



•Փորձարարական և տեսական հոդվածներ• *Экспериментальные и теоретические статьи*
•Experimental and theoretical articles•

Биолог. журн. Армении, 4 (67), 2015

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ АСТРОЦИТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ КАЛЬЦИЕВЫХ КОЛЕБАНИЙ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОГО НЕЙРОНА

А.С. ЧОБАНЯН, А.Л. ГРИГОРЯН, А.А. МЕЛКОНЯН, О.А. МКРТЧЯН

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

Предложена математическая модель поведения астроцита при различных условиях кальциевых колебаний постсинаптического нейрона. Разработанная модель астроцита может использоваться для исследования долгодлящейся синаптической пластичности в трипартитном синапсе (ТПС).

Модель астроцита – кальциевые колебания постсинаптического нейрона

Առաջարկված է աստրոցիտի վարքագծի մաթեմատիկական մոդել պոստսինապտիկ նեյրոնի կալցիումի տատանումների տարբեր պայմաններում: Աստրոցիտի մոդելը կարող է օգտագործվել եռմասանի սինապսում երկարատև սինապտիկ ճկունության ուսումնասիրման ժամանակ:

Աստրոցիտի մոդելը – կալցիումի տատանումները պոստսինապտիկ նեյրոնում

A mathematical model of the behavior of astrocyte in different conditions of calcium oscillations of postsynaptic neuron was proposed. The developed model of astrocyte can be used to study the long synaptic plasticity in tripartite synapse.

Model of astrocyte – calcium oscillations of postsynaptic neuron

Многочисленные нейрофизиологические исследования (за последние два десятилетия) функции глиальных клеток выявили следующее: не только нейроны участвуют в передаче информации в мозгу, но и глиальные клетки играют большую роль в обработке информации в ЦНС [9, 10]. Среди разных типов глиальных клеток именно астроциты являются основным механизмом долгодлящейся синаптической пластичности и, следовательно, играют важную роль в клеточных процессах обучения и памяти [2].

В настоящей работе представлено математическое описание поведения астроцита при различных условиях кальциевых колебаний постсинаптического нейрона. Именно характер изменения кальциевых колебаний вызывает различные процессы, протекающие в астроците, приводящие или к долгодлящейся потенциации или к долгодлящейся депрессии в синапсе.

Материал и методика. Возможны 2 формы характера изменения кальциевых колебаний постсинаптического нейрона. Первой формой являются внутриклеточные кальциевые колебания постсинаптического нейрона, полученные при высокочастотной тетанической стимуляции пресинаптического нейрона. Соответственно получаются экстраклеточные кальциевые колебания, которые являются симметричным изменением кальциевых колебаний постсинаптического нейрона [14]. Тогда работа астроцита происходит следующим образом: экстраклеточные колебания Ca^{2+} вызывают активацию метаболитических кальций-чувствительных рецепторов (CaRs) мембраны астроцита [4, 5]. Активация этих рецепторов приводит к образованию второго мессенджера – инозитолтри-фосфата (IP_3) [13], что приводит к активации IP_3 рецепторов мембраны запаса кальция астроцита, которые являются кальциевыми каналами [7]. Активация этих каналов приводит к выходу Ca^{2+} из запаса астроцита, что приводит к активации астроцита, т.е. образованию кальциевых колебаний внутри астроцита [12]. Изменение $[Ca^{2+}]$ в астроците после поступления k -ого импульса описывается следующим уравнением:

$$Ca_Ast(t_k^+) = Ca_Ast(t_k^-) + K1 * (Ca_Post(t_k^-) - 1),$$

где $Ca_Ast(t_k^-)$ – $[Ca^{2+}]$ в астроците перед подачей k -ого импульса,
 $Ca_Post(t_k^-)$ – $[Ca^{2+}]$ в постсинапсе перед подачей k -ого импульса,
 $K1$ – постоянный параметр модели астроцита.
 Изменение $[Ca^{2+}]$ в астроците для $t_k^+ < t < t_{k+1}$ описывается следующим уравнением:

$$Ca_Ast(t_{k+1}^-) = Ca_Ast(t_k^+) * \exp(-(t - t_k) / \tau_1),$$

где τ_1 – постоянный параметр модели астроцита
 Активация астроцита приводит к выделению глутамата из астроцита в экстраклеточное пространство [2]. Количество передатчика, высвобожденного астроцитом после поступления k -ого пресинаптического импульса, описывается следующим уравнением:

$$Glut_Ast(t_k^+) = Glut_Ast(t_k^-) + K2 * Ca_Ast(t_k^+),$$

где $Glut_Ast(t_k^-)$ – концентрация глутамата в экstrasинаптическом пространстве перед поступлением k -ого импульса
 $K2$ – постоянный параметр модели астроцита.
 Изменение количества медиатора в экstrasинаптическом пространстве для $t_k^+ < t < t_{k+1}$ описывается следующим уравнением:

$$Glut_Ast(t_{k+1}^-) = Glut_Ast(t_k^+) * \exp(-(t - t_k) / \tau_2),$$

где τ_2 – постоянный параметр модели астроцита.
 Второй формой характера изменения кальциевых колебаний являются внутриклеточные кальциевые колебания постсинаптического нейрона, полученные при низкочастотной тетанической стимуляции пресинаптического нейрона. Соответственно получаются экстраклеточные кальциевые колебания, которые являются симметричным изменением кальциевых колебаний постсинаптического нейрона [13]. Тогда работа астроцита происходит следующим образом: экстраклеточные кальциевые колебания вызывают активацию определенных метаболитических кальций-чувствительных рецепторов мембраны астроцита. Активация этих рецепторов приводит к образованию паратгормона [14]. Паратгормон выводит Ca^{2+} из астроцита в экstrasинаптическое пространство для создания гомеостаза в ЦНС. Уменьшение Ca^{2+} внутри астроцита активирует Ca -АТФ-аза насос, который связывается с Ca^{2+} и выводит его из запаса [3,8]. В данном случае Ca^{2+} служит вторым мессенджером для возникновения Ca^{2+} -волн внутри астроцита.

Изменение $[Ca^{2+}]$ в астроците после прихода k -ого пресинаптического импульса описывается следующим уравнением:

$$Ca_Ast(t_k^+) = Ca_Ast(t_k^-) - K3 * (Ca_Post(t_k^-) - 1),$$

где $Ca_Ast(t_k^-)$ - $[Ca^{2+}]$ в астроците перед подачей k -ого импульса,
 $Ca_Post(t_k^-)$ - $[Ca^{2+}]$ в пресинапсе перед подачей k -ого импульса,
 $K3$ -постоянный параметр модели астроцита.
 Изменение $[Ca^{2+}]$ в астроците для $t_k^+ < t < t_{k+1}$ описывается следующим уравнением:

$$Ca_Ast(t_{k+1}^-) = Ca_Ast(t_k^+) * \exp(-(t - t_k) / \tau_3),$$

где τ_3 – постоянный параметр модели астроцита.

Активация астроцита приводит к выделению аденозинтрифосфата (АТФ) в экstrasинаптическое пространство [2]. Количество передатчика, высвобожденного астроцитом после поступления k -ого пресинаптического импульса, описывается следующим уравнением:

$$ATP_Ast(t_k^+) = ATP_Ast(t_k^-) + K4 * Ca_Ast(t_k^+),$$

где $K4$ - постоянный параметр модели астроцита

$ATP_Ast(t_k^-)$ - количество медиатора в экstrasинаптическом пространстве перед поступлением k -ого импульса.

Изменение количества медиатора в экstrasинаптическом пространстве для $t_k^+ < t < t_{k+1}$ описывается следующим уравнением:

$$ATP_Ast(t_{k+1}^-) = ATP_Ast(t_k^+) * \exp(-(t - t_k) / \tau_4);$$

где τ_4 – постоянный параметр модели астроцита.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе представлены результаты математического моделирования поведения астроцита, полученные при различных условиях кальциевых колебаний постсинаптического нейрона. На рис.1. представлены результаты моделирования поведения астроцита в случае первой формы характера изменения кальциевых колебаний постсинаптического нейрона, полученной при раздражении пресинаптического нейрона тетанической стимуляцией высокой частоты (30 импульсов с частотой 100 гц).

Согласно рис. 1 (сплошная кривая), при высокочастотной тетанической стимуляции наблюдается положительный сдвиг $[Ca^{2+}]$ в постсинапсе. $[Ca^{2+}](t_k^-) > [Ca^{2+}]_{\text{порога}}$. Чем больше положительный сдвиг $[Ca^{2+}]$ в постсинапсе (пунктирная кривая), тем больше амплитуда $[Ca^{2+}]$ в астроците.

Чем больше амплитуда $[Ca^{2+}]$ в астроците (точечная кривая), тем больше количество выделенного астроцитом глутамата.

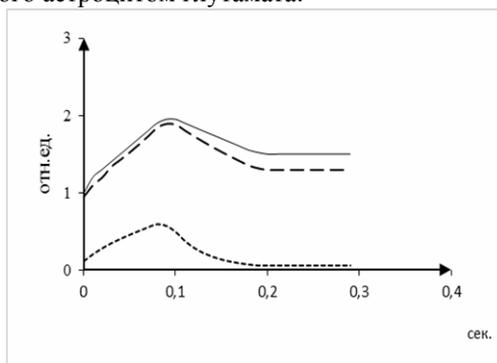


Рис.1. Сплошная кривая – реакция постсинаптического нейрона на высокочастотную тетаническую стимуляцию. Пунктирная кривая – изменение динамики $[Ca^{2+}]$ в астроците. Точечная кривая – изменение концентрации глутамата в экstrasинаптическом пространстве.

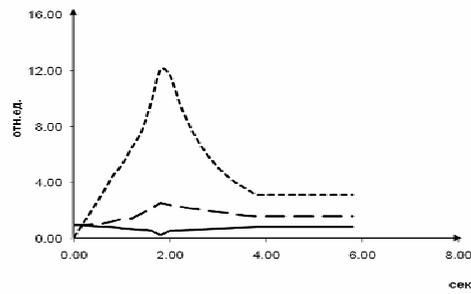


Рис.2. Сплошная кривая – реакция постсинаптического нейрона на низкочастотную тетаническую стимуляцию. Пунктирная кривая – изменение динамики $[Ca^{2+}]$ в астроците. Точечная кривая – изменение концентрации АТФ в экстраклеточном пространстве.

На рис.2. представлены результаты моделирования поведения астроцита в случае второй формы характера изменения кальциевых колебаний постсинаптического нейрона, полученной при раздражении пресинаптического нейрона тетанической стимуляцией низкой частоты (30 импульсов с частотой 5гц).

Согласно рис. 2 (сплошная кривая), при низкочастотной тетанической стимуляции наблюдается отрицательный сдвиг $[Ca^{2+}]$ в постсинапсе $[Ca^{2+}](t_k) < [Ca^{2+}]_{\text{порога}}$. Чем больше отрицательный сдвиг $[Ca^{2+}]$ в постсинапсе, тем больше амплитуда $[Ca^{2+}]$ в астроците (пунктирная кривая). Чем больше амплитуда $[Ca^{2+}]$ в астроците (точечная кривая), тем больше количество выделенного астроцитом АТФ. Параметры модели астроцита представлены в табл. 1.

Таблица 1. Значение параметров модели астроцита

Высокочастотная стимуляция				Низкочастотная стимуляция			
K1	K2	tau1	tau2	K3	K4	tau3	tau4
1.1	0,1	6,7	1,01	1.1	0,3	100	20

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.

На сегодняшний день многие биохимические механизмы неизвестны, поэтому разработка математических моделей химического синапса, моделирующих долгодлящуюся синаптическую пластичность, является весьма актуальной. В разработанной нами модели работа астроцита управляется концентрацией кальция в постсинапсе. В результате работы астроцит выделяет или глутамат – при высокочастотной тетанической стимуляции, или АТФ – при низкочастотной тетанической стимуляции. Выделенные астроцитом глиотрансмиттеры приводят к изменению характера работы пресинаптического нейрона, что приводит к образованию долгодлящихся форм синаптической пластичности.

В случае кальциевых колебаний постсинаптического нейрона, полученных при высокочастотной тетанической стимуляции (рис.1, сплошная кривая), выделенный астроцитом глутамат влияет на работу пресинаптического нейрона следующим образом; глутамат приводит к увеличению $[Ca^{2+}]$ в пресинапсе выше порога. Увеличение $[Ca^{2+}]$ выше порога приводит к активации протеинкиназы А (ПКА).

Активация ПКА приводит к модификации оперативного пула пресинаптического нейрона, т.е. перемещению определенного количества медиатора из запасного пула в оперативный пул в моменты подачи пресинаптических импульсов. Количество перемещенного медиатора зависит от активности ПКА перед приходом каждого пресинаптического импульса. Чем больше активность ПКА, тем больше медиатора перемещается из запасного пула в оперативный пул, что и приводит к долгодействующей потенциации [11].

В случае кальциевых колебаний постсинаптического нейрона, полученных при низкочастотной тетанической стимуляции (рис.2, сплошная кривая), выделенный астроцитом АТФ влияет на работу пресинаптического нейрона следующим образом: АТФ приводит к уменьшению $[Ca^{2+}]$ в пресинапсе ниже порога, что приводит к уменьшению активации ПКА. Уменьшение активации ПКА приводит к модификации оперативного пула пресинаптического нейрона, т.е. перемещению определенного количества медиатора из оперативного пула в запасной пул пресинаптического нейрона в моменты подачи пресинаптических импульсов. Количество перемещенного медиатора зависит от активности ПКА перед приходом пресинаптических импульсов. Чем меньше активность ПКА, тем больше медиатора перемещается из оперативного пула в запасной пул пресинаптического нейрона, что приводит к долгодействующей депрессии [11]. Разработанная модель поведения астроцита при различных условиях кальциевых колебаний постсинаптического нейрона в совокупности с предложенной ранее моделью [1] может быть использована для исследования процессов, протекаемых в ТПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чобанян А.С., Каранетян А.Г., Мкртчян О.А. Модель нейроглиальных взаимоотношений в процессе синаптической передачи. Биолог. журн.Армении, 2, 29-34, 2014.
2. Ben Achour S., Pascual O. Glia: The many ways to modulate synaptic plasticity. *Neurochemistry international*, 57, 440-445, 2010.
3. Berridge M. J. Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature*, 361, 315-325, 1993.
4. Hofer A.M. Brown E.M. Extracellular calcium sensing and signalling. *Mol. Cell Biol*, 4, 530-538, 2003.
5. Hofer A.M. Intercellular communication mediated by the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Biology*, 2, 392-397, 2003.
6. Khakh B.S., Burnstock G. The double life of ATP. *Sci. Am.*, 301, 84-90, 2009.
7. Llano I., Dreesen J., Kano M., Konnerth A. Intradendritic release of calcium induced by glutamate in cerebellar Purkinje cell. *Neuron*, 7, 577-583, 1991.
8. Lytton J., Westin M., Burk S.E., Shull Ge. Functional comparisons between isoforms of the sarcoplasmic or endoplasmic reticulum family of calcium pumps. *J. Biol. Chem*, 267, 14483-14489, 1992.
9. Noori R.H. Substantial changes in synaptic firing frequencies induced by glial ATP hysteresis. *Biosystems*, 105, 238-242, 2011.
10. Perez A., Araque A. Astrocyte- neuron interaction at tripartite synapses. *Current Drug Targets*, 14, 1220- 1224, 2013.
11. Pablo E. Rab3A is essential for mossy fibre long-term potentiation in the hippocampus, *Nature*, 388, 590-592, 1997.
12. Rusakov D.A., Zheng K., Henneberger C. Astrocytes as regulators of synaptic function: A quest for the Ca^{2+} master key. *Neuroscientist*, 11, 1-11, 2011.
13. Schoepfm D.D., Conn P.I. Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends Pharmacol Sci*, 14, 13-20, 1993.
14. Torres A., Wang F., Qxu, Fujita T., Dobrowolski R. Extracellular Ca^{2+} acts as a mediator of communication from neurons to glia. *Neuroscience*, 5, 1-11, 2012.

Поступила 24.08.2015