

Б. А. ГЕР

**РОЛЬ ФИЗИКО-БИОХИМИЧЕСКОГО РАЗОБЩИТЕЛЬНОГО
МЕХАНИЗМА ДВУХКАМЕРНЫХ СИНАПСОВ В ЭВОЛЮЦИИ
ИХ БЫСТРОДЕЙСТВИЯ**

(Представлено академиком Е. М. Крепом 3 VIII 1972)

Математическое рассмотрение двухкамерной диффузионной модели синапса быстрого фазного волокна млекопитающего позволило установить наличие двухтактного механизма снижения концентрации ацетилхолина (АХ) в первичной синаптической щели и показать зависимость между выраженностью вторичных складок и быстродействием нервно-мышечного прибора (¹).

В настоящей работе делается попытка сопоставления теоретических выводов (¹) с некоторыми литературными морфо-физиологическими фактами, полученными при экспериментальном изучении синапсов разных типов мышечных волокон позвоночных, для дальнейшего выяснения роли субсинаптического аппарата (см. табл. 1).

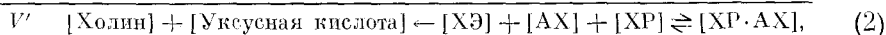
При сравнении I, II и III типов мышечных волокон обращает внимание тот факт, что постепенное возрастание мембранного и критического потенциалов (табл. 1, №№ 5, 6) сопровождается в этом ряду а) увеличением количества АХ, выбрасываемого в синаптическую полость во время единичного нервного импульса, что приводит к возрастанию амплитуды потенциала концевой пластинки (п.к.п.) (табл. 1, №№ 7, 9); б) укорочением постсинаптического тока (п.с.т.), п.к.п. и ростом пропускной способности их синапсов (табл. 1, №№ 10, 11, 12).

Представляется весьма вероятным, что совмещение в ходе эволюции процессов а) и б) приводит к противоречивым требованиям, предъявляемым к холинэстеразе (ХЭ) (табл. 1, №№ 7, 8).

Рассмотрим трехкомпонентную биохимическую систему

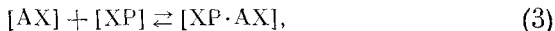


в синапсе тонического волокна после раздражения двигательного нерва:



где V' — внутренняя полость синапса, состоящего из одной камеры (табл. 1, № 1), а XP — синаптические холинорецепторы.

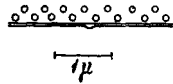
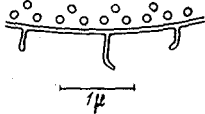
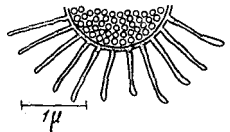
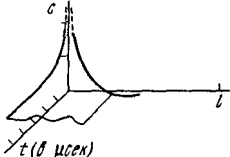
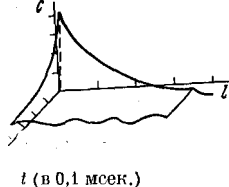
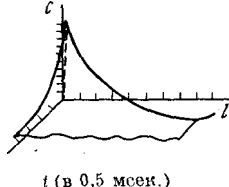
В системе (2) одновременно протекают две биохимические реакции



Считается, что общность субстрата этих реакций и необратимость (4) служат причиной прекращения (3) и, следовательно, создают основу для уменьшения длительности п.с.т. с повышением интенсивности гидролиза АХ. Такое ускорение гидролиза медиатора может быть достигнуто, например, за счет увеличения количества или активности энзима. Однако вероятным следствием этого процесса, идущего на фоне уменьшения сопротивления мышечной мембраны, будет снижение эффективности (3), падение величины п.с.т. и амплитуда п.к.п. Таким образом действительно, требование к ХЭ, связанное с сокращением длительности п.с.т. в однок-

Таблица 1

Некоторые морфо-физиологические особенности нервно-мышечных синапсов разных типов

ММ. п.п.		Тип синапса		
		I. Холинэргический тонических и промежуточных волокон	II. Холинэргический медленных фазных волокон	III. Холинэргический быстрых фазных волокон
1	Морфология (схема)			
2	Тип системы	Закрытая (1)	Закрытая, с внутренней «дыркой» малого диаметра (1)	Закрытая, с внутренней «дыркой» большого диаметра (1)
3	Способ снижения концентрации медиатора в первичной синаптической камере	Однотактный, медленный, преимущественно за счет гидролиза АХ холинэстеразой (1)	Двухтактный. Первый такт — быстрый — диффузия в синаптические складки; второй такт — медленный — гидролиз холинэстеразой (1)	Двухтактный. Первый такт — быстрый (ускоренная диффузия в синаптические складки); второй такт — медленный (ускоренный гидролиз ХЭ) (1)
4	Трехмерная диаграмма концентрационного профиля медиатора в синаптической полости (приблизительно) *			
5	Мембранный потенциал мышечного волокна	55 мВ (лягушка) (5) 65 мВ (лягушка) (5)	78,6 мВ (крыса) (5) 75—80 мВ (лягушка) (5)	85,2 мВ (крыса) (5)
6	Критический потенциал мышечного волокна		8,2 мВ (крыса) (5)	11,2 мВ (крыса) (5)
7	Количество АХ, выделяющегося на один нервный импульс	(7) Меньше, чем в фазном (7)		Больше, чем в тоническом

8	Количество холинэстеразы в синапсе				Меньше, чем в фазном (8, 2)		Больше чем, в тоническом (8, 2)	
	Величина п.к.п.				Около 10 мв (7)		Больше 40 мв (7)	
9	Длительность постсинаптического тока				16 мсек. (10)		4—5 мсек. (лягушка) (9)	
10	Длительность п.к.п.				30—150 мсек. (10-12)		1,3 мсек. (10)	
11	Величина стойкой деполаризации постсинаптической мембраны (в % от максимальной) при ритмической стимуляции нерва лягушки				10 гц — 60% 100 гц — 94% (5)		4,5 мсек. (9)	
12					10 гц — 3,2% 100 гц — 70% (5)		10 гц — 0% 100 гц — 30% (5)	

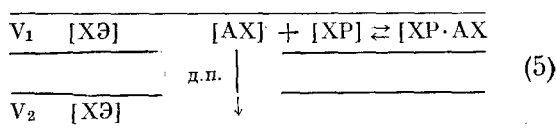
* I — длина синаптической складки в 1000 Å; C — концентрация AX в единицах $C_2 = C_d/(V_1 + V_2)$ (1).

мерной системе (2) (процесс б)), оказывается противоречащим требованию, обеспечивающему увеличение амплитуды п.к.п. в эволюции (процесс а)).

Вторым, количественно, установленным, но трудно объяснимым фактом является наличие в синапсах фазных мышц позвоночных большого «избытка» ХЭ, что заставило усомниться в справедливости закона действия масс для системы (1) двухкамерного нервно-мышечного соединения (13-16).

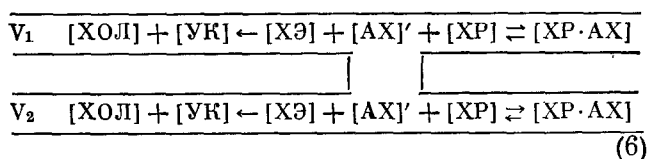
Встает вопрос о существовании тех механизмов, с помощью которых теоретические противоречия, связанные с эволюционным процессом повышения быстродействия синапсов, оказались разрешенными природой столь странным образом, что система в целом как будто бы перестала подчиняться закону действия масс.

Анализ (1) в двухтактном синапсе. В начале первого такта (1) может существенным образом зависеть от неблагоприятных условий для энзиматического гидролиза медиатора, когда основная его масса находится в первичной камере (табл. 1, III, № 4) (17, 18). Поэтому первый такт, связанный прежде всего с диффузионным перераспределением (д.п.) AX, можно представить в виде

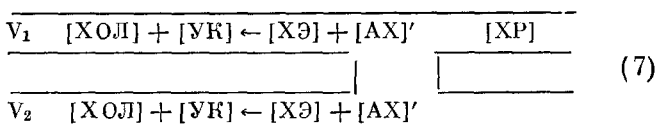


где V_1 — первичная, а V_2 — вторичная синаптические камеры.

В начале второго такта (1) может иметь характер



или



где $[AX]'$ — концентрация медиатора, создавшаяся в системе через τ мсек после (5). Для синапсов III типа (табл. 1), у которых длина вторичной

складки l составляет около 1μ , а время выравнивания ($\tau = l^2/D$ ⁽¹⁹⁾) даже при максимальном значении коэффициента диффузии медиатора ($7,6 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2 \cdot \text{сек}^{-1}$) сопоставимо с продолжительностью п.с.т., приходится признать справедливость (7). Следовательно, в такой системе второй такт, связанный прежде всего с энзиматическим гидролизом АХ ⁽¹⁾, осуществляется уже после того, как медиатор потерял свою физиологическую активность вследствие д.п. В результате система работает по схеме (5) — (7), основная особенность которой состоит в территориально-временном разобщении (3) от (4) (ср. (5) с (7)). Легко заметить, что степень такого физико-биохимического разобщения зависит от двух особенностей системы: 1) от длины и объема вторичных складок и 2) от пороговой чувствительности синаптических ХР к медиатору. С другой стороны, сама возможность двухтактного режима работы двухкамерного синапса по схеме (5) — (7) связана с чрезвычайной ролью внутрисинаптической диффузии, которая при доставке медиатора к местам основных запасов энзима ⁽¹⁸⁾ в полном соответствии со вторым законом термодинамики обеспечивает снижение [АХ] в системе.

Анализ морфо-физиологических особенностей синапсов в процессе перехода однокамерных систем в двухкамерные обнаруживает хорошую корреляцию между постепенным ростом интенсивности внутрисинаптической диффузии и укорочением п.с.т. (табл. 1, №№ 1, 11). Это обстоятельство, как и наличие «избытка» ХЭ в двухкамерных синапсах, говорит о возможности постепенного возникновения и существования двухтактного механизма работы этих образований.

В то же время функционирование двухкамерного синапса по схеме (5) — (6), принципиально неотличающейся от (2), напротив, должно было бы сопровождаться удлинением п.с.т., так как возрастание длины складки в 20 раз увеличивает время выравнивания в 400 раз. Кроме того, в схеме (5) — (6), как и в (2), нельзя усмотреть теоретической возможности создания «избытка» энзима без нарушения закона действия масс в биохимической системе синапса (1).

Таким образом, вторичная складка в двухкамерном синапсе выполняет по крайней мере следующие функции: 1) разобщает (3) и (4); 2) исключает ХЭ из процесса регуляции длительности п.с.т.; 3) устраняет противоречие в тех требованиях, которые предъявляет к энзиму эволюционный процесс; 4) обеспечивает возможность создания «запаса» ХЭ в синапсе для «отработанного» медиатора и в итоге 5) увеличивает пропускную способность системы.

Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова
Академии наук СССР
Ленинград

Поступило
3 VIII 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Б. А. Гер, Е. М. Дынъкин, А. Н. Качмап, ДАН, **209**, № 2 (1973).
- ² B. Csillik, Functional Structure of the Post-synaptic Membrane in the Myoneural Junction, Budapest, 1967. ³ S. Page, J. Cell. Biol., **26**, 477 (1965). ⁴ A. H. Padykula, G. F. Gauthier, J. Cell. Biol., **35**, 153A (1967). ⁵ Г. А. Наследов, В. В. Федоров, Физиол. журн. СССР, **52**, 757 (1966). ⁶ В. В. Федоров, Автореф. кандидатской диссертации, Л., 1971. ⁷ Е. К. Жуков, Очерки по нервно-мышечной физиологии, «Наука», 1969. ⁸ R. Couteaux, Intern. Rev. Cytol., **4**, 355 (1955). ⁹ A. Takeuchi, N. Takeuchi, J. Neurophysiol., **22**, 395 (1959). ¹⁰ J. Oomura, T. Tomita, In: Study on Properties of Neuro-muscular Junction, Tokyo, 1960, p. 181. ¹¹ S. W. Kuffler, E. M. Vaughan Williams, J. Physiol., **121**, 229 (1953). ¹² W. Burke, B. L. Ginsborg, J. Physiol., **132**, 586 (1956). ¹³ A. S. V. Burgen, F. Hobbiger, Brit. J. Pharmacol., **6**, 593 (1951). ¹⁴ W. K. Berry, C. L. Evans, J. Physiol., **115**, 46P (1951). ¹⁵ J. Wieckowski, E. A. Barnard, J. Cell. Biol., **35**, 143A (1967). ¹⁶ Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Handb. d. experimentellen pharmacologie, **15**, Ed. by G. B. Koelle, 1963, p. 604. ¹⁷ L. H. Cohen, P. B. Hagen, Canad. J. Biochem. Physiol., **42**, 593 (1964). ¹⁸ A. W. Rogers et al., Nature, **210**, 1003 (1966). ¹⁹ A. Einstein, Ann. Phys., **17**, 549 (1905).