

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Программа повышение конкурентоспособности ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Стратегическая инициатива 7 «Достижение лидирующих позиций в области суперкомпьютерных технологий и высокопроизводительных вычислений»

Моделирование сигнальных процессов в нейронных сетях мозга

(Блок лекций по параллельным вычислениям)

Лекция №1. Моделирование химической активности в нейронных системах мозга. Кальциевая сигнализация в астроцитах

Первая крупномасштабная симуляция нейрональной системы, имеющей размер порядка числа нейронов в мозге взрослого человека ($\sim 10^{11}$ клеток), была осуществлена И.М. Ижикевичем в 2005 году. Модель включала в себя детальную таламо-кортикальную анатомию сетей и биолого-реалистичное описание динамики отдельных нейронов. Позднее в модель были добавлены элементы химической сигнализации, присутствующие в реальном мозге, такие как синаптическая пластичность и дофаминовая нейромодуляция пластичности. Оценка из классического закона Мура показала, что для запуска такой модели в реальном времени на доступном количестве ресурсов будет возможна уже к середине 2016 года. Однако, существующие крупномасштабные модели мозга не берут во внимание воздействия на сигнализацию нейронных сетей внеклеточной среды, связанными с активацией глиальных клеток (в частности, астроцитов) и молекул внеклеточного матрикса мозга. По различным оценкам, число астроцитов в мозге в 1-10 раз превышает число нейрональных клеток. Принимая во внимание, что модели астроцитов представляют собой многомерные динамические системы, добавление эффектов нейрон-глиальных взаимодействий в общую модель станет значительным её усложнением. В связи с этим важным становится применение методов параллелизации, уменьшающих вычислительное время симуляции.

Кальциевая сигнализация в астроцитах. Кальциевые волны

Ключевое внимание в исследованиях мозга традиционно уделяется основным сигнальным клеткам – нейронам, осуществляющим информационные функции передачи импульсных электрических возбуждений, кодирования и декодирования информации. Однако, в последние несколько десятилетий в поиске регуляторных механизмов передачи сигналов в мозге большой интерес исследователей вызывают глиальные клетки (в частности, астроциты – один из распространенных типов глии). В течение многих лет глия рассматривалась как совокупность электрически неактивных клеток, играющих вспомогательную функцию. По классической теории их основной ролью являлся обратный захват возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров. Роль астроцитарных

транспортёров нейротрансмиттеров стала ассоциироваться с тонкой настройкой концентрационного профиля нейротрансмиттера в синаптической щели. Помимо этого, считается, что астроциты поддерживают ионный гомеостаз во внеклеточном пространстве мозга. Однако, последнее время стали появляться данные, указывающие на принципиальную роль глии в сигнальных и информационных процессах в мозге на сетевом уровне (Fellin, T., *J. Physiol*, 2004).

В частности выяснилось, что астроциты способны генерировать распространяющиеся кальциевые сигналы и высвобождать передатчики, обладают функциональной морфологической пластичностью. Действительно, астроциты, не являясь электрически активными клетками, обладают при этом способностью генерировать кальциевые импульсы и осцилляции, распространяющиеся от клетки к клетке. Кальциевые сигналы в астроцитах могут инициироваться как за счет нейрональной активности, так и спонтанно. Синаптическое и несинаптическое нейрональное высвобождение ряда передатчиков, включающих глутамат, ГАМК, ацетилхолин, норадреналин, дофамин, АТФ, оксид азота, БДНФ, каннабиноиды могут запускать в астроцитах рецепторные и транспортёрные токи, а также кальциевые осцилляции. Более того, кальциевые сигналы в астроцитах способны запустить везикулярное высвобождение этими клетками передатчиков.

Существующие экспериментальные подходы исследования нейрон-глиальных сетей (на Рис. 1 представлены данные конфокального имиджинга культуры нейрон-глиальной сети *in vitro*) и фармакологической модуляции активности таких сетей зачастую являются очень дорогими и имеют большое количество технических ограничений. Для решения таких задач выгодно использовать вычислительный подход, заключающийся в применении математического и компьютерного моделирования сигнальных процессов в нейрон-глиальных сетях. Однако, несмотря на наличие большого количества физиологических данных, теоретическое понимание сигнальных и гомеостатических функций астроцитов в настоящее время не является полным. Все существующие теоретические работы по кальциевой сигнализации в астроцитах полагают основным механизмом генерации импульсов кальций-индуцированный выброс кальция из эндоплазматического ретикула. Однако, недавний анализ данных электронной микроскопии показал отсутствие внутриклеточных депо в тонких отростках астроцитов, находящихся в близости от синаптических контактов (Patrushev, I., *Cell Calcium*, 2013). Данные флуоресцентного имиджинга, в свою очередь, показывают наличие кальциевых событий большого размера в отростках астроцитов, при этом распределение кальциевых событий по размеру и длительности носит степенной характер (Wu, Y. W., *Cell Calcium*, 2014). В работе (Volterra, A., *Nature Reviews Neuroscience*, 2014) также отмечалось отличие

кальциевых сигналов, наблюдаемых в дальних отростках астроцитов, от сигналов, наблюдаемых в теле клетки. Также известно, что при аппликации нейротрансмиттеров изменяются также внутриклеточные концентрации натрия и калия (Kirischuk, S., Trends in neurosciences, 2012). Таким образом, сигнализация в астроцитарных отростках задействует иные механизмы, нежели выброс кальция из эндоплазматического ретикулума, что не учитывается в существующих теоретических моделях. В рамках проекта будет построена модель, учитывающая ряд мембранных механизмов в астроците (Kirischuk, S., Trends in neurosciences, 2012), для описания поведения астроцита при различных физиологических или фармакологических воздействиях.

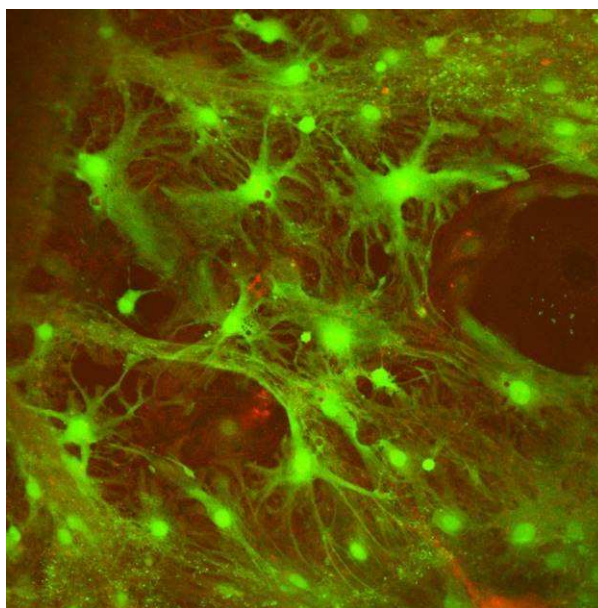


Рис. 1 Конфокальный имиджинг культуры нейрон-глиальной сети *in vitro* (микроскоп Carl Zeiss LSM 510 NLO DuoScan). Зелёный маркер – люминесценция ионов Ca^{2+} (Ведунова М.В., Митрошина Е.В., Мухина И.В., неопубликованные данные).

Динамика молекулярно-клеточных каскадов кальциевой сигнализации в астроцитах предполагается в существующих моделях достаточно сходной с выбросом кальция из внутриклеточных хранилищ в нейронах, однако обладает характерными особенностями. Базовой математической моделью кальциевой динамики в астроцитах считается работа (De Young, PNAS, 1994), описывающая кинетику выброса кальция из эндоплазматического ретикулума через ИТФ зависимые кальциевые каналы (IP3Rs). Одной из наиболее удобных с вычислительной точки зрения является приближенная модель динамики астроцита (Rinzel, J. Theor. Biol., 1994), построенная на основе формализма Ходжкина-Хаксли и пренебрегающая кинетикой быстрых процессов в динамике срабатывания IP3Rs. Интересен также и сетевой аспект сигнализации астроцитов (G. Ullah, Cell Calcium, 2006), показывающий, что за счет диффузии ИТФ через щелевые контакты астроциты могут

формировать синхронные низкочастотные колебания концентрации кальция. Однако, в литературе нет полного консенсуса касательно конкретной сигнальной молекулы, ответственной за передачу сигналов в сетях астроцитов. Дело в том, что в распространение кальциевых волн в астроцитарных сетях вносит вклад также АТФ, действующее на астроциты через мембранные пуриnergические рецепторы и выделяемое астроцитом во внеклеточное пространство при повышении концентрации кальция в цитозоли (MacDonald, C. L., *Frontiers in neuroengineering*, 2008). По-видимому, как диффузия АТФ во внеклеточном пространстве, так и диффузия ИТФ через гeп-контакты вносят вклад в сетевую астроцитарную сигнализацию. В работе (Lallouette, J., *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2014) была учтена реалистичная топология астроцитарной сети и нелинейный характер гeп-контактов, что позволило сопоставить дальность распространения кальциевых волн в эксперименте и компьютерной модели. В работе (De Pitta, M., *Journal of biological physics*, 2012) был детально описан каскад биохимических реакций, сопровождающий активацию метаботропных глутаматных рецепторов на мембране астроцита. Высокая детальность модели позволила оценить вклад ряда биохимических процессов в кальциевую динамику астроцита, однако основной гипотезой работы было рассмотрение ИТФ-зависимых каналов ретикулума как основного механизма локальной генерации кальциевых сигналов. Более того, существующие теоретические работы рассматривают точечные модели клеток, пренебрегая их геометрией, что не согласуется с недавними экспериментальными данными (Wu, Y. W., *Cell Calcium*, 2014). Помимо этого, как уже отмечалось, выброс кальция из ретикулума по-видимому не является механизмом генерации кальциевых сигналов в дальних отростках клетки, расположенных близко к синаптическим контактам (Patrushev, I., *Cell Calcium*, 2013). Кроме того, существующие модели не рассматривают активацию внесинаптических рецепторов (например, НМДА, АМПА и ГАМК рецепторов) на нейронах как следствие выброса глиопередатчиков.

В работе (De Pitta, M., *Plos Computational Biology*, 2011) было рассмотрено влияние астроцитарного глутамата на синаптическую передачу и было показано, что астроцит может эффективно регулировать пресинаптическую депрессию и фасилитацию. В работе (Gordleeva, S., *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2012) также был произведен учет астроцитарного Д-серина, активирующего постсинаптические рецепторы, что привело к бинаправленному контролю астроцитом частоты постсинаптического нейрона. Авторы работы (Tewari, S.G., *Journal of biological physics*, 2012) произвели учет процесса везикулярного выброса перетатчиков из астроцита феноменологической моделью типа модели Цодыкса-Маркрама. Следует отметить, что введение феноменологических

моделей выброса глиопередатчиков не является точным без привязки к конкретным экспериментальным данным.

Модель генерации кальциевых сигналов

Уравнения кинетики биохимических преобразований в астроцитах известны и могут быть формализованы в виде систем дифференциальных уравнений. С точки зрения нелинейной динамики, такие системы, в отличие от нейронных моделей, изучались сравнительно мало. В одиночном астроците основным бифуркационным механизмом, переводящим клетку из возбудимого режима в автоколебательный, является бифуркация Андронова-Хопфа, связанная с потерей устойчивости (мягкой или жесткой в зависимости от параметров) равновесного значения кальциевой концентрации. Учет более тонких механизмов молекулярных преобразований, а также влияния межклеточных взаимодействий может привести к более сложным механизмам возникновения колебаний и генерации сигналов сложной (в том числе и хаотической) формы.

Динамика астроцита описывается следующей динамической системой (Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A.H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol 1,4,5-trisphosphate regeneration. Cell Calcium. 2006. Vol. 39.):

$$\begin{aligned} \frac{dIP3}{dt} &= \frac{IP3^* - IP3}{\tau_{IP3}} + J_{PLC} + J_{glu}, \\ \frac{dCa}{dt} &= J_{channel} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out}, \\ \frac{dz}{dt} &= a_2 \left(d_2 \frac{IP3 + d_1}{IP3 + d_3} (1 - Ca) - Ca * IP3 \right), \end{aligned} \quad (1)$$

где

$$\begin{aligned} J_{channel} &= c_1 v_1 IP3^3 Ca^3 z^3 \left(\frac{c_0}{c_1} - \left(1 + \frac{1}{c_1}\right) Ca \right) / \left[(IP3 + d_1)(Ca + d_5) \right]^3, \\ J_{PLC} &= v_4 (Ca + (1 - \alpha)k_4) / (Ca + k_4), \\ J_{leak} &= c_1 v_2 \left(\frac{c_0}{c_1} - \left(1 + \frac{1}{c_1}\right) Ca \right), \\ J_{pump} &= v_3 Ca^2 / (k_3^2 + q^2), \\ J_{in} &= v_5 + v_6 IP3^2 / (k_2^2 + IP3^2), \quad J_{out} = k_1 Ca, \end{aligned}$$

$IP3$ – концентрация инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ, англ. IP3), z ($0 < z < 1$) – доля неинактивированных кальциевых каналов эндоплазматического ретикулума (ЭР), Ca – внутриклеточная концентрация кальция, J_{glu} – функция внешнего воздействия, описывающая поток вещества (например, глутамата), инжектируемого во внешнюю среду. Биофизический смысл констант и параметров можно найти в работах (De Young G.W., Keizer J. A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated

oscillations in Ca^{2+} concentration. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.1992. Vol.89. P.9895, Li Y., Rinzel J. Equations for IP_3 receptor-mediated Ca^{2+} oscillations derived from a detailed kinetic model: A Hodgkin-Huxley-like formalism. J. Theor. Biol. 1994. Vol.166. P. 461, Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A.H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol 1,4,5-trisphosphate regeneration. Cell Calcium. 2006. Vol. 39. P.197). В соответствии с экспериментальными данными параметры (1) имеют следующие фиксированные значения: $c_0 = 2$ мкмоль, $c_1 = 0.185$, $v_1 = 6 \text{ с}^{-1}$, $v_2 = 0.11 \text{ с}^{-1}$, $v_3 = 2.2$ мкмоль/с, $v_5 = 0.025$ мкмоль/с, $v_6 = 0.2$ мкмоль/с, $k_1 = 0.5 \text{ с}^{-1}$, $k_2 = 1$ мкмоль, $k_4 = 1.1$ мкмоль, $a_2 = 0.14$ мкмоль/с, $d_1 = 0.13$ мкмоль, $d_2 = 1.049$ мкмоль, $d_3 = 0.9434$ мкмоль, $d_5 = 0.082$ мкмоль, $\alpha = 0.8$, $\tau_{\text{IP}_3} = 7.143 \text{ с}^{-1}$. В качестве контрольных параметров мы выбираем $v_4 \approx 0.3 \dots 2$ мкмоль/с и $\text{IP}_3^* \approx 0 \dots 6$ мкмоль.

Принцип работы кальциевого генератора

Рассмотрим кратко основные принципы генерации кальциевых сигналов в астроцитах на основе схемы изменения концентраций основных химических веществ, представленной на Рис.2.

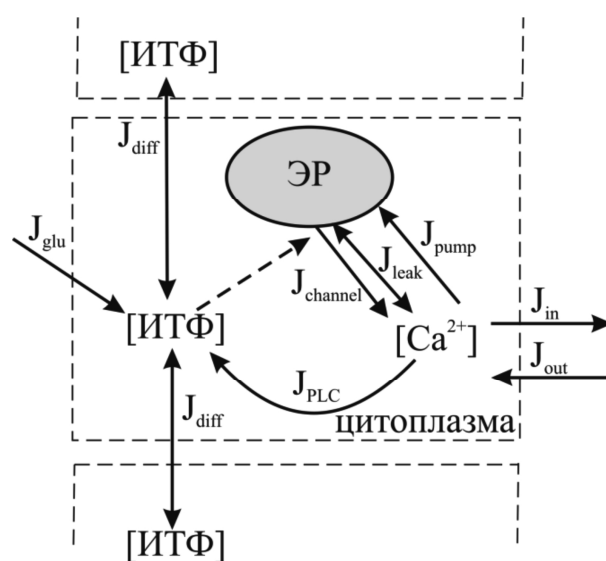


Рис. 2 Принцип генерации кальциевых сигналов в астроците. Схематическое изображение основных путей изменения концентрации кальция и ИТФ в клетке.

Из биофизики известно, что динамические процессы в клетке определяются изменениями концентрации двух основных веществ: ИТФ и свободного внутриклеточного кальция. Эти изменения описываются функциями «потока» вещества J . Основным источником кальция в астроците является ЭР. Кальций хранится внутри ЭР и может проходить через каналы мембраны ЭР в цитоплазму, что соответствует повышению внутриклеточной концентрации кальция. Поток кальция из ЭР в цитоплазму, $J_{channel}$, является нелинейной функцией концентрации кальция и управляется концентрацией

ИТФ. Скорость этого потока определяется долей каналов на мембране ЭР, находящихся в открытом (в неинактивированном) состоянии $0 < z < 1$. Обратный поток кальция J_{pump} из цитоплазмы в ЭР является активным транспортом, закачивающим кальций обратно в ЭР и направленным против градиента концентраций. Кроме того, имеется пассивный поток J_{leak} , соответствующий градиентному переносу кальция через нейтральные каналы мембраны ЭР. Пренебрегая пассивными процессами обмена кальция с внешней средой J_{in} и J_{out} , а также влиянием кальция на концентрацию ИТФ, которая при отсутствии входного сигнала J_{glu} стремится к своему равновесному значению $IP3 = IP3^*$, получим следующее уравнение баланса потоков кальция:

$$J_{channel} - J_{pump} + J_{leak} = 0 \quad (2)$$

и соответствующей доли неинактивированных каналов

$$a_2 \left(d_2 \frac{IP3^* + d_1}{IP3^* + d_3} (1 - z) - z * Ca \right) = 0. \quad (3)$$

В рамках сделанных приближений модель динамики одиночного астроцита принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{dCa}{dt} &= J_{channel} - J_{pump} + J_{leak}, \\ \frac{dz}{dt} &= a_2 \left(d_2 \frac{IP3 + d_1}{IP3 + d_3} (1 - Ca) - Ca * IP3 \right). \end{aligned} \quad (4)$$

Фазовый портрет модели (4) изображен на Рис.2. Пунктирными линиями отмечены зависимости $z = z_1(Ca)$ и $z = z_2(Ca)$, полученные из уравнений (2) и (3), которые являются главными изоклинами. Видно, что функция $z = z_1(Ca)$ имеет падающий участок. По аналогии с классическими автогенераторными системами в радиотехнике наличие такого участка можно трактовать как отрицательное дифференциальное «сопротивление». При этом концентрация кальция является аналогом «напряжения», переменная z – аналогом «тока», которая по своему биофизическому смыслу регулирует выход (ток) кальция из ЭР, а изоклина $z = z_1(Ca)$ является характеристикой кальциевого генератора.

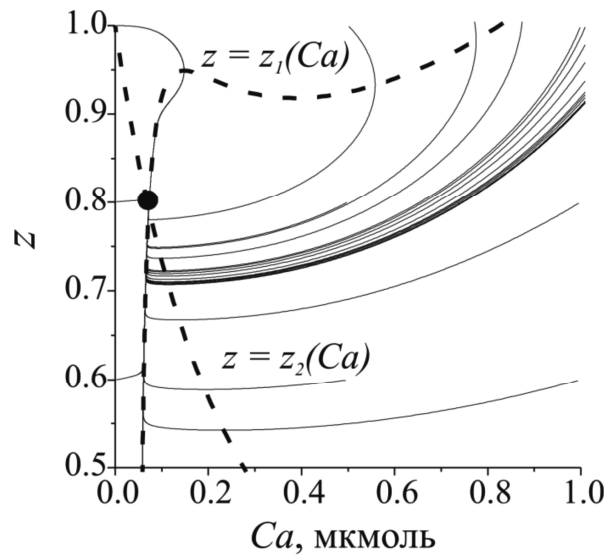


Рис. 3 Фазовый портрет модели (4).

Другими словами, повышение концентрации кальция выше некоторого критического значения (максимум характеристики $z = z_1(Ca)$) приводит к проявлению положительной обратной связи в замкнутой цепочке потоков концентраций $J_{channel}$, J_{pump} , J_{leak} (см. Рис. 2). В биофизической трактовке на этом участке повышается доля открытых ИТФ-зависимых каналов, что увеличивает выход кальция из ЭР и его повышение в цитоплазме. Дальнейшее повышение кальция приводит к «насыщению», когда ИТФ-зависимые каналы (уменьшение z) и выход кальция компенсируется его обратной закачкой в ЭР. При этом равновесная концентрация ИТФ играет роль постоянного «источника энергии» и фактически определяет положение «рабочей точки» генератора. При достаточно высокой концентрации ИТФ состояние равновесия попадает на падающий участок характеристики $z = z_1(Ca)$, и можно ожидать возникновения автоколебательного режима (см. Рис. 3). Отметим, что параметры обратной связи в данной постановке задаются кинетикой работы ИТФ-зависимого кальциевого канала и не регулируются.

Второй каскад динамического изменения концентраций в клетке включает поток J_{PLC} , изменяющий концентрацию ИТФ в зависимости от концентрации кальция. Это положительная обратная связь, управляющая «источником энергии» при повышении концентрации кальция. Величина этой обратной связи определяется параметром v_4 . Токи J_{in} и J_{out} описывают обмен кальцием с внешней средой и существенного влияния на механизм возникновения кальциевых колебаний не оказывают, изменяя лишь параметры этих колебаний (амплитуду, форму, длительность).

Динамика астроцита под действием прямоугольного импульса

Из экспериментальных данных известно, что при резком изменении концентрации глутамата (вещество, выделяемое нейронами при активации синаптических связей) наблюдается повышение внутриклеточной концентрации ИТФ в астроците.

В качестве возбуждающего воздействия J_{glu} будем использовать одиночный прямоугольный импульс с амплитудой A и длительностью τ . Пусть при отсутствии внешних воздействий астроцит находится в возбуждимом режиме, эволюционируя в окрестности устойчивого стационарного состояния. При импульсном воздействии переменная $IP3$ начинает увеличиваться на интервале длительности импульса, затем медленно релаксирует к равновесному значению. На Рис. 4 представлены фазовые траектории и временные реализации, соответствующие откликам астроцита на прямоугольный импульс различной амплитуды и фиксированной длительности. Отметим, что при увеличении амплитуды воздействия происходит резкое нарастание амплитуды кальциевого импульса.

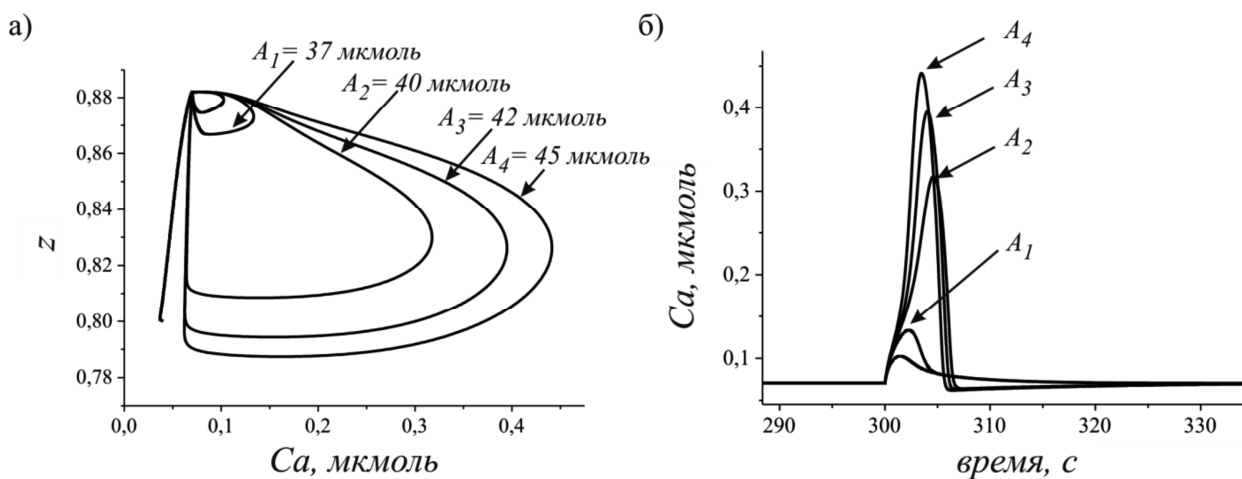


Рис. 4. а) Проекция фазовых траекторий системы на фазовую плоскость (Ca, z) при воздействии прямоугольного импульса с амплитудой A , мкмоль; б) Временные реализации концентрации кальция $Ca(t)$ также при различных амплитудах A внешнего стимула. Значения параметров: $\tau = 5$ мс, $IP3^* = 0.16$ мкмоль, $v_4 = 0.3$ мкмоль/с.

Обзор математических моделей внутриклеточной кальциевой динамики в астроцитах.

Рассмотрим основные модели, предложенные для описания механизмов генерации кальциевых колебаний в астроците. Одной из наиболее распространенных моделей, описывающих активность астроцита, является модель, представленная в работе Уллаха с соавторами (описана выше).

В работе Янга-Кайзера в 1992 была предложена и исследована одна из самых первых моделей, описывающая динамику внутриклеточной концентрации кальция в астроците.

Эта модель представляет собой систему из двух дифференциальных уравнений второго порядка. Переменными в этой модели являются внутриклеточные концентрации кальция и ИТФ. В уравнение, определяющее изменения внутриклеточной концентрации кальция, входят два тока. Первый определяет поток кальция из клетки не только как ток утечки, но и за счет ИТФ-зависимых каналов на ЭР. Перекачку кальция АТФ-зависимой помпой описывает второй ток, отвечающий за поток кальция внутрь астроцита. Изменение концентрации ИТФ внутри астроцита при генерации потенциала действия на нейроне определяется вторым уравнением, в которое вошла также зависимость ИТФ от величины концентрации Ca^{2+} .

Модель Ли-Ринцеля описывает динамику астроцита в виде системы из двух обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка. В качестве переменных величин в модели Ли-Ринцеля рассматривается концентрация ионов кальция в цитоплазме ($[Ca^{2+}]$), а так же доля открытых неинaktivированных кальциевых каналов (h) в мембране ЭР. Концентрация ИТФ входит в уравнения, как параметр. Модель Ли-Ринцеля получается из модели Уллаха предельным переходом к нулевым скоростям синтеза ИТФ и в пренебрежении диффузии ионов кальция через клеточную мембрану; рассматривается только обмен ионами кальция между клеточным резервуаром (ЭР) и цитоплазмой.

Одним из основных преимуществ данной модели является ее простота. В самом деле, эта модель содержит наименьшее число уравнений, позволяющее описывать колебательные процессы - два. Тем не менее, эта модель прекрасно описывает динамику одиночного астроцита во всем ее многообразии: наличие одного или нескольких положений равновесия, наличие затухающих или незатухающих колебаний, возможность амплитудной или частотной модуляции кальциевых колебаний изменением уровня ИТФ. Однако эта модель не может описать экспериментально подтвержденный факт наличия противофазной синхронизации в сетях астроцитов.

Модель ChI, так же как и модель Уллаха, содержит три уравнения, описывающие три переменные: цитоплазматическую концентрацию ионов кальция, долю открытых неинaktivированных кальциевых каналов и концентрацию ИТФ в цитоплазме клетки. От модели Уллаха отличается более подробным рассмотрением вклада цитоплазматических ионов кальция в динамику ИТФ, его синтез и распад.

Модель G-ChI является обобщением модели ChI, учитывающим влияние внеклеточного глутамата на синтез ИТФ внутри клетки. Воздействие глутамата, фактически, приводит к дополнительному слагаемому в уравнении динамики ИТФ – постоянной силе. Несмотря на более сложные уравнения, модели ChI и G-ChI не

описывают ни одного нового динамического режима, который не описывали бы модели Уллаха и Ли-Ринцеля.

Модель Беннета - единственная модель, описывающая, помимо динамики кальция и ИТФ, еще и динамику глиатрансмиттера аденин-три-фосфата (АТФ). Так же это единственная модель, содержащая уравнения в частных производных и учитывающая пространственную диффузию ИТФ и АТФ. Данная модель позволяет описать возбуждение и распространение кальциевых волн в сетях астроцитов, как одномерных, так и двумерных.

Применение параллельности в компьютерных симуляциях моделей одиночных астроцитов

Популярные среды моделирования крупномасштабных нейрональных систем (NEST, NEURON, и др.) не содержат алгоритмов или библиотек для моделирования отдельных астроцитов и астроцитарных сетей. Однако, заложенные в основу NEURON законы электрофизиологии применимы к любым электрически активным клеткам, в том числе к астроцитам. При этом необходимо отдельно добавлять реализации сигнализационных механизмов специфичных для глиальных клеток. Рассмотрим реализацию процесса кальций-индуцируемого высвобождения кальция, описываемого моделью Ли-Ринцеля. Первым шагом является создание механизма изменения внутриклеточной концентрации кальция на языке NMODL:

```
TITLE Li-Rinzel
```

Описание динамики концентрации кальция:

```
NEURON {
    SUFFIX LR
    USEION ca READ ica, cai WRITE cai
    RANGE cai_new, depth, cai_inf, cai_tau
}
UNITS {
    (molar) = (1/liter)           : moles do not appear in units
    (mM) = (millimolar)
    (um) = (micron)
    (mA) = (milliamp)
    (msM) = (ms mM)
    FARADAY = (faraday) (coulomb)
}
```

Введение параметров и переменных модели Ли-Ринцеля

```
PARAMETER {
    cai_inf = 0.1 (mM)
```

```

    cai          (mM)
    k3=.05       (mM)
    tau_ip3=7.1429 (ms)
    c0=2.0       (mM)
    c1=.185      ()
    v1=6.0       (1/ms)
    v2=.11       (1/ms)
    v3=.9        (mM/ms)
    ip3 = 0.1    (mM)
    d1 = .13     (mM)
    d2=1.049    (mM)
    d3=.9434    (mM)
    d5=.08234   (mM)
    a2=.2 (1/ms*1/mM)
}
STATE {
    cai_new      (mM)
    q            ()
}
INITIAL {
    cai_new = cai_inf
}
ASSIGNED {
    ica          (mA/cm2)
    ninf ()
    jchan (mM/ms)
    jpump (mM/ms)
    jleak (mM/ms)
    caER (mM)
}

BREAKPOINT {
    SOLVE state METHOD derivimplicit
}

```

Задание модельных уравнений

```

DERIVATIVE state {
    caER=(c0-cai_new)/c1
    ninf=cai_new/(cai_new+d5)
    jchan=c1*v1*(ip3/(ip3+d1))^3*ninf^3*q^3*(cai_new-caER)
}

```

```

    j pump=(v3*cai_new^2)/(k3^2+cai_new^2)
    j leak=c1*v2*(cai_new-caER)

    cai_new' = ica + j leak + j chan + j pump
    q' = (a2*d2*(ip3+d1)/(ip3+d3))*(1-q)-a2*cai_new*q

    cai = cai_new
}

```

.hoc файл, осуществляющий симуляцию:

```

func LR() {
    objref rect, recc
    rect = new Vector()
    recc = new Vector()
    objref savdata
    savdata = new File()
    create soma
    insert LR
    ip3 = 0.1 * ($1/20) v1 = 2 * ($2/20)
    recv.record(&soma.cai(0.5))
    rect.record(&t)
    run()
    savdata.printf("parameters %g %g ", $1, $2)
    for i=0,rect.size()-1 {
        savdata.printf("%g ", recc.x(i))
    }
}

objref pc
pc = new ParallelContext()
pc.runworker()
s = 0
for j=1,20 {
    for i=1, 20 {
        pc.submit("LR", i, j)
    }
}

pc.done

```

Данная симуляция рассчитывает зависимость внутриклеточной концентрации кальция от времени при различных значениях параметров $ip3$ (концентрация ИТФ) и $v1$ (максимальный поток через ИТФ-рецепторы эндоплазматического ретикулума).

Лекция №2. Моделирование астроцитарных сетей

Астроциты, в отличие от нейронов, как правило не формируют дальних связей, поэтому распространение сигналов в астроцитарных сетях происходит между соседними клетками. Выделяют два основных механизма астроцитарной связи: гэдп-контакты, проводящие ионы Ca^{2+} и молекулы ИТФ, и внеклеточная диффузия АТФ (связь осуществляется за счет выброса АТФ из астроцита при повышении концентрации кальция и наличия метаботропных пуриnergических рецепторов на внешней мембране астроцита, работающих по тому же принципу, что и метаботропные глутаматные рецепторы).

Рассмотрим модель динамики межклеточных взаимодействий в астроцитах, моделируемых уравнениями Ли-Ринцеля, объединенных в сеть с помощью гэдп-контакта. Гэдп-контакт будем описывать с помощью простейшей модели разностной связи по внутриклеточной концентрации кальция. Такая связь добавляет в первое уравнение системы (1) дополнительный ток кальция, обусловленной разностью концентраций ионов в соседних клетках. В результате, из (1) следующую динамическую систему для каждого из пары связанных астроцитов:

$$\begin{cases} \frac{dCa}{dt} = -J_{channel} - J_{pump} - J_{leak} - J_{gap}, \\ \frac{dz}{dt} = \alpha_q(1-q) - \beta_q q, \\ J_{gap} = d_{gap}(Ca_n - Ca), \end{cases} \quad (5)$$

где J_{gap} – ток ионов кальция, обусловленный их прохождением через гэдп-контакт, Ca_n – концентрация кальция в соседнем астроците и d_{gap} – коэффициент диффузии ионов кальция между астроцитами. Отметим, что движение ионов через контакт может происходить в обе стороны, то есть взаимодействие является бинаправленным.

Предположим, что в одном из астроцитов возникает кальциевый сигнал, например, за счет стимуляции глутаматом. Основным свойством диффузионной связи является выравнивание концентраций. Следовательно за счет такой стимуляции можно ожидать, с одной стороны, кальциевого ответа на соседнем астроците, с другой – подавления амплитуды исходного кальциевого импульса за счет оттока ионов кальция через гэдп-контакт. На Рис. 5 представлена зависимость амплитуды кальциевых сигналов на соседних астроцитах при различных значениях коэффициента диффузии.

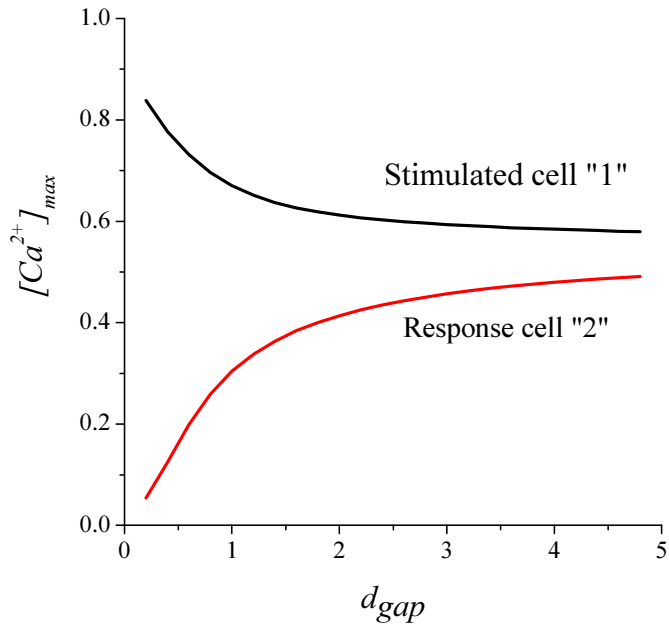


Рис. 5. Амплитуда кальциевого сигнала в системе из двух связанных астроцитов при стимуляции одного из них одиночным импульсом глутамата, $\tau_{glu}=90$ мсек., $A_{glu}=50$.

Рассмотрим теперь сеть диффузионно связанных астроцитов. Как следует из экспериментальных работ, такая сеть формируется преимущественно за счет локальных взаимодействий соседних астроцитов. Области активности астроцитов образуют последовательно распределенные в пространстве “островки”, неперекрывающиеся между собой.

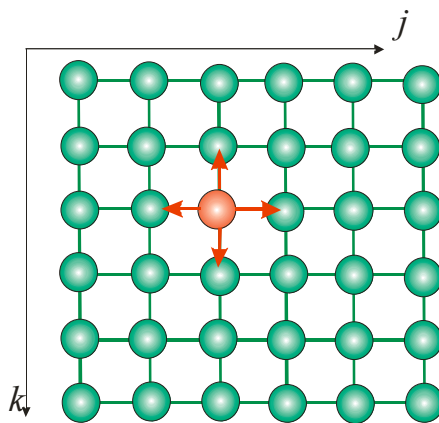


Рис. 6. Архитектура сети локально связанных астроцитов, используемая в численном моделировании.

Следовательно, наличие прямых “дальних” связей между астроцитами является маловероятным. При моделировании наиболее простой и наглядной архитектурой

является квадратная сетка, в узлах которой располагаются астроциты, имеющие непосредственную связь лишь с ближайшими четырьмя соседями (Рис. 6).

Уравнения для элемента, расположенного в пространственном узле (j, k) имеют в этом случае следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{dCa_{j,k}}{dt} = -J_{channel}^{j,k} - J_{pump}^{j,k} - J_{leak}^{j,k} - J_{gap}^{j,k}, \\ \frac{dz_{j,k}}{dt} = \alpha_z^{j,k} (1 - z_{j,k}) - \beta_z^{j,k} z_{j,k}, \end{cases} \quad (6)$$

$$J_{gap}^{j,k} = d_{gap} (Ca_{j-1,k} + Ca_{j+1,k} + Ca_{j,k-1} + Ca_{j,k+1} - 4Ca_{j,k}),$$

$$j, k = 1, 2, \dots, M,$$

с граничными условиями:

$$Ca_{0,k} = Ca_{1,k}; \quad Ca_{M+1,k} = Ca_{M,k}; \quad Ca_{j,0} = Ca_{j,1}; \quad Ca_{j,M+1} = Ca_{j,M},$$

$$j, k = 1, 2, \dots, M. \quad (7)$$

Мы будем также предполагать, что концентрация $IP3$ в каждом пространственном узле в общем случае различна, $[IP3] = [IP3]_{j,k}$, и может изменяться независимо от соседних элементов за счет различной интенсивности нейронной сигнализации в различных точках пространства:

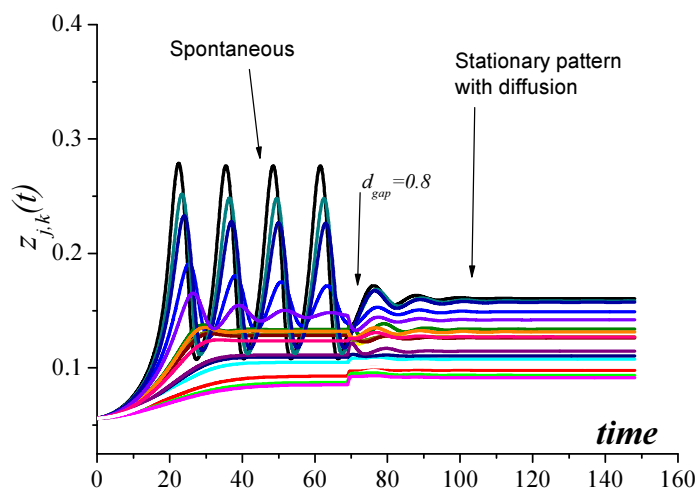
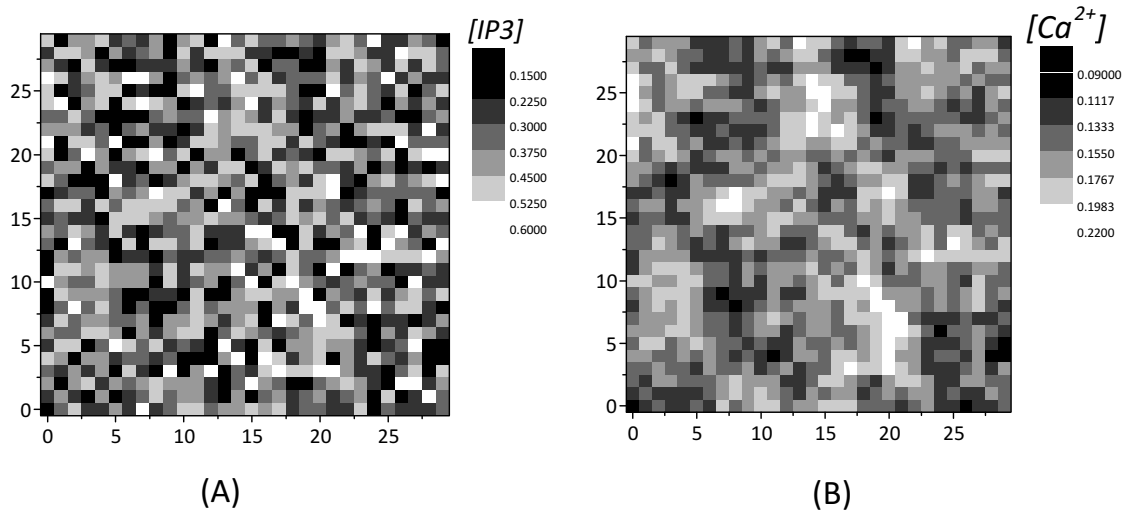
$$\frac{d[IP3]_{j,k}}{dt} = \frac{[IP3]^* - [IP3]_{j,k}}{\tau_{IP3}} + r_{IP3} y_{j,k}, \quad (8)$$

где $y_{j,k}$ – средняя интенсивность синаптических сигналов нейронов, расположенных в окрестности данного пространственного узла (j, k) .

Модель (6)-(8) представляет собой дискретный аналог широкого класса нелинейных распределенных систем типа “реакция-диффузия”. Известно, что такие системы способны формировать стационарные паттерны активности различной пространственной конфигурации и осциллирующие структуры (кластеры) в случае, если динамика элемента является автоколебательной.

Процесс формирования паттернов активности в рамках модели (6)-(8) происходит за счет неоднородной по пространству (флуктуирующей во времени за счет нейрональной активности) концентрации нейротрансмиттера (глутамата). Проиллюстрируем процесс формирования таких паттернов. На Рис. 7 представлено стационарное распределение концентрации кальция в астроцитарной сети при неоднородном распределении $[IP3]_{j,k} \in [0.16 \div 0.56]$ (Рис. 7 А). При отсутствии связи, часть элементов осциллирует, часть находится в стационарном режиме в зависимости от локальной величины $[IP3]_{j,k}$ относительно бифуркационного значения $[IP3] = 0.345 \mu M$. При включении диффузионной связи происходит эффект подавления колебаний осциллирующих элементов и в сети

формируется неоднородный по пространству профиль распределения кальция. При увеличении смещении диапазона распределения $IP3$ в сторону больших значений большая часть элементов переводится в осцилляторный режим.



(C)

Рис. 7. Формирование стационарного паттерна распределения концентрации кальция в сети диффузионно связанных астроцитов. (А). Начальное распределение $IP3$. Значения $[IP3]$ равномерно распределены в интервале $[IP3]_{j,k} \in [0.16 \div 0.56]$. (Б) Установившееся распределение кальция в сети при $d_{gap}=0.8$. (С) Временные реализации кальциевых сигналов при $Ca_{j,k}(t)$ при $j=15$.

Моделирование астроцитарных сетей, используя методы параллельных вычислений

Рассмотрим реализацию астроцитарной сети в среде MATLAB, в которой связь осуществляется за счет выброса и диффузии АТФ. Модель одиночного астроцита

включает в себя одну переменную c , описывающую динамику кальция в клетке. При превышении некоторого порога c_{th} происходит выброс АТФ, распространяющегося в пространстве согласно уравнению диффузии (сеть имеет двумерную структуру). Поток кальция в астроците, вызываемый АТФ, считается пропорциональным концентрации АТФ (вместо линейной зависимости можно взять сигмоидальную). Приведем пример реализации такой модели:

```
clear;
```

```
N = 20; d = 400; step = 100; tmax = 60; kmax = tmax*step;
f = zeros(1,N); tf = zeros(1,N); c = zeros(N,kmax);
x = d*rand(1,N); y = d*rand(1,N); r = zeros(N,N);
```

N – число астроцитов, d – пространственный масштаб сети, tf – время загорания клетки, c – концентрация кальция, (x,y) – координаты клеток, r – матрица расстояний.

```
gamma = 0.12; cth = 0.25; a = 0.3; D = 300; K = 725/(4*pi*D);
```

γ – коэффициент релаксации кальция, c_{th} – пороговая концентрация кальция, a – коэффициент затухания АТФ/индуцированного АТФ потока, D – коэффициент диффузии АТФ.

```
c(3,1) = cth*2;
```

Клетка номер 3 активируется в начале симуляции.

```
tic;
```

```
for i=1:N
    for j=1:N
        r(i,j) = ( (x(i)-x(j))^2 + (y(i)-y(j))^2 )^(0.5);
    end;
end;
```

Расчет расстояний между клетками.

```
f = (c(:,1)>cth); dt = 0.00001;
for k = 2:kmax
    t = k/step;
    for i=1:N
        c(i,k) = c(i,k-1) + (1/step)*(-gamma.*c(i,k-1)+sum(f'.*K./(t-
tf).*exp(-a.*(t-tf+dt)-r(i,:).^2./(4.*D.*(t-tf+dt)))));
        if (c(i,k)>cth)&(f(i)==0) f(i) = 1; tf(i) = t; end;
    end
end
end
toc;
```

Как результат симуляций интересно распределение времен загорания каждого астроцита, т.е. динамика кальциевой волны в сети в зависимости от её топологии (координат всех клеток). Выполнение этой симуляции параллельно для большого набора топологий сети даст статистику распространения кальциевых волн (отметим, что такая задача относится к классу *embarrassingly parallel*).

Лекция №3. Моделирование нейрон-глиальных сетей мозга

Простейшие модели нейрон-глиального взаимодействия учитывают только локальную регуляцию астроцитами синаптической передачи, т.е. не учитывают эффектов распространения возбуждения по отросткам астроцитов или в астроцитарных сетях. При таком подходе сложно учесть, например, эффекты синхронной активации нескольких нейронов одним астроцитом (или сетью), т.е. роль астроцитов в генерации ритмов в мозге. Однако, таким методом удобно описывать гомеостатическую регуляцию синаптической передачи, где астроцит выступает в роли интегратора синаптической активности на масштабах секунд. При этом становится необязательным отдельное включение астроцитов в модель, можно рассматривать её как модель нейронной сети с усложненной динамикой синапсов. Таким образом, необходимым становится добавление дополнительных переменных к каждой синаптической связи в уже существующую реализацию нейронной сети с использованием параллельности. В простейшей реализации достаточно переменной, описывающей эффективное количество диффундировавшего из синаптической щели нейротрансмиттера (X), и переменных, описывающих концентрации выделенных глиатрансмиттеров (Z_i).

Рассмотрим феноменологическую модель астроцитарной регуляции активности нейронной сети. Схема модели представлена на Рис. 8.

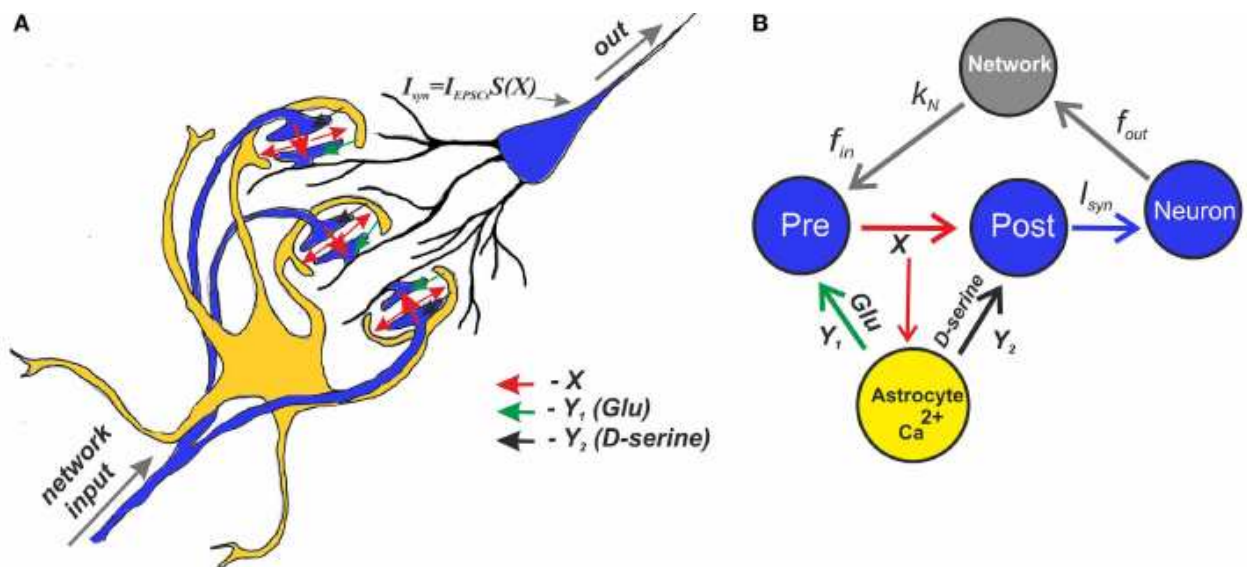


Рис. 8 Схема модели регулирования астроцитом эффективности синаптической передачи.

Из пресинаптического нейрона, в ответ на приходящие из нейронной сети электрические импульсы, высвобождается нейротрансмиттер. Такие синаптические события в модели, описываются процессом Пуассона с частотой следования импульсов f_{in} .

Для описания усредненного вклада в синаптическую передачу большого количества тройственных синапсов, в модели используется метод среднего поля. Частота синаптических событий определяет среднее поле концентрации нейротрансмиттера:

$$\frac{dX}{dt} = -\alpha_x (X - k_{pre} H_x(I_{pre} - 0.5)), \quad (9)$$

где H_x - функция Хэвисайда, k_{pre} - параметр определяющий количество нейротрансмиттера в одном синаптическом событии, τ_x - скорость расщепления нейротрансмиттера, I_{pre} - процесс Пуассона. Повышение среднего поля концентрации нейротрансмиттера приводит к активации астроцита и формированию интегрального тока на постсинаптическом нейроне. В данной модели рассматривается интегральная динамика кальциевого сигнала в целом астроците, а не в отдельных его компартментах. При передаче сигнала в синапсе происходит активация астроцита, связанная с формированием кальциевых импульсов внутри клетки. Длительность кальциевых импульсов составляет несколько секунд, и каждый из них связан с локальным высвобождением глутамата (химические вещества, по составу и функциям совпадающие с химическим составом и функциями нейротрансмиттера) в синапсе. Поскольку мы пренебрегаем точным описанием динамики внутриклеточной концентрации кальция и рассматриваем лишь механизмы модуляции синаптической передачи астроцитом, будем рассматривать изменения концентрации глутамата с помощью метода среднего поля:

$$\frac{dZ}{dt} = -\alpha_z (Z - H_z(X)), \quad H_z(X) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{(X - \theta_z)}{k_z}\right)} \quad (10)$$

где α_z - скорость диссоциации концентрации глутамата, $H_z(X)$ - равновесная функция активации, определяющая количество высвобожденного глутамата, при достижении нейротрансмиттером заданного порога, описанного здесь параметром, θ_z .

В ответ на входящий интегральный постсинаптический ток нейрон генерирует потенциалы действия. Средний постсинаптический ток формируемый целым дендритным деревом нейрона описывается в виде:

$$I_{syn} = I_{EPSCs} S(X),$$

$$\frac{dI_{EPSC}}{dt} = \alpha_1 (I_{EPSC} - A_{EPSCs} H_x(I_{pre} - 0.5)),$$

$$P(I_{EPSCs}) = \frac{2I_{EPSCs}}{b^2} \exp\left(-\frac{I_{EPSCs}^2}{b^2}\right);$$

$$\int_0^{+\infty} P(I_{EPSCs}) dI_{EPSCs} = \Gamma(1) = 1$$

$$S(X) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{(X - \theta_x)}{k_x}\right)};$$

где I_{EPSC} – постсинаптические токи в отдельных синапсах с амплитудами A_{EPSC} , распределение которых согласно экспериментальным данным близко к G -распределению, $S(X)$ – функция интеграции синаптических входов со всего дендритного дерева.

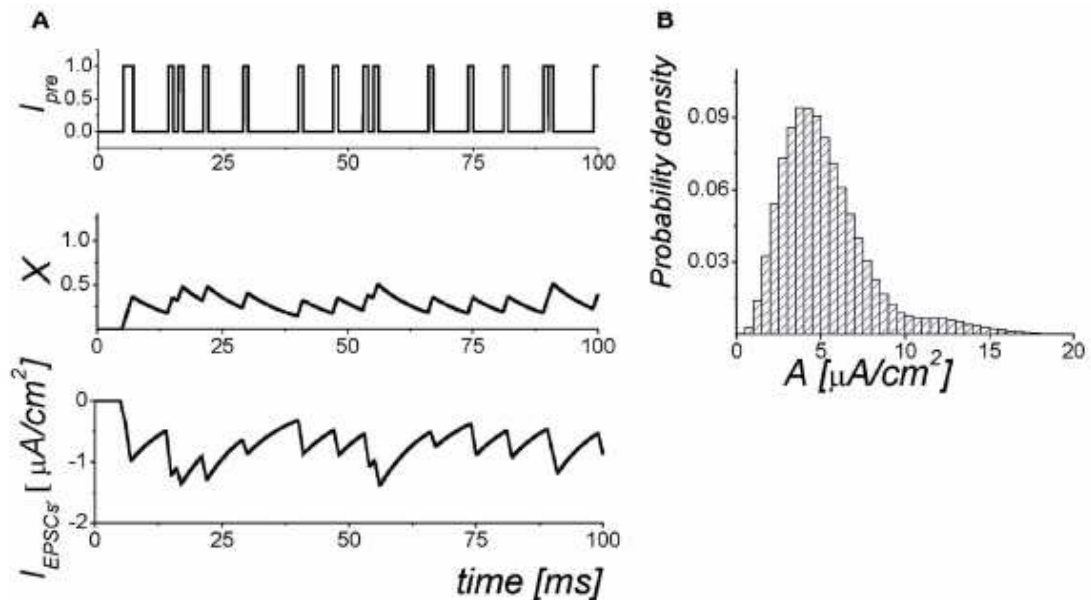


Рис. 9 Динамика синаптической передачи. (А) Сверху вниз: Входная последовательность импульсов с внешней сети (моделируется процессом Пуассона); внеклеточная концентрация нейротрансмиттера в синапсе; постсинаптический ток формируемый на нейроне. (В) Распределение амплитуд входных импульсов, поступающих с сети.

Динамика мембранного потенциала на постсинаптическом нейроне описывается уравнениями Ходжкина-Хаксли с входным синаптическим током I_{syn} (см. Рис. 9). Для характеристики нейронной активности нами была введена усредненная частота генерации потенциалов действия на временном окне порядка секунд, f_{out} .

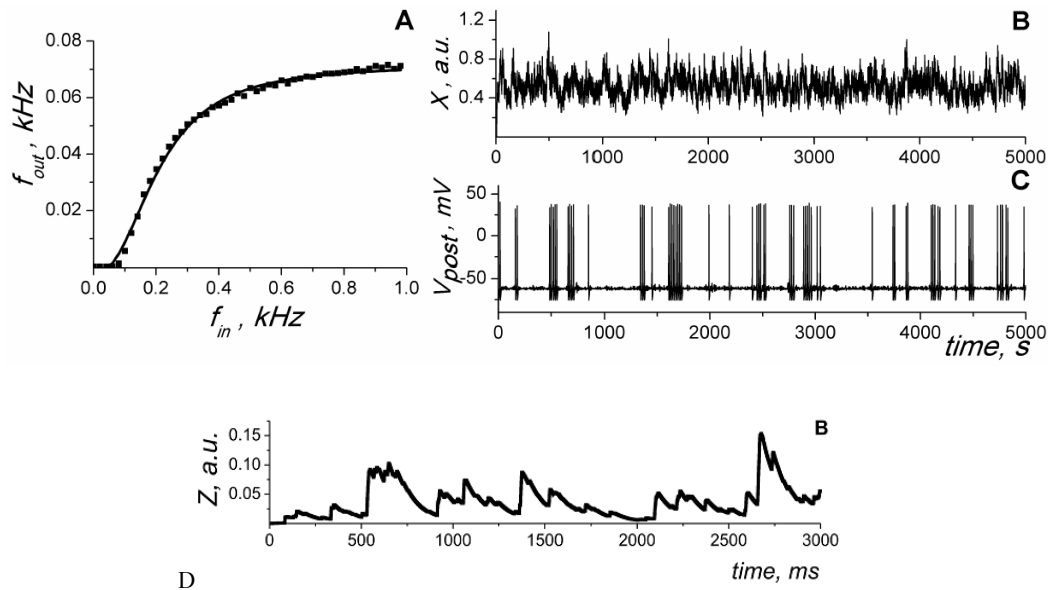


Рис. 10 Динамика модели тройственного синапса без учета влияния астроцита. (А) Зависимость средней частоты генерации импульсов постсинаптическим нейроном, f_{out} , от частоты синаптических событий, f_{in} . Сплошная линия показывает логистическую кривую, построенную по модельным данным. (В) Среднее поле концентрации нейротрансмиттера, $X(t)$, и глиатрансмиттера, $Z(t)$, (С). (D) Пример временной реализации мембранного потенциала от времени на постсинаптическом нейроне при значении частоты пресинаптических событий f_{in} , соответствующей точке на частотной характеристике (А) с максимальным значением производной.

В зависимости от рассматриваемых глиатрансмиттеров, в модели может быть описано несколько механизмов регуляции астроцитом синаптической передачи. Так, выделение астроцитом глутамата приводит к изменению вероятности выброса нейротрансмиттера, причем эффект может быть как фасилитирующим, так и депрессирующим в зависимости от типа активирующихся метаботропных глутаматных рецепторов; Д-серин увеличивает количество активируемых НМДА рецепторов на постсинаптической мембране нейрона. Данные эффекты напрямую добавляются в модель синаптического контакта введением зависимости данных параметров от концентраций глиотрансмиттеров (Z_i).

Приведем пример двух эффектов обратной связи астроцита на синапс: пресинаптическое подавление высвобождения нейротрансмиттера и усиление постсинаптического тока. Эти явления соответствуют экспериментальным работам, в которых было показано, что глиатрансмитчик высвобожденный из астроцита может уменьшать вероятность высвобождения нейротрансмиттера и усиливать ответ постсинаптических рецепторов, расположенных на дендритах постсинаптического

нейрона. Таким образом, среднее количество нейротрансмиттера, высвобождаемого на каждый импульс на пресинаптическом нейроне, теперь будет определяться значением параметра $k_{pre}=k_0(1+\gamma_1 Z)$, где $\gamma_1 > 0$, для случая усиления высвобождения нейротрансмиттера, и $\gamma_1 < 0$ - для подавления. Так уравнение (9), описывающее динамику средней концентрации нейротрансмиттера, может быть переписано следующим образом:

$$\frac{dX}{dt} = -\alpha_x (X - k_0(1 + \gamma_1 Z) H_x(I_{pre} - 0.5)), \quad (11)$$

Теперь рассмотрим влияние глияпередатчика на постсинаптический нейрон. В разработанную модель этот механизм был включен в изменение амплитуды постсинаптических токов, I_{EPSCs} , следующим образом:

$$b = b_0(1 + \gamma_2 Z) \quad (12)$$

где $\gamma_2 > 0$ параметр воздействия глияпередатчика на постсинаптическую мембрану.

Математическое моделирование уравнений тройственного синапса (9-12) показывает, что активация астроцита может как усиливать, так и подавлять передачу сигнала в зависимости от значений частоты входного сигнала, f_{in} (Рис. 11). При одновременном действии обоих эффектов астроцитарной регуляции (подавление высвобождения нейротрансмиттера и увеличение постсинаптического тока) происходит уменьшение f_{out} при низкой f_{in} , так как будет наблюдаться уменьшение вероятности высвобождения, и увеличение f_{out} в случае высокой f_{in} , так как будет наблюдаться достижение максимальной активации синапса. Таким образом, астроцит за счет двух типов модуляции может выступать в роли высокочастотного фильтра.

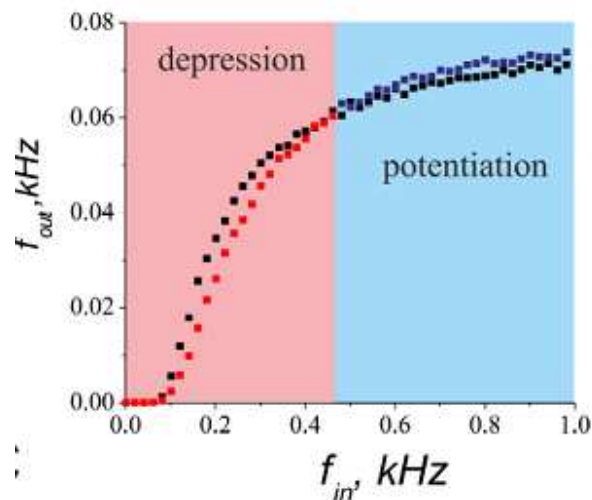


Рис. 11 Двухнаправленная регуляция астроцитом синаптической передачи. Красным и синим цветами показаны области значений входных частот соответствующие подавлению и усилению синаптической передачи.

Являясь частью нейронной сети, нейрон генерирует электрические сигналы и таким образом вносит вклад в поддержание собственной стимуляции сигналами, проходящими по специфическим возбуждающим или тормозным связям нейронной сети. Для моделирования корреляции между входными и выходными электрическими сигналами в модель тройственного синапса было добавлено уравнение, описывающее взаимодействие нейрона с сетью:

$$f_{in} = f_0 + k_N f_{out},$$

где k_N – коэффициент корреляции, f_0 – частота генерации спонтанных синаптических событий высвобождения нейротрансмиттера из пресинапса. В случае $k_N \ll 1$ на нейрон петля обратной связи через сеть перестает действовать, и активность нейрона исчезает. В случае $k_N \gg 1$ возбуждающая обратная связь приводит нейрон в гипервозбудимое состояние. Существует также диапазон значений k_N при которых в системе существует бистабильность, когда сосуществуют два устойчивых состояния низкой и высокой активности. В зависимости от начальных условий, нейрон может генерировать либо высокочастотную последовательность потенциалов действия, которая представляет собой ответ нейрона на внешнее воздействие из нейронной сети, либо спонтанно генерировать импульсы с низкой частотой (Рис. 12).

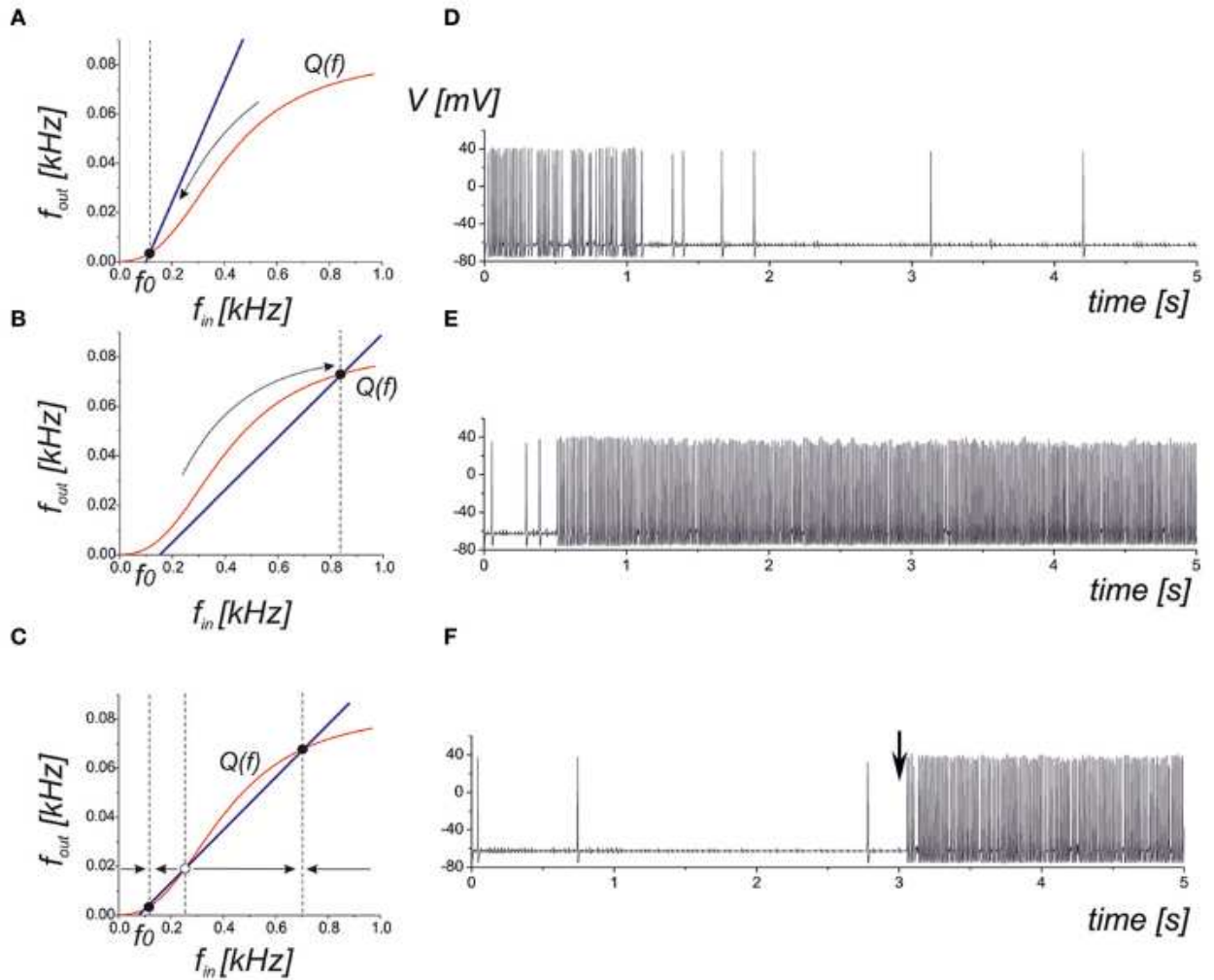


Рис. 12 **Левая панель.** Качественная иллюстрация вызванной сетью обратной связи. Кривая $Q(f)$ представляет зависимость частот входного и выходного сигналов тройственного синапса (красная кривая). Синяя прямая показывает обратную связь из сети соотнесенную с частотой выходного сигнала и входящей последовательностью спайков в модели линейной корреляции. f_0 – частота спонтанной активации синаптической передачи. (A) Режим низкой активности. Нейронная динамика определяется главным образом спонтанной генерацией спайков. (B) Режим высокой активности. Нейрон генерирует спайки с высокой частотой (близко к уровню насыщения). (C) Бистабильный режим. Низкий и высокий уровни сосуществуют. Каждый уровень достигается за счет начальных условий и /или соответствующего внешнего воздействия. **Правая панель.** Последовательность спайков, сгенерированных в модели с обратной связью из сети. (D) Переход в спонтанную генерацию спайков. Значения параметров: $kN=0.1$, $f_0=0.03$ kHz. (E) Переход в высокоактивное состояние при $kN=5$, $f_0=0.03$ kHz. (F) Приложение стимула в форме кратковременной высокочастотной спайковой последовательности при $t=3$ с вызвало переход к высокоактивному уровню генерации спайков, $kN=3$, $f_0=0.02$ kHz.

Значения параметров: $\alpha x = 0.1 \text{ ms}^{-1}$, $k_0 = 2 \text{ a.u.}$, $b_0 = 50 \text{ a.u.}$, $\theta x = 0.2 \text{ a.u.}$, $kx = 0.05 \text{ a.u.}$, $aI = 0.1 \text{ ms}^{-1}$.

Был проведен аналитический и численный анализ влияния астроцита на эффективность передачи сигнала в тройственном синапсе в присутствии обратной связи через сеть. В квазистационарном приближении, был проведен аналитический анализ динамики модели на наличие устойчивых состояний активности нейрона с учетом астроцитарной регуляции (Рис. 13).

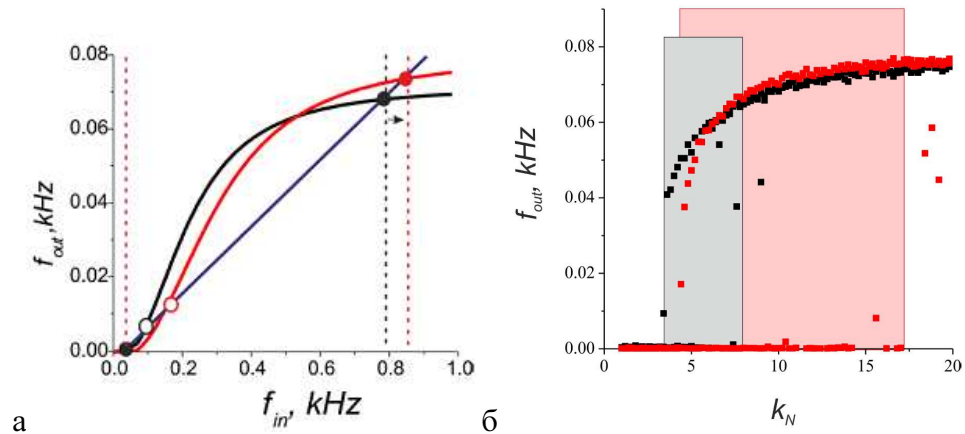


Рис. 13 а) Иллюстрация двунаправленного эффекта астроцитарной активации, увеличивающей область бистабильности. б) Зависимость частоты генерации спайков на нейроне от коэффициента усиления сетевой обратной связи, k_N . Черные точки соответствуют случаю без влияния астроцита. Красные точки иллюстрируют модуляцию астроцитом синаптической передачи в тройственном синапсе. Прямоугольные области обозначают области бистабильной динамики, в которых два устойчивых состояния системы с низким и высоким уровнем активности сосуществуют.

Таким образом, учет активации астроцита в модели демонстрирует два важных модуляционных эффекта. С одной стороны, порог генерации потенциалов действия увеличивается благодаря уменьшению вероятности высвобождения нейротрансмиттера. С другой, частота генерации спайков становится выше из-за увеличения амплитуд вызванных ВПСТ. Таким образом область бистабильности в динамике модели увеличивается из-за двунаправленного эффекта глиатрансмиттера на синаптическую передачу.

Существует также теоретическая возможность наблюдения более сложных динамических режимов в моделях глиальной модуляции синаптической передачи. Например, эффект астроцитарного глутамата на пресинаптический контакт может быть

как депрессирующим (уменьшение вероятности передачи сигнала), так и потенцирующим (увеличение вероятности передачи сигнала) в зависимости от типа метаботропного глутаматного рецептора на пресинаптической мембране. Если эффект является депрессирующим, то качественно можно ожидать следующего эффекта: при увеличении пресинаптической частоты происходит увеличение количества диффундировавшего глутамата из синаптической щели, что в свою очередь приводит к увеличению частоты генерации кальциевых событий в астроците. Возросшая астроцитарная активность, в свою очередь, приведет к депрессии пресинаптической передачи, активация астроцита уменьшится и цикл повторится снова. Таким образом, в системе пресинаптический нейрон-астроцит возможна генерация колебаний частоты генерации сигнала нейроном. Депрессирующий эффект на постсинаптическую мембрану оказывает также глиатрансмиттер ТНФ, выделяемый астроцитом. К опосредованной ингибиции постсинаптического нейрона астроцитом можно отнести эффект выделения астроцитарного глутамата в близости от аксонов локальных ГАМК-эргических нейронов. Это приведет к активации аксональных каинатных рецепторов и генерации потенциала действия, что приведет к ГАМК-эргическому торможению постсинаптического нейрона.

Лекция №4. Гомеостатическая регуляция нейронной активности внеклеточным матриксом мозга

Учет активных свойств внеклеточной среды (молекул матрикса мозга) может быть также связан с модификацией модели синаптического контакта, при которой не возникает необходимости сильно изменять существующую параллельную реализацию нейрональной сети. Для этого можно ввести среднюю спайковую частоту нейрона (описываемую аналогично переменной X для нейрон-глиального взаимодействия, за исключением того, что прирост переменной осуществляется в моменты генерации спайка в соме). Далее вводятся переменные описывающие активность внеклеточного матрикса (концентрации протеаз, матрикса и рецепторов матрикса, усредненные для каждого синапса на постсинаптическом нейроне). Эти переменные описываются релаксационными уравнениями с Хилловскими активационными функциями. В зависимости от активности матрикса будут изменяться параметры синаптической передачи, такие как постсинаптическая проводимость, и параметры, описывающие соматическую динамику – в случае моделей типа integrate-and-fire изменяться порог генерации потенциала действия, для биолого-реалистичных моделей тонический синаптический ток или плотность калиевых каналов в соме. Далее рассмотрим более подробно механизм регуляции нейронной активности внеклеточным матриксом мозга.

Согласно недавним экспериментальным данным, молекулы внеклеточного матрикса мозга (ВКМ) способны регулировать различные аспекты синаптической сигнализации в мозге, связанные, в частности, с обучением и памятью. Наряду с синаптической пластичностью, которая может быть вызвана сравнительно быстро в ответ на афферентную стимуляцию, гомеостатические формы пластичности, связанные с ВКМ, реализуются относительно медленно. Гомеостатические процессы помогают сохранить нейрональные клетки, предотвращая патологическую гипо- или гипертоническую возбудимость нейронов, которая может сопровождаться нейрональной дисфункцией и смертью клетки.

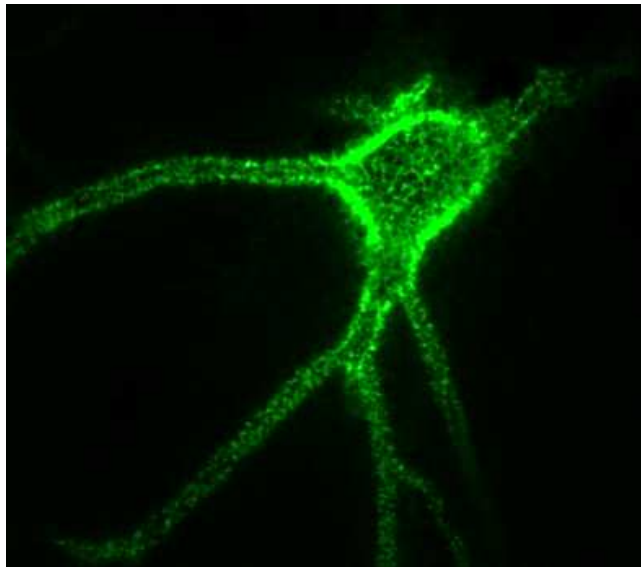


Рис. 14 Молекулы внеклеточного матрикса мозга в эксперименте.

Взаимодействие нейрона и ВКМ можно описать с помощью модели, схема которой представлена на Рис. 15. Активность нейрона (импульсы возбуждения) приводят к увеличению концентрации молекул ВКМ. Молекулы ВКМ, в свою очередь, воздействуют на возбудимые свойства мембраны нейрона, что приводит к изменению эффективного порога возбуждения и, следовательно, характерной частоты спонтанной генерации импульсов. С другой стороны, ВКМ, взаимодействуя со специфическими рецепторами на постсинапсе (входе нейрона), способен изменять эффективность связи нейрона. Третий фактор обратной связи опосредован активностью протеаз, уменьшающих концентрацию ВКМ при повышении нейрональной активности.

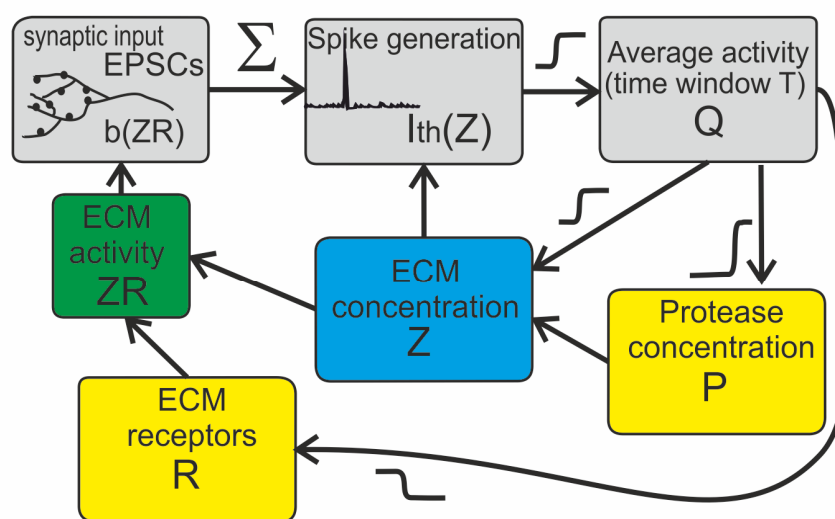


Рис. 15 Схематическое представление воздействия ВКМ на нейрональную активность.

Для описания динамики процессов регуляции согласно схеме Рис. 12 рассмотрим следующую математическую модель, состоящую из трех дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}\frac{dZ}{dt} &= -(\alpha_z + \gamma_p P)Z + \beta_z H_z(Q, z_0, z_1, \theta_z, k_z), \\ \frac{dP}{dt} &= -\alpha_p P + \beta_p H_p(Q, p_0, p_1, \theta_p, k_p), \\ \frac{dR}{dt} &= -\alpha_R R + \beta_r H_r(Q, r_1, r_2, \theta_r, k_r),\end{aligned}\tag{15}$$

и двух функции обратной связи, модулирующие нейронную динамику:

$$\begin{aligned}I_{th} &= I_{th}(Z) = I_{app}(1 + \gamma_Z Z), \\ b &= b(ZR) = b(1 + \gamma_{ZR} ZR) / 2.\end{aligned}\tag{16}$$

Переменные Z , P , R и Q определяют концентрацию молекул внутриклеточного матрикса, концентрацию протеаз, концентрацию рецепторов внеклеточного матрикса мозга, среднюю частоту активности нейрона соответственно. I_{th} - приложенный ток, регулирующий деполяризационный уровень мембраны нейрона (следовательно, уровень порога возбуждения), b - коэффициент, учитывающий эффективную силу синаптического входа, в частности, он может определять амплитуду постсинаптического тока или амплитуду импульсов в процессе Пуассона (описывающих синаптические события см. лекция 3).

Активационные функции $H_{z,p,r}$ описывают кинетику активации для концентрации молекул внеклеточного матрикса, протеаз и рецепторов внеклеточного матрикса, соответственно. Активационные функции аппроксимируются сигмоидными функциями следующего вида:

$$H_x(Q, x_0, x_1, \theta_x, k_x) = x_0 - \frac{x_0 - x_1}{1 + \exp\left(-\frac{(Q - \theta_x)}{k_x}\right)};\tag{17}$$

$$x = z, p, r.$$

Здесь x_0 и x_1 уровни насыщения при $Q \rightarrow \pm\infty$, θ_x - порог активации и k_x - наклон кривой активации. Следуя феноменологическим наблюдениям, параметры выбираются таким образом, чтобы кривые имели форму, показанную на Рис. 16.

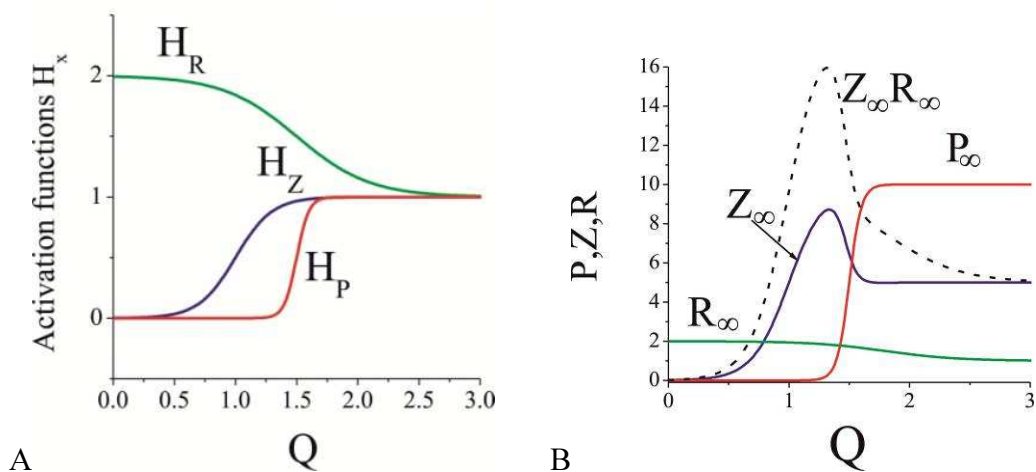


Рис. 16 Активационная функция для модели (15). Значения параметров: $z_0=p_0=0$, $z_1=p_1=1$, $r_1=1$, $r_2=2$, $\theta_z=1$, $k_z=0.15$, $\theta_p=1.5$, $k_p=0.05$, $\theta_r=1.8$, $k_r=0.1$.

Параметры a_x ($x=z,p,r$) определяют величину спонтанной деградации концентрации внеклеточного матрикса, протеаз и рецепторов внеклеточного матрикса, соответственно. Параметры b_x ($x=z,p,r$) описывают силу активации соответствующих переменных.

Исследуем, в заключение, частотные характеристики модели. Переменная средней активности нейрона Q пропорциональна выходной частоте на нейроне и зависит от входной частоты по логистическому закону. Для достаточно слабых обратных связей ответ монотонен как показано на Рис.17А. Отметим, что кривая ответа идет ниже штриховой кривой, соответствующей контрольным условиям (без обратной связи). Следовательно, регуляторные каскады стремятся уменьшить активность для увеличивающейся интенсивности синаптического входа, обеспечивая, тем самым, гомеостатическую регуляцию. Неожиданным фактом является то, что эта регуляция может иметь бистабильный характер при увеличении обратной связи (Рис.17В). Верхняя ветвь проходит выше контрольной кривой при малых частотах, обеспечивая повышение частоты ответа. Нижняя ветвь при этом лежит ниже контрольной кривой. Рис. 17С показывает второй тип бистабильности, реализуемой для сравнительно высокой активности. Отметим, что она присутствует в достаточно узком интервале, связанного с активацией протеаз.

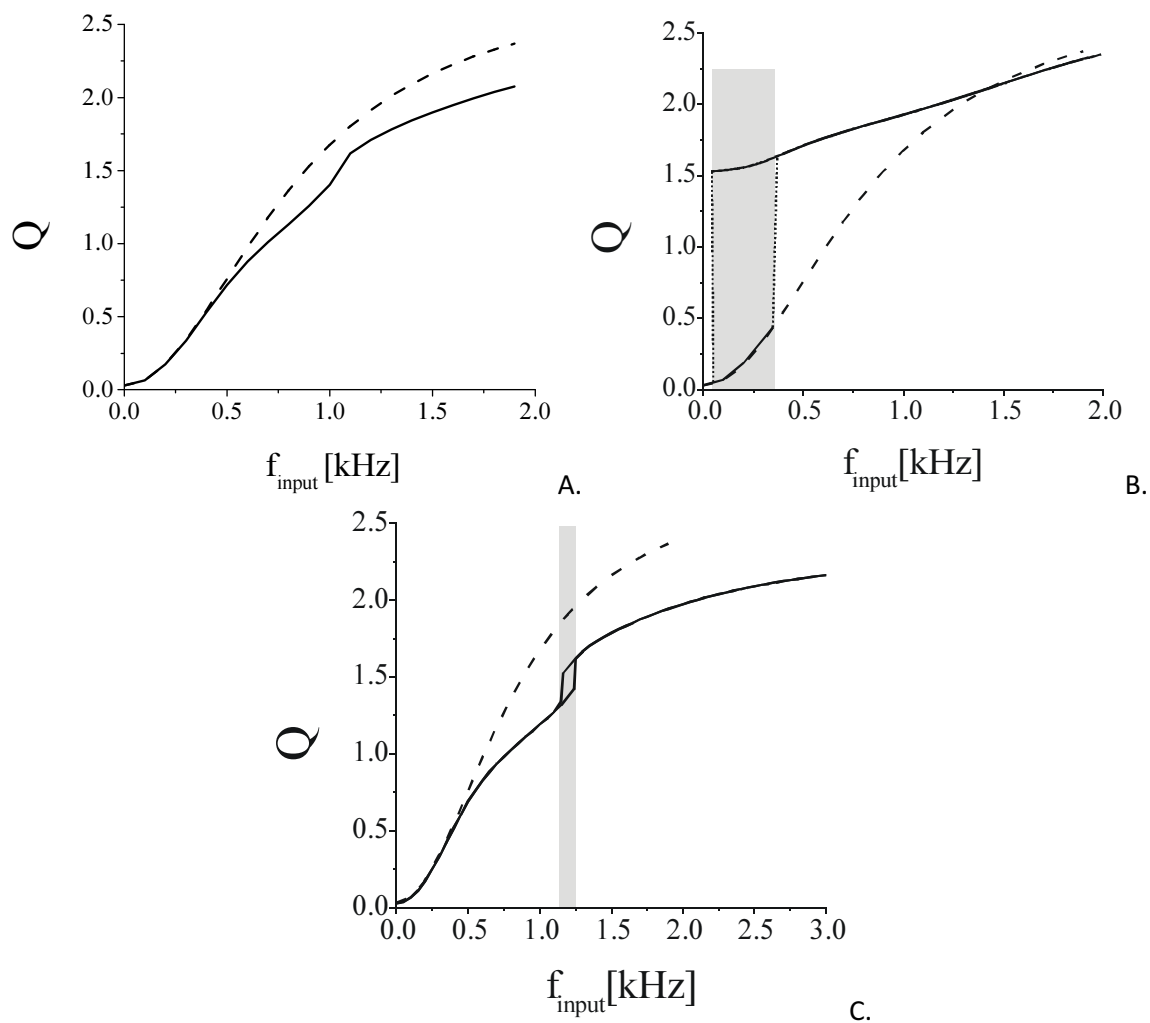


Рис. 17. Частотные характеристики модели регуляции. А. Монотонная зависимость для достаточно низких коэффициентов обратной связи. В. Бистабильность для низкой входящей частоты. С. Бистабильность для высокой входящей частоты.

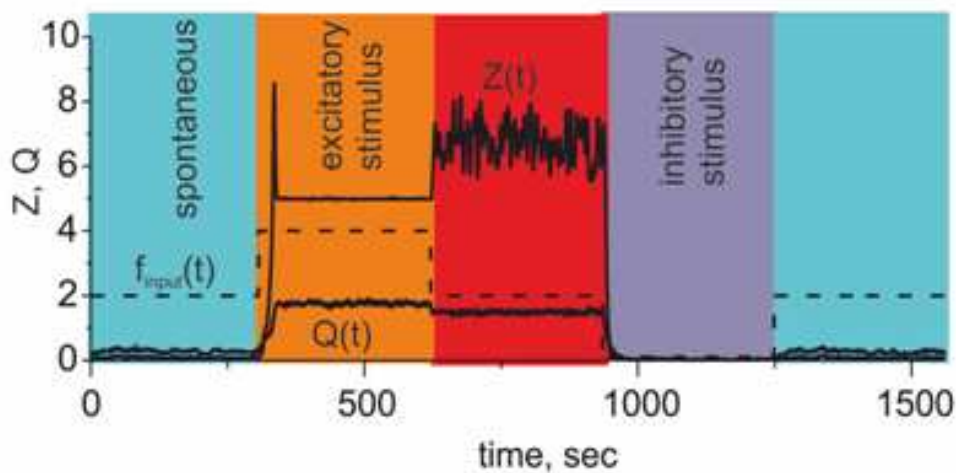


Рис. 18 Пример симуляции модели регуляции ВКМ нейронной активности. Пунктиром показана частота входного сигнала на нейрон.

Описанная выше модель построена на основе эмпирических экспериментальных фактов о влиянии внеклеточного матрикса на нейронную сигнализацию. Поскольку динамика внеклеточного матрикса сравнительно медленная модель можно исследовать аналитически в квазистационарном приближении. Анализ показывает, что внеклеточный матрикс может действовать как эффективный регуляционный фактор гомеостатического баланса нейрональной активности. Такая регуляция предотвращает перевозбуждение нейрона, если средняя активность становится выше и, наоборот, это помогает нейрону сохранить гомеостатический уровень активности в случае резкого уменьшения нейрональной активности. Обнаружено также, что обратная связь через внеклеточный матрикс может индуцировать бистабильность и сосуществование двух устойчивых уровней активности в гомеостатическом состоянии. Это означает, что под воздействием возмущений (к примеру, кратковременное увеличение/ уменьшение входящей частоты спайковой активности) нейрон может переходить между низким и высоким уровнями средней активности.

Рассмотрим примеры реализации модели внеклеточного матрикса в рамках спайковой модели нейронной сети. Изменение переменных, связанных с динамикой внеклеточного матрикса, происходит на гораздо более большом временном масштабе T_m (от часов до дней) по сравнению с характерными временными масштабами нейрональной активности T_n (десятки миллисекунд). Ввиду этого, можно произвести разделение временных масштабов - на масштабе нейрональной активности переменные, описывающие внеклеточную среду, можно считать постоянными, на масштабе изменения концентрации молекул внеклеточного матрикса необходимо учитывать взаимодействие нейрональной сети с внеклеточной средой. Задача первого типа относится к классу *embarrassingly parallel*, так как подразумевает расчет динамики нейрональной сети при различных синаптических и клеточных параметрах, соответствующих различным уровням активации внеклеточного матрикса. Задачи второго типа вынуждают производить последовательные расчеты динамики нейрональной сети с параметрами, зависящими от предыдущей симуляции. Длительность каждой симуляции должна быть достаточной для получения точной информации о средней спайковой частоте каждого нейрона, но достаточно малой по сравнению с характерными временами изменений во внеклеточном матриксе. Тогда длительность симуляции можно использовать в качестве временного шага в аппроксимации уравнений для концентраций молекул внеклеточного матрикса вместе с вычисленной в ходе симуляции спайковой частотой каждого нейрона. Другими словами, по окончании каждой симуляции рассчитывается изменение переменных, описывающих внеклеточный матрикс, и затем симуляция повторяется для новых значений. Можно также

напрямую ввести зависимость от мембранного потенциала нейрона в уравнениях на внеклеточную среду, но такой вариант вычислений будет более ресурсоемким.

Источником молекул внеклеточного матрикса также являются астроциты. Таким образом, в модели нейрон-глиального взаимодействия переменная, описывающая динамику кальция в астроците (или динамику глiahередатчика, что также является мерой астроцитарной активности) может быть добавлена аналогично нейрональной переменной в модель внеклеточного матрикса. Аналогично после каждой симуляции сети нейронов с синапсами, учитывающими астроцитарные эффекты, будет вычисляться изменение концентрации протеаз, молекул и рецепторов внеклеточного матрикса. Повышенная активность внеклеточного матрикса, в свою очередь, приводит к пролиферации (росту) отростков астроцита так, что количество синапсов, подверженное влиянию глiahередатчиков, увеличивается. Интегриновые молекулы внеклеточного матрикса также регулируют процессы пластичности, контролируя эндоцитоз кальций-проводящих АМПА рецепторов. Медленное изменение постсинаптической проводимости, связанное с процессами пластичности, может быть учтено при моделировании таким же образом.

Контрольные вопросы

1. Кальциевая сигнализация в астроцитах. Принцип генерации кальциевых сигналов в астроците. Модель кальциевой активности в астроците.
2. Механизмы взаимодействия астроцитов в сети. Моделирование астроцитарных сетей.
3. Механизм нейрон-глиального взаимодействия.
4. Модель нейрон-глиального взаимодействие. Применение к моделированию нейрон-глиальной сети.
5. Механизм регуляции внеклеточного матрикса мозга нейронной активности.
6. Моделирование гомеостатической регуляции ВКМ сигнализации в нейронной сети.

Литература

1. Verkhratsky A., Butt A. Glial Neurobiology. Wiley, 2007.
2. Verkhratsky A and Kettenmann H. Calcium signalling in glial cells. Trends Neurosci 19: 346–352, 1996.
3. Vesce S., Bezzi P., Volterra A. Synaptic transmission with the glia // News Physiol. Sci. 2001. V.16. P. 178-184.
4. Дж. Г. Николлс, А. Р. Мартин, Б. Дж. Валлас, П. А. Фукс. От нейрона к мозгу
5. M. R. Bennet, L. Farnell and W. G. Gibson. A quantitative model of purinergic junctional transmission of calcium waves in astrocyte networks.
6. Tewari, S. G., & Majumdar, K. K. (2012). A mathematical model of the tripartite synapse: astrocyte-induced synaptic plasticity. Journal of biological physics, 38(3), 465-496.
7. De Pittà, M., Goldberg, M., Volman, V., Berry, H., & Ben-Jacob, E. (2009). Glutamate regulation of calcium and IP3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes. Journal of biological physics, 35(4), 383-411.
8. Lallouette, J., De Pittà, M., Ben-Jacob, E., & Berry, H. (2014). Sparse short-distance connections enhance calcium wave propagation in a 3D model of astrocyte networks. Frontiers in computational neuroscience, 8.
9. MacDonald, C. L., Yu, D., Buibas, M., & Silva, G. A. (2008). Diffusion modeling of ATP signaling suggests a partially regenerative mechanism underlies astrocyte intercellular calcium waves. Frontiers in neuroengineering, 1.
10. Fellin, T., Carmignoto, G., 2004. Neuron-to-astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit. J. Physiol. 559(1), 3–15
11. Patrushev, I., Gavrilov, N., Turlapov, V., & Semyanov, A. (2013). Subcellular location of astrocytic calcium stores favors extrasynaptic neuron–astrocyte communication. Cell calcium, 54(5), 343-349.
12. Wu, Y. W., Tang, X., Arizono, M., Bannai, H., Shih, P. Y., Dembitskaya, Y., ... & Semyanov, A. (2014). Spatiotemporal calcium dynamics in single astrocytes and its modulation by neuronal activity. Cell calcium, 55(2), 119-129.
13. Volterra, A., Liaudet, N., & Savtchouk, I. (2014). Astrocyte Ca²⁺ signalling: an unexpected complexity. Nature Reviews Neuroscience, 15(5), 327-335.
14. Kirischuk, S., Parpura, V., & Verkhratsky, A. (2012). Sodium dynamics: another key to astroglial excitability?. Trends in neurosciences, 35(8), 497-506.
15. De Pittà, M., Volman, V., Berry, H., & Ben-Jacob, E. (2011). A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation. PLoS computational biology, 7(12), e1002293.

16. Maurizio De Pitta, Vladislav Volman, Herbert Levine, Eshel Ben-Jacob. Multimodal encoding in a simplified model of intracellular calcium signaling.
17. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, and Carmignoto G. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 6: 43–50, 2003.
18. Fiacco T. A., McCarthy K. D. Intracellular Astrocyte Calcium Waves In Situ Increase the Frequency of Spontaneous AMPA Receptor Currents in CA1 Pyramidal Neurons // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 21, no. 24. Pp. 722–732.
19. Perea G., Araque A. Glial calcium signaling and neuron-glia communication // *Cell Calcium.* 2005. Vol. 38. Pp. 375–382.
20. Young G. W. D., Keizer J. A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in Ca^{2+} concentration // *Proc.Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89. Pp. 9895–9899.
21. Li Y., Rinzel J. Equations for $InsP_3$ receptor-mediated Ca^{2+} oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley-like formalism // *J. Theor. Biol.* 1994. Vol. 166. Pp. 461–473.
22. Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A. H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol(1,4,5)-trisphosphate regeneration // *Cell Calcium.* 2006. Vol. 39. Pp. 197–208.
23. Cuthbertson K.S.R., Chay T.R. Modeling receptor-controlled intracellular calcium oscillators. *Cell Calcium.* 1991. Vol. 12. P.97.
24. Nett W.J., Oloff S.H., McCarthy K.D. Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity // *J. Neurophysiol.* 2002. Vol. 87. P. 528.
25. Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med.* 2007a;13:54–63.
26. Гордлеева С.Ю., Матросов В.В., Казанцев В.Б. Кальциевые колебания в астроцитах. Часть 1. Астроцит как генератор кальциевых колебаний. *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика.* 2012 т.20, №3, стр. 29-39.
27. S.Yu. Gordleeva, S.V. Stasenko, A.V. Semyanov, A.E. Dityatev, V.B. Kazantsev Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network. *Frontiers of Computational Neuroscience* 2012. 6:92. Doi:10.3389/fncom.2012.00092.
28. Dityatev A., Schachner M., Sonderegger P. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. // *Nature Reviews Neuroscience.* Nature Publishing Group, 2010. Vol. 11, № 11. P. 735–746.

29. V.B. Kazantsev , S.Yu. Gordleeva, S.V. Stasenکو, A.E. Dityatev. A model of neuronal firing balanced by the neural extracellular matrix-mediated signaling. *PLoS ONE* (2012), DOI 10.1371/journal.pone.0041646.
30. Amiri, M.,Bahrami, and Janahmadi, M. (2011). Functional contributions of astrocytes in synchronization of a neuronal network model. *J. Theor. Biol.* 292C, 60–70.
31. Angulo,M.C., LeMeur,K., Kozlov, A.S.,Charpak,S., and Audinat, E.(2008).GABA, a forgotten gliotransmitter. *Prog. Neurobiol.* 86, 297–303.
32. Araque,A., Parpura,V., Sanzgiri, R.P., and Haydon,P.G.(1998). Glutamate-dependent astrocyte modulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons. *Neuroscience* 10, 2129–2142.
33. Araque,A., Parpura,V., Sanzgiri,R.P., and Haydon,P.G.(1999).Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* 22, 208–215.
34. Bergersen,L.H., Morland,C., Ormel, L., Rinholm, J.E.,Larsson, M., Wold,J.F.H., et al.(2011). Immuno gold detection of L-glutamate and D-serine in small synaptic-like microvesicles in adult hippocampal astrocytes. *Cereb. Cortex* 22, 1690–1697.
35. Contractor,A., Mulle,C., and Swanson, G. T.(2011).Kainate receptors come of age:milestones of two decades of research. *Trends Neurosci.* 34, 154–163.
36. Dityatev,A., and Rusakov,D.A.(2011). Molecular signals of plasticity at the tripartite synapse. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 353–359.
37. Giaume,C., Koulakoff,A., Roux, L., Holcman,D., and Rouach,N. (2010). Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 87–99.
38. Goldman,M.S., Levine,J.H., Major, G., Tank,D.W., and Seung,H.S. (2003). Robust persistent neural activity in a model integrator with multiple hysteretic dendrites per neuron. *Cereb. Cortex* 13, 1185–1195.
39. Haydon,P. (2001).GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 185–193.
40. Henneberger,C., Papouin,T., Oliet,S., and Rusakov,D.(2010).Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature* 463, 232–236.
41. Hodgkin,A.L., and Huxley,A.F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application on conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500–544
42. Tsodyks,M., Pawelzik,K., and Markram,H.(1998).Neural networks with dynamic synapses. *Neural Comput.* 10, 821–835.
43. Kazantsev,V.B.(2009). Spontaneous calcium signals induced by gap junctions in a network model of astrocytes. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 79(1 Pt1), 010901.

44. Parpura, V., and Zorec, R. (2010). Gliotransmission: exocytotic release from astrocytes. *Brain Res. Rev.* 63, 83–92.