

Ю. А. ЧИЗМАДЖЕВ, В. Ф. ПАСТУШЕНКО, Б. И. ХОДОРОВ

ДИПОЛЬНАЯ КООПЕРАТИВНАЯ МОДЕЛЬ ВОЗБУДИМОГО ИОННОГО КАНАЛА

(Представлено академиком А. Н. Фрумкиным 20 II 1975)

Как известно, феноменология электрических явлений, протекающих в возбудимых клеточных мембранах, детально описывается эмпирическими уравнениями Ходжкина — Хаксли (¹). До последнего времени выход за рамки формального описания при попытках создания физически содержательных моделей носил спекулятивный характер, поскольку он не имел под собой соответствующих экспериментальных оснований. Работы последних лет по селективности и проницаемости ионных каналов (^{2, 3}), экспери-

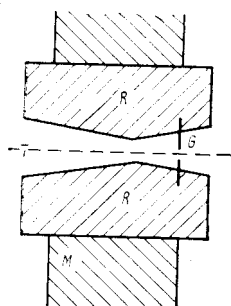


Рис. 1

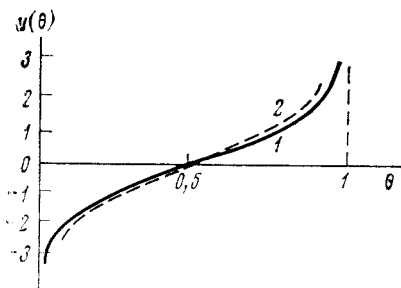


Рис. 2

Рис. 1. Модель возбудимого ионного канала

Рис. 2. Зависимость кооперативной энергии субъединицы от θ . 1 — отвечает $\epsilon=0,2$, параметр кооперативности γ оказывается равным 3,5; 2 — $\epsilon=0,05$, $\gamma=3,88$; «фазовый переход» возникает при $\gamma=4$

ментальные и теоретические исследования спектра электрического шума мембран (⁴⁻⁶), наконец, блестящие эксперименты, в которых были измерены так называемые токи ворот (^{8, 9}), радикально изменили ситуацию. С одной стороны, возникла потребность в некоторых изменениях формальной схемы Ходжкина — Хаксли, а с другой — появились некоторые основания для разработки физической модели возбудимости. Можно надеяться, что такая модель, учитывающая данные по токам ворот, ионным токам при фиксации потенциала и шумам, будет полезной при дальнейшем развитии и интерпретации эксперимента.

Будем считать, что при изменении поля происходит переориентация диполей, окружающего канал, которая эквивалентна переносу некоторого заряда через всю мембрану. Тогда ток ворот отражает дипольную перестройку системы. Система диполей должна быть кооперативной, так как в противном случае невозможно объяснить крутую зависимость электрических характеристик от потенциала.

Модели канала, построенные с учетом указанных выше возможностей, изображены на рис. 1. Ионный канал, по-видимому, состоит из собственно транспортной системы (T) и системы регуляции проницаемости (R). Блок R может включать в себя устройство, измеряющее поле на мембране

не (M), которое связано какими-то степенями свободы с воротами (G), роль которых могут играть либо силы короткодействия, либо электростатические силы.

Будем считать, что система R (или M) ионного канала состоит из большого числа субъединиц, каждая из которых обладает дипольным моментом. Пусть каждая из субъединиц может находиться в одном из трех состояний: 0, 1, 2, которые отличаются по величине проекции дипольного момента на ось канала. В квазихимическом приближении энергия субъеди-

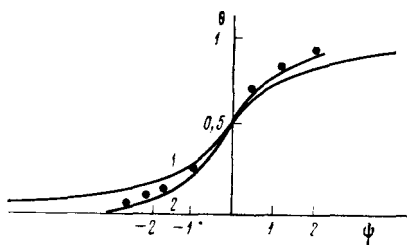


Рис. 3. Доля перенесенного заряда как функция потенциала. Кривая 1 построена по формуле (5) с линейной аппроксимацией $u(\Theta)$, кривая 2 — по формуле (6); точки — эксперимент из (9)

ницы в i -м состоянии $V_i(\Theta_1, \Theta_2, \varphi)$ может быть записана в виде

$$V_i = w_i(\Theta_1, \Theta_2) + \varepsilon_i(\Theta_1, \Theta_2)\psi, \quad (1)$$

где $\psi = e\varphi/kT$ — мембранный потенциал, ε — эффективное смещение зарядов в единицах толщины мембраны, Θ_i — степень заполнения i -го состояния, w_i — кооперативная часть энергии. Константы скоростей переходов, как обычно, выражены через разность энергий состояний

$$k_{01} = A_1 e^{u_1 + \varepsilon_1 \psi}, \quad u_1 + \varepsilon_1 \psi = V_0 - V_1. \quad (2)$$

Нетрудно написать кинетические уравнения в рамках линейной схемы

$$\begin{aligned} \dot{\Theta}_i = & -(k_{i1} + k_{i2})\Theta_i - k_{i1}\Theta_j + k_{1i}, \\ & i, j = 0, 2; \quad i + j = 2. \end{aligned} \quad (3)$$

Ограничимся рассмотрением случая двух состояний, что соответствует активации канала. Из (3) получаем, полагая $\Theta_2 = 0$,

$$\dot{\Theta}_0 = -(k_{01} + k_{10})\Theta_0 + k_{10}, \quad (4)$$

стационарное решение которого имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{\Theta_1}{1 - \Theta_1} e^{-u(\Theta_1)} &= \frac{A}{B} e^{\varepsilon \psi}, \\ \Theta_0 &= 1 - \Theta_1. \end{aligned} \quad (5)$$

Согласно экспериментальным данным (9), смещение заряда при активации натриевого канала удовлетворительно описывается формулой

$$\Theta(\psi) = \frac{1}{1 + e^{-Z\psi}}, \quad (6)$$

$$Z = 1, 3.$$

На рис. 2 изображены $u(\Theta)$ при разных значениях ε , найденные из условия совпадения (5) и (6). Из рис. 2 следует, что в области средних заполнений $u(\Theta)$ хорошо аппроксимируется линейной функцией с константой кооперативности 3,88 ($\varepsilon = 0,05$) и 3,5 ($\varepsilon = 0,2$). При малых и больших заполнениях кооперативность оказывается еще большей. На рис. 3 представлена стационарная кривая $\Theta(\psi)$, полученная при линейной аппроксимации $u(\Theta) = 3,5$ ($\Theta = 0,5$).

Для вычисления тока ворот необходимо найти кинетику изменения $\Theta(t)$. Характер этой зависимости проиллюстрирован на рис. 4 при $\alpha=1$. В этом случае при сбросе потенциала $\Theta(t)$ изменяется по экспоненциальному закону. Ток ворот находится дифференцированием $\Theta(t)$.

Способ нахождения проводимости зависит от механизма ее регуляции. Если регуляция осуществляется силами короткодействия, проводимость можно найти путем подбора функции $g(\Theta)$, основываясь на экспериментальных данных. Если же проводимость регулируется электростатически

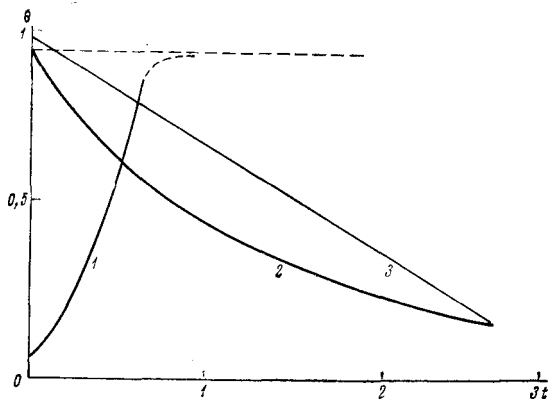


Рис. 4 Зависимость $\Theta(t)$. 1 — «прямой клэмп», концентрация Θ изменяется от 0,05 до 0,95; 2 — «обратный клэмп», концентрация Θ изменяется от 0,95 до 0,05; 3 — зависимость $\lg \Theta(t)$, соответствующая кривой 2

(¹⁰), можно найти вид $g(\Theta)$, вычисляя концентрацию носителей в канале и проводимость по формулам

$$c \sim \bar{c} e^{-F}, \quad g \sim c, \quad (7)$$

где F — изменение энергии иона в канале при переориентации диполей, которую нетрудно оценить:

$$F \sim \frac{eQ\delta\xi}{4\pi kTSN}(1-\Theta). \quad (8)$$

Здесь $Q\delta$ — полное смещение заряда ($Q \sim 2 \cdot 10^3$ е/мк²), S — площадь боковой поверхности канала, N — плотность каналов, ξ — структурный фактор. При $\xi \sim 10^{-3}$ энергия $F \sim 10\Theta$. Расчеты показывают, что зависимости Θ^4 и $e^{6(\Theta-1)}$ в области средних Θ очень близки.

Расчету шумовых спектров в изложенной модели будет посвящено отдельное сообщение. Здесь отметим лишь, что разумно принять непрерывную зависимость проводимости от Θ . Тогда, как и в работе (⁵), следует ожидать однокомпонентный спектр, в соответствии с измеренным в работе (⁷) спектром типа $(a^2 + f^2)^{-1}$.

Институт электрохимии
Академии наук СССР

Поступило
19 II 1975

Институт хирургии им. А. А. Вишневского
Академии медицинских наук СССР
Москва

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, J. Physiol. (London), v. 417, 500 (1952). ² B. Hille, J. Gen. Physiol., v. 58, 599 (1971). ³ B. Hille, J. Gen. Physiol., v. 39, 637 (1972). ⁴ T. Hill, Yi-der Chen, Biophys. J., v. 12, 948 (1972). ⁵ C. Stevens, Biophys. J., v. 12, 1028 (1972). ⁶ Yi-der Chen, T. Hill, Biophys. J., v. 13, 1276 (1973). ⁷ H. Fishman, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., v. 70, 876 (1973). ⁸ C. Armstrong, F. Besanilla, J. Gen. Physiol., v. 63, 533 (1974). ⁹ R. Keynes, S. Rojas, J. Physiol. (London), v. 239, 393 (1974). ¹⁰ Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Биофизика, т. 10, 625 (1965). ¹¹ Л. Н. Ермишкин, В сб.: Биофизика живой клетки, Пушино, т. 5, 1974, стр. 25.