

О.М. ВАСИЛЬЄВ, О.М. ХВИЛЬ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
фізичний факультет, кафедра теоретичної фізики
(Вул. Володимирська, 60, Київ 01601; e-mail: alex@vasilev.kiev.ua)

УДК 577.3

ПУЛОВА МОДЕЛЬ ЕКЗОЦИТОЗУ МЕДІАТОРУ В СИНАПС

Пропонується модель, яка описує вивільнення медіатора в синаптичну щілину і враховує пулову структуру пресинаптичної області. Припускається, що пресинаптична область містить два пули з везикулами, які акумулюють медіатор. Під час надходження нервового імпульсу з першого пулу в синаптичну щілину виділяється медіатор. При цьому з другого пулу медіатор дифундує в перший пул. Поповнення другого пулу відбувається за рахунок поглинання медіатора із синаптичної щілини. Всі ці процеси враховуються в запропонованій моделі. Також ми розглядаємо різні режими функціонування системи. Зокрема, досліджено особливості передачі системою окремого імпульсу, а також проаналізовано ситуацію, коли в системі має місце зворотний зв'язок (вихідний сигнал подається на вхід системи). Показано, що в такому режимі існує граничне значення для параметра, котрий визначає інтенсивність зворотного зв'язку. Якщо значення даного параметра не перевищує граничне, наявність зворотного зв'язку якісно не впливає на функціонування системи.

Ключові слова: нейрон, синапс, медіатор, пресинаптична мембрана.

1. Вступ

Хімічний синапс являє собою контакт між двома нейронами [1–3]. Синапс обмежений пресинаптичною та постсинаптичною мембранами, простір між якими називається синаптичною щілиною. Область перед пресинаптичною мембраною містить везикули [4–13]. У цих везикулах накопичується спеціальна речовина – медіатор. У випадку надходження нервового імпульсу медіатор вивільняється у синаптичну щілину – відбувається явище екзоцитозу [14–18]. Потім за рахунок дифузії медіатор переміщується до постсинаптичної мембрани. На постсинаптичній мембрані розташовані спеціальні рецептори, з якими медіатор вступає у взаємодію. Це спричинює активацію рецепторів, внаслідок чого в постсинаптичній мембрані генерується новий імпульс. Деактивація рецепторів супроводжується вивільненням медіатора. Вивільнений медіатор виводиться із синаптичної щілини і в кінцевому випадку повертається в пресинаптичну мембрану [1–4]. Таким чином, маємо справу із циклічним процесом. Вивченню цих питань присвячена низка досліджень, серед яких можна виділити підхід, розвинений в роботах [19–24].

Нас в першу чергу буде цікавити вивільнення медіатора із області пресинаптичної мембрани у синаптичну щілину, а також повернення медіатора із синаптичної щілини в область пресинаптичної мембрани. Ці процеси не є тривіальними самі по собі. Зокрема, везикули в пресинаптичній області комбінуються групами, які називаються пулами. Цих пулів може бути два або три [25–27]. Ми розглянемо систему, яка складається з двох пулів. Перший пул розташований безпосередньо біля пресинаптичної мембрани. Другий пул, який є резервним, розташований перед першим пулом. Як правило, ємність другого пулу значно більша за ємність першого пулу. Загальна схема пулової організації системи наведена на рис. 1. Під час передачі нервового імпульсу везикули в першому пулі розкриваються і медіатор з них вивільняється у синаптичну щілину [25]. Поповнення першого пулу медіатором відбувається за рахунок того, що везикули з медіатором переміщуються з другого резервного пулу на вакантні місця у першому пулі. Резервний пул, як зазначалося раніше, поповнюється за рахунок медіатора, котрий виводиться із синаптичної щілини, де відбувається взаємодія медіатора з рецепторами постсинаптичної мембрани.

© О.М. ВАСИЛЬЄВ, О.М. ХВИЛЬ, 2019

822

ISSN 2071-0194. Укр. фіз. журн. 2019. Т. 64, № 9

Далі пропонується кінетична модель, яка описує відповідні процеси. За допомогою даної моделі ми розглянемо різні режими передачі нервового імпульсу через синапс. Слід зазначити, що окрім цілком конкретного практичного інтересу, модель може бути цікавою сама по собі, оскільки її можна використати для визначення функції активації штучних нейронів при створенні нейронних мереж. Вартим уваги є й те, що запропонована модель базується на підході, який раніше використовувався при створенні кінетичних моделей для опису синаптичної передачі інформації [28, 29], зокрема й на етапі екзоцитозу медіатора у синапс [30].

2. Кінетична модель для визначення розподілу медіатора

Нас в першу чергу буде цікавити кінетика згаданих вище процесів. Для цього ми введемо ряд позначень. Так, кількість медіатора у першому пулі позначимо як x . Кількість медіатора у другому пулі позначимо як y . Через z позначатимемо кількість медіатора, який знаходиться в синаптичній щілині. Важливим є показник, пов'язаний з кількістю активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані. Цю величину позначимо як r . Всі згадані параметри є функціями часу t . Крім того, ми вважатимемо, що ємність першого пулу становить величину N і вона є фіксованою. Ємність другого пулу вважаємо нескінченно великою (тут ми обґрунтовано врахували, що ємність другого пулу набагато більша за ємність першого пулу [25]). Загальну кількість рецепторів на постсинаптичній мембрані позначимо як R .

Основу моделі складатимуть рівняння, які описують зміну з часом кількості медіатора в першому і другому пулах, синаптичній щілині, а також визначають зміну з часом кількості активованих рецепторів. Зокрема, динаміка кількості медіатора в першому пулі визначається в рамках моделі таким співвідношенням:

$$\frac{dx}{dt} = -k_1 x + k_2(N - x(t))y(t). \quad (1)$$

В цьому рівнянні перший доданок в правій частині описує перехід медіатора з першого пулу в синаптичну щілину. Ми виходимо з того, що інтенсивність такого переходу пропорційна до кількості

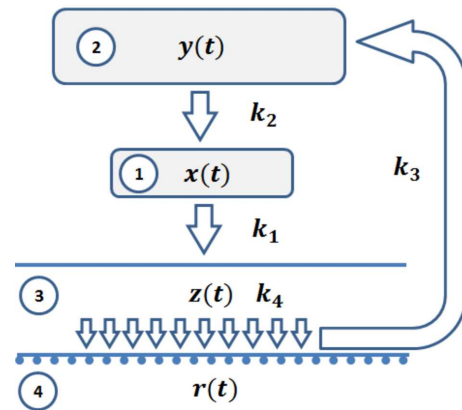


Рис. 1. Загальна схема пулової організації пресинаптичної області. Позначення: 1 – перший пул, 2 – другий пул, 3 – синаптична щілина, 4 – постсинаптична мембрана. Стрілки позначають рух медіатора

медіатора в першому пулі. Другий доданок описує заміщення вакантних позицій у першому пулі медіатором з другого пулу. Базовим є припущення, що ймовірність відповідного переходу пропорційна до кількості вакантних позицій у першому пулі і до кількості медіатора в другому пулі. Тут і далі кінетичні коефіцієнти k_m ($m = 1, 2, 3, 4$) є феноменологічними параметрами моделі.

Важливе зауваження стосується одиниць вимірювання кількості медіатора. Як відзначалося раніше, медіатор у пулах міститься у везикулах. Вивільнення медіатора у синаптичну щілину та переміщення медіатора з другого пулу в перший пул відбувається на рівні везикул. Тобто обидва процеси є процесами квантовими (в тому сенсі, що переміщується і вивільняється певна порція медіатора). Врахування цих ефектів привело би до дискретної моделі, яка значно складніша за запропоновану, і при цьому на якісному рівні не дає суттєво нових ефектів щодо процесу руху медіатора між пулами та його екзоцитозу у синаптичну щілину [31]. Тому в даному випадку ми той факт, що медіатор в пулах розподілений по везикулах, до уваги не приймаємо, і під кількістю медіатора фактично розуміємо кількість молекул цієї речовини. Це дозволить отримати відносно просту модель і якісно не вплине на результати.

Що стосується другого доданку у рівнянні (1), то насправді цей доданок мав би бути пропорційним добутку кількості везикул у другому пулі і кількості вільних вакансій для везикул у першому

пулі. Однак, якщо помножити відповідний доданок на кількість медіатору у везикулі і перемасштабувати коефіцієнт пропорційності, то отримаємо саме той вираз, який був використаний у рівнянні (1) (та в наступному рівнянні). Таким чином, той факт, що ми не враховуємо зберігання медіатору у везикулах, якісно не впливає на модель.

Наступне рівняння визначає зміну кількості медіатору в другому пулі:

$$\frac{dy}{dt} = -k_2(N - x(t))y(t) + k_3r(t). \quad (2)$$

Перший доданок в правій частині рівняння описує рух медіатору з резервного пулу у перший. Другий доданок відповідає процесу поповнення резервного пулу медіатором, котрий вивільнився у результаті деактивації рецепторів на постсинаптичній мембрані. За нашим припущенням інтенсивність даного процесу пропорційна до кількості активних рецепторів на постсинаптичній мембрані.

Слід зазначити, що в даному випадку ми використали ряд суттєвих спрощень. Так, процес виведення медіатору із щілини і заповнення резервного пулу відбувається вкрай нетривіально (див., наприклад, [32]). Разом з тим, задля простоти моделі і можливості якісного аналізу ми припускаємо, що відповідні процеси можуть бути на загальному рівні описані як певний перехід, який відбувається з певною ймовірністю. В такому разі інтенсивність, з якою медіатор переміщується у резервний пул, буде пропорційною до кількості активованих рецепторів.

Наведене нижче рівняння визначає динаміку кількості медіатору в синаптичній щілині:

$$\frac{dz}{dt} = k_1x - k_4(R - r(t))z(t). \quad (3)$$

Перший доданок в правій частині рівняння описує процес вивільнення медіатору в синаптичну щілину з першого пулу. Другий доданок описує взаємодію медіатору в синаптичній щілині з рецепторами на постсинаптичній мембрані. Ми вважаємо, що ймовірність такої взаємодії пропорційна до кількості медіатору в щілині та кількості рецепторів, які перебувають у неактивному стані. При цьому ми вважаємо, що медіатор, який вивільняється у результаті деактивації рецепторів, виводиться із синаптичної щілини.

Нарешті, зміна кількості активованих рецепторів визначається рівнянням

$$\frac{dr}{dt} = k_4(R - r(t))z(t) - k_3r(t). \quad (4)$$

Тут враховано два конкуруючих процеси: перший доданок в правій частині описує взаємодію медіатору з рецепторами (в результаті чого рецептори переходять у активний стан), а другий доданок описує процес деактивації рецепторів (інтенсивність деактивації рецепторів пропорційна до кількості активних рецепторів).

З рівнянь (1)–(4) випливає, що

$$\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} + \frac{dz}{dt} + \frac{dr}{dt} = 0. \quad (5)$$

Дане співвідношення означає незмінність загальної кількості медіатору M в системі (в тому числі з урахуванням медіатору, який бере участь у взаємодії з рецепторами):

$$x + y + z + r = M. \quad (6)$$

Рівняння (1)–(4) та (6) використаємо, щоб визначити, як з часом змінюється кількість активованих рецепторів та кількість медіатору в пулах та в синаптичній щілині. Попередньо зробимо заміни $x \rightarrow Nx$, $y \rightarrow Ny$, $z \rightarrow Nz$, $r \rightarrow Nr$ та $t \rightarrow t/k_3$. Також введемо нові параметри $\alpha = k_1/k_3$, $\beta = k_2N/k_3$, $\gamma = k_4N/k_3$, $\lambda = R/N$ та $m = M/N$. В нових позначеннях рівняння для визначення кількості медіатору в пулах, синаптичній щілині та кількості активованих рецепторів матимуть такий вигляд:

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x(t) + \beta(1 - x(t))y(t), \quad (7)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\beta(1 - x(t))y(t) + r(t), \quad (8)$$

$$\frac{dz}{dt} = \alpha x(t) - \gamma(\lambda - r(t))z(t), \quad (9)$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma(\lambda - r(t))z(t) - r(t), \quad (10)$$

$$x + y + z + r = m. \quad (11)$$

Це нелінійна система, розв'язок якої слід шукати в числовому вигляді. Разом з тим, за певних умов можна провести і якісний аналіз.

3. Режим еквівалентних інтенсивностей

Для отримання якісних результатів ми можемо врахувати декілька обставин. По-перше, параметри α , β та γ визначають інтенсивність процесів, пов'язаних відповідно з переходом медіатору з першого пулу в синаптичну щілину, з другого пулу в перший пул та взаємодію медіатора з рецепторами на постсинаптичній мембрані. Нас в першу чергу цікавить вплив параметра α на характеристики системи. Зокрема, в загальному випадку цей параметр може бути функцією часу, оскільки внаслідок приходу імпульсу ймовірність вивільнення медіатору у синаптичну щілину зростає. Тому ми можемо розглядати параметр α як керуючий. Інші параметри (β і γ) в цьому відношенні є такими, що впливають на кількісні характеристики процесів (хоча теоретично можна змодювати ситуацію, коли дані параметри впливають на систему якісно). Ми будемо працювати у припущенні $\beta \approx \gamma \approx 1$, яке відповідає ситуації, коли інтенсивність взаємодії медіатора з рецепторами та інтенсивність переходу з резервного пулу в перший пул того ж порядку, що і інтенсивність виведення медіатора з синаптичної щілини. По-друге, вважаємо, що на постсинаптичній мембрані загальна кількість рецепторів достатня для того, аби кількість активованих рецепторів була значно меншою за загальну кількість рецепторів. За таких обставин рівняння (7)–(10) значно спрощуються:

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x(t) + (1 - x(t))y(t), \quad (12)$$

$$\frac{dy}{dt} = -(1 - x(t))y(t) + r(t), \quad (13)$$

$$\frac{dz}{dt} = \alpha x(t) - \lambda z(t), \quad (14)$$

$$\frac{dr}{dt} = \lambda z(t) - r(t). \quad (15)$$

Також ми будемо виходити з припущення $m > 1$, що відповідає ситуації, коли в системі є достатня кількість медіатору для заповнення першого пулу.

За відсутності імпульсу можна вважати, що параметр α є близьким до нульового значення. В такому випадку реалізується стаціонарний розв'язок, який відповідає повністю заповненому першому пулу, а весь інший медіатор знаходиться в другому пулі. Надходження імпульсу в рамках моделі

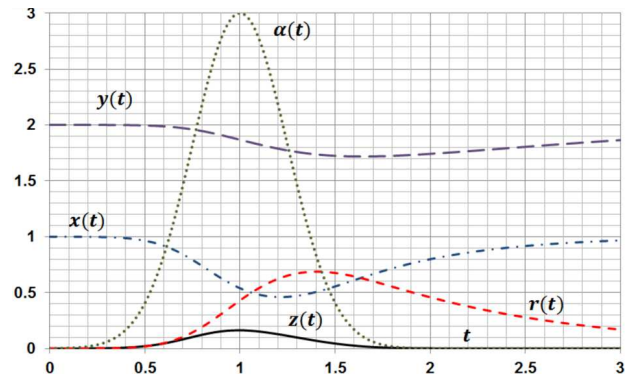


Рис. 2. Розподіл медіатора в системі у випадку передачі окремого імпульсу. Штрих-пунктирна крива відповідає залежності $x(t)$. Штрихована крива (довгий штрих) відповідає залежності $y(t)$. Суцільна крива відповідає залежності $z(t)$. Штрихована крива (короткий штрих) відповідає залежності $r(t)$. Також для порівняння наведено залежність $\alpha(t)$ (пунктирна крива). Для розрахунків були використані значення $t_0 = 1$, $T = 0,25$, $A = 3$, $\lambda = 10$ та $m = 3$

можна інтерпретувати як зміну значення параметра α . Далі ми розглянемо декілька ситуацій. І почнемо з випадку, коли через систему передається окремий імпульс.

4. Передача окремого імпульсу

При передачі окремого імпульсу параметр α спочатку зростає, починаючи з нульового значення, а потім знову повертається до нульового значення. Ми будемо моделювати часову залежність для параметра α у вигляді

$$\alpha(t) = A \exp\left(-\frac{(t - t_0)^2}{2T^2}\right), \quad (16)$$

і тут t_0 визначає час надходження імпульсу. Параметр T можна інтерпретувати як характерну тривалість імпульсу, а параметр A визначає амплітуду імпульсу. Як в такому випадку будуть виглядати залежності $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ та $r(t)$ показано на рис. 2. На якісному рівні все відбувається цілком очікувано. Наприклад, кількість медіатору у синаптичній щілині спочатку (з приходом імпульсу) зростає, а потім повертається до нульового значення. Аналогічний характер часової залежності для кількості активованих рецепторів. Таким чином, після передачі нервового імпульсу вся система повертається у вихідний стан.

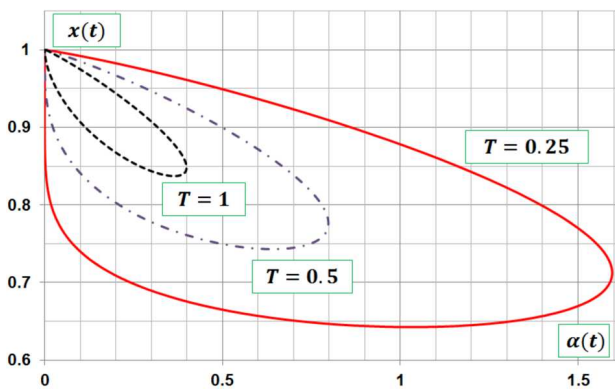


Рис. 3. Параметрична залежність кількості медіатора в першому пулі x від значення кінетичного коефіцієнта α за різних значень параметра T . Суцільна крива відповідає значенню $T = 0,25$. Штрих-пунктирна крива відповідає значенню $T = 0,5$. Штрихована крива відповідає значенню $T = 1$. Для розрахунків були використані значення $t_0 = 3$, $A_0 = 1$, $\lambda = 10$ та $m = 3$

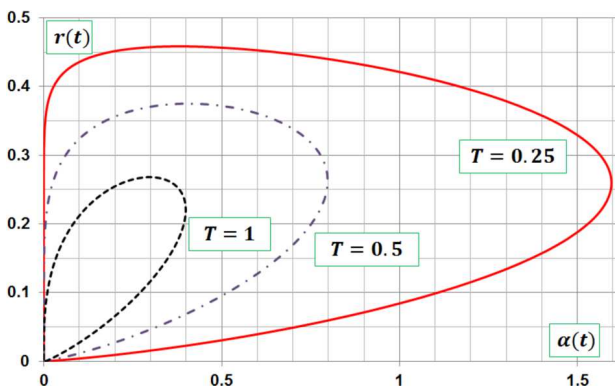


Рис. 4. Параметрична залежність кількості активованих рецепторів r від значення кінетичного коефіцієнта α за різних значень параметра T . Суцільна крива відповідає значенню $T = 0,25$. Штрих-пунктирна крива відповідає значенню $T = 0,5$. Штрихована крива відповідає значенню $T = 1$. Для розрахунків були використані значення $t_0 = 3$, $A_0 = 1$, $\lambda = 10$ та $m = 3$

Зрозуміло, що в даній моделі причиною перерозподілу медіатору і активації/деактивації рецепторів є зміна з часом значення кінетичного коефіцієнта α . Причому важливе не саме значення коефіцієнта, а те, який закон зміни цього коефіцієнта. Наприклад, якщо виходити із співвідношення (16) для залежності $\alpha(t)$, то зміна параметрів T та A впливатиме на характер процесів в синапсі, зокрема, і внаслідок зміни кількості медіатору, який виділяється у синаптичну щілину. Ми розгля-

немо процес синхронної зміни значень параметрів T та A такої, що залишається незмінним інтеграл

$$\int_0^\infty \alpha(t)dt = \text{const.} \tag{17}$$

Умова (17) означає, що зміна функціональної залежності $\alpha(t)$ відбувається в спосіб, коли за незмінної кількості медіатору в першому пулі кожного разу (при різних залежностях $\alpha(t)$) в синаптичну щілину вивільняється одна й та сама кількість медіатору. Для забезпечення умови (17) покладемо

$$A = \frac{A_0}{\sqrt{2\pi T}}. \tag{18}$$

В такому випадку при зміні параметра T (в певних межах) і фіксованому параметрі A_0 буде виконуватись співвідношення

$$\int_0^\infty \alpha(t)dt \approx A_0. \tag{19}$$

Для ілюстрації того, як зміна значення кінетичного коефіцієнта α корелює зі зміною кількості медіатору x у першому пулі будемо розглядати відповідну залежність як параметричну, де в ролі параметра виступає час. Результати розрахунків за різних значень T наведено на рис. 3. Аналогічна параметрична залежність, але на цей раз між кінетичним коефіцієнтом α та кількістю активованих рецепторів r , наведена на рис. 4. Очікувано, що відповідні криві є замкнутими, оскільки система після передачі імпульсу повертається у початковий стан. Разом з тим, дані залежності дають уявлення про те, як функціонує система в цілому. В першу чергу це може бути цікавим у контексті створення штучних елементів типу синапсу. Також слід зазначити, що отримані залежності добре узгоджуються з результатами моделі, використаної в роботі [30] для розв'язання аналогічної задачі іншими методами.

5. Система зі зворотним зв'язком

З прикладної точки зору інтерес можуть викликати не тільки функціональні властивості окремого синапсу, а й властивості синапсу як одного з елементів складної системи на кшталт нейронної

мережі (штучної чи природної). В таких складних системах нейрони передають сигнали великій кількості інших нейронів і отримують в свою чергу сигнали від них. Важливим є випадок, коли у нейрона існує обернений зв'язок: сигнал, який фактично генерує нейрон, за певною схемою передається на цей самий нейрон [33–36]. В такому разі виникає низка важливих питань щодо функціонування нейрону і мережі в цілому. Головне з них полягає у тому, наскільки стабільною є така система.

Ми скористаємося запропонованою моделлю аби дослідити питання про вплив зворотного зв'язку на роботу синапсу. Для цього розглянемо залежність параметра $\alpha(t)$ у такому вигляді:

$$\alpha(t) = A \left(\exp \left(-\frac{(t - t_0)^2}{2T^2} \right) + \eta r(t) \right). \quad (20)$$

Перший доданок в цій залежності як і раніше описує зміну кінетичного коефіцієнта внаслідок надходження імпульсу, а другий доданок відповідає зворотному зв'язку. Зокрема, ми працюємо в наближенні, коли кінетичний коефіцієнт визначається кількістю активованих рецепторів на постсинаптичній мембрані $r(t)$. При цьому параметр η можна інтерпретувати як числову характеристику цього зворотного зв'язку.

Наявність зворотного зв'язку може якісно змінювати поведінку системи. Зокрема, у системи може з'явитись новий стаціонарний розв'язок. Так, за відсутності зворотного зв'язку (значення $\eta = 0$) і відсутності сигналу стаціонарним є такий розв'язок (має виконуватись умова $m > 1$):

$$x_s = 1, \quad (21)$$

$$y_s = m - 1, \quad (22)$$

$$z_s = r_s = 0. \quad (23)$$

За наявності зворотного зв'язку існує критичне значення для параметра η , при перевищенні якого система має інший стаціонарний розв'язок. Критичне значення визначається таким співвідношенням:

$$\eta_c = \max \left(\frac{1}{A}, \frac{2 + \frac{1}{\lambda}}{Am} \right). \quad (24)$$

Якщо виконується умова $\eta < \eta_c$, то стаціонарним є розв'язок (21)–(23). Під час передачі імпульсу система виходить з цього стаціонарного стану і повертається в цей самий стаціонарний стан. Фактично, це є вихідний стан системи перед приходом

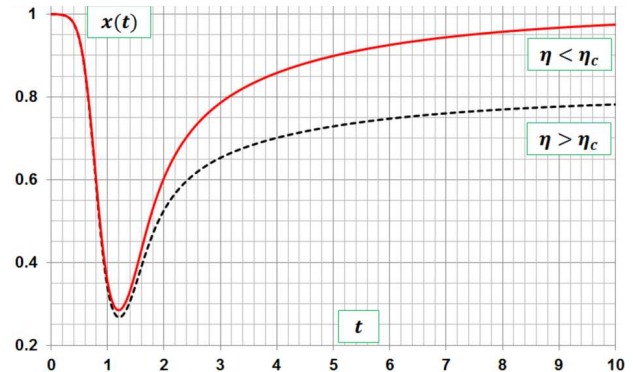


Рис. 5. Часова залежність кількості медіатору в першому пулі $x(t)$ за наявності зворотного зв'язку при $\eta < \eta_c$ (суцільна крива) та $\eta > \eta_c$ (штрихована крива). Для розрахунків були використані значення $t_0 = 1$, $A_0 = 5$, $\lambda = 10$ та $m = 3$. Критичне значення $\eta_c = 0,2$. Параметр $\eta = 0,15$ (суцільна крива) та $\eta = 0,25$ (штрихована крива)

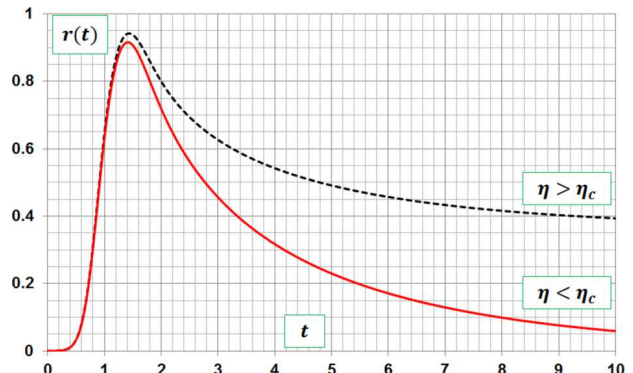


Рис. 6. Часова залежність кількості активованих рецепторів $r(t)$ за наявності зворотного зв'язку при $\eta < \eta_c$ (суцільна крива) та $\eta > \eta_c$ (штрихована крива). Для розрахунків були використані значення $t_0 = 1$, $A_0 = 5$, $\lambda = 10$ та $m = 3$. Критичне значення $\eta_c = 0,2$. Параметр $\eta = 0,15$ (суцільна крива) та $\eta = 0,25$ (штрихована крива)

імпульсу і за умови $\eta > \eta_c$. Однак, в цьому випадку система не повертається в стаціонарний стан (21)–(23). Новим є стаціонарний стан з такими значеннями параметрів:

$$x_s = \frac{1}{A\eta}, \quad (25)$$

$$y_s = \frac{(A\eta m - 1)\lambda}{2A\eta\lambda + A\eta - \lambda - 1}, \quad (26)$$

$$z_s = \frac{(A\eta - 1)(A\eta m - 1)}{A\eta(2A\eta\lambda + A\eta - \lambda - 1)}, \quad (27)$$

$$r_s = \frac{\lambda(A\eta - 1)(A\eta m - 1)}{A\eta(2A\eta\lambda + A\eta - \lambda - 1)}. \quad (28)$$

Після передачі імпульсу система зі стану (21)–(23) переходить в стан (25)–(28). На рис. 5 наведено залежність $x(t)$ для кількості медіатору в першому пулі для різних значень (докритичного і закритичного) параметра η . Принципова різниця між відповідними залежностями полягає в тому, до якого стаціонарного значення повертається кількість медіатору у першому пулі після передачі імпульсу. Така сама тенденція простежується і для кількості активованих рецепторів. Відповідна залежність наведена на рис. 6. Бачимо, що за умови $\eta > \eta_c$ кількість активованих рецепторів не повертається до вихідного нульового значення.

6. Результати та висновки

Таким чином, в роботі запропонована модель, яка описує процес перерозподілу медіатору при передачі нервового імпульсу через синапс. Модель, крім іншого, враховує пулову структуру пресинаптичної області та взаємодію медіатору з рецепторами на постсинаптичній мембрані. На основі моделі показано, що у процес передачі імпульсу система виходить із рівноважного стану і після того, як імпульс передано, повертається в рівноважний стан. На основі моделі розраховано, як з часом змінюється кількість медіатору в пулах та у синаптичній щілині, та як при цьому змінюється кількість активованих рецепторів. На якісному рівні отримані результати узгоджуються з експериментальними даними та результатами інших досліджень.

Важливий результат пов'язаний з властивостями системи щодо наявності зворотного зв'язку. Як показано вище, досліджувана система є стійкою в тому сенсі, що наявність незначного зворотного зв'язку не змінює режим її функціонування. Цей факт може бути важливим при аналізі результатів фізіологічних експериментів щодо передачі нервових імпульсів та при моделюванні елементів синаптичного типу у випадку створення штучних нейронних мереж.

1. R.W. Holz, S.K. Fisher. Synaptic transmission and cellular signaling: An overview. In *Basic Neurochemistry* (Elsevier, 2012), p. 235.
2. T.C. Südhof, R.C. Malenka. Understanding synapses: past, present, and future. *Neuron* **60**, 3, 469 (2008).
3. H.W. Davenport. Early history of the concept of chemical transmission of the nerve impulse. *Physiologist* **34**, No. 4, 129 (1991).

4. T.C. Südhof. The synaptic vesicle cycle. *Annu. Rev. Neurosci.* **27**, 509 (2004).
5. R. Jahn. Principles of exocytosis and membrane fusion. *Ann. New York Acad. Sci.* **1014**, 170 (2004).
6. U. Becherer, J. Rettig. Vesicle pools, docking, priming and release. *Cell Tiss. Res.* **326**, 393 (2006).
7. D. Bonanomi, F. Benfenati, F. Valtorta. Protein sorting in the synaptic vesicle life cycle. *Prog. Neurobiol.* **80**, 177 (2006).
8. V.A. Klyachko, M.B. Jackson. Capacitance steps and fusion pores of small and large-dense-core vesicles in nerve terminals. *Nature* **418**, 89 (2002).
9. J.Y. Sun, X.S. Wu, L.G. Wu. Single and multiple vesicle fusion induce different rates of endocytosis at a central synapse. *Nature* **417**, 555 (2002).
10. C. Paillart, J. Li, G. Matthews, P. Sterling. Endocytosis and vesicle recycling at a ribbon synapse. *J. Neurosci.* **23**, 4092 (2003).
11. T. Fernandez-Alfonso, T.A. Ryan. The kinetics of synaptic vesicle pool depletion at CNS synaptic terminals. *Neuron* **41**, 943 (2004).
12. D. Lenzi, J. Crum, M.H. Ellisman, W.M. Roberts. Depolarization redistributes synaptic membrane and creates a gradient of vesicles on the synaptic body at a ribbon synapse. *Neuron* **36**, 649 (2002).
13. D. Zenisek, J.A. Steyer, M.E. Feldman, W. Almers. A membrane marker leaves synaptic vesicles in milliseconds after exocytosis in retinal bipolar cells. *Neuron* **35**, 1085 (2002).
14. E. Hanse, B. Gustafsson. Paired-pulse plasticity at the single release site level: An experimental and computational study. *J. Neurosci.* **21**, 8362 (2001).
15. E. Hanse, B. Gustafsson. Release dependence to a paired stimulus at a synaptic release site with a small variable pool of immediately releasable vesicles. *J. Neurosci.* **22**, 4381 (2002).
16. J. Trommershauser, R. Schneggenburger, A. Zippelius, E. Neher. Heterogeneous presynaptic release probabilities: Functional relevance for short-term plasticity. *Biophys. J.* **84**, 1563 (2003).
17. J.Y. Sun, L.G. Wu. Fast kinetics of exocytosis revealed by simultaneous measurements of presynaptic capacitance and postsynaptic currents at a central synapse. *Neuron* **30**, 171 (2001).
18. A. Llobet, V. Beaumont, L. Lagnado. Real-time measurement of exocytosis and endocytosis using interference of light. *Neuron* **40**, 1075 (2003).
19. A.V. Chalyi, L.M. Chernenko. Phase transition in finite-size systems and synaptic transmission. In *Dynamical Phenomena at Interfaces, Surfaces and Membranes* (Nowa Science Publishers, 1993), p. 457.
20. A.V. Chalyi, A.N. Vasilev, E.V. Zaitseva. Synaptic transmission as a cooperative phenomenon in confined systems. *Cond. Matter Phys.* **20**, 13804 (2017).

21. А.Н. Васильев, А.В. Кулиш. Влияние диффузии медиатора на триггерный режим работы синапса. *Биофизика* **59**, № 2, 373 (2014).
22. С.І. Брайченко, О.М. Васильев. Моделювання активації постсинаптичної мембрани. *Журнал фізичних досліджень* **16**, № 4, 4802 (2012).
23. A.N. Vasilev, O.V. Kulish. Model of postsynaptic membrane deactivation. *Ukr. J. Phys.* **63**, 919 (2018).
24. O.V. Kulish, A.N. Vasilev. Modeling the nerve impulse transmission in a synaptic cleft. *J. Phys. Stud.* **23**, 1801 (2019).
25. S.O. Rizzoli, W.J. Betz. Synaptic vesicle pools. *Nature Rev. Neurosci.* **6**, 57 (2005).
26. S.O. Rizzoli, W.J. Betz. The structural organization of the readily releasable pool of synaptic vesicles. *Science* **303**, 2037 (2004).
27. R. Schneggenburger, T. Sakaba, E. Neher. Vesicle pools and short-term synaptic depression: Lessons from a large synapse. *Trends Neurosci.* **25**, 206 (2002).
28. A.V. Chalyi, E.V. Zaitseva. Strange attractor in kinetic model of synaptic transmission. *J. Phys. Stud.* **11**, 322 (2007).
29. O.V. Chalyi, O.V. Zaitseva. A kinetic model of synaptic transmission on intercell interaction. *Ukr. J. Phys.* **54**, 366 (2009).
30. О.М. Васильев, С.В. Кисляк. Двопулова кінетична модель активації синапсу. *Журнал фізичних досліджень* **14**, 4801 (2010).
31. А.Н. Васильев, С.В. Кисляк. Модель экзоцитоза медиатора в синапс. *Физика живого* **18**, 2, 47 (2010).
32. C.M. Anderson, R.A. Swanson. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia* **32**, 1 (2000).
33. A.K. Vidybida. Output stream of binding neuron with instantaneous feedback. *Eur. Phys. J. B* **65**, 577 (2008).
34. A.K. Vidybida, K.G. Kravchuk. Output stream of binding neuron with delayed feedback. *Eur. Phys. J. B* **72**, 279 (2009).
35. A.K. Vidybida. Activity of excitatory neuron with delayed feedback stimulated with Poisson stream is non-Markov. *J. Stat. Phys.* **160**, 1507 (2015).
36. A.K. Vidybida. Fast Cl-type inhibitory neuron with delayed feedback has non-Markov output statistics. *J. Phys. Stud.* **22**, 4801 (2018).

Одержано 30.05.19

A.N. Vasilev, O.M. Khvyl

A POOL MODEL OF THE MEDIATOR EXOCYTOSIS INTO THE SYNAPSE

S u m m a r y

A model describing the mediator release into a synaptic cleft and making allowance for the pool structure of the presynaptic region has been proposed. Namely, the presynaptic region is assumed to contain two pools with vesicles that accumulate the mediator. A nerve impulse stimulates the injection of mediator from the first pool into the synaptic cleft. Simultaneously, the mediator from the second pool diffuses into the first one. The replenishment of the second pool occurs by absorbing the mediator from the synaptic cleft. Various operational modes of this model are considered. In particular, specific features of the single-impulse transmission through the system are studied. The functioning of the system with a feedback (the output signal is supplied to the input of the system) is analyzed, and it is shown that, in this case, a parameter determining the feedback intensity has a critical character: at the parameter values not exceeding the critical value, the presence of feedback does not govern the functioning of the system at the qualitative level.