

О.К. ВІДИБІДА

Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголобова НАН України
(Вул. Метрологічна, 14-б, Київ 03143; url: <http://www.vidybida.kiev.ua/>)**МАКСИМІЗАЦІЯ СЕЛЕКТИВНОСТІ
ОЛЬФАКТОРНОГО РЕЦЕПТОРНОГО
НЕЙРОНА В ПІДПОРОГОВОМУ РЕЖИМІ**

УДК 539

Раніше було відомо, що представлення запахів ольфакторному рецепторному нейрону (ОРН) в підпороговій концентрації, тобто коли середнє значення кількості його зв'язаних рецепторних білків (РБ) недостатнє для генерації спайків, але така генерація все ж можлива завдяки флуктуаціям навколо середнього, селективність ОРН може бути вищою, ніж при вищих концентраціях і, зокрема, вищою, ніж у його РБ. У цій роботі для спрощеної моделі ОРН знайдено значення оптимальної концентрації для забезпечення найвищої селективності і виведено залежність найвищої селективності від повної кількості N РБ в ОРН і їх порогового значення N_0 . Ефект покращення селективності в підпороговому режимі проявляється найкраще, коли N_0 близьке до одиниці, або до N . Також він краще проявляється для більших N .

Ключові слова: ольфакторний рецепторний нейрон, селективність, підпороговий режим, флуктуації.

1. Вступ

Ідентифікація речовин в повітрі живими організмами здійснюється сенсорною системою нюху як сприйняття/розпізнавання запахів. Система нюху має ієрархічну організацію, [1]. Спостерігається, що нейрони на кожному з ієрархічних рівнів мають кращу селективність і чутливість до запахів, ніж на попередньому, наприклад, [2]. Зокрема, краща селективність вторинних ольфакторних нейронів порівняно з первинними пояснюється механізмом латерального гальмування в нюховій цибуліні, [3]. Для низьких концентрацій запаху, коли механізм латерального гальмування не працює, [2], запропоновано інший механізм [4], фізично близький до розглянутого в цій роботі.

Первинна рецепція запахів і перші стадії обробки інформації про запах подібні у більшості живих організмів, [5]. Найперший нейрон, який відгукується на запах – це ольфакторний рецепторний нейрон (ОРН). Звичайно вважається, що ОРН –

це перший рівень в ієрархічному сприйнятті запаху. Але при сприйнятті запаху ОРН є дві послідовних стадії, перша з яких чисто фізична (див. розд. 1.1). ОРН має на частинах своєї поверхні, експонованих в зовнішнє середовище, значну кількість ідентичних рецепторних білків (РБ). В межах одного організму є багато різних типів РБ і є багато нейронів, які несуть один і той самий тип РБ [6]. Молекули запаху внаслідок броунівського руху можуть зв'язуватись з РБ і звільняти РБ, з яким перед тим зв'язались. При зв'язуванні РБ в мембрані ОРН відкриваються йонні канали, в результаті чого мембрана деполаризується. Виникає рецепторний потенціал. Якщо деполаризація достатня для збудження і генерації вихідних імпульсів, то ОРН посилає імпульси до вторинних нейронів.

Окремо взятий ОРН по різному реагує на різні запахи (посилає імпульси з різною частотою). Також ОРН, які несуть різні РБ, по різному реагують на один і той самий запах. Це створює можливість комбінаторного коду, який дозволяє розрізнити значно більше запахів, ніж існує різних типів РБ [7].

Раніше було помічено теоретично [8], що при застосуванні запахів до ОРН в концентраціях, нижчих, ніж необхідно для стабільної генерації спайків (підпорогових), коли можлива лише випадко-

Цитування: Відибіда О.К. Максимізація селективності ольфакторного рецепторного нейрона в підпороговому режимі. *Укр. фіз. журн.* **68**, №4, 266 (2023).

Citation: Vidybida A.K. Maximization of the olfactory receptor neuron selectivity in the sub-threshold regime. *Ukr. J. Phys.* **68**, No. 4, 266 (2023). <https://doi.org/10.15407/ujre68.4.266>.

ва генерація за рахунок флуктуацій, селективність ОРН може бути значно покращено. В цій роботі робляться оцінки можливих параметрів ОРН і концентрації, які забезпечують найбільше покращення селективності. При цьому використано надзвичайно просту модель ОРН, яка зберігає лише статистику процесу зв'язування-звільнення молекул запаху рецепторними білками. Отже, одержані результати не претендують на адекватний опис явищ в біологічному ОРН, а можуть трактуватись лише як натяк на те, які значення параметрів могли б покращити селективність в найбільшій мірі. Зроблені тут оцінки може бути використано для постановки експериментів з реальними нейронами в умовах низької концентрації запахів для забезпечення найвищої селективності, а також при конструюванні штучних хемосенсорів.

1.1. Первинне сприйняття запахів

З фізичної точки зору, первинне сприйняття молекули запаху в системі нюху відбувається в процесі її асоціації-дисоціації з рецепторним білком. В більшості випадків реакція асоціації-дисоціації йде за такою схемою:



де \mathbf{O} – молекула запаху; R – рецепторний білок. Цей процес є першим кроком у сприйнятті запаху. Його результатом є те, що частина рецепторних білків буде окупована молекулами запаху, а решта РБ – вільні. Кількісним виміром цього результату є пропорція p між зайнятими і вільними РБ:

$$p = \frac{n}{N}, \quad (2)$$

де N – повне число РБ в окремому ОРН; n – число зайнятих РБ. Якщо в двох окремих експериментах ОРН одержує два різних запахи в однаковій концентрації і при цьому спостерігались різні значення пропорції зайнятих РБ, то РБ здатен розрізняти ці два запахи, тобто має селективність по відношенню до цих запахів. Якщо ж пропорції рівні, то РБ не здатен розрізнити ці два запахи. В останньому випадку також і відповідний ОРН не буде здатен розрізнити згадані два запахи, оскільки від кількості зайнятих РБ залежить деполяризуючий трансмембранний струм, який визначає темп генерації спайків нейроном.

1.1.1. Селективність ОРН

Кінцевим результатом сприйняття запаху ольфакторним рецепторним нейроном є генерація ним вихідних імпульсів. Більшість ОРН реагують генерацією імпульсів на багато різноманітних запахів: вони є генералістами, а не спеціалістами. Здатність ОРН розрізняти два запахи проявляється в неоднаковій частоті імпульсації, якщо запахи пред'явлено в рівній концентрації в двох окремих експериментах. Для набору запахів, на які реагує окремий ОРН, можна побудувати криву, яка умовно характеризує селективність ОРН, рис. 1.

Виникає питання: чи селективність ОРН це те саме, що і селективність його рецепторних білків. Зрозуміло, що чим більша пропорція РБ зв'язаних з молекулами запаху, тим більшою буде деполяризація збудливої мембрани ОРН і з тим більшою частотою ОРН буде генерувати вихідні спайки. Це пов'язує селективність ОРН з такою його РБ. Але, з огляду на складні проміжні механізми хемоелектричної трансдукції від зв'язування-звільнення РБ до створення рецепторного потенціалу і далі до генерації спайків, нема підстав прирівнювати селективності РБ і ОРН, який експресує ці білки.

В цій роботі з'ясовується, при яких параметрах ОРН і концентрації запахів можна очікувати найвищу селективність ОРН з врахуванням того, що зв'язування-звільнення його РБ відбувається випадковим чином. З цією метою використано найпростішу модель ОРН, в якій всі проміжні стадії хемоелектричної трансдукції, які завершуються генерацією спайків, замінено на факт досягнення порогового значення числа зв'язаних РБ. Також розглядається режим рецепції, в якому флуктуації числа зв'язаних РБ мають істотний вплив на гене-

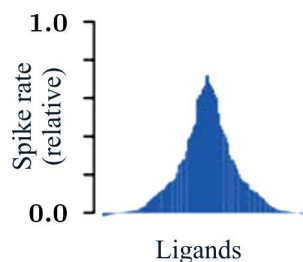


Рис. 1. Приклад різної частоти вихідних спайків ОРН для одного типу РБ, стимульованого різними запахами. Модифіковано з [9] (through Creative Commons public license, <https://creativecommons.org>). Див. також [5, Figure 3]

рацію спайків – підпороговий режим, розд. 2.1.1. Попередні результати, одержані для такої моделі [8], показали, що в підпороговому режимі можна одержати селективність ОРН, яка значно перевищує таку його РБ.

2. Методи

2.1. Безмембранна модель ОРН

Модель ОРН, яка використовується для аналізу, включає в себе тільки події, що відбуваються на зовнішній поверхні ОРН при взаємодії його РБ з молекулами запаху. Ця модель подібна до моделі, розглянутої в [10], але є ще простішою, оскільки не розглядає етап проходження молекул запаху через слиз ольфакторного епітелію. В цій моделі ОРН характеризується повною кількістю N ідентичних рецепторних білків, інкорпорованих в його мембрану, і пороговим числом $N_0 < N$. Якщо число зв'язаних РБ менше від N_0 , то ОРН не генерує спайків. В протилежному випадку, ОРН генерує спайки з постійною частотою f (порівн. з розд. “Olfactory threshold” в [10]).

Слід зауважити, що пропозиція такої моделі має на увазі те, що зв'язування одного РБ з молекулою запаху відкриває один йонний канал. Таке має місце в ОРН комах, де рецепторні білки – це гетеромерні ліганд-керовані йонні канали, [11]. В ОРН більш складних організмів між зв'язуванням РБ і відкриттям йонних каналів відбуваються проміжні біохімічні події, в результаті яких зв'язування одного РБ забезпечує відкриття декількох каналів структурно відокремлених від РБ, наприклад, [12]. Ці проміжні події є додатковим джерелом флуктуацій, які вимагають додаткового аналізу порівняно з зробленим в даній роботі.

2.1.1. Підпороговий режим

Тут, для спрощення обчислень вважається, що ОРН генерує вихідні імпульси з постійною частотою f незалежно від того, наскільки перевищено поріг N_0 . Останнє є значним відхиленням від реальності, коли концентрація запаху висока і число зв'язаних РБ, n , постійно перевищує поріг N_0 . В такому випадку збільшення n призводить до збільшення частоти вихідних імпульсів. Але в даній роботі розгляд зосереджено на низьких концентраціях, коли середнє число зв'язаних РБ нижче по-

рогового, а поріг досягається на короткі проміжки часу за рахунок флуктуацій, (див. розд. 2.3), нижче. Припускається, що за час неперервного перебування над порогом може згенеруватись один імпульс, або жодного. В такому режимі величина середньої частоти вихідної імпульсації диктується ймовірносними характеристиками перетинання порога, а не ступенем його перевищення.

Для строгого обґрунтування можливості описаного вище підпорогового режиму необхідно знати часові характеристики стохастичного процесу зв'язування-звільнення РБ і кінетики процесу генерації вихідних імпульсів збудливою мембраною нейрона. До них відносяться константи швидкостей реакції (1), провідність каналів, які відкриваються при зв'язуванні РБ, електричні характеристики мембрани. Врахувати такі характеристики можна в чисельних експериментах. В цій роботі ми не конкретизуємо цих характеристик маючи намір зробити це в наступних роботах.

2.2. Означення селективностей

Можна по-різному визначати селективності РБ і ОРН. Тут ми слідуємо означенням з [8]. В них включено розгляд концентрації і константи дисоціації для реакції (1), а розгляд базується на пропорції p зв'язаних РБ, рівняння (2). Це виправдано з двох причин. По-перше, працювати з p більш просто і в той же час формула (8), нижче, дає однозначний зв'язок між K і p при фіксованій концентрації c , або між c і p при фіксованій константі дисоціації K . По-друге, ольфакторний нейрон не має доступу до значень K і c , а інформація про повну кількість N і кількість зв'язаних РБ, n на його поверхні, (еквівалентно p за формулою (2)), – це якраз те, що піддається подальшій обробці в ОРН і завершується вихідними імпульсами.

Селективність РБ по відношенню до двох запахів O_1 і O_2 визначається таким чином. Якщо O_1 і O_2 представлено ОРН в концентрації c в двох окремих експериментах і при цьому спостерігались різні значення p : p_1 і p_2 , то цей РБ може розрізняти ці два запахи. Нехай для визначеності $p_1 > p_2$:

$$p_1 = p_2 + \Delta p, \quad \Delta p > 0. \quad (3)$$

Тоді селективність РБ можна означити таким чином:

$$S_R = \frac{\Delta p}{p_1}. \quad (4)$$

Для цілого ОРН реакція на запах проявляється як генерація вихідних імпульсів. Можна очікувати, що завдяки (3) середня частота імпульсів F буде вищою для \mathbf{O}_1 :

$$F_1 = F_2 + \Delta F, \quad \Delta F > 0. \quad (5)$$

Тоді селективність ОРН можна означити таким чином:

$$S_{\text{ORN}} = \frac{\Delta F}{F_1}. \quad (6)$$

Якщо вважати аналогічно [10], що для високих концентрацій запаху, коли число зайнятих РБ постійно перевищує поріг збудження, відгук ОРН пропорційний числу зайнятих РБ, то селективність ОРН буде рівна селективності РБ. Дійсно, в нашому випадку відгук ОРН це середня частота імпульсів F . Якщо F пропорційно зростає з n , то

$$S_{\text{ORN}} = \frac{N\Delta p}{Np_1} = \frac{\Delta p}{p_1} = S_R. \quad (7)$$

Отже, для концентрацій, які забезпечують постійне перевищення порога збудження, селективність ОРН в простій моделі трансдукції збігається з селективністю його РБ.

Якщо концентрація запаху підпорогова така, що поріг N_0 перевищується на короткі проміжки часу за рахунок флуктуацій, то відгук ОРН буде визначатись пропорцією часу, яку число зв'язаних РБ проводить над порогом збудження. Як відмінності статистики цих випадкових перетинів порога для запахів \mathbf{O}_1 і \mathbf{O}_2 визначають селективність ОРН досліджується нижче.

2.3. Флуктуації первинної рецепції

Оскільки первинна рецепція запаху рецепторним нейроном здійснюється через зв'язування-звільнення його рецепторними білками молекул запаху, то вона неминуче є випадковою. Як наслідок, вторинні сигнали про запах, такі як мембранний (рецепторний) потенціал, або мембранний струм теж будуть випадковими. Флуктуації трансмембранного струму в ОРН амфібії (*Ambystoma tigrinum*) спостерігались експериментально, [13]. При цьому застосовувались мінімальні концентрації запаху: 10^{-10} – $5 \cdot 10^{-7}$ – 10^{-5} М. Ольфакторні рецепторні нейрони амфібій мають більш складний,

ніж у комах механізм хемоелектричної трансдукції, наприклад, [12], який допускає часову інтеграцію слабких стимулів, [13]. Для спрощеної моделі ОРН, в даній роботі ми не розглядаємо можливість часової інтеграції.

При застосуванні запаху \mathbf{O} до ОРН його РБ, під впливом броунівського руху випадковим чином зв'язують молекули \mathbf{O} і звільняються від них. Тут вважається, що випадкова поведінка окремого РБ є незалежною від інших РБ. Після завершення перехідних процесів кожен РБ, належний до певного ОРН, може бути зв'язаний з молекулою \mathbf{O} з певною ймовірністю. Зауважимо, що ця ймовірність дорівнює числу p , визначеному в рівнянні (2). Якщо відомі концентрація c застосованого запаху \mathbf{O} і константа дисоціації K для реакції асоціації-дисоціації між \mathbf{O} і РБ (1), то за відомою формулою (порівн. з [14, рівн. (3)] і [10, рівн. (4)]):

$$p = \frac{1}{1 + K/c}. \quad (8)$$

Для описаної в розділі 2.1 моделі важливо знати з якою ймовірністю \mathbf{P} число зв'язаних РБ перевищить поріг N_0 , або досягне його при умові, що запах, застосований до ОРН, забезпечує певну пропорцію p (в середньому) зайнятих РБ. Оскільки, як зазначено вище, ця пропорція є також і ймовірністю, що поодинокий РБ зв'язано з молекулою запаху, то при статистичній незалежності окремих РБ, шукана ймовірність \mathbf{P} досягнення/перевищення порога обчислюється за відомою формулою (наприклад, [15, § 11, рівн. (1)]):

$$\mathbf{P}(N, N_0, p) = \sum_{k=N_0}^N \binom{N}{k} p^k (1-p)^{N-k}. \quad (9)$$

В описаному підході величина $\mathbf{P}(N, N_0, p)$ – це ймовірність досягнення/перевищення порога в будь-який момент часу, а частота f , введена в розділі 2.1 – це розмірний множник, який дозволяє обчислити середню частоту вихідних імпульсів:

$$F = f \mathbf{P}(N, N_0, p). \quad (10)$$

В означенні селективності (6) величина f неістотна:

$$S_{\text{ORN}} = \frac{\mathbf{P}(N, N_0, p_1) - \mathbf{P}(N, N_0, p_2)}{\mathbf{P}(N, N_0, p_1)}. \quad (11)$$

3. Результати

3.1. Оптимальна концентрація

Вирази $\mathbf{P}(N, N_0, p)$ і F , задані формулами (9) і (10), залежать від p “сігмоїдним” чином, тобто повільно зростають, виходять на ділянку з швидким зростанням і далі знову зростають повільно до постійної величини. Враховуючи те, що p монотонно зростає з c (рівняння (8)), залежність $\mathbf{P}(N, N_0, p)$ і F від c буде якісно така сама. Якщо запахи \mathbf{O}_1 і \mathbf{O}_2 мають майже однакову афінність до РБ, то відповідні значення p_1 і p_2 будуть дуже близькі. Це означає низьку селективність РБ по відношенню до цих запахів. Якщо забезпечено таку концентрацію запахів, що p_1 і p_2 потрапляють на ділянку швидкого зростання $\mathbf{P}(N, N_0, p)$, то можна сподіватись на велику відмінність в середній частоті імпульсів ОРН для цих двох запахів (рівняння (10)). Це означатиме кращу селективність ОРН. Ситуацію проілюстровано на рис. 2.

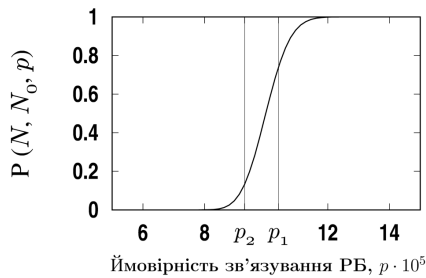


Рис. 2. Ймовірність досягнення порога $\mathbf{P}(N, N_0, p)$ для $N = 2\,500\,000$, $N_0 = 250$. Тут $p_2 = 0,9296 \cdot 10^{-4}$, $p_1 = 1,040 \cdot 10^{-4}$, $S_R = 0,1$, (див. рівняння (4)), $S_{ORN} = 0,8$, (див. рівняння (6), (11)). Значення N, N_0 приблизно вибрано на основі даних роботи [16] для моли *Antheraea polyphemus*

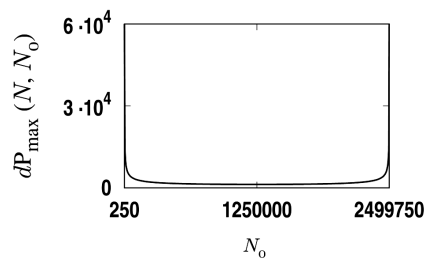


Рис. 3. Залежність максимального значення похідної $d\mathbf{P}_{\max}(N, N_0)$ від висоти порога N_0 при фіксованому повному числі РБ, $N = 2\,500\,000$. Найменше значення функції – 1262. Значення в точках $N_0 = 250$ і $N_0 = N - 250$ приблизно рівні і досягають $63 \cdot 10^3$

Для визначення оптимального значення p (і c) слід знайти точку p_0 , в якій значення похідної від $\mathbf{P}(N, N_0, p)$ найбільше. Ця похідна має такий вигляд:

$$\frac{d}{dp} \mathbf{P}(N, N_0, p) = \frac{N!}{(N_0 - 1)!(N - N_0)!} p^{N_0 - 1} (1 - p)^{N - N_0}. \quad (12)$$

Для знаходження максимуму останнього слід продиференціювати ще раз (незалежний від p множник опущено):

$$\frac{d^2}{dp^2} \mathbf{P}(N, N_0, p) \sim p^{N_0 - 2} (1 - p)^{N - N_0 - 1} (N_0 - 1 - p(N - 1)) = 0. \quad (13)$$

З останнього маємо:

$$p_0 = \frac{N_0 - 1}{N - 1}. \quad (14)$$

Отже, оптимальна концентрація c_0 має забезпечувати середнє число зв'язаних РБ нижче від N_0 і більше від $N_0 - 1$. Величина c_0 одержується з рівнянь (8) і (14):

$$c_0 = \frac{K(N_0 - 1)}{N - N_0}. \quad (15)$$

Зрозуміло, що по-перше, в задачі даної роботи не входить з'ясування можливих механізмів точного забезпечення оптимальної концентрації (але див. розділ 4), і по-друге, ефект покращення селективності буде проявлятися в певному діапазоні значень p навколо p_0 . Останнє можна помітити на рис. 2.

3.2. Вплив висоти порога

У попередньому розділі знайдено, якою має бути концентрація слабо відмінних між собою запахів для найкращого прояву ефекту підвищення селективності ОРН порівняно з його РБ, якщо повне число РБ в нейроні N і порогове число N_0 зафіксовано. Оптимальна концентрація забезпечує оптимальну ймовірність зв'язування p_0 , формула (14), таку, що похідна від $\mathbf{P}(N, N_0, p)$ по p найбільша в точці p_0 . Але прояв ефекту покращення селективності залежить від абсолютного значення похідної в точці p_0 . Останнє визначається величинами N і N_0 . З'ясуємо як максимальне значення

похідної $d\mathbf{P}_{\max}(N, N_0)$ залежить від N_0 при фіксованому N . Підставимо для цього p_0 замість p в формулу (12):

$$\begin{aligned} d\mathbf{P}_{\max}(N, N_0) &= \frac{d}{dp} \mathbf{P}(N, N_0, p) \Big|_{p=p_0} = \\ &= N \binom{N-1}{N_0-1} p_0^{N_0-1} (1-p_0)^{N-1-(N_0-1)}, \end{aligned} \quad (16)$$

де p_0 має вигляд (14).

При $N_0 = 1$ формула (14) дає $p_0 = 0$. Зрозуміло, що селективність до запахів, представлених у нульовій концентрації, не має сенсу. Але значення $d\mathbf{P}_{\max}(N, 1)$ може дати уявлення про крутизну графіка функції $\mathbf{P}(N, 1, p)$ в околі точки $p = 0$ і це може бути цікаво в ситуації з дуже низькою концентрацією¹. Потрібне значення можна знайти як границю:

$$d\mathbf{P}_{\max}(N, 1) = \lim_{p \rightarrow 0} N \binom{N-1}{0} p^0 (1-p)^{N-1} = N. \quad (17)$$

Для $N_0 = 2$ маємо $d\mathbf{P}_{\max}(N, 2) \approx \frac{N}{e}$.

Для великих N , N_0 можна використати формулу Стірлінга і одержати з (16) наближене значення:

$$d\mathbf{P}_{\max}(N, N_0) \approx N \sqrt{\frac{N-1}{2\pi(N_0-1)(N-N_0)}}, \quad (18)$$

звідки видно, що $d\mathbf{P}_{\max}(N, N_0)$ зростає як N , що узгоджується з (17). Приклад графіка $d\mathbf{P}_{\max}(N, N_0)$ показано на рис. 3.

3.3. Ілюстративний приклад

Для порівняння селективності ОРН з такою його РБ тут будуються графіки селективності, аналогічні зображеному на рис. 1. З цією метою генерується набір з 30 різних значень p , притаманих гіпотетичним запахам так, що графік селективності РБ утворює широку дзвоноподібну криву (рис. 4, *a*). Для одержання відносних частот пострілів ОРН (рис. 4, *b*) вказані 30 значень p використано в формулах (9) і (10).

¹ Зауважимо, що в експериментах спостерігалась здатність мишей детектувати запахи в концентрації 10^{-11} М, [17]. В [18] наводиться значення 10^{-13} М в ролі теоретичної оцінки для мінімальної концентрації, доступної для детектування в системі нюху.

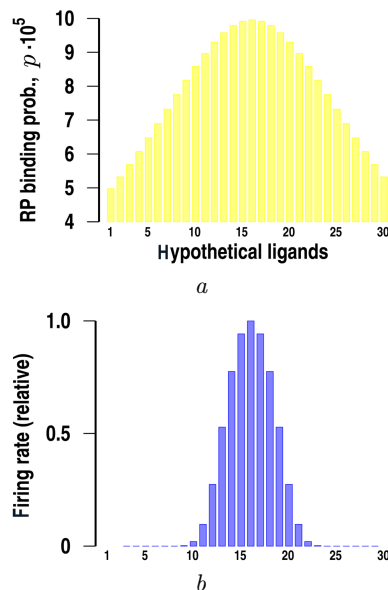


Рис. 4. Ілюстрація кращої селективності ОРН, ніж його РБ в підпороговому режимі: *a* – пропорція p зв'язаних РБ для набору з 30 гіпотетичних запахів з різною афінністю до РБ; *b* – частота (відносна) генерації спайків ОРН при застосуванні вказаних гіпотетичних запахів

Селективності між запахами #9 і #16 з рис. 4 обчислені за формулами (4) і (6) набувають таких значень:

$$S_R = 0,178, \quad S_{ORN} = 0,998. \quad (19)$$

4. Висновки і дискусія

У цій роботі для спрощеної моделі ольфакторного рецепторного нейрона знайдено умови, які забезпечують максимальне покращання селективності ОРН порівняно з його рецепторними білками. Перша умова – це підпороговий режим сприйняття запаху. Вона забезпечується вибором концентрації запаху, рівняння (14), (15). Друга умова – це мінімальна кількість N_0 зв'язаних рецепторних білків, необхідна для того, щоб ОРН почав генерувати спайки, рівняння (16), (18), рис. 3. З останнього видно, що покращання селективності в підпороговому режимі буде тим більшим, чим нижчий тригерний поріг ОРН, а концентрація, відповідна, тобто теж дуже низька. Для реальних ОРН ці умови можна задовольнити лише частково. По-перше, величина порога N_0 диктується електричними властивостями мембрани ОРН і йонних каналів, по-

в'язаних з кожним РБ. Виміряні мінімальні значення N_0 для ОРН жаби ~ 35 , [18]. Але кожен зв'язаний РБ в ОРН жаби відкриває декілька йонних каналів завдяки механізму, описаному в [12]. Для комах, де один РБ відкриває один канал, значення порога в кілька сотень здається близьким до реальності. По-друге, повне число РБ в ОРН має бути великим, рівняння (16)–(18), але чи можливо впливати на величину N достатньо швидко? Якщо перша умова керує способом представлення запаху, то друга – конструкцією, чи динамічними характеристиками ОРН. Біологічна система нюху має засоби, щоб в певних межах задовольнити ці умови. По-перше, повітря з розчиненим запахом контактує не безпосередньо з поверхнею ОРН, а через слиз. Останній містить ферменти, які хімічно розкладають молекули запаху, [19], регулюючи ефективну концентрацію запаху на поверхні ОРН. При наявності процесу розкладання швидкість дихання також впливає на ефективну концентрацію. По-друге, рівень порогової деполаризації збудливої мембрани ОРН залежить від йонного складу середовища поблизу мембрани. Зміна останнього може впливати на N_0 . По-третє, низка біологічних механізмів, [20], серед яких інтерналізація РБ, може впливати на кількість N РБ на поверхні ОР.

Задовольнити перелічені вище умови можна було б в штучних нейроморфних сенсорах типу біосенсорів, чи електронного носу, [21–25]. Для таких пристроїв цікавим буде також і випадок дуже високих концентрацій. Як видно для великих значень N_0 на правому кінці графіка рис. 3, для концентрацій, близьких до насичення, величина $P(N, N_0, p)$ в околі p_0 також змінюється дуже швидко як функція p . Правда, точна реєстрація перетину порога, коли його значення – декілька мільйонів буде проблематичною. З іншого боку, в штучному сенсорі можна реєструвати кількість вільних рецепторів, яка при високих концентраціях невисока.

Вище вже було перелічено деякі відхилення розглянутої моделі від реального ОРН. Додамо тут ще, що реальні нейрони не є постійними в часі. При постійному впливі запаху чутливість ОРН знижується, спостерігається явище адаптації, [26]. Також тут не розглянуто наявність спонтанної активності ОРН при відсутності запахів, [27]. Зауважимо також, що аналіз флуктуацій первинного

відгуку в хімічних сенсорах застосовується також і за межами статистики зв'язування-звільнення рецепторів [28, 29].

Ця робота була підтримана Програмою фундаментальних досліджень Відділення Фізики і Астрономії Національної академії наук України “Індуковані шумом динаміка та кореляції в нерівноважних системах”, № 0120U101347, а також Американською приватною фундацією Simons Foundation.

1. K.J. Ressler, S.L. Sullivan, L.B. Buck. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell* **79**, 1245 (1994).
2. A. Duchamp. Electrophysiological responses of olfactory bulb neurons to odour stimuli in the frog. a comparison with receptor cells. *Chemical Senses* **7** (2), 191 (1982).
3. W. Rall, G.M. Shepherd. Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *J. Neurophysiology* **31** (6), 884 (1968).
4. A.K. Vidybida. Possible stochastic mechanism for improving the selectivity of olfactory projection neurons. *Neurophysiology* **51** (3), 152 (2019).
5. J.G. Hildebrand, G.M. Shepherd. Mechanisms of olfactory discrimination: Converging evidence for common principles across phyla. *Annual Rev. Neurosci.* **20** (1), 595 (1997).
6. L.B. Buck. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* **100**, 611 (2000).
7. B. Malnic, J. Hirono, T. Sato, L.B. Buck. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* **96**, 713 (1999).
8. A. Vidybida. Harnessing thermal fluctuations for selectivity gain. In: *2022 IEEE International Symposium on Olfaction and Electronic Nose (ISOEN, 2022)*.
9. C.G. Galizia, D. Munch, M. Strauch, A. Nissler, Shouwen Ma. Integrating heterogeneous odor response data into a common response model: A door to the complete olfactome. *Chemical Senses* **35** (7), 551 (2010).
10. A.B. Lamine, Y. Bouazra. Application of statistical thermodynamics to the olfaction mechanism. *Chemical Senses* **22** (1), 67 (1997).
11. K. Sato, M. Pellegrino, T. Nakagawa, T. Nakagawa, L.B. Vosshall, K. Touhara. Insect olfactory receptors are heteromeric ligand-gated ion channels. *Nature* **452** (7190), 1002 (2008).
12. G.V. Ronnett, Ch. Moon. G proteins and olfactory signal transduction. *Annual Review of Physiology* **64** (1), 189 (2002).
13. A. Menini, C. Picco, S. Firestein. Quantal-like current fluctuations induced by odorants in olfactory receptor cells. *Nature* **373** (6513), 435 (1995).
14. M. Chastrette, T. Thomas-Danguin, E. Rallet. Modelling the human olfactory stimulus-response function. *Chemical Senses* **23** (2), 181 (1998).

15. Б.В. Гнеденко. *Курс теорії імовірностей* (Радянська школа, 1950).
16. K-E Kaissling. Olfactory perireceptor and receptor events in moths: A kinetic model. *Chemical Senses* **26**, 125 (2001).
17. E. Williams, A. Dewan. Olfactory detection thresholds for primary aliphatic alcohols in mice. *Chemical Senses* **45** (7), 513 (2020).
18. V. Bhandawat, J. Reisert, K-W Yau. Signaling by olfactory receptor neurons near threshold. *Proceedings of the Nat. Acad. of Sci.* **107** (43), 18682 (2010).
19. A. Nagashima, K. Touhara. Enzymatic conversion of odorants in nasal mucus affects olfactory glomerular activation patterns and odor perception. *J. Neuroscience* **30** (48), 16391 (2010).
20. B. Bryche, C. Baly, N. Meunier. Modulation of olfactory signal detection in the olfactory epithelium: Focus on the internal and external environment, and the emerging role of the immune system. *Cell and Tissue Research.* **384** (3), 589 (2021).
21. K. Persaud, G. Dodd. Analysis of discrimination mechanisms in the mammalian olfactory system using a model nose. *Nature* **299** (5881), 352 (1982).
22. B. Raman, M. Stopfer, S. Semancik. Mimicking biological design and computing principles in artificial olfaction. *ACS Chem. Neurosci.* **2** (9), 487 (2011).
23. C. Hurot, N. Scaramozzino, A. Buhot, Y. Hou. Bio-inspired strategies for improving the selectivity and sensitivity of artificial noses: A review. *Sensors* **20** (6), 1803 (2020).
24. I.S. Kucherenko, O.O. Soldatkin, S.V. Dzyadevych, A.P. Soldatkin. Electrochemical biosensors based on multi-enzyme systems: Main groups, advantages and limitations – a review. *Analytica Chimica Acta* **1111**, 114 (2020).
25. S. Kim, R. Lee, D. Kwon, T.-H. Kim, T.J. Park, S.-J. Choi, H.-S. Mo, D.H. Kim, B.-G. Park. Multiplexed silicon nanowire tunnel fet-based biosensors with optimized multi-sensing currents. *IEEE Sensors J.* **21** (7), 8839 (2021).
26. G. Antunes, A.M. Sebastião, F.M.S. de Souza. Mechanisms of regulation of olfactory transduction and adaptation in the olfactory cilium. *PLOS Computational Biology* **9** (8), e105531 (2014).
27. J. Joseph, F.A. Dunn, M. Stopfer. Spontaneous olfactory receptor neuron activity determines follower cell response properties. *J. Neuroscience* **32** (8), 2900 (2012).
28. J. Smulko, C.-G. Granqvist, L.B. Kish. On the statistical analysis of noise in chemical sensors and its application for sensing. *Fluctuation and Noise Lett.* **01** (03), L147 (2001).
29. G. Scandurra, J. Smulko, L.B. Kish. Fluctuation-enhanced sensing (FES): A promising sensing technique. *Appl. Sci.* **10** (17), (2020).

Одержано 23.05.23

O.K. Vidybida

MAXIMIZATION OF THE OLFACTORY RECEPTOR NEURON SELECTIVITY IN THE SUB-THRESHOLD REGIME

It is known that if odors are presented to an olfactory receptor neuron (ORN) in a sub-threshold concentration – i.e., when the average value of the number of the ORN bound receptor proteins (RPs) is insufficient for the generation of spikes, but such a generation is still possible due to fluctuations around the average value – the ORN selectivity can be higher than the selectivity at higher concentrations and, in particular, higher than the selectivity of the ORN's RPs. In this work, the optimal odorant concentration providing the highest ORN selectivity is found in the framework of a simplified ORN model, and the dependence of the highest selectivity on the total number of RPs in the ORN, N , and its threshold value N_0 is derived. The effect of enhanced selectivity in the sub-threshold regime is best manifested, if N_0 is close to either unity or N . It is also more pronounced at large N -values.

Keywords: olfactory receptor neuron, selectivity, sub-threshold regime, fluctuations.