

Nghiên cứu khoa học công nghệ

XÂY DỰNG MẠCH ĐIỆN TỬ MÔ PHỎNG ĐÁP ỨNG CỦA TẾ BÀO THẦN KINH VỚI KÍCH THÍCH XUNG ĐIỆN MỘT CHIỀU

Tạ Quốc Giáp^{1*}, Nguyễn Lê Chiến¹, Lê Kỳ Biên²

Tóm tắt: Nghiên cứu xây dựng mô hình mạch điện tử của tế bào thần kinh, mô phỏng hoạt động điện của tế bào thần kinh thông qua việc thay đổi các tham số đầu vào về cường độ và tần số xung kích thích. Qua đó, kiểm chứng giá trị điện áp đầu ra của mô hình mô phỏng so với cách đáp ứng thực tế của tế bào thần kinh. Việc khảo sát sự thay đổi cường độ và tần số kích thích xung điện một chiều và đánh giá định lượng tại giá trị nào của tham số kích thích cho ra điện thế đáp ứng là lớn nhất nhất thông qua mô hình mạch điện tử của tế bào đã xây dựng. Kết quả của nghiên cứu này góp phần hiểu biết sâu hơn về cơ chế hoạt động điện của màng tế bào thông qua hoạt động của các kênh ion trên màng như Na^+ , K^+ và các ion khác.

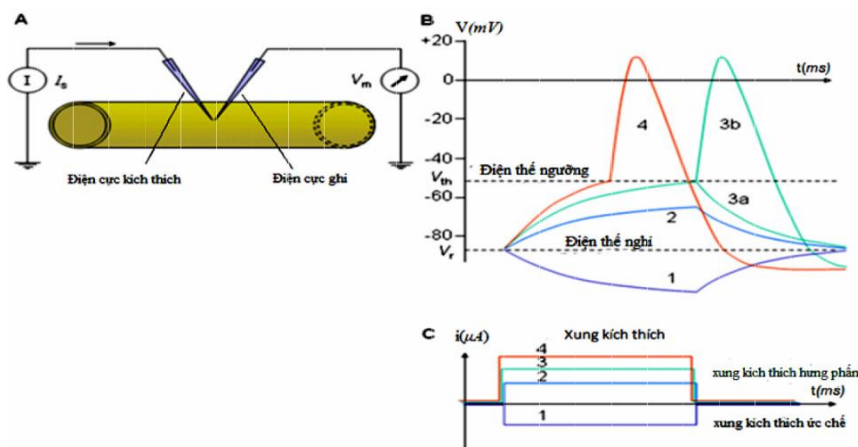
Từ khóa: Mô hình mạch điện tử; Tế bào thần kinh; Kích thích xung điện một chiều; Điện thế hoạt động.

1. MỞ ĐẦU

Não người có 10^{10} - 10^{11} tế bào thần kinh (còn gọi là các neuron) liên kết chặt chẽ với nhau qua mạng lưới sợi trục và đuôi gai. Bản thân các neuron lại được đệm đỡ và hỗ trợ bởi các tế bào thần kinh đệm. Một neuron có thể nhận tín hiệu từ 10^3 - 10^5 các neuron khác [[10]].

Kích thích dòng điện một chiều có vai trò quan trọng trong y sinh, như ứng dụng trong khử rung tim, trong phục hồi chức năng và giảm đau trong vật lý trị liệu... Đặc biệt, trong nghiên cứu hành vi động vật mà đáng quan tâm hơn cả là kích thích điện nội sọ do những ứng dụng mà nó có thể mang lại.

Kích thích lên tế bào sống với một xung điện đủ lớn sẽ gây ra đáp ứng làm thay đổi điện thế màng. Khi tham số kích thích tới một ngưỡng nhất định sẽ làm phát sinh điện thế hoạt động của tế bào. Sau đáp ứng này, điện thế màng sẽ dần trở về giá trị điện thế nghỉ ban đầu của nó. Nếu xung kích thích không đủ lớn thì tế bào sẽ không được kích hoạt. Sự đáp ứng của màng cho loại kích thích này mang tính bị động. Nếu xung kích thích đủ mạnh, điện thế màng đạt tới ngưỡng và màng tạo ra một xung điện đặc trưng là xung thần kinh (hình 1).



Hình 1. Thay đổi điện thế màng tế bào (BB) dưới tác dụng của các loại xung kích thích (CC) gây ức chế (1) và gây hưng phấn (2, 3, 4). Xung (2) chưa đạt ngưỡng kích thích nên chỉ gây ra được một đáp ứng bị động. Xung (3) chạm ngưỡng kích thích có thể gây ra được điện thế đáp ứng (3b). Xung (4) vượt quá ngưỡng, điện thế đáp ứng luôn xuất hiện.

Tạp chí Nghiên cứu KH&&C N quân sự, Số Đặc san FEE, 08 - 2018

3911

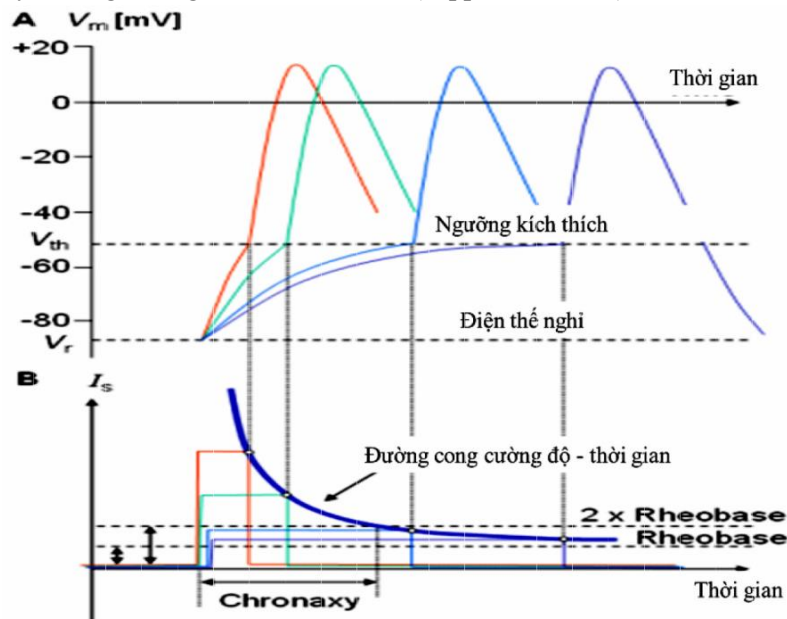
Đo lường – Tin học

Điện thế màng của một tế bào được định nghĩa là chênh lệch điện thế giữa mặt trong và mặt ngoài màng mà nguyên do là do sự chênh lệch giữa các ion hai bên màng tế bào. Trị số điện thế màng trong trạng thái yên nghỉ (còn gọi là trạng thái phân cực - polarizzation) E_k do ion K^+ quyết định được tính theo phương trình Nernst và thường dao động trong khoảng -70 mV đến -90 mV.

Khi tế bào hưng phấn, điện thế màng bị thay đổi do thay đổi tính thấm của màng với ion Na^+ . Kênh Na^+ được mở ra, các ion Na^+ ở mặt ngoài màng ứa vào trong tế bào làm tái phân bố các ion hai bên màng: số lượng các ion mang điện tích dương ở mặt trong màng nhiều hơn so với ở mặt ngoài màng. Lúc này, màng bị đổi cực từ trạng thái phân cực sang trạng thái khử cực và xuất hiện điện thế hưng phấn hay điện thế hoạt động. Điện thế này sẽ theo sợi trục lan truyền tới các tế bào khác. Trị số điện thế hoạt động có thể đạt tới 120 mV nhưng vì ở xuất phát điểm điện thế màng đã có trị số là -90 mV nên điện thế trên thực tế đạt khoảng $+300$ mV.

$$a \text{ độ} = \frac{1}{\ln(\dots)}$$

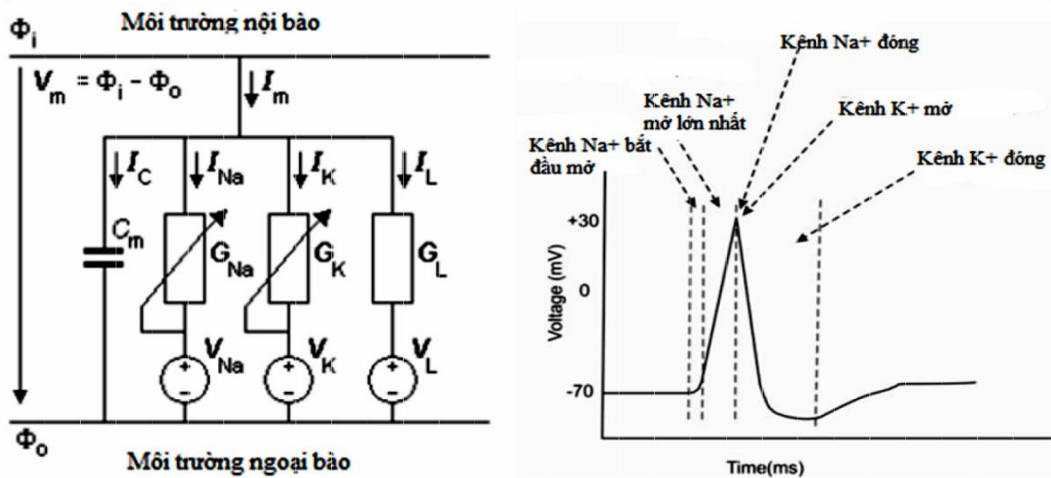
Sau khi hưng phấn, màng tế bào dần trở về trạng thái ban đầu, nghĩa là diễn ra quá trình tái cực màng nhờ hoạt động của bơm Na^+/K^+ trên màng tế bào, làm tái lập trạng thái cân bằng điện tích hai bên màng tế bào như trước lúc hưng phấn [[2]]. Giai đoạn này được gọi là giai đoạn tái cực (deppolaarization).



Hình 2. Đáp ứng của màng tế bào đối với các kích thích có cường độ thay đổi (B) theo đường cong cường độ - thời gian. Mức cường độ kích thích nhỏ nhất gây ra được đáp ứng được gọi là ngưỡng cơ sở (Rheobase). Thời gian cực tiểu cần thiết cho 1 xung kích thích có cường độ gấp đôi ngưỡng cơ sở để khởi động quá trình khử cực gọi là thời trị (Chronaxy).

Những hiểu biết về phản ứng điện của các tế bào có thể kích thích được và các phương pháp mô tả gắn với các khái niệm về mạch điện tử và với các công thức biểu diễn các phản ứng của chúng. Từ các luận điểm này, chúng ta có thể tiến hành các phương pháp nhận biết các mạch điện tử tương đương về mặt vật lý cho các tế bào có khả năng kích thích.

Nghiên cứu khoa học công nghệ



Hình 3. Mô hình điện tế bào thần kinh của Hodgkin và Huxley và lý thuyết điện thế hoạt động.

Đã có nhiều nghiên cứu, đề xuất mô hình hóa màng tế bào tương tự như một mạch điện tử như mô hình điện tế bào của Hodgkin và Huxley [[5]]. Đây cũng là mô hình cơ bản để các nghiên cứu kế tiếp phát triển và đề xuất các mô hình điện nơron: mô hình điện nơron của Lewis [[8]], mô hình điện nơron của Harmon [[4]], mô hình điện nơron của Roy [[6]] và mô hình điện nơron của Maeda và Makino [[7]]. Trong đó, mô hình của Maeda và Makino mang nhiều ưu điểm do mô phỏng được điện thế mạng neuron theo thời gian thực, dễ dàng thay đổi các tham số của mạch điện và có thể xây dựng được mô hình toán học từ mạch này. Xuất phát từ những vấn đề trên, nghiên cứu được tiến hành với mục đích *xây dựng mạch điện mô phỏng hoạt động điện của màng tế bào thần kinh ứng với kích thích xung điện một chiều*, từ đó giải thích các cơ chế tạo ra điện thế hoạt động của tế bào thần kinh và đáp ứng kích thích của tế bào thần kinh với xung điện một chiều. Là cơ sở để đánh giá đáp ứng hành vi trên động vật thực nghiệm đối với tín hiệu kích thích xung điện một chiều đã được mô phỏng.

2. MÔ PHỎNG CÁC THAM SỐ KÍCH THÍCH TRÊN

MÔ HÌNH MAEDA VÀ MAKINO BẰNG PHẦN MỀM NI MULTISIM

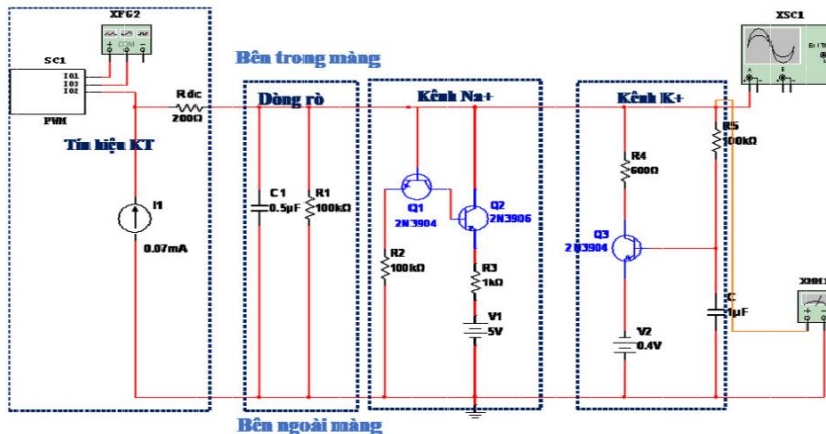
Maeda và Makino chỉ ra phương thức mô hình hóa một nơron sử dụng 3 bóng bán dẫn cho một tế bào thần kinh FitzHugh-Nagumo (FHN) [[3]] (được đơn giản hóa từ công thức Hodgkin-Huxley). FitzHugh-Nagumo đề xuất thay thế dòng Na⁺ nhanh của mô hình Hodgkin-Huxley với quá trình khử cực nhanh, khử cực, kích hoạt và thay thế quá trình khử hoạt động Na⁺ chậm và làm chậm, tái phân cực, K⁺ bằng một quá trình khử hoạt tính chậm đơn thuần. Bằng cách thêm một quá trình tái phân cực hơn, được mô hình hoá bởi hai bóng bán dẫn, chúng có thể tạo ra một nơron điện với đáp ứng “bùng nổ”.

Trong mạch điện trên hình 4 gồm 2 thành phần dao động cơ bản, kênh Na⁺ được mô hình hóa bởi 02 transistor (Q1 – transistor ngược, Q2 – transistor thuận) mắc kiểu Dalington có nhiệm vụ khuếch đại tín hiệu kênh Na⁺ được nối với nguồn DC 5V; kênh K⁺ được mô hình hóa bởi transistor ngược Q3 xác định ngưỡng tín hiệu kích thích và được nối với nguồn DC 0,04V. Khi có tín hiệu kích thích là xung điện 1 chiều có cường độ và tần số xác định thì các transistor được mở hoặc đóng nhanh hay chậm tương ứng với các kênh Na⁺ và K⁺ được mở và đóng nhanh hoặc chậm. Điện áp đầu ra được biểu diễn trên độ lớn và dạng tín hiệu.

Tạp chí Nghiên cứu KH&&C N quân sự, Số Đặc san FEE, 08 - 2018

3933

Đo lường – Tin học



Hình 4. Mô hình điện tế bào thần kinh của Maeeda và Makino được kích thích bằng xung điện 1 chiều.

Trong báo cáo này, nhóm nghiên cứu áp dụng lý thuyết, mô hình Maeda và Makino do:

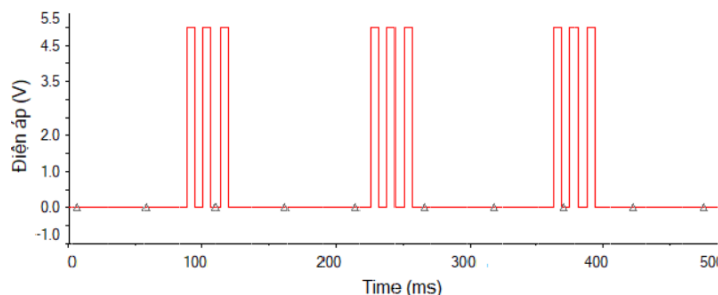
- Mô hình mạch điện đơn giản nhưng có khả năng giải thích được hoạt động điện thế màng tế bào;
- Một số tham số của mạch nguyên lý được thay đổi để phù hợp với nghiên cứu;
- Các phần tử transistor đóng vai trò khóa đóng mở kênh ion Na^+ , K^+ và các ion khác, cũng như khuếch đại tín hiệu điện;
- Sử dụng chuỗi xung với các tham số xác định kích thích vào mạch nguyên lý và xác định đáp ứng của mạch. Xung để mở transistor có yêu cầu: sườn dốc thẳng đứng đảm bảo yêu cầu transistor mở tức thì khi có xung điều khiển (thường gặp là xung ki m hoặc xung vuông); đủ độ rộng (độ rộng xung lớn hơn thời gian mở của transistor); đủ công suất. Song trong kích thích điện vào mô sinh học nói chung, tế bào thần kinh nói riêng cần giữ cho độ rộng xung không được quá lớn để giảm thiểu bất kỳ phản ứng điện hóa nào xảy ra trên bề mặt điện cực.

KẾT QUẢ MÔ PHỎNG VÀ T HẢO LUẬN

Mô phỏng các tham số kích thích bằng phần mềm NI Muultissim.

Với mô hình điện tế bào thần kinh được mô tả thể hiện trên hình 4, các tác giả đã kích thích bằng chuỗi xung kích thích kéo dài 0,5s gồm các xung kích thích vuông cathode 0,3ms (hình 5), có tần số và cường độ có thể tùy biến.

Xung kích thích



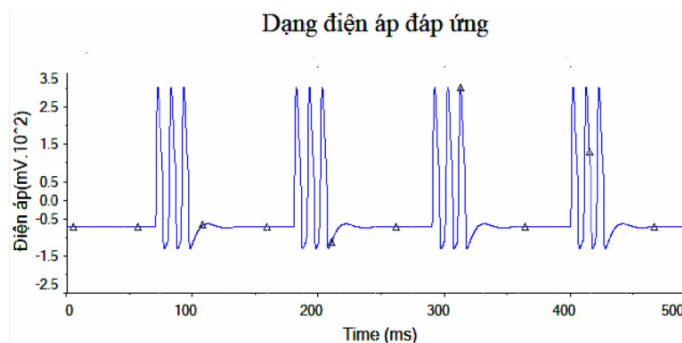
Hình 5. Dạng xung kích thích 1 chiều với tham số xác định.

Qua các báo cáo đã được công bố trước đây [1,12] cho thấy đáp ứng xung kích thích của tế bào thần kinh trên chuột nhắt có cường độ trong khoảng 10 - 120μA (đáp ứng tối ưu

Nghiên cứu khoa học công nghệ

khhoảng 1000 μA), tần số trong khoảng 10 – 120Hz (đáp ứng tối ưu khoảng 100Hz). Đáp ứng của mạch điện được khảo sát trong các điều kiện cố định tần số xung kích thích ở mức 800Hz hoặc cường độ xung kích thích được cố định ở mức 70 μA . Các điều kiện này được đặt tương ứng với báo cáo của Nguyễn Lê Chiến và cs. [10] trong một khảo sát tương ứng trên chuột nhắt.

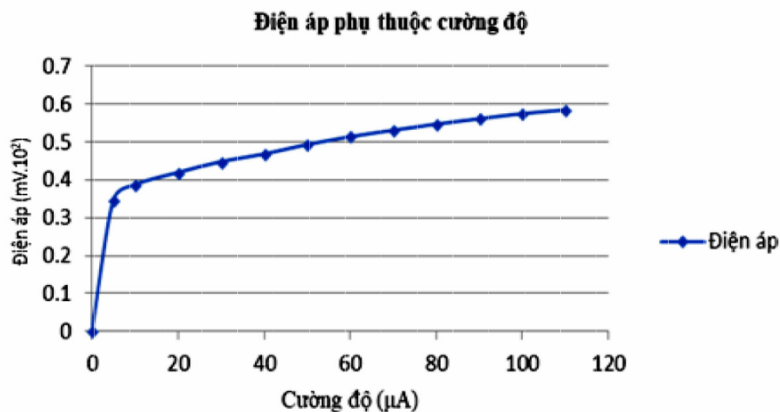
Chùm xung điện áp khi đáp ứng với xung kích thích có cường độ và tần số vượt ngưỡng kích thích (ở tần số 80Hz và cường độ 70 μA) được thể hiện trên hình 6.



Hình 6. Dạng điện áp đáp ứng của mô hình khi kích thích vượt ngưỡng.

3.1. Đáp ứng khi cố định tần số tại 80Hz, biến đổi cường độ dòng điện

Kết quả thể hiện trên hình 7 biểu thị thay đổi của xung điện áp đáp ứng với kích thích bằng xung điện 1 chiều khi giữ nguyên tần số tại 80Hz, thay đổi cường độ với bước 10 μA . Qua kết quả này cho thấy điện áp đáp ứng tăng lên tương ứng với cường độ kích thích. Tuy nhiên, sự biến thiên này là không tuyến tính với khoảng “bùng nổ” điện áp đáp ứng từ giá trị cường độ vào khoảng 5-100 μAA .

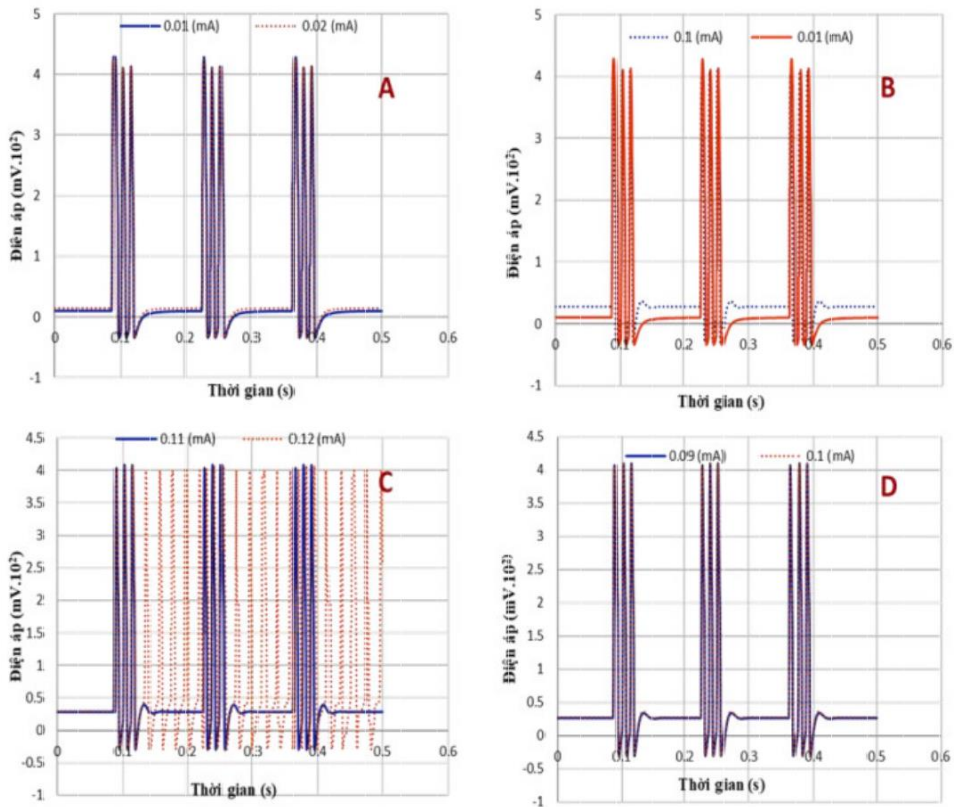


Hình 7. Sự thay đổi điện áp theo cường độ kích thích tại tần số 80Hz.

Kết quả thể hiện trên hình 8 cho thấy đáp ứng điện áp trên cùng một đơn vị thời gian biểu diễn mối quan hệ của cường độ kích thích tương ứng 10 μA so với 200 μAA (hình 8.A); 100 μA với 100 μA hình 8.B); 110 μA với 100 μA (hình 8.C) và 100 μA với 90 μA hình 8.D). Qua kết quả khảo sát cho thấy cường độ xung điện trong khoảng 100 μA cho đáp ứng điện áp ra bùng nổ nhất biểu thị bằng số lượng xung ở hình 8C và điện áp ghi đo được tại hình

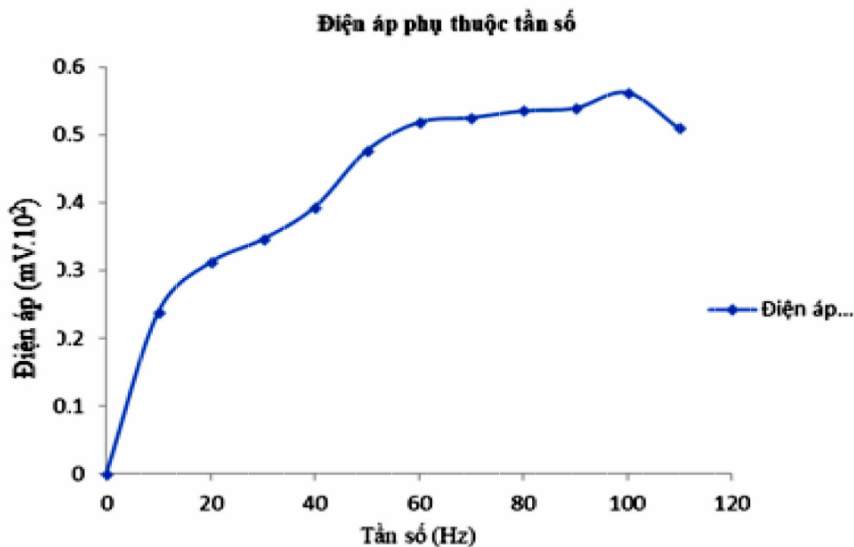
7. Đối với cường độ lớn hơn 1000 μAA thì số xung nhỏ hơn (hình 8CC) và điện áp đáp ứng lại bùng nổ không kiểm soát, giải thích nguy cơ đánh thủng các kênh dẫn điện trong tế bào. Bên cạnh đó, kết quả thể hiện trên hình 7 và hình 8 còn cho thấy các đáp ứng điện áp biến đổi chậm khi thay đổi cường độ kích thích và đáp ứng lớn nhất ở khoảng cường độ 100 μA .

Đo lường – Tin học



Hình 8. Kích thích bằng xung điện 1 chiều ở tần số tại 80Hz, cường độ thay đổi.

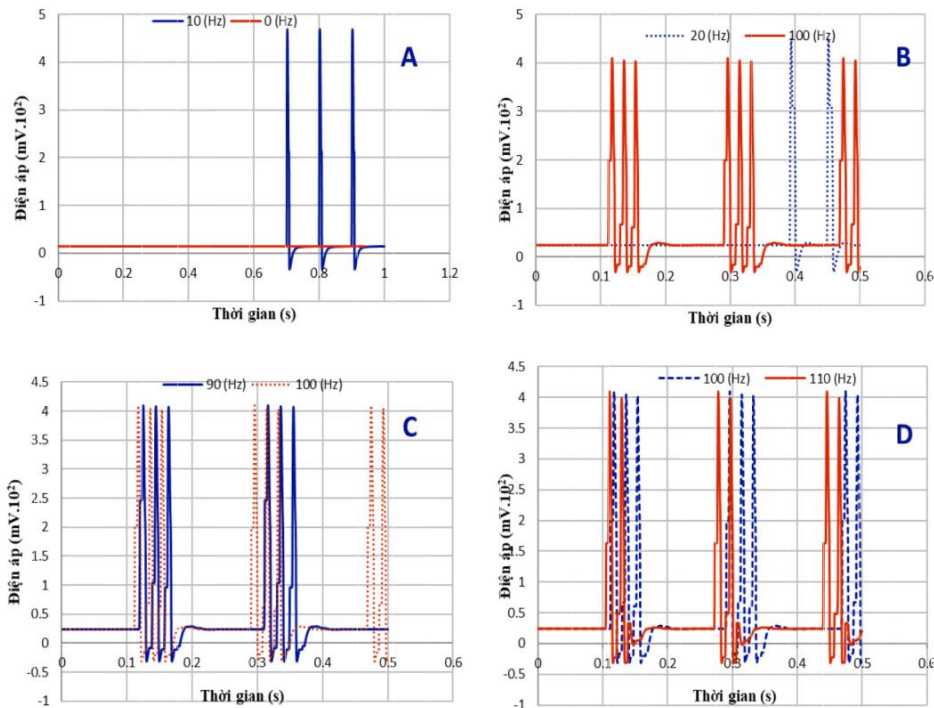
3.2. Đáp ứng khi cố định cường độ, thay đổi tần số dòng điện



Hình 9. Thay đổi điện áp theo tần số kích thích, giữ cường độ 80μAA.

Kết quả trên hình 9 cho thấy khi thay đổi giá trị tần số từ 0 – 110Hz, điện áp đáp ứng có xu hướng tăng nhanh và đạt giá trị cực đại tại khoảng tần số 100Hz và thể hiện xu hướng giảm ở tần số lớn hơn.

Nghiên cứu khoa học công nghệ



Hình 10. Kích thích bằng xung điện 1 chiều cường độ tại $80\mu A$, thay đổi tần số.

Kết quả thể hiện trên hình 10 cho thấy đáp ứng điện áp trên cùng một đơn vị thời gian biểu diễn mối quan hệ của tần số kích thích tương ứng 0Hz không có đáp ứng xung điện áp so với 10Hz có đáp ứng chậm, không có đáp ứng xung trong khoảng thời gian từ 0 đến 0,5s (hình 10.A); tại 20Hz đáp ứng xung chậm hơn nhiều và số xung ít hơn so với 100Hz (hình 10.B); tại 90Hz có đáp ứng xung chậm hơn và trong cùng khoảng thời gian từ 0 đến 0,5s số lượng xung ít hơn so với 100Hz (hình 10.C) và 100 Hz số xung “bùng nổ” nhiều so với 110Hz (hình 10.D). Điện áp ra bùng nổ nhất và đáp ứng nhanh nhất ở khoảng tần số 1000Hz biểu thị bằng số lượng xung đáp ứng lớn nhất trong cùng đơn vị thời gian và điện áp hiển thị trên thiết bị ghi đo điện thế là lớn nhất. Với các tần số nhỏ hơn hoặc lớn hơn 1000Hz thì đáp ứng điện thế hoạt động chậm hơn (hay độ trễ đáp ứng với các tần số đó lớn hơn), điện áp trung bình hiển thị trên thiết bị đo điện thế là nhỏ hơn.

4. KẾT LUẬN

Trong bài báo này, chúng tôi quan tâm đến khảo sát các tham số cường độ dòng điện và tần số kích thích của xung điện một chiều phù hợp và ở giá trị nào của cường độ và tần số của xung điện kích thích là tối ưu. Đó là cơ sở đề xuất xây dựng mô hình và thuật toán kích thích xung điện một chiều với cường độ và tần số tối ưu đối với tế bào thần kinh được thực nghiệm trên động vật tương ứng với giá trị tham số cường độ và tần số xung điện một chiều đã khảo sát trong mô phỏng sẽ được các tác giả sớm công bố trong các nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Carlezon Jr WA & Chartoff EH. “Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation”. Nat. prot., 2 (111), 2987-2995. 2007.
 [2]. Gulrajani RM, Rooberge FA, Mathieu PA . “The modelling of a burst-generating neuron with a field-effect transistor analog”, Biol Cybern. 255(4):2227- 40. 1997.

- [3]. FitzHugh, R. “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane”. *Biophys. J.* 1, 445–466. 1961.
- [4]. Harmon L. D., “Problems in neural modeling”. In: *Neural theory and modeling*, edit. by R.F. REISS. Stanford: Stanford University Press 1964.
- [5]. Hodgkin AL, Huxley AF. “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”. *J Physiol* 117: 500– 554.1952.
- [6]. Roy, Guy, “A simple electronic analog of the squid axon membrane”, *IEEE Trans Biomed Eng.* 19(1):60-3; 1972 Jan.
- [7]. Maeda, Y and Makino H, “A pulse-type hardware neuron model with beating, bursting excitation and plateau potential”, *BioSystems* 58 (2000) 93-100.
- [8]. Lewis E.R. “An Electronic Model of Neuroelectric Point Processes”, 1968.
- [9]. Wise RA. “Addictive drugs and brain stimulation reward”. *Annu. Rev. Neurosci.* 19: 319-40. 1996.
- [10]. Nunez PL & Srinivasan R. “Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG”. 2nd ed. Oxford university press. The Oxford, USA. 1981.
- [11]. Bộ môn Sinh lý học, Học viện Quân y. “Những khái niệm cơ bản trong Sinh lý học”. Trong: *Giáo trình Sinh lý học, tập I (Tái bản lần thứ nhất)*. NXB QĐND, Hà Nội, 2007, trang 31-34.
- [12]. Nguyễn Lê Chiên, Trần Hải Anh (2012) “Mô hình Gompertz’s và hành vi tự kích thích nội sọ”. *Tạp chí Sinh lý học*, 16(2).

ABSTRACT

BUILDING UP A CIRCUIT SIMULATION FOR NEURONAL RESPONSES TO DC PULSE

To build up a circuit simulation for neuronal network, this study investigated responses of the circuit with changes in intensity and frequency of stimulation pulses. The circuit would have been accessed for the highest voltage responses as consequences of stimulation parameters changed. The results contributed to understanding of membrane electrical activities via membrane sodium and potassium channels.

Keywords: Circuit simulation; Neuron; DC stimulation; Action potentials.

Nhận bài ngày 01 tháng 7 năm 2018

Hoàn thiện ngày 10 tháng 9 năm 2018

Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 9 năm 2018

Địa chỉ: ¹Học viện Quân y;

²Viện Điện tử - Viện Khoa học và Công nghệ quân sự.

* Email: tqgiaphvqy@gmail.com.