Универзитет у Нишу ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ Департман за физику



мастер рад

МОДЕЛ ЕЛЕКТРИЧНЕ ПРОВОДНОСТИ АКСОНА

Ментор: Проф. др Љиљана Стевановић Студент: Мирјана Г. Стојановић

Ниш, 2018.

Захваљујем се ментору Проф. др Љиљани Стевановић на великој помоћи и стрпљењу приликом израде мастер рада. Неизмерну захвалност дугујем и својој породици и пријатељима за сву пружену љубав и подршку у досадашњем школовању и животу.

Садржај

1	Уво		5					
2	Ће л 2.1 2.2	т ијска Пасив Акцис	мембрана ан и активан мембрански транспорт	9 10 12				
3	Мо д 3.1	сона модел аксона	15 17					
	3.2	Хоџки 3.2.1	ин-Хаксли метод	22 27				
	3.3	3.2.2 3.2.3 Пропа	Проводност меморане за Na ⁺ јоне	30 31 33				
3.4 Динамика Хоџкин-Хакслијевог модела								
		3.4.2 3.4.3 3.4.4	Пулсације	38 38 39				
4	Зак	ључак		41				
A	А Биографије Нобеловаца Хоџкина и Хакслија							
Библиографија 4								

Глава 1

Увод

Нервне ћелије или неурони имају улогу да проводе надражаје од рецептора до централног нервног система, као и од централног нервног система до одговарајућих ћелија и органа који ће одреаговати на надражај. Такође, имају улогу преноса и складиштења информација у нервном систему. Већина нервних ћелија се не обнавља. Нервна ћелија спроводи електрохемијски импулс због промена које се дешавају у мембрани и то само у једном смеру, од рецептора до централног нервног система или од централног нервног система до одговарајућих ћелија и органа.



Слика 1.1: Структура неурона. (Преузето из [1])

Нерв се састоји од неуронског тела, кратких наставака дендрита, којих има више и могу да се гранају на тање огранке и једног дугог наставка који се назива аксон, нервно влакно или неурит и који се грана само на крају, као што је приказано на слици (1.1).

Неуронско тело је центар ћелије, и може имати различит облик (звездаст, овалан,

пирамидалан, ...). Пречник тела неурона је око 4-100 μ m код кичмењака.[2]

Дендрити су разгранати наставци нервних ћелија дужине око 100 μ m. Својом разгранатом структуром повећавају рецептивну површину за пријем сигнала са суседних неурона и могу да примају различите врсте осећаја: за бол, топлоту, звук и др. Дендрити заједно са неуронским телом чине сиву масу централног нервног система. [2]

За разлику од дендрита којих је више, неурон има само један аксон, дужи од дендрита, са карактеристичном дужином од 1 mm до 1 m. Аксони су окружени мијелинским омотачем који има седефасто-белу боју па због тога они образују белу масу. Аксони окружени овим омотачем, брже проводе нервне импулсе. Мијелински омотач образују ћелије које се називају Шванове ћелије [3]. И аксон може да се грана, али само на свом крају, на терминалне гране које служе да се омогући истовремени пренос сигнала на више нервних ћелија посредством синапси.

Ако се посматра смер преношења импулса, дендрити су улазни крај а аксон излазни крај, који надражај преноси од тела неурона ка наредном неурону. Када импулс или акциони потенцијал на улазу достигне одређену вредност, акциони потенцијал фиксиране вредности биће спроведен дуж аксона. [4]

Аксон може да буде дуг више метара, нпр. код плавог кита дужина достиже 10 m, али упркос томе, облик импулса се читавом дужином не мења. Цилиндричног је облика и због неких особина постоје сличности са електричним каблом због чега ћемо и увести такозвани модел кабла. Брзина преношења импулса креће се од 0.6 m/s до 100 m/s. Пречник аксона једна је од величина које утичу на брзину преношења импулса. Код човека пречник може да буде димензија од 1 μm до 20 μm, док су код животиња димензије другачије, на пример код лигњи пречник аксона може да буде до 1 mm. Језгро аксона може да буде или окружено мембраном или дебљим мијелинским омотачем који се око језгра обмотава као лепљива трака. Мијелински омотач се на неким местима стањује, па на тим местима влакно има сличне особине као и немијелизовано влакно, а ови прекиди се називају Ранвијерови чворови. Типичан људски нерв може да садржи чак дупло више немијелизованих влакана.[4]

Мијелински омотач омогућава већу брзину импулса дуж аксона, јер мијелински омотач има малу капацитивност. Самим тим, мијелизована влакна проводе моторне информације, односно информације где је пожељно да брзина провођена буде већа, док немијелизована влакна проводе информације као што је нпр. температура. Немијелизовано влакно може да има полупречник 0.7 μ m са дебљином мембране 5 nm-7 nm, док мијелизовано може да има полупречник до 10 μ m са чворовима на сваких (1-2) mm. Растојање између чворова је око 140 пута веће од полупречника влакна.[2]

Растојање између пресинаптичке и постсинаптичке мембране је од 1 nm до 100 nm. При малом растојању, пренос сигнала се одиграва електричним путем, а при већим растојањима хемијском путем. Потенцијал постсинаптичке мембране, који доводи до генерације електричног импулса на постсинаптичкој мембрани, мора да достигне неку критичну вредност, односно мора да достигне потенцијал прага. Међутим, при том потенцијалу сигнал брзо слаби, па је за ефикаснији пренос сигнала потребан акциони потенцијал. Сама аксоплазма има велику отпорност, па кључну улогу у преношењу импулса игра мембрана. [2]

Историјски гледано, прво мерење акционог потенцијала обавио је Хелмхолц 1850. године. Како је технологија напредовала Хоџкин и Хаксли имали су могућност да употребе микроелектроде за прецизнија мерења акционог потенцијала, што су и урадили 1939. године. [4]

Метод који је имао велики значај да се објасни проблем простирања нервног импулса, јесте метод Хоџкина и Хакслија. Они су за своја истраживања, због погодних димензија, користили аксон лигње дуг неколико центиметра, чији пречник износи и до 1mm. Њихова теорија базирана је на неколико параметара, који су одређивани на основу експериментално снимњених волт-амперних карактеристика нервног влакна. Због фасцинантних резултата Хоџкин и Хаксли су за овај метод добили Нобелову награду 1952. године. Хоџкин и Хаксли су у дуга нервна влакна убацивали електроде и на основу резултата мерења закључили да је електрични потенцијал влакна током провођења већи у односу на потенцијал мировања. Теорија која је тада била општеприхваћена предвиђала је супротно, смањење потенцијала мембране приликом провођења импулса.

Глава 2

Ћелијска мембрана

Први модел биолошке мембране, унитарни модел, 1925. године описали су научници Даниели и Досон [2]. Унитарни модел је 1972. модификован и тако је настао новији, мозаични модел, који су дали Симор Џонатан Сингер и Гарт Николсон. Модел мембране који се користи данас је допуна мозаичног модела. Савремени модел описан је 2001. године [2]. По савременом моделу, у билипидни слој мембране уроњени су молекули протеина и ланци олигосахарида који су ковалентно везани за фосфолипиде или протеине, који посредством поларних група образују тзв. јонске канале за транспорт малих јона и молекула. Детаљнији састав, односно конституенти мембране приказани су на слици 2.1. Мембране имају велику улогу у међусобној комуникацији ћелија.



Слика 2.1: Структура ћелијске мембране. (Преузето из [5])

Јонски канали могу бити подељени у две опште категорије: пасивне и активне. Пасивни канали су неселективни, увек су отворени у ћелији у стању мировања и управо они значајно доприносе потенцијалу мировања мембране. Активни канали доприносе значајно акционом потенцијалу, они су селективни, отворени или затворени, што се контролише мембранским потенцијалом, разним физичким подстицајима и др. [2]

Различити молекули кретаће се кроз једне или друге канале, што зависи од димензија молекула, тога да ли се ради о неполарним или поларним молекулима и др. За разлику од њих, јони натријума (Na⁺), калијума (K⁺), хлора (Cl⁻) и калцијума (Ca²⁺) могу да се крећу кроз обе врсте јонских канала [2]. Ови јони се називају хидрираним јонима јер су хидрофилни и електростатички привлаче поларне молекуле воде. Катјони су привучени атомима кисеоника, а анјони атомима водоника у молекулу воде. Као такви окружују се молекулима воде и превише су гломазни да би се ефикасно растворили у мембрани. Уместо тога, да би прошли кроз мембрану, јони користе уграђене протеинске поре – јонске канале.

Правац и величина јонског флукса кроз мембрану зависи и од разлике концентрација и од разлике наелектрисања, односно мембранског потенцијала. Ова два утицаја се заједно називају електрохемијски градијент кроз мембрану. Већи број отворених канала омогућава већи јонски флукс кроз њу за било коју дату разлику концентрације јона. Један јонски канал може да се отвори и затвори много пута у једној секунди. Резултати бројних испитивања су показали да јонски канали у нервним и мишићним ћелијским мембранама могу бити различите грађе, тако да су неки канали пропустљивији од других за дати јон.

2.1 Пасиван и активан мембрански транспорт

Концентрације једног истог јона унутар и изван ћелије, односно са обе стране мембране нису једнаке. Вредности типичних концентрација код сисара, према [3], дате су на слици 2.2. Разлика потенцијала између интрацелуларне и екстрацелуларне течности последица је градијената услед различих концентрација.

Више јона Na⁺ и Cl⁻ се налази изван ћелије него унутар ње, док за K⁺ важи обрнуто. Сматра се да је баш таква прерасподела јона последица еволуције јер је живот настао у морској води у којој има доста NaCl [2]. Да би било обрнуто, односно да унутар ћелије буде више Na⁺ јона, а да ћелија и даље функционише на принципу разлике мембранског потенцијала, требало би да се обезбеди око десет пута више NaCl унутар ћелије него KCl, јер је концентрација Na⁺ јона велика у спољашњем флуиду.

Вредност електричног поља ћелије у стању мировања је нула. Позитивни јони су неутрализовани негативним јонима унутар аксона и изван њега. Постоји слој наелектрисања на обе стране мембране, због чега се јавља разлика потенцијала, односно напон мамбране и генерише се електрично поље. Мерења извршена помоћу микроелектода показала су да је потенцијал унутар ћелије мањи за око 70 mV у односу на спољашњи. Ако се вредност потенцијала спољашње стране мембране узме за нулту, тада је потенцијал унутрашње стране ћелијске мембране у стању мировања -70 mV.

Мембранска разлика потенцијала је последица динамичке равнотеже неселективне јонске дифузије и неселективног јонског дрифта. Неселективна јонска дифузија је изазвана јонским градијентима са обе стране мембране, док се неселективни јонски дрифт одвија под дејством електричног поља унутар мембране.

Дифузија јона, према [3], описана је првим Фиковим законом дифузије, по коме, уколико постоји разлика концентрација јона дуж *x* осе, флукс јона *J*_{dif} у правцу

Аксоплазма	Мембрана ↓		Екстрацелуларни флуид n _o /n _i	
[Na+] = 15	-	+	[Na⁺] = 145	9.7
[K ⁺] = 150	-	+	[K ⁺] = 5	0.03
	-	+	[Misc ⁺] = 5	
[Cl-] = 9	-	+	[Cl ⁻] = 125	13.9
[Misc-] = 156	-	+	[Misc ⁻] = 30	0.2
V = - 70 mV	-	+	V = 0 mV	

Слика 2.2: Јонске концентрације (у mmol/L) типичног аксона сисара у унутрашњем и спољашњем флуиду. (Преузето из [3])

x осе зависи од промене концентрације n дуж те осе и дифузионе константе D_{dif} :

$$J_{dif} = -D_{dif} \frac{dn}{dx}.$$
(2.1)

Будући да је потенцијал негативан унутар ћелије, логично је очекивати да позитивни јони лако улазе у ћелију [3]. Испоставило се да за јоне K^+ важи претходна тврдња, али за јоне Na⁺ не важи. Слично томе, очекујемо да негативни јони и протеини напуштају ћелију и да их буде више ван ћелије него унутар ње. Испоставило се да ово важи за јоне Cl^- , али не и за негативно налектрисане протеине у чијем су саставу други негативни јони. Наелектрисане честице у електричном пољу се убрзавају и сударају са осталим честицама. Услед постојања електричног поља E брзина дрифта наелектрисаних честица биће:

$$V_{drift} = \mu E, \tag{2.2}$$

где је μ покретљивост. Флукс јона услед постојања E поља биће:

$$J_{drift} = nV_{drift} = n\mu E. \tag{2.3}$$

Активан мембрански транспорт је транспорт који делује насупрот градијенту електрохемијског потенцијала.

Када се у обзир узму и дифузија и дрифт јона и израчуна њихова очекивана концентрација са унутрашње и спољашње стране мембране, она се разликује од реалне. Разлика је последица хемијског механизма који утиче на кретање јона кроз мембрану. Хемијским механизмом који се назива Na^+ - пумпа или Na^+ - K^+ пумпа, активно се транспортују $3Na^+$ јона у ћелију, а избацују $2K^+$ јона из ње [3]. Енергија која се користи за транспорт материје кроз мембрану ослобађа се из егзотермних процеса у аксоплазми [2]. Наведени механизми протока јона кроз поларизовану ћелијску мембрану приказани су на слици 2.3.



Слика 2.3: Механизми протока јона кроз поларизовану ћелијску мембрану који одређују потенцијал мировања мембране. (Преузето из [3])

2.2 Акциони потенцијал

Потенцијал постсинаптичке мембране који доводи до генерације електричног импулса на њој мора да достигне неку критичну вредност, односно потенцијал прага. Међутим, при том потенцијалу сигнал брзо слаби, па је за ефикаснији пренос сигнала неопходан акциони потенцијал (слика 2.4).



Слика 2.4: Побуђивање мембране аксона: (a) и (б) импулси испод потенцијала прага, који не доводе до генерације електричног импулса на постсинаптичкој мембрани; (ц) импулс на потенцијалу прага, са брзим слабљењем дуж дендрита суседних неурона; (д) појава акционог потенцијала (знатно изнад потенцијала прага), при коме нема слабљења импулса дуж дендрита и аксона суседних неурона; испрекиданим линијама приказано је премештање импулса. (Преузето из [2])

Простирање нервног импулса одређено је изменом стања мембране аксона при њеној стимулацији. У стању мировања ћелијске мембране постоји вишак K⁺ јона у аксоплазми и вишак јона Na⁺ изван ћелије, услед чега је ћелијска мембрана поларизована

2.2. АКЦИОНИ ПОТЕНЦИЈАЛ



[3]. Потенцијал мембране износи -70 mV (слика 2.5-1).

Слика 2.5: Механизми протока јона кроз мембрану у различитим фазама њене поларизације. (Преузето из [6])

Када се мембрана стимулише акционим потенцијалом, прво ће се повећати њена пропустљивост за Na^+ јоне и то око 500 пута. Јони Na^+ , услед повећања пропустљивости мембране за њих, улазе у аксон, због чега унутрашња површина мембране мења знак свог наелектрисања од негативног у позитивни. Напон мембране мења се до око +40 mV. На овај начин је остварена деполаризација мембране (слика 2.5-2).

Простирање импулса дуж аксона последица је прерасподеле наелектрисања са унутрашње и спољашње стране мембране услед деполаризације. Током генерације импулса отвориће се и K⁺ канал, услед чега K⁺ јони излазе ван мембране чиме се успоставља негативно наелектрисање на унутрашњој страни мембране, долази до реполаризације мембране (слика 2.5-3), односно поново ће се успоставити потенцијал мировања (слика 2.5-4).

Након реполаризације мембрана није у стању да одмах генерише нервни импулс. Рефрактивни период траје неколико милисекунди и након њега мембрана аксона поново стиче способност предаје новог импулса. Отварањем канала за јоне Na⁺ и Ca²⁺ може доћи до смањења потенцијала мировања или хипополаризације. Отварањем канала за јоне K⁺ или Cl⁻ може доћи до повећања потенцијала мировања или хиперполаризације. Јони K⁺ напуштају унутрашњост ћелије а јони Cl⁻ улазе у ћелију. Потенцијал мембране при хиперполаризацији достиже око -90 mV (слика 2.6).

Простирање импулса у мијелизованом влакну је скоковито. Импулс се простире од једног до другог Ранвијеовог чвора, услед тога што се Na⁺ и K⁺ канали отварају и затварају само на местима чворова. Начин на који се акциони потенцијал проводи од чвора до чвора назива се салтаторна кондукција [4]. Наелектрисање се креће кроз екстрацелуларну течност и кроз аксоплазму унутар аксона, ексцитирајући чворове један за другим. Салтаторна кондукција узрокује да процес деполаризације, при коме унутрашња површина мембране мења знак свог наелектрисања од негативног у позитивни, прескаче дуге интервале дуж аксона и тако повећава брзину простирања импулса 5-50 пута.



Слика 2.6: Акциони потенцијал. (Преузето из [7])

Одсуство мијелинског омотача, односно демијелинизација омотача доводи до проблема при простирању акционог потенцијала. Болест којој се данас и поред бројних истраживања не зна узрок настанка јесте мултипла склероза. Мултипла склероза захвата аксоне на којима поједини делови мијелинског омотача бивају оштећени. Стога се мултипла склероза сматра запаљенском, демијелинизирајућом болешћу изазваном имунолошким променама непознатог порекла [8]. Кад је одређени део мијелинског омотача запаљен и оштећен, преношење импулса кроз аксон је поремећено, успорено или испрекидано. Поруке из мозга долазе до одговарајућих органа са закашњењем, грешкама (слика 2.7) или у потпуности изостају [9].



Слика 2.7: Простирање акционог потенцијала дуж нормалног неурона - лево; простирање акционог потенцијала дуж неурона захваћеног мултипла склерозом - десно. (Преузето из [9])

Глава 3

Модел аксона

Основни проблем при моделовању неурона јесте како представити аксон и мембрану. Због облика и самих карактеристика можемо да представимо аксон као кабл, који се састоји од унутрашње средине, омотача и спољашње средине. Ови делови представљаће редом интрацелуларну течност, омотач аксона и екстрацелуларну течност. Ове три средине разликоваће се по карактеристикама као што њихови конституенти, већински јони који их чине и струје карактеристичне за сваку област. Унутрашњост аксона испуњена је интрацелуларним јонским флуидом и одвојена мембраном од екстрацелуларног, јонског флуида. Оба ова флуида су проводници. Када је ћелијска мембрана на потенцијалу мировања нема протицања струје и електричног поља у овим областима. Међутим, када импулс путује дуж аксона, тада се јавља електрично поље и протиче струја.

Интрацелуларна и екстрацелуларна течност могу бити моделоване, према [4], као два проводника између којих се налази изолатор који поседује одређену капацитивност. Капацитивност можемо проценити на два начина. Можемо да посматрамо мембрану као изолатор између две проводне плоче или као изолатор између концентричних цилиндричних проводника (слика 3.1). Користићемо прву апроксимацију.



Слика 3.1: Део мембране посматран на два начина, где је L дужина посматраног дела, а полупречник аксона и b дебљина мембране. (Преузето из [4])

Две стране мембране посматрамо као два проводника наелектрисња Q и -Q фиксирана у простору. Наелектрисање Q је једнако:

$$Q = CU, \tag{3.1}$$

ако је потенцијална разлика између плоча U, а капацитивност C. За две плоче истих

површина S, површинског наелектрисања σ , на растојању b, капацитет је:

$$C = \frac{Q}{U} = \frac{\sigma S \epsilon_0}{\sigma b} = \frac{\epsilon_0 S}{b}.$$
(3.2)

Ако изузмемо на тренутак диелектрик између плоча, електрично поље можемо да представимо као:

$$E_{ext} = \frac{\sigma}{\epsilon_0} = \frac{Q}{\epsilon_0 S}.$$
(3.3)

За диелектрик чија је диелектрична константа κ електрично поље је:

$$E = \frac{E_{ext}}{\kappa} = \frac{\sigma}{\kappa\epsilon_0 S},\tag{3.4}$$

а капацитет је онда:

$$C = \frac{Q\kappa\epsilon_0 S}{Qb} = \frac{\kappa\epsilon_0 S}{b}.$$
(3.5)

Површинско наелектрисање σ је:

$$\sigma = \frac{Q}{S} = \frac{CU}{S} = \frac{\kappa\epsilon_0 U}{b}.$$
(3.6)

Из резултата мерења закључило се да је диелектрична константа κ аксона око 7. Кад искористимо податке за разлику потенцијала 70 mV и дебљину мембране око 6 nm, видимо да капацитет по јединици површине и σ имају вредности:

$$\frac{C}{S} = \frac{(7)(8.85 \times 10^{-12})}{6 \times 10^{-9}} = 0.001 \text{Fm}^{-2} = 1 \,\mu\text{F}\,\text{cm}^{-2}, \qquad (3.7)$$

$$\sigma = (0.01)(70 \times 10^{-3}) = 7 \times 10^{-4} \text{Cm}^{-2}.$$
(3.8)

Овај резултат односи се на немијелизовано влакно. Ако се узме у обзир да је *b* мијелизованог влакна много веће, добија се да је капацитет мијелизованог влакна мањи око 300 пута, јер је типична вредност за њега око 2 μ m.

3.1 Кабл модел аксона

Посматраћемо проток наелектрисања унутар аксона, кроз мембрану, као и кроз проводну течност изван њега. Модел кабла подразумева да се аксон посматра као електрични проводник који се покорава Омовом закону унутар, као и изван ћелије [4]. Мембрана такође има капацитет и проводи струју. Кирхофове законе применићемо на мале сегменте аксона. Резултат је диференцијална једначина чији облик зависи од модела мембране.

Овај модел можемо да применимо на два случаја. У првом, нећемо узети у обзир промене својства мембране услед промене напона; у другом, промена напона мења својства мембране, мења се њена јонска пропустљивост што као последицу има генерисање нервног импулса. За почетак, посматрамо мале сегменте мембране и игноришемо потенцијал мировања мембране.



Слика 3.2: Проток струје кроз мембрану. а) Проток позитивних и негативних јона. б) Капацитет мембране C, представљен плочастим кондензатором и отпорност мембране R_m , представљена отпорником. ц) Начин на који се уобичајно представљају C и R_m . (Преузето из [4])

Ако се потенцијал мировања узме у обзир то захтева мале промене у моделу. Горња кондензаторска плоча биће унутрашњост мембране наелектрисања Q. Доња кондензаторска плоча биће спољашња страна мембране са наелектрисањем -Q. Наелектрисање мембране повезано је са разликом потенцијала између проводних слојева и капацитетом мембране.

Када би отпорност између плоча била бесконачна не би дошло до протицања струје, а наелектрисања на плочама била би константна. Али с обзиром на то да мембрана није идеалан изолатор, постоји провођење струје кроз нерв. Струју која тече кроз мембрану обележићемо са i_m и дефинисаћемо је као позитивну ван ћелије (слика 3.2).

Замислимо да нема протока струје дуж аксона. У том случају i_m смањује капацитет мембране, а наелектрисање и разлика потенцијала падају на нулу све док струја тече кроз отпорник. Када је i_m позитивна, наелектрисање Q и напон U опадају са временом као:

$$-i_m = \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dU}{dt}.$$
(3.9)

Ако занемаримо за сада понашање овог изолованог сегмента аксона и посматрамо да струја протиче кроз један отпорник чија је отпорност R_m , онда ће струја бити: $i_m = \frac{U}{R_m}$ и $C_m(dU/dt) = -i_m = -U/R_m$ односно можемо да представимо промену напона са временом као:

$$\frac{dU}{dt} = -\frac{1}{R_m C_m} U. \tag{3.10}$$

Ако је у почетном тренутку t = 0 напон једнак U_0 , онда ће решење претходне једначине бити:

$$U(t) = U_0 \exp(-\frac{t}{\tau}),$$
 (3.11)

где је au временска константа:

$$\tau = R_m C_m,\tag{3.12}$$

$$\tau = \frac{\rho_m b}{S} \frac{\kappa \epsilon_0 S}{b} = \kappa \epsilon_0 \rho_m. \tag{3.13}$$

Као што видимо из претходних једначина временска константа не зависи од *b* и *S*. Специфична отпорност нервне мембране износи око:

$$\rho_m = 1.6 \times 10^7 \Omega \mathrm{m.} \tag{3.14}$$

Ако ρ_m има ову константну вредност тада је вредност временске константе $\tau = 1 \times 10^{-3} s$. Када се потенцијал мембране мења, услед кретања импулса дуж аксона, мења се и ова вредност.

За аксон полупречника a и дужине L површина је $S = 2\pi aL$, а капацитет и отпор:

$$C_m = \frac{\kappa \epsilon_0 2\pi a L}{b},\tag{3.15}$$

$$R_m = \frac{\rho_m b}{2\pi a L}.\tag{3.16}$$

Проводност G_m је тада:

$$G_m = \frac{2\pi aL}{\rho_m b}.\tag{3.17}$$

С обзиром на то да су C_m и G_m пропорционални површини S можемо да уведемо капацитет и проводност по јединици поврешине мембране :

$$c_m = \frac{C_m}{S} = \frac{\kappa \epsilon_0}{b},\tag{3.18}$$

$$g_m = \frac{G_m}{S} = \frac{1}{\rho_m b} = \frac{\sigma_m}{b},\tag{3.19}$$

где је ϵ_0 диелектрична константа вакума, а σ_m специфична проводност. Можемо да уведемо и густину струје j_m за коју можемо да пишемо:

$$-j_m = c_m \frac{dU}{dt}.$$
(3.20)

Наредна табела, приказује типичне вредности битних величина за описивање овог модела у случају немијелизованог нервног влакна [4].

a	Полупречник аксона	5×10^{-6} m
b	Дебљина мембране	6×10^{-9} m
$ ho_i$	Специфична отпорност аксо-	$0.5\Omega{ m m}$
	плазме	
$r_i = \rho_i / \pi a^2$	Отпорност по јединици дужине	$6.4 \times 10^9 \ \Omega m^{-1}$
	унутар аксона	
κ	Диелектрична константа мем-	7^a
	бране	
$ ho_m$	Специфична отпорност мем-	$1.6 \times 10^7 \ \Omega \mathrm{m}$
	бране	
$\kappa \rho_m$		$112 \times 10^6 \Omega\mathrm{m}$
$c_m = \kappa \epsilon_0 / b$	Капацитет мембране по једи-	10^{-2} Fm ⁻²
	ници површине	
$2\pi\kappa\epsilon_0 a/b$	Капацитет мембране по једи-	$3 \times 10^{-7} \ {\rm Fm}^{-1}$
	ници дужине аксона	
$g_m = 1/\rho_m b$	Проводност по јединици повр-	$10 \ {\rm Sm}^{-2}$
	шине мембране	
$1/g_m$	Реципрочна вредност проводно-	$0.1 \ \Omega m^2$
	сти по јединици површине мем-	
	бране	
$2\pi a/\rho_m b$	Проводност мембране по једи-	$3.2 \times 10^{-4} \ \mathrm{Sm}^{-1}$
	ници дужине аксона	
U_r	Потенцијал мембране у одмору	-70 mV
	унутар аксона	
$E = U_r/b$	Електрично поље мембране	$1.2 \times 10^{7} \text{ Vm}^{-1}$
$\kappa \epsilon_0 U_r / b$		$7 \times 10^{-4} \ \mathrm{Cm}^{-2}$

Размотрићемо струју која протиче унутар и изван аксона. Претпоставићемо да струја унутар аксона протиче паралелно са осом аксона. Посматраћемо део унутрашњег флуида отпорности R_i , дужине L и полупречника a (слика 3.3). Отпорност је тада $R_i = \rho_i L/S = \rho_i L/\pi a^2$. Згодно је увести отпорност по јединици дужине аксона r_i :

$$r_i = \frac{R_i}{L} = \frac{\rho_i}{\pi a^2} = \frac{1}{\pi a^2 \sigma_i}.$$
 (3.21)



Слика 3.3: Аксоплазма као отпорник дужине L и полупречника а. (Преузето из [4])

Компликованији је проблем отпорности екстрацелуларног флуида и протицања струје у њему, па је неопходно размотрити апроксимације приликом разматрања његовог модела [4]. На пример, када би екстрацелуларни флуид био представљен као бесконачна средина, тада би његова лонгитудинална отпорност била веома мала. С друге стране, познато је да су у нервима аксони, као и мишићне ћелије у мишићима, збијени једни уз друге. Због овога они садрже мање екстрацелуларне течности, па њен отпор по јединици дужине може бити значајан.

У разматраном моделу, од интереса су само лонгитудинална струја унутар аксона и струја кроз његову мембрану. Посматраћемо мали сегмент аксона између x и x + dx и мембрану која га окружује. Лонгитудиналну струју која тече унутар аксона, паралелно са осом, односно дуж аксона, означићемо са i_i . Струја која тече кроз мембрану биће означена као i_m . Нека је разлика потенцијала мембране, са унутрашње и спољашње стране: $U = U_i - U_0$. Унутрашња и спољашња страна мембране су наелектрисане: наелектрисање унутрашње стране је Q, а спољашње је -Q.

Према Корхофовом правилу, струја кроз аксоплазму дела аксона између (x, x + dx) доводи до промене наелектрисања на унутрашњој страни мембране:

$$i_i(x) - i_i(x + dx) - i_m = \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{d(U_i - U_0)}{dt}.$$
(3.22)

Када је $i_i(x) = i_i(x + dx)$ то нас враћа на једначину (3.9). Струја i_m представља просечну вредност за сегмент мембране између x и x + dx и она је такође функција од x.

Ако дефинишемо промену струје $di_i = i_i(x + dx) - i_i(x)$ на делу аксона дужине dx, тада једначину (3.22) можемо написати у компактнијем облику:

$$di_i = C_m \frac{dU}{dt} + i_m. aga{3.23}$$

Ова једначина је битна јер указује на то да када струја која тече унутар аксона опадне дуж растојања dx, део те струје се утроши на повећање капацитета тог дела мембране а остатак струје пролази кроз мембрану.

Део аксоплазме који посматрамо је дужине dx (слика 3.4). На левом крају напон је $U_i(x)$, а на десном $U_i(x + dx)$. Према Омовом закону, струја кроз посматрани сегмент аксона је:

$$i_i(x) = \frac{U_i(x) - U_i(x + dx)}{r_i dx} = -\frac{1}{r_i} \frac{dU_i}{dx}.$$
(3.24)

Да би постојао проток струје дуж аксона, мора да постоји разлика потенцијала дуж x осе. Минус у једначини указује на то да струја тече са лева на десно, односно у позитивном смеру x осе када потенцијал опада с лева на десно, и обратно.



Слика 3.4: Сегмент аксона дуж кога тече лонгитудална струја i_i окружен мембраном кроз коју тече струја i_m . (Преузето из [4])

Напон зависи од координате x и времена t, па је неопходно користити парцијалне изводе. Пошто посматрамо мале сегменте узимамо да $dx \to 0$. Због тога можемо да пишемо:

$$\frac{i_i(x) - i_i(x + dx)}{dx} \to \frac{\partial i_i}{\partial x}.$$
(3.25)

Ако применимо Омов закон на аксоплазму важиће:

$$\frac{\partial i_i}{\partial x} = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 U_i}{\partial x^2}.$$
(3.26)

Ако искористимо претходну једначину можемо да пишемо:

$$c_m \frac{\partial (U_i - U_0)}{\partial t} = -j_m + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 U_i}{\partial x^2}.$$
(3.27)

У многим случајевима потенцијал екстрацелуларне течности је мали, тако да напон унутар мембране можемо апроксимирати онда са U_i , односно можемо једноставније писати:

$$c_m \frac{\partial U}{\partial t} = -j_m + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}.$$
(3.28)

Једине претпоставке које смо узели у обзир прилоком извођења ове једначине су да струје зависе само од времена и положаја дуж аксона и да је промена напона унутар мембране занемарљива. За модел који описује проводљивост импулса дуж аксона треба специфицирати везу између j_m и U(x,t).

3.2 Хоџкин-Хаксли метод

Установљено је да се информација дуж нервног влакна преноси као код, који се састоји од низа пулсева истог облика [4]. Интрацелуларна течност или аксоплазма у односу на екстрацелуларну течност, која окружује сваки аксон, има више K⁺, а мање Na⁺ и Cl⁻ јона. Промена потенцијала мембране је последица пропустљивости мембране када су у питању јони, пре свега јони K⁺ и Na⁺.

Да би мерили напон мембране, Хоџкин и Хаксли су користили жичане електроде. Електроде су направљене од две сребрне жице, пречника око 20 μ m [10]. У време када су извели експеримент операциони појачавач, који служи да се напон кроз мембрану држи константним, није им био познат. Оперативни појачивач ради на принципу негативне повратне спреге, односно појачава напон уколико дође до његовог пада и на тај начин га држи константним. Мерење потенцијала мембране, према [11], може да се изврши помоћу две електроде, где се једна урања у аксон а друга је изван аксона (слика 3.5).



Слика 3.5: Мерење напона мембране. (Преузето из [12])

За мерење и напона и струје, према [11], користи се додатна електрода, која се ставља ван аксона као на слици 3.6. Аксон се налази у сланој води. Напон мембране мери се између једне жице уроњене у аксон и електроде која се налази изван аксона, уз споњљашњу страну. Друга жичана електрода служи за мерење струје кроз мембрану и повезана је са неком спољашњом електродом. Напонска жица повезана је за улаз појачавача. Излаз појачавача повезан је за струјну жицу. Оваква поставка служи да се отклони грешка у сигналу. Струја се у појачавач може убацити и помоћу неке друге електроде. Појачавач кроз струјну жицу шаље контролну струју, каква год је потребна, да се напон мембране одржи константним. Излазна струја се приказује на осцилоскопу. Исход је исти као када би се идеална електрода убацила у унутрашњост аксона и повезала за извор напона мале отпорности.



Слика 3.6: Мерење напона мембране и мембранске струје. (Преузето из [12])



Слика 3.7: Апаратура са заштитним системом. Хоризонталне линије су део заштитног система који очувава проток струје. Напон се мери између екектрода b и c, а струја кроз мембрану између а и е. Струја која тече дуж средишњег дела аксона одређује се помоћу електрода с и d. (Преузето из [11])

Апаратура коју су користили Хоџкин и Хаксли приказана је на слици 3.7. Они су урањали електроде на местима удаљеним од око 20 mm – 30mm, од почетног краја аксона [10]. Спољашњост жица је била изолована свуда осим на крајевима. Аксон је био окружен и заштитним прстенастим системом, који чине спољашње електроде. Струјна електрода је развучена дуж целог заштитног система и уземљена. Због тога што на крајевима кретање струје није строго праволинијско, мерења напона нису вршили на њима, па је зато напонска жица краћа од струјне.



Слика 3.8: Простирање нервног импулса праћено изменом јонске пропустљивости. (Преузето из [2])

У експериментима је показано да ће аксон проводити импулсе и ако се одвоји од остатка нервне ћелије. Брзина и облик акционог потенцијала зависе од мембране и концентрације јона унутар и изван ћелије. Када се аксоплазма уклони из аксона и замени одговарајућим електолитом, проводност аксона неће се изменити све док се концентрација јона значајно не измени. Аксоплазма садржи суштинске хемијске састојке за дугорочне метаболичке потребе ћелије и за одржавање концентрације јона. Хоџкин-Хакслијева једначина, до које су дошли захваљујући истраживањима, омогућила је одређивање брзине простирања нервног импулса, као и његове временске промене у доброј сагласности са експериментом.

Када потенцијал на улазу достигне критичну вредност, ако се улазни крај понаша као проводник променљиве проводности, унутрашњи потенцијал расте док се ћелија стимулише. Ако је улазни крај део неког другог нерва, тада може доћи до раста потенцијала до неке вредности која може да изазове оштећење, уколико два или више сигнала буде симултано примљено; стимулација наредног нерва биће спречена уколико се потенцијал смањи [4].

Овај модел посматра простирање акционог потенцијала који мења пропустљивост мембране што за последицу има промену напона. На слици 3.8 приказана је промена јонске пропустљивости услед простирања импулса. У овом моделу се посматра како промена пропустљивости мембране утиче на облик и брзину провођења импулса, али се не објашњава и зашто до те промене долази. Разлог због кога не долази до објашњења ове појаве био је тај што дебљина и састав мембране при ексцитацији нису били познати [2]. Циљ Хоџкина и Хакслија је био да пронађу једначине које описују проводљивост до одређене тачности, а да су уз то оне довољно једноставне да се помоћу њих теоријски израчуна акциони потенцијал.

Овај модел се може представити струјним колом као на слици 3.9, где полупропустљива мембрана, која одваја интрацелуларну течност од екстрацелуларне, има одређену капацитивност због чега је представљена кондензатором [13]. Ако постоји улазна струја, она може да пуни кондензатор или да тече кроз канале у мембрани. Аксоплазма има отпорност, која се представља отпорницима у колу. Такође, због различите концентрације истородних јона на две стране мембране, постојаће разлика потенцијала, односно Нернстов потенцијал за K⁺, Na⁺ и остале јоне, па се због тога уз отпорнике у колу цртају и батерије.

Ако је улазна струја i_{ext} , а U напон мембране, можемо да пишемо:

$$i_{ext} = i + C \frac{dU}{dt}.$$
(3.29)

Јонска струја се дели на компоненте: i_{Na} , i_K и i_l , услед кретања јона Na^+ , K^+ и осталих јона i_l .

За описивање модела треба узети у обзир наредне две технике [4]. Према једној, дуге жичане електроде, које су коришћене у експерименту, имале су веома малу отпорност тако да се њихов утицај на промену потенцијала у тачкама где су уроњене може занемарити. Захваљујући томе, може се при поставци модела узети да је потенцијал у свакој тачки дуж аксона у датом тренутку исти, односно да постоји само временска зависност потенцијала. Према другој, уколико се потенцијал мембране спољашњим утицајем нагло повећа, а затим се држи на тој вредности, показало се да се тада јавља струја која може да се подели у три компоненте. Видећемо да нам управо то указује на потребу да се уведу јонске компоненте струје и представи модел предходно поменутим струјним колом. Прва компонента струје траје неколико микросекунди и утиче на промену површинског наелектрисања мембране. Друга компонента струје, која траје дуже, од 1 ms до 2 ms, тече у унутрашњости. Показало се да има везе са Na⁺ јонима, што се лако утврђује када се из спољашњег флуида отклоне Na⁺ јони и замене се неким другим једновалентним јонима. Трећа компонента струје, која тече у спољашњем флуиду је повезана са K⁺ јонима. Дакле, укупна



Слика 3.9: Електрично коло Хоукин-Хаксли модела. (Преузето из [13])

јонска струја може се представити као збир компонентних јонских струја. Исто ће важити и за густину струје:

$$i = i_{\rm K} + i_{\rm Na} + i_{\rm l},$$
 (3.30)

$$j = j_{\rm K} + j_{\rm Na} + j_{\rm l}.$$
 (3.31)

Густине струја могу се представити помоћу разлике потенцијала мировања U и потенцијала равнотеже за Na⁺ јоне - U_{Na} , јоне K⁺ - U_K или остале јоне - U_l . Овај равнотежни потенцијал назива се Нернстов потенцијал и представља потенцијал потребан да се заустави дифузија одређених јона кроз мембрану. Густине струја су:

$$j_{\rm Na} = g_{\rm Na} (U - U_{\rm Na}),$$
 (3.32)

$$j_{\rm K} = g_{\rm K}(U - U_{\rm K}),$$
 (3.33)

$$j_l = g_l(U - U_l). (3.34)$$

Посматраћемо прво Na⁺ јоне, проводљивост мембране за њих и струју која настаје услед њиховог кретања. Концентрацију унутар аксона означићемо са [Na_i] а споља са [Na_o]. Тада је тренутни напон $U = U_i - U_o$, а однос концентрација:

$$\frac{[\mathbf{N}_{\mathbf{a}_i}]}{[\mathbf{N}_{\mathbf{a}_o}]} = e^{-eU/k_B T}.$$
(3.35)

Нернстов потенцијал за натријум биће:

$$U_{\rm Na} = \frac{k_B T}{e} \ln \frac{[\rm N_{a_o}]}{[\rm N_{a_i}]}.$$
(3.36)

Нернстов потенцијал Na⁺ јона износи око 50 mV. Ако је $U = U_{\text{Na}}$, нема кретања Na⁺ јона, односно не постоји ова компонента струје, без обзира на то каква је пермеабилност мембране. У случају $U > U_{\text{Na}}$, струја Na⁺ јона тече ка спољашњости. Када је $U < U_{\text{Na}}$, струја је инверзна, у складу са једначином (3.32). Коефицијент g_{Na} , проводност мембране за Na⁺ јоне по јединици површине, нема константну вредност, већ вредност зависи од U као и од историје U, односно, стања мембране пре посматраног тренутка. За K⁺ јоне Нернстов потенцијал износи око -77 mV, односно он је негативан.

Ако се вредност напона у односу на вредност потенцијала мировања нагло промени за $\Delta U = 25$ mV при температури $T = 6^{\circ}$ C, резултати су показали следеће сличности и разлике: проводљивост Na⁺ јона расте од нуле а затим опада, док проводљивост K⁺ јона такође расте, али спорије. Струја K⁺ јона пре нагле промене напона је била мала, јер се потенцијал мировања и Нернстов потенцијал за K⁺ јоне не разликују значајно. Мерења, чије је временско трајање дуже, показују да се проводност K⁺ јона повећава до константне вредности, а да након више десетина милисекунди ова вредност опада. За остале вредности ΔU промене проводљивости имају другачије вредности. [4]

3.2.1 Проводност мембране за К⁺ јоне

Након што су извршена мерења и добијене експерименталне вредности за проводност Na⁺ и K⁺ јона при различитим напонима. Хоџкин и Хаксли су покушали да математички опишу криву зависности проводности од времена.



Слика 3.10: Проводност K^+ јона при $\Delta U = 25$ mV. (Преузето из [13])

Зависност проводности K⁺ јона са слике 3.10 је из оригиналног рада Хоџкина и Хакслија [13]. Крива A описује раст проводности K⁺ при наглој промени напона $\Delta U = 25$ mV. Крива B описује опадање проводности услед реполаризације мембране, односно при $\Delta U = 0$ mV.

Видимо са слике да се раст и пад проводности не могу описати истим зависностима. Крива A, испоставило се, може се описати зависношћу $(1 - \exp(-t))^4$, а крива B зависношћу $\exp(-4t)$.



Слика 3.11: Проводност K^+ јона при различитој вредности деполаризације ΔU . (Преузето из [13])

Показало се да проводност зависи и од напона, слика (3.11). Проводност се, према [4], може описати као:

$$g_{\rm K}(U,t) = g_{\rm K\,\infty} n^4(U,t)),$$
 (3.37)

$$n(U,t) = n_{\infty}(U)(1 - e^{-t/\tau(U)}), \qquad (3.38)$$

при чему су $g_{K\infty}$ највећа вредност проводности по јединици површине, n_{∞} је варијабла, која зависи од ΔU као и параметар τ . Варијабла n, може да има вредности између 0 и 1, описује нам да ли је мембрана пропустљива или не за одређене јоне. Ако би n описивало вероватноћу да мембрана пропусти одређени јон, у овом случају јон K⁺, тада би 1 — n била вероватноћа да не пропусти. Све ово би важило када би иницијална проводност K⁺ јона била нула, што у пракси не важи. Зато треба узети иницијалну вредност n_0 која не зависи од напона већ има константну вредност. Зато се претходни израз модификује:

$$n(U,t) = n_{\infty}(U)[1 - (\frac{n_{\infty}(U) - n_0}{n_{\infty}(U)})e^{-t/\tau(U)}], \qquad (3.39)$$

при чему се *n* добија као решење диференцијалне једначине:

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{n}{\tau} + \frac{n_{\infty}}{\tau}.$$
(3.40)

Можемо да претпоставимо да је јонски канал или отворен или није за K^+ јоне, односно да постоје само та два стања. У складу са тим у оригиналном раду уведени су параметри α_n и β_n , где α_n описује колико прелаза је од забрањених прешло у дозвољене, а β_n обрнуто, тј. за колико јона се јонски канал отворио или затворио у неком временском периоду. Претходни израз добија облик:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n. \tag{3.41}$$

Једна од најкарактеристичнијих одлика мембране јесте степен повезаности проводности мембране и потенцијала. Оно што су измерили Хаксли и Хоџкин јесте, да за вредности испод 20 mV проводност K⁺ јона расте за *е* на сваких 4,8 mV, док се за веће вредности деполаризације успоставља сатурација. Апроксимативно, користећи ове односе, према [4], параметри α_n и β_n могу да се представе помоћу наредних једначина:

$$\alpha_n(U) = \frac{0.01[10 - (U - U_r)]}{\exp\left(\frac{10 - (U - U_r)}{10}\right) - 1},$$
(3.42)

$$\beta_n(U) = 0.125 exp\left(\frac{-(U - U_r)}{80}\right).$$
(3.43)

Суштински се ништа неће променити ако за описивање модела уместо параметара τ_n и n_∞ користимо параметре α_n и β_n . Зависност τ_n и n_∞ од параметара α_n и β_n је:

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n},\tag{3.44}$$

$$n_{\infty} = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}.\tag{3.45}$$

Уколико је потенцијал мировања изражен у mV, α_n и β_n ће бити изражени у ms⁻¹. Треба узети у обзир и то да ови параметри зависе од температуре. Хоџкин и Хаксли су утврдили да се за пораст од 10°C ови параметри смање око 3 пута [13]. Тачније, једначине треба помножити са:

$$3^{(T-6.3)/10}$$
. (3.46)

Варијабла *п* може да узме вредности од 0, при чему се каже да је затворена капија за K⁺ јоне, односно до 1 када је отворена [4]. Када се мембрана налази у стању мировања она је делимично пропустљива за K⁺ јоне. По овом моделу проводност K⁺ јона је $g_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, а елетромоторна сила калијумске батерије је -12 mV.

3.2.2 Проводност мембране за Na⁺ јоне

Проводност Na⁺ јона комплекснији је проблем. За описивање је потребно увести два параметра: параметар активације *m* и памаметар инактивације *h*. Проводност Na⁺ јона се преко ових параметара може записати као:

$$g_{\rm Na} = g_{\rm Na\infty} m^3 h. \tag{3.47}$$

Оба ова параметра решења су диференцјалних једначина као за *n*:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1-m) - \beta_m m, \qquad (3.48)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1-h) - \beta_h h, \qquad (3.49)$$

за које је зависност од напона одређена као:

$$\alpha_m = \frac{0.1[25 - (U - U_r)]}{\exp\left(\frac{25 - (U - U_r)}{10}\right) - 1},\tag{3.50}$$

$$\beta_m = 4exp\left(\frac{-(U-U_r)}{18}\right),\tag{3.51}$$

$$\alpha_h = 0.07 exp\left(\frac{-(U-U_r)}{20}\right),\tag{3.52}$$

$$\beta_h = \frac{1}{exp\left(\frac{30 - (U - U_r)}{10}\right) + 1}.$$
(3.53)

Струја Na⁺ јона зависиће од четири хипотетичке честице, тако да одговарајуће стање буде описано са три m и једном h честицом, односно вероватноћа ове ситуације била би описана са m^3h , отуда и овај члан у једначини (3.47). Хипотетичка честица mназива се капијом активације Na⁺. Када се мембрана налази у стању мировања она је скоро па уопште непропустљива за јоне Na⁺, па се каже да је ова капија затворена када се мембрана налази у стању мировања. Јони Na⁺ су позитивни, па њихова инверзна струја деполаризује мембрану додатно, што омогућава да m порасте.

Варијабла h се назива капија инактивације Na⁺. За разлику од претходне две капије, ова капија је отворена када је мембрана у стању мировања, затворена при деполаризацији. Након што се потенцијал врати на вредност потенцијала мировања, неколико милисекунди мембрана не може да генерише акциони потенцијал, односно не може да одреагује на било који стимуланс, тада је ова капија спуштена и онемогућава струји Na⁺ јона да тече.

Криве зависности промене проводности Na⁺ и K⁺ јона са временом дате су на слици 3.12. Приказана је промена проводности обе врсте јона за неколико различитих вредности напона [4].



Слика 3.12: Проводности Na⁺ и K⁺ јона. (Преузето из [4])

3.2.3 Комплетан модел мембранске струје

Испоставило се да све биолошке мембране, па и мембрана аксона, имају особину да проводност осталих јона не зависи од напона већ има константну вредност [14]. Густина струје j_1 из једначине (3.34) описује струју осталих јона, а Хоџкин и Хаксли су одредили да је вредност $g_1 = 3 \text{ S/m}^2$ [13]. Што се тиче U_1 , ова вредност није експлицитно мерена, али су закључили да када је мембрана у стању мировања и мембранска струја је нула. Мембранска струја може се изразити као:

$$g_{\rm K}U_{\rm K} + g_{\rm Na}U_{\rm Na} + g_{\rm l}U_{\rm l} = 0.$$
(3.54)

Вредност U_1 се може одредити из једначине (3.54). Ако је U_r напон мембране у стању мировања, израчунато је да је тада: $U_1 = U_r + 10.6$ mV. Када узмемо све ово у обзир, користећи једначину (3.29), мембранску струју можемо да представимо као:

$$C\frac{dU}{dt} = -\sum_{i} i_i + i_{ext},\tag{3.55}$$

где је i_i јонска струја чија густина може бити представљена као сума:

$$j_m = \sum_i j_i = g_{K\infty} n^4 (U - U_K) + g_{Na\infty} m^3 h (U - U_{Na}) + g_l (U - U_l).$$
(3.56)

Активан транспорт наелектрисања кроз мембрану, користећи једначину (3.28), можемо сада да представнимо:

$$c_m \frac{\partial U(x,t)}{\partial t} = -\sum_i g_i (U(x,t) - U_i) + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 U(x,t)}{\partial x^2}.$$
(3.57)

Када би постојала само једна врста јона, према [3], тада би пропагација импулса дуж аксона била описана наредном једначином:

$$c_m \frac{\partial U(x,t)}{\partial t} = g_i (U(x,t) - U_i) + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 U(x,t)}{\partial x^2}.$$
(3.58)

Ако је брзина пропагације v, користећи чињеницу да се импулс кроз аксон простире без промене облик, односно да је x - vt = const, онда ће, према [3], важити:

$$\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 U}{\partial t^2} \tag{3.59}$$

Ако искористимо и облик j_m из Хоџкин-Хакслијевог модела долазимо до једначине:

$$\frac{1}{2\pi a r_i v^2} \frac{\partial^2 U}{\partial t^2} - c_m \frac{\partial U}{\partial t} = g_{\rm K} (U - U_{\rm K}) + g_{\rm Na} (U - U_{\rm Na}) + g_{\rm l} (U - U_{\rm l}).$$
(3.60)

Размотрићемо сада детаљније параметре n, m, h и τ . У Хоџкин-Хаксли моделу узето је да је потенцијал мировања једнак нули. Коришћене су вредности параметара које сада можемо да представимо заједно у наредне две табеле [14]:

		x	U_x	$g_{x\infty}$	
		Na	115 mV	$120 \mathrm{mS}$	$\mathrm{S/cm^2}$
		Κ	-12 mV	$36 \mathrm{mS}$	$^{\prime}\mathrm{cm}^{2}$
		l	10.6 mV	$0.3\mathrm{mS}$	$/\mathrm{cm}^2$
x	$\alpha_x(u/mV)$				$\beta_x(u/mV)$
\overline{n}	(0.1 - 0.01)	u)/[example x]	0.125 exp(-u/80)		
m	(2.5 - 0.1u))/[ex]	4exp(-u/80)		
h	0.07 exp(-u/20)				1/[exp(3-0.1u)+1]

Да би се добиле тачне вредности, односно оне које се данас користе, потребно је одузети потенцијал мировања. За потенцијал мировања може се узети вредност 65mV. Кориговане вредности Нернстових потенцијала за јоне Na⁺ и јоне K⁺ износе $U_{\rm Na} = 50$ mV и $U_{\rm K} = -77$ mV [14].

Једначине (3.41), (3.48) и (3.49). имају исти облик и према [14] представићемо их једном једначином као:

$$\dot{x} = -\frac{1}{\tau_x(u)} [x - x_\infty(u)].$$
(3.61)

Асимптотске вредности $x_{\infty}(u)$ и временске константе $\tau_x(u)$ приказане су на слици 3.13.



Слика 3.13: Зависност асимптотских вредности x_{∞} и временских константи τ_x од напона мембране. (Преузето из [14])

3.3 Пропагација акционог потенцијала

Једначине које су претходно изложене се решавају нумерички. Аналитичким методама, које ћемо овде применити, могу се разматрати неке особине као што је брзина пропагације акционог потенцијала дуж аксона [3].

Размотрићемо једначину (3.28). У непертурбованом стању, напон дуж аксона у унутрашњости има константну вредност у стању мировања U_r . Изводи првог и другог реда напона по времену, $\partial U/\partial t$ и $\partial^2 U/\partial t^2$ су нула. Једначина (3.28) биће задовољена само ако је $j_m = 0$. Претпоставићемо да је j_m пропорционално са $U - U_r$:

$$j_m = g_m (U - U_r). (3.62)$$

По овом моделу видимо да је $j_m = 0$ када је $U = U_r$ и да је позитивно када је $U > U_r$ и негативно у супротном. За проводност по јединици површине g_m се узима да не зависи од напона нити од тога у каквом је стању била мембрана пре стимулисања. Под овим претпоставкама добијамо једначину:

$$c_m \frac{\partial U}{\partial t} = -g_m (U - U_r) + \frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}.$$
(3.63)

Чешћи облик у коме се ова једначина користи је:

$$\frac{1}{2\pi a r_i g_m} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - U - \frac{c_m}{g_m} \frac{\partial U}{\partial t} = -U_r.$$
(3.64)

Такође, ради једноставнијег записа погодно је увести ознаке:

$$\lambda^2 = \frac{1}{2\pi a r_i g_m},\tag{3.65}$$

$$\tau = \frac{c_m}{g_m},\tag{3.66}$$

па једначина кабла или телеграфска једначина постаје:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - U - \tau \frac{\partial U}{\partial t} = -U_r. \tag{3.67}$$

Постоје параметри који се сматрају примарним, а помоћу њих λ и τ могу бити записани у облику:

$$\lambda^2 = \frac{ab\rho_m}{2\rho_i},\tag{3.68}$$

$$\tau = \kappa \epsilon_0 \rho_m. \tag{3.69}$$

На основу јединица у којима су ове величине изражене може се претпоставити да λ представља неку пређену дужину а да је τ временска константа. Однос ове две величине тада би представљао брзину простирања импулса дуж аксона:

$$v \sim \frac{\lambda}{\tau} = \sqrt{\frac{ab}{2\rho_i \rho_m}} \frac{1}{\kappa \epsilon_0}.$$
(3.70)

У случају немијелизованог аксона, када искористимо $b \approx 6$ nm:

$$v \sim 0.27\sqrt{a},\tag{3.71}$$

где је *v* изражено у m/s a λ у μm. Добијена вредност је око 7 пута мања од измерене. У случају мијелизованог влакна ова брзина износи:

$$v_m \sim 2.2a,\tag{3.72}$$

и такође је 7 пута мање од измерене вредности. Код мијелизованих влакана провођење импулса независно је од напона, па се не очекује да Хоџкин-Хакслијев модел да прецизне резултате у овом случају. Чак и ако претпоставимо да је $v_m \sim D/\tau$, где је D растојање између Ранвијерових чворова, добија се:

$$v_m \sim 0.45a,\tag{3.73}$$

што је око 40 пута мања вредност од измерене. Размотрићемо неке посебне случајеве.

Случај 1: Када је $\tau = 0$ (тада је и $c_m = 0$), или $\partial U/\partial t = 0$ (ово значи да се напон не мења у довољно дугом временском периоду), једначина (3.67) постаје:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} - U = -U_r. \tag{3.74}$$

Решење ове једначине, односно напон у зависности од положаја у коме се он посматра биће:

$$U - U_r = \begin{cases} U_0 \exp^{-x/\lambda}, & x > 0\\ U_0 \exp^{x/\lambda}, & x < 0 \end{cases}$$
(3.75)



Слика 3.14: Електротонус. (Преузето из [4])

Ако је у некој тачки вредност напона максимална, односно износи $U = U_r + U_0$, од те тачке напон ће опадати експоненцијално, до вредности U_r , у оба смера, као што је приказано на слици 3.14. Ова апроксимација назива се апроксимацијом електротонуса [4].

За кабл коначне или полу-бесконачне дужине напон ће зависити од дужине кабла или тачке у којој се налази почетни крај и од граничних услова [3], слика (3.15).

Случај 2: Ако уз $c_m = 0$ уведемо и претпоставку да U(x,t) не зависи од x, тако да нема лонгитудиналне струје дуж аксона, односно занемаримо отпорност аксоплазме, тада је и $\partial^2 U/\partial x^2 = 0$. Овај услов се постиже лако за аксон великог полупречника тако што се, додатно, провуче жица аксијално дуж аксона [4]. Тада једначина има облик:

$$\tau \frac{\partial U}{\partial t} + U = U_r. \tag{3.76}$$

Ако је у почетном тренутку $U = U_0 + U_r$ онда напон експоненцијално опада до U_r :

$$U - U_r = U_0 \exp(-t/\tau)$$
 (3.77)

У x = 0 константно се стварају услови за проток струје у аксону као последица ексцитације. Када се мембрана празни, долази до протока струје и ослобађања импулса.

Генерални случај: Посматрамо бесконачно дуг кабл за који предпоставимо да напон у некој тачки, који зависи и од положаја и од времена, можемо да напишемо у наредном облику:

$$U(x,t) = U_r + \omega(x,t) \exp(-t/\tau).$$
(3.78)

Ако искористимо претходни израз у једначини (3.64), добија се једначина:



Слика 3.15: Решења једначине (3.74). За полу-бесконачан - крива а. За кабл коначне дужине L - криве b-е, за различите граничне услове на крајевима, где је λ карактеристична дужина и U = U₀ y x = 0. За криве b1-b3, U(L) = 0, а L = 0.5 λ , λ , 2λ , редом. За криве d1 и d2 напон у тачки x = L при L = λ износи 0.9U₀ и 1.1U₀. (Преузето из [3])

$$\frac{\lambda^2}{\tau} \frac{\partial^2 \omega(x,t)}{\partial x^2} = \frac{\partial \omega(x,t)}{\partial t}.$$
(3.79)

која представља дифузиону једначину [3]. Поремећај ω је пропорционалан:

$$\omega(x,t) \propto \exp\left(\frac{-x^2}{2D_{dif}t}\right),$$
(3.80)

где је дифузиона константа $D_{dif} = \lambda^2 / \tau$. Ово важи под условом да се аксон стимулише у тачки у x = 0. Из једначине (3.78) следи:

$$U(x,t) - U_r \propto \exp\left(\frac{-x^2}{2D_{dif}t}\right) \exp(-t/\tau).$$
(3.81)

3.4 Динамика Хоџкин-Хакслијевог модела

Дискутоваћемо динамику Хоџкин-Хакслијевог модела за улазне сигнале различитог облика. Улазни сигнал биће струја одређеног облика, док ћемо као излазни сигнал посматрати напон. Проучићемо из [14] формирање пулса, пулсације, одговор модела на улазну струју степеног облика и временски зависну улазну струју и мало детаљније размотрити рефракторни период.

3.4.1 Формирање пулса

Као што је приказано на слици 3.13, m_{∞} и n_{∞} расту са повећањем U, док h_{∞} опада. Ако неки спољашњи утицај доводи до пораста напона мембране проводљивост Na⁺ јона расте услед пораста m_{∞} . Као резултат позитивни јони Na⁺ улазе у ћелију што доводи до додатног пораста потенцијала мембране. Довољно велики пораст напона мембране доводи до појаве акционог потенцијала.



Слика 3.16: Формирање пулса: А-Акциони потенцијал изазван кратким струјним импулсем трајања 1 ms, примењен пре тренутка t = 0, В - Потенцијал прага. Струјни импулс трајања 1 ms, примењен у тренутку t=10 ms. За струју аплитуде 7.0 μ A/cm² долази до појаве акционог потенцијала амплитуде напона око 100mV (пуна линија). Ако је струја само мало нижа (6.9 μ A/cm²) изостаје појава акционог потенцијала (испрекидана линија). (Преузето из [14])

При великим вредностима U, под утицајем h, проток Na⁺ јона се прекида. Као што је приказано на слици 3.13 временска константа τ_h је увек већа од константе τ_m , и ако променљива h, која затвара канал, реагује много спорије на повећање напона него капија m, која отвара канал. Струја K⁺ јона истовремено због супротног смера смањује потенцијал. Крајњи ефекат Na⁺ и K⁺ струја је кратки акциони потенцијал праћен падом потенцијала испод потенцијала мировања мембране. Амплитуда пика је око 100 mV.

На слици 3.16А акциони потенцијал је изазван кратким струјним импулсом трајања 1 ms, примењен пре тренутка t = 0. Ако је амплитуда струје, која стимулише мембрану, испод неке критичне вредности, потенцијал мембране се враћа на потенцијал мировања мембране без генерисања акционог потенцијала, што је приказано на слици 3.16В.

3.4.2 Пулсације

Хоџкин-Хакслијева једначина може да се разматра за константни улазни сигнал $I(t) = I_0$ sa t > 0. Уколико је I_0 веће од $I_{\Theta} = 6 \ \mu A/cm^2$ посматрамо низ пулсација (слика 3.17А). Може се дефинисати френквенција пулсација као $\nu = 1/T$, где је T временски интервал између два пика. Френквенција пулсација као функција константног улаза I_0 дефинише функцију приказану на графику 3.17В.



Слика 3.17: А-Пулсације изазване струјом константне вредности I_0 , В-Функција зависности фреквенције пулсација ν од I_0 . (Преузето из [14])

3.4.3 Хевисајдова функција

Разматраћемо одговор Хоџкин-Хакслијевог модела на улазни сигнал облика:

$$I(t) = I_1 + \Delta_I H(t), \qquad (3.82)$$

где је H(t) Хевисајдова функција која је дефинисана на следећи начин:

$$H(t) = \begin{cases} 1, & t > 0\\ 0, & t < 0. \end{cases}$$
(3.83)

У тренутку t = 0 улазни сигнал скаче са фиксиране вредности I_1 на $I_2 = I_1 + \Delta I$ (слика 3.18А), где је ΔI висина степеника. Може се размотрити да ли пикови зависе само од крајње вредности I_2 или и од ΔI . Одговор на ово питање дат је сликом 3.18В, која представља фазни дијаграм зависности ΔI од I_2 , у одређеном тренутку. У зависности од вредности ΔI и I_2 у неком тренутку, систем ће се наћи у стању I, Sили R.

Одговор Хоџкин-Хакслијевог модела за улазну струју облика Хевисајдове функције може да буде један од наредна три, у зависности од тога у ком режиму је систем. У режиму *I* не долази до изазивања акционог потенцијала и тај режим називамо неактивни режим. Уколико је систем у режиму *S* долази до појаве једног пика. Када је систем у режиму *R*, долази до појаве више пикова са одређеном фреквенцијом.



Слика 3.18: А-Промена улазне струје у тренутку t = 0, В-Фазни дијаграм зависности ΔI од I_2 , у одређеном тренутку. У зависности од вредности ΔI и I_2 у неком тренутку, систем ће се наћи у стању I, S или R. (Преузето из [14])



Слика 3.19: А-Излазни сигнал, односно напон. В-Иста улазна струја примењена у t=20тя доводи до настанка акционог потенцијала, иста струја примењена у t=25, 27.5, 30 и 32, 5 тя не доводи до настанка потенцијала. (Преузето из [14])

3.4.4 Временски зависан импулс

Реалније је разматрати улазни импулс који је временски зависан. Импулс се генерише на следећи начин: на сваке 2 ms узима се случајни број из Гаусове расподеле са математичким очекивањем нула и стандардном девијацијом $\sigma = 3\mu A/cm^2$. Да би се добила константна улазна струја између две циљане вредности користи се линеарна интерполација. Резултујућа временски зависна струја нам представља улазну струју Хоџкин-Хакслијевог модела. Излазни сигнал је напон приказан на слици 3.19А. Акциони потенцијали настају у неједнаким временским интервалима. Ако се иста улазна струја примени у t=20 ms изазива излазни напон, док иста улазна струја примењена у t=25, 27.5, 30 и 32, 5 ms не доводи до настанка акционог потенцијала (слика 3.19В). У току рефракторног периода није могуће изазвати акциони потенцијал истом јачином улазне струје. Испоставило се да уколико се битно повећа јачина улазне струје док је мембрана у фази хирерполаризације, могуће је створити акциони потенцијал. Ако се детаљније погледа слика 3.19В, може се уочити да пикови напона, који се јављају у периоду хиперполаризације, не достижу вредност прага напона. Све док се вредност напона не врати на вредност прага, није могућ настанак наредног акционог потенцијала.

Глава 4

Закључак

Писање овог рада, као и проучавање простирања акционог потенцијала дуж аксона, генерално, ослања се на рад Хоџкина и Хакслија. Значај Хоџкин-Хакслијевог модела је био велики за описивање начина на који ћелијска мембрана функционише. Револуционарно откриће, до кога су они дошли тумачећи резултате мерења, јесте да се пропустљивост мембране мења током простирања акционог потенцијала дуж аксона, што за последицу има промену њеног напона. Разматрање промене пропустљивости и утицаја на облик импулса и брзину провођења показало се ефикаснијим за нервна влакна која су немијелизована. Јонски канали, који су описани у глави 2, нису били познати у време када су Хоџкин и Хаксли извели експеримент. Њихов рад омогућио је да се постави хипотеза о јонским каналима, која је потврђена тек неколико деценија касније. Сва њихова открића су схваћена тек десетак година након експеримената. Већина савремених лекова и достигнућа у модерној фармацији дугује захвалност њиховом раду.

Из разматрања апроксимације електротонуса, у одељку 3.3, може се видети да је за појаву неког "напонског пика", кључно да капацитивност мембране буде мала, што није случај када су у питању мијелизована влакна. Зато Хоџкин-Хакслијев модел даје боље резултате за проучавање простирања акционих потенцијала дуж немијелизованих влакна.

Телеграфска једначина Хоџкин-Хакслијевог модела, до које су дошли користећи модел трокомпонентне струје, струје Na⁺, K⁺ и осталих јона, решава се нумерички. Видели смо, у глави 3, да аналитички покушај процене брзине провођења импулса дуж нервног влакна даје резултате који нису у складу са експериментално измереним вредностима. Када се искористи ова једначина, могу се добити графици који одговарају простирању импусла дуж аксона при различитим побудама, што омогућава детаљније проучавање понашања мембране, односно њеног потенцијала.

Последњих деценија врло су актуелна проучавања неуронских мрежа у разним областима науке. Већина ових проучавања користи модел неурона Хоџкина и Хакслија и одговарајуће моделе за описивање синапси. Ово нам указује на актуелност Хоџкин-Хакслијевог модела иако је он описан још 1939. године.

Додатак А

Биографије Нобеловаца Хоџкина и Хакслија



Слика А.1: Алан Лојд Хоцкин (1914-1998.). (Преузето из [15])

Алан Лојд Хоџкин[15], рођен је 5. фебруара 1914. у Банберију, Аустралија. Стекао је образовање у Даунс школи, у Малверну (1923-1927), Грешам школи, у Холту (1927-1932) и Тринити колеџу, у Кембриџу (1932-1936). Његов деда, Томас Хоџкин и стриц, Робин Хоџкин, су били историчари, што је разлог зашто је Алан оклевао између науке и историје. Ипак, како је био веома заинтересован за историју природе, одлучио се за биологију и хемију.

Након дипломирања је радио на неким аматерским експериментима са нервима жаба. Наставио је да се бави овим неколико година, како и пре, тако и после дипломирања као истраживач на Тринити колеџу. На Тринити колеџу упознао је, између осталих, Томсона, Рутерфорда, Едингтона и Хопкинса, који су припадали великом већу овог колеџа. Током тог периода (1937-1938) Хоџкинс је провео неколико недеља са Колом у месту Вудс Хол. Тамо је научио како да сецира аксоне лигње. Вратио се на Кембриџ

1938. године како би започео сарадњу са Хакслијем, ког је имао среће да подучава.

Током првих пар месеци рата, Хоџкин је радио на ваздухопловној медицини и од фебруара 1940. до јула 1945. на ваздушним радарима у разним деловима Енглеске. Његов пројекат се бавио развијањем система за скенирање и приказивање система детекције. Након рата се Хоџкинс вратио на Кембриџ, где је предавао у физиолошкој лабораторији. Хаксли се вратио пар месеци након тога, и заједно су наставили сарадњу коју су започели пре рата. Већина експеримената на великим нервним влакнима је морала да се обавља у поморској станици, и од 1947. године је Хоџкин обично проводио два или три месеца годишње у поморској лабораторији у Плајмауту.

Професор Хоџкин је изабрани припадник Краљевског друштва 1948. године, а од 1951. године је постао Фулертон Истраживач-професор у Краљевском друштву. Био је у савету друштва од 1958. до 1960. године и у медицинском истраживачком савету од 1959. до 1963. године. Био је секретар Физиолошког друштва од 1961. до 1967. године. Био је председник Поморског биолошког друштва још од 1966. године, као и председник Краљевског друштва од децембра 1970. године. 1971. године је постао канцелар Лаисестер универзитета. Умро је 20. децембра 1998. у Уједињеном Краљевству.

Сер Ендрју Филдинг Хаксли[16] рођен је 22. новембара 1917. године у Хемпстеду у Енглеској. Стекао је образовање у Јуниверсити Колеџ школи (1925-1930) и Вестминистер школи (1930-1935, био припадник Краљевских школара). На Тринити колеџу, где је добио стипендију, школовао се од 1935. Прешао је на Кембриџ очекивајући да ће његова каријера тећи у смеру ка физичким наукама. Хаксли је био фасциниран физиологијом, делом због самог садржаја предмета, али и због људи са којима је сарађивао. Од 1937. до 1938. године је провео време бавећи се анатомијом са намером да се квалификује за медицину, па је од 1938. до 1939. године изабрао напредни курс у физиологији. У августу 1939. године Хакслију се придружио Хоџкин у поморској биолошкој лабораторији, што је довело до сарадње на његовом уводу у истраживање.



Слика А.2: Ендрју Филдинг Хаксли (1917-2012.). (Преузето из [16])

Током прве године рата је Хаксли био клинички студент. Када је медицинско подучавање у Лондону

престало због ваздушних напада, променио је посао и провео остатак рата као операциони истраживач у оружани - прво за Анти-ваздушну команду, а затим и за Адмиралитет.

У 1941. године је Хаксли одабран за истраживача на Тринити колеџу, у Кембриџу, што је касније довело да он 1946. године почне да предаје на департману за физиологију. Он је задржао своје послове на колеџу и универзитету у Кембриџу све до 1960. године, када је постао шеф департмана за физиологију на Јуниверсити Колеџу Лондон. 1969. године је постао Истраживач-професор у Краљевском друштву.

Од 1946. до 1951. године је Хаксли углавном радио у сарадњи са Хоџкином на истраживањима провођења нервних импулса, али и са Стамфлијем на мијелинским нервним влакнима. 1952. године је почео да ради на испитивањима контракције мишића, где је развио интерференциони микроскоп.

Хаксли је био уредник физиолошког журнала од 1950. фо 1957. године. Такође је био уредник журнала за молекуларну биологију. Постао је члан Краљевског друштва у 1955. години, и био члан савета од 1960. до 1962. године. Држао је предавања у Џон Хопкинс медицинској школи 1959. године и предавања на Колумбија универзитету 1964. године.

Од стране енглеске краљице Елизабете друге, 12. новембра 1974. проглашен је витезом. Умро је 30. маја 2012. године у Уједињеном Краљевству.

Библиографија

- $[1] \ www.annahamilton.me/anatomy-of-brain-cells.html/anatomy-of-brain-cells-seer-training-nerve-tissue$
- [2] Дејан Раковић, Основи Биофизике, ИАСЦ и ИЕПГ, Београд, 2008.
- [3] Irving P. Herman, Physics of human body, Springer, New York, 2007.
- [4] Russell K. Hobbie, Bradley J. Roth, Intermediate physics for medicine and biology, Springer, New York, 2007. (4th edition)
- [5] www.biologywise.com/cell-membrane-structure-function
- [6] www.friends of truro cathedral.co.uk/nerve-impulse-sequence-diagram.html
- [7] www.en.wikipedia.org/wiki/Action _ potential
- [8] sr.wikipedia.org/sr-el/Multipla skleroza
- [9] www.mymsaa.org/ms-information/overview/process-symptoms/
- [10] www.swarthmore.edu/NatSci/echeeve1/Ref/HH/Apparatus.html
- [11] A. F. Huxley, The quantitative analysis of excitation and conduction in nerve, Nobel Lecture, December 11, 1963
- [12] www.sci.utah.edu/macleod/bioen/be6000/prevnotes/L03-hhderiv.pdf
- [13] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitacion in nerve, Physiological Laboratory, University of Cambridge, II7,500-544 (I952)
- [14] Wulfram Gerstner, Werner M. Kistler, Spiking Neuron Models. Single Neurons, Populations, Plasticity, Cambridge University Press, 2002.
- [15] www.nobelprize.org/prizes/medicine/1963/hodgkin/facts/
- [16] www.nobelprize.org/prizes/medicine/1963/huxley/biographical/