

В. Г. ХИЧЕНКО, В. И. ХИЧЕНКО

(Новосибирск)

О МЕТОДЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИНЕТИКИ ИОННОГО ТОКА ВО ВРЕМЯ НЕРАСПРОСТРАНЯЮЩЕГОСЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

В данной работе рассматривается принципиальная возможность нахождения кинетики ионных токов во время нераспространяющегося потенциала действия с помощью метода фиксации потенциала и вариации концентрации ионов во внеклеточном растворе.

Пусть выполняются следующие условия.

1. Потенциал действия V_s обусловлен ионными токами I_i , текущими по селективным каналам n типов.

2. Протекающий через мембрану ток I_m состоит из емкостного тока $I_c = C \frac{dV}{dt}$ (C и V — емкость и потенциал мембраны) и суммы ионных токов:

$$I_m = I_c + \sum_{i=1}^n I_i. \quad (1)$$

3. Ионный ток I_i описывается уравнением

$$I_i = g_i f_i(V, t) (V - V_i), \quad (2)$$

где g_i — максимальная проводимость мембраны для ионов i -го типа; V_i — равновесный потенциал для I_i ; $f_i(V, t)$ — непрерывная функция потенциала и времени, не зависящая от концентрации одновалентных ионов в растворе. В моделях мембран, аналогичных мембране аксона Ходжкина — Хаксли [1], $f_i(V, t)$ определяется из системы уравнений, которая содержит дифференциальные уравнения первого порядка и функции, полученные из эксперимента.

4. Существует устройство (ЭВМ, магнитофон), позволяющее запомнить потенциал действия V_s , генерируемый мембраной в ответ на пропускание через нее раздражающего импульса тока I_e .

5. Внутренняя и внешняя поверхности мембраны изопотенциальны, т. е. выполняется условие фиксации пространства.

6. Если изменить концентрацию i -го иона во внеклеточном растворе, а затем привести ее к первоначальному уровню, то параметры мембраны примут исходные значения.

Если теперь в условиях фиксации потенциала в качестве командного импульса V_c используется предварительно зарегистрированный потенциал действия ($V_c = V_s$), то регистрируемый трансмембранный ток I_{m_0} будет равен I_e . Это утверждение очевидно, поскольку такой экспериментальной процедуре соответствует на уровне математической модели проверка правильности решения, а именно подстановка полученного решения V_s в исходное уравнение (1), обращающееся при этом в тождество. Этот прием может использоваться в ситуации, когда раздражающий импульс неизвестен. Тогда в условиях фиксации потенциала при $V_c = V_s$ можно получить информацию о стимулирующем токе, как это было сделано в работе [2], где таким способом определялся синаптический ток, вызывающий спайк. Необходимо отметить, что приведенная процедура определения I_{m_0} впервые предложена в [3], а затем исследована в [4, 5] в качестве теста на выполнение условия фиксации пространства: $I_{m_0} = I_e$, если это условие выполняется.

Рассмотрим алгоритм определения j -го ионного тока.

1. Запоминается потенциал действия V_s , вызванный пропуском через мембрану стимулирующего импульса тока I_c .

2. В условиях фиксации потенциала при $V_c = V_s$ регистрируется трансмембранный ток I_{m_0} , для которого справедливо уравнение

$$I_{m_0} = I_c + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n I_i + I_j. \quad (3)$$

3. Определяются V_j и ионный ток \hat{I}_j при ступенчатом смещении мембранного потенциала в сторону деполяризации до заданной величины V_T . Для \hat{I}_j можно записать $\hat{I}_j = g_j f_j(V_T, t) (V_T - V_j)$.

4. Во внеклеточном растворе изменяется концентрация j -го иона, что приводит к изменениям максимальной проводимости и равновесного потенциала (их новые значения — g_j^* и V_j^* соответственно) и появлению тока $I_{h_j} = \text{const}$, необходимого для удержания потенциала покоя на его исходном уровне.

5. Методом фиксации потенциала определяются V_j^* и ионный ток \hat{I}_j^* при ступенчатом смещении мембранного потенциала до прежней величины V_T . Для \hat{I}_j^* имеем $\hat{I}_j^* = g_j^* f_j(V_T, t) (V_T - V_j^*)$. Используя значение \hat{I}_j^*/\hat{I}_j для одного и того же момента времени, получим, что отношение максимальных проводимостей k_j можно найти из данных эксперимента:

$$k_j = \frac{g_j^*}{g_j} = \frac{\hat{I}_j^* (V_T - V_j)}{\hat{I}_j (V_T - V_j^*)}. \quad (4)$$

6. Регистрируется ток I_{m_j} при $V_c = V_s$:

$$I_{m_j} + I_{h_j} = I_c + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n I_i + I_j^*. \quad (5)$$

Из уравнений (3) и (5) имеем $I_j^* - I_j = I_{m_j} - I_{m_0} + I_{h_j}$. Отсюда, учитывая (2), окончательно получим

$$I_j = (I_{m_j} - I_{m_0} + I_{h_j}) (V_s - V_j) [k_j (V_s - V_j^*) - (V_s - V_j)]^{-1}. \quad (6)$$

Таким образом, для любого момента времени генерации нераспространяющегося потенциала действия ионный ток рассчитывается по формуле (6), в правую часть которой входят значения параметров и функций, определяемых экспериментально.

В случае когда изменение концентрации j -го иона влияет на проводимости и равновесные потенциалы других ионных каналов, определение кинетики ионных токов приводит к существенному усложнению эксперимента и в итоге сводится к решению системы $n - 1$ линейных уравнений с $n - 1$ неизвестным:

$$LVG = I^*, \quad (7)$$

где $I^* =$

$$= \begin{pmatrix} I_{m_1} - I_{m_0} + I_{h_1} + \Delta I_{n1} \\ \vdots \\ I_{m_j} - I_{m_0} + I_{h_j} + \Delta I_{nj} \\ \vdots \\ I_{m_{n-1}} - I_{m_0} + I_{h_{n-1}} + \Delta I_{nn-1} \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} V_s - V_1 & \dots & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ 0 & \dots & V_s - V_j & \dots & 0 \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \dots & V_s - V_{n-1} \end{pmatrix}, \quad G = \begin{pmatrix} g_1 f_1 \\ \vdots \\ g_j f_j \\ \vdots \\ g_{n-1} f_{n-1} \end{pmatrix},$$

$$L = \|l_{ji}\|, \quad l_{ji} = k_{ji} (V_s - V_{ji}) - (V_s - V_i).$$

Параметры k_{ji} и V_{ji} характеризуют изменение максимальной проводимости и равновесного потенциала каналов i -го типа при изменении концентрации j -го иона. При выводе уравнения (7) считалось, что $i = n$ соответствует каналам утечки, тогда $f_n(V, t) \equiv 1$ и $\Delta I_{nj} = g_n(V_s - V_n) - k_{jn}g_n(V_s - V_{jn})$. При условии невырожденности матрицы L кинетики ионных токов определяются уравнением $I = VG = L^{-1}I^*$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.— J. Physiol., 1952, v. 117, p. 500—544.
2. Llinas R., Sugimori M., Simon S. M. Transmission by presynaptic spike-like depolarization in the squid giant synapse.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1982, v. 79, p. 2415—2419.
3. Starzak M. E., Starsak R. J. An action potential clamp to probe the effectiveness of space clamp in axons.— IEEE Trans. Biomed. Eng., 1978, v. BME-25, p. 201—204.
4. Cole K. S. Digital operations can be deceptive. Squid giant axon membrane.— Biophys. J., 1980, v. 31, p. 433—434.
5. Starzak M., Needle M. The action potential clamp as a test of space-clamp effectiveness—the Lettvin analog axon.— IEEE Trans. Biomed. Eng., 1983, v. BME-30, p. 139—140.

Поступила в редакцию 13 декабря 1985 г.

УДК 612.014.412 : 577.352.3

В. И. ХИЧЕНКО

(Новосибирск)

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИНЕТИКИ ИОННЫХ ТОКОВ ВО ВРЕМЯ НЕРАСПРОСТРАНЯЮЩЕГОСЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Процесс генерации потенциала действия взаимосвязан с токами, текущими по ионным каналам электровозбудимой мембраны. При нахождении кинетики этих токов во время спайка используются методы численного интегрирования системы дифференциальных уравнений, аналогичных модели аксона Ходжкина — Хаксли [1]. Существенно, что в этом случае для получения решения необходимо в предварительных экспериментах с использованием метода фиксации потенциала определить параметры мембраны и зависимости ряда ее характеристик от мембранного потенциала [2].

В принципе можно косвенно найти кинетики ионных токов во время спайка без знания математической модели мембраны и определения ее потенциалзависимых характеристик. Эксперимент сводится к регистрации трансмембранного тока в условиях фиксации потенциала, когда, во-первых, в качестве командного импульса используется сигнал, тождественный предварительно зарегистрированному потенциалу действия, а, во-вторых, ионный ток изменен либо путем вариации концентрации соответствующего иона [9], либо использованием специфического блокатора ионных каналов [10].

Необходимое условие реализации такого метода — ток, текущий через мембрану I_m , — выражается уравнением

$$I_m = I_c + \sum_{i=1}^l I_i, \quad (1)$$