

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ
ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВЫДЕЛЕНИЯ МЕДИАТОРА
СИНАПТИЧЕСКИМИ ОКОНЧАНИЯМИ

Д. С. МЕЛКОНЯН, О. А. МКРТЧЯН, Н. С. ХОНДКАРЯН

Предложена математическая модель синаптической передачи, учитывающая степень концентрации медиатора, его расход под действием пресинаптической активности и влияние этих процессов на генерацию ПСП. На этой основе разработана уточненная схема замещения аксо-соматического входа нейрона, алгоритм и программа машинного расчета ПСП, позволившие смоделировать в машинных экспериментах частотные характеристики синапсов в соответствии с известными экспериментальными данными.

В работе Кертиса, Экллса [1], посвященной изучению эффективности синаптической передачи в условиях ритмической стимуляции, показано сложное влияние частоты пресинаптической стимуляции на величину постсинаптического потенциала (ПСП) в установившемся состоянии. Установлено, что особенности изменения частотных характеристик синапсов определяются взаимодействием двух основных процессов, развивающихся в пресинаптическом окончании: процессов истощения и мобилизации медиатора. Представления о природе этих процессов существенно углублены благодаря изучению влияния выключения процесса мобилизации медиатора на эффективность синапсов [2] и частотных зависимостей для случаев, когда практически отсутствуют процессы истощения медиатора [3].

В соответствии с этим предложен ряд математических моделей [4, 5], описывающих процессы облегчения и депрессии, связанные с изменением концентрации медиатора в синаптическом окончании.

Однако теоретический анализ указанных и ряда других математических моделей синаптической передачи и сравнение предсказываемых ими результатов с данными экспериментов значительно затруднены из-за сложности аналитического исследования уравнений и невозможности выбора ряда параметров на основании экспериментальных данных. В этом отношении благоприятные перспективы открывает применение методов моделирования на электронных вычислительных машинах. Так, в работе Эро [6] с помощью методов аналогового моделирования на электронной схеме-аналоге удалось воспроизвести ряд характерных особенностей синаптической передачи в виде, допускающем сравнение с данными электрофизиологических экспериментов.

Использование аналоговых вычислительных устройств в рассматриваемых целях значительно менее эффективно (моделирование систем с дискретным временем, учет нелинейных и параметрических явлений, универсальность, возможность варьирования параметров и т. д.) по сравнению с техникой моделирования на электронных цифровых вычислительных машинах (ЭЦВМ). В работе Перкеля [7] предложена математическая модель синапса, предназначенная для моделирования на ЭЦВМ при расчетах нейронных сетей, в которой количество способного к выделению медиатора рассчитывается путем решения линейного дифференциального уравнения первого порядка. В модели, однако, не учитывается роль процессов мобилизации медиатора, вследствие чего не поддается описанию, к примеру, фаза потенциации синапса, возникающая в начальной стадии действия серии пресинаптических импульсов.

В настоящей работе предлагается нелинейная динамическая модель синапса, ориентированная на применение ЭЦВМ, в которой дается совместное описание процессов мобилизации, расхода и восполнения медиатора. Результаты рассмотрения этих факторов анализируются путем машинного моделирования ПСП и сравнения проявляемых им свойств с известными данными электрофизиологических экспериментов.

Математическая модель синаптической передачи. В рассматриваемой модели математическое описание синаптической передачи (СП) основывается на анализе характеризующих ее соотношений типа вход-выход и формулировке законов их изменения под влиянием пресинаптической импульсации. Для этих целей модель СП подразделяется на ряд взаимосвязанных систем, как это показано на рис. 1. Система,

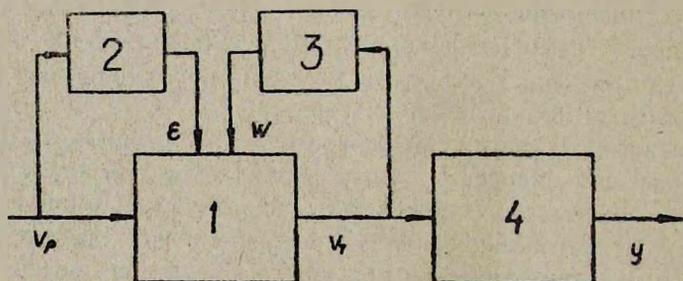


Рис. 1. Блок-схема модели синаптической передачи.

представленная блоком 1, соответствует пресинаптическому окончанию и служит описанием комплекса физико-химических процессов, обеспечивающих выброс медиатора в синаптическую щель под действием пресинаптических импульсов. Этот блок рассматривается как система с дискретным временем, входная V_p (пресинаптическая импульсация) и выходная V_t (количество медиатора, высвобождаемого в синаптическую щель), функции которой отличны от нуля в дискретные моменты времени. Функция V_p представляется в виде

$$V_p(t) = \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i), \quad (1)$$

где $\delta(t)$ —дельта функция Дирака, t_i —моменты поступления пресинаптических импульсов. Моменты времени t_i должны удовлетворять условию

$$t_i - t_{i-1} \geq t_r,$$

где t_r представляет величину рефрактерного периода.

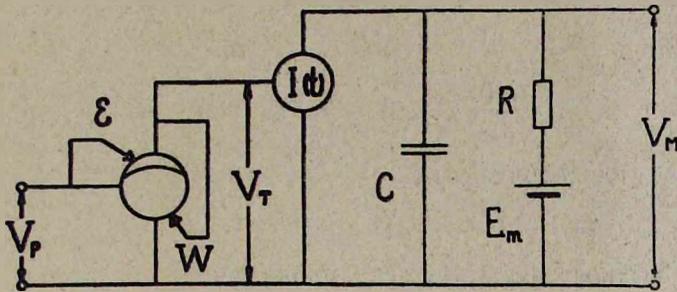


Рис. 2. Уточненная эквивалентная схема синаптической передачи.

В соответствии с существующими представлениями о механизмах синаптической передачи уравнение для расчета функции $V_T(t)$ записывается в виде

$$V_T(t) = K_v W_e(t - \Delta) \cdot V_p(t - \Delta), \quad (2)$$

где Δ —временная задержка между моментами поступления пресинаптического импульса и высвобождения под его воздействием порции медиатора, $W_e(t)$ —количество медиатора, мобилизованного к высвобождению, K_v —коэффициент, показывающий долю медиатора от его общего количества, высвобождаемого под действием одиночного импульса.

Переменная $W_e(t)$, являющаяся естественным параметром пресинаптического окончания, рассматривается как функция времени, характер изменения которой определяется динамикой процесса стимуляции. При этом принимается

$$W_e(t) = \varepsilon(t) \cdot W(t), \quad (3)$$

где $W(t)$ —общее количество медиатора в пресинаптическом окончании, $\varepsilon(t)$ —доля медиатора, мобилизованного к высвобождению.

Расход и восполнение медиатора. Процессы расхода и восполнения медиатора описываются путем расчета функции $W(t)$ согласно линейному дифференциальному уравнению первого порядка, соответствующему в основном модели, предложенной Перкелем [7]. Пусть W_0 —начальный запас медиатора, соответствующий установившемуся уровню при отсутствии стимуляции. Тогда

$$W(t) = W_0 - W_1(t), \quad (4)$$

где $W_1(t)$ —функция, рассматриваемая на основании уравнения

$$T_w \frac{dW_1(t)}{dt} + W_1(t) = K_w \cdot T_w \cdot V_T(t) \quad (5)$$

при начальном нулевом условии $W_1(0) = 0$.

Параметры уравнения имеют следующий смысл: T_w —постоянная времени восполнения медиатора, K_w —коэффициент.

Мобилизация медиатора. Доля медиатора, подготовленная к высвобождению, описывается уравнениями

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 + \varepsilon_1(t), \quad (6)$$

$$T_s \frac{d\varepsilon_1(t)}{dt} + \varepsilon_1(t) = T_s \cdot K_s \cdot r(t) \quad (7)$$

(начальное условие $r(0) = 0$),

$$r(t) = W(t - \delta) [1 - \varepsilon(t - \delta)] V_p(t - \delta), \quad (8)$$

$\varepsilon_1 = \varepsilon(0)$, T_s —постоянная времени мобилизации медиатора, K_s —коэффициент, δ —задержка между моментами поступления пресинаптического импульса и изменения под его воздействием количества мобилизованного медиатора.

Соотношения (6)—(8) являются нелинейными. Действительно, величину $W(t) [1 - \varepsilon(t)]$ можно трактовать как объем медиатора, не готового к высвобождению. Прирост количества мобилизованного медиатора происходит из этой доли. Как следует из уравнения (8), чем меньше эта доля, тем меньший прирост получает функция $r(t)$ и соответственно $\varepsilon(t)$.

Решение уравнений модели. Расчет изменения во времени функции производится путем совместного решения уравнений расхода-восполнения и мобилизации медиатора.

Из уравнений (4) и (5) следует, что если на пресинаптическое окончание поступает импульсация, описываемая выражением (1), то изменение запаса медиатора определяется выражением

$$W(t) = W_0 - K_w \cdot K_r \sum_{i=1}^n W_s(t_i) \exp\left(-\frac{t-t_i^\Delta}{T_w}\right) \cdot 1(t-t_i^\Delta), \quad (9)$$

где $t_i^\Delta = t_i + \Delta$.

Аналогичным образом из уравнений (6) и (7) следует соотношение для расчета количества мобилизованного медиатора

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 + K_s \sum_{i=1}^n W_s(t_i) [1 - \varepsilon(t_i)] \exp\left(-\frac{t-t_i^\delta}{T_s}\right) \cdot 1(t-t_i^\delta), \quad (10)$$

где $t_i^\delta = t_i + \delta$.

Временная суммация ПСП. Выходная переменная системы I —количество медиатора, высвобождаемого в синаптическую щель—не мо-

жет быть непосредственно измерена экспериментальным путем. Однако, как известно, о закономерностях выделения медиатора косвенным путем, но с большой точностью, можно судить в случае моносинаптического раздражения, по характеру изменения ПСП, измеряемого электрофизиологическими методами. Для возможности анализа модели путем сравнения описываемых ею процессов с экспериментальными данными в ее состав введена система 4, соответствующая постсинаптической мембране, выходной переменной которой является функция времени Y , описывающая суммарный ПСП. Уравнение, описывающее суммарный ПСП, вызванный поступлением «п» пресинаптических импульсов, при $t > 0$ записывается в виде

$$Y = \sum_{i=1}^n V_r(t_i + \Delta) \cdot Z(t - t_i - \Delta) \cdot 1(t - t_i - \Delta), \quad (11)$$

где величина V_r определяется на основании уравнения (2), а $Z(t)$ — функция времени, описывающая ПСП под действием одиночного пресинаптического импульса [8].

На основании модели предлагается уточненная эквивалентная схема синаптической передачи (рис. 2), предназначенная для расчета ПСП по заданной функции пресинаптической стимуляции. Символическое обозначение четырехполюсника, включенного между переменными V_p и V_r , предназначено для обозначения в электрических схемах замещения нейрона пресинаптического окончания, рассчитываемого с учетом процессов мобилизации и истощения медиатора. Постсинаптическая мембрана представлена известной схемой замещения в модификации с управляемым источником тока [8].

Данные машинных экспериментов. На основании вышеописанной модели разработаны алгоритм и программы (для ЭЦВМ семейства «Наири»), позволяющие имитировать методами машинного моделирования условия ритмической пресинаптической стимуляции. В машинных экспериментах, результаты которых представлены на рис. 3—5, ставилась задача подбора параметров модели, обеспечивающих близкое количественное совпадение расчетных частотных характеристик модели с экспериментальными [1—3]. Полученные значения параметров приведены в таблице. Значения параметров, не влияющих существенным образом на характер частотных зависимостей, принимались постоянными во всех сериях экспериментов: $\delta = 0,5$ мсек, $\Delta = 0,5$ мсек, $K_w = 1$ (отн. ед.).

На рис. 3 приведены данные машинных экспериментов, иллюстрирующие переходную характеристику возбуждающего сигнала при разных частотах пресинаптической стимуляции, а также характер зависимости величин установившихся значений возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) и тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП) от частоты стимуляции. Как видно из рисунка, модель с достаточной степенью точности воспроизводит кривые, полученные экспериментально.

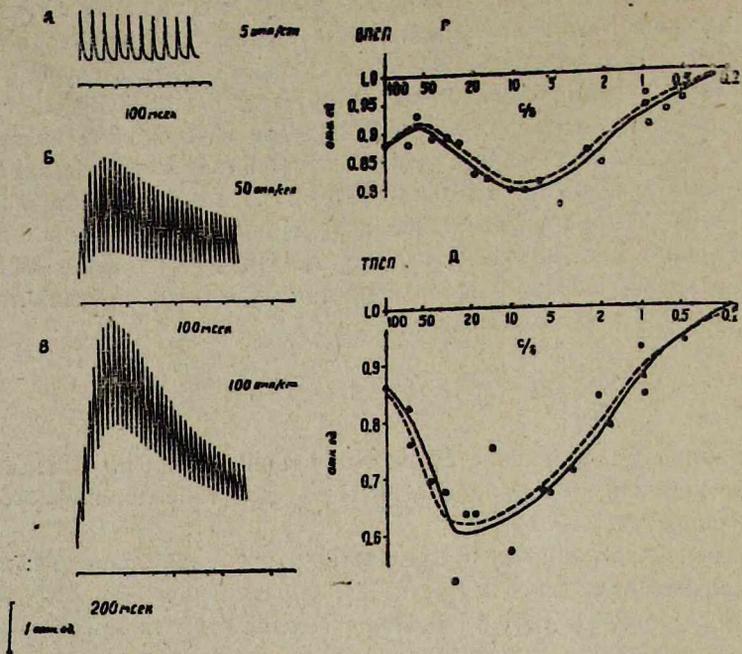


Рис. 3. А, Б, В—переходная характеристика возбуждающего синапса при частотах стимуляции 5, 50 и 100 имп/сек соответственно. Г, Д—зависимость установившихся значений моносинаптических ПСП (Г—ВПСП, Д—ТПСП) от частоты пресинаптической стимуляции. Кружки, точки и сплошные линии—экспериментальные данные по [1]. Пулжиртные кривые—расчетные данные, по предлагаемой модели, при параметрах, приведенных в таблице.

Таблица

Номера рисунков	Параметры модели				
	ϵ_0	K_a	K_v	T_v	T_e
	отн. ед.			мсек	
Рис. 3, А, Б, В, Г,	0,1	0,1	0,1	5000	50
Рис. 3, Д	0,1	0,3	0,15	15000	10
Рис. 4, кривая 1	0,1	0,1	0,13	20000	50
Рис. 4, кривая 2	0,1	0	0,13	20000	—
Рис. 5, кривая 1	0,4	0,5	0,15	20000	100
Рис. 5, кривая 2	0,25	0,1	0,03	40000	60

Весьма важным показателем адекватности модели рассматриваемым процессам является то, что эффекты, производимые «включением» в модели процесса мобилизации (рис. 4) или уменьшением величины истощения (рис. 5), в качественном и количественном отношении правильно воспроизводят экспериментальные зависимости.

Результаты проведенных машинных экспериментов показывают, что разработанная модель позволяет с достаточной степенью точности воспроизводить основные закономерности изменения эффективности синаптической передачи в условиях ритмической пресинаптической стимуляции. Основные процессы изменения эффективности синаптической передачи при ритмическом раздражении могут быть объяснены сравнительно простыми представлениями о механизмах мобилизации, расхода и восполнения медиатора, имеющими в своей основе достаточно установленные физиологические данные.

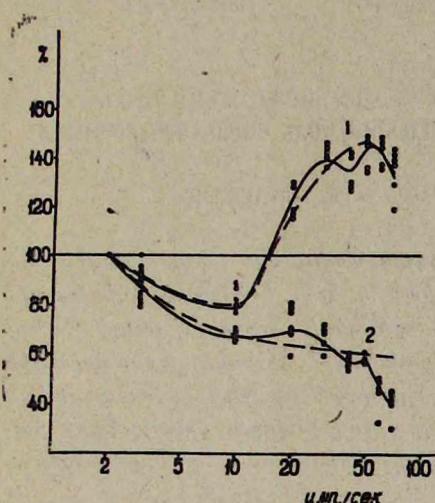


Рис. 4.

Рис. 4 Зависимость установившихся значений ритмических ВПСР для нормального (кривая 1) и дегенерирующего (кривая 2) синаптических окончаний.

Кружки, точки и сплошные линии—экспериментальные данные по [2]. Пунктирные кривые—результаты машинных экспериментов при параметрах, приведенных в таблице.

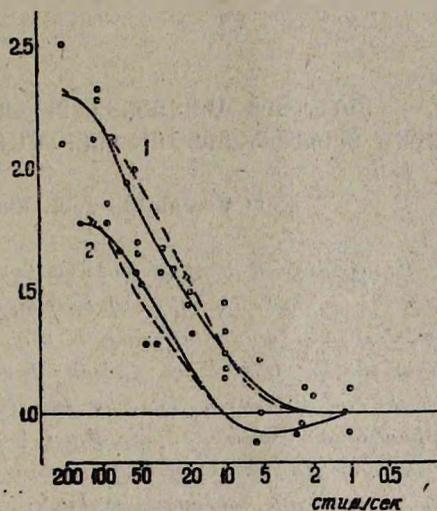


Рис. 5.

Рис. 5. Зависимость установившихся значений ритмических ВПСР (1) и ТПСР (2) при незначительном истощении медиатора. Кружки, точки и сплошная линия—экспериментальные данные по [3]. Пунктирные кривые—результаты машинных экспериментов при параметрах, приведенных в таблице.

Благодаря малому расхождению расчетных кривых с экспериментальными полученные данные модели можно рассматривать как параметры пресинаптических окончаний, на которых проводились смоделированные электрофизиологические эксперименты.

Непосредственное изучение в физиологическом эксперименте процессов синаптической передачи, связанных с мобилизацией, расходом и восполнением медиатора, вызывает при современном уровне техники значительные трудности. В этом отношении методы математического моделирования, позволяющие путем сверки данных натуральных и машинных экспериментов проверять различные гипотезы относительно синап-

тических процессов, можно рассматривать как дополнительное средство для анализа и интерпретации данных физиологического эксперимента. Подбор параметров модели позволяет определить ряд таковых синаптической передачи, относящихся к процессам мобилизации, расхода и восполнения медиатора, которые не могут быть непосредственно получены экспериментальным путем.

Таким образом, разработанная модель дает возможность для анализа и количественной оценки данных электрофизиологических экспериментов, в которых необходим учет влияния пресинаптических процессов на постсинаптические потенциалы.

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР

Поступило 3.VIII 1977 г.

ՄԻՆԱՊՏԻԿ ՎԵՐՋՈՒՅՔՆԵՐԻ ԿՈՂՄԻՑ ՄԻՋՆՈՐԴԻ ԱՆՋԱՏՄԱՆ ՈՐՈՇ ՕՐԻՆԱԶԱՓՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ԵՎԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Դ. Ս. ՄԵԼԿՈՆՅԱՆ, Հ. Ա. ՄԿՐՏՅԱՆ, Ն. Ս. ԽՈՆԴԱՐՅԱՆ

Առաջարկվում է սինապտիկ փոխանցման մաթեմատիկական մոդել, որը հաշվի է առնում միջնորդի կոնցենտրացիան և նրա ծախսը պրեսինապտիկ ակտիվության ազդեցությամբ և այդ պրոցեսների ազդեցությունը ՊՍՊ-ի գեներացիայի վրա: Դրա հիման վրա մշակված է մեյրոնի արստոմատիկ մուտքի փոխարինման ճշտված սխեմա, ալգորիթմ և ՊՍՊ-ի հաշվարկման մեքենայական ծրագիրը, որը լիուր է տալիս մոդելավորել սինապտների հաճախականային բնութագրերը մեքենայական փորձերում՝ հայտնի փորձնական տվյալներին համապատասխան:

MATHEMATICAL DESCRIPTION OF SOME REGULARITIES OF TRANSMITTER RELEASE BY SYNAPTIC ENDINGS

D. S. MELKONIAN, H. H. MKRTCHIAN, N. S. KHONDKARIAN

A mathematical model of synaptic transmission is proposed for treating its frequency characteristics. Several results of machine modelling are given and they show good quantitative coincidence of theoretical and experimental data.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Curtis D. R., Eccles J. C. J. Physiol., 150, 374, 1960.
2. Костюк П. Г., Савоськина Л. А. Физиол. журн. СССР, 52, 795, 1966.
3. Костюк П. Г., Василенко Д. Л., Задорожный А. Г. Нейрофизиология, 1, 5, 1969.
4. Liley A. W., North A. K. J. Neurophysiol., 16, 509, 1953.
5. Stevens C. F. Proc. of the IEEE, 56, 916, 1968.
6. Hérault J. Comptes Rendues Academie des Sciences, 270, 159, 1970.
7. Perkel D. H. Comp. and Biomed. Res., 9, 31, 1976.
8. Edwards F. R., Hirst G. D. S., Sillinsky E. M. J. Physiol., 259, 647, 1876.