

УДК 535.343.2

## ЭФФЕКТЫ САМООРГАНИЗАЦИИ В ОДИНОЧНЫХ ИОННЫХ КАНАЛАХ

Г.А. АБГАРЯН

Ереванский государственный медицинский университет

(Поступила в редакцию 4 февраля 1998г.)

В работе исследуется взаимодействие ионного потока с заряженными группами каналаобразующего белка. Показано, что это взаимодействие приводит не только к возникновению дискретных уровней канала, но и позволяет описать процессы активации и инактивации канала. Показано также, что бистабильный режим функционирования канала может осуществляться только при изменении контрольных параметров канала в определенных интервалах.

### 1. Введение

К числу молекулярных объектов, проявляющих нетривиальные динамические и кинетические свойства, относятся ионные каналы в биологических мембранах, отделяющие организм клетки от внешней среды и регулирующие потоки ионов из внеклеточной среды внутрь клетки, и наоборот [1,2].

Для описания явлений переноса ионов через ионные каналы обычно применяются электродиффузионные уравнения [3,4]. При этом в качестве универсальной модели канала принята модель одномерного потенциального профиля, фиксированного к структуре канала. Если потенциальный профиль канала обладает минимумами в определенных точках и вероятность нахождения ионов в окрестности этих точек достаточно высока, то можно электродиффузионные уравнения заменить на более простые уравнения балансного типа, предполагая, что прыжки ионов из одного "узла связывания" в другой происходят по механизму термической активации [5]. Однако эта модель не объясняет ряда важных особенностей возбудимых биомембран. Например, дискретные уровни проводимости каналов, зависимость ионных токов через эти каналы от концентрации ионов в примембранных растворах и т.д., которые экспериментально наблюдаются во многих работах и некоторые из них в качестве постулата уже применяются в теории [6,7].

В последние годы развивается концепция, согласно которой при исследовании динамики канала необходимо учитывать взаимодействие проникающих ионов с заряженными структурными группами ионного канала. Например, в работах Чинарова и др. [8,9] развивается идея о том, что ион-конформационное взаимодействие (ИКВ) играет опреде-

ляющую роль в тех процессах в ионном канале, которые управляются мембранным потенциалом и ионными концентрациями в примембранных жидкостях. Они исходили из того очевидного факта, что электрические поля, создаваемые в канале проходящими через канал ионами ( $\approx 10^9$  В/см), на несколько порядков превосходят поля, создаваемые мембранным потенциалом. Следовательно, проникающие ионы способны существенно повлиять на положение заряженных групп структуры ионного канала. Если время релаксации перемещенных при этом структурных групп достаточно мало, то они успевают возвращаться в исходное положение до входа следующего иона в канал, и ИКВ будет действовать только на фиксированный потенциальный профиль канала. Тогда этот профиль будет одинаковым для всех проникающих ионов. В противном случае перемещение, вызванное одним проходящим ионом, не успевает "исчезнуть" до прихода следующего иона, и в результате смещения, вызванные отдельными ионами, будут суммироваться. Тогда положение соответствующих молекулярных групп будет определяться средним числом проходящих ионов в канале. В этом случае теряется смысл фиксированного потенциального профиля, и ИКВ приводит к образованию подвижного потенциального профиля канала, форма которого будет определяться взаимодействием большого числа проникающих ионов со структурными группами канала.

С другой стороны, положение молекулярных групп в канале приводит к его обратному действию на значение ионного потока через канал. Решение системы уравнений, описывающих эти процессы, позволяет не только определить зависимость ионного тока через отдельный канал от потенциала на мембране, но и выявить причины появления различных конформационных состояний канала и его работы в режиме "да" или "нет".

## 2. Простейшая модель ионного канала с подвижной структурой потенциального профиля

Рассмотрим ионный канал с одноионным потенциальным профилем (рис.1). Ионные потоки через такой канал будут определяться средними заселенностями ионов в положениях 0,1,2 ( $N_0, N_1, N_2$ ), а также вероятностями прыжков через соответствующие потенциальные барьеры [5]:

$$W_{nm} = \Omega_n \exp[E_n - E_{nm} + \psi_n - \psi_{nm}], \quad (1)$$

где  $\Omega_n$  — частота колебаний ионов в  $n$ -ом потенциальном минимуме,  $E_n$  и  $E_{nm}$  — энергии потенциального профиля канала около дна и вершины соответствующего барьера в единицах  $kT$  ( $k$  — постоянная Больцмана,  $T$  — абсолютная температура). Параметры  $\psi_i$  определяются из  $\psi_i = Z'e\phi_i / kT$ , где  $Z'$  — валентность проходящего иона,  $\phi_i$  — потенциал внешнего электрического поля (потенциал на мембране) в соответствующих точках канала (рис.1). В этой модели предполагается, что одномерное движение ионов происходит только в канале и что в данный момент времени в канале не может находиться больше одного иона. Тогда для уравнения баланса одномерного ионного потока получим:

$$\frac{dN}{dt} = N_0(1-N)W_{01} + N_2(1-N)W_{21} - N(W_{10} + W_{12}). \quad (2)$$

Основное допущение предлагаемой модели состоит в том, что про-

филь потенциального барьера канала зависит от положения определенных полярных групп молекул в канале. Здесь обсудим случай, когда изменяется высота только одного потенциального барьера, разделяющего минимумы 1 и 2. Тогда высоту этого барьера можно представить в виде

$$E_{12} = E_{12}(X) = E_{12}^0 + X/X_0, \quad (3)$$

где  $E_{12}^0$  — это постоянная часть потенциального барьера, а  $X$  — некоторая конформационная координата, определяющая положение подвижной молекулярной группы в канале,  $X_0$  — характерное смещение указанной группы, при котором  $W_{12}$  изменяется в  $e$  раз. Для удобства введем новую безразмерную конформационную переменную  $Z = X/X_0$ . Для этой новой переменной можно написать следующее эволюционное уравнение:

$$\omega^{-2} \frac{d^2 Z}{dt^2} + \tau \frac{dZ}{dt} + Z = Z_{\infty} N(t), \quad (4)$$

где  $\tau$  — характерное время затухания конформационных колебаний,  $\omega$  — частота колебаний,  $Z_{\infty}$  — максимально возможное значение  $Z$ . Форма уравнения (4) предполагает, что смещение конформационной группы  $Z$  прямо пропорционально числу ионов в канале.

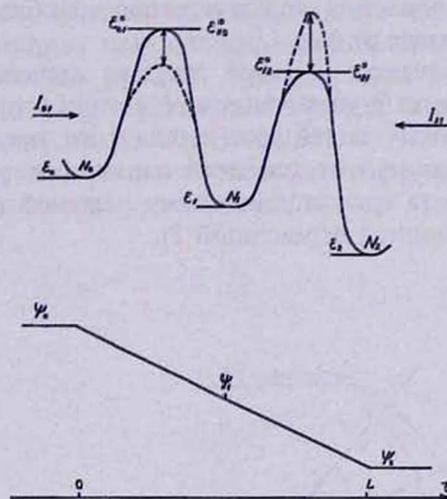


Рис.1. Одноионный потенциальный профиль канала. Потенциал по одну сторону мембраны есть  $\varepsilon_0 + \psi_0$ , внутри канала —  $\varepsilon_1 + \psi_1$  и по другую сторону мембраны —  $\varepsilon_2 + \psi_2$ . Потенциал в точке максимума потенциального барьера между областями  $i$  и  $j$  обозначен как  $\varepsilon_{ij} + \psi_{ij}$ .  $L$  — длина канала.

Далее, имея в виду приближение Гольдмана [9], для распределения электрического поля вдоль канала можно записать:

$$\psi_1 - \psi_0 \approx \psi_2 - \psi_1 \approx \psi_{21} - \psi_{10} \equiv \psi. \quad (5)$$

Таким образом, совместное решение уравнений (2) и (4) с учетом условий (5) полностью описывает динамику ионного канала в рамках предложенной модели.

### 3. Стационарный режим функционирования ионного канала

В стационарных условиях из уравнений (2) и (4) получим

$$Z = Z_{\infty} \cdot N(Z), \quad N = \frac{N_0 W_{01} + N_2 W_{21}}{W_{10} + W_{12} + N_0 W_{01} + N_2 W_{21}} \quad (6)$$

Отсюда следует, что знак стационарного значения конформационной переменной постоянен и определяется знаком параметра  $Z_{\infty}$ . Воспользовавшись формулой (1) для вероятностей  $W_{\text{вн}}$ , а также выражениями (3), (5), уравнение (6) можно переписать в следующем виде:

$$\eta e^{-Z-\psi} \cdot \frac{Z - Z_{\infty} \cdot I_{21}}{1 - I_{21}} = \frac{I_{01} \cdot Z_{\infty} - Z}{1 - I_{01}}, \quad (7)$$

где  $\eta = \exp(E_{10} - E_{12}^0)$ ;  $I_{01} = \frac{N_0 \cdot \Omega_0 / \Omega_1 \cdot \exp(E_0 - E_1 - \psi)}{1 + N_0 \cdot \Omega_0 / \Omega_1 \cdot \exp(E_0 - E_1 - \psi)}$ ;

$$I_{21} = \frac{N_2 \cdot \Omega_2 / \Omega_1 \cdot \exp(E_2 - E_1 + \psi)}{1 + N_2 \cdot \Omega_2 / \Omega_1 \cdot \exp(E_2 - E_1 + \psi)} \quad (8)$$

$I_{01}$  и  $I_{02}$  представляют собой нормированные односторонние потоки ионов, входящих в область 1 соответственно из областей 0 и 2 и изменяющихся в интервале от 0 до 1.

Теперь в качестве примера обсудим случай, когда  $Z_{\infty} \geq 0$ , т.е. высота барьера растет с увеличением  $N$ . На рис.2 представлены зависимости левых и правых частей уравнения (7) от параметра. Они показывают, что в зависимости от значений параметров  $\eta e^{-\psi}$ ,  $I_{01}$ ,  $I_{02}$  и  $Z_{\infty}$  возможны от одного до трех стационарных решений (возможны три значения конформационной переменной  $Z$ ).

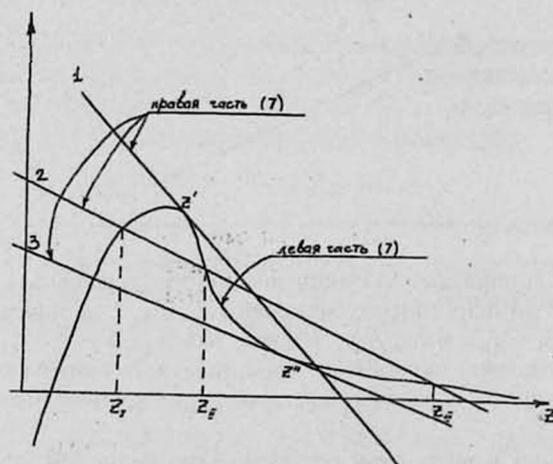


Рис.2. Схематический рисунок для графического анализа уравнения (7) при  $Z_{\infty} > 0$ .

Если уравнение (8) имеет только один корень, то ионный канал, в рамках данной модели, будет функционировать в моностабильном ре-

жиме. Т.е. при фиксированных значениях  $(N_0, N_2)$  и  $(\psi_0, \psi_2)$  ионный канал имеет только один режим пропускания ионного потока (один уровень ионной проводимости). Для трех корней ионный канал имеет два устойчивых режима функционирования (уровня проводимости) при  $Z = Z_I$  и  $Z = Z_{III}$  и один неустойчивый режим при  $Z = Z_{II}$ . Другими словами, в этом случае уравнения (8) имеют два устойчивых значения для ионных потоков, ионный канал будет функционировать в бистабильном режиме. Случаю, когда уравнение (7) имеет два корня, соответствует промежуточное состояние ионного канала между монотабильным и бистабильным состояниями (касательная к кривой на рис.2). Из рис.2 следует, что бистабильный режим осуществляется только при изменениях значений параметра  $I_{01}$  в определенном интервале. Границы этого интервала определяются наклонами соответствующих касательных. Следовательно, одним из условий осуществления бистабильного режима функционирования канала будет

$$I'_{01} < I_{01} < I''_{01}. \quad (9)$$

Таким же образом можно получить неравенства и для других "управляющих" параметров:

$$\psi_1 < \psi < \psi_2; \quad I'_{21} < I_{21} < I''_{21}. \quad (10)$$

Следовательно, существуют определенные интервалы изменений управляющих параметров, при которых ионный канал будет функционировать в бистабильном режиме. Границы этих интервалов определяются точками соприкосновения кривой (левой части уравнения (7)) и прямых, описывающих правую часть уравнения (7) ( $Z'$  и  $Z''$  на рис.2). Очевидно, что соответствующие значения этих аргументов можно определить из условия равенства производных в левой и правой частях уравнения (7). Получим:

$$\eta^{-1} e^{z+\psi} \cdot \frac{1-I_{21}}{1-I_{01}} = Z - 1 - Z_{\infty} \cdot I_{21}. \quad (11)$$

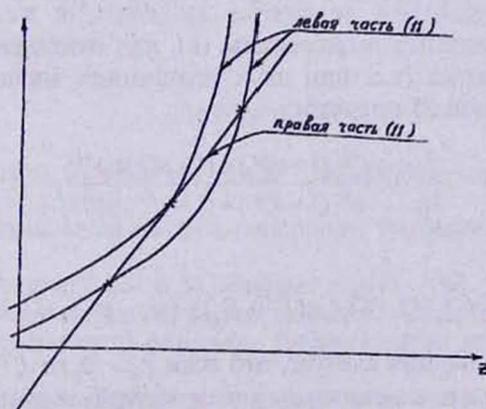


Рис.3. Схематический рисунок для графического анализа уравнения (11) при  $Z_{\infty} > 0$ .

Графический анализ этого трансцендентного уравнения представлен на рис.3. Левая часть уравнения представлена здесь для последовательно возрастающих значений параметра  $\eta$ . Видно, что возможны пересечения и соприкосновения кривой с прямыми, а также отсутствие совместного решения. Т.е. существует некое критическое значение  $\eta_{кр}$ , при меньших значениях которого бистабильность не осуществляется. Это критическое значение  $\eta_{кр}$  находим, используя условие (11), а также из условия равенства производных в его левой и правой частях:

$$\eta \geq \eta_{кр} = \frac{1 - I_{21}}{1 - I_{01}} \exp(\psi + 2 + Z_{\infty} \cdot I_{21}). \quad (12)$$

И, наконец, из совместного решения уравнений (7) и (11) получим:

$$\frac{Z}{Z_{\infty}} = \frac{1}{2} \left( I_{01} + I_{21} \pm \sqrt{\frac{1}{4} (I_{01} - I_{21})^2 - \frac{I_{01} - I_{21}}{Z_{\infty}}} \right). \quad (13)$$

Это уравнение приводит к определенным ограничениям на величину  $\Delta I = (I_{01} - I_{21})$ :

$$(I_{01} - I_{21}) \geq 4/Z_{\infty}, \quad \text{если } I_{01} - I_{21} > 0. \quad (14)$$

Здесь, однако, необходимо иметь в виду, что значение параметра  $Z_{\infty}$  также может изменяться по мере изменения  $\Delta I$ . Действительно, преобразуя уравнение (8) и используя условие (13), мы получим следующее неравенство:

$$\Delta I \geq \sqrt{(\Delta I)^2 - \Delta I \cdot 4/Z_{\infty}}, \quad \text{откуда } 4 \cdot \Delta I / Z_{\infty} \geq 0. \quad (15)$$

Теперь обратимся к ионным потокам, входящим и выходящим в ионный канал. В стационарном режиме эти потоки равны друг другу и определяются следующими уравнениями:

$$J = N_0 W_{01} (1 - N) - N W_{10} = N W_{12} - N_2 W_{21} (1 - N). \quad (16)$$

Воспользовавшись выражением (6), для отношения двух потоков бистабильного режима (т.е. при двух устойчивых значениях конформационной переменной  $Z$ ) получим:

$$\frac{J_I}{J_{III}} = \frac{e^{Z_{III}} (1 + e^{\mu_0}) + (1 + e^{\mu_2}) \eta e^{-\psi}}{e^{Z_I} (1 + e^{\mu_0}) + (1 + e^{\mu_2}) \eta e^{\psi}}, \quad (17)$$

где

$$\mu_i = \ln(N_i \cdot \Omega_i / \Omega_1) + (E_i - E_1) + (\psi_i - \psi_1), \quad (i = 0, 2). \quad (18)$$

Из этого уравнения следует, что если  $Z_{\infty} > 0$ , то  $J_I / J_{III} > 1$ , поскольку  $|Z_I| < |Z_{III}|$ . Очевидно, что в некотором узком интервале изменений значений "управляющих" параметров эти неравенства заведомо будут выполнены (т.е.  $J_I / J_{III} \gg 1$ ). Тогда можно будет говорить об открытом и закрытом состояниях ионного канала, поскольку один из потоков намного превосходит другой. Однако такая дискретность проводимости

канала возможна только при осуществлении ряда вышеотмеченных условий.

Из неравенства (15) и равенства (17) следует, что в системе будет осуществляться бистабильный режим только при определенном направлении ионного тока. Причем высота выходного барьера  $E_{12}$  должна быть всегда выше его постоянной части  $E_{12}^0$ , когда  $\Delta I > 0$ . И наоборот, при обратном направлении ионного тока ( $\Delta I < 0$ ) высота того же барьера  $E_{21}$  (который в этом случае будет входным) должна быть меньше  $E_{12}^0$ . Более того, когда система приближается к области бистабильности, она становится существенно неравновесной и приобретает необходимую пороговую движущую силу (удовлетворяется условие (14)) и условие бистабильности (12) осуществляется само собой.

Вышеуказанное легко понять, если обсудить бистабильность ионного канала в рамках идеи самоорганизации. Так, согласно теории Пригожина [10], для того, чтобы в неравновесной системе появился новый, более сложный динамический режим функционирования, должен нарушаться принцип Ле-Шателье — Броуна. То есть вызванные флуктуациями изменения в системе должны усиливать эти флуктуации. Действительно, в нашей модели при  $Z_\infty > 0$  увеличение ионного потока приводит к увеличению заселенности  $N$  в канале, и, следовательно, к увеличению высоты потенциального барьера  $E_{12}(Z)$  (за счет увеличения  $Z$ ), что, в свою очередь, приводит к дальнейшему увеличению  $N$ . Аналогичные рассуждения можно развить и в случае  $Z_\infty < 0$ .

Таким образом, концепция подвижных заряженных молекулярных групп в структуре каналаобразователя белка, способных изменять потенциальный профиль канала вследствие их сильного взаимодействия с проникающими ионами, достаточно четко описывает микроскопическую картину активации и инактивации ионного канала, а также физическую природу появления дискретных уровней проводимости в них. Более того, приведенная модель самоорганизации в ионном канале допускает появление бистабильного режима функционирования канала в широком интервале изменений значений контрольных параметров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю.А.Чизмаджиев, С.Х.Айтъян. В кн. "Биофизика мембран", т.2. М., ВИНТИ, с.5—81, 1982.
2. В.Hille. Ionic channels of excitable membranes. Washington, Sinauer Associates inc., 1992.
3. А.Б.Рубин. Биофизика. Кн 2. М., Высшая школа, 1987.
4. В.Н.Харкянен. Кинетическая теория переноса зарядов в биомолекулярных системах. Диссертация на соискание ученой степени доктора физ.-мат. наук, Киев, 1988.
5. Г.Эйринг, Д.У.Эрри. Теоретическая и математическая биология. М. Мир, 1968.
6. P.Lauger. Physiological Reviews, 67, 1238 (1987).
7. A.L.Hodgkin, A.F.Huxley. J. Physiol. (London), 117, 500 (1952).
8. Ю.Б.Гайдидей, В.Н.Харкянен, В.А.Чинаров. Биологические мембраны, 8, 648 (1991).

9. V.A.Chinarov, Yu.B.Gaididei, V.N.Kharkyanen, S.P.Sitko. Phys. Rev. A, 46, 5232 (1992).

10. И.Пригожин. От существующего к возникающему. М., Наука, 1985.

## ԻՆՔՆԱԿԱԶՍԱԿԵՐՊՄԱՆ ԵՐԵՎՈՒՅԹՆԵՐՆ ԱՌԱՆՁԻՆ ԻՈՆԱՅԻՆ ԱՆՑՈՒԴԻՆԵՐՈՒՄ

Հ. Հ. ԱԲԳԱՐՅԱՆ

Աշխատանքում ուսումնասիրված է իոնային անցուղին քափանցող իոնների փոխազդեցությունը անցուղի կազմող սպիտակուցային մակրոմոլեկուլի լիցքավորված մոլեկուլային խմբերի հետ: Ցույց է տրված, որ այդ փոխազդեցությունը բերում է ոչ միայն անցուղու հաղորդականության դիսկրետ մակարդակների առաջացման, այլ նաև թույլ է տալիս նկարագրել իոնային անցուղու ակտիվացման եւ ինակտիվացման երևույթները: Ցույց է տրված նաև, որ անցուղու կենսագործնեության երկկայուն ռեժիմ կարող է հաստատվել միայն դեկավարող պարամետրերի արժեքների փոփոխման որոշակի միջակայքերի դեպքում:

## SELF-ORGANIZATION PROCESSES IN SINGLE ION CHANNELS

H. H. ABGARIAN

The ion flux interaction with the charged groups of channel constructing protein is investigated. It is shown that this interaction results not only to origination of discrete levels of the channel conductivity, but also permits to describe the processes of activation and inactivation of the channel. It is also shown that the bistable regime of channel functioning may be realized only for parameters change in a specified intervals.