УДК 577.3

БИОФИЗИКА

А. И. УНДРОВИНАС, В. Ф. ПАСТУШЕНКО, В. С. МАРКИН

РАСЧЕТ ФОРМЫ И СКОРОСТИ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА

(Представлено академиком А. Н. Фрумкиным 9 VII 1971)

Задача о вычислении формы и скорости распространения нервного имнульса по гладкому волокну сводится к решению уравнения для мембранного потенциала ф (отсчитанного от потенциала покоя)

$$C\frac{\partial\varphi}{\partial t} = \frac{1}{R}\frac{\partial^2\varphi}{\partial x^2} - \mathcal{Y},\tag{1}$$

где C — емкость волокна, R — сумма сопротивлений аксоплазмы и наружного электролита, \mathcal{I} — ионный ток, протекающий через мембрану. Все величины отнесены к единице длины волокна. Ток \mathcal{I} , генерируемый мембраной волокна, сложным образом зависит от потенциала и времени. Широко известны эмпирические уравнения Ходжкина — Хаксли (¹), позволяю



Рис. 1. Форма снайка в эксперименте и теоретических моделях (A) и аппроксимация мембранного тока (B). а — аксон кальмара при 18,5°; б теоретическая модель, представлениая в данной работе с учетом утечки; в — та же модель без учета утечки; г — теоретическая модель Ходжкина — Хаксли

щие с большой точностью описать мембранный ток. Однако сложность этих уравнений, которые могут быть решены только па машине, заставляет многих исследователей искать приближенные способы описания мембранного тока, которые позволили бы получить аналитическое решение, удобное для последующего анализа (²⁻¹⁴). В работе (¹⁰) ток, генерируемый мембраной, был анпроксимирован двумя «столиками» (рис. 1*Б*). Это позволило рассчитать форму импульса (кривая *в* на рис. 1*А*). Наиболее заметный педостаток у этой кривой — отсутствие области гипериоляризации. Этот недостаток легко преодолеть, если кроме токов, генерируемых при возбуждении (и аппроксимированных рапее двумя «столиками»), учесть еще утечку тока через пассивную проводимость мембраны. Тогда понный ток \mathcal{I} , протекающий через мембрану, можно представить в виде двух членов:

$$\mathscr{I} = \mathscr{I}_{\scriptscriptstyle \mathrm{B}} + \varphi / r_{\scriptscriptstyle \mathrm{M}}, \tag{2}$$

где $\mathscr{T}_{\rm B}$ — ток, протекающий при возбуждении, который мы по-прежнему будем аппроксимировать двумя прямоугольными «столиками», а $r_{\rm M}$ — со-

противление мембраны в состоянии покоя. Стационарная форма импульса является функцией автомодельной координаты $\xi = x - \hat{v}t$ и имеет слепующее аналитическое выражение:

В области ξ ≥ 0

$$\varphi(\xi) = \frac{R}{2B(A+B)} \{ j_1 + j_2 \exp\left[-v(\tau_1 + \tau_2)(A+B)\right] - (j_1 + j_2) \exp\left[-v\tau_1(A+B)\right] \} \exp\left[-(A+B)\xi\right].$$
(3)

В области – $v\tau_1 \leq \xi < 0$

$$\varphi(\xi) = \frac{R}{2B(A+B)} \{ j_2 \exp\left[-v(\tau_1 + \tau_2)(A+B)\right] - (j_1 + j_2) \exp\left[-v\tau_1(A+B)\right] \} \exp\left[-(A+B)\xi\right] - \frac{Rj_1}{2B(B-A)} \exp\left[(B-A)\xi\right] + r_{\rm M}j_1.$$
(4)

В области $-v(\tau_1 + \tau_2) \leq \xi \leq v\tau_1$

$$\varphi(\xi) = \frac{R}{2B(B-A)} \{ (j_1 + j_2) \exp [v\tau_1 (B - A)] - j_1 \} \exp [(B - A)\xi] + \frac{Rj_2}{2B(B+A)} \exp [-v(\tau_1 + \tau_2)(A + B) - (A + B)\xi] - r_{M}j_2.$$
(5)

В области $\xi \leq -v(\tau_1 + \tau_2)$

$$\varphi(\xi) = \frac{R}{2B(B-A)} \{(j_1 + j_2) \exp [v\tau_1(B-A)] - j_2 \exp [v(\tau_1 + \tau_2)(B-A)] - j_1\} \exp [(B-A)\xi].$$
(6)

Здесь обозначено

$$A = \frac{1}{2}vRC; \quad B = \sqrt[1]{\frac{1}{4}v^2R^2C^2 + R/r_{\rm m}}$$
(7)

Если положить $r_{\rm M} = \infty$, то выписанные выше формулы переходят в соответствующие выражения работы (¹⁰).

Скорость импульса находится, как и в работе (10), приравниванием потенциала в точке, где включается генерация тока, к порогу возбуждения ϕ^* . Это дает уравнение для v:

$$\frac{R}{2B(A+B)}\{j_1 + j_2 \exp\left[-v(\tau_1 + \tau_2)(A+B)\right] - (j_1 + j_2)\exp\left[-v\tau_1(A+B)\right]\} = \varphi^{\bullet}.$$
(8)

Уравнение приводит к двум решениям (рис. 2), большее из которых можно найти аналитически, если в уравнении (8) можно пренебречь экспоненциальными членами:

$$\nu = \left(\frac{j_1}{\varphi^* R C^2} - \frac{2}{r_{\rm M} R C^2}\right) / \sqrt{\frac{j_1}{\varphi^* R C^2} - \frac{4}{r_{\rm M} R C^2}} \,. \tag{9}$$

Если пренебречь проводимостью мембраны, положив $r_{\rm M} = \infty$, то формула для скорости (9) перейдет в выражение, полученное в работе (¹⁰):

$$v_0 = \sqrt{j_1 / (\varphi^* R C^2)}. \tag{10}$$

Представляет интерес зависимость скорости импульса от диаметра волокна. В гладких волокнах, как известно, скорость пропорциональна квадратному корню из диаметра. Такой же результат дает и формула (9). Дей-

ствительно, поскольку $j_1 \sim d$, $R \sim 1/d^2$, $C \sim d$ п $r_{\rm M} \sim 1/d$, то $v \sim \sqrt{d}$. Вычислим скорость для аксона кальмара Loligo, приняв следующие параметры: $j_1 = 63 \ \mu a/cm$, $j_2 = 40 \ \mu a/cm$, $\tau_1 = 0.35 \ mcek.$, $\tau_2 = 0.55 \ mcek.$, $C = 0.157 \ \mu \Phi/cm$, $\rho = 50 \ om \cdot cm$ (удельное сопротивление аксоплазмы), $r_{\rm M} = 6.37 \cdot 10^3 \ om \cdot cm$, $d = 0.05 \ cm$ (днаметр аксона), $\varphi^* = 18.5 \ ms$. Расчет по формуле (10) дает $v_0 = 23,4$ м/сек., а учитывая конечное сопротивление мембраны с помощью (9), получаем v = 24,5 м/сек. Экспериментальное значение скорости проведения равно 21,2 м/сек.

Форма импульса, рассчитанная по формулам (3) — (6), представлена на рис. 1А. Для сравнения там же приведена расчетная кривая Ходжкина — Хаксли и экспериментальная зависимость потенциала от времени (¹). Как видно на этом рисунке, учет сопротивления мембраны позволяет довольно точно описать форму импульса, сделав это с помощью аналитических выражений.

Учет конечного сопротивления мембраны заметно сказывается на форме пмпульса, но относительно мало влияет на его скорость. Пассивное волокно, как известно, имеет важную характеристику, называемую постоянной длины $\lambda = \sqrt{r_n}/R$. Двп-



Рис. 2. Зависимость скорости распространения от утечки g: a - g = 0, v = 23,4 м/сек; 6 - g = -1 (ом·м)⁻¹·см⁻², v = 21,5 м//сек; s - g = 5,74 (ом·м)⁻¹·см⁻², v = 0 (пет решения)

жущийся импульс имеет, как следует из формулы (3), собственную константу с размерностью длины

$$l = (\frac{1}{2}vRC + \sqrt{\frac{1}{4}v^2R^2C^2 + R/r_{\rm M}})^{-1}.$$
(11)

Это — то расстояние, на котором перед импульсом происходит электротонический подъем потенциала. Следовательно, на таком расстоянии «ощущается» приближение нервного импульса, или, иначе, с этого расстояния импульс начинает «чувствовать» находящиеся перед ним «препятствия», например неоднородности нервного волокна (¹⁷⁻¹⁹). Будем называть эту величину длиной «носика» нервного импульса. Без учета сопротивления мембраны длина «носика» равна $l_0 = \frac{1}{vRC}$. В этих обозначениях формулу (11) можно переписать иначе:

$$l = l_0 \left(\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{l_0^2}{\lambda^2}} \right)^{-1}.$$
 (12)

Отсюда видно, что если $l_0 \ll \lambda$, то длина «носика» l мало отличается от l_0 . В рассмотренном выше примере характерные длины равны $\lambda = 0.5$ см, $l_0 = 0.116$ см и l = 0.110 см. Полезно переписать в этих выражениям формулу для скорости импульса:

$$v = \left(v_0^2 - \frac{2\lambda^2}{\tau_M^2}\right) \left(v_0^2 - \frac{\lambda^2}{\tau_M^2}\right)^{-1/2} = v_0 \left(1 - \frac{2l_0^2}{\lambda^2}\right) \left(1 - \frac{l_0^2}{\lambda^2}\right)^{-1/2}.$$
 (13)

Здесь хорошо видно, что при выполнении условия $l_0^2 \ll \lambda^2$ утечка не оказывает существенного влияния на скорость импульса.

Между введенными выше параметрами существует простая связь:

$$\lambda^2 = l_0 v \tau_{\rm M}. \tag{14}$$

С уменьшением сопротивления мембраны скорость импульса уменьшается вплоть до полной его остановки. Для иллюстрации на рис. 2 приведено графическое решение уравнения (8). Кривые изображают левую часть уравнения при разных значениях сопротивления мембраны. Остальные параметры взяты такими же, как у аксона кальмара Loligo. Горизонтальная линия проведена на высоте $\phi^* = 18,5$ мв. Пересечения с каждой кривой дают по два значения скорости — меньшее для неустойчивого импульса и большее для устойчивого. Видно, что при удельной проводимости мембраны, превышающей 5,74 ом⁻¹ см⁻², пересечения исчезают и распространение импульса становится невозможным.

Рассмотрим роль диаметра нервного волокна. Как нетрудно убедиться, величины v, l₀, l, λ все пропорциональны квадратному корню из диа-



Рис. З. Зависимость скорости распространения импульса от емкости единицы площади мембраны при $r_{\rm M} = \infty$. 1 — расчет по формуле (8). 2 — расчет на ЭВМ из (¹⁵)

метра. Отсюда следует важный вывод: высказанные выше соображения об относительной роли утечки справедливы для волокна любого диаметра, если только свойства мембраны остаются неизменными. Значит, если в толстом волокне утечка мало влияет на скорость импульса, то она не окажет существенного влияния и в тонком волокне.

Наконец, обсудим кратко зависямость скорости распространения импульса от параметров C и R. На рис. 3 изображены результаты расчета скорости по формуле (8) при $r_{\rm M} = \infty$ в зависимости от емкости единицы площади мембраны. Нижняя ветвь кривой соответствует неустойчивому импульсу, верхняя — устойчивому. Оказывается. что при емкости, большей 3,38 µф/см², проведение импульса в данной модели становится невозможным. Вопрос о зависимости скорости от емкости волокна исследовался также в работе (¹⁵). В результате решения уравнений Ходжкина – Хаксли на вычислительной машине для предельной емкости было полу-

чено близкое значение 4 иф/см². Кривая из работы (15) проведена на рис. З пунктиром. Видно, что она описывает только устойчивый импульс, хотя, как известно, теория Ходжкина — Хаксли предсказывает и неустойчивый импульс (16).

Что касается зависимости v(R), то из соображений размерности следует, что для любой модели, в которой отношение \mathcal{T}/C не содержит параметра с размерностью длины, скорость имеет вид

$$v = \frac{1}{\sqrt{R}} \cdot f, \tag{15}$$

Поступило

5 VII 4971

где *t* не зависит от *R*. Поскольку и в данной модели, и в модели Ходжки на — Хаксли отношение \mathcal{I}/C не содержит параметров, в размерность ко торых входила бы длина, соотношение (15) справедливо для обеих моде лей. Это значит, что, в отличие от емкости, не существует критического значения сопротивления R, при котором распространение импульса становилось бы невозможным.

Авторы признательны Ю. А. Чизмаджеву за интересное обсуждение

Институт электрохимии Академий наук СССР Москва

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА ¹ А. L. Hodgkin, A. F. Huxley, J. Physiol., **117**, 500 (1952). ² J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa, Proc. Inst. Radio Engineers, **50**, 2061 (1962) ³ S. Yoshizawa, Y. Kitada, Math. Biosci., **5**, 385 (1969). ⁴ P. P. Nelson, Bull. Math. Biophys., **24**, 159 (1962); **28**, 347 (1966). ⁵ R. Fitzhugh, In: Bioelectro-nics, N. Y., 1966. ⁶ A. C. Scott, Bull. Math. Biophys., **26**, 247 (1964); **29**, 363 (1967). ⁷ W. F. Pickard, J. Theoret. Biol., **11**, 30 (1966). ⁸ W. F. Pickard, Math. Biosci., **5**, 305 (1969). ⁹ A. C. Kомпанеец, B. Ц. Гурович, Биофизика, **11**, 913 (1966). ¹⁰ B. С. Маркин, Ю. А. Чизмаджев, Биофизика, **12**, 900 (1967). ¹¹ B. С. Мар-кин, В. Ф. Пастушенко, Биофизика, **14**, 316 (1969). ¹² B. Ф. Пастушенко, B. С. Маркин, Биофизика, **14**, 517 (1969). ¹³ B. Ф. Пастушенко, B. С. Мар-кин, Ю. А. Чизмаджев, Биофизика, **14**, 883 (1969); **14**, 1072 (1969). ¹⁴ B. B. Смолянинов, Биофизика, **14**, 336 (1969). ¹⁵ M. Б. Беркинблит, И. Дудзя-вичус, Л. М. Чайлахяи, Биофизика, **16**, 569 (1971). ¹⁶ A. F. Huxley, J. Phy-siol., **148**, 80—81P (1959).