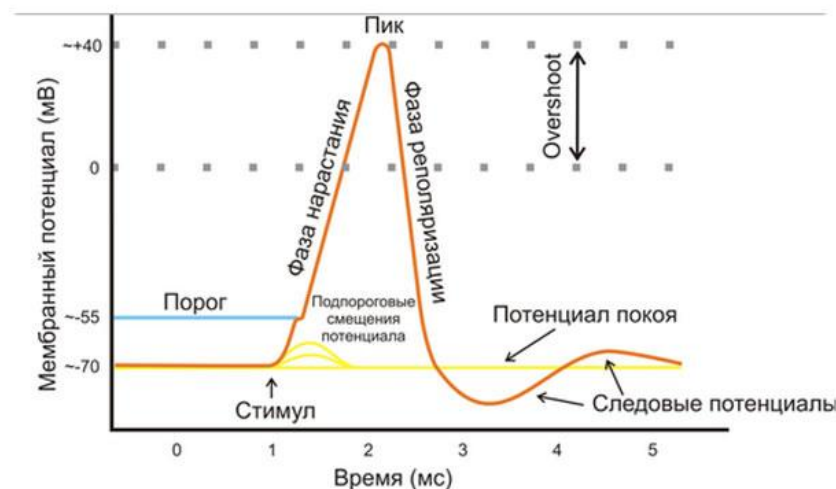


10. ИМИТАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ. МОДЕЛЬ ВОЗБУДИМОЙ МЕМБРАНЫ ХОДЖКИНА – ХАКСЛИ

- 1 Предпосылки возникновения модели Ходжкина-Хаксли
- 2 Экспериментальные основы и теория модели Ходжкина – Хаксли
- 3 Описание калиевой проводимости в модели Ходжкина – Хаксли
- 4 Описание натриевой проводимости в модели Ходжкина – Хаксли
- 5 Качественный анализ модели



Схематический потенциал действия

1 Предпосылки возникновения модели Ходжкина-Хаксли

Значительная часть животных клеток и некоторая часть растительных обладают свойством возбудимости, которое выражается прежде всего в изменении электрических характеристик мембраны и одновременно является результатом этих изменений

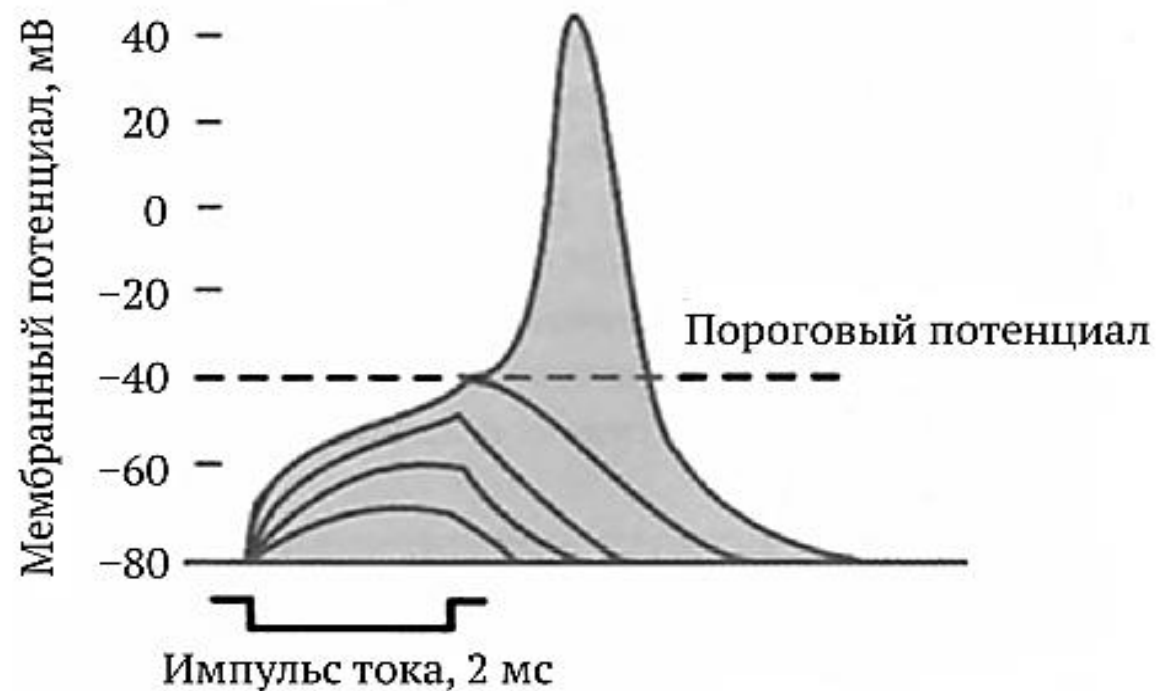
Возбудимость имеет электрическую природу. Потенциал действия – это изменение мембранной разности потенциалов в ответ на возбуждающий стимул, которое происходит по закону «все или ничего», обладает порогом (стимул должен его превзойти, чтобы вызвать ПД).

$E_{кр} = -50 \text{ мВ}$

$E_0 = -70 \text{ мВ}$



ПД

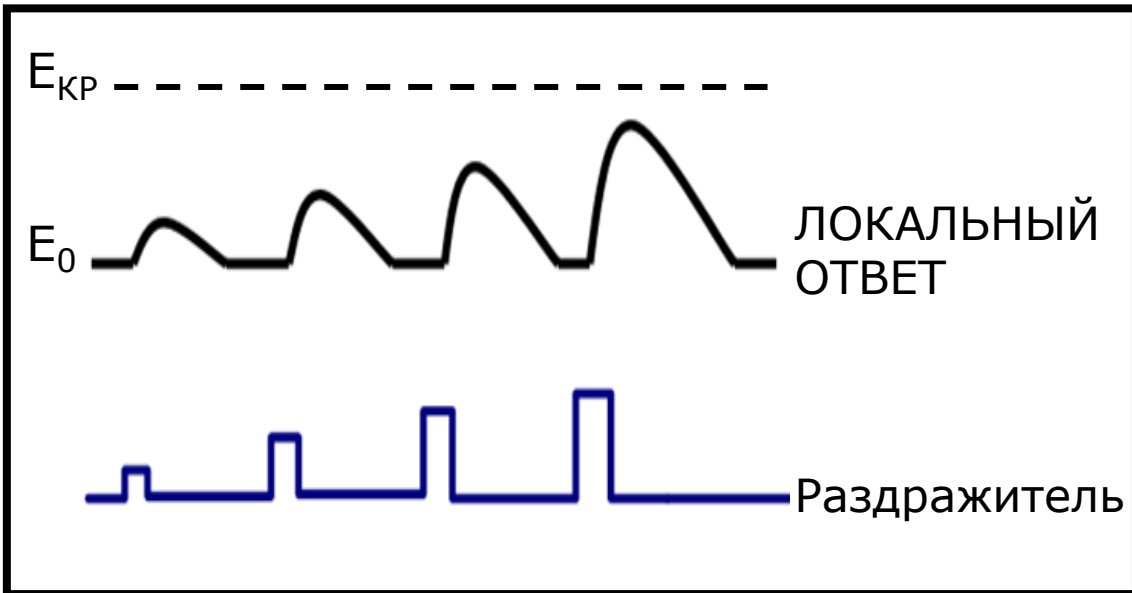


Если дальше увеличивать амплитуду импульса, то начиная с некоторой величины мембранного потенциала возникает ответ по принципу «все или ничего»

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПД и ЛОКАЛЬНОГО ОТВЕТА

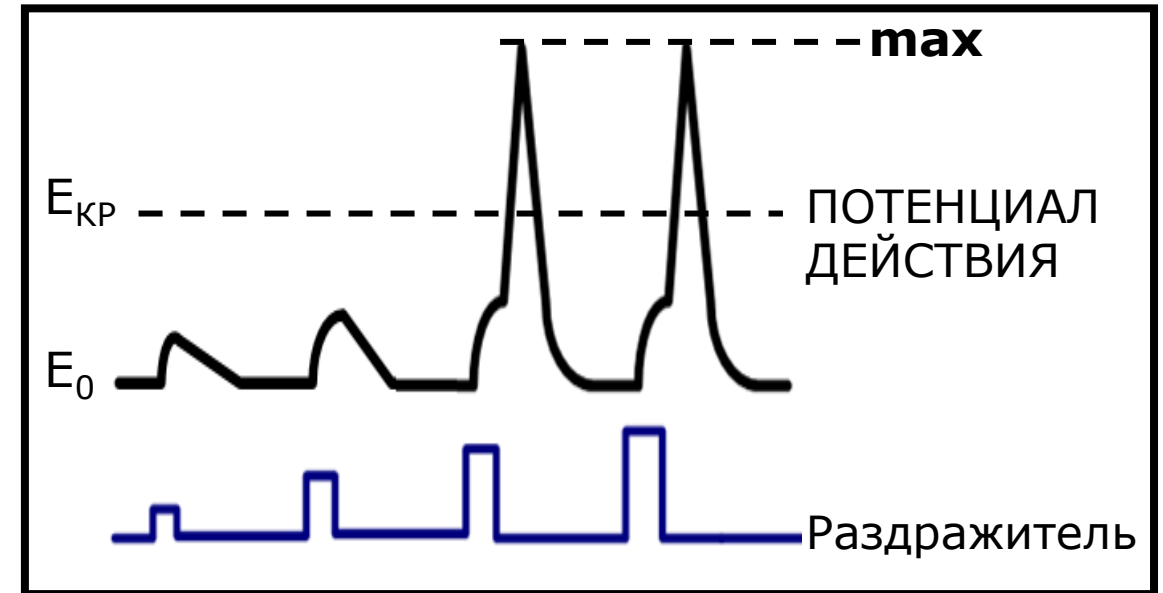
ЛОКАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

- 1) Не распространяется
- 2) Зависит от силы раздражителя (закон силовых отношений)
- 3) Суммируется
- 4) Увеличивает возбудимость



ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ

- 1) Распространяется
- 2) Не зависит от силы раздражителя (закон «всё или ничего»)
- 3) Не суммируется
- 4) Во время возбуждения возбудимость отсутствует (рефрактерность)



Изменения мембранного потенциала во время развития импульса ПД вызваны изменением проницаемостей мембраны для ионов.



2. Экспериментальные основы и теория модели Ходжкина – Хаксли

HODGKIN AL, HUXLEY AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // The Journal Of Physiology. — 1952. — August (vol. 117, no. 4). — P. 500—544.

500

J. Physiol. (1952) 117, 500–544

A QUANTITATIVE DESCRIPTION OF MEMBRANE CURRENT AND ITS APPLICATION TO CONDUCTION AND EXCITATION IN NERVE

BY A. L. HODGKIN AND A. F. HUXLEY

From the Physiological Laboratory, University of Cambridge

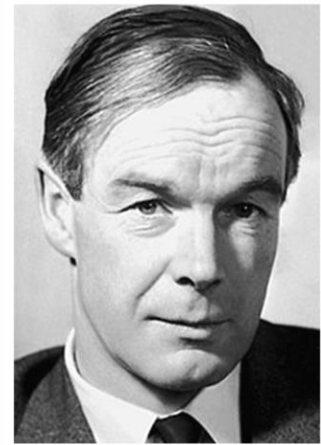
(Received 10 March 1952)

This article concludes a series of papers concerned with the flow of electric current through the surface membrane of a giant nerve fibre (Hodgkin, Huxley & Katz, 1952; Hodgkin & Huxley, 1952 *a-c*). Its general object is to discuss the results of the preceding papers (Part I), to put them into mathematical form (Part II) and to show that they will account for conduction and excitation in quantitative terms (Part III).

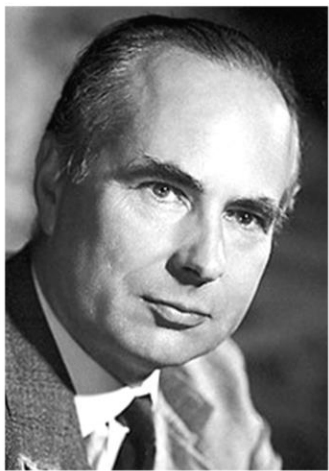
PART I. DISCUSSION OF EXPERIMENTAL RESULTS

The results described in the preceding papers suggest that the electrical behaviour of the membrane may be represented by the network shown in Fig. 1. Current can be carried through the membrane either by charging the membrane capacity or by movement of ions through the resistances in parallel with the capacity. The ionic current is divided into components carried by sodium and potassium ions (I_{Na} and I_K), and a small 'leakage current' (I_l) made up by chloride and other ions. Each component of the ionic current is

Предложили количественное описание экспериментально наблюдаемых изменений натриевой и калиевой проводимости мембраны при различных смещениях мембранного потенциала и построили модель генерации ПД в нервных клетках, ставшую классической в электрофизиологии.



Алан Ллойд Ходжкин
(1914-1998)



Андрю Филдинг Хаксли
(1917-2012)



**Шерлок, а почему аксон
гигантского кальмара?**



Элементарно, друг мой, потому что:

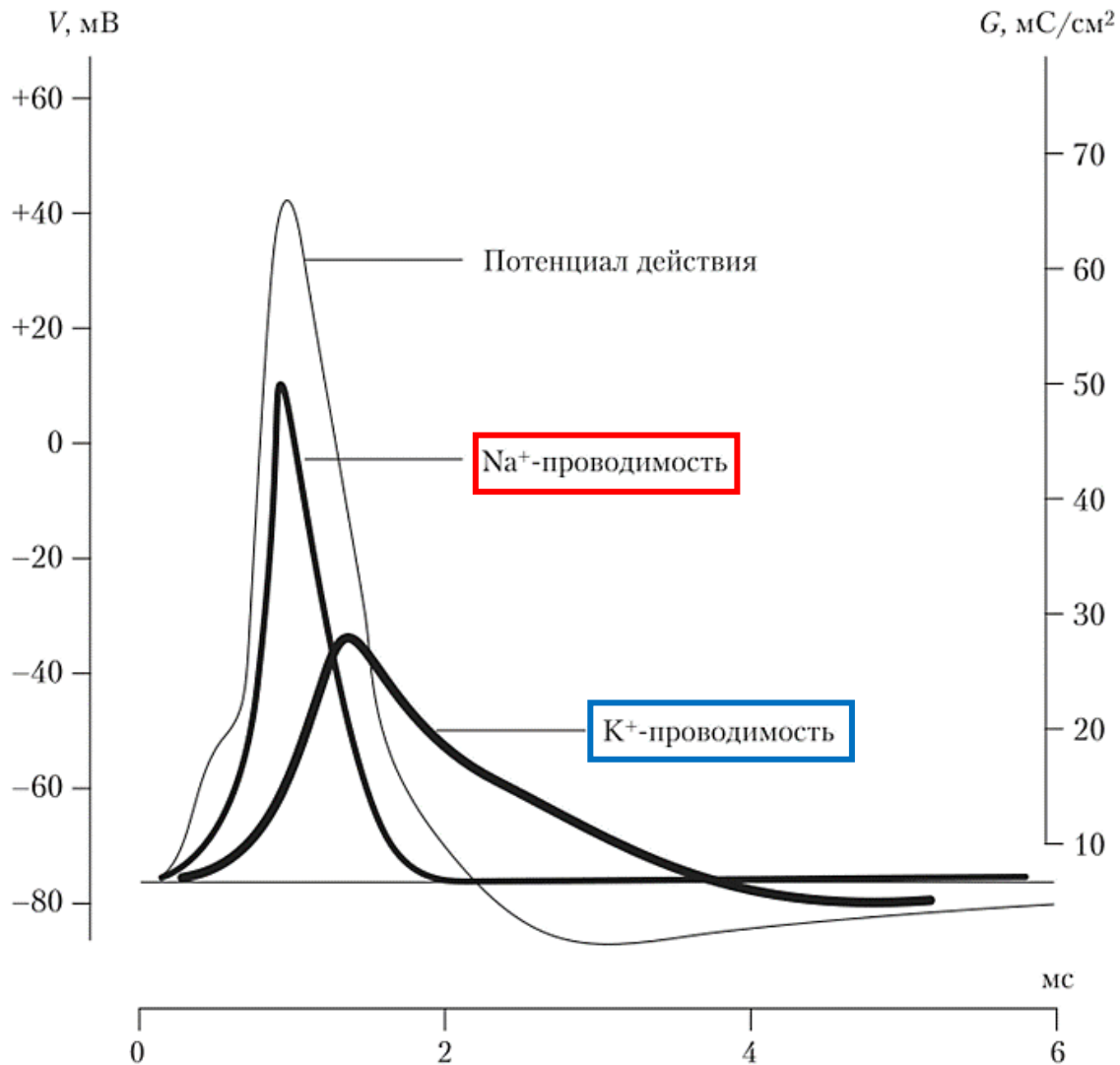
1) Диаметр нервного волокна кальмара достигает 1 мм (это в 50 раз больше диаметра самого толстого аксона млекопитающих);

2) Он продолжает исправно генерировать импульсы после выделения его из тела кальмара и разрезания на части;

3) Из его отрезка можно было выдавить внутреннее содержимое – аксоплазму, заменить солевым раствором, и мембрана продолжала функционировать

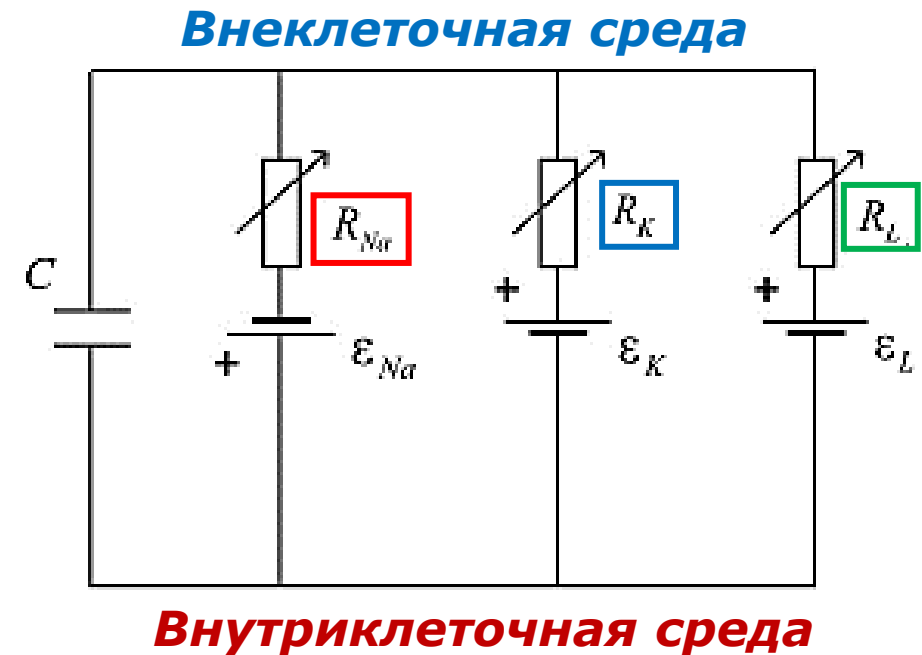


Основная идея модели Ходжкина – Хаксли (МХХ)

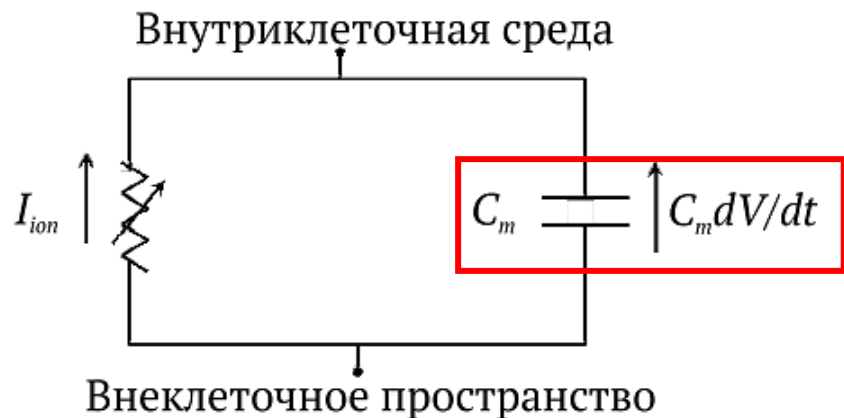


Основные ионные каналы, определяющие поведение мембранного потенциала:

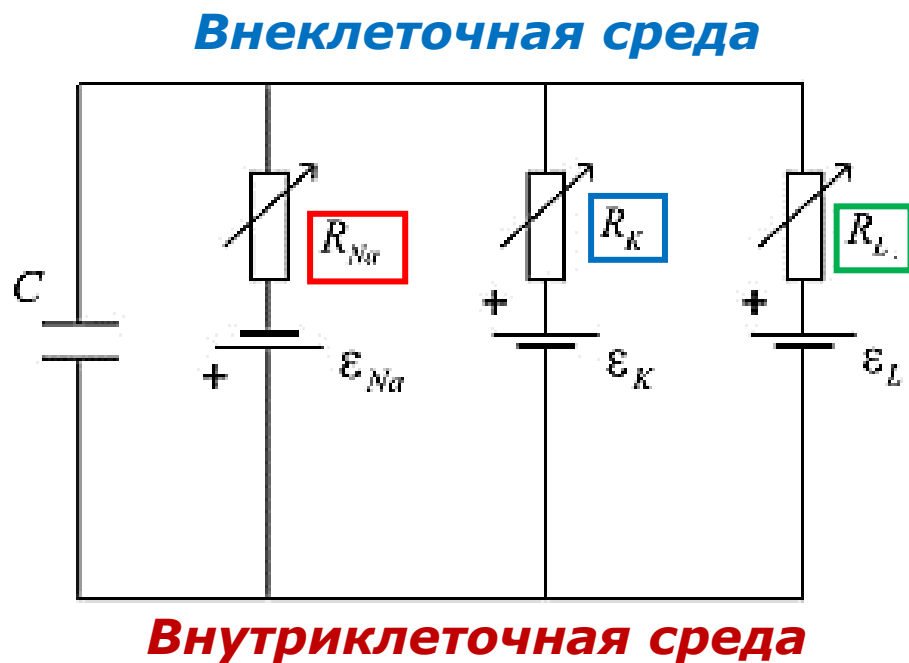
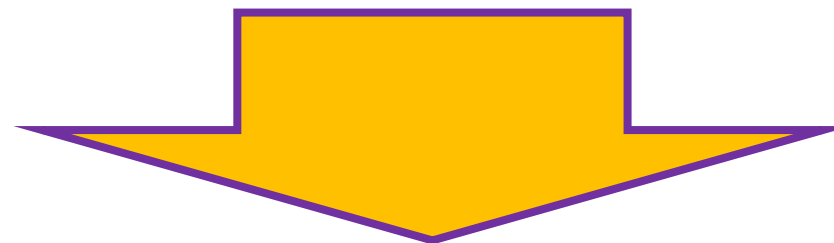
- **натриевые**;
- **калиевые**;
- **общий ток утечки** (другие токи, обусловленные в основном ионами хлора, но они в сумме малы)



Все ионные проводимости мембраны и ее электрическая емкость составляют параллельное соединение, так как вне- и внутриклеточные растворы являются проводниками



$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{ion}$$



$$C_m \frac{dV}{dt} = -[g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L) + I_{stim}]$$

где $V = V_i - V_e$ – разность потенциалов на внутренней и внешней поверхности мембраны; C_m – емкость мембраны; g_{Na} , V_{Na} , g_K , V_K – проводимости мембраны и равновесные потенциалы Нернста для ионов Na^+ и K^+ ; g_L и V_L – проводимость и равновесный потенциал для всех остальных ионных токов через мембрану, т. е. тока утечки; $I_{stim} < 0$ – кратковременный стимулирующий ток

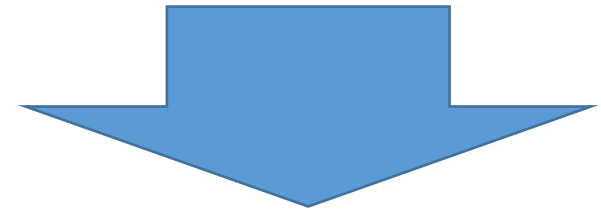
За время развития ПД количество переносимых через мембрану ионов мало – единицы пмоль/см².

наружные и внутренние концентрации ионов и соответствующие равновесные потенциалы ионов в модели аксона кальмара можно считать постоянными

Приставка	Обозначение приставки		Множитель	Наименование множителя
	русское	международное		
экса	Э	E	10 ¹⁸ =1000000000000000000	квинтиллион
пета	П	P	10 ¹⁵ =1000000000000000	квадриллион
тера	Т	T	10 ¹² =1000000000000	триллион
гига	Г	G	10 ⁹ =1000000000	миллиард
мега	М	M	10 ⁶ =1000000	миллион
кило	к	k	10 ³ =1000	тысяча
гекто	г	h	10 ² =100	сто
дека	да	da	10 ¹ =10	десять
-	-	-	10 ⁰ =1	единица
деци	д	d	10 ⁻¹ =0,1	одна десятая
санتي	с	c	10 ⁻² =0,01	одна сотая
милли	м	m	10 ⁻³ =0,001	одна тысячная
микро	мк	μ	10 ⁻⁶ =0,000001	одна миллионная
нано	н	n	10 ⁻⁹ =0,000000001	одна миллиардная
пико	п	p	10 ⁻¹² =0,000000000001	одна триллионная
фемто	ф	f	10 ⁻¹⁵ =0,000000000000001	одна квадриллионная
атто	а	a	10 ⁻¹⁸ =0,000000000000000001	одна квинтиллионная

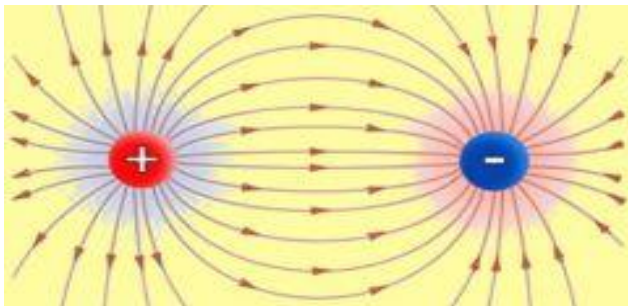


так не всегда для других типов возбудимых клеток (небольшие кардиомиоциты позвоночных и ряд других клеток)!



$$C_m \frac{dV}{dt} = -g(V - V_{eq}) - I_{stim}$$

где **g** – эффективная проводимость мембраны $g = g_{Na} + g_K + g_L$; **V_{eq}** – равновесный потенциал

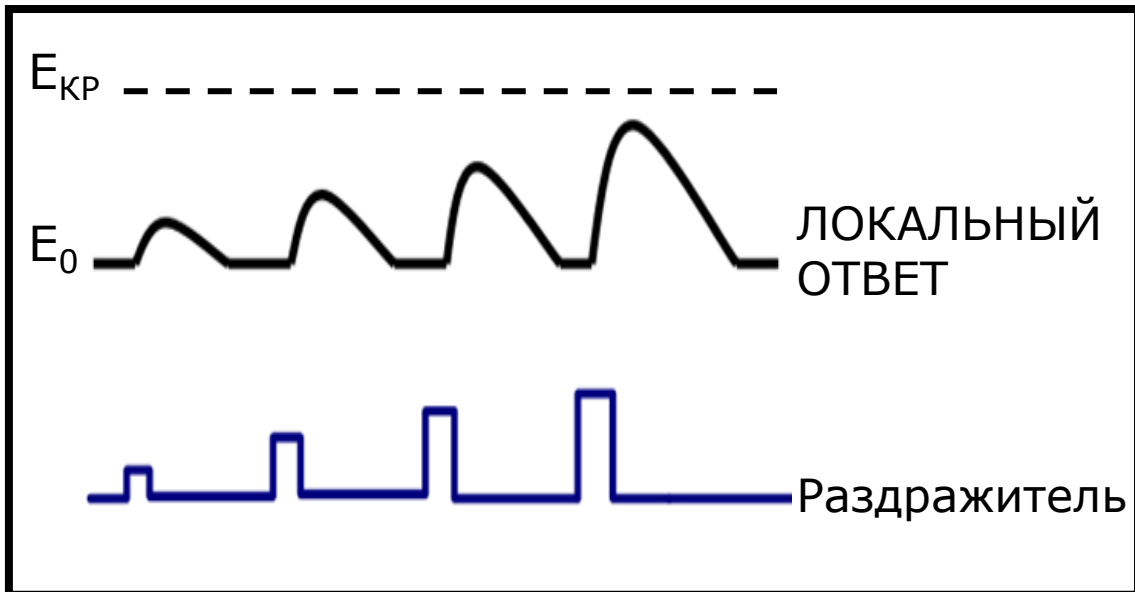


$$V_{eq} = (g_{Na}V_{Na} + g_KV_K + g_LV_L)/g$$

Проводимости g_{Na} , g_K , g_L

1. Имеют постоянные значения

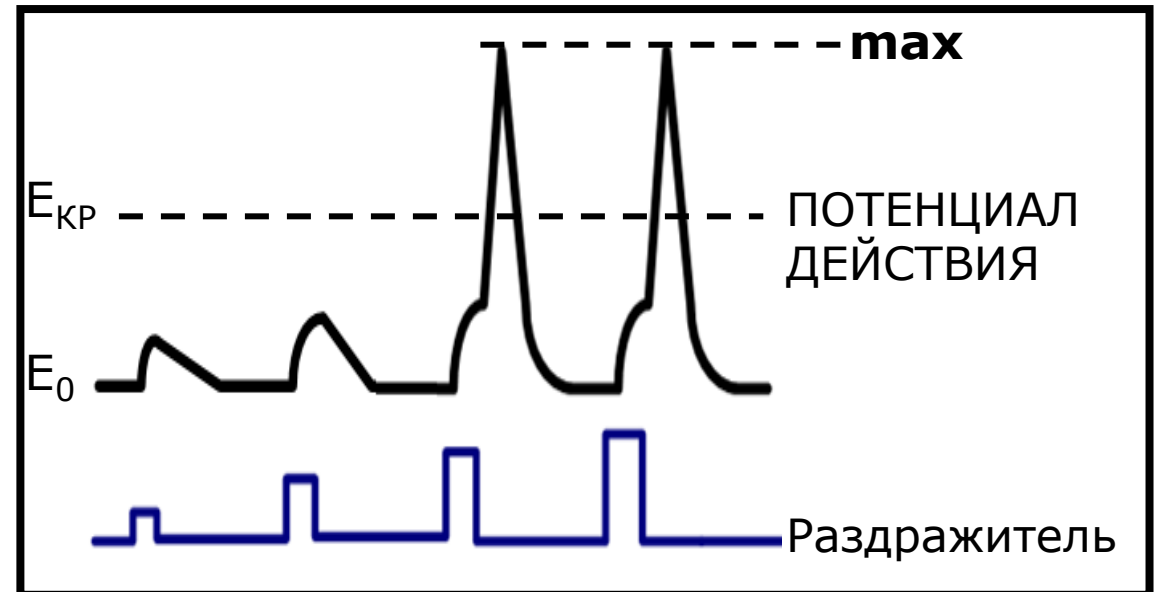
Линейное относительно V уравнение ($C_m \frac{dV}{dt} = -g(V - V_{eq}) - I_{stim}$) описывало бы процесс возрастания ответа по экспоненте с убывающей скоростью до постоянного значения и экспоненциальной релаксации ответа мембранного потенциала на возбуждающий стимул к равновесному значению с большой скоростью, поскольку постоянная времени этого процесса ($\tau = C_m/g$) при значениях емкости мембраны и ее проводимости в состоянии покоя около 1 мс



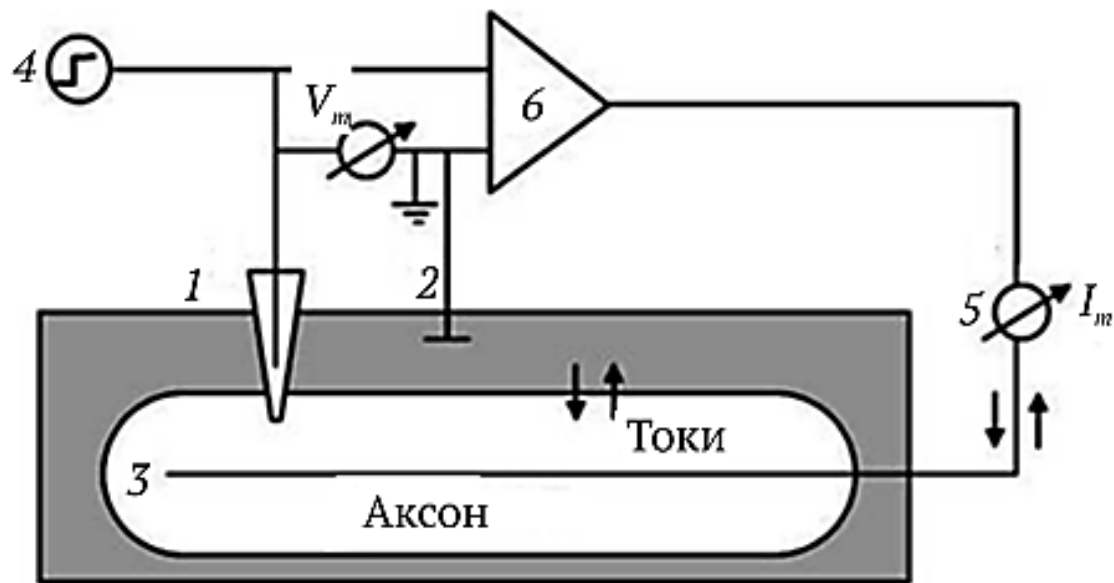
так происходит при малых стимулирующих импульсах, когда ответ потенциала не превышает порогового уровня и потенциал очень быстро возвращается к исходному значению ПП

2. Стимулирующий ток сдвигает значение потенциала выше порогового уровня

Мембранный потенциал начинает изменяться независимо от стимула. В рамках уравнения ($C_m \frac{dV}{dt} = -[g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L) + I_{stim}]$) это возможно, только когда проводимости для ионных токов не являются постоянными величинами, а зависят от мембранного потенциала и времени.

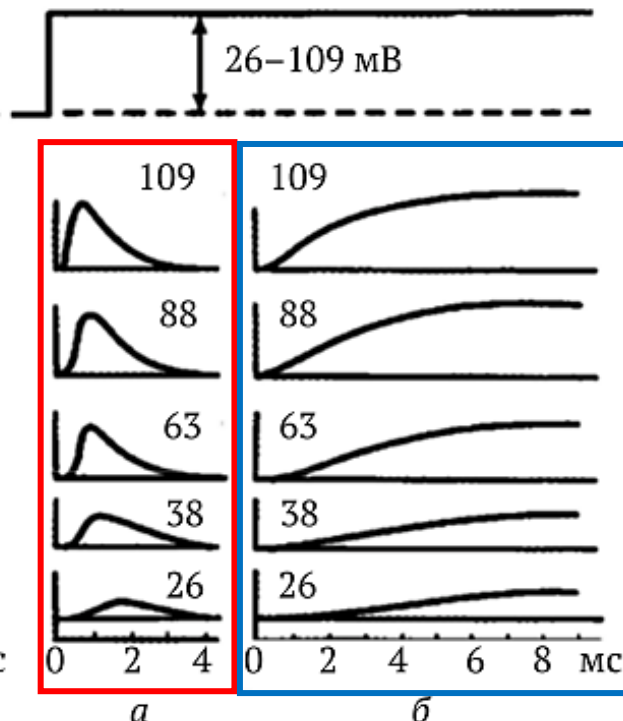
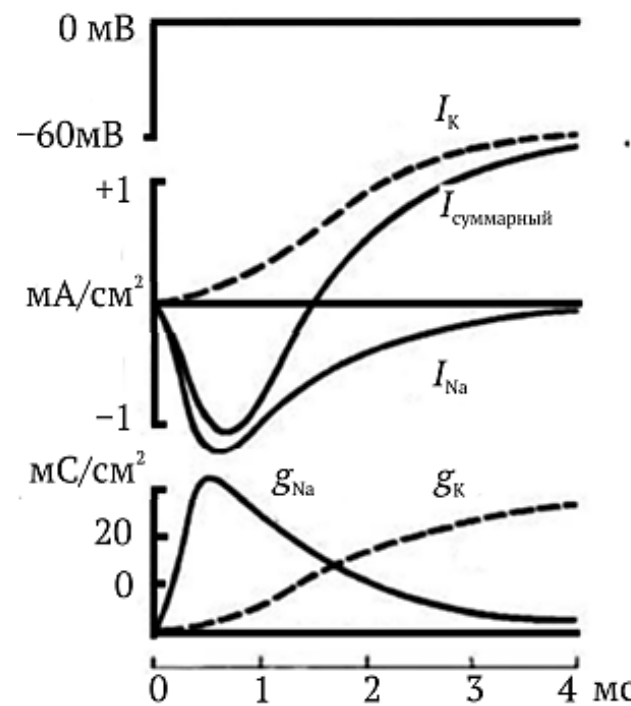


Ионные токи в МХХ



Упрощенная схема электрофизиологической установки для фиксации потенциала на мембране возбудимых клеток: 1 – стеклянный микроэлектрод; 2 – электрод сравнения; 3 – аксиальный металлический электрод; 4 – источник импульсов напряжения; 5 – регистратор мембранного тока; 6 – усилитель постоянного тока с высоким входным сопротивлением

Если ток направлен внутрь клетки (течет от плюса к минусу), то внутри нее появляется дополнительный отрицательный потенциал и в итоге возрастает отрицательный потенциал в клетке. Сдвиг потенциала в этом направлении – это **гиперполяризация**. При обратном направлении тока мембранный потенциал становится, напротив, менее отрицательным и происходит **деполяризация**



Пример выделения токов и проводимостей мембраны для ионов калия и натрия (1); изменения **натриевой** (а) и **калиевой** (б) проводимости мембраны аксона кальмара при различных смещениях мембранного потенциала от уровня потенциала покоя (2). Цифрами обозначена величина смещения в направлении деполяризации

Мембранный потенциал поддерживается на постоянном уровне только когда ионный ток, протекающий через мембранные каналы, в точности равен и противоположен по направлению току, подводимому через электрод. И, если мембранный потенциал остается на постоянном уровне, то по величине тока, пропускаемого по электроду, можно судить о токе через мембранные каналы

3 Описание калиевой проводимости в модели Ходжкина – Хаксли

В МХХ было предположено, что калиевая проводимость есть степенная функция вида:

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

где $\bar{g}_K$ – максимальная проводимость мембраны к ионам калия, константа, а n интерпретируют как вероятность некой управляющей частицы находиться в состоянии, обеспечивающем открытие калиевых каналов, т.е. *калиевую активационную переменную*

Величина n (или доля частиц, занимающих требуемое состояние) зависит от мембранного потенциала и удовлетворяет линейному кинетическому уравнению:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n - n_\infty(v)}{\tau(v)}$$



при фиксированном значении потенциала $n_\infty(v)$ есть стационарное значение, к которому стремится n с константой времени $\tau(v)$ при любом начальном значении $n_0 = n(0)$. Переход в стационарное состояние происходит тем быстрее, чем меньше величина τ

где $n(v)$ и $\tau(v)$ – функции, зависящие от величины $v = V - V_{eq}$, т. е. от отклонения потенциала V от некоторого равновесного потенциала V_{eq} , например, ПП или потенциала Нернста для ионов калия или потенциала, выбранного в качестве исходного в экспериментах со ступенчатым изменением потенциала

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n - n_{\infty}(v)}{\tau(v)}$$

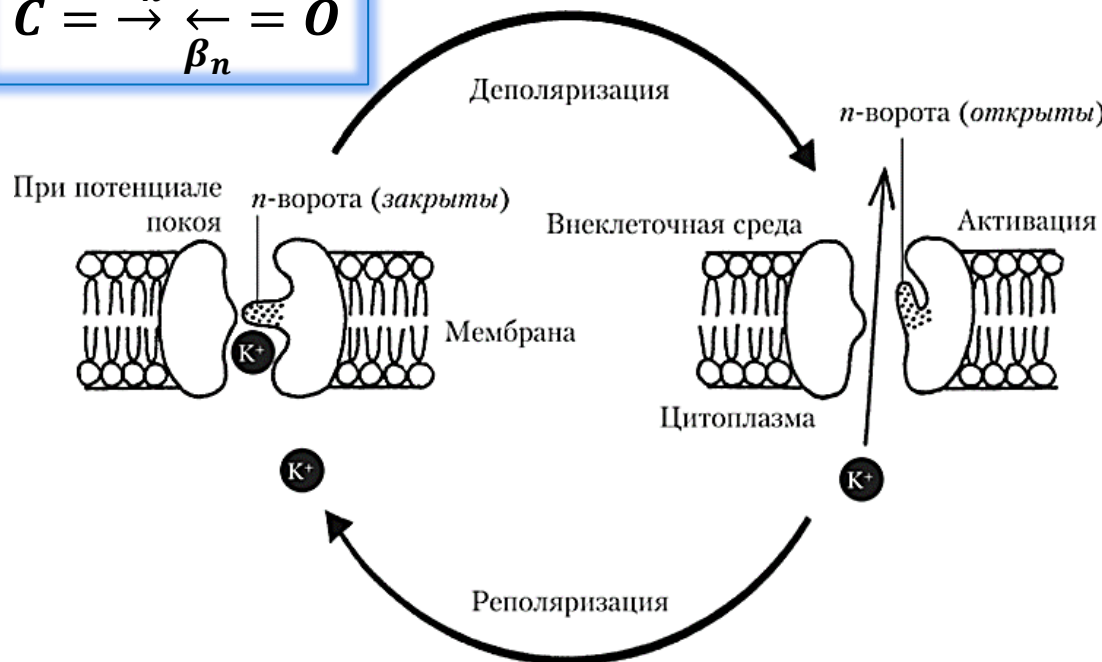


$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(v)(1 - n) - \beta(v)n$$

$$n_{\infty} = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \tau = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

Кинетические параметры α_n и β_n – потенциалзависимые константы скоростей переходов активационной частицы из состояния **C**, соответствующего закрытому состоянию канала, в состояние **O**, допускающее открытие канала:

$$C \xrightleftharpoons[\beta_n]{\alpha_n} O$$



Рассмотрим ответ на скачок потенциала с $V_{eq} = 0$ до некоторого значения $V = V_0$, которое затем удерживается постоянным. Положим, что $n_0 = 0$. Тогда в соответствии с уравнением изменение во времени n в ответ на скачок потенциала с $V_{eq} = 0$ до некоторого значения $V = V_0$, описывается следующей функцией:

$$n = n_{\infty}(v_0) \left[1 - \exp \left(-\frac{1}{\tau(v_0)} \right) \right]$$

Это экспоненциальная функция с монотонно убывающим наклоном, а возведение ее в четвертую степень (n^4) обеспечивает сигмоидальный характер кривой

4 Описание натриевой проводимости в модели Ходжкина – Хаксли

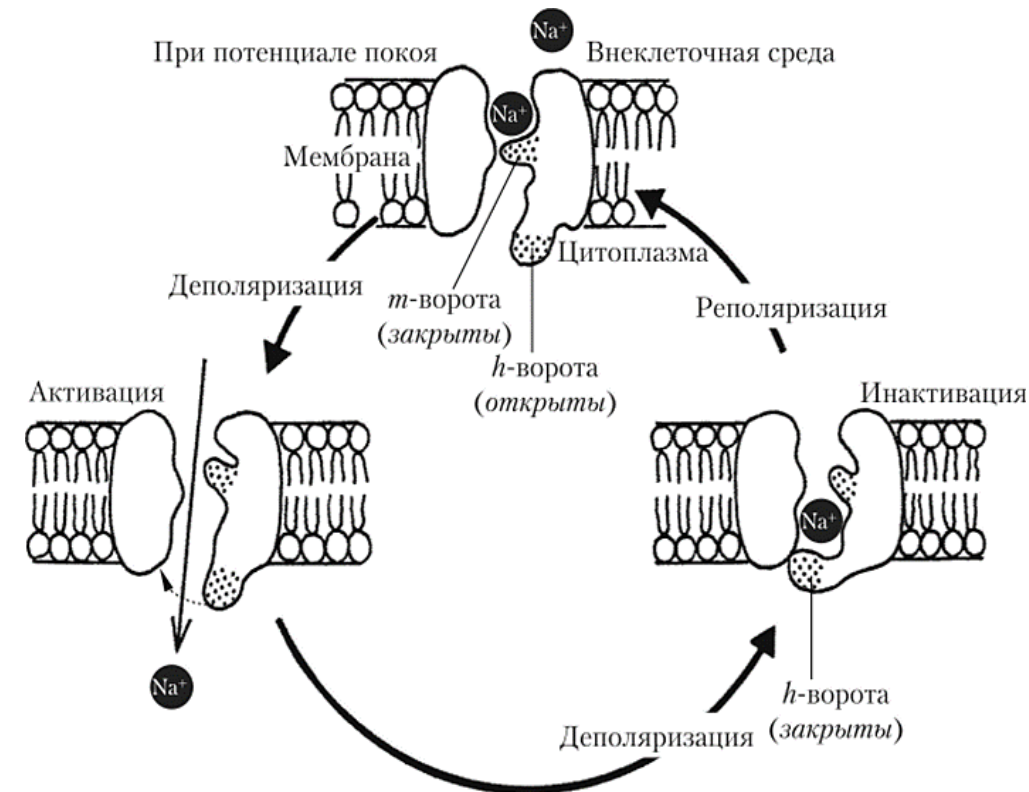
Экспериментальная запись схемы ионных потоков показывает, что **в ответ на положительный скачок потенциала имеет место сначала довольно быстрое нарастание проводимости для натрия, а затем ее уменьшение**. Это предполагает, что в работе натриевого канала участвуют не только активационные переменные, открывающие канал, но и инактивационные переменные, которые переводят его в закрытое состояние

Поэтому натриевая проводимость была представлена в МХХ в следующей форме:

$$n_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

где $\bar{g}_{Na}$ – максимальная проводимость, константа; m – вероятность того, что активационная частица находится в состоянии, соответствующем открытому каналу; h (инактивационная переменная) – вероятность того, что инактивационная частица не блокирует канал

В состоянии покоя m близка к нулю и быстро нарастает при отклонении мембранного потенциала от ПП, h , напротив, близка к единице в покое, а при изменении потенциала ее величина уменьшается (т. е. канал переходит в инактивированное состояние)



Для управляющих переменных записываются соответствующие кинетические уравнения:

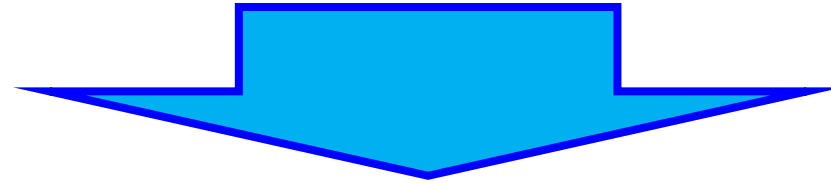
$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m$$

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

где α_m , β_m , α_h и β_h – функции мембранного потенциала

Собрав все уравнения для параметров проводимости каналов, включая и задав постоянную проводимость для тока утечки $\mathbf{g}_L = const$, получаем полную систему МХХ со следующим уравнением для мембранного потенциала $\mathbf{v}$:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -[\bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (v - v_K) + g_L (v - v_L)] + I_{stim}$$



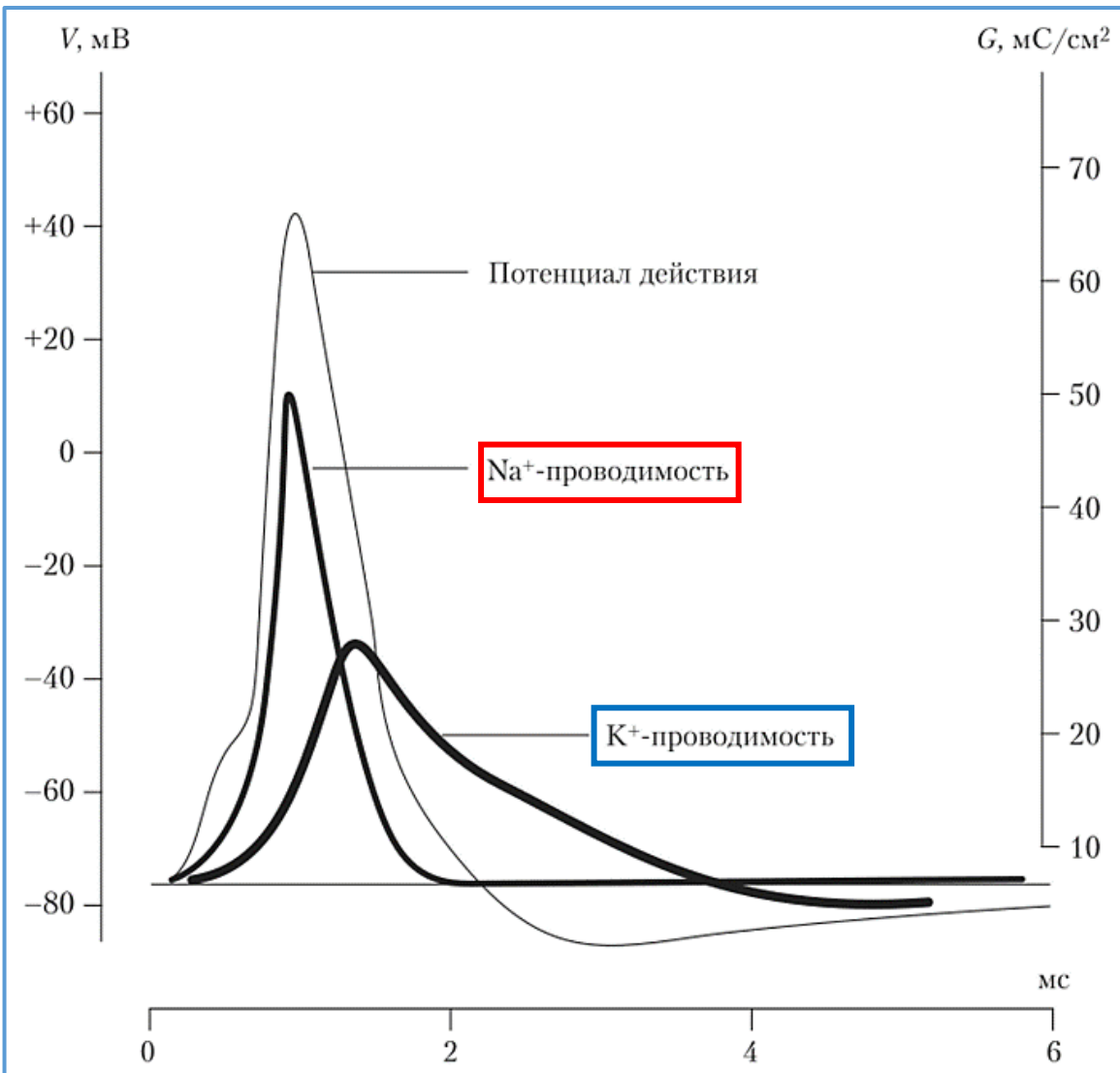
$$\begin{aligned} I_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}), \\ I_K &= \bar{g}_K n^4 (v - v_K), \\ I_L &= g_L (v - v_L), \end{aligned}$$

$\mathbf{v} = V - V_{eq}$, $\mathbf{v}_{Na} = V_{Na} - V_{eq}$, $\mathbf{v}_K = V_K - V_{eq}$, $\mathbf{v}_L = V_L - V_{eq}$ – отклонения потенциала $\mathbf{V}$ и потенциалов Нернста V_K , V_{Na} , V_L от потенциала равновесия V_{eq} , а кинетические уравнения для переменных $\mathbf{m}$, $\mathbf{h}$ и $\mathbf{n}$ приведены выше

Решение этого уравнения представляет собой зависимость мембранного потенциала $\mathbf{v}$ от времени и при различной величине стимулирующего тока моделирует под- и надпороговые ответы мембраны

5 Качественный анализ модели

Результаты, вытекающие из анализа МХХ



1. При малых и кратковременных (подпороговых) стимулирующих токах вызванное ими изменение мембранного потенциала быстро релаксирует к потенциалу равновесия (как в модели так и в реальном эксперименте на мембране аксона кальмара).

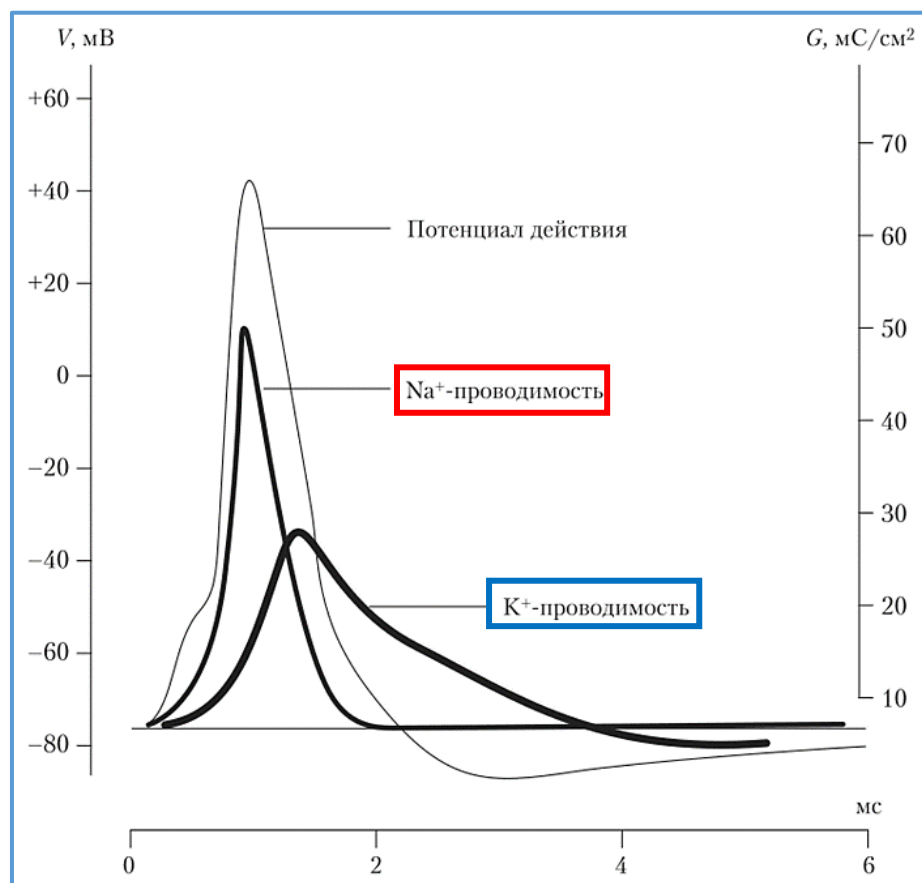
2. Значение мембранного потенциала находится всегда между потенциалами Нернста для K⁺ и Na⁺, поэтому ток ионов натрия $I_{Na} < 0$ и всегда **направлен внутрь клетки**, а ток ионов калия $I_K > 0$ – **наружу**.

3. Если бы проводимости для калия и натрия g_K и g_{Na} были постоянными, то возвращение к состоянию равновесия происходило бы после прекращения стимулирующего тока с достаточно большой скоростью.

4. Реальная последовательность событий в ответ на надпороговый ток определяется динамикой переменных m , h и n . $\tau_m(v)$ при любом v намного меньше, чем $\tau_h(v)$ и $\tau_n(v)$. Поэтому m меняется гораздо быстрее в ответ на изменение v , чем n и h .

5. В первую фазу формирования ПД происходит следующая цепь событий: стимулирующий ток $\rightarrow$ рост v (в силу закона Ома) $\rightarrow$ рост m $\rightarrow$ рост g_{Na} и соответствующего входящего I_{Na} $\rightarrow$ дальнейший рост v и т. д., происходит регенеративный процесс деполяризации, в котором реализуется положительная обратная связь, когда деполяризация сама себя увеличивает за счет возрастающего входа положительных ионов натрия.

6. Если бы только m зависела от v , то потенциал постепенно вышел бы на стационарное значение, близкое к v_{Na} . Однако ток натрия I_{Na} зависит также от величины инактивационной переменной h . В состоянии покоя ($v=0$) $h_\infty(0)=0,6$. При деполяризации $h_\infty(v) > 0$, следовательно, и $h(v) \rightarrow 0$. Однако $\tau_h(v) \gg \tau_m(v)$, поэтому приближение h к соответствующим значениям h_∞ происходит намного медленнее, чем приближение m к m_∞ .

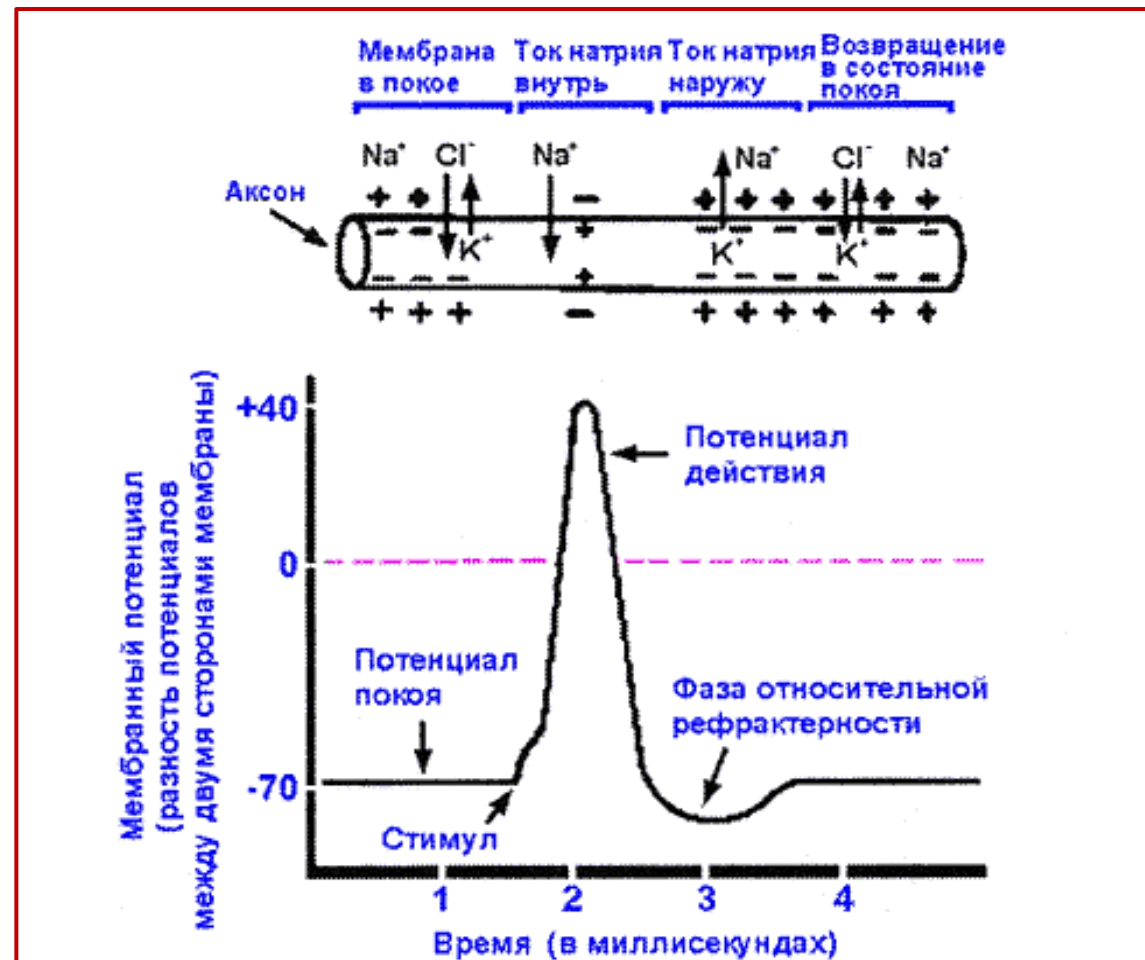


4 фазы ПД:

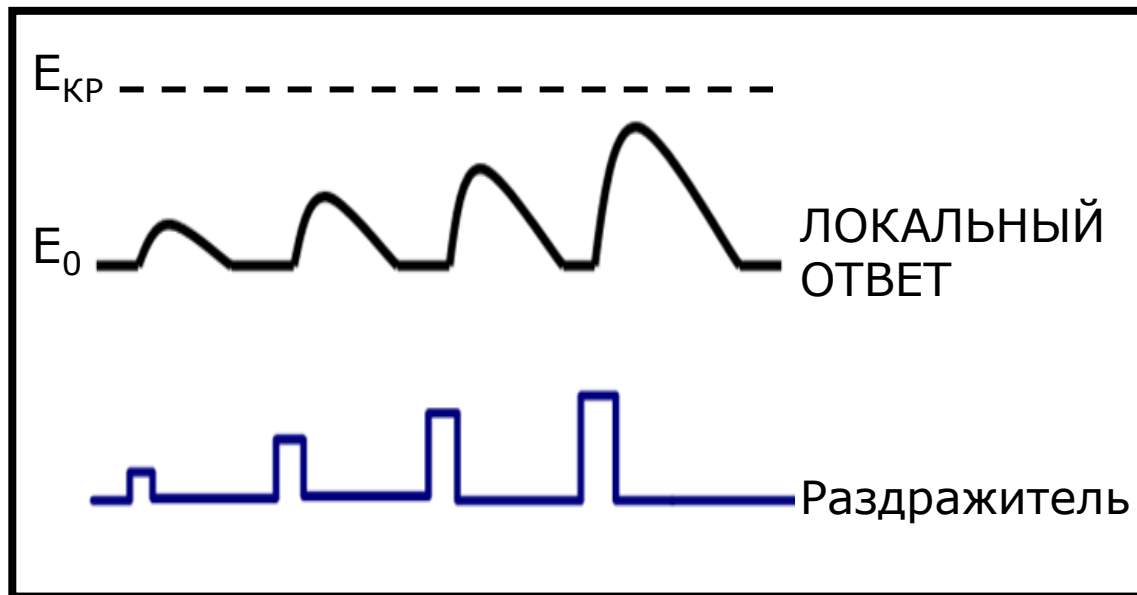
- 1) быстрый рост v в ответ на стимул – деполяризация мембраны;
- 2) возбужденное состояние ($v > 0$);
- 3) рефрактерность (некоторый период невозбудимости, в течение которого мембрану практически невозможно возбудить новым стимулом);
- 4) восстановление потенциала до уровня ПП.

7. Сначала I_{Na} растет, за ним растет потенциал (деполяризация), и только через какое-то время I_{Na} начинает падать, так что дальнейшее изменение потенциала зависит от соотношения внутрь направленного I_{Na} и противоположного наружу направленного I_{K} . При этом характеристики калиевой проводимости $n_{\infty}(v)$ и $\tau_n(v)$ таковы, что I_{K} активируется за счет роста проводимости g_{K} в ту же фазу, когда инактивируется I_{Na} .

8. Преобладание I_{K} приводит к падению потенциала v (гиперполяризации), причем даже ниже ПП ($v=0$) в направлении $v=v_{\text{K}}$. Когда v становится близким к v_{K} , ток I_{K} становится достаточно малым, что вместе с внутрь направленным током утечки (так как $v < v_{\text{L}}$, $I_{\text{L}} < 0$) приводит к возвращению потенциала к значению ПП и последующему установлению всех исходных значений параметров проводимостей каналов, что через некоторое время делает мембрану вновь восприимчивой к следующему стимулу.



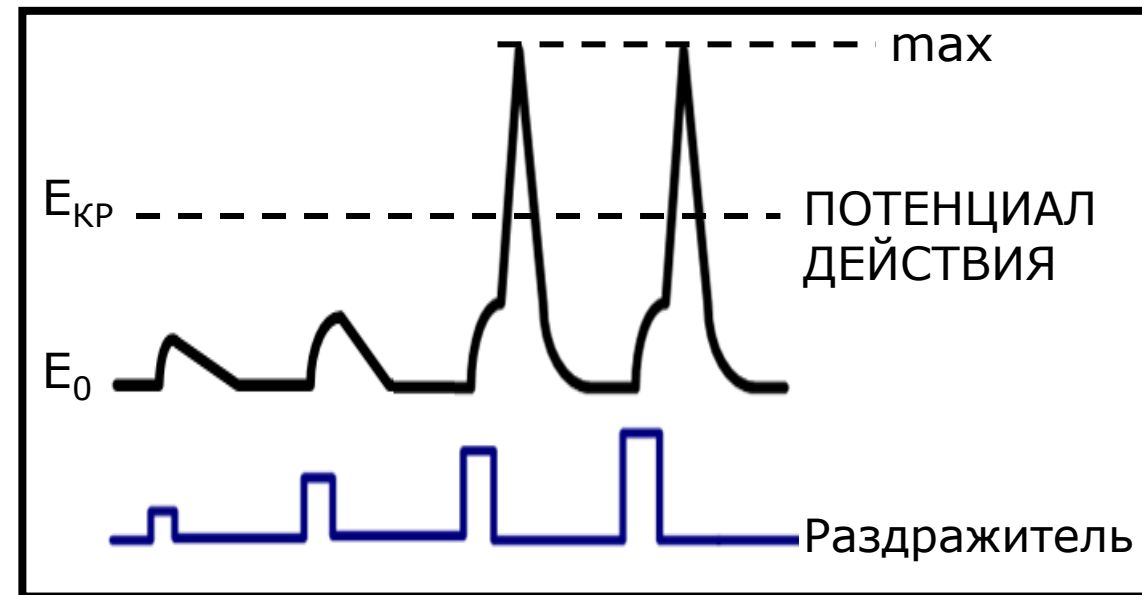
Порог стимуляции



Слишком малые подпороговые изменения потенциала затухают, не порождая импульса

При малом изменении потенциала вызванный этим изменением входящий I_{Na} оказывается меньше выходящего I_K и суммарный ток возвращает потенциал мембраны к исходному значению.

значение мембранного потенциала, при котором $I_{Na} = I_K$ - **ПОРОГ ВОЗБУЖДЕНИЯ**



Изменение потенциала мембраны в ответ на стимул приводит к возбуждению ПД только тогда, когда это **начальное изменение превышает пороговую величину**

Когда изменение мембранного потенциала больше определенного значения, ток натрия (I_{Na}) начинает превышать ток калия (I_K), что приводит к перезарядке мембраны (положительных зарядов внутри становится больше). Деполяризация мембраны увеличивается и приводит к дальнейшему увеличению I_{Na} , и т. д. Происходит регенеративное развитие импульса

Рефрактерность

У всех нервных и мышечных волокон имеются свойства **рефрактерности** - некоторого периода невозбудимости, наступающего после генерации импульса. Это также вытекает из МХХ.

Через некоторое время после начала импульса величина h уменьшается, величина же n , а вместе с ней и величина проводимости **тока калия** возрастают. В этих условиях при любом увеличении мембранного потенциала с ответствующий I_K будет превышать I_{Na} , т. е. любая стимуляция будет подпороговой – **это и есть рефрактерность**



Модель Ходжкина – Хаксли достаточно хорошо воспроизводит, притом не только качественно, но и количественно, основные особенности процесса возбуждения реального нервного волокна

Вместе с тем при создании этой модели такие свойства мембраны, как рефрактерность, наличие порога и т. д., вовсе не закладывались в модель в явном виде и оказались правильно предсказанными ею.

Неужели это всё?



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

