

О динамических механизмах воздействия синаптических токов на модель нейрона с дифференциацией отклика

Д. Г. Захаров^{+*1)}, А. С. Кузнецов[×]

⁺ Институт прикладной физики, 603950 Н. Новгород, Россия

^{*} Нижегородский государственный университет, 603027 Н. Новгород, Россия

[×] Indiana University-Purdue University Indianapolis, IN 46202 Indianapolis, USA

Поступила в редакцию 21 апреля 2015 г.

Рассмотрено совместное воздействие синаптических NMDA-, AMPA- и GABA-токов на модель нейрона с дифференциацией отклика. Показано, что GABA- и NMDA-токи могут компенсировать действие друг друга, а AMPA-ток может не только приводить к подавлению колебаний, но и существенно усиливать высокочастотную активность нейрона, вызванную NMDA-током. Выявлены два бифуркационных сценария, лежащих в основе этих эффектов. Предсказано, какой из этих сценариев будет реализовываться при совместном действии всех трех токов.

DOI: 10.7868/S0370274X15150096

1. Введение Данная статья посвящена математическому моделированию особенностей динамики медленных пейсмейкерных нейронов под действием синаптических AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, АМПК), GABA (γ -аминомасляная кислота, ГАМК) и NMDA (N-метил-D-аспартат, НМДА) токов. К этому типу нейронов можно отнести серотонинергические нейроны в ядре шва продолговатого мозга [1], норадренергические нейроны из голубого пятна в стволе мозга [2] и дофаминергические (DA) нейроны черного вещества среднего мозга [3]. Указанные нейроны в отсутствие внешних воздействий (тоническая активность) генерируют периодические последовательности спайков с частотами от 1 до 5 Гц и, контролируя уровень серотонина, норадренолина и дофамина в ЦНС, играют важнейшую регуляторную роль. Их особенностью является то, что они демонстрируют дифференциацию отклика, т.е. генерируют качественно разные отклики на типичные возбуждающие стимулы – синаптические AMPA- и NMDA-токи. Если первый стимул может вызывать только умеренный рост частоты генерации (до 10 Гц) и подавление активности нейронов [4], то NMDA-ток обеспечивает высокочастотную генерацию спайков с частотами 20 и более Гц [5].

Данная статья является продолжением работы [6], в которой был предложен новый подход к моделированию динамики таких нейронов под возбужда-

ющим внешним воздействием. Он предполагал, что в основе динамического механизма дифференциации отклика лежит ионный ток, активируемый кальций-зависимыми калиевыми каналами низкой проводимости. Действительно, после добавления в правую часть первого уравнения системы ФитцХью–Нагумо (ФХН):

$$\begin{aligned} \dot{u} &= f(u) + j_{\text{KCa}}(u, v) + j_{st}, \\ \dot{v} &= \epsilon g(u, v), \end{aligned} \quad (1)$$

этого тока, $j_{\text{KCa}}(u, v) = g_{\text{KCa}}(E_k - u)v^4/(v^4 + k^4)$, она начинает качественно воспроизводить экспериментальные результаты для AMPA- и NMDA-токов. Здесь переменные u и v описывают мембранный потенциал и суммарное воздействие всех ионных токов соответственно, ϵ – малый параметр, $f(u) = a_1(u^3 + a_2u^2 + a_3u + a_4)$ – кубический полином, $g(u, v)$ – некоторая функция, зависящая от модификации модели, g_{KCa} – максимальная проводимость калиевого канала, E_k – реверсивный потенциал калия, а j_{st} – внешний стимул.

Предполагалось, что данный подход будет работать с любыми функциями $g(u, v)$, которые являются монотонно растущими в положительной полуплоскости, $v > 0$ (и быстро возрастающими в области положительной производной u -нульклин), и обеспечивают отсутствие пересечения нульклин (и, следовательно, состояний равновесия) в отрицательной полуплоскости, $v < 0$. В частности, в [6] была рассмотрена простейшая функция $g(u, v)$, которая в положительной полуплоскости представляла собой вер-

¹⁾ e-mail: zakharov@neuron.appl.sci-nnov.ru

тикальную прямую $u = c$ (как в классической системе ФХН), а в отрицательной – линию $v = 0.01(u - c)$ с близким к нулю наклоном, позволяющую избежать пересечения нульклин.

Однако при учете действия тормозного ГАВА-тока стало ясно, что данную модель необходимо уточнить. Последнее связано с тем, что в работе по экспериментальному исследованию динамики ДА-нейронов с помощью метода динамического патч-клампа [7] было показано, что действие NMDA-тока, вызывающее высокочастотную активность этих нейронов, можно скомпенсировать ГАВА-током и вернуть частоту генерации назад к значениям, характерным для низкочастотной тонической генерации. При этом отключение ГАВА-тока приводило к высокочастотной активности, а отключение NMDA-тока – к подавлению колебаний. Данный эффект нам не удалось воспроизвести в рамках указанной модели, поскольку подавление колебаний всегда происходило вследствие бифуркаций Андронова–Хопфа, при которых исчезающий устойчивый предельный цикл имел конечную частоту, превышающую частоту тонической активности ДА-нейронов.

Цель настоящей работы – скорректировать модель медленных пейсмейкерных нейронов таким образом, чтобы она наряду с уже описанными эффектами (умеренное увеличение частоты и подавление колебаний при стимуляции AMPA-тока и высокочастотная активность под действием NMDA-тока) воспроизводила эффект компенсации действий NMDA- и ГАВА-токов. Поскольку только NMDA-ток может вызывать высокочастотную активность, а AMPA- и ГАВА-токи подавляют активность этих нейронов, мы сначала рассмотрим совместное действие пар синаптических токов: AMPA- и NMDA-токов, NMDA- и ГАВА-токов, а затем – совместное действие всех трех типов синаптических токов. Следует отметить, что AMPA- и NMDA-рецепторы имеют общий агонист – глутамат, вследствие чего в большинстве случаев эти токи активируются практически одновременно.

2. Модель. Рассмотрим модель (1) с функцией $g(u, v)$ вида

$$g(u, v) = b_1 \tanh[b_2(u + b_3) + b_1] - v \quad (2)$$

и внешними воздействиями, которые задаются NMDA-, AMPA- и ГАВА-токами:

$$\begin{aligned} j_{st} &= g_A(E_A - u) + g_G(E_G - u) + g_N(u)(E_N - u), \\ g_N(u) &= g_N / (1 + 0.2[\text{Mg}] \exp^{-7u}), \end{aligned} \quad (3)$$

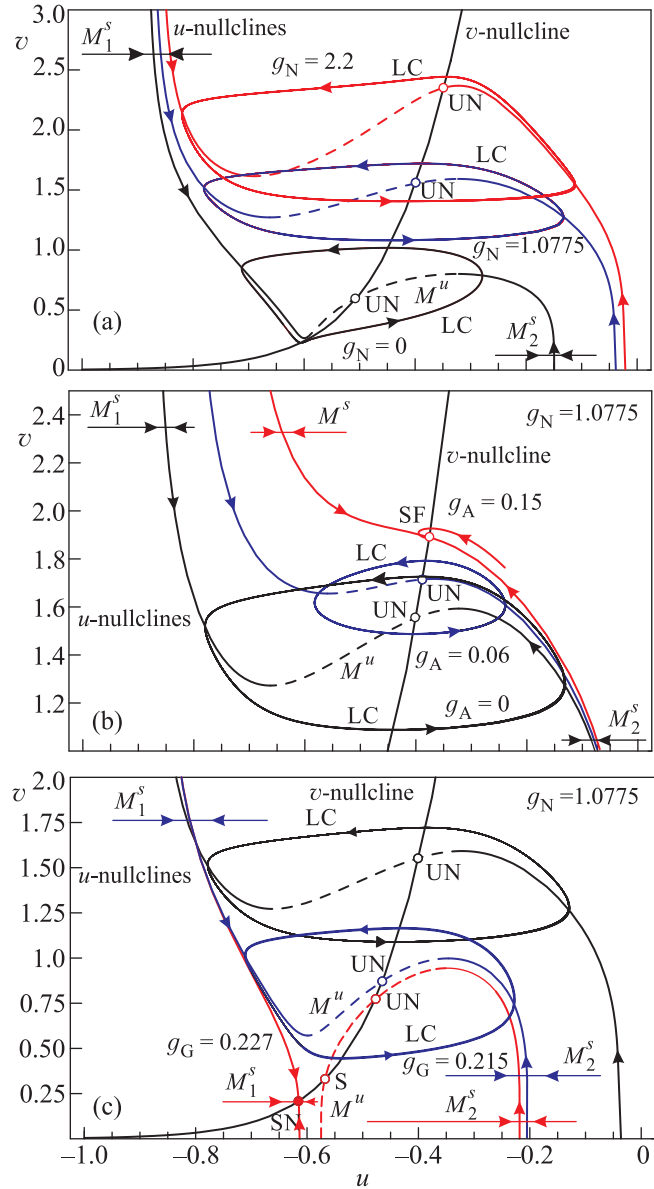


Рис. 1. Эволюция фазового портрета модели (1)–(3) при воздействии NMDA-тока (а), а также AMPA (б) и ГАВА (с) токов при наличии NMDA-тока: M^u и $M_{1,2}^s$ – неустойчивое и устойчивые многообразия медленных движений (см. [6]), LC – устойчивый предельный цикл, UN и SN – неустойчивый и неустойчивый узлы, SF – устойчивый фокус, S – седло

где g_A , g_G и g_N – максимальные проводимости AMPA-, ГАВА- и NMDA-рецепторов, E_A , E_G и E_N – их реверсивные потенциалы, $[\text{Mg}]$ – параметр, характеризующий концентрацию магния. Зафиксируем параметры модели таким образом, чтобы на фазовой плоскости модели существовал устойчивый предельный цикл: $a_1 = -1$, $a_2 = 1.35$, $a_3 = 0.54$, $a_4 = 0.0539$, $c = -0.585$, $b_1 = 5$, $b_2 = 5$, $b_3 = -0.23$,

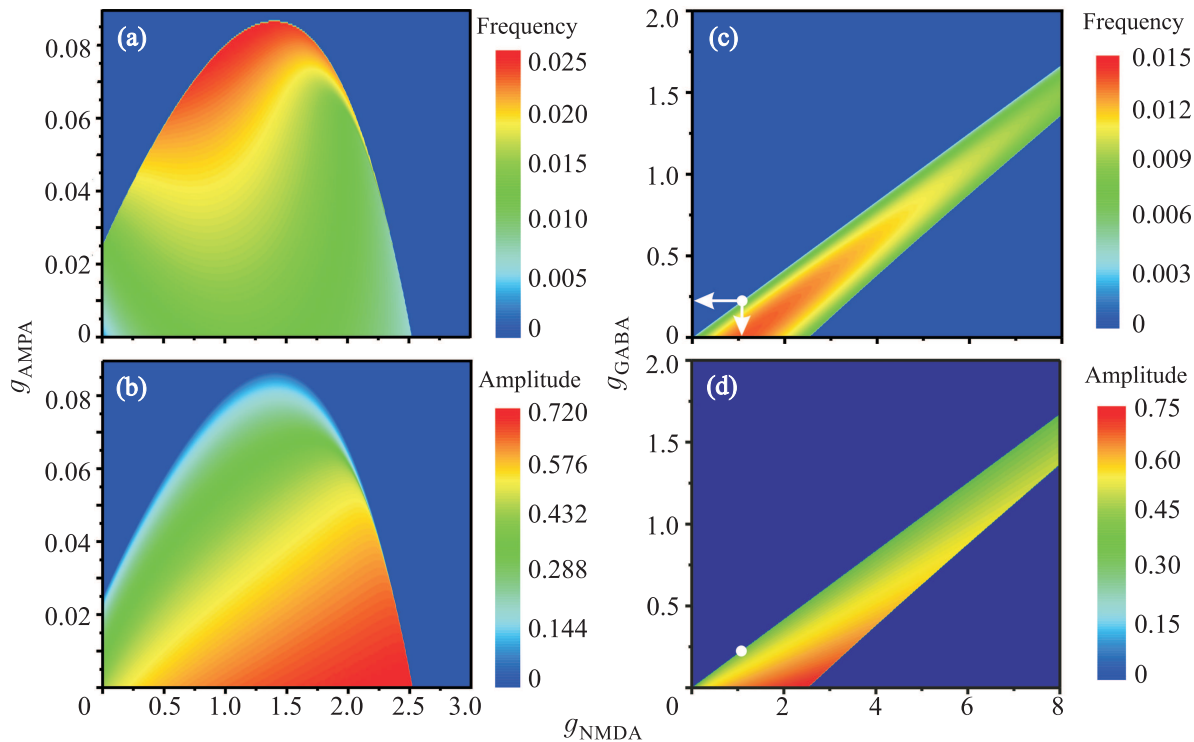


Рис. 2. Двухпараметрические диаграммы системы (1)–(3), показывающие изменения частоты (a, c) и амплитуды (b, d) в зависимости от значений проводимостей NMDA-, GABA- и AMPA-рецепторов. На диаграммах с и d белыми точками отмечен один из наборов параметров, при которых наблюдается компенсация воздействий NMDA- и GABA-токов (параметры соответствуют рис. 3)

$g_{KCa} = 0.5$, $E_{KCa} = -1$, $k = 10$, $E_A = 0$, $E_G = -0.8$, $E_N = 0$, $[Mg] = 2$.

Другими словами, уточненная модель отличается от предыдущей только наличием GABA-тока и видом функции $g(u, v)$, которая теперь является сигмоидой и удовлетворяет всем перечисленным выше требованиям для функций $g(u, v)$: монотонно растет с увеличением u , имеет большой положительный градиент на возрастающем участке u -нульклина и целиком лежит на положительной полуплоскости $v > 0$ (что позволяет избежать существования состояний равновесия при $v < 0$). Модель (1)–(3) осталась двумерной. Она содержит малый параметр и поэтому может быть также исследована методом разрывных колебаний. В силу вышеизложенного полученные в [6] результаты для независимых действий NMDA- и AMPA-токов качественно сохраняются. В частности, NMDA-ток ($g_A = 0$, $g_G = 0$) в модели (1)–(3) вызывает высокочастотную активность в широком интервале значений проводимости NMDA-рецепторов. Ее динамический механизм связан со следующими факторами (рис. 1a). С одной стороны, экстремумы u -нульклина с ростом силы воздействия начинают сближаться по оси v , что уменьшает участки устойчивых многообразий медленных движений

$M_{1,2}^s$, в окрестности которых проходит траектория предельного цикла. С другой стороны, многообразие M_1^s отходит от неустойчивого состояния равновесия, что увеличивает скорость движения изображающей точки по траектории предельного цикла в окрестности этого многообразия. При этом экстремумы u -нульклина остаются широко разнесенными вдоль оси u , что обеспечивает большую амплитуду предельного цикла.

3. Действие AMPA- и NMDA-токов. При активации AMPA-тока частота генерации нейрона растет вместе с падением амплитуды колебаний, и при относительно небольших значениях проводимости AMPA-рецепторов наступает подавление колебаний (рис. 2a, b). Динамический механизм этого процесса связан с изменением формы u -нульклина (рис. 1b). За счет “разгибания” u -нульклина уменьшается амплитуда предельного цикла, а вследствие смещения ее минимума влево, нульклина модели (1)–(3) начинают пересекаться в области устойчивого многообразия медленных движений M_1^s . Последнее приводит к суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа, в результате которой устойчивый предельный цикл исчезает, а неустойчивый фокус становится устойчивым (рис. 4c). Поэтому, начиная с некото-

рых значений проводимости AMPA-рецепторов, при малом NMDA-токе нейрон уже не сможет генерировать спайки, а на его фазовой плоскости будет существовать единственный аттрактор – устойчивое состояние равновесия. С ростом NMDA-тока происходит обратный процесс: вследствие суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа состояние равновесия теряет устойчивость и появляется устойчивый предельный цикл.

Интересным результатом является то, что рост частоты, вызванный NMDA-током, может быть существенно усилен AMPA-током. Последнее объясняется тем, что вызываемые этими токами изменения u -нульклина “накладываются” друг на друга. В результате (при малых и умеренных значениях g_A) “разогнутая” NMDA-током u -нульклина может быть дополнительно “разогнута” AMPA-током так, что частота предельного цикла увеличится, а амплитуда колебаний незначительно уменьшится. Как видно из рис. 2а, такой дополнительный рост частоты может составить 50 % и более. Таким образом, основной вклад в рост частоты генерации модели (1)–(3) вносится NMDA-током, а дополнительное увеличение частоты может быть вызвано умеренным AMPA-током. Сильный AMPA-ток приводит к существенному уменьшению амплитуды колебаний (что не позволяет отнести их к спайкам) или к подавлению колебаний через суперкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа. Поскольку при бифуркационном сценарии предельный цикл имеет конечную частоту, то модель (1)–(3) относится к II классу возбудимости (генерации спайков) по классификации Ходжкина по отношению к этому внешнему воздействию, т.е. она может генерировать колебания только в некоторой полосе частот и не может генерировать колебания со сколь угодно малой частотой.

4. Действие GABA- и NMDA-токов. Ток GABA оказывает качественно иное воздействие на динамику модели (1)–(3) (рис. 1с). С его ростом минимум u -нульклина опускается вниз. Это приводит сначала к касанию нульклин, а затем и к их пересечению. Точке касания нульклин отвечает негрубое состояние равновесия – седло-узел, а пересечению нульклин – два состояния равновесия: устойчивый узел и седло. Предельный цикл при этом исчезает, “влиная” в петлю сепаратрис седла узла (рис. 4b). Как известно, особенностью этой нелокальной бифуркации является то, что исчезающий/рождающийся предельный цикл в момент бифуркации имеет конечную амплитуду и бесконечный период. На рис. 2с и d данной бифуркации отвечает верхняя граница области колебаний (нижняя грани-

ца отвечает бифуркации Андронова–Хопфа). Поэтому при движении от верхней бифуркационной границы вниз или вправо (с уменьшением GABA-тока или увеличением NMDA-тока) частота колебаний будет увеличиваться от нуля и при соответствующих значениях проводимости NMDA-рецепторов и нулевой (или малой) силе GABA-тока может достигать больших значений, отвечающих высокочастотной активности нейрона. Именно в окрестности этой бифуркационной границы (при относительно небольших значениях проводимости GABA-рецепторов) возможна компенсация действий NMDA- и GABA-токов, проиллюстрированная на рис. 3. Пока активированы

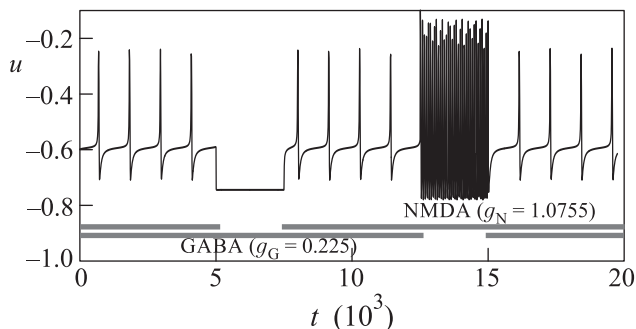


Рис. 3. Осциллограмма, демонстрирующая компенсацию действий NMDA- и GABA-токов. При совместном действии двух токов, наблюдается генерация спайков с частотами, характерными для низкочастотной (тонической) активности. При действии только GABA-тока нейрон находится в состоянии покоя. При действии одного NMDA-тока модель демонстрирует высокочастотную генерацию

оба тока, наблюдается низкочастотная (тоническая) активность нейрона (ей соответствует белая точка на рис. 2с и d). Если NMDA-ток деактивируется и остается только GABA-ток (движение влево по стрелке на рис. 2с), то частота генерации падает до нуля и нейрон переходит в состояние покоя. Если сила GABA-тока уменьшается до нуля и остается только NMDA-ток (движение вниз по стрелке на рис. 2с), то нейрон будет демонстрировать высокочастотную активность. Поскольку этот бифуркационный сценарий допускает генерацию колебаний со сколь угодно малыми частотами, по отношению к GABA-току модель (1)–(3) принадлежит к I классу возбудимости (генерации спайков) по классификации Ходжкина.

5. Действие GABA-, AMPA- и NMDA-токов. Как было показано выше, NMDA-ток может вызывать высокочастотную активность (которая может быть дополнительно усилена AMPA-током), а AMPA- и GABA-токи вызывают подавление колебаний с помощью разных бифуркационных сценариев. Рассмотрим, что случится, если на нейрон одновре-

менно поступят все эти токи. Поскольку AMPA- и GABA-токи имеют линейную зависимость от мембранного потенциала нейрона и отличаются только значениями реверсивных потенциалов, можно ввести эффективный ток:

$$I^* = I_A + I_G = g^*(E^* - u), \quad (4)$$

где $g^* = g_A + g_G$ – эффективная проводимость, а

$$E^* = \frac{g_G E_G + g_A E_A}{g_A + g_G} \Big|_{E_A=0} = \frac{g_G E_G}{g_A + g_G}$$

есть эффективный реверсивный потенциал. В зависимости от значений последнего будет реализовываться один из двух описанных выше сценариев (рис. 4): если E^* достаточно мал (проводимость

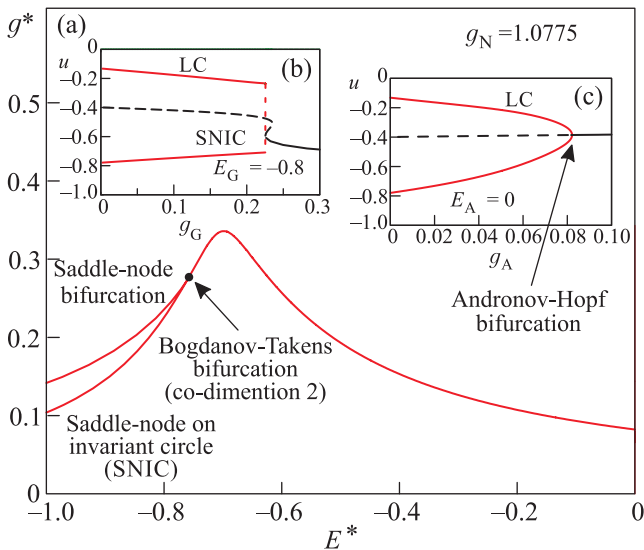


Рис. 4. Двухпараметрическая бифуркационная диаграмма в плоскости параметров эффективных значений проводимости и реверсивного потенциала, введенных для AMPA- и GABA-токов (а). Бифуркация Богданова–Такенса (коразмерности 2) разделяет два бифуркационных сценария: петли сепаратрис седла-узла (SNIC), характерного для GABA-тока (b), и суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа, характерной для AMPA-тока (c)

GABA-рецепторов существенно превышает проводимость AMPA-рецепторов), то будет реализовываться бифуркационный сценарий, характерный для действия GABA-тока (бифуркация петли сепаратрис седла узла), а в противном случае – сценарий, характерный для действия AMPA-тока (бифуркация Андронова–Хопфа). Разделяются эти два сценария бифуркацией Богданова–Такенса коразмерности 2.

6. Заключение. Основной задачей данного исследования являлись уточнение модели медленных пейсмечерных нейронов и выявление возможных

динамических механизмов, объясняющих экспериментальные эффекты при совместном воздействии NMDA-, AMPA- и GABA-токов. Фактически это первая модель, в рамках которой были корректно описаны экспериментальные результаты, касающиеся воздействия на DA-нейроны данных синаптических токов [4, 5, 7]. В частности, было показано, что при действии AMPA-тока реализуется сценарий с бифуркацией Андронова–Хопфа, который обеспечивает умеренный рост частоты (усиливая влияние NMDA-тока) и подавление колебаний при увеличении воздействия, а при действии GABA-тока – сценарий с бифуркацией петли сепаратрис седла-узла, который позволяет получить компенсацию действий NMDA- и GABA-токов. При совместном действии всех трех токов бифуркационный сценарий определяется соотношением параметров GABA- и AMPA-токов. Отметим, что хотя эта модель является феноменологической и дает только качественное описание указанных эффектов, она может быть перенормирована таким образом, чтобы изменения мембранного потенциала и частоты под действием синаптических токов укладывались в биологически обоснованные интервалы. Проведенное исследование является необходимым шагом к функциональному моделированию коллективной динамики крупномасштабных сетей головного мозга, содержащих медленные пейсмечерные нейроны, таких, как, например, базальные ганглии, вентральная область покрышки среднего мозга (GABA-входы DA-нейронов), префронтальная кора и ствол головного мозга (глутаматные входы DA-нейронов) и т.д.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант # 14-02-00916-а) и NIAAA (грант # R01A022821). Исследование динамики модели нейрона под действием GABA-тока поддержано РНФ (грант # 14-12-01358).

1. M. Hajos, S.E. Gartside, A.E. Villa, and T. Sharp, *Neuroscience* **69**, 189 (1995).
2. A.L. Muntoni, G. Pillolla, M. Melis, S. Perra, G.L. Gessa, and M. Pistis, *Eur. J. Neurosci.* **23**, 2385 (2006).
3. C. J. Wilson and J. C. Callaway, *J. Neurophysiol.* **83**, 3084 (2000).
4. C. L. Christoffersen and L. T. Meltzer, *Neuroscience* **67**, 373 (1995).
5. C. A. Deister, M. A. Teagarden, C. J. Wilson, and C. A. Paladini, *J. Neurosci.* **29**, 15888 (2009).
6. D. G. Zakharov and A. S. Kuznetsov, *JETP Lett.* **95**, 598 (2012).
7. C. J. Lobb, C. J. Wilson, and C. A. Paladini, *J. Neurophysiology* **104**, 403 (2010).