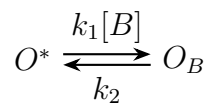


Кинетическая модель №5

NMDA-канала

Теоретический вывод

1. Схема модели



Обозначения:

- O^* – открытый (проводящий) канал, связанный с агонистом
- O_B – открытый заблокированный канал
- $[B]$ – концентрация блокатора (переменная)
- k_1, k_2 – константы связывания/диссоциации блокатора

2. Дифференциальные уравнения

Система обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающая изменение вероятности обнаружения канала в каждом состоянии, имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{d[O^*]}{dt} = -k_1[B][O^*] + k_2[O_B] \\ \frac{d[O_B]}{dt} = k_1[B][O^*] - k_2[O_B] \end{cases}$$

Условие нормировки:

$$[O^*] + [O_B] = 1$$

3. Решение системы дифференциальных уравнений

3.1. Матричная форма

Система может быть записана как:

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{X},$$

где

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} [O^*] \\ [O_B] \end{pmatrix}; \quad \mathbf{A} = \begin{pmatrix} -k_1[B] & k_2 \\ k_1[B] & -k_2 \end{pmatrix}$$

3.2. Нахождение собственных значений

Решение ищется в виде

$$\mathbf{X}(t) = e^{At}C$$

Собственные числа матрицы определяются как корни её характеристическим многочленом

$$\chi_A(\lambda) = |A - \lambda I| = k_1[B]\lambda + k_2\lambda + \lambda^2 = 0$$

$$\begin{cases} \lambda_1 = 0 \\ \lambda_2 = -k_1[B] - k_2 \end{cases}$$

Собственные вектора определяются как базис решения

$$A - \lambda_i I = 0$$

$$v_1 = \begin{pmatrix} \frac{k_2}{k_1[B]} \\ 1 \end{pmatrix}; v_2 = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Тогда можно диагонализировать $A = (v_1, v_2) \cdot \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2)(v_1, v_2)^{-1}$ и получить

$$X(t) = P \exp(\text{diag}(\lambda_1, \lambda_2)t)C$$

Имеем

$$\begin{pmatrix} [O^*] \\ [O_B] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{k_2}{k_1[B]} & -1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & e^{-(k_1[B] + k_2)t} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix}$$

Или

$$\begin{cases} [O^*] = \frac{k_2}{k_1[B]}C_1 - C_2 e^{-(k_1[B] + k_2)t} \\ [O_B] = C_1 + C_2 e^{-(k_1[B] + k_2)t} \end{cases}$$

Константы определяются через начальное состояние

$$\begin{cases} [O^*](0) = \frac{k_2}{k_1[B]}C_1 - C_2 \\ [O_B](0) = C_1 + C_2 \\ [O^*](0) + [O_B](0) = 1 \end{cases} ; \begin{cases} C_1 = \frac{k_1[B]}{k_1[B] + k_2} \\ C_2 = \frac{k_2}{k_1[B] + k_2} - [O^*](0) \end{cases}$$

Тогда имеем

$$[O^*](t) = \frac{k_2}{k_1[B] + k_2} + ([O^*](0) - \frac{k_2}{k_1[B] + k_2})e^{-(k_1[B] + k_2)t}$$

3.3. Ток через мембрану

Величина тока пропорциональна концентрации открытых каналов

$$I(t) = I_S \cdot [O^*](t)$$

Где I_S - это стационарный ток, максимального открытия каналов

$$\frac{I(t)}{I_S} = \frac{k_2}{k_1[B] + k_2} + ([O^*](0) - \frac{k_2}{k_1[B] + k_2})e^{-(k_1[B] + k_2)t}$$

В процессе блокады, $[O^*](0) = 1$

$$\frac{I(t)_{on}}{I_S} = \frac{k_2}{k_1[B] + k_2} + \frac{k_1[B]}{k_1[B] + k_2} e^{-(k_1[B] + k_2)t}$$

Введём обозначения

$$\begin{cases} A = \frac{k_1[B]}{k_1[B] + k_2} \\ \tau_{on} = \frac{1}{k_1[B] + k_2} \\ \tau_{off} = \frac{1}{k_2} \end{cases}$$

$$\frac{I(t)_{on}}{I_S} = (1 - A) + Ae^{-t/\tau}$$

В процессе релаксации

$$\begin{cases} [O^*](0) = \lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{I(t)_{on}}{I_S} = 1 - A \\ [B] = 0 \end{cases}$$

$$\frac{I(t)_{off}}{I_S} = 1 - Ae^{-t/\tau_{off}}$$

4. Вычисление констант из экспериментальных данных

$$\begin{cases} k_2 = \frac{1}{\tau_s} \\ k_1 = \frac{\tau_{off} - \tau_{on}}{[B]\tau_{on}\tau_{off}} \end{cases}$$