

УДК 629.782.519.711

## ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ ФАЗНЫХ И ТОНИЧЕСКИХ МЫШЦ ПОЗВОНОЧНЫХ

© 2010 С.Н. Гришин<sup>1</sup>, О.Г. Морозов<sup>1</sup>, В.И. Анфиногентов<sup>1</sup>, Р.Р. Камалиев<sup>2</sup>,  
Г.А. Морозов<sup>1</sup>, А.У. Зиганшин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный технический университет им. А.Н.Туполева

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 18.11.2010

С помощью компьютерного пакета программ «Mathcad Professional 2000» проводилось моделирование действия пуринов – АТФ и ее конечного производного аденозина на амплитуду постсинаптических ответов в нервно-мышечных переходах фазных и тонических мышц озерной лягушки. Известно, что АТФ, как и аденозин, по принципу отрицательной обратной связи угнетает свой квантовый выброс в синаптическую щель. В синапсах тонической мускулатуры АТФ, в отличие от сохраняющего свой эффект аденозина, вызывает повышение амплитуды постсинаптических ответов. Система кинетических уравнений решалась методом Рунге-Кутты с фиксированным шагом. Результирующие кривые математического моделирования в общем повторяют экспериментальные данные. Были получены конкретные значения коэффициентов полинома и значения равновесных констант.

Ключевые слова: АТФ, аденозин, фазная и тоническая мышцы, математическое моделирование

АТФ, выделяясь вместе с медиатором, активно регулирует синаптическую передачу. Конечный продукт распада АТФ – аденозин также модулирует процессы выделения квантов медиатора [3]. Оба пуриновых основания в синапсах фазных мышц теплокровных и холоднокровных животных равноэффективно снижают амплитуду токов концевой пластики (ТКП) примерно на треть [4]. На пресинаптической мембране лягушки существуют метаболиты А1 и А2 типы аденозиновых рецепторов [1]. Активация первых (А1) приводит к ингибированию амплитуды ТКП, в то время как активация вторых (А2) – к противоположному эффекту. Доминирует активность рецепторов

А1 типа, напрямую сопряженных с калиевыми каналами А типа [5]. Эффект аденозина не опосредуется изменением активности Са-каналов, он не снижает амплитуду Са-токов. Ранее мы выявили активность Р<sub>2</sub>Y рецепторов АТФ на пресинапсе озерных лягушек, сопряженных через G<sub>i/o</sub> подтип ГТФ-белка с системой вторичных посредников, включающих: фосфолипазу С (расщепляет фосфолипиды мембраны), диацилглицерол, протеинкиназу С (встраивает фосфолипазу А2 из цитоплазмы в мембрану), фосфолипазу А2 (фосфорилирует фосфолипиды мембраны), арахидоновую кислоту (расщепляется циклооксигеназой на простагландины E<sub>2</sub>) [6].

**Методы.** Рабочим инструментом явился пакет прикладного компьютерного математического моделирования «Mathcad Professional 2000». Результаты моделирования сравнивались с усредненными экспериментальными данными, полученными в электрофизиологических экспериментах.

**1. Моделирование ингибиторного действия АТФ и аденозина в синапсах фазных мышц.** АТФ оказывает ингибирующее действие на амплитуду ТКП в синапсах фазной мышцы лягушки (рис. 1). Рассмотрим кинетику действия агонистов на синаптический выброс:

*Гришин Сергей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры телевидения и мультимедийных систем. E-mail: sgrishin@mail.ru*

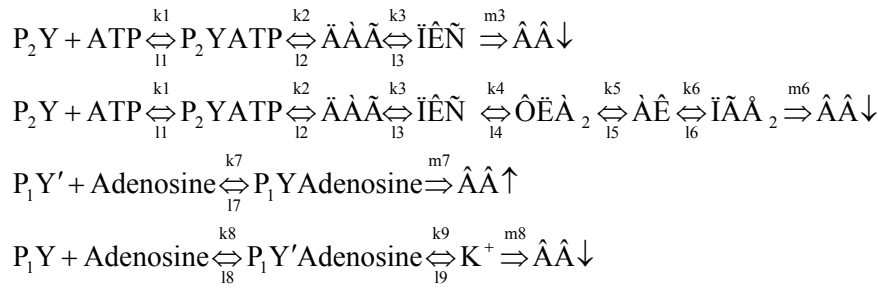
*Морозов Олег Геннадьевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой телевидения и мультимедийных систем. E-mail: microoil@mail.ru*

*Анфиногентов Владимир Иванович, доктор технических наук, профессор кафедры специальной математики. E-mail: aviap@mail.ru*

*Камалиев Рафис Рустэмович, ассистент кафедры фармакологии. E-mail: rafis.v@gmail.com*

*Морозов Геннадий Александрович, доктор технических наук, директор Научно-исследовательского центра прикладной электродинамики. E-mail: nicpre@nicpre.kstu-kai.ru*

*Зиганшин Айрат Усманович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. E-mail: auziganshin@yahoo.co.uk*

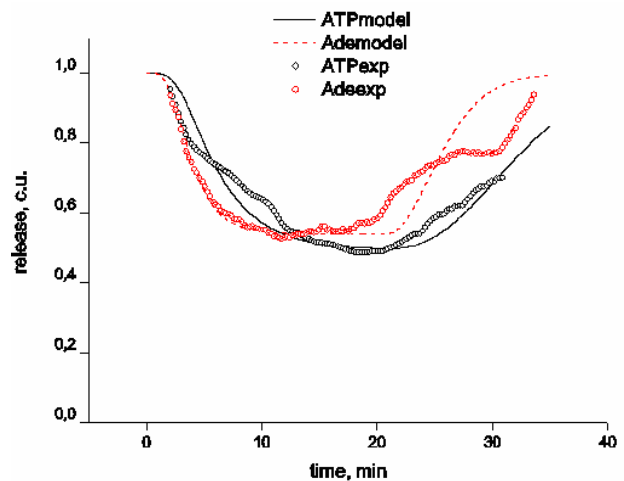


Система кинетических уравнений будет выглядеть следующим образом:

$$\begin{aligned}
 \frac{d[P_2YATP]}{dt} &= k_1 \cdot a(t) \cdot (1 - [P_2YATP]) - k_{11} \cdot [P_2YATP] \\
 \frac{d[ДАГ]}{dt} &= k_2 \cdot [P_2YATP] \cdot (0.5 - [ДАГ]) - k_{12} \cdot [ДАГ] \\
 \frac{d[ПКС]}{dt} &= k_3 \cdot [ДАГ] \cdot (0.5 - [ПКС]) - k_{13} \cdot [ПКС] \\
 \frac{d[ФЛА_2]}{dt} &= k_4 \cdot [ПКС] \cdot (0.5 - [ФЛА_2]) - k_{14} \cdot [ФЛА_2] \\
 \frac{d[АК]}{dt} &= k_5 \cdot [ФЛА_2] \cdot (0.5 - [АК]) - k_{15} \cdot [АК] \\
 \frac{d[ПГЕ]}{dt} &= k_6 \cdot [АК] \cdot (0.5 - [ПГЕ_2]) - k_{16} \cdot [ПГЕ_2] \\
 \frac{d[P_1YAdenosine]}{dt} &= k_7 \cdot b(t) \cdot (1 - [P_1YAdenosine]) - k_{17} \cdot [P_1YAdenosine] \\
 \frac{d[P_1Y'Adenosine]}{dt} &= k_8 \cdot b(t) \cdot (1 - [P_1Y'Adenosine]) - k_{18} \cdot [P_1Y'Adenosine] \\
 \frac{d[K^+]}{dt} &= k_9 \cdot [P_1Y'Adenosine] \cdot (0.5 - [K^+]) - k_{19} \cdot [K^+] \\
 \frac{d[B/B]}{dt} &= -m_3 \cdot [ПКС] - m_6 \cdot [ПКС] + m_7 \cdot [P_1YAdenosine] - m_8 \cdot [K^+] + k_{kk} \cdot (1 - [BBB])
 \end{aligned}$$

Система уравнений решалась методом Рунге-Кутты с фиксированным шагом. Проведенное нами математическое моделирование показало, что наиболее точное воспроизведение амплитудных и временных характеристик опытных данных наблюдается при следующих значениях равновесных констант:  $k_1=0,9$ ;  $k_{11}=0,5$ ;  $k_2=0,8$ ;  $k_{12}=0,5$ ;  $k_3=0,7$ ;  $k_{13}=0,55$ ;  $k_4=0,7$ ;  $k_{14}=0,75$ ;  $k_5=0,65$ ;  $k_{15}=0,7$ ;  $k_6=0,5$ ;  $k_{16}=0,4$ ;  $k_7=0,9$ ;  $k_{17}=0,87$ ;  $k_8=0,58$ ;  $k_{18}=0,9$ ;  $k_9=1$ ;  $k_{19}=1$ ;  $m_3=3$ ;  $m_6=10$ ;  $m_7=0,2$ ;  $m_8=4$ ;  $k_{kk}=1$ .

Аденозин действует непосредственно на синаптический выброс (A2) или же через активацию калиевых каналов (A1), что отражается на амплитудно-временной характеристике более резким ингибированием выброса, нежели при введении АТФ, влияние которого осуществляется через систему посредников, включающей целый каскад реакций. Хотя каждая реакция эффективно катализируется, в совокупности они приводят к запаздывающему действию агониста.



**Рис. 1.** Кривые действия АТФ и аденозина в концентрации 100 мкМ на амплитуду токов концевой пластинки, полученные в результате эксперимента (exp) и моделирования (model)

## 2. Моделирование облегчающего действия АТФ в синапсах тонических мышц. В синапсах тонических мышц теплокровных и

холоднокровных АТФ, в отличие от сохраняющего свой ингибиторный эффект конечного продукта своего распада – аденозина, потенцирует амплитуду вызванных постсинаптических потенциалов – ПСП [2]. Так, при аппликации АТФ в концентрации 100 мкМ амплитуда ПСП мышцы круралис озерной лягушки возрастала до  $127 \pm 5\%$  ( $n=6$ ) относительно контроля, в то время как аденозин в той же концентрации снижал амплитуду ПСП до  $70 \pm 6$  ( $n=6$ ). Неселективный антагонист P2 рецепторов сурамин и блокатор протеинкиназы С хелеритрин устраняли потенцирующий эффект АТФ на амплитуду постсинаптических ответов синапсов тонических мышц.

Рассмотрим кинетику облегчающего действия АТФ на синаптический выброс, действующего пресинаптические P2 рецепторы и протеинкиназу С, в синапсах тонических мышц. По экспериментальным данным изменения амплитуды постсинаптических ответов

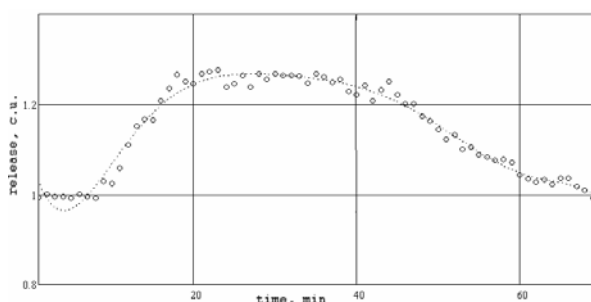
проведена полиномиальная аппроксимация методом наименьших квадратов. По заданным в дискретные моменты времени  $t_i$  значениям функции  $y_i (i=1, 2, \dots, n)$  требуется определить коэффициенты полинома  $y(t) = a_0 + a_1t + a_2t^2 + \dots + a_mt^m$  степени  $m \leq n$  так, чтобы сумма квадратов отклонений экспериментально измеренных значений  $y_i$  от значений функции  $y(t)$  в заданных точках  $t_i$  была минимальной, т.е. чтобы величина среднеквадратического отклонения

$$\delta^2 = \sum_{i=1}^n (y(t_i) - y_i)^2$$

достигала минимального значения. Коэффициенты полинома  $a_0, a_1, a_2, \dots, a_m$  доставляющие величине  $\delta^2$  наименьшее значение, находятся из решения системы линейных алгебраических уравнений

$$\begin{cases} a_0 \cdot n + a_1 \cdot \sum_{i=1}^n t_i + a_2 \cdot \sum_{i=1}^n t_i^2 + \dots + a_m \cdot \sum_{i=1}^n t_i^m = \sum_{i=1}^n y_i \\ a_0 \cdot \sum_{i=1}^n t_i + a_1 \cdot \sum_{i=1}^n t_i^2 + a_2 \cdot \sum_{i=1}^n t_i^3 + \dots + a_m \cdot \sum_{i=1}^n t_i^{m+1} = \sum_{i=1}^n y_i \cdot t_i \\ \dots \\ a_0 \cdot \sum_{i=1}^n t_i^m + a_1 \cdot \sum_{i=1}^n t_i^{m+1} + a_2 \cdot \sum_{i=1}^n t_i^{m+2} + \dots + a_m \cdot \sum_{i=1}^n t_i^{2m} = \sum_{i=1}^n y_i \cdot t_i^m \end{cases}$$

На рис. 2 приведены результаты математического моделирования аппроксимации динамики действия АТФ полиномом седьмой степени. Значения коэффициентов аппроксимирующего полинома приведены в таблице 1.



**Рис. 2.** Точками отмечены экспериментально измеренные значения амплитуды постсинаптических ответов под действием АТФ в синапсах тонических мышц озерной лягушки, непрерывная кривая – аппроксимирующий полином седьмой степени

**Таблица 1.** Значения коэффициентов аппроксимирующего полинома

$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$a_4$	$a_5$	$a_6$	$a_7$
1,181	-0,312	0,147	-0,027	$2,604 \cdot 10^{-3}$	$-1,368 \cdot 10^{-4}$	$3,723 \cdot 10^{-6}$	$-4,099 \cdot 10^{-8}$

**Выводы:** результирующие кривые математического моделирования в общем повторяют экспериментальные данные. Были получены конкретные значения коэффициентов полинома и значения равновесных констант. *Поддержано грантом РФФИ.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Зиганишин, А.У. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств / А.У. Зиганишин, Л.Е. Зиганишина. – М.: Геотар-Медиа, 2009. 136 с.
2. Гришин, С.Н. Влияние АТФ на тонические мышечные волокна озерной лягушки / С.Н. Гришин, Р.Р. Камалиев, А.У. Зиганишин // Сборник докладов XX Съезда Физиологического Общества им. И.П. Павлова. – Калуга, 2007. С. 204.
3. Giniatullin, R.A. ATP and adenosine inhibit transmitter release at the frog neuromuscular junction through distinct presynaptic receptors / R.A. Giniatullin, E.M. Sokolova // Br. J. Pharmacol. 1998. V. 124, No. 4. P. 839-844.

4. Sokolova, E. Distinct receptors and different transduction mechanisms for ATP and adenosine at the frog motor nerve endings / E. Sokolova, S. Grishin, A. Shakirzyanova et al. // Eur. J. Neurosci. 2003. V. 18, No. 5. P. 1254-1264.
5. Grishin, S.N. Role of adenosine receptors in modulation of synaptic transmission / S.N. Grishin, A.V. Galkin, E.G. Priazhnikov et al. // Neurophysiology. 2002. V. 34, № 2/3. P. 155-157.
6. Grishin, S. Mechanisms of ATP action on motor nerve terminals at the frog neuromuscular junction / S. Grishin, A. Shakirzyanova, A. Giniatullin et al. // Eur. J. Neurosci. 2005. V. 21, No. 5. P. 1271-1279.

## PURINERGICAL REGULATION OF SYNAPTIC TRANSFER IN PHASE AND TONIC MUSCLES OF VERTEBRATES

© 2010 S.N. Grishin<sup>1</sup>, O.G. Morozov<sup>1</sup>, V.I. Anfinogentov<sup>1</sup>, R.R. Kamaliev<sup>2</sup>,  
G.A. Morozov<sup>1</sup>, A.U. Ziganshin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Technical University named after A.N. Tupolev

<sup>2</sup> Kazan State Medical University

By means of the computer software package «Mathcad Professional 2000» modeling of purine action – ATP and its final derivative adenosine on amplitude of post-synaptic answers in nervously-muscular transitions of phase and tonic muscles in a lake frog was spent. It is known, that ATP, as well as adenosine, by a principle of negative feedback oppresses the quantum emission in synaptic gap. In synapses of tonic musculation ATP, unlike the adenosine keeping the effect, causes rising amplitude of post-synaptic answers. The system of the kinetic equations was solved by Runge-Kutta method with the fixed step. Resulting curves of mathematical modeling in general repeat experimental data. Concrete value of polymonom coefficients and value of equilibrium constants have been received.

Key words: *ATP, adenosine, phase and tonic muscles, mathematical modeling*

---

*Sergey Grishin, Candidate of Biology Associate Professor at the Television and Multimedia Systems Department. E-mail: sgrishin@mail.ru*

*Oleg Morozov, Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Television and Multimedia Systems Department. E-mail: microoil@mail.ru*

*Vladimir Anfinogentov, Doctor of Technical Sciences, Professor at the Special Mathematics Department. E-mail: aviap@mail.ru*

*Rafis Kamaliev, Assistant at the Pharmacology Department. E-mail: rafis.v@gmail.com*

*Gennadiy Morozov, Doctor of Technical Sciences, Director of Scientific Research Center of Applied Electrodynamics. E-mail: nicnpre@nicnpre.kstu-kai.ru*

*Ayrat Ziganshin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pharmacology Department. E-mail: auziganshin@yahoo.co.uk*