

О.М. ВАСИЛЬЄВ, О.В. КУЛІШ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
фізичний факультет, кафедра теоретичної фізики
(Вул. Володимирська, 60, Київ 01601; e-mail: alex@vasilev.kiev.ua)

МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ДЕАКТИВАЦІЇ ПОСТСИНАПТИЧНОЇ МЕМБРАНИ

УДК 577.3

В статті пропонується модель, яка описує процес деактивації постсинаптичної мембрани після збудження, що виникає внаслідок передачі нервового імпульсу через синапс. Зокрема, розглядається процес вивільнення медіатора (у вигляді компоненту холіну) з постсинаптичної мембрани та виведення його із синаптичної щільності через механізм дифузії. Отримано часову залежність для кількості активованих рецепторів, залежність між часом активації постсинаптичної мембрани та максимальною кількістю активованих рецепторів, а також розраховано просторово-часовий розподіл концентрації холіну в синаптичній щільності.

Ключові слова: нервовий імпульс, синапс, медіатор, рецептор, постсинаптична мембрана.

1. Вступ

Передача нервового імпульсу через синапс (контакт у вигляді щільності між двома нейронами) є процесом складним та багаторівневим [1–3]. Більш конкретно, мова йде про передачу нервового імпульсу від одного (передаючого) нейрона до іншого (приймаючого) нейрона. Синапс є контактом між двома нейронами. Він обмежується мембранами: пресинаптичною мембраною передаючого нейрона та постсинаптичною мембраною приймаючого нейрона. При підході нервового імпульсу до пресинаптичної мембрани передаючого нейрона через цю мембрану в синаптичний простір вприскується медіатор – спеціальна активна речовина, яка шляхом дифузії переміщується через синапс у напрямку до постсинаптичної мембрани приймаючого сигналу нейрона [4–9]. На постсинаптичній мембрані медіатор взаємодіє з рецепторами [10–13]. При взаємодії рецепторів із медіатором рецептори активуються. Як наслідок активування рецепторів пост-

синаптичної мембрани приймаючого сигналу нейрона генерується потенціал дії. Генерування потенціалу дії означає поширення сигналу по приймаючому нейрону.

Після збудження постсинаптичної мембрани (переходу рецепторів цієї мембрани в активний стан) постсинаптична мембрана деактивується. В рамках цього процесу медіатор, що раніше брав участь у активуванні рецепторів, інактивується ацетилхолінестеразою. В результаті гідролізу з ацетилхоліну утворюється холін, який вивільняється з постсинаптичної мембрани і виводиться із синапсу: холін поглинається пресинаптичною мембраною і потім використовується при синтезі ацетилхоліну. Важливо, що приймаючий нейрон може отримати наступний сигнал лише після того, як постсинаптична мембрана “відрелаксує” до звичайного неактивного стану (стану, коли рецептори на постсинаптичній мембрані перебувають в неактивному стані). Даний процес деактивації постсинаптичної мембрани є важливим ланцюгом в передачі нервових імпульсів, оскільки безпосере-

© О.М. ВАСИЛЬЄВ, О.В. КУЛІШ, 2018

дно впливає на здатність синаптичного контакту проводити послідовності імпульсів різної частоти. Особливості протікання релаксаційних процесів на постсинаптичній мембрані впливають на частотні характеристики синаптичного каналу передачі інформації. Хоча б з цієї точки зору вивчення механізмів релаксації постсинаптичної мембрани викликає певний практичний інтерес.

Далі пропонується модель, що описує процес переходу постсинаптичної мембрани з активного в неактивний стан. В даному випадку ми продовжуємо підхід щодо моделювання синаптичної передачі інформації, запропонований і розвинений в серії робіт [13–15]. При створенні моделі було враховано основні механізми та процеси, що пов'язані з деактивацією постсинаптичної мембрани. Зокрема, як базовий розглядався механізм релаксації постсинаптичної мембрани для синапсу, в якому активною речовиною (медіатором) є ацетилхолін. Ми виходимо з того, що процес активації і деактивації постсинаптичної мембрани відбувається таким чином.

- Ацетилхолін вивільняється із пресинаптичної мембрани і шляхом дифузії переміщується до постсинаптичної мембрани.

- На постсинаптичній мембрані ацетилхолін взаємодіє з рецепторами, активуючи їх.

- Ацетилхолінестераза інактивує ацетилхолін, що вступив у взаємодію із рецепторами. Продуктом розпаду ацетилхоліну є холін.

- Холін, що утворився в результаті дії ацетилхолінестерази, вивільняється з постсинаптичної мембрани і шляхом дифузії переміщується до пресинаптичної мембрани.

- Пресинаптична мембрана поглинає холін, який буде потім задіяно для утворення ацетилхоліну.

Щоб описати процеси переходу рецепторів на постсинаптичній мембрані з неактивного в активний стан, а потім деактивацію активних рецепторів, ми використовуємо систему диференціальних рівнянь. Розв'язки цієї системи знадобляться при визначенні граничних умов для рівняння дифузії, що описує процес виведення холіну з синаптичної щілини.

2. Математична модель

Синаптичну щілину розглядаємо як плоску область, розділену двома площинами (пресинаптич-

на та постсинаптична мембрани), що знаходяться на відстані L одна від одної [13]. Просторову координатну вісь (координатна вісь z) направляємо від пресинаптичної мембрани (координата $z = 0$) до постсинаптичної мембрани (координата $z = L$). Через $U(z, t)$ позначимо концентрацію холіну, що утворився в результаті взаємодії ацетилхолінестерази та ацетилхоліну, що активував рецептори на постсинаптичній мембрані. Просторова координата z така, що $0 \leq z \leq L$, а через t позначено час ($t \geq 0$). Просторово-часовий розподіл концентрації холіну визначається в рамках моделі такими співвідношеннями:

$$\frac{\partial U(z, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 U(z, t)}{\partial z^2}, \quad (1)$$

$$U(z = 0, t) = 0, \quad (2)$$

$$\frac{\partial U(z = L, t)}{\partial z} = \alpha N_a(t), \quad (3)$$

$$U(z, t = 0) = 0. \quad (4)$$

В цих рівняннях через D позначено коефіцієнт дифузії холіну, через $N_a(t)$ позначено функцію, яка визначає кількість активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані, α є феноменологічним параметром, що пов'язує потік холіну від постсинаптичної до пресинаптичної мембрани з кількістю активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані. Таким чином, ми виходимо з припущення, що кількість холіну, яка вивільняється з постсинаптичної мембрани, пропорційна до кількості активованих рецепторів. Таке припущення виглядає цілком природним, оскільки саме активовані рецептори є “джерелом” холіну, що утворюється при інактивації ацетилхоліну.

Нульова гранична умова на лівій границі (при $z = 0$) є наслідком припущення, що весь холін, що через дифузії потрапляє на пресинаптичну мембрану, повністю виводиться із синаптичної щілини. Нарешті, нульова початкова умова означає, що в початковий момент холін з постсинаптичної мембрани не вивільняється і в щілині холіну немає.

Для розв'язання задачі необхідно знати залежність $N_a(t)$ кількості активованих рецепторів від часу. Для визначення залежності $N_a(t)$ використовуємо такі міркування і введемо наступні позначення. Через N позначимо загальну кількість рецепторів на постсинаптичній мембрані. Через $N_n(t)$

позначимо функцію, яка описує кількість рецепторів у неактивному стані. Будемо виходити з того, що рецептори з неактивного стану під дією ацетилхоліну переходять у активний стан. Рецептори з активного стану в результаті дії ацетилхолінес-теразу переходять у стан релаксації. Для більшої простоти (і не порушуючи загальності) ми припускаємо, що під дією ацетилхоліну всі рецептори з неактивного стану переходять у активний стан, і інтенсивність такого переходу визначається рівнянням

$$\frac{dN_n}{dt} = -\eta N_n(t), \quad (5)$$

де η є інтенсивністю переходу. Фактично, ми виходимо з того, що кількість активованих в одиницю часу рецепторів пропорційна до кількості ще не активованих рецепторів. Що стосується переходу рецепторів з активного стану в стан релаксації, то ми використовуємо таке рівняння:

$$\frac{dN_a}{dt} = \eta N_n(t) - \alpha N_a. \quad (6)$$

Перший доданок в правій частині рівняння описує збільшення кількості активних рецепторів внаслідок переходу неактивних рецепторів у активний стан, а другий (від'ємний) доданок описує зменшення кількості активованих рецепторів за рахунок переходу рецепторів у стан релаксації. Початкові умови для функцій $N_a(t)$ та $N_n(t)$ такі (в початковий момент всі рецептори неактивні, і активних рецепторів немає):

$$N_a(t=0) = 0, \quad (7)$$

$$N_n(t=0) = N. \quad (8)$$

Наведені вище рівняння, з урахуванням початкових умов, дозволяють визначити часову залежність кількості активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані та просторово-часовий розподіл холіну у синаптичній щілині.

3. Аналіз результатів

Рівняння, які формують модель, зручно безрозмірити. Для цього ми вводимо такі позначення: безрозмірний час $\tau = \eta t$, безрозмірну координату $x = z/L$, а також функції $a(\tau) = N_a(t)/N$, $n(\tau) = N_n(t)/N$ та $u(x, \tau) = U(z, t)/(\alpha LN)$. Тоді вихідні рівняння моделі матимуть вигляд:

$$\frac{\partial u(x, \tau)}{\partial \tau} = h^2 \frac{\partial^2 u(x, \tau)}{\partial x^2}, \quad (9)$$

$$u(x=0, \tau) = 0, \quad (10)$$

$$\frac{\partial u(x=1, \tau)}{\partial x} = a(\tau), \quad (11)$$

$$u(x, \tau=0) = 0. \quad (12)$$

Тут ми позначили $h^2 = D/(\eta L^2)$. Також маємо рівняння

$$\frac{dn}{d\tau} = -n(\tau), \quad (13)$$

$$\frac{da}{d\tau} = n(\tau) - \lambda a(\tau), \quad (14)$$

де ми ввели позначення $\lambda = \alpha/\eta$. Якщо врахувати початкові умови

$$n(0) = 1, \quad (15)$$

$$a(0) = 0, \quad (16)$$

то легко отримати розв'язок для кількості активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані:

$$a(\tau) = \frac{\exp(-\tau) - \exp(-\lambda\tau)}{\lambda - 1}. \quad (17)$$

Отримана залежність цілком відповідає загальним уявленням про динаміку процесу активації постсинаптичної мембрани: кількість активованих рецепторів зростає від нуля до певного максимального значення, після чого знову зменшується до нуля. На рис. 1 наведено залежність $a(\tau)$ для різних значень параметра λ .

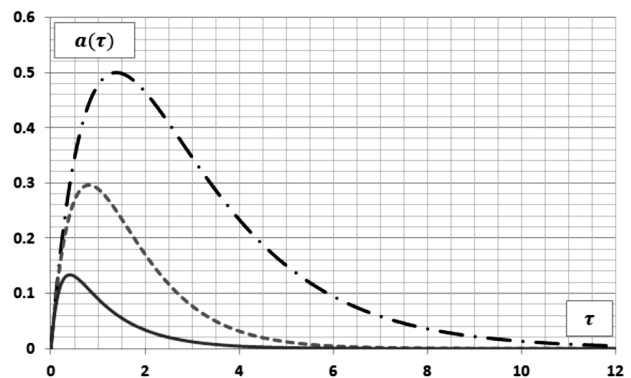


Рис. 1. Залежність $a(\tau)$ (кількість активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані) для різних значень параметра λ . Суцільна крива відповідає значенню $\lambda = 5$, штрихована крива відповідає значенню $\lambda = 1,5$, а штрихпунктирна крива відповідає значенню $\lambda = 0,5$

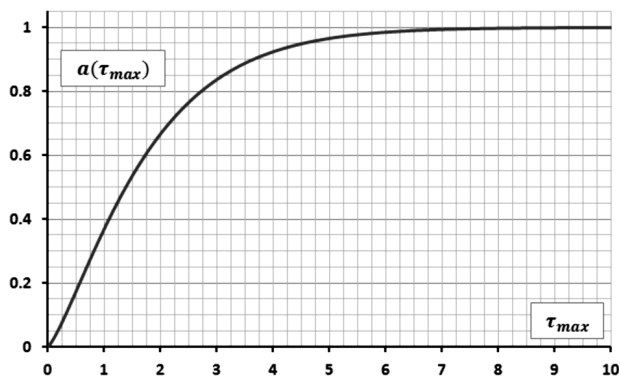


Рис. 2. Залежність максимальної кількості активованих рецепторів $a(\tau_{\max})$ від часу активації максимальної кількості рецепторів τ_{\max}

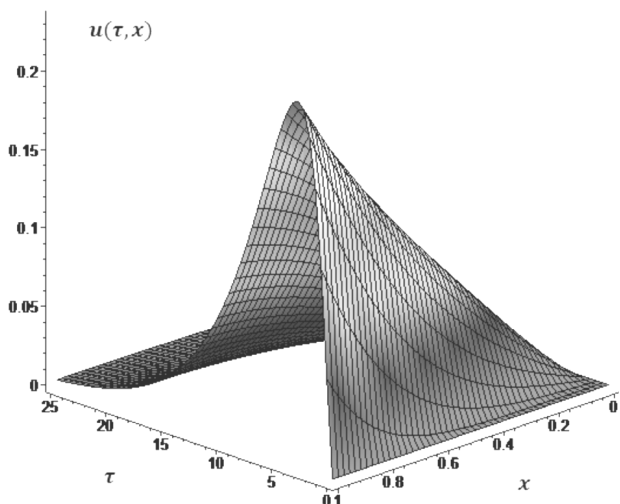


Рис. 3. Залежність $u(\tau, x)$ при значеннях параметрів $\lambda = 0,5$ та $h = 0,3$

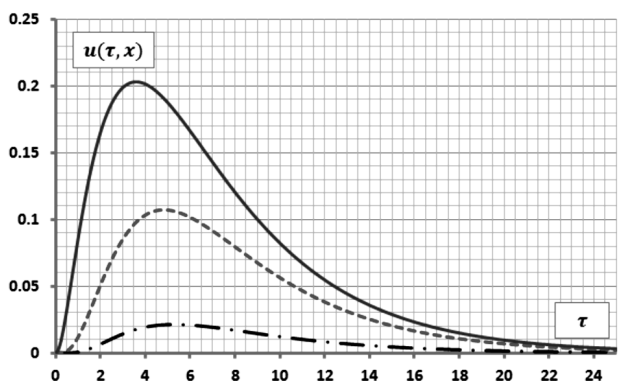


Рис. 4. Залежність $u(\tau, x)$ для значень координати $x = 0,1$ (штрихпунктирна крива), $x = 0,5$ (пунктирна крива) та $x = 0,9$ (суцільна крива). Розрахунки виконані при значеннях параметрів $\lambda = 0,5$ та $h = 0,3$

Максимального значення

$$a(\tau_{\max}) = \lambda^{-\frac{\lambda}{\lambda-1}} \tag{18}$$

функція $a(\tau)$ набуває при

$$\tau_{\max} = \frac{\ln(\lambda)}{\lambda-1}. \tag{19}$$

Легко зрозуміти, що зі збільшенням параметра λ це значення монотонно зменшується. Якщо ж розглядати вирази (18) та (19) як задану в параметричному вигляді залежність, то отримуємо зв'язок між часом τ_{\max} активації максимальної кількості рецепторів і максимальною кількістю активованих рецепторів $a(\tau_{\max})$. Відповідну залежність наведено на рис. 2.

Залежність монотонна і суттєво нелінійна. При збільшенні часу активації максимальна кількість активованих рецепторів виходить на одиничне значення. Фактично це означає, що немає сенсу активувати постсинаптичну мембрану занадто довго.

Розв'язок для функції $u(x, \tau)$, яка визначає просторово-часовий розподіл холіну в синаптичній щілині, має вигляд

$$u(x, \tau) = \frac{h}{\lambda-1} \left(\varphi(\tau, x; 1) - \varphi(\tau, x; \lambda) \right) - \sum_{m=0}^{\infty} u_m \exp(-\mu_m^2 h^2 \tau) \sin(\mu_m x), \tag{20}$$

де позначено

$$\mu_m = \frac{(2m+1)\pi}{2}, \tag{21}$$

введено функцію

$$\varphi(\tau, x; s) = \frac{\exp(-s\tau) \sin\left(\frac{\sqrt{sx}}{h}\right)}{\sqrt{s} \cos\left(\frac{\sqrt{s}}{h}\right)},$$

а коефіцієнти ряду визначаються як

$$u_m = \frac{2h^2(-1)^m}{\lambda-1} \left(\frac{1}{\mu_m^2 h^2 - 1} - \frac{1}{\mu_m^2 h^2 - \lambda} \right). \tag{22}$$

Розрахована залежність $u(\tau, x)$ визначає, як з часом змінюється просторовий розподіл холіну у синаптичній щілині. Ця залежність наведена на рис. 3.

На рис. 4 показано, як концентрація холіну змінюється з часом для певних фіксованих значень просторової координати (зокрема, для $x = 0,1$, $x = 0,5$ та $x = 0,9$).

Якісно ситуація така: концентрація холіну спочатку зростає, досягає певного максимального значення, після чого зменшується до нуля. Максимальне значення холіну тим більше, чим ближче до постсинаптичної мембрани точка, в якій вимірюється концентрація.

4. Висновки

Запропонована вище модель, що описує процес деактивації постсинаптичної мембрани, є досить простою. Разом з тим, вона враховує основні механізми та етапи релаксації постсинаптичної мембрани та виведення медіатора (у вигляді компоненту холіну) із синапсу і дозволяє отримати аналітичні вирази для основних характеристик системи.

Також слід зазначити, що наявність зв'язку між часом активації постсинаптичної мембрани та максимальною кількістю активованих рецепторів, з одного боку, та наявність нижньої границі для мінімально необхідної для генерування потенціалу дії кількості активованих рецепторів, з іншого боку, накладає обмеження на частоту імпульсів, які можуть передаватись через синапс.

Ну й нарешті, загально прийнятою є точка зору, що вивільнення медіатора із пресинаптичної мембрани в простір синапсу (при підході нервового імпульсу до пресинаптичної мембрани) є процесом кооперативним і відбувається за відносно короткий проміжок часу (див., наприклад, [1, 2, 4]). Отримані вище результати дозволяють припустити, що за певних умов (певних значеннях феноменологічних параметрів моделі) процес виведення медіатора із синаптичної щілини також можна розглядати як кооперативний, локалізований у часі процес.

Ці результати, маємо надію, можуть бути корисними при проведенні фізіологічних та біофізичних експериментів з синапсами та при моделюванні нейронних мереж на основі елементів синаптичного типу.

1. А.Л. Зефіров, С.Ю. Черанов, Р.А. Гиниатуллин, Г.Ф. Ситдикова, С.Н. Гришин. *Медіатори и синапсы* (КГМУ, 2003).
2. А.В. Сидоров. *Физиология межклеточной коммуникации* (БГУ, 2008).
3. A.V. Chalyi, A.N. Vasilev, E.V. Zaitseva. Synaptic transmission as a cooperative phenomenon in confined systems. *Conden. Matt. Phys.* **20**, 13804 (2017).

4. S.O. Rizzoli, W.J. Betz. Synaptic vesicle pools. *Nature Rev. Neurosci.* **6**, 57 (2005).
5. О.М. Васильев, С.В. Кисляк. Двопулова кінетична модель активації синапсу. *Журнал фізичних досліджень* **14**, 4801 (2010).
6. А.Н. Васильев, А.В. Кулиш. Влияние диффузии медиатора на триггерный режим работы синапса. *Биофизика* **59**, 2, 373 (2014).
7. R.W. Holz, S.K. Fisher. Synaptic transmission and cellular signaling: An overview. In: *Basic Neurochemistry* (Elsevier, 2012), P.235–257.
8. J. Lichtenberger, P. Fromherz. A cell-semiconductor synapse: transistor recording of vesicle release in chromaffin cells. *Biophys. J.* **92**, 2266 (2007).
9. J. Trommershauser, R. Schneggenburger, A. Zippelius, E. Nehery. Heterogeneous presynaptic release probabilities: functional relevance for short-term plasticity. *Biophys. J.* **84**, 1563 (2003).
10. С.І. Брайченко, О.М. Васильев. Моделювання активації постсинаптичної мембрани. *Журнал фізичних досліджень* **16**, 4, 4802 (2012).
11. I.C. Kleppe, H.P.C. Robinson. Determining the activation time course of synaptic AMPA receptors from openings of colocalized NMDA receptors. *Biophys. J.* **77**, 1418 (1999).
12. K. Zheng, A. Scimemi, D.A. Rusakov. Receptor actions of synaptically released glutamate: the role of transporters on the scale from nanometers to microns. *Biophys. J.* **95**, 4584 (2008).
13. A.V. Chalyi, L.M. Chernenko. Phase transition in finite-size systems and synaptic transmission. In: *Dynamical Phenomena at Interfaces, Surfaces and Membranes* (Nowa Science Publishers, 1993), P. 457–464.
14. A.V. Chalyi, E.V. Zaitseva. Strange attractor in kinetic model of synaptic transmission. *J. Phys. Studies* **11**, 3, 322 (2007).
15. O.V. Chalyi, O.V. Zaitseva. A kinetic model of synaptic transmission on intercell interaction. *Ukr. J. Phys.* **54**, 4, 366 (2009).

Одержано 29.05.18

A.N. Vasilev, O.V. Kulish

MODEL OF POSTSYNAPTIC MEMBRANE DEACTIVATION

S u m m a r y

A model has been proposed to describe the deactivation of a postsynaptic membrane after its excitation by transmitting a nerve impulse across the synapse. In particular, the process of mediator release in the form of choline from the postsynaptic membrane and its diffusive excretion from the synaptic cleft are considered. The time dependence of the number of activated receptors, the dependence of the maximum number of activated receptors on the activation time, and the space-time distribution of the choline concentration in the synaptic cleft are calculated.