

УДК 004.8.032.26

Г.С. Асанов\*, Б.Ж. Медетов, Е.Д. Налибаев

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

\*E-mail: asanov\_gani@mail.ru

**Изучение зависимости динамики нейрона от тепловых воздействий**

В работе изучается динамика нейронов при тепловых воздействиях. Используется модифицированная система уравнений Ходжкина-Хаксли, в которую введены адапционные токи и температурные коэффициенты, согласующиеся с экспериментальными данными. Показано, что наличие адапционного тока существенно увеличивает чувствительность нейрона к статическим и динамическим изменениям температуры. Также показано, каким образом при помощи воздействия последовательности импульсов можно осуществлять эффективную фазовую подстройку нейрона.

**Ключевые слова:** адапционный ток, модель Ходжкина-Хаксли, температурный коэффициент, фазовая подстройка.

Г.С. Асанов, Б.Ж. Медетов, Е.Д. Нәлібаев

**Нейрон динамикасының жылу әсеріне тәуелділігін зерттеу**

Бұл жұмыста жылу әсеріндегі нейрондар динамикасы зерттеледі. Тәжірбелік деректермен сәйкес келетін бейімдегіш тоқтар мен температура коэффициенттері енгізілген модификациялық Ходжкин-Хаксли теңдеулер жүйесі қолданылады. Бейімдегіш тоқтың болуы нейронның статикалық және динамикалық температура өзгерістеріне байланысты сезімталдығының едәуір өсетіні көрсетілген. Сонымен қатар жылу импульстерінің бірізділігінің әсерімен нейронның эффективті фазасының қайта құрылуының жүзеге асырылуы мүмкіндігі көрсетілген.

**Түйін сөздер:** адаптациялық ток, Ходжкин-Хаксли моделі, температура коэффициенті, фазасының қайта құрылуы.

G.S. Assanov, B.Zh. Medetov, Y.D. Nalibayev

**Study of neuron dynamics dependence on thermal stimulations**

In this paper we study neural dynamics under thermal influence. We use modified Hodgkin-Huxley equations system, in which we used adaptation currents and temperature parameters matching the experimental data. It was shown that existence of adaptation current increases sensitivity of neuron to statical and dynamical changes in temperature. Also it was shown how it is possible to arrange effective phase resetting of neuron using succession of temperature pulses.

**Key words:** adaptation current, Hodgkin-Huxley model, temperature parameter, phase resetting

**Введение**

В современных научных исследованиях в качестве способов управления активностью нейронов и других биологических объектов используются, как правило, электрические воздействия [1, 2]. Однако, во многих случаях тепловые стимуляции являются одним из эффективных и в некоторых случаях более удобных способов, которые могут значительно влиять на динамику осцилляций потенциала

нейронов и других биологических клеток [3, 4].

В данной работе предлагается метод контроля динамики осцилляций потенциала нейронов, основанный на зависимости ионных токов от температуры. О возможности использования этих эффектов в разных областях науки, включая нанотехнологии, биофизику и медицину, указывалось в ряде исследований [5, 6]. Также в ряде работ упоминалось о существовании зависимости частоты колебаний

нейронов от температуры [3] и от т.н. адаптационного тока [7]. В данной работе исследуется влияние температуры на динамику нейронной модели, в которую включен адаптационный ток калия.

### Модель и методы исследования

Адаптационный ток  $I_{AHP}$  представляет собой ток ионов калия, активированных ионами

кальция. Роль адаптационного тока в динамике нейрона заключается в препятствии быстрому изменению динамики осцилляций нейрона.

В данной работе предлагается использовать модель нейрона типа Ходжкина-Хаксли [7, 8] с шумом и зависимостью динамики его потенциала от температуры и адаптационного тока:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L - I_{Ca} - I_{AHP} + I_{app} + \sqrt{2D}\xi(t), \quad (1)$$

где  $C_m$  и  $V$  – емкость и потенциал мембраны,  $I_{Na}, I_K, I_{Ca}$  – токи через натриевый, калиевый, кальциевый ионные каналы контролируемые потенциалом  $V$ , соответственно;  $I_L$  – ток утечки.  $I_{AHP}$  – адаптационный ток ионов калия, активируемый ионами кальция. Роль

адаптационного тока в динамике нейрона заключается в препятствии быстрому изменению динамики осцилляций нейрона.  $I_{app}$  – постоянный ток, введенный для подстройки частоты загорания нейрона.

Указанные в правой части уравнения (1) токи выражаются следующим образом:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= \bar{g}_{Na} h(V) m^3 (V) (V - E_{Na}); \quad I_K = \bar{g}_K n^4 (V) (V - E_K); \quad I_L = g_L (V - E_L); \\ I_{Ca} &= \rho(T) \bar{g}_{Ca} m_\infty (V) (V - E_{Ca}). \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь  $E_{Na}, E_K, E_L, E_{Ca}$  – потенциалы Нернста соответствующих каналов;  $\bar{g}_{Na}, \bar{g}_K, g_L$  и  $\bar{g}_{Ca}$  – максимальные значения проводимостей соответствующих ионных каналов. Для расчетов взяты следующие значения [8]:  $E_{Na} = 50$  мВ,  $E_L$

$= 67$  мВ,  $E_K = -100$  мВ,  $E_{Ca} = 120$  мВ,  $\bar{g}_{Na} = 100$  мС/см<sup>2</sup>,  $\bar{g}_K = 80$  мС/см<sup>2</sup>,  $g_L = 0.1$  мС/см<sup>2</sup>,  $\bar{g}_{Ca} = 1$  мС/см<sup>2</sup>.

Переменные  $m, h, n$ , описывающие вероятность открытия и закрытия каналов, выражаются следующим образом:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \alpha_x (V) (1 - x) - \beta_x (V) x, \quad x = m, h, n, \\ \alpha_m (V) &= \varphi(T) \frac{0.32 (V + 54)}{(1 - e^{-(V+54)/4})}, \quad \beta_m (V) = \varphi(T) \frac{0.28 (V + 27)}{(e^{(V+27)/5} - 1)}, \\ \alpha_h (V) &= \varphi(T) 0.128 e^{-(V+50)/18}, \quad \beta_h (V) = \varphi(T) \frac{4}{(e^{-(V+27)/5} + 1)}, \\ \alpha_n (V) &= \varphi(T) \frac{0.032 (V + 52)}{(1 - e^{-(V+52)/5})}, \quad \beta_n (V) = \varphi(T) 0.5 e^{-(V+57)/40}. \end{aligned} \quad (3)$$

Функции  $\alpha_x$  и  $\beta_x$  определяют скорости реакций закрытия и открытия каналов, соответственно.

Адаптационный ток задается уравнением

$$I_{AHP} = \rho(T) \bar{g}_{AHP} \frac{[Ca^{2+}]}{30 + [Ca^{2+}]} (V - E_K). \quad (4)$$

Причем медленная динамика концентрации ионов кальция описывается следующим образом

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -0.002I_{Ca} - 0.0125[Ca^{2+}], \quad (5)$$

где  $[Ca^{2+}]$  представляет собой концентрацию положительных ионов кальция, выраженную в мкМ.

Слагаемое  $\sqrt{2D}\xi(t)$  в уравнении (1) представляет собой флуктуационный ток. Здесь интенсивность белого шума  $\xi(t)$  составляет  $D=200$  кГц(пА)<sup>2</sup>.

В модели (2)-(4) используются температурные коэффициенты:

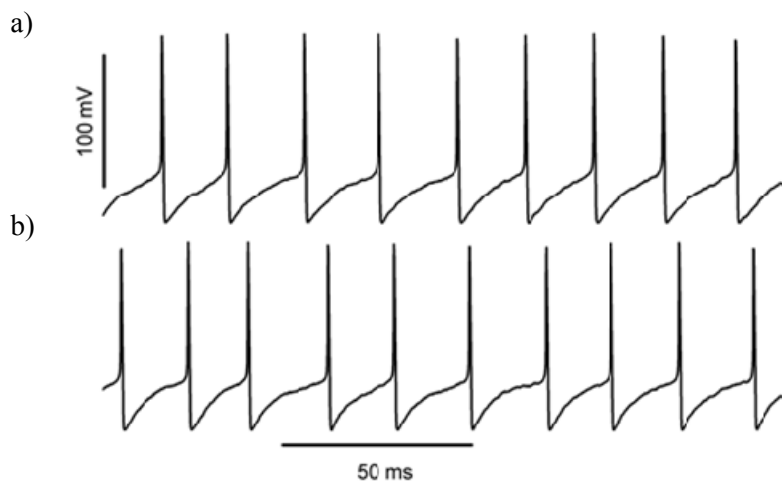
$$\begin{aligned} \varphi(T) &= Q_{10,\varphi}^{\frac{T-T_0}{10}}, \\ \rho(T) &= Q_{10,\rho}^{\frac{T-T_0}{10}}, \\ Q_{10,\varphi} &= 2.8, \quad Q_{10,\rho} = 1.4, \end{aligned}$$

которые характеризует зависимость кинетики и проводимостей ионных каналов от темпе-

ратуры [9]. Значения этих коэффициентов подобраны таким образом, что они удовлетворяют полученным экспериментальным данным зависимости частоты осцилляций нейрона от статических изменений температуры для сенсорных нейронов электрорецепторов [3].

Для решения уравнений (1-5) был применен метод Эйлера-Маруямы для стохастических дифференциальных уравнений с постоянным шагом интегрирования 5 мкс. Дальнейшее уменьшение шага интегрирования не приводит к количественным отличиям результатов.

На рисунке 1 показана периодическая последовательность потенциалов действия нейрона при комнатной температуре (22°C). Значения постоянного тока  $I_{app}$  подобраны так, что при отсутствии и наличии адапционного тока средняя частота осцилляций одинакова и равна 55 Гц, что соответствует известным экспериментальным данным.



**Рисунок 1** – Динамика колебаний потенциала в модели нейрона при комнатной температуре  $T_0=22^\circ\text{C}$ :

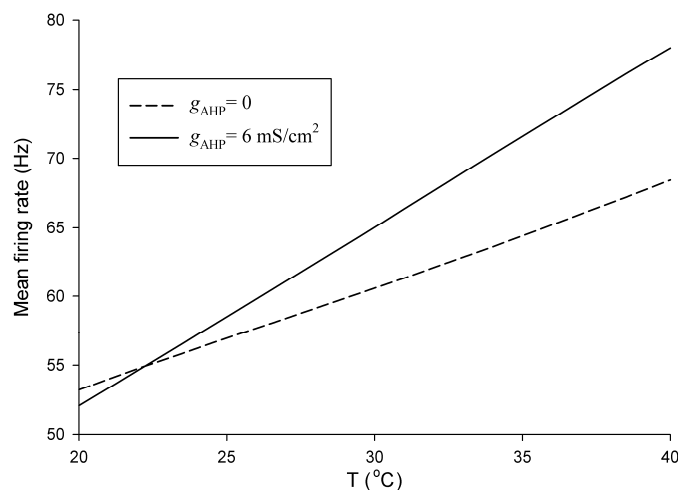
- а) без адапционного тока ( $g_{AHP}=0$ ,  $I_{app} = 1.455$  пА),  
 б) с адапционным током ( $g_{AHP}=6$  мСм/см<sup>2</sup>,  $I_{app} = 4.0$  пА)

Увеличение температуры ведет к ускорению биохимических реакций и, как следствие, к росту частоты осцилляций в биологических клетках. Этот эффект демонстрируется на рис. 2, где показана зависимость средней частоты нейрона,  $\langle f \rangle$ , от температуры. При каждом

значении температуры рассчитывалась частота установившейся последовательности потенциалов действия. Как видно из рисунка, адапционный ток увеличивает чувствительность нейрона к изменению температуры. Количественно температурная чувстви-

ность может характеризоваться средним наклоном кривой  $\langle f(T) \rangle$ . Для нейрона с адаптационным током чувствительность равна

$1.286 \text{ Гц}/^\circ\text{C}$ , что существенно выше чувствительности  $0.789 \text{ Гц}/^\circ\text{C}$  для нейрона без адаптационного тока.



**Рисунок 2** – Статическая температурная зависимость частоты колебаний нейрона: при отсутствии ( $g_{\text{AHP}}=0 \text{ мСм/см}^2$ ) адаптационного тока (пунктирная линия); при наличии ( $g_{\text{AHP}}=6 \text{ мСм/см}^2$ ) адаптационного тока (сплошная линия). Значения остальных параметров такие же, как на предыдущем рисунке

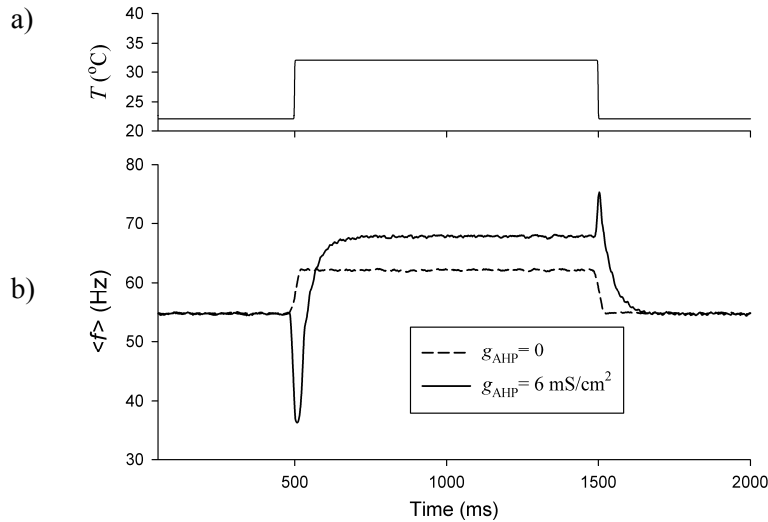
После подбора физических параметров в уравнениях (1)–(5), был проведен численный эксперимент, в котором на нейрон, находящийся при комнатной температуре  $T=22^\circ\text{C}$ , был подан прямоугольный тепловой импульс  $\Delta T = 10^\circ\text{C}$  длительностью 1 с. Был смоделирован переходной процесс отклика нейрона на динамическое изменение температуры. Для этого прямоугольный температурный импульс подавался  $N = 200$  раз, что позволило построить ансамбль откликов нейрона в виде  $N = 200$  последовательностей потенциала действия. Средняя частота загорания нейрона, рассчитанная усреднением по этому ансамблю, зависит от времени,  $\langle f(t) \rangle$  и характеризует переходной процесс. Зависимость частоты осцилляций нейрона при наличии и отсутствии адаптационного тока показана на рис. 3. Результаты показывают, что адаптационный ток в течение небольшого промежутка времени 10–100 мс препятствует изменению частоты осцилляций нейрона как при увеличении, так и при уменьшении температуры. При резком увеличении температуры в начале температурного импульса адаптационный ток возрастает, замедляя нейрон. Обратный эффект наблюдается при резком падении температуры: адаптационный ток падает, ускоряя нейрон.

Переходная динамика нейрона без адаптационного тока контрастирует с вышеописанной: частота загорания такого нейрона следует изменению температуры.

Сброс фазы является важным методом контроля динамики осцилляторов [10]. В работе [4] была показана возможность контроля ансамбля биологических клеточных осцилляторов путем коротких тепловых импульсов. В случае отдельного нейрона в нейрофизиологическом эксперименте обычно подается последовательность коротких импульсов тока и регистрируется усредненный отклик нейрона. В нашем численном эксперименте было изучена возможность сброса фазы путем подачи коротких (10 мс) температурных импульсов. На рис. 4 и 5 приведены результаты такого численного эксперимента. На нейрон была подана последовательность температурных импульсов длительностью 10 мс (рис. 4 с). На рис. 4 отображена так называемая растровая диаграмма отклика, где моменты загорания нейрона (максимум потенциала действия) отмечены точками в зависимости от времени (горизонтальная ось) и номера поданного импульса (вертикальная ось). До подачи температурного импульса точки распределены равномерно, что отражает факт случайного

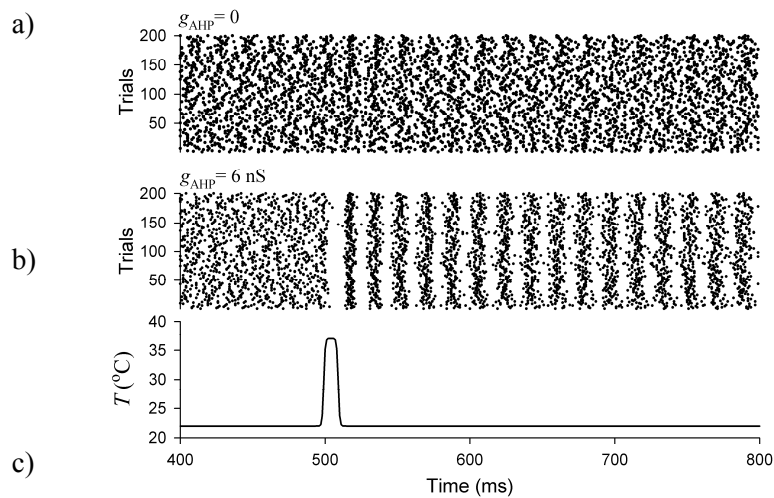
распределения фаз нейрона вследствие эффекта шумового воздействия. В момент подачи и после импульса точки на растровой диаграмме

концентрируются, образуя вертикальные полосы, что соответствует синхронному сбросу фазы нейрона.



**Рисунок 3** – Отклик нейрона на прямоугольный температурный импульс  $\Delta T=10^{\circ}\text{C}$

- а) температурный профиль во времени;  
 б) отклик нейрона на прямоугольный тепловой импульс при наличии и отсутствии адаптационного тока



**Рисунок 4** – Растровая диаграмма фазовой подстройки нейронных колебаний в модифицированной системе Ходжкина-Хаксли при подаче последовательности прямоугольных импульсов.

- а) растровая диаграмма в отсутствии адаптационного тока;  
 б) растровая диаграмма при адаптационном токе  $g_{\text{AHP}}=6 \text{ мСм}/\text{см}^2$ ;  
 в) подаваемый на нейрон температурный импульс, длительностью 10 мс и амплитудой  $15^{\circ}\text{C}$

С течением времени после импульса вертикальные полосы расплываются за счет диффузии фазы нейрона. Из рисунка видно, что эффект сброса фазы гораздо сильнее для нейрона с адаптационным током.

Для количественной оценки описанного эффекта мы использовали индекс сброса фаз.

Мгновенная фаза отклика нейрона на  $j$  температурный импульс определяется как

$$\psi(t, j) = 2\pi \frac{t - t_k(j)}{t_{k+1}(j) - t_k(j)} + 2\pi k, \quad t_k(j) < t < t_{k+1}(j), \quad (6)$$

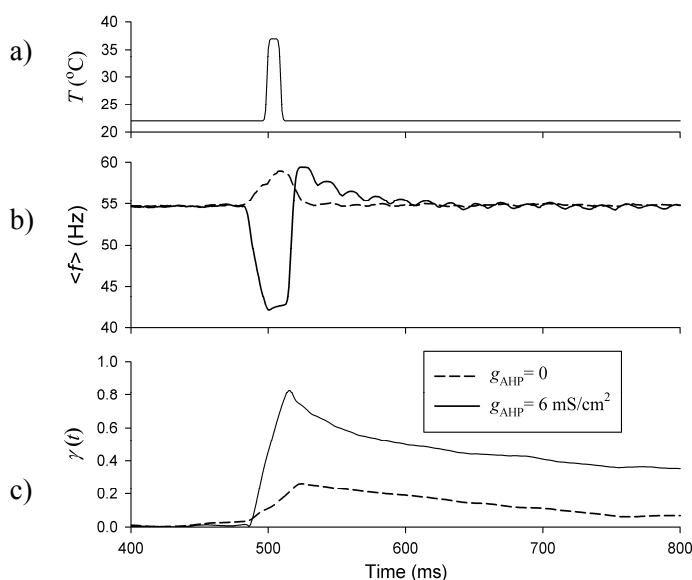
где  $t_k(j)$  – момент загорания нейрона для  $j$  температурного импульса, а  $t_{k+1}(j) - t_k(j) = P(t, j)$  представляет собой мгновенный период осцилляций. Средняя частота загораний

определяется усреднением по ансамблю температурных импульсов,  $\langle f(t) \rangle_j = 1 / \langle P(t, j) \rangle$ . Индекс фазового сброса находится следующим образом:

$$\gamma(t) = \left| \left\langle \exp[i\psi(t, j)] \right\rangle_j \right|, \quad (7)$$

где усреднение производится по ансамблю температурных импульсов. Индекс фазового сброса изменяется в пределах от 0 (отсутствие сброса, фаза осциллятора не чувствительна к внешнему воздействию) до 1 (идеальный фазовый сброс,

при котром все импульсы переустанавливают фазу осциллятора к одному и тому же значению). Рисунок 5 показывает, что короткое увеличение температуры приводит к резкому замедлению нейрона с адапционным током (рис. 5а).



**Рисунок 5** – Отклик нейрона на короткий температурный импульс. Данные те же, что и на рис. 4.

- а) тепловой импульс, подаваемый на нейрон;
- б) временная зависимость частоты загорания нейронов;
- в) индекс фазового сброса

Это сопровождается эффективным сбросом фазы, подтверждаемое большими значениями индекса фазового сброса,  $\gamma(t)$ . Хотя нейрон без адапционного тока реагирует на температурные импульсы, эффект намного слабее: индекс фазового сброса примерно в 4 раза меньше, чем для нейрона с адаптацией.

#### Заключение

В настоящей работе была построена математическая модель динамики отклика нейрона на внешние температурные импульсы. С ис-

пользованием численных методов было проведено исследование влияния адапционного тока на динамику отклика нейрона на температурные воздействия. Показано, что адапционный ток повышает чувствительность нейрона к изменению температуры, как статическому, так и динамическому. В частности, продемонстрировано, что динамика нейрона может эффективно контролироваться путем стимуляции короткими температурными импульсами. Отметим, что короткие

температурные импульсы могут быть реализованы с помощью оптического лазерного стимулирования. Эффект может быть усилен добавлением металлических наночастиц вблизи ионных каналов клетки, что позволяет производить быстрый и избирательный нагрев.

#### References

- 1 Popovych O.V., Tass P.A. Desynchronizing electrical and sensory coordinated reset Neuromodulation // *Frontiers in Human Neuroscience* 6. – 2012. – Vol.6 - Article 58.
- 2 Hauptmann C., Roulet J., Niederhauser J., Döll W., Kirlangic M., Lysyansky B., Krachkovskiy V., Bhatti M., Barnikol U., Sasse L. et al. External trial deep brain stimulation device for the application of desynchronizing stimulation techniques // *Journal of Neural Engineering*. – 2009. – Vol. 6. – P. 066003.
- 3 Neiman A.B., Russell D.F. Two distinct types of oscillators in electroreceptors of paddlefish // *Journal of Neurophysiology*. – 2004. – Vol. 92. – P.492-509.
- 4 Assanov G.S., Zhanabaev Z.Zh., Govorov A.O., and Neiman A.B. Modelling of photo-thermal control of biological cellular oscillators // *Eur. Phys. J. Special Topics*. – 2013. – Vol. 222. – P. 1-8.
- 5 Khlebtsov B., Zharov V., Melnikov A., Tuchin V., Khlebtsov N. Optical amplification of photothermal therapy with gold nanoparticles and nanoclusters // *Nanotechnology*. – 2006. – Vol. 17. – P. 5167-5179.
- 6 Govorov A.O., Fan Z., Neiman A.B. Photothermal Effect of Plasmonic Nanoparticles and Related Bioapplications. In: *Complex-Shaped Metal Nanoparticles* (eds T.K. Sau and A.L. Rogach). – Wiley, 2012. – P.455-475.
- 7 Wang X. J. Calcium coding and adaptive temporal computation in cortical pyramidal neurons // *J. Neurophy.* – 1998. – Vol.79. – P. 1549–1566.
- 8 Ermentrout G.B. Linearization of F-I curves by adaptation // *Neural-Comput.* – 1998. - Vol 10(7). – P. 1721 (9).
- 9 Bertil H. Ion channels of excitable membranes. 3rd ed. – Sunderland: Sinauer Associates, MA, 2001. ISBN 0-87893-321-2. – 37 p.
- 10 Tass P.A. Phase resetting in medicine and biology. - Springer, 2007. – 329 p.