ИНСТИТУТ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
им. Н. Н. БОГОЛЮБОВА АН УКРАИНЫ

На правах рукописи

ВАЙНРЕБ ГАБРИЭЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ

НЕЛИНЕЙНЫЙ ИОННЫЙ ТРАНСПОРТ В КАНАЛАХ БИОМЕМБРАН.

01.04.02 - теоретическая физика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-матеметических наук

КИЕВ-1992

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В МНИЦ "ВІДГУК" ПРИ КМ УКРАИНЫ

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ: доктор физико-математических наук В. Н. Харкянен, доктор физико-математических наук Ю. Б. Гайдидей

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор физико-математических наук, профессор В. И. Сугаков, кандидат физико-математических наук А. К. Видыбида

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ - Институт электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН

Защита состоится "4" февраля 1993 г. в "11" ______ мин. на заседании специализированного совета Д 016.34.01 при Институте теоретической физики им. Н. Н. Боголюбова АН Украины (252143, Киев-143, ул. Метрологическая 14б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИТФ АН Украины.

Автореферат разослан "30" декабря 1992 г.

Ученый секретарь специализированного совета, кандидат физико-математических наук В. В. Пересыпкин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия нелинейные явления стали предметом пристального внимания в естествознании. В основном это обусловлено необходимостью изучать открытые неравновесные системы. Яркими примерами таких явлений в физике являются турбулентность, оптическая бистабильность в нелинейных средах и лазерах, нелинейные явления в электрических и механических системах. В химии - колебательные реакции типа Белоусова-Жаботинского. Что касается биологии, то за редким исключением все биообьекты являются неравновесными и открытыми системами.

Одной из важнейших нелинейных задач является задача зарядового транспорта в неравновесных условиях. Примерами тому: перенос электронов в фотореакционных центрах, ионный транспорт в искусственных и естественных мембранах.

В настоящей диссертации изучается вопрос о нелинейном зарядовом транспорте в одномерных микрогетерогенных средах. Прототипом таких систем являются каналы зарядового транспорта в искусственных пленках, биологических мембранах. В них макромолекулы (или их совокупность) образуют узкие поры, сквозь которые транспортируются заряды. В общем случае это движение описывается законами электродиффузии. Однако в рассматриваемой ситуации в силу неоднородности канала можно перейти к прыжковой модели, описываемой теорией абсолютных скоростей реакции Эйринга.

Актуальность такой задачи состоит прежде всего в создании теории зарядового транспорта через микрогетерогенные активные среды В такой системе зарядовый поток влияет на структуру среды, которая, в свою очередь, определяет величину этого потока. Такая теория, использующая представления теории абсолютных скоростей реакции Эйринга, должна описывать различные режимы функционирования (мультистабильность, колебания и т.п.). Изучая влияние внешнего шума на подобные системы, можно получить ряд нетривиальных результатов, включая индуцированные шумом переходы.

Прикладной аспект исследования включает разработку синергетической модели ионного транспорта в каналах возбудимых мембран, описывая с единых позиций возникновение дискретных уровней проводимости и способы управления каналами. Ранее такой подход, так же как и вопрос о природе дискретных уровней проводимости отсутствовал. Классическая теория возбудимых мембран Ходжкина-Хаксли и ее современные модификации не содержат микроскопической интерпретации, дающей физическую картину функционирования ионных каналов и управления ими на молекулярном уровне.

Биологические мультистабильные системы, функционирующие по принципу "все или ничего", могут рассматриваться в качестве претендентов при создании элементной базы вычислительных устройств нового типа.

Цель работы.

1. Построить теорию нелинейного зарядового транспорта в одномерных микрогетерогенных средах. Показать возможность в них самоорганизации и рассмотреть процессы управления ими.

2. Рассмотреть влияние внешнего аддитивного шума на изучаемые системы и показать возможность индуцированных шумом переходов в них.

3. На основе развиваемого подхода дать микроскопическую интерпретацию эмпирической (локальной) теории возбудимых мембран Ходжкина-Хаксли.

Научная новизна и практическая ценность.

В настоящей работе рассмотрены условия возникновения областей бистабильности в каналах зарядового транспорта, их нелинейные свойства (отрицательная проводимость и др.), свойства симметрии. Характерные особенности систем позволяют провести экспериментальную апробацию теории.

Показано, что кроме напряжения на мембране эффективными управляющими параметрами являются концентрации зарядов. Представлена микроскопическая теория управления функционированием бистабильных систем зарядового транспорта в микрогетерогенных средах. В качестве приложения рассмотрены воротные процессы ионных каналов возбудимых мембран.

Изучено влияние внешнего шума на конформационные переменные среды, получены функции распределения. Предсказаны индуцированные шумом переходы. Впервые показано, что такие переходы могут возникать в системах, на которые изначально действует аддитивный внешний шум. Мультипликативность возникает при переходе от случайных переменных, на которые непосредственно действует шум, к переменным, функционально зависящим от первых. Индуцированные шумом переходы могут быть причиной возникновения (или исчезновения) дискретного уровня проводимости. В связи с этим в работе предложено рассматривать три альтернативные причины дискретности проводимости.

В настоящей диссертации разработана физическая теория самоорганизующихся ионных каналов возбудимых мембран. Эта теория впервые включает объяснение дискретности проводимости и воротных процессов с единых позиций. Она согласуется с локальной теорией возбудимых мембран Ходжкина-Хаксли.

Разработанная теория зарядового транспорта в активных микрогетерогенных средах может быть использована при рассмотрении реальных биофизических систем как потенциальных функциональных элементов технологических устройств нового поколения (прежде всего устройств обработки информации, биосенсоров, базовых элементов биокомпьютинга и т. п.).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Для существования бистабильности в каналах зарядового транспорта необходимо, чтобы увеличение заряд-конформационного взаимодействия приводило к уменьшению высоты входного барьера в энергетическом профиле или увеличению высоты выходного барьера. При этом в системе с подвижным входным барьером (i-системе) вероятность открытого состояния каналообразователя падает при увеличении электрического напряжения; в системе с подвижным выходным барьером (a-системе) эта вероятность растет при тех же условиях.

2. Показана возможность существования двух областей бистабильности в системе с двумя местами связывания.

3. В изучаемых системах исходный аддитивный шум, действующий на конформационные переменные, приобретает характер мультипликативности при наблюдении флуктуаций зарядового потока. Это может приводить к возникновению индуцированных шумом переходов.

4. Развитая теория применима для описания транспорта ионов в каналах возбудимых мембран и дает микроскопическую интерпретацию эмпирических уравнений Ходжкина-Хаксли.

5. Экспериментально наблюдаемые дискретные уровни проводимости ионных каналов могут быть обусловлены по меньшей мере тремя причинами: а) структурной особенностью каналообразователя; б) динамической самоорганизацией, когда возможен дискретный набор кон-

формационных состояний каналообразователя; в) самоорганизацией под действием шума, когда дискретность вызвана индуцированными шумом переходами в ионных каналах.

Апробация работы.

Основные результаты диссертационной работы докладывались на Всесоюзном симпозиуме "Одиночные ионные каналы в биологических мембранах" (Кара-Даг, апрель 1989 г.), IX Республиканской школе-семинаре "Спектроскопия молекул и кристаллов" (Тернополь, май 1989 г.), Всесоюзном симпозиуме "Ионные каналы в биологических мембранах" (Кара-Даг, апрель 1990 г.), Всесоюзной школе-семинаре по биомолекулярному компьютингу (Москва, май 1992 г.), VI Научной конференции "Флуктуационные явления в физических системах" (Паланга, сентябрь 1991 г.), украино-американском симпозиуме по ионным каналам (Киев, май 1992).

Публикации.

Основное содержание диссертационной работы отражено в 12 публикациях, включенных в авторский список.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка авторских публикаций и списка использованных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ.

Во введении дан общий анализ состояния исследуемой проблемы, обоснована актуальность и практическая значимость работы, определены объект и основные методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава. Взаимодействие ионного потока со структурой каналообразователя теоретически исследовалось в работах Frehland E. (1979, 1980), Lauger (1980, 1987), Ciani S. (1984). Однако, изучая нелинейные явления в ионных каналах, эти авторы не поднимали вопроса о природе дискретных уровней проводимости. Впервые он был поднят и решен в работе Гайдидея Ю. Б., Харкянена В. Н. и Чинарова В. А. (1988), где была предложена синергетическая модель ионного канала. На основе этой модели в главе рассматривается зарядовый транспорт через одномерные микрогетерогенные среды с одним местом связывания и одним подвижным барьером.

Основное положение модели базируется на том факте, что в канале существуют как "быстрые", так и "медленные" конформационные степени свободы. Времена релаксации "быстрых" переменных малы по сравнению со средним временем поступления зарядов в канал. У "медленных" - ситуация другая. Из за того, что здесь времена релаксации большие, каждый вновь поступивший в канал заряд "чувствует" своего предшественника через конформационные изменения, которые тот произвел. При сильном заряд-конформационном взаимодействии (ЗКВ) в этой транспортной системе (каналообразователь + поток зарядов) могут происходить процессы самоорганизации - появление нескольких дискретных состояний.

На рис. 1 изображен потенциальный профиль канала с одним местом связывания (его энергия $\mathcal{E}_1$), который отделен от окружающих растворов энергетическими барьерами $\mathcal{E}_{10}$ и $\mathcal{E}_{12}$. К такой системе применима теория абсолютных скоростей реакции Эйринга.

Эволюционное уравнение для средней заселенности зарядами записывается следующим образом:

$$\frac{dN}{dt} = N_0 W_{01} + N_2 W_{21} - N\left(W_{10} + W_{12}\right), \quad (1)$$

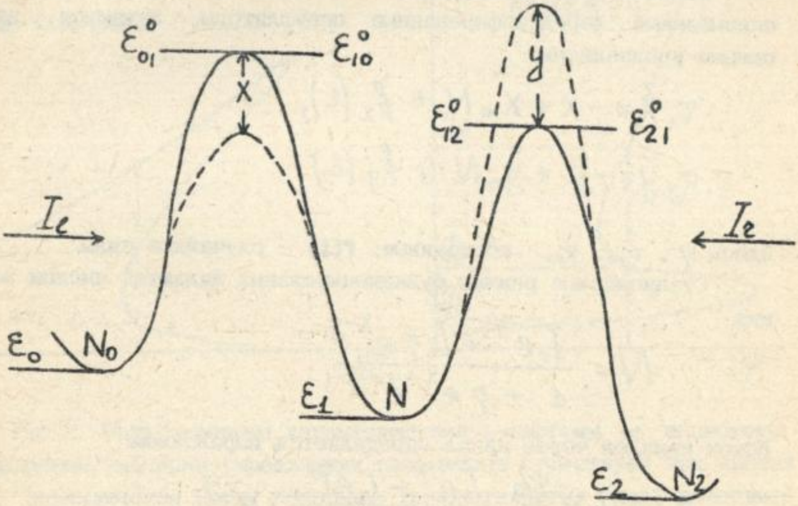

Рис. 1. Потенциальный профиль канала зарядового транспорта с одним местом связывания.

где $$W_{ij} = \Omega_i \exp[\varepsilon_i - \varepsilon_{ij} + \psi_i - \psi_{ij}] \qquad (2)$$

- вероятность прыжка заряда из ямы i в яму j в единицу времени; Ω_i - частота колебаний в i-й яме, ψ - электрический потенциал, обусловленный приложенным к мембране внешним полем, N_o (N_2) - заселенности зарядов на входе (выходе) канала (все величины ε и ψ нормированы на кТ).

Основное положение подхода состоит в том, что авторы отказались от принимаемого более ранними исследователями предположения о фиксированном потенциальном профиле. Было предложено учесть подвижность потенциальных барьеров:

$$\varepsilon_{10} = \varepsilon_{10}^o + X/X_o, \quad \varepsilon_{12} = \varepsilon_{12}^o + Y/Y_o \qquad (3)$$

где ε_{10}^o, ε_{12}^o - высоты барьеров в отсутствие ЗКВ; X, Y - некие конформационные переменные, определяющие положения соответствующих молекулярных групп; X_o, Y_o - характерные величины конформационных переменных, при которых высоты соответствующих барьеров меняются в е-раз.

Безразмерные конформационные переменные $x = X/X_o$, $y = Y/Y_o$ описывающие передемпфированные осцилляторы, задаются эволюционными уравнениями:

$$\tau_x \dot{x} = -x + x_\infty N + f_x(t), \qquad (4.а)$$

$$\tau_y \dot{y} = -y + y_\infty N + f_y(t) \qquad (4.б)$$

Здесь η, x_∞, y_∞ - постоянные; f(t) - случайные силы.

Стационарные режимы функционирования задаются числом заполнения

$$N = \frac{I_1 e^{-\psi} + I_2 \eta e^{x-y}}{1 + \eta e^{x-y-\psi}}. \qquad (5)$$

Поток зарядов через канал определяется выражением:

$$J = J_o e^{-\psi/2} \frac{I_1 e^{-\psi} - I_2 e^{\psi}}{1 + \eta e^{x-y-\psi}} \cdot e^{-y} \qquad (6)$$

Здесь $I_e \equiv N_0 \frac{\Omega_0}{\Omega_1} exp[\varepsilon_0 - \varepsilon_1]$, $I_2 \equiv N_2 \frac{\Omega_2}{\Omega_1} exp[\varepsilon_2 - \varepsilon_1]$ — концентрационные накачки из окружающих растворов, 2ψ - электрическое напряжение на канале, $\eta = exp[\varepsilon_{10}^o - \varepsilon_{12}^o]$, J_o - постоянная, характеризующая проводимость канала.

В первой главе получены следующие результаты:

1. Построены синергетические модели зарядового транспорта в системах с одним местом связывания и с одним подвижным барьером. В такой системе из-за нелинейности уравнений (4) в определенном интервале управляющих параметров I_e, I_2, ψ может одновременно существовать два устойчивых динамических режима функционирования: стационарные решения уравнений (4) и (5) могут иметь три корня. Согласно (6) это соответствует двум уровням тока: J_I и J_{III}. Влияние случайных сил f(t) в уравнениях (4) приводит к флуктуациям вблизи того или иного состояния, а также к макропереключениям между этими состояниями. Следует различать два типа систем: a-систему, с подвижным выходным барьером ($x_\infty = 0$, $\varepsilon_{10} = \varepsilon_{10}^o$, рис. 2а) и i-систему, с подвижным входным барьером ($y_\infty = 0$, $\varepsilon_{12} = \varepsilon_{12}^o$, рис. 2б).

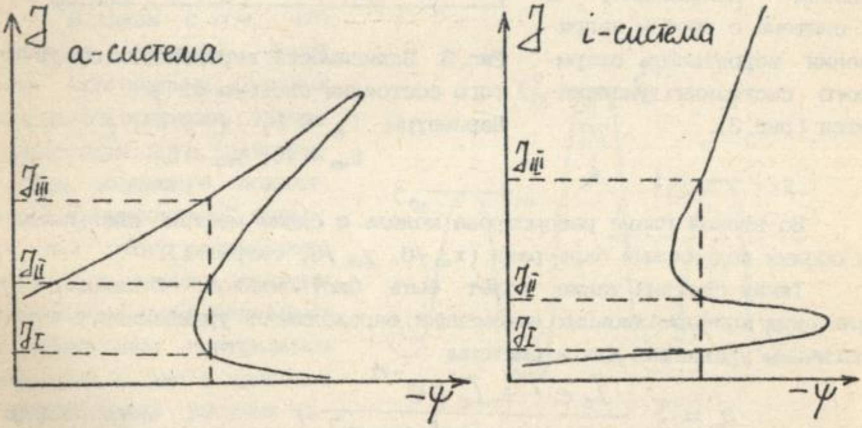

Рис. 2. Вольтамперные характеристики i-системы и a-системы. При заданном значении управляющих параметров существует три уровня тока, переключения между которыми осуществляются под действием случайных сил f(x). Параметры: I_e=0.25, I_2=0.002, η=10, y_∞=-16, x_∞=-16

Показано, что для самоорганизации (возникновения бистабильности) необходимо ограничить подвижность барьеров в энергетическом профиле канала: входной барьер должен уменьшаться ($x_\infty < 0$ при $y_\infty = 0$), а выходной - расти (при $x_\infty = 0$ $y_\infty > 0$) с увеличением силы ЗКВ.

2. Для возникновения бистабильности необходимо, чтобы э. д. с. превышала некоторое пороговое значение. Только в этом случае неравновесность системы приведет к самоорганизации. В силу асимметрии исследуемых систем бистабильность имеет место только при потоках определенного направления - такие системы односторонне бистабильны.

3. Рассматриваемые бистабильные системы могут эффективно управляться внешними параметрами - концентрациями зарядов и внешним электрическим полем. Показано, что: в а-системе вероятность реализации открытого состояния растет с ростом напряжения; в i-системе с ростом напряжения вероятность открытого состояния уменьшается (рис. 3).

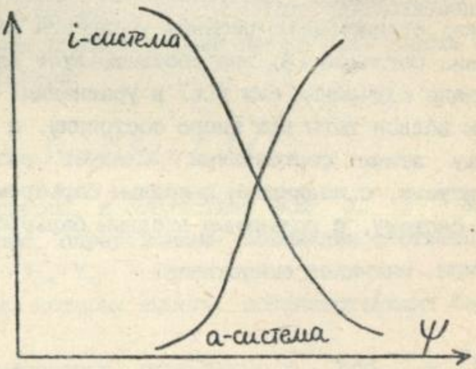

Рис. 3. Зависимость вероятности открытого состояния системы от ψ.
Параметры: $I_\ell = 0.3$, $I_r = 0.04$, $\eta = 15$, $x_\infty = -10$, $y_\infty = 10$.

Во второй главе рассмотрена модель с одним местом связывания и обоими подвижными барьерами ($x_\infty \neq 0$, $y_\infty \neq 0$, см. рис. 1).

Такая система также может быть бистабильной. Стационарные значения конформационных переменных определяются уравнением, аналогичным уравнению для а-системы:

$$n = \xi \, \frac{I_\ell e^{-\psi} + I_r \eta e^{-n}}{1 + \eta \exp[-\psi - n]}, \tag{7}$$

где $n = y - x$, $\xi = y_\infty - x_\infty$. К такой системе применим весь анализ, проведенный для а-системы, где показано, что для бистабильности необходимо выполнение условия: $\xi > 0$.

Стационарные значения конформационных переменных могут определяться из уравнений, описывающих a систему (или i систему). Барьеры в результате ЗКВ могут двигаться в одном направлении: расти, подобно a системе, когда $y_\infty > x_\infty > 0$; или уменьшаться, подобно i системе, когда $x_\infty < y_\infty < 0$. Характер движения может быть и различным, когда $y_\infty > 0 > x_\infty$, сохраняя возможность самоорганизации и свойство односторонней бистабильности.

На определенном интервале значений управляющих параметров подвижность энергетических барьеров может быть статистически независимой в окрестности одного из устойчивых состояний системы. Это происходит в условиях сильной неравновесности, когда высоты энергетических барьеров значительно различаются. В результате, разные уровни проводимости в рамках области бистабильности соответствуют конформациям канала с закрытым входом или закрытым выходом. В первом случае ЗКВ задается накачкой $I_e e^{\Psi}$, во втором - накачкой $I_e e^{-\Psi}$.

В третьей главе положения первой главы получили дальнейшее развитие и обобщение.

Показано, что в случае произвольного числа барьеров в энергетическом профиле подвижность крайних барьеров описывается подобно a- и i-системам, описанным в гл. 1.

В связи с тем, что реальные системы могут быть многоямными, возник вопрос об описании заряд-конформационного взаимодействия, задающего подвижность "внутреннего" барьера. Для этого рассмотрена модель с двумя местами связывания, тремя барьерами и подвижным центральным барьером. На рис. 4 приведен схематический рисунок такой модели. Нужно отметить, что подобная система была рассмотрена в 1991 г. Харкяненом В. Н., Гайдидеем Ю.

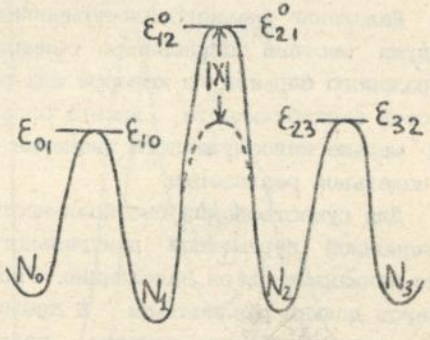

Рис. 4. Потенциальный профиль канала зарядового транспорта с двумя местами связывания.

Б. и Чижаровым В.А. Основной упор в этой работе был сделан на описании динамического поведения такой системы.

Отличие рассматриваемой системы от систем с одним местом связывания состоит в том, что на подвижность внутреннего барьера ε_{12} теперь влияют два числа заполнения N_1 и N_2.

Оставаясь в рамках линейных по x и N уравнений, возможны следующие варианты описания подвижности :

$$\varepsilon_{12} = \varepsilon_{12}^{o} + X \quad \text{или} \quad \varepsilon_{12} = \varepsilon_{12}^{o} + S|X|, \; S = \pm 1. \tag{8}$$

Эволюционное стохастическое уравнение для конформационной переменной в общем виде имеет следующий вид:

$$\tau \dot{X} = -X + v N_1 + w N_2 + f(t). \tag{9}$$

Выбор варианта набора параметров s, v, w и определения из совокупности (8) задается конкретикой решаемой задачи.

В полностью симметричной модели с двумя местами связывания возможна самоорганизация, если стационарное значение конформационной переменной будет зависеть от разности соседних с подвижным центральным барьером чисел заполнения. Такая система обладает двумя областями бистабильности. Высота энергетического барьера ε_{12} в этом случае не может быть меньше постоянной составляющей ε_{12}^{o}.

Наложение внешнего электрического поля на симметричный канал с двумя местами связывания снимает ограничение на подвижность центрального барьера, о которой шла речь выше: при сохранении двух областей бистабильности, высота барьера ε_{12} может быть и больше и меньше невозмущенного значения ε_{12}^{o} в зависимости от конкретной модельной реализации.

Для существования бистабильности стационарное значение конформационной переменной центрального барьера может зависеть и от суммы ближайших чисел заполнения. Но в этом случае высоты крайних барьеров должны различаться. В предельных случаях, когда один из них значительно больше другого, задача опять может быть сведена к изучению системы с одним местом связывания. В такой ситуации из-за нарушенной симметрии имеет место односторонняя бистабильность.

В <u>четвертой главе</u> рассматривается влияние внешнего шума на функционирование каналов.

Индуцированные шумом переходы изучались в работах Хорстхемке

В., Лефевра Р. (1976, 1987). Были также получены экспериментальные доказательства их существования в химических системах (De Kepper P., Horsthemke W., 1979). В диссертации впервые показано, что даже при воздействии аддитивного шума на конформационную переменную, в системах, подобных ионным каналам, возможны индуцированные шумом переходы. Это является следствием функциональной зависимости ионного потока J и конформационной переменной x.

Эволюционное уравнение для потока ионов J, в силу указанной зависимости J(x), должно записываться следующим образом (см. (4)):

$$\tau \frac{dJ}{dt} = \tau \frac{dJ}{dx} \cdot \dot{x} = -x\frac{dJ}{dx} + x_\infty N \frac{dJ}{dx} + f(t)\frac{dJ}{dx}. \tag{10}$$

В этих условиях стационарная функция распределения $F_1^s(x)$ для конформационной переменной x и стационарная функция распределения $F_2^s(J)$ для ионного потока J связаны уравнением:

$$F_2^s(J) = \left|\frac{dJ}{dx}\right|^{-1} F_1^s(x). \tag{11}$$

Принципиальное отличие уравнений (4) и (10) заключается в том, что в первом случае воздействующий на конформационную менную переменную шум является аддитивным, во втором же - шум мультипликативный. Результатом являются следующие выводы: 1. Если на исходные случайные переменные действует аддитивный быстрый внешний шум, то при переходе к другому набору случайных переменных, функционально связанных с исходными, не имеет значения как интерпретировать СДУ: по Ито или по Стратоновичу.

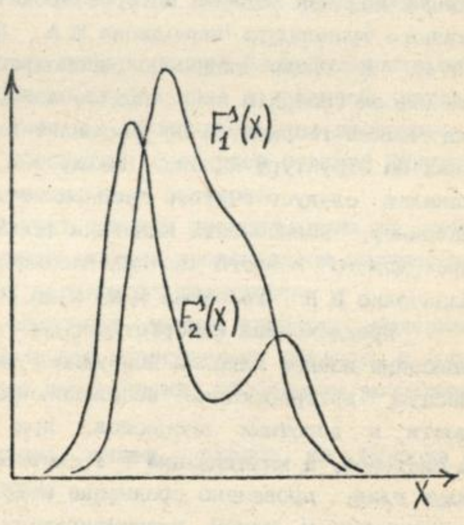

Рис. 5. Графики (ненормированных) функций распределения для J и x. Параметры: $I_\ell = 0.395$, $I_\eta = 0$, $x_\infty = 10$, $\eta = 10$

Уравнение Фоккера-Планка для нового набора переменных будет одинаковым в обеих интерпретациях.

2. В случае, когда функциональная связь между исходным и новым набором переменных является нелинейной, в системе возможны индуцированные шумом переходы, когда количество динамически устойчивых состояний и количество максимумов функции распределения различаются. Это связано с тем, что по отношению к новым переменным внешний шум будет мультипликативным. Это приводит к самосогласованному поведению шума и системы, результатом чего являются указанные переходы.

3. В модели зарядового транспорта указанная ситуация приводит к тому, что: а) максимумы функции распределения конформационной переменной и зарядового потока смещены относительно друг друга; б) канал может быть бистабильным по току, в то время как существует только одно динамически устойчивое конформационное состояние каналообразователя (рис. 5).

В последней, пятой, главе рассмотрено функционирование ионных каналов возбудимых мембран. Приведен обзор литературы по способам описания ионного транспорта, по структуре и свойствам ионных каналов. Особый интерес представляет теория индуцированного ионного транспорта Чизмаджева Ю. А. (Маркин В. С., Чизмаджев Ю. А., 1974). В главе подробно рассмотрена классическая теория Ходжкина-Хаксли (Hodgkin A. L., Huxley A. F., 1952). Она является феноменологической теорией, и не учитывает влияние проходящего ионного потока на структуру канала. Между тем, существование ИКВ в ионных каналах следует считать экспериментально доказанным фактом. Так, например, зависимость кинетики функционирования ионных каналов от проходящего ионного потока наблюдалась в работах Бурнашева Н. А., Казаченко В. Н., Гелетюка В. И. и др.

Предложенная синергетическая модель может лежать в основе описания ионных каналов возбудимых мембран. Она дает микроскопическую интерпретацию возникновения дискретных уровней проводимости и воротных процессов. При этом активация моделируется a-системой, а инактивация - i-системой. Используя материалы первых двух глав, проведено сравнение модели Ходжкина-Хаксли с одной активирующей и одной инактивирующей "частицами" и синергетической модели с двумя подвижными барьерами. Получено принципиальное соответствие этих теорий. Указаны характерные особенности синергетической модели, такие как конечные области бистабильности, наличие точек бифуркации, односторонняя бистабильность, гистерезисный характер вольтамперных характеристик, которые позволяют провести экспериментальную апробацию модели.

В конце главы,как итог проведенного исследования,предложено различать ионные каналы по способу возникновения дискретных уровней проводимости, которые могут быть обусловлены структурной особенностью каналообразователя, а также самоорганизациями, рассмотренными в первой и четвертой главах.

В Заключении сформулированы основные результаты и выводы:

1. Построены синергетические модели зарядового транспорта с одним местом связывания, обьясняющие возникновение дискретных уровней проводимости. Системы с подвижным входным (i-система) и выходным (a-система) барьером в энергетическом профиле по-разному реагируют на изменение управляющих параметров. В ионных каналах первая описывает процессы инактивации, вторая - активации.

2. Проведен анализ систем с произвольным числом мест связываний и показано, что такие системы с подвижными крайними барьерами сводятся к описанию a-системы и i-системы.

3. Подробно рассмотрено описание модели с двумя местами связывания. Характерной особенностью этой модели является наличие двух областей бистабильности.

4. Показано, что условие односторонней бистабильности является частным случаем более общего требования о сильной неравновесности самоорганизованной системы. Доказательство проведено для систем, описываемых теорией абсолютных скоростей реакций Эйринга с произвольным числом энергетических ям и барьеров.

5. Проведен корректный учет влияния внешнего шума на ионные каналы. Результатом такого учета явилось предсказание индуцированных шумом переходов в каналах зарядового транспорта.

6. Построена теория одиночных ионных каналов, содержащих несколько воротных частиц. Получено качественное согласие с теорией Ходжкина-Хаксли, являющейся эмпирическим обобщением экспериментальных данных.

7. Предложена классификация ионных каналов по природе их дискретных уровней проводимости.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Вайнреб Г. Е., Харкянен В. Н. Синергетическая модель активации и инактивации ионных каналов в биологических мембранах. Всесоюзный симпозиум "Одиночные ионные каналы в биологических мембранах", Кара-Даг, 26-28 апреля 1989, Тезисы докладов, Пущино 1989, с. 21.
2. Березецкая Н. М., Вайнреб Г. Е. Теоретическое моделирование самоорганизации и функционирования потенциалозависимых одиночных каналов мембран. Всесоюзный симпозиум "Ионные каналы в биологических мембранах", 24-27 апреля 1990 г., Кара-Даг, Тезисы докладов, Москва-1990, с. 8.
3. Вайнреб Г. Е., Харкянен В. Н. Синергетическая модель активации и инактивации ионных каналов в биологических мембранах. Оптическая спектроскопия, Киев, 1991, с. 278-280.
4. Вайнреб Г. Е., Гайдидей Ю. Б., Харкянен В. Н., Чинаров В. А. Синергетическая модель ионного транспорта в потенциалозависимых каналах биомембран. Сб. Физика многочастичных систем. 1991, в. 18, с. 1-13.
5. Вайнреб Г. Е., Харкянен В. Н. Ион (электрон)-конформационное взаимодействие как возможная основа для построения устройств по обработке информации на молекулярном уровне. Всесоюзная школа-семинар по биомолекулярному компьютингу, 27-31 мая 1991 г., Тезисы докладов, М.: 1991, с. 48.
6. Weinreb G. E., Kharkyanen V. N. Self-organization and modelling of gate processes in single ion channels of the excitable membranes. Preprint ITP-91-35E, Kiev-1991, p. 28.
7. Weinreb G. E. Synergetic model of ion channel of excitable membrane. Preprint ITR-91-80E, Kiev-1991, p. 20.
8. Вайнреб Г. Е., Харкянен В. Н. Модель одиночного ионного канала как самоорганизующейся системы. VI научная конференция "Флуктуационные явления в физических системах", 24-27 сентября 1991, Аннотации докладов, с. 63-64.
9. Weinreb G. E., Kharkyanen V. N. Model of single ion channel as a self-organized stochastic system. Proceedings of the 6th Sci. Conference, September 23-27, 1991, Vilnius University Press, p. 217-218.
10. Вайнреб Г. Е., Харкянен В. Н. Ионный канал возбудимой мембраны как самоорганизующаяся неравновесная система. 1. Моделирование воротных процессов. Биополимеры и клетка, 1991, т. 7, N 6. с. 64

-70.

11. Вайнреб Г. Е. Ионный канал возбудимой мембраны как самоорганизующаяся неравновесная система. 2. Моделирование ионных каналов, содержащих несколько "воротных частиц". Биополимеры и клетка, 1992, т. 8, N 1, с. 36-42.
12. Вайнреб Г. Е. Дискретность тока и самоорганизация в ионных каналах биомембран. Препринт ИТФ-92-8Р, Киев-1992, с. 20.

ВАЙНРЕБ ГАБРИЭЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ
Нелинейный ионный транспорт в каналах биомембран

Зак. - 246 Формат 60х90/16 уч.-изд. л. - I
Подписано к печати 23 . II . 92 г. Тираж 100 экз.

Полиграфический участок ИТФ им. Н. Н. Боголюбова АН Украины