DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).1999.0025

·基础研究·

离子通道镶嵌点过程模型①

周文清②　李彩霞　方积乾

(中山医科大学卫生学院卫生统计教研室; 广州, 510089)

摘　要　目的: 定量描述离子通道门控动力系统的记忆。方法: 利用随机点过程理论, 建立离子通道的动力学模型, 用点过程协方差密度度量通道记忆。结果: 提出了模型的一般框架, 并给出了协方差密度的性质以及模型的拟合优度检验。结论: 用镶嵌点过程模型从记忆性及其变化的角度来描述离子通道的活动, 克服了 Markov 模型和分形模型各自的局限。

主题词　离子通道; 模型, 统计学; 膜电位

中图号　R 195.1

The Model of Embedded Point Processes for Ion Channels

Zhou Wenqing　Li Caixia　Fang Jiqian

(Department of Medical Statistics, Public Health School, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510089)

Abstract　**Objective**: To describe quantitatively the memory in ion channel gating kinetic system. **Method**: Apply the theory of stochastic point processes to establish a kinetic model for ion channels. The covariance density of point processes is used to assess quantitatively the memory in ion channels. **Results**: A general framework of the model is established. The property of covariance density and the goodness-of-fit test are given. **Conclusion**: The limitations of Markov model and fractal model can be overcome by using the model of embedded point processes to describe the channel activity in terms of memory and its change.

Subject headings　ion channels; model, statistical; membrane potentials

膜片钳(patch clamp)技术使得建立生物膜单离子通道随机模型成为可能。由 Colquhoun 等[1,2]首先提出的 Markov 模型在单离子通道随机模型的研究中占据着主导地位, 这个模型假设通道蛋白构象变化可以用少数几个离散状态来描述, 这些状态具有 Markov 无后效性, 离子通道随机过程是一个有限状态 Markov 过程。随后 Liebovith 等[3,4]提出, 某些离子通道蛋白构象并不是有限的几个离散状态, 如角膜内皮细胞离子通道, 因此不能应用 Markov 模型来描述通道蛋白构象的变化, 在此基础上提出了分形(fractal)模型, Liebovitch 和 Fang[5,6]等分别提出通道具有记忆性。前者认为, 通道在一个状态的持续时间越长, 在单位时间离开此状态的概率就越小; 后者认为通道电流序列具有自相关性。可是, 随后 McManus 等[7]研究表明, 对于几种通道的实验数据, 分形模型并不比 Markov 模型更好地拟合它们, 原因主要是分形模型要求开放时间独立、关闭时间独立以及开放时间和关闭时间相互独立, 然而, 大多数实验数据都不能满足这一条件。本文将针对 Markov 模型只能描述通道蛋白构象为有限离散状态和分形模型间局限于时间独立性, 建立离子通道时间记忆模型, 用记忆机制来解释通道活动的变化规律。

1　随机点过程模型

1.1　模型的一般结构

在离子通道随机模型中, 如果把由关闭转为开放的时刻看成一个点, 并且这个点发生的时刻是随

①　广东省科委自然科学基金资助项目(编号: 950306); ②　现在江苏省苏州市工业园区公积金管理中心(215000)

机的, 设为 $S_1, S_2, \cdots$, 则$\{S_n\}(n=1,2\cdots)$就形成一个随机点过程(point process)[8], 称为开放点过程; 同样地, 通道由开放转为关闭的时刻$\{T_n\}(n=1,2,\cdots)$形成关闭点过程。如果我们用 $N_0(t)$表示在时刻 t 之前(包含时刻 t)开放点时间的个数, 则随机过程$\{N_0(t)\}$就称为开放点过程的伴随计数过程(counting process), 同样也有关闭点过程的伴随计数过程$\{N_1(t)\}$, 在不会引起误解的情况下, 开放点过程用$\{N_0(t)\}$表示, 关闭点过程用$\{N_1(t)\}$表示。因此, 离子通道随机点过程可以看成由开放点过程$\{N_0(t)\}$和关闭点过程$\{N_1(t)\}$镶嵌而成, 两个开放点事件之间一定发生一个关闭点事件, 同时两个关闭点事件之间一定发生一个开放点事件。假设第一点是开放点, $0<S_1<T_1<\cdots<T_{n-1}<S_n<T_n<\cdots$, 开放点过程和关闭点过程用数学符号可以分别表示为:

$$\begin{aligned} &P\left\{N_0(t,t+\Delta t)=1 \mid H_t^0\right\}=\mu_0(t)\Delta t+o(\Delta t)\\ &P\left\{N_0(t,t+\Delta t)>1 \mid H_t^0\right\}=o(\Delta t)\end{aligned} \tag{1.1}$$

和

$$\begin{aligned} &P\left\{N_1(t,t+\Delta t)=1 \mid H_t^1\right\}=\mu_1(t)\Delta t+o(\Delta t)\\ &P\left\{N_1(t,t+\Delta t)>1 \mid H_t^1\right\}=o(\Delta t)\end{aligned} \tag{1.2}$$

其中

$$\begin{aligned} &H_t^0=\left\{N_0(t)=N_1(t)=n\text{有限};0<S_1<T_1<\cdots<T_{n-1}<S_n<T_n<t\right\}\\ &H_t^1=\left\{N_0(t)=n,\ N_1(t)=n-1;0<S_1<T_1<\cdots<T_{n-1}<S_n<T_n<t\right\}\end{aligned} \tag{1.3}$$

$\mu_0(t)$和$\mu_1(t)$分别是开放点过程和关闭点过程的条件强度函数。我们考虑$\mu_0(t)$和$\mu_1(t)$分别取如下形式:

$$\mu_0(t)=\upsilon_0+\int_0^t g_{00}(t-u)\mathrm{d}N_0(u)+\int_0^t g_{01}(t-u)\mathrm{d}N_1(u) \tag{1.4}$$

和

$$\mu_1(t)=\upsilon_0+\int_0^t g_{10}(t-u)\mathrm{d}N_0(u)+\int_0^t g_{11}(t-u)\mathrm{d}N_1(u) \tag{1.5}$$

其中, υ_0, υ_1分别是开放点事件发生和关闭点事件发生的基底强度, $g_{00}(t), g_{01}(t)$和$g_{10}(t), g_{11}(t)$分别表示开放点事件和关闭点事件的条件强度函数随时间间隔长度衰减的部分, 我们把它称之为响应函数。

我们将引进开放点的条件存活概率和关闭点的条件存活概率, 对于 $t>t_n$, 我们用 $P_{S_{n+1}}(t\mid s_1, t_1, \cdots, t_{n-1}, s_n, t_n)$表示给定 $S_1=s_1, T_1=t_1, \cdots, T_{n-1}=t_{n-1}, S_n=s_n, T_n=t_n$时$S_{n+1}>t$的条件概率, 同理可以给出关闭点的条件存活概率 $P_{T_n}(t\mid s_1, t_1, \cdots, t_{n-1}, s_n)$, 不难证明开放点的条件存活概率为:

$$P_{S_{n+1}}(t\mid s_1,t_1,\cdots,s_n,t_n)=\exp\left\{-\int_{t_n}^t \mu_0(u)\mathrm{d}u\right\} \tag{1.6}$$

条件概率密度为:

$$f_{S_{n+1}}(t\mid s_1,t_1,\cdots,s_n,t_n)=\mu_0(t)\exp\left\{-\int_{t_n}^t \mu_0(u)\mathrm{d}u\right\} \tag{1.7}$$

同理可以求得关闭点过程的条件存活概率和条件存活概率密度分别为:

$$P_{T_n}(t\mid s_1,t_1,\cdots,t_{n-1},s_n)=\exp\left\{-\int_{s_n}^t \mu_1(u)\mathrm{d}u\right\} \tag{1.8}$$

和

$$f_{T_n}(t\mid s_1,t_1,\cdots,t_{n-1},s_n)=\mu_1(t)\exp\left\{-\int_{s_n}^t \mu_1(u)\mathrm{d}u\right\} \tag{1.9}$$

同理可以讨论第一点为关闭点的情况。

假设在观察区间$(0, T)$上开放点过程和关闭点过程的发生时间为$0<s_1<t_1<\cdots<s_n<t_n<T$, 以下称此为第一种情形, 这 $2n$ 个点发生时间的联合概率密度为:

$$\begin{aligned}&f_{S_1,T_1\cdots S_n,T_n}(s_1,t_1,\cdots s_n,t_n)\\ &=f_{S_1}(s_1)f_{T_1}(t\mid s_1)f_{S_2}(s_2\mid s_1,t_1)\cdots f_{T_n}(t_n\mid s_1,t_1,\cdots,s_n)\end{aligned} \tag{1.10}$$

另外, 注意到在时间区间$(0, T)$上开放点过程有一个不完全区间, 它为似然函数提供的因子是:

$$P_{S_{n+1}}(T\mid s_1,t_1,\cdots,s_n,t_n)=\exp\left\{-\int_{t_n}^T \mu_0(u)\mathrm{d}u\right\}$$

因此, 上述随机点过程在观察区间$(0, T)$上的对数似然函数为:

$$L(\theta)=-\sum_{i=1}^{n+1}\int_{s_{i-1}}^{s_i}\mu_0(u)\mathrm{d}u-\sum_{i=1}^{n}\int_{s_i}^{t_i}\mu_1(u)\mathrm{d}u+\sum_{i=1}^{n}\log\mu_0(s_i)+\sum_{i=1}^{n}\log\mu_1(t_i) \quad (1.11)$$

其中 θ 为模型的参数, $t_0=0$, $s_{n+1}=T$。同理可以求其它 3 种情形(即开放点过程和关闭点的发生时间分别为 $0<s_1<t_1<\cdots<s_n\leqslant T$; $0<t_1<s_1<\cdots<s_n\leqslant T$; $0<t_1<s_1<\cdots<t_n<T$)的对数似然函数, 如果不加声明, 以下都是在第 1 种情形下讨论的。

1.2 参数化和似然函数的计算

为了使响应函数 $g_{00}(t)$, $g_{01}(t)$, $g_{10}(t)$, $g_{11}t$ 参数化, 取响应函数为如下形式:

$$g_{00}(t)=\sum_{k=1}^{K}a_{00}^{(k)}\circ\exp(-b_kt),\quad g_{01}(t)=\sum_{k=1}^{K}a_{01}^{(k)}\circ\exp(-b_kt)$$
$$g_{10}(t)=\sum_{k=1}^{K}a_{10}^{(k)}\circ\exp(-b_kt),\quad g_{11}(t)=\sum_{k=1}^{K}a_{11}^{(k)}\circ\exp(-b_kt) \quad (1.12)$$

因此对数似然函数为:

$$L(\theta)=-\upsilon_0T_1-\upsilon_1T_2-\sum_{k=1}^{K}a_{00}^{(k)}\Big[\sum_{i=1}^{n}R_k^{ts}(i)-\sum_{i=1}^{n+1}R_k^{ss}(i)\Big]-\sum_{k=1}^{K}a_{01}^{(k)}\Big[\sum_{i=1}^{n}R_k^{tt}(i)-\sum_{i=1}^{n+1}R_k^{st}(i)\Big]-n\sum_{k=1}^{K}\frac{a_{01}^{(k)}}{b_k}-$$
$$\sum_{k=1}^{K}a_{10}^{(k)}\Big[\sum_{i=1}^{n}R_k^{ss}(i)-\sum_{i=1}^{n}R_k^{ts}(i)\Big]-n\sum_{k=1}^{K}\frac{a_{10}^{(k)}}{b_k}-\sum_{k=1}^{K}a_{11}^{(k)}\Big[\sum_{i=1}^{n}R_k^{st}(i)-\sum_{i=1}^{n}R_k^{tt}(i)\Big]+\sum_{i=1}^{n}\log\mu_0(s_i)+\sum_{i=1}^{n}\log\mu_1(t_i) \quad (1.13)$$

其中 T_1 表示关闭时间总和, T_2 表示开放时间总和,

$$\theta=\left(a_{00}^{(1)},\cdots,a_{00}^{(K)},a_{01}^{(1)},\cdots,a_{01}^{(K)},a_{10}^{(1)},\cdots,a_{10}^{(K)},a_{11}^{(1)},\cdots,a_{11}^{(K)},b_1,\cdots,b_K,\upsilon_0,\upsilon_1\right)^T$$

是模型的参数

$$R_k^{ts}(i)=\frac{1}{b_k}\sum_{0<s_j<t_i}\exp\left\{-b_k(t_i-s_j)\right\},\quad R_k^{ss}(i)=\frac{1}{b_k}\sum_{0<s_j<s_i}\exp\left\{-b_k(s_i-s_j)\right\}$$

$$R_k^{tt}(i)=\frac{1}{b_k}\sum_{0<t_j<t_i}\exp\left\{-b_k(t_i-t_j)\right\},\quad R_k^{st}(i)=\frac{1}{b_k}\sum_{0<t_j<s_i}\exp\left\{-b_k(s_i-t_j)\right\}$$

1.3 模型的选择

由(1.12)式可以看出, 模型依赖 K, 如果有几个模型同时都能拟合同一批数据, 那么就应该对这些模型进行排序, 选出一个最优的模型, 但是仅仅使用对数似然函数值作为选取模型的标准是不合适的, 因为这一选择标准总是倾向于自由参数多的模型, 因此需要一个既考虑到模型的拟合优度同时又要“惩罚”较多参数的模型的排序方案, 这个排序方案就是 Akaike 信息准则(AIC):

$$\text{AIC 值}=-2\hat{L}+2N_{par} \quad (1.14)$$

其中 $\hat{L}$ 是对数似然函数的最大值, N_{par} 表示参数个数, 我们将具有最小 AIC 值的模型视为最好的模型, 具有第 2 小 AIC 值的模型视为第 2 好的模型, 等等。

同时, 模型的选择还可以通过下述的似然比检验来实现。假设现在有两个模型 H_1 和 H_0, 模型 H_1 的参数个数大于模型 H_0 的参数个数, 那么

$$\chi^2=2\left(\hat{L}(H_1)-\hat{L}(H_0)\right) \quad (1.15)$$

近似服从自由度为 $df=$(模型 H_1 的参数个数-模型 H_0 的参数个数)的 χ^2 分布, 其中 $\hat{L}(H_1)$, $\hat{L}(H_0)$ 分别是模型 H_1, H_0 的对数似然函数的最大值, 当 $\chi^2>\chi^2_{df,\alpha}$ 时接受模型 H_1, 当 $\chi^2\leqslant\chi^2_{df,\alpha}$ 时接受模型 H_0, 这里 α 是检验水平。

2 点过程计数的二阶矩

点过程的协方差密度反映一定跨度的两个时点的关联程度, 我们把它作为描述离子通道记忆性的指标。这一组指标总共有 4 个, 它们分别是: 开放点过程自协方差密度 $\varphi_{00}(\tau)$、关闭点过程自协方差密度 $\varphi_{11}(\tau)$ 以及开放点过程和关闭点过程的交叉协方差密度 $\varphi_{01}(\tau)$ 和 $\varphi_{10}(\tau)$, 根据 Hawkes 的递推关系, 在给定响应函数 $g_{00}(t)$, $g_{01}(t)$, $g_{10}(t)$, $g_{11}(t)$ 的条件下, 可以得到开放点过程和关闭点过程的自协方差密度和交叉协方差密度满足如下的积分方程组($\tau\geqslant0$):

$$\varphi_{rs}(\tau)=\mu_s g_{rs}(\tau)+\int_0^{\infty} g_{rs}(\tau+\upsilon)\varphi_{ss}(\upsilon)\mathrm{d}\upsilon+\int_0^{\tau} g_{rs}(\tau-\upsilon)\varphi_{ss}(\upsilon)\mathrm{d}\upsilon+$$
$$\int_0^{\infty} g_{rs'}(\tau+\upsilon)\varphi_{ss'}(\upsilon)\mathrm{d}\upsilon+\int_0^{\tau} g_{rs'}(\tau-\upsilon)\varphi_{s's}(\tau-\upsilon)\mathrm{d}\upsilon \tag{2.1}$$

其中, $r,s=0,1$; $s'=\begin{cases}0, 若\ s=1\\ 1, 若\ s=0\end{cases}$; μ_0 和 μ_1 分别是开放点过程和关闭点过程的平均发生率, 由(1.4)式和(1.5)式, 可得 μ_0 和 μ_1 满足下列非齐次线性方程组:

$$\mu_0=\upsilon_0+\mu_0\int_0^t g_{00}(t-u)\mathrm{d}u+\mu_1\int_0^t g_{01}(t-u)\mathrm{d}u \tag{2.2}$$

和

$$\mu_1=\upsilon_1+\mu_0\int_0^t g_{10}(t-u)\mathrm{d}u+\mu_1\int_0^t g_{11}(t-u)\mathrm{d}u \tag{2.3}$$

下面我们给出有关开放点过程自协方差密度 $\varphi_{00}(\tau)$、关闭点过程自协方差密度 $\varphi_{11}(\tau)$ 以及开放点过程和关闭点过程的交叉协方差密度 $\varphi_{01}(\tau)$ 和 $\varphi_{10}(\tau)$ 的一个性质。

性　质　如果开放点过程和关闭点过程形成的响应函数 $g_{00}(t)$, $g_{01}(t)$, $g_{10}(t)$, $g_{11}(t)$ 具有(1.12)的形式, 则有

$$\lim_{\tau\to\infty}\varphi_{rs}(\tau)=0 \tag{2.4}$$

其中, $r,s=0,1$

证明: 记 $\varphi_{rs}(\tau)$ 的 Laplace 变换为 $\varphi^*_{rs}(\tau)$, 由(2.1)式, 可得

$$\varphi^*_{00}(t)=\sum_{k=1}^{K}\frac{\left\{a_{00}^{(k)}\left(\mu_0+\varphi^*_{00}(b_k)+\varphi^*_{00}(t)\right)+a_{01}^{(k)}\left(\varphi^*_{01}(b_k)+\varphi^*_{10}(t)\right)\right\}}{t+b_k} \tag{2.5}$$

把(2.5)式右边的 $\varphi^*_{00}(\tau)$ 移到左边整理得到

$$\varphi^*_{00}(\mathrm{t})=\frac{\sum\limits_{k=1}^{K}\left\{\dfrac{\mu_0 a_{00}^{(k)}}{t+b_k}+\dfrac{a_{00}^{(k)}\varphi^*_{00}(b_k)}{t+b_k}+\dfrac{a_{01}^{(k)}\varphi^*_{01}(b_k)}{t+b_k}+\dfrac{a_{01}^{(k)}\varphi^*_{10}(t)}{t+b_k}\right\}}{1-\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{00}^{(k)}}{t+b_k}} \tag{2.6}$$

(2.6)式两边同乘 t 之后, 令 $t\to 0$ 得

$$\lim_{t\to 0}\varphi^*_{00}(t)=\frac{\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{01}^{(k)}}{b_k}}{1-\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{00}^{(k)}}{b_k}}\circ\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{10}(t) \tag{2.7}$$

同理可得

$$\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{01}(t)=\frac{\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{01}^{(k)}}{b_k}}{1-\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{00}^{(k)}}{b_k}}\circ\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{10}(t) \tag{2.8}$$

$$\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{10}(t)=\frac{\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{10}^{(k)}}{b_k}}{1-\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{11}^{(k)}}{b_k}}\circ\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{00}(t) \tag{2.9}$$

$$\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{11}(t)=\frac{\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{10}^{(k)}}{b_k}}{1-\sum\limits_{k=1}^{K}\dfrac{a_{11}^{(k)}}{b_k}}\circ\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{01}(t) \tag{2.10}$$

由(2.7)~(2.10)式可得

$$\lim_{\tau\to\infty}\varphi_{rs}(\tau)=\lim_{t\to 0}t\varphi^*_{rs}(t)=0$$

其中, $r,s=0,1$, 证毕。

上面的性质说明随着两个点事件的时间间隔 τ 的增大, 这两个点事件的相关联程度逐渐减小, 最终变为 0, 也就是说, 若用点过程协方差密度表示离子通道的记忆性, 随着点事件的时间间隔的增大, 记忆最终变为 0, 这与实际情况吻合, 因此从一个侧面说明用协方差密度能够反映离子通道的记忆性, 同时也说明我们采用响应函数为(1.12)是可行的。

3　模型的拟合优度检验

如前所述, 离子通道随机点过程由两个点过程 $\{N_0(t)\}$ 和 $\{N_1(t)\}$ 镶嵌而成, 因此可以对这两个点过程 $\{N_0(t)\}$ 和 $\{N_1(t)\}$ 进行拟合优度检验。下面具体讨论检验方法。

根据满足(1.1)、(1.2)式的点过程可以通过随机时间变换化为单位强度的 Poisson 过程[8]。实际上, 对于相当广泛的一类点过程上面的结论仍成立, 即任意一个相当一般的点过程都可通过随机时间变换转化为单位强度的 Poisson 过程[9]。以开放点过程 $\{N_0(t)\}$ 为例, 我们来讨论检验的步骤。假设在时间区间 $(0,T)$ 上观察到的点发生时间为: 0

$< s_1 < t_1 < \cdots < s_n < t_n < T$, $t_{n'} < t < s_{n'+1}$,$\{N_0(t)\}$的累积强度为

$$A_0(t) = \sum_{i=1}^{n'} \int_{t_{i-1}}^{s_i} \mu_0(u)\mathrm{d}u + \int_{t_{n'}}^{t} \mu_0(u)\mathrm{d}u \tag{3.1}$$

其中 $t_0=0$。具体步骤如下:

第1步,作随机时间变换:

$$s \rightarrow \tau = A_0(s) \tag{3.2}$$

对每个 s_i 计算对应的

$$\tau_i = A_0(s_i) = \sum_{j=1}^{i} \int_{t_{j-1}}^{s_j} \mu_0(u)\mathrm{d}u \tag{3.3}$$

第2步,检验点序列 τ_i 是否为单位强度的 Poisson 过程。我们将从下面3方面进行检验:

①可以利用如下的散度指标检验 Poisson 过程的时间齐性,设 $x_1, x_2, \cdots, x_l$ 是离散随机变量 X 的 l 个观察值,$\bar{x} = (x_1 + x_2 + \cdots + x_l)/l$ 是样本平均值,于是,统计量

$$d = \sum_{i=1}^{l} (x_i - \bar{x})^2 / \bar{x} \tag{3.4}$$

可以用来检验这 l 个观察值是否来自单位强度的 Poisson 总体。已经知道当这 l 个观察值确是来自同一 Poisson 总体时,自由度 $l-1$ 的 χ^2 分布是统计量 d 的一个很好的渐进分布。

②设$\{N(t), t \geqslant 0\}$是单位强度 Poisson 过程,则在给定 $N(t)=n$ 的条件下,在$(0, T]$上的 n 个点发生时间 $S_1, \cdots, S_n$ 和 n 个在$(0, T]$上均匀分布的独立随机变量的次序统计量有相同分布。当观察到的点数 n 比较大时,统计量 $S_n = \sum_{i=1}^{n} S_i$ 近似服从均值为 $nT/2$ 和方差为 $nT^2/12$ 的正态分布。于是,当给定的置信水平是95%时,相应的置信区间是

$$\left[\left(n - 1.96\sqrt{\frac{n}{3}}\right)\frac{T}{2}, \left(n + 1.96\sqrt{\frac{n}{3}}\right)\frac{T}{2}\right] \tag{3.5}$$

这就是说,当 S_n 的观察值落在由(3.5)式给出区间中时,我们就按检验水平0.05接受被观察点的发生是齐次 Poisson 过程。

③设$\{S_n, n=1,2\cdots\}$是单位强度的 Poisson 过程$\{N(t), t \geqslant 0\}$点发生时间,则点间间距 $T_n = S_n - S_{n-1}$($S_0=0$; $n=1,2,\cdots$)是相互独立的参数为1的指数分布随机变量,因此可以利用 Pearson$-\chi^2$ 检验将由$\{T_n\}$所确定的经验分布作拟合优度检验。

4 讨论与小结

本文首次把随机点过程理论用于离子通道活动的分析。离子通道随机点过程可以由开放点过程和关闭点过程镶嵌形成,着重探讨了通道记忆性,用点过程协方差密度度量通道记忆和描述通道活动的变化,同时给出了模型的拟合优度检验。

离子通道镶嵌点过程模型用通道记忆来描述通道活动的变化,克服了 Markov 模型和分形模型的局限,即 Markov 模型认为离子通道只存在某几个离散的蛋白构象状态,分形模型假定开放时间和关闭时间是相互独立的。

关于本模型的应用将另文介绍。本模型只能处理具有两个电导水平的单通道记录,对于两个电导水平以上的情况须进一步研究。

参 考 文 献

1 Colquhoun D, Hawkes A G. Relaxation and fluctuations of membrane currents that flow through drug operated channels. Proc Roy Soc Lond B, 1977, 199(2): 231

2 Colquhoun D, Hawkes A G. On the stochastic properties of single ion channel openings and of clusters of bursts. Phil Trans Roy Soc Lond B, 1982, 300(1): 1

3 Liebovitch L S. Analysis of fractal ion channel gating kinetics: kinetics rates, energy levels, and activation energies. Math Biosci, 1989, 93(3): 97

4 Liebovitch L S, Fischbarg J, Koniarek J P. Ion channel Kinetics: a model based on fractal scaling rather than multistate Markov processes. Math Biosci, 1987, 84(1): 37

5 Fang J Q, Ni T Y, Fu C A, *et al*. Existense of memory in ion channels. Acta Pharmacol Sinica, 1995, 16(3): 213

6 Fang J Q, Ni T Y, Fu C Z, *et al*. Two-state stochastic models for memory in ion channels. Acta Pharmacol Sinica, 1996, 17(1): 13

7 McManus O B, Weiss D S, Spivak C E, *et al*. Fractal models are inadequate for the kinetics of four different ion channels. Biophys J, 1988, 54(2): 859

8 邓永录,梁之舜. 随机点过程及其应用. 北京:科学出版社,1992. 426

9 Brémaud P. Point processes and queues: martingale dynamics. Berlin: Springer Verlag, 1981. 187

(1998-05-08 收稿 1999-01-06 修回)