

Астроцит как детектор синхронных событий нейронной сети

С. Ю. Гордлеева¹⁾, С. А. Лебедев, М. А. Румянцева, В. Б. Казанцев

Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского, 603022 Нижний Новгород, Россия

Поступила в редакцию 21 февраля 2018 г.

Вопросы принципов и механизмов обработки информации в мозге относятся к ряду ключевых фундаментальных проблем современной науки. Основные сигнальные клетки мозга – нейроны осуществляют передачу и преобразование последовательностей электрических импульсов по нейронной сети. Кроме нейронов в сигнальные сети входят глиальные клетки – астроциты, осуществляющие, как считается в нейробиологии, регуляторные функции. В данной работе мы представляем морфофункциональную (компарментовую) модель астроцита и показываем, что астроцит может работать детектором синхронных событий различных точек нейронной сети, генерируя кальциевый сигнал отклика. Этот сигнал, в свою очередь, приводит к синхронному выбросу нейроактивных веществ в соответствующие точки сети, что может привести к усилению эффекта пространственной синхронизации нейронов или синхронной модуляции различных нейронных путей.

DOI: 10.7868/S0370274X18070111

1. Введение. Генерация и распространение кальциевых сигналов в мозге играет важную роль в процессах межклеточной сигнализации и поддержания жизнедеятельности клеток. Одним из интересных аспектов этих исследований является кальциевая динамика астроцитов – глиальных клеток мозга, взаимодействующих с одной стороны с нейронами, с другой – с клетками кровеносных капилляров [1]. Было показано, что кальциевые импульсы в астроцитах вовлечены в биофизические механизмы двунаправленного взаимодействия между нейронами и астроцитами. Кальциевые сигналы в астроцитах (импульсы длительностью 1–10 с) формируются за счет воздействия нейроактивных веществ (в частности, глутамата), выделяемых во внеклеточное пространство при синаптических событиях в нейронной сети. Кальциевый сигнал, в свою очередь, приводит к выбросу из астроцита нейроактивных веществ, изменяющих эффективность синаптической передачи, которые принято называть глияпередатчиками.

Астроцит имеет относительно крупного размера (10–15 мкм) тело, называемое сомой, и многочисленные ветвистые отростки. Отростки астроцита окружают нейроны, контактируя с дендритами, особенно в области синаптических контактов. В экспериментальных исследованиях [2, 3] было показано, что кальциевые сигналы в отростках и теле клетки отличаются между собой по частоте и длительности импульсов. Было показано, что сгенерированный в соме кальциевый сигнал распространяется по всем

отросткам клетки (так называемый, глобальный или “генерализованный” ответ), в свою очередь, локальные кальциевые сигналы, сгенерированные в отдаленных отростках, не всегда способны распространиться до сомы. Было обнаружено, что кальциевые волны внутри астроцита начинаются в большинстве случаев с генерации импульсов на крайних, наиболее удаленных от сомы участках отростка клетки. Однако биофизические механизмы подобного распространения кальциевых импульсов в астроците до конца не ясны.

В настоящее время существует много работ, посвященных разработке и исследованию биофизических моделей процессов генерации кальциевых сигналов в единичном астроците в рамках точечных моделей [4–7], процессов распространения кальциевых волн в сетях астроцитов [8–11], а также механизмов воздействия астроцитов на синаптическую передачу и активность нейронных сетей [12–16]. Однако, в рамках как экспериментальных, так и модельных исследований остается дискуссионным вопрос о сетевой роли астроцита, как клетки, способной получать сигналы одновременно с различных точек нейронной сети [17, 18].

Для исследования принципов генерации кальциевых сигналов в отростках и соме астроцита, поиска механизмов корреляций локальных сигналов и глобального ответа сигнализации астроцита с учетом его пространственно-распределенной структуры мы предлагаем морфофункциональную модель кальциевой сигнализации астроцита. Модель описывает динамику внутриклеточных концентраций в астроците.

¹⁾e-mail: gordleeva@neuro.nnov.ru

Для имитации входов нейронной сети отростки стимулируются пуассоновским импульсным процессом, моделирующим активацию близрасположенных к отросткам астроцита синаптических контактов (рис. 1).

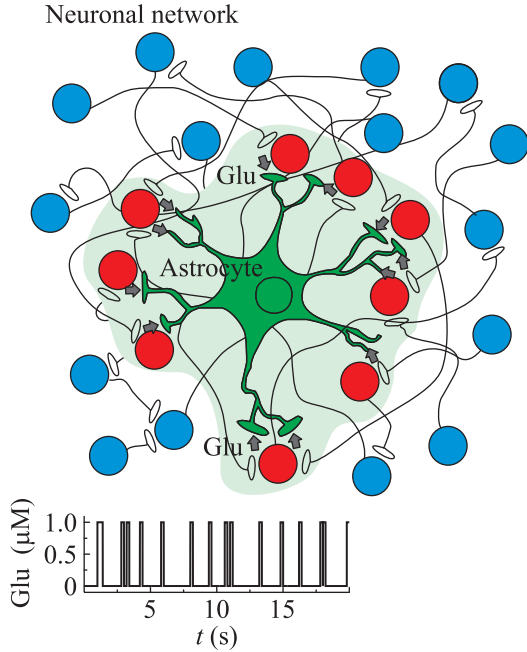


Рис. 1. (Цветной онлайн) Функциональная схема декодирования астроцитом синхронных событий нейронной сети. Красным цветом показаны нейроны, синхронное возбуждение которых приводит к активации астроцита. Приведена временная реализация шумового сигнала (процесса Пуассона), моделирующего локальные изменения концентраций нейротрансмиттера вблизи отростков астроцита

2. Модель. Астроцитарные клетки имеют достаточно сложную пространственную конфигурацию отростков (рис. 2). Для построения морфофункциональной модели разобьем каждый отросток на элементы (компарменты). Каждый элемент представляет собой цилиндр единичной длины конечного радиуса r , внутри которого находится эндоплазматический ретикулум (ЭР) (рис. 3). Связь между компарментами осуществляется посредством диффузии ионов кальция и молекул инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ), управляющих кальциевым обменом между цитоплазмой и внутриклеточными хранилищами кальция (в частности, ЭР).

Динамика каждого элемента морфофункциональной модели астроцита с учетом диффузионной связи описывается следующей системой уравнений [6]:

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]_{ij}}{dt} &= \sqrt{r_{ER}}(I_{IP_3R} - I_{SERCA} + I_{C_{ER}leak}) + \\ &\quad + I_{Ca_{diff}}; \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{ERj}}{dt} &= \frac{1}{\sqrt{r_{ER}}}(-I_{IP_3R} + I_{SERCA} - I_{C_{ER}leak}) + \\ &\quad + I_{CaER_{diff}}; \\ \frac{dh_j}{dt} &= a_2(d_2 \frac{[IP_3]_j + d_1}{[IP_3]_j + d_3}(1 - h_j) - h_j[[Ca^{2+}]_{ij}]); \\ \frac{d[IP_3]_j}{dt} &= \text{prod}_{PLC\beta} + \text{prod}_{PLC\delta} - \text{degr}_{IP_3-3K} - \\ &\quad - \text{degr}_{IP-5P} + I_{IP_3_{diff}}; \end{aligned} \quad (1)$$

где $j = 1, 2, \dots, 52$ – номер элемента модели, $[Ca^{2+}]_{ij}$ – внутриклеточная концентрация кальция в цитоплазме, $[Ca^{2+}]_{ERj}$ – концентрация кальция в ЭР, $[IP_3]_j$ – внутриклеточная концентрация ИТФ, h_j – доля неактивированных кальциевых каналов ЭР. Параметр r_{ER} определяет отношение объема ЭР к объему цитоплазмы в рассматриваемом компарменте астроцита. Распределение значений r_{ER} между компарментами в разработанной модели были выбраны согласно экспериментальным данным [6, 19]. Поток кальция из ЭР в цитоплазму описывается выражением для I_{IP_3R} и является нелинейной функцией концентрации кальция и управляется концентрацией ИТФ. Скорость этого потока определяется долей каналов на мембране ЭР, находящихся в открытом (в неактивированном) состоянии $0 < h < 1$. Обратный поток кальция I_{SERCA} из цитоплазмы в ЭР является активным транспортом, закачивающим кальций обратно в ЭР и направленным против градиента концентраций. Кроме того, имеется пассивный поток $I_{C_{ER}leak}$, соответствующий градиентному переносу кальция через каналы мембраны ЭР.

$$\begin{aligned} I_{IP_3R} &= v_C \left(\frac{[IP_3]_j}{[IP_3]_j + d_1} \right)^3 \left(\frac{[Ca^{2+}]_{ij}}{[Ca^{2+}]_{ij} + d_5} \right)^3 h_j^3 \times \\ &\quad \times ([Ca^{2+}]_{ERj} - [Ca^{2+}]_{ij}); \\ I_{SERCA} &= v_{ER} \frac{[Ca^{2+}]_{ij}^2}{k_{ER}^2 + [Ca^{2+}]_{ij}^2}; \\ I_{C_{ER}leak} &= v_L([Ca^{2+}]_{ERj} - [Ca^{2+}]_{ij}). \end{aligned} \quad (2)$$

Изменения концентрации ИТФ могут быть вызваны тремя основными факторами: (i) локальные изменения внеклеточной концентрации нейротрансмиттера, g , приводящие к генерации ИТФ за счет работы внутриклеточных механизмов (фосфолипазы C), $\text{prod}_{PLC\beta}$, (ii) локальные изменения внутриклеточного кальция, приводящие к генерации ИТФ за счет работы специфических внутриклеточных меха-

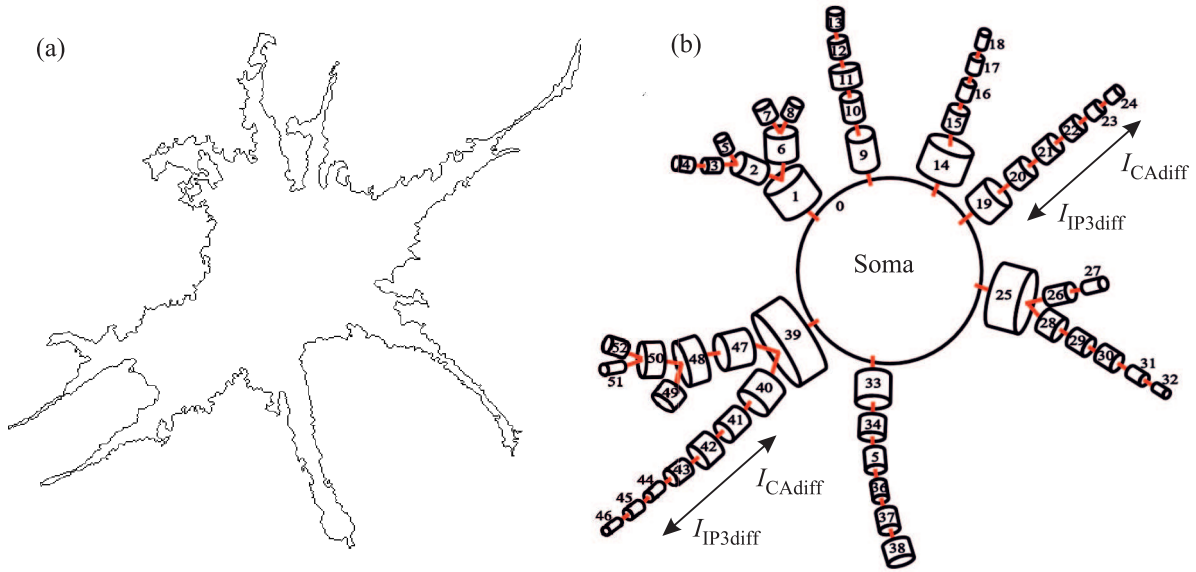


Рис. 2. (Цветной онлайн) (а) – Реконструкция морфологии реального астроцита из культуры астроцитов. (б) – Схематичное представление структуры морфофункциональной модели кальциевой сигнализации в астроците

низмов (фосфолипазы C-delta), $prod_{PLC\delta}$, (iii) работа внутриклеточных каскадов (IP_3 -киназы и инозитолфосфат 5-фосфатазы) по расщеплению молекул ИТФ, $degr_{IP_3-3K}$, $degr_{IP-5P}$ [7]:

$$\begin{aligned}
 prod_{PLC\beta} &= v_{\beta} \left(\frac{g^{0.7}}{g^{0.7} + (K_r + K_p \frac{[Ca^{2+}]_{ij}}{[Ca^{2+}]_{ij} + K_n})^{0.7}} \right); \\
 prod_{PLC\delta} &= \frac{v_{\delta}}{1 + \frac{[IP_3]_j}{K_{\delta}} \frac{[Ca^{2+}]_{ij}^2}{[Ca^{2+}]_{ij}^2 + K_{PLC\delta}^2}}; \\
 degr_{IP_3-3K} &= v_{3K} \frac{[Ca^{2+}]_{ij}^4}{[Ca^{2+}]_{ij}^4 + K_D^4} \frac{[IP_3]_j}{[IP_3]_j + K_3}; \\
 degr_{IP-5P} &= r_{5p} [IP_3]_j.
 \end{aligned} \tag{3}$$

Биофизический смысл нелинейных зависимостей, описывающих преобразования веществ, параметров и их числовые значения можно найти в работах [5–7]. Принципы генерации кальциевых сигналов в похожей модели единичного элемента астроцита подробно описаны в работах [11, 20]. Диффузионные потоки ионов кальция и молекул ИТФ, $I_{Ca_{diff}}$, $I_{CaER_{diff}}$, $I_{IP_3_{diff}}$, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}
 I_{Ca_{diff}} &= d_{Ca}([Ca^{2+}]_{ij+1} + [Ca^{2+}]_{ij-1} - 2[Ca^{2+}]_{ij}); \\
 I_{IP_3_{diff}} &= d_{IP_3}([IP_3]_{j+1} + [IP_3]_{j-1} - 2[IP_3]_j); \\
 I_{CaER_{diff}} &= d_{CaER}([Ca^{2+}]_{ERj+1} + [Ca^{2+}]_{ERj-1} - 2[Ca^{2+}]_{ERj});
 \end{aligned} \tag{4}$$

где $j = 1, 2, \dots, 52$ – номер элемента модели, d_{Ca} , d_{IP_3} , d_{CaER} – коэффициенты диффузии ионов

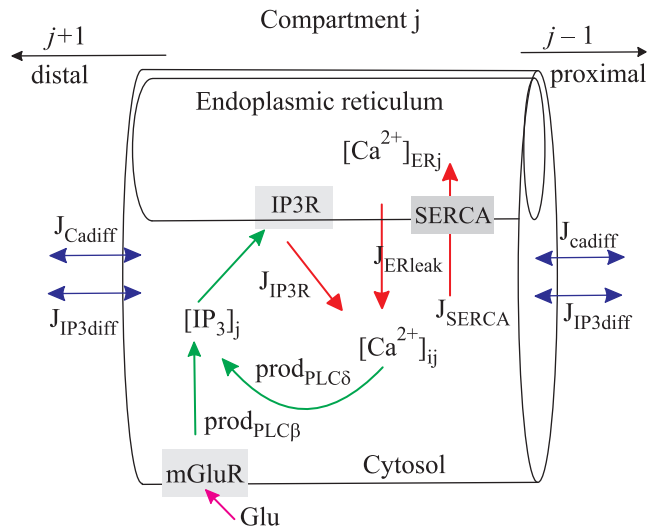


Рис. 3. (Цветной онлайн) Схематическое изображение основных путей изменения концентрации кальция и ИТФ в отдельном элементе компарментовой модели астроцита, представленной на рис. 2

кальция внутри цитозоли, молекул ИТФ и ионов кальция внутри ЭР, соответственно.

3. Генерация кальциевых сигналов в морфофункциональной модели астроцита. Исследуем процессы генерации и распространения кальциевых сигналов в морфофункциональной модели астроцита (1)–(4), учитывающей пространственную морфологию клетки. Отметим, что уравнения (1) представляют собой дискретный аналог нелинейных

распределенных систем типа “реакция-диффузия”. Известно, что такие системы способны формировать стационарные паттерны активности различной пространственной конфигурации и поддерживать распространение уединенных волн (фронтов переключения и диссипативных солитонов). Исследуем основные закономерности формирования паттернов в модели (1)–(4). Рассмотрим динамику внутриклеточной концентрации кальция при воздействии на крайний элемент одного из отростков внешним импульсным сигналом. Такой импульсный стимул возникает, например, при резком увеличении концентрации глутамата при активации близлежащего синапса. Будем предполагать, что $g(t)$ в уравнениях (3) представляет собой одиночный прямоугольный импульс амплитуды A_{glu} и длительности τ_{glu} .

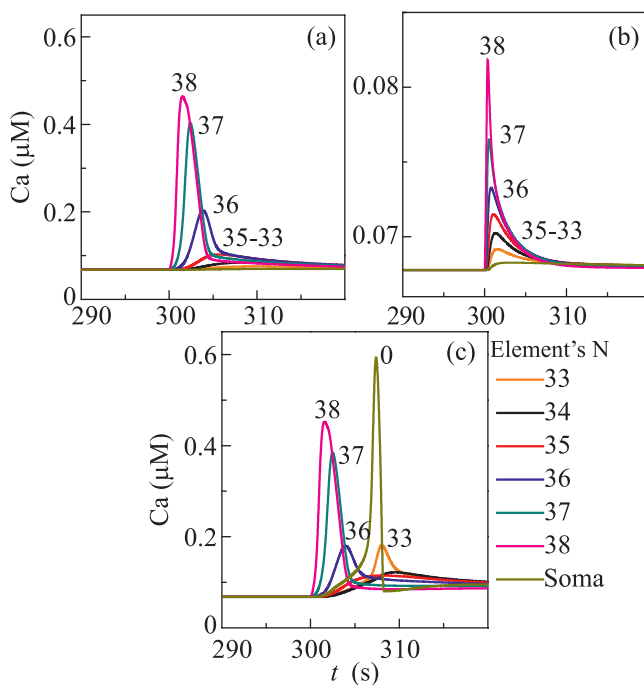


Рис. 4. (Цветной онлайн) (а) – Временные реализации внутриклеточной концентрации кальция компартментовой модели астроцита при стимуляции крайнего элемента модели прямоугольным импульсом с параметрами $A_{glu} = 1$ мМоль, $\tau_{glu} = 290$ мс; $d_{Ca} = 0.2$; $d_{CaER} = 0.001$; $d_{IP3} = 0.8$. Временные реализации кальциевых сигналов обозначены цифрами, соответствующими номерам компартментов, в которых они сгенерированы. (б) – $d_{Ca} = 1.6$; $d_{IP3} = 6.4$. (с) – Генерация отклика в соме при одновременной стимуляции 10-ти отростков астроцита ($A_{glu} = 1$ мМоль, $\tau_{glu} = 290$ мс)

В ответ на стимул крайний элемент в отростке генерирует импульс отклика (см. рис. 4а). Благодаря диффузионному взаимодействию между элемен-

тами модели повышение внутриклеточной концентрации кальция происходит также во всех элементах этого отростка. Однако амплитуда этих импульсов меньше амплитуды основного отклика. Амплитуда вторичных кальциевых импульсов спадает от места стимуляции достаточно быстро и распространения локального возбуждения на сому и другие отростки астроцита не происходит. При увеличении коэффициентов диффузии отклик крайнего элемента существенно уменьшается, что приводит к уменьшению вторичных сигналов на соседних элементах отростка (см. рис. 4б). Диффузионная связь по молекулам ИТФ и ионам Ca^{2+} не обеспечивает передачу кальциевых импульсов по астроциту, сигнал подавляется на соседних элементах и не распространяется по клетке. Рассмотрим теперь случай одновременной стимуляции нескольких отростков астроцита (см. рис. 4с). За счет пространственно-временной суммации кальциевые отклики, сгенерированные в крайних элементах на разных отростках астроцита, благодаря диффузии распространились до сомы. В свою очередь повышение концентрации кальция в теле клетки индуцирует распространение Ca^{2+} сигнала обратно по всем отросткам модели. На рис. 4с видно, что отклик в соме превосходит по амплитуде отклика в отростках, это связано с тем, что в соме клетки отношение объема ЭР к объему цитозоли, r_{ER} , согласно экспериментальным данным [19] значительно больше, чем в отростках. На рис. 5 представлена

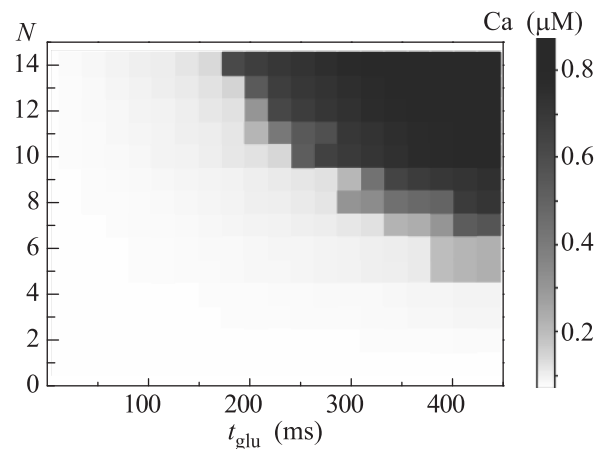


Рис. 5. Амплитудный порог генерации кальциевого отклика в соме астроцита. По оси ординат отложено количество крайних элементов модели, на которые одновременно подавался прямоугольный стимул, по оси абсцисс – длительность стимула, τ_{glu} ($A_{glu} = 1$ мМоль)

рассчитанная область параметров стимуляции, границы которой определяют амплитудный порог генерации кальциевого отклика в соме астроцита. Гене-

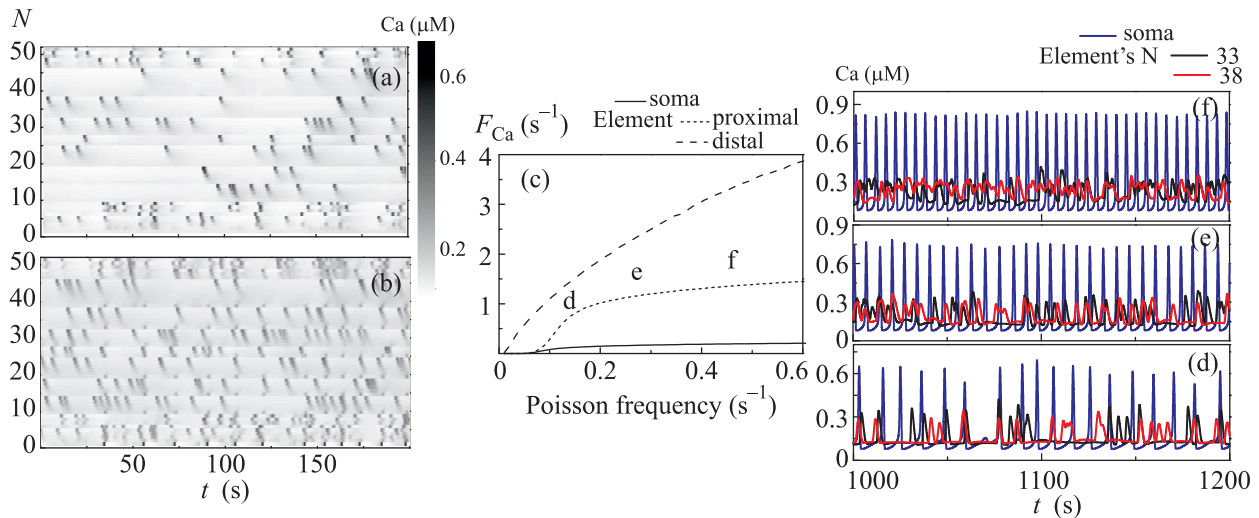


Рис. 6. (Цветной онлайн) (a, b) – Пространственно-временные диаграммы распределения внутриклеточной концентрации кальция в компарментной модели астроцита при стимуляции процессом Пуассона ($A = 0.1$ мМоль, $\tau = 0.5$ с): (a) $f = 0.047$ с $^{-1}$; (b) $f = 0.094$ с $^{-1}$. (c) – Зависимости средних частот генерации кальциевых сигналов в соме (сплошная линия) и в отростках (пунктирные линии) от частоты процесса Пуассона. Пунктирными линиями показаны средние частоты генерации кальциевых сигналов: во всех крайних элементах модели (distal $N = 4, 5, 7, 8, 13, 18, \dots, 52$), во всех соседних с сомой элементах (proximal $N = 1, 9, 14, 19, 25, 33, 39$). (d, e, f) – Временные реализации кальциевых сигналов в соме и отростке астроцита для разных значений частоты процесса Пуассона: (d) $f = 0.1$ с $^{-1}$; (e) $f = 0.2$ с $^{-1}$; (f) $f = 0.4$ с $^{-1}$. ($d_{Ca} = 0.2$; $d_{CaER} = 0.001$; $d_{IP3} = 0.8$)

рация кальциевого отклика в соме возможна только за счет пространственно-временной суммации повышений внутриклеточных концентраций кальция в нескольких отростках астроцита. Это подтверждает гипотезу о формировании кальциевого сигнала в соме астроцита за счет интеграции слабых химических воздействий, детектируемых на отростках, выдвинутую на основе экспериментальных данных [2].

Исследуем динамику модели под воздействием шумового сигнала, моделирующего локальные изменения концентраций нейротрансмиттера во внеклеточном пространстве вблизи астроцита. В качестве шумового сигнала рассматривалась пуассоновская последовательность импульсов. Стимуляция шумом осуществлялась по каждому крайнему элементу всех отростков. На рис. 6a и 6b представлены пространственно-временные диаграммы кальциевой активности всех элементов модели для двух разных средних частот процесса Пуассона. Видно, что чем выше частота стимуляции, тем больше частота генерации кальциевых сигналов на соме. Были рассчитаны зависимости средних частот генерации кальциевых сигналов в теле клетки и в отростках от частоты процесса Пуассона (см. рис. 6c). На рис. 6d–f представлены характерные временные реализации кальциевых сигналов в модели для трех разных значений частоты процесса Пуассона.

4. Обсуждение. Вопрос о роли астроглиальных клеток и их сетей в нейросигнализации в мозге до сих пор остается дискуссионным. Характерный временной масштаб кальциевых сигналов в астроцитах в сотни раз медленнее, чем динамика нейронов и нейронных сетей, вследствие чего астроциты активируются посредством временной суммации достаточно высокочастотных возмущений. Другими словами, астроцит в нейрон-глиальной сети работает как частотный детектор. Учет пространственной морфологии, осуществленный в морфофункциональной модели (1)–(4), обнаружил новые функциональные особенности астроцита с точки зрения сетевой сигнализации. Во-первых, локальные воздействия на отростки астроцита неспособны его активировать. Происходит эффект провала распространения кальциевой волны, достаточно типичный для систем “реакция-диффузия” [21, 22]. Второй, наиболее интересный момент, связан с тем, что активацию астроцита стимулируют синхронные (коррелированные) сигналы, детектируемые различными отростками с различных участков сети (см. рис. 1). Другими словами, астроцит может выступать как детектор пространственной синхронизации. Поскольку, как известно, кальциевый сигнал вызывает впоследствии синхронный в пространстве выброс нейроактивных веществ, регулирующих синаптическую нейротрансдукцию, то, таким

образом, астроцит способен стимулировать синхронные (коррелированные) разряды в различных точках нейронной сети. Известно, что пространственная синхронизация в мозге лежит в основе как различных когнитивных функций (внимания, распознавания, навигации, принятия решений и др.), так и различных патологий (эпилептические разряды и др.) и воздействие на астроциты теоретически способно корректировать эти функции.

Работа поддержана грантом РФФИ #16-32-60145, грантом Президента РФ МК-2909.2017.4. Авторы благодарят чл.-корр. РАН Семьянова А.В. за полезные обсуждения биологических аспектов динамики астроцитов.

1. A. Verkhratsky and A. Butt, *Glial Neurobiology*, Wiley: John Wiley Sons (2007).
2. W. J. Nett and S. H. Oloff, *J. Neurophysiology* **87**, 529 (2002).
3. A. Volterra, N. Liaudet, and I. Savtchouk, *Nature Reviews Neuroscience* **15**(5), 327 (2014).
4. A. Skupin, H. Kettenmann, and M. Falcke, *PLoS Comput Biol* **6**(8), e1000870 (2010).
5. Y. X. Li and J. Rinzel, *J. Theor. Biol.* **166**, 461 (1994).
6. F. Oschmann, K. Mergenthaler, E. Jungnickel, and K. Obermayer, *PLoS Comput. Biol* **13**(2), e1005377 (2017).
7. M. De Pitta, M. Goldberg, V. Volman, H. Berry, and E. Ben-Jacob, *J. Biolog. Phys.* **35**(4), 383 (2009).
8. V. V. Matrossov and V. B. Kazantsev, *Chaos* **21**, 023103 (2011).
9. M. Kang and H. Othmer, *Chaos* **19**, 037116 (2009).
10. V. B. Kazantsev, *Phys. Rev. E* **79**, 010901 (2009).
11. G. Ullah, P. Jung, and A. H. Cornell-Bell, *Cell Calcium* **39**, 197 (2006).
12. I. Lazarevich, S. V. Stasenko, and V. B. Kazantsev, *JETP Lett.* **105**, 210 (2017).
13. S. Yu. Gordleeva, S. V. Stasenko, A. V. Semyanov, A. E. Dityatev, and V. B. Kazantsev, *Frontiers in Computational Neuroscience* **6**, 92 (2012).
14. M. De Pitta, V. Volman, H. Berry, and E. Ben-Jacob, *PLoS Comput. Biol* **7**(12), e1002293 (2011).
15. V. Volman, E. Ben-Jacob, and H. Levine, *Neural Computation* **19**, 303 (2007).
16. D. E. Postnov, R. N. Koreshkov, N. A. Brazhe, and O. V. Sosnovtseva, *J. Biol. Phys.* **35**, 425 (2009).
17. Y. W. Wu, X. Tang, M. Arizono, H. Bannai, P. Y. Shih, Y. Dembitskaya, V. Kazantsev, M. Tanaka, S. Itohara, K. Mikoshiba, and A. Semyanov, *Cell Calcium* **55**, 119 (2014).
18. M. Khalid, A. Tervonen, I. Korkka, J. Hyttinen, and K. Lenk, *IFMBE Proc.* **65**, 623 (2017).
19. I. Patrushev, N. Gavrilov, V. Turlapov, and A. Semyanov, *Cell Calcium* **54**, 343 (2013).
20. С. Ю. Гордлеева, В. Б. Казанцев, В. В. Матросов, *Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика* **20**, 15 (2012).
21. J. C. Comte, S. Morfu, and P. Marquie, *Phys. Rev. E* **64**, 027102 (2001).
22. K. Kladko, I. Mitkov, and A. R. Bishop, *Phys. Rev. Lett.* **84**, 19 (1999).