

Global solutions for a 3D model of cellular electrophysiology

俣野 博 (東大・数理)

joint work with

森 洋一朗 (ミネソタ大学)

研究集会「偏微分方程式と現象」PPM2011

宮崎大学 2011年11月18日～19日

Miyazaki, 2011

3次元細胞電気生理学モデルの時間大域解

Outline of the talk

1. Introduction:
background

2. 1D モデルと 3D モデル
mathematical difficulty

3. 擬正值性原理 (quasi-positivity principle)

4. 一様有界性と大域解の存在

5. 大域アトラクターの性質

Miyazaki, 2011

1. Introduction:

Background

The neuronal axon 神経軸索

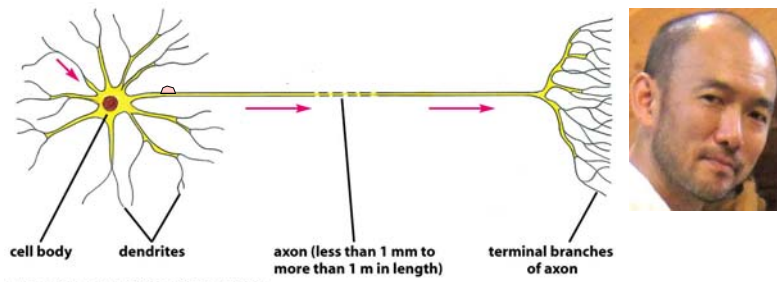
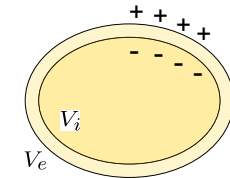


Figure 11-28 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- 神経細胞は長い「軸索」(axon)を持ち、その上を電気信号が流れる(「電線」の役割).

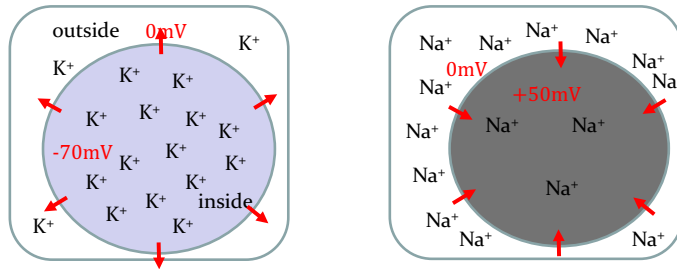
- 信号 = 空間内を移動する膜電位 (membrane potential) の変化

$$V = V_i - V_e$$



Miyazaki, 2011

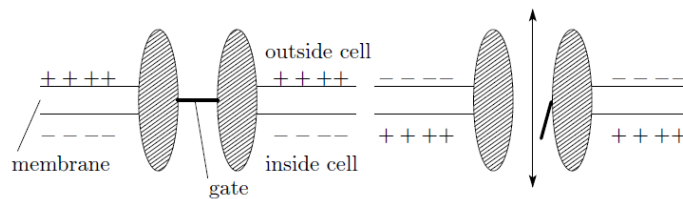
イオンチャンネル (ion channel) と膜電位



- K channels $\xrightarrow{\text{open}}$ negative membrane potential.
- Na channels $\xrightarrow{\text{open}}$ positive membrane potential.
- 開いているNa チャンネルとK チャンネルの比率を調整することにより、膜電位がコントロールできる。

Miyazaki, 2011

イオンチャンネル (ion channel) の開閉

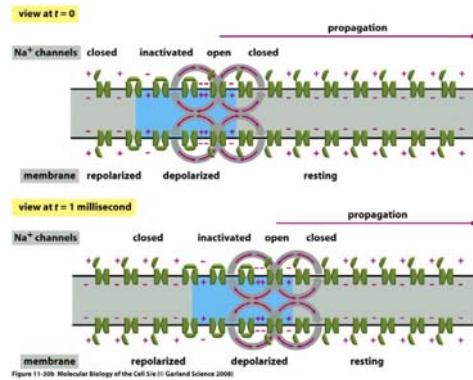


- ある種のイオンチャンネルは、膜電位の値に応じて開いたり閉じたりする (channel gating).
- 膜電位は、イオンチャンネルの開閉によってコントロールできる。



Miyazaki, 2011

活動電位 (action potential) の伝播



- Na チャンネルが開くと, 膜電位が上昇する.
- 近くで膜電位が上昇すると, Na チャンネルが開く.

J.P. Keener & J. Sneyd,
Mathematical Physiology, Springer, 1998.

Miyazaki, 2011

Hodgkin-Huxley model

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - G_K n^4 (V - V_K) - G_L (V - V_L)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

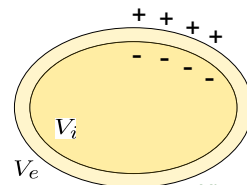
$$\frac{\partial n}{\partial t} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h$$

- Through careful experimentation on squids (squid giant axon), Hodgkin and Huxley derived a set of equations that describe action potential propagation in 1952 (Nobel prize 1963).

Q

細胞の3次元構造を考慮すると
どうなるか？



Miyazaki, 2011

2. 1D モデルと 3D モデル

mathematical difficulty

Hodgkin-Huxley model

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - G_K n^4 (V - V_K) - G_L (V - V_L)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h$$

FitzHugh-Nagumo model

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u) - \gamma v \\ \frac{\partial v}{\partial t} = \alpha u - \beta v \end{cases}$$

1D cable model

Miyazaki, 2011

3D model

v = membrane potential

$$\begin{cases} \Delta v_i = 0 & \text{in } \Omega_i \\ \Delta v_e = 0 & \text{in } \Omega_e \\ \frac{\partial v_i}{\partial \mathbf{n}} = \sigma \frac{\partial v_e}{\partial \mathbf{n}}, \quad v \equiv v_i - v_e & \text{on } \Gamma \\ v_e(x) \rightarrow 0 & \text{as } |x| \rightarrow \infty \\ \frac{\partial v}{\partial t} - f(v, w) = -\frac{\partial v_i}{\partial \mathbf{n}} & \text{on } \Gamma \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) & \text{on } \Gamma. \end{cases}$$

v_i, v_e を v から決める式

v, w の時間発展を支配する式

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = -\Lambda v + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases} \quad \Lambda : v \mapsto \frac{\partial v_i}{\partial \mathbf{n}}$$

Γ 上の方程式

Miyazaki, 2011

The operator Λ

$\sigma = 1$ の場合

$$(\Lambda u)(x) = \int_{\Gamma} K(x, y) u(y) dS_y$$

$$K(x, y) = \frac{1}{4\pi|x-y|^3} (-\mathbf{n}_x \cdot \mathbf{n}_y + 3(\mathbf{n}_x \cdot \hat{\mathbf{r}})(\mathbf{n}_y \cdot \hat{\mathbf{r}})), \quad \hat{\mathbf{r}} = \frac{x-y}{|x-y|}$$

Λ は擬微分作用素 (pseudo-differential operator)

(non-local operator)

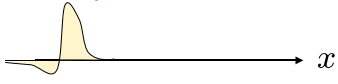
$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = -\Lambda v + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases} \quad \Gamma \text{ 上の擬微分方程式}$$

Miyazaki, 2011

Hodgkin-Huxley, FitzHugh-Nagumo

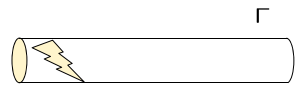
1D Cable model

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases}$$



3D Cable model

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = -\Delta v + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases}$$



GOAL

- 3D model の適切性の証明.
- 解の一様有界性と時間大域的存在の証明.
- 漸近的平滑化作用
- サイズを小さくした極限の考察 (3D ⇒ 1D ?)

Miyazaki, 2011

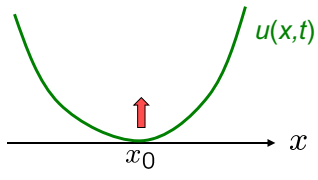
3D model が難しい理由

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w)$$

最大値原理



正值性の保存



$$u \geq 0, u(x_0) = 0 \Rightarrow u''(x_0) \geq 0$$

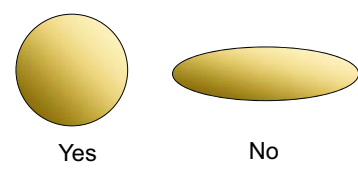
$$\frac{\partial v}{\partial t} = -\Delta v + f(v, w)$$

一般に最大値原理が成立しない



正值性が必ずしも保存されない

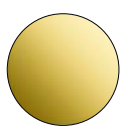
ただし Γ が球面に近い場合はOK



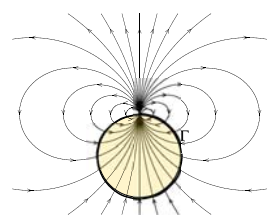
Miyazaki, 2011

Γ の幾何学的形状の影響

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -\Delta v + f(v, w)$$



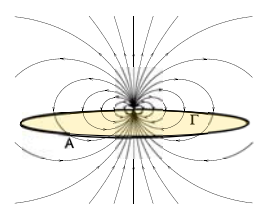
Λ 正作用素



各双極子の電気力線が Ω の境界と1回だけ交わる



Λ 正作用素でない



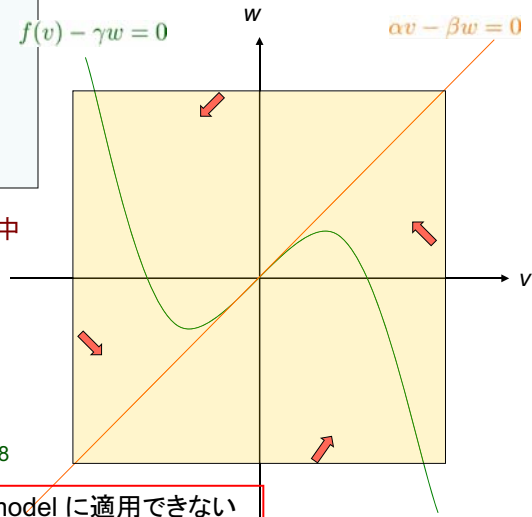
一部の電気力線は Ω の境界と2回以上交わる

通常の古典的モデルにおける論法

The method of invariant rectangles

FitzHugh-Nagumo

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v) - \gamma w \\ \frac{\partial w}{\partial t} = \alpha v - \beta w \end{cases}$$



最大値原理により, 解は矩形の中に閉じ込められる

↓
一様有界性

↓
時間大域解

Mimura 1976 Rauch-Smoller 1978

この議論は, そのままでは 3D model に適用できない

Miyazaki, 2011

3. 擬正値性原理

Miyazaki, 2011

擬正値性

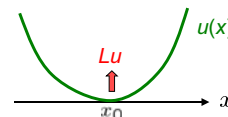
K : コンパクト $L: C(K) \rightarrow \mathbb{R}$, 稠密な定義域 $\mathcal{D}(L)$

定義 1. 正値性 (positivity)

$$\forall u \in \mathcal{D}(L), u \geq 0, u(x_0) = 0 \quad (Lu)(x_0) \geq 0$$

The semigroup e^{tL} preserves positivity.

$$\frac{du}{dt} = Lu, u(0) = u_0 \geq 0 \Rightarrow u(t) := e^{tL}u_0 \geq 0.$$

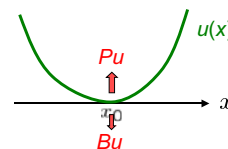


定義 2. 擬正値性 (quasi-positivity)

$$L = P - B, \quad \exists P: \text{positive}, \exists B: \text{bounded}$$

$$\beta(L) := \inf \|B\|_{C(K)}$$

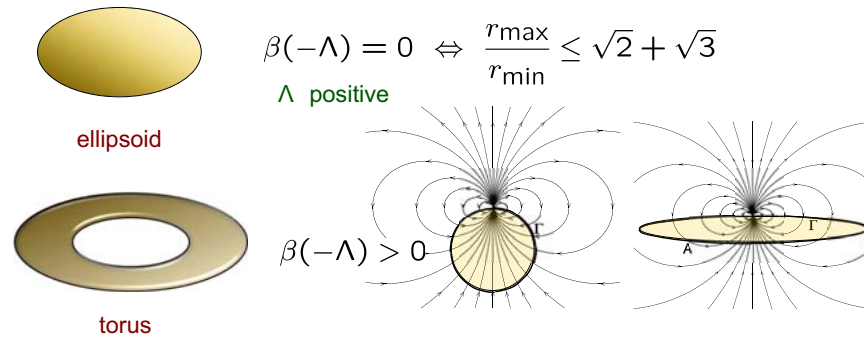
$$L: \text{positive} \Leftrightarrow \beta(L) = 0$$



“non-positivity index”

Miyazaki, 2011

非正值指数 $\beta(-\Lambda)$ の評価



一般に $\beta(-a\Lambda) = a^{-1} \beta(-\Lambda)$ ($a > 0$)

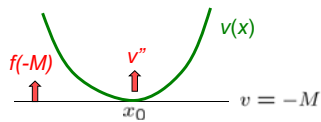
細胞のサイズが大きくなると、非正值指数は減少する

Miyazaki, 2011

命題. $-\Lambda$ は $C(\Gamma)$ 上の擬正值作用素である

1D model

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases}$$

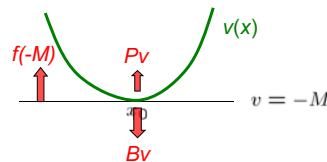


$$f(-M) \geq 0 \Rightarrow v \geq -M$$

解の一樣有界性

3D model

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = -\Lambda v + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases}$$



$$f(-M) \geq \beta(\Lambda) \|v\| \Rightarrow v \geq -M$$

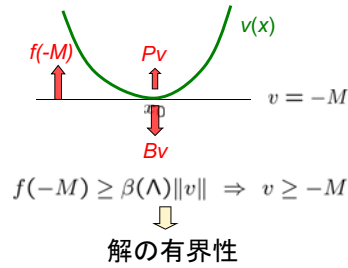
解の一樣有界性

Miyazaki, 2011

4. 解の一樣有界性と時間大域的存在

3D model

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = -\Lambda v + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases}$$



3D FitzHugh-Nagumo

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = -\Lambda u + f(u) - \gamma v \\ \frac{\partial v}{\partial t} = \alpha u - \beta v \end{cases}$$

⇒ 上の議論により, 解の有界性が保証される.

$$f(s)/s \rightarrow -\infty \quad (s \rightarrow \pm\infty)$$

f は負方向に superlinear

Miyazaki, 2011

Modified invariant rectangle method

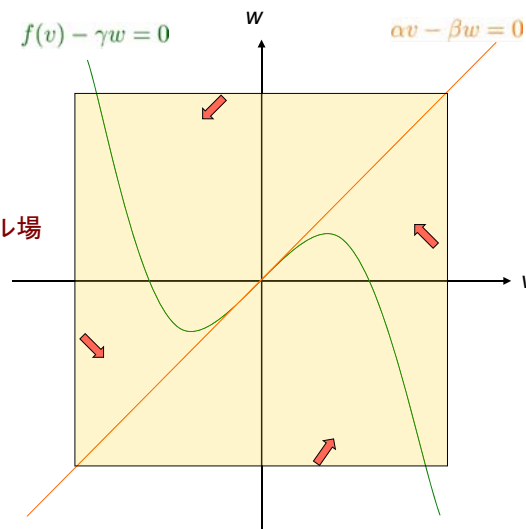
3D FitzHugh-Nagumo

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = -\Lambda v + f(v) - \gamma w \\ \frac{\partial w}{\partial t} = \alpha v - \beta w \end{cases}$$

矩形の境界で, 方程式のベクトル場が十分強く内側を向いている.

↓
解の有界性

↓
時間大域的存在



Miyazaki, 2011

3D Hodgkin-Huxley

$$\begin{aligned} C_m \frac{\partial V}{\partial t} &= \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - G_K n^4 (V - V_K) - G_L (V - V_L) \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\ \frac{\partial n}{\partial t} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \end{aligned}$$

V の方程式の非線形項は, 負方向に superlinear でない

通常のアプリオリ評価

⇒ 大域存在

通常のアプリオリ評価 +
擬正值性

⇒ 細胞サイズに依存しない
一様有界性の評価

Miyazaki, 2011

5. 漸近的平滑化作用と大域アトラクター

Miyazaki, 2011

3D model

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} = -\Lambda v + f(v, w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \end{cases}$$

Note: Λ は平滑化作用を有する.

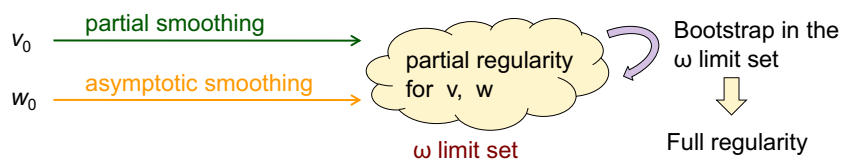
しかし w には平滑化作用がない.

このため v の平滑化にも限界.

にもかかわらず, 以下が成り立つ

$g_w < 0$ \implies 漸近的平滑化作用が v と w に生じる

その結果, HH系とFHN系いずれの場合も, その大域アトラクターは C^∞ 関数よりなる.



Miyazaki, 2011

今後扱いたい問題: 無限円筒領域上の方程式



- 3D FitzHugh-Nagumo と 3D Hodgkin-Huxley系における進行波の存在証明
- 円筒面の切り口の形状が進行波の性質(速度, 安定性など)にどのような影響を及ぼすかの考察
- 複数の円筒面が平行に並べたとき, それらの上のパルス波どうしの相互作用を調べる (Ephaptic coupling)

