

УДК 577.352.42

Математическая модель проводимости мембраны под влиянием шума внешнего напряжения

Н. В. Чепелевская, Н. Г. Шкода

Институт химии поверхности НАН Украины,
ул. Генерала Наумова, 17, 03164, Киев, Украина

Исследуются переходы в ионной проводимости биологических мембран под воздействием внешнего шума напряжения. Рассматривается система уравнений Ходжкина–Хаксли, являющаяся базовой при описании основных электрофизических функций биомембран. Подход к построению модели такого взаимодействия базировался на теории фазовых переходов в неравновесных открытых системах, индуцированных шумами окружающей среды с использованием современной математической теории случайных процессов. В модели изучена стационарная плотность вероятности системы в зависимости от колебаний внешнего напряжения. В качестве раздражителя, ввиду структурной простоты, а также доступности точных вычислений переменной состояния системы при любых временах корреляции шума, выбран марковский дихотомический сигнал, известный также как случайный телеграфный сигнал. Анализируются влияния частоты шума напряжения на возможности переходов в системе и появление деполяризации мембраны. Получены фазовые диаграммы для параметров ионной проводимости под влиянием случайного телеграфного сигнала.

Модель Ходжкина–Хаксли

Как показывает эксперимент, в состоянии покоя между внутренней и внешней сторонами мембраны существует электрическая разность потенциалов. Внутри клетки потенциал отрицателен и равен приблизительно -70 мВ. Этот потенциал возникает благодаря различным составам аксоплазмы и межклеточной жидкости. Мембрана способна генерировать импульс (потенциал действия) при сообщении ей определенного порогового возмущения порядка 30 – 40 мВ. Тогда разность потенциалов между двумя сторонами мембраны уменьшается нелинейно и быстро (так называемая деполяризация), достигает максимального значения приблизительно $+30$ мВ, прежде чем возвратиться к значению потенциала покоя. Когда мембранный потенциал близок к значению покоя, проводимость мем-

браны по отношению к ионам натрия очень мала. Однако как только деполяризация превосходит пороговое значение -30 мВ, проницаемость мембраны для ионов натрия возрастает взрывным образом. В результате ионы Na^+ переходят в аксоплазму, и этот поток еще более увеличивает деполяризацию. Такой процесс протекает на временах порядка миллисекунд и заканчивается, когда разность потенциалов становится приблизительно равной равновесному потенциалу атомов натрия. Эта вспышка сопровождается двумя более медленными процессами, протекающими на временах 10 мс; причем один процесс уменьшает проницаемость для ионов Na^+ , а другой увеличивает для ионов K^+ . Совместное действие этих двух процессов возвращает потенциал мембраны к состоянию покоя.

Механизм генерации потенциала действия был изучен Ходжкином и Хаксли [1] методом фиксации напряжения.

© Н. В. Чепелевская, Н. Г. Шкода, 1999

Полученные экспериментальные результаты привели Ходжкина и Хаксли к формулировке следующего феноменологического описания динамики нервной мембраны:

$$\dot{V} = g_{Na}(t)(V - V_{Na}) + g_K(t)(V - V_K) + g_l(t)(V - V_l). \quad (1.1)$$

Активационный процесс калия, а также активация и инактивация натрия подчиняются кинетическим уравнениям:

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \alpha_4(1-n) - \beta_4 n, \\ \dot{m} &= \alpha_3(1-m) - \beta_3 m, \\ \dot{h} &= \alpha_1(1-h) - \beta_1 h, \end{aligned} \quad (1.2)$$

где n – переменная активации калия, а m , h – переменные активации и инактивации натрия соответственно. Ионные проводимости связаны с этими величинами соотношением:

$$\begin{aligned} g_K &= \bar{g}_K n^4, \\ g_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h. \end{aligned} \quad (1.3)$$

Для модели Ходжкина–Хаксли параметры системы (1.1) – (1.3) равны [1]:

$$\begin{aligned} \bar{g}_K &= 36 \text{ мС / см}^2, \bar{g}_{Na} = 120 \text{ мС / см}^2, g_l = 0,3 \text{ мС / см}^2, \\ V_K &= -12 \text{ мВ}, V_{Na} = 115 \text{ мВ}, V_l = 11 \text{ мВ}. \end{aligned}$$

Величины $\alpha_4, \beta_4, \alpha_3, \beta_3, \alpha_1, \beta_1$ – являются дополнительными функциями, зависящими от мембранного потенциала V (V в милливольт), и для данной модели имеют вид:

$$\begin{aligned} \alpha_4 &= \frac{(V+10)}{100} \cdot \left[\exp\left(\frac{V}{10}\right) + 1 \right]^{-1}, \\ \beta_4 &= \exp(V/80)/8, \\ \alpha_1 &= \frac{7}{100} \exp(V/20), \\ \beta_1 &= \left[\exp\left(\frac{V}{10}\right) + 3 \right]^{-1}, \\ \alpha_3 &= \frac{(V+25)}{10} \cdot \left[\exp\left(\frac{V}{10}\right) + \frac{5}{2} \right]^{-1}, \\ \beta_3 &= 4 \exp(V/18). \end{aligned} \quad (1.4)$$

Построение модели влияния дихотомического шума напряжения на поведение мембранных характеристик

В отличие от внутренних флуктуаций, которые для макроскопических больших систем пренебрежимо малы, флуктуации, обусловленные случайностью среды, весьма существенны. Даже необычайно быстротечный полностью случайный внешний шум может вызывать глубокие изменения в макроскопическом поведении нелинейных систем: индуцировать новые переходы, совершенно неожиданные с точки зрения обычного феноменологического описания. Рассмотрим случай, когда мембрана находится в условиях шума внешнего напряжения, и проанализируем основные компоненты поведения мембраны под таким электрическим воздействием.

Рассмотрим в качестве шума внешнего напряжения случайный процесс I_t – сигнал, случайным образом флуктуирующий между двумя хорошо определенными значениями напряжения $\{\Delta, -\Delta\}$, известный также как телеграфный сигнал или дихотомический марковский шум.

Процесс I_t будет однородным во времени и полностью задаваться своей плотностью вероятности перехода из состояния j в состояние i :

$$P_{ij}(t) = P(I_t = i / I_0 = j), ij \in \{\Delta, -\Delta\}. \quad (2.1)$$

Эволюция во времени функции $P_{ij}(t)$ такого процесса описывается прямым уравнением Колмогорова [7], известным под названием управляющего уравнения:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} P_{-\Delta,j}(t) \\ P_{\Delta,j}(t) \end{pmatrix} = \frac{\gamma}{2} \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_{-\Delta,j}(t) \\ P_{\Delta,j}(t) \end{pmatrix}, \quad (2.2)$$

где γ – частота колебания между параметрами $\{\Delta, -\Delta\}$. Решение прямого уравнения Колмогорова в этом случае зависит от времени и имеет вид [7]:

$$P_{ij} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 + e^{-\gamma t} & 1 - e^{-\gamma t} \\ 1 - e^{-\gamma t} & 1 + e^{-\gamma t} \end{pmatrix}, \quad (2.3)$$

Мы предполагаем, что внешний шум представляет собой стационарный случайный процесс, поэтому условие:

$$P_s(-\Delta) = P_s(\Delta) = 1/2 \quad (2.4)$$

можно рассматривать в качестве начального. Так как колебания внешнего напряжения происходят между симметричными значениями потенциала, то математическое ожидание шума $E I_t = 0$, а корреляционная функция имеет вид:

$$C(t) = E I_t \cdot I_0 = \Delta^2 \cdot \exp(-\gamma t),$$

где γ – обратное время корреляции или частота колебаний напряжения.

Активационные процессы для натрия и калия рассмотрим отдельно. Другими словами, предположим, что нервная мембрана подвергается действию химических или фармакологических агентов, блокирующих отдельно либо натриевый, либо калиевый каналы. Эти условия исключают любую детерминистическую неустойчивость. Пороговое поведение при этом невозможно при любых значениях мембранного потенциала. Это означает, что любой переход, индуцированный внешним шумовым напряжением – чисто шумовой эффект.

Экспериментально это можно реализовать следующим образом: 1) тетродоксин блокирует натриевые каналы, оставляя функционировать калиевые каналы [2]; 2) калиевые каналы блокируются тетраэтиламмонием [3]. Чтобы избежать взаимодействия между процессами активации и инактивации натрия, предположим, что мембрана подверглась воздействию проназы, которая подавляет процесс инактивации [4]. Такие искусственные ситуации позволяют избежать серьезных трудностей, возникающих при анализе поведения системы, и дают возможность изучать основные компоненты функционирования мембран при электрическом возбуждении отдельно, что существенно для последующей интерпретации отклика нервного волокна как целого на внешние флуктуационные воздействия.

Поскольку процесс инактивации натрия можно не рассматривать (переменная h), проводимость ионов натрия зависит лишь от переменной m . Нормируя максимальные проводимости на единицу, их временную эволюцию можно задать уравнением следующей общей формы, вытекающим из уравнений (1.1) – (1.3):

$$\dot{g}_t = v \cdot \alpha_v(V) \cdot (g_t^{(v-1)/v} - g_t) - v \cdot \beta_v(V) \cdot g_t \equiv F(g_t, V_t) \quad (2.5)$$

где $v=4$ для ионов K^+ , $v=3$ для ионов Na^+ , g_t – проводимость мембраны, V – мембранный потенциал, $\alpha_v(V), \beta_v(V)$ – известные функции (1.4), зависящие от мембранного потенциала.

Проанализируем поведение этих проводимостей с помощью уравнения (2.5), при условии, что V_t является случайным процессом, флуктуирующим между двумя симметричными определенными значениями:

$$V_t = V + I_t, \quad (2.6)$$

где I_t – дихотомный марковский процесс (2.1).

Если (2.5) является обыкновенным детерминистическим дифференциальным уравнением вида $\dot{g}(t) = F(g(t), V(t))$ для калиевой и натриевой проводимостей, то после добавления условия (2.6) выражение (2.5) переходит в стохастическое дифференциальное уравнение, решением которого является случайный процесс g_t .

В детерминистическом случае, для уравнений вида $\dot{g}(t) = F(g(t), V(t))$, вопрос устойчивости решений (2.5) сводился бы к изучению стационарных состояний при помощи анализа экстремумов потенциала детерминистического уравнения $\dot{g}(t) = -\partial_x U_t(g)$, где $U_t(g)$ – потенциал уравнения, [8]. В стохастическом случае внимание уделяется рассмотрению экстремумов уже стационарной плотности вероятности переменной проводимости g , а также изучению их характера сходимости [5].

Решение стохастической модели и фазовые диаграммы для калиевой и натриевой систем

Как известно, плотность вероятности перехода марковского процесса удовлетворяет прямому уравнению Колмогорова (уравнению Фоккера–Планка) [7]. Решением (2.5)–(2.6) является марковский парный процесс (g_t, V_t) , причем компонента V_t флуктуирует независимо от g_t . После некоторых преобразований прямые уравнения Колмогорова плотности вероятности перехода процесса (g_t, V_t) можно записать в виде:

$$\begin{cases} \partial_t p(g, t) = -\partial_x \left(\frac{1}{2} F(g, V - \Delta) p(g, t) - \frac{1}{\gamma} F(g, V - \Delta) q(g, t) + \frac{1}{2} F(g, V + \Delta) p(g, t) + \frac{1}{\gamma} F(g, V + \Delta) q(g, t) \right) \\ \partial_t \frac{2}{\gamma} q(g, t) = -\partial_x \left(\frac{1}{2} F(g, V + \Delta) p(g, t) + \frac{1}{\gamma} F(g, V + \Delta) q(g, t) - \frac{1}{2} F(g, V - \Delta) p(g, t) + \frac{1}{\gamma} F(g, V - \Delta) q(g, t) \right) \end{cases} \quad (3.1)$$

где $q(g, t) = \frac{\gamma}{2} (p(g, \Delta, t) - p(g, -\Delta, t))$ и $p(g, v, t)$ – совместная плотность вероятности для процесса (g, V_t) . Естественно допустить, что в бесконечно удаленном прошлом процессы g и V_t были статистически независимы, т. е.:

$$\begin{aligned} p(g, v, -\infty) &= p(g, -\infty) p(v, -\infty) = \\ &= p(g, -\infty) p_s(v). \end{aligned} \quad (3.2)$$

Используем это условие в качестве начального. Так как рассматриваемые системы детерминистически устойчивы, т. е. решение $g(t)$ детерминистического уравнения $\dot{g}(t) = F(g(t), V(t))$ ограничено сверху при всех значениях t , то конечные значения проводимости системы $g(0)$ должны с определенностью находиться в некотором интервале при стремлении момента времени t к бесконечности. Отсюда следует, что для детерминистически устойчивой системы совместная стационарная плотность вероятности $p_s(g, v)$ имеет компактный носитель.

В случае нелинейного дихотомного марковского шума стационарное решение для вероятности перехода описывается выражением [5]:

$$\begin{aligned} p_s(g) &= N \left(\frac{1}{F(g, V + \Delta)} - \frac{1}{F(g, V - \Delta)} \right) \times \\ &\times \exp \left[\frac{\gamma}{2} \int_g \left(\frac{1}{F(g', V + \Delta)} - \frac{1}{F(g', V - \Delta)} \right) dg' \right]. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Носителем стационарной плотности вероятности для состояния проводимости $p_s(g)$ будет интервал вида:

$$U = [\bar{g}(V - \Delta), \bar{g}(V + \Delta)],$$

где $\bar{g}(V + \Delta)$ – стационарное решение (2.5), соответствующее значению потенциала, равному $V + \Delta$.

Исследуем локальные экстремумы стационарной плотности вероятности как индикаторы

возможных фазовых переходов системы. По аналогии с детерминистической теорией дифференциальных уравнений они будут корнями уравнения [5]:

$$\begin{aligned} - \left[\partial_g F(g, V + \Delta) + \frac{\gamma}{2} \right] \cdot F^2(g, V - \Delta) + \\ + \left[\partial_g F(g, V - \Delta) + \frac{\gamma}{2} \right] \cdot F^2(g, V + \Delta) = 0. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Для полного представления о наиболее вероятных состояниях проводимости системы под влиянием шума с частотой γ исследуем также характер расходимости плотности вероятности проводимости (3.3) вблизи границ носителя $p_s(g)$. Легко проверить, что плотность вероятности расходится у грани, когда обратное время корреляции γ удовлетворяет условию:

$$2\partial_g F(\bar{g}(V \pm \Delta), V \pm \Delta) > \gamma_{\pm}, \quad (3.5)$$

где γ_+ – относится к условию на верхней границе, γ_- – к условию на нижней границе. При невыполнении условия (3.5) $p_s(g)$ обращается в нуль на границе носителя.

На основе этих формул можно дать полное описание стационарных свойств мембраны в модели Ходжкина–Хаксли, находящейся под действием флуктуирующего напряжения с амплитудой Δ и временем корреляции γ^{-1} . Проанализируем характер проводимостей для калиевой и натриевой систем и построим фазовые диаграммы.

Обсуждение результатов

Результаты для калиевой системы приведены на рис. 1. При определенных значениях Δ плотность вероятности расходится на верхней (нижней) грани носителя U , если γ лежит слева от γ_+ (γ_-). Это обуславливает существование областей А и D, в которых плотность вероятно-

сти имеет только один экстремум. В области А экстремум является максимумом, а в области D – минимумом. Если значение Δ меньше 42,5 мВ, то плотность вероятности имеет седловую точку при $\gamma = \gamma_s$, в которой минимум и максимум из области В сливаются. В результате внутри γ_s имеется область С, в которой плотность вероятности монотонно возрастает от нижней к верхней грани носителя. На рис. 2 показаны варианты поведения плотностей вероятности $p_s(g)$ в каждой из этих областей.

На рис. 3 приведены результаты для натриевой системы. Поскольку характерное время активации для натриевого канала намного меньше, чем для калиевого, как это видно из выражений для коэффициентов α_3, β_3 , область С сдвигается к более высоким значениям γ , т. е. в сторону более коротких времен релаксации. Примечательно, что несмотря на сходство выражений для проводимостей ионов натрия и

калия (2.5), отличающихся только степенью вспомогательной переменной v , имеется существенное различие между фазовыми диаграммами на рис. 1 и 3. Это объясняется в основном тем, что для натриевой системы кривые γ_+, γ_- пересекаются при значении деполяризации, которое является физиологически допустимым. Вследствие этого, во-первых, в области С для натриевой системы $p_s(g)$ имеет монотонный характер и ограничена значениями Δ , превосходящими 45 мВ в противоположность K+-системе. Во-вторых, имеется расхождимость на нижней границе носителя, в то время как в случае калия она имела место на верхней границе. В-третьих, область В, где плотность вероятности имеет два экстремума, для натриевой системы занимает конечную область на плоскости (Δ, γ) .

Важно подчеркнуть, что хотя поведение $p_s(g)$ качественно идентично в области С для обеих систем, механизмы попадания в эту область различаются коренным образом. В случае калиевой системы происходит мягкий переход, соответствующий локальному событию внутри носителя – слиянию двух экстремумов в седловую точку. Это явление не влияет на плотность вероятности вблизи границ носителя. В отличие от этого в натриевой системе область С появляется вследствие перехода жесткого типа, вызванного резким изменением поведения вблизи одной из границ.

Некоторые из особенностей этих результатов интересны с физиологической точки зрения. Представляется возможным наличие связи между существованием области С и пороговой деполяризацией, способной к генерации потен-

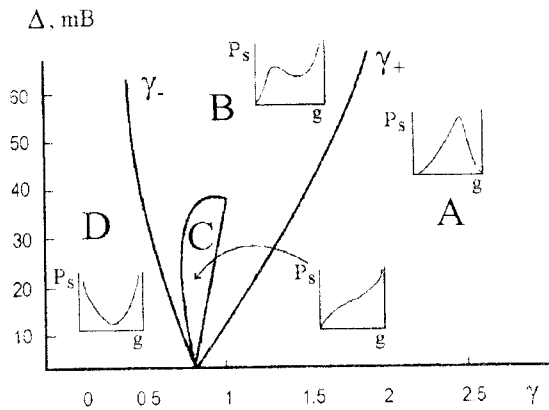


Рис. 1. Фазовый портрет для калиевой проводимости в каждой из областей А, В, С, D.

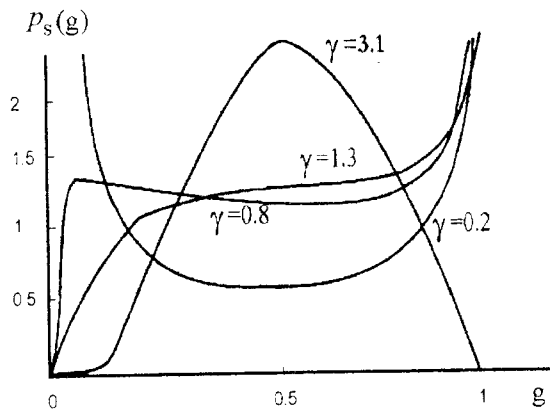


Рис. 2. Характер поведения плотностей вероятности $p_s(g)$ при различных значениях частоты шума.

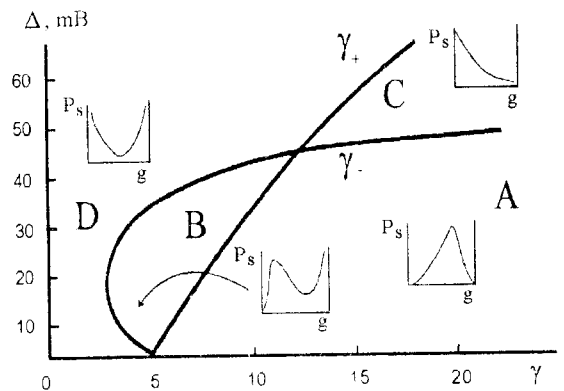


Рис. 3. Фазовый портрет для натриевой проводимости в каждой из областей А, В, С, D.

циала действия, поскольку нижняя граница этой области в случае натрия и верхняя в случае калия обычно соответствуют значениям порядка 40 мВ. В областях, где плотность вероятности расходится лишь у одной границы носителя U , калиевая и натриевая системы ведут себя одинаковым образом ниже этого порогового значения Δ , т. е. оба канала находятся предпочтительно в открытом состоянии. Напротив, выше порога по Δ поведение натриевой системы меняется – предпочтительнее оказывается закрытый канал. Это указывает на то, что в полной системе Ходжкина–Хаксли, т. е. в системе, где нервная мембрана не подвергалась воздействию фармакологических агентов, внешний шум напряжения может изменить порог и характеристики генерации потенциала действия.

Таким образом, полученная модель дает возможность предсказывать наиболее вероятные состояния в ионной проводимости электровозбудимой мембраны под воздействием внешних шумов напряжения, а некоторые результаты исследования влияния марковского телеграфного сигнала дают возможность говорить о не-

посредственном влиянии колебаний внешней среды на характеристики порогового поведения мембраны.

Авторы выражают благодарность докт. физ.-мат. наук, проф. Л. Г. Гречко за помощь и консультации при проведении исследований.

Литература

1. *Hodgkin A., Huxley A. F.* // *J. Physiol.* – 1952. – **117**, 449. – P. 500–544.
2. *Narahashi J., Moore J. W., Scott W. R.* // *J. Gen. Physiol.* – 1969, **47**. – P. 965–980.
3. *Tasaki J., Hagiwara S.* // *Ibid.* – 1957. – **40**. – P. 851–870.
4. *Armstrong C. M., Bezanilla F., Rojas E.* // *Ibid.* – 1973. – **62**. – P. 375–394.
5. *Хорстремке В., Лефевр Р.* Индуцированные шумом переходы. – М.: Мир. – 1987. – 245 с.
6. *Katz B.* *Nerve, Muscle and Synapses.* – N. Y.: McGraw-Hill. – 1966. – 368 p.
7. *Скороход А. В.* Лекції з теорії випадкових процесів. – К.: Либідь. – 1990. – 170 с.
8. *Ма С. К.* Современная теория критических явлений. – М.: Мир. – 1980. – 450 с.

Получено 10.10.98

Математична модель провідності мембрани під впливом шуму зовнішньої напруги

Н. В. Чепелевська, Н. Г. Шкода

Досліджуються переходи в іонній провідності біологічної мембрани під впливом зовнішнього шуму напруги. За базові рівняння взята система рівнянь Ходжкіна-Хакслі. При побудові моделі такої взаємодії використовувалася теорія фазових переходів в нерівноважних відкритих системах, індукованих шумами зовнішнього середовища з використанням сучасної математичної теорії випадкових процесів. Отриманий розв'язок системи представлений у вигляді стаціонарної щільності імовірності стану провідності системи в залежності від коливань зовнішньої напруги. В ролі шуму напруги був вибраний марківський дихотомічний шум, завдяки його нескладній структурі та зручності в точних розрахунках при довільних кореляціях. Досліджується вплив частоти шуму напруги на можливі фазові переходи у стані провідності мембрани та появу деполяризації. Отримані фазові діаграми для параметрів іонної провідності під впливом випадкового телеграфного сигналу.

The mathematical membrane conductance model in condition of influence of the external voltage noise

N. V. Chepelevskaya, N. G. Shkoda

The transitions in the ion channel conductivity of a biological membrane under influence of external noise of a voltage are investigated in the paper. The system Hodgkin-Huxley equations is considered as initial item of research. The approach to construction of model of such interaction, was based on the theory of phase transitions of nonequilibrium open systems, unduced by noise of an environment with use of the modern mathematical theory of random processes. The solved model represents stationary density of probability of system depending on fluctuations of an external voltage. In quality external influence the random telegraphic signal is chosen as well as markov's dochotomic noise, in a kind of structural simplicity, and also availability of exact calculations of a variable condition of system, at any times of correlation of noise. The influences of frequency of voltage noise on an opportunity of transition in a state of system, the occurrence of a membrane depolarization are analyzed in the paper. The phase diagrams for ion channel conductivity under influence of a random telegraphic signal are received.