



внутриклеточным кальциевым колебаниям постсинаптической зоны возникают экстраклеточные кальциевые колебания, которые являются их симметричным отражением [6]. Экстраклеточные кальциевые колебания вызывают активацию метаботропических кальций-чувствительных рецепторов (CaRs) мембраны астроцита [7]. Активация этих рецепторов приводит к образованию второго мессенджера –  $IP_3$  [8], что ведет к активации кальциевых каналов мембраны запаса кальция астроцита –  $IP_3R$  [9] и, следовательно, к выходу  $Ca^{2+}$  из запаса астроцита, т. е. к образованию кальциевых колебаний внутри астроцита [10].

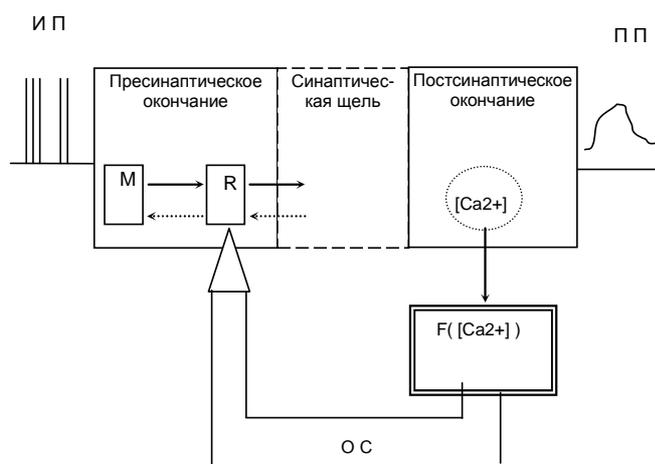


Рис. 1. Функциональная схема модели синаптической передачи:

- выброс и мобилизация;
- ← восполнение и демобилизация;

И П – импульсная последовательность; R – готовое к высвобождению состояние; П П – постсинаптический потенциал; М – мобилизационное состояние; О С – обратная связь

Представим математическое описание процессов, протекающих в астроците в результате срабатывания обратной связи.

В случае высокочастотной тетанической стимуляции изменение  $[Ca^{2+}]$  в астроците перед применением  $k+1$ -го импульса описывается следующим уравнением:

$$Ca_{\text{Аст}}(t_{k+1}^-) = (Ca_{\text{Аст}}(t_k^-) + K_1 * (Ca_{\text{пост}}(t_{k+1}^-) - 1)) * (\exp(-dt/\tau_c)),$$

где  $t_k^-$  – значение времени перед подачей  $k$ -го пресинаптического импульса;  $t_k^+$  – значение времени после подачи  $k$ -го пресинаптического импульса;  $dt = t_k - t_{k-1}$ ;  $Ca_{\text{Аст}}(t_k^-)$  –  $[Ca^{2+}]$  в астроците перед подачей  $k$ -го импульса;  $Ca_{\text{пост}}(t_{k+1}^-)$  –  $[Ca^{2+}]$  в постсинаптическом нейроне;  $\tau_c$  – постоянная времени спада  $[Ca^{2+}]$  в астроците;  $K_3$  – коэффициент.

Активация астроцита приводит к выделению глутамата из астроцита в экстрасинаптическое пространство. Количество глутамата перед применением к+1-го импульса описывается следующим уравнением:

$$\text{Глут}(t_{k+1}^-) = (\text{Глут}(t_k^-) + K_2 * \text{Ca\_Аст}(t_k^+)) * \exp(-dt/\tau_{GL}),$$

где Глут( $t_k^-$ ) – количество глутамата в экстрасинаптическом пространстве перед поступлением к-го импульса; Ca\_Аст( $t_k^+$ ) –  $[Ca^{2+}]$  в астроците после поступления к-го импульса;  $\tau_{GL}$  – постоянная времени спада количества глутамата в экстрасинаптическом пространстве;  $K_4$  – коэффициент

*Процессы, происходящие в пресинаптической части модели под воздействием обратной связи.* Под воздействием глутамата, выделенного астроцитом, происходит увеличение  $[Ca^{2+}]$  внутри пресинапса [11]. Увеличение  $[Ca^{2+}]$  в пресинапсе выше порога приводит к активации протеин киназы А (ПКА) [12]. Изменение активности ПКА (АПКА) выше порога приводит к увеличению медиатора в М пуле [13]. Изменение АПКА перед применением к+1-го импульса описывается следующим уравнением:

$$\text{АПКА}(t_{k+1}^-) = (\text{АПКА}(t_k^-) + K_3 * \text{Глут}(t_k^+)) * \exp(-dt/\tau_A),$$

где АПКА( $t_k^-$ ) – АПКА перед поступлением к-го импульса; Глут( $t_k^+$ ) – концентрация глутамата в экстрасинаптическом пространстве после подачи к-го импульса;  $\tau_A$  – постоянная времени спада АПКА;  $K_5$  – коэффициент.

Согласно разработанной модели имеет место модификация М пула пресинапса перед приходом каждого пресинаптического импульса. Количество передатчика, передаваемого в М пул из запасного пула в моменты времени  $t_k$ , зависит от значения АПКА в моменты времени непосредственно перед поступлением к-го пресинаптического импульса. Если АПКА меньше порога, то количество передатчика в готовом к высвобождению пуле R перед применением к+1-го импульса описывается следующим уравнением:

$$R(t_{k+1}^-) = R_0 - E(t_{k+1}^-) + M(t),$$

где  $R_0$  – количество передатчика в R пуле в состоянии покоя;  $E(t_{k+1}^-)$  – количество передатчика в промежуточном пуле E до подачи к+1-го импульса,  $M(t)$  – изменение количества передатчика в М пуле по отношению к начальному уровню.

Если же значения АПКА больше порога, то количество передатчика, передаваемого из запасного пула в М пул ( $V_k$ ) описывается следующим уравнением:

$$V_k = K_4 * \text{АПКА}(t_{k+1}^-),$$

где АПКА( $t_{k+1}^-$ ) – АПКА до подачи к+1-го импульса;  $K_6$  – коэффициент.

В этом случае количество передатчика в R пуле перед применением к+1-го импульса описывается следующим уравнением:

$$R(t_{k+1}^-) = R_0 - E(t_{k+1}^-) + M(t) + V_k * \exp(-dt/\tau_z),$$

где  $\tau_z$  – постоянная времени восстановления медиатора в запасном пуле. После высокочастотной тетанической стимуляции количество медиатора в R пуле описывается следующим уравнением:

$$R(T - t_k) = (R_0 - E(t_k^+) * \exp(-(T - t_k) / \tau_R)) + M(t_k^+) * \exp(-(T - t_k) / \tau_{DM}) + (V_k * \exp(-(T - t_k) / \tau_z)),$$

где  $T$  – время после прекращения стимуляции;  $\tau_R$  – постоянная времени высвобождения;  $\tau_{DM}$  – постоянная времени демобилизации. Тогда синаптический вес, который является нормализованным высвобождением медиатора ( $W_k$ ), описывается следующим выражением:

$$W_k = R(T - t_k) / R_0.$$

**Результаты и обсуждение.** В настоящей работе представлены результаты математического моделирования ДДП при раздражении пресинаптического нейрона тетанической стимуляцией высокой частоты (50 импульсов с частотой 100 гц). На рис. 2, А представлена динамика изменения  $[Ca^{2+}]$  постсинаптической зоны как во время высокочастотной тетанической стимуляции, так и после прекращения стимуляции. Как видно из рис. 2, А, в процессе тетанической стимуляции происходит постепенный рост  $[Ca^{2+}]$  в постсинаптической зоне. И если  $[Ca^{2+}]$  становится выше порога, то срабатывает обратная связь, происходит активация астроцита, что приводит к образованию кальциевых колебаний внутри астроцита. Активация астроцита приводит к выделению глутамата в экстрасинаптическое пространство [14, 15].

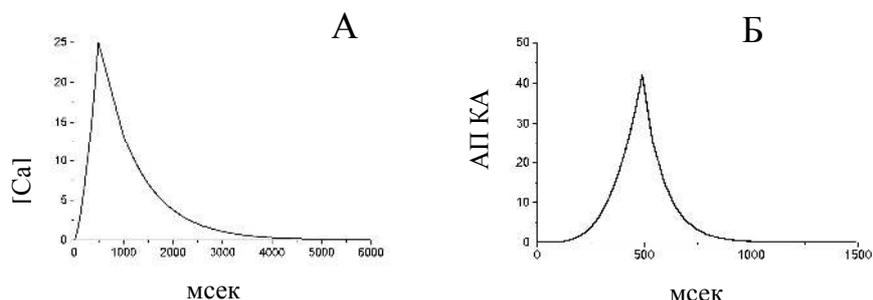


Рис. 2. А – зависимость  $[Ca^{2+}]$  постсинаптической зоны от времени как во время тетанической высокочастотной стимуляции, так и после прекращения стимуляции; Б – зависимость активности ПКА от времени как во время тетанической высокочастотной стимуляции, так и после прекращения стимуляции.

Выделенный астроцитом глутамат приводит к увеличению АПКА в пресинаптическом нейроне (рис. 2, Б), и если АПКА становится выше порога, то происходит увеличение количества медиатора в М пуле, что в свою очередь приводит к увеличению готового к высвобождению медиатора в R пуле. После прекращения тетанической стимуляции происходит уменьшение  $[Ca^{2+}]$  и АПКА до исходного значения (рис. 2, А, Б).

На рис. 3 представлена кривая синаптического веса  $W(k)$  после прекращения высокочастотной тетанической стимуляции. Как видно из рис. 3, значение  $W(k)$  после прекращения стимуляции довольно длительное время

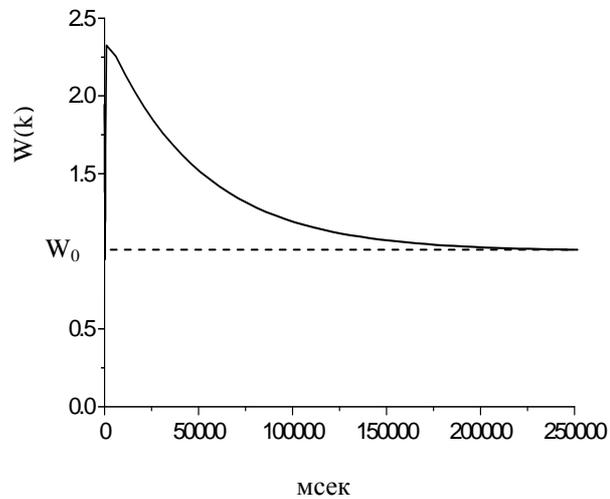


Рис.3. ДДП в ответ на высокочастотную тетаническую стимуляцию.

остается выше исходного уровня  $W_0$ , что говорит о наличии ДДП.

Результаты моделирования ДДП получены с использованием параметров, представленных в таблице.

**Значения параметров модели, используемых в компьютерном моделировании**

Пресинаптические параметры		Постсинаптические параметры		Параметры обратной связи	
$P_R$	0.1	$K_5$	5	$K_1$	0.001
$\tau_R$	150	$K_6$	0.1	$K_2$	0.1
$P_M$	0.7	$\tau_G$	1000	$K_3$	0.1
$\tau_M$	2.0	$\tau_I$	100	$K_4$	0.1
$\tau_{DM}$	17			$\tau_C$	1000
$R_0$	0.3			$\tau_{GL}$	1000
$M_0$	0.7			$\tau_A$	100
				$\tau_Z$	50000

На сегодняшний день нейронные сети различных структур мозга, вовлеченные в процессы обучения и памяти, являются объектом большого внимания. Поэтому выявление механизмов ДДП имеет важное значение. Поскольку биохимические механизмы неизвестны, разработка математических моделей химического синапса, моделирующих ДДП, является весьма актуальной.

Модель, представленная в настоящей работе, основана на модели классического синапса [5] и на использовании астроцита, служащего в ка-

честве обратной связи между постсинаптическим и пресинаптическим нейронами [13, 14]. В модели существует реципрокная взаимно-обратная связь между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами и астроцитом. Работа астроцита управляется концентрацией кальция в постсинапсе [5]. При подаче высокочастотной тетанической стимуляции в постсинапсе получаем внутриклеточные кальциевые колебания выше порогового уровня. Соответственно внутриклеточным кальциевым колебаниям постсинаптической зоны получают экстраклеточные кальциевые колебания, которые являются их симметричным отражением. Экстраклеточные кальциевые колебания вызывают активацию метаболитических кальций-чувствительных рецепторов мембраны астроцита, что приводит к образованию кальциевых колебаний внутри астроцита. Активация астроцита вызывает выделение глутамата из астроцита в экстрасинаптическое пространство. Выделенный астроцитом глутамат приводит к образованию кальциевых колебаний внутри пресинапса. Если уровень  $[Ca^{2+}]$  в пресинапсе выше порога, то происходит активация ПКА. Если АПКА становится выше порога, то в моменты подачи пресинаптических импульсов определенное количество медиатора из запасного пула перемещается в мобилизационный пул М. Изменение количества медиатора в М пуле приводит к увеличению количества медиатора в R пуле. После прекращения высокочастотной тетанической стимуляции количество медиатора в пуле R достаточно длительное время остается выше  $W_0$ , что говорит о наличии ДДП.

Разработанная модель ДДП может быть использована для исследования процессов в нейронных сетях различных структур мозга, вовлеченных в процессы обучения и памяти.

Институт физиологии им. Л. Орбели НАН РА

**А. С. Чобанян, О. А. Мкртчян, А. Л. Григорян, А. А. Мелконян**

**Математическая модель синаптической передачи:  
долгодлящаяся потенцияция**

Представлена математическая модель синаптической передачи, основанная на модели химического синапса и астроцита, служащего в качестве обратной связи между постсинаптическим и пресинаптическим нейронами. Разработанная модель воспроизводит долгодлящуюся потенцияцию и может быть использована для изучения нейронных сетей различных структур мозга, вовлеченных в процессы обучения и памяти.

**Ա. Ս. Չոբանյան, Օ. Օ. Մկրտչյան, Ա. Լ. Գրիգորյան, Ա. Ա. Մելքոնյան**

**Մինապտիկ փոխանցման մաթեմատիկական մոդել՝  
երկարատև պոտենցիացիա**

Ներկայացված է սինապտիկ փոխանցման մաթեմատիկական մոդել, որն օգտագործում է քիմիական սինապսի մոդելը և աստրոցիտը իբրև հետադարձ կապ

նախասինապտիկ և հետսինապտիկ նեյրոնների միջև: Մշակված մոդելը նկարագրում է երկարատև պոտենցիալացիան և կարող է օգտագործվել ուսուցման և հիշողության պրոցեսում ընդգրկված նեյրոնային ցանցերի հետազոտման համար:

**A. S. Chobanyan, H. A. Mkrtchian, A. L. Grigoryan,  
A. A. Melkonyan**

### **Mathematical Model of Synaptic Transmission: Long-Term Potentiation**

The mathematical model of synaptic transmission has been presented, using the model of chemical synapse and astrocyte, which serves as a feedback between the post- and presynaptic neurons. The elaborated model incorporates the long-term potentiation and can be used for studying neural networks in different brain structures, involved in learning and memory.

### **Литература**

1. *De Pitta M., Brunel N., Volterra A.* – Neurosci. 2016. V. 323. P. 43-61.
2. *Ben Achour S., Pascual O.* – Neurochemistry international. 2010. V.57. P. 440-445.
3. *Perez-Alvarez A., Araque A.* – Current Drug Targets. 2013.V. 14.P. 1220-1224.
4. *Volterra N., Meldolesi.* – J. Nat.Rev.Neurosci. 2005. V .6. P. 626–640.
5. *Sargsyan A.R. et al.* – Neural networks. 2003. V.16. P. 1161-1177.
6. *Torres A. et al.* – Neurosci. 2012. V. 5. P. 1-11.
7. *Hofer A.M. et al.* – Cell Biology. 2003. V. 2. P. 392-397.
8. *Bazargani N., Attwell D.* – Nature Neurosci. 2016. V.19. P.182–189.
9. *De Young .G. W., Keizer J.-* – Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 9895–9899.
10. *Rusakov D.A. et al.* – Neurosci. 2011. 2011. V. 11. P. 1-11.
11. *Perea G., Yang A.,et al.* – Nature Communications. 2014. V. 5. P. 32-62.
12. *Castillo P.E., Janz R., Thomass C. et al.* – Nature. 1997. V. 388, P. 7.
13. *Santello M.and Volterra A.* – Neurosci. 2009. V. 158. P. 253–259.
14. *Jourdain P., Bergersen L. H., Bhaukaurally K. et al.* – Nature Neurosci. 2007. V. 10. P. 331–339.