

Моделирование механизма метаболической сверхкомпенсации при активации нейронов

Крылов А.К.

Институт психологии РАН

neuru@mail.ru

Рассмотрена активность клетки в ее связи с энергообеспечением – сопряжением генерации энергии и биосинтеза. Обсуждается возможная реализация известного эффекта метаболической «сверхкомпенсации» с помощью повышения синтеза интермедиатов цикла Кребса, используемых далее в биосинтезе. Предложены модели повышения энергопродукции клетки при внешней нагрузке, реализующие этот эффект. Для уточнения положений модели необходимы данные по динамике интермедиатов во время активации клетки и в фазе отдыха. Предполагается, что в низкоэнергетическом состоянии или при стрессовой нагрузке клетка снижает пул аденилатов, а в высокоэнергетическом состоянии или при умеренной нагрузке усиливает анаплероз сверхкомпенсаторно и далее усиливает биосинтез, как в представленных моделях. Такой подход к рассмотрению активности клетки не как реакции на стимулы, а как способа усиления своей энергетики и биосинтеза позволяет рассмотреть активность нейрона и мозга в целом как основополагающую для целенаправленного поведения.

Ключевые слова: метаболизм, сверхкомпенсация, нейронная активность.

Modeling the metabolic overrestoration mechanism during the neuronal activity

Krylov A.R.

Institute of Psychology Russian Academy of Sciences

The activity of a cell is considered in connection with energy production and biosynthesis. A possible mechanism of "overrestoration" is proposed as an increase of Krebs cycle intermediates synthesis which are later can be used in biosynthesis. Models of increasing energy production in response to external stimuli are preposed. The proposed models has demonstrated the metabolic "overrestoration" effect. To improve the models the data on intermediates dynamics during activity and rest are needed. It is proposed that in low energy state and under stress conditions a cell is decreasing the adenylate pool, and in high energy state and under low external stimuli a cell is increasing anaplerosis up to overrestoration mode as in the models. Such an approach allows one to consider the acitivity of a cell not as a reaction to stimuli but as a mean to manage its energy state what helps to view the brain work as a tool for goal-directed behavior.

Key words: metabolism, overrestoration, neuronal activity.

1. Феномен «сверхкомпенсации»

На проявление активности целостного организма или клетки затрачивается энергия, однако, ее восполнение возможно с избытком, что называется «сверхкомпенсацией» [1–3]. В настоящей работе моделируется механизм «сверхкомпенсации» метаболических затрат на уровне клетки – нейрона. Предполагается, что именно получение метаболического бонуса за проявленную активность является смыслом активности на уровне клетки.

2. Причина активности нейрона

Смысл активности нейрона может быть рассмотрен исходя из разных парадигм [4–7]. В зависимости от выбранной парадигмы, причины и цели нейронной активности оказываются разными. Парадигма реактивности применительно к работе мозга, утверждающая, что нейрон является проводником входного возбуждения, подвергается критике в психологии и психофизиологии и в качестве альтернативы рассматривается парадигма активности, основанная на представлениях о целенаправленности [4, 5]. Парадигма активности рассматривает активность любой клетки или целого организма как способ достижения цели – нового соотношения со средой [4]. На уровне нейрона спайковая активность рассматривается, как способ

получить необходимые метаболиты от соседних клеток [4, 6]. Действительно, активация нейрона приводит не только к генерации спайков и движению токов по аксону, активация нейрона приводит также к активации соседних глиальных клеток, которые получают метаболиты (глюкозу) из кровотока и снабжают метаболитами (лактат и пр.) активный нейрон [8, 9]. 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 [9–12]. Пресинаптический выброс глутамата не только активирует постсинаптический нейрон. 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 [8, 9, 11]. 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 [8, 9, 13]. Поэтому приходящие к нейрону «возбуждения» активируют локальный кровоток и приводят к получению «возбуждающимся» нейроном метаболитов, причем усиленный приток метаболитов получают именно те нейроны, которые работают в данной задаче, обеспечивая совершение поведенческого акта [14].

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 [3]. 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) [2, 3, 15]. Поэтому есть биохимические основания, применяя парадигму активности к нейрону [4, 5, 16], считать, что активность нейрона приводит к усилению притока метаболитов к нему и после завершения активности позволяет оказаться в фазе энергетической «сверхкомпенсации», получить метаболический бонус за свою активность, который можно расходовать на весьма затратный биосинтез. Этот цикл смены фаз энергетики митохондрий покой–активность–отдых является «элементарным биохимическим циклом возбуждения» и происходит за десятки миллисекунд [3]. Это вполне соответствует длительностям активации нейронов

при совершении поведенческих актов – десятки и сотни миллисекунд [16].

2. Моделирование сопряжения активности нейрона и энергопродукции

2.1. Модель 1. Колебания кальция как водитель ритма

Существующие модели генерации энергии в клетке [17] не учитывают, что промежуточных вещества цикла Кребса (альфа–кетоглутарат, сукцинат, малат и др.) используются как субстрат для биосинтеза (синтеза аминокислот и далее белков), поэтому генерацию энергии и биосинтез необходимо рассматривать совместно. Процесс генерации энергии в митохондриях использует те же субстраты, что и процесс биосинтеза – промежуточные вещества цикла Кребса («интермедиаты»: альфа–кетоглутарат, сукцинат, малат и др.). Вопрос о роли промежуточных веществ цикла Кребса является нерешенным и актуальным [18, 19]. Пониманию причин активации полезного для клетки процесса биосинтеза [2], может помочь моделирование сопряжения генерации энергии и биосинтеза [20]. Наши модели учитывают общность субстрата этих двух процессов. Предполагаем, что чем больше пул промежуточных веществ в цикле Кребса, тем мощнее идет процесс генерации энергии. С другой стороны, промежуточные вещества (интермедиаты) цикла Кребса могут выходить из цикла, чтобы быть использованы для биосинтеза – для синтеза аминокислот, а в дальнейшем для синтеза белков. Поэтому мы предполагаем ключевую роль анаплероза [1, 18, 19] для активации биосинтеза, т.е. для репарационных процессов в клетке и ее развития [1, 2, 15].

В этой модели причиной активности нейрона были колебания энергии, вызванные колебаниями биосинтеза [21]. 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 [22]. Поскольку сам биосинтез определяется колебаниями кальция [2], то причиной всех процессов в клетке были автоколебания кальция [21].

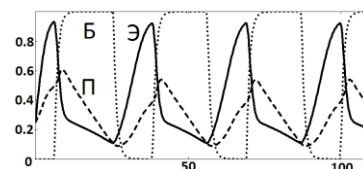


Рис. 1. Пример работы модели 1. Видна циклическая смена процессов генерации энергии (Э) и биосинтеза (Б). По горизонтальной оси – время в усл. ед.

В этой модели был получен колебательный характер процессов генерации энергии и

биосинтеза (рис. 1), причем эти два процесса идут в противофазе – для старта биосинтеза необходимо накопление достаточного количества энергии «Э» и промежуточных веществ «П», которые расходуются в процессе биосинтеза «Б» и затем цикл повторяется (рис. 2).

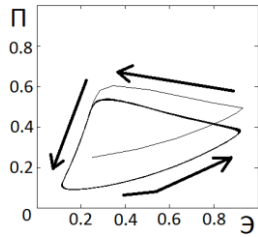


Рис. 2. Фазовый портрет колебаний количества энергии (Э) в клетке и величины промежуточных веществ (П) цикла Кребса.

Реализуемая моделью взаимосвязь колебательных процессов генерации энергии и биосинтеза соответствуют биологическим данным [2]. Управляющей переменной для колебательного процесса в модели является концентрация кальция: при высокой концентрации кальция активируются дегидрогеназы митохондрий и усиливается процесс генерации энергии (Э) в цикле Кребса, а при низкой концентрации кальция активируется биосинтез (Б) при условии наличия достаточной энергии (Э) и субстрата (П) для него. Поэтому колебания кальция и биосинтеза происходят в противофазе (рис. 3).

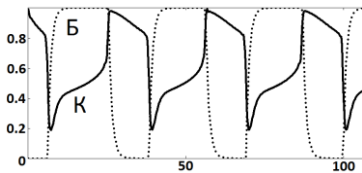


Рис. 3. Колебания кальция (К) и биосинтеза (Б) в модели 1. По горизонтали – время в усл. ед.

2.2. Модель 2. Активация энергопродукции затратой энергии на активность клетки

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 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 энергосистемы (dE/dt) и амплитуды (dI/dt) активности энергосистемы нейрона от величины энергии (E) и амплитуды (I) в модели 1 [6]:

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

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

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 генерации 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 энергосистемой E величины 0.8:

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

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 $A(t)$. В уравнении для dI/dt первое слагаемое отражает усиление амплитуды энергосистемы (увеличение пула интермедиатов) при низком энергосистеме, которое совпадает со сниженным биосинтезом, второе слагаемое – расход интермедиатов на биосинтез при высоком энергосистеме. На рисунке 4 показан график этой зависимости.

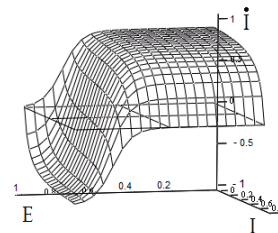


Рис. 4. Зависимость изменения амплитуды (dI/dt) активности энергосистемы нейрона (вертикальная ось) от величины энергии (E) и амплитуды (I) в модели 2. Положительные значения соответствуют скорости притока интермедиатов в цикл Кребса, отрицательные – их оттоку на биосинтез, что происходит при больших значениях E (в левой части графика), т.е. при высоком энергетическом состоянии.

На рисунке 5 показана полученная динамика переменных в модели 2. Получен эффект усиления энергетики клетки после первичного снижения.

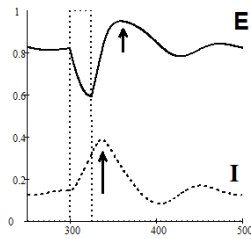


Рис. 5. Динамика величины энергетического заряда (E) и активности энергосистемы (I) в покое и при функциональной активности нейрона в модели 2. Интервал активности обозначен вертикальными точечными линиями. Стрелками показаны фазы усиления энергетики после активности. По горизонтали – время в усл. ед. По вертикали – величины нормированы к максимальным значениям.

2.2. Модель 3. Минимальная модель усиления энергопродукции в ответ на нагрузку

Для реализации эффекта усиления энергопродукции клетки ввиду усиления синтеза интермедиатов цикла Кребса путем анаплероза предлагается упрощенный вариант модели 2:

$$K \frac{dE}{dt} = I(t)(1 - E(t)) - (AF + A(t))$$

$$K \frac{dI}{dt} = gi(E(t))(1 - I(t)) - gb(E(t))gb(I(t))$$

Здесь функции генерации интермедиатов gi (анаплероза) и функция gb их оттока из цикла:

$$gi(x) = \frac{1}{1 + e^{\frac{0.7-x}{0.1}}}, \quad gb(x) = 1 - \frac{1}{1 + e^{\frac{0.4-x}{0.05}}}$$

Эти функции имеют вид, показанный на рисунке 6.

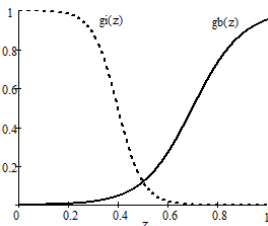


Рис. 6. Функции генерации интермедиатов gi (анаплероза) и функция gb их оттока из цикла. При низком значении энергетического параметра z интермедиаты синтезируются (gi), а при высоком – расходятся (gb).

Зависимость синтеза-расхода интермедиатов от величины наличной энергии E и имеющегося пула интермедиатов I в этой модели показана на рисунке 7.

В этой модели получен эффект сверхкомпенсации (рис. 8). Площадь под графиком “В” отражает пул синтезированных интермедиатов, которые могут быть затрачены на биосинтез и его объем можно считать величиной сверхкомпенсации.

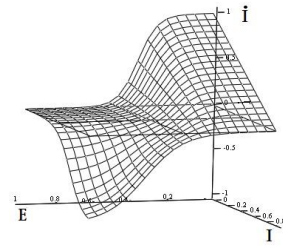


Рис. 7. Зависимость изменения амплитуды (dI/dt) активности энергосистемы нейрона (вертикальная ось) от величины энергии (E) и амплитуды (I) в модели 3. Сравните с рисунком 4.

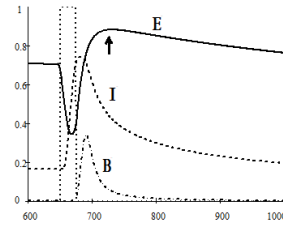


Рис. 8. Динамика величины энергетического заряда (E) и активности энергосистемы (I) в покое и при функциональной активности нейрона в модели 3. График В отражает отток интермедиатов для биосинтеза.

Модели носят концептуальный характер, а для их уточнения необходимы данные по динамике интермедиатов во время активации клетки и в фазе отдыха, которые помогли бы точнее определить модельные закономерности, показанные на рисунке 4 и 7. Динамика интермедиатов, сопрягающая процессы генерации энергии и биосинтеза является эволюционно древним механизмом [23] и рассматривается в наших моделях как основной процесс.

Кроме рассмотренного нами механизма усиления анаплероза, известен также и альтернативный вариант – восстановление энергетического заряда клетки путем снижения пула аденилатов [24, 25], который, представляется, сверхкомпенсацию не может реализовать, поскольку энергопродукция и синтез интермедиатов не усиливаются. Важно определить, при каких условиях клетка использует эти варианты. Можно предположить, что в низкоэнергетическом состоянии или при стрессовой нагрузке клетка снижает пул аденилатов, а в высокоэнергетическом состоянии или при умеренной нагрузке усиливает анаплероз сверхкомпенсаторно и далее усиливает биосинтез, как в представленных выше моделях.

Предложенная модель позволяет рассмотреть эволюционно древний физиологический процесс сопряжения энергопродукции и биосинтеза [23] как основу активности клетки на физиологическом уровне [6], что дает возможность рассмотреть активность мозга и на психологическом уровне [26].

3. Благодарности

Работа выполнена по государственному заданию ФАНО России № 0159-2018-0002.

4. Список литературы

1. Аршавский И.А. *Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития (основы негэнтропийной теории онтогенеза)*. М.: Наука, 1982. 270 с.
2. Загускин С.Л. *Ритмы клетки и здоровье человека*. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ, 2010. 296 с.
3. Кондрашова М.Н. Биохимический цикл возбуждения. В: *Митохондрии. Ферментативные процессы и их регуляция*. М.: Наука, 1968. С. 122–131.
4. Александров Ю.И. Активный нейрон. В: *Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование: фундаментальное руководство*. Под ред. Соколова Е.Н., Филиппова В.А., Черноризова А.М. Тюмень, 2008. С. 33–58.
5. Крылов А.К., Александров Ю.И. Парадигма активности: от методологии эксперимента к системному описанию сознания и культуры. В: *Компьютеры, мозг, познание: успехи когнитивных наук*. Под ред. Величковского Б.М., Соловьева В.Д. М.: Наука, 2008. С. 133–160.
6. Крылов А.К. Активность нейрона как способ получения метаболитов. В: *"Нейроинформатика-2017": труды XIX Международной научно-технической конференции (часть 1)*. М.: НИЯУ МИФИ, 2017. С. 154–163.
7. Сварник О.Е. *Активность мозга: специализация нейрона и дифференциация опыта*. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2016. 190 с.
8. Riera J.J., Schousboe A., Waagepetersen H.S., Howarth C., Hyder F. The micro-architecture of the cerebral cortex: Functional neuroimaging models and metabolism. *Neuroimage*. 2008. V. 40. P. 1436–1459.
9. Magistretti P.J. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 90. P. 875S–880S.
10. Patel A.B., de Graaf R.A., Mason G.F., Kanamatsu T., Rothman D.L., Shulman R.G., Behar K.L. Glutamatergic neurotransmission and neuronal glucose oxidation are coupled during intense neuronal activation. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2004. V. 24. P. 972–985.
11. Panov A., Schonfeld P., Dikalov S., Hemendinger R., Bonkovsky H.L., Brooks B.R. The Neuromediator Glutamate, through Specific Substrate Interactions, Enhances Mitochondrial ATP Production and Reactive Oxygen Species Generation in Nonsynaptic Brain Mitochondria. *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 21. P. 14448–14456.
12. Erecińska M., Nelson D., Chance B. Depolarization-induced changes in cellular energy production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. V. 88. P. 7600–7604.
13. Shetty P.K., Galeffi F., Turner D.A. Cellular links between neuronal activity and energy homeostasis. *Front Pharmacol.* 2012. V. 3. P. 43.
14. Thompson J.K., Peterson M.R., Freeman R.D. Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex. *Science*. 2003. V. 299. P. 1070–1072.
15. Бродский В.Я. *Трофика клетки*. М.: Наука, 1966. 355 с.
16. Швырков В.Б. Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. Под ред. Александрова Ю.И. М.: Институт психологии РАН, 1995.
17. Bertram R., Pedersen M.G., Luciani D.S., Sherman A. A simplified model for mitochondrial ATP production. *J. Theor. Biol.* 2006. V. 243. P. 575–586.
18. Owen O.E., Kalhan S.C., Hanson R.W. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J. Bio. Chem.* 2002. V. 277. P. 30409–30412.
19. Walton M.E., Ebert D.J.W., Haller R.G. Relative rates of anaplerotic flux in rested and contracted rat skeletal muscle measured by ¹³C NMR spectroscopy. *J. Physiol.* 2003. V. 548. № 2. P. 541–548.
20. Гринченко С.Н., Загускин С.Л. *Механизмы живой клетки: алгоритмическая модель*. М.: Наука, 1989. 232 с.
21. Крылов А.К. Модель сопряжения генерации энергии и биосинтеза в клетке. В: *Математическая биология и биоинформатика: доклады IV Международной конференции*. Пушино, 2012. С. 114–115.
22. 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. V. 103. P. 363–370.
23. Маракушев С.А. Трансформация углеводов в компоненты архаической автотрофной системы фиксации CO₂. *Докл. РАН*. 2008. Т. 418. № 3. С. 412–418.
24. Дынник В.В., Сельков Е.Е. Поведение гликолитической системы и обмена пуриновых нуклеотидов в условиях стрессовой АТФазной нагрузки. В: *Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма*. М.: Наука, 1978. С. 51–66.
25. Ataullakhanov F.I., Vitvitsky V.M. What determines the intracellular ATP concentration. *Biosci. Rep.* 2002. V. 22. P. 501–11.
26. Крылов А.К. Поведение и активность нейронов: целенаправленность или реакция. В: *Когнитивные исследования: сборник научных трудов (выпуск 5)*. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2012. С. 32–43.