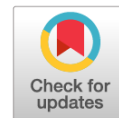


DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623466>

Оценка влияния оптогенетической активации астроглии в модуляции синаптической передачи и ритмогенеза в гиппокампе

А.В. Лебедева*, К.Е. Мальцева, Р.А. Соколов, Н.В. Барабаш, Т.А. Леванова, А.В. Розов

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В последнее время при исследовании сигнализации в нейронных сетях активное внимание уделяется астроглии. Астроглиальные клетки, или астроциты, рассматриваются как третий компонент в регуляции синаптической передачи. Такой комплекс носит условное название трёхчастного синапса. При исследовании роли астроглии в трёхчастном синапсе разрабатывается большое количество математических моделей. Для подтверждения динамики, наблюдаемой в ранее предложенной математической модели среднеполевой активности [1], нами были проведены нейробиологические эксперименты по оценке влияния оптогенетической активации астроцитов на синаптическую передачу в срезах гиппокампа инбредной линии мышей C57BL/6. За 1 месяц до проведения экспериментов в боковые желудочки мозга экспериментальных мышей был заколот вирус AAV GFAP ChR2 eYFP, необходимый для экспрессии астроцит-специфичных светочувствительных каналов (channel rhodopsin). После этого экспериментальные мыши, а также контрольная группа мышей (без инъекций вируса) были использованы для проведения экспериментов с использованием метода патч-кламп. В экспериментах велась одновременная регистрация спонтанной нейрональной активности (локальные полевые потенциалы) и регистрация синаптических токов (ГАМК-токи). Показано, что после активации астроцитов, экспрессированных светочувствительным каналом, наблюдается увеличение ГАМКергических токов, зарегистрированных при синаптической передаче сигналов между нейронами. Это свидетельствует о том, что астроциты участвуют в модуляции синаптической передачи посредством, вероятно, высвобождения глиопередатчика в синаптическую щель. Таким образом, получено экспериментальное подтверждение существования паттернов среднеполевой активности, полученных ранее в феноменологической модели, описывающей динамику популяции нейронов. Данная модель основана на модели Цодыкса–Маркрама и учитывает основные особенности нейрон–глиального взаимодействия через трёхчастный синапс. В модели учитывается кратковременная синаптическая пластичность модели Цодыкса–Маркрама, а также астроцитарная потенциация синаптической передачи. За счёт активации астроцитов модель демонстрирует богатый набор динамических режимов, описывающих различные паттерны активности сети в рамках среднеполевого подхода.

В данный момент мы имеем несколько экспериментальных гипотез о том, как астроциты высвобождают глиопередатчик в синаптическую щель и какой именно это глиопередатчик, или же имеет место сложный каскад последовательной активации глутаматэргических и затем ГАМКергических рецепторов. Данные гипотезы требуют проведения дополнительных экспериментальных работ по фармакологической оценке вклада каналов и транспортеров, участвующих в модуляции синаптической передачи при оптогенетической активации астроцитов.

Полученные результаты будут использованы для уточнения математической модели средней полевой нейрональной активности и достижения её большей биологической правдоподобности. Используемый подход заключается в отыскании уравнений динамической системы на основе данных путём решения задачи идентификации разрежённых нелинейных динамических систем [2]. В рамках этого подхода уравнения, описывающие динамическую систему, восстанавливаются из зашумлённых данных измерений. Единственное предположение о структуре динамической системы состоит в том, что существует всего несколько важных членов, управляющих динамикой, так что уравнения разрежены в пространстве возможных функций. Для определения наименьшего количества членов в динамических уравнениях, необходимых для точного представления данных, используется разрежённая регрессия. Это позволяет построить математические модели, которые являются максимально точными и при этом минимально сложными, что позволяет избежать переобучения. Отметим, что описанный метод применим к параметризованным системам и системам, изменяющимся во времени или находящимся под внешним воздействием. Два описанных подхода были применены к задаче предсказания динамики среднего поля нейронной популяции, после чего была сравнена точность построенного прогноза.

Ключевые слова: оптогенетика; астроциты; трёхчастный синапс; среднеполевая модель.

Рукопись получена: 06.06.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

Как цитировать:

Лебедева А.В., Мальцева К.Е., Соколов Р.А., Барабаш Н.В., Леванова Т.А., Розов А.В. Оценка влияния оптогенетической активации астроглии в модуляции синаптической передачи и ритмогенеза в гиппокампе // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 504–507. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623466>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФ № 19-72-10128.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barabash N., Levanova T., Stasenko S. Rhythmogenesis in the mean field model of the neuron-glia network // The European Physical Journal Special Topics. 2023. Vol. 232. P. 529–534. doi: 10.1140/epjs/s11734-023-00778-9
2. Brunton S.L., Proctor J.L., Kutz J.N. Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. Vol. 113, N 7. P. 3932–3937. doi: 10.1073/pnas.1517384113

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.В. Лебедева; адрес: Российская Федерация, 603022, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23; e-mail: lebedeva@neuro.nnov.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623466>

Effects of optogenetic astroglia activation in modulation of synaptic transmission and rhythmogenesis of the hippocampus

A.V. Lebedeva*, K.E. Maltseva, R.A. Sokolov, N.V. Barabash, T.A. Levanova, A.V. Rozov

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

In the field of neuronal signal transduction research, astroglia have become increasingly important. Astrocytes, or astroglial cells, are recognized as the third element in synaptic transmission regulation. This complex is conventionally known as a tripartite synapse. A multitude of mathematical models are being developed to investigate the function of astroglia in the tripartite synapse. Neurobiological experiments were carried out to confirm the dynamics observed in the previously proposed mean field activity mathematical model [1]. The experiments focused on evaluating the effect of optogenetic activation of astrocytes on synaptic transmission in C57BL/6 inbred mouse hippocampal slices. One month prior to the experiments, the AAV GFAP Chr2 eYFP virus was injected into the lateral ventricles of the brains of the experimental mice. This procedure was crucial for the expression of astrocyte-specific photosensitive channels, also known as channel rhodopsin. The patch-clamp method was used to conduct experiments on both the experimental mice and a control group of mice that did not receive virus injections. Spontaneous neuronal activity (local field potentials) and synaptic currents (GABA currents) were simultaneously recorded in the experiments. After activating astrocytes that expressed the photosensitive channel, an increase in GABAergic currents became evident during the transmission of synaptic signals between neurons. This suggests that astrocytes likely modulate synaptic transmission by releasing a gliotransmitter into the synaptic cleft. Thus, the study confirmed the presence of mean field activity patterns in a phenomenological model that describes the dynamics of a population of neurons. This model was developed based on the Tsodyks–Markram model and considers the primary attributes of neuron–glial interaction through a tripartite synapse. The model includes the short-term synaptic plasticity of the Tsodyks–Markram model and the astrocyte potential of synaptic transmission. The activation of astrocytes results in a diverse range of dynamic modes that describe various patterns of network activity under the mean field approach framework.

Currently, multiple experimental hypotheses exist regarding astrocytes' release of a gliotransfer into the synaptic cleft and its specific type. Alternatively, a complex cascade of sequential activation of glutamateergic and GABAergic receptors may occur. Additional experimental work is necessary to assess the pharmacological contribution of channels and transporters involved in modulating synaptic transmission during astrocyte optogenetic activation.

The obtained results will refine the mathematical model of mean field neuronal activity to increase its biological plausibility. The methodology used involves identifying sparse nonlinear dynamical systems from data by solving for the system's equations of motion [2]. These equations are reconstructed from noisy measurement data, allowing for a more accurate representation of the dynamic system. The only assumption regarding the arrangement of a dynamical system is that there exist only a handful of significant factors regulating the dynamics, leading to equations that are sparse within the realm of potential functions. Sparse regression is used to ascertain the minimum number of terms required in dynamic equations for precise data representation. This strategy enables the construction of mathematical models that are both as accurate as feasible, and maximally uncomplicated, eliminating the need for retraining. Notably, this method is suitable for parameterized systems and systems subjected to external influences or changes over time. The two approaches were used to forecast the dynamics of the mean field of a neural population. The accuracy of the forecast was subsequently evaluated.

Keywords: optogenetics; astrocytes; tripartite synapse; mean field model.

To cite this article:

Lebedeva AV, Maltseva KE, Sokolov RA, Barabash NV, Levanova TA, Rozov AV. Effects of optogenetic astroglia activation in modulation of synaptic transmission and rhythmogenesis of the hippocampus. *Genes & Cells*. 2023;18(4):504–507. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623466>

Received: 06.06.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The study was supported by RSF grant No. 19-72-10128.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Barabash N, Levanova T, Stasenko S. Rhythmogenesis in the mean field model of the neuron-gliial network. *The European Physical Journal Special Topics*. 2023;232:529–534. doi: 10.1140/epjs/s11734-023-00778-9
2. Brunton SL, Proctor JL, Kutz JN. Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(15):3932–3937. doi: 10.1073/pnas.1517384113

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.V. Lebedeva; address: 23 Gagarin avenue, 603022 Nizhny Novgorod, Russian Federation; e-mail: lebedeva@neuro.nnov.ru