

§ 11.2. Распространение нервного импульса

Известны сравнительно простые электрохимические процессы, сходные с движением нервного импульса. В частности, такой процесс происходит при погружении железной проволоки в концентрированную азотную кислоту. На поверхности проволоки образуется пассивирующая пленка окисла. Если разрушить пленку в каком-нибудь месте, то идет бурное растворение железа. Этот процесс распространяется вдоль проволоки, движется фронт активации, за которым следует репассивация железа. Это модель, тщательно изученная Лилли, а также Маркиным. Теория показывает далеко идущую формальную аналогию между моделью Лилли и распространением нервного импульса. Имеются и другие модели.

Нервное возбуждение начинается с локальной генерации потенциала действия. Далее импульс распространяется по нервным аксонам и по *синцитиям*, т. е. по системам, состоящим из многих волокон, причем импульс может переходить с одного волокна на другое. Синцитиальное строение свойственно гладким мышцам, выстилающим полые органы животных. Нервное возбуждение переходит от одного нейрона к другому посредством синаптической передачи, природа которой представляет особую проблему.

Прежде чем рассмотреть генерацию импульса, определяемую физико-химическими процессами в активной мембране, обратимся к физической трактовке распространения импульса.

Для всей области особенно важны работы Ходжкина и Хаксли, в которых решалась вся проблема теоретического расчета — как формы потенциала действия, так и скорости распространения импульса.

Исходное уравнение для мембранного тока, возникающего в однородном участке в ответ на сдвиг потенциала, можно написать в виде

$$I = C \frac{d\varphi}{dt} + I_i, \quad (11.3)$$

где φ — разность потенциалов между обеими сторонами мембраны аксона, $C\varphi$ — емкостной ток, связанный с изменением плотности ионов на наружной и внутренней поверхностях мембраны, I_i — ионный ток, определяемый движением через мембрану заряженных частиц. В аксоне кальмара I_i состоит из токов ионов Na^+ и K^+ (I_{Na} и I_{K}) и тока утечки I_v . Ходжкин и Хаксли показали экспериментально, что эти ионные токи линейно зависят от соответствующих электрохимических потенциалов:

$$I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}}(\varphi - \varphi_{\text{Na}})$$

и т. д. Теория Ходжкина и Хаксли основывается на раздельном измерении калиевого и натриевого токов. Для этого применяется *метод фиксации напряжения* (voltage clamp). Воспользуемся моделью, показанной на рис. 11.9. Замыкая мембрану металличе-

ской проволокой, можно резко уменьшить мембранный потенциал до нуля. Конденсатор C разряжается, и после этого ток создается лишь ионами, проходящими через R_{Na} и R_K . При резкой деполяризации мембраны до значения потенциала между 20 и 110 мВ общий ионный ток сначала представляет собой входной ток Na^+ по градиенту концентрации. Спустя примерно 1 мс возникает выходной ток K^+ . Если общая разность потенциалов равна φ_{Na} ,

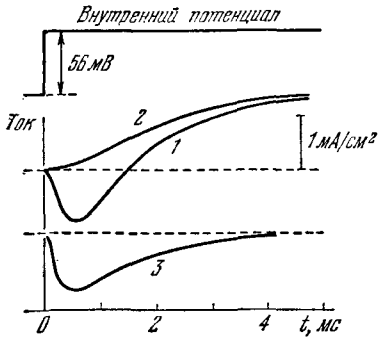


Рис. 11.11. Разделение мембранного тока I на калиевую и натриевую компоненты: $I = I_{Na} + I_K$ (кривая 1); натрий заменен холином $I = I_K$ (кривая 2); кривая 3 = кривая 1 — кривая 2, $I = I_{Na}$. Отклонение вверх — выходящий ток

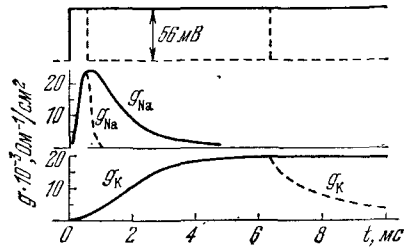


Рис. 11.12. Изменение g_{Na} и g_K при деполяризации мембраны на 56 мВ. Сплошные линии — проводимость при длительной деполяризации, штриховые — проводимость при реполяризации мембраны через 0,6 и 6,3 мс

наблюдается только калиевый ток. При $\varphi > \varphi_{Na}$ натриевый ток направлен наружу. Разделение тока на компоненты можно провести, изменяя концентрации ионов Na^+ и K^+ . На рис. 11.11 показаны наблюдаемые кривые $I(t)$. Если аксон погружен в морскую воду, полный ток $I = I_{Na} + I_K$ изображается кривой 1. При замене Na^+ холином наблюдается чистый калиевый ток — кривая 2. Разность этих двух кривых (3) дает I_{Na} . При быстром смещении потенциала внутри волокна на +56 мВ («короткое замыкание» мембраны) натриевая проводимость g_{Na} сначала быстро растет от нуля до $25 \cdot 10^{-3} \text{ Ом}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$, а затем убывает (рис. 11.12). Калиевая проводимость медленно возрастает, следуя S-образной кривой, и через 5—6 мс достигает постоянного уровня. При реполяризации мембраны g_{Na} убывает значительно быстрее, чем g_K . При различных смещениях мембранного потенциала наблюдается закономерное изменение кривых $g_{Na}(t)$ и $g_K(t)$. Калиевая и натриевая проводимости мембраны аксона существенным образом зависят от присутствия ионов Ca^{2+} (см. § 11.13).

Ходжкин и Хаксли предложили удовлетворительное описание наблюдаемых изменений, исходя из специальной модели. Предполагается, что K^+ может проходить сквозь мембрану, лишь если

к определенному ее участку под влиянием электрического поля подойдут четыре однозарядных частицы. Калиевая проводимость равна

$$g_k = \bar{g}_k n^4, \quad (11.4)$$

где \bar{g}_k — максимальная проводимость, $n < 1$ — вероятность подхода частицы. Кинетическое уравнение для n имеет вид

$$\dot{n} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \quad (11.5)$$

где константы скорости α_n и β_n при постоянной концентрации ионов Ca^{2+} зависят только от мембранного потенциала φ . При возрастании положительного потенциала внутри волокна α_n увеличивается, β_n — уменьшается.

Поскольку калиевый канал можно считать открывающимся при подходе отрицательно заряженной частицы, можно трактовать n как вероятность удаления из калиевого канала двух ионов Ca^{2+} .

Следующее предположение состоит в том, что натриевый канал открывается, если одновременно в данный участок попадают три активирующих частицы и удаляется одна блокирующая. Обозначив вероятность прихода активирующей частицы m и вероятность удаления блокирующей частицы h , получаем

$$g_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h. \quad (11.6)$$

Для m и h записываются уравнения, аналогичные (11.5):

$$\dot{m} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \quad (11.7)$$

$$\dot{h} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h. \quad (11.8)$$

Когда внутренняя часть аксона становится более положительной, α_m и β_h возрастают, α_h и β_m убывают.

При фиксированном напряжении все α и β постоянны; следовательно, n , m и h экспоненциально зависят от времени. Расчет кривых зависимостей g_k и g_{Na} от t и φ по этим формулам дает хорошее согласие с опытом.

Плотность полного мембранного тока дается выражением (ср. (11.3))

$$I = C \frac{\partial \varphi}{\partial t} + (\varphi - \varphi_k) \bar{g}_k n^4 + (\varphi - \varphi_{\text{Na}}) \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h + (\varphi - \varphi_Y) \bar{g}_Y, \quad (11.9)$$

где C — емкость мембраны на единицу площади. Первый член (11.9) — емкостной ток, \bar{g}_Y — проводимость для Cl^- и других ионов, отвечающая утечке.

Вызовем потенциал действия коротким импульсом. После окончания раздражения и радиальный, и продольный токи на данном участке аксона равны нулю. Следовательно, $I = 0$ для $t > 0$. Зависимость $\varphi(t)$ находится из (11.9), если взять в качестве граничного условия начальное значение φ . Теория дает хорошее согласие с опытом (рис. 11.13).

Рассмотрим некоторый участок аксона длиной l . Радиус аксоплазмы равен a , ее сопротивление R_a . В стационарном состоянии ток, втекающий в рассматриваемый участок, равен нулю. Имеем

$$\frac{\pi a^2}{R_a} \left[-\frac{\partial \varphi}{\partial x} + \left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} l \right) \right] = 2\pi a l I, \quad (11.10)$$

где I дается уравнением (11.9). В левой части (11.10) фигурирует дивергенция продольного тока, справа мембранный ток. Если импульс распространяется с постоянной скоростью v , то справедливо волновое уравнение

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial t^2} \quad (11.11)$$

и из (11.9) — (11.11) следует уравнение Ходжкина — Хаксли:

$$\frac{a}{2Rv^2} \frac{d^2 \varphi}{dt^2} = C \frac{d\varphi}{dt} + (\varphi - \varphi_K) \bar{g}_K n^4 + (\varphi - \varphi_{Na}) \bar{g}_{Na} m^3 h + (\varphi - \varphi_Y) \bar{g}_Y. \quad (11.12)$$

Численное решение (11.12), отвечающее конечным значениям φ , дает скорость v , хорошо совпадающую с опытной. Так, для аксона кальмара скорость, вычисленная с помощью опытных значений a , R_a , C , φ_K , φ_{Na} , φ_Y , \bar{g}_K , \bar{g}_{Na} , \bar{g}_Y , равна 18,8 м/с. Эксперимент дает 21,2 м/с. При этом значении v потенциал после окончания спайка возвращается к уровню покоя.

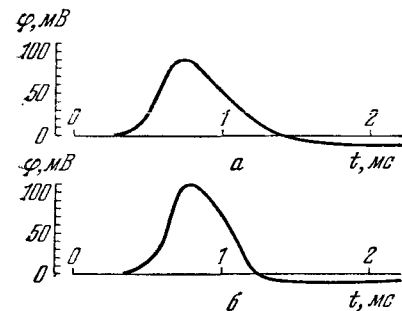


Рис. 11.13. Распространяющиеся потенциалы действия: а — теория, б — опыт (аксон кальмара при 18,5 °С)

на кальмара скорость, вычисленная с помощью опытных значений a , R_a , C , φ_K , φ_{Na} , φ_Y , \bar{g}_K , \bar{g}_{Na} , \bar{g}_Y , равна 18,8 м/с. Эксперимент дает 21,2 м/с. При этом значении v потенциал после окончания спайка возвращается к уровню покоя.

В ходе дальнейших исследований удалось разделить и упростить задачу. При расчете скорости распространения импульса можно отвлечься от его точной формы и рассмотреть движение импульса по электрическому кабелю, образуемому

мембраной аксона и характеризуемому определенными значениями сопротивления и емкости. Индуктивность волокна существенной роли не играет. Соответствующие подходы реализованы, в частности, в работах Компанейца (1966, 1971).

При распространении импульса можно различать четыре фазы. Во-первых, разность потенциалов возрастает от своего значения в покое φ_0 до порогового значения φ_1 . Во-вторых, она возрастает с φ_1 до φ_{max} — до потенциала действия. Затем система возвращается к исходному значению φ_0 и, наконец, переходит в рефрактерное состояние. Скорость распространения одиночного

импульса определяется лишь первыми двумя фазами, в которых потенциал нарастает. Задавшись прямоугольным начальным импульсом тока и учитывая значения емкости и сопротивления на единицу длины аксона и его радиус, удастся вычислить скорость

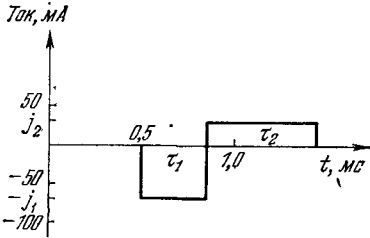


Рис. 11.14. Аппроксимация ионного тока при возбуждении мембраны

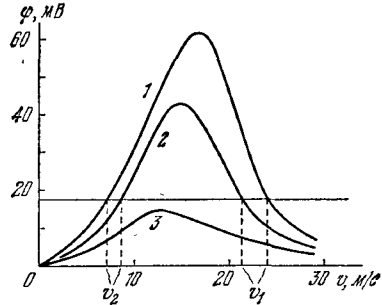


Рис. 11.15. Скорость распространения импульса при различных проводимостях утечки \bar{g}_Y : кривая 1 — 0; 2 — 1; 3 — 5,74 Ом⁻¹·см⁻²

распространения как в немиелинизированном, так и в миелинизированном аксонах в разумном согласии с опытом. Полученные зависимости скорости от названных параметров следуют и непосредственно из соображений размерности.

Дальнейшее развитие теории распространения импульса дано в работах Маркина, Чизмаджева и др. (1969—1974).

Распространение возбуждения по немиелинизированному однородному волокну описывается общим уравнением

$$\frac{\partial \varphi(x, t)}{\partial t} = \frac{1}{RC} \frac{\partial^2 \varphi(x, t)}{\partial x^2} - \frac{I}{C}, \quad (11.13)$$

где φ — потенциал мембраны, отсчитываемый от потенциала покоя, R — сумма внешнего и внутреннего сопротивлений, C — емкость единицы длины волокна, I — ионный ток, текущий через мембрану (также отнесенный к единице длины волокна); $I > 0$, если ток течет наружу.

Сразу по достижении порога ионный ток течет внутрь волокна, а спустя некоторое время меняет направление и течет наружу. Можно аппроксимировать ионный ток двумя прямоугольными «столиками» (рис. 11.14). В этом приближении уравнение (11.13) решается без особых затруднений. Вводится координата $\xi = x - vt$, где v — скорость распространения импульса. Уравнение (11.13) переписывается в виде

$$\frac{d^2 \varphi(\xi)}{d\xi^2} + vRC \frac{d\varphi(\xi)}{d\xi} - RI(\xi) = 0. \quad (11.14)$$

Находятся волновые решения при условии $\varphi(\infty) = 0$ и конечности φ при $\xi \rightarrow -\infty$. Уравнению (11.14) удовлетворяют два решения с различными значениями v . На рис. 11.15 показаны кривые зависимости порога возбуждения φ' от v для трех значений проводимости утечки \bar{g}_Y . Для аксона кальмара приняты параметры (см. рис. 11.14): $j_1 = 63$ мкА, $j_2 = 40$ мкА, $\tau_1 = 36$ мс, $\tau_2 = 0,55$ мс ($j_1\tau_1 = j_2\tau_2$), $C = 0,157$ мкФ/см, удельное сопротивление аксоплазмы $\rho = 50$ Ом·см, диаметр аксона $a = 0,05$ см, $\varphi' = 18,5$ мВ. Прямая

$\varphi' = 18,5$ мВ пересекает кривую $\varphi'(v)$ в двух точках при достаточно малых значениях \bar{g}_Y . Большая (v_1) и меньшая (v_2) скорости примерно равны

$$v_1 \approx \frac{j_1 / (\varphi' RC^2) - 2 / (r_m RC)}{[j_1 / (\varphi' RC^2) - 1 / (r_m RC)]^{1/2}}, \quad (11.15)$$

$$v_2 \approx \left[\frac{2\varphi'}{R j_1 \tau_1 (\tau_1 + \tau_2)} \right]^{1/2}. \quad (11.16)$$

Здесь r_m — сопротивление мембраны единицы длины аксона в состоянии покоя. Так как $j_1 \sim a$, $R \sim a^{-2}$, $C \sim a$, получаем $v \sim a^{1/2}$, что согласуется с опытом.

Решение v_1 устойчиво, v_2 — неустойчиво. Пусть скорость v_1 возросла на малую величину. Тогда, как видно из рис. 11.15, потенциал в средней точке импульса уменьшится и окажется ниже порогового значения φ' . В результате импульс замедлится. Если же v_1 уменьшится, то потенциал в передней точке будет превосходить порог и импульс ускорится. Для v_2 справедливы обратные соотношения.

С учетом опытных значений параметров для аксона кальмара ($r_m = = 6,37 \cdot 10^3$ Ом·см) в прекрасном согласии с опытом получается $v_1 = 21$ м/с.

Теория показывает, таким образом, что скорость распространения импульса определяется электрическими и геометрическими параметрами аксона, практически независимо от формы исходного импульса. Теория дает решения и для волокон переменного сечения, для ветвящихся волокон. Теми же авторами развита теория взаимодействия нервных волокон в пучках и стволах, теория распространения возбуждения в синцитиях.

Нервное волокно представляет собой *возбудимую*, или *активную*, *среду*. Распространение нервного импульса представляет собой распространение *автоволны* — сильно нелинейного образования, поскольку ее движение описывается нелинейными уравнениями типа (11.13). Скорость, форма и амплитуда импульса не зависят от начальных условий; они, как мы видели, определяются свойствами среды. До и после прохождения автоволны участок волокна находится в состоянии покоя — автоволна локализована. Этим она отличается от обычной электромагнитной или звуковой волны.

Автоволна отлична и от *солитона* — отдельной, не диссипирующей волны в нелинейной среде. Характеристики солитона зависят от начальных условий. При столкновении два солитона проходят друг через друга, не изменяясь. Напротив, автоволны сильно взаимодействуют, гася друг друга.

Строгий анализ показывает, что уравнения, описывающие распространение солитона, неприменимы к биологическим активным средам.

§ 11.3. Генерация импульса

Вольт-амперная характеристика мембраны аксона своеобразна. Она не только нелинейна, но и содержит участок с отрицательным наклоном (рис. 11.16, а). Это следствие зависимости Na- и K-проводимости от потенциала на мембране.