

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Национальный исследовательский Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского**

**В.С. Сухов
Н.Ю. Шлягина**

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНЕРАЦИИ
ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ ХОДЖКИНА-ХАКСЛИ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано методической комиссией Института биологии и биомедицины
для студентов ННГУ, обучающихся по направлению 06.03.01 «Биология»,
профиль «Биофизика», профиль «Биомедицина»

Нижегород
2018

УДК 577.3
ББК 28.071
М74

М74 Сухов В.С., Шилягина Н.Ю. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНЕРАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ХОДЖКИНА-ХАКСЛИ. Учебно-методическое пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2018. – 23 с.

Рецензент: к.б.н. **С.А. Лобов**

В пособии рассмотрены базовые понятия по моделированию генерации потенциала действия в нервных клетках животных организмов с использованием математической модели Ходжкина-Хаксли.

Учебно-методическое пособие составлено в строгом соответствии с учебными планами дисциплин «Биофизика» и «Спецпрактикум» и предназначено для бакалавров 3-4 курса ННГУ, обучающихся по направлению 06.03.01 «Биология» профиль «Биофизика», профиль «Биомедицина».

Ответственный за выпуск
председатель методической комиссии Института биологии и биомедицины
ННГУ, к.б.н. **Е.Л. Воденеева**

УДК 577.3
ББК 28.071

© Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	4
ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	11
Задание 1. Имитация потенциала действия, вызванного одиночным стимулом, с использованием модели Ходжкина-Хаксли	11
Задание 2. Использование модели Ходжкина-Хаксли для анализа зависимости «сила-длительность» для индуцирующего ПД тока.....	15
Задание 3. Определение относительного и абсолютного рефрактерного периода для генерации потенциала действия с использованием модели Ходжкина-Хаксли.....	18
Задание 4. Оценка степени соответствия данной модификации модели Ходжкина-Хаксли литературным данным	20
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ	21
ЛИТЕРАТУРА.....	22

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Одной из важнейших функций биологических мембран является генерация и передача биопотенциалов. Это явление лежит в основе регуляции внутриклеточных процессов, возбудимости клеток, работы нервной системы, регуляции мышечного сокращения и рецепции.

В процессе жизнедеятельности в клетках и тканях могут возникать разности электрических потенциалов:

- окислительно-восстановительные потенциалы – вследствие переноса электронов от одних молекул к другим;
- мембранные – вследствие наличия градиента концентрации ионов и переноса ионов через мембрану.

Мембранным потенциалом (E_m) называют разность потенциалов между внутренней (цитоплазматической) и наружной поверхностями мембраны.

Мембранные потенциалы подразделяются на стационарные потенциалы и потенциалы возбуждения. К стационарным потенциалам относят потенциал покоя, к потенциалам возбуждения – потенциал действия.

Потенциалом покоя (ПП) называют стационарную разность электрических потенциалов, регистрируемую между внутренней и наружной поверхностями мембраны в невозбужденном состоянии. У животных ПП определяется разной концентрацией ионов по разные стороны мембраны и полупроницаемыми свойствами мембраны, которые приводят к диффузии определенных ионов через мембрану.

Если концентрация какого-либо иона внутри клетки C_{in} отлична от концентрации этого иона снаружи C_{out} и мембрана проницаема для этого иона, возникает поток заряженных частиц через мембрану, вследствие чего нарушается электрическая нейтральность системы, образуется разность потенциалов внутри и снаружи клетки, которая будет препятствовать дальнейшему перемещению ионов через мембрану. При установлении равновесия выравниваются значения электрохимических потенциалов по разные стороны мембраны.

Для равновесного мембранного потенциала справедлива формула Нернста:

$$E_m = E_{in} - E_{out} = -\frac{RT}{ZF} \ln \frac{C_{in}}{C_{out}}, \text{ где} \quad (1)$$

R – универсальная газовая постоянная, равная 8,314 Дж/(моль·К)

T – абсолютная температура, К

F – постоянная Фарадея, равная 96485,55 Кл/моль

Z – заряд иона, Кл

C_{in} – концентрация иона внутри, моль/л

C_{out} – концентрация снаружи клетки, соответственно, моль/л

Потенциал действия (ПД) представляет собой электрическую реакцию импульсной формы, развивающуюся в ответ на действие того или иного раздражителя, обусловленный изменением ионной проницаемости мембраны, и способную к распространению.

В покое мембрана *поляризована* – потенциал цитоплазмы отрицателен по отношению к внеклеточной среде. При возбуждении происходит *деполяризация* мембраны – потенциал внутри клетки становится более положительным. После снятия возбуждения происходит *реполяризация* мембраны – возвращение потенциала к исходному уровню. Если мембранный потенциал внутри клетки становится более отрицательным по сравнению с ПП, возникает *гиперполяризация* мембраны.

Характерные свойства ПД:

1) наличие порогового значения деполяризующего потенциала, величина которого может зависеть от состояния нервной клетки;

2) закон «все или ничего», то есть, если деполяризующий потенциал больше порогового, развивается потенциал действия, амплитуда которого не зависит от амплитуды возбуждающего импульса, и, напротив, ПД не развивается, если амплитуда деполяризующего потенциала меньше пороговой;

3) есть период рефрактерности, включая абсолютную рефрактерность (полную невозбудимость мембраны во время развития потенциала действия) и относительную рефрактерность (уменьшение возбудимости в течение некоторого времени после генерации ПД).

Механизм ПД в возбудимых клетках животных организмов, в первую очередь, в нервных и мышечных, связан с потенциалзависимой активацией ионных каналов (Na^+ и K^+). Исходно мембрана нервной клетки находится в поляризованном состоянии – потенциал покоя составляет -70 мВ (рисунок 1, чёрный участок кривой); при этом натриевые каналы и часть калиевых каналов закрыты. При воздействии раздражителя происходит сдвиг потенциала мембраны клетки в положительную сторону (деполяризация мембраны), вызванный открытием натриевых каналов и входящим натриевым током, который обусловлен направленным внутрь электрохимическим градиентом Na^+ (рисунок 1, синий участок кривой). В ходе развития фазы деполяризации происходит смена полярности мембраны, т.е. переход мембранного потенциала через нулевые значения (область инвертированной полярности мембраны называется овершутом). Деполяризация завершается при достижении пиковых значений ПД ($+30$ мВ). Через $0.5-1$ мс после начала потенциала действия натриевые каналы закрываются, параллельно происходит дополнительное открытие калиевых каналов. Как результат, входящий натриевый ток сменяется выходящим калиевым, который обусловлен направленным наружу градиентом K^+ , и происходит развитие фазы реполяризации, включая обратную реполяризацию мембраны (прохождение мембранного потенциала через нулевое значение) (рисунок 1, красный участок кривой). В том случае, когда возбуждающий импульс смещается еще дальше в отрицательную сторону, он сопровождается гиперполяризацией мембраны (рисунок 1, зелёный участок

кривой). После этого происходит восстановление потенциала покоя – 70 мВ, вследствие закрытия части калиевых каналов.

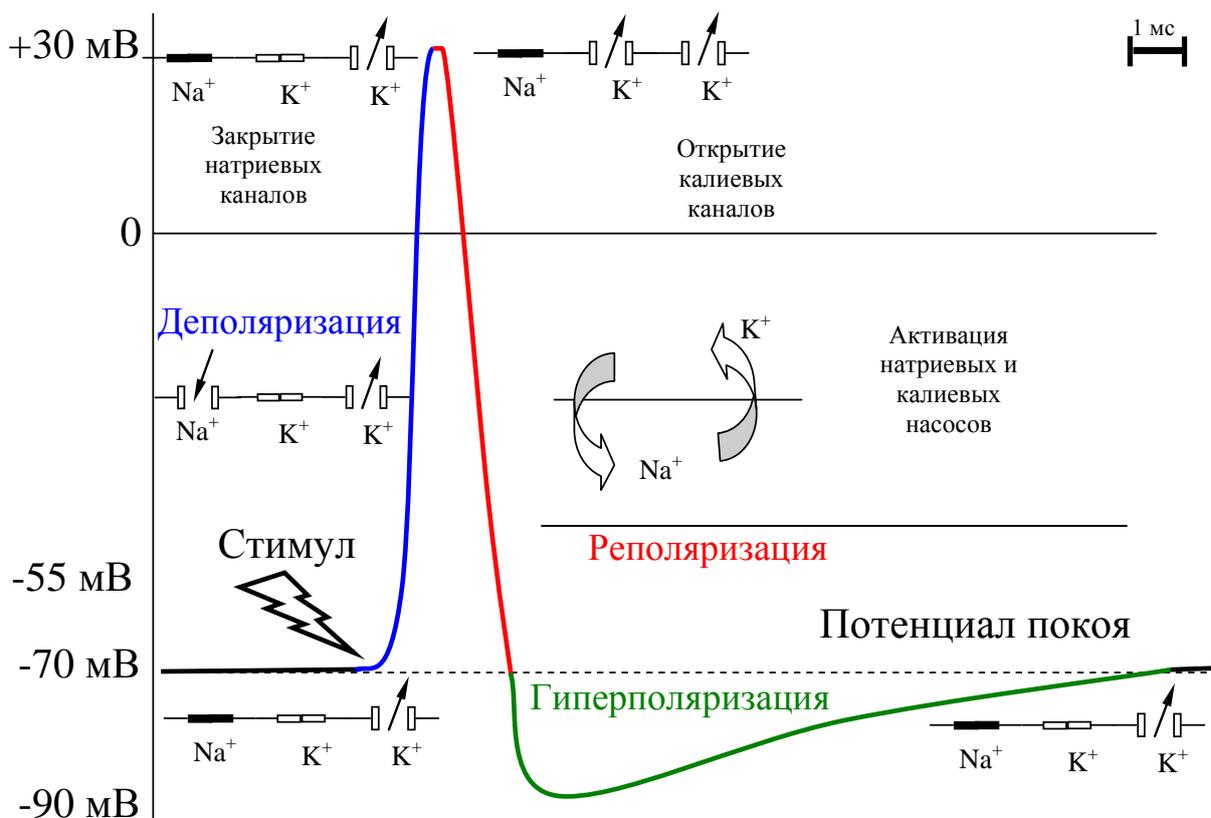


Рис. 1. Схема потенциала действия в нервных клетках животных организмов

Однако приведенная последовательность событий представляет собой лишь качественное описание генерации ПД и не позволяет установить количественные закономерности этого процесса. Кроме того, экспериментальные результаты не дают достаточно полного ответа на вопрос, достаточна ли приведенная схема генерации ПД для описания основных его свойств.

Решение подобных вопросов может быть осуществлено с использованием методов теоретического анализа, в частности, методом математического моделирования. Классической математической моделью, которая используется для описания ПД в нервных клетках, является модель, предложенная Ходжкиным и Хаксли.

В рамках модели Ходжкина-Хаксли мембрана нервной клетки рассматривается как плоский конденсатор. Известно, что разность потенциалов на обкладках такого конденсатора U связана с накопленным зарядом Q и общей электрической емкостью мембраны C соотношением:

$$U = \frac{Q}{C} \tag{2}$$

Если продифференцировать по времени обе части (2), можно получить уравнение, в котором dQ/dt представляет собой общий электрический ток, протекающий через мембрану:

$$\frac{dU}{dt} = \frac{1}{C} \frac{dQ}{dt} \quad (3)$$

Если перейти от U к мембранному потенциалу E_m , от общей емкости C к удельной емкости мембраны на единицу площади $c_{y\partial}$, от dQ/dt к удельному электрическому току на единицу площади dq/dt , а также учитывая, что последнее представляет собой сумму удельных токов ($\sum i_k$) для отдельных ионов k , которые проходят через мембрану, можно получить уравнение для мембранного потенциала:

$$\frac{dE_m}{dt} = \frac{1}{c_{y\partial}} \sum_k i_k \quad (4)$$

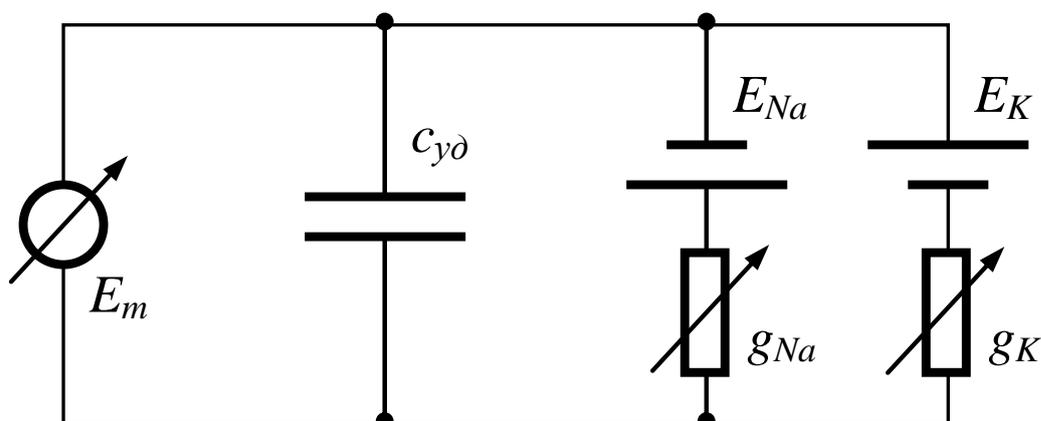


Рис. 2. Эквивалентная схема плазматической мембраны нервной клетки $c_{y\partial}$ – удельная ёмкость мембраны, E_K и E_{Na} – ЭДС (электродвижущая сила) электрических элементов, соответствующих калиевым и натриевым каналам соответственно, g_K и g_{Na} – соответствующие собственные проводимости электрических элементов, E_m – мембранный потенциал

Учитывая, что при генерации нервного импульса основную роль играют токи ионов калия i_K и натрия i_{Na} , можно упростить уравнение (4), принимая, что положительным направлением тока считается направление снаружи внутрь клетки:

$$\frac{dE_m}{dt} = \frac{1}{c_{y\partial}} (i_K + i_{Na}) \quad (5)$$

Для решения уравнения (5) необходимо найти зависимости удельных токов через натриевые и калиевые ионные каналы от мембранного потенциала. Уравнения для таких токов могут быть получены из анализа эквивалентной схемы мембраны нервной клетки, представленной на рисунке 2, на котором E_K и E_{Na} обозначены ЭДС электрических элементов, соответствующих калиевым и натриевым каналам, которые равны равновесным потенциалам (потенциалам Нернста) для этих ионов, g_K и g_{Na} – собственные проводимости этих элементов. Отсюда связь электрического тока и потенциала можно описать уравнениями:

$$\begin{aligned} i_K &= g_K (E_K - E_m) \\ i_{Na} &= g_{Na} (E_{Na} - E_m) \end{aligned} \quad (6)$$

При этом важно отметить, что g_K и g_{Na} – не константы, а функции мембранного потенциала, что обусловлено потенциалзависимыми свойствами ионных каналов. Вставив уравнение (6) в уравнение (5), можно найти стационарное значение мембранного потенциала, которое соответствует потенциалу покоя:

$$E_m = \frac{E_K + \frac{g_{Na}}{g_K} E_{Na}}{1 + \frac{g_{Na}}{g_K}} \quad (7)$$

В работе Ходжкина и Хаксли функции зависимости g_K и g_{Na} от мембранного потенциала были определены на основе анализа формы экспериментальных зависимостей токов от времени в условиях различных постоянных значений мембранного потенциала (примеры таких зависимостей приведены на рисунке 3).

Ходжкиным и Хаксли было показано, что g_K и g_{Na} могут быть описаны уравнениями:

$$g_K = G_K n^4 \quad (8)$$

$$g_{Na} = G_{Na} m^3 h \quad (9),$$

где G_K и G_{Na} – максимальное значение проводимости для калиевых и натриевых каналов, соответственно;

n и m – активационные воротные переменные для калиевых и натриевых каналов;

h – инактивационная воротная переменная для натриевых каналов.

В исходной модели Ходжкина-Хаксли предполагалась, что воротные переменные, лежащие в интервале от 0 до 1, отражают перемещение в мембране особых воротных частиц, которые двигаются независимо друг от друга и могут приводить к закрытию или открытию ионного канала. Четвёртая степень в выражении (8) означает, что для активации калиевого канала необходимо одновременное перемещение четырех воротных частиц, а третья степень в выражении (9), что для активации натриевого канала нужны три воротные частицы. В настоящее время представление о воротных частицах можно считать скорее удобным для моделирования упрощением, нежели реальным механизмом активации/инактивации ионного канала.

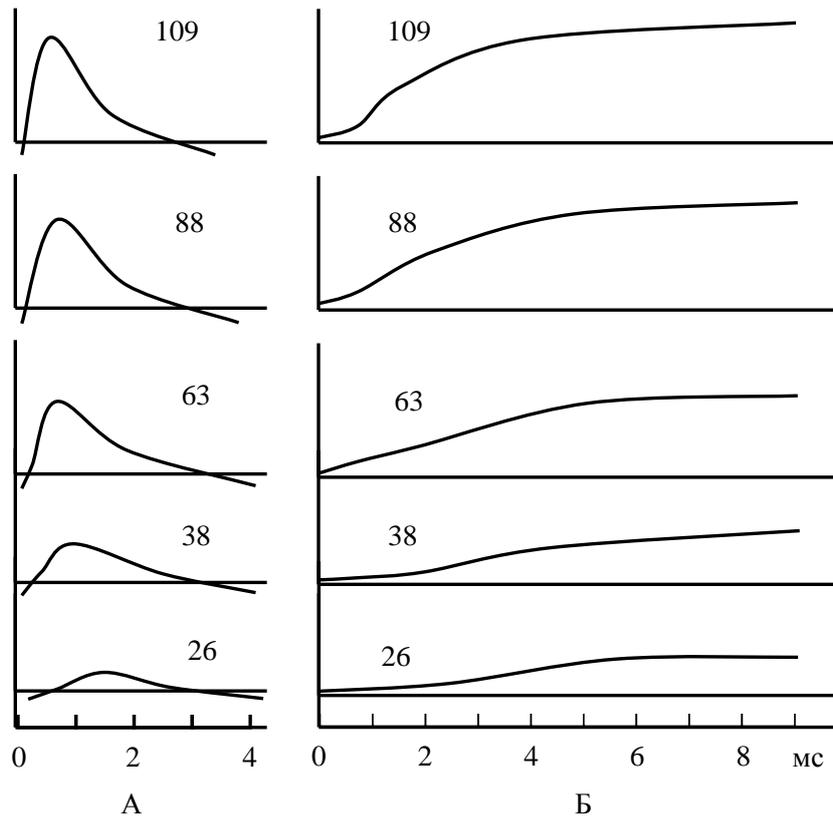


Рис. 3. Изменение натриевой (А) и калиевой (Б) проводимости мембраны аксона при различных смещениях мембранного потенциала от уровня потенциала покоя. Цифрами обозначена величина деполяризации (мВ)

Динамику воротных переменных можно описать уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1-n) - \beta_n n \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h h \end{aligned} \quad (10),$$

где α и β – константы скорости перехода воротной частицы в «открытое» состояние и обратно.

Очевидно, что α и β должны зависеть от мембранного потенциала. Вид этих зависимостей может быть получен из анализа трансмембранных токов калия и натрия в условиях фиксированного потенциала и несколько варьирует в разных модификациях модели Ходжкина-Хаксли.

Для количественного описания такой зависимости воспользуемся выражениями (11), приводимыми в работе Feng J. и Li G. (2001).

$$\begin{aligned} \alpha_n &= 0.01 \frac{E_m + 55}{1 - \exp\left[-\frac{E_m + 55}{10}\right]} \\ \beta_n &= 0.125 \exp\left[-\frac{E_m + 65}{80}\right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\alpha_m &= 0.1 \frac{E_m + 40}{1 - \exp\left[-\frac{E_m + 40}{10}\right]} \\
\beta_m &= 4 \exp\left[-\frac{E_m + 65}{18}\right] \\
\alpha_h &= 0.07 \exp\left[-\frac{E_m + 65}{20}\right] \\
\beta_h &= \frac{1}{1 + \exp\left[-\frac{E_m + 35}{10}\right]}
\end{aligned} \tag{11},$$

где значения мембранного потенциала даны в мВ, а величины констант скорости (α и β) имеют размерность мс^{-1} .

Система уравнений, включающая в себя выражения (5)–(11), и представляет собой модель Ходжкина-Хаксли (одну из ее модификаций, учитывая существование различных вариантов (11)). Такая система является слишком сложной для решения аналитическими методами, однако и для качественного анализа она не оптимальна, так как включает в себя значительное число переменных и параметров. Как следствие, модель Ходжкина-Хаксли может быть отнесена к имитационным моделям и исследуется численными методами.

Общий принцип численных методов заключается в применении рекуррентных вычислений, т.е. вычислений, в которых результат следующего шага расчёта определяется результатом предыдущего. Конечным их результатом являются зависимости переменных модели от времени (или от других независимых переменных), полученные для определенных значений параметров и определенных начальных условий.

В качестве наиболее простого примера численного метода можно привести метод Эйлера. При его использовании зависимость переменных модели от независимых переменных аппроксимируется ломаной кривой, при этом длина каждого отдельного линейного участка определяется временным «шагом» модели (интервалом времени между повторными расчетами переменных), а угол его наклона – значением производной на предыдущем участке. Шаг модели определяется таким образом, чтобы отличия полученной ломаной от реальной зависимости были меньше определенного значения (например, менее 1%). Существуют и другие методы численного моделирования (методы Рунге-Кутты с порядком выше 1).

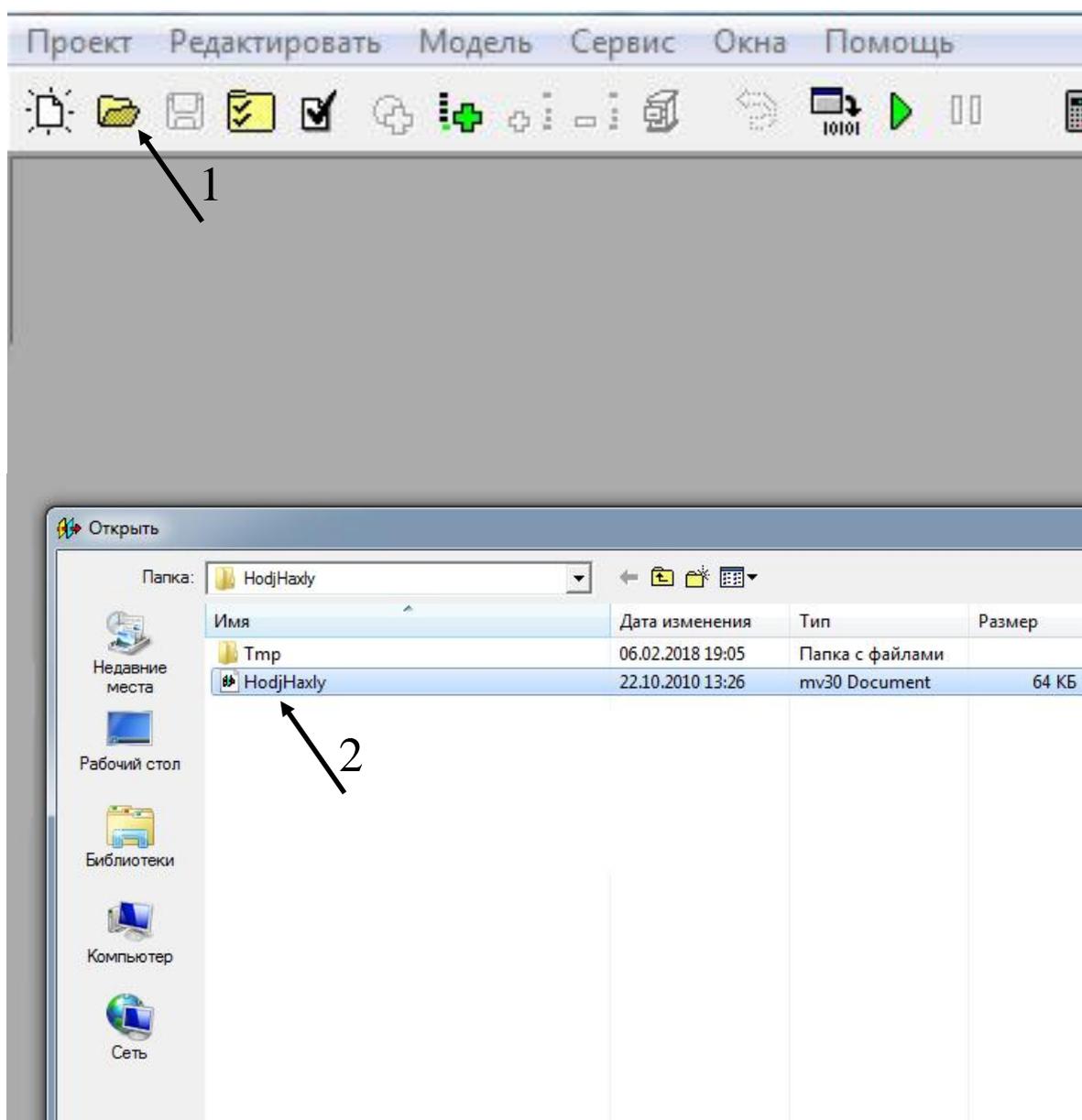
Для численного анализа математических моделей могут быть использованы специализированные программы. Достаточно простым и удобным инструментом является находящаяся в открытом доступе программа Model Vision Studium 3.2 (<http://old.exponenta.ru/soft/others/mvs/mvs.asp>), которая предназначена для решения «точечных» моделей, т.е. моделей, имеющих переменные, не зависящие от положения в пространстве.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Задание 1. Имитация потенциала действия, вызванного одиночным стимулом, с использованием модели Ходжкина-Хаксли

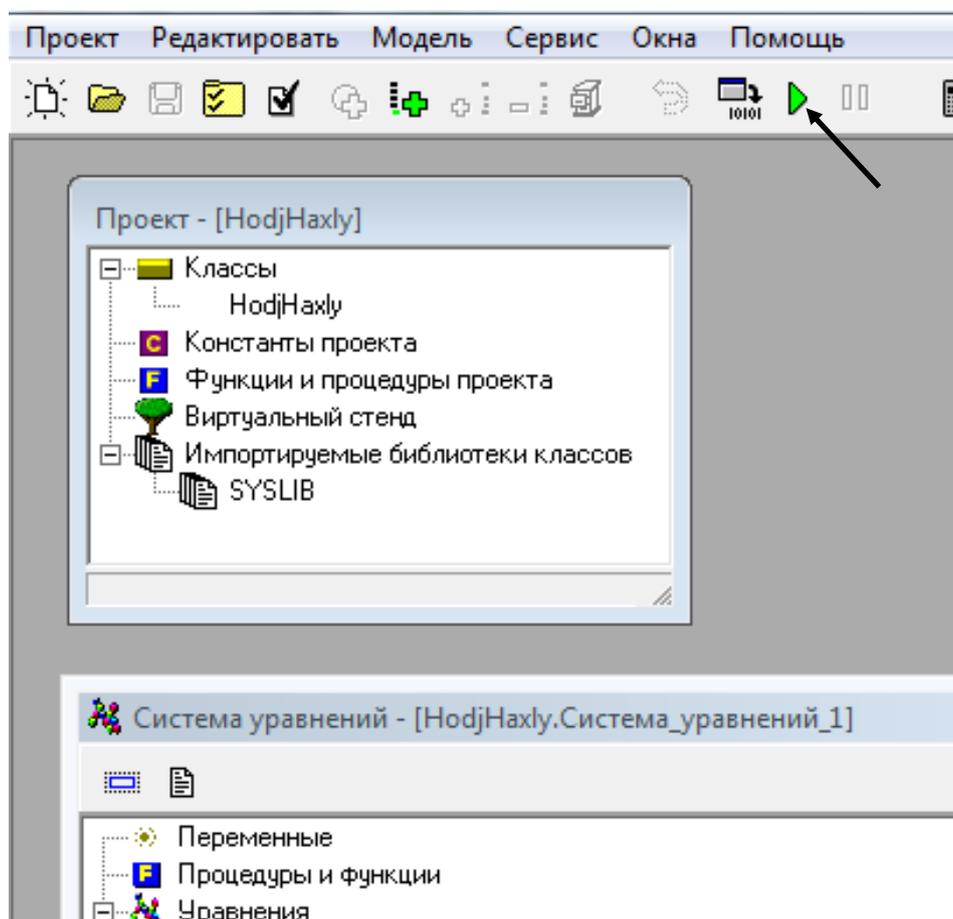
1. Запустить программу Model Vision Studium 3.2 и открыть проект, описывающий генерацию ПД с помощью модели Ходжкина-Хаксли.

Для того, чтобы открыть проект, необходимо нажать значок  на панели инструментов (1) и выбрать файл HodjHaxly.mvb (2). При этом после открытия программы появится несколько новых диалоговых окон.



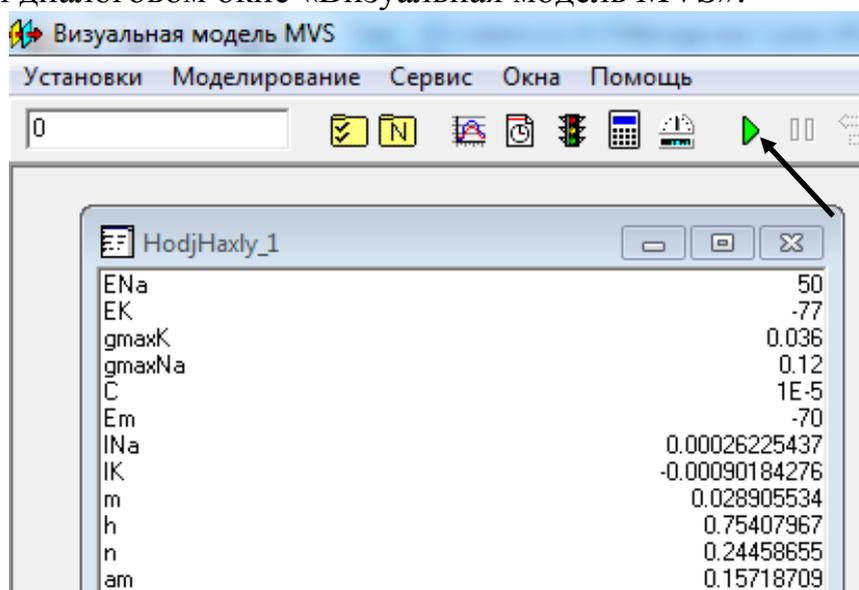
2. Запустить режим компиляции модели.

Для этого необходимо нажать значок  на панели инструментов. При этом после откроется новое диалоговое окно «Визуальная модель MVS».



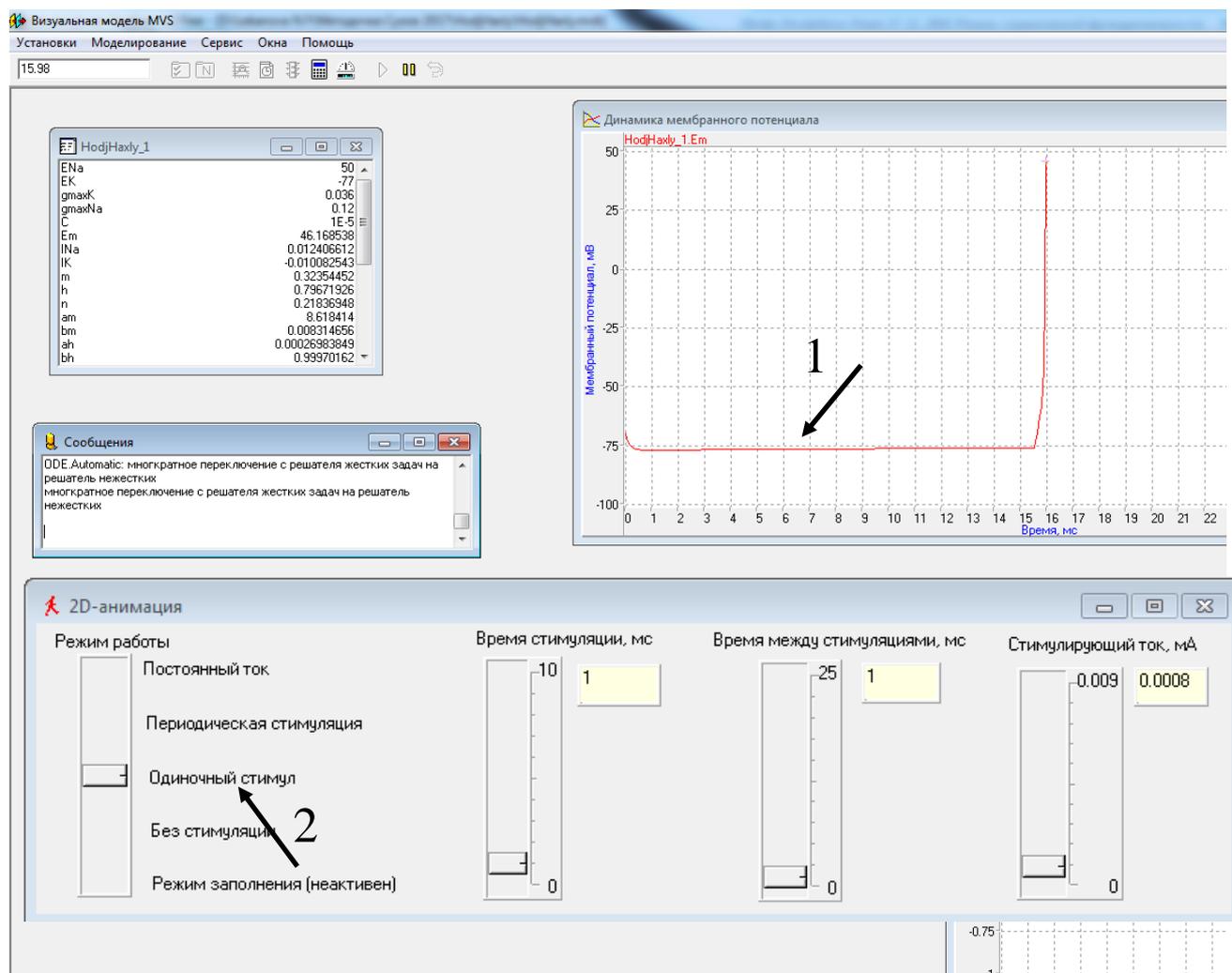
3. Начать расчет уравнений модели.

Для этого необходимо нажать значок  на панели инструментов в появившемся диалоговом окне «Визуальная модель MVS».



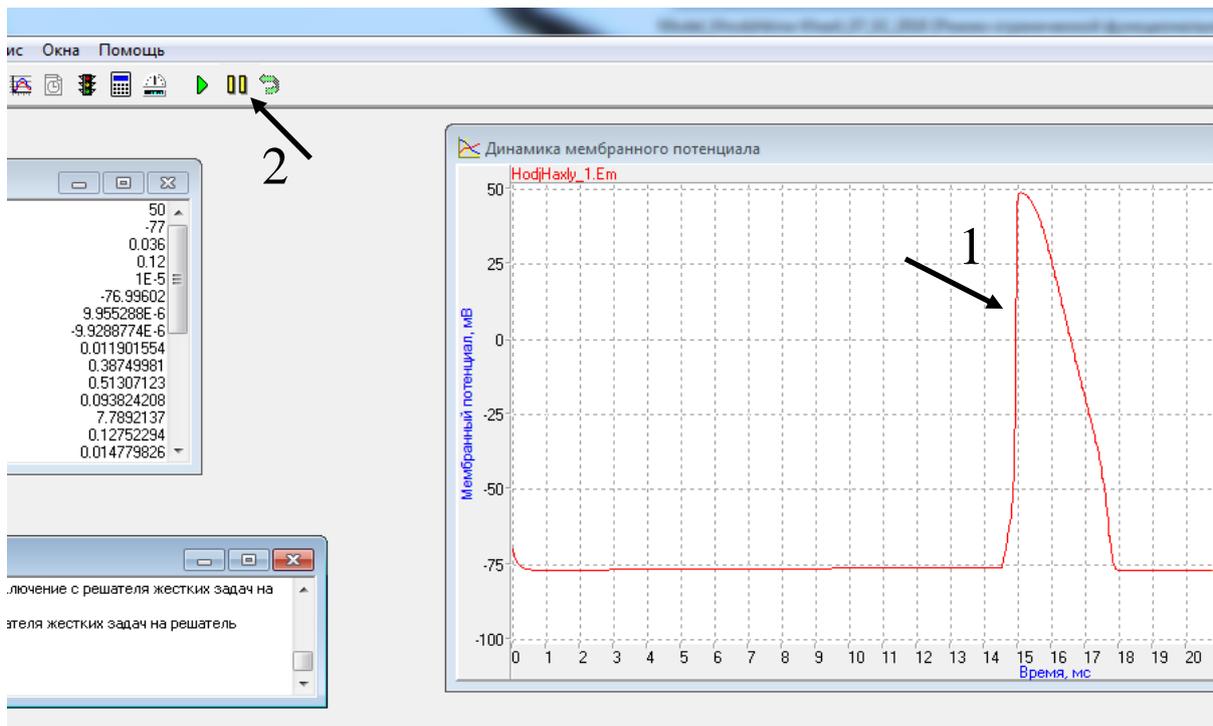
4. Вызвать ПД посредством одиночного стимула.

Для этого сначала необходимо дождаться стабилизации мембранного потенциала – график на панели «Динамика мембранного потенциала» (1) и, не прекращая расчета уравнений модели, на панели «2D-анимация» перевести бегунок «Режим работы» в позицию «Одиночный стимул» (2).



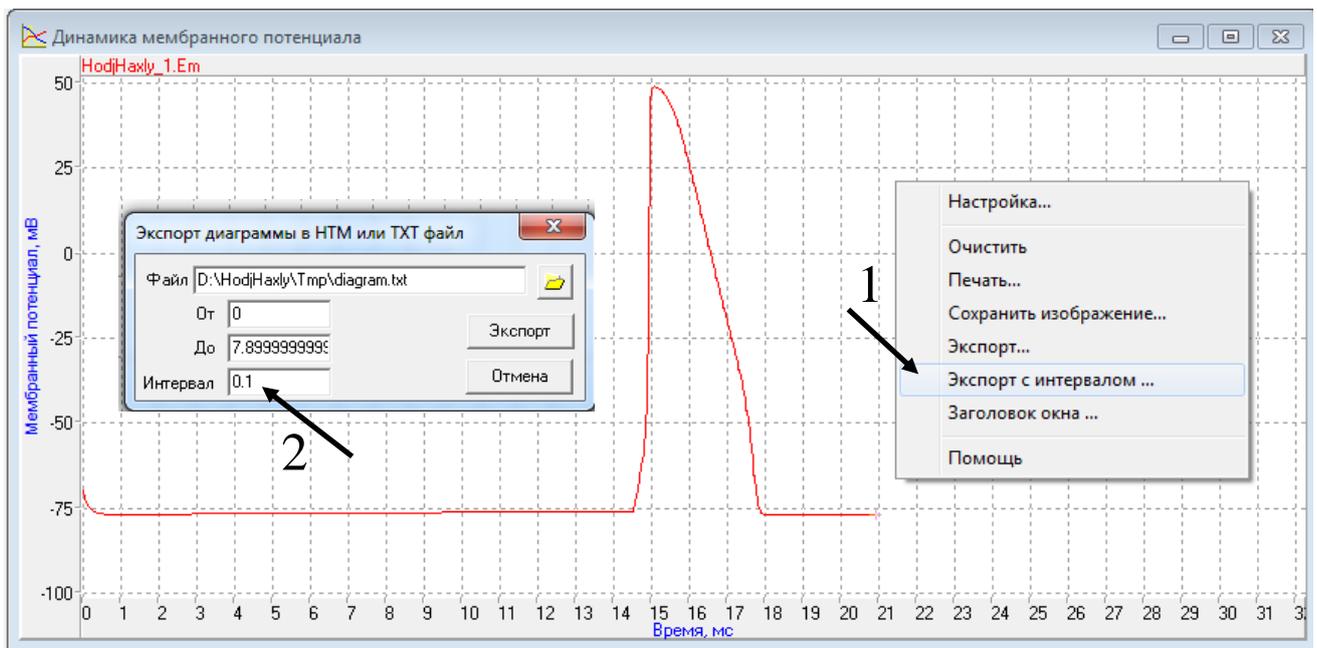
6. Дождаться, пока на графике в окне «Динамика мембранного потенциала» появится полное изображение ПД (1) и после этого остановить расчет уравнений модели (2).

Для того, чтобы остановить расчет уравнений модели, необходимо нажать значок  на панели инструментов.



7. Экспортировать полученную запись ПД.

Для этого необходимо вызвать нажатием правой кнопки мыши на поле графика панели «Динамика мембранного потенциала» контекстное меню и выбрать меню «Экспорт с интервалом» (1) и интервал 0.1 (2), сохранить данные в виде текстового файла с расширением .txt. Открыть полученный файл, используя Microsoft Excel или его аналог, и сохранить данные в виде диаграммы.



8. Определить по полученному графику ПД основные параметры ответа – амплитуду ($A_{\text{ПД}}$), общую длительность ($t_{\text{ПД}}$), длительности фазы деполяризации ($t_{\text{деп}}$) и реполяризации ($t_{\text{реп}}$). В качестве пояснения см. рисунок 4.

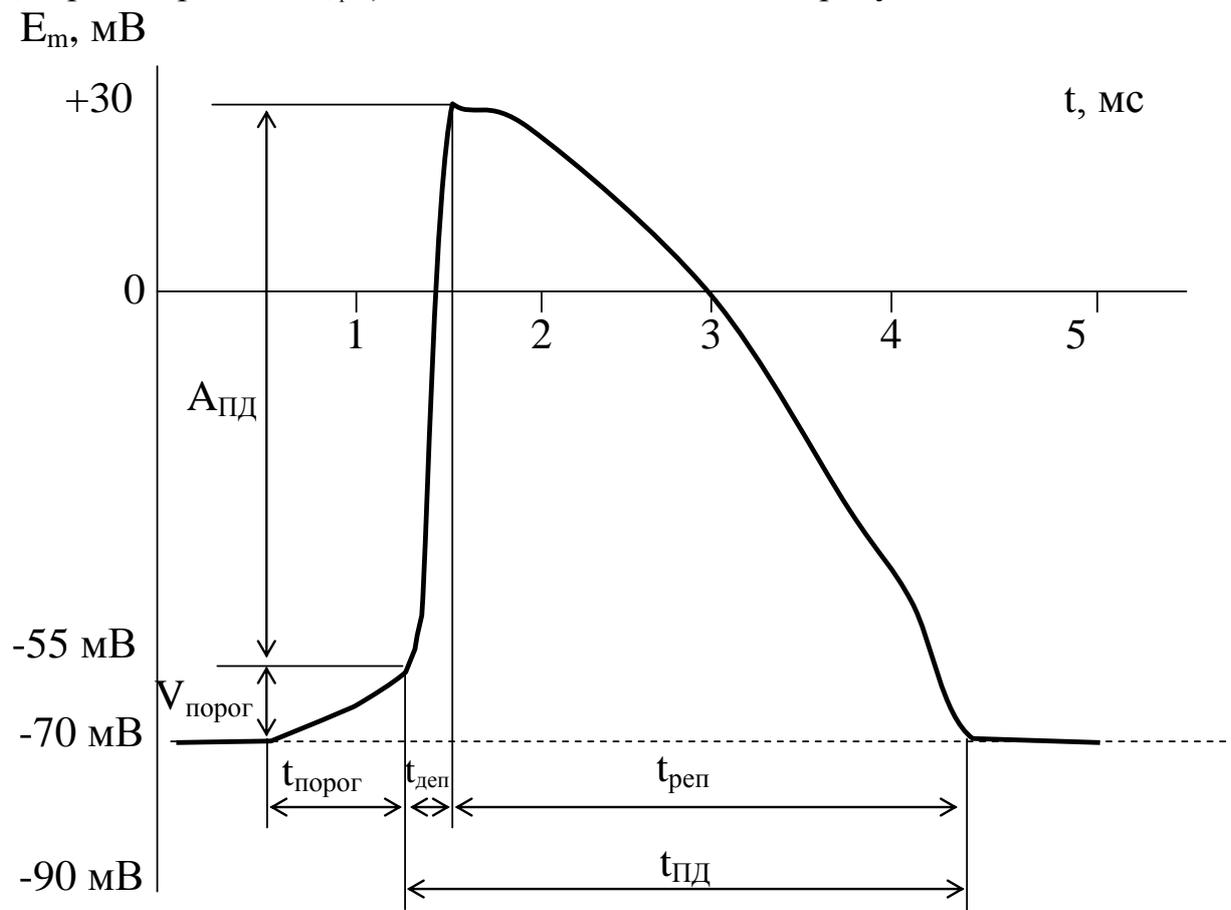


Рис. 4. Основные параметры потенциала действия:

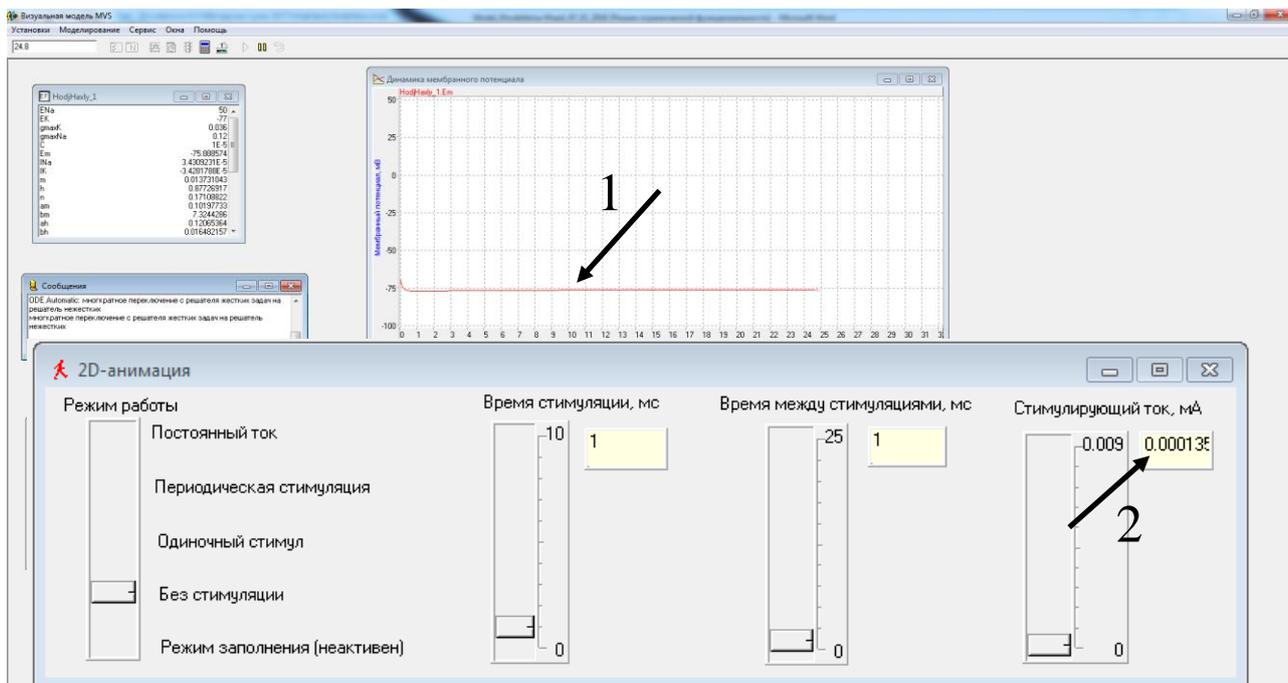
$A_{\text{ПД}}$ – амплитуда ПД, $V_{\text{порог}}$ – величина пороговых изменений мембранного потенциала, $t_{\text{порог}}$ – длительность стимуляции, необходимая для начала генерации ПД, $t_{\text{ПД}}$ – длительность ПД, $t_{\text{деп}}$ – длительность фазы деполяризации, $t_{\text{реп}}$ – длительность фазы реполяризации

Задание 2. Использование модели Ходжкина-Хаксли для анализа зависимости «сила-длительность» для индуцирующего ПД тока

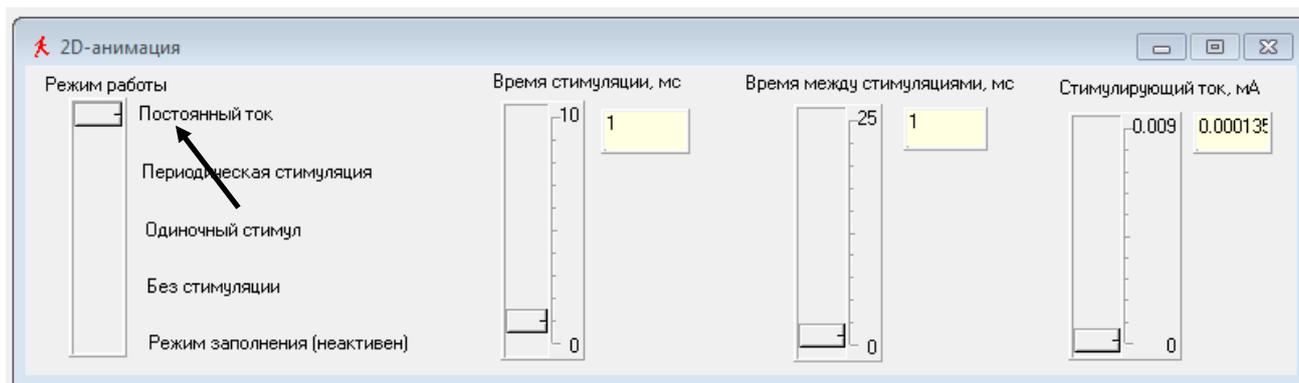
Зависимость «сила-длительность» – это зависимость между силой (амплитудой) раздражающего тока и минимальной длительностью его действия, необходимой для возникновения возбуждения. В экспериментальных работах такая зависимость имеет гиперболическую форму и считается важной особенностью порога генерации ПД. Корректное описание зависимости «сила-длительность» моделью генерации ПД может служить важным аргументом в пользу адекватности модели.

1. Запустить расчет уравнений модели, как это описано в пунктах 1-3 задания №1.
2. Записать ПД, вызванный стимулом определенной плотности тока.

Для этого сначала необходимо дождаться стабилизации мембранного потенциала – график на панели «Динамика мембранного потенциала» (1) и, не прекращая расчета уравнений модели, на панели «2D-анимация» перевести бегунок «Стимулирующий ток» (2), выбрав плотность тока в диапазоне 0.0001–0.00015 мА/см², в соответствующее положение. Данные значения плотностей тока позволяют отчетливо различить подпороговые изменения мембранного потенциала (до активации натриевых каналов), достижение порога и последующее развитие ПД.



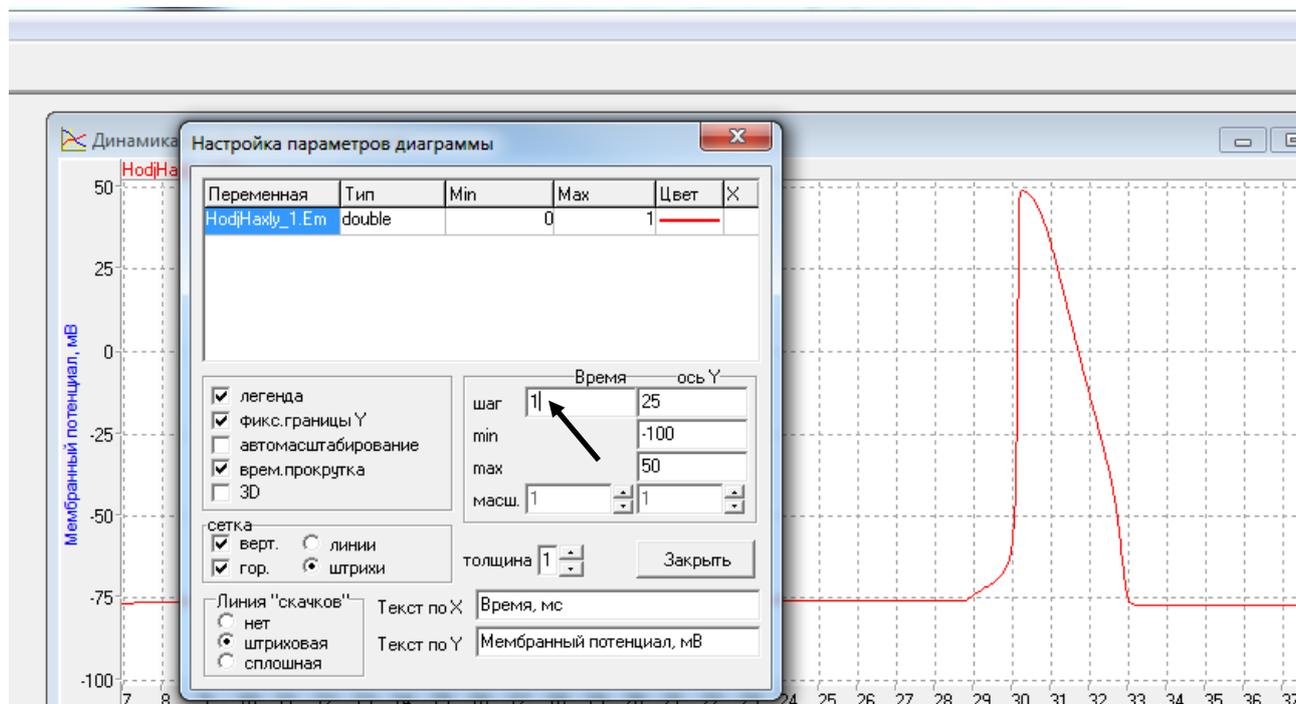
3. Для подачи постоянного стимулирующего тока выбранного значения необходимо на панели «2D-анимация» перевести бегунок «Режим работы» в позицию «Постоянный ток».



4. Записать полностью ПД и после этого остановить расчет уравнений модели, как это описано в пункте 6 задания №1.

5. Установить оптимальное значение временного шага, позволяющего выделить под- и надпороговые изменения при генерации электрического ответа (в качестве пояснения см. рисунок 4).

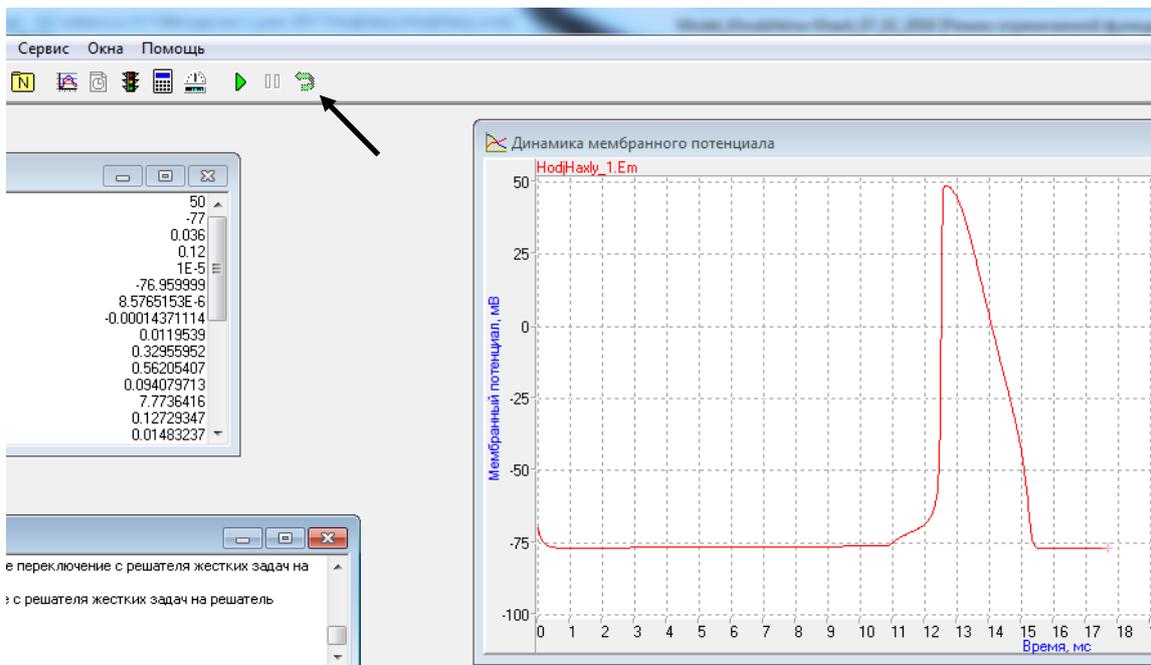
Для этого необходимо вызвать нажатием правой кнопки мыши на панели «Динамика мембранного потенциала» на поле графика контекстное меню и выбрав меню «Настройка», установить такой временной шаг, чтобы можно было выделить под- и надпороговые изменения при генерации электрического ответа. После установки выбранного шага нажать Enter.



6. Записать значение плотности тока и время, необходимое для индукции ПД (время, в течение которого изменения потенциала имеют подпороговый характер).

7. Определить время, необходимое для индукции ПД при более высокой плотности тока.

Для этого необходимо осуществить новый старт модели, нажав значок ↻ на панели инструментов



Повторив пункты 1-6 настоящего задания, найти время, необходимое для индукции ПД при более высокой плотности тока (повышать приблизительно на 0.0001 мА/см^2 для каждого повторного анализа до значения 0.0009 мА/см^2).

8. На основе полученных результатов построить кривую «сила-длительность». Объяснить механизмы, лежащие в основе такой зависимости.

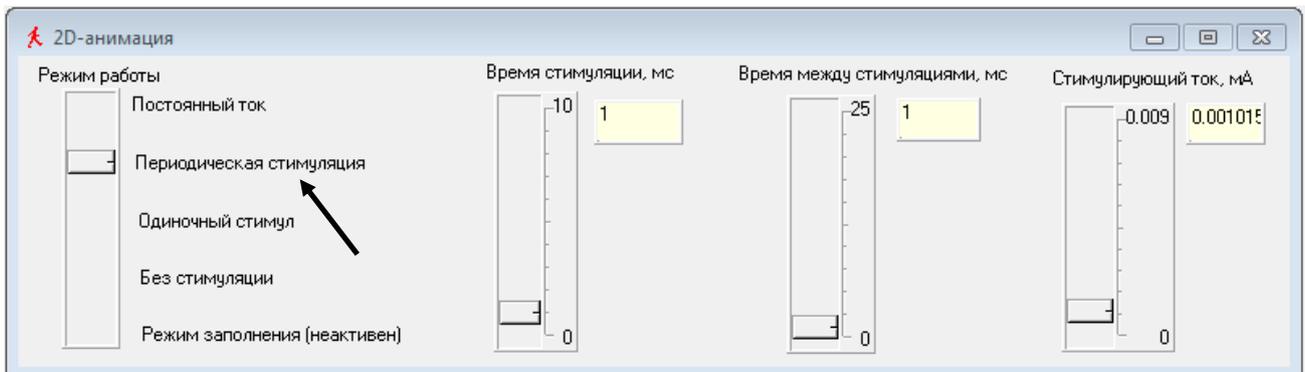
Задание 3. Определение относительного и абсолютного рефрактерного периода для генерации потенциала действия с использованием модели Ходжкина-Хаксли

Абсолютная рефрактерность – состояние полной невозбудимости мембраны нервной клетки, которое продолжается в течение определенного времени после генерации ПД. Относительная рефрактерность – состояние мембраны, когда генерация ПД возможна, однако параметры импульса могут отличаться от нормальных (например, снижена амплитуда ПД).

1. Запустить расчет уравнений модели, как это описано в пунктах 1-3 задания №1.

2. Дождаться стабилизации мембранного потенциала, не прекращая расчета уравнений модели и используя бегунок «Стимулирующий ток», выбрать значение плотности тока приблизительно равное 0.001 мА/см^2 , как это описано в п.2 задания №2.

3. На панели «2D-анимация» перевести бегунок «Режим работы» в позицию «Периодическая стимуляция».



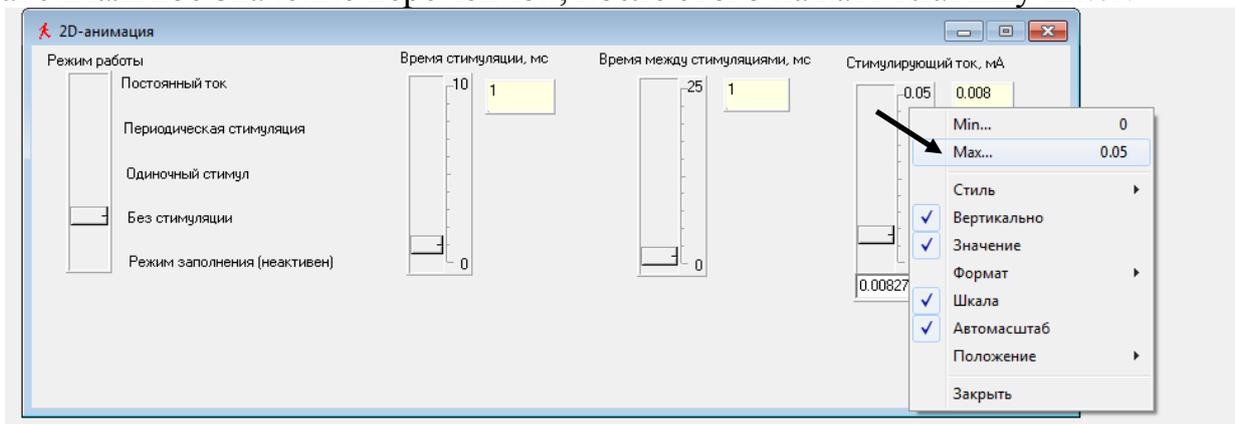
4. Записать не менее трех ПД. Затем, используя бегунок «Время между стимуляциями» на панели «2D-анимация», увеличить интервал между стимуляциями на 1 мс.



5. Повторять процедуру до достижения максимального времени между стимуляциями – 25 мс. Записать минимальный временной интервал между стимуляциями, при котором каждый стимул вызывает ПД. Такой интервал соответствует времени абсолютной рефрактерности. Также записать минимальный временной интервал, при котором каждый стимул вызывает ПД, равный по амплитуде первому электрическому ответу. Такой интервал соответствуют времени относительной рефрактерности.

6. Перезапуская модель, повторить этапы 1-5 для значений плотности тока – 0.0025, 0.005, 0.0075, 0.01, 0.025 и 0.05 мА/см².

Поскольку бегунок «Стимулирующий ток» по умолчанию ограничен значением плотности тока 0.009 мА/см², для того, чтобы увеличить его диапазон до необходимой величины необходимо вызвать нажатием правой кнопки мыши на поле бегунка контекстное меню и установить необходимое максимальное значение переменной, после этого нажать клавишу Enter.



7. Используя найденные значения, построить зависимость минимального времени, необходимого для генерации ПД, и минимального времени, необходимого для восстановления исходной величины его параметров, от плотности стимулирующего тока.

Проанализировав полученные графики, оценить длительность периода абсолютной рефрактерности, описанного данной модификацией модели.

Задание 4. Оценка степени соответствия данной модификации модели Ходжкина-Хаксли литературным данным

1. Сравнить амплитуду и длительность (как общую, так и у отдельных фаз), описанного моделью ПД, с представленными в литературе данными. Оценить их соответствие.

2. Сравнить теоретическую зависимость «сила-длительность» с представленными в литературе данными. Оценить их соответствие.

3. Сравнить рассчитанную величину абсолютной рефрактерности с представленными в литературе данными. Оценить их соответствие.

4. На основе проведенных сравнений оценить способность воспроизводить основные свойства ПД.

5. Сделать выводы.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ

1. Что такое потенциал действия?
2. Какие ионные каналы играют основную роль в развитии ПД в нервной клетке?
3. Нарисуйте эквивалентную схему плазматической мембраны нервной клетки, которая используется в основе модели Ходжкина-Хаксли.
4. Выведете уравнение, описывающее связь изменений мембранного потенциала и плотностей ионных токов, проходящих через мембрану.
5. Что такое воротная частица и воротная переменная?
6. На основании какого уравнения определяются ЭДС в эквивалентной схеме плазматической мембраны, которая используется в основе модели Ходжкина-Хаксли?
7. Что такое зависимость «сила-длительность» для генерации ПД?
8. Что такое абсолютная и относительная рефрактерность?
9. Принимая, что потенциал покоя составляет -70 мВ, а также, что внутри клетки содержится 140 мМ ионов калия и 10 мМ ионов натрия, а снаружи их концентрации составляют 2.5 мМ и 120 мМ соответственно, на основании уравнений (5) и (6) рассчитайте отношение проводимости плазматической мембраны для натрия к ее проводимости для калия в покое.
10. Опираясь на условия задачи 9, найдите максимально возможное значение мембранного потенциала в пике ПД.
11. Опираясь на условия задачи 9, а также принимая, что проводимости каналов для ионов не меняются, порог для генерации потенциала действия составляет -40 мВ, рассчитайте насколько изменится величина пороговой деполяризации (разности между потенциалом покоя и пороговым потенциалом для генерации ПД) при увеличении концентрации ионов калия и натрия снаружи на 10% и 25% , соответственно.
12. Найдите решение задачи 11 при условии возрастания внутриклеточной концентрации ионов калия на 15% , снижения его внеклеточной концентрации на 5% , увеличения внутриклеточной концентрации ионов натрия на 100% и снижения его внеклеточной концентрации на 20% .
13. Опираясь на условия задачи 9, найдите, как должна измениться концентрация внеклеточного калия, чтобы потенциал покоя сдвинулся на 10 мВ в положительную сторону.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.Ф., Черныш А.М, Пасечник В.И., Вознесенский С.А., Козлова Е.К. Биофизика. – М.: Университет, 2000. – 292 с.
2. Рубин А.Б. Биофизика в 2-х томах. Том 2. – М.: Издательство Московского университета, 2004. — 917 с.
3. Brette R. What is the most realistic single-compartment model of spike initiation? // PLoS Comput Biol. – 2015. – V.11., №4. – Article: e1004114.
4. Feng J., Li G. Integrate-and-fire and Hodgkin–Huxley models with current inputs // J. Phys. A: Math. – 2001. – V.34. – P. 1649–1664
5. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. – 1952. – V.117., №4. – P. 500–544.

Владимир Сергеевич **Сухов**
Наталья Юрьевна **Шилягина**

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНЕРАЦИИ
ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ ХОДЖКИНА-ХАКСЛИ

Учебно-методическое пособие

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского».
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.

Подписано в печать . Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. . Уч.-изд. л.
Заказ № Тираж экз.

Отпечатано в типографии Нижегородского госуниверситета
им. Н.И. Лобачевского
603600, г. Нижний Новгород, ул. Большая Покровская, 37
Лицензия ПД № 18-0099 от 14.05.01