafički možemo prikazati membranski potencijal neurona za različite vanjske struje i u određenom vremenskom periodu. Prvo promatramo membranski potencijal kada nema vanjske struje (5.1).

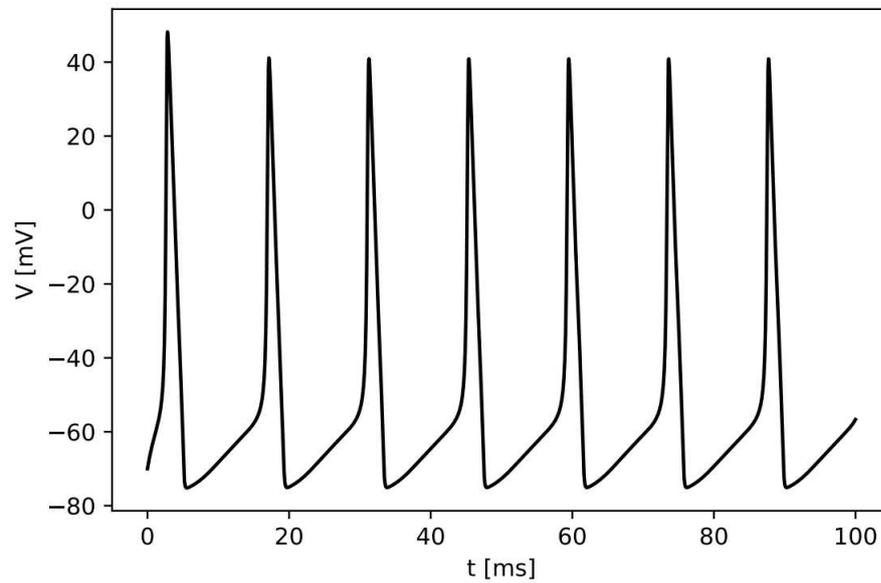
```
I0=0
T0=100
[V,m,h,n,t]=HH(I0,T0)
plt.figure()
plt.plot(t,V,'k')
plt.ylabel('V[mV]')
plt.xlabel('t[ms]');
```



Slika 5.1: Membranski potencijal s vanjskom strujom vrijednosti  $I_0 = 0$  mA

Dobije se ono što se i očekivalo, tj. neuron ne generira akcijski potencijal. Međutim kada povećamo vanjsku struju dobijemo sljedeće:

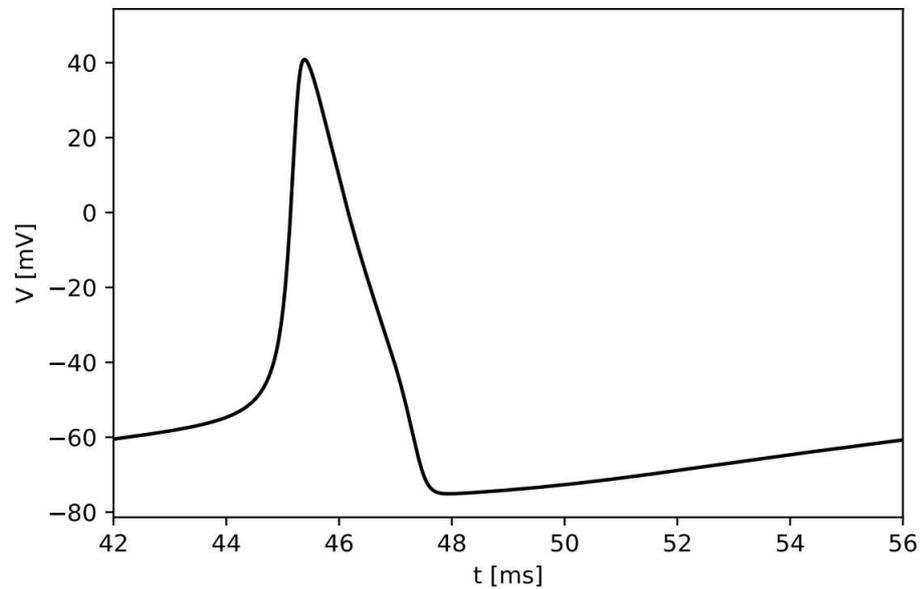
```
I0=10
T0=100
[V,m,h,n,t]=HH(I0,T0)
plt.figure()
plt.plot(t,V,'k')
plt.ylabel('V[mV]')
plt.xlabel('t[ms]');
```



Slika 5.2: Membranski potencijal s vanjskom strujom vrijednosti  $I_0 = 10$  mA

Unutar 100 ms više puta se generira akcijski potencijal. Ako promatramo samo određeni dio vremena možemo se fokusirati na samo jedan akcijski potencijal.

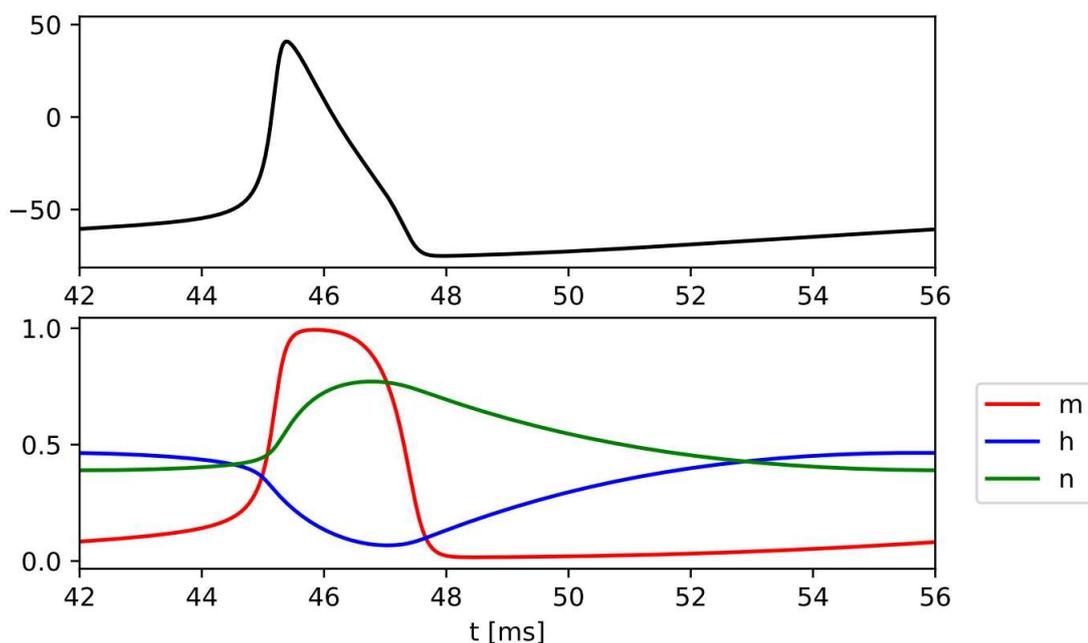
```
plt.figure()  
plt.plot(t,V,'k')  
plt.xlim([42, 56])  
plt.ylabel('V [mV]')  
plt.xlabel('t [ms]')
```



Slika 5.3: Prikaz ovisnosti membranskog potencijala o vremenu za vrijeme generiranja jednog akcijskog potencijala

Fokusirajući se na jedan akcijski potencijal možemo i promatrati grafičke prikaze dinamičnih varijabli vrata ( $n$ ,  $m$  i  $h$ ). Odnosno promatrati ćemo njihovu ovisnost o vremenu.

```
plt.figure()
ax1 = plt.subplot(211);
ax2 = plt.subplot(212, sharex=ax1);
ax1.plot(t,V,'k')
plt.xlim([42, 56]);
ax2.plot(t,m,'r', label='m')
ax2.plot(t,h,'b', label='h')
ax2.plot(t,n,'g', label='n');
plt.xlabel('t [ms]');
plt.legend(loc='center_right', bbox_to_anchor=(1.2, 0.5))
```



Slika 5.4: Grafički prikazi akcijskog potencijala te dinamičnih varijabli vrata ( $n$ ,  $m$  i  $h$ )

Promatrajući ta dva grafa jedan pokraj drugoga možemo vidjeti da odgovara i s biologijom neurona tijekom generiranja. U trenutku kada varijabla  $m \rightarrow 1$ , neuron se depolarizira, jer natrijevi ioni naglo ulaze u stanicu (neuron postaje pozitivniji). Poslije toga ostale varijable vrata polako sustižu varijablu  $m$ . Vidimo da varijabla  $h \rightarrow 0$ , no znatno sporije nego  $m$  varijabla, te se zbog toga prolaz natrijevim ionima blokira. Tijekom toga varijabla  $n \rightarrow 1$  te se kalijevi ionski kanali otvaraju i  $K^+$  ioni izlaze van iz stanice (neuron postaje negativniji). Nakon određenog vremena neuron se vraća u stanje mirovanja.

# Bibliografija

- [1] B. Guljaš, Matematička analiza 1 i 2, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2018.
- [2] D.D. Georgiev, Electric and magnetic fields inside neurons and their impact upon the cytoskeletal microtubules, Rhythmic Oscillations in Proteins to Human Cognition (A. Bandyopadhyay, K. Ray), Springer Singapore, Singapur, 2021, 51-103.
- [3] D.J. Griffiths, Introduction to Electrodynamics, Prentice-Hall Inc., New Jersey, 1999.
- [4] H. R. Wilson, Spikes, decisions and actions, The dynamical foundations of neuroscience, Oxford University Press, Chicago, 2005.
- [5] J. M. Bekkers, Pyramidal neurons, Current Biology, 21 (2011)
- [6] L. Zheng, X. Zhang, Modeling and Analysis of Modern Fluid Problems, Mathematics in Science and Engineering, Academic Press, Peking, 2017.
- [7] M. N. Economo, A spiny stellate neuron, dostupno na [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:A\\_spiny\\_stellate\\_neuron.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:A_spiny_stellate_neuron.png) (veljača 2022.)
- [8] R. Scitovski, Numerička matematika, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za matematiku, Osijek, 2015.
- [9] S. Mckeever, M. Gill, A. Connor, D. Johnson, Abstraction in Physiological Modelling Languages, DEVS 13: Proceedings of the Symposium on Theory of Modeling Simulation - DEVS Integrative MS Symposium (G. A. Wainer, G. Zacharewicz, P. Mosterman, F. Barros), Society for Modeling Simulation International, 2013, 76-84.
- [10] Soma (biology), dostupno na [42](https://www.newworldencyclopedia.org/entry/Soma_(biology)#:~:text=Soma%20is%20the%20bulbous%20body,The%20soma%20(pl., (travanj 2022.)</a></li><li>[11] T.P. Trappenberg, Fundamentals of Computational Neuroscience, Oxford University Press, New York, 2010.</li></ul></div><div data-bbox=)

# Sažetak

Računarska neuroznanost koristeći matematičke modele istražuje živčani sustav. Hodgkin-Huxleyev model bio je prvi takav koji je matematički opisao generiranje i propagiranje akcijskog potencijala u neuronu. Koristeći modele neurona i pojmove iz elektrodinamike može se izračunati vrijednost električnog i magnetskog polja neurona. Uz pomoću numeričkih metoda prikazani matematički modeli neurona rješavaju se pomoću Python programskog jezika.

Ključne riječi: model, računarska neuroznanost, neuroznanost, Hodgkin-Huxleyev model, akcijski potencijal, neuron, elektrodinamika, numeričke metode



# Summary

Computational neuroscience investigates the nervous system using mathematical models. The Hodgkin-Huxley model was the first to mathematically describe the generation and propagation of an action potential in a neuron. Furthermore, the value of the neuron's electric and magnetic fields can be calculated using neuron models and concepts from electrodynamics. By using numerical methods, the presented mathematical models of neurons are solved using the Python programming language.

Key words: model, computational neuroscience, neuroscience, Hodgkin-Huxley model, action potential, neuron, electrodynamics, numerical methods

# Životopis

Rođena sam 18. rujna 1997. u Zagrebu. Nakon završetka osnovne škole Ivana Nepomuka Jemeršića u Grubišnom Polju, pohađala sam opću gimnaziju Bartola Kašića u istom gradu. Nakon završetka gimnazije, 2016. godine sam upisala integrirani preddiplomski i diplomski studij Matematike i fizike; smjer: nastavnički na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Godine 2021. radila sam kao nastavnik fizike u osnovnoj školi Ivana Nepomuka Jemeršića u Grubišnom Polju.