

И. В. Нежинский, В. Н. Харкянен

## ЭФФЕКТЫ САМООРГАНИЗАЦИИ В СИСТЕМЕ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ ИОННЫХ КАНАЛОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

*В работе проведено теоретическое исследование кооперативных эффектов взаимодействия ионных каналов клеточных мембран. На основе известной модели бистабильности одиночного канала изучены пространственные структуры, образуемые на поверхности мембраны каналами, находящимися в различных функциональных состояниях. Продемонстрирована принципиальная возможность управления состоянием системы каналов посредством изменения значений управляющих параметров; при этом в качестве контрольных параметров выбираются те, которые могут быть фиксированы в реальном эксперименте.*

**Введение.** Одной из актуальных проблем изучения механизмов функционирования биомембран является проблема корректного учета взаимодействия их функциональных элементов, в частности, ионных каналов, через которые осуществляется транспорт различных биологически значимых ионов. Сама постановка проблемы описания взаимодействия мембранных каналов стала возможной вследствие успешного теоретического изучения механизмов функционирования одиночных каналов на основе представления о молекулярной самоорганизации. Проведенный в работах [1—3] учет конформационных переходов белковых молекул, образующих каналы, позволил теоретически описать механизмы молекулярной организации, следствием которой является феномен бистабильности канала (работающего по «двоичному коду»: «открыт—закрыт»). Бистабильность функционирующего канала, т. е. наличие двух устойчивых стационарных состояний при одних и тех же значениях управляющих параметров позволяет рассматривать его в качестве одного из «кандидатов» на роль функциональных элементов молекулярных устройств по обработке информации.

В этом случае, однако, возникает проблема корректного описания сопряжения, связи одиночных каналов в масштабах всей клеточной мембраны, функциональная целостность которой, очевидно, и является следствием существования подобного сопряжения. При этом ионный канал следует рассматривать как функциональный элемент нижайшего иерархического уровня, а мембрану в целом — как подсистему следующего, более высокого уровня иерархии. Подобное рассмотрение является одной из методологических основ современной теории самоорганизации, в рамках которой исследуются кооперативные эффекты в иерархически организованных молекулярных и надмолекулярных системах различной природы (см. [4—6]). Следует отметить, что наличие детального описания функциональных элементов подобных систем делает возможным непосредственное изучение способов управления их функционированием.

Таким образом, рассматриваемая проблема формально сводится к изучению системы, образующейся из двух подсистем различного иерархического уровня («большой» и «малой»). Каждая из подсистем представляет собой, в свою очередь, нелинейную диссипативную систему, описываемую известными уравнениями типа диффузионной кинетики (см. [4—6]). Так возникает система уравнений

$$\tau_c \partial_t c = f(c; n, L^2 \nabla^2, \dots), \quad (1)$$

$$\tau_n \partial_t n = g(n; \beta, l^2 \nabla^2, \dots), \quad (2)$$

где  $c$  — параметр порядка (динамическая переменная) первой подсистемы («большой»);  $n$  — параметр порядка второй подсистемы («малой»), который для первой подсистемы является управляющим

параметром;  $\beta$  — управляющий параметр 2-й подсистемы;  $L$  и  $l$  — пространственные масштабы соответствующих подсистем;  $\tau_c$ ,  $\tau_n$  — их характерные времена;  $\nabla^2$  — оператор Лапласа. Нелинейные функции  $f$  и  $g$  могут зависеть от величин типа  $\nabla^2 c$ , учитывающих нелокальность диффузионного типа; в случае точечных (локализованных) систем типа одиночного ионного канала диффузионные эффекты не учитывают.

Уравнения вида (1), (2) хорошо известны в синергетике; они описывают возникновение диссипативных структур и нетривиальных

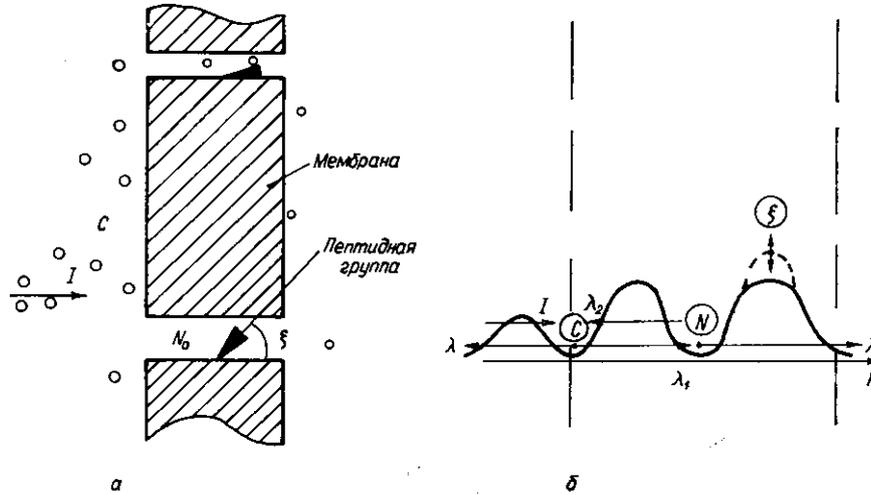


Рис. 1. Схематические изображения клеточной мембраны (а) и энергетического профиля одиночного канала (б)

режимов поведения. Полагаем, что характерные пространственные масштабы «большой» и «малой» подсистем связаны неравенством  $l \ll L$  (при этом соответствующие времена релаксации могут быть одного порядка). Сопряжение подсистем осуществляется за счет того, что управляющий параметр «большой» подсистемы является одновременно параметром порядка (динамической переменной) «малой» подсистемы. Ввиду этого обстоятельства структуры, возникающие в «большой» подсистеме, могут «управлять» функционированием «малых» подсистем.

В простейшем случае «малыми» подсистемами (молекулярного и надмолекулярного уровня) являются бистабильные (в общем случае — мультистабильные) элементы с дискретным набором устойчивых состояний ( $n_1, n_2$ ).

Подобные элементы могут служить элементарными «ячейками» хранения информации. В реальных биомембранах в качестве таких элементов можно рассматривать ионные каналы, при этом управление функциональным состоянием отдельного канала может осуществляться (из-за наличия связи между «большой» и «малой» подсистемами) за счет изменения управляющих параметров «большой» подсистемы, таких как коэффициенты диффузии и параметры накачки.

**Модель и постановка задачи.** Рассмотрим транспорт определенного сорта ионов, находящихся в избытке во внешнем околомолекулярном пространстве (рис. 1, а). Регуляцию транспорта осуществляет так называемая «воротная частица» — пептидная группа, находящаяся внутри канала и меняющая свое равновесное положение под воздействием ионного потока. Изменение равновесного положения «воротной частицы» приводит к конформационной перестройке структуры канала. При этом ионный поток и конформационная (упругая) степень свободы действуют согласованно: конформационное состояние канала формируется за счет усредненного действия со стороны потока ионов, а сам поток зависит от конформационных переменных.

В работах [1—3] получена система нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих транспорт заряда в подобной системе (для

одиночного канала). Эти уравнения получены на основе модели, в которой рассматривается движение ионов в поле, формирующемся внутри канала за счет воздействия других ионов и белковых групп. На рис. 1, б схематически дан «энергетический профиль» одиночного канала. Первый энергетический барьер соответствует двойному электрическому слою у поверхности мембраны, второй — входу в ионный канал, последний (подвижный) потенциальный барьер связан с наличием подвижной пептидной группы, крайние положения которой соответствуют состоянию закрытого или открытого канала. Связь между отдельными каналами осуществляется за счет диффузии ионов вдоль мембраны, при этом величина концентрации  $C$  ионов в околосмембранном пространстве будет влиять на функциональное состояние каналов.

Исходные уравнения, описывающие подобную систему, будут иметь вид (исследуется одномерный случай):

$$\tau_c \frac{\partial C}{\partial t} = I - \tilde{\lambda} C + \lambda_2 N + D \frac{\partial^2 C}{\partial R^2}; \quad (3)$$

$$\tau_N \frac{\partial N}{\partial t} = \lambda_1 C - \lambda_2 N - W_0 e^{-\beta \xi} \cdot N; \quad (4)$$

$$\tau_\xi \dot{\xi} = -k\xi + \alpha N, \quad (5)$$

где  $N$  — концентрация ионов внутри канала;  $\xi$  — обобщенная координата пептидной группы;  $\tau_c$ ,  $\tau_N$ ,  $\tau_\xi$  — времена релаксации соответствующих переменных;  $D$  — коэффициент диффузии ионов  $C$ ;  $I$  — накачка (приток вещества  $C$  извне);  $\lambda$ ,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  — константы перехода через соответствующие потенциальные барьеры ( $\lambda = \lambda + \lambda_1$ );  $W_0$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $k$  — параметры модели (см. [1]).

В данной модели осуществляется сопряжение двух подсистем различного уровня — бистабильного ионного канала и всей клеточной мембраны, функциональное состояние которой связано со значением концентрации ионов  $C$ . В подобной иерархически организованной системе нелокальность диффузионного типа может приводить к нетривиальным пространственным распределениям величин  $C$  и  $N$ , т. е. к нетривиальным режимам функционирования мембраны в целом.

При условии  $\tau_c, \tau_N \gg \tau_\xi$ , что соответствует «медленному» движению ионов по сравнению со скоростью перемещения пептидной группы (см. [1]), исходную систему уравнений (3)–(5) удастся свести к системе двух уравнений, описывающих эволюцию переменных  $C$ ,  $N$  и диффузию вещества  $C$ . В безразмерной форме эта система имеет вид:

$$\partial c / \partial t = i - c + b n(c) + \tilde{D} \partial^2 c / \partial r^2; \quad (6)$$

$$\partial n / \partial t = c - a n - h \cdot n \cdot e^{-n}, \quad (7)$$

где  $c$  и  $n$  — безразмерные концентрации;  $i$  — безразмерная накачка;  $\tilde{D}$  — безразмерный коэффициент диффузии;  $t$ ,  $r$  — безразмерные время и координата;  $a$ ,  $b$ ,  $h$  — параметры:

$$(c, n) = \frac{\alpha}{k} \beta(C, N); \quad i = \frac{\beta I}{\tilde{\lambda}}; \quad \tilde{D} = \frac{D}{\tilde{\lambda} L^2}; \quad a = \frac{\lambda_2}{\lambda_1};$$

$$b = \frac{2}{\tilde{\lambda}}; \quad h = \frac{W_0}{\lambda_1}; \quad r = \frac{R}{L}, \quad (8)$$

где  $L$  — длина системы (размер мембраны).

Систему уравнений (6), (7) исследовали как для случая граничных условий постоянства концентраций

$$(c, n)|_{r=0} = (c_1, n_1); \quad (c, n)|_{r=1} = (c_2, n_2), \quad (9)$$

так и для случая условий отсутствия потоков на границах

$$\frac{\partial}{\partial r}(c, \dot{n})|_{r=0,1} = 0. \quad (10)$$

Для однородного стационарного состояния системы на основе выражений (6), (7) нетрудно получить соотношение

$$i = (a - b)n + h \cdot n \cdot e^{-n}. \quad (11)$$

На рис. 2 (а, б) показаны зависимости  $i(n)$  и  $n(i)$ , полученные на основе соотношения (11). Из рис. 2, б видно, что в данной системе ионные каналы демонстрируют бистабильное поведение: при  $b > b_{кр}$

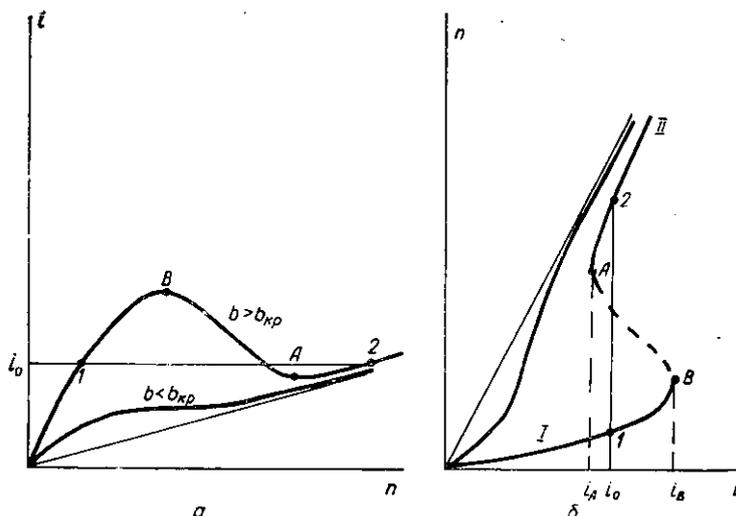


Рис. 2. Бистабильность одиночного канала в системе уравнений (6), (7) зависимости  $i(n)$  (а) и  $n(i)$  (б). Здесь и на рис. 4, 5 ветвь решений I соответствует открытому каналу; ветвь II — закрытому каналу; АВ — ветвь неустойчивых решений

одному и тому же значению накачки соответствуют два значения концентрации ионов в канале (третье значение принадлежит ветви решений АВ, которая, как можно показать, соответствует термодинамически неустойчивым состояниям системы). Критическое значение параметра  $b$ , начиная с которого возникает область бистабильного поведения канала, определяется соотношением

$$b_{кр} = h/e^2. \quad (12)$$

При значениях параметров больше критических бистабильность канала существует только для тех значений накачки, которые попадают в интервал  $i_A < i < i_B$ , где  $i_A$ ,  $i_B$  могут быть рассчитаны на основе выражения (11).

Модель (6), (7) изучали на ЭВМ. В ходе вычислительного эксперимента исследовали нетривиальные пространственно-временные режимы поведения системы, возникающие за счет нелинейности исходных уравнений и нелокальности диффузионного типа. Анализировали также возможности управления функциональными режимами системы, т. е. влияние управляющих параметров  $i$ ,  $D$ , граничных концентраций (именно тех параметров, которые могут быть фиксированы в эксперименте) на вид возникающих структур, образующихся на поверхности мембраны закрытыми и открытыми каналами.

**Результаты моделирования.** Тривиальные пространственные распределения концентраций возникают при различных значениях параметров модели (рис. 3, а, б). При этом, как видно из рисунков, все значения  $n$  соответствуют одной ветви решений, т. е. все каналы нахо-

лятся в одном и том же функциональном состоянии (все открыты или все закрыты).

На рис. 4 (а—в) показаны нетривиальные распределения значений  $n$  и  $c$ . Они возникают в иных областях значений параметров и характерны тем, что в них четко выделяются две пространственные области, соответствующие двум функциональным состояниям канала. В одних случаях эти области возникают за счет изменения (увеличения) значений накачки  $i$  (как на рис. 4, где по мере увеличения  $i$  растет размер области, соответствующей закрытым каналам), в других случаях — за счет изменения значений граничных концентраций  $c_{1,2}$  (рис. 5, а—в) и коэффициента диффузии  $D$ .

**Обсуждение результатов.** Как видно из рис. 4, 5, при определенных значениях параметров в мембране возникают пространственные области, где все каналы либо закрыты, либо открыты, т. е. находятся в одном функциональном состоянии. Следует полагать, что это является следствием самоорганизации в системе мембранных каналов, причем наблюдается ряд эффектов, характерных для самоорганизации нелинейных систем. Так, существует критическое (пороговое) значение управляющих параметров, ниже ко-

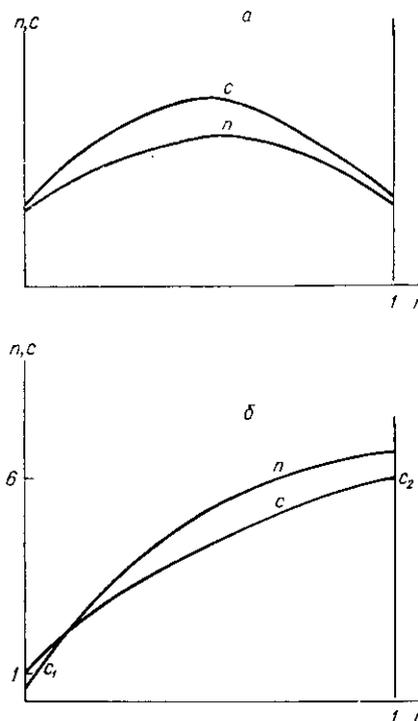


Рис. 3. Пространственные распределения концентраций  $c$  и  $n$  вдоль мембраны. Значения параметров: а —  $a=1,0$ ,  $b=1,0$ ,  $D=1,0$ ,  $i=10,0$ ,  $h=0,01$ ,  $c_1=c_2=1,0$ ; б —  $a=0,96$ ,  $b=0,9$ ,  $D=0,1$ ,  $i=1,0$ ,  $h=0,5$ ,  $c_1=1,1$ ,  $c_2=6,0$

торого все каналы в мембране ведут себя одинаковым образом (для случая рис. 4 — это критическое значение накачки  $i=3$ , для случая рис. 5 — критическое значение граничной концентрации  $(c_2)_{кр} \approx 4,7$ ); существуют и пороговые значения коэффициента диффузии  $D$ .

Пространственные области с полностью закрытыми или открытыми каналами соответствуют двум ветвям зависимости  $n(i)$  (см. рис. 2, б), обозначенным на рис. 4, 5 римскими цифрами I и II. Отметим, что взаимодействие каналов приводит к тому, что «заселенность»  $n$  теперь может принимать значения, соответствующие неустойчивой ветви зависимости  $n(i)$  одиночного канала (ветвь  $AB$  на рис. 2, б). Это объясняется тем, что соответствующая «накачка» для взаимодействующих каналов определяется значением концентрации  $c$  (как это следует из исходной системы уравнений (3) — (5)). Другими словами, для каждого из взаимодействующих каналов перенормируется значение величины  $i_A$  и  $i_B$ .

Из рис. 5 видно, что при самоорганизации каналов в мембране происходит увеличение примембранной концентрации  $c$ , значение которой начинает превышать граничное значение  $c_2$ . Это обстоятельство вызвано закрытием части каналов, которые самозапираются вследствие взаимодействия ионов со структурой канала (тот же эффект наблюдается и для одиночного канала при больших  $n$ , соответствующих второй ветви значений на рис. 2). В настоящей работе мы не обсуждаем вопросы, связанные с функциональной ролью эффектов кооперативной самоорганизации каналов на мембране, а анализируем лишь их харак-

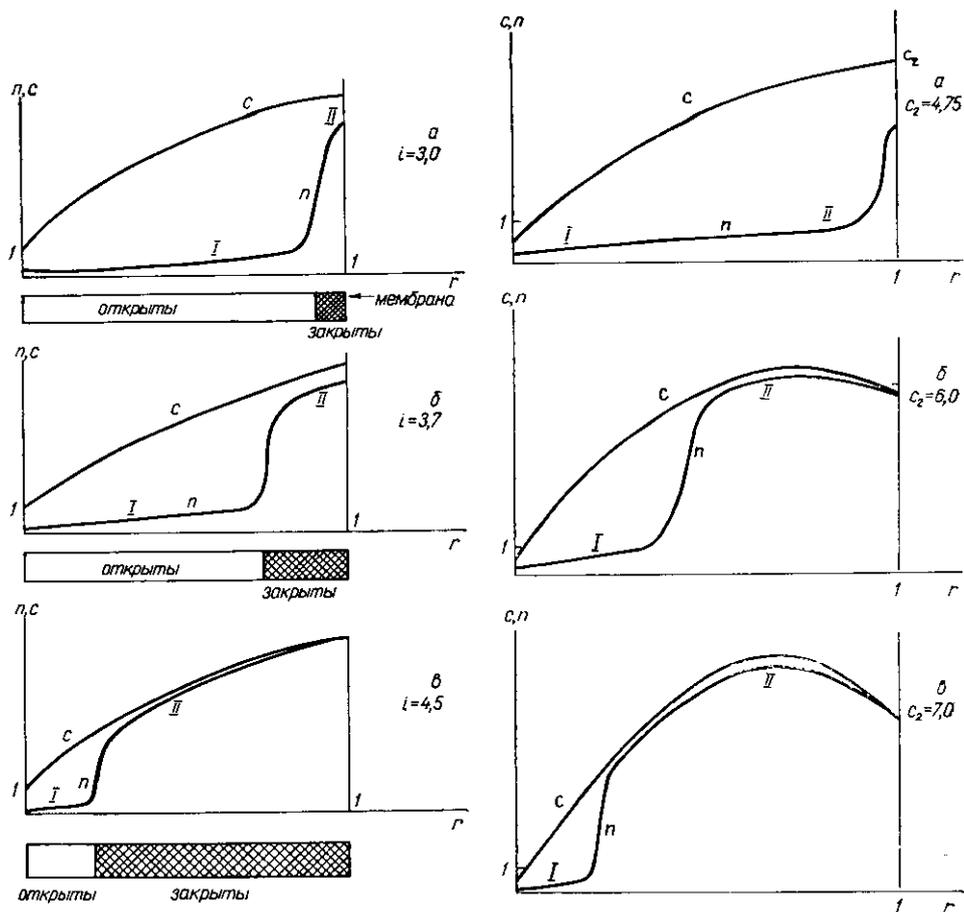


Рис. 4. Изменение вида пространственного распределения концентраций при увеличении накачки. Значения параметров:  $a=1,0$ ;  $b=0,9$ ;  $D=0,1$ ;  $h=10,0$ ;  $c_1=1,0$ ;  $c_2=5,0$ . При  $i < 3,0$  все каналы мембраны открыты. При  $i=3,0$  возникает область, в которой каналы закрыты

Рис. 5. Зависимость вида структур от значения концентрации на правой границе. Значения параметров:  $a=1,0$ ;  $b=0,9$ ;  $h=10,0$ ;  $i=3,7$ ;  $D=0,1$ ;  $c_1=0,25$ . Как в предыдущем случае возникает область закрытых каналов, которая увеличивается по мере роста  $c_2$

тер. Мы надеемся, что сама возможность образования неоднородных динамических структур на поверхности мембраны, показанная в настоящей работе, послужит основой для дальнейших экспериментальных исследований в данном направлении.

#### Резюме

Досліджено модель взаємодіючих іонних каналів, що базується на уявленні про дві підсистеми різного масштабу: «великої» (мембрани в цілому) та «малої» (одиничний канал). Описано ефекти самоорганізації подібної системи. Вивчено простірні структури, що виникають на поверхні мембрани внаслідок «дифузійної» взаємодії окремих каналів (останні є бістабільними функціональними елементами системи). Продемонстровано принципиову можливість управління простірними структурами клітинної мембрани.

#### Summary

The model of the interacting ionic channel based on the idea of two different scale sub-systems (membrane as a whole and single channel) has been investigated. The cooperative effects described for such a system are presented. Spatial structures, emerging on the

membrane surface due to «diffusion» interaction between single channels regarded as bystable functional elements of the whole system, were investigated. The possibility of control over the spatial structures of a cellular membrane was demonstrated.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайдидей Ю. Б., Харкянен В. Н., Чинаров В. А. Синергетическая модель функционирования потенциалозависимых ионных каналов в биомембранах.— Киев, 1988.— 40 с. (Препринт / АН УССР. Ин-т теор. физики; № 123Р).
2. Гайдидей Ю. Б., Харкянен В. Н. Нелинейные эффекты электронного транспорта в биомолекулярных системах.— Киев, 1988.— 32 с.— (Препринт / АН УССР. Ин-т теор. физики; № 130Р).
3. Описание функционирования потенциалонаправляемого ионного канала на основе неконформационного взаимодействия / Ю. Б. Гайдидей, И. С. Магура, Н. В. Пивоварова и др. // Биол. мембраны.— 1991.— 8, № 3.— С. 330—338.
4. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах.— М.: Мир, 1979.— 512 с.
5. Хакен Г. Синергетика. Иерархия неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах.— М.: Мир, 1985.— 419 с.
6. Николис Дж. Динамика иерархических систем.— М.: Мир, 1989.— 486 с.

Межотрасл. науч.-инж. центр по физике живого  
и микроволн. резонанс. терапии «Відгук» при СМ УССР,  
Киев

Получено 15.04.91

УДК 577.32:539.196

М. И. Суховия, В. Н. Славик, И. И. Шафраньош, Л. Л. Шимон

#### ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛ ОСНОВАНИЙ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ С ЭЛЕКТРОНАМИ МАЛЫХ ЭНЕРГИЙ

*Оптическим и масс-спектрометрическим методами исследованы процессы возбуждения, ионизации и диссоциации молекул цитозина в газовой фазе медленными монокинетическими электронами в диапазоне энергий от 0 до 300 эВ. Получены спектры люминесценции цитозина и продуктов его диссоциативного возбуждения в области от 200 до 600 нм. Измерены функции возбуждения молекул. Обсуждаются возможные применения полученных результатов в биофизике и радиобиологии.*

**Введение.** Известно, что в реализации первичных физических стадий различных биологических процессов, таких как биоэнергетические преобразования, синтез биомолекул, радиобиологические реакции, канцерогенез, важную роль играют возбужденные, в частности метастабильные, и ионные состояния молекул биополимеров [1—3]. Азотистые основания нуклеиновых кислот — удобный модельный объект для изучения этих характеристик биомолекул. Эффективным способом передачи молекулярным системам определенных количеств энергии от 0 до 20 эВ, т. е. в области, где находятся нижние синглетные и триплетные возбужденные уровни и потенциалы ионизации оснований, является использование монокинетического пучка низкоэнергетических электронов. В таких экспериментах в отличие от фотовозбуждения можно получить информацию не только об оптически разрешенных переходах между состояниями электронной системы молекул, но и об интеркомбинационных переходах, в результате которых могут эффективно образовываться метастабильные триплетные состояния молекул [4]. Медленные электроны представляют интерес и в связи с тем, что они составляют большую часть (более 90 %, согласно [5]) вторичных электронов, возникающих при взаимодействии излучения разных видов с веществом.

© М. И. СУХОВИЯ, В. Н. СЛАВИК, И. И. ШАФРАНЬОШ, Л. Л. ШИМОН, 1991