

РАСШИРЕНИЕ МОДЕЛИ МЕМБРАНЫ НЕЙРОНА ДЛЯ УЧЕТА ПОДАВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

© 2017 г. С. Джамасб

Факультет биомедицинской инженерии Технологического университета Хамадана, Хамадан 65169-13733, Иран

E-mail: jamasb@hut.ac.ir

Поступила в редакцию 04.02.16 г.

Биофизический смысл пониженной возбудимости нейронов, подверженных действию постоянного магнитного поля, объясняется на основании расширенной модели нейронной мембраны. При наличии постоянного магнитного поля уменьшение возбудимости наблюдается в виде увеличения порога возбуждения и уменьшения частоты потенциалов действия. Предлагаемое объяснение пониженной возбудимости опирается на хорошо известный эффект Холла. Разделение заряда в результате силы Лоренца, действующей на движущиеся внутриклеточные ионы, приводит к образованию электрического поля Холла в направлении, перпендикулярном направлению распространения потенциала действия. Следовательно, ионный ток для разрядки емкости мембраны уменьшается в присутствии магнитного поля, тем самым ограничивая возбуждение потенциала действия. Справедливость предложенного биофизического объяснения обоснована аналитически и проверена моделированием на основе модели Ходжкина и Хаксли для электрической возбудимости нейронов. На основе вывода коэффициента сегрегации токов α , характеризующего уменьшение стимулирующего тока, из первых принципов, эквивалентная схема модели нейронной мембраны расширяется для учета пониженной возбудимости нейронов, подверженных действию постоянного магнитного поля.

Ключевые слова: постоянное магнитное поле, нейрон, потенциал действия, эффект Холла, модель эквивалентной схемы нейрональной мембраны.

Беспокойство по поводу влияния магнитных полей на здоровье населения сохраняется на протяжении последних тридцати лет [1–3]. Тем не менее, несмотря на общественную тревогу, использование магнитных устройств в практике клинической медицины продолжает расти. Магнитно-резонансная томография мягких тканей [4], в частности, стала обычным инструментом диагностики, даже несмотря на то, что серьезная опасность постоянного магнитного поля в диапазоне десятков Тесла для живых организмов уже давно известна [5]. Кроме магнитно-резонансной томографии [6], диагностические применения магнитных полей включают в себя использование зондов СКВИД (сверхпроводящий квантовый интерферометр) для обнаружения магнитных полей, создаваемых сердцем [7] и нервной тканью [8,9]. Терапевтическое применение магнитных полей включает в себя индуцированное полем подавление боли [10] и магнитную стимуляцию нервно-мышечной ткани [11,12]. Фундаментальные исследования биоэффектов магнитного поля проложили путь для обретения лучшего понимания влияния магнитных полей на клеточном уровне [13].

Однако несмотря на многочисленные исследования, проводимые в течение более чем трех десятилетий [14–16], влияние постоянного магнитного поля на генерацию и передачу потенциала действия в нейронах еще предстоит окончательно объяснить. Теоретические исследования показывают, что для оказания влияния на ионные токи нервных процессов требуется постоянная магнитная индукция в диапазоне 25–100 Тл [14,17]. Экспериментальные исследования, в свою очередь, показывают, что электрически индуцированные потенциалы действия, генерируемые в сенсорных нейронах взрослых мышей в культурах клеток, в значительной степени блокируются, когда нейрон помещают в постоянное магнитное поле с индукцией 11 мТл [15]. Снижение возбудимости в виде уменьшения амплитуды потенциала действия также наблюдалось в изолированном седалищном нерве крысы при наличии магнитного поля с индукцией 1 мТл и частотой 50 Гц [18].

В данной работе представлено биофизическое объяснение пониженной возбудимости нейронов, подвергшихся воздействию постоянного магнитного поля. Предлагаемое объяснение ос-

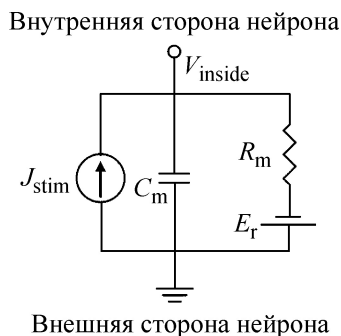


Рис. 1. Эквивалентная схема нейронной плазматической мембраны, характеризующая пассивный ответ нейрона на электрическое возбуждение в виде деполяризирующего тока.

новано на хорошо известном эффекте Холла, который является прямым следствием силы Лоренца, действующей на носители заряда, движущиеся в магнитном поле. Правдоподобность предлагаемого объяснения оценивается аналитически в свете модели Ходжкина–Хаксли для генерации потенциала действия в нейронах. Кроме того, чтобы проверить правильность предложенных объяснений, было проведено основанное на модели Ходжкина–Хаксли моделирование с использованием общедоступного программного обеспечения. Наконец, предлагается расширенная форма модели эквивалентной схемы для мембраны нейрона, которая включает в себя параметры физической модели, учитывающие пониженную возбудимость нейронов, подвергшихся воздействию постоянного магнитного поля.

МЕТОДЫ

Расширенная модель нейронной мембраны, представленная в работе, объясняет пониженную возбудимость нейронов в присутствии относительно небольших магнитных полей и основана на аналитической разработке уравнений модели, учитывающих экспериментальные наблюдения. Используемый аналитический подход опирается на оригинальную модель Ходжкина–Хаксли. Проверка обоснованности расширенной модели обеспечивается на основе моделирования с использованием общедоступного программного обеспечения HNSim [19], которое реализует уравнения модели Ходжкина–Хаксли в MATLAB™.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В этой части обсуждаются уравнения, представляющие аналитическую модель влияния постоянного магнитного поля на возбудимость

нейронов, результаты моделирования, подтверждающие обоснованность биофизических объяснений, на которых основана расширенная модель, а также расширенная модель эквивалентной схемы для нейронной мембраны в присутствии магнитного поля.

Биофизическая модель. Пониженная возбудимость нейронов, помещенных в постоянное магнитное поле, проявляется как увеличение порога возбуждения. Анализ первого порядка возбудимости нейронов может быть выполнен путем изучения пассивного ответа, также известного как электротонический потенциал, в плазматической мембране. Более строгое рассмотрение представлено ниже. Электротонический потенциал может быть смоделирован на основании эквивалентной схемы, показанной на рис. 1. Эта эквивалентная схема включает в себя электродвижущую силу E_r , которая исполняет роль мембранного потенциала покоя, электрическое сопротивление мембраны R_m и емкость на единицу площади мембраны C_m . В ответ на плотность тока фазы деполяризации (ток на единицу площади поперечного сечения) J_{stim} в качестве источника возбуждения емкость мембраны разряжается, что приводит к увеличению скорости изменения трансмембранного потенциала V_m :

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{J_{stim}}{C_m}. \quad (1)$$

Типичная величина порога возбуждения нейронов, т.е. необходимая деполяризация мембранного потенциала для возникновения потенциала действия, составляет приблизительно 15 мВ и достигается в течение типичного временного интервала 2 мс. Таким образом, принимая типичное значение для мембранной емкости в 1 мкФ/см², плотность тока разрядки для генерации потенциала действия можно оценить следующим образом:

$$J_{stim} = C \frac{dV_m}{dt} \cong C \frac{\Delta V_m}{\Delta t} = 1 \frac{\text{мкФ}}{\text{см}^2} \cdot \frac{15 \text{ мВ}}{2 \text{ мс}} = 7,5 \frac{\text{мкА}}{\text{см}^2}. \quad (2)$$

При плотности тока больше типичного значения, оцененного выше, зависимые от напряжения натриевые каналы в плазматической мембране активизируются, что приводит к дальнейшей деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия. Потенциал действия эквивалентен активному ответу нейрона, который может быть смоделирован на основе модели эквивалентной схемы Ходжкина–Хак-

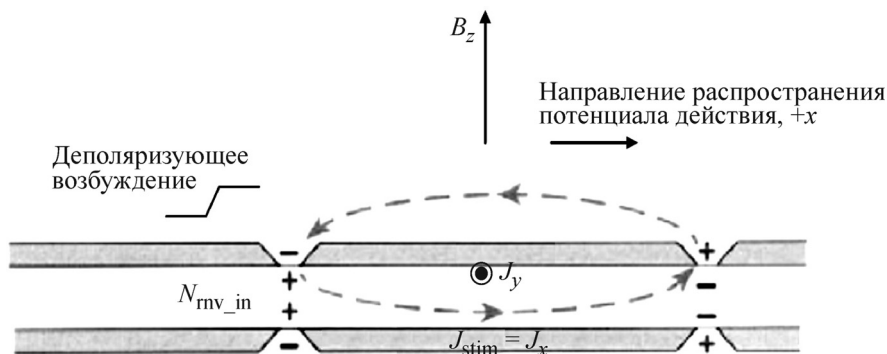


Рис. 2. Влияние статического магнитного поля на передачу потенциала действия вдоль аксона.

ли с использованием переменных резисторов, представляющих зависящие от напряжения ионные каналы. В общем, возбудимость нейронов может быть охарактеризована величиной тока деполаризации, необходимого для приведения мембранного потенциала к порогу, ведущему к возникновению потенциала действия.

Если рассматривать внутреннюю часть нейрона в качестве проводника, эффект Холла может дать правдоподобное объяснение пониженной возбудимости нервных клеток в присутствии постоянного магнитного поля. В соответствии с законом Лоренца при воздействии магнитного поля на движущиеся заряженные частицы действует сила, пропорциональная произведению их скорости и магнитной индукции. Влияние магнитного поля на работу нейрона можно объяснить на основании силы Лоренца, действующей на ионы, присутствующие во внутриклеточной среде. Источником движения ионов является локальное электрическое поле, возникающее в результате электрического раздражения нейрона, что приводит к появлению дрейфового тока. В присутствии магнитного поля эти ионы будут также подвергаться действию наведенного электрического поля, известного как электрическое поле Холла. В частности, небольшое перераспределение заряда, связанное с магнитной силой Лоренца, действующей на движущиеся внутриклеточные ионы приводит к образованию индуцированного электрического поля Холла в направлении, перпендикулярном направлению передачи потенциала действия вдоль аксона. Таким образом, как показано на рис. 2, при нормальном магнитном поле B_z , в условиях электрического возбуждения, плотность переходного ионного тока J_x , который доступен для разрядки мембранной емкости, уменьшается из-за частичного дрейфа ионов вдоль направления электрического поля Холла (за пределы страницы вдоль оси $+y$ на рис. 2 для положительных ионов). Общее

выражение для плотности дрейфового тока ионов J_{is} задается уравнением

$$J = qn v_d = q\mu n E, \quad (3)$$

где q , μ , n и E представляют собой электронный заряд, ионную подвижность, плотность заданного иона и электрическое поле соответственно, а $v_d = \mu E$ обозначает скорость дрейфа. На основе уравнения (3) плотность тока деполаризации J_x задается следующим образом:

$$J_x = q n_{int} v_x, \quad (4)$$

где n_{int} обозначает концентрацию внутриклеточных ионов, несущих деполаризирующий ток, и v_x – скорость дрейфа в направлении распространения потенциала действия. Учитывая выражение для силы Лоренца $F_M = qv_x B_z$, индуцированное электрическое поле Холла можно записать в виде

$$J_y = q\mu_y n_{int} E_y = q\mu_y n_{int} v_x B_z, \quad (6)$$

где μ_y обозначает поперечную подвижность ионов в плоскостях, параллельных площади поперечного сечения аксона. Из формул (4) и (6) отношение $\alpha = J_y/J_x$, характеризующее отклонение тока деполаризации, задается как

$$\frac{J_y}{J_x} = \mu_y B_z = \alpha, \quad (7)$$

где α представляет собой безразмерный коэффициент сегрегации токов. Коэффициент сегрегации $\alpha = J_y/J_x$ характеризует разделение переходного тока деполаризации на компонент, протекающий в направлении, перпендикулярном распространению потенциала действия J_y , и компонент, соответствующий фактической плотности переходного тока деполаризации J_x , протекающего параллельно направлению распространения.

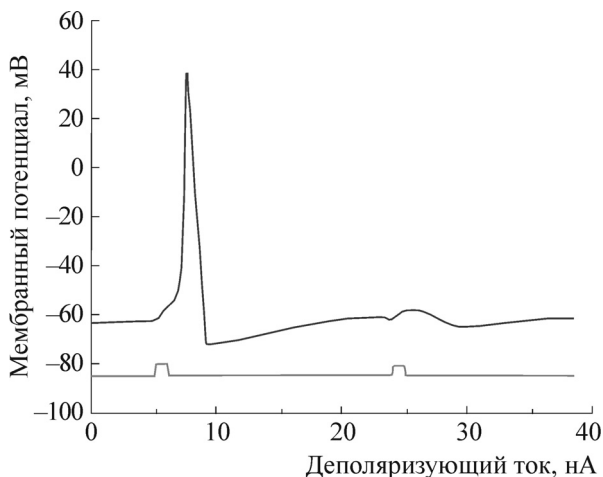


Рис. 3. Трансмембранный потенциал сегмента нейрона в ответ на два деполяризующих импульса тока.

Результаты моделирования. Обоснованность предложенного объяснения влияния постоянно магнитного поля на порог возбуждения нейрона может быть продемонстрирована с помощью моделирования. В частности, моделирование реакции нейрона на деполяризующий ток в присутствии магнитного поля должно быть в согласии с представленными выше эмпирическими результатами, указывающими на снижение порога возбуждения. Снижение порога нейронного возбуждения в основном эквивалентно уменьшению амплитуды тока деполяризации. В частности, на основе предлагаемой модели из уравнения (7) ожидается, что амплитуда стимулирующего тока уменьшается пропорционально величине приложенной магнитной индукции.

Программное обеспечение HNSim [19] – графический симулятор, обеспечивающий доступ к параметрам модели Ходжкина–Хаксли – позволяет промоделировать поведение мембраны нейронов в ответ на множество стимулов, путем приложения тока деполяризации к сегменту аксона. На рис. 3 показаны изменения трансмембранного потенциала сегмента нервной клетки в ответ на два импульса деполяризующих токов, которые были смоделированы с использованием программного обеспечения HNSim. В этом моделировании с помощью опции STIM сначала применялся ток деполяризации с амплитудой $I_{stim1} = 3,8$ нА, а затем деполяризующий ток с амплитудой $I_{stim2} = 3,6$ нА. Это соответствует текущему коэффициенту сегрегации $\alpha = 0,947$, что эквивалентно уменьшению величины стимулирующего тока на 5,3%. Как видно, в то время как первый импульс генерирует потенциал действия, снижение на 5,3% стимули-

рующего тока приводит к подавлению потенциала действия ($P < 0,001$), так как мембранный потенциал не был достаточно деполяризован, чтобы достичь критического порогового уровня. Величина уменьшения стимулирующего тока, необходимого для подавления потенциала действия на 5,3%, была определена на основании уравнения (7), чтобы имитировать эффект магнитного поля. По результатам экспериментальных наблюдений [15] магнитное поле в 11 мТл достаточно, чтобы блокировать генерацию потенциала действия. Предполагая, что значение поперечной подвижности ионов $\mu_y = 5$ м²В⁻¹с⁻¹ при $B_z = 11$ мТл, из уравнения (4) получаем отношение тока, связанного с индуцированным электрическим полем Холла, к деполяризующему стимулирующему току, т.е. значение $\mu_y B_z$, которое будет равно 0,055. Таким образом, уменьшение примерно на 5,5% деполяризующего тока в результате воздействия на движущиеся ионы вихревого электрического поля, протекающего из магнитного поля, достаточно для подавления потенциала действия. Следует отметить, что типичное значение 7,5 мкА/см² для плотности стимулирующего тока, приводящей к генерации потенциала действия, оценивается по формуле (2), а значения, используемые для стимулирующего тока при моделировании, соответствуют сечению мембраны нейронов с площадью примерно 0,05 мм².

Расширение модели мембраны. Для того чтобы расширить модель нейронной мембраны таким образом, чтобы учесть влияние магнитного поля на генерацию потенциала действия, можно придерживаться концепции модели Ходжкина–Хаксли. Динамика трансмембранного потенциала V_m пространственно однородной области нейрона в присутствии раздражающего тока I_{stim} , приложенного к клетке, задается следующим дифференциальным уравнением [20]:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I_{stim} - I_{Na^+} - I_{K^+} - I_L, \quad (8)$$

где

$$I_{Na^+} = g_{Na^+} P_{Na^+} (V_m - E_{Na^+}), \quad (9)$$

$$I_{K^+} = g_{K^+} P_{K^+} (V_m - E_{K^+}), \quad (10)$$

$$I_L = g_L (V_m - E_L). \quad (11)$$

Здесь I_{Na^+} , I_{K^+} и ток утечки I_L являются токами, проходящими через натриевые, калиевые и пассивные ионные каналы соответственно; g_{Na^+} и g_{K^+} – максимальные проводимости

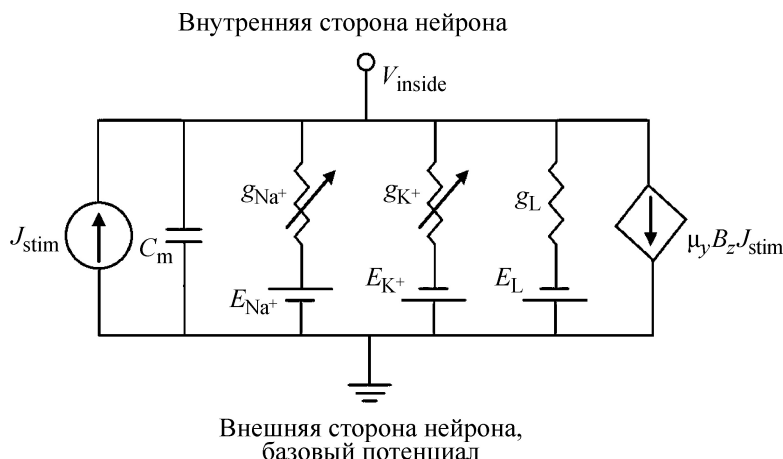


Рис. 4. Расширенная эквивалентная схема нейрональной мембраны в присутствии магнитного поля.

потенциалочувствительных натриевых и калиевых каналов соответственно; g_L – эффективная проводимость, связанная со всеми пассивными ионными каналами; P_{Na^+} и P_{K^+} представляют собой вероятность того, что натриевые и калиевые каналы открыты; E_{Na^+} , E_{K^+} и E_L обозначают потенциалы реверсии, связанные с натриевыми, калиевыми и пассивными ионными каналами соответственно. Возникновение потенциала действия происходит тогда, когда V_m достигает порогового значения V_{th} , так что ниже V_{th} трансмембранный потенциал релаксирует к мембранному потенциалу покоя, в то время как выше V_{th} активизируется потенциал действия [20].

На основании предложенного объяснения пониженной возбудимости нейронов в присутствии постоянного магнитного поля неспособность достичь порога возбуждения является результатом уменьшения амплитуды стимулирующего тока пропорционально магнитной индукции, как показано в уравнении (7). Этот эффект может быть смоделирован добавлением члена $-I_{mag} = -\mu_y B_z I_{stim}$ в правую часть уравнения (8). Таким образом, в модели эквивалентной схемы для нейронной мембраны влияние постоянного магнитного поля может быть представлено с использованием зависимого источника тока, величина которого пропорциональна магнитной индукции. Расширенная модель эквивалентной цепи для нейрональной мембраны показана на рис. 4. Эта модель основана на представлении эквивалентной схемы из исходной модели Ходжкина–Хаксли, в которой полупроницаемая мембрана считается эквивалентной емкости C_m , отделяющей внутриклеточное и внеклеточное пространства. Потенциалозависимые ионные каналы представлены переменными сопротив-

лениями, через которые C_m разряжается и заряжается по ходу потенциала действия. Проводимость g_L представляет собой эффективную статическую проводимость, связанную со всеми пассивными ионными каналами, и по существу моделируется ионным током утечки. Реверсивные потенциалы представлены батареями. Для учета пониженной возбудимости вводится зависимый от присутствия магнитного поля источник тока с величиной $\mu_y B_z I_{stim}$, чья полярность противоположна стимулирующему току I_{stim} . Поэтому в расширенной модели нейрональной мембраны влияние магнитного поля можно представить как управляемый ток источника тока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование нейронного сегмента мембраны в ответ на два импульса тока деполяризации показало, что относительно небольшое уменьшение амплитуды стимулирующего тока вследствие наличия магнитного поля в диапазоне 10 мТл может способствовать снижению генерации потенциала действия. Таким образом, в согласии с экспериментальными наблюдениями [15], относительно малая магнитная индукция может привести к снижению возбудимости. Значение в $5 \text{ м}^2\text{В}^{-1}\text{с}^{-1}$ для поперечной ионной подвижности, использованное при моделировании, было рассчитано в уравнении (7) при магнитной индукции в 11 мТл, чтобы получить отношение сегрегации $\alpha = 0,95$, соответствующее снижению примерно на 5% амплитуды тока деполяризации. Значение подвижности порядка нескольких $\text{м}^2\text{В}^{-1}\text{с}^{-1}$, однако значительно выше, чем типичные известные значения подвижности различных ионов внутри клетки. Более высокое ожидаемое значение под-

вижности может быть объяснено отсутствием механизма рассеяния, связанного с электрическим полем через мембранную емкость в плоскости, соответствующей сечению аксона.

Предложенная модель, описывающая влияние постоянного магнитного поля на порог нейронного возбуждения, далее предполагает, что в присутствии магнитного поля эквивалентная схема, представляющая собой нейронную плазматическую мембрану, может быть изменена путем включения источника тока, зависящего от магнитного поля, величина которого пропорциональна магнитной индукции. В частности, снижение деполяризующего стимулирующего тока I_{stim} может быть учтено в представлении эквивалентной схемы мембраны с использованием гиперполяризационного источника тока, величина которого определяется αI_{stim} . Расширение модели эквивалентной схемы для нейрональной мембраны может иметь значение для моделирования влияния переменных магнитных полей на возбудимость нейрона с использованием основных моделей схемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было представлено биофизическое объяснение пониженной возбудимости нейронов, подверженных действию низкоуровневых постоянных магнитных полей. Небольшое перераспределение заряда ионов в результате магнитной силы, действующей на подвижные ионы в межклеточном пространстве, описывалось как результат действия электрического поля Холла в направлении, перпендикулярном распространению потенциала действия вдоль аксона. Электрическое поле Холла, в свою очередь, приводит к кратковременному росту плотности тока, протекающего в направлении, перпендикулярном направлению тока деполяризации, ответственного за достижение мембранным потенциалом порогового уровня потенциала действия. Плотность тока, связанная с электрическим полем Холла, может представлять собой относительно небольшую долю от общей плотности стимулирующего тока доступной для деполяризации мембраны в ответ на электрическую стимуляцию нейрона. Достоверность предложенного объяснения была проверена моделированием на основе модели Ходжкина–Хаксли. Кроме того, модель эквивалентной схемы для нейронной мембраны была расширена, что мо-

жет позволить проводить моделирование влияния магнитного поля на возбудимость нейронов с использованием программного обеспечения SPICE для моделирования электрических схем. Строгое доказательство справедливости предложенной модели, однако, требует привлечения экспериментальных нейрофизиологических методов измерения индуцированного электрического поля Холла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. F. Budinger, IEEE Engin. Med. Biol. Magazine **4**, 31 (1985).
2. X. L. Chen, S. Benkler, N. Chavannes, et al., Bioelectromagnetics **34**, 375 (2013).
3. S. Yamaguchi-Sekino, T. Nakai, S. Imai, et al., Bioelectromagnetics **35**, 70 (2014).
4. C. Westbrook, *Handbook of MRI Technique*, 4th Edition (Wiley-Blackwell, United Kingdom, 2014).
5. J. L. Schwartz, IEEE Trans. Biomed. Eng. **25**, 467 (1978).
6. M. Klonizakis, WSEAS Trans. Biol. Biomed. **3**, 311 (2006).
7. C. Zhang, F. Tang, P. Ma, and Z. Gan, AIP Advances **4**, 127131 (2014).
8. P. E. Antoniou and P. A. Anninos, WSEAS Trans. Biol. Biomed. **2**, 405 (2005).
9. J. Wikswo Jr, J. Barach, and J. Freeman, Science **208**, 53 (1980).
10. B. Kiss, K. Gyires, M. Kellermayer, and J. F. László, Bioelectromagnetics **34**, 385 (2013).
11. M. Knikou, Bioelectromagnetics **34**, 200 (2013).
12. I. M. Abatzoglou, P. Anninos, A. Adamopoulos, et al., WSEAS Trans. Biol. Biomed. **2**, 401 (2005).
13. E. Calabrò, S. Condello, M. Currò, et al., Bioelectromagnetics **34**, 618 (2013).
14. J. Wikswo and J. Barach, IEEE Trans. Biomed. Eng. **27**, 722 (1980).
15. A. Cavopol, A. Wamil, R. Holcomb, and M. McLean, Bioelectromagnetics **16**, 197, (1995).
16. H. Okano, H. Ino, Y. Osawa, et al., Bioelectromagnetics **33**, 518 (2012).
17. R. Liboff, J. Theor. Biol. **83**, 427 (1980).
18. Ö. Coşkun, M. Naziroglu, S. Çömlekçi, and S. Özkoçuklu, Toxicol. Ind. Health **27** (2), 127 (2011).
19. D. Touretzky, M. Albert, N. Daw, et al. [Online] (2013). Available: <http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHsim/>
20. L. J. Colwell and M. B. Brenner, PLoS Comput. Biol. **5** (1), e1000265, 2009.

Expansion of the Neuronal Membrane Model to Account for Suppression of Action Potential by Steady Magnetic Field

S. Jamasb

Department of Biomedical Engineering, Hamedan University of Technology, Hamedan 65169-13733, Iran

The biophysical basis of the reduced excitability in neurons exposed to a steady magnetic field is explained based on an expanded neuronal membrane model. In the presence of a steady magnetic field reduced excitability is observed in the form of an increase in the excitation threshold and a decrease in the frequency of action potentials. The proposed explanation for the reduced excitability rests on the well-known Hall effect. The separation of charge resulting from the Lorentz force exerted on moving intracellular ions leads to formation of the Hall electric field in a direction perpendicular to that of action potential transmission. Consequently, the ionic current available for discharging the membrane capacitance is reduced in the presence of a magnetic field, thereby limiting initiation of the action potential. The validity of the proposed biophysical explanation is justified analytically and verified by simulations based on the Hodgkin and Huxley model for the electrical excitability of a neuron. Based on derivation of the current segregation ratio α characterizing the reduction in the stimulating current from first principles, the equivalent circuit model of the neuronal membrane is expanded to account for the reduced excitability of neurons exposed to a steady magnetic field.

Key words: steady magnetic field, neuron, action potential, Hall effect, neuronal membrane circuit model