



Биолог. журн. Армении, 2 (66), 2014

## МОДЕЛЬ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

А.С. ЧОБАНЯН, А.Г. КАРАПЕТЯН, О.А. МКРТЧЯН

*Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА*  
*anahitch@inbox.ru*

Описана математическая модель трипартитного синапса, используя модель химического синапса и астроцита, служащего в качестве обратной связи между постсинаптическим и пресинаптическим нейронами. В разработанной модели существует динамическая реципрокная взаимно-обратная связь между нейроном и астроцитом, т.е. работа классического синапса ведет к активации астроцита, и активация астроцита действует на пресинаптический нейрон, вызывая долгодлящуюся форму синаптической пластичности.

Такая модель трипартитного синапса может быть использована для изучения нейронных сетей различных структур мозга, вовлеченных в процессы обучения и памяти.

*Синапс – астроцит – трипартитный синапс – долгодлящаяся потенцияция – долгодлящаяся депрессия*

Սկարագրված է եռմասնի սինապսի մաթեմատիկական մոդելը, օգտագործելով քիմիական սինապսի մոդելը և աստրոցիտը, որը ծառայում է որպես հետադարձ կապ պոստսինապտիկ և պրեսինապտիկ նեյրոնների միջև: Մշակված մոդելում գոյություն ունի դինամիկական փոխադարձ հետադարձ կապ նեյրոնի և աստրոցիտի միջև, այսինքն դասական սինապսի աշխատանքը բերում է աստրոցիտի ակտիվացում, իսկ աստրոցիտի ակտիվացումը գործում է պրեսինապտիկ նեյրոնի վրա, առաջացնելով սինապտիկ պլաստիկության երկարատև ձևը:

Եռմասնի սինապսի մոդելը կարելի է օգտագործել նեյրոնային ցանցերը հետազոտելու համար, որոնք ներգրավված են ուսուցման և հիշողության մեջ:

*Սինապս – աստրոցիտ – եռմասնի սինապս – երկարատև պոտենցիացիա – երկարատև դեպրեսիա*

The mathematical model of tripartite synapse has been presented, using the model of chemical synapse and astrocyte, which serves as a feedback between the post- and presynaptic neurons. In the elaborated model there is a dynamic reciprocal feedback communication between neurons and astrocyte, i.e. work classic synapse leads to the activation of astrocyte and astrocyte activation acts on presynaptic neuron, causing a long form of synaptic plasticity.

Such model of tripartite synapse can be used to study neural networks in different brain structures involved in learning and memory.

*Synapse – astrocyte – Tripartite synapse – LTP – LTD*

Многочисленные нейрофизиологические исследования астроцитов последних лет выявили сложную картину их функций: астроциты являются функциональными партнерами нейронов в синаптической передаче, основным механизмом долговременной пластичности ЦНС и, следовательно, играют важную роль в клеточных процессах обучения и памяти [12, 13].

Было введено понятие трипартитного синапса (ТПС), состоящего из пресинаптического нейрона, постсинаптического нейрона и астроцита, служащего в качестве обратной связи между постсинаптическим и пресинаптическим нейронами [1]. В ТПС существует реципрокная взаимно-обратная связь между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами и астроцитом. Передатчик, освобождаемый пресинаптическим нейроном, влияет на работу астроцита через постсинаптический нейрон, а глиотрансмиттеры (глутамат, АТР), освобождаемые астроцитом, влияют на работу пресинаптического нейрона, что и приводит к изменению эффективности синаптической передачи, вызывая длительные формы синаптической пластичности [13, 14].

Целью настоящей работы является разработка математической модели ТПС, воспроизводящей различные формы долгодлящейся пластичности (LTP LTD).

**Материал и методика.** Нами разработана математическая модель ТПС, используя модель химического синапса и астроцита, служащего в качестве обратной связи между постсинаптическим и пресинаптическим нейронами. В разработанной модели существует динамическая реципрокная обратная связь между нейроном и астроцитом, т.е. работа классического синапса ведет к активации астроцита, а активация астроцита действует на пресинаптический нейрон, вызывая различные формы долгодлящейся пластичности (LTP, LTD).

На рис.1 представлена блок-схема работы модели ТПС.

Согласно рис.1, входом модели является определенная серия пресинаптических импульсов, рассматриваемая как последовательность  $\delta$  функций:

$$X(t) = \sum_{k=1}^N \delta(t - t_k).$$

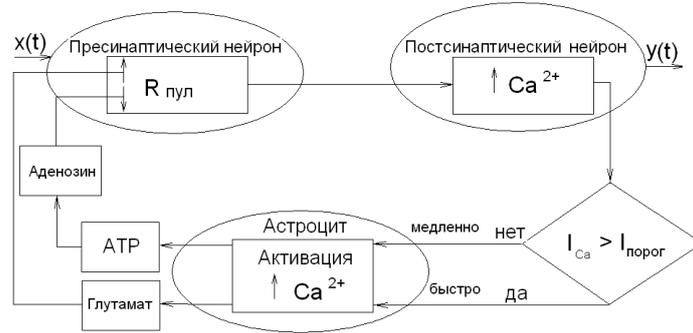


Рис.1. Блок-схема работы модели ТПС.

где  $t_k$  – момент поступления пресинаптических импульсов, отвечающих условиям:  $t_{k+1} > t_k, t_1 \geq 0$ .

Выходом модели является синаптический вес, который является нормализованным высвобождением передатчика:  $W_k = R(t_k) / R_0$ ,

где  $R(t_k)$  – количество передатчика в оперативном пуле R непосредственно до поступления k-ого импульса,  $R_0$  – количество передатчика в оперативном пуле перед приходом первого пресинаптического импульса в момент времени  $t < t_1$ .

Для математического описания процессов, происходящих в пресинаптической и постсинаптической частях синапса после подачи серии пресинаптических импульсов, нами использованы кинетические уравнения [15]. Следует отметить, что в уравнениях кальциевая концентрация внутри постсинапса заменена кальциевым током, поскольку диффузия ионов кальция из тонкого слоя вблизи поверхности мембраны постсинапса очень быстрая, и поэтому кальциевый ток в этом случае приблизительно пропорционален концентрации кальция внутри постсинапса [15].

Согласно модели, обратная связь между постсинаптическим и пресинаптическим нейронами, осуществляемая астроцитом, управляется концентрацией постсинаптического  $\text{Ca}^{2+}$ , и воздействует на величину пресинаптического R пула. Это действие имеет место в моменты поступления пресинаптических импульсов. В отсутствии пресинаптических импульсов изменения, созданные в R пуле астроцитом, уменьшаются с изменяемой постоянной времени (процесс восстановления).

В момент времени непосредственно перед поступлением каждого входного импульса, в зависимости от концентрации кальция в постсинаптическом нейроне, астроцитом запускаются два противоположных процесса. Первый процесс активируется астроцитом, когда концентрация кальция в постсинапсе выше порогового уровня. Активация первого процесса лежит в основе образования LTP. Второй процесс активируется астроцитом, когда концентрация кальция в постсинапсе ниже порогового уровня. Активация второго процесса лежит в основе образования LTD.

Представим математическое описание процессов, лежащих в основе образования LTP, с помощью механизма обратной связи, осуществляемого астроцитом. Для активации астроцита нами использован механизм – высвобождение кальция из запаса астроцита под действием  $\text{IP}_3$  [2].

Образование кальциевых колебаний внутри астроцита, т.е. активация астроцита с помощью вышеуказанного механизма, происходит следующим образом: при подаче высокочастотной стимуляции по аксонной терминали в постсинаптическом нейроне получаем кальциевые колебания. Соответственно получаем экстраклеточные кальциевые колебания, которые являются симметричным изменением кальциевых колебаний постсинаптического нейрона [17]. Экстраклеточные колебания  $\text{Ca}^{2+}$  вызывают активацию метаболитических кальций-чувствительных рецепторов – CaRs мембраны астроцита [4, 5]. Активация этих рецепторов приводит к образованию второго мессенджера –  $\text{IP}_3$  [16], что приводит к активации  $\text{IP}_3\text{R}$  мембраны запаса кальция астроцита, которые являются кальциевыми каналами [9]. Активация этих каналов приводит к выходу  $\text{Ca}^{2+}$  из запаса астроцита, что приводит к образованию кальциевых колебаний внутри астроцита [14].

Амплитуда кальциевых колебаний внутри астроцита определяется разностью кальциевого тока и порогового кальциевого тока в постсинапсе в моменты времени  $t_k$ .

Чем эта разность больше, тем больше амплитуда кальциевого тока в астроците.

Активация астроцита приводит к выделению глутамата в экстраклеточное пространство [11]. Количество передатчика, высвобожденного астроцитом из пула перед поступлением каждого пресинаптического импульса, описывается следующим уравнением:

$$G(t_k) = k_1 [\text{Ca}^{2+}]_i(t_k),$$

где  $k_1$  – постоянный параметр модели,

$[\text{Ca}^{2+}]_i(t_k)$  – концентрация кальция внутри астроцита перед поступлением каждого пресинаптического импульса.

Для получения кальциевых колебаний внутри пресинапса с помощью глутамата нами использован механизм – высвобождение кальция из запаса астроцита под действием  $\text{IP}_3$  [18].

Изменение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  внутри пресинапса перед приходом каждого пресинаптического импульса определяется количеством глутамата в экстраклеточном пространстве, выделенного астроцитом.

Активация этих рецепторов приводит к увеличению концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в пресинапсе, что приводит к увеличению количества готовых к высвобождению везикул [6].

Согласно разработанной модели, имеет место модификация R пула пресинапса перед приходом каждого пресинаптического импульса. Количество передатчика, передаваемое с помощью астроцита в R пул из запасного пула в момент времени  $t_k$ , зависит от значения  $F_p$  в момент времени, непосредственно перед поступлением пресинаптического импульса и описывается следующим уравнением:

$$v_k = P_F R_0 F_p(t_k),$$

где  $P_F$  – фактор обратной связи,  $F_p(t_k)$  – концентрация кальция в пресинапсе перед подачей k-го пресинаптического импульса.

В момент прихода  $k$ -го пресинаптического импульса количество медиатора в  $R$  пуле описывается следующим уравнением:

$$R_{F1}(t_{k+}) = R_{F1}(t_k^-) + v_k,$$

где  $R_{F1}(t_k^-)$  – количество передатчика в  $R$  пуле перед приходом каждого пресинаптического импульса,  $v_k$  – количество передатчика, передаваемое с помощью обратной связи из запасного пула в  $R$  пул в момент прихода импульса.

Между импульсами имеет место восстановление медиатора в запасном пуле с определенной постоянной времени –  $\tau_{F1}$ .  $\tau_{F1}$  – не постоянна, она изменяется при поступлении пресинаптических импульсов и описывается следующим уравнением:

$$\tau_{F1k} = \tau_{F1k(k-1)} + T_F |F_p(t_k^-)|,$$

где  $T_F = \tau_{F1,1}$  – постоянный параметр модели определяющий начальное значение  $\tau_{F1}$

Изменение количества медиатора в  $R$  пуле для  $t_k^+ < t_{k+1}$  описывается следующим уравнением:

$$R_{F1}(t) = R_{F1}(t_k^+) \exp(-(t-t_k)/\tau_{F1k}),$$

где  $R_{F1}(t_k^+)$  – количество передатчика в  $R$  пуле в момент прихода  $k$ -ого импульса.

Представим математическое описание процессов, лежащих в основе образования LTD, с помощью механизма обратной связи, осуществляемого астроцитом. Для активации астроцита нами использован механизм – вызванное кальцием  $Ca^{2+}$ – освобождение из запаса астроцита [2].

Экстраклеточные кальциевые колебания вызывают активацию определенных метаболитических кальций-чувствительных рецепторов мембраны астроцита. Активация этих рецепторов приводит к образованию паратгормона [19]. Паратгормон выводит  $Ca^{2+}$  из астроцита в экстраклеточное пространство, чтобы создать гомеостаз в ЦНС. При уменьшении  $Ca^{2+}$  внутри астроцита активируется Са-АТФ-аза насос, который связывается с  $Ca^{2+}$  и вводит  $Ca^{2+}$  внутрь запаса [10]. В данном случае  $Ca^{2+}$  служит вторым мессенджером для возникновения  $Ca^{2+}$ -волн внутри астроцита.

Амплитуда кальциевых колебаний внутри астроцита определяется разностью кальциевого тока и порогового кальциевого тока в постсинапсе в моменты времени  $t_k^-$ . Чем эта разность больше, тем больше амплитуда кальциевого тока в астроците.

Активация астроцита приводит к выделению в экстраклеточное пространство АТФ [8]. Перед поступлением каждого пресинаптического импульса количество АТФ, высвобожденное астроцитом, описывается следующим уравнением:

$$P(t_k^-) = k_2 [Ca^{2+}]_i(t_k^-),$$

где  $k_2$  – постоянный параметр модели,  $[Ca^{2+}]_i(t_k^-)$  – концентрация кальция внутри астроцита перед поступлением каждого пресинаптического импульса.

Выделенный астроцитом АТФ в экстраклеточное пространство превращается в аденозин и действует на метаболитические пуринергические рецепторы мембраны пресинапса-А1 [7]. Активация этих рецепторов приводит к уменьшению активности протеин киназы-А (ПКА) в пресинапсе, что приводит к уменьшению количества готовых к высвобождению везикул [7].

Активность ПКА перед поступлением каждого пресинаптического импульса определяется количеством АТФ, высвобождаемого астроцитом.

В моменты прихода пресинаптического импульса имеет место модификация  $R$  пула пресинапса. Количество передатчика, удаляемое из  $R$  пула в запасной пул зависит от значения  $F_D(P(t_k^-))$  в момент времени, непосредственно перед поступлением пресинаптического импульса и описывается следующим уравнением:

$$v_k = P_F R_0 / F_D(t_k^-),$$

где  $P_F$  – фактор обратной связи,  $F_D(t_k^-)$  – активность ПКА в пресинапсе перед подачей  $k$ -ого пресинаптического импульса.

Изменение количества медиатора в пуле  $R$  в момент прихода  $k$ -ого пресинаптического импульса описывается следующим уравнением:

$$R_{F2}(t_k^+) = R_{F2}(t_k^-) + A_F v_k,$$

где  $R_{F2}(t_k^-)$  – количество передатчика в  $R$  пуле перед приходом каждого пресинаптического импульса,  $v_k$  – количество передатчика, передаваемое с помощью обратной связи из  $R$  пула в запасной пул в момент прихода импульса.

Между импульсами имеет место восстановление медиатора в R пуле с определенной постоянной времени  $\tau_{F2}$ .  $\tau_{F2}$  – не постоянна, она увеличивается при поступлении пресинаптических импульсов и определяется активностью ПКА.

Изменение количества медиатора в R пуле для  $t_{k+} < t < t_{k+1}$  описывается следующим уравнением:

$$R_{F2}(t) = R_{F2}(t_k^+) \exp(-(t-t_k)/\tau_{F2k}),$$

где  $R_{F2}(t_k^+)$  – количество передатчика в R пуле в момент прихода k-ого импульса.

**Результаты и обсуждение.** Нейронные сети различных структур мозга, вовлеченные в процессы обучения и памяти, являются в настоящее время объектом пристального внимания. Поэтому на сегодняшний день раскрытие механизмов долгодлящейся синаптической пластичности имеет важное значение. Понимание механизмов долгодлящейся синаптической пластичности даст возможность исследовать работу нейронных сетей в различных структурах ЦНС, вовлеченных в процессы обучения и памяти.

В настоящее время идентифицировано множество разнообразных биохимических механизмов, лежащих в основе долгодлящейся синаптической пластичности. Предполагаемые биохимические механизмы основаны на связи постсинаптических изменений  $Ca^{2+}$  с пресинаптическими механизмами высвобождения передатчика [3].

Поскольку до сих пор многие биохимические механизмы неизвестны, разработка математических моделей химического синапса, моделирующих долгодлящуюся синаптическую пластичность, является весьма актуальной. Ранее нами разработана математическая модель химического синапса, воспроизводящая как кратковременную, так и долговременную синаптическую пластичность [15]. Согласно модели синапса, обратная связь управлялась концентрацией постсинаптического  $Ca^{2+}$  и действовала на величину пресинаптического R пула.

В предлагаемой модели ТПС в качестве обратной связи служит астроцит, работа которого управляется концентрацией кальция в постсинапсе. При подаче высокочастотной стимуляции по аксонной терминали в постсинапсе получаем кальциевые колебания выше порогового уровня. Соответственно получаем экстраклеточные кальциевые колебания, которые вызывают активацию определенных метаботропических кальций-чувствительных рецепторов CaRs мембраны астроцита, что и приводит к образованию второго мессенджера –  $IP_3$ .  $IP_3$  вызывает активацию  $IP_3$  – рецепторов мембраны запаса кальция астроцита, что приводит к образованию кальциевых волн внутри астроцита, т.е. к активации астроцита. Активация астроцита вызывает выделение глутамата из астроцита в экстраклеточное пространство. Выделенный астроцитом глутамат действует на метаботропические глутаматные рецепторы мембраны пресинапса, активация которых приводит к увеличению кальция в пресинапсе. Перед приходом каждого синаптического импульса увеличение концентрации кальция в пресинапсе приводит к модификации R пула пресинапса в моменты времени прихода импульсов. Между импульсами изменения, созданные в R пуле с помощью астроцита, уменьшаются с изменяемой постоянной времени, которая увеличивается при поступлении отдельных пресинаптических импульсов.

Итак, при подаче высокочастотной стимуляции работа астроцита вызывает увеличение количества передатчика в R пуле, что приводит к образованию LTP.

При подаче низкочастотной стимуляции по аксонной терминали в постсинапсе получаем кальциевые колебания ниже порогового уровня. Соответственно получаем кальциевые колебания в экстраклеточной среде, которые активируют определенные метаботропические кальций-чувствительные рецепторы мембраны астроцита, что приводит к образованию паратгормона. Паратгормон вызывает уменьшение кальция внутри астроцита, что приводит к активации Са-АТР-аза насоса. Са-АТР-аза насос вводит Са внутрь запаса кальция астроцита, что приводит к образованию кальциевых колебаний внутри астроцита, т.е. к активации астроцита.

Активация астроцита вызывает выделение АТР в экstrasинаптическое пространство. Выделенный астроцитом АТР в экstrasинаптическом пространстве превращается в аденозин, который действует на метаботропические пуринергические рецепторы мембраны пресинапса – А1. Перед приходом каждого пресинаптического импульса активация А1-рецепторов пресинапса вызывает уменьшение активности ПКА в пресинапсе, что приводит к модификации R пула пресинапса в моменты времени прихода импульсов. Между импульсами изменения, созданные в R пуле с помощью астроцита, уменьшаются с изменяемой постоянной времени, которая увеличивается при поступлении отдельных пресинаптических импульсов.

Итак, низкочастотная пресинаптическая стимуляция вызывает уменьшение количества передатчиков в R пуле, что приводит к образованию LTD.

Разработанная модель химического синапса может быть использована для изучения нейронных сетей в разных структурах мозга, вовлеченных в процессы обучения и памяти.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Araque A. et al.* Tripartite synapses: Glia the unacknowledged partner. *Trends in Neurosciences*, 22, 208-215, 1999.
2. *Berridge M.J.* Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature*, 361, 315-325, 1993.
3. *Fitzsimonds R.M. and Poo M.M.* Retrograde signaling in the development and modification of synapses. *Physiology Review*, 78, 1, 143-170, 1988.
4. *Hofer A.M. Brown E.M.* Extracellular calcium sensing and signalling. *Mol. Cell Biol*, 4, 530-538, 2003.
5. *Hofer A.M. et al.* Intercellular communication mediated by the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Biology*, 2, 392-397, 2003.
6. *Harald J.J. et al.* Calmodulin and Munc13 form a sensor/effector complex that controls short-term synaptic plasticity. *Cell*, 389-401, 2004.
7. *Jeong H.J. et al.* Adenosine A1 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in immature rat hippocampal CA1 neurons. *Neurophysiol*, 89, 1214-1222, 2003.
8. *Khakh B.S., Burnstock G.* The double life of ATP. *Sci. Am.*, 301, 84-90, 2009.
9. *Llano I. et al.* Intradendritic release of calcium induced by glutamate in cerebellar Purkinje cell. *Neuron*, 7, 577-583, 1991.
10. *Lytton J. et al.* Functional comparisons between isoforms of the sarcoplasmic or endoplasmic reticulum family of calcium pumps. *J. Biol. Chem*, 267, 14483-14489, 1992.
11. *Malarkey E. B., Parpura V.* Temporal characteristics of vesicular fusion in astrocytes: examination of synaptobrevin 2-laden vesicles at single vesicle resolution. *J. Physiology*, 589, 4271-4300, 2011.
12. *Noori R.H.* Substantial changes in synaptic firing frequencies induced by glial ATP hysteresis. *Biosystems*, 105, 238-242, 2011.
13. *Perez A., Araque A.* Astrocyte- neuron interaction at tripartite synapses. *Current Drug Targets*, 14, 1220-1224, 2013.
14. *Rusakov D.A. et al.* Astrocytes as regulators of synaptic function: A quest for the Ca<sup>2+</sup> master key. *Neuroscientist*, 11, 1-11, 2011.
15. *Sargsyan A.R. et al.* A model synapse that incorporates the properties of short – and long-term synaptic plasticity. *Neural Networks*, 16, 1161-1177, 2003.
16. *Schoepp D.D. and Conn P.I.* Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends Pharmacol Sci*, 14, 13-20, 1993.
17. *Torres A. et al.* Extracellular Ca<sup>2+</sup> acts as a mediator of communication from neurons to glia. *Neuroscience*, 5, 1-11, 2012.
18. *Tewari S. et al.* A mathematical model for astrocytes mediated LTP at A1 hippocampal synapses. *J. Comput. Neurosci*, 28, 1-14, 2012.

Поступила 20.11.2013