

**МИНОРБНАУКИ РОССИИ**  
**Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого**  
Институт прикладной математики и механики  
Кафедра «Теоретическая механика»

Работа допущена к защите

Зав. кафедрой, д.ф.-м.н., проф.

\_\_\_\_\_ А.М. Кривцов

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017г.

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
**на соискание академической степени**  
**МАГИСТРА**

**Тема:**

**РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КАЛЬЦИЕВЫХ СИГНАЛОВ В НЕЙРОНАХ**

Выполнила студентка гр. 63604/1 \_\_\_\_\_ Богданова О.В.

Руководитель, к.ф.-м.н. \_\_\_\_\_ Лобода О.С.

Санкт-Петербург  
2017

# Содержание

ВВЕДЕНИЕ .....	3
Глава 1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РАБОТЫ .....	5
Глава 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ .....	6
2.1 Модель клетки .....	6
2.2 Внутриклеточные реакции .....	8
2.3 Результаты решения системы (А) .....	11
2.4 Учет диффузии ионов кальция .....	13
2.5 Учет стимуляции током .....	15
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕШЕНИЯ СИСТЕМЫ (В) .....	17
3.1 Концентрация ионов кальция .....	17
3.2 Кальциевый имиджинг .....	18
3.3 Зависимость от частоты .....	21
3.4 Сравнение концентраций молекул киназы .....	22
Глава 4. ВЫВОДЫ .....	24
Приложение 1. Список определений .....	25
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	27

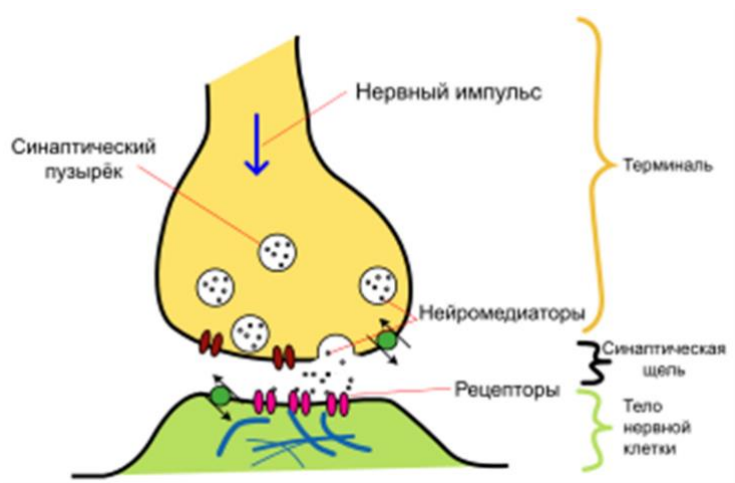
# ВВЕДЕНИЕ

**Болезнь Альцгеймера** (также сенильная деменция альцгеймеровского типа) — наиболее распространённая форма деменции, нейродегенеративное заболевание, впервые описанное в 1907 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером. Как правило, она обнаруживается у людей старше 65 лет, но существует и ранняя болезнь Альцгеймера — редкая форма заболевания. Общемировая заболеваемость на 2006 год оценивалась в 26,6 млн человек, а к 2050 году число больных может вырасти вчетверо. Болезнь по-разному отражается на различных аспектах памяти. Старые воспоминания о собственной жизни (эпизодическая память), давно заученные факты (семантическая память), имплицитная память (неосознанная «память тела» о последовательности действий, например, о том, как использовать столовые приборы) в меньшей степени подвержены расстройству по сравнению с новыми фактами или воспоминаниями. Афазия в основном характеризуется оскудением словарного запаса и сниженной беглостью речи, что в целом ослабляет способность к словесному и письменному выражению мыслей.

**LTP и EPSP** - это механизмы, происходящие внутри головного мозга на клеточном уровне, описывающие синаптическую передачу между двумя нейронами, и, по мнению большинства теоретиков нейрофизиологии, лежащие в основе клеточных механизмов памяти и обучения.

**Возбуждающий постсинаптический потенциал (EPSP)** — это постсинаптический потенциал, который делает нейрон более возбудимым и, следовательно, повышает вероятность генерации потенциала действия.

**Долговременная потенция (LTP)** — усиление синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь.



*Рис. 1. Синаптическая передача*

Изначально в клетке присутствует кратковременный потенциал EPSP, который может трансформироваться в долговременную потенцию LTP несколькими способами:

- При активации большего числа ионных каналов, например, NMDA
- При увеличении амплитуды EPSP

Нервные импульсы необходимы для распространения сигналов. Эти сигналы посылаются и исходят из центральной нервной системы через эфферентные и афферентные нейроны для координации гладких, скелетных и сердечных мышц, секреции желез и функционирования органов, важных для долгосрочного выживания многоклеточных позвоночных организмов, таких как млекопитающие.

Нейроны образуют нейронные сети, по которым передаются нервные импульсы. Каждый нейрон образует не менее 15,000 соединений с другими нейронами. Нейроны не соприкасаются друг с другом; они образуют точки соприкосновения, называемые синапсами. Нейроны передают информацию с помощью нервного импульса. Когда импульс нейрона достигает синапса это приводит к выделению медиаторов, которые влияют на другие клетки, приводя к торможению или возбуждению. Следующий нейрон может соединяться с множеством других нейронов, и если возбуждающие процессы преобладают над угнетающими, то будет развит потенциал действия в основании аксона, таким образом передавая информацию к следующему нейрону, приводя к памяти или действию.

# Глава 1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РАБОТЫ

Цели данной работы:

- Создать математическую модель процесса долговременной потенциации
- Вычислить зависимость активации киназы от количества ионов кальция

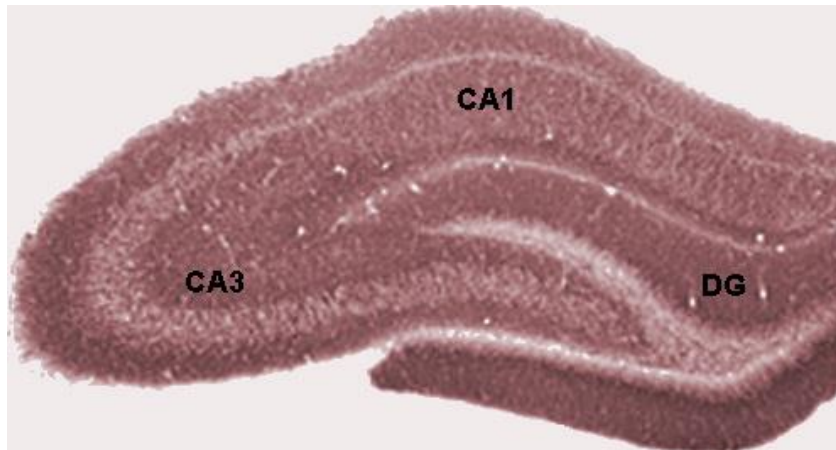
Цели разбиваются на ряд задач, решаемых в рамках работы:

- Перевести в математические уравнения внутриклеточные реакции, происходящие внутри клетки нейрона;
- Получить зависимости
  - Концентрации кальция от времени с учетом только сопутствующих молекул
  - Концентрации кальция от времени с учетом диффузии и электрического сигнала
  - Концентрации кальция от частоты электрического тока
  - Концентрации киназы от времени с учетом только сопутствующих молекул
  - Концентрации киназы от времени с учетом диффузии и электрического сигнала
- Сравнить результаты работы с результатами, полученными с помощью пакета mCell [1], и с результатами эксперимента, проведенного в Лаборатории Молекулярной Нейродегенерации СПбГПУ.

## Глава 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

### 2.1 Модель клетки

В статье [1] рассматривается клетка зубчатой извилины гиппокампа.

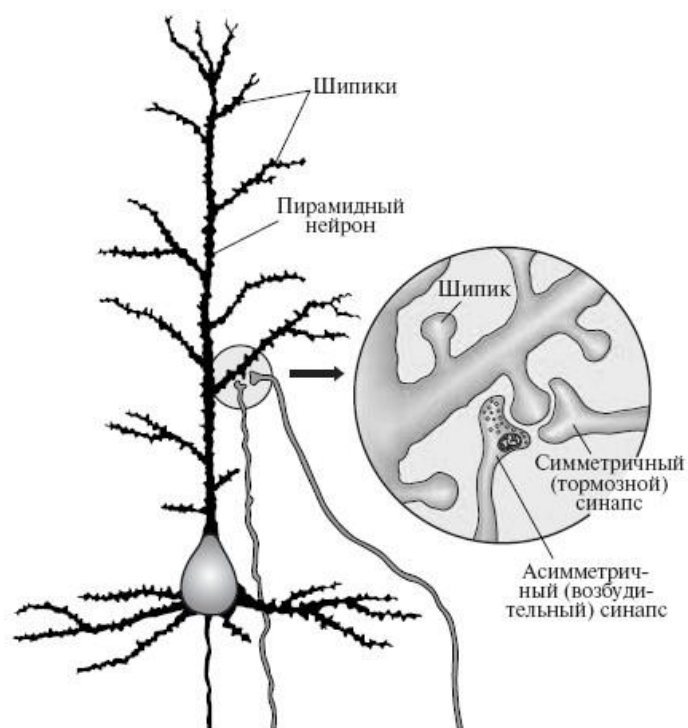


*Рис. 2 Зоны гиппокампа. Зубчатая извилина (DG) — справа.*

Зубчатая извилина (лат. *gyrus dentatus*) или зубчатая фасция гиппокампа (лат. *fascia dentata hippocampi*) — зазубренная извилина, расположенная в глубине борозды гиппокампа и переходящая в ленточную извилину. В некоторых классификациях она вместе с аммоновым рогом считается частью самого гиппокампа, однако большинство авторов относят её к гиппокамповой формации.

Клетки, которые мы рассматриваем в данной работе – нейроны. Нейрон — электрически возбудимая клетка, которая обрабатывает, хранит и передает информацию с помощью электрических и химических сигналов. Клетка содержит ядро, тело клетки и отростки (дендриты и аксоны). Дендриты — короткие и сильно разветвлённые отростки нейрона, служащие главным местом образования влияющих на нейрон возбуждающих и тормозных синапсов. Мы будем их называть дендритными шипиками.

Сложность и многообразие функций нервной системы определяются взаимодействием между нейронами. Это взаимодействие представляет собой набор различных сигналов, передаваемых между нейронами или мышцами и железами. Сигналы испускаются и распространяются с помощью ионов. Ионы генерируют электрический заряд (потенциал действия), который движется по телу нейрона.



*Рис. 3. Нейрон*

Модель шипика [6] включает в себя:

- 4 головных отсека
- 3 шейных отсека
- 12 дендрических отсеков

Таким образом, дендрический шипик представляет из себя длинную тонкую нить с сечениями  $d \times l$  размеров  $0.55 \times 0.55$  в головке и  $0.1 \times 0.73$  на шейке.

## 2.2 Внутриклеточные реакции

Внутри клетки нейрона происходят реакции связывания ионов кальция с молекулами кальмодулина, кальмодулина с CaMKII и кальценерином. Эти реакции, а также последующие шаги превращения CaMKII представлены на рис.4. Области, очерченные пунктиром, некоторыми исследователями не учитывались в системе так, что только полностью сформированная молекула CaM<sub>Ca</sub><sub>4</sub> могла связываться с CaMKII или кальценерином [1]. В качестве буфера кальция был взят кальмодулин (CaM) и некоторый неопределенный «быстрый» буфер (B).

Молекулы кальценерина (CaN) оказывают разрушающее действие на систему. Молекулы киназы могут содержать максимум 4 иона кальция. Молекула в таком состоянии называется «связанной».

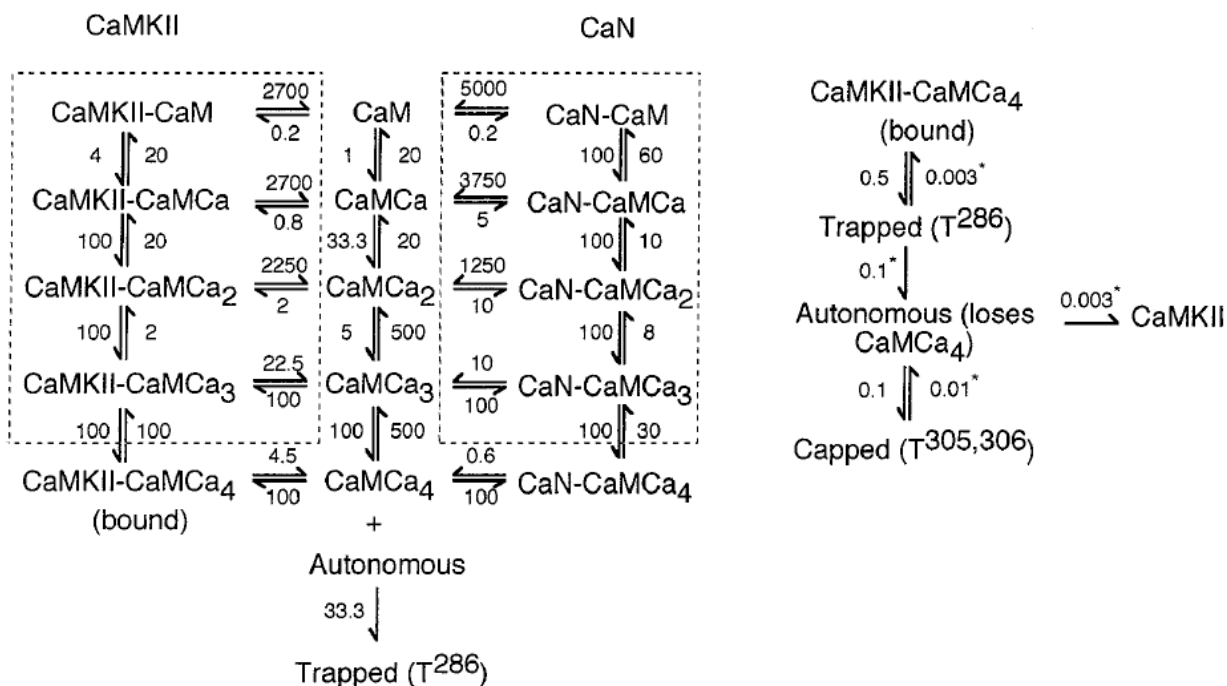
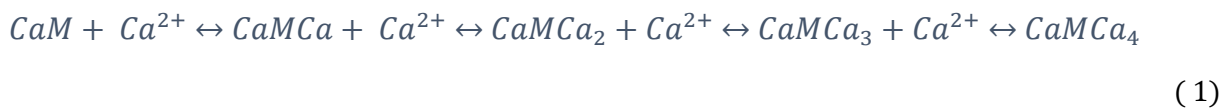


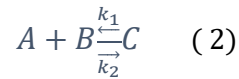
Рис. 4. Схема внутриклеточных реакций

Реакции связывания ионов кальция представлены в следующих выражениях [11]:





Рассмотрим простейшую реакцию:



Здесь молекулы  $A$  и  $B$  вступают в реакцию, образуя молекулу  $C$ . Молекула  $C$  в свою очередь распадается на молекулы  $A$  и  $B$  в ходе обратной реакции. Коэффициенты  $k_1$  и  $k_2$  являются некоторыми заранее известными постоянными.

Для того, чтобы записать уравнение баланса масс, воспользуемся формулой:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2[A] * [B] - k_1[C] \quad (3)$$

Таким образом переписываем схему (рис. 4) с учетом (3) в систему простых дифференциальных уравнений:

$$y'(t) + k_1y(t)x_0(t) + k_2y(t)x_1(t) + k_3y(t)x_2(t) + k_4y(t)x_3(t) - k_5x_1(t) - k_6x_2(t) - k_7x_3(t) - k_8x_4(t)z(t) + k_9y(t) - k_{10} = 0$$

$$x_0'(t) + k_{01}y(t)x_0(t) - k_{02}x_1(t) = 0$$

$$x_1'(t) + k_{11}y(t)x_1(t) + k_{12}x_1(t) - k_{13}y(t)x_0(t) - k_{14}x_2(t) = 0$$

$$x_2'(t) + k_{21}y(t)x_2(t) + k_{22}x_2(t) - k_{23}y(t)x_1(t) - k_{24}x_3(t) = 0$$

$$x_3'(t) + k_{31}y(t)x_3(t) + k_{32}x_3(t) - k_{33}y(t)x_2(t) - k_{34}x_4(t) = 0$$

$$x_4'(t) - k_{41}y(t)x_3(t) + k_{42}x_4(t)z(t) - k_{43}a_4(t) + k_{44}x_4(t) + k_{45}x_4(t)z(t) = 0$$

$$a_4'(t) - k_{a1}x_4(t)z(t) + k_{a2}a_4(t) = 0$$

Система (A)

Здесь:

- $y$  – концентрация ионов  $Ca^{2+}$
- $a_4$  - концентрация киназы

В системе (A) содержатся следующие переменные:

Table 1. Переменные системы (A)

Параметр	Концентрация молекулы
$y(t)$	$Ca$
$x_0(t)$	$CaM$
$x_1(t)$	$CaMCa$
$x_2(t)$	$CaMCa_2$

$x_3(t)$	$CaMСа_3$
$x_4(t)$	$CaMСа_4$
$z(t)$	$CaMKII$
$a_4$	$CaMKII - CaMСа_4$

Нас особо интересуют уравнения для  $Ca$  и  $CaMKII - CaMСа_4$ .

Для этой системы были приняты следующие упрощения:

- Концентрации молекул  $CaMKII$  из левой части системы (см. рис. 4) кроме «связанной» молекулы и молекул кальценерина из правой части системы, а также молекул в статусах *automotus*, *trapped* и др. были приняты за нулевые.
- Концентрация молекулы  $CaMKII$  в свободном состоянии была принята за постоянную, равную единице.
- Значения концентраций неопределенного буфера ( $B$ ) были приняты за постоянные, т.е. рассматривалась статическая система.

Известные значения:

*Table 2. Значения известных параметров для упрощенной системы*

Параметр	Значение	Наименование
$[Ca]$	70 $\mu M$	Начальная концентрация молекул кальция
$[CaM]$	40 $\mu M$	Начальная концентрация молекул кальмодулина
$k_{10}$	19 $\mu M$	Концентрация молекул неопределенного буфера

## 2.3 Результаты решения системы (A)

Результатами системы (A) являются следующие графики:

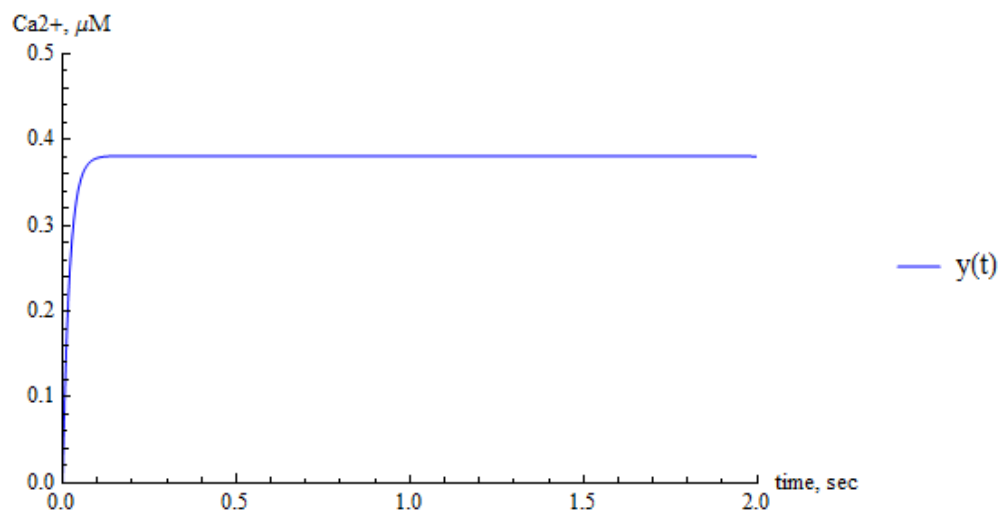


Рис. 5. Концентрация ионов кальция,  $mM$ .

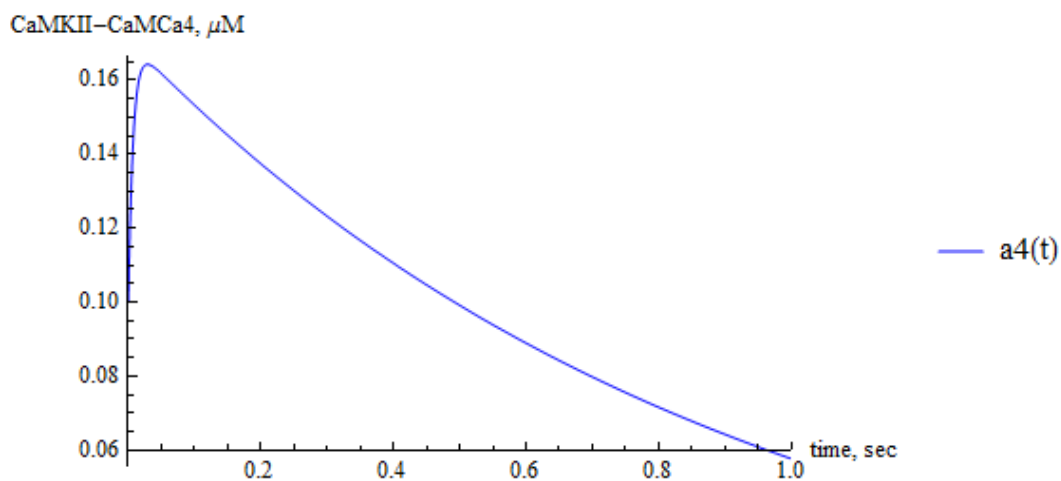


Рис. 6. Концентрация связанной молекулы киназы,  $mM$ .

Начальные условия:

- $y_0 = 0.00007 \text{ mM}$
- $a_{4_0} = 0.1 \text{ mM}$

Видим, что концентрация ионов кальция держится в пределах 0,5 mM, а затем выходит на постоянное значение. Данный результат скорее всего является ошибочным, что доказывает невозможность использования системы без учета диффузии и электрического тока.

Концентрация молекул киназы имеет пик. Данные результаты мы должны сравнить с результатами работы системы с учетом диффузии и стимуляции током.

## 2.4 Учет диффузии ионов кальция

Когда ионы  $Ca^{2+}$  оказываются в головке шипика, они могут

- просочиться в следующий отдел,
- оказаться связанными с буфером (Cal),
- оказаться вытесненными из клетки при входе следующей порции ионов  $Ca^{2+}$ .

Для учета такой диффузии используется формула, полученная в статье [6]:

$$B'_i(t) = \frac{D}{V \left\{ \left( \frac{A}{\delta} \right)_{i,i-1} (y_i - y_{i-1}) + \left( \frac{A}{\delta} \right)_{i,i+1} (y_i - y_{i+1}) \right\}} + influx - k_D [y_i - y_r] \quad (4)$$

$$B'_i(t) = -k_{B1} y(t) B_i + k_{B2} ([B_t] - B_i) \quad (5)$$

Где

Table 3. Значения известных параметров для системы с учетом диффузии

Параметр	Значение	Наименование
$y_i$	индивидуально	Концентрация молекул кальция
$D$	0.6 нМ	Постоянная диффузии для ионов кальция
$B_i$	индивидуально	Концентрация свободных молекул буффера
$B_t$	индивидуально	Концентрация всего буффера
$k_D$	$1.4 \cdot 10^{-4}$ см/с	Скорость закачки
$y_r$	20 нМ	Остаточная концентрация молекул кальция
$V_i$	индивидуально	Объем i-го отдела
$\left( \frac{A}{\delta} \right)_{i,j}$	индивидуально	Связывающий коэффициент между i-м и j-м отделом
influx	200 для 1-го отдела	Концентрация ионов кальция при вбросе

Значения связывающих коэффициентов рассчитываются по формуле:

$$\left( \frac{A}{\delta} \right)_{i,j} = \frac{2(A_i l_i - A_j l_j)}{(l_i + l_j)^2} \quad (6)$$

где учитываются геометрические параметры шипика.

Зная эти параметры из статьи [6], где приведена схема:

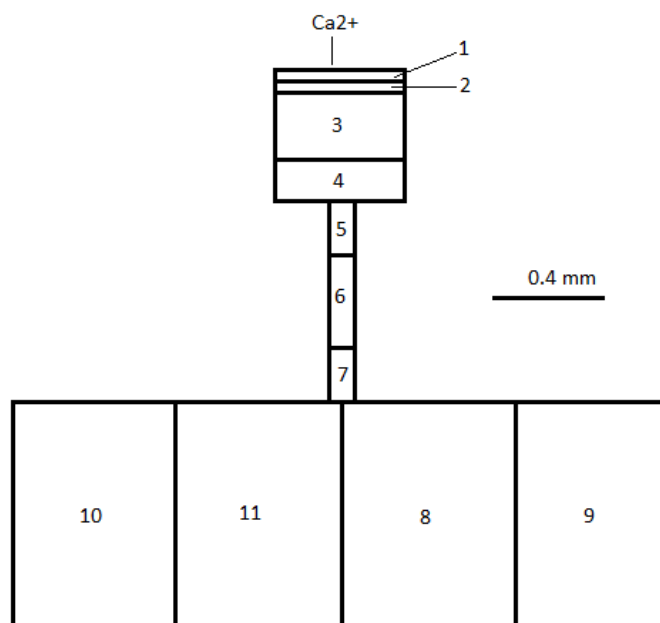


Рис. 7. Схема строения дендритного шипика

можем вычислить значения связывающих коэффициентов, а также время прохождения сигнала через каждый отдел:

Table 4. Значения временных интервалов для прохождения отдела шипика

Время	Значение
$t_1$	0.088 ms
$t_2$	0.088 ms
$t_3$	0.422 ms
$t_4$	0.333 ms
$t_5$	0.355 ms

Table 5. Значения связывающих коэффициентов

Связывающий коэффициент	Значение
$A_{1,0}$	8.943
$A_{1,2} = A_{2,1}$	0
$A_{2,3}$	-12.538
$A_{3,2}$	1
$A_{3,4}$	0.127
$A_{4,3}$	-0.127
$A_{4,5}$	0.528

## 2.5 Учет стимуляции током

Вброс ионов кальция зависит от проводимости и сопротивления клетки. Сила тока вычисляется по формуле (уравнения Goldman-Hodgkin-Katz) [9]:

$$I_{Ca} = \bar{P}_{Ca} \frac{zVF^2}{RT} \frac{Ca_{out} - Ca_{in} \exp(-\frac{zVF}{RT})}{1 - \exp(-\frac{zVF}{RT})} \quad (7)$$

Тогда концентрация кальция проникающего в клетку будет вычисляться так:

$$\frac{dCa}{dt} = - \frac{I_{Ca}(t)}{zFV} \quad (8)$$

Где

Table 6. Значения известных параметров для системы с учетом стимуляции током

Параметр	Значение	Наименование
$F$	96.489 C/mol	Постоянная Фарадея
$R$	8.314 J/mol/K	Идеальная газовая постоянная
$T$	310.15 К	Температура
$V$	2.1455 $\mu$ M	Объем клетки
$\bar{P}_{Ca}$	10.6 sm/sec	Максимальная проницаемость мембраной ионов кальция
$Ca_{out}$	3 mM	Внеклеточная концентрация кальция

Система уравнений (А) с учетом диффузии и стимуляции тока будет выглядеть так:

$$\begin{aligned}
 & y'(t) + k_1 y(t) x_0(t) + k_2 y(t) x_1(t) + k_3 y(t) x_2(t) + k_4 y(t) x_3(t) - k_5 x_1(t) - k_6 x_2(t) - k_7 x_3(t) \\
 & - k_8 x_4(t) z(t) - B'_i(t) - \frac{D}{V \left\{ \left( \frac{A}{\delta} \right)_{i,j} (y_i - y_{i-1}) + \left( \frac{A}{\delta} \right)_{i,j} (y_i - y_{i+1}) \right\}} + y_1(t) \\
 & - k_D (y(t) - y_r) = 0 \\
 & x'_0(t) + k_{01} y(t) x_0(t) - k_{02} x_1(t) = 0 \\
 & x'_1(t) + k_{11} y(t) x_1(t) + k_{12} x_1(t) - k_{13} y(t) x_0(t) - k_{14} x_2(t) = 0 \\
 & x'_2(t) + k_{21} y(t) x_2(t) + k_{22} x_2(t) - k_{23} y(t) x_1(t) - k_{24} x_3(t) = 0 \\
 & x'_3(t) + k_{31} y(t) x_3(t) + k_{32} x_3(t) - k_{33} y(t) x_2(t) - k_{34} x_4(t) = 0 \\
 & x'_4(t) - k_{41} y(t) x_3(t) + k_{42} x_4(t) z(t) - k_{43} a_4(t) + k_{44} x_4(t) + k_{45} x_4(t) z(t) = 0 \\
 & a'_4(t) - k_{a1} x_4(t) z(t) + k_{a2} a_4(t) = 0 \\
 & B'_i(t) = -k_{B1} y(t) B_i + k_{B2} ([B_t] - B_i) \\
 & y'_1(t) = -\bar{P}_{Ca} \frac{F}{RT} \frac{Ca_{out} - Ca_{in} \exp\left(-\frac{zVF}{RT}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{zVF}{RT}\right)}
 \end{aligned}$$

Система (В)

В системе (В) содержатся следующие переменные:

Table 7. Переменные системы (В)

Параметр	Концентрация молекулы
$y(t)$	$Ca$
$x_0(t)$	$CaM$
$x_1(t)$	$CaMCa$
$x_2(t)$	$CaMCa_2$
$x_3(t)$	$CaMCa_3$
$x_4(t)$	$CaMCa_4$
$z(t)$	$CaMKII$
$a_4$	$CaMKII - CaMCa_4$
$B_i$	Концентрация свободных молекул буфера
$B_t$	Концентрация всего буфера
$\left(\frac{A}{\delta}\right)_{i,j}$	Связывающий коэффициент между i-м и j-м отделом



## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕШЕНИЯ СИСТЕМЫ (В)

Для решения системы я воспользовалась пакетом Wolfram Mathematica, где искала численное решение простых дифференциальных уравнений.

Результатом работы системы с учетом диффузии и стимуляции током (В) являются следующие графики.

### 3.1 Концентрация ионов кальция

На рис. 8 мы можем наблюдать пик концентрации ионов кальция. Так же видна зависимость от частоты электрического сигнала – линия волнистая.

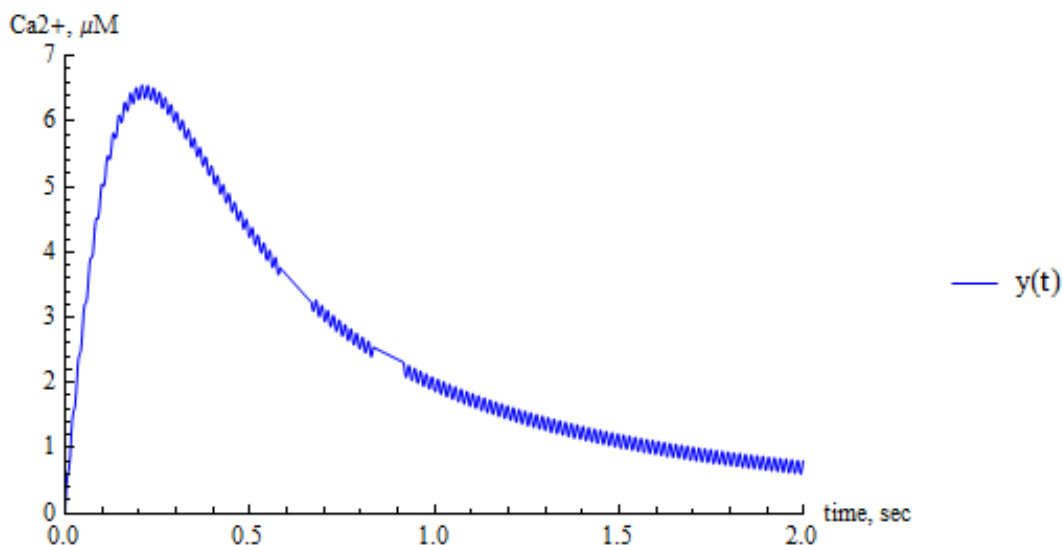


Рис. 8. Концентрация кальция с зависимостью от диффузии и тока

В качестве начальных условий взяты следующие значения:

- $y_0 = 0.00007 \text{ mM}$
- Нет зависимости от внутриклеточной концентрации кальция – система статическая

Данный результат качественно совпадает с результатом, расчета в пакете mCell и представленным в статье [1]:

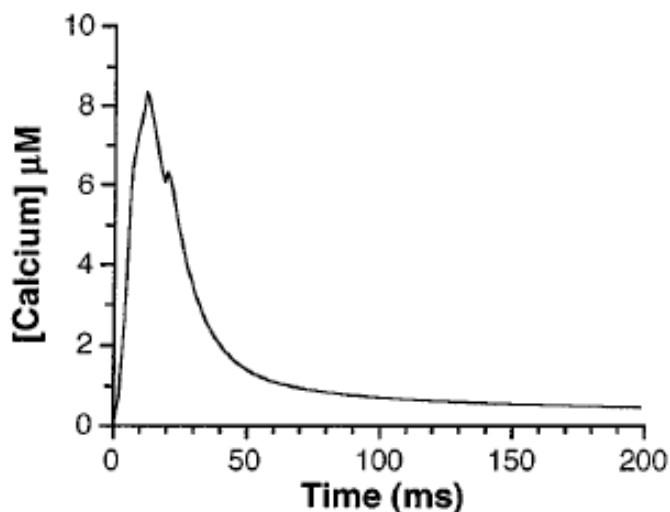


Рис. 9. Концентрация кальция, рассчитанная в пакете mCell.

### 3.2 Кальциевый имиджинг

Эксперименты в лаборатории молекулярной нейродегенерации проводились методом кальциевого имиджинга.

Данный метод позволяет фиксировать изменения уровня внутриклеточного кальция. Существуют химические и генетические индикаторы кальция, в данном эксперименте использовался генетический кодируемый индикатор кальция, который состоит из зеленого флуоресцирующего белка. В присутствии кальция кальмодулин вызывает конформационные изменения флуорофора, которые приводят к увеличению квантового выхода. Мы можем наблюдать данный эффект повышением свечения. Фиксирование сигнала от флуорофора проводилось при помощи конфокального микроскопа.

Клетки предварительно инкубировались в течении 15 мин в растворе блокаторов кальций-пропускающих ионных каналов плазматической мембраны. Затем образец помещался под объектив микроскопа, куда через 2 минут добавлялась порция кальциевых ионов.

Ниже представлены фотографии такого опыта. Концентрация измерялась в дендритных шипиках, которые на фотографиях выглядят как точки вокруг нейронов. В экспериментах рассматривается усредненное значение концентрации ионов во всех шипиках.

На первой картинке (рис. 11а) мы видим слабое свечение – концентрацию кальция до начала стимуляции. Эта низкая концентрация сохраняется несколько секунд до момента вброса (рис. 11б). При вбросе мы видим резкое и сильное свечение – пик (рис. 11в), соответствующий пику на графике (рис.10). При этом значение концентрации возрастает до ~60-70 нМ. Затем интенсивность свечения спадает на протяжении 80 секунд и далее (рис. 11г - рис. 11и), что также видно на графике (рис.10). Значения концентрации при этом плавно уменьшаются до уровня 10 нМ. Т.е. мы наблюдаем хорошо заметный импульс.

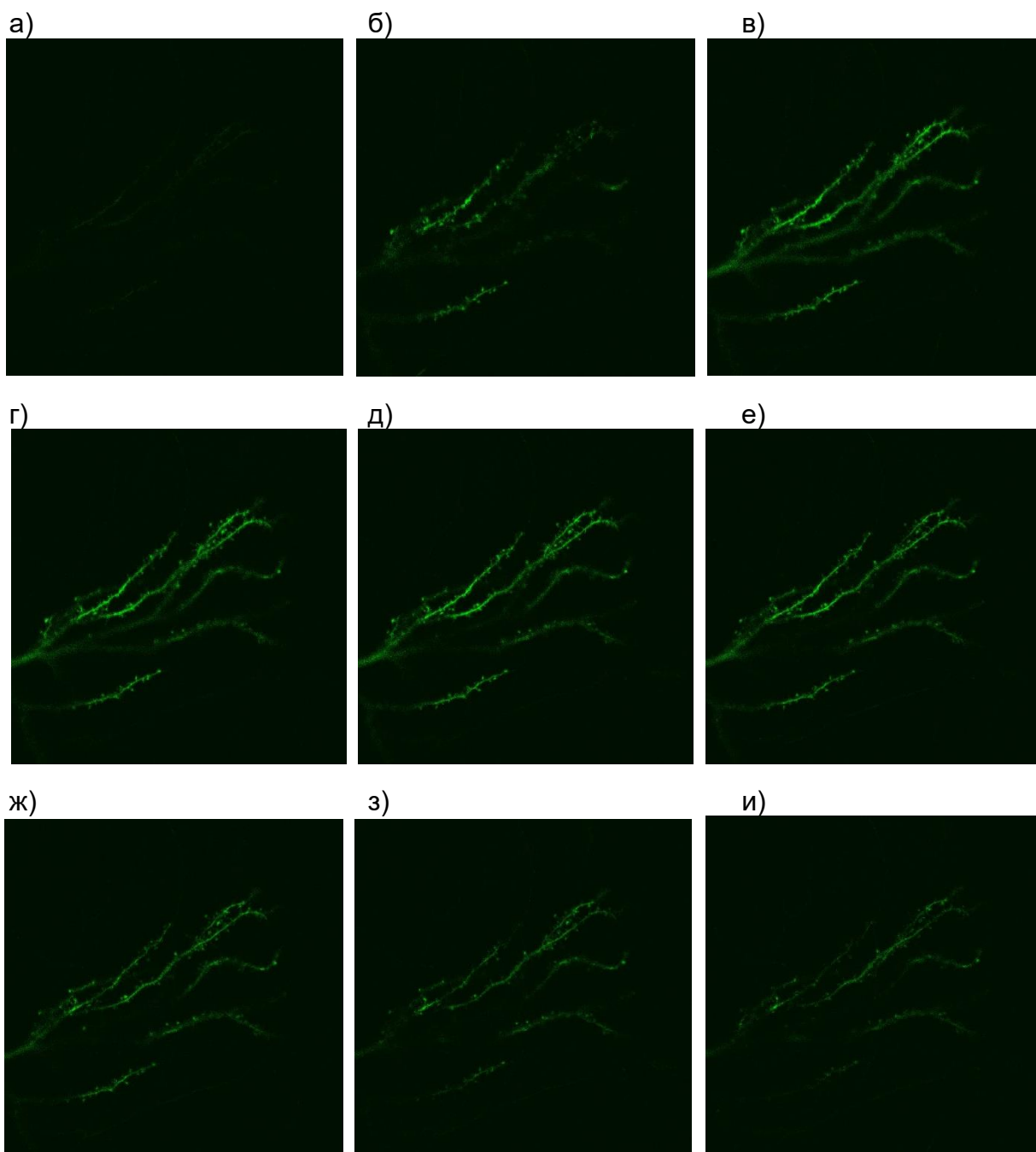
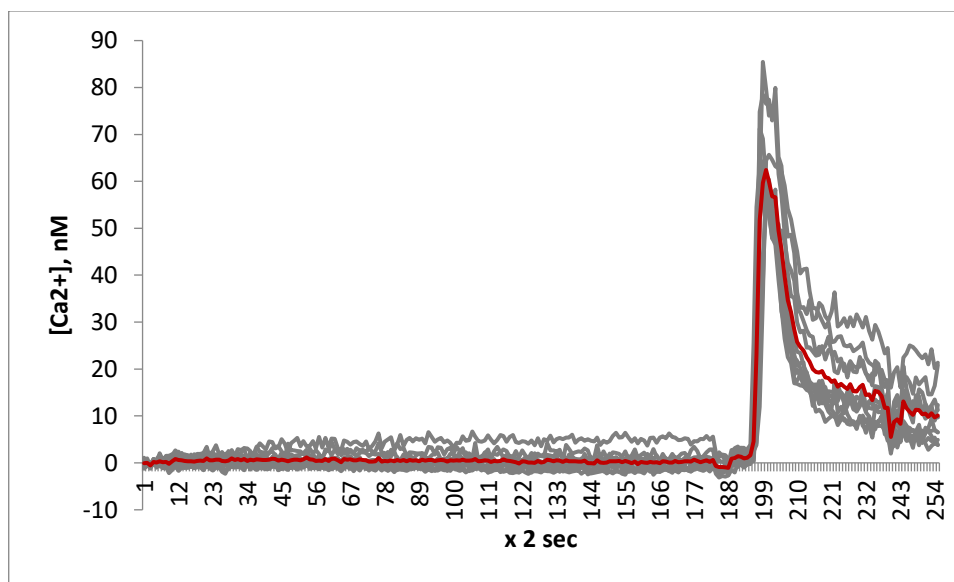


Рис. 10. Фотографии эксперимента. а) 42 сек. б) 44 сек. в) 52 сек. г) 60 сек. д) 68 сек. е) 78 сек. ж) 86 сек. з) 94 сек. и) 104 сек.

Для анализа изменения флуоресценции использовалась система фиксирования микроскопических изображений, которая включает в себя конфокальный микроскоп ThorLabs (USA), цифровую камеру и программное обеспечение ThorImageLS1.4. Съемка производилась с использованием 60-кратного объектива (LUMPlanFLN, 60x/1,00W, OLYMPUS, Япония) с разрешением 0,234 мкм/pixel и временным интервалом 2 с.

Полученные данные в формате TIFF на первом этапе обрабатывались при помощи программного обеспечения ImageJ, которая фиксирует изменение интенсивности флуоресценции на заданной площади и переводит их в числовой вид. Полученные данные обрабатывались при помощи программы Excel из пакета MS Office.



*Рис. 11. Концентрация кальция. Эксперимент*

Тут мы так же наблюдаем качественное совпадение результатов с рис. 8.

### 3.3 Зависимость от частоты

В зависимости от изменения частоты входящего электрического сигнала, график меняется как показано далее:

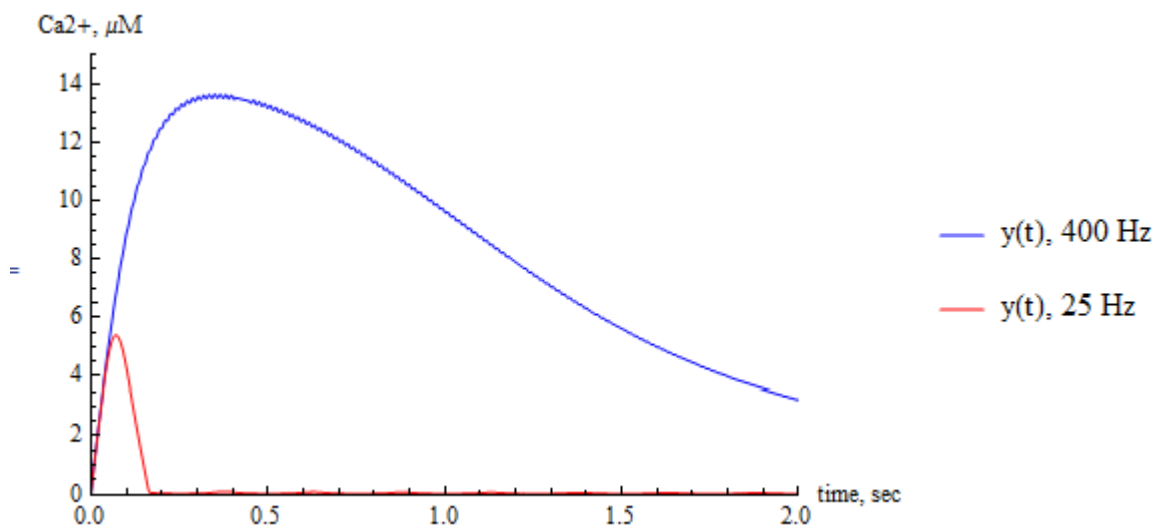


Рис. 12. Концентрация кальция при 400 Hz

Видим сильную зависимость концентрации от частоты.

При увеличении частоты концентрация кальция увеличивается больше, чем в 2 раза, пик сохраняется. Эти результаты совпадают с результатами, представленными в статье [1] в пакете mCell:

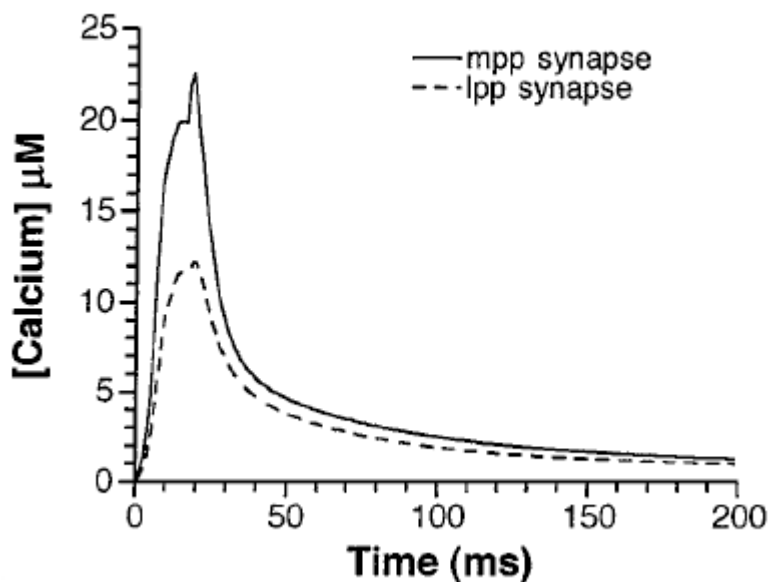


Рис. 13. Концентрация кальция при разных частотах электрического сигнала (400 Hz mpp synapse)

Нижняя частота неизвестна, эксперименты проводились при частотах 400, 200, 100, 50, 20 и 10 Гц. Предполагаем, что это частота примерно 20 Гц.

Численно результаты не совпадают из-за большого количества упрощений, принятых в моей работе. Однако заметно, что в результатах статьи пик так же увеличивается почти в 2 раза.

### 3.4 Сравнение концентраций молекул киназы

На данном графике представлены концентрации молекул киназы в результате работы упрощенной системы и системы с учетом диффузии и тока.

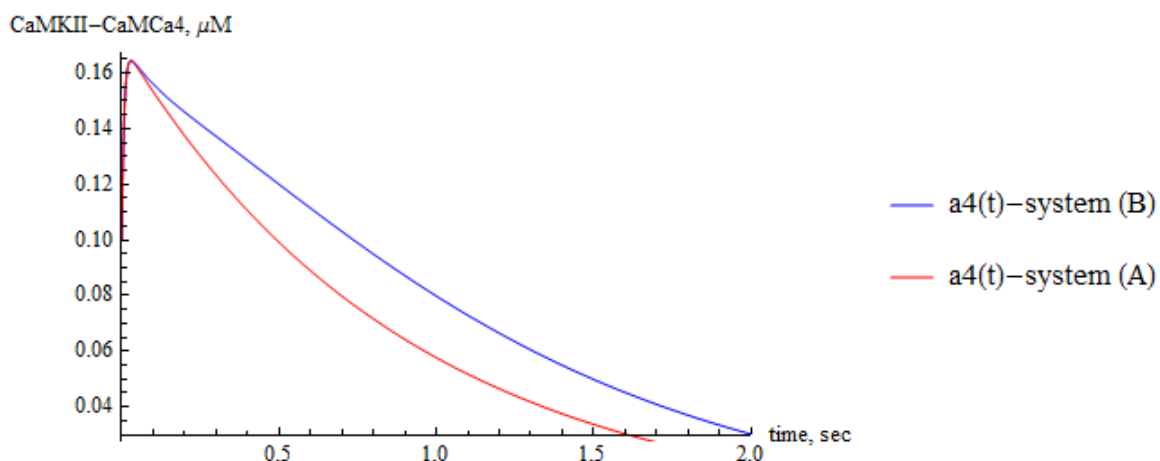


Рис. 14. Сравнение концентраций молекул киназы

Концентрация киназы не является причиной увеличения продолжительности синаптической передачи, т.е. возникновения LTP, однако является показателем. Т.е. при более медленном спаде концентрации киназы можем сделать вывод, что в системе наблюдается долговременная потенция.

Данный график качественно совпадает с результатами, полученными в статье [1], где молекула киназы обозначена как bound, однако в качестве единиц измерения авторы используют субъединицы, поэтому сравнить результаты количественно не удалось:

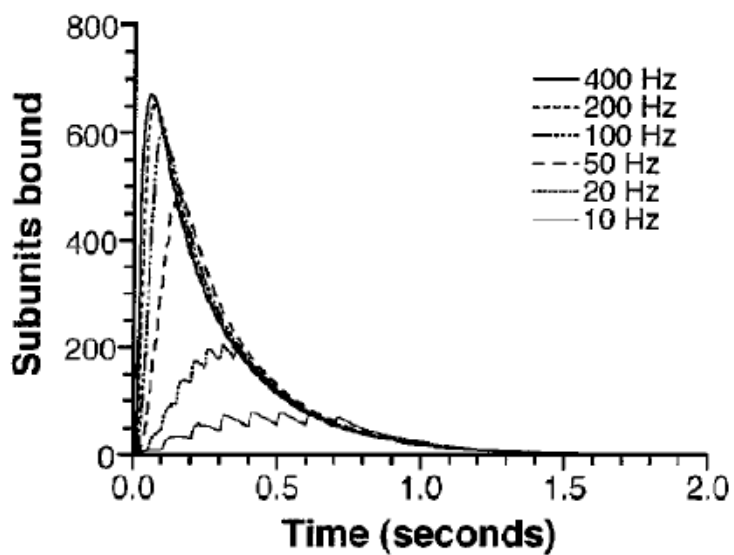


Рис. 15. Концентрация киназы при различных частотах электрического сигнала

## Глава 4. ВЫВОДЫ

В рамках данной работы удалось создать математическую модель процесса долговременной потенциации. Причем было наглядно показано, что использование системы (А) (без учета диффузии и электрического сигнала) не рационально по сравнению с использованием системы (В) (с учетом вышеперечисленных параметров).

В модель вошли дифференциальные уравнения, характеризующие внутриклеточные реакции, происходящие внутри нейронной клетки и дендритного шипика в частности, а также численные значения геометрических размеров дендритных шипиков. Был принят ряд упрощений, который, вероятно, повлиял в дальнейшем на количественные результаты обеих систем (А) и (В).

В результате работы обеих систем удалось получить зависимость:

- Концентрации кальция от времени с учетом только сопутствующих молекул  
График показал выход концентрации на постоянное значение, что априори не может являться верным в биологической системе. Данный результат оказался показателем того, что система (А) не пригодна для моделирования данного биологического процесса.
- Концентрации кальция от времени с учетом диффузии и электрического сигнала  
Результат системы (В) качественно совпал с результатами, полученными в пакете mCell [1], а так же с результатами эксперимента, проведенного в лаборатории Молекулярной Нейродегенерации.
- Концентрации кальция от частоты электрического тока  
К сожалению, не удалось получить результатов, полностью совпадающих с результатами статьи Холмса и Леви [1], однако на графиках виден пик концентрации, а также значения возрастают примерно в 2 раза при частотах ~20 Гц и 400 Гц.
- Концентрации киназы от времени с учетом только сопутствующих молекул
- Концентрации киназы от времени с учетом диффузии и электрического сигнала  
Данный результат качественно совпадает с результатами, полученными в статье Холмса и Леви. Сравнение изменения концентрации киназы при работе систем (А) и (В) доказало наличие в системе (В) долговременной потенциации.

Большинство результаты работы качественно совпали с результатами, полученными с помощью пакета mCell в статье Холмса и Леви[1], и с результатами эксперимента, проведенного в Лаборатории Молекулярной Нейродегенерации СПбГПУ.



# Приложение 1. Список определений

**Долговременная потенция (LTP)** — усиление синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь.

**Возбуждающий постсинаптический потенциал (EPSP)** — это постсинаптический потенциал, который делает нейрон более возбудимым и, следовательно, повышает вероятность генерации потенциала действия. При этом временная деполяризация постсинаптического мембранного потенциала вызывается током положительно заряженных ионов внутрь постсинаптической клетки, в результате открытия лиганд-зависимых ионных каналов. Это противоположность тормозным постсинаптическим потенциалам (ТПСП), которые обычно возникают в результате тока отрицательных ионов в клетку или положительных ионов из клетки. EPSP могут быть результатом уменьшения выходящего тока положительных зарядов, в то время как ТПСП иногда вызываются увеличением выходящего тока положительных зарядов.

**Постсинаптический потенциал (ПСП)** — это временное изменение потенциала постсинаптической мембраны в ответ на сигнал, поступивший с пресинаптического нейрона.

**Потенциал покоя** — мембранный потенциал возбудимой клетки (нейрона, кардиомиоцита) в невозбужденном состоянии. Он представляет собой разность электрических потенциалов, имеющих на внутренней и наружной сторонах мембраны и составляет у теплокровных от  $-55$  до  $-100$  мВ. У нейронов и нервных волокон обычно составляет  $-70$  мВ.

**Потенциал действия** — волна возбуждения, перемещающаяся по мембране живой клетки в виде кратковременного изменения мембранного потенциала на небольшом участке возбудимой клетки (нейрона или кардиомиоцита), в результате которого наружная поверхность этого участка становится отрицательно заряженной по отношению к внутренней поверхности мембраны, в то время, как в покое она заряжена положительно. Потенциал действия является физиологической основой нервного импульса.

**Синаптическая передача** (также называемая **нейропередача**) — электрические движения в синапсах, вызванные распространением нервных импульсов. Каждая нервная клетка получает нейромедиатор из пресинаптического нейрона или из терминального окончания или из постсинаптического нейрона или дендрита вторичного нейрона и посылает его обратно нескольким нейронам, которые повторяют данный процесс, таким образом, распространяя волну импульсов до тех пор, пока импульс не достигнет определенного органа или специфической группы нейронов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WILLIAM R. HOLMES. Models of Calmodulin Trapping and CaM Kinase II Activation in a Dendritic Spine // Journal of Computational Neuroscience 8, 65–85 (2000)
2. Weijiu Liu, Fusheng Tang, Jingvoon Chen. Designing dynamical output feedback controllers for store-operated Ca<sup>2+</sup> entry // Mathematical Biosciences 228 (2010) 110–118
3. Shangyou Zeng and William R. Holmes. The Effect of Noise on CaMKII Activation in a Dendritic Spine During LTP Induction // J Neurophysiol 103: 1798–1808, 2010.
4. Nikolai Otmakhov and John Lisman. Measuring CaMKII concentration in dendritic spines // Neurosci Methods. 2012 January 15
5. Xiao-fang Chen, Cong-xin Li, Peng-ye Wang, Ming Li, Wei-chi Wang. Dynamic simulation of the effect of calcium-release activated calcium channel on cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> oscillation // Biophysical Chemistry 136 (2008) 87–95
6. WILLIAM R. HOLMES AND WILLIAM B. LEVY. Insights Into Associative Long-Term Potentiation From Computational Models of NMDA Receptor-Mediated Calcium Influx and Intracellular Calcium Concentration Changes // Journal of Neurophysiology Vol. 63, Mo. 5. May 1990
7. W. R. Holmes. A Continuous Cable Method for Determining the Transient Potential in Passive Dendritic Trees of Known Geometry // Biol. Cybern. 55, 115-124 (1986)
8. Seth Michelson and Howard Schulman. CaM Kinase: A Model for its Activation and Dynamics // J. theor. Biol. (1994) 171, 281-290
9. Terence J. Sejnowski and Tomaso A. Poggio. Computational Modeling Methods for Neuroscientists // 2010 Massachusetts Institute of Technology
10. FABRIZIO GABBIANI, STEVEN J. COX . MATHEMATICS FOR NEUROSCIENTISTS // 2010 Elsevier Inc.
11. W.R. Holmes and W.B. Levy. Quantifying the role of inhibition in associative long-term potentiation in dentate granule cells with computational models. // J. Neurophysiol. 78: 103-116, 1997