

## ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЛІНІЙНОЇ ДИНАМІКИ В МОДЕЛІ ХОДЖКІНА-ХАКСЛІ НА ОСНОВІ ЕКСПОНЕНТ ЛЯПУНОВА

Розглядається модель електричної активності мембрани клітини Ходжкіна-Хакслі. За допомогою розробленого програмного забезпечення досліджено поведінку моделі Ходжкіна-Хакслі на основі експонент Ляпунова.

**Ключові слова:** електрична активність клітинної мембрани, модель Ходжкіна-Хакслі, експоненти Ляпунова, Java.

Рассматривается модель электрической активности мембраны клетки Ходжкина-Хаксли. С помощью разработанного программного обеспечения исследовано поведение модели Ходжкина-Хаксли на основе экспонент Ляпунова.

**Ключевые слова:** электрическая активность клеточной мембраны, модель Ходжкина-Хаксли, экспоненты Ляпунова, Java.

We considered Hodgkin-Huxley model of cell membrane electrical activity. We investigated the nonlinear behavior of the Hodgkin-Huxley model based on Lyapunov exponents with the help of software developed.

**Key words:** cell membrane, electrical activity, Hodgkin-Huxley model, Lyapunov exponents, Java.

**Постановка проблеми.** Розглядається модель електричної активності гігантського аксона кальмара, запропонована в роботі [1]. У моделі кожен компонент збудливої клітини розглядається як електричний елемент. Ліпідний шар представляється як ємність  $C_m$ . Іонні канали представлені електричною провідністю  $g_i$ , де  $i$  – специфічний іонний канал, яка залежить як від напруги, так і часу. Іонні насоси представлені джерелом струму  $I_{app}$ . Позначимо через  $V$  різницю між мембранним потенціалом та залишковим потенціалом.

Струм через біліпідний шар становитиме:

$$I_c = C_m \frac{dV}{dt}.$$

Струм через заданий іонний канал:

$$I_i = g_i(V - V_i),$$

де  $V_i$  – рівноважний потенціал  $i$ -го іонного каналу.

Для клітини з калієвими, натрієвими та хлорними каналами загальний струм через мембрану  $I$  становитиме:

$$I = I_c + I_K + I_{Na} + I_L.$$

Остаточна типова модель Ходжкіна-Хакслі має вигляд:

$$\frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app}, \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = (1 - m) * 0.1 * \frac{25 - V}{\exp \frac{25 - V}{10} - 1} - m * 4 * \exp \frac{V}{18}, \quad (2)$$

$$\frac{dn}{dt} = (1 - n) * 0.1 * \frac{10 - V}{\exp \frac{10 - V}{10} - 1} - n * 0.125 * \exp \frac{V}{80}, \quad (3)$$

$$\frac{dh}{dt} = 0.07 * \exp \frac{V}{20} * (1 - h) - \frac{h}{1 + \exp \frac{30 - V}{10}}. \quad (4)$$

**Аналіз досліджень і публікацій.** З математичної точки зору властивості векторного поля динаміки моделі Ходжкіна-Хакслі вивчалися в роботах [2-8]. У той же час ми все ще залишаємося далекими від повного розуміння динаміки, породженої цим векторним полем. Це вже стало традиційним, що вивчення якісних властивостей моделі Ходжкіна-Хакслі зводиться до двовимірного потоку моделі Фітц'ю-Нагумо [9]. Rinzel та Miller [7] першими обґрунтували, що такий перехід не завжди є коректним.

Hassard [2] та Labouriau [6] також встановили, що біфуркація Хопфа відіграє важливу роль у визначенні областей стійкості в моделі Ходжкіна-Хакслі. У роботах [7; 8] автори запропонували і програмно реалізували метод оптимального керування такою біфуркацією. Doi та Kumagai [2] показали існування хаотичних атракторів у дещо модифікованій моделі Ходжкіна-Хакслі. При

цьому вони розвинули дослідження Rinzel та Miller, які продемонстрували існування хаотичних розв'язків у моделі Ходжкіна-Хакслі із стандартними параметрами, що використовували Ходжкін і Хакслі.

Для відкриття хаосу в багатьох фізичних та біологічних системах, включно з нервовими, були докладені значні зусилля [2]. Було знайдено хаотичні розв'язки рівнянь Ходжкіна-Хакслі з періодичним прикладним струмом [1] і змінними параметрами [5]. Але це було зроблено не для оригінальної моделі Ходжкіна-Хакслі з оригінальними параметрами. Хаотичні розв'язки є вкрай нестійкими. Зауважимо, що результати мають лише чисельний характер, і все ще немає строгого обґрунтування існування хаосу.

Біологічне значення хаосу в системі Ходжкіна-Хакслі пов'язане з характером порогу, що розділяє стани, які ведуть до «повторних спалахів», від станів, що ведуть до стійких станів спокою.

**Метою роботи** є розробити бібліотеку програмних класів для дослідження нелінійної поведінки моделі Ходжкіна-Хакслі на основі експонент Ляпунова.

#### Виклад основного матеріалу

**Алгоритм визначення експонент Ляпунова для диференціальних рівнянь.** Дві траєкторії у фазовому просторі  $x(t) = f'(x_0)$  і

$x(t) + \delta x(t) = f'(x_0 + \delta x_0)$ , які розташовані дуже близько, віддаляються одна від одної експоненціально з часом. Середня швидкість розходження цих траєкторій називається експонентом Ляпунова  $\lambda$  і визначається із співвідношення  $\|\delta x(t)\| \approx e^{\lambda t} \|\delta x_0\|$  як:

$$\lambda = \lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ \|\delta x_0\| \rightarrow 0}} \frac{1}{t} \ln \frac{\|\delta x(t)\|}{\|\delta x_0\|} \quad (1)$$

Визначення експонент Ляпунова системи диференціальних рівнянь у цій роботі ґрунтується на методиці, запропонованій у роботах [12-14].

Експоненти Ляпунова визначаються переходом уздовж головної осі з центру нескінченно малої сфери. Центр сфери отримується на основі нелінійних диференціальних рівнянь при певних початкових умовах. Траєкторії точок на поверхні сфери визначаються на основі лінеаризованих диференціальних рівнянь у точках нескінченно мало віддалених від центра сфери. Головна вісь визначається лінеаризованими рівняннями і набором ортонормованих векторів, прикріплених до центру сфери. Для побудови ортонормованого базису використовується метод Грама-Шмідта.

Лінеаризацію системи нелінійних диференціальних рівнянь (1)-(4) здійснено в околі стаціонарного певного стану  $(V^*, m^*, n^*, h^*)$ .

**Програмна реалізація алгоритму розрахунку експонент Ляпунова.** Програмне середовище, запропоноване в цій роботі, реалізоване у вигляді пакету Java-класів. До нього входять такі пакети і класи.

Пакет fde призначений для отримання чисельного розв'язку диференціальних рівнянь. Пакет graph містить класи, які призначені для графічної візуалізації розв'язків рівнянь. У пакеті Hodgkin\_huxley містяться класи з описом Ходжкіна-Хакслі і алгоритмом розрахунку експонент Ляпунова. Сюди входять класи:

- Hodgkin\_HuxleyLiapunovExponentsSystem – описує праві частини диференціальних рівнянь моделі Ходжкіна-Хакслі і алгоритм розрахунку експонент Ляпунова;

- Hodgkin\_HuxleyLiapunovExponentsSystemGraph – використовується для побудови графіків розв'язків рівнянь;

- Hodgkin\_HuxleyLiapunovExponentsSystemGraphMenu – клас, який описує головне меню програми;

- Hodgkin\_HuxleyLiapunovExponentsSystemInputDataFrame – клас-фрейм для вводу початкових параметрів моделі.

Експоненти Ляпунова розраховуються в ході виконання циклу:

```
for (double i = x0; i <= x1; i += hmax) { ... }
```

Тут  $i$  – лічильник циклу,  $x0$  – початок інтервалу інтегрування,  $x1$  – кінець інтервалу інтегрування.

На кожній ітерації відбувається побудова ортонормованого базису методом Грама-Шмідта. Для цього здійснюється побудова і нормалізація першого вектору базиса:

```
znorm [1] = 0.;
```

```
for (int j = 1; j <= n_nonlinear_system; j ++)
```

```
{znorm[1] = znorm [1] + Math.pow (y [n_nonlinear_system * j +1], 2);}
```

```
znorm [1] = Math.sqrt (znorm [1]);
```

```
for (int j = 1; j <= n_nonlinear_system; j ++)
```

```
{y[n_nonlinear_system * j +1] = y [n_nonlinear_system * j +1] / znorm[1];}
```

І на його основі побудова решти векторів базису, яка здійснюється під час виконання циклу:

```
for (int j = 2; j <= n_nonlinear_system; j ++)
```

```
{ ... }
```

На кожній ітерації відбуваються такі дії:

- визначення коефіцієнтів ренормалізації

Грама-Шмідта

```
for (int k = 1; k <= j-1; k ++)
```

```
{gsc[k] = 0.;
```

```
for (int l = 1; l <= n_nonlinear_system; l ++)
```

```
{gsc[k] = gsc [k] + y [n_nonlinear_system * l + j]
```

```
* y [n_nonlinear_system * l +k]; }
```

- побудова вектора

```
for (int k = 1; k <= n_nonlinear_system; k ++)
```

```
{for( int l = 1; l <= j-1; l ++)
```

```
y[n_nonlinear_system*k+j]=y[n_nonlinear_syste
```

```
m*k+j]-gsc[l]*y[n_nonlinear_system*k+l]; }
```

- визначення норми вектора

```
znorm [j] = 0.;
```

```
for (int k = 1; k <= n_nonlinear_system; k ++)
```

```
{ znorm[j]=znorm[j]+Math.pow(y[n_nonlinear_sy
```

```
stem*k+j],2); }
```

```
znorm[j]=Math.sqrt(znorm[j]);
```

```

- нормалізація вектора
for (int k = 1; k <= n_nonlinear_system; k++)
{if(znorm [j] != 0.)
{y[n_nonlinear_system * k + j] =
y [n_nonlinear_system * k + j] / znorm [j];}
else System.out.println ("Null exception");}}

```

На наступному кроці виконання алгоритма відбувається побудова експонент Ляпунова:

```

for (int k = 1; k <= n_nonlinear_system; k++)
{cum[k] = cum [k] + Math.log (znorm [k]) /
Math.log (2.);}

```

їх нормалізація і виведення на кожній ітерації:

```

if ((Math.round (i / hmax))% io == 0)
{for(int k = 1; k <= n_nonlinear_system; k++)
{System.out.println("x =" + x + ",
Liapunov exponent =" + cum [k] / x);}}

```

Опис правих частин диференціальних рівнянь моделі Ходжкіна-Хакслі і правих частин лінеаризованих диференціальних рівнянь моделі Ходжкіна-Хакслі відбувається у функції fcp ().

**Чисельний експеримент.** Для обчислення експонент Ляпунова були використані параметри моделі (1)-(4). Вікно введення параметрів показано на рисунку 1.

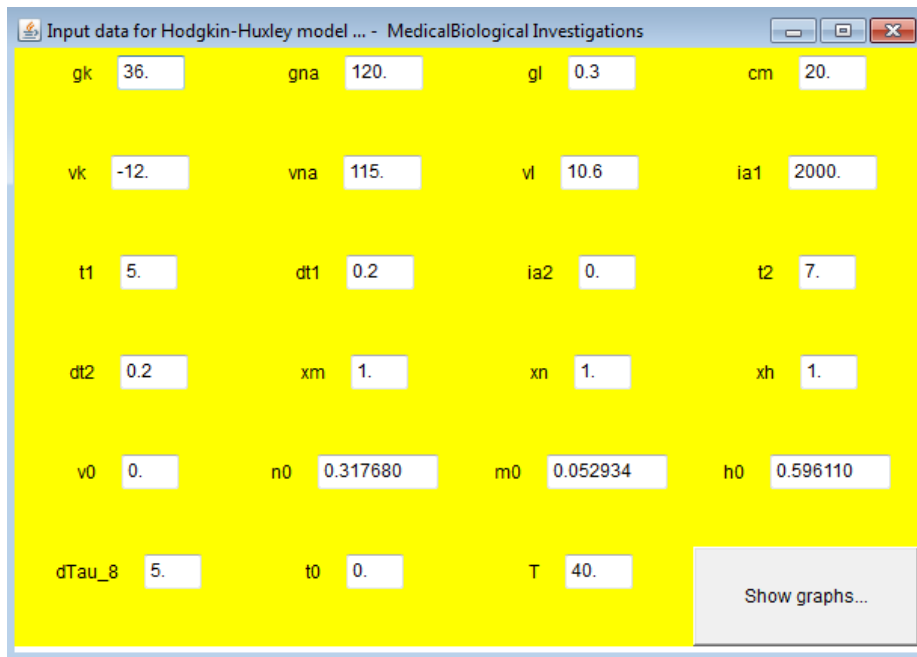


Рис. 1. Вікно введення параметрів моделі Ходжкіна-Хакслі

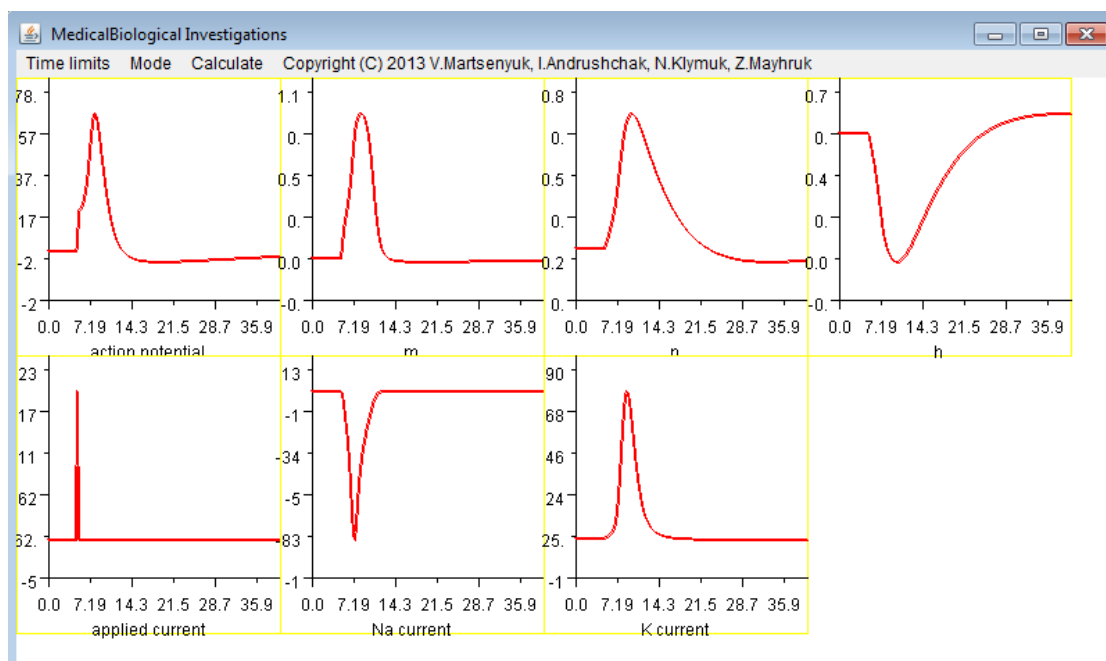


Рис. 2. Розв'язки моделі Ходжкіна-Хакслі

У результаті виконання програми отримані розв'язки моделі (1)-(4) (рис. 2).

**Висновки.** Експоненти Ляпунова є фундаментальною характеристикою динамічної системи, оскільки саме на них ґрунтується найзагальніше означення хаосу [15], а саме динамічна система є хаотичною, якщо її аттрактор має принаймні одну додатню експоненту Ляпунова.

Чисельний експеримент виявив наявність

додатньої експоненти Ляпунова  $\lambda_1$ , що свідчить про хаотичний характер траєкторії моделі Ходжкіна-Хакслі.

Створений у роботі пакет програмних класів є універсальним інструментом, що може бути використаним у веб-інтегрованих проектах щодо фізіологічного моделювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Hodgkin L. A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve / L. Hodgkin, A. F. Huxley // J. Physiol. (Lond.). – 1952. – Vol. 116. – P. 500–544.
2. Hassard B. Bifurcation of periodic solutions of the Hodgkin-Huxley model for the squid giant axon / B. Hassard // J. Theoret. Biol. – 1978. – Vol. 71. – P. 401–420.
3. Fukai H. Hopf bifurcations in multiple-parameter space of the Hodgkin-Huxley equations / H. Fukai, T. Nomura, S. Doi, S. Sato // I, II, Biol. Cybern. – 2000. – Vol. 82. – P. 215–222, 223–229.
4. Guckenheimer J. Bifurcation of the Hodgkin-Huxley equations: A new twist / J. Guckenheimer, I. S. Labouriau // Bull. Math. Biol. – 1993. – Vol. 55. – P. 937–952.
5. Hassard B. A special point of Z2-codimension three Hopf bifurcation in the Hodgkin-Huxley model / B. Hassard, L.-J. Shiau // Appl. Math. Lett. – 1996. – Vol. 9. – P. 31–34.
6. Labouriau S. Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse / S. Labouriau // II, SIAM J. Math. Anal. – 1989. – Vol. 20. – P. 1–12.
7. Майхрук З. В. Програмна реалізація чисельного методу оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі / З. В. Майхрук // Вісник Хмельницького національного університету. – 2014. – № 1. – С. 186–194.
8. Марценюк В. П. Побудова оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі на основі принципу максимуму / В. П. Марценюк З. В. Майхрук // Науковий журнал інституту кібернетики імені В. М. Глушкова Національної академії наук України ; Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка Математичне та комп'ютерне моделювання Серія: Технічні науки. – 2014. – № 9. – С. 78–90.
9. Campbell D. Order in chaos / D. Campbell, H. Rose eds. // Phys. D. – 1983. – Vol. 7. – P. 1–362; Clay J. R. Excitability of the squid giant axon revisited / J. R. Clay // J. Neurophysiol. – 1998. – Vol. 80. – P. 903–913.
10. Aihara K. Chaotic oscillations and bifurcations in squid giant axons / K. Aihara, G. Matsumoto // Chaos / A. Holden (ed.). – Manchester : Manchester University Press, 1986. – P. 257–269.
11. Doi S. Nonlinear dynamics of small-scale biophysical neural networks / S. Doi, S. Kumagai // Biophysical Neural Networks / R. R. Poznanski (ed.). – Larchmont, NY : Mary Ann Liebert, Inc., 2001. – P. 261–301.
12. Wolf A. Determining Lyapunov exponents from a time series / Wolf A., Swift B. J., Swinney H. L., Vastano J. A. // Physica D : Nonlinear Phenomena. – 1985. – Vol. 16. Issue 3. – P. 285–317.
13. Benettin G. Lyapunov Characteristic Exponents for Smooth Dynamical Systems and for Hamiltonian Systems. A Method for Computing All of Them / Benettin G., Galgani L., Giorgilli A., Strelcyn J.-M. // Meccanica. – 1980. – Vol. 15.
14. Shimada I. A Numerical Approach to Ergodic Problem of Dissipative Dynamical Systems / I. Shimada, T. Nagashima // Prog. Theor. Phys. – 1979. – Vol. 61. – 1605 p.
15. Eichhorn R. Transformation invariance of Lyapunov exponents / R. Eichhorn, J. S. Linz, P. Hanggi // Chaos, Solitons and Fractals. – 2001. – Vol. 12. – P. 1377–1383.

© Марценюк В. П., Майхрук З. В., 2014

Дата надходження статті до редколегії 14.06.2014 р.

**МАРЦЕНЮК Василь Петрович** – доктор технічних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи, завідувач кафедри медичної інформатики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

**Коло наукових інтересів:** програмні системи в медичних дослідженнях, медична інформатика.

**МАЙХРУК Зоряна Василівна** – асистент кафедри медичної інформатики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

**Коло наукових інтересів:** програмні системи в медичних дослідженнях, медична інформатика.