

DOI: 10.15643/mmcct-2023-9

Математическое моделирование процессов в холинергическом синапсе при передаче нервного импульса

С. Д. Варфоломеев^{1,2}, В. И. Быков², С. Б. Цыбенкова^{2*}

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Институт физико-химических основ функционирования сети нейронов и искусственного интеллекта, Химический факультет
Россия, 119991 г. Москва, Ленинские горы, 1.

²Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН
Россия, 119334 г. Москва, ул. Косыгина, 4.

*Email: tsybenova@mail.ru

Предложена математическая модель, описывающая динамику синаптической передачи нервного импульса с учетом кинетики инжекции нейромедиатора в синаптическую щель, рН-зависимости каталитической активности фермента и диффузионного вывода протонов. Представлены результаты моделирования изменения уровня ацетилхолина, индуцированного рН импульса, влияния частоты передачи импульса и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Дано физико-химическое объяснение нейродегенеративных заболеваний, таких как нервно-мышечный паралич, молекулярный механизм неврологической памяти, действия нервнопаралитических ядов и токсинов, болезнь Альцгеймера.

Ключевые слова: кинетическая модель, динамика процесса, мозг человека, ингибирование ацетилхолинэстеразы, ацетилхолин, холинергический синапс, синаптическая щель.

Одной из наиболее сложных и ключевых задач современного естествознания является проблема исследования поведения нейронных сетей мозга человека. Функционирование центральной нервной системы (ЦНС) опосредуется большим набором «химических» синапсов и нейромедиаторов – низкомолекулярных компонентов инжектируемых от клетки донора к клетке акцептора за счет переноса и вскрытия в межклеточное пространство (синаптическая щель) синаптических везикул, содержащихся

в пресинаптической области нейрона. Процесс осуществляется за счет Ca^{2+} зависимого экзоцитоза и, по-видимому, по своей биохимической природе близкий к мышечному сокращению. Нейромедиаторами в синапсах могут быть ацетилхолин, аспарагиновая и глутаминовая аминокислоты, глицин, γ -аминомасляная кислота, гистамин, норадреналин, дофамин, серотонин, некоторые пептиды. Как правило, нейромедиатор, диффундируя в синаптической щели, достигает постсинаптической мембраны и взаимодействует со специфическим рецептором, осуществляя передачу сигнала и электрическое возбуждение клетки акцептора.

Принципиально важную многофункциональную роль в нейронных сетях играют процессы на основе нейромедиатора ацетилхолина (холинергические синапсы). Межклеточные контакты синаптической природы осуществляются путем вскрытия везикул, наполненных ацетилхолином в гелиевую среду синаптической щели, насыщенную высокой концентрацией ацетилхолинэстеразы, гидролизующей ацетилхолин с образованием холина и уксусной кислоты. Ацетилхолин преодолевает гидролитический барьер ацетилхолинэстеразы, достигает постсинаптической мембраны, связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, действие которых вызывает передачу электрического возбуждения другому нейрону или мышце [1]. Ацетилхолин синтезируется холинацетилтрансферазой и упаковывается в везикулы синапса. Холинергический синапс играет роль «химического полупроводника», реализующего направленную передачу возбуждения от пресинаптической мембраны клетки донора медиатора к постсинаптической мембране возбуждаемого клетки-партнера

В данной работе предлагается система уравнений, описывающая динамику синаптического «разряда» с учетом кинетики инъекции нейромедиатора в синаптическую щель, скорости его ферментативного гидролиза, pH-зависимости каталитической активности фермента, ингибирования фермента ионами водорода и избытком субстрата, диссипативного рассеивания и нейтрализации ионов:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \alpha S_0 e^{-\delta(t-n\Delta t)} - v_E(S, H^+), \\ \frac{dH^+}{dt} &= v_E(S, H^+) - \beta H^+, \\ v_E(S, H^+) &= \frac{k_{cat} E_0 S}{(1 + H^+ / K_a)(K_m + S + S^2 / K_i)}, \end{aligned} \quad (1)$$

где член $\alpha S_0 e^{-\delta t}$ отражает скорость ввода субстрата в синаптическую щель с начальной концентрацией S_0 и гашением скорости, характеризуемым параметром ($\delta = 9 \cdot 10^3$); $v_E(S,$

H^+) – скорость ферментативного гидролиза субстрата; k_{cat} – каталитическая константа скорости катализа ацетилхолинэстеразы ($k_{cat} = 7 \cdot 10^5 \text{ c}^{-1}$ [2]); E_0 – концентрация фермента в синаптической щели; K_m – константа Михаэлиса ($K_m = 0.058 \text{ ммоль}$), K_i – коэффициент ингибирования фермента избытком субстрата ($K_i = 17.9 \text{ ммоль}$); K_a – константа равновесия связывания протона с имидазольной группой гистидина-447 активного центра; n – число циклов «инъекции», Δt – время между импульсами. Константу скорости вывода протонов из синаптической щели оценочно можно принять равной $\beta = 1/\tau_{\text{дисс } H^+} = 5 \cdot 10^5 \text{ c}^{-1}$. Система уравнений (1) была проинтегрирована численно с начальными условиями $S(0) = 0$, $H^+(0) = 10^{-7.5} \text{ М}$ (pH = 7.5). При кинетическом описании холинергического импульса наибольшая неопределенность связана с параметрами E_0 (концентрация ацетилхолинэстеразы в синаптической щели) и β (характеризует диссипацию и поглощение продуцируемых гидролизом ацетилхолина ионов водорода). Кинетическое моделирование позволяет проварьировать эти параметры в широком диапазоне и получить описание теоретически возможных случаев.

Холинергическая передача одного импульса от пресинаптической мембраны до постсинаптической мембраны при нейромышечном сокращении является самым быстрым и длится около 3–5 мс при частоте $\geq 100 \text{ Гц}$ [3]. Процесс продукции протонов ацетилхолинэстеразой драматически сказывается на кинетическом поведении системы. На *рис. 1* показана динамика «разряда» ацетилхолинового синапса при различных значениях концентрации E_0 . Почти синхронно с вводом в синаптическую щель нейромедиатора растет концентрация протонов и pH падает практически до 5. Продолжительность H^+ -импульса строго коррелирует со временем гидролиза нейромедиатора. В рамках данной модели описать экспериментально наблюдаемый процесс гидролиза нейромедиатора ($\tau \sim 3 \text{ мс}$) удастся лишь при высоких значениях E_0 .

Проведенный анализ механизма функционирования холинергического синапса приводит к выводу о том, что функционирование нервно-мышечного синаптического контакта может протекать в двух режимах:

- 1) $\tau_{\text{pH имп}} < 1/\omega$, где ω – частота возбуждения нейрона. Это – нормальный режим, при котором синапс освобождается от протонов раньше, чем приходит следующий нейромедиатор синапса.
- 2) $\tau_{\text{pH имп}} > 1/\omega$, это – патологичное состояние, при котором возбуждение нейрона происходит раньше диссипации протонов. В этом режиме ацетилхолинэстераза блокирована по активному центру, фермент обратимо инактивирован,

нейромедиатор практически беспрепятственно преодолевает синаптическую щель и связывается с рецепторами постсинаптической мембраны. Если это происходит при нервно-мышечной передаче – мышца всегда находится в сокращенном состоянии, что соответствует нервно-мышечному параличу [4, 5]. По-видимому, процессы такого характера происходят при инсультных поражениях, коме и родственных нейропатологиях.

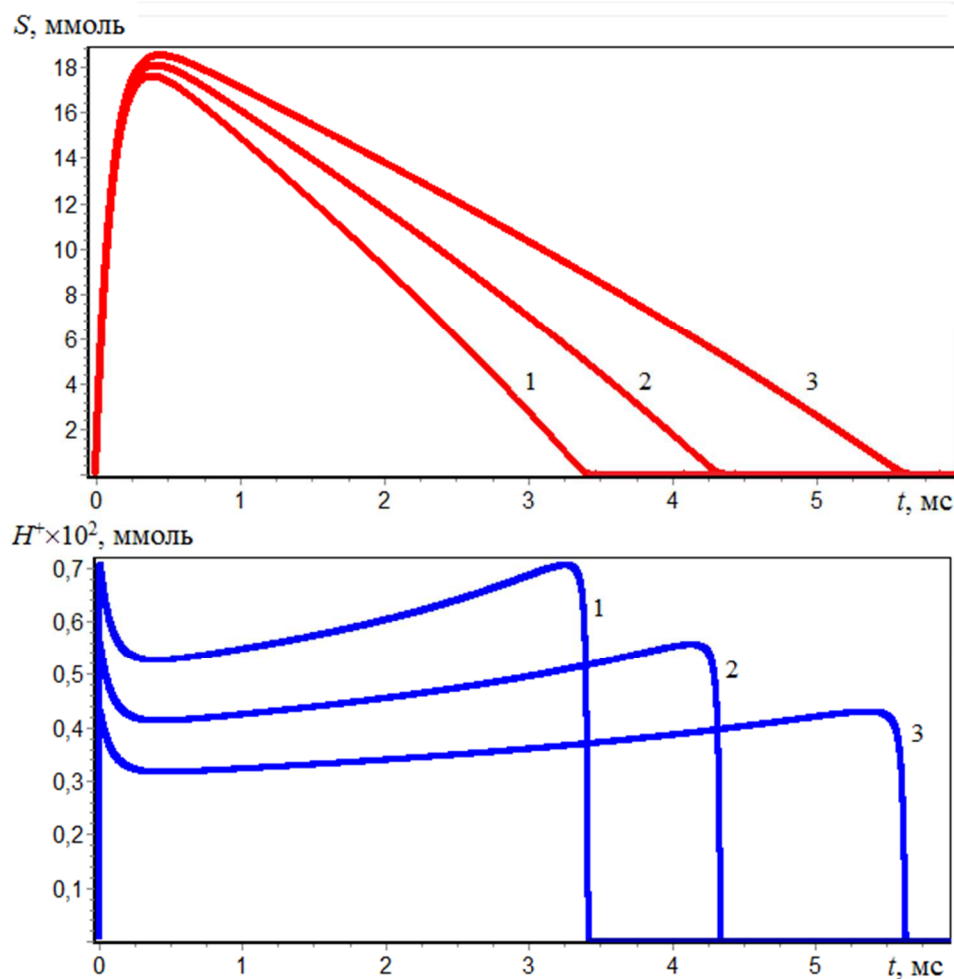


Рис. 1. Динамика «разряда» ацетилхолинового синапса и концентрации H^+ при вариации концентрации ацетилхолинэстеразы в синаптической щели ($E_0 > S_0$). Значения параметров: $S_0 = 18.5$ ммоль; $\alpha = 10^4$ с $^{-1}$; $\beta = 10^6$ с $^{-1}$; $\delta = 9 \cdot 10^3$; $k_{cat} = 7 \cdot 10^3$ с $^{-1}$; $K_m = 0.058$ ммоль; $K_i = 17.9$ ммоль; $K_a = 10^{-4}$ ммоль и E_0 : 1 – $E_0 = 80$ ммоль; 2 – $E_0 = 50$ ммоль; 3 – $E_0 = 30$ ммоль.

Нервно-мышечный паралич может быть связан с изменением частотных характеристик системы [3]. Возможно, пораженные области ЦНС подают сигналы нервно-мышечным синапсам с увеличенной частотой (рис. 2).

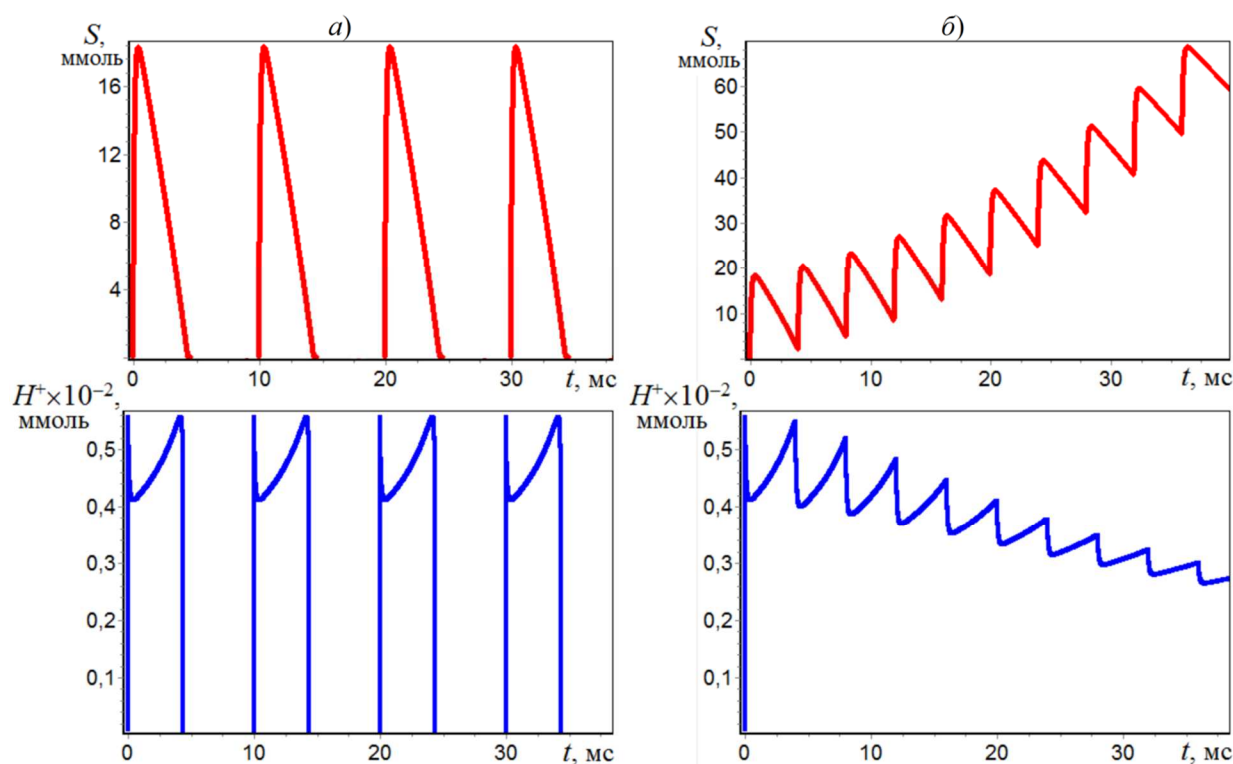


Рис. 2. Кривые изменения концентраций ацетилхолина (S) и ионов водорода (H^+) при варьировании частоты передачи импульсов: а) $\omega = 100$ Гц; б) $\omega = 250$ Гц.

При этом концентрация ацетилхолина в результате одиночного разряда не достигает нулевого значения – ацетилхолин проскальзывает в синаптическую щель, синапс непрерывно подает сигналы на сокращение. Зона синаптической щели закислена ($pH \sim 5$), что полностью блокирует активность ацетилхолинэстеразы.

При болезни Альцгеймера потеря холинергических нейронов приводит к нарушению внимания, обучения и памяти [6]. Уровень выработки и выброса ацетилхолина в синаптическую щель может снижаться на 90% в зависимости от степени тяжести болезни Альцгеймера. Ухудшение памяти может иметь общую патологическую основу, связанную с ухудшением метаболизма, и может отражаться на уровне концентрации ацетилхолина. В качестве препаратов в определенной степени, купирующих потерю памяти, используют лекарства – ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Лечение пациентов с болезнью Альцгеймера препаратом галантамин в течение 12 месяцев показывает увеличение уровня активности холинацетилтрансферазы, что способствует к увеличению выработки ацетилхолина в синапсе [7]. Следовательно, высокое ингибирование ацетилхолинэстеразы продлевает действие ацетилхолина в синаптической щели. Модель (1) дает возможное объяснение наблюдаемым терапевтическим эффектам ингибирования ацетилхолинэстеразы.

Предложенная модель (1) позволяет достаточно адекватно описать кинетическое поведение холинергических синапсов и ряда физиологических феноменов: отравление нервнопаралитическими ядами, нервно-мышечный паралич, применение токсина Botox при лечении инсультных параличей, механизм записи и хранения информации в нейрологической памяти, болезнь Альцгеймера. Предложенная кинетическая модель может быть названа базовой, поскольку позволяет описывать основные процессы функционирования холинергического синапса.

Литература

1. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. Н. *Рецепторы физиологически активных веществ*. 2-е изд. Волгоград: Семь ветров; **1999**.
2. Rosenberry T. L., Mallender W.D., Thomas P. J. et. al. // *Chem. Biol. Interact.* **1999**. V.119–120. P.85–97.
3. Dunant Y., Gisiger V. // *Molecules.* **2017**. V. 22. № 8. P. 1300–1315.
4. Tai K., Bond S. D., MacMillan H. R. et. al. // *Biophys. J.* **2003**. V.84. № 4. P.2234–2241.
5. Shi L., Fu A. K. Y., Ip N. Y. // *Trends Neurosci.* **2012**. V. 35. № 7. P. 441–453.
6. Jack C. R., Bennett D. A., Blennow K. et. al. // *Alzheimers Dement.* **2018**. V. 14. № 4. P. 535–562.
7. Karami A., Eriksdotter M., Kadir A. et. al. // *Front. Mol. Neurosci.* **2019**. V.12. P. 239–254.