

УДК 530.1:577.25

ФИЗИКА

В. А. Варданян

О возможности построения физической теории генерации нервного импульса

(Представлено академиком АН Армянской ССР Г. М. Гарибяном 9/XII 1978)

Предлагается физическая модель возникновения и формирования нервного импульса, в которой источником энергии, необходимой для генерации носителей тока в зону проводимости, является свободная энергия концентрационного градиента ионов. Методами нелинейных колебаний получены функциональные зависимости, хорошо описывающие формирование нервного импульса.

В основе существующих в настоящее время теорий возникновения и формирования нервного импульса лежит гипотеза об избирательной проницаемости биологических мембран и ионный механизм генерации потенциала действия (¹⁻³). При объяснении некоторых опытных фактов эти теории испытывают серьезные затруднения и, главное, не дают удовлетворительного ответа на следующие принципиальные вопросы: 1) Какова природа тех сил и физических механизмов, которые обеспечивают столь загадочную изменчивость избирательной проницаемости мембран? 2) Почему процесс возбуждения нервного импульса начинается и развивается только при уменьшении потенциала покоя по закону «все или ничего»? Почему величина потенциала покоя должна быть порядка 100 мВ, что соответствует напряженности электрического поля порядка 10⁵ в/см. Является ли это случайным или принципиальным? Ведь по существующим теориям нервный импульс мог возникать и распространяться по нервным волокнам и при меньших значениях потенциала покоя, а природа всегда избирает оптимальный вариант. Отсюда следует, что затруднения, имеющиеся в существующих в настоящее время теориях генерации нервного импульса, носят принципиальный характер и что для их устранения нужны поиски новых теорий.

Исходным для нас служит известное из опыта положение о том, что мембраны состоят из повторяющихся правильных пространственных образований — групп белковых макромолекул и в этом смысле они напоминают кристаллы (⁴). Интенсивно взаимодействующие макромолекулы фосфолипида и структурного белка образуют «каналы»

или «коридоры» в мембранах (4), по которым могут пройти ионы. При прохождении ионов по каналам неизбежны поляризационные потери энергии (8). Потеря энергии движущейся частицы равна работе, производимой силой торможения, действующей на частицу со стороны поляризованных ею полевых частиц. Эта часть энергии, естественно, переходит к полевым частицам, т. е. к субъединицам, образующим стенки «коридора». Силы изображения в данном случае действуют как диссипативные силы «электрического трения», вследствие чего часть свободной энергии концентрационного градиента превращается в тепловую. Эта часть энергии пополняется за счет химической энергии, поставляемой метаболическими процессами в клетке.

Если брать для энергии активации наиболее характерное для протеинов значение 2,3 эв, то оценка концентрации свободных электронов в биомембранах в обычных температурах дает ничтожно малую величину. Это означает, что мембраны в обычных температурах хорошие диэлектрики. Передача молекулам энергии при прохождении ионов по коридорам под действием концентрационного градиента эквивалентна повышению температуры более чем на тысячу градусов. Действительно, можно записать

$$T_э = T + \frac{\Delta\mu}{k} \approx 1,5 \cdot 10^3 \text{ град.},$$

где $\Delta\mu$ — перепад химического потенциала ионов, максимальное значение которого имеет порядок 0,1 эв. Теперь для концентрации свободных электронов получается величина порядка 10^{15} см^{-3} .

Таким образом, биологическая мембрана является хорошим диэлектриком в состоянии покоя и подобна примесному полупроводнику во время возбуждения. Энергия, необходимая для перехода электронов из донорных уровней в свободную зону, черпается из запасов свободной энергии ионов, поставляемой биохимическими реакциями, превращающими высокоэнергетические соединения типа АТФ в более низкоэнергетические.

Для построения вольтамперной характеристики (ВАХ) необходимо иметь зависимость дифференциальной проводимости от напряженности поля. Такая задача в условиях, в основном совпадающих с условиями нашей задачи, была рассмотрена В. Л. Бонч-Бруевичем и С. Т. Калашниковым (9, 10). Построенные на основании этих данных вольтамперные характеристики изображены на рис. 1 (а — зависимость дифференциальной проводимости γ от напряженности поля E ; б — зависимость плотности тока i от напряженности поля E). Из графиков видно, что равновесие системы достигается при значениях поля больших $E_2 = 6 \cdot 10^4 \text{ в/см}$. Если же $E < E_2$, состояние системы неустойчивое и при определенных условиях может развиваться регенеративный процесс. Пусть E_0 значение поля, при котором суммарный ток равен нулю. Тогда ясно, что всякое отклонение поля в сторону $E > E_0$ со временем затухает. Малые отклонения поля в сторону меньших значений E ($\Delta E < 0$) также затухают, и только отклонения поля, превышающие некоторое пороговое значение $(\Delta E)^* < 0$, могут со временем расти и как вывести систему из состояния равновесия, так и, регенеративно

развиваясь, перебросить ее в другое, отличное от первого, устойчивое состояние. Это означает, что система будет действовать как триггер с двумя устойчивыми состояниями. В дальнейшем мы покажем, что для биологических мембран второе устойчивое состояние не реализуется, так что мембраны действуют как триггерные схемы с одним устойчивым состоянием. Это и есть проявление известного закона «все или ничего».

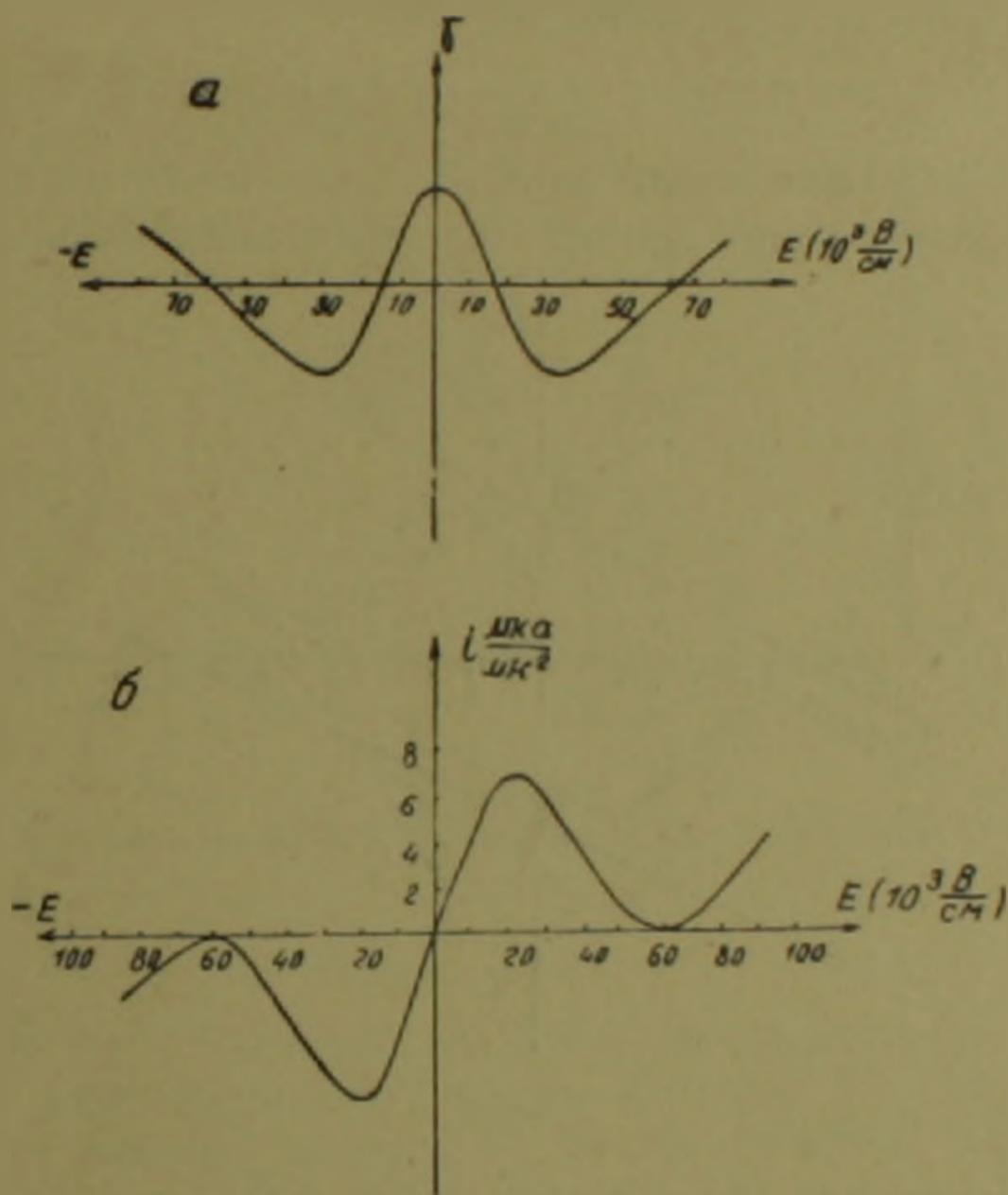


Рис. 1

Зависимость электронного тока от напряженности поля обуславливает, в конечном счете, форму зависимости ионных токов от поля. На рис. 2 показаны вольтамперные характеристики ионных токов, построенные графическим путем. На всех этих кривых есть падающий участок (ОДС) с почти одинаковым наклоном. Физической причиной появления ОДС на ВАХ ионных токов является адсорбция катионов на отрицательно заряженных группах фосфолипидов. Важное значение при этом имеет зависимость количества адсорбированных ионов от направления и величины поля. Если электронный ток выходящий, то со временем отрицательный заряд внешней поверхности будет увеличиваться (электроны попадут в ловушку) и, следовательно, будет расти и число адсорбированных на нем ионов натрия. Внутренняя же поверхность, наоборот, будет постепенно терять свой отрицательный заряд. Если менять направление поля (следовательно и направление

электронного тока), происходит обратное, т. е. на внутренней поверхности накапливается отрицательный заряд и вместе с ним и калиевые ионы, а натриевые ионы получают свободу действия. При этом накопленные ранее на внешней поверхности ионы Na^+ будут увеличивать эффективную поверхностную плотность этих катионов. Этим важным обстоятельством и обусловлена, в конечном счете, инверсия знака поля при $E \rightarrow 0$. Поэтому мы можем написать, что концентрация ионов в непосредственной близости от поверхности мембраны зависит от коэффициента захвата следующим образом ⁽¹⁰⁾

$$n_j = n_j^{(0)} + G_j f, \quad f = \exp(-x^2), \quad x = E/E_c, \quad (1)$$

где i — индекс, показывающий сорт иона, G_j — постоянная, а E_c — некоторая характерная напряженность электрического поля.

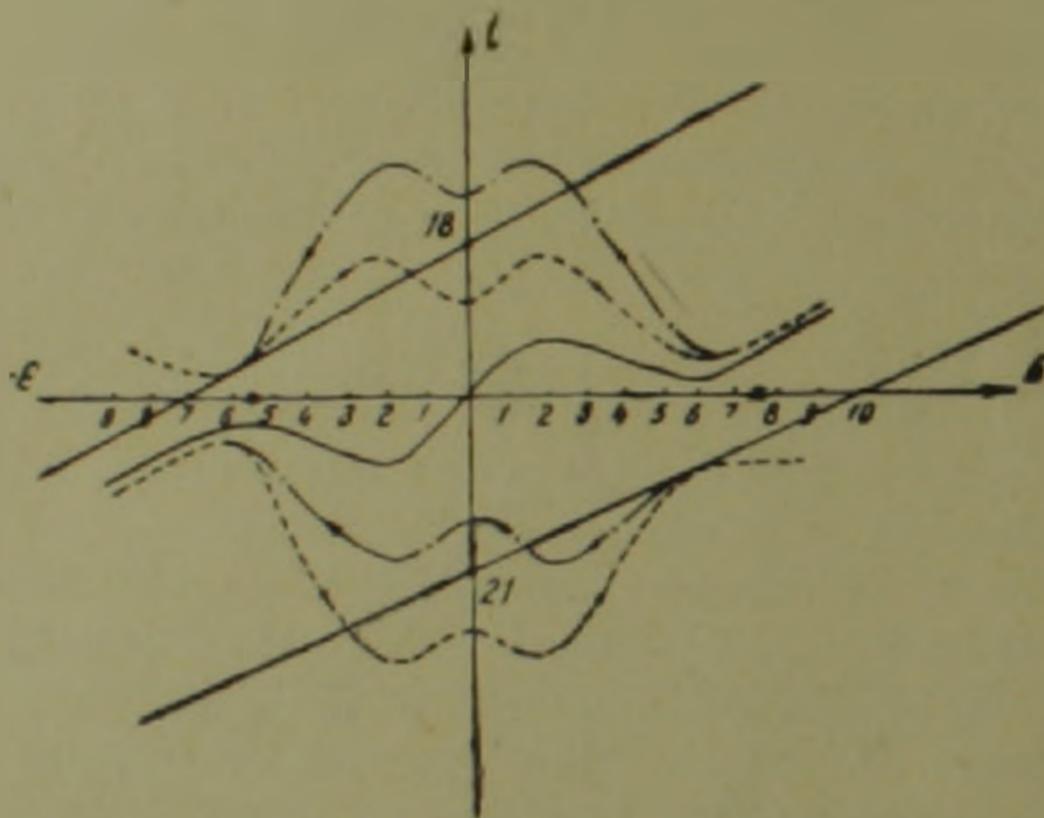


Рис. 2

Имея в виду, что на образование на ВАХ ионных токов изменение концентрации вследствие попадания носителей в «ловушки» сказывается гораздо сильнее, чем изменение подвижности, можно записать

$$\frac{\gamma_j}{en_j \mu_j} = \alpha_j - \frac{x^2 f(x)}{F_j(x)} = \frac{L S_j}{en_j \mu_j}, \quad (2)$$

где L — толщина мембраны, γ_j — дифференциальная проводимость, μ_j — подвижность, а функции $F_j(x)$ и α_j определяются как

$$F_j(x) = \frac{n_j^{(0)} + G_j f}{2G_j}, \quad \alpha_j = 1 + E \frac{\partial \ln \mu_j}{\partial E}. \quad (3)$$

Будем пользоваться эквивалентной схемой, показанной на рис. 3. Согласно этой схеме можно написать дифференциальное уравнение

$$C \frac{d^2 u}{dt^2} = [S_R(u) - S_{Na}(u) - S_M(u)] \frac{du}{dt}, \quad (4)$$

где

$$S_k(u) = \frac{\partial I_k}{\partial u}, \quad S_{Na}(u) = \frac{\partial I_{Na}}{\partial u}, \quad S_M(u) = \frac{\partial I_M}{\partial u}$$

крутизны характеристик, соответственно калиевого, натриевого и электронного токов.

Для приближенного решения нелинейного дифференциального уравнения (4) и качественного анализа картины возникновения и формирования нервного импульса сделаем следующие допущения.

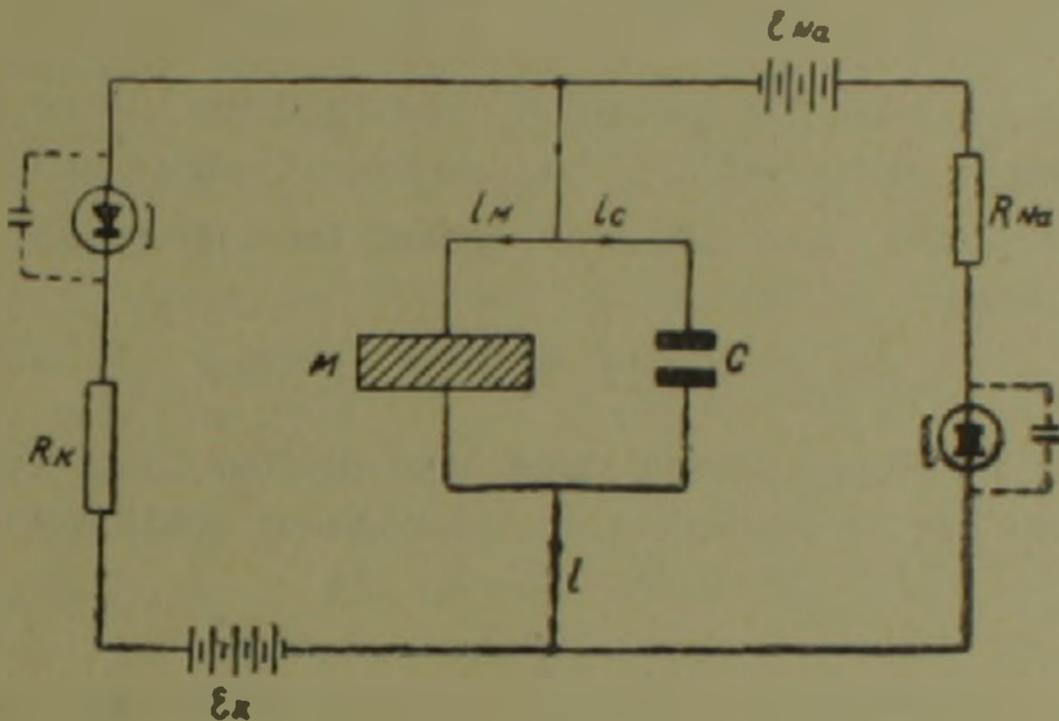


Рис. 3

1. Будем считать, что функция $F_j(x)$ одинакова для всех носителей тока, т. е.

$$S_j l / en_j \mu_j = S_0(x).$$

2. В качестве второго упрощающего приближения возьмем кусочно-линейную аппроксимацию фазового портрета (11), изображенного на рис. 4 (а — фазовый портрет; б — кусочно-линейная аппроксимация фазового портрета).

Эти предположения сильно упрощают уравнение (4) и приводят к его линеаризации. Постоянные интегрирования могут быть найдены с помощью начальных условий

$$u = u^*, \quad \frac{du^*}{dt} = 0.$$

Построенные таким образом решения дифференциального уравнения (4) могут быть представлены в следующем виде:

1. Для интервалов BA (I) и DL (III)

$$u = u_* - \Delta u_* \exp\left(\frac{\gamma S_0}{LC} \cdot t\right) \quad (5)$$

2. Для интервалов AD (II) и LB (IV)

$$u = u_* \left[1 - \exp\left(-\frac{\gamma S_0}{LC} \cdot t\right) \right]. \quad (6)$$

Время релаксации процесса во всех интервалах определяется по формуле

$$\tau/\tau_0 = u_0 \ln \left| \frac{u_0}{\Delta u_0} \right| \quad (7)$$

При этом величина τ_0 определяется с помощью характерных величин из выражения

$$\tau_0 = \frac{10^{-14} LC}{S_0 kT}$$

а величины u_0 и Δu_0 для различных интервалов имеют разные значения. Например, для клеток и поперечнополосатых мышечных волокон млекопитающих для времени релаксации получаем следующие значения (в мсек):

$$\tau_1 = 0,3, \quad \tau_2 = 0,25, \quad \tau_3 = 0,27, \quad \tau_4 = 0,4.$$

Итак, время, за которое совершается один полный цикл изменения разности потенциалов на мембране, имеет порядок миллисекунды.

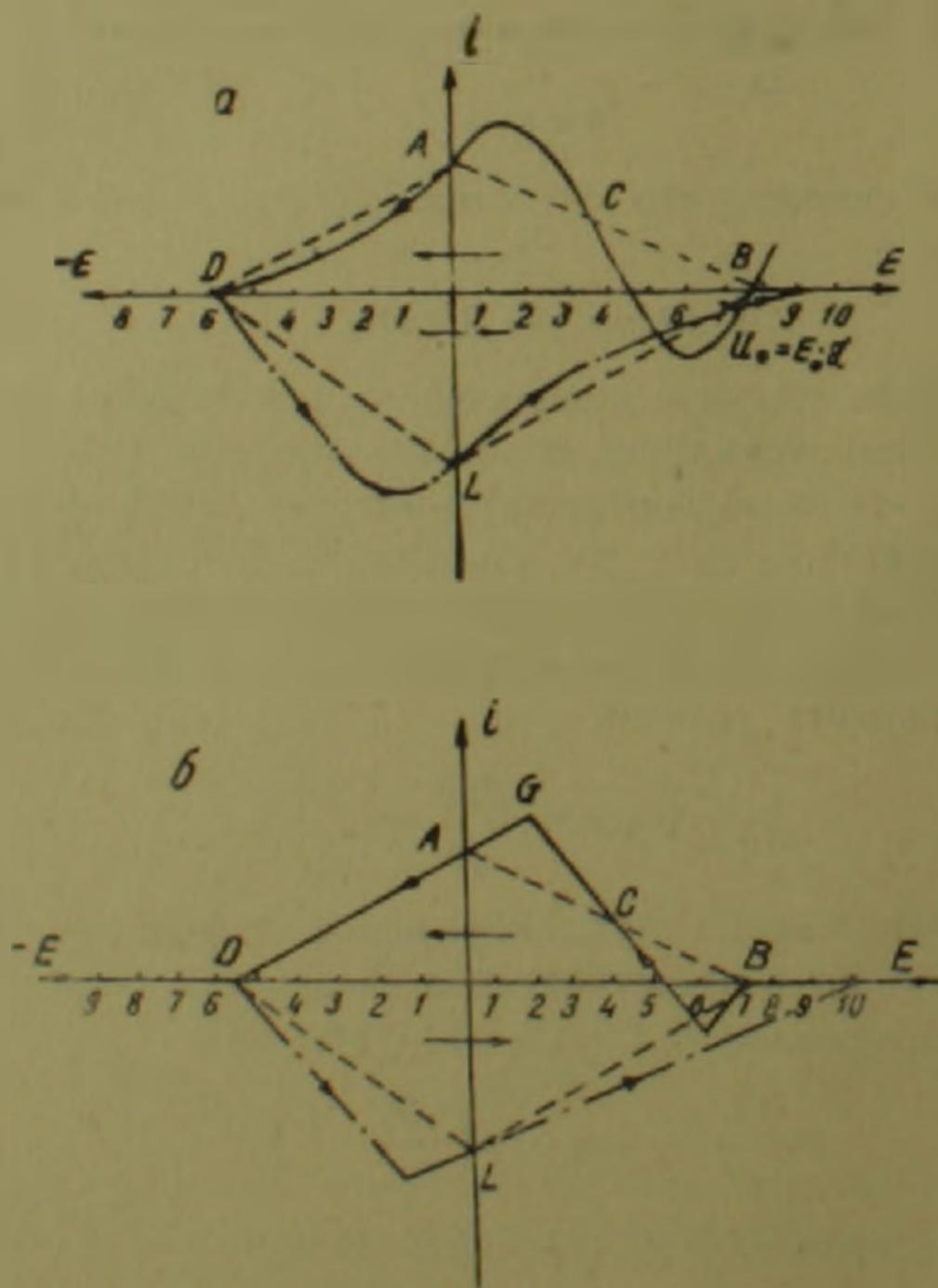


Рис. 4

С физической точки зрения процессы возникновения и формирования нервного импульса сходны с регенеративными процессами в триггерных схемах с одним устойчивым состоянием. Здесь дело усложняется тем, что не только пассивные параметры, но и активные (источник питания) распределены по всей системе. Энергия, поставляемая метаболическими процессами, происходящими в клетке, используется мембраной, во-первых, для создания необходимой разности потенциалов (ПП) и, во-вторых, для генерации носителей тока.

Весь цикл возникновения одиночного импульса можно рассматривать как последовательность четырех отдельных фаз. Первая и третья фазы представляют собой разрядку емкости мембраны и, следовательно, описываются одинаковой функциональной зависимостью между разностью потенциалов и временем (5). Во время второй и четвертой фаз происходит зарядка мембраны, а стало быть и эти процессы должны характеризоваться сходной зависимостью разности потенциалов от времени (6). Время релаксации определяется при этом по единой для всех фаз формуле (7). Численные значения, полученные по этой формуле для общей длительности одиночного ПД ($\tau \sim 1,5$ мсек), характерного времени ($\tau' \sim 0,55$ мсек) и средней крутизны нарастания восходящей фазы (~ 250 в/сек), хорошо согласуются с опытными данными.

Высокое значение потенциала покоя не случайно, а имеет принципиальный характер, ибо при низких значениях напряженности ($E < 10^4$ в/см) не могут проявляться характерные для сильного поля эффекты. Для возбудимости, однако, указанное значение поля (10^4 в/см) необходимо, но недостаточно. При таких полях могут развиваться характерные для сильного поля явления, подобные эффекту Ганна (10), но не возбуждение, поскольку система не будет иметь устойчивых состояний равновесия. Для того, чтобы мембрана была возбудимой, достаточно, чтобы потенциал покоя превышал некоторую величину E_0 (порядка 10^5 в/см), характерную для данного сорта клеток, различную для разных сортов.

Пороговое значение амплитуды возбуждения и закон «все или ничего» в рассматриваемой модели получают естественное и простое объяснение. Одним из преимуществ развитой здесь теории надо считать то, что в ней характеризующие процесс возникновения и формирования нервного импульса величины определяются с помощью структурных величин.

В заключение выражаю благодарность академику АН Армянской ССР Г. М. Гарибяну и чл.-корр. АН Армянской ССР В. В. Фанарджяну за интерес, проявленный к работе, и А. К. Дадиваняну за полезную дискуссию.

Ներվային իմպուլսի ծագման ֆիզիկական տեսության կառուցման
հնարավորության մասին

Ներվային իմպուլսի կազմավորման ներկայումս գոյություն ունեցող տեսությունները (1-3) բոլորն էլ վիճարկելի են: Որոշ փորձնական տվյալները բացատրելիս նրանք հանդիպում են լուրջ դժվարությունների: Գրականության մեջ իբրև պրոբլեմի հնարավոր լուծում մատնացույց են արվում պինդ մարմնի ֆիզիկայի որոշ դրույթների կիրառությունները կենսաբանական սիստեմների նկատմամբ: Սակայն կենսաբջջներում էլեկտրոգենեզի բացատրման նպատակով պինդ մարմնի ֆիզիկայի դրույթների կիրառման ճանապարհին հիմնական խոչընդոտ է հանդիսանում կենսաբանական կազմավորումներում արգելված զոնայի բարձր արժեքները (3էվ):

Ներկա աշխատանքում առաջարկվում է ներվային իմպուլսի առաջացման ֆիզիկական այնպիսի մոդել, որում կենսաբջջների թաղանթների էլեկտրոնները հաղորդականության զոնա տեղափոխվելու համար իբրև լրացուցիչ էներգիա օգտագործում են բեվեռացման կորուստների ճանապարհով իրենց փոխանցված իոնների կոնցենտրացիոն գրադիենտով պայմանավորված ազատ էներգիայի մի մասը: Այնուհետև ոչ գծային տատանումների մեթոդով ստացված են ներվային իմպուլսի կազմավորումը բավական լավ նկարագրող ֆունկցիոնալ կապակցություններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Կ Ր Ա Վ Ա Ն Ո Ւ Ք Յ ՈՒ Ն

- 1 А. Ходжкин, Нервный импульс, «Мир», М., 1966. 2 Н. Такаки, Нервное возбуждение, «Мир», М., 1971. 3 Б. И. Ходоров, Общая физиология возбудимых мембран, «Наука», М., 1975. 4 В. С. Маркин, В. Ф. Постушенко, Ю. А. Чизмаджев, УФН, 123, 2, 289 (1977). 5 Ю. Н. Смолин, Биофизика, 21, 2, 248 (1976). 6 А. Ф. Волков, Ш. М. Коган, УФН, 96, 4, 634 (1968). 7 С. Е. Бреслер, УФН, 98, 4, 652 (1969). 8 Ю. В. Готт, Взаимодействие частиц с веществом в плазменных исследованиях, Атомиздат, М., 1978. 9 В. Л. Бонч-Бруевич, ФТТ, 6, 7, 2048 (1964). 10 В. Л. Бонч-Бруевич, С. Т. Калашников, ФТТ, 7, 3, 751 (1965). 11 А. А. Андронов, А. А. Витт, С. Э. Хайкин, Теория колебаний, ФМ, М., 1959.