

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 612.822.3, 51-76

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-1-28-35>

Поступило в редакцию 26.11.2019

Received 26.11.2019

М. А. Глецевич¹, П. М. Булай¹, Т. Н. Питлик¹, А. А. Денисов², С. Г. Пашкевич²,
академик С. Н. Черенкевич¹

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

²Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКРЫТЫХ ПАРАМЕТРОВ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ИНГИБИТОРНОГО АНАЛИЗА

Аннотация. Математическое описание передачи сигнала в синапсах открывает широкие перспективы в изучении деятельности головного мозга, позволяя собрать результаты многочисленных экспериментальных исследований в единую модель. Существенные затруднения при таком подходе возникают вследствие не только многоэтапности синаптической передачи, но и отсутствия точных численных характеристик динамики многих ее участников.

Цель работы – разработать метод определения параметров синаптической передачи, недоступных для прямого измерения (скрытых параметров), и апробировать его в процессе изучения динамики основных этапов данного процесса в нейронных сетях гиппокампа.

Предлагаемый в данной работе метод основан на построении детерминистической модели, описывающей генерацию полевого возбуждающего постсинаптического потенциала в условиях действия ингибиторов (цилнидипина, 1,2-бис(2-аминофенокс)этан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты тетраakis(ацетоксиметилового эфира), 6-циано-7-нитрокинноксалин-2,3-диона), и параметрической идентификации данной модели на зарегистрированных с помощью микроэлектродной техники полевых возбуждающих постсинаптических потенциалах в срезах гиппокампа крысы. Параметрическая идентификация проводилась путем минимизации отклонения моделируемого сигнала от экспериментально зарегистрированного. Для минимизации целевой функции использовали генетический алгоритм.

В результате проведенного исследования было показано, что параметрическая идентификация модели позволяет с высокой степенью соответствия воспроизводить формирование полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов и оказываемое на них действие ингибиторов. Установлены численные значения одиннадцати скрытых параметров синаптической передачи. С помощью данных значений получены временные зависимости содержания ключевых участников синаптической передачи: ионов Ca^{2+} в пресинаптическом окончании, SNARE-комплексов, синаптических везикул в различных состояниях, глутамата в синаптической щели, доли открытых каналов AMPA-рецепторов на постсинаптической мембране. Таким образом, предложен метод, который целесообразно использовать для определения скрытых параметров различных типов синаптических контактов в головном мозге млекопитающих.

Ключевые слова: синаптическая передача, скрытые параметры, параметрическая идентификация, гиппокамп, полевой возбуждающий постсинаптический потенциал

Для цитирования: Метод определения скрытых параметров синаптической передачи на основе данных ингибиторного анализа / М. А. Глецевич [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 1. – С. 28–35. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-1-28-35>

Maryna A. Hliatsevich¹, Pavel M. Bulai¹, Taras N. Pitlik¹, Andrey A. Denisov², Svetlana G. Pashkevich²,
Academician Sergey N. Cherenkevich¹

¹Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

METHOD OF SYNAPTIC TRANSMISSION HIDDEN PARAMETERS EVALUATION BASED ON INHIBITION ANALYSIS DATA

Abstract. Nowadays neuroscience strongly demands application of the mathematical methods for description of many neurophysiological and neurochemical processes among which the synaptic transmission outstands. One of the main problems in synaptic transmission modelling is the lack of the accurate values of dynamic parameters of biomolecules and complexes taking part in this process.

The goal of this study is to elaborate the method for evaluation of synaptic transmission parameters that cannot be measured directly (so-called hidden parameters) and apply its results for investigation of the main stages of synaptic transmission in neuronets of hippocampus.

The method is based on the parametric identification of the synaptic transmission deterministic model, which includes equations for description of inhibitors action on the main biochemical participants. We used three inhibitors: cilnidipine, 1,2-bis(2-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid tetrakis(acetoxymethyl ester) (BAPTA-AM), 6-cyano-7-nitroqui-

noxaline-2,3-dione (CNQX). The parametric identification was performed by minimization of deviation of modeled field excitatory postsynaptic potential from those measured in rat hippocampus slices with microelectrode technique when inhibitors were applied.

The results of the parametric identification of proposed model show that the model can adequately describe the generation of field excitatory postsynaptic potentials and their inhibition. The elaborated method afforded to evaluate the numerical meanings of eleven synaptic transmission hidden parameters. Using these parameters we have modelled the key synaptic transmission stages and got the time courses of the main biochemical participants: calcium ions in presynaptic bouton, SNARE complexes, synaptic vesicles in different states, glutamate in the synaptic cleft and open channels of AMPA receptor on the postsynaptic membrane. Thus, we propose method of hidden parameters evaluation that can be applied for different synaptic contacts in the brain of mammals.

Keywords: synaptic transmission, hidden parameters, hippocampus, parametric identification, field excitatory postsynaptic potentials

For citation: Hliatsevich M. A., Bulai P. M., Pitlik T. N., Denisov A. A., Pashkevich S. G., Cherenkevich S. N. Method of synaptic transmission hidden parameters evaluation based on inhibition analysis data. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 1, pp. 28–35 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-1-28-35>

Введение. Передача сигналов между нейронами – синаптическая передача (СП) представляет собой сложный процесс, который состоит из нескольких этапов смены носителя сигнала и опосредован множеством биомолекулярных комплексов. Изучение СП требует комплексного подхода, способного обобщить массив накопленных экспериментальных данных в единую концепцию. Существенный вклад в реализацию такого подхода обеспечивает математическое моделирование СП.

В настоящее время уже предложен ряд математических моделей СП, отличающихся степенью детализации описываемого процесса, учетом стохастического характера ряда этапов. При этом построение детальных моделей осложняется тем, что числовые значения многих параметров сложно установить непосредственно прямыми измерениями. Такие параметры называются скрытыми. Их косвенные оценки, получаемые при анализе экспериментальных данных, могут существенно различаться в зависимости от методов исследований.

Ранее нами была предложена математическая модель, описывающая формирование полевого возбуждающего постсинаптического потенциала (пВПСП) в области СА1 гиппокампа крысы [1].

Целью данного исследования является разработка метода определения скрытых параметров СП, основанного на параметрической идентификации математической модели пВПСП, и его апробация в процессе изучения динамики параметров основных участников передачи сигналов в синаптических контактах нейронных сетей гиппокампа. Для обеспечения точности результатов параметрическая идентификация модели выполнена на основе набора экспериментальных данных, полученных методами ингибиторного анализа при проведении электрофизиологических опытов *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Микроэлектродная техника регистрации пВПСП. Исследования проводили на крысах линии Вистар 3–4-недельного возраста. Срезы гиппокампа получали аналогично методам, изложенным в [2]. Стимулирующий электрод располагали на волокнах коллатералей Шаффера области СА3, регистрирующий электрод – в stratum radiatum области СА1 гиппокампа. Для ингибиторного анализа использовали: цилнидипин (Toronto Research Chemicals), 1,2-бис(2-аминофенокси)этан-N,N,N',N'-тетрауксусную кислоту тетраакс(ацетоксиметилловый эфир) (ВАРТА-АМ, Abcam), 6-циано-7-нитрокинноксалин-2,3-дион (CNQX, Toronto Research Chemicals). Стоковые растворы ингибиторов концентрацией 10 ммоль/л готовили в диметилсульфоксиде. Необходимую концентрацию ингибиторов получали в стандартном растворе искусственной цереброспинальной жидкости для перфузии срезов. Следует отметить, что добавление аликвоты диметилсульфоксида во всех случаях не оказывало влияния на форму и амплитуду пВПСП.

Модель СП. В основе моделей ингибирования этапов СП была использована детерминистическая модель процессов, происходящих в пресинаптическом окончании при развитии потенциала действия (ПД) [1]. Она представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), описывающих динамику основных участников СП, перечисленных в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Основные уравнения модели СП

T a b l e 1. Basic equations of the synaptic transmission model

Участник Member	Обозначение Symbol	Соответствующее ОДУ Corresponding ordinary differential equation
Концентрация Ca^{2+} в цитозоле	c_i	$dc_i / dt = f_1(\{G, g_N, g_{PQ}\}, \{c_i, \alpha_N, \alpha_{PQ}, c_{ER}, q\})$
Доля открытых ворот потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПЗКК) N -типа	α_N	$d\alpha_N / dt = f_2(\alpha_N)$
Доля открытых ворот ПЗКК P/Q -типа	α_{PQ}	$d\alpha_{PQ} / dt = f_3(\alpha_{PQ})$
Доля активированных рецепторов инозитол-3-фосфата	q	$dq / dt = f_4(q, c_i)$
Концентрация Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме	c_{ER}	$dc_{ER} / dt = f_5(\{G, g_N, g_{PQ}\}, \{c_i, \alpha_N, \alpha_{PQ}, c_{ER}, q\})$
Число активированных молекул синаптоагмина-1 на синаптическую везикулу (СВ)	st_1	$dst_1 / dt = f_6(\{k_{\text{SNARE}}^+, k_{\text{SNARE}}^-\}, \{c_i, st_1, \text{SNARE}\})$
Число SNARE комплексов на СВ, готовых к сборке	sn	$dsn / dt = f_7(\{k_{\text{SNARE}}^+, k_{\text{SNARE}}^-\}, \{st_1, sn, sn^*\})$
Число собранных SNARE комплексов на СВ	sn^*	$dsn^* / dt = f_8(\{k_{\text{SNARE}}^+, k_{\text{SNARE}}^-, k_{DP}\}, \{st_1, sn, sn^*, D\})$
Доля СВ в закрепленном состоянии	D	$dD / dt = f_9(\{k_{DP}, k_{DI}\}, \{sn^*, D, P, I\})$
Доля СВ в примированном состоянии	P	$dP / dt = f_{10}(\{k_{DP}\}, \{sn^*, D, P\})$
Доля СВ в открытом состоянии	R	$dR / dt = f_{11}(\{\tau_{\text{inact}}\}, \{P, R\})$
Доля СВ в инактивированном состоянии	I	$dI / dt = f_{12}(\{\tau_{\text{inact}}, k_{DI}\}, \{D, R, I\})$
Концентрация глутамата в синаптической щели	gl	$dgl / dt = f_{13}(\{k_g\}, \{R, gl\})$
Доля открытых каналов рецепторов AMPA	O	$dO / dt = f_{14}(\{k_{\text{AMPA}}^O, k_{\text{AMPA}}^C\}, \{O, gl\})$

В процессе выполнения исследования определили ряд значений биохимических и биофизических величин, которые соответствуют скрытым параметрам в ОДУ выбранной модели. Их разделили на три категории. К первой отнесли ключевые, определяющие скорость основных этапов и максимальные значения содержания участников СП. Особое внимание акцентировали на следующих: плотность ПЗКК (произведение поверхностной плотности на отношение поверхность–объем активной зоны, G); проводимость ПЗКК N -типа (g_N) и P/Q -типа ($g_{P/Q}$); константа скорости (КС) распада активного SNARE-комплекса (k_{SNARE}^-); КС образования активного SNARE-комплекса (k_{SNARE}^+); КС перехода везикулы из закрепленного состояния в примированное (k_{DP}); КС перехода везикулы из закрепленного состояния в инактивированное (k_{DI}); время инактивации синаптических везикул (τ_{inact}); скорость вывода глутамата из синаптической щели (k_g); КС открытия рецепторов AMPA (k_{AMPA}^O) и КС закрытия рецепторов AMPA (k_{AMPA}^C). Параметры первой категории являются универсальными для всех моделей ингибирования. Они представлены в соответствующих уравнениях в табл. 1. Во вторую категорию включили биофизические параметры двухкомпарментной модели постсинаптического нейрона, отвечающие за формирование трансмембранных потенциалов и непосредственно пВПСП, а именно: удельная проводимость утечки на дендрите, равновесный потенциал утечки на дендрите, удельная проводимость рецепторов AMPA, удельная емкость мембраны дендрита, удельная проводимость утечки с сомы, удельная проводимость утечки с дендрита, удельная проводимость электрического бислоя контакта накопника микроэлектрода с клеткой. К третьей категории отнесли параметры тормозного тока. Данный ток, генерируемый вставочными нейронами на соме постсинаптического нейрона, обуславливает вторую фазу пВПСП, следующую за первой фазой, определяемой синаптическим током. Тормозной ток I_{top} описывается формулой

$$I(t) = A \frac{(t - t_d)}{\sigma} e^{-\frac{t-t_d}{\sigma}},$$

где A – амплитуда тормозного тока; t_d – его задержка; σ – временная постоянная [3]. В данной работе влияние рассматриваемых ингибиторов на тормозной ток не учитывали. Следует обозначить,

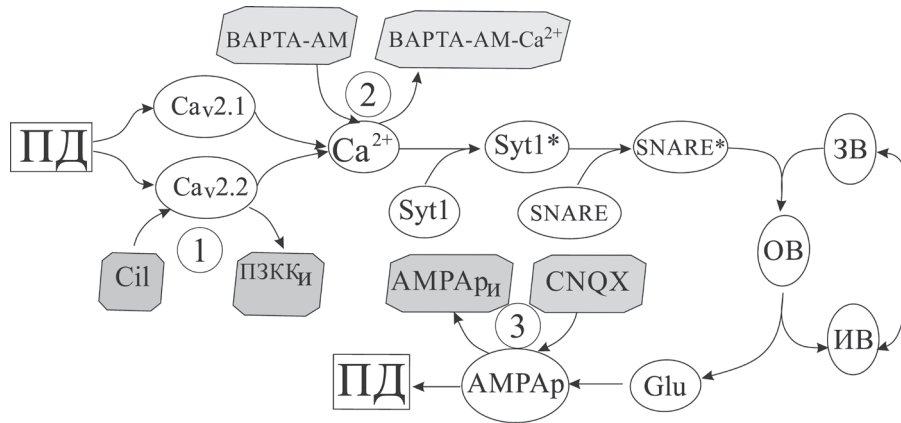


Рис. 1. Схема основных этапов СП: ПД – потенциал действия; Ca_v2.1 – ПЗКК P/Q-типа; Ca_v2.2 – ПЗКК N-типа; Syt1 – синаптотагмин 1; Syt1* – синаптотагмин 1 в комплексе с пятью ионами кальция; SNARE – белки комплекса SNARE; SNARE* – собранный комплекс SNARE; ЗВ – закрепленные везикулы; ОВ – открытые везикулы; ИВ – инактивированные везикулы; AMPA_p – рецепторы AMPA; AMPA_и – рецепторы AMPA, связанные с ингибитором; ПЗКК_и – ПЗКК, связанные с ингибитором

Fig. 1. Scheme of the main synaptic transmission stages: ПД – action potential; Ca_v2.1 – voltage-dependent calcium channel of P/Q-type; Ca_v2.2 – voltage-dependent calcium channel of N-type; Syt1 – synaptotagmin 1; Syt1* – synaptotagmin 1 bound with five calcium ions; SNARE – proteins of the SNARE-complex; SNARE* – assembled SNARE-complex; ЗВ – docked vesicles; ОВ – open vesicles; ИВ – inactive vesicles; AMPA_p – AMPA-receptors; AMPA_и – inhibited AMPA-receptors; ПЗКК_и – inhibited voltage-dependent calcium channels

что во всех моделях параметры третьей категории рассчитаны для каждой концентрации ингибитора и являются узко специфичными.

Модель действия ингибитора. Ингибиторный анализ был проведен для следующих этапов СП: открытие ПЗКК при достижении ПД пресинаптического окончания, изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция и открытие рецепторов AMPA. Действие ингибиторов на этих этапах представлено на общей схеме СП под номерами 1, 2 и 3 соответственно (рис. 1).

В исследуемой области гиппокампа поток ионов кальция внутрь пресинаптического окончания обеспечивается преимущественно ПЗКК N-типа и P/Q-типа, при этом из всей популяции кальциевых каналов 45 % приходится на долю ПЗКК N-типа. Селективным ингибитором ПЗКК N-типа является цилнидипин. Изменение проводимости единичного ПЗКК при действии данного ингибитора может быть описано формулой

$$g_{\text{ПЗКК}_N} = g_{\text{ПЗКК}_N_0} \frac{C^n}{K_d^n + C^n}, \tag{1}$$

где $g_{\text{ПЗКК}_N}$ – максимальная проводимость ПЗКК, ингибированного цилнидипином; $g_{\text{ПЗКК}_N_0}$ – максимальная проводимость ПЗКК в отсутствие цилнидипина; C – концентрация цилнидипина; K_d – константа диссоциации цилнидипина (0,8 мкМ); n – коэффициент Хилла (0,53) [4].

С целью учета влияния цилнидипина в уравнении для производной внутриклеточной концентрации кальция по времени, слагаемое, отвечающее за поток ионов через ПЗКК, было разбито на два, каждое из которых соответствует одному типу ПЗКК, и в качестве максимальной проводимости единичного ПЗКК была введена правая часть уравнения (1).

В качестве экзогенного хелатора кальция было выбрано мембранопроникающее соединение ВАРТА-АМ. Данный хелатор имеет один сайт связывания с ионом кальция, и его воздействие может быть описано на основании закона действующих масс:

$$\frac{db}{dt} = -k_{\text{ВАРТА}}^- b + k_{\text{ВАРТА}}^+ (b_0 - b) C_i, \tag{2}$$

где b – концентрация хелатора, связанного с кальцием; b_0 – общая концентрация хелатора; C_i – концентрация ионов кальция; $k_{\text{ВАРТА}}^+$ – КС связывания ВАРТА-АМ с ионом кальция (0,5 мкМ⁻¹мс⁻¹);

$k_{\text{ВАРТА}}^-$ – КС диссоциации комплекса ВАРТА-АМ- $[\text{Ca}^{2+}]$ ($0,06 \text{ мс}^{-1}$) [5]. Правая часть уравнения (2) с обратным знаком включена в слагаемые для производной концентрации кальция по времени.

При изучении этапа открытия рецепторов АМРА использовали селективный ингибитор данного типа каналов CNQX. Показано, что данный ингибитор действует по конкурентному пути, обратимо связываясь с рецепторами АМРА в двух сайтах. Для описания его воздействия также было введено дополнительное уравнение для изменения доли закрытых рецепторов АМРА:

$$\frac{dC}{dt} = -\alpha_{\text{АМРА}} c_{\text{glu}} C - k_{\text{CNQX}}^+ (c_{\text{CNQX}})^2 C + \beta_{\text{АМРА}} O + k_{\text{CNQX}}^- (1 - C - O), \quad (3)$$

где $\alpha_{\text{АМРА}}$ – КС связывания рецептора АМРА с глутаматом; c_{glu} – концентрация глутамата в синаптической щели; C – доля закрытых АМРА рецепторов; k_{CNQX}^+ – КС связывания CNQX с рецептором АМРА ($0,052 \text{ мкМ}^{-1} \text{ мс}^{-1}$ [6]); $\beta_{\text{АМРА}}$ – КС диссоциации комплекса рецептора АМРА с глутаматом; O – доля открытых рецепторов АМРА; k_{CNQX}^- – КС диссоциации комплекса CNQX с рецептором АМРА ($0,015 \text{ мс}^{-1}$ [6]).

Помимо модели, описывающей развитие пВПСП в физиологических условиях (базовая), в данной работе рассмотрели еще три модели, каждая из которых учитывает влияние одного из используемых ингибиторов. Далее эти модели обозначены следующим образом: модель C1, модель ВАРТА-АМ и модель CNQX.

Определение скрытых параметров моделей. Параметрическую идентификацию модели осуществляли путем минимизации целевой функции OF :

$$OF = SD + |\Delta A|,$$

где SD – стандартное отклонение рассчитанного пВПСП от пВПСП, экспериментально измеренного в присутствии ингибитора определенной концентрации; $|\Delta A|$ – модуль разности амплитудных значений данных пВПСП, нормированный на амплитуду не ингибированного сигнала. С учетом большого числа неизвестных параметров модели и сложности самой модели для поиска минимума целевой функции использовали генетический алгоритм [7].

Результаты и их обсуждение. В процессе идентификации модели были определены значения 22 ее параметров отдельно для каждого из семи условий регистрации пВПСП: без влияния ингибиторов (использована базовая модель); при действии ВАРТА-АМ в концентрации 100 мкмоль/л (использована модель с уравнением (2)); при действии цилнидипина в концентрациях 1 и 2 мкмоль/л (модель с уравнением (1)); при действии CNQX в концентрациях $0,5$, 1 и $1,5 \text{ мкмоль/л}$ (модель с уравнением (3)). Установлено, что при дальнейшем увеличении концентрации ингибиторов, приводящем к снижению амплитуды пВПСП до 30% и ниже от амплитуды исходного сигнала, значения скрытых параметров модели существенно отличаются от значений, полученных для указанных концентраций. Такие результаты могут быть обусловлены тем, что при высоких концентрациях ингибиторов основной вклад в формирование сигнала начинает вносить тормозной ток, механизмы действия на который не учитываются в построенных моделях.

На рис. 2 представлены примеры сравнения экспериментально зарегистрированных пВПСП и полученных при моделировании с установленными параметрами. Как видно из рисунка, эти параметры позволяют адекватно воспроизводить как форму, так и изменение амплитуды пВПСП под воздействием ингибиторов.

Установленные значения параметров, а также их средние величины с 95% -ными доверительными интервалами приведены в табл. 2. Для каждого из восьми наборов параметров была рассчитана величина средней ошибки FE

$$FE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^7 OF_i^2}{7}},$$

где OF_i – целевая функция, полученная в i -й модели с данным набором параметров (табл. 2). Средняя ошибка, рассчитанная таким образом, характеризует применимость данного набора

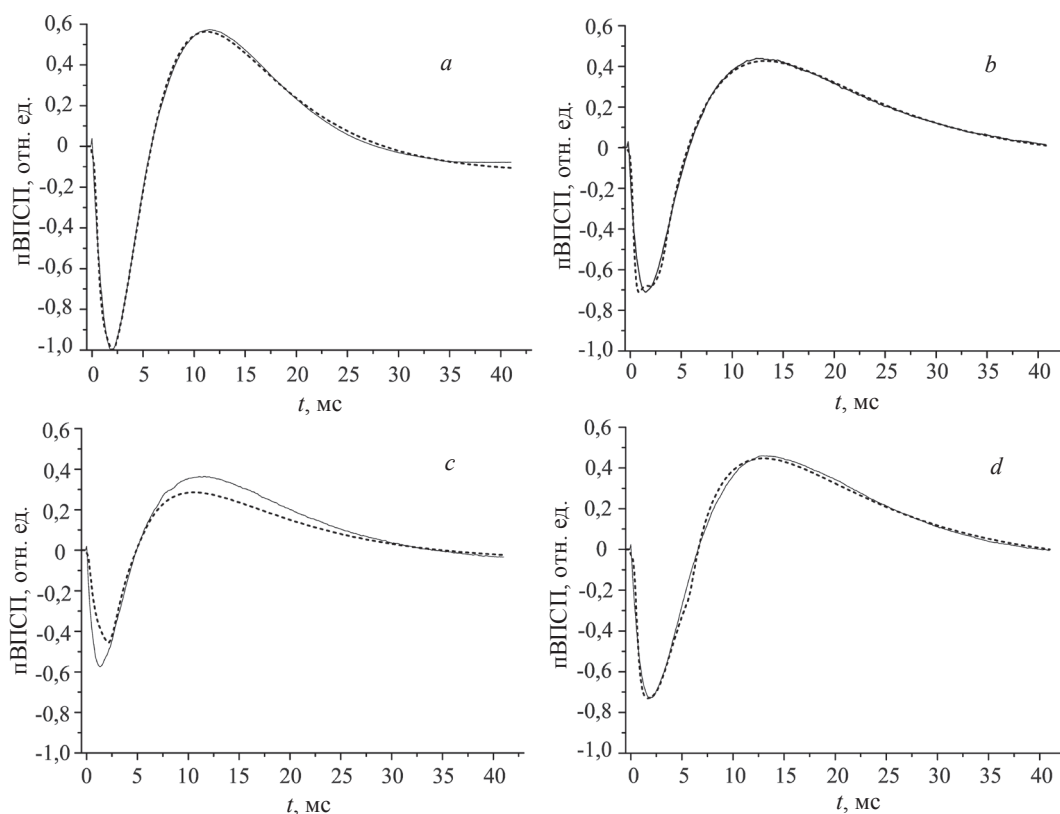


Рис. 2. Экспериментально измеренный (сплошная) и моделируемый (пунктир) пВПСП: *a* – без воздействия ингибиторов; *b* – при добавлении 100 мкмоль/л ВАРТА-АМ; *c* – при добавлении 1 мкмоль/л CNQX; *d* – при добавлении 2 мкмоль/л Cil. За единицу пВПСП принята амплитуда сигнала без воздействия ингибиторов

Fig. 2. Experimentally measured (solid line) and modeled (dash line) field excitatory postsynaptic potential: *a* – without the action of inhibitors; *b* – when adding 100 μM/l VAPTA-AM; *c* – when adding 1 μM/l CNQX; *d* – when adding 2 μM/l Cil. The amplitude of a signal without the action of inhibitors is taken as a unit of a field excitatory postsynaptic potential

параметров для описания каждого из результатов ингибиторного анализа и является количественной оценкой качества параметрической идентификации модели во всем объеме экспериментальных данных [8].

Т а б л и ц а 2. Значения параметров СП

T a b l e 2. Values of the synaptic transmission parameters

Параметр\модель Parameter\Model	Базовая Basic	ВАРТА-АМ	CNQX 0,5, мкмоль/л	CNQX 1, мкмоль/л	CNQX 1,5, мкмоль/л	Cil 1, мкмоль/л	Cil 2 мкмоль/л	Среднее Average
G , мкМ ⁻³	45,0 ± 4,0	49,0 ± 0,1	52,5 ± 0,1	54,0 ± 2,0	53,8 ± 0,6	47,6 ± 0,9	47,6 ± 0,3	50,0 ± 6,0
g_N , пСм	8,5 ± 0,4	7,0 ± 0,02	7,46 ± 0,01	8,5 ± 0,2	8,5 ± 0,3	8,0 ± 0,4	8,03 ± 0,08	8,0 ± 0,8
$g_{P/Q}$, пСм	6,3 ± 0,3	10,4 ± 0,02	6,62 ± 0,01	5,9 ± 0,2	5,9 ± 0,3	8,4 ± 0,1	8,36 ± 0,08	7,4 ± 1,6
k_{SNARE}^- , мс ⁻¹	4,8 ± 0,6	6,85 ± 0,03	7,17 ± 0,02	7,92 ± 0,08	7,92 ± 0,02	7,9 ± 0,2	7,9 ± 0,2	7,19 ± 1,2
k_{SNARE}^+ , 10 ⁻² мс ⁻¹	15,0 ± 0,5	15,0 ± 0,5	15,0 ± 0,3	15,0 ± 0,2	15,0 ± 2,0	15,0 ± 0,4	15,0 ± 0,3	15,0 ± 2,0
k_{DP} , мс ⁻¹	0,98 ± 0,06	2,73 ± 0,03	0,98 ± 0,02	0,98 ± 0,03	0,98 ± 0,03	1,7 ± 0,1	2,7 ± 0,2	1,6 ± 0,8
k_{DJ} , 10 ⁻² мс ⁻¹	10,0 ± 1,0	4,0 ± 0,1	13,0 ± 0,2	13,0 ± 0,4	13,0 ± 0,3	4,0 ± 0,3	4,0 ± 0,3	9,0 ± 4,0
τ_{inact} , мс	3,3 ± 0,1	6,05 ± 0,08	6,81 ± 0,03	8,8 ± 0,3	9,81 ± 0,004	7,6 ± 0,3	7,3 ± 0,3	7,0 ± 2,0
k_g , мс ⁻¹	96,0 ± 9,0	89,0 ± 1,0	95,6 ± 0,6	95,0 ± 2,0	94,6 ± 0,03	93,0 ± 6,0	95,0 ± 7,0	94,0 ± 10,0
k_{AMPA}^O , мс ⁻¹ (ммоль/л) ⁻¹	10,0 ± 0,6	10,5 ± 0,1	11,0 ± 0,04	13,5 ± 0,4	12,5 ± 0,3	10,5 ± 0,6	9,5 ± 0,6	11,0 ± 1,7
k_{AMPA}^C , мс ⁻¹	7,7 ± 0,7	9,0 ± 0,1	8,72 ± 0,03	8,72 ± 0,2	9,7 ± 0,3	11,0 ± 0,7	11,0 ± 0,9	9,4 ± 1,8
FE	1,367	0,4303	1,242	1,554	1,414	0,6306	0,5802	0,5861

Базовая модель СП, в которой использовали установленные параметры, в достаточной степени позволила отразить динамику концентрации основных участников СП. Так, моделирование изменения концентрации ионов Ca^{2+} в пресинаптическом окончании показало, что единичный ПД вызывает ее повышение до $9,8 \pm 3,7$ мкмоль/л. Эта величина сопоставима с результатами флуоресцентного анализа динамики Ca^{2+} в пресинаптических окончаниях моховидных волокон (оценка 8–9 мкмоль/л) [9], а также в калликсе Хелда (7–8 мкмоль/л) [10]. Связываясь с основным кальциевым сенсором для экзоцитоза СВ – синаптотагмином-1, ионы кальция индуцируют процесс сборки SNARE-комплексов, запускающих экзоцитоз СВ. Согласно результатам моделирования, для сборки одного SNARE-комплекса необходимо 5 связанных с ионами кальция молекул синаптотагмина-1. Экзоцитоз СВ может быть индуцирован как минимум одним активным SNARE-комплексом. На один ПД на аксоне пирамидальных клеток области CA3 приходится открытие в синаптическую щель одной СВ, что приводит к выбросу глутамата и увеличению его концентрации в синаптической щели до $0,6 \pm 0,2$ ммоль/л. На постсинаптической мембране взаимодействие AMPA-рецепторов с молекулами глутамата приводит к открытию их ионных каналов с максимальной вероятностью открытия $0,4 \pm 0,09$.

Заключение. Таким образом, в процессе выполнения исследования установлены скрытые параметры СП, усредненные по набору экспериментальных данных, полученных при ингибиторном анализе данного процесса. Применение ингибиторного анализа позволяет избежать попадания в локальный минимум целевой функции в процессе параметрической идентификации модели. В этом случае средняя ошибка, полученная для средних параметров, сопоставима по величине с минимальной средней ошибкой, полученной для модели ВАРТА-АМ, что свидетельствует об адекватности рассчитанных средних параметров, а также об успешной валидации разработанного метода. С помощью разработанного метода впервые установлены такие скрытые параметры СП, как произведение поверхностной плотности на отношение поверхность–объем активной зоны и КС перехода везикулы из закрепленного состояния в инактивированное.

Математическую модель СП и предложенный метод ее параметрической идентификации целесообразно использовать для построения моделей ансамблей нейронов, прогнозирования, описания и анализа функциональных свойств различных синаптических контактов нейронных сетей головного мозга млекопитающих.

Список использованных источников

1. Design of Deterministic Model of Signal Transduction between Neuronal Cells / M. A. Hliatsevich [et al.] // *Mathematical modelling and analysis*. – 2015. – Vol. 20, N 1. – P. 76–93. <https://doi.org/10.3846/13926292.2015.1002823>
2. Регуляция синаптической передачи в гиппокампе пероксидом водорода при изменении температуры и степени оксигенации / Т. Н. Питлик [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. – 2010. – Т. 54, № 2. – С. 103–107.
3. Hennig, M. H. Modelling Synaptic Transmission [Electronic resource] / M. H. Hennig // *ANC, Informatics, University of Edinburgh*. – Edinburgh, 2008. – Mode of access: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.460.7474>. – Date of access: 11.09.2019.
4. Blockade of N-type Ca^{2+} current by cilnidipine (FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurons / H. Uneyama [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 1997. – Vol. 122, N 1. – P. 37–42. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701342>
5. Gurney, A. M. Use of Chelators and Photoactivatable Caged Compounds to Manipulate Cytosolic Calcium / A. M. Gurney, S. E. Bates // *Methods in Neuroscience: Measurement and Manipulation of Intracellular Ions* / ed. J. Kraicer, J. Dixon. – 1995. – Vol. 27, Part 7. – P. 123–152. [https://doi.org/10.1016/s1043-9471\(06\)80010-8](https://doi.org/10.1016/s1043-9471(06)80010-8)
6. Benveniste, M. Structure-activity analysis of binding kinetics for NMDA receptor competitive antagonists: the influence of conformational restriction / M. Benveniste, M. L. Mayer // *British Journal of Pharmacology*. – 1991. – Vol. 104, N 1. – P. 207–221. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12409.x>
7. McCall, J. Genetic algorithms for modelling and optimization / J. McCall // *Journal of Computational and Applied Mathematics*. – 2005. – Vol. 184, N 1. – P. 205–222. <https://doi.org/10.1016/j.cam.2004.07.034>
8. An introduction to statistical learning / G. James [et al.]. – 8th ed. – New York, 2017. – 440 p.
9. Scott, R. Main determinants of presynaptic Ca^{2+} dynamics at individual mossy fiber – CA3 pyramidal cell synapses / R. Scott, D. Rusakov // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – Vol. 26, N 26. – P. 7071–7081. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0946-06.2006>
10. Lin, K. Dynamics of volume-averaged intracellular Ca^{2+} in a rat CNS nerve terminal during single and repetitive voltage-clamp depolarizations / K. Lin, H. Taschenberger, E. Neher // *Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595, N 10. – P. 3219–3236. <https://doi.org/10.1113/jp272773>

References

1. Hliatsevich M. A., Bulai P. M., Pitlik T. N., Denisov A. A., Cherenkevich S. N. Design of Deterministic Model of Signal Transduction between Neuronal Cells. *Mathematical Modelling and Analysis*, 2015, vol. 20, no. 1, pp. 76–93. <https://doi.org/10.3846/13926292.2015.1002823>
2. Pitlik T. N., Bulai P. M., Denisov A. A., Cherenkevich S. N., Kulchitsky V. A. Hydrogen peroxide regulation of synaptic transmission in hippocampus during change of temperature and oxygenation degree. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2010, vol. 54, no. 2, pp. 103–107 (in Russian).
3. Hennig M. H. *Modelling Synaptic Transmission*. ANC, Informatics, University of Edinburgh, 2008. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.460.7474> (accessed 11 September 2019).
4. Uneyama H., Takahara A., Dohmoto H., Yoshimoto R., Inoue K., Akaike N. Blockade of N-type Ca^{2+} current by cilnidipine (FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurones. *British Journal of Pharmacology*, 1997, vol. 122, no. 1, pp. 37–42. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701342>
5. Gurney A. M., Bates S. E. Use of Chelators and Photoactivatable Caged Compounds to Manipulate Cytosolic Calcium. Kraicer J., Dixon J. (eds.) *Methods in Neuroscience: Measurement and Manipulation of Intracellular Ions*, 1995, vol. 27, Part 7, pp. 123–152. [https://doi.org/10.1016/s1043-9471\(06\)80010-8](https://doi.org/10.1016/s1043-9471(06)80010-8)
6. Benveniste M., Mayer M. L. Structure-activity analysis of binding kinetics for NMDA receptor competitive antagonists: the influence of conformational restriction. *British Journal of Pharmacology*, 1991, vol. 104, no. 1, pp. 207–221. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12409.x>
7. McCall J. Genetic algorithms for modelling and optimization. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 2005, vol. 184, no. 1, pp. 205–222. <https://doi.org/10.1016/j.cam.2004.07.034>
8. James G., Witten D., Hastie T., Tibshirani R. *An introduction to statistical learning*. 8th ed., New York, 2017. 440 p.
9. Scott R., Rusakov D. Main determinants of presynaptic Ca^{2+} dynamics at individual mossy fiber – CA3 pyramidal cell synapses. *Journal of Neuroscience*, 2006, vol. 26, no. 26, pp. 7071–7081. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0946-06.2006>
10. Lin K., Taschenberger H., Neher E. Dynamics of volume-averaged intracellular Ca^{2+} in a rat CNS nerve terminal during single and repetitive voltage-clamp depolarizations. *Journal of Physiology*, 2017, vol. 595, no. 10, pp. 3219–3236. <https://doi.org/10.1113/jp272773> <https://doi.org/10.1113/jp272773>

Информация об авторах

Глецевич Марина Александровна – старший преподаватель. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gletsevich.marina@gmail.com.

Булай Павел Михайлович – канд. физ.-мат. наук, доцент, науч. сотрудник. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bulaypm@bsu.by.

Питлик Тарас Николаевич – канд. биол. наук, научный сотрудник. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: taras.pitlik@gmail.com.

Денисов Андрей Анатольевич – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: an.denisov@gmail.com.

Пашкевич Светлана Георгиевна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: skypasht@mail.ru.

Черенкевич Сергей Николаевич – академик, д-р биол. наук, профессор. Белорусский государственный университет (пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: cherenkevich@bsu.by.

Information about the authors

Hliatsevich Maryna A. – Senior lecture. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gletsevich.marina@gmail.com.

Bulai Pavel M. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Associate professor, Researcher. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bulaypm@bsu.by.

Pitlik Taras N. – Ph. D. (Biology), Researcher. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: taras.pitlik@gmail.com.

Denisov Andrey A. – Ph. D. (Biology), Head of the Laboratory. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: an.denisov@gmail.com.

Pashkevich Svetlana G. – Ph. D. (Biology), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: skypasht@mail.ru.

Cherenkevich Sergey N. – Academician, D. Sc. (Biology), Professor. Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: cherenkevich@bsu.by.