УДК 004.9:612.822(045)

О. М. Ключко, канд. біол. наук, Р. Р. Хайрудінов, студ.

МОДЕЛЮВАННЯ ПОШИРЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНИХ СИГНАЛІВ ПО НЕЙРОНУ ТА ЙОГО НАНОСТРУКТУРАХ

Інститут електроніки та систем управління НАУ, e-mail: iasy@nau.edu.ua

Подано описання створеної моделі в C# поширення електричних імпульсів по нейрону на основі аналізу результатів експериментів за оптичною реєстрацією таких сигналів.

Ключові слова: модель, інформація, сигнал, оптична реєстрація, наноструктури, нейрон.

Вступ. Протягом останніх років для експериментального дослідження явищ передавання інформації біологічними нейронами дедалі поширенішим стає метод оптичної реєстрації змін їх електричних характеристик під час проходження сигналів. Інтенсивне впровадження оптичних технологій в біологію свідчить про бурхливий розвиток оптоелектронної техніки вимірювань. Це, насамперед, успіхи в застосуванні в експериментах потенціалочутливих та інших внутрішньоклітинних барвників (передусім флуоресцентних) [1 - 3], а також комп'ютерних та мережевих технологій, оптоелектронних методів аналізу мікрозображень. Розвиток оптичних методів досліджень нейронів сприяє вивченню збудливих мембран і таких їх властивостей, як підтримка постійної різниці потенціалів за рахунок активних і пасивних механізмів, генерація постсинаптичних потенціалів і потенціалів дії, поширення їх у мережі нейронів. Відповідно індикаторами цих процесів можуть бути зміни оптичних характеристик нервових клітин і їх елементів (синапсів, відростків, внутрішньоклітинних структур) [1 – 3]. Під час проходження електричного сигналу по біологічних нейронах і введення потенціалозалежного флуоресцентного барвника можна спостерігати виникнення флуоресценції в тілі нейрона. При цьому флуоресцентний барвник виконує роль індикатора електричного імпульсу.

Постановка завдання. У роботі поставлено завдання створити модель поширення сигналів по нейрону у вигляді електричних імпульсів, які супроводжуються відповідними змінами оптичних характеристик у сомі нейрона. Моделювання за допомогою C# проводили на основі аналізу результатів експериментів з оптичної реєстрації відповідних електричних сигналів.



Рис. 1. Пірамідний нейрон кори головного мозку миші (експресований зелений флуоресцентний білок GFP)

Результати експериментів та припущення, покладені в основу моделі. В основу моделі покладено припущення, що в момент проходження електричного імпульсу відбувається локальне посилення флуоресценції, причому максимальній ампулітуді електричного імпульсу відповілають максимальні значення інтенсивності флуоресценції. Отже, на початку імпульсу відбувається збудження флуоресценції та її загасання наприкінці імпульсу. Фото нейронів, «навантажених» потенціалозалежним флуоресцентним барвником в експерименті, показано на рис. 1. На фото видно, що світіння в об'ємі нейрона є

неоднорідним і виникає у вигляді гранул – центрів скупчення речовини, що реагують на проходження електричного імпульсу. Такі гранули в сомі природного нейрона виникають у випадку, коли під час експерименту барвник потрапляє всередину нейрона через мембрану, що його оточує, і не поширюється дифузно по всьому об'єму, а сполучається з молекулами певних внутрішньоклітинних структур. Таким чином, комплекси потенціалочутливої барвник-наноструктури нейрона (молекулярні агрегати) є індикаторами електричних сигналів, які надходять на нейрон.

Опис моделі. Будемо вважати, що форма тіла нейрона є сферичною. Наявність відростків до уваги не братимемо (процеси в них розглянемо в ускладнених моделях). Розглядаємо випадок, коли під час проходження електричного імпульсу по тілу нейрона не виникає власних процесів генерації струмів. Імпульс проходить по тілу нейрона, не зазнаючи змін внаслідок активних процесів генерації додаткових струмів, і характер переміщення імпульсу визначаються тільки пасивними процесами. На моделі спробували кількісно відобразити процес проходження електричного імпульсу по нейрону. На площині (рис. 2, *a*) тіло нейрона зображено у вигляді кола з концентричним колом – ядром усередині. В абстрактній моделі припускали, що розмір нейрона становив 20 мк, ядро – 6 мк. На площину клітини, обежену колом, накладаємо масштабну сітку, обрану з урахуванням реальних розмірів об'єкта. Фактично це означає подання об'єкта в розмірах матриці 22×22. При цьому середній розмір реально існуючих нейронів – 20 мк у діаметрі, що приблизно відповідає середнім розмірам нейронів центральної нервової системи ссавців. Кожна сторона в квадратній сітці матриці дорівнює одному мікрону. Вважатимемо, що флуоресцентний барвник нагромаджується в тілі, а не в ядрі клітини. Зміна потенціалу під час проходження електричного імпульсу візуально виражається виникненням світних гранул у тілі нейрона (рис. 1). На моделі виникнення світних гранул виявляється в зміні вмісту осередку матриці (рис. 2-4).

Зона поза клітиною («мертва зона») – це простір, що не містив потенціалозалежних речовин, і отже, його оптичні характеристики не змінювалися під час проходження імпульсу. На абстрактній моделі квадрати цієї частини матриці мали вміст «0». Припускаємо, що в квадратах, які припадають на тіло нейрона, нагромаджувалася потенціалозалежна речовина; світіння цих гранул є індикатором проходження електричного імпульсу. На абстрактній моделі квадрати в цій частині матриці за відсутності світіння мають уміст «1». Оскільки ядро не дає власного світіння, випромінюють шари над і під ядром, то зону ядра позначимо вмістом «2» у створюваній матриці. Значенням «3» позначили квадрати в ділянці світіння в момент імпульсу. Приклад моделі матриці нейрона у перший початковий момент спокою перед збудженням показано на рис. 2, e.

Поширення імпульсу по біологічному нейрону. Для моделі різницю потенціалів, тривалість імпульсу, значення струмів, форму об'єкта та інші параметри брали, виходячи з реальних результатів експериментів. Ці величини хрестоматійно відомі, оскільки такі вимірювання регулярно виконують останні 30 років експериментатори з різних країн. Нехай під час проходження сигналу, що містить інформацію, трансмембранний потенціал U змінюється від -60 до + 10 мВ, струм І змінюється від 0 до 20 мА, приблизний час тривалості імпульсу t = 1 мс. Розглянемо процес проходження імпульсу по тілу нейрона. Початковий момент часу t₀ відповідає стану спокою. У момент часу t₁ з подачею прямокутного тестувального електричного імпульсу в одній із точок на поверхні реального нейрона у відбувається деполяризація його мембрани, внаслідок відповідь чого виникають трансмембранні струми. По нейрону проходить імпульс-відповідь на прикладений прямокутний тестувальний імпульс. Процес ініціюється в початковій точці ліворуч (позначимо її через Х). У природі це відповідає тій точці, в якій природний імпульс надійшов на нейрон з одного боку, наприклад, з його відростка. Далі електричний імпульс

поширюється зліва направо, захоплюючи весь об'єм і поверхню нейрона, і загасає в крайній правій ділянці. Зазначимо, що такі експерименти є достатньо спрощеними, в наступних моделях будуть розглянуті ускладнені варіанти, ще більше наближені до реальних.

Модель біологічного нейрона – абстрактний нейрон. Виходячи з описаного вище процесу проходження імпульсу по нейрону, розглянемо процеси проходження імпульсу на моделі, розділивши весь процес на 9 фаз. Розглянемо ці фази послідовно.

Фаза 1. Фаза спокою. Момент часу t_0 (початковий). На рис. 2, *а* показано абстрактну модель у вигляді матриці 22×22, а на рис. 2, δ – прямокутний тестувальний імпульс, що ініціює збудження в нейроні. Його електричні характеристики відповідають середнім, узятим з реального експерименту. Під ним – імпульс-відповідь нейрона на прикладений тестувальний прямокутний імпульс (у цій початковій фазі імпульсу-відповіді немає).



Рис. 2. Модель фази *l* (спокою перед збудженням, момент часу *t*₀) у момент реєстрації оптичної складової відповіді нейрона: *a* – світні гранули на матриці модельного нейрона; *б* – прикладений тестувальний імпульс (імпульс-відповідь у цій фазі відсутній); *в* – матриця моделі нейрона

Фаза 2. Момент часу t_1 . Тестувальний прямокутний електричний імпульс надходить в точку X ліворуч. Світні гранули в природному нейроні виникають у прилеглій до цієї точки X. У моделі це відображено змінами у першій зліва чверті об'єму нейрона. Квадрати на абстрактній матриці з індикатором, що змінив інтенсивність свого світіння зі зміною електричних характеристик цієї зони, позначили «3». Решту площини матриці буде позначено так: мертва зона «0», в нейроні – незбуджена зона «1», ядро «2».



Рис. 3. Модель фази 2 збудження під час реєстрації отптичної складової відповіді нейрона (момент часу *t*₁): *a* – світні гранули на матриці модельного нейрона; *б* – прикладений тестувальний імпульс та імпульс-відповідь

Фази 3 – 9. Аналогічно моделюються фази 3 – 9, яким відповідають момент часу t_2 (фаза 3) та момент часу t_8 (фаза 9). Протягом цих фаз електричний імпульс (та відповідне йому світіння флуоресцентного барвника) переміщується зліва направо, спочатку охоплюючи весь об'єм нейрона, і згодом загасає, що відображається у зворотній послідовності подій. Ефект досягає максимуму у фазу 5 (момент часу t_4), коли реєструється електричний імпульс-відповідь максимальної амплітуди та спостерігається максимальне світіння всього об'єму нейрона (рис. 4). У момент часу t_8 (фаза 9) світіння загасає (амплітуда імпульсу-відповіді спадає до 0), що відповідає рис. 4, *а* та *б* для фази 1.



Рис. 4. Модель збудження для реєстрації оптичної складової відповіді нейрона для моменту часу t₄, що відповідає максимальній амплітуді імпульсу-відповіді та максимальним величинам світіння: *а* – зображення максимальних величин світіння; б – прикладений тестувальний імпульс та імпульс-відповідь максимальної амплітуди

Висновки. Після аналізу деяких результатів експериментів з оптичною реєстрацією змін, що відбуваються в біологічному нейроні під час проходження електричного імпульсу, виконано таке.

1. Створено візуально-демонстративну модель змін оптичних характеристик нейрона, які відбуваються під час проходження по ньому електричного імпульсу за умови, що в сомі міститься потенціал – чутливий флуоресцетний маркер. За основу взято спрощені уявлення (в наступних моделях будуть розглянуті ускладнені явища, більш наближені до реальних).

2. Створено алгоритм та програму у середовищі програмування С# для візуалізації світіння флуоресцентного маркера в окремих точках модельного нейрона.

3. Побудована програма може бути використана як зразок вітчизняного програмного забезпечення в роботі багатоканальних програмно-керованих електронно-оптичних комплексів. Це є кроком до створення вітчизняних електронних дослідницьких комплексів, які містять блок оптичної реєстрації від біологічних об'єктів клітинних розмірів, для виконання робіт в галузях нанотехнологій.

4. Оскільки за результатами роботи можуть бути візуалізовані процеси проходження електричного імпульсу по нейрону, що призводить до реакції молекулярних комплексів в його об'ємі, то це може створювати передумови для наступних студентських науководослідних робіт у галузі нанотехнологій.

Список літератури

- Belan P. Localization of Ca++ extrusion sites in pankreatic acinar cells / P. Belan, O. Gerasimenko, A. Tepikin etc. // Journal of Biological Chemistry. - V. 271. - 1996. -P. 7615 - 7619.
- Belan P. Extracellular Ca++ spikes due to secretory events in salivary gland cells / P.Belan, J. Gardner, O. Gerasimenko etc. // Journal of Biological Chemistry. - V. 273. -1998. - P. 4106 - 4111.
- 3. *Jabs R*. Synaptic transmission onto hyppocampal glial cells with hGFAP promoter activity / R. Jabs, T. Pivneva, K. Huttmann etc. // Journal of Cell Science. 2005. V. 118. P. 3791 3803.

Е. М. Ключко, Р. Р. Хайрудинов

Моделирование распространения электрических сигналов по нейрону и его наноструктурам

Приведено описание созданной в C# модели распространения электрических импульсов по нейрону на основе анализов результатов экспериментов по оптической регистрации таких сигналов.

E. M. Klyuchko, R. R. Khairudinov

Simulation of electrical signals propagation at neuron and its nanostructures

Description of made in C# computer model for electrical impulses propagation at neurons is given basing on analysis of results of experiments with optical registration of pulses.