

К АНАЛИЗУ КВАНТОВЫХ МЕХАНИЗМОВ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПЕРЕДАТЧИКА

Н.С. АНДРИАНОВ, А.А. ОЗУН, М.Н. АРМАНЯН, Л.А. АНДРИАНОВА

В развитие концепции «частицы» для квантования сигнала всей популяции нейротрансмиттера, участвующей в обеспечении кванта мембранного окончания, предлагается усовершенствованная система квантовых состояний. Показано, что при этом происходит изменение явления синаптического усиления.

Միանշանակ դիզայնի մեթոդով կոնցեպցիայի զարգացումը կատարվում է ներքին փոխանցման մեխանիզմների և անոթային խոցման մեխանիզմների միջոցով: Ներկայացվում է կոնցեպցիայի զարգացման մեթոդը, որի օգնությամբ կատարվում է կոնցեպցիայի զարգացումը: Ներկայացվում է կոնցեպցիայի զարգացման մեթոդը, որի օգնությամբ կատարվում է կոնցեպցիայի զարգացումը:

As an extension of a particle concept to the quantitative description of an entire neurotransmitter population, which participates into quantal release from the terminal, the improved system of quantal positions is suggested. On this base the synaptic transmitter phenomenon is theoretically predicted.

Синоптический механизм квантовой системы

Открытие спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластины [8] и их дальнейшее исследование [5] привели к постулированию концепции «частицы-кванта» как элементарной единицы нейротрансмиттерной субстанции [5, 9]. Это понятие оказалось чрезвычайно плодотворным и развитии стохастических моделей высвобождения квантов передатчика из нервного окончания [5, 9-11]. Будучи широко применяемыми в статистическому анализу синаптических потенциалов, такие модели не дают, однако, описания всей популяции квантов, участвующих в обеспечении трансинаптического проведения.

В качестве развития концепции «частицы» для полного описания квантовой системы транспорта передатчика ранее [1, 2] мы предложили СКП, описывающую многие из известных особенностей высвобождения передатчика под действием пресинаптических импульсов. В

Сокращения: СКП — система квантовых потенциалов; ХСЭП — экстракционная система квантов; ВБ, СБ — мембранные и синаптические барьеры; ДВКМ — двухбарьерная квантовая модель; КИ — квантовый импульс; ПП — прямой переход; ИКП — ионотрансмиттерный потенциал; ММН — межквантовый потенциал; ОБКМ — односторонняя квантовая модель.

этой работе представлены результаты модификации СКП с целью учета процессов спонтанного высвобождения квантов из окончаний, анализа с помощью компьютерного моделирования квантовых механизмов феномена фасилитации и определения их значения в процессах транссинаптической передачи информации.

Материал и методика. Использовали следующие данные: существующую информацию о статистике спонтанного высвобождения передатчика из окончаний [5, 9, 10] и динамические параметры модели синапса, ранее идентифицированные для ряда синаптических соединений [1,2].

Методами вычислительного эксперимента моделировали систему транспорта передатчика, представленную в предыдущих работах [1, 2]. Система состоит из трех компартментов: везикулярного (V), цитоплазматического (C) и внешнего (E) пула.

Перенос кванта между пулами происходит в результате приобретения им достаточной энергии для преодоления механического или электрического барьера, препятствующего свободным перемещениям частиц между соседними пулами. С точки зрения моделирования предполагается, что ВБ и электрическое, СБ и С этих пулов — системы транспорта передатчика (рецепторы) имеют вид $ABQM$.

Барьер селективен к направлению переноса кванта между пулами. Следовательно, каждый барьер имеет III и III'.

Для учета спонтанных процессов в системе барьер III' СКП модифицировали следующим образом.

КП-1 Поступил в трех пулах. Небратераспущенно квантован: он состоит из части равных областей (кванты), которые могут находиться в одном из трех пулов — везикулярном, цитоплазматическом или внешнем.

КП-2. Принцип сохранения общего числа квантов. Общее число квантов передатчика $N_0 = N_V + N_C + N_E$ постоянно (N_V, N_C, N_E — числа квантов в пулах).

КП-3. Зонная структура везикулярного пула. Везикулярный пул состоит из фиксированного числа зон $A_1, \dots, A_n$. Зона может быть «пустой» или может содержать один квант передатчика.

КП-4. Правила квантовых переносов, индуцированных импульсами.

Для кванта, находящегося в момент времени t в исходном пуле (V или C), возможны переносы через III и обратный пул (C или E) на интервале $(t, t + \Delta t)$, в течение одной τ_p (время поступления кванта пресинаптического импульса), определяется следующей функцией плотности вероятности:

$$CB = v_1 \cdot (t) = v_1 \cdot (1 - v_1)^n, \quad CB' = v_2 \cdot (t) = v_2 \cdot (1 - v_2)^n \quad \text{где } v_1 \in [0, 1], \quad v_2 \in [0, 1],$$

константы v_1, v_2 высвобождения и, соответственно, мобилизации (безразмерные коэффициенты).

КП-5. Правила спонтанных переносов квантов через обратные переходы.

5.1. Условие ординарности. При достаточно малом приращении Δt вероятность переноса через обратный переход на интервале $(t, t + \Delta t)$ более чем одного кванта пренебрежимо мала ($P_{\Delta t}^{(2)}(t, t + \Delta t) = 0(\Delta t)$).

5.2. Перенос кванта через обратный транзитивный переход. Квант, содержащийся в момент времени t в E-пуле, может быть перенесен в отсутствие импульсов на интервале $(t, t + \Delta t)$ в C-пуле с вероятностью $(P_{\Delta t}^{(2)} = \Delta t) \cdot \tau_1$, где τ_1 — положительная константа, называемая «постоянным временем восполнения» (перемещения).

5.3. Перенос кванта через прямой везикулярный переход. Если число квантов в C-пуле в момент времени t удовлетворяет условию $N_C = 1$, то как-нибудь в V-пуле может быть занят (в отсутствие импульсов) квантом на C-пуле с вероятностью $P_{\Delta t}^{(2)} = \Delta t \cdot \tau_2$, где τ_2 — положительная константа, называемая «постоянным временем демобилизации».

КП-6. Правила спонтанных переносов квантов через прямые переходы.

6.1. Условие ординарности. При достаточно малом приращении Δt вероятность

переноса в отсутствие импульсов более чем одного кванта через прямой переход на интервале $(t, t + \Delta t)$ пренебрежимо мало: $P_{\Sigma}^{(0)}(t, t + \Delta t) = 0(\Delta t)$.

6.2. Перенос кванта через прямой переход. Квант, содержащийся в момент времени t в начальном нуле (V или C), может быть перенесен в отсутствие импульсов через прямой переход на интервале $(t, t + \Delta t)$ с вероятностью СП — $P_{\Sigma}^{(0)} = \gamma_V \Delta t$; ВП $P_{\Sigma}^{(0)} = \gamma_C \Delta t$.

6.3. Соотношения вероятностей спонтанных переносов (условие стабильности). Вероятности спонтанных переносов квантов через прямые и обратные переходы отвечают следующим соотношениям: $\gamma_V < (1 - \gamma_C) N_0 \gamma_C^{-1}$, $\gamma_C < (1 - \gamma_V) \gamma_V^{-1}$, где безразмерная величина $\gamma_C(0,1)$ отнесена к основным параметрам модели [2].

В соответствии с постулатом КП-4 УСКП в момент поступления импульса все кванты в начальном нуле имеют одну и ту же вероятность перехода через прямой переход. Следовательно, перенос квантов через прямой переход в момент поступления импульса определяется биномиальным распределением.

Спонтанные процессы квантов могут классифицироваться как однопородные марковские процессы с секретным числом состояний. Соответствующие подсчеты соотносятся с марковскими процессами роста и гибели в известной Коль-Ферри [1].

Пусть значение случайного процесса $\eta_S(t)$ равно числу квантов в V -пуле. Если (t_1^-, t_1^+) представляет интервал, на котором переносы квантов через прямой синхронический переход отсутствуют и $\chi = 1(t_1^-)$, то вероятность наличия n квантов в V -пуле на интервале $t = t_1^-$ до $t = t_1^+$, где $t \in (t_1^-, t_1^+)$, определяется следующим распределением:

$$P(n, t) = \left[\frac{t}{n} \right] \exp(-\gamma_C \gamma_V t) [\exp(\gamma_C \gamma_V t) - 1]^{n-1}, \quad (0 \leq n \leq \chi).$$

Переносы через обратный синхронический переход описываются случайной функцией $\eta_V(t)$, значение которой представляет число квантов в V -пуле. Если (t_1^-, t_1^+) представляет интервал, на котором переносы квантов через прямой синхронический переход отсутствуют и $\chi = 1(t_1^-)$, то вероятность наличия n квантов в V -пуле в момент $t = t_1^+$ где $t \in (t_1^-, t_1^+)$, определяется следующим равносильным:

$$P(n, t) = \left[\frac{t}{n} \right] \exp(-\gamma_C \gamma_V t) [\exp(\gamma_C \gamma_V t) - 1]^{n-1}, \quad (0 \leq n \leq \chi).$$

УСКП и соответствующие статистические распределения образуют марковскую нестационарную стохастическую модель транспорта квантов. Следовательно, УСКП дает возможность с помощью методов моделирования Монте-Карло можно исследовать статистическую динамику спонтанного и вынужденного стимулированного транспорта квантов.

Детерминированные зависимости могут трактоваться как решение системы обыкновенных уравнений транспорта передатчика. Эти уравнения представляют предельный случай УСКП в которой общий объем передатчика $W_0 = 1$ (безразмерная единица), тогда как общее число квантов $N_0 \gg 1$. При этих условиях объемы переноса по пулам являются непрерывными функциями времени V, C и E , определяемыми как:

$$\begin{aligned} dE/dt &= -\gamma_C^{-1} E + \gamma_V E, \quad dV/dt = -\gamma_C^{-1} (V_0 - V) - \gamma_V V, \\ V + C + E &= W_0, \quad \chi(t) = \sum_{i=1}^N \delta(t - t_i) \end{aligned} \quad (1)$$

где $V_0 = W_0$, $\chi(t)$ — характеристическая функция спонтанных стоек.

Параметры этих уравнений определяются ранее описанными методами, которые построены таким образом, чтобы достичь оптимального описания моделью

эмпирических соотношений между величиной установившегося ПСП и частотой ритмической стимуляции [1,2].

Значения параметров, используемых в описываемых ниже вычислительных экспериментах, составляют: $\epsilon = 0.6$, $\gamma_n = 0.12$, $\gamma_k = 0.29$, $\tau_1 = 52$ нс, $\tau_2 = 39$ нс [3]; для идентификации по экспериментальным частотным зависимостям спайков [1,2], они характерны для перономических соединений млекопитающих [4].

Оценки количества квантов исходит из того факта, что выявление квантовых флуктуаций передающей субстанции требует создания специальных экспериментальных условий для подавления процессов нормального выделения передатчика из окончания [5]. В таких условиях среднее число квантов и высвобождаемых импульсов в состоянии покоя, равно единице или близко к ней. Так, принимая $m^0 = 1$, для приведенных выше значений γ и τ имеем: $N_1^0 = 10$, $N_2^0 = 90$, $N_3^0 = 1$ ($N_4^0 = 100$), где надстрочный индекс "0" обозначает состояние покоя. Соответствующим образом значения параметров прямых переходов $\tau = 0.01$, $\tau_2 = 0.1$ (сек).

Элементарный ПКП описывается как

$$c_u(t) = c_{u0} [\exp(-t/\tau_1) - \exp(-t/\tau_2)] \quad (t > 0),$$

где $\tau_1 = 12$ нс, $\tau_2 = 2$ нс, $c_{u0} = 0.5$ нс.

Кривую суммарного ПСП рассчитывали для заданных значений параметров ПКП.

Результаты. Параметры модели в функции от времени в процессе стимуляции серий из семи спайков с МПН $\Delta t = 5$ нс и амплитудой $U = 1$ нс показаны рис. 1. Кривые в левом ряду показывают статистические вычисления параметров модели, полученных с помощью методов моделирования Монте-Карло. Правый ряд показывает детерминистическую картину того же процесса согласно (1).

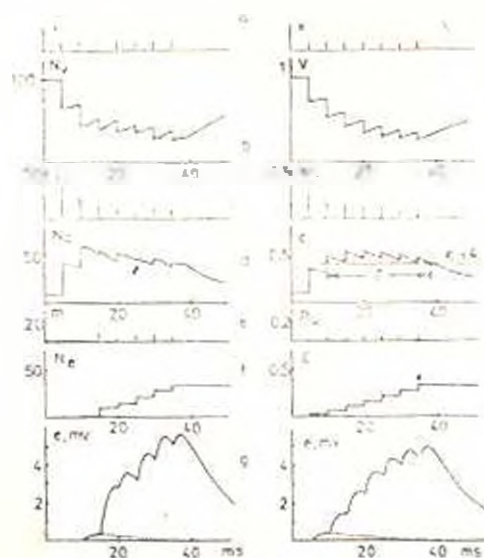


Рис. 1. Передача и процессы в ПКМ под действием стимулирующих импульсов: а-преинайптические импульсы; б, d, f-содержимое пула V , S и E ; г, e-переносы квантов через ВБ и СБ. Точечные линии на г показывают ПСП вызванные первой порцией выделившегося из окончания передатчика

Краткосрочный облегчающий эффект стимуляции связан с возрастанием объема доступных для высвобождения квантов (содержимое С-пула). Согласно классическим представлениям [5], если доступный пул содержит популяцию из n квантов, для которых средняя вероятность реагирования составляет p , то среднее число выделяемых квантов $m = np$. Облегчение, сопровождаемое прогрессивным возрастанием m , может быть формально приписано как возрастанию вероятности P , так и возрастанию числа доступных квантов [6].

УСКП показывает, что каждый поступающий импульс оказывает двойной эффект на доступный запас, уменьшая его содержимое на m (число квантов, высвобождаемых из терминали) и одновременно увеличивая его на i (число квантов переносимых через v -барьер). Очевидно, что пресинаптический импульс непосредственно ингибирует процесс мобилизации доступного передатчика, который происходит независимо от высвобождения передатчика. Кванты, мобилизованные из v -пула, могут рассматриваться как источник задержанного эффекта нервной стимуляции. Одним из наиболее ярких проявлений этого эффекта является тот замечательный факт [6, 7], что даже если импульсу не удастся вызвать высвобождения передатчика из окончания, он создает условия усиленного высвобождения для передатчика, высвобождаемого следующим импульсом. Способность ДВКМ к количественному воспроизведению этого свойства синаптической передачи иллюстрируется выборкой ПСП на рис. 1 г.

Чтобы дать дифференцированную количественную характеристику возрастанию синаптической эффективности, мы вводим определение фасилитации для уровня «сигма» (ФУС): химический синапс находится в момент t в состоянии ФУС, если $G(t)/C_0 > 1$, где 1 есть действительное число (уровень сигма), C_0 представляет содержимое С-пула в состоянии покоя.

Пусть ритмическая стимуляция с МИИ h переводит синапс из состояния покоя в состояние ФУС. Если $1 < \sigma < 2$,

(C_0 — установившееся значение содержимого С-пула в условиях стимуляции с МИИ h) [1, 2], то ФУС имеет конечную длительность 1 (рис. 1 д).

Расчеты функции $\Gamma(f)$ для моделей идентифицированных синапсов выявили ранее неизвестную особенность процесса облегчения, которая может быть квалифицирована как феномен синаптического резонанса. Найдено, что если σ удовлетворяет условию (2), то для σ -уровня существует резонансная частота f_0 , на которой функция $\Gamma(f)$ достигает максимума. Чем выше уровень ФУС, тем выше связанная с ним резонансная частота.

Рис. 2 показывает кривые $\Gamma(f)$ для дискретных значений $\sigma = 4, 4.5, 5$.

Обсуждение. Для учета эффекта спонтанного выделения передатчика из окончания ранее предложенная СКП дополнена в настоя-

шем исследовании правилом, которое разрешает перенос кванта через ПП в отсутствие стимуляции. Сопутствующее условие стабильности обеспечивает инвариантность параметров состояния покоя ДБКМ.

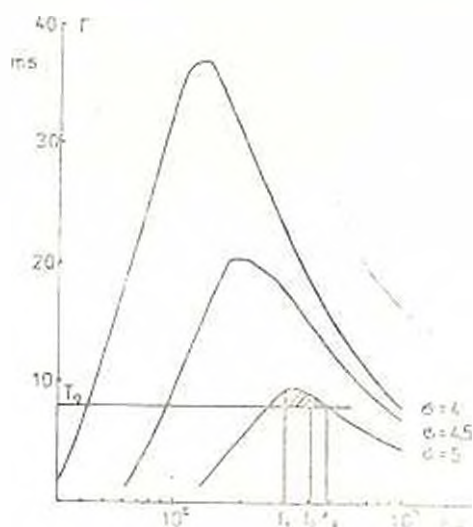


Рис. 2. Иллюстрация эффекта синаптического резонанса резонансные кривые для различных уровней ФУС. Частота стимуляции f представлена в логарифмической шкале по оси абсцисс.

Нестационарная стохастическая модель оборота квантов, образуемая УСКП, сочетает биномиальную статистику со статистикой Юла-Ферри. Однако для частного случая, соответствующего условиям покоя в отсутствие стимуляции, УСКП предлагает Пуассоновскую модель спонтанного высвобождения квантов.

Физическая основа УСКП и, соответственно, ДБКМ может быть проиллюстрирована наиболее просто путем исключения переносов квантов через V-барьер. В этом случае ДБКМ выражается в ОБКМ. Если содержимое С-пула $N_C = n$ и $\gamma_+ = p$, то ДБКМ приходит в соответствие с принятой статистикой высвобождения квантов.

Упрощенная версия кинетических уравнений (1) для ОБКМ полностью согласуется с решениями модели «чистого» расхода—восполнения передатчика [3].

Методология количественного учета эффектов синаптического облегчения в значительной мере опирается на введение дополнительного пула. Хотя ДБКМ строится из ОБКМ аналогичным способом, ее принципиальными особенностями являются: (1) питающий пул представляет хранения нециркулярного передатчика с фиксированным числом вакансий; (2) переносы квантов через V-барьер удовлетворяют статистике, аналогичной статистике переноса квантов через синаптический барьер. Отсюда следует теоретическое предсказание чи-

В естественных условиях роль Наблюдателя принадлежит постсинаптическому нейрону. Его функции вполне адекватны решению описанной задачи [1].

Выводы. Результаты работы показывают, что УСКП сочетает достаточное число постулатов для отображения с удовлетворительной точностью основных особенностей кратковременных изменений синаптической эффективности при разных условиях пресинаптической стимуляции.

Анализ и вычислительных экспериментах эффектов фасилитации дал основания для теоретического предсказания эффекта синаптического резонанса. Условия возникновения этого эффекта свидетельствуют о чувствительности химического синапса к интервалам и/или образам импульсной активности и предлагают оригинальную интерпретацию принципов декодирования афферентной информации, передаваемой пакетами импульсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельников Л. Г. Переходные процессы в нейронных системах. 408, Ереван, 1987.
2. Мельников Л. Г., Изв. Cybern., 62, 33—54, 1991.
3. Garner R., Expts. M. J. Neurophysiol., 40, 91—105, 1977.
4. Eccles JCR, Eccles J. C. J. Physiol., 150, 374—399, 1960.
5. Del Castillo J., Katz H. J. Physiol., 121, 567—573, 1954.
6. Del Castillo J., Katz H. J. Physiol., 124, 574—595, 1954.
7. Dege J., Katz H. S. W. J. Physiol., 155, 540—542, 1961.
8. Katz H., Katz B. J. Physiol., 111, 109—128, 1952.
9. Katz H. The release of neural transmitter substances. Liverpool, Liverpool Univ. Press, 1969.
10. McLachlan E. Int. Rev. Physiol., 17, 49—117, 1978.
11. Redman S. Physiol. Rev., 70, 165—198, 1990.

Поступило 19.III 1991 г.

Известия Академии наук Армении, № 2 (15), 1992

УДК 612.8.52—50

ЧАСТОТНЫЙ МЕТОД ИДЕНТИФИКАЦИИ ГЛАВНОГО КОМПОНЕНТА ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАММЫ

А. Р. САРКИСЯН, С. С. МУРАДЯН, С. Г. АДАМЯН

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН Армении, Ереван

Для идентификации главного компонента электроретинограммы на основе ее частотных характеристик предлагается динамическая модель, которая использует кабельные уравнения для описания мембранной активности.

Մարտիկոսի և էլեկտրաօրեոգրամմայի հաճախային բնութագրերի վրա, որը բնութագրում է գլխավոր բաղադրիչի հաճախային բնութագրի և Մյուլլեր-Լյուկերի բնութագրի:

Сокращения: ЭРГ — электроретинограмма; АЧХ — амплитудно-частотная характеристика; МЧХ — фазово-частотная характеристика.