

РОЛЬ КВАНТОВОГО ТУННЕЛИРОВАНИЯ ИОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ КАНАЛОПАТИЯМИ, ИШЕМИЕЙ И МЕХАНИЧЕСКИМ РАСТЯЖЕНИЕМ

© 2021 г. А.Б. Касвал

Медицинский факультет Иорданского университета, Амман 11942, Иордания

E-mail: qaswalabdullah@gmail.com

Поступила в редакцию 05.03.2020 г.

После доработки 06.08.2020 г.

Принята к публикации 14.08.2020 г.

Сердечные аритмии вызывают значительную заболеваемость и смертность среди пациентов. Было выявлено, что с сердечными аритмиями связаны многие патологические нарушения. Понимание того, как такие нарушения способствуют патогенезу сердечной аритмии, важно для улучшения терапевтических результатов. В данном исследовании для изучения влияния некоторых патологических процессов, таких как каналопатии, ишемия и механическое растяжение, на патогенез сердечных аритмий была использована модель квантового туннелирования ионов через закрытые каналы. Было обнаружено, что в случае, когда эти патологии уменьшают пороговую свободную энергию натриевых потенциалзависимых каналов, происходит существенная деполяризация мембранного потенциала, указывающая на значительную квантовую проводимость, обусловленную значительной вероятностью туннелирования ионов натрия через закрытые каналы. Эта деполяризация предрасполагает сердечную мышцу к повышенной возбудимости и, как следствие, к аритмиям. Такая модель может быть применена к другим типам ионов, таким как ионы калия и кальция, другим типам каналов, другим возбудимым тканям, таким как нейроны и волокна скелетных мышц, а также к другим патологическим состояниям, которые влияют на целостность клеточной мембраны. Она может облегчить понимание ряда расстройств, связанных с патологической возбудимостью.

Ключевые слова: квантовое туннелирование, потенциалзависимый канал, аритмия, каналопатия, растяжение, ишемия.

DOI: 10.31857/S0006302921040153

Сердечная аритмия является серьезной проблемой для здоровья, вызывающей значительную заболеваемость и смертность. Многие этиологии вовлечены в патогенез сердечных аритмий, в частности каналопатии [1], ишемическая болезнь сердца [2], механическое растяжение ткани миокарда [3], перегрузка по объему крови, вызванная застойной сердечной недостаточностью [4], клапанные болезни сердца, такие как митральный стеноз клапана [5], а также многих другие патологии, при которых расширяется или растягивается сердечная мышца [6]. Было обнаружено, что каналопатия и механическое растяжение могут уменьшить пороговую свободную энергию [7–12], необходимую для открытия закрытых каналов. Ишемия также вызывает деформации и пузыри в клеточной мембране, которые могут сдвигать влево равновесие в натриевых каналах, влияя на пороговую свободную энергию, аналогично эффектам, вызываемым механически индуцированными деформациями мембраны [11]. Более того, уменьшение пороговой свободной энергии

означает, что канал с большей вероятностью откроется, однако это будет вероятностное открытие, что означает только наличие вероятности того, что канал откроется, сама же вероятность будет зависеть от многих факторов. Одним из таких факторов, который будет рассмотрен в настоящей работе, является квантовое туннелирование ионов через закрытые каналы [13]. Вероятность такого туннелирования зависит от пороговой свободной энергии, кинетической энергии иона, длины гидрофобного затвора и массы ионов. По мере уменьшения пороговой свободной энергии вероятность туннелирования увеличивается. Следовательно, принимая во внимание влияние патологических состояний на пороговую свободную энергию, вероятность туннелирования ионов будет увеличиваться в этих условиях, поскольку они уменьшают эту энергию. По мере увеличения вероятности туннелирования увеличивается квантовая проводимость мембраны, и, следовательно, это может повлиять на мембранный потенциал и возбудимость клетки. Кроме то-

го, в настоящем исследовании основное внимание уделяется закрытым потенциалзависимым каналам, а не катионным каналам, активируемым растяжением, поскольку такие каналы в желудочках сердца и синоатриальном узле отсутствуют [11]. Однако в них присутствуют потенциалзависимые каналы, и это исключает возможность того, что активируемые растяжением каналы ответственны за вызванные растяжением аритмии в желудочках, но может быть отнесено к току утечки, создаваемому негерметичными закрытыми электрическими каналами. В дополнение к этому было обнаружено, что закрытые потенциалзависимые каналы реагируют на растяжение, поэтому предположение о том, что они не подвержены механическому растяжению, маловероятно [11]. По этим причинам разумно выбрать эти закрытые каналы в качестве объекта исследования для изучения эффектов квантового туннелирования при изменении пороговой свободной энергии.

Таким образом, цель настоящего исследования состоит в том, чтобы определить влияние уменьшения пороговой свободной энергии закрытых потенциалзависимых каналов на мембранный потенциал и, как следствие, на возбудимость клеток и сердечный ритм. Эта цель достигается за счет использования модели квантового туннелирования ионов через закрытые каналы [13] и интеграции квантовой проводимости в уравнение Гольдмана–Ходжкина–Каца.

МЕТОДЫ

Модель квантового туннелирования ионов через закрытые каналы была предложена и использована для объяснения выраженной боли [14], механизма действия лития [15], функции миелина в ограничении гипервозбудимости [16], деполаризующего действия ионов магния [17].

Эта модель описывает внутриклеточные гидрофобные ворота потенциалзависимых каналов как энергетический барьер. Сам барьер представлен как электрическое поле в пространстве параллельного конденсатора, такое представление было сделано для отслеживания изменений энергии барьера в зависимости от положения иона вдоль затвора [13].

Вероятность туннелирования ионов через закрытый затвор рассчитывается по следующему уравнению [13]:

$$T_Q = e^{-\frac{\sqrt{8m}}{\hbar} \int_{x_1}^{x_2} \sqrt{(qEx) - KE} dx}, \tag{1}$$

где m – масса иона, \hbar – приведенная постоянная Планка ($1.05 \cdot 10^{-34}$ Дж с), q – заряд иона, E – электрическое поле в пространстве параллельного конденсатора, которое эквивалентно внутриклеточному гидрофобному затвору, x – положение иона через затвор, KE – кинетическая энергия иона, а X_1 – X_2 – запрещенная область, в которой энергия барьера (qEx) равна или превышает кинетическую энергию иона.

Электрическое поле E рассчитывается по следующему уравнению [13]:

$$E = U/qL, \tag{2}$$

где U – энергия свободного затвора (энергия, необходимая для открытия закрытого канала), q – заряд иона, а L – длина затвора.

Путем подстановки уравнения (2) в уравнение (1) получаем:

$$T_Q = e^{-\frac{\sqrt{8m}}{\hbar} \int_{x_1}^{x_2} \sqrt{\left(\frac{U}{L}x\right) - KE} dx}. \tag{3}$$

Интеграл в уравнении (3) может быть решен следующим образом:

$$\int_{x_1}^{x_2} \sqrt{\left(\frac{U}{L}x\right) - KE} dx = \frac{2L}{3U} \sqrt{\left(\frac{U}{L}x_2 - KE\right)^3} - \frac{2L}{3U} \sqrt{\left(\frac{U}{L}x_1 - KE\right)^3}, \tag{4}$$

где X_1 – положение иона, при котором кинетическая энергия равна энергии барьера ($\frac{U}{L}x_1 = KE$), а X_2 – положение иона на конце затвора ($x_2 = L$). Таким образом, уравнение (4) принимает следующий вид:

$$\int_{x_1}^{x_2} \sqrt{\left(\frac{U}{L}x\right) - KE} dx = \frac{2L}{3U} \sqrt{(U - KE)^3}. \tag{5}$$

В конечном итоге вероятность туннелирования можно рассчитать по следующему уравнению:

$$T_Q = e^{-\frac{\sqrt{8m}}{\hbar} \times \frac{2L}{3U} \sqrt{(U - KE)^3}}. \tag{6}$$

Кинетическая энергия ионов обусловлена мембранным потенциалом и тепловым источником температуры тела. Следовательно, внеклеточные катионы получают кинетическую энергию при прохождении через мембранный потен-

циал, который отрицателен внутри мембраны по сравнению с ее внешней стороной, пока не достигнут внутриклеточных гидрофобных ворот. Кроме того, они получают кинетическую энергию от источника тепла. Однако внутриклеточные катионы попадают во внутриклеточные гидрофобные ворота прежде, чем пройти через мембранный потенциал, следовательно, в этом случае он не будет вносить вклад в их кинетическую энергию. В результате кинетическая энергия катионов в основном происходит от источника тепла. Таким образом, кинетическая энергия внеклеточных и внутриклеточных катионов может быть рассчитана соответственно по следующим уравнениям:

$$KE_o = qV_m + \frac{1}{2} K_B T, \quad (7)$$

$$KE_i = \frac{1}{2} K_B T, \quad (8)$$

где q – заряд иона, V_m – напряжение (потенциал) мембраны, K_B – постоянная Больцмана ($1.38 \cdot 10^{-23}$ Дж/К), а T – температура тела (310 К).

В результате квантовую проводимость одиночного канала C_{Qion} можно рассчитать по следующему уравнению [13, 18, 19]:

$$C_{Qion} = \frac{q^2}{h} T_Q, \quad (9)$$

где q – заряд иона, h – постоянная Планка ($6.6 \cdot 10^{-34}$ Дж с) и T_Q – вероятность туннелирования.

Уравнение (9) вычисляет квантовую проводимость закрытого затвора, которая представляет собой полную проводимость одного закрытого канала, в предположении, что другие части канала, такие как фильтр селективности, имеют более низкое сопротивление, которое не влияет на более высокое квантовое сопротивление.

Более того, квантовую проводимость мембраны C_{QM} можно рассчитать по следующему уравнению [13]:

$$C_{QM} = 10^3 \cdot DC_{Qion}, \quad (10)$$

где D – плотность каналов в биологической мембране (число каналов/см²). Множитель 10^3 вводится для преобразования единицы проводимости мембраны из См/см² в мСм/см².

Чтобы определить влияние квантовой проводимости на потенциал покоя мембраны, ее необходимо интегрировать в уравнение Гольдмана–Ходжкина–Каца следующим образом:

$$[Na]_o (C_{Na} + C_{QMNa(o)}) + [K]_o (C_K + C_{QMK(o)}) = e^{\frac{FV_m}{RT}} [[Na]_i (C_{Na} + C_{QMNa(i)}) + [K]_i (C_K + C_{QMK(i)})], \quad (11)$$

где индексом « i » обозначены внутриклеточные и индексом « o » – внеклеточные параметры, $[Na]$ – концентрация натрия, C_{Na} – натриевая проводимость вследствие утечки в каналах, C_{QMNa} – квантовая мембранная натриевая проводимость, $[K]$ – концентрация калия, C_K – калиевая проводимость вследствие утечки в каналах, C_{QMK} – квантовая проводимость

калия мембраны, F – постоянная Фарадея (96485.33 Кл/моль), R – газовая постоянная (8.31 Дж/кмоль), а T – абсолютная температура тела (310 К).

Сосредоточившись на квантовой проводимости натриевых каналов и пренебрегая таковой для калиевых каналов, подставляем уравнения (6)–(10) в уравнение (11):

$$\begin{aligned} [Na]_o \left(C_{Na} + \left(10^3 D \frac{q^2}{h} e^{-\frac{\sqrt{8m} \times 2L}{3U} \sqrt{(U - (qV_m + \frac{1}{2} K_B T))^2}} \right) \right) + [K]_o C_K = \\ = e^{\frac{-FV_m}{RT}} \left([Na]_i \left(C_{Na} + \left(10^3 D \frac{q^2}{h} e^{-\frac{\sqrt{8m} \times 2L}{3U} \sqrt{(U - (\frac{1}{2} K_B T))^2}} \right) \right) + [K]_i C_K \right). \end{aligned} \quad (12)$$

Мембранный потенциал V_m , который является отрицательным внутри по сравнению с внешней стороной мембраны, в уравнении (12) представляет собой абсолютное значение, поэтому в

выражение $e^{\frac{-FV_m}{RT}}$ добавлен знак минус. Уравнение (12) вычисляет мембранный потенциал покоя с учетом квантовой проводимости ионов натрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Квантовое туннелирование ионов натрия и калия не влияет на мембранный потенциал на физиологических уровнях, потому что они имеют низкую вероятность туннелирования и, следовательно, низкую проводимость, которая не изменяет мембранный потенциал [13]. Это можно доказать, подставив в уравнение (12) следующие значения: 142 ммоль/л [20], 14 ммоль/л [20], 4 ммоль/л [20], 140 ммоль/л [20], 0.005 мСм/см^2 [20], 0.5 мСм/см^2 [20], $2 \cdot 10^{10}$ каналов/см² [21], $1.6 \cdot 10^{-19}$ С, $3.8 \cdot 10^{-26}$ кг, $5.4 \cdot 10^{-11}$ м [13], $6.33 \cdot 10^{-20}$ Дж [17] соответственно для переменных $[\text{Na}]_o$, $[\text{Na}]_i$, $[\text{K}]_o$, $[\text{K}]_i$, C_{Na} , C_{K} , плотность каналов D , заряд иона натрия q , масса иона натрия m , длина затвора L и свободная энергия стробирования U . В результате получаем следующее уравнение:

$$2.71 + 1.1 \times 10^{11} e^{-2.99\sqrt{(6.12-16V_m)^3}} = 70.07 e^{-37.45V_m}. \quad (13)$$

Используя программное обеспечение MATLAB, получаем значение мембранного потенциала $V_m = 86$ мВ, которое совпадает с величиной потенциала без учета квантовых эффектов ионов натрия. Это указывает на то, что квантовая проводимость незначительна в том смысле, что она не влияет на мембранный потенциал. Используя уравнения (6)–(10), получаем вероятность квантового туннелирования и проводимость квантовой мембраны для внеклеточных ионов натрия при мембранном потенциале -86 мВ, равные $4.4 \cdot 10^{-14}$ и $3.1 \cdot 10^{-5}$ мСм/см² соответственно. С другой стороны, вероятность квантового туннелирования и квантовая мембранная проводимость для внутриклеточных ионов натрия при одном и том же напряжении на мембране составляют $2.54 \cdot 10^{-20}$ и $1.97 \cdot 10^{-11}$ мСм/см².

Однако под влиянием определенных патологических состояний, таких как каналопатии, ишемия и механическое растяжение, энергия, необходимая для открытия закрытого канала (энергия свободного затвора), изменяется. Чтобы исследовать влияние такого изменения пороговой свободной энергии на мембранный потенциал, используется уравнение (12), но с $U = 4.75 \cdot 10^{-20}$ Дж (предполагая, что эти патологические состояния уменьшили пороговую свободную энергию на 25%). Соответственно получаем следующее уравнение:

$$2.71 + 1.1 \times 10^{11} e^{-3.98\sqrt{(4.54-16V_m)^3}} = 70.07 e^{-37.45V_m}. \quad (14)$$

Используя программное обеспечение MATLAB, получаем значение мембранного потенциала $V_m = 72$ мВ.

Видим, что уменьшение пороговой свободной энергии из-за патологических состояний сдвинуло мембранный потенциал с -86 мВ до -72 мВ, что указывает на эффект деполяризации. В результате деполяризованная мембрана становится гипервозбудимой и с большей вероятностью индуцирует потенциал действия. Соответственно, при напряжении на мембране -72 мВ вероятность квантового туннелирования и квантовая проводимость мембраны внеклеточных ионов натрия составляют $1.75 \cdot 10^{-11}$ и 0.014 мСм/см^2 . С другой стороны, вероятность квантового туннелирования и квантовая мембранная проводимость внутриклеточных ионов натрия равны $2.13 \cdot 10^{-17}$ и $1.65 \cdot 10^{-8}$ мСм/см².

На основании полученных значений вероятности квантового туннелирования и квантовой проводимости мембраны при мембранном потенциале, равном -86 мВ и -72 мВ, очевидно, что внеклеточные ионы натрия имеют более высокую вероятность туннелирования и более высокую квантовую проводимость по сравнению с внутриклеточными ионами натрия. Причина такого несоответствия между внеклеточными и внутриклеточными ионами натрия заключается в неравенстве их кинетической энергии: внеклеточные ионы имеют более высокую кинетическую энергию, как показано в уравнениях (7) и (8). В результате внеклеточные ионы натрия имеют более высокую вероятность туннелирования и более высокую квантовую проводимость, как следует из уравнений (6), (9) и (10). Кроме того, когда пороговая свободная энергия уменьшается на 25%, происходит деполяризация мембранного потенциала с -86 мВ до -72 мВ. Этот деполяризующий сдвиг в мембранном потенциале можно объяснить квантовой проводимостью внеклеточных ионов натрия (0.014 мСм/см^2), которая выше, чем остаточная проводимость мембраны для ионов натрия из «дырявых» каналов (0.005 мСм/см^2), и выше, чем квантовая проводимость внутриклеточных ионов натрия ($1.65 \cdot 10^{-8}$ мСм/см²).

Следовательно, ишемические изменения, каналопатии, механическое растяжение и другие ситуации, при которых уменьшается свободная энергия затвора, значительно увеличивают вероятность туннелирования ионов через закрытый затвор, так что значительная квантовая проводимость мембраны может влиять на мембранный потенциал в состоянии покоя. За счет внеклеточных ионов натрия достигается значительная квантовая проводимость мембраны, что приводит к деполяризации мембраны и делает ее более возбудимой, предрасполагая сердечную ткань к аритмиям.

Степень сдвига мембранного потенциала зависит от степени уменьшения пороговой свобод-

ной энергии. По мере ее уменьшения вероятность туннелирования и, следовательно, квантовая проводимость увеличиваются, и наоборот. Предположение о 25%-м уменьшении в данной работе было сделано только для того, чтобы показать, насколько квантовая проводимость чувствительна к изменению пороговой свободной энергии и как эта чувствительность наглядно проявляется в смещении мембранного потенциала.

Значения мембранной проводимости натрия и калия были использованы нами согласно работе [20], хотя эти значения относятся к нейронам, а не к сердечным клеткам, это не имеет значения, потому что все возбудимые ткани имеют один и тот же принцип формирования мембранного потенциала покоя, при котором проводимость калия выше, чем проводимость натрия в состоянии покоя. Кроме того, значение пороговой свободной энергии U , использованное в этом исследовании, предназначено для каналов Nav1.2, а не для каналов Nav1.5, которые присутствуют в мембране сердечной клетки, из-за отсутствия данных, относящихся к каналам Nav1.5. Однако основное внимание в этом исследовании уделяется тому, чтобы показать, как такое уменьшение свободной энергии затвора каналов может повлиять на мембранный потенциал, поскольку экспоненциальная функция вероятности туннелирования чувствительна к небольшим изменениям значений. Более того, эта модель может быть применена к другим возбудимым клеткам, таким как нейроны и клетки скелетных мышц, что делает выбор точного типа каналов необязательным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель квантового туннелирования ионов натрия через закрытые каналы использована в нашем исследовании, чтобы показать эффект уменьшения пороговой свободной энергии при значительном увеличении вероятности туннелирования, так что мембрана становится деполяризованной.

Эта модель может применяться также к ионам калия и другим ионам и под влиянием других заболеваний, которые могут повлиять на свободную пороговую энергию каналов. В дополнение к этому модель может быть применена к другим возбудимым клеткам, таким как нейроны и клетки скелетных мышц, чтобы исследовать влияние определенных патологических явлений на возбудимость этих клеток.

Понимание и доказательство квантового поведения ионов в биологических системах может предложить лучшие диагностические и прогностические инструменты и, следовательно, лучшие терапевтические результаты для широкого

спектра заболеваний, включая сердечную аритмию, эпилепсию и расстройства скелетных мышц.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Выполненное исследование не имело финансирования из сторонних источников.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Marbán, *Nature* **415** (6868), 213 (2002).
2. J. T. Bigger Jr, R. J. Dresdale, R. H. Heissenbuttel, et al., *Progr. Cardiovasc. Dis.* **19** (4), 300 (1977).
3. M. R. Franz, R. Cima, D. Wang, et al., *Circulation* **86** (3), 968 (1992).
4. J. J. Bigger, *Circulation* **75** (5, Pt 2), 28 (1987).
5. D. Horstkotte, *Acta Cardiol.* **47** (2), 105 (1992).
6. M. Scardigli, S. Cannazzaro, R. Coppini, et al., *Progr. Biophys. Mol. Biol.* **154**, 21 (2020).
7. A. Sula, J. Booker, L. C. Ng, et al., *Nature Commun.* **8** (1), 1 (2017).
8. O. Yifrach and R. MacKinnon, *Cell* **111** (2), 231 (2002).
9. J. Huang, M. R. Estacion, P. Zhao, et al., *Front. Neurosci.* **13**, 918 (2019).
10. A. Chamberlin, F. Qiu, S. Rebolledo, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111** (2), E273 (2014).
11. C. E. Morris, *Front. Physiol.* **2**, 25 (2011).
12. D. Reeves, T. Ursell, P. Sens, et al., *Phys. Rev. E* **78** (4), 041901 (2008).
13. A. B. Qaswal, *Quantum Rep.* **1** (2), 219 (2019).
14. A. B. Qaswal, *NeuroQuantology*, **17** (3), 43 (2019).
15. A. B. Qaswal, *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **18** (2), 214 (2020).
16. A. B. Qaswal, *Quantum Rep.* **1** (2), 287 (2019).
17. A. B. Qaswal, *Quantum Rep.* **2** (1), 57 (2020).
18. F. Chen, J. Hihath, Z. Huang, et al., *Annu. Rev. Phys. Chem.* **58**, 535 (2007).
19. R.A. Serway, C. J. Moses, and C. A. Moyer, *Modern Physics; Thomson Learning* (Boston, MA, USA, 2005).
20. J.E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book* (Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2015).
21. A. R. Pérez-Riera, R. D. Raimundo, R. A. Watanabe, et al., *J. Human Growth Devel* **26** (3), 281 (2016).

The Role of Quantum Tunneling of Ions in the Pathogenesis of the Cardiac Arrhythmias due to Channelopathies, Ischemia, and Mechanical Stretch

A.B. Qaswal

School of Medicine, University of Jordan, Amman 11942, Jordan

Cardiac arrhythmias cause considerable morbidity and mortality among patients and many pathological disorders have been identified to be related to the cardiac arrhythmias. Understating of how such disorders contribute to the pathogenesis of the cardiac arrhythmia is important to improve the therapeutic outcomes. In this study, the model of quantum tunneling of ions through the closed channels was used to investigate the influence of certain pathological entities such as channelopathies, ischemia and mechanical stretch in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. It was found that when these pathologies decrease the free gating energy of the sodium voltage-gated channels, significant depolarization of membrane potential occurs demonstrating significant quantum conductance made by significant tunneling probability of sodium ions through closed channels. This depolarization predisposes cardiac muscle to hyperexcitability and consequently arrhythmias. This model can be applied to other types of ions such as potassium and calcium ions, other types of channels, other excitable tissues such as neurons and skeletal muscle fibers, and other pathological conditions that affect the integrity of the cell membrane and this concept may be used to understand several pathological excitability-related disorders.

Keywords: quantum tunneling, voltage-gated channel, arrhythmia, channelopathy, stretch, ischemia