

# Математическая модель преобразования информации в синапсах ленточного типа

Н. В. КУЛИКОВСКАЯ,  
В. И. КУРИЛОВ, С. А. ДАВЫДКИН  
Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова  
e-mail: nvkpostb@mail.ru

УДК 531/534:57

**Ключевые слова:** синапс, синаптическое тело, везикулы, волосковая клетка, адаптация, математическая модель, экзоцитоз.

## Аннотация

В этой статье мы делаем попытку создать математическое описание физиологического процесса в пресинаптическом окончании волосковых клеток полукружного канала вестибулярной системы животных. Входом модели является рецепторный потенциал волосковой клетки, а выходом — интенсивность выхода нейротрансмиттера в синаптическую щель. Новейшие исследования показали, что преобразование сигнала, которое вносит медленную адаптацию в афферентные ответы, должно располагаться между потенциалом волосковой клетки и генератором спайковой активности афферента. Однако генерация спайков при введении тока в первичный нейрон имеет тонический характер и не проявляет такой адаптации, как мы рассматриваем здесь. Это приводит к гипотезе, что главное место возникновения медленной адаптации в вестибулярных афферентах — это синаптическая передача между волосковой клеткой и первичным нейроном. Как частный случай мы рассмотрели адаптацию выхода трансммиттера при ступенчатом изменении рецепторного потенциала. Адекватность результатов моделирования и данных экспериментов может быть получена совместным использованием данных морфологических и динамических экспериментов.

## Abstract

*N. V. Kulikovskaya, V. I. Kurilov, S. A. Davydkin, A mathematical model of information transfer in the ribbon synapses, Fundamentalnaya i prikladnaya matematika, vol. 11 (2005), no. 8, pp. 205—221.*

In this paper we make an attempt to construct a mathematical description of physiological processes in presynaptic ending in semicircular canal hair cells of the vestibular system. The receptor potential of the hair cell is the model input. The intensity of the neurotransmitter entering into the synaptic cleft is the model output. The newest investigations established that signal processing which introduces slow adaptation in the afferent responses, must be interposed between the hair cell voltage and the afferent discharge. Afferent spike generation in the semicircular canals, however, results in relatively tonic spike trains in response to steps of current injection and is not likely to introduce the type of adaptation reported here. This leads to the hypothesis that the primary sites for adaptation in the vestibular afferents is the synaptic transference between hair cell and afferent. As a case in point, we studied adaptation of the neurotransmitter entering into synaptic

*Фундаментальная и прикладная математика*, 2005, том 11, № 8, с. 205—221.

© 2005 *Центр новых информационных технологий МГУ,  
Издательский дом «Открытые системы»*

cleft to step of the receptor potential. Adequateness of the modeling results and the experimental data may be achieved by combining using of the dynamic and morphological experimental results.

## Введение

В нашем коллективе проводится работа, целью которой является создание общей математической модели функционирования вестибулярных органов животных. Такая модель должна включать в себя по крайней мере шесть последовательных блоков: механизм перевода механического ускорения головы животного в отклонение чувствительной массы, механизм механоэлектрической трансдукции, механизм образования рецепторного потенциала волосковой клетки, механизм выхода нейротрансмиттера, механизм образования генераторного потенциала первичного нейрона и механизм образования спайковой активности. В ряде статей были опубликованы результаты по первым трём блокам (см. [2—5, 29]). Целью настоящей работы было создание математического описания функционирования ленточной синаптической передачи между волосковой клеткой и первичным вестибулярным нейроном на основе использования данных экспериментов, опубликованных в современных источниках.

В последние годы появилось много работ с описанием экспериментов на первичных нейронах вестибулярных, слуховых и зрительных органов. В этих органах передача информации от сенсорных клеток к нейрону осуществляется с помощью ленточных синапсов (см. [10, 23, 31]). В основном мы будем использовать результаты экспериментов, посвящённых изучению вестибулярных систем (см. [8, 10, 21, 24, 25]). Обзор этих работ можно найти в [17].

Ленточные синапсы имеют ряд свойств, отличающих их от синапсов, передающих информацию от нейрона к нейрону, так называемых «конвекционных синапсов». В частности, размеры синаптических окончаний ленточных синапсов много больше и доступ к ним проще, что делает их удобными для исследования. В литературе описаны разнообразные опыты по изучению морфологии и физиологии ленточных синапсов. Их динамические свойства исследовались в режиме voltage-clamp для волосковой клетки, когда одновременно можно было зафиксировать изменение во времени тока кальция и постсинаптического тока в нейроне (см. [24]), а также приращение ёмкости мембраны за время действия тестового стимула напряжения (см. [13]). Используя тестовые напряжения различной длительности и амплитуды, удалось определить наибольшую скорость экзоцитоза (слияния мембран везикул и волосковой клетки и выброс нейротрансмиттера в синаптическую щель), скорость эндоцитоза (восстановления везикул), скорость изменения концентрации кальция в пресинаптическом окончании и скорость изменения концентрации нейротрансмиттера в синаптической щели.

В [19, 20] методы компьютерной томографии (при разрешении в несколько нанометров) использовались для трёхмерной реконструкции афферентного синапса в волосковых клетках саккулюса лягушки, чтобы изучить статические

распределения везикул и других ограниченных мембранами органелл при длительной деполяризации, в покое и при гиперполяризации. Эти методы также позволили исследователям измерить диаметры везикул и синаптических тел, сосчитать общее число везикул в каждой активной зоне.

В настоящей работе предпринимается попытка использовать данные этих опытов для построения математического описания физиологического процесса для той части преобразования вестибулярной системой внешнего механического стимула ускорения в частоту спайковой активности первичного нейрона, которая начинается с рецепторного потенциала волосковой клетки и заканчивается интенсивностью процесса экзоцитоза (выхода нейротрансмиттера в синаптическую щель).

Модель должна передавать специфические свойства, присущие ленточным синаптическим передачам волосковых клеток вестибулярных афферентов: способность поддерживать длительный выход нейротрансмиттера при долго длящемся деполяризующем стимуле; наличие андершута (захода кривой выхода нейротрансмиттера при отключении стимула ниже стационарного уровня покоя с последующим выходом на этот уровень); наличие овершотов (при включении деполяризующего стимула подъёма выхода нейротрансмиттера выше соответствующего этой деполяризации стационарного уровня); поддержание выхода нейротрансмиттера при отсутствии стимула, так как нейрон, связанный с волосковой клеткой, формирует спайки, даже если потенциал мембраны НС равен потенциалу покоя.

## 1. Общие свойства синаптической передачи

Химическая, или синаптическая, передача между клетками основана на следующем принципе: пресинаптическая клетка высвобождает в синаптическую щель путём экзоцитоза нейромедиатор (вещество-посредник), которое воздействует на постсинаптическую клетку, связываясь с рецепторами — мембранными белками канального типа.

Вход ионов калия и натрия через каналы рецепторов создаёт деполяризацию постсинаптической клетки (нейрона), приводящую к его спайковой активности. Необходимым условием процесса синаптической передачи является наличие ионов  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной среде.  $\text{Ca}^{2+}$  попадает в клетку из перилимфы через потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, которые открываются в результате деполяризации мембраны пресинаптической клетки. Благодаря очень низкой концентрации кальция внутри клетки (порядка микромоля на литр, т. е. менее 100 ионов в одном кубическом микрометре) происходит резкое повышение уровня концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в пресинаптической части сенсорной клетки даже при кратковременном открытии кальциевых каналов, поскольку через один открытый кальциевый канал проходит несколько сотен ионов за одну миллисекунду (см. [1]).

Концентрация свободных ионов кальция внутри клетки после окончания её стимуляции быстро возвращается к исходному уровню благодаря захвату ионов  $\text{Ca}^{2+}$  связывающими кальций белками, митохондриями и действию кальциевых насосов, откачивающих кальций из клетки. Внутри пресинаптической клетки нейромедиатор аккумулируется в синаптических пузырьках (везикулах) с диаметром около 40 нанометров. Везикулы ограничены мембранами, но не имеют ядер.

Экзоцитоз (слияние мембран везикул с мембраной пресинаптической клетки, сопровождающееся выбросом нейромедиатора в синаптическую щель) может происходить только в определённых местах мембраны пресинаптической клетки (местах связывания, где кальций прикрепляется к кальций-чувствительной молекуле, вызывая открытие поры для слияния). Места связывания сгруппированы вместе с кластерами вольт-чувствительных кальциевых каналов и калиевых каналов, активируемых кальцием, в так называемых активных зонах.

Концентрация нейромедиатора в синаптической щели должна с минимальной задержкой следовать за изменением потенциала пресинаптической клетки. Действительно, нейромедиатор из синаптической щели удаляется за несколько сотен микросекунд за счёт диффузии и гидролиза.

Благодаря быстрому открытию лиганд (зависимых каналов постсинаптической мембраны) при связывании рецептора с нейромедиатором и структурным особенностям химических синапсов (узкая синаптическая щель, локализация постсинаптических рецепторов напротив активных зон) суммарное время задержки в синапсе обычно не превышает миллисекунды.

## 2. Особенности ленточных синапсов

В последнее десятилетие методы иммуногистохимии, молекулярной биологии, внутриклеточных измерений, фармакологической технологии и электронной томографии становятся общедоступными, так что ленточные синапсы в волосковых клетках начинают открывать свои секреты. Многие лаборатории внесли вклад в развитие понимания биофизики синаптической передачи ленточного типа между волосковой клеткой и первичным нейроном (см. [17]).

Класс ленточных синапсов найден в сенсорных клетках слуховых и зрительных органов позвоночных и в некоторых других невспыхивающих нейронах, специализированных для тонической синаптической передачи. Ленточные синапсы представляют собой типичные быстрые химические синапсы, но имеют ряд свойств, отличающих их от синапсов конвекционного типа между двумя нейронами. Главные физиологические особенности ленточных синапсов — это сохранение высокой скорости экзоцитоза при длительной стимуляции и способность передавать быстрые сенсорные сигналы (см. [20]). В некоторых случаях ленточные синапсы являются тоническими, т. е. они не адаптируются полностью

при удерживающейся деполяризации и изменяют скорость выхода нейротрансмиттера пропорционально стационарной величине рецепторной информации, содержащейся в градуальном изменении рецепторного потенциала, причём выход синапса реагирует на входную деполяризацию, которая значительно ниже, чем при спайке.

Ленточные синапсы отличаются наличием плотных непрозрачных пресинаптических органелл — синаптических лент — и связанных с ними оболочек из синаптических пузырьков. Термин «лента» описывает морфологию синаптических тел в фоторецепторах и биполярных нейронах сетчатки глаза. В механочувствительных волосковых клетках слуховой и вестибулярной систем такие органеллы известны как «синаптические тела». Например, в волосковых клетках утрикулуса и саккулуса лягушки они имеют вид сферы со средним диаметром 400 нанометров [22, 30]. При развитии волосковых клеток окончательное расположение синаптических тел определяется появлением дендритов, т. е. синаптические тела прикрепляются к мембране на синаптической стороне клетки напротив дендритного окончания.

В том месте, где синаптическое тело ближе всего подходит к плазматической мембране, имеется небольшая окрестность диаметром около 400 нанометров — это активная зона, где происходит «высвобождение» нейротрансмиттера. Таких активных зон в волосковых клетках вестибулярных рецепторов типа II находят в среднем около 20 [24]. Каждая активная зона пресинаптической мембраны включает в себя около 30 мест связывания и соседствующих с ними кластеров ионных каналов. В каждый кластер входит приблизительно 90 кальциевых каналов, проводимость которых зависит от потенциала, и 40 калиевых каналов, проводимость которых зависит от концентрации кальция (см. [26]).

Схема на рис. 1 показывает последовательность процессов, происходящих в местах связывания везикул с мембраной пресинаптической волосковой клетки.

При составлении математической модели мы использовали результаты опытов, в которых регистрировалось изменение ёмкости мембраны пресинаптической клетки при её деполяризации. Такие эксперименты выполнялись на изолированных синаптических окончаниях биполярных клеток сетчатки рыб [13, 24].

Ёмкостные измерения проиллюстрированы на рис. 2 (по [13]), где показаны реакции экзоцитоза и эндоцитоза в ответ на ступеньки напряжения ( $-30$ ,  $-20$  и  $-10$  мВ) длительности 10 мс в режиме voltage-clamp биполярной клетки. Деполяризация вызывала кальциевый ток и скачки ёмкости в окончании биполярной клетки и возбуждательный ток  $I_{\text{Glu}}$  в горизонтальной клетке.  $I_{\text{Glu}}$  — это ток через рецепторы AMPA, активируемые быстрым выходом глутамата из биполярного окончания. Светлые кружочки ( $-10$  мВ), чёрные кружочки ( $-20$  мВ) и треугольники ( $-30$  мВ) показывают скачки ёмкости и её возврат к исходному уровню (заметим, что масштаб времени различается на разных частях рисунка). Интеграл от  $I_{\text{Glu}}$  (обозначен  $Q_{\text{Glu}}$ ) — это показатель экзоцитоза.  $C_m$  и  $Q_{\text{Glu}}$  нормированы так, чтобы их максимумы совпадали. Максимумы  $Q_{\text{Glu}}$  и пики  $C_m$  удивительно хорошо соответствуют друг другу с коэффициентом: 1 нКл эквивалентен 30 фФ (правая часть рис. 2).  $I_{\text{Glu}}$  убывает с постоянной времени около

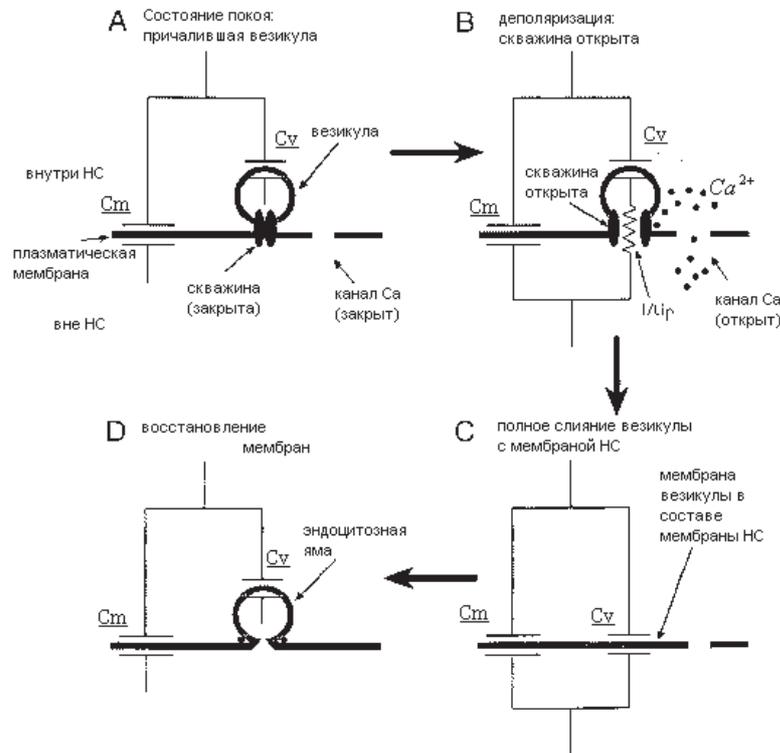


Рис. 1. Схема деформаций мембраны волосковой клетки, происходящих в результате процессов экзоцитоза и эндоцитоза (по [23]).

A — в состоянии покоя ёмкость мембраны волосковой клетки составляет  $C_m$ , синаптическая везикула причаливает к мембране волосковой клетки в активной зоне, но отсутствует связь между внутренностью везикулы и внеклеточным пространством (ёмкость мембраны везикулы составляет  $C_v$ ).

B — во время деполяризации открываются потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы, впускающие ионы  $Ca^{2+}$  (чёрные точки) в синаптическое окончание клетки. Кальций связывается с кальций-чувствительной молекулой, что становится причиной открытия поры.

Нейромедиатор выходит из везикулы через пору.

C — полное слияние везикулы с мембраной клетки, вызывающее экзоцитоз.

Полная ёмкость мембраны клетки составляет  $C_m + C_v$ .

D — восстановление мембран волосковой клетки и везикулы, являющееся началом эндоцитоза

9,8 мс. После скачка  $C_m$  также убывает до исходного уровня предположительно в результате эндоцитоза (восстановления) слившихся с мембраной везикул. Восстановление  $C_m$  может быть приближено экспонентой с постоянной времени около 1–2 с. Таким образом, экзоцитоз и эндоцитоз хорошо разделяются во времени, поскольку скорость эндоцитоза по крайней мере в 100 раз ниже, чем скорость первой фазы экзоцитоза.

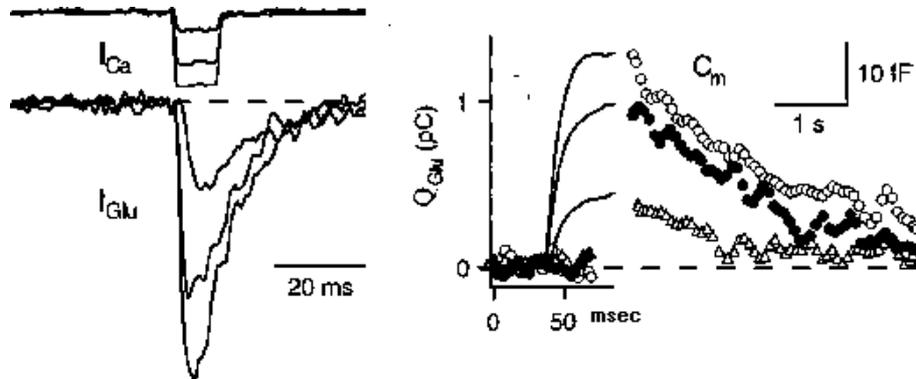


Рис. 2. Экзоцитоз в синаптическом окончании ленточного типа биполярной клетки сетчатки золотой рыбки [13].

Слева: изменение тока кальция и постсинаптического тока, вызванные деполяризацией короткими импульсами (10 мс) до  $-30$  мВ,  $-20$  мВ,  $-10$  мВ. Справа: скачки ёмкости  $C_m$  и возвращение  $C_m$  к исходному уровню при  $V = -70$  мВ. Масштабы времени на разных частях рисунка различные

Другая группа исследователей изучала препарат сенсорных волосковых клеток саккулюса травяной лягушки (см. [24]). Они фиксировали изменение ёмкости, вызванное деполяризацией в изолированной волосковой клетке. Также измерялось возвращение ёмкости к исходному уровню после окончания деполяризации, которое проходило приблизительно по экспоненте с постоянной времени около 14 с.

Также мы использовали результаты экспериментов [19, 20] с применением методов электронной томографии. С помощью этих методов авторы воссоздавали пресинаптическую архитектуру в волосковых клетках саккулюса лягушки и интерпретировали свои данные в свете предшествующих физиологических исследований таких клеток. Были получены количественные данные о нескольких различных пулах везикул в этих клетках и измерены средний диаметр и объём синаптических везикул, что важно для представления измерений скорости увеличения ёмкости в терминах числа слияний везикул за секунду. Препараты сенсорного эпителия саккулюса лягушки перед фиксацией 30 минут выдерживали в растворе с высокой концентрацией калия (возбуждение) или в бескальциевом растворе (подавление). Таким образом были получены данные о стационарном распределении везикул в описанных условиях.

Сообщаемая максимальная скорость увеличения ёмкости ( $322 \text{ фФ/с}$  по [24]) соответствует слиянию 440 везикул в секунду в одном синапсе, что похоже на скорость в биполярных нейронах ( $500 \text{ вез/с}$  по [14]). Такой темп экзоцитоза продолжается, не ослабляясь, больше двух секунд, что наводит на мысль, что места слияния должны быстро перезагружаться для длительного сохранения постоянной скорости выхода трансммиттера. Если число мест слияния прибли-

зительно равно 32, то темп перезагрузки каждого места слияния есть 14 *вез/с*, что похоже на темп для биполярных нейронов ретины (23 *вез/с* по [14]) и для конвекционного синапса (22 *вез/с* по [7]), это указывает на свойство ленточных синапсов обеспечивать высокий темп экзоцитоза скорее за счёт большего числа мест связывания, чем за счёт увеличения скорости перезагрузки каждого места.

Число везикул в цитоплазме на синапс равно 10–30 тысяч в волосковой клетке и 10,7–14 тысяч в биполярном окончании [14]. Если синапс может всасывать из этого пула, то имеется достаточное число везикул вокруг каждого синапса, чтобы поддерживать экзоцитоз по крайней мере несколько секунд. Полная популяция везикул в клетке могла бы сохранять экзоцитоз на максимальной скорости 20–60 *с* без истощения.

### **3. Модель перемещения везикул в цитозоле волосковой клетки**

Мембранный потенциал сенсорной клетки будем считать входом модели, определяющим состояние синаптической передачи. Выходом будем считать интенсивность выхода нейротрансмиттера в синаптическую щель, так как именно эта величина определяет концентрацию нейротрансмиттера в щели, а следовательно, и величину постсинаптического тока.

Для построения математической модели синапса ленточного типа мы примем несколько гипотез, справедливость которых может с той или иной степенью достоверности подтверждаться опытами.

1. Ток кальция в пресинаптическом окончании не изменяет потенциала клетки.
2. Число везикул в каждой активной зоне постоянно.
3. Активация кальциевого тока и установление соответствующей концентрации кальция в активных зонах проходят мгновенно при смене стимула напряжения.
4. С учётом третьего предположения можно считать скорости эндоцитоза и экзоцитоза монотонно возрастающими алгебраическими функциями мембранного потенциала волосковой клетки.
5. Изменение концентрации глутамата в синаптической щели не влияет на потенциал волосковой клетки.
6. Изменение частоты спайковой активности первичного нейрона при стимуляции пропорционально приращению выхода глутамата относительно состояния покоя.

Опыты показывают, что везикулы распределены внутри волосковой клетки неравномерно. В базальной, пресинаптической части их количество очень велико, а в остальной части в сотни раз ниже. Внутри пресинаптической области

везикулы также расположены неравномерно, но в активных зонах около каждого синаптического тела их число почти постоянно, обозначим его  $N$ . Разобьём все везикулы в активной зоне на три множества  $N_1, N_2, N_3$ :

$N_1(t)$  — число везикул, наполненных глутаматом и готовых к релизу в момент  $t$ ;

$N_2(t)$  — число везикул, слившихся с плазматической мембраной к моменту времени  $t$ ;

$N_3(t)$  — число везикул, проходящих процесс эндоцитоза.

Будем считать, что перечислили все возможные состояния везикул.

На рис. 3 изображена схема возможных переходов везикул из одного состояния в другое.

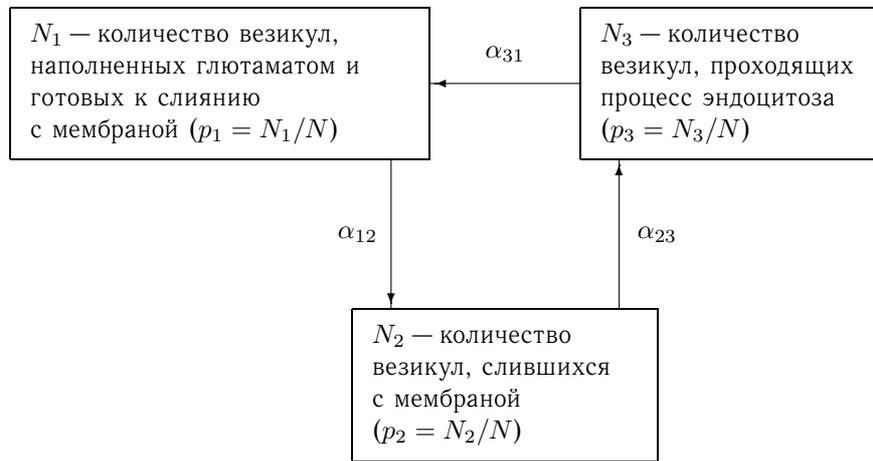


Рис. 3. Схема процесса перераспределения везикул по трём пулам

Вероятность нахождения везикулы в состоянии с номером  $i$  обозначим через  $p_i$ . Рассматривая  $N_i$  как математическое ожидание числа везикул в состоянии с номером  $i$ , получим, что  $N_i(t) = p_i(t) \times N$ , где  $N$  — общее число везикул в одной активной зоне.

Таким образом, схема переходов везикул между тремя возможными состояниями является вероятностной схемой, в которой  $\alpha_{ij}$  имеют смысл интенсивностей перехода из группы  $i$  в группу  $j$ . Вероятности  $p_i$  удовлетворяют в таком случае системе массовых уравнений Колмогорова:

$$\frac{dp_1}{dt} = -\alpha_{12}p_1 + \alpha_{31}p_3, \quad \frac{dp_2}{dt} = -\alpha_{23}p_2 + \alpha_{12}p_1, \quad \frac{dp_3}{dt} = -\alpha_{31}p_3 + \alpha_{23}p_2, \quad (1)$$

$$p_1 + p_2 + p_3 = 1, \quad p_1(0) = p_1^0, \quad p_2(0) = p_2^0, \quad p_3(0) = p_3^0.$$

Система уравнений (1) при любом фиксированном потенциале мембраны имеет стационарное состояние  $p_1^{st}, p_2^{st}, p_3^{st}$ :

$$p_1^{\text{st}} = \frac{c_2}{\delta}, \quad p_2^{\text{st}} = \frac{c_1}{\delta}, \quad p_3^{\text{st}} = 1 - p_1^{\text{st}} - p_2^{\text{st}},$$

где

$$c_1 = \alpha_{12}\alpha_{31}, \quad c_2 = \alpha_{23}\alpha_{31}, \quad c_3 = \alpha_{12}\alpha_{23}, \\ \delta = c_1 + c_2 + c_3.$$

Это состояние устойчиво, так как коэффициенты характеристического уравнения для системы (1) всегда положительны в силу положительности интенсивностей перехода.

Выходом модели будет интенсивность выхода нейротрансмиттера в синаптическую щель, которая равна  $p_1 \cdot \alpha_{12}$ . При этом скорость выхода нейротрансмиттера соответствует произведению  $\alpha_{12} \cdot p_1 \cdot N = N_1 \cdot \alpha_{12}$  *вез/сек*.

Из опытов известно, что все интенсивности переходов являются положительными ограниченными монотонными функциями потенциала мембраны волосковой клетки. Мы предлагаем записать их в виде

$$\alpha_{ij}(V_{\text{mem}}) = \frac{q_{ij}(V_{\text{mem}})}{\max \tau_{ij}} + \frac{1 - q_{ij}(V_{\text{mem}})}{\min \tau_{ij}}, \quad (ij) = (12), (23), (31), \quad (2)$$

$$q_{ij}(V_{\text{mem}}) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_{\text{mem}} - V_{ij}}{s_{ij}}\right)}. \quad (3)$$

При таком представлении интенсивностей переходов для каждого из трёх сочетаний  $(ij) = (12), (23), (31)$  нужно использовать четыре параметра. Это, во-первых,  $\max \tau_{ij}$ ,  $\min \tau_{ij}$  и, во-вторых,  $V_{ij}$ ,  $s_{ij}$ .

Для определения всех трёх  $\max \tau_{ij}$  и  $\min \tau_{ij}$  достаточно знать при фиксированном  $V_{\text{mem}}$  стационарное распределение везикул и хотя бы одну интенсивность. Две другие определяются однозначно.

Порядок их определения по результатам экспериментов может быть, например, таким: при сильной деполяризации мембраны пресинаптической клетки в силу (3) все  $q_{ij}$  равны 0. Если из ёмкостных измерений известна постоянная времени увеличения поверхности мембраны пресинаптической клетки при её сильной деполяризации, то примем эту величину за  $\min \tau_{12}$ . Значения минимумов двух других постоянных времени можно найти, если дополнительно известны стационарные распределения везикул  $p_{1\text{excit}}^{\text{st}}$ ,  $p_{2\text{excit}}^{\text{st}}$ ,  $p_{3\text{excit}}^{\text{st}}$  в этом случае. Тогда

$$\min \tau_{23} = \min \tau_{12} \frac{p_{2\text{excit}}^{\text{st}}}{p_{1\text{excit}}^{\text{st}}}, \quad \max \alpha_{31} = \min \tau_{12} \frac{p_{3\text{excit}}^{\text{st}}}{p_{1\text{excit}}^{\text{st}}}.$$

Аналогичные рассуждения применяются и для определения максимальных значений постоянных времени, если известна какая-нибудь из них. Например, из ёмкостных измерений можно получить значение  $\max \tau_{23}$ , равное постоянной времени восстановления ёмкости мембраны при переходе от деполяризующего стимула к гиперполяризующему, при котором все  $q_{ij}$  равны 1. Тогда, если

известны  $p_{1\text{inhib}}^{\text{st}}$ ,  $p_{2\text{inhib}}^{\text{st}}$ ,  $p_{3\text{inhib}}^{\text{st}}$ , получим

$$\max \tau_{12} = \max \tau_{23} \frac{p_{1\text{inhib}}^{\text{st}}}{p_{2\text{inhib}}^{\text{st}}}, \quad \max \tau_{31} = \max \tau_{23} \frac{p_{3\text{inhib}}^{\text{st}}}{p_{2\text{inhib}}^{\text{st}}}.$$

Однако  $s_{ij}$  — наклоны кривых Больцмана (3) — и значения потенциалов  $V_{ij}$ , при которых

$$\alpha_{ij}(V_{ij}) = \frac{\max \alpha_{ij} + \min \alpha_{ij}}{2},$$

необходимо выбрать на основании дополнительной информации, например по известным скоростям перехода вблизи состояния покоя, т. е. при слабых стимулах.

При принятых гипотезах можно считать, что частота спайков в постсинаптическом нейроне прямо пропорциональна интенсивности выхода нейротрансмиттера в синаптическую щель, т. е. величине произведения  $p_1 \cdot \alpha_{12}$ . Здесь мы не будем касаться определения этого коэффициента пропорциональности, поэтому выходным результатом будем считать интенсивность выхода нейротрансмиттера в синаптическую щель.

Предлагаемая модель для интенсивности выхода нейротрансмиттера объединяет в себе два процесса: безынерционное изменение скоростей эндоцитоза и экзоцитоза при изменении потенциала клетки сенсора и процесс перехода к новому состоянию распределения везикул по трём пулам, который описывается линейным дифференциальным уравнением второго порядка. Выход нейротрансмиттера в каждый момент времени определяется произведением количества везикул, входящих в первый пул (наполненных глутаматом и готовых к слиянию), на возможную интенсивность слияния. При скачкообразном изменении потенциала скорость слияния мгновенно изменится, а распределение везикул по пулам ещё определяется предыдущим состоянием клетки. Поэтому при переходах к более поляризованному состоянию возникают андершут выхода трансммиттера и овершут при переходе к более отрицательным потенциалам. При переходах между потенциалами, для которых скорости перехода не изменяются, ни андершут, ни овершут не происходит. Когда потенциал клетки изменяется медленно, скачков в выходе трансммиттера также может не быть.

Подобное течение процесса во времени напоминает изменение проводимости ионных каналов, включающих в себя быструю активационную и медленную инактивационную частицы. При этом в режиме voltage-clamp, когда изменение проводимости каналов не влияет на потенциал мембраны, при деполяризации наблюдается начальный овершут, а при возвращении к потенциалу покоя — хвостовой ток (андершут).

#### 4. Результаты численного моделирования

Мы представим результаты вычислений интенсивности выхода нейротрансмиттера в зависимости от времени в условиях, аналогичных режиму

voltage-clamp для волосковой клетки. Если длительность каждого отрезка времени удержания постоянного тестового напряжения составляет несколько секунд, можно считать, что при изменении потенциала мембраны волосковой клетки мгновенно изменяются величина кальциевого тока, входящего в пресинаптическую область клетки, и концентрация кальция в этой ограниченной области. Это предположение позволяет считать, что и интенсивности переходов везикул между состояниями меняются мгновенно при изменении мембранного потенциала.

Подобные предположения можно считать приемлемыми для волосковых клеток вестибулярных органов, особенно для самых инерционных из них — волосковых клеток типа II полукружных каналов (см. [18, 25]).

Все приведённые ниже результаты вычислений основываются на информации о распределении везикул по трём состояниям, полученной в [19, 21] для волосковой клетки саккулюса лягушки:

	$p_1$	$p_2$	$p_3$	
При гиперполяризации (inhibition)	0,785	0,090	0,115	(4)
При сильной деполяризации (excitation)	0,300	0,270	0,430	

Вычисления проводились для двух вариантов задания постоянных времени, соответствующих быстрой и медленной адаптации в синаптической передаче, которые будем называть соответственно вариантами FAST и SLOW:

$$\begin{aligned} \text{FAST:} \quad \min \tau_{12} &= 1,0 \text{ с}, & \max \tau_{23} &= 15,0 \text{ с}, \\ \text{SLOW:} \quad \min \tau_{12} &= 10,0 \text{ с}, & \max \tau_{23} &= 50,0 \text{ с}. \end{aligned}$$

При счёте параметры для функций  $q_{ij}$  (3) были взяты следующими:

$$\begin{aligned} V_{12} &= -52,0 \text{ мВ}, & s_{12} &= 3,0 \text{ мВ}, \\ V_{23} &= -51,0 \text{ мВ}, & s_{23} &= 3,0 \text{ мВ}, \\ V_{31} &= -54,0 \text{ мВ}, & s_{31} &= 3,0 \text{ мВ}, \end{aligned} \quad (5)$$

так что при гипотетическом потенциале покоя равном  $V_{\text{rest}} = -52 \text{ мВ}$  все значения вероятностей были приблизительно равны между собой.

На рис. 4 показаны зависимости постоянных времени от тестового потенциала для варианта FAST. Слева приводится полный диапазон потенциалов, а справа масштабы изменены так, чтобы продемонстрировать область деполяризующих потенциалов. Вычисленные максимальные и минимальные значения постоянных времени следующие:

$$\begin{aligned} \max \tau_{31} &= 19,2 \text{ с}, & \max \tau_{23} &= \mathbf{15,0 \text{ с}}, & \max \tau_{12} &= 130,9 \text{ с}, \\ \min \tau_{31} &= 1,43 \text{ с}, & \min \tau_{23} &= 0,90 \text{ с}, & \min \tau_{12} &= \mathbf{1,0 \text{ с}} \end{aligned}$$

(выделенные значения соответствуют заданным априорно значениям). Заметим, что у всех постоянных времени минимальные и максимальные значения различаются между собой на один—два порядка. Этот факт хорошо соответствует оценкам, приводимым в [25].

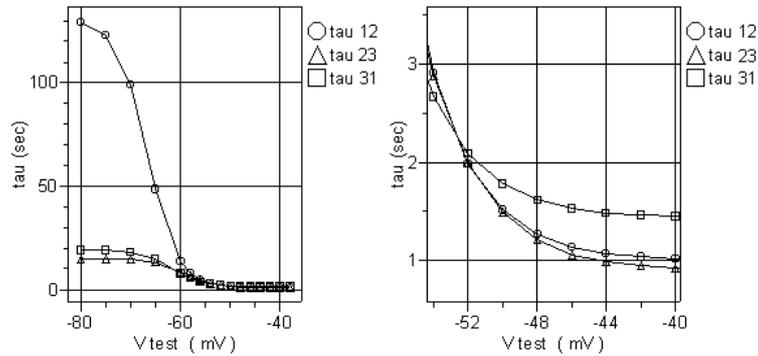


Рис. 4. Вычисленные значения постоянных времени в зависимости от потенциала мембраны волосковой клетки (вариант FAST)

На рис. 5 для вариантов SLOW и FAST слева построены стационарные значения вероятности  $p_1$  нахождения везикул в первом пуле (т. е. готовых к экзоцитозу), а справа — аналогичные кривые для вероятности  $p_2$  нахождения везикул в состоянии, когда их мембраны слились с мембраной клетки.

На концах полного диапазона потенциала значения вероятности для обоих вариантов совпадают, так как априорно заданы равными (4), но внутри диапазона они различаются, причём при медленной адаптации вероятность  $p_1$  всегда выше. При выбранных параметрах (5) для функций Больцмана значения  $p_1$  в обоих вариантах при деполяризации оказываются близкими. Кроме кривых  $p_1^{st}$ , на рис. 5 слева приведены кривые для интенсивности экзоцитоза (равной интенсивности слияния везикул) для вариантов SLOW и FAST. Интенсивности экзоцитоза сильно различаются из-за разницы в величинах 12 — интенсивностей

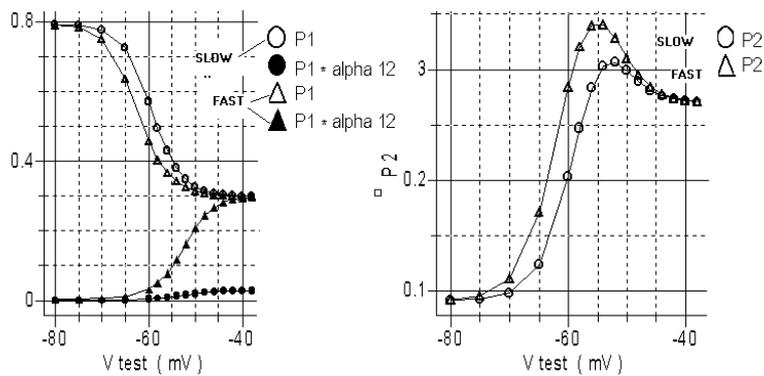


Рис. 5. Зависимости стационарных значений вероятностей  $p_1$ ,  $p_2$  и экзоцитоза от потенциала мембраны

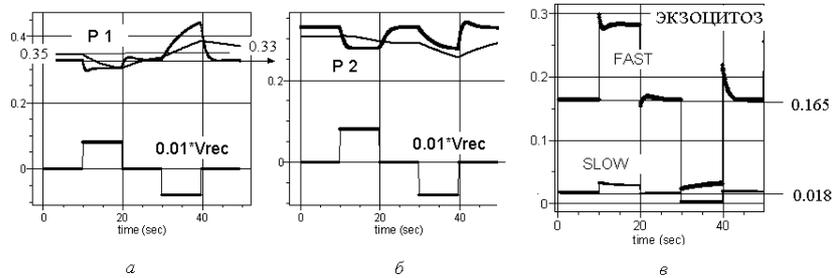


Рис. 6. Сравнение изменения вероятностей  $p_1$  (а),  $p_2$  (б) и экзоцитоза (в) при стимуле (6) для разных скоростей адаптации

перехода везикул из первого пула во второй, так как в варианте FAST  $\max \alpha_{12}$  был в 10 раз выше.

С целью показать влияние априорного выбора постоянных времени на динамику экзоцитоза, мы сравнили варианты SLOW и FAST, когда потенциал пресинаптической клетки переключается с одного тестового значения на другое.

На рис. 6 показаны результаты вычислений, когда длительность всех отрезков постоянства потенциала равнялась 10 с. Нижние графики показывают изменение тестового потенциала, когда

$$V_{\text{rec}} = (V_{\text{test}} + 52) \text{ мВ} = 0,0, +8,0, 0,0, -8,0, 0,0. \quad (6)$$

На рис. 6, а, б тонкие линии соответствуют изменению вероятностей в варианте SLOW, а толстые — в варианте FAST.

На рис. 7 приводятся графики изменения экзоцитоза в случае, когда потенциал пресинаптической мембраны увеличивался на 2 мВ каждые 30 секунд начиная с  $V_{\text{test}} = -70 \text{ мВ}$  (нижняя кривая). Справа вариант SLOW показан в увеличенном масштабе по оси ординат. Видно, что в обоих вариантах чувствительность синапса максимальна в области около потенциала покоя. В варианте

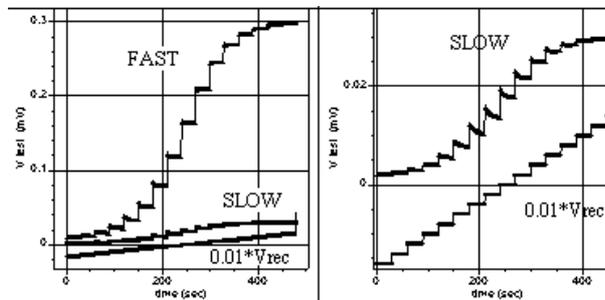


Рис. 7. Динамика изменения экзоцитоза в зависимости от времени при ступенчатом нарастании стимула

SLOW овершуты больше, чем в варианте FAST, и, следовательно, адаптация более заметна.

## 5. Заключение

Представленная работа предлагает одну из первых приближённых моделей воспроизведения динамических свойств синаптической передачи. В модели используется система массовых уравнений Колмогорова. Предлагается методика определения параметров системы на основе биологических экспериментов.

Отметим ещё раз, что наша модель является упрощённой и представляет собой только первое приближение для моделирования синаптической передачи. Однако такая упрощённая модель вполне может использоваться в составе полной модели динамики вестибулярной системы. Если в рассмотренной выше модели учесть постоянную времени активации кальциевого тока и постоянную времени изменения концентрации кальция в активных зонах пресинаптической клетки, то модельные ответы на ступенчатое изменение потенциала волосковой клетки имели бы более плавный передний фронт. Однако имеется ещё один фактор, сильно изменяющий передний фронт. Это наличие в пресинаптической зоне везикул, внедрённых в мембрану и готовых к ультрабыстрому экзоцитозу.

При составлении модельного описания мы ориентировались на воспроизведение ответов афферентов полукружных каналов на длительные стимулы постоянных угловых ускорений. Безусловно, при моделировании ответов на высокочастотные периодические стимулы или на короткие импульсы ускорения будет необходимо усложнить модель. Также это нужно сделать, чтобы адаптировать модель для описания ленточных синапсов таких сенсорных органов, как зрительные или слуховые.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 04-01-00379 и 05-08-50148а).

## Литература

- [1] Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. — М.: Мир, 1994.
- [2] Александров В. В., Александрова Т. Б., Астахова Т. Г., Якушев А. Г., Сото Э. Уравнения динамики купуло-эндолимфатической системы полукружного канала // Дифференц. уравн. — 1999. — Т. 35, № 4. — С. 1—6.
- [3] Александров В. В., Астахова Т. Г., Тринчер В. К. Математическое моделирование функции вестибулярного канала // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 1, Математика, механика. — 1999. — № 5. — С. 72—76.
- [4] Садовничий В. А., Александров В. В., Александрова Т. Б., Альманза А., Астахова Т. Г., Вега Р., Куликовская Н. В., Сото Э., Шуленина Н. Э. Математическая модель механорецептора угловых ускорений // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 1, Математика, механика. — 2002. — № 6. — С. 46—54.

- [5] Alexandrov V. V., Almanza A., Kulikovskaya N. V., Vega R., Alexandrova T. B., Shulenina N. E., Limon A., Soto E. A mathematical model of the total current dynamics in hair cells // *Mathematical Modeling of Complex Information Processing Systems*. — Moscow University Press, 2001. — P. 26—41.
- [6] Beutner D., Voets T., Neher E., Moser T. Calcium dependence of exocytosis and endocytosis at the cochlear inner hair cell afferent synapse // *Neuron*. — 2001. — Vol. 29. — P. 681—690.
- [7] Borges S., Gleason E., Turelli M., Wilson M. The kinetics of quantal transmitter release from retinal amacrine cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1995. — Vol. 92. — P. 6896—6900.
- [8] Boyle R., Carey J. P., Highstein S. M. Morphological correlates of response dynamics and efferent stimulation in horizontal semicircular canal afferents of the toadfish, *Opsanus tau* // *J. Neurophysiol.* — 1991. — Vol. 66. — P. 1504—1521.
- [9] Boyle R., Highstein S. M. Resting discharge and response dynamics of horizontal semicircular canal afferents of the toadfish, *Opsanus tau* // *J. Neurosci.* — 1990. — Vol. 10. — P. 1557—1569.
- [10] Von Gersdorff H. Synaptic ribbons: Versatile signal transducers // *Neuron*. — 2001. — Vol. 29. — P. 7—10.
- [11] Von Gersdorff H., Matthews G. Dynamics of synaptic vesicle fusion and membrane retrieval in synaptic terminals // *Nature*. — 1994. — Vol. 367. — P. 735—739.
- [12] Von Gersdorff H., Matthews G. Depletion and replenishment of vesicle pools at a ribbon-type synaptic terminal // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 1919—1927.
- [13] Von Gersdorff H., Sakaba T., Berglund K., Tachibana M. Submillisecond kinetics of glutamate release from a sensory synapse // *Neuron*. — 1998. — Vol. 21. — P. 1177—1188.
- [14] Von Gersdorff H., Vardi E., Matthews G., Sterling P. Evidence that vesicles on the synaptic ribbon or retinal bipolar neurons can be rapidly released // *Neuron*. — 1996. — Vol. 16. — P. 1221—1227.
- [15] Goldberg J. M., Fernandez C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations // *J. Neurophysiol.* — 1971. — Vol. 34. — P. 635—660.
- [16] Goldberg J. M., Fernandez C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. III. Variations among units in their discharge properties // *J. Neurophysiol.* — 1971. — Vol. 34. — P. 676—684.
- [17] Guth P. S., Perin P., Norris C. H., Valli P. The vestibular hair cells: Post-transductional signal processing // *Progress in Neurobiology*. — 1998. — Vol. 54. — P. 193—247.
- [18] Highstein S. M., Rabbitt R. D., Holstein G. R., Boyle R. D. Determinants of spatial and temporal coding by semicircular canal afferents // *J. Neurophysiol.* — 2005. — Vol. 93. — P. 2359—2370.
- [19] Lenzi D., Crum J., Ellisman M. H., Roberts W. M. Depolarization redistributes synaptic membrane and creates a gradient of vesicles on the synaptic body at ribbon synapse // *Neuron*. — 2002. — Vol. 36. — P. 649—659.
- [20] Lenzi D., von Gersdorff H. Structure suggests function: The case for synaptic ribbons as exocytotic nanomachines // *Bioessays*. — 2001. — Vol. 23. — P. 831—840.
- [21] Lenzi D., Runyeon J. W., Crum J., Ellisman M. H., Roberts W. M. Synaptic vesicle populations in saccular hair cells reconstructed by electron tomography // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 119—132.

- [22] Martinez-Dunst C., Michaels R. L., Fuchs P. A. Release sites and calcium channels in hair cells of the chicks cochlea // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 9133–9144.
- [23] Matthews G. Synaptic mechanisms of bipolar cell terminals // *Vision Res.* — 1999. — Vol. 39. — P. 2469–2476.
- [24] Parsons T. D., Lenzi D., Almers W., Roberts W. M. Calcium triggered exocytosis and endocytosis in an isolated presynaptic cell: Capacitance measurement in saccular hair cells // *Neuron.* — 1994. — Vol. 13. — P. 875–883.
- [25] Rabbitt R. D., Boyle R. D., Holstein G. R., Highstein S. M. Hair-cell versus afferent adaptation in the semicircular canals // *J. Neurophysiol.* — 2005. — Vol. 93. — P. 424–436.
- [26] Roberts W. M., Jacobs R. A., Hudspeth A. J. Colocalization of ion channels involved in frequency selectivity and synaptic transmission at presynaptic active zones of hair cells // *J. Neurosci.* — 1990. — Vol. 10. — P. 3664–3684.
- [27] Schmich R. M., Miller M. I. Stochastic threshold characterization of the intensity of active channel dynamical action potential generation // *J. Neurophysiol.* — 1997. — Vol. 78. — P. 2616–2630.
- [28] Smith C. E., Goldberg J. M. A stochastic afterhyperpolarization model of repetitive activity in vestibular afferents // *Biol. Cybern.* — 1986. — Vol. 54. — P. 41–51.
- [29] Soto E., Alexandrov V. V., Alexandrova T. B., Cruz R., Vega R., Astakhova T. G. A mechanical coupling model for the axolotle (*Ambystoma tigrinum*) semicircular canal // *Mathematical Modeling of Complex Information processing Systems.* — Moscow University Press, 2001. — P. 15–25.
- [30] Tachibana M. Regulation of transmitter release from retinal bipolar cells // *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* — 1999. — P. 109–133.
- [31] Zenisek B. J., Steye A., Almers W. Transport, capture and exocytosis of single synaptic vesicles at active zones // *Nature.* — 2000. — Vol. 406. — P. 849–854.
- [32] Zussa G., Botta L., Vall P. Evidence for L-glutamate release in frog vestibular organs // *Hearing Research.* — 1992. — P. 52–56.

