

Академія наук України
Інститут кібернетики імені В. М. Глушкова

На правах рукопису

САФТЕНКУ Олена Еміліанівна

УДК 612.822.014:681.51

**ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ГЕНЕРАЦІЇ
І УПРАВЛІННЯ ПАЧКОВОЮ АКТИВНІСТЮ НЕЙРОНУ
МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ**

05.13.09 — управління в біологічних і медичних системах
(включаючи застосування обчислювальної техніки)

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ — 1993



00810729 (R)

Інститут кібернетики імені В. М. Глушкова АН України.

Наукові керівники: доктор біологічних наук, професор
АНТОМОНОВ Ю. Г.,
доктор біологічних наук
КОНОНЕНКО М. І.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
РЕШОДЬКО Л. В.,
доктор фізико-математичних наук
ХАРКЯНЕН В. М.

Провідна організація: НДІ фізіології Київського державного
університету ім. Т. Г. Шевченка.

Захист відбудеться «15» листопада 1993 р. о. 10⁰⁰
год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 016.45.05 при
Інституті кібернетики імені В. М. Глушкова АН України
за адресою:

252207 Київ 207, проспект Академіка Глушкова, 40.

З дисертацією можна ознайомитися в науково-технічному
архіві інституту.

Автореферат розісланий «12» листопада 1993 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

КОЗАК Л. М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ.

Актуальність дослідження. Різні нервові, гладеньком'язові і секреторні клітини при відведенні електричної активності за допомогою внутрішньоклітинних мікроелектродів демонструють повільні коливання мембранного потенціалу з генерацією послідовності потенціалів дії на гребені деполяризуючої хвилі, тобто так звану пачкову активність. Функціональна роль пачкової активності маловивчена, але дослідники вважають її важливим фактором виділення гормонів гіпоталамічними нейронами та ендокринними клітинами, а також генерації локомоторної активності в нейронних сітках деяких хребетних.

Найбільш зручні для досліджень об'єкти з пачковою активністю - гігантські нервові клітини молюсків. На сьогодні немає єдиної точки зору на механізми формування в цих клітинах осциляторних змін мембранного потенціалу. Основна трудність полягає в тому, що сома нервових клітин має велику різноманітність іонних каналів і при вивченні гігантських нейронів молюсків за допомогою знисень потенціалу на мембрані може бути ідентифіковано більше десяти іонних струмів, які переносяться іонами Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , а, можливо, і Cl^- . Ці струми мають різну кінетику і фармакологічну чутливість, але часто перекриваються один одним, і їх важко розділити. Тим більш важко визначити, які з них грають провідну роль в генерації пачок.

Здатність біологічно активних речовин модулювати (змінювати) пачкову активність є важливим фактором управління електричною активністю пачкових нейронів. Однак пряме вивчення в експерименті як внутрішньоклітинних процесів, так і процесів, що відбуваються на мембрані, пов'язано з рядом методичних труднощів. Це робить доцільним застосування методу математичного моделювання для вивчення механізмів генерації пачкової активності нейронів та управління нею.

Актуальність даної роботи обумовлена великою кількістю експериментальних даних, які потребують теоретичного осмислення, бо суперечать уявленню, покладеним в основу існуючих зараз математичних моделей, де провідна роль в генерації повільних коливань мембранного потенціалу належить іонам Ca^{2+} або натрій-калієвому насосу. Виникає необхідність розробки моделей, які б дозволяли адекватно описувати широке коло явищ, що спостерігаються в експериментах, і могли бути інструментом дослідження механізмів управління пачковою активністю нейронів.

Мета роботи : дослідження основних механізмів генерації і управління пачковою активністю нейронів за допомогою математичного моделювання.

Основні завдання дослідження.

1. Розробити і дослідити математичні моделі, що дозволяють вивчати механізми генерації і управління пачковою активністю нейронів.
2. Описати за допомогою моделей ряд відомих експериментальних фактів.
3. Дослідити механізм адаптації пачкової активності нейронів до дії постійного струму.
4. Дослідити за допомогою математичної моделі регуляторну роль іонів кальцію в формуванні пачкової активності.
5. Визначити можливі механізми виникнення і посилення пачкової активності при наявності модулюючого фактора.

Методи дослідження. Для розв'язання зазначених задач використовувались чисельні методи розв'язку систем диференціальних рівнянь, методи якісного аналізу диференціальних рівнянь.

Наукова новизна.

1. На основі системи диференціальних рівнянь і формалізму Ходжіна - Хакслі розроблено моделі : а) повільних осциляцій мембранного потенціалу, фаза гіперполяризації яких забезпечується вихідним струмом, що активується при гіперполяризації; б) пачкової активності нейрону за умов постійної концентрації нейропептиду біля рецепторів пачкового нейрону; в) виникнення та посилення пачкової активності нейрону при періодичному виділенні нейропептиду.
2. Запропоновано пояснення виникнення довгоперіодичних коливань в ЦНС моллюска.
3. Дано пояснення збільшення частоти потенціалів дії в середині пачки наявністю інактивації калієвого струму, який приймає участь у генерації потенціалів дії.
4. Визначено роль іонів кальцію в механізмах адаптації і регуляції пачкової активності нейронів.
5. Показано, що при зміні деяких значень максимальних провідностей можливо здійснити перехід від моделі, де гіперполяризація забезпечується вихідним струмом, що активується при гіперполяризації, до моделі, в якій провідна роль в генерації міжпачкової гіперполяризації належить іонам кальцію. Цей результат дозволяє допустити можливість реалізації різних механізмів генерації повільних коливань мембранного потенціалу для різних об'єктів.

6. Запропоновано гіпотезу механізму дії модулюючого фактору на пачковий нейрон.

Теоретична та практична значимість. Теоретична значимість роботи полягає в отриманні нових результатів, які сприяють з'ясуванню закономірностей виникнення та регуляції пачкової активності нейронів. Практична значимість роботи полягає в розробці нового Турбо Паскаль комплексу програм, який можна використовувати для дослідження механізмів пачкової активності нейрону, вивчення яких в прямому експерименті пов'язано з рядом методичних труднощів. Розроблені в роботі математичні моделі можуть бути використані для опису дії різних фармакологічних речовин на електричну активність пачкових нейронів.

Основні положення, що виносяться до захисту.

1. Для генерації сталих осциляцій мембранного потенціалу з періодом та амплітудою, близькими до експериментальних, достатньо взаємодії стаціонарного натрієвого струму (I_{Na}^{CT}), потенціало- і часозалежного струму (I_B), що активується при гіперполяризації, та струму витоку.

2. Властивість адаптації пачкової активності до дії постійного струму можна пояснити наявністю в нейроні стаціонарної кальцієвої провідності, яка інактивується іонами кальцію, що входять під час генерації потенціалів дії.

3. Модулюючий фактор зумовлює виникнення і посилення пачкової активності за рахунок активації каналів, зв'язаних з потенціало- незалежною натрієвою провідністю і провідністю, що активується при гіперполяризації, а також впливу на воротний механізм каналів, зв'язаних з потенціалозалежною натрієвою провідністю.

Апробація роботи. Матеріали дисертації доповідались і обговорювались на українських республіканських семінарах по проблемі "Кібернетика" "Управління в біологічних і медичних системах" (Київ, 1991-1993), на теоретичному семінарі в НДІ фізіології Київського державного університету ім. Т.Г. Шевченка, на IX Українській конференції по біоніці (Івано-Франківськ, 1992).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 друкованих робіт.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, 6 розділів, закінчення, висновків і списку літератури. Дисертація викладена на 105 сторінках машинописного тексту, включає таблицю і 57 рисунків. Список літератури складається з 113 найменувань.

У вступі обґрунтована актуальність роботи, визначені мета і завдання дослідження, наукова новизна роботи, її теоретична та практична значимість, основні положення, що виносяться до захисту.

Перша частина має оглядовий характер. В ній аналізуються основні експериментальні дані, пов'язані з вивченням механізмів, що лежать в основі пачкової активності, а також математичні моделі пачкової активності нейронів.

Розглядаються існуючі на сьогодні гіпотези щодо механізмів пачкової активності, де провідна роль у генерації повільних осциляцій мембранного потенціалу (МП) відводиться: а) іонам кальцію (Meech, 1974; Kramer, Zucker, 1985; Adams, Levitan, 1985), які, входячи до клітини, викликають деполяризацію мембрани, а потім через активацію калієвої провідності або інгібування стаціонарної кальцієвої провідності призводять до гіперполяризації; б) метаболізму нервової клітини і натрій-калієвому насосу (Айрапетян, 1983; Арутюнян, 1987); в) активності інтернейрону, що виділяє нейропептид (модулюючий фактор), який призводить до відкриття каналів вихідного струму, що активується при гіперполяризації, і стаціонарного натрієвого струму (Kononenko, 1979; Kononenko, Osipenko, 1986).

У роботі також розглядаються відповідні цим, а також більш раннім гіпотезам математичні моделі пачкової активності, більшість з яких описувалася математичними рівняннями типу Ходжкіна - Хакслі. Результати ранніх робіт, де застосовувалися математичні моделі, були отримані переважно методами чисельного інтегрування нелінійних диференціальних рівнянь. В 80-х роках було виконано досить багато робіт по якісному аналізу математичних моделей пачкової активності (Plant, 1981; Миронов, 1983; Honerkamp et al., 1985; Rinzel, Lee, 1987; Арутюнян, 1987).

Аналіз літератури, що висвітлює експериментальні та теоретичні дослідження, дозволив зробити такі висновки:

1. Серед популярних у наш час гіпотез щодо механізмів генерації пачкової активності нейронів тільки гіпотеза про провідну роль в формуванні міжпачкової гіперполяризації вихідного струму, що активується при гіперполяризації, не має суттєвих суперечень із експериментальними даними.

2. Існуючі експериментальні дані дозволяють виділити ряд контурів регуляції пачкової активності нейрону. Сперш за все це стосується дії модулюючого фактору та внутрішньоклітинної концентрації

кальцію). Визріла необхідність математичного моделювання цих кон-турів регуляції, оскільки моделювання дозволяє імітувати експери-менти, проведення яких на біологічних об'єктах пов'язано з не-одичними труднощами.

У другій частині розробляється і досліджується математична модель повільних осциляцій МП, задача з'ясування механізмів фор-мування яких є першочерговою при моделюванні пачкової активності нейрону.

При розробці моделі враховувалось наступне :

1. Щодо механізму генерації фази деполяризації МП загально-прийнятою є точка зору, що вона визначається специфічною поведін-кою вольт-амперної характеристики (ВАХ) мембрани пачкового нейро-ну (рис. 1), що має ділянку від'ємної провідності і в допороговій області для генерації потенціалів дії (ПД) області не перетинає осі потен-ціалів (Smith et al., 1975). Ділянка від'ємної провідності обумов-лена, принаймні для нейронів виноградного слимака, наявністю в мембрані нейрону потенціалозалежної натрієвої провідності (Smith et al., 1975; Кононенко, 1978).

2. Кальцієві струми не зв'язані прямо з механізмом генерації повільних осциляцій МП, так як було показано, що пачкова актив-ність зберігається при повному блокуванні кальцієвих каналів, якщо в ониваючому розчині є модулюючий фактор (Кононенко, Осипен-ко, 1983).

3. У пачкових нейронах виноградного слимака був виявлений по-тенціало- і часозалежний вихідний струм, що активується при гіпер-поляризації і призводить до розвитку гіперполяризації мембрани за принципом негативного зворотного зв'язку (Кононенко, 1978).

Математична модель повільних осциляцій МП включає :

1. Стаціонарний натрієвий струм (I_{Na}^{CT}), зв'язаний з потенціало-залежною провідністю, що не залежить від часу ($g_{Na}(V)$).

2. Вихідний струм I_B , що активується й інактивується при гіпер-поляризації (рис. 2).

3. Струм витоку, який розділяти на натрієвий (I_{NaL}) і калієвий (I_{KL}) компоненти. Для спрощення припускалося, що цей струм може включати струми, що протікають через хемочутливі канали.

У загальному вигляді була отримана така система рівнянь :

$$-C_M \dot{V} = I_{NaL} + I_{KL} + I_{Na}^{CT} + I_B; \quad (1)$$

$$I_{NaL} = g_{NaL}(V - V_{Na}); \quad (2)$$

$$I_{KL} = g_{KL}(V - V_K); \quad (3)$$

$$I_{Na}^{CT} = \frac{\bar{g}_{Na}}{1 + \exp(k_{Na}(V+45))} * (V - V_{Na}) ; \quad (4)$$

$$I_B = \bar{g}_B * m_B * h_B * (V - V_B) ; \quad (5)$$

$$m_B = (m_{\infty, B} - m_B) / 0.05 ; \quad (6)$$

$$m_{\infty, B} = 1 / (1 + \exp(k_m(V+40))) ; \quad (7)$$

$$h_B = (h_{\infty, B} - h_B) / 1.5 ; \quad (8)$$

$$h_{\infty, B} = 1 / (1 + \exp(k_h(V+40))) ; \quad (9)$$

$V_K = -70$ мВ; $V_{Na} = 40$ мВ; $V_B = -55$ мВ; $C_M = 0.04$ нФ,

де \bar{g}_{Na} і \bar{g}_B - відповідно наксинальні натрієва потенціалозалежна провідність і провідність, що активується при гіперполяризації;

g_{NaL} і g_{KL} - потенціалонезалежні провідності, що формують струм витоку; C_M - ємність мембрани; m_B , h_B - відповідно змінні активації та інактивації провідності g_B ; $m_{\infty, B}$ і $h_{\infty, B}$ - відповідно змінні стаціонарних активації та інактивації провідності g_B ;

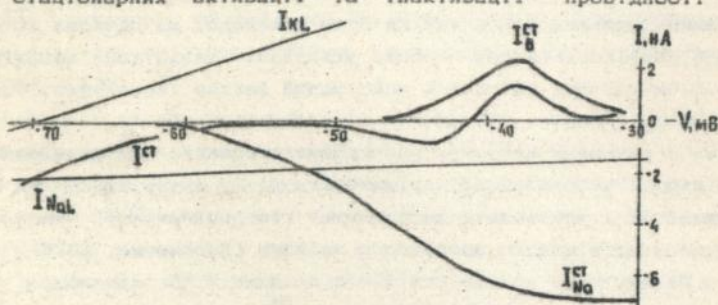


Рис. 1. Суарна стаціонарна ВАХ мембрани пачкового нейрону та її



Рис. 2. Залежність $m_{\infty, B}$ та $h_{\infty, B}$ від потенціалу

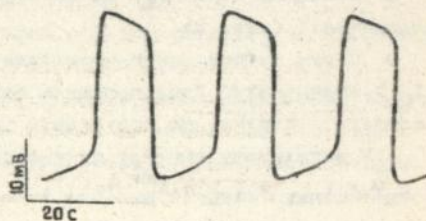


Рис. 3. Повільні коливання МП в моделі (1) - (9)

k_{Na} - фактор крутості.

На основі експериментальних реєстрацій були визначені такі параметри моделі :

$$g_{KL} = 0.2 \text{ 1/Мом}; g_{NaL} = 0.02 \text{ 1/Мом}; \bar{g}_{Na} = 0.1 \text{ 1/Мом}; \bar{g}_B = 0.4 \text{ 1/Мом};$$

$$k_{Na} = -0.2 \text{ 1/нВ}; k_m = 0.35 \text{ 1/нВ}; k_h = -0.55 \text{ 1/нВ}.$$

Якісний аналіз системи диференціальних рівнянь дозволив визначити інтервали параметрів, для яких спостерігаються сталі, осциляції МП (рис. 3). Сталій граничний цикл існує в нашій моделі навколо єдиного несталого стаціонару. При зміні деяких параметрів (максимальні іонні провідності) в системі рівнянь виникають статичні біфуркації, пов'язані зі зміною числа стаціонарних точок. При появі на граничному циклі стаціонару сідло-вузол період коливань збільшується до нескінченності.

Таким чином, модель дозволяє пояснити існування довгоперіодичних коливань в ЦНС молюска, які забезпечуються активністю поодинокого нейрону. Якщо після досягнення інактивацією провідності g_B свого стаціонарного значення сумарний іонний струм, який є вихідним, наближується до нуля при значенні потенціалу близько -54 мВ, значно сповільнюється процес регенеративної деполяризації і продовжується до нескінченності фаза ніжпачкової гіперполяризації. Якщо сумарний іонний струм (вихідний) наближується до нуля після того, як знята інактивація з провідності g_B (близько -33 мВ), тривалість пачки збільшується до нескінченності.

Запропонована нами математична модель повільних коливань МП дозволяє відтворювати відомі експериментальні феномени : 1) явище індукованої гіперполяризації, зумовлене дією короткого поштовху гіперполяризуючого струму або активацією інгібіторних синаптичних входів, що характерно саме для нашої моделі, бо зумовлене активацією струму I_B , який викликає розвиток гіперполяризації мембрани за принципом позитивного зворотного зв'язку; 2) гістерезис на ВАХ, отриманої при поданні на мембрану нейрона розгортки напруги; 3) дію постійного поляризуючого струму; 4) дію зміни іонних концентрацій на повільні коливання МП.

У третій частині виконана розробка моделі пачкової активності нейрону, куди були включені іонні струми, які забезпечують генерацію ПД в нейронах молюсків : натрієвий, калієвий і кальцієвий. Ці струми також були описані за допомогою формалізму Ходжкіна - Хакслі.

Рівняння (1) було доповнено многочленом $I_{Na}^{ПД} + I_K^{ПД} + I_{Ca}^{ПД}$.

$$I_{Na}^{ПД} = \bar{g}_{Na} \cdot m_{Na} \cdot h_{Na} \cdot (V - V_{Na});$$

(10)

$$I_K^{\text{ПД}} = g_K^{\text{ПД}} \cdot m_K^4 \cdot h_K \cdot (V - V_K); \quad (11)$$

$$I_{Ca}^{\text{ПД}} = g_{Ca}^{\text{ПД}} \cdot m_{Ca}^2 \cdot h_{Ca} \cdot (V - V_{Ca}); \quad (12)$$

$$m_{Ca} = (m_{\infty, Ca} - m_{Ca}) / 0.008; \quad (13)$$

$$m_{\infty, Ca} = 1 / (1 + \exp(-0.1(V-10))); \quad (14)$$

$$m_X = \alpha_{m, X} \cdot (1 - m_X) - \beta_{m, X} \cdot m_X, \quad X = \text{Na}, \text{K}; \quad (15)$$

$$h_X = \alpha_{h, X} \cdot (1 - h_X) - \beta_{h, X} \cdot h_X, \quad X = \text{Na}, \text{K}, \text{Ca}; \quad (16)$$

$$\alpha_{m, \text{Na}} = \frac{4300}{1 + \exp(-(V-13)/8.4)}; \quad (17)$$

$$\beta_{m, \text{Na}} = \frac{175}{1 + \exp((V-13)/4.2)}; \quad (18)$$

$$\alpha_{h, \text{Na}} = \frac{30}{1 + \exp((V+29)/3.6)}; \quad (19)$$

$$\beta_{h, \text{Na}} = \frac{500}{1 + \exp(-(V+12)/4.8)}; \quad (20)$$

$$\alpha_{m, \text{K}} = \frac{4.8(V+16)}{1 - \exp(-(V+16)/8.8)}; \quad (21)$$

$$\beta_{m, \text{K}} = \frac{44}{1 + \exp((V-28)/11)}; \quad (22)$$

$$\alpha_{h, \text{K}} = \frac{-0.23(V+31)}{1 - \exp((V+31)/8.5)}; \quad (23)$$

$$\beta_{h, \text{K}} = \frac{3.2}{1 + \exp(-(V+38)/17)}; \quad (24)$$

$$\alpha_{h, \text{Ca}} = \frac{2}{1 + \exp((V+17)/14)}; \quad (25)$$

$$\beta_{h, \text{Ca}} = \frac{15}{1 + \exp(-(V+8)/4.8)}; \quad (26)$$

$$V_{Ca} = 150 \text{ мВ}; \quad g_{Na}^{\text{ПД}} = 400 \text{ 1/Мом}; \quad g_K^{\text{ПД}} = 45 \text{ 1/Мом}; \quad g_{Ca}^{\text{ПД}} = 5 \text{ 1/Мом}.$$

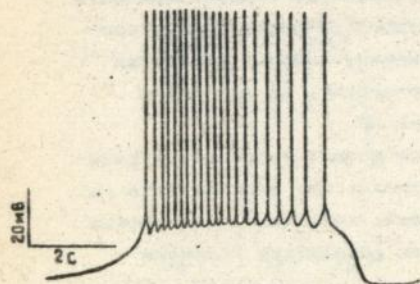


Рис. 4. Окрема пачка ПД, отримана в моделі (1)–(26)

Уведення до моделі виявленої у нейронів молюсків інактивації калієвого струму дозволило відтворити параболічний характер пачок, тобто зменшення частоти генерації ПД на початку і в кінці пачки (рис. 4). Зауважно, що параболічний характер пачок зберігається після блокування в експерименті кальцієвих провідностей.

Дослідження системи рівнянь (1)-(26) з $\frac{-\text{ПД}}{g_{\text{Na}}} = 0$ і $\frac{-\text{ПД}}{g_{\text{Ca}}} = 0$ показало, що не для всіх параметрів, для яких в моделі спостерігається пачкова активність, за цих умов мають місце повільні коливання МП. Цей результат може бути одним з пояснень того, що в експериментах не завжди можна отримати осциляції МП без ПД при блокуванні входних струмів, які беруть участь у генерації ПД.

При розгляді впливу параметрів моделі на характеристики пачкової активності з'ясувалося, що не тільки зміна максимальних іонних провідностей, які безпосередньо приймають участь у генерації повільних коливань МП, впливає на частоту, а також забезпечує саме існування ПД, але й зміна максимальних іонних провідностей, що забезпечують розвиток ПД, помітно впливає на характеристики повільних хвиль МП. Цей результат дозволяє розглядати пачкову активність як процес взаємодії двох сполучених осциляторів.

У четвертій частині розглядається модифікований варіант моделі пачкової активності, де враховується властивість адаптації пачкової активності до дії постійного струму.

Модель (1)-(26), незважаючи на те, що вона відтворює ряд експериментальних результатів, є обмеженою, оскільки не включає численні іонні провідності (сперш за все кальцієві), зареєстровані в пачкових нейронах, які необхідно враховувати для пояснення ряду інших експериментальних фактів.

Так, ще в 60-ті роки була описана (Arvanitaki, Chalazonitis, 1967), але так і не отримала свого пояснення властивість адаптації пачкової активності до дії постійного струму, яка полягає в тому, що при пропусканні постійного гіперполяризуючого струму спочатку спостерігається зменшення частоти генерації пачок ПД з подальшим її збільшенням (рис. 5), а при пропусканні деполаризуючого струму - зворотне явище. З іншого боку, при фіксації МП нейрону ППаІ виноградної слизки в різні фази розвитку хвилі МП спостерігається входний струм, який збільшується з постійним часом 16 с (Кононенко, 1984). Зіставлення цих фактів дозволило дійти висновку, що адаптаційні властивості нейрону забезпечуються існуванням в системі внутрішньоклітинна концентрація кальцію - електрична активність нейрону негативного зворотного зв'язку, обумовленого наявністю в мембрані нейрону стаціонарного кальцієвого струму, що інгібується іонами Ca^{2+} .

У рівняння (1) моделі (1) - (26) був уведений стаціонарний кальцієвий струм ($I_{\text{Ca}}^{\text{ст}}$) та диференціальне рівняння, яке описує

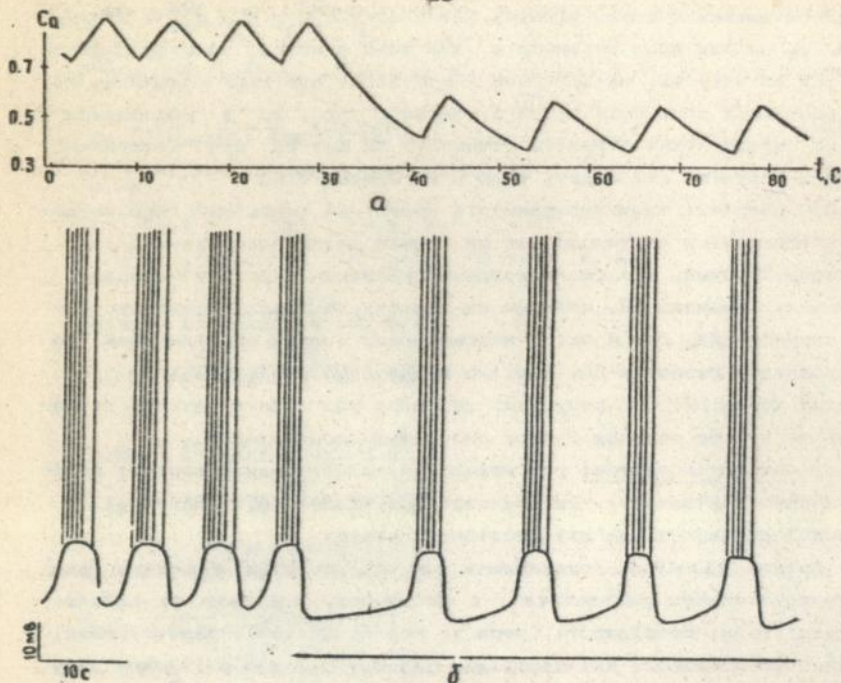


Рис. 5. Зміна внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію (а) і пачкової активності (б) в моделі після включення постійного вхідного струму (-0.3 нА). Включення струму позначено лінією

зміну концентрації внутрішньоклітинного кальцію.

$$I_{Ca}^{CT} = \frac{g_{Ca}^{CT} \cdot h_{Ca}^{CT} \cdot (V - V_{Ca})}{1 + \exp(-0.06(V+45))} \quad (27)$$

$$h_{Ca}^{CT} = \frac{1}{1 + 2 \cdot Ca} \quad (28)$$

$$\dot{Ca} = \frac{p}{c_n} \cdot \frac{I_{Ca}^{CT}}{2 \cdot F \cdot v} - q \cdot Ca, \text{ звідки}$$

$$\dot{Ca} = p \cdot m_{Ca}^2 \cdot h_{Ca}^{CT} \cdot (V_{Ca} - V) - q \cdot Ca, \quad (29)$$

де Ca - внутрішньоклітинна концентрація кальцію, виражена в відносних одиницях; h_{Ca}^{CT} - інактивація стаціонарної кальцієвої провідності; p - константа швидкості акумуляції кальцію в цитозолі; q - константа швидкості видалення кальцію з цитозолі; F - число

Фарадея; v - об'єм цитозолу; c_n - внутрішньоклітинна концентрація кальцію, для якої $Ca = 1$; ρ - відношення вільного іонізованого кальцію до загальної концентрації кальцію в клітині; m_{Ca} , h_{Ca} - змінні активації та інактивації кальцієвої провідності, що приймає участь в генерації ПД.

$\bar{g}_{Ca}^{CT} = 0.01$ 1/Мом; $F = 96\ 500$ Кл/моль; $v = 4/3 \pi r^3 = 8.18 \times 10^{-9}$ л; $\rho = 0.002$; $c_n = 70$ нмоль/л; $\rho = 0.108$ нВ $^{-1}$ с $^{-1}$; $q = 0.06$ с $^{-1}$.

Можна знехтувати тим, що струм I_{Ca}^{CT} також дає вніст в зміну концентрації внутрішньоклітинного кальцію, оскільки цей вніст невеликий в порівнянні з тим, що вносить $I_{Ca}^{ПД}$.

Одним із достоїнств нашої моделі є те, що включаючи кальцієві провідності, вона демонструє збереження пачкової активності за умовою їх повного блокування, тобто, якщо припустити $\bar{g}_{Ca}^{CT} = 0$, $\bar{g}_{Ca}^{ПД} = 0$, що повністю відповідає експериментальним даним (Кононенко, Осипенко, 1983).

Другою відмінною особливістю моделі (1)-(29) є те, що в ній вхід іонів Ca^{2+} здійснюється під час генерації ПД, що підтверджується оптичними методами (Sogman et al., 1981), а не винятково під час розвитку повільного або стаціонарного кальцієвого струнів (Rinzel, Lee, 1987).

Електрична активність нейрону адаптивно змінюється не тільки при інітації дії постійного струму, але й хімічних агентів, які призводять до зміни іонних провідностей. Наприклад, при підвищенні \bar{g}_{Na} відбувається спочатку розширення пачок і зменшення міжпачкових інтервалів, що призводить до збільшення входу Ca^{2+} та зменшення стаціонарної кальцієвої провідності, що в свою чергу викликає зменшення тривалості пачок і збільшення міжпачкових інтервалів.

Далі було проведено імітаційне моделювання дії факторів, які вибірково впливають на акумуляцію іонів Ca^{2+} в цитозолі (ρ), видалення іонів Ca^{2+} з цитозолу, або на один та другий процеси одночасно. В разі, якщо постійна часу видалення іонів Ca^{2+} з цитозолу близька до значення періоду повільних коливань МП, в моделі спостерігається значний вплив факторів, які змінюють динаміку внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію ($[Ca_1^{2+}]$), на характеристики пачкової активності. При цьому має місце взаєодія двох процесів, що забезпечують міжпачкову гіперполяризацію: струму I_V і підвищення $[Ca_1^{2+}]$.

Далі досліджувалась можливість при зміні деяких параметрів переходу від нашої моделі, в якій фаза міжпачкової гіперполяриза-

ці! забезпечується, головним чином, провідністю g_B , до моделі з $g_B = 0$, в якій фаза гіперполяризації забезпечується виключно входом іонів Ca^{2+} . З'ясувалося, що для такого переходу достатньо було підвищити \bar{g}_K^{PD} і струм витоку. Було зроблено припущення, що у різних об'єктах фаза гіперполяризації може запускатися за допомогою різних механізмів.

У п'ятій частині виконувались розробка та аналіз математичної моделі виникнення і модуляції пачкової активності нейрону під час періодичної секреції модулюючого фактору інтернейроном.

Оскільки при фіксації МП у нейрона, демонструючого періодичну модуляцію пачкової активності, спостерігається періодично виникаючий повільний вхідний струм (ПВС), динаміка якого відтворює динаміку посилення пачкової активності і зменшення якого не пов'язане з втратою здатності рецепторів до активації, можна припустити, що максималні іонні провідності, на які діє модулюючий фактор, пропорціональні ефективній концентрації пептиду біля рецепторів пачкового нейрону. При побудованні цієї моделі в модель (1)-(29) вводилися змінні коефіцієнти, які відображали зміну концентрації модулюючого фактору біля рецепторів, що задавалась в моделі як

$$c = 1.6 * (1 - \exp((t_0 - t)/8)) * \exp((t_0 - t)/50), \quad (30)$$

де t_0 - момент початку взаємодії пептиду з рецепторами.

На підставі зроблених у роботі допущень ПВС, що протікає через мембрану, якщо за рівень нульового струму прийняти значення стаціонарного струму до розвитку ПВС, буде визначатися таким виразом

$$I_{PBC} = \gamma \cdot c \cdot g_{NaL} \cdot (V - 40) + [(1 + \alpha \cdot c) \cdot \bar{g}_{Na} / (1 + \exp((1 + \beta c) \cdot k_{Na} \cdot (V + 45))) - \bar{g}_{Na} / (1 + \exp(k_{Na} \cdot (V + 45)))] + \phi \cdot c \cdot \bar{g}_B \cdot m_B \cdot h_B \cdot (V + 58) + \delta \cdot c \cdot g_{KL} \cdot (V + 70).$$

Іонні провідності в системі (1) - (30) задавались як

$$g_{NaL} \cdot (1 + \gamma c); \quad g_{KL} \cdot (1 + \delta c); \quad \bar{g}_B \cdot (1 + \phi c) \cdot m_B \cdot h_B; \\ \bar{g}_{Na} \cdot (1 + \alpha c) / (1 + \exp(k_{Na} \cdot (1 + \beta c))) \text{, де}$$

$\alpha, \beta, \phi, \delta$ - доля каналів, що активуються пептидом, по відношенню до загального числа каналів струмів $I_{Na}^{CT}, I_{NaL}, I_{KL}, I_B$ до виділення пептиду; β - доля, за якої зникається крутість стаціонарної активації натрієвої провідності.

Модель дозволяє імітувати як посилення пачкової активності, так і виникнення її у нейронів із відсутньою власною або ритмічною активністю. В моделі також можна спостерігати зміну знака провідності при визначенні її до початку розвитку і на максимумі ПВС. На підставі аналізу моделі і літературних даних було зроблено

припущення, що нейропептид викликає перехід до активного стану каналів струмів I_B і I_{NaL} , а також впливає на воротний механізм каналів струну $I_{Na}^{ст}$.

У постій частині узагальнюються результати моделювання систем управління пачковою активністю, в одній із яких основна регуляторна роль належить іонам кальцію, а в другій - модулюючому фактору. Показано, що обидві системи знаходяться у взаємозв'язку через систему внутрішньоклітинних посередників (рис. 6).

У роботі пропонуються два неспівпадінчих механізми дії нейрогіпофізарних гормонів, які відіграють важливу регуляторну роль у життєдіяльності організму, на пачкову активність. Перший механізм пов'язаний із підвищенням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в інтернейроні, що супроводжується збільшенням секреції модулюючого фактору, який є управляючим сигналом в розімкненій системі управління електричною активністю пачкового нейрону. Другий механізм пов'язаний з безпосередньою дією нейрогіпофізарних гормонів на підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію в пачковому нейроні.

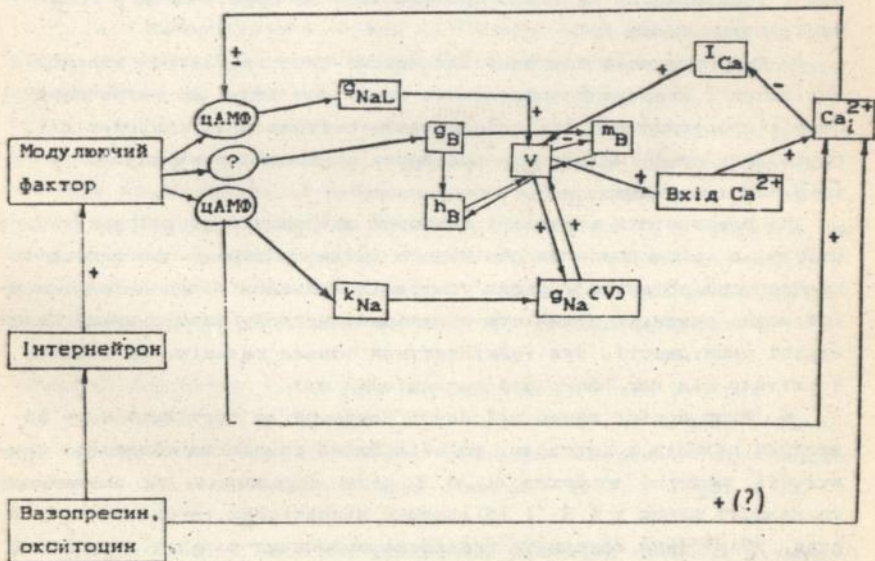


Рис. 6. Блок-схема взаємодії електричних процесів і внутрішньоклітинних метаболітів при дії пептидів на пачковий нейрон

В закінченні сформульовані і обговорені основні результати дисертаційної роботи.

В И С Н О В К И

1. Математична модель повільних осциляцій мембранного потенціалу, що включає стаціонарний натрієвий струм, вихідний струм, що активується при гіперполяризації, та струм витоку, дозволяє отримати генерацію сталих осциляцій мембранного потенціалу з періодом та амплітудою, близькими до експериментальних.

2. Активність поодинокого нейрону, що не має іонних провідностей з повільною кінетикою розвитку, може служити основою для генерації довгоперіодичних коливань в ЦНС молюсків, якщо його максимальні іонні провідності мають значення, при яких сумарний іонний струм після досягнення стаціонарного значення інактивацією (h_B) провідності g_B , що активується при гіперполяризації, наближається до нуля.

3. Параболічний характер пачок потенціалів дії, тобто підвищення частоти генерації потенціалів дії в середині пачки, пов'язаний з інактивацією калієвої провідності, що бере участь у генерації потенціалів дії.

4. При генерації пачкової активності спостерігається взаємодія повільних і швидких процесів, яка полягає в тому, що зміна параметрів провідностей, які забезпечують генерацію потенціалів дії, призводить до зміни частоти повільних осциляцій мембранного потенціалу і навпаки.

5. Властивість адаптації пачкової активності до дії постійного струму, а також розвиток повільного вхідного струму при фіксації мембранного потенціалу після генерації нейронної пачки потенціалів дії можна пояснити наявністю в мембрані нейрону стаціонарної кальцієвої провідності, яка інактивується іонами кальцію, що входять в клітку під час генерації потенціалів дії.

6. Якщо період генерації пачок близький до постійного часу видалення кальцію з цитозолю, то збільшення константи швидкості акумуляції кальцію в цитозолі в 2 рази призводить до зменшення тривалості пачок в 1.3 і збільшення міжпачкових інтервалів в 1.5 рази, збільшення константи швидкості видалення кальцію з цитозолю в 2 рази - до зменшення міжпачкового інтервалу в 2 рази, а одночасне збільшення констант швидкостей акумуляції і видалення кальцію в 2 рази - до зменшення тривалості пачок і міжпачкових

інтервалів в 1.3 рази.

7. При зміні максимальної калієвої провідності, що бере участь у генерації потенціалу дії, а також провідностей, що формують струн витоку, можливий перехід від моделі, в якій міжпачкова гіперполяризація забезпечується струмом, що активується при гіперполяризації, до моделі, в якій провідна роль у генерації фази гіперполяризації належить іонам кальцію. Цей результат моделювання дозволяє допустити можливість реалізації різних механізмів генерації повільних осциляцій мембранного потенціалу в різних об'єктах.

8. Модулюючий фактор переважно впливає на потенціалонезалежну натрієву провідність, фактор крутості стаціонарної характеристики активації потенціалозалежної стаціонарної натрієвої провідності, а також викликає перехід до активного стану каналів вихідного струму, що активується при гіперполяризації.

9. Система уявлень, що покладена в основу розроблених моделей, дозволяє імітувати велике коло експериментальних феноменів :

явище індукованої гіперполяризації при пропусканні через мембрану нейрону короткого поштовху гіперполяризуючого струму або активації інгібіторних синаптичних входів;

дію поляризуючого струму та зміни іонних концентрацій;

гістерезис на вольт-амперній характеристиці, яку отримують при подаванні на мембрану нейрону розгортки напруги;

адаптацію пачкової активності до дії постійного струму і розвиток повільного вхідного струму при фіксації мембранного потенціалу після генерації нейроном пачки потенціалів дії;

посилення пачкової активності; виникнення її у нейронів, що знаходяться в неактивному стані або в стані ригідної активності; феномен "реверсії знака провідності" у нейронів, які демонструють спонтанну модуляцію пачкової активності, та інші феномени.

Основні положення дисертації опубліковані в таких роботах :

1. Кононенко Н.И., Сафтенку Е.Э. Математическая модель осцилляций мембранного потенциала в пачечных нейронах виноградной улитки // Доклады Академии наук России. - 1992. - 323, N 3. - С. 572-575.

2. Сафтенку Е.Э. Математическое моделирование пачечной активности нейронов моллюсков. - Киев, 1992. - 35 с. - Деп. в УкрНИЗНТИ 22.12.92, N 2023-УК 92.

3. Сафтенку Е.Э. Математическая модель медленных волн пачечной активности нейрона ППАІ виноградной улитки и роль нодулирующего фактора в их формировании // Тез. докл. IX Украинской конф. по бионике (Ивано-Франковск, ноябрь 1992 г.). - Киев, 1992. - С. 86.

4. Kononenko N.I. (With an Appendix by Kononenko N.I. and Saftenku E.E.) Mechanisms of membrane potential oscillations in bursting neurons on the snail *Helix pomatia* // Comp. Biochem. Physiol. - 1993. - 106A, N 1. - P. 135 - 147.

5. Сафтенку Е.Э. Математическая модель пачечной активности нейрона // Физиологическая и медицинская кибернетика. - Киев : Ин-т кибернетики им. В.М. Глушкова АН Украины, 1993. - С. 36 - 42.

6. Сафтенку Е.Э. Исследование модели медленных осцилляций мембранного потенциала в пачечном нейроне виноградной улитки. - Киев, 1993. - 42 с. - Деп. в ГНТБ Украины 14.07.93, N 1491-УК 93.

7. Сафтенку Е.Э. Анализ модели пачечной активности нейрона виноградной улитки и её модификации с учётом свойства адаптации частоты осцилляций мембранного потенциала. - Киев, 1993. - 48 с. - Деп. в ГНТБ Украины 14.07.93, N 1492-УК 93.

8. Сафтенку Е.Э. Изучение роли нодулирующего фактора в возникновении и модуляции пачечной активности нейрона. - Киев, 1993. - 19 с. - Деп. в ГНТБ Украины 4.10.93, N 1921-УК 93.

Підп. до друку 03.11.93. Формат 60×84/16. Папір друк. №2. Офс. друк.
Ум. друк. арк. 0,93. Ум. фарбо-відб. 1,05. Обл.-вид. арк. 1,0. Тираж 100.
Зам. 1511.

Редакційно-видавничий відділ з поліграфічною дільницею
Інституту кібернетики імені В. М. Глушкова АН України
252207 Київ 207, проспект Академіка Глушкова, 40

AB 28.480