

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 544.4+577.3

**КИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЛУТАМАТНОГО
СИНАПСА – КЛЮЧЕВОГО СИНАПТИЧЕСКОГО КОНТАКТА В МОЗГЕ
ЧЕЛОВЕКА**

Сергей Дмитриевич Варфоломеев^{1–3}, Светлана Батожаргаловна Цыбенкова³

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра энзимологии

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

Автор, ответственный за переписку: Светлана Батожаргаловна Цыбенкова, s.tsybenova@gmail.com

Аннотация. Разработана кинетическая модель функционирования глутаматного возбуждающего синапса с глутаматом и N-ацетиласпартилглутаматом в качестве нейромедиаторов в трехкомпонентной системе с учетом нейроглиальных астроцитарных клеток и фермента глутаматкарбоксипептидазы. Модель основана на структурно-химических данных и описывает динамическое поведение связанных между собой метаболитов N-ацетиласпарагиновой и N-ацетиласпартил глутаминовой кислот – наиболее концентрационно представленных низкомолекулярных агентов в мозге человека. В рамках моделирования показан двухфазный характер процесса, обеспечивающего усиление сигнала возбуждения, представлена динамика усиления числа возбужденных клеток (основа BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent) сигнала) и динамика импульсного уменьшения концентрации N-ацетиласпартата в зоне возбуждения. Исследовано влияние интенсивности возбуждающего синапса и NAAG в усилении связности нейронов, а также на кинетической модели показана роль ингибирования GCRP как метода улучшения когнитивных функций.

Ключевые слова: глутаматный синапс, кинетическая модель, BOLD-сигнал, зона возбуждения, N-ацетиласпарагиновая кислота, глутаминовая кислота

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-5-359-368

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23–13–00011).

Для цитирования: Варфоломеев С.Д., Цыбенкова С.Б. Кинетическая модель функционирования глутаматного синапса – ключевого синаптического контакта в мозге человека // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 5. С. 359–368.

ORIGINAL ARTICLE

**A KINETIC MODEL OF THE GLUTAMATERGIC SYNAPSE
FUNCTIONING – A KEY SYNAPTIC CONTACT IN THE HUMAN BRAIN****Sergey D. Varfolomeev^{1,3}, Svetlana B. Tsybenova³**¹ Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry² Lomonosov Moscow State University, Institute of Physicochemical Foundations of the Functioning of Neural Network and Artificial Intelligence³ Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences**Corresponding author:** Svetlana B. Tsybenova, s.tsybenova@gmail.com

Abstract. A kinetic model of glutamate excitatory synapse functioning with glutamate and N-acetylaspartylglutamate as neurotransmitters in a three-component system taking into account neuroglial astrocytic cells and the enzyme glutamate carboxypeptidase has been developed. The model is based on structural and chemical data and describes the dynamic behavior of the coupled metabolites of N-acetylaspargic and N-acetylaspartyl glutamic acids, the most concentration-represented low-molecular agents in the human brain. Within the framework of the simulation, the biphasic nature of the process that provides amplification of the excitation signal is shown, the dynamics of the increase in the number of excited cells (the basis of BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent) signal) is presented, and the dynamics of a pulsed decrease in the concentration of N-acetylaspargate in the excitation zone is described.

Keywords: glutamatergic synapse, kinetic model, BOLD signal, excitation zone, N-acetyl aspartic acid, glutamic acid

Financial Support. The work was supported by the Russian Science Foundation (project 23–13–00011).

For citation: Varfolomeev S. D., Tsybenova S. B. A kinetic model of the glutamatergic synapse functioning – a key synaptic contact in the human brain // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya. 2025. T. 66. № 5. S. 359–368.

Функционирование мозга как молекулярно-го биокomпьютера обеспечивается координированным взаимодействием большого числа макромолекулярных белковых структур, липидных мембран, принципиально важных ионов и низкомолекулярных функциональных компонентов. Следует подчеркнуть, что глутаматные синапсы составляют до 40% всех синаптических контактов мозга человека и животных [1, 2]. Глутаматные синапсы – основные возбуждающие синапсы, они играют ключевую роль в нервной системе. Как нейромедиатор глутамат является исключительно важным компонентом в механизме памяти и чрезвычайно важен при развитии нейродегенеративных поражений мозга [3–15]. Имеются все основания считать, что острые нервные патологии, такие как инсульт, шизофрения, черепно-мозговая травма, а также хронические нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона, связаны с чрезмерно высокой внекле-

точной концентрацией глутамата как возбуждающего нейротрансмиттера в головном мозге.

Глутаматергическая система обеспечивает функционирование возбуждения нейрональной системы в ответ на внешний сенсорно-рецепторный или внутренний когнитивный сигнал (рис. 1). При этом в ответ на энергетический в высшей степени слабый сигнал рецептора (например, зрительный) происходит мощное усиление с переходом в возбужденное состояние большого числа клеток. Это возбуждение в конечном итоге выражается в проявлении BOLD (Blood-oxygen-level-dependent) сигнала, заключающегося в импульсивном обогащении оксигенированной кровью зоны возбуждения нейросети.

В класс низкомолекулярных в высшей степени значимых участников входят нейромедиаторы, нейропептиды, аминокислоты и их производные. При этом особо важную роль играют взаимосвязанные метаболиты – N-ацетиласпарагиновая кислота (NAA) и нейропептид N-ацетиласпартил

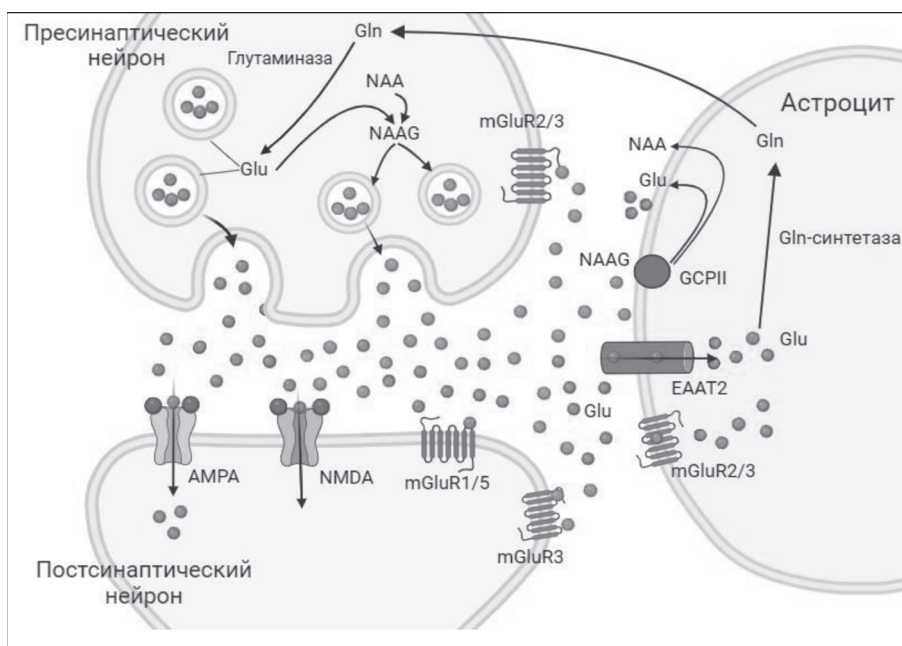


Рис. 1. Схема функционирования глутаматергической системы

глутаминовая кислота (NAA). Значимость NAA и NAAG определяется тем, что их концентрация в мозге человека и животных довольно велика [3–18]. В норме эти молекулярные соединения обнаруживаются в диапазоне 5–50 ммоль, при этом концентрация NAA, как правило, превышает концентрацию NAAG.

Принципиально важным является то, что в силу высокой концентрации эти метаболиты хорошо количественно детектируются методами ЯМР-спектроскопии, МРТ-томографии и функциональным вариантом МРТ–фМРТ. Это позволяет исследовать их динамическое поведение неинвазивно непосредственно в мозге человека. Метаболически NAAG и NAA связаны ферментативными реакциями синтеза и гидролиза в механизме функционирования глутаматного синапса.

Ключевым вопросом функционирования нейросистемы мозга является проблема усиления первичного сенсорного сигнала. Первичный сенсорный сигнал (зрительный, звуковой, температурный, когнитивный) реализуется очень ограниченным числом сенсорных рецепторов и нейронов. Этот сигнал в конечном итоге вызывает мощный молекулярно-физиологический ответ, обеспечивающий возбуждение и инициирование функционирования целой физиологической зоны центральной нервной системы. Особенно наглядный пример – ответ нейрональной системы на зрительное возбуждение. Молеку-

лярные изменения в зрительном родопсине при возбуждении зрительной коры головного мозга вызывают включение в механизм ответа сигнала большой зоны нейрон-астроцитарной системы (диаметр зоны возбуждения до 3 см) с последующим усилением сигнала, приводящего к расширению микрососудов зоны возбуждения (BOLD-эффект) [19–25]. Характер ответа имеет двухфазную природу – первый ответ в миллисекундном интервале времени и далее мощное усиление сигнала продолжается несколько секунд. Нейроваскулярное сопряжение является неотъемлемой и принципиально важной составляющей функционирования мозга.

Кинетическая модель ацетилхолинового синапса рассмотрена нами в [26–29]. Представляется в высшей степени целесообразным разработать кинетическую модель функционирования глутаматергической системы с участием NAAG и описанием возможных механизмов амплификации возбуждения. Модель базируется на совокупности литературных данных взаимодействия глутаматных синапсов и астроцитарной системы.

В настоящее время существует много экспериментального материала, создающего представление о функционировании глутаматных синапсов. Важным результатом исследований является демонстрация взаимодействия глутаматных нейрональных синапсов с астроцитами [16, 17, 30–33].

Функционирование системы обеспечивается взаимодействием сигнал-проводящей ионной среды нейрона, пресинаптических и постсинаптических мембран глутаматного синапса, «классических» рецепторных структур постсинаптической мембраны AMPA, NMDA, метаболитных рецепторов mGluR1/5, mGluR2/3, ключевого фермента глутаматкарбоксипептидазы II (GCP II), локализованного на мембране астроцитов [34–37].

Принято считать, что глутамат и NAAG освобождаются в синаптическую щель в результате электромеханического транспорта, инициированного возбуждением нейрона и слиянием синаптических везикул с пресинаптической мембраной в активной зоне синапса. Концентрация глутамата в синаптической щели составляет 0,6 мкмоль в состоянии покоя и может достигать до 10 ммоль во время передачи возбуждения при пресинаптической деполяризации нейронов. Освобождение синаптической щели от избытка нейротрансмиттера осуществляется его эффективным удалением и переносом в зону действия астроцитарной системы аминокислотными транспортерами глутамата (EAAT2). В астроцитах с помощью глутаминсинтетазы глутамат превращается в глутамин, который переносится в пресинаптический нейрон и участвует в синтезе глутамата.

Принципиальной особенностью возбуждающих глутаматных синапсов является одновременная с глутаматом инъекция в синаптическую щель пептидного нейротрансмиттера NAAG. В рамках передачи возбуждения функция NAAG заключается в активации метаболитных ре-

цепторов mGluR, расположенных на пресинаптической, постсинаптической и астроцитарной мембранах. Например, активация рецепторов mGluR2/3 на пресинаптической мембране ингибирует высвобождение глутамата в синаптическую щель. Ключевую роль в динамике развития ответа играет фермент глутаматкарбоксипептидаза (GCP II), гидролизующий NAAG с образованием NAA и свободной глутаминовой кислоты. Уровень активности этого фермента определяет уровень концентрации глутамата в системе. Важно отметить, что GCP II является мишенью для разрабатываемых лекарственных препаратов, улучшающих когнитивные функции [38–40].

Обсуждение результатов

Кинетическая модель функционирования глутаматного синапса

Кинетика процесса передачи возбуждающего сигнала определяется скоростями функционирования ключевых ферментов. Переменными параметрами в процессе функционирования глутамат-астроцитарной системы являются Glu – концентрация глутаминовой кислоты, $NAAG$ – концентрация нейротрансмиттера NAAG, NAA – концентрация N-ацетиласпарагиновой кислоты, D – концентрация продуктов функционирования метаболитных рецепторов mGluR, N – число возбужденных (проводящих сигнал) нейронов. Минимальная система уравнений представлена в (1)–(5).

Первый член уравнения (1) описывает динамику инъекции глутамата в синаптическую щель

$$\frac{dGlu}{dt} = \left(a_1(Glu_0) \cdot e^{-\alpha_1 t} - \beta \cdot Glu + \frac{V_m NAAG}{K_m + NAAG} + \chi_1 \cdot D \right) \cdot N. \quad (1)$$

$$\frac{dNAAG}{dt} = a_2(NAAG_0) \cdot e^{-\alpha_2 t} - \delta \cdot NAAG - \frac{V_m NAAG}{K_m + NAAG} + \omega \cdot Glu \cdot NAA. \quad (2)$$

$$\frac{dD}{dt} = \xi_1 \frac{R_2 NAAG}{K_2 + NAAG} - \lambda \cdot D. \quad (3)$$

$$\frac{dN}{dt} = \phi Glu - \xi_2 N. \quad (4)$$

$$\frac{dNAA}{dt} = \left(\frac{V_m NAAG}{K_m + NAAG} - \frac{V_{ma} (NAA)^3}{K_{ma} + (NAA)^4 / K^*} + \rho \cdot NAA - \omega \cdot Glu \cdot NAA \right) \cdot (1 - e^{-\kappa \cdot t}). \quad (5)$$

(аналогичный подход применен нами при моделировании кинетических закономерностей функционирования холинергической системы [26–29]). Второй член уравнения описывает динамику рассеивания и поглощения глутамата в синаптической щели, в том числе перенос нейромедиатора в систему действия астроцита аминокислотными транспортерами. Третий и четвертый члены уравнения отражают ферментативное накопление нейромедиатора за счет гидролитической системы GCPH и функционирования метаболитных рецепторов. Кинетические параметры (V_m , K_m) реакции гидролиза NAAG ферментом GCPH взяты из [41]. Переменная N отражает динамическое участие группы нейронов при возбуждении. Аналогичный смысл имеют члены в уравнении (2). Динамика изменения концентрации продуктов активации метаболитных рецепторов описывается уравнением (3)

Следует учесть, что число нейронов, находящихся в зоне возбуждения пропорционально концентрации возбуждающего нейромедиатора (4), (5). Уравнение (5) для скорости изменения концентрации NAA включает дополнительный множитель $(1 - e^{-\kappa \cdot t})$. Это связано с тем, что динамика изменения NAA имеет отложенный характер, что определяется относительно медленной скоростью переноса NAAG из синаптической щели в зону действия ферментов и ресурсов астроцита. Второй член в (5) описывает процесс гидролиза NAA под действием фермента аспартоацилазы. Третий и четвертый члены ($\rho \cdot NAA$ и $-\omega \cdot Glu \cdot NAA$) описывают поступление и участие в синтезе NAAG в пресинаптическом нейроне. Кинетические параметры (V_{ma} , K_{ma} , K^*) реакции гидролиза NAA подробно изучены в [11] и приняты в расчетах системы (1)–(5). Интегрирование системы уравнений (1)–(5), параметрический анализ и подбор параметров, описывающих экспериментальные данные проведены на основе численного (m, k)-метода решения жестких систем, программно реализованного в среде Delphi Community Edition.

Кинетическая модель взаимодействия глутаматного синапса с астроцитарной системой (1)–(5) описывает динамику процесса в двух режимах: быстром (в миллисекундах) и медленном (в секундах). Вариация параметров модели (Glu_0 , V_m , δ ...) позволяет найти наиболее значимые параметры, которые могут существенно влиять на характер процесса. Расчеты проведены при следующем наборе значений параметров:

$\alpha_1 = 4 \cdot 10^3$; $\beta = 8 \cdot 10^7 \text{ с}^{-1}$; $V_m = 4,5 \cdot 10^{-5} \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1}$; $K_m = 0,13 \cdot 10^{-6} \text{ моль}$; $\chi_1 = 800 \text{ с}^{-1}$; $\alpha_2 = 1,2$; $\delta = 0,9 \text{ с}^{-1}$; $\omega = 50 \text{ с}^{-1}$; $\xi = 5 \cdot 10^5 \text{ с}^{-1}$; $K_2 = 2 \text{ ммоль}$; $R_2 = 0,8 \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1}$; $\lambda = \chi_2 = \xi_2 = 1 \text{ с}^{-1}$; $\phi = 2 \text{ с}^{-1}$; $V_{ma} = 0,248 \text{ моль} \cdot \text{с}^{-1}$; $K_{ma} = 1,8 \cdot 10^{-13} \text{ моль}^3$; $K^* = 4,1 \cdot 10^{-4} \text{ моль}$; $\rho = 0,4557 \text{ с}^{-1}$; $\kappa = 0,0112$; $a_1 = 9,5 \cdot 10^6 \text{ с}^{-1}$; $Glu_0 = 9 \text{ ммоль}$, $a_2 = 0,03 \text{ с}^{-1}$; $NAAG_0 = 0,2 \text{ ммоль}$.

Взаимодействие синаптической передачи возбуждения и ферментативного процесса трансформации NAAG определяет явление двухфазного кинетического ответа, усиления ответа на импульсное возбуждение, распространение возбуждения с захватом большей области нейрональной системы и создания зоны возбуждения, наблюдаемой экспериментально по BOLD-эффекту. Явление амплификации сигнала заключается в переходе от возбуждения относительно небольшой группы нейронов за счет сенсорного сигнала к созданию макроскопической зоны возбуждения (которая в конечном итоге реализуется в BOLD-эффекте) – импульсному инициированному нейросигналом расширению микрокапилляров в зоне возбуждения. Экспериментально наблюдаемые кинетические эффекты BOLD-сигнала изложены в [21–24]. На рис. 2 представлены результаты интегрирования системы уравнений (1)–(5), демонстрирующие двухфазный характер функционирования глутаматергической нейронально-астроцитарной системы. Быстрый синаптический «разряд» реализуется в диапазоне 1 мс [42, 43], а мощный ответ нейросистемы имеет максимум ответа в диапазоне 1–3 с.

Развитие техники магнитно-резонансной спектроскопии *in vivo* позволило идентифицировать основные метаболиты, определяющие химические процессы в зоне возбуждения. Повышение разрешающей способности метода при переходе на спектроскопию в полях 7 Тесла дало возможность определить 19 химических агентов в зоне возбуждения, ограниченной BOLD-эффектом. Показано, что зрительное возбуждение в границах BOLD-сигнала с увеличением концентрации кислорода уменьшает концентрацию глюкозы как основного компонента, обеспечивающего энергетику процесса. Возбуждение реализуется ростом глутаминовой кислоты – основного возбуждающего нейротрансмиттера. Соответственно, элиминирование светового сигнала ведет к возвращению концентрации глутамата на исходный уровень. На рис. 3 представлены экспериментальные данные

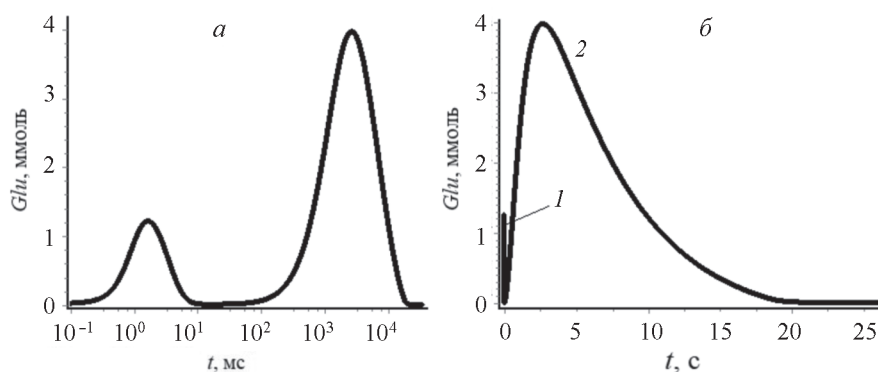


Рис. 2. Динамика изменения концентрации Glu в синаптической щели после высвобождения из пресинаптической мембраны по времени t : a – в логарифмическом масштабе; b – в масштабе реального времени, где 1 – синаптический «разряд», 2 – усиление сигнала в зоне возбуждения

[44] и математическое описание наблюдаемых эффектов. Период возбуждения состоял из 5 мин зрительного воздействия и 5 мин покоя. В качестве базы для моделирования экспериментальных данных использовали систему уравнений (1)–(5) при модификации, представленной в уравнении (6), где n – число циклов инъекции; Δt – время между синаптическими «разрядами».

Приведенные экспериментальные данные однозначно иллюстрируют рост концентрации глутаминовой кислоты в зоне возбуждения и дают возможности оценить динамику процесса.

Роль Glu -возбуждающей синаптической системы и NAAG в когнитивной функции. Механизмы управления когнитивностью

Известно, что уменьшение уровня NAAG ведет к уменьшению стимулирования рецептора mGluR3 и к снижению функции распознавания и обучения (когнитивной функции) [38–40]. С другой стороны, ингибирование GCP II приводит к увеличению концентрации NAAG. При этом физиологический ответ заключается в улучшении рабочей памяти. Известно также, что увеличение экспрессии гена фермента GCP II у человека приводит к ухудшению когнитивной функции [40]. В рамках развиваемой модели активация mGluR3 рецептора связана с накоплением метаболита D . Таким образом, мы имеем несколько путей влияния на систему:

Ингибирование GCP II (уменьшение V_m) – рост концентрации NAAG, как следствие, рост метаболита D .

Увеличение каталитической активности метаболитного рецептора (увеличение параметра ξ).

Увеличение экспрессии гена метаболитного рецептора (увеличение параметра V_m), что приводит к ослаблению когнитивной функции.

Имеющиеся экспериментальные данные по влиянию уровня NAAG на когнитивные функции в рамках развиваемой модели позволяют идентифицировать точки и механизмы управления на уровне возбуждающей глутаматергической системы. Далее рассмотрим некоторые из них.

Вариация интенсивности (когнитивно-го) сигнала. Импульсный разряд глутаматного синапса определяется параметрами $a_1(Glu_0)$, $a_2(NAAG_0)$ и кинетическими параметром α_1 , α_2 . В первую очередь, это детерминировано количеством нейромедиаторов Glu и NAAG в пресинаптической зоне синапса, а также параметрами α_1 и α_2 , определяющими эффективность «тушения» синаптического разряда. Например, при вариации параметров $a_1(Glu_0)$ и $a_2(NAAG_0)$ можно показать влияние силы импульсного разряда и амплифицированного возбуждающего ответа (вторая волна) на динамику процесса функционирования глутаматного синапса (рис. 4). Соответственно, «разряд» и амплификация возбуждения вызывают ответ в изменении концентраций Glu , NAAG, метаболита D , числа возбужденных нейронов N .

Ингибирование GCP II как метод улучшения когнитивной функции. Экзогенное влияние на поведение системы может быть осуществлено путем ингибирования пептидазы, отщепляющей

$$\frac{dGlu}{dt} = \left(a_1 Glu_0 \cdot (1 - e^{-\alpha_1(t-n\Delta t)}) - \beta \cdot Glu + \frac{V_m NAAG}{K_m + NAAG} + \chi_1 \cdot D \right) \cdot N, \quad (6)$$

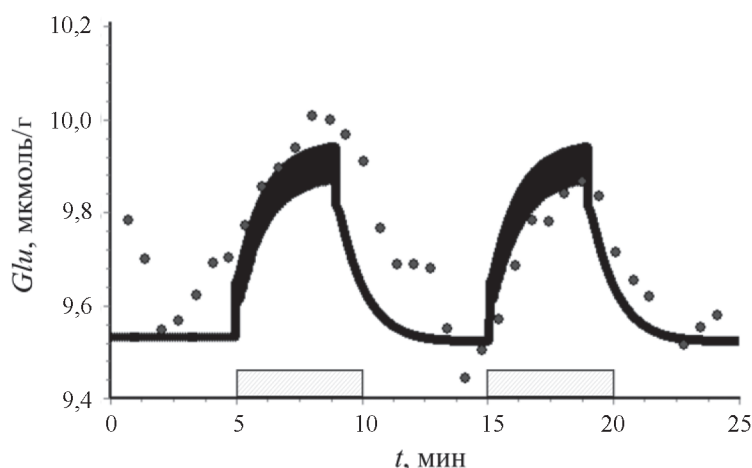


Рис. 3. Кинетические изменения концентрации глутаминовой кислоты зоны зрительного возбуждения при постоянном световом воздействии (кора головного мозга) (точки – оцифрованные экспериментальные данные [44]; кривая – математическое описание процесса (2)–(6) (изменение концентрации Glu , мкмоль/г)

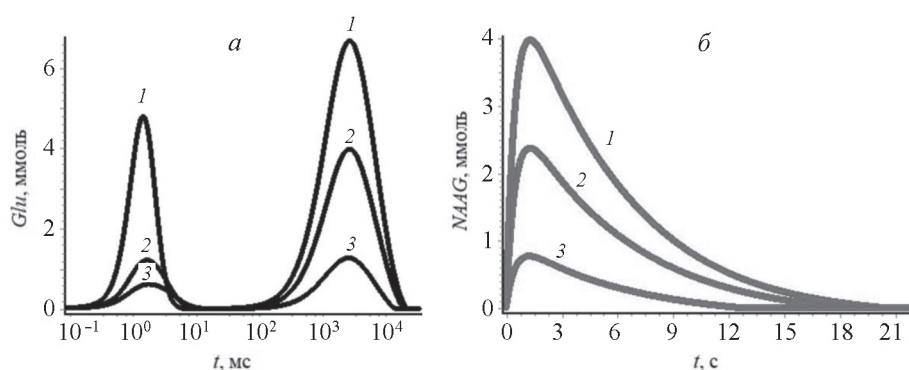


Рис. 4. Зависимости концентраций Glu (а) и $NAAG$ (б) при варьировании интенсивности сигнала: 1 – $a_1(Glu_0) = 13,3 \cdot 10^7$ ммоль s^{-1} ; $a_2(NAAG_0) = 0,01$ ммоль s^{-1} ; 2 – $a_1(Glu_0) = 8,6 \cdot 10^7$ ммоль s^{-1} ; $a_2(NAAG_0) = 0,006$ ммоль s^{-1} ; 3 – $a_1(Glu_0) = 6,7 \cdot 10^7$ ммоль s^{-1} ; $a_2(NAAG_0) = 0,002$ ммоль s^{-1} (значения остальных параметров даны в тексте)

глутаматную кислоту от NAAG. В настоящее время активно разрабатываются лекарственные препараты – ингибиторы этого фермента [6]. Показано, что ингибирование GCP II положительно влияет на когнитивные функции мозга.

В рамках развиваемой модели ингибирование фермента (или уменьшение уровня его экспрессии) отражается уменьшением параметра V_m . На рис. 5 представлены расчетные данные изменения переменных Glu и $NAAG$ при вариации максимальной скорости (V_m) гидролиза NAAG под действием GCP II, который может быть реализован за счет ингибирования фермента или уровня его экспрессии. Следует отметить, что существенное уменьшение активности фермента может привести к блокировке синаптического ответа.

Таким образом, когнитивная функция мозга в определенной степени зависит от функционирования глутамат-астроцитарной системы, в которой фермент GCP II играет важную роль. В общем случае возникновение зоны возбуждения и амплификации глутаматного сигнала приводит к передаче возбуждения на систему записи и хранения информации, реализующей механизм нейробиологической памяти. В рамках гипотезы записи информации по протонному механизму функционирования холинергической синаптической системы [29] возбуждение при амплифицированном расширении зоны возбуждения пересекается с холинергической системой и инициирует процесс активации памяти.

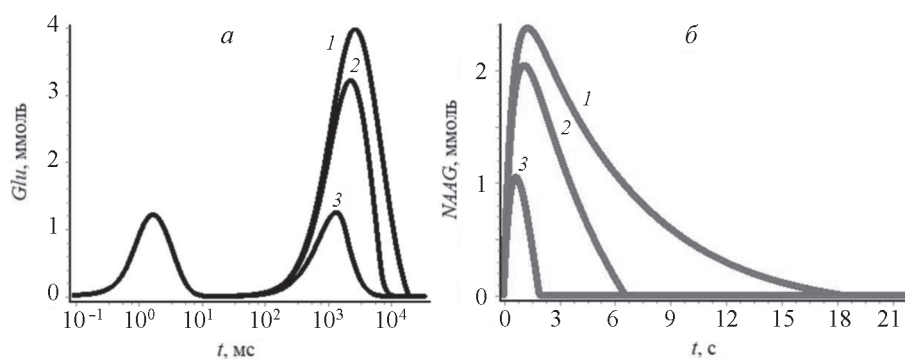


Рис. 5. Влияние активности GCRP на динамические ответы глутаматергической системы при варьировании максимальной скорости (V_m): 1 – $V_m = 4,5 \cdot 10^{-5}$ моль·с $^{-1}$; 2 – $V_m = 4,5 \cdot 10^{-4}$ моль·с $^{-1}$; 3 – $V_m = 2 \cdot 10^{-3}$ моль·с $^{-1}$ (значения остальных параметров даны в тексте)

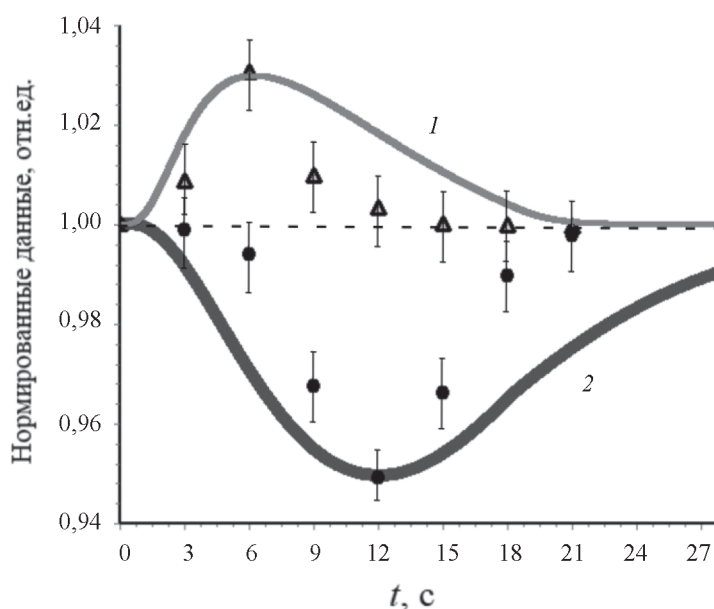


Рис. 6. Динамика изменения числа возбужденных клеток (1) и изменения концентрации N-ацетиласпарагиновой кислоты (2) при импульсном возбуждении. Данные нормированы при значениях $t = 0$. Пунктир – базовая линия, точки – экспериментальные данные [22], сплошные линии – расчетные кривые, полученные решением системы уравнений (1)–(5)

BOLD-сигнал и N-ацетиласпартат. Один из ключевых этапов функционирования нейросетей – интенсификация снабжения активированных областей нейросети кислородом (гемодинамический ответ). BOLD-сигнал служит основой, обеспечивающей возможность использования МРТ в визуализации зон возбуждения. N-ацетиласпартат является значимым биомаркером нейронов мозга и хорошо обнаруживается ЯМР-спектроскопией *in vivo* [22, 23]. Экспериментальное исследование динамики изменения концентрации N-ацетиласпартата обнаруживает временное уменьшение его кон-

центрации с выходом на исходный уровень при внешнем воздействии [3].

Кинетическая модель, представленная системой (1)–(5), описывает динамику двухстадийного импульса концентрации глутаминовой кислоты, а также очень важный феномен возбуждения кластера нейронов N и временного уменьшения концентрации N-ацетиласпарагиновой кислоты. Результаты интегрирования уравнений (1)–(5) представлены на рис. 6. Динамика изменения числа возбужденных нейронов (N) коррелирует с динамикой BOLD-сигнала [21–24], динамика изменения концентрации NAA – с экспериментальными

данными («антипик»). В рамках рассмотрения модели динамическое уменьшение концентрации НАА в зоне возбуждения определяется гидролизом НАА под действием аспартоацилазы [11–15] и поглощением этого реагента за счет взаимодействия с глутаминовой кислотой.

Таким образом, предложенная кинетическая модель основана на биохимических данных взаимодействия компонентов процесса и описывает ряд фундаментальных характеристик глутаматергического возбуждающего синаптического процесса, а именно: двухфазный характер изме-

нения концентрации глутамата и механизм усиления сенсорно-рецепторного сигнала, динамику изменения уровня глутамата при периодическом зрительном возбуждении, роль интенсивности возбуждающего синапса и НААГ в усилении связности нейронов и реализации когнитивной функции, роль ингибирования GСРП как метода улучшения когнитивных функций, динамику увеличения концентрации возбужденных нейронов (это коррелирует с динамикой BOLD-сигнала) и динамику импульсного временного уменьшения концентрации НАА в зоне возбуждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нейрохимия: учебн. для биол. и мед. вузов. Под ред. И.П. Ашмарина и П.В. Стукалова. М., 1996. 469 с.
2. Сергеев П.В., Шимановский, Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград, 1999. 640 с.
3. Moffett J.R. et al. N-Acetylaspartate and N-Acetylaspartylglutamate in central nervous system health and disease. In: Magnetic Resonance Spectroscopy. Eds: Stagg C. and Rothman D., Academic Press. 2014. P. 71 (DOI:10.1016/B978-0-12-401688-0.00006-9).
4. Bratek E., Ziembowicz A., Salinska E. // Antioxidants (Basel). 2020. Vol. 9. P. 877 (DOI:10.3390/antiox9090877).
5. Jiménez-Espinoza C., Marcano Serrano F., González-Mora J.L. // Molecules. 2021. Vol. 26. P. 675 (DOI:10.3390/molecules26030675).
6. Morland C., Nordengen K. // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23. P. 1268 (DOI: 10.3390/ijms23031268).
7. Jessen F. et al. // Schizophr. Bull. 2013. Vol. 39. P. 197 (DOI:10.1093/schbul/sbr127).
8. Neale J.H. et al. // J. Neurochem. 2011. Vol. 118. P. 490 (DOI:10.1111/j.1471-4159.2011.07338.x).
9. Neale J.H., Bzdega T., Wroblewska B. // J. Neurochem. 2000. Vol. 75. P. 443 (DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0750443.x).
10. Westbrook G.L. et al. // J. Neurosci. 1986. Vol. 6. P. 3385 (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.06-11-03385.1986).
11. Khrenova M.G. et al. // J. Phys. Chem. B. 2017. Vol. 121. P. 9389 (DOI:10.1021/acs.jpcc.7b08759).
12. Varfolomeev S.D. et al. // Dokl. Phys. Chem. 2017. Vol. 474. P. 89 (DOI: 10.1134/S0012501617060045).
13. Kots E.D. et al. // J. Chem. Inf. Model. 2017. Vol. 57. P. 1999 (DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00133).
14. Kots E.D. et al. // J. Phys. Chem. B. 2016. Vol. 120. P. 4221 (DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b02542).
15. Kots E.D. et al. // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. P. 1 (DOI: 10.1070/RCR4842).
16. Baslow M.H. // J. Neurochem. 2000. Vol. 75. P. 453 (DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0750453.x).
17. Baslow M.H., Guilfoyle D.N. // Adv. Exp. Med. Biol. 2006. Vol. 576. P. 95 (DOI: 10.1007/0-387-30172-0_7).
18. Neale J.H. // J. Neurochem. 2011. Vol. 119. P. 891 (DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07380.x).
19. Ip I.B. et al. // Neuroimage. 2017. Vol. 155. P. 113 (DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.030).
20. Baslow M.H., Guilfoyle D.N. // J. Glycomics and Metabolism. 2016. Vol. 1. P. 25 (DOI: 10.14302/issn.2572-5424.jgm-16-1028).
21. Varfolomeev S.D. et al. // ACS Chem. Neurosci. 2021. Vol. 12. P. 2202 (DOI:10.1021/acscchemneuro.9b00671).
22. Varfolomeev S.D. et al. // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. P. 763 (DOI:10.1021/acscchemneuro.9b00671).
23. Varfolomeev S.D. et al. // Chem. Phys. Lett. 2019. Vol. 729. P. 84 (DOI:10.1016/j.cplett.2019.05.033).
24. Варфоломеев С.Д. et al. // ДАН. 2019. Т. 488. С. 39 (DOI: 10.31857/S0869-56524882157-161).
25. Варфоломеев С.Д. et al. // ДАН. 2019. Т. 484. С. 441 (DOI:10.31857/S0869-56524844441-446).
26. Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // Изв. РАН. сер. хим. 2020. Т. 8. С. 1585 (DOI:10.1007/s11172-020-2939-8).
27. Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // ДАН. 2020. Т. 492. С. 305 (DOI:10.1134/S1607672920030126).
28. Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // ДАН. 2020. Т. 491. С. 189 (DOI:10.1134/S1607672920020155).
29. Варфоломеев С.Д. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 63. С. 48 (DOI:10.3103/S0027131422010072).
30. Lorenzo J. et al. // J. Comput. Neurosci. 2020. Vol. 48. P. 1 (DOI:10.1007/s10827-019-00734-4).
31. Lalo U. et al. // Neuropharmacol. 2021. Vol. 199. P. 108758 (DOI:10.1016/j.neuropharm.2021.108758).
32. Baslow M.H., Guilfoyle D.N. // J. Mol. Genet. Med. 2017. Vol. 11. P. 1000266 (DOI: 10.4172/1747-0862.1000266).
33. Baslow M.H. // Front. Behav. Neurosci. 2011. Vol. 5. P. 5 (DOI:10.3389/fnbeh.2011.00005).<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00005>
34. Yang S. et al. // Mol. Psychiatry. 2022. Vol. 27. P. 4252 (DOI:10.1038/s41380-022-01656-x).
35. Sácha P. et al. // Neurosci. 2007. Vol. 144. P. 1361 (DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.022).
36. Neale J.H., Yamamoto T. // Progress in Neurobiol. 2020. Vol. 184. P. 101722 (DOI:10.1016/j.pneurobio.2019.101722).

37. Datta D. et al. // *Front. Aging Neurosci.* 2021. Vol. 13. P. 760270 (DOI:10.3389/fnagi.2021.760270).
38. Neale J.H., Olszewski R. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. Vol. 158. P. 9 (DOI:10.1016/j.nlm.2019.01.006).
39. Zink C.F. et al. // *Am. J. Psychiatry.* 2020. Vol. 177. P. 1129 (DOI:10.1176/appi.ajp.2020.19111152).
40. Arnsten A.F.T., Wang M.W. // *Am. J. Psychiatry.* 2020. Vol. 177. P. 1103 (DOI:10.1176/appi.ajp.2020.20101458).
41. Clements J.D. et al. // *Science.* 1992. Vol. 258. P. 1498 (DOI:10.1126/science.1359647).
42. Rusakov D.A., Kullmann D.M. *J. Neurosci.* 1998. Vol. 18. P. 3158 (DOI:10.1523/JNEUROSCI.18-09-03158.1998).
43. Rojas C. et al. // *Anal. Biochem.* 2002. Vol. 310. P. 50 (DOI:10.1016/S0003-2697(02)00286-5).
44. Schaller B. et al. // *J. Neurosci. Res.* 2013. Vol. 91. P. 1076 (DOI:10.1002/jnr.23194).

Информация об авторах

Сергей Дмитриевич Варфоломеев – профессор кафедры энзимологии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, директор Института физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, научный руководитель Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, чл.-корр. РАН, докт. хим. наук (sdvarf@sky.chph.ras.ru);

Светлана Батоjarгаловна Цыбенкова – вед. науч. сотр. лаборатории компьютерного моделирования биомолекулярных систем и наноматериалов Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (s.tsybenova@gmail.com).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 13.05.2024;
одобрена после рецензирования 22.08.2024;
принята к публикации 25.03.2025.