Доклады Международной конференции “Математическая биология и биоинформатика”. Под ред. В.Д. Лахно. Том 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018. Статья № e30. doi: 10.17537/icmbb18.103

Динамика распространения нервного импульса: новые детали старой проблемы

Морнев О.А., Лысикова Т.А.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН

mornev@mail.ru, tanurul@mail.ru

При распространении нервного импульса вдоль аксона волну входящего трансмебранного ионного тока, генерирующую электрический импульс возбуждения, всегда опережает предвестник – волна упреждающего выходящего ионного тока. В настоящей работе представлены результаты аналитических расчётов, выполненных в рамках модифицированной модели Маркина–Чизмаджева, которые выявляют вклад этого упреждающего тока в динамику движения нервного импульса. В частности, получена простая формула, показывающая, что наличие указанного предвестника перед фронтом бегущего импульса приводит к перенормировке порога возбуждения нервного волокна и к уменьшению скорости фронта импульса по сравнению с её величиной в условиях отсутствия предвестника. Использованная модификация модели Маркина–Чизмаджевав некотором смысле соответствует известному приближению ведущего фронта (*leadingedgeapproximation*, ссылки в тексте статьи), которое описывает динамику быстрого нарастания мембранного потенциала в области переднего фронтабегущего импульса возбуждения, пренебрегая более медленной динамикой изменения потенциала в области его плато и заднего фронта. Этот естественный первый шаг в направлении изучения влияния упреждающего ионного тока на динамику движения нервного импульса будет позднее дополнен вычислениями в рамках более сложной модели, учитывающей динамику всехсобытий, и численными расчётами, использующими классические уравнения нервной проводимости Ходжкина–Хаксли.

Ключевые слова: нервный импульс, скорость нервного импульса, упреждающий выходящий ионный ток.

Dynamics of propagation of a nerve impulse: new details of an old problem

Mornev O.A., Lysikova T.A.

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RussianAcademy of Sciences

At propagation of a nerve impulse along an axon, the wave of an inward ionic current flowing through a nerve membrane and generating an electrical pulse of excitation is always preceded by a precursor, the wave of an anticipatory outward ionic current. In the present article, results of the analytical calculations performed within the frames of modified Markin–Chizmadzhev model are presented, which reveal the contribution of this anticipatory current to dynamics of movement of nerve impulse. In particular, a simple formula is derived, which displays that presence of the mentioned precursor before front of a running impulse leads to the renormalization of the value of threshold of excitation of a nerve fiber, and to reduction of speed of the front in comparison with its value in the case of absence of the precursor.In a manner, the used modification of Markin–Chizmadzhev model corresponds to known *leading front approximation* (see references below), which describes dynamics of fast increase of electric potential in the region of rise-up portion of a runningimpulse of excitation, neglecting slower dynamics of change of potential in the regions of its plateauand back front.This natural first step toward a study of influence of an anticipatory outward current on dynamics of movement of a nerve impulse will later be added by analytical calculations within the frames of more sophisticatedmodel considering all complex of events, and by numerical computations using the classical Hodgkin–Huxley equations of nerve conduction.

Key words: nerve impulse, velocity of nerve impulse, anticipatory outward ionic current.

1. Введение. Постановка задачи

Объясняя механизмы передачи возбуждения по нервным волокнам, нередко заявляют без каких-либо оговорок, что передний фронт нервного импульса, движущегося вдоль аксона, формируется входящим мембранным ионным током, который определяет величину скорости движения фронта, а потому и самого импульса [1–3]. Однако такое заявление является верным лишь отчасти. Привлекая к рассмотрению вольтамперную характеристику мембраны, построенную в *приближении ведущего фронта* [3], и опираясь на общий анализ физических механизмов движения фронтов автоволн в реакционно-диффузионных системах [4], можно утверждать, что перед высокоамплитудной волной входящего ионного токавсегда движется *предвестник* – низкоамплитудная волна *упреждающего выходящего ионного тока*.

Формирование профиля переднего фронта движущегося импульса в области его пьедестала (то есть там, где значения электрического потенциала мембраны лежат ниже порогового значения) связано именно с этим упреждающим выходящим током. Этот ток, опережая входящий ионный ток, запускающийся позднее, частично компенсирует деполяризующее действие последнего и вносит «отрицательный вклад» в скорость движения импульса. В частности, из результатов [4] следует, что в приближении ведущего фронта эта скорость определяется не силой входящего тока, а дисбалансом между этой силой и силой упреждающего выходящего тока.

Отметим, что вычисление скорости нервного импульса на основе представлений о механизмах, поддерживающих его распространение, – одна из основных задач теории нервной проводимости, восходящая ещё к временам Гельмгольца (который впервые измерил эту скорость экспериментально), и в направлении её решения получено множество результатов. Однако, насколько известно авторам настоящего сообщения, до сих пор никто не акцентировал внимание на волну упреждающего выходящего ионного тока, связанную с пьедесталом движущегося нервного импульса, и не пытался оценить вклад этой волны в динамику движения импульса. Для восполнения пробела мы поставили своей задачей выяснить, каким образом изменение параметров указанной волны-предвестника влияет на скорость движения импульса.

Решение поставленной задачи подразумевает обращение с волнойупреждающего тока как с индивидуальным «объектом», параметры которого можно изменять, не затрагивая остальных параметров, управляющих поведением нервного импульса. В этом контексте удобно использовать известную модель нервного волокна, предложенную В.С. Маркиным и Ю.А. Чизмаджевым в работе [1], предварительно подходяще модифицировав её для нужд исследования.

2. Модель Маркина–Чизмаджева

Эта модель опирается на уравнение кабеля

$$C\frac{\partial\varphi}{\partial t}=\frac{1}{R}\frac{\partial^2\varphi}{\partial x^2}-J, \qquad (1)$$

которое после классической работы Ходжкина и Хаксли [5] играет роль стандартного в биофизике нервной проводимости. Здесь $\varphi=\varphi(x,t)$ – мембранный потенциал (электрический потенциал внутриклеточной среды аксона, отсчитываемый от потенциала покоя) в пространственной точке x на оси волокна в момент времени t; R и C – удельные сопротивление внутриклеточной среды и ёмкость аксональной мембраны на единицу длины волокна; J – суммарный ионный ток, текущий через мембрану на единице длины волокна. Этот ток складывается из входящего и выходящего токов; положительной (отрицательной) считается сила выходящего (входящего) тока.

В имитационной модели нервного волокна Ходжкина–Хаксли уравнение (1) постулативно дополняется тремя кинетическими уравнениями для переменных, управляющих динамикой изменения ионного тока. Полная система уравнений Ходжкина–Хаксли является сильно нелинейной и без использования упрощающих предположений доступна для исследования только численными методами.

Ситуация была решительно упрощена Маркиным и Чизмаджевым, предложившими в [1] следующую схему описания ионного тока J (наши дальнейшие обозначения слегка отличаются от принятыхв [1]). Ток J состоит из двух разных компонент, организованных во времени следующим образом.

Когда потенциал φ, нарастающий на переднем фронте бегущего импульса, достигает порогового значения φ_1, включается ток, входящий внутрь волокна, который равен по модулю J_1. Спустя время t_1 после включения этот входящий ток меняет направление на противоположное и становится выходящим: теперь он течёт во внешнюю среду в течение временного промежутка, равного t_2, имея силу J_2; а затем этот ток выключается. Константа φ_1, вводящаяся в схему «руками», является существенным параметром модели.

Согласно рассмотренной схеме, нервный импульс, движущийся со скоростью V, эффективно локализован в пространственной области с длиной, в $V(t_1+t_2)$ которой через мембрану текут ионные токи, и которая перемещается вместе с импульсом. В подвижной системе координат $\tilde{x}=x-Vt$, сопровождающей импульс, как сам этот импульс, так и области локализации входящего и выходящего ионных токов неподвижны. Если полагать, что импульс движется вдоль волокна слева направо со скоростью $V > 0$, и выбрать начало отсчёта сопровождающей системы координат в точке, где $\varphi = \varphi_1$, то область локализации ионных токов в сопровождающей системе имеет следующую структуру.

В интервале $-Vt_1 \le \tilde{x} < 0$ через мембрану течёт входящий ток, равный $-J_1$ ($J_1 \ge 0$); этот интервал эффективно соответствует надпороговому участку переднего фронта импульса. При этом в точке $\tilde{x} = 0$ выполняется $\varphi = \varphi_1$ по условию.

В интервале $-V(t_1 + t_2) \le \tilde{x} < -Vt_1$, лежащем на оси $\tilde{x}$ левее предыдущего, через мембрану течёт выходящий ток, равный J_2; этот интервал эффективно соответствует заднему фронту импульса.

В областях вне указанных интервалов трансмембранные токи нулевые, и эти области соответствуют пьедесталу импульса.

Применение изложенной схемы к (1) вместе с переходом в сопровождающую систему координат приводит к единственному кусочно-линейному обыкновенному дифференциальному уравнению, которое заменяет «неподъёмную» нелинейную систему уравнений 4-го порядка Ходжкина–Хаксли и уже вполне доступно для исследования. Результаты аналитических расчётов, выполненных в рамках подхода Маркина–Чизмаджева, подтверждаются данными как численных, так и физиологических экспериментов.

3. Модификация модели Маркина–Чизмаджева, учитывающая предвестник

Принимая во внимание только что описаннуюсхему, учёт предвестника – элементарная задача: к системе двух токов, участвующих в описании суммарного ионного тока, следует добавить третий – выходящий – ток, который начинает течь через мембрану раньше, чем входящий. Следуя логике этой схемы, можно принять, что длительность этого упреждающего тока равна t_a, а его сила, пока он длится, постоянна и равна J_a. Спустя время t_a этот выходящий ток меняется на входящий, сила которого равна по модулю J_1, а длительность равна t_1; затем входящий ток меняется на выходящий с силой J_2 и длительностью t_2. Теперь остаётся использовать так модифицированную схему в (1).

Однако в качестве предварительного шага задача допускает ещё одно упрощение, апеллирующее к приближению ведущего фронта, упомянутому выше. Это приближение описывает динамику быстрого нарастания мембранного потенциала в области переднего фронта, бегущего импульса возбуждения, пренебрегая более медленной динамикой изменения потенциала в области его плато и заднего фронта (детали изложены в [3]). В указанном приближении движущийся нервный импульс выглядит как волна переключения (бегущий фронт, или, по-другому, кинк), непрерывно «перебрасывающая» по мере своего движения участки нервного волокна из состояния покоя в возбуждённое состояние, примерно соответствующее верхушке импульса. Эта волна генерируется только входящим ионным током: выходящий ток, ответственный за обрыв импульса, впринятом приближении отсутствует. Применение такого приближенияв аналитических расчётах скорости движения нервного импульса мотивируется тем интуитивно понятным обстоятельством, что эта скорость по порядку величины должна определяться динамикой именно переднего фронта импульса.

Следуя логике приближения ведущего фронта, схему Маркина–Чизмаджева можно упростить, учитывая в ней упреждающий и входящий токи, но отбросив выходящий ток, следующий за входящим.

Именно такая схема используется в дальнейших вычислениях. Анализ в рамках этой схемы сводится к решению уравнения

$$\varphi_{\tilde{x}\tilde{x}} + vRC\varphi_{\tilde{x}} - RJ = 0, \qquad (2)$$

которое получается из (1), если решение (1) искать в виде $\varphi = \varphi(\tilde{x})$, $\tilde{x} = x - Vt$. Нижние индексы в (2) обозначают дифференцирование по автомодельной переменной $\tilde{x}$, а пространственная организация тока J в (2) такова: $J = J_a \ge 0$ при $0 \le \tilde{x} < Vt_a$; $J = -J_1 \le 0$ при $-Vt_1 \le \tilde{x} < 0$; $J \equiv 0$ при всех остальных $\tilde{x}$.

Начальное и граничные условия для (2) имеют вид $\varphi|_{\tilde{x}=0} = \varphi_1$, $|\varphi|_{\tilde{x}\to-\infty} < \infty$, $\varphi|_{\tilde{x}\to+\infty} \to 0$, кроме того, решение $\varphi(\tilde{x})$ должно быть гладким всюду, включая точки $\tilde{x} = -Vt_1, \tilde{x} = 0, \tilde{x} = Vt_a$.

4. Краевая задача

Для дальнейшего удобно ввести безразмерные переменные u, j, τ, ζ, v, ξ по формулам:

$$\varphi = \frac{J_1 t_1}{C}u;\ J = J_1 j;\ t = t_1\tau;\ x = \sqrt{\frac{t_1}{RC}}\zeta;$$

$$V = \frac{v}{\sqrt{RCt_1}};\ \tilde{x} = \sqrt{\frac{t_1}{RC}}(\zeta - v\tau) = \sqrt{\frac{t_1}{RC}}\xi$$

Тогда уравнение (2) преобразуется к виду

$$u_{\xi\xi} + vu_{\xi} - j = 0, \qquad (3)$$

где $j = j_a \ge 0$ при $0 \le \xi < v\tau_a$; $j = -1$ при $-v \le \xi < 0$; $j \equiv 0$ при всех остальных ξ.

Граничные условия для (3) имеют вид

$$|u|_{\xi\to-\infty} < \infty;\ u|_{\xi\to+\infty} \to 0, \qquad (4)$$

к ним присоединяется требование гладкости решения $u(\xi)$ во всех точках оси ξ. Начальное же условие для (3) записывается в виде

$$u\big|_{\xi=0} = u_1, \text{ где } u_1 \equiv \frac{C\varphi_1}{J_1 t_1}. \qquad (5)$$

5. Решение граничной задачи (3), (4): движущийся фронт возбуждения

Это решение имеет следующий вид.

Область (I), $v\tau_a \le \xi < +\infty$:

$$u = \frac{1}{v^2}\left[j_a\left(1-e^{v^2\tau_a}\right) + \left(1-e^{-v^2}\right)\right]e^{-v\xi}. \qquad (6)$$

Область (II), $0 \le \xi \le v\tau_a$:

$$u = \left(\frac{1+j_a}{v^2} - \frac{1}{v^2}e^{-v^2}\right)e^{-v\xi} + \frac{j_a\xi}{v} - \frac{j_a}{v^2} - j_a\tau_a. \qquad (7)$$

Область (III), $-v \le \xi \le 0$:

$$u = \frac{1}{v^2}\left(1-e^{-v^2}e^{-v\xi}\right) - \frac{\xi}{v} - j_a\tau_a. \qquad (8)$$

Область (IV), $-\infty < \xi \le -v$:

$$u = 1 - j_a\tau_a. \qquad (9)$$

Представленные функции гладко сшиваются на границах областей. Анализируя поведение этих функций аналитически и / или графически, нетрудно уяснить, что они описывают не импульс, а гладкий фронт, движущийся со скоростью $v \ge 0$, который при возрастании ξ от $-\infty$ до $-v$ является константой, равной $1 - j_a\tau_a \ge 0$, а при дальнейшем возрастании ξ монотонно спадает, стремясь к нулевому значению при $\xi \to +\infty$. Такое поведение решения вполне понятно: ведь выходящий ток, который включается после входящего тока и обрывает фронт, в модели отсутствует.

При $j_a = 0$, $\tau_a = 0$, решения (6)–(9) переходят в решения граничной задачи, соответствующей отсутствию упреждающего тока; в последнем случае область (I) определяется неравенством $0 \le \xi < +\infty$ (решение (6) продолжается во всю эту область) и примыкает к области (III), а область (II) и решение (7) в этой области отсутствуют.

Отметим, что при переходе к размерным переменным решение (9), соответствующее области (IV) за фронтом, преобразуется к виду

$$C\varphi = J_1 t_1 - J_a t_a.$$

Последнее соотношение имеет ясный физический смысл: плотность электрического заряда на мембране за фронтом, нормированная на единицу длины волокна, равна суммарному электрическому заряду, внесённому в волокно на единице его длины входящим током, за вычетом электрического заряда, унесённого из волокна на единице его длины упреждающим выходящим током. При отсутствии упреждающего тока написанное соотношение имеет вид $C\varphi = J_1 t_1$ и показывает, что плотность заряда на мембране за фронтом равна заряду, внесённому в волокно на единице его длины только входящим током.

6. Уравнение дляскорости фронта

Вышеуказанное решение (6)–(9) граничной задачи (3), (4) содержит неизвестный параметр – скорость v фронта; значение этого параметра определяется, как и в [1], начальным условием (5) и должно быть неотрицательным – иначе решение (6) в области (I) будет расходиться при $\xi \to +\infty$.

Используя выражение (8), описывающее фронт в области (III), и вводя функцию

$$u_0(v) = \frac{1}{v^2}\left(1-e^{-v^2}\right), \qquad (11)$$

начальное условие (5) можно написать в виде

$$u_0(v) - j_a\tau_a = u_1 \qquad (12)$$

или, по-другому,

$$u_0(v) = u_1^*, \text{ где } u_1^* = u_1 + q_a,\ q_a = j_a\tau_a. \qquad (13)$$

Функция $u_0(v)$, определённая в (11), является безразмерной положительной чётной функцией, не содержащей никаких параметров (последние входят лишь в правую часть (13)). Доопределённая при $v = 0$ по непрерывности, эта функция имеет в точке $v = 0$ максимум, равный единице, и разлагается в окрестности этой точки в ряд

$$u_0(v) = 1 - \frac{v^2}{2} + \ldots. \qquad (14)$$

При возрастании v от нуля до бесконечности $u_0(v)$ монотонно убывает, стремясь к нулевому значению при $v \to +\infty$.

Условие (13) является уравнением для нахождения скорости фронта v при заданных значениях параметров u_1, j_a, τ_a, входящих в его правую часть. В области неотрицательных значений v, которые нас только и интересуют, это уравнение имеет единственное (в силу монотонности $u_0(v)$ при $v > 0$) решение для каждого значения $u_1^* = u_1 + q_a$ в правой части (13), удовлетворяющего неравенству

$$0 \le u_1^* \equiv u_1 + q_a \equiv u_1 + j_a\tau_a \le 1. \qquad (15)$$

Это решение и определяет скорость фронта при заданных u_1, j_a, τ_a.

Отметим, что при фиксированном значении порогового потенциала u_1 величина u_1^* зависит лишь от произведения параметров j_a и τ_a, но не от каждого из них по отдельности; это произведение определяет заряд $q_a = j_a\tau_a$, уносимый упреждающим выходящим током из волокна на единице его длины. Поэтому при заданных u_1 и q_a скорость фронта будет одинаковой для всех упреждающих токов, уносящих один и тот же заряд; параметры таких токов удовлетворяют условию $j_a = \dfrac{q_a}{\tau_a}$.

7. Перенормировка порога

При $j_a = 0$, $\tau_a = 0$ (13) сводится к уравнению $u_0(v) = u_1$; последнее определяет скорость фронта в волокне с пороговым потенциалом u_1, через мембрану которого течёт только входящий ток, а упреждающий выходящий ток отсутствует. Если же упреждающий ток имеет ненулевое значение, то для определения скорости фронта следует использовать уравнение (13) с $j_a \neq 0$, $\tau_a \neq 0$, которое можно интерпретировать двояким образом:

- как уравнение для скорости фронта в волокне с пороговым потенциалом u_1, через мембрану которого наряду с входящим током течёт упреждающий выходящий ток, уносящий заряд $q_a = j_a \tau_a$;
- как уравнение для скорости фронта в волокне, в котором упреждающий ток отсутствует, но пороговый потенциал численно равен u_1^* (а не u_1).

Из этих замечаний следует, что скорость фронта в волокне с пороговым потенциалом u_1 при наличии, как входящего, так и упреждающего токов совпадает со скоростью фронта в волокне с «перенормированным» пороговым потенциалом $u_1^* = u_1 + j_a \tau_a$, через мембрану которого течёт лишь входящий ток. В размерных параметрах выражение для перенормированного порогового потенциала имеет вид:

$$\varphi_1^* = \varphi_1 + C^{-1} J_a t_a,\ C\varphi_1^* = C\varphi_1 + J_a t_a. \qquad (16)$$

Формулы (16) показывают, что перенормированный пороговый потенциал волокна (перенормированная плотность порогового электрического заряда мембраны) возрастает на величину, пропорциональную (равную) величине электрического заряда, уносимого упреждающим выходящим током через мембрану волокна на единице его длины.

Следует отметить, что перенормированный пороговый потенциал φ_1^* отличен от нуля даже тогда, когда «затравочный» пороговый потенциал φ_1 равен нулю: в последнем случае величина φ_1^* полностью определяется параметрами упреждающего выходящего тока по формулам:

$$\varphi_1^* = C^{-1} J_a t_a,\ C\varphi_1^* = J_a t_a.$$

8. Асимптотические выражения для скорости фронта

Хотя уравнение (13) является трансцендентным, его решения при малых и больших значениях v можно выписать в явном виде.

При малых v, сохраняя в (14) лишь два первых члена и подставляя их суммув (13), получаем

$$v = \sqrt{2\left[1 - (u_1 + j_a \tau_a)\right]}. \qquad (17)$$

В силу условия малости v величина $u_1 + j_a \tau_a$, входящая в это выражение, должна быть близка к единице, но не превышать её.

В размерных параметрах (17) имеет вид:

$$V = K\sqrt{J_1 t_1 - C\varphi_1^*},\ \left(K \equiv \sqrt{\frac{2}{J_1 t_1^2 RC}}\right), \qquad (18)$$

где параметр $C\varphi_1^*$ определён в (16). Формула (18) имеет смысл, когда величина $C\varphi_1^*$ близка к величине заряда, переносимого входящим током через мембрану волокна на единице его длины, но не превышает последнюю:

$$C\varphi_1^* \equiv C\varphi_1 + J_a t_a = J_1 t_1 - \delta q,\ 0 < \delta q \ll J_1 t_1;$$

при выполнении этого условия скорость фронта пропорциональна корню квадратному δq. Если здесь $\delta q = 0$, то

$$C\varphi_1^* \equiv C\varphi_1 + J_a t_a = J_1 t_1$$

и скорость фронта обращается в нуль; из последнего условия вытекает уравнение кривой «сила – длительность» для такого упреждающего тока, при которомфронт не движется:

$$J_a = \frac{\left(J_1 t_1 - C\varphi_1\right)}{t_a}. \qquad (19)$$

Нетрудно уяснить, что уравнение (19) является точным, несмотря на то, что оно получено из приближённой асимптотической формулы (18).

При больших v в (11) можно пренебречь экспонентой $\exp(-v^2)$. Тогда из (13) следует

$$v = \frac{1}{\sqrt{u_1 + j_a \tau_a}}. \qquad (20)$$

В силу условия $v >> 1$ знаменатель этого выражения должен быть мал в сравнении с единицей. Подавно должно быть мало и выражение под корнем: $u_1 + j_a \tau_a << 1$.

В размерных параметрах формула (20) имеет вид:

$$V = V_s \sqrt{\frac{J_1 t_1}{C\varphi_1^*}}\left(V_s \equiv \frac{1}{\sqrt{RCt_1}}\right) \qquad 21)$$

Формула (21) применима при

$$C\varphi_1^* \equiv C\varphi_1 + J_a t_a \ll J_1 t_1.$$

9. Список литературы

1. Маркин В.С., Чизмаджев Ю.А. О распространении возбуждения в одной модели нервного волокна. *Биофизика*. 1967. Т. XII. С. 900–907.
2. Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А. *Теория возбудимых сред*. М.: Наука, 1981. 276 с.
3. ScottA.C. *Neuroscience / A Mathematical Primer*. N.Y.: Springer–Verlag, 2002. 352 p.

4. Морнев О.А. Физические механизмы, поддерживающие распространение автоволн в активных средах с химическими реакциями и диффузией. В: *Механизмы участия воды в биоэлектромагнитных эффектах*: материалы научного симпозиума. Махачкала, 2010. С. 96–108.
5. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol*. I952. V. 117. P. 500–544.