

МОДЕЛЮВАННЯ АКТИВАЦІЇ ПОСТСИНАПТИЧНОЇ МЕМБРАНИ

С. І. Брайтченко, О. М. Васильєв

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, фізичний факультет,
кафедра теоретичної фізики, вул. Володимирська, 60, Київ, МСП, 01601, Україна
vasilev@univ.kiev.ua*

(Отримано 18 вересня 2012 р.)

Запропоновано нелінійну модель, що описує активацію постсинаптичної мембрани при передачі нервового імпульсу через синаптичну щілину. Модель урахує, крім іншого, перерозподіл в області постсинаптичної мембрани медіатора — біологічно активної речовини, завдяки якій відбувається активація мембрани. Показано, що дифузійні механізми відіграють визначальну роль у процесі формування зони активації постсинаптичної мембрани. Наведено результати числового моделювання активації постсинаптичної мембрани для випадку, коли в початковий момент медіатор локалізований у центральній частині постсинаптичної мембрани.

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

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

ВСТУП

Дослідження процесу передачі нервових імпульсів має досить тривалу історію. Незважаючи на значні успіхи, яких досягли в цій сфері різні дослідники, проблема є відкритою і багато питань усе ще нерозв'язані. Ураховуючи складність досліджуваних процесів та надзвичайно велику кількість чинників, які доводиться брати до уваги, такий стан речей не дивує. Щобільше, можливість створення єдиної теорії передачі сигналу нейронною мережею викликає серйозні сумніви, оскільки відповідний процес складається з різних за характером етапів, які пов'язані між собою та нелінійно впливають на всю систему [1–3].

З іншого боку, проблему вивчення міжнейронної комунікації не можна вважати суто біологічною, оскільки вона в кінцевому підсумку має вкрай важливе прикладне, технічне значення й безпосередньо пов'язана з перспективними завданнями фізичного матеріалознавства. Серед найважливіших і цікавих завдань можна виділити такі:

- створення штучних нейронних мереж та нейронних комп'ютерів;
- створення пристроїв з властивостями біологічних трансмітерних елементів;
- з'єднання біологічних (насамперед нейронних) тканин і систем з електронними та механічними пристроями.

Загальний підхід щодо їх розв'язання передбачає використання методів фізики, біології та кібернетики. Водночас, у межах такої “всеоб'єднаної” ділянки досліджень існує принаймні два напрямки, у яких фізичні підходи та концепції домінують. Це створення штучних нейронів та зрощування нервових тканин із технічними пристроями (наприклад, при створенні протезів людських органів або під'єднанні нейронних

мереж до розрахункових пристроїв). В обох випадках ключовим елементом є синапс — контакт між нейронами. У нейронних мережах штучні синапси відіграють роль ключових елементів, які й визначають разом зі структурою мережі її властивості. Особливості синапсу як біологічного об'єкта обговорюємо далі. Тут ми коротко зупинимось на обставинах, які роблять дослідження синапсів фізично важливим.

Штучний синапс є базою для створення нейрокомп'ютерів (чи, у простішому варіанті, нейронних мереж) зі структурними елементами аналогового типу (див., наприклад, [4]). Досить часто штучні синапси “дублюють”, наскільки це можливо, реальні біологічні синапси. Основою для створення штучних синапсів є наноматеріали (нанотрубки). Отже, щоб створити штучний синапс, необхідна не тільки технологія обробки наноматеріалів, але й потрібно мати відносно повну інформацію про базові характеристики вихідного біологічного об'єкта. Це важливо, оскільки надійність базових елементів нейронної мережі безпосередньо впливає на її структурну стійкість.

Синапс являє собою фізіологічний контакт між двома мембранами (пресинаптичною та постсинаптичною) товщиною близько декількох десятків нанометрів. Загальна (і надзвичайно спрощена) схема передачі імпульсу через синапс така. При підході імпульсу до пресинаптичної мембрани в синапс вприскується біологічно активна речовина — медіатор. Медіатор транспортується (як правило, дифузійно) через синаптичну щілину і взаємодіє з рецепторами на постсинаптичній мембрані. Взаємодія медіатора з рецепторами є поштовхом для генерування нового імпульсу. Цей процес пороговий, тобто генерування імпульсу починається лише після того, як унаслідок взаємодії з медіатором буде активована певна кількість рецепторів на постсинаптичній мембрані. Для комплексного аналізу схема ця досить складна. Тому зазвичай предметом дослідження є окремі підпроцеси або підсистеми

ма. Наприклад, значну увагу дослідники приділяють вивченню вприскування медіатору в синаптичну щілину [3–13]. Пріоритетними питаннями при цьому, як правило, є цулова організація медіатору в області пресинаптичної мембрани та ймовірнісний характер процесу вприскування медіатору в щілину. Теоретичний аналіз в основному виконується на основі оригінальних математичних моделей або шляхом моделювання методами Монте-Карло. Аналогічні підходи використовуються і при вивченні процесів транспортування медіатору до постсинаптичної мембрани (наприклад, [13–18]) та взаємодії медіатора з рецепторами на постсинаптичній мембрані (включаючи властивості самих рецепторів та визначення зони активації — див., наприклад, праці [19–24]). Предмет нашого дослідження — взаємодія медіатору з рецепторами на постсинаптичній мембрані, яка є невід’ємним етапом активації постсинаптичної мембрани. Для цього в роботі запропоновано спеціальну математичну модель. Її особливість пов’язана передусім із тим, що в ній враховано неоднорідність розподілу медіатору в ділянці постсинаптичної мембрани та його дифузійний перерозподіл під час взаємодії з рецепторами. Ідеологічно запропонована модель є розширенням локальних кінетичних моделей, які застосовували в серії попередніх досліджень із вивчення активації постсинаптичної мембрани (див., наприклад, праці [18, 21–24]). Перед обговоренням математичної моделі виділимо основні механізми, які в ній ураховано. А саме:

- у початковий момент медіатор розподілений біля пресинаптичної мембрани нерівномірно;
- медіатор взаємодіє з вільними рецепторами;
- активний рецептор через певний час переходить у неактивний (вільний) стан із вивільненням медіатору;
- вивільнений медіатор автоматично виводиться зі синаптичної щілини.

Нас цікавитиме розподіл медіатору біля постсинаптичної мембрани під час взаємодії з рецепторами, а також концентрація вільних (чи активованих) рецепторів на постсинаптичній мембрані. Складність задачі пов’язана з тим, що на різних ділянках постсинаптичної мембрани активація відбувається з різною швидкістю (за рахунок нерівномірності розподілу медіатору та концентрації вільних рецепторів), що приводить до перерозподілу медіатору, а це впливає на активацію рецепторів і так далі. Зосередимося на математичних аспектах моделі, яка дає змогу проаналізувати всі ці процеси.

ВИХІДНІ РІВНЯННЯ

Позначмо через $x(r, t)$ кількість активованих рецепторів у точці з координатою r у момент часу t . У цьому випадку ми моделюємо постсинаптичну мембрану у вигляді диска радіусом R і вважаємо, що системі

притаманна радіальна симетрія. Тому залежність параметрів моделі від азимутального кута відсутня й залишається залежність лише від просторової координати $0 \leq r \leq R$ - відстані від центра мембрани до точки на поверхні мембрани. Вибір інваріантних щодо полярного кута початкових умов, хоч і є певним спрощенням, проте відповідає декільком практично важливим випадкам та дає змогу отримати прийнятну кількісну модель процесу з мінімальною можливою кількістю феноменологічних параметрів. Тому таке припущення вважаємо цілком прийнятним. Кількість медіатору в точці з координатою r у момент часу t позначмо через $y(r, t)$. Зміна із часом цих параметрів у межах моделі визначається через систему нелінійних диференціальних рівнянь у частинних похідних:

$$\frac{\partial x(r, t)}{\partial t} = k_1(x_0 - x(r, t))y(r, t) - k_2x(r, t), \quad (1)$$

$$\frac{\partial y(r, t)}{\partial t} = D\Delta y(r, t) - k_1(x_0 - x(r, t))y(r, t). \quad (2)$$

Згідно з правою частиною рівняння (1), швидкість зміни кількості активованих рецепторів є різницею доданка, що відповідає активації вільних рецепторів за рахунок взаємодії з медіатором, та доданку, що відповідає переходу активованих рецепторів у вільний стан. Перший доданок пропорційний добутку кількості вільних рецепторів та кількості медіатору $y(r, t)$. Кількість вільних рецепторів визначається як різниця загальної кількості рецепторів x_0 та кількості активованих рецепторів $x(r, t)$. Кількість рецепторів, що переходять з активного у вільний стан, пропорційна кількості активованих рецепторів. Коефіцієнти пропорційності у відповідних виразах позначено як k_1 та k_2 .

Рівняння (2) є, фактично, рівнянням дифузії (із коефіцієнтом дифузії D та оператором Лапласа $\Delta = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r \frac{\partial}{\partial r})$) з тою лише різницею, що в цьому рівнянні також ураховано зменшення кількості медіатору за рахунок його взаємодії з вільними рецепторами. При цьому ми виходимо з припущення, що той медіатор, який вивільняється при переході рецептора з активного у вільний (неактивний) стан, автоматично видаляється зі синаптичної щілини [23].

Окрім рівнянь, ми також використовуємо такі початкові та граничні умови:

$$x(r, t = 0) = 0, \quad (3)$$

$$y(r, t = 0) = f(r), \quad (4)$$

$$y(r = R, t) = 0. \quad (5)$$

Тут функцію $f(r)$ вважаємо відомою, і вона визначає розподіл медіатору біля постсинаптичної мембрани у початковий момент. Нульова початкова умова для параметра $x(r, t)$ означає, що в початковий момент усі рецептори у вільному стані. Нульова гранична умова для параметра $y(r, t)$ означає, що на границі мембрани медіатор відсутній.

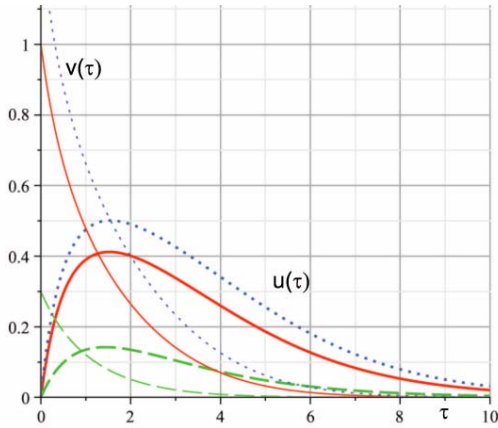


Рис. 1. (Кольоровий онлайн) Залежність кількості активованих рецепторів та медіатору від часу за умови відсутності дифузійних потоків медіатору. При розрахунках використано значення параметра $\lambda = 0.5$. Немонотонні криві з максимумами відповідають залежності $u(\tau)$, монотонно спадаючі криві — залежності $v(\tau)$. Суцільні криві відповідають початковому значенню медіатору $v(0) = 1$, штриховані — значенню $v(0) = 0.3$, а пунктирні — значенню $v(0) = 1.3$.

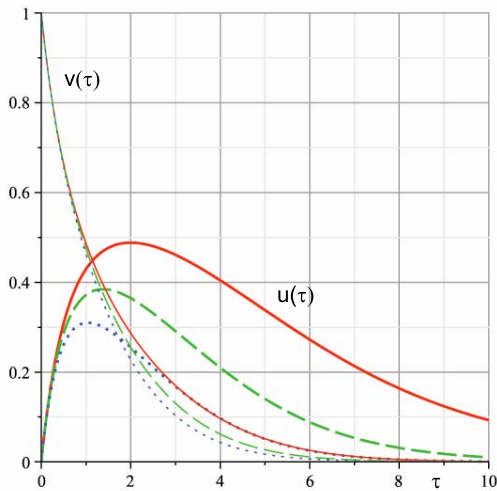


Рис. 2. (Кольоровий онлайн) Залежність кількості активованих рецепторів та медіатору від часу за умови відсутності дифузійних потоків медіатору. При розрахунках використано початкову умову $v(0) = 1$. Немонотонні криві з максимумами відповідають залежності $u(\tau)$, монотонно спадаючі криві — залежності $v(\tau)$. Суцільні криві відповідають значенню параметра $\lambda = 0.3$, штриховані — значенню $\lambda = 0.6$, а пунктирні — значенню $\lambda = 1$.

Зазначену систему рівнянь можна розв'язати тільки в числовому вигляді. Однак перед цим її доцільно знерозмірити. Зокрема, введемо нову просторову координату $z = r/R$, нову часову змінну $\tau = k_1 x_0 t$ та покладімо $x = x_0 u$ і $y = x_0 v$. У результаті маємо таку систему рівнянь:

$$\frac{\partial u(z, \tau)}{\partial \tau} = (1 - u(z, \tau))v(z, \tau) - \lambda u(z, \tau), \quad (6)$$

$$\frac{\partial v(z, \tau)}{\partial \tau} = a^2 \left(\frac{\partial^2 v(z, \tau)}{\partial z^2} + \frac{1}{z} \frac{\partial v(z, \tau)}{\partial z} \right) - (1 - u(z, \tau))v(z, \tau). \quad (7)$$

У цих рівняннях позначено $\lambda = k_2/(k_1 x_0)$ та $a^2 = D/(k_1 x_0 R^2)$. Щодо стосується початкових та граничних умов, то нульові умови залишаються нульовими, а початковий розподіл медіатору задається функцією $\phi(z) = f(Rz)/x_0$.

РОЗВ'ЯЗКИ СИСТЕМИ РІВНЯНЬ

Отже, розв'язок задачі залежить від двох параметрів (a^2 та λ), а також функції початкового розподілу медіатору $\phi(z)$. Як нульове наближення можемо розглянути випадок, коли дифузійні потоки медіатору вздовж поверхні постсинаптичної мембрани відсутні. Це відповідає значенню $a^2 = 0$. У цьому випадку просторова координата відіграє роль зовнішнього параметра і впливає на розв'язок лише через початкову умову для функції $v(\tau)$. На рис. 1 наведено графіки для залежностей $u(\tau)$ та $v(\tau)$ для декількох значень початкової концентрації медіатору. Параметр λ при цьому був сталим (зі значенням 0.5).

Часова залежність для кількості медіатору є монотонно спадаючою, тоді як залежність кількості активованих рецепторів зростає від нуля до максимального значення, а потім плавно й монотонно спадає до нуля (у нескінченності). Значення параметра λ впливає насамперед на ширину піка в залежності $u(\tau)$. На динаміку залежності $v(\tau)$ вплив цього параметра відносно незначний, про що свідчить рис. 2.

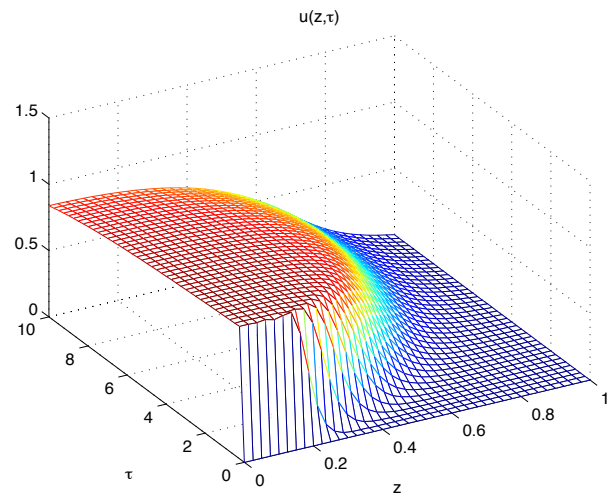


Рис. 3. (Кольоровий онлайн) Просторово-часовий розподіл кількості активованих рецепторів при значенні коефіцієнта дифузії $a^2 = 0.01$ та значенні параметра $\lambda = 0.5$.

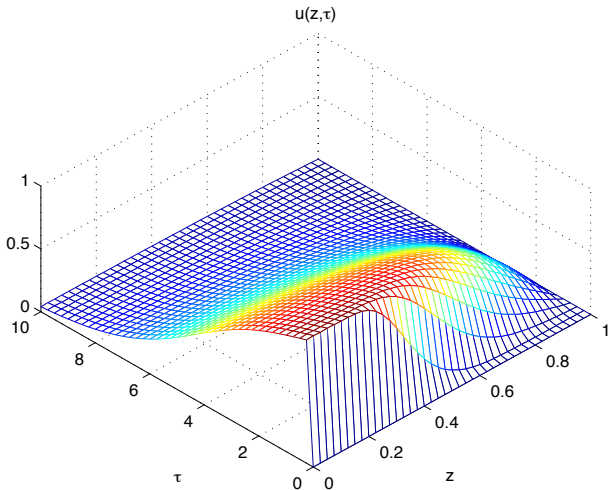


Рис. 4. (Кольоровий онлайн) Просторово-часовий розподіл кількості активованих рецепторів при значенні коефіцієнта дифузії $a^2 = 0.1$ та значенні параметра $\lambda = 0.5$.

Тут слід урахувати, що параметр λ визначає швидкість реакції з переходу активних рецепторів у неактивний стан і не входить явно в рівняння для визначення залежності $v(\tau)$.

Цікаво дослідити, як механізм дифузійного перерозподілу медіатора впливає на зазначені процеси. При цьому важливе значення матиме початковий розподіл медіатора біля постсинаптичної мембрани. Ми будемо виходити з того, що основна кількість медіатора локалізована в певній, відносно невеликій ділянці, утворюючи своєрідну “хмарку” (див. [1–3]). Оскільки тут йдеться про моделювання процесу, такий розподіл апроксимуємо степ-функцією, яка є сталою в певному діапазоні значень свого аргументу. Зокрема, при числових розрахунках ми вважаємо, що медіатор сконцентрований у центральній частині мембрани в ділянці радіуса 0.1 (тобто $\phi(z) = \text{const} \neq 0$ при $|z| \leq 0.1$ та $\phi(z) = 0$ при $|z| > 0.1$). Розрахунки виконано для декількох значень безрозмірного коефіцієнта дифузії a^2 при одному й тому самому значенні параметра $\lambda = 0.5$. Просторово-часовий розподіл кількості активованих рецепторів при значенні безрозмірного коефіцієнта дифузії $a^2 = 0.01$ наведено на рис. 3.

Важливим із прикладного погляду є те, що висота та ширина піка просторово-часового розподілу кількості активованих рецепторів визначає зону активації постсинаптичної мембрани. Можна очікувати, що для надійної передачі сигналу необхідно, аби розподіл мав відносно високий та широкий пік, що, власне кажучи, і спостерігаємо на рис. 3. Водночас, збільшення коефіцієнта дифузії призводить до суттєвого звуження такого піка. На рис. 4 показано результат розрахунків для просторово-часового розподілу активованих рецепторів постсинаптичної мембрани за значення коефіцієнта дифузії $a^2 = 0.1$. Тенденція стає ще очевиднішою, якщо звернутися до рис. 5, на якому проілюстровано результати розрахунків для значення безрозмірного коефіцієнта дифузії $a^2 = 1$. Аналогічну ситуацію маємо і для інших значень розрахункових

параметрів. А саме, наслідком дифузійних процесів є якісний перерозподіл медіатора. Якщо мова йдеться про початковий розподіл медіатора з локалізацією в центральній частині мембрани, то дифузійні процеси радше призводять до зменшення зони активації і тим самим знижують надійність синаптичного каналу. З іншого боку, якщо припустити, що медіатор локалізований не в центральній частині постсинаптичної мембрани, то можна очікувати, що за рахунок дифузії зона активації постсинаптичної мембрани зростатиме. Числове моделювання дає підстави не відкидати такої гіпотези. На підтвердження на рис. 6 наведено результати числових розрахунків для випадку, коли медіатор локалізований уздовж кругової лінії радіуса 0.5.

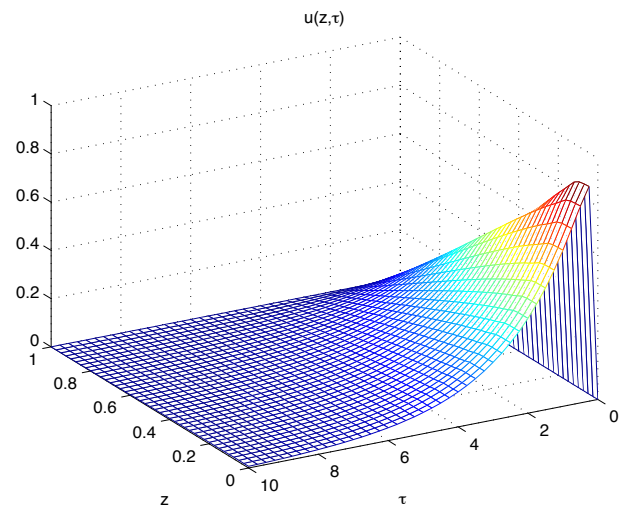


Рис. 5. (Кольоровий онлайн) Просторово-часовий розподіл кількості активованих рецепторів при значенні коефіцієнта дифузії $a^2 = 1$ та значенні параметра $\lambda = 0.5$.

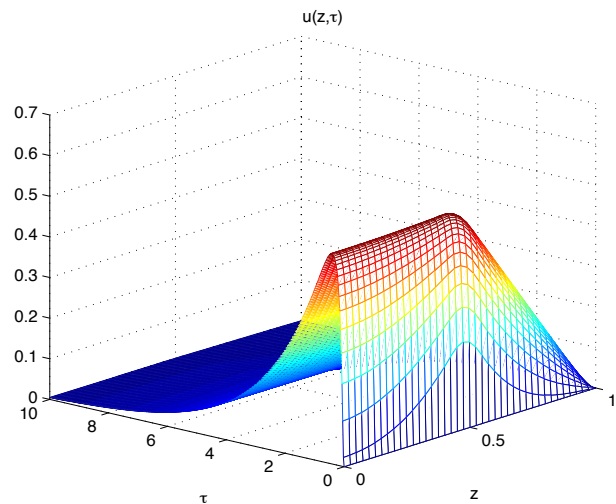


Рис. 6. (Кольоровий онлайн) Просторово-часовий розподіл кількості активованих рецепторів при значенні коефіцієнта дифузії $a^2 = 1$ та значенні параметра $\lambda = 0.5$. У початковий момент медіатор розподілений уздовж кільця радіуса 0.5.

Товщина прошарку, в якому в початковий момент локалізований медіатор, становила 0.1 (тобто $\phi(z) = \text{const} \neq 0$ при $|z - 0.5| \leq 0.05$ та $\phi(z) = 0$ при $|z - 0.5| > 0.05$), параметр $\lambda = 0.5$, а коефіцієнт дифузії $a^2 = 1$.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ВИСНОВКИ

Отримані результати мають певні, досить нетривіальні наслідки для формування біофізичної концепції синаптичної передачі нейронних сигналів та порушують низку питань.

Як зазначалося вище, збільшення коефіцієнта дифузії приводить до швидшого перерозподілу медіатору (залежно від кількості активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані). У цьому сенсі дифузійний механізм мав би зменшувати зону та час активації постсинаптичної мембрани. З іншого боку, існує усталене уявлення про те, що функціонування значної кількості синаптичних каналів базується на механізмі дифузійного транспорту медіатору від пресинаптичної мембрани до постсинаптичної мембрани (див., наприклад, [13, 16, 25]). І цей транспорт має відбуватися досить швидко, оскільки цілком очевидно, що надійність синаптичного каналу безпосередньо залежить від швидкості, з якою медіатор після вприскування в синаптичну щілину потрапляє на постсинаптичну мембрану [15]. Цей же механізм, як ми з'ясували, має призводити до зменшення зони активації. Водночас, синапс у плані передачі нервових імпульсів є стійким

та надійним функціональним елементом — як мінімум у звичайному фізіологічному режимі [1–3].

Можна запропонувати принаймні два пояснення для такої ситуації. По-перше, надійна робота синапсу могла би бути пов'язана з наявністю каналів, якими розповсюджується медіатор. Їх можна розглядати як систему, у якій дифузія в різних напрямках відбувається по-різному. По-друге, функціонування синаптичного каналу в стійкому режимі мало би пояснення за умови, що радіус постсинаптичної мембрани є набагато більшим від товщини синаптичної щілини. Наявні експериментальні дані та теоретичні розрахунки свідчать про те, що обидві ситуації є цілком реальними на практиці (див., наприклад, [13–15]). Отже, деякі морфологічні та геометричні параметри синаптичного каналу могли би мати досить просте пояснення. Однак для остаточної відповіді на питання про роль дифузійних механізмів у роботі синапсів необхідним вбачається провести адекватне експериментальне дослідження.

Також слід зазначити, що отримані в роботі числові результати на якісному рівні добре узгоджуються з результатами попередніх робіт щодо моделювання постсинаптичної активності (див., наприклад, праці [12, 16–19, 25]). Водночас, модель, яку ми запропонували, має ту суттєву перевагу, що дає змогу визначити області локалізації медіатору перед постсинаптичною мембраною і фактично відкриває шлях для розрахунку параметрів штучних синапсів каналного типу.

-
- [1] А. В. Сидоров, *Физиология межклеточной коммуникации* (БГУ, Минск, 2008).
- [2] А. Л. Зефирова, С. Ю. Черанов, Р. А. Гиниатуллин, Г. Ф. Ситдикова, С. Н. Гришин, *Медиаторы и синапсы* (КГМУ, Казань, 2003).
- [3] S. O. Rizzoli, W. J. Betz, *Nat. Rev.* **6**, 57 (2005).
- [4] T. Ohno *et al.*, *Nat. Mater.* **10**, 591 (2011).
- [5] J. Lichtenberger, P. Fromherz, *Biophys. J.* **92**, 2266 (2007).
- [6] J. Trommershauser, R. Schneggenburger, A. Zippelius, E. Neher, *Biophys. J.* **84**, 1563 (2003).
- [7] V. Scheuss, E. Neher, *Biophys. J.* **81**, 1970 (2001).
- [8] S. Weis, R. Schneggenburger, E. Neher, *Biophys. J.* **77**, 2418 (1999).
- [9] L. G. Wu, W. J. Betz, *Biophys. J.* **74**, 3003 (1998).
- [10] D.M.J. Quastel, *Biophys. J.* **72**, 728 (1997).
- [11] M. Shtrahman, C. Yeun, D.W. Nauen, G. Bi, X. Wu, *Biophys. J.* **89**, 3615 (2005).
- [12] О. М. Васильев, С. В. Кисляк, *Журн. фіз. досл.* **14**, 4801 (2010).
- [13] J. Kleinle, K. Vogt, H. R. Luscher, L. Muller, W. Senn, K. Wyler, J. Streit, *Biophys. J.* **71**, 2413 (1996).
- [14] J. Kruk, H. Korn, D. S. Faber, *Biophys. J.* **73**, 2874 (1997).
- [15] R. Khanin, H. Pamas, L. Sengel, *Biophys. J.* **67**, 966 (1994).
- [16] J. L. Smart, J. A. McCammon, *Biophys. J.* **75**, 1679 (1998).
- [17] K. Tai *et al.*, *Biophys. J.* **84**, 2234 (2003).
- [18] О. М. Васильев, О. В. Чалий, *Укр. фіз. журн.* **54**, 1183 (2009).
- [19] I. C. Kleppe, H. P. C. Robinson, *Biophys. J.* **77**, 1418 (1999).
- [20] K. Zheng, A. Scimemi, D. A. Rusakov, *Biophys. J.* **95**, 4584 (2008).
- [21] О. В. Чалий, О. В. Зайцева, *Ukr. Journ. Phys.* **54**, 366 (2009).
- [22] A. V. Chalyi, E. V. Zaitseva, *J. Phys. Stud.* **11**, 322 (2007).
- [23] A. V. Chalyi, A. N. Vasil'ev, *Phys. Alive* **8**, 32 (2000).
- [24] A. V. Chalyi, L. M. Chernenko, in: *Dynamical phenomena at interfaces, surfaces and membranes* (Nowa Science Publishers, New York, 1993), p. 457.
- [25] M. R. Bennett, L. Farnell, W. G. Gibson, G. T. Macleod, P. Dickens, *Biophys. J.* **78**, 1106 (2000).

MODELING OF POSTSYNAPTIC MEMBRANE ACTIVATION

S. I. Braichenko, A. N. Vasilev
Taras Shevchenko National University of Kyiv
60, Volodymyrska St., Kyiv, UA-01601, Ukraine,
e-mail: vasilev@univ.kiev.ua

We propose a nonlinear model that describes the process of postsynaptic membrane activation while the nerve impulse is spreading through the synaptic cleft. The model accounts among other things for redistribution at the postsynaptic membrane of the mediator that is a biologically active substance due to which the membrane activation occurs. We show that diffusion mechanisms play a leading role in the process of the activation zone formation on the postsynaptic membrane. The results of numerical modeling for the activation process of the postsynaptic membrane are presented for the case when at the initial moment the mediator is localized at the center of the postsynaptic membrane.