

## Моделювання калієвих іонних каналів з урахуванням іонно-конформаційної взаємодії в рамках синергетичного підходу

Г. Є. Вайнреб, С. О. Єсилевський<sup>1</sup>

Інститут фізики НАН України  
Проспект науки, 46, Київ, 03028, Україна

<sup>1</sup> Національний університет «Києво-Могилянська академія»  
Вул. Григорія Сковороди, 2, Київ, 04070, Україна

---

*Проаналізовано одну з можливих математичних моделей, що описує калієвий іонний канал з рухливою структурою в рамках розвинутого раніше синергетичного підходу. Показано можливість виникнення за рахунок іонно-конформаційної взаємодії мультистабільних режимів функціонування каналу. Підтверджено правильність описання процесів активації—деактивації каналу на основі запропонованого підходу. Проаналізовано поведінку кінетичних параметрів каналу при змінах зовнішньої концентрації калію. Дано якісне пояснення природи виникнення концентраційних залежностей та досліджено питання щодо можливості появи немонотонностей у цих залежностях. Пояснено деякі особливості вольт-амперної характеристики каналу. Здійснено порівняння отриманих результатів з наявними експериментальними даними.*

---

Вступ. Згідно з класичною теорією функціонування потенціал-залежних іонних каналів, розвинутою Ходжкіном та Хакслі [1], білкова молекула іонного каналу, що утворює водну пору, здатна пропускати іони певного типу, може знаходитися в декількох функціональних станах — закритому та відкритому, які відрізняються за провідністю. Перехід між станами відбувається при змінах мембранного потенціалу, який діє на певну заряджену групу — сенсор потенціалу.

Як вважається, рух сенсора змінює конформацію каналу і тим самим його провідність (так званий воротний процес). Експерименти свідчать про те, що в деяких типах каналів воротний механізм локалізований біля цитоплазматичного вустя каналу. Класична теорія постулює незалежність провідності каналу від іонного струму через нього, що не підтверджується експериментально [2, 3]. Не пояснюються також залежності ймовірностей реалізації того чи іншого стану від

зовнішніх параметрів, природа самих станів та деякі інші факти.

Пізніші експерименти (наприклад, [2, 3]) показали наявність залежності між провідністю каналу та іонним струмом через нього, причому припускається, що самі дискретні стани виникають за рахунок іонно-конформаційної взаємодії. На основі деяких робіт [4] можна припустити, що при відсутності струму через канал зникає дискретна структура рівнів провідності та залишається лише один стан.

Дана робота базується на синергетичному підході, в якому канал розглядається як мультистабільна структура, що самоорганізується, і для якої кількість та ймовірність реалізації можливих стаціонарних станів залежить від потоку іонів через канал. Логіка побудови моделі збігається з наведеною в роботах [4—6]. Різні стаціонарні конформаційні стани каналу, що мають відповідно різну провідність, відповідають певним значенням деякої узагальненої конформаційної координати  $x$ , яку можна ототожнити з положенням воротної або якоїсь іншої сенсорної групи. Потенціальна енергія іона в каналі апроксимується простим модельним

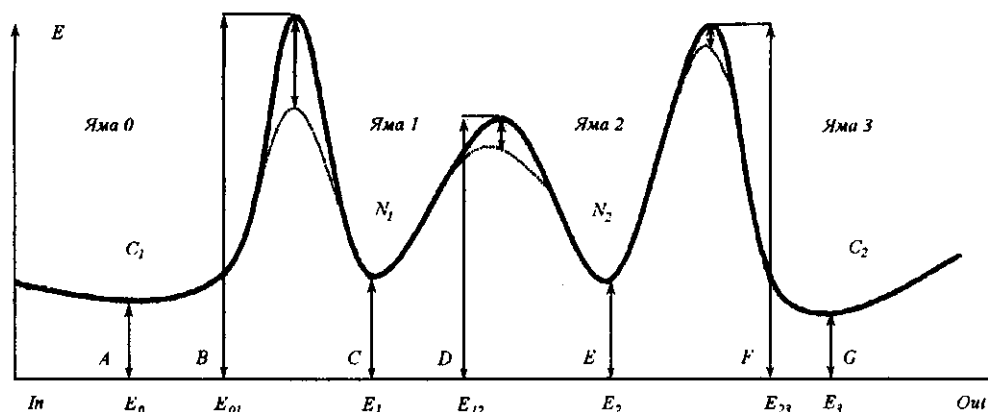


Рис. 1. Енергетичний профіль іона в модельному каналі з рухомими потенціальними бар'єрами. Пояснення в тексті

потенціалом, причому форма потенціалу залежить від  $x$ . Через це ймовірність перебування іонів у певній точці всередині каналу також залежить від  $x$ . Група — сенсор потенціалу зміщується під дією зовнішнього поля та поля іонів, що проходять крізь канал, при цьому поле, створене іонами, на декілька порядків сильніше зовнішнього [5, 6]. Після проходження іона структура каналу релаксує до вихідного стану з певною швидкістю, тому для проміжків часу, великих порівняно з характерним часом переносу одного іона, положення сенсорної групи відповідатиме середній ймовірності перебування іона в каналі.

Метою даної роботи було проаналізувати можливість застосування такої моделі для опису деяких незрозумілих особливостей поведінки реальних каналів на прикладі калієвих каналів.

**Матеріали і методи.** За наявними експериментальними даними, калієвий канал може містити одночасно три іони калію. Структурно жорсткий селективний фільтр містить два місця зв'язування і локалізований біля зовнішнього вустя каналу. Третє місце зв'язування знаходиться ближче до цитоплазматичного вустя. Не розглядаючи тонкої структури селективного фільтра, представимо профіль енергії іона в каналі у вигляді, наведеному на рис. 1, тобто як простий двох'ямний потенціал.

Ймовірності знаходження іонів у вустях каналу позначимо відповідно  $C_1$  та  $C_2$ , ці величини є в першому наближенні пропорційними концентраціям іонів у відповідних розчинах.

Ймовірності знаходження іонів у місцях зв'язування (потенціальних ямах) позначимо  $N_1$  та  $N_2$ .  $E_{ij}$  — енергії відповідних точок потенціального профілю. Для спрощення скористаємося наближенням постійного поля та будемо вважати відстані  $AB$ ,  $BC$ ,  $CD$ ,  $DE$ ,  $EF$ ,  $FG$  рівними між собою. Різницю

потенціалів між зовнішньою та внутрішньою сторонами мембрани вважатимемо додатною. Тоді на кожному з зазначених відрізків різниця потенціалів становитиме  $\varphi = V/6$ , де  $V$  — різниця потенціалів на мембрані. Аналогічно до [4—7] виразимо  $N_1$  та  $N_2$  з рівнянь балансу за умов стаціонарного режиму роботи каналу:

$$N_1 = \frac{C_2 W_{32} W_{21} + C_1 W_{01} (W_{23} + W_{21})}{(W_{10} + W_{12})(W_{23} + W_{21}) - W_{21} W_{12}};$$

$$N_2 = \frac{C_1 W_{01} W_{12} + C_2 W_{32} (W_{10} + W_{12})}{(W_{10} + W_{12})(W_{23} + W_{21}) - W_{21} W_{12}}, \quad (1)$$

де  $W_{ij} = e^{E_i - E_{ij} - \text{sign}(j-i)\varphi}$  — ймовірність «перескакування» іона з потенціальної ями  $i$  до потенціальної ями  $j$ . Час перебування іона поза потенціальними ямами нехтовно малий [5], тому можна обмежитися впливом на сенсор потенціалу лише тих іонів, що знаходяться в ямах.

Рівняння для  $x$  можна взяти у вигляді рівняння звичайного осцилятора з тертям

$$\frac{\ddot{x}}{w} + \tau \dot{x} = -x - x_0 + \alpha_1 N_1(t) + \alpha_2 N_2(t) \equiv \frac{\partial U(x)}{\partial x}, \quad (2a)$$

де  $U(x)$  — конформаційний потенціал (залежність енергії сенсорної групи від конформаційної координати).

У стаціонарних умовах

$$x + x_0 = \alpha_1 N_1(t) + \alpha_2 N_2(t), \quad (2b)$$

де  $w$  — частота деформаційних коливань;  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  — значення максимальної деформації каналу, яке досягається при нескінченно довгому знаходженні іонів у відповідному місці зв'язування, тобто коли

$N_1 = 1$  або  $N_2 = 1$ . Вплив обох місць зв'язування на конформацію каналу, в принципі, неоднаковий ( $\alpha_1 \neq \alpha_2$ );  $-x_0$  — деяке початкове фіксоване значення конформаційної координати при відсутності іонів у каналі.

Без обмеження загальності можна умовно узгодити додатний знак  $x$  з напрямком руху позитивно зарядженого сенсора при деполяризації. При цьому сенсорна група рухатиметься від цитоплазматичного боку мембрани до зовнішнього. При збільшенні  $x$  змінюються висоти потенціальних бар'єрів (змінюється взаємодія сенсора з іонами в каналі), в певному наближенні лінійно. Запишемо  $W_{ij} = e^{E_i - E_{ij} + k_{ij}x - \text{sign}(j-i)\varphi}$ , де  $k_{01} = k_{10} = k_1$ ,  $k_{12} = k_{21} = k_2$ ,  $k_{23} = k_{32} = k_3$  — деякі коефіцієнти;  $E_{ij}$  — висота бар'єра при  $x = -x_0$ . Оскільки воротні процеси вважаються локалізованими біля цитоплазматичного вустя каналу, можна припустити, що  $|k_1| > |k_2|$ ;  $|k_1| > |k_3|$ . Рівняння, яке задає положення стаціонарних станів, має в загальному випадку вигляд

$$x + x_0 = \frac{ae^{k_{12}x} + be^{k_{13}x} + ce^{k_{23}x}}{pe^{k_{12}x} + qe^{k_{13}x} + re^{k_{23}x}}, \quad (3)$$

де  $k_{ij} \equiv k_i + k_j$ ;  $a, b, c, p, q, r$  — певні комбінації параметрів моделі. Така модель є занадто складною для аналізу та інтерпретації, тому введемо деякі додаткові припущення.

Враховуючи локалізацію воротних процесів, припустимо, що рухливості другого та третього бар'єрів можна знехтувати в порівнянні з першим. Через це ж сенсор майже не «відчуває» впливу іонів із зовнішньої ями, тобто  $\alpha_2 = 0$ ,  $W_{ij} = e^{-w_{ij}}e^{k_{ij}x}$ , де  $w_{ij} = -(E_i - E_{ij} - \text{sign}(j-i)\varphi)$ ,  $k_{01} = k_{10} \equiv k_1$ ,  $k_{12} = k_{21} = k_{23} = k_{32} = 0$ . Зрозуміло, що при цьому  $k_1 > 0$ . Підставимо умови (1) в (2), взявши всі висоти бар'єрів та  $k_i$  в одиницях  $kT$  та перевірши реальну різницю потенціалів  $V$  у модельну величину  $\varphi$  за формулою  $\varphi = V/6kT$ . Імовірності  $C_1$  та  $C_2$  виражаємо через реальні іонні концентрації  $C'$  згідно з [5]:  $C_i = C'_i \cdot 10^{-3}$ . Після цього спрощене рівняння, яке задає положення стаціонарних станів, запиється в реальних фізичних величинах:

$$\frac{\frac{k_1 x}{e^{kT}} \alpha_1 (C_1 e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} e^{-2\varphi} + C_1 e^{\frac{-w_{01} - w_{21}}{kT}})}{\frac{k_1 x}{e^{kT}} (e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} + e^{\frac{-w_{10} - w_{21}}{kT}} e^{2\varphi})} + \frac{C_2 \alpha_1 e^{\frac{-w_{32} - w_{21}}{kT}} e^{2\varphi}}{e^{\frac{-w_{12} - w_{23}}{kT}} e^{-2\varphi}}} = x + x_0. \quad (4)$$

Іонний струм, який проходить через канал у стаціонарному стані, можна записати, як  $I =$

$= C_1 W_{01} - N_1 W_{10}$ . Підставивши сюди вираз для  $N_1$  з (1), отримуємо:

$$I = \frac{\overrightarrow{I} - \overleftarrow{I}}{e^{\frac{k_1 x}{kT}} (e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} + e^{\frac{-w_{10} - w_{21}}{kT}} e^{2\varphi}) + e^{\frac{-w_{10} - w_{21}}{kT}} e^{-2\varphi}}, \quad (5)$$

де  $\overrightarrow{I}$  та  $\overleftarrow{I}$  — «крізні» іонні струми через канал у напрямках in—out та out—in відповідно.

$$\overrightarrow{I} = e^{\frac{-w_{01} - w_{12} - w_{23}}{kT}} \frac{k_1 x}{e^{kT}} C_1 e^{-3\varphi}, \quad \overleftarrow{I} = e^{\frac{-w_{01} - w_{12} - w_{23}}{kT}} \frac{k_1 x}{e^{kT}} C_2 e^{3\varphi}.$$

Підставивши в (5) стаціонарні значення  $x$  з (4) можна отримати значення струму для кожного з можливих стаціонарних станів.

Воротний процес, за загальноприйнятими уявленнями, — це просторове переміщення сенсорної групи, тобто зміна координати  $x$  під дією зовнішнього поля. Таким чином, вигляд залежності енергії сенсорної групи від її положення (функція  $U(x)$ ) визначає кінетичні параметри каналу, ймовірності реалізації станів та характеристики переходів між ними. Отже, основною задачею є дослідження залежностей форми потенціального профілю  $U(x)$  від зовнішніх параметрів, таких як потенціал на мембрані та іонні концентрації. Потенціальний профіль аналітично визначається з рівнянь (2a), (2b) та (4), як

$$U(x) = \int \left( \frac{\frac{k_1 x}{e^{kT}} \alpha_1 (C_1 e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} e^{-2\varphi} + C_1 e^{\frac{-w_{01} - w_{21}}{kT}})}{\frac{k_1 x}{e^{kT}} (e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} + e^{\frac{-w_{10} - w_{21}}{kT}} e^{2\varphi})} + \frac{C_2 \alpha_1 e^{\frac{-w_{32} - w_{21}}{kT}} e^{2\varphi}}{e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} e^{-2\varphi}}} - x - x_0 \right) dx. \quad (6)$$

Як буде показано нижче,  $U(x)$  при певних значеннях параметрів має вигляд двох'ямного потенціалу, що відповідає бістабільному режимові функціонування каналу. Лівий потенціальний мінімум, який знаходиться в точці  $x_1$  та має енергію  $U(x_1) \equiv U_1$ , відповідає закритому, правий (у точці  $x_3$ ) — відкритому стану реального каналу. Потенціальний максимум, що розділяє стани, знаходиться в точці  $x_2$  та має енергію  $U(x_2) \equiv U_2 > U_{1,3}$ ;  $x_1, x_2, x_3$  — корені рівняння (4),  $x_1 < x_2 < x_3$ .

Особливий інтерес має аналіз залежностей експериментально вимірюваних кінетичних характеристик каналу від зовнішньої концентрації калію. Проаналізуємо залежність кінетичної константи Ходжкіна-Хакслі  $\alpha$  [1] від  $[K^+]_{out} \equiv C_2$ .

Введемо позначення:

$$a \equiv \alpha_1 (C_1 e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} e^{-2\varphi} + C_1 e^{\frac{-w_{01} - w_{21}}{kT}}),$$

$$b \equiv C_2 \alpha_1 e^{\frac{-w_{32} - w_{21}}{kT}} e^{2\varphi}, c \equiv (e^{\frac{-w_{01} - w_{23}}{kT}} + e^{\frac{-w_{10} - w_{21}}{kT}} e^{2\phi i}),$$

$$d \equiv e^{\frac{-w_{12} - w_{23}}{kT}} e^{-2\varphi},$$

після чого рівняння (4) перепишемо у вигляді:

$$x + x_0 = \frac{ae^{\frac{k_1 x}{kT}} + b}{ce^{\frac{k_1 x}{kT}} + d}$$

або

$$f(x) = \frac{ae^{\frac{k_1 x}{kT}} + b}{ce^{\frac{k_1 x}{kT}} + d} - x - x_0 = 0. \quad (7)$$

Відомо, що  $a \approx e^{\frac{-(U_2 - U_1)}{kT}}$ , але, як буде показано в обговоренні, змінами висот потенціального максимуму  $U_2$  та мінімуму відкритого стану при змінах  $[K^+]_{out}$  можна знехтувати в порівнянні зі змінами  $U_1$ , тому  $a \approx e^{\frac{-(U_2 - U_1)}{kT}}$ . Концентраційну залежність  $U_1$  знайдемо наступним чином. Підставимо до (6) наближене значення  $x_1 = x_0 + \frac{a + b}{c + d}$  та для ями закритого стану отримаємо залежність вигляду  $U_1 = U_1(b)$ ,  $b \sim C_{out}$ . Розкладаючи  $U_1 = U_1(b)$  у ряд до лінійного члена, отримуємо квадратичну функцію, з якої можна однозначно визначити положення максимуму нелінійної концентраційної залежності  $x_{max}$  у вигляді функції від параметрів моделі:

$$x_{max} = f(C_1, \varphi, \alpha_1, k_1, x_0, w_{01}, w_{10}, w_{12}, w_{21}, w_{23}, w_{32}). \quad (8)$$

Конкретна формула занадто складна і неінформативна для наведення. Таким чином, кінетична константа  $a$  нелінійно залежить від зовнішньої концентрації калію. Аналогічно можна проаналізувати поведінку інших кінетичних параметрів.

**Результати та обговорення.** *Результати, що підтверджуються висновками класичної теорії та експериментами.* Аналітичне дослідження загальної функції (3) показує, що при величині  $in \rightarrow out$  струму менше певного порогу існує лише один стаціонарний стан (закритий). При переході цього порога відбувається перехід моностабільності—мультистабільності і з'являється другий стаціонарний стан з набагато більшою провідністю (відкритий стан). Імовірність відкритого стану зростає при деполяризації, що відповідає активації каналу. На відміну від одномісних та симетричних двомісних моделей [4—7] у даній моделі спостерігаються також тристабільні режими з двома закритими станами.

У спрощеній моделі, яка описується рівнянням

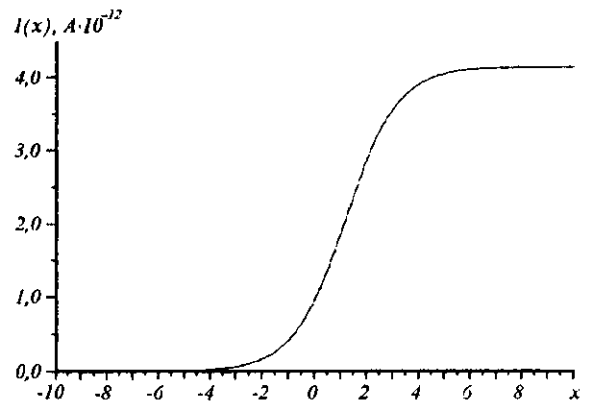


Рис. 2. Залежність струму через канал від значення конформаційної координати. На цьому рис. і на рис. 3—7 параметри моделі є такими:  $T = 300$  К,  $w_{01} = w_{10} = 25,5$  кТ,  $w_{12} = w_{21} = 24,5$  кТ,  $w_{23} = w_{32} = 20$  кТ,  $C_2 = 0$  мМ,  $C_1 = 140$  мМ,  $\alpha_1 = 36$ ,  $V = 15 \cdot 10^{-3}$  В,  $[K^+]_{out} = 5$  мМ

(4), можуть існувати лише моно- та бістабільні режими, що спрощує аналіз. Можна показати, що при деполяризації система переходить з моно- до бістабільного стану, причому положення закритого стану залишається практично незмінним, у той час як значення  $x$ , що відповідає відкритому стану, значно збільшується. Цей факт свідчить про зростання різниці провідностей станів. Криву залежності струму через канал від конформаційної координати, побудовану за рівнянням (5), наведено на рис. 2. Видно, що із збільшенням конформаційної координати струм у стаціонарному стані монотонно зростає. При наведених значеннях параметрів струм досягає насичення приблизно при  $4 \cdot 10^{-12}$  А, що за порядком величини відповідає експерименту. Струми для двох можливих станів значно відрізняються, тобто припустимо інтерпретувати їх як закритий та відкритий стани.

Графік, представлений на рис. 3, демонструє вигляд конформаційних потенціалів каналу для різних значень мембранного потенціалу в бістабільному режимі. Як видно, глибина правої ями (ями відкритого стану) збільшується, а ями закритого стану — зменшується, тобто ймовірність реалізації відкритого стану зростає при деполяризації, як і повинно бути при активації каналу.

На рис. 4 показано залежність вигляду потенціального профілю від зовнішньої концентрації калію. Закритий стан набагато чутливіший до змін

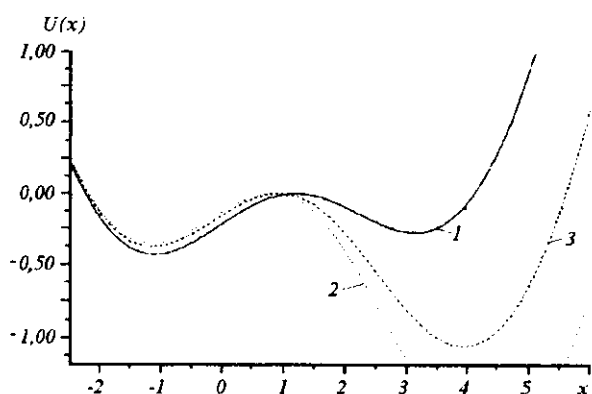


Рис. 3. Конформаційні потенціали для різних значень різниці потенціалів на мембрані: -2 мВ (1), -7,5 мВ (2), -15 мВ (3).  $[K^+]_{out} = 5$  мМ. Криві вирівняно по висоті потенціального бар'єра

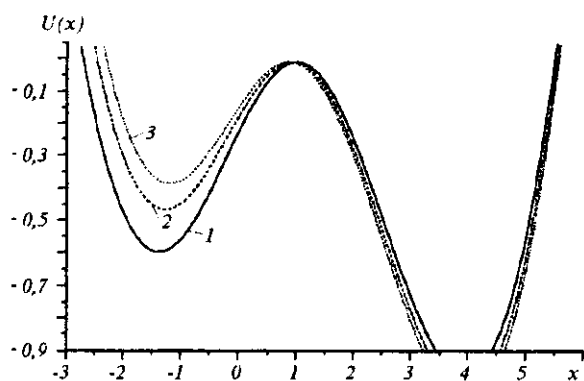


Рис. 4. Конформаційні потенціали при зовнішніх концентраціях калію: 0 мМ (1), 3 мМ (2), 5 мМ (3).  $V = -15$  мВ. Криві вирівняно по висоті потенціального бар'єра

зовнішньої концентрації, тоді як відкритий стан практично не відчуває цих змін. Останнє впливає також з чисто якісних міркувань. У закритому стані струм у напрямі in  $\rightarrow$  out практично відсутній, воротний механізм, локалізований біля цитоплазматичного вустя каналу, «закритий» і перешкоджає проходженню цитоплазматичних іонів у канал, тому заселеність каналу контролюється практично виключно «накачкою» іонів ззовні, звідки й похо-

дить чутливість до змін  $[K^+]_{out}$ . У відкритому стані через велику концентрацію  $[K^+]_{in}$  канал інтенсивно «накачується» іонами з цитоплазми, і вплив змін  $[K^+]_{out}$  практично є невідчутним. При підвищенні  $[K^+]_{out}$  заселеність зростає і канал активується, глибина ями відкритого стану відповідно до вищевикладеного трохи збільшується, закритого стану — істотно зменшується, що й видно з цього рисунка.

Залежності ймовірностей знаходження модельної системи у відкритому стані від різниці потенціалів на мембрані  $V$  для різних  $[K^+]_{out}$  наведено на рис. 5. При збільшенні  $[K^+]_{out}$ , як було розглянуто вище, зростає ймовірність знаходження каналу у відкритому стані, що чітко видно з рис. 5. Цей висновок також узгоджується з результатами, наведеними в роботі [6].

Залежності параметрів Ходжкіна-Хакслі  $\alpha$  та  $\beta$  від мембранного потенціалу для різних концентрацій  $[K^+]_{out}$  демонструють графіки, наведені на рис. 6. Криві побудовано на основі чисельного знаходження означених вище величин  $U_1$ ,  $U_2$  та  $U_3$ . Вигляд кривих якісно збігається з експериментальними даними та класичною теорією. Висновок щодо малої рухливості ями відкритого стану та потенціального максимуму при змінах  $[K^+]_{out}$  підтверджується малими змінами кривої  $\beta(V)$  у відношенні до змін  $\alpha(V)$ , бо  $\beta \approx e^{\frac{-(U_2 - U_3)}{kT}}$ , де  $U_2$  — положення потенціального максимуму,  $U_3$  — положення мінімуму відкритого стану.

Вольт-амперну характеристику модельного каналу показано на рис. 7. Як видно, при підвищенні  $[K^+]_{out}$  та сталій різниці потенціалів сила струму через канал парадоксально зростає. Це викликано збільшенням ймовірності знаходження каналу у відкритому стані, яке «переважає» зменшення електрохімічного потенціалу для калію. Такі ефекти експериментально спостерігалися в деяких типах каналів.

Таким чином, ключове припущення стосовно того, що форма потенціального профілю залежить від заселеності каналу іонами, покладене в основу моделі, дозволяє пояснити багато властивостей реальних калієвих каналів.

*Результати, які не узгоджуються з деякими експериментами.* Наскільки відомо авторам, лише один експеримент [7] виявив явно нелінійну залежність констант Ходжкіна-Хакслі, зокрема константи  $\alpha$ , від зовнішньої концентрації калію, тоді як в інших роботах (наприклад [2, 3]) виявлено монотонні спадаючі або зростаючі залежності. Як уже згадувалося в описі моделі, залежність  $\alpha(C_2)$  має максимум, який визначається формулою (7),

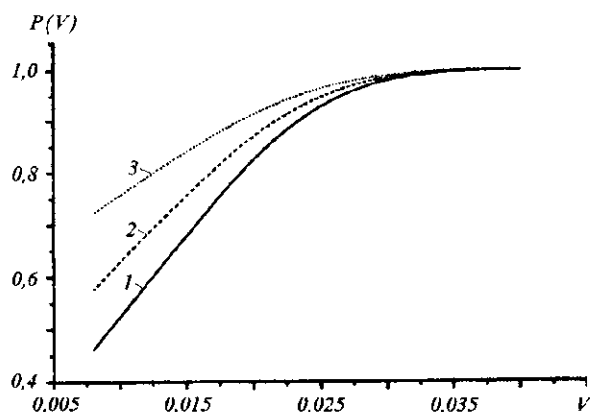


Рис. 5. Залежності ймовірності перебування модельної системи у закритому стані від різниці потенціалів на мембрані для  $[K^+]_{out}$ : 5 (1), 10 (2), 15 (3) мМ

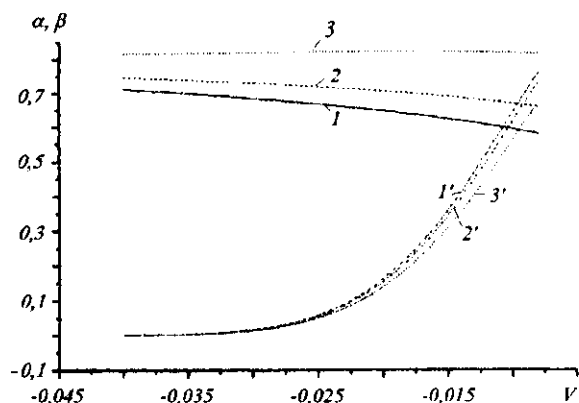


Рис. 6. Залежності кінетичних коефіцієнтів Ходжкіна-Хакслі  $\alpha$  (1, 2, 3) та  $\beta$  (1', 2', 3') від мембранного потенціалу для різних значень  $[K^+]_{out}$ : 2,5 (1, 1'), 5 (2, 2'), 10 (3, 3') мМ

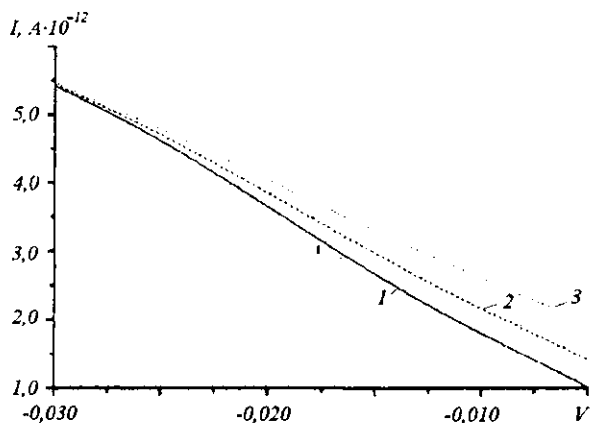


Рис. 7. Вольт-амперна характеристика модельного каналу для різних  $[K^+]_{out}$ : 5 (1), 10 (2), 15 (3) мМ

але комп'ютерний аналіз функції (7) для кожної із змінних показує, що вона ніколи не досягає позитивних значень для області параметрів. Це відповідає бістабільному режиму функціонування каналу. Максимум лежить в нефізіологічній області від'ємних концентрацій, тобто для даної моделі залежність  $\alpha(C_2)$  є монотонно спадаючою при будь-яких припустимих параметрах. Слід зазначити, що такі варіанти залежностей теж виявлялися експериментально.

**Висновки.** Підсумовуючи всі отримані дані, можна стверджувати, що обрана модель повністю описує і логічно пояснює процеси активації—деактивації відповідно до класичних уявлень [1]. Добре описуються ефекти залежності кінетичних параметрів каналу від зовнішньої іонної концентрації. Все це дає змогу говорити про якісно правильне описання іонного транспорту через калієвий канал на основі розвинених у роботах [4—7] синергетичних уявлень.

Щодо згаданих нелінійних концентраційних залежностей, то тут ситуація не визначена. Вичерпно пояснити експериментальні результати на основі запропонованої в цій роботі простої моделі не вдалося. Логічно припустити, що вказані ефекти виникають за рахунок дії не врахованих при моделюванні ефектів конкуренції іонів за місця зв'язування та рухливості потенціальних ям енергетичного профілю. У такому випадку наведена модель описує лише одну з монотонних частин залежності. Можливо також, що не всі типи каналів принципово мають нелінійні концентраційні залежності вказаних параметрів. У цьому разі взагалі важко запропонувати якийсь універсальний для всіх каналів варіант описання. Перевірити ці спекулятивні гіпотези можна лише за результатами експериментів. У наведеній моделі якісно правильно описуються особливості вольт-амперних характеристик деяких типів каналів, що наводить на думку про застосовність моделі для описання саме цих типів каналів.

G. Ye. Weinreb, S. O. Yesilevsky

Model of  $K^+$  ion channel with ion-conformational interaction: sinergetical approach

#### Summary

*In this article one of the possible mathematical models of potassium ion channel with mobile structure is discussed. The basic conception of the model was developed earlier. This conception postulates the conformational changes in the channel molecule caused by the strong local electric field of the permeating ions inside the channel. Charged groups, moved by this field, slowly relax to the initial position after the ion passing and affect the energy profile for subsequent permeating ions. The system shows the self-organization, which leads to the appearance of the discrete open and closed conductivity states. This conception is applied to the potassium channel. The model correctly describes the activation-deactivation processes. A special attention is paid to the concentration dependencies of the channel's kinetic constants and states occupancy probabilities, which are qualitatively explained. It is shown that Hodgkin-Huxley parameters  $\alpha$  and  $\beta$  are  $[K_{out}]$ -dependent and the channel conductance in the closed state is much more sensitive to  $[K_{out}]$  than in the open one. The existence of the non-monotonous concentration dependencies, obtained in some experiments, is investigated. It is shown that the model proposed gives essentially monotonous dependencies. Some unusual features of volt-ampere characteristics are explained. The results obtained are compared with the experimental data earlier reported.*

Г. Е. Вайнреб, С. О. Есилевский

Моделирование калиевых ионных каналов с учетом ионно-конформационного взаимодействия в рамках синергетического подхода

#### Резюме

*Проанализирована одна из возможных математических моделей, описывающая калиевый ионный канал с подвижной структурой в рамках развитого ранее синергетического подхода. Показана возможность возникновения за счет ионно-конформационного взаимодействия мультистабильных режимов функционирования канала. Подтверждена правильность описания*

*процессов активации—деактивации канала на основании использованного подхода. Проанализировано поведение кинетических параметров канала при изменении внешней концентрации калия. Дано качественное объяснение природы возникновения концентрационных зависимостей и исследован вопрос относительно возможности появления немонотонностей у этих зависимостей. Объяснены некоторые особенности вольт-амперной характеристики канала. Осуществлено сравнение полученных результатов с существующими экспериментальными данными.*

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. (Lond.).—1952.—117.—P. 500—504.
2. Зильберт Ю. И., Бурнашев Н. А., Папин А. А., Ходоров Б. И. Взаимодействие ионов калия с воротными структурами АТР-чувствительных калиевых каналов миокардиальных клеток // Биол. мембраны.—1987.—4, № 7.—С. 738—746.
3. Цеев В. Э., Гелетюк В. И., Казаченко В. Н., Ильясов Ф. Э. Связь активности быстрого  $K^+$ -канала с величиной тока через него // Биол. мембраны.—1992.—9, № 5.—С. 518—527.
4. Вайнреб Г. Е., Харкянен В. Н. О новом явлении, индуцированном ион-конформационным взаимодействием в каналах биомембран // Биофизика.—1995.—40, № 1.—С. 86—94.
5. Гайдидей Ю. Б., Харкянен В. Н., Чинаров В. А. Синергетическая модель функционирования потенциалзависимых ионных каналов в биомембранах // Препринт ИТФ-88-123Р, Институт теор. физики АН УССР.—Киев, 1988.—40 с.
6. Weinreb G. Y., Kharkyanen V. N. Self-organization and modelling of gate processes in single ion channel of the excitable membranes // Preprint ITP-91-35E.—Kiev, 1991.—28 p.
7. Grishchenko O. V., Kharkyanen V. N., Konovalenko N. I., Weinreb G. E. Ion regulation of the kinetics of potential-dependent potassium channels // Biol. Phys.—1997.—23.—P. 195—208.

УДК 577.343.2

Надійшла до редакції 10.09.99