

УДК 541.1+612.82

Исследование модифицированной модели сальтаторного проведения возбуждения

Майоров В.В., Ануфриенко С.Е.
Ярославский государственный университет
150 000, Ярославль, Советская, 14

получена 15 сентября 2007

Аннотация

В работе рассматривается модель сальтаторного проведения возбуждения, в которой для описания динамики перехватов Ранвье используется модификация импульсного нейрона. Модель содержит обыкновенные дифференциальные уравнения и дифференциальные уравнения с запаздыванием. Система уравнений исследуется методом пошагового асимптотического интегрирования. Все результаты получены аналитически.

Во многих работах авторы строят и исследуют нейронные сети, основанные на импульсной модели нейрона, разработанной В.В. Майоровым и И.Ю. Мышкиным [1]. В настоящей статье предлагается модификация указанной модели, которая, по нашему мнению, точнее описывает поведение биологического нейрона.

В основе механизма генерации спайков, изученного А. Ходжкиным и А. Хаксли [2], лежит натриево-калиевый цикл. При этом в процессе управления током ионов натрия участвуют два вида ворот: натриевые каналы активируются в момент, когда открываются m -ворота, и блокируются спустя приблизительно 1 мс, когда закрываются h -ворота. С некоторым запаздыванием по отношению к началу натриевого тока возникает калиевый ток. Гипотеза связывает это с открытием так называемых n -ворот. Считается, что в отличие от натриевых каналов для калиевых каналов нет инактивационных ворот: активационные n -ворота сами закрываются, когда мембрана возвращается к уровню потенциала покоя. В создании мембранного потенциала, кроме ионов натрия и калия, принимают участие и другие ионы, в частности ионы хлора. Ток этих ионов называется током утечки.

Примем уровень наибольшей поляризации мембраны за начало отсчета. Положительное отклонение мембранного потенциала от этого уровня обозначим через u . Уравнение баланса токов запишем в виде:

$$C\dot{u} = I_{Na} + I_K + I_l. \quad (1)$$

Здесь C — электрическая емкость мембраны, а слагаемые I_{Na} , I_K , I_l описывают натриевый, калиевый и токи утечки соответственно. Для I_l справедливо представление:

$$I_l = g_l(u_l - u), \quad (2)$$

где u_l — равновесный электрохимический потенциал токов утечки, g_l — константа.

Представим натриевый I_{Na} и калиевый I_K токи следующим образом:

$$I_{Na} = X_{Na}u, \quad I_K = X_Ku. \quad (3)$$

В силу описанных выше процессов активации и инактивации натриевых каналов для коэффициента X_{Na} предлагается следующий вид:

$$X_{Na} = (a - f_{Na}^1(u(t))) f_{Na}^2(u(t - h_{Na})), \quad (4)$$

где первый множитель описывает процесс активации, а второй — запаздывающий на время h_{Na} процесс инактивации натриевых каналов. В (4) положительные функции $f_{Na}^1(u)$, $f_{Na}^2(u)$ монотонно стремятся к нулю при $u \rightarrow \infty$.

Учитывая задержку калиевой проводимости, положим:

$$X_K = -(b - f_K(u(t - h_K))), \quad (5)$$

где положительная функция $f_K(u)$ монотонно стремится к нулю при $u \rightarrow \infty$.

Подставляя (2)–(5) в (1) и проводя нормировку времени, приходим к уравнению вида:

$$\dot{u} = \lambda [(a - f_{Na}^1(u(t))) f_{Na}^2(u(t-1)) - (b - f_K(u(t - h_K^0))) - g_l] u + u_l^0, \quad (6)$$

где $\lambda \gg 1$, h_K^0 — нормированное запаздывание калиевой проводимости, u_l^0 пропорционально u_l . Без ограничения общности можно считать, что $f_{Na}^2(0) = 1$. Уравнение (6) описывает как пороговый нейрон, так и автогенератор. В частности, оно может описывать мембрану перехвата Ранвье. Напомним, что эти объекты наблюдаются в нервных волокнах, покрытых особым веществом — миелином, являющимся хорошим изолятором. Миелиновая оболочка не сплошная. В ней есть регулярно расположенные разрывы — перехваты Ранвье. По миелинизированному волокну импульс распространяется скачкообразно: от перехвата к перехвату [3]. Отметим, что по данным [4] в активной зоне перехвата могут отсутствовать калиевые каналы. Возврат в состояние поляризации происходит за счет токов утечки. В этом случае уравнение (6) приобретает вид:

$$\dot{u} = \lambda [(a - f_{Na}^1(u(t))) f_{Na}^2(u(t-1)) - g_l] u + u_l^0. \quad (7)$$

Перепишем уравнение (7) в виде:

$$\dot{u} = \lambda g_l \left[\left(\frac{a}{g_l} - \frac{f_{Na}^1(u(t))}{g_l} \right) f_{Na}^2(u(t-1)) - 1 \right] u + u_l^0. \quad (8)$$

В уравнении (8) сменим обозначения:

$$\lambda g_l \rightarrow \lambda, \quad \frac{a}{g_l} \rightarrow a, \quad \frac{f_{Na}^1(u(t))}{g_l} \rightarrow f_{Na}^1(u(t)).$$

Полагая $u_l^0 = \varepsilon$, окончательно получаем:

$$\dot{u} = \lambda [(a - f_{Na}^1(u(t))) f_{Na}^2(u(t-1)) - 1] u + \varepsilon. \quad (9)$$

Здесь параметр $\lambda \gg 1$ отражает высокую скорость протекания электрических процессов, параметр $0 < \varepsilon \ll 1$ учитывает токи утечки, проходящие через мембрану перехвата. Положительные достаточно гладкие функции $f_{Na}^1(u)$ и $f_{Na}^2(u)$ монотонно убывают к нулю при $u \rightarrow \infty$ быстрее, чем $O(u^{-1})$. Они описывают состояние натриевых каналов. Введем параметры:

$$\alpha = 1 + f_{Na}^1(0) - a > 0, \\ \alpha_1 = a - 1 > 1.$$

Число $a - f_{Na}^1(1) - 1 > 0$ характеризует пороговое значение: начало спайка перехвата условно свяжем с моментом времени t_s , таким что $u(t_s) = 1$, $u(t) < 1$ при $t_s - 1 < t < t_s$.

Зададим начальные условия:

$$u(s) = \varphi(s) \in S, \quad s \in [-1, 0].$$

Класс S состоит из непрерывных на отрезке $s \in [-1, 0]$ функций $\varphi(s)$, удовлетворяющих условиям:

$$\varphi(0) = 1, \quad 0 \leq \varphi(s) \leq \max(\exp(\lambda \alpha s / 2), 1 / \lambda).$$

В результате пошагового асимптотического интегрирования уравнения (9), получим:

$$\begin{aligned} u(t) &= \exp(\lambda \alpha_1(t + o(1))) && \text{при } t \in [\delta, 1 - \delta], \\ u(t) &= \exp(\lambda(\alpha_1 - (t - 1) + o(1))) && \text{при } t \in [1 + \delta, 1 + \alpha_1 - \delta], \\ u(t) &= (\varepsilon + o(1)) / \lambda && \text{при } t \in [1 + \alpha_1 + \delta, 2 + \alpha_1 - \delta], \\ u(t) &= (\varepsilon + o(1)) / (\lambda \alpha) && \text{при } t \geq 2 + \alpha_1 + \delta. \end{aligned} \quad (10)$$

Здесь $0 < \delta \ll 1$ — произвольно малое фиксированное число, $o(1)$ — слагаемые, которые стремятся к нулю при $\lambda \rightarrow \infty$.

Рассмотрим участок нервного волокна, содержащего $N + 1$ перехват Ранвье. Присвоим перехватам номера от 0 до N и обозначим через $u_i(t)$ их мембранные потенциалы. Потенциал миелинизированного участка, находящегося между перехватами с номерами $i - 1$ и i обозначим $v_i(t)$ ($i = 1, \dots, N$). Мембранные потенциалы перехватов и миелинизированных участков будем отсчитывать от уровня максимальной гиперполяризации, поэтому $u_i(t) \geq 0$ и $v_i(t) \geq 0$. Система, описывающая распространение импульса по миелинизированному волокну, имеет вид:

$$\dot{u}_i = \lambda [(a - f_{Na}^1(u_i(t))) f_{Na}^2(u_i(t-1)) - 1] u_i + \varepsilon + \exp(-\lambda \sigma)(v_i - 2u_i + v_{i+1}), \quad (11)$$

$$i = 0, \dots, N; \quad v_0(t) \equiv u_0(t), \quad v_{N+1}(t) \equiv u_N(t);$$

$$\dot{v}_i = \lambda(u_{i-1} - 2v_i + u_i), \quad i = 1, \dots, N. \quad (12)$$

Параметр $0 < \sigma < \alpha_1$, токи утечки через миелиновые оболочки не учитываются.

Система (11)–(12) описывает последовательность перехватов Ранвье, связанных между собой посредством миелинизированных участков. У данной системы есть устойчивое положение равновесия

$$u_i = v_i = u_* \approx \frac{\varepsilon}{\lambda\alpha}.$$

Зададим начальные условия:

$$\begin{aligned} u_0(s) &= \varphi_0(s) \text{ при } s \in [-1, 0], \varphi_0(s) \in S; \\ u_i(s) &= u_* \text{ при } s \in [-1, 0], i = 1, \dots, N; \\ v_i(0) &= u_*, i = 1, \dots, N. \end{aligned}$$

Введем обозначения:

$$\tau = \frac{\sigma}{\alpha_1} + o(1) < 1, t_* = 1 + \frac{\alpha_1 \tau}{1 + \alpha_1}.$$

Результаты пошагового интегрирования системы (11)–(12) показывают, что на нулевой перехват воздействие не оказывается при $t > 0$, а на первый — при $t > \tau$. Поэтому миелинизированные участки не могут повлиять на перехват Ранвье, когда тот генерирует спайк, и в течение некоторого промежутка времени после спайка. Этот временной интервал называется периодом рефрактерности, его продолжительность $T_R = \alpha_1 + 2 + o(1)$. В указанный период каждое из уравнений (11) может быть проинтегрировано независимо от других. Следовательно, мембранный потенциал нулевого перехвата определяется формулой (10), а для первого перехвата при $t > \tau$ справедливо равенство:

$$u_1(t) \approx u_0(t - \tau) \text{ (с точностью до слагаемых } o(1)).$$

Описанное явление имеет простой биологический смысл. Известно [5], что миелинизированное волокно не может проводить импульсный сигнал большой частоты, потому что перехваты должны „восстановиться“. Формулы, задающие мембранный потенциал первого миелинизированного участка, имеют вид:

$$\begin{aligned} v_1(t) &= \exp(\lambda\alpha_1(t + o(1))) && \text{при } t \in [\delta, 1 - \delta], \\ v_1(t) &= \exp(\lambda(\alpha_1 - (t - 1) + o(1))) && \text{при } t \in [1 + \delta, t_* - \delta], \\ v_1(t) &= \exp(\lambda\alpha_1(t - \tau + o(1))) && \text{при } t \in [t_* + \delta, 1 + \tau - \delta], \\ v_1(t) &= \exp(\lambda(\alpha_1 - (t - \tau - 1) + o(1))) && \text{при } t \in [1 + \tau + \delta, 1 + \alpha_1 + \tau - \delta], \\ v_1(t) &= (\varepsilon + o(1))/\lambda && \text{при } t \in [1 + \alpha_1 + \tau + \delta, 2 + \alpha_1 - \delta], \\ v_1(t) &= (\varepsilon(\alpha + 1) + o(1))/(2\lambda\alpha) && \text{при } t \in [2 + \alpha_1 + \delta, 2 + \alpha_1 + \tau + \delta], \\ v_1(t) &= (\varepsilon + o(1))/(\lambda\alpha) && \text{при } t > 2 + \alpha_1 + \tau + \delta. \end{aligned} \quad (13)$$

Из приведенных формул следует, что

$$\begin{aligned} v_1(t) &\approx u_0(t) \text{ при } 0 < t < t_*, \\ v_1(t) &\approx u_1(t) \text{ при } t > t_*. \end{aligned}$$

Тем самым, мембранный потенциал миелинизированного участка имеет две точки максимума

$$t_{max}^1 = 1 + o(1), t_{max}^2 = 1 + \tau + o(1)$$

и находящуюся между ними точку локального минимума

$$t_{min} = t_* + o(1).$$

Рассуждения, аналогичные проведенным выше, показывают, что спайк i -го перехвата Ранвье начинается в момент времени $t = i\tau + o(1)$, и для его мембранного потенциала справедлива формула:

$$u_i(t) \approx u_0(t - i\tau) \text{ при } t > i\tau, i = 1, \dots, N.$$

Мембранные потенциалы остальных миелинизированных участков получаются из (13) временным сдвигом:

$$v_i(t) \approx v_1(t - (i - 1)\tau) \text{ при } t > (i - 1)\tau, i = 2, \dots, N.$$

Таким образом, при возбуждении нулевого перехвата Ранвье по цепочке перехватов будет распространяться волна импульсов (спайков) в направлении возрастания номеров перехватов. Если возбуждается перехват в середине цепочки, то волна распространяется в двух направлениях. Возбуждение последнего перехвата порождает волну импульсов, распространяющуюся в сторону убывания номеров перехватов. При одновременном возбуждении двух крайних перехватов возникнут две волны, бегущие навстречу друг другу, которые взаимно погашаются при столкновении.

Полученные результаты полностью соответствуют биологическим данным.

Список литературы

1. *Майоров, В.В.* Математическое моделирование нейронов сети на основе уравнений с запаздыванием / В.В. Майоров, И.Ю. Мышкин // Математическое моделирование. — 1990. — Т. 2, №11. — С. 64 - 76.
2. *Hodgkin, A.* A quantitative description of membranew current and its application to conduction and excitation in nerve / A. Hodgkin, A. Huxley // J. Physiol., — 1952, — 117, — p. 500–544.
3. *Тасаки, И.* Нервное возбуждение / И. Тасаки. — М.: Мир, 1971.
4. *Николлз, Дж.* От нейрона к мозгу / Дж. Николлз, А.Р. Мартин, Б.Дж. Валлас, П.А. Фукс. — М.: УРСС, 2003.
5. *Шаде, Дж.* Основы неврологии / Дж. Шаде, Д. Форд. — М.: Мир, 1976.

An Investigation of the Modified Nerve Impulse Saltatore Conduction Model

Mayorov V.V., Anufrienko S.E.

In the article it is considered the Nerve Impulse Saltatore Conduction model in which the Impulse Neuron model modification is used for describing Ranvier Interruptions dynamics. The model contains ordinary differential equations and delay differential equations. The system is investigated by the asymptotic step-by-step integration method. All results were obtained analytically.