

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

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

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

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.

Рассмотрим возникновение потенциала действия в однородном участке аксона. Так как на первом этапе деполяризации К-проводимость очень мала, считаем ионный ток суммой I_{Na} и тока утечки I_y . Ток утечки выражается по закону Ома как разность потенциала ψ и потенциала покоя ψ_0 , деленная на сопротивление мембраны:

$$I_y = (\psi - \psi_0)/R \equiv \varphi/R.$$

Зависимость I_{Na} от времени аппроксимируем прямоугольной ямой, считая, что ток с постоянным значением I_{Na} существует в интервале времени от момента достижения его пикового значения t^* до момента спада Na-тока t_2 . В остальное время $I_{Na} = 0$.

Опыты при фиксированном потенциале показывают, что зависимость $I_{Na}(\varphi)$ нелинейна, т. е. нелинейна зависимость $g_{Na}(\varphi)$. Однако при мгновенном скачке потенциала проводимость g_{Na} не успеваеет измениться и, согласно опытам Ходжкина и Хаксли, I_{Na} линейно зависит от $\varphi - \varphi_{Na}$:

$$I_{Na} = g_{Na}(\varphi - \varphi_{Na}). \quad (11.17)$$

Заменим экспериментальную кривую $I_{Na}(\varphi)$, показанную на рис. 11.16, а, ломаной линией с дискретными абсолютными значениями проводимости (рис. 11.16, б):

$$\left| \frac{dI_{Na}}{d\varphi} \right| = \begin{cases} g_1 & \text{при } \varphi_1 < \varphi < \varphi_2, \\ g_2 & \text{при } \varphi > \varphi_2. \end{cases} \quad (11.18)$$

Вольт-амперную характеристику пикового Na-тока опишем формулами

$$I_{Na} = \begin{cases} 0, & \varphi < \varphi_1, \\ -g_1(\varphi - \varphi_1), & \varphi_1 < \varphi < \varphi_2, \\ -g_2(\varphi - \varphi_2), & \varphi_2 < \varphi < \varphi_3, \\ g_2(\varphi - \varphi_{Na}), & \varphi > \varphi_3, \end{cases} \quad (11.19)$$

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 ответ мембраны на такое раздражение.

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

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g(\tilde{\varphi} + \varphi_0 - \varphi). \quad (11.20)$$

Его решение

$$\varphi - \varphi_0 = \tilde{\varphi}[1 - \exp(-gt/C)] \quad (11.21)$$

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

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g(\varphi_0 - \varphi) \quad (11.22)$$

с начальным условием

$$\varphi(t_0) = \varphi_0 + \tilde{\varphi}[1 - \exp(-gt_0/C)].$$

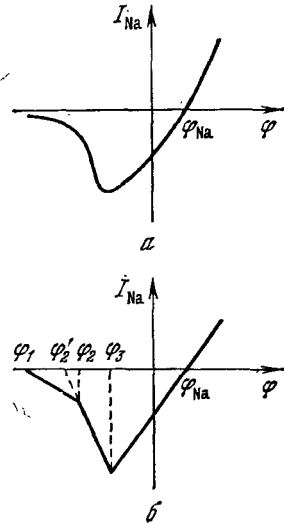


Рис. 11.16. Экспериментальная вольт-амперная характеристика (а) и ее аппроксимация ломаной линией (б)

Решение дает быстро спадающее напряжение

$$\varphi - \varphi_0 = \tilde{\varphi} [\exp(gt_0/C) - 1] \exp(-gt/C). \quad (11.23)$$

Если стимулирующий ток достаточно велик, то наступает момент $t = t_1$ и растущий потенциал достигает значения φ_1 . При $t \geq t_1$

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g\tilde{\varphi} - g(\varphi - \varphi_0) + g_1(\varphi - \varphi_1). \quad (11.24)$$

Решение (11.24) имеет вид

$$\varphi - \varphi_0 = \tilde{\varphi} + \frac{\tilde{\varphi} - (\varphi_1 - \varphi_0)}{g - g_1} \left\{ g_1 - g \exp\left[-\frac{g - g_1}{C}(t - t_1)\right] \right\}. \quad (11.25)$$

Оно описывает экспоненциальный рост $\varphi - \varphi_0$ до значения

$$\varphi_\infty - \varphi_0 = \tilde{\varphi} + \frac{g_1}{g - g_1} [\tilde{\varphi} - (\varphi_1 - \varphi_0)]. \quad (11.26)$$

Локальный ответ, определяемый разностью наблюдаемого сдвига потенциала и соответствующего пассивного ответа, находим, вычитая (11.21) из (11.25). Локальный ответ оказывается имеющим S-образную форму, что согласуется с опытом (рис. 11.17).

Исключив с помощью соотношения (11.21) для $t = t_1$

$$\varphi_1 - \varphi_0 = \tilde{\varphi} [1 - \exp(-gt_1/C)]$$

$\exp(-gt_1/C)$ из (11.25), получаем

$$\varphi - \varphi_0 = \tilde{\varphi} + \frac{\tilde{\varphi} - (\varphi_1 - \varphi_0)}{g - g_1} \left[g_1 - g \exp\left(-\frac{g - g_1}{C} t\right) \left(\frac{\tilde{\varphi}}{\tilde{\varphi} - \varphi_1 + \varphi_0} \right)^{\frac{g - g_1}{g}} \right]. \quad (11.27)$$

Зависимость φ от стимула $\tilde{\varphi}$ нелинейна. Кривая $\varphi(\tilde{\varphi})$, показанная на рис. 11.18, совпадает с экспериментальной.

Мы видим, что рассматриваемая полуэмпирическая модель выявляет основные черты локального ответа: S-образную зависимость от времени,

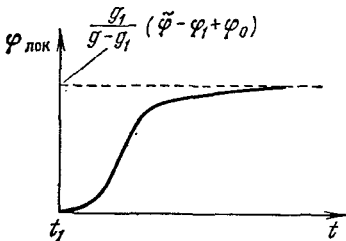


Рис. 11.17. Зависимость локального ответа от времени

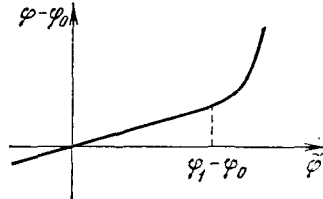


Рис. 11.18. Зависимость сдвига мембранного потенциала от приложенного стимула

нелинейную зависимость от величины стимула. Эти черты обусловлены появлением тока через мембрану, определяемого отрицательной дифференциальной проводимостью, абсолютное значение которой g_1 меньше мембранной проводимости g .

Если предел $\varphi_\infty - \varphi_0$, к которому стремится сдвиг потенциала, превышает φ_2 , то система оказывается в области, где Na-ток определяется отри-

пательной дифференциальной проводимостью, причем $g_2 > g$. Так как $g > g_1$, можно считать $g_2 \gg g_1$. Изменение мембранного потенциала описывается уравнением

$$C \frac{d\varphi}{dt} = g\tilde{\varphi} - g(\varphi - \varphi_0) + g_2(\varphi - \varphi_2). \quad (11.28)$$

При длительном стимуле момент t_2 , с которого начинается действие этого уравнения, приходится на участок подъема потенциала, описываемый уравнением (11.25). Решение уравнения (11.28) имеет вид

$$\varphi = -\frac{g}{g_2 - g}(\tilde{\varphi} + \varphi_0) + \frac{g_0}{g_2 - g}\varphi_2 + \left[\varphi(t_2) + \frac{g}{g_2 - g}(\tilde{\varphi} + \varphi_0) - \frac{g_2}{g_2 - g}\varphi_2 \right] \exp \left[\frac{g_2 - g}{C}(t - t_2) \right]. \quad (11.29)$$

Показатель экспоненты положителен; φ растет или убывает в зависимости от знака предэкспоненты. Если к моменту t_2 потенциал равен φ_2 , то предэкспоненциальный множитель положителен при условии $\varphi > \varphi_2 - \varphi_0$.

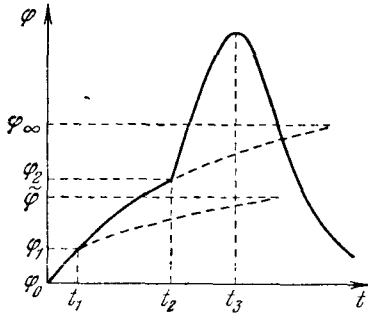


Рис. 11.19. Развитие мембранного потенциала при длительном возбуждении током надпороговой величины: t_1 — момент начала локального ответа, t_2 — момент включения Na-тока, t_3 — момент выключения Na-тока

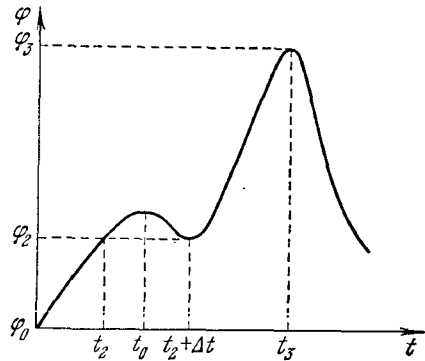


Рис. 11.20. Развитие мембранного потенциала при возбуждении импульсом постоянного тока

Потенциал растет вплоть до момента $t = t_3$, когда вследствие инактивации мембраны Na-ток падает. Если к этому времени прекратилось действие стимула, то поведение системы описывается уравнением

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

с решением

$$\varphi - \varphi_0 = [\varphi(t_3) - \varphi_0] \exp \left[-\frac{g}{C}(t - t_3) \right].$$

Потенциал падает экспоненциально до уровня потенциала покоя φ_0 . Весь ход $\varphi(t)$ представляется кривой рис. 11.19.

При малой длительности стимула t_0 ситуация иная. Пусть действие стимула прекращается еще на изотоническом этапе развития мембранного

потенциала. К моменту t_2 потенциал $\Phi = \Phi_2$, но Na-ток не включается, пока не пройдет некоторый отрезок времени 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.

$$\Phi(t_2 + \Delta t) = \Phi_0 + \tilde{\Phi} \left[\exp\left(\frac{g}{C} t_0\right) - 1 \right] \exp\left[-\frac{g}{C}(t_2 + \Delta t)\right] \geq \Phi_2, \quad (11.30)$$

то включается Na-ток, дающий спайк, и наблюдается картина развития потенциала, показанная на рис. 11.20.

Из уравнения (11.30) можно получить соотношение между силой тока I и длительностью его действия, согласующееся с опытом количественно.

На основе принятой модели показано, что развитие спайка на мембране аксона начинается с того момента, когда мембранный потенциал достигает значения, при котором проводимость отрицательна и превышает по абсолютной величине проводимость мембраны.

§ 11.4. Ионные каналы

Изложенные модельные теории генерации импульса являются феноменологическими и не раскрывают соответствующие молекулярные механизмы.

Каким же образом ионы переносятся через мембрану аксона (ср. § 10.6)? Посредством специальных переносчиков или по каналам в мембране? Опыт решает эту альтернативу в пользу каналов.

Установлено, что в мембранах аксонов и мышечных клеток имеются три отдельных транспортных системы — Na^+ -, K^+ - и Ca^{2+} -каналы. Свойства их сходны друг с другом, что дает основания полагать, что эти каналы возникли в результате эволюции одной исходной системы.

Проницаемость одиночных каналов и их число, приходящееся на единицу поверхности, определяются по связыванию токсинов, блокирующих каналы,— прежде всего *тетродотоксина* и *сакситоксина*, а также с помощью анализа флуктуаций ионных токов. Число каналов, приходящихся на 1 мкм^2 мембраны, составляет несколько сот. Каждый открытый канал имеет проводимость $1\text{--}10 \text{ пСм}$. Пропускная способность Na^+ -канала $\sim 10^7$ ионов в 1 с , K^+ -канала $\sim 10^6$ ионов в 1 с . Схема строения канала, согласно современным представлениям, показана на рис. 11.21. Роль канала выполняет макромолекула некоего белка, создающая пору в двухслойной липидной мембране. У входа в канал снаружи имеется узкий селективный фильтр для ионов, у внутренней, выходной стороны расположены так называемые «ворота», управляемые конформационно-лабильным сенсором. Изменение конформации этой части белка контролируется внутримембранным электрическим полем. Сенсор открывает или закрывает «ворота». Для поведения системы определяющую роль играют электростатические заряды. Внутренняя поверхность канала, по-видимому, выстлана гидрофильными группами, благодаря чему канал проницаем для ионов. Можно думать, что для функционирования канала существенны и конформационные события в билипидной части мембраны — кинки (см. с. 339).