

## БИОЭЛЕКТРОХИМИЯ: ИЗ ПРОШЛОГО В БУДУЩЕЕ

Ю. А. ЧИЗМАДЖЕВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

### BIOELECTROCHEMISTRY: FROM PAST TO FUTURE

Yu. A. CHIZMADZHEV

*After a short historical sketch of bioelectrochemistry, different examples of animal electricity are considered. Propagation of electrical impulses in model systems and in nerve fibers as well as electrical activity of excitable media are discussed.*

*В статье рассказано о зарождении биоэлектрохимии, проявлениях биоэлектричества, различных модельных системах, имитирующих явления, протекающие в живой клетке. Рассмотрено распространение нервных импульсов и теория возбудимых сред.*

*Как ни удивительны электрические явления неорганической материи, они не идут ни в какое сравнение с теми, которые связаны с деятельностью нервной системы и жизненными процессами.*

М. Фарадей

### ВВЕДЕНИЕ

Знаменитые опыты Луиджи Гальвани, выполненные еще в XVIII веке, положили начало сразу трем наукам — электрофизиологии, биофизике и электрохимии. Впоследствии пути этих наук разошлись. Электрохимия, надолго забыв о своем биологическом происхождении, занялась в основном техническими приложениями добытых знаний. А биофизика не пыталась воспользоваться новейшими достижениями электрохимии — ее теорией и методиками эксперимента. Но сейчас положение изменилось. Интерес электрохимиков к биологии, после того как она стала “первой дамой королевства”, резко возрос. И на этом перекрестке развивается новое научное направление — биоэлектрохимия, предмет которой — изучение электрохимических основ работы живых систем. О некоторых важных результатах, полученных за последние годы в биоэлектрохимии, было рассказано в статьях В.А. Опритова [1, 2] и В.Ф. Антонова [4].

### НЕМНОГО ИСТОРИИ

Зарождение биоэлектрохимии принято датировать 1791 годом — годом опубликования Гальвани знаменитого “Трактата о силах электричества при мышечном движении”. Там было описано, как, приводя в контакт с препаратом нервно-мышечной ткани два разных (!) металла, он наблюдал сокращение мышцы лягушки. Гальвани предположил, что это вызвано биоэлектричеством, причем нервное волокно играло роль проводника; последний в соединении с металлическими электродами замыкал цепь и способствовал разряду мышцы, эквивалентной лейденской банке. Вольтá заинтересовался опытами Гальвани и воспроизвел их. Однако в ходе последующих экспериментов он установил, что источником электричества был именно контакт разнородных металлов с раствором электролита, которым насыщена мышечная ткань. Так был открыт источник

тока, названный впоследствии гальваническим элементом, и, казалось бы, опровергнуто существование “животного” электричества. Но драматический спор физиолога и физика на этом не закончился. В 1797 году (за год до смерти) Гальвани описал явление сокращения мышц без включения в систему разнородных металлов. Тем не менее этот эксперимент уже не мог преодолеть скепсис ученого мира — победа в полемике осталась тогда за Вольтой. И только в середине XIX века наступила эра полной реабилитации биоэлектричества. Выяснилось, что существует целый класс возбудимых клеток, которые обладают способностью генерировать электрические поля и локальные токи, имеющие важнейшее функциональное значение. Уже в XVII веке считалось, что нервные волокна служат каналами передачи информации от головного мозга к мышцам. Однако вопрос о носителе информации оставался долгое время открытым, пока торжество гальванизма не привело к решению проблемы — “язык” этот по природе своей оказался электрическим.

## “ЖИВОТНОЕ” ЭЛЕКТРИЧЕСТВО

Способность некоторых рыб вырабатывать электричество была известна очень давно. Электрический скат, например, генерирует импульсы в 50 ампер при напряжении 60 вольт, а электрический угорь “стреляет” импульсами с напряжением 500 вольт! Такие мощные импульсы может давать только очень совершенный электрический аппарат. И действительно, электрический орган состоит из стопки элементов (у ската их 1000), соединенных последовательно. Эти батареи (у ската их 2000) подключены параллельно. Таким образом и возникают большие токи и большие напряжения одновременно (подробнее см. [1] и [2]).

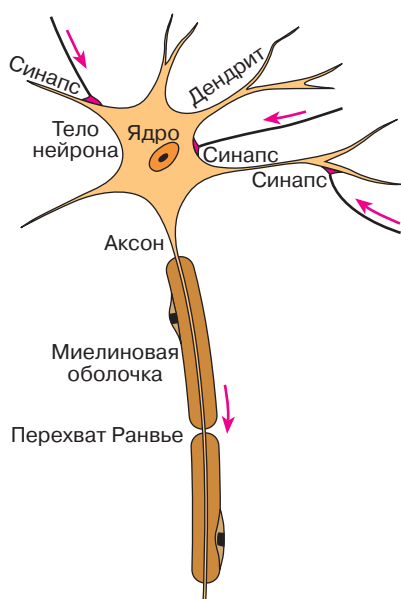
По своим внеклеточным полям рыбы — это электрические гиганты. Прочие животные по сравнению с ними просто карлики. Самый мощный электрогенератором, пожалуй, является сердце, амплитуда сигналов на кардиограммах составляет 2–3 тысячных доли вольта. Мозг генерирует импульсы слабее (порядка десяти-тысячных долей вольта). Внеклеточные поля — побочный продукт основной деятельности нервных клеток. Вся информация, которую получает организм из внешней среды, преобразуется с помощью рецепторов в нервные импульсы, имеющие электрохимическую природу. По нервным волокнам, которые играют роль кабеля с усилением, они передаются в центральную нервную систему. Там информация обрабатывается, принимаются решения, и затем команды поступают к мышцам опять в виде нервных импульсов. Одно из замечательных свойств нервных импульсов состоит в том, что они имеют постоянную амплитуду и форму, а характер раздражения влияет только на их частоту.

## НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС

Электрический сигнал, который является переносчиком информации, представляет собой не что иное как скачок потенциала на мембране нервной клетки, изменяющийся в ответ на стимул по определенному закону. Этот отклик является результатом разделения зарядов на мембране — ионы натрия при этом поступают внутрь клетки, ионы калия — наружу. Потоки заряженных частиц осуществляются через специализированные белковые структуры, называемые ионными каналами. Конформация этих белков изменяется под действием электрического поля, каналы активируются, то есть переходят в открытое состояние, обеспечивая разделение зарядов и генерацию нервного импульса [3]. Успехи электрофизиологии и молекулярной биологии позволили значительно продвинуться в понимании структурных основ и механизмов явления возбудимости [4]. Мы расскажем об этом в следующей статье, посвященной мембранологии, а сейчас перейдем к обсуждению процесса распространения нервных импульсов, так как в ходе изучения этой проблемы существенную роль сыграли биоэлектрохимические модели.

Скорость распространения нервного импульса по аксону кальмара около 20 м/с [5]. Расчеты показывают, что она прямо пропорциональна квадратному корню из диаметра волокна. У человека аксоны примерно в тысячу раз тоньше, чем у кальмара. Какой же скоростью обладали бы в них импульсы, если бы аксоны были устроены одинаково? Нетрудно сосчитать, что эта скорость составляла бы около 0,5 м/с. Значит, если уколоть такого “кальмаро-человека” в руку, он отдернет ее только через четыре секунды! Но ведь мы реагируем на укол почти мгновенно. В чем же дело? Да в том, что нервы человека и кальмара устроены по-разному. Если аксон кальмара можно сравнить с гладкой проволокой, то нервное волокно человека выглядит как тоненькая проволочка, обмотанная толстым слоем изоляции почти по всей длине, за исключением небольших промежутков примерно на одинаковых расстояниях один от другого. Такую изоляцию физиологи называют миелиновой оболочкой, само волокно — миелинизированным, а неизолированные промежутки — перехватами Ранвье (рис. 1).

Как же объяснить тот факт, что миелинизированные волокна проводят импульсы намного быстрее — в 20–30 раз, чем им “положено” в соответствии с величиной диаметра? Секрет состоит в следующем. В миелинизированном волокне возбуждаются лишь неизолированные участки мембраны. Для возбуждения соседнего перехвата нужно зарядить до порогового потенциала только его емкость. Таким образом, преимущество миелинизированного волокна состоит в том, что возбуждение по нему передается скачком, то есть сразу перепрыгивает через некоторое расстояние. Согласитесь,

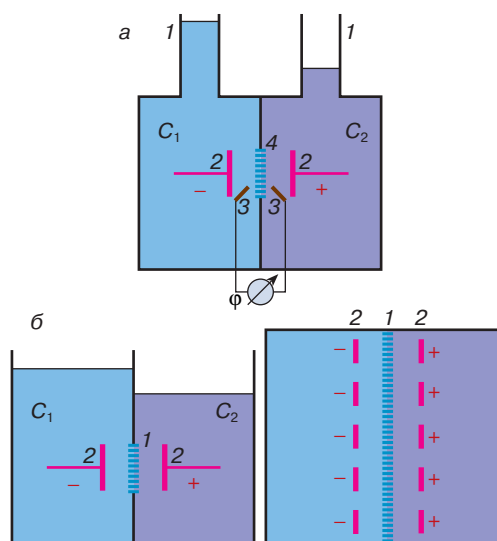


**Рис. 1.** Схема строения нейрона

что эта конструкция является большим достижением творческой лаборатории природы. Электрохимический подход к биоэлектрическим явлениям, которому посвящен наш рассказ, опирается на исследования моделей биологических систем. Начнем с рассмотрения двух наиболее известных электрохимических моделей.

### ХОРОШИ ЛИ “СТЕКЛЯННЫЕ НЕРВЫ”

Их придумал известный шведский биофизик Торстен Теорелл из университета в Уппсале. Его экспериментальное устройство (рис. 2, а) состоит из двух сосудов, содержащих раствор поваренной соли разной концентрации. Жидкость может перетекать из одного сосуда в другой через пористую перегородку, сделанную из спеченного стеклянного порошка. По обе стороны мембраны установлены электроды, с помощью которых через нее пропускается электрический ток. И вот такое простое устройство обладает многими свойствами нейрона и может наглядно проиллюстрировать механизм возникновения нервного импульса. Если пропускать через мембрану постоянный ток, то на ней устанавливается определенная разность потенциалов и некоторое количество жидкости перетекает из левого сосуда в правый, так что возникает разность гидростатических давлений. Объясняется это электроосмотическим эффектом, вызванным тем, что на внутренней поверхности пор имеются фиксированные заряды. Но стоит только увеличить ток сверх некоторого критического значения, как мембранная разность потенциалов, разность гидростатических давлений и поток жидкости через мембрану начнут совершать практически незату-



**Рис. 2.** Схема установок Теорелла (а) и Франка (б). а: 1 – капиллярные трубки с разными уровнями жидкости, 2 – поляризующие электроды, 3 – измерительные электроды, регистрирующие мембранную разность потенциалов, 4 – пористая перегородка.  $C_1$  и  $C_2$  – разные концентрации электролита; б: слева – вид установки сбоку, справа – вид сверху. 1 – пористая перегородка, 2 – секционный электрод

хающие колебания большой амплитуды. Важно помнить, что концентрация растворов по обе стороны мембраны различна. При движении жидкости в зависимости от его направления мембрана то обогащается электролитом, то обедняется. Соответственно резко изменяется ее электрическое сопротивление. Таким образом, мембрана является существенно нелинейной системой с положительной обратной связью, что и делает возможным возникновение автоколебаний [6].

В описанной системе можно наблюдать также распространение возбуждения. Для этого экспериментальная установка несколько модифицируется: мембрана делается протяженной, а площадь поверхности жидкости в обоих сосудах, чтобы разность давлений не менялась со временем, – достаточно большой (рис. 2, б). Мембрана поляризуется секционным электродом, состоящим из многих отдельных электродов, через которые пропускается постоянный ток.

Механизм распространения возбуждения в такой системе аналогичен нервному. Представим себе, что протяженная мембрана возбуждена в некоторой точке. Повышение в этом месте потенциала, сопутствующее возбуждению мембраны, приводит к возникновению тока, направленного к еще невозбужденному участку мембраны. Этот дополнительный ток вызывает там повышение потенциала и служит возбуждающим толчком.

Представим себе, что некие существа имели бы такие стеклянные нервы. Ясно, что судьба этих существ была бы не лучше, чем у древних динозавров, вымерших, как полагают, из-за своей медлительности. В самом деле, скорость распространения импульса по стеклянному нерву составляет около 1 мм/с, то есть в 20 тыс. раз меньше, чем у лягушки. Мембранная система Теорелла кроме генерации и распространения импульса обладает и другими свойствами нервной мембраны, например аккомодацией к медленным возмущениям, упомянутым выше автоколебательным режимом, генерацией по закону “все или ничего”. Однако физические механизмы возбудимости здесь отличаются от нервных, хотя, возможно, и близки к механизмам преобразования информации в некоторых рецепторах. Основное отличие состоит в том, что главной пружиной теорелловского механизма является электроосмотическое течение жидкости через мембрану, которое в аксонах отсутствует.

По физической аналогии к аксону ближе “железные нервы” — модель Лилли–Бонхеффера, представляющая собой железную проволоку в стеклянной трубке, заполненной азотной кислотой. Известно, что железо в азотной кислоте пассивируется, то есть покрывается пленкой окисла, не позволяющей железу растворяться. Если в каком-либо месте зачистить проволоку, убрав тем самым пленку окисла, то эта царапина “побежит” вдоль проволоки с некоторой постоянной скоростью. Вместо механического повреждения можно приложить импульс тока, разрушающий пленку, что тоже вызовет бегущий импульс. Процесс распространения импульса возбуждения (повреждения) по железной проволоке объясняется просто. Поскольку потенциал раствора в возбужденной области значительно больше, чем в невозбужденной, между этими областями возникает электрический ток, повышающий потенциал невозбужденной области. В результате пленка окисла начинает растворяться в новом месте, что и означает передачу возбуждения. Простота этого устройства, обладающего способностью возбуждаться, привлекла внимание специалистов смежных областей. Так, на основе модели Лилли–Бонхеффера можно построить элементы, выполняющие логические операции, что, в свою очередь, делает возможным создание различных приборов, например “химической” вычислительной машины. Правда, такой компьютер был бы великим тугодумом, поскольку скорость импульса в его “железных нервах” не превышает метра в секунду. Зато подобные приборы могли бы удовлетворить потребности практики в низкочастотных преобразователях информации.

## ВОЗБУДИМЫЕ СРЕДЫ

До сих пор мы рассматривали распространение импульсов по отдельным волокнам и их моделям. Между

тем, как известно, наиболее сложные функции выполняются совокупностями нервных или возбудимых мышечных клеток. Нервные клетки соединяются между собой либо синаптически, либо электрически. Сеть с синаптическими связями образуют, например, нейроны коры мозга. Мы же ограничимся обсуждением сетей с электрическими контактами, где соседние клетки связаны настолько хорошо, что внутриклеточная жидкость как бы представляет собой единую проводящую систему. Такие сети называют синцитиальными. Примером подобной системы может служить сердце. Работа сердца управляется электрически водителем ритма, который непрерывно посылает импульсы и задает частоту сокращений. Значительно упрощая реальную ситуацию, можно сказать, что сердце представляет собой нервно-мышечную возбудимую среду, по которой могут распространяться волны электрической активности. В нормальных условиях эти волны так же регулярны, как круги от брошенного камня на спокойной поверхности воды. Но вот подул ветер, прошел дождь, по поверхности воды побежала нерегулярная рябь. Подобная “электрическая рябь”, называемая фибрилляцией, возникает при патологических состояниях сердца, в частности при инфаркте. Опыты, проводимые на кусочках сердечной мышцы, показали, что фибрилляция возможна только тогда, когда размеры возбудимой среды достаточно велики. Поэтому один из мыслимых подходов к устранению фибрилляции состоит в том, чтобы сделать критическую массу большей, чем масса всего сердца. Естественно, что для сознательного увеличения критической массы необходимо знать ее зависимость от параметров, характеризующих сердечную мышцу, и в первую очередь от свойств отдельных клеток. Тогда, регулируя эти параметры, можно было бы управлять и критической массой.

Представьте себе, что мы располагаем сетью, состоящей из ветвящихся и меняющих свои размеры волокон. Как будет вести себя в такой сети импульс, запущенный в некоторую ее точку? Уйдет ли возбуждение далеко по сети или погибнет вблизи от начального волокна? Ответ, естественно, зависит от свойств самой сети. Если на возможном пути импульса много “капканов” — ветвлений и расширений, блокирующих возбуждение, наш импульс погибнет. Если же больше ветвлений, приводящих к раздвоению импульса, то есть фактически к рождению нового импульса, есть вероятность, что начальный импульс размножится и возбудит сеть. Эта вероятность тем больше, чем реже встречаются в сети блокирующие неоднородности по сравнению с ветвлениями, рождающими новый импульс. Оказывается, можно найти количественные критерии возбуждения среды.



Рассмотренный частный вопрос о судьбе импульса, конечно, не представляет собой полного описания свойств сети. Например, интересно выяснить, в каких сетях возможно самопроизвольно поддерживающееся возбуждение, первоначально внесенное извне. Это тем более важно, что мерцательные аритмии, наблюдаемые на сердце, часто объясняют круговым движением возбуждения по предсердию. При этом полость сердца рассматривается как отверстие в плоской возбудимой среде, моделирующей предсердие. Таким образом, в простейшем случае непрекращающееся возбуждение можно представить как волну, бегущую по замкнутому контуру. Принципиальная возможность такого явления доказывается следующим примером. Допустим, что наша сеть содержит кольцо, в котором круговое движение возбуждения возможно только в одну сторону. Пусть к этому кольцу подходит волокно, по которому к кольцу подходит импульс. Он будет бегать по кольцу сколь угодно долго, если только периметр кольца достаточно велик. Другими словами, длительность рефрактерного состояния мала по сравнению с временем, в течение которого импульс обходит кольцо. Таким образом, налицо самоподдерживающееся возбуждение, называемое ревербератором. Этот режим возбуждения возникает благодаря макроскопическим неоднородностям. Однако ревербераторы возможны и без них [1]. Представим себе, что имеется среда в виде мелкой мозаики из клеток двух типов — с большой и малой рефрактерностями. Остальные их свойства одинаковы. Если одна из компонент среды находится в рефрактерном состоянии, а другая — в состоянии покоя, то по среде может распространяться импульс, хотя и с меньшей скоростью, чем коллективный, образующийся при возбуждении обеих компонент.

Если в первоначально покоящейся среде такого типа возбудить последовательно два импульса с интервалом, промежуточным по отношению к обеим рефрактерностям, в ней возникнет реверберация, механизм которой состоит в следующем. Первый, коллективный импульс быстро уходит от точки раздражения. Второй импульс, создаваемый только частично возбужденной средой, движется медленнее и постепенно отстает от первого. Вследствие этого настает момент, когда второй импульс встречает полностью вышедшие из рефрактерности клетки. Тогда вперед идет новый коллективный импульс, а назад — медленный импульс, образованный частью среды с большой рефрактерностью.

Может случиться, что компонента с меньшей рефрактерностью снова станет способной к возбуждению, прежде чем возвратный импульс достигнет исходной точки, где он должен погибнуть, столкнувшись со своим симметричным близнецом. Тогда дальше вместо этого возвратного импульса пойдет коллективный, который и

погибнет в исходной точке. В первоначальном же направлении пойдет импульс, аналогичный возникшему при вторичном искусственном возбуждении среды. Как и раньше, этот импульс породит два: коллективный — вперед и медленный — назад. Процесс будет продолжаться, причем область, в которой можно наблюдать парциальный импульс того или иного типа, постепенно будет удаляться от начальной точки, а по обе стороны от этой области образуется “шуба” из коллективных импульсов, порождаемых таким ревербератором.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для биологии, медицины и биотехнологии электрохимия — это фундаментальная наука. Но чтобы ее представления и методы нашли широкое применение, электрохимии должны активнее идти навстречу запросам перечисленных наук, переходить к изучению модельных систем, максимально приближенных к реальным биологическим объектам. Некоторые примеры такого рода были приведены выше, но число их можно умножить.

Электрохимия способна дать очень много для медико-биологической науки, но еще больше получит она сама. Современная биология развивается быстрыми темпами и каждый день ставит новые проблемы, в том числе и перед электрохимиками. Это стимулирующее влияние биологии, возможно, ощущают все, кто занимается смежными дисциплинами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Опритов В.А.* Электричество в жизни животных и растений // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 9. С. 40–46.
2. *Опритов В.А.* Электрические сигналы у высших растений // Там же. № 10. С. 22–27.
3. *Ходжкин А.* Нервный импульс. М.: Мир, 1965.
4. *Антонов В.Ф.* Биофизика мембран // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 6. С. 4–12.
5. *Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А.* Физика нервного импульса // Успехи физ. наук. 1977. Т. 123. С. 289–332.
6. *Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А.* Теория возбудимых сред. М.: Наука, 1981. 275 с.

Рецензент статьи В.Ф. Антонов

\* \* \*

Юрий Александрович Чизмаджев, доктор химических наук, профессор кафедры биофизики МГУ, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией биоэлектрохимии Института электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН. Область научных интересов — биофизика мембран. Автор 250 научных трудов и трех монографий.