Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону

Астроцитарные сети и регуляция медленноволнового сна

Е.В. Вербицкий, д.б.н., проф.

Адрес для переписки: Евгений Васильевич Вербицкий, e_verbitsky@mail.ru

Для цитирования: Вербицкий Е.В. Астроцитарные сети и регуляция медленноволнового сна. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (36): 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-36-8-11

1990-е гг. были ознаменованы чередой открытий. Особое внимание было приковано к электрическим «молчунам» – глиальным клеткам. Оказалось, что астроциты не только представляют собой каркас, на котором, как птицы на ветках дерева, «сидят» нервные клетки, но и образуют вокруг нейрона миниатюрную ячейку активной нейроглиальной среды, объединяющую кровеносные капилляры и микролимфатические протоки для локального метаболизма. Деятельность такой ячейки направлена на восстановление проводимости аксона, уничтожение повреждения нейрона и его элементов, а также на регуляцию поступления энергии к нейронам. Ячейки активной среды способны взаимодействовать между собой, благодаря чему может координироваться совместная деятельность множества нейронов, как это происходит во время медленноволнового сна.

Ключевые слова: *глия, астроциты, нейроны, глиатрансмиттеры, циркадность, быстрый и медленный сон, рецепторы G-белка*

От астроцитарного синцития к активной нейроглиальной среде

С. Рамон-и-Кахаль высказывал предположение, что глиальные клетки – «изоляторы», способные разобщать нейроны при развитии сна. Ростовский физиолог А.Б. Коган показал в экспериментах на кошках реципрокные изменения количества рибосом в нейронах коры и окружающих их глиальных клетках в медленноволновом сне (МВС), а также выявил инверсию этого процесса при развитии быстрого сна. По его мнению, это отражало направленность реорганизации нейроглиального метаболизма, обеспечивающего развитие таких фаз сна [1]. Позднее благодаря новым технологиям исследования глиальных клеток произошел настоящий переворот в нейрофизиологии нервной системы. Как оказалось, астроциты характеризуются разветвленной структурой клеточных отростков, создающих обширную глиальную сеть. В ней каждый астроцит способен контактировать с телами сотен нейронов и тысяч дендритов, охватывая сотни тысяч синапсов [2, 3]. Кроме того, астроциты в такой сети могут соединяться щелевыми контактами [4, 5]. Эту сеть стали называть астроцитарным синцитием. Похоже, она служит основой для реализации в головном мозге сложных функций астроцитов благодаря наличию на них множества различных рецепторов. Пока не представляется возможным оценить многообразие влияния астроцитов на физиологию синапсов. Известно, что охват подобного влияния достаточно широк – от структурной поддержки нейронов до регуляции внеклеточного пространства, от процессов контроля локального метаболизма до осуществления нейромодуляции [6–9].

Недавно представление об астроцитарном синцитии было дополнено понятием активной нейроглиальной среды. Согласно этому понятию, вокруг нейрона морфофункциональное единство представлено капиллярным руслом и микролимфатическими протоками, которые обеспечивают локальный метаболизм и реализацию глиатрансмиттерных функций [10]. Активная нейроглиальная среда – основа для таких астроцитарных функций, как высвобождение химических соединений D-серин и аденозинтрифосфата [11, 12]. Они обеспечивают обратную связь с синапсами нейронов на коротких временных интервалах. В реализации медленных, более длительных процессов влияние аденозина осуществляется через рецепторы A1 к аденозину, контролирующие рецепторный аппарат никотинамида динуклеотида (NMDA). Именно таким образом астроцитарная модуляция охватывает регуляцию быстрых и медленных процессов в синаптической передаче. Более глубокое изучение функционирования астроцитов в активной нейроглиальной среде, связанное с развитием сна и поведением, требует использования молекулярной методологии и методов опто- и хемогенетики [9, 13, 14].

Влияние G-белка (GPCR) на глубину и длительность МВС

Как известно, продолжительность МВС во многом контролируется циркадианными механизмами посредством нейромодуляторов [15–18]. Что касается глубины МВС,

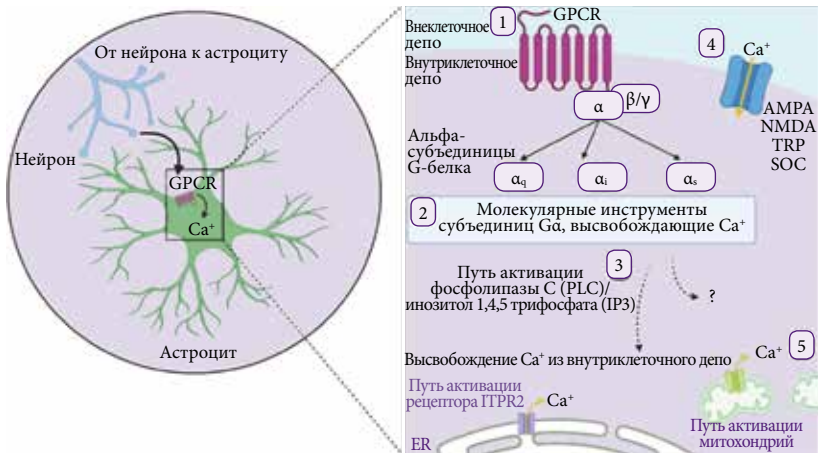
механизм ее регуляции иной. Здесь значительную роль играют цепи таламокортикальной реверберации [19, 20]. Нейроны коры также испытывают воздействие со стороны глии. Причем кортикальные нейроны подвержены не только быстрому (миллисекунды), но и медленному влиянию сигналов Ca^+, вырабатываемых глиальными клетками [21, 22]. Многочисленные астроциты, расположенные в коре, контактируют с корковыми нейронами и влияют на их морфофункциональные свойства, транскрипционные процессы во время МВС [23] и пребывание под анестезией [24]. Кроме того, астроциты воздействуют на цикл «сон – бодрствование» посредством регуляции внеклеточного глутамата [25, 26], изменения динамики внеклеточных ионов [27], за счет высвобождения нейротрансмиттеров [27, 28], а также регуляции метаболизма [29–31]. В отличие от нейронов возбудимость астроцитов в основном опосредуется сигнализацией ионов Ca^+, которая варьируется в зависимости от продолжительности амплитуды, частоты и клеточной локализации [32–35]. Установлено, что большая часть активности Ca^+ обусловлена активацией рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [24, 36]. GPCR взаимодействуют с гетеротримерными G-белками альфа, бета и гамма. После активации GPCR альфа-субъединица, подразделяемая на семейства Gq, Gi и Gs, диссоциирует с бета- и гамма-белками. В результате запускаются нисходящие сигнальные каскады, включая путь фосфолипазы C (PLC)/инозитол 1,4,5-трифосфата (IP3), что в итоге приводит к высвобождению кальция из эндоплазматического ретикулума [36]. При этом большая часть рецепторов G-белка способна активироваться модуляторами цикла «сон – бодрствование», такими как норадреналин, ацетилхолин и гистамин. Механизмы G-белка являются одними из первых кандидатов на роль регуляторов сна, поскольку как Gi-, так и Gq-составляющие экскреции G-белка способствуют увеличению содержания внутриклеточного Ca^+. Это влияет как на продолжительность МВС, так и на глубину его развития. Недавно было показано, что G-белок опосредованно влияет на рецептор инозитолтрифосфата второго типа (IP3 R2) и тем самым участвует в регуляции сна [37]. Наименее изучено дифференциальное влияние ионов Ca^+ на процессы в отдельных нейронах. В настоящее время известно, что эндогенная активность Ca^+ обратно коррелирует с МВС и демонстрирует двунаправленные изменения перед переходами «сон – бодрствование». Астроциты активно регулируют продолжительность или глубину МВС посредством разных сигнальных путей GPCR. Индуцированный астроцитами Gi Ca^+ приводит к увеличению глубины МВС. Включение астроцитарных механизмов Gq-GPCR увеличивает продолжительность сна и инициирует переход «бодрствование – сон» [15], причем этот механизм способен вызвать как локальный, так и глобальный МВС.

Влияние предшествующей активности мозга на изменения сна

Похоже, сходные процессы наблюдаются и при запуске локальной активации или инициировании снижения МВС, вплоть до пробуждения. Этот эффект зависит от предшествовавших событию медленных волн. Так, локальный МВС развивается после паттернов дельта-волн, а глобальный МВС чаще запускается после медленных волн, частота которых ниже дельта-волнового диапазона [15]. То есть астроциты могут рассматриваться как центр управления не только глубиной, но и продолжительностью сна в коре головного мозга. Это реализуется за счет различного влияния астроцитов на популяции нейронов. Не следует забывать, что характер влияния астроцитов зависит не только от типа активированного GPCR, но и от их локализации в корковых нейронных цепях.

Как выяснилось, активация астроцитов Gi способна влиять на глубину МВС. В свою очередь активация Gq может изменять продолжительность сна, но не влияет на глубину МВС. Это говорит о наличии двух разных процессов регуляции. Один из них регулирует глубину, другой контролирует продолжительность МВС.

Ранее было показано, что после депривации сна глубина восстановительного сна всегда больше, чем до депривации. При этом продолжительность сна после депривации существенно не изменяется [38, 39]. Однако некоторые авторы продолжают связывать продолжительность и глубину сна воедино [21, 22], что не очень понятно, поскольку модель двух процессов позволяет связать продолжительность сна с давлением сна (по показателям МВС), а также с характеристиками циркадианного ритма [40, 41]. Концентрация Ca^+ астроцитов изменяется в супрахиазматическом ядре в зависимости от циркадианного ритма [42]. Кроме того, она возрастает вместе с потребностью в сне после депривации сна. Помимо этого ранее были продемонстрированы изменения Ca^+ астроцитов в быстром сне [37, 43]. Дальнейшее изучение астроцитарной регуляции быстрого сна может выявить интересные различия между регуляцией поведенческого сна и переходами в бодрствование. Похоже, передача сигналов Gi-GPCR будет значительно ослаблена во время быстрого сна, который приходит на смену МВС. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными, ведь многие нейроглиальные взаимоотношения во время сна остаются невыясненными. Это касается внеклеточной



AMPA – рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; NMDA – рецептор N-метил-d-аспартата; TRP – транзиторный рецепторный путь, управляемый SOC-хранилищем; α – альфа-семейство субъединиц G-белка; β/γ – бета-семейство субъединиц G-белка; α_q – субъединица αq; α_i – субъединица αi; α_s – субъединица αs

Участие субъединиц и семейств G-белка (GPCR) в обмене сигналов между нейронами и астроцитами: А – передача сигналов от нейронов к астроцитам (пурпурный цвет); Б – прием астроцитами сигналов посредством G-белка (GPCR) [49]

регуляции глутамата [26], тонкой динамики внеклеточных ионов [27] и высвобождения аденозина [44, 45]. Неизвестно также, какие нижестоящие астроцитарные эффекты лежат в основе астроцитарного управления как глубиной, так и продолжительностью сна. Возможно, функциональный выход астроцитов является не простым следствием изменения уровня Ca^+ в клетке, а сигналом по потоку от Gi- или Gq-GPCR рецепторов нижерасположенным каскадам регуляций (рисунок) [46–48].

Поскольку сигнальные пути после активации GPCR в астроцитах не выяснены полностью, они должны стать предметом дальнейших исследований. Понимание таких молекулярных механизмов поможет разработать подходы к нормализации глубины сна, а также найти эффективные способы лечения нарушений продолжительности ночного сна.

Заключение

На основании одновременной визуализации градиента ионов Ca^+, отражающей деятельность астроцитов, и контроля электрофизиологии мозга удалось доказать, что кортикальные астроциты способны регулировать характеристики сна посредством дифференциальной передачи сигналов GPCR. Активность ионов Ca^+, зависящая от IP3 R2, демонстрирует отрицательную корреляцию с развитием МВС. Концентрация ионов Ca^+ меняется двунаправленно непосредственно перед переходом от сна к бодрствованию. В частности, астроциты способны активно регулировать отдельно продолжительность и глубину МВС посредством разных сигнальных путей GPCR. Индуцированный астроцитами Gi Ca^+ увеличивает глубину МВС, а включение астроцитарных механизмов Gq-GPCR удлиняет сон и провоцирует переходы от бодрствования ко сну [15]. При этом, как выяснилось, такой механизм запускает как локальный, так и глобальный МВС в зависимости от характера предшествующих ритмических колебаний в электрокортикограмме. Выявленные закономерности дифференцированного управления астроцитарными процессами глубиной, с одной стороны, и продолжительностью МВС, с другой, представляют интерес для эффективной фармакотерапии расстройств сна. Обнаруженные различия позволяют выстраивать раздельные стратегии фармакологического влияния на коррекцию глубины или модификацию продолжительности МВС, что важно для решения вопросов клинической сомнологии.

Литература

1. Kogan A., Feldman G., Gusatinsky V., et al. Level of cytochemical, neuronal, and systematic research in neurobiology of sleep. In: Neurobiology of sleep wakefulness cycle. T. Oniani, ed. Tbilisi: Metsniereba, 1988; 379–390.
2. Bushong E., Martone M., Jones Y., Ellisman M. Protoplasmic astrocyte in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. J. Neurosci. 2002; 22: 183–192.
3. Halassa M., Fellin T., Takano H., et al. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte. J. Neurosci. 2007; 27: 6473–6477.
4. Cotrina M., Lin J., Alves-Rodrigues A., et al. Connexins regulate calcium signaling by controlling ATP release. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998; 95: 15735–15740.
5. Verkhratsky A. A Physiology of neuronal-glial networking. Neurochem. Int. 2011; 57: 332–343.
6. Haydon P. Glia: listening and talking to the synapse. Nat. Rev. Neurosci. 2001; 2: 185–193.
7. Allen N., Barres B. Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. Curr. Opin. Neurobiol. 2005; 15: 542–548.
8. Volterra A., Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6: 626–640.
9. Fellin T., Halassa M., Terunuma M., et al. Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106: 15037–15042.
10. Semyanov A., Verkhratsky A. Astrocytic processes: from tripartite synapses to the active milieu. Trends Neurosci. 2021; 44 (10): 781–792.
11. Panatier A., Theodosis D., Mothet J., et al. Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. Cell. 2006; 125: 775–784.
12. Panatier A., Vallée J., Haber M., et al. Astrocytes are endogenous regulators of basal transmission at central synapses. Cell. 2011; 146: 785–798.
13. Halass M., Haydon P. Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior. Annu. Rev. Physiol. 2010; 72: 335–355.
14. Fellin T., Ellenbogen J., Pitta M., et al. Astrocyte regulation of sleep circuits: experimental and modeling perspectives. Front. Comput. Neurosci. 2012.
15. Vaidyanathan T., Collard M., Yokoyama S., et al. Cortical astrocytes independently regulate sleep depth and duration via separate GPCR pathways. Neuroscience. 2021.
16. Holst S., Landolt H. Sleep-wake neurochemistry. Sleep Med. Clinics. 2018; 13: 137–146.
17. Saper C., Fuller P. Wake-sleep circuitry: an overview. Curr. Opin. Neurobiol. 2017; 44: 186–192.
18. Lee S., Dan Y. Neuromodulation of brain states. Neuron. 2012; 76: 209–222.
19. Sheroziya M., Timofeev I. Global intracellular slow-wave dynamics of the thalamocortical system. J. Neurosci. 2014; 34: 8875–8893.
20. Sanchez-Vives M., McCormick D. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. Nat. Neurosci. 2000; 3: 1027–1034.
21. Ode K., Katsumata T., Tone D., Ueda H. Fast and slow Ca^{2+}-dependent hyperpolarization mechanisms connect membrane potential and sleep homeostasis. Curr. Opin. Neurobiol. 2017; 44: 212–221.

22. Tatsuki F., Sunagawa G., Shi S., et al. Involvement of Ca(2+)-dependent hyperpolarization in sleep duration in mammals. Neuron. 2016; 90: 70–85.
23. Bazargani N., Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave. Nat. Neurosci. 2016; 19: 182–189.
24. Durkee C., Covelo A., Lines J., et al. Gi/o-protein-coupled receptors inhibit neurons but activate astrocytes and stimulate gliotransmission. Glia. 2019; 67: 1076–1093.
25. Poskanzer K., Yuste R. Astrocytic regulation of cortical UP states. PNAS. 2011; 108: 18453–18458.
26. Poskanzer K., Yuste R. Astrocytes regulate cortical state switching in vivo. PNAS. 2016; 113: E2675–E2684.
27. Ding F., O'Donnell J., Xu Q., et al. Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle. Science. 2016; 352: 550–555.
28. Papouin T., Dunphy J., Tolman M., et al. Septal cholinergic neuromodulation tunes the astrocyte-dependent gating of hippocampal NMDA receptors to wakefulness. Neuron. 2017; 94: 840–854.
29. Petit J., Magistretti P. Regulation of neuron-astrocyte metabolic coupling across the sleep-wake cycle. Neuroscience. 2016; 323: 135–156.
30. Bellesi M., de Vivo L., Koebe S., et al. Sleep and wake affect glycogen content and turnover at perisynaptic astrocytic processes. Front. Cell. Neurosci. 2018; 12: 308.
31. DiNuzzo M., Nedergaard M. Brain energetics during the sleep-wake cycle. Curr. Opin. Neurobiol. 2017; 47: 65–72.
32. Shigetomi E., Patel S., Khakh B. Probing the complexities of astrocyte calcium signaling. Trends Cell Biol. 2016; 26: 300–312.
33. Guerra-Gomes S., Sousa N., Pinto L., Oliveira J. Functional roles of astrocyte calcium elevations: from synapses to behavior. Fron. Cell. Neurosci. 2017; 11: 427.
34. Stobart J., Ferrari K., Barrett M., et al. Cortical circuit activity evokes rapid astrocyte calcium signals on a similar timescale to neurons. Neuron. 2018; 98: 726–735.
35. Lind B., Brazhe A., Jessen S., et al. Rapid stimulus-evoked astrocyte Ca^{2+} elevations and hemodynamic responses in mouse somatosensory cortex in vivo. PNAS. 2013; 110: 4678–4687.
36. Kofuji P., Araque A. G-protein-coupled receptors in astrocyte-neuron communication. Neuroscience. 2021; 456: 71–84.
37. Bojarskaite L., Bjørnstad D., Pettersen K., et al. Astrocytic Ca^{2+} signaling is reduced during sleep and is involved in the regulation of slow wave sleep. Nat. Commun. 2020; 11: 3240.
38. Dijk D., Beersma D. Effects of SWS deprivation on subsequent EEG power density and spontaneous sleep duration. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1989; 72: 312–320.
39. Patrick G., Gilbert J. Studies from the psychological laboratory of the university of Iowa: on the effects of loss of sleep. Psychological. Rev. 1896; 3: 469–483.
40. Borbely A. A two process model of sleep regulation. Hum. Neurobiol. 1982; 1: 195–204.
41. Borbely A., Daan S., Wirz-Justice A., Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. J. Sleep Res. 2016; 25: 131–143.
42. Brancaccio M., Patton A., Chesham J., et al. Astrocytes control circadian timekeeping in the suprachiasmatic nucleus via glutamatergic signaling. Neuron. 2017; 93: 1420–1435.
43. Halassa M., Florian C., Fellin T., et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. Neuron. 2009; 61: 213–219.
44. Brancaccio M., Edwards M., Patton A., et al. Cell-autonomous clock of astrocytes drives circadian behavior in mammals. Science. 2019; 363: 187–192.
45. Petravicz J., Fiacco T., McCarthy K. Loss of IP3 receptordependent Ca^{2+} increases in hippocampal astrocytes does not affect baseline CA1 pyramidal neuron synaptic activity. J. Neurosci. 2008; 28: 4967–4973.
46. Foley J., Blutstein T., Lee S., et al. Astrocytic IP3/Ca(2+) signaling modulates theta rhythm and REM sleep. Front. Neural. Circuits. 2017; 11: 3.
47. Wang Y., DelRosso N., Vaidyanathan T., et al. Accurate quantification of astrocyte and neurotransmitter fluorescence dynamics for single-cell and population level physiology. Nat. Neurosci. 2019; 22: 1936–1944.
48. Lyon K.A., Allen N.J. From synapses to circuits, astrocytes regulate behavior. Front. Neural. Circuits. 2022; 15: 786293.

Astrocytes Networks and Slow Wave Sleep Regulation

E.V. Verbitsky, PhD, Prof.

Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Contact person: Yevgeny V. Verbitsky, e_verbitsky@mail.ru

A series of discoveries in brain physiology were followed by the 90s of the last century. Everyone's attention was focused on the electric silencers – glial cells. It turned out that astrocytes are not only a framework on which nerve cells sit like birds on tree branches. Astrocytes form a miniature cell of the active neuroglial medium around the neuron, combining blood capillaries and microlimphatic ducts for local metabolism. The activity of such a cell of the active medium is aimed at restoring the conductivity of the axon, destroying damage to the neuron and its elements, as well as regulating the flow of energy to the neurons. It turned out that such cells of the active medium are able to interact with each other. Thanks to this, the joint activity of many neurons can be coordinated. The way it happens during slow-wave sleep.

Key words: *glia, astrocytes, neurons, glia-transmitters, circadian, fast and slow sleep, G-protein receptors*