

А.К. КРЫЛОВ

Институт психологии РАН, Москва
neuru@mail.ru

АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНА КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТАБОЛИТОВ*

Активность нейрона описывается как целенаправленная. Проведено сравнение с представлениями о нейроне как проводнике входных воздействий. Активность нейрона рассмотрена как способ получения метаболитов. Предложена модель сопряжения активности нейрона и энергозатрат на активность с последующим усилением энергетики нейрона и увеличением пула метаболитов, который в дальнейшем расходуется на биосинтез. Моделируется феномен избыточной компенсации затрат нейрона на активность, который в биологии считается смыслом активности.

Ключевые слова: активность, глутамат, нейрон, энергетика клетки

Введение

Активность нейрона, как феномен, может быть рассмотрена исходя из разных парадигм [1-5]. В зависимости от выбранной парадигмы, причины и цели нейронной активности оказываются разными.

В древности и в средние века действия индивида объяснялись движениями его души, которая считалась непознаваемой объективными методами. В XVII в., вследствие развития механики, появилась механистическая метафора работы мозга – Декарт предположил наличие сходства между функционированием фонтана (движение воды по трубам) и нервной системы человека (движение «животных духов» по нервам). В дальнейшем на основе этих общефилософских материалистических представлений И.П.Павловым была развита теория рефлекса. В ней представления Декарта были выражены постулатом о детерминации внешним стимулом последующего поведения (называемого «реакцией»). Мы считаем [2,3], что сущность теории рефлекса можно выразить следующей формулировкой: индивид, в своем действии и состоянии, объективно отражает предшествующий внешний сигнал. Под «внешним сигналом» здесь понимает-

* Работа выполнена по государственному заданию ФАНО России №0159-2017-0009.

ся воспринимаемая организмом часть внешней среды. Это утверждение представимо следующей формулой:

$$Y(t + \tau) = f(S(t)), \tau > 0 \quad (1)$$

где $S(t)$ – внешний сигнал воспринимаемый индивидом; $Y(t)$ – действие индивида в момент t ; f – некоторая функция. Эта формула описывает причинно-следственную связь – причиной является внешний сигнал (S), следствием является действие индивида (Y): если S , то Y . Эта формула соответствует базовому понятию в математике – функции (функциональному преобразованию).

В рамках этой парадигмы реактивности усматривают сходство между очередной новинкой технического прогресса и живым организмом. Рассматривались аналогии между мозгом и гидравлической машиной, затем, в начале XX в., телефонным коммутатором, а в середине XX в. пришла новая метафора, полагающая мозг аналогом компьютера [6,7]. Ролью нейрона, как и мозга в целом, в соответствии с «вычислительной метафорой», оказалось перекодирование входного сигнала в выходной (обзор развития представлений о мозге см. в [1-3, 5]).

В 1943 МакКаллок и Питтс создали модель нейрона, в которой провели аналогию между работой нейрона и логического элемента (вычислителя) [6]. Несмотря на предупреждение авторов, аналогия была принята многими последователями как реальное описание работы нейрона. На основе этих идей развивается направление искусственных нейронных сетей (Neural Networks) [7]. Модельный нейрон суммирует приходящие к нему сигналы, применяет к сумме функциональное преобразование и с задержкой один такт выдает на выход результат вычисления (рис.1, слева) – как раз в соответствии с нашей формализацией парадигмы реактивности (см. формулу 1). В 1952 Хожкин и Хаксли создали модель проведения нервного импульса по аксону с помощью уравнений, аппроксимирующих ионные токи [8]. Эта модель, однако, была затем распространена на всю клетку, и весь нейрон оказался проводником электрического тока, интегратором и проводником входящих сигналов. Хотя реакция нейрона зависит от его внутреннего состояния, но само внутреннее состояние определяется предшествующими входными сигналами, поэтому такие представления остаются в рамках парадигмы реактивности (см. формулу 1) [2,3].

Эта парадигма реактивности позволяет любые математические операции, состоящие из последовательности функциональных преобразований над матрицами, рассматривать как последовательность работы слоев мозга [7]. Успешность прикладной математики в решении практических задач на основе такой аналогии между нейроном и калькулятором, поддержива-

ет эту аналогию и способствует развитию математических методов нейронной информатики как раздела прикладной математики [7].

Парадигма реактивности применительно к работе мозга подвергается критике в психологии и психофизиологии и в качестве альтернативы рассматривается парадигма активности, основанная на представлениях о целенаправленности [1-5, 9-12]. Парадигма активности рассматривает активность любой клетки или целого организма как способ достижения цели – нового соотношения со средой [1, 10]. На уровне нейрона спайковая активность рассматривается как способ получить необходимые метаболиты от соседних клеток [1, 4, 10].

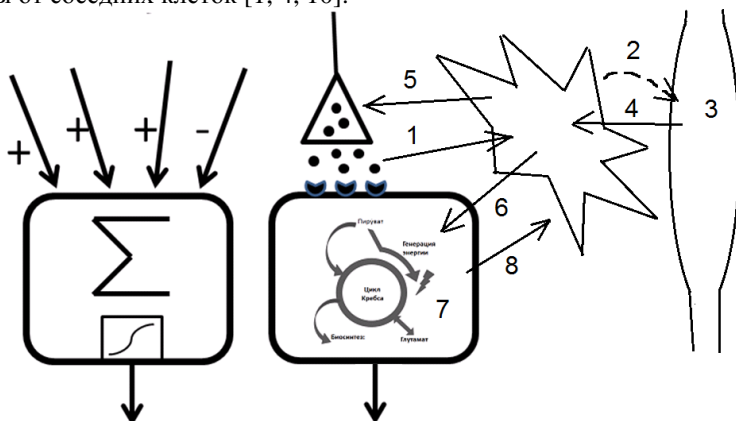


Рис. 1. Слева: модель нейрона как сумматора электрических сигналов. Пресинаптические воздействия суммируются, к сумме применяется нелинейная функция, и результат вычисления выдается на выход. Справа: биологические процессы, происходящие при воздействии на нейрон. Глутамат выходит из синаптической щели и захватывается (1) глиальными клетками. Глиальные клетки воздействуя на капилляр (2) расширяют его (3), что увеличивает приток метаболитов к глиальной клетке (4). Глиальная клетка выделяет глутамин, который захватывается пресинапсом (5), лактат и прочие метаболиты захватываются нейроном (6) и активируют его дыхание в цикле Кребса, усиливают энергопродукцию нейрона (7). Активация нейрона, меняя ионный состав в среде, активирует глиальную клетку (8)

Активация нейрона приводит не только к генерации спайков и движению токов по аксону [8]. Активация нейрона приводит к активации соседних глиальных клеток, которые получают метаболиты (глюкозу) из кровотока и снабжают метаболитами (лактат и пр.) активный нейрон (рис. 1 справа) [13, 14]. При активации нейрона происходит усиление его дыхания (потребления кислорода для генерации энергии в митохондриях в

цикле Кребса), т.е. происходит не только усиление затрат энергии на спайковую активность, но и усиление энергопродукции [14-18]. Пресинаптический выброс глутамата не только активирует постсинаптический нейрон (как предполагается в модели МакКаллока-Питтса [6] и в классической модели нейрона в нейроинформатике [7]). Глутамат, вытекает из синаптической щели и активирует ближайшие глиальные клетки, которые, потребляя этот глутамат, выделяют метаболиты - глутамин, лактат, АТФ и интермедиаты цикла Кребса, которые потребляются синапсами и нейроном (рис. 1, справа) [13, 14, 17]. Поэтому и медиаторное воздействие на нейрон, и возбуждение нейрона, способствуют притоку метаболитов к нему. При этом глиальные клетки в этой микрообласти расширяют капилляр и усиливают кровоток в эту область и так усиливают приток метаболитов [13, 14, 19]. Поэтому приходящие к нейрону «возбуждения» активируют локальный кровоток и приводят к получению «возбуждающимся» нейроном метаболитов [20].

Понятно, что весь мозг не может одновременно усилить приток метаболитов всем нейронам, необходима некоторая последовательность и организация. Такая организация обеспечивается путем поведенческой специализации нейронов при обучении [10-12] – нейрон становится активным только при решении определенной поведенческой задачи, своей активностью обеспечивает совершение определенного поведенческого акта (относительно которого нейрон специализировался). Так, усиленный приток метаболитов получают именно те нейроны, которые работают в данной задаче, обеспечивая совершение текущего поведенческого акта [20]. Именно совершаемым поведенческим актом определяется, какие нейроны получают дополнительные метаболиты во время и после своей активности.

Энергетическое состояние нейрона определяется митохондриями - органеллами нейрона, являющиеся для него основными генераторами энергии, которые в химическом цикле Кребса окисляют кислородом лактат и используют прочие метаболиты, получаемые от глиальных клеток, в результате чего энергия окисления запасается в форме АТФ. Митохондрии последовательно находятся в трех состояниях: покой, активность, отдых после активности [21]. В фазе «отдых после активности» генерация энергии усилена по сравнению с фазой покоя, а поскольку уже нет затрат на энергообеспечение активности нейрона, получается избыточная энергия, которую клетка использует на восстановление, репарацию, биосинтез (синтез белков) [21-23]. Поэтому есть биохимические основания, применяя парадигму активности к нейрону [1, 2, 10], считать, что активность нейрона приводит к усилению притока метаболитов к нему и после за-

вершения активности позволяет оказаться в фазе энергетической «сверх-компенсации», получить метаболический бонус за свою активность, который можно расходовать на весьма затратный биосинтез [21-23]. Этот цикл смены фаз энергетики митохондрий покой-активность-отдых является «элементарным биохимическим циклом возбуждения» и происходит за десятки миллисекунд [21]. Это вполне соответствует длительностям активации нейронов при совершении поведенческих актов [10-12].

В настоящей работе проведено биологическое обоснование представлений об активности нейрона с т.зр. парадигмы активности и далее формулируется модель этих процессов, с целью формализации описанных нейробиологических процессов. Впервые предлагается модель усиления биосинтеза как следствия активации нейрона.

Моделирование сопряжения активности нейрона и энергетики

Рассмотрение роли активации нейрона исходя из парадигмы активности позволяет выдвинуть следующие модельные положения: при активации нейрона происходит не только усиление энергозатрат на спайковую активность, но и активация соседних глиальных клеток приводит к усилению притока метаболитов (лактат) и интермедиатов цикла Кребса в митохондрии нейрона, в результате чего продукция энергии (АТФ) и пул интермедиатов возрастают; при прекращении активности нейрона образуются избыточные энергия (АТФ) и интермедиаты, которые расходуются путем усиления биосинтеза на репаративные процессы в клетке или обучение (которое требует формирования новых белков). В настоящей модели введены переменные: E – величина запаса энергии в нейроне, соответствует количеству молекул АТФ в клетке; I – амплитуда активности энергосистемы клетки, соответствует величине пула интермедиатов цикла Кребса митохондрий. Обе величины нормированы к 1. Зависимости изменения энергозаряда (dE/dt) и амплитуды (dI/dt) активности энергосистемы нейрона от величины энергии (E) и амплитуды (I) в модели:

$$\frac{dE}{dt} = 0.1 \left[I(t) \frac{1-E(t)}{1.1-E(t)} - (AF + A(t)) \frac{E(t)}{0.1+E(t)} \right] \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = 0.01 \left[I(t) \frac{1-I(t)}{1.1-I(t)} (1 - gb(E(t))) - gb(E(t)) \frac{I(t)}{0.1+I(t)} \right]$$

Здесь AF – величина базовых энергозатрат нейрона (равна 0,1), $A(t)$ – энергозатраты при активации нейрона (равны 0,2). Считаем, что скорость изменения активности энергосистемы (dI/dt), связанная с изменением пула интермедиатов цикла Кребса, на порядок медленнее, чем скорость ге-

нерации энергии (dE/dt), поэтому коэффициент 0,01 во втором уравнении на порядок меньше, чем коэффициент 0,1 в первом. Функция активации биосинтеза gb выбрана так, чтобы биосинтез активировался выше среднего при превышении энергосостоянием (E) величины 0,8:

$$gb(x) = \frac{1}{1 + e^{\frac{0.8-x}{0.05}}}$$

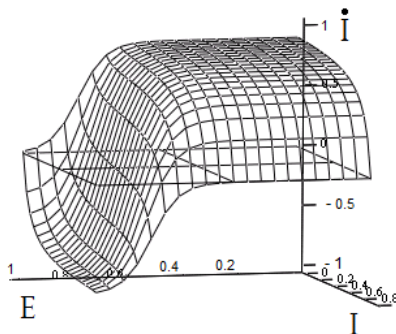


Рис. 2. Зависимость изменения амплитуды (dI/dt) активности энергосистемы нейрона (вертикальная ось) от величины энергии (E) и амплитуды (I) в модели. Положительные значения соответствуют скорости притока интермедиатов в цикл Кребса, отрицательные - их оттоку на биосинтез, что происходит при больших значениях E (в левой части графика), т.е. при высоком энергетическом состоянии

В уравнении для dE/dt первое слагаемое отражает мультиплицирующее влияние интермедиатов I на генерацию энергии, второе слагаемое отражает расход энергии на базовый метаболизм AF и спайковую активность $A(t)$. Во уравнении для dI/dt первое слагаемое отражает усиление амплитуды энергосистемы (увеличение пула интермедиатов) при низком энергосостоянии, которое совпадает со сниженным биосинтезом, второе слагаемое – расход интермедиатов на биосинтез при высоком энергосостоянии. На рис.2 показан график этой зависимости.

Рассматривались короткая (25 тактов) и более длительная (50 тактов) активация нейрона. На рис.3 показана полученная динамика переменных модели. В обоих случаях получен эффект усиления энергетики клетки (рис.3, показан вертикальной стрелкой) после первичного снижения. При длительной активности фаза усиления энергетики может наступать еще до завершения активности нейрона (рис.3, справа, диагональная стрелка) и зависит от параметров энергосистемы и скорости притока метаболитов.

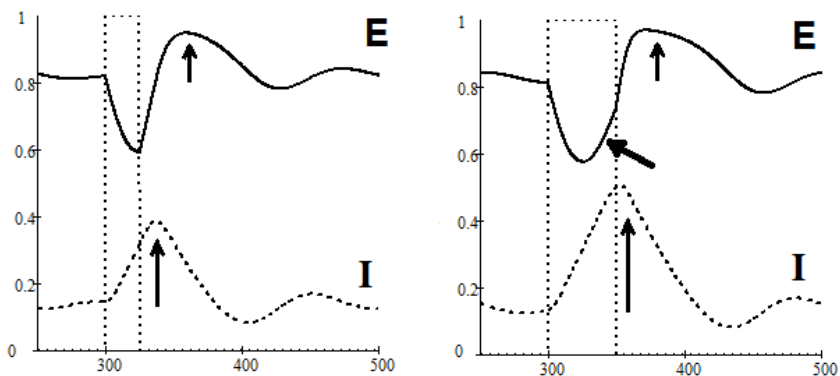


Рис. 3. Динамика величины энергетического заряда (E) и активности энергосистемы (I) в покое и при функциональной активности нейрона. Интервал активности обозначен вертикальными точечными линиями. Вертикальными стрелками показаны фазы усиления энергетике после активности, относительно фоновому уровню до активности. По вертикали – величины нормированы к максимальным значениям. По горизонтали – время в тактах. Слева – длительность активации 25 тактов. Справа – длительность активации 50 тактов. Диагональной стрелкой показано, что рост энергозаряда (E) может начаться еще во время активации нейрона

Обсуждение

Ранее нами была создана базовая модель сопряжения энергетики и биосинтеза в клетке [4, 24], в которой причиной активности нейрона были колебания энергии, вызванные колебаниями биосинтеза. В ней водителем ритмов функциональной активности и энергетики был ритм биосинтеза (ритм синтеза белка). Эта модель предполагала первичность процессов биосинтеза, ритм которого не зависит от величины энергии в клетке, от колебаний АТФ [25]. С другой стороны известно, что синтез белка угнетается в фазы снижения энергобаланса [23].

Настоящая модель призвана описать феномен сверхкомпенсации - усиления биосинтеза после функциональной активности («нагрузки») [21-23], т.е. активация нейрона рассмотрена как первопричина. Такое положительное влияние активности («нагрузка») может иметь только, если попадает в положительные фазы колебаний энергетики [23]. Компенсаторные процессы носят характер опережающей подготовки энергетики к будущей функциональной нагрузке («опережающее отражение» по П.К.Анохину [9]) [26] и внешнее воздействие рассматривается клеткой или организмом как предсказание дальнейших событий [1, 9, 10, 27]. Поэтому можно

предполагать, что нейроны образуют связи друг с другом, сильно привязанные к локальному метаболизму, чтобы эти связи носили опережающий метаболический характер и вписывались в систему метаболизма организма (и закономерностей среды), и были подчинены ей. Нейронная активность при этом сама привязана к поведенческим актам [10-12]. Поэтому можно предполагать, что законы формирования нейрональных связей при обучении новым поведенческим актам [6, 12] подчинены принципам оптимизации энергетики клеток и организма [23] с учетом принципа сверхкомпенсации затрат успешно работающих клеток [20-23].

Получение метаболитов от глиальных клеток и расширение капилляров для усиления кровотока происходит за секунды [19]. Длительность типичной активности нейрона – десятки и сотни миллисекунд [10-12]. Поэтому нельзя пока с уверенностью сказать, получают ли нейроны метаболическую сверхкомпенсацию только во время обучения новым формам поведения, связанным со специализацией нейронов, реализуемой синтезом белков [6], или специализированные нейроны получают усиленный метаболический приток каждый раз по время активации в уже освоенном поведении [20]. Решение этого вопроса затрудняется методическими трудностями регистрации метаболизма нейронов у свободно подвижных животных. Данные полученные на фиксированных животных и препаратах позволяют предполагать [18, 20-23], что нейрон всегда получает метаболический бонус, если выполняет задачу, относительно которой он специализирован [6, 10-12]. Поэтому смоделированный нами механизм предположительно носит универсальный характер [21-23].

Выводы

Проведенный анализ биологических данных позволил создать концептуальную математическую формализацию метаболических процессов, происходящих при активации нейрона и приводящих к феномену сверхкомпенсации затрат на активность. Сопоставление этого подхода с представлениями о нейроне как сумматоре входных электрических сигналов показывает отличия в смыслах нейронной активности в этих двух парадигмах – активности и реактивности.

Список литературы

1. Александров Ю.И. Активный нейрон // Нейрон: обработка сигналов, пластичность, моделирование: фундаментальное руководство / Под ред. Соколова Е.Н., Филиппова В.А., Черноризова А.М. Тюмень. 2008. Гл. 2. С. 33-58.

2. Крылов А.К., Александров Ю.И. Парадигма активности: от методологии эксперимента к системному описанию сознания и культуры // Компьютеры, мозг, познание: успехи когнитив. наук / Отв. ред. Величковский Б.М., Соловьев В.Д. -М.: Наука. 2008. С.133-160.
3. Крылов А.К. Поведение и активность нейронов: целенаправленность или реакция // Когнитивные исследования. Сборник научных трудов. Вып.5 -М.: Изд-во «Институт психологии РАН». 2012. С.32-43.
4. Крылов А.К. Передача сигналов или метаболитов? Модель метаболической роли медиаторов для нейрона // Материалы XVI Международной конференции по нейрокибернетике. Т. 2. Ростов-на-Дону. Изд-во ЮФУ. 2012. С.108-111.
5. Сварник О.Е. Активность мозга: специализация нейрона и дифференциация опыта. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН». 2016. 190 с.
6. McCulloch W.S., Pitts W.H. 1943. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity // Bulletin of Mathematical Biophysics 5. P.115-33.
7. Уоссермен Ф. Нейрокомпьютерная техника: теория и практика. Изд-во «Мир». 1992.
8. Hodgkin A.L., Huxley A.F. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // Journal of Physiology. Vol.116. P. 500-544.
9. Анохин П. К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона // Очерки по физиологии функциональных систем. М. 1975.
10. Швырков В.Б. Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. М. 1995.
11. Александров Ю.И., Горкин А.Г., Созинов А.А., Сварник О.Е., Кузина Е.А., Гаврилов В.В. Консолидация и реконсолидация памяти: психофизиологический анализ // Вопросы психологии. 2015. № 3. С. 133-144.
12. Александров Ю.И., Горкин А.Г., Созинов А.А., Сварник О.Е., Кузина Е.А., Гаврилов В.В. Нейронное обеспечение научения и памяти // В сборнике: Когнитивные исследования сборник научных трудов. Сер. "Когнитивные науки". Изд-во «Московский городской психолого-педагогический университет». Москва. 2014. С. 130-169.
13. Riera J.J., Schousboe A., Waagepetersen H.S., Howarth C., Hyder F. 2008. The micro-architecture of the cerebral cortex: Functional neuroimaging models and metabolism // Neuroimage. Vol.40. P. 1436-1459.
14. Magistretti P. J. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol.90. P. 875S–880S.
15. Patel AB, de Graaf RA, Mason GF, Kanamatsu T, Rothman DL, Shulman RG, Behar KL. Glutamatergic neurotransmission and neuronal glucose oxidation are coupled during intense neuronal activation // J.Cereb.Blood.Flow.Metab. 2004. Vol.24. P.972–985.
16. Erecińska M, Nelson D, Chance B. Depolarization-induced changes in cellular energy production // Proc Natl Acad Sci USA. 1991. Vol.88. P.7600–7604.
17. Panov A, Schonfeld P, Dikalov S, Hemendinger R, Bonkovsky HL, Brooks BR. The Neuromediator Glutamate, through Specific Substrate Interactions, Enhances Mito-

- chondrial ATP Production and Reactive Oxygen Species Generation in Nonsynaptic Brain Mitochondria // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol.284(21). P.14448–56.
18. Zaguskin S.L., Zaguskina L.D., Zaguskina S.S. Intracellular Regulation of Oxygen Consumption in the Isolated Crawfish Stretch Receptor Neuron // *Cell and Tissue Biology.* 2008. Vol. 2. No. 1. P. 57–63.
 19. Shetty PK, Galeffi F, Turner DA. Cellular links between neuronal activity and energy homeostasis // *Front Pharmacol.* 2012. Vol.3:43.
 20. Thompson, J. K., Peterson, M. R., and Freeman, R. D. Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex // *Science.* 2003. Vol. 299. P.1070–1072.
 21. Кондрашова М.Н. Биохимический цикл возбуждения // *Митохондрии.* 1968. М.: Наука. С.122-131.
 22. Бродский В.Я. Трофика клетки. М.:Наука. 1966. 355с.
 23. Загускин С.Л. Ритмы клетки и здоровье человека. Ростов-на-Дону, Изд-во ЮФУ. 2010. 296с.
 24. Крылов А. К. Модель сопряжения генерации энергии и биосинтеза в клетке // *Математическая биология и биоинформатика: Доклады IV Международной конференции.* – Пушкино. 2012. С.114-115.
 25. Brodsky, V.Ya., Boikov, P.Y., Nechaeva, N.V., et al., The Rhythm of Protein Synthesis Does Not Depend on Oscillations of ATP Level // *J. Cell Sci.* 1992. Vol. 103. P. 363-370.
 26. Крылов А.К., Загускин С.Л., Гуров Ю.Л. Адаптация организма человека к неблагоприятным факторам внешней среды // *Вестник Российского гуманитарного научного фонда.* № 3 (68). 2012. С.137-146.
 27. Витяев Е.Е. Логическая модель адаптивной системы управления // *Нейроинформатика.* 2008. Т. 3. № 1. С. 79–108.