

Подходы к математическому моделированию электрофизиологической активности нейронов гиппокампа

При пилотируемых полетах в дальний космос высокую опасность для экипажей кораблей могут представлять тяжелые заряженные частицы, входящие в состав галактических космических лучей (ГКЛ) [1]. При оценке риска радиационного воздействия тяжелых ядер ГКЛ в ходе межпланетной миссии необходимо иметь в виду возможное формирование нарушений со стороны центральной нервной системы космонавтов. В экспериментах по облучению лабораторных животных высокоэнергетичными ионами железа в дозах, соответствующих реальным потокам галактических ядер железа при полете к Марсу, выявляются различные нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Они проявляются

A. S. Batova, A. N. Bugay, A. Yu. Parkhomenko

Approaches to the Mathematical Modeling of the Electrophysiological Activity of Hippocampal Neurons

In the manned deep space flights, heavy charged particles of the galactic cosmic rays (GCR) can be very dangerous for the crew members [1]. When evaluating the risk associated with exposure to GCR heavy nuclei during an interplanetary flight, the possible development of the cosmonauts' central nervous system (CNS) disorders should be taken into account. In experiments on the irradiation of experimental animals with high-energy iron ion beams at doses matching the real fluxes of galactic iron nuclei during a Mars mission, different CNS disorders are observed. Their symptoms include expressed spatial orientation disorders and suppression of cognitive functions, which is linked with damage to the synaptic transmission mechanisms in different brain structures — first of all, in the hippocampus as the most radiation-sensitive CNS structure. Along with charged particle accelerator-based experimental research on the neuroradiobiological effects of high-energy accelerated heavy ions,

в выраженной потере пространственной ориентации, угнетении когнитивных функций, что связывается с повреждением механизмов синаптической передачи в различных структурах мозга и, прежде всего, в гиппокампе как наиболее уязвимой в этом случае структуре ЦНС. Наряду с постановкой экспериментальных исследований на ускорителях заряженных частиц по моделированию нейрорадиобиологических эффектов ускоренных тяжелых ионов высоких энергий весьма важными представляются разработки моделей электрофизиологической активности нейронов различных областей ЦНС.

Согласно современным данным [1–3] гиппокамп представляет собой одну из наиболее чувствительных областей ЦНС при действии ионизирующей радиации. По оценкам специалистов NASA, вне магнитосферы Земли один квадратный сантиметр площади пересекает в сутки около 160 тяжелых заряженных частиц с зарядом атомного ядра $Z \geq 20$. Согласно расчетам, в ходе пилотируемого трехлетнего межпланетного полета от 7 до 13% нейронов в ЦНС могут подвергнуться воздействию высокоэнергетичных ионов железа и до 46% нейронов — воздействию частиц с зарядом атомного ядра $Z \geq 15$ [4]. Около 20 миллионов нервных клеток из примерно 46 миллионов, входящих в

структуры гиппокампа, будут пересекать одна и более частиц с $Z \geq 15$.

Почему особую опасность представляет действие таких частиц именно на гиппокамп? Подавляющее большинство нейронов взрослого мозга являются высокодифференцированными клетками, которые утратили способность к делению и потому достаточно устойчивы к действию радиации. Однако клетки гиппокампа, сохранившие способность к делению, исключительно уязвимы к воздействию излучений. В гиппокампе взрослого мозга нейрогенез осуществляется непрерывно, и этот процесс является нейробиологической основой формирования новой памяти. Как теперь установлено, именно гиппокамп, сохранивший способность к нейрогенезу, играет ключевую роль в формировании долговременной памяти, в интеграции получаемой мозгом информации и в ее распределении в высших отделах мозга. С учетом этого разработка математических моделей нейронных сетей и структур, входящих в эту область ЦНС [2,3], представляется крайне важной задачей при анализе нейрорадиобиологических эффектов ускоренных заряженных частиц.

На уровне сети важно учесть, каким образом внутриклеточные свойства системы объединяются со свойствами связей между нейронами, с тем чтобы

the development of models of the electrophysiological activity of neurons of different CNS parts seems to be very important.

Modern data suggest that the hippocampus is one of the most ionizing radiation-sensitive CNS parts [1–3]. NASA's estimations show that beyond the Earth's magnetosphere a square centimeter is crossed by about 160 heavy charged particles with the nuclear charge $Z \geq 20$ during 24 hours. It has been calculated that during a three-year manned interplanetary flight, from 7 to 13% of the CNS neurons can be exposed to high-energy iron ions, and up to 46%, to particles with $Z \geq 15$ [4]. About 20 million nerve cells out of approximately 46 million in the hippocampus structures will be crossed by one or more particles with $Z \geq 15$.

Why are such particles especially dangerous to the hippocampus? The vast majority of the mature brain neurons are highly differentiated cells that have lost their ability to divide and, therefore, are quite resistant to radiation exposure. But the hippocampus cells that retain their ability to divide are extremely radiation-sensitive. In the mature brain hippocampus, neurogenesis goes on continuously; this process is the neurobiological basis of new memory

formation. As has been established, it is exactly the hippocampus with its retained capability of neurogenesis that plays the key role in the formation of long-term memory as well as in the integration of information received by the brain and its distribution in the brain's higher segments. The development of mathematical models of neural networks and structures making up this part of the CNS [2,3] thus seems to be an extremely important task for research on the neuroradiobiological effects of accelerated charged particles.

At the network level, it is important to take into account how the internal cell properties merge with the properties of the neural links so that the modeled population's behavior would be the closest to real neural populations' behavior. The model should include the geometry of cells and intracellular structures, organization of their molecular and intracellular formations, biophysical processes, as well as biochemical reaction cascades in cells and intercellular interactions.

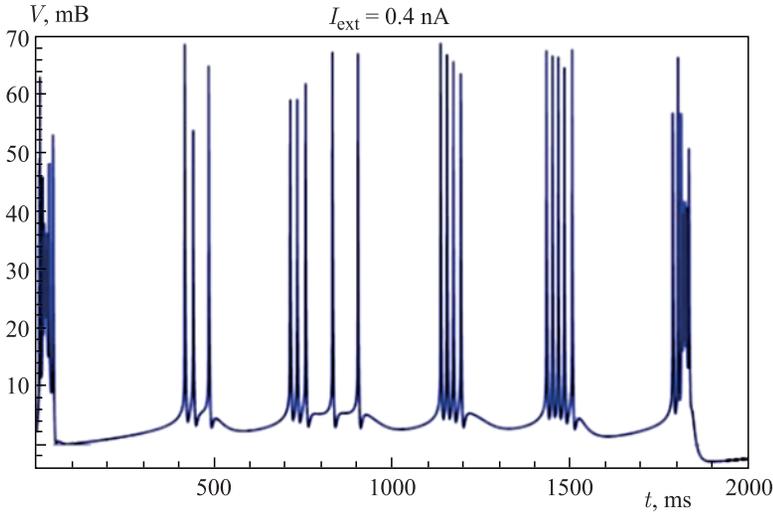
The present work aims at designing a mathematical model of the neural network in the CA3 region of the hippocampus that would include both membrane and biochemical processes developing in neurons.

поведение сети было максимально близким к поведению реальных нейронных популяций. Модель должна включать в себя геометрию клеток и внутриклеточных структур, организацию их молекулярных и внутриклеточных образований, биофизические процессы, а также биохимические каскады реакций, протекающих в клетках, межклеточные взаимодействия.

Целью настоящей работы явилась разработка математической модели сети нейронов области СА3 гиппокампа, учитывающей как мембранные, так и биохимические процессы, формирующиеся в нейронах. В рамках модели единичный пирамидный нейрон моделируется 19 компартментами (восемь для базальных дендритов, один для сомы и десять для апикальных дендритов). Модель тормозного интернейрона также состоит из 19 компартментов. Кинетическое уравнение для мембранного потенциала для j -го компартмента на k -м нейроне имеет вид уравнений Ходжкина–Хаксли с дополнительными токами, обусловленными как мембранными ионными каналами (ток утечки I_{leak} , натриевый ток I_{Na} , кальциевый ток

I_{Ca} , калиевый ток задержанного выпрямления I_K , быстрый калиевый ток А-типа $I_{K(A)}$, калиевый ток следовой гиперполяризации $I_{K(AHP)}$, кальцийзависимый калиевый ток $I_{K(Ca)}$), так и синаптическими токами. Принимается, что пирамидные клетки образуют контакты с другими клетками через глутаматные AMPA- и NMDA-синапсы, содержащие возбуждающие NMDA- и AMPA-рецепторы, активация которых вызывает возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП), интернейроны — через синапсы, использующие тормозной нейромедиатор гамма-аминомасляную кислоту (GABA). Их активация вызывает тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). Пространственное распределение синаптических контактов между нейронами считалось нормальным. Параметры модели были адаптированы на основании работ [5, 6].

В результате популяция нейронов моделировалась системой нелинейных дифференциальных уравнений следующего вида:



Динамика потенциала действия на мембране пирамидальных нейронов при стимуляции внешним током

Dynamics of the action potential on a pyramidal neuron membrane stimulated by an external current

In the proposed model, a unit pyramidal neuron is modeled by 19 compartments (eight for basal dendrites, one for the soma, and 10 for apical dendrites). An inhibitory interneuron model also consists of 19 compartments. A kinetic equation for the membrane potential for the j th compartment on the k th neuron has a form of Hodgkin–Huxley equations with additional currents caused by both membrane ion channels (leakage current I_{leak} , sodium current I_{Na} , calcium current I_{Ca} , potassium delayed rectification current I_K , A-type fast potassium current $I_{K(A)}$, potassium trace hyperpolarization current $I_{K(AHP)}$, and calcium-dependent potassium current $I_{K(Ca)}$) and synaptic currents. It is supposed that the pyramidal cells form contacts with other cells through glutamate AMPA and NMDA synapses containing excitatory receptors, the ac-

tivation of which generates the excitatory postsynaptic potential; interneurons, through synapses that use the inhibitory neuromediator gamma-aminobutyric acid. Their activation generates the inhibitory postsynaptic potential. The spatial distribution of the synaptic contacts between neurons was considered normal. The model parameters were adapted based on papers [5, 6].

Consequently, a neuron population is modeled by a system of nonlinear differential equations of the following form:

$$C_e \frac{dV_{jk}}{dt} = \gamma_{j-1,j}(V_{ij-1} - V_{ij}) + \gamma_{j+1,j}(V_{ij+1} - V_{ij}) - I_{leak} - I_{Na} - I_{Ca} - I_K - I_{K(Ca)} - I_{K(A)} - I_{K(AHP)} - I_{NMDA}^{ee} - I_{AMPA}^{ee} - I_{GABA}^{ie} + I_{ext}, \quad (1)$$

$$C_e \frac{dV_{jk}}{dt} = \gamma_{j-1,j}(V_{ij-1} - V_{ij}) + \gamma_{j+1,j}(V_{ij+1} - V_{ij}) - I_{\text{leak}} - I_{\text{Na}} - I_{\text{Ca}} - I_{\text{K}} - I_{\text{K(Ca)}} - I_{\text{K(A)}} - I_{\text{K(AHP)}} - I_{\text{NMDA}}^{ee} - I_{\text{AMPA}}^{ee} - I_{\text{GABA}}^{ie} + I_{\text{ext}}, \quad (1)$$

$$C_i \frac{dU_{jk}}{dt} = \gamma_{j-1,j}(U_{ij-1} - U_{ij}) + \gamma_{j+1,j}(U_{ij+1} - U_{ij}) - I_{\text{leak}} - I_{\text{Na}} - I_{\text{K}} - I_{\text{NMDA}}^{ei} - I_{\text{AMPA}}^{ei} - I_{\text{GABA}}^{ii}, \quad (2)$$

где V и U — потенциалы действия на мембранах пирамидальных нейронов и интернейронов соответственно; C — емкость мембран; γ — проводимость между компартаментами.

Тестирование модели проводилось путем стимуляции импульсами внешнего тока. Как в изолированных нейронах, так и в их популяции потенциал действия генерируется в режиме бёрстов (см. рисунок), частота которых увеличивается с увеличением внешнего стимула.

Таким образом, разработана модель популяции нейронов области СА3 гиппокампа с учетом всех типов синаптических связей. Важной особенностью работы является учет пространственной структуры каждого отдельного нейрона, что открывает перспективы для последующего развития нейрорадиобиоло-

гических аспектов модели с использованием методов микродозиметрии для оценки энерговыделения в треках заряженных частиц различных энергий.

Список литературы / References

1. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета // Российский физиологич. журн. им. И.М.Сеченова, 2013. Т.99, №3. С.273–280 / Grigoryev A.I., Krasavin E.A., Ostrovsky M.A. On the Evaluation of the Risk of the Biological Action of Galactic Heavy Ions during an Interplanetary Flight // Russ. J. Physiol. 2013. V.99, No. 3. P.273–280 (in Russian).
2. Machida M., Lonart G., Britten R.A. Low (60 cGy) Doses of ^{56}Fe HZE-Particle Radiation Lead to a Persistent Reduction in the Glutamatergic Readily Releasable Pool in Rat Hippocampal Synaptosomes // Radiat. Res. 2010. V.174. P.618–623.
3. Sokolova I.V., Schneider C.G., Bezaire M., Soltesz I., Vlkolinsky R., Nelson G. Proton Radiation Alters Intrinsic and Synaptic Properties of CA1 Pyramidal Neurons of the Mouse Hippocampus // Radiat. Res. 2015. V.183. P.208–218.
4. Curtis S.V., Vazquez M.E., Wilson J.W. et al. Cosmic Ray Hits in the Central Nervous System at Solar Maximum // Adv. Space Res. 2000. V.25. P.2035–2040.
5. Traub R.D., Wong R.K.S., Miles R., Michelson H. A Model of a CA3 Hippocampal Pyramidal Neuron Incorporating Voltage-Clamp Data on Intrinsic Conductances // J. Neurophysiol. 1991. V.66. P.635–650.
6. Traub R.D., Miles R., Buszaki G. Computer Simulation of Carbachol-Driven Rhythmic Population Oscillations in the CA3 Region of the In Vitro Rat Hippocampus // J. Physiol. 1992. V.451. P.653–672.

$$C_i \frac{dU_{jk}}{dt} = \gamma_{j-1,j}(U_{ij-1} - U_{ij}) + \gamma_{j+1,j}(U_{ij+1} - U_{ij}) - I_{\text{leak}} - I_{\text{Na}} - I_{\text{K}} - I_{\text{NMDA}}^{ei} - I_{\text{AMPA}}^{ei} - I_{\text{GABA}}^{ii}, \quad (2)$$

where V and U are the action potentials on the membranes of pyramidal neurons and interneurons, respectively; C is membrane capacity; and γ is conductivity between compartments.

The model was tested by external current pulse stimulation. Both in isolated neurons and in their population the action potential is generated in a burst mode (see figure); the burst frequency increases with external stimulus amplification.

In summary, a model of the neural population of the CA3 region of the hippocampus has been developed taking into account all synaptic link types. An important feature of this study is that the spatial structure of each single neuron is taken into account, which opens prospects for the further development of neuroradiobiological aspects of the model using microdosimetry methods to evaluate energy deposition in the tracks of charged particles of different energy.