

УДК 544.4

КИНЕТИКА ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА. МОДЕЛИРОВАНИЕ BOLD-СИГНАЛА ПРИ фМРТ ИССЛЕДОВАНИИ

Член-корреспондент РАН С. Д. Варфоломеев^{1,2}, Н. А. Семенова¹, В. И. Быков^{1,*}, С. Б. Цыбенова¹

Поступило в редакцию 11.03.2019 г.

Представлена кинетическая модель, описывающая импульс увеличения кислорода в возбужденной нервной ткани мозга человека в ответ на внешний сигнал. Модель основана на биохимических данных и описывает экспериментальные данные по импульсному гемодинамическому ответу. Модель предсказывает динамическое поведение участников процесса, которые предшествуют импульсу кислорода и определяют уровень BOLD-сигнала.

Ключевые слова: кинетическая модель, динамика процесса, мозг человека, гемодинамический ответ, BOLD, внешний сигнал, фМРТ.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524882157-161>

Понимание молекулярных основ ответа нервной системы на внешние сигналы, процессов получения, хранения, переработки информации относится к наиболее вызывающим и сложным задачам современного естествознания. Последние десятилетия происходит усовершенствование методических подходов, приближающих нас к пониманию механизмов этих процессов. Достаточно продуктивные неинвазивные методы, позволяющие наблюдать за нейрофизиологическими и химическими процессами в мозге человека и животных, — функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и спектроскопия [1–5]. Нами эти методы активно используются для исследования процессов в мозге человека с целью морфологического описания, диагностики ряда патологий, включая черепно-мозговую травму, шизофрению [6–9]. Принципиальным шагом вперед является ЯМР-спектроскопия, позволяющая идентифицировать ряд ключевых метаболитов, нейромедиаторов и создающая возможности изучения динамических процессов с участием этих молекул [8, 9].

Данная работа является продолжением исследования механизма индуцированного ответа нейросетей мозга человека на информационный внешний сигнал. Фундаментальной особенностью подхода служит математическое моделирование процессов как на уровне молекулярных механизмов действия ключевых ферментов [10–13], так и на уровне химико-кинетического моделирования динамики процессов.

¹ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, Москва

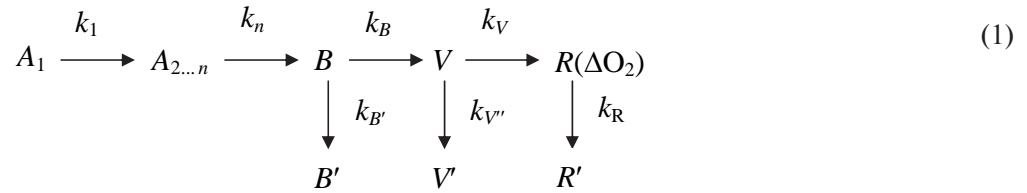
² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

* E-mail: vibykov@mail.ru

Нами была поставлена серия экспериментов с целью идентификации ряда химических процессов, индуцированных в системе нейронов сенсорным восприятием и решением функциональных и/или математических задач [9]. Волонтер помещался в магнитно-резонансный томограф, при появлении на экране визуального образа он должен нажать кнопку, идентифицирующую его сенсорное восприятие сигнала и ответа. Постановка такого рода эксперимента типична для фМРТ [1]. В рамках спектроскопического эксперимента предварительно в мозге выбиралась область размером 3 см², в которой происходило измерение концентрации химических агентов. Целью работы является кинетическое описание процессов, математическое моделирование динамики и исследование динамического поведения компонентов в предположении о возможной химической схеме биокаталитического превращения веществ.

Сигнал и необходимость решения задачи вызывает возбуждение различных участков коры и других отделов мозга. В фМРТ-эксперименте это проявляется в визуализации различных участков мозга с помощью парамагнитного оксигенированного гемоглобина [1–5].

На рис. 1 (линия с точками) представлена типичная динамическая картина BOLD (blood oxygen level dependent) — сигнала [1]. Сенсорное восприятие сигнала, нейросетевая переработка информации с включением элементов памяти, определяющих последующий ответ, и механический ответ (нажатие кнопки) — процессы достаточно быстрые, их временной диапазон меньше секунды. Локальное увеличение концентрации оксигенированного гемоглобина (BOLD-сигнал) представляет собой общее явление, индуцированное решением задачи в ответ на внеш-



ний стимул. Нами показано, что за импульсным увеличением концентрации кислорода следует ряд отложенных импульсных химических процессов, в частности гидролиз N-ацетиласпарагиновой кислоты [8, 9].

Одним из ключевых этапов функционирования нейросетей является интенсификация снабжения активированных областей нейросети кислородом (гемодинамический ответ). Очевидно, что этот процесс инициируется индуцированным процессом расширения микрососудов (микровазодилаторный эффект). Химическая природа этой инициации — одна из фундаментальных проблем, требующих решения. Индуцированный мыслительным процессом и возбуждением локальных нейросетей микровазодилаторный процесс имеет импульсный характер. Задачей данной работы является создание представления о биокаталитической природе химических реакций, обеспечивающих BOLD-эффект, и кинетическое моделирование процесса.

Принципиально сложным в химическом плане является вопрос, каким образом возбуждение нейронов после зрительного сигнала (в физико-химическом плане представляющего генерацию потенциала и ионный ток) может преобразоваться в вазодилаторную функцию (расширение микрососудов, увеличение потока кислорода). Сопряжение этих процессов в последовательности биокаталитических стадий требует наличия общего посредника.

В соответствии с установившимися представлениями регуляторами поведения сосудов, включая микрососуды мозга, являются «классические» вазодилаторы окись азота NO [10] и/или некоторые простагландины (PG), в частности простациклин (PGI₂) или простагландин E₂, влияющие на механическое поведение эндотелиальных клеток, устилающих стенки сосудов [2, 13].

На наш взгляд общим посредником, осуществляющим сопряжение потока ионов и поведение микрососудов мозга при нервном возбуждении, являются ионы кальция. При деполяризации нейронов происходит повышение проницаемости для катионов Ca²⁺ [13]. Этот фактор является общехимическим и основополагающим при мышечном сокращении [14]. Ионы Ca²⁺ представляются основным регулятором синтеза вазодилаторов. В случае ней-

рональной NO-синтазы ионы Ca²⁺, включаясь в структуру фермента, «замыкают» редуктазные и оксигеназные домены, индуцируя синтез NO из L-аргинина [11].

При потенциальном участии в этих процессах простагландиновых вазодилаторов ионы Ca²⁺ являются специфическими активаторами фосфолипазы A₂, выщепляющей из фосфолипидов арахидоновую кислоту — базовый субстрат для синтеза простагландинов [13].

В данной работе ставится и решается задача построения кинетической модели динамики изменения кислорода как результата последовательности превращений в нейрональной сети человека. В качестве экспериментальных данных взяты результаты работы [1].

Кинетическую схему процесса можно представить в виде (1) (см. выше), где A₁ — первый стимул (Ca²⁺); A_{2...n}, B — промежуточные соединения; V — вазодилаторы (NO, PG); R — экспериментально регистрируемая переменная ΔO₂. Предполагается, что R линейно зависит от концентрации вазодилатора V. Соответствующие процессы вывода из системы переменных B, V и R описываются константами k_{B'}, k_{V'}, k_R.

Кинетическая модель, описывающая динамику процесса, имеет вид:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA_1}{dt} &= -k_1 A_1, \\
 \frac{dA_2}{dt} &= k_1 A_1 - k_2 A_2, \\
 \frac{dA_3}{dt} &= k_2 A_2 - k_3 A_3, \\
 \frac{dA_4}{dt} &= k_3 A_3 - k_4 A_4, \\
 \frac{dA_5}{dt} &= k_4 A_4 - k_5 A_5, \\
 \frac{dB}{dt} &= k_5 A_5 - (k_B + k_{B'}) B, \\
 \frac{dV}{dt} &= k_B B - (k_V + k_{V'}) V, \\
 \frac{dR}{dt} &= k_V V - k_R R,
 \end{aligned} \quad (2)$$

где k_i — константы скоростей стадий схемы (1).

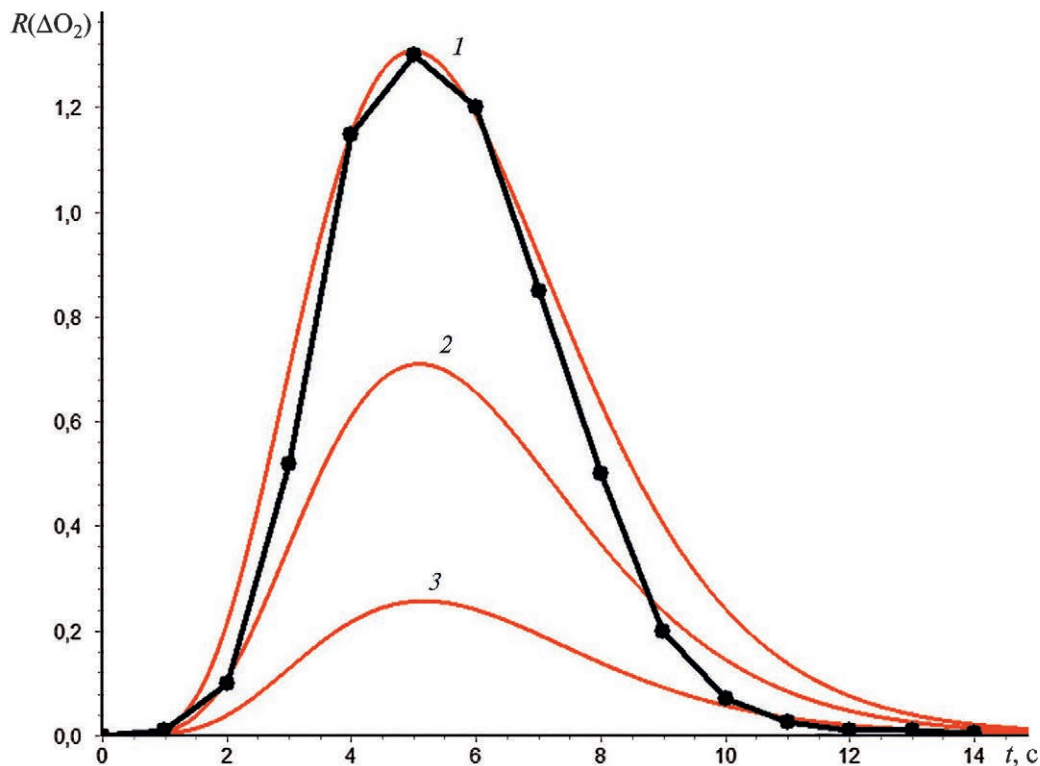


Рис. 1. Экспериментальная (жирная) [1] и расчетные кривые динамики изменения концентрации кислорода на внешний сигнал при варьировании параметра k_B : 1 – $k_B = 0,31 \text{ c}^{-1}$; 2 – $k_B = 0,15 \text{ c}^{-1}$; 3 – $k_B = 0,05 \text{ c}^{-1}$.

Для кинетической модели (2) последовательности превращений (1) начальные условия задаются в виде: $t = 0: A_1(0) = A_1^0$ (импульс инициатора, предположительно, иона Ca^{2+}), $A_{2\dots n}(0) = B(0) = V(0) = R(0) = 0$.

Решение системы (2) (рис. 1, кривая 1), описывающей динамику BOLD-сигнала, может быть сопоставлено с экспериментальной кривой, представленной в работе [1]. Расчёты проведены при следующих значениях кинетических параметров и начальных условиях: $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_{B'} = 1 \text{ c}^{-1}$, $k_5 = 1,2 \text{ c}^{-1}$, $k_B = 0,31 \text{ c}^{-1}$, $k_{V'} = 2,6 \text{ c}^{-1}$, $k_{V''} = 0,8 \text{ c}^{-1}$, $k_R = 18 \text{ c}^{-1}$, $A_1(0) = 1$. Зависимость концентрации вещества $R(t)$ (кривая 1) модели (2) хорошо согласуется с экспериментальными данными [1] (на рис. 1 показано линией с точками).

Можно показать, что динамика последовательной схемы превращений при некоторых упрощающих предположениях хорошо описывается зависимостью, например для $\Delta O_2(t)$:

$$\Delta O_2(t) = \alpha t^n e^{-\beta t}, \quad (3)$$

где α – параметр, определяемый из экстремума зависимости $\Delta O_2(t)$; n – число стадий в последовательности (1); β – среднее значение констант скоростей реакций в цепочке превращений. Легко показать, что максимум зависимости (3) определяется в виде:

$$t_{\max} = n/\beta, \quad \Delta O_2(t_{\max}) = \alpha t_{\max}^n e^{-n}. \quad (4)$$

Простые соотношения (3) позволяют оценить по экспериментальным данным параметры в модели (2). Характерные точки перегиба функции (4) также легко могут быть оценены. Значения t_1, t_2 являются корнями квадратного уравнения:

$$n(n-1) - 2n\beta t + \beta^2 t^2 = 0. \quad (5)$$

Имея экспериментальные данные $\Delta O_2(t)$, можно в соответствии с (4) и (5) дать оценку значений параметров в зависимости (3).

Кинетическая модель (2) для последовательной схемы превращений (1) позволяет дать количественное описание каскада превращений в нервной ткани, индуцированных кислородом, при внешнем воздействии на мозг человека. Упрощенной моделью ответа мозга на внешнее воздействие может служить зависимость (3), где n служит оценкой числа стадий в последовательности превращений (1), а параметр β отвечает средней константе скорости в цепочке (1).

При сопоставлении функции (3) с экспериментальными данными получаем оценки $n \approx 5$, $\beta \approx 1 \text{ c}^{-1}$. Таким образом, кинетически значимых стадий, предшествующих вазодилаторному процессу, около пяти.

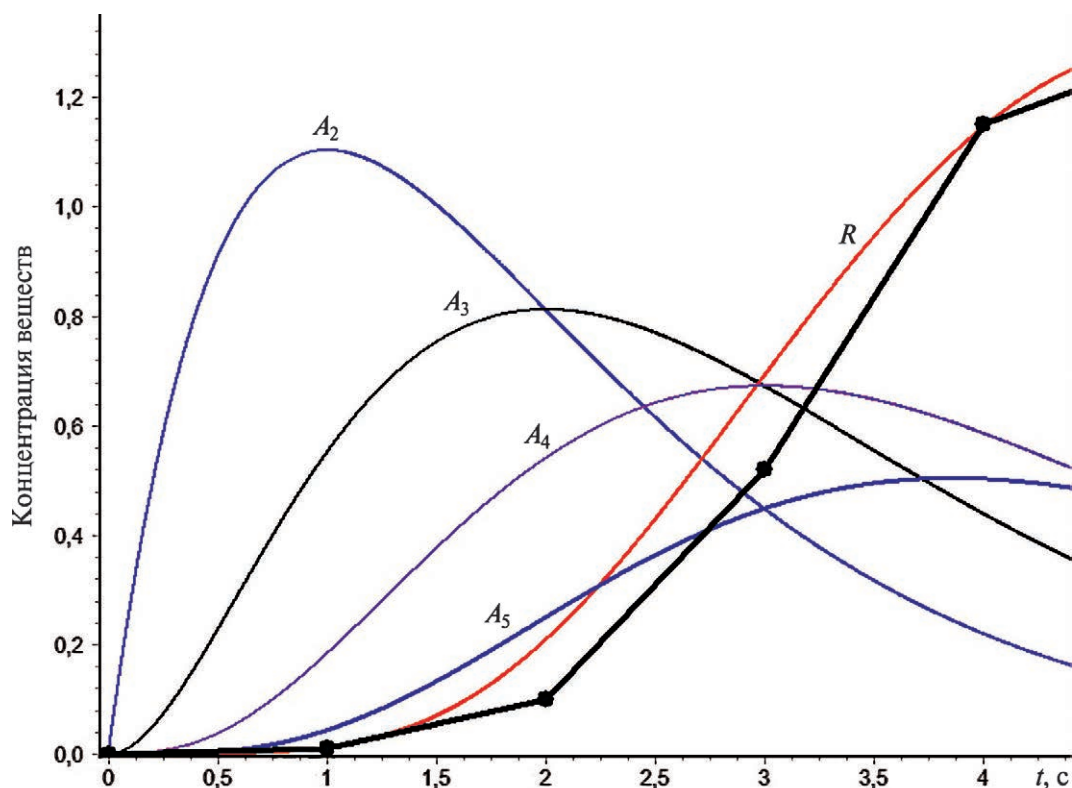


Рис. 2. Динамика изменения концентраций веществ A_i ($i = 2, 3, 4, 5$) и R .

На основе кинетической модели, базирующейся на биохимических представлениях о сопряжении нервного импульса с синтезом нейровасодилатора (V) с последующим импульсом уровня кислорода с учетом определенных кинетических параметров системы, может быть прогнозируемо кинетическое поведение переменных, не определяемых экспериментально напрямую, A_i , B , V . Характер изменения концентраций веществ A_i в последовательности превращений (1) показан на рис. 2. Число стадий n в цепочке превращений определяет степень задержки BOLD-сигнала: чем больше промежуточных стадий, тем больше время задержки реакции системы на внешний сигнал. Отсутствие стадий $A_1 \rightarrow A_2 \dots A_n \rightarrow B \dots$ приводит к исчезновению начального участка задержки BOLD-сигнала.

В динамике пик концентраций реагентов A_i смещается слева направо, передавая сигнал по цепочке (1). Расчёты показывают, что при уменьшении константы k_B BOLD-сигнал существенно падает (рис. 1, кривые 2, 3). Это согласуется с данными работы [9], где показано, что в области первичной моторной коры у больных на ранней стадии шизофрении достоверно снижена амплитуда BOLD-сигнала на внешний стимул.

Таким образом, в данной работе проведено кинетическое описание химических процессов в мозге

человека, возникающих при внешнем воздействии, и соответствующего BOLD-сигнала. Предложенная нестационарная кинетическая модель основана на многостадийной схеме превращений в нервной ткани мозга человека в ответ на внешний сигнал. Результат расчёта модели (2) численно соответствует известным в литературе экспериментальным данным по изменению уровня кислорода в нервной ткани человека [1], имеющим вид кривой с ярко выраженным максимумом. Варьирование константы скорости k_B показывает снижение или увеличение BOLD-сигнала.

Источник финансирования. Работа поддержана Российским научным фондом (грант №18–13–00030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huettel S.A. // J. Neuroimage. 2012. V. 62. № 2. P. 1152–1156.
2. Sten S., Lundengård K., Witt S.T., Cedersund G., Elinderd F., Engström M. // J. Neuroimage. 2017. V. 158. № 2. P. 219–231.
3. Fox P.T., Raichle M.E. // Proc. Nat. Acad. Sci. 1986. V. 83. P. 1140–1144.
4. Matthews P., Hampshire A. // Neuron. 2016. V. 91. № 3. P. 511–528.
5. DeYoe E.A., Raut R.V. // Neuroimaging Clin. N. Am. 2014. V. 24. № 4. P. 573–584.

6. Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Варфоломеев С.Д., Луковенков А.В. // ДАН. 2011. Т. 436. № 8. С. 839–842.
7. Ублинский М.В., Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Петряйкин А.В., Лебедева И.С., Ефремкин А.Ф., Турнева А.С., Каледа В.Г. // ДАН. 2013. Т. 453. № 2. С. 218–221.
8. Манжурцев А.В., Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Божко О.В., Варфоломеев С.Д. // Изв. АН. Сер. хим. 2018. № 4. С. 647–654.
9. Ублинский М.В., Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Мельников И.А., Варфоломеев С.Д. // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 2. С. 451–458.
10. Варфоломеев С.Д., Семенова С.Б., Быков В.И., Цыбенкова С.Б. // ДАН. 2019. Т. 484. № 4. С. 123–127.
11. Dormanns K., Brown R.G., David T. The Role of Nitric Oxide in Neurovascular Coupling // J. Theor. Biol. 2016. V. 394. P. 1–17.
12. Arami K.M., Jameie B., Moosavi S.A. Neuronal Nitric Oxide Synthase. In: Nitric Oxide Synthase.: IntechOpen, 2017. P. 3–21.
13. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины – молекулярные биорегуляторы. М.: Изд-во МГУ, 1985. 308 с.
14. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry. N. Y.: Freeman, 2008. 1158 p.

KINETICS OF CHEMICAL PROCESSES IN THE HUMAN BRAIN. MODELING OF THE BOLD-SIGNAL AT F-MRT RESEARCH

Corresponding Member of the RAS S. D. Varfolomeev^{1,2}, N. A. Semenova¹,
V. I. Bykov¹, S. B. Tsybenova¹

¹ Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Received March 11, 2019

A kinetic model describing the impulse of increasing oxygen in the excited nervous tissue of the human brain in response to an external signal is presented. The model is based on biochemical data and describes experimental data on a impulsed hemodynamic response. The model predicts the dynamic behavior of the process participants, which preceding the oxygen impulse and determining the level of the BOLD-signal.

Keywords: kinetic model, process dynamics, the human brain, hemodynamic response, BOLD, an external signal, fMRI.