



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA
Corso di Laurea in Ingegneria dell'Informazione

ANALISI DI ALCUNI MODELLI NEURONALI

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Mauro Bisiacco

Laureanda:
Carlotta Tecchio

Anno Accademico 2012/2013

Ai miei genitori, unica vera fonte di ispirazione.

Indice

1	Introduzione	5
2	Elementi di biologia e fisiologia	7
2.1	Neuroni	7
2.2	Segnali neuronali e potenziale d'azione	8
2.3	Le sinapsi	9
2.4	La membrana cellulare	10
2.5	Correnti ioniche e canali ionici	11
2.6	Origine del potenziale di riposo (L'equazione di Nernst)	12
3	Modelli neuronali	15
3.1	Modello di Hodgkin-Huxley dell'assone gigante del calamaro	15
3.2	Tecnica di blocco del voltaggio	16
3.3	Derivazione delle equazioni di Hodgkin-Huxley	18
3.4	Simulazioni	21
4	Modelli ridotti	27
4.1	Modello di FitzHugh-Nagumo	27
4.2	Simulazioni	31
5	Conclusioni	33

Capitolo 1

Introduzione

Nel presente lavoro di tesi si è studiato un modello matematico sviluppato a partire dai lavori pionieristici di A.L. Hodgkin e A.F. Huxley sulla fisiologia del neurone. Scopo di questa tesi di laurea è lo studio dei comportamenti dinamici di modelli di un singolo neurone, analizzando la risposta del singolo neurone sottoposto a continue stimolazioni. Viene studiata successivamente una variante del modello di Hodgkin-Huxley, ovvero il modello semplificato di FitzHugh-Nagumo (che è un modello paradigmatico per i sistemi eccitabili). Il comportamento di tali modelli verrà infine simulato tramite il pacchetto Simulink del software Matlab con l'obiettivo di osservare che le curve dei grafici ottenute dalle simulazioni coincidano con quelle ottenute dai due scienziati americani.

Capitolo 2

Elementi di biologia e fisiologia

In questa sezione si andranno ad esaminare alcune caratteristiche generali dei neuroni e le loro interazioni con altri tipi di cellule. Dopo una breve descrizione delle caratteristiche morfologiche e funzionali del neurone, ci si soffermerà ad analizzare i potenziali di azione che sono impulsi di tensione tipici generati durante la dinamica neuronale e sono anche i responsabili dello scambio di informazione fra i neuroni. In ultimo verrà data una descrizione dettagliata della membrana cellulare prestando una particolare attenzione alle sue proprietà elettriche.

2.1 Neuroni

I *neuroni* (si veda la figura 2.1) costituiscono le unità fondamentali del sistema nervoso, grazie alle loro peculiari proprietà fisiologiche e chimiche sono in grado di ricevere, integrare e trasmettere segnali elettrici definiti impulsi nervosi che associati a *correnti ioniche* attraversano la membrana del neurone. I neuroni sono in numero molto elevato, il cervello umano ne è costituito da circa 100 miliardi, ed hanno diverse forme e dimensioni. Pur nella loro varietà possiamo quasi sempre distinguere tre regioni principali: i dendriti, l'assone e il corpo cellulare o soma (si veda la figura 2.2).

Il *soma* ha una struttura compatta che risulta circa sferica ($70\mu\text{m}$ di diametro) ed è l'unità deputata all'elaborazione dell'informazione. I *dendriti* sono estensioni relativamente corte del soma; essi si ramificano subito e quindi circondano il corpo cellulare con un reticolo che fornisce un'enorme area mediante la quale il neurone può prendere contatto e ricevere segnali da altri neuroni. Gli *assoni* sono lunghe protuberanze che si proiettano dal soma lontano dal corpo cellulare e la loro funzione è quella di portare le informazioni generate dal soma ai dendriti di un altro neurone. Se si dovesse esprimere in termini elettronici questa interazione, i dendriti potrebbero essere visti come "input", gli assoni come "output" e il soma come la CPU. Attraverso la figura 2.2 è possibile farsi

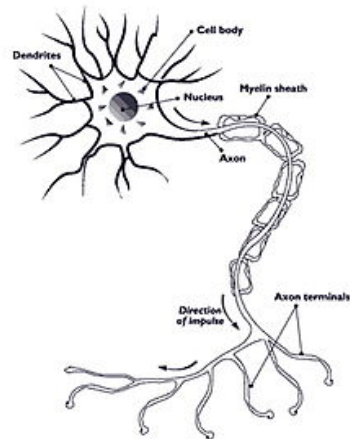


Figura 2.1: Struttura di un neurone

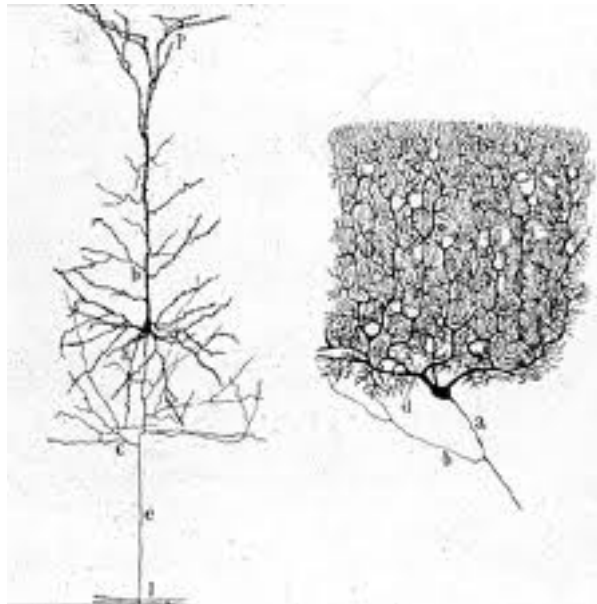


Figura 2.2: Forme e dimensioni dei neuroni

un'idea del numero di connessioni attraverso cui una rete neuronale espleta le proprie funzioni.

2.2 Segnali neuronali e potenziale d'azione

La differenza di carica elettrica che sussiste sui due versanti della membrana plasmatica, cioè fra interno ed esterno della cellula neuronale, viene definita *potenziale di membrana*;

la cui variazione temporale e spaziale è indicata dal termine *segnale neuronale*. In un neurone non stimolato, cioè a riposo, il potenziale di membrana assume un valore di circa -70 mV, chiamato appunto *potenziale di riposo*. I potenziali di azione sono rapide variazioni nel potenziale di membrana che passa dal normale valore negativo verso uno positivo, e termina con una variazione che ripristina il potenziale negativo; essi hanno una forma pressochè stereotipata e in figura 2.3 ne è riportato un esempio.

Si notino le caratteristiche principali:

- L'impulso ha una durata di circa 1-2 ms ed una ampiezza di circa 100-120 mV
- Nella fase di discesa l'impulso prima di ritornare al valore di riposo passa attraverso una fase di iperpolarizzazione, della durata di circa 10 ms
- Il potenziale di azione viaggia lungo l'assone ed è trasmesso inalterato agli altri neuroni, e costituisce l'unità elementare associata alla trasmissione dei segnali neuronali



Figura 2.3: Forma tipica di un impulso

2.3 Le sinapsi

Sotto forma di impulsi elettrici l'informazione viene trasmessa da un neurone all'altro a livello delle *sinapsi*. In tale contesto il neurone "trasmittente" prende il nome di *presinaptico* e quello "ricevente" di *postsinaptico*.

Si distinguono essenzialmente due tipi di sinapsi: la sinapsi chimica e la sinapsi elettrica. La sinapsi chimica, della quale lo schema è riportato nella figura 2.4, è la più

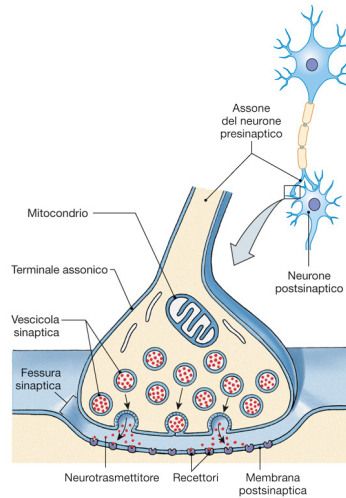


Figura 2.4: Esempio di sinapsi chimica

comune nel cervello dei vertebrati, e si basa sul meccanismo descritto in seguito. Il potenziale di azione generato dal neurone presinaptico, giunto all'estremità dell'assone depolarizza la membrana cellulare causando il rilascio all'interno della fessura sinaptica di vescicole contenenti neurotrasmettitori; tale neurotrasmettitore, raggiunto l'altro neurone, è rivelato da speciali molecole che provocano l'apertura di canali attraverso cui una corrente ionica fluisce causando una variazione del potenziale di membrana. Quindi in una sinapsi chimica si ha prima una trasformazione di un segnale elettrico in uno chimico e poi la successiva trasformazione di un segnale chimico in uno elettrico. La sinapsi elettrica invece realizza un accoppiamento elettrico tra due neuroni adiacenti, permettendo un flusso di corrente elettrica diretto tra essi.

2.4 La membrana cellulare

La *membrana cellulare* del neurone è un sottile rivestimento, con spessore di 5 nm, che delimita la cellula in tutti gli organismi viventi, la separa dall'ambiente esterno e ne regola gli scambi con questo. La membrana separa delle cariche, svolge quindi passivamente una azione di capacità. Essa è composta da molecole di lipidi e proteine, tali proteine prendono il nome di *canali proteici*, *canali acquosi* o *canali ionici*. I canali proteici sono appunto molecole proteiche che attraversano tutto lo spessore della membrana cellulare entrando in contatto sia con l'interno della cellula che con il liquido extracellulare. Gli ioni inorganici (sodio, potassio, calcio e cloro) costituiscono le correnti ioniche alla base dell'attività elettrica neuronale, essi si muovono attraverso la membrana in modo attivo

legandosi a particolari molecole dette *molecole di trasporto*. I canali proteici, come si può vedere nella figura 2.5, sono fatti di:

- un poro centrale pieno d'acqua;
- una regione del poro che agisce da *filtro di selettività* regolando il transito degli ioni in base alle dimensioni ed alle caratteristiche chimico-fisiche;
- un *sistema di porte* che si aprono e si chiudono in modo stocastico, di norma lo stato di chiusura predomina quando il potenziale di membrana è al valore di riposo.

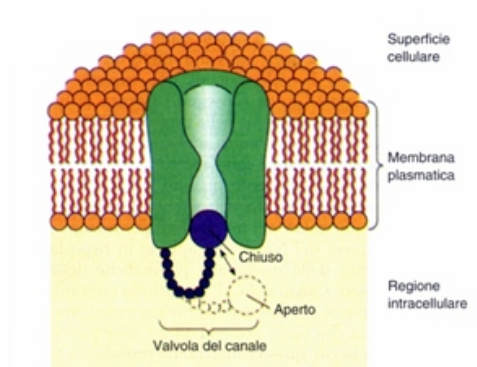


Figura 2.5: Struttura della membrana cellulare e del canale ionico

2.5 Correnti ioniche e canali ionici

I canali per gli ioni consistono di strutture molecolari cilindriche che attraversano il duplice strato lipidico della membrana formando un "poro" che può essere attraversato da ioni. Per lo più, i canali ionici si comportano come se fossero corredati di un "cancello" in grado di consentire o impedire il passaggio dello ione specifico, modificando a seconda della condizione, la propria forma. Quando il canale ionico si trova in uno stato di apertura viene detto *attivato*, mentre quando si trova in uno stato di chiusura viene detto *disattivato*. In particolare, i canali *voltaggio-dipendenti* si aprono o si chiudono in risposta a cambiamenti nel potenziale elettrico della membrana plasmatica. Riguardo alla selettività della specificità ionica i canali si possono distinguere in *cationici* e *anionici* a seconda che risultino permeabili agli ioni positivi o negativi. I complicati meccanismi alla base della mobilità di ogni specie ionica possono essere empiricamente tenuti in conto in termini di una *permeabilità* p specifica della membrana ad una data specie ionica. La definizione di p si basa sulla seguente relazione:

$$J = -p\Delta[C] \quad (2.1)$$

dove J è il flusso molare e $\Delta[C]$ rappresenta la differenza di concentrazione ionica ai due lati della membrana; p ha le dimensioni di una velocità ed è solitamente misurata in cm/s. La permeabilità dipende solo dal tipo e dal numero di canali ionici presenti sulla membrana. I canali anionici sono principalmente permeabili al cloro, che è di gran lunga il maggior permeante anionico nelle soluzioni biologiche. Limitandoci alle proprietà passive della membrana di solito viene riportata la *conduttanza* che è una misura dell'abilità della membrana di trasportare corrente elettrica ed è misurata in *Siemens*. La conduttanza di una membrana non dipende solo dalla sua permeabilità, perché la corrente è trasportata dagli ioni, e quindi è necessario tener conto anche della concentrazione ionica all'interno ed all'esterno della cellula. In definitiva la corrente che attraversa un canale ionico dipenderà:

- dalla differenza di potenziale applicata alla membrana;
- dalla conduttanza del canale;
- dal moto degli ioni dentro la membrana che è descrivibile in termini efficaci da un moto diffusivo che tende a produrre un flusso dalla zona a maggior concentrazione a quella a minor concentrazione secondo la legge enunciata da *Fick*:

$$J_{diff} = -D \frac{d[C]}{dx} \quad (2.2)$$

dove J_{diff} rappresenta il flusso dovuto alla diffusione, D è il coefficiente di diffusione e $[C]$ è la concentrazione ionica.

2.6 Origine del potenziale di riposo (L'equazione di Nernst)

Il *potenziale di riposo* di una cellula è determinato dall'asimmetrica distribuzione degli ioni nei due ambienti intra ed extra-cellulare e della differente conduttanza alle diverse specie ioniche. Un esempio che coglie l'essenza dell'origine del potenziale di riposo della cellula neuronale è presentato in figura 2.6. Gli ioni K^+ , Na^+ , Cl^+ , etc., si muovono verso zone di minor concentrazione essendo soggetti al campo elettrico generato dall'insieme degli altri ioni. Poiché la cellula ha verso gli ioni un comportamento di tipo selettivo, gli ioni non si diffondono allo stesso modo dentro e fuori la cellula (ad esempio la cellula è molto permeabile allo ione potassio piuttosto che allo ione sodio). Lo ione K^+ viene trasportato all'interno della cellula mentre lo ione Na^+ viene espulso a spese dell'organismo. La cellula viene quindi a possedere un potenziale negativo all'interno rispetto all'esterno.

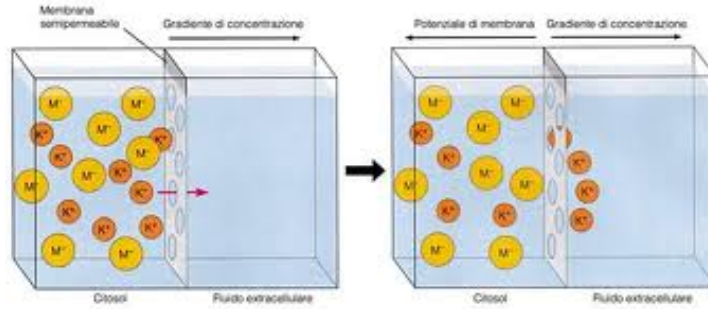


Figura 2.6: Modello semplificato per le distribuzioni ioniche

Il potenziale di equilibrio di ogni specie ionica è legato alle concentrazioni intracellulari ed extracellulari attraverso la cosiddetta *equazione di Nernst*:

$$E_{ione} = \frac{kT}{q} \ln \frac{[n]_e}{[n]_i} \quad (2.3)$$

dove: E_{ione} è il potenziale di equilibrio dello ione; $[n]_e$, $[n]_i$ sono rispettivamente le concentrazioni extracellulari ed intracellulari; $k \simeq 1.38 \cdot 10^{-23}$ è la costante di Boltzmann; T è la temperatura assoluta in gradi Kelvin; q è la carica elettrica (in Coulomb) della specie ionica. L'origine di questa equazione deriva dal seguente ragionamento. Dalla meccanica statistica di Boltzmann per sistemi in equilibrio termico si ha che la probabilità $p(U)$ che una molecola si trovi in uno stato di energia U risulta: $p(U) \propto \exp(-U/kT)$. Considerando ora gli ioni con carica positiva q in un campo elettrico statico, la loro energia nel punto x risulta $U(x) = qV(x)$, dove $V(x)$ è il potenziale nel punto x . La densità di probabilità sarà proporzionale alla densità ionica $[n(x)]$ quindi:

$$\frac{p(U(x_1))}{p(U(x_2))} = \frac{[n(x_1)]}{[n(x_2)]} = \exp(-q(V(x_1) - V(x_2))/kT) \quad (2.4)$$

e dunque posto $\Delta V = (V(x_1) - V(x_2))$ la differenza di potenziale fra esterno ed interno della cellula si trova l'equazione di Nernst.

Capitolo 3

Modelli neuronali

In questo capitolo verranno discussi due modelli che descrivono la dinamica del potenziale di membrana del singolo neurone. La prima parte tratterà la presentazione del noto modello matematico di *Hodgkin-Huxley*, questi due fisiologi inglesi si dedicarono allo studio delle proprietà elettriche delle membrane assoniche, grazie anche alla scelta degli assoni giganti del calamaro come materiale di studio. Hodgkin e Huxley contribuirono in maniera fondamentale alle conoscenze relative ai potenziali di azione che sono stati descritti in precedenza, tanto che il loro lavoro li portò a vincere un premio Nobel per la medicina nel 1963. La parte finale verterà sulla trattazione dei *modelli ridotti*, in particolare saranno trattati i modelli bidimensionali e tra questi il modello di *Fitzhugh-Nagumo*. L'importanza dei modelli ridotti bidimensionali risiede nel fatto che la bassa dimensionalità rende più agevole l'analisi e consente di cogliere gli aspetti essenziali della dinamica di modelli più complicati.

3.1 Modello di Hodgkin-Huxley dell'assone gigante del calamaro

In questa sezione verrà descritta *la tecnica del blocco del voltaggio* o voltage-clamp sviluppata alla fine degli anni quaranta ed ampiamente sfruttata in quegli anni per studiare le caratteristiche elettrofisiologiche della membrana dell'assone gigante del calamaro, che ha permesso a Hodgkin e Huxley di caratterizzare le conduttanze all'origine del potenziale di azione. Come si vedrà il modello di Hodgkin-Huxley è costituito da un sistema di quattro equazioni differenziali che descrivono la dinamica del potenziale di membrana e delle tre correnti ioniche fondamentali: la *corrente del sodio* (I_{Na}), la *corrente del potassio* (I_K) e la *corrente di perdita* (I_L) dovuta principalmente al cloro ma riassume l'effetto anche di altre correnti ioniche minori. Verrà evidenziato inoltre come il meccanismo alla base di queste correnti ioniche risieda nel fatto che le conduttanze del sodio e del potassio sono dipendenti dalla differenza del potenziale di membrana; e come dal valore

del potenziale di membrana dipenda l'apertura o la chiusura dei canali sodio e potassio. Com'è visibile nella figura 3.1 l'effetto sul potenziale di membrana dell'aumento della conduttanza è diverso per questi due ioni:

- per quanto riguarda il sodio si ha un processo di *retroazione positiva*: infatti una piccola depolarizzazione aumenta il numero dei canali aperti, a cui segue l'ingresso di sodio secondo il gradiente elettrochimico che produce a sua volta una depolarizzazione ancora più grande;
- per quanto riguarda il potassio si ha un processo di *retroazione negativa*: il flusso in uscita secondo il gradiente elettrochimico dovuto alla depolarizzazione porta alla *ripolarizzazione* della membrana e quindi alla conseguente riduzione della conduttanza fino al valore di riposo.

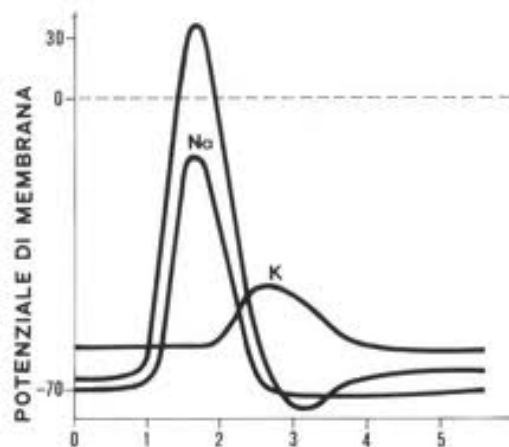


Figura 3.1: Potenziale di azione teorico nel modello di Hodgkin-Huxley

Infine è opportuno ricordare che il modello di Hodgkin-Huxley costituisce il prototipo dei cosiddetti *modelli basati sulla conduttanza*: esistono molti altri modelli che riescono a riprodurre la dinamica di altri tipi di neuroni grazie all'introduzione di ulteriori correnti ioniche.

3.2 Tecnica di blocco del voltaggio

L'esperimento di blocco del voltaggio consiste nell'inserire nell'assone gigante del calamaro due elettrodi (fili di argento), uno che serve a misurare il potenziale di membrana e l'altro per trasmettere corrente dentro l'assone così da mantenere retroattivamente il potenziale costante. L'assone gigante del calamaro fa parte di una coppia di assoni che

si estendono per tutta la lunghezza del suo mantello nel *nervo stellato* (si veda la figura 3.2) e che sono deputati al controllo dei muscoli che provocano il movimento del calamaro; l'assone ha il vantaggio di presentare un diametro molto grande (circa un mm) e ciò consente di inserire facilmente dentro ad esso un elettrodo assiale.

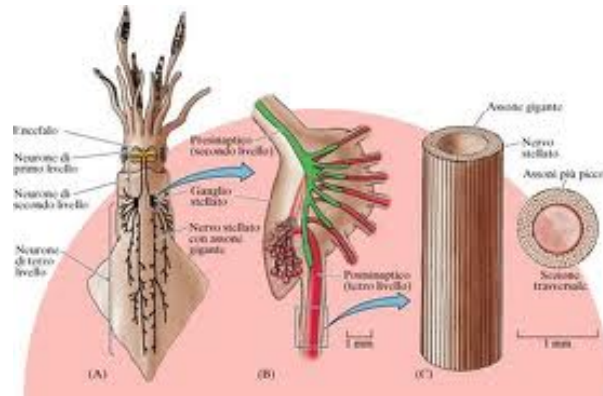


Figura 3.2: Assone gigante del calamaro

di blocco del voltaggio consente di registrare il flusso di corrente attraverso la cellula neuronale in una situazione sperimentale in cui la differenza di potenziale applicata alla membrana è mantenuta costante nel tempo. L'apparato per effettuare esperimenti con

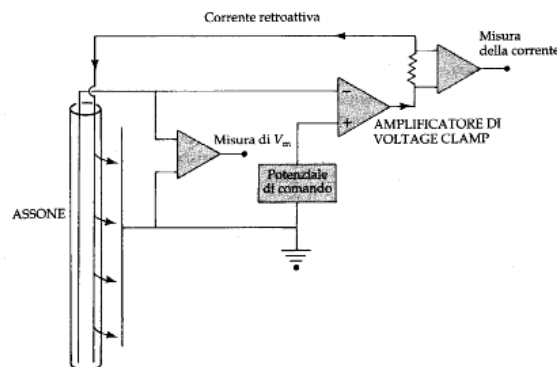


Figura 3.3: Illustrazione dell'apparato per effettuare esperimenti con la tecnica del blocco del voltaggio

la tecnica del blocco del voltaggio è illustrato in figura 3.3; l'assone è perfuso con acqua di mare e due sottili fili di argento vengono inseriti all'interno di esso da una estremità. Un elettrodo fornisce la misura del potenziale di membrana (V_m), ossia la differenza di potenziale fra l'interno dell'assone e l'acqua del mare. Inoltre esso è anche connesso all'ingresso *invertente* (-) di un amplificatore detto *amplificatore di voltage clamp*. L'ingresso *non invertente* (+) è a sua volta connesso ad un generatore di tensione variabile

che fornisce il potenziale di comando. In presenza di una differenza di potenziale tra gli ingressi, l'amplificatore eroga una corrente in uscita la quale scorre attraverso la membrana cellulare e l'acqua del mare. La corrente è misurata mediante la caduta di tensione attraverso una resistenza in serie; e consta di quattro componenti:

- *corrente capacitiva* (I_C), impulso di corrente di breve durata;
- *corrente di dispersione* (I_D), costante in uscita per tutta la durata del gradino di tensione;
- *corrente transitoria entrante* (I_T), dovuta all'ingresso del sodio che si attiva molto velocemente;
- *corrente ritardata* (I_R), dovuta all'uscita del potassio, che si attiva molto più lentamente di quella del sodio.

La presenza della (I_C) risulta del tutto prevedibile in quanto è semplicemente dovuta all'adeguamento del potenziale di membrana alla tensione forzante (-9mV) così come succederebbe per qualsiasi capacità ai cui capi vi fosse una differenza di potenziale diversa da quella del generatore di tensione su cui è chiusa. La corrente (I_D) è quella che ci si aspetterebbe se le conduttanze della membrana a riposo non fossero alterate dal gradino di tensione, ed ha una dipendenza lineare dallo spostamento del voltaggio dal valore di riposo. Costituisce invece un fatto nuovo la componente (I_T) in quanto evidenzia il fatto che un aumento di permeabilità comporta un conseguente flusso di ioni che entra nella cellula. Gli effetti positivi del voltage clamp in definitiva sono:

- si possono misurare le dipendenze temporali delle varie correnti a V_m costante;
- inserendo gli elettrodi si ha anche uno *space-clamp*, nel senso che tutta la lunghezza dell'assone ha lo stesso V_m .

3.3 Derivazione delle equazioni di Hodgkin-Huxley

Le equazioni di Hodgkin-Huxley si basano sull'analogia di un neurone con un circuito elettrico composto da resistenze e condensatori. Bisogna però considerare il fatto che le forze che agiscono sui vari ioni non sono solo di tipo elettrico, ma anche di tipo osmotico; ossia il moto medio attraverso la membrana sarà nella direzione della minore concentrazione. Con considerazioni di tipo termodinamico, si dimostra che esiste, per ogni ione i , un potenziale V_i di equilibrio, al quale cioè le forze elettriche sono compensate da quelle osmotiche. Applicando ora la legge di Ohm, la corrente I_i dello ione i , soddisfa

$$I_i = g_i(V - V_i) \quad (3.1)$$

dove g_i rappresenta la conduttanza, e si è adottata la convenzione che V è il potenziale all'interno meno il potenziale all'esterno, mentre I_i è espresso nel senso del moto di cariche positive dall'interno verso l'esterno. Poiché la membrana funge da conduttore, si applica anche la legge di Faraday, ossia

$$Q = CV \quad (3.2)$$

dove Q è la carica separata dal condensatore e C la sua capacità. Queste idee vengono ora applicate all'assone del calamaro, considerato come un cilindro di raggio a . Si procede dividendo il cilindro in tante sezioni lunghe Δx , in cui potenziale e correnti vengono supposti costanti. Sia $q(x, t)$ la densità di carica al punto x al tempo t . Ossia la carica totale nelle celle centrate in x è $q(x, t)\Delta x$. Se C è la capacità della membrana per unità di area, la legge di Faraday dà

$$q(x, t)\Delta x = 2\pi a\Delta x C v(x, t) \quad (3.3)$$

Sia poi $I_i(x, t)$ la densità di corrente dello ione i attraverso la membrana. Come detto sopra vale

$$I_i(x, t) = g_i(v(x, t) - V_i) \quad (3.4)$$

dove g_i è una conduttanza per unità di area. La densità di corrente da x a $x + \Delta x$, indicata con $i_+(x, t)$, soddisfa

$$r\Delta x i_+(x, t) = v(x, t) - v(x + \Delta x, t) \quad (3.5)$$

dove r è la resistenza per unità di lunghezza. Integrando sull'area della sezione, si ha che la corrente totale da x a $x + \Delta x$ è data da

$$I_+(x, t) = \frac{\pi a^2}{r\Delta x} (v(x, t) - v(x + \Delta x, t)) \quad (3.6)$$

Usando (3.4) e (3.6) si ha che la derivata della carica totale nelle celle in x soddisfa

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} q(x, t)\Delta x &= - \sum_i g_i (v(x, t) - V_i) 2\pi a\Delta x - I_+(x, t) + I_+(x - \Delta x, t) = \\ &= -2\pi a\Delta x \sum_i g_i (v(x, t) - V_i) + \frac{a}{2r} \left(\frac{v(x + \Delta x, t) - 2v(x, t) + v(x - \Delta x, t)}{(\Delta x)^2} \right). \end{aligned}$$

Usando (3.3) e dividendo per $2\pi a\Delta x$ si ha

$$C \frac{\delta}{\delta t} v(x, t) = - \sum_i g_i (v(x, t) - V_i) + \frac{a}{2r} \left(\frac{v(x + \Delta x, t) - 2v(x, t) + v(x - \Delta x, t)}{(\Delta x)^2} \right) \quad (3.7)$$

Facendo tendere Δx a 0 si ottiene

$$\frac{\delta}{\delta t}v(x, t) = -\frac{1}{C} \sum_i g_i(v(x, t) - V_i) + \frac{a}{2rc} \frac{\delta^2}{\delta x^2}v(x, t). \quad (3.8)$$

Sulla base dei vari esperimenti in voltage-clamp, Hodgkin e Huxley hanno ipotizzato che g_{Na} e g_K si potessero descrivere nel modo seguente:

$$\begin{aligned} g_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h \\ g_k &= \bar{g}_k n^4 \end{aligned} \quad (3.9)$$

dove \bar{g}_{Na} e \bar{g}_k rappresentano le conduttanze massime e m, h, n rappresentano la porzione di molecole (di tipo $m, h,$ e n) in posizione ON. Le espressioni (3.9) verrebbero allora a significare che perché un canale del potassio sia aperto devono esserci 4 molecole n in posizione ON; un canale del sodio è aperto invece quando siano in posizione ON 3 molecole m e 1 molecola h . Va notato però che meccanismi come quelli descritti sembravano plausibili a Hodgkin-Huxley ma mancava completamente una conferma sperimentale. m, n e h soddisfano poi le equazioni differenziali

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \delta_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n \\ \frac{dm}{dt} &= \delta_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m \\ \frac{dh}{dt} &= \delta_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h \end{aligned} \quad (3.10)$$

Il significato di (3.10) si comprende meglio riscrivendole come

$$\frac{dl}{dt} = -\frac{1}{\tau_l(v)}(l - l_\infty(v)) \quad (3.11)$$

dove $l_\infty(v) = \frac{\delta_l(V)}{\delta_l(V) + \beta_l(V)}$ per $[l = m, n, h]$ rappresenta il livello a cui l tenderebbe se V fosse costante e $\tau_l(V) = \frac{1}{\delta_l(V) + \beta_l(V)}$ è il tempo medio in cui avviene una transizione. Mettendo insieme (3.8) e (3.11) si ottiene il sistema completo:

$$\begin{cases} \frac{\delta V}{\delta t} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_k n^4 (V - V_k) - \bar{g}_l (V - V_l) + \eta V_{xx} \\ \frac{dm}{dt} = -\frac{1}{\tau_m(V)}(m - m_\infty(V)) \\ \frac{dn}{dt} = -\frac{1}{\tau_n(V)}(n - n_\infty(V)) \\ \frac{dh}{dt} = -\frac{1}{\tau_h(V)}(h - h_\infty(V)) \end{cases} \quad (3.12)$$

dove \bar{g}_l è la conduttanza rispetto ad altri ioni che si suppone indipendente da V . La complessità di questo modello è tale da non consentirne una risoluzione analitica. Finora il suo comportamento è stato studiato grazie a numerose simulazioni numeriche confrontate con i dati sperimentali; alcune simulazioni vengono riportate nel prossimo paragrafo.

3.4 Simulazioni

Al fine di simulare le equazioni della (3.12), alle costanti \bar{g}_{Na} , \bar{g}_k , \bar{g}_l , V_{Na} , V_k , V_l si sostituiscono i valori presenti nella tabella riportata in figura 3.4, V , m , n , h sono le variabili di stato, ηV_{xx} rappresenta l'impulso di corrente elettrica esterno applicato tramite l'elettrodo ed è funzione del tempo, successivamente se ne impone l'andamento temporale usando un ingresso arbitrariamente scelto, ed infine verranno analizzati i grafici ottenuti lavorando con Simulink.

X	$d_X(V) (s^{-1})$	$\beta_X(V) (s^{-1})$
m	$0.1(V+40)/(1-\exp(-(V+40)/10))$	$4\exp(-(V+65)/18)$
n	$0.01(V+55)/(1-\exp(-(V+55)/10))$	$0.125\exp(-(V+65)/80)$
h	$0.07\exp(-(V+65)/20)$	$1/(\exp(-(V+35)/10)+1)$

Figura 3.4: Funzioni $\delta_l(V)$ e $\beta_l(v)$ ($l = [m, n, h]$) nel modello di Hodgkin-Huxley

x	$V_x (mV)$	$\bar{g}_x (mS/cm^2)$
Na	50	120
K	-77	36
L	-54.4	0.3

Figura 3.5: Valore dei parametri del modello di Hodgkin-Huxley

$$\begin{cases} \frac{\delta V}{\delta t} = -120m^3h(V - 50) - 36n^4(V - (-77)) - 0.3(V - (-54.4)) + \eta V_{xx} \\ \frac{dm}{dt} = -\frac{1}{\tau_m(V)}(m - m_\infty(V)) \\ \frac{dn}{dt} = -\frac{1}{\tau_n(V)}(n - n_\infty(V)) \\ \frac{dh}{dt} = -\frac{1}{\tau_h(V)}(h - h_\infty(V)) \end{cases} \quad (3.13)$$

Tramite Simulink si è costruito il seguente schema a blocchi per analizzare il modello di Hodgkin-Huxley precedentemente descritto. Volendo fare ulteriore chiarezza, al fine di semplificare la comprensione dello schema, viene riscritta la prima equazione della (3.12) mettendo bene in evidenza la corrente totale composta da: *corrente sodio*, *corrente potassio* e *corrente di perdita del canale*.

$$I_{ion} = \bar{g}_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + \bar{g}_kn^4(V - E_k) + \bar{g}_L(V - E_L) \quad (3.14)$$

In figura 3.9 è presentata una tipica soluzione delle equazioni di Hodgkin-Huxley. Al tempo $t = 0$ il potenziale $V(0)$ è spostato dal suo valore di equilibrio (ca. $-60mV$) a $-20mV$, la curva $V(t)$ ha la tipica forma del potenziale di azione caratterizzata da una iperpolarizzazione ($V(t)$ arriva a $-70mV$ per $t \simeq 4ms$) e un lento ritorno all'equilibrio. In figura 3.12 sono riportate le variabili m , n ed h dopo la perturbazione. E' inoltre evidente come le simulazioni di seguito riportate riproducano abbastanza fedelmente i grafici ottenuti dagli stessi Hodgkin e Huxley.

Hodgkin e Huxley hanno ottenuto anche ottimi confronti con gli esperimenti (figura 3.11). Dal punto di vista qualitativo le equazioni (3.12) hanno le seguenti caratteristiche:

- Soglia: se lo spostamento iniziale di V è piccolo, si ha un veloce rilassamento allo stato di equilibrio; se lo spostamento supera un valore di soglia, allora si ha un grande cambiamento delle variabili del sistema.
- Risposta binaria (0-1): quando la soglia viene superata, il comportamento successivo è quasi uguale qualunque sia il valore esatto di $V(0)$, nella classica forma detta potenziale di azione.
- Periodo refrattario: se il potenziale viene nuovamente elevato subito dopo la fine di un potenziale di azione non si ha una nuova eccitazione ma solo un nuovo rilassamento all'equilibrio.

I tre fenomeni sopracitati sono visibili nelle simulazioni in figura 3.9, in particolare:

- In 3.9(a) il potenziale $V(0)$ è posto a $-40mV$, spostamento di V piccolo e quindi si nota un veloce rilassamento allo stato di equilibrio, noto come fenomeno di Soglia.
- In 3.9(b) il potenziale $V(0)$ è posto a $30mV$, dopo che il potenziale di azione è stato elevato e si nota un rilassamento all'equilibrio senza passare attraverso una nuova eccitazione, il cosiddetto Periodo refrattario.
- In 3.9(c) il potenziale $V(0)$ è posto a $-80mv$, la curva $V(t)$ ha la tipica forma del potenziale di azione, tale caratteristica è infatti la Risposta binaria (0-1).

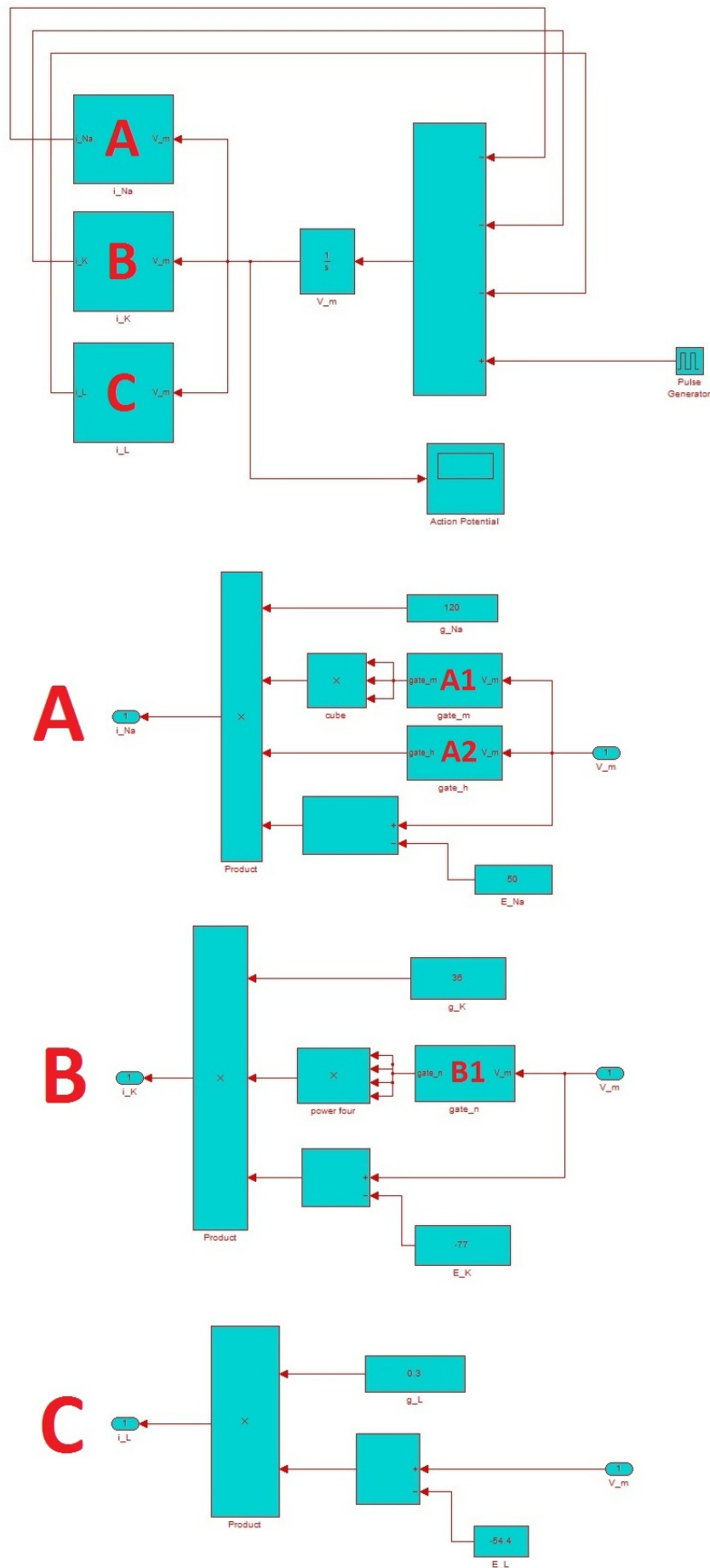


Figura 3.6: Schema a blocchi del modello di Hodgkin-Huxley

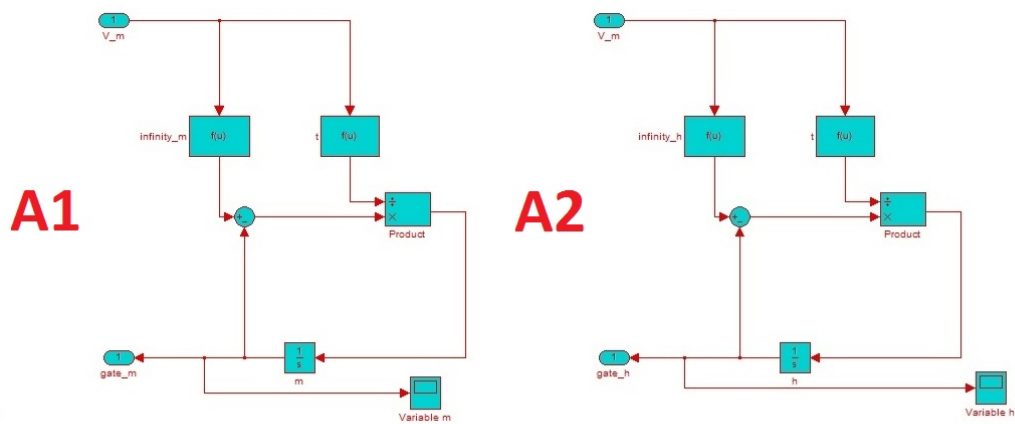


Figura 3.7: m ed h rappresentano le variabili di gating dei canali del sodio

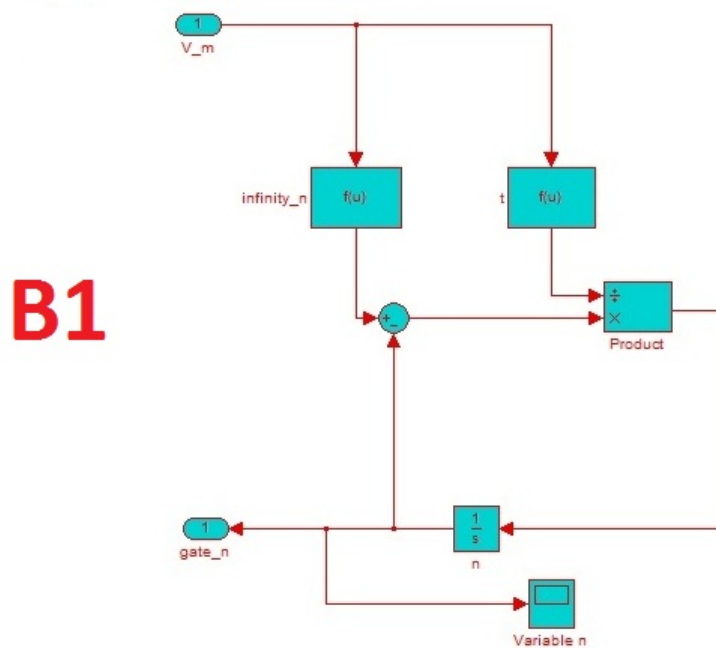


Figura 3.8: n rappresenta la variabile di gating dei canali del potassio

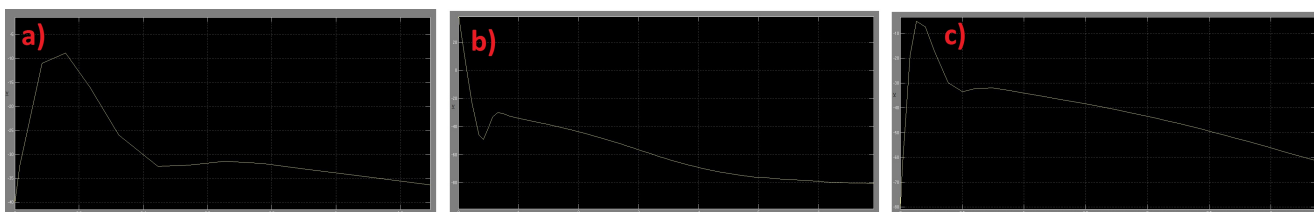


Figura 3.9: Il potenziale V dopo una perturbazione dallo stato di riposo

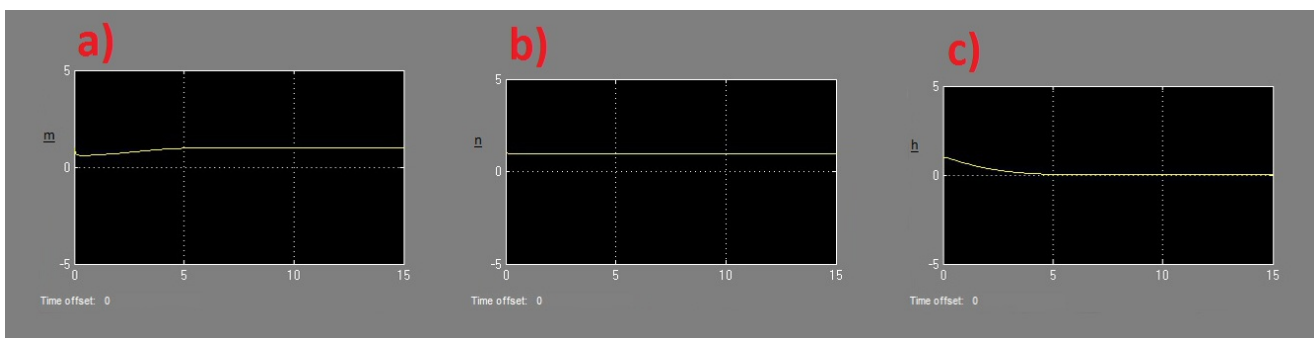


Figura 3.10: Andamento dei modelli $m(t)$, $n(t)$ e $h(t)$

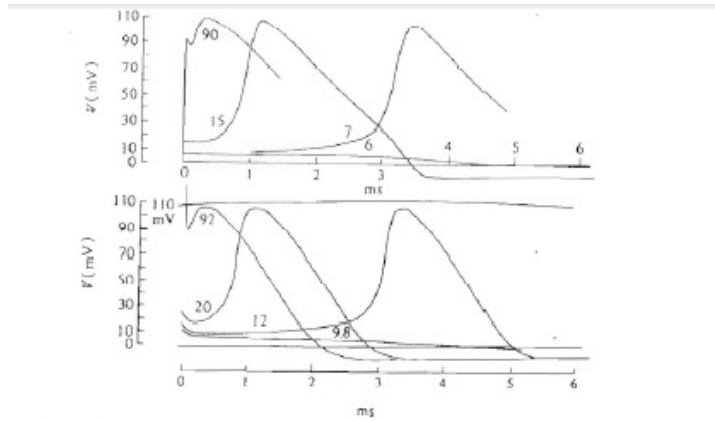


Figure 12. Upper family: solutions of equation (26) for initial depolarizations of 90, 15, 7 and 6 mV (calculated for 6°C). Lower family: tracings of membrane action potentials recorded at 6°C from axon 17. The numbers attached to the curves give the shock strength in $\text{m} \mu\text{C cm}^{-2}$. The vertical and horizontal scales are the same in both families (apart from the slight curvature indicated by the 110 mV calibration line). In this and all subsequent figures depolarizations (or negative displacements of V) are plotted upwards.

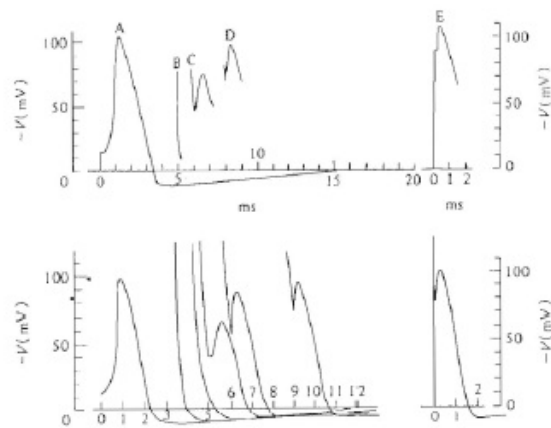


Figura 3.11: Alcuni dei confronti effettuati da Hodgkin-Huxley fra teoria ed esperimenti

Capitolo 4

Modelli ridotti

Per il modello di Hodgkin-Huxley la non linearità e l'alta dimensionalità rendono difficile l'analisi e la visualizzazione della dinamica nello spazio delle fasi. Si ricorre perciò ai cosiddetti *modelli ridotti bidimensionali* grazie ai quali è possibile ricostruire le caratteristiche essenziali del modello completo tramite un'analisi standard nel piano delle fasi: uno di questi modelli è appunto il *modello di FitzHugh-Nagumo*.

4.1 Modello di FitzHugh-Nagumo

Come visto nel precedente capitolo, le equazioni di Hodgkin e Huxley sono sufficientemente accurate per la propagazione dell'impulso negli assoni giganti del calamaro, ma certamente non per tutti i tipi di neurone in tutte le specie; rimane quindi la necessità di capire quali sono le caratteristiche delle equazioni che rendono possibile il meccanismo del potenziale di azione. Per questi motivi Fitzhugh nel 1961 ha formulato un sistema più semplice di equazioni con le stesse caratteristiche, noto come sistema di Fitzhugh-Nagumo. Prima di tutto, si sfrutta l'idea delle due scale temporali, supponendo che V vari su una scala veloce, mentre un'altra variabile (w che sostituisce n e h) abbia una dinamica lenta. L'equazione per V abbia le caratteristiche simili alla figura 4.1: ossia per w intermedio $\frac{dV}{dt}$ abbia 3 punti di equilibrio, mentre per w elevato vi sia solo un equilibrio. Un sistema di questo tipo è stato ottenuto da Fitzhugh modificando l'equazione di Van der Pol, un'equazione nota per descrivere le oscillazioni dei circuiti elettrici:

$$\ddot{x} + \mu(x^2 - 1)\dot{x} + x = 0 \quad (4.1)$$

ponendo $y = -\frac{x^3}{3} + x - \frac{\dot{x}}{\mu}$, si ottiene da (4.1)

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(x - \frac{x^3}{3}) - \mu y \\ \mu \dot{y} = x \end{cases} \quad (4.2)$$

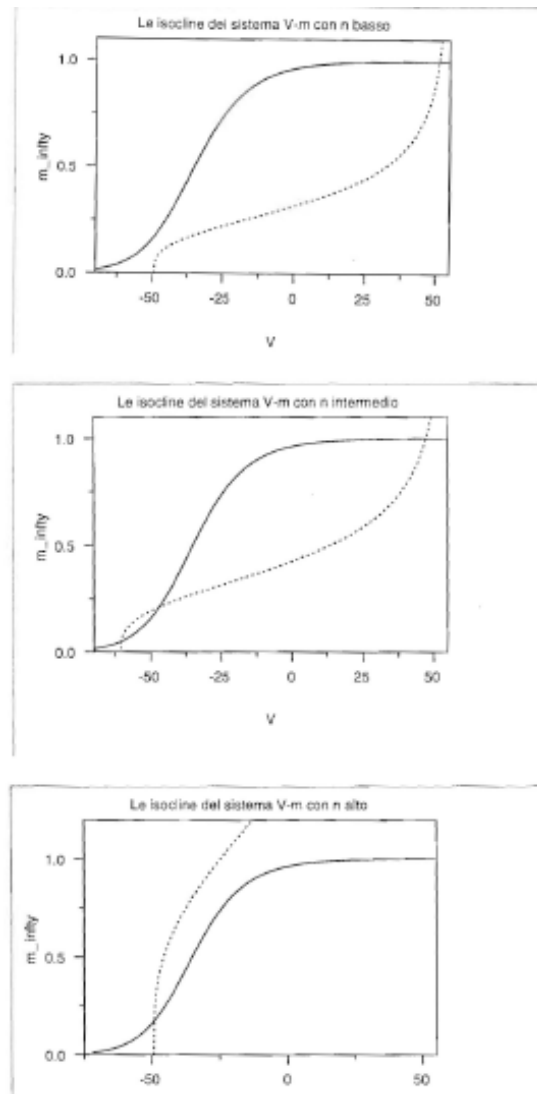


Figura 4.1: Quando n è basso si ha un solo equilibrio con V alto; quando n è alto si ha un solo equilibrio con V basso; per n intermedio si hanno tre equilibri

Ponendo ora $\tau = \mu t$ e $\varepsilon = \frac{1}{\mu^2}$ si ha da (4.2)

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x - \frac{x^3}{3} - y \\ \frac{dy}{d\tau} = \varepsilon x \end{cases} \quad (4.3)$$

Se in (4.1) $\mu \gg 1$ sarà $\varepsilon \ll 1$. L'equazione di Fitzhugh-Nagumo è una lieve modifica di (4.3) ottenuta sostituendo a $x - \frac{x^3}{3}$ un'altra cubica e aggiungendo, per maggior flessibilità,

un altro termine in $\frac{dy}{d\tau}$. Precisamente

$$\begin{cases} \frac{dV}{d\tau} = V(V-a)(1-V) - w \equiv f(V) - w \\ \frac{dw}{d\tau} = \varepsilon(V - \gamma w) \end{cases} \quad (4.4)$$

con $0 < a < 1/2$ e $0 \leq \gamma \leq 1/3$. E' immediato verificare che $(0,0)$ è l'unico punto di equilibrio di (4.4). Lo Jacobiano calcolata in $(0,0)$ è $\mathcal{J}_0 = \begin{pmatrix} -a & -1 \\ \varepsilon & -\varepsilon\gamma \end{pmatrix}$. Si ha $\text{tr}(J) < 0$, $\det J_0 > 0$, per cui $(0,0)$ è asintoticamente stabile. Dalla figura 4.2 si vede che dato un punto iniziale $(V_0, 0)$, se $0 < V_0 < a$ si avrà un rilassamento verso l'origine.

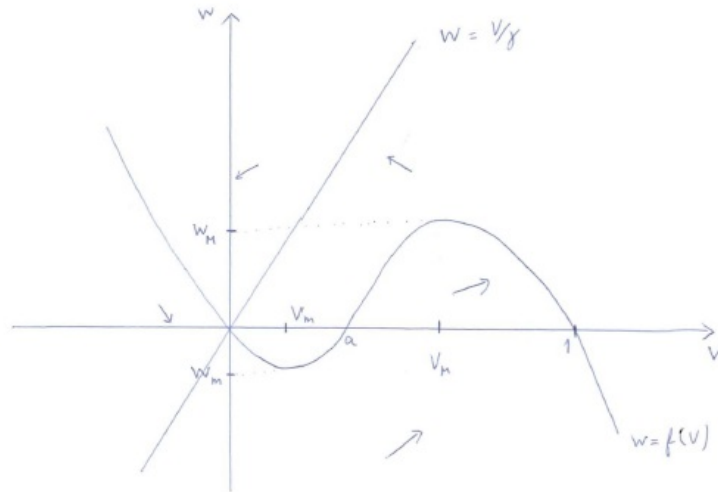


Figura 4.2: Il piano delle fasi del sistema descritto dalla (4.4)

Se invece $a < V_0 < 1$, V e W dovranno crescere fino a raggiungere $W = f(V)$. Per studiare meglio il comportamento delle soluzioni in quest'ultimo caso, si decide di scegliere $\varepsilon = 0$. Il sistema (4.4) non è singolare in $\varepsilon = 0$, segue che in ogni intervallo di tempo finito $[0,t]$ la soluzione $(V_\varepsilon(t), W_\varepsilon(t))$ di (4.4) con dato iniziale $V_\varepsilon(0) = V_0$, $W_\varepsilon(0) = W_0$, converge per $\varepsilon \rightarrow 0^+$ alla soluzione di (4.4) con $\varepsilon = 0$ ossia $W_0(t) = W_0$, $V_0(t) = z(t)$ dove $z(t)$ risolve

$$\begin{cases} \frac{dz}{d\tau} = f(V) - W_0 \\ z(0) = V_0 \end{cases} \quad (4.5)$$

Questo risultato non dice però molto sul comportamento asintotico delle soluzioni di (4.4). Bisogna quindi cambiare la scala temporale ponendo $t = \varepsilon\tau$ e si ottiene

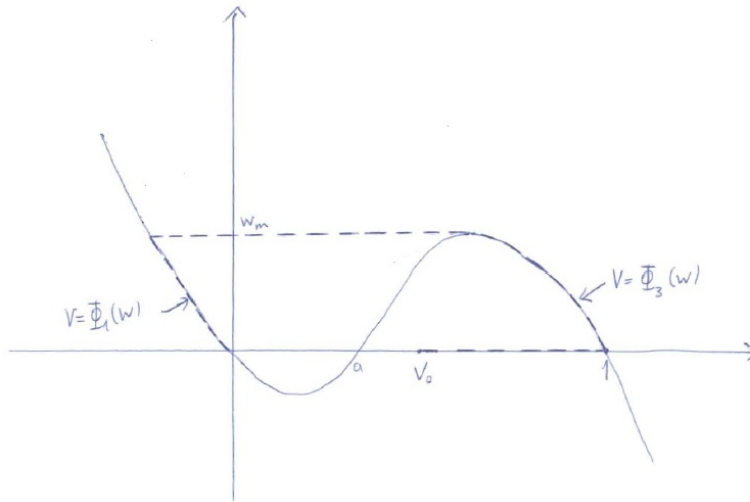


Figura 4.3: Viene mostrata con la linea tratteggiata la soluzione non differenziabile limite per $\varepsilon \rightarrow 0$ per $V_0 > a$. Essa è costituita da due segmenti orizzontali ai valori $w = 0$ e $w = w_m$ e dai due tratti dell'isoclina $w = f(V)$

$$\begin{cases} \varepsilon \frac{dV}{dt} = f(V) - W \\ \frac{dW}{dt} = V - \gamma W \end{cases} \quad (4.6)$$

Gli zeri di $\frac{dV}{dt}$ sono tutti i punti in cui $W = f(V)$. Si possono scrivere tali punti come $V = \phi(W)$ definendo tre funzioni:

- $\phi_1(W)$ definita su $(W_m, +\infty)$ e a valori in $(-\infty, V_m)$;
- $\phi_2(W)$ definita su (W_m, W_M) e a valori in (V_m, V_M) ;
- $\phi_3(W)$ definita su $(-\infty, W_M)$ e a valori in $(V_M, +\infty)$;

tali che $f(\phi_i(W)) = W$, $i=1,2,3$. Sull'intervallo (W_m, W_M) in cui tutte le funzioni sono definite si ha $\phi_1(W) < \phi_2(W) < \phi_3(W)$. Dalla figura 4.3 è visibile che $\phi_1(W)$ e $\phi_3(W)$ sono equilibri asintoticamente stabili per il sistema (4.5), mentre $\phi_2(W)$ è un equilibrio instabile. Scegliendo la funzione $\phi_1(W)$ con $V_0 < a$, il sistema degenera:

$$\frac{dW}{dt} = \phi_1(W) - \gamma(W) \quad (4.7)$$

ha 0 come equilibrio globalmente asintotico; infatti $f(\phi(W)) = W > \gamma(W)$ per $W < 0$ e $f(\phi(W)) = W < \gamma(W)$ per $W > 0$. Se invece $V_0 > a$ il sistema degenera ottenuto è:

$$\frac{dW}{dt} = \phi_3(W) - \gamma(W) \quad (4.8)$$

ricordando che ϕ_3 è definita solo sull'intervallo $(-\infty, W_M)$. Inoltre in ogni punto di tale insieme $\phi_3(W) > W$; quindi $W(t)$ ha sempre derivate positive, anzi non inferiori a $\phi_3(W_M) - W_M > 0$. Si è quindi ottenuto un risultato preciso di soglia. Se $V_0 < a$ si ha un ritorno immediato a 0; se $V_0 > a$ si ha il ciclo del potenziale di azione. Per ogni $\varepsilon > 0$ fissato, esisteranno pochi dati iniziali per cui si ha una risposta intermedia, questo a causa della dipendenza continua delle soluzioni di (4.4) da ε .

4.2 Simulazioni

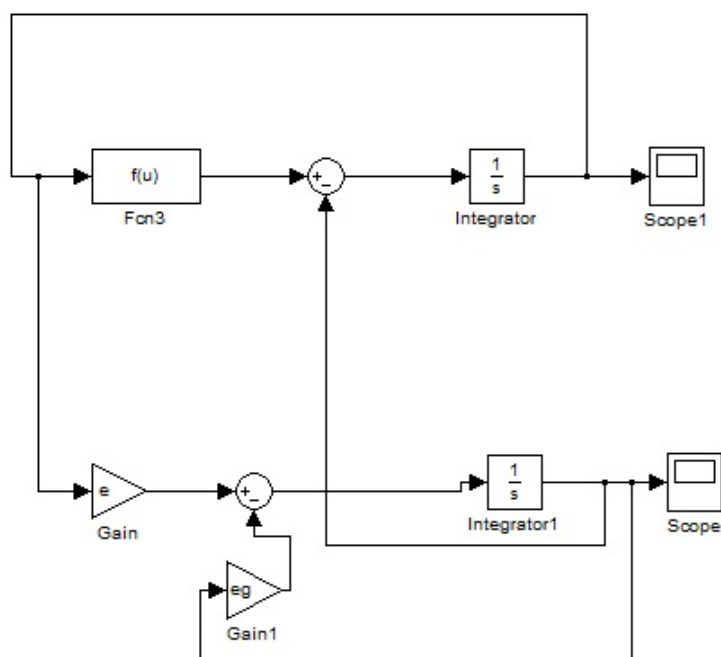
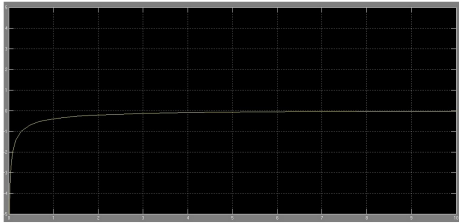
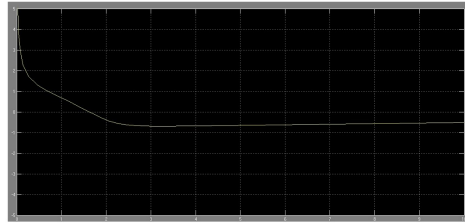
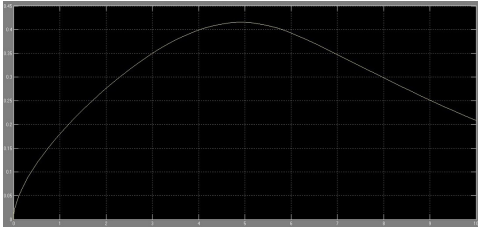
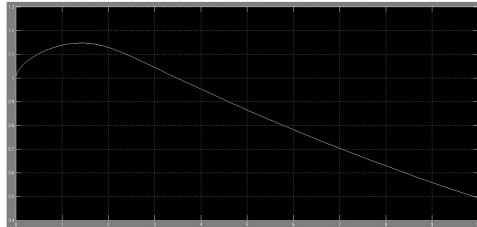


Figura 4.4: Schema a blocchi del modello di FitzHugh-Nagumo

Nello schema riportato in figura (4.4): e rappresenta ε , eg rappresenta $\varepsilon\gamma$ ed $f(u) = V(V - a)(1 - V)$. Le equazioni della (4.6) vengono simulate nei due seguenti casi:

- Caso a: $V(0) < a$
 $\varepsilon = 0$
 $V(0) = -20$
 $W(0) = 0$
- Caso b: $V(0) > a$
 $\varepsilon = 0.1$

$$V(0) = 40$$
$$W(0) = 1$$

**a****b**Figura 4.5: Andamento di V **a****b**Figura 4.6: Andamento di W

Capitolo 5

Conclusioni

In questo elaborato è stato illustrato il modello ideato da Hodgkin e Huxley per spiegare la genesi dei potenziali di azione attraverso esperimenti effettuati sull'assone gigante del calamaro. Tale situazione viene descritta con quattro equazioni differenziali non lineari, le soluzioni di queste equazioni, non sono facilmente esprimibili in forma analitica, per cui si è ricorso all'utilizzo del simulatore Simulink. Obiettivo di codesta tesi è stato quello di dimostrare come simulazioni coincidano quasi perfettamente con quelle effettuate dagli scienziati negli anni 50 quando ancora non si disponeva dell'ausilio di certi strumenti tecnologici, ma soltanto attraverso l'utilizzo di dati sperimentali si è riuscito a capire che il potenziale di membrana assume la tipica forma del potenziale di azione.

Bibliografia

- [1] S.E. Luria, S.Y. Gould, S.Singer (1989), *Una visione della vita, introduzione alla biologia*, Zanichelli, Bologna.
- [2] William K. Purves, David Sadava, Gordon H. Orians, H.Craig Heller (2001), *Biologia*, Zanichelli, Bologna.
- [3] A.Torcini, *Modelli semplici di neuroni*, CNR, Firenze.
- [4] Corrado Mascia, Eugenio Montefusco (2011), *Modelli analitici per le applicazioni*, Università La Sapienza di Roma.