

УДК 612.8.52—50

ФИЗИОЛОГИЯ

Д. С. Мелякян, О. А. Мкртчян, Н. С. Хонджарян

Математическое описание поведения синапса в
условиях ритмической стимуляции

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР В. В. Фанарджяном 21/IX 1976г)

Известные работы по исследованию механизмов синаптической передачи (¹⁻³), в которых для широких диапазонов частот изучалось влияние ритмической пресинаптической стимуляции на величины ПСП, показали важное значение процессов мобилизации медиатора в изменении эффективности синапса. Согласно принятым в настоящее время представлениям (¹⁻³), пресинаптический импульс не только вызывает выброс определенного количества медиатора в синаптическую щель, но и независимо от этого — мобилизацию медиатора, которая быстро (в течение нескольких миллисекунд) достигает максимума и медленно (в течение нескольких десятков или сотен миллисекунд) падает до нуля.

Задачей настоящей работы является выявление возможности объяснения закономерностей изменения эффективности синапса в условиях ритмической пресинаптической стимуляции на основе существующих гипотез о механизмах мобилизации, расхода и восполнения медиатора, путем построения математической модели этих процессов, расчета на этой основе частотных характеристик синаптической передачи и сравнения их с экспериментальными кривыми.

При записи уравнений модели дискретные моменты поступления пресинаптических импульсов обозначаются через t_k ($k=1, \dots$). В эти моменты функции времени x и V , описывающие пресинаптическую импульсацию и, соответственно, количество медиатора, выбрасываемого в синаптическую щель, принимаются отличными от нуля. При этом величина пресинаптического импульса принимается постоянной, равной единице $x_k = x(t_k) = 1$, а значение $V_k = V(t_k)$ определяется на основании уравнения

$$V_k = k_{\text{в}} e W x_k, \quad (1)$$

где $k_{\text{в}}$, e и W — параметры синаптической передачи.

Параметры e и W , рассматриваемые как функции времени, имеют следующий смысл: W — общее количество медиатора в синап-

тическом окончании, ε — доля медиатора, по отношению к его общему количеству, мобилизованного к высвобождению в синаптическую щель. Предполагается, что в отсутствие пресинаптической стимуляции параметры W и ε в течение некоторого времени устанавливаются на некотором постоянном уровне, характеризуемом значениями W_0 и ε_0 .

Параметр k_1 является постоянным коэффициентом, величина которого показывает, какая часть от общего количества мобилизованного медиатора εW выбрасывается в синаптическую щель под действием одиночного пресинаптического импульса.

Процесс мобилизации медиатора под действием пресинаптических импульсов учитывается путем изменения параметра ε на основании следующего уравнения

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 + \sum_{k=1}^n \Delta \varepsilon_k e^{-\frac{t-t_k^1}{T_1}} \cdot 1(t-t_k^1), \quad (2)$$

где ε_0 — значение функции ε в момент $t_0=0$, принимаемый за начало отсчета времени; $1(t)$ — единичная функция; $\Delta \varepsilon_k$ — ступенчатое приращение функции ε , полученное под действием k -го пресинаптического импульса в момент t_k^1 ; $t_k^1 = t_k + \delta$, δ — временная задержка между моментами поступления пресинаптического импульса и моментом изменения под его влиянием параметра ε ; T_1 — постоянная времени процесса мобилизации медиатора.

Приращение $\Delta \varepsilon_k$ описывается следующим уравнением

$$\Delta \varepsilon_k = k_1 W(t_k) \cdot [1 - \varepsilon(t_k)], \quad (3)$$

где k_1 — постоянный коэффициент.

Уравнение, описывающее расход и восполнение медиатора, представляется в виде

$$W(t) = W_0 - \sum_{k=1}^n V_k e^{-\frac{t-t_k^2}{T_0}} \cdot 1(t-t_k^2), \quad (4)$$

где W_0 — начальное значение функции W ; V_k — расход медиатора под действием k -го пресинаптического импульса; Δ — временная задержка между моментом поступления пресинаптического импульса и выброса медиатора; $t_k^2 = t_k + \Delta$ — момент выброса медиатора; T_0 — постоянная времени процесса восполнения медиатора.

При расчетах согласно приведенным уравнениям параметры W , ε , k_0 и k_1 выражаются в относительных единицах; при этом принимается $W_0=1$. Постоянные времени T_1 и T_0 выражаются в миллисекундах.

Расчет ПСП осуществляется на основании известных представлений о процессах временной суммации ПСП (⁹) согласно уравнению

$$P(t) = \sum_{k=1}^n V_k z(t-t_k) \cdot 1(t-t_k), \quad (5)$$

где $P(t)$ — функция, описывающая суммарный ПСП; $z(t)$ — функция,

описывающая ПСП, вызванный отдельным пресинаптическим импульсом.

Амплитудное значение функции $z(t)$, выражаемой в относительных единицах, выбирается таким образом, чтобы амплитуда функции $P(t)$, описывающей контрольное ПСП при $W = W_0$ и $\varepsilon = \varepsilon_0$, составляла одну относительную единицу.

Для проверки адекватности разработанной модели реальным физиологическим механизмам синаптической передачи был проведен ряд машинных экспериментов на ЭВМ «Наири-2», в которых на основании рассмотренных уравнений рассчитывались характеристики синаптической передачи при действии двойных и ритмических пресинаптических импульсов в широких диапазонах изменения их параметров

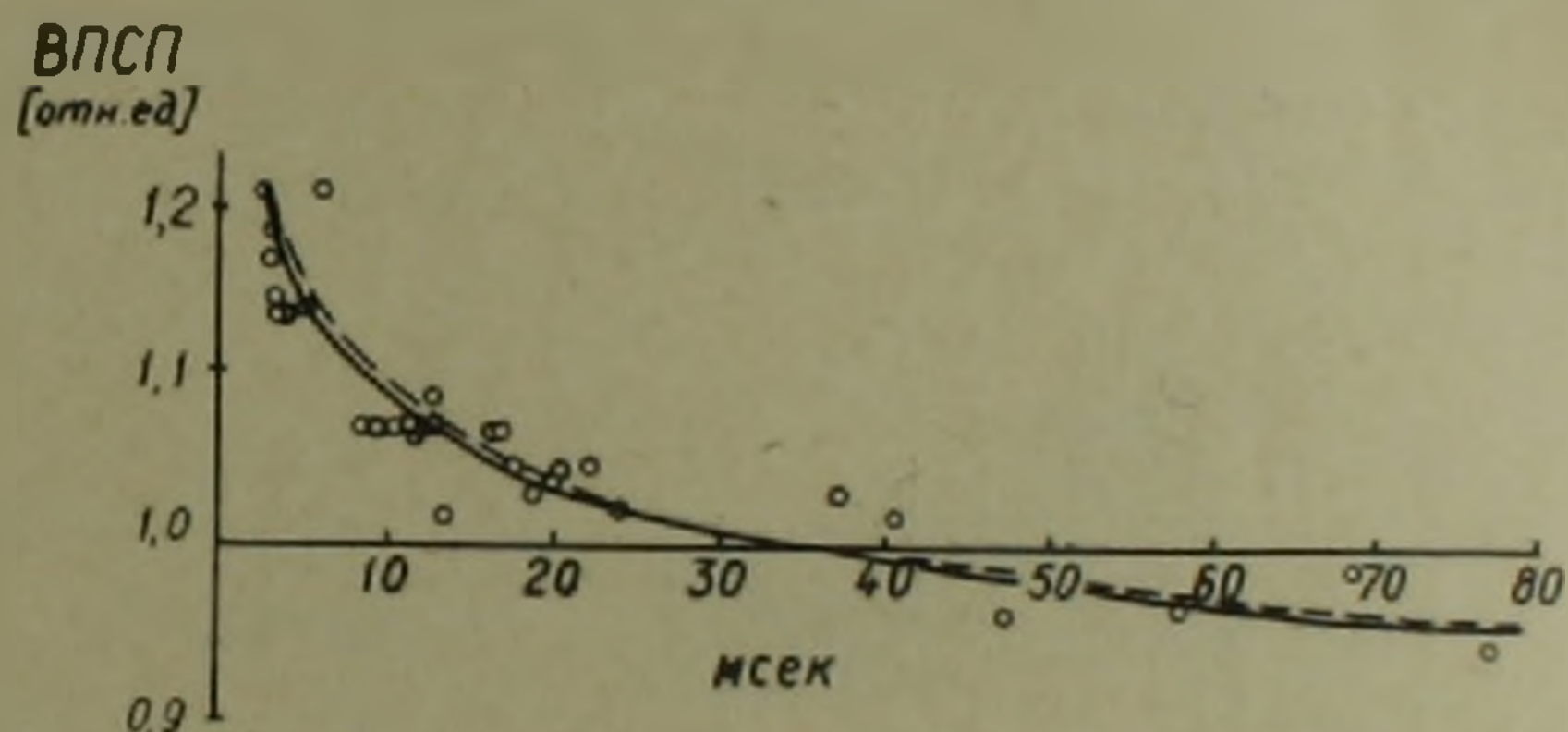


Рис. 1. Относительная величина ВПСП в ответ на второй пресинаптический импульс. Кружки и сплошная кривая — экспериментальные данные работы (2). Пунктирная кривая — расчетные данные согласно предлагаемой модели при следующих параметрах:

$$W_0 = 1; \varepsilon_0 = 0,3; k_1 = 0,12; k_2 = 0,145; T_1 = 22 \text{ (мсек)}; T_2 = 500 \text{ (мсек)}$$

На рис. 1 показаны данные машинных экспериментов по исследованию активации синапса двойными импульсами, в которых путем варьирования параметров модели решалась задача воспроизведения характеристик изменения ВПСП в соответствии с экспериментальными данными работы (2). Показаны кривые зависимости относительной величины ВПСП, вызванного вторым пресинаптическим импульсом, от величины межимпульсного интервала. При полученных параметрах модели, экспериментальные и теоретические кривые совпадают в пределах точности эксперимента.

В других сериях машинных экспериментов имитировались условия ритмической пресинаптической стимуляции.

На рис. 2 приведены данные машинных экспериментов, иллюстрирующие характер наложения ВПСП при разных частотах пресинаптической стимуляции.

Исследовалось изменение величины ВПСП и ТПСП во время установившегося состояния для широких диапазонов частот. На рис. 3 представлены данные машинных экспериментов, в которых выбор пара-

метров модели осуществлялся таким образом, чтобы обеспечить совпадение характеристик зависимости величин установившихся значений ВПСИ и ТПСИ от частоты стимуляции с аналогичными характеристиками, полученными экспериментальным путем согласно данным работы (2). Как видно из рисунков, теоретические кривые совпадают с экспериментальными в пределах точности эксперимента. Таким образом, полученные значения параметров модели могут рассматриваться как реальные параметры рассмотренных возбуждающего и тормозного синапсов.

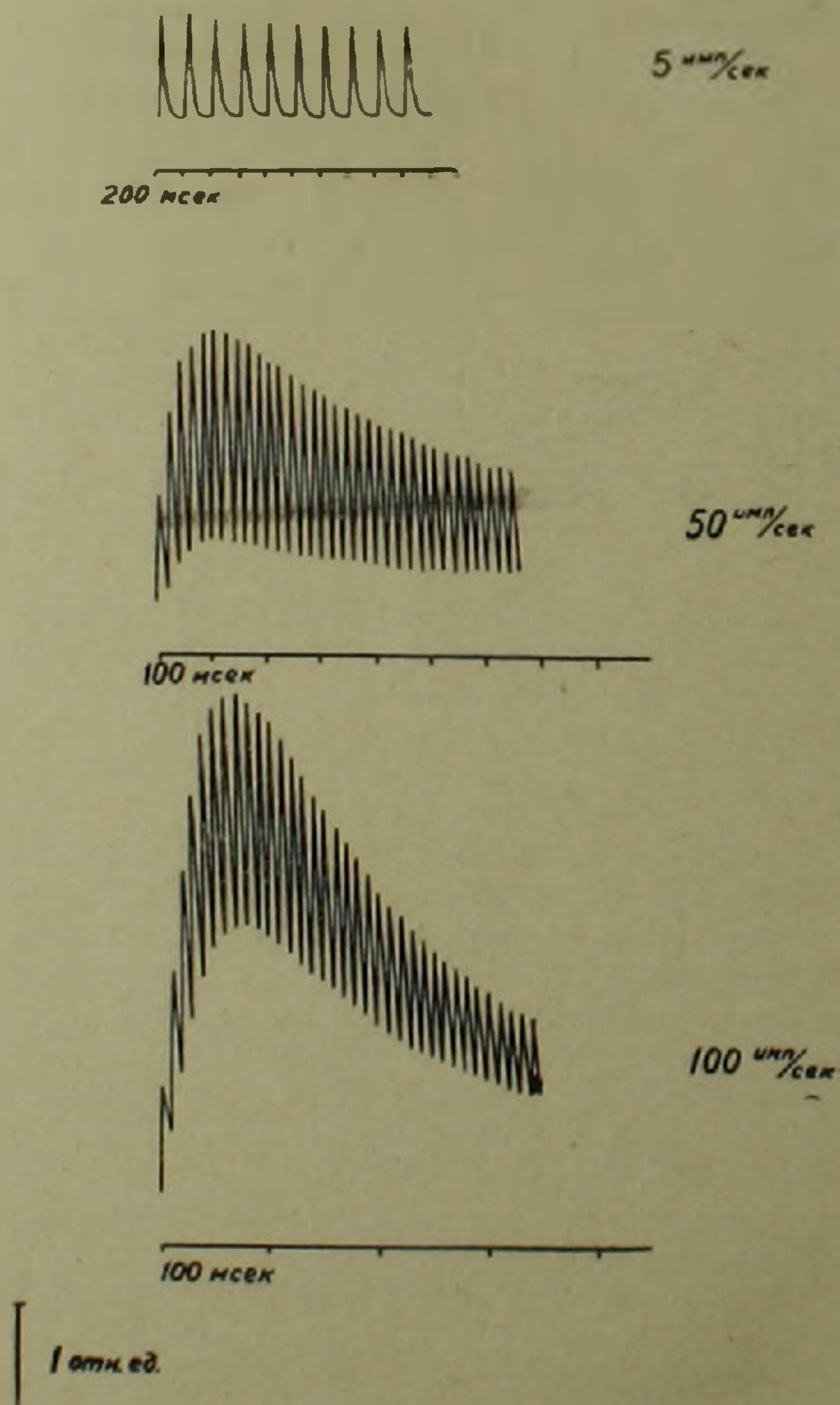


Рис. 2 Кривые изменения ВПСИ под действием ритмической моносинаптической стимуляции (данные машинных экспериментов). Справа указаны значения частот стимуляции

Результаты работы показывают, что основные закономерности изменения эффективности синаптической передачи в условиях ритмической пресинаптической стимуляции могут быть удовлетворительно описаны теоретически, в рамках существующих представлений о механизмах расхода, мобилизации и восполнения медиатора, на основе

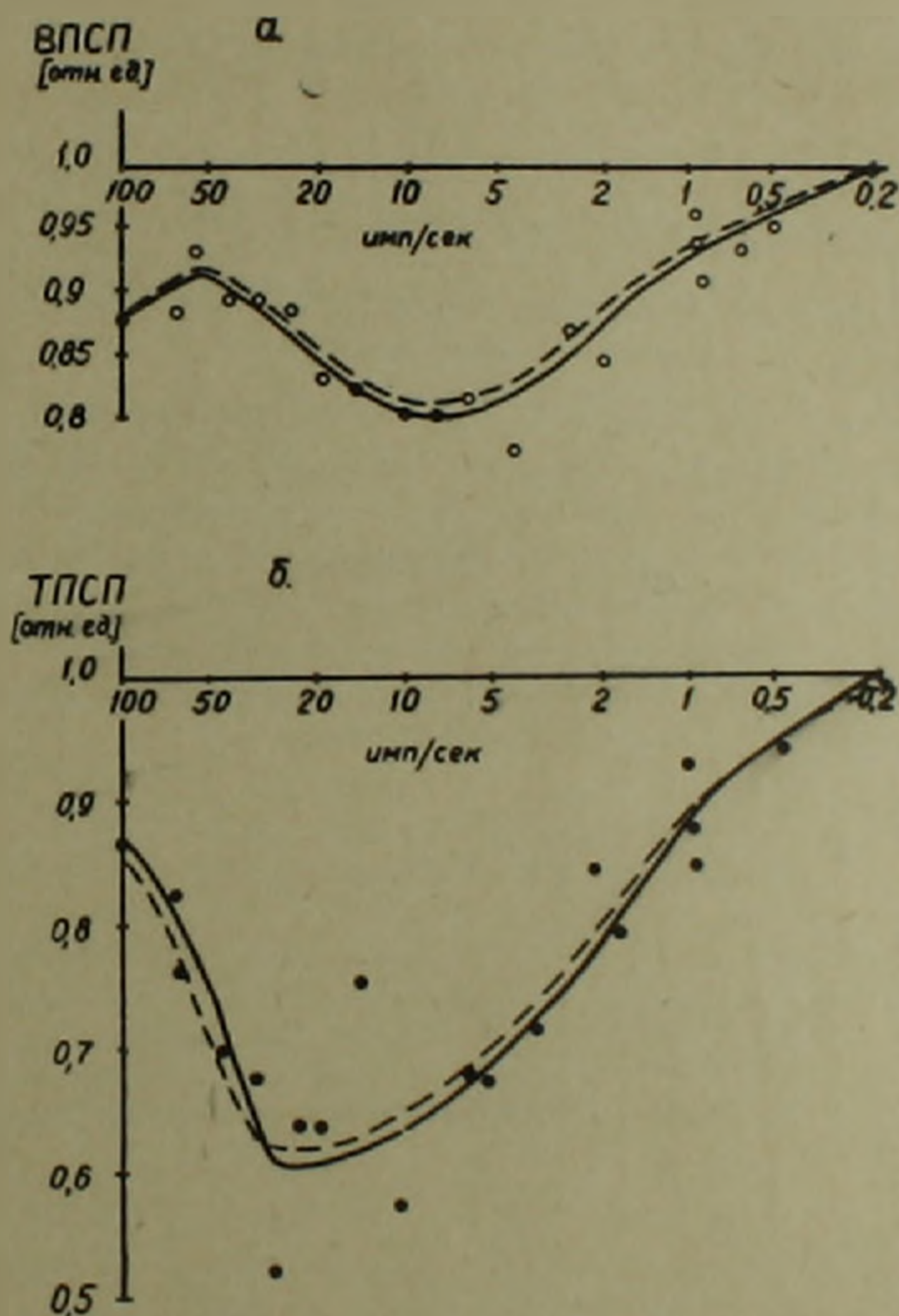


Рис. 3. Зависимость установившихся значений моносинаптических ПСП (а—ВПСП; б—ТПСП) от частоты пресинаптического раздражения. Кружки, точки и сплошные линии—экспериментальные данные работы (?). Пунктирные кривые—расчетные данные согласно предлагаемой модели при следующих параметрах:

а) для ВПСП— $W_0 = 1$; $\epsilon_0 = 0.1$; $k_1 = 0.1$; $k_2 = 0.1$; $T_1 = 50$ (мсек);
 $T_2 = 5000$ (мсек)

б) для ТПСП— $W_0 = 1$; $\epsilon_0 = 0.1$; $k_1 = 0.3$; $k_2 = 0.15$; $T_1 = 10$ (мсек);
 $T_2 = 15000$ (мсек)

разработанной математической модели. Подбор параметров модели, обеспечивающий совпадение теоретических кривых зависимости значений ПСП от частоты с экспериментальными, позволяет определить ряд параметров синаптической передачи, относящихся к процессам расхода, мобилизации и восполнения медиатора, которые не могут быть непосредственно получены экспериментальным путем.

Институт физиологии
Академия наук Армянской ССР

Դ. Ս. ՄԵԼԵՈՆՅԱՆ, Լ. Ա. ՄԻՐՏՉՅԱՆ, Ն. Ս. ԿՈՆԴԱՐՅԱՆ

Սինապսի վառի մաթեմատիկական նկարագիրը ռիթմիկ
զրգուման պայմաններում

Ստացարկված է սինապտիկ հաղորդման մաթեմատիկական մոդել, որը հաշվի է առնում մեդիատորի մորիլիզացման աստիճանը և նրա ծախսը պրեսինապտիկ ակտիվության զործունեության տակ: Կատարված են մեքենայացված փորձերի ի հայտ բերելու սինապսի վարքը՝ կախված ինչպես պրեսինապտիկ զրգուման հաճախականությունից, այնպես էլ երկրորդական իմպուլսի ստացման ժամանակից կրկնակի պայթյունի դեպքում:

Մեքենայացված փորձերի տվյալները ցույց են տալիս, որ էքսպերիմենտալ և հաշվված կորերը համարյա համընկնում են:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Ջ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ A. W. Liley, A. K. North, J. Neurophysiology, 26, 5, 509—527 (1953). ² D. R. Curtis, J. C. Eccles, J. Physiology, 150, 2, 374—398 (1960). ³ Дж. Эккес, Физиология синапсов, „Мир“. М., 1965. ⁴ C. F. Stevens, Proceedings of the IEEE, 56, 6, 916—930, 1968. ⁵ J. Herault, In „Comptes Rendues Academic des Stences“, 270, 159—162 (1970). ⁶ Н. В. Позин, Моделирование нейронных структур, „Наука“ М., 1970.

