



Ionenkanäle der Zellmembran

Seminar Differenzialgleichungen in der Biomedizin

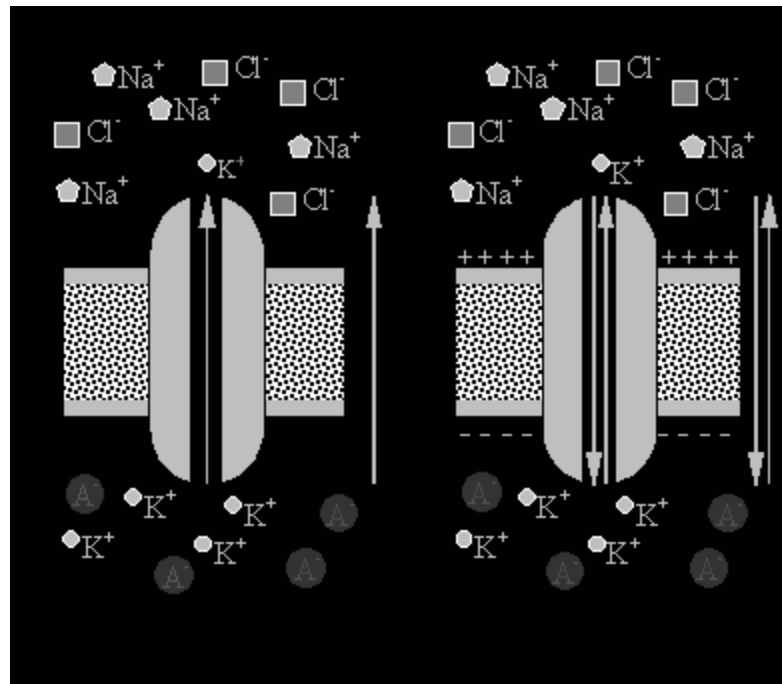
SoSe09

Karoline Jäger

Inhaltsverzeichnis

1. Strom-Spannung Beziehung
2. Unabhängigkeit, Sättigung, Ussing Fluss Rate
3. Elektrodifusions Modelle
 - Poisson-Nernst-Planck Gleichung
 - 1) Kurzer Kanal
 - 2) Langer Kanal
4. Barriere Modelle
 - Nichtgesättigte Barriere Modelle
 - Gesättigte Barriere Modelle
 - 1) Ein-Ion Pore
 - 2) Mehr-Ionen Pore
5. Gating

Ionen Kanäle der Zellmembran



1. Strom-Spannung Beziehung

- Trotz Nernst – Gleichung keinen universellen Ausdruck für den Ionen – Strom
- Zwei Modelle für den Na^+ Strom
 - Funktion des Membranpotentials (Na^+ -Nernst -Potential)
 - Interne und externe Konzentration
- Nernst-Potential von Na :

$$V_{Na} = \left(RT/F \right) \ln \left([Na]_e / [Na]_i \right) \quad (1.1)$$

$$I_{Na} = g_{Na} (V - V_{Na}) \quad (1.2)$$

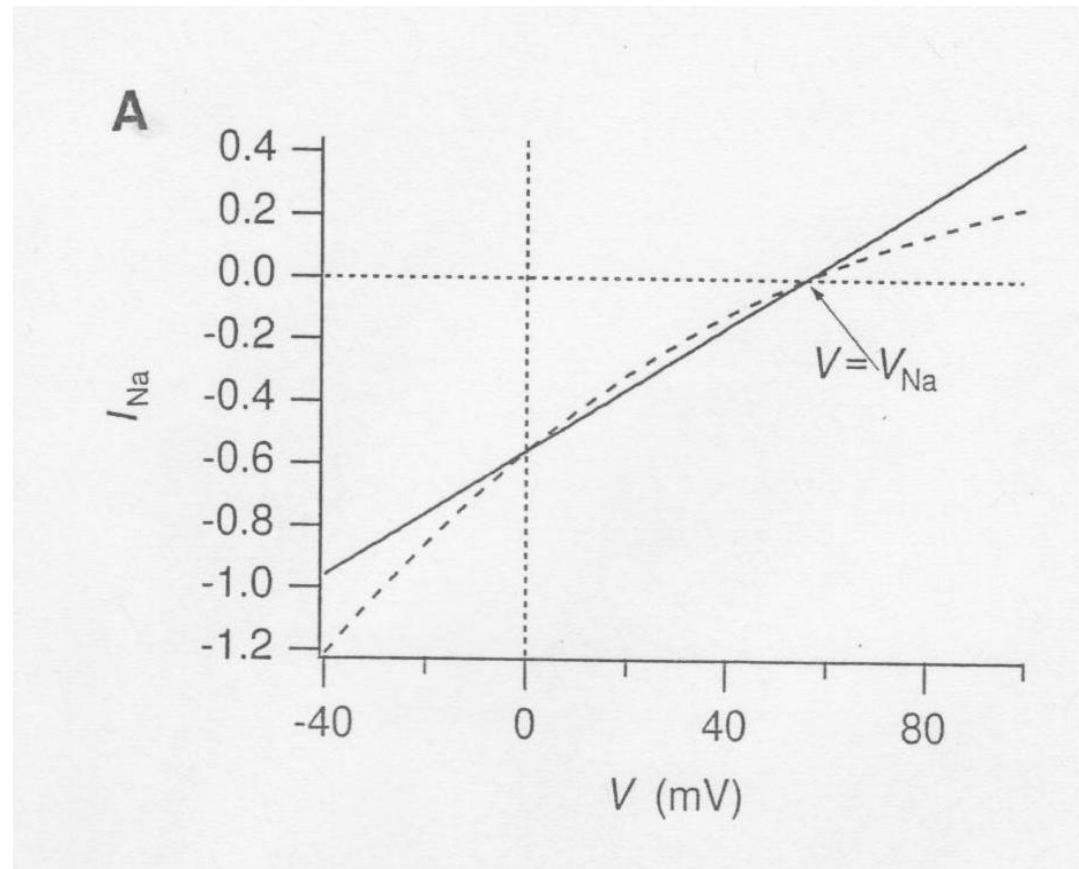
Strom-Spannung Beziehung

- Goldman-Hodkin-Katz (GHK):

$$I_{Na} = P_{Na} \frac{F^2}{RT} V \left[\frac{[Na]_i + [Na]_e \exp\left(\frac{-VF}{RT}\right)}{1 - \exp\left(\frac{-VF}{RT}\right)} \right] \quad (1.3)$$

- Diese zwei Modelle sind die am häufigsten gebrauchten in der Modelltheorie der elektrischen Zellaktivität.
- Verschiedene Zellen haben verschiedene Ionen-Kanäle.

I-V Kurven für Linear und GHK



I.I Momentane Strom-Spannung Beziehung und im stationären Zustand

- Messung von I-V Kurven schwierig, da Ionen-Kanäle offen oder geschlossen je nach Veränderung des Membranpotentials.
- I steigt an wenn V ansteigt:
 1. V steigt an, mehr Kanäle öffnen sich wobei der Strom durch einen Kanal gleich bleibt
 2. V steigt an, gleiche Anzahl an Kanälen wobei der Ionen-Strom ansteigt durch jeden Kanal
- I-V Kurven im stationären Zustand: Kanäle haben Zeit ihren Zustand zu Ändern nach einer Änderung von V
- Momentane I-V Kurven: Kanäle haben keine Zeit sich zu öffnen bzw. zu schließen nach einer Änderung von V

2. Unabhängigkeit, Sättigung und Ussing Fluss Rate

- Unabhängigkeitsprinzip:
 - Fluss eines Ions ist unabhängig von anderen Ionen
 - Fluss eines Ions S ist proportional zu seiner lokalen Konzentration unabhängig von der Konzentration auf der anderen Membranseite
- Ussing Fluss Rate
 - Ioneneinstrom/-ausstrom wird dann so beschrieben:

$$J_{in} = \kappa_e c_e \quad (\text{Einstrom}) \quad (2.1)$$

$$\kappa_e \neq \kappa_i$$

$$J_{out} = \kappa_i c_i \quad (\text{Ausstrom}) \quad (2.2)$$

Ussing Fluss Rate

- Aus dem Nernst Potential von S und dem Potential längs der Membran V ergeben sich folgende Gleichungen:

$$\frac{c_e}{c_i} = \exp\left(\frac{V_s F}{RT}\right) \quad (2.3)$$

$$\frac{c_e^*}{c_i} = \exp\left(\frac{VF}{RT}\right) \quad (2.4)$$

- Wenn die externe Konzentration c_e^* ist und die interne c_i ist, dann beträgt die Spannung V und es existiert kein Netto Fluss

$$\kappa_e c_e^* = \kappa_i c_i \quad (2.5)$$

Ussing Fluss Rate

$$\begin{aligned}\frac{J_{in}}{J_{out}} &= \frac{\kappa_e c_e}{\kappa_i c_i} = \frac{\kappa_e c_e}{\kappa_e c_e^*} = \frac{c_e}{c_e^*} \\ &= \frac{\exp \left[\frac{V_S F}{RT} \right]}{\exp \left[\frac{VF}{RT} \right]} = \exp \left[\frac{(V_S - V)F}{RT} \right]\end{aligned}$$

$$\frac{J_{in}}{J_{out}} = \frac{c_e}{c_i} \exp \left[\frac{-VF}{RT} \right] \quad (2.6)$$

Anwendung der Ussing Fluss Rate

- Messung des Ionenflusses einer Zelle liegend in einer Lösung mit hoher/niedriger Ionenkonzentration:

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{J'_{out} - J'_{in}}{J_{out} - J_{in}}$$

$$\frac{J'_{in}}{J_{in}} = \frac{[Na^+]'_e}{[Na^+]_e}$$

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{([Na^+]'_e/[Na^+]_e) \exp \left[\frac{(V_{Na} - V)F}{RT} \right] - 1}{\exp \left[\frac{(V_{Na} - V)F}{RT} \right] - 1}$$

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{[Na^+]_i - [Na^+]'_e \exp \left[\frac{-VF}{RT} \right]}{[Na^+]_i - [Na^+]_e \exp \left[\frac{-VF}{RT} \right]}$$

Sättigung

- Ab einer bestimmten Ionenkonzentration ändert sich die Flussrate nicht mehr → Kanal ist gesättigt.
 - Fluss nicht proportional zur Konzentration
 - Unabhängigkeitsprinzip nicht erfüllt
 - Ussing Fluss Rate ist erfüllt
- Beispiel: Membran trennt zwei Lösungen:
 - Rechts: Ion S mit Konzentration c_e , Ionen markiert B
 - Links: Ion S mit Konzentration c_i , Ionen markiert A
 - Ein Kanal mit n bindenden Seiten
 - Ion durchquert Membran indem es sich bindet an die aufeinander folgenden bindenden Seiten, ein Ion nach dem anderen. Es entstehen keine Lücken.

Beispiel

- Mögliche Anordnung dieses Ablaufs: $[A_r, B_{n-r}]$
- α ist der totale Ionen-Fluss von links nach rechts
- β ist der totale Ionen-Fluss von rechts nach links

$$[A_r, B_{n-r}] \xrightarrow{\alpha} [A_{r+1}, B_{n-r-1}] \quad \alpha[A_r, B_{n-r}]$$

$$[A_r, B_{n-r}] \xleftarrow{\beta} [A_{r+1}, B_{n-r-1}] \quad \beta[A_{r+1}, B_{n-r-1}]$$

- Wir nehmen eine Potentialdifferenz entlang der Membran an.
- Die totale Flussrate befolgt die Ussing Fluss Rate

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{c_e}{c_i} \exp \left[\frac{-VF}{RT} \right]$$

Beispiel

- Wir schauen uns die Flussrate der markierten Ionen an.

$$\frac{J_{in}}{J_{out}} = \frac{\alpha [A_n, B_0]}{\beta [A_0, B_n]}$$

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{[A_{r+1}, B_{n-r-1}]}{[A_r, B_{n-r}]}$$

$$\frac{J_{in}}{J_{out}} = \frac{\alpha [A_n, B_0]}{\beta [A_0, B_n]} = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 \frac{[A_{n-1}, B_1]}{[A_0, B_n]} = \dots = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^{n+1}$$

$$\frac{J_{in}}{J_{out}} = \left[\frac{c_e}{c_i} \exp \left[\frac{-VF}{RT} \right] \right]^{n+1}$$

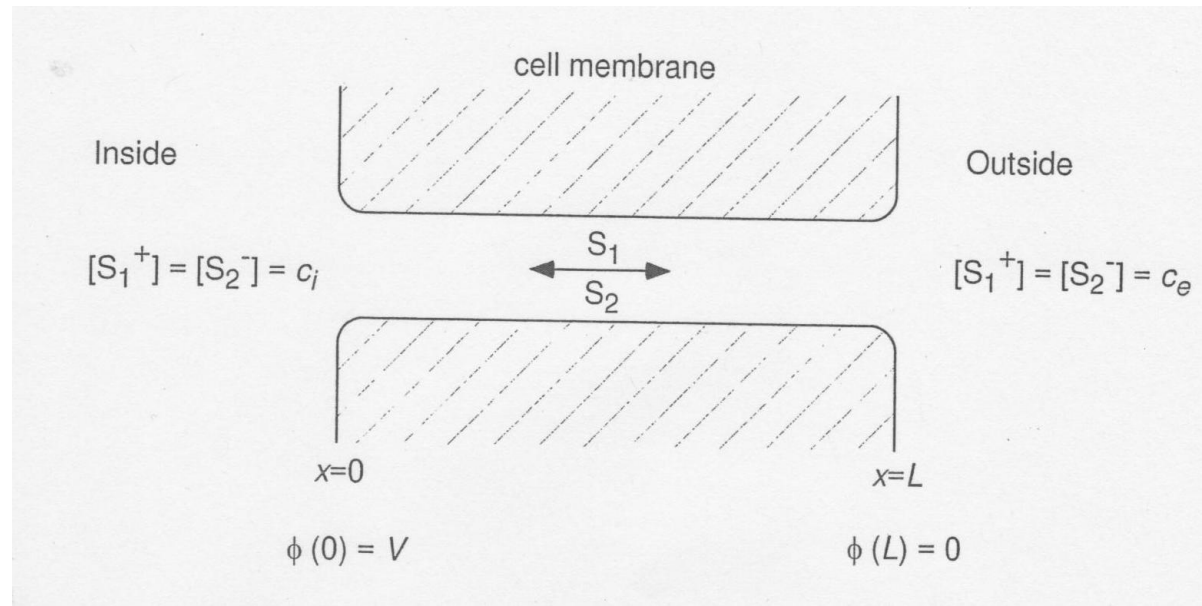
3. Elektrodiffusions Modelle

- Bewegung von Ionen durch Konzentrationsgradienten und ein elektrisches Feld können mit der Nernst-Planck Gleichung beschrieben werden.

$$J = -D \left(\frac{dc}{dx} + \frac{zF}{RT} c \frac{d\Phi}{dx} \right) \quad (3.1)$$

- Vereinfachung: Feld $\frac{d\Phi}{dx}$ ist konstant längs der Membran
 - Goldman-Hodkin-Katz Gleichung
- Keine logische Annahme, da Ionenfluss und elektrisches Feld sich gegenseitig beeinflussen.
 - gekoppeltes Problem

Multi-ion Fluss: Poisson-Nernst-Planck Gleichung



- Potential $\Phi(x)$ muss die Poisson-Gleichung erfüllen

$$\frac{d^2\Phi}{dx^2} = -\frac{q}{\epsilon}(c_1 - c_2) \quad (3.2)$$

Poisson-Nernst-Planck Gleichung

- Die Flusssichten erfüllen die Nernst-Planck Gleichung und im stationären Zustand sind dJ_1/dx und dJ_2/dx beide Null.

$$J_1 = -D_1 \left(\frac{dc_1}{dx} + \frac{F}{RT} c_1 \frac{d\Phi}{dx} \right) \quad (3.3)$$

$$J_1 = -D_2 \left(\frac{dc_1}{dx} + \frac{F}{RT} c_2 \frac{d\Phi}{dx} \right) \quad (3.4)$$

- Notwendig sind noch Randbedingungen für c_1, c_2 und Φ

$$\begin{aligned} c_1(0) &= c_i, & c_1(L) &= c_e \\ c_2(0) &= c_i, & c_2(L) &= c_e \\ \Phi(0) &= V, & \Phi(L) &= 0 \end{aligned} \quad (3.5)$$

Poisson-Nernst-Planck Gleichung (PNP)

- Lösung auf beiden Membranseiten elektrisch neutral
- Einführung dimensionsloser Variablen:

$$x^* = x/L, \Phi^* = \Phi F/RT, \vartheta = VF/RT, c_1^* = c_1/\tilde{c}, \tilde{c} = c_e + c_i$$

- Einsetzen in (3.2)-(3.4) und streichen der *

$$\frac{d^2\Phi}{dx^2} = -\lambda^2(c_1 - c_2) \quad (3.8) \quad c_1(0) = c_i, \quad c_1(1) = c_e$$

$$-\bar{J}_1 = \frac{dc_1}{dx} + c_1 \frac{d\Phi}{dx} \quad (3.6) \quad c_2(0) = c_i, \quad c_2(1) = c_e$$

$$-\bar{J}_1 = \frac{dc_1}{dx} + c_2 \frac{d\Phi}{dx} \quad (3.7) \quad \Phi(0) = \vartheta, \quad \Phi(1) = 0$$

$$\lambda^2 = L^2 q F \tilde{c} / (\epsilon R T), \bar{J}_1 = J_1 L / (\tilde{c} D_1)$$

PNP Gleichung

- Annahme: Kanal ist kurz oder Ionenkonzentration auf beiden Seiten niedrig. $\lambda \ll 1$

$$\frac{d^2\Phi}{dx^2} = 0 \quad (3.8)$$

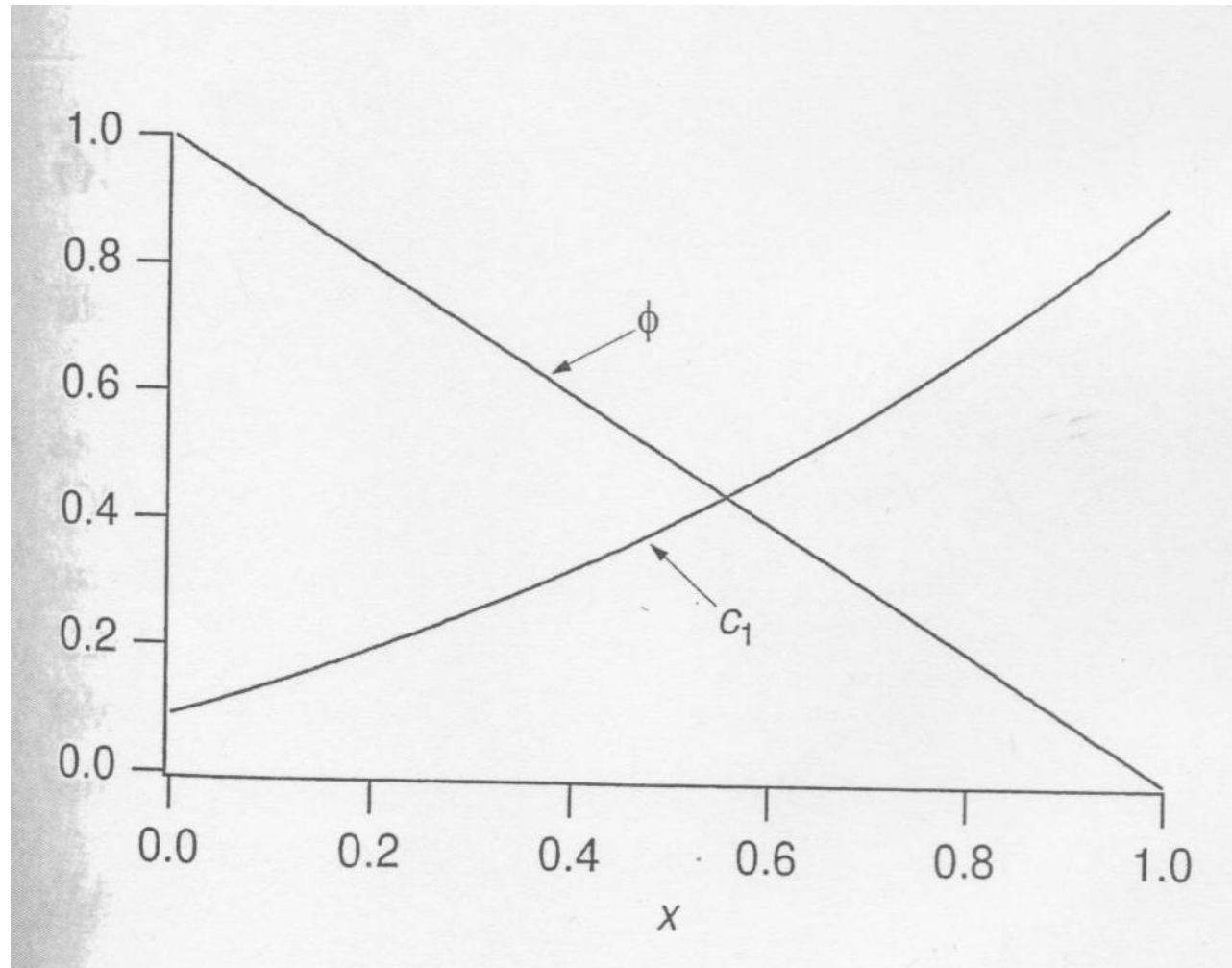
$$\frac{d\Phi}{dx} = -\vartheta \quad (3.9)$$

$$-\bar{J}_1 = \frac{dc_1}{dx} - \vartheta c_1 \quad c_1 = \frac{\bar{J}_1}{\vartheta} + K_1 e^{-\vartheta x} \quad (3.10)$$

$$\bar{J}_1 = \vartheta \frac{c_i - c_e e^{-\vartheta}}{1 - e^{-\vartheta}}$$

$$I_1 = FJ_1 = \frac{D_1 F^2}{L RT} \cdot V \cdot \left(\frac{c_i - c_e \exp \left[\frac{-VF}{RT} \right]}{1 - \exp \left[\frac{-VF}{RT} \right]} \right) \quad (3.11)$$

Konzentration und Potential für den kurzen Kanal



PNP Gleichung

- Annahme: Länge des Kanals läuft gegen unendlich. $\eta=1/\lambda$

$$-\bar{J}_1 = \frac{dc_1}{dx} + c_1 \frac{d\Phi}{dx} \quad (3.12)$$

$$-\bar{J}_2 = \frac{dc_2}{dx} + c_2 \frac{d\Phi}{dx} \quad (3.13)$$

$$-\eta^2 \frac{d^2\phi}{dx^2} = (c_1 - c_2) \quad (3.14)$$

$$-\bar{J}_1 - \bar{J}_2 = \frac{d}{dx}(c_1 - c_2)$$

$$c_1 = c_2 = c_i + (c_e - c_i)x$$

PNP Gleichung

$$2c_1 \frac{d\Phi}{dx} = 2\tilde{J}$$

$$2\tilde{J} = \bar{J}_2 - \bar{J}_1$$

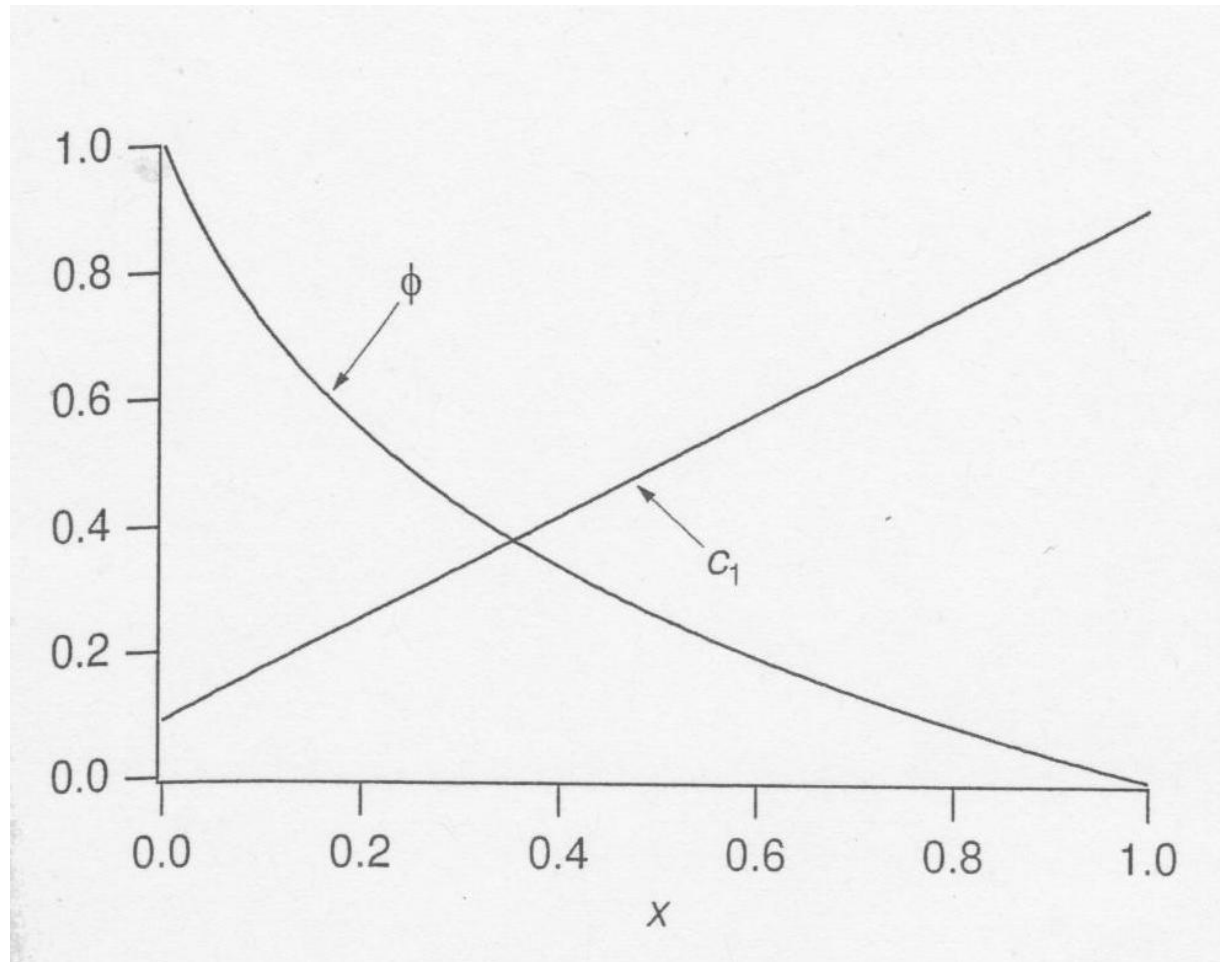
$$\phi = \frac{\tilde{J}}{c_e - c_i} \ln[c_i + (c_e - c_i)x] + K$$

$$\phi = -\frac{v}{v_1} \ln \left[\frac{c_i}{c_e} + \left(1 - \frac{c_i}{c_e} \right) x \right]$$

$$v_1 = \ln \frac{c_e}{c_i}$$

$$\bar{J}_1 = \frac{c_e - c_i}{v_1} (v - v_1)$$

Konzentration und Potential für den langen Kanal



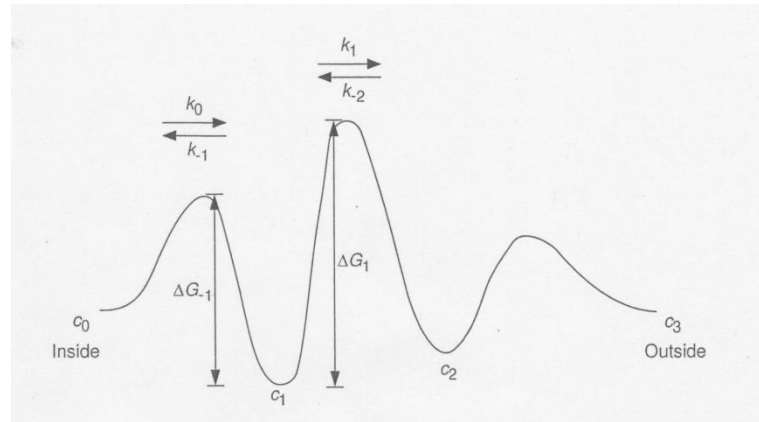
Zusammenfassung

PNP Gleichung

- durch zwei verschiedene Beschränkungen der PNP Gleichung erhielten wir die GHK I-V Kurve und die lineare I-V Kurve
- Kurzer Kanal: Φ hat konstanten Gradienten und die Konzentration nicht
- Langer Kanal: Konzentration hat konstanten Gradienten und das Potential nicht.
- Es bleibt zu zeigen, dass obwohl die GHK Gleichung das Unabhängigkeitsprinzip und die Ussing Fluss Rate erfüllt, die lineare I-V Kurve dies nicht tut.

4. Barriere Modelle

- Ion „hüpft“ über eine diskrete Anzahl von Barrieren (ungebundene Energie)
- Potentielle Energie eines Ions das durch den Kanal wandert.



- Sprung von einer bindenden Seite zur nächsten kann beschrieben werden durch die Exponentialfunktion, die abhängig ist von der Höhe der potentiellen Energie, die man braucht um die Barriere zu überwinden.

$$k_j = \kappa \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G_j}{RT}\right) \quad (4.1) \quad \kappa = kT/h$$

4. Barriere Modelle

- Membranpotential positiv
 - Für positive Ionen sinkt die Höhe der Barrieren beim Fluss nach außen und steigt beim Fluss nach innen
- j-te Barriere besitzt ein Potentialdifferenz ΔV_j :

$$k_j = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_j + zF\Delta V_{j+1}/2) \right]$$

$$k_{-j} = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_{-j} - zF\Delta V_j/2) \right]$$

- Kein elektronisches Feld:

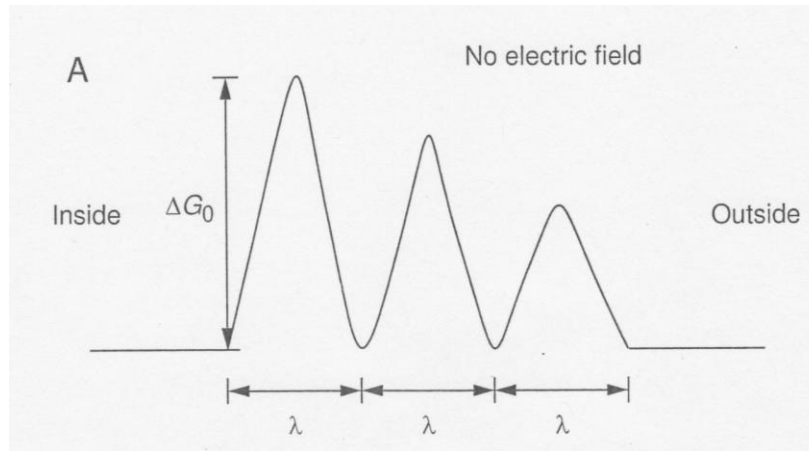
$$\sum_{j=0}^{n-1} \Delta G_j - \sum_{j=1}^n \Delta G_{-j} = 0$$

4.1 Nichtgesättigtes Barriere Modell

- Die Bewegung der Ionen über eine Barriere ist unabhängig von den Ionenkonzentrationen an den anderen Barrieren.
 - Ionenkonzentration an jeder bindenden Seite kann beliebig groß werden.
- Gehen von $n-1$ bindenden Seiten aus und haben dann n Barrieren.
 - $c_0 \triangleq \text{Konzentration innen}$
 - $c_n \triangleq \text{Konzentration außen}$
 - $c_j \triangleq \text{Konzentration an der } j\text{'ten bindenden Seite}$
- gleichen Spannungsabfall an jeder Barriere
- Elektrischer Abstand zwischen den bindenden Seiten ist immer gleich groß und entspricht λ .
- haben ein konstantes elektronisches Feld
- kein elektronisches Feld: Höhen der Barrieren fallen linear ab.

$$\Delta G_j = \Delta G_0 - j\delta G$$

4.1 Nichtgesättigtes Barriere Modell



- Der Ionen Fluss nach außen ist proportional zu c_{j-1} und in gleicher Weise gilt dies für den Fluss nach innen.

$$J = \lambda(k_{j-1}c_{j-1} - k_{-j}c_j)$$

- Im stationären Zustand muss der Fluss über jede Barriere gleich sein. So erhält man ein System linearer Gleichungen:

$$k_0c_0 - k_{-1}c_1 = k_1c_1 - k_{-2}c_2 = \dots = k_{n-1}c_{n-1} - k_{-n}c_n = J/\lambda \quad (4.2)$$

4.1 Nichtgesättigtes Barriere Modell

$$k_0 c_0 = (k_1 - k_{-1})c_1 - k_{-2}c_2 \quad (4.3)$$

$$k_1 c_1 = (k_2 - k_{-2})c_2 - k_{-3}c_3 \quad (4.4)$$

$$k_2 c_2 = (k_3 - k_{-3})c_3 - k_{-4}c_4 \quad (4.5)$$

⋮

$$k_0 c_0 = c_2 k_2 \left(1 + \frac{k_{-1}}{k_1} + \frac{k_{-1}k_{-2}}{k_1 k_2} \right) - c_3 k_{-3} \left(1 + \frac{k_{-1}}{k_1} \right) \quad (4.6)$$

$$k_0 c_0 = c_3 k_3 \left(1 + \frac{k_{-1}}{k_1} + \frac{k_{-1}k_{-2}}{k_1 k_2} + \frac{k_{-1}k_{-2}k_{-3}}{k_1 k_2 k_3} \right) \\ - c_4 k_{-4} \left(1 + \frac{k_{-1}}{k_1} + \frac{k_{-1}k_{-2}}{k_1 k_2} \right)$$

$$\phi_n = 1 + \frac{k_{-1}k_{-2}}{k_1 k_2} + \dots + \frac{k_{-1} \dots k_{-n}}{k_1 \dots k_n}$$

$$k_0 c_0 = k_{n-1} c_{n-1} \phi_{n-1} - k_{-n} c_n \phi_{n-2}$$

4.1 Nichtgesättigtes Barriere Modell

$$k_{n-1}c_{n-1} = J/\lambda + k_{-n}c_n \quad k_0c_0 = \phi_{n-1} \left(J/\lambda + k_{-n}c_n \right) - k_{-n}c_n\phi_{n-2}$$

$$J = \frac{\lambda k_0 \left(c_0 - c_n \frac{k_{-1} \dots k_{-n}}{k_0 \dots k_{n-1}} \right)}{1 + \frac{k_{-1}}{k_1} + \frac{k_{-1}k_{-2}}{k_1k_2} + \dots + \frac{k_{-1} \dots k_{-(n-1)}}{k_1 \dots k_{n-1}}}$$

- Bei einem Membran Potential haben wir auch ein elektrisches Feld und erhalten folgende Gleichungen:

$$\Delta G_j = \Delta G_0 - j\delta G - \frac{FzV}{2n} \quad , \quad \Delta G_{-j} = \Delta G_0 - (j-1)\delta G + \frac{FzV}{2n}$$

- Mit (4.1) erhält man:

$$\frac{k_{-j}}{k_{j-1}} = \exp\left(\frac{-v}{n}\right)$$

$$\frac{k_{-j}}{k_j} = \exp\left(-g - \frac{v}{n}\right)$$

$$g = \frac{\delta G}{RT}$$

$$v = \frac{FzV}{RT}$$

4.1 Nichtgesättigtes Barriere Modelle

$$J = \frac{\lambda k_0 (c_0 - c_n e^{-v})}{1 + e^{-(g+\frac{v}{n})} + e^{-2(g+\frac{v}{n})} + \dots + e^{-(n-1)(g+\frac{v}{n})}}$$
$$= \lambda k_0 (c_0 - c_n e^{-v}) \frac{e^{-(g+\frac{v}{n})} - 1}{e^{-n(g+\frac{v}{n})} - 1}$$

- Erfüllt Unabhängigkeitsprinzip und Ussing Fluss Rate
- Der Fluss ist null sobald v Nernst Potential erfüllt.

Vereinfachung des nichtgesättigten Barriere Modells

- Annahme: Membran ist homogen.

$$g = \frac{\delta G}{RT} = 0 \quad n \rightarrow \infty$$

$$J = \frac{\lambda^2 k_{00}}{L} \cdot v \cdot \frac{c_0 - c_n e^{-v}}{1 - e^{-v}}$$

- $\lambda^2 k_{00}$ ist die Diffusionskonstante eines Ions über die I. Barriere in Abwesenheit eines elektrischen Feldes.

$$J = \frac{D_S}{L} \cdot v \cdot \frac{c_0 - c_n e^{-v}}{1 - e^{-v}} = P_S \cdot v \cdot \frac{c_0 - c_n e^{-v}}{1 - e^{-v}}$$

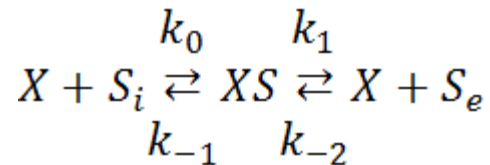
- Dies ist die GHK Gleichung.

4.2 Gesättigtes Barriere Modell

- Experimentelle Daten zeigen: Anstieg der Ionenkonzentration führt nicht zum Anstieg des Ionenstroms (ab einem Schwellenwert)
 - **Kanal ist gesättigt!**
 - Fluss nicht proportional zur Konzentration
 - Unabhängigkeitsprinzip nicht erfüllt
 - Ussing-Fluss-Rate ist erfüllt
- Jede bindende Seite kann nur ein Ion binden.
- Ein-Ion Pore
 - Einfache Bindung
- Mehr-Ionen Pore
 - Mehrfache Bindung gleichzeitig

4.2.1 Gesättigtes Barriere Modell: Ein-Ion Pore

- **Nur eine bindende Seite (X)**



- Bindende Seite agiert, wie ein Enzym, dass ein Ion von einer Membranseite zur anderen transportiert.

- stationärer Zustand: $k_0 c_0 x - k_{-1} c_1 = k_1 c_1 - k_{-2} c_2 x$ (4.7)

$$c_0 \triangleq [S_i]$$

$$c_2 \triangleq [S_e]$$

$$c_1 \triangleq \text{Wahrscheinlichkeit, dass die bindende Seite belegt ist}$$

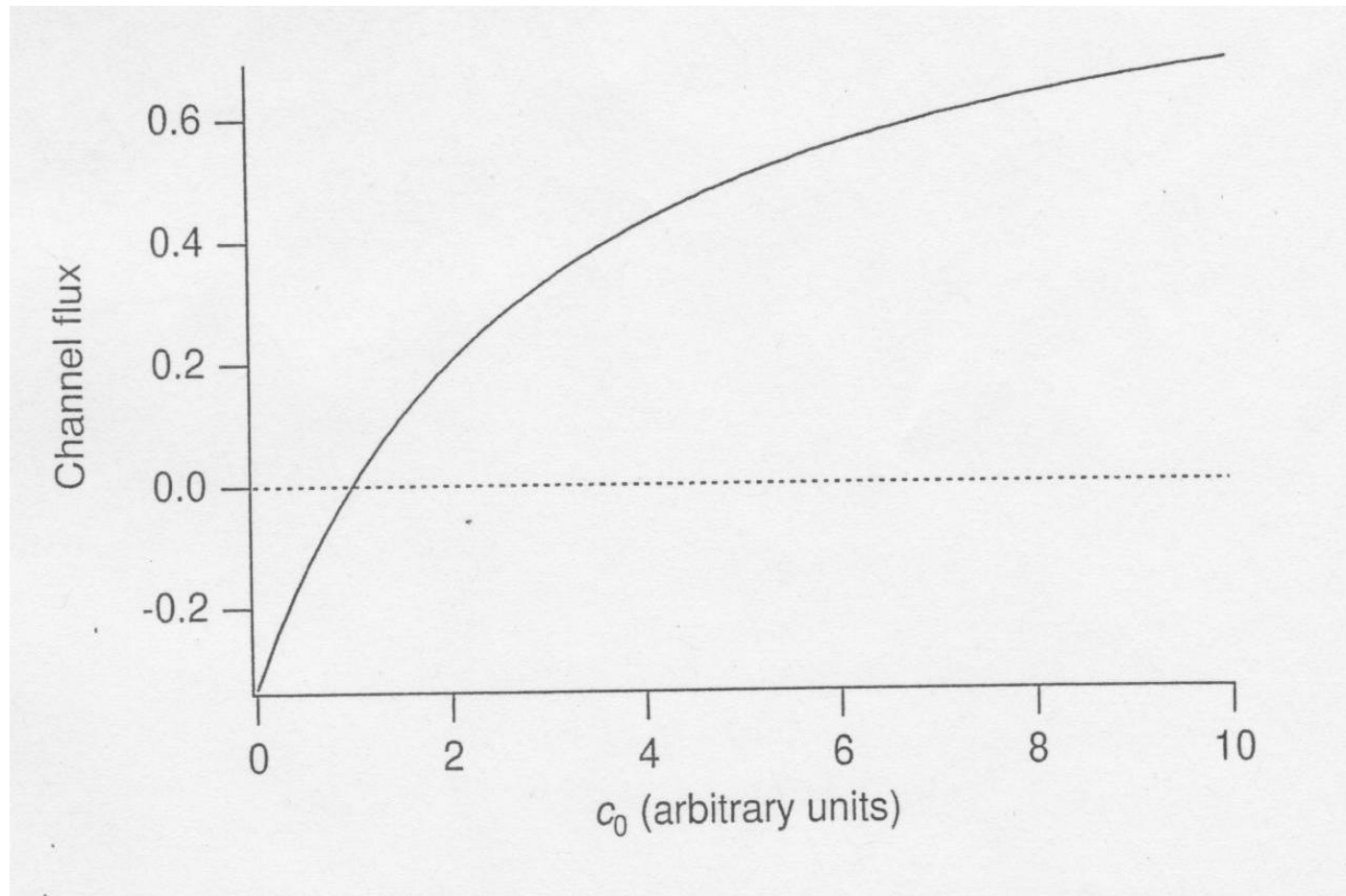
$$x \triangleq \text{Wahrscheinlichkeit, dass die bindende Seite frei ist}$$

- Erhaltungssatz für :

$$x + c_1 = 1 \quad (4.8)$$

- Ionenstrom: $J = k_0 c_0 x - k_{-1} c_1 = \frac{k_0 k_1 c_0 - k_{-1} k_{-2} c_2}{k_0 c_0 + k_{-2} c_2 + k_{-1} + k_1}$ (4.9)

4.2.1 Gesättigtes Barriere Modell: Ein-Ion Pore



4.2.1 Gesättigtes Barriere Modell: Ein-Ion Pore

- symmetrische Barrieren

$$k_0 = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_0 + \delta FV/2) \right] \quad (4.10)$$

$$k_1 = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_1 + (1 - \delta) FV/2) \right] \quad (4.11)$$

$$k_{-1} = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_{-1} - \delta FV/2) \right] \quad (4.12)$$

$$k_{-2} = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_{-2} - (1 - \delta) FV/2) \right] \quad (4.13)$$

- δ ist der elektrische Abstand von links aus gesehen.
- Nicht notwendig ein konstantes elektrisches Feld
- generell sind Energieprofile von Kanälen nicht bekannt
- Anzahl und Position der bindenden Seiten und die Werte der lokalen Minima und Maxima aus experimentellen Daten

4.2.1 Gesättigtes Barriere Modell: Ein-Ion Pore

- Modell erfüllt Ussing Fluss Rate
- Zwei Isotope: S und S* (links nur S und rechts nur S*)

$$J_S = k_0 c_0 x - k_{-1} c_1 = k_1 c_1 - k_{-2} c_2 x \quad (4.14)$$

$$J_{S^*} = k_0 c_0^* x - k_{-1} c_1^* = k_1 c_1^* - k_{-2} c_2^* x \quad (4.15)$$

- Erhaltungssatz für :

$$x + c_1 + c_1^* = 1 \quad (4.16)$$

$$J_S = x \left(\frac{k_0 c_0 - \frac{k_{-1} k_{-2}}{k_1} c_2}{1 + \frac{k_{-1}}{k_1}} \right)$$

$$\frac{J_S}{J_{S^*}} = \frac{k_0 k_1}{k_{-1} k_{-2}} \cdot \frac{c_0}{c_2^*}$$

$$J_{S^*} = x \left(\frac{k_0 c_0^* - \frac{k_{-1} k_{-2}}{k_1} c_2^*}{1 + \frac{k_{-1}}{k_1}} \right)$$

$$\left| \frac{J_S}{J_{S^*}} \right| = \exp \left(\frac{VF}{RT} \right) \cdot \frac{c_0}{c_2^*}$$

4.2.1 Gesättigtes Barriere Modell: Ein-Ion Pore

- **Mehrere bindende Seiten**
- n Barrieren und n-1 bindende Seite
- stationärer Zustand:

$$k_0 c_0 x - k_{-1} c_1 = k_1 c_1 - k_{-2} c_2 x = \dots = k_{n-1} c_{n-1} - k_{-n} c_n x = J$$

- Erhaltungssatz:

$$x = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} c_i$$

- aus Einfachheit führt man ein:

$$\pi_j = \frac{k_{-1} \dots k_{-j}}{k_1 \dots k_j} \quad \pi_0 = 1 \quad \phi_j = \sum_{i=0}^j \pi_i$$

- Man erhält:

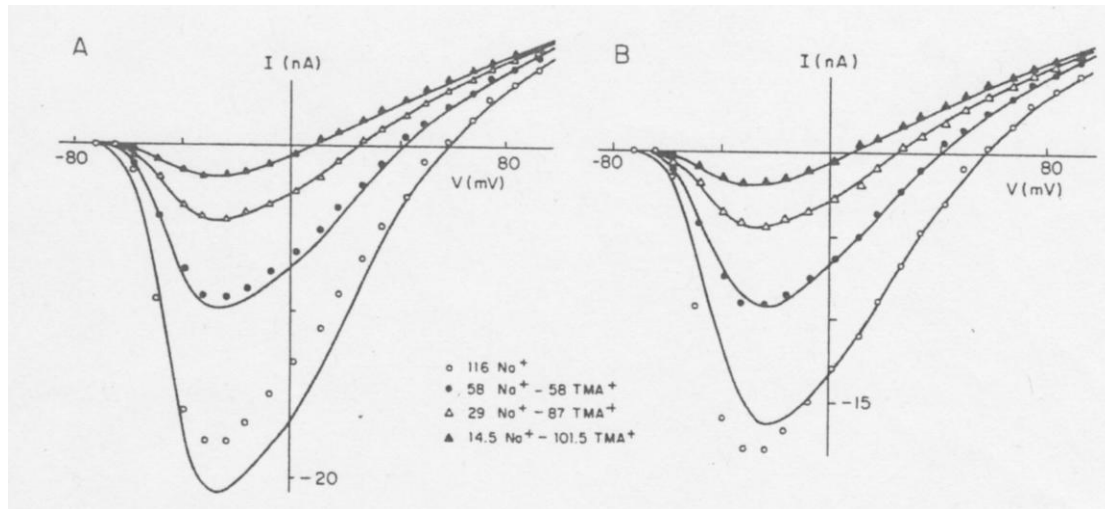
$$J = \frac{k_0 c_0 - k_{-n} c_n \pi_{n-1}}{\phi_{n-1} + \beta k_0 c_0 + k_{-n} c_n (\alpha \phi_{n-1} - \beta \phi_{n-2})}$$

$$\alpha = \sum_{j=1}^{n-1} \frac{\phi_{n-2} - \phi_{j-1}}{k_j \pi_j}$$

$$\beta = \sum_{j=1}^{n-1} \frac{\phi_{n-1} - \phi_{j-1}}{k_j \pi_j}$$

4.2.1 Gesättigtes Barriere Modell: Ein-Ion Pore

Beispiel: **Natrium Kanal** (Modell von Hille)

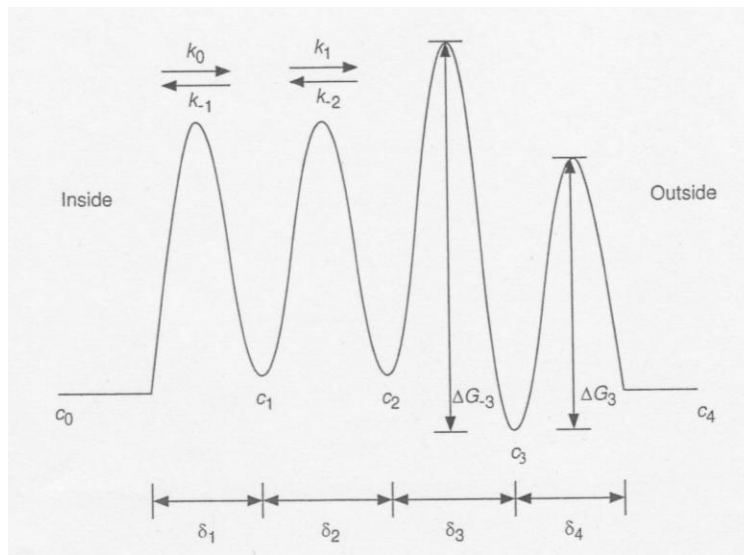


- Experimentell Werte eines depolarisierten Nervs
- Natrium erfüllt Unabhängigkeitsprinzip, dann muss es diese Gleichung erfüllen:

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{[Na^+]_i - [Na^+]'_e \exp\left(\frac{-VF}{RT}\right)}{[Na^+]_i - [Na^+]_e \exp\left(\frac{-VF}{RT}\right)}$$

Natrium Kanal

- Bei hohen Konzentrationen: Unabhängigkeitsprinzip nicht erfüllt
- Erklärung: 4-Barriere 3-bindende Seiten Modell



$$k_0 = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_0 + \delta_1 FV/2) \right]$$

$$k_1 = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_1 + \delta_2 FV/2) \right]$$

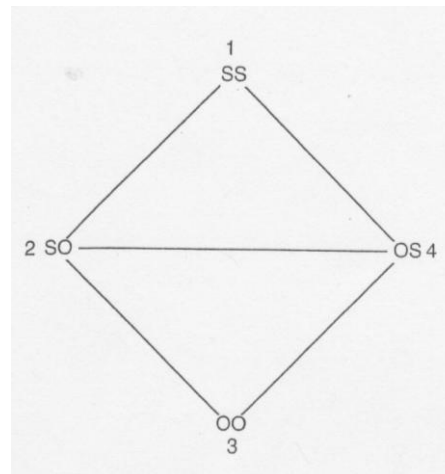
$$k_{-1} = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_{-1} - \delta_1 FV/2) \right]$$

$$k_{-2} = \kappa \cdot \exp \left[\frac{1}{RT} (-\Delta G_{-2} - \delta_2 FV/2) \right]$$

$\Delta G_0 = 7$	$\Delta G_{-1} = 6.5$	$\delta_1 = 0.25$
$\Delta G_1 = 6.5$	$\Delta G_{-2} = 6.5$	$\delta_2 = 0.25$
$\Delta G_2 = 8.5$	$\Delta G_{-3} = 10$	$\delta_3 = 0.23$
$\Delta G_3 = 7$	$\Delta G_{-4} = 6$	$\delta_4 = 0.27$

4.2.2 Gesättigtes Barriere Modell: Mehr-Ionen Pore

- Mehr als ein Ion ist zur gleichen Zeit im Kanal
- Mehrere Möglichkeiten von Kanalzuständen
- Gleiche Annahmen wie beim Ein-Ion Pore Modell
- Jede bindende Seite kann sich in zwei Stadien befinden: Ion bindend oder frei
- Kanal mit n bindenden Seiten hat 2^n mögliche Zustände
 - riesiges lineares Gleichungssystem
- Einfaches Modell: 3 Barrieren, 2 bindende Seiten
 - 4 Zustände



4.2.2 Gesättigtes Barriere Modell: Mehr-Ionen Pore

$k_{ij} \triangleq$ Stadiumsänderungsrate von Stadium i zu j

$P_j \triangleq$ Wahrscheinlichkeit,

dass der Kanal sich im j 'ten Stadium befindet

Massenwirkungsgesetz:

$$\frac{dP_1}{dt} = -(k_{12} + k_{14})P_1 + k_{21}c_e P_2 + k_{41}c_i P_4$$

$$\frac{dP_2}{dt} = -(k_{21}c_e + k_{23} + k_{24})P_2 + k_{12}P_1 + c_i k_{32}P_3 + k_{42}P_4$$

$$\frac{dP_3}{dt} = -(c_i k_{32} + c_e k_{34})P_3 + k_{23}P_2 + k_{43}P_4$$

$$\frac{dP_4}{dt} = -(k_{41}c_i + k_{42} + k_{43})P_4 + k_{14}P_1 + c_e k_{34}P_3 + k_{24}P_2$$

Erhaltungssatz:
$$\sum_{i=1}^4 P_i = 1$$

4.2.2 Gesättigtes Barriere Modell: Mehr-Ionen Pore

$$\begin{pmatrix} -k_{12} - k_{14} & k_{21} & 0 & k_{41} \\ k_{12} & -k_{21} - k_{23} - k_{24} & c_e k_{32} & k_{42} \\ 0 & k_{23} & -c_e k_{32} - c_i k_{34} & k_{43} \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_1 \\ P_2 \\ P_3 \\ P_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

- Stadiumsänderungsrate als Funktion der Spannung
- P als Funktion der Spannung und Konzentrationen
- Fluss als Netto Rate eines Ions über eine Barriere
- Über mittlere Barriere:

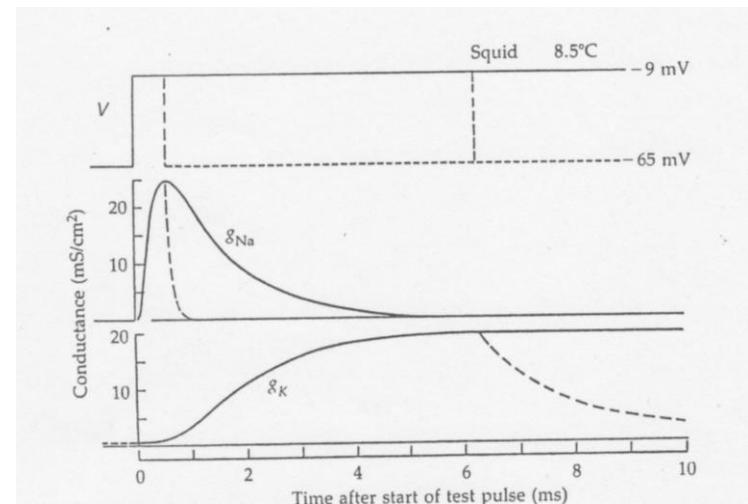
$$J = P_2 k_{24} - P_4 k_{42}$$

4.3 Gating

- Schließen und öffnen von Kanälen in Verbindung zum Membranpotential
- Fluss durch eine Population von Kanälen

$$I = g(V, t)\phi(V)$$

- Beispiel: Natrium- und Kaliumkanäle
 - Anteil an offenen Kalium-Kanälen steigt an
 - Anteil an offenen Natrium-Kanälen radikal an, aber in einem wurden sie nach inaktiv.

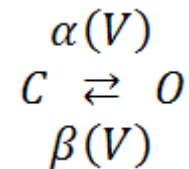


4.3 Gating

- **Zwei-Stadium Kalium-Kanal**

- Zwei Stadien: offen – geschlossen

- Änderungsrate von g



$$\frac{dg}{dt} = \alpha(V)(1 - g) - \beta(V)g$$

- Bei fixierter Spannung sind α und β Konstanten.

$$\tau_g(V) \frac{dg}{dt} = g_{\infty}(V) - g$$

- $g_{\infty}(V) = \alpha/(\alpha + \beta)$ Wert von g im stationären Zustand
- $\tau_g(V) = 1/(\alpha + \beta)$ Zeit bis zum stationären Zustand
- Beide Werte erhält man aus experimentellen Daten und kann dann α und β eindeutig bestimmen.