

На правах рукописи

Гордлеева Сусанна Юрьевна

**БИОФИЗИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДИНАМИКИ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕЙРОННЫХ И АСТРОЦИТАРНЫХ СЕТЕЙ**

1.5.2. Биофизика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора физико–математических наук

Пушино - 2021

Работа выполнена на кафедре нейротехнологий института биологии и биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского», г. Н. Новгород

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, доцент
Казанцев Виктор Борисович

**Официальные
оппоненты:** доктор физико-математических наук
Казанович Яков Борисович
(в. н. с., и.о. зав. лаб. нейронных сетей Институт
математических проблем биологии РАН - филиал ФГУ «ФИЦ
Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН")

доктор физико-математических наук, доцент
Постников Евгений Борисович
(профессор кафедры физики и нанотехнологий, зав. отделом
теоретической физики научно-исследовательского центра
физики конденсированного состояния ФГБОУ ВО «Курский
государственный университет»)

доктор физико-математических наук, профессор
Постнов Дмитрий Энгелевич
(профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО
«Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки **Институт Высшей Нервной Деятельности и
Нейрофизиологии Российской академии наук**

Защита состоится «3» февраля 2022 г. в 15:00 на заседании **диссертационного совета** на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук **24.1.127.01**, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, по адресу: ул. Институтская, 3, г. Пущино, 142290, Московская область.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной библиотеке ПНЦ РАН по адресу: ул. Институтская, 3, г. Пущино, 142290, Московская область, и на сайте ИТЭБ РАН: <https://iteb.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физ.-мат. наук

Н.Ф. Ланина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, Е.Б. Постников, 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 (Verkhatsky, Nedergaard, 2018), но и в регуляции синаптической передачи и пластичности путем высвобождения глутаминергических транmitters (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, Д.Э. Постнов, А.А. Браже, V. Volman, H. Berry, M. De Pitta, P. Bezzi, P. Jung, K. McCarthy, V. Parpura, 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, Varas, 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 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 глутаминергических медиаторов 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 нейроиммитирующих 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.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем работы составляет 327 страниц, включая 103 рисунка, 12 таблиц, 342 наименований цитируемой литературы.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** дана общая характеристика диссертации, обоснована актуальность и научная новизна работы, сформулированы цель и методы исследования, изложены практическая ценность работы, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы, также приведено описание современного состояния исследований проблемы.

Первая глава посвящена изучению динамических эффектов генерации кальциевых сигналов в биофизической модели изолированного астроцита. Астроциты, в отличие от нейронов не способны генерировать электрические сигналы, однако способны генерировать кальциевые импульсы при превышении некоторого порога возбуждения. При активации синаптической связи между соседними нейронами во внеклеточное пространство высвобождается нейромедиатор (например, глутамат). Связывание глутамата с метаботропными глутаматными рецепторами на мембране близрасположенного астроцита приводит к продукции инозитол-1,4,5трифосфата (ИТФ) фосфолипазой C β (PLC β). Повышение концентрации молекул ИТФ приводит к открытию ИТФ-зависимых кальциевых каналов на мембране внутриклеточного хранилища Ca²⁺ (эндоплазматического ретикулума, ЭР) и выходу ионов Ca²⁺ в цитозоль. При достижении Ca²⁺ концентрации в цитозоли определенного порога активируется процесс закачки ионов Ca²⁺ из цитозоли в ЭР посредством саркоплазматической кальциевой АТФазы. Формируемое подобными биофизическими механизмами кратковременное повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в цитозоли астроцита будем называть Ca²⁺ импульсом или сигналом. Ca²⁺ импульс приводит к выбросу из астроцита нейроактивных веществ, изменяющих эффективность синаптической передачи, которые принято называть глиотрансмиттерами. Схематичное изображение принципов генерации Ca²⁺ сигналов в астроците приведено на Рис. 1(а).

Уравнения кинетики описанных выше биохимических преобразований в астроцитах, полученные на основе экспериментальных данных, были формализованы в виде систем нелинейных дифференциальных уравнений (De Young, Keizer, 1992; Li, Rinzel, 1994). Динамика внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в астроците описывается следующей динамической системой третьего порядка, которая представляют собой аналог уравнений Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952) для мембраны ЭР астроцита, определенных в терминах изменения концентрации Ca²⁺ во внутриклеточном пространстве (Ullah et al., 2006):

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = J_{IP_3} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out},$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{z_{\infty} - z}{\tau_z}, \tag{1}$$

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

где

$$J_{IP_3} = c_1 v_1 m_\infty^3 z^3 ([Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_i),$$

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

$$\tau_z = 1/a_2(Q_2 + [Ca^{2+}]_i), \quad z_\infty = Q_2/(Q_2 + [Ca^{2+}]_i), \quad Q_2 = d_2([IP_3] + d_1)/([IP_3] + d_3),$$

$$J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]_i^2}{[Ca^{2+}]_i^2 + k_3^2}, \tag{2}$$

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

$$J_{in} = v_5 + v_6 [IP_3]^2 / ([IP_3]^2 + k_2^2),$$

$$J_{out} = k_1 [Ca^{2+}]_i,$$

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

где $[IP_3]$ – внутриклеточная концентрация ИТФ, z ($0 < z < 1$) – доля неинактивированных Ca^{2+} каналов на ЭР, $[Ca^{2+}]_i$ – внутриклеточная концентрация Ca^{2+} , обусловленная потоками ионов Ca^{2+} через ИТФ-зависимые Ca^{2+} каналы на ЭР, J_{IP_3} ; потоками активной перекачки Ca^{2+} из внутриклеточного пространства внутрь ЭР, J_{pump} ; и пассивными потоками утечки, J_{leak} , через мембрану ЭР. Потоки J_{in} и J_{out} описывают обмен Ca^{2+} с внеклеточным пространством через плазматическую мембрану. Поток $J_{PLC\delta}$ описывает работу Ca^{2+} - зависимой фосфолипазы $C\delta$ ($PLC\delta$) и изменяет концентрацию молекул ИТФ в зависимости от концентрации Ca^{2+} . Поток J_{glu} описывает продукцию ИТФ $PLC\beta$ в зависимости от концентрации нейромедиатора (глутамата) во внеклеточной среде. Исследуемая биофизическая модель кальциевой динамики в астроците (1, 2) широко применяется для моделирования астроцитарной Ca^{2+} сигнализации. Однако, детальное исследование механизмов генерации вынужденных Ca^{2+} сигналов при импульсной химической стимуляции в рассматриваемой модели методами теории динамических систем не проводилось.

В главе изучены основные механизмы генерации Ca^{2+} импульсов в изолированном астроците. 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 фиксированных и периодически изменяющихся концентраций Ca^{2+} и ИТФ. Проанализированы изменения концентрации Ca^{2+} и ИТФ при вариациях параметров модели.

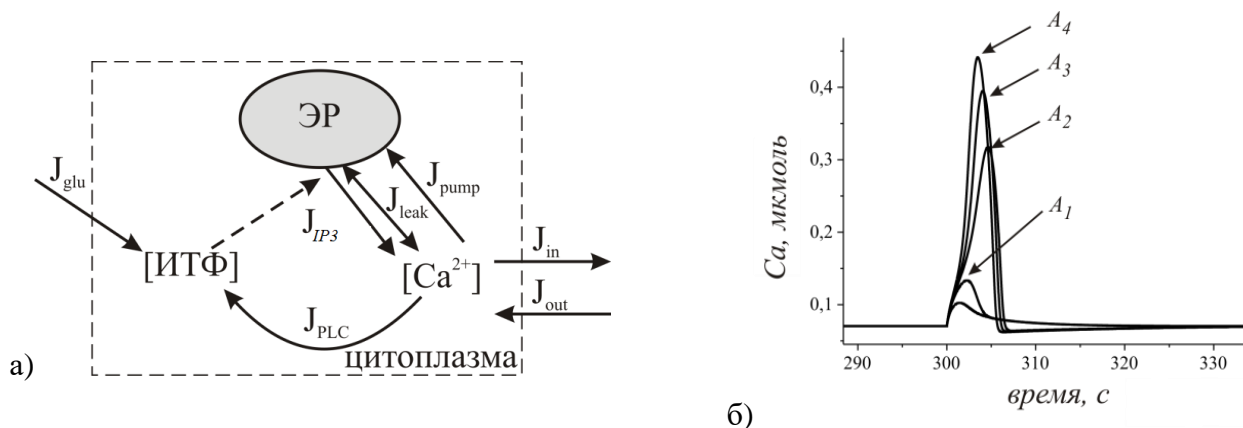


Рис. 1. (а) Схематическое изображение основных путей изменения внутриклеточных концентрации Ca^{2+} и ИТФ в астроците. (б) Временные реализации изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при стимуляции астроцита различными концентрациями глутамата $A_{1,2,3,4} = 37, 40, 42, 45$ мкМ.

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. В качестве возбуждающего воздействия J_{glu} (1) использовался одиночный прямоугольный импульс с амплитудой A и длительностью τ . Прямоугольный импульс моделирует кратковременное увеличение внеклеточной концентрации глутамата. 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 (Рис. 1(б), Рис. 2(а)).

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. Для характеристик основных бифуркационных переходов была построена однопараметрическая бифуркационная диаграмма распределения пиковых значений концентрации кальция (Рис. 2(б)).

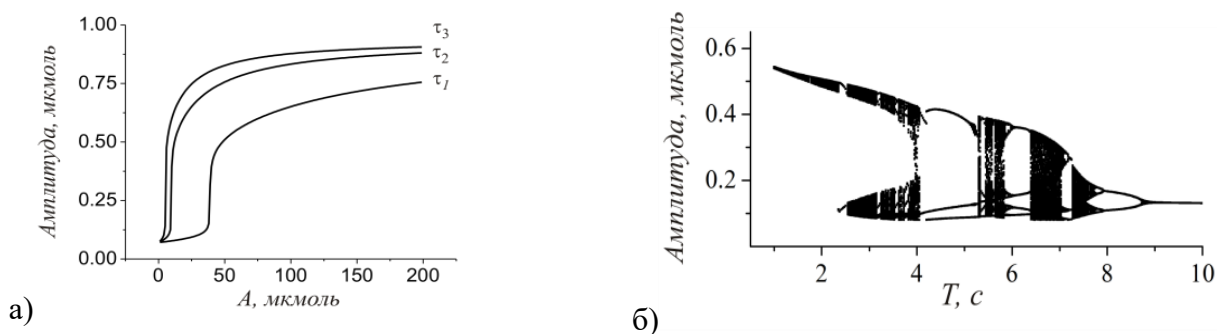


Рис. 2. (а) Амплитуда Ca²⁺ импульса в зависимости от концентрации глутамата во внеклеточной среде, моделируемой в виде одиночного прямоугольного импульса (при трех значениях длительности инъекции: $\tau_{1,2,3} = 5, 25, 50$ мс). (б) Однопараметрическая бифуркационная диаграмма амплитуды Ca²⁺ отклика в астроците на периодическую инъекцию глутамата в виде последовательности прямоугольных импульсов с периодом следования T .

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».

В данной главе детально изучаются механизмы возникновения Ca²⁺ сигналов в ансамбле диффузионно-связанных астроцитов, а также свойства этих сигналов, обусловленные параметрами связей. Диффузионный ток молекул ИТФ аддитивно входит в правую часть дифференциального уравнения для концентрации ИТФ (1) и пропорционален градиенту концентраций (Kazantsev, 2009; Matrosov, Kazantsev, 2011):

$$\frac{d[IP_3]_j}{dt} = J_{PLC\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3]_j - [IP_3^*]) + J_{diff}, \quad (3)$$

$$J_{diff} = d_{IP_3} ([IP_3]_{j-1} - 2[IP_3]_j + [IP_3]_{j+1}),$$

где параметр d_{IP_3} обозначает скорость диффузии молекул ИТФ между клетками, j – номер клетки. Изучена динамика системы, состоящей из трех диффузионно-связанных астроцитов. Рассмотрен случай, когда астроцит взаимодействует только с двумя ближайшими соседями, за исключением граничных элементов, имеющих одного соседа.

Как следует из анализа динамики изолированного астроцита, проведенного в первой главе работы, изменения концентрации ИТФ могут привести к возникновению Ca²⁺ импульсов. Во второй главе детально изучены бифуркационные сценарии возникновения колебаний концентрации Ca²⁺ 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 (d_{IP_3}, ν_4) модели (1, 2, 3) на области с различным динамическим поведением. Показано, что усиление диффузионной связи может привести к возникновению спонтанных квазисинусоидальных Ca²⁺ колебаний в сети астроцитов, не обладающих собственной колебательной активностью (находящихся в возбуждимом 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.

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 Ca^{2+} сигнализации с учетом размера астроцитарного отростка.

Были изучены механизмы генерации 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. Стохастический вход ионов Ca^{2+} индуцирует продукцию ИТФ Ca^{2+} -зависимой PLC δ . Повышение концентрации молекул ИТФ приводит к открытию ИТФ-зависимых кальциевых каналов на мембране ЭР и выходу ионов Ca^{2+} в цитозоль. Данный биофизический механизм генерации Ca^{2+} импульсов описывался с помощью модифицированной модели (Ullah et al., 2006), изученной в первой главе диссертации (1, 2). В уравнение для входного Ca^{2+} потока через плазматическую мембрану астроцита, J_{in} , было добавлено описание стохастического входа ионов Ca^{2+} через VGCCs (Zeng et al., 2009):

$$J_{in} = J_{VGCC} + v_5 + v_6 \frac{[IP_3]^2}{[IP_3]^2 + k_2^2},$$

$$J_{VGCC} = -\frac{1}{z_{Ca^{2+}}} g_{VGCC} S m_{VGCC} h_{VGCC} (V_m - E_{Ca}),$$

$$h_{VGCC} = 0.00045 / (0.00045 + [Ca^{2+}]_i), \quad (4)$$

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

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

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

$$V_m = \frac{RT}{z_K F} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} + \varepsilon, \quad E_{Ca} = \frac{RT}{z_{Ca} F} \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i},$$

где J_{VGCC} - входной Ca^{2+} ток через VGCCs. Для его описания был использован формализм Ходжкина-Хаксли. J_{VGCC} зависит от величины движущей силы ионов Ca^{2+} ($V_m - E_{Ca}$) (где V_m – потенциал мембраны астроцита, а E_{Ca} - равновесный потенциал ионов Ca^{2+}), а также от кальциевой проводимости мембраны. Проводимость пропорциональна среднему количеству Ca^{2+} каналов, находящихся в открытом состоянии. Состояние Ca^{2+} каналов описывается воротными переменными, нелинейно зависящими от мембранного потенциала астроцита. Параметры V и S описывают объем цитозоли и площадь поверхности мембраны компартмента астроцита, соответственно; g_{VGCC} - плотность проводимости VGCCs, m_{VGCC} и h_{VGCC} активационная и инактивационная воротные переменные VGCCs. Для описания стохастической работы VGCCs в уравнение для динамики активационной воротной переменной, m_{VGCC} , был добавлен белый гауссовский шум $\sigma_m d\omega_m$ (Riera et al., 2011). Мембранный потенциал астроцита в основном определяется проводимостью K^+ . Поэтому в модели V_m аппроксимируется потенциалом Нернста для K^+ с добавлением поправочного коэффициента, ε . Рассматриваемые процессы изменений концентраций Ca^{2+} и ИТФ в компартменте астроцита схематично представлены на Рис. 3.

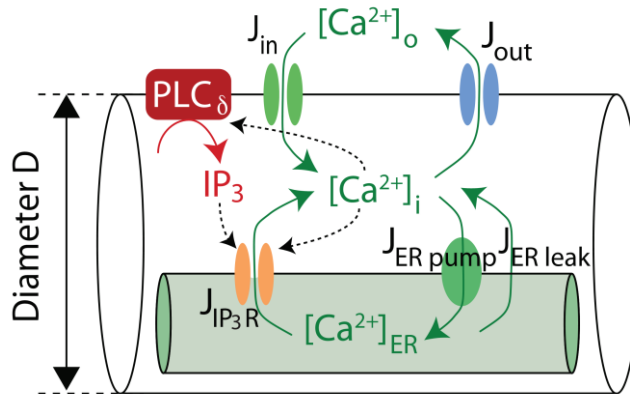


Рис. 3. Схематическое изображение принципов генерации Ca^{2+} сигналов в модели компартмента астроцитарного отростка с учетом его размера. Показаны основные пути изменения концентрации Ca^{2+} и ИТФ.

Параметры модели были выбраны в соответствии с экспериментальными данными. Экспериментальные данные представляли собой пространственно-временные характеристики Ca^{2+} активности в отдельных астроцитах из первичных культур гиппокампа, экспрессирующих генетический Ca^{2+} индикатор GCaMP2.

С помощью рассматриваемой модели (1, 2, 4) было показано, что средняя частота генерации Ca^{2+} сигналов зависит от размера компартмента (Рис. 4). На Рис. 4(а) приведены характерные временные реализации Ca^{2+} сигналов, получаемые при численном моделировании системы уравнений (1, 2, 4), для компартментов разного диаметра.

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 Ca^{2+} сигналов в компартменте астроцита увеличивается (Рис. 5(а)). Установлено, что деполяризация мембраны астроцита приводит к увеличению частоты генерации Ca^{2+}

сигналов посредством активации VGCCs. Показано качественное и количественное соответствие результатов, полученных при моделировании, с экспериментальными данными (Рис. 5).

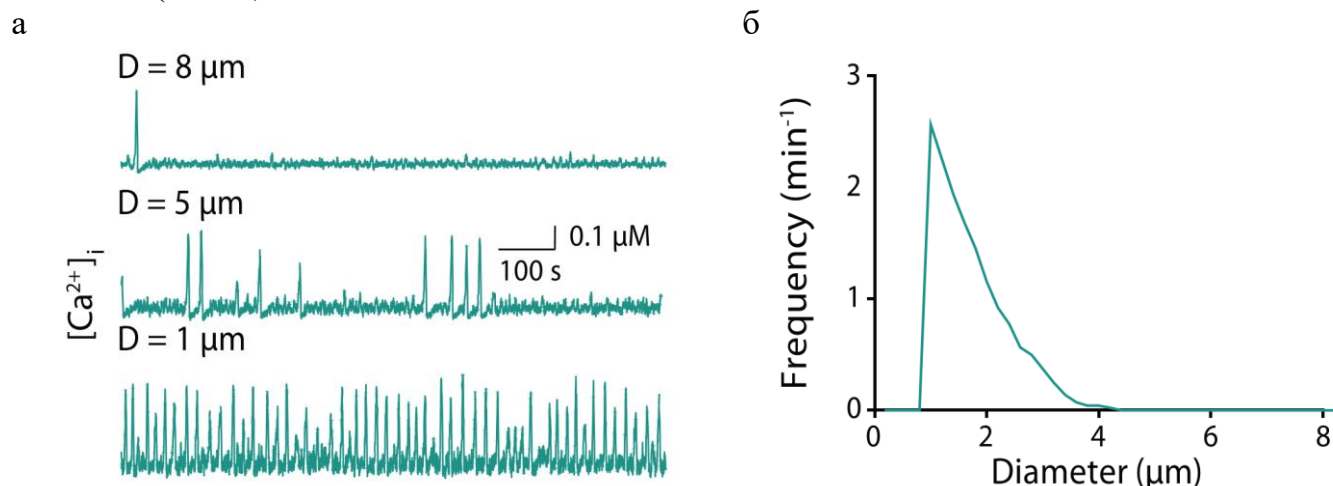


Рис. 4. (а) Характерный вид Ca^{2+} сигналов, индуцированных стохастической динамикой VGCCs на мембране астроцита, полученных при численном моделировании, для трех разных диаметров компартментов астроцитарного отростка, $D = 8, 5, 1$ мкм. (б) Зависимость средней частоты генерации Ca^{2+} сигналов от диаметра компартмента.

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.

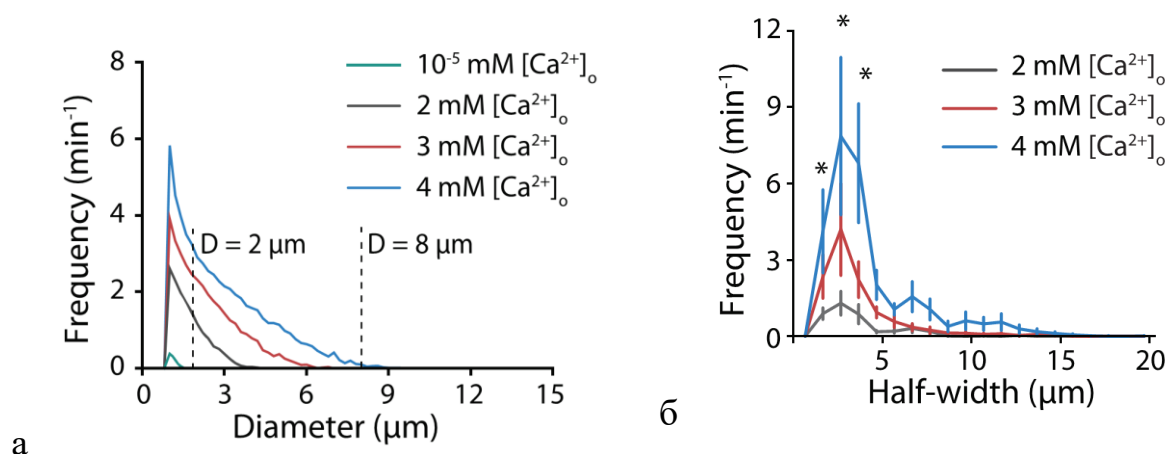


Рис. 5. Зависимости средних частот генерации Ca^{2+} сигналов от диаметра компартмента астроцитарного отростка для разных значений внеклеточной концентрации Ca^{2+} , полученные при численном моделировании (а) и при анализе экспериментальных данных (б). $[\text{Ca}^{2+}]_o = 10^{-5}, 2, 3, 4$ мМ.

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 (соча и отростки различных порядков ветвления). Схема модели представлена на Рис. 6.

Для построения пространственно-распределенной модели каждый астроцитарный отросток разбивался на элементы (компартменты) цилиндрической формы. Радиус компартментов уменьшается с увеличением расстояния от сомы. Размеры компартментов и ЭР выбирались в соответствии с экспериментальными данными. Связь между компартментами осуществляется посредством диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ. Для описания динамики концентрации Ca^{2+} в каждом компартменте модели была модифицирована система уравнений, рассматриваемая в первой главе диссертации (1, 2). Ключевыми отличиями модифицированной модели Ca^{2+} динамики в астроцитарном компартменте являются: (i) учет динамики концентрации Ca^{2+} в ЭР. Концентрация Ca^{2+} в ЭР в данной модели является переменной модели, $[\text{Ca}^{2+}]_{ER}$; (ii) учет размеров компартментов и ЭР при описании потоков кальциевого обмена между цитозолем и ЭР; (iii) детальное описание внутриклеточных процессов производства и расщепления молекул ИТФ (De Pitta et al., 2009); (iv) учет внутриклеточной диффузии Ca^{2+} и ИТФ. Для простоты процессами обмена Ca^{2+} с внеклеточным пространством пренебрегается $J_{in} = J_{out} = 0$.

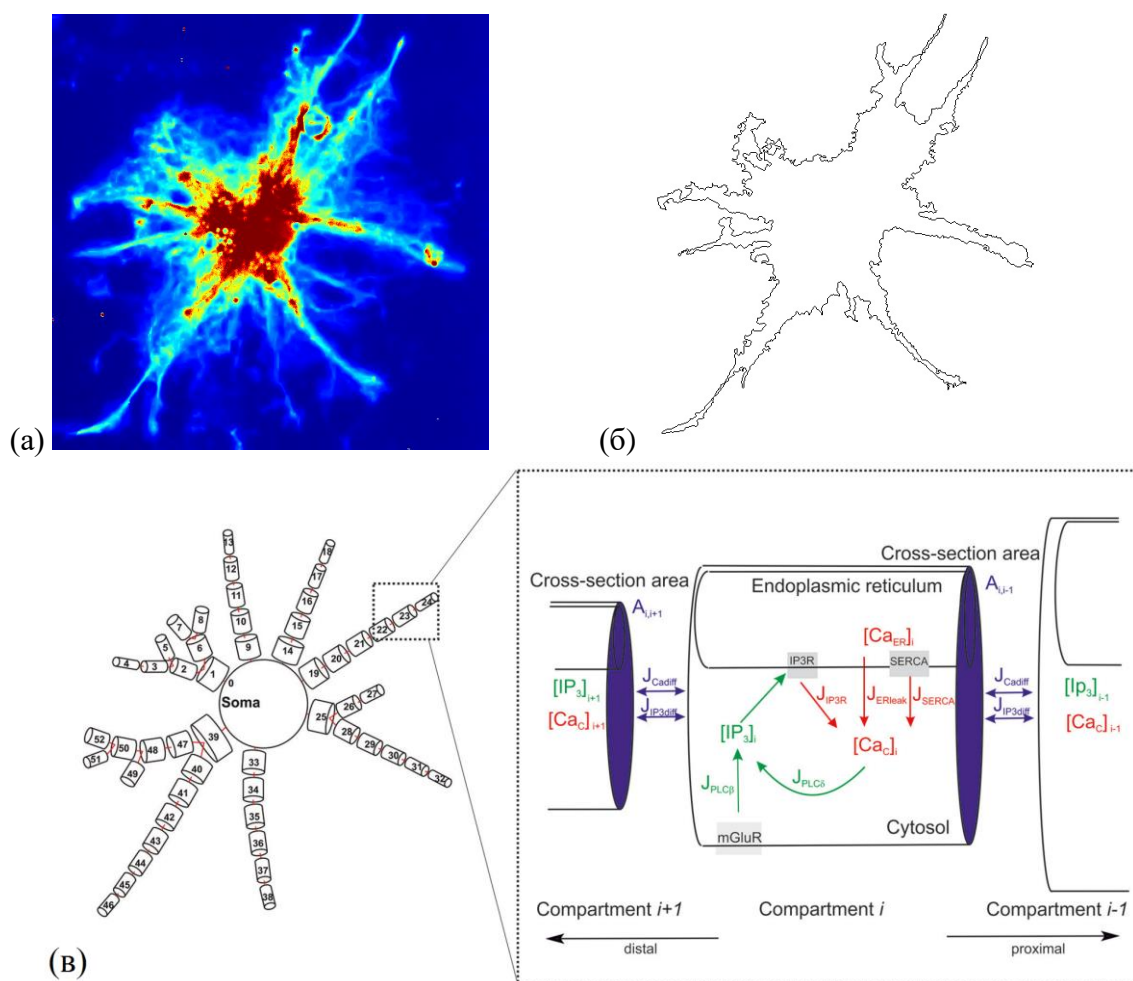


Рис. 6. (а) Оптический имиджинг Ca^{2+} активности в одиночном астроците. (б) Реконструкция морфологии астроцита из культуры астроцитов. (в) Схема компартментной модели Ca^{2+} сигнализации в астроците с учетом пространственно-распределенной структуры клетки.

Динамика концентрации Ca^{2+} в цитозоли каждого компартмента с учетом диффузионной связи описывается следующей системой дифференциальных уравнений 4-го порядка (Oschmann et al., 2017):

$$\begin{aligned}\frac{d[Ca^{2+}]_{ij}}{dt} &= \sqrt{r_{ERj}}(J_{IP_3} - J_{pump} + J_{leak}) + J_{Ca_{diff}}, \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{ERj}}{dt} &= \frac{1}{\sqrt{r_{ERj}}}(-J_{IP_3} + J_{pump} - J_{leak}) + J_{CaER_{diff}}, \\ \frac{dz_j}{dt} &= a_2 \left(d_2 \frac{[IP_3]_j + d_1}{[IP_3]_j + d_3} (1 - z_j) - z_j [[Ca^{2+}]_{ij}] \right),\end{aligned}\tag{5}$$

$$\frac{d[IP_3]_j}{dt} = J_{PLC\beta} + J_{PLC\delta} - J_{IP_3-3K} - J_{IP-5P} + J_{IP_3_{diff}},$$

где $j = 1, 2, \dots, 52$ – номер элемента модели, $[Ca^{2+}]_{ij}$ – внутриклеточная концентрация кальция в цитоплазме, $[Ca^{2+}]_{ERj}$ – концентрация кальция в ЭР, $[IP_3]_j$ – внутриклеточная концентрация ИТФ, z_j – доля неинактивированных кальциевых каналов на мембране ЭР. Уравнения для потоков кальциевого обмена между цитозолью и ЭР в данной модели (J_{IP_3} , J_{pump} , J_{leak}) повторяют описание, используемое в модели (1, 2). Параметр r_{ERj} определяет отношение объема ЭР к объему цитоплазмы в рассматриваемом компартменте j астроцита. Распределение значений r_{ERj} по компартментам в модели (5) было выбрано в соответствии с экспериментальными данными (Oschmann et al., 2017, Patrushev et al., 2013). Динамика концентрации ИТФ в модели (5) учитывает продукцию ИТФ PLC δ , $J_{PLC\delta}$, глутамат-зависимое производство ИТФ PLC β , $J_{PLC\beta}$, деградацию ИТФ за счет работы ИТФ 3-киназы, J_{IP_3-3K} , и инозитол полифосфат 5-фосфатазы, J_{IP-5P} . Внутриклеточная диффузия ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ, а также диффузия Ca^{2+} внутри ЭР описывается потоками $J_{Ca_{diff}}$, $J_{IP_3_{diff}}$, $J_{CaER_{diff}}$ аналогично уравнению (3).

Компартментная модель (5) в качестве механизма генерации Ca^{2+} сигналов рассматривает не стохастический вход Ca^{2+} через VGCCs на мембране астроцита, как модель (1, 2, 4), а продукцию ИТФ при связывании глутамата, высвободившегося из близрасположенного синапса, с метаботропными глутаматными рецепторами на мембране астроцита.

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 (Рис. 7). 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 (Рис. 7(д)). 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).

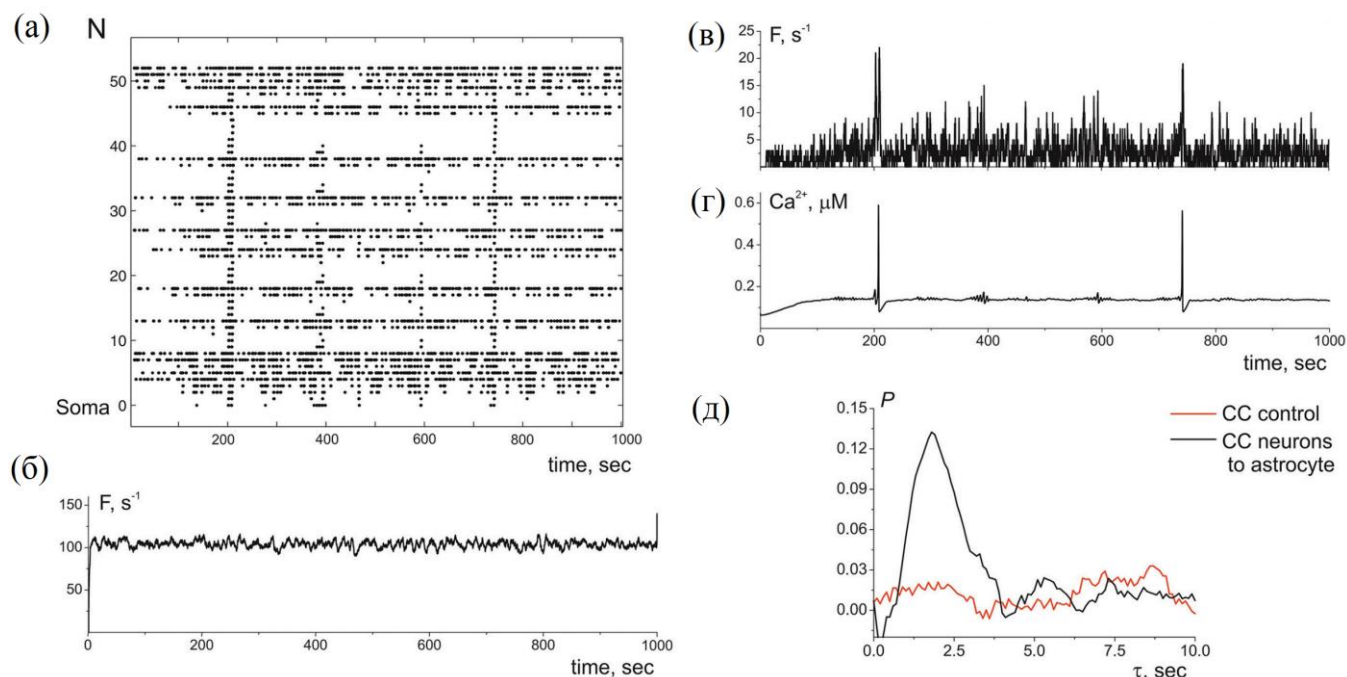


Рис. 7. (а) Растр Ca^{2+} активности в компартментной модели астроцита. N номер компартмента. Точка на растре соответствует моменту времени достижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в компартменте 0.15 мкМ . (б) Количество потенциалов действия в окне 100 мс на пресинаптических нейронах, взаимодействующих с отростками астроцита. (в) Количество Ca^{2+} сигналов в окне 100 мс во всех компартментах астроцита. (г) Временная реализация концентрации Ca^{2+} в соме астроцита. (д) Коэффициент корреляции между (б) и (в)- черная кривая. Контроль – красная кривая.

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 глутамата, АТФ, Д-серина, ГАМК, TNF α и других сигнальных молекул (Araque et al., 2014). Глутамат, связываясь с рецепторами на мембранах пре- и постсинаптических терминалей, воздействует на процесс синаптической передачи. В зависимости от типа глутаматерного рецептора и наличия тех или иных видов рецепторов на пресинаптической терминали нейрона, астроцит способен как усиливать, так и подавлять высвобождение нейромедиатора. Основным механизмом воздействия глутаматерного рецептора 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. Согласно экспериментальным данным отростки одного астроцита способны независимо друг от друга воздействовать на разные синаптические контакты. Таким образом, трехчастный синапс состоит из пресинапса, постсинапса и отростка астроцита. Схема математической модели представлена на Рис. 8. 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 D-серина на активацию постсинаптических NMDA рецепторов (NMDARs).

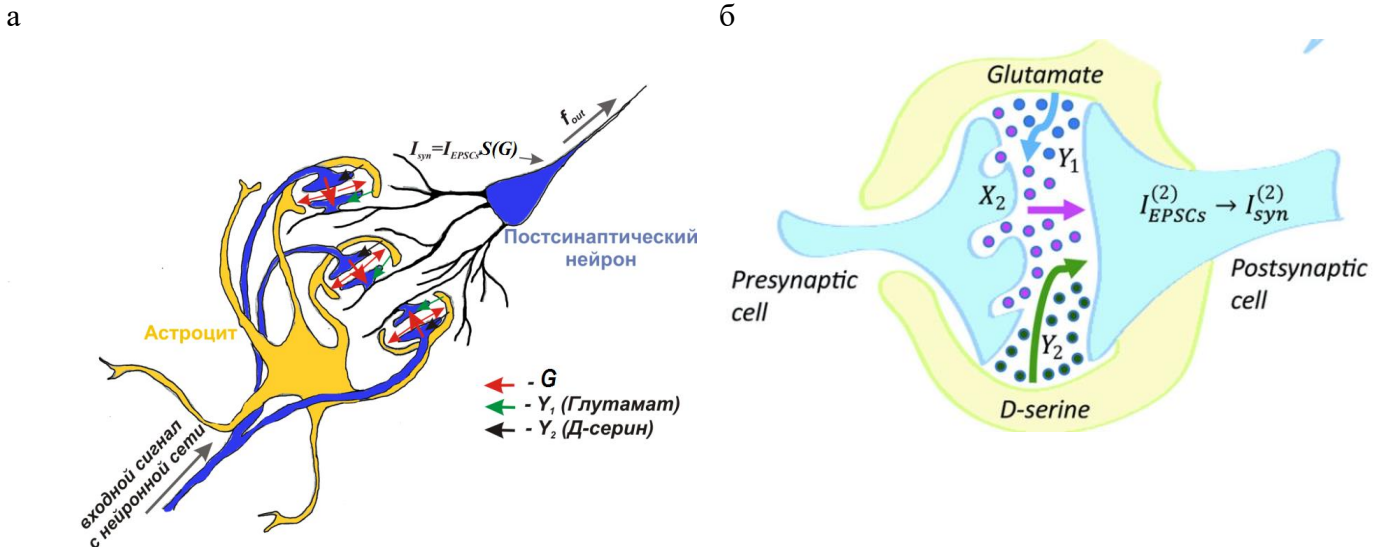


Рис. 8. Схема модели астроцитарной регуляции эффективности синаптической передачи.

Динамика пресинапса моделируется как изменение среднего поля внеклеточной концентрации нейромедиатора - глутамата, высвобождаемого из пресинаптической терминали в синаптическую щель при возникновении на пресинаптических нейронах потенциалов действия (6). Такие некоррелированные синаптические события моделировались с помощью последовательности импульсов с временами возникновения, распределенными по закону Пуассона.

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha_G(G - k_{pre}H_G(I_{pre} - 0.5)), \quad (6)$$

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

где G – концентрация нейромедиатора в синаптической щели, $I_{pre}(t)$ – последовательность синаптических событий, t_i – моменты времени, распределенные по Пуассону, $\tau = 1$ мс – длительность импульса, H_G – функция Хевисайда, k_{pre} – эффективность высвобождения, α_G – скорость захвата нейромедиатора из внеклеточного пространства.

Захват нейромедиатора постсинаптическими рецепторами приводит к генерации ВПСТ на мембране нейрона. В модели предполагается, что ВПСТ, возникающие в пространственно-распределенных частях дендритного дерева, интегрируются в соме и приводят к формированию общего входящий ВПСТ, I_{syn} . Такой ток деполяризует мембрану нейрона и может привести к генерации потенциалов действия.

В модели рассматривается только возбуждающая синаптическая передача. ВПСТ, I_{EPSCs} , описываются следующим выражением:

$$\frac{dI_{EPSC}}{dt} = \alpha_I (I_{EPSC} - AH_G(I_{pre} - 0.5)), \quad (7)$$

где α_I , A – скорость генерации и амплитуда ВПСТ. Согласно экспериментальным данным амплитуды ВПСТ имеют распределение в виде:

$$P(A) = \frac{2A}{b^2} \exp\left(-\frac{A^2}{b^2}\right), \quad (8)$$

где b – коэффициент, определяющий эффективную интенсивность синаптического входа.

Синаптические события, возникающие на разных участках дендритного дерева, суммируются и формируют общий синаптический ток, I_{syn} . Поскольку среднее поле распределения всех синапсов моделируется как I_{EPSCs} , суммарный синаптический ток в сине может быть выражен следующим образом:

$$I_{syn} = I_{EPSC} S(G), \quad (9)$$

где $S(G)$ – функция интеграции синаптических входов со всего дендритного дерева.

$$S(G) = \frac{1}{1 + \exp(-(G - \theta_G)/k_G)}, \quad (10)$$

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

Динамика постсинаптического нейрона описывается моделью Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952). Для характеристики постсинаптической нейронной активности была введена усредненная частота генерации потенциалов действия 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} .

Поскольку длительность Ca^{2+} событий в астроците на три порядка превышает длительность потенциалов действия, Ca^{2+} динамикой в модели пренебрегается. Воздействие астроцита моделируется как изменение среднего поля концентраций глиотрансмиттеров вблизи синаптических контактов:

$$\frac{dY_k}{dt} = -\alpha_k (Y_k - H_k(G)), \quad H_k(G) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{(G - \theta_k)}{k_k}\right)}, \quad (11)$$

где индекс k обозначает тип глиотрансмиттера: $k=1$ для глутамата, $k=2$ для Д-серина. Параметры α_k описывают скорости захвата глиотрансмиттера, активационные функции $H_k(G)$ являются сигмоидами и описывают количество высвободившегося глиотрансмиттера при достижении пресинаптической активности определенного порога θ_k . На Рис. 9 показана динамика модели трехчастного синапса, описываемого уравнениями (6-11).

Было исследовано два эффекта воздействия глиотрансмиттеров на внесинаптические рецепторы: пресинаптическое подавление высвобождения нейромедиатора (за счет действия глиотрансмиттера – глутамата, Y_1 , на mGluRs) и усиление постсинаптического тока (за счет действия глиотрансмиттера – Д-серина, Y_2 , на NMDARs). В разработанной модели уравнение для средней концентрации нейромедиатора (6) с учетом воздействия астроцита будет иметь вид:

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha_G(G - k_0(1 + \gamma_1 Y_1)H_G(I_{pre} - 0.5)), \quad (12)$$

где среднее количество высвободившегося нейромедиатора для каждого синаптического события масштабируется с коэффициентом $k_{pre}=k_0(1+\gamma_1 Y_1)$, где $\gamma_1 < 0$ соответствует уменьшению высвобождения нейромедиатора за счет активации астроцита.

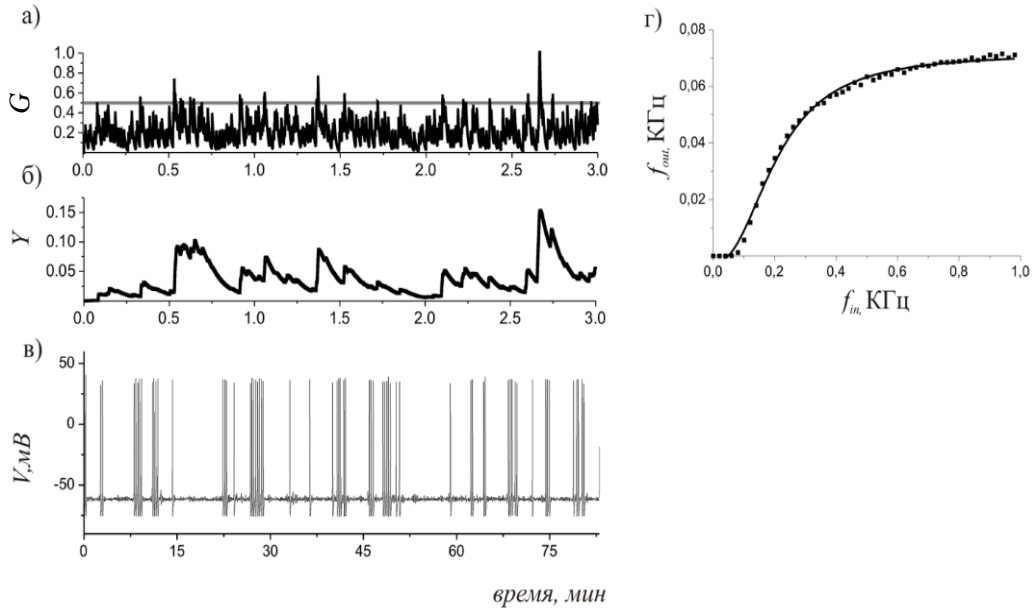


Рис. 9. Динамика модели трехчастного синапса без учета астроцитарной модуляции синаптической передачи. Среднее поле внеклеточных концентраций: (а) нейромедиатора, $G(t)$; и (б) глиотрансмиттера, $Y_k(t)$. (в) Временная реализация мембранного потенциала постсинаптического нейрона. (г) Зависимость средней частоты генерации импульсов постсинаптическим нейроном (время усреднения 1 с) от частоты пресинаптических событий. Сплошной линией показана кривая, аппроксимирующая данные полученные при численном счете.

Эффект усиления ПСТ (7, 8) за счет активации астроцита моделируется как увеличение амплитуды ВПСТ:

$$b = b_0(1 + \gamma_2 Y_2), \quad (13)$$

где $\gamma_2 > 0$ является параметром усиления ВПСТ за счет действия Д-серина.

Рассмотрен процесс распространения сигнала в трехчастном синапсе для разных значений входных частот, f_{in} . Было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи, описываемая уравнениями (6-13), может включать в себя одновременно оба эффекта: усиление и подавление синаптической передачи, которые будут проявляться для разных диапазонов входных частот (Рис. 10(а,б)). Подавление астроцитом передачи сигналов в синапсе действует для диапазона низких частот синаптических событий, а усиление на высоких частотах (Рис. 10(в)).

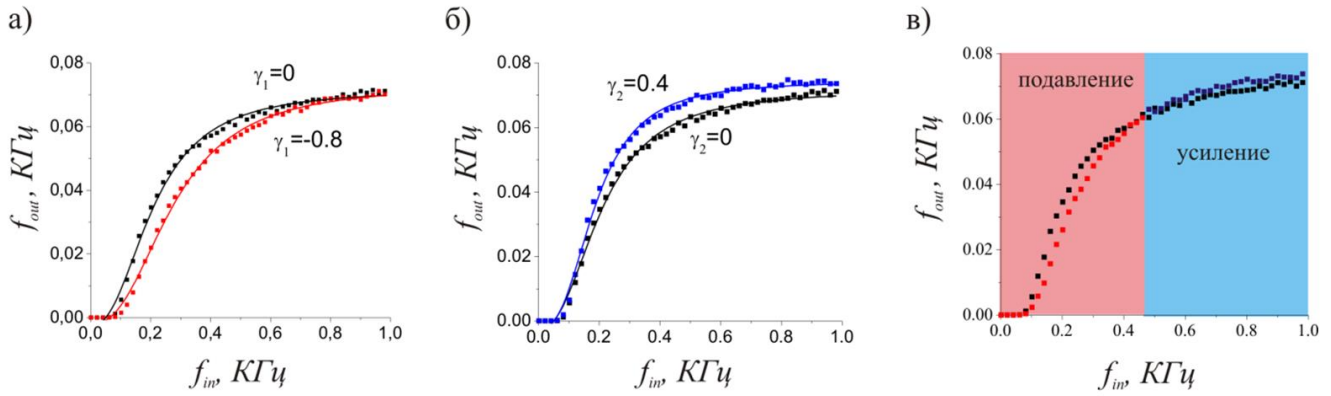


Рис. 10. Зависимость средней частоты генерации постсинаптическим нейрон от входной частоты синаптических событий при астроцитарной модуляции синаптической передачи. (а) Пресинаптическое подавление высвобождения нейромедиатора. (б) Усиление постсинаптического тока. (в) Одновременное действие глиотрансмиттеров на пре- и постсинапс. Черные точки соответствуют динамике трехчастного синапса без учета воздействия астроцита. Красным и синим цветами показаны области значений входных частот, соответствующие подавлению и усилению синаптической передачи за счет воздействия астроцита.

Исследован случай гетеросинаптической астроцитарной модуляции нейронной активности. Для этого модель (6-13) была обобщена на случай нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом. Для определения степени согласованности генерации потенциалов действия постсинаптическими нейронами был введен коэффициент синхронизации следующим образом:

$$\eta = 2n_{sync} / (n_1 + n_2), \quad (14)$$

где n_1 и n_2 – количество импульсов, генерируемых первым и вторым постсинаптическими нейронами, соответственно, n_{sync} – количество синхронных импульсов. Также вычислялась средняя частота генерации импульсов постсинаптическими нейронами, f_{out} .

Раздельное влияние глиотрансмиттеров рассмотрено для двух случаев низкой (Рис. 11(а,б)) и высокой (Рис. 11(в,г)) частоты синаптических событий. Было показано, что усиление высвобождения D-серина (γ_D) монотонно увеличивает частоту генерации постсинаптических нейронов (Рис. 11(б) красные закрашенные символы) и увеличивает способность к их синхронизации (Рис. 11(а) красные пустые символы). Усиление высвобождения астроцитарного глутамата (γ_G), наоборот, приводит к подавлению синаптической передачи (синие закрашенные символы), при этом наблюдается незначительное изменение коэффициента синхронизации (синие пустые символы). Для высокочастотного сигнала (Рис. 11(в,г)) исследуемые зависимости имеют различный характер и зависят от амплитуд ВПСТ (b_0). В частности, при больших значениях b_0 поведение характеристик аналогично случаю низкочастотного входного сигнала. Для малых b_0 , несмотря на монотонное уменьшение концентрации нейромедиатора G , f_{out} и η имеют максимум при некотором значении γ_G . Таким образом, для высоких частот генерации импульсов на пресинаптических нейронах возможно усиление нейронного отклика из-за изменений как пресинаптической депрессии, так и постсинаптического возбуждения.

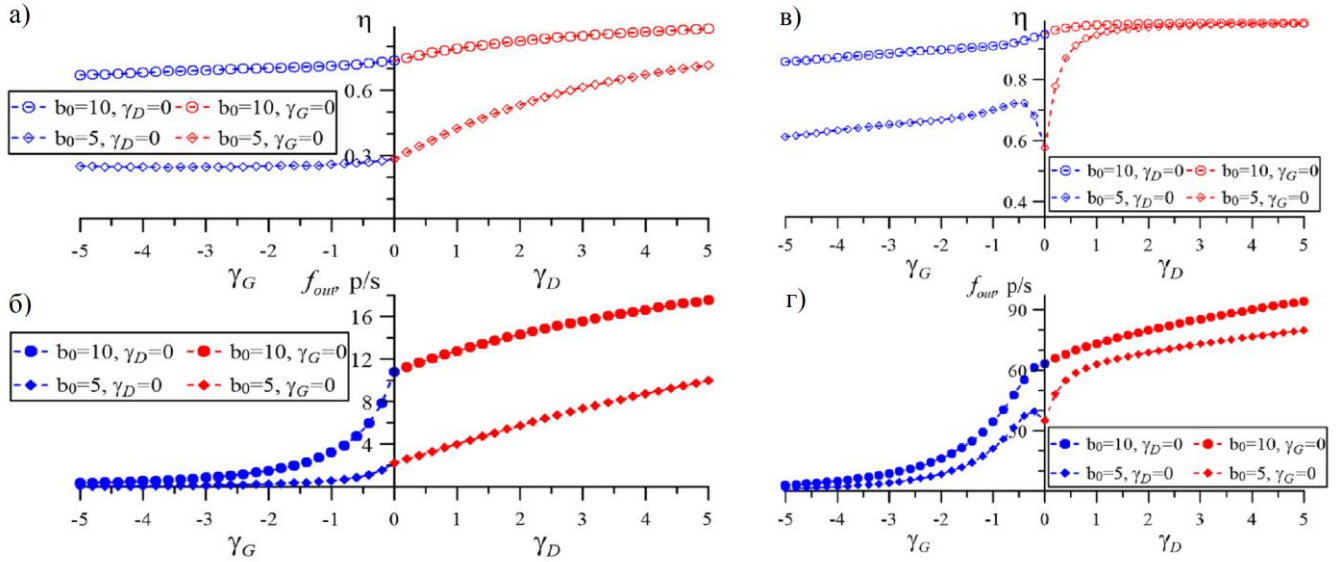


Рис. 11. Гетеросинаптическая астроцитарная модуляция. (а, в) Зависимость коэффициента синхронизации двух постсинаптических нейронов от усиления высвобождения глиотрансмиттеров: Д-серина (γ_D) и глутамата (γ_G). (б, г) Зависимость средней частоты генерации импульсов постсинаптическими нейронами от действия глиотрансмиттеров. Случаи низкой (а, б) и высокой (в, г) частоты синаптических событий рассмотрены отдельно.

Были исследованы эффекты гетеросинаптической астроцитарной регуляции активности в нейронной сети с помощью компартментной модели Ca^{2+} сигнализации в астроците (5). 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 во взаимодействующих нейронных и астроцитарных сетях с помощью построения соответствующих сетевых математических моделей. 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 взаимодействующих нейронной и астроцитарной сетей. Нейронная сеть состоит из синаптически связанных нейронов типа Ходжкина-Хаксли. Динамика мембранного потенциала нейрона описывается следующим уравнением (Hodgkin, Huxley, 1952):

$$C \frac{dv^i}{dt} = I_{channel}^i + I_{app}^i + \sum_j I_{syn}^{ij} + I_P^i, \quad (15)$$

где i - номер нейрона в сети, j - индекс входной связи, $I_{channel}$ - ионные токи (натриевый, калиевый и ток утечки), токи I_P и I_{app} моделируют внешнее воздействие нейронной сети на нейрон в виде процесса Пуассона и постоянного деполяризующего тока, соответственно. Синаптический ток описывается следующим уравнением:

$$I_{syn}^{ij} = \frac{g_{syn}^{ij}(V^j - E_{syn})}{1 + \exp\left(\frac{-(V^i(t))}{k_{syn}}\right)}, \quad (16)$$

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 сеть в виде решётки с локальными взаимодействиями диффузионного типа. Каждый астроцит взаимодействует с одним нейроном из сети. Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците (m,n) моделировалась с помощью модели (1, 2), дополненной описанием межклеточного взаимодействия посредством диффузионных токов ионов Ca^{2+} , J_{diffCa} , и молекул ИТФ, $J_{diffIP3}$, через щелевые контакты:

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]^{m,n}}{dt} &= J_{IP3}^{m,n} - J_{pump}^{m,n} + J_{leak}^{m,n} + J_{in}^{m,n} - J_{out}^{m,n} + J_{diffCa}^{m,n}, \\ \frac{dz^{m,n}}{dt} &= a_2(d_2 \frac{[IP_3]^{m,n} + d_1}{[IP_3]^{m,n} + d_3} (1 - z^{m,n}) - z^{m,n}[Ca^{2+}]^{m,n}), \\ \frac{d[IP_3]^{m,n}}{dt} &= \frac{([IP_3]^* - [IP_3]^{m,n})}{\tau_r} + J_{PLC\delta}^{m,n} + J_{PLC\beta}^{m,n} + J_{diffIP3}^{m,n}, \end{aligned} \quad (17)$$

$$J_{diffCa}^{m,n} = d_{Ca}(\Delta[Ca^{2+}])^{m,n}, \quad J_{diffIP3}^{m,n} = d_{IP3}(\Delta[IP_3])^{m,n}$$

где d_{Ca} и d_{IP3} - скорости диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ через щелевые контакты, соответственно. Диффузионная локальная связь в астроцитарной сети моделировалась с помощью дискретного оператора Лапласа, $(\Delta[Ca^{2+}])^{m,n}$ и $(\Delta[IP_3])^{m,n}$ по аналогии с (3):

$$\begin{aligned} (\Delta[Ca^{2+}])^{m,n} &= ([Ca^{2+}]^{m,n+1} + [Ca^{2+}]^{m,n-1} + [Ca^{2+}]^{m+1,n} + [Ca^{2+}]^{m-1,n} \\ &\quad - 4[Ca^{2+}]^{m,n}) \end{aligned} \quad (18)$$

Для описания двунаправленного взаимодействия между нейронной и астроцитарной сетями была упрощена исследованная в четвертой главе модель астроцитарной модуляции синаптической передачи (6-13). 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:

$$\begin{aligned} J_{PLC\beta}^{m,n} &= \frac{\alpha_{Glu}}{1 + \exp(-(G^i - 0.4)/0.01)}, \\ \frac{dG^i}{dt} &= -\alpha_G G^i + \frac{\beta_G}{1 + \exp(-V^i/V_G)}, \end{aligned} \quad (19)$$

где G^i - внеклеточная концентрации глутамата, высвободившегося из пресинаптического нейрона i , динамика которой описывается аналогично уравнению (6). V^i соответствует мембранному потенциалу пресинаптического нейрона i . Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} индуцирует высвобождение глиопередатчика из астроцита. В модели рассматривается действие астроцитарного Д-серина на внесинаптические NMDARs на

постсинапсе, индуцирующее усиление постсинаптического тока нейрона j . Динамикой глиопередатчика (11) в модели нейрон-астроцитарной сети пренебрегается и астроцитарная модуляция синаптической передачи описывается как Ca^{2+} - зависимое изменение веса (эффективности) синаптической связи ij -го синапса:

$$g_{\text{syn}}^{\text{eff}}{}_{ij} = \begin{cases} g_{\text{syn}}(1 + g_{\text{astro}}[\text{Ca}^{2+}]^{m,n}), & \text{if } [\text{Ca}^{2+}]^{m,n} > 0.3 \mu\text{M} \\ g_{\text{syn}}, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (20)$$

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

В минимальной модели нейрон-астроцитарной сети, состоящей из двух синаптически связанных нейронов и двух астроцитов (Рис. 12(а)) было показано, что осцилляторная активность в нейронах вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах на временном масштабе порядка 3 секунд, которое активирует влияние астроцитов на эффективность передачи сигналов между нейронами (Рис. 12(б-е)). Было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи приводит к возникновению режима перемежающейся синхронизации активности нейронов на временах Ca^{2+} импульсов (Рис. 12(г-е)). 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.

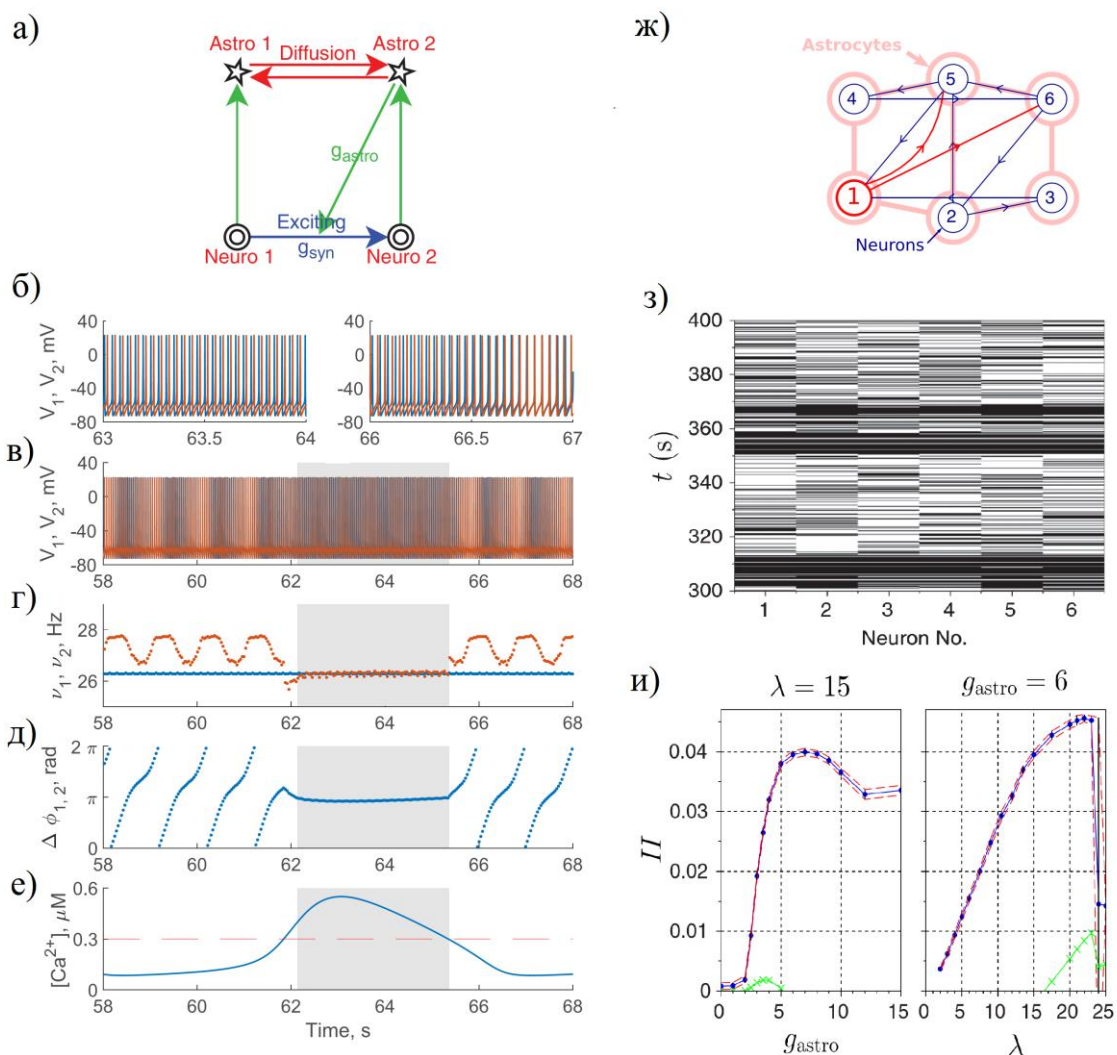


Рис. 12. Влияние астроцитарной модуляции синаптической передачи на сигнализацию в нейрон-

астроцитарной сети. (а, ж) Схемы рассмотренных нейрон-астроцитарных ансамблей. (б, в) Временные реализации мембранных потенциалов пре- и постсинаптического нейронов. (г) Зависимости мгновенных частот генерации нейронов. (д) Относительная импульсная разность фаз. (е) Генерация повышения концентрации Ca^{2+} в астроците. (з) Растр активности нейронной сети. Черная линия соответствует моменту генерации потенциала действия нейроном. Зависимость ИИ от астроцитарного воздействия на синаптическую передачу и средней частоты внешней спонтанной стимуляции.

В малой нейрон-астроцитарной сети, состоящей из 6 астроцитов и 6 синаптически связанных нейронов со случайной топологией связей (Рис. 12(ж)), 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 (Рис. 12(з)). Была исследована зависимость интегрированной информации (ИИ) генерируемая нейронной сетью от силы астроцитарной модуляции нейронной активности. (Рис. 12(и)) Мера ИИ описывает информацию, генерируемую системой за счет взаимодействия ее подсистем, в дополнение к информации, генерируемой подсистемами независимо друг от друга (Barrett, Seth, 2011). Было показано, что возникновение положительной величины ИИ 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 моделей на примерах функциональной модели кратковременной памяти и биофизической модели глиаопосредованной регуляции патологических процессов, связанных со старением.

Методами математического моделирования в начале исследуется 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. Схема модели представлена

на Рис. 13. Нейронная сеть представляет собой решетку размерности 79×79 , 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 размерности 26×26 , состоящую из диффузионно-связанных между собой астроцитов, моделируемых системой уравнений (17-19). Каждый астроцит взаимодействует с малым нейронным ансамблем размерности 4×4 . В астроците генерировалось повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при достижении суммарной внеклеточной концентрации 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 5-й главе (16, 19, 20).

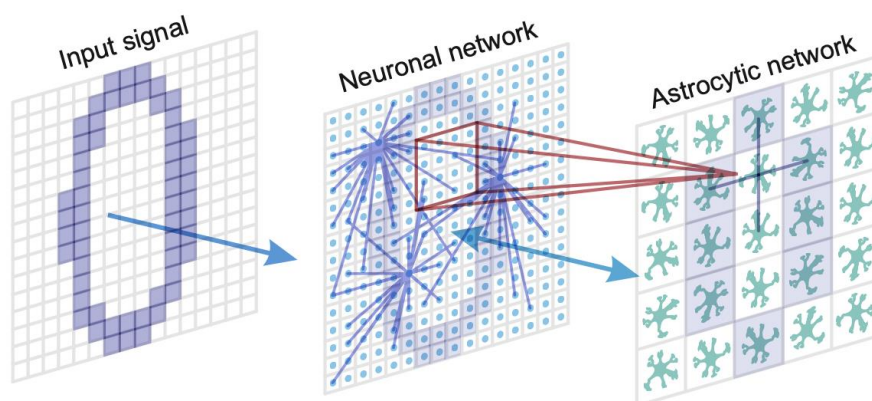


Рис. 13. Схема модели нейрон-астроцитарной сети.

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. Запоминание 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 образцом (Рис. 14(а)).

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 (Рис. 14(б)). 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.

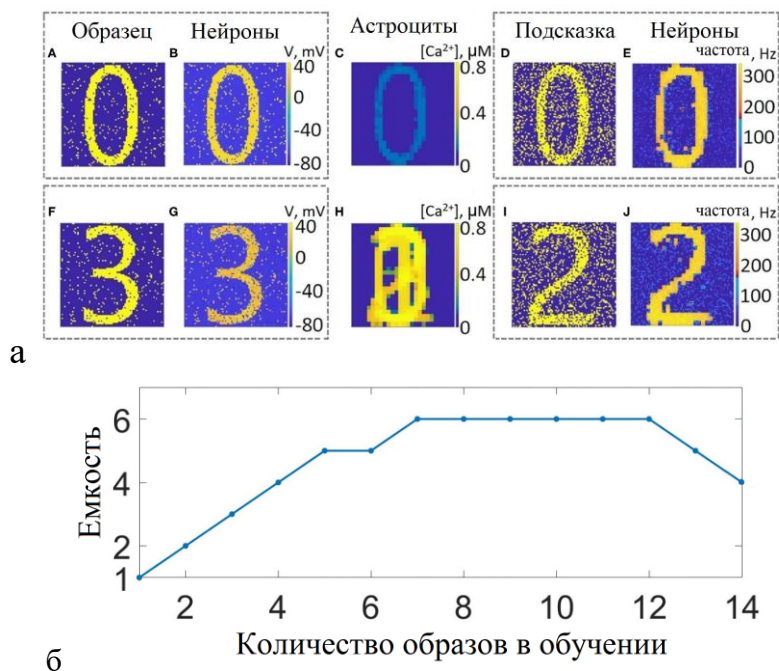


Рис. 14. (а) Пример обучения и воспроизведения из памяти объектов нейрон-астроцитарной сетью. (б) Емкость кратковременной памяти в модели нейрон-астроцитарной сети в зависимости от количество предъявляемых объектов в обучении.

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 (Kyrtsos, Varas, 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 et al., 2000). 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 становиться 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.

В **заключении** диссертации кратко описаны основные полученные результаты и сформулированы выводы.

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 глутаматных 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.

Список сокращений и обозначений

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

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

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);

ПСТ - постсинаптический ток;

ВПСТ - возбуждающий постсинаптический ток;

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

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

ИИ - интегрированной информации;

SASP - провоспалительные продукты деятельности старых клеток секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (англ. senescence-associated secretory phenotype).

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ 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».