

МОДЕЛИ, ОПИСЫВАЮЩИЕ ГЕНЕРАЦИЮ И ПРОВЕДЕНИЕ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА

© 2022 г. Х.Л. Эрнандес Касерес^{*,#}, С.С. Джима^{**}, ***^{***}, Д.А. Семенов^{****}, *****^{*****}, М.И. Дроботенко^{**}, Ю.Д. Нечипуренко^{*****}, ##^{##}

^{*}Кубинский Центр Нейронаук, ул. 25-я, угол к 198-й, Плайя, Гавана, Куба

[#]E-mail: jose.caceres@cneuro.edu.cu

^{**}Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская, 149, Краснодар, 350040, Россия

^{***}Федеральный исследовательский центр «Южный научный центр РАН», просп. Чехова, 41, Ростов-на-Дону, 344006, Россия

^{****}Институт биофизики СО РАН, Академгородок, 50, Красноярск, 660036, Россия

^{*****}НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, 660022, Россия

^{*****}Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, ул. Вавилова, 32, Москва, 119991, Россия

^{##}E-mail: nech99@mail.ru

Поступила в редакцию 11.03.2022 г.

После доработки 19.05.2022 г.

Принята к публикации 02.06.2022 г.

Обсуждаются различные модели и подходы к изучению генерации и распространения нервного импульса. Разные исследователи уделяли внимание механическим, термодинамическим и электрическим аспектам работы нервной клетки. Модель Ходжкина–Хаксли, созданная 70 лет назад, занимает сейчас центральное место в нейробиологии. Она смогла теоретически описать все известные в то время электрические проявления потенциала действия, а также вызвала появление новых экспериментальных и теоретических подходов в биофизике мембран. Альтернативной для этой модели является модель механического солитона, согласно которой нервный импульс представляет собой затухающую механическую волну, связанную с фазовым переходом в липидном бислое. Приводятся основные аргументы сторонников теории солитона, отрицающие ряд положений модели Ходжкина–Хаксли. Большинство этих утверждений могут быть объяснены в рамках модели Ходжкина–Хаксли, если принять во внимание, что изменения в мембранном потенциале приводят не только к изменениям в проницаемости каналов, но и также к изменению ее толщины, к модификации белково-липидных взаимодействий, и к модуляции кооперативных взаимодействий между каналами. Появление механического солитона в ряде случаев возможно, но это не главный механизм нервной возбудимости. Встает задача создания универсальной математической модели, способной описать все биофизические изменения, сопровождающие нервный импульс. Эту задачу можно решить путем адаптации модели Ходжкина–Хаксли. Такой подход к моделированию нервного импульса может привести и к новым экспериментальным идеям, и к новым результатам.

Ключевые слова: нервный импульс, модель Ходжкина–Хаксли, модель механического солитона, кооперативные взаимодействия, фазовый переход, анестетики, белково-липидные взаимодействия.

DOI: 10.31857/S0006302922040111, EDN: ITXQOP

Проблема возбудимости и проведения нервного импульса — одна из центральных в биофизике. Попытки ее решить сопровождались разработкой передовых экспериментальных и теоретических подходов и методик. Несмотря на бесспорные успехи в этой области, еще не разработана теория, способная описать с единых позиций все экспериментально наблюдаемые процессы, протекающие при генерации и распространении нервного импульса. В последние 70 лет в этой области доминировала теория Ходжкина–Хак-

ли, благодаря которой удалось описать большинство электрических явлений, сопровождающих потенциал действия. Подход, предложенный Ходжкиным и Хаксли, привел к внедрению таких методов, как измерение «воротных» токов смещения [1], пэтч-кламп [2], исследование функциональной активности нервной ткани [3], развитию оптогенетики [4], а также методов моделирования активности мозга «снизу вверх» [5].

Однако существует ряд фактов и данных, которые не укладываются в теорию Ходжкина–Хак-

ли (например, адиабатическое и обратимое изменение температуры нерва [6, 7], изменение упругости липидного бислоя вместе с обратимым утолщением нерва [8], фазовый переход в липидном бислое [7], а также наличие кооперативных явлений между ионными каналами [9]).

Появление таких данных привело к разным реакциям среди биофизиков – от предложения альтернативных теорий, отождествляющих потенциал действия с механическим солитоном [7], при котором ионные каналы играют лишь второстепенную роль, до необходимости пересматривать молекулярные механизмы ионной проницаемости мембраны [9]. Разработка полноценной (универсальной) модели для нервного импульса будет зависеть от корректного понимания сопровождающих его биофизических процессов [10]. В то же время от успеха в построении такой модели будет зависеть успех многих конкретных задач нейрофармакологии и других нейронаук.

Здесь мы обсуждаем «сильные» и «слабые» стороны различных подходов и намечаем возможные пути к универсальной биофизической модели нервной возбудимости, а также уделяем внимание идеям С.Э. Шноля о механизмах возбудимости с точки зрения биологической эволюции.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Многие ученые прошлого формулировали гипотезы о механизме нервного возбуждения, в России можно указать на работы М.В. Ломоносова, который считал, что распространение нервного импульса представляет собой волнообразную последовательность механических сцепленных циклических процессов: «Сие происходит нечувствительным временем для бесперерывного совмещения частиц по всему нерву от конца до самого мозга...» [11].

Однако лишь с привлечением данных, полученных экспериментально, представления о проведении импульсов начали становиться все более и более конкретными. Так, опыты Л. Гальвани в конце XVIII века указывали на электрическую природу нервного и мышечного возбуждения [12]. Эксперименты Э. Дюбуа-Реймона и Г. Гельмгольца в середине XIX века [13] дали такое обилие результатов, что появилась необходимость разработки моделей, которые могли бы объяснить накопленную совокупность данных с единых позиций. Значение моделей второй половины XIX века заключалось в том, что исследователи стремились с их помощью развить представления о нервном импульсе на основании хорошо известных физических механизмов.

Впервые предположение о роли клеточных мембран в генезисе биоэлектрических явлений вы-

сказал В. Оствальд в 1890 г. Опыты с осадочными мембранами позволили ему сделать вывод: «Быть может, не слишком дерзко высказывать здесь предположение, что не только токи в мышцах и нервах, но и таинственные эффекты электрических рыб будут объясняться свойствами полупроницаемых мембран...» [15]. Идеи В. Оствальда были далее разработаны Ю. Бернштейном, учеником Э. Дюбуа Реймона [16].

В результате острых споров относительно ограничений и достижений различных моделей на рубеже XX века возникла модель, которая являлась первой истинно количественной моделью нервного возбуждения. Бернштейн считал, что мембранный потенциал покоя есть результат термодинамического равновесия ионов калия, находящихся по обе стороны полупроницаемой мембраны. Потенциал действия представлялся ему как результат изменений в проницаемости мембраны при возбуждении. Так, в модели Бернштейна сочетались три ключевых момента:

- 1) идея о мембране как месте, в котором происходят процессы возбуждения;
- 2) термодинамический подход для понимания биоэлектрических явлений;
- 3) представление об изменении проводимости мембраны по отношению к разным ионам как основе всего разнообразия явлений, сопровождающих нервное и мышечное возбуждение.

Параллельно, в начале XX века для объяснения нервной проводимости были предложены модель Вильке, в которой рассматривалось механическое возбуждение желатинового цилиндра, где одновременно развивались и механические и электрические волны [17], а также модель Лилли, прообразом которой служила железная проволока, погруженная в раствор азотной кислоты [18], вдоль которой распространяется волна возбуждения.

Изучавший нервную возбудимость при механических раздражениях Э. Вильке еще в 1913 г. пришел к выводу, что нервный импульс не может быть чисто электрическим явлением [17]. Он предполагал, что это пьезоэлектрическое явление, и продемонстрировал механические изменения в простом эксперименте: прикрепляя тонкое стекловолокно к концу нерва, показал, что оно начало колебаться при раздражении нерва.

С другой стороны, идеи Бернштейна получили дальнейшее развитие в экспериментальных и теоретических разработках кембриджской школы, особенно в работах А. Ходжкина, Э. Хаксли и Б. Каца. Так, в 1952 г. появилась знаменитая система уравнений Ходжкина–Хаксли [19].

В 1956 г. Дж. дель Кастильо и Б. Кац [20] на основе электрофизиологических экспериментов, проведенных методом внутриклеточного отведения мембранного потенциала, предсказали

«квантовое» высвобождение нейромедиаторов при синаптической передаче, что было подтверждено с помощью электронной микроскопии спустя несколько лет [21].

Уравнения Ходжкина–Хаксли опирались на обширный экспериментальный материал, полученный главным образом при помощи новейшего в то время метода фиксации напряжения (voltage clamp). Авторы старались построить эмпирическую модель, которая могла бы соответствовать экспериментальным данным — и в то же время количественно описать генерирование потенциала действия, а также его распространение вдоль аксона.

Хотя А. Ходжкин и Э. Хаксли не претендовали на создание концептуальной модели, они приложили усилия к тому, чтобы математические выражения в их модели характеризовались физической правдоподобностью (например, процессы активации ионной проводимости описывались в виде химических уравнений первого порядка и т.п.). Математические выражения должны были количественно описать обширную совокупность экспериментальных данных, а также предсказывать поведение системы при изменении различных параметров.

Авторы не исходили из конкретной физической модели, но настаивали на том, чтобы их экспериментальные результаты и соответствующая система уравнений были совместимы с некоторыми основополагающими идеями. Следуя системе уравнений Ходжкина–Хаксли, можно представить физическую модель, постулирующую существование неких активирующих и инактивирующих частиц, реальность которых была подтверждена 20 лет спустя благодаря экспериментальному обнаружению «воротных токов» [22].

Помимо описания практически всех электрофизиологических явлений, известных в то время для аксона кальмара, посредством несложной адаптации модель была распространена и на другие системы с возбуждением. Подход Ходжкина–Хаксли был применен для описания синаптической передачи, а также к исследованию воротных токов смещения.

АЛЬТЕРНАТИВЫ ПОДХОДУ ХОДЖКИНА–ХАКСЛИ

Несмотря на успех уравнений Ходжкина–Хаксли и присуждение авторам в 1963 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине, в 1950–1970 гг. были авторы, которые оспаривали модель Ходжкина–Хаксли. Среди них выделялись два выдающихся биофизика — Д.Н. Насонов (1895–1957) и И. Тасаки (1910–2009).

Насонов ввел понятие парабиоза — состояния, при котором протоплазма клетки сильно меняет физические свойства в результате обратной адсорбции ионов калия присутствующими в ней белками [23]. Идеи Насонова были развиты в работах его ученика А.С. Трошина [24], а также американского биофизика Г. Линга [25].

По сути «школа Насонова» отрицала роль клеточной мембраны в процессах возбуждения (считалось, что главную роль в этом фазовом переходе при возбуждении играют белки протоплазмы) [26]. Однако наличие возможности регистрировать полноценные потенциалы действия и ионные токи в перфузированных гигантских аксонах и сомах изолированных нервных клеток (где протоплазма полностью заменяется раствором ионов без белков) противоречит основным постулатам «школы Насонова» [27].

И. Тасаки считается одним из самых известных ученых в области нейрофизиологии. Его имя связано с открытием роли миелина в проведении нервного импульса. Он широко применял метод фиксации напряжения в своих исследованиях и его экспериментальные результаты не оспаривали даже те, кто не разделял его идеи.

Согласно Тасаки, нервный импульс появляется как результат фазового перехода в мембране, который распространяется вдоль аксона [28]. Он полагал, что возбудимая мембрана представляет собой макромолекулярный комплекс белков и липидов. Каждая субъединица этого комплекса способна к ионному обмену и может пребывать в одном из двух стабильных конформационных состояний — состоянии покоя и состоянии действия.

ТЕОРИЯ МЕХАНИЧЕСКОГО СОЛИТОНА

В последние годы идеи И. Тасаки нашли дальнейшую разработку в так называемой теории механического солитона. Согласно этой теории распространение потенциала действия сопровождается стабильным солитоном механической деформации клеточной мембраны, который движется с постоянной скоростью и неубывающей амплитудой [29].

При этом предполагается, что эта механическая волна, сопровождающая потенциал действия, связана с основными механизмами возбудимости. В частности, было высказано предположение, что открытие ионных каналов, участвующих в генерации электрических явлений нервного возбуждения, требует механических изменений в двойном липидном слое. В пользу этого предположения приводился аргумент, что во время активации ионных каналов происходит деформация мембраны и обратимое нагревание аксона. Модель механического солитона была

предложена для описания нервного импульса как неклассический солитон («компактон») [30].

Чтобы обосновать теоретически наблюдаемую зависимость скорости импульса от радиуса аксона, М. Рвачев предложил модель, которая рассматривает нервный импульс как импульс давления, распространяющегося по аксоплазме [31]. Как мы обсуждали выше, опыты с перфузированными аксонами исключают необходимость аксоплазмы для проведения нервного импульса.

Ниже излагаются главные аргументы сторонников теории механического солитона, которые указывают на ряд недостатков модели Ходжкина–Хаксли (см. работу [32]):

1. Модель Ходжкина–Хаксли описывает только зависящие от напряжения аспекты нервного импульса. Иными словами, представления Ходжкина–Хаксли в одностороннем порядке ограничиваются электрическими явлениями при возбуждении.

2. Существенной характеристикой подхода Ходжкина–Хаксли является то, что он основан на диссипативных процессах и поэтому по своей природе необратим.

3. До сих пор невозможно определить, как проводимость белков канала зависит от напряжения и времени, а также вместо чего эта зависимость параметризуется. На основании этого сторонники теории механического солитона утверждают, что модель Ходжкина–Хаксли не представляет собой теорию в строгом физическом смысле. Она не предсказывает поведение системы, а скорее апостериорно описывает результаты измерений.

4. Модель Ходжкина–Хаксли не учитывает изменения других физических величин, например, теплоты или работы по утолщению и удлинению нервного волокна. Тщательные измерения показывают, однако, что другие термодинамические величины также изменяются вместе с изменениями мембранного потенциала во время возбуждения.

5. Потенциал действия может генерироваться и в среде, где отсутствует натрий.

6. Генерация обратимого тепла представляет собой особую проблему для модели Ходжкина–Хаксли. А. Хилл давно сделал первые значимые измерения теплопродукции нервов [6]. Он показал, что тепло выделяется во время начальной фазы нервного импульса, и в значительной степени реабсорбируется во второй фазе импульса, так, что общая теплопродукция равна нулю в пределах точности измерения. Другими словами, нервный импульс можно рассматривать как адиабатический и обратимый процесс, что противоречит модели Ходжкина–Хаксли, диссипативной по своей природе.

7. В бислоистой мембране без белковых компонентов тоже образуются дискретные ионные каналы. Регистрируемые токи напоминают те, которые обычно приписывают белковым ионным каналам. В частности, эти дискретные токи наблюдаются при фазовых переходах. При распространении импульса следует ожидать, что липидная мембрана должна стать проницаемой для ионов. По-видимому, любой агент, который подавляет формирование импульсов в солитонной модели, также будет подавлять эти дискретные токи, поскольку эти два явления неизбежно термодинамически связаны.

8. Важным требованием для получения локализованных импульсов является наличие фазового перехода типа плавления в биомембране, о чем не говорится в модели Ходжкина–Хаксли. Этот переход отвечает не только за обратимый нагрев, но и за локализацию импульса.

9. Известно множество различных веществ, вызывающих анестезию, в том числе закись азота, галотан, хлороформ и многие спирты, а также благородный газ ксенон. Все эти анестетики следуют известному правилу Мейера–Овертона [33], согласно которому их активность прямо пропорциональна их растворимости в липидных мембранах. Это относится к большому диапазону значений растворимости, от закиси азота до длинноцепочечных спиртов. При критической дозе анестетика ED_{50} , когда 50% пациентов теряют сознание, всегда обнаруживается одна и та же концентрация активных веществ в мембранах, несмотря на различия в их химической природе. Эту корреляцию трудно объяснить в рамках модели Ходжкина–Хаксли.

10. Взаимное проникновение идущих навстречу потенциалов действия. Особенностью механических солитонов является то, что два сталкивающихся импульса проходят друг через друга без диссипации [29], а не аннигилируют, как ожидается в импульсах типа Ходжкина–Хаксли из-за присутствия рефрактерного периода. Проникновение встречных нервных импульсов было недавно экспериментально показано на нервах дождевого червя [34].

Критика идей сторонников механического солитона. Ниже излагаем нашу точку зрения относительно некоторых положений сторонников модели механического солитона.

– Модель Ходжкина–Хаксли описывает только зависящие от напряжения аспекты нервного импульса. К середине XX века технически возможно было тщательно измерять только токи и напряжения, во времени и пространстве. Весьма интересно то, что сегодня можно предположить, что и другие параметры, такие как толщина мембраны, температура и фаза агрегации мембраны, также могут значительно изменяться в результате

изменении напряжения. В этом смысле, хотя модель Ходжкина—Хаксли не рассматривала все процессы, сопровождающие нервный импульс, представление о других процессах как зависящих от напряжения кажется правомерным.

— Модель Ходжкина—Хаксли основана на диссипативных процессах и поэтому по своей природе необратима. В этом нет ничего удивительного, так как сама жизнь — далекий от равновесия процесс. Ходжкин в свое время подсчитал, что аксон может генерировать до миллиона потенциалов действия без необходимости уравновесить градиенты [35]. О том, что в мозге происходят диссипативные процессы, свидетельствует тот факт, что по крайней мере 50% энергетических затрат мозга приходится на работу натриевого насоса. Иными словами, проведение нервного импульса может быть диссипативным благодаря тому, что ионные градиенты восстанавливаются различными системами активного транспорта, которые обеспечиваются за счет непрерывного синтеза АТФ и других источников энергии в организме.

— Многие неизвестно о том, как проводимость белков канала зависит от напряжения и времени. Но то немногое, что известно, было достигнуто в основном благодаря электрофизиологическим методам (ток смещения, пэтч-кламп), а также методам генетического картирования и молекулярной биологии. Большинство из этих методов были инспирированы идеями и вопросами, вытекающими из модели Ходжкина—Хаксли [36].

— Модель Ходжкина—Хаксли не является теорией в прямом смысле, как мы писали выше. Сами авторы модели были весьма самокритичны. Так, Э. Хаксли говорил: «Ходжкин и я считаем, что эти уравнения следует рассматривать как первое приближение, которое во многих отношениях требует дальнейшего уточнения и развития при поиске действительного механизма изменения ионной проницаемости на молекулярном уровне...» [37].

В.Н. Дешеревский, ученик С.Э. Шноля, в этой связи писал: «... моделирование процессов в биологии существенно отличается от построения теории физического явления. В физике существует небольшое число элементарных моделей, таких как материальная точка, твердое тело, статистический ансамбль, электромагнитное поле, квантовая система и т. д. Их поведение регламентировано законами природы, которые сформулированы раз и навсегда и «обжалованию не подлежат».

В моделировании биологических процессов пока что дело обстоит иначе. Использовать впрямую элементарные модели теоретической физики в этой области — занятие почти безнадежное. Поэтому возникает необходимость создания набора собственно «биологических элементарных

моделей». В качестве примера одной из таких моделей можно привести уравнения Ходжкина—Хаксли, описывающие возникновение и распространение нервного импульса. Если бы удалось подобным образом смоделировать основные процессы жизнедеятельности, то можно было бы реально говорить о «динамической модели клетки» (термин А.М. Жаботинского), ткани и даже целого организма...» [38].

А. Ходжкин и Э. Хаксли писали в своей оригинальной статье, что они не собирались разрабатывать биофизическую модель. В то же время они указывали на то, что, «в настоящее время толщина и состав возбудимой мембраны неизвестны. Наши эксперименты поэтому мало что могут дать в плане надежной информации о природе молекулярных процессов, приводящих к изменениям проницаемости. Цель этого раздела — показать, что некоторые типы теорий исключаются нашими экспериментами, а другие согласуются с ними...» [19].

Мы, вслед за Э. Канделем [39], считаем, что более важным достоинством модели, чем описание явления, может быть ее способность ставить новые вопросы и планировать новые эксперименты: в этом плане модель Ходжкина—Хаксли ставила и еще ставит новые вопросы уже на протяжении семидесяти лет.

— Модель Ходжкина—Хаксли не рассматривает изменение ряда величин, таких, как теплота или длина нерва. Эти параметры также изменяются одновременно с изменениями мембранного напряжения. Не исключено, однако, что эти величины меняются в результате как раз изменений мембранного потенциала. Учитывая толщину мембраны (около 5 нм), удельную емкость (приблизительно 1 мкФ на квадратный сантиметр) и изменение мембранного потенциала на 0.1 В, можно ожидать, что в мембране будет создаваться гигантское электрическое поле (порядка 10^9 В/м), и это может вызывать в ней большие изменения. Конечно, исходя из элементарных соображений (модуль Юнга и т. д.), следует ожидать, что такое давление способно вызывать механические изменения размера липидного бислоя. Так, оценочные расчеты указывают на то, что при изменении мембранного потенциала на 0.07 В (соответствующего деполяризации аксона), на бислое оказывается давление, близкое к $1.8 \cdot 10^4$ Па (в 15 раз больше давления металлического пресса). При типичных значениях модуля Юнга для реальных биологических мембран (10–100 кПа), следует ожидать относительные изменения в толщине мембраны от 10 до 50%. Это сопоставимо с экспериментально полученными наблюдениями [40]. С другой стороны, еще в 1974 г. было теоретически показано, что деполяризация мембраны может вызывать адиабатическое нагревание, спо-

собное объяснить экспериментально наблюдаемые фазовые переходы и адиабатические процессы [41]. Другими словами, экспериментально измеренные изменения мембранного потенциала во время нервного импульса достаточны для описания наблюдаемых изменений в геометрии мембраны. Под такими давлениями различные материалы могут претерпевать и фазовые переходы (например, углеродные нанотрубки [42]).

– Появление потенциала действия в среде без натрия было детально изучено и позволило охарактеризовать ионную селективность натриевого канала (над этим тоже работал П.Г. Костюк), но эти результаты еще не свидетельствуют о том, что модель Ходжкина–Хаксли не верна [43].

– Возможность регистрировать ионные токи, проходящие через одиночные каналы, является одним из следствий подхода Ходжкина–Хаксли. Дискуссия между И. Тасаки и сторонниками модели Ходжкина–Хаксли привела к поиску экспериментальных доказательств существования дискретных каналов в мембране. Одним из самых ранних доказательств был анализ влияния ионизирующего излучения на способность аксона генерировать потенциалы действия. Результаты показали, что эффект можно смоделировать при помощи теории мишени. Теоретически полученные размеры мишени сопоставимы с типичными размерами мембранных белков. Так, Дж. Фокс и Р. Стампфли показали [44], что ультрафиолетовое излучение (длина волны 280 нм) вызывает необратимую блокаду натриевых каналов, а подавление тока натрия I_{Na} находится в экспоненциальной зависимости от дозы облучения. С точки зрения теории мишеней однократное экспоненциальное отношение в кривой «доза–эффект» означает, что эффект облучения связан с однократным событием, ограниченным одной дискретной целевой областью. Объем этой целевой области оценивается в 200 \AA^3 . Эти размеры, теоретически рассчитанные более полувека назад, сопоставимы с тем, что сегодня известно о размерах сенсорных субъединиц натриевого канала. В связи с образованием проводящих пор в бислоиных мембранах об этом явлении известно очень давно. Оно обычно объясняется модификацией структур липидного бислоя (образуются участки с небислоиной упаковкой молекул). При этом на границе бислоя и монослоя образуются эти «каналы». Даже полагается, что эти поры и составляют физическую основу тока утечки в модели Ходжкина–Хаксли. Нам кажется маловероятным, что эти поры могут служить физической основой для всего разнообразия тонко регулируемых электрофизиологических явлений, имеющих место при генерации и проведении нервного импульса.

– Сторонники теории механического солитона говорят о прохождении насквозь встречающихся потенциалов действия как аргументе против модели Ходжкина–Хаксли и в поддержку их разработок [34]. Однако эти результаты, полученные на нервах дождевого червя, не подтверждаются многочисленными экспериментами других исследователей [45].

– На протяжении эволюции у нейронов развивалась сложнейшая система аксонального транспорта, гарантирующая доставку ионных каналов, а также ионных насосов вдоль всего аксона. При этом оправданным представляется сомнение в том, что биологическая функция аксона состоит в проведении механических солитонов, в которых потенциал-зависимые ионные каналы практически не играют никакой важной роли.

Резюмируя, мы полагаем, что наблюдение механических и тепловых изменений, сопровождающих потенциал действия, скорее всего есть результат электрических явлений, описанных в модели Ходжкина–Хаксли, а не первопричина нервного и мышечного возбуждения.

Это отнюдь не означает, что механическими изменениями и фазовыми переходами, имеющими место в бислое, следует пренебречь: по нашему мнению, их надо рассматривать с позиций более общих, чем точка зрения теории механического солитона. Не исключается, что ввиду нелинейной природы процессов, сопровождающих нервный импульс, во время распространяющегося возбуждения может появиться и механический солитон.

Возможность возникновения солитонов в биологических структурах обсуждается давно [46–48], в частности А.С. Давыдов теоретически показал, что механические солитоны могут распространяться вдоль α -спирали белка со скоростью, близкой к 30 м/с [49] (заметим, что в области соприкосновения с липидным бислоем ионные каналы принимают конформацию α -спирали). Изменение толщины мембраны вблизи ионных каналов в результате быстрой деполяризации мембраны может влиять на состояние α -спиралей канала и соответственно на проведение солитона вдоль α -спирали канала. Это и может составлять один из основных механизмов белково-липидных взаимодействий при проведении нервного импульса.

С другой стороны, И. Чосич (автор модели резонансного взаимодействия между белками – «распознавания») придает большое значение распространению солитонов при резонансном распознавании [50].

Мы полагаем, что действие анестетиков и противосудорожных веществ на липидный бислой свидетельствует о роли белково-липидных взаимодействий в проведении нервного импульса.

Сейчас мало известно о том, как вещества, встроенные в липидный бислой могут оказать влияние, в одном случае блокируя проведение потенциала действия [51, 52] и в другом — вызывая возникновение пароксизмальной деполяризации [53]. Мы думаем, что возможных гипотез может быть несколько, включая и теорию механического солитона.

Различные модификаторы бислоя (например, спирты и ацетон) способны изменять сродство Na, K-АТФазы к натрию и калию [54]. Не исключается, что подобные эффекты можно ожидать и в ион-селективных каналах.

КООПЕРАТИВНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ГЕНЕРАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Функциональные ионные каналы включают согласованную работу нескольких субъединиц. Липиды должны играть ключевую роль во взаимодействии между различными субъединицами, более того, предполагается, что во время развертывания потенциала действия имеет место кооперативное согласование между каналами. Эти кооперативные взаимодействия могут возникать по сценарию положительной обратной связи. Изменение мембранного потенциала вызывает механические и фазовые изменения в бислое, которые могут с одной стороны содействовать координации субъединиц канала, а с другой — кооперативному взаимодействию между разными каналами. Конкретные детали этих механизмов пока неизвестны.

Модель Ходжкина–Хаксли полагает, что как активирующие, так и инактивирующие частицы действуют независимо друг от друга. Более того, в этой модели каналы тоже функционируют независимо во время проведения нервного импульса. Соответственно, кооперативные взаимодействия между активируемыми субъединицами в каналах не рассматриваются в модели Ходжкина–Хаксли.

В принципе, кооперативные явления могут проявляться на различных уровнях:

- 1) при связывании ионов в канале [55];
- 2) в виде кооперативных взаимодействий между активирующимися субъединицами [56–59];
- 3) в виде кооперативных взаимодействий между каналами [9].

Было обнаружено, что потенциалы действия, регистрируемые с корковых нейронов млекопитающих, показывают крутую начальную восходящую фазу [60]. Модель Ходжкина–Хаксли не может описать этот крутой подъем [61]. С целью объяснения этого несогласования и была выдвинута идея о кооперативных взаимодействиях между каналами. Согласно этой гипотезе, открывание одного канала увеличивает вероятность от-

крывания соседних каналов. Эта модификация модели лучше описывает экспериментальные наблюдения и подразумевает увеличение кодирующей способности корковых нейронов. Другими словами, кооперативные взаимодействия между индивидуальными натриевыми каналами может оказаться приобретением в результате эволюции нейронов млекопитающих, что обеспечивает быструю обработку внезапных изменений в окружающей среде [9].

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В рамках подхода Ходжкина–Хаксли поведение электрических параметров описывается в виде:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{\text{ion}} = I_{\text{ext}}, \quad (1)$$

где I_{ext} соответствует внешнему току; C_m — емкость, соответствующая липидному слою клеточной мембраны; V_m — мембранный потенциал; I_{ion} — суммарный ионный ток.

Суммарный ионный ток I_{ion} состоит из вкладов от всех типов каналов:

$$I_{\text{ion}} = \sum_k I_k = \sum_k G_k (V_m - E_k), \quad (2)$$

где G_k — индивидуальная проводимость канала k ; I_k — величина электрического тока, генерируемого отдельным видом ионов; E_k — равновесный потенциал ионного канала k .

В модели Ходжкина–Хаксли приводятся выражения, связывающие динамическую зависимость индивидуальных проводимостей G_k от мембранного потенциала. Полная система уравнений Ходжкина–Хаксли приводится в оригинальной работе авторов [19].

Система уравнений, соответствующая модели механического солитона, исходит из волнового уравнения Эйлера для латеральной плотности мембраны:

$$\frac{\partial^2}{\partial \tau^2} \Delta \rho^A = \frac{\partial}{\partial z} \left(c^2 \frac{\partial}{\partial z} \Delta \rho^A \right), \quad (3)$$

где $\Delta \rho^A$ есть изменение латеральной плотности мембраны — $\Delta \rho^A = \rho^A - \rho_0^A$; ρ^A соответствует латеральной плотности мембраны, c — скорость звука; ρ_0^A — равновесная латеральная плотность мембраны в жидкой фазе.

Авторы теории солитона полагают, что вблизи точки фазового перехода скорость звука непосто-

янна и можно ее переписать, разлагая в ряд Тейлора; соответственно имеем:

$$c^2 = c_0^2 + p\Delta\rho^4 + q(\Delta\rho^4)^2 + \dots$$

На основании экспериментального наблюдения частотной зависимости скорости звука в

$$\frac{\partial^2}{\partial \tau^2} \Delta\rho^4 = \frac{\partial}{\partial z} \left[(c_0^2 + p\Delta\rho^4 + q(\Delta\rho^4)^2 + \dots) \frac{\partial}{\partial z} \Delta\rho^4 \right] - h \frac{\partial^4}{\partial z^4} \Delta\rho^4, \quad (4)$$

где c_0 – скорость малоамплитудного звука; h – дисперсионная константа.

Как видно из соотношения (4), базовое уравнение солитонной модели учитывает изменения латеральной плотности мембран и нелинейные отношения, которые устанавливаются между скоростью звука и плотностью в связи с присутствием фазовых переходов мембраны в результате ее механических искажений.

На сегодняшний день нет сомнения в том, что во время потенциала действия имеют место как электрические, так и механические процессы. Тепловые изменения могут приводить к фазовым переходам. Является ли фазовый переход в мембранном бислое обязательным условием для проведения нервного возбуждения, пока не ясно. Согласно теории механического солитона, оно обязательно. Тот факт, что некоторые хладнокровные животные способны генерировать нервные сигналы в диапазоне температур от 0 до 40°C, представляется странным в свете этой теории.

По теории механического солитона электрические и тепловые явления могут появиться в результате механической деформации мембраны. Мы считаем, что как механические, так и тепловые изменения происходят в результате, в первую очередь, изменений мембранного потенциала. Эти тепловые и механические изменения, в свою очередь, могут оказать влияние и на проводимость, на емкость мембраны и, в конце концов, на мембранный потенциал.

От того, какова из этих гипотез верна, зависит и дальнейшая разработка универсальных математических моделей нервного импульса.

Некоторые авторы стараются найти общий сценарий, позволяющий объединить оба подхода. Так авторы работы [10] пытались ввести сопряженную модель, описывая как электрические, так и механические явления, сопровождающие потенциал действия. Они пишут: «потенциал действия должен быть связан с механической деформацией биомембраны и изменениями давления в аксоплазме» [10].

Многочисленные эксперименты показывают, что нервный импульс может протекать в перфузированном аксоне, где аксоплазма полностью

двухмерных искусственных мембранах авторы работы [29] добавили член $-h \frac{\partial^4}{\partial z^4} \Delta\rho^4$ ($h > 0$), описывающий дисперсионные процессы, что приводит к следующему нелинейному уравнению:

замещена водным раствором электролитов [62]. В таком случае важной роли продольных импульсов давления в аксоплазме при проведении нервного импульса не следует ожидать.

Мы полагаем, что следует, исходя из уравнений Ходжкина–Хаксли, учесть в математической модели электрические и механические изменения: не только ионные проводимости, но и толщину мембраны, теплопродукцию и т. п., зависящие от напряжения. В свою очередь, эти изменения оказывают влияние на другие физические величины и влияют на проводимость мембраны для различных ионов прямо или опосредованно.

Здесь уместно упомянуть и об обратном воздействии конформационных изменений белков (например, при открытии и закрытии каналов) на свойства мембраны, уточняя этим, что как белки могут влиять на липиды, так и липиды могут влиять на белки при генерации и проведении нервного импульса.

Для наглядности на рис. 1 показаны те изменения, которые имеют место при начальной, восходящей фазе потенциала действия, согласно классической модели Ходжкина–Хаксли.

Как видно из рис. 1, в этой модели деполяризация мембраны вызывает увеличение натриевой проводимости, что, в свою очередь, вызывает деполяризацию мембраны. Ходжкин и Хаксли ис-

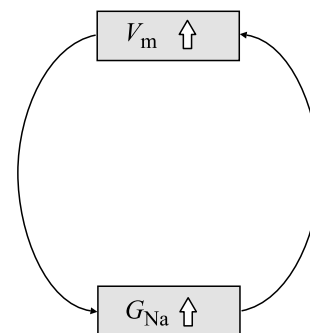


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая взаимосвязь между напряжением и проводимостью в мембране: G_{Na} – проводимость ионов натрия, V_m – мембранный потенциал.

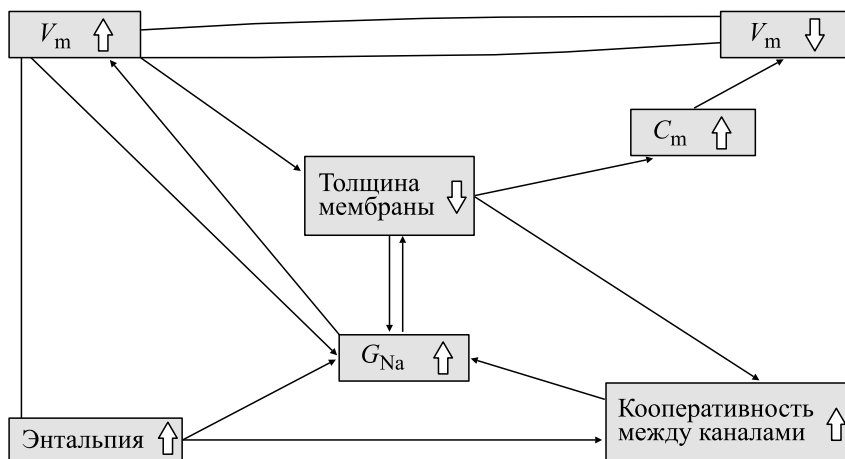


Рис. 2. Система связей между параметрами, характеризующими нервный импульс: C_m — электроемкость, соответствующая липидному слою клеточной мембраны; V_m — мембранный потенциал; G_{Na} — проводимость ионов натрия.

ходили из этой гипотезы и, развивая идею дальше, пришли к своей системе уравнений.

Для сравнения на рис. 2 показаны те изменения, которые могут появиться в мембране в результате ее деполяризации, и соответствующая система связей между ними.

Мы считаем, что многие из этих связей можно описать в модели. Хорошим началом могло быть моделирование эффекта изменения емкости мембраны при потенциале действия.

Учитывая приведенные выше расчеты, а также экспериментальные данные из литературы, можно преобразовать уравнение (1) следующим образом:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{(I_{\text{ext}} - I_{\text{ion}})}{1 + \alpha(V_m - V_0)^2}. \quad (5)$$

Знаменатель в правой части уравнения (5) соответствует эмпирически полученной зависимости мембранной емкости от мембранного потенциала. Недавно автор работы [63] предложил учесть изменение емкости мембраны во время нервного импульса, подходя к проблеме с позиций модели механического солитона.

Уравнения Ходжкина–Хаксли способны давать большое разнообразие решений, многие из которых соответствуют таким неожиданным экспериментальным результатам, как хаотический ряд потенциалов действия, или необычно протяженные потенциалы действия. Мы ожидаем, что эти дополнения к модели приведут и к открытию новых, ранее не наблюдаемых явлений в реальных аксонах.

МНОЖЕСТВЕННОСТЬ МЕХАНИЗМОВ ПРОВЕДЕНИЯ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА — ВОЗМОЖНЫЙ АТАВИЗМ В ЭВОЛЮЦИИ

Как мы писали выше, экспериментальные данные о проведении нервного импульса в ряде случаев показывают существенное отклонение от предсказаний модели Ходжкина–Хаксли. Возможно, причина несоответствия заключается в эволюционном характере возникновения самого явления проведения нервного импульса. Можно предположить, что ионные каналы появились не сразу и первичная возбудимость прототипа нервной клетки была возможна задолго до появления нейромедиаторов и синапсов.

С.Э. Шноль обратил внимание на то, что теплокровность должна быть связана с оптимальными условиями для проведения нервного импульса [64]. Чем примечателен диапазон 35–40°C, выбранный теплокровными? Одна из версий — что именно в этом диапазоне достигается наименьшая удельная теплоемкость воды. Точнее, теплоемкость достигает минимума при 34.5°C [65]. Вблизи этого минимума изменениями теплоемкости в некотором диапазоне можно пренебречь. Это удобно не только для моделирования, но и для решения задач управления. В первом приближении, теплокровность может поддерживаться в этом диапазоне температур потому, что тут легче поддерживать постоянную температуру. Другими словами, в этом диапазоне поддержание постоянной температуры тела потребует наименьших изменений в затратах энергии.

Экспериментально показано, что мозг млекопитающих крайне чувствителен к охлаждению, при охлаждении до 26°C он почти не проводит нервные импульсы [66]. Но нервный импульс как явление эволюционно старше теплокровности. Нервные импульсы успешно проводят не только

рептилии, черви, насекомые, но и полярные рыбы при температуре тела ниже нуля градусов Цельсия. Почему же теплокровные проводят нервный импульс эффективнее?

Возможно, потому что изначально появление нервного импульса связано с явлениями, локально меняющими «температуру» вблизи мембраны, точнее, меняющими подвижность молекул и ионов.

Для того, чтобы понять изначальною важность этой подвижности, можно обратиться к книге С. Габуды «Связанная вода. Факты и гипотезы» [67]. Автор, начав рассуждения с феномена наркоза растворенными (в том числе инертными) газами, подводит к тому, что для биогенных аминов характерен фазовый переход расслоения с верхней критической точкой. То есть, если раствор амина нагреть, он превратится в эмульсию, что уже несколько противоречит интуиции. Поведение систем вблизи критической точки характерно тем, что в этих условиях возможна остановка диффузии, спонтанное разрастание радиуса корреляции молекулярной системы. Это может порождать удивительные возможности для управления передачей нервных сигналов в синапсах. Но еще больше возможностей это дает для объяснения процесса появления первых нейромедиаторов в первых синапсах. Вопрос, что было первым — нейромедиатор или рецептор к нему — разрешается сам собой, если нейромедиатор может работать без рецептора. Фазовый переход мог быть первичным регулятором, а рецепторы возникли позже и позволили обходиться значительно меньшими концентрациями медиаторов. С рецепторами сам характер регуляции стал стабильнее, можно сказать, что они приручили фазовый переход, но он все равно лежит в физико-химической основе процесса.

Вероятно, такое же рассуждение по аналогии возможно и относительно проведения нервного импульса. Уравнения Ходжкина—Хаксли написаны для ионных каналов, то есть для белков, данных нам в их, выражаясь словами С.Э. Шноля, «эволюционном совершенстве». Могут ли у ионных каналов существовать предшественники? Известно, что некоторые жирные кислоты могут, встраиваясь в мембрану митохондрий, создавать поры, проницаемые для ряда ионов [68]. Этот процесс протекает на основе фазового перехода в липидной мембране. С другой стороны, те же самые жирные кислоты способны индуцировать поток протонов через мембрану митохондрий в бурой жировой ткани уже при помощи специфического встроенного белка термогенина [67]. Процесс разобщения в митохондриях является элементом процесса несократительного термогенеза: утечка протонов позволяет нам согреться [68, 69]. Поток ионов при проведении нервного

импульса тоже должен сопровождаться выделением тепла. Известно, что на уровне целого мозга проблема отведения тепла является важной. Более того, есть оригинальная гипотеза о том, что гипертрофия мозга китообразных связана с необходимостью согреть нервную систему [70]. Локальный нагрев потенциально мог бы спровоцировать фазовый переход расслоения раствора аминов, таким образом, мог бы сопрягаться прототип процесса проведения нервного импульса и прототип процесса синаптической передачи.

Формирование пор в липидном бислое потенциально может быть распространяющейся волной. Формирование таких пор может модулироваться волной, бегущей непосредственно в липидной мембране клеток, как рассмотрено в работе В.Е. Захватаева и Р.Г. Хлебопроса [71].

Этот физический механизм мог бы существовать как предшественник механизма распространения нервного импульса. Впоследствии эволюция могла «оседлать» эту волну, создав потенциал-зависимые ионные каналы. Новая система могла усилить и сделать процесс надежнее. Каналы в таком случае похожи на ретранслирующие вышки в сетях связи или подкачивающие станции нефтепроводов, которые не позволяют ослабнуть потоку. Возможно, архаичный процесс принципиально не смог бы распространить нервный импульс по длинным аксонам. Современный способ передачи нервного импульса мог существенно изменить не только расстояние, на которое может устойчиво распространяться нервный импульс, но и сам механизм распространения. Возможно также, что модель Ходжкина—Хаксли не учитывает вклад эволюционно предыдущего механизма.

Так как этот механизм может появляться как потенциальный эволюционный предшественник, который базируется на фазовом переходе в липидной мембране, то он должен быть чувствителен к температуре и составу мембраны. Постоянство температуры может оказаться необходимо, чтобы минимизировать вклад архаичного механизма в современный процесс нервной проводимости. А интервал температур выбран таким, что свойства растворителя почти не меняются с изменением температуры. Остающаяся зависимость фазового перехода от состава мембраны лежит в основе явления наркоза некоторыми жирорастворимыми анестетиками, что указывает на значимость хоть и устаревшего, но не полностью отмененного механизма. Вероятно, при соответствующем подборе условий эксперимента *in vitro* можно сделать эволюционно более древний механизм доминирующим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система уравнений Ходжкина–Хаксли была предложена 70 лет назад, когда очень мало было известно о структуре клеточной мембраны и только электрические аспекты нервного импульса подавались надежному измерению. Модель Ходжкина–Хаксли стимулировала разработку новых экспериментальных и теоретических подходов в биофизике мембран. В свете новых результатов, было предложено несколько модификаций оригинальной модели. В то же время группа авторов разработала модель механического солитона, согласно которой нервный импульс и есть неубывающая механическая волна, ассоциированная с фазовым переходом в липидном бислое. Мы считаем, что многие из аргументов сторонников теории механического солитона могут найти рациональное объяснение и в рамках подхода Ходжкина–Хаксли. Не отрицая возможности возникновения солитонов при проведении нервного импульса, мы считаем, что электрические проявления нервного импульса остаются главными.

Возможно, что унифицированную модель для генерации и распространения нервного импульса, учитывающую все доселе известные экспериментальные данные, удастся получить путем дальнейшего развития модели Ходжкина–Хаксли. При этом следует учитывать:

- 1) зависимость емкости мембраны от мембранного потенциала;
- 2) кооперативные взаимодействия как между активирующими/инактивирующими частицами внутри одного канала, так и между разными каналами;
- 3) влияние сжатия/растяжения мембраны при изменении мембранного потенциала на разные аспекты белково-липидных взаимодействий и на фазовые переходы в бислое.

Такой подход в моделировании может привести и к новым идеям экспериментов и к новым результатам.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы считают своим приятным долгом выразить благодарность Н.Г. Есиповой и В.А. Твердислову, а также рецензентам работы за ценные замечания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (тема 121052600299-1) и государственного задания ЮНЦ РАН (№ 122020100351-9)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. D. Keynes, N. G. Green, and I. C. Forster, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **240**, 411 (1990).
2. E. I. Solntseva, J. V. Bukanova, R. V. Kondratenko, and V. G. Skrebitsky, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **169** (6), 791 (2020).
3. S. Kozin, V. Skrebitsky, R. Kondratenko, et al., *Molecules*, **26** (7), 2036 (2021). DOI: 10.3390/molecules26072036
4. M. Häusser, *Nat. Methods*, **11** (10), 1012 (2014).
5. D. J. Amit and N. Brunel, *Cerebral Cortex*, **7**, 237 (1997).
6. B. C. Abbott, A. V. Hill, and J. V. Howarth, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **148**, 149 (1958).
7. T. Heimburg, *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, **162**, 26 (2021).
8. V. V. Galassi and N. Wilke, *Membranes*, **11**, 478 (2021).
9. Е. С. Никитин, А. Ю. Малышев, П. М. Балабан и М. А. Волгушев, *Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова*, **66** (3), 279 (2016).
10. J. Engelbrecht, T. Peets, K. Tamm, et al., *Proc. Estonian Acad. Sci.*, **67** (1), 28, (2018).
11. М. В. Ломоносов, *Полное собрание сочинений, том 3* (Изд-во АН СССР, М.—Л., 1950–1983).
12. M. Piccolino, *Brain Res. Bull.*, **46**, 381 (1998).
13. E. du Bois-Reymond, *Monatsberichte der Königlich-Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin* (Berlin, 1877), SS. 597–650.
14. H. Helmoltz, *Monatsberichte der Königlich-Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin* (Berlin, 1877), SS. 713–726.
15. W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.*, **6**, 71 (1890).
16. J. Bernstein, *Elektrobiologie. Die Lehre von den elektrischen Vorgängen im Organismus auf moderner Grundlage dargestellt* (Vieweg & Sohn, Braunschweig, 1912).
17. E. Wilke and E. Atzler, *Pfüger's Arch.*, 430 (1913).
18. R. S. Lillie, *Science* (Washington), 48 (1918).
19. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J. Physiol.*, **117**, 500 (1952).
20. J. Del Castillo and B. Katz, *Progr. Biophys. Biophys. Chem.*, **6**, 121 (1956).
21. E. G. Gray and J. Z. Young, *J. Cell Biol.*, **21**(1), 87 (1964).

22. С. М. Armstrong and F. Bezanilla, *J. Gen. Physiol.*, **63**, 533 (1974).
23. Д. Н. Насонов, *Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение* (Изд-во АН СССР, 1962).
24. А. С. Трошин, *Проблема клеточной проницаемости* (Изд-во АН СССР, М.—Л., 1956).
25. G. N. Ling, *Life at the Cell and Below-Cell Level. The Hidden History of a Fundamental Revolution in Biology* (Pacific Press, New York, 2001).
26. V. V. Matveev, *Cell Biol. Int.*, **26**, 305 (2002).
27. J. L. Hernandez Caceres, R. G. de Peralta Menéndez, M. Castellanos Renté, and A. Garateix Fleites, *Int. J. Bio-Med. Comput.*, **29** (3–4), 227 (1991).
28. I. Tasaki and K. Iwasa, *J. J. Physiol.*, **32**, 69 (1982).
29. T. Heimburg and A. Jackson, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **102** (28), 9790 (2005).
30. F. Contreras, H. Cervantes, M. Agüero, and M. de Lourdes Najera, *Int. J. Mod. Nonlinear Theory Appl.*, **2** (1), 7 (2013).
31. M. M. Rvachev, *Biophys. Rev. Lett.*, **5** (2), 73 (2010).
32. T. Heimburg, *Physik Journal*, **8**, 33 (2009).
33. C. E. Overton, *Studien über die Narkose* (Verlag Gustav Fischer, Jena, 1901).
34. A. R. Gonzalez-Perez, L. D. Budvytyte, S. Mosgaard, et al., *Phys. Rev. X*, **4**, 031047 (2014).
35. A. L. Hodgkin, *The conduction of the nervous impulse* (Liverpool Univ. Press, Liverpool, UK, 1964).
36. T. Sumikama and S. Oiki, *J. Physiol. Sci.*, **69**, 919 (2019).
37. A. Huxley, *The Quantitative Analysis of Excitation and Conduction in Nerve. Nobel Lecture* (December 11, 1963).
38. В. И. Дещеревский, *Математические модели мышечного сокращения* (Наука, М., 1977).
39. E. Kandel, *Behavioral Biology of Aplysia* (New York, 1979).
40. T. D. Nguyen, N. Deshmukh, J. M. Nagarah, et al., *Nat. Nanotechnol.*, **7**, 587 (2012).
41. M. H. Naston and S. J. Keeler, *J. Biol. Phys.*, **3**, 130 (1975).
42. B. K. Wittmaack, A. N. Volkov, and L. V. Zhigilei, *Carbon*, **143**, 587 (2019).
43. P. G. Kostyuk, S. L. Mironov, and Y. M. Shuba, *J. Membrane Biol.*, **76** (1), 83 (1983).
44. J. M. Fox and R. Stämpfli, *Experientia*, **27**(11), 1289 (1971).
45. R. W. Berg, M. T. Stauning, J. B. Sørensen, and H. Jahnsen, *Phys. Rev. X*, **7** (2), 028001 (2017).
46. S. Yomosa, *J. Phys. Soc. Japan*, **18** (10), 1494 (1963).
47. А. С. Давыдов и А. Еремко, *Теоретич. математич. биофизика*, **43** (3), 367 (1980).
48. Z. Sinkala, *J. Theor. Biol.*, **241**, 919 (2006).
49. J. M. Nyman, D. W. McLaughlin, and A. C. Scott, *On Davydov's Alpha-Helix Solitons, Long-Time Prediction in Dynamics* (John Wiley & Sons, NY, 1983).
50. I. Cosic, J. L. Hernandez Caceres, and D. Cosic, *EPJ Nonlinear Biomed. Phys.*, **3**, 1 (2015).
51. H. J. Galla and J. R. Trudell, *Biochim. Biophys. Acta*, **599**, 336 (1980).
52. H. J. Galla and J. R. Trudell, *Biochim. Biophys. Acta*, **602**, 522 (1980).
53. Ю. Д. Нечипуренко, Р. С. Гарсия Рейес и Х. Л. Эрнандес Касерес, *Биофизика*, **66** (6), 1123 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921060077
54. М. Н. Резаева, М. Хеншель, Х. Л. Эрнандес и др., *Биофизика*, **25** (1), 41 (1980).
55. В. А. Твердислов, Л. В. Яковенко и М. Н. Резаева, *Молекуляр. биология*, **13** (2), 377 (1979).
56. B. Chanda, O. K. Asamoah, and F. Bezanilla, *J. Gen. Physiol.*, **123** (3), 217 (2004).
57. R. Blunck, H. McGuire, H. C. Hyde, and F. Bezanilla, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 20263 (2008).
58. B. J. Wylie, M. P. Bhate, A. E. McDermott, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 185 (2014).
59. R. D. Keynes and F. Elinder, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **265**, 263 (1998).
60. Y. Shu, A. Duque, Yu. Yuguo, et al., *J. Neurophysiol.*, **97**, 746 (2007).
61. B. Naundorf, F. Wolf, and M. Volgushev, *Nature*, **440**, 1060 (2006).
62. P. Baker, A. Hodgkin, and H. J. Meves, *J. Physiol. (London)*, **170**, 541 (1964).
63. А. М. Диканде, <http://arxiv.org/abs/2102.10400v1> (2021).
64. С. Э. Шноль, *Физико-химические факторы биологической эволюции* (Наука, М., 1979).
65. *Справочник химика*, под ред. Б. П. Никольского (Химия, Л., 1966), том 1, с. 60.
66. Y. S. Mednikova, N. V. Pasikova and F. V. Kopytova, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **34** (5), 459 (2004).
67. С. П. Габуда, *Связанная вода. Факты и гипотезы* (Наука, Новосибирск, 1982).
68. K. N. Belosludtsev, N. V. Belosludtseva, A. V. Agafonov, et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1848** (10), 2200 (2015).
69. P. Muzzin, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **63** (2, Pt 1), 106 (2002).
70. P. R. Manger, N. Patzke, M. A. Spocter, et al., *Sci. Rep.*, **11**, 5486 (2021).
71. В. Е. Захватаев и Р. Г. Хлебопрос, *Биофизика*, **57** (1), 75 (2012).

Models Describing Nerve Impulse Generation and Conduction

J.L. Hernandez Caceres*, S.S. Dzhimak**, ***, D.A. Semionov****, *****,
M.I. Drobotenko**, and Yu.D. Nechipurenko*****

*Cuban Center for Neurosciences, 15202, 25th street, Playa, Havana, Cuba

**Kuban State University, Stavropolskaya ul. 149, Krasnodar, 350040 Russia

***Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Chekhova 41, Rostov on Don, 344006 Russia

****Institute of Biophysics Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Akademgorodok 50, Krasnoyarsk, 660036 Russia

*****Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

*****Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia

Different models and approaches to studying nerve impulse generation and conduction are discussed. Different research studies focused ion mechanical, thermodynamic and electrical properties of nerve cells. It has been 70 years since the Hodgkin–Huxley model was developed, but today it is still the gold standard in neuroscience. The model resulted from electric interpretation of the nerve membrane during the event of the action potential and led to the development of novel experimental and theoretical approaches for membrane research in biophysics. The mechanical soliton model was proposed as an alternative explanation of the nerve pulse. According to the mechanical soliton model, the nerve impulse is a non-decremented mechanical wave, linked to a phase transition in the lipid bilayer. Proponents of the mechanical soliton model gave their arguments against some points of the Hodgkin–Huxley model. Most of their statements may find explanation in the framework of Hodgkin–Huxley model considering that changes in membrane potential may lead not only to changes in ion channel permeability, but also to changes in membrane thickness, to modifications in protein-lipid interactions as well as to modulation of cooperativity between ion channels. The appearance of a mechanical soliton might be possible in some cases, but this is not the main mechanism of nerve excitability. A universal mathematical model is thus necessary for interpretation of all biophysical changes observed during the nerve impulse. The key to achieving this task is to adapt the Hodgkin–Huxley model. This approach to nerve impulse modelling could lead to new experimental designs as well as to new results.

Keywords: nerve impulse, Hodgkin–Huxley model, mechanical soliton model, cooperative interactions, phase transition, anesthetics, protein-lipid interactions