

МОДЕЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ В НЕРВНОМ ВОЛОКНЕ

Богатов Н.М., Григорьян Л.Р., Понетаева Е.Г.

Кубанский государственный университет, г.Краснодар

bogatov@phys.kubsu.ru

Представлено обобщение модели распространения потенциала действия с учетом генерации потенциала в каждом участке волокна. Проанализирован характер изменения формы импульсного сигнала в процессе распространения. Показано, что механизм распределенной генерации заряда в нервном волокне приводит к уменьшению фазовой скорости распространения сигнала. В процессе распространения происходит уменьшение амплитуды и увеличение ширины импульса потенциала действия.

Введение

Нормальное функционирование организма невозможно без обмена информацией между его подсистемами. Один из способов передачи информации – распространение электрического импульса в нервном волокне. Электрическая природа нервного импульса доказана в работах Ходжкина, Хаксли с сотрудниками [1 – 3].

Моделирование биоэлектрических явлений широко используется в современной электрофизиологии для исследования процессов, протекающих в живых электровозбудимых структурах [4 – 7]. В работах [8 – 11] разработана солитонная модель изменения трансмембранного потенциала нервного волокна при распространении по нему возбуждения. Точное аналитическое решение задачи распространения нервного импульса в рамках модели Ходжкина-Хаксли на основе интегрального преобразования Лапласа и теоремы Эфроса, когда входной импульс возбуждения отклоняется от ступенчатой функции Хевисайда, получено в [12].

Результаты моделирования в целом согласуются с экспериментальными данными. Для решения прикладных задач, например, биопротезирования, необходимо решение более общей задачи: анализ изменения сигналов произвольной формы в нервном волокне. Решение задачи распространения потенциала действия по нервному волокну для возбуждающего импульса произвольной формы дано в [13].

Целью данной работы является обобщение модели распространения потенциала действия с учетом генерация потенциала в каждом участке волокна и анализ изменения сигнала, когда форма импульса возбуждения соответствует реально наблюдаемой.

Решение уравнения распространения потенциала действия в нервном волокне

При возбуждении нервных клеток между внутриклеточной средой и окружающим раствором возникает изменение мембранного потенциала, перемещающееся в процессе распространения нервного сигнала, называемое потенциалом действия. Распространение потенциала действия $V(x, t)$ вдоль нервного волокна описывается уравнением [1]

$$\frac{r}{2\rho_a} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - C_m \frac{\partial V}{\partial t} - \frac{V}{\rho_m l} = 0, \quad (1)$$

где r – радиус аксона, ρ_a – удельное сопротивление аксоплазмы, C_m – емкость единицы площади мембраны, ρ_m – удельное сопротивление вещества мембраны, l – толщина мембраны, потенциал действия отсчитывается от потенциала покоя.

Обобщим уравнение (1) с учетом генерация потенциала на каждом участке волокна. Если скорость генерации заряда в нервном волокне, имеющем равномерное распределение

потенциалзависимых ионных каналов, на участке протяженностью dx обозначить $G(V) \cdot dx$, где $G(V)$ – функция генерации, то получим уравнение

$$\frac{r}{2\rho_a} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - C_m \frac{\partial V}{\partial t} - \frac{V}{\rho_m l} + \frac{G(V)}{2\pi r} = 0. \quad (2)$$

В первом приближении выберем $G(V) = \beta V$, $\beta \geq 0$ – константа генерации.

Найдем решение уравнения (2) при $x \in [0, \infty)$, $t \in [0, \infty)$, удовлетворяющее условиям

$$V(x, t)|_{x=0} = V_0(t), \quad (3)$$

$$\lim_{x \rightarrow \infty} V(x, t) = 0, \quad (4)$$

$$V(x, t)|_{t=0} = 0. \quad (5)$$

На функцию $V_0(t)$ наложим условия

$$\int_{-\infty}^{\infty} |V_0(t)| dt = const, \quad (6)$$

$$V_0(t) = 0 \text{ при } t < 0. \quad (7)$$

Обозначим

$$\lambda = \sqrt{\frac{rl\rho_m}{2\rho_a}}, \quad \tau = l\rho_m C_m, \quad \gamma = 1 - \frac{\beta l\rho_m}{2\pi r}, \quad (8)$$

λ – константа длины нервного волокна, τ – константа затухания сигнала, $0 < \gamma \leq 1$. Условие $0 < \gamma$ сохраняет тенденцию к затуханию сигнала, $\gamma = 1$ соответствует отсутствию распределенной генерации потенциала.

Тогда уравнение (2) принимает вид

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V}{\partial t} - \gamma V = 0. \quad (9)$$

Введем безразмерные переменные:

$$x' = \frac{x\sqrt{\gamma}}{\lambda}, \quad t' = \frac{t\gamma}{\tau}, \quad V' = \frac{V}{v_0}, \quad (10)$$

v_0 – потенциал покоя.

В безразмерных переменных (10) уравнение (9) имеет вид

$$\frac{\partial^2 V'}{\partial x'^2} - \frac{\partial V'}{\partial t'} - V' = 0. \quad (11)$$

Представим решение уравнения (11) в виде интеграла Фурье

$$V'(x', t') = \int_{-\infty}^{\infty} U(v') e^{\alpha(v')x'} e^{2\pi i v' t'} dv', \quad (12)$$

где $U(v')$ – Фурье образ функции $V'_0(t')$, удовлетворяющей условию (6):

$$U(v') = \int_{-\infty}^{\infty} V'_0(t') e^{-2\pi i v' t'} dt'. \quad (13)$$

Из уравнений (11), (12) следует характеристическое уравнение

$$\alpha^2(v') - 2\pi i v' = 0. \quad (14)$$

$\alpha(v')$ – комплексная функция:

$$\alpha(v') = \text{Re } \alpha(v') + i \text{Im } \alpha(v'). \quad (15)$$

Учитывая условие (4), из уравнения (15) находим мнимую часть $\alpha(v')$

$$\operatorname{Im}\alpha(v') = \begin{cases} -\frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\sqrt{1+(2\pi v')^2} - 1}, & v' \geq 0 \\ \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\sqrt{1+(2\pi v')^2} - 1}, & v' < 0 \end{cases} \quad (16)$$

и действительную часть $\alpha(v')$

$$\operatorname{Re}\alpha(v') = \frac{\pi v'}{\operatorname{Im}\alpha(v')}. \quad (17)$$

Из (16) следует, что $\operatorname{Im}\alpha(v')$ – нечетная функция v' , а из (17), что $\operatorname{Re}\alpha(v')$ – четная функция v' . Подставив (15 – 17) в (12) получим решение уравнения (11) при $x' \geq 0$ для входного импульса возбуждения $V'_0(t')$ произвольной формы:

$$V'(x', t') = 2 \int_0^{\infty} (\operatorname{Re}U(v') \cos(\operatorname{Im}\alpha(v')x' + 2\pi v't') - \operatorname{Im}U(v') \sin(\operatorname{Im}\alpha(v')x' + 2\pi v't')) e^{\operatorname{Re}\alpha(v')x'} dv'. \quad (18)$$

Функция импульсного отклика

Пусть $V'_0(t') = \delta(t')$, где $\delta(t')$ – δ -функция Дирака. Обозначим соответствующее решение уравнения (18) $h(x', t')$ – функция импульсного отклика. Из (13) получим $U(v') \equiv 1$, тогда

$$h(x', t') = \begin{cases} 2 \int_0^{\infty} e^{x' \operatorname{Re}\alpha(v')} \cos(x' \operatorname{Im}\alpha(v') + 2\pi v't') dv', & t' \geq 0 \\ 0, & t' < 0 \end{cases}. \quad (19)$$

Из теоремы Планшереля следует, что для входного импульса возбуждения $V'_0(t')$ произвольной формы

$$V'(x', t') = \int_{-\infty}^{\infty} V'_0(t'') h(x', t' - t'') dt''. \quad (20)$$

На рис. 1 – рис. 4 показано изменение функции $h(x', t')$ при различных значениях аргументов. Вид функции в сечениях $x' = \text{const}$ представлен на рис.1, рис. 2, а в фиксированные моменты времени $t' = \text{const}$ – на рис.3, рис. 4. Сигнал бесконечно малой длительности $h(0, t') = \delta(t')$, поступивший на вход аксона, в каждом, как, пространственном, так и временном сечении, имеет вид несимметричного импульса. Максимальное значение импульса уменьшается, а ширина увеличивается с ростом x' и t' .

Если функция $U(v')$ такова, что вклад в (12) дают только малые частоты $v' \ll 1$, то

$$\operatorname{Im}\alpha(v') \approx -\pi v', \quad \operatorname{Re}\alpha(v') \approx -1, \quad (21)$$

$$V'(x', t') \approx e^{-x'} \int_{-\infty}^{\infty} U(v') e^{2\pi i v'(t' - x'/2)} dv'. \quad (22)$$

Из (22) следует, что в размерных переменных

$$V(x, t) \approx e^{-\frac{x\sqrt{\gamma}}{\lambda}} V_0 \left(t - \frac{\tau x}{2\lambda\sqrt{\gamma}} \right). \quad (23)$$

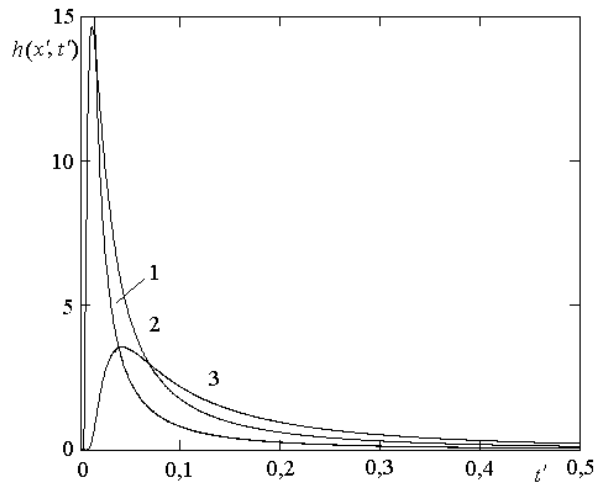


Рис. 1. Функция $h(x', t')$: 1 – $x' = 0,1$;
2 – $x' = 0,25$; 3 – $x' = 0,5$

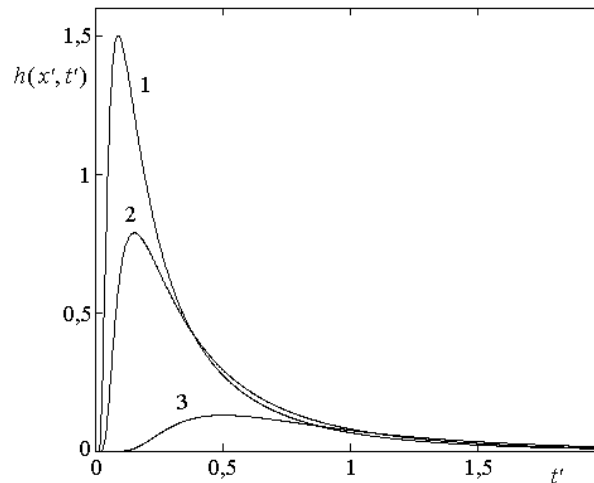


Рис. 2. Функция $h(x', t')$: 1 – $x' = 0,75$;
2 – $x' = 1$; 3 – $x' = 2$

Таким образом, амплитуда сигнала, содержащего только частоты с $|\nu| \ll \gamma/\tau$, экспоненциально уменьшается при увеличении x .

Распределенная генерация потенциала приводит к следующим эффектам: эффективная длина распространения сигнала $L = \lambda\gamma^{-1/2}$ возрастает, а фазовая скорость

$$v = \frac{2\lambda\sqrt{\gamma}}{\tau} = \frac{1}{C_m} \sqrt{\frac{2r\gamma}{l\rho_m\rho_a}}. \quad (24)$$

убывает при уменьшении γ вследствие генерации заряда в нервном волокне, так что эффективное время распространения сигнала

$$T = \frac{L}{v} = \frac{\tau}{2\gamma} \quad (25)$$

возрастает. Следовательно, механизм распределенной генерации заряда в нервном волокне приводит к замедлению реакции биологического объекта.

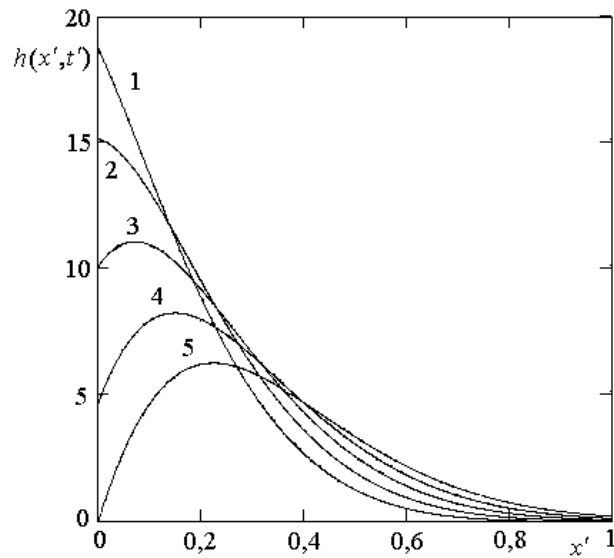


Рис. 3. Функция $h(x', t')$: 1 – $t' = 0,01$;
2 – $t' = 0,02$; 3 – $t' = 0,03$; 4 – $t' = 0,04$;
5 – $t' = 0,05$

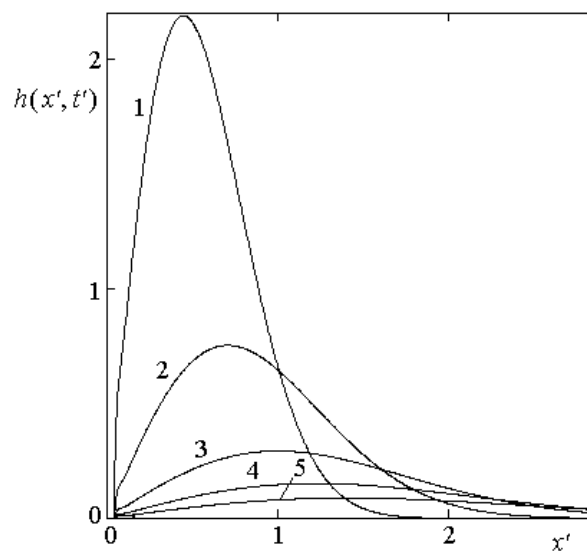


Рис. 4. Функция $h(x', t')$: 1 – $t' = 0,1$;
2 – $t' = 0,25$; 3 – $t' = 0,5$; 4 – $t' = 0,75$;
5 – $t' = 1$

Скорость распространения нервного импульса v – один из важных физиологических показателей. Существенно повысить v за счет уменьшения ρ_a не удастся, так как ρ_a зависит от электролитного состава протоплазмы и примерно одинаково у различных видов животных. Повышение скорости v за счет увеличения радиуса нервного волокна r наблюдается у головоногих моллюсков [14].

У позвоночных участки нервного волокна покрыты изолирующей миелиновой оболочкой [14]. Миелин содержит много холестерина и мало белка, поэтому его удельное ρ_m сопротивление выше удельного сопротивления других биологических мембран. Толщина миелиновой оболочки l в сотни раз превышает толщину обычной клеточной мембраны. Это обеспечивает большое значение λ , но снижает фазовую скорость распространения сигнала (24). Если расстояние между перехватами Ранвье $L_r \ll L$, то $V(L_r, t) \geq V_c$ при $t \ll T$ (где V_c – критическое значение потенциала возбуждения сигнала в перехвате Ранвье). В результате достигается высокая эффективность сальтаторного распространения сигнала в миелиновых нервных волокнах.

Если функция $U(v')$ такова, что вклад в интеграл (12) дают только частоты $v' \gg 1$, то

$$\text{Im} \alpha(v') \approx \begin{cases} -\sqrt{\pi |v'|}, & v' \geq 0 \\ \sqrt{\pi |v'|}, & v' < 0 \end{cases}, \quad \text{Re} \alpha(v') \approx -\sqrt{\pi |v'|}, \quad (26)$$

$$V'(x', t') \approx \int_{-\infty}^{\infty} U(v') e^{-\sqrt{\pi |v'|} x'} e^{2\pi i v' (t' - \frac{x'}{2\sqrt{\pi |v'|}})} dv'. \quad (27)$$

Следовательно, увеличение ширины и асимметрии импульсного сигнала в процессе распространения по аксону обусловлено суперпозицией частот с $v \geq \gamma/\tau$.

Расчет изменения потенциала действия в нервном волокне

Рассмотрим изменение потенциала действия для сигнала, имеющего типичную форму импульса возбуждения. Наблюдаемый в аксоне импульс возбуждения $V'_0(t')$ является знакопеременным [14], типичная форма импульса промоделирована зависимостью 1 на рис. 5. На рис. 5 – рис. 7 показано изменение функции $V'(x', t')$, рассчитанное по формуле (18) при различных значениях аргументов. Вид сигнала в сечениях $x' = \text{const}$ представлен на рис. 5, рис. 6, а распределение сигнала в аксоне в фиксированные моменты времени $t' = \text{const}$ показано на рис. 7.

Максимум импульса возбуждения $V'_0(t') = V'(x', t')|_{x'=0}$ расположен в точке $t' = 0,1$, а минимум – в точке $t' = 0,2$. В последовательных координатных сечениях (рис. 5, рис. 6) $x' = 0,1$; $x' = 0,25$; $x' = 0,5$; $x' = 0,75$; $x' = 1$; $x' = 1,25$; $x' = 1,5$ наблюдается последовательное уменьшение амплитуды и увеличение ширины импульса потенциала действия, так что при $x' > 2$ потенциал действия пренебрежимо мал. Максимум и минимум $V'(x', t')$ в этих сечениях последовательно смещается в направлении увеличения t' в соответствии со скоростью распространения импульса.

В фиксированные моменты времени (рис. 7) значение потенциала действия на границе $x' = 0$ возрастает при $t' \in [0; 0,1]$, убывает до отрицательных значений при $t' \in (0,1; 0,2]$ и возрастает до 0 при $t' > 0,2$ в соответствии с изменением $V'_0(t')$.

Изменение потенциала действия в сечениях $t' = \text{const}$ может иметь как монотонный (линии 1 и 2 на рис. 7), так и немонотонный характер (линии 3, 4 и 5 на рис. 7), что обусловлено формой возбуждающего импульса, а также тенденциями уменьшения амплитуды и увеличения ширины импульса потенциала действия в процессе распространения по нервному волокну.

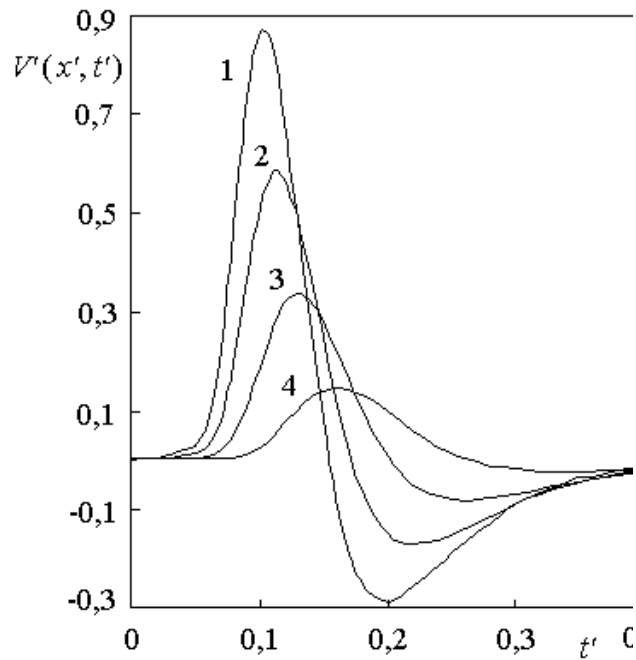


Рис. 5. Функция $V'(x', t')$:

1 - $x' = 0$; 2 - $x' = 0,1$; 3 - $x' = 0,25$;

4 - $x' = 0,5$

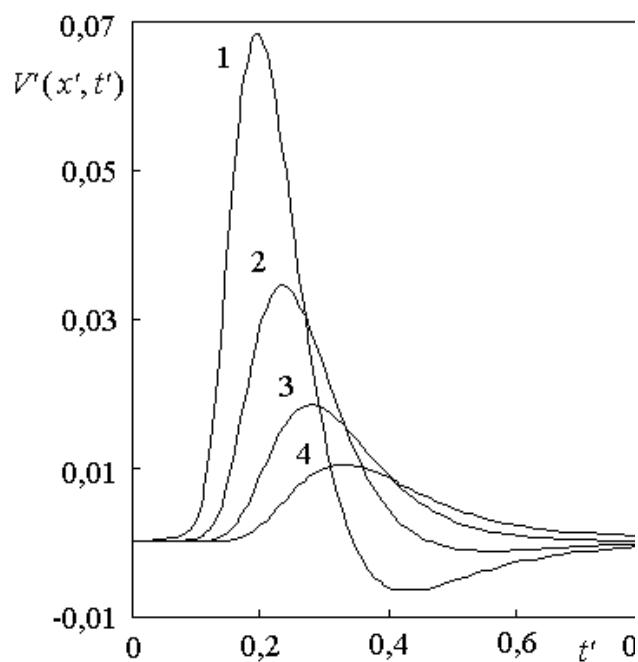


Рис. 6. Функция $V'(x', t')$:

1 – $x' = 0,75$; 2 – $x' = 1$; 3 – $x' = 1,25$;
4 – $x' = 1,5$

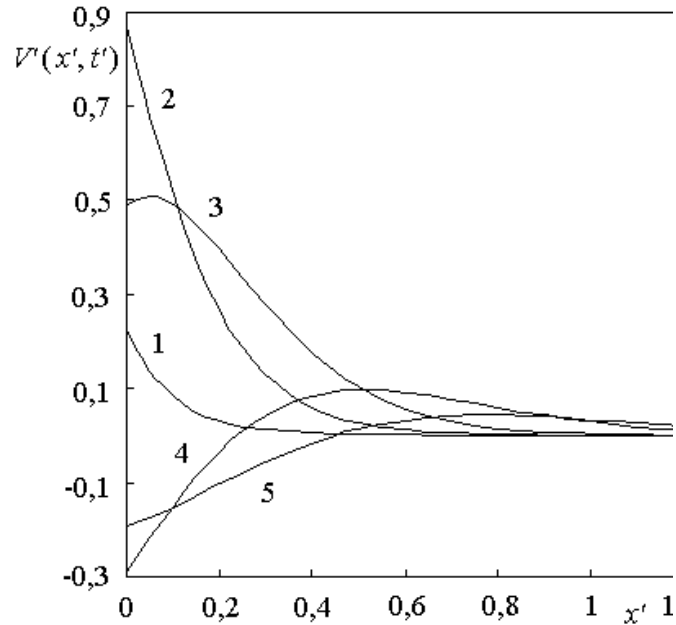


Рис. 7. Функция $V'(x', t')$:

1 – $t' = 0,07$; 2 – $t' = 0,1$; 3 – $t' = 0,13$;
4 – $t' = 0,2$; 5 – $t' = 0,25$

Заключение

Промоделировано распространение потенциала действия с учетом генерации потенциала на каждом участке волокна. Показано, что генерация заряда в нервном волокне обуславливает увеличение эффективной длины и уменьшение фазовой скорости распространения сигнала, так что эффективное время распространения сигнала возрастает. Отсюда следует, что механизм распределенной генерации заряда в нервном волокне не выгоден, так как приводит к замедлению реакции биологического объекта.

Характерными закономерностями являются уменьшение амплитуды и увеличение ширины импульса потенциала действия. Сигнал, содержащий только низкочастотные составляющие, сохраняет свою форму в каждом координатном сечении, уменьшаясь по амплитуде. Увеличение ширины и асимметрии импульсного сигнала в процессе распространения обусловлено суперпозицией высоких частот.

Типичный импульс возбуждения имеет знакопеременную форму. В этом случае координатная зависимость потенциала действия в сечениях $t' = \text{const}$ может иметь как монотонный, так и немонотонный характер, обусловленный формой возбуждающего импульса, а также тенденциями уменьшения амплитуды и увеличения ширины импульса потенциала действия в процессе распространения по нервному волокну.

Литература

1. *Hodgkin A. L., Rushton W. A. H.* The electrical constants of a crustacean nerve fibre // Proc. Roy. Soc. London. 1946. Ser B. V. 133. P. 444-479.
2. *Hodgkin A. L., Huxley A. F.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. (London). 1952. V. 117. N4. P. 500-544.
3. *Ходжкин А.* Нервный импульс. М.: Мир, 1965. 128 с.
4. *Frankenhaeuser B., Huxley A.* The action potential in the myelinated nerve fibre of *Xenopus Laevis* as computed on the basis of voltage clamp data // J. Physiol. 1964. N2. P. 302-315.
5. *Фомин С. В., Беркинблит М. Б.* Математические проблемы в биологии. М.: Наука, 1973. 200 с.
6. *Abbott L. F., Kepler T. B.* Model neurons: from Hodgkin-Huxley to Hopfield // Statistical Mechanics of Neural Networks, L. Garrido, ed., no. 368 in Lecture notes in Physics, Springer-Verlag, 1990. P. 5-18.
7. *Dominique Debanne.* Information processing in the axon // Nature Reviews Neuroscience. 2004. V.5. N4. P. 304-316.
8. *Максименко Е.В.* Аналитическая модель нервного импульса // Обзорение прикладной и промышленной математики. 2003. Т. 10. Вып.3. С. 696-697.
9. *Максименко Е.В.* Использование уравнения Кортевега- де Фриза для моделирования трансмембранного потенциала в нервном волокне // Вестник Северо-Кавказского государственного технического университета, серия «Естественнонаучная». 2004. №1(7). С. 234-235.
10. *Максименко Е.В.* Моделирование распространения нервного импульса с использованием ЭВМ // Обзорение прикладной и промышленной математики. 2004. Т. 11. Вып.2. С.368-369.
11. *Максименко Е.В.* Об использовании математических методов в биологических исследованиях // Обзорение прикладной и промышленной математики. 2005. Т. 12. Вып. 2. С. 431-432.
12. *Селезов И.Т., Морозова Л.В.* Обобщение задачи возбуждения и распространения потенциала действия по нервному волокну // Прикладна гідромеханіка. 2010. Т. 12. N. 3. С. 75-83.
13. *Богатов Н.М., Григорьян Л.Р., Понетаева Е.Г.* Моделирование распространения электрического импульса в нервном волокне // Коллективная монография. Современные проблемы физики, биофизики и инфокоммуникационных технологий. Краснодар: Краснодарский ЦНТИ, 2012. С. 33 – 44.
14. *Антонов В.Ф., Черныш А.М., Пасечник В.И. и др.* Биофизика. М.: Владос, 2003. 288 с.