

УДК 577.3

Н. А. Береговой

(Новосибирск)

**РОЛЬ ИОННЫХ КАНАЛОВ РАЗЛИЧНОГО ТИПА В ИЗМЕНЕНИЯХ КРИТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПОТЕНЦИАЛА ПОКОЯ ПРИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СЕНСИТИЗАЦИИ**

В экспериментах на математической модели исследуется роль ионных каналов различного типа в изменениях критического потенциала и потенциала покоя, наблюдаемых при повышении возбудимости командных нейронов, вызванном долговременной сенситизацией.

Электрофизиологические эксперименты с использованием внутриклеточных микроэлектродов [1] продемонстрировали значительное увеличение возбудимости командных нейронов оборонительного поведения при выработке долговременной сенситизации (ДС) на *Helix pomatia*\*. При этом существенно увеличивается вероятность возникновения потенциалов действия (ПД) в командных нейронах при адекватной тактильной стимуляции. В экспериментах на математической модели [2, 3] показано, что повышение возбудимости командных нейронов происходит вследствие уменьшения порога генерации ПД и увеличения потенциала покоя, что, в свою очередь, обусловлено изменениями параметров ионных токов. Наиболее вероятными представляются изменения в параметрах калиевого тока с «быстрой» кинетикой — так называемого «быстрого» калиевого тока: уменьшение проводимости каналов «быстрого» калиевого тока и сдвиг кривой инактивации каналов этого же тока в сторону отрицательных значений потенциала.

В изменение порога генерации ПД могут вносить вклад две величины: потенциал покоя и критический потенциал [4]. Для уменьшения порога должно происходить увеличение потенциала покоя или уменьшение критического потенциала, либо и то и другое вместе. Задачей настоящей работы являются выяснение методами математического моделирования роли критического потенциала в изменении возбудимости командных нейронов и поиск вероятного механизма воздействия на критический потенциал через характеристики ионных токов, протекающих через различные каналы.

Математическая модель возбудимости соматической мембраны нейронов моллюсков. Математическая теория нервного импульса была разработана Ходжкиным и Хаксли [5] применительно к мембране гигантского аксона кальмара. Как было сказано А. Хаксли в его выступлении при присуждении ему Нобелевской премии: «... эти уравнения должны рассматриваться как первое приближение, которое во многих отношениях нуждается в уточнении и развитии в процессе поисков действительного механизма изменений ионной проницаемости...».

Механизм переноса токов через мембрану сомы гигантских нейронов моллюсков существенно отличается от аналогичных механизмов в мембране ак-

\* Долговременная сенситизация — экспериментально вырабатываемое устойчивое пограничное состояние нервной системы животных, которое характеризуется значительным усилением реакций на внешнее раздражение.

сона кальмара. Коннором и Стивенсом [6] была предложена модификация уравнений Ходжкина — Хаксли применительно к соматической мембране гигантских нейронов моллюсков. Ими введено описание быстрого калиевого тока в соматической мембране, а активация задержанного калиевого тока описывается не одним, как у Ходжкина и Хаксли, а двумя дифференциальными уравнениями первого порядка с различными постоянными времени. Для расчетов ионных токов вместо констант скоростей активации и инактивации используются постоянные времени этих процессов.

В использованной нами модифицированной системе уравнений Ходжкина и Хаксли учитывается потенциалазависимость постоянных времени активации и инактивации быстрого калиевого тока [2]. Модель Ходжкина — Хаксли, модифицированная применительно к соматическим нейронам моллюсков, представляет собой систему нелинейных дифференциальных уравнений первого порядка:

$$\begin{aligned}
 I &= C \frac{dV}{dt} + \sum_{i=1}^4 \bar{g}_i [m_i(V, t)]^{\alpha_i} h_i(V, t) (V - \bar{V}_i) + g(V - \bar{V}_i) = \\
 &= C \frac{dV}{dt} + \sum_{i=1}^4 I_i + g(V - \bar{V}_i);
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

$$m_i(V, t) + \tau_{m_i}(V) \frac{dm_i(V, t)}{dt} = m_i(V, \infty);$$

$$h_i(V, t) + \tau_{h_i}(V) \frac{dh_i(V, t)}{dt} = h_i(V, \infty).$$

Индексы  $i = 1, 2, 3, 4$  обозначают соответственно параметры натриевого тока, задержанного калиевого тока, быстрого калиевого тока и кальциевого тока, где  $x_1 = 3$ ,  $x_2 = 2$ ,  $x_3 = 4$ ,  $x_4 = 2$ ;  $m_i(V, t)$  и  $h_i(V, t)$  — соответствующие переменные активации и инактивации,  $\bar{g}_i$  — максимальные проводимости,  $\bar{V}_i$  — равновесные потенциалы,  $C$  — емкость мембраны,  $V$  — трансмембранное напряжение,  $I$  — полный ток через мембрану,  $g$  и  $\bar{V}_i$  — проводимость утечки и равновесный потенциал тока утечки соответственно,  $m_i(V, \infty)$  и  $h_i(V, \infty)$  — стационарные уровни активации и инактивации, а  $\tau_{m_i}(V)$  и  $\tau_{h_i}(V)$  — постоянные времени активации и инактивации соответствующих каналов.

Параметры кальциевого входящего тока были выбраны по данным П. Г. Костюка и соавторов [5], равновесный потенциал для расчетов соответствовал 170 мВ (по экспериментальным данным он лежит в пределах 130 ÷ 200 мВ);  $m_4(V, \infty)$  вычислялось по известной вольт-амперной характеристике. Поскольку максимальное значение кальциевого входящего тока при фиксации напряжения на уровне  $V$ , если предварительно напряжение длительно удерживалось на уровне  $V_0$ , можно описать выражением

$$I_{\max} = \bar{g}_4 m_4^2(V, \infty) h_4(V_0, \infty) (V - \bar{V}_4)$$

(так как постоянная времени активации кальциевого тока много меньше постоянной времени инактивации [7]), то

$$m_4(V, \infty) = \left[ \frac{I_{\max}}{\bar{g}_4 h_4(V_0, \infty) (V - \bar{V}_4)} \right]^{1/2}.$$

Таким образом, из вольт-амперной характеристики для максимумов токов, измеренных при фиксации напряжения на различных уровнях  $V$ , когда кондиционирующее напряжение  $V_0$  остается неизменным, получена зависимость от напряжения стационарного уровня активации  $m_4(V, \infty)$ , которую остается только нормировать, чтобы выполнялось  $0 \leq m_4(V, \infty) \leq 1$ .

Максимальная проводимость кальциевых каналов  $\bar{g}_4$  была подобрана так, чтобы в экспериментах на математической модели с фиксацией напряжения максимумы входящего кальциевого тока совпадали с измеренными экспериментально;  $\bar{g}_4$  оказалась равной  $0,15 \cdot 10^{-7} \text{ Ом}^{-1}$ .

Параметры натриевого тока определялись аналогично на основании экспериментальных данных;  $\bar{V}_1$  выбрано равным 60 мВ,  $g_1$  оказалась равной  $2,55 \cdot 10^{-7} \text{ Ом}^{-1}$ . Емкость  $1 \text{ см}^2$  мембраны принималась за  $10^{-6} \text{ Ф}$ .

Для решения системы нелинейных дифференциальных уравнений, входящих в математическую модель, была выбрана «гибридная» схема численного интегрирования, где уравнения, описывающие  $m_i$  и  $h_i$ , при начальных условиях, взятых на предыдущем шаге, решаются точно аналитически [2]. Для вычисления значения мембранного потенциала, которое аналитически не может быть получено, использована схема Эйлера, при этом при одинаковом шаге интегрирования этот метод не уступает по точности методу Рунге — Кутты второго порядка, а время, затрачиваемое на вычисления, меньше почти вдвое. Проверка устойчивости и сходимости проводилась путем сравнения результатов вычислений, полученных при варьировании начальных данных (устойчивость) и шагов интегрирования (сходимость).

Пренебрегая аксонной проводимостью, получаем в (1)  $I = 0$  во время развития потенциала действия, так как стимуляция прекращается в момент времени  $t = 0$ . Тогда основное расчетное уравнение имеет вид

$$\sum_{i=1}^4 I_i + g(V - \bar{V}_i) = -C \frac{dV}{dt}.$$

Начальные условия при вычислении ПД и ионных токов во время генерации потенциала действия были следующими:  $V = V_0 = -40 \text{ мВ}$ , а  $m_i(V, t)$ ,  $h_i(V, t)$ ,  $\tau_{m_i}(V)$ ,  $\tau_{h_i}(V)$  ( $i = 1, 2, 3, 4$ ) имеют свои установившиеся значения при  $-50 \text{ мВ}$  в момент времени  $t = 0$ . Все расчеты проводились при неизменных начальных условиях. Порог генерации потенциала действия определялся как значение напряжения, при котором первая производная потенциала по времени достигает значения  $1 \text{ В/с}$ .

Результаты расчетов. На рис. 1 представлены результаты расчетов ионных токов во время потенциала действия в нормальных условиях. Критический

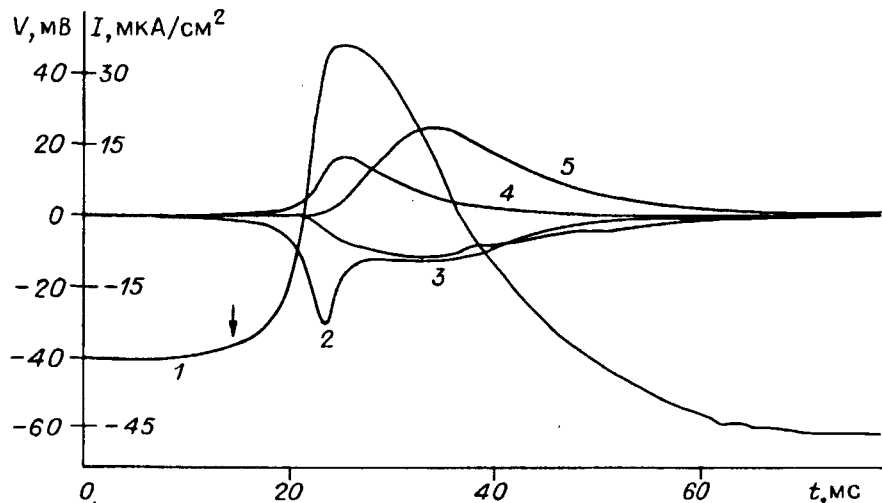


Рис. 1. Потенциал действия и ионные токи во время потенциала действия:

1 — мембранный потенциал, 2 — натриевый ток, 3 — кальциевый ток, 4 — быстрый калиевый ток, 5 — задержанный калиевый ток;  $V = -40,0 \text{ мВ}$ ,  $DT = 0,5 \text{ мс}$  (нормальные условия). Стрелкой отмечен уровень критического потенциала

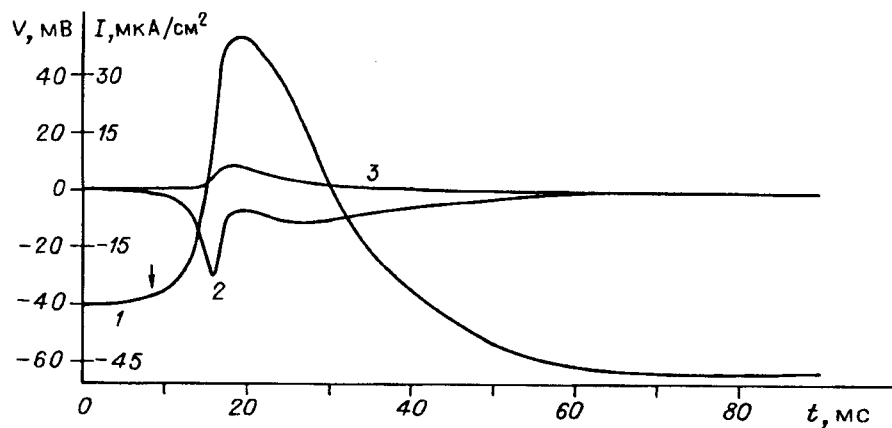


Рис. 2. Потенциал действия и ионные токи через натриевые каналы и каналы быстрого калиевого тока: проводимость каналов быстрого калиевого тока уменьшена на 50 %: 1 — мембранный потенциал, 2 — натриевый ток, 3 — быстрый калиевый ток (стрелкой отмечен уровень критического потенциала)

потенциал равен  $-35,7$  мВ, потенциал покоя составляет  $-49,5$  мВ. Уменьшение на 25 % проводимости каналов быстрого калиевого тока приводит к изменению критического потенциала (он становится равным  $-35,9$  мВ) и увеличению потенциала покоя до  $-48,4$  мВ. Уменьшение на 50 % проводимости каналов этого тока (рис. 2) дает дальнейшее уменьшение критического потенциала (до  $-36,0$  мВ), при этом мембрана переходит в режим периодической активности, что делает невозможным точное определение потенциала покоя.

Увеличение на 12 % проводимости каналов натриевого тока тоже приводит к повышению возбудимости, но только за счет уменьшения критического потенциала до  $-36,5$  мВ, потенциал покоя при этом остается равным  $-49,5$  мВ (рис. 3).

Вариации проводимости каналов кальциевого и задержанного калиевого токов не приводят к изменениям критического потенциала и потенциала покоя; интересно отметить, что вариации проводимостей натриевого и быстрого калиевого токов не вызывают значительных изменений характера кривых соответствующих токов.

Таким образом, воздействие на параметры только одного из системы мембранных токов — быстрого калиевого тока — может привести к наблюдаемым

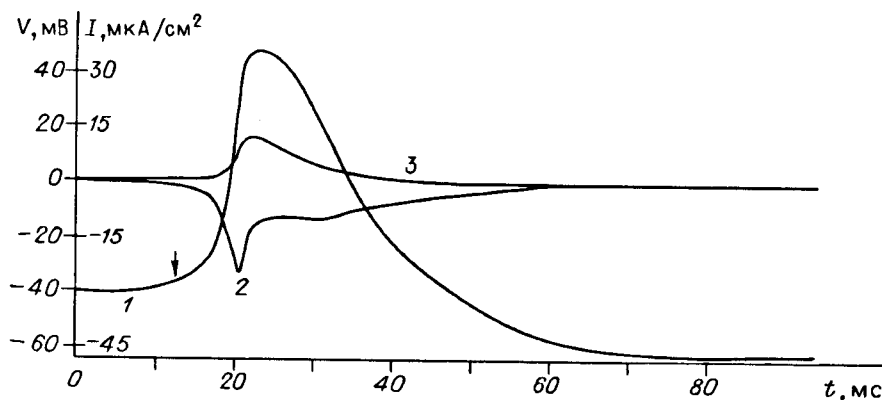


Рис. 3. Потенциал действия и ионные токи через натриевые каналы и каналы быстрого калиевого тока: проводимость каналов натриевого тока увеличена на 12 %: 1 — мембранный потенциал, 2 — натриевый ток, 3 — быстрый калиевый ток (стрелкой отмечен уровень критического потенциала)

экспериментально изменениям и потенциала покоя, и порога генерации ПД, вариации проводимости каналов оставшихся токов либо не дают эффекта, либо приводят к модификациям только одного из двух параметров, изменения которых способствуют увеличению возбудимости при долговременной сенситизации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Береговой Н. А., Гайнутдинов Х. Л. Деполаризационные смещения мембранного потенциала командных нейронов оборонительного поведения виноградной улитки при долговременной сенситизации // ДАН СССР.—1988.—301, № 4.
2. Береговой Н. А., Буш А. В., Штарк М. Б. Математическое моделирование кальциевого входящего тока в соматической мембране во время потенциала действия // Биофизика.—1980.—XXV, № 5.
3. Береговой Н. А. Долговременная сенситизация: математическое моделирование процессов в мембранах командных нейронов // Нейрокомпьютер.—1992.—№ 2.
4. Ходоров Б. И. Проблема возбудимости.—Л.: Медицина, 1969.
5. Connor J. A., Stevens C. F. Prediction of repetitive firing behaviour from voltage clamp data on an isolated neurone soma // J. Physiol.—1971.—213.—P. 31.
6. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol.—1952.—117.—P. 500.
7. Костюк П. Г. Кальций и клеточная возбудимость.—М.: Наука, 1986.

*Поступила в редакцию 8 февраля 1993 г.*

---