

## Simulation of Neurotransmitter Release at the Neuromuscular Junction

M. Mahmoodi<sup>1\*</sup>, S. Khatibirad<sup>2</sup>, M. J. Abdekhodaei<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup>Chemical Engineering Department, Sharif University of Technology

<sup>2</sup>Aerospace Engineering Department, Sharif University of Technology

*Received 17 January 2004; received in revised form 19 April 2005; accepted 25 May 2005*

---

### Abstract

A mathematical model is presented for simulation of neurotransmitter release in the synaptic cleft of a neuromuscular junction. Chaudhuri's model is improved by adding calcium diffusion effect on the neurotransmitter release. When an action potential occurs, the calcium channels on presynaptic membrane will open and allow calcium ions to enter in presynaptic terminal. Then, these ions diffuse between calcium channels and release sites, where clearance mechanisms remove some of them. The model is defined by some partial differential equations which are solved by numerical methods. Solving these equations, the temporal changes of calcium concentration in the release sites and the amount of neurotransmitter release at each time are obtained. Finally, the effect of two consecutive action potential pulses on the above mechanisms is studied.

**Keywords:** Synapse; Neuromuscular junction; Neurotransmitter; Synaptic vesicle; Simulation; Modeling

---

\* Corresponding author

Address: Chemical Engineering Department, Sharif University of Technology, Tehran, I.R.Iran

Tel: +98 912 1598819

Fax: +98 21 66056152

E-mail: [mehrak\\_mahmudi@yahoo.com](mailto:mehrak_mahmudi@yahoo.com)

## شبیه‌سازی رهایش ماده میانجی در اتصال عصب-عضله

مهرک محمودی<sup>۱\*</sup>، سعیده خطیبی‌راد<sup>۲</sup>، محمدجعفر عبدخدائی<sup>۳</sup>

<sup>۱،۳</sup> دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی شیمی

<sup>۲</sup> دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی هوافضا

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۸۲/۱۰/۲۷، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۸۴/۱/۳۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۸۴/۳/۴

### چکیده

هدف از این تحقیق، مطالعه نحوه انتقال مواد شیمیایی در اتصالات عصب به عضله، به واسطه تحرکات عصبی روی عضله است. به منظور تعیین میزان رهایش ماده میانجی در شکاف سیناپسی اتصال عصب-عضله، از یک مدل ریاضی استفاده شده است. در این مدل با لحاظ کردن اثر نفوذ یون‌های کلسیم در رهایش ماده میانجی، مدل چادیوری بهبود یافته است. با وقوع یک پتانسیل عمل، کانال‌های کلسیم در غشاء پیش‌سیناپسی باز شده و یون‌های کلسیم وارد پایانه پیش‌سیناپسی می‌گردند. سپس این یون‌ها در مسیر بین دهانه کانال‌ها تا مکان‌های رهایش نفوذ کرده و در آنجا باعث رهایش ماده میانجی می‌شوند. مقداری از یون‌های کلسیم، در طی این نفوذ توسط فرآیندهای حذف کلسیم در داخل پایانه پیش‌سیناپسی حذف می‌گردند. مدل ریاضی حاضر، شامل معادلات دیفرانسیل پاره‌ای بیان‌کننده فیزیک هر یک از فرآیندهاست که با استفاده از روش‌های عددی حل شده‌اند. در نتیجه حل این معادلات، منحنی‌های تغییرات زمانی غلظت یون‌های کلسیم در مکان‌های رهایش و مقدار زمانی رهایش ماده میانجی به دست آمده‌اند. اثر اعمال دو پالس پتانسیل عمل متوالی روی رهایش ماده میانجی نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

واژه‌های کلیدی: سیناپس؛ اتصال عصب-عضله؛ ماده میانجی؛ کیسه‌های میانجی؛ مدل‌سازی؛ شبیه‌سازی

\*عهددار مکاتبات

نشانی: دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی شیمی

تلفن: ۰۹۱۲۱۵۹۸۸۱۹، دورنگار: ۰۲۱-۶۶۰۵۶۱۵۲، پیام‌نگار: mehrak\_mahmudi@yahoo.com

## ۱- مقدمه

از آنجایی که اتصال بین پایانه‌های آکسون عصب حرکتی و رشته‌های سلول عضله اسکلتی، مهم‌ترین سیناپس سیستم عصبی است انتقالات مولکولی این اتصال دارای اهمیت بسیار زیادی است.

در اتصال عصب-عضله، جهت انتقال تحریک از پایانه یک عصب حرکتی به سلول عضلانی لازم است یک پالس پتانسیل عمل منتقل شود. متعاقب تحریک عصب و انتقال پالس به پایانه عصبی، کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ که روی غشاء پیش‌سیناپسی قرار دارند باز شده و یون‌های کلسیم وارد پایانه پیش‌سیناپسی می‌شوند. این یون‌ها روی کیسه‌های محتوی میانجی عصبی موجود در پایانه عصبی اثر می‌گذارند و سبب پاره‌شدن آنها می‌گردند. مولکول‌های استیل‌کولین محتویات این کیسه‌ها را تشکیل می‌دهند. هدف از مدل‌سازی پایانه پیش‌سیناپسی، تعیین سرعت و مقدار زمانی رهائش ماده میانجی از داخل کیسه‌های میانجی در اثر پاره‌شدن ناگهانی آنها و ریختن این مولکولها به داخل شکاف سیناپسی است.

تاکنون دو نگرش کلی برای مدل‌سازی این فرآیند ارائه شده است. نگرش اول، فرضیه کلسیم است که در این فرضیه، تجمع یون آزاد کلسیم داخل سلولی، شرط لازم و کافی برای رهائش ماده میانجی است. در مدل‌هایی که از این فرضیه استفاده کرده‌اند توزیع فضایی-زمانی یون‌های کلسیم در پایانه پیش‌سیناپسی، تعیین‌کننده سینتیک رهائش است. چادپوری و همکاران [۱] و ترومرشازر و همکاران [۲] در مدل‌های خود از این فرضیه استفاده نموده‌اند.

در نگرش دوم که فرضیه کلسیم-ولتاژ نامیده می‌شود، غلظت یون آزاد کلسیم داخل سلولی، شرط لازم اما ناکافی برای رهائش ماده میانجی است. نکته مهم در این تئوری این است که مولکولی ناشناخته، کنترل‌کننده رهائش ماده میانجی است و فرض می‌شود این مولکول فقط روی غشاء دپلاریزه شده، فعال شود. پارنس و همکاران [۳] و یامادا و همکاران [۴] در مدل‌سازی‌های خود از این تئوری استفاده نموده‌اند.

در تحقیق حاضر از مدل چادپوری استفاده شده است. علت

انتخاب مدل چادپوری این است که اولاً در این مدل، سری واکنش‌های سینتیکی مربوط به تغییر حالت کیسه‌های میانجی بر اساس مشاهدات بیوشیمیایی می‌باشد و ثوابت سرعت در معادلات بر پایه اطلاعات تجربی است. ثانیاً فرضیه کلسیم-ولتاژ به دلیل ناشناخته بودن مولکول کنترل‌کننده رهائش ماده میانجی ناقص است در صورتی که، در مدل چادپوری بدون استفاده از مراحل محدودکننده سرعت رهائش بعد از فرآیند مربوط به کلسیم، نتایجی منطبق بر داده‌های جدید ژنتیکی و بیوشیمیایی به دست آمده است.

در این تحقیق، مدل چادپوری با افزودن اثر نفوذ یون‌های کلسیم در پایانه پیش‌سیناپسی روی مقدار رهائش ماده میانجی بهبود یافته است. بدین معنی که تغییرات یون‌های کلسیم ورودی از دو جنبه مورد بررسی قرار گرفته است؛ یکی تغییرات در اثر انجام واکنش‌های حذفی (مدل چادپوری)، و دیگری در اثر نفوذ در مسیر بین دهانه کانال تا مکان‌های رهائش.

## ۲- شرح مدل

در این تحقیق، برای تعیین مقدار رهائش ماده میانجی از مکان‌های رهائش به داخل شکاف سیناپسی، از تئوری چادپوری استفاده شده است. در مدل چادپوری، فرآیندهای بیوشیمیایی متوالی که در طی ورود و حذف یون‌های کلسیم رخ می‌دهند به تبدیل حالت‌های مختلف کیسه‌های میانجی به یکدیگر ارتباط دارند. سرعت تبدیل یکی از این حالت‌ها، تابعی از غلظت یون‌های کلسیم موجود در مکان‌های رهائش است، لذا لازم است غلظت کلسیم در این مکان‌ها تعیین گردد.

برای تعیین میزان ورود یون‌های کلسیم از مدل لاستیگ استفاده شده است [۵]. در این مدل، سرعت ورود یون‌های کلسیم از پتانسیل عمل اعمال شده در غشاء پیش‌سیناپسی، از رابطه پدیده‌شناسی ۱ به دست می‌آید:

$$Y(t) = \frac{\bar{Y}(\phi)}{K_y(\phi) / C_e + 1} \quad (1)$$

که در این رابطه:

$$\bar{Y}(\phi) = EC_r Ch_o \quad (2)$$

$$\left. \frac{\partial C(x,t)}{\partial t} \right|_{\text{diffusion}} = D_{Ca} \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} \quad (6)$$

$$D_{Ca} = 220 \mu\text{m}^2/\text{sec} \quad [8]$$

با توجه به مطالب گفته شده، تغییرات غلظت کلسیم (C) در این مدل، در اثر دو عامل نفوذ و واکنش ایجاد می‌شود. در نتیجه، رابطه حاکم بر سیستم به صورت زیر به دست می‌آید:

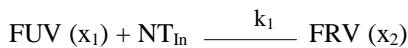
$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D_{Ca} \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} - R(t) \quad (7)$$

در دهانه کانال باز، تغییرات غلظت کلسیم با زمان برابر با سرعت ورود یون‌ها به داخل پایانه است و در مکان‌های رهائش، نفوذ یون‌های کلسیم متوقف می‌شود.

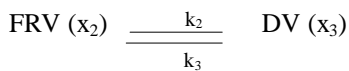
در شروع فرآیند،  $t = 0$ ، همه کانال‌های کلسیم بسته بوده و در نتیجه، یون کلسیمی وارد پایانه نمی‌شود. غلظت کلسیم داخل پایانه پیش‌سیناپسی در حالت استراحت سلول،  $0.01$  میکرومولار (مول در لیتر) است [۱].

در مدل چادیری، فرآیندهای بیوشیمیایی متوالی که در طی ورود و حذف یون‌های کلسیم رخ می‌دهند مربوط به تبدیل حالت‌های مختلف کیسه‌های میانجی به یکدیگر می‌باشند. این واکنش‌ها در نهایت منجر به جوش خوردن کیسه‌های میانجی با غشاء پیش‌سیناپسی و رهائش ماده میانجی به داخل شکاف سیناپسی می‌گردند. مراحل واکنشی این مدل به صورت زیر است:

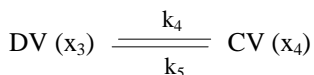
مرحله ۱، بازگشت کیسه‌های جوش خورده به چرخه:



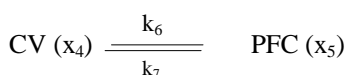
مرحله ۲، داک شدن کیسه‌های آزاد در مکان‌های رهائش:



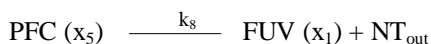
مرحله ۳، شکل‌گیری کیسه‌های آماده رهائش:



مرحله ۴، شکل‌گیری ترکیب پیش‌جوش:



مرحله ۵، جوش خوردن کیسه و رهائش ماده میانجی:



$$\frac{d\text{Ch}_o}{dt} = k_{\text{op}}^{\phi} \cdot (\text{Ch}_T - \text{Ch}_o) - k_c^{\phi} \cdot \text{Ch}_o \quad (3)$$

مقادیر مربوط به پارامترها عبارتند از:

$$C_o/K_y = 0.1; E = 2000 \text{ sec}^{-1}$$

$$C_T = 0.01 \mu\text{M}; \text{Ch}_T = 1$$

$$k_{\text{op}}^{\phi} = \begin{cases} 2000 \text{ sec}^{-1} & \text{در طی پالس} \\ 0 & \text{در غیاب پالس} \end{cases}$$

$$k_c^{\phi} = \begin{cases} 2000 \text{ sec}^{-1} & \text{در غیاب پالس} \\ 0 & \text{در پالس} \end{cases}$$

منظور از پالس، آن بخشی از منحنی پتانسیل عمل است که شامل دیپولاریزه شدن و رپلاریزه شدن بوده و حدود یک میلی‌ثانیه به طول می‌انجامد.

در مدل پیشنهادی حاضر، یون‌های کلسیم ورودی، علاوه بر شرکت در انجام واکنش‌های حذفی، در مسیر بین دهانه کانال تا مکان‌های رهائش نفوذ می‌کنند. مقدار کل یون‌های کلسیمی که در حین نفوذ از دهانه کانال تا مکان‌های رهائش توسط فرآیندهای حذف کلسیم در داخل پایانه پیش‌سیناپسی، حذف می‌شوند از رابطه پیشنهادی لاستیگ به صورت رابطه ۴ به دست می‌آید [۵]:

$$R(t) = \frac{\bar{R} \cdot [C'(t) - C_T]}{K_r + [C'(t) - C_T]} \quad (4)$$

مقادیر پارامترها در این رابطه عبارت است از:

$$\bar{R} = 100 \mu\text{M}/\text{sec}; K_r = 1 \mu\text{M}$$

$C'(t)$  در رابطه ۴ به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$C'(t) = \int_0^d C(x,t) dx \quad (5)$$

در رابطه ۵،  $C(x,t)$  مقدار غلظت کلسیم در هر نقطه از مسیر بین کانال تا مکان رهائش (به طول  $d$ ) است.

در تحقیق حاضر، برای مدل‌سازی نفوذ با توجه به نسبت تعداد مکان‌های رهائش به تعداد کانال‌های کلسیم [۶، ۷]، فرض می‌شود هر کانال کلسیم تنها با یک مکان رهائش در ارتباط باشد. یون‌های کلسیم پس از ورود به پایانه، مسیر مستقیم  $100$  نانومتری بین کانال باز تا مکان رهائش را با ضریب نفوذ  $D_{Ca}$  طی می‌کنند [۷]. چون مسیر، مستقیم فرض شده، قانون دوم فیک در یک بعد به صورت زیر نوشته می‌شود:

در این صورت چهار غلظت مستقل باقی می ماند که معادلات دیفرانسیلی سرعت آنها به صورت زیر است:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 \cdot x_1 + k_8 \cdot x_5 \quad (9)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1 \cdot x_1 - k_2 \cdot x_2 + k_3 \cdot x_3 \quad (10)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = k_2 \cdot x_2 - k_3 \cdot x_3 - k_4 \cdot x_3 + k_5 \cdot x_4 \quad (11)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = k_4 \cdot x_3 - k_5 \cdot x_4 - k_6 \cdot x_4 - k_7 \cdot x_5 \quad (12)$$

فرض می شود  $k_6$  با توان دوم غلظت یون کلسیم آزاد رابطه مستقیم داشته باشد، یعنی از حاصلضرب یک عدد ثابت  $(k' = 10 \cdot \mu M^{-2} s^{-1})$  در توان دوم غلظت کلسیم به دست آید:

$$k_6 = k' \times C^2(t) \quad (13)$$

دلیل انتخاب توان دو، این واقعیت است که پروتئین گیرنده یون کلسیم دو محل برای ترکیب شدن با این یون دارد. از طرفی، اگر غلظت کلسیم در پایانه پیش سیناپسی افزایش یابد (توسط دیپلاریزه شدن و یا مکانیسم دیگر) مقدار  $k_6$  چندین برابر افزایش می یابد که سبب رهايش مقدار زیادى ماده میانجی در یک دوره کوتاه زمانی می گردد. این حالت به رهايش ناگهانی معروف است. با محاسبه  $x_5$  از دستگاه معادلات فوق، سرعت رهايش ماده میانجی از معادله ۱۴ به دست می آید:

$$\frac{dNT_{out}}{dt} = k_8 \cdot x_5 \quad (14)$$

در این صورت مقدار رهايش ماده میانجی ( $NT_{out}$ ) در هر لحظه از رابطه ۱۵ حاصل می شود [۱]:

$$NT_{out} = \int_t^{t+\Delta t} k_8 \cdot x_5 \cdot dt \quad (15)$$

در لحظه وقوع پتانسیل عمل ( $t=0$ ) فرض می شود هیچ کیسه جوش خورده و یا داک شده در پایانه پیش سیناپسی موجود نباشد. مقادیر ثوابت سرعت معادلات فوق در جدول ۱ آمده است [۱].

برای تعیین میزان رهايش ماده میانجی در شکاف سیناپسی، الگوریتم ارائه شده در شکل ۱ پیاده سازی شده است.

جدول ۱- مقادیر ثوابت سرعت واکنش ها

پارامتر	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_7$	$k_8$
مقدار	۰/۰۱	۰/۰۱	۱	۱۰	۱۰	۰/۱	۵۰۰۰
( $s^{-1}$ )							

در مرحله ۱، تولید کیسه های آزاد ( $FRV^1$ ) از کیسه های جوش خورده ( $FUV^2$ ) توسط فرآیند سریع اندوسیتوز<sup>۳</sup> اتفاق می افتد که عملاً برگشتناپذیر است. از آنجایی که زمان بازگشت کیسه های میانجی به چرخه حدود ۳۰-۶۰ ثانیه است، مقدار  $k_1$  تقریباً  $0.1 s^{-1}$  می باشد. غلظت ماده میانجی آن قدر زیاد فرض می شود که از تغییرات آن در محاسبات مربوط به معادله سرعت می توان صرف نظر کرد.

در مرحله ۲، کیسه های آزاد به کمک پروتئین های غشاء پلاسمایی و پروتئین های غشاء کیسه های میانجی، با غشاء پلاسمایی داک می شوند. غلظت این دو نوع پروتئین، به دو دلیل به طور مستقیم در معادلات سرعت وارد نمی شود. اولاً غلظت مؤثر پروتئین غشاء کیسه های میانجی توسط غلظت خود کیسه ها محدود می شود. ثانیاً تعداد پروتئین های غشاء پلاسمایی بسیار بیشتر از کیسه های میانجی است و می توان از تغییرات آن در معادلات سرعت صرف نظر کرد.

در مرحله ۳ فرض می شود پروتئین سیناپتوتاگمین، کیسه های داک شده ( $DV^4$ ) را در نزدیکی مکان های جوش خوردن، به کیسه های کلمپ شده ( $CV^5$ ) تبدیل کند. از آنجایی که ثابت زمانی داک و کلمپ شدن کیسه های میانجی، حدود ۱۰ ثانیه است مقدار  $0.1 s^{-1}$  برای  $k_2$  در نظر گرفته می شود. هم چنین فرض می شود عمل کلمپ شدن بسیار سریع تر از عمل داک شدن اتفاق می افتد.

مرحله ۴، تشکیل ترکیب پیش جوش ( $PFC^6$ ) است. در این مرحله سیناپتوتاگمین، کیسه های کلمپ شده را با یک ثابت سرعت وابسته به غلظت کلسیم،  $k_6$  به  $PFC$  تبدیل می کند. مقدار این ثابت سرعت در حالت استراحت بسیار کم است اما با افزایش غلظت کلسیم داخلی سریعاً افزایش می یابد.

در مرحله آخر، ترکیب پیش جوش به کیسه های جوش خورده تبدیل شده و در نتیجه ماده میانجی ( $NT^7$ ) در شکاف سیناپسی رها می گردد. از آنجایی که تأخیر زمانی بین دیپلاریزه شدن غشاء و رهايش ماده میانجی،  $0.2$  میلی ثانیه است مقدار  $k_8$   $5000 s^{-1}$  می باشد.

با نوشتن قانون بقاء جرم، رابطه ۸ به دست می آید:

$$C_T = x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) + x_4(t) + x_5(t) = \text{مقدار ثابت} \quad (8)$$

<sup>1</sup> Free Vesicle

<sup>5</sup> Clamped Vesicle

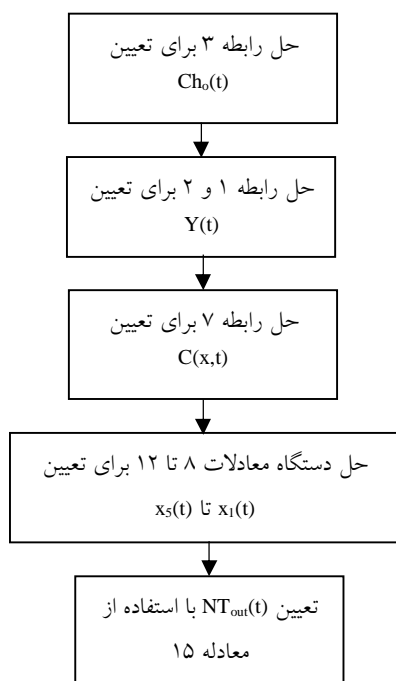
<sup>2</sup> Fused Vesicle

<sup>6</sup> Pre-Fused Complex

<sup>3</sup> Endocytosis

<sup>7</sup> Neurotransmitter

<sup>4</sup> Docked Vesicle



شکل ۱- الگوریتم مورد استفاده در تعیین میزان رهائش ماده میانجی در شکاف سیناپسی

ماده میانجی بیشتری نسبت به پالس اول آزاد می‌گردد. به منظور بررسی این مسئله، دو پالس پتانسیل عمل یکسان متوالی با فاصله‌های زمانی متفاوت به مدل اعمال شده و رفتار تغییرات مقدار یون‌های کلسیم موجود در مکان‌های رهائش و مقدار ماده میانجی آزاد شده در شکاف مورد بررسی قرار گرفته است. باید توجه داشت هنگامی که یک سلول، تحریک مجدد می‌شود پاسخ آن به تحریک دوم بستگی به فاصله زمانی بین دو تحریک دارد. اگر فاصله زمانی دو تحریک کم باشد تحریک اول اثر تقویت‌کننده بر تحریک دوم دارد.

#### ۴- نتایج و بحث

شکل ۲، منحنی تغییرات تعداد نسبی کانال‌های باز را بر حسب زمان نشان می‌دهد. این منحنی از حل معادله ۳ به دست آمده است که با نتایج تجربی مطابقت خوبی دارد. شکل ۳، منحنی نرمال شده تغییرات غلظت کلسیم در مکان‌های رهائش را نسبت به زمان نشان می‌دهد. این منحنی از حل معادله ۷ با توجه به شرایط مرزی و زمانی آن به دست آمده است.

هدف از حل معادلات، ابتدا تعیین غلظت کلسیم در مکان‌های رهائش،  $C(d,t)$ ، است که با حل معادله ۷ برآورده می‌شود. از آنجایی که یکی از شرایط مرزی این معادله، منوط به تعیین  $Y(t)$  می‌باشد باید مقادیر  $Y(t)$  در زمان‌های مختلف تعیین شود و برای تعیین  $Y(t)$  لازم است معادله ۳ برای تعیین  $Ch_0(t)$  حل شود. سپس با دانستن  $Ch_0(t)$ ، از روابط ۱ و ۲ مقادیر  $Y(t)$  به دست می‌آید.

هدف نهایی، تعیین مقدار رهائش ماده میانجی به داخل شکاف سیناپسی در هر لحظه است. بدین منظور لازم است ابتدا دستگاه معادلات ۸ تا ۱۲، جهت تعیین  $x_5(t)$  حل شده و سپس از معادله ۱۵، مقادیر  $NT_{out}$  در زمان‌های مختلف به دست آید.

برای حل عددی معادله ۳ و دستگاه معادلات ۸ تا ۱۲ از روش رانگ-کوتا مرتبه چهار و برای حل معادله ۷ از روش‌های تفاضل محدود در یک کد کامپیوتری که به زبان فرترن نوشته شده، استفاده شده است [۹،۸]. زمان اجرای کامل این کد در یک دستگاه PC-Pentium III به طور متوسط ۷۰ ثانیه بوده است.

با توجه به اطلاعات تجربی، انتظار می‌رود با وقوع یک پتانسیل عمل، کانال‌های کلسیم در مدت زمان حدود یک میلی‌ثانیه به سرعت باز شده و تعداد آنها به حداکثر برسد. پس از اتمام پالس پتانسیل عمل، کانال‌های باز با سرعت کمتری شروع به بسته شدن می‌کنند که این فرآیند چند میلی‌ثانیه به طول می‌انجامد.

#### ۳- مدل سازی دوپالسی

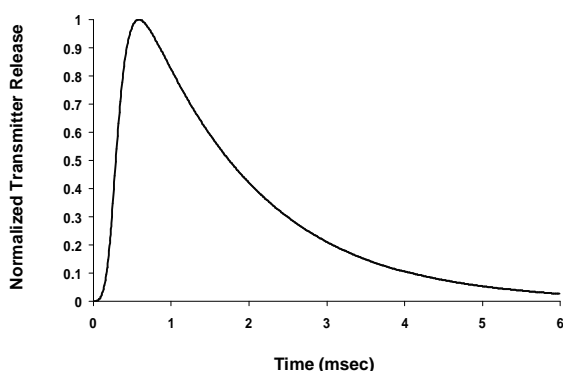
هنگامی که یک سلول تحریک می‌شود کانال‌های کلسیم برای مدت یک میلی‌ثانیه باز می‌مانند. غلظت کلسیم در مکان‌های رهائش نیز پس از چند میلی‌ثانیه (حدود ۱۰ تا ۱۵ میلی‌ثانیه) به مقدار اولیه خود باز می‌گردد. اگر پالس پتانسیل عمل دوم در این بازه زمانی به سلول اعمال شود چون در این حالت، مقدار اولیه غلظت کلسیم از حالت اول بیشتر است غلظت کلسیم در مکان‌های رهائش بیشتر از پالس اول خواهد بود. در نتیجه زمانی که سلول توسط دو پالس پتانسیل عمل متوالی تحریک می‌شود در پاسخ به پالس دوم، مقدار

در هر لحظه نشان می‌دهد. همان طور که از مشاهدات تجربی انتظار می‌رود مقدار رهایش مادهٔ میانجی، در ابتدا به سرعت افزایش یافته و پس از رسیدن به یک مقدار ماکزیمم، بتدریج کاهش می‌یابد. علل این کاهش را می‌توان کاهش مقدار کلسیم (مطابق شکل ۲) در مکان‌های رهایش و در نتیجه کاهش مقدار  $k_6$  و نیز وجود مراحل برگشتی در واکنش‌های سینتیکی ذکر نمود.

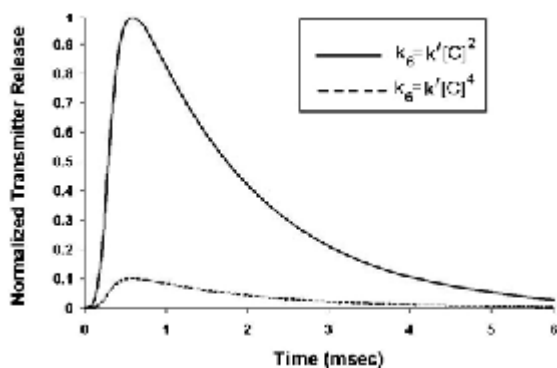
در برخی از مراجع فرض شده است برای رهایش مادهٔ میانجی، چهار یون کلسیم روی یک مکان رهایش اثر بگذارند. این تأثیر به صورت رابطه ۱۶ وارد معادلات مدل‌سازی می‌شود:

$$k_6 = k' \times C^4 (t) \quad (16)$$

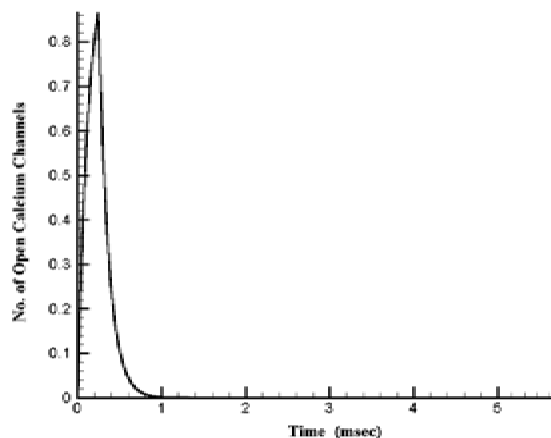
در نتیجه منحنی تغییرات مقدار رهایش مادهٔ میانجی بر حسب زمان، به صورت شکل ۵ تغییر می‌کند. همان طور که انتظار می‌رود در این حالت، با افزایش میزان واکنش یون‌های کلسیم، غلظت آن به مقدار زیادی کاهش می‌یابد.



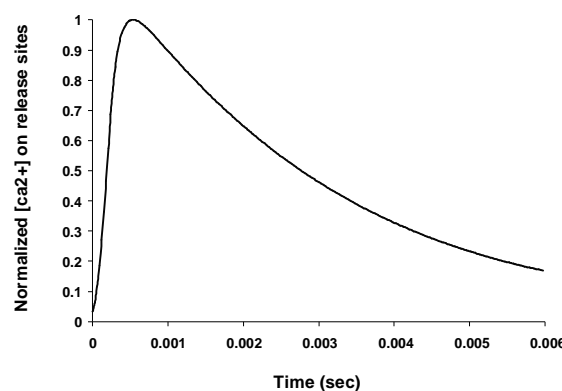
شکل ۴- منحنی نرمال مقدار رهایش مادهٔ میانجی بر حسب زمان



شکل ۵- اثر توان غلظت یون کلسیم بر مقدار رهایش مادهٔ میانجی



شکل ۲- منحنی تغییرات تعداد نسبی کانال‌های باز بر حسب زمان



شکل ۳- منحنی نرمال شدهٔ تغییرات غلظت کلسیم

در مکان‌های رهایش نسبت به زمان

مطابق شکل ۳، در ابتدا با ورود یون‌های کلسیم به داخل پایانهٔ پیش‌سیناپسی، غلظت کلسیم در دهانهٔ کانال به سرعت افزایش می‌یابد. با توجه به گرادیان غلظت کلسیم بین دهانهٔ کانال و مکان رهایش، یون‌های کلسیم به سرعت به طرف مکان رهایش نفوذ کرده و مقدار آنها در آنجا سریعاً افزایش می‌یابد. سپس غلظت کلسیم تحت تأثیر عواملی از جمله کاهش گرادیان غلظت در نتیجهٔ افزایش غلظت کلسیم در مکان‌های رهایش، بسته شدن کانال‌ها و عدم ورود یون‌های کلسیم به پایانهٔ پیش‌سیناپسی و افزایش سرعت حذف کلسیم بتدریج کاهش می‌یابد.

مدت زمان انجام فرآیندهای ورود، نفوذ و حذف یون‌های کلسیم در مراجع ۳ و ۴، ۶ تا ۷ میلی‌ثانیه ذکر شده است که با منحنی حاصل از مدل (شکل ۳) مطابقت دارد.

شکل ۴، منحنی نرمال تغییرات مقدار رهایش مادهٔ میانجی را

## ۵- نتیجه گیری

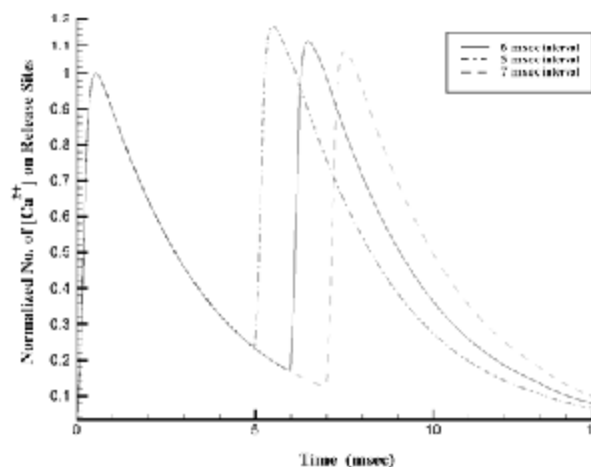
با توجه به اهمیت اتصال عصب-عضله، شبیه سازی این نوع سیناپس با استفاده از مدل چادیوری صورت گرفته است. برتری عمده مدل ارائه شده در این تحقیق نسبت به مدل چادیوری، در نحوه تأثیرگذاری غلظت کلسیم بر رهایش ماده میانجی می باشد. در مدل حاضر، برای تعیین غلظت یون های کلسیم در مکان های رهایش از قانون اول فیک استفاده شده است که اثر مربوط به حذف یون های کلسیم در اثر واکنش شیمیایی به آن افزوده شده است. در حالی که، در مدل چادیوری تغییرات یون های کلسیم تنها در اثر انجام واکنش های حذفی بوده و تغییرات در اثر نفوذ در مسیر بین دهانه کانال تا مکان های رهایش منظور نشده است.

برای افزودن این اثر، نفوذ تنها در یک جهت در نظر گرفته شده که جهت تکمیل مدل، بهتر است توزیع فضایی کانال ها به آن افزوده شود.

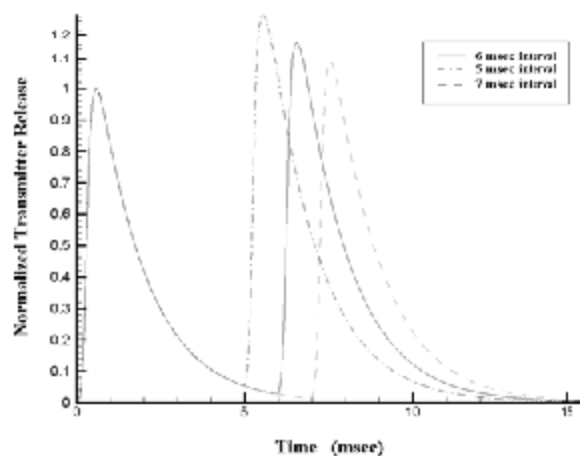
نتیجه مهم دیگر این تحقیق، به دست آوردن اثر پالس های متوالی روی یکدیگر است. بدین منظور، دو پالس پتانسیل عمل مشابه متوالی با فاصله های زمانی متفاوت به مدل اعمال شده و مشاهده گردید هنگامی که یک سلول، تحریک مجدد می شود پاسخ آن به تحریک دوم بستگی به فاصله زمانی بین دو تحریک دارد و هر چه، فاصله زمانی دو تحریک کمتر باشد تحریک اول اثر تقویت کنندگی بیشتری بر تحریک دوم دارد. در نتیجه، نتایج حاصل از این مدل با پدیده تسهیل سیناپسی مطابقت خوبی دارد.

## علائم اختصاری

متغیر	واحد	پارامتر
$Y(t)$	$\mu\text{M sec}^{-1}$	سرعت ورود یون های کلسیم از کانال های باز به داخل پایانه پیش سیناپسی
$C_e / K_y$	عدد بدون بعد	ضریب ثابت
$E$	$\text{sec}^{-1}$	مقدار ثابت
$C_r$	بدون واحد	مقدار ثابت



شکل ۶- اثر فاصله زمانی بین دو پالس متوالی بر غلظت کلسیم در مکان رهایش



شکل ۷- اثر فاصله زمانی بین دو پالس متوالی بر مقدار رهایش ماده میانجی

در شکل های ۶ و ۷، اثر اعمال دو پالس متوالی مورد بررسی قرار گرفته است. در این شکل ها، منحنی های مربوط به تغییرات غلظت یون های کلسیم موجود در مکان های رهایش و مقدار استیل کولین رها شده در شکاف برای دو پالس متوالی آمده است. در این شکل ها، اثر پالس دوم برای سه فاصله زمانی متفاوت ۵، ۶ و ۷ میلی ثانیه بررسی شده است.

همان طور که مشاهده می شود هر قدر فاصله زمانی بین اعمال دو پالس کمتر باشد، غلظت کلسیم در مکان های رهایش بیشتر می شود و در پی آن، ماده میانجی بیشتری آزاد می گردد؛ به این پدیده تسهیل سیناپسی گفته می شود که سبب می شود پالس اول، پالس دوم را تقویت کند.



## مراجع

- |     |  |                                     |                                   |                   |
|-----|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| [1] | Chaudhuri S, Bhaumik K; On the rule of snaptotagmin in the synaptic vesicle exocytosis; J Biological Physics 1996; 178: 419-422.                                       | تعداد نسبی کانال‌های کلسیم باز      | بدون واحد                         | Ch <sub>0</sub>   |
| [2] | Trommershauser J, Zippelius A; Biophysical model of a single synaptic connection: Cooperation of pre-and postsynaptic mechanisms; Neurocomputing J 2001; 38-40: 65-71. | ثابت سرعت واکنش                     | sec <sup>-1</sup>                 | K                 |
| [3] | Parnas H, Hovav G, Parnas I; Effect of Ca <sup>2+</sup> diffusion on the time course of the neurotransmitter release; Biophysical J 1989; 55: 859-874.                 | تعداد نسبی کل کانال‌های کلسیم       | بدون واحد                         | Ch <sub>T</sub>   |
| [4] | Yamada WM, Zucker RS; Time course of transmitter release calculated from simulations of a calcium diffusion model; Biophys J 1992; 61: 671-681.                        | سرعت حذف یون‌های کلسیم              | μM sec <sup>-1</sup>              | R(t)              |
| [5] | Lustig C, Parnas H, Segel L; Release kinetics as a tool to describe drug effects on neurotransmitter release; J Theor Biol 1990; 144: 225-248.                         | مقدار ثابت                          | μM sec <sup>-1</sup>              | $\bar{R}$         |
| [6] | Zenisek D, Steyer JA, Almers W; Transport, capture and exocytosis of single vesicles at active zones; Nature 1992; 406: 849-854.                                       | مقدار ثابت                          | μM                                | K <sub>r</sub>    |
| [7] | Bertram R, Smith GD, Sherman A; Modeling study of the effects of overlapping Ca <sup>2+</sup> microdomains on neurotransmitter release; Biophys J 1999; 76: 735-750.   | غلظت یون‌های کلسیم                  | μM                                | C(x,t)            |
| [8] | Ascher UM, Petzold LR; Computer Methods for Ordinary Differential Equations and Differential-Algebraic Equations; SIAM; 1998.  | فاصله هر کانال تا مکان رهایش        | nm (نانومتر)                      | d                 |
| [9] | Ciarlet PG, Lions JL; Handbook of Numerical Analysis; Amsterdam, North-Holland; 1990.  | ضریب نفوذ یون‌های کلسیم             | μm <sup>2</sup> sec <sup>-1</sup> | D <sub>ca</sub>   |
|     |  | ثوابت سرعت واکنش                    | sec <sup>-1</sup>                 | k <sub>i</sub>    |
|     |  | مقدار جزئی هر یک از حالت‌های کیسه   | بدون واحد                         | x <sub>i</sub>    |
|     |  | محتوی ماده میانجی                   | بدون واحد                         | NT <sub>out</sub> |
|     |  | مقدار نرمال‌شده ماده میانجی ره‌اشده | بدون واحد                         | NT <sub>out</sub> |