Systems Biology: Theoretical Biology

Levien van Zon, Theoretical Biology, UU

Chapter 10

Excitable Media

Contents

- Excitable media
  - Action potential propagation.
  - Waves in 1D and 2D.
  - Spiral waves and turbulence.
  - Waves and cardiac arrhythmias.
  - Waves and slime moulds.

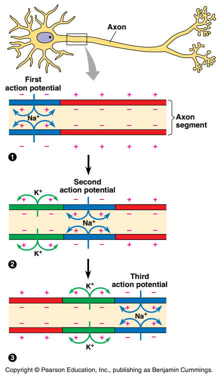
Excitable media

A neuron is an example of an excitable medium.
General excitable medium properties:

- An activation threshold.
- An all-or-none response.
- Refractoriness.
- Wave propagation.

How wave propagation works:

1. Activations spreads *passively* to a nearby spot.
2. The threshold at this spot is exceeded.
3. A new *active* response is generated.
4. Refractoriness prevents a backwards wave.



Modeling wave propagation in an excitable medium

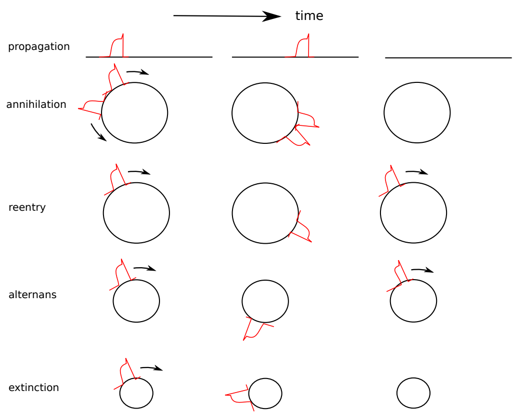
We can use the Fitzhugh-Nagumo model with diffusion:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V(V-a)(V-1) - W + D\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$
$$\frac{\partial W}{\partial t} = c(V - bW)$$

- The wave-front *activates* points in front.
- The wave-tail is *refractory*.

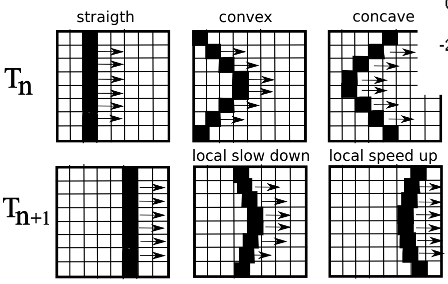
http://www.scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo_model

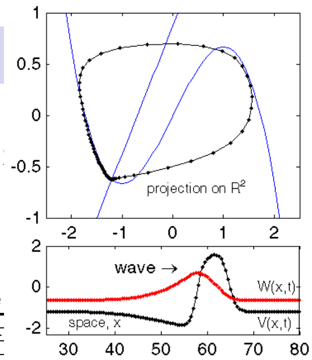
Wave propagation in 1D



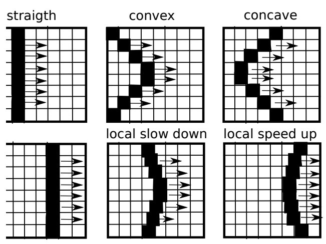
Wave propagation in 2D, curvature effects

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V(V-a)(V-1) - W + D(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} +$$
$$\frac{\partial W}{\partial t} = c(V - bW)$$



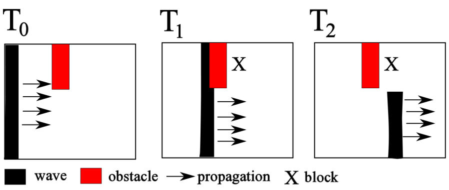


ure effects



Curvature affects the *local propagation speed* of waves.
The net effect is the *straigthening* of wavefronts.

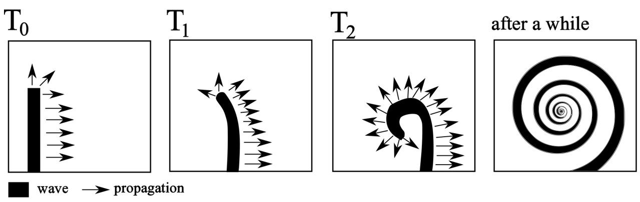
Wave propagation in 2D: Wave break and free ends



The presence of an **inexcitable obstacle** or a **refractory region** will cause a wave to break and produce a free wave end.

Wave propagation in 2D: Spiral Formation

So what happens if we have a free wave end?

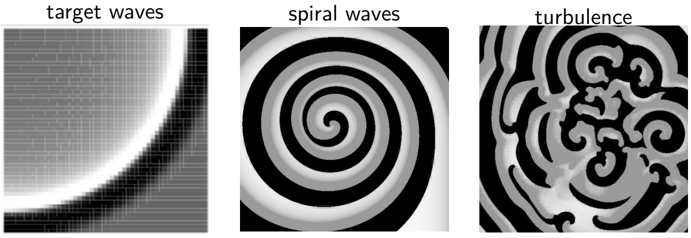


Curvature at the free wave-end locally slows propagation.
This causes the wave to **curl back**, which in turn results in **spiral wave formation**.

Note the direction of curling and wave propagation!

Wave propagation in 2D: waves, spirals and turbulence

target waves | spiral waves | turbulence



wave propagation | wave reentry | wave alternans

Planar waves: single trigger produces a single wave, which **terminates**.
Spirals & turbulence: re-entry allows for re-excitation, **perpetual** pattern.

Other ways to model excitable media

A CA model can also be used to model an excitable medium.

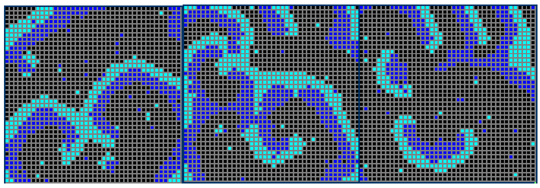
Rules:

1. Excite if 3 or more excited neighbours.
2. Remain excited for 5 timesteps.
3. Become refractory for 3 timesteps.

variable states
- 0 rest
- 1 excited
- 2 refractory

update rules

input ind. state	duration own state neighbor states	output new ind. state
0	3 or more 1's	1
0	less than 3 1's	0
1	5 steps	2
1	less than 5 steps	1
2	4 steps	0
2	less than 4 steps	2

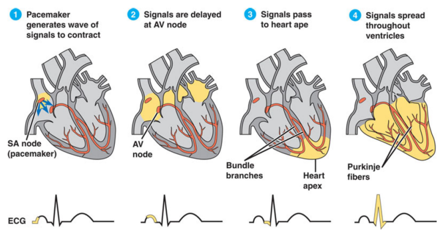


From: http://www.cnd.mcgill.ca/bios/bub/CAs.html

Cardiac tissue

The heart is an **electro-mechanical** pump:

- Cells generate and conduct action potentials.
- Cells contract in response to action potentials.

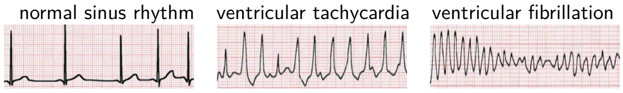


Fast wave propagation ensures timed, coordinated contraction

Cardiac arrhythmias

Arrhythmias

Abnormalities in *rate* and/or *coordination* of cardiac contraction, caused by abnormality of the **excitation wave**.



Tachycardia is an increased contraction rate, which leads to incomplete filling with blood and less efficient pumping.

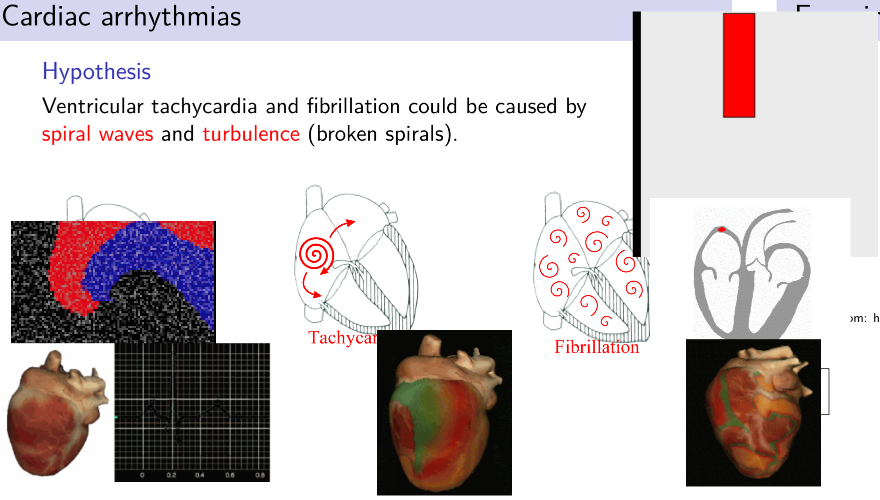
Fibrillation is an increased rate without coordination, and with hardly any pumping. It is lethal within minutes.

What is the cause of these abnormalities?

Cardiac arrhythmias

Hypothesis

Ventricular tachycardia and fibrillation could be caused by spiral waves and turbulence (broken spirals).



E[illegible]mental proof of hypotheses

m: http://www.vet.cornell.edu/news/FentonCherry/Media/main.html

Curing Fibrillation?

We can use our knowledge about excitable media to:

- invent new cures
- understand existing ones

We will examine this in the exercises.

Dictyostelium discoidum

The heart is not the only excitable medium.

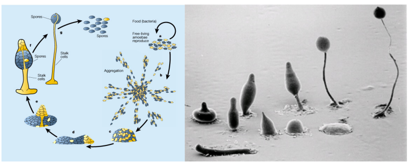
The slime mould *Dictyostelium discoidum* is a species of amoeba. Individual cells can communicate using **cyclic-AMP**.

Cellular signalling system:

- c-AMP is produced by cells in response to stress.
- c-AMP acts as a chemo-attractant for other cells.
- c-AMP makes cells produce more c-AMP.
- c-AMP production becomes refractory.

There is positive feedback and refractoriness, which suggests that a group of *Dictyostelium* cells can also act as an excitable medium!

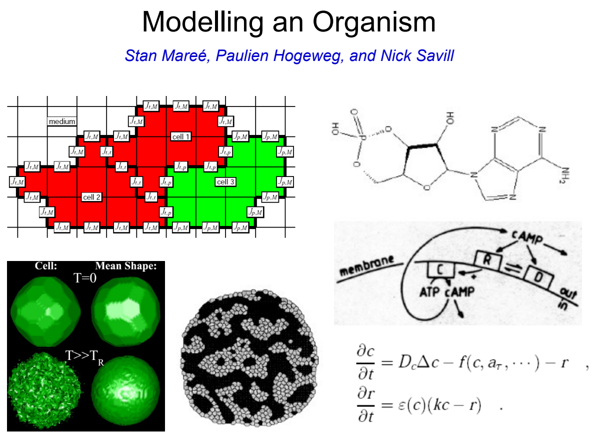
Modelling Dictyostelium discoidum



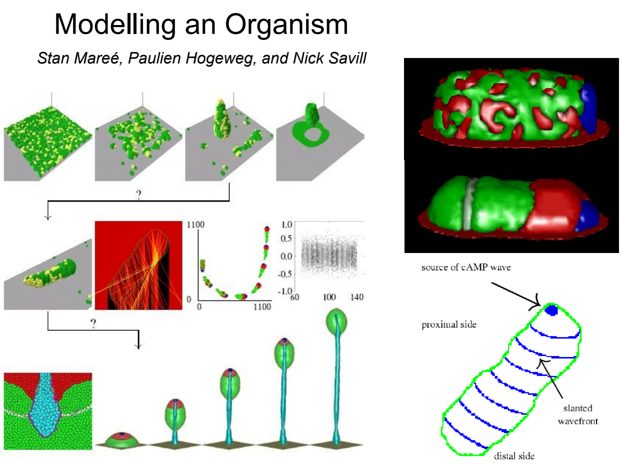
How does cAMP cause otherwise free-living cells to form a "super-organism"?

To understand this, a 3D spatial model of *Dictyostelium discoidum* was created by Stan Mareé, Paulien Hogeweg, and Nick Savill.

Dictyostelium discoidum



Dictyostelium discoidum



Stappenplan breukfuncties

Breukfuncties tekenen

- Is het wel echt een breukfunctie? Voorbeeld: $\frac{caR^2}{hd\alpha R}\,\frac{caR}{hd\alpha}$ vs. $\frac{caR}{h+d\alpha R}\,\frac{ca}{\frac{h}{R}+d\alpha}$
- Zo ja, **horizontale asymptoot zoeken:**
  - Maak variabele heel groot.
  - Waar gaat de **hele functie** heen? Voorbeeld: $\frac{a}{b+x} - \frac{c}{d}$
  - Als variabele voorkomt in teller én noemer, deel alle termen van de breuk door hoogste macht van de variabele.
- **Verticale asymptoot:**
  - Stel gedeelte onder de breukstreep gelijk aan nul, los op.
  - Als er waardes van de variabele zijn waarbij de noemer van de breuk nul is, zit daar een asymptoot.
- Eventueel snijpunt y-as berekenen (stel x-variabele gelijk aan nul).
- Eventueel snijpunt x-as berekenen.

Voorbeelden: $\frac{a}{h+x}$, $\frac{ax}{h+x}$, $\frac{a+x}{bx}$, $\frac{ax^2}{h^2+x^2}$

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (1)

Stap 1: Nulclines zoeken

- Stel vergelijkingen $\frac{dx}{dt}$ en $\frac{dy}{dt}$ op nul.
- Wat zijn variabelen? (bv. x en y) Wat zijn parameters? (de rest)
- Kies assen.
  Makkelijkst vrij te maken uit moeilijkste vergelijking → y-as!
- Teken assen en geef variabelen aan. Geef de variabelen een kleur!
- Geef de vergelijkingen een kleur!
- Vind oplossingen voor beide vergelijkingen → nulclines
  - Check of variabele voorkomt in alle termen van vergelijking.
  - Zo ja, haal buiten haakjes → $x = 0$ of $y = 0$ oplossing, meteen opschrijven!
  - Markeer alle oplossingen met kleur die hoort bij vergelijking!
  - Los deel tussen de haakjes op:
    - Maak de y-variabele vrij, indien mogelijk.
    - Indien niet mogelijk, dan $x = \ldots$ → verticale lijn.
  - **Alle** oplossingen vinden, en markeren in kleur!

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (2)

Stap 2: Nulclines tekenen

- Alle oplossingen gevonden, en gemarkeerd in kleur.
- Wat voor soort functie is het?
  - Herkennen en tekenen: breukfuncties, parabolen, 3^e graadsfuncties, rechte lijnen.
  - Kijk naar x-variabele!
    1. Onder breukstreep*? → Breukfunctie
    2. Hogere macht? → Parabool of 3^e graadsfunctie
    3. Wortels? → Verwissel de assen!
    4. Geen machten, exponenten, breuken, logaritmes? → Lineair!
- Gaat hij omhoog of naar beneden?
- Breukfunctie? Asymptoten vinden!
- Eventueel snijpunten bepalen.
- Functie tekenen, in bijbehorende kleur!
- Doe dit voor **alle** nulclines!

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (3)

Stap 3: Vectorveld tekenen

- **Alle** nulclines getekend, in juiste kleur.
- Kies punt of gebied in faseruimte.
- Richting van vectoren bepalen, aan de hand van de **originele differentiaalvergelijkingen**!
- Let op wat de x en y-vergelijkingen zijn!
- Getallen als parameters? $\rightarrow$ Punt invullen.
- Anders:
  - Grote waarde voor x of y of beiden.
  - Of punt op de x of y-as (let op nulclines).
- Horizontale en verticale vectoren tekenen, in juiste kleur!
- Vectoren omklappen aan andere kant van nulcline met dezelfde kleur.
- Controleer of vectorveld consistent is.
- Teken ook vectoren op nulclines (altijd horizontaal of verticaal).

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (4)

Stap 4: Evenwichten en stabiliteit

- Faseportret (nulclines en vectorveld) getekend.
- Markeer **alle** snijpunten van twee **verschillende** nulclines.
- Wijzen alle vectoren rondom snijpunt richting het evenwicht? $\rightarrow$ stabiel
- Wijzen vectoren in één of meer richtingen van het evenwicht af? $\rightarrow$ instabiel
- Soms kun je het niet zien (roterend vectorveld, horizotale of verticale nulcline).
- In dat geval: grafische Jacobiaan bepalen $\rightarrow$ stabiel, instabiel, zadelpunt

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (4)

Stap 5: Vraag beantwoorden

Let op:

- Wat is de betekenis van de variabelen?
- Hoe verschuiven nulclines als parameters veranderen?
- Wat gebeurt er dan met evenwichten en stabiliteit?
- Let vooral op *niet-triviale* evenwichten.

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (5)

Stap 6: Locatie evenwichten

- Alleen indien nodig.
- Stel vergelijkingen $\frac{dx}{dt}$ en $\frac{dy}{dt}$ op nul.
- Los eerst de eenvoudigste op (vergelijking A).
- Makkelijkste variabele vrijmaken.
  - Check eerst of variabeles voorkomen in alle termen.
  - Zo ja, haal buiten haakjes $\rightarrow x = 0$ of $y = 0$ oplossing, meteen opschrijven!
- **Alle** oplossingen vinden (voor vergelijking A), en één voor één **invullen** in de andere vergelijking (B).
- Als er in de oplossing uit vergelijking A nog variabelen staan, dan de bijbehorende oplossing van vergelijking B terug invullen in vergelijking A.
- Twee bijbehorende oplossingen vormen samen de locatie van een evenwicht.
- Controleer aan de hand van je faseportret of je alle oplossingen

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (6)

Stap 7: Type evenwichten

- Alleen indien nodig!
- Maak de algemene Jacobiaanse matrix van het systeem.
  - Beide differentiaalvergelijkingen afleiden naar de x- en naar de y-variabele.
- Voor ieder evenwicht, vul de x- en y-waardes in, in de algemene Jacobiaanse matrix.
  - Geeft de matrix voor het evenwicht.
  - Bepaal type evenwicht aan de hand van trace/determinant of eigenwaarden.
- Controleer of resultaat overeen komt met vectorveld!

Aanvalsplan: ODE-modellen met 2 variabelen (7)

Stap 8: Schets trajectories en/of timeplot

- Alleen indien nodig.
- **Trajectory:** Kies beginpunt(en), volg de pijlen richting attractor.
- **Timeplot:** volg trajectory, teken de waardes van de x- en y-variabelen apart over de tijd.

Verdere Planning

- Morgen: College prof. Paulien Hogeweg (ook tentamenstof!)
- Morgen en donderdag: Computerpracticum spatial models. En afmaken opgaven, vragen stellen, oefententamens.
- Donderdag: Géén college, wel vragen-uren 13.00-15.00 en nabespreken GRIND. Niet verplicht.
- Dinsdag 18 maart: Tentamen, 13.30, Educatorium Gamma. Herkansingstoets Wiskunde aansluitend, om 16:30. Geen GR of telefoon, gewone rekenmachine mag wel.
- Donderdag 20 maart: Bioinformatica