

УДК 541.13—534.121.2

МЕХАНИЗМЫ ВОЗБУДИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Ю. А. Чизмаджев, В. Ф. Пастушенко, В. С. Маркин

Описана феноменология процесса возбуждения клеточной мембраны. Показано, что при адсорбционном ингибировании подвижного переносчика может быть получена падающая ветвь на вольт-амперной характеристике. Данна интерпретация модели Ходжкина — Хаксли в терминах ионных каналов и рассмотрены статистические свойства такой системы. В частности, проанализирован спектр электрических флуктуаций калиевых каналов. Кратко изложены эксперименты, в которых были измерены «воротные токи» и дана их интерпретация в дипольной кооперативной модели.

Библиография — 16 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2078
II. Феноменология процесса возбуждения	2078
III. Интерпретация модели Ходжкина — Хаксли	2080
IV. Воротные токи	2084
V. Дипольная кооперативная модель	2084

I. ВВЕДЕНИЕ

Как известно, феноменология электрических явлений, протекающих на возбудимых клеточных мембранах, детально описывается эмпирическими уравнениями Ходжкина-Хаксли¹. 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. И тем не менее стремление иметь какую-то физическую модель является вполне оправданным. Собственно говоря, уже сами Ходжкин и Хаксли, хотя и не без оговорок, указали на одну простейшую возможность интерпретации формальной схемы. Работы последних лет по селективности и проницаемости ионных каналов^{2, 3}, экспериментальные и теоретические исследования спектра электрического шума мембран⁴⁻⁷ и, наконец, блестящие эксперименты, в которых были измерены так называемые «токи ворот»⁸⁻¹¹ 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. Краткому анализу современного состояния проблемы возбудимости посвящена эта статья.

II. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ПРОЦЕССА ВОЗБУДЖДЕНИЯ

Здесь мы лишь вкратце изложим хорошо известную модель мембраны аксона кальмара и отметим некоторые, важные на наш взгляд, детали. Согласно модели Ходжкина — Хаксли, в процессе пространственно однородного возбуждения мембранный потенциал удовлетворяет уравнению:

$$C \frac{d\Phi}{dt} = -I. \quad (1)$$

Смысл этого уравнения состоит в том, что мембрана рассматривается как конденсатор с емкостью $C \approx 1 \text{ мкФ/см}^2$. Ионный ток I записывается в виде суммы трех токов: натриевого, калиевого и тока утечки

$$I = I_{\text{Na}^+} + I_{\text{K}^+} + I_L. \quad (2)$$

В свою очередь каждый из этих токов рассматривается как ток, даваемый батареей с постоянной эдс и переменным сопротивлением (кроме сопротивления утечки):

$$I_{\text{Na}^+} = g_{\text{Na}^+} (\varphi - \varphi_{\text{Na}^+}); \quad (3)$$

$$I_{\text{K}^+} = g_{\text{K}^+} (\varphi - \varphi_{\text{K}^+}); \quad (4)$$

$$I_L = g_L (\varphi - \varphi_L); g_L \approx 3 \cdot 10^{-4} \text{ ом}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}. \quad (5)$$

Каждая из трех эдс — φ_{Na^+} , φ_{K^+} и φ_L — считается известной и определяемой различием в концентрациях соответствующих ионов по Нернсту. В физиологических условиях эти величины равны $\varphi_{\text{Na}^+} = +115 \text{ мв}$, $\varphi_{\text{K}^+} = -12 \text{ мв}$, $\varphi_L = +10 \text{ мв}$. Величины же g_{Na^+} и g_{K^+} — проводимости мембраны по калию и натрию — могут изменяться во времени; их динамика определяется следующим образом: для проводимости по натрию вводятся 2 динамические переменные, обозначаемые m и h , причем постулируется соотношение

$$g_{\text{Na}^+} = \bar{g}_{\text{Na}^+} \cdot m^3 h; \bar{g}_{\text{Na}^+} = 0,12 \text{ ом}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}, \quad (6)$$

где \bar{g}_{Na^+} — максимальная возможная проводимость. Величины же m и h удовлетворяют релаксационному уравнению, в котором коэффициенты (разные для m и для h) зависят от потенциала:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \quad (7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h. \quad (8)$$

Совершенно аналогично строится динамика проводимости мембраны по калию:

$$g_{\text{K}^+} = \bar{g}_{\text{K}^+} n^4, \bar{g}_{\text{K}^+} = 3,6 \cdot 10^{-2} \text{ ом}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}, \quad (9)$$

и динамическая переменная n удовлетворяет уравнению, аналогичному (7), (8)

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n. \quad (10)$$

Путем фиксации напряжения на мембране и разделения натриевого и калиевого токов Ходжкин и Хаксли нашли нужный вид зависимости коэффициентов α_i , β_i , $i = m, n, h$ от потенциала:

$$\alpha_m = 0,1 (\varphi - 25) [1 - \exp(2,5 - 0,1 \varphi)]^{-1}, \quad (11)$$

$$\beta_m = 4 \exp(-\varphi/18); \quad (12)$$

$$\alpha_n = 0,07 \exp(-0,05 \varphi); \quad (13)$$

$$\beta_n = [1 + \exp(3 - 0,1 \varphi)]^{-1}; \quad (14)$$

$$\alpha_h = 0,01 (\varphi - 10) [1 - \exp(1 - 0,1 \varphi)]^{-1}; \quad (15)$$

$$\beta_h = 0,125 \exp(-\varphi/80). \quad (16)$$

В выражениях (11—16) коэффициенты α и β измеряются в обратных миллисекундах, а потенциал — в милливольтах, причем потенциал от-

считывается от так называемого потенциала покоя, представляющего собой разность между внутренним и наружным потенциалами покоящегося волокна и равного -60 мв.

Ниже мы изложим основные из известных нам попыток отыскания физической интерпретации системы, описываемой уравнениями Ходжкина — Хаксли.

III. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МОДЕЛИ ХОДЖКИНА — ХАКСЛИ

Фактически речь идет о том, чтобы выявить физический смысл динамических переменных m , n и h . Еще в первых работах Ходжкина и Хаксли была сделана попытка рассмотреть эти переменные как концентрации частиц-переносчиков. Последующие эксперименты показали, что ионный транспорт через биологические мембранны осуществляет не с помощью частиц-переносчиков, а через ионные каналы. Однако недавно на бислойных липидных мембранных был получен потенциал действия в условиях, где весьма вероятен механизм подвижных переносчиков¹². В этой связи будет полезно кратко рассмотреть природу возбудимости на простом примере¹³.

Адсорбционное ингибирование переносчика. Пусть ионы А и В могут проходить через мембрану с помощью разных переносчиков Т и М. Предположим, что в растворе имеется вещество Х, которое может на поверхности мембранны связывать переносчик Т. Тогда парциальная вольт-амперная характеристика иона А имеет вид

$$I_A = (1 - \Gamma) \cdot I_A^* (\varphi), \quad (17)$$

где I_A^* — вольт-амперная характеристика в отсутствие ингибитора, а Γ — доля связанных переносчиков.

Уравнение для мембранных потенциала имеет вид

$$C \frac{d\varphi}{dt} = -(I_A + I_B) + I, \quad (18)$$

где I — внешний ток. Доля связанных переносчиков описывается уравнением адсорбционной кинетики

$$\frac{d\Gamma}{dt} = \alpha (1 - \Gamma) - \beta \Gamma; \quad \begin{aligned} \alpha &= k_1 e^{z\varphi/2}, \\ \beta &= k_2 e^{-z\varphi/2}. \end{aligned} \quad (19)$$

Рассмотрим частный случай, когда парциальные вольт-амперные характеристики расположены так, как показано на рис. 1. Изоклины этой системы уравнений представлены на рис. 2а. В этом случае точка пересечения представляет собой единственное устойчивое стационарное состояние. Однако система обладает пороговыми свойствами и способна к генерации одиночных импульсов. Если систему достаточно далеко отклонить от состояния равновесия, то ее дальнейшее движение будет описываться пунктирной линией на рис. 2а.

В случае б (рис. 2) ситуация аналогична за исключением того, что «потенциал действия» имеет другой знак. В случае в стационарное состояние устойчиво, но генерация импульса невозможна, так как при любых отклонениях от состояния покоя система возвращается обратно. В случае г единственное стационарное состояние неустойчиво, так что в системе происходит автоколебательный процесс. В случае д имеется три стационарных состояния, из которых крайние устойчивы, а промежуточное неустойчиво. Надпороговым стимулом систему можно перевести из

одного устойчивого состояния в другое, где она остается бесконечно долго.

Мы проанализировали поведение мембранных потенциалов при наличии ингибитора, поверхностная концентрация которого играла роль второй динамической переменной. Аналогичным образом была исследована другая модель возбудимой мембраны, в которой нет ингибиторов, но существенны диффузионные затруднения по одному из ионов в при-мембранном слое раствора¹³.

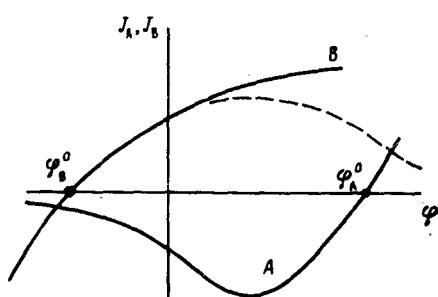


Рис. 1

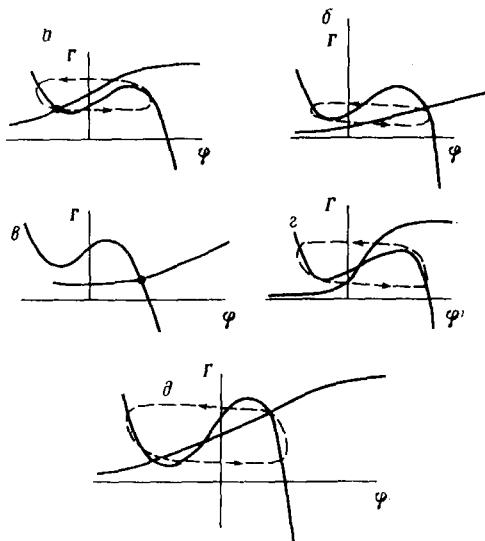


Рис. 2

Рис. 1. Парциальные характеристики ионов А и В. Точки пересечения кривых с осью абсцисс определяют равновесные потенциалы φ_A^0 и φ_B^0 . Пунктир — другой возможный вид J_B

Рис. 2. Фазовые портреты Г—φ: а, б — генерация импульса; в — генерации нет; г — автоколебания; д — переходы из одного устойчивого состояния в другое. Пунктиром показаны фазовые траектории

Ионные каналы. Рассмотрим, например, калиевый канал, который «открывается» в случае «активации» одновременно четырех частиц, между собой не взаимодействующих. Константы скорости «активации» α_n и «инактивации» β_n зависят от потенциала. Если интерпретировать эти константы скорости по Эйрингу, то для константы α_n в области отрицательных потенциалов имеем:

$$\alpha_n = e^{\frac{2,5 e \Phi}{kT}}.$$

Отсюда следует, что «активация» калиевого канала происходит при преодолении некоторой гипотетической частицей активационного барьера высотой 2,5 $e\varphi$. Если активация достигается при перемещении заряженной частицы в направлении движущейся силы поля, то такая активация могла бы быть достигнута перенесением частицы с зарядом 2,5 e через всю толщу мембранны. Если же активация происходит при частичном перемещении заряда, скажем, на расстояние δd , где δ — толщина мембранны, то поле могло бы совершить нужную работу, перемещая заряд $2,5 e/\delta d$ между точками с разностью потенциалов φ (в приближении постоянного поля). Если элементарное перемещение составляет, напри-

мер, 5 \AA , то $\epsilon = 1/20$, и перемещаемый заряд будет равен 50 зарядам электрона, или 25 зарядам при $\epsilon = 1/10$. Оба варианта мало приемлемы с физической точки зрения. Большую величину заряда можно было бы объяснить, относя перемещение этого заряда не к одной частице, а к многим. Однако в этом случае возникла бы проблема объяснения жесткой связи между этими частицами, ибо нужная потенциальная зависимость $\alpha_n(\phi)$ возникла бы только в том случае, когда возможность несинхронного перемещения частиц была бы исключена.

Ниже мы рассмотрим одну из кооперативных моделей подробно, а сейчас изложим удобный способ описания возбудимых ионных каналов в терминах переходов между различными конформационными состояниями⁶. Для краткости ограничимся случаем калиевого канала, поскольку обобщение на натриевый канал не представляет труда. Постулируем, что калиевый канал содержит x одинаковых независимых субъединиц, каждая из которых может находиться в одном из двух состояний — 0 («пассивное» состояние) и 1 («активное» состояние). Канал обладает проводимостью лишь в том случае, когда все x субъединиц находятся в состоянии 1.

Рассмотрим ансамбль из N одинаковых каналов. Можно ввести концентрацию каналов с количеством субъединиц в состоянии 0, равным i . Эту концентрацию обозначим c_i . Очевидно, имеется c_0, c_1, \dots, c_x — всего $(x+1)$ концентрация, соответственно $(x+1)$ различному состоянию канала. Обозначая константу скорости перехода из 0 в 1 через α , а из 1 в 0 — β , имеем систему уравнений, описывающих кинетику изменения концентраций:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dc_0}{dt} &= \alpha c_1 - \beta x c_0; \\ \frac{dc_1}{dt} &= 2 \alpha c_2 + \beta x c_0 - \alpha c_1 - \beta (x-1) c_1; \\ &\dots \\ \frac{dc_j}{dt} &= -j \alpha c_j + (x-j+1) \beta c_{j-1} - (x-j) \beta c_j + \alpha (j+1) c_{j+1}, \\ &\dots \\ \frac{dc_x}{dt} &= -x \alpha c_x + \beta c_{x-1}. \end{aligned} \right\} \quad (20)$$

Рассматривая коэффициенты α и β , как функции потенциала, с помощью системы (20) можно описывать эксперименты с фиксацией напряжения, поскольку в рамках нашей схемы проводимость изменяется пропорционально концентрации c_0 : $g_K = N g_0 c_0$.

Определим стационарное распределение каналов по состояниям. Полагая в (20) $dc/dt = 0$, имеем:

$$\begin{aligned} \bar{c}_1 &= x \frac{\beta}{\alpha} \bar{c}_0 \equiv x \zeta \bar{c}_0; \\ \bar{c}_2 &= \frac{x-1}{2} \zeta \bar{c}_1 = \frac{x(x-1)}{2} \zeta^2 \bar{c}_0; \\ &\dots \\ \bar{c}_j &= \frac{x!}{(x-j)! j!} \zeta^j \bar{c}_0 = c_x^j \zeta^j \bar{c}_0. \end{aligned} \quad (21)$$

Здесь черта означает стационарное значение величины. Из условия

$$\sum_{i=0}^x c_i = 1 \quad (22)$$

находим

$$\sum c_x^i \zeta^i c_0 = 1; \quad (23)$$

откуда имеем

$$\bar{c}_0 = \frac{1}{(1 + \zeta)^x}. \quad (24)$$

Таким образом, если ввести определение

$$n = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = \frac{1}{1 + \zeta}, \quad (25)$$

то из (24) сразу видно, что при $x=4$ выражение для \bar{c}_0 совпадает с выражением Ходжкина — Хаксли для проводимости. Поэтому можно написать

$$c_0 = n^x.$$

Рассматривая эксперимент по фиксации напряжения, имеем решение (10) в виде:

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0) e^{-\lambda t}, \quad (26)$$

где $\lambda = \alpha + \beta$.

Поэтому для проводимости в условиях фиксации напряжения имеем:

$$g_K = N g_0 [n_\infty - (n_\infty - n_0) e^{-\lambda t}]^x. \quad (27)$$

При $x=4$ это выражение в точности совпадает с выражением Ходжкина — Хаксли, если положим $\alpha = \alpha_n$ и $\beta = \beta_n$.

Выражения (24) и (27) подтверждают, что изложенная кинетическая схема может рассматриваться как некоторая физическая интерпретация модели Ходжкина — Хаксли. Однако до недавнего времени не было возможности непосредственной проверки этой схемы. Сравнительно давно измерялись спектры флюктуаций тока^{14,15}, которые в принципе должны были пролить свет на вопрос о законности кинетической схемы. Однако измерявшийся обычно спектр имел частотную зависимость $1/f$, где f — частота. Такого рода зависимость не удавалось получить не только в схеме Ходжкина — Хаксли, но и в какой-либо иной схеме. Поэтому не было уверенности в том, что измеряемые величины связаны с флюктуациями проводимости ионных каналов. В 1973 г. Фишман⁷ измерил спектр флюктуаций проводимости калиевого канала, определив его как разность флюктуационных спектров нормальной мембраны и мембраны с заблокированными калиевыми каналами. Полученный им спектр имел плотность вида

$$G(\omega) = \frac{f_1(\varphi)}{\lambda^2 + \omega^2}; \quad \omega = 2\pi f,$$

где $\lambda = \alpha_n + \beta_n$ и $f_1(\varphi)$ — некоторая функция. Эти эксперименты позволили Хиллу и Чену⁸ провести сопоставление кинетической схемы Ходжкина с экспериментами Фишмана, в результате чего было обнаружено расхождение между теорией и экспериментом: теоретическая зависимость критической частоты λ от потенциала оказалась заметно выше экспериментальных точек. (Критическая частота определялась по точке

пересечения нулевой и бесконечной асимптот графика $G - \ln \omega$.) Это расхождение было значительно снижено Хиллом и Ченом⁸, которые допустили возможность проведения тока калиевым каналом не только в состоянии 0, но и в других. Сравнение схемы Ходжкина с данными флюктуационного анализа носит в настоящее время лишь предварительный характер. Но уже сейчас ясно, что флюктуационный анализ будет одним из важнейших инструментов исследования природы возбудимости.

IV. ВОРОТНЫЕ ТОКИ

Последние годы были отмечены значительными успехами на пути к выяснению физической сущности процесса возбуждения. В блестящих экспериментах, осуществленных Армстронгом, Безанилла, Кейнесом, Роясом, Мевесом и другими⁸⁻¹¹, были обнаружены асимметричные токи, по всем признакам являющиеся токами смещения заряженных частиц внутри мембраны. Причем имеются основания считать, что эти токи непосредственно связаны с перемещением заряженных групп, управляющих проводимостью натриевого канала.

Ввиду важности вопроса следует вкратце дать определение так называемому воротному току. В методике фиксации напряжения мембрану, неспособную пропускать ионы, выдерживают при некотором потенциале. Затем дают импульс напряжения определенной амплитуды (около 150 мв) и достаточной длительности, регистрируя возникающий при этом ток, и после прекращения импульса напряжения система выдерживается вновь при исходном потенциале. Затем прикладывают импульс напряжения противоположного знака; при этом получается новая запись тока в зависимости от времени, прошедшего с начала импульса. Так называемый воротный ток получается вычитанием соответствующих одному и тому же времени токов друг из друга. Знак разности при этом, естественно, зависит от исходного потенциала и при некотором его значении амплитуда воротного тока равна нулю⁹. Любопытно, что в эксперименте было обнаружено приблизительное совпадение характерного времени изменения воротного тока и времени изменения переменной t во всей области потенциалов. В то же время никаких указаний на корреляцию воротного тока с переменными h или n обнаружено не было. По-видимому, это не может быть объяснено недостаточной точностью измерений, скорее, здесь нужно менять представление о кинетике активации натриевого тока и изыскивать соответствующую кинетическую схему.

V. ДИПОЛЬНАЯ КООПЕРАТИВНАЯ МОДЕЛЬ

Интерпретация воротных токов в схеме Ходжкина — Хаксли основана на представлении о перемещении через всю толщу мембранных нескольких заряженных групп, являющихся составной частью канала. С физической точки зрения такое допущение мало приемлемо. Разумнее предполагать, что происходит переориентация диполей, окружающих канал, которая эквивалентна переносу некоторого заряда через всю мембрану. Тогда ток ворот отражает дипольную перестройку системы. Он отличается от обычного тока смещения несимметрией по знаку поля. Система диполей должна быть кооперативной, так как в противном случае невозможно объяснить сильную зависимость электрических характеристик от потенциала.

Изменение ионной проницаемости в процессе переориентации диполей может быть вызвано различными причинами. Если переориентация сопряжена с заметными конформационными изменениями системы, то «открывание» или «закрывание» канала может иметь смысл изменения

молекулярной геометрии канала. Возможен и другой случай, когда дипольная переориентация, не изменяя геометрии канала, влияет на электростатическую компоненту энергии ионов в канале и тем самым на их концентрацию в мембране и эффективную подвижность¹⁶.

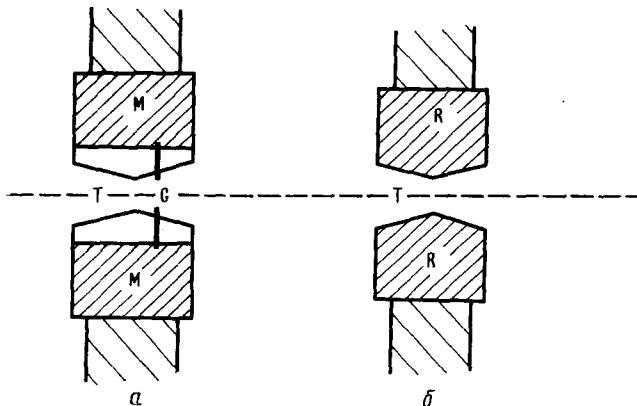


Рис. 3. Модель возбудимого ионного канала: *а* — регуляция за счет изменения молекулярной геометрии транспортной системы *T*; *М* — измерительное устройство; *G* — ворота. *б* — электростатическая схема управления проводимостью; геометрия транспортной системы жесткая; *R* — система регуляции

Модели канала, построенные с учетом указанных выше возможностей, изображены на рис. 3. 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 (*M*), которое связано какими-то степенями свободы с «воротами» (*G*), т. е. с подвижными молекулярными группами, изменяющими геометрию транспортной системы (рис. 3а). Пока нет данных, которые позволили бы ответить на вопрос о том, являются ли ворота локализованными, или перестройка затрагивает значительную часть транспортной системы. На рис. 3б изображен электростатический вариант регуляции. Здесь не имеет смысла разделять измерительную систему и собственно ворота, так как геометрия транспортной системы предполагается жесткой и блок *R* осуществляет измерение поля и регуляцию проницаемости одновременно. В любой из этих моделей так называемый воротный ток связан с дипольной переориентацией в системах *R* или *M*. Задача вычисления воротного тока является вполне самостоятельной и не требует никаких предположений о механизме регуляции проницаемости.

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 и соответствуют переходу последнего от состояния покоя к активации и инактивации. В квазихимическом приближении энергия субъединицы в *i*-ом состоянии $V_i(\theta_1, \theta_2, \phi)$ может быть записана в виде

$$V_i = w_i(\theta_1, \theta_2) + \epsilon_i(\theta_1, \theta_2) \psi, \quad (28)$$

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

$$k_{01} = A e^{\alpha(u_1 + \epsilon_1 \psi)}; u_1 + \epsilon_1 \psi = V_0 - V_1. \quad (29)$$

Нетрудно написать кинетические уравнения в рамках линейной схемы:

$$\begin{aligned}\dot{\theta}_i &= -(k_{i1} + k_{1i})\theta_i - k_{1i}\theta_j + k_{i1}; \quad i, j = 0, 2; \\ i + j &= 2.\end{aligned}\quad (30)$$

Ограничимся рассмотрением случая двух состояний, что соответствует активации ионного канала. Из (30) получаем, полагая $\theta_2 = 0$, уравнение:

$$\dot{\theta}_0 = -(k_{01} + k_{10})\theta_0 + k_{10}, \quad (31)$$

стационарное решение которого имеет вид, аналогичный известной изотерме Фрумкина:

$$\frac{\theta_1}{1 - \theta_1} e^{-\mu(\theta_0)} = \frac{A}{B} e^{\varepsilon\psi}; \quad \theta_0 = 1 - \theta_1. \quad (32)$$

Согласно экспериментальным данным⁹, смещение заряда при активации натриевого канала удовлетворительно описывается формулой

$$\theta(\psi) = \frac{1}{1 + e^{-z\psi}}; \quad z = 1, 3. \quad (33)$$

На рис. 4 изображены зависимости $u(\theta)$ при разных значениях ε , найденные из условия совпадения (32) и (33). Из рис. 4 следует, что в

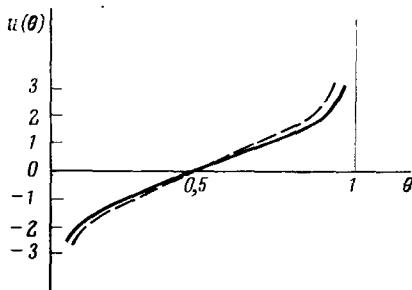


Рис. 4

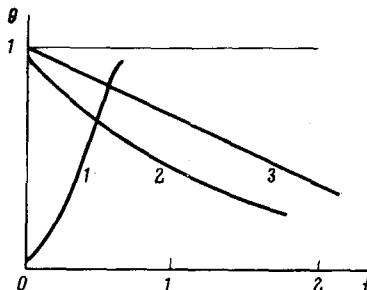


Рис. 6

Рис. 4. Зависимость кооперативной энергии субъединицы от θ . Сплошная кривая отвечает $\varepsilon = 0,2$, параметр кооперативности ω оказывается равным 3,5. Пунктир — $\varepsilon = 0,05$, $\omega = 3,88$; фазовый переход возникает при $\omega = 4$.

Рис. 5. Доля перенесенного заряда как функция потенциала. Кривая (1) построена по формуле (32) с линейной аппроксимацией $u(\theta)$. Кривая (2) — по формуле (33); точки — эксперимента из⁹

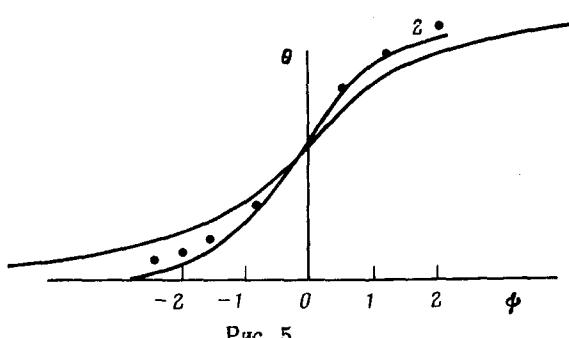


Рис. 5

Рис. 6. Зависимость $\theta(t)$; 1 — «прямой клемп» с $\theta = 0,05$ на 0,95; 2 — «обратный клемп» с $\theta = 0,95$ на $\theta = 0,05$; 3 — зависимость $\lg \theta(t)$, соответствующая кривой 2

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. 5 представлена стационарная кривая $\theta(\phi)$, полученная при линейной аппроксимации $u(\theta) = 3,5 \cdot (\theta - 0,5)$. Таким образом, даже малая переориентация малых диполей позволяет получить необходимую крутизну $\theta(\phi)$ за счет сильной кооперативности.

Для вычисления тока ворот необходимо найти кинетику изменения $\theta(t)$. Характер этой зависимости проиллюстрирован на рис. 6 при $\alpha = 1$. В этом случае при сборе потенциала $\theta(t)$ изменяется по квазиэкспоненциальному закону. Ток ворот находится дифференцированием выражения для $\theta(t)$.

Способ нахождения проводимости зависит от того, какой вариант модели канала рассматривается — рис. 3а или 3б. В первом случае можно найти проводимость путем подбора функции $g(\theta)$, основываясь на экспериментальных данных. Эта процедура аналогична выбору степенной функции ($g_{\text{K}^+} \sim n^4$, $g_{\text{Na}^+} \sim m^3 h$) в модели Ходжкина — Хаксли. Во втором случае можно найти вид $g(\theta)$ из физических соображений, вычисляя концентрацию носителей в канале и проводимость по формулам

$$c \sim \bar{c} \cdot e^F; g \sim c, \quad (34)$$

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

$$F \sim \frac{eQ\delta\xi}{4\pi kTSN} (1 - \theta). \quad (35)$$

Здесь $Q \cdot \delta$ — полное изменение дипольного момента ($Q \sim 2 \cdot 10^3 \text{ e}/\mu^2$), 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 $e^{\delta(\theta-1)}$ в области средних θ очень близки. Экспоненциальная зависимость проводимости от θ обладает тем преимуществом, что она позволяет легко объяснить аддитивностью энергии запись $g_{\text{Na}^+} \sim m^3 \cdot h$, а также сдвиг между максимумом тока проводимости и воротного тока.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, J. Physiol (London), 117, 500 (1952).
2. B. Hille, J. Gen. Physiol., 58, 599 (1971).
3. B. Hille, Там же, 39, 637 (1972).
4. T. Hill, Yi-der Chen, Biophys. J., 12, 948 (1972).
5. C. Stevens, Там же, 12, 1028 (1972).
6. Yi-der Chen, T. Hill, Там же, 13, 1276 (1973).
7. H. Fishman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 876 (1973).
8. C. Armstrong, F. Bezanilla, J. Gen. Physiol., 63, 533 (1974).
9. R. Keynes, S. Rojas, J. Physiol. (London), 239, 393 (1974).
10. H. Meves, T. I. Shaw, W. Vogel, Pflugers Arch. ges. Physiol., 347, R33 (1974).
11. C. M. Armstrong, Quart. Rev. of Bioph., 7, 179 (1975).
12. P. Mueller, D. O. Rudin, Nature, 217, 713 (1968).
13. В. С. Маркин, В. Ф. Пастушенко, Ю. А. Чизмаджев, Биофизика, 17, 809 (1972).
14. A. A. Verween, H. E. Derkxen, Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 15, 353 (1969).
15. D. J. M. Poussart, Biophys. J., 11, 211 (1971).
16. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Биофизика, 10, 625 (1965).