

细胞膜钾离子通道感抗特性研究

王萍¹ 宋清虹¹ 曾启明² 王江¹ 张立¹

摘要 本文在电压钳位实验和 H-H 模型基础上分析了乌贼神经轴突细胞膜钾离子通道的电阻抗特性, 并使其与电子电路的感性电路相对比, 得出了钾离子通道具有与感抗电路相似的特性, 并作出了钾离子通道电流、电压与时间的关系图, 由分析可知, 在整个膜电压变化的范围内, 钾离子通道都有与感抗电路相似的特性。因此得出结论为: 在分析细胞膜阻抗特性时, 可以将钾离子通道等效为一个感抗电路, 从而将 H-H 模型中离子通道的电导简化为仅含有膜电压一个变量的函数, 简化并精确了计算过程。

关键词 钾离子通道 H-H 模型 整流 膜电压

中图分类号 R338

文献标识码 A

文章编号 1002-3208 (2003) 01-0077-03

0 引言

细胞是生物特有的结构和功能单位。细胞外层的膜称为细胞膜, 细胞膜有多种功能。近年来细胞膜的研究已深入到生物学、医学等各个领域, 成为分子生物学中最活跃的领域之一。细胞膜是一种非均匀结构, 其厚度为 1~10nm, 并包围住细胞。细胞膜的一种重要的组分是类脂体, 它占膜体积的 70% (取决于细胞的种类)^[1]。类脂体很容易阻止离子的通过, 但细胞膜内部有膜蛋白嵌在膜类脂体中, 形成了离子通道, 允许细胞内、外离子的交换。该膜的主要功能是控制分子或离子进入或排出细胞。细胞的电性能取决于膜的离子行为。在早期研究细胞膜电特性时, 将细胞膜等效为电阻和电容的并联, 各种离子通道等效为一个可变电阻和一个恒定电压源的串联^[2~4], 但这种模型对于细胞的多种生理现象不能给以精确的解释, 而且可变电阻同时为时间和膜电压的函数^[5,6], 这给计算和分析细胞膜离子通道各种离子的行为带来了很大的不便。Cole 和 Baker^[7] 在利用阻抗桥测量不同频率下膜阻抗的实验中发现细胞膜在低频时显示出感抗特性, 提出了含有电感特性的细胞膜等效电路, 对于 1cm² 乌贼巨神经轴突的细胞膜可用 1μF 的漏电容

并联一个 400mhs 的电导和 0.2H 的电感的串联。如图 1。由此我们可以看出细胞膜除了具有我们常规认识到的电导、电容特性之外, 还应具有电感特性, 这种感抗特性具体体现在细胞膜离子通道上, 因此分析离子通道的感抗特性对于分析外界低频刺激情况下, 特别是低频磁场作用下细胞的响应具有很重要的意义。

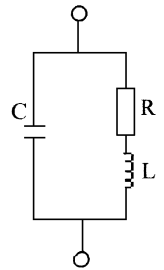


图 1 细胞膜等效电路模型

1 钾离子通道感抗特性分析

细胞膜具有不同的离子通道, 各种离子通道的门控机制也不相同, 因此它们所表现出来的电阻抗特性也不尽相同, 对于钾离子通道, 设其离子通道遵循一阶动力学方程, 由此钾离子通道的电流电压关系为^[8,9]:

$$J_k = G_k^0 y(V_m, t)(V_m - E_k) \quad (1)$$

其中, G_k^0 为通道开放时的最大电导值, $y(V_m, t)$ 为通道开放的概率, 且其微分方程为:

$$\frac{dy(t)}{dt} = \alpha(V_m)[1 - y(t)] - \beta(V_m)y(t) \quad (2)$$

其中, $\alpha(V_m)$ 和 $\beta(V_m)$ 为离子分别为从阻断位置到非阻断位置和从非阻断位置到阻断位置移动的速度常数。它们不随时间变化, 只与膜电压 V_m 有关。解方程 (2), 得其微分方程的解为:

$$y(V_m, t) = y_0(V_m) + [y_\infty(V_m) - y_0(V_m)]$$

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (50177023)。

作者单位: 1 天津大学电气与自动化工程学院 (天津 300072)

2 香港理工大学电气工程系 (香港)

作者简介: 王萍 (1959—), 女, 硕士生导师, 副教授。

$$(1 - e^{-t/\tau(V_m)}) \quad (3)$$

其中, $\tau(V_m) = 1/(\alpha(V_m) + \beta(V_m))$, y_0 为 $y(t)$ 在 $t=0$ 时的初值, 且 $y_\infty = \alpha(V_m) / [\alpha(V_m) + \beta(V_m)]$ 是 $y(t)$ 的稳态值, 也就是说 $dy(t)/dt=0$ 。设 α 随膜电位 V_m 的升高而升高, β 则随膜电位的升高而降低, α 、 β 满足下式:

$$\alpha(V_m) = Ae^{(1-\lambda)bV_m}, \beta(V_m) = Ae^{-\lambda bV_m} \quad (4)$$

其中, $b = (F/RT)$, F 为 Faraday 常数, R 为气体常数。A 为一依赖于绝对温度 T 的常数, λ 表示 V_m 与 α 和 β 相互影响的一个参数, 其值为 $(0 \sim 1)$ 。因此, 当 $dy(t)/dt=0$ 时,

$$y_\infty(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(F/RT)V_m}} \quad (5)$$

因此, 在稳定状态下, 离子通道的电流电压关系为:

$$J_K = G_K^0 \times \frac{1}{1 + e^{-(F/RT)V_m}} (V_m - E_K) \quad (6)$$

方程 (6) 所表示的电流电压关系如图 2:

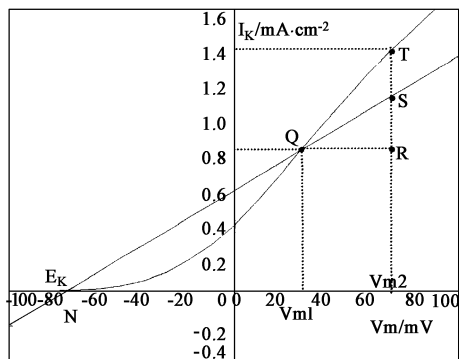


图 2 稳态时钾离子通道电流电压关系曲线

从图中可看出, 电流电压为一种外向整流关系^[10, 11], 此结论符合电压钳位实验结果。设在膜电压 $V_m = V_{m1} = 30\text{mV}$ 的 Q 点, $y(V_m, t)$ 由式 (5) 得 $y_\infty(V_m)$ 。设在 $t=0$ 时刻有一个 ΔV_{m0} , 因此在 $t=0^+$ 时, $V_{m2} = 70\text{mV}$, $\alpha(V_m)$, 和 $\beta(V_m)$ 将变为 $\alpha(V_{m2})$ 和 $\beta(V_{m2})$ 。但是 $y(V_m, t)$ 不能突变, 因为如果 $y(V_m, t)$ 突变, 则在 $t=0$ 时, $dy(V_m, t)/dt$ 将是一个无穷值, 所以在 $t=0^+$ 时, $y(V_m, t)$ 保持原来的值 $y_\infty(V_{m1})$, 所以当 V_m 从 V_{m1} 增大到 V_{m2} , 在 $t=0^+$ 时, 工作点立即沿弦电导从 Q 点变到 S , 随着时间的增长, $y(V_m, t)$

逐渐从 $y_\infty(V_{m1})$ 上升到 $y_\infty(V_{m2})$, 因此整个系统达到一个新的平衡点 T ^[11], 由此可看出 K^+ 通道电流电压关系曲线的弦电导小于同一电压下的增量电导, 图 3 为 $V_m = V_{m2}$ 时, 电流从 R 经 S 变化到 T 的变化曲线, 从图上可知, 这种变化趋势与感性电路的变化趋势一致。

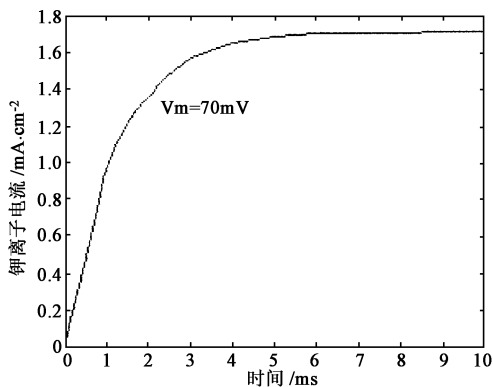


图 3 膜电压 $V_m = 70\text{mV}$ 钾通道电流与时间关系曲线

从图 3 可以看出, 当离子通道电压一定时, 在此电压条件下, 电流的变化曲线与感性电路的电流变化曲线相似。离子通道之所以具有这种特性是因为离子的门控机制导致通道电导随时间而变化, 因此显示与感性电路有相同的电流变化特点。

2 钾离子通道感抗特性与电压时间关系分析

由以上分析可知, 细胞膜离子通道的电阻抗特性不仅受膜电压的影响而且还随时间变化。因此某种离子通道的电导是时间和膜电压的函数, 对于钾离子通道来说, 其电导变化方程

$$I_K = G_K^0 y(V_m, t) \quad (7)$$

$$= G_K^0 [y_0(V_m) + (y_\infty(V_m) - y_0(V_m)) \cdot (1 - e^{-t/\tau})] \cdot (V_m - E_K)$$

其中, $y_0(V_m)$ 为膜电压为 V_m , 时间 $t=0$ 时的离子通道开放概率; $y_\infty(V_m)$ 为膜电压为 V_m , 时间 t 趋于无穷时的离子通道的开放概率, $y_\infty = \alpha / (\alpha + \beta)$ 同式 (5)。时间常数 $\tau = 1 / (\alpha(V_m) + \beta(V_m))$ 。当时间 $t=0$ 时, 取钾离子通道的 $y_0(V_m) = 0$, 钾离子通道的电流变化在整个时间范围内随膜电压的变化曲线如图 4 所示。

从图 4 可以看出, 对应于同一个电压, 钾离子通道的通道电流与时间都表现出与感抗电路相似的

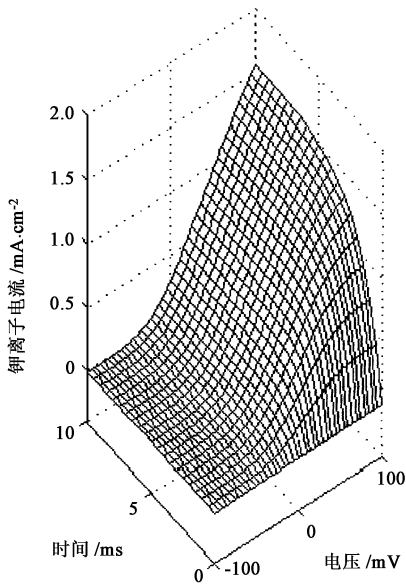


图 4 钾离子通道电流、电压和时间关系曲线

特性。所不同的是，对应于不同的电压，其电流幅度不同，这对应于图 5 (a) 即为各元件的电导值或电感值随膜电压的变化而变化。从整个时间范围和整个膜电压的变化范围来看，钾离子通道都表现出感抗特性，因此对于钾离子通道的电阻抗特性可以用感抗电路来等效，即建立钾离子通道的感性电路模型如图 5 (a)。这样离子通道的等效电路就变为膜电压一个变量的函数，不仅体现了钾离子通道的特性而且给分析和解决问题带来了很大的方便。

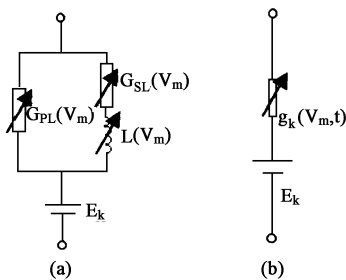


图 5 钾离子通道等效电路

由以上分析可知，在同一钳位电压状态下，对应于不同的时间，钾离子通道的电流的变化趋势是一致的，即都表现出感抗特性，所不同的是相对应的感抗电路中各元件的值随膜电压的不同而有所变化。因此在分析细胞膜钾离子通道电特性时我们可以采用感抗电路来仿真钾离子通道。在对细胞膜钾离子通道进行电特性分析时，可以通过建立钾离子通道的“感性”电路模型，将离子通道的电阻抗特

性的随时间和膜电压的变化通过电路模型体现出来，从而利用电路的相关理论来进行分析。

3 展望

在对细胞膜电压的大量实验中发现，细胞膜电压在静息电压附近振荡，是因为细胞膜同时具有感抗和容抗特性的缘故。由本文以上分析可知，细胞膜钾离子通道存在感抗特性，因此在分析细胞膜电流电压特性及外场作用下通道特性的变化方面，可以从分析膜电阻抗特性的变化着手进行分析与模拟，利用与膜电压变化有关的非线性电路元件进行等效，将原来通道电导是膜电压和时间的函数变为单纯膜电压的函数，然后在此基础上采用非线性电路理论对其进行分析研究。

细胞膜具有各种不同的离子通道，钾离子通道只是其中一种，另外还有钠离子通道、钙离子通道、氯离子通道等多种，而且由实验可知不同类型的离子通道其电特性不尽相同，例如钠离子通道和钙离子通道，它们具有失活和激活两种状态，而且每种状态都与膜电压和时间有关，因此在对钠离子通道和钙离子通道分析时要分别考虑两种状态下电特性的变化，分别对其进行电路建模。在对各种离子通道电特性分析的基础上，对细胞膜的电特性进行电路模型建模，即建立一个细胞膜的电特性关于膜电压的函数。在电路模型的基础上，结合电学中场论和路论进行分析，从而正确解释细胞膜在外界刺激如电刺激和磁刺激等作用下，细胞膜的各部分的响应，并在此基础上建立细胞膜的数学模型，分析细胞膜本身的特性及受外场影响后的电特性以及生理特性的改变，这不仅是本课题的任务，也是生物电工程学的任务之一。

参考文献

- 1 宋如垓译. 定量生物电学, 复旦大学出版社, 1992
- 2 Hodgkin AL and Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 1952, 117: 500-544
- 3 Jui-chien Hsieh, Graefius W. Excitation fo model ventricular myocytes by stretch activated currents *Computers in Cardiology*, 1998, 569-572
- 4 Jane Cronin. *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley*. Cambridge University Press, 1992

(下转第 71 页)

- 256—271
- 6 王合. 医学图像边缘检测技术的研究. 上海交通大学博士学位论文, 1996
 - 7 Lee B, Yan J Y, Zhuang T G. A dynamic programming based algorithm for optimal edge detection in ultrasound images. *Proceedings of SPIE*, 2001, 4549: 135—140
 - 8 Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: active contour models. *IJCV*, 1988, 1 (1): 31—331
 - 9 Yoshida H, Keserci B, Casalino D D, et al. Segmentation of liver tumors in Ultrasound Images based on scale-space analysis of the continuous wavelet transform. *IEEE international ultrasonics symposium*, Oct. 5—8 Sendai, Japan, 1998
 - 10 Chen C M, Lu H H S, Lin Y C. An early vision-based snake model for ultrasound image segmentation. *Ultrasound in Med & Biol*, 2000, 26 (2): 273—285
 - 11 Klingensmith J D, Shekhar R, Vince D G. Evaluation of three-dimensional segmentation algorithms for the identification of luminal and medial-adventitial borders in intravascular ultrasound images. *IEEE Trans on Med Img*, 2000, 19 (10): 996—1011
 - 12 Yezzi A J, Kumar A. A geometric snake model for segmentation of medical imagery. *IEEE Trans on Medical Imaging*, 1997, 16 (2): 199—209
 - 13 Xu C Y, Prince J L. Snakes, shapes, and gradient vector flow. *IEEE Trans on Image Processing*, 1998, 7 (3): 359—369
 - 14 Osher S, Sethian J A. Fronts propagating with curvature-dependent speed; algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations. *J Computational Physics*, 1988, 79: 12—49
 - 15 Xu C, Pham D L, Prince J L. Medical image segmentation using deformable models. *Handbook of Medical Imaging-Vol. 2: Medical Image Processing and Analysis*, pp. 129—174, edited by J M. Fitzpatrick and M. Sonka, SPIE Press, May 2000
 - 16 Corsi C, Borsari M, Consegna F, et al. Left ventricular endocardial surface detection based on real-time 3D echocardiographic data. *European Journal of Ultrasound*, 2001, 13 (1): 41—51
 - 17 Deng J W, Tsui H T. A fast level set method for segmentation of low contrast noisy biomedical images. *Pattern Recognition Letters*, 2002, 23 (1): 161—169

(2002-05-13 收稿)

(上接第 76 页)

建议, 使其得到不断的发展和完善。

参考文献

- 1 马晓年, 宋传琳, 等. 国产激光光散射测量仪和精子运动特性自动检测系统在男性学研究中的应用. *临床检验杂志*, 1992, 10 (增刊): 1~2
- 2 WHO 编. 人类精液及精子宫颈粘液相互作用实验室检验手册. 人民卫生出版社, 第四版 2001 年 12 月, P25
- 3 张学忠, 丁惠娟, 王玉琴, 等. 计算机精液分析仪应用于不育症精液分析的初步报告. *男性学杂志*, 1994, 8 (2): 71~75
- 4 熊承良, Suronk J., 肌酸磷酸生物染料. *中国男科杂志*, 1998, 12 (3): 147
- 5 Cooper T G, Neuwinger J, bahn S, et al. Internal quality control of semen analysis. *Fertility and Sterility*, 1992, 58: 172—8

(2002-03-25 收稿, 2002-04-25 修回)

(上接第 79 页)

- 5 Hille B. *Ionic channels of excitable membranes* (2nd ed). Sunderland MA: Sinauer Associates, 1992
- 6 Terada K, Yoshizawa S, Nishimura C. Dynamical behavior of the Hodgkin-Huxley equations for muscles. *IEEE SMC'99 Conference Proceedings*, 1999, 2: 371—376
- 7 Cole KS and Baker RF. Longitudinal impedance of the squid axon. *J Gen Physiol*, 1941, 24: 771—788
- 8 Sabah NH. *Topics in membrane electrophysiology: Origin of the resting potential*. *IEEE EMB MAG*, 1999, 18 (5): 100—105
- 9 Woodbury JW. Eyring rate theory model of the current-voltage relationships of ion channels in excitable membrane. In: Hirschfelder JO (Ed); *Chemical Dynamics: papers in honor of Henry Eyring*. New York: Wiley, 1971
- 10 Sabah NH. *Topics in membrane electrophysiology: Rectification in biological membranes*. *IEEE EMB MAG*, 2000, 19 (1): 106—113
- 11 Sabah NH. *Topics in membrane electrophysiology: Reactance of biological membranes*. *IEEE EMB MAG*, 2000, 19 (2): 89—95

(2002-05-08 收稿, 2002-10-08 修回)