

МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ГИППОКАМПА С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ РЕЦЕПТОРОВ NMDA

Аксенова С.В., Батова А.С., Бугай А.Н., Душанов Э.Б.

Объединенный институт ядерных исследований
ул. Жолио Кюри, 6, г. Дубна, 141980, РФ; e-mail: kgyr@mail.ru
Поступила в редакцию: 13.07.2021

Аннотация. В настоящей работе нами предложен модельный подход для анализа свойств нейронных сетей гиппокампа с различными типами NMDA-рецепторов: GluN1/GluN2A, GluN1/GluN2B, GluN1/GluN2A/GluN2B. Проведены исследования свойств нейронной сети CA3-области гиппокампа с модифицированной структурой NMDA-рецепторов и получены электрофизиологические характеристики модели нейронной сети в зависимости от строения ионного канала рецептора NMDA. Анализ сетевой активности нейронов с различными типами NMDA выявил незначительные изменения проводимости ионного канала и локального потенциала в зависимости от субъединиц, входящих в состав рецептора. В случае модели GluN1/GluN2A NMDA-рецептора в нейронной сети наблюдались уменьшение величины тэта-ритма и рост гамма-ритма по сравнению с нативными формами NMDA-рецептора. Для тригетеромера GluN1/GluN2A/GluN2B не обнаружено значимых изменений в активности нейронной сети по сравнению с GluN1/GluN2B.

Ключевые слова: гиппокамп, рецептор NMDA, молекулярная динамика, нейронная сеть.

Интродопные рецепторы N-метил-D-аспартат (NMDA) играют важную роль в формировании синаптической пластичности, являющейся основой процессов обучения и формирования различных видов памяти. Дисфункция NMDA-рецепторов может сопровождаться рядом патологических процессов, которые приводят к развитию различного рода неврологических и ментальных заболеваний, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, биполярное расстройство и других когнитивных нарушений [1, 2]. Обычно NMDA представляют собой лиганд-управляемые неселективные интродопные рецепторы (iGluR), обнаруживаемые преимущественно в синапсах гиппокампа и коры головного мозга. Эти рецепторы являются гетеротетрамерными белковыми комплексами, чаще всего состоящими из двух классов родственных субъединиц GluN1 и GluN2A-D [3].

Состав субъединиц тетрамера NMDA не является постоянным и изменяется во время развития в ответ на нейрональную активность или сенсорный опыт. Эта пластичность, которая долгое время считалась происходящей исключительно во время развития, также может проявляться во взрослых синапсах. Изменения в составе субъединиц могут быть быстрыми (время в минутах) и могут оказывать глубокое влияние на функционирование синапсов и сетей [4].

Во время раннего постнатального развития рецепторы NMDA меняют состав своих субъединиц с преимущественно содержащих субъединицы GluN2B на преимущественно содержащих субъединицы GluN2A. Эта замена субъединиц происходит по всей центральной нервной системе, эволюционно сохраняется от земноводных до млекопитающих и происходит в течение временного окна, которое совпадает с созреванием синапсов, детализацией цепи и приобретением способностей к обучению [5].

В связи с этим, целью настоящей работы является изучение свойств синаптических рецепторов с различным составом субъединиц и исследование их влияния на функционирование нейронных сетей мозга.

Исследование проводилось в несколько этапов (рис. 1а). Первым этапом было моделирование структуры рецептора и активация ионного канала методом молекулярной динамики. Далее проводились расчёты проводимости канала и других параметров различных типов рецептора NMDA. На заключительном этапе нашего исследования было изучено поведение нейронной сети с каждым типом NMDA, произведен расчёт локального потенциала и определены значения коллективных колебаний (ритмов) нейронной сети гиппокампа. Для изучения поведения нейронной сети применялся пакет NEURON [5]. Наибольший интерес представляет исследование тэта- и гамма-ритмов мозга, т.к. они оказывают определяющее влияние на формирование памяти. Гиппокамп вносит наибольший вклад в их генерацию.

Метод молекулярной динамики. В данной работе было проведено молекулярно-динамическое моделирование процесса активации ионного канала (рис. 1б) различных типов NMDA (GluN1/GluN2A, GluN1/GluN2B, GluN1/GluN2A/GluN2B). Моделирование проводилось в среде NAMD 2.13, с использованием силового поля Charmm 27. Моделировались три структуры рецептора NMDA. Каждая из них была встроена в фосфолипидную мембрану, которая аналогична по свойствам мембране в области синаптического контакта. Первая структура была выбрана нативной (NR1/NR2B). Молекулярная структура тетрамеров, образованных парами субъединиц NR1/NR2B и NR1/NR2A/NR2B, была построена на основе кристаллических структур 5FXJ и 5UP2 соответственно из архива банка данных белков (PDB), добавленных путем восстановления недостающих аминокислотных остатков с помощью программного обеспечения MODELLER. Модель рецептора GluN1/GluN2A основана на кристаллической структуре тригетеромера с заменой субъединицы GluN2B на GluN2A.

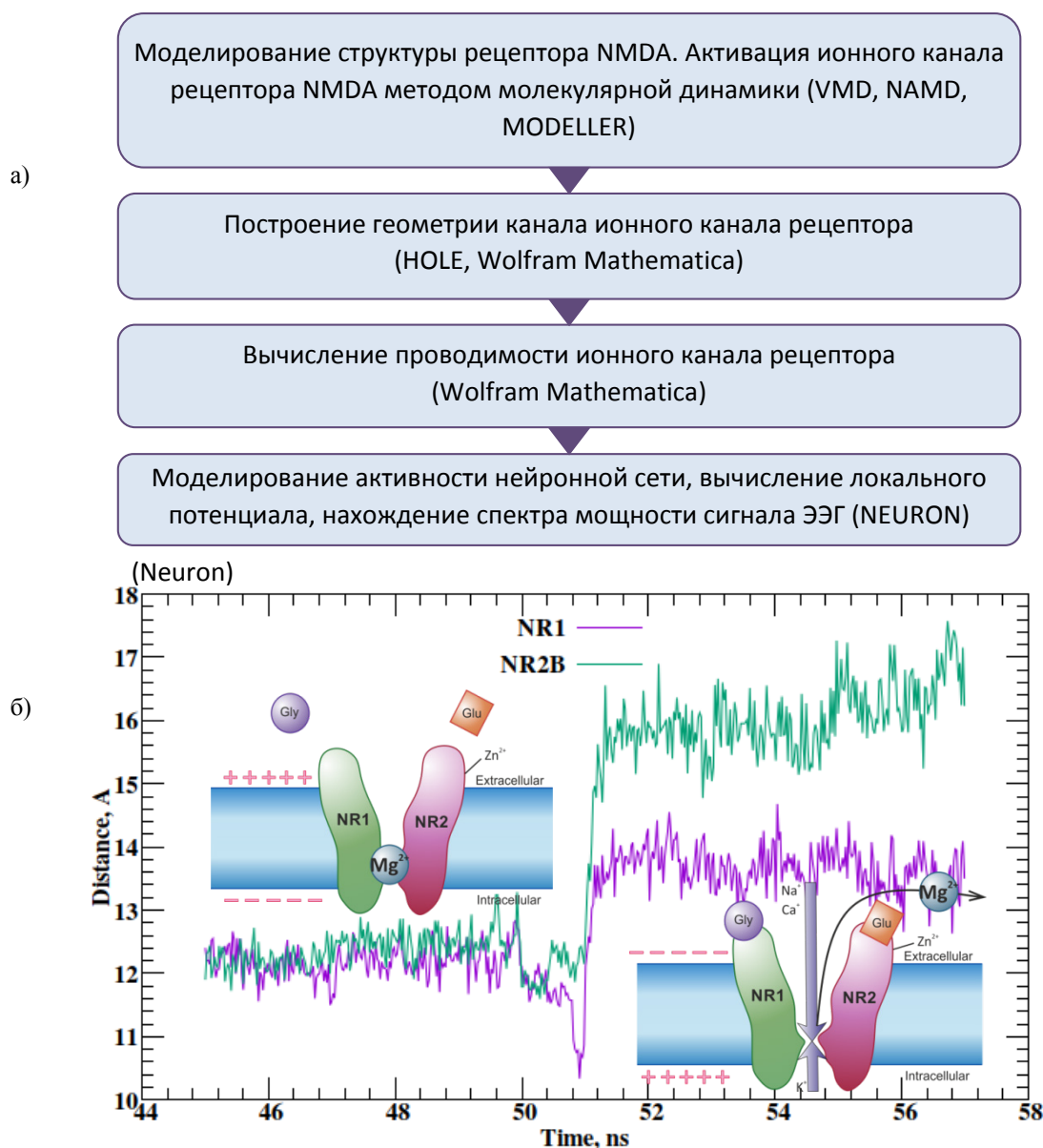


Рисунок 1. а) Этапы моделирования. б) Процесс активации рецептора NMDA. Рецептор, состоящий из двух субъединиц, в неактивном состоянии связывает магниевый блок в области TMD. Молекулы медиатора GLY и GLU связываются с рецептором, в области LBD, одновременно с этим происходит деполяризация постсинаптической мембраны и удаляется ион магния из ионного канала рецептора. На рисунке показаны изменения дистанции между атомами Ca внешнего M4 сегмента в процессе активации утилитой Telforces в среде NAMM

Этапы молекулярно динамического моделирования проводились с температурой $T = 310$ K. Процесс, происходящий при активации инотропных рецепторов, был смоделирован с помощью утилиты Telforces в среде NAMM. Суть такой модели активации заключается в том, что модельная структура лиганд-связывающего домена неактивного рецептора приводится к активному состоянию, заданному шаблону, прикладывая соответствующие силы к атомам Ca.

Проводимость ионного канала вычислялась по данным, полученным с помощью программы HOLE, а также исходя из анализа связывания ионов магния в ионном канале рецептора. Анализ полученных структур позволил определить изменение проводимостей ионного канала.

Моделирование нейронной сети. Полученные в этапе молекулярной динамики данные использовались в модели нейронной сети гиппокампа с рецепторами AMPA, GABA и различными типами NMDA. Для изучения поведений подобной нейронной сети применялся пакет NEURON [6].

Мы использовали модель [7], воспроизводящую колебания нейронной популяции области CA3 гиппокампа и содержащую в общей сложности 1200 нервных клеток: 800 пирамидных нейронов, 200 oriens lacunosum-moleculare (OLM) и 200 интернейронов корзины. Модель пирамидного нейрона учитывает некоторые морфологические особенности клетки и, следовательно, делится на отдельные составляющие: один для

базальных дендритов, второй для сомы (тела) клетки, остальные три для апикальных дендритов. Интернейроны описываются моделями с одним составляющим ввиду достаточности такого представления для воспроизведения основного типа поведения этих клеток.

Динамика единичного элемента модели определяется уравнениями типа Ходжкина-Хаксли. Выбор токов и их параметров не изменился по сравнению с предыдущими работами [8].

Чтобы измерить специфические ритмы, генерируемые нейронными сетями, мы рассчитали потенциал локального поля (LFP) как сумму разностей мембранного потенциала между наиболее удаленным апикальным и базальным дендритным составляющим по всем пирамидным клеткам. Постоянная составляющая тока удалена. Мощность в полосе частот рассчитывалась путем интегрирования спектральной мощности в соответствующих частотных диапазонах (4-7 Гц для тета и 30-50 Гц для гамма).

Код в среде моделирования NEURON (модель 139421 в Neuron ModelDB) был модифицирован для изменения свойств рецепторов NMDA. А именно, ионный ток через одиночный рецептор NMDA был взят в виде

$$I_{NMDA} = \frac{G P(V_{pre})(V - V_e)}{1 + c[Mg^{2+}] \exp[-qV]}, \quad (1)$$

где G – максимальная проводимость для определенного типа иона (модель учитывает токи Na^+ , поэтому мы использовали их по умолчанию), P – вероятность открытия канала в зависимости от пресинаптического потенциала V_{pre} и макроскопическая кинетика состояний рецептора, V – постсинаптический мембранный потенциал с равновесным напряжением V_e , c и q – феноменологические константы [9], которые отражают связывание магния и электрохимические свойства соответственно. Эти параметры обычно получают из экспериментальных данных.

Изучение сетевой активности нейронов с различными типами NMDA выявило незначительные изменения проводимости ионного канала и локального потенциала в зависимости от субъединиц, входящих в состав рецептора. В случае ди-гетеромерной модели GluN1/GluN2A NMDA-рецептора наблюдалось уменьшение величины сигнала в тета-диапазоне и рост гамма-диапазоне по сравнению с нативными формами NMDA-рецептора. Для три-гетеромера GluN1/GluN2A/GluN2B при анализе спектров не обнаружено значимых изменений по сравнению с GluN1/GluN2B, но наблюдается заметная тенденция, подчеркивающий ди-гетеромер/три-гетеромер/ди-гетеромер переход рецептора из GluN1/GluN2B типа на GluN1/GluN2A тип (рис. 2).

Ранее проведенные исследования [8] показали влияние мутационных изменений в структуре на процесс активации ионного канала NMDA. Полученные характеристики структур с мутациями имеют согласие с

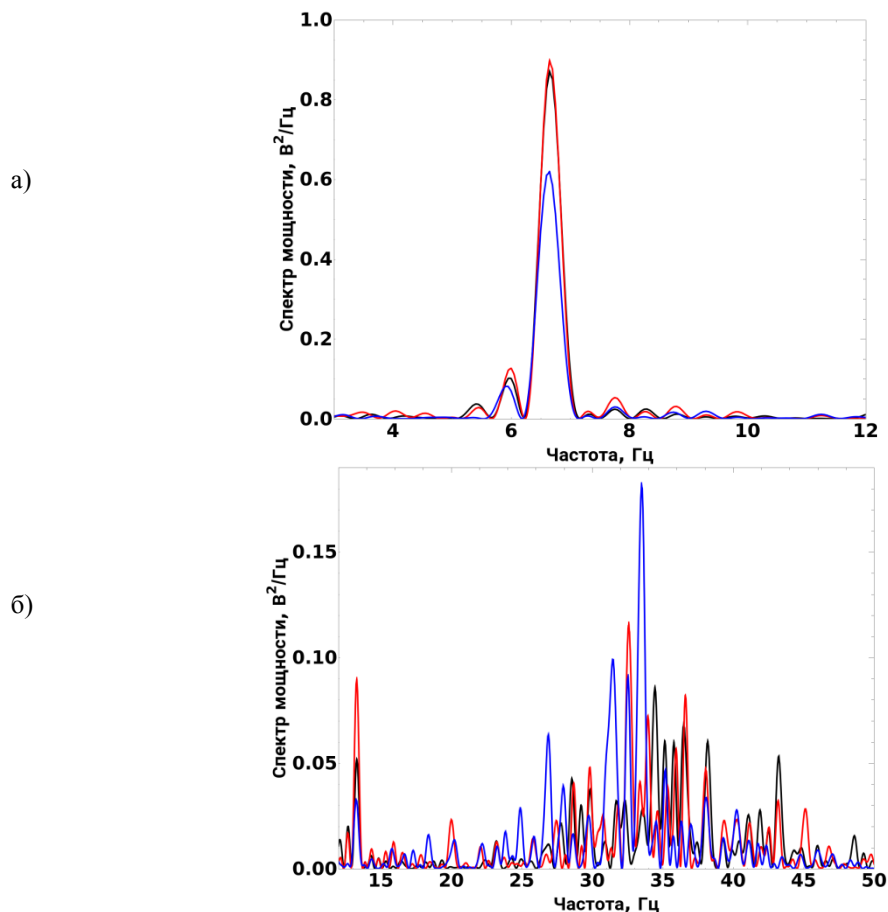


Рисунок 2. Частотный спектр осцилляций а) θ и б) γ -ритмов для NR1A/NR2A (синий), NR1A/NR2A/NR2B (красный) и NR1A/NR2B (черный)

экспериментальными показателями. Результаты настоящего исследования могут быть использованы для выявления изменения состава субъединиц NMDA рецептора с учетом возрастных процессов или индивидуальных особенностей организма.

Работа выполнена при финансовой поддержке ОМУС ОИЯИ (грант № 21-702-01).

Список литературы / References:

1. Dingle R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F. *Pharmacological Reviews*, 1999, vol. 51, no. 1, pp. 7-62.
2. Collingridge G.L., Volianskis A., Bannister N., France G., Hanna L., Mercier M., Tidball P., Fang G., Irvine M.W., Costa B. M., Monaghan D.T., Bortolotto Z.A., Molnár E., Lodge D., and Janea D.E. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*, 2013, vol. 64, pp. 13-26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.051
3. Kumar A. NMDA Receptor Function During Senescence: Implication on Cognitive Performance. *Front. Neurosci.*, 2015. doi: 10.3389/fnins.2015.00473
4. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature*, 2013, vol. 14, pp. 383-400. doi: 10.1038/nrn3504
5. Dumas TC. Developmental regulation of cognitive abilities: modified composition of a molecular switch turns on associative learning. *Prog. Neurobiol.*, 2005, vol. 76, pp. 189-211. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.08.002
6. Hines M.L., Carnevale N.T. The NEURON simulation environment. *Neural Comput.*, 1997, vol. 9, pp. 1179-1209. doi: 10.1162/neco.1997.9.6.1179
7. Neymotin S.A., Lazarewicz M.T., Sherif M., Contreras D., Finkel L.H., Lytton W.W. Ketamine disrupts theta modulation of gamma in a computer model of hippocampus. *J. Neurosci.*, 2011, vol. 31, pp. 11733-11743.
8. Batova A.S., Bugay A.N., Dushanov E.B. Effect of mutant NMDA receptors on oscillations in a model of Hippocampus. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 2019, vol. 17, no. 01. doi: 10.1142/S0219720019400031
9. Jahr C., Stevens C. Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductance predicted by single-channel kinetics. *J. Neurosci.*, 1990, vol. 10, pp. 3178-3182.

MODELING OF THE HIPPOCAMPUS'S NEURAL NETWORK WITH DIFFERENT TYPES OF NMDA RECEPTORS

Aksenova S.V., Batova A.S., Bugay A.N., Dushanov E.B.

Joint Institute for Nuclear Research

Joliot Curie str., 6, Dubna, 141980, Russia; e-mail: kgvr@mail.ru

Abstract. In this paper, we have proposed a model for analyzing the properties of neural networks in the hippocampus with different types of NMDA receptors: GluN1/GluN2A, GluN1/GluN2B and GluN1/GluN2A/GluN2B. The properties of the neural network of the hippocampus's CA3 region with modified structure of NMDA receptors were studied and the electrophysiological characteristics of the neural network model were obtained depending on the structures of the NMDA receptor's ion channel. Analysis of the network activity of neurons with different types of NMDA revealed insignificant changes in the conductivity of the ion channel and local potential depending on the subunits that make up the receptor. In the case of the GluN1/GluN2A NMDA receptor model, a decrease in the amplitude of theta-rhythm and increase of gamma-rhythm was observed in comparison with the native forms of the NMDA receptor. For the triheteromer GluN1/GluN2A/GluN2B, no significant changes of neural network activity were found in comparison with GluN1/GluN2B.

Key words: *hippocampus, NMDA receptor, molecular dynamics, neural network.*