

## МОГУТ ЛИ СТАЛКИВАЮЩИЕСЯ НЕРВНЫЕ ИМПУЛЬСЫ ОТРАЖАТЬСЯ?

*О.В.Асланиди, О.А.Морнев*

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН  
142292 Пущино, Московская обл., Россия*

Поступила в редакцию 26 февраля 1997 г.

На основе численных экспериментов с известными уравнениями Ходжкина – Хаксли [10], количественно описывающими динамику генерации распространения и взаимодействия нервных импульсов, предсказан новый эффект, не наблюдавшийся ранее: отражение сталкивающихся нервных импульсов. Указан диапазон управляющих параметров, в котором этот эффект может быть обнаружен в реальных экспериментах.

PACS: 03.40.Kf, 52.35.Sb, 87.22.Jb

Общеизвестно, что функционирование живого организма как целого связано с однонаправленной передачей сигналов – нервных импульсов – от рецепторов в центральные отделы нервной системы, занятые обработкой информации (мозг), а оттуда к периферическим исполнительным органам (например, мышцам). Устойчивость процесса однонаправленной передачи информации вдоль нервных волокон (аксонов) обеспечивается, в частности, тем, что нервные импульсы, движущиеся по аксону навстречу друг другу, сталкиваясь, не отражаются, а гаснут (аннигилируют): если бы они стали отражаться, то направленный поток сигналов в функционирующем нервном волокне был бы необратимо дезорганизован каскадом переотражений, вызванным первым же случайным встречным импульсом. Поэтому большинство физиологов ответят на вынесенный в заголовок вопрос отрицательно.

Не останавливаясь здесь на физических механизмах генерации и распространения нервных импульсов (к настоящему времени эти механизмы хорошо поняты и подробно освещены в общепедагогической литературе [1–3]), напомним причину гашения таких импульсов при столкновениях: она состоит в том, что вслед за бегущим передним фронтом импульса, перезаряжающим мембрану аксона<sup>1)</sup>, вдоль нервного волокна движется рефрактерная зона конечной длины, охватывающая задний фронт и хвост импульса, в которой осуществляются обратная перезарядка и возврат подсистем мембраны в исходное состояние покоя. В рефрактерной зоне нервное волокно невозбудимо, и наличие этих зон препятствует как сквозному прохождению двух сталкивающихся импульсов, так и их отражению.

Авторы известных работ [1, 4] предложили использовать эффект гашения сталкивающихся нервных импульсов и их ближайших динамических аналогов – волн горения и концентрационных волн в химических средах с автокаталлизом (о них стали говорить как об автоволнах в возбудимых средах [5, 6]) в качестве характеристического признака, отличающего эти волны от другого типа уединенных волн – солитонов, распространяющихся в консервативных

<sup>1)</sup>Напомним, что в состоянии покоя внутренняя среда аксона заряжена отрицательно, а в вершине нервного импульса – положительно.

диспергирующих средах<sup>2)</sup>. Однако всегда ли сталкивающиеся автоволны гаснут? В противоречие интуитивным ожиданиям, недавние численные результаты [7-9], полученные с использованием упрощенных математических моделей возбудимых сред, продемонстрировали, что в таких средах при некоторых условиях можно ожидать появления режимов (названных солитонными), которые соответствуют отражению сталкивающихся автоволн. Эти результаты сразу же поднимают вопрос о реализуемости солитонных режимов в реальных биологических системах.

Основной результат настоящей работы состоит в предсказании экспериментальных условий, в которых будет иметь место эффект отражения сталкивающихся нервных импульсов. Указанные условия найдены в численных экспериментах с известной системой нелинейных дифференциальных уравнений Ходжкина - Хаксли [10], в рамках которой воспроизведен названный эффект. Эти уравнения дают точное описание динамики распространения нервных импульсов, и все основные результаты, полученные при интегрировании этих уравнений, подтверждены в физиологических экспериментах не только качественно, но и количественно [11]. Можно надеяться, что эффект отражения нервных импульсов также будет обнаружен в прямых экспериментах на реальном объекте.

Данные, представленные в настоящей работе, позволяют разъяснить динамический механизм предсказываемого эффекта (см. ниже). Прикладной аспект полученных результатов состоит в том, что, как надеются авторы, исследование солитонных режимов в биологических возбудимых средах будет содействовать пониманию механизмов ряда патологий, связанных с нарушениями ритмической активности в организме - например, в сердце, сокращения которого, как известно, запускаются электрическими волнами возбуждения, во многом аналогичными нервным импульсам [11, 12].

Система уравнений Ходжкина - Хаксли, использовавшаяся в численных экспериментах, имеет вид [1, 10]

$$\begin{aligned}
 CV_t &= \frac{a}{2R} V_{xx} - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_L (V - V_L), \\
 m_t &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad h_t = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\
 n_t &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n;
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

здесь  $V$  - электрический потенциал внутренней среды аксона, отсчитываемый от потенциала покоя<sup>3)</sup>  $V_R$ , соответствующего стандартным условиям (потенциал внешней среды калиброван на нуль); индексами  $t$  и  $x$  обозначены производные по времени и пространству;  $C$  - емкость мембраны на единицу ее площади;  $R$  - удельное внутреннее продольное сопротивление нервного волокна;  $a$  - радиус нервного волокна;  $\bar{g}_{Na}$ ,  $\bar{g}_K$  и  $\bar{g}_L$  - максимальная натриевая и калиевая проводимости мембраны и проводимость мембранной утечки, отнесенные к единице площади мембраны;  $V_{Na}$ ,  $V_K$  и  $V_L$  - натриевый и калиевый равновесные потенциалы и потенциал реверсии тока утечки;  $m$  и  $n$  - кинетические переменные активации натриевого и калиевого токов;  $h$  - кинетическая переменная инактивации натриевого тока; функции  $\alpha(V)$  и  $\beta(V)$  с индексами  $m$ ,  $h$  и  $n$  определяют константы скоростей соответствующих процессов при данном

<sup>2)</sup> Как известно, законы сохранения запрещают гашение солитонов, и последние в одномерных средах выходят из взаимодействий неразрушенными.

<sup>3)</sup> Потенциал покоя - потенциал внутренней среды в устойчивом стационарном состоянии аксона.

$V$ . Использовались стандартные значения  $a$ ,  $C$ ,  $\bar{g}_{Na}$ ,  $\bar{g}_K$ ,  $\bar{g}_L$ ,  $V_{Na}$ ,  $V_L$  и  $V_R$  [10] и стандартные выражения для  $\alpha_m(V)$ ,  $\beta_m(V)$ ,  $\alpha_h(V)$ ,  $\beta_h(V)$ ,  $\alpha_n(V)$  и  $\beta_n(V)$ , уточненные в [13]<sup>4</sup>). Режимы распространения и взаимодействия импульсов в (1) исследовались при различных значениях параметра  $V_K$ . Отметим, что в реальных экспериментах сдвиги значения  $V_K$  могут быть осуществлены изменениями соотношения между внутри- и внеклеточной концентрациями ионов калия [11].

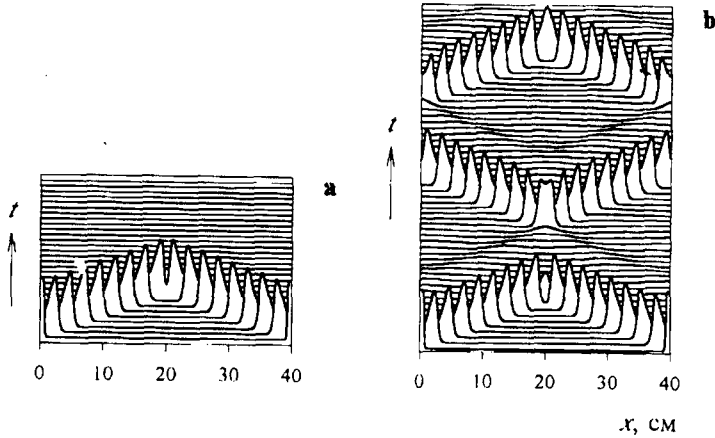


Рис.1. Взаимодействие сталкивающихся нервных импульсов: а) аннигиляция импульсов при стандартном значении  $V_K = -12.0$  мВ; б) отражение импульсов при  $V_K = -2.5$  мВ. Здесь и на рис.2, 3 показаны профили потенциала  $V = V(x, t)$  вдоль аксона в моменты времени  $t = n\tau$  ( $\tau = 2$  мс,  $n = 1, 2, \dots$ )

Ввиду принципиальной новизны обнаруженных эффектов мы приводим детальное описание условий численных экспериментов. Уравнения (1) интегрировались численно на отрезке  $0 \leq x \leq L$  (при  $L = 40$  см), моделирующем нервное волокно. В граничных точках  $x = 0, L$  предъявлялись условия непроницаемости  $\partial V / \partial x = 0$ . Вычисления проводились по стандартной явной схеме на сетке, содержащей 201 узел; шаги численного интегрирования по времени и пространству составляли  $\Delta x = 0.2$  см и  $\Delta t = 0.01$  мс ( $\Delta x = 0.1$  см и  $\Delta t = 0.002$  мс в контрольных расчетах). Расчеты проводились для двух случаев: а) на левом и правом концах волокна возбуждались нервные импульсы, которые затем двигались навстречу друг другу и сталкивались (рис.1); б) на левом конце возбуждался одиночный нервный импульс, который затем двигался по направлению к правому концу (рис.2, 3). Случаю а) соответствовали следующие начальные условия:  $V = 110$  мВ в узлах пространственной сетки с номерами 0, 1, 2 и 199, 200, 201;  $V = V_0$  во всех остальных узлах;  $m = m_0$ ,  $h = h_0$ ,  $n = n_0$  во всех узлах сетки ( $V_0$ ,  $m_0$ ,  $h_0$  и  $n_0$  суть равновесные значения соответствующих переменных при заданной величине  $V_K$ ). Начальные условия для случая б) отличались от указанных тем, что значение  $V = 110$  мВ задавалось только в узлах с номерами 0, 1, 2.

Результаты численных экспериментов состоят в следующем.

<sup>4</sup>)В [13] устранены нефизические особенности, первоначально присутствовавшие в функциях [10].

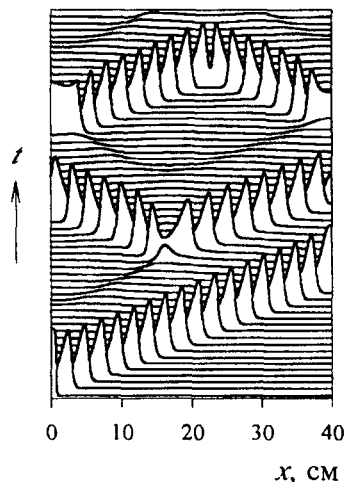


Рис.2. Генерация внеочередных импульсов при  $V_K = -2.45$  мВ

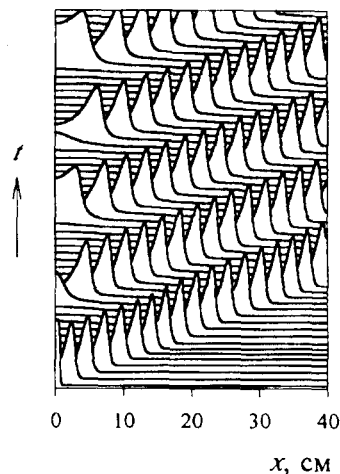


Рис.3. Автогенерация импульсов при  $V_K = -2.4$  мВ

При  $V_K < -2.5$  мВ в (1) реализуется обычный – аннигиляционный – режим взаимодействия нервных импульсов: два импульса, движущиеся от концов нервного волокна во встречных направлениях, гаснут, столкнувшись друг с другом (рис.1а), после чего вдоль волокна устанавливается устойчивое состояние  $V(x) \equiv V_0$ ,  $m(x) \equiv m_0$ ,  $h(x) \equiv h_0$  и  $n(x) \equiv n_0$ .

При  $-2.50 \leq V_K < -2.46$  мВ в (1) реализуется солитонный режим: два сталкивающиеся импульса отражаются, расходятся в противоположные стороны (рис.1б), сталкиваются с непроницаемыми границами волокна и вновь отображаются. Затем этот цикл повторяется снова и снова. Можно предположить, что солитонный режим описывается пространственно-неоднородными периодическими по времени решениями уравнений Ходжкина – Хаксли. Механизм отражения импульсов состоит в следующем. В солитонном режиме распространяющийся импульс представляет собой "дублет", который состоит из высокоамплитудного импульса-лидера и сопровождающей этот импульс низкоамплитудной волны (рис.1б). При взаимных столкновениях дублетов лидеры аннигилируют, а следующее с небольшой задержкой столкновение низкоамплитудных волн приводит к их суммации. В результате суммации потенциал  $V$  в месте столкновения достигает надпорогового значения, что вызывает регенерацию дублетов<sup>5)</sup>, которые затем разбегаются в противоположные стороны. Процесс отражения импульсов возбуждения от непроницаемых границ волокна развивается по этому же сценарию.

При  $-2.46 \leq V_K < -2.40$  мВ в (1) наблюдается более сложный режим (рис.2). Амплитуда волны, сопровождающей лидер дублета, инициированного у левого конца волокна, по мере распространения быстро нарастает, достигает порогового значения и запускает два "внеочередных" импульса. Эти импульсы расходятся к противоположным концам аксона и отражаются от них. Наблюдаемый далее режим сходен с солитонным, однако по мере развития

<sup>5)</sup>Напомним, что динамика генерации нервного импульса имеет пороговый характер [11].

этого режима низкоамплитудные волны могут порождать новые внеочередные импульсы, которые также принимают участие во взаимодействиях.

При  $V_K \geq -2.40$  мВ задание начальных условий у левого конца волокна запускает здесь автогенерацию импульсов, которые периодически пробегают вдоль аксона (рис.3). Этот режим является переходным: со временем волокно переходит в устойчивый режим пространственно-однородных автоколебаний электрического потенциала.

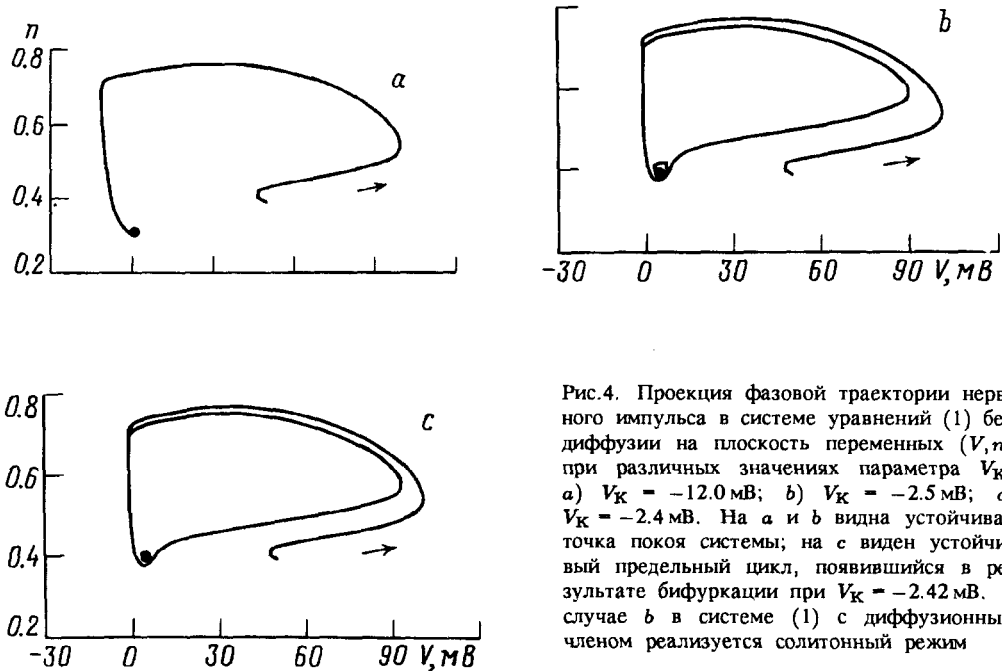


Рис.4. Проекция фазовой траектории нервного импульса в системе уравнений (1) без диффузии на плоскость переменных  $(V, n)$  при различных значениях параметра  $V_K$ : а)  $V_K = -12.0$  мВ; б)  $V_K = -2.5$  мВ; в)  $V_K = -2.4$  мВ. На а и б видна устойчивая точка покоя системы; на в виден устойчивый предельный цикл, появившийся в результате бифуркации при  $V_K = -2.42$  мВ. В случае б в системе (1) с диффузионным членом реализуется солитонный режим

Как показывают наши численные эксперименты, солитонный режим наблюдается в (1) тогда, когда параметры системы обыкновенных дифференциальных уравнений без диффузии, получаемых отбрасыванием члена  $aV_{xx}/2R$  в (1)<sup>6)</sup> близки к бифуркационным значениям, соответствующим глобальной бифуркации предельного цикла. В результате этой бифуркации в фазовом пространстве системы без диффузии возникает устойчивый предельный цикл, сосуществующий с устойчивой точкой покоя  $V = V_0$ ,  $m = m_0$ ,  $h = h_0$ ,  $n = n_0$ , которая присутствовала и до бифуркации (рис.4).

*Гипотеза:* необходимое условие существования солитонных решений нелинейных параболических уравнений в частных производных, описывающих возбудимые среды, заключается в близости соответствующих уравнений локальной кинетики к глобальной бифуркации предельного цикла. Сформулированное условие выполняется не только для (1), но также и для систем [7-9], в которых к настоящему времени обнаружены солитонные режимы.

В заключение укажем условия, при которых, как можно ожидать, в реальных экспериментах на аксонах реализуется режим отражения сталкива-

<sup>6)</sup> Эта система уравнений локальной кинетики описывает динамику процессов на малом электрически изолированном участке аксона.

ющихся нервных импульсов. Выше было показано, что этот режим наблюдается в интервале значений  $-2.50 \text{ мВ} \leq V_K < -2.46 \text{ мВ}$ . Последний соответствует следующему интервалу концентраций ионов  $K^+$  во внешней среде, омывающей аксон:  $[K^+]_0^{min} < [K^+]_0 < [K^+]_0^{max}$ , где  $[K^+]_0^{min} = 10.0 \text{ мМ}$ ,  $[K^+]_0^{max} = 10.1 \text{ мМ}$ . Перерасчет интервалов осуществляется по формуле Нернста [11]  $V_K = (RT/F) \ln([K^+]_0/[K^+]_i) - V_R = 58 \lg([K^+]_0/120) + 60$ , связывающей значения  $V_K$  (мВ) со значениями концентраций указанных ионов во внешней среде ( $[K^+]_0$ , мМ) и внутренней среде аксона ( $[K^+]_i$ , мМ); для температуры  $T$  и концентрации  $[K^+]_i$  здесь приняты стандартные [10, 11] значения  $T = 280 \text{ °К}$ ,  $[K^+]_i = 120 \text{ мМ}$ . Эффект отражения нервных импульсов предположительно следует искать в экспериментах на волокне, помещенном в физиологический раствор с содержанием  $K^+$  в указанном интервале. Несмотря на узкий диапазон значений  $[K^+]_0$ , соответствующий солитонному режиму ( $\Delta[K^+]_0 = [K^+]_0^{max} - [K^+]_0^{min} = 0.1 \text{ мМ}$ ), приготовление физиологического раствора с содержанием  $K^+$  в пределах указанной точности вполне осуществимо в лабораторных условиях. Возможно, значения параметров реального нервного волокна будут несколько отличаться от их значений для "стандартного аксона", участвующих в (1); тогда интервал концентраций ( $[K^+]_0^{min}$ ,  $[K^+]_0^{max}$ ), соответствующий солитонному режиму, также будет несколько сдвинут по отношению к рассчитанным значениям. Поиск эффекта отражения сталкивающихся нервных импульсов в этой ситуации – задача для экспериментатора: эффект следует искать в пограничной области, разделяющей области параметров, соответствующих аннигиляционному и автоколебательному режимам.

- 
1. A.C.Scott, Rev. Mod. Phys. **47**, 487 (1975).
  2. В.С.Маркин, В.Ф.Пастушенко, Ю.А.Чизмаджев, УФН **123**, 289 (1977).
  3. В.А.Васильев, Ю.М.Романовский, В.Г.Яхно, УФН **128**, 625 (1979).
  4. A.C.Scott, F.Y.E.Chu, and D.W.McLaughlin, Proc. IEEE **61**, 1443 (1973).
  5. Л.С.Полак, А.С.Михайлов, *Самоорганизация в неравновесных физико-химических системах*, М.: Наука, 1983.
  6. *Self-organization: Autowaves and Structures far from Equilibrium*, Ed. V.I.Krinsky, Berlin: Springer, 1984.
  7. V.Petrov, S.K.Scott, and K.Showalter, Phil. Trans. Soc. A **347**, 631 (1994).
  8. J.Kosek and M.Marek, Phys. Rev. Lett. **74**, 2134 (1995).
  9. О.А.Морнев, О.В.Асланиди, Р.Р.Алиев и др., ДАН **347**, 123 (1996).
  10. A.L.Hodgkin and A.F.Huxley, J. Physiol. **117**, 500 (1952).
  11. Б.И.Ходоров, *Общая физиология возбудимых мембран*, М.: Наука, 1975.
  12. D.P.Zipser and J.Jalife, *Cardiac Electrophysiology*, Philadelphia: Sanders Co., 1990.
  13. B.D.Hassard, N.D.Kazarinoff, and Y.-H.Wan, *Theory and Application of Hopf Bifurcation*, Cambridge: Cambridge University Press, 1981.