

ЛИТЕРАТУРА

1. Ходоров Б. И. Общая физиология возбудимых мембран.— В кн.: Руководство по физиологии. М.: Наука, 1975.
2. Khodorov B. I., Timin E. N. Nerve Impulse Propagation Along Nonuniform Fibres.— Progr. Biophys. Molec. Biol., 1975, vol. 30, p. 145—184.
3. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A Quantitative Description of Membrane Currents and its Application to Conduction and Excitation in Nerve.— J. Physiol., 1952, vol. 117, p. 500—544.
4. Крышталь О. А., Пидопличко В. И. Внутриклеточная перфузия гигантских нейронов улитки.— Нейрофизиология, 1975, т. 7, с. 327—329.
5. Undrovinas A. I. et al. Voltage Clamp Method on the Single Cardiac Cells from Adult Rat Heart.— Experientia, 1980, vol. 36, p. 572—573.
6. Stämpfli R. A New Method for Measuring Membrane Potentials with External Electrodes.— Experientia, 1954, vol. 10, p. 508—509.
7. Julian F., Moore J. W., Goldman D. E. Membrane Potentials of the Lobster Giant Axon Obtained by Use of the Sucrose Gap Technique.— J. Gen. Physiol., 1962, vol. 45, p. 1195—1216.
8. Beeler G. W., Reuter H. Voltage Clamp Experiments on Ventricular Myocardium Fibres.— J. Physiol., 1970, vol. 207, p. 165—190.
9. Lee K. S. et al. Sodium Currents in Single Heart Muscle Cells.— Nature, 1979, vol. 278, p. 269—271.
10. Beeler G. W., McGuigan J. A. S. Voltage Clamping of Multicellular Myocardial Preparations: Capabilities and Limitations.— Progr. Biophys. Molec. Biol., 1978, vol. 34, p. 219—254.
11. Krishtal O. A., Pidoplichko V. I., Shakhvalov Yu. A. Properties of Single Calcium Channels in the Neuronal Membrane.— Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 1980, vol. 7, p. 195—207.
12. Neher E., Sakmann B., Steinbach J. H. The Extracellular Patch Clamp: a Method for Resolving Currents through Individual Open Channels in Biological Membranes.— Pflüg. Arch., 1978, Bd 375, S. 219—228.
13. Neher E., Stevens C. F. Conductance Fluctuations and Ionic Pores in Membranes.— Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 1977, vol. 6, p. 345—381.

Поступила в редакцию 16 февраля 1981 г.

УДК 612.014.412 : 577.352.3

В. И. ХИЧЕНКО

(Новосибирск)

О ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ КИНЕТИКИ ИОННЫХ ТОКОВ ВО ВРЕМЯ СПАЙКА МЕТОДОМ ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА

Потенциал действия обусловлен токами, протекающими по ионным каналам электровозбудимой мембраны. Для исследования кинетики этих токов во время спайка находят численное решение системы дифференциальных уравнений Ходжкина — Хаксли [1]. Эти уравнения были получены в связи с исследованием мембраны аксона кальмара, затем они были адаптированы для описания электровозбудимых мембран других объектов [2].

Протекающий через мембрану ток I_m состоит из емкостного тока $I_c = C \frac{dV}{dt}$ (C и V — емкость и потенциал мембраны) и суммы ионных токов $\sum_{i=1}^n I_i$, текущих по селективным каналам n различных типов:

$$I_m = I_c + \sum_{i=1}^n I_i. \quad (4)$$

Ток, протекающий через каналы i -го типа I_i , описывается следующей системой уравнений:

$$g_i = \bar{g}_i A_i^k B_i^l, \quad (2)$$

$$\frac{dA_i}{dt} = \alpha_{A_i}(1 - A_i) - \beta_{A_i} A_i, \quad (3)$$

$$\frac{dB_i}{dt} = \alpha_{B_i}(1 - B_i) - \beta_{B_i} B_i, \quad (4)$$

$$I_i = g_i(V - \bar{V}_i), \quad (5)$$

где \bar{g}_i — максимальная проводимость мембраны для ионов вида i ; \bar{V}_i — электрохимический потенциал; A_i и B_i — безразмерные параметры, изменяющиеся в пределах от 0 до 1; α и β — константы скоростей, зависящие от мембранного потенциала, но не зависящие от времени.

В экспериментах с использованием метода фиксации потенциала определяются параметры \bar{g}_i , \bar{V}_i , k_i и l_i и зависимости от потенциала констант скоростей α_{A_i} , β_{A_i} и α_{B_i} , β_{B_i} . Получив эти характеристики для каналов всех типов, можно рассчитать кинетику ионного тока I_i во время потенциала действия.

Непосредственная регистрация кинетики ионных токов при возбуждении мембраны осложняется тем, что ток во внешней цепи при потенциале действия равен нулю, поскольку весь ионный ток идет на перезарядку емкости. Понятно, что если в условиях фиксации потенциала в качестве командного импульса V_k использовать сигнал, тождественный предварительно зарегистрированному потенциалу действия $V(t)$, то регистрируемый ток также будет равен нулю:

$$I_c + \sum_{i=1}^n I_i = 0 \text{ при } V_k \equiv V(t). \quad (6)$$

Однако в настоящее время существует ряд методических приемов, позволяющих элиминировать ионные токи. Для этого либо применяют специфические блокаторы ионных каналов, либо устраняют соответствующие ионы из внешнего раствора, а при использовании методики внутриклеточного анализа [3] — и из внутреннего.

Пусть с помощью какого-либо приема устранен ток через каналы j -го типа: $I_j = 0$, тогда в условиях фиксации при $V_k \equiv V(t)$

$$I_m = I_c + \sum_{i=1}^n I_i \neq 0. \quad (7)$$

Суммируя (6) и (7), получим

$$I_m = -I_j. \quad (8)$$

Таким образом, ток, протекающий через мембрану, в условиях, когда элиминирован ток каналов j -го типа, а в качестве командного используется сигнал, тождественный потенциалу действия, равен по модулю ионному току, протекающему по этим каналам в нормальных условиях генерации спайка.

Необходимо отметить, что соотношение (8) справедливо, если устранение j -го тока не вызывает изменений остальных ионных токов. Вообще говоря, это условие может нарушаться за счет каналов утечки, проводимость которых обусловлена ионами нескольких типов. С учетом этой возможности получим следующее уравнение, аналогичное (8):

$$I_j = -I_m + \Delta I_L + I_0. \quad (9)$$

В этом уравнении I_0 — стационарное значение тока, необходимого для удержания потенциала мембраны на уровне, соответствующем потенциа-

ду покоя до устранения I_j ; $\Delta I_L = I_L^* - I_L$, где I_L и I_L^* — токи утечки при $V_k \equiv V(t)$ до и после элиминирования j -го тока. Эти токи могут быть вычислены по формулам:

$$I_L = g_L[V(t) - \bar{V}_L], \quad (10)$$

$$I_L^* = g_L^*[V(t) - \bar{V}_L^*], \quad (11)$$

где проводимости g_L, g_L^* и равновесные потенциалы \bar{V}_L, \bar{V}_L^* определяются обычными методами фиксации потенциала.

В качестве примера рассмотрим возможный эксперимент по определению кинетики ионных токов во время генерации потенциала действия соматической мембраной моллюска. Суммарный ионный ток, протекающий через эту мембрану, состоит из следующих компонентов: тока, переносимого ионами Na^+ (I_{Na}), ионами Ca^{++} (I_{Ca}), быстрого и задержанного выходящих токов, переносимых ионами K^+ (I_{K_1} и I_{K_2}), тока утечки (I_L) [4, 5]. При последовательной элиминации ионных токов схема эксперимента может быть следующей:

1. «Запомнить» потенциал действия $V(t)$.

2. Зафиксировать мембранный потенциал на уровне потенциала покоя.

3. Определить емкость мембраны C , вычислить $I_c = CdV/dt$.

4. Определить g_L и \bar{V}_L , вычислить $I_L = g_L[V(t) - \bar{V}_L]$.

5. Устранить I_{Na} . Для этого может использоваться внешний раствор, не содержащий ионы Na^+ . Определить $g_{L_1}^*, \bar{V}_{L_1}^*, I_{01}$. Вычислить $\Delta I_L = g_{L_1}^*[V(t) - \bar{V}_{L_1}^*] - I_L$. Если $I_{\text{Na}} = 0$, то при $V_k \equiv V(t)$ зарегистрируем I_{m_1} :

$$I_{\text{Na}} = -I_{m_1} + \Delta I_{L_1} + I_{01}. \quad (12)$$

6. Устранить I_{K_2} . Каналы быстрого выходящего тока при потенциале покоя инактивированы [6]. Каналы задержанного выходящего тока могут быть заблокированы тетраэтиламмонием [7]. Определить $g_{L_2}^*, \bar{V}_{L_2}^*, I_{02}$. Вычислить $\Delta I_{L_2} = g_{L_2}^*[V(t) - \bar{V}_{L_2}^*] - I_L$. Если $I_{\text{Na}} = I_{\text{K}_1} = I_{\text{K}_2} = 0$, то при $V_k \equiv V(t)$ зарегистрируем I_{m_2} :

$$I_{\text{K}_2} = -I_{m_2} + \Delta I_{L_2} + I_{02} - I_{\text{Na}}. \quad (13)$$

7. Устранить I_{Ca} . Блокаторами Ca канала являются ионы Co^{++} и Cd^{++} [8, 9]. Определить $g_{L_3}^*, \bar{V}_{L_3}^*, I_{03}$. Вычислить $\Delta I_{L_3} = g_{L_3}^*[V(t) - \bar{V}_{L_3}^*] - I_L$. Если $I_{\text{Na}} = I_{\text{K}_1} = I_{\text{K}_2} = I_{\text{Ca}} = 0$, то при $V_k \equiv V(t)$ зарегистрируем I_{m_3} :

$$I_{\text{Ca}} = -I_{m_3} + \Delta I_{L_3} + I_{03} - I_{\text{Na}} - I_{\text{K}_2}. \quad (14)$$

8. Контроль. При адекватной регистрации кинетики ионных токов во время потенциала действия длительностью T из уравнения (1) следует условие $\hat{V}(t) = V(t)$, где

$$\hat{V}(t) = -\frac{1}{C} \int_0^t \left[\sum_{i=1}^n I_i(t) \right] dt, \quad t \in [0, T]. \quad (15)$$

Изменение проводимости мембраны во время возбуждения можно вычислить по уравнению (5), если известны электрохимические потенциалы для соответствующих ионов.

Если в качестве командного сигнала использовать не единичный потенциал действия, а серию предварительно зафиксированных спайков, то

возможно исследование ионных токов, и в частности быстрого выходящего тока, при ритмической активности нейрона.

Автор глубоко признателен М. Б. Штарку за обсуждение данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hodgkin A. L., Huxley A. F. Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve.—*J. Physiol.*, 1952, vol. 117, p. 500—544.
2. Ходоров Б. И. Общая физиология возбудимых мембран. М.: Наука, 1975.
3. Крышталь О. А., Пидопличко В. И. Внутриклеточная перфузия гигантских нейронов улитки.—*Нейрофизиология*. 1975, т. 7, с. 327—329.
4. Герасимов В. Д., Костюк П. Г., Майский В. А. Возбудимость гигантских нервных клеток различных представлений легочных моллюсков в растворах, не содержащих ионы натрия.—*Бюл. эксп. биол.*, 1964, т. 58, № 1.
5. Connor I. A., Stevens C. F. Voltage Clamp Studies of a Transient Outward Membrane Current in Gastropod Neuronal Somata.—*J. Physiol.*, 1971, vol. 213, p. 21—30.
6. Kostyuk P. G., Krishtal O. A., Doroshenko P. A. Outward Currents in Snail Neurons. I. Inactivation Kinetics.—*Comp. Biochem. Physiol.*, 1975, vol. 510, p. 259—263.
7. Neher E., Lux H. D. Differential Action of TEA on Two K-Current Components of a Molluscan Neurone.—*Pflug. Arch.*, 1972, vol. 336, p. 87—100.
8. Geduldig D., Junge D. Sodium and Calcium Components of Action Potential in the Aplysia Giant Neurone.—*J. Physiol.*, 1968, vol. 199, p. 347—365.
9. Крышталь О. А. Блокирующее действие ионов кадмия на кальцевый входящий ток в мембране нервной клетки.—*ДАН*, 1976, т. 231, № 4.

Поступила в редакцию 16 января 1981 г.

УДК 612.8

А. А. ФРОЛОВ, А. П. ХАРИТОНОВ

(Москва)

МОДЕЛЬ МЕСТНОГО УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА НА СЕТИ ПЛАСТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

Одним из важных аспектов работы мозга является установление корреляционных взаимоотношений между параметрами сложного раздражителя, обусловленное замыканием временной связи между афферентными нейронами одной модальности, адекватными этому раздражению. Как указывал И. П. Павлов, это замыкание обеспечивает вступление афферентных нейронов «в функциональные связи как между собой для образования сложных... раздражений, так и непосредственно в условные связи с различными деятельностями организма» [1]. Это положение И. П. Павлова нашло развитие в трудах Э. А. Асратяна и его сотрудников в концепции местного условного рефлекса [2—4]. В работах Д. Марра формирование временной связи между параметрами сложного раздражителя рассмотрено на моделях «простой» [5] и «классифицирующей» [6] памяти. Под функцией простой памяти понимается воспроизведение на ее выходе нейронной активности, соответствующей полному паттерну активности на входе, по части элементов этого паттерна. Замыкание временной связи, осуществляемое простой памятью, является необходимой предпосылкой для формирования «классификационных единиц» в классифицирующей памяти. Классификационная единица может рассматриваться как местное условное состояние, в своей