

ДВОПУЛОВА КІНЕТИЧНА МОДЕЛЬ АКТИВАЦІЇ СИНАПСУ

О. М. Васильєв^{1,2}, С. В. Кисляк²

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
фізичний факультет, кафедра теоретичної фізики,
вул. Володимирська, 64, Київ, МСП, 01601

²Національний технічний університет України "КПІ", медико-інженерний факультет,
вул. Янгеля, 16/2, Київ, 03056

(Отримано 6 липня 2010 р.; в остаточному вигляді — 16 жовтня 2010 р.)

У статті запропоновано кінетичну модель, що описує активацію синапсу при проходженні через нього нервового імпульсу. Зокрема досліджено пресинаптичну мембрану, що містить везикули з медіатором, який при надходженні нервового імпульсу випускається в синаптичну щілину. Враховано, що везикули згруповані в декілька пулів. Секреція медіатора в синаптичну щілину відбувається по-різному, залежно від того, до якого пулу належить везикула. Також у моделі враховано міжпулове переміщення везикул.

Ключові слова: пул, нервовий імпульс, передача сигналу, синапс, синаптичний канал.

PACS number(s): 89.75.Fb, 87.10.+e, 87.16.Xa

ВСТУП

Серед найбільш актуальних завдань біофізики дослідження синаптичної передачі нервових імпульсів є цікавим, складним і таким, що потребує подальшого вивчення, незважаючи на постійну увагу, що приділяють цьому питанню (див., наприклад, [1]). У спрощеному вигляді передачу сигналу через синапс (контакт між двома нейронами) можна описати в такий спосіб. При підході нервового імпульсу до пресинаптичної мембрани з везикул, розміщених там, виділяється медіатор (наприклад, ацетилхолін). Медіатор через синаптичну щілину потрапляє на постсинаптичну мембрану, де він з'єднується з рецепторами і деполяризує тим самим її [2, 3]. Кожен із цих трьох етапів має свої особливості, і для кожного з них, як правило, застосовують окремі моделі. Щодо транслювання медіатора через синаптичну щілину та подальшої його взаємодії з рецепторами постсинаптичної мембрани, існує ряд теорій, які досить непогано описують цей процес. Як правило, передачу медіатора через щілину описують у межах дифузійної моделі або моделюють методами Монте-Карло [4, 13]. Окремо можна виділити самоузгоджений підхід щодо опису синаптичної передачі сигналу (імпульсу), вперше запропонований у праці [14]. Він базується на гіпотезі ізоморфізму процесів критичного розшарування бінарної рідини та передачі імпульсу через синапс і дає змогу розрахувати низку важливих характеристик (таких, наприклад, як розміри зони активації постсинаптичної мембрани) залежно від термодинамічних параметрів системи (передусім температури), що має особливе значення з огляду на можливість практичного застосування результатів дослідження. Відповідний теоретичний напрямок потім було розвинуто в низці робіт (див., наприклад, [15, 19]). Що стосується безпосередньо процесу секреції медіатора в синаптичну щілину, то найбільш розповсюдженими є ймовірнісні моделі,

які враховують випадковість процесу розкриття везикули з медіатором [20, 23]. Недоліком таких моделей є суттєва обмеженість стосовно прогнозування довготривалих процесів, що відбуваються в синапсі при передачі серії височастотних імпульсів. Запропонована робота частково має розв'язати цю проблему.

Виділення медіатора в синаптичну щілину є з багатьох поглядів визначальним при передачі сигналу через синапс і своєю чергою пов'язане з послідовністю складних взаємодій. Як правило, везикули, у яких міститься медіатор, розміщені по декількох групах або пулах. Назагал виділяють три пули везикул, хоча цей поділ і є досить умовним [1]. Взаємодія між пулами складна й неоднакова для різних типів синапсів. Однак певна універсальна схема все ж таки існує. Полягає вона в тому, що основну роль при виділенні медіатора відіграють везикули першого пулу. Саме вони розкриваються (однак, не всі) при підході нервового імпульсу. Поповнення першого пулу везикулами відбувається за рахунок резервних пулів (другого та третього). Кількість везикул у резервних пулах на декілька порядків більша, ніж у першому пулі [1, 3]. Крім того, існує додатковий механізм вивільнення медіатора в синаптичну щілину. Він реалізується тоді, коли на момент надходження наступного імпульсу перший пул не повністю заповнений везикулами. В цьому випадку можуть розкриватися везикули з резервних пулів, але цей процес значно повільніший порівняно з вивільненням вмісту везикул першого пулу (див., наприклад, [1]).

У запропонованій далі моделі враховано базовий та додатковий механізми вивільнення медіатора, а також поповнення вмісту першого пулу за рахунок резервного (в межах моделі другий та третій пули розглядаються як один резервний пул). При цьому вважаємо, що кількість везикул у резервному пулі є нескінченною, тобто резервний пул розглядаємо як необмежений резервуар везикул.

БАЗОВА МОДЕЛЬ

Позначмо через $x(t)$ кількість везикул у першому пулі. Динаміку цього параметра визначаємо на основі такого рівняння:

$$\frac{dx}{dt} = -k_1 J(t)x(t) + k_2(x_0 - x(t)), \quad (1)$$

де через $J(t)$ позначено функцію-індикатор надходження на пресинаптичну мембрану нервового імпульсу: функція $J(t) \equiv 1$ за умови надходження імпульсу і $J(t) \equiv 0$ за умови, що імпульсу немає. Перший доданок (із феноменологічним коефіцієнтом k_1) описує вивільнення везикул першого пулу при надходженні імпульсу. Другий доданок (із феноменологічним коефіцієнтом k_2) описує процес відновлення вмісту першого пулу за рахунок резервного. Тут через x_0 позначено місткість першого пулу, тобто максимальну кількість везикул, що може вмістити перший пул. Отже, у моделі вважається, що швидкість розкриття везикул першого пулу пропорційна до кількості везикул у пулі, а швидкість поповнення першого пулу пропорційна кількості вакантних місць у першому пулі. Ці два принципи добре узгоджуються з наявними експериментальними даними (див. огляд [1] та посилання, що містяться там).

Крім параметра $x(t)$, важливим є ще один показник — це кількість медіатора, що виділився в синаптичну щілину. Будемо вважати, що всі везикули однакові і тому містять однакову кількість медіатора. Це дасть змогу визначати кількість медіатора в щілині у “везикулах” — тобто мірою кількості медіатора буде його порція (або квант), що міститься в одній везикулі. Позначмо кількість таких порцій у синаптичній щілині через $y(t)$. Динаміка цього параметра суттєво залежить не тільки від того, скільки медіатору виділено в синаптичну щілину, але й від того, наскільки швидко він виводиться із щілини. Будемо виходити з того, що швидкість природного виведення медіатора із щілини пропорційна до його концентрації біля пресинаптичної мембрани. Зрозуміло, що це припущення, однак для його використання є певні підстави. Справа в тому, що, як правило, виділяють два механізми передачі медіатора через синапс. Стандартною є дифузійна модель, у якій переміщення медіатора до постсинаптичної мембрани реалізується за принципом дифузії. У цьому випадку зменшення концентрації медіатора в синапсі з часом описуємо лінійною комбінацією експонент. Експоненціальна залежність є і в моделі, де зміна концентрації медіатора пропорційна значенню його концентрації. Для так званих “швидких” синапсів вважається, що медіатор майже миттєво потрапляє на постсинаптичну мембрану, і в цьому випадку динаміка його кількості в щілині визначається взаємодією медіатора з постсинаптичною мембраною. Результати відповідних кінетичних моделей також дають підстави вважати, що зміна концентрації медіатора в щілині досить непогано описується експоненціальною залежністю [18], [19].

У результаті динаміку параметра $y(t)$ визначаємо на основі рівняння

$$\frac{dy}{dt} = k_1 J(t)x(t) + k_3 J(t)(x_0 - x(t)) - k_4 y(t). \quad (2)$$

Перший доданок у правій частині рівняння (2) описує виділення медіатора в синаптичну щілину з везикул першого пулу. Другий доданок (із феноменологічним коефіцієнтом k_3) описує вивільнення везикул резервного пулу за умови, що в першому пулі є вакансії. Нарешті, останній доданок із феноменологічним коефіцієнтом k_4 описує природне виведення медіатора з щілини, яке обговорювали вище.

Отже, рівняння (1) та (2), за умови, що задано функцію надходження імпульсів $J(t)$ та початкові умови для функцій $x(t)$ та $y(t)$, повністю визначають кінетичні властивості системи. Знайдемо розв’язок системи рівнянь (1) та (2).

РОЗВ’ЯЗОК СИСТЕМИ РІВНЯНЬ

Спочатку знайдемо розв’язки окремо для випадків, коли імпульс є та коли його немає. За умови, що $J(t) = 0$, маємо такі рівняння для визначення динаміки концентрацій $x(t)$ та $y(t)$:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(x_0 - x(t)), \quad (3)$$

$$\frac{dy}{dt} = -k_4 y(t). \quad (4)$$

З урахуванням початкових умов $x(0) = a_0$ та $y(0) = b_0$ легко знаходимо розв’язок:

$$x_I(t) = x_0 + (a_0 - x_0) \exp(-k_2 t), \quad (5)$$

$$y_I(t) = b_0 \exp(-k_4 t), \quad (6)$$

де для зручності, аби розрізнити різні випадки, використовуємо римський індекс для функцій-розв’язків. З іншого боку, для випадку $J(t) = 1$ маємо таку систему рівнянь:

$$\frac{dx}{dt} = -k_1 x(t) + k_2(x_0 - x(t)), \quad (7)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_1 x(t) + k_3(x_0 - x(t)) - k_4 y(t) \quad (8)$$

з початковими умовами $x(0) = a_1$ та $y(0) = b_1$. Розв’язок має наступний вигляд:

$$x_{II}(t) = A + \exp(-kt)(a_1 - A), \quad (9)$$

$$y_{II}(t) = C_1 + C_2 \exp(-kt) + \exp(-k_4 t)(b_1 - C_1 - C_2), \quad (10)$$

де введено такі позначення:

$$A = \frac{k_2 x_0}{k_1 + k_2}, \quad (11)$$

$$k = k_1 + k_2, \quad (12)$$

$$C_1 = \frac{k_1(k_2 + k_3)x_0}{(k_1 + k_2)k_4}, \quad (13)$$

$$C_2 = (k_1 - k_3)(a_1 - A)/(k_4 - k). \quad (14)$$

Загальний розв'язок являє собою зшивку розв'язків типу I та II і суттєво залежить від того, в якому режимі надходять імпульси. Розглянемо декілька конкретних ситуацій.

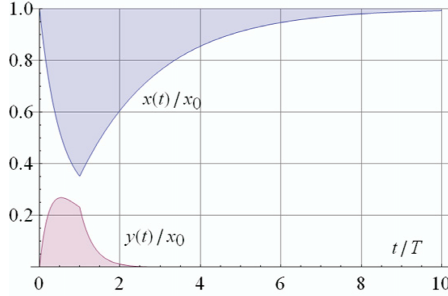


Рис. 1. Часова залежність кількості везикул у першому пулі $x(t)/x_0$ та кількості медіатора в синаптичній щілині $y(t)/x_0$ при надходженні поодинокого імпульсу. При розрахунках прийнято такі значення параметрів моделі: $Tk_1 = 1.5$, $Tk_2 = 0.5$, $Tk_3 = 0.1$ та $Tk_4 = 3$.

ПООДИНОКИЙ ІМПУЛЬС

Припустімо, що на пресинаптичну мембрану надходить імпульс тривалістю T . Знайдемо розв'язок для цього випадку. Зокрема, для проміжку часу $0 < t < T$ (імпульс є) використовуємо залежності типу II, а для проміжку часу $T < t$ (імпульсу немає) застосуємо залежності типу I. Маємо такі початкові умови: $a_1 = x_0$, $b_1 = 0$. Крім того, умовами зшивки розв'язків є $x_{II}(T) = x_I(0)$ та $y_{II}(T) = y_I(0)$. Тоді можемо записати загальний розв'язок:

$$x(t) = x_0 \frac{k_1 + \exp(-kt)k_2}{k_1 + k_2} \quad (15)$$

і відповідно

$$y(t) = C_1(1 - \exp(-k_4t)) + C_2(\exp(-kt) - \exp(-k_4t)) \quad (16)$$

для $0 < t < T$ та

$$x(t) = x_0 \left(1 + \frac{k_2(\exp(-k_2T) - 1)}{k_1 + k_2} \exp(-k(t - T)) \right), \quad (17)$$

$$y(t) = \left(C_1(1 - \exp(-k_4T)) + \right.$$

$$\left. C_2(\exp(-kT) - \exp(-k_4T)) \right) \exp(-k_4(t - T)) \quad (18)$$

для випадку $T < t$. Характерні залежності для концентрації везикул у першому пулі $x(t)$ та кількості медіатора в синаптичній щілині $y(t)$ зображено на рис. 1. Числові дані для розрахунку вибирали з урахуванням характерних часових інтервалів для відповідних процесів (див. [1, 3]).

Як і слід було очікувати, за умови, що швидкість виведення медіатора з синаптичної щілини є значною

(коефіцієнт k_4 є великим порівняно з іншими кінетичними коефіцієнтами моделі), часова залежність для кількості медіатора в щілині швидко зростає надходженням імпульсу, суттєво відмінна від нуля під час дії імпульсу, після чого швидко спадає до нуля. Для швидкого відновлення першого пулу необхідно, аби був суттєво відмінним від нуля кінетичний коефіцієнт k_2 , тобто щоб був швидким механізм переходу везикул з резервного пулу до першого.

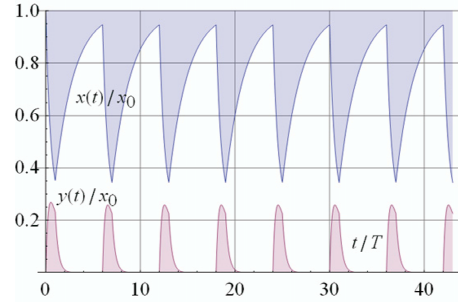


Рис. 2. Часова залежність кількості везикул першого пулу $x(t)/x_0$ та кількості медіатора в синаптичній щілині $y(t)/x_0$ при надходженні серії низькочастотних імпульсів. При розрахунках прийнято такі значення параметрів моделі: $Tk_1 = 1.5$, $Tk_2 = 0.5$, $Tk_3 = 0.1$, $Tk_4 = 3$, та $T_1 = 5T$.

ПОСЛІДОВНІСТЬ ІМПУЛЬСІВ

Далі розглянемо послідовність імпульсів довжини T , що надходять регулярно з інтервалом T_1 (інтервал часу між закінченням одного й початком іншого імпульсів). У цьому випадку загальний розв'язок для функцій $x(t)$ та $y(t)$ є почерговою зшивкою відповідних функцій типу I та II, що визначаються співвідношеннями (5), (6), (9) та (10). Зокрема, для проміжків часу $k(T + T_1) < t < T + k(T + T_1)$ (індекс $k = 0, 1, 2, \dots$) використовується розв'язок типу II (з аргументом $t - k(T + T_1)$), а для проміжків часу $T + k(T + T_1) < t < (k + 1)(T + T_1)$ – розв'язок типу I (з аргументом $t - T - k(T + T_1)$). Зшивку розв'язків необхідно виконувати для моментів часу $t = T + k(T + T_1)$ та $t = (k + 1)(T + T_1)$. Слід урахувати, що у виразах (5), (6), (9) та (10) входять константи $a_{0,1}$ та $b_{0,1}$ – початкові умови, які для кожного із зазначених часових інтервалів різні, й визначаємо їх на основі зшивки із розв'язком на попередньому часовому інтервалі. Для першого інтервалу $0 < t < T$, що відповідає надходженню першого імпульсу, умови такі самі, як для поодинокого імпульсу: $a_1 = x_0$ та $b_1 = 0$. Для інших часових інтервалів значення для параметрів $a_{0,1}$ та $b_{0,1}$ визначаємо на основі таких рекурентних рівнянь: $x_{II}(T) = x_I(0)$, $y_{II}(T) = y_I(0)$ (із цих двох співвідношень знаходимо параметри a_0 та b_0), $x_I(T + T_1) = x_{II}(0)$ та $y_I(T + T_1) = y_{II}(0)$ (із цих двох співвідношень знаходимо параметри a_1 та b_1). Хоча формально індекс k , який визначає часовий інтервал, для якого шукаємо розв'язок, у зазначених співвідношеннях відсутній, наведені рівняння визначають ітераційну процедуру, тому що їх послідовне

використання приводить до розрахунку нових ітераційних значень для параметрів $a_{0,1}$ та $b_{0,1}$. Зокрема, кожне наступне значення a_0 та b_0 визначаємо на основі вже розрахованих на попередньому кроці значень a_1 та b_1 через співвідношення

$$a_0 = x_{II}(T), \quad (19)$$

$$b_0 = y_{II}(T). \quad (20)$$

Далі параметри a_1 та b_1 обчислюємо зі співвідношень

$$a_1 = x_I(T_1), \quad (21)$$

$$b_1 = y_I(T_1). \quad (22)$$

Такий ітераційний процес продовжується доти, поки не буде знайдено розв'язок на потрібному часовому інтервалі. На рис. 2 наведено графіки для часової залежності кількості везикул у першому пулі та медіатору в синаптичній щілині під час передачі через синапс серії однотипних імпульсів для випадку, коли інтервал між імпульсами значно перевищує довжину імпульсу. Зокрема, показано залежності кількості везикул у першому пулі та кількості медіатору в синаптичній щілині для випадку, коли часовий інтервал між імпульсами серії становить величину $T_1 = 5T$.

За умови значного інтервалу між імпульсами пул встигає практично повністю відновитися до приходу наступного імпульсу, і весь процес є, фактично, набором послідовних актів передачі квазіпоодиноким імпульсів. Іншу ситуацію маємо, коли інтервал між імпульсами невеликий, як показано на рис. 3, де при розрахунках використано значення $T_1 = 0.25T$ (за інших незмінних параметрів моделі).

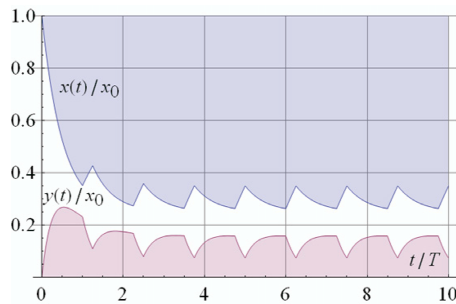


Рис. 3. Часова залежність кількості везикул першого пулу $x(t)/x_0$ та кількості медіатору в синаптичній щілині $y(t)/x_0$ при надходженні серії високочастотних імпульсів. При розрахунках прийнято такі значення параметрів моделі: $Tk_1 = 1.5$, $Tk_2 = 0.5$, $Tk_3 = 0.1$, $Tk_4 = 3$ та $T_1 = 0.25T$.

У цьому випадку перший пул не встигає відновитися до приходу наступного імпульсу, тому в секретії в синаптичну щілину медіатору значну роль відіграють везикули резервного пулу, а система виходить на квазістаціонарний режим. Характерною ознакою цього режиму є те, що в першому пулі кількість везикул значно менша за значення ємності пулу x_0 , і

при цьому в синаптичну щілину виділяється значна кількість медіатору. У граничному випадку зі зменшенням інтервалу між імпульсами до нуля кількість везикул у першому пулі наближається до стаціонарного значення $x_S = A$. При цьому $y_S = C_1$. На практиці вказані значення визначають нижню межу для кількості везикул в першому пулі та верхню межу для кількості медіатору в синаптичній щілині для квазістаціонарного режиму передачі серії імпульсів.

ВИСНОВКИ

Отже, запропонована в роботі модель дає змогу описати секретію медіатору в синаптичну щілину при передачі серії імпульсів. Результати моделі принаймні на якісному рівні добре узгоджуються із сучасними даними щодо секретії медіатору в синаптичну щілину та уявленнями про основні механізми, що реалізуються при цьому. Незважаючи на те, що модель досить проста й феноменологічна, вона дає змогу спрогнозувати низку важливих властивостей системи. Варта уваги та обставина, що навіть за умови високочастотного збудження механізм додаткової секретії медіатору з резервного пулу забезпечує, з урахуванням особливостей інших етапів передачі нервового імпульсу (див., наприклад, [18], [19]), стабільність роботи всього синаптичного каналу.

На жаль, визначити експериментально або хоча б оцінити значення кінетичних коефіцієнтів надзвичайно складно. Однак для кожного з базових механізмів, на яких базується секретія медіатору в синаптичну щілину (секретія медіатору з везикул першого пулу, секретія везикул з другого пулу, поновлення першого пулу за рахунок везикул резервного пулу, а також виведення медіатору зі щілини), як правило, можна провести ранжування за відносною інтенсивністю процесів. Як зазначено вище, при числових розрахунках значення кінетичних коефіцієнтів вибиралися з урахуванням відповідних даних. Попри те відкритим залишається питання про залежність цих коефіцієнтів від температури. Хоча досліджена в цій роботі система демонструє стійкість стосовно до зміни кінетичних коефіцієнтів, можна очікувати її сприйнятливості щодо зміни температури. Наприклад, відомо, що багато біофізичних систем функціонує на межі стійкості за температурою, в режимі, близькому до критичного стану [24]. Якщо це зауваження справедливе для синапсу, то можна очікувати, що навіть незначна зміна температури може призводити до суттєвої зміни кінетичних коефіцієнтів і, як наслідок, якісної зміни режиму функціонування синаптичного каналу. Є підстави сподіватися, що таку задачу можна розв'язати в межах підходу, запропонованого в роботі [14], однак це питання потребує додаткового і ґрунтовного вивчення.

- [1] S. O. Rizzoli, W. J. Betz, *Nature Reviews, Neuroscience* **6**, 57 (2005).
- [2] А. В. Сидоров, *Физиология межклеточной коммуникации* (БГУ, Минск, 2008).
- [3] А. Л. Зефирова, С. Ю. Черанов, Р. А. Гиниатуллин, Г. Ф. Ситдикова, С. Н. Гришин, *Медиаторы и синапсы* (КГМУ, Казань, 2003).
- [4] R. Khanin, H. Ramas, L. Segel, *Biophys. J.* **67**, 966 (1994).
- [5] J. Kleinle, K. Vogt, H. R. Luscher, L. Muller, W. Senn, K. Wyler, J. Streit, *Biophys. J.* **71**, 2413 (1996).
- [6] P. J. Kruk, H. Korn, D. S. Faber, *Biophys. J.* **73**, 2874 (1997).
- [7] B. L. Sabatini, W. G. Regehr, *Biophys. J.* **74**, 1549 (1998).
- [8] J. L. Smart, J. A. McCammon, *Biophys. J.* **75**, 1679 (1998).
- [9] D. M. Egelman, P. R. Montague, *Biophys. J.* **76**, 1856 (1999).
- [10] R. Bertram, G. D. Smith, A. Sherman, *Biophys. J.* **76**, 735 (1999).
- [11] A. Gil, J. Segura, J. A. G. Pertusa, B. Soria, *Biophys. J.* **78**, 13 (2000).
- [12] V. Shahrezaei, K. R. Delaney, *Biophys. J.* **87**, 2352 (2004).
- [13] J. R. Pugh, I. M. Raman, *Biophys. J.* **88**, 1740 (2005).
- [14] A. V. Chalyi, L. M. Chernenko, In: *Dynamical Phenomena at Interfaces, Surfaces and Membranes* (Nova Science Publishers, New York, 1993), p. 457.
- [15] A. V. Chalyi, A. N. Vasil'ev, *Phys. of Alive* **10**, 32 (2000).
- [16] K. A. Chalyy, *Phys. of Alive* **11**, 51 (2003).
- [17] A. V. Chalyi, K. A. Chalyy, L. M. Chernenko, A. N. Vasil'ev, *NATO Sci. Ser. II* **157**, 143 (2004).
- [18] A. V. Chalyi, L. A. Bulavin, K. A. Chalyy, L. M. Chernenko, A. N. Vasil'ev, E. V. Zaitseva, *NATO Sci. Ser. II* **242**, 399 (2007).
- [19] О. М. Васильев, О. В. Чалий, *Укр. фіз. журн.* **54**, 12, 1183 (2009).
- [20] D. M. J. Quastel, *Biophys. J.* **72**, 728 (1997).
- [21] V. Scheuss, E. Neher, *Biophys. J.* **81**, 1970 (2001).
- [22] M. R. Bennett, L. Farnell, W. G. Gibson, *Biophys. J.* **86**, 2674 (2004).
- [23] S. Schein, K. M. Ahmad, *Biophys. J.* **89**, 3931 (2005).
- [24] О. В. Чалий *Синергетичні принципи освіти та науки* (Віпол, Київ, 2000).

DOUBLE-POOL KINETIC MODEL OF SYNAPSE ACTIVATION

A. N. Vasilev^{1,2}, S. V. Kislyak²¹*Taras Shevchenko National University of Kyiv, Faculty of Physics, Department for Theoretical Physics, 64, Volodymyrska St., Kyiv, UA-01601, Ukraine*²*National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute", Intercollegiate College of Medical Engineering, Department of Biomedical Engineering, 16/2, Yanhelya St., Kyiv, UA-03056, Ukraine*

In this paper we propose a model that determines the activation of synapse while the nerve impulse is spreading throughout. In particular we investigate presynaptic membrane that holds vesicles with the mediator. It injects into the synaptic cleft when the nerve impulse arrives. It is taken into account that vesicles are grouped in several pools. The mediator injection in the cleft depends on which pool the vesicle holds. In the model we also account pool-to-pool transitions of vesicles.