

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ НИЖЕГОРОДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО"

На правах рукописи

ГОРДЛЕЕВА СУСАННА ЮРЬЕВНА

БИОФИЗИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДИНАМИКИ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕЙРОННЫХ И АСТРОЦИТАРНЫХ СЕТЕЙ

1.5.2. Биофизика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора физико–математических наук

Научный консультант:

д.ф.-м.н., доцент

Казанцев Виктор Борисович

Нижний Новгород - 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и обозначений	5
Введение. Общая характеристика работы	6
Современное состояние исследований в области математического моделирования функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей	17
Краткий обзор экспериментальных исследований функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей	17
Краткий обзор существующих математических моделей динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах и астроцитарной модуляции синаптической передачи	29
Краткий обзор математических моделей патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями	46
ГЛАВА 1. Изучение динамических эффектов генерации Ca^{2+} сигналов в биофизической модели изолированного астроцита	50
1.1 Описание модели	50
1.1.1 Модель Ca^{2+} динамики в астроцитах	50
1.1.2 Принцип генерации Ca^{2+} сигналов в изолированном астроците	54
1.2 Динамические механизмы генерации Ca^{2+} колебаний в изолированном астроците	57
1.3 Динамические механизмы генерации Ca^{2+} колебаний в изолированном астроците под действием прямоугольного импульса	58
1.4 Динамические механизмы генерации Ca^{2+} колебаний в изолированном астроците под действием стимуляции последовательностью импульсов	62
1.5 Выводы и результаты	69
ГЛАВА 2. Изучение динамических эффектов генерации Ca^{2+} сигналов в биофизической модели взаимодействующих астроцитов	70
2.1 Модель ансамбля астроцитов с учетом диффузионной связи	71
2.2 Эффекты диффузионного взаимодействия астроцитов	72
2.2.1 Структура пространства параметров и некоторые свойства автоколебательных режимов	73
2.2.2 Динамические механизмы возникновения спонтанных Ca^{2+} колебаний	83
2.3 Выводы и результаты	85

ГЛАВА 3. Изучение субклеточной Ca^{2+} сигнализации в астроцитах с учетом морфологии клетки с помощью построения соответствующих биофизических моделей	87
3.1 Биофизическая модель спонтанной Ca^{2+} динамики в компартменте отростка астроцита	88
3.2 Характеристики спонтанной Ca^{2+} сигнализации в компартменте отростка астроцита	93
3.3 Выводы к разделу	108
3.4 Пространственно-распределенная компартментная модель Ca^{2+} динамики в астроците с учетом морфологии клетки	109
3.4.1 Генерация Ca^{2+} сигналов в компартментной модели астроцита	116
3.5 Выводы к разделу	120
3.6 Биофизические принципы генерации и распространения Ca^{2+} сигналов в астроците в ответ на синаптическую активность нейронной сети	121
3.7 Выводы и результаты	135
ГЛАВА 4. Эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов	137
4.1 Моделирование эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи	138
4.2 Моделирование эффектов астроцитарной гетеросинаптической модуляции сигнализации нейронов	160
4.3 Моделирование астроцитарной гетеросинаптической модуляции сигнализации в нейронной сети с учетом внутриклеточной Ca^{2+} динамики	170
4.4 Выводы и результаты	177
ГЛАВА 5. Изучение эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи в моделях взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетей	179
5.1 Описание модели взаимодействия нейронной и астроцитарной сетей	180
5.2 Влияние астроцитов на сигнализацию пары синаптически-связанных нейронов	184
5.3 Влияние астроцитарной модуляции синаптической передачи на сигнализацию нейронного ансамбля	190

5.3.1 Случай однонаправленного влияния астроцитов на динамику ансамбля нейронов	190
5.3.2 Аналитическое рассмотрение	197
5.3.3 Учет двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия	203
5.4 Выводы и результаты	209
ГЛАВА 6. Тестирование разработанных клеточно-сетевых биофизических моделей для примеров нейронных сетей	213
6.1 Функциональная модель кратковременной памяти	213
6.1.1 Модель нейрон-астроцитарной сети	218
6.1.2 Моделирование кратковременной памяти в нейрон-астроцитарной сети	228
6.1.3 Характеристики кратковременной памяти в модели нейрон-астроцитарной сети	236
6.1.4 Выводы к разделу	246
6.2 Биофизическая модель глия-опосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями	249
6.2.1 Описание биофизической модели глия-опосредованной регуляции патологических процессов	256
6.2.2 Анализ модели	261
6.2.3 Выводы к разделу	284
Заключение	287
Выводы	301
Благодарности	303
Список публикаций автора по теме диссертации	304
Список использованных источников	309

Список сокращений и обозначений

ЭР - эндоплазматический ретикулум (англ. ER - endoplasmic reticulum);

ИТФ - инозитол 1,4,5-трифосфат (англ. inositol 1,4,5-trisphosphate);

IP3Rs - ИТФ-зависимый Ca^{2+} рецепторы на мембране ЭР (англ. inositol 1,4,5-trisphosphate receptors);

SERCA - саркоплазматическая кальциевая АТФаза (англ. Sarco/ER Ca^{2+} -ATPase);

PLC δ - фосфолипаза C δ (англ. phospholipase C δ);

PLC β - фосфолипаза C β (англ. phospholipase C β);

VGCCs - потенциал-зависимые кальциевые каналы на плазматической мембране астроцитов (англ. voltage-gated Ca^{2+} channels);

SVR - отношение площади поверхности к объему (англ. surface-to-volume ratio);

mGluRs - метаботропные глутаматные рецепторы (англ. metabotropic glutamate receptors);

NMDARs - N-метил-D-аспартат рецепторы глутамата (англ. N-methyl-D-aspartate receptors);

SICs - медленные входные токи (англ. slow inward currents);

КП - кратковременная память;

ПД - потенциал действия;

ЦНС - центральная нервная система;

LTP - долговременная потенция (англ. long-term synaptic potentiation);

LTD - долговременная депрессия (англ. long-term synaptic depression).

Введение. Общая характеристика работы

Докторская диссертация является продолжением и расширением кандидатской диссертации автора «Эффекты мультистабильной динамики в системах взаимодействующих биологических осцилляторов». Исследования, проведенные в данной работе (глава 1, глава 4 раздел 4.1), опираются на материалы и результаты, полученные в процессе проведения кандидатского исследования.

Актуальность работы

Исследование биофизических и биохимических механизмов межклеточной сигнализации в мозге, разработка их адекватных математических моделей на основе анализа экспериментальных данных, поиск способов воздействия на процессы межклеточной сигнализации относятся к ряду ключевых направлений современной биофизики, нейродинамики и нейроинформатики. В последние годы существенно возросли экспериментальные возможности, позволяющие получать детальную информацию о функционировании различных систем мозга от молекулярно-генетического до клеточно-сетевого уровня. Это, в частности, позволяет не только приблизиться к пониманию функционального значения исследуемых систем, но и придает особую актуальность задаче разработки математического аппарата для количественного описания данных, формирования и проверки гипотез наблюдаемых эффектов. Разработка биофизических и математических моделей нейронных систем как на клеточном, так и на сетевом уровне крайне важна для:

- изучения принципов обработки информации в мозге;
- формирования гипотез и верификации их соответствия экспериментальным данным;

- анализа роли различных биофизических механизмов в функционировании нейронных систем;
- предложения новых экспериментальных протоколов и предсказания эффектов.

На клеточном уровне основополагающими работами по изучению биофизических механизмов связи ионных токов и электрофизиологических характеристик мембран являются работы Ходжкина и Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952). Подход Ходжкина-Хаксли достаточно трудоемок для использования в рутинной экспериментальной работе и численных экспериментах, поэтому на его основе были разработаны редуцированные математические модели возбудимых мембран (FitzHugh, 1969; Иваницкий и др., 1978; Morris, Lecar, 1981; Izhikevich et al., 2004).

На сетевом уровне исследованию процессов обработки информации в мозге с помощью воспроизведения пространственно-временных паттернов нейронной активности посвящена специальная область современной нейронауки - теория нейронных сетей. Работы в данной области изучают нелинейную динамику систем, представляющих собой сети из взаимодействующих нейроноподобных осцилляторов, позволяющих моделировать когнитивные функции мозга, такие как обучение, память, внимание (обзорные публикации в данной области: Борисюк и др., 2002; Wang, 2005; Рабинович и Мюезинолу, 2010).

Среди наиболее значимых работ по изучению динамики сложноорганизованных живых систем, подобных нейронным сетям, методами биофизики и математического моделирования следует отметить исследования отечественных (М.И. Рабинович, В.Д. Шалфеев, В.И. Некоркин, В.Г. Яхно, В.Б. Казанцев, Г.В. Осипов, Г.Р. Иваницкий, Я.Б. Казанович, А.Б. Медвинский, Р.А. Тикиджи-Хамбурьян, Р.Р. Алиев, Р.М. Борисюк, Л.П. Шильников, А.С.

Дмитриев, Б.П. Безручко, А.Е. Храмов и др.) и зарубежных (J. Rinzel, L.F. Abbot, G.D.I. Abarbanel, E.M. Izhikevich, Y. Kuramoto, T.J. Sejnowski и др.) ученых.

Традиционные подходы теории нейронных сетей уделяют особое внимание биофизическому моделированию синаптических механизмов передачи сигналов между нейронами. Одним из активно развивающихся направлений исследования сигнализации нейронных сетей в последние годы является анализ эффектов внесинаптической регуляции нейронной активности в мозге, в том числе за счет модуляторных воздействий на синаптическую передачу глиальными клетками, астроцитами. Астроциты, являющиеся электрически невозбудимыми, демонстрируют кальциевую сигнализацию (кратковременное повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}) спонтанно или в ответ на внешнюю стимуляцию, например, активность нейронов (Semyanov, 2019). Недавние экспериментальные исследования показали, что динамика молекулярно-клеточных каскадов кальциевой сигнализации в астроцитах обладает нетривиальными пространственно-временными характеристиками (Bindocci et al., 2017). Астроциты не только играют важную роль в развитии и функционировании мозга путем участия в нейронном метаболизме, синаптогенезе, в поддержании внеклеточной среды, церебральной микроциркуляции (Verkhratsky, Nedergaard, 2018), но и в регуляции синаптической передачи и пластичности путем высвобождения глутрансмиттеров (Araque et al., 2014). Следует отметить, что интерес к моделированию биофизических механизмов Ca^{2+} динамики в астроцитах и нейрон-астроцитарного взаимодействия возник сравнительно недавно и отражен в работах большого числа отечественных и зарубежных авторов (В.Б. Казанцев, В.В. Матросов, А.А. Браже, Д.Е. Постнов, V. Volman, H. Berry, M. De Pitta, P. Bezzi, P. Jung, K. McCarthy, V. Papura, M. Berridge, G.W. De Young, Y. Li, G. Ullah и др.).

Однако существует ряд актуальных проблем в данной области исследований. Точечные модели Ca^{2+} сигнализации в астроците (Li, Rinzel, 1994; Ullah et al., 2006) не учитывают процессы пространственно-временной динамики в морфологической структуре клетки, что является грубым приближением. Существующие модели нейрон-астроцитарного взаимодействия не описывают всех известных биофизических механизмов двунаправленной астроцитарной модуляции синаптической передачи и фрагментарно исследованы на сетевом уровне. Несмотря на большое накопление экспериментальных данных о роли астроцитов в процессах формирования когнитивных функций и развитии патологий и старения (Kastanenka et al., 2018; Santello et al., 2019), работ, которые развивают системный биофизический анализ данных процессов от клеточного до сетевого уровня, к настоящему времени существует крайне мало. Из таких исследований следует выделить новые математические модели процесса старения мозга, описывающие взаимосвязь режимов сна, механизмов очищения мозга с сигнализацией нейрон-астроцитарных сетей (Kyrtos, Baras, 2015; Иваницкий, Морозов, 2020; Gordleeva et al., 2020). Решение данных актуальных проблем будет способствовать пониманию исключительной роли астроцитов в процессах регуляции нейрональной сигнализации и откроет целый ряд потенциальных возможностей для опосредованного терапевтического воздействия на нейронные сети мозга.

Настоящая работа представляет собой математическое и вычислительное исследование *функциональной* роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей. **Цель исследования** - показать с помощью математического моделирования, что астроциты способны осуществлять координацию и синхронизацию сигналов нейронной активности, что позволяет мозгу эффективно обрабатывать информацию при решении когнитивных задач как на клеточном, так и на сетевом уровне.

Достижение указанной цели ставит следующие основные **задачи**:

- изучить динамические механизмы субклеточной кальциевой сигнализации в астроците;
- изучить динамические эффекты генерации кальциевых сигналов в биофизической модели взаимодействующих астроцитов;
- изучить эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов;
- изучить эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи в моделях взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетей;
- провести тестирование разработанных клеточно-сетевых биофизических моделей на примерах функциональной модели кратковременной памяти и биофизической модели глия-опосредованной регуляции процессов старения.

Научная новизна работы:

1. Впервые показано, что учет переноса молекул ИТФ через щелевые контакты приводит к мультистабильности и спонтанной генерации кальциевых импульсов в модели взаимодействующих астроцитов.
2. Впервые показано, что частота генерации Ca^{2+} сигналов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов на плазматической мембране астроцита, определяется размерами отростка астроцита.
3. Разработана новая биофизическая компартментная модель Ca^{2+} сигнализации астроцита. Показано, что генерация Ca^{2+} сигнала в соме астроцита индуцируется пространственной синхронизацией активности нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом.
4. Разработана новая функциональная биофизическая модель астроцитарной модуляции синаптической передачи на основе функций активации астроцита

диффундирующим нейротрансмиттером и обратных связей, модулирующих как пресинапс, так и постсинапс.

5. Разработана новая функциональная биофизическая модель гетеросинаптической астроцитарной модуляции сигнализации в нейронной сети. В модели показано, что астроцит за счет кальций-индуцированного высвобождения глутаматных глиотрансмиттеров координирует активность синапсов, взаимодействующих с ним.

6. Впервые установлено, что в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей пространственное кодирование активности нейронной сети, обусловленное сетью астроцитов, увеличивает интегрированную информацию в нейронной сети.

7. Впервые показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи является механизмом кратковременной памяти в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах.

8. Разработана новая биофизическая модель глия-опосредованного развития патологических процессов в мозге, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями.

Достоверность и обоснованность результатов диссертации

Предложенные биофизические модели разработаны на основе имеющихся и опубликованных экспериментальных данных с использованием методов математического моделирования. Разработанные модели исследованы качественными методами теории динамических систем, бифуркационного анализа, математического анализа и компьютерных вычислений. Обоснованность полученных результатов подтверждается согласованностью результатов численного моделирования и теоретического анализа с

биологическими экспериментальными исследованиями. Достоверность изложенных в работе результатов подтверждается сопоставлением с результатами работ отечественных и зарубежных исследователей в данной области, а также научной экспертизой на конференциях и при публикации материалов в научной печати.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту

1. Периодическая активность нейронной сети и вызванная ей последовательная стимуляция астроцита приводит к формированию нерегулярных кальциевых сигналов сложной формы.
2. Перенос молекул ИТФ через щелевые контакты приводит к мультистабильности и спонтанной генерации кальциевых импульсов в модели взаимодействующих астроцитов.
3. Частота генерации Ca^{2+} импульсов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов (VGCCs) на плазматической мембране астроцита, определяется размерами отростка астроцита. Высокое значение отношения площади поверхности к объему цитозоли компартментов дистальных астроцитарных отростков относительно проксимальных отростков определяет высокие амплитуды флуктуаций внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , вызванных стохастической работой VGCCs, и приводят к высокой частоте генерации Ca^{2+} событий в данных компартментах.
4. Генерация Ca^{2+} сигналов в соме астроцита индуцируется пространственной синхронизацией активности нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом.
5. В модели гетеросинаптической астроцитарной модуляции сигнализации в нейронной сети, астроцит за счет кальций-индуцированного высвобождения глутрансмиттеров координирует активность синапсов, взаимодействующих с

ним, и индуцирует пространственную синхронизацию активности нейронной сети.

6. В модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей влияние астроцитов приводит к возникновению коррелированных во времени паттернов нейронной активности, обусловленных астроцит-зависимым усилением синаптического взаимодействия между нейронами на временных масштабах астроцитарной динамики.

7. Астроцитарная модуляция синаптической передачи является механизмом кратковременной памяти в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах.

8. В модели глия-опосредованной регуляции процессов старения накопление старых глиальных клеток вызывает самоиндуцированный процесс старения.

Научная и практическая значимость

Данная работа посвящена анализу принципов сигнализации в нейрон-астроцитарных системах мозга и носит фундаментальный характер. Разработанные биофизические модели кальциевой динамики в астроцитах и астроцитарной регуляции синаптической передачи в нейронных сетях могут использоваться в качестве математического инструмента для исследований в областях нейробиологии и биофизики. Предложенные модели нейрон-астроцитарного взаимодействия могут использоваться в качестве базы для создания комплексов тестирования фармакологических воздействий на межклеточную сигнализацию в мозге применяемых в медицинских приложениях по внедрению новых высоко специфичных лекарств, а также для разработки нейроимитирующих информационных устройств и нейротехнологий нейрокомпьютинга. Часть результатов работы включена в материал

опубликованных учебных пособий и используется в учебном процессе в институте биологии и биомедицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Методология исследования

Работа выполнена в рамках методологии биофизики сложных систем, математической биофизики и вычислительной нейробиологии. Она включает в себя построение биофизических математических моделей, на основе имеющихся и опубликованных экспериментальных данных. Анализ динамических режимов рассматриваемых моделей проводится качественными методами теории динамических систем, бифуркационного анализа, математического анализа и компьютерных вычислений. Полученные в ходе моделирования результаты сопоставляются с экспериментальными данными и биофизически интерпретируются.

Личный вклад

Все научные результаты, представленные в диссертации, получены лично автором. Во всех совместных работах постановка основных задач, вошедших в диссертацию, постановка вычислительных экспериментов и обработка полученных данных, а также интерпретация основных результатов принадлежат лично автору диссертации. Данные экспериментальных исследований субклеточной кальциевой активности в астроцитах использовались для настройки параметров моделей, верификации результатов и были предоставлены научной группой под руководством чл.-корр. РАН, д.б.н. Семьянова А.В.

Апробация работы

Материалы диссертации использовались при выполнении НИР, в которых соискатель являлся научным руководителем: *Грант РФФИ 20-32-70081 «Эффекты астроцитарной регуляции колебательно-волновых процессов в*

нейронных сетях» 2020-2021 гг.; *Грант Президента РФ МК-1940.2019.4* «Исследование роли астроглии и нейрон-глиального взаимодействия в нейродегенеративных заболеваниях и процессе старения методами математического моделирования» 2019-2020 гг.; *Грант РФФИ 16-32-60145* «Колебательно-волновые процессы, передача и обработка сигналов в нейрон-астроцитарных сетях» 2016-2018 гг.; *Грант Президента РФ МК-2909.2017.4* «Исследование механизмов межклеточной сигнализации в нейрон-глиальных системах мозга для создания программных средств и моделей тестирования фармакологических препаратов» 2017-2018 гг.; *Грант ФЦП 14.132.21.1310* «Эффекты кальциевой сигнализации в астроцитарных сетях мозга» 2012-2013 гг.

Материалы диссертации были представлены на следующих конференциях: XXXVI Dynamics Days Europe 06.06.2016-10.06.2016, Corfu, Greece; Volga Neuroscience Meeting-2016 S. Petersburg-N.Novgorod 24.07.2016-30.07.2016; XXII научная конференция по радиофизике 15.05.2018 – 29.05.2018; 11th FENS Forum of Neuroscience Berlin, Germany 07.07.2018-11.07.2018; Volga Neuroscience Meeting-2018 N.Novgorod-Samara-N.Novgorod 22.07.2018-27.07.2018; XXIII научная конференция по радиофизике 13.05.2019 – 21.05.2019; 3^d School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR), Иннополис, 07.09.2019-11.09.2019; XXI Всероссийская научно-техническая конференция "Нейроинформатика-2019", 02.10.2019-06.10.2019, Долгопрудный; 4th DCNAIR, Иннополис, 07.09.2020-11.09.2020.

Публикации

Основные результаты диссертации представлены в 26 научных работах: 19 статей в журналах, из списка ВАК Минобрнауки РФ, входящих в системы цитирования Web of Science и Scopus, 1 глава в коллективной монографии, входящая в систему цитирования Web of Science и Scopus, 1 учебно-

методическое пособие; 5 охранных документов на результаты интеллектуальной деятельности.

Современное состояние исследований в области математического моделирования функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей

Краткий обзор экспериментальных исследований функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей

Астроциты, один из типов глиальных клеток, имеют крупное тело клетки и многочисленные радиально расходящиеся, ветвящиеся отростки. Благодаря своей сложной морфологии, отростки астроцита способны охватывать большое количество синапсов в разных нейрональных сетях, образуя относительно независимые друг от друга структуры. Астроциты способны формировать сети, взаимодействуя со своими ближайшими соседями через щелевые контакты, проницаемые для ионов и молекул. В отличие от нейронов, способных генерировать электрические импульсы (потенциалы действия) в ответ на внешнюю стимуляцию, астроциты не обладают свойством электровозбудимости. Астроциты контактируют с нейронами, кровеносными сосудами и другими глиальными клетками. Мембраны астроцитов, как и мембраны нейронов, содержат разнообразные ионные каналы, рецепторы нейромедиаторов, насосы и транспортеры. Астроциты играют важную роль в функционировании мозга, обеспечивая структурную (опорно-механическая), гомеостатическую, метаболическую, защитную (участие в гематоэнцефалическом барьере) и трофическую поддержку нейронов. Использование современных электрофизиологических методов и оптического имиджинга значительно расширили понимание функций этих клеток, указав на то, что они участвуют и в сигнальных процессах, взаимодействуя с синапсами и нейронными сетями. В основном первоначальные экспериментальные наблюдения заключались в том, что астроциты способны реагировать на активность нейронов кратковременными (~10 с) внутриклеточными

повышениями концентрации Ca^{2+} , которые приводят к высвобождению из астроцитов глиотрансмиттеров, модулирующих синаптическую передачу. Эти наблюдения дали начало концепции "трехчастных синапсов" (Araque et al., 1999), в которой астроциты впервые стали рассматриваться как активные участники синаптической передачи.

Экспериментальные исследования показали, что взаимодействие астроцитов с синаптическими сетями является сложным мультимодальным, многоуровневым физиологическим процессом (Araque, 2014; Chung et al., 2015; Savtchouk, Volterra, 2018; Volterra et al., 2014) и играет роль в формировании когнитивных функций и поведения (Santello et al., 2019; Sardinha, 2017; Adamsky, 2018; Pannasch, Rouach, 2013). Астроциты экспрессируют на своих мембранах каналы, рецепторы и транспортеры, позволяющие им реагировать на изменения локальных концентраций ионов, нейромедиаторов, цитокинов и другие сигналы, связанные с нарушением гомеостаза во внеклеточном пространстве. Кроме того, астроциты обладают механизмом для производства и секреции различных молекул, которые могут модулировать работу синапсов, включая глутамат, коагонист NMDA-рецепторов (NMDAR) Д-серин, аденозинтрифосфат (АТФ) и его катаболический продукт аденозин, метаболические агенты, такие как L-лактат, и другие вещества, которые участвуют в формировании, стабилизации и удалении синаптических связей (Chung et al., 2015).

Существование взаимодействия между астроцитами и синапсами к настоящему времени доказано во многих сетях ЦНС, что свидетельствует об универсальной роли астроцитов в модуляции синаптических функций. В последнее время появилось понимание некоторых принципов нейрон-астроцитарного взаимодействия, обусловленных как специфическими биологическими свойствами астроцитов, так и модальностями их динамического взаимодействия с отдельными синапсами и нейронными сетями. Параллельно,

развитие новых экспериментальных методов показало, что динамика Ca^{2+} сигнализации в астроцитах обладает нетривиальными пространственно-временными характеристиками, которые могут быть основой механизма кодирования и обработки сигналов в астроцитах (Bindocci et al., 2017; Stobart et al., 2018). Далее в обзоре будут обсуждаться отдельные экспериментальные исследования функциональной роли астроцитов в процессах сигнализации и обработки информации в нейронных сетях.

Астроцитарное влияние на локальную синаптическую активность и пластичность

Астроциты могут играть роль в локальной синаптической передаче и синаптической пластичности по крайней мере двумя взаимосвязанными способами: астроциты способны пластически перестраивать свою структуру в процессе взаимодействия с пре- и постсинапсами (морфологическая пластичность) и регулировать синаптическую передачу путем высвобождения и захвата веществ, модулирующих работу синапса.

Морфологическая пластичность взаимодействий «астроцит-синапс»

Астроциты играют важную роль в регуляции структурного ремоделирования и функциональной пластичности синапсов. Основную роль в этом процессе играют перисинаптические астроцитарные отростки (PAPs), тонкие астроцитарные пластинки, окружающие синапсы. PAPs экспрессируют функционально значимые мембранные белки – такие, например, как транспортеры глутамата, которые необходимы для удаления глутамата из синаптической щели и завершения его синаптического действия – и способны высвобождать глиотрансмиттеры (Araque et al., 2014). PAPs окружают синаптические элементы в различной степени, в зависимости от структуры мозга и нейронной сети. Например, в коре мозжечка PAPs Бергманновской глии

полностью покрывают большинство синапсов, тогда как в области CA1 гиппокампа PAPs покрывают всего около половины синапсов и только частично (Ghézali et al., 2016). Степень, в которой PAPs окружают синапсы, контролируется их актин-зависимой подвижностью и может изменяться с течением времени, в том числе в зависимости от активности нейронов (Рис. 1).

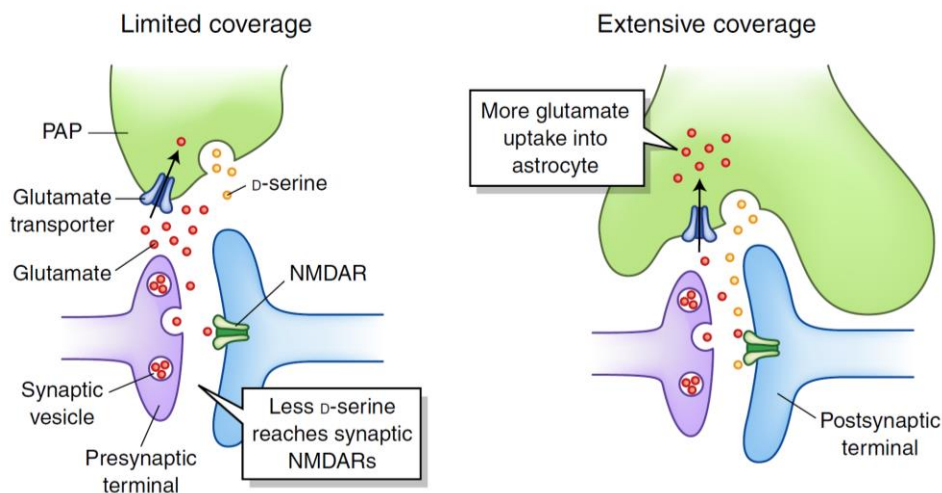


Рис. 1 Пластичность структурных взаимодействий между синаптическими элементами и астроцитарными отростками (PAPs). Слева: частичное покрытие синапсов PAPs увеличивает утечку глутамата из синаптической щели и уменьшает количество Д-серина, снижает активацию NMDARs и увеличивает порог индукции LTP (Panatier et al., 2006). Справа: обширное покрытие PAPs усиливает захват глутамата, что снижает доступность нейромедиаторов в синаптической щели и ухудшает экспрессию LTP (Pannasch et al., 2014). Рисунок взят из (Santello et al., 2019).

Было показано, что сильное сенсорное внешнее воздействие усиливает обволакивание астроцитарными отростками дендритных шипиков в соматосенсорной коре мыши, и данный эффект сопровождается изменениями в расположении и эффективности транспортеров глутамата (Genoud et al., 2006). Напротив, в супраоптическом ядре гипоталамуса крысы во время лактации PAPs отступают от синапсов, что приводит к усилению внесинаптической утечки глутамата, подавлению высвобождения нейромедиатора и снижению количества

высвобождаемого астроцитами D-серина для активации NMDARs (Panatier et al., 2006). В гиппокампе долговременная синаптическая потенция (LTP) связана с изменением взаимного расположения в пространстве PAPs и синапсов. Во время индукции LTP большинство PAPs располагаются ближе к активированным синапсам (Lushnikova et al., 2009), что является формой локальной морфологической пластичности (Sakers et al., 2017). Визуализация в реальном времени показывает, что PAPs, благодаря ремоделированию актина, сначала увеличивают свою подвижность, а затем более плотно обвивают наиболее крупные шипики (Bernardinelli et al., 2014; Perez-Alvarez et al., 2014). Независимо от типа изменений, анатомические модификации PAPs не являются обычными структурными коррелятами синаптической пластичности; скорее, они являются активными участниками механизмов пластичности и могут в конечном итоге влиять на процессы формирования памяти. Было показано, что у мышей, лишенных коннексина Cx30 (образующего щелевые контакты между астроцитами), наблюдается повышенное покрытие синапсов PAPs, которое индуцирует повышенное поглощение глутамата, снижение LTP и нарушение памяти (Pannasch et al., 2014). Напротив, подавление Ca^{2+} сигнализации в астроцитах приводит к уменьшению окружения синапсов PAPs, снижению клиренса глутамата и увеличению NMDAR-опосредованных возбуждающих постсинаптических токов (Tanaka et al., 2013). Таким образом, во время синаптического ремоделирования пластичность астроцитарных и синаптических структур происходит согласованно и взаимозависимо. Морфофункциональные изменения синаптического контакта влияют на локализацию и эффективность транспорта глутамата, высвобождение астроцитарных глиотрансмиттеров и таким образом модулируют синаптическую передачу (Рис. 1).

Астроцитарная модуляция синаптической пластичности

Астроциты модулируют синаптическую пластичность, высвобождая глиотрансмиттеры, которые непосредственно воздействуют на процессы синаптической передачи (Araque, 2014; Savtchouk, Volterra, 2018). Экспериментально показано, что данный механизм играет основную роль в различных формах пластичности (Рис. 2).

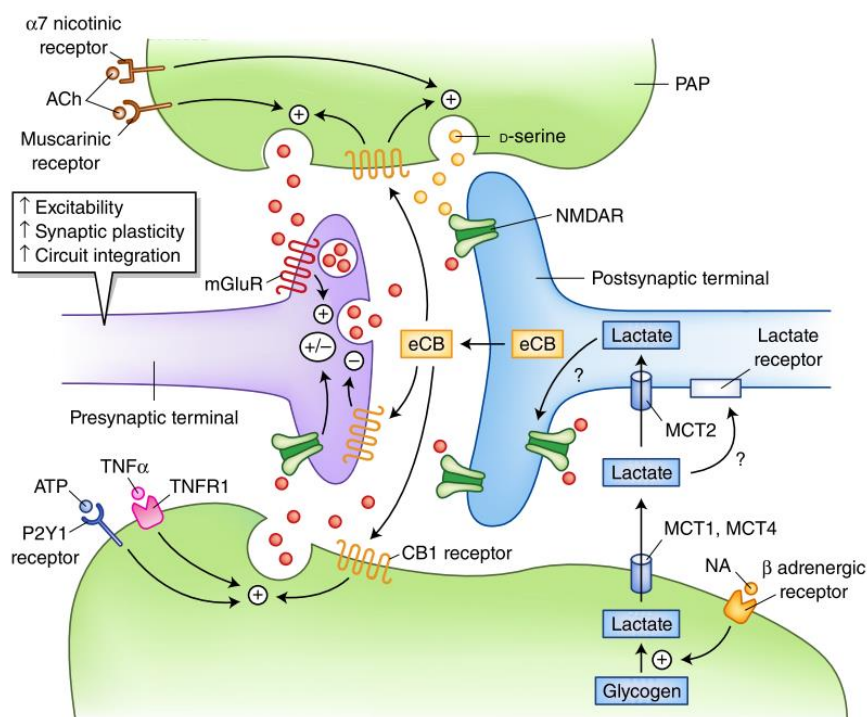


Рис. 2. Схематическое изображение некоторых механизмов астроцитарной модуляции синаптической передачи. Описание механизмов приведено в тексте. Рисунок взят из (Santello et al., 2019).

Было показано в нескольких работах, что классическая NMDAR-зависимая LTP в синапсах CA1 гиппокампа требует кратковременного высвобождения D-серина из астроцитов (Panatier et al., 2006; Henneberger et al., 2010; Yang et al., 2003]. Поскольку D-серин также может секретироваться в нейронах (Venueyworth et al., 2012), некоторые исследователи ставят под сомнение вклад

астроцитарного D-серина в развитие LTP. Однако, недавнее исследование показало, что активация астроцитарных, но не нейрональных $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов повышает D-серин-опосредованное связывание коагониста NMDAR (Parouin et al., 2017). Высвобождаемый астроцитами D-серин участвует также в другой форме синаптической пластичности – интеграции гранулярных нейронов в гиппокампальную цепь (Sultan et al., 2015). Данный процесс продолжается на протяжении всей жизни и влияет на функционирование локальных нейронных цепей в процессах памяти (Toni, Schinder, 2015). Было показано, что подавление высвобождения D-серина из астроцитов индуцирует дефектную интеграцию клеток с задержкой развития дендритов и нарушения возбуждающей передачи (Pascual et al., 2005; Slezak et al., 2012). Добавление экзогенного D-серина приводило к восстановлению синаптической интеграции и развитию дендритов у новых нейронов (Sultan et al., 2015).

Показано, что астроцитарный L-лактат играет ключевую роль в развитии LTP синапсов CA1 гиппокампа (Suzuki et al., 2011). В периоды высокой потребности в энергии гликоген, хранящийся в астроцитах, метаболизируется до L-лактата и направляется к нейронам (Suzuki et al., 2011; Pellerin, Magistretti, 1994). Подавление высвобождения астроцитарного L-лактата при индукции LTP приводит к быстрому распаду синаптической потенциации, эффект которой восстанавливается при одновременном введении экзогенного L-лактата (Suzuki, 2011). Показано, что наличие L-лактата необходимо для поддержания LTP, хотя в настоящее время неясно, действует ли это вещество исключительно для метаболического поддержания синаптического ремоделирования или имеет дополнительные функции. L-лактат может влиять на возбудимость нейронов несколькими способами, например, повышая активность NMDARs и стимулируя другие рецепторы, включая лактатный рецептор GPR81 (Steinman et al., 2016; Clasadonte et al., 2017; Magistretti et al., 2018).

Астроциты также влияют на синаптическую пластичность посредством активности каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1R) (Рис. 2). CB1R с высокой плотностью экспрессируется в ЦНС (Herkenham et al., 1990). Существуют экспериментальные подтверждения роли лигандов CB1R, эндоканнабиноидов, в модуляции синаптической передачи, например, через ингибирование высвобождения нейромедиаторов в ГАМК- и глутаматергических синапсах (Araque et al., 2017). CB1Rs также экспрессируются на мембранах астроцитов, однако, в меньших количествах, по сравнению с нейронами. Выявлено, что астроцитарные CB1Rs участвуют в механизмах, регулирующих нейронную активность, и влияют на формирование памяти (Han et al., 2012; Navarrete, Araque et al., 2008; Navarrete, Araque et al., 2010). Было показано, что высвобождение эндоканнабиноидов из пирамидальных нейронов CA1 активирует астроцитарные CB1Rs, вызывая повышение концентрации Ca^{2+} в астроцитах и высвобождение глутамата, что приводит к генерации NMDAR-зависимых медленных возбуждающих токов (SICs) на постсинапсе и mGluR1-зависимому усилению высвобождения глутамата из пресинапса (Navarrete, Araque et al., 2008; Navarrete, Araque et al., 2010). Последующие исследования показали, что астроцитарная CB1R сигнализация участвует в долговременной синаптической пластичности. Выявлено, что активация астроцитарных CB1Rs вызывает индукцию зависящей от времени спайков долговременной депрессии (spike-timing-dependent LTD) кортикальных синапсов. Активация астроцитарных CB1Rs приводит к высвобождению глутамата и активации пресинаптических NMDARs, которые подавляют синаптическую передачу (Min, Nevian, 2012). Было показано, что для развития NMDAR-зависимой LTP в синапсах гиппокампа CA1 необходима (помимо астроцитарного Д-серина (Henneberger et al., 2010)) активация астроцитарных CB1Rs (Robin, 2018). В тех же синапсах активация CB1Rs на астроцитах может вызывать как глутамат-зависимую гетеросинаптическую форму LTP (Gómez-Gonzalo et al., 2015), так и зависимую

от времени спайков LTD при применении специальных протоколов STDP стимуляции (Andrade-Talavera et al., 2016). Астроциты также вносят вклад в механизмы синаптической модуляции и пластичности, связанные с активностью холинергической и норадренергической систем (Parouin et al., 2017; Pankratov et al., 2015; Navarrete et al., 2012; Takata et al., 2011; Pabst et al., 2016; Araque et al., 2002). Таким образом, в настоящее время известно много экспериментальных подтверждений того, что астроцитарная сигнализация способствует установлению нескольких форм синаптической пластичности в различных гиппокампальных и корковых сетях, задействованных в процессах обработки информации и формирования когнитивных функций.

Астроцитарная модуляция сигнализации нейронных ансамблей

Выше были рассмотрены экспериментальные исследования роли астроцитарной сигнализации в модуляции локальной синаптической передачи. Однако обработка информации в мозге, по-видимому, является результатом координированной активности ансамблей нейронов и синаптических сетей (Buzsáki, Draguhn, 2004). Сигнализация нейронных сетей в ответ на внешние стимулы регулируется состояниями мозга. Нейромодуляторы, вызывающие пространственно-распределенные более медленные эффекты, по сравнению с действием нейромедиаторов и глиотрансмиттеров в быстрых возбуждающих или тормозных синапсах, вовлечены в генерацию состояний мозга. Показано, что нейромодуляторы способны влиять на активацию астроцитарных сетей. Так было выявлено, что возбуждение, связанное с активацией *locus coeruleus* и высвобождением норадреналина, активирует астроциты в его проекциях. Это повышает чувствительность астроцитарных сетей к локальной кортикальной активности (Paukert et al., 2014), что приводит к усилению восприятия внешних стимулов и модуляции нейрональных функций в ответ на возбуждение. Действительно было показано, что активация астроцитарных $\alpha 1$ -рецепторов

норадреналином вызывает высвобождение Д-серина и АТФ, которые способствуют индукции LTP возбуждающих синапсов L2/3 в соматосенсорной коре (Pankratov, Lalo, 2015).

Ацетилхолин, который высвобождается во время бодрствования холинергическими волокнами, работа которых вовлечена в механизмы формирования внимания и обучения, также активирует астроцитарные сети и способствует астроцит-опосредованной нейронной модуляции (Parouin et al., 2017; Navarrete, 2012; Takata, 2011; Araque et al., 2002; Perea, Araque, 2005). Активированные ацетилхолином астроциты высвобождают Д-серин в возбуждающих синапсах, в том числе в синапсах гиппокампа CA3-CA1 (Parouin et al., 2017) и соматосенсорных синапсах (Takata et al., 2011), для усиления активности NMDAR. В качестве альтернативы астроциты могут высвобождать глутамат, который возбуждает пирамидальные нейроны в CA1 (Perea, Araque, 2005) и ингибирует гранулярные клетки посредством действия ГАМКергических интернейронов (Pabst et al., 2016). Кроме того, активированные холинергическим входным сигналом астроциты способны индуцировать формирование LTP глутаматергической передачи при коррелированной активации холинергических волокон и синапсов CA3-CA1 (Navarrete et al., 2012).

Недавние экспериментальные исследования показывают, что астроциты способны контролировать колебательную активность нейронных сетей несколькими способами. На кортикальном уровне астроциты вовлечены в процессы генерации медленно-волновых колебаний (< 1 Гц), которые проявляются во время NREM фазы и играют роль в механизмах консолидации памяти. Медленная колебательная активность приводит к формированию состояний активности нейронных сетей с высокой и низкой частотой генерации импульсов (up- и down-states). Было показано *in situ*, что Ca^{2+} сигнализация в астроцитах модулирует генерацию верхних состояний активности (up-states)

нейронных сетей (Poskanzer, Yuste, 2011), тогда как подавление высвобождения глиотрансмиттеров снижает медленно-волновую колебательную активность *in vivo* (Fellin et al., 2009). Недавно исследования с использованием астроцит-специфической оптогенетической стимуляции выявили роль астроцитов в индукции перехода от высокочастотных к низкочастотным колебательным состояниям (Poskanzer, Yuste, 2016). Активированные астроциты индуцируют локальное увеличение внеклеточной концентрации глутамата, которое приводит к повышению активности нейронов. Такое астроцит-опосредованное воздействие приводит к пространственно-временной синхронизации нейронных ансамблей и переводит кортикальную сеть в состояние с медленно-волновой ритмической активности (Poskanzer, Yuste, 2016).

Показано, что астроциты способны модулировать колебательную активность нейронных сетей также в других частотных диапазонах, например, в гамма-диапазоне (25-80 Гц). Активация астроцитов индуцирует координированную активность пирамидальных клеток и интернейронов, посредством высвобождаемого астроцитами АТФ и/или аденозина (Tan et al., 2017). Было показано, что подавление экзоцитоза в астроцитах приводит к снижению уровня колебаний ЭЭГ в гамма-диапазоне *in vivo* (Lee et al., 2014). Предполагается, что подобное астроцит-опосредованное регулирование сетевой активности может зависеть от стимуляции астроцитов ГАМКергическими интернейронами, поскольку было показано, что ингибирование ГАМК_B рецепторов на астроцитах приводит к снижению мощности тета- и гамма-осцилляций *in vivo* (Perea et al., 2016). Длительное возбуждение интернейронов в гиппокампе индуцирует ГАМК_B-опосредованную сигнализацию астроцитов, которая активирует высвобождение глиотрансмиттеров и модуляцию колебательной активности нейронной сети (Perea et al., 2016). Кроме того, было показано, что астроциты могут играть роль в координации активности различных

структур мозга. Например, у мышей подавление экзоцитоза в астроцитах приводило к нарушению синхронизации тета-ритмов в гиппокампально-префронтальных сетях (Sardinha et al., 2017).

Предполагается, что астроциты способны вызывать синхронизацию нейронных ансамблей несколькими способами. Например, за счет одновременного высвобождения глутамата в нескольких синапсах близрасположенных нейронов, таким образом вызывая координированное повышение их возбудимости за счет активации внесинаптических NMDARs (Fellin et al., 2004) и других рецепторов глутамата (Sasaki et al., 2011). С помощью регистрации активности с дендритов пирамидальных нейронов CA1 гиппокампа было показано, что астроцитарный глутамат непосредственно влияет на свойства возбудимости дендритов (Ashhad, Narayanan, 2016), вовлеченных в процессы локальной пластичности и формирования пространственной памяти (Bittner et al., 2015). Также было выявлено, что астроцитарный глутамат может модулировать аксональную проводимость (Sasaki et al., 2011) или временно увеличивать количество нейромедиатора, высвобождаемого из пресинапса (Navarrete, Araque, 2010; Jourdain et al., 2007; Di Castro et al., 2011; Perea, Araque, 2007). Поскольку аксональная и/или синаптическая стимуляция является действенным способом синхронизации нейронов, считается, что астроциты могут вызывать координацию нейронных сети, действуя одновременно на многие афферентные волокна или синапсы. Поскольку Ca^{2+} сигналы способны распространяться по астроцитарным сетям, астроциты способны координировать активность целых доменов нейронных сетей. Предполагается, что взаимодействие астроцитов в сети важно для астроцит-опосредованной координации активности нейронных ансамблей (Chever et al., 2016). Таким образом, к настоящему времени накопилось достаточно много экспериментальных подтверждений того, что сигнализация в астроцитах

вовлечена в процессы координации и синхронизации активности нейронных сетей и как следствие, играет важную роль в генерации и регуляции различной ритмической активности нейронных ансамблей.

Краткий обзор существующих математических моделей динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах и астроцитарной модуляции синаптической передачи

В настоящее время существует много работ, посвященных разработке и исследованию биофизических моделей процессов генерации Ca^{2+} сигналов в единичном астроците в рамках точечных моделей (Skupin et al., 2010; Li et al., 1994; Oschmann et al., 2017; De Pitta et al., 2009), процессов распространения Ca^{2+} волн в сетях астроцитов (Matrosov et al., 2011; Kang et al., 2009; Kazantsev, 2009; Ullah et al., 2006), а также механизмов воздействия астроцитов на синаптическую передачу и активность нейронных сетей (Lazarevich et al., 2017; Gordleeva et al., 2012; De Pitta et al., 2011; Volman et al., 2007; Postnov et al., 2009). Однако, мало теоретических модельных исследований, посвященных функциональной роли астроцитарной активности в процессах передачи, распространения и обработки сигналов в нейронных сетях.

Математические модели динамики в изолированном астроците

Подобно другим типам клеток, для физиологии астроцитов изменения концентрации Ca^{2+} в цитозоли играют центральную роль. Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} участвует в процессах межклеточной связи между астроцитами, а также в процессах двунаправленного взаимодействия астроцитов с нейронами. В астроцитах динамика Ca^{2+} концентрации обычно рассматривается как процесс обмена ионами Ca^{2+} между цитоплазмой и внутриклеточными хранилищами Ca^{2+} (митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом-ЭР), иногда также учитывается обмен Ca^{2+} с внеклеточным

пространством (Shigetomi et al., 2012). Например, в глутаматергических синапсах глутамат, высвобождаемый из пресинаптической терминали, активирует метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs) I группы на плазматической мембране астроцитов. Данные рецепторы являются G-белок-сопряжёнными рецепторами, которые активируют работу фосфолипазы C β (PLC β), тем самым увеличивая количество молекул ИТФ. Повышение внутриклеточной концентрации ИТФ приводит к активации Ca $^{2+}$ -специфических ИТФ-зависимых каналов (IP3Rs) на мембране ЭР, что приводит к повышению Ca $^{2+}$ в цитозоли (Petraovicz et al., 2008). Ранние математические модели, описывающие биофизические механизмы данного ИТФ- и Ca $^{2+}$ -зависимого высвобождения Ca $^{2+}$ из клеточных депо через IP3Rs, описанные в работах (De Young, Keizer, 1992; Li, Rinzel, 1994), были использованы в большинстве последующих математических моделей динамики концентрации Ca $^{2+}$ в астроцитах (De Pitta et al., 2009; Goto et al., 2004; Hofer et al., 2002). Описание динамики ИТФ в моделях астроцитарной Ca $^{2+}$ сигнализации более неоднородно. В ранних моделях (Goldbeter et al., 1990; Dupont, Goldbeter, 1993; Li, Rinzel, 1994) концентрация ИТФ полагалась постоянной и описывалась параметром. Данные модели предсказывают возникновение самоподдерживающихся колебаний Ca $^{2+}$, показывая, что устойчивые колебания Ca $^{2+}$ не требуют периодических изменений концентрации ИТФ. Тем не менее, динамика ИТФ играет не маловажную роль в Ca $^{2+}$ сигнализации астроцитов, поскольку продукция и деградация молекул ИТФ зависит от внутриклеточной концентрации Ca $^{2+}$, а обмен ИТФ между двумя взаимодействующими астроцитами поддерживает межклеточную сигнализацию в астроцитарных сетях. Модель, предложенная в работе (De Young, Keizer, 1992), учитывала изменения внутриклеточной концентрации ИТФ в результате активации PLC β внешним агонистом (например, глутаматом). Десять лет спустя две новые модели представили более полное описание динамики ИТФ, дополнив агонист-зависимую продукцию ИТФ

Ca²⁺-зависимым, агонист-независимым синтезом ИТФ и диффузией молекул ИТФ между астроцитами (Hofer et al., 2002; Goto et al., 2004). Было показано, что продукция ИТФ также усиливается за счет повышения концентрации Ca²⁺ в цитозоле посредством Ca²⁺-зависимой изоформы PLC δ (Venance et al., 1997). Важно, что Ca²⁺-зависимый синтез ИТФ по средством PLC δ фактически является положительной обратной связью между Ca²⁺ и ИТФ, определяющую возникновение синхронных автоколебаний концентраций ИТФ и Ca²⁺ (Goto et al., 2004). Биофизическая Ca²⁺-зависимая динамика процессов синтеза и деградации ИТФ была предложена в работе (De Pitta et al., 2009). В данной модели деградация ИТФ опосредуется двумя процессами: фосфорилированием ИТФ с помощью инозитолполифосфат-5-фосфатазы (IP-5P) и ИТФ 3-киназы (IP3-3 K), которое зависит от Ca²⁺ (De Pitta et al., 2009). Конкуренция Ca²⁺-зависимой деградации ИТФ IP3-3 K с Ca²⁺-зависимым синтезом ИТФ по средством работы PLC δ формирует богатый набор динамических режимов, в частности, определяющих преобразования динамики внеклеточной концентрации глутамата в колебания внутриклеточных концентраций Ca²⁺ и ИТФ.

Ранние математические модели, описывающие кинетику каналов IP3Rs на мембране ЭР (De Young, Keizer, 1992; Li, Rinzel, 1994), основаны на экспериментальных данных, когда клетка находилась в стационарном состоянии (Bezprozvanny et al., 1991). На основе этих данных можно выбрать значения параметров математических моделей для воспроизведения средних значений измеренной статистики (или ее распределения) за продолжительное время наблюдения или для большой совокупности каналов. Однако, в последнее время с развитием экспериментальных методов регистрации одноканальной кинетики каналов IP3R были разработаны новые типы моделей, способные правильно воспроизводить динамику открытия одного канала IP3R (Cao et al., 2014, 2013;

Siekman et al. , 2012). Данные модели адаптированы для изучения динамики небольшого количества каналов IP3Rs и способны привести к новому пониманию механизмов внутриклеточной кальциевой сигнализации (Cao et al., 2013). Однако, насколько известно автору, такие модели еще не применялись к описанию Ca^{2+} динамики в астроцитах и для описания взаимодействия между нейронами и астроцитами.

Агонист-зависимая Ca^{2+} динамика

Вышерассмотренные модели описывают возникновение колебаний концентрации цитозольного Ca^{2+} в астроцитах в ответ на инъекцию агониста во внеклеточное пространство. Модели предсказывают, что изменения концентраций агонистов приводят к изменениям либо амплитуды, либо частоты колебаний внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (Dupont, Goldbeter, 1993; De Pitta et al., 2009). Данный эффект объясняется тем, что динамика цитозольной концентрации Ca^{2+} кодирует уровень внеклеточных агонистов путем модуляции амплитуды (амплитудная модуляция, АМ) или частоты (частотная модуляция, ЧМ) Ca^{2+} колебаний. Возникновение АМ или ЧМ модуляций зависит от типа бифуркации, приводящей к генерации колебаний, то есть в модели от значений нескольких параметров (De Pitta et al., 2009). Однако, существование двух автоколебательных процессов для концентраций Ca^{2+} и ИТФ, возможно, частично независимых, может приводить к возникновению более сложных режимов кодирования сигналов воздействия внеклеточных агонистов в астроцитах, включая смешанную амплитудную и частотную модуляцию Ca^{2+} сигналов (АЧМ, De Pitta et al., 2009). Экспериментальные данные астроцитарной сигнализации скорее указывают на существование ЧМ кодирования. Важно отметить, что предсказание возможности АМ кодирования особенно важно для астроцитов, поскольку существует много экспериментальных свидетельств того,

что высвобождение глиотрансмиттеров индуцируется повышением цитозольной концентрацией Ca^{2+} выше некоторого порогового уровня (De Pitta et al., 2012).

Вход ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства

Большинство экспериментальных исследований направлено на изучение влияния процессов обмена Ca^{2+} между внутриклеточными хранилищами и цитозолью на Ca^{2+} сигнализацию в астроцитах. Однако показано, что важную роль в процессах генерации Ca^{2+} импульсов также играет процесс Ca^{2+} обмена с внеклеточным пространством (Shigetomi et al., 2012). Соответственно, некоторые из детализированных моделей также учитывают поток ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства через кальциевые каналы на плазматической мембране. В большинстве случаев в моделях рассматривается поток Ca^{2+} через потенциал-зависимые кальциевые каналы (VGCCs), описываемый по аналогии с уравнениями Ходжкина-Хаксли (Li et al., 2012; Postnov et al., 2008; Zeng et al., 2009). В частности, Zeng et al. связали функциональную роль VGCCs с возникновением спонтанных колебаний Ca^{2+} в астроцитах и обнаружили, что колебания Ca^{2+} ограничены определенными диапазонами значений мембранного потенциала и внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (Zeng et al., 2009).

Глиотрансмиссия

Экспериментально показано, что повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах индуцирует высвобождение различных нейроактивных химических веществ—называемых глиотрансмиттерами—таких как глутамат, АТФ и Д-серин, которые регулируют нейронную возбудимость и синаптическую передачу.

В большинстве моделей глиотрансмиттеры, высвобождаемые астроцитом, взаимодействует с пре- или постсинаптическими терминалями нейронов, но не с самим астроцитом. Данный механизм описывается с помощью различных

математических моделей трехчастных синапсов, которые будут рассмотрены ниже. Интересным исключением из ряда моделей трехчастных синапсов является модель, предложенная в работе (Larter, Craig, 2005), в которой описывается действие глутамата на астроцит, из которого он высвободился, в дополнение к глутамату пресинаптического нейрона. Данная модель предсказывает, что подобная глутамат-опосредованная обратная связь должна индуцировать сложные взрывные колебания концентрации Ca^{2+} и внеклеточного глутамата в ответ на фоновую стимуляцию нейронов (Larter, Craig, 2005).

Экспериментальные исследования показали, что высвобождение АТФ астроцитами играет ключевую роль в распространении Ca^{2+} волн в астроцитарных сетях. Однако пока не ясно, зависит ли высвобождение АТФ от Ca^{2+} или ИТФ. В работе (Stamatakis, Mantzaris, 2006) были реализованы оба механизма и проведено сравнение полученной динамики астроцитарной концентрации Ca^{2+} . Показано, что Ca^{2+} -зависимое высвобождение АТФ приводит к существованию возбуждимого динамического режима в астроцитах и частотному кодированию Ca^{2+} колебания, а ИТФ-опосредованное высвобождение АТФ приводит к возникновению пространственных Ca^{2+} паттернов.

Математические модели трехчастных синапсов

Математические модели трехчастных синапсов с учетом потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов

Процесс двунаправленного взаимодействия между нейронами и астроцитами включает в себя несколько механизмов. Одним из механизмов является активация астроцитов в ответ на изменения внеклеточных концентраций ионов, вызванных нейронной активностью. Во время высокочастотной генерации импульсов нейронами во внеклеточном

пространстве накапливается калий. Повышенная концентрация калия деполяризует мембрану астроцитов, что приводит к открыванию потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов на плазматической мембране.

В работе (Nadkarni, Jung, 2007) была исследована модель взаимодействия пирамидального нейрона (Pinsky, Rinzel, 1994), состоящего из двух компартментов и описываемого динамической системой 8-го порядка, с астроцитом. В данной работе было численно промоделировано функционирование трехчастного синапса, который включал описание модуляции синаптической передачи, опосредованной астроцитом, и генерации спонтанных кальций-зависимых постсинаптических событий. В данной модели описывалась действие астроцитарного глутамата на mGluRs на пресинаптической мембране. Результирующее увеличение концентрации Ca^{2+} в пресинапсе контролировало вероятность высвобождения нейромедиатора. В работе предполагалось, что долгосрочная фасилитация синапса происходит из-за высвобождения астроцитарного глутамата, что приводит к увеличению концентрации Ca^{2+} в пресинапсе. В другой работе той же группы авторов было показано, что астроциты способны оптимизировать передачу информации в синапсе, контролируя динамическую конкуренцию процессов индуцированного и спонтанного везикулярного высвобождения нейромедиаторов в нейронах (Nadkarni et al., 2008).

Д.Э. Постнов с соавторами изучали механизмы нейрон-астроцитарного взаимодействия опосредованного ионами K^+ . Показано, что данное взаимодействие может приводить к возникновению самоиндуцируемой активности постсинаптического нейрона и длительной Ca^{2+} активности астроцитов (Postnov et al., 2008).

В работе (Amiri et al., 2013) предлагается другая модель трехчастного синапса, в которой два нейрона, описываемые моделью Морриса-Лекара, связанные между собой посредством щелевых контактов (электрических синапсов), взаимодействуют с астроцитом, который описывается с помощью модели Ca^{2+} динамики предложенной в работе (Postnov et al., 2009). В отсутствие астроцитарного влияния диффузионная связь между нейронами приводит к синхронизации их активности. Введение астроцитарной модуляции индуцирует разрушение режима синхронизации. Моделирование астроцитарной модуляции при патологии описывалось как ослабление воздействия глиотрансмиттеров на нейроны. В данном случае синхронизация нейронной активности восстанавливалась.

Модели трехчастных синапсов с акцентом на динамику концентрации K^+

Один из подходов, которые использовались для изучения процесса захвата ионов K^+ из внеклеточного пространства астроцитами во время генерации ПД нейронами (буферизация K^+), был основан на включение в модель трехчастных синапсов описания динамики внутриклеточных концентраций K^+ в нейронах и астроцитах. Данные модели можно разделить на два основных класса: модели из первого класса сфокусированы на нейронной динамике, описывая астроцитарную динамику с помощью упрощенных моделей, которые учитывают только захват K^+ (Kager et al., 2007, 2002, 2000; Somjen et al., 2008); другие модели детально описывают динамику как нейронов, так и астроцитов, а также описывают механизмы мембранного транспорта в астроцитах (Øyehaug et al., 2012). При достижении внеклеточной концентрацией K^+ высоких значений, нейроны инактивируются из-за деполяризации мембраны. Астроциты препятствуют инактивации нейронов, поглощая K^+ из внеклеточного пространства. Øyehaug et al. показали, что снижение активности транспорта K^+ в глиальных клетках способствует инактивации нейронов (Øyehaug et al., 2012).

Модели трехчастных синапсов с акцентом на глиотрансмиссию

Изначально, астроциты могут влиять на синаптическую передачу, поглощая глутамат из синаптической щели. Модуляция динамики глутамата в синаптической щели изменяет работу ионотропных AMPA и NMDA рецепторов на постсинаптической терминали. В нескольких теоретических работах изучается влияние активности астроцитов на изменения высвобождаемого глутамата (Savtchenko et al. 2013) и динамику концентрации глутамата в синаптической щели. В теоретических исследованиях особое внимание уделяется работе транспортеров глутамата в синаптической щели и тому, как это влияет на диффузию глутамата во внесинаптические области (Rusakov, 2001; Zheng et al., 2008). Например, в работе (Diamond et al., 2005) обнаружено, что более медленный клиренс глутамата позволяет глутамату распространяться на большие расстояния. Кроме того, эффект поглощения глутамата из синаптической щели астроцитами более выражен при достаточно длительных интервалах между импульсами нейронов, что позволяет рецептору восстановиться после десенсibilизации (Allam et al., 2012).

Другой механизм астроцитарной регуляции синаптической передачи — высвобождение астроцитом глиотрансмиттеров. Потенциальные эффекты воздействия глиотрансмиттеров на пресинаптическую кратковременную пластичность изучались в теоретической работе (De Pitta et al., 2012), а для исследования влияния глиотрансмиссии на постсинаптическую пластичность, контролируемую концентрацией Ca^{2+} в постсинапсе, была предложена модель (De Pitta, Brunel, 2016). В данных работах было показано, что Ca^{2+} -зависимое высвобождение глиотрансмиттеров астроцитами может переключать синаптическую пластичность между режимами торможения и потенциации, в зависимости, в частности, от набора рецепторов, экспрессируемых на пре- и постсинаптической терминалях.

В работе (Tewari, Majumdar, 2012) методами математического моделирования было показано, что астроцитарная динамика концентрации Ca^{2+} может индуцировать краткосрочное усиление синапса, причем было определено два ключевых параметра в этом процессе: количество высвобождаемого глиотрансмиттера и максимальная скорость производства ИТФ.

Модели трехчастных синапсов с акцентом на обучение

В ряде экспериментальных исследований, описанных выше, было показано, что астроциты играют роль в формировании долговременной синаптической потенциации и депрессии (LTP/LTD) (Gomez-Gonzalo et al., 2015; Henneberger et al., 2010; Paixao, Klein, 2010). В работе (Wade et al., 2011) было показано, что генерация внесинаптических медленных входящих кальциевых токов, индуцируемая действием глиотрансмиттеров, может контролировать пластичность в постсинапсе и вызывать синхронную активность в нейронной сети.

Электротехнический подход к моделированию трехчастных синапсов

В некоторых работах для описания нейрон-астроцитарного взаимодействия в трехчастном синапсе используется не биофизический, а электротехнический подход. В работах (Valenza et al., 2011; Mesiti et al., 2015) предлагается вычислительно эффективные модели с нелинейной транзисторной передаточной функцией, описывающие динамику трехчастного синапса, с использованием в качестве модели динамики мембранного потенциала нейрона модель Ижикевича и модель динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (Li, Rinzel, 1994).

Математические модели астроцитарных сетей

Астроциты формируют сети посредством межклеточных взаимодействий через щелевые контакты, которые проницаемы для многих ионов и молекул, в частности для ИТФ. Сетевое астроцитарное взаимодействие может оказывать

влияние на нейрон-астроцитарное и глиоваскулярное взаимодействия (Giaume et al., 2010). Одной из первых теоретических работ, в которых изучается взаимодействие астроцитов по средством внутриклеточной диффузии ИТФ является работа (Ullah et al., 2006). В ней показано, что диффузия ИТФ может приводить к синхронизации колебаний внутриклеточных концентраций Ca^{2+} в связанных астроцитах. Причем синхронизация наблюдается только для значений скоростей диффузии из некоторого диапазона и в зависимости от силы диффузионного взаимодействия может быть реализована как противофазная, так и синфазная синхронизация (Ullah et al., 2006). Показано, что при слабом диффузионном взаимодействии синхронизация Ca^{2+} активности в связанных астроцитах нарушается.

В работе (Matrosov&Kazantsev, 2011) исследуется влияние диффузионного взаимодействия на коллективную Ca^{2+} динамику в небольшой сети астроцитов с помощью методов бифуркационного анализа. В работе (Wei, Shuai, 2011) показано существование большого режима бистабильной Ca^{2+} динамики в ансамбле диффузионно-связанных астроцитов, который не был выявлен в других моделях.

Распространение межклеточных Ca^{2+} волн в моделях астроцитарных сетей изучалось сначала с помощью небольших линейных цепочек астроцитов (Goldberg et al., 2010) , а затем расширилось до больших трехмерных сетей астроцитов различной топологии (Lallouette et al., 2014). Основные выводы из данных работ состоят в том, что распространение волн Ca^{2+} на большие расстояния в сетях астроцитов посредством прямого переноса ИТФ требует нелинейного транспорта ИТФ через щелевые контакты и редко связанную архитектуру астроцитарных сетей. Более того, была предложена упрощенная модель внутриклеточной динамики концентраций Ca^{2+} и ИТФ, в которой сохраняются свойства распространения Ca^{2+} волн по астроцитарной сети.

Некоторые из предсказаний данных моделей были подтверждены результатами экспериментов *in vitro* (Wallach et al., 2014).

Для воспроизведения экспериментальных данных в модели, предложенной в работе (Edwards, Gibson, 2010), требовалось наличие двух механизмов астроцитарного взаимодействия: межклеточная диффузия через щелевые контакты и внеклеточное распространение АТФ. Добавление процесса внутриклеточной диффузии в модель, описывающую внеклеточное распространение АТФ между астроцитами, увеличивало скорость распространения Ca^{2+} сигналов по астроцитарной сети. При добавлении в модель клеток Мюллера, результаты численного моделирования были использованы для симуляции экспериментальных данных Ca^{2+} сигнализации на сетчатке.

В работе (Bellinger, 2005) изучалось распространение Ca^{2+} волн, опосредованное внеклеточной диффузией АТФ и глутамата. Как АТФ, так и глутамат вызывают вход Ca^{2+} в клетку и тем самым индуцируют генерацию Ca^{2+} волн. Было установлено, что изменение внутриклеточной концентрации ИТФ модулирует амплитуды, а изменение афинности глутаматных рецепторов влияет на характерную длительность Ca^{2+} волны (Bellinger, 2005). В работе (Iacobas et al., 2006) исследовалось распространение межклеточных Ca^{2+} волн, опосредованное как внутриклеточными, так и внеклеточными механизмами. В то время как внутриклеточный механизм опосредован ИТФ, внеклеточный механизм основан на высвобождении АТФ и других нуклеотидов, которые активируют генерацию Ca^{2+} импульсов путем связывания с мембранными рецепторами или входа ионов Ca^{2+} в клетку. Данная модель использовалась для анализа уровня экспрессии рецепторов или связывания астроцитов через щелевые контакты при патологии (Iacobas et al., 2006). Kang с соавторами также изучали пространственно-временные характеристики Ca^{2+} волн в сетях астроцитов небольшого размера, опосредованных как внутриклеточными (ИТФ),

так и внеклеточными (АТФ) сигналами (Kang and Othmer, 2009). Они применили предложенную модель к сложной реалистичной архитектуре астроцитарной сети с большими свободными областями, не содержащими клетки. В результате моделирования были выявлены различные пространственно-временные характеристики внутриклеточных и внеклеточных паттернов активности, определяющие скорость распространения, характерное расстояние распространения и величины задержек распространения сигналов между клетками. Было показано, что как ИТФ, так и АТФ сигналы распространялись с низкой скоростью и только на короткое расстояние. Было также установлено, что распространение ИТФ-сигнала между астроцитами происходило с небольшой задержкой по сравнению с задержкой распространения АТФ-сигнала. Данное свойство взаимодействия особенно критично при рассмотрении реалистичной архитектуры астроцитарной сети. Наличие больших свободных от клеток областей приводило к быстрому затуханию АТФ-сигнала в сети, а уровень концентрации АТФ становился близким к стационарному уровню (Kang, Othmer, 2009).

Математические модели нейрон-астроцитарных сетей

Первая модель, описывающая эффекты влияния активности астроцитов на сигнализацию нейронной сети, была предложена в работе (Nadkarni, Jung, 2003). В данной работе авторы описывают минимальную модель, состоящую из одного нейрона и одного взаимодействующего с ним астроцита.

В работе (Valenza et al., 2013) описание динамики трехчастного синапса было расширено добавлением эффекта кратковременной синаптической пластичности для возбуждающих синапсов. Данное описание было включено в моделирование сигнализации нейрон-астроцитарной сети, содержащей 1000 нейронов и 1500 астроцитов, в которой каждый астроцит взаимодействовал с несколькими синапсами. В численных экспериментах были исследованы такие

нелинейные эффекты коллективной динамики нейрон-астроцитарной сети, как возникновение спонтанных полихронных нейронных групп и кластерообразование.

В работе (Savtchenko, Rusakov, 2014) было рассмотрено влияние активности астроцитов на нейронную сеть гиппокампа, имеющую архитектуру кольца. Вход нейронов формировался возбуждающими случайными импульсами моделирующими воздействие окружающей нейронной сети. Было исследовано астроцитарное влияние на существование синхронизации в нейронной сети. Астроцитарное влияние было смоделировано как локальное по пространству воздействие глиотрансмисмитетров на входные сигналы, поступающие на нейроны из сети.

Также были разработаны сетевые модели взаимодействия нейронов и астроцитов для изучения потенциальной роли функционирования астроцитов в поддержании стабильности нейронной сети. При нарушении синаптических связей, например, в следствии развития нейродегенеративных заболеваний, астроциты способны модулировать процесс внутриклеточной диффузии ИТФ через щелевые контакты таким образом, чтобы сохранить генерацию Ca^{2+} колебаний и соответственно глобальную эндоканнабиноид-опосредованную синаптическую потенциацию в сети (Perea and Araque, 2005; Wade et al., 2012). После введения в модель правила обучения В-STDP, которое сочетает в себе пластичность, зависящую от времени спайков, и правила обучения Биненстока, Купера и Манро, частота генерации нейронами с поврежденными синапсами со временем восстанавливается (Naeem et al., 2015).

В работе (Amiri et al., 2013) модель нейрон-астроцитарной сети была расширена до 50 пирамидных нейронов, 50 интернейронов и 50 астроцитов, связанных в цепочку. Тормозные и возбуждающие нейроны попарно

соединялись с соседними клетками. Каждый астроцит был связан с одной пирамидной клеткой и одним интернейроном, а также с одним соседним астроцитом через щелевые контакты. В данной модели было показано, что увеличение влияния астроцитов на нейроны приводит к снижению синхронизации нейронов.

В численных экспериментах распространения сигнала по аксонам коллатеральных путей Шаффера показано, что астроциты могут играть роль в функционировании контекстной памяти и синхронизации пирамидных нейронов CA1. С помощью сетевой нейрон-астроцитарной математической модели, в работе (Tewari, Pappas, 2013) показано, что астроциты способны модулировать нейронную активность, возбуждая генерацию дельта-ритма пирамидных нейронов CA1. Установлено, что периодическая стимуляция астроцитов вызывает высокочастотную генерацию потенциалов действия пирамидными нейронами CA1, индуцированную активацией субъединиц NR1/NR2B внесинаптических рецепторов NMDA, что согласуется с экспериментальными данными исследования эпилептических припадков.

Топология астроцитарных сетей оказывает существенное влияние на сигнализацию в моделях нейрон-астроцитарных сетей. В работе (Postnov et al., 2009) предложен относительно простой способ построения архитектуры связей в астроцитарных сетях. В данной работе было продемонстрировано локальное распространение Ca^{2+} сигналов в сети астроцитов и возможное ускорение шум-индуцированных Ca^{2+} волн. Также было показано, что высвобождение из астроцитов АТФ приводит к подавлению синаптической активности. Räsänen et al. объединили модель спайковой нейронной сети, предложенную в работе (Lenk, 2011), модель астроцитарной регуляции динамики пресинапса, предложенную в работе (De Pitta et al., 2012) и описание топологии астроцитарной сети, используемое в работе (Lallouette et al. 2014). Полученная в результате

комбинированная модель нейрон-астроцитарной сети INEXA, описанная в работе (Lenk et al., 2016), является первой сетевой моделью взаимодействия нейронов и астроцитов, в которой один астроцит связан с несколькими сотнями возбуждающих синапсов и с несколькими соседними астроцитами. В работе было показано, что увеличение количества астроцитов в сети приводит к синхронизации активности нейронов.

Сигнализация в нейрон-астроцитарной сети также может быть описана с помощью теоретического приближения подхода среднего поля (Sotero, Martínez-Cancino, 2008). Стимуляция пресинаптических нейронов и астроцитов, одиночными импульсами или их последовательностями приводит к возникновению сложных режимов сигнализации обусловленных влиянием астроцитов. В данной работе активация только астроцитов приводила к возникновению ответа нейронной сети. Было показано, что даже в отсутствии внешних стимулов спонтанные Ca^{2+} сигналы в астроцитах могут привести к возбуждению нейронной активности (Sotero, Martínez-Cancino, 2010).

В работе (Yang, Yeo, 2015) предлагается концептуальная модель нервной системы человека в целом, описывающая передачу сенсорной информации от входных сенсорных нейронов к нейронам и астроцитам, обрабатывающим информацию. Данная концептуальная модель разделена на четыре слоя: (1) входной слой сенсорных нейронов, (2) слой нейронной сети, которая связана с астроцитами (3), которые образуют астроцитарный слой (4). Сигнализация получаемая в данной модели может переключаться между режимами амплитудной (частота генерации ниже 15 Гц) и частотной модуляции с частотой генерации от 15 до 35 Гц. Показано, что увеличение количества входных стимулов приводит к распространению Ca^{2+} волн по всей астроцитарной сети.

Включение астроцитов в модели искусственных нейронных сетей

Помимо компьютерного моделирования биологических систем, астроциты также используются для расширения классических искусственных нейронных сетей, используемых, например, в задачах классификации. Porto-Pazos et al. использовали астроциты, чтобы вызвать синаптическую потенциацию в отдельных синапсах искусственных нейронных сетей. Это улучшило производительность спайковых нейронных сетей при решении задач классификации (Alvarellos-Gonzalez et al., 2012; Porto-Pazos et al., 2011). Еще одним расширением биологически релевантного подхода к машинному обучению является полностью автоматизированный и коэволюционный процесс обучения, который позволяет избежать ручной настройки параметров для каждой конкретной задачи, предложенный в работе (Mesejo et al., 2015). В настоящее время рассматриваются концепции включения таких искусственных нейрон-астроцитарных сетей в архитектуру сетей глубокого обучения (Pastur-Romayet al., 2016).

Важна также роль функционирования астроцитов в развитии патологий. Астроциты считаются ключевыми элементами в таких патологиях, как эпилепсия или болезнь Хантингтона и Альцгеймера. Поэтому в последние годы увеличилось количество математических моделей, исследующих роль астроцитов в данных нейродегенеративных заболеваниях. Например, астроцитарная модуляция синаптической передачи и возбудимость нейронов может приводить к синхронному возбуждению нейронов, что может быть связано с эпилепсией (Volman et al., 2012; Amiri et al., 2013; Ullah et al., 2009; Tewari, Parpura, 2013). При болезни Альцгеймера глиотрансмиттер ГАМК выделяется в больших количествах, если астроциты находятся в патологическом (реактивном) состоянии (Haim et al., 2015). Такие здоровые и патологические состояния астроцитов моделировались с использованием модели INEXA (см.

выше) посредством ступенчатого увеличения астроцитарной скорости высвобождения ГАМК (Lenk, 2016). При низких скоростях высвобождения астроцитами ГАМК снижение активности бывает незначительным и равномерно распределяется по нейронам. Однако при большой скорости высвобождения подгруппа нейронов полностью прекращает активность, что снижает общую активность сети и, в свою очередь, вызывает подавление активности других нейронов. При болезни Альцгеймера данное астроцит-опосредованное подавляющее влияние на сигнализацию нейронной сети может соответствовать, например, ухудшению памяти.

В работе (Wade et al., 2012) исследовалось потенциальное участие астроцитов в механизмах самовосстановления. В данной модели было показано, что двунаправленное взаимодействие между астроцитами и нейронами и астроцитарная регуляция синаптической передачи приводит к самовосстановлению поврежденных синаптических контактов (Wade et al., 2012).

Краткий обзор математических моделей патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями

Сложность процесса старения определила необходимость применения методов математического моделирования для обобщения открытий, генерирования гипотез и предложения новых экспериментов. Рассмотрим несколько существующих подходов к моделированию старения. Существует целый класс моделей старения и смертности населения, которые основаны на законе Гомпертца-Мейкхама (Gompertz, 1825). В течение многих лет разрабатывались математические модели процессов старения, типа моделей Брауна (Brown et al., 1974), Пенна (Periwal, 2013) или Хоймана-Хетцеля (deMedeiros, 2001), включая различные сетевые модели (Taneja et al., 2016; Farrell

et al., 2018; Farrell et al., 2016), которые описывают уровень смертности как функцию возраста.

Параллельно изучались такие концепции процесса старения как теория запрограммированного старения (Weismann, 1889), теория скорости жизни (Pearl, 1928; Sohal, 1986), теория накопления мутаций (Medawar, 1952), теория окислительного повреждения (Harman, 1998; Emanuel, 1976), теория антагонистической плейотропии (Nesse, 1995), пороговая теория (Clarke, Smith 1961; Smith 1963), теория одноразовой сомы (Kirkwood, 1977), митохондриальная и термодинамическая теории старения (Gladyshev, 1999) и, наконец, теория старения теломер и редусом (Olovnikov, 2003). Последний подход был также использован для введения математического выражения для расчета средней продолжительности жизни, полученного для различных стратегий укорочения теломер (Holbek, 2013).

Рассмотрим основные подходы к моделированию старения, в основном основанные на математических моделях для отдельного описания молекулярных механизмов старения (Mc Auley et al., 2017). В рамках этих подходов были предложены модели, учитывающие повреждение и репарацию ДНК (Vijg, Suh, 2013), укорочение теломер (Arino, 1995), потерю белкового гомеостаза (Labbadia, Morimoto, 2015), активацию молекулярных шаперонов (Zou et al., 1998), пути деградации белков (Liere et al., 2015), перекрестные помехи между аутофагией и апоптотическими путями, подверженными стрессу (Tavassoly et al., 2015), агрегацию белков (Cloutier, Wellstead, 2012), митохондриальные повреждения и АФК (Harman, 1972), митохондриальную динамику (Kowald, Kirkwood, 2011), нарушение регуляции клеточной передачи сигналов (Pezze et al., 2012; Sonntag et al., 2012) и ее влияние на клеточное старение (Pezze et al., 2014). Среди всех сигнальных путей ядерный *фактор-κВ* (*NF-κB*) играет наиболее важную роль, влияя на иммунитет, воспаление, дифференцировку клеток и апоптоз, каждый из

которых активируется рядом стимулов, включая инфекции, АФК и повреждение ДНК (Oeckinghaus, Ghosh, 2009; Napetschnig, Wu, 2013). Существует большое количество моделей, представляющих различные аспекты сигнализации NF-κB (Williams et al., 2014). Еще одну важную роль играют цитокины, которые имеют решающее значение в регуляции воспалительных реакций, изменяя уровень и действие цитокинов. Модель такой реакции представлена в (Scheff et al., 2010).

Появляется все больше доказательств того, что существует корреляция между статусом метилирования ДНК и часами биологического старения. Недавно был разработан ряд моделей для механистического представления метилирования ДНК. Эти модели потенциально могут быть адаптированы для изучения перекрестных помех между метилированием ДНК и другими элементами клеточного старения (McGovern et al., 2012), включая возрастные изменения в метилировании ДНК в стволовых клетках (Przybilla et al., 2014). Другим прорывом стало открытие, что микроРНК (miRNAs), как эволюционно консервативные регуляторы посттранскрипционных некодирующих генов, регулируют продолжительность жизни нематод *Caenorhabditis elegans* (Smith-Vikos, Slack, 2012). Таким образом, моделирование помогло идентифицировать петли обратной связи и прямой связи в miRNA-обеспечиваемых сетях и выявило взаимодействия между miRNAs во время регуляции генов (Lai et al., 2016). Снижение регенерации тканей – это еще один важный фактор клеточного старения в результате снижения функции стволовых клеток (Lopez-Otin et al., 2013). Przybilla et al. (Przybilla et al. 2014) исследовали роль возрастных изменений метилирования ДНК, а Duscher et al. (Duscher et al. 2014) смоделировали влияние старения на динамику популяции мезенхимальных стволовых клеток, показав, что возрастное истощение клеток-предшественников нарушает образование новых кровеносных сосудов.

Большинство вышеупомянутых исследований сосредоточено на конкретном молекулярном механизме старения; и способ их проведения затрудняет их изменение или интеграцию в другие исследования. Поэтому их сложно объединить в единую модель, описывающую сразу несколько процессов старения. Современное понимание биологического старения как сложного процесса, включающего взаимодействие многих механизмов - от молекулярных до физиологических - требует более интегративного подхода к моделированию. Например, в (Kyrtos, Varas 2015) была предложена интересная модель, описывающая взаимосвязанную многослойную систему, применяемую для изучения того, как уровни бета-амилоида изменяются в паренхиме и сосудистой сети мозга, включая роль глимфатической системы. Эта модель, основанная на уравнениях сохранения массы, показывает влияние проводимости сосудов и частоты сердечных сокращений на поддержание надлежащего уровня выведения бета-амилоида из мозга во избежание нейропатологий. Большое число источников посвящено моделированию цикла сон/бодрствование (Leloup, Goldbeter, 2008) или взаимодействию между сетями регуляции генов-белков циркадного цикла и клеточного цикла (Altinok et al., 2007). Однако до сих пор не было представлено математическое описание того, как режим сна, влияет на выведение отходов метаболизма из ЦНС (Irwin et al., 2016), как это связано с функционированием нейрон-глиальных сетей. Описание такого сложного взаимодействия требует более детального изучения влияния нарушения режима сна на активацию астроцитов и микроглии в коре головного мозга (Bellesi et al., 2017) с особым акцентом на роли глимфатической системы в этом процессе и в развитии нейродегенеративных заболеваний (Rasmussen et al., 2018).

ГЛАВА 1. Изучение динамических эффектов генерации Ca^{2+} сигналов в биофизической модели изолированного астроцита

Результаты данной главы опубликованы в статьях (Sinitsina et al., 2021; Гордлеева и др., 2012; Matrosov et al., 2019).

В данной главе исследуются динамические механизмы генерации Ca^{2+} колебаний в биофизической модели астроцитов. Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците описывается нелинейной системой третьего порядка, полученной на основе уравнений кинетики ключевых биохимических преобразований в клетке. Исследованы динамические механизмы возникновения автоколебаний в изолированных клетках, изучены особенности генерации вынужденных колебаний при воздействии на астроцит импульсными сигналами, моделирующими химическую стимуляцию астроцитов при возбуждении нейронов.

1.1. Описание модели

1.1.1. Модель Ca^{2+} динамики в астроцитах

Уравнения кинетики биохимических преобразований в астроцитах известны и могут быть формализованы в виде систем дифференциальных уравнений (De Young, Keizer, 1992; Li, Rinzel, 1994; Ullah et al., 2006). 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 (Schuster et al., 2002; Matrosov, Kazantsev, 2011).

Динамика внутриклеточной концентрации кальция в астроците, $[Ca^{2+}]_i$, описывается следующим дифференциальным уравнением (Ullah et al., 2006):

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = J_{IP3} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out}, \quad (1.1)$$

где t – время в секундах. Для описания кинетики ИТФ-зависимых Ca^{2+} рецепторов на мембране ЭР (IP3Rs), была использована модель Ли-Ринцеля (Li, Rinzel, 1994):

$$J_{IP3} = c_1 v_1 m_\infty^3 z^3 ([Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_i) \quad (1.2)$$

Движущая сила для Ca^{2+} тока определяется градиентом концентраций между ЭР ($[Ca^{2+}]_{ER}$) и цитозолью ($[Ca^{2+}]_i$). Концентрация Ca^{2+} в ЭР определяется по формуле:

$$[Ca^{2+}]_{ER} = \frac{[Ca^{2+}]_{cell} - [Ca^{2+}]_i}{c_1}, \quad (1.3)$$

где $[Ca^{2+}]_{cell}$ общая концентрация Ca^{2+} в клетке, предполагаемая постоянной, c_1 отношение объема ЭР к объему цитозоли (Ullah et al., 2006), параметр v_1 определяет максимальную скорость ИТФ-зависимого Ca^{2+} -индуцированное высвобождения Ca^{2+} (CICR).

Активационная воротная переменная, m_∞ , IP3Rs аппроксимировалась равновесным значением и описывалась как:

$$m_\infty = \left(\frac{[IP_3]}{[IP_3] + d_1} \right) \left(\frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + d_5} \right), \quad (1.4)$$

где $[IP_3]$ внутриклеточная концентрация ИТФ, d_1 константа диссоциации ИТФ, d_5 константа диссоциации для активации Ca^{2+} (значения параметров и их

биофизический смысл приведен в Таблице 1.1). Инактивационная воротная переменная описывалась следующим дифференциальным уравнением (Li Y., Rinzel 1994):

$$\frac{dz}{dt} = \frac{z_{\infty} - z}{\tau_z}, \quad (1.5)$$

где

$$\tau_z = \frac{1}{a_2(Q_2 + [Ca^{2+}]_i)}, \quad (1.6)$$

$$z_{\infty} = \frac{Q_2}{Q_2 + [Ca^{2+}]_i}, \quad (1.7)$$

$$Q_2 = d_2 \left(\frac{[IP_3] + d_1}{[IP_3] + d_3} \right), \quad (1.8)$$

где d_3 константа диссоциации рецептора для ИТФ (см. Таблицу 1.1). Процесс закачки кальция из цитозоли в ЭР с помощью саркоплазматической кальциевой АТФазы (SERCA) описывался с помощью функции Хилла:

$$J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]_i^2}{[Ca^{2+}]_i^2 + k_3^2}, \quad (1.9)$$

где параметр v_3 описывает максимальную скорость закачки кальция помпой, k_3 константа аффинности Ca^{2+} к SERCA.

Кальциевый ток утечки из ЭР в цитозоль описывается следующим уравнением:

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_i), \quad (1.10)$$

где v_2 максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР.

Кальциевый ток через плазматическую мембрану (J_{in}) представляет собой сумму двух токов: постоянного тока Ca^{2+} через пассивные каналы на мембране (J_{pass}), емкостного тока (J_{CCE}).

$$J_{in} = J_{pass} + J_{CCE} \quad (1.11)$$

Емкостной кальциевый ток (J_{CCE}) зависит от внутриклеточной концентрации ИТФ [Dupont, Goldbeter. 1993]:

$$J_{CCE} = v_6 \frac{[IP_3]^2}{[IP_3]^2 + k_2^2}. \quad (1.12)$$

Кальциевый ток утечки из цитозоли во внеклеточное пространство описывался с помощью следующего уравнения (Ullah et al., 2006):

$$J_{out} = k_1 [Ca^{2+}]_i. \quad (1.13)$$

Изменения концентрации ИТФ определяется продукцией ИТФ Ca^{2+} -зависимой фосфолипазой $C-\delta$ ($J_{PLC\delta}$), продукцией ИТФ фосфолипазой $C-\beta$ (J_{glu}) в зависимости от концентрации нейромедиатора (глутамата) во внеклеточной среде и процессом деградации молекул ИТФ и описывается следующим дифференциальным уравнением (Ullah et al., 2006):

$$\frac{d[IP_3]}{dt} = J_{PLC\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3] - [IP_3^*]) + J_{glu}, \quad (1.14)$$

где параметр $[IP_3]^*$ определяет равновесную внутриклеточную концентрацию ИТФ, а J_{δ} описывается уравнением (De Young et al., 1992; Ullah et al., 2006):

$$J_{PLC\delta} = v_4 \left(\frac{[Ca^{2+}]_i + (1-\alpha)k_4}{[Ca^{2+}]_i + k_4} \right). \quad (1.15)$$

Таким образом, J_{glu} представляет собой функцию внешнего воздействия, описывающую поток вещества (например, глутамата), инжектируемого во внешнюю среду. Биофизическое описание и значения параметров модели можно найти в Таблице 1.1 (De Young et al., 1992; Li Y., Rinzel 1994; Ullah et al., 2006). В качестве контрольных параметров мы выбираем $v_4 \approx 0.3 \dots 2$ мкмоль/с и $[IP_3^*] \approx 0 \dots 6$ мкмоль.

Параметр	Определение	Значение
$[Ca^{2+}]_{cell}$	Общая концентрация Ca^{2+} в клетке отнесенная к объему цитозоли	$2.0 \mu M$
c_1	Отношение объема ЭР к объему цитозоли	0.185
v_1	Максимальная скорость CICR	$6.0 s^{-1}$
v_2	Максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР	$0.11 s^{-1}$
v_3	Максимальная скорость закачки Ca^{2+} в ЭР SERCA	$2.2 \mu M s^{-1}$
J_{pass}	Скорость пассивного входа Ca^{2+} через мембрану клетки	$0.025 \mu M s^{-1}$
v_6	Максимальная скорость емкостного Ca^{2+} входа	$0.2 \mu M s^{-1}$
k_1	Константа скорости высвобождения Ca^{2+}	$0.5 s^{-1}$
k_2	Константа насыщения для Ca^{2+} входа	$1.0 \mu M$
k_3	Аффинность Ca^{2+} к SERCA	$0.1 \mu M$
a_2	Скорость связывания IP_3R для Ca^{2+} ингибирования	$0.14 \mu M^{-1} s^{-1}$
d_1	Константа диссоциации ИТФ	$0.13 \mu M$
d_2	Константа инактивации диссоциации Ca^{2+}	$1.049 \mu M$
d_3	Константа диссоциации рецепторов для ИТФ	$0.9434 \mu M$
d_5	Константа активации диссоциации Ca^{2+}	$0.082 \mu M$
α		0.8
v_4	Максимальная скорость продукции ИТФ PLC δ	$\mu M s^{-1}$
$1/\tau_r$	Скорость деградации ИТФ	$0.14 s^{-1}$
$[IP_3^*]$	Равновесная концентрация ИТФ	μM
k_4	Константа ингибирования активности PLC δ	$1.1 \mu M$

1.1.2. Принцип генерации кальциевых сигналов в изолированном астроците

Рассмотрим основные принципы генерации Ca^{2+} сигналов в астроцитах на основе изменений концентрации химических веществ, схема которых приведена на Рис. 1.1.

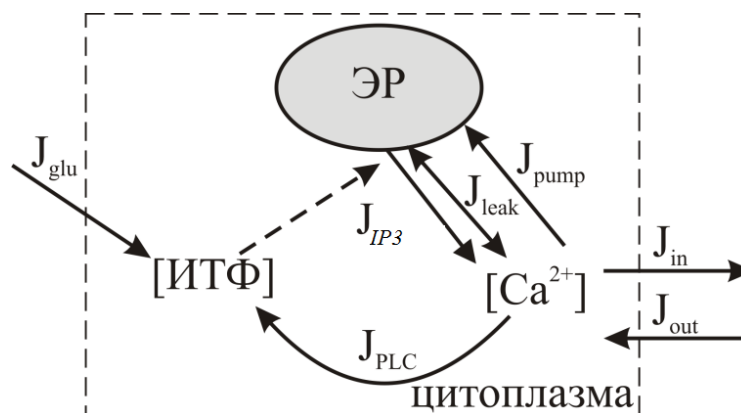


Рис. 1.1. Схематическое изображение механизма генерации Ca^{2+} сигналов в астроците. Приведены основные пути J изменения концентрации в клетке.

Существенная часть клеточной динамики определяется концентрациями таких веществ как ИТФ и ионов свободного кальция Ca^{2+} . Данные изменения концентраций описываются через поток J . Основным источником кальция является ЭР (Verkhatsky, Butt 2007). Кальций располагается внутри ЭР и способен проникать в цитоплазму через каналы мембраны ЭР, что приводит к повышению концентрации кальция внутри клетки. Поток Ca^{2+} из ЭР в цитоплазму, J_{IP3} , нелинейным образом зависит от концентраций Ca^{2+} и ИТФ и определяется долей z открытых (находящихся в неинактивированном состоянии) каналов на мембране ЭР. Обратный, направленный против градиента концентрации, поток Ca^{2+} J_{pump} из цитоплазмы в ЭР является активным транспортом. Существует также пассивный поток J_{leak} , возникающий за счет градиентного переноса Ca^{2+} через каналы мембраны ЭР. Пренебрежем пассивным обменом Ca^{2+} с внешней средой J_{in} и J_{out} , и влиянием Ca^{2+} на концентрацию ИТФ. В этом случае, если входной сигнал J_{glu} отсутствует, внутриклеточная концентрация ИТФ релаксирует до своего равновесного значения $IP3 = IP3^*$, в то время как уравнение баланса потоков Ca^{2+} принимает следующий вид:

$$J_{IP3} - J_{pump} + J_{leak} = 0, \quad (1.16)$$

Доля неинактивированных кальциевых каналов на ЭР при этом удовлетворяет следующему равенству:

$$a_2 \left(d_2 \frac{IP3^* + d_1}{IP3^* + d_3} (1 - z) - z * Ca \right) = 0. \quad (1.17)$$

С учетом указанных выше допущений, модель кальциевой динамики отдельного астроцита может быть представлена в следующем виде:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = J_{IP3} - J_{pump} + J_{leak},$$

$$\frac{dz}{dt} = a_2(d_2 \left(\frac{[IP_3] + d_1}{[IP_3] + d_3} \right) (1 - [Ca^{2+}]_i) - [Ca^{2+}]_i [IP_3]). \quad (1.18)$$

На Рис. 1.2. представлен фазовый портрет модели (1.18). Полученные из выражений (1.16) и (1.17) главные изоклины $z = z_1(Ca)$ и $z = z_2(Ca)$ представлены на рисунке пунктирными линиями. Функция $z = z_1(Ca)$, как видно, имеет спадающий участок. По аналогии с классическими автогенераторными системами такой участок можно интерпретировать как отрицательное дифференциальное «сопротивление». Для этого, переменная z ставится в соответствие “току”, а концентрация Ca^{2+} - “напряжению”. Такая аналогия вполне естественна, поскольку биофизический смысл z сводится к определению выхода (тока) кальция через мембрану ЭР, а изоклина $z = z_1(Ca)$ определяет поведение астроцита как генератора Ca^{2+} импульсов.

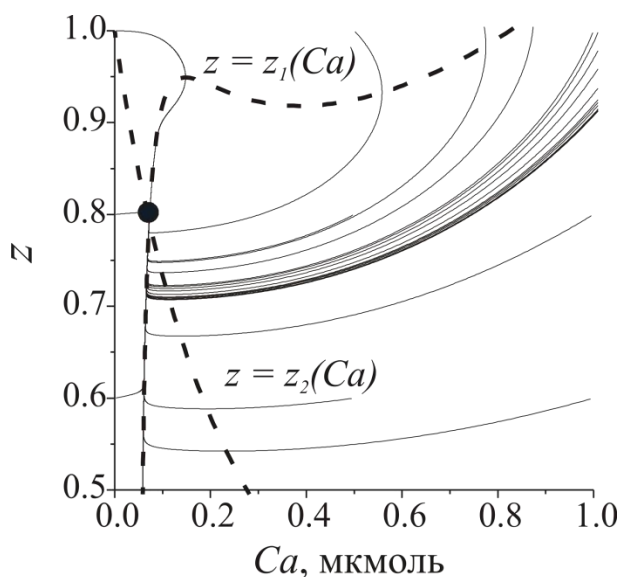


Рис. 1.2. Фазовый портрет модели (1.18).

Это значит, что если концентрация кальция превышает критическое значение ($z = z_1(Ca)$) то возникает положительная обратная связь в замкнутой цепи потоков J_{IP_3} , J_{pump} и J_{leak} (см. Рис. 1.1). С точки зрения биофизики это соответствует повышению доли открытых ИТФ-зависимых каналов, следствием чего является увеличение выхода кальция из ЭР и повышению его концентрации

в цитоплазме клетки. Если концентрация кальция и дальше повышается, то происходит “насыщение”, проявляющееся в инактивации ИТФ-зависимых кальциевых каналов и компенсации выхода кальция за счет его обратной закачки в ЭР. Продолжая аналогию, можно сказать, что равновесная концентрация ИТФ выступает в роли “источника питания” и задает положение “рабочей точки” генератора. Если концентрация ИТФ высока, то состояние равновесия приходится на ниспадающий участок $z = z_I(Ca)$ и вероятно возникновение автоколебаний (см. Рис. 1.2). Стоит заметить, что параметры обратной связи в данной постановке не регулируются, поскольку задаются кинетикой работы ИТФ-зависимого кальциевого канала.

Изменение концентрации ИТФ происходит под воздействием потока $J_{PLC\delta}$, зависящего от концентрации Ca^{2+} , что составляет второй каскад динамического измерения концентрации в клетке. Второй каскад представляет собой положительную обратную связь с параметром v_4 , которая управляет “источником питания” при росте концентрации кальция. Обмен кальцием с внешней средой описывается через трансмембранные токи J_{in} и J_{out} , которые не оказывают существенного влияния на механизм возникновения колебаний концентрации Ca^{2+} , но способны влиять на параметры последних, такие как форму, частоту и амплитуду.

1.2 Динамические механизмы генерации Ca^{2+} колебаний в изолированном астроците

Полная динамическая система (1.1-1.15) допускает следующие механизмы возникновения колебаний концентрации ионов Ca^{2+} .

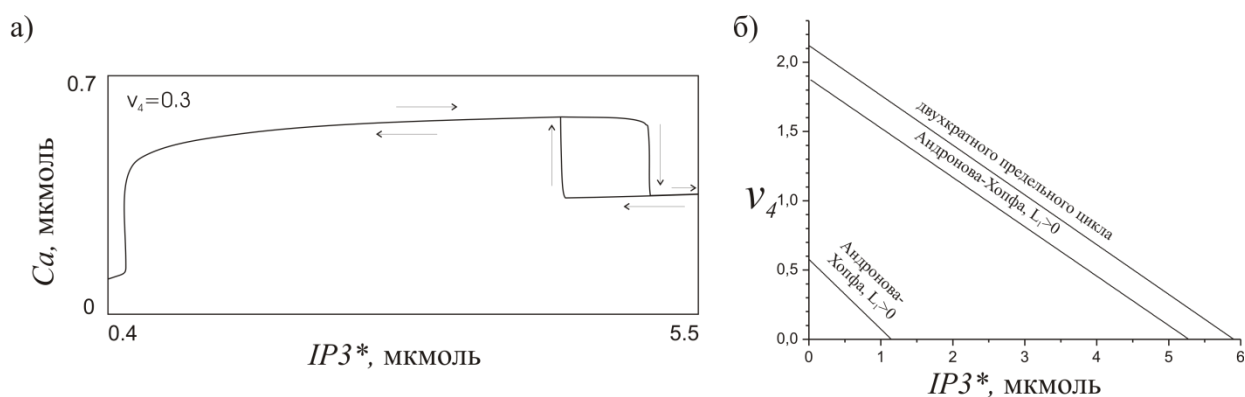


Рис. 1.3. Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в зависимости от концентрации $IP3^*$ при $v_4 = 0.3$ мкмоль*с⁻¹ (а); разбиение плоскости параметров ($IP3^*$, v_4) на границы бифуркационных переходов кальциевой динамики одиночного астроцита (б).

Механизм возникновения Ca^{2+} колебаний при изменении равновесного уровня концентрации ИТФ проиллюстрирован на Рис. 1.3(а). Увеличение равновесного уровня ИТФ приводит к мягкому возникновению колебаний, через бифуркацию Андронова-Хопфа. При дальнейшем увеличении $IP3^*$ происходит бифуркация двухкратного предельного цикла, что приводит к исчезновению Ca^{2+} колебаний. Изменение $IP3^*$ в противоположном направлении приводит к жесткому возникновению колебаний через бифуркацию Андронова-Хопфа с положительной первой ляпуновской величиной L_1 . В результате, кальциевой динамики в астроците присущи все свойства классической автоколебательной системы с мягкими и жесткими режимами возбуждения. На Рис. 1.3(б) приведено разбиение плоскости параметров ($IP3^*$, v_4) модели (1.1-1.15) на области с разными динамическими режимами.

1.3 Динамические механизмы генерации Ca^{2+} колебаний в изолированном астроците под действием прямоугольного импульса

Согласно экспериментальным данным (Cuthbertson, Chay, 1991), резкое изменение концентрации глутамата во внеклеточном пространстве приводит к повышению концентрации ИТФ в астроците. Подобное возбуждающее

воздействие будем моделировать в виде прямоугольного импульса J_{glu} с амплитудой A и длительностью τ . Если внешнее воздействие отсутствует, то астроцит находится в возбуждимом режиме, а динамические переменные модели изменяются около устойчивого состояния равновесия. В присутствии стимуляции J_{glu} , ИТФ начинает увеличиваться, а с окончанием импульса - медленно релаксирует до равновесного значения. Соответствующие фазовые траектории для стимуляций импульсами фиксированной длительности при разной амплитуде приведены на Рис. 1.4. Хорошо заметно, что с ростом амплитуды воздействия амплитуда Ca^{2+} импульса резко возрастает.

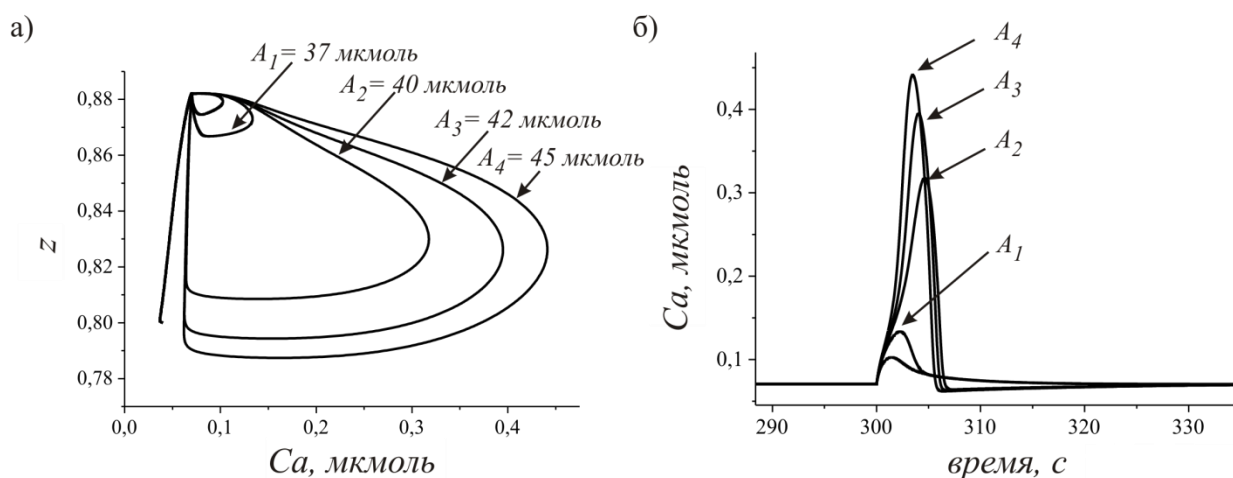


Рис. 1.4. (а) Проекция фазовых траекторий модели с параметрами $IP3^* = 0.16$ мкмоль, $v_4 = 0.3$ мкмоль/с на плоскость (Ca, z) при стимуляции импульсом длительностью $\tau = 5$ мс с различной амплитудой A ; (б) соответствующие временные реализации концентрации кальция $Ca(t)$.

На плоскости параметров внешней стимуляции (A, τ) выделена область генерации астроцитом Ca^{2+} импульса (см. Рис. 1.5). В закрашенной области амплитуда кальциевого сигнала превосходит 0.3 мкмоль.

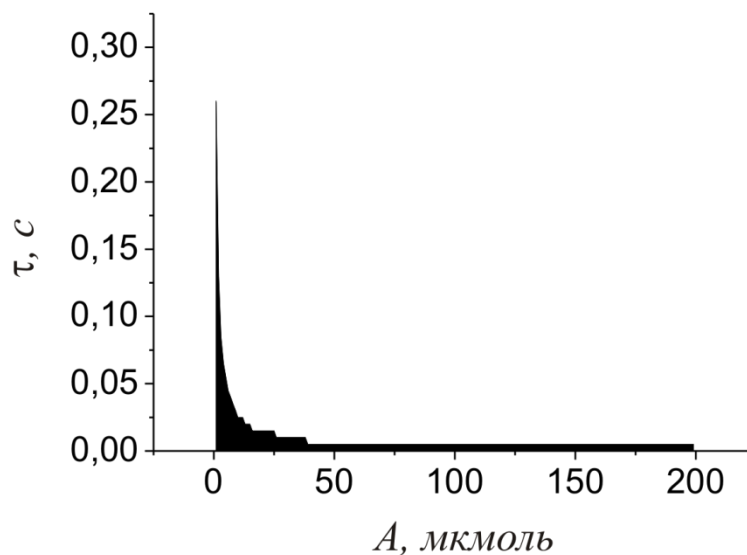


Рис. 1.5. Условие генерации Ca^{2+} импульса в астроците на плоскости параметров внешней стимуляции (A , τ). Черная область соответствует амплитуде Ca^{2+} импульса, превышающей 0,3 мкмоль.

Возбудимые свойства кальциевой динамики модели астроцита можно определить по виду зависимостей характеристик Ca^{2+} импульсов от амплитуды внешнего воздействия, приведенных на Рис. 1.6. Амплитудные характеристики астроцитарного Ca^{2+} ответа представлены на Рис. 1.6(а). При превышении амплитудой стимуляции некоторого порога происходит резкое нарастание амплитуды Ca^{2+} импульса (Рис. 1.6(а)). Кривые зависимости времени задержки возникновения импульса от амплитуды воздействия на Рис. 1.6(б) имеют ярко выраженный пик, соответствующий максимуму производной на амплитудных характеристиках Рис. 1.6(а). Данная особенность рассматриваемой модели может быть классифицирована как возбудимость с “пороговым множеством” (Izhikevich, 2000), поскольку автономная система имеет единственное состояние равновесия при выбранных значениях параметров. Зависимость характерной длительности кальциевого сигнала от амплитуды стимула представлена на Рис. 1.6(в). Длительность импульса достигает своих минимальных значений в диапазоне от 5 до 50 $\mu\text{моль}$, и далее, почти линейно растет ($\tau = 5$ мс). Характер

зависимостей амплитуды, длительности Ca^{2+} импульса и времени задержки от длительности стимуляции при фиксированной амплитуде подобен графикам на Рис. 1.6. Отклик системы зависит как от амплитуды A , так и длительности τ внешнего воздействия.

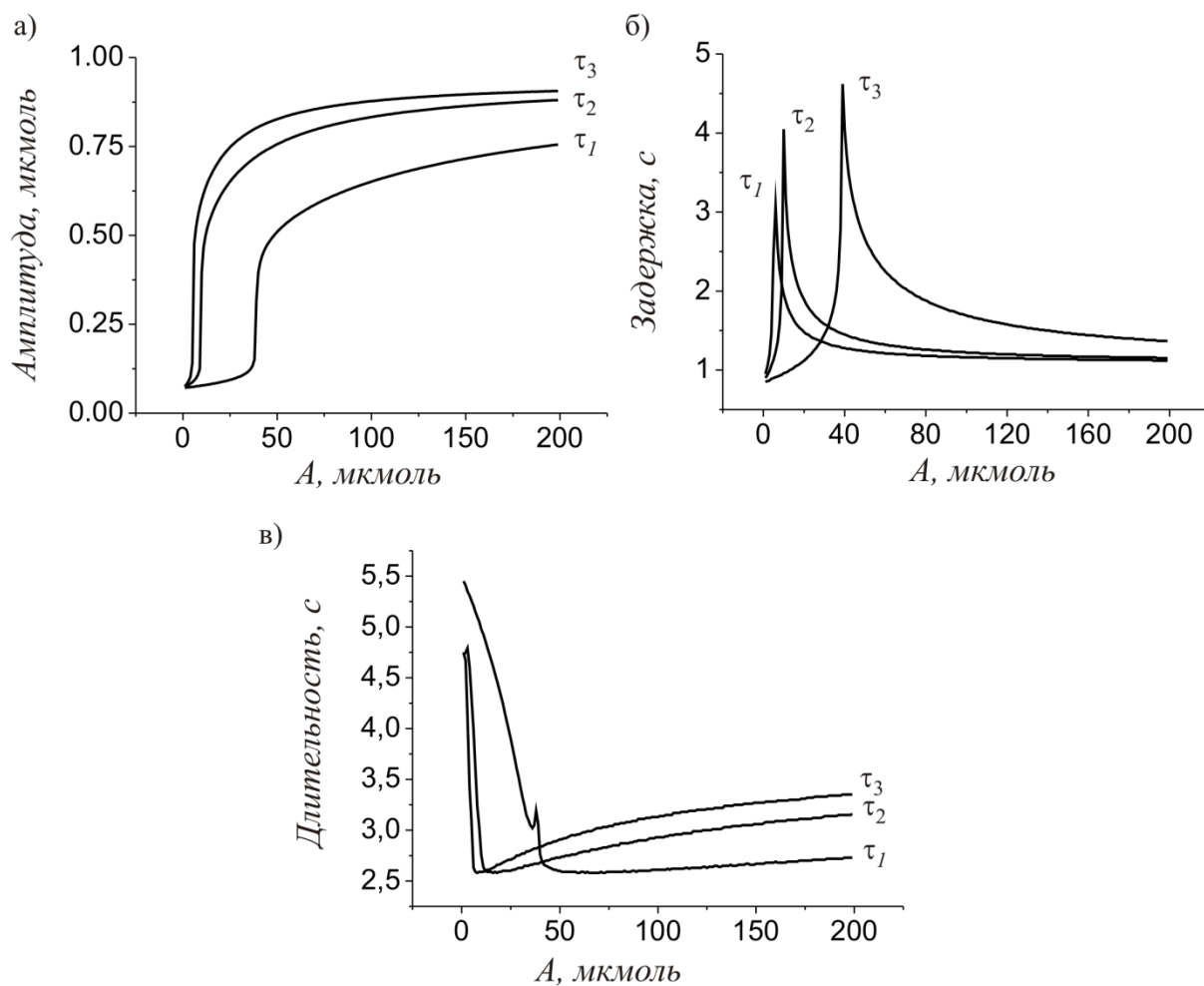


Рис. 1.6. Зависимости характеристик астроцитарных кальциевых ответов на стимуляцию коротким одиночным импульсом. Амплитуда (а), задержка (б) и длительность (в) кальциевого импульса в зависимости от амплитуды A воздействия. Различные кривые соответствуют трем различным значениям длительности внешнего стимула: $\tau_1 = 5$, $\tau_2 = 25$, $\tau_3 = 50$ мс при $IP3^* = 0.16$ мкмоль и $\nu_4 = 0.3$ мкмоль/с.

1.4 Динамические механизмы генерации Ca^{2+} колебаний в изолированном астроците под действием стимуляции последовательностью импульсов

До изучения динамических механизмов генерации Ca^{2+} колебаний астроцитом в ответ на стимуляцию последовательностью импульсов, рассмотрим случай воздействия на астроцит двух последовательных импульсов с межимпульсным интервалом T . Типичный вид астроцитарных кальциевых ответов представлен на Рис. 1.7. При больших значениях T (Рис. 1.7(а)) характерные реализации Ca^{2+} сигналов остаются неизменными, так как система успевает прийти в состояние равновесия и реагирует по-отдельности на каждый стимул. В этом случае астроцитарный ответ описывается характеристиками одиночной стимуляции, рассмотренной выше.

Уменьшение межимпульсного интервала T приводит к тому, что амплитуда Ca^{2+} отклика астроцита в ответ на второй импульс стимуляции уменьшается, а время задержки его генерации увеличивается (Рис. 1.7(б)). Это происходит потому, что на момент прихода второго стимулирующего воздействия, система не успевает релаксировать до состояния равновесия и концентрация ИТФ находится выше своего равновесного значения $IP3^*$. Соответствующая изображающая точка на фазовом портрете (Рис. 1.2) при этом оказывается в окрестности левой ветки кривой “нулевых наклонов по Ca ” существенно ниже исходного равновесного значения, соответствующего точки пересечения изоклин, и медленно поднимается вверх при фактически постоянных значениях концентрации Ca^{2+} . Таким образом, система находится в состоянии ниже равновесного в момент прихода второго стимулирующего воздействия и, как следствие, стимуляция такой же амплитуды вызывает меньшее превышение порога (Рис. 1.8), соответствующее меньшей амплитуде и большей задержке генерации Ca^{2+} импульса в астроците.

Биофизическая интерпретация этого эффекта также довольно прозрачна. На момент окончания кальциевого импульса IP3Rs на мембране ЭР преимущественно закрыты (см. Рис. 1.7 пунктирная линия), и происходит обратный перенос Ca^{2+} в ЭР посредством тока J_{pump} . Пока этот процесс не пришел к равновесному состоянию (Рис. 1.7(б)), очевидно, что для генерации повторного Ca^{2+} импульса требуется более интенсивное воздействие. В то время как малое число открытых IP3Rs, фактически, соответствует тому, что переменная Ca принимает значения ниже равновесного, что согласуется с описанием динамики изображающей точки на фазовой плоскости.

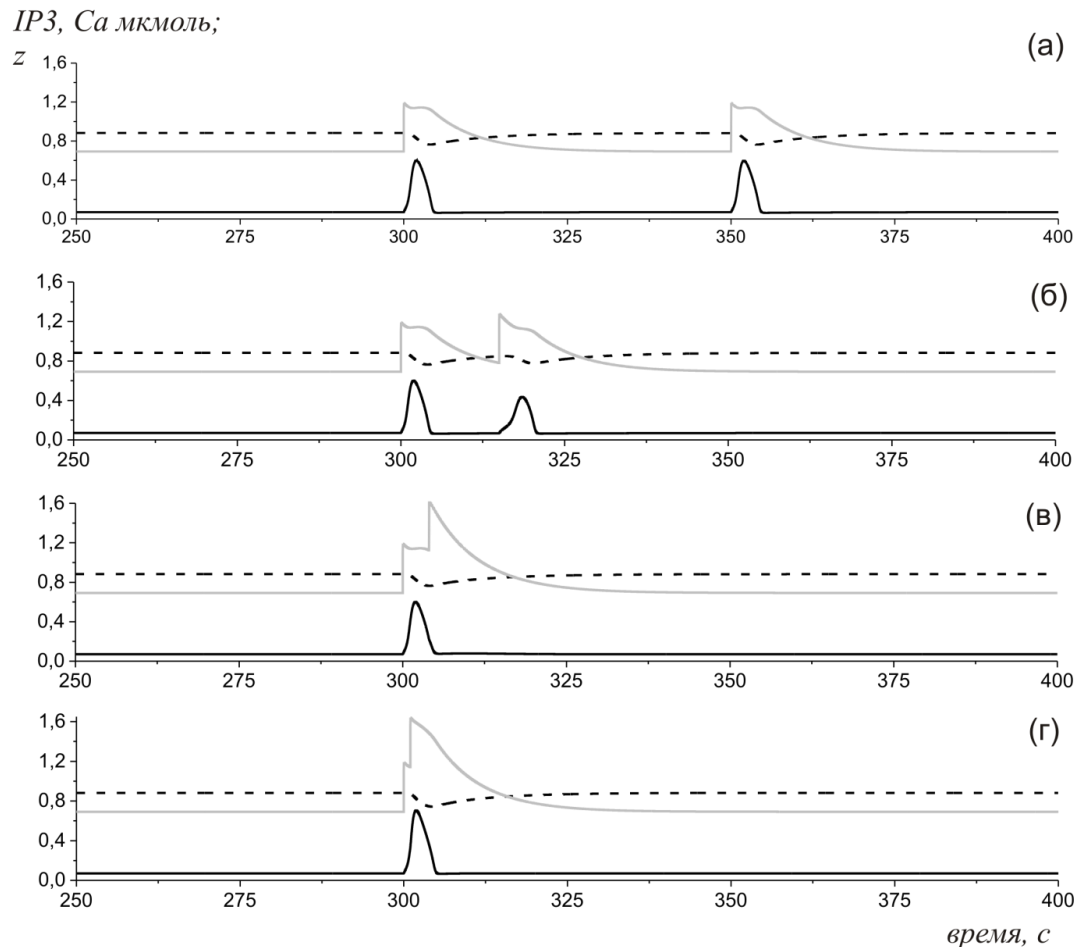


Рис. 1.7. Временные реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците при стимуляции парами импульсов с различным межимпульсным интервалом T ($A = 50$ мкмоль, $\tau = 100$ мс). Серой, черной и пунктирной кривыми показаны переменные IP3 , Ca и z ,

соответственно. а) Интервал следования импульсов существенно превышает характерное время релаксации, $T = 50$ с. б) Уменьшение амплитуды ответа при повторной стимуляции, $T = 15$ с. в) Отклик при интервале следования импульсов порядка длительности Ca^{2+} импульса, $T = 4$ с. г) Отсутствие импульсного ответа при интервале следования импульсов меньше длительности Ca^{2+} импульса, $T = 1$ с.

Если интервал между импульсами стимуляции, T , становится сравним с длительностью кальциевого ответа астроцита, то второй импульс не генерируется, однако эффективная длительность Ca^{2+} отклика увеличивается. На Рис. 1.8(б) приведена фазовая траектория в проекции на плоскость переменных (Ca, z) . При дальнейшем уменьшении интервала T отклик системы становится неотличим от отклика на единичный стимул Рис. 1.7(г). Для случаев интервалов короче характерной длительности Ca^{2+} импульсов, астроцит перестает “разделять” отдельные импульсы, отвечая на них как на одиночный стимул с некоторой эффективной интенсивностью. При этом, определяющая динамические режимы генерации ответа системы, внутриклеточная концентрация ИТФ меняется несущественно на малых интервалах следования стимулов и может характеризоваться некоторым эффективным значением.

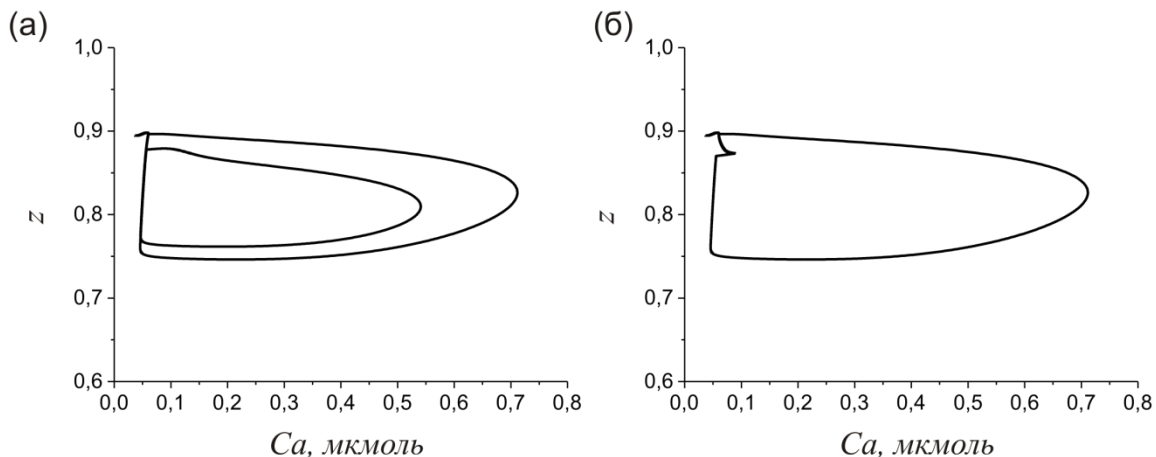


Рис. 1.8. Фазовые траектории кальциевого импульса в проекции на плоскость (Ca, z) для значений межимпульсного интервала T меньше: (а) времени релаксации системы и (б) характерной длительности Ca^{2+} импульса.

Далее рассмотрим механизмы генерации кальциевых импульсов в рассматриваемой модели астроцита в ответ на стимуляцию периодической последовательностью прямоугольных импульсов с интервалом следования T , амплитудой A и длительностью τ . По аналогии со случаем стимуляции парными импульсами при больших значениях межимпульсного интервала T , превышающих время релаксации для концентрации ИТФ, астроцит будет генерировать одинаковые Ca^{2+} импульсы, неотличимые от отклика на единичный стимул (Рис. 1.9(a)).

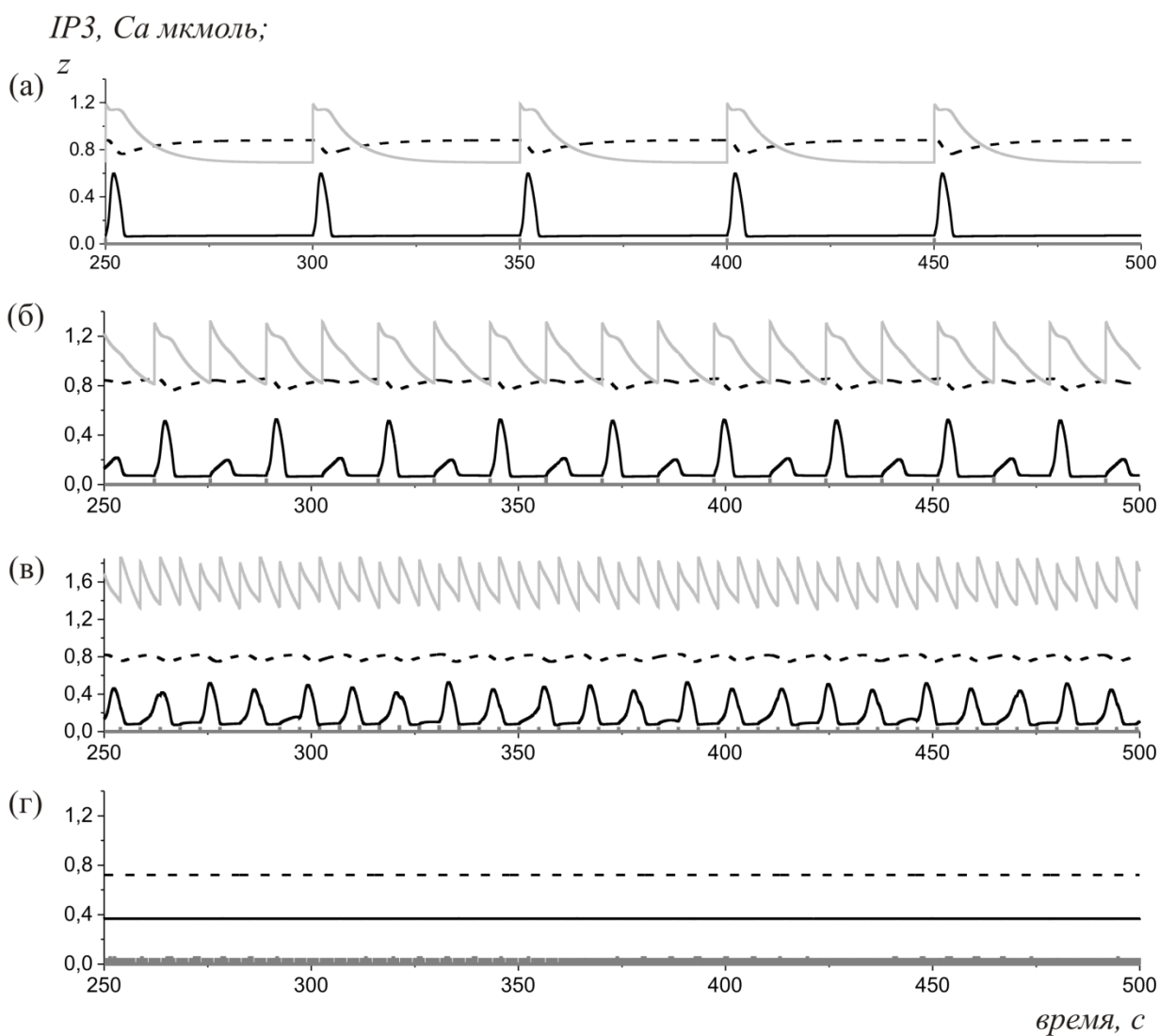


Рис. 1.9. Временные реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при воздействии на астроцит периодическими импульсами с амплитудой $A = 50 \mu\text{моль}$, длительностью $\tau = 100$

мс при различных значениях межимпульсных интервалов T . Серой, черной и пунктирной кривыми изображены значения переменных $IP3$, Ca и z соответственно. (а) Межимпульсный интервал больше времени релаксации, $T=50$ с; (б) Ca^{2+} ответ на половинной частоте, чередование импульсов большой и малой амплитуды, $T = 13.5$ с; (в) нерегулярный отклик, период следования стимулов порядка длительности одиночного Ca^{2+} импульса, $T=4.8$ с; (г) внутриклеточная концентрация Ca^{2+} квазистационарна, $T = 0.5$ с.

При рассмотрении меньших значений межимпульсных интервалов T , сопоставимых с характерными временами релаксации динамических переменных модели, вид астроцитарного Ca^{2+} ответа меняется. Последовательная стимуляция астроцита приводит к формированию сложных и нерегулярных кальциевых сигналов (см. Рис. 1.9(б, в)). При дальнейшем уменьшении периода следования стимулирующих импульсов приводит к тому, что внутриклеточная концентрация кальция становится квазистационарной (Рис. 1.9(г)). Медленная динамика внутриклеточных процессов усредняет высокочастотное импульсное воздействие и приводит к выравниванию уровня внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . При этом квазистационарный уровень концентрации ИТФ определяется средней интенсивностью воздействия.

Бифуркационные переходы будем исследовать посредством построения однопараметрической бифуркационной диаграммы (Рис. 1.10(а)) распределения максимальных значений концентрации Ca^{2+} . При уменьшении периода следования стимулов T происходит удвоение периода Ca^{2+} колебаний. Далее, при $T=7$ динамика рассматриваемой модели переходит в режим сложного отклика, соответствующего некоторому диапазону значений амплитуд кальциевых сигналов. Кроме этого, присутствуют “окна периодичности”, в которых амплитуды Ca^{2+} ответов принимают одно или несколько фиксированных значений. Изменение амплитуды Ca^{2+} импульсов сопровождается изменением времени задержки генерации отклика относительно стимула. Для определенности, временем задержки будем называть временной интервал между

моментом прихода стимула и максимумом импульса Ca^{2+} . Бифуркационная диаграмма распределения времен задержек представлена на Рис. 1.10(б). Отметим схожесть структуры диаграммы со структурой диаграммы амплитуд Ca^{2+} колебаний. Близкие к нулю значения задержки соответствуют отсутствию отклика, при этом внутриклеточная концентрация Ca^{2+} монотонно спадает до прихода следующего стимула.

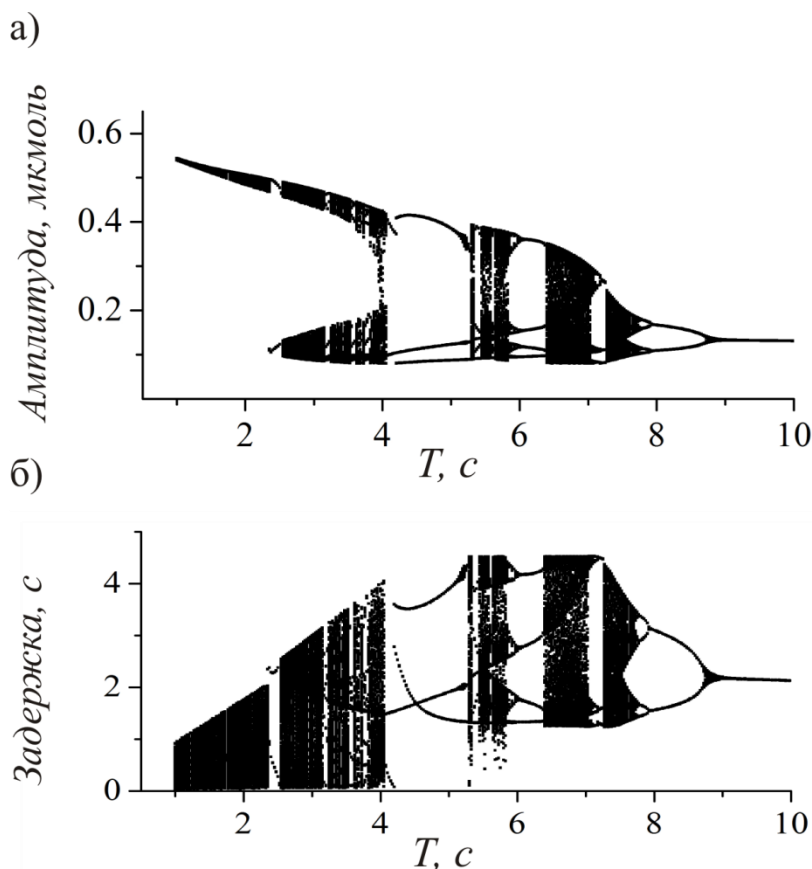


Рис. 1.10. Однопараметрические бифуркационные диаграммы кальциевой сигнализации астроцита под воздействием периодических стимулов с периодом следования импульсов T при $A = 25$ мкмоль, $\tau = 10$ мс, $IP3^* = 0.16$ мкмоль, $\nu_4 = 0.3$ мкмоль/с. (а) – эволюция максимальной амплитуды Ca^{2+} импульсов; (б) – распределение времен задержек генерации Ca^{2+} импульсов.

Механизм возникновения сложной динамики может быть проиллюстрирован на примере проекции (Ca, z) отображения Пуанкаре, порождаемого фазовыми траекториями неавтономной модели. В этом

отображении неподвижные точки соответствуют вынужденной синхронизации астроцита, замкнутые инвариантные кривые соответствуют квазипериодическим и периодическим режимам, хаотические аттракторы - сложным нерегулярным сигналам.

Присутствие в отображении (Рис. 1.11(а)) замкнутой инвариантной кривой соответствует существованию в расширенном фазовом пространстве устойчивого инвариантного тора. Движение по этой кривой является квазипериодическим и формирует непрерывный континуум точек при $t \rightarrow \infty$. Увеличение интервала между стимулами приводит к разрушению инвариантного тора и хаотизации движений (Рис. 1.11(г)). Обратим внимание, что форма инвариантной кривой также зависит от интервала T , что является следствием появления подпороговых колебаний между откликами на конкретный стимул.

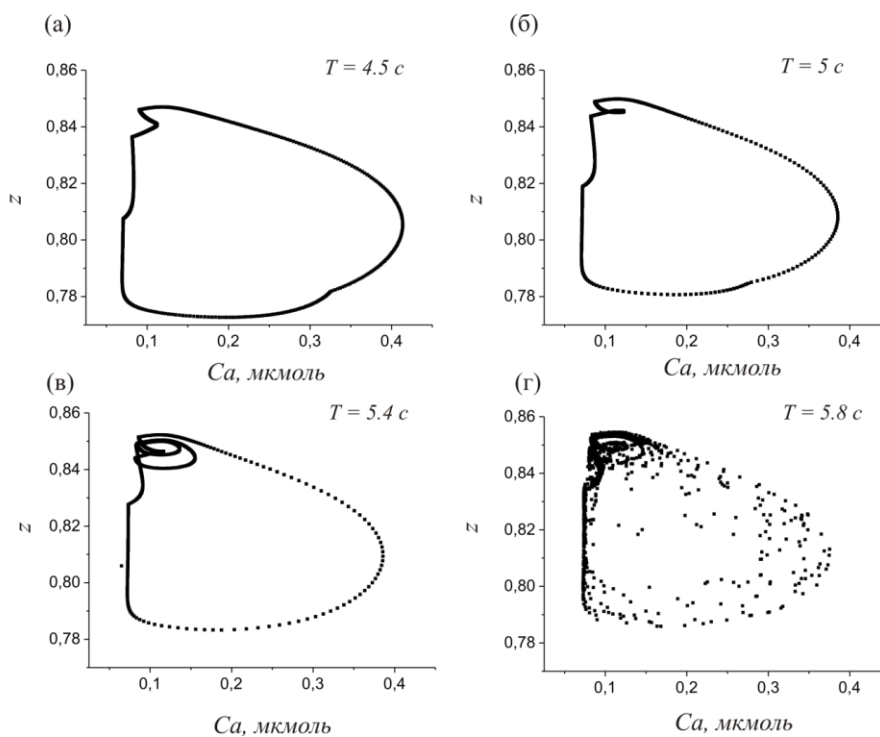


Рис. 1.11. Отображения Пуанкаре для решений модели (1.1) при $A = 25$ мкмоль, $\tau = 10$ мс, $IP3^* = 0.16$ мкмоль, $v_4 = 0.3$ мкмоль/с для различных интервалов T следования импульсов стимула.

1.5. Выводы и результаты

В данной главе исследуются особенности автономной динамики астроцита при изменении контрольных параметров и динамические механизмы генерации вынужденных колебаний при воздействии на астроцит импульсными сигналами. В результате бифуркационного анализа были выявлены следующие черты Ca^{2+} динамики астроцитов. Механизм генерации сигналов в изолированных клетках обладает пороговыми свойствами. При превышении порогового значения внешними химическими воздействиями происходит возбуждение одиночного Ca^{2+} импульса, после чего система возвращается в устойчивое состояние равновесия. В отличие от динамических характеристик нейронов, амплитуда Ca^{2+} импульсов монотонно возрастает при увеличении интенсивности воздействия. При увеличении концентрации внутриклеточного вторичного мессенджера ИТФ астроцит переходит в автоколебательный режим, связанный с мягким рождением устойчивого предельного цикла. При высоких концентрациях предельный цикл исчезает через бифуркацию двухкратного цикла. Воздействие на астроцит периодической последовательностью импульсов приводит к возникновению сложной динамики, механизмы которой связаны с возникновением и разрушением (или потерей устойчивости) инвариантных торов в расширенном фазовом пространстве.

В первой главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

Показано, что периодическая активность нейронной сети и вызванная ей последовательная стимуляция астроцита приводит к формированию нерегулярных кальциевых сигналов сложной формы.

ГЛАВА 2. Изучение динамических эффектов генерации Ca^{2+} сигналов в биофизической модели взаимодействующих астроцитов

Результаты данной главы опубликованы в статьях (Матросов и др., 2012; Matrosov et al., 2019).

В данной главе рассматриваются динамические механизмы возникновения Ca^{2+} сигналов в биофизической модели ансамбля астроцитов. В системе трех взаимодействующих клеток исследуются бифуркационные переходы, приводящие к генерации Ca^{2+} колебаний за счет диффузии, изучаются основные механизмы разрушения соответствующих им предельных циклов и перехода системы в режим генерации хаотических Ca^{2+} колебаний.

Подобно нейронам, астроциты в мозге также формируют сети (Verkhatsky and Butt, 2007). Согласно экспериментальным данным, связь между клетками осуществляется преимущественно локально (с ближайшими соседями) через щелевые контакты (в англ. gap junctions) (Halassa et al., 2007). Эти контакты формируются специфическими белками – коннексинами Cx43, проницаемыми избирательно для молекул ИТФ. Поток ИТФ между соседними клетками пропорционален градиенту концентраций. Таким образом, взаимодействие между астроцитами имеет диффузионный характер и описывается моделями типа «реакция-диффузия».

В данной главе детально изучаются биофизические механизмы возникновения Ca^{2+} сигналов в ансамбле диффузионно-связанных астроцитов, а также свойства этих сигналов, обусловленные параметрами связей. В моделях сетей взаимодействующих астроцитов установлено, что увеличение коэффициента связи между клетками может привести к потере устойчивости однородного состояния и возникновению спонтанных квазисинусоидальных колебаний (Kazantsev, 2009; Казанцев, Воробьев 2009). Возможность синхронизации колебаний астроцитов показана как экспериментально, так и

теоретически (Ullah et al., 2006; Matrosov, Kazantsev 2011). Показано, в частности, что в зависимости от значений контрольных параметров в системе реализуются мультистабильные режимы, связанные с сосуществованием в фазовом пространстве устойчивых предельных циклов, инвариантных торов и хаотических аттракторов различной структуры, соответствующих в исходной модели различным режимам синхронизации между Ca^{2+} колебаниями в астроцитах.

2.1 Модель ансамбля астроцитов с учетом диффузионной связи

Динамика ансамбля астроцитов с учетом диффузионной связи при отсутствии внешних возмущений описывается системой уравнений (Kazantsev, 2009; Matrosov, Kazantsev 2011):

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]_{ij}}{dt} &= J_{IP3} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out}, \\ \frac{dz_j}{dt} &= \frac{z_{\infty} - z_j}{\tau_z}, \\ \frac{d[IP_3]_j}{dt} &= J_{PLC\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3]_j - [IP_3^*]) + d_{IP3} ([IP_3]_{j-1} - 2[IP_3]_j + [IP_3]_{j+1}), \end{aligned} \quad (2.1)$$

где $j = 1, 2, \dots, N$ - номер клетки. Все обозначения модели (2.1) совпадают с обозначениями модели кальциевой динамики в изолированном астроците (1.1-1.15) рассматриваемой в первой главе диссертации. Разница между моделями заключается в том, что для описания межклеточного взаимодействия в систему (2.1) входит описание диффузионного тока молекул ИТФ. Диффузионный поток молекул ИТФ аддитивно входит в правую часть дифференциального уравнения для концентрации ИТФ и пропорционален градиенту концентраций. Параметр d_{IP3} обозначает скорость диффузии молекул ИТФ между клетками. В качестве контрольных параметров для бифуркационного анализа механизмов возникновения Ca^{2+} сигналов в ансамбле астроцитов были выбраны $\nu_4 \sim 0.3 \dots 2.0$

мкмоль·с⁻¹ и $d_{IP3} \sim 0.01 \dots 1.0 \text{ с}^{-1}$. Согласно экспериментальным данным (Halassa et al., 2007), связь между астроцитами осуществляется преимущественно локально. Предполагалось, что каждый астроцит взаимодействует только с двумя ближайшими соседями, за исключением граничных элементов, имеющих одного соседа, $IP3_0 = IP3_1$, $IP3_{N+1} = IP3_N$. Схема рассматриваемой модели представлена на Рис. 2.1.

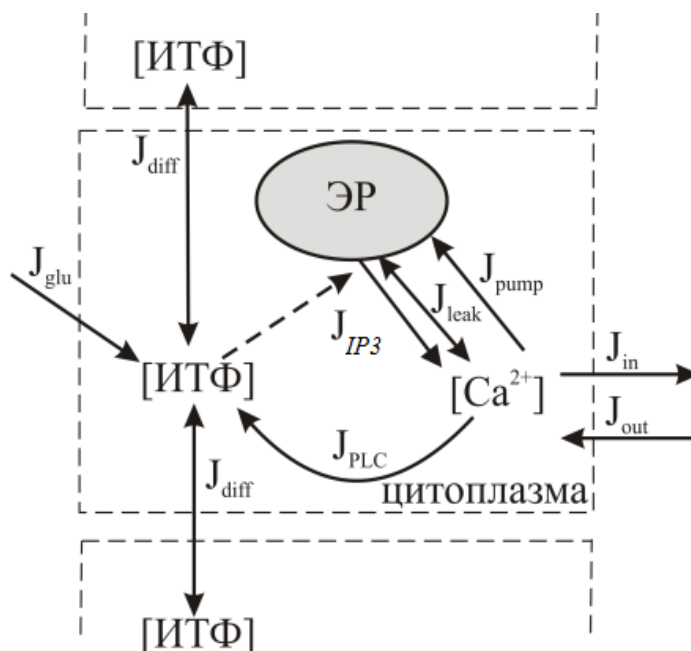


Рис. 2.1. Схема модели кальциевой динамики астроцита взаимодействующего с соседними клетками посредством диффузии молекул ИТФ.

2.2 Эффекты диффузионного взаимодействия астроцитов

Рассмотрим динамику связанных астроцитов (2.1) при $d_{IP3} > 0$. Отметим, что, как следует из анализа динамики изолированного астроцита, изменения концентрации ИТФ могут привести к возникновению Ca^{2+} импульсов. Диффузия ИТФ, с одной стороны, приводит к выравниванию концентраций в соседних клетках и, как следствие, может привести к синхронизации Ca^{2+} колебаний в астроцитах. С другой стороны, этот механизм, как показано в работах (Kazantsev, 2009; Казанцев, Воробьев 2009), может привести к неустойчивости и возникновению спонтанных Ca^{2+} колебаний в сети астроцитов, не обладающих

собственной колебательной активностью (находящихся в возбужденном режиме). Рассмотрим бифуркационные сценарии возникновения таких колебаний.

2.2.1 Структура пространства параметров и некоторые свойства автоколебательных режимов

На Рис. 2.2 представлено разбиение плоскости параметров (d_{IP3}, v_4) модели (2.1) на области с различным динамическим поведением. Оно получено путем численного моделирования, основанного на методах качественной теории динамических систем (Шильников и др., 2004; Шильников и др., 2009) с использованием программного комплекса ДНС (Матросов 2002). Границами выделенных областей являются бифуркационные кривые аттракторов.

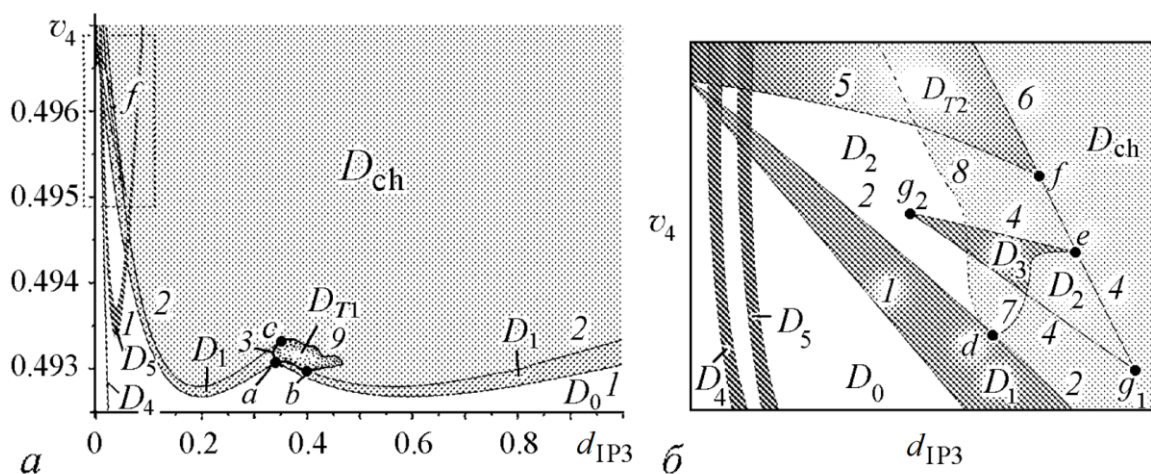


Рис. 2.2 (а) - структура плоскости параметров (d_{IP3}, v_4) модели (2.1) в случае $N = 3$. (б) - качественное изображение фрагмента, ограниченного на рис. 2.2 (а) пунктирной линией.

В области D_0 единственным аттрактором модели является состояние равновесия O_1 с координатами $IP3_j^*$, Ca_j^* , z_j^* , $j=1, \dots, N$, которые определяют концентрации ИТФ, Ca^{2+} и долю открытых Ca^{2+} -зависимых каналов на ЭР, соответственно. В ансамбле идентичных элементов значения $IP3_j^*$, Ca_j^* , z_j^* не зависят от d_{IP3} , поэтому они не меняются при вариациях j . Границей области D_0 служит кривая $v_4 = v_4^h(d_{IP3})$, соответствующая смене устойчивости O_1 через

бифуркацию Андронова-Хопфа (*линия 1*). Первая ляпуновская величина на кривой v_4^h отрицательна, поэтому граница области D_0 является безопасной (Баутин, 1984). Заметим, что состояние равновесия O_1 меняет свою устойчивость три раза. Первый раз это происходит при пересечении *линии 1*, здесь состояние равновесия O_1 типа $\{9,0\}$ – устойчивый фокус – становится седло-фокусом типа $\{7,2\}$. Состояние равновесия n -мерного фазового пространства имеет тип $\{p, q = n - p\}$, если соответствующее ему характеристическое уравнение имеет p корней в левой полуплоскости и q корней в правой полуплоскости, то есть значения p и q определяют размерности устойчивого и неустойчивого многообразий (Афраймович и др., 1985). Эта смена устойчивости сопровождается мягким рождением устойчивого предельного цикла L_0 . Вторая смена устойчивости O_1 меняет тип состояния равновесия $\{7,2\}$ на $\{5,4\}$, третья – $\{5,4\}$ на $\{3,6\}$. Вторая и третья бифуркации Андронова-Хопфа приводят к рождению седловых предельных циклов, которые принципиального влияния на динамику ансамбля не оказывают. Бифуркационные кривые второй и третьей смены устойчивости O_1 на Рис. 2.2(а) не приведены, здесь лишь отмечена точка a , где состояние равновесия O_1 имеет две пары чисто мнимых корней, динамические перестройки окрестности этой точки более сложные, чем в окрестности бифуркационной кривой с одной парой чисто мнимых корней.

Отметим, что цикл L_0 (как и другие устойчивые предельные циклы модели ансамбля) определяет режим регулярных периодических колебаний элементов ансамбля, в котором все элементы ансамбля колеблются на одной частоте – частоте предельного цикла. Что касается амплитуд и фаз колебаний элементов ансамбля, то они для различных элементов могут существенно отличаться друг от друга, поскольку эти характеристики определяются проекциями предельного цикла на соответствующие локальные подпространства фазовых переменных элементов ансамбля. Эти проекции для отдельных элементов ансамбля могут

практически вырождаться в точку, что соответствует вырождению колебаний в отдельных элементах ансамбля.

Область D_1 существования аттрактора L_0 ограничена бифуркационными кривыми: $v_4 = v_4^h(d_{IP3})$ – Андронова-Хопфа; $v_4 = v_4^{c1}(d_{IP3})$ и $v_4 = v_4^{c2}(d_{IP3})$ – двухкратного и трехкратного предельных циклов (*линия 2*); $v_4 = v_4^n(d_{IP3})$ – Неймарка-Сакера (*линия 3*). Кривая v_4^h по d_{IP3} не всегда определена однозначно. Из Рис. 2.2(а) видно, что существует такой интервал по параметру v_4 , на котором при увеличении коэффициента диффузии d_{IP3} колебания сначала появляются, потом пропадают, далее вновь появляются и опять пропадают. Несмотря на то, что механизм возникновения автоколебаний в обоих случаях одинаков (бифуркация Андронова-Хопфа), свойства возникающих колебаний различны и зависят от участка бифуркационной кривой v_4^h , на котором происходит смена устойчивости O_1 .

В малой окрестности бифуркационной кривой v_4^h слева от точки a в автоколебательном режиме переменные $IP3_1$ и $IP3_3$ колеблются синфазно, а $IP3_2$ по отношению к $IP3_1$ ($IP3_3$) колеблется в противофазе, справа от точки a в автоколебательном режиме переменные $IP3_1$ и $IP3_3$ колеблются в противофазе, а рассогласование фаз колебаний переменных $IP3_2$ и $IP3_1$ ($IP3_3$) не кратно π . По мере удаления от *линии 1* амплитуда цикла L_0 растет, при этом слева от точки a синхронность колебаний $IP3_1$ и $IP3_3$ сохраняется, а справа от точки a противофазная синхронизация $IP3_2$ и $IP3_1$ ($IP3_3$) нарушается.

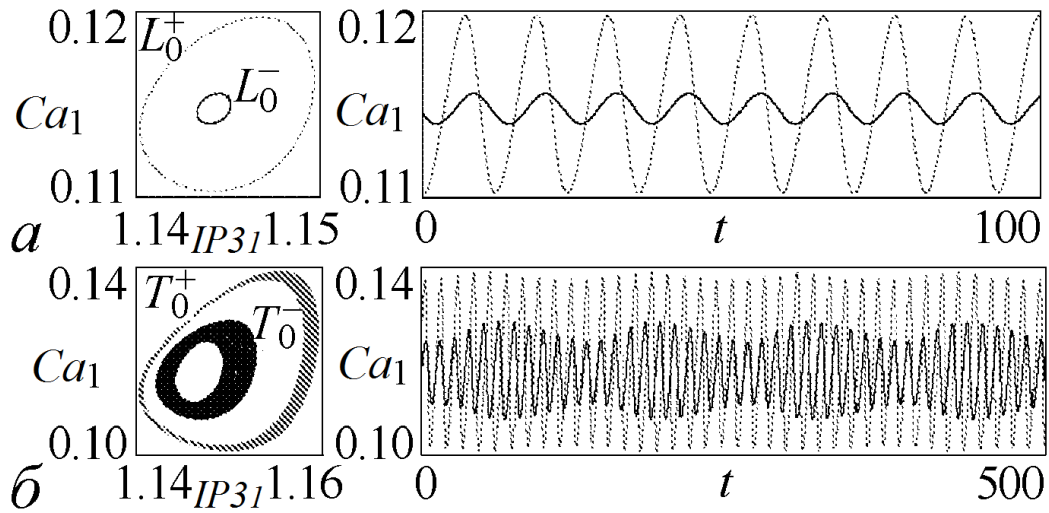


Рис. 2.3. Проекция предельных циклов L_0^+ и L_0^- (а), инвариантных торов T_0^+ и T_0^- (б).

В точках b и c цикл L_0 имеет два мультипликатора, равных единице. Эти точки являются концевыми для бифуркационных кривых v_4^n , v_4^{c1} и v_4^{c2} . В точке d бифуркация двухкратного предельного цикла (касательная бифуркация) трансформируется в бифуркацию трехкратного предельного цикла (бифуркацию типа «вилка»). В этой же точке берет начало кривая $v_4 = v_4^{n1}(d_{IP3})$, отвечающая бифуркации Неймарка-Сакера (линия 7).

При выходе из области D_1 через *линию 2* между точками c и d , а также правее точки b цикл L_0 исчезает, при этом в фазовом пространстве модели (2.1) появляется хаотический аттрактор. Если выходить из области D_1 через *линию 2* слева от точки d , цикл L_0 теряет устойчивость, порождая пару устойчивых предельных циклов L_0^+ и L_0^- (Рис. 2.3(а)). Синхронность колебаний переменных x_1, y_1, z_1 и x_3, y_3, z_3 , свойственная предельному циклу L_0 , на циклах L_0^+ и L_0^- отсутствует. Предельные циклы $L_0^-(x_1^-, y_1^-, z_1^-, x_2, y_2, z_2, x_3^-, y_3^-, z_3^-)$ и $L_0^+(x_1^+, y_1^+, z_1^+, x_2, y_2, z_2, x_3^+, y_3^+, z_3^+)$ инвариантны относительно замены $\Pi_1 : (x_1^-, y_1^-, z_1^-, x_3^-, y_3^-, z_3^-) \leftrightarrow (x_3^+, y_3^+, z_3^+, x_1^+, y_1^+, z_1^+)$. Из Рис. 2.3(а) видно, что в проекции на плоскость (x_1, y_1) размер предельного цикла L_0^+ больше, чем размер

L_0^- , однако в силу преобразования Π_1 этот эффект меняется на противоположный при проецировании циклов на плоскость (x_3, y_3) , в этой проекции размер предельного цикла L_0^- больше, чем размер L_0^+ .

При выходе из области D_1 через *линию 3* (см. Рис. 2.2(a)) цикл L_0 теряет устойчивость, порождая устойчивый тор T_0 (Рис. 2.4). Тор T_0 существует при значениях параметров из области D_{T_1} на Рис. 2.2(a). Разрушение тора T_0 происходит при пересечении *линии 9*, оно сопровождается возникновением хаотического аттрактора с амплитудой колебаний, в несколько раз превышающей амплитуду колебаний на торе T_0 , то есть в ансамбле возникают колебания, характеризующие высокую концентрацию ИТФ и, следовательно, кальция.

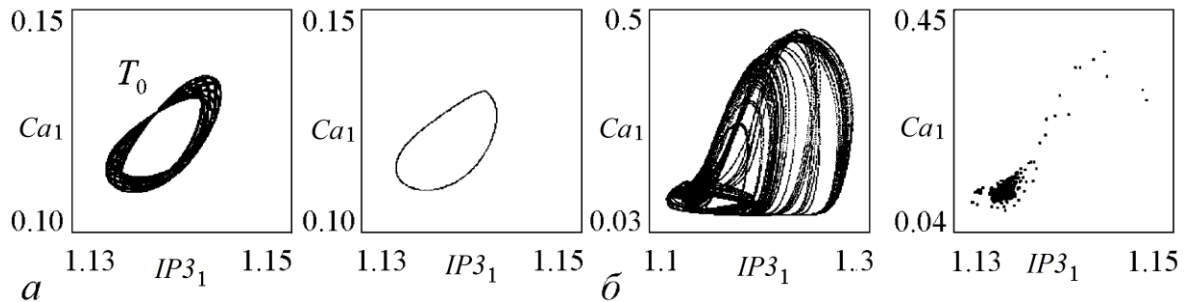


Рис. 2.4. Проекция фазового портрета и отображения Пуанкаре инвариантного тора T_0 при значениях параметров $v_4 = 0.4931$, $d_{IP3} = 0.450$ (a) и хаотического аттрактора, возникшего в результате разрушения тора T_0 при значениях параметров $v_4 = 0.4931$, $d_{IP3} = 0.454$ (б).

Циклы L_0^+ и L_0^- существуют при значениях параметров из области D_2 , ограниченной бифуркационными кривыми: v_4^{c2} – трехкратного предельного цикла (*линия 2* левее точки d на Рис. 2.2, б); $v_4 = v_4^{c3}(d_{IP3})$ – двухкратных предельных циклов (*линия 4*); $v_4 = v_4^{n1}(d_{IP3})$, $v_4 = v_4^{n2}(d_{IP3})$ – Неймарка-Сакера (*линии 5,7*). Кривая v_4^{c3} располагается между точками e и f , где выполняются условия нейтральности, при этом она содержит точки g_1 и g_2 , отвечающие бифуркации сборки. В результате бифуркаций сборки на плоскости

параметров появляется область D_3 , где система (2.1) имеет четыре предельных цикла: L_0^+ , L_0^- , L_1^+ и L_1^- . Циклы L_1^+ и L_1^- инвариантны относительно преобразования Π_1 , по сравнению с циклами L_0^+ и L_0^- их размеры меньше.

При выходе из области D_2 через *линию 4* циклы L_0^+ и L_0^- исчезают, фазовые траектории из их окрестности устремляются к одному из аттракторов, которые появляются в фазовом пространстве системы (2.1) при значениях параметров на *штрих-пунктирной линии 8* еще до кризиса аттракторов L_0^+ и L_0^- . Таким образом, при выходе из области D_2 через *линию 4* смена динамического режима осуществляется жестко, при этом могут возникать как хаотические колебания, синхронизированные по фазовым переменным первого и третьего элементов ($IP3_1 = IP3_3, Ca_1 = Ca_3, z_1 = z_3$), так и асинхронные колебания. В последнем случае колебания могут быть как регулярными, так и хаотическими. На Рис. 2.5 приведены проекции фазовых портретов и осциллограммы автоколебательных режимов, которые определяют мультистабильное поведение ансамбля. Колебания на аттракторах L_0^- , L_0^+ , SA_{13} инвариантны относительно преобразования Π_1 , а движения по циклу L_4 – неинвариантны.

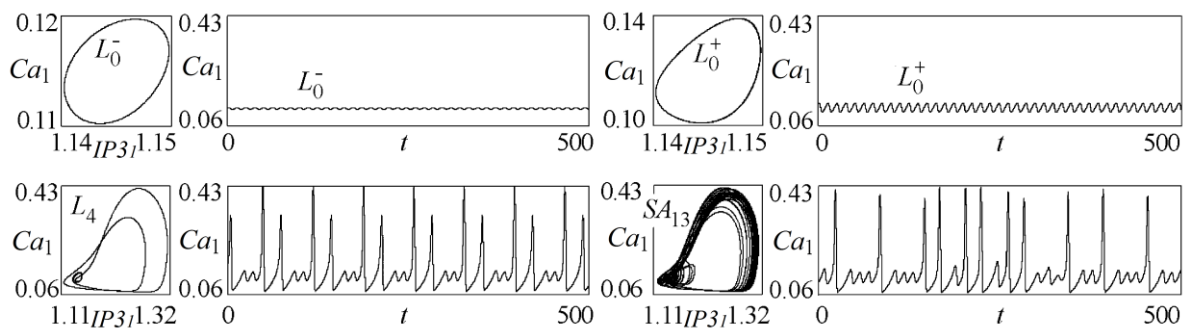


Рис. 2.5. Осциллограммы автоколебательных режимов модели (2.1) при $v_4 = 0.4954$, $d_{IP3} = 0.046$.

При выходе из области D_2 через *линии 5, 7* циклы L_0^+ и L_0^- теряют устойчивость, в результате возникают устойчивые торы T_0^+ и T_0^- инвариантные относительно преобразования Π_1 (см. Рис. 2.3(б)). *Линия 7* соединяет точки d и

e, линия 5 начинается в точке, разделяющей автоколебательный и возбудимый режимы парциального элемента (бифуркация Андронова-Хопфа модели (2.1) при $d_{IP3} = 0$), и оканчивается в точке *f*. Торы T_0^+ и T_0^- существуют при значениях параметров из областей D_{T2} . Область D_{T2} , примыкающая к линии 7, мала, поэтому на Рис. 2.2 она не отмечена. Исчезновение торов T_0^+ и T_0^- происходит либо в результате слияния с неустойчивыми торами (на линии б), либо в результате потери гладкости, при этом модель (2.1) переключается на регулярный или хаотический аттракторы.

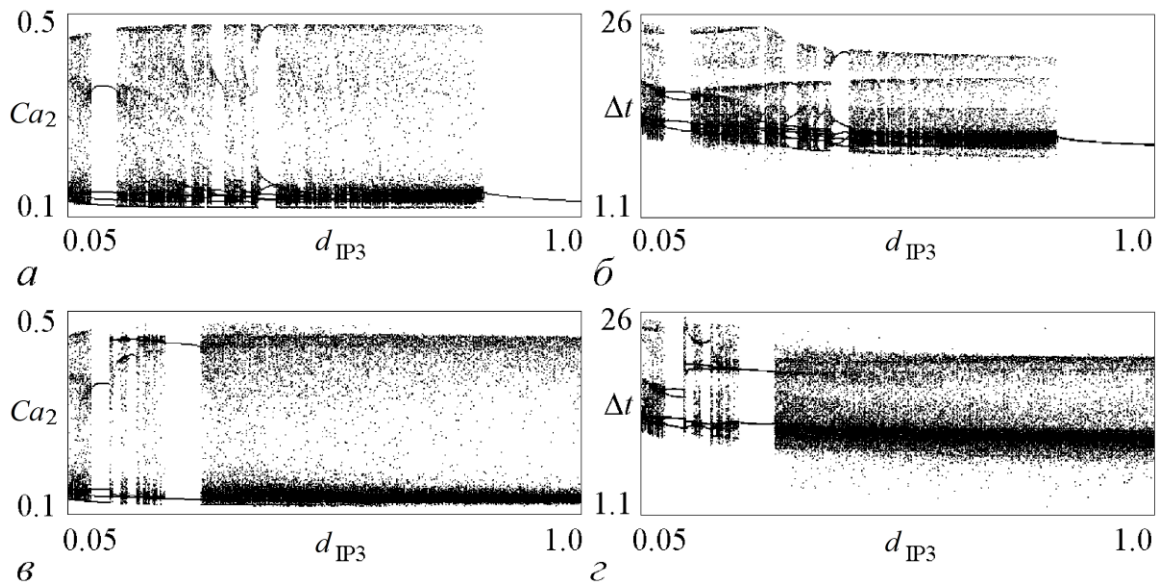


Рис. 2.6. Эволюция максимумов переменной Ca_2 и межимпульсных интервалов Δt при увеличении (*a*, *б*) и уменьшении (*в*, *г*) параметра связи d_{IP3} в случае $v_4 = 0.495$.

Область D_{ch} существования аттракторов с большой амплитудой на Рис. 2.2 выделена серым цветом, она ограничена линиями 2,8,9. Установлено, что область D_{ch} является областью мультистабильного поведения. Здесь одновременно можно наблюдать как хаотические аттракторы с различной топологией, так и регулярные движения. Структуру области D_{ch} характеризуют однопараметрические бифуркационные диаграммы, приведенные на Рис. 2.6. Диаграммы на Рис. 2.6(а,в) отражают эволюцию распределения концентрации кальция при изменении силы связи d_{IP3} , диаграммы на Рис. 2.6(б,г) –

распределение межимпульсных интервалов. При построении диаграмм на Рис. 2.6(а,б) исходное состояние определял предельный цикл L_0 . При увеличении d_{IP3} этот предельный цикл исчезает, порождая «симметричный» хаотический аттрактор SA_1 (Рис. 2.7(а)). Этот аттрактор располагается на инвариантном многообразии синхронизации, $W_{S13} = \{IP3_1 = IP3_3, Ca_1 = Ca_3, z_1 = z_3\}$. С ростом d_{IP3} движения модели (2.1) становятся регулярными, а синхронное поведение нарушается, однако при дальнейшем увеличении силы связи синхронные хаотические колебания появляются вновь и сохраняются вплоть до регуляризации колебаний. Появляющиеся регулярные колебания также принадлежат многообразию W_{S13} . Диаграммы на Рис. 2.6(в,г) построены при уменьшении d_{IP3} . Здесь в качестве начального состояния системы (2.1) использовался «асимметричный» хаотический аттрактор SA_2 (Рис. 2.7(б)), который при $d_{IP3} = 1$ существует совместно с регулярным симметричным аттрактором. В интервале $d_{IP3} \in (0.05; 0.13)$ движения на Рис. 2.7(б) принадлежат многообразию W_{S13} .

При значениях параметров из области D_4 в фазовом пространстве модели (2.1) существует устойчивый предельный цикл L_4 (Рис. 2.8(а)). Область D_5 отвечает существованию устойчивого цикла L_5 инвариантного относительно Π_1 (Рис. 2.8(б)). Циклы L_4 и L_5 появляются в результате касательной бифуркации, они могут трансформироваться в хаотические аттракторы по сценарию Фейгенбаума, а также терять устойчивость через бифуркацию Неймарка-Сакера. Характерной особенностью циклов L_4 и L_5 , а также сформированных на их основе хаотических аттракторов, является то, что они имеют большие размеры, то есть определяют импульсы с высокими (надпороговыми) значениями концентрации кальция.

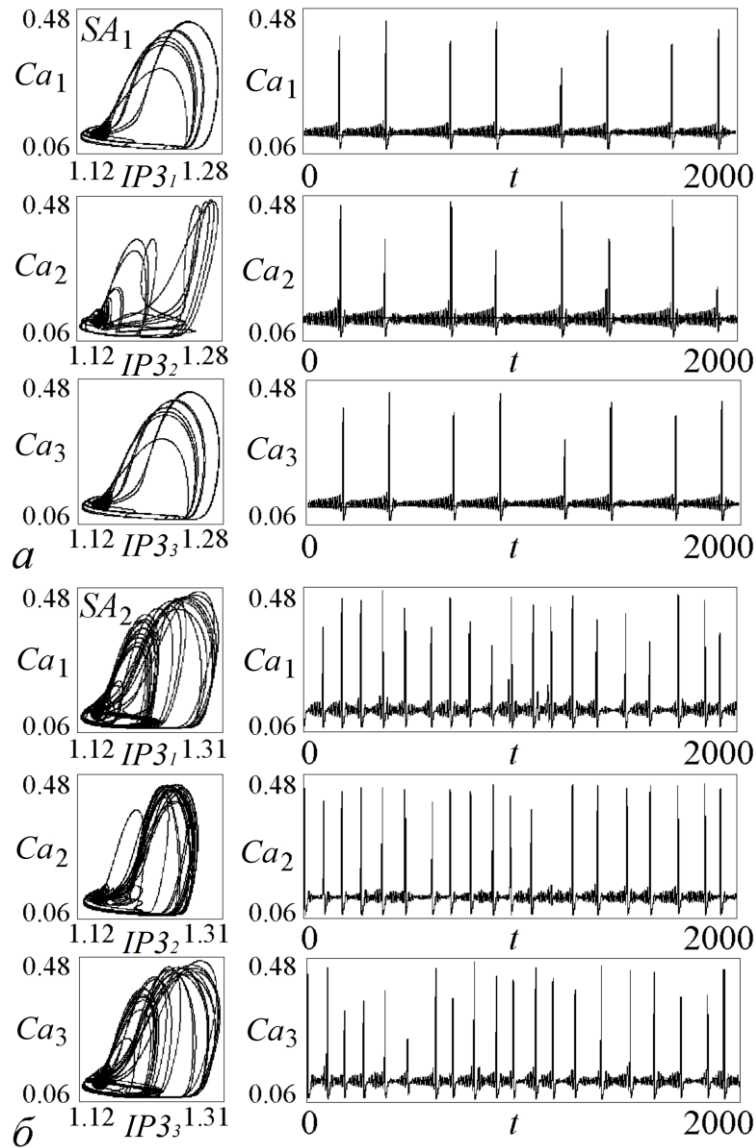


Рис. 2.7. Примеры хаотических аттракторов модели (2.1) при значениях параметров из области D_{ch} .

Примечательно, что циклы L_4 и L_5 могут появляться в фазовом пространстве модели (2.1) до бифуркации Андронова-Хопфа, то есть в ансамбле автоколебательные режимы могут существовать совместно со стационарным режимом, определяемым состоянием равновесия O_1 .

Из представленного выше бифуркационного анализа следует, что плоскость параметров (d_{IP3}, v_4) модели (2.1) содержит две большие области: область D_0 , где концентрации ИТФ и Ca^{2+} с течением времени не меняются, и область D_{ch} , в

которой наблюдается Ca^{2+} активность, то есть концентрация Ca^{2+} не стационарна, на определенных интервалах времени она может достигать достаточно больших значений; эти изменения, как правило, имеют хаотический характер. Области D_0 и D_{ch} разделены узкой полосой существования регулярных и квазирегулярных колебаний малой амплитуды. В этой полосе допускается неоднозначное поведение модели (2.1), обусловленное одновременным существованием нескольких устойчивых регулярных (квазирегулярных) движений. Неоднозначность поведения модели (2.1) в разделяющей полосе объясняет возможность существования различных сценариев возникновения Ca^{2+} активности. Обратим внимание еще на один факт, выявленный в результате бифуркационного анализа модели (2.1), – это наличие областей D_4 и D_5 , где автоколебательные режимы являются жесткими, то есть их реализация возможна только при определенных начальных условиях. Жесткие автоколебательные режимы могут быть как регулярными, так и хаотическими.

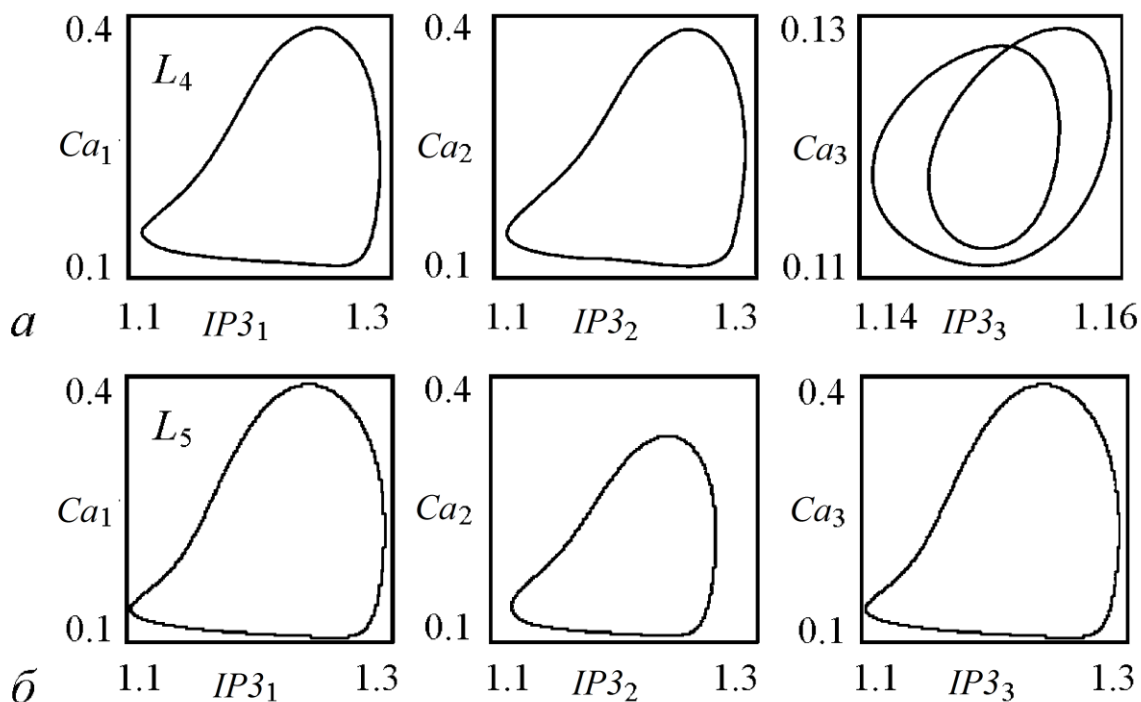


Рис. 2.8. Проекция аттракторов из областей D_4 при $d_{IP3} = 0.0069, v_4 = 0.4965$ (а) и D_5 при $d_{IP3} = 0.01107, v_4 = 0.4960$ (б).

2.2.2 Динамические механизмы возникновения спонтанных Ca^{2+} колебаний

Из анализа движений модели (2.1) следует, что колебания Ca^{2+} активности (большой амплитуды), как правило, являются хаотическими. Они возникают при увеличении параметра связи d_{IP3} , а механизмы их возникновения могут быть как мягкими (обратимыми), так и жесткими (с явлениями гистерезиса на границе возникновения).

Мягкий переход имеет место в интервале $\nu_4 \in (0.4927; 4.955)$ и осуществляется либо через перемежаемость I типа, либо в результате разрушения инвариантного тора. В обоих случаях колебаниям кальциевой активности предшествуют автоколебания малой амплитуды, которые возникают в результате потери устойчивости режима стационарной концентрации. Дальнейшее увеличение d_{IP3} влечет за собой монотонное нарастание амплитуды колебаний, при этом регулярные колебания могут трансформироваться в квазирегулярные колебания, но этот переход не нарушает плавности нарастания амплитуды. Рост амплитуды регулярных (квазирегулярных) колебаний ограничивает хаотизация колебаний, которая проявляется в виде коротких временных интервалов хаотических блужданий фазовых переменных. На Рис. 2.9(а) представлена осциллограмма хаотического процесса, возникшего через перемежаемость I типа. Для этого процесса характерны длинные зоны «регулярных» колебаний, прерываемые короткими нерегулярными всплесками, при этом амплитуда колебаний в зоне всплеска может в несколько раз превышать амплитуду «регулярных» колебаний. По мере удаления от границы возникновения хаоса длина зон регулярных колебаний уменьшается. На Рис. 2.9(б) представлена осциллограмма хаотического процесса типа тор-хаос, который появляется в результате разрушения квазирегулярных колебаний (инвариантного тора). Этот переход к хаотическим колебаниям является мягким,

от перемежаемости I типа он отличается лишь тем, что зона «регулярных» колебаний здесь является зоной «квазирегулярных» колебаний.

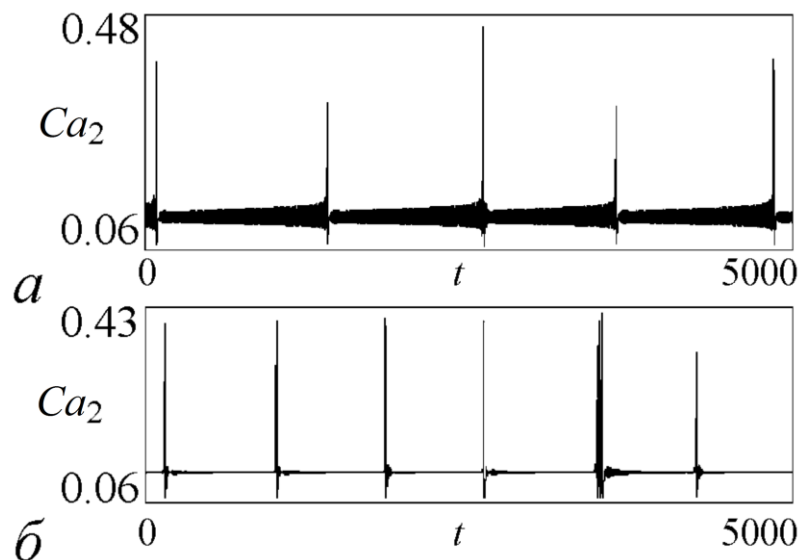


Рис. 2.9. Осциллограммы хаотических процессов модели (2.1) при $v_4 = 0.493, d_{IP3} = 0.14368$.

При $v_4 > 0.4955$ колебания кальциевой активности возникают жестко, через следующие бифуркационные механизмы: седло-узловая бифуркация предельного цикла, разрушение инвариантного тора (квазипериодического движения) как целого, в результате слияния его с неустойчивым тором, наконец, через потерю гладкости тора. При жестком режиме возбуждения характеристики аттрактора, характеризующего Ca^{2+} активность, не зависят от характеристик предшествующих колебаний.

Жесткие регулярные автоколебания, сосуществующие с режимами стационарной концентрации, возникают в результате «уплотнения» фазовых траекторий, через касательную бифуркацию. Выход на эти колебания возможен либо в результате кризиса других аттракторов, либо в результате внешних воздействий, изменяющих состояния системы. При вариациях параметров регулярные колебания могут трансформироваться в хаотические через каскад

бифуркаций удвоения периода. Области существования жестких хаотических колебаний малы, а хаотическая последовательность импульсов Ca^{2+} активности мало отличается от порождающей ее регулярной последовательности (Рис. 2.10).

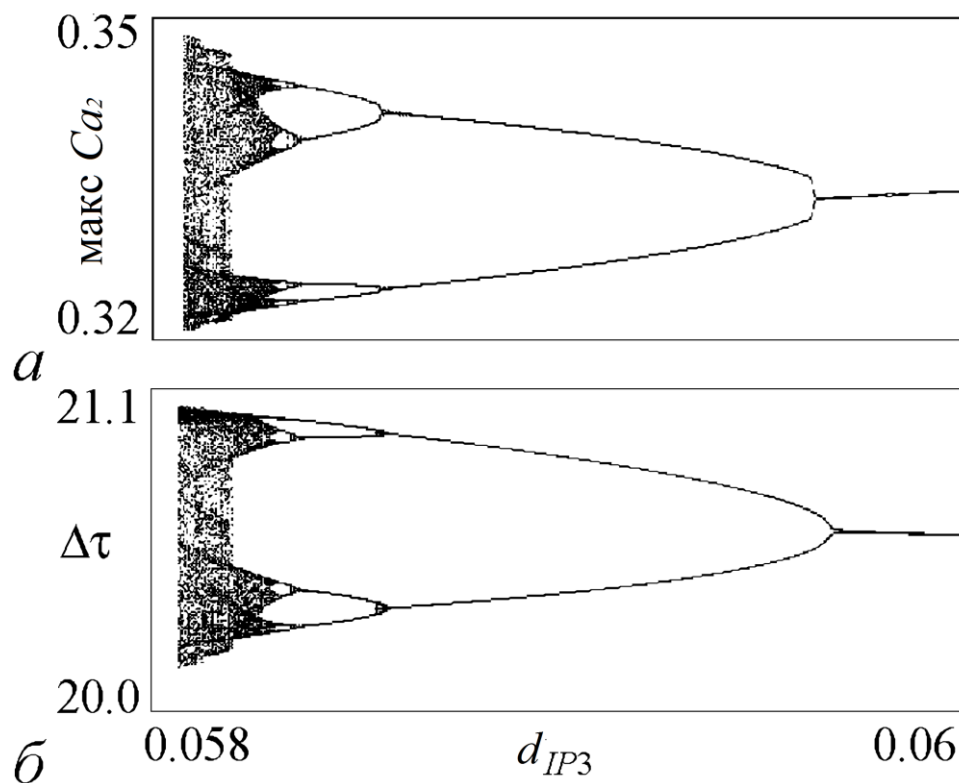


Рис. 2.10. Жесткий автоколебательный режим. Эволюция максимумов переменной Ca_2 и межимпульсных интервалов при вариациях d_{IP3} в области D_5 на уровне $v_4 = 0.4947$.

2.3 Выводы и результаты

Отметим в заключении характерные черты кальциевой динамики связанных астроцитов, выявленных в результате динамического анализа.

Учет диффузионной связи по ИТФ между соседними астроцитами приводит к возможности генерации колебаний за счет межклеточного взаимодействия. Обнаружены следующие бифуркационные сценарии. Колебания могут

возникать мягко в результате бифуркации Андронова-Хопфа или жестко через бифуркацию двухкратного цикла. Дальнейшее увеличение связи ведет к бифуркациям предельных циклов, возникновению и последующему разрушению (или потери устойчивости) инвариантных торов и перехода модели в режим хаотической генерации импульсов. Предельные циклы, движения на торе и хаотические аттракторы обладают определенными свойствами симметрии, что соответствует различным режимам синхронизации колебаний парциальных элементов. Отметим также, что хаотические колебания, возникающие по сценарию перемежаемости, имеют форму сравнительно редких кальциевых импульсов на фоне длительных подпороговых флуктуаций, что качественно соответствует экспериментальным данным по спонтанной динамике астроцитов в мозге (см., например, (Nett et al., 2002)).

Во второй главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

Показано, что учет переноса молекул ИТФ через щелевые контакты приводит к мультистабильности и спонтанной генерации кальциевых импульсов в модели взаимодействующих астроцитов.

ГЛАВА 3. Изучение субклеточной Ca^{2+} сигнализации в астроцитах с учетом морфологии клетки с помощью построения соответствующих биофизических моделей

Результаты данной главы опубликованы в статьях (Гордлеева и др., 2018; Wu et al., 2019; Gordleeva et al., 2019; Kazantsev, Asatryan, 2011; Симонов и др., 2014).

Экспериментальные исследования показывают, что внутриклеточная Ca^{2+} динамика в астроците обладает сложными пространственно-временными характеристиками (Semyanov et al., 2020; Semyanov 2019). Ca^{2+} сигналы в астроцитах формируются за счет воздействия нейромедиаторов, выделяемых во внеклеточное пространство при синаптических событиях в нейронной сети. В экспериментальных исследованиях было показано (Bindocci et al., 2017), что Ca^{2+} сигналы в отростках и теле клетки отличаются между собой по частоте и длительности импульсов. Было показано, что спонтанные Ca^{2+} сигналы чаще возникают на удаленных от сомы участках отростков клетки и независимо друг от друга. Однако биофизические механизмы подобного внутриклеточного распределения Ca^{2+} импульсов в астроците до конца не ясны. В настоящее время нет доказанной теории возникновения спонтанных Ca^{2+} импульсов в астроцитах. Существует несколько гипотез: 1) инозитол-1,4,5трифосфат (ИТФ)-индуцированная генерация Ca^{2+} сигналов за счет спонтанного высвобождения нейротрансмиттера из близрасположенного с астроцитом синапса; 2) Ca^{2+} -индуцированное высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ за счет стохастической работы потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов (VGCCs) на мембране астроцита; 3) повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} за счет работы натрий-кальциевого обменника на мембране астроцита.

3.1 Биофизическая модель спонтанной Ca^{2+} динамики в компартменте отростка астроцита

Для изучения механизмов генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов в единичном компартменте отростка астроцита за счет работы VGCCs была рассмотрена биофизическая модель Ca^{2+} динамики в компартменте клетки с учетом кинетики биохимического каскада Ca^{2+} -индуцированного повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците благодаря спонтанной активации Ca^{2+} каналов. Рассматриваемая модель является модифицированной моделью Ли-Ринцеля (Li, Rinzel, 1994) и представляет собой динамическую систему 4-го порядка. Уравнения модели динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците представляют собой аналог уравнений Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952) для мембраны ЭР астроцита, определенных в терминах изменения концентрации ионов Ca^{2+} во внутриклеточном пространстве. Особенностью данной модели от рассмотренной модели (1.1-1.15) в первой главе диссертации является учет геометрии отростка астроцита в цилиндрическом приближении и учет стохастической работы кальциевых каналов на мембране астроцита (Zeng et al., 2009). Вход ионов Ca^{2+} индуцирует продукцию ИТФ Ca^{2+} -зависимой фосфолипазой $\text{C}\delta$ (PLC δ). Повышение концентрации молекул ИТФ приводит к открытию ИТФ-зависимых Ca^{2+} каналов на мембране ЭР и выходу ионов Ca^{2+} в цитозоль. Схема модели представлена на Рис. 3.1.

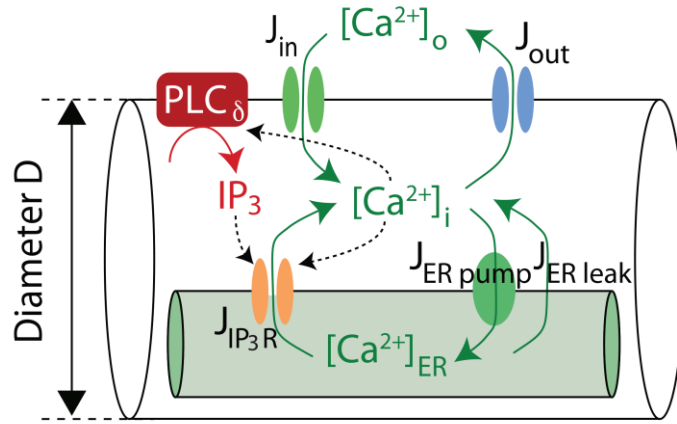


Рис. 3.1. Схематическое изображение принципов генерации Ca^{2+} сигналов в модели компартмента отростка астроцита. Показаны основные пути изменения концентрации Ca^{2+} и ИТФ в компартменте.

Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в компартменте, $[\text{Ca}^{2+}]_i$, описывается следующей системой уравнений, исследованной в первой главе диссертации:

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{Ca}^{2+}]_i}{dt} &= J_{IP3} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out}, \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{z_{\infty} - z}{\tau_z}, \\ \frac{d[IP_3]}{dt} &= J_{\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3] - [IP_3^*]), \end{aligned} \quad (3.1)$$

Все обозначения модели (3.1) совпадают с обозначениями модели Ca^{2+} динамики в изолированном астроците (1.1-1.15) рассматриваемой в первой главе диссертации. Разница между моделями заключается в учете стохастической компоненты Ca^{2+} тока через плазматическую мембрану за счет работы VGCCs. Кальциевый ток через плазматическую мембрану (J_{in}) представляет собой сумму трех токов: постоянного тока Ca^{2+} через пассивные каналы на мембране (J_{pass}), емкостного тока (J_{CCE}), и ток через потенциал-зависимые кальциевые каналы (J_{VGCC}).

$$J_{in} = J_{pass} + J_{CCE} + J_{VGCC} \quad (3.2)$$

Емкостной Ca^{2+} ток (J_{CCE}) зависит от внутриклеточной концентрации ИТФ (Dupont, Goldbeter, 1993):

$$J_{CCE} = v_6 \frac{[IP_3]^2}{[IP_3]^2 + k_2^2}. \quad (3.3)$$

Ca^{2+} ток через VGCCs может быть преобразован в поток ионов Ca^{2+} по формуле (Zeng et al., 2009):

$$J_{VGCC} = -\frac{I_{VGCC}}{z_{Ca} F V} \quad (3.4)$$

где z_{Ca} - валентность иона Ca^{2+} , F - константа Фарадея, V объем рассматриваемого компартмента отростка астроцита. Компартмент рассматривается как цилиндр радиуса r и единичной высоты, l . Тогда $V = \pi r^2 l = \pi r^2$.

Для описания тока через VGCCs был использован формализм Ходжкина-Хаксли. Входящий Ca^{2+} ток через VGCCs, I_{VGCC} , зависит от величины движущей силы для ионов Ca^{2+} ($V_m - E_{Ca}$), а также от проводимости мембраны для Ca^{2+} через VGCCs (g_{VGCC}) (Zeng et al., 2009):

$$I_{VGCC} = g_{VGCC} m_{VGCC} h_{VGCC} (V_m - E_{Ca}), \quad (3.5)$$

где g_{VGCC} определяется как: $g_{VGCC} = gS$. g плотность проводимости и S площадь плазматической мембраны компартмента, которая определяется как площадь поверхности цилиндра единичной высоты: $S = 2\pi r l = 2\pi r$. m_{VGCC} and h_{VGCC} воротные переменные, которые описывают активацию и инактивацию VGCCs, соответственно, и описываются следующими уравнениями (Zeng et al., 2009):

$$h_{VGCC} = \frac{0.00045}{0.00045 + [Ca^{2+}]_i}, \quad (3.6)$$

Воротная переменная m_{VGCC} экспоненциально релаксирует к своему равновесному значению $m_{VGCC\infty}$ согласно:

$$dm_{VGCC} = \frac{m_{VGCC\infty} - m_{VGCC}}{\tau_m} dt + \sigma_m d\omega_m, \quad (3.7)$$

$$m_{VGCC\infty} = \frac{1}{1 + \exp(-(V_m + 50)/3)}, \quad (3.8)$$

$$\tau_m = 18 \exp(-((V_m + 45)/20)^2) + 1.5. \quad (3.9)$$

Для описания стохастической динамики VGCCs в уравнение (3.16) был добавлен процесс Виннера $\sigma_m d\omega_m$. Дисперсия белого Гауссового шума с нулевым средним σ_m^2 определялась как (Riera et al., 2011):

$$\sigma_m^2 = \frac{m_{VGCC\infty} - m_{VGCC}}{\tau_m N}, \quad (3.10)$$

где N число каналов VGCCs.

V_m определяет потенциал на мембране астроцита. Мембранный потенциал астроцита в основном определяется проводимостью K^+ . Поэтому в модели V_m аппроксимируется потенциалом Нернста для K^+ с добавлением поправочного коэффициента, ε , определенной в предыдущих исследованиях (Schipke et al., 2008):

$$V_m = \frac{RT}{z_K F} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} + \varepsilon, \quad (3.11)$$

где R - универсальная газовая постоянная, T - температура, z_K - валентность иона K^+ и F - константа Фарадея. $[K^+]_o$ и $[K^+]_i$ описывают внеклеточную и внутриклеточную концентрации ионов калия, соответственно.

E_{Ca} потенциал Нернста для Ca^{2+} :

$$E_{Ca} = \frac{RT}{z_{Ca} F} \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i}, \quad (3.12)$$

где $[Ca^{2+}]_o$ - внеклеточная концентрация Ca^{2+} .

Значения и биофизическое описание параметров модели можно найти в Таблице 3.1.

Таблица № 3.1

Параметр	Определение	Значение
$[Ca^{2+}]_{cell}$	Общая концентрация Ca^{2+} в клетке отнесенная к объему цитозоли	2.0 μM
c_1	Отношение объема ЭР к объему цитозоли	0.185
v_1	Максимальная скорость CICR	6.0 s^{-1}
v_2	Максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР	0.11 s^{-1}
v_3	Максимальная скорость закачки Ca^{2+} в ЭР SERCA	2.2 $\mu M s^{-1}$
J_{pass}	Скорость пассивного входа Ca^{2+} через мембрану клетки	0.025 $\mu M s^{-1}$
v_6	Максимальная скорость емкостного Ca^{2+} входа	0.2 $\mu M s^{-1}$
k_1	Константа скорости высвобождения Ca^{2+}	0.5 s^{-1}
k_2	Константа насыщения для Ca^{2+} входа	1.0 μM
k_3	Аффинность Ca^{2+} к SERCA	0.1 μM
a_2	Скорость связывания IP_3R для Ca^{2+} ингибирования	0.14 $\mu M^{-1} s^{-1}$
d_1	Константа диссоциации ИТФ	0.13 μM
d_2	Константа инактивации диссоциации Ca^{2+}	1.049 μM
d_3	Константа диссоциации рецепторов для ИТФ	0.9434 μM
d_5	Константа активации диссоциации Ca^{2+}	0.082 μM
α		0.8
v_4	Максимальная скорость продукции ИТФ PLC δ	0.4 $\mu M s^{-1}$
$1/\tau_r$	Скорость деградации ИТФ	0.14 s^{-1}
$[IP_3^*]$	Равновесная концентрация ИТФ	0.25 μM
k_4	Константа ингибирования активности PLC δ	1.1 μM
Параметры VGCCs		
g	Плотность проводимости VGCC	3.5 pS/ μm^2
r	Радиус астроцитарного отростка	0.01-7 μm
l	Единичная длина компартмента отростка	1 μm
π		3.14
R	Идеальная газовая постоянная	8.31 J mol $^{-1}$ K $^{-1}$
T	Абсолютная температура	293 K
F	Константа Фарадея	96485 C/mol
z_K	Валентность K^+	1
z_{Ca}	Валентность Ca^{2+}	2
ε	Поправка к определению мембранного потенциала	17 mV
V_m	Мембранный потенциал	mV
$[Ca^{2+}]_o$	Внеклеточная концентрация Ca^{2+}	10 $^{-5}$ - 4 mM
σ_m^2	Дисперсия шума	0.17

Значения параметров в модели соответствуют предшествующим биофизическим работам (De Young, Keizer, 1992; Li et al., 2012; Li, Rinzel, 1994; Ullah et al., 2006; Zeng et al., 2009). Параметр σ_m^2 был выбран так, чтобы

получаемая в модели кальциевая активность соответствовала экспериментальным данным.

3.2 Характеристики спонтанной Ca^{2+} сигнализации в компартменте отростка астроцита

Экспериментальные исследования Ca^{2+} сигнализации в астроцитах на субклеточном уровне были проведены чл.-корр. РАН, д.б.н. Семьяновым А.В. Экспериментальные данные были использованы для подбора значений параметров модели. Краткое описание результатов экспериментальных исследований приведено в диссертации для верификации гипотез и результатов, полученных путем численного моделирования биофизической модели спонтанной Ca^{2+} динамики в компартменте астроцита.

Для исследования Ca^{2+} активности в астроците на субклеточном разрешении использовался метод кальциевого имиджинга на основе регистрации изменения интенсивности флуоресценции генетически закодированного кальциевого индикатора GCaMP2. GCaMP2 представляет собой зеленый флуоресцентный белок (GFP), связанный с кальций-кальмодулин киназой (CaMKII). Флуоресценция этого белка возникает при увеличении концентрации Ca^{2+} в цитозоли. Кальциевый имиджинг субклеточного разрешения проводился на срезах гиппокампа линии мышей GCaMP2 и на первичных нейрон-астроцитарных культурах гиппокампа, экспрессирующих в астроцитах GCaMP2.

Морфология одиночных астроцитов определялась по фоновому уровню флуоресценции GCaMP2 (Рис. 3.2(a)). Размер отростка вычислялся по длине поперечного сечения на половине высоты максимальной флуоресценции (HW) (Рис. 3.2(b)). Для каждого пикселя, принадлежащего структуре астроцита, было построено 18 поперечных сечений с шагом 10° (Рис. 3.2(c)). Ширина отростка в каждом пикселе определялась как минимальная длина поперечного сечения

(Рис. 3.2(d)). Пример распределения NW по всей морфологии астроцита и соответствующая плотность вероятности NW показаны на Рис. 3.2(e,f). На Рис. 3.2(g) показаны примеры анализа морфологий для 4-х различных астроцитов (цвет каждого пикселя соответствует значению NW). Всего было проанализировано 22 клетки, медианное значение усредненной плотности вероятности распределения NW по 22 астроцитам составило 4.5 ± 0.3 мкм (по $n=22$ астроцитам) (Рис. 3.2(h)). Таким образом, показано, что более 50% морфологии астроцита состоит из мелких отростков с малой NW .

Спонтанная Ca^{2+} активность регистрировалась в течении 20 минут с одиночных астроцитов из культуры клеток. Динамика флуоресценции была проанализирована для каждого пикселя изображения астроцита. На Рис. 3.3(б) приведены характерные временные реализации изменения флуоресценции в областях интереса (от англ. ROI «region-of-interests») на астроцитарных отростках, отмеченных на Рис. 3.3(a). Для исследования характеристик спонтанной Ca^{2+} активности во времени и пространстве была проведена реконструкция Ca^{2+} сигналов в пространстве x - y -время. Пространственно-распределенное Ca^{2+} событие определяется как объем формируемый из связанных между собой по пространству и времени вокселей, принадлежащих одному и тому же переходному Ca^{2+} процессу. Пример 3D-реконструкции Ca^{2+} сигналов показан на Рис. 3.3(c,d). Был проведен анализ распределения точек инициации Ca^{2+} событий по морфологии астроцитов. Пример расположения начальных точек генерации Ca^{2+} событий в конкретном астроците приведен на Рис. 3.3(e). Рис. 3.3(f,g) иллюстрируют сравнение плотностей вероятности для ширины отростков и точек начал Ca^{2+} событий для астроцита, представленного на Рис. 3.3(e). Выявлено, что большинство Ca^{2+} событий начинается в тонких отростках. Функция плотности вероятности распределения начальных точек Ca^{2+} событий по ширине отростка имеет максимум для ширины равной 2.5 ± 0.1 мкм

(по 22 астроцитам) (Рис. 3.3(h)). Показано, что в среднем большинство Ca^{2+} событий генерируются в отростках с шириной в диапазоне от 1 до 4 мкм (Рис. 3.3(h)).

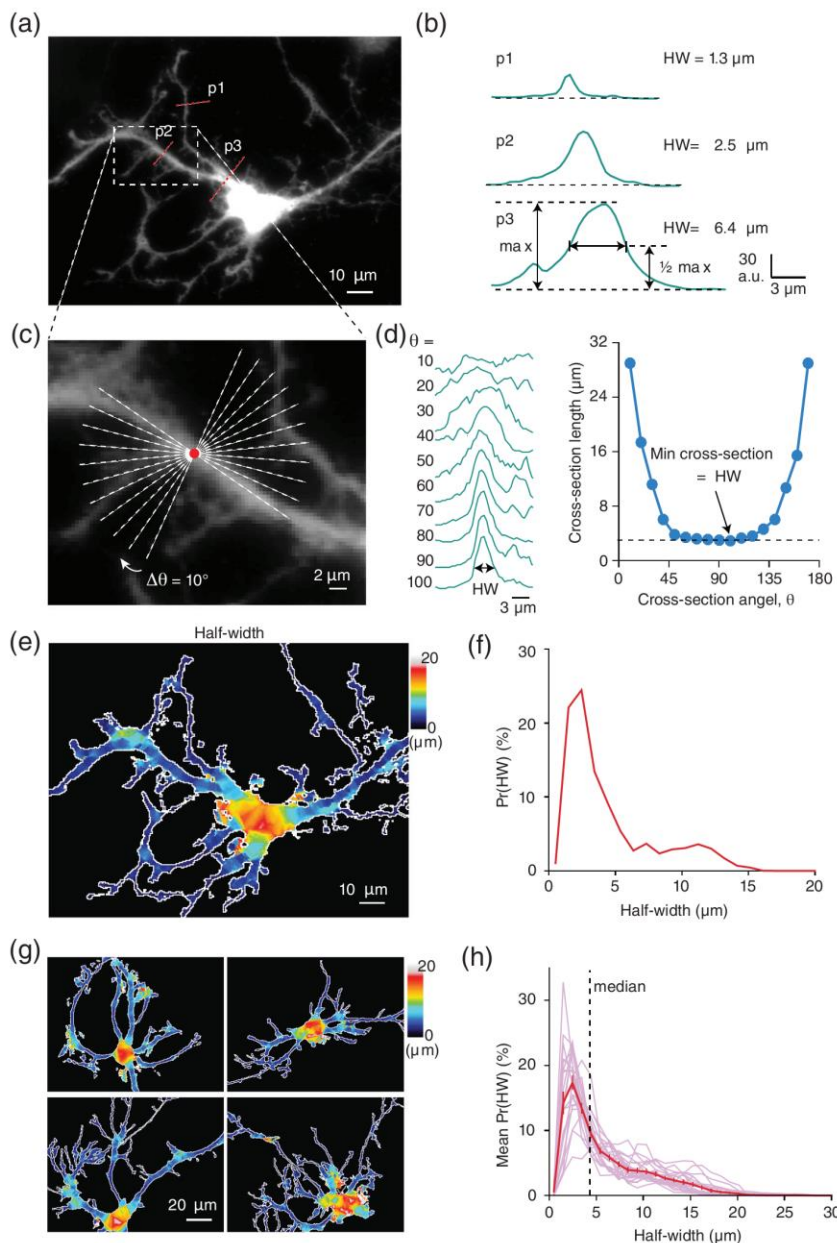


Рис. 3.2. Определение морфологии астроцита из первичной нейрон-астроцитарной культуры гиппокампа. (а) Пример изображения астроцита из культуры, экспрессирующей Ca^{2+} индикатор GCaMP2. (б) Флуоресценция трех астроцитарных отростков, отмеченных на (а). Показан метод определения ширины отростка (HW) по

длине поперечного сечения на половине высоты максимальной флуоресценции. (с) Приближенное изображение отростка, выделенного пунктиром на (а). Показаны 18 поперечных сечений с шагом 10° и соответствующие им флуоресценции (d). Ширина отростка в каждом пикселе определялась как минимальная длина поперечного сечения. Показано, распределение длин поперечных сечений в зависимости от угла для отростка, изображенного на (с). (е) Пример распределения HW по всей морфологии астроцита и соответствующая плотность вероятности HW (f). Цвет пикселя соответствует значению HW. (g) Примеры распределений размеров отростков в клетке для 4-х разных астроцитов. (h) Плотности вероятности распределения ширин отростков для 22 астроцитов. Усредненная плотность вероятности распределения ширин отростков по 22 клеткам показана жирной линией. Пунктиром обозначено медианное значение.

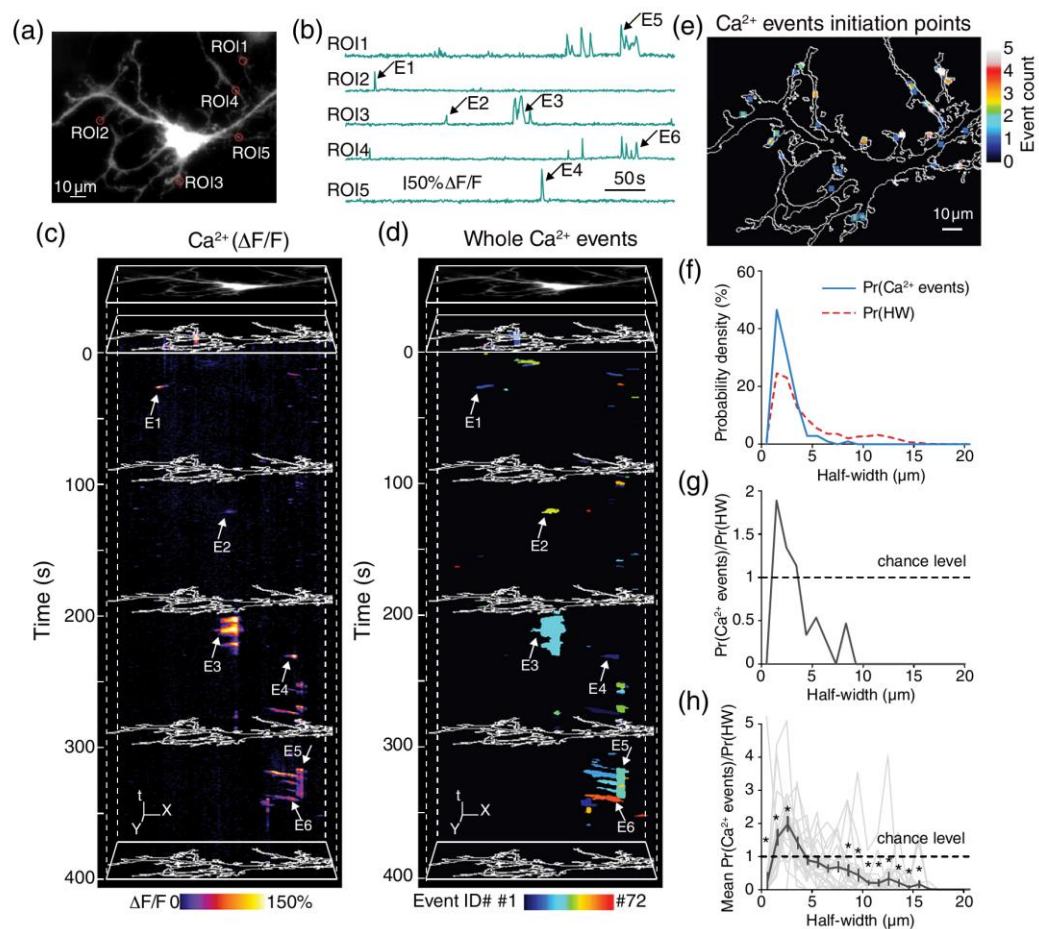


Рис. 3.3. (а) Изображение флуоресценции астроцита из первичной культуры гиппокампа экспрессирующей GCaMP2. (б) Временные реализации изменения

флуоресценции в областях интереса (от англ. ROI «region-of-interest») на астроцитарных отростках, отмеченных на (a). (c-d) Пример реконструкции пространственно-временных Ca^{2+} событий в астроците. Белым цветом показан контур астроцита. (e) Распределение начальных точек Ca^{2+} событий по морфологии клетки. Начальные точки генераций 72-х Ca^{2+} событий для данного астроцита представлены цветом. (f) Функции плотностей вероятностей распределения ширин отростков (красный пунктир) и начальных точек Ca^{2+} событий (синяя кривая) для астроцита, представленного на (e). (g) Отношение функций плотностей вероятности представленных на (f). (h) Отношение плотностей вероятности распределения начальных точек распределения Ca^{2+} событий и ширин отростков для 22 клеток. Среднее по 22 астроцитам показано жирной кривой. Пунктиром показан случайный уровень. * $p < 0.05$.

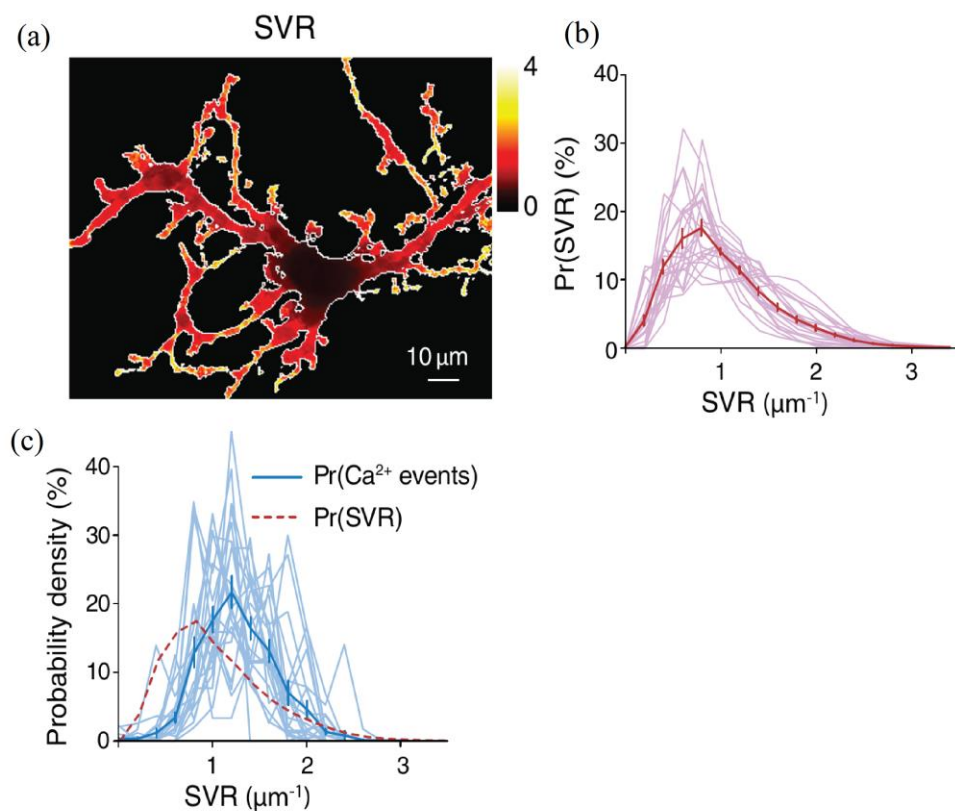


Рис. 3.4. Распределение значений SVR (от англ. surface-to-volume ratio) по морфологии астроцита. (a) Пример распределения SVR по структуре конкретного астроцита. (b) Плотность вероятности распределения значений SVR для 22 клеток. Жирной кривой показана средняя по всем клеткам плотность вероятности. (c)

Плотность вероятности распределения начальных точек генерации кальциевых событий в отростках с разным SVR для 22 клеток (голубые кривые) и средняя по всем (жирная синяя кривая).

Приведенные результаты экспериментальных исследований позволяют выдвинуть гипотезу о том, что спонтанные Ca^{2+} события преимущественно начинаются в астроцитарных отростках, значения SVR для которых принадлежат определенному оптимальному диапазону. Начальные точки генерации Ca^{2+} событий с меньшей вероятностью находятся в очень тонких или больших отростках. Отсутствие внутриклеточных хранилищ в тонких отростках может объяснить низкую частоту генерации Ca^{2+} импульсов в них (Patrushev et al., 2013). Однако, это не исключает существования подпороговых Ca^{2+} импульсов в тонких отростках, которые не могут быть обнаружены с помощью применяемого в данном исследовании метода кальциевого имиджинга. В отростках крупного размера низкая вероятность возникновения Ca^{2+} события может быть объяснена низким значением SVR. Малое SVR предполагает меньшую Ca^{2+} проводимость на объем цитозоли, при условии равномерного распределения плотности Ca^{2+} проводимости по поверхности астроцита. Поэтому входной поток Ca^{2+} через плазматическую мембрану не достигает порога необходимого для высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ через IP3Rs. Данная гипотеза проверяется с помощью биофизической модели спонтанной кальциевой динамики в компартменте отростка астроцита, описанной в разделе 3.1.

В модели (3.1-3.12), изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} зависит от шумового входного Ca^{2+} тока, J_{in} (3.2), через плазматическую мембрану астроцита (Рис. 3.5(a)); от высвобождения кальция из внутриклеточных хранилищ через IP3Rs; от тока утечки Ca^{2+} из ЭР; от процесса закачки Ca^{2+} обратно в ЭР помпой SERCA и от тока утечки через мембрану (3.1). При наличии

в цитозоли молекул ИТФ, IP3Rs активируются при низкой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_i$ и инактивируются большим значением $[Ca^{2+}]_i$. Начальная внутриклеточная концентрация ИТФ изменяется за счет активации Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы PLC δ (3.1). Ca^{2+} входной стохастический ток через VGCCs зависит от проводимости VGCC, количества каналов и движущей силы для ионов Ca^{2+} (3.5). Поскольку в модели предполагается, что VGCCs распределены равномерно по плазматической мембране, то на поверхности компартментов большего диаметра (с низким SVR) находится меньше VGCCs в отношении к объему цитозоли. Поэтому в компартментах большего диаметра шумовой входной ток через VGCCs вызывает малые флуктуации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , которые редко достигают порога активации IP3Rs. На Рис. 3.5(b) приведены временные реализации спонтанных Ca^{2+} сигналов, индуцированных током Ca^{2+} через VGCCs, для компартментов астроцита разного диаметра получаемые при численном счете модели (3.1-3.12). Зависимость частоты Ca^{2+} импульсов от диаметра компартмента представлена на Рис. 3.5(c). Средняя частота генерации спонтанных Ca^{2+} -индуцированных Ca^{2+} сигналов уменьшается с увеличением диаметра компартмента. В компартментах диаметром меньше 1 мкм частота генерации Ca^{2+} импульсов равна нулю, поскольку они не содержат ЭР. Результаты, полученные в ходе моделирования, воспроизводят экспериментальные данные и демонстрируют, что генерация Ca^{2+} сигналов, индуцированных активацией IP3Rs, происходит с большой частотой в компартментах с диаметром из определенного диапазона. На основе полученных модельных результатов, показано, что высокая частота генерации Ca^{2+} сигналов в дистальных отростках определяется высоким значением SVR и наличием ЭР в компартментах этих отростков. Важно отметить, что данный результат получен в модели без учета неравномерного распределения рецепторов, транспортеров и каналов (например, VGCCs) на плазматической мембране астроцита.

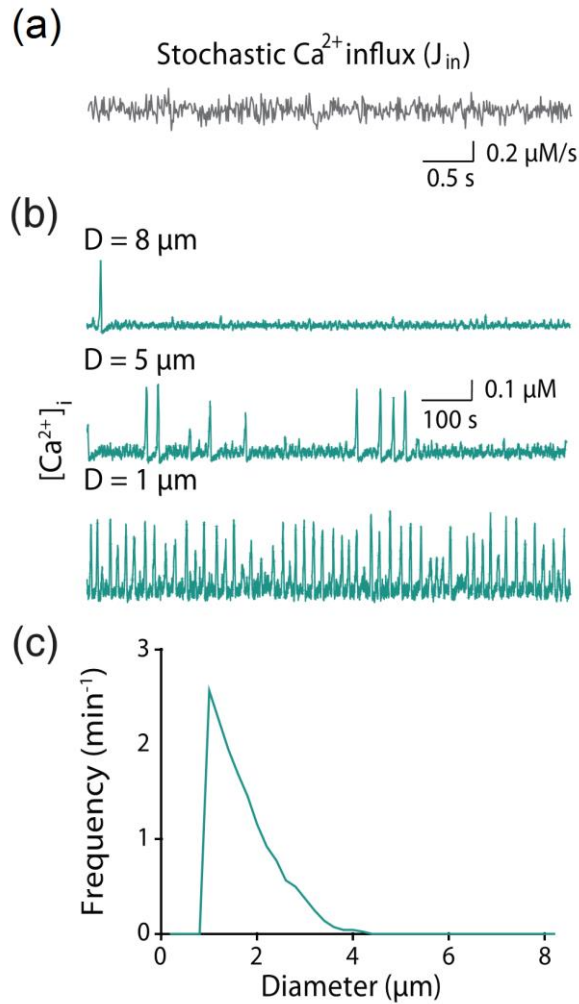


Рис. 3.5. (а) Пример временной реализации шумового входного кальциевого тока (J_{in} уравнение (3.2)) через плазматическую мембрану астроцита. (б) Временные реализации спонтанных Ca^{2+} сигналов, индуцированных током Ca^{2+} через VGCCs, для компартментов отростка астроцита различного диаметра. (с) Зависимость средней частоты генерации спонтанных Ca^{2+} -индуцированных Ca^{2+} импульсов в зависимости от диаметра компартмента.

В модели (3.1-3.12), входной Ca^{2+} ток через VGCCs, J_{VGCC} , зависит от движущей силы прохождения Ca^{2+} через каналы VGCCs, которая в свою очередь определяется внеклеточной концентрацией Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_o$ (см. (3.5), (3.12)). При исследовании влияния $[\text{Ca}^{2+}]_o$ на генерацию Ca^{2+} сигналов в модели, было показано, что удаление Ca^{2+} из внеклеточной среды приводит к подавлению

генерации Ca^{2+} импульсов в компартментах независимо от их размера (Рис. 3.6). Увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_o$ с 2 до 4 мМ вызывает как повышение максимума средней частоты генерации (Рис. 3.6(b), Рис. 3.7(a)), так и расширение диапазона размеров компартментов, в которых генерируются Ca^{2+} события (Рис. 3.7(b)). В соответствии с предсказанием модели, удаление Ca^{2+} из внеклеточного раствора привело к подавлению генерации Ca^{2+} импульсов в астроцитах из культуры и уменьшению диапазона размеров отростков, в которых наблюдались Ca^{2+} события (Рис. 3.8). Это может быть объяснено истощением внутриклеточных хранилищ Ca^{2+} в астроцитах, вызванного высвобождением Ca^{2+} из астроцитов. Для проверки эффекта влияния внеклеточной концентрации на Ca^{2+} активность в астроцитах, были проведены эксперименты с постепенным увеличением $[\text{Ca}^{2+}]_o$ в растворе от 2 до 4 мМ. Было выявлено, что увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_o$ приводит к увеличению частоты генерации Ca^{2+} событий в астроцитах, а так же расширению диапазона размеров астроцитарных компартментов, в которых возникают Ca^{2+} события (Рис. 3.9). Данный результат свидетельствует о том, что трансмембранный градиент концентрации Ca^{2+} модулирует частоту генерации спонтанных Ca^{2+} событий в астроцитах.

Другим параметром, влияющим на входной Ca^{2+} ток через VGCCs, является проводимость плазматической мембраны астроцита для ионов Ca^{2+} . При высокой частоте генерации ПД нейронами, внеклеточная концентрация K^+ , $[\text{K}^+]_o$, увеличивается. Повышение $[\text{K}^+]_o$ может приводить к деполяризации мембраны астроцита и увеличению вероятности открывания потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов (Bellot-Saez et al., 2017; Duffy, MacVicar, 1994). Для проверки данной гипотезы, в модели было проведено исследование влияния изменения мембранного потенциала, V_m , на Ca^{2+} активность в астроцитарных компартментах разного диаметра (Рис. 3.10(a,b)). Деполяризация мембраны астроцита от -80 мВ до -64 мВ привела к увеличению средней частоты генерации

Ca^{2+} импульсов и к расширению диапазона размеров компартментов, в которых наблюдалась генерация (Рис. 3.10(a,b)). Для проверки модельного предсказания, были проведены эксперименты влияния увеличения $[\text{K}^+]_o$ во внеклеточном растворе на Ca^{2+} активность в астроцитах из культуры. Было выявлено, что повышение $[\text{K}^+]_o$ с 2 до 5 мМ приводит к увеличению частоты генерации Ca^{2+} событий в тонких астроцитарных отростках и не приводит к увеличению диапазона размеров компартментов, в которых возникали Ca^{2+} события (Рис. 3.10(c,d,e)). При повторе данного эксперимента в присутствии блокаторов VGCCs увеличение частоты Ca^{2+} активности не наблюдалось (Рис. 3.10(f)). Данный результат свидетельствует о том, что повышение внеклеточной концентрации калия, вызванное повышением активности в нейронной сети, может индуцировать увеличение частоты генерации спонтанных Ca^{2+} событий в тонких астроцитарных отростках путем активации VGCCs на мембране астроцита.

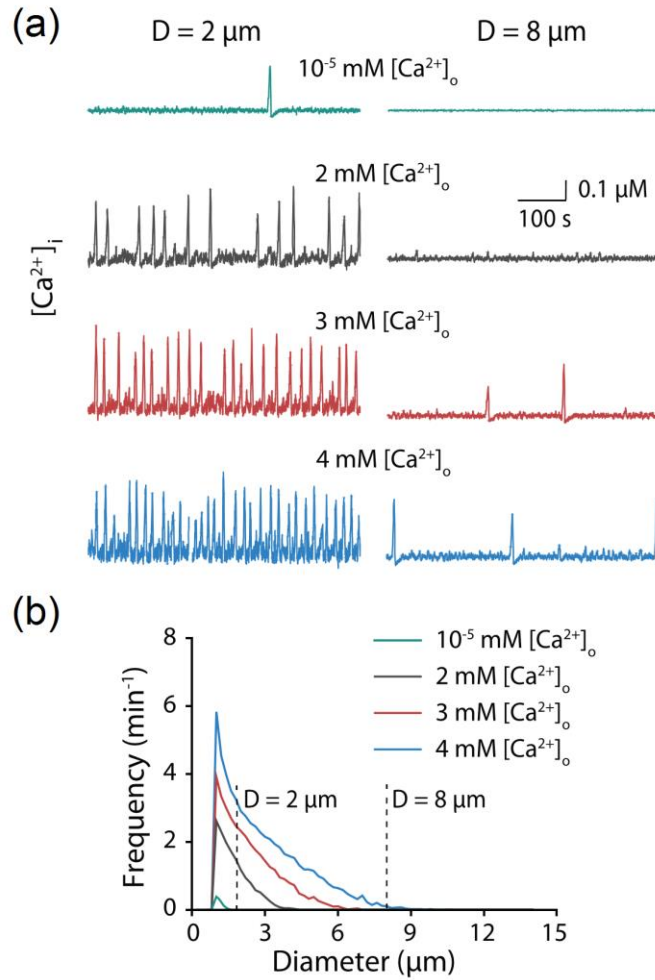


Рис. 3.6. Результаты численного моделирования спонтанной Ca^{2+} динамики в компартменте астроцита. (a) Временные реализации спонтанных Ca^{2+} сигналов, индуцированных током Ca^{2+} через VGCCs, в компартментах астроцита двух диаметров $D=2$, $8 \mu\text{m}$ для разных значений внеклеточной концентрации Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_o=0.01 \mu\text{M}$, 2 , 3 , 4 mM . (b) Зависимость средней частоты генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов в зависимости от диаметра компартмента для разных значений $[Ca^{2+}]_o$.

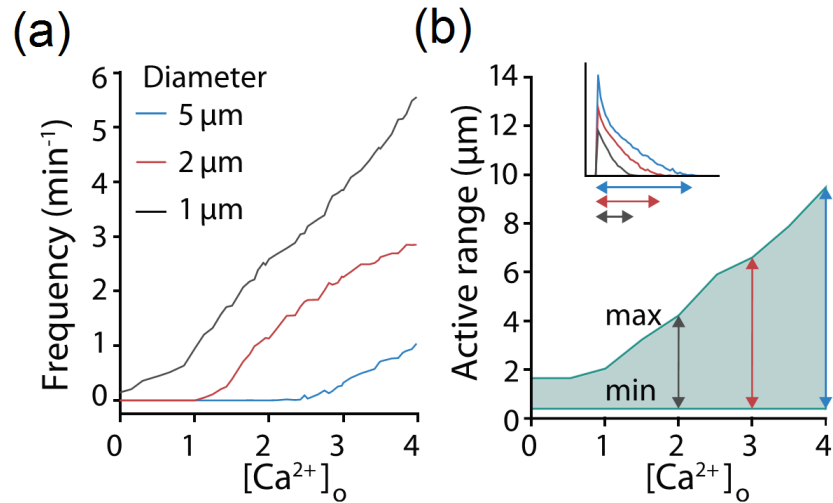


Рис. 3.7. Характеристики спонтанной Ca^{2+} динамики в компартменте астроцита, полученные при численном моделировании. (a) Зависимость средней частоты генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов в зависимости от $[\text{Ca}^{2+}]_o$ для компартментов разных диаметров $D=1, 2, 5$ мкм. (b) Влияние внеклеточной концентрации Ca^{2+} на диапазон размеров компартментов, в которых возникают Ca^{2+} события. Min, max - минимальный и максимальный диаметр компартмента, в котором возможна генерация Ca^{2+} импульса, соответственно.

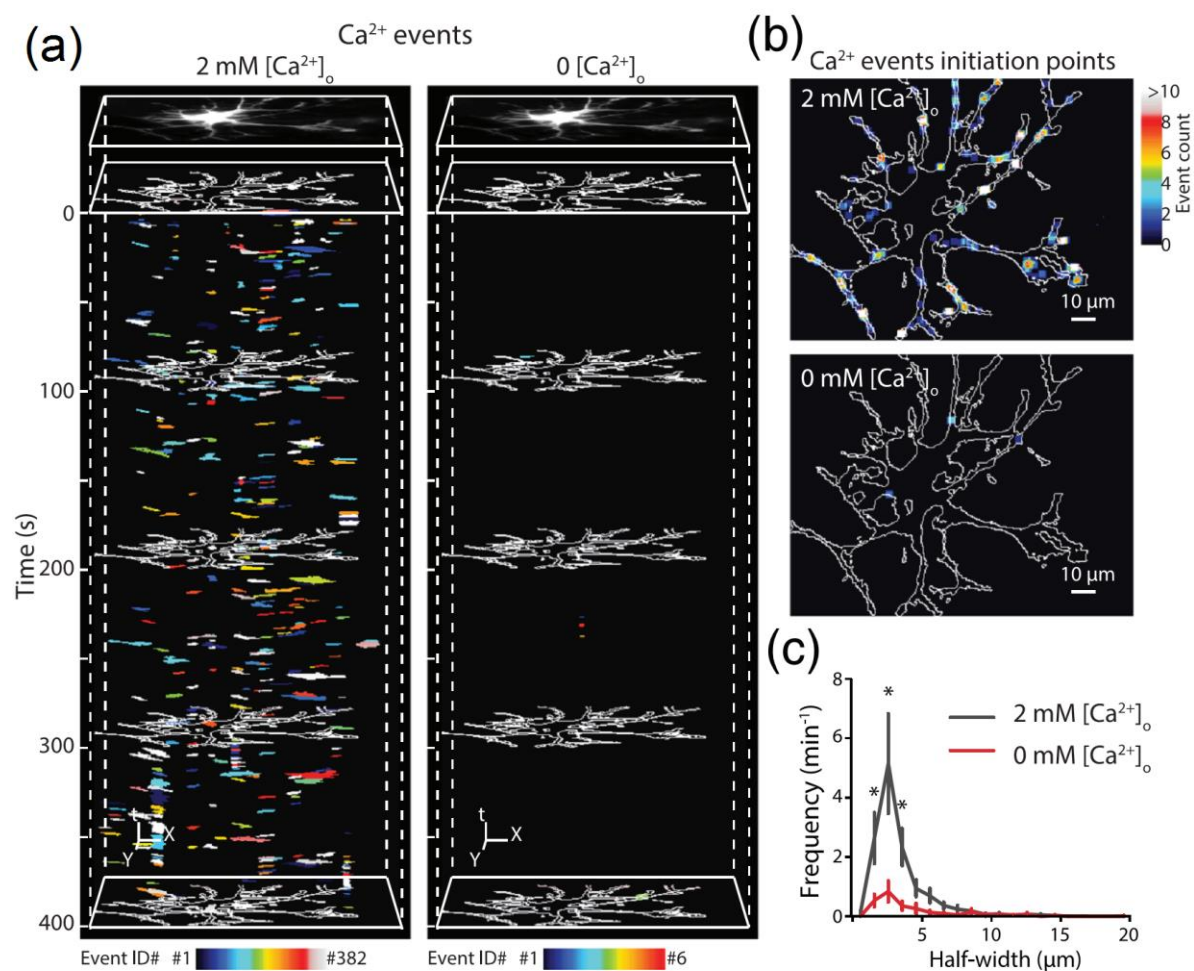


Рис. 3.8. Удаление Ca^{2+} из внеклеточной среды приводит к подавлению генерации Ca^{2+} событий в астроцитах из культуры. (a) Пример реконструкции пространственно-временной Ca^{2+} активности в астроците из культуры при $[\text{Ca}^{2+}]_o=0$ и 2 мМ. (b) Распределение точек генерации Ca^{2+} событий по морфологии астроцита. Обнаружено 6 и 382 Ca^{2+} событий для $[\text{Ca}^{2+}]_o=0$ и 2 мМ, соответственно. (c) Зависимость средней частоты генерации Ca^{2+} событий от размера компартмента для $[\text{Ca}^{2+}]_o=0$ и 2 мМ ($n=11$).

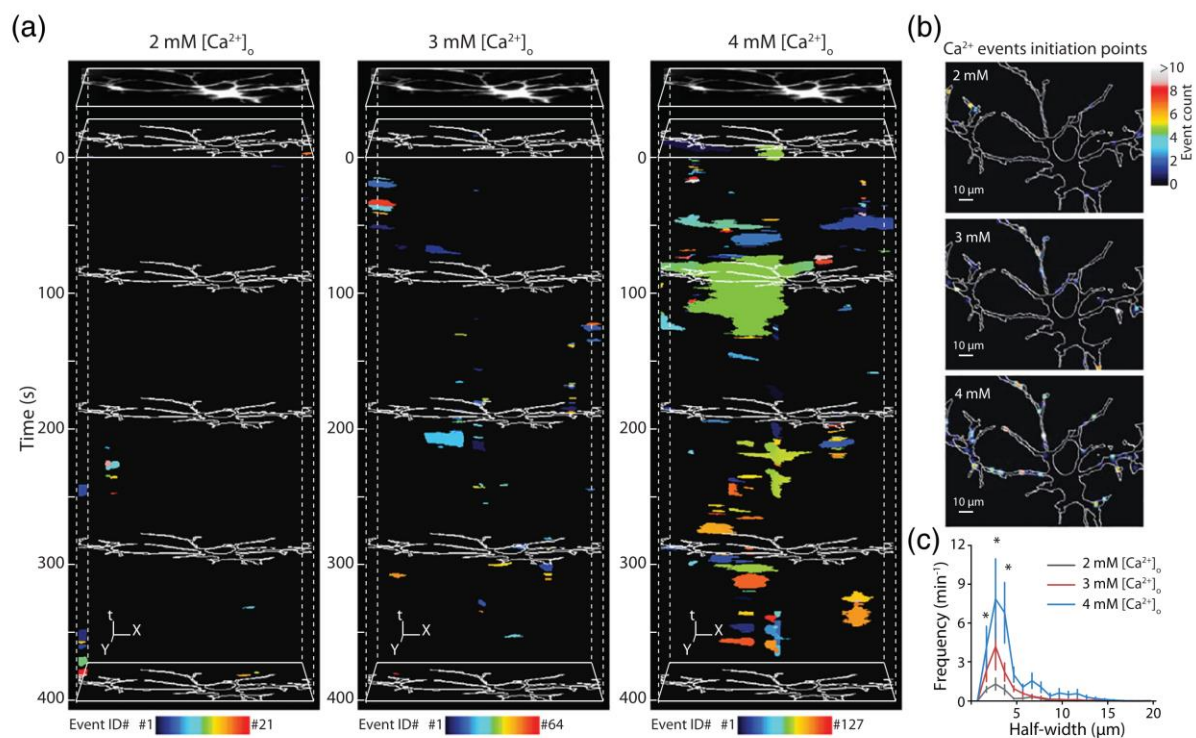


Рис. 3.9. Повышение Ca^{2+} во внеклеточной среде приводит к усилению Ca^{2+} активности в астроцитах. (a) Пример реконструкции пространственно-временной Ca^{2+} активности в астроците из культуры при $[Ca^{2+}]_o=2, 3, 4$ мМ. (b) Распределение точек генерации Ca^{2+} событий по морфологии астроцита. Обнаружено 21, 64 и 127 Ca^{2+} события для $[Ca^{2+}]_o=2, 3, 4$ мМ, соответственно. (c) Зависимость средней частоты генерации Ca^{2+} событий от размера компартмента для $[Ca^{2+}]_o=2, 3, 4$ мМ ($n=7$).

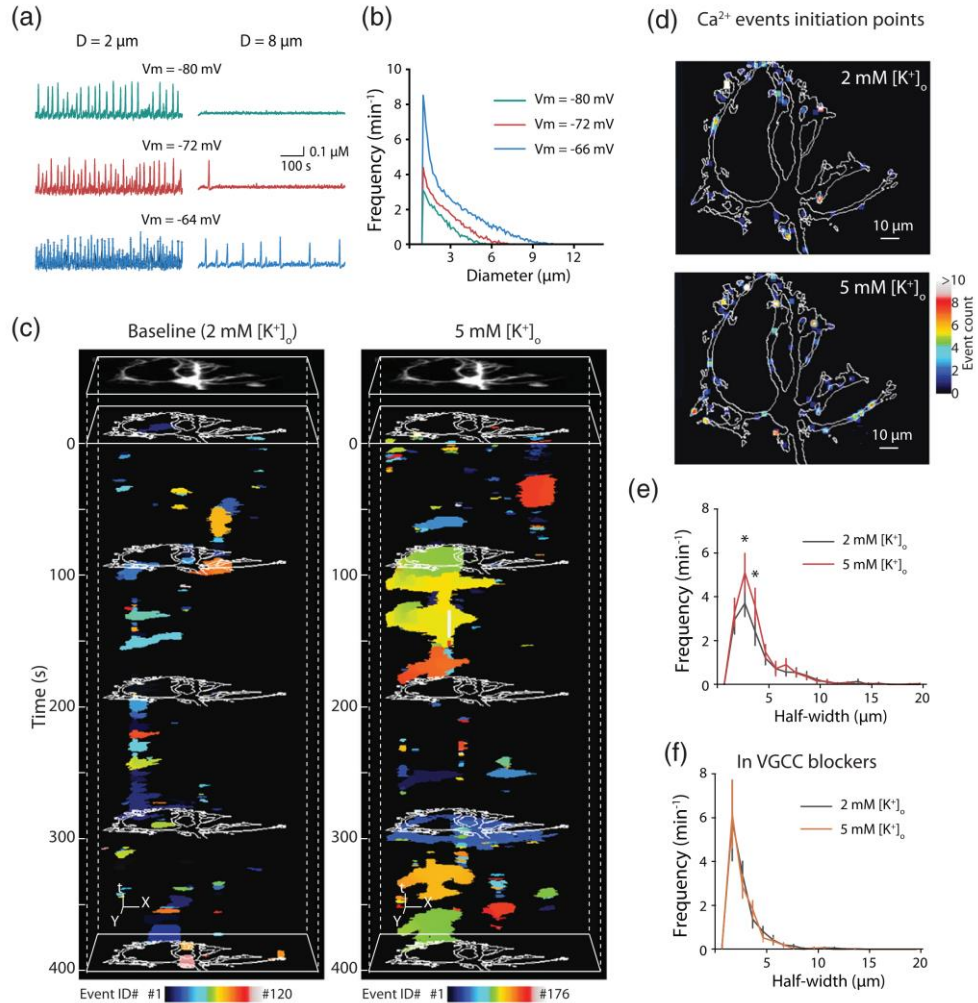


Рис. 3.10. Влияние деполяризации мембраны астроцита на спонтанную Ca^{2+} активность. (a) Временные реализации спонтанных Ca^{2+} сигналов, индуцированных током Ca^{2+} через VGCCs, в компартментах астроцита двух диаметров $D=2, 8$ мкм для разных значений мембранного потенциала, $V_m=-80, -72, -64$ мВ, получаемые в модели. (b) Зависимость средней частоты генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов в зависимости от диаметра компартмента для разных значений V_m . (c) Пример реконструкции пространственно-временной Ca^{2+} активности в астроците из культуры при $[\text{K}^+]_o=2, 5$ мМ. (d) Распределение точек генерации Ca^{2+} событий по морфологии астроцита. Обнаружено 120 и 176 Ca^{2+} события для $[\text{K}^+]_o=2, 5$ мМ, соответственно. (e) Зависимость средней частоты генерации Ca^{2+} событий от размера компартмента для $[\text{K}^+]_o=2, 5$ мМ ($n=9$). (f) Зависимость средней частоты генерации Ca^{2+} событий от размера компартмента для $[\text{K}^+]_o=2, 5$ мМ в присутствии блокаторов VGCCs. ($n=6$)

3.3 Выводы к разделу

В данном разделе диссертационной работы были изучены механизмы генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов в единичном компартменте клетки за счет работы VGCCs. Для этого была изучена биофизическая модель динамики внутриклеточной концентрации кальция в компартменте отростка астроцита с учетом размеров компартмента и кинетики биохимического каскада Ca^{2+} -индуцированного повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Результаты, полученные в ходе численного анализа модели, были верифицированы на экспериментальных данных субклеточной кальциевой активности в астроцитах из первичных культур гиппокампа, экспрессирующих Ca^{2+} индикатор GCaMP2. Было обнаружено, что большинство Ca^{2+} событий начинается в тонких дистальных астроцитарных отростках, размер которых лежит в определенном диапазоне. Данный диапазон размеров определяется оптимальным для генерации Ca^{2+} событий значением отношения площади поверхности компартмента к объему его цитозоли. В биофизической модели было показано, что высокое значение SVR компартментов тонких астроцитарных отростков определяет высокие амплитуды флуктуаций внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , вызванных стохастической работой VGCCs на плазматической мембране, и приводят к высокой частоте генерации Ca^{2+} событий в данных компартментах. Надпороговые Ca^{2+} флуктуации индуцируют Ca^{2+} -опосредованное высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ (например, ЭР) посредством активации ИТФ-зависимых рецепторов. Таким образом показано, что морфология астроцитарных отростков модулирует частоту генерации Ca^{2+} событий.

В модели и эксперименте показано, что трансмембранный градиент концентрации Ca^{2+} модулирует частоту генерации спонтанных Ca^{2+} событий в астроцитах. Увеличение внеклеточной концентрации Ca^{2+} приводит, как к

увеличению средней частоты генерации Ca^{2+} событий, так и к расширению диапазона размеров компартментов астроцитарных отростков, в которых возникают Ca^{2+} события. Показано, что повышение внеклеточной концентрации K^+ индуцирует увеличение частоты генерации спонтанных Ca^{2+} событий путем активации VGCCs на мембране астроцита только в тонких астроцитарных отростках. Данный результат может быть объяснен высокой плотностью VGCCs на мембране тонких астроцитарных отростков (Verkhatsky, Steinhauser, 2000).

3.4 Пространственно-распределенная компартментная модель Ca^{2+} динамики в астроците с учетом морфологии клетки

Астроцит имеет относительно крупного размера (10–15 мкм) тело, называемое сомой, и многочисленные ветвистые отростки. Отростки астроцита окружают нейроны, контактируя с дендритами, особенно в области синаптических контактов. В экспериментальных исследованиях (Bindocci et al., 2017; Volterra et al., 2014) было показано, что Ca^{2+} сигналы в отростках и теле клетки отличаются между собой по частоте и длительности импульсов. Было показано, что сгенерированный в соме Ca^{2+} сигнал распространяется по всем отросткам клетки (так называемый, глобальный или “генерализованный” ответ), в свою очередь, локальные Ca^{2+} сигналы, сгенерированные в отдаленных отростках, не всегда способны распространиться до сомы. Было обнаружено, что Ca^{2+} события внутри астроцита начинаются в большинстве случаев с генерации импульсов на крайних, наиболее удаленных от сомы участках отростка клетки. Однако биофизические механизмы подобного распространения Ca^{2+} импульсов в астроците до конца не ясны.

Для исследования принципов генерации Ca^{2+} сигналов в отростках и соме астроцита, поиска механизмов корреляций локальных сигналов и глобального ответа сигнализации астроцита с учетом его пространственно-распределенной структуры была разработана морфофункциональная компартментная модель

Ca^{2+} сигнализации астроцита. Модель описывает динамику внутриклеточных концентраций в астроците. Для имитации входов нейронной сети отростки стимулируются пуассоновским импульсным процессом, моделирующим активацию близрасположенных к отросткам астроцита синаптических контактов (Рис. 3.11).

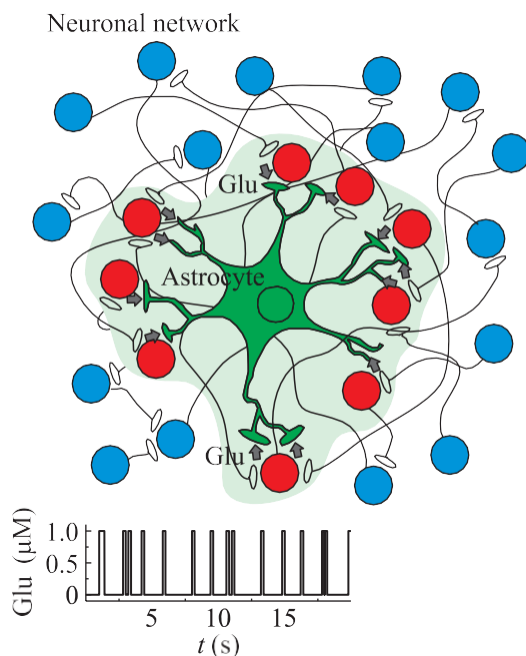


Рис. 3.11. (а) Функциональная схема декодирования астроцитом синхронных событий нейронной сети. Красным цветом показаны нейроны, синхронное возбуждение которых приводит к активации астроцита. Приведена временная реализация шумового сигнала (процесса Пуассона), моделирующего локальные изменения концентраций нейротрансмиттера вблизи отростков астроцита.

Архитектура модели кальциевой динамики в астроците

Астроцитарные клетки имеют достаточно сложную пространственную конфигурацию отростков. Для выбора архитектуры пространственно-распределённой модели астроцита использовались имеющиеся экспериментальные данные (Wu, Gordleeva et al., 2019) (Рис. 3.12). Для построения компартментной модели каждый отросток разбивался на элементы (компартменты). Каждый элемент представляет собой цилиндр единичной

длины конечного радиуса R , внутри которого находится ЭР (Рис. 3.13). Связь между компартментами осуществляется посредством диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ, управляющих Ca^{2+} обменом между цитоплазмой и внутриклеточными хранилищами Ca^{2+} (в частности, ЭР).

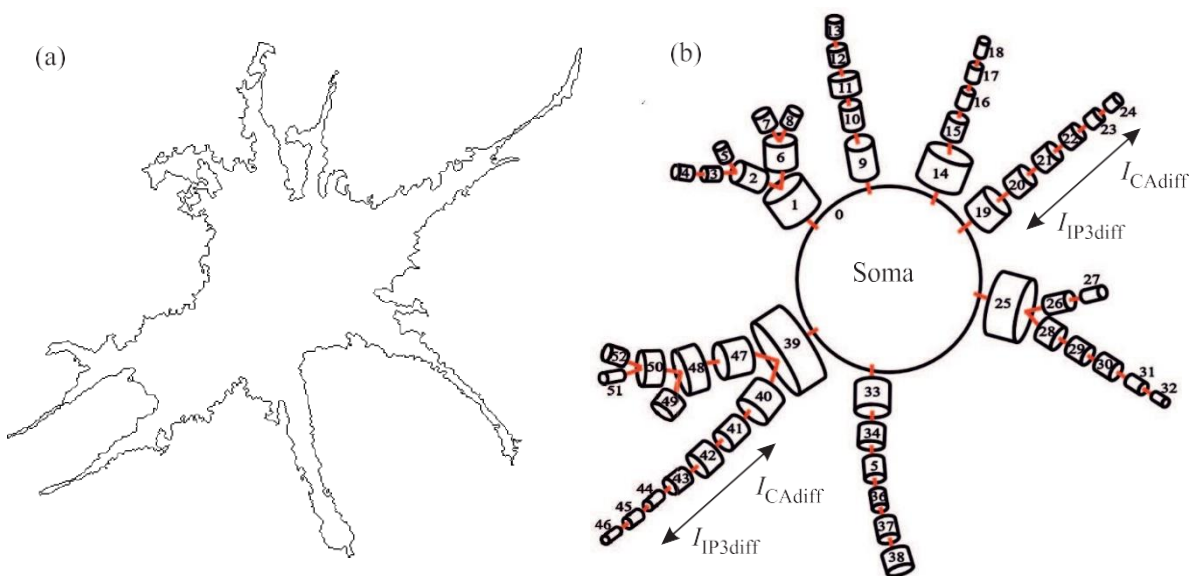


Рис. 3.12. Геометрия астроцитарной модели. (a) – Реконструкция морфологии реального астроцита из культуры астроцитов. (b) Схематическое представление пространственно-распределенной модели Ca^{2+} динамики астроцита.

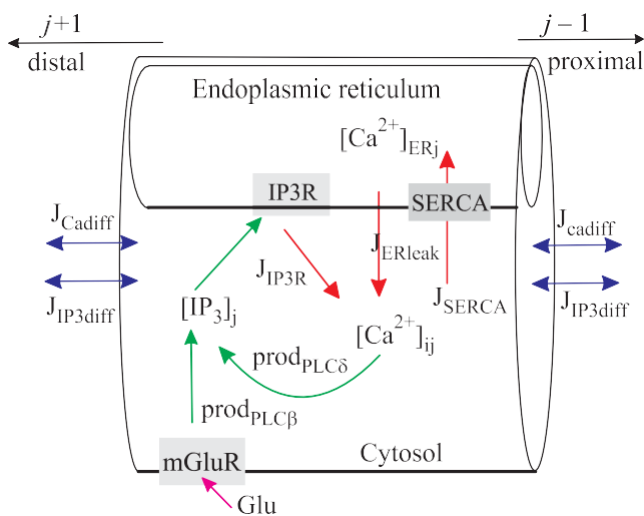


Рис. 3.13. Схематическое изображение основных путей изменения концентрации Ca^{2+} и ИТФ в отдельном элементе компартментной модели астроцита, представленной на Рис. 3.12.

Для описания динамики каждого компартмента морфофункциональной модели астроцита с учетом диффузионной связи была модифицирована система уравнений, рассматриваемая в первых двух главах диссертации. Ключевыми отличиями модифицированной модели динамики Ca^{2+} в компартменте являются: (i) учет динамики концентрации Ca^{2+} в ЭР. Концентрация Ca^{2+} в ЭР в данной модели является переменной модели, $[Ca^{2+}]_{ER}$; (ii) учет размеров компартментов и внутриклеточных хранилищ Ca^{2+} (ЭР) при описании потоков Ca^{2+} обмена между цитозолью и ЭР; (iii) более детальное биофизическое описание внутриклеточных процессов производства и расщепления молекул ИТФ; (iv) учет внутриклеточной диффузии Ca^{2+} и ИТФ. Для простоты процессами обмена Ca^{2+} с внеклеточным пространством пренебрегли $J_{in} = J_{out} = 0$.

Динамика концентрации Ca^{2+} в цитозоли с учетом размеров компартмента и ЭР модели описывается следующей системой уравнений (Oschmann et al., 2017), которая основывается на подходе (Li, Rinzel, 1994; Ullah et al., 2006):

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]_{ij}}{dt} &= \frac{S_{ERj}}{FV_j} (J_{IP_3} - J_{pump} + J_{leak}) + J_{Ca_{diff}}, & (3.13) \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{ERj}}{dt} &= \frac{S_{ERj}}{FV_{ERj}} (-J_{IP_3} + J_{pump} - J_{leak}) + J_{Ca_{ERdiff}}, \\ \frac{dz_j}{dt} &= a_2 \left(d_2 \frac{[IP_3]_j + d_1}{[IP_3]_j + d_3} (1 - z_j) - z_j [[Ca^{2+}]_{ij}] \right), \\ J_{IP_3} &= \frac{FV_j}{S_j} v_1 m_\infty^3 z^3 ([Ca^{2+}]_{ERj} - [Ca^{2+}]_{ij}), \\ J_{pump} &= \frac{FV_j}{S_j} v_3 [Ca^{2+}]_{ij}^2 / ([Ca^{2+}]_{ij}^2 + k_3^2), \\ J_{leak} &= \frac{FV_j}{S_j} v_2 ([Ca^{2+}]_{ERj} - [Ca^{2+}]_{ij}), \end{aligned}$$

где $j = 1, 2, \dots, 52$ – номер элемента модели, $[Ca^{2+}]_{ij}$ – внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в цитоплазме, $[Ca^{2+}]_{ERj}$ – концентрация Ca^{2+} в ЭР, $[IP_3]_j$ – внутриклеточная концентрация ИТФ, z_j – доля неинактивированных Ca^{2+}

каналов ЭР. Уравнения для потоков кальциевого обмена между цитозолью и ЭР в данной модели (J_{IP_3} , J_{pump} , J_{leak}) повторяют описание используемое в первых двух главах диссертации (Li, Rinzl, 1994). Параметры S_j , S_{ERj} , V_j и V_{ERj} определяют площадь поверхности компартмента, площадь поверхности ЭР, внутриклеточный объем компартмента и объем ЭР рассматриваемого компартмента j , соответственно. Для цилиндрического приближения геометрии компартмента и ЭР площадь поверхности и объем ЭР могут быть выражены как

$S_{ERj} = S_j \sqrt{r_{ERj}}$ и $V_{ERj} = V_j r_{ERj}$ соответственно, где r_{ERj} – отношение объема ЭР к объему цитоплазмы в рассматриваемом компартменте j астроцита. Распределение значений r_{ERj} по компартментам в разработанной модели было выбрано в соответствии с экспериментальными данными (Oschmann et al., 2017, Patrushev et al., 2013) и представлено в Таблице 3.2. С учетом этого для описания динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в компартменте астроцита получаем следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]_{ij}}{dt} &= \sqrt{r_{ERj}}(J_{IP_3} - J_{pump} + J_{leak}) + J_{Ca_{diff}}; \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{ERj}}{dt} &= \frac{1}{\sqrt{r_{ERj}}}(-J_{IP_3} + J_{pump} - J_{leak}) + J_{Ca_{ERdiff}}; \\ \frac{dz_j}{dt} &= a_2 \left(d_2 \frac{[IP_3]_j + d_1}{[IP_3]_j + d_3} (1 - z_j) - z_j [[Ca^{2+}]_{ij}] \right); \end{aligned} \quad (3.14)$$

Изменения концентрации ИТФ могут быть вызваны тремя основными факторами: (i) локальные изменения внеклеточной концентрации нейромедиатора (например, глутамата), G , приводящие к генерации ИТФ за счет работы внутриклеточных механизмов (фосфолипазы C), $prod_{PLC\beta}$, (ii) локальные изменения внутриклеточного Ca^{2+} , приводящие к генерации ИТФ за счет работы специфических внутриклеточных механизмов (фосфолипазы C-

delta), $prod_{PLC\delta}$, (iii) работа внутриклеточных каскадов (IP₃3-киназы и инозитолфосфат 5-фосфатазы) по расщеплению молекул ИТФ, $degr_{IP_3-3K}$, $degr_{IP-5P}$. Тогда динамика внутриклеточной концентрации ИТФ в компартменте описывается следующим уравнением (De Pitta et al., 2009):

$$\frac{d[IP_3]_j}{dt} = prod_{PLC\beta} + prod_{PLC\delta} - degr_{IP_3-3K} - degr_{IP-5P} + J_{IP_3\ diff};$$

где

$$prod_{PLC\beta} = v_{\beta} \left(\frac{G^{0.7}}{G^{0.7} \left(K_r + K_p \frac{[Ca^{2+}]_{ij}}{[Ca^{2+}]_{ij} + K_n} \right)^{0.7}} \right);$$

$$prod_{PLC\delta} = \frac{v_{\delta}}{1 + \frac{[IP_3]_j}{K_{\delta}}} \frac{[Ca^{2+}]_{ij}^2}{[Ca^{2+}]_{ij}^2 + K_{PLC\delta}^2}; \quad (3.15)$$

$$degr_{IP_3-3K} = v_{3K} \frac{[Ca^{2+}]_{ij}^4}{[Ca^{2+}]_{ij}^4 + K_D^4} \frac{[IP_3]_j}{[IP_3]_j + K_3};$$

$$degr_{IP-5P} = r_{5p} [IP_3]_j$$

Диффузионные потоки ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ, $J_{Ca\ diff}$, $J_{CaER\ diff}$, $J_{IP_3\ diff}$, имеют следующий вид:

$$J_{Ca\ diff} = d_{Ca} ([Ca^{2+}]_{ij+1} + [Ca^{2+}]_{ij-1} - 2[Ca^{2+}]_{ij});$$

$$J_{IP_3\ diff} = d_{IP_3} ([IP_3]_{j+1} + [IP_3]_{j-1} - 2[IP_3]_j); \quad (3.16)$$

$$J_{CaER\ diff} = d_{CaER} ([Ca^{2+}]_{ERj+1} + [Ca^{2+}]_{ERj-1} - 2[Ca^{2+}]_{ERj});$$

где d_{Ca} , d_{IP_3} , d_{CaER} – коэффициенты диффузии ионов Ca^{2+} внутри цитозоли, молекул ИТФ и ионов Ca^{2+} внутри ЭР, соответственно.

Биофизический смысл параметров и их числовые значения используемые в модели (3.14-3.16) представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.2. Геометрия компартментной модели астроцита

Номер компартмента (Рис. 3.11б), N	Значение r_{ER}	Значение R , мкм
Сома, 0	0.15	8
1, 9, 14, 19, 25, 33, 39	0.1	4
2, 6, 10, 15, 20, 26, 28, 34, 40, 47	0.09	3
3, 5, 7, 8, 11, 16, 21, 27, 29, 35, 48, 41	0.08	2
4, 12, 17, 22, 30, 36, 42, 49, 50	0.07	1
13, 18, 23, 31, 37, 43, 51, 52	0.06	0.5
24, 32, 38, 44, 45, 46	0.05	0.25

Таблица 3.3. Параметры компартментной модели кальциевой динамики астроцита

Параметр	Определение	Значение	Источник
v_1	Максимальная скорость CICR	6 s^{-1}	(Li & Rinzel, 1994)
v_2	Максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР	0.11 s^{-1}	(Li & Rinzel, 1994)
v_3	Максимальная скорость закачки Ca^{2+} в ЭР SERCA	$2.2 \text{ } \mu\text{M s}^{-1}$	(Li & Rinzel, 1994)
k_3	Аффинность Ca^{2+} к SERCA	$0.1 \text{ } \mu\text{M}$	(Li & Rinzel, 1994)
a_2	Скорость связывания IP_3R для Ca^{2+} ингибирования	0.2 s^{-1}	(Li & Rinzel, 1994)
d_1	Константа диссоциации ИТФ	$0.13 \text{ } \mu\text{M}$	(Li & Rinzel, 1994)
d_2	Константа инактивации диссоциации Ca^{2+}	$1.049 \text{ } \mu\text{M}$	(Li & Rinzel, 1994)
d_3	Константа диссоциации рецепторов для ИТФ	$0.9434 \text{ } \mu\text{M}$	(Li & Rinzel, 1994)
d_5	Константа активации диссоциации Ca^{2+}	$0.082 \text{ } \mu\text{M}$	(Li & Rinzel, 1994)
v_β	Максимальная скорость производства ИТФ $\text{PLC}\beta$	$63 \text{ } \mu\text{M s}^{-1}$	(De Pitta M et al., 2009)
K_r	Аффинность глутамата к рецептору	$1.3 \text{ } \mu\text{M}$	(De Pitta M et al., 2009)

K_p	Ca ²⁺ /PKC-dependent inhibition factor	10 μM	(De Pitta M et al., 2009)
K_π	Аффинность Ca ²⁺ к PKC	0.6 μM	(De Pitta M et al., 2009)
v_δ	Максимальная скорость производства ИТФ PLC δ	0.02 $\mu\text{M s}^{-1}$	(De Pitta M et al., 2009)
K_δ	Константа ингибирования активности PLC δ	1.5 μM	(De Pitta M et al., 2009)
$K_{PLC\delta}$	Аффинность Ca ²⁺ к PLC δ	0.1 μM	(De Pitta M et al., 2009)
v_{3K}	Максимальная скорость расщепления ИТФ IP ₃ -3K	2 $\mu\text{M s}^{-1}$	(De Pitta M et al., 2009)
K_D	Аффинность Ca ²⁺ к IP ₃ -3K	0.7 μM	(De Pitta M et al., 2009)
K_3	Аффинность ИТФ к IP ₃ -3K	1 μM	(De Pitta M et al., 2009)
r_{5P}	Максимальная скорость расщепления ИТФ IP-5P	0.04 s^{-1}	(De Pitta M et al., 2009)
d_{Ca}	Коэффициент диффузии Ca ²⁺	0.2 s^{-1}	
d_{IP_3}	Коэффициент диффузии ИТФ	0.8 s^{-1}	
d_{CaER}	Коэффициент диффузии Ca ²⁺ в ЭР	0.001 s^{-1}	
r_{ER}	Отношение объема ЭР к объему цитоплазмы	0.15-0.05 see Table 2	(Oschmann et al., 2017, Patrushev et al., 2013)
R	Радиус компартмента	0.25-8 $\mu\text{m see Table 2}$	(Oschmann et al., 2017, Patrushev et al., 2013)

3.4.1 Генерация Ca²⁺ сигналов в компартментной модели астроцита

Исследуем процессы генерации и распространения Ca²⁺ сигналов в компартментной модели астроцита (3.14–3.16), учитывающей пространственную морфологию клетки. Отметим, что уравнения модели представляют собой дискретный аналог нелинейных распределенных систем типа “реакция-диффузия”. Известно, что такие системы способны формировать стационарные паттерны активности различной пространственной конфигурации и поддерживать распространение уединенных волн (фронтов переключения и диссипативных солитонов). Исследуем основные закономерности формирования паттернов в модели (3.14–3.16). Рассмотрим динамику внутриклеточной концентрации Ca²⁺ при воздействии на крайний элемент одного из отростков внешним импульсным сигналом. Такой импульсный стимул возникает, например, при резком увеличении концентрации глутамата при активации близлежащего синапса. Будем предполагать, что $G(t)$ в уравнениях (3.15)

представляет собой одиночный прямоугольный импульс амплитуды A_{glu} и длительности τ_{glu} .

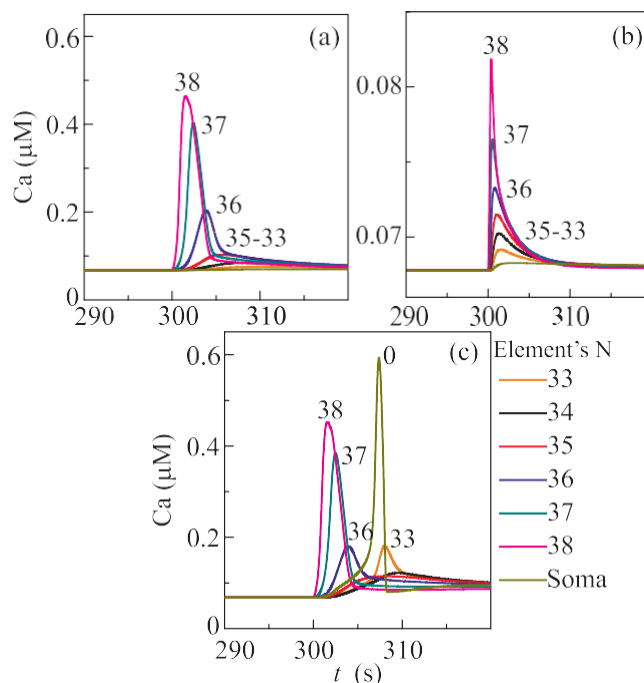


Рис. 3.14. (a) – Временные реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} компартментной модели астроцита при стимуляции крайнего элемента модели прямоугольным импульсом с параметрами $A_{\text{glu}} = 1 \text{ мМоль}$, $\tau_{\text{glu}} = 290 \text{ мс}$; $d_{\text{Ca}} = 0.2$; $d_{\text{CaER}} = 0.001$; $d_{\text{IP}_3} = 0.8$. Временные реализации Ca^{2+} сигналов обозначены цифрами, соответствующими номерам компартментов, в которых они сгенерированы. (b) – $d_{\text{Ca}} = 1.6$; $d_{\text{IP}_3} = 6.4$. (c) – Генерация отклика в соме при одновременной стимуляции 10-ти отростков астроцита ($A_{\text{glu}} = 1 \text{ мМоль}$, $\tau_{\text{glu}} = 290 \text{ мс}$).

В ответ на стимул крайний элемент в отростке генерирует импульс отклика (см. Рис. 3.14(a)). Благодаря диффузионному взаимодействию между элементами модели повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} происходит также во всех элементах этого отростка. Однако амплитуда этих импульсов меньше амплитуды основного отклика. Амплитуда вторичных кальциевых импульсов спадает от места стимуляции достаточно быстро и распространения локального возбуждения на сому и другие отростки астроцита не происходит. При увеличении коэффициентов диффузии отклик крайнего элемента

существенно уменьшается, что приводит к уменьшению вторичных сигналов на соседних элементах отростка (см. Рис. 3.14(b)). Диффузионная связь по молекулам ИТФ и ионам Ca^{2+} не обеспечивает передачу кальциевых импульсов по астроциту, сигнал подавляется на соседних элементах и не распространяется по клетке. Рассмотрим теперь случай одновременной стимуляции нескольких отростков астроцита (см. Рис. 3.14(c)). За счет пространственно-временной суммации кальциевые отклики, сгенерированные в крайних элементах на разных отростках астроцита, благодаря диффузии распространились до сомы. В свою очередь повышение концентрации Ca^{2+} в теле клетки индуцирует распространение Ca^{2+} сигнала обратно по всем отросткам модели. На Рис. 3.14(c) видно, что отклик в соме превосходит по амплитуде отклика в отростках, это связано с тем, что в соме клетки отношение объема ЭР к объему цитозоли, r_{ER} , согласно экспериментальным данным (Patrushev et al., 2013) значительно больше, чем в отростках. На Рис. 3.15 представлена рассчитанная область параметров стимуляции, границы которой определяют амплитудный порог генерации кальциевого отклика в соме астроцита. Генерация кальциевого отклика в соме возможна только за счет пространственно-временной суммации повышений внутриклеточных концентраций Ca^{2+} в нескольких отростках астроцита. Это подтверждает гипотезу о формировании кальциевого сигнала в соме астроцита за счет интеграции слабых химических воздействий, детектируемых на отростках, выдвинутую на основе экспериментальных данных (Bindocci et al., 2017).

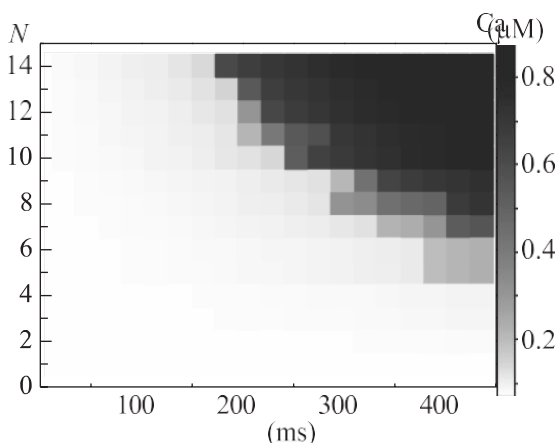


Рис. 3.15. Амплитудный порог генерации Ca^{2+} отклика в соме астроцита. По оси ординат отложено количество крайних элементов модели, на которые одновременно подавался прямоугольный стимул, по оси абсцисс – длительность стимула, τ_{glu} ($A_{glu} = 1\text{мМоль}$).

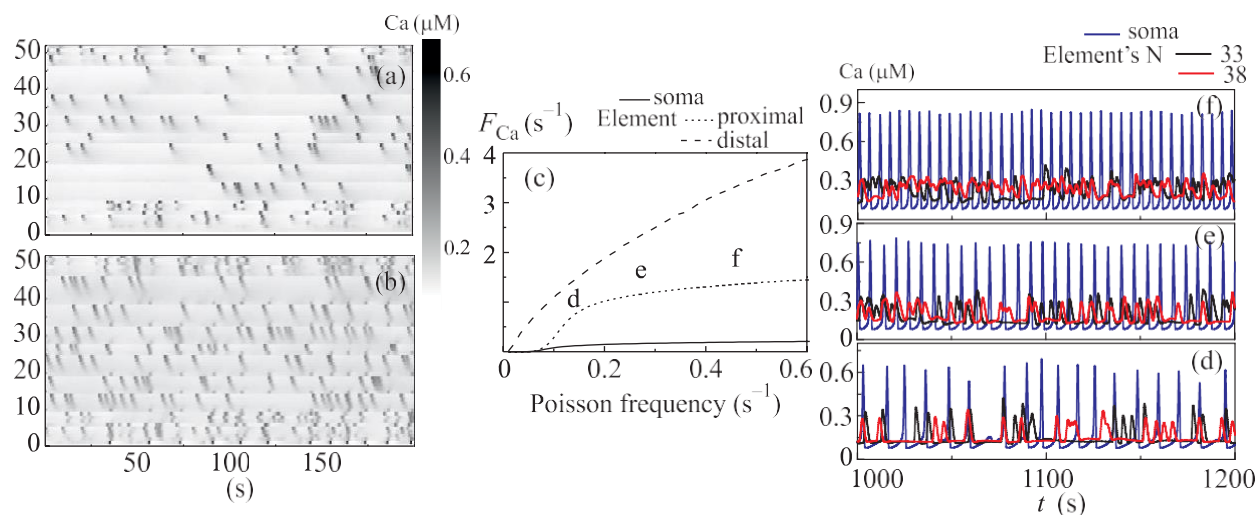


Рис. 3.16. (a, b) – Пространственно-временные диаграммы распределения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в компартментной модели астроцита при стимуляции процессом Пуассона ($A = 0.1\text{мМоль}$, $\tau = 0.5\text{ с}$): (a) $f = 0.047\text{ с}^{-1}$; (b) $f = 0.094\text{ с}^{-1}$. (c) – Зависимости средних частот генерации кальциевых сигналов в соме (сплошная линия) и в отростках (пунктирные линии) от частоты процесса Пуассона. Пунктирными линиями показаны средние частоты генерации кальциевых сигналов: во всех крайних элементах модели (distal $N = 4, 5, 7, 8, 13, 18, \dots, 52$), во всех соседних с сомой элементах (proximal $N = 1, 9, 14, 19, 25, 33, 39$). (d, e, f) – Временные реализации кальциевых сигналов в соме и отростке астроцита для разных значений частоты процесса Пуассона: (d) $f = 0.1\text{ с}^{-1}$; (e) $f = 0.2\text{ с}^{-1}$; (f) $f = 0.4\text{ с}^{-1}$. ($d_{Ca} = 0.2$; $d_{CaER} = 0.001$; $d_{IP3} = 0.8$).

Исследуем динамику модели под воздействием шумового сигнала, моделирующего локальные изменения концентраций нейротрансмиттера во внеклеточном пространстве вблизи астроцита. В качестве шумового сигнала рассматривалась пуассоновская последовательность импульсов. Стимуляция шумом осуществлялась по каждому крайнему элементу всех отростков. На Рис. 3.16(a,b) представлены пространственно-временные диаграммы кальциевой активности всех элементов модели для двух разных средних частот процесса Пуассона. Видно, что чем выше частота стимуляции, тем больше частота генерации Ca^{2+} сигналов на соме. Были рассчитаны зависимости средних частот генерации кальциевых сигналов в теле клетки и в отростках от частоты процесса Пуассона (см. Рис. 3.16(c)). На Рис. 3.16(d–f) представлены характерные временные реализации кальциевых сигналов в модели для трех разных значений частоты процесса Пуассона.

3.5 Выводы к разделу

Вопрос о роли астроцитов и их сетей в сигнализации нейронных сетей мозга до сих пор остается дискуссионным. Характерный временной масштаб Ca^{2+} сигналов в астроцитах в сотни раз медленнее, чем динамика нейронов и нейронных сетей, вследствие чего астроциты активируются посредством временной суммации достаточно высокочастотных возмущений. Другими словами, астроцит в нейрон-глиальной сети работает как частотный детектор. Учет пространственной морфологии, осуществленный в компартментной модели (3.23–3.25), обнаружил новые функциональные особенности астроцита с точки зрения сетевой сигнализации. Во-первых, локальные воздействия на отростки астроцита неспособны его активировать. Происходит эффект провала распространения кальциевой волны, достаточно типичный для систем “реакция-диффузия” (Comte et al., 2001; Kladko et al., 1999). Второй, наиболее интересный момент, связан с тем, что активацию астроцита стимулируют синхронные

(коррелированные) сигналы, детектируемые различными отростками с различных участков сети (см. Рис. 3.11). Другими словами, астроцит может выступать как детектор пространственной синхронизации. Для проверки этой гипотезы была разработана и исследована модель взаимодействия астроцита с нейронной сетью.

3.6 Биофизические принципы генерации и распространения Ca^{2+} сигналов в астроците в ответ на синаптическую активность нейронной сети

Для проверки гипотезы о том, что Ca^{2+} сигнализация в соме астроцита индуцируется за счет пространственно-временной суммации локальных кальциевых импульсов на отростках астроцита, происходящей при возникновении высоко скореллированной (синхронной) активности в синаптических контактах, взаимодействующих с астроцитом, была разработана и исследована модель взаимодействия астроцита с нейронным ансамблем. Данная модель состоит из компартментной модели астроцита, представленной в предыдущем разделе работы, крайний компартмент каждого отростка которой взаимодействует с синаптическим контактом. Так как архитектура модели астроцита включает 14 отростков, астроцит взаимодействует с 14 синапсами нейронной сети, состоящей из 28 нейронов. Схема модели представлена на Рис. 3.17.

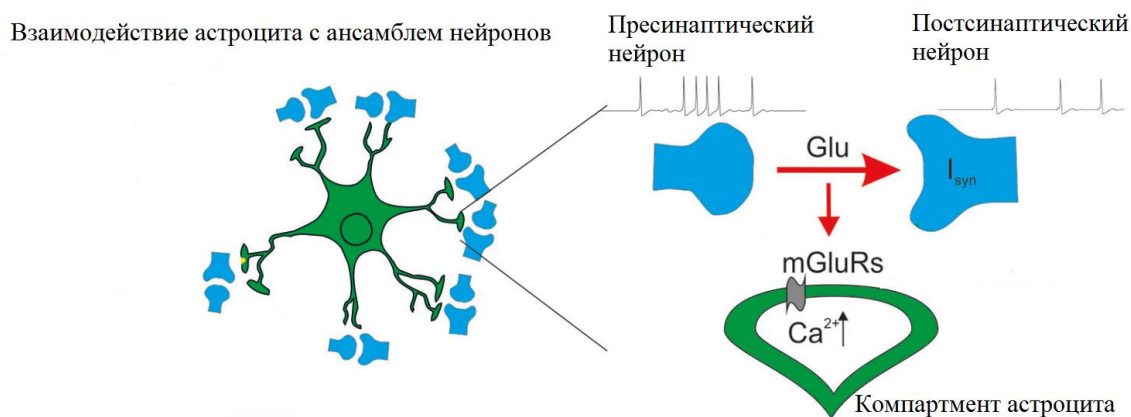


Рис. 3.17. Схема модели взаимодействия астроцита с нейронным ансамблем.

Нейронная сеть

Нейронная сеть состоит из 28 возбуждающих синаптически связанных нейронов Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952). Нейроны в сети связаны случайно с вероятностью равной 20%. Динамика мембранного потенциала нейрона описывается следующим уравнением баланса ионных токов:

$$C \frac{dV^{(n)}}{dt} = I_{channel}^{(n)} + I_{app}^{(n)} + \sum_m I_{syn}^{(mn)} + I_P^{(n)}, \quad (3.17)$$

где индекс $n=1, \dots, N$ соответствует номеру нейрона, m соответствует индексу входной связи, параметр C обозначает удельную ёмкость мембраны и равен 1 мкФ/см^2 , V - мембранный потенциал, измеряемый в милливольтгах; t - время в миллисекундах. Ионные токи (натриевый, калиевый и ток утечки) выражаются следующим образом:

$$I_{channel} = -g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_K n^4 (V - E_K) - g_{leak} (V - E_{leak}), \quad (3.18)$$

с соответствующими проводимостями: $g_{Na} = 120 \text{ мСм/см}^2$, $g_K = 36 \text{ мСм/см}^2$, $g_L = 0.3 \text{ мСм/см}^2$ и реверсивными потенциалами: $E_{Na} = 55 \text{ мВ}$, $E_K = -77 \text{ мВ}$, $E_L = -54.4 \text{ мВ}$.

Кинетика ионных токов зависит от состояний воротных переменных m , n и h (m и h - активационная и инактивационная натриевые переменные, n - активационная калиевая переменная) и описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \\ \alpha_m &= \frac{0.1(V+40)}{1 - \exp(-(V+40)/10)}, \\ \beta_m &= 4 \exp(-(V + 65)/18), \\ \frac{dh}{dt} &= h(1 - h) - \beta_h h, \\ \alpha_h &= 0.07 \exp(-(V + 65)/20), \end{aligned} \quad (3.19)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp(-(V+35)/10)}$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n,$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(V+55)}{1 - \exp(-(V+55)/10)},$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(-(V + 65)/80)$$

Ток $I_{app}^{(n)}$ (мкА/см²) моделирует постоянный уровень мембранной деполяризации и динамический режим нейрона (см. например Kazantsev, Asatryan, 2011). На бифуркационной диаграмме, представленной на Рис. 3.18(a), показано, что в зависимости от величины деполяризации динамический режим нейрона Ходжкина-Хаксли может быть возбудимым, колебательным или бистабильным (в зависимости от начальных условий может реализоваться возбудимый или автоколебательный режимы, в которых нейрон не будет генерировать потенциалы действия или будет генерировать последовательность импульсов, соответственно). При используемом наборе параметров нейрон находится в бистабильном режиме при $5.3 \text{ мкА/см}^2 < I_{app} < 8.7 \text{ мкА/см}^2$ и в колебательном при $I_{app} > 8.7 \text{ мкА/см}^2$. В данной модели для всех нейронов из сети $I_{app}^{(n)} = 4.5 \text{ мкА/см}^2$, что соответствует возбудимому режиму.

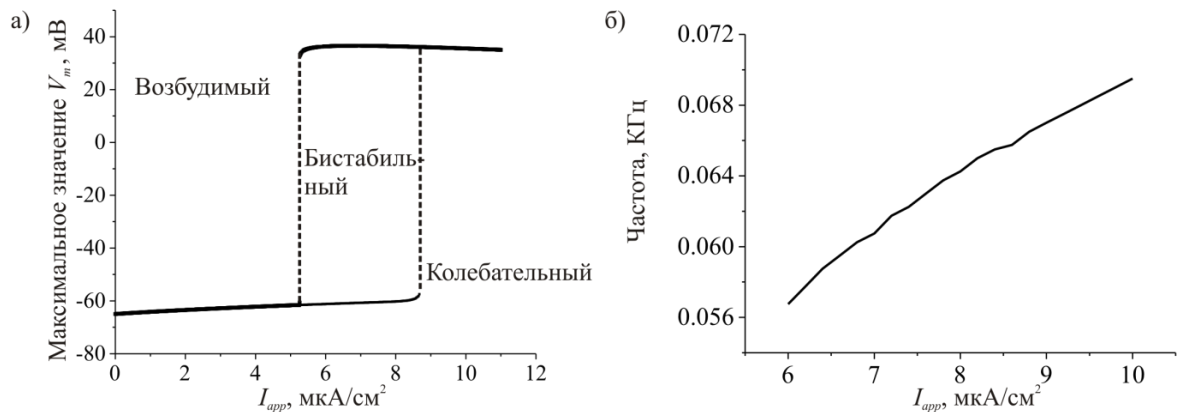


Рис. 3.18. (а) Однопараметрическая бифуркационная диаграмма, показывающая зависимость амплитуды потенциалов действия генерируемых нейроном от величины деполяризации. (б) Зависимость частоты следования импульсов от тока I_{app} .

Ток $I_P^{(n)}$ (мкА/см²) моделирует внешнее воздействие нейронной сети на нейрон в виде процесса Пуассона с заданной частотой λ . Пуассоновские импульсные последовательности, действующие на разные нейроны сети, некоррелированы между собой и могут быть описаны в виде:

$$I_P^{(n)} = \begin{cases} I^{(n)}, & \text{if } t_k^{(n)} < t < t_k^{(n)} + t_p \\ 0, & \text{else} \end{cases} \quad (3.20)$$

где t_p - длительность импульса равная 10 мсек, $t_k^{(n)}$ - времена прихода входных импульсов на нейрон, k - номер элемента последовательности. Моменты времени $t_k^{(n)}$ распределены по Пуассону. Значения $I^{(n)}$ соответствуют амплитудам импульсов и распределены равномерно в интервале $[0, 1.5]$.

Синаптическая связь между нейронами в сети моделируется с помощью суммарного входящего постсинаптического тока $I_{syn}^{(n)}$ (мкА/см²). В модели рассматривается только возбуждающая синаптическая передача.

Динамика синапса

Возникновение потенциала действия на пресинаптическом нейроне приводит к высвобождению порции нейротрансмиттера (глутамата). Средняя внеклеточная концентрация глутамата, G , которое находится в синаптическом контакте, описывается следующим выражением:

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha_G(G - k_{pre}\delta(t - t_k)), \quad (3.21)$$

где t_k - времена генерации потенциалов действия пресинаптическим нейроном, δ - дельта-функция Дирака, k_{pre} - эффективность высвобождения глутамата, α_G - скорость захвата глутамата из внеклеточного пространства. Таким образом, в модели концентрация нейротрансмиттера суммируется на временном масштабе α_G . Увеличение частоты ПД приводит к увеличению средней концентрации нейротрансмиттера.

Высвобождение глутамата из пресинаптической терминали приводит к генерации возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ), I_{EPSC} , которые описываются следующим выражением:

$$\frac{dI_{EPSC}}{dt} = \alpha_I (I_{EPSC} - A\delta(t - t_k)), \quad (3.22)$$

где t_k – времена генерации потенциалов действия пресинаптическим нейроном, δ – дельта-функция Дирака, α_I, A – скорость генерации и амплитуда ВПСТ. Согласно экспериментальным данным амплитуды ВПСТ имеют распределение в виде:

$$P(A) = \frac{2A}{b^2} \exp\left(-\frac{A^2}{b^2}\right), \int_0^{+\infty} P(A)dA = \Gamma(1) = 1, \quad (3.23)$$

где Γ – гамма-функция, а b – коэффициент, определяющий эффективную эффективную силу синаптического входа.

Синаптические события суммируются и формируют общий синаптический ток, I_{syn} . Поскольку среднее поле распределения всех синапсов моделируется как I_{EPSC} , суммарный синаптический ток в нейроне может быть выражен следующим образом:

$$I_{syn}^{(n)} = I_{EPSC}^{(n)} S(G) \quad (3.24)$$

где $S(G)$ – функция интеграции синаптических входов со всего дендритного дерева. $S(G)$ моделируется в виде фильтра высоких частот и описывает тот факт, что генерация потенциала действия постсинаптическим нейроном возникает при суммации ВПСТ от нескольких синаптических событий, т.е. единичные синаптические события не будут вносить вклада в деполяризацию мембраны и будут отфильтрованы.

$$S(G) = \frac{1}{1 + \exp(-(G - \theta_G)/k_G)}, \quad (3.25)$$

где параметры θ_G и k_G определяют точку максимального наклона и наклон функции $S(G)$.

Пример динамики синапса, полученной при численном счете уравнений (3.21-3.23), в случае замены динамики мембранного потенциала пресинаптического нейрона процессом Пуассона, представлен на Рис. 3.19.

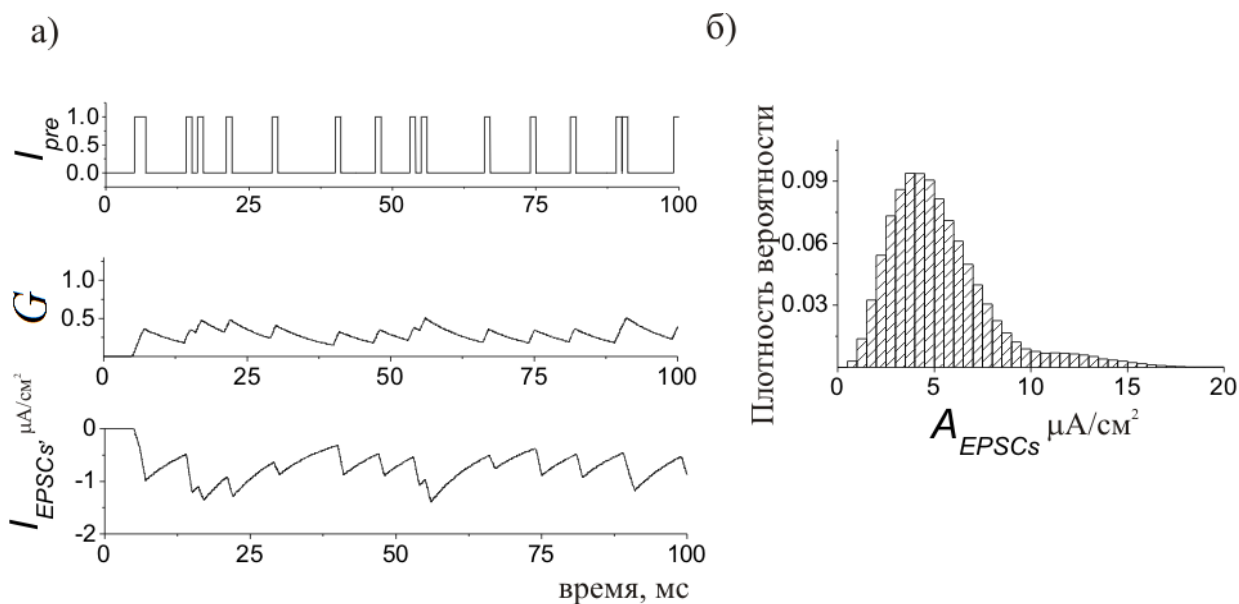


Рис. 3.19. Динамика синапса в модели (3.21-3.23). (а) Генерация потенциалов действия пресинаптическим нейроном моделируется с помощью последовательности импульсов, времена возникновения которых распределены по закону Пуассона. Длительность каждого импульса соответствует характерной длительности ПД и составляет 1 мс. $G(t)$ средняя концентрация глутамата, высвобождаемого при синаптических событиях. I_{EPSC} постсинаптические токи, моделируемые уравнением (3.31), с амплитудами выбранными согласно распределению вероятности (б).

Пространственно-распределенная модель астроцита

Для изучения биофизических принципов генерации и распространения кальциевых сигналов в астроците с учетом его морфологии в ответ на активность близрасположенных синаптических контактов, в диссертационной работе

использовалась компартментная модель кальциевой динамики, описанная в предыдущем разделе (3.14-3.15). Крайний компартмент каждого отростка астроцита взаимодействовал с глутаматергическим синапсом, динамика которого определялась активностью пресинаптического и постсинаптического нейронов. Поскольку архитектура модели астроцита включает 14 отростков, астроцит взаимодействует с 14 синапсами из нейронной сети, состоящей из 28 нейронов. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в крайнем компартменте происходило за счет повышения внутриклеточной концентрации ИТФ, индуцированного увеличением внеклеточной концентрации глутамата, G , (за счет работы $PLC\beta$, ток $prod_{PLC\beta}$ в уравнении (3.15)) в соответствующем синапсе. Подобный локальный кальциевый импульс сгенерированный в удаленном компартменте далее распространяется по отростку к сине астроцита. Единственным отличием компартментной модели кальциевой динамики в астроците используемой в данной части работы является учет зависимости скорости внутриклеточной диффузии Ca^{2+} и ИТФ от размеров компартментов (Рис. 3.20). А именно вместо уравнений (3.16) для диффузионных токов использовался следующее описание:

$$\begin{aligned} J_{IP3diff} &= d_{IP3(i,i+1)} ([IP_3]_{(i+1)} - [IP_3]_i) + d_{IP3(i,i-1)} ([IP_3]_{(i-1)} - [IP_3]_i), \\ J_{Cadiiff} &= d_{Ca(i,i+1)} ([Ca_c]_{(i+1)} - [Ca_c]_i) + d_{Ca(i,i-1)} ([Ca_c]_{(i-1)} - [Ca_c]_i), \end{aligned} \quad (3.26)$$

где значения скоростей диффузии из компартмента j ($j=i+1$; $j=i-1$) в компартмент i для ИТФ, d_{IP3ij} , и для кальция, d_{Caij} , зависят от геометрии компартмента (например, объёма компартмента), а также различаются потоки вовнутрь и наружу в отростках разветвлённого участка:

$$d_{IP3ij} = \frac{D_{IP3}A_{ij}}{V_i \cdot x_{ij}}, \quad d_{Caij} = \frac{D_{Ca}A_{ij}}{V_i \cdot x_{ij}}, \quad (3.27)$$

где A_{ij} – площадь поперечного сечения между компартментами, V_i объём компартмента i , x_{ij} – расстояние между центрами соседних компартментов, $D_{IP_3} = 300 \mu\text{m}^2/\text{s}$ и $D_{Ca} = 30 \mu\text{m}^2/\text{s}$ – постоянная диффузии для ИТФ и Ca^{2+} соответственно (Kang, Othmer, 2009).

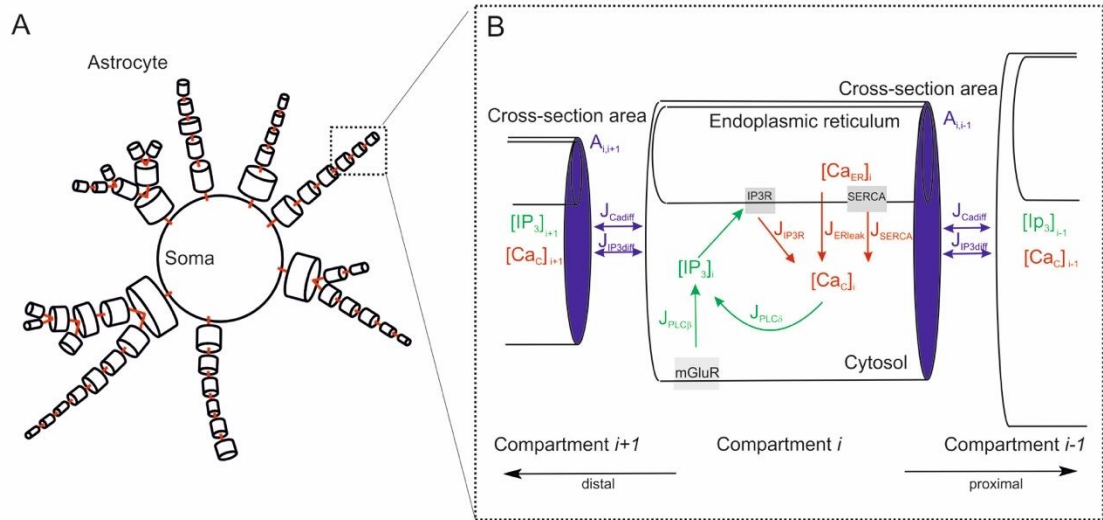


Рис. 3.20. Геометрия астроцитарной модели. (А) Схематическое представление пространственно-распределённой модели астроцита. (В) Модель динамики астроцита. Схематическое изображение основных токов ИТФ и Ca^{2+} и их кинетика.

Важно отметить, что из-за разницы единиц измерения времени в модели нейрона Ходжкина-Хаклси (1 мс) и в модели кальциевой сигнализации астроцита (1 с), при интегрировании объединённой системы дифференциальных уравнений время астроцитарной модели было перемасштабировано в миллисекунды. Биофизический смысл и значения параметров модели (3.14, 3.15, 3.17-3.27) приведены в Талице 3.4. Распределение размеров компартментов астроцитарной модели приведен в Талице 3.2.

Таблица 3.4. Параметры модели взаимодействия астроцита с нейронным ансамблем

Параметр	Определение	Значение
g_{Na}	Проводимость Na^+ каналов	120 mS/sm ²
g_K	Проводимость K^+ каналов	36 mS/sm ²
g_{leak}	Проводимость тока утечки	0.3 mS/sm ²
V_{Na}	Реверсивный потенциал для Na^+	55 mV
V_K	Реверсивный потенциал для K^+	-77 mV
V_{leak}	Реверсивный потенциал для тока утечки	-54.4 mV
C	Емкость мембраны нейрона	1 μ F/sm ²
I_{app}	Постоянный внешний ток деполяризации	4.5 μ A/sm ²
α_G	Скорость захвата нейромедиатора	0.1 ms ⁻¹
α_I	Скорость генерации ВПСТ	0.1 ms ⁻¹
k_{pre}	Эффективность высвобождения нейромедиатора	3.9
b	Параметр Гамма распределения амплитуд ВПСТ	20
θ_G	Точка максимального значения производной функций активации нейрона	0.2
k_G	Наклон функций активации нейрона	0.05
v_1	Максимальная скорость CICR	6 s ⁻¹
v_2	Максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР	0.11 s ⁻¹
v_3	Максимальная скорость закачки Ca^{2+} в ЭР SERCA	2.2 μ M s ⁻¹
k_3	Аффинность Ca^{2+} к SERCA	0.1 μ M
a_2	Скорость связывания IP ₃ R для Ca^{2+} ингибирования	0.2 s ⁻¹
d_1	Константа диссоциации ИТФ	0.13 μ M
d_2	Константа инактивации диссоциации Ca^{2+}	1.049 μ M
d_3	Константа диссоциации рецепторов для ИТФ	0.9434 μ M
d_5	Константа активации диссоциации Ca^{2+}	0.082 μ M
v_β	Максимальная скорость производства ИТФ PLC β	63 μ M s ⁻¹
K_r	Аффинность глутамата к рецептору	1.3 μ M
K_p	Ca^{2+} /PKC-dependent inhibition factor	10 μ M
K_π	Аффинность Ca^{2+} к PKC	0.6 μ M
v_δ	Максимальная скорость производства ИТФ PLC δ	0.02 μ M s ⁻¹
K_δ	Константа ингибирования активности PLC δ	1.5 μ M
$K_{PLC\delta}$	Аффинность Ca^{2+} к PLC δ	0.1 μ M
v_{3K}	Максимальная скорость расщепления ИТФ IP ₃ -3K	2 μ M s ⁻¹
K_D	Аффинность Ca^{2+} к IP ₃ -3K	0.7 μ M
K_3	Аффинность ИТФ к IP ₃ -3K	1 μ M
r_{5p}	Максимальная скорость расщепления ИТФ IP-5P	0.04 s ⁻¹
α_I	Скорость захвата глиотрансмиттера - глутамата	10 ms ⁻¹

α_2	Скорость захвата глиотрансмиттера – Д-серина	10 ms^{-1}
D_{Ca}	Коэффициент диффузии Ca^{2+}	$30 \text{ }\mu\text{m}^2/\text{s}$
D_{IP3}	Коэффициент диффузии ИТФ	$300 \text{ }\mu\text{m}^2/\text{s}$
d_{CaER}	Коэффициент диффузии Ca^{2+} в ЭР	0.001 s^{-1}
F	Константа Фарадея	96485 C/mol
r_{ER}	Отношение объема ЭР к объему цитоплазмы	0.15-0.05 Таблица 3.2
r	Радиус компартмента в модели астроцита	0.25-8 μm Таблица 3.2
l	Единичная длина компартмента в модели астроцита	1 мкм

Генерация и распространение Ca^{2+} сигналов в астроците в ответ на синаптическую активность нейронной сети

Рассмотрим вначале случай взаимодействия астроцитарного компартмента и синаптического контакта. Пример динамики синаптической передачи и соответствующей ей динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в компартменте астроцита, взаимодействующего с данным синапсом, полученные при численном моделировании уравнений (3.14, 3.15, 3.17-3.27) представлен на Рис. 3.21. Было рассмотрено два случая с разными уровнями синаптической активности при низкой (Рис. 3.21(а)) и высокой (Рис. 3.21(б)) частоте генерации ПД пресинаптическим нейроном. Параметры модели были выбраны в соответствии с экспериментальными исследованиями кальциевой активности астроцита на субклеточном уровне *in vivo* (Bindocci et al., 2017), в которых показано, что отдельные редко возникающие ПД на пресинаптических нейронах индуцируют коррелированные увеличения концентрации Ca^{2+} в небольших астроцитарных компартментах, близрасположенных к данным синапсами. Это свидетельствует о том, что астроциты чувствительны даже к самым низким уровням активности нейронов. В ответ на высвобожденный из пресинаптической терминали глутамат (Рис. 3.21(а), $G(t)$) концентрация Ca^{2+} в отдалённом компартменте возрастает (Рис. 3.21(а), $\text{Ca}^{2+}(t)$). Из-за диффузионной связи между элементами модели внутриклеточная концентрация Ca^{2+} также увеличивается во всех элементах этого отростка. Однако, амплитуда этих импульсов меньше амплитуды основного отклика. На Рис. 3.21(а) ($\text{Ca}^{2+}(t)$)

временные реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} отмечены разными цветами в разных компартментах астроцитарного отростка. При увеличении частоты генерации ПД пресинаптическим нейроном амплитуды кальциевых сигналов в астроцитарном компартменте существенно возрастают (Рис. 3.21(b)).

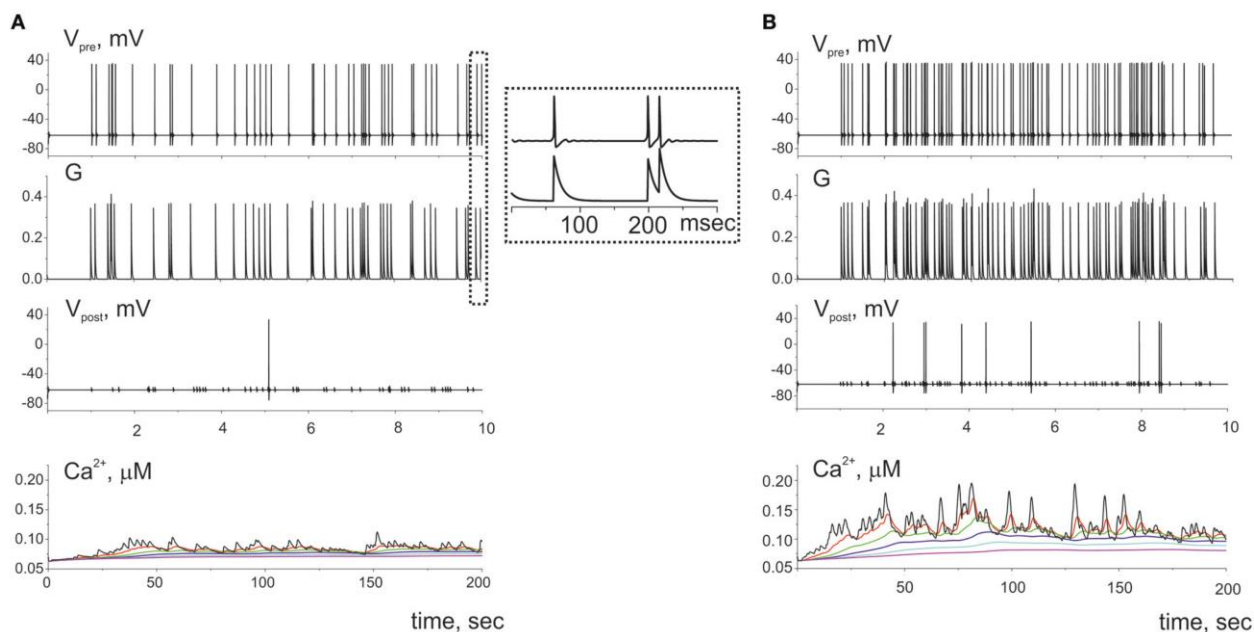


Рис. 3.21. Динамика синаптической передачи и соответствующая ей динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в компартменте астроцита, взаимодействующего с данным синапсом, для низкого и высокого уровней синаптической активности (средняя частота генерации потенциалов действия пресинаптическим нейроном: (А) 5 Гц и (В) 10 Гц). $G(t)$ – средняя концентрация глутамата, высвобождающегося при генерации потенциала действия на пресинаптическом нейроне ($V_{pre}(t)$). Повышение внеклеточной концентрации глутамата приводит к генерации потенциалов действия на постсинаптическом нейроне ($V_{post}(t)$) и генерации кальциевых импульсов в компартментах отростка астроцита ($Ca^{2+}(t)$). Временные реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} отмечены разными цветами в разных компартментах и показывают распространение кальциевых сигналов по отростку.

Рассмотрим далее случай взаимодействия всего астроцита и ансамбля синапсов (Рис. 3.17). Все нейроны в сети стимулировались процессом Пуассона с определённой средней частотой. Модель астроцита состоит из 14 отростков, таким образом астроцит взаимодействует с 14 синапсами из нейронной сети,

состоящей из 28 нейронов. Для этого случая на Рис. 3.22(a) представлена растровая диаграмма кальциевых сигналов в компартментовой модели астроцита в ответ на активность нейронной сети. Частота генерации Ca^{2+} сигналов в соме (компартмент № 0) значительно ниже, чем в остальных компартментах астроцита. Кальциевые сигналы, генерируемые в удаленных от сомы компартментах различных отростков астроцита, распространяются к соме за счёт диффузии. Увеличение концентрации Ca^{2+} в соме клетки вызывает распространение кальциевого сигнала обратно по всей структуре астроцита. При сравнении мгновенной частоты генерации кальциевых сигналов в компартментах модели в окне 100 мс (Рис. 3.22(c)) и соответствующей динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в соме (Рис. 3.22(d)), показано, что генерация кальциевого сигнала в соме (формирование глобального кальциевого отклика в астроците) возникает в процессе пространственно-временной суммации повышений внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в отростках астроцита. Для оценки уровня функциональной связи между активностью нейронной сети и Ca^{2+} активностью в астроците была вычислена кросс-корреляционная функция (ККФ) между мгновенными частотами генерации ПД в пресинаптических нейронах (Рис. 3.22(b)) и кальциевых импульсов в компартментах астроцита (Рис. 3.22(c)). Пик ККФ (Рис. 3.22(e)) указывает на наличие корреляции (связи) между данными процессами и оценивает время задержки, с которым происходит взаимодействие, равное примерно 2 секундам. Полученное при моделировании время задержки соответствует экспериментальным данным (Wang et al., 2006; Bindocci et al., 2017; Stobart et al., 2018; Semuanov 2019), в которых показано, что генерация кальциевого сигнала в соме астроцитов в ответ на возникновение берста в нейронной сети (кратковременное повышение частоты генерации ПД в нейронной сети, «пачка» импульсов) происходит с задержкой в несколько секунд. Такую длительную задержку нельзя объяснить динамикой процессов внутриклеточной диффузии

Ca^{2+} , продукции ИТФ или кинетикой высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных Ca^{2+} хранилищ, которая происходит намного быстрее. Основываясь на полученных результатах моделирования Ca^{2+} сигнализации в компартментной модели астроцита, величину задрожки можно объяснить тем фактом, что синаптически высвобождаемый глутамат не запускает непосредственно Ca^{2+} события в соме астроцита, а модулирует свойства кальциевой сигнализации в структуре клетки: частоту, амплитуду, длительность и распространение.

Важно отметить, что при вычислении ККФ между активностью всей нейронной сети и астроцитарной кальциевой сигнализацией, корреляция не обнаружена (красная линия на Рис. 3.22(e)). Данный факт свидетельствует о том, что формирование глобального Ca^{2+} отклика в астроците происходит при синхронной во времени и пространстве активности нейронной сети, взаимодействующей с данным астроцитом. Это соответствует экспериментальным данным, представленным в работе (Bindocci et al., 2017). В данной работе было показано *in vivo*, что глобальные Ca^{2+} события, распространяющиеся по всей структуре астроцита, наблюдаются при высококоррелированной активности нейронной сети, формируемой при двигательной активности мыши.

На Рис. 3.23 показаны зависимости средних частот генерации Ca^{2+} сигналов в соме и отростках астроцита от частоты генерации ПД пресинаптическими нейронами. Частота Ca^{2+} сигналов в удалённых от сомы компартментах является наибольшей и монотонно зависит от частоты генерации ПД. Зависимость частоты генерации Ca^{2+} импульсов в соме астроцита повторяет частотную зависимость в близких к ней компартментах. Генерация в соме происходит реже, начиная с определённого порога по частоте генерации ПД пресинаптическими нейронами.

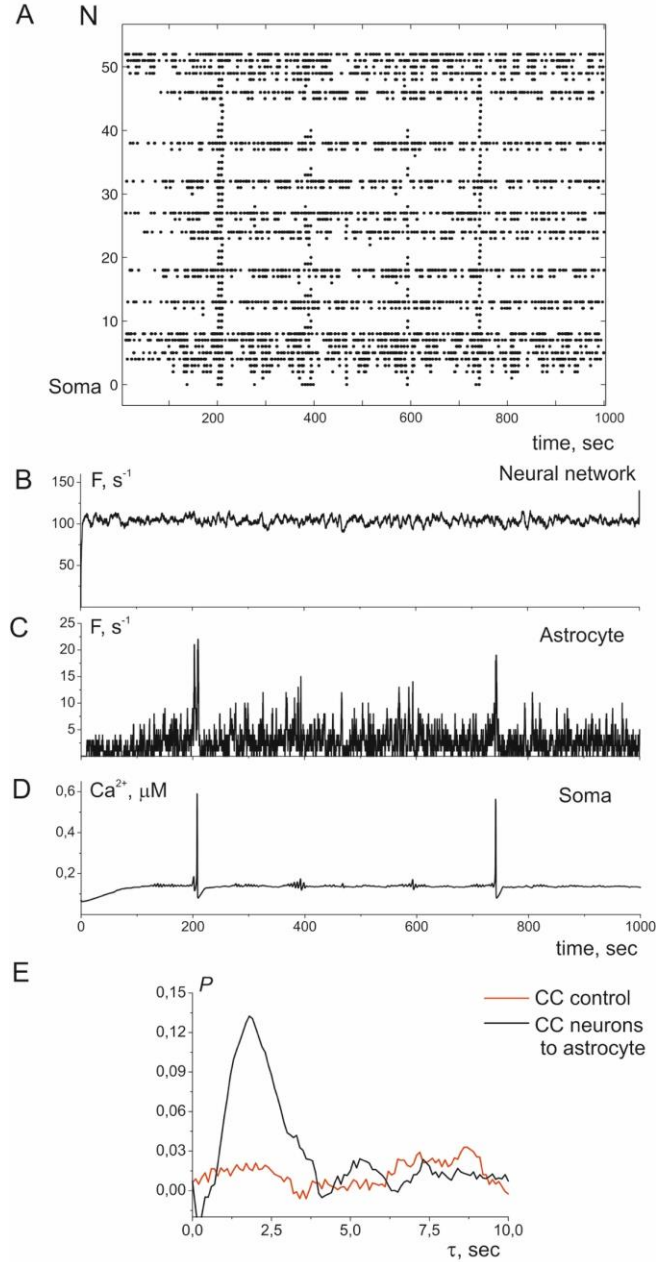


Рис. 3.22. (а) Растр Ca^{2+} активности в астроците. Точка соответствует кальциевому импульсу (увеличение концентрации Ca^{2+} в компартменте выше порога в 0.15 мкМ). (b) Мгновенная частота генерации ПД, усредненная по всем пресинаптическим нейронам, в окне 100 мс. (c) Мгновенная частота генерации Ca^{2+} импульсов в астроците в окне 100 мс, усредненная по всем компартментам астроцита кроме сомы. (d) Временная реализация концентрации Ca^{2+} в соме астроцита. (e) Кросс-корреляционная функция процессов (b) и (c) –

чёрная линия. Кросс-корреляционная функция (с) и мгновенной частоты генерации ПД во всей нейронной сети – красная линия.

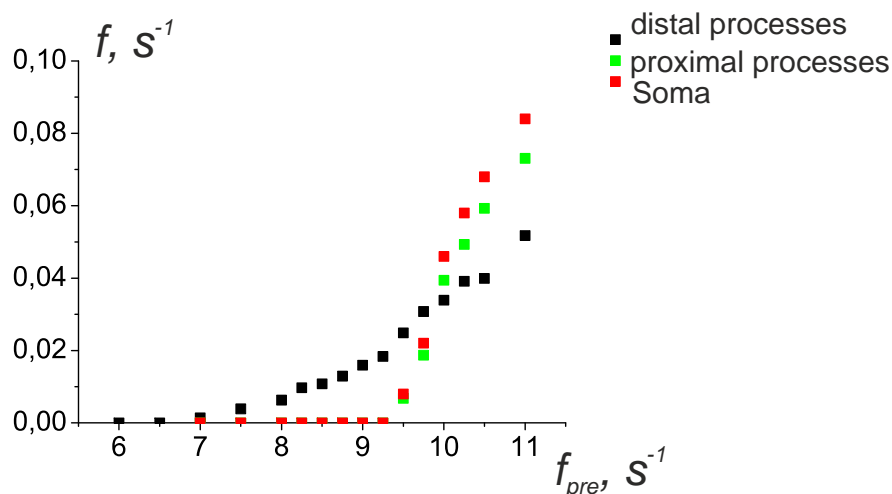


Рис. 3.23. Зависимости средней частоты генерации кальциевых сигналов в соме (красные точки), во всех крайних компартментах (чёрные точки), и во всех ближайших к соме компартментах (зелёные точки) от средней частоты генерации ПД пресинаптическими нейронами.

3.7 Выводы и результаты

Показано, что активацию астроцита стимулируют синхронные (коррелированные) сигналы, детектируемые различными отростками с различных участков сети. Астроцит может выступать как детектор пространственной синхронизации активности в нейронной сети. Поскольку, как известно, кальциевый сигнал вызывает впоследствии синхронный в пространстве выброс нейроактивных веществ, регулирующих синаптическую нейротрансмиссию, то, таким образом, астроцит способен стимулировать синхронные (коррелированные) разряды в различных точках нейронной сети. Известно, что пространственная синхронизация в мозге лежит в основе как различных когнитивных функций (внимания, распознавания, навигации, принятия решений и др), так и различных патологий (эпилептические разряды и

др.) и воздействие на астроциты теоретически способно корректировать эти функции.

В третьей главе диссертационной работы получены следующие основные результаты:

Установлено, что частота генерации Ca^{2+} импульсов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов (VGCCs) на плазматической мембране астроцита, определяется размерами отростка астроцита.

Показано, что высокое значение отношения площади поверхности к объему цитозоли компартментов дистальных астроцитарных отростков относительно проксимальных отростков определяет высокие амплитуды флуктуаций внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , вызванных стохастической работой VGCCs, и приводят к высокой частоте генерации Ca^{2+} событий в данных компартментах.

Разработана новая биофизическая компартментная модель Ca^{2+} сигнализации астроцита.

Показано, что генерация Ca^{2+} сигналов в соме астроцита индуцируется пространственной синхронизацией активности нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом.

ГЛАВА 4. Эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов

Результаты данной главы опубликованы в статьях (Gordleeva et al., 2012; Kazantsev et al., 2013; Pankratova et al., 2019; Gordleeva et al., 2019).

Принцип нейрон-глиального взаимодействия

Экспериментально показано, что повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} может индуцировать высвобождение из астроцитов химических веществ, глиотрансмиттеров, функции которых аналогичны нейромедиаторам (Araque et al., 1999; Parpura and Zorec, 2010; Perea, Araque, 2007). Глиотрансмиттеры способны модулировать процессы синаптической передачи за счет взаимодействия с рецепторами на мембранах пре- и постсинаптических терминалей нейронов. Воздействие глиотрансмиттеров на эффективность высвобождения нейромедиаторов из пресинаптической терминали может быть как усиливающее, так и тормозное и определяется как типом глиотрансмиттера, так и наличием конкретных видов рецепторов на пресинаптической мембране нейрона. Основным механизмом воздействия глиотрансмиттеров на постсинапс является модуляция амплитуд возбуждающих или тормозных ПСТ, что индуцирует потенциацию или депрессию постсинапса. По средством данных механизмов астроцит способен влиять на синаптическую передачу сигналов в нейронной сети.

На основе существующих экспериментальных данных была разработана и исследована модель астроцитарной модуляции синаптической передачи. Центральным элементом модели является нейрон, находящийся в сети. На распределенных по дендритам синаптических контактах формируются входные сигналы нейрона. Все пространственно-распределенное множество синаптических контактов в модели представляется в качестве среднего поля трехчастных синапсов. Трехчастный синапс состоит из взаимодействующих

между собой пре-, постсинаптических терминалей и астроцитарного отростка. Генерация импульсов пресинаптическим нейроном приводит к высвобождению нейромедиатора в синаптическую щель. Изменение среднего поля внеклеточной концентрации нейромедиатора описывает в модели динамику пресинапса. Такие некоррелированные синаптические события моделировались с помощью последовательности импульсов с временами возникновения распределенными по закону Пуассона. Повышение концентрации нейромедиатора приводит к генерации ПСТ на постсинапсе, интеграция которых может индуцировать генерацию ПД. Астроцит в модели представлен как множество астроцитарных отростков, взаимодействующих с синаптическими контактами. Согласно экспериментальным данным отростки одного астроцита способны независимо друг от друга взаимодействовать с разными синапсами (Araque, 2014). Поскольку характерная длительность Ca^{2+} импульсов в астроците на три порядка превышает длительность ПД, детальным описанием Ca^{2+} динамикой в модели пренебрегается. Астроцитарная модуляция синаптической передачи в модели описывается как изменение среднего поля концентрации глиотрансмиттеров в синапсах. Предполагается, что выходной сигнал рассматриваемого постсинаптического нейрона, распространяясь через сложную структуру дивергентных и конвергентных синаптических связей сети, приходит на пресинаптический нейрон.

4.1 Моделирование эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи

Описание модели. Динамика пресинапса

При возникновении синаптического события, индуцируемом генерацией ПД на пресинаптическом нейроне, происходит высвобождение некоторого количества нейромедиатора в синаптическую щель. В модели рассматривается возбуждающая глутаматергическая синаптическая передача. Для описания

динамики внеклеточной концентрации глутамата в данной модели используется подход представленный в главе 3 уравнение (3.21). Отличием является то, что в модели (4.1) предполагается, что локальные синаптические события некоррелированы между собой и описываются пуассоновской импульсной последовательностью со средней частотой f_{in} , а в уравнении (3.21) использовалась непосредственно динамика мембранного потенциала пресинаптического нейрона.

Поскольку в качестве метода описания изменения концентрации глутамата используется подход среднего поля глутамата во всех синапсах данного нейрона, в модели пренебрегается детальным описанием биофизических механизмов в пресинапсе. Динамика среднего поля внеклеточной концентрации глутамата в синаптической щели, G , описывается следующим выражением:

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha_G(G - k_{pre}H_G(I_{pre} - 0.5)),$$

$$I_{pre}(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } t_i < t < t_i + \tau, \\ 0, & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (4.1)$$

где $I_{pre}(t)$ – последовательность синаптических событий, t_i – моменты времени, распределенные по Пуассону, $\tau = 1$ мс – длительность импульса, H_G – функция Хевисайда. Каждое синаптическое событие изменяет среднее поле концентрации глутамата на $\Delta G_i \approx (k_{pre} - G)\alpha_G$, где k_{pre} – эффективность высвобождения нейромедиатора, α_G – скорость захвата глутамата из внеклеточного пространства. Внеклеточная концентрация глутамата суммируется на временном масштабе α_G . Повышение частоты синаптических событий приводит к увеличению среднего поля концентрации глутамата.

Динамика постсинапса

Повышение внеклеточной концентрации глутамата индуцирует генерацию ПСТ на мембране нейрона. В модели предполагается, что ПСТ возникающие во

всех постсинапсах, распределенных по дендритам нейрона, суммируются в some и индуцируют формирование общего входящего синаптического тока, I_{syn} . Данный ток деполяризует мембрану нейрона и может привести к генерации ПД.

Аналогично описанию динамики пресинапса, для динамики ПСТ используется подход представленный в главе 3 уравнения (3.22-3.25). Возбуждающие постсинаптические токи (ВПСТ), I_{EPSCs} , описываются следующим выражением:

$$\frac{dI_{EPSC}}{dt} = \alpha_I (I_{EPSC} - AH_G(I_{pre} - 0.5)), \quad (4.2)$$

где α_I , A – скорость генерации и амплитуда ВПСТ. Согласно экспериментальным данным амплитуды ВПСТ подчиняются распределению вида гамма-функции (3.23). Синаптические события, возникающие на разных участках дендритного дерева, суммируются и формируют общий синаптический ток, I_{syn} (3.24, 3.25).

Динамика постсинаптического нейрона описывается моделью Ходжкина-Хаксли (см. главу 3 уравнения (3.17-3.19)). Мембранный потенциал постсинаптического нейрона описывается следующим дифференциальным уравнением:

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= -(I_{mem} + I_{th} + I_{syn}), \\ I_{mem} &= I_{Na} + I_K + I_{leak}, \end{aligned} \quad (4.3)$$

где I_{mem} ионные токи через мембрану нейрона, благодаря которым происходит генерация ПД; I_{th} постоянный деполяризующий ток.

Пример реализации временной динамики синаптического контакта, полученная при численном счете уравнений (4.1, 4.2) представлен на Рис. 3.19.

Для характеристики активности постсинаптического нейрона была введена усредненная частота генерации ПД на временном окне порядка секунд, f_{out} . Средняя частота генерации импульсов постсинаптическим нейроном, f_{out} , зависит от частоты синаптических событий I_{pre} , т.е. соответственно от частоты входного случайного процесса Пуассона f_{in} . На Рис. 4.1 показана передаточная характеристика синаптического контакта, описанного уравнениями (4.1-4.3).

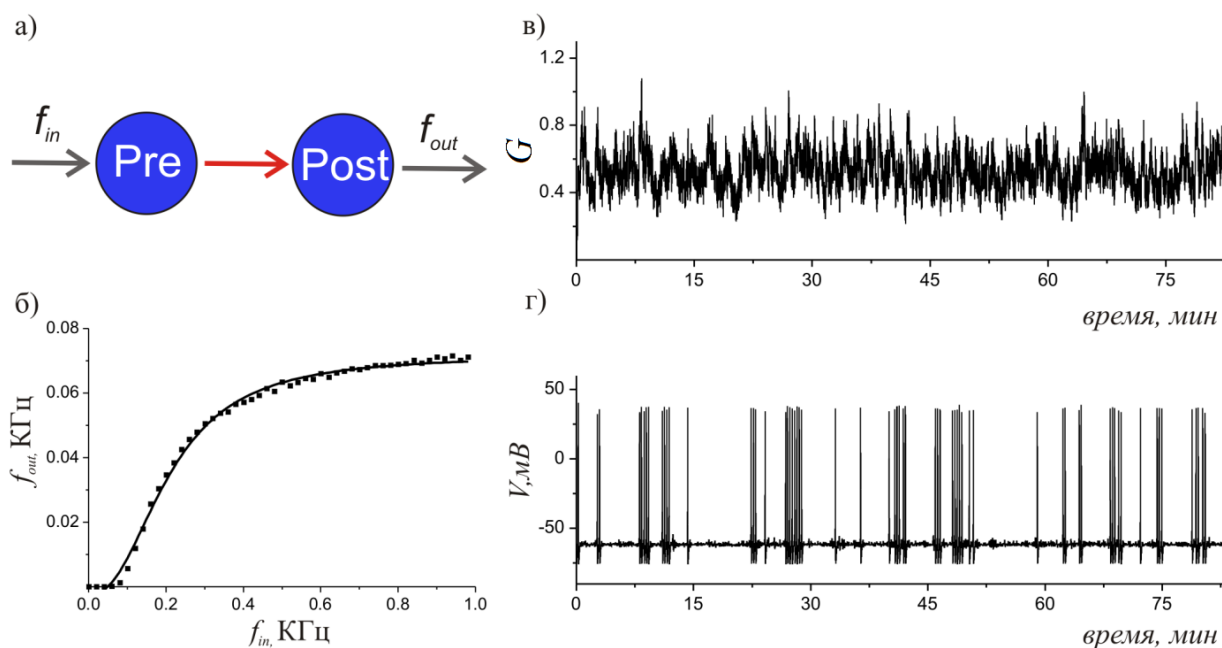


Рис. 4.1. (а) Схематичный пример синаптически связанных нейронов с входной частотой f_{in} , и частотой генерации ПД f_{out} . (б) Зависимость средней частоты генерации импульсов постсинаптическим нейроном (время усреднения 1 с) от частоты пресинаптических событий. Сплошной линией показана кривая, аппроксимирующая данные полученные при компьютерном счете. (в) Среднее поле концентрации нейромедиатора. (г) Временная реализация последовательности потенциалов действия на постсинаптическом нейроне (для значения f_{in} соответствующей максимальному значению производной зависимости $f_{out}(f_{in})$ (б)).

Динамика астроцита

При моделировании динамики концентрации глутамата применяется метод усредненного поля глутамата по всем синапсам нейрона. Вследствии этого

описание детальных биофизических процессов сводится к моделированию динамики среднего поля внеклеточной концентрации глутамата (G) в синаптической щели. Закон изменения переменной G описывается следующей формулой:

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha_G(G - k_{pre}H_G(I_{pre} - 0.5)),$$

$$I_{pre}(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } t_i < t < t_i + \tau, \\ 0, & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (4.1)$$

где $I_{pre}(t)$ – временная реализация пресинаптических событий; t_i – последовательность времен возникновения импульсов, имеющая распределение Пуассона; $\tau = 1$ мс – длительность импульса; H_G – функция Хевисайда. При генерации ПД на пресинаптическом нейроне среднее поле G изменяется на величину $\Delta G_i \approx \alpha_G(k_{pre} - G)$, где k_{pre} – эффективность высвобождения нейромедиатора, α_G – скорость захвата глутамата из внеклеточного пространства. Суммирование средней величины внеклеточной концентрации глутамата происходит на характерном временном масштабе α_G , её зависимость от частоты синаптических событий является прямо пропорциональной.

Динамика постсинапса

В соответствии с предложенной моделью, возникновение на мембране нейрона постсинаптических токов, опосредованных повышением внеклеточной концентрации глутамата в синаптической щели, обуславливает генерацию входного тока I_{syn} . Причиной образования данного тока, в свою очередь, является интеграция в соме нейрона ПСТ, собираемых по всем дендритным входам. I_{syn} деполяризует мембрану клетки и в случае превышения порога приводит к генерации ПД.

Способ описания динамики постсинаптических токов аналогичен подходу для пресинапса, представленному в главе 3 уравнениями (3.22)-(3.25). Изменение возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ), I_{EPSCs} , выражается формулой:

$$\frac{dI_{EPSC}}{dt} = \alpha_I (I_{EPSC} - AH_G(I_{pre} - 0.5)), \quad (4.2)$$

где α_I , A – характерная скорость генерации и амплитуда ВПСТ. Как было показано в экспериментальных исследованиях, статистика амплитуд ВПСТ имеет распределение вида гамма-функции (3.23). Образование синаптического тока I_{syn} (3.24), (3.25) происходит в результате суммации синаптических событий с разных участков дендритного дерева.

Динамику мембранного потенциала постсинаптического нейрона в соответствии с моделью Ходжкина-Хаксли (см. уравнения (3.17)-(3.19) главы 3) можно записать в виде дифференциального уравнения:

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= -(I_{mem} + I_{th} + I_{syn}), \\ I_{mem} &= I_{Na} + I_K + I_{leak}, \end{aligned} \quad (4.3)$$

где слагаемое I_{mem} описывает ионные токи через мембрану нейрона, индуцирующие генерацию ПД; а I_{th} отвечает за ток деполяризации, который считается постоянным.

На Рис. 3.19 представлен пример реализации динамики синапса, в результате численного интегрирования уравнений (4.1) и (4.2).

Чтобы оценить активность постсинаптического нейрона, рассчитывалась величина f_{out} – усредненная частота событий на нейроне на временных масштабах порядка секунд. Она напрямую зависит от частоты импульсов на пресинапсах I_{pre} , и, как следствие, от количества событий входного

пуассоновского процесса в единицу времени, f_{in} . Рис. 4.1 иллюстрирует синаптическое взаимодействие двух однонаправленно связанных нейронов, заданное формулами (4.1)-(4.3). В частности, на Рис. 4.1в отображена частотная передаточная функция синаптического контакта, полученная в серии компьютерных расчетов.

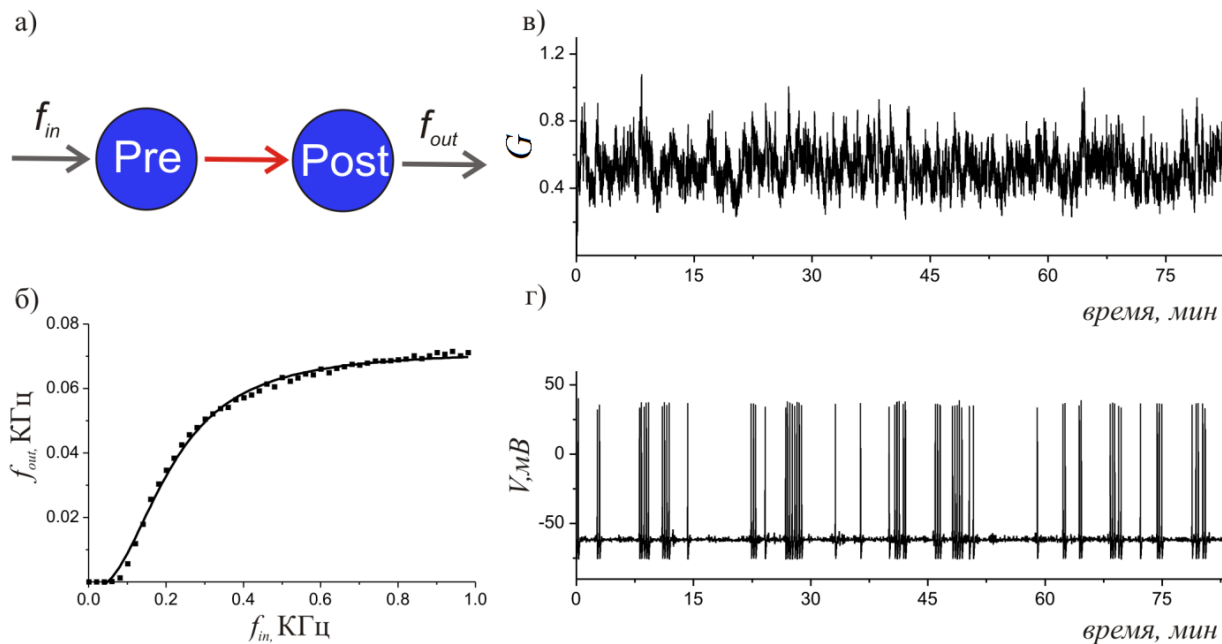


Рис. 4.1. (а) Схема однонаправленного синаптического взаимодействия двух нейронов с преобразованием частоты входного сигнала (f_{in}) в частоту событий на выходе (f_{out}). (б) Передаточная функция – зависимость частоты ПД на постсинаптическом нейроне, усредненной в окне 1 с, от частоты пресинаптических событий. Логистическая кривая является аппроксимацией данных, полученных в серии вычислительных экспериментов (отображены точками). (в) Среднее поле концентрации глутамата в синаптической щели. (г) Мембранный потенциал постсинаптического нейрона, содержащий последовательность ПД, рассчитанный для значения f_{in} при максимальном угле наклона функции $f_{out}(f_{in})$.

Динамика астроцита

Прохождение сигнала через синапс вызывает высвобождение астроцитом глиотрансмиттеров, динамика концентраций которых в рамках среднеполевого подхода принимает вид:

$$\begin{aligned} \frac{dY_k}{dt} &= -\alpha_k(Y_k - H_k(G)), \\ H_k(G) &= \frac{1}{1 + \exp(-\frac{G - \theta_k}{k_k})} \end{aligned} \quad (4.4)$$

где индекс k соответствует одному из двух типов глиотрансмиттера: для глутамата $k=1$, в случае Д-серина $k=2$; α_k – скорость захвата глиотрансмиттеров; $H_k(X)$ – имеющая форму сигмоиды функция активации, которая описывает величину глиотрансмиттера, высвобождаемого при достижении активности на пресинапсе некоторого порога θ_k . Здесь следует отметить, что представленное уравнение (4.4), характеризующее изменение концентраций глиотрансмиттеров, выполняет аналогичную функциональную роль, что и предложенная ранее модель высвобождения глиотрансмиттеров из астроцита (De Pittà et al., 2011), только без детального описания кальциевой динамики. Пример временных реализаций внеклеточных концентраций глутамата и глиотрансмиттеров, описываемых уравнениями (4.1)-(4.4), показан на Рис. 4.2.

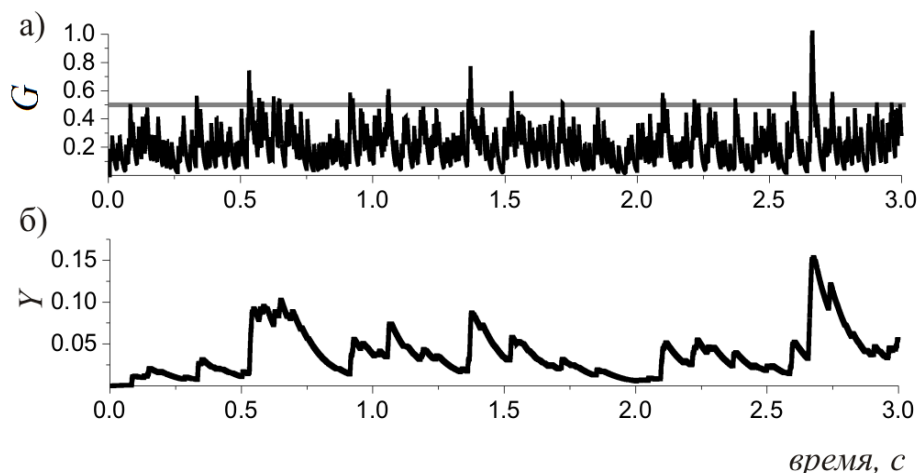


Рис. 4.2. Динамика концентраций: (а) нейромедиатора G и (б) глиотрансмиттеров Y , в рамках динамических моделей описания среднего поля (4.1)-(4.4). Горизонтальная прямая соответствует порогу активации астроцита по уровню концентрации нейромедиатора.

Необходимо отметить, что переменные Y_k аналогично концентрации глутамата G , отвечающей за входное воздействие синапсов, описывают среднее поле локальных независимо возникающих кальциевых событий на различных отростках астроцита. Иными словами, Y_k описывают среднюю кальциевую активность в астроците и тоническое воздействие астроцита на синаптическую передачу, в том числе: Y_1 описывает концентрацию глутамата – глиотрансмиттера, регулирующего высвобождение нейромедиатора из пресинаптического контакта; Y_2 соответствует концентрации Д-серина, модулирующего постсинаптический ответ.

При модельном описании среднего поля изменение концентрации нейромедиатора G (4.1) с учетом воздействия астроцита было преобразовано и имеет следующий вид:

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha_G(G - k_0(1 + \gamma_1 Y_1)H_G(I_{pre} - 0.5)), \quad (4.5)$$

где каждое синаптическое событие инициирует высвобождение нейромедиатора, среднее количество которого теперь нормируется на уровень $k_{pre} = k_0(1 + \gamma_1 Y_1)$, где случай $\gamma_1 > 0$ соответствует усилению высвобождения нейротрансмиттера астроцитом, а при $\gamma_1 < 0$, наоборот, происходит его подавление.

Д-серин в астроците помимо воздействия на пресинапс также влияет на активность рецепторов на постсинапсе, тем самым модулируя ВПСТ. При моделировании амплитуды ВПСТ она увеличивается в соответствии с распределением гамма-функции (3.23):

$$b = b_0(1 + \gamma_2 Y_2), \quad (4.6)$$

где γ_2 – коэффициент усиления, опосредованный влиянием Д-серина.

Описание среднего поля синаптической передачи в присутствии астроцита схематично изображено на Рис. 4.3.

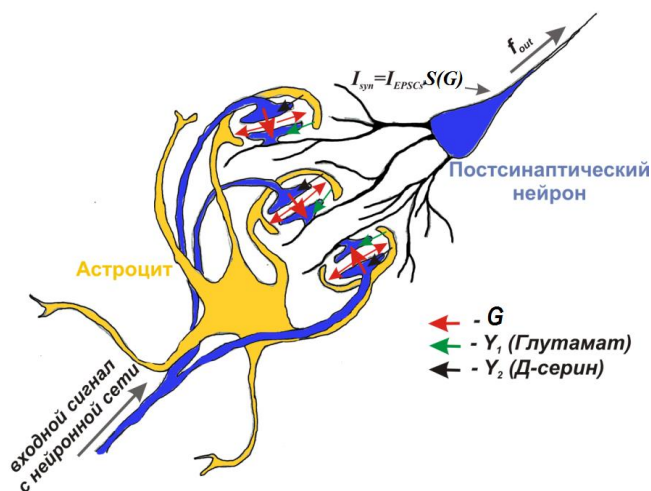


Рис. 4.3. Схема модели регуляции синаптической передачи активностью астроцита.

Моделирование сетевой обратной связи

Рассмотрим базовые механизмы распространения импульсов по нейронной сети. Как уже упоминалось ранее, входной сигнал, приходящий на нейрон, аккумулируется в дендритных окончаниях посредством расположенных на них локальных синаптических контактов. В общем случае каждый такой контакт связывает различные клетки нейронной сети. Локальные импульсные возмущения мембранного потенциала, накапливаясь по всему дендритному дереву, суммируются в соме нейрона, и в случае преодоления порога деполяризации в ответ формируется ПД. Серии импульсов, распространяющиеся от нейрона к нейрону по сети, активируют различные синаптические пути (“synaptic pathways”) передачи сигнала за счет дивергентных и конвергентных связей. Существует вероятность, что часть исходящих путей нейронов будут

замкнуты на входы тех же нейронов, что будет означать формирование обратных связей в сети. В результате каждый выходной сигнал испытывает преобразования в сложной синаптической архитектуре сети, и формируются импульсные последовательности. В условиях непрерывной спонтанной сигнализации в сети наблюдаются изменения связей (эффект синаптической пластичности). По этой причине определить функцию преобразования вряд ли преостается возможным. Модель среднего поля подразумевает существование ненулевого коэффициента корреляции входного и выходного сигналов при задействовании контура сетевой обратной связи. В линейном приближении можно представить эту взаимосвязь следующим уравнением:

$$\frac{df_{in}}{dt} = (k_N f_{out} + f_0 - f_{in}) / \tau_N, \quad (4.7)$$

где k_N – коэффициент корреляции обратной связи; τ_N – период, характеризующий цикл прохождения импульсов через сеть; f_0 – частота некоррелированных спонтанных сетевых стимулов (независимых от выхода нейрона). На Рис. 4.4 представлена схема, иллюстрирующая модель синаптической передачи с петлей обратной связи через сеть при описании в терминах среднего поля.

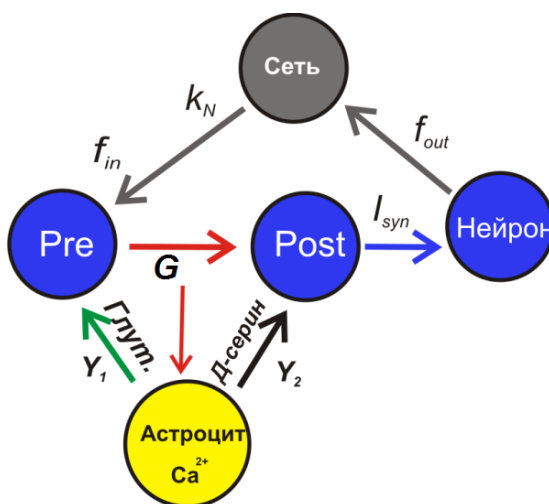


Рис. 4.4. Схематическое изображение модели среднего поля синаптической передачи с сетевой обратной связью.

Рассмотрим модель (4.1)-(4.7), центральным активным элементом которой является нейрон, генерирующий ВПСТ в результате внешнего синаптического воздействия. Динамика пресинаптического контакта зависит от среднего поля концентрации глутамата (G), высвободившегося из пресинапса. Пресинаптический ток I_{pre} с характерными частотами пресинаптических (f_{in}) и спонтанных (f_0) событий влияет на высвобождение нейромедиатора из пресинапса. Изначально считается, что возникновения синаптических событий некоррелированы между собой, поэтому они моделировались случайным процессом Пуассона и были распределены по разным частям дендритного дерева. Астроциты моделировались как клетки с отростками, протяженные в пространстве. Каждый астроцитарный отросток независимо друг от друга модулирует синаптическую передачу. Ca^{2+} активность в астроците обуславливает концентрации глиотрансмиттеров, выбрасываемых во внеклеточное пространство, которые в уравнениях обозначаются переменными Y_1 (глутамат), Y_2 (Д-серин). В соответствии с моделью активность постсинаптического нейрона зависит от средней частоты ПД на нем. Опосредованная сетью обратная связь задается в уравнениях корреляцией между частотами f_{in} и f_{out} с линейным коэффициентом, как в формуле (4.7). Параметры и константы, использованные при численном интегрировании уравнений (4.1)-(4.7), приведены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1. Параметры модели

Параметр	Значение	Описание
α_G	0.1 мс^{-1}	Скорость захвата нейротрансмиттера
k_{pre}	2	Эффективность высвобождения нейротрансмиттера
α_I	0.1 мс^{-1}	Скорость ВПСТ
b_0	5-50	Параметр Гамма распределения
θ_G	0.2	Точка максимального значения производной активационной функции $S(G)$ (3.25)
k_x	0.05	Наклон активационной функции $S(G)$ (3.25)
α_I	0.01 мс^{-1}	Скорость захвата глиотрансмиттера - глутамата

α_2	0.01 мс ⁻¹	Скорость захвата глиотрансмиттера – Д-серина
$\theta_{1,2}$	0.3	Точка максимального значения производной функций активации высвобождения глиотрансмиттеров в $H_{1,2}(G)$ (4.4)
$k_{1,2}$	0.1	Наклон функций активации высвобождения глиотрансмиттеров $H_{1,2}(G)$ (4.4)
γ_1	-0.8	Коэффициент обратной связи на пресинапс, описывающий влияние глиотрансмиттера на среднее количество высвобождаемого нейротрансмиттера
γ_2	0.4	Коэффициент обратной связи на постсинапс, описывающий влияние глиотрансмиттера на амплитуду ВПСТ
f_0	0.02-0.03 Гц	Частота спонтанных синаптических событий
k_N	3	Коэффициент корреляции, описывающий обратную связь через нейронную сеть (4.7)
τ_N	0.1 мс ⁻¹	Скорость возникновения обратной связи через сеть (4.7)

Астроцитарная модуляция синаптической передачи

Рассмотрим передачу сигнала в синапсе при разных условиях и будем варьировать входную частоту пресинаптических событий. Во-первых, рассмотрим случай, когда астроцит своим влиянием подавляет распространение сигнала через трехчастный синапс. Высвободившийся из астроцита глиотрансмиттер, глутамат, за счет действия на пресинаптические метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs) снижает эффективность высвобождения нейромедиатора из пресинапса (Semyanov & Kullmann, 2000). Численный расчет характеристики передачи трехчастного синапса по частоте $f_{out}(f_{in})$ при $\gamma_1 < 0$ в уравнении (4.5) (Рис. 4.5(а)) показал, что такое подавление астроцитом передачи сигнала через синапс приводит к снижению частоты генерации ПД на постсинапсе. При этом нужно отметить, что для низких и высоких значений f_{in} вклад астроцитарной модуляции в передачу сигнала незначителен. На низкой частоте событий на входе вероятность активации

астроцита мала (Pasti et al., 1997; Marchaland et al., 2008), следовательно, выброс нейромедиатора не зависит от глиотрансммиттера. Однако при высокой частоте импульсов на пресинапсе концентрация нейромедиатора выходит на насыщение и астроцит уже не в состоянии повысить характеристику отклика нейрона f_{out} .

Иным путем активации астроцита является высвобождение Д-серина. Экспериментально было показано, что в результате это вызывает активацию NMDA рецепторов на постсинаптической мембране и усиление ВПСТ (Henneberger et al., 2010; Bergersen et al., 2011). В предлагаемой модели описанный эффект моделировался зависимостью амплитуды постсинаптического тока от концентрации глиотрансммиттера Y_2 . На Рис. 4.5(б) отложена передаточная характеристика $f_{out}(f_{in})$ трехчастного синапса при значении $\gamma_2 > 0$. Изменение распределения вероятности появления события на постсинапсе трансформирует передаточную характеристику. Подобное изменение может объясняться биофизическими процессами влияния глиотрансммиттера на постсинаптический нейрон. Высвобождаемый в синаптическую щель Д-серин активирует NMDA рецепторы на постсинапсе, вызывая мультипликативное наложение двух эффектов, усиливающих отклик. При той же концентрации нейротрансмиттера амплитуды ВПСТ повышаются с большим коэффициентом, и, как следствие, увеличивается частота возникновения ПД на нейроне.

Существует и третий вариант, при котором астроцитарная модуляция может совмещать оба эффекта: как усиливать, так и подавлять синаптическую передачу в зависимости от частоты событий на пресинапсе. На Рис. 4.5(в) приведен пример подавления астроцитом входа с низкой интенсивностью и усиления ВПСТ в диапазоне высоких частот. В зависимости от частоты пресинаптического входа f_{in} рост коэффициента пресинаптического подавления $-\gamma_1$ вызывает разный абсолютный сдвиг выходной частоты $\Delta f_{out} = |f_{out} - f_{out}(\gamma_{1,2}=0)|$

(Рис. 4.5(г)). При значениях частоты f_{in} близких к нулю эффективность влияния глиотрансммиттера γ_1 выше, и, как следствие, сдвиг частоты на выходе Δf_{out} больше. Обратная зависимость абсолютного сдвига выходной частоты Δf_{out} наблюдается от коэффициента влияния глиотрансммиттера на амплитуду ВПСТ γ_2 (Рис. 4.5(д)). Продемонстрировано более значительное действие γ_2 при высоких частотах f_{in} . На Рис. 4.5(д) также можно заметить, что для высоких значений γ_2 частота генерации ПД выходит на уровень насыщения.

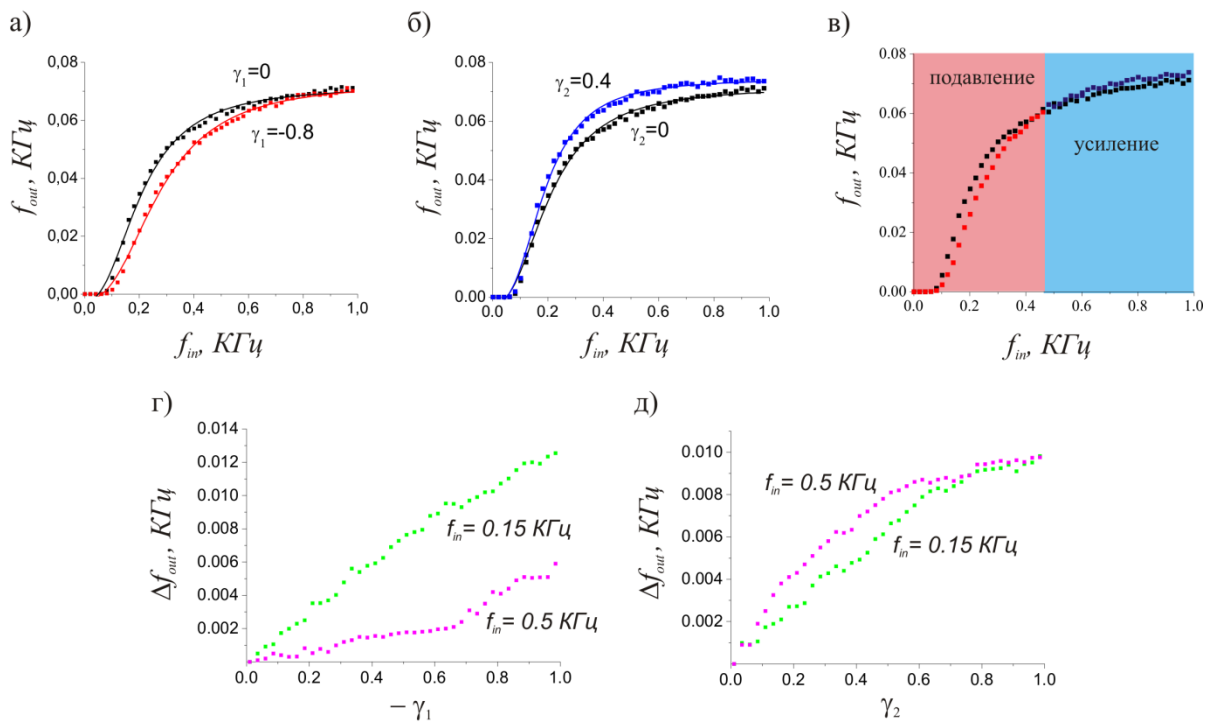


Рис. 4.5. Передаточные частотные характеристики трехчастного синапса: (а) при модуляции астроцитом высвобождения нейротрансмиттера на пресинапсе; (б) при модуляции астроцитом постсинаптических токов; (в) с учетом двунаправленной модуляции синаптической передачи астроцитом. (а,б,в) Черным отображены передаточные характеристики в модели без астроцита. Графики зависимости абсолютного сдвига частоты генерации ПД на постсинапсе $\Delta f_{out} = |f_{out} - f_{out}(\gamma_{1,2}=0)|$: (г) от коэффициента пресинаптического подавления $-\gamma_1$ для двух значений частоты f_{in} . ($\gamma_2=0$); (д) от коэффициента влияния глиотрансммиттера на амплитуду ВПСТ γ_2 для двух значений частоты f_{in} . ($\gamma_1=0$).

Влияние нейронной сети на распространение сигнала в трехчастном синапсе

Начнем анализ влияния сетевой обратной связи на модель трехчастного синапса с рассмотрения случая без астроцитарной модуляции. Зависимость частоты отклика от входа по форме близка к логистической кривой: $f_{out} = Q(f_{in})$ (см. Рис. 4.1), что было проиллюстрировано выше. Следовательно, динамика средней частоты ПД на нейроне в первом приближении может описываться формулой:

$$\frac{df_{out}}{dt} = \alpha_f (Q(f_{in}) - f_{out}), \quad (4.8)$$

где α_f задает характерную скорость релаксации f_{out} к равновесным значениям $Q(f_{in})$ и может быть определена через период усреднения ($\alpha_f \sim 0.001 \text{ мс}^{-1}$ при усреднении во временном окне 1 с).

Модель синапса с учетом влияния астроцита описывает переменные, усредненные в некотором временном окне. Для введения в модель трехчастного синапса петли нейросетевой обратной связи сначала необходимо найти устойчивые состояния активности нейронной сети с механизмом обратной связи. Рассмотрим динамику модели (4.7)-(4.8) на фазовой плоскости (f_{in}, f_{out}) . Точки пересечения главных изоклин соответствуют состояниям равновесия (Рис. 4.6), которые могут быть найдены аналитически путем нахождения корней равенства:

$$k_N Q(f_{in}) + f_0 - f_{in} = 0.$$

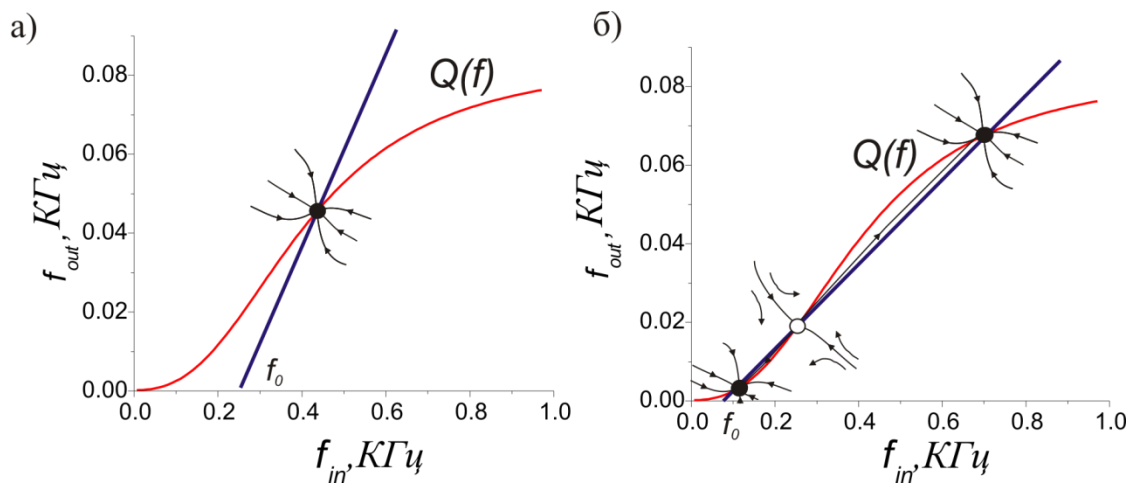


Рис. 4.6. Качественное разбиение фазовой плоскости (f_{in}, f_{out}) на траектории в системе уравнений (4.7)-(4.8). (а) – моностабильная динамика с одним состоянием равновесия; (б) – бистабильная динамика (два устойчивых с.р., разделенные неустойчивым).

Действительно, в зависимости от параметров f_0 и k_N в модели (4.7)-(4.8) может существовать от 1-го до 3-х состояний равновесия, устойчивость которых определяется неравенством:

$$Q'(f_{in}^*) < 1/k_N \quad (4.9)$$

В результате, при различных параметрах в модели могут существовать два главных динамических режима: моностабильный и бистабильный. В первом случае все пространство является областью притяжения единственного устойчивого узла; во втором состоянии равновесия три: два устойчивых узла разделены седлом, границей режимов является седлоузловая бифуркация.

Проведем подробный анализ фазовых портретов динамической модели (4.7)-(4.8) в зависимости от параметров. В случае малых значений коэффициента k_N средняя частота генерации ПД на постсинаптическом нейроне f_{out} мала, и в основном она определяется частотой f_0 (Рис. 4.7(а)). Пример расчета мембранного потенциала при пренебрежимо малом коэффициенте обратной связи (иными словами, при незначительности эффекта влияния нейронной сети)

представлен на Рис. 4.7(г). Второй случай соответствует пересечению главных изоклин на уровне насыщения логистической кривой $Q(t)$, Рис. 4.7(б). Повышенная частота возникновения ВПСТ обусловлена теперь нейросетевой обратной связью при прежней изначально низкой частоте генерации импульсов, Рис. 4.7(д). Рост коэффициента k_N приводит к смене режима на бистабильный, Рис. 4.7(в). Это означает, что два вышеописанных равновесных режима (сравнительно низкая и высокая скорость генерации импульсов) могут существовать в данной динамической системе одновременно, при этом переходы из одного устойчивого состояния в другое осуществляются путем смены внешнего воздействия. Начальные условия задаются входной частотой на пресинапсе f_0 , которая не зависит от сетевой динамики, Рис. 4.7(е).

Рассмотрим полную модель передачи сигнала через трехчастный синапс, включающую и астроцитарную модуляцию, и петлю обратной связи через нейронную сеть. В частности, пронаблюдаем зависимость взаимного расположения главных изоклин в области параметров (f_{in}, f_{out}) от наличия астроцитарной модуляции (см. Рис. 4.5). На Рис. 4.8(а) проиллюстрирован эффект подавления высвобождения глиотрансммиттера на пресинапсе, существенно уменьшающий активность нейрона в области средней частоты импульсов на входе. Расчетная кривая при контрольных параметрах (черным) в условиях трехчастного синапса смещается в диапазон низких средних частот возникновения ПД (красная кривая). Увеличение коэффициента $-\gamma_1$, соответствующего подавлению высвобождения на входе, сверх критического порога $-\gamma_1 \approx 0,4$ способствует установлению уровня активности, характеризующегося низкой частотой возникновения ПД, главным образом зависящего от частоты f_0 спонтанного синаптического высвобождения (Рис. 4.8(в)). Иными словами, активность нейрона и нейронной сети начинают

быть функционально независимы и нейрон теряет возможность участвовать в сетевой сигнализации.

Как упоминалось выше, динамика системы может проявлять свойства бистабильности с устойчивыми нижним и верхним уровнями активности. Наличие этого свойства будет влиять на то, как астроцит воздействует на активность нейрона. Как уже было показано в текущей работе и в более ранних исследованиях (Koulakov et al., 2002; Goldman et al., 2003), нейрон с обратной связью через нейронную сеть может воспроизводить бистабильную динамику и без астроцита вовсе. Тем не менее, именно в данной работе было продемонстрировано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи расширяет динамический диапазон эффекта бистабильности по коэффициенту сетевой обратной связи k_N .

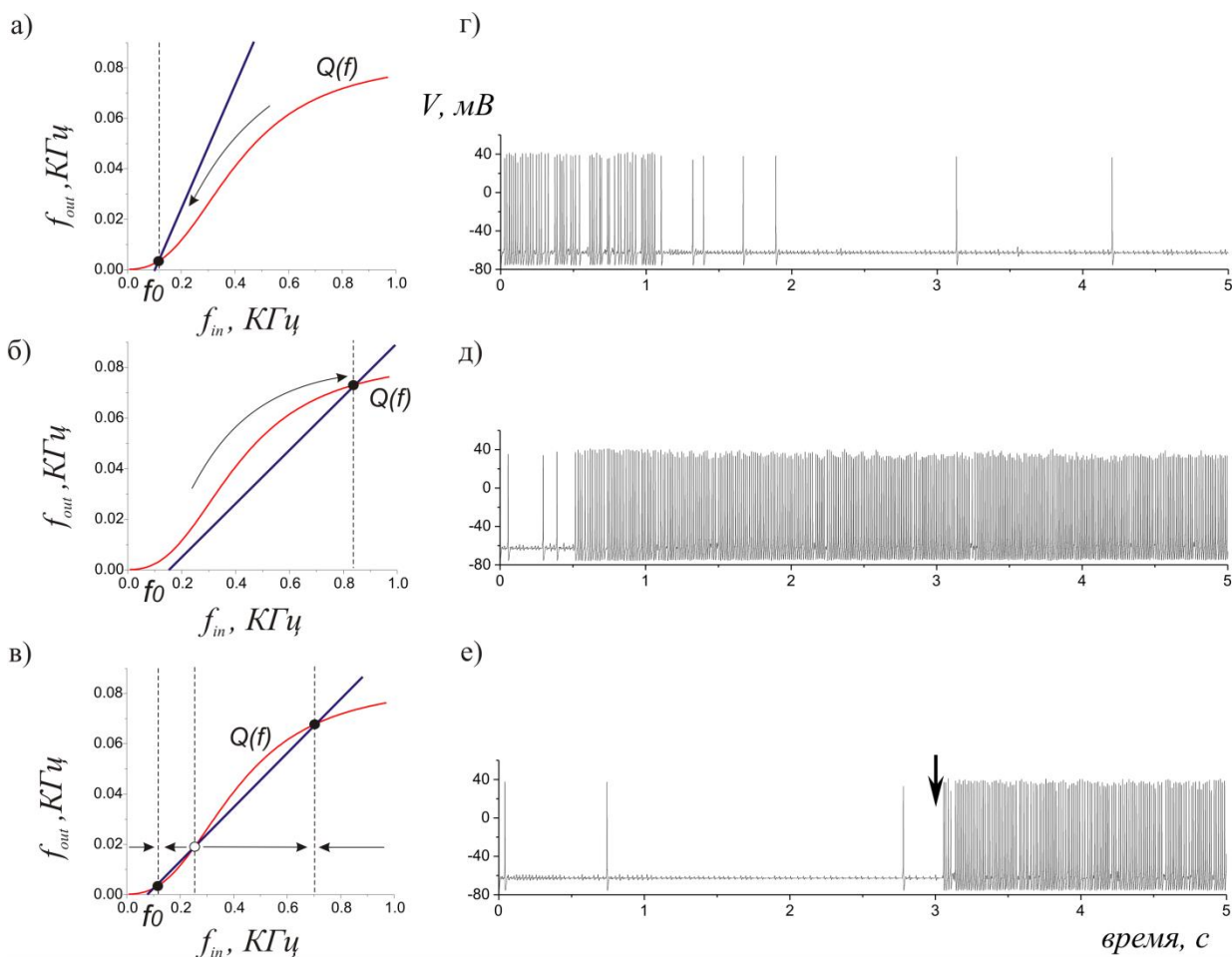


Рис. 4.7. Качественный анализ динамических режимов модели синаптического контакта с сетевой обратной связью. Разбиение фазовой плоскости на траектории в случае режима низкой (а), высокой (б) моностабильной активности и при бистабильности (в). (г,д,е) Реализации мембранного потенциала на постсинаптическом нейроне, соответствующие динамическим режимам модели (а,б,в).

Рассмотрим однопараметрическую бифуркационную диаграмму $f_{out}(k_N)$, полученную для фоновой частоты спонтанных синаптических событий $f_0 = 0,07$ КГц (Рис. 4.8(С)). Черным цветом отложен базовый случай без влияния астроцита на синапс, красным – в присутствии астроцита. Зависимость без астроцита является монотонно возрастающей функцией, в отличие от случая двунаправленной модуляции синаптической передачи астроцитом. Функция преобразуется во множество точек с соответствием на некотором интервале k_N трех значений f_{out} одному аргументу, что означает появление области бистабильности. Необходимо отметить, что присутствие астроцита приводит к изменению значения коэффициента корреляции k_N , при котором происходит скачкообразный переход нейронной активности на выходе из области низких в область высоких частот.

Факт зависимости частоты спонтанных ПД на постсинаптическом нейроне от активности астроцита был выявлен экспериментально (например, (Perea & Araque, 2007; Jourdain et al., 2007)). Модель подтверждает наблюдения, и это можно проиллюстрировать при помощи анализа фазовой плоскости разработанной системы. Предполагается, что параметр спонтанной частоты синаптических событий f_0 не зависит от сетевой динамики и в модели существует корреляция между входным и выходным сигналами (4.7). Пусть параметры модели соответствуют случаю бистабильности и средняя частота импульсов на нейроне характеризуется нижней ветвью кривой $f_{out}(f_{in})$ (Рис. 4.8(D)). Теперь предположим, что возникающий вследствие активации астроцита эффект приводит к малому сдвигу частоты спонтанных событий на пресинапсе до

величины $f_0 + \delta f_0$, что в свою очередь вызывает смену режима сигнализации нейрона на диапазон высоких частот. В противоположном варианте при малой флуктуации частоты до уровня $f_0 - \delta f_0$ активность нейрона подавляется и его роль в сигнализации нейронной сети становится несущественной. Иллюстрация возможных переходов между уровнями низкочастотной и высокочастотной нейронной активности, опосредованных малыми возмущениями частоты спонтанных пресинаптических событий, отображена на Рис. 4.8(Е). На данной однопараметрической бифуркационной диаграмме оба перехода между сигнальными режимами реализуются через седлоузловую бифуркацию.

Система уравнений, описывающая динамику модели, была численно проинтегрирована в целях верификации качественного анализа фазового пространства. На Рис. 4.9 представлены результаты компьютерных симуляций модели влияния астроцита и обратной связи через нейронную сеть на синаптическую передачу сигнала, а именно бифуркационная диаграмма $f_{out}(k_N)$, аналогичная Рис. 4.8(С), описывающая зависимость частоты постсинаптических событий от коэффициента сетевой обратной связи k_N . Как и ожидалось, по данному параметру существуют диапазоны (выделенные области на диаграмме), в которых наблюдается бистабильное поведение динамической системы. При учете действия астроцита на синаптическую передачу нижняя граница области бистабильности из-за подавления пресинаптического высвобождения нейротрансмиттера сдвигается ближе к нулю, тем самым расширяя данный динамический диапазон (отмечено красными точками на Рис. 4.9). Таким образом причиной увеличения области бистабильности является двунаправленная модуляция синаптической передачи.

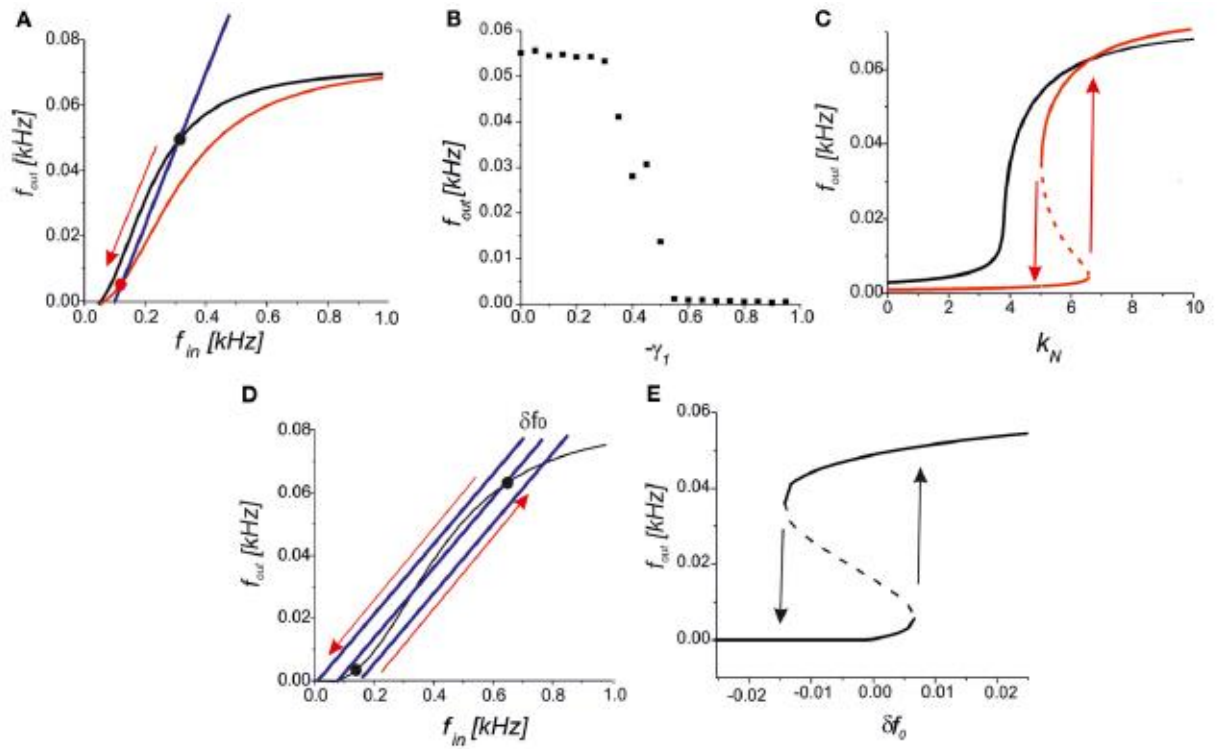


Рис. 4.8. (А) Разбиение двумерного фазового пространства для случая снижения активности нейрона из-за подавления астроцитом высвобождения нейротрансмиттера на пресинапсе. Черная кривая отображает результаты для модели без влияния астроцита, красная – при его активации. (В) Средняя частота импульсов на постсинаптическом нейроне в зависимости от коэффициента пресинаптического подавления $-\gamma_1$ при $k_N = 2.5$, $f_0 = 0.09$ КГц, $\gamma_2 = 0$. (С) Средняя частота генерации в зависимости от коэффициента обратной связи через нейронную сеть k_N . Для $f_0 = 0.07$ КГц зависимость $f_{out}(k_N)$ без астроцита является монотонно возрастающей функцией (черная кривая). Взаимная модуляция астроцитом передачи сигнала через синапс является причиной возникновения участка бистабильной динамики (красным отображены сама зависимость и переходы). (D) Качественная демонстрация возможных переходов между высокочастотной и низкочастотной сигнализациями при условии малых возмущений входной частоты спонтанных событий на пресинапсе δf_0 . (E) Бифуркационная диаграмма с зависимостью частоты ВПСТ от флуктуаций частоты на входе δf_0 при $k_N = 5$, $f_0 = 0.05$ КГц, $\gamma_{1,2} = 0$. Стрелками локализованы возможные переходы между режимами сигнализации в точках бифуркации седла-узла по параметру δf_0 .

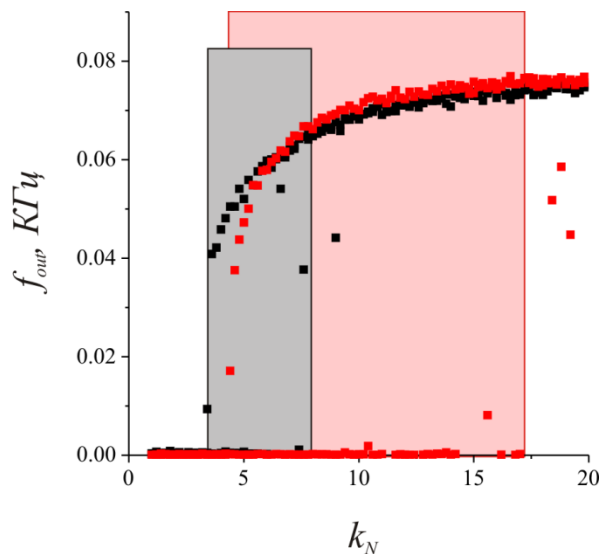


Рис. 4.9. Однопараметрическая бифуркационная диаграмма $f_{out}(k_N)$, содержащая результаты компьютерных симуляций. По горизонтальной оси отложен коэффициент нейросетевой обратной связи, k_N , по вертикальной – средняя частота возникновения импульсов в модели синаптической передачи (4.1)-(4.8). Черными точками обозначены результаты численных расчетов модели без активации астроцита, красные точки соответствуют случаю взаимной модуляции астроцитом эффективности передачи сигнала через синапс ($\gamma_1 = -0.8$; $\gamma_2 = -0.4$). Закрашенными областями показаны диапазоны значений коэффициента корреляции k_N , при которых реализуется бистабильный режим. Компьютерное численное интегрирование уравнений проводилось как при больших, так и при малых входных частотах $f_{in}(t=0)$ для каждого значения коэффициента k_N .

4.2 Моделирование эффектов астроцитарной гетеросинаптической модуляции сигнализации нейронов

В предыдущих разделах главы была предложена и исследована математическая модель для описания процессов, происходящих в трехчастном синапсе, определяющих астроцитарную модуляцию синаптической связи с помощью различных пре- или постсинаптических механизмов. При этом фактически рассматривались эффекты астроцитарной модуляции передачи импульсов в среднем поле синаптических контактов между двумя нейронами. Однако, экспериментально показано, что астроцит в коре головного мозга может взаимодействовать в среднем с 4-8 сомами нейронов и 300-600 дендритами

(Halassa et al., 2007). Поскольку, один астроцит может контактировать с большим количеством синапсов разных нейронов, его воздействие может оказывать существенное влияние на нейронную синхронизацию, что наблюдалось в целом ряде экспериментальных работ (Pirttimäki et al., 2017; Szabó et al., 2017; Poskanzer et al., 2016). В частности, увеличение концентрации астроцитарного Ca^{2+} и последующее высвобождение глутамата в гиппокампе приводят к синхронному возбуждению кластеров пирамидальных нейронов (Angulo et al., 2004; Fellin et al., 2009). Данные обработки изображений культивируемых срезов гиппокампа также показывают, что коррелированная активность нейронов зависит от концентрации Ca^{2+} в астроцитах (Sasaki et al., 2014).

Для изучения динамики взаимодействия астроцита с ансамблем нейронов предложенная выше математическая модель двунаправленной астроцитарной модуляции нейронного ответа была обобщена на случай нейронной сети, в которой клетки, связаны через общий астроцит (Рис. 4.10).

Как и в предложенной выше модели рассматривается глутаматергическая синаптическая передача. Астроцит может ее модулировать путем высвобождения глиотрансмиттеров (глутамата и Д-серина) при повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Как и ранее рассматривается два эффекта действия глиотрансмиттеров на синапс: подавление высвобождения нейромедиатора из пресинапса за счет воздействия астроцитарного глутамата на пресинаптические глутаматергические метаботропные рецепторы (mGluRs) (Semyanov, Kullmann, 2000); усиление генерации ВПСТ за счет действия астроцитарного Д-серина на постсинаптические NMDARs (Henneberger et al., 2010; Bergersen et al., 2011).

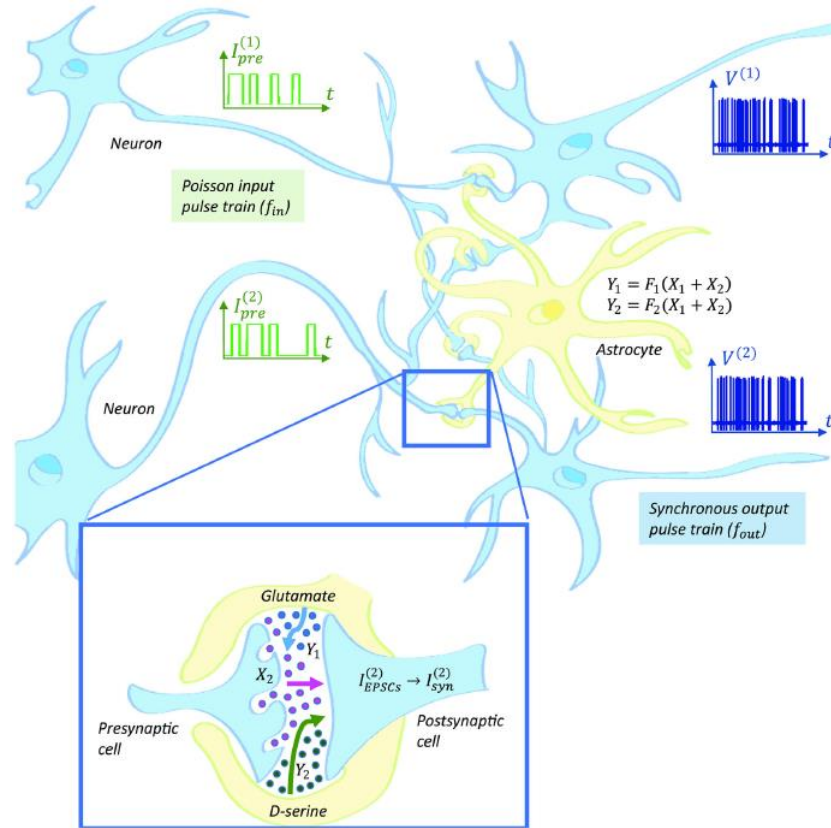


Рис. 4.10. Схематическое изображение модели гетеросинаптической модуляции синаптической передачи астроцитом, состоящей из двух пресинаптических терминалей, двух постсинаптических нейронов и астроцита.

Предполагается, что изменение средней концентрации нейромедиаторов G_i , которые взаимодействуют с астроцитом и приводят к высвобождению из астроцита глиотрансмиттера-глутамата, описывается следующими уравнениями:

$$\frac{dG_i}{dt} = -\alpha_G(G_i - k_0(1 + \gamma_G Y_G)H_G(I_{pre}^{(i)} - 0.5)), \quad (4.10)$$

$$\frac{dY_G}{dt} = -\alpha_G(Y_G - [1 + \exp(-(\sum_{i=1}^n G_i - \theta_G)/k_G)]^{-1}), \quad (4.11)$$

$$I_{pre}^{(i)}(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } t_j < t < t_j + \tau, \\ 0, & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (4.12)$$

где концентрация астроцитарного глутамата Y_G , индекс, $i=1,2$, обозначает номер постсинаптического нейрона, $I_{pre}(t)$ - последовательность синаптических событий на пресинаптических нейронах по аналогии с (4.1) моделируемая процессом Пуассона со средней частотой импульсов f_{in} , H_G является функцией Хевисайда, t_j - время возникновения синаптического события на одном из пресинапсов, удовлетворяющих распределению Пуассона, длительность импульса $\tau = 1$ мс. Заметим, что параметр γ_G отрицателен.

Возбуждающие постсинаптические токи I_{EPSCs} описываются следующими уравнениями по аналогии с (4.2):

$$\frac{dI_{EPSC}^{(i)}}{dt} = \alpha_I \left(I_{EPSC}^{(i)} - AH_G(I_{pre}^{(i)} - 0.5) \right), \quad (4.13)$$

$$\frac{dY_D}{dt} = -\alpha_D (Y_D - [1 + \exp(-(\sum_{i=1}^n G_i - \theta_D)/k_D)]^{-1}), \quad (4.14)$$

где концентрация астроцитарного Д-серина Y_D , A - амплитуда возбуждающих постсинаптических токов, удовлетворяющая распределению вида:

$$P(A) = \frac{2A}{b^2} \exp\left(-\frac{A^2}{b^2}\right), \quad (4.15)$$

где $b=b_0(1+\gamma_D Y_D)$. Заметим, что параметр γ_D положителен. Синаптический ток I_{syn} формируется путём интеграции постсинаптических событий и по аналогии с (3.24, 3.25) может быть выражен как:

$$I_{syn}^{(i)} = I_{EPSC}^{(i)} S(G), \quad (4.16)$$

$$S(G) = [1 + \exp(-(\sum_{i=1}^n G_i - \theta_S)/k_S)]^{-1}. \quad (4.17)$$

Динамика постсинаптических нейронов моделируется системой Ходжкина-Хаксли (4.3).

Для определения степени согласованности генерации импульсов постсинаптическими нейронами был введен коэффициент синхронизации следующим образом:

$$\eta = 2n_{sync} / (n_1 + n_2), \quad (4.18)$$

где n_1 и n_2 – количество импульсов, генерируемых первым и вторым постсинаптическими нейронами, соответственно, n_{sync} – количество синхронных импульсов. Тогда при синхронизации между нейронами $\eta=1$, при асинхронной активности $\eta=0$. Поскольку входные сигналы, $I_{syn}^{(i)}$, поступающие на постсинаптические нейроны некоррелированы, достижение полной синхронизации в генерации ПД маловероятно. При вычислении η два ПД считались синхронными, если значение мембранных потенциалов обоих нейронов были выше -40 мВ на временном окне в 2 мс. Поскольку астроцитарная модуляция существенно влияет на частоту генерации на постсинаптических нейронах, также вычисляется средняя частота генерации импульсов:

$$f_{out} = (f_{out}^{(1)} + f_{out}^{(2)}) / 2. \quad (4.19)$$

Для исследования роли каждого из рассматриваемых типов глиотрансмиттеров на динамику нейронов, сначала был проведен анализ их отдельного влияния (действие только астроцитарного глутамата, либо только Д-серина). Влияние подавления высвобождения нейромедиатора изучается в отсутствие постсинаптической модуляции ($\gamma_D = 0$) и, наоборот, при изменении γ_D предполагается, что $\gamma_G = 0$. Поскольку показано, что влияние астроцитарной модуляции зависит от частоты синаптических событий. Случаи низкочастотных и высокочастотных входных сигналов Пуассона, моделирующих активность пресинаптических нейронов, рассмотрены также отдельно.

На Рис. 4.11(a-d) показаны примеры растров активности двух постсинаптических нейронов для 4-х комбинаций параметров действия

астроцитарной модуляции (γ_G, γ_D). Рис. 4.11(a,b) соответствуют нейронной активности при изменении γ_D ($\gamma_G=0$), для Рис. 4.11(c,d) наоборот $\gamma_D=0$. Для низкочастотной активности пресинаптических нейронов ($f_{in}=250 \text{ c}^{-1}$) обнаружено, что усиление высвобождения Д-серина (γ_D) монотонно увеличивает частоту генерации постсинаптического нейрона (красные закрашенные символы для f_{out} (Рис. 4.11(f)) и увеличивает способность к синхронизации постсинаптических клеток (красные пустые символы, увеличение η (Рис. 4.11(e)).

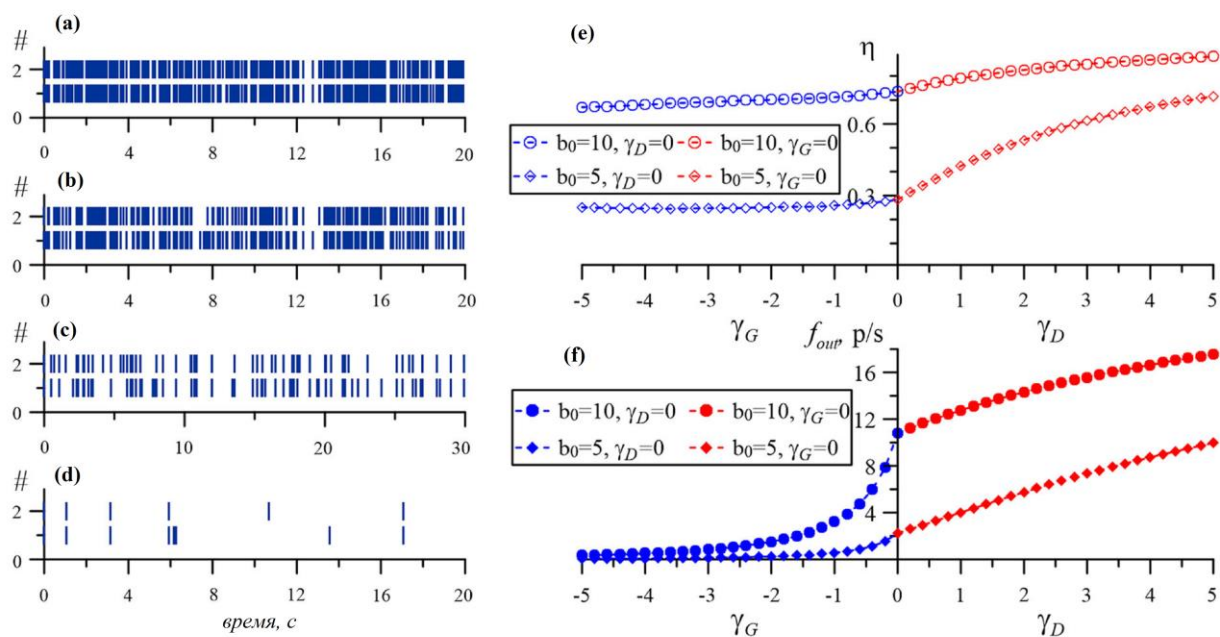


Рис. 4.11. Растровые диаграммы активности постсинаптических нейронов для 4-х комбинаций параметров астроцитарной модуляции синапса (γ_G, γ_D): (a) (0,5), (b) (0,0), (c) (-1.5,0), (d) (-5,0). (e) Зависимость коэффициента синхронизации генерации импульсов постсинаптическими нейронами от параметров γ_G, γ_D при разных значениях параметра b_0 . (f) Зависимость средней частоты генерации f_{out} нейронами от параметров астроцитарной модуляции γ_G, γ_D . $f_{in}=250 \text{ c}^{-1}$.

Усиление высвобождения астроцитарного глутамата (γ_G), наоборот, приводит к подавлению генерации ПД (синие закрашенные символы (Рис. 4.11(f)), при этом наблюдается незначительное изменение коэффициента

синхронизации (синие пустые символы (Рис. 4.11(e)). Таким образом, наибольшая степень синхронности в ответах нейронов наблюдается при $\gamma_G = 0$, $\gamma_D = 5$, когда наблюдается высокочастотная генерация ПД с 85% совпадением импульсов. Из Рис. 4.11(f) следует, что рассматриваемое усиление высвобождения Д-серина приводит к увеличению частоты генерации примерно на 60% и увеличению коэффициента синхронизации η на 20%. Напротив, увеличение концентрации астроцитарного глутамата приводит к значительному снижению частоты генерации f_{out} (до 95%), при этом η меняется слабо и его изменение не превышает 8%. При меньших амплитудах возбуждающих постсинаптических токов, определяемых значением параметра b_0 , коэффициент синхронизации сильнее зависит от γ_D (например, при $b_0 = 5$ происходит более чем двукратное увеличение η) (Рис. 4.11(e)). В то же время изменения γ_G слабо влияют на η в рассматриваемом диапазоне значений. Обобщая результаты, полученные для низких частот синаптических событий, можно заключить, что увеличение высвобождения Д-серина монотонно усиливает ответ постсинаптических нейронов и увеличивает синхронизацию между ними. Увеличение концентрации астроцитарного глутамата, напротив, приводит к подавлению ответа с незначительным изменением коэффициента синхронизации.

В случае высокой частоты синаптических событий (Рис. 4.12) исследуемые зависимости имеют различный характер и зависят от параметра b_0 , влияющего на амплитуду ВПСТ. В частности, при больших значениях b_0 ($b_0=10$) поведение характеристик аналогично случаю низкой частоты входного сигнала. Для малых b_0 ($b_0=5$), несмотря на монотонное уменьшение концентрации нейромедиаторов G , f_{out} и η имеют максимум при некотором значении γ_G . В частности, при $b_0=5$ γ_G -индуцированное повышение η составляет 26%, тогда как выходная частота увеличивается более чем на 30% по сравнению со случаем $\gamma_G=0$. Таким образом,

при высоких частотах синаптических событий возможно усиление нейронного ответа как в случае астроцит-опосредованного подавления высвобождения нейромедиатора, так и в случае усиления генерации ВПСТ. Для объяснения немонотонного поведения зависимостей частоты генерации и коэффициента синхронизации при усилении астроцитарной модуляции пресинапса, приведем временные реализации синаптических токов $I_{syn}^{(1,2)}$ для разных значений параметра γ_G (Рис. 4.12(с-е)). Видно, что изменение γ_G вызывает изменения в частоте генерации токов, при этом максимальные амплитуды токов $I_{syn}^{(1,2)}$ меняются незначительно. Кроме того, для меньших значениях b_0 влияние γ_G усиливается.

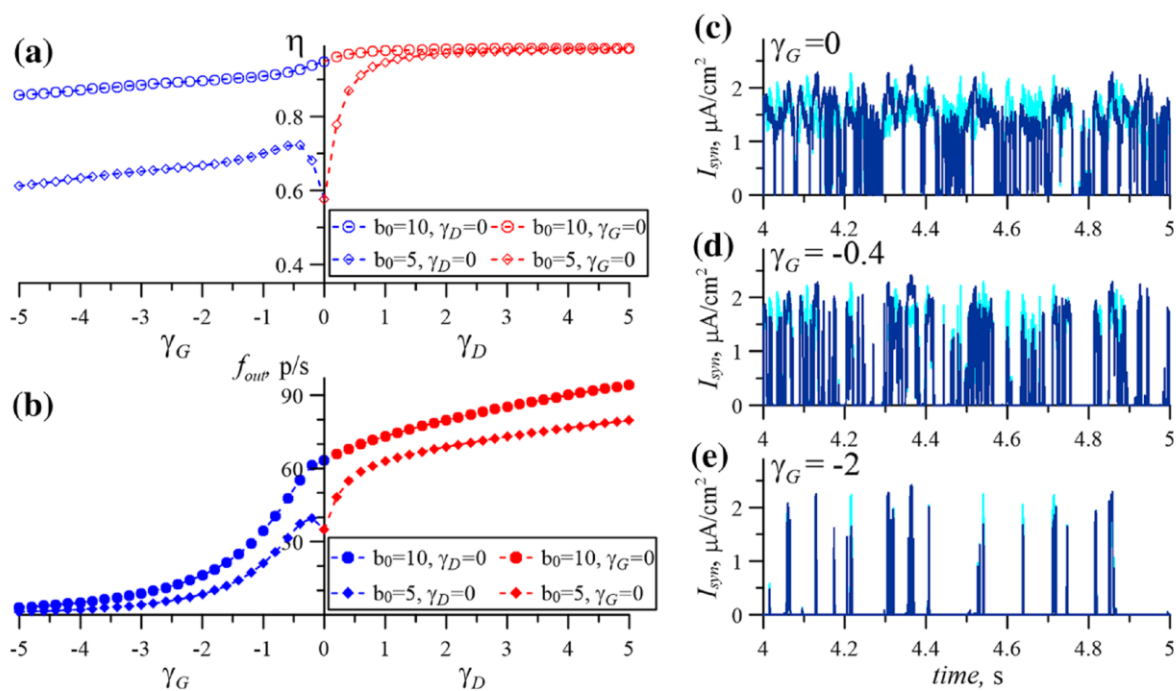


Рис. 4.12. (а) Зависимость коэффициента синхронизации генерации потенциалов действия постсинаптическими нейронами от параметров γ_G , γ_D при разных значениях параметра b_0 . (б) Зависимость средней частоты генерации f_{out} нейронами от параметров астроцитарной модуляции γ_G , γ_D . (с-е) Временные реализации постсинаптических токов для трех значений γ_G : (с) $\gamma_G=0$; (д) $\gamma_G=-0.4$; (е) $\gamma_G=-2$. $f_{in}=500 \text{ c}^{-1}$.

При добавлении в модель Ходжкина-Хаксли внешнего переменного стимулирующего тока I_{ac} (от англ. ac-current) в зависимости от амплитуды и

частоты I_{ac} могут наблюдаться различные сложные режимы генерации регулярных и хаотических колебаний. Было показано, что входной ток малой амплитуды $I_{ac} \approx 1.6$ мкА/см² не может вызвать ответ нейрона при любых частотах импульсов (Pankratova et al., 2005; Pankratova et al., 2006). При амплитудах меньше чем $I_{ac} \approx 2.5$ мкА/см² наблюдается режимы с регулярным ответом нейрона на входной стимулирующий ток. Важно отметить, что генерация в модели Ходжкина-Хаксли при стимуляции переменным током возникает только в некотором диапазоне частот входных импульсов, при этом порог генерации ответа по амплитудам входного тока значительно ниже, чем при стимуляции постоянным током $I_{ac} < I_{dc}$ (для сравнения $I_{dc} \approx 6.2$ мкА/см²). Таким образом, переменная составляющая входного тока значительно снижает порог генерации нейрона. Данным фактом объясняется наблюдаемое усиление ответа постсинаптических нейронов в рассматриваемой модели при увеличении частоты генерации постсинаптических токов при изменении параметра астроцитарной модуляции γ_G .

Для изучения влияния одновременного действия обоих эффектов астроцитарной модуляции на синаптическую передачу были построены двухпараметрические диаграммы зависимости средней частоты генерации f_{out} постсинаптическими нейронами и коэффициента синхронизации η от параметров астроцитарной модуляции γ_G , γ_D (Рис. 4.13). Светлые области на Рис. 4.13(a,b) соответствуют режимам высокочастотной генерации импульсов постсинаптическими нейронами. Для этого режима количество синхронных импульсов и, соответственно, η принимают максимальные значения. Более темная область на Рис. 4.13(c) соответствует режиму ответа нейронов на низкой частоте, при этом меньше чем 15% импульсов синхронизованы.

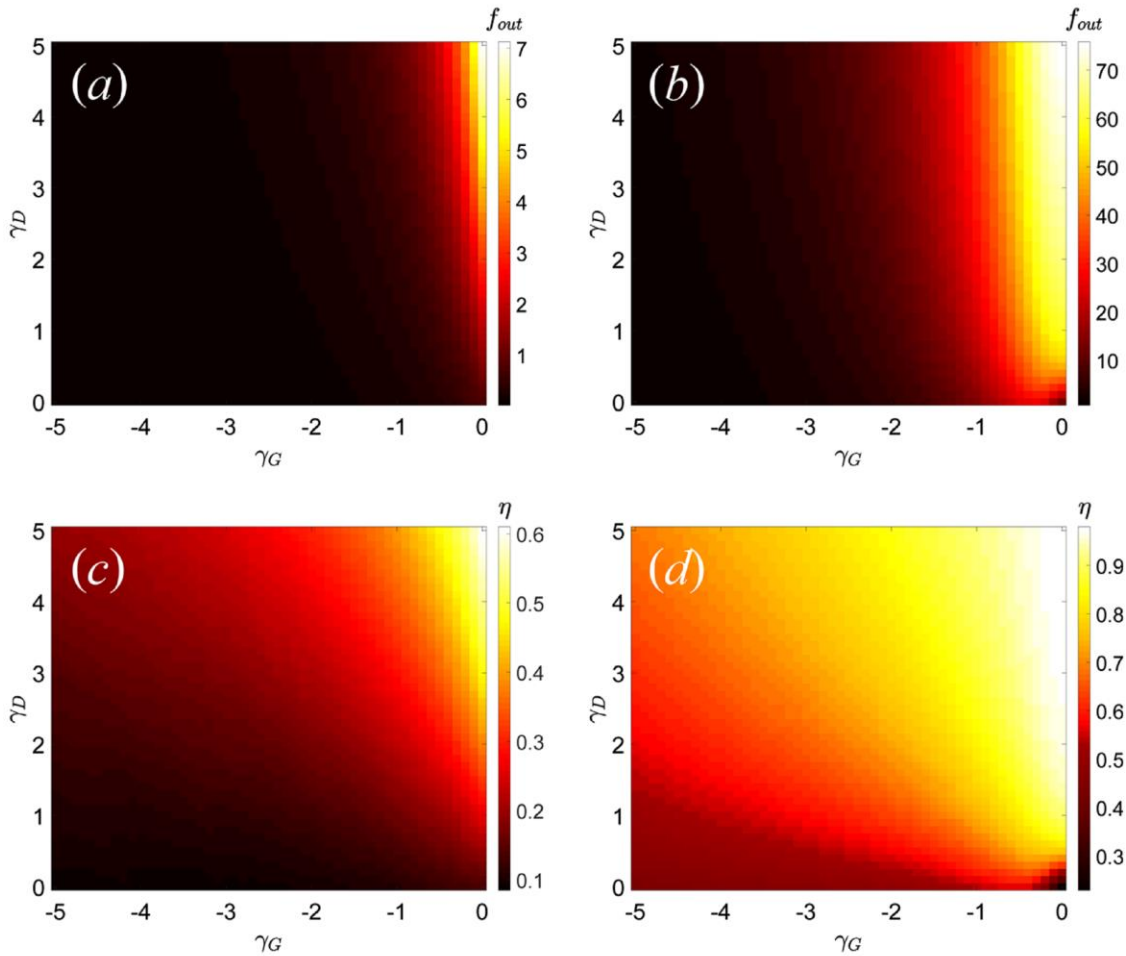


Рис. 4.13. Двухпараметрические диаграммы зависимости средней частоты генерации f_{out} постсинаптическими нейронами и коэффициента синхронизации η от параметров астроцитарной модуляции γ_G, γ_D . (а, с) $f_{in}=250 \text{ c}^{-1}$, (b, d) $f_{in}=500 \text{ c}^{-1}$. $b_0=4$.

Таким образом, были исследованы эффекты астроцитарной гетеросинаптической модуляции динамики взаимодействующих нейронов. Было показано, что для случая высокой частоты синаптических событий, астроцитарная модуляция приводит как к усилению ответа постсинаптических нейронов, так и к значительному увеличению степени синхронизованности между ними.

4.3 Моделирование астроцитарной гетеросинаптической модуляции сигнализации в нейронной сети с учетом внутриклеточной Ca^{2+} динамики

В предыдущих разделах данной главы математическое моделирование эффектов астроцитарной модуляции синаптической передачи проводилось без учета описания внутриклеточной Ca^{2+} динамики в астроците. Для введения в модель описания астроцитарной внутриклеточной Ca^{2+} сигнализации и ее влияния на механизмы астроцитарной модуляции синаптической передачи компартментовая модель Ca^{2+} динамики в астроците, представленная в главе 3, была совмещена с моделью высвобождения глиотрансмиттеров и их влияния на синаптическую передачу (уравнения (4.4-4.6) в разделе 4.1).

Для упрощения анализа предположим, что глиотрансмиттеры высвобождаются только из крайних компартментов каждого астроцитарного отростка. Тогда внеклеточная концентрация глиотрансмиттеров во внеклеточном пространстве вблизи данных компартментов будет описываться следующим уравнением по аналогии с (4.4):

$$\frac{dY_k}{dt} = -\alpha_k(Y_k - H_k([Ca^{2+}]_{ij})), \quad (4.20)$$

$$H_k([Ca^{2+}]_{ij}) = \left[1 + \exp\left(-\frac{([Ca^{2+}]_{ij} - [Ca^{2+}]_{thr})}{k_k}\right)\right]^{-1} \quad (4.21)$$

где $[Ca^{2+}]_{ij}$ внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в цитозоли астроцитарного компартмента, $j = 1, 2, \dots, 52$ – номер компартмента модели, $[Ca^{2+}]_{thr}$ пороговая концентрация Ca^{2+} для высвобождения глиотрансмиттеров, индекс k обозначает тип глиотрансмиттера: $k=1$ для глутамата, $k=2$ для Д-серина. Поскольку каждый крайний компартмент отростка взаимодействует с синаптическим контактом, можно ограничиться добавлением только уравнений (4.20, 4.21) в модель (3.14, 3.15, 3.17-3.27), представленную в разделе 3.4. Временные реализации динамики

трехчастного синапса без астроцитарной модуляции, полученные при численном моделировании описанной модели, представлены на Рис. 4.14(a). Активность пресинаптического нейрона ($V_{pre}(t)$) индуцирует повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в цитозоли компартмента астроцита ($Ca^{2+}(t)$), при превышении порога которой происходит высвобождение глиотрансмиттеров ($Y(t)$). Влияние астроцитарной модуляции на синаптическую передачу оценивалось по изменению активности постсинаптического нейрона ($V_{post}(t)$). Было рассмотрено три эффекта влияния глиотрансмиттеров на синапс: действие астроцитарного глутамата на NMDARs на пресинапсе, которое усиливает высвобождение нейромедиатора из пресинапса (Jourdain et al., 2007) Рис. 4.14(b); действие астроцитарного глутамата на mGluRs на пресинапсе, которое подавляют высвобождение нейромедиатора из пресинапса (Navarrete, Araque, 2010; Navarrete et al., 2012) Рис. 4.14(c) и усиление генерации ВПСТ за счет действия Д-серина на постсинаптические NMDARs (Henneberger et al., 2010) Рис. 4.14(d). Красный цвет на временных реализациях $V_{post}(t)$ обозначает изменение мембранного потенциала в присутствии астроцитарной модуляции, черный соответствует динамики потенциала без астроцитарного воздействия (Рис. 4.14 (b,d) и наоборот для (c)).

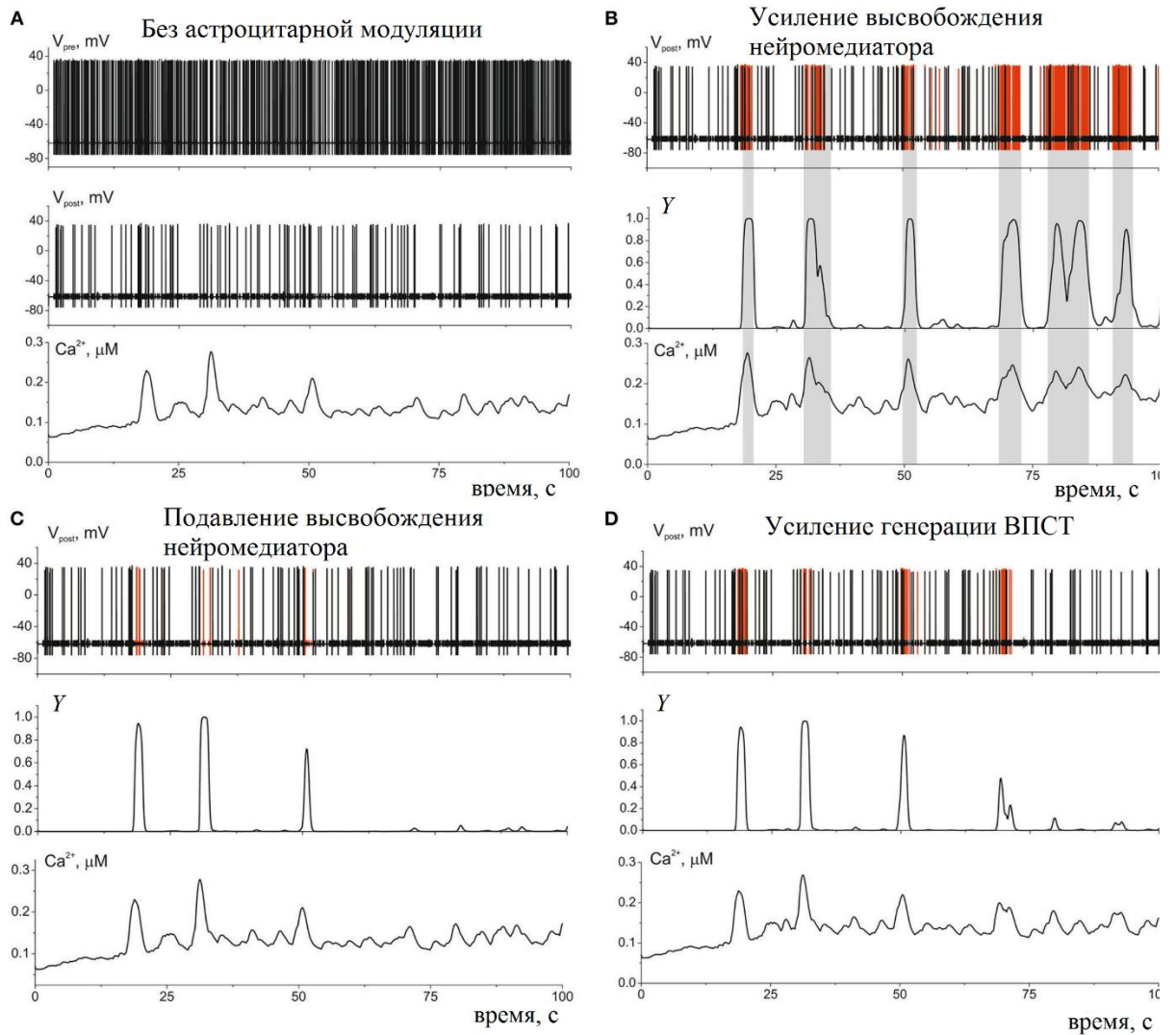


Рис. 4.14. Динамика синаптической передачи и соответствующая ей динамика концентрации Ca^{2+} в компартменте астроцита, взаимодействующего с данным синапсом, для разных случаев астроцитарной модуляции. V_{pre} , V_{post} - мембранные потенциалы пресинаптического и постсинаптического нейронов, соответственно; соответствующая им концентрация Ca^{2+} в компартменте, Ca^{2+} , и концентрация глутаматера, Y . (А) Динамика трехчастного синапса в отсутствии влияния астроцита $\gamma_G = \gamma_D = 0$. (В) Случай действия астроцитарного глутамата на NMDARs на пресинапсе, которое усиливает высвобождение нейромедиатора из пресинапса $\gamma_G = 0.1$, $\gamma_D = 0$. Для (В) и (D) Черный цвет соответствует реализации $V_{post}(t)$ без участия астроцита (а). Серым показаны области превышения концентрацией кальция порога. (С) Действие астроцитарного глутамата на mGluRs на пресинапсе, которое подавляет высвобождение нейромедиатора из пресинапса

$\gamma_G = -0.4$, $\gamma_D = 0$. Красный цвет соответствует реализации $V_{post}(t)$ без участия астроцита (а). (D) усиление генерации ВПСТ за счет действия D-серина на постсинаптические NMDARs. $\gamma_G = 0$, $\gamma_D = 1$

Далее был рассмотрен случай астроцитарной гетеросинаптической модуляции с учетом внутриклеточного распространения Ca^{2+} импульсов (Рис. 4.15). Для этого на пресинаптическом нейроне №1 приложением короткой стимуляции был вызван высокочастотный разряд ПД (Рис. 4.15а). На близрасположенный, но напрямую не взаимодействующий с синапсом №1, синапс №2 подавалась последовательность пуассоновских импульсов. Активность в синапсе №1 вызвала генерацию Ca^{2+} импульса в соответствующем компартменте №1 отростка астроцита, который за счет внутриклеточной диффузии распространился в другие компартменты астроцита №2,3 и вызвал высвобождение глиотрансмиттера из компартмента №3 (Рис. 4.15(а)), который взаимодействует с синапсом №2. На Рис. 4.15(б) и Рис. 4.15(с) показаны два эффекта усиления и подавления высвобождения нейромедиатора из пресинапса за счет действия астроцитарного глутамата на генерацию ПД постсинаптическим нейроном синапса №2, соответственно. Таким образом, продемонстрировано, что активность в синаптическом контакте может модулировать активность в другом синапсе опосредовано через воздействие глиотрансмиттеров.

Далее были исследованы эффекты астроцитарной модуляции синаптической передачи в ансамбле нейронов. Математическая модель двунаправленного взаимодействия астроцитов с нейронным ансамблем состоит из двух астроцитов, взаимодействующих между собой по средством внутриклеточной диффузии через щелевые контакты, и 100 синаптически связанных нейронов. Схема модели приведена на Рис. 4.16. Вначале рассмотрим динамику взаимодействия одного астроцита и небольшой нейронной подсети из 36 нейронов. На Рис. 4.16(а) представлены растры кальциевой сигнализации в

астроците и активности нейронной сети для этого случая. Высокая частота генерации импульсов в нейронном ансамбле увеличивает вероятность синхронной активности в синапсах, взаимодействующих с астроцитарными отростками. Такая коррелированная синаптическая активность вызывает повышение концентрации Ca^{2+} во многих удаленных от сомы астроцитарных компартментах, которые в результате пространственно-временной интеграции в морфологической структуре клетки индуцируют генерацию глобального Ca^{2+} события в соме астроцита. Возникновение Ca^{2+} импульса в соме приводит к обратному распространению Ca^{2+} импульсов по всем отросткам и к высвобождению глиотрансмиттеров в целом ансамбле синапсов, координирующей активность нейронной подсети, определяемой морфологической территорией астроцита. На Рис. 4.16(a) показано, что астроцит-опосредованное усиление высвобождения нейромедиатора из пресинапса приводит к долгосрочному увеличению активности в нейронном ансамбле, определяемого морфологией астроцита. Повышение частоты генерации импульсов постсинаптическими нейронами (на растре нейроны № 0-13) происходит после возникновения Ca^{2+} события в соме астроцита (на растре компартмент №0). Такие генерализованные кальциевые события могут распространяться на соседние астроциты по средством внутриклеточной диффузии ИТФ через щелевые контакты. На Рис. 4.16(b) показано результаты численного моделирования взаимодействия двух астроцитов, связанных между собой щелевыми контактами, и 100 синаптически связанных нейронов. Распространение Ca^{2+} импульсов от одного астроцита к другому индуцирует повышение активности в большом нейронном ансамбле.

Показано, что за счет того, что Ca^{2+} событие в астроцитах вызывает синхронный в пространстве выброс глиотрансмиттеров, регулирующих

синаптическую нейротрансдукцию, астроциты способны стимулировать синхронные (коррелированные) разряды в различных точках нейронной сети.

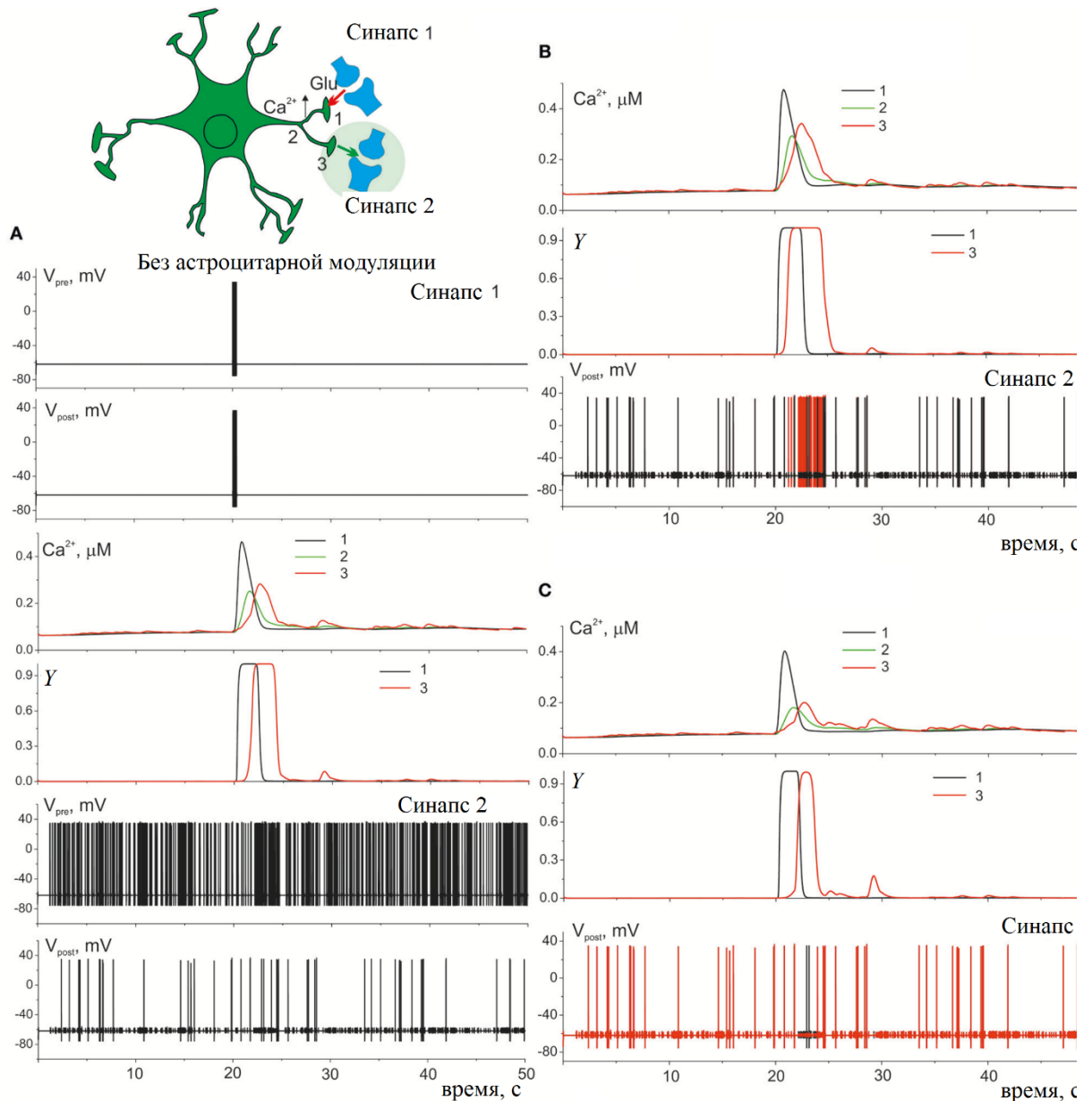


Рис. 4.15. Моделирование астроцитарной гетеросинаптической модуляции нейронной активности. (А) Динамика синаптической передачи в двух не взаимодействующих между собой синапсах и соответствующая ей динамика концентрации Ca^{2+} в компартментах астроцита. Рассматривается распространение Ca^{2+} импульса из 1-го компартмента в 3-ий. V_{pre} , V_{post} - мембранные потенциалы пресинаптического и постсинаптического нейронов,

соответственно; соответствующая им концентрация Ca^{2+} в компартменте, Ca^{2+} , и концентрация глиотрансмиттера, высвободившегося в синапсах №1 и 2, Y . Без влияния астроцита $\gamma_G=\gamma_D=0$. (B) Случай астроцит-опосредованного усиления высвобождения нейромедиатора из пресинапса №2 $\gamma_G=0.1$, $\gamma_D=0$. (C) Случай астроцит-опосредованного подавления высвобождения нейромедиатора из пресинапса №2 $\gamma_G=-0.4$, $\gamma_D=0$. Черный цвет соответствует реализации $V_{post}(t)$ без участия астроцита.

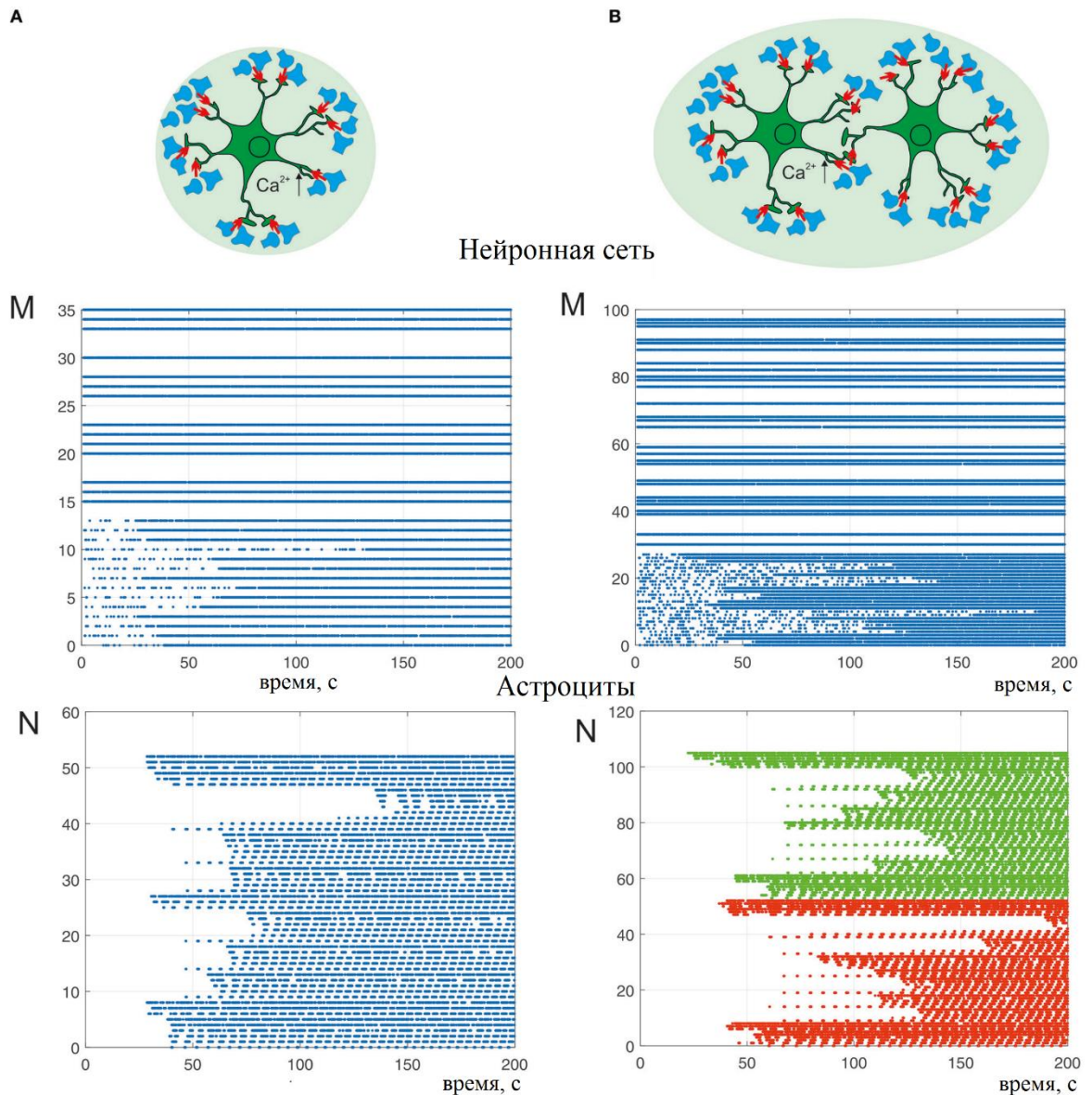


Рис. 4.16. Математическое моделирование эффектов астроцитарной модуляции синаптической передачи в ансамбле нейронов. Рассмотрен случай глутамат-опосредованного усиления высвобождения нейромедиатора из пресинапса. (A) Динамика

взаимодействия одного астроцита и небольшой нейронной подсети из 36 нейронов. Представлены растры активности в нейронной сети (точка соответствует генерации ПД нейроном) и кальциевой активности в компартментах астроцита (точка соответствует превышению концентрацией Ca^{2+} в компартменте 0.3 мкМ). Нейроны №0-13 являются постсинаптическими. (В) Взаимодействие двух астроцитов, связанных между собой щелевыми контактами, и 100 синаптически связанных нейронов. Точки разного цвета соответствуют компартментам разных астроцитов. Нейроны №0-28 являются постсинаптическими.

4.4 Выводы и результаты

В данной главе предложены математические модели астроцитарной модуляции синаптической передачи как в единичном трехчастном синапсе, так и в нейронном ансамбле. Математическая модель строилась на основе известных экспериментальных фактов о механизмах астроцитарной регуляции синаптической передачи. Было исследовано два эффекта воздействия глиотрансмиттеров на внесинаптические рецепторы: пресинаптическое подавление высвобождения нейромедиатора (за счет действия глиотрансмиттера – глутамата на mGluRs) и усиление генерации постсинаптических токов (за счет действия глиотрансмиттера – D-серина на NMDARs). Анализ модели показал, что астроцит способен эффективно регулировать частоту генерации потенциалов действия в зависимости от состояния активности нейронной сети. А именно, подавление астроцитом передачи сигналов в синапсе действует для диапазона низких частот синаптических событий, а усиление на высоких частотах. Показано, что, кроме этого, активация астроцита может приводить к появлению бистабильности в динамике нейронной сети. Для случая гетеросинаптической астроцитарной модуляции было показано, что усиление высвобождения D-серина монотонно увеличивает частоту генерации постсинаптического нейрона и увеличивает способность к синхронизации постсинаптических клеток. Усиление высвобождения астроцитарного глутамата, наоборот, приводит к

подавлению ответа нейронов, при этом наблюдалось незначительное влияние на установление синхронизации между нейронами. Показано, что для высоких частот синаптических событий возможно усиление нейронного ответа по средством астроцитарной модуляции как пресинапса, так и постсинапса. Были рассмотрены эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи в нейронной сети. Было показано, что возникновение генерализованного кальциевого импульса в астроците приводит к модуляции активности в домене синаптических контактов, определяемом морфологической территорией данного астроцита, посредством действия глиотрансмиттера. Это в свою очередь приводит к синхронизации в сигнализации нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом.

В четвертой главе диссертационной работы получены следующие основные результаты:

Разработана новая функциональная биофизическая модель астроцитарной модуляции синаптической передачи на основе функций активации астроцита диффундирующим нейротрансмиттером и обратных связей, модулирующих как пресинапс, так и постсинапс.

Разработана новая функциональная биофизическая модель гетеросинаптической астроцитарной модуляции сигнализации в нейронной сети.

Установлено, что в модели астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов астроцит за счет Ca^{2+} -индуцированного высвобождения глиотрансмиттеров гетеросинаптически модулирует активность синапсов, взаимодействующих с ним, и за счет этого вызывает пространственную синхронизацию активности нейронной сети.

ГЛАВА 5. Изучение эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи в моделях взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетей

Результаты данной главы опубликованы в статьях (Samborska et al., 2016; Kanakov et al., 2019; Kanakov et al., 2020; Makovkin et al., 2020; Abrego et al., 2021).

Введение

Рассмотренные в предыдущей главе диссертации эффекты гетеросинаптической астроцитарной модуляции нейронной активности изучаются в данной главе на сетевом уровне. Для построения математической модели взаимодействия нейронной и астроцитарной сетей детальное описание астроцитарной модуляции синаптической передачи, предложенное в четвертой главе, было упрощено. Исследуются модель минимальной нейрон-астроцитарной сети, состоящей из двух нейронов и двух астроцитов, а также модель малой нейрон-астроцитарной сети с биологически реалистичной топологией связей.

В качестве модели динамики мембранного потенциала нейрона используется модель Ходжкина-Хаксли. Рассматриваются случаи упорядоченной и случайной топологии связей в нейронной сети. При произвольной или неупорядоченной топологии связей каждый элемент связан с каждым (с определенной вероятностью) с весами, распределенными случайным образом в пределах некоторого диапазона значений. Астроцитарная сеть моделируется как сеть диффузионно-связанных кальциевых осцилляторов с упорядоченной топологией (при которой матрица связей определенным образом структурирована, взаимодействие с ближайшими соседями). В качестве модели астроцита используется рассмотренная в первых двух главах диссертации биофизическая модель кальциевой динамики (Ullah et al., 2006). Воздействие

астроцитов на нейроны учитывается как медленная модуляция весов синаптических связей в нейронной сети, пропорциональная кальциевым сигналам в близлежащих астроцитах. Другими словами, на сетевом уровне изучается возможность адаптивной перестройки колебательно-волновых паттернов за счет астроцит-индуцированной регуляции синаптической передачи.

Показано, что астроциты могут способствовать возникновению положительной Интегрированной Информации (далее — ИИ) в нейронных ансамблях. Рассчитана ИИ в малой нейрон-астроцитарной сети со случайной топологией связей путём численного моделирования и выявлено, что положительная ИИ обусловлена взаимодействием нейронов с астроцитами и возрастает с увеличением спонтанной спайковой (импульсной) активности нейронов. Такая зависимость объяснена на основании упрощённой спайк-бёрстовой (импульсно-пачечной) динамики, реализованной, во-первых, в модели нейрон-астроцитарной сети с взаимодействием типа «все со всеми», демонстрирующей астроцит-обусловленную координированную бёрстовую (пачечную) активность, а также, во-вторых, в виде специально заданного модельного случайного процесса, допускающего аналитический расчёт ИИ. Результаты аналитического расчёта и моделирования для сети «все со всеми» хорошо согласуются друг с другом. В то же время, нетривиальная динамика, имеющая место в сети со случайной топологией связей, которая хуже согласуется с аналитическим результатом, при этом оказывается даже более благоприятной для возникновения положительной ИИ, чем импульсно-пачечная динамика сети типа «все со всеми».

5.1 Описание модели взаимодействия нейронной и астроцитарной сетей

Исследуемая нейронная сеть состоит из 6 синаптически связанных модельных нейронов типа Ходжкина-Хаксли (Hodgkin&Huxley, 1952). Исследовано два варианта архитектуры сети: (а) 1 тормозный и 5 возбуждающих

нейронов с топологией связей, получаемой случайной выборкой одной трети из всех связей, составляющих полный направленный граф Рис. 5.1(а); (б) сеть из 6 возбуждающих нейронов с взаимодействием «все со всеми» Рис. 5.1(б). Схема конкретной реализации случайной топологии, для которой получены представленные данные, показана на Рис. 5.1(а).

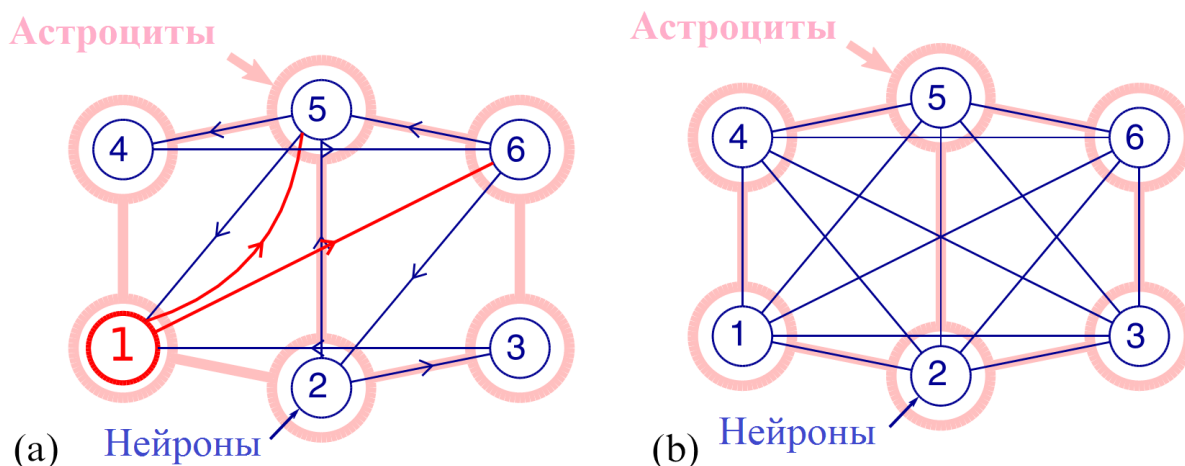


Рис. 5.1. (а) Реализация случайной топологии нейронной сети, использованная в расчётах данной главы. Большим кругом красного цвета обозначен тормозный нейрон. (б) Полносвязанная архитектура нейронной сети.

Динамика мембранного потенциала нейрона описывается следующим уравнением (Hodgkin, Huxley, 1952):

$$C \frac{dv^{(i)}}{dt} = I_{channel}^{(i)} + I_{app}^{(i)} + \sum_j I_{syn}^{(ij)} + I_P^{(i)}, \quad (5.1)$$

где $i=1, \dots, 6$ номер нейрона в сети, j индекс входной связи, I_{app} внешний деполяризующий ток 5мкАсм^{-2} . Полное описание системы уравнений модели Ходжкина-Хаксли приведено в третьей главе (3.17-3.19). Каждый нейрон стимулируется пуассоновским случайным процессом (3.20) со средней частотой импульсов λ , который имитирует стимулы, получаемые реальным нейроном от окружающих нейронов в составе большой сети, I_P . Импульсная активность

нейронов, обусловленная только этой стимуляцией, далее именуется «спонтанной», в отличие от координированной пачечной активности, обусловленной астроцитами. Синаптический ток описывался следующим уравнением:

$$I_{syn}^{(ij)} = \frac{g_{syn}^{ij}(V^j - E_{syn})}{1 + \exp\left(\frac{-(V^i(t))}{k_{syn}}\right)}, \quad (5.2)$$

где параметр g_{syn}^{ij} обозначает вес синаптической связи, $k_{syn} = -0.2$ мВ определяет крутизну пороговой синаптической функции. Реверсивный синаптический потенциал для тормозной связи $E_{syn} = -90$ мВ (для возбуждающей связи $E_{syn} = 0$ мВ).

Астроциты образуют решётку размера 2×3 с локальным взаимодействием диффузионного типа. Каждый астроцит соединён с одним конкретным нейроном. Действие астроцита на нейрон проявляется увеличением силы входных синапсов нейрона на величину, пропорциональную величине возбуждения (внутренней концентрации кальция) астроцита. Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците (m, n) из сети моделировалась с помощью системы (Ullah et al., 2006), изученной в первых двух главах диссертации (1.1-1.15), дополненной описанием межклеточного взаимодействия по средством диффузионных токов ионов Ca^{2+} , J_{diffCa} , и молекул ИТФ, $J_{diffIP3}$, через гЭП-контакты:

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca_c]^{m,n}}{dt} &= J_{IP3R}^{m,n} - J_{SERCA}^{m,n} + J_{ERleak}^{m,n} + J_{in}^{m,n} - J_{out}^{m,n} + J_{diffCa}^{m,n}, \\ \frac{dh^{m,n}}{dt} &= a_2(d_2 \frac{[IP_3]^{m,n} + d_1}{[IP_3]^{m,n} + d_3} (1 - h^{m,n}) - h^{m,n}[Ca_c]^{m,n}), \\ \frac{d[IP_3]^{m,n}}{dt} &= \frac{([IP_3]^* - [IP_3]^{m,n})}{\tau_r} + J_{PLC\delta}^{m,n} + J_{PLC\beta}^{m,n} + J_{diffIP3}^{m,n}, \\ J_{diffCa}^{m,n} &= d_{Ca}(\Delta[Ca_c])^{m,n}, \quad J_{diffIP3}^{m,n} = d_{IP3}(\Delta[IP_3])^{m,n} \end{aligned} \quad (5.3)$$

где d_{Ca} и d_{IP_3} - скорости диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ через глп-контакты, соответственно. Все обозначения модели (5.3) совпадают с обозначениями модели кальциевой динамики в изолированном астроците (1.1-1.15) рассматриваемой в первой главе диссертации. Диффузионная локальная связь в астроцитарной сети моделируется с помощью дискретного оператора Лапласа, $(\Delta[Ca_c])^{m,n}$ и $(\Delta[IP_3])^{m,n}$:

$$(\Delta[Ca_c])^{m,n} = ([Ca_c]^{m,n+1} + [Ca_c]^{m,n-1} + [Ca_c]^{m+1,n} + [Ca_c]^{m-1,n} - 4[Ca_c]^{m,n}) \quad (5.4)$$

Для описания двунаправленного взаимодействия между нейронной и астроцитарной сетями была упрощена разработанная в четвертой главе модель астроцитарной модуляции синаптической передачи. Генерация Ca^{2+} импульса в астроците происходит за счет связывания нейромедиатора – глутамата с mGluRs на астроцитарной мембране и повышения внутриклеточной концентрации ИТФ, которое описывается следующим уравнением:

$$J_{PLC\beta}^{m,n} = \frac{\alpha_{Glu}}{1 + \exp(-(G^{(i)} - 0.4)/0.01)}, \quad (5.5)$$

$$\frac{dG^{(i)}}{dt} = -\alpha_G G^{(i)} + \frac{\beta_G}{1 + \exp(-V^{(i)}/V_G)}, \quad (5.6)$$

где параметр $\alpha_{Glu}=9$ мкМс⁻¹ определяет скорость производства ИТФ PLC β , $G^{(i)}$ - внеклеточная концентрации глутамата, высвободившегося из пресинаптического нейрона i , динамика которой описывается аналогично уравнению (3.21). $V^{(i)}$ соответствует мембранному потенциалу пресинаптического нейрона i , $V_G=0.5$ мВ, параметры $\alpha_G=32$ с⁻¹ и $\beta_G=295$ с⁻¹ определяют скорости релаксации к равновесному значению и продуцированию концентрации глутамата. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} индуцирует высвобождение глиотрансмиттера из астроцита. В модели рассматривается действие астроцитарного Д-серина на внесинаптические NMDARs на постсинапсе, индуцирующее усиление постсинаптического тока

нейрона j . Динамикой глиотрансмиттера (4.4) в модели нейрон-астроцитарной сети пренебрегается и астроцитарная модуляция синаптической передачи описывается как Ca^{2+} - зависимое изменение веса (эффективности) синаптической связи ij -го синапса:

$$g_{syn}^{ij} = \begin{cases} g_{syn}(1 + g_{astro}[Ca_c]^{m,n}), & \text{if } [Ca_c]^{m,n} > 0.3 \mu M \\ g_{syn}, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5.7)$$

где параметр g_{syn} обозначает вес синаптической связи в отсутствии влияния астроцита, $g_{astro} > 0$ – эффективность астроцитарного воздействия на синапс.

5.2 Влияние астроцитов на сигнализацию пары синаптически-связанных нейронов

Рассмотрим сначала влияние астроцитов на сигнализацию нейронной сети с помощью предлагаемого метода построения моделей нейрон-астроцитарных сетей (5.1-5.7) на примере минимальной архитектуры сети. Минимальная нейрон-астроцитарная сеть состоит из двух синаптически связанных нейронов и двух астроцитов. Схема модели представлена на Рис. 5.2.

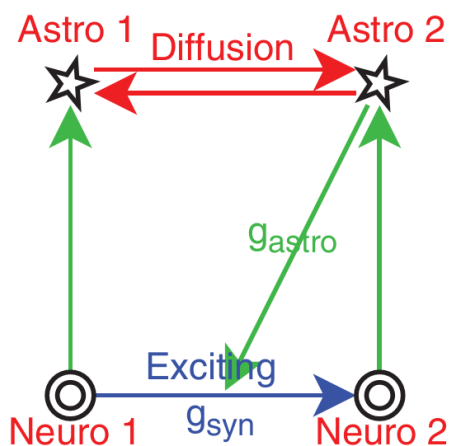


Рис. 5.2. Схема минимальной модели нейрон-астроцитарной сети, состоящей из двух синаптически связанных нейронов и взаимодействующих с ними диффузионно-связанных между собой двух астроцитов.

Для простоты анализа влияния астроцитов на сигнализацию нейронов рассмотрим случай, когда оба нейрона находятся в автоколебательном режиме и постоянно генерируют ПД. Для этого для обоих нейронов занулим входной шумовой ток в уравнении для динамики мембранного потенциала (5.1) $I_p=0$, а постоянный ток деполяризации выберем соответствующим колебательному динамическому режиму, $I_{app}^{(1)}=7$ мкА/см², $I_{app}^{(2)}=7.5$ мкА/см². Вторым постсинаптический нейрон получает входной возбуждающий синаптический ток (5.2) от первого пресинаптического нейрона. Астроциты взаимодействуют между собой за счет диффузии молекул ИТФ и ионов Ca²⁺ и находятся в возбуждимом динамическом режиме. Астроцит №2 в зависимости от своей внутриклеточной концентрации кальция способен модулировать синаптическую связь между нейронами.

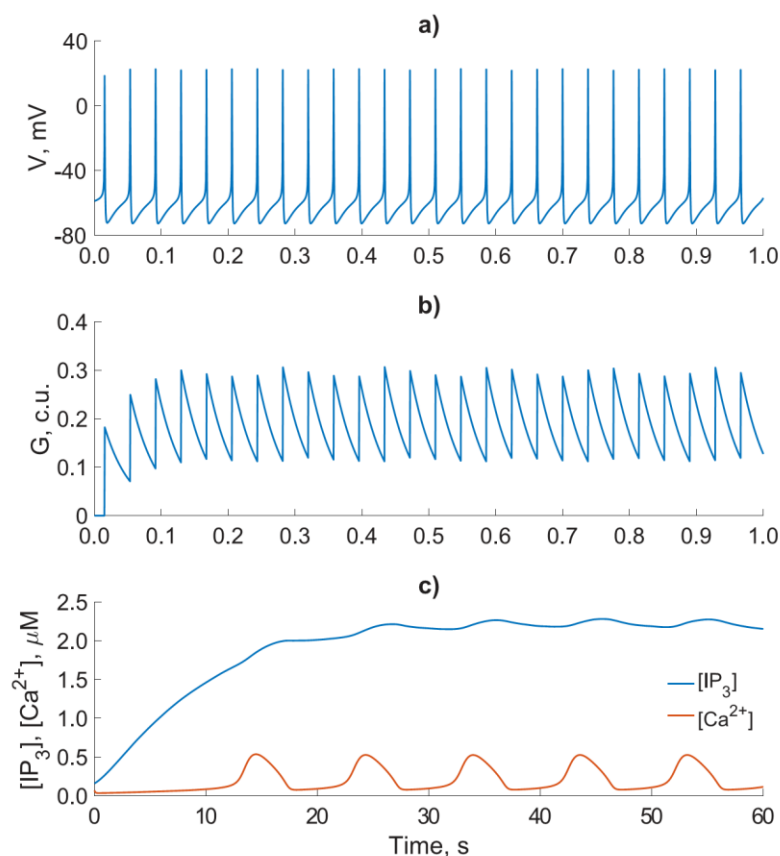


Рис. 5.3. Динамика кальциевой активности в астроците, вызванная генерацией потенциалов действия пресинаптическим нейроном в минимальной модели нейрон-

астроцитарной сети. (а) Генерация ПД пресинаптическим нейроном, находящимся в колебательном режиме. (б) Изменение внеклеточной концентрации нейромедиатора во времени, соответствующее колебательной нейронной активности (а). (с) Временные реализации изменений внутриклеточных концентраций ИТФ и кальция в астроците, индуцированных активностью пресинаптического нейрона (а).

На Рис. 5.3 показан пример кальциевой активности в астроците, индуцированной сигнализацией пресинаптического нейрона, полученной при численном счете уравнений минимальной модели нейрон-астроцитарной сети. При периодической генерации ПД пресинаптическим нейроном (Рис. 5.3(а)), внеклеточная концентрация нейромедиатора-глутамата, G (5.6), осциллирует (Рис. 5.3(б)) и приводит к повышению внутриклеточной концентрации ИТФ в астроците (Рис. 5.3(с)). Увеличение внутриклеточного уровня ИТФ приводит к генерации астроцитом кальциевых импульсов (Рис. 5.3(с)).

Для изучения влияния астроцитарной модуляции синаптической передачи на частоту генерации ПД постсинаптическим нейроном и на синхронизацию между двумя нейронами была введена характеристика мгновенной частоты генерации, $\nu(t)$, определяемая как обратная величина межимпульсного интервала. Также была введена относительная фаза генерации, $\Delta\varphi_{1,2}$, как разность времен генерации ближайших ПД на двух нейронах:

$$\Delta\varphi = 2\pi \frac{t_{post}(n) - t_{pre}(n)}{T}, \quad (5.8)$$

где T – большой период колебаний между пре- и постсинаптическим нейронами, t_{post} и t_{pre} – времена генерации импульсов пре- и постсинаптического нейронов соответственно, n – номер импульса на постсинаптическом нейроне. Также было посчитано относительное время, которое рассматриваемая система проводит в режиме синхронизации. Нейроны считались синхронизованными на определенном интервале времени, t_s , если разность их мгновенных частот была

меньше 1% от периода колебаний, $|v_2(t) - v_1(t)| < 0.2$. Относительное время, которое система проводит в режиме синхронизации t_s/t_{tot} , определялось как сумма всех интервалов времени t_s отнесенная к общему времени наблюдения. Таким образом, если в системе всегда наблюдается синхронизация относительное время синхронизации $t_s/t_{tot}=1$.

Было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи может приводить к возникновению режима перемежающейся синхронизации осцилляторной активности двух синаптически связанных нейронов. Иллюстрация данного эффекта приведена на Рис. 5.4. Генерация ПД нейронами (Рис. 5.4(a-c)) вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах на временном масштабе порядка 3 секунд (Рис. 5.4(f)). При достижении внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} порога в 0.3 мкМ активируется астроцит-опосредованная медленная модуляция веса синаптической связи между нейронами. Астроцитарная модуляция приводит к появлению режима противофазной синхронизации двух нейронов на временах Ca^{2+} импульсов (Рис. 5.4(d,e)). В случае отсутствия астроцитарного влияния, когда внутриклеточная концентрация Ca^{2+} ниже порога, в системе связанных осциллирующих нейронов наблюдаются биения.

Для исследования устойчивости данного режима к изменению параметров модели, была вычислена зависимость относительного времени синхронизации от величины расстройки между нейронами и значения силы синаптической связи в присутствии и отсутствии астроцитарного влияния (Рис. 5.5). Большая величина расстройки по частоте генерации между нейронами требует большей силы связи между ними для установления режима синхронизации (Рис. 5.5(a)). При сравнении Рис. 5.5(a) и Рис. 5.5(б) можно увидеть, что астроцитарная модуляция синаптической передачи между нейронами не приводит к расширению области существования полной синхронизации $t_s/t_{tot}=1$, однако приводит к появлению

области перемежающейся синхронизации в системе, соответствующей значению относительного времени синхронизации $t_s/t_{tot} < 1$. Астроцитарное влияние приводит к возможности существования синхронизации на временах Ca^{2+} импульсов при меньших значениях силы синаптической связи. Значения t_s/t_{tot} получаемые определяются характерными временами астроцитарной Ca^{2+} динамики.

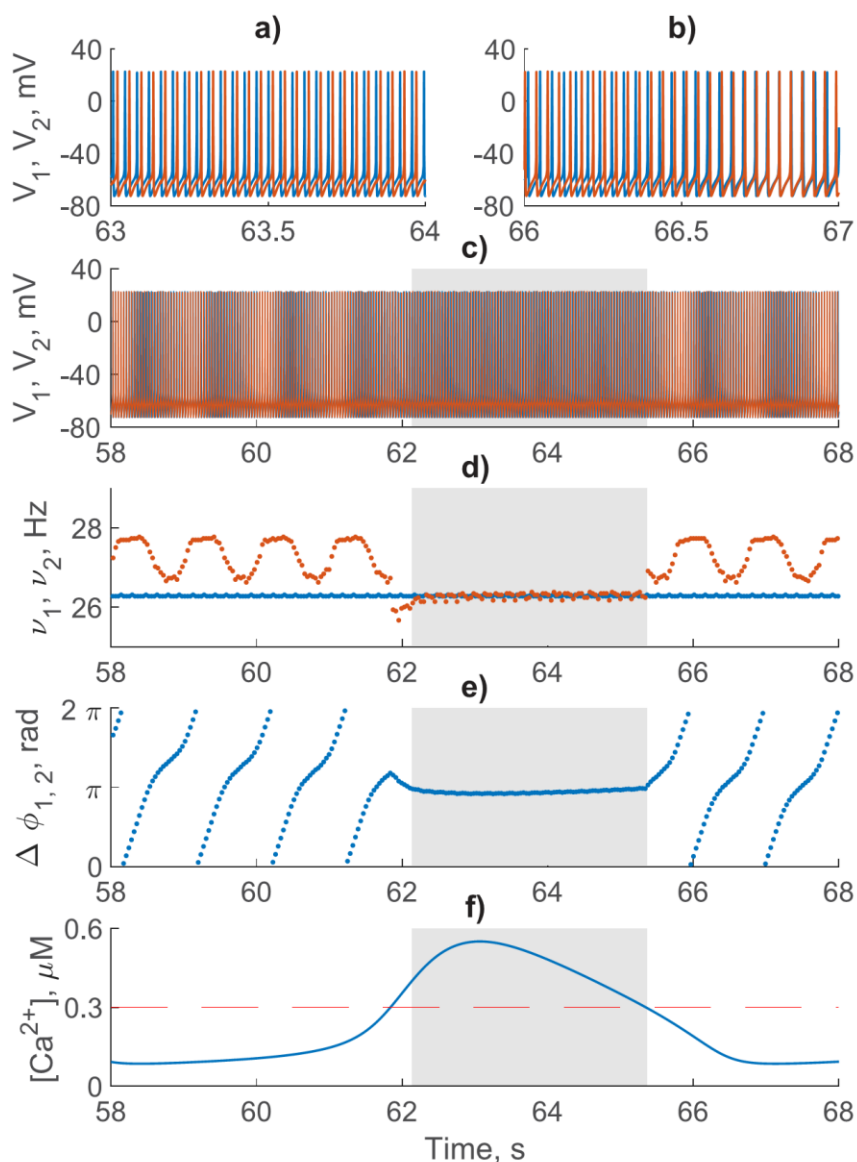


Рис. 5.4. Пример режима перемежающейся синхронизации в модели пары тормозно-связанных нейронов с астроцитарной модуляцией синаптической связи. (а-с) Временные реализации мембранных потенциалов пресинаптического (синий цвет) и

постсинаптического (красный цвет) нейронов. Серым выделена область возникновения режима противофазной синхронизации на временах Ca^{2+} импульса в астроците. (a) Пример протифазной синхронизации. (b) Режим биений в отсутствие астроцитарной модуляции синаптической передачи. (d) Мгновенные частоты генерации нейронов. (e) Относительная фаза генерации импульсов нейронами. (f) Временная реализация изменений внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците. $g_{syn}=0.06$, $g_{astro}=3$.

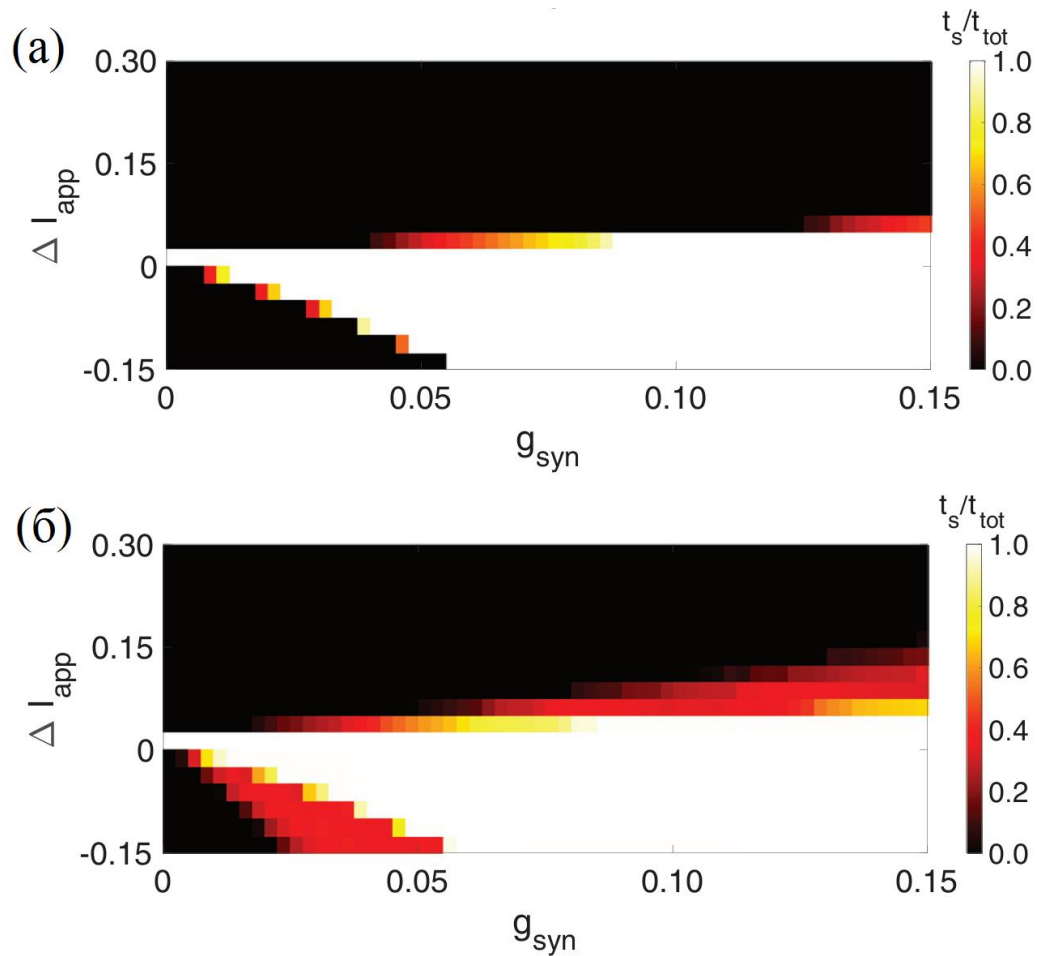


Рис. 5.5. Двухпараметрические диаграммы зависимости времени относительно синхронизации, t_s/t_{tot} , пары синаптически-связанных нейронов в зависимости от частотной расстройки между нейронами и силы синаптической связи, g_{syn} , для случаев присутствия астроцитарного влияния (б) и без учета астроцитов (а). $\Delta I_{app} = I_{app}^{(2)} - I_{app}^{(1)}$. $I_{app}^{(1)} = 7 \text{ мкА/см}^2$.

Важно отметить, что частота и длительность Ca^{2+} импульсов в астроцитах не чувствительна к степени синхронизации между нейронами, а определяется

только средним уровнем активности. Поэтому характеристики режима перемежающейся синхронизации, такие как частота и длительность интервалов синхронизации определяется только медленной астроцитарной Ca^{2+} динамикой и не зависит от частотной расстройки и силы связи между нейронами. Усиление астроцитарного влияния приводит к расширению области существования режима перемежающейся синхронизации, при чем характеристики данного режима не изменяются (Рис. 5.6).

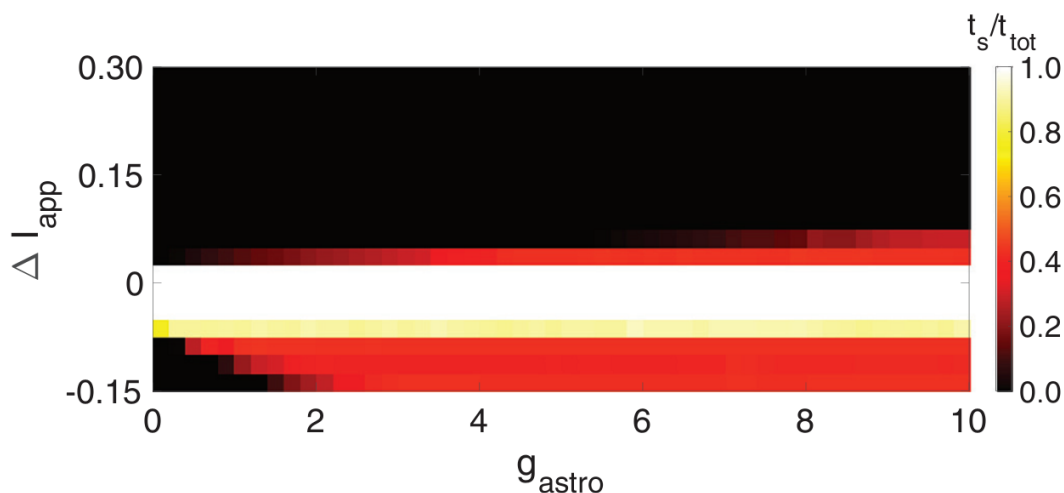


Рис. 5.6. Зависимость времени относительной синхронизации, t_s/t_{tot} , пары синаптически-связанных нейронов в зависимости от частотной расстройки между нейронами и силы астроцитарного влияния на синаптическую связь, g_{astro} .

5.3 Влияние астроцитарной модуляции синаптической передачи на сигнализацию нейронного ансамбля

5.3.1 Случай однонаправленного влияния астроцитов на динамику ансамбля нейронов

Вернемся теперь к рассмотрению динамики малого нейрон-астроцитарного ансамбля, описываемой моделью (5.1-5.7). Вначале рассмотрим случай однонаправленного влияния астроцитов на динамику ансамбля нейронов. Пусть

все астроциты находятся в автоколебательном режиме (Рис. 5.7) и постоянно генерируют Ca^{2+} импульсы ($v_4=0.5 \text{ мкМс}^{-1}$, $J_{PLC\beta}=0$).

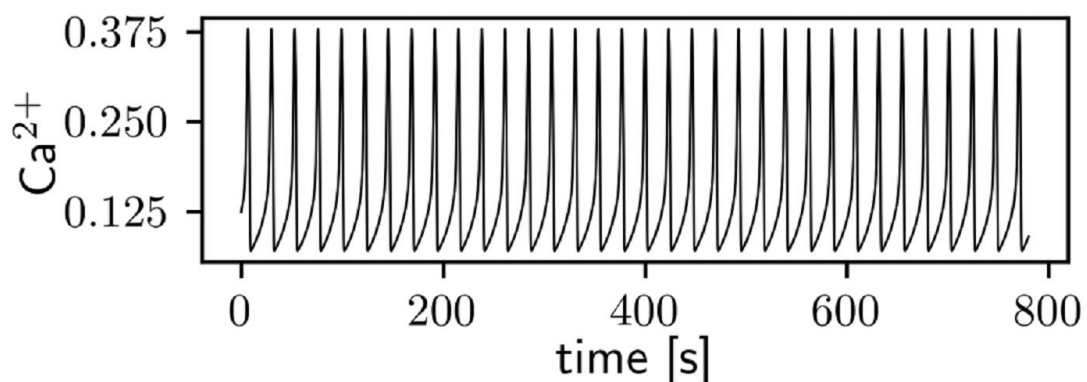


Рис. 5.7 Характерный вид временной реализации Ca^{2+} импульсов в астроцитах в колебательном режиме.

Поскольку воздействие астроцитов на нейроны учитывается как медленная модуляция весов синаптических связей в нейронной сети, пропорциональная Ca^{2+} сигналом в близлежащих астроцитах, на сетевом уровне изучается возможность адаптивной перестройки колебательно-волновых паттернов в нейрон-астроцитарной сети за счет астроцит-индуцированной регуляции синаптической передачи. В качестве характеристики функциональной роли астроцитов в сигнализации нейронной сети была выбрана мера Интегрированной Информации (далее — ИИ) генерируемой нейронным ансамблем.

Для этого полученные из модели (5.1-5.7) временные ряды мембранного потенциала для каждого нейрона $V^{(i)}(t)$ преобразуются в бинарный процесс с дискретным временем, согласно (Archer et al., 2013), по следующему правилу. Время разделяется на окна длительности T (которые соответствуют дискретным отсчётам времени для получаемого процесса). Если хотя бы для одного момента времени t внутри некоторого такого окна выполняется неравенство $V^{(i)}(t) > V_{\text{thr}} = -40.0 \text{ мВ}$ (фактически, если в этом окне имел место ПД), то

соответствующее бинарное значение (бит) полагается равным единице, в противном случае — нулю. Длительность дискрета (окна) времени T выбирается таким образом, что спонтанная импульсная активность порождает некоррелированные во времени пространственные паттерны, в то время как бёрст (пачка импульсов) проявляется как последовательность единиц, идущих подряд.

Использовалось следующее определение *III*, в соответствии с (Barrett&Seth, 2011). Рассмотрим стационарный случайный процесс $\xi(t)$ (векторный бинарный процесс), мгновенное состояние которого описывается $N = 6$ двоичными цифрами (битами). Полный набор этих N битов («система») может быть разделён на два непустых непересекающихся подмножества («подсистемы») A и B . Такое разделение далее именуется «разбиением» AB . Введём обозначения $x = \xi(t)$ и $y = \xi(t + \tau)$ — два мгновенных состояния процесса, разделённые заданным интервалом времени $\tau \neq 0$. Соответствующие состояния подсистем обозначаются как x_A, x_B, y_A, y_B .

Взаимная информация между x и y определяется как

$$I(x, y) = H(x) + H(y) - H(xy), \quad (5.9)$$

где $H(x) = -\sum_x p_x \log_2 p_x$ — энтропия (логарифм по основанию 2 берётся для получения результата в битах), причём $H(y) = H(x)$ вследствие стационарности. Далее рассматривается разбиение AB , и определяется «эффективная информация» как функция конкретного разбиения AB :

$$I_{\text{eff}}(AB) = I(x, y) - I(x_A, y_A) - I(x_B, y_B). \quad (5.10)$$

Наконец, *III* определяется как эффективная информация для конкретного разбиения AB^{MIB} («разбиения с минимальной информацией»), минимизирующего специальным образом нормированную величину эффективной информации:

$$\begin{aligned}
 II &= I_{\text{eff}}(AB^{\text{MIB}}), \\
 AB^{\text{MIB}} &= \operatorname{argmin}_{AB} \left[\frac{I_{\text{eff}}(AB)}{\min\{H(x_A), H(x_B)\}} \right].
 \end{aligned}
 \tag{5.11}$$

III рассчитывается напрямую, в соответствии с этим определением, по эмпирическим вероятностям, найденным из бинаризованных временных рядов модельной нейронно-астроцитарной сети для двух описанных выше архитектур сети. Для каждой из двух архитектур выполнены две серии численных экспериментов: (а) при постоянной средней частоте внешнего пуассоновского процесса λ (равной 15 Гц для сети со случайной топологией и 30 Гц для сети «все со всеми»), с различными значениями параметра нейронно-астроцитарного взаимодействия g_{astro} ; и (б) при постоянном значении $g_{\text{astro}} = 6$, с различными значениями λ . Величины временного окна T , используемого при получении бинарного процесса, и задержки τ , используемой при расчёте *III*, составляют $\tau = T = 0.1$ с для случайной сети, и $\tau = T = 0.2$ с для сети «все со всеми». Длина временного ряда для получения каждого значения *III* составляет $5 \cdot 10^5$ с. Перед записью этого ряда отбрасывается переходный процесс длительностью $2 \cdot 10^3$ с.

Оценка *III* демонстрирует сходимость с увеличением длины временного ряда. В качестве примера на Рис. 5.8 построены значения численных оценок *III* для сети со случайной топологией при $\lambda = 15$ и $g_{\text{astro}} = 6$ в зависимости от длины временного ряда t_{series} (ось абсцисс — в логарифмическом масштабе). Для получения этой зависимости полный временной ряд, имеющий длину $5 \cdot 10^5$ с, дробился на фрагменты различной длины t_{series} . Для каждого значения t_{series} на представленном графике отмечены рассчитанные значения оценки *III* для всех имеющихся фрагментов соответствующей длины (количество точек, отложенных по оси ординат для каждого значения t_{series} , составляет таким образом). Отметим, что при недостаточной длине временного ряда имеет место не только случайная ошибка оценивания (разброс точек по вертикали), но и систематическое завышение оценки.

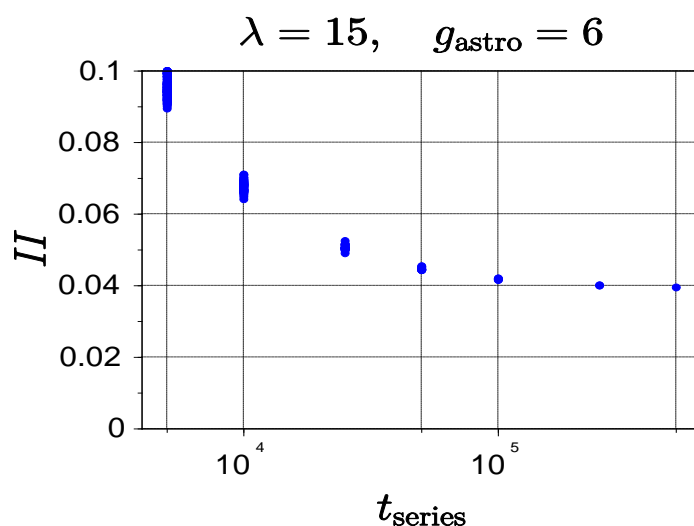


Рис. 5.8: К анализу сходимости оценки III по временному ряду: значения численных оценок III для сети со случайной топологией при $\lambda = 15$ и $g_{astro} = 6$ в зависимости от длины временного ряда t_{series} (ось абсцисс — в логарифмическом масштабе)

Полученные зависимости III от λ и g_{astro} представлены на Рис. 5.9. Ошибка оценивания, связанная с конечностью временного ряда (на графиках — половина доверительного интервала, обозначенного вертикальным отрезком для каждой точки), оценивается как максимальный модуль разности между результатом оценивания по полному временному ряду и по двум его половинам, взятым по отдельности.

Для случайной сети (Рис. 5.9(a)) наблюдаем, что, во-первых, положительная III обусловлена ненулевым значением g_{astro} (то есть присутствием астроцитов); во-вторых, III в основном возрастает с увеличением средней частоты внешней стимуляции λ (которая определяет спонтанную активность сети). Резкий спад III при больших значениях λ связан с изменением «разбиения с минимальной информацией» и в настоящее время не имеет аналитического описания. Видимое влияние астроцитов на динамику сети состоит в возбуждении коррелированных во времени паттернов нейронной активности, обусловленных астроцитозависимым усилением синаптического взаимодействия между нейронами на временных масштабах астроцитарной динамики.

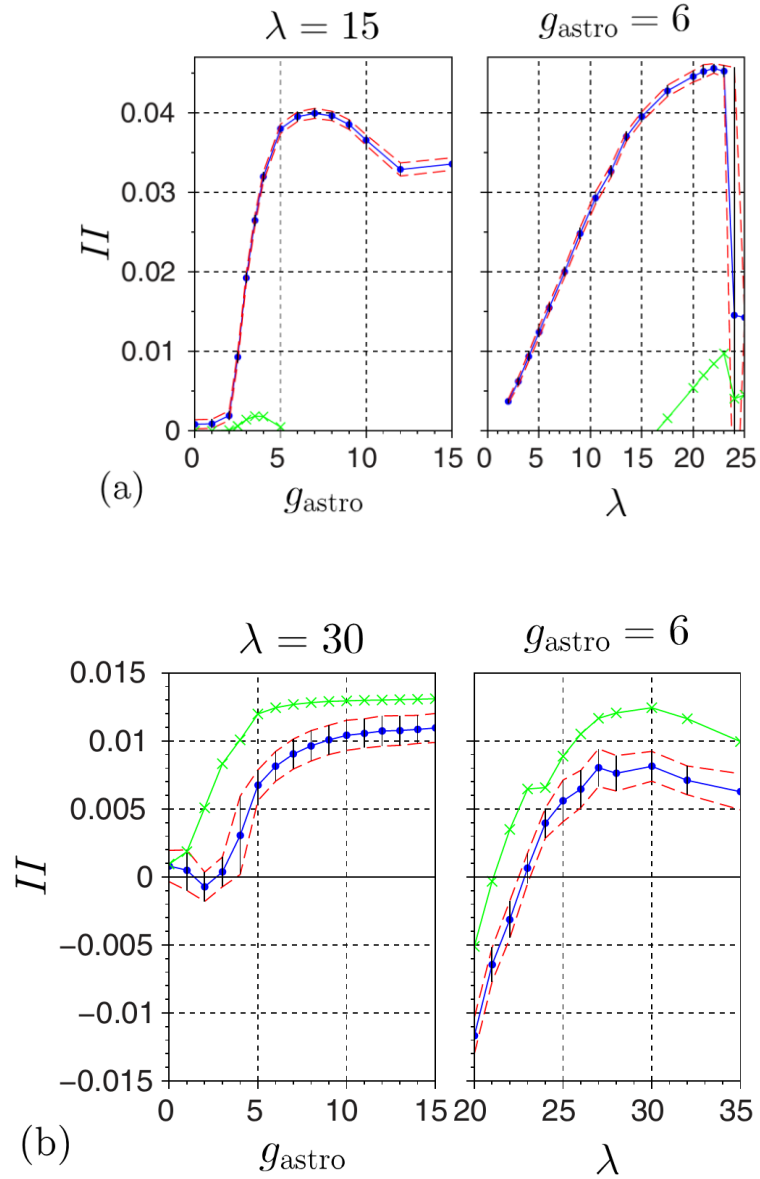


Рис. 5.9. Зависимость ИИ от параметра нейронно-астроцитарного взаимодействия g_{astro} и от средней частоты внешней стимуляции λ : (а) — для случайной сети (для топологии, показанной на Рис. 5.1); (б) — для сети «все со всеми». Синие линии с отметками в виде точек — прямой расчёт из результатов моделирования; красные линии и вертикальные отрезки — оценка доверительного интервала; зелёные линии с отметками в виде косых крестов — аналитический расчёт для импульсно-пачечного случайного процесса с параметрами, оцененными по данным моделирования

На Рис. 5.10 приведены растры активности нейронной сети со случайной топологией (Рис. 5.10(a)) и «все-со всеми» (Рис. 5.10(b)) с учетом влияния астроцитов. Видно, что коррелированные во времени паттерны нейронной активности в случайной сети имеют достаточно сложную структуру. Предполагается, что *III* должна определяться характеристиками данных паттернов, которые контролируются астроцитарным воздействием (а также топологией связей сети и внешним шумовым сигналом моделируемым процессом Пуассона). В работе не изучается влияние конкретных характеристик данных паттернов, возникающих в нейронной сети со случайной топологией, на поведение величины *III*. Исследуется более простой случай.

Заметим, что простейшим видом астроцит-индуцированной коррелированной активности, воспроизводящей наблюдаемое поведение величины *III*, является «импульсно-пачечная» динамика, которая представляет собой координированные бёрсты (пачки импульсов), охватывающие всю сеть, возникающие на фоне некоррелированной во времени спонтанной импульсной активности сети. Хотя динамика случайной сети не описывается такой простой картиной, оказывается, что такую импульсно-пачечную динамику можно получить в сети типа «все со всеми», состоящей из идентичных возбуждающих нейронов (Рис. 5.10(b)). Результат оценивания *III* для такой сети показан на Рис. 5.9(b). В этом случае, как и для случайной сети, наблюдается возрастающая зависимость *III* от g_{astro} и λ .

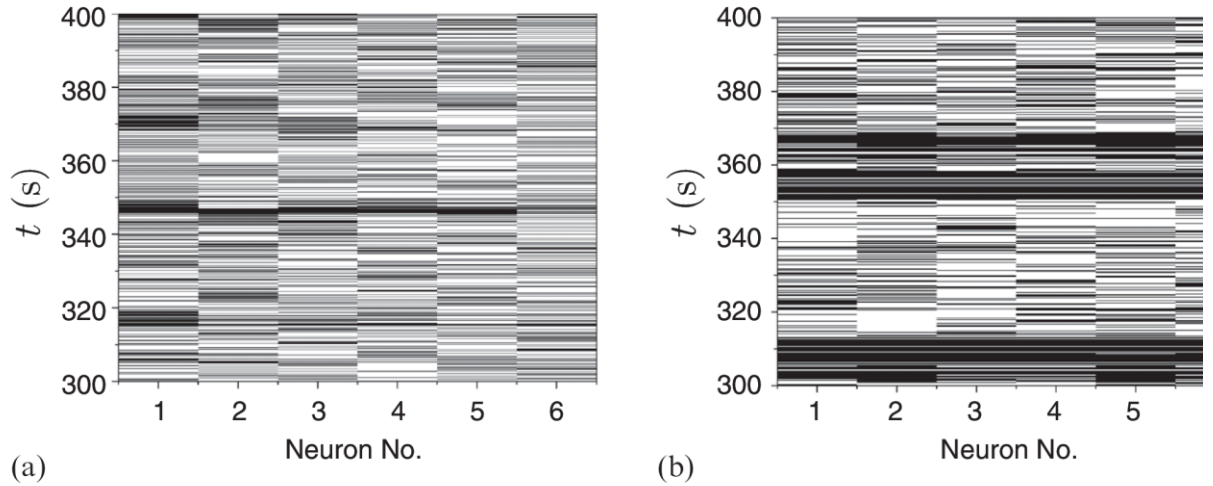


Рис. 5.10 Растры активности нейронной сети со случайной топологией связей (a) и со связями «все-со всеми» (b). $gastro=6$, $\lambda = 20$. Белый и черный цвета соответствуют 0 и 1 в бинаризованных временных рядах.

5.3.2 Аналитическое рассмотрение

Упомянутая импульсно-пачечная динамика может быть смоделирована специальным случайным процессом, который допускает аналитический расчёт *ИИ* и определяется следующим образом. В каждый момент времени состояние процесса может быть либо «пачечным» с вероятностью p_b , либо «импульсным» с вероятностью $p_s = 1 - p_b$. В случае пачечного состояния, бинарный вектор мгновенного состояния x состоит из единиц: $x = 11..1$ (что далее сокращённо записывается как $x = 1$). В случае импульсного состояния, x является случайным бинарным вектором с некоторым известным распределением вероятностей s_x . Тогда результирующие одномоментные вероятности мгновенных состояний записываются в виде

$$\begin{aligned}
 p(x \neq 1) &= p_s s_x, \\
 p(x = 1) &= p_1, \quad p_1 = p_s s_1 + p_b,
 \end{aligned}
 \tag{5.12}$$

где s_1 — вероятность спонтанного возникновения исхода $x = 1$, то есть случайного «одновременного спайка» (спайка всех нейронов внутри одного окна дискретизации времени).

Чтобы получить совместные двухмоментные вероятности для $x = \xi(t)$ и $y = \xi(t + \tau)$, рассмотрим совместный вектор состояния xu , получаемый простым объединением x и y . Импульсная активность полагается некоррелированной во времени: $s_{xy} = s_x s_y$. Временные корреляции пачечных состояний описываются матрицей вероятностей размером 2×2 с элементами p_{ss} , p_{sb} , p_{bs} , p_{bb} , представляющими собой совместные вероятности возникновения пачечного и/или импульсного состояния для x и y . Упомянутые вероятности удовлетворяют равенствам $p_{sb} = p_{bs}$ (вследствие стационарности), $p_b = p_{bb} + p_{sb}$, $p_s = p_{ss} + p_{sb}$. Заметим, что вследствие этих соотношений, все одно- и двухмоментные вероятности, описывающие возникновение пачечной активности, могут быть выражены через две величины, например через p_b и p_{bb} , или через p_b и коэффициент временной корреляции пачечной активности ϕ , определяемый соотношением $p_{sb} = p_s p_b (1 - \phi)$.

В указанных обозначениях двухмоментные совместные вероятности для xu записываются в виде

$$\begin{aligned} p(x \neq 1, y \neq 1) &= p_{ss} s_x s_y, \\ p(x \neq 1, y = 1) &= \pi s_x, \quad p(x = 1, y \neq 1) = \pi s_y, \\ p(x = 1, y = 1) &= p_{11}, \end{aligned} \tag{5.13}$$

$$\text{где } \pi = p_{ss} s_1 + p_{sb}, \quad p_{11} = p_{ss} s_1^2 + 2p_{sb} s_1 + p_{bb}.$$

Заметим, что все обозначения выше сохраняют справедливость и для любой подсистемы, с сохранением параметров пачечной активности p_b и p_{bb} (или p_b и ϕ).

Для рассмотренного импульсно-пачечного процесса выражение взаимной информации x и y сводится к

$$I(x, y) = 2(1 - s_1)\{p_s\} + 2\{p_1\} - (1 - s_1)^2\{p_{ss}\} - 2(1 - s_1)\{\pi\} - \{p_{11}\} \quad (5.14)$$

$$= J(s_1; p_b, \phi),$$

где для компактности введено обозначение $\{q\} = -q \log_2 q$. С учётом имеющихся выражений для p_1, p_{11}, π , величина взаимной информации $I(x, y)$ может рассматриваться как функция от s_1 , обозначенная выше как $J(\cdot)$, с двумя параметрами, характеризующими пачечную активность (для определённости указаны p_b и ϕ).

Семейство графиков функции $J(s_1; p_b, \phi)$ построено на Рис. 5.11, где $p_b = 0.2$, а ϕ пробегает значения от 0.1 до 0.9 с шагом 0.1. В качестве частных случаев, имеем $J(s_1 = 1) = 0$, а также $J(s_1) \equiv 0$ при любом значении s_1 , если $\phi = 0$ или $p_b = 0$. В остальных случаях $J(s_1)$ положительна и является убывающей функцией на интервале $s_1 \in [0, 1)$. Отметим, что

$$J(s_1 = 0) = 2\{p_s\} + 2\{p_b\} - \{p_{ss}\} - 2\{p_{sb}\} - \{p_{bb}\} \quad (5.15)$$

представляет собой величину взаимной информации, рассчитанную отдельно для пачечной активности без учёта спонтанной (импульсной) составляющей.

Аналитический вывод результата (5.14) не накладывает ограничений на конкретный вид распределения вероятностей S_x , описывающего импульсную активность. В частности, спайки могут быть коррелированными по пространству (между нейронами), но не по времени.

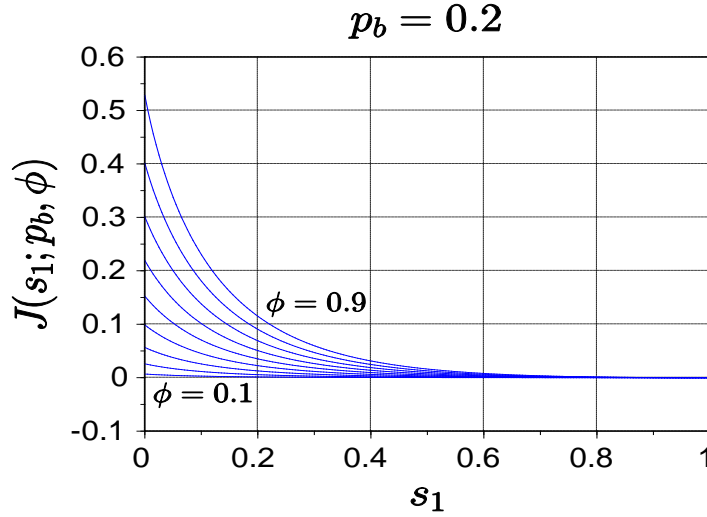


Рис. 5.11. Семейство графиков функции $J(s_1; p_b, \phi)$ при $p_b = 0.2$ и ϕ пробегающем значения от 0.1 до 0.9 с шагом 0.1

Заметим также, что выражение (5.14) применимо в равной мере к любой подсистеме A (B), если заменить s_1 на обозначение s_A (s_B), под которым понимается вероятность одновременного спонтанного спайка в подсистеме $x_A = 1$ ($x_B = 1$), с теми же значениями параметров пачечной активности. Выражение для эффективной информации (5.9) тогда переписывается в виде

$$I_{\text{eff}}(AB) = J(s_1) - J(s_A) - J(s_B). \quad (5.16)$$

Поскольку при $p_b = 0$ имеем $J(s_1) \equiv 0$, это приводит к нулевой I_{eff} , и, соответственно, нулевой III , что согласуется с результатами численного моделирования (левые панели на Рис. 5.9(a,b)), где этот случай соответствует отсутствию астроцитов ($g_{\text{astro}} = 0$).

Рассмотрим случай независимой импульсной активности, при котором $s_1 = \prod_i P_i$, где P_i — вероятность спонтанного спайка для отдельного бита (нейрона). Тогда $s_A = \prod_{i \in A} P_i$, $s_B = \prod_{i \in B} P_i$, $s_1 = s_A s_B$. Обозначая $s_A = s_1^\nu$, $s_B = s_1^{1-\nu}$, перепишем (5.15) в виде

$$I_{\text{eff}}(s_1; \nu) = J(s_1) - J(s_1^\nu) - J(s_1^{1-\nu}). \quad (5.17)$$

На Рис. 5.12 построены два семейства графиков функции $I_{\text{eff}}(s_1; \nu = 0.5)$: вверху — при $p_b = 0.2$ и ϕ пробегаящем значения от 0.1 до 0.9 с шагом 0.1 (с увеличением ϕ , максимум $I_{\text{eff}}(s_1)$ повышается); внизу — при $\phi = 0.2$ и p_b пробегаящем значения от 0.02 до 0.2 с шагом 0.02 (с увеличением p_b , корень и максимум $I_{\text{eff}}(s_1)$ сдвигаются вправо).

В качестве важных частных случаев (здесь и далее полагаем $\phi \neq 0$ и $p_b \neq 0$) имеем, во-первых, $I_{\text{eff}}(s_1 = 0) = -J(0) < 0$, что подразумевает $III < 0$; во-вторых, $I_{\text{eff}}(s_1 = 1) = 0$; в-третьих, при $\phi > 0$ функция $I_{\text{eff}}(s_1)$ имеет корень и положительный максимум в интервале $s_1 \in (0,1)$. Указанные наблюдения означают, что отсутствующая или недостаточная спонтанная импульсная активность приводит к отрицательной величине III , в то время как усиление импульсной активности делает величину III положительной. Именно такое поведение III наблюдается в численном моделировании для сети типа «все со всеми», где спонтанная импульсная активность определяется параметром λ , см. правую панель на Рис. 5.9(b). Как показывают графики на Рис. 5.12, положение корня функции $I_{\text{eff}}(s_1)$ (то есть величина порога по s_1 , при превышении которого III становится положительной) в большей мере определяется вероятностью бёрста p_b , чем коэффициентом корреляции пачечной активности ϕ .

Далее, формальный предельный переход $\nu \rightarrow +0$ приводит к $I_{\text{eff}} \rightarrow -J(s_1^\nu) < 0$. Этим фактически запрещается возможность получения положительной величины III в больших системах с импульсно-пачечной динамикой. В самом деле, частный случай разбиения, где одна подсистема состоит из одного бита (нейрона), в большой системе соответствует именно вышеупомянутому пределу.

На Рис. 5.9 дополнительно построен (полуаналитический) результат расчёта по формуле (5.16) для импульсно-пачечного процесса с параметрами,

оцененными по фактическим временным рядам, полученным из численного моделирования (в рамках предположения о независимых спайках нейронов), где в качестве разбиения AB берётся фактическое «разбиение с минимальной информацией», найденное в численном моделировании. Для сети «все со всеми» (Рис. 5.9(b)) этот результат хорошо согласуется с прямым расчётом III , чего нельзя сказать о сети со случайной топологией (Рис. 5.9(a)). В последнем случае импульсно-пачечная модель существенно недооценивает III , в частности, даёт отрицательную величину при тех параметрах, где она в действительности положительна.

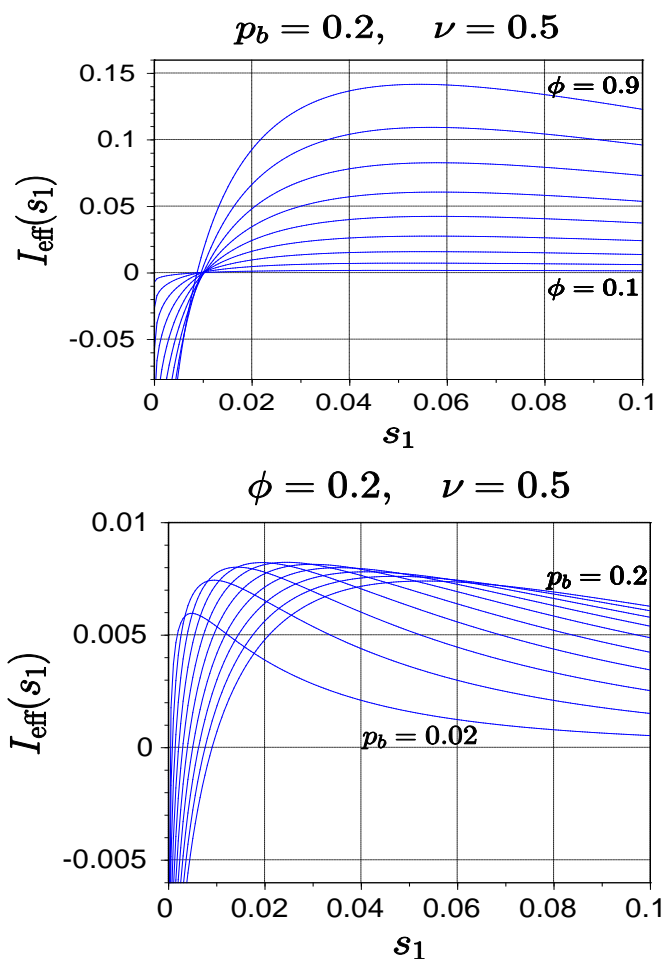


Рис. 5.12. Семейства графиков функции $I_{\text{eff}}(s_1; \nu = 0.5)$: сверху $p_b = 0.2$, ϕ пробегает значения значения от 0.1 до 0.9 с шагом 0.1; внизу $\phi = 0.2$, p_b пробегает значения от 0.02 до 0.2 с шагом 0.02.

5.3.3 Учет двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия

В случае двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия астроциты находились в возбудимом режиме $v_4=0.3$ мкМс⁻¹, $J_{PLCB}>0$ и генерация Ca^{2+} импульсов в астроцитах вызывалась изменением концентрации нейромедиатора в синапсах при активности нейронной сети. Пример временной реализации динамики концентрации Ca^{2+} в астроците индуцированной нейронной активностью приведен на Рис. 5.13.

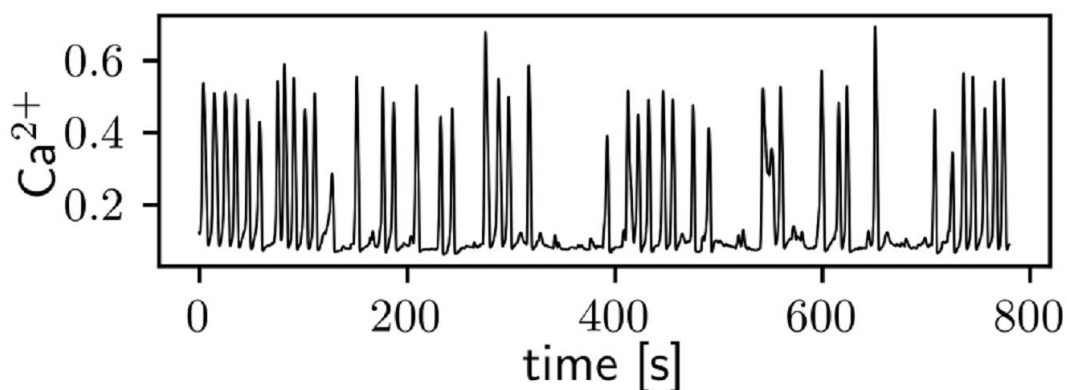


Рис. 5.13 Характерный вид временной реализации Ca^{2+} импульсов в астроцитах, индуцированных нейронной активностью.

Аналогично случаю однонаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия, влияние астроцитов на сигнализацию нейронов при учете двунаправленного взаимодействия было рассмотрено для топологий нейронных сетей «все-со-всеми» и локальных связей (только с ближайшими соседями) (Рис. 5.14). Каждый астроцит взаимодействует с одним нейроном. Астроциты в сети связаны между собой диффузионно и локально. Анализ влияния астроцитов на пространственно-временную динамику нейронной сети рассматривается далее в сравнении одно- и двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия. Степень синхронизации нейронов оценивалась с помощью параметра порядка \bar{r} . Для этого вычислялась мгновенная фаза импульса:

$$\theta(t) = 2\pi k + 2\pi \frac{t-t_k}{t_{k+1}-t_k}, \quad (5.18)$$

Где t_k момент генерации импульса. Мгновенная синхронизация $r(t)$ определялась как

$$r(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j} \right|, \quad (5.19)$$

Где θ_j обозначает мгновенную фазу каждого нейрона $j=1, \dots, N$. Параметр порядка $\bar{r} = \langle r(t) \rangle$ обозначает средний по времени уровень корреляции нейронной активности. При асинхронной активности $\bar{r} = 0$, при полной синхронизации в нейронной сети $\bar{r} = 1$.

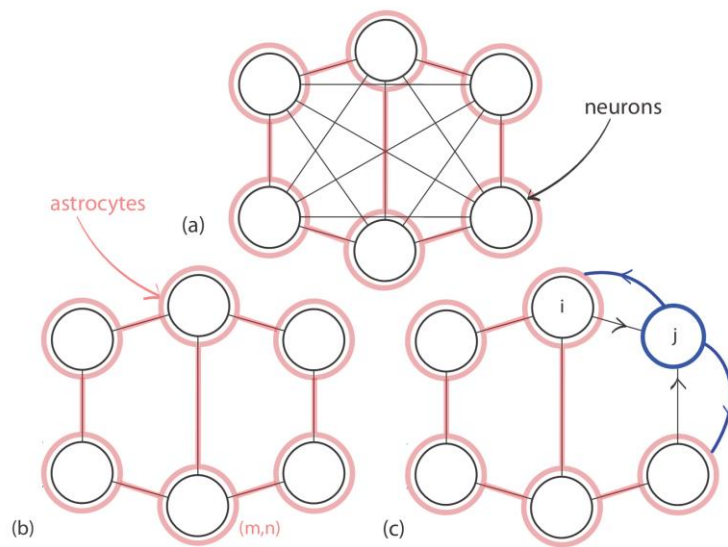


Рис. 5.14 Топологии нейрон-астроцитарных сетей: (а) шесть возбуждающих нейронов со связями «все-со-всеми»; (б) шесть возбуждающих нейронов связанные только с ближайшими соседями (локальные связи); (с) пять возбуждающих нейронов и один тормозный локально связанные между собой. Каждый астроцит взаимодействует с одним нейроном. Астроциты в сети связаны между собой диффузионно и локально.

Для анализа влияния астроцитарной модуляции синаптической передачи на синхронизацию нейронной сети вычислялась зависимость параметра порядка, \bar{r} ,

от силы астроцитарного воздействия. Для случая однонаправленного воздействия астроцитов на нейроны, усиление астроцитарного воздействия приводит к увеличению параметра порядка до $\bar{r} = 0.51$ (Рис. 5.15(a)). Дальнейшее увеличение параметра g_{astro} не приводит к усилению синхронизации, поскольку интервалы времени в течении которых нейроны синхронизованы определяются характерными временами периодических Ca^{2+} колебаний в астроцитах (Рис. 5.7) и не зависят от активности нейронов.

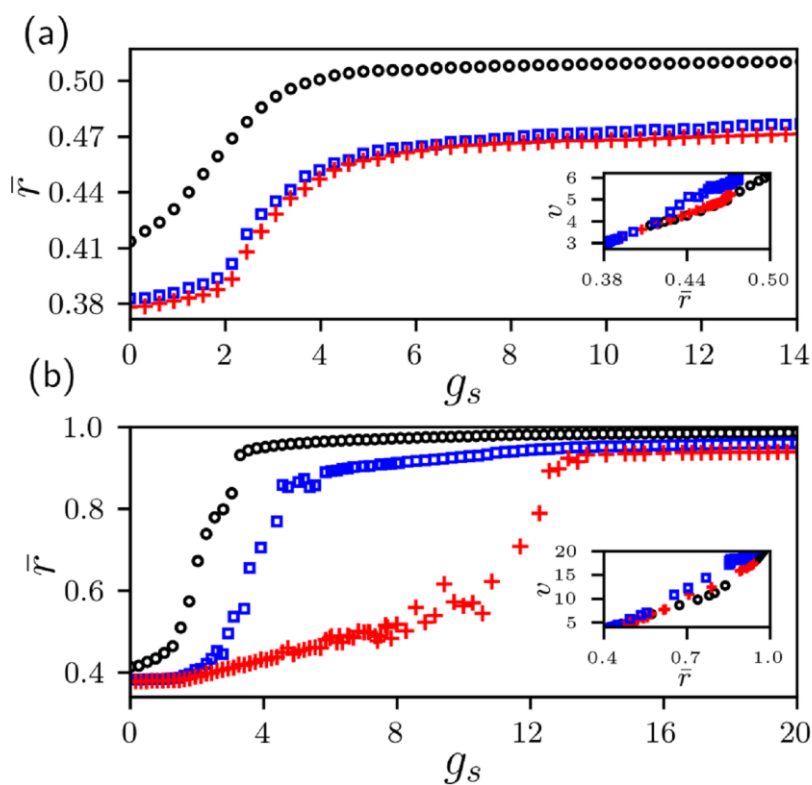


Рис. 5.15 Зависимость параметра порядка, \bar{r} , в нейронной сети от силы астроцитарного воздействия, g_{astro} , на синаптическую передачу для (a) однонаправленного и (b) двунаправленного взаимодействия. Вставки показывают зависимость средней частоты генерации в нейронном ансамбле от параметра порядка. Черный цвет соответствует топологии связей «все-со-всеми» (Рис. 5.14(a)); синий - локальной топологии связей (Рис. 5.14(b)); красный - локальной топологии связей и присутствие тормозного нейрона Рис. 5.14(c).

Двунаправленное нейрон-астроцитарное взаимодействие приводит к существованию в системе положительной обратной связи: астроцит-индуцированное усиление синаптической связи приводит к повышению частот генерации нейронов, что в свою очередь приводит к повышению Ca^{2+} активности в астроцитах. В этом случае усиление астроцитарного воздействия может вызвать полную синхронизацию в нейронном ансамбле, $\bar{r} = 1$ (Рис. 5.15(b)). Причем необходимое значение астроцитарного влияния для возникновения синхронизации в нейронном ансамбле зависит как от топологии связей, так и от наличия тормозных нейронов в сети. Топология связей «все-со-всеми» облегчает достижение синхронизации в системе по сравнению с архитектурой локальных связей. Синхронизация в сети с тормозным нейроном достигается при самых больших значениях параметра g_{astro} по сравнению с другими рассматриваемыми случаями. Тормозное воздействие приводит к уменьшению частот генерации некоторых нейронов в сети и приводит к уменьшению Ca^{2+} активности во взаимодействующих с ними астроцитах, что в свою очередь требует усиления астроцитарного воздействия на синаптическую передачу для достижения синхронизации в сети. Полученные результаты свидетельствуют о том, что астроциты, интегрируя нейронную активность в форме медленных изменений уровня внутриклеточного ИТФ, способны динамически координировать сигнализацию нейронов за счет генерации Ca^{2+} импульсов и высвобождения глутаминергических глиотрансмиттеров. На Рис. 5.16 показаны растры активности в нейрон-астроцитарной сети в случае топологии «все-со-всеми». Нейронная сигнализация приводит к увеличению уровня нейромедиаторов и повышению концентрации ИТФ в астроцитах. Медленная динамика ИТФ индуцирует генерацию Ca^{2+} берстов и импульсов в астроцитарной сети (Рис. 5.16(b)), что приводит к возникновению эпизодов полной синхронизации в нейронной сети, определяемую по значению величины r .

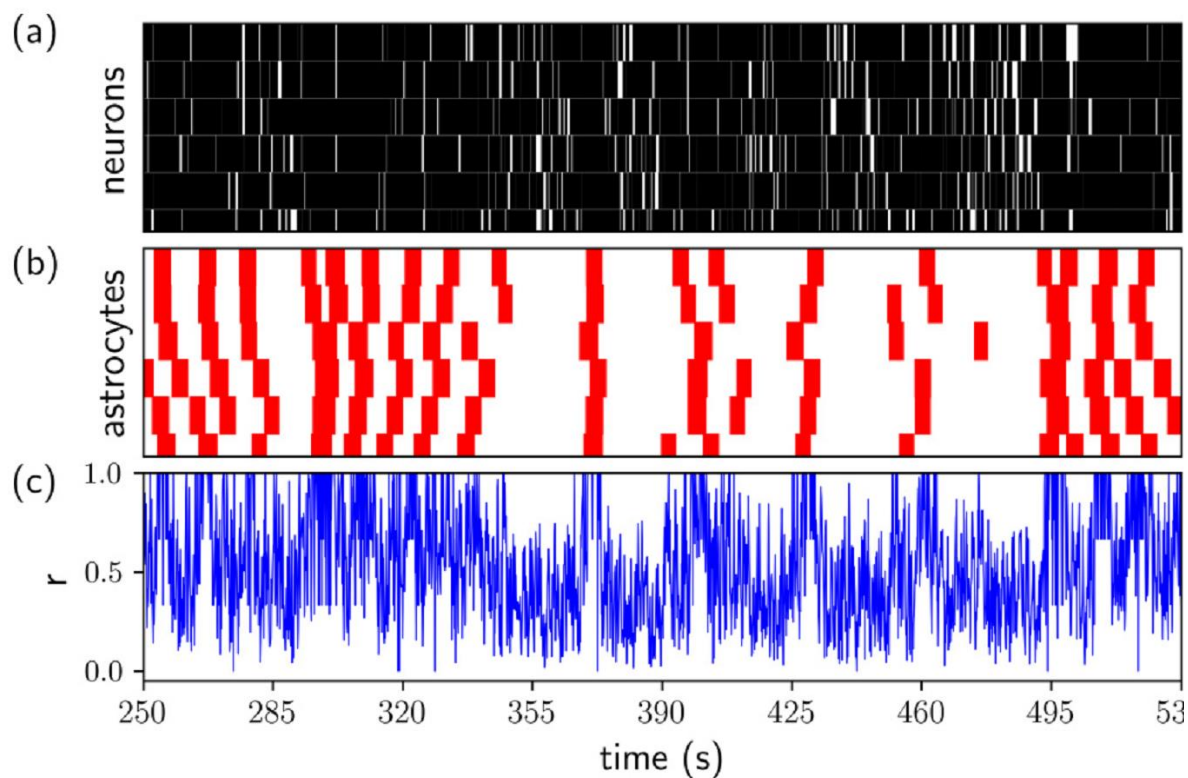


Рис. 5.16 Растры активности в двунаправленно взаимодействующих (а) нейронной и (б) астроцитарной сетях в случае топологии «все-со всеми». (с) Зависимость величины мгновенной синхронизации нейронов, r (5.19), от времени.

Зависимости величины III от силы астроцитарного воздействия на синаптическую передачу, g_{astro} , и от величины задержки, τ , используемой для расчета III (5.11) показаны на Рис. 5.17. При сравнении Рис. 5.17(а) и Рис. 5.17(б) можно видеть, что наличие обратной связи нейронов на астроциты приводит к значительному увеличению величины III для всех исследуемых топологий сети (Рис. 5.14(а,б,с)). Кроме того, показано существование двух пиков величины III , соответствующих величинам задержки $\tau=2, 20$ мс (Рис. 5.18). Данные величины задержек указывают на то, что III в нейрон-астроцитарных ансамблях обусловлена импульсно-пачечной динамикой. В частности, первый пик III на временах передачи импульсов между нейронами

является результатом наличия интеграции краткосрочной информации из прошлых состояний системы.

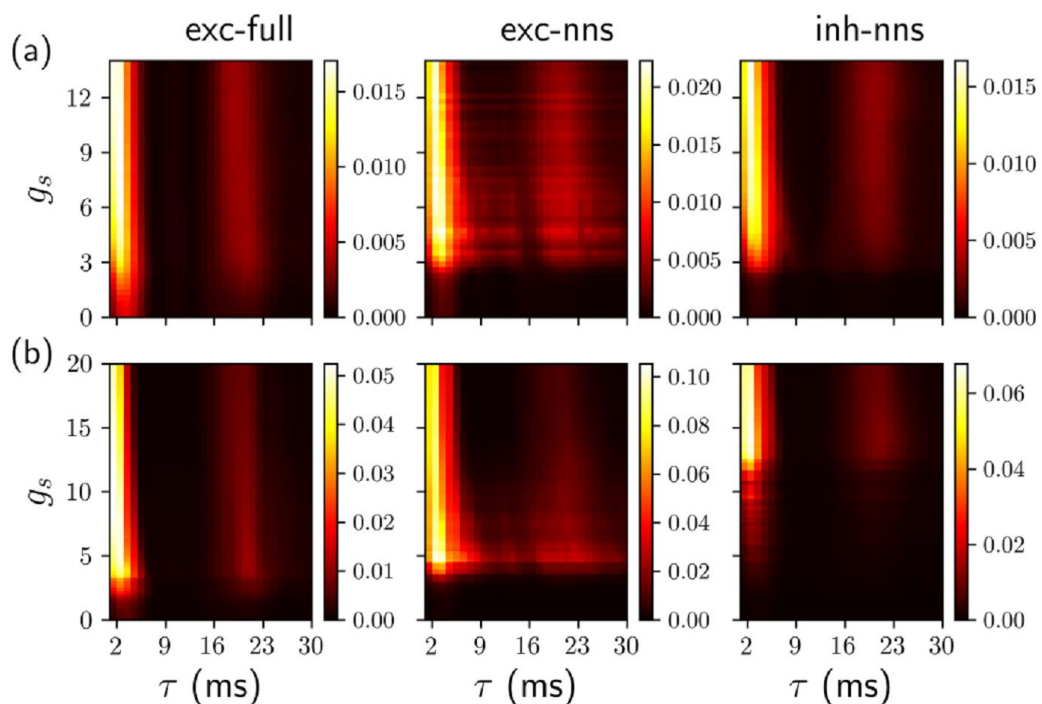


Рис. 5.17 Двухпараметрические диаграммы зависимости величины III от силы астроцитарного воздействия на синаптическую передачу, g_{astro} , и от величины задержки, τ , используемой для расчета III для случаев (а) однонаправленного и (б) двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия для трех разных топологий сети (слева направо для сетей все со всеми, с локальными связями, с локальными связями и тормозным нейроном Рис. 5.14(a,b,c), соответственно).

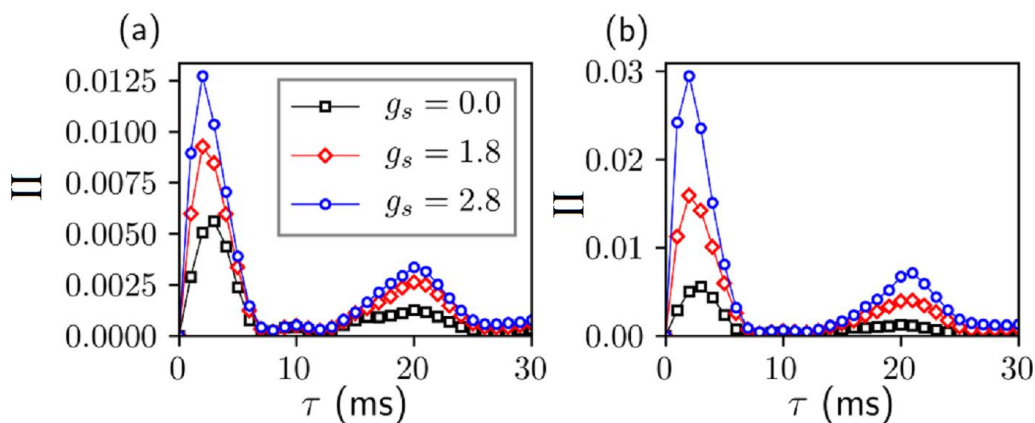


Рис. 5.18 Зависимость величины III от силы астроцитарного воздействия на синаптическую передачу, g_{astro} , и от величины задержки, τ , используемой для расчета III для случаев (а) однонаправленного и (б) двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия для сети все со всеми.

Второй пик III соответствует временам пачек импульсов и корреляции между паттернами активности. Усиление астроцитарного воздействия приводит к увеличению пиков III (Рис. 5.18). Были посчитаны зависимости величин III (5.11), эффективной информации, I_{eff} , (5.10) и взаимной информации I_{AB} , (5.9) от силы астроцитарного воздействия на синаптическую передачу в случаях одно- (Рис. 5.19(a,b,c)) и двунаправленного (Рис. 5.19(d,e,f)) нейрон-астроцитарного взаимодействия. Показано, что величины данных мер информации больше в сети с двунаправленным взаимодействием по сравнению с однонаправленным. Важно отметить, что поведение мер информации при увеличении воздействия астроцитов на синаптическую передачу повторяет поведение параметра порядка в нейронной сети (Рис. 5.15).

5.4 Выводы и результаты

Итак, в рамках данной задачи установлено, что возникновение положительной величины III в нейрон-астроцитарных ансамблях является результатом кооперативного действия, с одной стороны, спонтанной (некоррелированной во времени) импульсной активности, и с другой стороны — обусловленной астроцитами координированной динамики нейронов. Аналитический результат, полученный для модельного импульсно-пачечного случайного процесса, качественно и количественно описывает поведение величины III в сети из идентичных возбуждающих нейронов со связями «все со всеми» (Рис. 5.9(b)). Возрастающая зависимость величины III от параметра нейрон-астроцитарного взаимодействия g_{astro} и от интенсивности спонтанной импульсной активности, управляемой параметром λ , также наблюдается в

широком диапазоне параметров и в более реалистичной модели сети со случайными связями, содержащей как возбуждающие, так и тормозные синапсы (Рис. 5.9(a)). Более того, снижение параметра λ в случайной сети, в отличие от сети «все со всеми», не приводит к отрицательной величине III .

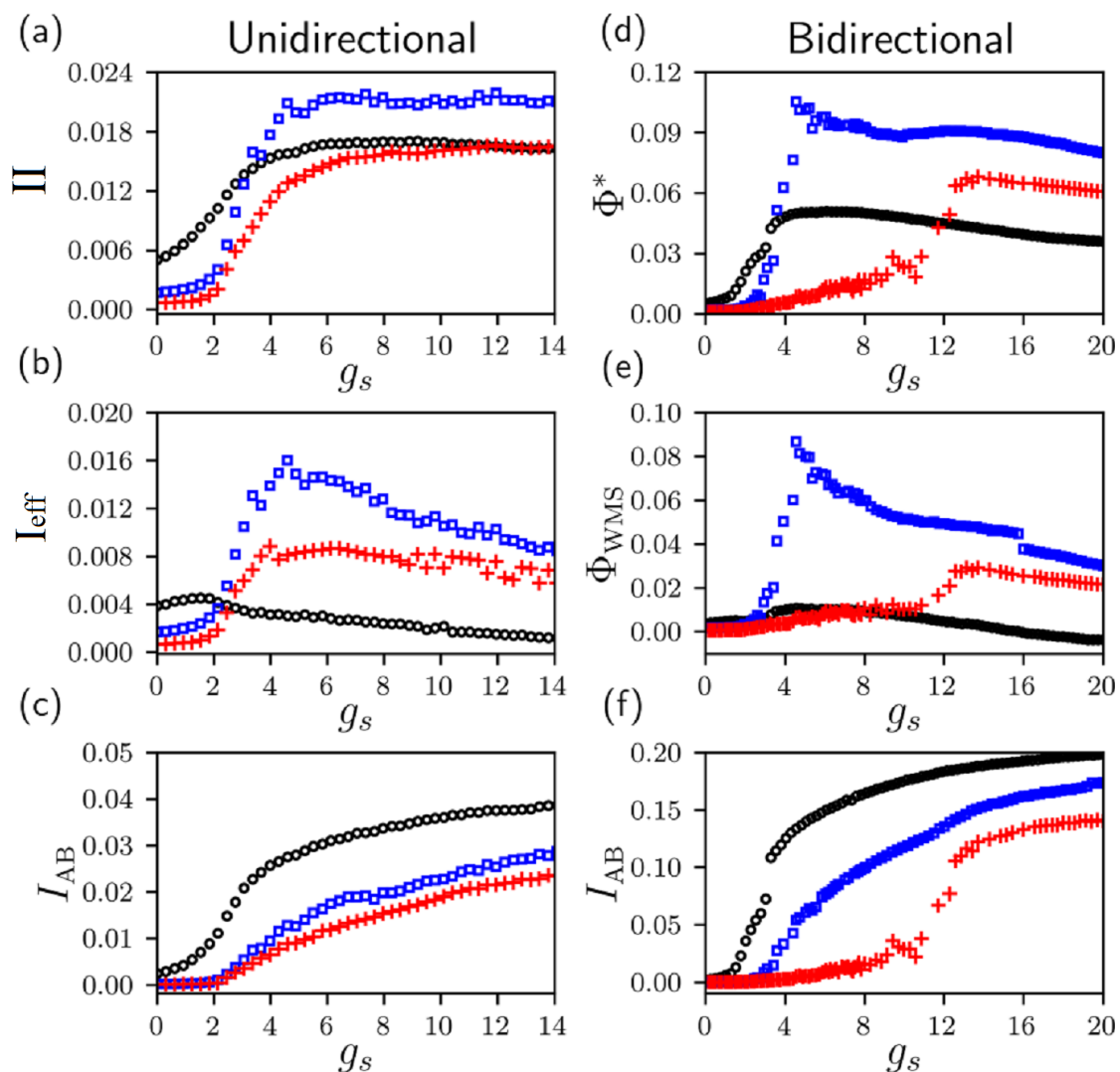


Рис. 5.19 Зависимости величин III (5.11), эффективной информации, I_{eff} , (5.10) и взаимной информации I_{AB} , (5.9) от силы астроцитарного воздействия на синаптическую передачу для случаев (a,b,c) однонаправленного и (d,e,f) двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия.

В этом смысле, менее тривиальная динамика случайной сети оказывается даже более предпочтительной для возникновения положительной величины *III*, чем простая импульсно-пачечная динамика сети «все со всеми». Это можно объяснить более широким набором картин астроцитарно-обусловленной пространственно-временной динамики случайной сети, в сравнении с простыми координированными бёрстами сети «все со всеми». На основании этого наблюдения можно выдвинуть гипотезу, что сети с нетривиальной динамикой могут снять ограничение на размер системы, которое было предсказано выше для импульсно-пачечной динамики. Это означает возможность возникновения положительной величины *III* в больших нейрон-астроцитарных сетях, обусловленной именно действием астроцитов. Данное утверждение согласуется с общей гипотезой, что наличие астроцитов может быть принципиальным для возникновения сложной коллективной динамики в мозге.

Распространение данного исследования на большие системы в настоящее время ограничено вычислительной сложностью прямого расчёта *III*, которая растёт экспоненциально с увеличением размера системы. Для преодоления этого ограничения могут оказаться перспективными известные методы оценивания энтропии по недостаточным эмпирическим данным (Archer et al., 2013), однако применение таких методов потребует их предварительной валидации для данной задачи.

В пятой главе диссертационной работы получены следующие основные результаты:

Показано, что в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей влияние астроцитов приводит к возникновению коррелированных во времени паттернов нейронной активности, обусловленных астроцит-зависимым

усилением синаптического взаимодействия между нейронами на временных масштабах астроцитарной динамики.

Установлено, что в модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей пространственное кодирование активности нейронной сети, обусловленное сетью астроцитов, увеличивает интегрированную информацию в нейронной сети.

ГЛАВА 6. Тестирование разработанных клеточно-сетевых биофизических моделей для примеров нейронных сетей

6.1 Функциональная модель кратковременной памяти

Результаты данного раздела опубликованы в статьях (Gordleeva, Lotareva et al., 2019; Gordleeva et al., 2021).

Традиционный взгляд на биофизические механизмы формирования кратковременной (оперативной) памяти (КП) предполагает, что информация хранится в постоянной колебательной активности нейронов, которая возникает через активацию стабильных нейронных контуров в сети (аттракторов). Однако, недавние экспериментальные исследования кортикальной активности млекопитающих во время выполнения заданий на КП выявили, что информация может храниться в форме берстовой активности. На основании этого возникли альтернативные подходы к изучению процессов формирования КП, основанные на механизмах кратковременной синаптической пластичности. Опираясь на результаты полученные в четвертой и пятой главах диссертации, в данной главе проверяется гипотеза о том, что астроцитарная модуляция синаптической передачи может являться одним из механизмов формирования кратковременной памяти.

Введение

КП представляет собой систему для кратковременного хранения и оперативной обработки информации, обеспечивающую целенаправленное действие и принятие решений. КП занимает центральное место в процессе организации когнитивных функций у людей и животных (Baddeley, 1986; Conway et al., 2003; Baddeley, 2012). У приматов визуальная КП изучается при выполнении задач отложенного сравнения с образцом (delayed match-to-sample task). Данная задача заключается в предъявлении изображения (стимул-образца),

которое испытуемый должен удерживать в памяти в течение нескольких секунд (Miller et al., 1996). После предъявления образца через некоторую паузу (период задержки), предъявлялись тестовые изображения, и испытуемый должен был определить, совпадает ли тест с образцом. Электрофизиологические исследования нейронной активности в префронтальной коре обезьян во время выполнения заданий отложенного сравнения с образцом показали, что некоторые нейроны проявляли постоянную, стимул-специфичную активность в течение периода задержки (Fuster, Alexander, 1971; Funahashi et al., 1989; Barak et al., 2010; Shafi et al., 2007; Funahashi, 2017). Данная активация нейронов префронтальной коры в течении нескольких секунд считается нейронным коррелятом РП (Goldman-Rakic, 1995; Constantinidis et al., 2018).

Традиционные теоретические концепции формирования КП предполагают, что элемент информации храниться в устойчивой генерации потенциалов действия нейронами в течении всего периода выполнения задачи, которая возникает в результате активации стабильных нейронных контуров в сети (аттракторов) (Hopfield, 1982; Wang, 2001; Wimmer et al., 2014; Zylberberg, Strowbridge, 2017; Chaudhuri, Fiete, 2016). Такие парадигмы предполагают, что генерация постоянной активности может быть результатом внутренних свойств нейронов (возникновением бистабильности в динамическом режиме нейрона, посредством существования потенциал-зависимых ионных токов (Kass, Mintz, 2005), и индуцированные работой Ca^{2+} токов долговременные изменения свойств возбудимости мембраны нейронов (Fransen et al., 2006)), или может поддерживаться поступающими на вход нейрона импульсами с окружающей нейронной сети прямой (Ganguli, Latham, 2009; Goldman, 2009) или рекуррентной (Kilpatrick et al., 2013; Кулаков и др., 2002) архитектуры. В таких моделях вызов стимула из памяти невозможен из равновесного неактивного состояния нейронной сети. В моделях КП, основанных на циклических

переключениях активации нейронных контуров, небольшие изменения структуры сети разрушают устойчивость активности. Кроме того, форма хранения информации в постоянной активности на протяжении периода задержки энергетически невыгодна для нейронов из-за высокой метаболической ценности генерации потенциалов действия (Attwell, Laughlin, 2001). Поэтому в последнее время гипотеза о хранении информации в устойчивой нейронной активности подвергается критике (Lundqvist et al., 2018).

Недавние экспериментальные исследования на грызунах и приматах, показывают, что в течение периода задержки наблюдается не постоянная генерация потенциалов действия каждым нейроном, а последовательное переключение активности между нейронами (Fujisawa et al., 2008; Runyan et al. al., 2017; Park et al., 2019; Ozdemir et al., 2020; Lundqvist et al., 2016). Данный факт позволяет предположить, что нейронная сеть префронтальной коры может поддерживать КП на основе динамически изменяющейся активности нейронов. Несмотря на значительный прогресс достигнутый в понимании нейрофизиологических механизмов функционирования КП (D'Esposito, Postle, 2015; Zylberberg, Strowbridge, 2017), научные дискуссии о механизмах нейронной активности в течение периода задержки активно продолжаются в настоящее время (Constantinidis et al., 2018; Sreenivasan, D'Esposito, 2019). Последние годы одной из признанных и экспериментально обоснованных гипотез клеточного механизма КП является синаптическая пластичность (Tsodyks, Markram, 1997; Wang et al., 2006b; Hempel et al., 2000; Эрикссон и др., 2010). Были предложены новые альтернативные теоретические парадигмы КП на основе моделей синаптической пластичности (Mongillo et al., 2008; Manohar et al., 2019; Barak, Tsodyks, 2014; Koutsikou et al., 2018). В данных моделях элементы памяти сохраняются в стимул-специфичных паттернах синаптических весов в нейронной сети. Модели КП на основе синаптической пластичности не

требуют постоянной генерации потенциалов действия нейронами в течение всего времени выполнения заданий на память, что делает их надежными и более метаболически эффективными. Синаптические модели КП позволяют считывать и поддерживать уже хранящиеся в памяти элементы информации, поддерживаемые синаптической структурой связей, а также обрабатывать и запоминать новые объекты, (Mongillo et al., 2008; Lundqvist et al., 2011; Mi et al., 2017; Fiebig, Lansner, 2016; Sandberg et al., 2003).

Опосредованная действием глиотрансмиттеров астроцитарная синаптическая модуляция может длиться от десятка секунд (Jourdain et al., 2007; Perea et al., 2014) до десятка минут (Perea and Araque, 2007; Navarrete et al., 2012; Stellwagen and Malenka, 2006), модулируя как кратковременную, так и долговременную синаптические пластичности. Совпадение характерных временных масштабов синаптической модуляции, опосредованной астроцитами, и времен функционирования КП позволяет выдвинуть гипотезу о возможном участии астроцитов в механизмах КП. В частности, недавние исследования *in vivo* показали участие астроцитов в синхронизации активности нейронной сети коры головного мозга (Takata et al., 2011; Chen et al., 2012; Perea et al., 2014; Paukert et al., 2014), а также в когнитивных функциях и поведении (Sardinha et al., 2017; Poskanzer, Yuste, 2016). Экспериментальные данные показывают, что патология астроцитов в средней префронтальной коре ухудшает КП (Lima et al., 2014), а увеличение плотности астроцитов в префронтальной коре улучшает КП (Luca et al., 2020). Экспериментально показано, что высвобождение глиотрансмиттеров из астроцитов в гиппокампе влияет на производительность и нарушения КП (Robin et al., 2018; Han et al., 2012). Несмотря на многочисленные экспериментальные данные о роли астроцитов в модуляции синаптической передачи сигналов в нейронной сети, участие астроцитов в процессах обработки

информации и обучения все еще является предметом обсуждения (Kastanenka et al., 2019).

Актуальность понимания нейрофизиологических процессов функционирования КП, проблема поиска альтернативных механизмов КП и экспериментальные доказательства вовлечения астроцитов в процессы обработки информации, способствовали формированию гипотезы об участии астроцитарной модуляции синаптической передачи в механизмах формирования КП. В частности, усиление возбуждающих синапсов, вызванное высвобождением глутамата из астроцитов вследствие повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (Fellin et al., 2004; Chen et al., 2012; Perea and Araque, 2007; Navarrete, Araque, 2008, 2010) может играть роль в организации КП. Для проверки данной гипотезы, опираясь на результаты полученные в четвертой и пятой главах диссертации, на основе существующих экспериментальных данных была предложена и исследована феноменологическая модель нейрон-астроцитарной сети, способная кратковременно хранить информацию.

Несмотря на многочисленные модели, описывающие влияние астроцитов на передачу сигналов в нейронных сетях (Oschmann et al., 2018), есть всего несколько теоретических исследований роли астроцитарной модуляции синаптической передачи в процессах формирования памяти. В работе (Shen, Wilde, 2007) были продемонстрированы одни из первых результатов феноменологического моделирования взаимодействия нейронной сети Хопфилда, астроцитов и цереброваскулярной активности. В работах (Tewari, Parpura, 2013; Wade et al. 2011) изучается влияние двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия в небольших нейрон-астроцитарных ансамблях на координацию нейронной активности и обучение. Процессы самовосстановления связей в спайковой нейрон-астроцитарной сети с новым

правилом обучения, основанным на пластичности, зависящей от времени генерации импульсов, исследованы в работе (Liu et al., 2019).

6.1.1 Модель нейрон-астроцитарной сети

На основании результатов, полученных в четвертой и пятой главах диссертации, была предложена модель нейрон-астроцитарной сети, способная кратковременно хранить информацию. Модель состоит из двух взаимодействующих слоев: нейронной и астроцитарной сетей. Схема модели представлена на Рис. 6.1.

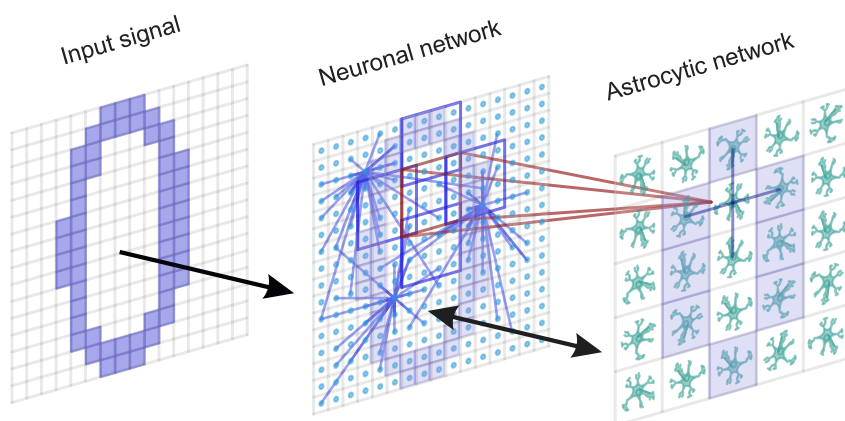


Рис. 6.1. Топология нейрон-астроцитарной сети. Нейрон-астроцитарная сеть состоит из двух взаимодействующих слоев: слоя нейронной сети и слоя астроцитов. Нейронная сеть размером $W \times H$ (79×79) состоит из синаптически связанных возбуждающих нейронов, моделируемых нейронами Ижикевича. Нейроны в сети связаны случайным образом. Астроцитарная сеть состоит из диффузно связанных астроцитов размером $M \times N$ (26×26). Каждый астроцит связан с нейронным ансамблем из $N_a=16$ нейронов размером 4×4 (красный прямоугольник) с перекрытием в один ряд (фиолетовые прямоугольники).

Нейронная сеть

Нейронная сеть представляет собой решетку размерности 79×79 , в узлах которой расположены синаптически связанные нейроны. Несмотря на то, что

было показано, что баланс торможения и возбуждения играет важную роль в стабилизации КП и может влиять на емкость КП (Barak, Tsodyks, 2014), для исследования свойств астроцит-индуцированной модуляции возбуждающей синаптической передачи в нейронной сети префронтальной коры в разработанной модели учитывается только возбуждающая синаптическая передача. Для увеличения вычислительной эффективности описания динамики мембранного потенциала нейрона использовалась редуцированная модель Ижикевича (Izhikevich, 2003):

$$\begin{aligned} \frac{dV^{(i,j)}}{dt} &= 0.04V^{(i,j)^{(2)}} + 5V^{(i,j)} - U^{(i,j)} + 140 + I_{app}^{(i,j)} + I_{syn}^{(i,j)}; \\ \frac{dU^{(i,j)}}{dt} &= a(bV^{(i,j)} - U^{(i,j)}); \\ \text{if } V^{(i,j)} &\geq 30 \text{ mV, then } \begin{cases} V^{(i,j)} \leftarrow c \\ U^{(i,j)} \leftarrow U^{(i,j)} + d, \end{cases} \end{aligned} \quad (6.1)$$

где индексы $i = 1, \dots, 79, j = 1, \dots, 79$ соответствуют номеру нейрона в сети, мембранный потенциал V указан в мВ, а время t в мс. Приложенные токи $I_{app}^{(i,j)}$ моделируют входной сигнал. Каждый нейрон в сети связан с $N_{in}^{(i,j)}$ пресинаптическими нейронами. Суммарный синаптический ток, формируемый на постсинаптическом нейроне, описывается следующим уравнением:

$$I_{syn}^{(i,j)} = \sum_{k=1}^{N_{in}^{(i,j)}} \frac{g_{syn}^{(i,j)}(E_{syn} - V^{(i,j)})}{1 + \exp\left(\frac{V_{pre}^k}{k_{syn}}\right)}, \quad (6.2)$$

где синаптический реверсивный потенциал для возбуждающих синапсов $E_{syn} = 0$, V_{pre} обозначает мембранный потенциал пресинаптического нейрона, а параметр $g_{syn}^{(i,j)}$ определяет синаптический вес и описывается с помощью уравнения:

$$g_{syn}^{(i,j)} = \eta + v_{Ca}^{(m,n)}, \quad (6.3)$$

где η константа, а параметр v_{Ca} определяет астроцитарную модуляцию данного синапса астроцитом (m,n) . В модель нейронной сети не включены механизмы синаптической пластичности, поскольку исследуется исключительно роль модуляции синаптической передачи, вызванной астроцитами. Также для простоты пренебрегается аксональными и синаптическими задержками. Каждый нейрон взаимодействует с $N_{out} = 40$ постсинаптическими нейронами. Топология синаптических связей в нейронной сети задавалась случайной с вероятностью, распределенной по экспоненциальному закону от расстояния между элементами:

$$f_R(r) = \begin{cases} \lambda \exp(-\lambda r), & r \geq 0, \\ 0, & r < 0. \end{cases} \quad (6.4)$$

где расстояние между нейронами, r , определяются по экспоненциальному распределению $f_R(r)$, а углы ϕ выбираются из равномерного распределения в диапазоне $[0; 2\pi]$. Таким образом, координаты постсинаптических нейронов вычисляются следующим образом:

$$[x_{post} = x_{pre} + r \cos(\phi)], [y_{post} = y_{pre} + r \sin(\phi)], \quad (6.5)$$

где x_{pre}, y_{pre} обозначают координаты пресинаптического нейрона, x_{post}, y_{post} - координаты постсинаптических нейронов. Координаты выбираются повторно в случае дублирования соединения. Параметры модели нейронной сети приведены в Таблице 6.1.

Таблица 6.1. Параметры нейронной сети (Izhikevich, 2003)

Параметр	Описание параметра	Значение
$W \times H$	размер нейронной сети	79×79
a	параметр восстановления переменной	0.1
b	чувствительность переменной восстановления к подпороговым колебаниям мембранного потенциала	0.2

c	значение мембранного потенциала после генерации потенциала действия	-65mV
d	значение переменной восстановления после генерации потенциала действия	2
η	синаптический вес без астроцитарного влияния	0.025
E_{syn}	синаптический реверсивный потенциал	0mV
k_{syn}	наклон функции синаптической активации	0.2mV
N_{out}	количество выходных связей для каждого нейрона	40
λ	показатель экспоненциального распределения расстояний синаптических связей	5

Астроцитарная сеть

Астроцитарная сеть представляет собой квадратную решетку размерности 26×26 (Рис. 6.1), в узлах которой находятся диффузионно-связанные между собой астроциты, моделируемых уравнениями Уллаха (Ullah et al., 2006) (1.1-1.15):

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]^{(m,n)}}{dt} &= J_{ER}^{(m,n)} - J_{pump}^{(m,n)} + J_{leak}^{(m,n)} + J_{in}^{(m,n)} - J_{out}^{(m,n)} + diff_{Ca}^{(m,n)}, \\ \frac{dh^{(m,n)}}{dt} &= a_2 \left(d_2 \frac{IP_3^{(m,n)} + d_1}{IP_3^{(m,n)} + d_3} (1 - h^{(m,n)}) - [Ca^{2+}]^{(m,n)} h^{(m,n)} \right) \quad (6.6) \\ \frac{dIP_3^{(m,n)}}{dt} &= \frac{IP_3^* - IP_3^{(m,n)}}{\tau_{IP_3}} + J_{PLC\delta}^{(m,n)} + J_{glu}^{(m,n)} + diff_{IP_3}^{(m,n)}, \end{aligned}$$

где индексы $m=1, \dots, 26, n=1, \dots, 26$ обозначают номер астроцита в сети. Все обозначения модели (6.6) совпадают с обозначениями модели кальциевой динамики в изолированном астроците (1.1-1.15) рассматриваемой в первой главе диссертации.

Токи $diff_{Ca}$ и $diff_{IP_3}$ описывают диффузию ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ через щелевые контакты между астроцитами в сети и выражаются аналогично (5.3):

$$\begin{aligned} diff_{Ca}^{(m,n)} &= d_{Ca}(\Delta[Ca^{2+}])^{(m,n)}; \\ diff_{IP_3}^{(m,n)} &= d_{IP_3}(\Delta IP_3)^{(m,n)}; \end{aligned} \quad (6.7)$$

где параметры d_{Ca} и d_{IP_3} описывают скорости диффузии Ca^{2+} и ИТФ, соответственно. Экспериментально установлено, что существует небольшое перекрытие пространственных территорий, занимаемых отдельными астроцитами в коре головного мозга (Halassa et al., 2007). Поэтому в модели астроцитарной сети клетки связаны между собой локально. Каждый астроцит диффузно связан с четырьмя ближайшими соседями. $(\Delta[Ca^{2+}])^{(m,n)}$ и $(\Delta IP_3)^{(m,n)}$ - дискретные операторы Лапласа:

$$\begin{aligned}
 (\Delta[Ca^{2+}])^{(m,n)} &= ([Ca^{2+}]^{(m+1,n)} + [Ca^{2+}]^{(m-1,n)} + [Ca^{2+}]^{(m,n+1)} \\
 &+ [Ca^{2+}]^{(m,n-1)} - 4[Ca^{2+}]^{(m,n)}); \text{diff}_{IP_3}^{(m,n)} \\
 &= d_{IP_3}(\Delta IP_3)^{(m,n)};
 \end{aligned} \tag{6.8}$$

В соответствии с экспериментальными данными, в модели предполагается, что коннексины астроцитарных щелевых контактов Sx43 менее проницаемы для Ca^{2+} , чем для ИТФ. Астроциты в коре контактируют в среднем с 4-8 сомами нейронов и 300-600 дендритами (Halassa et al., 2007). Кортикальный астроцит имеет сложную разветвленную структуру тонких перисинаптических отростков, которые покрывают большую часть мембран нейронов в пределах их досягаемости (Allen, Eroglu, 2017). Экспериментально *in vivo* показано, что сенсорная стимуляция вызывает генерацию быстрых локальных Ca^{2+} импульсов в тонких отростках астроцитов в ответ на локальную синаптическую активность в нейронной сети в коре головного мозга (Stobart et al., 2018; Takata et al., 2011; Wang et al., 2006a). Пространственно-временная интеграция локальных Ca^{2+} событий в структуре астроцитарных отростков приводит к формированию глобального генерализованного Ca^{2+} события, захватывающего всю клетку. В свою очередь, такое повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} приводит к выбросу gliotransmitters, влияющих на синаптическую передачу на территории занимаемой данным астроцитом (Henneberger et al., 2010; Bekar et al.,

2008; Araque et al., 2014). В модели каждый астроцит взаимодействует с ансамблем N_a нейронов размерности 4×4 с перекрытием в один ряд (Рис. 6.1). Таким образом, астроцит интегрирует и модулирует уникальный объем синаптической активности. Для простоты в модели пренебрегается детальным описанием процесса пространственно-временной интеграции локальных сигналов Ca^{2+} в морфологической структуре астроцитов, подробно рассмотренный в третьей главе диссертации. Двухнаправленное нейрон-астроцитарное взаимодействие описывается аналогично подходу предложенному в пятой главе диссертации (5.5-5.7). Динамика внеклеточной концентрации глутамата, G , высвобождаемого пресинаптическими пирамидными нейронами при генерации потенциалов действия, в синаптической щели описывается следующим уравнением аналогично (5.6):

$$\frac{dG^{(i,j)}}{dt} = -\alpha_{glu}G^{(i,j)} + k_{glu}\Theta(V^{(i,j)} - 30mV), \quad (6.9)$$

где параметр α_{glu} определяет скорость захвата глутамата из внеклеточного пространства, k_{glu} - эффективность высвобождения, Θ - ступенчатая функция Хевисайда, а $V^{(i,j)}$ - мембранный потенциал соответствующего пресинаптического нейрона (i, j). Связывание глутамата с mGluRs на плазматической мембране астроцита индуцирует производство ИТФ. Данный процесс описывается током J_{glu} (6.6) и моделируется как прямоугольный импульс с фиксированными амплитудой, A_{glu} , (мкМ) и длительностью, t_{glu} , (мс):

$$J_{glu} = \begin{cases} A_{glu}, & \text{if } t_0 < t \leq t_0 + t_{glu}, \\ 0, & \text{otherwise;} \end{cases} \quad (6.10)$$

где времена t_0 обозначают моменты времени, когда суммарная (по всем синапсам, взаимодействующим с данным астроцитом) внеклеточная концентрация глутамата достигала порогового значения, G_{thr} :

$$\left(\frac{1}{N_a} \sum_{i,j \in N_a} [G^{(i,j)} > G_{thr}] \right) > F_{act} \quad (6.11)$$

где $[]$ обозначает скобку Айверсона, параметр F_{act} обозначает количество синхронно активных нейронов из нейронного ансамбля, взаимодействующего с данным астроцитом (в долях от N_a). Для генерации Ca^{2+} импульса в астроците требовалось, чтобы $F_{act}=0.5$. Другими словами, активация тока J_{glu} , которая приводит к генерации Ca^{2+} сигнала в астроците, может быть индуцирована достижением суммарной внеклеточной концентрацией глутамата заданного порога, вследствие коррелированной активности нейронного ансамбля.

В свою очередь, повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците сопровождалось высвобождением глиотрансммиттера глутамата. Астроцитарный глутамат вызывал усиление синаптической передачи за счет: (i) генерации медленных возбуждающих токов на постсинаптической терминали (SICs), индуцированное воздействием глутамата на постсинаптические NMDARs (Fellin et al., 2004; Chen et al., 2012); (ii) усиления высвобождения глутамата из пресинаптической терминали, индуцированное действием астроцитарного глутамата на пресинаптические mGluRs (Perea, Araque, 2007; Navarrete, Araque, 2008, 2010). В модели предполагается, что генерация Ca^{2+} события в астроците приводит к высвобождению глутамата, который модулирует силу всех синапсов, соответствующих морфологической территории данного астроцита. Для простоты связь между концентрацией Ca^{2+} в астроцитах и синаптическим весом, g_{syn} , описывается следующим образом аналогично (5.7):

$$\begin{aligned} g_{syn} &= \eta + v_{Ca}, \\ v_{Ca} &= v_{Ca}^* \Theta([Ca^{2+}]^{(m,n)} - [Ca^{2+}]_{thr}) \end{aligned} \quad (6.12)$$

где параметр, v_{Ca}^* , обозначает эффективное увеличение силы синаптической связи индуцированной астроцитом, $\Theta(x)$ - функция Хевисайда, параметр $[Ca^{2+}]_{thr}$ определяет порог внутриклеточной концентрации Ca^{2+} для высвобождения глиопередатчика. Кроме того, $v_{Ca} \neq 0$, при определенном уровне синхронной активности в нейронном ансамбле в течении промежутка времени τ_{syn} . Необходимое количество активных нейронов из нейронного ансамбля задается параметром F_{astro} . В соответствии с экспериментальными данными продолжительность астроцит-индуцированного усиления синаптической передачи фиксировано и равно $\tau_{astro} = 500$ мс (согласно кинетики NMDARs-зависимых SICs, вызванных астроцитарным глутаматом (Fellin et al., 2004)).

Уравнения модели (6.1-6.12) интегрируются методом Рунге-Кутты четвертого порядка с фиксированным шагом по времени $\Delta t = 0.1$ мс. Список используемых в модели (6.1-6.12) параметров и их значений можно найти в таблицах 6.1 (модель нейронной сети), 6.2 (модель астроцитарной сети), 6.3 (модель нейрон-астроцитарного взаимодействия) и 6.4 (протокол предъявления стимулов нейронной сети).

Таблица 6.2. Параметры астроцитарной сети (Ullah et al., 2006)

Параметр	Описание параметра	Значение
$M \times N$	размер астроцитарной сети	26×26
v_4	максимальная скорость производства ИТФ	0.3 мкМ с^{-1}
IP_3^*	стационарная концентрация ИТФ	0.16 мкМ
d_{Ca}	скорость диффузии Ca^{2+}	0.05 с^{-1}
d_{IP_3}	скорость диффузии ИТФ	0.1 с^{-1}

Таблица 6.3. Параметры нейрон - астроцитарного взаимодействия

Параметр	Описание параметра	Значение
N_a	количество нейронов, взаимодействующих с одним астроцитом	$16, 4 \times 4$
α_{glu}	скорость захвата глутамата из синаптической щели	10 с^{-1}
k_{glu}	эффективность высвобождения глутамата	600 мкМ с^{-1}
A_{glu}	скорость производства ИТФ PLC_{β}	5 мкМ с^{-1}
t_{glu}	продолжительность продукции ИТФ PLC_{β}	60 мс

G_{thr}	пороговая концентрация глутамата для продукции ИТФ	0.1
F_{act}	доля синхронно активных нейронов, необходимая для генерации Ca^{2+} импульса	0.5
F_{astro}	доля синхронно активных нейронов, необходимая для астроцитарной модуляции синаптической передачи	0.375
ν^{*Ca}	эффективная сила астроцитарной модуляции синаптических весов	0.5
$[Ca^{2+}]_{thr}$	пороговая концентрация внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците для высвобождения глиотрансмиттера	0.15 мкМ
τ_{astro}	длительность астроцит-опосредованной модуляции синапса	500 мс

Протокол стимуляции

На каждый нейрон из сети во время всего численного эксперимента подавался шумовой входной сигнал, моделирующий некоррелированные стимулы, приходящие из внешней нейронной сети. Данный фоновый входной сигнал моделировался с помощью процесса Пуассона фиксированной низкой интенсивности f_{bg} , состоящего из прямоугольных импульсов с амплитудами равномерно распределенными в интервале $[-10, 10]$ мкА.

Кроме шумового фона, в качестве стимулов на нейронную сеть подавались бинарные изображения цифр (0,1,2,3,4,...) размером 79×79 пикселей. Каждый пиксель соответствовал нейрону из сети. Пример стимульных изображений приведен на Рис. 6.2. Средний размер изображения составлял 1078 нейронов (18% от всей сети). Разные изображения подавались на одну и ту же нейронную сеть. Средний процент перекрытия разных изображений из выборки составлял 35.2% нейронов. При обучении нейрон-астроцитарной сети, на нейроны из ансамбля, соответствующего изображению (образцу), подавался возбуждающий прямоугольный импульс длительностью t_{stim} и амплитудой A_{stim} . При обучении в каждое изображение-образец добавлялся 5% случайным шумом (типа «соль и перец»). Затем для тестирования КП на нейронную сеть подавались тестовые изображения двух типов: изображения отличные от образца и образец с большим

процентом шума 20%. При предъявлении тестовых изображений длительность, t_{test} , и амплитуда, A_{test} , тестовых стимулов была сокращена по сравнению с изображением-образцом, предъявляемым при обучении. На Рис. 6.2 приведен протокол обучения и тестирования, используемый при моделировании КП в нейрон-астроцитарной сети. Данный протокол соответствует парадигме исследования КП при выполнении задачи отложенного сравнения с образцом.

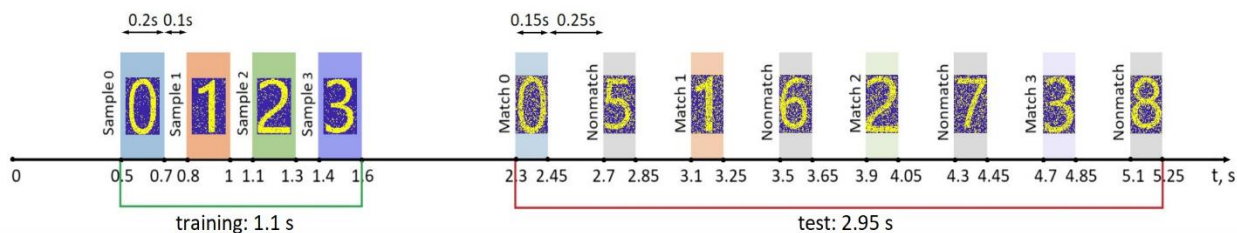


Рис. 6.2. Протокол обучения и тестирования, используемый при моделировании КП в нейрон-астроцитарной сети. Показан пример обучения на несколько образцов. Во время обучения образы предъявлялись последовательно, каждый длительностью 200 мс с интервалами 100 мс. После 700 мс проводилось тестирование КП. Тестовые изображения предъявлялись нейронной сети длительностью 150 мс с интервалом 250 мс.

Таблица 6.4. Протокол стимуляции и параметры тестирования

Параметр	Описание параметра	Значение
f_{bg}	средняя частота импульсов в процессе Пуассона	1.5 Гц
A_{stim}	амплитуда стимуляции при обучении	10 мкА
t_{stim}	длительность стимуляции при обучении	200 мс
	уровень шума в образце	5%
A_{test}	амплитуда стимуляции в тесте	8 мкА
t_{test}	длительность стимуляции в тесте	150 мс
	уровень шума в тесте	20%

Метрики производительности КП в нейрон-астроцитарной сети

Для оценки производительность КП системы вычислялась корреляция между ответом нейрон-астроцитарной сети на тестовое изображение и с идеальным образцом по следующей формуле:

$$M_{ij}(t) = I\left[\left(\sum_{k=t-w}^t I[V_{ij}(k) > thr]\right) > 0\right],$$
$$C(t) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{|P|} \sum_{(i,j) \in P} M_{i,j}(t) + \frac{1}{W \cdot H - |P|} \sum_{(i,j) \notin P} (1 - M_{i,j}(t)) \right), \quad (6.13)$$
$$C_P = \frac{1}{|T_P|} \max_{t \in T_P} C(t);$$

где $w = 10$ кадров = 1 мс, P - набор пикселей, принадлежащих идеальному образцу, W, H - размеры сети, thr - порог по значению мембранного потенциала для определения потенциала действия, I - индикаторная функция, T_P - набор кадров, соответствующих образу P .

6.1.2 Моделирование кратковременной памяти в нейрон-астроцитарной сети

Обучение на один образ

Вначале продемонстрируем процесс обучения и кратковременного хранения в памяти нейрон-астроцитарной сети одного образа. На Рис. 6.3 представлены временные реализации мембранных потенциалов нейронов (Рис. 6.3(а,с)), внеклеточной концентрации глутамата (Рис. 6.3(б,д)) и кальциевой активности в астроците (Рис. 6.3(е)) в процессе обучения и тестирования памяти нейрон-астроцитарной сети, полученные при численном счете уравнений (6.1-6.12). Рис. 6.4 иллюстрирует активность всей нейронной сети для данного случая. Перед предъявлением образца для обучения нейронная сеть демонстрирует нерегулярную редкую фоновую активность (см. Рис. 6.4(а))

первые 500 мс на растре активности). В 500 мс на нейронную сеть подавался входной стимулирующий ток, соответствующий изображению-образцу, продолжительностью 200 мс. Пример изображения показан на Рис. 6.5(a). В ответ на стимул нейроны генерируют высокочастотную кратковременную последовательность импульсов (Рис. 6.3(a), 6.4, 6.5(b)). Каждый астроцит из астроцитарной сети отслеживает активность в связанном с ним нейронном ансамбле. Как только внеклеточная концентрация глутамата (Рис. 6.3(b, d)) и уровень коррелированной нейронной активности достигают заданных порогов, удовлетворяющих условию (6.11), внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в соответствующих астроцитах повышается (Рис. 6.3(e)). Параметры нейрон-астроцитарного взаимодействия в модели были настроены в соответствии с экспериментальными данными (Bindocci et al., 2017) и результатами главы 3 диссертации таким образом, чтобы начало повышения концентрации Ca^{2+} в астроцитах, вызванное синхронным разрядом нейронов, имело задержку около 2 секунд. В астроцитарной сети генерируется пространственно-временной кальциевый паттерн, соответствующий предъявленному стимулу (Рис. 6.5(c)). При достижении порога 0,15 мкМ внутриклеточными концентрациями Ca^{2+} , астроциты высвобождают глиотрансмиттер, действие которого модулирует синаптическую передачу в соответствующих нейронных ансамблях (Рис. 6.3). Ca^{2+} импульс в астроцитах длится несколько секунд. Его продолжительность определяет длину интервала, в течение которого образ сохраняется в памяти нейрон-астроцитарной сети. После окончания обучающего стимула было проведено тестирование запоминания образа. В качестве тестовых образов было предъявлено два новых изображения и сильно зашумленное изображение-образец (Рис. 6.3-6.5). Отклик нейрон-астроцитарной сети является стимул-специфичным (Рис. 6.4(b,c)). Предъявление новых изображений вызывает кратковременное увеличение частоты генерации в нейронной сети, обусловленное откликом на внешнюю стимуляцию (Рис. 6.4(b,c)). В то время как

предъявление зашумленного изображения, на которое проходило обучение, вызывает астроцит-индуцированное увеличение синаптической связи в нейронном ансамбле, специфичном для образа из памяти, и приводит к локальной пространственной синхронизации всей популяции нейронов, специфичной для данного образа (см. Рис. 6.3(a), Рис. 6.4(b) по сравнению с Рис. 6.3(c), Рис. 6.4(c)). В тесте частота генерации потенциалов действия в нейронной подсети при воспоминании образа, хранящегося в памяти, равна 270 Гц и существенно выше, чем частота импульсов в отклике на новое изображение (80 Гц) (Рис. 6.4(b)). Такая высокая частота генерации обусловлена выбором параметров модели нейрона Ижикевича соответствующих режиму “fast spiking” (Izhikevich, 2003). Частота генерации при использовании параметров соответствующих режиму “regular spiking” (Izhikevich, 2003) в 10 раз ниже и равна 30 Гц для образца и 4.5 Гц для нового изображения.

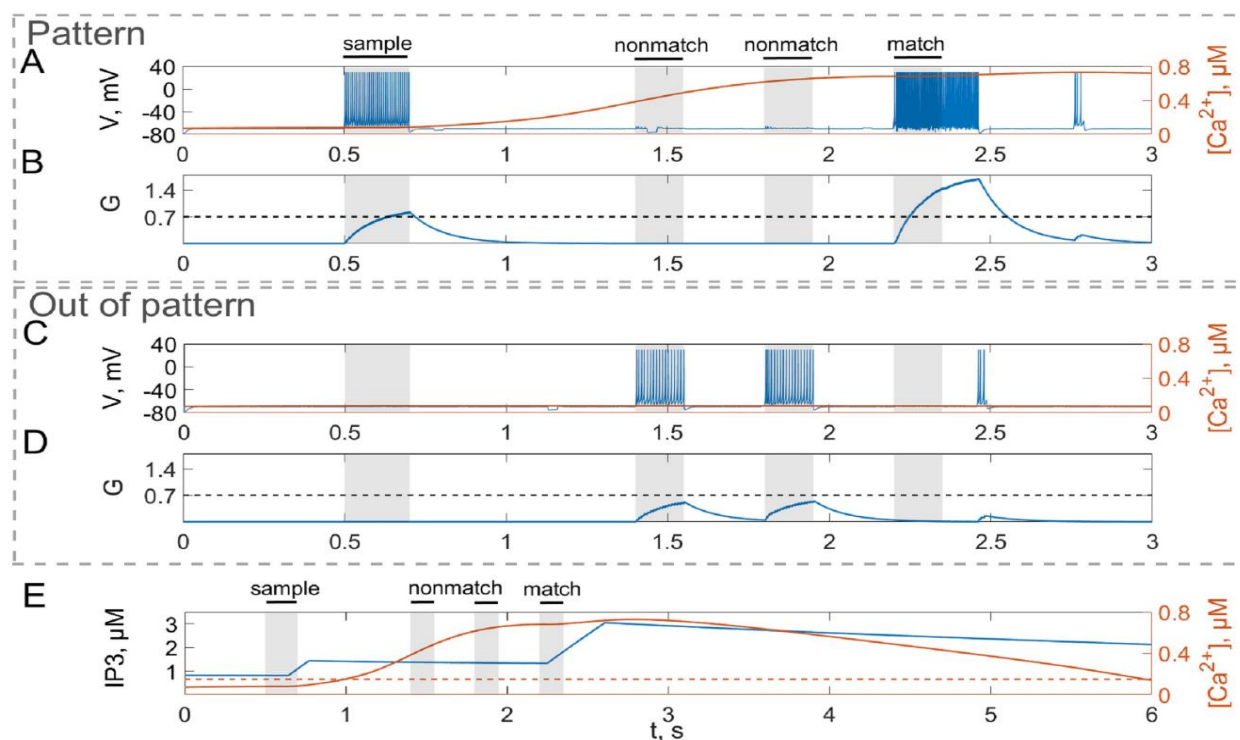


Рис. 6.3. Динамика нейрон-астроцитарного взаимодействия в процессе запоминания и хранения информации. (а) Динамика мембранного потенциала нейрона из подсети, на

которую подавался образ в обучении. (b) Динамика концентрации нейротрансмиттера, глутамата, высвобожденного из нейрона (a). (c, d) То же, что и на (a, b), но для нейрона, который не участвовал в обучении. (e) Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} и ИТФ в астроците, взаимодействующего с нейронами специфичными для образа. Сверху отмечены времена предъявления стимулов нейронной сети. Sample-изображение-образец, nonmatch-новое тестовое изображение, match-тестовое зашумленное изображение-образец.

На Рис. 6.5 показано пространственное распределение активности в нейронной и астроцитарной сетях в разные моменты обучения и тестирования. Результатом обучения является возникновение пространственного паттерна кальциевой активности в астроцитарной сети (Рис. 6.5c). Важно отметить, что локально синхронизированные астроциты были обнаружены в гиппокампе и коре *in situ* и *in vivo* (Sasaki et al., 2011; Takata and Hirase, 2008). Такая астроцитарная активность, коррелированная во времени и пространстве, может приводить к пространственно-временной синхронизации в нейронной сети (Araque et al., 2014). Данный феномен лежит в основе классификации и распознавания образов в рассматриваемой модели нейрон-астроцитарной сети. Астроцитарная модуляция синаптической передачи позволяет фильтровать зашумленное изображение образа из памяти (Рис. 6.5(d)), удаляя шум из образа и фона изображения (Рис. 6.5(e)).

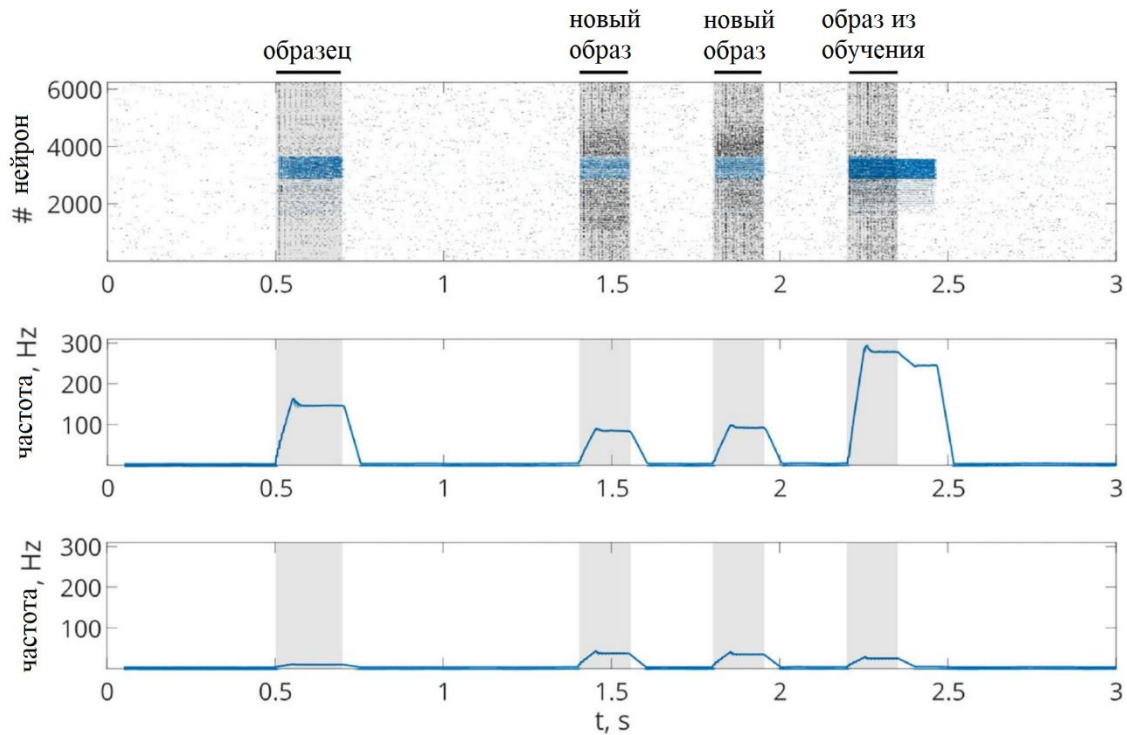


Рис. 6.4. Выполнение задания отложенного сравнения с образцом нейрон-астроцитарной сетью. (а) Растр активности нейронной сети. Точка соответствует моменту генерации потенциала действия. Нейроны, принадлежащие к обучаемой подсети, обозначены синим цветом. Средние по нейронам частоты генерации потенциалов действия в нейронах из обучаемой подсети (b) и остальных нейронов (c). Частота посчитана с интервалами по 20 мс. Сверху отмечены времена предъявления стимулов нейронной сети.

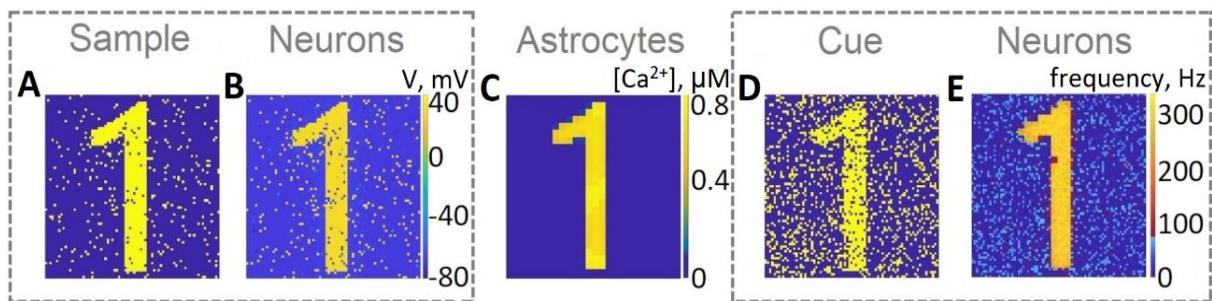


Рис. 6.5. (а) Пример изображения в обучении. (b) Отклик нейронной сети на образ, предъявляемый при обучении. (с) Пространственный Ca^{2+} паттерн в астроцитарном слое, сформированный при обучении. (d) Тестовое изображение с 20% шумом. (е) Отклик нейронной сети на тестовое изображение. Показана частота генерации импульсов, усредненная за интервал времени тестирования.

Обучение на несколько образов

Далее продемонстрируем процесс обучения и воспроизведения из памяти модели нейрон-астроцитарной сети нескольких образов. В процессе обучения нейрон-астроцитарной сети были последовательно предъявлены 4 образа - бинарные изображения цифр 0,1,2,3 (Рис. 6.2, 6.6, 6.7). Перекрывание образов в популяциях нейронов составляет в среднем 35.2% для 4 образов. Для этого случая на Рис. 6.6 представлены временные реализации мембранных потенциалов нейронов, внеклеточной концентрации глутамата и Ca^{2+} активности в астроцитах в процессе обучения и тестирования КП нейрон-астроцитарной сети. Поскольку образы подавались на сильно перекрывающиеся нейронные популяции, сформированный в процессе обучения пространственный Ca^{2+} паттерн в астроцитарном слое соответствует пространственному наложению всех образов (Рис. 6.8(h)).

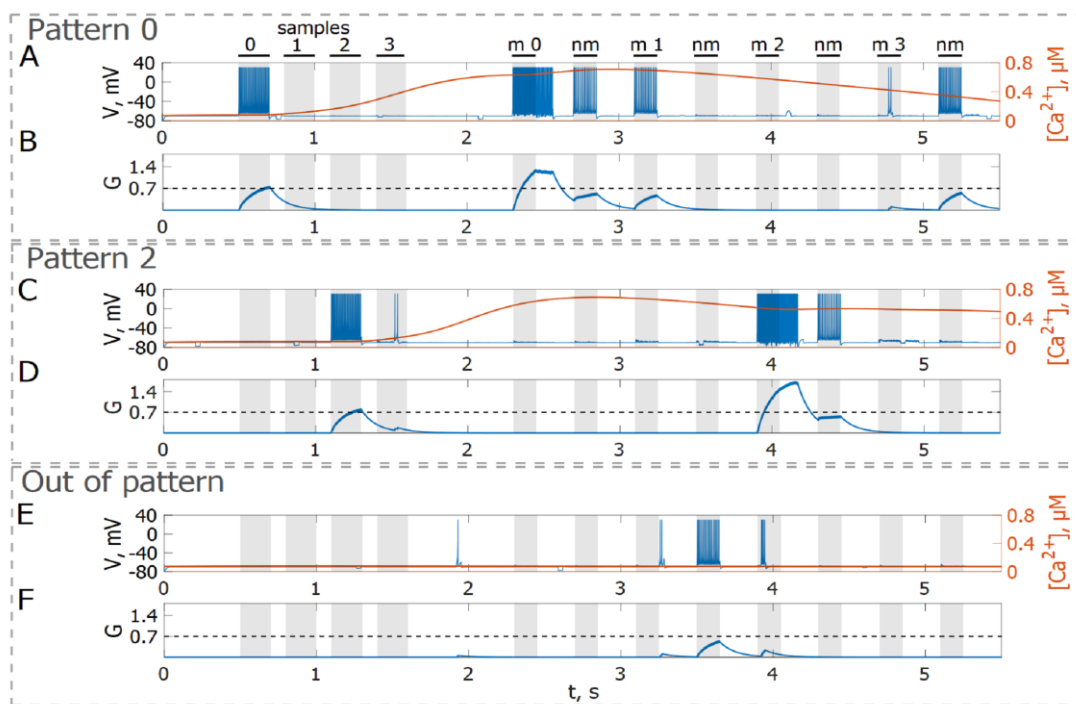


Рис. 6.6. Динамика нейрон-астроцитарного взаимодействия в процессе обучения, хранения и тестирования КП на несколько образов. (а), (с) Динамика мембранных

потенциалов нейронов из подсетей, на которые подавались два разных образа в обучении. (b), (d) Динамика концентраций глутамата высвобожденного из нейронов (a), (c). (e, f) То же, что и на (a, b, c, d), но для нейрона, который не участвовал в обучении. Красная кривая на (a, c, e) соответствует временной реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах, взаимодействующих с нейронами (a, c, e), соответственно. Сверху отмечены времена предъявления стимулов нейронной сети. Sample-изображения-образец (4 изображения: 0, 1, 2, 3), nm-новые тестовые изображения, m-тестовые зашумленные изображения-образцы (m_0 зашумленное изображение 0; m_1 зашумленное изображение 1 и т.д.).

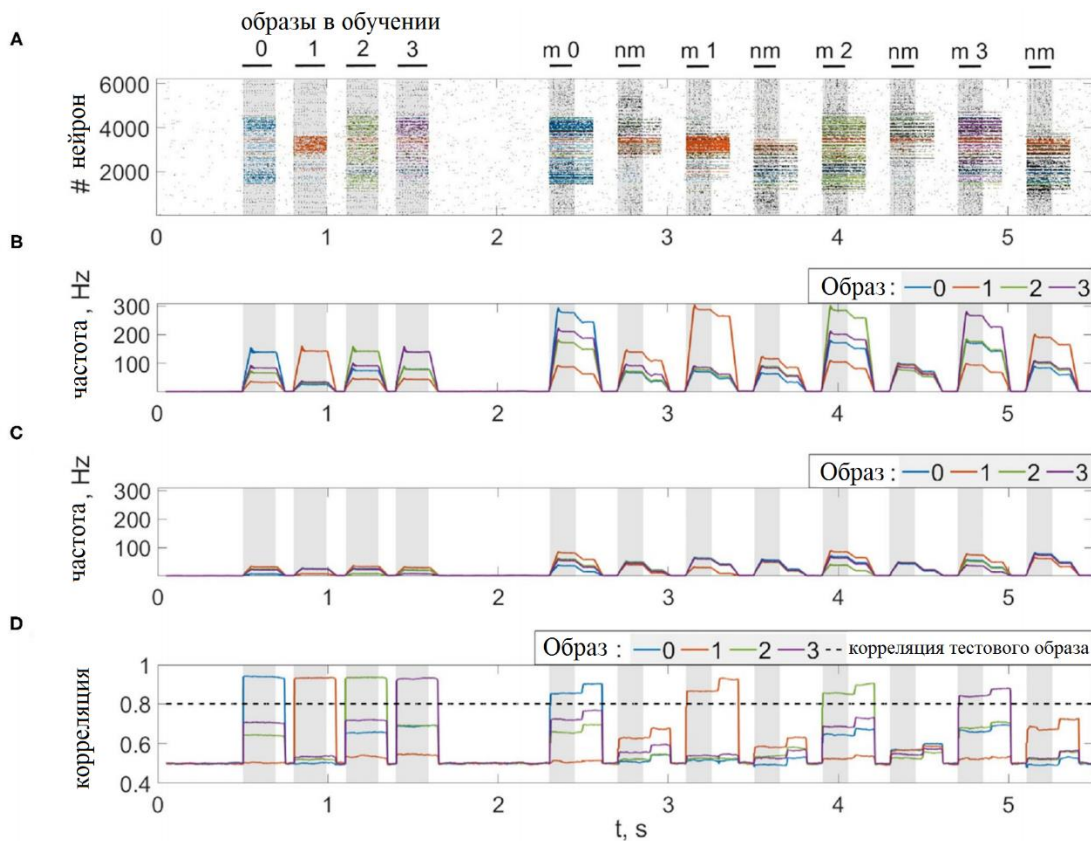


Рис. 6.7. Выполнение задания отложенного сравнения с образцом нейрон-астроцитарной сетью с запоминанием четырех образов. (a) Растр активности нейронной сети. Точка на растре соответствует моменту генерации потенциала действия. Нейроны, принадлежащие к обучаемым подсетям специфичным для разных образов, обозначены разными цветами. Перекрытие образов в популяциях нейронов составляет в среднем 35.2% для 4 образов. Синий цвет соответствует образу 0, оранжевый - 1; зеленый -2; фиолетовый-3. Средние частоты генерации импульсов в нейронах из образ-специфичных

подсетей (b) и остальных нейронов (c). Частота посчитана методом скользящего окна (длительность окна 20 мс). (d) Корреляция ответов нейронной сети на предъявление тестовых зашумленных образов с идеальными образами. Пунктирная линия показывает корреляцию тестового образа (при уровне шума 20%). Сверху отмечены времена предъявления стимулов нейронной сети. Sample-изображения-образец (4 изображения: 0, 1, 2, 3), nm-новые тестовые изображения, m-тестовые зашумленные изображения-образцы (m_0 зашумленное изображение 0; m_1 зашумленное изображение 1 и т.д.).

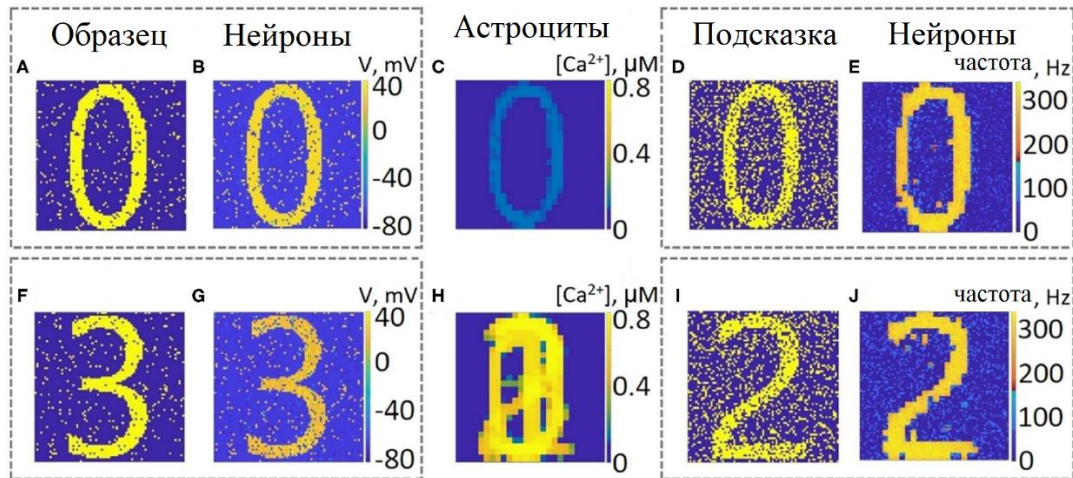


Рис. 6.8. (a) Пример изображения в обучении на первый по порядку образ цифры «0». (f) Пример изображения в обучении на четвертый по порядку образ цифры «3». (b, g) Отклики нейронной сети на образы, предъявляемый при обучении. Пространственные Ca²⁺ паттерны в астроцитарном слое, сформированные при обучении после первого образа (c) и четвертого (h). (d, i) Тестовые изображения с 20% шумом. (e, f) Ответы нейронной сети на тестовые изображения. Показана частота генерации импульсов, усредненная за интервал времени тестирования.

После окончания обучения через паузу в 700 мс необходимую для генерации Ca²⁺ импульсов в астроцитах было проведено тестирование запоминания образов. В качестве тестовых образов было предъявлено четыре новых изображения и четыре искаженных 20% шумом образцов (Рис. 6.2, 6.6, 6.7). На Рис. 6.7 показан ответ нейронной сети на предъявление тестовых изображений. Средняя по обучаемому нейронному ансамблю частота генерации импульсов в ответ на предъявление разных тестовых образов показана на

Рис. 6.7(b). Цветом показаны частоты генерации для разных образ-специфичных нейронных подсетей. Астроцитарная модуляция синаптической передачи нейронной сети обеспечивает высокую селективность ответа сети. Частота генерации импульсов нейронной сетью значительно выше при воспроизведении образов хранящихся в памяти, чем в ответе на предъявление новых изображений. На Рис. 6.7(c) показана частота генерации импульсов нейронной подсетью, которая не стимулировалась при обучении. Для оценки производительности КП в модели нейрон-астроцитарной сети, была использована метрика корреляции между идеальным образом и ответом нейронной сети (см. раздел 6.1.2). На Рис. 6.7(d) показана зависимость корреляции от времени в продолжении всего численного эксперимента. Корреляция была посчитана относительно всех 4-х образов в обучении (показано цветом на Рис. 6.7(d)). Данная характеристика является показателем качества воспроизведения и фильтрации тестовых изображений обученной нейрон-астроцитарной сетью. Корреляция ответа нейронной сети с целевым образом всегда значительно выше, чем корреляция с любым другим. Корреляции с нецелевым образом в ответе нейронной сети никогда не доминируют, в этом смысле точность классификации образа рассматриваемой нейрон-астроцитарной сетью равна 100%. В рассматриваемом эксперименте максимальная корреляция достигает 95% в обучении и 93% в тесте в среднем по 4 образам. На Рис. 6.8 показано пространственное распределение активности в нейронной и астроцитарной сетях в разные моменты обучения и тестирования в случае обучения модели на несколько образов.

6.1.3 Характеристики кратковременной памяти в модели нейрон-астроцитарной сети

Для исследования влияния архитектуры нейрон-астроцитарной сети и механизмов нейрон-астроцитарного взаимодействия на характеристики КП в модели были изучены зависимости корреляции ответа нейронной сети от

параметров модели. Вначале была исследована устойчивость КП модели нейрон-астроцитарной сети к уровню шума в обучении и тесте. Для случая обучения на 4 образа была посчитана максимальная корреляция воспроизведения целевых образов из памяти нейронной сетью с идеальными образами, затем корреляция была усреднена по всем 4 образам. Двухпараметрическая диаграмма рассчитанных значений корреляции при разных уровнях шума в обучении и тесте представлена на Рис. 6.9(а). Показано, что обучение сети образами с низким уровнем шума (до 25%) обеспечивает воспроизведение целевых паттернов из памяти с хорошим качеством (высокой корреляцией с идеальным образцом) даже в случае сильно зашумленного тестового изображения. Повышение уровня шума в обучающей выборке приводит к генерации случайного Ca^{2+} паттерна активности в астроцитарной сети, что, в свою очередь, приводит к невозможности возникновения образ-специфичной синхронизации в нейронной сети и, как следствие, зашумленному ответу нейронной сети.

Поскольку ключевым механизмом формирования КП в рассматриваемой модели нейрон-астроцитарной сети является нейрон-астроцитарное взаимодействие, была исследована роль механизмов астроцитарной модуляции синаптической передачи в функционировании КП. Прежде всего было исследовано влияние архитектуры морфофункциональных связей двунаправленного взаимодействия между нейронами и астроцитами в модели на характеристики КП. Ключевыми параметрами, определяющими структуру данного взаимодействия в модели, являются: (i) доля синхронно активных нейронов из нейронного ансамбля, соответствующего конкретному астроциту, необходимая для генерации Ca^{2+} импульса, F_{act} , и (ii) доля синхронно активных нейронов из нейронного ансамбля, соответствующего конкретному астроциту, необходимая для возникновения астроцитарной модуляции синаптической передачи, F_{astro} . В модели пренебрегается детальным описанием динамики Ca^{2+}

сигнализации в астроците на клеточном уровне в зависимости от нейронной активности, а также пренебрегается детальным описанием динамики механизма высвобождения глутрансмиттера подробно рассмотренными в третьей главе диссертации (Araque et al., 2014). В модели предполагается, что коррелированная синаптическая активность приводит к появлению множества локальных Ca^{2+} импульсов в отростках астроцита, интеграция которых вызывает генерацию длительного Ca^{2+} события во всем астроците (Bindocci et al., 2017). Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците приводит к высвобождению глутрансмиттеров, действие которых модулирует передачу сигналов в ансамбле синапсов, взаимодействующих с астроцитом. Необходимая для этих процессов степень корреляции активности нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, в модели оценивается параметрами F_{act} и F_{astro} . На Рис. 6.9(b) представлена двухпараметрическая диаграмма, демонстрирующая влияние значений параметров F_{act} и F_{astro} на качество воспроизведения образов из КП нейрон-астроцитарной сети. Максимальной корреляции воспроизводимого образа с идеальным образцом удастся добиться в системе при выборе значения параметра F_{astro} из диапазона [0.4-0.6] (Рис. 6.9(b)). При значениях $F_{astro} < 0.4$ астроцит-индуцированное усиление синаптической передачи возникает даже в ответ на слабо коррелированную активность в ансамбле нейронов, взаимодействующих с астроцитом. Кроме того, это не соответствует экспериментальным данным. При значениях $F_{astro} > 0.6$ астроцитарная модуляция синапсов происходит только при синхронной активности почти всех нейронов, взаимодействующих с данным астроцитом. Поэтому нейрон-астроцитарная сеть не может верно классифицировать и воспроизводить шумовой образ в тесте. Важно отметить, что диаграмма на Рис. 6.9(b) построена в численных экспериментах, использующих для обучения образы с низким уровнем шума 5%, поэтому изменение параметра F_{act} не влияло на качество ответа нейронной сети.

Было исследовано влияние параметра F_{act} на качество воспроизведения образов из КП нейрон-астроцитарной сети в численных экспериментах с разным уровнем шума в обучающих выборках (Рис. 6.9(с)). При низком уровне шума (до 5%) в образах при обучении, нейрон-астроцитарная сеть хорошо распознает и воспроизводит тестовые изображения независимо от значения параметра F_{act} . Повышение уровня шума в образах при обучении при малых значениях параметра $F_{act} < 0.6$ приводит к генерации Ca^{2+} событий сначала в случайно распределенных астроцитах, а затем и во всем астроцитарном слое. Тем не менее, такая не образ-специфичная активация астроцитов может привести к высокой корреляции воспроизводимого образа из КП из-за небольшого уровня шума в тестовом изображении (20%) и оптимально выбранного значения параметра F_{astro} . Напротив, при большем значении $F_{act} > 0.85$ генерация Ca^{2+} импульсов в астроцитах может быть вызвана только относительно «чистыми» образами, предъявляемыми в обучении с небольшим процентом шума $< 5\%$, поэтому увеличение уровня шума в образах при обучении приводит к значительному ухудшению качества запоминания и воспроизведения (Рис. 6.9(с)). Было обнаружено, что значения параметра F_{act} из диапазона $[0.8, 0.85]$ являются оптимальными для функционирования КП в модели нейрон-астроцитарной сети. В данном диапазоне значений параметра F_{act} активация астроцитов является специфичной для предъявляемого в обучении образа. Полученное высокое значение F_{act} означает, что функционирование КП в нейрон-астроцитарной сети, зависящее от генерации Ca^{2+} событий в астроцитах, требует высококоррелированной активности в соответствующих нейронных ансамблях, что подтверждается экспериментальными исследованиями (Bindocci et al., 2017).

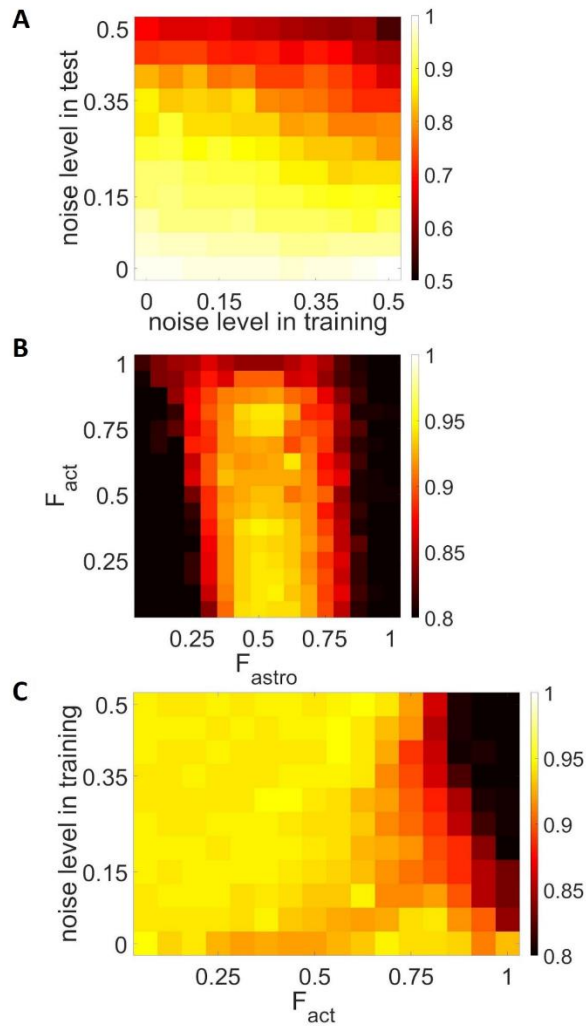


Рис. 6.9. Влияние архитектуры нейрон-астроцитарной сети и механизмов нейрон-астроцитарного взаимодействия на характеристики КП в модели нейрон-астроцитарной сети. Двухпараметрические диаграммы корреляций воспроизведения целевых образов нейрон-астроцитарной сетью с идеальными образами. Показаны усредненные по 4 целевым образам значения корреляции. (а) Устойчивость КП, реализованной в модели нейрон-астроцитарной сети, к уровню шума в обучении и тесте. Зависимость корреляции воспроизводимого образа от уровня шума в обучении и тесте. (б) Зависимость корреляции от параметров F_{act} и F_{astro} . (с) Зависимость корреляции от уровня шума в обучении и от параметра F_{act} . $F_{astro} = 0.5$. Для (б, с) уровень шума в тестовом образе составлял 20%.

Было изучено влияние архитектуры синаптических связей в нейронной сети на формирование КП в модели (Рис. 6.10). Показано, что необходимое для

функционирования КП в нейрон-астроцитарной сети минимальное количество выходных синаптических связей у каждого нейрона из сети составляет $N_{out}=20$ (Рис. 6.10(a)). При воспроизведении образа в ответ на предъявление тестового изображения в нейронной сети с меньшим количеством связей активации нейронов образ-специфичной популяции не происходило. Одновременное увеличение синаптического веса и количества связей вызывает генерацию больших синаптических токов, что приводит к самоподдерживающейся активности в нейронной сети. Было обнаружено, что значения веса синаптической связи η из диапазона $[0.005, 0.05]$ обеспечивают хорошее качество воспроизведения образа из КП с высоким значением корреляции (Рис. 6.10(a)). На Рис. 6.10(b) показана двухпараметрическая диаграмма зависимости корреляции воспроизведения целевых образов нейрон-астроцитарной сетью с идеальными образами от количества выходных синаптических связей и эффективного радиуса распределения связей. Малые значения параметра экспоненциального распределения, λ , (6.4) соответствуют меньшей вероятности дальних связей и формированию сети с преимущественно локальными связями между нейронами. Было обнаружено, что наибольшая корреляция ответов нейронной сети с идеальными образами наблюдается для сетей с локальными связями, $\lambda < 7$, поскольку локальные связи не приводят к размытию границ образа в ответе нейронной сети (Рис. 6.10(b)). Также был определен оптимальный диапазон значений количества синаптических связей $N_{out} \in [25, 55]$ (Рис. 6.10(b)).

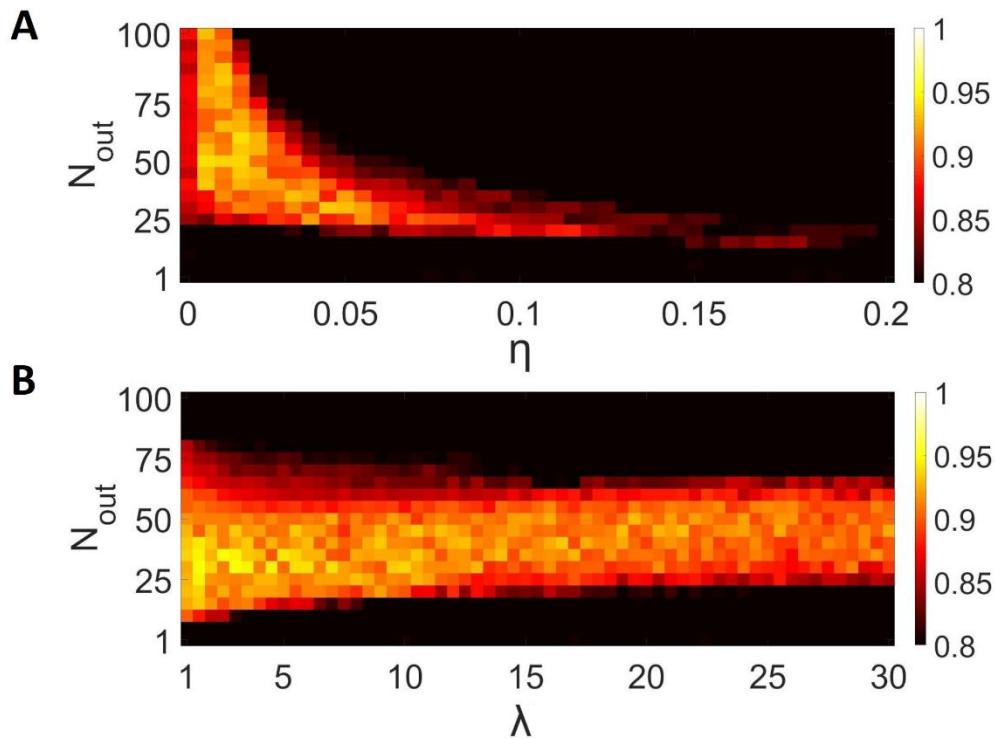


Рис. 6.10. Влияние архитектуры синаптических связей в нейронной сети на формирование КП в модели. На двухпараметрических диаграммах цветом показано значение корреляции ответов нейронной сети на предъявление тестовых изображений с идеальными образами. Показаны усредненные по 4 целевым образам значения корреляции. (а) Зависимость корреляции от количества выходных синаптических связей у каждого нейрона из сети, N_{out} , и веса синаптической связи, η . $\lambda=5$. (б) Зависимость корреляции от параметра N_{out} , и эффективного радиуса распределения связей, определяемого параметром экспоненциального распределения, λ (6.4). $\eta = 0,025$.

Емкость КП в рассматриваемой модели нейрон-астроцитарной сети определяется длительностью Ca^{2+} импульсов в астроцитах и длительностью астроцитарной модуляции синаптической передачи. Длительность повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах определяется кинетикой внутренних механизмов высвобождения Ca^{2+} из ЭР, которые описываются биофизической моделью (Li, Rinzel, 1994) использованной в рассматриваемой модели. Фрагментарные экспериментальные данные о длительности индуцированной глиотрансмиттерами модуляции синаптической передачи

показывают, что кратковременная модуляция может длиться от долей секунды до нескольких минут, а долговременная может длиться десятки минут (см. De Pitta et al., 2016). В разработанной модели длительность астроцитарной модуляции синаптической передачи была выбрана в соответствии с кинетикой генерации SICs, индуцированных воздействием астроцитарного глутамата на постсинапс (Fellin et al., 2004).

Для оценки емкости КП в рассматриваемой системе, нейрон-астроцитарной сети в обучении было предъявлено большое количество образов. Как и ранее, предъявляемые образы подавались на перекрывающиеся нейронные популяции с процентом перекрытия 35.2%. Для тестирования запоминания тестовые зашумленные изображения предъявлялись в обратном порядке по сравнению с процессом обучения (например, обучение: 0, 1, 2, ..., 7, 8; тест: 8, 7, ..., 2, 1, 0). Емкость КП системы оценивалась как количество воспроизведенных образов с корреляцией относительно идеальных образцов выше 90%. На Рис. 6.11 показана зависимость емкости нейрон-астроцитарной сети от количества образов в обучении. При фиксированных значениях параметров рассматриваемой модели емкость КП системы колеблется от пяти до шести образов. Интересно, что такое значение емкости КП, полученное в модели нейрон-астроцитарной сети, совпадает с нейрофизиологическими и когнитивными исследованиями, демонстрирующими, что люди могут хранить в кратковременной памяти ограниченное число элементов информации и у большинства здоровых людей это число составляет от трех до пяти (Cowan, 2010). Однако очевидно, что организация КП в мозге предполагает скоординированную работу гораздо большего числа клеток и даже отделов ЦНС. Было исследовано влияние длительности астроцитарной модуляции синаптической передачи, τ_{astro} , на емкость КП. Емкость системы максимальна для значений параметра τ_{astro} из диапазона [60, 660] мс. При малых длительностях астроцитарной модуляции

активность не успевает распространиться по специфичной для образа нейронной подсети; для более длительной астроцитарной модуляции образы при воспроизведении в тесте перекрывались между собой.

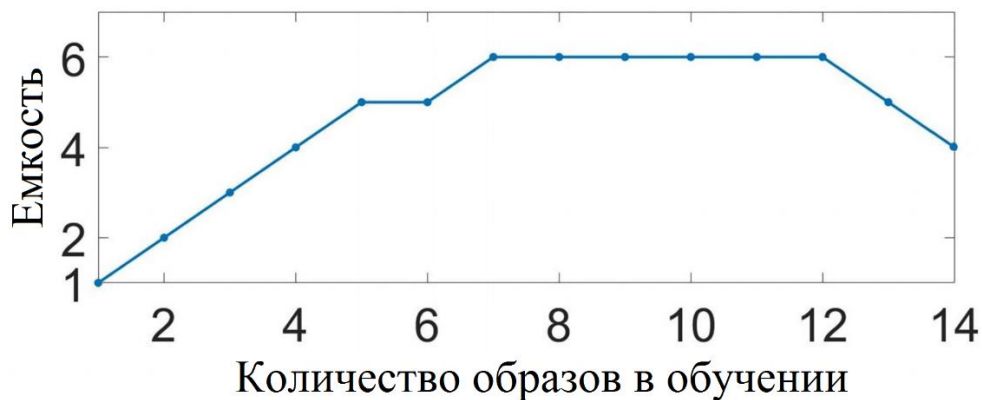


Рис. 6.11. Зависимость емкости КП в модели нейрон-астроцитарной сети от количества образов в обучении. Показано количество образов, воспроизведенных системой в тесте с корреляцией относительно идеального образца более 90%.

Поскольку в рассмотренных выше численных экспериментах емкость системы определяется динамикой биофизических процессов происходящих в нейрон-астроцитарных сетях и не зависит от размера сетей, отдельно был рассмотрен случай предъявления образов уникальным неперекрывающимся субпопуляциям нейронов. В этом случае увеличение размера сети приведет к увеличению емкости КП. Емкость КП каждой подсети в этом случае однозначно определяется длительностью Ca^{2+} импульса в астроците и может быть получена аналитически. Длительность Ca^{2+} сигнала составляет $\tau_{Ca} = 3.8$ с. Был рассмотрен случай обучения на K образов в фиксированном порядке: 1, 2, ..., K . Во время теста была произведена перестановка p K образов. Для перестановки было оценено количество правильно воспроизведенных образов K_p . Образ считался правильно воспроизведенным, если с момента его предъявления в тесте прошло времени не более τ_{astro} . Тогда средняя емкость каждой подсети, S , определяется как среднее количество правильно воспроизведенных образов по всем

возможным перестановкам p . В соответствии с этим средняя емкость рассчитывалась согласно следующему уравнению:

$$\begin{aligned}
 t_{train}^i &= i \cdot \tau_{11} + (i - 1)\tau_{12}, \\
 t_{test}^{j,i} &= t_{train}^i + \tau_{shift} + j \cdot \tau_{21} + (j - 1)\tau_{22}, \\
 C &= \frac{1}{K!} \sum_p \sum_1^K [t_{test}^{p,i} - t_{train}^i < \tau_{Ca}] = \\
 &= \frac{1}{K!} \sum_1^K \sum_p [t_{test}^{p,i} - t_{train}^i < \tau_{Ca}] = \\
 &= \frac{(K - 1)!}{K!} \sum_1^K \sum_{j=1}^K [t_{test}^{j,i} - t_{train}^i < \tau_{Ca}],
 \end{aligned} \tag{6.14}$$

где τ_{11} – длительность обучающей выборки, τ_{12} – интервал между обучающими образами, τ_{21} – длительность тестовой выборки, τ_{22} – интервал между тестовыми образами, τ_{shift} – задержка между обучением и тестом, τ_{Ca} – длительность Ca^{2+} события, t_{train}^i – время окончания i -го обучающего стимула, $t_{test}^{j,i}$. На Рис. 6.12 показана емкость как функция количества образов K . После достижения максимума, который составляет 6.6 для 8 образов в обучении, емкость монотонно уменьшается.

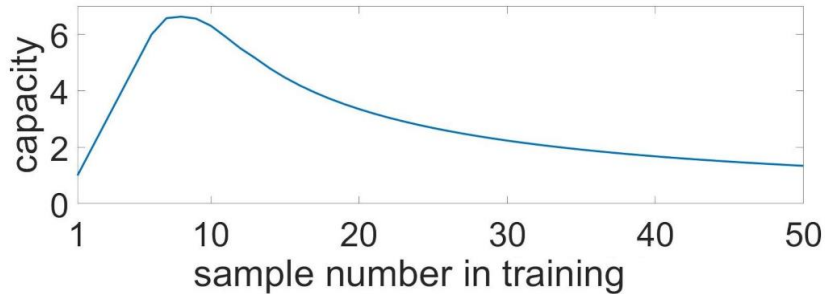


Рис. 6.12. Емкость КП в модели нейрон-астроцитарной сети в случае предъявления стимулов на неперекрывающиеся популяции нейронов, полученная аналитически. Показана зависимость емкости от количества образов в обучении.

6.1.4 Выводы к разделу

В данной главе диссертации на основе разработанной биологически релевантной модели нейрон-астроцитарной сети показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи может являться одним из механизмов формирования КП. КП в модели нейрон-астроцитарной сети изучается с помощью традиционной нейрофизиологической парадигмы задачи отложенного сравнения с образцом. Показано, что разработанная модель нейрон-астроцитарной сети способна хранить как один, так и на несколько образов. Основным биофизическим механизмом функционирования КП в модели является астроцитарная модуляция синаптической передачи, индуцирующая локальную пространственную синхронизацию в ансамблях нейронов.

Концепция предложенной модели организации КП в нейрон-астроцитарной сети схематически представлена на Рис. 6.13. Модель состоит из двух взаимодействующих слоев: нейронной и астроцитарной сетей. Для увеличения вычислительной эффективности для описания динамики мембранного потенциала нейрона используется редуцированная модель Ижикевича. Топология синаптических связей в нейронной сети задается случайной, с эффективным радиусом взаимодействия. Астроцитарная сеть представляет собой матрицу, состоящую из диффузионно-связанных между собой астроцитов, моделируемых уравнениями Уллаха. Каждый астроцит взаимодействует с малым нейронным ансамблем. В ответ на высококоррелированную активность нейронного ансамбля в астроците генерируется повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , которое сопровождается высвобождением глиотрансмиттера глутамата. Астроцитарный глутамат вызывает кратковременное усиление синаптической передачи во взаимодействующих с данным астроцитом синапсах за счет: (i) генерации SICs на постсинаптической терминали, индуцированное воздействием глутамата на постсинаптические NMDARs (Fellin et al., 2004; Chen

et al., 2012); (ii) усиления высвобождения глутамата из пресинаптической терминали, индуцированное действием астроцитарного глутамата на пресинаптические mGluRs (Perea and Araque, 2007; Navarrete and Araque, 2008, 2010).

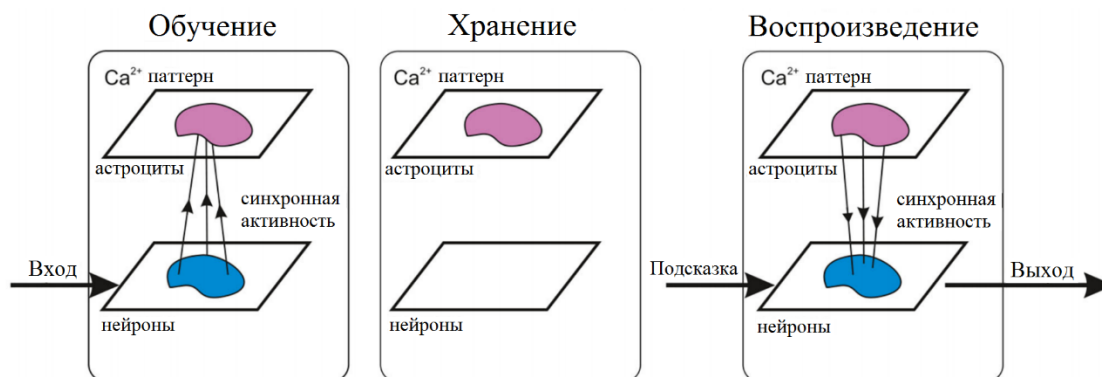


Рис. 6.13. Предложенная концепция модели организации КП в нейрон-астроцитарной сети.

Показано, что модель нейрон-астроцитарной сети способна воспроизводить целевой образ из зашумленного изображения с корреляцией более 90% с образцом. Была исследована возможность нейрон-астроцитарной сети «хранить» в КП нескольких образов. Важно отметить, что за счет механизма астроцит-индуцированной пространственной синхронизации в нейронных подсетях, организация КП с несколькими объектами в разработанной модели возможна на сильно перекрывающихся нейронных ансамблях (в среднем перекрытие составляло 35% от размера нейронных ансамблей). Было показано, что максимальная емкость памяти в модели составляет 6 объектов. Длительность КП в разработанной модели определяется характерными временами длительностей Ca²⁺ импульсов в астроцитах. Индуцированная астроцитами модуляция синаптической передачи, предложенная в данной главе в качестве механизма

организации КП, не исключает, а скорее способна дополнять другие механизмы синаптической и нейронной пластичности в коре головного мозга.

В первом разделе шестой главы диссертационной работы получены следующие основные результаты:

Разработана биофизическая функциональная модель взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей, реализующая кратковременную память.

Показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи является механизмом кратковременной памяти в нейронной сети на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах.

6.2 Биофизическая модель глия-опосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями

Результаты данного раздела опубликованы в статьях (Franceschi et al., 2018; Whitwell et al., 2020; Gordleeva, Kanakov et al., 2020).

Несмотря на то, что интерес к биофизическому исследованию связи функционирования глиальных клеток с процессом развития нейродегенеративных заболеваний возник достаточно давно (Иваницкий и др., 1978), математические модели, описывающие взаимосвязь развития старения с сигнализацией нейрон-астроцитарных сетей, были предложены совсем недавно (Kyrtos, Baras, 2015; Kastanenka et al., 2018; Иваницкий и Морозов, 2020).

В настоящее время не существует общепринятой теоретической концепции развития процесса старения. Одной из популярных концепций является теория «воспалительного старения», в которой системное хроническое воспаление является одной из причин старения организма (Franceschi, Campisi, 2014). Экспериментально показано, что накопление старых глиальных клеток разных видов, устойчивых к апоптозу, и соответственно замедление замены в мозге старых неправильно функционирующих глиальных клеток новыми, усугубляет патологические процессы, связанные со старением и нейродегенеративными заболеваниями (Castillo et al., 2019). Такое состояние старых клеток в зарубежной научной литературе принято называть сенесцентным (от англ. «senescence»). Экспериментально продемонстрировано, что провоспалительные продукты деятельности старых клеток секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (от англ. «senescence-associated secretory phenotype» SASP), могут провоцировать дальнейший переход окружающих здоровых клеток в сенесцентное состояние, что способствует распространению патологического

процесса в ткани (Franceschi, Campisi, 2014). Точные механизмы этого распространения в настоящее время неизвестны.

На основе данной концепции для исследования функциональной роли астроцитов в развитии патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями, была предложена новая математическая модель. Модель включает описание динамики таких процессов, как: (i) накопление и удаление продуктов метаболизма во внеклеточном пространстве; (ii) индукцию активации глии продуктами метаболизма; (iii) функционирование глимфатической системы, определяемое циклом сон/бодрствование; (iv) старение астроцитов и микроглии за счет сверхактивации; а также (v) производство и внеклеточную диффузию провоспалительных молекул секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP молекул).

Анализ модели дает представление о динамике концентрации продуктов метаболизма, процессе старения глиальных клеток, возникающем в результате нормального или нарушенного режима сна с возрастом. Предполагая, что недостаточный сон приводит к увеличению концентрации продуктов метаболизма и способствует старению клеток, модель показывает, что, если накопление старой глии преодолевает некоторый порог, дальнейшее прогрессирование патологического процесса может становится самоиндукционным процессом, даже если нормальный режим сна восстанавливается. В рамках предложенной модели продемонстрировано, что обратить этот процесс возможно путем замены старой глии нормально функционирующими глиальными клетками. Модель позволяет анализировать пространственно-временную динамику патологического процесса, связанного со старением и нейродегенеративными заболеваниями. Было показано, что начальная пространственная неоднородность распределения старых глиальных

клеток может приводить к более быстрому распространению фронта патологии, по сравнению с однородным начальным распределением.

Введение

Изучение молекулярных и клеточных механизмов возникновения нейродегенеративных заболеваний, сопутствующих старению, в настоящее время является актуальной проблемой мировой науки. Известно, что старение - это очень сложный процесс взаимодействия практически всех функциональных систем организма (Kennedy et al., 2014; Whitwell et al., 2020). Показано, что изменения продолжительности и качества сна могут быть напрямую связаны со старением (Mander et al., 2017), а нарушения сна являются важным фактором риска развития различных возрастных заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства (Mander et al., 2017; Sundaram et al., 2019). Однако нейрофизиологические и биофизические механизмы, лежащие в основе возрастных нарушений сна, остаются неясными. Недавние исследования глимфатической системы дают новое понимание роли сна в выведении отходов метаболизма в мозге. Глимфатическая (от англ. «glymphatic system» глиально-лимфатическая) система — это недавно обнаруженная система каналов движения лимфатической жидкости, регулируемая астроцитами, для выведения отходов метаболизма, накопленных в результате жизнедеятельности центральной нервной системы (ЦНС).

Глимфатическая система функционирует в основном во время сна (Xie et al., 2013; Jessen et al., 2015) и способствует клиренсу метаболитов в ЦНС через поток лимфатической жидкости между периваскулярным пространством и интерстицией мозга в венозную кровь (Piff et al., 2012). Уникальная система периваскулярных туннелей контролируется астроцитами и, в частности, белками аквапорином-4 (AQP4), экспрессируемыми в высоких концентрациях на концах астроцитарных отростках, контактирующих с сосудистыми каналами (Piff et al.,

2012; Piff, Nedergaard, 2013). Недавние исследования показали, что лимфатическая система способствует клиренсу нейротоксических белковых агрегатов (например, бета-амилоид), которые способствуют развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (Verheggen et al., 2018). Показано, что у старых мышей лимфатический клиренс снижен на 40% по сравнению с молодыми (Kress et al., 2014), что свидетельствует о том, что функционирование лимфатической системы с возрастом ухудшается, что, в свою очередь, приводит к накоплению нейротоксических белков и развитию нейродегенеративных заболеваний.

Лимфатическая система - не единственная система клиренса в ЦНС (Tarasoff-Conway et al., 2015). Удаление нейротоксических белков из мозга также может происходить посредством транспорта через гематоэнцефалический барьер (Abbott et al., 2010), деградацию ферментами, экспрессируемыми в астроцитах (Yin et al., 2006), или клеточное поглощение нейронами и глией (Wilcock et al., 2004; Hawkes, McLaurin 2009). Накопление белков во внеклеточном пространстве вызывает активацию макрофагов ЦНС, микроглии, и астроцитов (Morgane et al., 2015), которые осуществляют фагоцитоз токсичных белков и одновременно продуцируют нейротоксические воспалительные цитокины.

Научный интерес к роли микроглии и астроцитов в старении и болезнях растет ускоренными темпами. Микроглия, резидентные иммунные клетки ЦНС, играют ключевую физиологическую роль в развитии мозга и гомеостазе ЦНС, включая запрограммированную гибель клеток и выведение продуктов гибели и повреждения клеток (малые и большие молекулы белков от погибших клеток и т.п.) , а также синаптический прунинг (Salter, Stevens 2017; Tay et al., 2016; Kierdorf, Prinz 2017). Любое нарушение гомеостаза мозга, включая инфекцию или воспаление, приводит к активации микроглии. Исследования на грызунах и

людях показывают, что нормальное старение хронически меняет фенотип микроглии, что приводит к провоспалительной реакции даже при отсутствии патологических стимулов (Tay et al., 2016). В стареющей микроглии наблюдается более высокая экспрессия провоспалительных генов, повышенная продукция провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК), в то время как противовоспалительные цитокины и факторы ингибирования активации микроглии снижены (Niraula et al., 2016). Нормальное старение также снижает скорость поглощения бета-амилоида микроглией (Ritzel et al., 2015). Недавно было обнаружено, что активированная микроглия ответственна за индукцию реактивных астроцитов типа-A1 во время нормального старения ЦНС (Clarke et al., 2018). Данный фенотип реактивных астроцитов характеризуется потерей способности выполнять свои нормальные функции и высвобождением токсического фактора, отрицательно влияющего на функционирование нейронов и олигодендроцитов. Вызванная старением активация реактивных астроцитов может способствовать ухудшению реализации когнитивных функций при нормальном старении. Исследования на людях и грызунах показали, что депривация сна увеличивает периферические маркеры воспаления (Mullington et al., 2010; Hurtado-Alvarado et al., 2013; Irwin et al., 2016). Кроме того, недавние исследования показали, что острая и хроническая депривация сна способствует астроцитарному фагоцитозу активно используемых синаптических контактов в ответ на повышенную активность нейронов, которая происходит во время длительного бодрствования. Интересно, что хроническая депривация сна вызывает активацию микроглии и усиление фагоцитоза без признаков нейровоспаления (Bellesi et al., 2017). Следовательно, снижение работы лимфатической системы во время длительного нарушения сна может привести к состоянию устойчивой активации микроглии. Таким образом, хроническое нарушение сна и стойкая активация микроглии даже на низком уровне (прайминг

микроглии) могут предрасполагать мозг к патологическим состояниям (Perry, Holmes 2014; Voespflug, Iliff 2018).

В экспериментах было (Carroll et al., 2016) показано, что частичная депривация сна активирует продукцию SASP молекул, и способствует клеточному старению у пожилых людей. Также недавно было продемонстрировано, что нормальное старение увеличивает экспрессию маркеров старения в популяции микроглии и, в более широком смысле, в коре головного мозга (Ritzel et al., 2019). Эти данные дополняют многочисленные недавние исследования, показывающие, что другие типы клеток в головном мозге, включая нейроны, астроциты и прегениторы нейронов, могут демонстрировать типичные характеристики клеточного старения в мозге нормального возраста (Baker, Petersen 2018; Salminen et al., 2011). Для старых клеток характерна перманентная остановка клеточного цикла и устойчивость к апоптозу, повышенное высвобождение воспалительных факторов и выработка SASP молекул (Campisi, 2013). С возрастом старые клетки накапливаются в местах возрастных заболеваний по всему телу, где они активно способствуют разрушению тканей. Более того, исследования показали, что клеточное старение передается и может распространяться на соседние клетки через SASP молекулы (Chen et al., 2018, Nelson et al., 2012). Несмотря на то, что старые макрофаги могут составлять относительно небольшую долю в общей популяции клеток, считается, что они могут вносить значительный вклад в возрастной патологический процесс, характеризуемый хроническим воспалением слабой степени (Prattichizzo et al., 2016; Franceschi, Campisi 2014; Franceschi et al., 2018; Franceschi, Zaikin et al., 2018).

В процессе старения происходит сложное взаимодействие между несколькими факторами стресса, такими как нарушение режима сна, старение клеток, воспаление и сопутствующие заболевания, такие например как, болезнь

Альцгеймера или депрессия (Рис. 6.14). Нарушение сна может быть фактором развития возрастных заболеваний и роста смертности, возможно за счет усиления патологических процессов, связанных со старением. В данной главе предлагается новая математическая модель теоретической концепции функциональной роли астроцитов в развитии патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями.

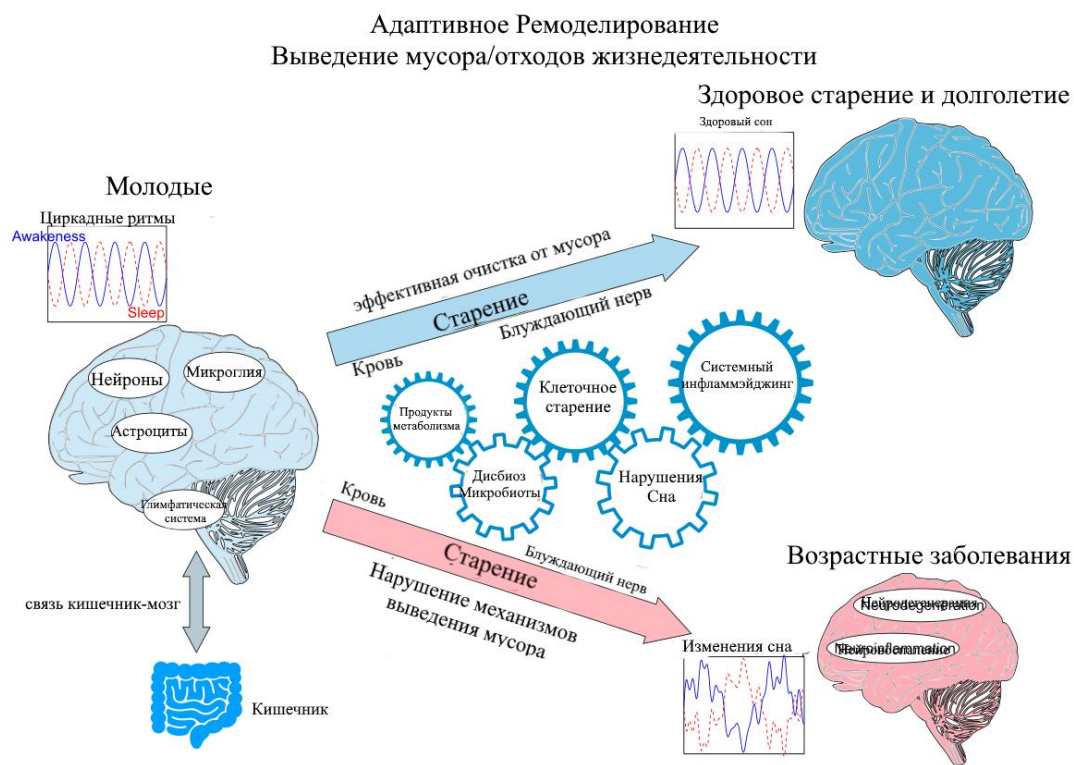


Рис. 6.14. Мозг - сложная система, состоящая из взаимодействующих сетей нейронов, астроцитов и микроглии и др. Экспериментальные данные показывают, что процессы накопления продуктов метаболизма, старых клеток, системного воспаления, нарушения сна и дисбактериоза микробиоты могут влиять на развитие здорового или ускоренного старения тканей мозга. Молодой мозг имеет необходимый адаптационный потенциал для компенсации нарушений связанных со стрессом, но с возрастом дисбаланс функционирования систем может увеличиваться и, под влиянием нарушений режима сна, неправильной микробиоты кишечника или нарушения клиренса продуктов метаболизма (Franceschi et al., 2018), может вызывать распространение воспаления в тканях мозга, что

приводит к старению и сопутствующим нейродегенеративным заболеваниям (красный нижний рисунок), а не к здоровому старению и долголетию (синий верхний рисунок).

6.2.1 Описание биофизической модели глия-опосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями

Разработанная модель включает описание динамики таких процессов, как: (i) накопление и удаление продуктов метаболизма во внеклеточном пространстве; (ii) индукцию активации глии продуктами метаболизма; (iii) функционирование глимфатической системы, определяемое циклом сон/бодрствование; (iv) старение астроцитов и микроглии за счет сверхактивации; а также (v) производство и внеклеточную диффузию провоспалительных молекул секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP молекул).. Схема модели, динамические переменные и соответствующие дифференциальные уравнения показаны на Рис. 6.15.

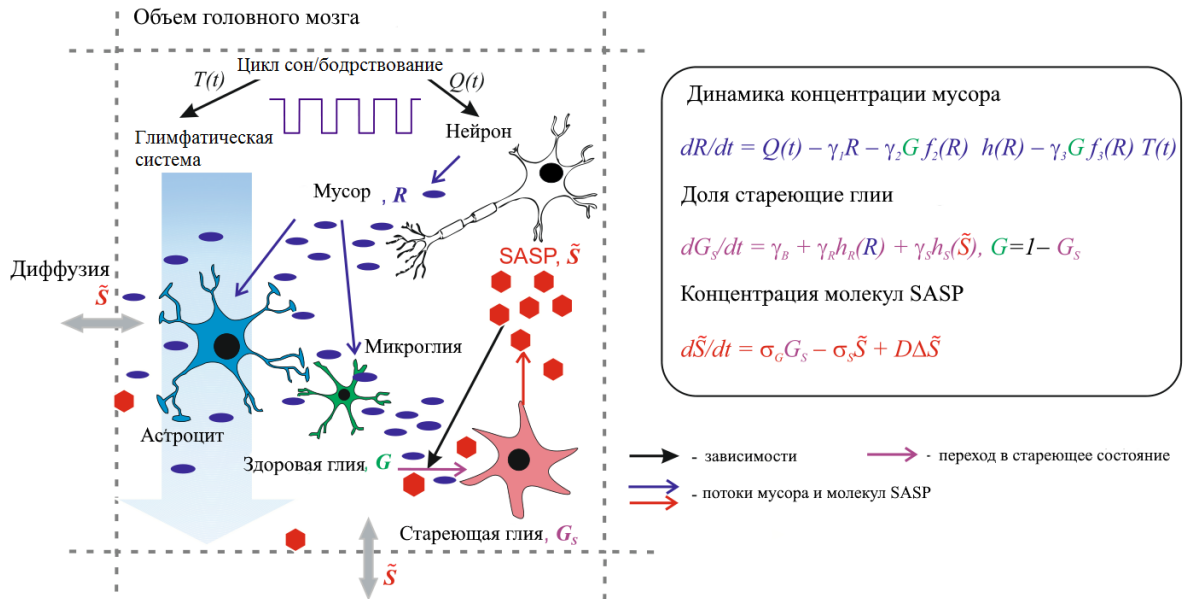


Рис. 6.15. Схема модели: продукты метаболизма накапливаются за счет нейрональной активности и выводятся астроцитами (посредством работы глимфатической системы) и

микроглией; нейрональная активность и работа глимфатической системы зависят от цикла сон/бодрствование; глиальные клетки постепенно переходят из нормального состояния в старое; старые клетки продуцируют провоспалительные молекулы SASP; старение клеток ускоряется за счет накопления продуктов метаболизма и молекул SASP.

Внеклеточная концентрация продуктов метаболизма (клеточные и молекулярные отходы метаболизма, являющийся неизбежным побочным продуктом функционирования нейронов: клеточный дебрис, возникающий в результате гибели клеток, белки и липиды в форме окисленных липопротеинов, и т. п.) (Franceschi et al., 2018) описывается переменной *R*. Отходы метаболизма продуцируются как побочный продукт нейрональной активности и удаляются с помощью двух механизмов: поглощения астроцитами и микроглией и посредством функционирования астроцит-зависимой глимфатической системы (синие стрелки на Рис. 6.15). Предполагается, что скорость поглощения продуктов метаболизма глиальными клетками зависит от их состояния, которое может быть активным, что приводит к быстрой скорости клиренса, и нормальным/спокойным, связанным с медленным клиренсом. Также предполагается, что активация здоровых глиальных клеток определяется концентрацией продуктов метаболизма. Активность нейронов и глимфатической системы (оба процесса влияют на баланс концентрации продуктов метаболизма в мозге) демонстрируют временную изменчивость, привязанную к циклу сон/бодрствование, как показано черными стрелками на Рис. 6.15. Согласно экспериментальным данным (Xie et al., 2013; Jessen et al., 2015), в модели учитывается, что глимфатическая система активируется во время сна. Предполагается, что постепенный переход глиальных клеток из нормального состояния в старое (как показано пурпурной стрелкой) вызван гиперактивацией глии, вызванной накоплением продуктов метаболизма, а также молекулами SASP (показаны черной стрелкой). Доли популяции нормально функционирующих глиальных клеток и старых глиальных клеток обозначены

как G и $G_S=I-G$, соответственно. Старые клетки продуцируют провоспалительные молекулы SASP, которые показаны на схеме красным цветом и их внеклеточная концентрация описывается в модели переменной S . Модель учитывает внеклеточную диффузию молекул SASP.

Уравнения модели

Изменения концентрации продуктов метаболизма в элементарном объеме ткани головного мозга определяются балансом процессов его накопления во время активности нейронов, с одной стороны, и его деградации и клиренса микроглией и астроцитами, с другой. В модели пренебрегается диффузией продуктов метаболизма, предполагая, что она намного медленнее, чем у молекул SASP (см. 6.20 ниже). Тогда динамика внеклеточной концентрации продуктов метаболизма описывается следующим уравнением:

$$\frac{dR}{dt} = Q(t) - \gamma_1 R - \gamma_2 G \cdot f_2(R) \cdot h(R) - \gamma_3 G \cdot f_3(R) \cdot T(t), \quad (6.15)$$

где $Q(t)$ обозначает скорость производства продуктов метаболизма в зависимости от цикла сон/бодрствование, γ_1 - скорость спонтанной деградации продуктов метаболизма, а два оставшихся члена описывают два механизма активного удаления продуктов метаболизма: поглощение астроцитами и микроглией (член уравнения с γ_2) и клиренс посредством работы лимфатической системы (члены уравнения с γ_3).

Скорость поглощения продуктов метаболизма глиальными клетками зависит от их состояния, которое может быть активным, приводящим к быстрой очистке, и нормальным равновесным состоянием, связанным с медленной очисткой. Предполагается, что активация здоровых глиальных клеток определяется концентрацией продуктов метаболизма и описывается функцией $h(R)$, которая является сигмовидной функцией следующего вида:

$$h(R) = x_0 - \frac{x_0 - 1}{1 + \exp\left(\frac{-(R - R_1)}{\eta_1}\right)}, \quad (6.16)$$

где x_0 обозначает скорость клиренса неактивированной микроглией, R_1 - точка максимального наклона функции активации, η_1 - наклон активационной кривой (см. Рис. 6.16(a)).

Функционирование глимфатической системы зависит от количества здоровых астроцитов. Показано, что глимфатическая система активируется во время сна. В модели эта вариабильность от режима сон/бодрствование описывается функцией от времени $T(t)$.

Насыщение работы обеих систем клиренса от концентрации продуктов метаболизма описывается функциями $f_{2,3}(R)$. Вследствие отсутствия экспериментальных данных количественно определяющих данные процессы, для обеих систем в модели используется одно описание:

$$f_{2,3}(R) = f_k(R) = \frac{R}{R_0 + R}, \quad (6.17)$$

где R_0 - средняя точка кривой насыщения, которая определяет уровень концентрации продуктов метаболизма, при котором скорость клиренса равна половине максимальной.

Переход глиальных клеток из здорового в старое (сенесцентное) состояние описывается тремя механизмами. Количество старых клеток монотонно медленно увеличивается со скоростью γ_B . Глиальные клетки переходят в сенесцентное состояние вследствие гиперактивации, обусловленной накоплением продуктов метаболизма выше порогового значения, а также из-за взаимодействия здоровых клеток с молекулами SASP. Данные процессы описываются с помощью сигмоидных функций $h_R(R)$ и $h_S(S)$, соответственно. Количество здоровых глиальных клеток, таким образом, монотонно убывает во

времени, причём под действием накопления продуктов метаболизма или молекул SASP скорость этого убывания возрастает скачкообразно. Развитие старения глиальных клеток описывается следующим дифференциальным уравнением для расчета доли старой глии G_S (общее количество глии считается постоянным):

$$\frac{dG_S}{dt} = \gamma_B + \gamma_R h_R(R) + \gamma_S h_S(S), \quad (6.18)$$

где γ_B - фоновая (всегда присутствующая) скорость старения, γ_R и γ_S определяют скорости процессов старения, вызванных накоплением продуктов метаболизма и молекул SASP, соответственно. Сигмоидные функции активации, $h_R(R)$ и $h_S(S)$, описываются следующим образом:

$$h_R(R) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(R - R_A)}{\eta_R}\right)}, \quad h_S(S) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(S - S_A)}{\eta_S}\right)}, \quad (6.19)$$

где R_A и S_A - точки максимального наклона функций активации старения, η_R и η_S - наклоны функций активации (Рис. 6.16).

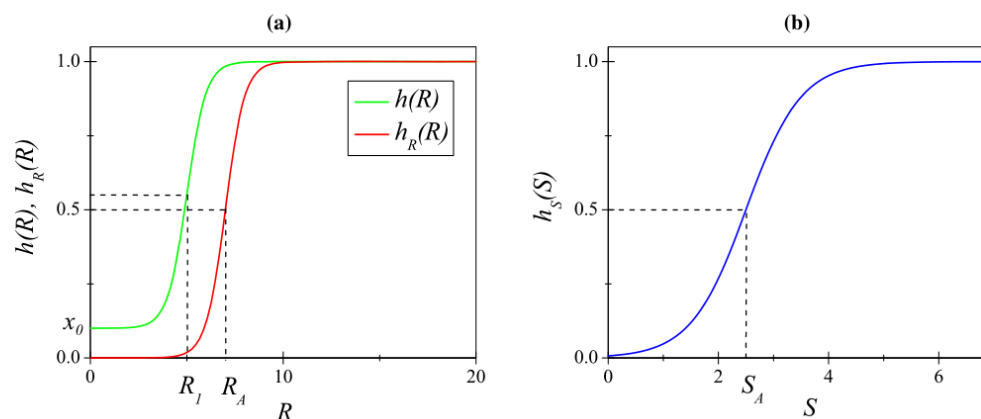


Рис. 6.16. Функции активации глиальных клеток. (а) Функция $h(R)$ описывает увеличение скорости клиренса продуктов метаболизма здоровыми глиальными клетками в зависимости от концентрации продуктов метаболизма R (6.16). Функция $h_R(R)$ описывает активацию процесса старения глиальных клеток вследствие чрезмерного

накопления продуктов метаболизма (6.19). (b) Функция $h_S(S)$ описывает активацию процесса старения глиальных клеток вследствие взаимодействия с молекулами SASP (6.19).

Изменение внеклеточной концентрации молекул SASP, S , определяется балансом их продукции старыми глиальными клетками, естественной деградацией и диффузией в ткани мозга и описывается уравнением:

$$\frac{d\tilde{S}}{dt} = \sigma_G G_S - \sigma_S \tilde{S} + D\Delta\tilde{S}, \quad (6.20)$$

где σ_G - скорость продукции молекул SASP старыми клетками, σ_S - скорость деградации SASP, D - скорость внеклеточной диффузии, а Δ - оператор Лапласа.

6.2.2 Анализ модели

Приведем краткое описание упрощений модели, которые используются при дальнейшем анализе. Исследуемую модель можно рассматривать как две взаимодействующие подсистемы, как показано в левой части Рис. 6.17. Первая подсистема (показана синим цветом) описывает динамику внеклеточной концентрации продуктов метаболизма, которая определяется балансом производства продуктов метаболизма в результате нейронной активности, и его удаления микроглией и астроцитами. Скорости производства и удаления продуктов метаболизма зависят от продолжительностей периодов сна и бодрствования и описываются в модели функциями $Q(t)$ и $T(t)$, зависящими от времени. Кроме того, скорость удаления продуктов метаболизма зависит также от его концентрации. Данная зависимость включает в себя процесс активации глиальных клеток и эффект насыщения системы клиренса. Для анализа предполагается, что зависимость скорости удаления продуктов метаболизма от времени и концентрации можно представить как произведение двух функций $C(t)$ и $f(R)$. Данное упрощение подсистемы удаления продуктов метаболизма показано на Рис. 6.17 синей стрелкой.

Скорость удаления продуктов метаболизма пропорциональна количеству нормально функционирующих глиальных клеток G , что позволяет связать динамику концентрации продуктов метаболизма с динамикой старения глии. Согласно экспериментальным данным (Ritzel et al., 2019), предполагается, что процент старой глии от общей популяции клеток относительно невелик, что позволяет пренебречь старением глии, принимая $G = 1$ в динамике накопления продуктов метаболизма. В этом приближении динамика концентрации продуктов метаболизма становится независимой от других переменных модели и может быть изучена отдельно. Данная редуцированная модель динамики продуктов метаболизма состоит из одного уравнения, выделенного синим контуром, пронумерованного цифрой 1 в правой части Рис. 6.17. Данная упрощенная модель используется для выбора параметров и исследования зависимости динамики продуктов метаболизма от продолжительности сна.

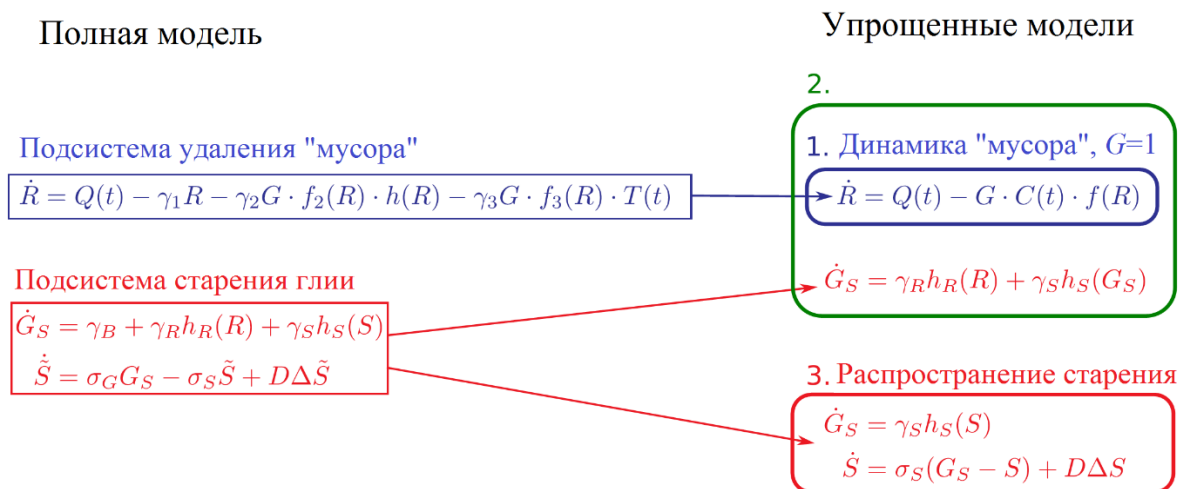


Рис. 6.17. Упрощения модели для анализа. 1. Редуцированная модель динамики концентрации продуктов метаболизма. 2. Упрощенная система, описывающая совместную динамику концентрации продуктов метаболизма и старения глии в единичном объеме мозга. 3. Модель для описания пространственно-временной динамики распространения SASP-опосредованного процесса старения.

Вторая подсистема (далее называемая «подсистемой старения» и показанная красным на Рис. 6.17) описывает необратимый переход глиальных клеток в сенесетное состояние. Рассматриваются три процесса этого перехода, которые соответствуют трем слагаемым в полном дифференциальном уравнении для G_s : во-первых, спонтанный переход с постоянной скоростью, не зависящий от других переменных модели; во-вторых, переход, активируемый увеличением концентрации продуктов метаболизма, посредством сверхактивации глиальных клеток; в-третьих, SASP-опосредованное клеточное старение, которое вызвано производством SASP сенесетными клетками. Пренебрегая фоновым старением ($\gamma_B=0$), будем рассматривать процесс старения индуцированный накоплением продуктов метаболизма и молекул SASP. Пренебрегая зависимостью динамики продуктов метаболизма от динамики старения клеток, получим, что подсистема удаления продуктов метаболизма влияет на подсистему старения однонаправленно.

Подсистема старения содержит две динамические переменные: количество старых клеток, G_s , и концентрацию SASP, S . В ходе анализа модели будут рассмотрены два упрощения данной подсистемы (указаны двумя красными стрелками на Рис. 6.17). Первое упрощение сводится к исключению из рассмотрения диффузии молекул SASP (таким образом рассматривается динамика старения в локальном объеме мозга), и к использованию квазистационарного приближения для динамики концентрации молекул SASP (при условии, что характерное время релаксации SASP намного быстрее, чем время старения глиальных клеток). В рамках данного упрощения подсистема старения сводится к одному обыкновенному дифференциальному уравнению для количества старых клеток, G_s . Это уравнение в сочетании с подсистемой удаления продуктов метаболизма представляет собой второе упрощение модели, которое обозначено зеленым контуром под номером 2 в правой части Рис. 6.17.

Данная упрощенная модель используется для изучения влияния дефицита сна и накопления продуктов метаболизма на глиальное старение.

Другое упрощение подсистемы старения учитывает диффузию молекул SASP и пренебрегает влиянием накопления продуктов метаболизма на развитие процесса старения. Таким образом, рассматривается процесс SASP-индуцированного старения и его распространение в пространстве за счет диффузии молекул SASP. В рамках этого упрощения увеличение концентрации продуктов метаболизма рассматривается только как первопричина старения локализованного участка ткани. При распространении процесс старения становится самоподдерживающимся и не зависит от дальнейшей индукции мусором. Это приводит к третьему упрощению модели, которое отмечено красным контуром под номером 3 в правой части Рис. 6.17 и используется для изучения процесса распространения старения. Далее приводится детальный анализ модели.

Динамика концентрации продуктов метаболизма

Пренебрегая скоростью спонтанной деградации продуктов метаболизма по сравнению со скоростью активного клиренса по средством функционирования глиальных клеток ($\gamma_1 \ll \gamma_2, \gamma_3$), уравнение динамики внеклеточной концентрации продуктов метаболизма (6.15) можно записать в виде:

$$\frac{dR}{dt} = Q(t) - G \cdot [\gamma_2 f_2(R) \cdot h(R) - \gamma_3 f_3(R) \cdot T(t)], \quad (6.21)$$

Множитель в квадратных скобках определяет зависимость скорости удаления продуктов метаболизма от времени t и R . Вообще говоря, он не может быть разложен на произведение отдельных функций от t и R . Однако, принимая во внимание отсутствие экспериментальных данных для количественной оценки неизвестных зависимостей внутри выражения в квадратных скобках, а также для

упрощения анализа модели такое разложение вводится искусственно. Тогда уравнение сводится к виду:

$$\frac{dR}{dt} = Q(t) - G \cdot C(t) \cdot f(R), \quad (6.22)$$

где $C(t)$ характеризует зависимость процесса удаления продуктов метаболизма от времени, а $f(R)$ – зависимость от концентрации. Для упрощения аналитического анализа модели заменим функцию $f(R)$ кусочно-линейной функцией насыщения:

$$f(R) = f_p(R) = \min\{1, R/R_0\}. \quad (6.23)$$

При численных расчетах будем использовать гладкую функцию $f(R) = f_k(R)$, как определено в уравнении (6.17).

Таким образом, зависимостью скорости поглощения продуктов метаболизма глиальными клетками от их состояния (функция $h(R)$ в полном модели (6.15)) пренебрегается. При учете данного эффекта в модели, активация глии будет приводить к появлению участка с более крутой зависимостью скорости удаления продуктов метаболизма от его концентрации при значениях R ниже уровня насыщения (при $R < R_0$). Это приведет к поправкам в количественных оценках, в то время как основные качественные результаты определяются эффектами насыщения, рассмотрением которых при анализе не пренебрегается. Поэтому при анализе будем рассматривать редуцированную модель динамики концентрации продуктов метаболизма в форме (6.22), учитывая, что дальнейшая детализация в настоящее время недостижима из-за отсутствия экспериментальных данных. Кроме того, при анализе будем предполагать, что R измеряется в единицах R_0 . Тогда $R_0 = 1$.

Для дальнейшего упрощения модели учтем, что доля старой глии в общей популяции глиальных клеток обычно невелика. Сложность идентификации

старых глиальных клеток в мозге *in vivo*, определяет отсутствие экспериментальных данных о количестве и скорости возникновения сенесцентных астроцитов и микроглии в мозге. В недавнем исследовании было показано, что процент старой микроглии может составлять от 1 до 4% от общей популяции клеток (Ritzel et al., 2019) в процессе развития нейродегенеративных заболеваний, что согласуется с оценками количества сенесцентных клеток в других тканях организма. Показано, что трансплантация даже малого количества сенесцентных клеток может приводить к развитию длительной физической дисфункции (Xu et al., 2017; Hall et al., 2016). Принимая это во внимание, при анализе будем предполагать, что $G = 1$.

Для учета зависимости скорости производства и удаления продуктов метаболизма от цикла сон/бодрствование, предположим, что $Q(t)$ и $C(t)$ принимают разные постоянные значения во время бодрствования и сна. Эти значения далее обозначаются как Q_w, C_w и Q_s, C_s , соответственно.

Тогда, для анализа будем использовать редуцированный вид уравнения (6.22):

$$\frac{dR}{dt} = \begin{pmatrix} Q_w \\ Q_s \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} C_w \\ C_s \end{pmatrix} \cdot f_P(R), \quad (6.24)$$

где верхний и нижний индексы соответствуют бодрствованию и сну.

При учете соотношения (6.23), при значениях R выше порога насыщения производство и удаление продуктов метаболизма будет происходить с постоянной скоростью:

$$\frac{dR}{dt} = Q - C, \quad \text{при } R > 1, \quad (6.25)$$

а при значениях R ниже порога насыщения уравнение (6.24) принимает вид линейного уравнения:

$$\frac{dR}{dt} = Q - CR, \text{ при } R \leq 1, \quad (6.26)$$

Полагая, что

$$Q_W > C_W, \quad (6.27)$$

иначе согласно (6.26) равновесная концентрация продуктов метаболизма $R_\infty < Q_W/C_W < 1$ будет достигнута даже в отсутствии сна, делая сон необязательным. Предположим также, что

$$Q_S < C_S, \quad (6.28)$$

в противном случае удаление продуктов метаболизма во время сна было бы невозможным. В модели время измеряется в днях. Продолжительность сна обозначается как T_S , а продолжительность бодрствования как $T_W = 1 - T_S$. Отметим, что всякий раз, когда

$$(Q_W - C_W)T_W > (C_S - Q_S)T_S, \quad (6.29)$$

согласно (6.25) происходит бесконечное накопление продуктов метаболизма; таким образом, существует критическая продолжительность сна T_S^{crit} , определяемая как

$$(Q_W - C_W)(1 - T_S^{crit}) = (C_S - Q_S)T_S^{crit}. \quad (6.30)$$

Если $T_S > T_S^{crit}$ (достаточная продолжительность сна), концентрация продуктов метаболизма во время сна падает ниже уровня насыщения ($R < 1$), а во время бодрствования может быть, как выше, так и ниже уровня насыщения. Установившаяся динамика концентрации продуктов метаболизма в этом режиме показана на Рис. 6.18(а). Для построения Рис. 6.18 были использованы следующие значения параметров модели $Q_W = 5$, $C_W = 3$, $Q_S = 0$, $C_S = 6$, обоснование которых приводится ниже, а также $T_S = 1/3$, что соответствует продолжительности сна 8 ч.

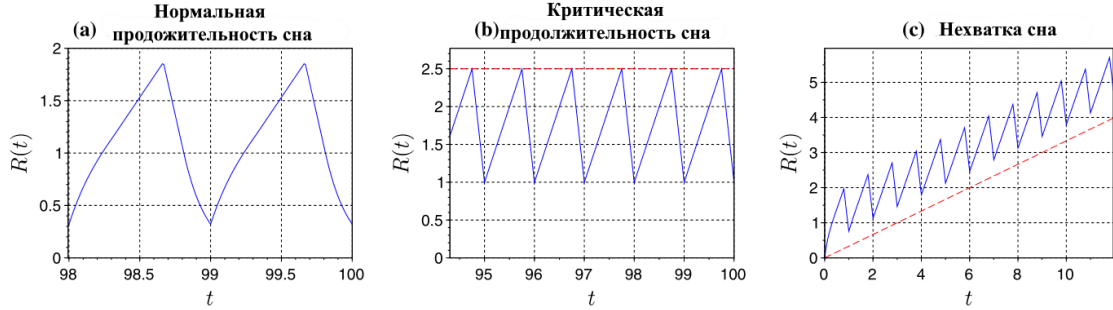


Рис. 6.18. Динамика концентрации продуктов метаболизма $R(t)$ в упрощенной модели (6.23, 6.24) с параметрами $Q_W = 5$, $C_W = 3$, $Q_S = 0$, $C_S = 6$. (а) Нормальный сон (8 ч, $T_S = 1/3$); (б) - критический режим сна (6 ч, $T_S = 1/4$), максимальное значение (6.31) показано красной пунктирной горизонтальной линией; (с) недостаточный сон (5 часов, $T_S = 5/24$), среднее значение (6.32) показано красной пунктирной линией.

При критической продолжительности сна $T_S = T_S^{crit}$, концентрация продуктов метаболизма $R(t)$ в стационарном режиме демонстрирует пилообразный профиль с минимумом на пороге насыщения $R = 1$ и максимумом, определяемым по формуле:

$$R_{max}^{crit} = C_S T_S^{crit} + 1. \quad (6.21)$$

Динамика концентрации продуктов метаболизма в установившемся режиме при критической продолжительности сна показана на Рис. 6.18(b), где значение $R = R_{max}^{crit}$ отмечено красной пунктирной горизонтальной линией. Для данного случая продолжительность сна: $T_S = 1/4$, что эквивалентно 6 часам, при фиксированных значениях остальных параметров.

Если $T_S < T_S^{crit}$ (недостаточный сон), то концентрация продуктов метаболизма неизбежно поднимается выше уровня насыщения ($R > 1$) и накапливается до бесконечности (при наличии дефицита сна) со средней скоростью:

$$\left\langle \frac{dR}{dt} \right\rangle = (Q_W - C_W)T_W - (C_S - Q_S)T_S. \quad (6.22)$$

Динамика накопления продуктов метаболизма в этом режиме показана на Рис. 6.18(с), где средний тренд $R(t) \sim \langle \frac{dR}{dt} \rangle \cdot t$ показан красной пунктирной линией (используемое значение параметра продолжительности сна $T_S = 5/24$ (5 ч)).

Для выбора значений параметров модели, при которых наблюдается воспроизведение ожидаемой зависимости накопления продуктов метаболизма от продолжительности сна, вводится предположение, что производство продуктов метаболизма во время сна пренебрежимо мало по сравнению с производством во время бодрствования ($Q_S \ll Q_W$), тогда для простоты положим $Q_S=0$. Тогда остальные параметры модели Q_W, C_W, C_S могут быть количественно определены с использованием следующих предположений.

Во время сна динамика концентрации продуктов метаболизма в ненасыщенном режиме (при $R < 1$) определяется линейным уравнением (6.26), которое сводится к:

$$\frac{dR}{dt} = -C_S R, \quad (6.33)$$

и описывает экспоненциальное снижение концентрации продуктов метаболизма к нулю:

$$R(t) \sim e^{-t/\tau_S}, \quad (6.34)$$

с характерным временем:

$$\tau_S = \frac{1}{C_S}. \quad (6.35)$$

Тогда периоды сна, значительно превышающие τ_S (а именно $T_S > 2\tau_S$), являются чрезмерными в том смысле, что дальнейший сон существенно не улучшает выведение продуктов метаболизма. Зафиксируем нормальную продолжительность сна равной 8 часам ($T_S=8$), получим, что $\tau_S=4$ ч, или в днях $\tau_S \approx 1/6$, что дает оценку для $C_S \approx 6$.

Для оценки двух оставшихся параметров Q_w , C_w , нужно определить еще две количественные характеристики модели. В качестве одной из них будем использовать критическую продолжительность сна T_S^{crit} , для которой из уравнения (6.30) получаем:

$$Q_w - C_w = \frac{C_S T_S^{crit}}{1 - T_S^{crit}}. \quad (6.36)$$

Фиксируя $T_S^{crit} \approx 0.25$ (6 ч) и используя приведенную выше оценку для $C_S \approx 6$, получаем, что $Q_w - C_w \approx 2$. Из-за отсутствия количественных экспериментальных данных о динамике концентрации продуктов метаболизма в мозге, будем использовать экспериментально полученное наблюдение о том, что скорость выведения продуктов метаболизма во время сна примерно в два раза выше, чем во время бодрствования (Xie et al., 2013, Benveniste et al., 2018). В итоге, получим $C_w \approx C_S/2 \approx 3$, $Q_w \approx C_w + 2 \approx 5$. Данные значения параметров были использованы для получения временных реализаций $R(t)$, представленных на Рис. 6.18 и будут использоваться далее.

При замене упрощенной кусочно-линейной функции насыщения (6.23) на более биолого-правдоподобную гладкую функцию (6.17), при фиксированных значениях параметров, количественная динамика $R(t)$ изменяется, но качественное поведение сохраняется. Это продемонстрировано на Рис. 6.19, где Рис. 6.19(a) соответствует нормальной продолжительности сна (8 часов), а Рис. 6.19(b) иллюстрирует накопление продуктов метаболизма в случае дефицита сна (5 часов сна). Интересно, что аналитическое выражение для оценки средней скорости увеличения концентрации продуктов метаболизма (6.32) хорошо согласуется с численным экспериментом для случая режима насыщения (показано красной пунктирной линией на Рис. 6.19(b)).

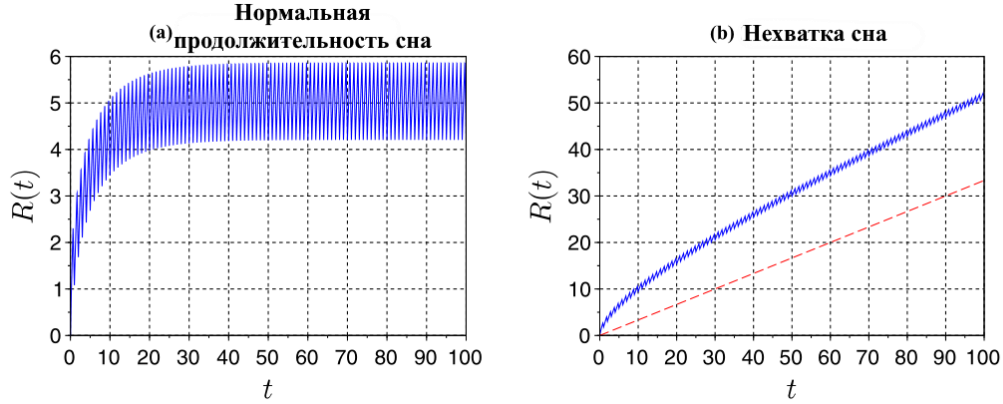


Рис. 6.19. Динамика концентрации продуктов метаболизма $R(t)$, полученная при численном моделировании уравнения (6.22) с функцией $f_K(R)$ (6.17). Параметры модели такие же, как на Рис. 6.18: (а) - нормальный сон (8 ч, $T_S = 1/3$); (б) - недостаточный сон (5 ч, $T_S = 5/24$).

Динамика старения глии

Для анализа динамики старения глиальных клеток, которая описывается уравнением (6.18), сигмоидные функции активации $h_R(R)$ и $h_S(S)$ (6.19) запишем в виде ступенчатых функций:

$$h_R(R) = H(R - R_A), h_S(S) = H(S - S_A), \quad (6.37)$$

где $H(\cdot)$ - ступенчатая функция Хевисайда.

Исключим один из параметров динамики концентрации молекул SASP, сделав в уравнении (6.20) замену:

$$\tilde{S} = \frac{\sigma_G}{\sigma_S} S. \quad (6.38)$$

Таким образом теперь концентрация $S=1$ является стационарной концентрация молекул SASP, которая может быть достигнута, при условии что все глиальные клетки перешли в сенесетное состояние ($G_S = 1$). В этих

обозначениях уравнение баланса концентраций молекул SASP (6.20) преобразуется к виду:

$$\frac{dS}{dt} = \sigma_S(G_S - S) + D\Delta S, \quad (6.39)$$

где параметр σ_S определяет характерный масштаб времени, τ_S , релаксации концентрации SASP к стационарному уровню:

$$\sigma_S = \frac{1}{\tau_S}. \quad (6.40)$$

Динамика старения глии и концентрации продуктов метаболизма в единичном объеме ткани мозга

Рассмотрим совместную динамику развития глиального старения и концентрации молекул SASP в единичном объеме ткани мозга. Для этого положим $D\Delta S = 0$ в уравнении (6.39), что соответствует отсутствию диффузии $D = 0$ или пространственно однородному случаю с $\Delta S = 0$.

Предполагая, что процесс глиального старения намного медленнее изменения концентрации молекул SASP, можем считать данный процесс квазистационарным при анализе динамики концентрации SASP. Тогда заменим переменную S в уравнении (6.18) ее квазиравновесным состоянием из уравнения (6.39):

$$S = G_S. \quad (6.41)$$

Кроме того, для анализа динамики процесса старения, обусловленного изменением внеклеточной концентрации продуктов метаболизма, пренебрежем фоновым процессом старения, положив $\gamma_B = 0$. Таким образом, уравнение (6.18) принимает вид:

$$\frac{dG_S}{dt} = \gamma_R h_R(R) + \gamma_S h_S(G_S), \quad (6.42)$$

Дифференциальное уравнение (6.18) означает, что количество старой глиии никогда не уменьшается. В версии (6.42) со ступенчатыми функциями активации (6.37), взятыми для $h_R(\cdot)$ и $h_S(\cdot)$, старение в лучшем случае не прогрессирует ($G_S = const$), пока $R < R_A$ и $G_S < S_A$, и увеличивается в противном случае.

Другими словами, пока доля старых глиальных клеток не достигла своего порога ($G_S < S_A$), ее увеличение будет обусловлено накоплением продуктов метаболизма и будет происходить только тогда, когда их концентрация превышает соответствующий порог ($R \geq R_A$).

Когда количество старых глиальных клеток достигает порога, $G_S \geq S_A$, (например, в результате накопления в течение жизни), правая часть уравнения (6.42) становится положительной независимо от концентрации продуктов метаболизма, что подразумевает монотонное накопление сенесцентной глиии благодаря положительной обратной связи через SASP даже в отсутствие дальнейшего накопления продуктов метаболизма.

С данной точки зрения, значение концентрации продуктов метаболизма $R = R_A$ является порогом, временное превышение которого приводит к увеличению количества старой глиии, которое, однако, стабилизируется (больше не накапливается) при возвращении R ниже R_A . Увеличение концентрации продуктов метаболизма, в свою очередь, может быть вызвано временным недостатком или депривацией сна, как это следует из уравнения баланса концентрации продуктов метаболизма (6.22). Высота и продолжительность пика концентрации продуктов метаболизма, вызванного конкретным эпизодом ограничения сна, зависят от тяжести и продолжительности дефицита сна.

Проиллюстрируем это с помощью численного моделирования совместной динамики концентрации продуктов метаболизма и глиального старения согласно уравнениям (6.22) и (6.42) с активационными функциями (6.17), (6.19). Значения

параметров в модели (6.22) используются такие же, как в предыдущих разделах. Для уравнения (6.42) из-за отсутствия экспериментальных данных, были выбраны следующие значения параметров: $\gamma_R = \gamma_S = 10^{-4}$ вместе с параметрами функций активации (6.19): $R_A = 15$, $\eta_R = 1$, $S_A = 0.1$, $\eta_S = 0.005$. На Рис. 6.20(a) показан результат численного моделирования на временном интервале 350 дней. На протяжении всего интервала продолжительность сна составляла 8 часов ($T_S = 1/3$), за исключением двух эпизодов ограничения сна по 5 часов ($T_S = 5/24$) продолжительностью 10 и 20 дней, которые соответствуют первым двум пикам на временной реализации концентрации продуктов метаболизма (верхний график на Рис. 6.20(a)); и двух эпизодов полного лишения сна ($T_S = 0$) продолжительностью 3 и 7 суток, которые соответствуют двум последним пикам. Более выраженные пики концентрации продуктов метаболизма наблюдаются по мере увеличения продолжительности депривации сна (2-й и 4-й пики по сравнению с 1-м и 3-м). Кроме того, эпизоды полного лишения сна (3-й и 4-й пики) вызывают более резкое увеличение концентрации продуктов метаболизма, чем эпизоды недостаточного сна (1-й и 2-й пики). Пороговое значение для R было выбрано таким образом, что только более жесткое ограничения сна (20 дней недосыпания или 7 дней лишения сна) приводили к накоплению сенесетной глии $R_A = 15$ (нижний график на Рис. 6.20(a)).

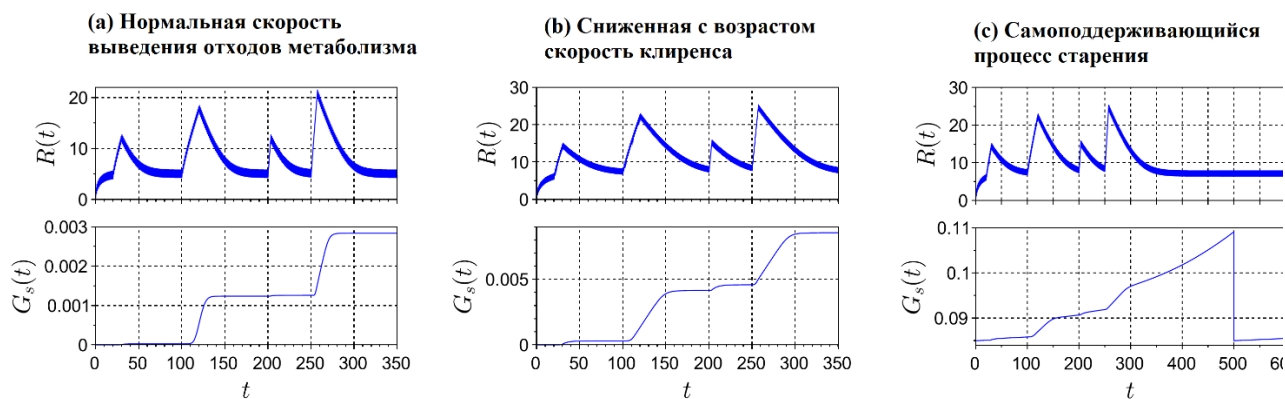


Рис. 6.20. Совместная динамика концентрации продуктов метаболизма $R(t)$ и доли сенесетной глии $G_s(t)$ при разных режимах сна. Временные реализации содержат 2 периода

дефицита сна и 2 периода полного лишения сна, перемежающиеся с нормальным сном (см. подробнее в тексте). (a) Скорость клиренса продуктов метаболизма соответствующая «норме» $C_S = 6$, $C_W = 3$; (b) - сниженная с возрастом скорость клиренса при $C_S = 5.7$, $C_W = 2.85$ (95% от нормы) приводит к более высоким пикам концентрации продуктов метаболизма и увеличению числа старых клеток; (c) - сниженная с возрастом скорость клиренса совмещенная с наличием возрастного глиального старения $G_S(t=0)=0.085$ запускает самоиндуцированный процесс старения, опосредованный накоплением молекул SASP; показан пример остановки самоиндуцированного процесса старения вследствие замены старой глии нормально функционирующими клетками (сброс $G_S(t = 500) = 0.085$).

Далее было исследовано влияние экспериментально показанного возрастного снижения скорости выведения продуктов метаболизма на динамику старения глии. Для этого было проведено численное моделирование уравнений (6.22) и (6.42) со скоростями выведения мусора $C_S = 5.7$, $C_W = 2.85$, которые были уменьшены на 5% по сравнению с предыдущим случаем, при фиксированных остальных параметрах. Результаты численного моделирования приведены на Рис. 6.20(b). При сравнении с временными реализациями на Рис. 6.20(a) видно, что возрастное снижение скорости клиренса вызывает более выраженное увеличение концентрации продуктов метаболизма и более длительное время восстановления в ответ на депривацию сна. Кроме того, в данном случае все четыре эпизода дефицита сна вызывают старение глии. Доля сенесентных глиальных клеток за тот же временной интервал увеличилась примерно в 3 раза больше по сравнению со предыдущим случаем (см. Рис. 6.20(a))

Значение доли сенесентных глиальных клеток от общей популяции глии $G_S=S_A$ является порогом, превышение которого приводит к тому, что дальнейшее прогрессирование старения становится самоиндуцированным процессом благодаря положительной обратной связи через SASP и не прекращается до конца жизни. На Рис. 6.20(c) приведен пример развития данного процесса. Отличиями случая на Рис. 6.20(c) от случая представленного на Рис. 6.20(b)

являются начальное значение для количества старой глии $G_S(t=0)=0.085$, соответствующее наличию возрастного старения глии, и увеличение временного интервала рассмотрения. В данном случае переменная старения G_S , достигнув порога $S_A=0.1$, продолжает расти даже при отсутствии накопления продуктов метаболизма. Данное свойство разработанной модели подразумевает, что, однажды возникнув, самоподдерживающийся процесс старения никогда не прекращается, даже если скорость выведения продуктов метаболизма возвращается к норме. Точнее, разработанная модель не включает описание механизмов остановки самоиндуцированного процесса старения. Это следует из предположения, что данный процесс вызывается молекулами SASP, которые, в свою очередь, продуцируются старыми глиальными клетками, количество которых в этом состоянии не уменьшается.

Добавление в модель описания механизма замены старых клеток позволит остановить самоподдерживающийся процесс старения. В работах (Wong, 2013; Clarke et al., 2018) обсуждается замена сенесцентных клеток нормально функционирующей микроглией как возможный вариант «омолаживающей» терапии. Обновление популяции глиальных клеток может способствовать удалению накопленных продуктов метаболизма и замедлению процесса клеточного старения, тем самым улучшая когнитивные функции при старении. В настоящее время в научном сообществе активно обсуждается роль методов удаления старых макрофагов в продлении долголетия (Prattichizzo et al., 2016). Численный эксперимент такой замены сенесцентной глии в модели демонстрирует, что обновление популяции глии приводит к остановке самоподдерживающегося процесса старения и динамика системы становится чувствительной к режиму сна. На Рис. 6.20(с) в момент времени $t = 500$ значение переменной G_S сброшено до значения ниже порога S_A , $G_S = 0.085$.

Пространственно-временная динамика распространения процесса старения

В предыдущем разделе рассмотрена модель в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, в которой пренебрегается внеклеточной диффузией молекул SASP, а для концентрации SASP используется квазистационарное приближение. Данная модель может применяться для описания динамики глиального старения в целом головном мозге на больших временных масштабах, вплоть до всей жизни, или в локализованных отделах мозга, до тех пор пока процесс старения локализован и не распространяется в пространстве.

Для описания распространения процесса старения по пространству рассмотрим полную модель, состоящую из уравнений для глиального старения (6.18) и уравнения баланса концентраций молекул SASP (6.39), включая диффузию. Будем рассматривать процесс распространения глиального старения по ткани мозга как процесс опосредованный распространением молекул SASP (Franceschi et al., 2018). Для этого зададим начальное пространственное распределение старых глиальных клеток, абстрагируясь от его предыстории и принимая во внимание единственный механизм старения, индуцируемый молекулами SASP ($\gamma_S \neq 0$), при этом предполагая, что $\gamma_B = 0$, $\gamma_R = 0$ в уравнении (6.18). Предполагая, что процесс старения вызван накоплением внеклеточной концентрации продуктов метаболизма, будем считать данный процесс частью «предыстории», которая адекватно описывается локальной динамикой, изученной в предыдущем разделе диссертации. Поэтому не будем включать рассмотрение динамики продуктов метаболизма в модель распространения старения. Таким образом, модель распространения процесса старения по пространству с учетом сделанных выше предположений имеет вид:

$$\frac{dS}{dt} = \sigma_S(G_S - S) + D\Delta S, \quad (6.43)$$

$$\frac{dG_S}{dt} = \gamma_S h_S(S). \quad (6.44)$$

Численное моделирование распространения старения было проведено на плоскости с начальным неоднородным пространственным распределением старых глиальных клеток G_S , как показано на Рис. 6.21(a). Для того, чтобы инициировать распространение старения, в центр системы был помещен участок со значением переменной G_S выше порога самоиндуцированного старения $G_S > S_A$. Пример реализации распространения старения приведен на Рис. 6.21(b), сделанный в момент времени $t = 25$.

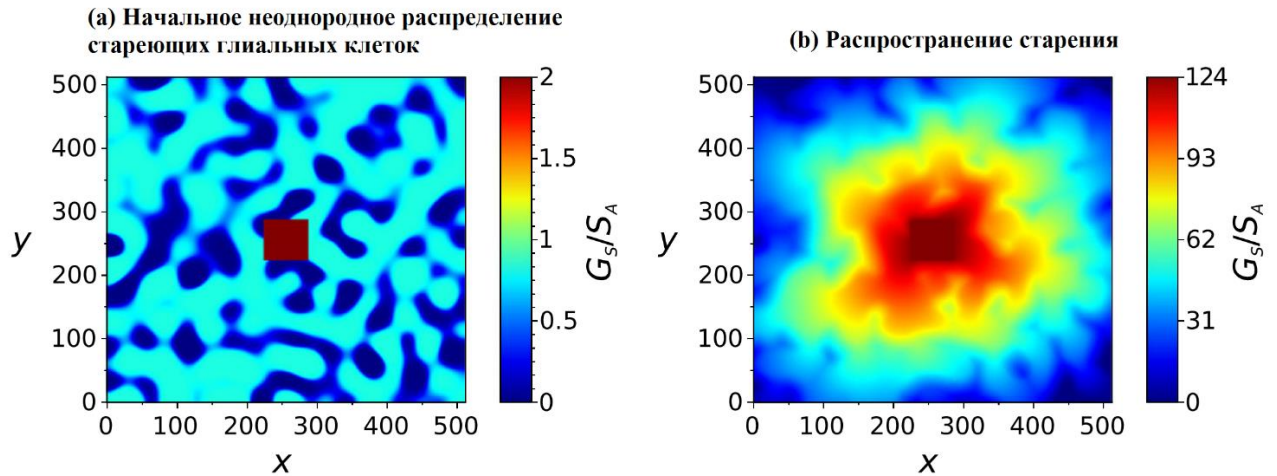


Рис. 6.21. Численное моделирование распространения процесса старения в двумерном пространстве. Цветом показано отношение доли сенесетных глиальных клеток G_S к порогу старения S_A . (a) Начальное неоднородное распределение стареющих глиальных клеток $t = 0$; (b) Распределение старых глиальных клеток $t = 25$. Координаты x и y представлены в условных единицах.

Обнаружено, что начальная пространственная неоднородность сенесетных глиальных клеток приводит к более быстрому распространению фронта старения, по сравнению с однородным начальным распределением при одинаковых значениях средних. Для количественной оценки скорости распространения фронта старения было вычислено отношение ϵ объема ткани с

высокой долей сенесетных клеток (где выполняется условие $G_S > S_A$) к общему объему ткани. Отношение ϵ вычислялось во времени при однородном и неоднородном начальном распределении сенесетных клеток с одинаковым средним значением. Полученные графики, представленные на Рис. 6.22, демонстрируют, что старение распространяется быстрее в неоднородном случае. Это явление можно объяснить более быстрым распространением фронта в областях с более сильным начальным старением, что позволяет старению быстро преодолевать большее расстояние, даже при сохранении некоторых «здоровых» областей (в которых $G_S < S_A$), где начальное старение было незначительным. Эти области в конечном итоге поглощаются процессом распространения старения, не препятствуя быстрому распространению передних частей фронта.

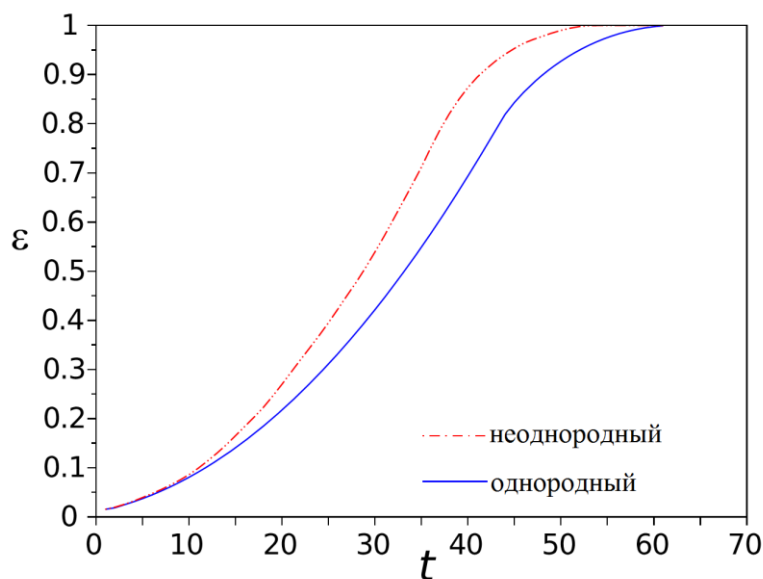


Рис. 6.22. Количественная оценка скорости распространения фронта старения как изменение во времени отношения ϵ объема ткани с высокой долей сенесетных клеток (где выполняется условие $G_S > S_A$) к общему объему ткани при однородном и неоднородном начальном распределении сенесетных клеток с одинаковым средним значением.

Основные результаты и предсказания модели, полученные в ходе аналитического анализа и численного моделирования, кратко сформулированы

в Таблице 6.6. Для удобства обозначения и параметры модели представлены в Таблице 6.5.

Таблица 6.5. Результаты и предсказания модели

Повышение уровня сложности модели	Предсказания модели
Динамика внеклеточной концентрации продуктов метаболизма: суточные колебания скоростей производства и удаления продуктов метаболизма в зависимости от цикла сон/бодрствование	Упрощенная модель описывает то, как различные режимы сна/бодрствования влияют на динамику концентрации продуктов метаболизма. В модели показано, что недостаток сна (например, 5 часов сна по сравнению с 8 часами нормального сна) приводит к накоплению мусора.
Совместная динамика концентрации продуктов метаболизма и клеточного старения, индуцированного производством молекул SASP в единичном объеме ткани мозга	Недостаток сна приводит к увеличению концентрации продуктов метаболизма из-за ускоренного старения клеток и производства провоспалительных молекул SASP. Молекулы SASP, в свою очередь, вызывают старение глиальных клеток. Модель предсказывает, что, если накопление старой глии превышает порог, дальнейшее прогрессирование клеточного старения становится самоиндуцированным даже после восстановления нормального режима сна. Модель показывает, что замена старых клеток здоровыми потенциально может привести к «омоложению мозга», способствуя замедлению процесса старения.
Пространственно-временная динамика концентрации продуктов метаболизма и клеточного старения с учетом диффузии молекул SASP	Полная модель позволяет описать распространение клеточного старения в головном мозге. Модель предсказывает, что пространственная неоднородность старых клеток способствует распространению старения.

Таблица 6.6 Обозначения, используемые в модели

Обозначение	Расшифровка Значение и / или выражение	Обоснование
$f(R)$	Учет зависимости (насыщения) скорости удаления продуктов метаболизма от его концентрации. В анализе: кусочно-линейная функция $f_p(R)$ (6.23). При моделировании: сглаженная функция $f_k(R)$ (6.17), если не указано иное (подробности см. в тексте). Параметр функции: R_0 (характерное значение концентрации продуктов метаболизма насыщения системы клиренса).	
R_0	1	Предполагается, что R измеряется в единицах R_0
$C(t)$	Учитывает зависимость скорости удаления продуктов метаболизма от цикла сон/бодрствование. Принимает два фиксированных значения: C_S во время сна и C_W во время бодрствования.	
C_S	$= \tau_S^{-1} = 6$ («норма») = 5.7 (возрастное снижение скорости клиренса: сокращенное на 5%)	Оценка из уравнения (6.35) с использованием кусочно-линейной функции насыщения $f(R) = f_p(R)$ согласно уравнению (6.23).
C_W	$= C_S / 2 = 3$ («норма») = 2,85 (возрастное снижение скорости клиренса: сокращенное на 5%)	Допущение: скорость удаления продуктов метаболизма во время бодрствования вдвое меньше, чем во время сна, как обосновано в (Xie et al., 2013, Benveniste et al., 2018).
$Q(t)$	Учитывает зависимость скорости продуцирования продуктов метаболизма от цикла сон/бодрствование. Принимает два фиксированных значения: Q_S во время сна и Q_W во время бодрствования.	

Q_s	0	Предположение: производство продуктов метаболизма во время сна пренебрежимо мало.
Q_s	5	Получено из уравнения (6.36) с предположением о критической продолжительности сна $T_s^{crit}=0.25$ (6 ч).
γ_R, γ_S	Скорости перехода глиальных клеток из нормального в сенесцентное состояние.	
	γ_R -переход, активируемый накоплением продуктов метаболизма; γ_S - SASP-индуцированное старение. 10^{-4}	Оценка основана на предположении, что доля старых клеток G_S увеличивается на 0.1 (эквивалентно 10%) за 500 дней.
$h_R(R), h_S(S)$	Функции активации глиальных клеток. $h_R(R)$ -переход, активируемый накоплением продуктов метаболизма через сверхактивацию глии; $h_S(S)$ - SASP-индуцированное старение. При анализе используются ступенчатые функции Хевисайда (6.37). При моделировании: сигмоидные функции (6.19). Параметры функции: R_A и S_A (точки максимальных наклонов функций активации), η_R и η_S (наклоны функций активации).	
R_A	15	Оценка, основанная на численном моделировании.
η_R	$= R_A/15 = 1$	Предположение, что $\eta_R \ll R_A$.
S_A	0.1	S_A - критическое значение доли старых глиальных клеток G_S для возникновения самоподдерживающегося процесса старения. Значение $S_A = 0.1$ оценивает эту критическую долю как 10%.
η_S	$= S_A/20 = 0.005$	Предположение, что $\eta_S \ll S_A$.
σ_S	Характерная скорость релаксации концентрации молекул SASP: $\sigma_S = \tau_S^{-1}$.	

D	Коэффициент диффузии SASP. 1	При моделировании пространственно-временной динамики переменные пространства представлены в условных единицах.
-----	---------------------------------	--

6.2.3 Выводы к разделу

На основе анализа имеющихся экспериментальных данных была предложена новая математическая модель, описывающая динамику глиаопосредованной регуляции развития патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями. Модель включает описание динамики таких процессов, как: (i) накопление и удаление продуктов метаболизма во внеклеточном пространстве; (ii) индукцию активации глии продуктами метаболизма; (iii) функционирование лимфатической системы, определяемое циклом сон/бодрствование; (iv) старение астроцитов и микроглии за счет сверхактивации; а также (v) производство и внеклеточную диффузию провоспалительных молекул секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP молекул).

Анализ модели дает представление о динамике концентрации продуктов метаболизма, процессе старения глиальных клеток, возникающем в результате нормального или нарушенного режима сна с возрастом. Предполагая, что недостаточный сон приводит к увеличению концентрации продуктов метаболизма и способствует старению клеток, модель показывает, что, если накопление старой глии преодолевает некоторый порог, дальнейшее прогрессирование патологического процесса может становится самоиндукционным процессом, даже если нормальный режим сна восстанавливается. В рамках предложенной модели продемонстрировано, что обратить этот процесс возможно путем замены старой глии нормально функционирующими глиальными клетками. Модель позволяет анализировать пространственно-временную динамику патологического процесса, связанного со старением и нейродегенеративными заболеваниями. Было показано, что начальная пространственная неоднородность распределения старых глиальных клеток

может приводить к более быстрому распространению фронта патологии, по сравнению с однородным начальным распределением.

Несмотря на то, что полученные при моделировании результаты согласуются с экспериментальными данными (см. введение к данному разделу), существует острая нехватка более подробных экспериментальных данных для лучшей количественной оценки рассматриваемых эффектов и их взаимосвязей. Ключевым предсказанием, полученным в ходе анализа модели, является то, что увеличения концентрации продуктов метаболизма способствует развитию глиального старения. Модель также предсказывает, что (i) продукция провоспалительных молекул SASP старыми глиальными клетками и диффузия SASP может приводить к самоиндуцированному распространению глиального старения по всему мозгу (Franceschi et al., 2017); (ii) пространственная неоднородность распределения старых клеток способствует более быстрому распространению старения по сравнению с однородным распределением. Получение новых экспериментальных данных позволит проверить и подтвердить данные предсказания модели.

В заключение, необходимо отметить что предложенная модель представляет собой теоретическую парадигму, объединяющую важные биофизические процессы развития патологий, связанных со старением мозга и нейродегенеративными заболеваниями, которые обычно рассматриваются отдельно. Важно подчеркнуть, что основная особенность модели состоит в описании сложной взаимосвязи между механизмом распространения возраст-ассоциированного патологического процесса и физиологической ролью сна, связанную с очищением мозга от продуктов метаболизма, которые накапливаются во время бодрствования. Наличие данной взаимосвязи согласуется с данными, показывающими, что основной чертой режима дня столетних долгожителей (считающихся лучшей

моделью здорового старения и долголетия у людей) является оптимальная продолжительность сна и поддержание стабильного ритма сон/бодрствование (Franceschi et al., 2018). Данная гипотеза особенно актуальна для изучения влияния нарушений режима сна на повышение риска развития различных хронических возрастных заболеваний (Stenholm et al., 2018; Tobaldini et al., 2018). Интересно, что в модели показана возможность прекращения развития возраст-ассоциированных патологических процессов в мозге путем замены накопившихся сенесетных глиальных клеток и остановки самоиндуцированного SASP-опосредованного распространения патологии. Данный результат кажется особенно интересным в свете появившихся в последнее время «сенолитических» препаратов, способных воздействовать на сенесетные клетки и удалять их из различных органов и тканей (Gerdes et al., 2020).

Во втором разделе шестой главы диссертационной работы получены следующие основные результаты:

Разработана новая биофизическая модель глиа-опосредованного развития патологических процессов в мозге, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями.

Показано, что процесс старения глиальных клеток является самоиндуцированным и обладает пороговым свойством.

Заключение

Работа посвящена исследованию *функциональной* роли астроцитов в сигнализации нейронных сетей методами математического моделирования. В диссертационной работе продемонстрировано, что астроциты осуществляют координацию и синхронизацию потоков нейронной активности, что позволяет мозгу эффективно обрабатывать информацию при решении когнитивных задач как на клеточном, так и на сетевом уровне.

В ходе работы все поставленные задачи были выполнены, в частности, в **первой** главе изучены динамические эффекты генерации кальциевых сигналов в биофизической модели изолированного астроцита. В пространстве параметров выделены: области глобальной устойчивости модели, где единственным динамическим режимом является режим стационарной концентрации Ca^{2+} и ИТФ; область существования двух стационарных режимов с высоким и низким уровнем концентрации Ca^{2+} и ИТФ; область глобальной устойчивости автоколебательного режима, где концентрации Ca^{2+} и ИТФ изменяются периодически; область совместного существования режимов фиксированной и периодически изменяющимися концентрациями Ca^{2+} и ИТФ. Проанализированы изменения концентрации Ca^{2+} и ИТФ при вариациях параметров модели. Исследованы бифуркационные механизмы возникновения периодических осцилляций в уровнях внутриклеточных концентраций Ca^{2+} и ИТФ - автоколебаний. Установлено, что при увеличении равновесной концентрации ИТФ Ca^{2+} автоколебания возникают мягко через бифуркацию Андронова-Хопфа. Эти колебания исчезают при высоких концентрациях ИТФ через бифуркацию двукратного предельного цикла. При изменении ИТФ в обратную сторону колебания возникают жестко в результате бифуркации Андронова-Хопфа. Таким образом, показано, что кальциевая динамика астроцитов обладает

свойствами классических автогенераторных систем с мягким и жестким режимами возбуждения колебаний.

Изучены механизмы генерации вынужденных Ca^{2+} колебаний в изолированном астроците под действием внешнего стимула. Показано, что механизм генерации Ca^{2+} сигналов в изолированных клетках обладает пороговыми свойствами. При превышении порогового значения внеклеточной концентрацией глутамата в астроците генерируется Ca^{2+} импульс, после чего внутриклеточная концентрация Ca^{2+} возвращается в равновесное состояние. В отличие от динамических принципов генерации потенциалов действия в нейронах, амплитуда Ca^{2+} импульсов монотонно возрастает при увеличении внеклеточной концентрации глутамата.

Изучены особенности генерации Ca^{2+} отклика в астроците в ответ на периодическую химическую стимуляцию астроцитов при возбуждении нейронов или периодическую инъекцию во внеклеточную среду глутамата. Подобная стимуляция моделировалась последовательностью прямоугольных импульсов с разным периодом. Показано, что подобное воздействие на астроцит приводит к возникновению Ca^{2+} сигнализации со сложной динамикой, механизмы которой связаны с возникновением и разрушением (или потерей устойчивости) инвариантных торов в расширенном фазовом пространстве.

Вторая глава посвящена изучению динамических эффектов генерации кальциевых сигналов в биофизической модели взаимодействующих астроцитов. Подобно нейронам, астроциты в мозге также формируют сети. Согласно экспериментальным данным, связь между клетками осуществляется преимущественно локально (с ближайшими соседями) через щелевые контакты (в англ. gap junctions) (Halassa et al., 2007). Эти контакты преимущественно формируются специфическими белками –

коннексинами Cx43, Cx30, проницаемыми избирательно для молекул ИТФ. Взаимодействие между астроцитами имеет диффузионный характер и описывается моделями типа «реакция-диффузия».

Во второй главе детально изучены бифуркационные сценарии возникновения колебаний концентрации Ca^{2+} за счет межклеточной диффузии ИТФ. Путем численного моделирования, основанного на методах качественной теории динамических систем (Шильников и др., 2004; Шильников и др., 2009), получено разбиение плоскости параметров модели на области с различным динамическим поведением. Показано, что усиление диффузионной связи может привести к возникновению спонтанных квазисинусоидальных Ca^{2+} колебаний в сети астроцитов, не обладающих собственной колебательной активностью (находящихся в возбужденном режиме).

Обнаружены следующие бифуркационные сценарии. Колебания могут возникать мягко в результате бифуркации Андронова-Хопфа или жестко через бифуркацию двукратного предельного цикла. Дальнейшее увеличение связи ведет к бифуркациям предельных циклов, возникновению и последующему разрушению (или потери устойчивости) инвариантных торов и перехода модели в режим хаотической генерации импульсов. Предельные циклы, движения на торе и хаотические аттракторы обладают определенными свойствами симметрии, что соответствует различным режимам синхронизации колебаний парциальных элементов. Показано, что хаотические колебания, возникающие по сценарию перемежаемости, имеют форму сравнительно редких Ca^{2+} импульсов большой амплитуды на фоне длительных подпороговых флуктуаций, что качественно соответствует экспериментальным данным спонтанной Ca^{2+} активности астроцитов в мозге (см., например, (Nett et al., 2002)).

Третья глава посвящена изучению субклеточной Ca^{2+} сигнализации в астроцитах с учетом морфологии клетки с помощью построения соответствующих биофизических моделей.

В первой и второй главах диссертации астроцит рассматривается как математическая точка с изменяющейся внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} . Однако, с развитием экспериментальных методов регистрации Ca^{2+} активности в астроцитах было выявлено, что внутриклеточная кальциевая сигнализация в астроцитах обладает нетривиальными пространственно-временными характеристиками (Semyanov et al., 2020). Ca^{2+} события возникают в разных отделах клетки независимо друг от друга. Экспериментальные исследования Ca^{2+} сигнализации в астроцитах на субклеточном разрешении показывают, что спонтанные Ca^{2+} сигналы преимущественно генерируются в астроцитарных отростках определенных размеров. Для объяснения биофизических механизмов подобного внутриклеточного распределения точек генерации Ca^{2+} импульсов в астроцитах в диссертационной работе было проведено моделирование спонтанной Ca^{2+} сигнализации с учетом размера астроцитарного отростка.

Были изучены механизмы генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов в единичном компартменте клетки за счет стохастической работы потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов (VGCCs) на плазматической мембране астроцита в зависимости от его размера. Для этого была рассмотрена модель кальциевой динамики в компартменте астроцита, учитывающая геометрию астроцитарного отростка в цилиндрическом приближении. С помощью рассматриваемой модели было показано, что средняя частота генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов зависит от размера компартмента. Показано, что высокое значение отношения площади поверхности мембраны компартмента к объему его цитозоли для тонких астроцитарных отростков

определяет высокие амплитуды флуктуаций внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , вызванных стохастической работой VGCCs, и приводят к высокой частоте генерации Ca^{2+} импульсов. Выявлено, что с увеличением внеклеточной концентрации Ca^{2+} частота генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов в компартменте астроцита увеличивается. Установлено, что деполяризация мембраны астроцита приводит к увеличению частоты генерации спонтанных Ca^{2+} сигналов посредством активации VGCCs. Показано качественное и количественное соответствие результатов, полученных при моделировании, с экспериментальными данными.

Астроцит имеет относительно крупного размера (10–15 мкм) тело, называемое сомой, и многочисленные ветвистые отростки. Отростки астроцита окружают нейроны, контактируя с дендритами, особенно в области синаптических контактов. В экспериментальных исследованиях (Bindocci et al., 2017; Volterra et al., 2014) было показано, что Ca^{2+} сигналы в отростках и теле клетки отличаются между собой по частоте и длительности импульсов. Было показано, что сгенерированный в соме Ca^{2+} импульс распространяется по всем отросткам клетки (так называемый, глобальный ответ), в свою очередь, локальные Ca^{2+} сигналы, сгенерированные в отдаленных отростках, не всегда способны распространиться до сомы. Было обнаружено, что Ca^{2+} события в астроцитах преимущественно начинаются с генерации импульсов на крайних, наиболее удаленных от сомы участках отростков клетки. Однако биофизические механизмы подобного распространения Ca^{2+} импульсов в астроците до конца не ясны.

Для исследования принципов генерации и распространения Ca^{2+} сигналов в сложной пространственно-распределенной морфологической структуре клетки астроцита, поиска механизмов корреляций локальных сигналов и глобального ответа астроцита была разработана компартментная

модель Ca^{2+} сигнализации астроцита. Архитектура модели отражает морфологию клетки (сома и отростки различных порядков ветвления). Была изучена динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при воздействии на крайние компартменты астроцитарных отростков внешними импульсными сигналами, моделирующими увеличение концентрации глутамата при активации близлежащих синапсов. Были рассчитаны области контрольных параметров модели, границы которых определяют амплитудный порог генерации Ca^{2+} импульса в соме. Исследованы механизмы распространения Ca^{2+} импульсов в астроците за счет внутриклеточной диффузии Ca^{2+} и ИТФ. Показано, что диффузионная связь по молекулам ИТФ и ионам Ca^{2+} не обеспечивает внутриклеточную передачу Ca^{2+} сигналов по астроциту, сигнал подавляется на соседних компартментах и не распространяется по клетке. Выявлено, что генерация Ca^{2+} отклика в соме возможна только за счет пространственно-временной суммации повышений внутриклеточных концентраций Ca^{2+} в нескольких отростках астроцита. Изучены механизмы генерации Ca^{2+} импульсов при взаимодействии астроцита с нейронным ансамблем. Показано, что генерация Ca^{2+} отклика в соме астроцита может быть индуцирована синхронными (коррелированными) сигналами, детектируемыми астроцитарными отростками с разных участков нейронной сети. Продемонстрировано, что синхронная активность синапсов, взаимодействующих с отростками астроцита, индуцирует генерацию глобального Ca^{2+} отклика в астроците с характерной задержкой в 2 секунды. Данное значение задержки генерации Ca^{2+} отклика в соме астроцита в ответ на синхронную активность нейронной сети, взаимодействующей с данным астроцитом, соответствует экспериментальным данным (Bindocci et al., 2017).

В четвертой главе изучаются эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов.

Экспериментально показано, что повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах сопровождаются высвобождением глиотрансмиттеров: глутамата, АТФ, Д-серина, ГАМК, TNF α и других сигнальных молекул (Araque et al., 2014). Глиотрансмиттер, связываясь с рецепторами на мембранах пре- и постсинаптических терминалей, воздействует на процесс синаптической передачи. В зависимости от типа глиотрансмиттера и наличия тех или иных видов рецепторов на пресинаптической терминали нейрона, астроцит способен как усиливать, так и подавлять высвобождение нейромедиатора. Основным механизмом воздействия глиотрансмиттера на постсинапс является модуляция амплитуд возбуждающих или тормозных постсинаптических токов.

На основе существующих экспериментальных данных была разработана и исследована модель астроцитарной модуляции синаптической передачи. Центральным элементом модели является нейрон, находящийся в сети. Вход нейрона формируется за счет синаптических контактов, распределенных по его дендритному дереву. Все множество синаптических контактов, разнесенных в пространстве в модели, представляется в качестве среднего поля трехчастных синапсов. Астроцит в модели представлен как пространственно-распределенная сеть отростков, взаимодействующих с синаптическими контактами. Модель описывает экспериментально подтвержденные биофизические механизмы воздействия глиотрансмиттеров на динамику синапса, а именно рассматривается: (i) подавление высвобождения нейромедиатора за счет действия астроцитарного глутамата на пресинаптические метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs), а также (ii) увеличение амплитуд возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ) за счет действия астроцитарного Д-серина на активацию постсинаптических NMDA рецепторов (NMDARs). Рассмотрен процесс распространения сигнала в

трехчастном синапсе для разных значений частот синаптических событий. Было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи может включать в себя одновременно оба эффекта: усиление и подавление синаптической передачи, которые будут проявляться для разных диапазонов входных частот. Подавление астроцитом передачи сигналов в синапсе действует для диапазона низких частот синаптических событий, а усиление на высоких частотах.

Был исследован случай гетеросинаптической астроцитарной модуляции нейронной активности. Для этого предложенная модель астроцитарной модуляции синаптической передачи была обобщена на случай нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом. Были исследованы эффекты гетеросинаптической астроцитарной регуляции активности в нейронной сети с помощью компартментной модели Ca^{2+} сигнализации в астроците. Было показано, что возникновение глобального Ca^{2+} импульса в соме астроцита приводит к модуляции активности в домене синаптических контактов, определяемом морфологической территорией данного астроцита, посредством действия глиотрансмиттера. Это в свою очередь приводит к синхронизации сигнализации нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом. Показано, что астроцит за счет кальций-индуцированного высвобождения глиотрансмиттеров может гетеросинаптически модулировать активность синапсов, взаимодействующих с ним, и за счет этого вызывать пространственную синхронизацию активности нейронной сети.

Пятая глава посвящена изучению эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи в моделях взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетей. Полученные в предыдущих главах работы результаты о гетеросинаптической астроцитарной модуляции нейронной активности и

экспериментальные свидетельства о том, что Ca^{2+} сигналы могут распространяться по астроцитарной сети, определяют необходимость исследования эффектов взаимодействия нейронов и астроцитов на сетевом уровне. Для этого была изучена динамика модели нейрон-астроцитарной сети. В минимальной модели нейрон-астроцитарной сети, состоящей из двух синаптически связанных нейронов и двух астроцитов было показано, что осцилляторная активность в нейронах вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах на временном масштабе порядка 3 секунд, которое активизирует влияние астроцитов на эффективность передачи сигналов между нейронами. Было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи приводит к возникновению режима перемежающейся синхронизации активности нейронов на временах Ca^{2+} импульсов. Установлено, что данный режим устойчив в широком диапазоне параметров модели, характеристики данного режима не зависят от разницы частот генерации импульсов в нейронах, а также от веса связи между ними.

В малой нейрон-астроцитарной сети было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи на временных масштабах кальциевой динамики приводит к возбуждению коррелированных во времени паттернов нейронной активности. Данные координированные бёрсты (пачки импульсов), охватывающие всю нейронную сеть, возникают на фоне некоррелированной во времени спонтанной импульсной активности сети. Была исследована зависимость интегрированной информации генерируемая нейронной сетью от силы астроцитарной модуляции нейронной активности. Было показано, что возникновение положительной величины интегрированной информации в нейрон-астроцитарных ансамблях является результатом кооперативного действия, с одной стороны, спонтанной (некоррелированной во времени) импульсной

активности, и с другой стороны — обусловленной астроцитами координированной динамики нейронов.

В **шестой главе** проводится тестирование разработанных клеточно-сетевых биофизических моделей на примерах функциональной модели кратковременной памяти и биофизической модели глия-опосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением.

Методами математического моделирования исследована функциональная роль астроцитов в формировании кратковременной памяти в нейронной сети. Кратковременная память представляет собой систему для временного хранения и оперативной обработки информации, обеспечивающую целенаправленное действие и принятие решений. Традиционный взгляд на биофизические механизмы формирования кратковременной памяти предполагает, что информация хранится в постоянной колебательной активности нейронов, которая возникает через активацию стабильных нейронных контуров в сети (аттракторов). Однако, недавние экспериментальные исследования кортикальной активности млекопитающих во время выполнения задач на кратковременную память выявили, что информация может храниться в форме берстовой активности. На основании этого возникли альтернативные теоретические концепции организации кратковременной памяти, основанные на механизмах кратковременной синаптической пластичности (Mongillo et al., 2008). Полученные результаты в 4 и 5 главах диссертации о роли астроцитарной модуляции синаптической передачи в организации пространственной синхронизации активности нейронной сети, а также накопление экспериментальных доказательств о влиянии астроцитов на реализацию когнитивных функций (в том числе, кратковременную память) и о их роли в развитии когнитивных патологий (Santello et al., 2019) позволяет

сформулировать гипотезу о том, что астроциты могут играть функциональную роль в формировании кратковременной памяти на временах Ca^{2+} динамики в астроцитах.

Для проверки данной гипотезы была предложена модель нейрон-астроцитарной сети, способная кратковременно хранить информацию. Модель состоит из двух взаимодействующих слоев: нейронной и астроцитарной сетей. Нейронная сеть представляет собой решетку, в узлах которой расположены синаптически связанные возбуждающие нейроны. Для увеличения вычислительной эффективности для описания динамики мембранного потенциала нейрона использовалась редуцированная модель Ижикевича (Izhikevich, 2003). Топология синаптических связей в нейронной сети задавалась случайной с вероятностью, распределенной по экспоненциальному закону от расстояния между элементами. Астроцитарная сеть представляет собой решетку, состоящую из диффузионно-связанных между собой астроцитов. Каждый астроцит взаимодействует с малым нейронным ансамблем размерности. В астроците генерировалось повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при достижении суммарной внеклеточной концентрацией нейромедиатора заданного порога, вследствие коррелированной активности нейронного ансамбля. В свою очередь, Ca^{2+} зависимое высвобождение глиопередатчика глутамата вызывало усиление генерации ВПСТ на постсинаптических нейронах данного ансамбля. Двухнаправленное нейрон-астроцитарное взаимодействие описывалось аналогично модели предложенной в пятой главе.

Способность модели нейрон-астроцитарной сети кратковременно хранить информацию тестировалась в общепринятой в нейрофизиологии парадигме реализации кратковременной памяти - задачи отложенного

сравнения с образцом. Процесс обучения нейрон-астроцитарной сети представлял собой однократное предъявление образца. Индуцированная стимуляцией сигнализация нейронной сети вызывала формирование соответствующего паттерна Ca^{2+} активности в астроцитарном слое. Проверка запоминания информации тестировалось предъявлением новых объектов и зашумленных образцов. Было показано, что за счет астроцит-индуцированной пространственно-временной синхронизации активности в нейронной сети, модель способна идентифицировать образец с точностью 100%. Нейрон-астроцитарная сеть способна восстанавливать целевой объект из зашумленного объекта с корреляцией более 90% с эталоном.

Была исследована возможность нейрон-астроцитарной сети кратковременно хранить несколько объектов. Разные объекты подавались на сильно перекрывающиеся нейронные подсети (в среднем перекрытие составляло 35% в размере подсети). Было показано, что максимальная емкость кратковременной памяти в модели нейрон-астроцитарной сети составляет 6 объектов. Память об объектах хранится в сети на временах характерных длительностям Ca^{2+} сигналов в астроцитах. Таким образом, показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи может играть функциональную роль в формировании кратковременной памяти в нейронной сети на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах.

Последний раздел диссертации посвящен исследованию функциональной роли астроцитов в развитии возраст-ассоциированных патологических процессов в нейронной сети методами математического моделирования. Несмотря на то, что интерес к исследованию связи функционирования глиальных клеток с процессом развития нейродегенеративных заболеваний методами биофизики возник достаточно

давно (Иваницкий и др., 1978), математические модели, описывающие взаимосвязь развития старения с сигнализацией нейрон-астроцитарных сетей, были предложены совсем недавно (Kyrtos, Baras, 2015; Kastanenka et al., 2018; Иваницкий, Морозов, 2020).

В настоящее время не существует общепринятой теоретической концепции развития процесса старения. Одной из популярных концепций является теория «воспалительного старения», в которой системное хроническое воспаление является одной из причин старения организма (Franceschi, Campisi, 2014). Экспериментально показано, что накопление старых глиальных клеток разных видов, устойчивых к апоптозу, и соответственно замедление замены в мозге старых неправильно функционирующих глиальных клеток новыми, усугубляет патологические процессы, связанные со старением и нейродегенеративными заболеваниями (Castillo et al., 2019). Такое состояние старых клеток в зарубежной научной литературе принято называть сенесцентным (от англ. «senescence»). Экспериментально продемонстрировано, что провоспалительные продукты деятельности старых клеток секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (от англ. «senescence-associated secretory phenotype» SASP), могут провоцировать дальнейший переход окружающих здоровых клеток в сенесцентное состояние, что способствует распространению патологического процесса в ткани (Franceschi, Campisi, 2014). Точные механизмы этого распространения в настоящее время неизвестны.

На основе данной концепции для исследования функциональной роли астроцитов в развитии патологических процессов, связанных со старением и нейродегенеративными заболеваниями, была предложена новая математическая модель. Модель включает описание динамики таких процессов, как: (i) накопление и удаление продуктов метаболизма во

внеклеточном пространстве; (ii) индукцию активации глии продуктами метаболизма; (iii) функционирование лимфатической системы, определяемое циклом сон/бодрствование; (iv) старение астроцитов и микроглии за счет сверхактивации; а также (v) производство и внеклеточную диффузию провоспалительных молекул секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP молекул).

Анализ модели дает представление о динамике концентрации продуктов метаболизма, процессе старения глиальных клеток, возникающем в результате нормального или нарушенного режима сна с возрастом. Предполагая, что недостаточный сон приводит к увеличению концентрации продуктов метаболизма и способствует старению клеток, модель показывает, что, если накопление старой глии преодолевает некоторый порог, дальнейшее прогрессирование патологического процесса может становится самоиндукционным процессом, даже если нормальный режим сна восстанавливается. В рамках предложенной модели продемонстрировано, что обратить этот процесс возможно путем замены старой глии нормально функционирующими глиальными клетками. Модель позволяет анализировать пространственно-временную динамику патологического процесса, связанного со старением и нейродегенеративными заболеваниями. Было показано, что начальная пространственная неоднородность распределения старых глиальных клеток может приводить к более быстрому распространению фронта патологии, по сравнению с однородным начальным распределением.

Выводы

1. Методами математического моделирования продемонстрировано, что астроциты осуществляют координацию и синхронизацию потоков нейронной активности, что позволяет мозгу эффективно обрабатывать информацию при решении когнитивных задач как на клеточном, так и на сетевом уровне.
2. Периодическая активность нейронной сети и вызванная ей последовательная стимуляция астроцита приводит к формированию нерегулярных кальциевых сигналов сложной формы.
3. Перенос молекул ИТФ через щелевые контакты приводит к мультистабильности и спонтанной генерации кальциевых импульсов в модели взаимодействующих астроцитов.
4. Частота генерации Ca^{2+} сигналов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов на плазматической мембране астроцита, определяется размерами отростков астроцита. Генерация Ca^{2+} сигнала в соме астроцита индуцируется пространственной синхронизацией активности нейронной сети, взаимодействующей с астроцитом.
5. В модели астроцитарной регуляции синаптической передачи на уровне отдельных синаптических контактов астроцит за счет Ca^{2+} -индуцированного высвобождения глутаминергических гетеросинаптически модулирует активность синапсов, взаимодействующих с ним, и за счет этого вызывает пространственную синхронизацию активности нейронной сети.
6. В модели взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей влияние астроцитов приводит к возникновению коррелированных во времени паттернов нейронной активности, обусловленных астроцит-

зависимым усилением синаптического взаимодействия между нейронами на временных масштабах астроцитарной динамики.

7. Проведено тестирование разработанных клеточно-сетевых биофизических моделей на примерах функциональной модели кратковременной памяти и биофизической модели глия-опосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением. Показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи является механизмом кратковременной памяти в нейронной сети на временах повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах. Выявлено, что процесс старения глиальных клеток является самоиндуцированным и обладает пороговым свойством.

Благодарности

Выражаю особую благодарность своему научному руководителю Казанцеву Виктору Борисовичу за помощь в выборе глобального направления исследований и поддержку. Благодарна Матросову Валерию Владимировичу за обсуждения динамических механизмов генерации кальциевых сигналов в астроцитах. Благодарна Семьянову Алексею Васильевичу за помощь в биофизической интерпретации результатов. Благодарна моим старшим коллегам, Горбаню Александру Николаевичу, Заикину Алексею Анатольевичу и Франчески Клаудио, за расширение тематики исследования, конструктивные советы и продуктивную совместную работу. Я благодарна своим коллегам Кастальскому Иннокентию Алексеевичу, Лобову Сергею Анатольевичу и Канакову Олегу Игоревичу за помощь в проведении исследований. Я благодарна своей семье за помощь и поддержку.

Работа выполнялась при грантовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

Список публикаций автора по теме диссертации

Статьи в журналах, из списка ВАК Минобрнауки РФ, входящих в системы цитирования Web of Science и Scopus:

1. **S.Y. Gordleeva**, Y.A. Tsybina, M.I. Krivonosov, A.A. Zaikin, M.V. Ivanchenko, V.B. Kazantsev, A.N. Gorban. Modelling working memory in spiking neuron network accompanied by astrocytes // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021. 15:631485.
2. L. Abrego, **S. Gordleeva**, O. Kanakov, M. Krivonosov, A. Zaikin. Estimating integrated information in bidirectional neuron-astrocyte communication // *Physical Review E*. 2021. 103 (2), 022410.
3. M.S. Sinitsina, **S.Yu. Gordleeva**, V.B. Kazantsev, E.V. Pankratova. Calcium concentration in astrocytes: emergence of complicated spontaneous oscillations and their cessation // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. 2021. 29 (3), 440-448.
4. M. Bajanova, **S.Yu. Gordleeva**, V.B. Kazantsev, S.A. Lobov. Control of network bursting discharges by local electrical stimulation in spiking neuron network // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. 2021. 29 (3), 428-439.
5. O.I. Kanakov, **S.Y. Gordleeva**, A. Zaikin. Integrated Information in the Spiking-Bursting Stochastic Model // *Entropy*. 2020. 22 (12), 1334.
6. **S.Y. Gordleeva**, O.I. Kanakov, A. Zaikin, M.V. Ivanchenko, C. Franceschi. Brain aging and garbage cleaning. Modelling the role of sleep, glymphatic system and microglia senescence in the propagation of inflammaging // *Seminars in Immunopathology*. 2020. 42(5), 647-665.
7. S.Y. Makovkin, I.V. Shkerin, **S.Y. Gordleeva**, M.V. Ivanchenko. Astrocyte-induced intermittent synchronization of neurons in a minimal network // *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020. 138:109951.

8. H.J. Whitwell, M.G. Bacalini, O. Blyuss, S. Chen, P. Garagnani, **S.Y. Gordleeva**, S. Jalan, M.V. Ivanchenko, O.I. Kanakov, V. Kustikova, I.P. Mariño, I.B. Meyerov, E. Ullner, C. Franceschi, A. Zaikin. The Human Body as a Super Network: Digital Methods to Analyze the Propagation of Aging // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020. 12, 136.
9. **S.Y. Gordleeva**, Y.A. Lotareva, M.I. Krivonosov, A.A. Zaikin, M.V. Ivanchenko, A.N. Gorban. Astrocytes Organize Associative Memory // In: Kryzhanovsky B., Dunin-Barkowski W., Redko V., Tiumentsev Y. (eds) *Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research III. NEUROINFORMATICS. Studies in Computational Intelligence*. Springer, Cham. 2019. 856, 384-391.
10. O.I. Kanakov, **S.Y. Gordleeva**, A.V. Ermolaeva, S. Jalan, A. Zaikin. Astrocyte-induced positive integrated information in neuron-astrocyte ensembles // *Physical Review E*. 2019. 99 (1), 012418.
11. **S.Y. Gordleeva**, A.V. Ermolaeva, I.A. Kastalskiy, V.B. Kazantsev. Astrocyte as Spatiotemporal Integrating Detector of Neuronal Activity // *Frontiers in Physiology*. 2019. 10, 294.
12. E.V. Pankratova, A.I. Kalyakulina, S.V. Stasenko, **S.Y. Gordleeva**, I.A. Lazarevich, V.B. Kazantsev. Neuronal synchronization enhanced by neuron–astrocyte interaction // *Nonlinear Dynamics*. 2019. 97 (1), 647-662.
13. Y.-W. Wu, **S.Y. Gordleeva**, X. Tang, P.-Y. Shih, Y. Dembitskaya, A.V. Semyanov. Morphological profile determines the frequency of spontaneous calcium events in astrocytic processes // *Glia*. 2019. 67 (2), 246-262.
14. P.M. Esir, **S.Y. Gordleeva**, A.Y. Simonov, A.N. Pisarchik, V.B. Kazantsev. Conduction delays can enhance formation of up and down states in spiking neuronal networks // *Physical Review E*. 2018. 98 (5), 052401.

15. C. Franceschi, A. Zaikin, **S.Y. Gordleeva**, M.V. Ivanchenko, F. Bonifazi, G. Storci, M. Bonafe. Inflammaging 2018: An update and a model // *Seminars in Immunology*. 2018. 40, 1-5.

16. **С.Ю. Гордлеева**, С.А. Лебедев, М.А. Румянцева, В.Б. Казанцев. Астроцит как детектор синхронных событий нейронной сети // *Письма ЖЭТФ*. 2018. 107(7), 464-469.

17. V. Samborska, **S. Gordleeva**, E. Ullner, A. Lebedeva, V. Kazantsev, M. Ivanchenko, A. Zaikin. Mammalian Brain As a Network of Networks // *Opera Medica et Physiologica*. 2016. 2(1), 11-26.

18. V.B. Kazantsev, **S.Y. Gordleeva**, S.V. Stasenko, A.E. Dityatev. Appearance of multistability in a neuron model with network feedback // *JETP letters*. 2013. 96 (11), 739-742.

19. V.B. Kazantsev, **S.Y. Gordleeva**, S.V. Stasenko, A.E. Dityatev. A model of neuronal firing balanced by the neural extracellular matrix-mediated signaling // *PLoS ONE*. 2012. 7 (7), e41646.

Глава в коллективной монографии, входящая в системы цитирования Web of Science и Scopus:

1. V.V. Matrosov, **S.Y. Gordleeva**, N.A. Boldyreva, E. Ben-Jacob, V.B. Kazantsev, M. De Pittà. Emergence of regular and complex calcium oscillations by inositol 1, 4, 5-trisphosphate signaling in astrocytes // *Computational Glioscience*, Springer. 2019. 151-176.

Учебно-методическое пособие:

1. **Гордлеева С.Ю.**, Казанцев В.Б. Математическое моделирование динамики мембранного потенциала нейрона. Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2017. – 20 с.

Патенты и свидетельства об официальной регистрации программного обеспечения:

1. Ю.А. Цыбина, **С.Ю. Гордлеева**, М.И. Кривоносов, А.А. Заикин, А.Н. Горбань. Свидетельство на программу ЭВМ «Программа моделирования кратковременной памяти в нейрон-астроцитарной сети». Свидетельство на программу ЭВМ №2020666471 от 03.12.2020. Правообладатель: ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».
2. **С.Ю. Гордлеева**, А.В. Ермолаева, В.Б. Казанцев. Свидетельство на программу ЭВМ «Биофизическая модель кальциевой динамики в астроците на субклеточном уровне». Свидетельство на программу ЭВМ №2020618653 от 14.07.2020. Правообладатель: АНО ВО «Университет Иннополис».
3. **С.Ю. Гордлеева**, М.А. Румянцева, В.Б. Казанцев. Свидетельство на программу ЭВМ «Программа моделирования кальциевой сигнализации астроцита с учетом его морфологической структуры». Свидетельство на программу ЭВМ №2017610266 от 17.11.2016. Правообладатель: ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».
4. **С.Ю. Гордлеева**, В.Б. Казанцев. Свидетельство на программу ЭВМ «Сетевая модель взаимодействия бистабильных нейроноподобных элементов». Свидетельство на программу ЭВМ №2015661286 от 22.10.2015. Правообладатель: ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».
5. С.А. Герасимова, М.А. Мищенко, **С.Ю. Гордлеева**, В.В. Матросов, В.Б. Казанцев. Свидетельство на программу ЭВМ «Компьютерная модель системы синхронизации, передачи и обработки информации на основе оптоволоконных нейроноподобных генераторов». Свидетельство на программу ЭВМ № 2013615061 от 27.05.2013. Правообладатель: ФГАОУ

ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Список использованных источников

1. Афраимович В. С., Лукьянов В. И. и Шильников Л. П. Грубые состояния равновесия и периодические движения многомерных динамических систем. Часть 1. *Методическое пособие по качественной теории дифференциальных уравнений*, Горький: Изд-во ГГУ, 1985.
2. Баутин Н. Н. Поведение динамических систем вблизи границ области устойчивости. *М.: Наука*, 1984.
3. Борисюк Г. Н., Борисюк Р. М., Казанович Я. Б., Иваницкий Г. Р. Модели динамики нейронной активности при обработке информации мозгом - итоги "десятилетия". *УФН*, 172, 1189–1214, 2002.
4. 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. 20(3), 29-39.
5. Матросов В.В., Гордлеева С.Ю., Казанцев В.Б. Кальциевые колебания в астроцитах. Часть 2. Динамика взаимодействующих кальциевых генераторов // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. 2012 20(3), 40-50.
6. Иваницкий Г. Р. и Морозов А. А. Объект исследования-стареющий мозг. *УФН*, 190, 1165–1188, 2020.
7. Иваницкий Г. Р., Кринский В. И. и Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки. *М.: Наука*, 1978.
8. Казанцев В. Б. и Воробьев А. В. Осцилляторная неустойчивость и спонтанные подпороговые колебания в сети диффузионно связанных кальциевых осцилляторов. *Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика*, 17(2), 123, 2009.
9. Матросов В. В. Динамика нелинейных систем. Программный комплекс для исследования нелинейных динамических систем с непрерывным временем. Н. Новгород: ННГУ, 2002.
10. Рабинович М. И. и Мюезинолу М. К. Нелинейная динамика мозга: эмоции и интеллектуальная деятельность. *УФН*, 180(4), 371–387, 2010.
11. А.Ю. Симонов, С.Ю. Гордлеева, А.Н. Писарчик, В.Б. Казанцев. Синхронизация с произвольным сдвигом фаз в паре синаптически связанных нейронных генераторов // *Письма ЖЭТФ*. 2013. 98(10), 707-712.
12. Шильников Л. П., Шильников А. Л., Тураев Д. В. и Чуа Л. Методы качественной теории в нелинейной динамике. Часть 1. *Изд-во Москва; Ижевск: Институт компьютерных исследований*, 2004.
13. Шильников Л. П., Шильников А. Л., Тураев Д. В. и Чуа Л. Методы качественной теории в нелинейной динамике. Часть 2. *Изд-во Москва;Ижевск: Институт компьютерных исследований*, 2009.
14. Abbott N. J., Patabendige A. A. K., Dolman D. E. M., Yusof S. R. and Begley D.J. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol Disease*, 37(1), 13–25, 2010.
15. Adamsky A., Koll A., Kreisel T., Doron A., Ozeri-Engelhard N., Melcer T., Refaeli R., Horn H., Regev L., Groysman M., London M. and Goshen I. Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. *Cell*, 174, 59–71, 2018.
16. Allam S.L., Ghaderi V.S., Bouteiller J.-M.C., Legendre A., Ambert N., Greget R., Bischoff S., Baudry M. and Berger T.W. A computational model to investigate astrocytic glutamate uptake influence on synaptic transmission and neuronal spiking. *Front. Comput. Neurosci.*, 6, 1–16, 2012.
17. Allen N. J. and Eroglu C. Cell biology of astrocyte-synapse interactions. *Neuron*, 96, 697–708, 2017.

18. Altinok A., Levi F. and Goldbeter A. A cell cycle automaton model for probing circadian patterns of anticancer drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 59(9-10),1036–1053, 2007.
19. Alvarellos-González, A., Pazos A. and Porto-Pazos A.B. Computational models of neuron-astrocyte interactions lead to improved efficacy in the performance of neural networks. *Comput. Math. Methods Med.*, 47632, 2012.
20. Amiri M., Bahrami F. and Janahmadi M. Functional contributions of astrocytes in synchronization of a neuronal network model. *J. Theor. Biol.*, 292C, 60–70, 2013.
21. Andrade-Talavera Y., Duque-Feria P., Paulsen O. and Rodríguez-Moreno A. Presynaptic spike timing-dependent long-term depression in the mouse hippocampus. *Cereb. Cortex*, 26, 3637–3654, 2016.
22. Angulo M.C., Kozlov A.S., Charpak S. and Audina E. Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus. *J. Neurosci.*, 24, 6920–6927, 2004.
23. Araque A., Carmignoto G., Haydon P. G., Oliet S. H. R., Robitaille R. and Volterra A. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron*, 81, 728–739, 2014.
24. Araque A., Castillo P. E., Manzoni O. J. and Tonini R. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology*, 124, 13–24, 2017.
25. Araque A., Martín E. D., Perea G., Arellano J. I. and Buño W. Synaptically released acetylcholine evokes Ca²⁺ elevations in astrocytes in hippocampal slices. *J. Neurosci.*, 22, 2443–2450, 2002.
26. Araque A., Parpura V., Sanzgiri R. P. and Haydon P. G. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.*, 22, 208–215, 1999.
27. Archer E. W., Park I. M. and Pillow J.W. Bayesian entropy estimation for binary spike train data using parametric prior knowledge. *Advances in neural information processing systems*, 1700–1708, 2013.
28. Arino O., Kimmel M. and Webb G. F. Mathematical modeling of the loss of telomere sequences. *J Theor Biol*, 177(1), 45–57, 1995.
29. Ashhad S. and Narayanan R. Active dendrites regulate the impact of gliotransmission on rat hippocampal pyramidal neurons. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 113, E3280–E3289, 2016.
30. Attwell D. and Laughlin S. B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21, 1133–1145, 2001.
31. Baddeley A. D. Working Memory. *New York, NY: Oxford University Press; Clarendon Press*, 1986.
32. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu. Rev. Psychol*, 63, 1–29, 2012.
33. Baker D. J. and Petersen R. C. Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives. *The Journal of clinical investigation*, 128, 1208–1216, 2018.
34. Barak O. and Tsodyks M. Working models of working memory. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 25, 20–24, 2014.
35. Barak O., Tsodyks M. and Romo R. Neuronal population coding of parametric working memory. *J. Neurosci.*, 30, 9424–9430, 2010.
36. Barrett A. B. and Seth A. K. Practical measures of integrated information for time-series data. *PLoS computational biology*, 7(1), e1001052, 2011.
37. Bekar L. K., He W. and Nedergaard M. Locus coeruleus α -adrenergic– mediated activation of cortical astrocytes in vivo. *Cereb. Cortex*, 18, 2789–2795, 2008.
38. Bellesi M., deVivo L., Chini M., Gilli F., Tononi G. and Cirelli C. Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 37(21), 5263–5273, 2017.

39. Bellinger S. Modeling calcium wave oscillations in astrocytes. *Neurocomputing*, 65, 843–850, 2005.
40. Bellot-Saez A., Kekesi O., Morley J. W. and Buskila Y. Astrocytic modulation of neuronal excitability through K⁺ spatial buffering. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 87–97, 2017.
41. Benneyworth M. A., Li Y., Basu A. C., Bolshakov V. Y. and Coyle J. T. Cell selective conditional null mutations of serine racemase demonstrate a predominate localization in cortical glutamatergic neurons. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 32, 613–624, 2012.
42. Benveniste H., Liu X., Koundal S., Sanggaard S., Lee H. and Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: A review. *Gerontology*, 65(2), 106–119, 2018.
43. Bergersen L. H., Morland C., Ormel L., Rinholm J. E., Larsson M., Wold J. F. H., Røe Å.T., Stranna A., Santello M., Bouvier D., Ottersen O. P., Volterra A. and Gundersene V. Immunogold detection of L-glutamate and D-serine in small synaptic-like microvesicles in adult hippocampal astrocytes. *Cereb. Cortex*, 22, 1690–1697, 2011.
44. Bernardinelli Y., Randal J., Janett E., Nikonenko I., König S., Jones E. V., Flores C. E., Murai K. K., Bochet C. G., Holtmaat A. and Muller D. Activity-dependent structural plasticity of perisynaptic astrocytic domains promotes excitatory synapse stability. *Curr. Biol.*, 24, 1679–1688, 2014.
45. Bezprozvanny I., Watras J. and Ehrlich B.E. Bell-shaped calcium-response curves of Ins (1,4,5)P₃- and calcium-gated channels from endoplasmic reticulum of cerebellum. *Nature*, 351, 751–754, 1991.
46. Bindocci E., Savtchouk I., Liaudet N., Becker D., Carriero G., Volterra A. Three-dimensional Ca²⁺ imaging advances understanding of astrocyte biology. *Science*, 356, eaai8185, 2017.
47. Bittner K. C., Grienberger C., Vaidya S. P., Milstein A. D., Macklin J. J., Suh J., Tonegawa S. and Magee J. C. Conjunctive input processing drives feature selectivity in hippocampal CA1 neurons. *Nat. Neurosci.*, 18, 1133–1142, 2015.
48. Boespflug E. L. and Iliff J. J. The emerging relationship between interstitial fluid-cerebrospinal fluid exchange, amyloid- β , and sleep. *Biological psychiatry*, 83, 328–336, 2018.
49. Brown K. S., Math B. and Forbes W. F. A mathematical model of aging processes. *II. J Gerontol*, 29(4), 401–409, 1974.
50. Buzsáki G. and Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304, 1926–1929, 2004.
51. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*, 75(1), 685–705, 2013.
52. Cao P., Donovan G., Falcke M. and Sneyd J. A stochastic model of calcium puffs based on single-channel data. *Biophys. J.*, 105, 1133–1142, 2013.
53. Cao P., Tan X., Donovan G., Sanderson M. J. and Sneyd J. A deterministic model predicts the properties of stochastic calcium oscillations in airway smooth muscle cells. *PLoS Comput. Biol.*, 10, 2014.
54. Carroll J. E., Cole S. W., Seeman T. E., Breen E. C., Witarama T., Arevalo J. M. G., Ma J. and Irwin M.R. Partial sleep deprivation activates the DNA damage response (DDR) and the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in aged adult humans. *Brain Behav Immun*, 51, 223–229, 2016.
55. Castillo X., Castro-Obregón S., Gutiérrez-Becker B., Gutiérrez-Ospina G., Karalis N., Khalil A.A, Lopez-Noguerola J. S., Rodríguez L. L., Martínez-Martínez E., Perez-Cruz C., Pérez-Velázquez J., Piña A. L., Rubio K., García H. P., Syeda T., Vanoye-Carlo A.,

- Villringer A., Winek K. and Zille M. Re-thinking the Etiological Framework of Neurodegeneration. *Front. Neurosci.*, 131, 728, 2019.
56. Chaudhuri R. and Fiete I. Computational principles of memory. *Nat. Neurosci.*, 19, 394–403, 2016.
 57. Chen N. C., Partridge A. T., Tuzer F., Cohen J., Nacarelli T., Navas-Martin S., Sell C., Torres C. and Martin-Garcia J. Induction of a senescence-like phenotype in cultured human fetal microglia Semin Immunopathol during HIV-1 infection. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(9), 1187–1196, 2018.
 58. Chen N., Sugihara H., Sharma J., Perea G., Petravicz J. and Le C. Nucleus basalis-enabled stimulus-specific plasticity in the visual cortex is mediated by astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109, E2832–E2841, 2012.
 59. Chever O., Dossi E., Pannasch U., Derangeon M. and Rouach N. Astroglial networks promote neuronal coordination. *Sci. Signal.*, 9, ra6, 2016.
 60. Chung W. S., Allen N. J. and Eroglu C. Astrocytes control synapse formation, function, and elimination. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 7, a020370, 2015.
 61. Clarke J. M and Smith J. M. Two phases of ageing in drosophila subobscura. *J Exp Biol*, 38(3), 679–684, 1961.
 62. Clarke L. E., Liddelow S. A., Chakraborty C., Munch A. E., Heiman M. and Barres B.A. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(8), E1896–E1905, 2018.
 63. Clasadonte J., Scemes E., Wang Z., Boison D. and Haydon P. G. Connexin 43-mediated astroglial metabolic networks contribute to the regulation of the sleep-wake cycle. *Neuron*, 95, 1365–1380.e5, 2017.
 64. Cloutier M. and Wellstead P. Dynamic modelling of protein and oxidative metabolisms simulates the pathogenesis of Parkinson’s disease. *IET Systems Biology*, 6(3), 65, 2012.
 65. Comte C., Morfu S. and Marquie P. Propagation failure in discrete bistable reaction-diffusion systems: Theory and experiments. *Phys. Rev. E*, 64, 027102, 2001.
 66. Constantinidis C., Funahashi S., Lee D., Murray J. D., Qi X.-L., Wang M. Persistent spiking activity underlies working memory. *J. Neurosci.*, 38, 7020–7028, 2018.
 67. Conway A. R., Kane M. J. and Engle R. W. Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends Cogn. Sci.*, 7, 547–552, 2003.
 68. Cowan N. The Magical Mystery Four: How Is Working Memory Capacity Limited, and Why? *Curr. Direct. Psychol. Sci.*, 19, 51–57, 2010.
 69. Cuthbertson K. S. R. and Chay T. R. Modeling receptor-controlled intracellular calcium oscillators. *Cell Calcium*, 12, 97, 1991.
 70. D’Esposito M. and Postle B. R. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu. Rev. Psychol.*, 66, 115–142, 2015.
 71. De Pittà M. and Brunel N. Modulation of synaptic plasticity by glutamatergic gliotransmission?: A modeling study. *Neural Plast.*, 2016
 72. De Pittà M., Goldberg M., Volman V., Berry H. and Ben-Jacob E. Glutamate regulation of calcium and IP3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes. *J. Biol. Phys.*, 35, 383–411, 2009.
 73. De Pittà M., Volman V., Berry H. and Ben-Jacob E. A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation. *PLoS Comput. Biol.*, 7, e1002293, 2011.
 74. De Pittà M., Volman V., Berry H., Parpura V., Volterra A. and Ben-Jacob E. Computational quest for understanding the role of astrocyte signaling in synaptic transmission and plasticity. *Front. Comput. Neurosci.*, 6, 1–25, 2012.

75. De Young G.W. and 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*, 89, 9895, 1992.
76. deMedeiros N. G. F. and Onody R. N. Heumann-Hotzel model for aging revisited. *Phys. Rev. E*, 64, 041915, 2001.
77. Di Castro M. A., Chuquet J., Liaudet N., Bhaukaurally K., Santello M., Bouvier D., Tiret P. and Volterra A. Local Ca^{2+} detection and modulation of synaptic release by astrocytes. *Nat. Neurosci.*, 14, 1276–1284, 2011.
78. Diamond J.S. Deriving the glutamate clearance time course from transporter currents in CA1 hippocampal astrocytes: transmitter uptake gets faster during development. *J. Neurosci.*, 25, 2906–2916, 2005.
79. Duffy S. and MacVicar B. A. Potassium-dependent calcium influx in acutely isolated hippocampal astrocytes. *Neuroscience*, 61(1), 51–61, 1994.
80. Dupont G. and Goldbeter A. One-pool model for Ca^{2+} oscillations involving Ca^{2+} and inositol 1,4,5-trisphosphate as co-agonists for Ca^{2+} release. *Cell Calcium*, 14(4), 311–322, 1993.
81. Duscher D., Rennert R. C., Januszyk M., Anghel E., Maan Z. N., Whittam A. J., Perez M. G., Kosaraju R., Hu M. S., Walmsley G. G., Atashroo D., Khong S., Butte A. J. and Gurtner G. C. Aging disrupts cell subpopulation dynamics and diminishes the function of mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*, 4(1), 7144, 2014.
82. Edwards J.R. and Gibson W.G. A model for Ca^{2+} waves in networks of glial cells incorporating both intercellular and extracellular communication pathways. *J.Theor. Biol.* 263, 45–58, 2010.
83. Emanuel N. M. Free radicals and the action of inhibitors of radical processes under pathological states and ageing in living organisms and in man. *Q Rev Biophys*, 9(2), 283–308, 1976.
84. Erickson M. A., Maramba L. A. and Lisman J. A single brief burst induces (gluR)1-dependent associative short-term potentiation: a potential mechanism for short-term memory. *J. Cogn. Neurosci.*, 22, 2530–2540, 2010.
85. Farrell S. G., Mitnitski A. B., Rockwood K. and Rutenberg A. D. Network model of human aging: Frailty limits and information measures. *Phys. Rev. E*, 94, 052409, 2016.
86. Farrell S. G., Mitnitski A. B., Theou O., Rockwood K. and Rutenberg A. D. Probing the network structure of health deficits in human aging. *Phys. Rev. E*, 98, 032302, 2018.
87. Fellin T., Halassa M. M., Terunuma M., Succol F., Takano H., Frank M., Moss S. J. and Haydon P. G. Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 106, 15037–15042, 2009.
88. Fellin T., Pascual O., Gobbo S., Pozzan T., Haydon P. G. and Carmignoto G. Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors. *Neuron*, 43, 729–743, 2004.
89. Fiebig F. and Lansner A. A spiking working memory model based on hebbian short-term potentiation. *J. Neurosci.*, 37, 83–96, 2016.
90. FitzHugh R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. *Biological Engineering*, 1–85, 1969.
91. Franceschi C. and Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(1), S4–S9, 2014.
92. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C. and Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 14(10), 576–590, 2018.

93. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., Capri M. and Salvioli S. Inflammaging and ‘garb-aging’. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(3), 199–212, 2017.
94. Franceschi C., Ostan R. and Santoro A. Nutrition and inflammation: Are centenarians similar to individuals on calorie-restricted diets? *Annu Rev Nutr*, 38(1), 329–356, 2018.
95. Fransén E., Tahvildari B., Egorov A. V., Hasselmo M. E. and Alonso A. A. Mechanism of graded persistent cellular activity of entorhinal cortex layer v neurons. *Neuron*, 49, 735–746, 2006.
96. Fujisawa S., Amarasingham A., Harrison M. T. and Buzsáki G. Behaviordependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.*, 11, 823–833, . 2008.
97. Funahashi S. Working memory in the prefrontal cortex. *Brain Sci*, 7, 49, 2017.
98. Funahashi S., Bruce C. J. and Goldman-Rakic P. S. Mnemonic coding of visual space in the monkey’s dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 61, 331–349, 1989.
99. Fuster J. M. and Alexander G. E. Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 173, 652–654, 1971.
100. Ganguli S. and Latham P. Feedforward to the past: the relation between neuronal connectivity, amplification, and short-term memory. *Neuron*, 61, 499–501, 2009.
101. Genoud C., Quairiaux C., Steiner P., Hirling H., Welker E. and Knottet G. W. Plasticity of astrocytic coverage and glutamate transporter expression in adult mouse cortex. *PLoS Biol.*, 4, e343, 2006.
102. Gerdes E. O. W., Zhu Y., Tchkonina T. and Kirkland J.L. Discovery, development, and future application of senolytics: theories and predictions. *The FEBS Journal*, 287(12), 2418–2427, 2020.
103. Ghézali G., Dallérac G. and Rouach N. Perisynaptic astroglial processes: dynamic processors of neuronal information. *Brain Struct. Funct.*, 221, 2427–2442, 2016.
104. Giaume C., Koulakoff A., Roux L., Holcman D. and Rouach, N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11, 87–99, 2010.
105. Gladyshev G. P. Thermodynamic theory of biological evolution and aging. Experimental confirmation of theory. *Entropy*, 1(4), 55–68, 1999.
106. Goldberg M., De Pittà M., Volman V., Berry H. and Ben-Jacob E. Nonlinear gap junctions enable long-distance propagation of pulsating calcium waves in astrocyte networks. *PLoS Comput. Biol.*, 6, e1000909, 2010.
107. Goldbeter A., Dupont G., Berridge M. J. Minimal model for signal-induced Ca²⁺ oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 87, 1461–1465, 1990.
108. Goldman M. S. Memory without feedback in a neural network. *Neuron*, 61, 621–634, 2009.
109. Goldman M.S., Levine J.H., Major G., Tank D.W. and Seung H.S. Robust persistent neural activity in a model integrator with multiple hysteretic dendrites per neuron. *Cereb. Cortex*, 13, 1185–1195, 2003.
110. Goldman-Rakic P. Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14, 477–485, 1995.
111. Gómez-Gonzalo M., Navarrete M., Perea G., Covelo A., Martín-Fernández M., Shigemoto R., Luján R., Araque A. Endocannabinoids induce lateral long-term potentiation of transmitter release by stimulation of gliotransmission. *Cereb. Cortex*, 25, 3699–3712, 2015.
112. Gompertz B. XXIV. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Letter to Francis Baily, Esq. F. R. S. & c. Philos Trans R Soc Lond* 115, 513–583, 1825.

- 113.S.Y. 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).
- 114.Goto I, Kinoshita S. and Natsume K. The model of glutamate-induced intracellular Ca²⁺ oscillation and intercellular Ca²⁺ wave in brain astrocytes. *Neurocomputing*, 58, 461–467, 2004.
- 115.Haim L., Ben Sauvage M. C., Ceyzériat K. and Curtin J. F. Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Front. Cell Neurosci.*, 9, 1–27, 2015.
- 116.Halassa M.M., Fellin T., Takano H., Dong J.-H. and Haydon P.G. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte. *J. Neurosci.*, 27(24), 6473, 2007.
- 117.Hall B. M., Balan V., Gleiberman A. S., Strom E., Krasnov P., Virtuoso L. P., Rydkina E., Vujcic S., Balan K., Gitlin I., Leonova K., Polinsky A., Chernova O. B. and Gudkov A. V. Aging of mice is associated with p16(Ink4a)- and β -galactosidase-positive macrophage accumulation that can be induced in young mice by senescent cells. *Aging*, 8(7), 1294–1315, 2016.
- 118.Han J., Kesner P., Metna-Laurent M., Duan T., Xu L., Georges F., Koehl M., Abrous D. N., Mendizabal-Zubiaga J., Grandes P., Liu Q., Bai G., Wang W., Xiong L., Ren W., Marsicano G., Zhang X. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*, 148, 1039–1050, 2012.
- 119.Harman D. Extending functional life span. *Exp Gerontol*, 33(1-2), 95–112, 1998.
- 120.Harman D. The biologic clock: The mitochondria? *J Am Geriatr Soc*, 20(4), 145–147, 1972.
- 121.Hawkes C.A. and McLaurin J. Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of β -amyloid in cerebral amyloid angiopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4),1261–1266, 2009.
- 122.Hempel C. M., Hartman K. H., Wang X.-J., Turrigiano G. G. and Nelson S. B. Multiple forms of short-term plasticity at excitatory synapses in rat medial prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 83, 3031–3041, 2000.
- 123.Henneberger C., Papouin T., Oliet S. H. and Rusakov D. A. Long-term potentiation depends on release of d-serine from astrocytes. *Nature*, 463, 232–236, 2010.
- 124.Herkenham M., Lynn A. B., Little M. D., Johnson M. R., Melvin L. S., de Costa B. R. and Rice K. C. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 87, 1932–1936, 1990.
- 125.Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4), 500–544, 1952.
- 126.Höfer T., Venance L. and Giaume C. Control and plasticity of intercellular calcium waves in astrocytes: a modeling approach. *J. Neurosci.*, 22, 4850–4859, ., 2002.
- 127.Holbek S., Bendtsen K. M. and Juul J. Moderate stem-cell telomere shortening rate postpones cancer onset in a stochastic model. *Phys. Rev. E*, 88, 042706, 2013.
- 128.Hopfield J. J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 79, 2554–2558, 1982.
- 129.Hurtado-Alvarado G., Pavon L., Castillo-Garcia S. A., Hernandez M. E., Dominguez-Salazar E., Velazquez-Moctezuma J. and Gomez-Gonzalez B. Sleep loss as a factor to induce cellular and molecular inflammatory variations. *Clin Dev Immunol*, 2013, 1–14, 2013.
- 130.Iacobas D. A., Suadicanu S. O., Spray D. C. and Scemes E. A stochastic two-dimensional model of intercellular Ca²⁺ wave spread in glia. *Biophys. J.*, 90, 24–41, 2006.

131. Iliff J. J. and Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*, 44(6), S93–S95, 2013.
132. Iliff J. J., Wang M., Liao Y., Plogg B. A., Peng W., Gundersen G. A., Benveniste H., Vates G. E., Deane R., Goldman S. A., Nagelhus E. A. and Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*, 4(147), 147ra111, 2012.
133. Irwin M. R., Olmstead R. and Carroll J.E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry*, 80(1), 40–52, 2016.
134. Izhikevich E. M. Neural excitability, spiking, and bursting. *Int. J. Bifurc. Chaos*, 10(6), 1171, 2000.
135. Izhikevich E. M. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transactions on Neural Networks*, 15(5), 1063–1070, 2004.
136. Izhikevich E. Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans. Neural Netw.*, 14, 1569–1572, 2003.
137. Jessen N. A., Munk A. S. F., Lundgaard I. and Nedergaard M. The glymphatic system: A beginner’s guide. *Neurochem Research*, 40(12), 2583–2599, 2015.
138. Jourdain P., Bergersen L. H, Bhaukaurally K., Bezzi P., Santello M., Domercq M., Matute C., Tonello F., Gundersen V. and Volterra A. Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength. *Nat. Neurosci.*, 10, 331–339, 2007.
139. Kager H., Wadman W. J. and Somjen G. G. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations. *J. Neurophysiol.*, 88, 2700–2712, 2002.
140. Kager H., Wadman W. J. and Somjen G. G. Seizure-like afterdischarge simulated in a model neuron. *J. Comput. Neurosci.*, 22, 105–128, 2007.
141. Kager H., Wadman W. J. and Somjen G. G. Simulated seizures and spreading depression in a neuron model incorporating interstitial space and ion concentrations. *J. Neurophysiol.*, 84, 495–512, 2000.
142. Kang M. and Othmer H. Spatiotemporal characteristics of calcium dynamics in astrocytes. *Chaos*, 19, 037116, 2009.
143. Kass J. I. and Mintz I. M. Silent plateau potentials, rhythmic bursts, and pacemaker firing: three patterns of activity that coexist in quadristable subthalamic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 183–188, 2005.
144. Kastanenka K. V., Moreno-Bote R., Pittà M. D., Perea G., Eraso-Pichot A., Masgrau R., Poskanzer K. E., Galea E. A roadmap to integrate astrocytes into systems neuroscience. *Glia*, 68, 5–26, 2019.
145. Kazantsev V. B. Spontaneous calcium signals induced by gap junctions in a network model of astrocytes. *Phys. Rev. E*, 79, 010901, 2009.
146. V.B. Kazantsev, S.Y. Asatryan (Gordleeva). Bistability induces episodic spike communication by inhibitory neurons in neuronal networks // *Physical Review E*. 2011. 84, 031913.
147. Kennedy B. K., Berger S.L. , Brunet A., Campisi J., Cuervo A. M., Epel E. S., Franceschi C., Lithgow G. J., Morimoto R. I., Pessin J. E., Rando T. A., Richardson A., Schadt E. E., Wyss-Coray T. and Sierra F. Geroscience: Linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709–713, 2014.
148. Kierdorf K. and Prinz M. Microglia in steady state. *J Clin Investig*, 127(9), 3201–3209, 2017.
149. Kilpatrick Z. P., Ermentrout B. and Doiron B. Optimizing working memory with heterogeneity of recurrent cortical excitation. *J. Neurosci.*, 33, 18999–19011, 2013.
150. Kirkwood T. B. L. Evolution of ageing., *Nature*, 270(5635), 301–304, 1977.

151. Kladko K., Mitkov I. and Bishop A. R. Universal Scaling of Wave Propagation Failure in Arrays of Coupled Nonlinear Cells. *Phys. Rev. Lett.*, 84, 19, 1999.
152. Koulakov A. A., Raghavachari S., Kepecs A. and Lisman J. E. Model for a robust neural integrator. *Nat. Neurosci.*, 5, 775–782, 2002.
153. Koutsikou S., Merrison-Hort R., Buhl E., Ferrario A., Li W.-C., Borisyuk R. A simple decision to move in response to touch reveals basic sensory memory and mechanisms for variable response times. *J. Physiol.*, 596, 6219–6233, 2018.
154. Kowald A. and Kirkwood T. B. L. Evolution of the mito-chondrial fusion-fission cycle and its role in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(25), 10237–10242, 2011.
155. Kress B. T., Iliff J. J., Xia M., Wang M., Wei H. S., Zeppenfeld D., Xie L., Kang H., Xu Q., Liew J. A., Plog B. A., Ding F., Deane R. and Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann. Neurol.*, 76(6), 845–861, 2014.
156. Kyrtos C. R. and Baras J. S. Modeling the Role of the Glymphatic Pathway and Cerebral Blood Vessel Properties in Alzheimer’s Disease Pathogenesis. *PLOS ONE*, 10(10), e0139574, 2015.
157. Labbadia J. and Morimoto R. I. The biology of proteostasis in aging and disease. *Ann Rev Biochem*, 84(1), 435–464, 2015.
158. Lai X., Wolkenhauer O. and Vera J. Understanding microRNA-mediated gene regulatory networks through mathematical modelling. *Nucleic Acids Res*, 44(13), 6019–6035, 2016.
159. Lallouette J., De Pittà M., Ben-Jacob E. and Berry H. Sparse short-distance connections enhance calcium wave propagation in a 3D model of astrocyte networks. *Front. Comput. Neurosci.*, 8, 1–18, 2014.
160. Larter R. and Craig M. G. Glutamate-induced glutamate release: a proposed mechanism for calcium bursting in astrocytes. *Chaos*, 15, 1–11, 2005.
161. Lazarevich I. A., Stasenko S. V. and Kazantsev V. B. Synaptic multistability and network synchronization induced by the neuron–glial interaction in the brain. *JETP Lett.*, 105, 210, 2017.
162. Lee H. S., Ghetti A., Pinto-Duarte A., Wang X., Dziewczapolski G., Galimi F., Huitron-Resendiz S., Piña-Crespo J. C., Roberts A. J., Verma I. M., Sejnowski T. J. and Heinemann S. F. Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 111, E3343–E3352, 2014.
163. Leloup J.-C. and Goldbeter A. Modeling the circadian clock: From molecular mechanism to physiological disorders. *BioEssays*, 30(6), 590–600, 2008.
164. Lenk K. A simple phenomenological neuronal model with inhibitory and excitatory synapses. *Proceedings of the 5th International Conference on Advances in Nonlinear Speech Processing*, 232–238, 2011.
165. Lenk K., Räisänen E. and Hyttinen J. A. K. Understanding the role of astrocytic GABA in simulated neural networks. *Proc. IEEE EMBC*, 6121–6124, 2016.
166. Li B., Chen S., Zeng S., Luo Q. and Li P. Modeling the contributions of Ca²⁺ flows to spontaneous Ca²⁺ oscillations and cortical spreading depression-triggered Ca²⁺ waves in astrocyte networks. *PLoS One*, 7(10), e48534, 2012.
167. Li Y. X. and Rinzel J. J. Calcium oscillations in pituitary gonadotrophs: comparison of experiment and theory. *Theor. Biol*, 166, 461, 1994.
168. Liepe J., Holzhutter H.-G., Bellavista E., Kloetzel P. M., Stumpf Michael P. H. and Mishto M. Quantitative time-resolved analysis reveals intricate, differential regulation of standard- and immuno-proteasomes. *eLife*, 4, e07545, 2015.

- 169.Lima A., Sardinha V. M., Oliveira A. F., Reis M., Mota C., Silva M. A. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats. *Mol. Psychiatry*, 19, 834–841, 2014.
- 170.Liu J., McDaid L. J., Harkin J., Karim S., Johnson A. P., Millard A. G. Exploring self-repair in a coupled spiking astrocyte neural network. *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.*, 30, 865–875, 2019.
- 171.Lopez-Otin C., Blasco M. A., Partridge L., Serrano M. and Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217, 2013.
- 172.Luca S. N. D., Soch A., Sominsky L., Nguyen T.-X., Bosakhar A. and Spencer S. J. Glial remodeling enhances short-term memory performance. *Wistar rats. J. Neuroinflamm.*, 17, 52, 2020.
- 173.Lundqvist M., Herman P. and Lansner A. Theta and gamma power increases and alpha/beta power decreases with memory load in an attractor network model. *J. Cogn. Neurosci.*, 23, 3008–3020, 2011.
- 174.Lundqvist M., Herman P. and Miller E. K. Working memory: delay activity, yes! Persistent activity? Maybe not. *J. Neurosci.*, 38, 7013–7019, 2018.
- 175.Lundqvist M., Rose J., Herman P., Brincat S. L., Buschman T. J. and Miller E. K. Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron*, 90, 152–164, 2016.
- 176.Lushnikova I., Skibo G., Muller D. and Nikonenko I. Synaptic potentiation induces increased glial coverage of excitatory synapses in CA1 hippocampus. *Hippocampus*, 19, 753–762, 2009.
- 177.Magistretti P. J. and Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat. Rev. Neurosci.*, 19, 235–249, 2018.
- 178.Mander B. A., Winer J.R. and Walker M.P. Sleep and human aging. *Neuron*, 94(1), 19–36, 2017.
- 179.Manohar S. G., Zokaei N., Fallon S. J., Vogels T. P. and Husain M. Neural mechanisms of attending to items in working memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 101, 1–12, 2019.
- 180.Marchaland J., Cali C., Voglmaier S. M., Li H., Regazzi R., Edwards R. H. and Bezzi P. Fast subplasmamembrane Ca²⁺ transients control exocytosis of synaptic like microvesicles in astrocytes. *J. Neurosci.*, 28, 9122–9132, 2008.
- 181.Matrosov V. V. and Kazantsev V. B. Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes. *Chaos*, 21, 023103, 2011.
- 182.Mc Auley M. T. and Mooney K. M. Computationally modeling lipid metabolism and aging: A mini-review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13, 38–46, 2015.
- 183.Mc Auley M. T., Guimera A. M., Hodgson D., McDonald N., Mooney K. M., Morgan A. E. and Proctor C. J. Modelling the molecular mechanisms of aging. *Biosci Rep*, 37(1), BSR20160177, 2017.
- 184.McGovern A. P., Powell B. E. and Chevassut T. J. T. A dynamic multi-compartmental model of DNA methylation with demonstrable predictive value in hematological malignancies. *J Theor Biol*, 310, 14–20, 2012.
- 185.Medawar P. B. An unsolved problem of biology. *The uniqueness of the individual, Basic Books, New York*, 44–70, 1957.
- 186.Medawar P. B. An unsolved problem of biology: an inaugural lecture delivered at university college, london, 6 december 1951. *H.K. Lewis & Co. for U.C.L., London*, 1952.
- 187.Mesejo P., Ibáñez O., Fernández-Blanco E., Cedrón F., Pazos A. and Porto-Pazos A. B. Artificial neuron-glia networks learning approach based on cooperative coevolution. *Int. J. Neural Syst.*, 25, 1550012, 2015.

188. Mesiti F., Veleti M., Floor P. A. and Balasingham I. Astrocyte-neuron communication as cascade of equivalent circuits. *Nano Commun. Netw.*, 6, 183–197, 2015.
189. Mi Y., Katkov M. and Tsodyks M. Synaptic correlates of working memory capacity. *Neuron*, 93, 323–330, 2017.
190. Miller E. K., Erickson C. A., and Desimone R. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J. Neurosci.*, 16, 5154–5167, 1996.
191. Min R. and Nevian T. Astrocyte signaling controls spike timing-dependent depression at neocortical synapses. *Nat. Neurosci.*, 15, 746–753, 2012.
192. Mongillo G., Barak O. and Tsodyks M. Synaptic theory of working memory. *Science*, 319, 1543–1546, 2008.
193. Morris C., Lecar H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical Journal*, 35, 193–213, 1981.
194. Morrone C.D., Liu M., Black S. E. and McLaurin J. Interaction between therapeutic interventions for Alzheimer’s disease and physiological A β clearance mechanisms. *Front Aging Neurosci*, 7, 64, 2015.
195. Mullington J. M., Simpson N. S., Meier-Ewert H. K. and Haack M. Sleep loss and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24(5), 775–784, 2010.
196. Nadkarni S. and Jung P. Modeling synaptic transmission of the tripartite synapse. *Phys. Biol.*, 4, 1–9, 2007.
197. Nadkarni S. and Jung P. Spontaneous oscillations of dressed neurons: a new mechanism for epilepsy? *Phys. Rev. Lett.*, 91, 268101, 2003.
198. Nadkarni S., Jung P. and Levine H. Astrocytes optimize the synaptic transmission of information. *PLoS Comput. Biol.*, 4, e1000088, 2008.
199. Naeem M., McDaid L. J., Harkin J., Wade J. J. and Marsland J. On the role of astroglial syncytia in self-repairing spiking neural networks. *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.*, 26, 2370–2380, 2015.
200. Napetschnig J. and Wu H. Molecular basis of NF- κ B signaling. *Annu Rev Biophys*, 42(1), 443–468, 2013.
201. Navarrete M. and Araque A. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron*. 57, 883–893, 2008.
202. Navarrete M. and Araque, A. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes. *Neuron*, 68, 113–126, 2010.
203. Navarrete M., Perea G., de Sevilla D. F., Gomez-Gonzalo M., Nunez A., Martin E. D. and Araque A. Astrocytes mediate in vivo cholinergic-induced synaptic plasticity. *PLoS Biol.*, 10, e1001259, 2012.
204. Nelson G., Wordsworth J., Wang C., Jurk D., Lawless C., Martin-Ruiz C. and von Zglinicki T. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Aging Cell*, 11(2), 345–349, 2012.
205. Nesse R. M. and Williams G. C. Evolution by natural selection. *Evolution and Healing: New Science of Darwinian Medicine*, 13–25, 1995.
206. Nett W. J., Oloff S. H. and McCarthy K. D. Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity, *J. Neurophysiol.*, 87, 528, 2002.
207. Niraula A., Sheridan J. F. and Godbout J. P. Microglia priming with aging and stress. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 318–333, 2016.
208. Oeckinghaus A. and Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(4), a000034–a000034, 2009.
209. Olovnikov A. M. The redusome hypothesis of aging and the control of biological time during individual development. *Biochemistry (Moscow)*, 68, 2–33, 2003.

210. Oschmann F., Mergenthaler K., Jungnickel E. and Obermayer K. Spatial separation of two different pathways accounting for the generation of calcium signals in astrocytes. *PLoS Comput. Biol.*, 13(2), e1005377, 2017.
211. Øyehaug L., Østby I., Lloyd C.M., Omholt S.W. and Einevoll G.T. Dependence of spontaneous neuronal firing and depolarisation block on astroglial membrane transport mechanisms. *J. Comput. Neurosci.*, 32, 147–165, 2012.
212. Ozdemir A. T., Lagler M., Lagoun S., Malagon-Vina H., Lasztóczy B. and Klausberger T. Unexpected rule-changes in a working memory task shape the firing of histologically identified delay-tuned neurons in the prefrontal cortex. *Cell Rep.*, 30, 1613–1626.e4, 2020.
213. Pabst, M., Braganza O., Dannenberg H., Hu W., Pothmann L., Rosen J., Mody I., Loo K., Deisseroth K., Becker A. J., Schoch S. and Beck H. Astrocyte intermediaries of septal cholinergic modulation in the hippocampus. *Neuron*, 90, 853–865, 2016.
214. Paixão S. and Klein R. Neuron-astrocyte communication and synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 20, 466–473, 2010.
215. Panatier A., Theodosis D. T., Mothet J.-P., Touquet B., Pollegioni L., Poulain D. A., Oliet S. H. R. Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell*, 125, 775–784, 2006.
216. Pankratov Y. and Lalo U. Role for astroglial $\alpha 1$ -adrenoreceptors in gliotransmission and control of synaptic plasticity in the neocortex. *Front. Cell. Neurosci.*, 9, 230, 2015.
217. Pankratova E.V., Belykh V.N. and Mosekilde E. Role of the driving frequency in a randomly perturbed Hodgkin–Huxley neuron with suprathreshold forcing. *Eur. Phys. J.*, B53(4), 529–536, 2006.
218. Pankratova E.V., Polovinkin A.V. and Mosekilde E. Resonant activation in a stochastic Hodgkin–Huxley model: interplay between noise and suprathreshold driving effects. *Eur. Phys. J.*, B45(3), 391–397, 2005.
219. Pannasch U. and Rouach N. Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior. *Trends Neurosci.*, 36, 405–417, 2013.
220. Pannasch U., Freche D., Dallérac G., Ghézali G., Escartin C., Ezan P., Cohen-Salmon M., Benchenane K., Abudara V., Dufour A., Lübke J. H. R., Déglon N., Knott G., Holzman D. and Rouach N. Connexin 30 sets synaptic strength by controlling astroglial synapse invasion. *Nat. Neurosci.*, 17, 549–558, 2014.
221. Papouin T., Dunphy J. M., Tolman M., Dineley K. T. and Haydon P. G. Septal cholinergic neuromodulation tunes the astrocyte-dependent gating of hippocampal NMDA receptors to wakefulness. *Neuron*, 94, 840–854.e7, 2017.
222. Park J. C., Bae J. W., Kim J. and Jung, M. W. Dynamically changing neuronal activity supporting working memory for predictable and unpredictable durations. *Sci. Rep.*, 9, 15512, 2019.
223. Parpura V. and Zorec R. Gliotransmission: exocytotic release from astrocytes. *Brain Res. Rev.*, 63, 83–92, 2010.
224. Pascual O., Casper K. B., Kubera C., Zhang J., Revilla-Sanchez R., Sul1 J.-Y., Takano H., Moss S. J., McCarthy K. and Haydon P. G. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science*, 310, 113–116, 2005.
225. Pasti L., Volterra A., Pozzan T. and Carmignoto G. Intracellular calcium oscillations in astrocytes: a highly plastic, bidirectional form of communication between neurons and astrocytes in situ. *J. Neurosci.*, 17, 7817–7830, 1997.
226. Pastur-Romay L.A., Cedrón F., Pazos A. and Porto-Pazos A. B. Deep artificial neural networks and neuromorphic chips for big data analysis: pharmaceutical and bioinformatics applications. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 1–26, 2016.

227. Patrushev I., Gavrilov N., Turlapov V. and Semyanov A. Subcellular location of astrocytic calcium stores favors extrasynaptic neuron-astrocyte communication. *Cell Calcium*, 54(5), 343–349, 2013.
228. Paukert M., Agarwal A., Cha J., Doze V. A., Kang J. U., Bergles D. E. Norepinephrine controls astroglial responsiveness to local circuit activity. *Neuron*, 82, 1263–1270, 2014.
229. Pearl R. The rate of living: Being an account of some experimental studies on the biology of life duration. *Knopf, New York*, 1928.
230. Pellerin L. and Magistretti P. J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91, 10625–10629, 1994.
231. Perea G. and Araque A. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses. *Science*, 317, 1083–1086, 2007.
232. Perea G. and Araque A. Properties of synaptically evoked astrocyte calcium signal reveal synaptic information processing by astrocytes. *J. Neurosci.*, 25, 2192–2203, 2005.
233. Perea G., Gómez R., Mederos S., Covelo A., Ballesteros J. J., Schlosser L., Hernández-Vivanco A., Martín-Fernández M., Quintana R., Rayan A., Díez A., Fuenzalida M., Agarwal A., Bergles D. E., Bettler B., Manahan-Vaughan D., Martín E. D., Kirchhoff F. and Araque A. Activity-dependent switch of GABAergic inhibition into glutamatergic excitation in astrocyte-neuron networks. *eLife* 5, e20362, 2016.
234. Perea G., Yang A., Boyden E. S. and Sur M. Optogenetic astrocyte activation modulates response selectivity of visual cortex neurons in vivo. *Nat. Commun.*, 5, 3262, 2014.
235. Perez-Alvarez A., Navarrete M., Covelo A., Martín E. D. and Araque A. Structural and functional plasticity of astrocyte processes and dendritic spine interactions. *J. Neurosci.*, 34, 12738–12744, 2014.
236. Periwál A. Cellular senescence in the Penna model of aging. *Phys Rev E*, 88(5), 052702, 2013.
237. Perry V. H. and Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 10(4), 217–224, 2014.
238. Petrávicz J., Fiacco T. A. and McCarthy K. D. Loss of IP₃ receptor-dependent Ca²⁺ increases in hippocampal astrocytes does not affect baseline CA1 pyramidal neuron synaptic activity. *J. Neurosci.*, 28, 4967–4973, 2008.
239. Pezze P. D., Nelson G., Otten E. G., Korolchuk V. I., Kirkwood T. B. L., von Zglinicki T. and Shanley D. P. Dynamic modelling of pathways to cellular senescence reveals strategies for targeted interventions. *PLoS Computational Biology*, 10(8), e1003728, 2014.
240. Pezze P. D., Sonntag A. G., Thien A., Prentzell M. T., Godel M., Fischer S., Neumann-Haefelin E., Huber T. B., Baumeister R., Shanley D. P. and Thedieck K. A dynamic network model of mTOR signaling reveals TSC-independent mTORC2 regulation. *Sci Signal*, 5(217), ra25–ra25, 2012.
241. Pinsky P. F. and Rinzel J. Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced traub model for CA3 neurons. *J. Comput. Neurosci.*, 1, 39–60, 1994.
242. Pirttimäki T.M., Sims R.E., Saunders G., Antonio S.A., Codadu N.K. and Parri H.R. Astrocyte-mediated neuronal synchronization properties revealed by false gliotransmitter release. *J. Neurosci.*, 37(41), 9859–9870, 2017.
243. Pittà M. D., Brunel N. and Volterra A. Astrocytes: orchestrating synaptic plasticity? *Neuroscience*, 323, 43–61, 2016.
244. Porto-Pazos A. B., Veiguela N., Mesejo P., Navarrete M., Alvarellos A., Ibáñez O., Pazos A. and Araque A. Artificial astrocytes improve neural network performance. *PLoS One*, 6, 1–8, 2011.

245. Poskanzer K. E. and Yuste R. Astrocytes regulate cortical state switching in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 113, E2675–E2684, 2016.
246. Poskanzer K. E. and Yuste R. Astrocytic regulation of cortical UP states. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 108, 18453–18458, 2011.
247. Postnov D. E., Koreshkov R. N., Brazhe N. A. and Sosnovtseva O. V. Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron–astrocyte networks *J. Biol. Phys.*, 35, 425–445, 2009.
248. Postnov D. E., Ryazanova L. S., Brazhe N. A., Brazhe A. R., Maximov G. V., Mosekilde E. and Sosnovtseva O. V. Giant glial cell: new insight through mechanism-based modeling. *J. Biol. Phys.*, 34, 441–457, 2008.
249. Prattichizzo F., Bonafe M., Olivieri F. and Franceschi C. Senescence associated macrophages and “macroph-aging”: are they pieces of the same puzzle? *Aging*, 8(12), 3159–3160, 2016.
250. Przybilla J., Rohlf T., Loeffler M. and Galle J. Understanding epigenetic changes in aging stem cells — a computational model approach. *Aging Cell*, 13(2), 320–328, 2014.
251. Rasmussen M. K., Mestre H. and Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 17(11), 1016–1024, 2018.
252. Riera J., Hatanaka R., Uchida T., Ozaki T. and Kawashima R. Quantifying the uncertainty of spontaneous Ca²⁺ oscillations in astrocytes: Particulars of Alzheimer's disease. *Biophysical Journal*, 101(3), 554–564, 2011.
253. Ritzel R. M., Doran S. J., Glaser E. P., Meadows V. E., Faden A. I., Stoica B. A. and Loane D. J. Old age increases microglial senescence, exacerbates secondary neuroinflammation, and worsens neurological outcomes after acute traumatic brain injury in mice. *Neurobiol Aging*, 77, 194–206, 2019.
254. Ritzel R. M., Patel A. R., Pan S., Crapser J., Hammond M., Jellison E. and McCullough L. D. Age- and location-related changes in microglial function. *Neurobiol Aging*, 36(6), 2153–2163, 2015.
255. Robin L. M., Oliveira da Cruz J. F., Langlais V. S., Martin-Fernandez M., Metna-Laurent M., Busquets-Garcia A., Bellocchio L., Soria-Gomez E., Papouin T., Varilh M., Sherwood M. W., Belluomo I., Balcells G., Matias I., Bosier B., Drago F., Eeckhaut A. V., Smolders I., Marsicano G. Astroglial CB1 receptors determine synaptic d-serine availability to enable recognition memory. *Neuron*, 98, 935–944.e5, 2018.
256. Runyan C. A., Piasini E., Panzeri S. and Harvey C. D. Distinct timescales of population coding across cortex. *Nature*, 548, 92–96, 2017.
257. Rusakov D. A. The role of perisynaptic glial sheaths in glutamate spillover and extracellular Ca²⁺ depletion. *Biophys. J.*, 81, 1947–1959, 2001.
258. Sakers K., Lake A. M., Khazanchi R., Ouwenga R., Vasek M. J., Dani A. and Dougherty J.D. Astrocytes locally translate transcripts in their peripheral processes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 114, E3830–E3838, 2017.
259. Salminen A., Ojala J., Kaarniranta K., Haapasalo A., Hiltunen M. and Soininen H. Astrocytes in the aging brain express characteristics of senescence-associated secretory phenotype. *Eur J Neurosci*, 34(1), 3–11, 2011.
260. Salter M. W. and Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med*, 23(9), 1018–1027, 2017.
261. Sandberg A., Tegnér J. and Lansner A. A working memory model based on fast Hebbian learning. *Network Comput. Neural Syst.*, 14, 789–802, 2003.
262. Santello M., Toni N. and Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nat. Neurosci.*, 22, 154–166, 2019.

- 263.Sardinha V. M., Guerra-Gomes S., Caetano I., Tavares G., Martins M., Reis J. S., Correia J. S., Teixeira-Castro A., Pinto L., Sousa N. and Oliveira J. F. Astrocytic signaling supports hippocampal-prefrontal theta synchronization and cognitive function. *Glia*, 65, 1944–1960, 2017.
- 264.Sasaki T., Ishikawa T., Abe R., Nakayama R., Asada A., Matsuki N. and Ikegaya Y. Astrocyte calcium signalling orchestrates neuronal synchronization in organotypic hippocampal slices., *J. Physiol.*, 592(13), 2771–2783, 2014.
- 265.Sasaki T., Matsuki N. and Ikegaya Y. Action-potential modulation during axonal conduction. *Science*, 331, 599–601, 2011.
- 266.Savtchenko L. P. and Rusakov D. A. Regulation of rhythm genesis by volume-limited, astroglia-like signals in neural networks. *Philos. Trans. R. Soc.B: Biol. Sci.*, 369, 2014.
- 267.Savtchenko L. P., Sylantsev S. and Rusakov D. A. Central synapses release are source-efficient amount of glutamate. *Nat. Neurosci.*, 16, 10–12, 2013.
- 268.Savtchouk I. and Volterra A. Gliotransmission: beyond black-and-white. *J. Neurosci.*, 38, 14–25, 2018.
- 269.Scheff J. D., Calvano S. E., Lowry S. F. and Androulakis I. P. Modeling the influence of circadian rhythms on the acute inflammatory response. *J Theor Biol*, 264(3), 1068–1076, 2010.
- 270.Schipke C. G., Heidemann A., Skupin A., Peters O., Falcke M. and Kettenmann H. Temperature and nitric oxide control spontaneous calcium transients in astrocytes, *Cell Calcium*, 43(3), 285–295, 2008.
- 271.Schuster S., Marhl M. and Hofer T. Modelling of simple and complex calcium oscillations. From single-cell responses to intercellular signalling. *Eur. J. Biochem.*, 269, 1333, 2002.
- 272.Semyanov A. and Kullmann D.M. Modulation of GABAergic signaling among interneurons by metabotropic glutamate receptors. *Neuron*, 25, 663–672, 2000.
- 273.Semyanov A. Spatiotemporal pattern of calcium activity in astrocytic network. *Cell Calcium*, 78, 15–25, 2019.
- 274.Semyanov A., Henneberger C. and Agarwal A. Making sense of astrocytic calcium signals — from acquisition to interpretation. *Nat Rev Neurosci*, 21, 551–564, 2020.
- 275.Shafi M., Zhou Y., Quintana J., Chow C., Fuster J., and Bodner M. Variability in neuronal activity in primate cortex during working memory tasks. *Neuroscience*, 146, 1082–1108, 2007.
- 276.Shen X. and Wilde P. D. Long-term neuronal behavior caused by two synaptic modification mechanisms. *Neurocomputing*, 70, 1482–1488, 2007.
- 277.Shigetomi E., Tong X., Kwan K. Y., Corey D. P. and Khakh B. S. TRPA1 channels regulate astrocyte resting calcium and inhibitory synapse efficacy throughGAT-3. *Nat. Neurosci.*, 15, 70–80, 2012.
- 278.Siekmann I., Wagner L. E., Yule D., Crampin E. J. and Sneyd J. A kinetic model for type I and II IP₃R accounting for mode changes. *Biophys. J.*, 103, 658–668, 2012.
- 279.Skupin A., Kettenmann H. and Falcke M. Calcium Signals Driven by Single Channel Noise. *PLoS Comput Biol*, 6(8), e1000870, 2010.
- 280.Slezak M., Grosche A., Niemiec A., Tanimoto N., Pannicke T., Münch T. A., Crocker B., Isope P., Härtig W., Beck S. C., Huber G., Ferracci G., Perraut M., Reber M., Mische M., Demais V., Lévêque C., Metzger D., Szklarczyk K., Przewlocki R., Seeliger M. W., Sage-Ciocca D., Hirrlinger J., Reichenbach A., Reibel S. and Pfrieder F. W. Relevance of exocytotic glutamate release from retinal glia, *Neuron*, 74, 504–516, 2012.
- 281.Smith J. M. Temperature and the rate of ageing in poikilotherms. *Nature*, 199(4891), 400–402, 1963.

282. Smith-Vikos T. and Slack F. J. MicroRNAs and their roles in aging. *J Cell Sci*, 125(1), 7–17, 2012.
283. Sohal R. S. The rate of living theory: a contemporary interpretation. *Collatz KG, Sohal RS (eds) Insect aging, Springer*, 23–44, 1986.
284. Sonntag A. G., Pezze P. D., Shanley D. P., Thedieck K. A modelling-experimental approach reveals insulin receptor substrate (IRS)-dependent regulation of adenosine monophosphate-dependent kinase (AMPK) by insulin. *FEBS Journal*, 279(18), 3314–3328, 2012.
285. Sotero R. C. and Martínez-Cancino R. Dynamical mean field model of a neural-glia mass. *Neural Comput.*, 22, 969–997, 2010.
286. Sreenivasan K. K. and D’Esposito M. The what, where and how of delay activity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 20, 466–481, 2019.
287. Stamatakis M. and Mantzaris N. Modeling of ATP-mediated signal transduction and wave propagation in astrocytic cellular networks. *Journal of theoretical biology*, 241, 2006.
288. Steinman M. Q., Gao V. and Alberini C. M. The role of lactate-mediated metabolic coupling between astrocytes and neurons in long-term memory formation. *Front. Integr. Neurosci.*, 10, 10, 2016.
289. Stellwagen D. and Malenka R. C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*, 440, 1054–1059, 2006.
290. Stenholm S., Head J., Kivimaki M., Hanson L. L. M., Pentti J., Rod N. H., Clark A. J., Oksanen T., Westerlund H. and Vahtera J. Sleep duration and sleep disturbances as predictors of healthy and chronic disease-free life expectancy between ages 50 and 75: A pooled analysis of three cohorts. *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(2), 204–210, 2018.
291. Stobart J. L., Ferrari K.D., Barrett M. J. P., Gluck C., Stobart M. J., Zuend M. and Weber B. Cortical Circuit Activity Evokes Rapid Astrocyte Calcium Signals on a Similar Timescale to Neurons. *Neuron*, 98, 726–735, 2018.
292. Sultan, S., Li L., Moss J., Petrelli F., Cassé F., Gebara E., Lopatar J., Pfrieger F. W., Bezzi P., Bischofberger J. and Toni N. Synaptic integration of adult-born hippocampal neurons is locally controlled by astrocytes. *Neuron*, 88, 957–972, 2015.
293. Sundaram S., Hughes R. L., Peterson E., Muller-Oehring E. M., Bronte-Stewart H. M., Poston K. L., Faerman A., Bhowmick C. and Schulte T. Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson’s disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 103, 305–315, 2019.
294. Suzuki A., Stern S. A., Bozdagi O., Huntley G. W., Walker R. H., Magistretti P. J. and Alberini C. M. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 144, 810–823, 2011.
295. Szabó Z., Héja L., Szalay G., Kékesi O., Füredi A., Sze-bényi K., Dobolyi A., Orbán T.I., Kolacsek O., Tompa T., Miskolczy Z., Biczók L., Rózsa B., Sarkadi B. and Kardos J.: Extensive astrocyte synchronization advances neuronal coupling in slow wave activity in vivo. *Sci. Rep.*, 7(1), 6018, 2017.
296. Takata N. and Hirase H. Cortical layer 1 and layer 2/3 astrocytes exhibit distinct calcium dynamics in vivo. *PLoS ONE*, 3, e2525, 2008.
297. Takata N., Mishima T., Hisatsune C., Nagai T., Ebisui E., Mikoshiba K. and Hirase H. Astrocyte calcium signaling transforms cholinergic modulation to cortical plasticity in vivo. *J. Neurosci.*, 31, 18155–18165, 2011.
298. Tan Z., Liu Yu., Xi W., Lou H., Zhu L., Guo Z., Mei L. and Duan S. Glia-derived ATP inversely regulates excitability of pyramidal and CCK-positive neurons. *Nat. Commun.*, 8, 13772, 2017.

299. Tanaka, M. Shih P.-Yu., Gomi H., Yoshida T., Nakai J., Ando R., Furuichi T., Mikoshiba K., Semyanov A. and Itohara S. Astrocytic Ca²⁺ signals are required for the functional integrity of tripartite synapses. *Mol. Brain*, 6, 6, 2013.
300. Taneja S., Mitnitski A. B., Rockwood K. and Rutenberg A. D. Dynamical network model for age-related health deficits and mortality. *Phys Rev E*, 93(2), 022309, 2016.
301. Tarasoff-Conway J. M., Carare R. O., Osorio R. S., Glodzik L., Butler T., Fieremans E., Axel L., Rusinek H., Nicholson C., Zlokovic B. V., Frangione B., Blennow K., Menard J., Zetterberg H., Wisniewski T. and de Leon M.J. Clearance systems in the brain — implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurology*, 11(8), 457–470, 2015.
302. Tavassoly I., Parmar J., Shajahan-Haq A. N., Clarke R., Baumann W. T. and Tyson J. J. Dynamic modeling of the interaction between autophagy and apoptosis in mammalian cells. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 4(4), 263–272, 2015.
303. Tay T. L., Savage J. C., Hui C. W., Bisht K. and Tremblay M.-E. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *The Journal of Physiology*, 595(6), 1929–1945, 2016.
304. Tewari S. and Parpura V. A possible role of astrocytes in contextual memory retrieval: an analysis obtained using a quantitative framework. *Front. Comput. Neurosci.*, 7, 145, 2013.
305. Tewari S. G. and Majumdar K. K. A mathematical model of the tripartite synapse: astrocyte-induced synaptic plasticity. *J. Biol. Phys.*, 38, 465–496, 2012.
306. Tobaldini E., Fiorelli E. M., Solbiati M., Costantino G., Nobili L. and Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol.*, 16(4), 213–224, 2018.
307. Toni N. and Schinder A. F. Maturation and functional integration of new granule cells into the adult hippocampus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8, a018903, 2015.
308. Tsodyks M. V. and Markram H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 94, 719–723, 1997.
309. Ullah G., Cressman J. R., Barreto E. and Schiff S. J. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics. *J. Comput. Neurosci.* 26, 171–183, 2009.
310. Ullah G., Jung P. and Cornell-Bell A. H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration. *Cell Calcium*, 39, 197, 2006.
311. Valenza G., Pioggia G., Armato A., Ferro M., Scilingo E. P. and De Rossi D. A neuron-astrocyte transistor-like model for neuromorphic dressed neurons. *Neural Networks*, 24, 679–685, 2011.
312. Valenza G., Tedesco L., Lanata A., De Rossi D. and Scilingo E. P. Novel Spiking Neuron-Astrocyte Networks based on nonlinear transistor-like models of tripartite synapses. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE*, 6559–6562, 2013.
313. Venance L., Stella N., Glowinski J. and Giaume C. Mechanism involved in initiation and propagation of receptor-induced intercellular calcium signaling in cultured rat astrocytes. *J. Neurosci.*, 17, 1981–1992, 1997.
314. Verheggen I. C. M., Boxtel M. P. J. V., Verhey F. R. J., Jansen J. F. A., Backes W.H. Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 26–33, 2018.
315. Verkhratsky A. and Maiken N. Physiology of Astroglia. *Physiological reviews*, 98(1), 239–389, 2018.
316. Verkhratsky A. and Steinhauser C. Ion channels in glial cells. *Brain Research Reviews*, 32(2–3), 380–412, 2000.
317. Vijg J. and Suh Y. Genome instability and aging. *Annu Rev Physiol*, 75(1), 645–668, 2013.

318. Volman V., Bazhenov M. and Sejnowski T.J. Computational models of neuron-astrocyte interaction in epilepsy. *Front. Comput. Neurosci.*, 6, 58, 2012.
319. Volman V., Ben-Jacob E. and Levine H. The Astrocyte as a Gatekeeper of Synaptic Information Transfer. *Neural Computation*, 19, 303-326, 2007.
320. Volterra A., Liaudet N. and Savtchouk I. Astrocyte Ca²⁺ signalling: an unexpected complexity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 15, 327–335, 2014.
321. Wade J. J., McDaid L. J., Harkin J., Crunelli V. and Kelso J., a, S. Bidirectional coupling between astrocytes and neurons mediates learning and dynamic coordination in the brain: a multiple modeling approach. *PLoS One*, 6, 1–24, 2011.
322. Wade J., McDaid L., Harkin J., Crunelli V. and Kelso S. Self-repair in a bidirectionally coupled astrocyte-neuron (AN) system based on retrograde signaling. *Front. Comput. Neurosci.*, 6, 76, 2012.
323. Wade J.J., Mc Daid L. J., Harkin J., Crunelli V. and Kelso J. A. S. Bidirectional coupling between astrocytes and neurons mediates learning and dynamic coordination in the brain: a multiple modeling approach. *PLoS ONE*, 6, e29445, 2011.
324. Wallach G., Lallouette J., Herzog N., De Pittà M., Ben Jacob E., Berry H., Hanein Y. Glutamate mediated astrocytic filtering of neuronal activity. *PLoS Comput. Biol.*, 10, e1003964, 2014.
325. Wang D. L. The time dimension for scene analysis. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 16(6), 1401-1426, 2005.
326. Wang X., Lou N., Xu Q., Tian G. F., Peng W. G., Han X., Kang J., Takano T. and Nedergaard M. Astrocytic Ca²⁺ signaling evoked by sensory stimulation in vivo. *Nat. Neurosci.*, 9, 816-823, 2006.
327. Wang X.-J. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends Neurosci.*, 24, 455–463, 2001.
328. Wei F. and Shuai J. Intercellular calcium waves in glial cells with bistable dynamics. *Phys. Biol.*, 8, 26009, 2011.
329. Weismann A. The duration of life. In: Poulton EB, Schonland S, Shipley AE (eds) Essays upon heredity and kindred biological problems. *Authorised translation, Clarendon Press, Oxford*, 1889.
330. Wilcock D. M., Munireddy S.K., Rosenthal A., Ugen K. E., Gordon M. N. and Morgan D. Microglial activation facilitates A β plaque removal following intracranial anti-A β antibody administration. *Neurobiol Dis.*, 15(1), 11–20, 2004.
331. Williams R., Timmis J. and Qvarnstrom E. Computational models of the NF- κ B signalling pathway. *Computation*, 2(4), 131–158, 2014.
332. Wimmer K., Nykamp D. Q., Constantinidis C. and Compte A. Bump attractor dynamics in prefrontal cortex explains behavioral precision in spatial working memory. *Nat. Neurosci.*, 17, 431–439, 2014.
333. Wong W. T. Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation. *Front Cell Neurosci*, 7, 22, 2013.
334. Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M. J., Liao Y., Thiyagarajan M., O'Donnell J., Christensen D. J., Nicholson C., Iliff J.J., Takano T., Deane R. and Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342, 373–377, 2013.
335. Xu M., Bradley E. W., Weivoda M. M., Hwang S. M., Pirtskhalava T., Deckleaver T., Curran G. L., Ogrodnik M., Jurk D., Johnson K. O., Lowe V., Tchkonja T., Westendorf J. J. and Kirkland J. L. Transplanted Senescent Cells Induce an Osteoarthritis-Like Condition in Mice. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(6), 780–785, 2017.
336. Yang Y. and Yeo C. K. Conceptual network model from sensory neurons to astrocytes of the human nervous system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 62, 1843–1852, 2015.

337. Yang Y., Ge W., Chen Y., Zhang Z., Shen W., Wu C., Poo M. and Duan S. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of d-serine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 100, 15194–15199, 2003.
338. Yin K.-J., Cirrito J. R., Yan P., Hu X., Xiao Q., Pan X., Bateman R., Song H., Hsu F.-F., Turk J., Xu J., Hsu C. Y., Mills J. C., Holtzman D.M. and Lee J.-M. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism. *Journal of Neuroscience*, 26(43), 10939–10948, 2006.
339. Zeng S., Li B., Zeng S. and Chen S. Simulation of spontaneous Ca²⁺ oscillations in astrocytes mediated by voltage-gated calcium channels. *Biophysical Journal*, 97(9), 2429–2437, 2009.
340. Zheng K., Scimemi A., Rusakov D. A. Receptor actions of synaptically released glutamate: the role of transporters on the scale from nanometers to microns. *Biophys. J.*, 95, 4584–4596, 2008.
341. Zou J., Guo Y., Guettouche T., Smith D. F. and Voellmy R. Repression of heat shock transcription factor HSF1 activation by HSP90 (HSP90 complex) that forms a stress-sensitive complex with HSF1. *Cell*, 94(4), 471–480, 1998.
342. Zylberberg J. and Strowbridge B. W. Mechanisms of persistent activity in cortical circuits: possible neural substrates for working memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 40, 603–627, 2017.