醫工學會誌 : 第 2 卷, 第 1 號, 1981
J. of KOSOMBE: Vol. 2, No. 1

研 究 論 文
81—1—01

신경세포 Spontaneous Firing의 Origin에 대한 이론적 연구(I)

徐 丙 卨

=Abstract=

A Study on the Origin of Spontaneous Firing

Byung-Suhl, Suh

A theoretical investigation of the origin of the spontaneous firing in the squid axon was done with a mathmatical computer modelling based on the Hodgkin-Huxley equation. It is strongly believed that the existence of calcium ions in the membrane is essential to cause firing. The results of the computer simulation of the modelling indicate that the sites of calcium ions in the membrane might be near the potassium channel and the leakage channel plays an important role in the firing. The orientation of the future research project was suggested. And also, a theoretical investigation of the origin of the firing in the propagating action potential was done in the same way.

1. 서 론

일백여년 전부터 신경의 기능은 전기적 원리와 깊은 관계가 있다는 것이 널리 알려져 있었다. 1902년 독일 과학자 Bernstein은 자극된 세포들의 전기적 포텐셜은 세포막이 이온에 대한 "선택적 흡수력(selective permeability)"을 가지고 있기 때문에 발생한다는 가설을 확립하였고, Nernest 방정식의 중요성을 인식하였다. 이리하여 Bernstein의 가설은 그 흡수력 측정으로부터 axon의 전기적 반응들을 예측하는데 크나큰 도움이 되었다. 그러나 그가 측정한 포텐셜은 transmembrane 포텐셜이 아니었기 때문에 그의 가설은 인정받을 수가 없었다. 1949년 Cole과 Marmont는 제어공학의 negative feedback 개념을 도입하여 만든 voltage clamp라는 전자측정기구를 만들어 transmembrane 포텐셜을 측정 가능하게 하였다. Hodgkin과 Huxley는 오징어류에 속하는 squid의 신경을 가지고 voltage clamp된 상태하에서 얻은 실험을 토대로 하여 action potential의 구조에 대한 이론을 확립하였다.

한편으로는, 1960년경부터 약리학적 측면에서 많은 실험들이 진행되고 있었다. 1964년 Narahashi가 Tetradotoxin이 sodium conductance의 증가를 억제한다는 사실을 발견하였고 그 다음 해에는 Armstrong과 Binstock은 Tetraethylammonium이 potassium current를 억제한다는 사실을 알아냈다. 이들 실험들은 Hodgkin과 Huxley가 내세운 채널이론을 잘 입증시켜 주었다.

다음에 연구할 과제는 2가및 다가의 양이온(cation)에 대한 연구가 될 것이다. 1942 년 Cole과 Mamont, 1954년 Brink는 칼슘이온이 squid axon의 ionic conductance에 크나큰 영향을 미치고 있다는 사실을 보고한 적이 있다. 1957년 Frankenhauser와 Hodgkin은 칼슘이 squid axon에 미치는 영향에 대해 중요한 논문을 발표하였다. 이들은 원형질(cytoplasm) 바깥에 있는 칼슘 이온농도를 5배로 감소시킴에 의해서 나트륨 및 카륨의 콘덕탄스의 최대값을 작은 소극(depolarization)에서라도 나트륨 콘덕탄스를 기대 수준까지 증가시킬 수 있기에 충분한 방향으로 전압 축을 따라 15 mV 이동시킬 수 있었다. 이 실험결과는 Cole과 Shanes에 의해 1959년에 확증되었고 이들은 나트륨

<1981. 2.1. 접수>
한양대학교 전자통신공학과
Dept. of Electrocommunication Eng.
Hanyang University

콘덕탄스는 칼슘농도에 독립적이라는 사실도 아울러 발표하였다. 그러나 Blaustein Goldman은 그 최대 나트륨 콘덕탄스는 칼슘이온이 감소함에 따라 증가 한다는 실험결과를 발표하여 이견을 보이기도 하였다. 최근에 발표된 논문들에 의하면 칼슘 이온들은 axon potential이 일어나는 동안이나 소극화가 일어날 때 axon으로 진입한다는 것이다. 1975년 Meves는 그 칼슘이온 진입시에는 2개의 단계를 거치고 있다는 이론을 제시하였다. 즉 칼슘이온은 action potential이 일어나는 초기 단계에서는 나트륨 채널로 들어가고 후기 단계에서는 카륨채널로 진입한다는 것이다. 그러나 같은 해에 Baker와 Glitch는 후기 단계에서는 칼슘이온의 진입이 카륨 채널에서는 일어나지 않는다는 상반된 실험결과를 보고하였고 후기 단계에서는 나트륨, 카륨 채널 이외에 이들과 분리된 칼슘 채널이 있다고 제시하였다.

Spontaneous firing 혹은 repetitive firing으로써 알려진 현상은 원형질 바깥의 칼슘농도를 감소시켰을 때 일어날 수도 있으며 일정한 자극에 의해서도 생겨날 수 있다고 알려져 왔다. 이 repetitive spike현상은 상당히 오래전부터 중요한 신경 기능으로써 생각되어 왔다. 일찌기 1939년 Arvanitaki에 의해 언급된 적이 있으며 그 후에 Katz, Brink, Hodgkin, Wright, Coleman 등에 의해 조사 연구되었다. 일본인 Hagiwara와 Öomura는 squid axon을 가지고 이 현상을 연구하였다. 이들의 실험적 연구와 병행하여 이론적 연구도 시작되었다. 1941년 Cole, 1952년 Huxley, 1966년 Fitz, Hugh, 1974년 Suh에 의해 조사 연구 되었다. 이들 연구자들은 spontaneous firing현상은 칼슘농도에 기인한다는 사실을 인정하고 있다. 칼슘농도를 적정치 수준선 이내로 감소시키면 원상복귀가 가능하다. 다시 말하면 칼슘 이온이 감소되면 firing이 시작되고 원상복귀되면 firing이 중단되는 것을 말하며 칼슘농도가 적정치 수준 0.01 M이하로 감소되면 원상복귀가 불가능한 상태를 이루어 membrane 자체에 파손을 가하게 되는 것이다. 이와같은 현상을 간주하여 볼 때 칼슘이온들은 멤브린 내에 어떤 특정한 자리를 차지하고 있으며 firing현상을 막는데 중요한 역할을 하고 있다고 볼 수 있다. 이와 같은 firing현상은 living axon에서는 흔히 어떠한 자극도 받지않고 일어나기도 한다. 그러나 자극에 의해 일어날 수 있음이 1970년 Guttman, 1980년 Fohlmeister, Adelman, Popple 등에 의해 시도되었다. 이들은 자극을 가하기 위해서 subthreshold stimulus 및 정현파 전류등을 사용하였다.

이러한 연구결과를 종합하여 결론을 내리면 action potential의 생리적 화학적 구조 및 sportaneous firing의 origin에 대한 연구는 상당한 성공을 얻고 있을지라도 아직 확실한 이해는 하고있지 못한 실태이다. 그러나 Hodgkin-Huxley의 이론적 모델은 몇개의 실험적 현상을 설명은 못하고 있을지라도 일반적으로 가장 널리 신빙성있게 인정되고 있다. 또한 sportaneous firing의 origin은 칼슘이온과는 필요불가분 관계로서 믿어지고 있다. 본 논문에서는 Hodgkin-Huxley 방정식를 사용하여 콤퓨터 모델링을 함으로써 어떠한 챈넬과 칼슘이온과의 밀접한 관계가 있는지 여부에 대해서 조사 및 예측을 가능케하여 앞으로의 실험목적을 제시하여 firing의 origin을 찾는데 도움을 주는 것을 목적으로 하고 있다.

2. Spontaneous Firing Phenomena

사실상 모든 excitable tissue는 threshold가 충분히 낮아지면 일연의 action potential을 반복적으로 firing하게 된다. 그래서 이러한 현상을 repetitive firing 혹은 repetitive spike등으로 불리어지고 있다. 이 현상은 심장, 대부분의 smcoth muscle, central nervous 시스템 일부의 신경에서 흔히 일어나고 있다. 주파수가 연속적으로 변화하고 있는 임펄스들은 신경계에서는 정보를 전달하는 신호들인 것이다. 이들은 단일 신경섬유에서 발생됨은 물론 이론적인 신경모델에서도 일정한 정현파 자극에 의해 형성될 수 있음이 알려져 왔다. 특히 최근인 1974년 Suh는 실제의 신경에서는 어떠한 자극도 받지않고, firing을 할 수 있는 점을 착안하여 H-H 방정식을 가지고 시도되었다. 일반적으로 신경섬유는 2종류의 spontaneous firing현상을 나타내고 있다. 그 하나는 정상상태의 Cathodal 자극에 의해 발생되어지는 일연의 spike들을 말하며 다른것은 멤브린 포텐셜의 oscillation에 의해 생겨나는 일연의 임펄스들을 말한다. 전자는 refratory기간과 accomodation에 의해 쉽게 설명되어질 수가 있다. 신경섬유가 relative refractory기간동안 충분히 원래의 상태대로 회복하면 threshold는 다시 한계수준으로 떨어져 accomodation만 일어나지 않는다면 또 하나의 action potential을 발생하게 되어 일연의 action potential 즉 spontaneous firing을 형성하게 되는 것이다. 후자는 threshold에 대한 칼슘이온이 미치는 영향에 의해 발생한다고 보는 것이다. 원형질 바깥의 칼슘이온의 제거는 threshold를 낮추며 local oscillation을 일으키게 하는 경향이 있다.

Spontaneous firing의 일반적 조사된 일반적 특징들을 서술하면, 1949년 Hodgkin과 Katz는 온도에 미치는 영향에 대해서 연구하였다. Spike의 크기는 온도가 상승함에 따라 감소된다는 사실 및 action potential의 지속기간(duration)은 10°C 하락함에 따라 2배 혹은 3배정도 증가하게 된다는 사실을 발표하였다. Space clamp된 axon에서 1958년 Hagiwara와 Öomura는 최대 4개의 임펄스들로 구성된 짧은 일연의 spike들을 얻었다. 그리고 그 임펄스의 높이와 주파수는 점차 감소하는 경향을 나타내었다. 이론적으로는, 1961년 Fitz-Hugh는 H-H 모델을 사용하여 일정하게 주어진 주파수에서 무한히 연속되는 임펄스들을 만들어냈다. 그후에 그는 threshold에서 산출된 action potential은 spike의 높이의 변화를 보일 뿐만 아니라 subthreshold와 완전한 크기의 action potential 사이에서 중간정도 높이에 해당하는 spike들을 발견하였다. 그는 이 spike의 감소현상은 all or none 법칙이 성립되어야 한다는 전제 아래 매우 제한된 영역에서 일어난다고 생각하였

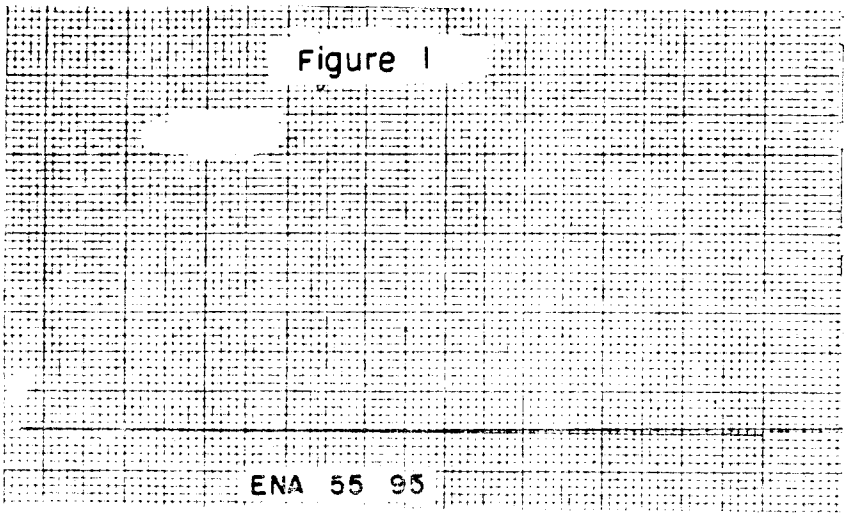


그림 1. 나트륨 채널 변수에 의해 발생된 firing이 없음
Fig. 1. No firing due to sodium channel parameter

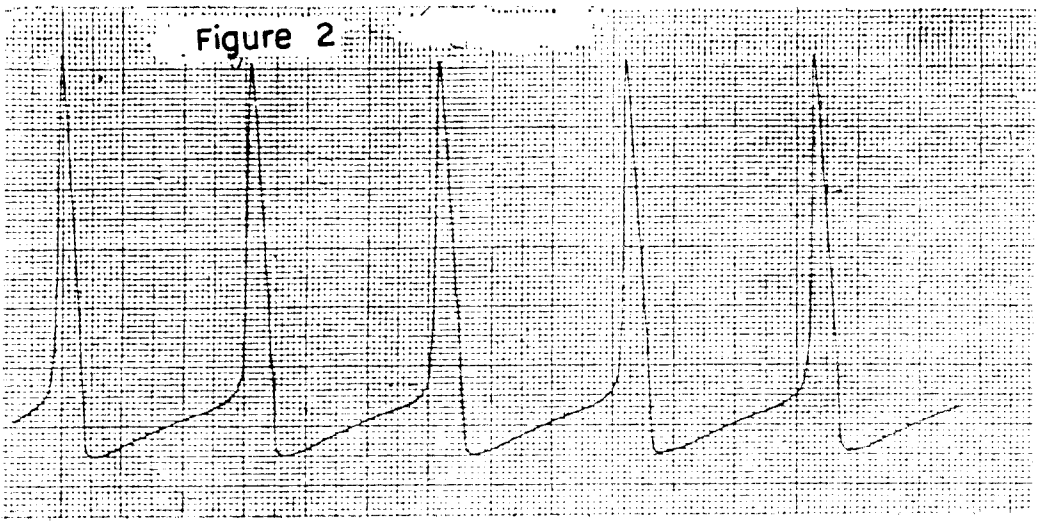


그림 2. 칼륨 채널 변수에 의해 발생된 spontaneous firing
Fig. 2. Spontaneous firing due to potassium channel parameter

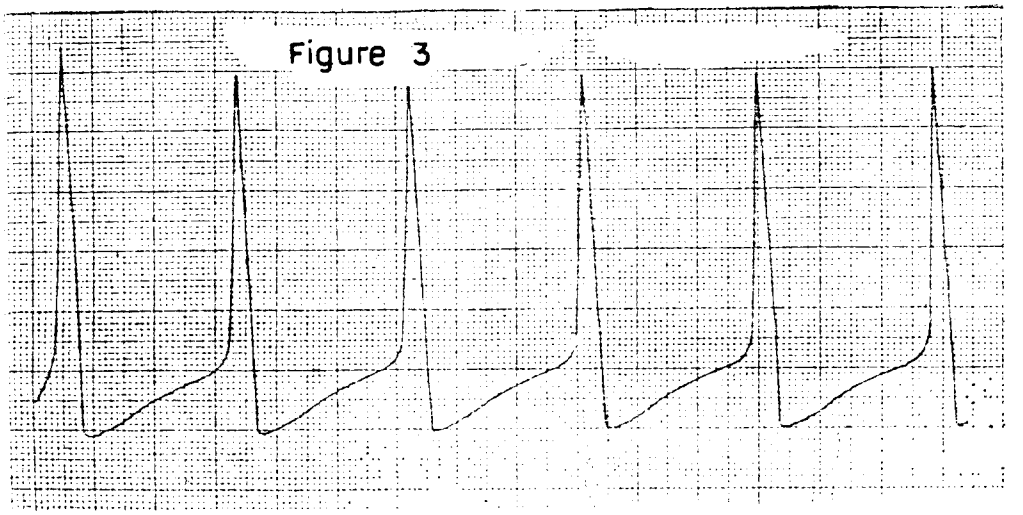


그림 3. Leakage 챈널 변수에 의해 발생된 spontaneous firing
Fig. 3. Spontaneous firing due to leakage channel parameter

고, 디지탈 콤퓨터 오차에 기인될 것이라고 추측하였다. Suh는 1974년에 같은 H-H 모델을 사용하여 무한히 연속되어지는 임펄스 및 제한된 수의 임펄스 및 감소현상을 나타내는 임펄스들을 얻었다(그림 1, 2, 3). 이러한 임펄스들의 일부는 실제적 신경에서 발견되지 않는 이유는 실제적 신경에서는 어떠한 제한된 조건하에서는 정확히 제어될 수 없는 반면에 이론적인 모델로서는 이것이 가능하기 때문이라고 해석된다.

Repetitive spike 들의 주파수 및 시간간격에 관한 연구가 1970년 Guttman에 의해 시도되었다. 그녀는 실험적으로나 이론적으로 repetitive spike의 주파수는 온도에 크게 의존되나 자극의 세기(intensity)에는 무관하다는 결론을 얻었다. 그러나 그녀는 실험적으로는 axon의 주파수는 자극의 세기에 약간의 영향을 받고 있다고 아울러 보고하였다. H-H 방정식에 있는 변수들은 온도에 "gradual"하며 "smooth"한 함수관계에 있다는 것이다. 또한 그녀는 그림 4와 같이 (a) spike 들, (b) spike와 subthreshold oscillation, (c) subthreshold oscillations 및 subthreshold response 및 spike 들의 최상점(peak)들의 시간간격을 측정하였다. 이 결과로부터 spike 사이의 간격은 항상 subthreshold-spike와 subthreshold-subthreshold response의 간격보다 크다는 결론을 얻었다. 1965년에 Cooley, Dodge와 Cohen은 이론적인 연구에서 이미 같은 결과를 얻은바 있다. Guttman은 intermittent spike 현상에 대해서도 자기의 의견을 강경히 내세웠다. 이 현상의 원인은 spike의 주파수나 크기는 온도나 자극의 세기의 함수로서 생각되어지기 때문에 멤브린 격동(fluctuation)에 의해 생겨나지 않는다고 하였고 또한 멤브린은 그들 요소에 직접적으로 상관 관계에 있지 않기 때문에 intermittent response 현상은 threshold에 밀접하게 관련된 H-H 방정식의 어떤 변수의 조직적인 변화에 영향을 받을 것이라고 예측하였다.

3. 콤퓨터 시뮬레이션

신경의 excitation의 현상을 연구하기 위한 최선의 수학적 방정식은 Hodgkin-Huxley 방정식이다. H-H 방정식은 voltage clamp된 상태하에서 ionic 전류들을 시뮬레이션 시킬 수 있을 뿐만 아니라, 다른 여러 상태하에서도 repetitive spike의 action potential을 매우 성공적으로 산출하여 내고 있다. Spontaneous firing의 시뮬레이션은 많은 연구자들에 의해 조사 연구되어 왔다. 1955년 Cole 등은 axon에 전류로써 자극을 가하였을 때 무한히 많은 임펄스들이 얻어질 수 있다는 것을 발견함과 아울러 H-H 방정식을 처음으로 전자계산기에 응용하려는 시도를 하였다. 1966년 Cooley와 Dodge는 propagating action potential을 위해 subthreshold twin pulse을 사용하여 무한히 지속되는 spike 들을 만들어 냈고 좀 더 확장적인 연구가 1969년 FitzHugh, 1970년 Guttman에 의해 연구되었다. 이들의 시뮬레이션 연구결과는 신경의 excitation을 연구하

표 1. Spontaneous Firing 을 위한 프로그래밍 I

```
      FORTRAN IV(VE R S52) SOURCE LISTINE
    1 C  MEMEMBRANE
    2      EM=50.0
    3      ENA=55.0
    4      EK=-72.0
    5      EL=-49.4011
    6      GNA=120.0
    7      GK=36.0
    8      GL=0.3
    9      READ(5,10) C1. DELTA, TO,IS
   10 10 FORMAT(3)F3.1), 13)
   11      AM=-0.1*(EM+35.0)/(EXP(-(EM+35.0)
          /10.0)-1.0)
   12      BM=4.0 *EXP(-(EM+50.0)/18.0)
   13      AN=-0.01*(EM+50.0)/(EXP)-(EM+50.0)
          -1.0)
   14      BN=0.125 *EXP-(EM+60.0)/80.0)
   15      AH=0.07 *EXP(-(EM+60.0)/20.0)
   16      BH=1.0/(EXP(-(EM+30.0)/10.0)+1.0)
   17      ZM=AM/(AM+BM)
   18      ZN=AN/(AN+BN)
   19      ZH=AH/(AH+BH)
   20      RINA=GNA *ZM**3*ZH*(EM-ENA)
   21      RIK=GK*ZN**4*(EM+EK)
   22      RIL=SL*(EM-EL)
   23      DFEM=1./CM*(IS—RINA-RI(-RIL)
   24      DO 50 N=1,10.0
   25      O=N
   26      T=O*DELTAT
   27      EM=EM+DFEM *DEL TAT
   28      IF(T-TD) 30, 30,15
   29 15  P=TO*50-0
   30      IF(P) 60,50,20
   31 20  IS=0.
   32 30  ZM=ZM + DELTAT* (AM* (1-ZM) - BM*
          ZM)
   33      ZN=ZN+DELTAT*(AN*(1-ZN)-BN*ZN)
   34      ZH=ZH+DELTAT*(AH*(1-ZH)-BH*ZH)
   35      RINA=GNA*Z1**3*ZH*(EM-ENA)
   36      RIK=GK*ZN**4*(EM-EK)
   37      RIL=GL*(EM-EL)
   38      DFEM=1./CM*(IS-RINA-RI(-RIL)
   39      WRITE(6,40) T,EM
   40 40 FORMAT(15X, F4.1, 10X, F8.2)
   41 50 CO NTINUE
   42 60 STOP
   43      END
```

표 2. Propagating Action Potential 을 위한 프로그래밍 II

```
FOR
*LIST SOURCE PROGR AM
*ONE WORD INTEGERS
*IOCS(TYPEWRITER, KEYBOARD, DISK, CARD,
 1132PRINTER) (BYUNG'S PROPAGATING ACT-
 ION POTENTIOL(JU F 21)
      VK=12.
      VNA=-115.
      VL=-10.598
      DT=.02
      VH=0.
      GK=36.
      GNA=120.
      GL=.3
      IDUM=0
      GO TO 810
  140 XN=AN/(AN+BN)
      XH=AH/(AH+BH)
      XM=AM/(AM+BM)
      ZK=4.5 1899
      RG=GNA*XM**3*XH+GK*XM**4+GL
      UM=ZK*(1.+SQRT(1.+4.*RG/ZK))/2.
      V=-.1
      W=UM*V
      T=0.
  210 WRITE(3,1000) T,V
 1000 FORMAT(2F12.5)
      VH=V
      HM=XM
      HN=XN
      HH=XH
      WH=W
      IDUM=1
      GO TO 810
  230 VH=V+VD*DT/2.
      HM=XM+DM*DT/2.
      HH=XH+DH*DT/2.
      HN=XN+DN*DT/2.
      WH=W+WD*DT/2.
      IDUM=2
      GO TO 810
  240 W=W+WD*DT
      V=V+VD*DT
      XM=XM+DM*DT
      XN=XN+DN*DT
      XH=XH+DH*DT
      T=T+DT
      IF(T-8.0) 210,999,999
  810 AM=.1*(VH+25.)/(EXP(.1*VH+2.5)-1.)
      BM=4.*EXP(VH/18.)
      AH=.07*EXP(VH/20.)
      BM=1./(EXP(.1*VH+3.)+1.)
      AN=.01*(0.1VH+)/(EXP(.1*VH+1.)-1.)
      BN=.125*EXP(VH/80.)
      IF(IDUM-0.0) 77,140,77
   77 ZI=GNA*HM**3*XH*(VH-VNA) +GK*HN
      **4*(VH-VK)+GL*(VH-VL)
      DM=AM-(AM+BM)*HM
      DH=AH-(AH+BH)*HH
      DN=AN-(AN+BN)*HN
      WD=ZK*(WH+ZI)
      VD=WH
      IF(IDUM-1.0) 999,230,100
  100 IF(IDUM-2.0) 999,240,999
      STOP
      END
```

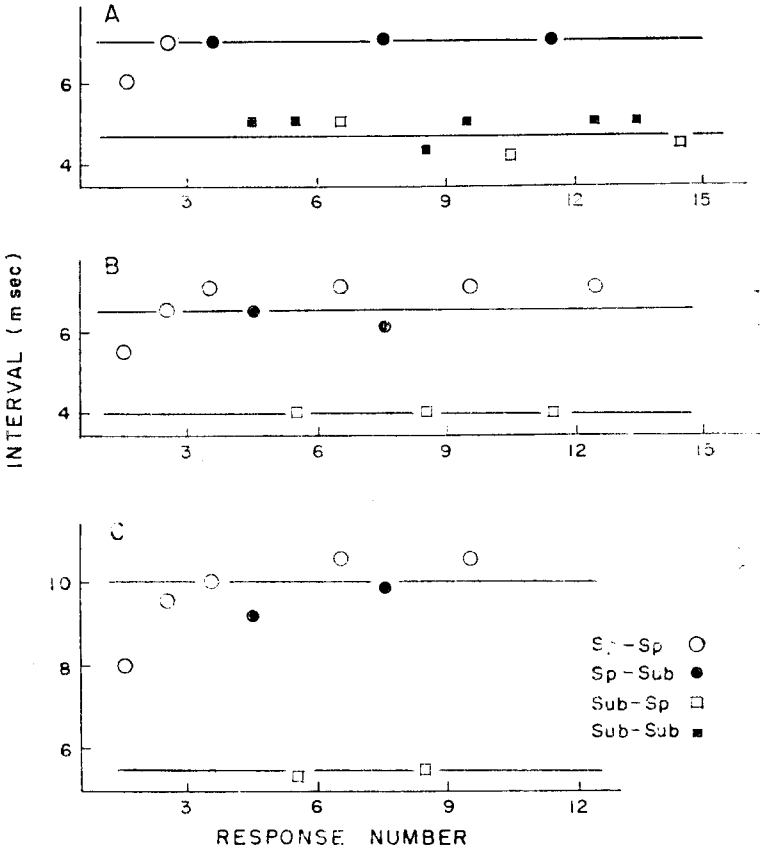


그림 4. Spike와 subthreshold 및 이들의 혼합된 형태로 구성된 3종류의 반응 표시도

Fig. 4. Thrce trains of responses, consisting of spikes and subthreshold oscillation intermixed, all obtained on the same axon bathed in 15 mM $CaCl_2$ at 15°C Intervais in milliseconds are plotted against position of response in train (response number). At *A* the stimulus is 318% I_o; at *B*, 218% I_o; and at *C*, 169% I_o. Note that in cvery case the interval following a spike is longer than that following a subthreshold response. At *A*, arepecated pattern of three subthreshold oscillations and a spike is apparent. At *B* and *C*, the repeated pattern is two spikes followed by a subthreshold oscillation.

는데 있어서 Hodgkin-Huxley 방정식은 가장 타당성이 있는 것이라는 사실을 잘 입증시켜 주었다. Axon은 어떠한 자극을 받아서 firing을 일으킬 수 있을 뿐만 아니라 자극을 받음 없이 스스로 firing을 할 수 있다. 그러나 이론적으로 H-H axon은 resting membrane 포텐셜에서는 안정된 상태에 있으므로 resting 상태에서 excitation 상태로 전환이 일어나지는 않는다. 그러므로 action potential이 일어날 때나 이들이 propagation될 때에는 H-H 방정식들에 있는 변수들에 변화가 따를 것이 예상된다. 다시 말하면 H-H 방정식에서의 어떤 특정한 변수의 변화는 H-H axon을 불안정 상태로 유도하여 excitation 상태로 전환시키게 될 것이다. 이렇게 볼 때, axon이 firing을 일으킬 수 있는 변수를 H-H 방정식에서 찾는 문제에 도달하게 된다. Spontaneous firing을 일으키기 위해서는 필요 불가한 칼슘이온에 대해서는 H-H 이론은 언급하지 않고 있기 때문에 trial and error 방법에 의하여 찾는다는 것은 한 방편이 될 것이다.

사용된 Hodgkin-Huxley 방정식은 아래와 같다.

$$I_{Na}=\bar{g}_{Na}\ m^3h(E_M-E_{Na})$$

$$I_K=\bar{g}_K\ n^4(E_M-E_K)$$

$$I_l=\ g_l(E_M-E_l)$$

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

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

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

$$\alpha_m=0.1\,(E_M+35)/(\exp\left[\frac{-(E_M+35)}{10}\right]-1)$$

$$\beta_m = 4\exp\left[\frac{-(E_m+60)}{18}\right]$$

$$\alpha_n = -0.01(E_M+50)/(\exp\left[\frac{-(E_M+50)}{10}\right]-1)$$

$$\beta_n = 0.125\ \exp\left[\frac{-(E_M+60)}{80}\right]$$

$$\alpha_h = 0.07\ \exp\left[\frac{-(E_M+60)}{20}\right]$$

$$\beta_h = 1/(\exp\left[\frac{-(E_M+30)}{10}+1\right]$$

$$m^\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m+\beta_m} \qquad m_o = \frac{1}{\alpha_m+\beta_m}$$

$$n^\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n+\beta_n} \qquad n_o = \frac{1}{\alpha_n+\beta_n}$$

$$h^\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h+\beta_h} \qquad h_o = \frac{1}{\alpha_h+\beta_h}$$

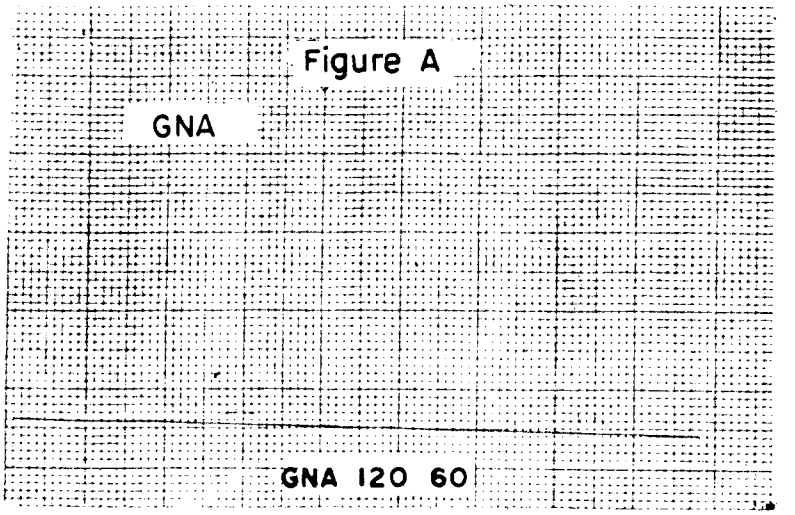
시뮬레이션을 위해 취해진 상수값 :

$E_{Na} = 55.0\ mV$ $\bar{g}_{Na} = 120.0\ mmho/cm^2$
$E_K = -72.0\ mV$ $\bar{g}_K = 36.0\ mmho/cm^2$
$E_l = -49.4011\ mV$ $g_l = 0.3\ mmho/cm^2$

한양대학교의 UNIVAC 콤퓨터 삼성전자의 IBM 콤퓨터가 시뮬레이션을 위해 사용되었다. 콤퓨테이션을 위해 0.02 msec의 time interval과 1000 iteration을 사용하였다. 비선형 방정식인 H-H 방정식을 콤퓨테이션하기 위한 방법으로 Taylor 급수를 사용하였다.

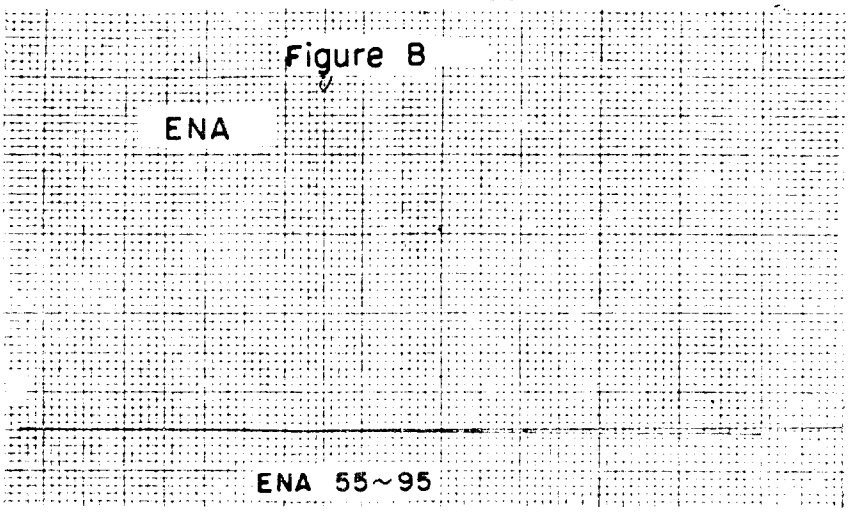
Hodgkin-Huxley 방정식으로부터 유도 :

(1) Sodium 콘덕타스



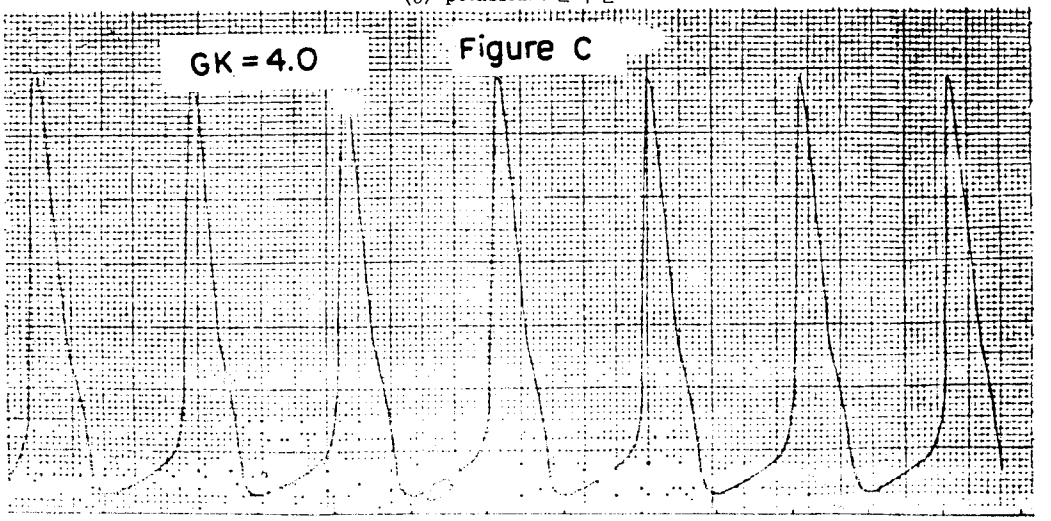
〈Sodium conductance parameter 변화에 의해 생겨난 것. firing이 되지 않았음을 보임〉

(2) Sodium 포텐셜



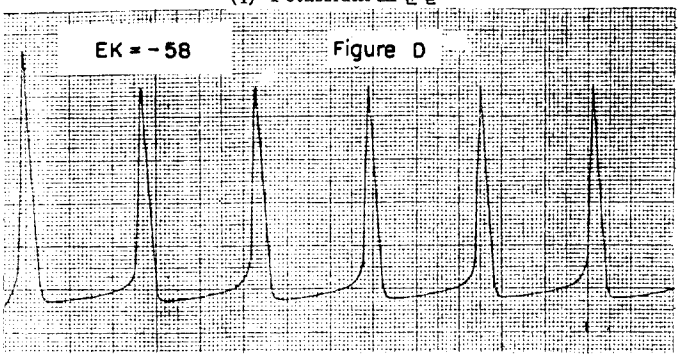
〈Sodium potential parameter 변화에 의해 발생된 것. firing이 되지 않았음을 보임〉

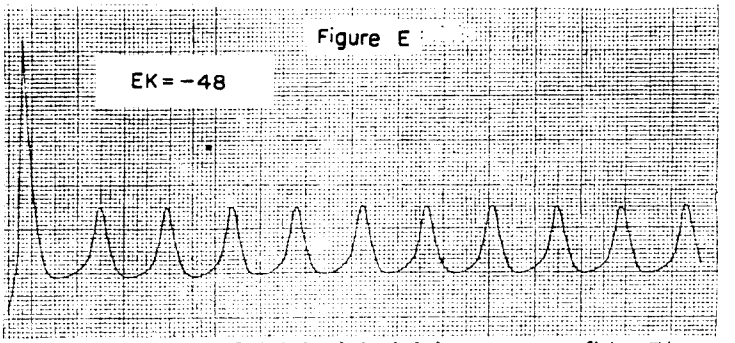
(3) potassium 콘덕탄스



〈Potassium conductance parameter 변화에 의해 발생된 spontaneous firing〉

(4) Potassium 포텐셜





〈Potassium potential 변화에 의해 발생된 spontaneous firing 들〉

$$\frac{dE_M}{dt}=\frac{1}{C_M}(I_M-I_{ion}) \quad (1)$$

멤브린 포텐셜의 테일러 급수 전개 :

$$Et_n=Et_{n-1}+\Delta t\left[\frac{dEt_{n-1}}{dt}\right] \quad (2)$$

식 (1)과 (2)를 종합하면,

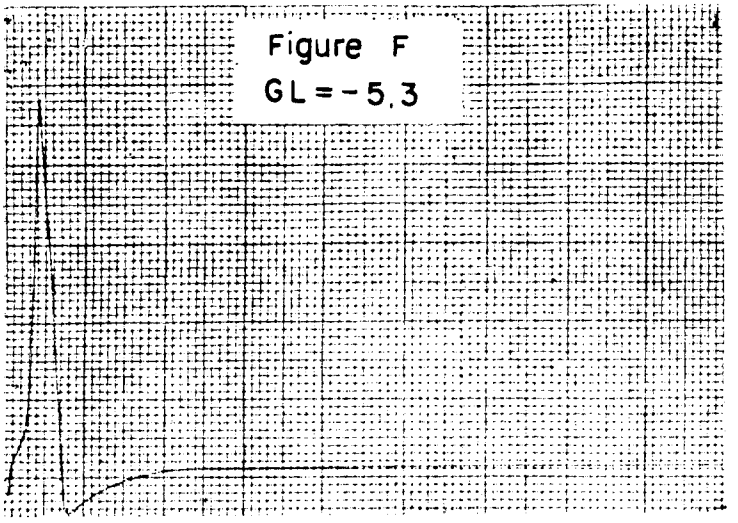
$$Et_n=Et_{n-1}+\frac{\Delta t}{C_m}(I_m-I_{ion}) \quad (3)$$

유도된 식 (3)으로부터 멤브린 포텐셜의 증가는 시간의 증가분 Δt에 따라 쉽사리 계산될 수 있다.

Propagated action potential을 위해 사용된 방정식은 아래와 같다.

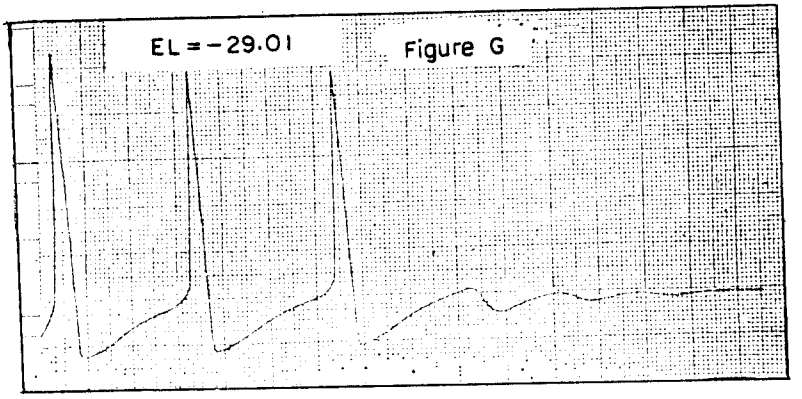
$$\frac{a}{2R_2\theta^2}=\frac{d^2E_m}{dt}=C_m\frac{dE_m}{at}+\bar{g}_k\ n^4(E_m-E_k)+\bar{g}_{na}m^3hl(E-E_m)+g_l(E-E_l)$$

(5) Leakage 콘덕탄스



〈Leakage conductance parameter 변화에 의해 생겨난 것. firing이 없음〉

(6) Leakage 포텐셜



〈Leakage potential parameter에 의해 발생된 spontaneous firing. 제한된 firing의 수를 보임〉

4. 실 험

고려대상이 될 수 있는 sodium 콘덕탄스, sodium 포텐셜, potassium 콘덕탄스, potassium 포텐셜, leakage 콘덕탄스, leakage 포텐셜들을 나타내는 H-H 방정식의 변수들을 실험 하였다. 이들 변수들은 그 자신의 물리적 의미를 갖고 있기 때문에 합리적인 범위에서 변화를 주었다. 이와 똑같은 방법으로 propagation 경우에도 시도되었다.

5. 결 론

콤퓨터 시뮬레이션 결과 분석은 spontaneous firing은 Hodgkin-Huxley 방정식의 변수들 중 potassium 콘덕탄스 및 potassium 포텐셜, leakage 포텐셜의 변화들만으로서 형성될 수 있음을 보여주고 있다.

1975년 Meves가 제시한 칼슘이온이 채널로 진입시 2개의 단계를 거친다는 이론은 sodium과 potassium 양 채널의 관련성을 시사하였다. 그러나 같은 해에 Baker

와 Glitch는 카륨채널의 무관성을 입증하는 실험 결과를 가져와 Meves와 이견을 초래하였고 칼슘 채널이 존재한다고 생각하였다. 이와같이 서로가 일치하지 않는 실험결과는 본 논문의 중요성을 시사하고 있다.

본 논문의 시뮬레이숀 결과는 potassium 채널의 중요성을 말하여 주고 있으며 leakage 채널의 관련성도 아울러 시사하여 주고 있다.

Potassium current에 관련된 변수 변화에 의하여 damped repetitive spike들 뿐만 아니라 undamped spike들도 본 논문에서 발생시킬 수 있었다. 그러나 이것을 입증시켜줄 만한 실험은 아직까지 없었으며 그러한 시도도 없었다. 1942년 Curitis와 Cole은 실험적으로 원형질 바깥의 potassium 농도의 증가는 resting membrane 포텐셜을 현저하게 증가시킨다는 것을 보였다. 이 증가된 resting membrane 포텐셜은 sponteneous firing을 일으키기 위해 필요되는 threshold 포텐셜이 될 수 있을 수 있을 것이다. 이렇게 하여 potassium 콘덕탄스의 변화가 repetitive spike들을 생성시킬 수 있다는 실험적 증거를 추론할 수 있다.

Potassium 포텐셜 변수에 의해 형성된 spike는 leakage 포텐셜 변수의 변화에 의해 형성된 것과는 상당히 다른 점이 있다. Potassium 변수에 의해서는 intermediate sized-spike들이 형성될 수 있고 leakage 포텐셜 변수에 의해서는 spike수 조정될 수 있다는 점이다.

Leakage 포텐셜은 spontaneous firing을 일으킬 수 있는 반면에 leakage 콘덕탄스는 불가한 이유는 leakage 콘덕탄스와 멤브린 포텐셜과는 직접적인 관계가 없는 것으로 해석된다. 그러나 leakage 채널의 firing을 일으키는데 있어서 무관하다고는 말할 수 없는 것이다. 칼슘의 멤브린 site가 leakage 채널에 인접하여 있어 칼슘이온이 leakage 포텐셜에 영향을 줄지도 모르는 것이기 때문이다.

칼슘이온들이 신경섬유로 흡수되는 양은 극히 작은 것으로 알려져 있다. 이것에 대한 입증은 1957년 Hodgkin과 Keynes의 실험에 잘 나타나 있다. 그러므로 이렇게 작은 양의 칼슘이온이 멤브린자체에 크나 큰 영향을 미칠 수 있으며 repetitive firing을 유지할 수 있는지는 의문이다. 앞으로 우리의 실험은 이러한 관점에서 좀더 확장적으로 시도되어야 할 것이다.

결론적으로 말하면, 본 논문에서 시도된 콤퓨터 시뮬레이션 결과와 이론적 조사에 의하면 칼슘이온의 멤브린 site는 potassium 채널에 인접되어 있다. 이 칼슘의 binding equilibrium이 칼슘농도가 감소된 때 binding site로부터 dissociation을 일으킨다. 이 dissociation에 의해 필요되는 energy는 thermal fluctuation에 의해 공급 가능하다. 이렇게 하여 binding site로부터 분리된 칼슘이온은 threshold에 영향을 주어 spontaneous firing을 일으키게 되는 것이다. 이러한 본인의 가설은 그 실험적 입증을 위해서는 칼슘이온들이 ionic channel들에 대한 permeability를 우선 알아야 될 것이다. 특히 potassium 채널과 leakage 채널에 대한 실험이 있어야 할 것이다. 본 논문에서 propagating action potential에 대한 수학적 모델링 및 프로그래밍이 완성되었다 할지라도 10^{-12}정도의 작은 값을 요구되며 상당히 복잡한 비선형 방정식으로 형성된 프로그래밍이기 때문에 시뮬레이션 결과를 완전히는 얻을 수 없었다. 개선된 수학적 모델링에 대한 연구가 필요된다.

참 고 문 헌

1) Adelman, W.J., Fr., ed. *Van Nostrand Reinhold Co., N.Y.* (1971)
2) Adelman, W.J. and palti, Y. *J. Gen. Physiol. 54:589.* (1969)
3) Adelman, W.J., Palti, Y., and Senft, J.P., *J. Membr. Biol. 13:387* (1973)
4) Aidley, D.J. *Cambrige Universily Press, Cambridge.* (1973)
5) Armstrong and Binstock *J. Gen. Physiol. 48: 859* (1965)
6) Armstrong, C.M. *Biophysics J. 9:A-248.* (1969)
7) Armstrong, C.M. and Bezanilla, E., and Pojrs, E. *J. Gen. Physiol. 48:859* (1973)
8) Armstrong C.M. and Begenisich, I.J. J. Gen. Physiol. *76:83* (1980)
9) Armstrong C.M. and Gilly W.F. *Biophy J.29: 485* (1980)
10) Arvaitrki, A. *Arch, Int. Physiol. 49:209.* (1939)
11) Baker, P.F. *Progreso in Biophysics and Molecular Biology, 24:177* (1972)
12) Baker, P.E., Hodgkin, A.L., and Ridgway, E.B. *J. Physiol (Land.) 218:709* (1971)
13) Baker, P.F., Meves, H., and Ridgway *J. Physiol. (Lond.) 231:527* (1973)
14) Baker, P.F., and Glitch, H.G *Phil. Trans. R. Soc. (Lond.) B. 70-396.* (1975)

15) Berstein, J. *Arch, ges. Physiol. 92:521* (1920)
16) Blaustein, M.P. and Goldman, D.E. *J. Gen. Physiol. 51:279* (1968)
17) Brink, F. *Phamacol. Rev. 6:243* (1954)
18) Brink, F., Bronx, D.W., and Larrabee, M.G. *Ann. N.Y. Acad. Sci. 47:457* (1946)
19) Bullock,J.O. and Schaufand, C.L. *Biophys. J. 30:295* (1980)
20) Cole, K.S. *Arch. Sci. Physiol. 3:253* (1949)
21) Cole, K.S. *Proc. lst Natl. Biophys. Conf. Yale U. Press., New Haven 337* (1959)
22) Cole, K.S. *University of Cafliornic Press, Barkley* (1972)
23) Cole, K.S. and Marmant, G *Fed. Proc.1:15* (1942)
24) Cole, K.S., Antosiewicz, A., anp Rabinowitz, P. *J. Soc. Ind. Appl. Math. 3:153.* (1955)
25) Cole, K.S. and Baker, R.F. *J. Gen. Physiol. 24:771* (1941)
26) Cole, K.S. and Curtis, H.G. *J. Gen. Physiol. 124:370* (1941)
27) Cole, K.S., Guttman, R., and Bezanilla, F. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 65:884* (1970)
28) Cooley, J.W. and Dodge, F.A. Biophys. *J. 6: 583.*
29) Cooley, J.W., Podge, F.A., and Cohen, H *J. Cell. Comp. Physiol. (Sappl.2):6* (1965)
30) Curtis, H.J. and Cole, K.S. *J.Cell. and Comp. Physiol. 19:135-144* (1942)
31) Deutch, S. *John Wiley & Sons, Inc.* (1967)
32) Deweer, P and Begenisich. I,J. *Gen. Physio. 76:83-98.*
33) Dodge, F.A. and F.A. and Frankenhanser, B. *J. Physiol. 148:188* (1959).
34) Ebashi, S. and Lipman, F. *J. Cell. Biology14: 389.* (1962)
35) FitzHugh, R. *Biophys. J. 1:445* (1961)
36) FitzHugh, R. *J. Gen. Physiol. 49:989* (1966)
37) FitzHugh, R. and Anosiewicz, H.A. *J. Soc. Indus. Aplp. Math. 7:447* (1959)
38) Franken hauser, B. *J. Physiol. 137:245* (1957)
39) Franken, B. and Hodkin, A.L. *J. Physiol. (Lond.) 137:218* (1957)
40) Gutlman, R. *J. Gen. Physiol. 46:257* (1962)
41) Gutlman, R. *Biophys. J. 9:269* (1969)
42) Gutlman, R. and Barnhill, *J. Gen. Physiol.55: 104* (1970)
43) Hagiwara, S. and Öomura, Y. *Jap. J. Physiol. 8:234* (1958)
44) Hille, B. *J. Gen. Physiol. 50:1287* (1973)
45) Hodgkin, A.L. *J. Physiol. 90:183* (1937)
46) Hodgkin, A.L. *J. Physiol. 107:165* (1948)
47) Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. a *J. Physiol. 116:449* (1952)
48) Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. *J. Physiol. 116:473* (1952b)
49) Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. *J. Physiol. 116:497* (1952c)
50) Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. *J. Physiol. 117:500* (1952d)
51) Hodgkin, A.L.and Huxbey, A.F. *J. Physiol. 121:403* (1953)
52) Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F., and Katz, B. *J. Physiol. 116:424* (1952)
53) Hodgkin, A.L. and Keynes, R.d. *J. Physiol. 138:253* (1957)
54) Hodgkin, A.L. and Katz, B. *J. Physiol. 119: 513* (1949)
55) Haxley, A.F. *Ann. N.Y. Acad. Sci. 81:221* (1959)
56) Julian, F.J. and Goldman, D.E. *Biophy. Soc. Abst. E3* (1960)
57) Inoue, I. *J. Gen. Physiol. 76:337* (1980)
58) Katz, B. *McGraw Hill Inc. New York* (1966)
59) Lutlgan, H.C. and Niedergerke, R. *J. Physiol. 143:486* (1958)
60) Lawrence, P.D. and Būtikoffer, R. *IEEE, BME-25 6:526* (1978)
61) Lakshiminayanaiah, N. *Academic Press. N.Y.* (1969)
62) McNeal D., *IEEE BME-23 4:329.* (1976)
63) Marmont, G. *J. Cell. Comp. Physiol. 34:351. 1949*
64) Meves, H. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 270: 337* (1975)
65) Moore, J.W. and Cole, K.S. *Physical Techniques in Biological Research. Vol. 5 Academic Press, N.Y.* (1963)

66) Moore, J.W. and Cox, E.B. *Biophys. J. 16:171* (1976)
67) Narahashi, T., Moore, J.W., and Scott, W.R. *J. Gen. Physiol. 47:965* (1964)
68) Narahashi, T., Wu, C.H. and Sides, P.J. *J. Gen. Physiol. 76:375* (1980)
69) Narahashi, T., Kirsch, G.E., Yeh, J.Z., and Farley, J.M. *J. Gen. Physiol. 76:315.* (1980)
70) Noble, D. and Stein, R.B. *J. Physiol. 187: 129* (1966)
71) Noble, D. *J. Physiol. 160:317* (1962)
72) Palti, Y., Gannot, G., and Stampfli, R. *Biophys. J. 16:261.*
73) Peucek, T.L., Schanf, C.L. and Bullock, J.O., *Biophys. J. 19:20* (1977)
74) Sjodin, R.A. *J. Gen. Physiol. 99:108* (1980)
75) Suh, B.S. *University of Pennsylvania, Press.* (1974)
76) Suh, B.S. *M.I.T. Press* (1975)
77) Suh, B.S. *J. K.I.E.E. 5:2* (1978)
78) Suh, B.S. *J. K.I.I.S. 5:1* (1978)