

Развита теория взаимодействия нервных волокон в пучках и стволах [35, 60]. При возбуждении одного из волокон в соседних распространяются волны наведенного потенциала, изменяющие их возбудимость. Вероятность передачи возбуждения от одного волокна к другим оказывается малой, но при возбуждении сразу большого числа волокон возбуждение может перейти на соседние невозбужденные волокна тем легче, чем больше его радиус и чем меньше объем межклеточной жидкости. Вероятность такой передачи наиболее высока в неоднородных участках нервных стволов [35, 61]. Дана теория коллективного возбуждения одновременно раздражаемых параллельных волокон.

На тех же основаниях рассмотрено распространение возбуждения в синцитиях — в предельных случаях редкой и густой сети. Второй случай рассматривается в терминах сплошной возбудимой среды [35, 62]. Показано, что в таких средах возможны сложные режимы возбуждения типа ревербераторов (см. § 8.10).

Кратко перечисленные здесь результаты теоретического рассмотрения находятся в качественном согласии с опытными данными.

Таким образом, физико-математическая теория распространения нервного возбуждения не только объясняет обширную совокупность фактов, но позволяет выйти на подступы к исследованию нервной системы в целом. Биофизика встречается здесь с рядом задач, еще далеких от решения. Эти направления исследования ведут физику к познанию еще совершенно загадочных явлений, относящихся к высшей нервной деятельности.

§ 4.3. ГЕНЕРАЦИЯ ИМПУЛЬСА

Проблема генерации нервного импульса в ответ на раздражение аксона исследовалась экспериментально и теоретически во множестве работ. Ей посвящены фундаментальные монографии, среди которых назовем труды Ходжкина [3], Тасаки [6] и Ходорова [8, 94]. Эта проблема уже затрагивалась в §§ 4.1 и 4.2. Трудности ее изучения в значительной мере связаны с отсутствием прямой информации о соответствующих молекулярных процессах. Приходится строить теоретические и полуэмпирические модели, основанные на косвенных данных, полученных в опытах, в которых мембраны подвергаются различным физическим и химическим воздействиям.

Из формальных математических исследований, описанных выше, можно заключить, что распространение и генерация импульса определяются формой трансмембранного тока — спецификой его зависимости от потенциала и времени. В свою

очередь особенность вольт-амперной характеристики мембраны — наличие участка с отрицательным наклоном — является следствием зависимости Na- и K-проводимостей от потенциала на мембране. Следовательно, поиски физической сущности возбуждения сводятся к исследованию механизмов, определяющих зависимость проводимостей и потенциала от времени.

Проведем прежде всего полуэмпирическое рассмотрение основных характеристик генерации [63].

Рассмотрим возникновение потенциала действия в однородном участке нервного волокна. Так как на первом этапе деполя-

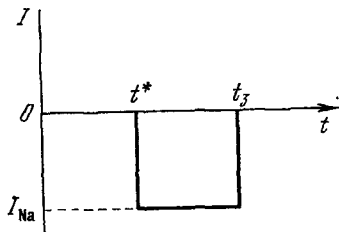


Рис. 4.18. Зависимость I_{Na} от времени.

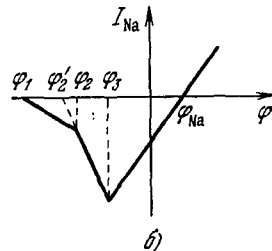
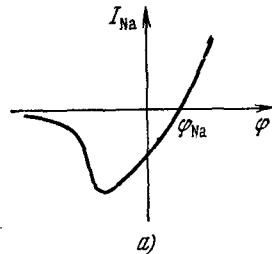


Рис. 4.19. Экспериментальная вольт-амперная характеристика (а) и ее аппроксимация ломаной линией (б).

ризации K-проводимость очень мала, считаем ионный ток суммой тока утечки I_y и Na-тока I_{Na} . Ток утечки выражается по закону Ома как отношение изменения потенциала $\varphi \equiv \psi - \psi_0$ (ψ_0 — потенциал покоя) к сопротивлению мембраны R :

$$I_y = \varphi/R.$$

Зависимость I_{Na} от времени аппроксимируем прямоугольной «ямой», показанной на рис. 4.18, где t^* — момент достижения током его пикового значения, t_3 — момент спада Na-тока.

Опыты при фиксированном потенциале показывают, что зависимость $I_{Na}(\varphi)$ нелинейна. Это обусловлено зависимостью $g_{Na}(\varphi)$. При мгновенном скачке потенциала проводимость g_{Na} не успевает измениться и, как показывают опыты Ходжкина и Хаксли [3], I_{Na} линейно зависит от разности потенциалов

$$I_{Na} = g_{Na}(\varphi - \varphi_{Na}). \quad (4.28)$$

Как мы видели, зависимость $g_{Na}(\varphi)$ S-образна. Причины этого

рассмотрены ранее в § 3.6. В результате наблюдается вольт-амперная характеристика с падающим участком (рис. 4.19, а). Заменяем эту кривую ломаной линией (рис. 4.19, б) и введем g_1 , g_2 — абсолютные величины Na-проводимости

$$\left. \begin{aligned} g_1 &= \left| \frac{dI_{Na}}{d\varphi} \right| \quad \text{при} \quad \varphi_1 < \varphi < \varphi_2, \\ g_2 &= \left| \frac{dI_{Na}}{d\varphi} \right| \quad \text{при} \quad \varphi > \varphi_2. \end{aligned} \right\} \quad (4.29)$$

Вольт-амперная характеристика для пикового Na-тока описывается формулами

$$I_{Na} = \begin{cases} 0, & \varphi < \varphi_1, \\ -g_1(\varphi - \varphi_1), & \varphi_1 < \varphi < \varphi_2, \\ -g_2(\varphi - \varphi_2'), & \varphi_2' < \varphi < \varphi_3, \\ g_2(\varphi - \varphi_{Na}), & \varphi > \varphi_3, \end{cases} \quad (4.30)$$

причем $g_1 < g < g_2$, где $g = R^{-1}$. При возбуждении мембраны постоянным током от источника с напряжением $\tilde{\varphi}$ имеем $I = g\tilde{\varphi}$. Рассмотрим ответы мембраны на такое раздражение.

Если $\tilde{\varphi} < \varphi_1$, то $I_{Na} = 0$, $I_i = I_y$. Уравнение для мембранного тока $I_m = C \frac{\partial \varphi}{\partial t} + I_i$ принимает вид

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g(\tilde{\varphi} + \varphi_0 - \varphi). \quad (4.31)$$

Его решение

$$\varphi - \varphi_0 = \tilde{\varphi} \left[1 - \exp\left(-\frac{g}{C} t\right) \right]. \quad (4.32)$$

Это уравнение описывает пассивное поведение мембраны при подпороговых стимулах. Величина стимула $\tilde{\varphi} = RI$ определяет предел, до которого растет φ . Если в момент $t = t_0$ стимулирующий ток выключается, то

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g(\varphi_0 - \varphi)$$

с начальным условием

$$\varphi(t_0) = \varphi_0 + \tilde{\varphi} \left[1 - \exp\left(-\frac{g}{C} t_0\right) \right].$$

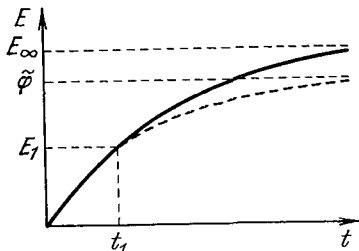
Решение дает быстро спадающее напряжение

$$\varphi - \varphi_0 = \tilde{\varphi} \left[\exp\left(\frac{g}{C} t_0\right) - 1 \right] \exp\left(-\frac{g}{C} t\right). \quad (4.33)$$

Если стимулирующий ток достаточно велик, то наступает момент $t = t_1$, в который растущий потенциал φ достигает величины φ_1 . Рассмотрим ответ на действие длительного стимула. Имеем

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g\tilde{\varphi} - g(\varphi - \varphi_0) + g_1(\varphi - \varphi_1), \quad t \geq t_1. \quad (4.34)$$

Введем следующие обозначения: $E \equiv \varphi - \varphi_0$, $E_1 \equiv \varphi_1 - \varphi_0$. Решение (4.34) имеет вид



$$E = \tilde{\varphi} + \frac{\tilde{\varphi} - E_1}{g - g_1} \left[g_1 - g \exp \left[- \frac{g - g_1}{C} (t - t_1) \right] \right]. \quad (4.35)$$

Так как $g > g_1$, то величина $E(t)$ растет, если $\tilde{\varphi} > E_1$, до значения

$$E_\infty \equiv \lim_{t \rightarrow \infty} E = \tilde{\varphi} + \frac{g_1}{g - g_1} (\tilde{\varphi} - E_1) > \tilde{\varphi}. \quad (4.36)$$

Рис. 4.20. Изменение мембранного потенциала со временем при раздражении постоянным током.

Пунктирная кривая — пассивный ответ

Картина роста потенциала имеет вид, показанный на рис. 4.20.

Локальный ответ определяется как разность наблюдаемого сдвига потенциала и соответствующего пассивного ответа. Вычитая (4.32) из (4.35), находим

$$E_{\text{лок}} = \frac{\tilde{\varphi} - E_1}{g - g_1} \left[g_1 - g \exp \left[- \frac{g - g_1}{C} (t - t_1) \right] \right] + \tilde{\varphi} \exp \left(- \frac{g}{C} t \right). \quad (4.37)$$

Мы видим, что (ср. (4.32))

$$\lim_{t \rightarrow t_1} E_{\text{лок}} = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} E_{\text{лок}} = \frac{g_1}{g - g_1} (\tilde{\varphi} - E_1). \quad (4.38)$$

Вычисление производной дает

$$\left. \begin{aligned} \frac{dE_{\text{лок}}}{dt} &= \frac{g}{C} (\tilde{\varphi} - E_1) \exp \left(- \frac{g - g_1}{C} (t - t_1) \right) - \frac{g}{C} \tilde{\varphi} \exp \left(- \frac{g}{C} t \right), \\ \lim_{t \rightarrow t_1} \frac{dE_{\text{лок}}}{dt} &= 0; \quad \lim_{t \rightarrow t_1} \frac{d^2 E_{\text{лок}}}{dt^2} > 0. \end{aligned} \right\} \quad (4.39)$$

Из уравнений (4.37) — (4.39) следует, что локальный ответ имеет S-образную форму (рис. 4.21), как и наблюдается экспериментально [64].

Согласно уравнению (4.32)

$$\varphi_1 - \varphi_0 = E_1 = \bar{\varphi} \left(1 - \exp \left(-\frac{g}{C} t_1 \right) \right).$$

Исключив с помощью этого соотношения $\exp \left(-\frac{g}{C} t_1 \right)$ из уравнения (4.35), находим

$$E = \bar{\varphi} + \frac{\bar{\varphi} - E_1}{g - g_1} \left[g_1 - g \exp \left(-\frac{g - g_1}{C} t \right) \right] \left(\frac{\bar{\varphi}}{\bar{\varphi} - E_1} \right)^{(g - g_1)/g}. \quad (4.40)$$

Зависимость E от стимула $\bar{\varphi}$ нелинейна.

Расчет дает кривую $E(\bar{\varphi})$, показанную на рис. 4.22. Экспериментальная кривая имеет ту же форму [65].

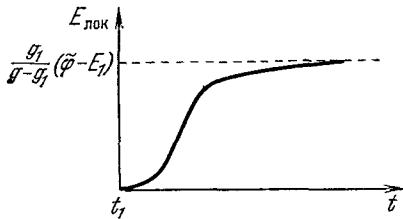


Рис. 4.21. Зависимость локального ответа от времени.

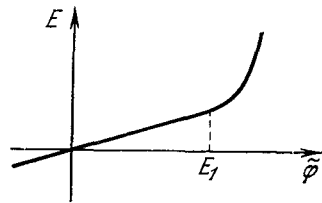


Рис. 4.22. Зависимость сдвига мембранного потенциала от приложенного стимула.

Мы видим, что рассматриваемая полуэмпирическая модель выявляет основные черты локального ответа: его S-образную зависимость от времени, градуальность, т.е. зависимость от величины стимула, и нелинейный характер этой зависимости. Все эти черты обусловлены появлением тока через мембрану, определяемого отрицательной дифференциальной проводимостью, абсолютная величина которой g_1 меньше мембранной проводимости g .

В отличие от того, что наблюдается в эксперименте, наша модель приводит к появлению «порога» для локального ответа. Причиной этого является упрощение, согласно которому в точке «порога» происходит излом проводимости. На самом деле выключение Na-тока происходит плавно, что должно повлечь за собой превращение точки перехода в некоторую область перехода.

Допустим теперь, что предел E_∞ , к которому стремится сдвиг потенциала, превышает величину φ_2 . Система оказывается в области, где Na-ток определяется отрицательной дифференциальной проводимостью, абсолютная величина которой $g_2 > g$. Так как $g > g_1$, можно считать $g_2 \gg g_1$. Пиковый Na-ток на

этом участке записывается в виде $I_{Na} = -g_2(\varphi - \varphi_2)$. Изменение мембранного потенциала описывается уравнением

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g\bar{\varphi} - g(\varphi - \varphi_0) + g_2(\varphi - \varphi_2). \quad (4.41)$$

Рассмотрим действие длительного стимула. В этом случае момент t_2 , с которого начинается «действие» уравнения (4.41), приходится на участок подъема потенциала, описываемый уравнением (4.35). Решение уравнения (4.41) имеет вид

$$\varphi = -\frac{g}{g_2 - g}(\bar{\varphi} + \varphi_0) + \frac{g_2}{g_2 - g}\varphi_2 + \\ + \left[\varphi(t_2) + \frac{g}{g_2 - g}(\bar{\varphi} + \varphi_0) - \frac{g_2}{g_2 - g}\varphi_2 \right] \exp\left[\frac{g_2 - g}{C}(t - t_2) \right]. \quad (4.42)$$

Показатель экспоненты здесь положителен. Функция фразет неограниченно или падает в зависимости от знака предэкспоненциального множителя. Если к моменту t_2 потенциал равен φ_2 , то предэкспоненциальный множитель положителен при условии $\varphi > \varphi_2 - \varphi_0$. Таким образом, начинается рост потенциала, не ограниченный величиной стимула. Потенциал растет вплоть до момента времени $t = t_3$, когда вследствие инактивации мембраны Na-ток падает. Если к этому времени прекратилось действие стимула, то поведение системы описывается уравнением

$$C \frac{d\varphi}{dt} = -g(\varphi - \varphi_0),$$

решение которого имеет вид

$$E = E(t_3) \exp\left[-\frac{g}{C}(t - t_3) \right].$$

Потенциал падает экспоненциально до уровня потенциала покоя. Весь ход $\varphi(t)$ представляется кривой, изображенной на рис. 4.23.

Перейдем к рассмотрению поведения мембранного потенциала при малой длительности стимула t_0 . Для простоты пренебрежем вкладом локального ответа в пороговый сдвиг мембранного потенциала, так как этот ответ просто суммируется с изотоническим ответом на раздражение постоянным током. Пусть действие стимула прекращается еще на изотоническом этапе развития мембранного потенциала. К моменту $t = t_2$ потенциал достигает величины φ_2 , но Na-ток не включается, пока не пройдет отрезок времени, равный некоторому лаг-периоду Δt . Но за это время действие стимула прекращается и начинается падение потенциала. Если к моменту времени $t = t_2 + \Delta t$

он не станет меньше φ_2 , т. е.

$$\varphi(t_2 + \Delta t) = \varphi_0 + \bar{\varphi} \left[\exp\left(\frac{g}{C} t_0\right) - 1 \right] \exp\left[-\frac{g}{C} (t_2 + \Delta t)\right] \geq \varphi_2, \quad (4.43)$$

то включается Na-ток, дающий импульс (спайк), и наблюдается картина развития потенциала, показанная на рис. 4.24.

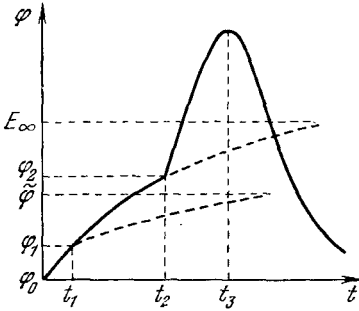


Рис. 4.23. Развитие мембранного потенциала во времени при длительном возбуждении током надпороговой величины.

t_1 —момент начала локального ответа, t_2 —момент включения Na-тока, соответствующего большой отрицательной дифференциальной проводимости, t_3 —момент отключения Na-тока,

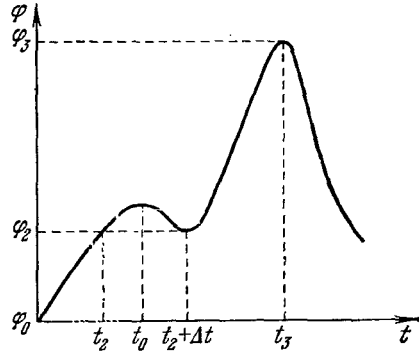


Рис. 4.24. Развитие мембранного потенциала во времени при раздражении импульсом постоянного тока длительностью t_0 .

Из уравнения (4.43) можно получить соотношение между пороговой силой тока I и длительностью его действия

$$I = \frac{E_2 g \exp\left[\frac{g}{C} (t_2 + \Delta t)\right]}{\exp\left(\frac{g}{C} t_0\right) - 1}. \quad (4.44)$$

Так как t_2 —время достижения φ_2 при пассивном росте потенциала, то из уравнения (4.32) следует

$$\frac{\bar{\varphi} - E_2}{\bar{\varphi}} = \frac{I - gE_2}{I} = \exp\left(-\frac{g}{C} t_2\right)$$

и подстановка этого соотношения в (4.44) дает зависимость между силой тока и длительностью импульса

$$I = E_2 g \left(1 + \frac{\exp\left(\frac{g}{C} \Delta t\right)}{\exp\left(\frac{g}{C} t_0\right) - 1} \right). \quad (4.45)$$

При очень малых t_0 получаем приближенно

$$I \approx \frac{E_2 C \exp\left(\frac{g}{C} \Delta t\right)}{t_0} \equiv Q/t_0, \quad (4.46)$$

где Q — количество электричества, проходящее через мембрану при очень коротких пороговых толчках тока. При очень большой длительности импульса пороговая сила тока равна $I_n = E_2 g$. Эта величина является реобазой (см. стр. 166). Характеристическое время τ_s определяется соотношением

$$\tau_s \equiv Q/I_n. \quad (4.47)$$

С учетом уравнения (4.46) получаем

$$\tau_s = \frac{C}{g} \exp\left(\frac{g}{C} \Delta t\right). \quad (4.48)$$

Значение величины I/I_n в точке $t_0 = \tau_s$ равно

$$\frac{I}{I_n} \Big|_{t_0 = \tau_s} = 1 + \frac{\exp[(g/C) \Delta t]}{\exp[(g/C) \Delta t] - 1}. \quad (4.49)$$

Для аксона кальмара $RC = 0,7$ мс. Время $\Delta t \approx 0,3-0,4$ мс. Подстановка этих величин в (4.49) дает 1,36—1,42; экспериментально найденное значение равно 1,38 [66].

Соотношение «сила — длительность» в единицах реобазы имеет вид

$$\frac{I}{I_n} = 1 + \frac{\exp[(g/C) \Delta t]}{\exp[(g/C) t_0] - 1}. \quad (4.50)$$

Форма кривой определяется теми же двумя независимыми параметрами g/C и Δt . Теоретическая кривая (4.50) представлена на рис. 4.25. На ней нанесены экспериментальные точки из работы [66].

На основе принятой модели показано, что развитие спайка на мембране аксона начинается с того момента, когда мембранный потенциал достигает величины, при которой дифференциальная проводимость отрицательна и превышает по абсолютной величине проводимость мембраны. Теория дает правильное соотношение между силой тока и длительностью импульса.

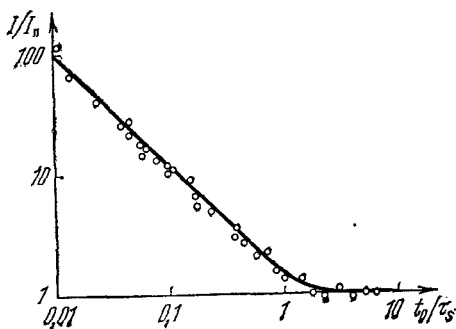


Рис. 4.25. Теоретическая кривая зависимости «сила — длительность» в двойном логарифмическом масштабе и экспериментальные точки.