

Качественная оценка причин изменения электрической активности в моделях возбудимых клеток

А.Д. Васильева¹, О.Э. Соловьёва^{1,2}

¹Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург)

²Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина (Екатеринбург)

e-mail: azelgadiss@yandex.ru, o.solovyova@iip.uran.ru

Аннотация:

При изменении внешних условий происходят изменения в функционировании механизмов, формирующих потенциал действия (ПД), отражающиеся в изменении формы и длительности ПД. Качественное описание влияния клеточных механизмов на генерацию трансмембранного потенциала стало возможным благодаря различным математическим методам. На основе использования этих методов нами был разработан подход, позволяющий проанализировать причины изменения генерации ПД в моделях возбудимых клеток.

Ключевые слова: изменение генерации потенциала действия, метод ведущего потенциала, метод интегралов разности токов.

Qualitative evaluation of the electrical activity changes in excitable cells models

A.D. Vasilyeva¹, O.E. Solovyova^{1,2}

¹Institute of Immunology and Physiology of the RUS (Ekaterinburg)

²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin (Ekaterinburg)

Abstract:

Under exchanging external conditions alters appear in the operating of mechanisms to form the action potential (AP), reflecting in changes of AP form and duration. Qualitative description of cellular mechanisms which took part in the generation of action potential became possible due to various mathematical methods. Using these methods we have developed an approach to identify the origins of action potential generation changes in models of excitable cells.

Keywords: action potential generation changes, leading potential analysis, difference – current integral method

Математические модели возбудимых клеток содержат большое количество переменных, которые сложным образом зависят друг от друга. Эта сложная нелинейная обратная связь создает трудности при оценке вклада различных клеточных механизмов в генерацию потенциала действия (ПД). При изменении нормальной деятельности клетки изменяется и ПД. Качественный анализ вклада клеточных компонентов в изменение генерации ПД необходим для понимания особенностей функционирования клетки.

Существуют математические методы, которые позволяют оценить вклад различных клеточных механизмов в генерацию ПД [1, 2]. На основе использования этих методов нами был разработан подход, позволяющий на качественном уровне проанализировать причины изменения генерации трансмембранного потенциала.

В данной работе в качестве примера было рассмотрено изменение формы и длительности ПД в нервных клетках за счет изменения максимальной проводимости калиевых каналов в рамках классической модели Ходжкина – Хаксли [3].

Уравнение, описывающее скорость развития ПД, в данной модели записывается следующим образом [3]:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} (I_{stim} + g_K \cdot n^4 \cdot (V_m - E_K) + g_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - E_{Na}) + g_L \cdot (V_m - E_L)), \quad (1)$$

где V_m – мембранный потенциал; C_m – емкость мембраны; I_{stim} – стимулирующий ток; g_K – максимальная проводимость калиевых каналов; g_{Na} – максимальная проводимость натриевых каналов; g_L – проводимость мембраны для тока утечки; n^4 – вероятность активации калиевых каналов; m^3 – вероятность активации натриевых каналов; h – вероятность инактивации натриевых каналов; E_K – реверсный калиевый потенциал; E_{Na} – реверсный натриевый потенциал; E_L – реверсный потенциал тока утечки.

В классической модели максимальная проводимость калиевых каналов (g_K) равна 36 мСм/см². В работе моделировалась генерация ПД при следующих значениях g_K : 36 мСм/см², 52 мСм/см², 62 мСм/см² и 72 мСм/см² (рис.1). Аналогичное изменение развития ПД во времени было получено при уменьшении E_K и при увеличении g_K совместно с уменьшением E_K (результаты не показаны).

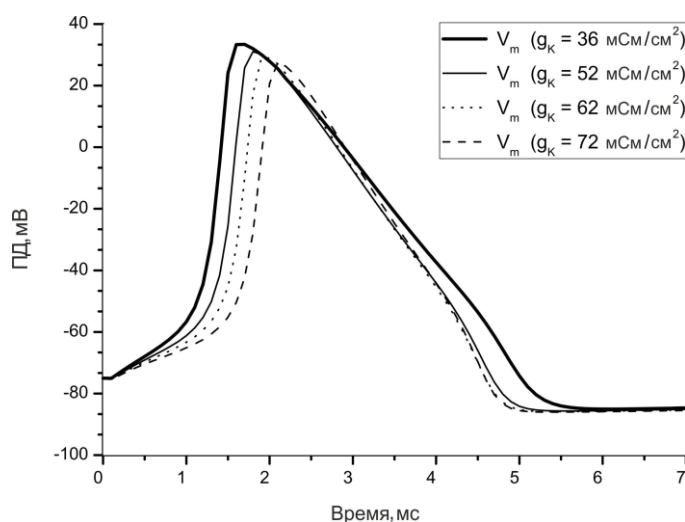


Рис.1. Временной ход ПД при разных значениях максимальной проводимости калиевых каналов

Взяв за основу метод «ведущего потенциала» японских авторов [1], при помощи которого можно оценить количественный вклад каналов и обменников в скорость развития потенциала действия, мы усовершенствовали его и оценили, какой вклад в изменение скорости развития потенциала действия вносит изменение проводимости каналов, которое

обусловлено, в нашем случае, увеличением максимальной проводимости калиевых каналов. Второй метод интегралов разности токов [2], используемый в работе, позволяет рассчитать количественный вклад для изменения тока каждого канала в собственно изменение потенциала действия. Таким образом, усовершенствованный первый метод дает оценку механизмов изменения ПД на уровне «проводимостей», второй метод – на «токовом» уровне.

При увеличении максимальной проводимости калиевых каналов от 36 мСм/см^2 до 72 мСм/см^2 были получены следующие результаты:

- фаза деполяризации ПД замедляется ($t \sim 0-2$ мс). Согласно первому методу, в эту фазу основную роль в изменении скорости развития ПД играет изменение проводимости натриевых каналов (изменение вероятности активации натриевых каналов), в основном за счет более медленного нарастания вероятности их активации. Согласно второму методу, за изменение величины ПД отвечает изменение калиевого тока (фаза ранней деполяризации) и натриевого тока (фаза поздней деполяризации). Нам показался интересным тот факт, что при изменении параметра калиевых каналов в медленную фазу деполяризации за изменение скорости развития ПД отвечает изменение проводимости натриевых, а не калиевых каналов, что, вероятно, связано с большей чувствительностью натриевых каналов к мембранному потенциалу в этом диапазоне значений потенциала.

- фаза реполяризации ускоряется ($t \sim 2.0-5.5$ мс). Согласно обоим методам в начальную фазу реполяризации этот эффект связан с изменениями функционирования калиевых каналов: первый метод указывает на основную роль изменения временного хода активации калиевых каналов в увеличении скорости реполяризации ПД, а второй метод – на основной вклад изменения самого калиевого тока в изменение временного хода ПД. В финальную фазу быстрой реполяризации согласно первому методу начинает превалировать вклад изменения проводимости натриевых каналов (а именно, ускорение инактивации натриевых) по сравнению с вкладом изменения проводимости калиевых каналов в увеличение скорости реполяризации ПД. Согласно второму методу, за изменение величины ПД отвечает изменение калиевого тока.

Таким образом, объединив два метода, мы смогли представить более полную картину внутренних механизмов, которые вносят вклад в изменение ПД, чем при использовании каждого метода в отдельности. Однако ни первый, ни второй методы, взятые по отдельности, не дают ответ на вопрос, поставленный в ходе работы – изменение какого конкретно параметра канала является пусковым механизмом, который приводит к изменению ПД. При сочетании двух методов можно оценить последствия изменения параметров модели и сравнить вклад различных механизмов в наблюдаемые изменения временного хода развития ПД. В то же время, сочетание двух методов может позволить высказать разумные предположения о возможных причинах возникновения отклонений во временном ходе развития ПД. По результатам расчетов, проведенных с использованием первого метода, мы получили, что в фазу ранней деполяризации (до $t \sim 1.4$ мс) вероятность активации калиевых каналов практически не меняется, а из расчетов, проведенных с использованием метода разности токов – что изменение калиевого тока вносит основной вклад в изменение ПД. Зная уравнение для калиевого тока из модели Ходжкина – Хаксли (см. второе слагаемое из

уравнения (1)), можно сделать вывод, что замедленная деполяризация ПД обусловлена либо изменением максимальной проводимости калиевого канала, либо изменением реверсного потенциала калиевого канала.

Работа поддержана грантом 09-М-14-2001 Президиума УрО РАН, грантом РФФИ 11-04-00785-а.

Список используемой литературы:

[1] *Cha C.Y., Himeno Y., Shimayoshi T, Amano A., Noma A.* A novel method to quantify contribution of channels and transporters to membrane potential dynamics. *Biophysical Journal*. 2009. 97(12), 3086-94

[2] *Solovyova O., Vikulova N., Markhasin V.S., Kohl P.* A novel method for quantifying the contribution of different intracellular mechanisms to mechanically induced changes in action potential characteristics. *Lecture Notes in Computer Science*. 2003. Vol. 2674 - P. 7-16.

[3] *Hodgkin A.L. and Huxley A.F.* A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *The Journal of Physiology*. 1952. 117, 500-544