

Синаптическая мультистабильность и сетевая синхронизация, индуцированные нейрон-глиальным взаимодействием в мозге

И. А. Лазаревич^{+*1)}, С. В. Стасенко⁺, В. Б. Казанцев⁺

⁺Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского, 603022 Нижний Новгород, Россия

^{*}Высшая нормальная школа, 75005 Париж, Франция

Поступила в редакцию 12 декабря 2016 г.

В статье изучается динамика синаптического контакта между нейронами, формирующего петлю обратной связи через взаимодействия с окружающими нейроны глиальными клетками мозга. Показано, что в зависимости от характера нейрон-глиального взаимодействия, динамика частоты прохождения сигнала в синаптическом контакте может быть бистабильной с двумя устойчивыми стационарными состояниями или импульсной, с регулярной генерацией импульсов различной амплитуды и длительности. Обнаружено, что на сетевом уровне такой синаптический контакт приводит к возникновению квазисинхронных пачечных разрядов.

DOI: 10.7868/S0370274X17030134

1. Введение. Вопросы динамических механизмов генерации и преобразования биоэлектрических сигналов в мозге, принципов обработки информации относятся к ряду ключевых междисциплинарных проблем современной фундаментальной науки. С точки зрения биофизики основным механизмом распространения сигналов в мозге считается синаптическая передача между нейронами, которая, посредством химических механизмов, обеспечивает направленную передачу биоэлектрических импульсов от одного нейрона (пресинаптического) к другому (постсинаптическому). Множество биологических работ демонстрирует, что в дополнение к процессам, происходящим внутри синаптического контакта, на передачу сигнала влияют также внеклеточные (внесинаптические) факторы, в частности, активация астроглиальных клеток (астроцитов) [1]. Факт влияния астроцитов на синаптическую передачу привел к возникновению гипотезы так называемого тройственного синапса [2]. Согласно этой гипотезе, нейротрансмиттер – химическое вещество, выбрасываемое при синаптической передаче сигнала, может диффундировать к мембране глиальных клеток, приводить к их активации и к последующему выбросу нейроактивных веществ (глианервотрансмиттера). Глианервотрансмиттер (в частности, глутамат) может, в свою очередь, изменять вероятность выброса нейротрансмиттера пресинаптическим нейроном, формируя, таким образом, сигнальную петлю обратной связи [1].

В данной работе мы показываем, что наличие у синаптического контакта такой обратной связи может приводить к его мультистабильности и возникновению ряда эффектов в сетевой сигнализации нейронных сетей, в частности, пачечных квазисинхронных биоэлектрических разрядов.

Нейронные сети с множественными устойчивыми состояниями активности считаются базовой вычислительной единицей во многих нейровычислительных и биофизических задачах. В частности, ревербирующие состояния кортикальной активности принято считать субстратом важных когнитивных процессов и функций: например, было продемонстрировано, что аттракторные сети в коре головного мозга важны для формирования долговременной [3] и кратковременной памяти [4] и других когнитивных функций [5]. Важным примером роли бистабильности в нейродинамике является возникновение селективной стационарной активности в префронтальной коре, т.е. длительного повышения частоты колебаний нейронов в ответ на специфичные стимулы [6]. Временное распределение нейронных импульсов в периоды такой активности обладает высокой нерегулярностью, когда коэффициент вариации межимпульсных интервалов превышает единицу [7]. В качестве источника такой нерегулярности предполагается синаптическая мультистабильность, где каждому устойчивому состоянию синаптической активности соответствует определенное значение коэффициента вариации межимпульсных интервалов. Согласно нашим результатам, активность глиальных клеток

¹⁾e-mail: vanya.lzr@gmail.com

(астроцитов) способствует формированию синаптической бистабильности, что может быть причиной возникновения персистентной активности, которая считается нейрональным коррелятом рабочей памяти.

2. Модель. Биофизику процесса выброса нейротрансмиттера (глутамата) в предлагаемой модели можно описать следующим образом. На пресинаптический (передающий) нейрон приходят импульсы из нейронной сети, статистику которых можно описать согласно распределению Пуассона с фиксированной вероятностью p (в нашей модели $p = 0.05$ при временном шаге 1 мс), которая задает базовую частоту генерации импульсов в сети (50 Гц, что соответствует гамма-ритму). Количество G выброшенного нейроном глутамата описывает биномиальное распределение $B(N, p_{\text{rel}})$, где N – количество точек выброса (пресинаптических сайтов, в нашей модели $N = 100$), p_{rel} – вероятность выброса. Для учета эффектов кратковременной синаптической пластичности после каждого акта выброса глутамата вероятность выброса снижается на фиксированную величину Δp_{rel} , после чего вероятность выброса релаксирует с характерным временем $\tau_{\text{rel}} = 30$ мс к своему состоянию в покое, согласно уравнению [8]:

$$\frac{dp_{\text{rel}}}{dt} = \frac{p_{\text{rel}}^0 - p_{\text{rel}}}{\tau_{\text{rel}}}. \quad (1)$$

Часть нейротрансмиттера диффундирует во внеклеточное пространство за счет так называемого эффекта спилловера к мембране астроцита [9]. В силу того, что процесс диффузии является линейным, концентрацию глутамата, достигающего астроцита, в модели описывают уравнением:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} + \alpha G, \quad (2)$$

где X – концентрация глутамата, продиффундировавшего к астроциту, $\tau_X = 200$ мс – время релаксации синаптического глутамата, α – параметр, описывающий долю глутамата, достигшего астроцита. Активация астроцита приводит к генерации кальциевого импульса – кратковременному повышению внутриклеточной концентрации кальция, что, в свою очередь, приводит к высвобождению глиопередатчика (глутамата). В рамках феноменологического описания концентрация Y астроцитарного глутамата напрямую зависит от концентрации синаптического глутамата и определяется уравнением:

$$\frac{dY}{dt} = -\frac{Y}{\tau_Y} + \beta H_Y(X), \quad (3)$$

где характерное время релаксации $\tau_Y = 100$ мс. Выброс глутамата приводит к изменению базовой веро-

ятности выброса нейротрансмиттера. Как показывают экспериментальные исследования, в зависимости от типа пресинаптического нейрона (типа пресинаптических рецепторов) вероятность выброса в присутствии астроцитарного глутамата может как увеличиваться (астроцитарная потенция), так и уменьшаться (астроцитарная депрессия). В нашей модели изменение вероятности выброса в присутствии глиотрансмиттера описывается следующим образом:

$$p_{\text{rel}}^0 = p_0 + \Delta p_0 H_p(Y), \quad (4)$$

где p_0 – вероятность выброса глутамата в отсутствие астроцитарного влияния, Δp_0 – изменение вероятности выброса за счет астроцита, $H_p(Y)$ – сигмоидальная функция. В нашей модели сигмоидальные функции имеют вид $H(x) = 1/(1 + \exp(-(x - x_{\text{thr}})))$, где x_{thr} – пороговое значение активации.

3. Динамика трехчастного синапса. В качестве контрольного параметра была выбрана сила астроцитарного воздействия на вероятность Δp_0 выброса синаптических ресурсов. Было обнаружено, что динамика такого синаптического контакта критически зависит от знака параметра Δp_0 . При положительном воздействии наблюдалось наличие двух устойчивых стационарных состояний вероятности выброса глутамата и спонтанные переходы между этими состояниями (рис. 1а).

При рассмотрении эффектов астроцитарной депрессии ($\Delta p_0 < 0$) было обнаружено формирование всплесков (импульсов) вероятности выброса нейротрансмиттера различной амплитуды и длительности (рис. 2). При этом частота возникновения формируемых импульсов зависит от значения моментального уменьшения частоты выброса (Δp_{rel}) при кратковременной депрессии синапса. Другими словами, эффекты кратковременной нейронной и опосредованной астроцитом синаптической пластичности могут совместно контролировать ритмические паттерны активности в нейронной сети. Появление всплесков увеличения вероятности выброса синаптического глутамата в случае астроцитарной депрессии (рис. 1б) может иметь функциональную роль на сетевом уровне. В частности, они приводят к возникновению пачечной (берстовой) активности в сети, предупреждая при этом гипервозбуждение нейронов.

Механизмы возникающих в исследуемой стохастической модели динамических режимов можно объяснить в рамках среднеполевого приближения. В простейшем приближении отсутствия кратковременной синаптической депрессии ($\Delta p_{\text{rel}} = 0$) система представляет собой два дифференциальных уравнения на концентрации нейротрансмитчика X и глиа-

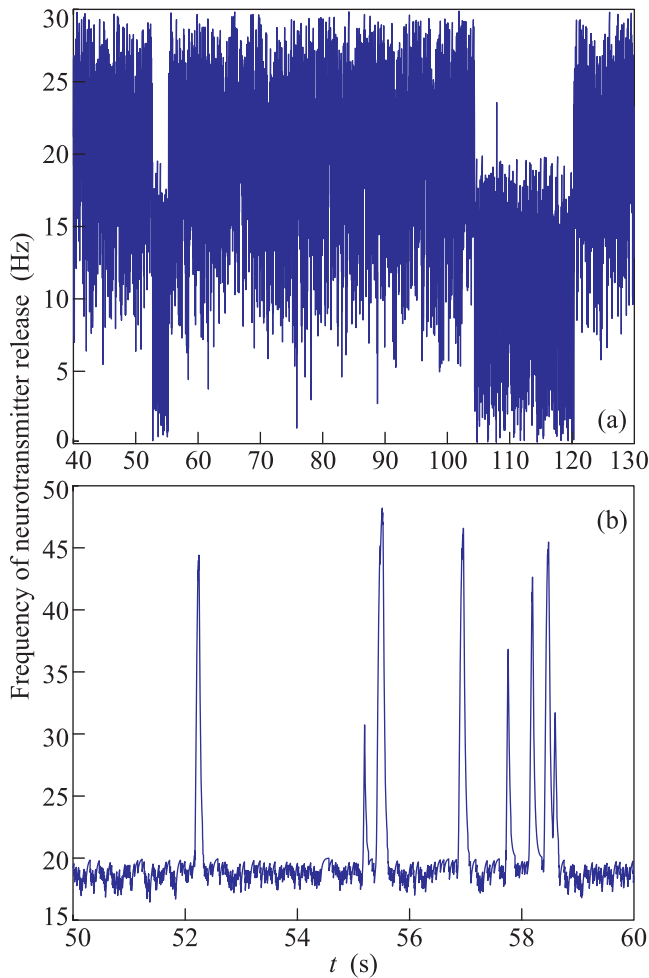


Рис. 1. (Цветной онлайн) (a) – Спонтанные переходы вероятности выброса нейротрансмиттера между двумя устойчивыми состояниями в условиях астроцитарной потенциации ($\Delta p_0 = 0.01$, $p_0 = 0.02$). (b) – Генерация всплесков вероятности выброса глутамата в модели астроцитарной депрессии при $\Delta p_0 = -0.03$, $p_0 = 0.05$

передатчика Y . Исследование динамики системы на фазовой плоскости показывает, что в случае астроцитарной потенциации (см. рис. 2a) система имеет три стационарных состояния равновесия: одно неустойчивое и два устойчивых. В случае же астроцитарной депрессии (см. рис. 2b) существует единственное устойчивое состояние равновесия, при отклонении от которого может происходить резкое уменьшение концентрации глутаматтрансмиттера, что в свою очередь приводит к увеличению вероятности выброса нейротрансмиттера в синапсе на фиксированный временной интервал.

Для того, чтобы продемонстрировать, как трехчастный синаптический контакт влияет на динамику

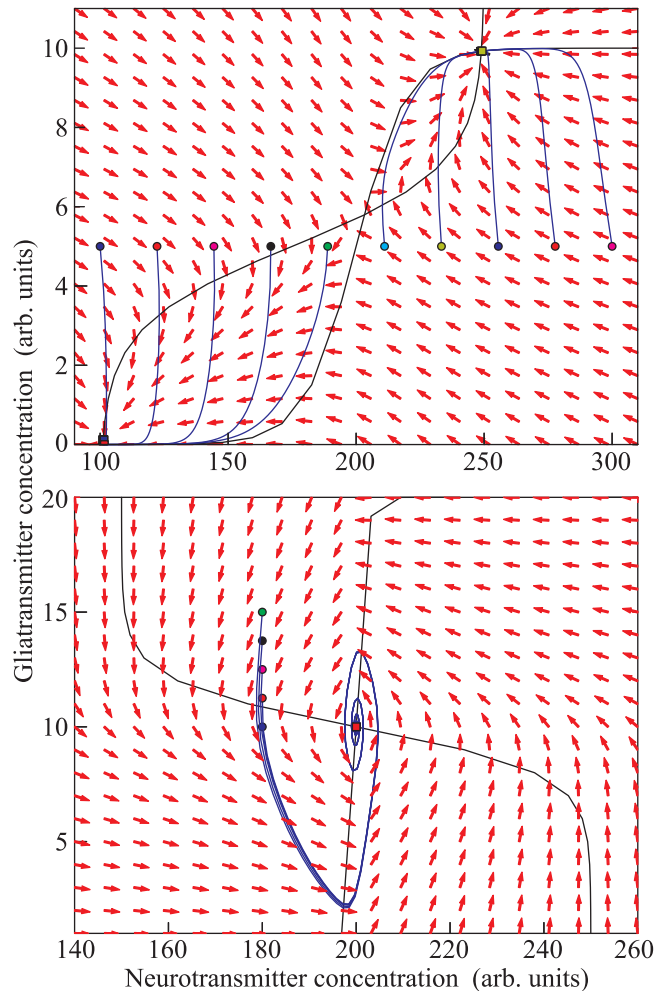


Рис. 2. (Цветной онлайн) Динамика среднополовой нейрон-глиальной модели в случае астроцитарной потенциации (a) и астроцитарной депрессии (b). Черным цветом изображены нулевые изоклины системы, синим цветом характерные траектории

нейрональной сети, нами было проведено моделирование активности нейрон-глиальной сети в условиях астроцитарной потенциации глутаматных синапсов. Модель нейрональной сети состояла из 1000 нейронов Ижикевича [10] (800 возбудительных и 200 ингибиторных) со случайными синаптическими весами. Динамика каждого синапса описывалась представленной выше моделью тройственного синаптического контакта. Было обнаружено, что возникающая синаптическая бистабильность приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейрональной сети (рис. 3). При этом активация астроцитов ассоциировалась с возникновением синхронизма в сети, что соответствует экспериментальным гипотезам и другим теоретическим работам [11].

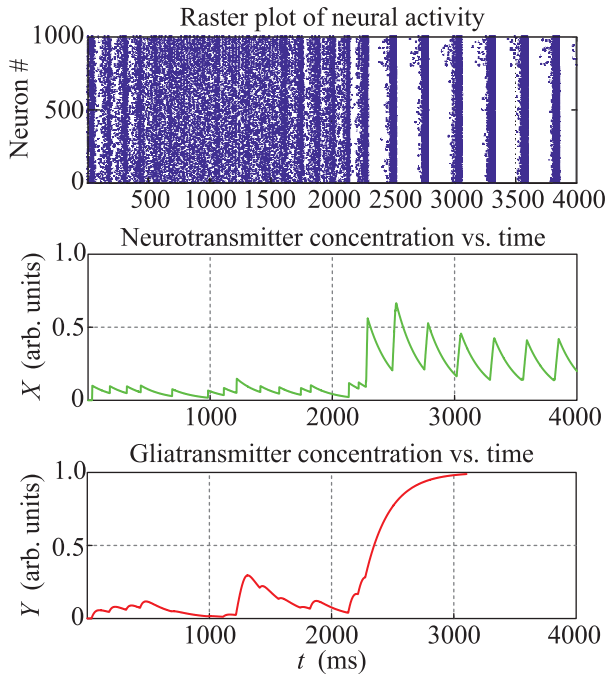


Рис. 3. (Цветной онлайн) Синаптическая бистабильность, вызванная астроцитарной регуляцией, приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейрональной сети. Показан растр импульсной активности в сети, зависимость концентрации нейро- и глиапередатчика от времени для отдельно взятого синапса в сети

4. Обсуждение. Таким образом, мы показали, что обратная связь, опосредованная активацией астроцитов, в нейрон-глиальном взаимодействии может существенно влиять на эффективность передачи сигналов между нейронами. При этом удалось объяснить на уровне биофизической модели два наблюдаемых в нейробиологических экспериментах эффекта. В случае, если трехчастный синаптический контакт формируется с положительной обратной связью от астроцита, то возникает синаптическая бистабильность – сосуществование двух стационарных уровней эффективности передачи сигналов между нейронами. Такая бистабильность на сетевом уровне обеспечивает формирование персистентных состояний в префронтальной коре головного мозга [6]. Отрицательная обратная связь на контакте приводит к

всплескам вероятности проведения сигналов и определяет возникновение спонтанных пачечных разрядов в нейрон-глиальной сети. При этом частота и длительность пачек регулируются величиной кратковременных пластичных изменений в синаптическом контакте.

Отметим, что возникновение бистабильного и импульсного режимов в модели не связано со сложностью локальной динамики нейронов и глиальных клеток. Эти режимы определяются существованием петли обратной связи между пресинаптическим контактом и глиальными клетками. Эффекты импульсной динамики и синаптической памяти являются грубыми, так как не предполагают специфических характеристик в нейрон-глиальном взаимодействии, конкретной архитектуры нейрональной сети или динамики отдельных нейронов. Отметим также, что активация астроцитов соответствует переходу нейронной сети в режим квазисинхронной активности.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект # 14-11-00693).

1. A. Araque, V. Parpura, R.P. Sanzgiri, and P.G. Haydon, *Eur. J. Neurosci.* **10**(6), 2129 (1998).
2. A. Araque, V. Parpura, R.P. Sanzgiri, and P.G. Haydon, *Trends in Neurosci.* **22**(5), 208 (1999).
3. G.M. Wittenberg, M.R. Sullivan, and J.Z. Tsien, *Hippocampus* **12**(5), 637 (2002).
4. X.-J. Wang, *J. Neurosci.* **19**(21), 9587 (1999).
5. X.-J. Wang, *Current Opinion in Neurobiology* **22**(6), 1039 (2012).
6. G. Mongillo, O. Barak, and M. Tsodyks, *Science* **319**(5869), 1543 (2008).
7. A. Compte, C. Constantinidis, J. Tegnér, S. Raghavachari, M.V. Chafee, P.S. Goldman-Rakic, and X.-J. Wang, *J. Neurophys.* **90**(5), 3441 (2003).
8. P. Dayan and L.F. Abbott, *Theoretical Neuroscience*, v. 10, Cambridge, MA: MIT Press (2001).
9. D.A. Rusakov and D.M. Kullmann, *J. Neuroscience* **18**(9), 3158 (1998).
10. E.M. Izhikevich, *IEEE Transactions on Neural Networks* **14**(6), 1569 (2003).
11. A. Pereira Jr and F.A. Furlan, *J. Biolog. Phys.* **35**(4), 465 (2009).