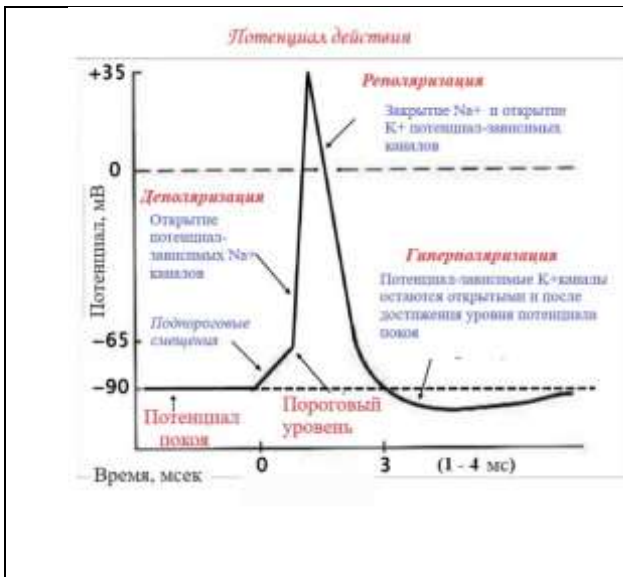


Модели потенциала действия.



Модели потенциала действия, которые используются в нейрофизиологии, можно разделить на два базовых типа.

В моделях первого типа ищут математические выражения, которые максимально точно отражают экспериментальные данные, то есть результаты измерения трансмембранных потенциалов и токов. К моделям этого типа относится широко известная модель Ходжкина и Хаксли¹, основанная на измерении токов натрия и калия через мембрану гигантского аксона кальмара (Loligo squid).

Модель, конечно, количественно точна, но не отражает процессы во всех типах возбудимых мембран.

ОБЛОЖКА ПРОГРАММЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ 1963 Г.



Hodgkin AL & Huxley AF (1939).

Action potentials recorded from inside a nerve fibre. Nature 144, 710–711.

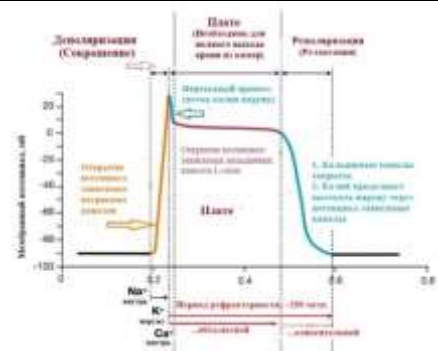
Hodgkin AL, Huxley AF & Katz B (1952). Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol 116, 424–448.

То есть, на проведение этих исследований потребовалось более 10 лет.

Во-первых, модель Ходжкина-Хаксли учитывает токи только двух ионов, натрия и калия. Во-вторых, отражает характеристики только одного типа потенциал-зависимых каналов.

Однако в процессе могут участвовать и другие ионы, например, кальций. Модель также не учитывает значительную разницу характеристик каналов для одного и того же иона (изоформы, **рис.1**).

Например, форма потенциала действия кардиомиоцитов зависит как от потенциал-зависимых кальциевых каналов, так и от разных типов натриевых и калиевых каналов.



¹ https://ru.wikipedia.org/wiki/Модель_Ходжкина_—_Хаксли

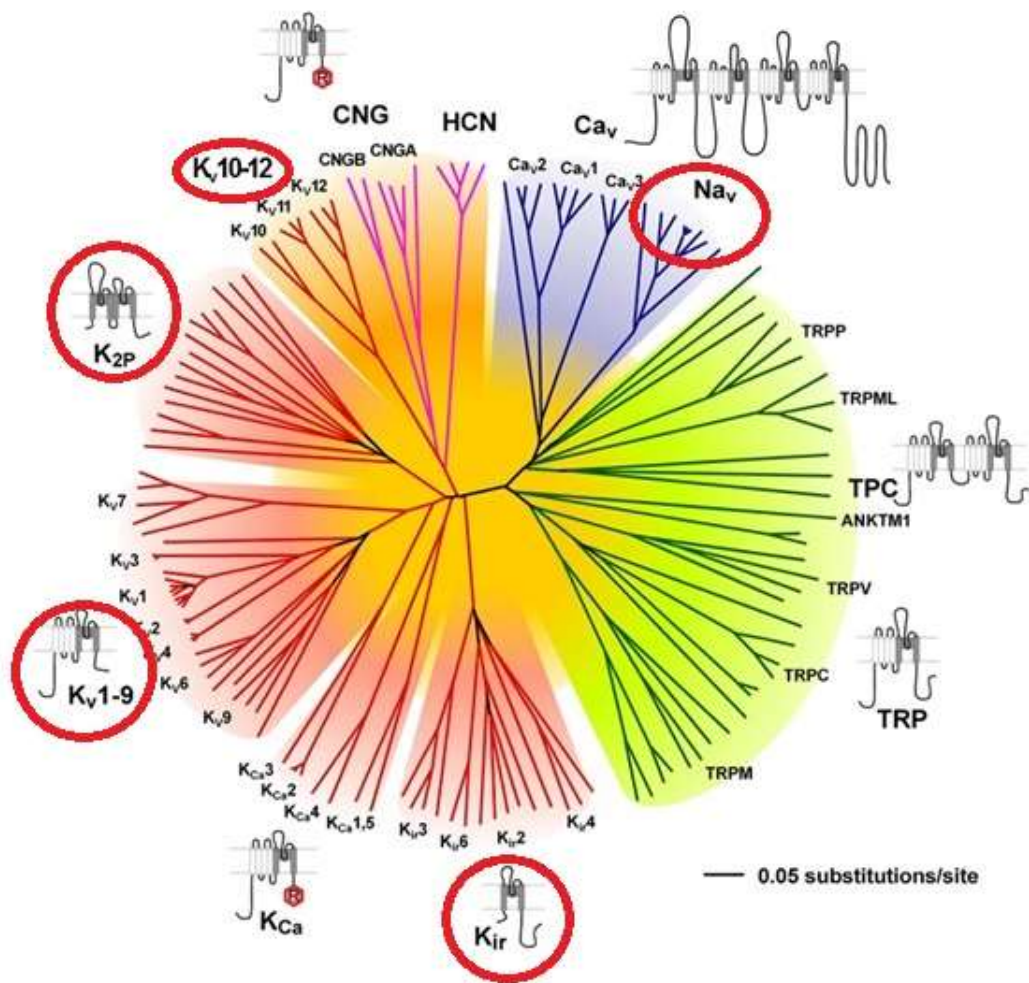
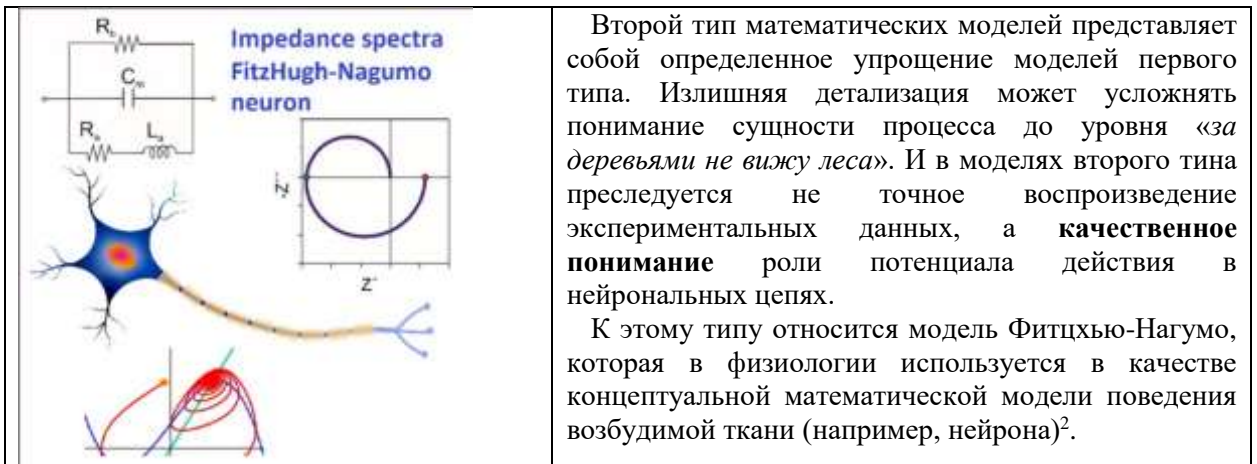


Рис. 1. Потенциал-зависимые ионные каналы. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. Version 2023.2 (7th August 2023) (<https://www.guidetopharmacology.org/>)

² [https://ru.wikipedia.org/wiki/ Модель_ФитцХью_—_Нагумо](https://ru.wikipedia.org/wiki/Модель_ФитцХью_—_Нагумо)

Модель Ходжкина-Хаксли формирования нервного импульса.

- **Экспериментальная модель:** гигантский аксон кальмара (*Loligo*)³.

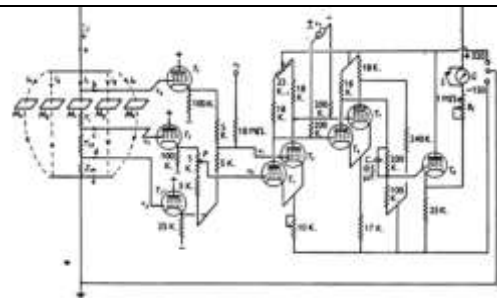
Loligo – это род кальмаров, который принадлежит к широко распространенной ветви миопсидных кальмаров.

Гигантский аксон кальмара - очень большой аксон (до 1,5 мм, но обычно около 0,5 мм), который управляет водометной двигательной установкой кальмара. Хотя аксон очень большой в диаметре, он не миелинизирован, что значительно снижает скорость распространения нервного импульса: для типичного 0,5 мм аксона эта скорость примерно равна 25 м/с.

Большой диаметр аксона предоставил Ходжкину и Хаксли большие экспериментальные возможности – изменять ионный состав внутри аксона и вставлять электроды в люмен аксона⁴.



- **Техника эксперимента:** Регистрация токов в условиях фиксированного трансмембранного потенциала (Voltage Clamp)⁵. Автором концепции метода считают Кеннета С. Коля, которого его современники оценивали как «пионера в применении физических наук в биологии»⁶.



Hodgkin AL, Huxley AF & Katz B (1952). Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol*, 116, 424–448

- **Физическая модель.**

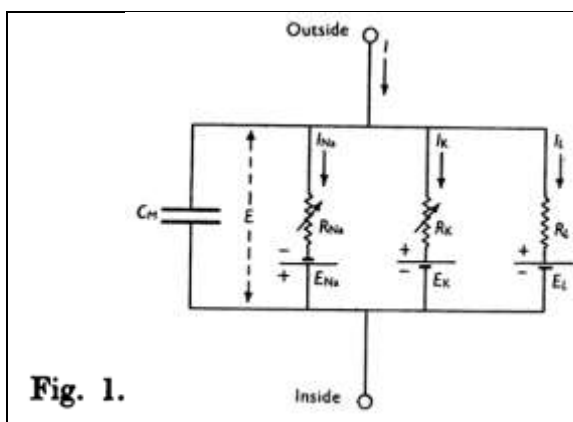


Fig. 1.

Представление мембраны в виде электрической цепи.

$$R_{Na}=1/g_{Na}; R_K=1/g_K; R_i=1/g_i$$

R_{Na} и R_K изменяются в зависимости от времени и мембранного потенциала; **остальные компоненты постоянны.**

3 <https://en.wikipedia.org/wiki/Loligo>

4 https://en.wikipedia.org/wiki/Squid_giant_axon

5 https://en.wikipedia.org/wiki/Voltage_clamp

6 https://en.wikipedia.org/wiki/Kenneth_Stewart_Cole

- Математическая модель.

$$I = \frac{C_m}{dt} + I_i ; I_i = I_K + I_{Na} + I_l$$

Ионные токи для отдельных ионных каналов представлены в виде функции от мембранного потенциала (V_m) и времени:

$I_i(V_m, t) = (V_m - E_i) * g_i$, где:	E_i – равновесный потенциал иона, а g_i – также функция V_m и t .
Равновесный потенциал иона (потенциал Нернста) иона (i) $E_i(\text{ВОЛЬТ}) = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C_i]_{\text{вне кл.}}}{[C_i]_{\text{внутри кл.}}}$	$R=8,3144$ Дж/(моль.К) - универсальная газовая постоянная T -абсолютная температура в кельвинах z - заряд ионов F - постоянная Фарадея = 96 485 Кл/моль

Метод поиска зависимости проводимости натриевых и калиевых каналов от мембранного потенциала и времени можно (шутливо) обозначить как «метод научного тыка».

«Our object here is to find equations which describe the conductances with reasonable accuracy and are sufficiently simple for theoretical calculation of the action potential and refractory period. For the sake of illustration we shall try to provide a physical basis for the equations, but must emphasize that the interpretation given is unlikely to provide a correct picture of the membrane.»

То есть, искали математические выражения, с одной стороны, достаточно простые, но с другой - воспроизводящие с достаточной точностью результаты экспериментов:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_l (V - V_l),$$

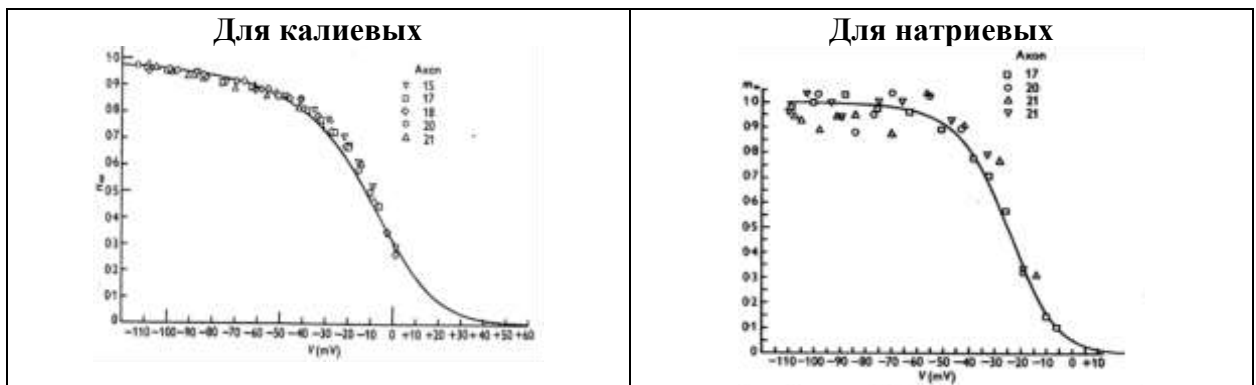
where

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n,$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m,$$

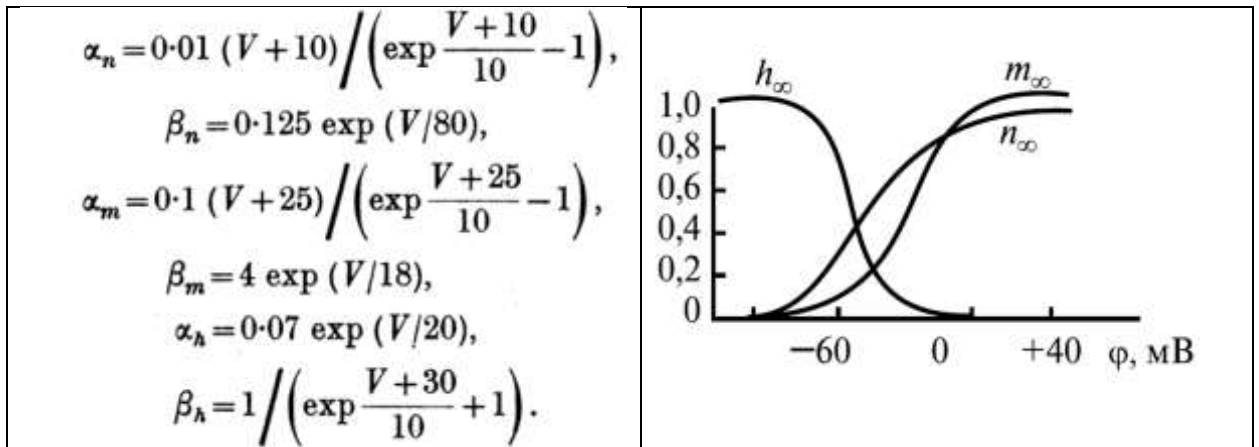
$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h,$$

Для аппроксимации кривых, которые генерируют данные уравнения, до значений клеточных токов при фиксированном значении мембранного потенциала используется **алгоритм Левенберга - Марквардта**.⁷ (см. «методы наискорейшего спуска», Лекция 2.)



⁷ https://ru.wikipedia.org/wiki/Алгоритм_Левенберга_—_Марквардта

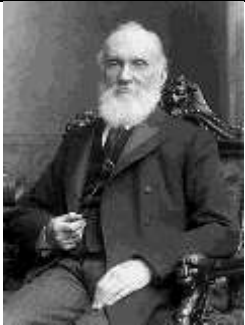

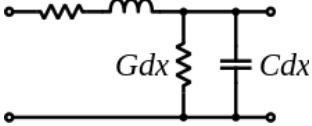
В этих уравнениях \bar{g}_{Na} и \bar{g}_K – это максимальные значения проводимостей, которые были получены в эксперименте.



Чтение. Учебник Рубина, т.2, глава XXIII, стр.170-179

https://www.technomedica.ru/site_files/docs/technomedika/balahovkiy/lecture-Riznichenko.pdf

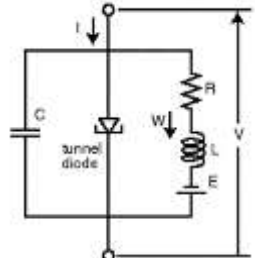
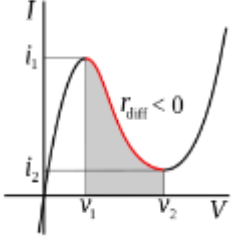
Модель Ходжкина-Хаксли: распространение импульса.

	<p>On the Theory of the Electric Telegraph. William Thomson. /Proceedings of the Royal Society of London, Vol. 7 (1854 - 1855), pp. 382-399 (18 pages)</p> <p>https://www.jstor.org/stable/111814</p> <p>Томсон, Уильям (лорд Кельвин)⁸</p> $\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = RC \frac{\partial v}{\partial t}.$ <p style="text-align: center;">Закон квадратов</p>
	<p>On the Extra Current. (1876)</p> <p>Хевисайд, Оливер⁹</p> <p>Телеграфные уравнения –(учитывают токи утечки)</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="margin-left: 20px;"> $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = RC \frac{\partial V}{\partial t} + LC \frac{\partial^2 V}{\partial t^2}.$ </div> </div>

⁸ [https://ru.wikipedia.org/wiki/Томсон,_Уильям_\(лорд_Кельвин\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Томсон,_Уильям_(лорд_Кельвин))

⁹ https://ru.wikipedia.org/wiki/Хевисайд,_Оливер

Модель ФитцХью-Нагумо.

	
<p>Туннельный диод¹⁰ или диод Эсаки (изобретён Лео Эсаки в 1957 году) - полупроводниковый диод на основе вырожденного полупроводника, на вольт-амперной характеристике которого при приложении напряжения в прямом направлении имеется участок с отрицательным дифференциальным сопротивлением, обусловленный туннельным эффектом.</p>	

<https://thevirtualheart.org/FHNindex.html>

¹⁰ https://ru.wikipedia.org/wiki/Туннельный_диод