

УДК 612.815:577.3

ФИЗИОЛОГИЯ

Б. А. ГЕР, Е. М. ДЫНЬКИН, А. И. КАЧМАН

ДВУХКАМЕРНАЯ ДИФФУЗИОННАЯ МОДЕЛЬ СИНАПСА

(Представлено академиком Е. М. Крепсом 10 VIII 1972)

Считается, что процесс снижения концентрации медиатора в синаптической полости определяют два фактора: 1) энзиматический гидролиз (э.г.); 2) диффузия за пределы синапса (^{1, 2}). Однако для нервно-мышечных синапсов быстрых фазных волокон млекопитающих существует еще один фактор уменьшения исходной концентрации (C_1) ацетилхолина (АХ) в первичной синаптической щели (объема V_1); 3) диффузионное перераспределение медиатора (д.п.) между V_1 и вторичной синаптической полостью (объема V_2). Поскольку д.п. само по себе не связано с химической инактивацией АХ, максимальная степень снижения C_1 при этом может достигать уровня $C_2 = C_1 / (V_1 + V_2)$.

В настоящей работе строится математическая модель синапса, которая позволяет, в частности, сравнить времена релаксации процессов типа э.г. и д.п. (τ_1 и τ_2 соответственно) и оценить их вклады в быстроедействие синапса в целом.

Общая характеристика диффузионной модели синапса (рис. 1).

1. Синаптическая полость разделена на две камеры V_1 и V_2 , причем $V_2 \gg V_1$ (³⁻⁵).

2. V_1 сообщается с V_2 устьями вторичных синаптических складок, которые расположены сравнительно регулярно на уровне постсинаптической мембраны (п.с.м.), обращенной в V_1 . Доля площади (ρ_1), приходящаяся на устья вторичных складок, составляет 10–20% от всей площади продольного сечения V_1 (рассчитано по электронным микрофотограммам (³⁻⁵)). Анализ трехмерных реконструкций нервно-мышечных синапсов позволяет заключить, что площадь контакта V_1 с экстрацеллюлярным пространством ничтожна по сравнению с ρ_1 (см., например, (⁶)). Поэтому фактор 2 исключен из рассмотрения.

Рис. 1. Двухкамерная диффузионная модель синапса. V_1 — объем первичной синаптической щели; V_2 — суммарный объем вторичных синаптических складок

3. Допускается, что молекулы АХ могут свободно диффундировать (с определенным коэффициентом диффузии D) во всей внутрисинаптической полости (^{1, 9-11}).

4. Нервный импульс приводит к выбросу из пресинаптического окончания в V_1 большого количества молекул АХ (¹²). Вслед за этим молекулы медиатора диффундируют в V_2 и поглощаются на п.с.м. основной массой холинэстеразных (ХЭ) центров (¹³). Считается, что активные центры ХЭ расположены на п.с.м. достаточно равномерно с эффективной поверхностной плотностью ρ_2 . Из (¹³) можно принять, что по порядку величины $\rho_2 \approx 0,05\%$, т. е. $\rho_2 \ll \rho_1$.

Кинетика диффузии.

Решение задачи о соотношении τ_1 и τ_2 в условиях описанной модели сводится к оценке скоростей «поглощения» молекул АХ устьями вторичных синаптических складок и активными центрами ХЭ.

Диффузия описывается обычным уравнением

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D^2 \Delta u, \quad \text{где} \quad \Delta u = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2}.$$

Формулируя обычным образом условия, «поглощение» можно описать так: имеется множество E — зона поглощения на п.с.м. в V_1 , причем доля площади E в любом единичном квадрате есть ρ . Тогда в точках E $u = 0$ (поглощение); в прочих точках границы $\partial u / \partial n = 0$ (изоляция).

С помощью формулы Грина можно показать, что в пространстве L^2 оператор $-\Delta$ с такими краевыми условиями будет положительно определенным оператором с вполне непрерывным обратным. Следовательно, к данной краевой задаче применим метод Фурье, и потому ее решение можно представить в виде

$$u(x, y, z, t) = \sum_n e^{-\lambda^{(n)} D^2 t} C_n' u_n(x, y, z),$$

где $\lambda^{(n)}$ и u_n — собственные числа и функции оператора $(-\Delta)$, а C_n' определяются начальными данными и для этой задачи значения не имеют.

Предположим, что ρ — весьма малая плотность. Тогда задача будет малым возмущением краевой задачи Неймана ($\partial u / \partial n = 0$ всюду), у которой $\lambda^0 = 0$, а $\lambda^{(n)}$ при $n > 0$ — целые числа. Из этого следует, что в рассматриваемой задаче λ^0 должно быть мало, а прочие $\lambda^{(n)}$ — велики по сравнению с λ^0 . Отсюда

$$u = e^{-\lambda^0 D^2 t} u'(x, y, z) + e^{-\lambda^{(1)} D^2 t} u''(x, y, z, t).$$

Здесь второй член стремится при $t \rightarrow \infty$ к нулю значительно быстрее, чем первый. Поэтому рассматриваемый процесс происходит как бы в два этапа. На первом этапе достигается быстрое пространственное перераспределение медиатора, после чего создается равновесная концентрация, которая в свою очередь, медленно убывает по закону $e^{-\lambda^0 D^2 t}$. Поэтому для ответа на вопрос о снижении концентрации медиатора в целом необходимо выяснить зависимость числа λ^0 от ρ .

Если описать λ^0 с помощью вариационного принципа ⁽¹¹⁾ и применить для оценок рассуждения, аналогичные доказательству неравенства Фридрихса, можно получить оценку $\lambda^0 \propto \rho$.

Таким образом, оказывается, что $\tau_1 / \tau_2 \approx \rho_2 / \rho_1$. Это значит, что в условиях рассмотренной модели синапса быстрого фазного волокна млекопитающего снижение концентрации АХ в V_1 происходит в два такта: 1) скакательный сброс C_1 за счет д.п. до C_2 и 2) гораздо более медленное (приблизительно на два порядка) снижение C_2 в результате э.г.

Кинетика массообмена медиатора между V_1 и V_2 .

Быстродействие (пропускная способность) рассматриваемой модельной системы синапса будет определяться двумя обстоятельствами: а) скоростью диффузии АХ из V_1 в V_2 и б) отсутствием перепополнения полости синапса медиатором. Поэтому, если на периодически следующие друг за другом через τ мсек. впрыскивания АХ система отвечает полноценными и неизменными во времени импульсами, это значит, что выполняются следующие два условия:

1) За τ мсек. C_1 в V_1 снижается за счет «провала» медиатора в V_2 ниже некоторого порога.

2) Концентрация АХ в V_2 все время остается ниже, по крайней мере,

того же самого порога (это и значит, что полость синапса не переполняется).

Дадим точное описание процесса (см. рис. 1). В V_1 каждые τ мсек. вводится порция АХ, который свободно диффундирует во всем объеме V_1 и через горловины V_2 проникает в V_2 . Поэтому его концентрация в V_1 падает. В V_2 АХ также свободно диффундирует и поглощается на ее п.с.м. холинэстеразой. Соотношение плотностей соединительных «горловин» и холинэстеразных поглощающих центров таково, что $\rho_2 \ll \rho_1$.

Концентрацию АХ в V_1 обозначим $u_1(x, y, z, t)$, а в V_2 — $u_2(x, y, z, t)$. Если первоначальная концентрация медиатора, которая создается при впрыскивании, составляет u_0 , то условия 1) и 2) будут звучать так:

1) $u_1|_{t=\tau} \leq u_0/z$, где z — порог релаксации;

2) $u_2 \leq u_0/z$ всегда.

Если условие 2) выполнено, то процессы диффузии, происходящие в V_1 и V_2 , не влияют друг на друга и могут рассматриваться независимо.

З а м е ч а н и е. Понятие времени релаксации является весьма относительным. В частности, постоянный множитель при времени означает просто изменение порога релаксации и не имеет значения в рассматриваемой задаче.

Пусть λ_1 и λ_2 — значения λ^0 для V_1 и V_2 соответственно, $\lambda_1/\lambda_2 \sim \rho_1/\rho_2 \gg 1$. В V_1 концентрация АХ убывает по закону $e^{-\lambda_1 t}$, и поэтому условие 1) заставляет нас потребовать, чтобы $e^{-\lambda_1 \tau} \leq 1/z$.

$$\tau \geq \ln z / \lambda_1 \sim \ln z / \rho_1. \quad (1)$$

Рассмотрим процессы, происходящие в V_2 . За время dt туда поступает $\lambda_1 u_1 V_1 dt = \lambda_1 e^{-\lambda_1 t} u^{(0)} V_1 dt$ АХ, а количество медиатора, уже находящегося в V_2 , убывает по закону $e^{-\lambda_2 t}$. Поэтому

$$du_2 = -\lambda_2 u_2 dt + \lambda_1 e^{-\lambda_1 t} u^{(0)} \frac{V_1}{V_2} dt.$$

Если в начале ($t=0$) концентрация АХ в V_2 была $u_2^{(0)}$, то будем иметь из этого уравнения

$$u_2(t) = u_2^{(0)} e^{-\lambda_2 t} + \frac{\lambda_1 u^{(0)}}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot \frac{V_1}{V_2} [e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t}]$$

и, в частности, при $t = \tau$

$$u_2(\tau) = u_2^{(0)} e^{-\lambda_2 \tau} + \Delta, \quad \text{где } \Delta \sim \frac{V_1}{V_2} (e^{-\lambda_2 \tau} - e^{-\lambda_1 \tau}).$$

Следовательно, при n -м впрыскивании

$$u_2(n\tau + \tau) = e^{-\lambda_2 \tau} u_2(n\tau) + \Delta,$$

и так как $u_2(0) = 0$, то легко видеть, что

$$u_2(n\tau) = \frac{\Delta}{1 - e^{-\lambda_2 \tau}} (1 - e^{-n\lambda_2 \tau}) \xrightarrow{n} \frac{\Delta}{1 - e^{-\lambda_2 \tau}}.$$

Отсюда условие 2) можно записать так:

$$\Delta / (1 - e^{-\lambda_2 \tau}) \leq 1/z, \quad \text{т. е.} \quad V_1 / V_2 \leq (e^{\lambda_2 \tau} - 1) / z.$$

$$\rho_2 \tau \geq \ln [1 + z V_1 / V_2]. \quad (2)$$

Эти условия, 1) и 2), являются окончательными результатами анализа.

Таким образом, при достаточном объеме V_2 система получает значительный выигрыш в быстродействии по сравнению с однокамерной системой (когда должно иметь место $\rho_2 \tau \geq \ln z$). Кроме того, при достаточном объеме V_2 быстродействие системы целиком определяется временем релаксации в V_1 ($1/\rho_1$) и переполнение никогда не наступает. Так,

например, при $V_1/V_2 \approx 1/20$, $z \approx 2$ система может пропускать в 10 раз более высокочастотные стимулы, чем при простом поглощении.

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

Поступило
2 VIII 1972

Всесоюзный научно-исследовательский
институт синтетического каучука им. С. В. Лебедева
Ленинград

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Дж. Экклс, Физиология нервных клеток, ИЛ, 1959. ² Б. Катц, Нерв, мышца, синапс, М., 1968. ³ R. Coureaux, Rev. Canad. Biol., 6, 563 (1947). ⁴ E. de Harven, C. Coërs, J. Biophys. and Biochem. Cytol., 7, 7 (1959). ⁵ Е. К. Жуков, Очерки по нервно-мышечной физиологии, «Наука», 1969. ⁶ G. M. Lehrer, L. A. Ornstein, J. Biophys. and Biochem. Cytol., 6, 399 (1959). ⁷ R. J. Barnett, J. Cell. Biol., 12, 247 (1962). ⁸ R. Davis, G. B. Koelle, J. Cell. Biol., 34, 157 (1967). ⁹ P. Fatt, Physiol. Rev., 34, 674 (1954). ¹⁰ A. G. Ogston, J. Physiol., 128, 222 (1955). ¹¹ K. Krnjević, J. F. Mitchell, J. Physiol., 153, 562 (1960). ¹² B. Katz, The Release of Neural Transmitter Substances, 1969. ¹³ A. W. Rogers, Z. Darzynkiewicz et al., Nature, 210, 1003 (1966). ¹⁴ С. Г. Михлин, Курс математической физики, «Наука», 1968.