

K otázke fyzikálneho významu Hodgkin-Huxleyho empirických rovníc pre iónové vodivosti počas vzruchu

JOZEF MICHALOV

Na základe štatistickej fyziky odviedli sme rovnicu (32), ktorá je analogická s rovnicou pre sodíkovú vodivosť g_{Na} (9). Analógia ukazuje možnosť formulácie teoretickej bázy empirických rovníc pre vodivosť v nervej membráne počas vzruchu.

Počas nervového vzruchu dochádza k stúpnutiu membránovej vodivosti nervového vlákna najprv pre sodíkové a neskôr pre draslíkové ióny. V dôsledku toho sa začínú sodíkové ióny pohybovať pozdĺž koncentračného gradientu zvonku dovnútra vlákna a káliové zvnútra navonok [4]. Tieto iónové prúdy sú potom príčinou zmeny membránového potenciálu, známeho ako akčný potenciál nervu. Pre podrobnejší výklad vzniku vzruchu pozri [3].

Rozlíšenie týchto prúdov na sodíkovú a draslíkovú komponentu, ako aj ich kvantitatívne vyhodnotenie umožnila metóda „vnúteného napätia“ (voltage clamp). Experimentálne zistenú závislosť iónových membránových prúdov na vnútenom udržovanom napätí Hodgkin a Huxley [6] potom vyjadrili systémom diferenciálnych rovníc (1), (7), ktoré dobre vyjadrujú základné elektrofyziologické údaje o nervovom vzruchu:

Celkový iónový prúd, ktorý tečie cez nervovú membránu počas vzruchu I_m , je daný rovnicou:

$$(1) \quad I_m = C_M \dot{V} + g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + \bar{g}_l(V - V_l);$$

kde

$$(2) \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h;$$

$$(3) \quad g_K = \bar{g}_K n^4;$$

n , m , a h sú dané rovnicami:

$$(4) \quad \dot{m} = \Phi[(1 - m) \alpha_m(V) - m \beta_m(V)];$$

$$\begin{aligned}
 (5) \quad & h = \Phi[(1-h)\alpha_n(V) - h\beta_n(V)]; \\
 (6) \quad & \dot{n} = \Phi[(1-n)\alpha_n(V) - n\beta_n(V)]; \\
 (7) \quad & \alpha_m(V) = 0,1(V+25) [\exp((V+25)/10) - 1]^{-1}; \\
 & \beta_m(V) = 4 \exp(V/18); \\
 & \alpha_n(V) = 0,07 \exp(V/20); \\
 & \beta_n(V) = [\exp((V+30)/10) + 1]^{-1}; \\
 & \alpha_n(V) = 0,01(V+10) [\exp((V+10)/10) - 1]^{-1}; \\
 & \beta_n(V) = 0,125 \exp(V/80).
 \end{aligned}$$

Riešením rovníc (2), (3), (4), (5) a (6) dostávame v podmienkach „voltage clamp“ [5] pre draslíkovú a sodíkovú vodivosť tieto rovnice:
Pre draslíkovú vodivosť

$$(8) \quad g_K = 36 \left\{ \frac{\alpha_n(V) - C_1 \exp(-[\alpha_n(V) + \beta_n(V)]t)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \right\}^4;$$

pre sodíkovú vodivosť

$$(9) \quad g_{Na} = 120 \left\{ \frac{\alpha_m(V) - C_2 \exp(-[\alpha_m(V) + \beta_m(V)]t)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \right\}^3 \cdot \left\{ \frac{\alpha_h(V) - C_3 \exp(-[\alpha_h(V) + \beta_h(V)]t)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \right\},$$

kde konštanty C_1 , C_2 , C_3 sú dané vzťahmi:

$$(10) \quad C_1 = \left(\frac{dn}{dt} \right)_{t=0}; \quad C_2 = \left(\frac{dm}{dt} \right)_{t=0}; \quad C_3 = \left(\frac{dh}{dt} \right)_{t=0}.$$

Funkcie $\alpha_n(V)$; $\beta_n(V)$; $\alpha_m(V)$; $\beta_m(V)$; $\alpha_h(V)$; $\beta_h(V)$ tzv. rýchlostné konštanty sú dané rovnicami (7), V je membránový potenciál, m predstavuje počet aktívnych sodíkových častíc, n počet káliových častíc a h predstavuje počet sodíkových inaktívnych častíc.

Funkcie definované rovnicami (7) sú empirické funkcie, ktoré podľa Hodgkina a Huxleyho predstavujú rýchlosť častíc prechádzajúcich z jednej strany membrány na druhú. Ak sa lepšie pozrieme na dané funkcie v ich analytickom vyjadrení, na ich závislosť na potenciáli [6] ako aj na ich časovú zmenu počas vzniku akčného potenciálu [9], [10] zbadáme, že sú to funkcie, ktoré majú charakter funkcií zo štatistickej fyziky. Túto skutočnosť si prvý všimol Agin [1], [2] a ukázal štatistickú významnosť funkcie $\alpha_n(V)$ a $\alpha_m(V)$ na základe Boseho štatistiky.

Agin [1] ukázal, že funkcia $\alpha_n(V)$ po určitých úpravách nadobúda tvar

$$(11) \quad \alpha_n(V) = \frac{\frac{1}{a} \sum_{j=0}^{\infty} \varphi_j \exp(-\varphi_j)}{\sum_{j=0}^{\infty} \exp(-\varphi_j)}$$

a predstavuje tzv. strednú hodnotu funkcie zo štatistickej fyziky, napr. priemernú hodnotu energie harmonického oscilátora v kvantovej štatistike [8]. Funkcia φ_j daná vzťahom

$$(12) \quad \varphi_j = j \left(\frac{V + 10}{10} \right)$$

predstavuje dané možné hodnoty energie v jednotlivých energetických stavoch. Ten istý význam má funkcia $\alpha_m(V)$, ktorá je daná vzťahom

$$(13) \quad \alpha_m(V) = \frac{\sum_{j=0}^{\infty} \Theta_j \exp(-\Theta_j)}{\sum_{j=0}^{\infty} \exp(-\Theta_j)}$$

kde

$$(14) \quad \Theta_j = j \left(\frac{V + k}{10} \right), \quad k = \text{konštanta}$$

Funkcia $\beta_h(V)$ je analogická s Fermi-Diracovou distribučnou funkciou, ktorá i keď súvisí so štatistikou elementárnych častíc, opisuje tiež adsorpciu molekúl na určitý počet fixných adsorbovaných miest a má tvar

$$(15) \quad \beta_h(V) = \frac{1}{\exp[(V + p)/10] + 1},$$

kde p je konštanta. Zlomok $(V + p)/10$ predstavuje energiu častíc daného systému, ak $\beta_h(V) = u/w$ (adsorpcia u molekúl na w miest adsorbovaných).

Ostatné funkcie $\beta_n(V)$, $\beta_m(V)$ a $\alpha_n(V)$ majú charakter Boltzmanovej štatistickej rozdeľovacej funkcie, ktorá určuje priemerný počet častíc v danom energetickom stave. Je vyjadrená vzťahom

$$(16) \quad z_{kr} = \omega_{kr} \exp[(\mu_k + \varepsilon_r)/kT],$$

kde μ_k je tzv. chemický potenciál, ε_r je číslo udávajúce hodnotu energie systému v r -tom degenerovanom stave, k je Boltzmanova konštanta, T je absolútna teplota a ω_{kr} predstavuje váhu daného kvantovaného stavu. Tiež možno hovoriť, že funkcie $\beta_n(V)$, $\beta_m(V)$, $\alpha_n(V)$ sú analogické s funkciou pre p - n prechod [7], tj. prechod častíc

cez potenciálovú bariéru s jednoduchými štatistickými súbormi, ktorá má tvar

$$(17) \quad I = I_0 \exp(-e\varphi_0/kT).$$

kde I predstavuje výsledný tok častíc cez bariéru zľava napravo, I_0 je konštanta, ktorej hodnota je daná počiatočnými podmienkami, $e\varphi_0$ predstavuje veľkosť bariéry, k -Boltzmanova konštanta, T – absolútna teplota.

Fyzikálny význam rovnice (8) Agin vysvetlil tak, že uvažoval sústavu \mathbf{S} , ktorá obsahuje \mathbf{N} systémov dvojakého typu \mathbf{A} a \mathbf{B} , ktorých hodnoty energie v degenerovaných stavoch sú $\varepsilon_0, \varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_r$ a váhy $\omega_0, \omega_1, \omega_2, \dots, \omega_r$. Ďalej nech priemerný počet \mathbf{A} systémov v r -tom degenerovanom stave je n_{Ar} a priemerný počet \mathbf{B} systémov je v tom istom stave n_{Br} , potom ak uvažujeme len r -tý energetický stav, časť \mathbf{A} systémov v tomto stave je

$$(18) \quad n_{Ar}^* = \frac{n_{Ar}}{n_{Ar} + n_{Br}}.$$

Ak \mathbf{A} systémy nie sú lokalizované a sú popísané symetrickými charakteristickými funkciami, potom priemerný počet \mathbf{A} systémov v stave r je daný vzťahom

$$(19) \quad n_{Ar} = \frac{\omega_{Ar}}{\exp[(\mu_A + \varepsilon_r)/kT]^{-1}}.$$

\mathbf{B} systémy, ktoré sú lokalizované, sú dané vzťahom

$$(20) \quad n_{Br} = \omega_{Br} \exp[(\mu_B + \varepsilon_r)/kT].$$

Teraz nech \mathbf{A} systémy v r -tom energetickom stave sú dvoch druhov α a β , takže priemerný počet β systémov v r -tom energetickom stave je daný diferenciálnou rovnicou zo štatistickej teórie termodynamických fluktuácií [8]

$$(21) \quad \frac{dn(n_{Ar})_\beta}{dt} = -(n_{Ar} + n_{Br})(n_{Ar})_\beta.$$

Z riešenia rovnice (21) a rovnice (18) dostaneme, že priemerný počet α systémov v r -tom energetickom stave je

$$(22) \quad n_{\alpha r}^* = \frac{n_{Ar} - c_1 e^{-(n_{Ar} + n_{Br}) \cdot t}}{n_{Ar} + n_{Br}}.$$

Ak sa v danom objekte vyskytuje viac sústav typu \mathbf{S} , teda $\mathbf{S}_1, \mathbf{S}_2, \mathbf{S}_3, \dots, \mathbf{S}_R$, potom priemerný počet α systémov vo všetkých týchto sústavách, ktoré sú v r -tom energetickom stave, je

$$(23) \quad {}^R n_{\alpha r}^* = \left\{ \frac{n_{Ar} - c_1 e^{-(n_{Ar} + n_{Br}) \cdot t}}{n_{Ar} + n_{Br}} \right\}^R.$$

Fyzikálny význam rovnice (9) vysvetlíme podobnou cestou, ako bolo prv ukázané. Nech sústavy typu **S** patria do nejakého komplexu, ktorý obsahuje ešte K sústav typu **P** a jednu sústavu typu **Q**. Pričom sústavy typu **P** ako i sústava typu **Q** majú zloženie zhodné so sústavami typu **S** po stránke kvantitatívnej. Potom priemerný počet z systémov vo všetkých sústavách typu **P** v r -tom energetickom stave je

$$(24) \quad {}_K m_{zr}^* = \left\{ \frac{m_{Ar} - c_2 e^{-(m_{Ar} + m_{Br}) \cdot t}}{m_{Ar} + m_{Br}} \right\}^K,$$

kde m_{Ar} a m_{Br} sú dané rovnicami tvaru (19) a (20).

Priemerný počet α systémov v sústave typu **Q** v r -tom energetickom stave je

$$(25) \quad h_{zr}^* = \left\{ \frac{h_{Ar} - c_3 e^{-(h_{Ar} + h_{Br}) \cdot t}}{h_{Ar} + h_{Br}} \right\},$$

kde c_1, c_2, c_3 sú integračné konštanty, h_{Ar} je daná rovnicou typu (20) a h_{Br} je Fermi-Diracova distribučná funkcia

$$(26) \quad h_{Br} = \frac{1}{\exp\left(\frac{\epsilon_r - \mu_B}{kT}\right) + 1}.$$

V komplexe, ktorý sa skladá z dvoch druhov častíc, ktoré sú navzájom kvázi-nezávislými, rozdelenie častíc v danom energetickom stave je dané pravdepodobnosťami w_1 a w_2 . Ak predpokladáme, že platí už vyslovená podmienka, potom môžeme na tieto systémy aplikovať vetu o súčine pravdepodobností, takže potom pravdepodobnosť rozdelenia častíc v danom energetickom stave je

$$(27) \quad w_{12} = w_1 w_2.$$

Pravdepodobnosť, že nejaký systém existuje, je úmerná určitej priemernej veličine, ktorá fyzikálne bližšie určuje daný systém, napr. počet častíc, energiu, intenzitu a podobne. Teda pravdepodobnosť rozdelenia v danom energetickom stave častíc n_1 je úmerná priemernému počtu častíc v tomto stave a je daná vzťahom

$$(28) \quad w_1 = k_1 n_1.$$

Podobne pre podsystem, ktorý sa skladá z častíc n_2 , pravdepodobnosť

$$(29) \quad w_2 = k_2 n_2,$$

kde k_1 a k_2 sú konštanty úmernosti.

Dosadením rovnic (28) a (29) do rovnice (27) dostávame

$$(30) \quad w_{12} = k n_{12}$$

alebo

$$n_{12} = (k_1 n_1)(k_2 n_2).$$

Nech sústavy typu **P** a sústava typu **Q** v našom komplexe tvoria dva systémy, ktoré sú kvázinezávislými. Potom môžeme aplikovať rovnicu (30) na tieto systémy nachádzajúce sa v r -tom energetickom stave. Takže priemerný počet α systémov sústav typu **P** a sústavy **Q** je

$$(31) \quad {}_K M_{\alpha r}^* = k_1 k_2 m_{\alpha r}^* k_2 h_{\alpha r}^*$$

teda

$$(32) \quad {}_K M_{\alpha r}^* = k \left\{ \frac{m_{Ar} - c_2 e^{-(m_{Ar} + m_{Br}) \cdot t}}{m_{Ar} + m_{Br}} \right\}^K \cdot \left\{ \frac{h_{Ar} - c_3 e^{-(h_{Ar} + h_{Br}) \cdot t}}{h_{Ar} + h_{Br}} \right\},$$

kde $k = k_1 k_2$, chemický potenciál $\mu = \mu_A = \mu_B$ a absolútna teplota T je rovnaká u oboch sústav, lebo len za týchto podmienok platí vzťah (30).

Rovnica (8) pre káľiovú vodivosť g_K je analogická s rovnicou (23) a rovnica (9) pre sodíkovú vodivosť g_{Na} je analogická s rovnicou (32).

Zistenie tejto analógie pravda nie je ešte dôkazom o určitom druhu fyzikálneho procesu v nervede, ktorý sa v ňom uskutočňuje počas vzruchu; prevedená analýza ukazuje skôr na možnosť formulácie teoretickej bázy empirických rovníc pre vodivosti v nervedovej membráne počas vzruchu.

(Došlo dňa 3. septembra 1965.)

LITERATÚRA

- [1] Agin, D.: Some comments on the Hodgkin-Huxley equations. *J. Theoret. Biol.* 5 (1963), 161—170.
- [2] Agin, D.: Some comments on the Hodgkin-Huxley equations. Corrections. *J. Theoret. Biol.* 7 (1964), 388.
- [3] Bureš, J., Petráň, M., Zachar, J.: *Electrophysiological methods in biological research.* NČSAV, Praha 1960.
- [4] Hodgkin, A. L.: The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.* 26 (1951), 339—409.
- [5] Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.: Measurement of current-voltage relations in the membrane of the Giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116 (1952), 424—448.
- [6] Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117 (1952), 500—544.
- [7] Kittel, C.: *Introduction to solid state physics.* Ruský preklad: Введение в физику твердого тела. Физматгиз, Москва 1963.
- [8] Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М.: *Статистическая физика.* Наука, Москва 1964.
- [9] Michalov, J., Zachar, J., Kostolanský, E.: Vznik membránového akčného potenciálu v Hodgkin-Huxleyho modele nervového axonu *Loligo*. *Čs. fysiologie* 13 (1964), 500.
- [10] Michalov, J., Zachar, J., Kostolanský, E.: Automatic computation of membrane potential changes and underlying processes in Hodgkin-Huxley nerve model. *Physiol. bohemoslov.* (v tlačí).

To the Physical Sense of the Hodgkin-Huxley Empirical Equations for Ionic Conductance during the Impulse

JOZEF MICHALOV

On the basis of statistical physics we have derived the equation (32), which is analogous with the equation (9) for sodium conductance g_{Na} . Analogy shows possibility of a formulation of theoretical basis of empirical equations for the conductance in nervous membrane during the impulse.

Jozef Michalov, prom. fyzik, Ústav normalnej a patologickej fyziológie SAV, Sienkiewiczova č. 1, Bratislava