

ХАОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИНАМИКИ ТОКА В ОДИНОЧНЫХ ИОННЫХ K^+ -КАНАЛАХ

Г. П. Быстрой, С. В. Андреев и Н. А. Жлудова

Уральский государственный университет, 620083, Екатеринбург, пр. Ленина, 51

Введение

Первые результаты по этой теме были опубликованы в статье [3]. В данной работе представлены дальнейшие результаты исследований, расширяющие описываемые свойства.

Ионные каналы являются одной из важнейших белковых систем мембраны, посредством их происходит управление потоками ионов и обмен информацией и энергией клетки с окружающей средой [1,2]. Простейший одиночный канал может находиться только в открытом и закрытом состоянии и случайно переходит из одного в другое, при этом ток в канале изменяется скачком [4]. Каналы могут иметь также подсостояния проводимости, переключения между которыми обеспечиваются конформационными перестройками структуры белковой молекулы (“воротный” процесс) [5]. Различные дискретные уровни проводимости соответствуют дискретным стабильным конформационным состояниям канального белка, которые в свою очередь определяются минимумами конформационного потенциала. Считается возможным объяснить возникновение дискретности и переходов между уровнями самосогласованным взаимодействием ионного потока и структурных групп канала (синергетический подход) [6].

Несмотря на различную природу, проводимость и ионную избирательность, одиночные ионные каналы имеют кинетическое сходство [5], и соответственно поведение тока в них может быть описано одним механизмом.

В рамках теории детерминированного хаоса создана математическая модель для динамики параметра порядка (отклонения канального тока от равновесного значения) в виде нелинейного ДУ второго порядка с запаздыванием и релаксацией при периодическом воздействии на канальный белок без ланжевеновского источника шума [3]. В данной работе разработаны алгоритмы построения карт динамических режимов, определения времени, за которое система забывает начальные условия, функции распределения

хаотических пульсаций, а также сделан фрактальный анализ динамики тока в ионных каналах по модели и сравнение его с экспериментом.

Модели

Созданы две модели проводимости одиночного ионного канала в рамках детерминированного хаоса без ланжевеновского источника шума: модель внешнего гармонического воздействия и модель «перескоков»[3].

В первой модели предполагается, что ионный канал подвергается различным внешним воздействиям. Это могут быть механические колебания в мембранах (в т.ч. автоволны), колебания разности гидростатических давлений, оказываемых на мембранный фрагмент водными растворами в регистрирующей пипетке и экспериментальной камере, флуктуации $[Ca^{2+}]$ или pH с цитоплазматической стороны мембраны [7].

Эта модель для параметра представлена в виде нелинейного уравнения второго порядка, со временем релаксации и ретардации (запаздывания)[3]:

$$\tau_r \ddot{\eta} + \Gamma(t) \dot{\eta} + \eta^3 + a^* \eta = E_0^* \cos \omega t, \quad (1)$$

$$\Gamma(t) = 1 - \tau(3\eta^2 + a^*) > 0, \quad E_0^* = E_0^*(1 + \omega \tau \text{tg}(\omega t));$$

здесь $\tau = \tau/t_0$ – приведенное время ретардации, $\tau_r \equiv \tau_r/t_0$ – приведенное время релаксации, ω – частота воздействия на ионный поток; $\Gamma(t)$ – декремент затухания возмущения, оказываемого на ионный поток внешней периодической силой.

Внешние воздействия на канал могут быть пренебрежимо малы, и не сказываться на его функционировании. Тогда взаимодействия проходящего по каналу иона с молекулярными группами канального белка будут серьезно влиять на функционирование канала. Прохождение ионов по каналу, согласно теории Эйринга, можно представить в виде перескоков отдельного иона через ряд потенциальных барьеров, разделяющих места “связывания” иона [1]. При этом ионы не только взаимодействуют между собой, кулоновски отталкиваясь (ион-ионное взаимодействие [8]), но также и влияют на конформационное состояние каналообразовательного белка (ион-конформационное взаимодействие) [4,6]. Вследствие этого энергетический профиль канала сильно зависит от проходящих через него ионов. Оба взаимодействия играют роль динамических факторов, и они существенно ускоряют процесс ионного транспорта через каналы.

Переход иона из одной ямы в другую (или попадание иона в яму) вызывает подвижность энергетического барьера [6], что, в конечном счете, вызывает изменения параметра порядка η . Данная модель была представлена в виде математического отображения:

$$\eta_{k+1} = \eta_k - T_0 \cdot \frac{\eta_k^3 + a^* \eta_k + b^*}{1 - \tau \cdot (3\eta_k^2 + a^*)}, \quad (2)$$

Отношение τ/T_0 определяет для отображения (2) различную степень неравновесия в рассматриваемой системе, или иначе степень “рассасывания” возмущения, вызванного прошедшим ионом при подходе следующего.

В структуре (2) можно выделить физически значимые характеристики – кусочно-постоянный декремент затухания Γ_k и разность потенциалов E_k^* :

$$\Gamma_k = 1 - \tau(3\eta_k^2 + a^*); \quad E_k^* = E_r^* + (\eta_k^3 + a^* \eta_k);$$

соответственно пульсационные значения конформационного потенциала и восприимчивости будут определяться выражениями:

$$F_k^* = (1/4)\eta_k^4 + (1/2)a^* \eta_k^2 + b^* \eta_k; \quad \chi_k = 1/(3\eta_k^2 + a^*).$$

Описываемый хаос, зависящий от начальных условий, как и в уравнении (1) является детерминированным, поскольку уравнение (2) не содержит ланжевеновского источника шума [3].

Результаты и обсуждения

Хаотическая динамика параметра порядка в ионном канале биомембраны. В [3] была построена модель и начато рассмотрение хаотических свойств динамики параметра: построена бифуркационная диаграмма $\eta_k(a^*)$, описывающая переход от циклического поведения параметра порядка в ионном канале к хаотическому. Из диаграммы можно определить при каких значениях параметра a^* параметр порядка начинает вести себя хаотически, а также переход от моностабильного режима к бистабильному.

Получен график функциональной зависимости показателя Ляпунова $\lambda = \lambda(\tau, a^*)$ от двух управляющих параметров, которая наглядно демонстрирует сложную структуру областей хаоса и регулярной эволюции параметра порядка в описываемой нелинейной системе.

Ниже критической точки $E^* = E_{cr}^*$, в системе возникает область, где параметр порядка ведет себя хаотически, это - область детерминированного хаоса $\lambda > 0$. При $\lambda > 0$ соответствующий режим является локально неустойчивым и хаотическим; при $\lambda = 0$ – нейтрально устойчивым; при $\lambda < 0$ режим является устойчивым и периодическим [3].

Показатели Ляпунова. Две фазовые траектории, близкие друг к другу в некоторый начальный момент времени, экспоненциально расходятся за малое в среднем время. Положим, что $\delta\eta_0$ - мера начального расстояния между двумя исходными точками для

параметра порядка η . Тогда за малое время t_r расстояние между траекториями η_k и η'_k (k – порядковый номер итерации), выходящими из этих точек, становится равным $\delta\eta_k = \delta\eta_0 \exp(\lambda t)$ [9], где λ - показатель Ляпунова (рис.1). Расстояние между двумя расчетными соседними траекториями определяется величиной $\delta\eta_k = |\eta_k - \eta'_k|$.

Из рисунка 1 видно, что за время t_r разность $\delta\eta_k$ экспоненциально нарастает с показателем экспоненты (показателем Ляпунова λ). Этот показатель определяется по наклону касательной прямой к графику $\delta\eta(t)$ (рис.1). Знак и величина показателя Ляпунова позволяют судить о степени хаотичности системы. Так, при положительных, но конечных показателях Ляпунова система будет хаотичной. При $\lambda \leq 0$ система будет иметь регулярный, периодический характер.

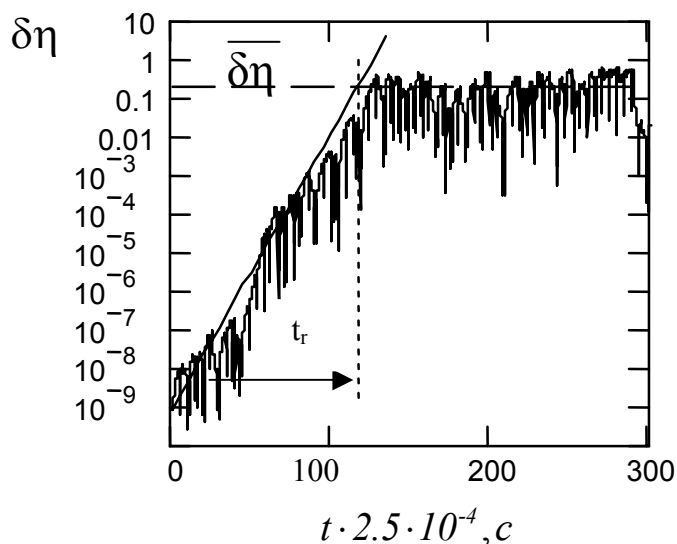


Рис.1. Эволюция расстояния $\delta\eta$ между двумя сериями итераций отображения (2), тангенс угла наклона прямой линии соответствует показателю Ляпунова $\lambda=0.165$, $t_r \approx 117$ – время «забывания» начальных условий ($a^* = -1.5$, $b^* = -1.1$, $\delta\eta_0 = 10^{-8}$).

Время, за которое система забывает начальные условия. Величина t_r является ограниченной и характеризует время “жизни” детерминированной фазовой траектории. За это время система полностью забывает начальные условия, что говорит о необратимом характере процесса переноса ионов при $t > t_r$.

Для определения t_r воспользуемся энтропией Колмогорова. Энтропия Колмогорова (метрическая энтропия), которую мы будем обозначать через K_0 , пропорциональна скорости потери информации о состоянии системы с течением времени и является мерой экспоненциальной скорости разбегания траекторий динамической системы [10]. При

определении информационной энтропии в виде $S(t)=K_0t$ ($t \rightarrow \infty$) со сколь угодно большой точностью огрубления фазового пространства $\mu \rightarrow 0$ энтропия максимума не достигает. Анализ существенно упрощается, если зафиксировать конечный порядок огрубления фазового пространства μ_0 , тогда за время t_r область $\Delta\Gamma=\mu_0$ расширяется до предельного значения $\Delta\bar{\Gamma} = \bar{\delta\eta}$. В результате время жизни фазовой траектории связано с метрической энтропией соотношением [10,11]:

$$t_r = \frac{1}{K_0} \ln \frac{\bar{\delta\eta}}{\mu_0} = \frac{1}{0.165} \ln \frac{0.191}{8 \cdot 10^{-8}} \approx 117,$$

где правой части, в соответствие условиям рисунка 6, приведено численное значение времени жизни фазовой траектории t_r , рассчитанное по формуле при $K_0=\lambda=0.165$ (энтропия Колмогорова равна положительным значениям показателя Ляпунова) [12], $\mu=8 \cdot 10^{-8}$ и $\bar{\delta\eta} = 0,191$ ($\bar{\delta\eta}$ есть среднее значение флуктуации параметра порядка на временном интервале $(t_r, 300)$). Таким образом, вычислив K_0 , можно определить время разбегания траекторий $t_r \equiv t_r/t_0$ (в данном случае $t_r=0.029$ секунд)

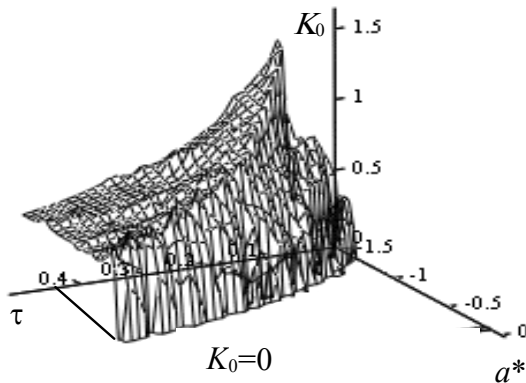


Рис.2. Зависимость энтропии Колмогорова от управляющих параметров a^* и τ при флуктуациях тока в каналах ($T_0=1$). Положительные, но конечные значения K_0 соответствуют хаосу.

Для ионного канала функциональная зависимость от разности потенциалов a^* и τ имеет, сложную структуру (Рис.2). Отличительной особенностью метрической энтропии является ее устойчивый характер [13]. Для канального белка, свойства внутри которого могут меняться очень сильно, она, тем не менее, представляет собой медленно меняющуюся функцию.

Карта динамических режимов. В уравнениях динамических систем обычно присутствуют параметры–величины, которые считаются постоянными во времени, но от задания, которых может зависеть характер реализующегося в системе режима. Когда управляющих параметра два, очень ценное наглядное представление о поведении системы даёт карта динамических режимов – диаграмма на плоскости, где по осям координат

отложены два параметра, а области различных режимов динамики показаны определенным цветом, либо обозначены границы этих областей.

Простейший по своей идее способ построения карты динамических режимов на компьютере подразумевает, что в каждой точке плоскости параметров, соответствующей элементу графического изображения, решается численно дифференциальное уравнение или итерируется изображение, задающее динамическую систему, и производится анализ характера режима. Мы для диагностики режимов вычислили показатель Ляпунова (рис. 3).

В модели одиночного ионного канала управляющими параметрами являются: a^* , которому соответствует мембранный потенциал, и b^* , которому соответствует концентрация ионов. Показатели Ляпунова вычислялись по формуле:

$$\lambda(b^*) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \ln \left| \frac{d\varphi(\eta_k)}{d\eta_k} \right|, \quad \eta_{k+1} = \varphi(\eta_k) \quad (3)$$

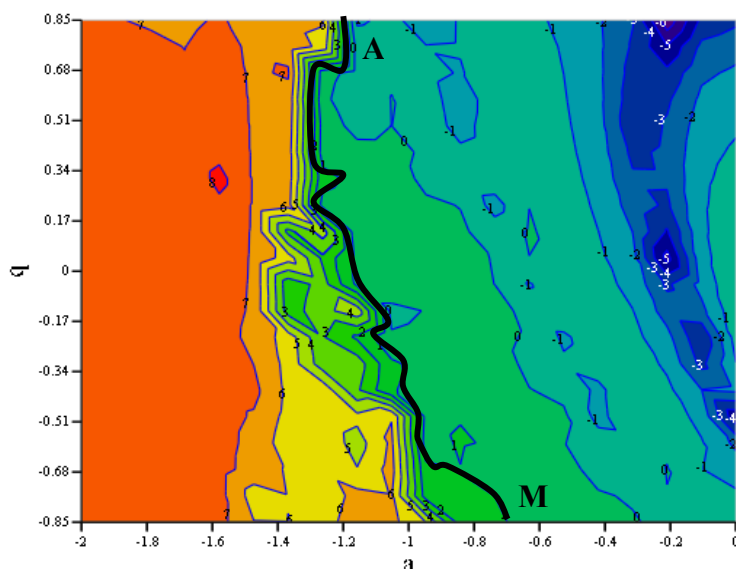


Рис. 3. Карта динамических режимов модели одиночного ионного канала на плоскости параметров a^* и b^* ($\tau = 0.002, \eta_0 = 0.2$). Цифры обозначают значение показателя Ляпунова.

По рисунку 3 легко определить, при каких значениях a^* и b^* , параметр порядка ведет себя хаотически, т.е. определить область детерминированного хаоса $\lambda > 0$ (слева от кривой AM) и область регулярных движений $\lambda \leq 0$ (справа от кривой AM).

Функция распределения хаотических пульсаций. Конформационный потенциал белка-каналообразователя определяет потенциальная функция F . Рассмотрим вероятностную функцию распределения P , которая связана с потенциальной функцией F посредством уравнения Фоккера—Планка [14]:

$$\frac{\partial}{\partial t} P = \nabla(P\nabla F) + \nabla^2(DP), \quad (4)$$

Функция распределения P зависит как от η , так и от a, b и t . Найдем решение уравнения (2) в случае асимптотического предела, не зависящего от времени. Тогда

управляющие параметры зафиксированы, и потенциальная функция не зависит от времени. Поэтому можно искать стационарную ($t \rightarrow 0$) и вероятностную функцию распределения, положив $\partial P / \partial t = 0$. В результате уравнение сводится к

$$0 = \nabla(P\nabla F + \nabla(DP)),$$

решением, которого является

$$P(\eta; a^*, b^*) = N \exp(-F(\eta, a^*, b^*) / D),$$

где D – коэффициент диффузии, N – нормировочная постоянная.

Приведенный коэффициент диффузии определяется формулой [15]:

$$D = \frac{\lambda^2}{t_r}, \quad (5)$$

где $\lambda = \overline{\delta\eta}$ согласно рисунку 4.

Подставляя численные значения в (5) соответственно получаем, что $D=0.008$ ($b^* = -1.1$, $a^* = -1.5$, $t_r=117$) и $D=0.01$ ($b^*=1.1$, $a^* = -1.5$, $t_r=97$).

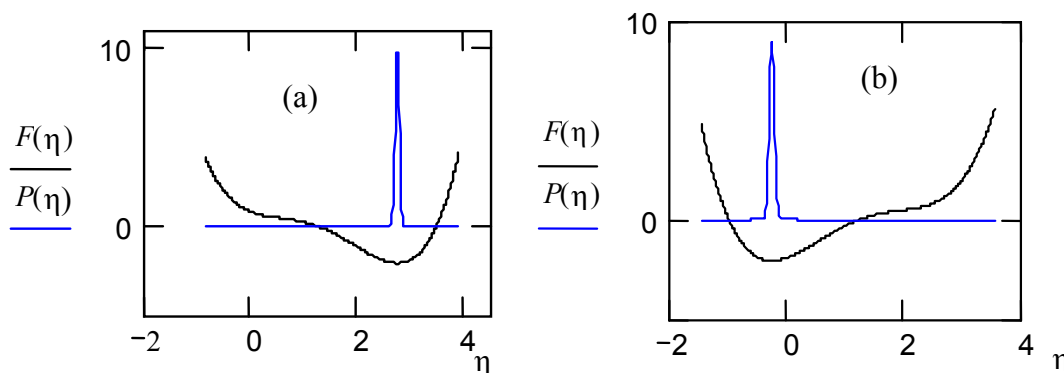


Рис.4 Функция распределения $P(\eta)$ и конформационный потенциал $F(\eta)$: (а)– при значениях $b^*=1.1$, $a^*=-1.5$; (б)– при значениях $b^*=-1.1$, $a^*=-1.5$

Из рисунка 4 видно, что метастабильному состоянию открытого канала (когда вероятность закрытого состояния мала, но возможна) соответствует положительное значение управляющего параметра $b^*=1.1$, а метастабильному состоянию закрытого канала – отрицательное значение $b^*=-1.1$.

Также было определено (рис.5), что при $b^*=0$ вероятностная функция распределения становится двугорбой, т.е. состояния канала равновероятны. Данный рисунок демонстрирует справедливость сказанных ранее слов о том, что структура канального белка испытывает два типа флуктуаций: малые флуктуации в пределах сохранения исходного состояния и флуктуации-“перескоки” между открытым и закрытым состояниями.

Обсуждая качественные свойства уравнения (4), в правой его части можно выделить два члена – «дрейфа» и «диффузии». Грубо говоря, дрейф $\nabla(P\nabla F)$ заставляет функцию распределения двигаться по направлению к ближайшему локальному минимуму. Роль диффузии $\nabla^2(DP)$ двояка: она описывает первое, размах функции распределения, которая концентрируется вокруг локального минимума, и второе, вероятность, с которой флуктуация может перевести систему из метастабильного минимума в некоторый отдаленный глобальный минимум [9].

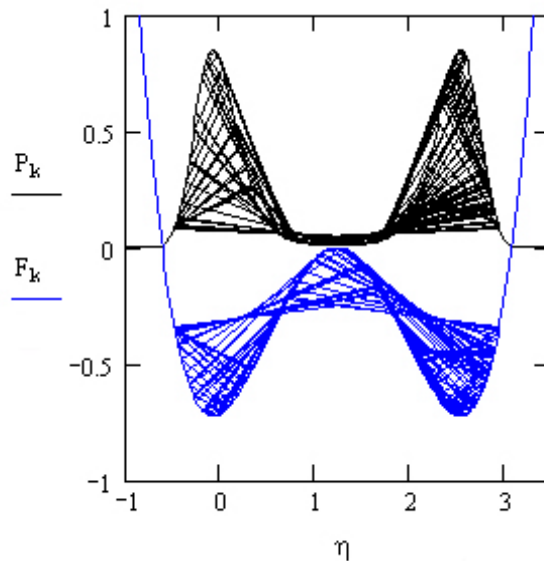


Рис.5 Функция распределения $P(\eta)$ и конформационный потенциал $F(\eta)$: при значениях $b^*=0, a^*=-1.7$

Спектры мощности пульсаций. Энергетический спектр пульсационного поля некоторой величины $A(t)$ представляет собой серию кривых, описывающих зависимость среднего квадрата амплитуды пульсаций этой величины $\overline{A^2}$ от круговой частоты ω ($\omega=2\pi f, f$ – частота колебаний в герцах). Известно, что для многопериодического движения [16] спектр мощности состоит только из дискретных линий на определенных частотах, тогда как хаотическое движение, которое совершенно аperiodично, представляется в спектре сплошной широкой полосой на низких частотах [12]. Преобразование Фурье отражает для $A(t)$ переход к зависимости от нового параметра – частоты ω . По определению этот переход реализуется следующим образом:

$$A(\omega) = \int_0^{\infty} A(t) \cdot e^{-i\omega t} dt. \quad (6)$$

$$h \cdot \sum_{n=1}^N A_n [\cos(\omega n h) - i \cdot \sin(\omega n h)] = h \cdot \sum_{n=1}^N A_n \cos(\omega n h) - ih \cdot \sum_{n=1}^N A_n \sin(\omega n h).$$

Последнее выражение представляет собой интегральное преобразование Фурье для величины $A(t)$ для конечного множества точек. Если частота $\omega = \omega^* = \omega t_0$ является приведенной величиной, то спектром мощности для величины $A(\omega^*)$ будет служить величина:

$$S_A = \left| \hat{A}_n \right|^2 = h^2 \left(\left| \sum_{n=1} A_n \cos(\omega^* nh) \right|^2 + \left| \sum_{n=1} A_n \sin(\omega^* nh) \right|^2 \right).$$

Схема расчета нормированной спектральной плотности пульсаций, обозначим ее как $S(\omega^*)$, реализуется в несколько этапов. Идея нормировки принадлежит Л. Ландау. Спектральная функция $S(\omega^*)$ в таком алгоритме расчета определяется через нормировочную функцию Θ :

$$S(\omega^*) = \frac{S_A(\omega^*)}{\Theta}, \quad \sum_{\omega_1^*}^{\omega_2^*} S_A(\omega^*) = \Theta A_0^2,$$

$$\Theta = \frac{\sum_{\omega_1^*}^{\omega_2^*} S_A(\omega^*)}{A_0^2}; \quad \sum_{\omega_1^*}^{\omega_2^*} S(\omega^*) = A_0^2.$$

Применяя изложенный выше алгоритм для построения спектров мощности пульсаций параметра порядка (тока), было получено что, на высоких частотах (10^2-10^3) спектры пульсаций тока спадают в двойных логарифмических координатах приблизительно линейно с ростом ω , т.е. $S(\omega) \sim \omega^{-\alpha}$, где $\alpha=1, \alpha=1.1$ (рис. 6).

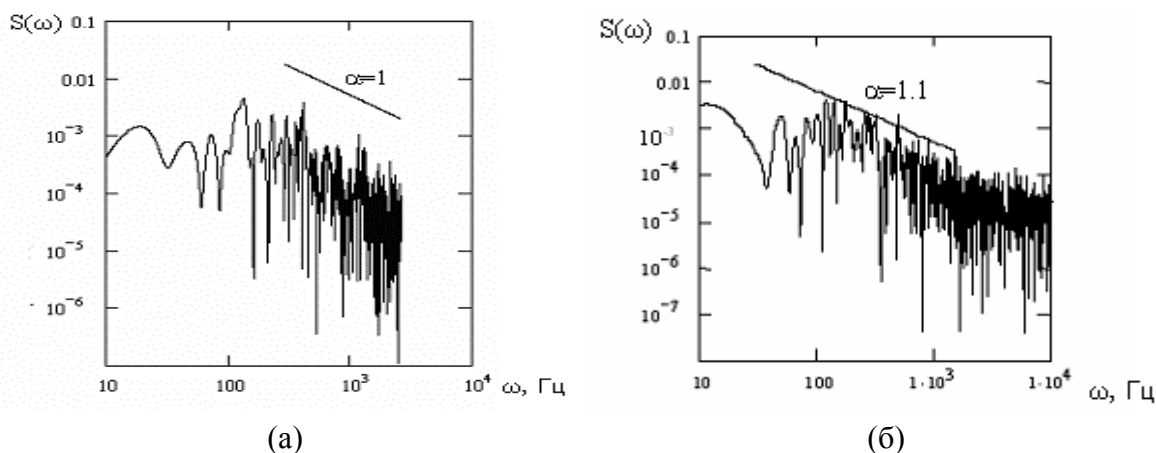


Рис. 6 Спектры мощности: а); для модели внешнего гармонического воздействия, б) для модели «перескоков».

В работе [17] исследование последовательностей значений длительности одиночных импульсов тока и длительности межимпульсных интервалов методом быстрого Фурье-преобразования дало спектр мощности также спадающий линейно. Авторы [3] связывают особенности такого спектра ($0.25 < \alpha < 0.9$) с фрактальным характером активности одиночных ионных каналов, или иначе с коррелированностью событий. Значения α для расчетных спектров, как для модели внешнего гармонического воздействия, так и для модели «перескоков» лежат в пределах получаемых в эксперименте. Поэтому можно

сказать, что по характерным особенностям спектров нельзя отдать предпочтение одной из моделей. Для более достоверной оценки применимости моделей необходим анализ спектров последовательностей кинетических параметров, т.е. характеристик полученных в эксперименте.

Особенность такого шума является то, что их порождают параллельные релаксационные процессы [18]. Столь высокие частоты спектра связаны с тем, что основная функциональная роль ионных каналов чаще всего состоит в быстрой передачи сигнала в клетку. К примеру, через один ионный канал может проходить $10^7 - 10^8$ ионов в секунду. Поэтому такие частоты объясняются малыми временами физико-химических процессов (к примеру, $t_0 \cong 2.5 \cdot 10^{-4}$ секунд). Напомним, что частота есть отношение единицы ко времени. Наличие такого спада частоты также можно объяснить отсутствием источника ланжевеновского шума, который обычно дает «белый шум» ($\alpha=0$).

Метод Херста (R/S - анализ). Для одиночных ионных каналов уже сравнительно давно Лейбовичем была выдвинута гипотеза о фрактальности воротного механизма. Для доказательства этой гипотезы был применен метод Херста и определено значение фрактальной размерности временного ряда.

Показатель Херста характеризует скоррелированность членов исследуемого ряда. Значения $H > 0,5$ указывают на положительную корреляцию (персистентный процесс), а $H < 0,5$ на отрицательную корреляцию (антиперсистентный процесс). И тот и другой процессы являются процессами с «памятью», когда последующие события определяются предшествующими. Величина $H = 0,5$ характеризует случайный процесс [19].

В нашем случае исследовались два дискретных временных ряда: $\{\tau_{open}\}$ и $\{\tau_{close}\}$ - последовательности промежутков времени, когда канал находится соответственно в открытом и закрытом состояниях. Длительность открытых $\{\tau_{open}\}$ и закрытых $\{\tau_{close}\}$ состояний канала определялись на 50%-м уровне амплитуды тока через канал. Данными для определения показателя Херста служили численные решения отображения (2).

На рис.7 и рис.8 приведен пример ($R/S - N_\tau$)-зависимостей (графиков Херста), построенных в логарифмических координатах, для двух дискретных временных рядов: $\{\tau_{open}\}$ и $\{\tau_{close}\}$. Здесь R и S – соответственно кумулятивные и стандартные отклонения от среднего в заданной подвыборке из N_τ событий реализующихся на временном интервале τ . Показатель Херста определялся через тангенс наклона прямой, полученной в результате аппроксимации точек прямой методом линейной регрессии.

В результате исследования временного ряда было обнаружено, что показатель Херста для выборок $\{\tau_{open}\}$ и $\{\tau_{close}\}$ больше, чем 0,5, что соответствует экспериментальным данным [20]. Так для выборки $\{\tau_{open}\}$ значения показателя Херста лежат в интервале $H=(0,63 \div 0,80)$ в зависимости от длины исследуемого ряда, а для выборки $\{\tau_{close}\}$ $H=(0,71 \div 0,84)$ (см. табл.1). Такая зависимость значений H от длины временного интервала τ для $\{\tau_{open}\}$ указывает на то, что существует, по меньшей мере, два режима активности канала: на относительно небольших временных интервалах (от 1 до 3 секунд) корреляция не очень большая ($H=0,60 \div 0,64$), а на больших временах – высокая ($H=0,8$). Для выборки $\{\tau_{close}\}$ на временных интервалах более чем 2,5 секунды корреляция очень высокая ($H=0,83 \div 0,84$).

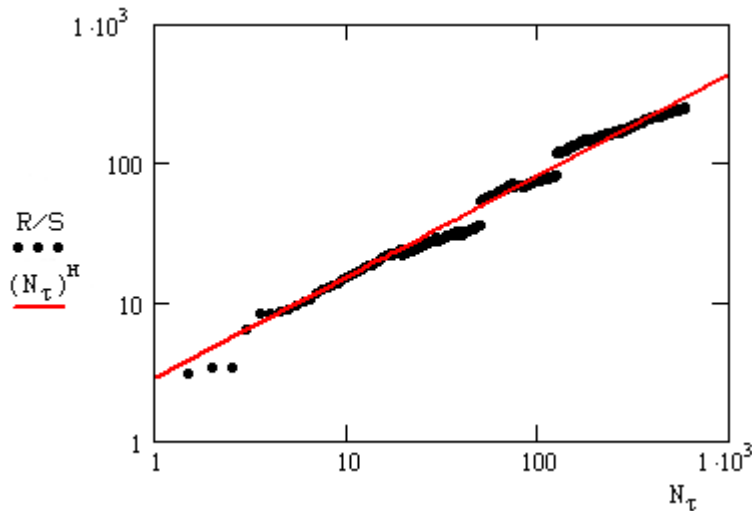


Рис. 7. График Херста для временного ряда $\{\tau_{close}\}$: $H=0,73$, $b^*=0,01$, $\tau = 2,5$ сек.

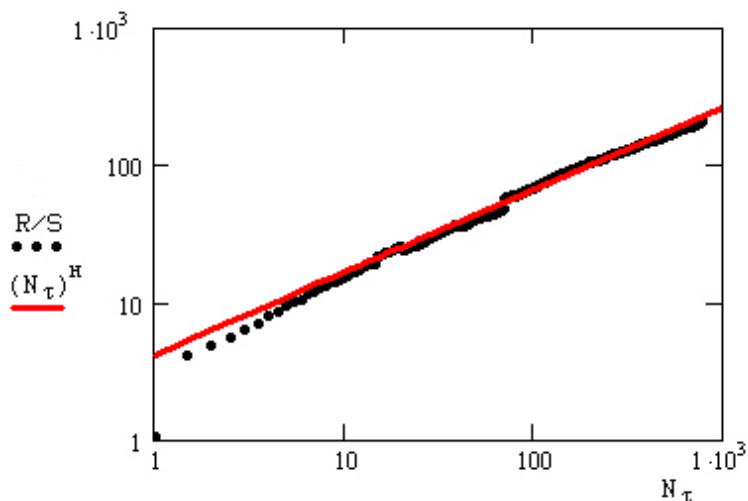


Рис.8. График Херста для временного ряда $\{\tau_{open}\}$: $H=0,60$, $a^*=-1,8$, $b^*=0,01$, $\tau = 2,5$ сек.

Таблица 1. Значение показателя Херста H в зависимости от длины временного интервала τ .

Расчет по отображению (2): $a^* = -1,8$, $b^* = 0.01$

Время τ , сек	Показатель Херста H	
	$\{\tau_{open}\}$	$\{\tau_{close}\}$
1	0,63	0,71
2,5	0,60	0,73
3	0,64	0,83
4	0,80	0,84
5	0,80	0,84

В экспериментах на клетка нейрона *Lymnaea stagnalis* было показано, что показатель Херста не зависит от уровня мембранного потенциала [20]. В нашей модели мембранному потенциалу соответствует управляющий параметр a^* . Поэтому было проведено исследование на предмет потенциалозависимости показателя Херста для модели динамики ионного тока, основанной на отображениях. Как показано в табл.2, при изменении a^* от -1,65 до -1,8 H (что соответствует значению потенциала от -20 до 30 мВ) как для $\{\tau_{open}\}$, так и для $\{\tau_{close}\}$ не претерпевает существенных изменений. H для $\{\tau_{open}\}$ варьирует в пределах для 1 секунды 0,58-0,60; для 2,5 секунд 0,61-0,73; от 3 до 5 секунд 0,70-0,75. H для $\{\tau_{close}\}$ изменяется в пределах одной секунды 0,66-0,71; для 2,5 секунд

0,60-0,64; от 3 до 5 секунд 0,58-0,70. В целом это небольшие изменения параметра, и они свидетельствуют о том, что параметр H как и в работе [26] слабо зависит от потенциала, т.е. от a^* .

Таблица 2. Значения H при различных значениях a^* и τ

Параметр a^*	Время τ , сек	Показатель Херста, H	
		$\{\tau_{open}\}$	$\{\tau_{close}\}$
-1,65	1	0,60	0,66
-1,65	2,5	0,73	0,69
-1,65	3	0,72	0,70
-1,65	4	0,70	0,67
-1,65	5	0,72	0,67
-1,7	1	0,59	0,67
-1,7	2,5	0,68	0,64
-1,7	3	0,75	0,62
-1,7	4	0,72	0,65
-1,7	5	0,71	0,65
-1,75	1	0,58	0,71
-1,75	2,5	0,61	0,60
-1,75	3	0,61	0,59
-1,75	4	0,71	0,58
-1,75	5	0,70	0,61

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что активность каналов является преимущественно устойчивым (персистентным) процессом. Наличие фрактальности указывает на скоррелированность событий во времени, или зависимость последующих событий от предыдущих («память»). При этом скоррелированность событий зависит от временного интервала: на небольших отрезках она слабая ($H \approx 0.6$), а на больших она увеличивается ($H \approx 0.70 - 0.84$).

Фрактальная размерность.

Фрактальная размерность временного ряда связана с величиной показателя Херста H соотношением [19]:

$$D = 2 - H. \tag{7}$$

Для расчета D определим среднее значение H согласно данным таблицы 2. Так для выборки $\{\tau_{open}\}$ и для выборки $\{\tau_{close}\}$ средний показатель Херста совпадает и равен $\bar{H} = 0.68 \pm 0.02$. Подставляя найденное значение в выражение (7) находим, что фрактальная размерность временного ряда «воротного» механизма ионных каналов равна $D = 1.32 \pm 0.02$.

Известно, что по величине фрактальной размерности временного ряда выделяют три типа поведения системы [19]. Случайному поведению соответствует $D=1.5$, при этом в системе полностью отсутствует эффект памяти (события в прошлом никак не влияют на события в будущем). При $1.5 < D \leq 2$ наблюдается антиперсистентность – смена тенденции (эффект памяти, при котором система после отклонения возвращается в начальное состояние чаще, чем при случайном процессе). Таким образом, динамике параметра порядка соответствует персистентное поведение, т.е. он после отклонения в результате внешнего воздействия возвращается к своему среднему значению через длительное время (в сравнении с $t_0 = 2.5$ сек).

Таким образом, фрактальная кинетика свойственна нелинейным динамическим системам с высокой чувствительностью к начальным условиям. Детерминированные нелинейные системы, где отсутствуют случайные или непредсказуемые силы или параметры, способные переходить в режим хаотических колебаний, характеризующихся фрактальной динамикой [21]. Ионные каналы – это нелинейные динамические системы, находящиеся под действием как детерминированных сил (межатомные взаимодействия, напряженность электростатического поля и др.), так и случайных взаимодействий (тепловые флуктуации). Фрактальная кинетика может быть обнаружена и в таких системах. Мы показали теоретически, что системы с двумя устойчивыми состояниями (двумя потенциальными ямами), соответствующими основному открытому и закрытому состояниям, переходы между которыми происходят под действиями инерционных сил, обладает фрактальной кинетикой, а процесс переноса иона является скоррелированным.

Выводы

В данной работе на основе моделей [3] созданы алгоритмы вычисления физических характеристик одиночных ионных каналов. Рассматривались как хаотические, так и фрактальные свойства.

В рамках нелинейной динамики были определены следующие характеристики хаотической динамики тока: спектры пульсаций параметра порядка, показатель Ляпунова, карты динамических режимов, функция распределения хаотических пульсаций, а так же оценено время, за которое система забывает начальные условия.

Вначале показано, что скорость расхождения фазовых траекторий уравнения (2) при прохождении иона через канал происходит по экспоненциальному закону с показателем экспоненты λ (показатель Ляпунова). При этом можно выделить характерное время t_r , по истечению которого информация о начальных условиях полностью утрачивается, что

говорит о необратимом характере процесса переноса ионов при $t > t_r$. Время t_r было рассчитано через энтропию Колмогорова.

Построена карта динамических режимов от управляющих параметров a^* , b^* (рис.3). Ее наглядность позволяет упростить анализ характера работы биологической системы. В зависимости от выбора параметров a^* , b^* реализуются следующие режимы: детерминированного хаоса $\lambda > 0$ и регулярных движений $\lambda \leq 0$.

Показана функция распределения хаотических пульсаций (рис.5). По ней видно, что структура канального белка испытывает два типа флуктуаций: 1) малые флуктуации, в пределах сохранения исходного состояния и 2) флуктуации – «перескоки» между открытыми и закрытыми состояниями. Рассмотрены случаи почти полностью закрытого, почти полностью открытого состояний канала. Сделан вывод о том, что чем больше концентрация ионов (параметр b^*) в клетке, тем больше вероятность найти канал открытым.

При анализе спектров мощности было получено, что на высоких частотах (10^2-10^3) спектры пульсаций тока совпадают в двойных логарифмических координатах приблизительно линейно с ростом ω (рис. 6), т.е. $S(\omega) \sim \omega^{-\alpha}$, где $\alpha = 1, \alpha = 1.1$. Подобное поведение спектров характеризует фликкер-шум. Наличие такого спада частоты объясняется отсутствием источника ланжевеновского шума, который обычно дает «белый шум» ($\alpha = 0$).

Так же сделан фрактальный подход. На основе R/S-анализа получены данные, которые свидетельствуют о том, что активность канала является преимущественно устойчивым (персистентным) процессом. Наличие фрактальности указывает на скоррелированность событий во времени, или зависимость последующих событий от предшествующих («память»). При этом скоррелированность событий зависит от временного интервала: на небольших отрезках она слабая ($H \approx 0,6$), а на больших она увеличивается ($H \approx 0,70-0,84$). Также на персистентность процесса указывает определенная фрактальная размерность $D = 1.32 \pm 0.02$. Таким образом, мы показали теоретически, что система с двумя устойчивыми состояниями (двумя потенциальными ямами) соответствующими основному открытому и закрытому состояниям, переходы между которыми происходят под действием инерционных сил, обладают фрактальной кинетикой, а процесс переноса иона является скоррелированным.

Список литературы

1. Мембраны: ионные каналы / под ред. Чизмаджева Ю.А., 1981.
2. Солдатов А.М., Дудкин С.М. // Химия. М.: Знание, 1988. № 12.
3. Быстрой Г.П., Ворох А.С., Андреев С.В. Детерминированный хаос в динамике тока одиночных ионных каналов биомембран // Биофизика. 2005. Т.50, вып. 5. С851-861.
4. Регистрация одиночных каналов / под ред. Неер Э., Сакман Б., М.: Мир, 1987.
5. Гелетюк В.И., Казаченко В.Н. Кластерная организация ионных каналов. М.: Наука, 1990. 224 с.
6. Вайнреб Г.Е., Харкянен В.Н. О новом явлении, индуцированном ион-конформационным взаимодействием в каналах биомембран // Биофизика. 1995. Т.40, вып. 3. С.86 – 94.
7. Казаченко В.Н., Кочетков К.В., Асланиди О.В., Гриневич А.А. Исследование фрактальных свойств «воротного» механизма одиночных ионных каналов методом быстрого Фурье-преобразования // Биофизика. 2001. Т.46, вып.6. С. 1062-1070.
8. Маркин В.С., Чизмаджев Ю.А. Индуцированный ионный транспорт. М.: Наука, 1974. 252 с.
9. Лифшиц Е.М., Питаевский Л.П. Физическая кинетика, Т.10, М.: Наука, 1979. 528 с.
10. Заславский Г.М. Стохастичность динамических систем, М.: Наука, 1984. 272 с.
11. Быстрой Г.П. Детерминированный хаос при химических реакциях в межфазном слое при высоких температурах // ТВТ. 2004. Т.42, №1. С.81.
12. Шустер Г. Детерминированный хаос. М.: Мир, 1988. 240 с.
13. Andrew K., Entropy // Amer. J. Phys. 1984. V. 52, N 6, P. 492.
14. Гилмор Р. Прикладная теория катастроф, Т.1-2, М.: Мир, 1984. 349 с., 287 с.
15. Казаченко В.Н., Гелетюк В.И., Чемерис Н.К., Фесенко Е.Е. Одиночные Ca^{2+} -активируемые K^{+} - каналы в культивируемых почечных клетках Vero // Биофизика. 1996. Т.41, вып.6. С. 1322-1331.
16. Берже П., Помо И., Видаль К. Порядок в хаосе. М.: Мир, 1991. 366 с.
17. Казаченко В.Н., Кочетков К.В., Асланиди О.В., Гриневич А.А. Исследование фрактальных свойств «воротного» механизма одиночных ионных каналов методом быстрого Фурье-преобразования // Биофизика. 2001. Т.46, вып.6. С. 1062-1070.
18. М. Шредер. Фракталы, хаос, степенные законы. Миниатюры из бесконечного рая. Ижевск: РХД, 2001.
19. Федер Е. Фракталы. М.:Мир, 1991. 254 с.

Дата поступления: 06.04.2007

20. Казаченко В.Н., Кочетков К.В., Асташев М.Е., Гриневич А.А. Фрактальные свойства воротного механизма потенциалозависимых K^+ -каналов в нейронах *Lymnaea stagnalis* // Биофизика, 2004, Т.49, вып.5. С. 852-856.
21. Мун Ф. Хаотические колебания. М.:Мир, 1990. 312 с.