

مدلسازی نفوذ همراه با واکنش استیل کولین در شکاف سیناپسی اتصال عصب-عضله

مهرک محمودی، محمدجعفر عبدخدائی، داوود رشتچیان، سعیده خطیبی راد

دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

E-mail: mehrak_mahmudi@yahoo.com

چکیده

یک مدل ریاضی برای شبیه‌سازی مکانیسم نفوذ همراه با واکنش ماده میانجی در شکاف سیناپسی و سینتیک تغییر حالات گیرنده‌های استیل کولین در طی باز و بسته شدن در غشاء پس سیناپسی ارائه شده است. این مدل بر اساس مدل فریبولت و توماس بوده که آنرا از دو نظر بهبود داده است. ماده میانجی استیل کولین از غشاء پیش سیناپسی رها می‌شود، در شکاف سیناپسی که حاوی استیل کولین استراز می‌باشد نفوذ می‌کند و سپس به سطح پس سیناپسی که گیرنده‌ها روی آن قرار دارند، می‌رسد. مدل ریاضی حاضر، شامل معادلات دیفرانسیل پاره‌ای است که با استفاده از روش‌های عددی حل شده‌اند. در نتیجه حل این معادلات، منحنی‌های تغییرات زمانی غلظت ماده میانجی در قسمتهای مختلف شکاف سیناپسی و تعداد گیرنده‌های استیل کولین باز بدست آمده‌اند.

واژه‌های کلیدی: اتصال عصب-عضله؛ شکاف سیناپسی؛ استیل کولین؛ مدلسازی دوبعدی؛ شبیه‌سازی

مقدمه

اولین بار واتی و همکارانش (Wathey et al.) در سال ۱۹۷۹ شکاف سیناپسی را با یک دیسک مدل نمودند و واکنش با گیرنده‌ها را منظور کردند. فریبولت و توماس (Friboulet and Thomas) در سال ۱۹۹۳ با استفاده از مدل واتی مدلی پیشنهاد دادند که در آن براساس داده‌های بیوشیمیایی، یک توزیع غیرهمگن برای اجزاء مختلف منظور شده است. در مدل آنها، آنزیم بطور همگن در شکاف سیناپسی توزیع شده است، درحالی‌که گیرنده‌ها در غشاء پس سیناپسی متجمع شده‌اند. فریبولت و توماس در مدل خود نفوذ استیل کولین را فقط در جهت عرض شکاف منظور کرده و فرض نموده‌اند که مقدار استیل کولین رها شده در داخل شکاف نسبت به زمان ثابت بماند. ناکا (Naka) در سال ۱۹۹۷ نیز برای بیان واکنش استیل کولین با گیرنده‌ها، از مدل فریبولت استفاده نموده‌است.

رخداد‌های مولکولی مربوط به انتقال پتانسیل عمل در اتصالات عصب-عضله (سیناپس) شامل رهایش ماده میانجی (استیل کولین) از غشاء پیش سیناپسی بداخل شکاف سیناپسی و واکنشهای آن با دو پروتئین می‌باشد؛ یکی گیرنده استیل کولین که پس از پیوند با استیل کولین به یونها اجازه عبور می‌دهد و دیگری آنزیم استیل کولین استراز که از طریق حذف هیدرولیزی فعال کننده‌ها، مدت فعالیت استیل کولین را محدود می‌کند. برای شبیه‌سازی رخداد‌های شکاف سیناپسی لازم است نفوذ همراه با واکنش استیل کولین در شکاف منظور گردد. هدف از این شبیه‌سازی بررسی اثر استیل کولین روی گیرنده‌های استیل کولین و تعیین تعداد گیرنده‌های باز می‌باشد.

$$\frac{\partial[\mathbf{E} \cdot \mathbf{A}]}{\partial t} = k_1[\mathbf{A}] \cdot [\mathbf{E}] - (k_{-1} + k_2)[\mathbf{E} \cdot \mathbf{A}] \quad (2)$$

$$\frac{\partial[\mathbf{E} \cdot \mathbf{ac}]}{\partial t} = -k_2[\mathbf{E} \cdot \mathbf{A}] - [\mathbf{E} \cdot \mathbf{ac}] \quad (3)$$

و از قانون بقا خواهیم داشت:

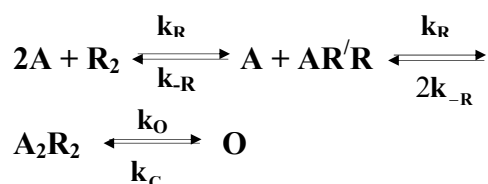
$$[\mathbf{E}] = [\mathbf{E}_T] - [\mathbf{E} \cdot \mathbf{A}] - [\mathbf{E} \cdot \mathbf{ac}] \quad (4)$$

تغییرات غلظت استیل کولین تابع دو عامل نفوذ و واکنش می باشد:

$$\frac{\partial[\mathbf{A}]}{\partial t} = \mathbf{D}_A \left(\frac{\partial^2[\mathbf{A}]}{\partial x^2} + \frac{\partial^2[\mathbf{A}]}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial[\mathbf{A}]}{\partial r} \right) + k_{-1}[\mathbf{E} \cdot \mathbf{A}] - k_1[\mathbf{A}][\mathbf{E}] \quad (5)$$

واکنش استیل کولین با گیرنده های استیل کولین، \mathbf{R}_2

در یک دهم انتهایی عرض کانال بصورت زیر رخ می دهد:



که در آن $\mathbf{AR}'\mathbf{R}$ و $\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2$ گیرنده هایی هستند که بترتیب با یک و دو استیل کولین واکنش داده اند و \mathbf{O} حالت باز گیرنده است. معادله دیفرانسیل مربوط به واکنش های فوق، بصورت زیر می باشد:

$$\frac{\partial[\mathbf{A}]}{\partial t} = k_{-R}([\mathbf{AR}'\mathbf{R}] + 2[\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2]) - k_R[\mathbf{A}](2[\mathbf{R}] + [\mathbf{AR}'\mathbf{R}]) \quad (6)$$

$$\frac{\partial[\mathbf{AR}'\mathbf{R}]}{\partial t} = k_R \cdot [\mathbf{A}] \cdot (2 \cdot [\mathbf{R}] - [\mathbf{AR}'\mathbf{R}]) + k_{-R}(2 \cdot [\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2] - [\mathbf{AR}'\mathbf{R}]) \quad (7)$$

$$\frac{\partial[\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2]}{\partial t} = k_R \cdot [\mathbf{A}] \cdot [\mathbf{AR}'\mathbf{R}] \quad (8)$$

$$+ k_C \cdot [\mathbf{O}] - 2 \cdot k_{-R} \cdot [\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2] - k_O \cdot [\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2]$$

$$\frac{\partial[\mathbf{O}]}{\partial t} = k_O \cdot [\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2] - k_C[\mathbf{O}] \quad (9)$$

و از قانون بقا داریم:

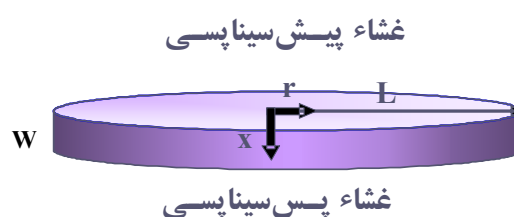
$$[\mathbf{R}] = [\mathbf{R}_T] - [\mathbf{AR}'\mathbf{R}] - [\mathbf{A}_2\mathbf{R}_2] - [\mathbf{O}] \quad (10)$$

مقادیر پارامترها و ثوابت سرعت معادلات فوق در جدول (1) آمده است.

ما در کار حاضر، در دو جنبه مدل فریبولت و توماس را بهبود داده ایم. اولاً یک الگوی زمانی برای رهایش ماده میانجی استفاده شده و ثانیاً نفوذ استیل کولین در شکاف علاوه بر جهت عرضی، در جهت شعاعی نیز در نظر گرفته شد.

شرح مدل

فضای شکاف با دیسکی به ضخامت $w=50$ و شعاع $L=500$ نانومتر، که از بالا به غشاء پیش سیناپسی و از پایین به غشاء پس سیناپسی محدود می شود، مدل شده است (شکل 1).

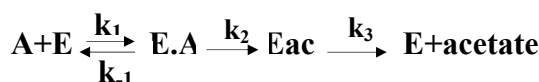


شکل 1- مدل دوبعدی شکاف سیناپسی

لبه های جانبی شکاف به محلول خارجی (مایع خارج سلولی) باز می شود.

تغییرات غلظت استیل کولین، $[\mathbf{A}](\mathbf{x}, \mathbf{r}, \mathbf{t})$ ، در شکاف سیناپسی در نتیجه نفوذ آن در دو جهت شعاعی و عمقی و همچنین واکنش با آنزیم استیل کولین استراز که بطور یکنواخت در داخل شکاف توزیع شده، می باشد. از آنجا که طول آن قسمت از گیرنده ها که در شکاف سیناپسی قرار گرفته ۶ نانومتر است تغییرات غلظت استیل کولین در اثر واکنش با گیرنده های استیل کولین فقط در یک دهم انتهایی عرض شکاف ظاهر می گردد.

واکنش استیل کولین، \mathbf{A} ، با آنزیم استیل کولین استراز، \mathbf{E} ، بصورت زیر است:



که در آن $\mathbf{E} \cdot \mathbf{A}$ ترکیب آنزیم- استیل کولین و $\mathbf{E} \cdot \mathbf{ac}$ آنزیم استیلی حد واسط می باشند. معادلات سرعت حذف استیل کولین توسط هیدرولیز آن عبارتند از:

$$\frac{\partial[\mathbf{A}]}{\partial t} = k_{-1}[\mathbf{E} \cdot \mathbf{A}] - k_1[\mathbf{A}][\mathbf{E}] \quad (1)$$

جدول ۱- مقادیر ثوابت سرعت

k_i	Value	Unit
k_1	2×10^8	$M^{-1}s^{-1}$
k_{-1}	1×10^3	s^{-1}
k_2	1.1×10^5	s^{-1}
k_3	2×10^4	s^{-1}
k_R	3×10^7	$M^{-1}s^{-1}$
k_{-R}	1×10^4	s^{-1}
k_0	2×10^4	s^{-1}
k_c	5×10^3	s^{-1}
D_A	2×10^{-6}	$cm^2 sec^{-1}$
E_T	7.4×10^{-5}	M
R	6.67×10^{-4}	M

شرایط اولیه مدل به این صورت است که در زمان $t=0$ هیچ ملکول استیل کولینی در شکاف سیناپسی وجود ندارد و نیز واکنشی صورت نگرفته و در نتیجه غلظت ملکولهای واسطه صفر است و تمام گیرنده‌ها بسته می‌باشند:

$t=0$:

$$[A](x,r,0)=0$$

$$[EA](x,r,0)=[Eac](x,r,0)=0$$

$$[E](x,r,0)=[E_T]$$

$$[AR/R](x,r,0)=[A_2R_2](x,r,0)=[O](x,r,0)=0$$

$$[R](x,r,0)=[R_T]$$

روش حل

از نوشتن معادلات سرعت کلیه اجزاء دو دسته واکنش فوق، یک دستگاه معادلات وابسته بدست می‌آید که با حل این دستگاه معادلات، تغییرات زمانی غلظت هر یک از حالات ترکیبات آنزیمی و گیرنده‌ها بدست می‌آید. ابتدا این معادلات را با تعریف پارامترهای زیر بی‌بعد می‌سازیم:

$$a=[A]/C; \quad e=[E]/C; \quad b=[E.A]/C;$$

$$f=[Eac]/C; \quad u=[AR/R]/C; \quad v=[A_2R_2]/C;$$

$$o=[O]/C; \quad r=[R]/C$$

که C غلظتی معادل 5×10^{-4} مولار است.

ثابت زمانی برای بی‌بعد کردن زمان در جهت x بصورت $\tau_x = w^2/D_A = 1/25 \times 10^{-5} \text{ sec}$ و در جهت r بصورت $\tau_r = R^2/D_A = 4/77 \times 10^{-4} \text{ sec}$ تعریف می‌شود که w عرض دیسک، L شعاع دیسک و D_A ضریب نفوذ استیل کولین می‌باشد. زمان بی‌بعد نیز بصورت زیر تعریف می‌گردد:

$$t' = \frac{t}{\tau} = \frac{t}{\sqrt{\tau_x \tau_r}}$$

برای بی‌بعد نمودن طول در جهات x و r داریم:

$$x' = x/w, \quad r' = r/L$$

برای حل دستگاه معادلات دیفرانسیل، از روشهای صریح تفاضل محدود استفاده شده است [۶] و عرض دیسک به ده قسمت مساوی تقسیم شده که گیرنده‌ها در قسمت دهم قرار دارند. در قسمتهای اول تا نهم، مسأله به یک مسأله ساده

مطابق شکل (۱) توزیع استیل کولین نسبت به خط

مرکزی دیسک متقارن فرض می‌شود و در نتیجه:

$$r = 0: \quad \frac{\partial A(x,0,t)}{\partial r} = 0$$

استیل کولین هنگام رسیدن به لبه‌های دیسک سریعاً به خارج دیسک که بسیار بزرگ فرض می‌گردد نفوذ می‌کند و غلظت آن در لبه‌های شکاف صفر می‌گردد:

$$r = L: \quad A(x,R,t) = 0$$

با توجه به نفوذناپذیری غشاء پس سیناپسی، هیچ استیل کولینی از صفحه تحتانی دیسک عبور نمی‌کند:

$$x = w: \quad \frac{\partial A(w,r,t)}{\partial x} = 0$$

و در مورد مقدار استیل کولین در سطح فوقانی دیسک، میتوان گفت که در هر لحظه مقداری استیل کولین در اثر اگزوسیتوز از پایانه پیش سیناپسی وارد شکاف سیناپسی می‌شود:

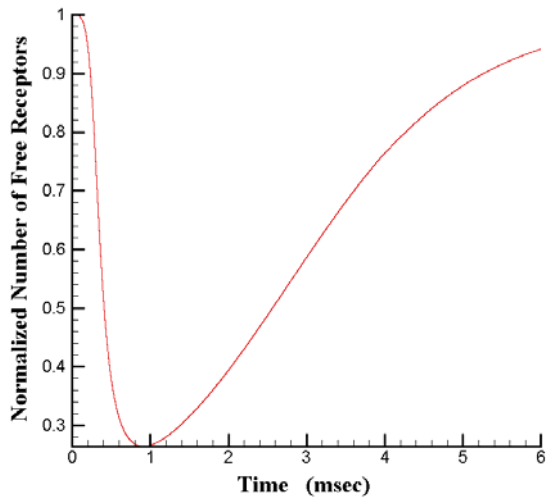
$x = 0$:

$$\frac{\partial [A](0,r,t)}{\partial r} = [A]_{in}(t) + D_A \times \quad (11)$$

$$\left(\frac{\partial^2 [A](0,r,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 [A](0,r,t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial [A](0,r,t)}{\partial r} \right)$$

از داده‌های مربوط به مدلسازی اگزوسیتوز کیسه‌های میانجی و تعیین میزان رهایش ماده میانجی بدست می‌آید [۱۴].

شکل (۲)، منحنی نرمال شده تغییرات تعداد گیرنده‌های آزاد (R) را نشان می‌دهد. همانطور که انتظار می‌رود تعداد گیرنده‌های باز، ابتدا با رهایش ماده میانجی و در اثر پیوند با آنها و تبدیل به حالات متفاوت (یک پیوندی، دو پیوندی و حالت باز گیرنده) کاهش می‌یابد و سپس با توجه به کاهش ماده میانجی در شکاف سیناپسی و برگشت پذیر بودن واکنش‌ها، تعداد گیرنده‌های باز به مقدار اولیه خود افزایش می‌یابد.



شکل ۲- شبیه‌سازی کامپیوتری تغییرات زمانی تعداد گیرنده‌های آزاد

شکل (۳)، منحنی نرمال شده تغییرات تعداد گیرنده‌هایی که با دو استیل‌کولین پیوند داده‌اند (A_2R_2) را نشان می‌دهد. تعداد گیرنده‌های از نوع A_2R_2 ابتدا با رهایش ماده میانجی افزایش می‌یابد و سپس تحت تأثیر واکنش‌های برگشت‌پذیر و حذف ماده میانجی در شکاف، کاهش می‌یابد.

نفوذ- واکنش خلاصه می‌شود، درحالی‌که در قسمت دهم پیوند با گیرنده‌ها و باز شدن کانال‌ها نیز اضافه می‌گردد. بنابراین معادله استیل‌کولین برای قسمت‌های اول تا نهم بصورت زیر بازنویسی می‌شود:

$$\frac{\partial a}{\partial t'} = K \frac{\partial^2 a}{\partial x'^2} + \frac{1}{K} \frac{\partial^2 a}{\partial r'^2} + \frac{1}{K} \frac{1}{r'} \frac{\partial a}{\partial r'} + h_{-1} \cdot b - h_1 \cdot a \quad (12)$$

که K در معادله بالا بصورت $K = \sqrt{\frac{\tau_r}{\tau_x}}$ تعریف می‌گردد.

معادلات مربوط به اجزاء دیگر بصورت زیر خواهد بود:

$$\frac{\partial b}{\partial t'} = h_1 \cdot e \cdot a - (h_{-1} + h_2) \cdot b \quad (13)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = h_2 \cdot b - h_3 \cdot f \quad (13)$$

$$e_T = e + b + f \quad (14)$$

و برای قسمت دهم خواهیم داشت:

$$\frac{\partial a}{\partial t'} = K \frac{\partial^2 a}{\partial x'^2} + \frac{1}{K} \frac{\partial^2 a}{\partial r'^2} + \frac{1}{K} \frac{1}{r'} \frac{\partial a}{\partial r'} + h_{-1} \cdot b - h_1 \cdot a \cdot e + h_{-R} \cdot (u + 2v) - h_R \cdot a \cdot (2r + u) \quad (15)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t'} = h_{-R} \cdot (2v - u) + h_R \cdot a \cdot (2r - u) \quad (16)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t'} = h_R \cdot a \cdot u + h_C \cdot o - h_O \cdot v - 2h_{-R} \cdot v \quad (17)$$

$$\frac{\partial o}{\partial t'} = h_O \cdot v - h_C \cdot o \quad (18)$$

$$r_T = r + u + v + o \quad (19)$$

که تعریف ثوابت بکار رفته در معادلات عبارتست از:

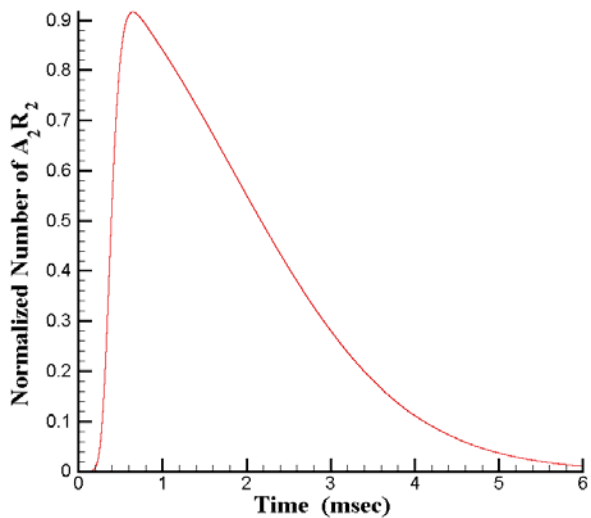
$$\begin{aligned} h_1 &= k_1 \cdot C \cdot \tau; & h_{-1} &= k_{-1} \cdot \tau; & h_2 &= k_2 \cdot \tau \\ h_3 &= k_3 \cdot \tau; & h_R &= k_R \cdot C \cdot \tau; & h_{-R} &= k_{-R} \cdot \tau; \\ h_O &= k_O \cdot \tau; & h_C &= k_C \cdot \tau \end{aligned}$$

نتایج حل عددی و بحث

حل عددی معادلات دیفرانسیلی تغییرات کیفی با زمان هر یک از اجزا را بیان می‌کند. هدف نهایی، هرچند سینتیک جریان سیناپسی است، مربوط می‌شود به وابستگی زمانی غلظت گیرنده‌های باز.

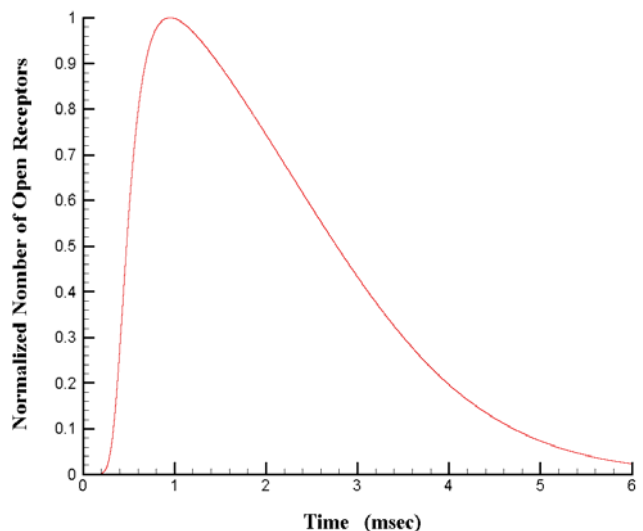
مختلف عرض دیسک، در هر لحظه انتگرال شعاعی غلظت استیل کولین در هر قسمت گرفته شده و سپس برحسب مقدار ماکزیمم قسمت اول عرض دیسک نرمال شده است. منحنی اول که با خط ممتد رسم شده تغییرات زمانی انتگرال شعاعی استیل کولین را در قسمت اول عرض دیسک نشان می دهد. منحنی دوم که با خط چین نمایش داده شده است بیانگر این تغییرات در قسمت ششم می باشد. و منحنی سوم (خط - نقطه) تغییرات این انتگرال را در قسمت دهم عرض دیسک، جایی که گیرنده ها قرار دارند، نشان می دهد. منحنی اول در زمان حدود $0/5908$ میلی ثانیه به ماکزیمم خود می رسد، در منحنی دوم این زمان حدود $0/6045$ میلی ثانیه و در منحنی سوم حدود $0/6165$ میلی ثانیه می باشد. این درحالی است که مقدار ماکزیمم استیل کولین ورودی (شرط مرزی ۳) نیز در زمان $0/5908$ رخ داده است.

بررسی اثر ضخامت پایانه پیش سیناپسی بر رهایش استیل کولین در این لایه قابل اهمیت است [۲]. شکل ۶ پاسخ سیستم را به یک پالس پتانسیل عمل با عرضهای مختلف شکاف سیناپسی نشان می دهد. این منحنی ها تغییرات زمانی تعداد گیرنده های باز را نشان می دهند که برحسب مقدار ماکزیمم آن در حالت عادی شکاف، نرمال شده اند. در منحنی اول (خط ممتد) عرض شکاف 50 نانومتر است. در منحنی دوم (خط چین) عرض شکاف دوبرابر (100 nm) و در منحنی سوم (خط - نقطه) عرض شکاف چهار (200 nm) برابر شده است. در منحنی اول، مقدار ماکزیمم در زمانی حدود $0/9513$ میلی ثانیه رخ می دهد. مقدار ماکزیمم نسبی در منحنی دوم $0/8354$ بوده که در زمان $1/027$ میلی ثانیه حاصل می شود. در منحنی سوم مقدار ماکزیمم و زمان رسیدن به آن بترتیب $0/4762$ و $1/136$ میلی ثانیه می باشد. همانطور که مشاهده می شود با افزایش عرض شکاف مقدار ماکزیمم تعداد گیرنده های باز کاهش یافته و زمان رسیدن به آن افزایش می یابد. از طرفی مدت زمان بسته شدن کل گیرنده ها نیز کاهش می یابد. علت این است که با افزایش عرض شکاف، مقدار حذف استیل کولین توسط آنزیم



شکل ۳- شبیه سازی کامپیوتری تغییرات زمانی تعداد گیرنده های پیوند داده با دو ملکول استیل کولین

منحنی تغییرات تعداد گیرنده های باز برحسب زمان در شکل (۴)، نشان داده شده است. این منحنی نسبت به مقدار ماکزیمم خود نرمال شده است. ماکزیمم منحنی توسط عوامل دامنه، زمان رشد و زمان میرایش مشخص می شود. زمان رسیدن به مقدار ماکزیمم حدود $0/9513$ میلی ثانیه می باشد.



شکل ۴- شبیه سازی کامپیوتری تغییرات زمانی تعداد گیرنده های باز

شکل ۵ تغییرات زمانی غلظت ماده میانجی رها شده در دیسک را نشان می دهد. برای نمایش این تغییرات در قسمتهای

Acetylcholine Receptor and Acetylcholinesterase,” Biophysical J. 26: 263–290.

6. Ciarlet, P.G. and J.L. Lions, “*Handbook of Numerical Analysis,*” Amsterdam: North-Holland, 1990.
7. Chaudhuri, S. and Bhaumik, K., 1996. “*On the Rule of Synaptotagmin in the Synaptic Vesicle Exocytosis,*” J. Biological Physics. 178: 419-422.
8. Robert M. Berne and Matthew N. Levy, “*Principles of Physiology,*” Third Edition, Mosby, Inc., 2000.
9. Patton Fuchs Hill Scher Steiner, “*Textbook of Physiology, Excitable Cells and Neurophysiology,*” Volume 1, 21st Edition, W.B. Saunders Company, 1989.
10. Destexhe, A., Zachary F. Mainen and Terrence J. Sejowski, 1994. “*Synthesis of Models for Excitable Membranes, Synaptic Transmission and Neuromodulation Using a Common Kinetic Formalism,*” J. Computational Neuroscience. 1: 195–231.
11. Lustig, C., Hanna Parnas and Lee Segel, 1990. “*Release Kinetics as a Tool to Describe Drug Effects on Neurotransmitter Release,*” J. theor. Biol. 144: 225–248.
12. Parnas, H., G. Hovav, and I. Parnas. 1989. “*Effect of Ca^{2+} Diffusion on the Time Course of the Neurotransmitter Release,*” Biophysical J. 55: 859–874
13. Trommershauser, J., Zippelius, A., 2001. “*Biophysical model of a single synaptic connection: cooperation of pre-and postsynaptic mechanisms,*” Neurocomputing. 38–40: 65–71.

۱۴. محمودی، مهرک، “شبه‌سازی انتقالات اتصال عصب-عضله،” پایان‌نامه کارشناسی ارشد، زمستان ۱۳۸۱، دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف.

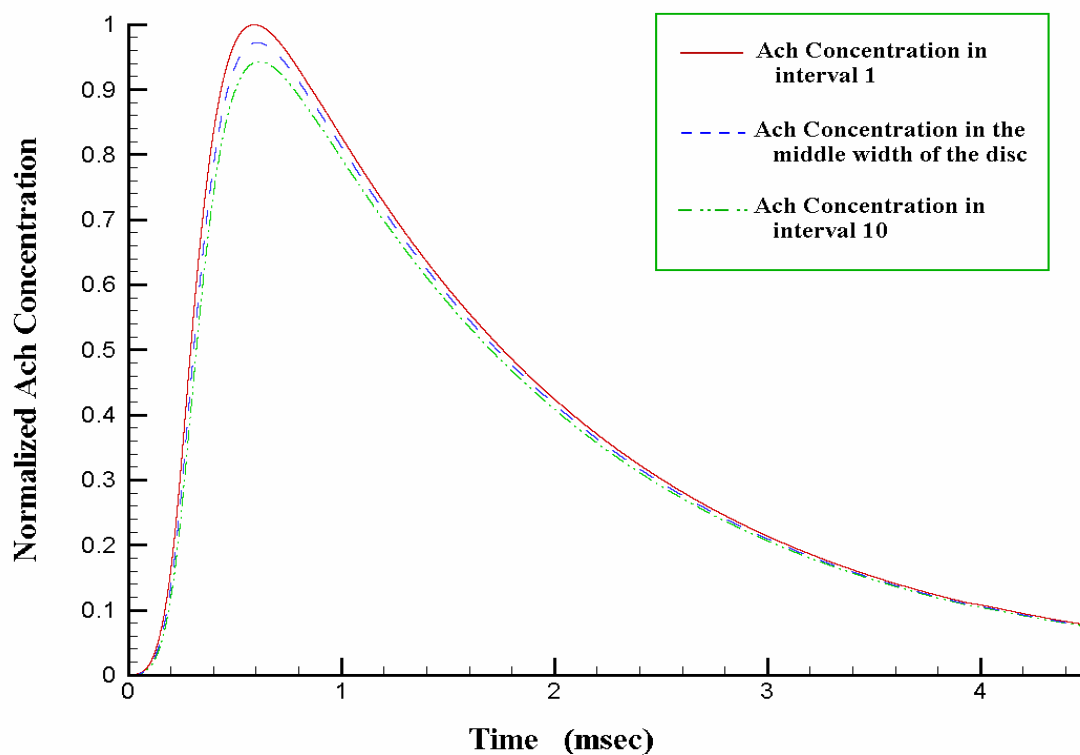
استیل‌کولین استراز افزایش می‌یابد و لذا مقدار کمتری از آن به غشاء پس‌سیناپسی می‌رسد و تعداد کمتری گیرنده باز می‌شود.

جمع‌بندی

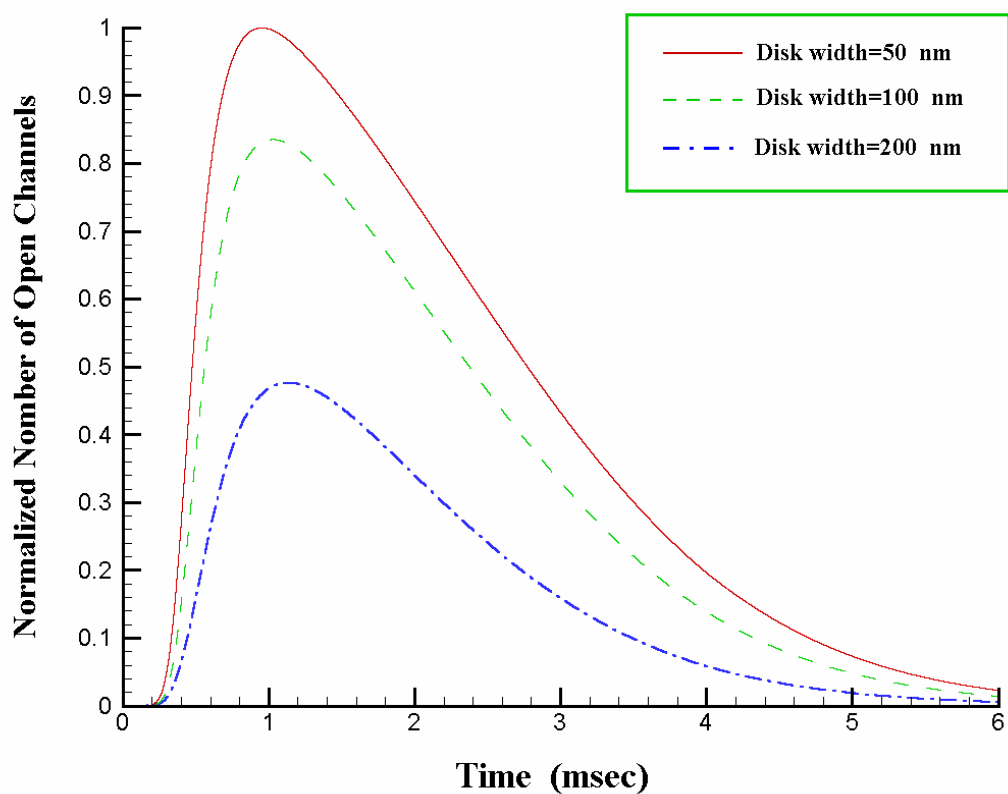
نتایج حاصل از مدل ارائه شده، با مشاهدات تجربی تطابق خوبی دارد. در این مدل، مدل فریبولت و توماس بهبود یافته و تعدادی از فرض‌های ساده‌کننده مدل آنها برطرف شده است. فرض ثابت بودن ماده میانجی ورودی به شکاف سیناپسی در زمانهای مختلف، با استفاده از یک الگوی زمانی برای رهایش ماده میانجی رفع شد. همچنین در مدل ارائه شده نفوذ استیل‌کولین در شکاف در دو جهت شعاعی و عمقی منظور شده است.

مراجع

1. Wathey, U.C., Nass, M.M. and Lester, H.A., 1979. “Numerical Reconstruction of the Quantal Event at the Nicotinic Synapses,” Biophys. J. 27: 145–164.
2. Friboulet, A. and Thomas, D. 1993. “Reaction–Diffusion Coupling in a Structured System: Application to the Quantitative Simulation of Endplate Currents,” J. Theor. Biol. 160: 441–455.
3. Naka, T., Shiba, K., Sakamoto, N., 1997 “*A Two–dimensional Compartment Model for the Reaction–Diffusion System of Acetylcholine in the Synaptic Cleft at the Neurotransmitter Junction,*” Biosystems J. 41: 17–27.
4. Naka, T., 1999. “*Evaluation of characteristic parameters of the Neurotransmitter Release Mechanisms at the Neurotransmitter Junction,*” Biosystems J. 49: 143–149.
5. Rosenberry, T.L., 1979. “*Quantitative Simulation of Endplate Currents at Neuromuscular Junctions Based on the Reaction of Acetylcholine with*



شکل ۵- مقایسه تغییرات غلظت استیل کولین در قسمتهای مختلف عرض شکاف سیناپسی



شکل ۶- اثر افزایش عرض شکاف سیناپسی بر تغییرات تعداد کانالهای باز