

УДК 612.73+612.171

ФИЗИОЛОГИЯ

К. В. Казарян, Н. И. Маркевич, С. М. Мартиросов

Роль электроуправляемого натриевого канала в создании медленноволновой активности гладкомышечных клеток

(Представлено академиком АН Армянской ССР В. В. Фанарджяном 1/X 1985)

Спонтанная электрическая активность гладкомышечных клеток характеризуется способностью создавать флуктуации мембранного потенциала в виде синусоидальных волн или колебаний, близких к ним по форме. Выявлена определенная роль электрогенного $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насоса для возникновения медленноволновой активности (¹⁻³). При этом наряду с Na^+ -помпой отмечены также и другие факторы, контролирующие данную миогенную активность (^{4,5}).

Имея в виду обязательную роль натриевого канала в генерации медленной волны, в настоящей работе мы попытались рассмотреть простейший случай возникновения автоколебаний мембранного потенциала в гладкомышечных клетках.

В изображенной на рис. 1 модели транспорта ионов через мембрану для упрощения принимаем K^+ -проводимость за постоянную вели-

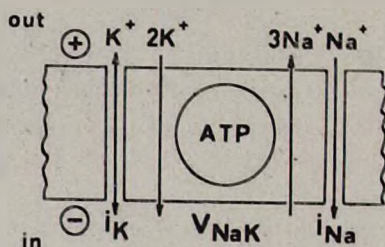


Рис. 1. Модель транспорта ионов натрия и калия через мембрану, гладкомышечных клеток.

i_K , i_{Na} — калиевый и натриевый токи через мембрану;
 V_{NaK} — скорость помпы

чину, равную g_K , в то время как натриевые каналы для пассивного транспорта ионов Na^+ в клетку считаются электроуправляемыми. Проводимость ионов Na^+ описывается согласно модели Ходжкина — Хаксли (⁶). После определенных упрощений она может быть представлена следующим образом: переменная активации каналов (m): $\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m \cdot m$; переменная инактивации каналов (h): $\frac{dh}{dt} =$

$=z_h(1-h)-\beta_h \cdot h$, $g_{Na}=\bar{g}_{Na} \cdot m^2h$, где $\bar{g}_{Na}$ —максимальная натриевая проводимость.

$$x_m = x_m^0 e^{\gamma_1 \psi}; \quad \beta_m = \beta_m^0 \cdot e^{-\gamma_2 \psi}; \quad x_h = a_h^0 \cdot e^{-\gamma_3 \psi}; \quad \beta_h = \beta_h^0 \cdot e^{\gamma_4 \psi}$$

($\psi = \varphi \frac{F}{RT}$, где φ —мембранный потенциал, с наружной стороны принимаем за нулевой, F —константа Фарадея, $\frac{F}{RT} \sim 1/25$ мВ).

$$i_{Na} = \bar{g}_{Na} m^2 \cdot h (\varphi - \varphi_{Na}), \quad \text{где } \varphi_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[a_{Na}]_0}{[a_{Na}]_{in}},$$

$[a_{Na}]_0$, $[a_{Na}]_{in}$ —активность ионов натрия соответственно в наружной и внутренней средах. Принимаем $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = \gamma_4 = 1$.

Транспорт ионов Na^+ наружу происходит за счет $Na^+ - K^+$ -помпы со скоростью $V_{NaK} = K_p [a_{Na}]_{in}$, где K_p —коэффициент активности помпы. Если электрогенность помпы обеспечивается выбросом одного заряда наружу, то электрический ток помпы $i_{NaK} = F \cdot V_{NaK} = F \cdot K_p [a_{Na}]_{in}$.

Полная система уравнений после приведения к безразмерному виду:

$$\begin{aligned} \frac{d\psi}{d\tau} &= -V_{Na} - x_K(\psi - \psi_K) - V_{NaK}; \\ \frac{dm}{d\tau} &= \mu_1 [e^{\gamma_1 \psi} (1-m) - x_m e^{-\gamma_2 \psi} m]; \\ \frac{dh}{d\tau} &= \mu_2 [e^{-\gamma_3 \psi} (1-m) - x_h e^{\gamma_4 \psi} \cdot h]; \\ \frac{dn}{d\tau} &= -\mu_3 (V_{Na} + 3V_{NaK}), \end{aligned} \quad (1)$$

где $n = [a_{Na}]_{in} / 10^{-3}$ моль/л; $\tau = t \cdot \bar{g}_{Na} / C_m$, где C_m —удельная емкость мембраны;

$$x_K = \frac{g_K}{g_{Na}}; \quad x_p = K_p \frac{F^2 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}}{R \cdot T \cdot \bar{g}_{Na}}; \quad x_m = \beta_m^0 / a_m^0;$$

$$x_h = \beta_h^0 / a_h^0; \quad \mu_1 = a_m^0 \cdot C_m / \bar{g}_{Na}; \quad \mu_2 = a_h^0 \cdot C_m / \bar{g}_{Na};$$

$$\mu_3 = \frac{S_m}{V_i} \cdot \frac{R \cdot T \cdot C_m}{F^2 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}}, \quad \text{где } S_m \text{—площадь мембраны; } V_i \text{—объем}$$

$$\text{клетки; } \psi_K = \varphi_K \cdot \frac{F}{RT}; \quad V_{NaK} = x_p \cdot n; \quad V_{Na} = m^2 h (\psi - \ln \frac{[a_{Na}]_0}{n \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}}).$$

Последнее уравнение в (1) описывает скорость изменения внутриклеточной активности натрия за счет работы помпы и пассивного транспорта ионов Na^+ по электроуправляемым каналам.

В этой простейшей модели могут иметь место устойчивые незатухающие автоколебания, причиной которых является наличие участка с отрицательным сопротивлением в вольт-амперной характеристике натриевых каналов. Надо отметить, что изменения мембранного потен-

циала создаются практически только за счет изменений проводимости Na^+ каналов, а помпа, являясь не только пассивным восстановителем концентрационных батарей по ионам Na^+ и K^+ , поддерживает всю систему в «неустойчивом» стационарном состоянии, вдали от равновесия. Таким образом, взаимодействие помпы с электроуправляемым каналом является источником медленноволновых изменений мембранного потенциала.

На рис. 2, а показаны типичные для этой модели колебания на-

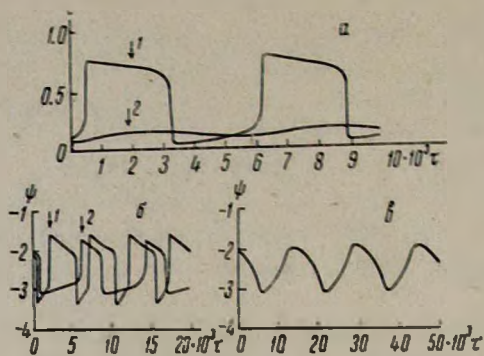


Рис. 2. Медленные колебания мембранного потенциала и ионных токов в модели.

а—колебания натриевого тока по электроуправляемым каналам I_{Na} (1) и через помпу I_{Na} (2). Объяснения в тексте;

б, в—колебания потенциала при следующих значениях параметров: б, 1— $x_p=0.02$; б, 2— $x_p=0.05$; в— $\mu_1=0.01$; $\mu_2=0.01$

триевого тока по электроуправляемым каналам (кривая 1) и помпного тока (кривая 2). Кривые получены при следующих значениях параметров: $\psi_K = -3$ ($\varphi_K = -75$ мВ); $x_K = 0.5$; $x_p = 0.01$; $x_m = 0.14$; $x_h = 50$; $\gamma_1 = \gamma_2 = \delta_1 = \delta_2 = 1$; $[a_{Na}]_0 = 120$ mM; $\mu_1 = 1$; $\mu_2 = 0.2$; $\mu_3 = 0.01$.

В зависимости от подбора характеристик транспортных систем изменяется соотношение между длительностями фаз деполяризации и гиперполяризации (рис. 2, б), увеличение же постоянных времени активации и инактивации Na^+ -каналов приводит к изменениям также и формы флуктуаций мембранного потенциала. Вследствие этого можно получить близкие к синусоидам колебания (рис. 2, в). При этом деполяризация мембраны связана с увеличением потока натрия в клетку, гиперполяризация—с его уменьшением.

Электрофизиологические исследования показали, что зарегистрированные нами (рис. 3) и другими авторами (7) колебания мембранного потенциала отличны от полученных теоретически по ряду своих характеристик, прежде всего несоответствием формы колебаний, полученных экспериментально.

Показано, что компоненты медленноволновой активности характеризуются большой вариабельностью не только у разных объектов, но и в пределах одного и того же препарата (15). Микроэлектродное исследование Эл-Шаркави и Даниеля (7) позволило установить зависимость типа колебаний от механизма, лежащего в основе ритмоводителя. Так, наряду с решающей ролью натриевых каналов для различных

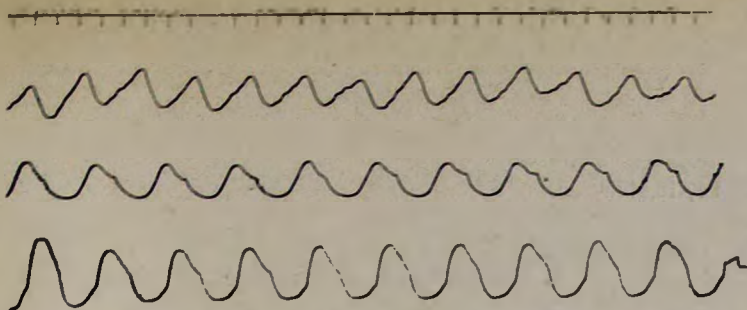


Рис. 3. Различные формы медленноволновых изменений мембранного потенциала, зарегистрированные из пейсмейкеровой зоны мочеточника (экстраклеточное отведение). Калибровка: 0,5 мВ, 1 с

сложных функций гладкой мускулатуры достаточно большая роль отводится и ионам Ca^{2+} (⁹). Возможно, при этом наличие Ca^{2+} -управляемых каналов, Ca^{2+} -активируемой АТФ-азы (^{10,11}) или же Na^{+} — Ca^{2+} -обменного механизма могут явиться причиной вышеустановленных отличий в форме медленных волн, хотя нельзя исключить и того, что изменение ряда параметров Na^{+} — K^{+} -насоса и Na^{+} -канала может привести к большему соответствию теории и эксперимента.

Приведенная же нами простейшая модель показывает, что присутствие в мембранах электроуправляемого натриевого канала и Na^{+} — K^{+} -насоса достаточно для возникновения широкого спектра колебательных процессов на мембранах гладкомышечных клеток.

Институт физиологии им. Л. А. Орбели Академии наук Армянской ССР
Институт биологической физики Академии наук СССР
Ереванский государственный университет

Բ. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Ն. Ի. ՄԱՐԿԵՎԻՉ, Ս. Մ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՈՎ

Նատրիումի խողովակի էլեկտրադեկավարող դերը հաբք մկանային բջիջների դանդաղ ակիֆների ակտիվության առաջացման մեջ

Աշխատանքում քննարկված է մեմբրանային պոտենցիալի առաջացման ավտոտատանման պարզ դեպք, կապված միայն նատրիումի իոնի շրջանառության հետ բջիջի և միջավայրի միջև Ցույց է տրված, որ մեմբրանայում էլեկտրադեկավարման մեջ Na -պոմպի և Na — K -պոմպի առկայությունը բավական է տատանման պրոցեսների առաջացման համար:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ J. A. Connor, C. L. Prosser, W. A. Weems, J. Physiol., v. 240, p. 671—701 (1974).
- ² E. E. Daniel, Can. J. Physiol. Pharmacol., v. 43, p. 551—577 (1965).
- ³ J. Lin, C. L. Prosser, D. D. Job, Am. J. Physiol., v. 217, p. 1542—1547 (1969).
- ⁴ T. Y. El-Sharkawy, E. E. Daniel, Am. J. Physiol., v. 229, p. 1287—1298 (1975).
- ⁵ T. Tomita, Watanabe, Phil. Trans. R. Soc., v. 2651, p. 73—85 (1973).
- ⁶ A. Hodgkin, A. Huxley, J. Physiol., v. 117, p. 500—844 (1952).
- ⁷ T. Y. El-Sharkawy, E. E. Daniel, Am. J. Physiol., v. 229, p. 1268—1276 (1975).
- ⁸ E. Bulbring, T. Tomita, in: Calcium and cellular Function, ed. Cuthbert A. W., 1970.
- ⁹ М. Ф. Шуба, Физиол. журн., т. 27, с. 533—541 (1981).
- ¹⁰ C. Van Breeman, B. R. Farinas, R. Casteels, Phil. Trans. R. Soc. London, B. 265, p. 57—71 (1973).
- ¹¹ R. Casteels, C. Van Breeman, Pflügers Arch., v. 359, p. 197—207 (1975).
- ¹² C. Claire Aickin, Allison F. Brading, T. V. Burdiga, J. Physiol., v. 347, p. 411—430 (1984).