



Astroditlerin Nöron Dinamiklerine Etkileri Effects of Astrocytes on Neuronal Dynamics

Yasemin Erkan¹, Mahmut Özer², Ergin Yılmaz³

¹Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Bartın Üniversitesi, Bartın, Türkiye
yerkan@bartin.edu.tr

²Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye
mahmutozer2002@yahoo.com

³Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye
erginyilmaz@yahoo.com

Özetçe—Astroditler yıldız şekilli glia hücreleridir ve nöronlarla birlikte insan beyinde en çok bulunan hücre tipidir. Astroditler insan beyinde pek çok görevi yerine getirmektedir. Bunların arasında kan-beyin bariyerini oluşturan hücrelere destek sağlamak, hücre dışı iyon konsantrasyonunun dengelenmesi, sinir dokusuna besin maddelerinin tedarikinin sağlanması, sinir hücrelerinin gelişiminin kontrol edilmesi sayılabilir. Bu çalışmada, astroditlerde meydana gelen kalsiyum (Ca^{2+}) iyon konsantrasyon dalgalanmalarının nöronun ateşleme dinamikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde astroditte kalsiyum salınmasını tetikleyen bir ajan olan inistol 1,4,5-triphosphate (IP3)'ün üretim oranını ve hücre içerisinde yıkım süresinin astroditik etki altındaki nöronun spayk üretme dinamikleri üzerinde önemli etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek IP3 üretim oranı ve daha uzun IP3 yıkım sürelerinde herhangi bir dış uyartıma maruz kalmayan nöronun astroditte meydana gelen kalsiyum dalgalanmaları aracılığıyla spayk üretmeye devam ettiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler — astrodit; nöron; Ca^{2+} osilasyonları;

Abstract— Astrocytes are star-shaped glia cells and the most common cell type in the human brain with neurons. Astrocytes fulfill many functions in human brain. Providing support to the cells of the blood-brain barrier, balancing the extracellular ion concentration, supplying nutrients to the nerve tissue, and controlling the development of nerve cells are some of these tasks. In this study, the effects of calcium (Ca^{2+}) ion concentration oscillations occurring in astrocytes on the neuron firing dynamics are investigated. When the obtained results are examined, it is observed that the production rate of insole 1,4,5-triphosphate (IP3), which is an agent that triggers calcium release from the resources in astrocytes, and the degradation time of that within the cell are important effects on the spike production dynamics of the neuron in contact with astrocyte. It is determined that neurons without any stimulation continue to produce spikes through calcium oscillations in the astrocytes, at high IP3 production rates and longer IP3 degradation times.

Keywords — astrocyte, neuron, Ca^{2+} oscillations;

I. GİRİŞ

Beyinde sinyal transferini sağlayan iki önemli hücre tipi bulunmaktadır. Bunlar nöronlar (sinir hücreleri) ve glia

(yardımcı) hücrelerdir. Glia hücreleri arasında sayıca en çok bulunan yıldız şekilli astrodit hücreleridir. Glia hücreleri nöronlardan sayıca fazla olmasına rağmen 1990'lara kadar araştırmalara yeterince konu olmamıştır. Astrodit hücreleri ilk olarak beyin dokuları arasındaki alanı dolduran yapışkan bir madde olarak görüntülenmiştir. Yıllar boyunca, sadece nöronların sinyal iletiminde aktif olarak rol aldıkları, glia hücrelerinin ise bu işlemlerde pasif elemanlar oldukları kabul edilmiştir [1-3]. Ancak gelişen teknolojik imkânlarla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin çok daha fazla fonksiyona sahip oldukları kanıtlanmıştır [4]. Astroditler sinaptik boşluğu sarmış durumda bulunurlar ve nöronların aksiyon potansiyeli (spayk) üretimi sırasında sinaptik boşluğa saldıkları nörotransmitter (glutamate, Glu) maddeler astrodit hücre zarında bulunan metabotropik glutamate reseptörlerine (mGluRs) bağlanır. Bu reseptörler bir dizi kimyasal reaksiyonu tetikleyerek neticesinde inistol 1,4,5-triphosphate (IP3) üretimini sağlarlar. Üretilen bu IP3 astroditin endoplazmik retikulumunun (ER) zarında yer alan IP3 reseptörlerine (IP3Rs) IP3'ün bağlanmasıyla açılan bir çeşit Ca^{2+} kanalı bağlanarak ER' den kalsiyum (Ca^{2+}) salgılanmasını sağlar. IP3, Ca^{2+} sinyalleşmesini düzenleme ve iç kaynaklardan Ca^{2+} salınmasını sağlamada kilit rol oynayarak ikincil mesajcı gibi davranır. IP3 miktarının artması astroditlerde gözlenen $[Ca^{2+}]$ dalgalanmalarını oluşturur. Astroditin Ca^{2+} cevabı IP3 miktarına bağlı olarak salınımlı olabilir. Frekans kodlu bu sinyal Ca^{2+} dalgası olarak aynı astroditte yayılabilir. Ayrıca, boşluk kavşakları (gap junctions) aracılığı ile IP3'ün diğer astroditlere geçip burada Ca^{2+} salınmasını tetikleyerek diğer astroditlerde de $[Ca^{2+}]$ dalgalanmalarına sebep olabilir [5]. Hücre içinde Ca^{2+} miktarının artışı astroditin hücre dışına Glu, D-Serine, GABA ve TNF- α ve ATP gibi çeşitli kimyasalların salınmasına sebep olur. Astroditik kalsiyum miktarının yükselmesi sonucu salınan kimyasal ajanların başında Glu gelmektedir [3]. Glu uyarıcı (excitatory) nörotransmitterler grubundadır ve serebral gelişim, motor ve bilişsel fonksiyonlarda önemli rollere sahiptir. Ayrıca komşu nöronlara uyarıcı bir akım sinyali gönderebilir. Bu uyardıktan aynı sinaps veya aynı nöronun farklı sinapsları etkilenebilir. Böylelikle sinaptik iletim astroditten Glu salınması etkisiyle kuvvetlenerek ya da zayıflayarak astrodit tarafından düzenlenebilir [5]. Aynı zamanda astroditten bırakılan Glu postsinaptik nöronda iyonotropik NMDA

Biyomedikal Görüntü İşleme 2

12 Ekim 2017 - 17.15-18.45 - Salon B

reseptörlerine bağlanarak post-nöronda Ca^{2+} miktarının yükselmesine ve içe doğru depolarize edici akımların artmasına sebep olabilir [6]. Ancak, ER' den Ca^{2+} salınması işleminin süresi nöronda meydana gelen aksiyon potansiyeli oluşum süresinden oldukça uzundur. Diğer yandan astrositten nöron arasında meydana gelen bazı iletişim bozukluklarının (Epilepsi, Alzheimer, Parkinson, Huntington ve ALS (amiyotrofik lateral skleroz, ALS) gibi nöro-dejeneratif hastalıklara sebep olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur [7-13]. Yapılan bu çalışmada ise astrositten kaynaklı $[Ca^{2+}]$ dalgalanmalarının deterministik H-H nöronunun spayk üretme davranışı üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde astrositte meydana gelen kalsiyum dalgalanmalarının komşu nöronun spayk üretme dinamiklerini etkilediği gözlemlenmiştir.

II. MODEL VE METOD

Çalışmada nöronu modellemek için Hodgkin-Huxley (H-H) modeli kullanılmış olup nöron zar potansiyeli değişimi aşağıdaki gibi verilebilir [14]:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_l (V - V_l) + I_{ext} + I_{astro} \quad (1)$$

V hücre zar potansiyelini göstermektedir. Potasyum, sodyum ve kaçak iyonlara ait maksimum iletkenlikler sırasıyla, $g_K = 36 \text{ mS/cm}^2$ ve $g_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$, $g_l = 0.3 \text{ mS/cm}^2$ olarak verilebilir. $V_K = -12 \text{ mV}$, $V_{Na} = 115 \text{ mV}$, $V_l = 10.6 \text{ mV}$ değerleri dinlenme durumunda potasyum, sodyum ve kaçak iyonlarına ait potansiyel değerleridir. Zar kapasitesi $C = 1 \mu\text{F/cm}^2$ 'dir. $m^3 h$ açık durumdaki sodyum kanallarının oranını n^4 ise açık durumdaki potasyum kanallarının oranını temsil eder. I_{ext} nörona dışarıdan uygulanan uyartım akımı göstermektedir. İyon kanal kapı olasılıklarının zamanla değişimi aşağıda verilen 1.dereceden bir diferansiyel denklem ile ifade edilmektedir [15]:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1 - x) - \beta_x x, \quad x = m, n, h \quad (2)$$

Burada α_x ve β_x kapı değişkenlerine ait hız fonksiyonları olup hücre zar gerilimine bağlı olarak değişmektedir ve ayrıntılı ifadeleri Ref. [15]'te verilmiştir. Astrositten salınan Ca^{2+} etkisiyle oluşan I_{astro} astrositten nörona giden toplamsal akımı temsil eder. Nöron aksiyon potansiyel ürettiğinde, sinaptik astrosit Ca^{2+} sinyali üretir. Bu da astrositten Glu bırakılmasına yol açar. Salınan Glu aynı nöronun başka bir sinapsını geri besler. Bu geri besleme denklemde I_{astro} olarak verilmiştir. Bu akım (3) ve (4) ile modellenilebilir [14].

$$I_{astro} = 2.11\theta(\ln y) \ln y \quad (3)$$

$$y = [Ca^{2+}] - 196.69 \quad (4)$$

Burada, $\theta(x)$, x 'in Heaviside fonksiyonudur. Yukarıda verilen denklemler ile elde edilen akım değerleri deneysel olarak astrositlerin mikro adalarında temas eden nörondan deneysel olarak ölçülen akım değerleri [3] ile en iyi şekilde örtüşmektedir (Ref. [14]'da Fig.1). Literatürde astrositte hücre içi $[Ca^{2+}]$ dinamiklerini tanımlamak için birkaç model bulunmaktadır [16, 17]. Bu çalışmada H-H nöron modeline

astrositin etkisini dâhil etmek için Li-Rinzel modeli kullanılmıştır [16]. Hücre içindeki $[Ca^{2+}]$ miktarı (5) ve (9)'da verilen iki diferansiyel denklem ile ifade edilebilir [16, 17]:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -(J_{channel} + J_{pump} + J_{leak}) \quad (5)$$

$J_{channel}$, ER' den IP3R kanalları aracılığı ile hücre içi boşluğa akan Ca^{2+} miktarını; J_{pump} , hücre içi boşluğundan ER' ye pompalanan Ca^{2+} miktarını; J_{leak} ise ER' den hücre içine akan kaçak Ca^{2+} miktarını temsil eder. Bu akışlar için gerekli olan ifadeler Denklem (6-11)' de ve ilgili parametre değerleri ise Tablo 1' de verilmiştir.

$$J_{channel} = c_1 v_1 m_\infty^3 n_\infty^3 q^3 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (6)$$

$$J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]^2}{k_3^2 + [Ca^{2+}]^2} \quad (7)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (8)$$

$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q (1 - q) - \beta_q q \quad (9)$$

$$m_\infty = \frac{[IP3]}{[IP3] + d_1}, \quad n_\infty = \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + d_5} \quad (10)$$

$$\alpha_q = a_2 d_2 \frac{[IP3] + d_1}{[IP3] + d_3}, \quad \beta_q = a_2 [Ca^{2+}] \quad (11)$$

Burada q aktif hale gelen IP3Rs oranını temsil eder. Modelimizde asrositteki IP3 miktarı dinamik bir değişkendir. Nöron zar potansiyeli belirli bir eşik gerilimini aştığında astrositte IP3 üretimi başlar. Astrosit hücreleri içinde IP3 üretimi aşağıdaki gibi ifade edilebilir [14].

$$\frac{d[IP3]}{dt} = \frac{1}{\tau_{IP3}} ([IP3]^* - [IP3]) + r_{IP3} \theta(v - 50mV) \quad (12)$$

Li-Rinzel Modelinin Parametre Değerleri		
Parametreler	Değer	Birim
c_1	0.190	-
v_1	6	1/s
v_2	0.11	1/s
v_3	0.9	$\mu\text{M/s}$
k_3	0.06	μM
d_1	0.1	μM
d_2	1.050	μM
d_3	0.8	μM
d_5	0.08	μM
a_2	0.3	$1/\mu\text{Ms}$

Tablo 1. Li-Rinzel modelinin parametre değerleri

Burada $[IP3]^*$, IP3'ün denge konsantrasyon değeridir. Çalışmada ilgili parametreler için en son ölçülen değerler [18] kullanılmıştır. Burada $(\tau_{IP3})^{-1} = 0.00014 \text{ ms}^{-1}$ ve $[IP3]^* = 160 \text{ nM}$ olarak alınmıştır. r_{IP3} nöral aksiyon potansiyeline cevap olarak astrositte üretilen kuantal IP3 miktarını belirtir. Hücre içi IP3 üretimi aktif olan mGluRs sayısı ile orantılı olduğu için r_{IP3} astrosit zarındaki mGluRs yoğunluğu ile ilişkilidir. Böylelikle IP3'ün zamanla

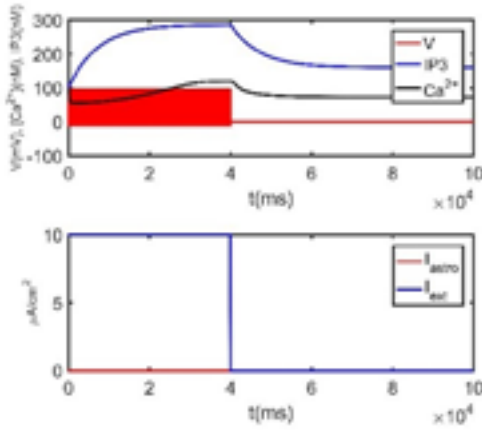
Biyomedikal Görüntü İşleme 2

12 Ekim 2017 - 17.15-18.45 - Salon B

değişimini gösteren denklem tamamen nöronun astrosite olan bağlantısını ifade eder. Çalışmada simülasyon sonuçları Matlab 2015a sürümünde elde edilmiştir.

III. SONUÇLAR

Bu çalışmada astrosit hücresinden kaynaklanan Ca^{2+} dalgalanmalarının Hodgkin-Huxley nöronun spayk üretme davranışı üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Benzetimlerde nöron $0-10 \mu A/cm^2$ arasında değişen DC bir akımla uyarılarak farklı IP_3 üretim oranı ($\tau_{IP_3} = 0.1-1 \mu M/s$) değerleri için, nöron zar potansiyeli (V), kalsiyum iyon konsantrasyonu ($[Ca^{2+}]$) değişimi ve üretilen IP_3 miktarı zamana bağlı olarak incelenmiştir. Astrositte $[Ca^{2+}]$ dalgalanmaları saniyeler içinde sönmüldüğünden kalsiyum dalgalanmalarını etkin hale getirebilmek için nöron başlangıçta 40 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A/cm^2$ lik bir eşik üstü akım ile uyarılmıştır. Bu uyartıma karşılık deterministik H-H nöronunun cevabı periyodik olarak üretilen spayk dizisidir. Daha sonra bu uyartım kesilerek astrositte meydana gelen kalsiyum konsantrasyon dalgalanmalarının nöronun spayk üretme aktivitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Şekil- 1'in üst panelinde $\tau_{IP_3} = 0.2 \mu M/s$ değeri için $[Ca^{2+}]$ değişimi, IP_3 üretim miktarı ve hücre zar gerilimi verilmiştir.



Şekil 1: $\tau_{IP_3} = 0.2 \mu M/s$ ve $\tau_{IP_3} = 0.000140 ms^{-1}$ için V , $[Ca^{2+}]$, IP_3 , I_{ext} , I_{astro} 'ın incelenmesi

İlk olarak nöronun eşik üstü uyartıma tepkisi olarak periyodik spayk ürettiği ve astrositte IP_3 üretiminin arttığı, ancak yeterince IP_3 üretilmediği için $[Ca^{2+}]$ dalgalanmalarının meydana gelmediği görülmektedir. Uyartımın kesilmesi ile birlikte (40s den sonra) IP_3 ve Ca^{2+} konsantrasyonları azalarak nöron spayk üretmeyi kesmiştir. Şekil-1'in alt panelinde ise I_{astro} akımının zamana bağlı değişimi görülmektedir. Astrositte yeterli $[Ca^{2+}]$ dalgalanması oluşmadığı için I_{astro} akımı meydana gelmemiştir. Şekil 2' de ise $\tau_{IP_3} = 0.6 \mu M/s$ değeri için $[Ca^{2+}]$ değişimi, IP_3 üretim miktarı ve hücre zar gerilimi zamana bağlı verilmiştir. Daha önceden olduğu gibi nöron 40s boyunca $I_{ext} = 10 \mu A/cm^2$ lik bir eşik üstü akım ile uyarılmış, astrositte kalsiyum dalgalanmalarının oluşması tetiklenmiştir. IP_3 üretim oranının artmasından dolayı

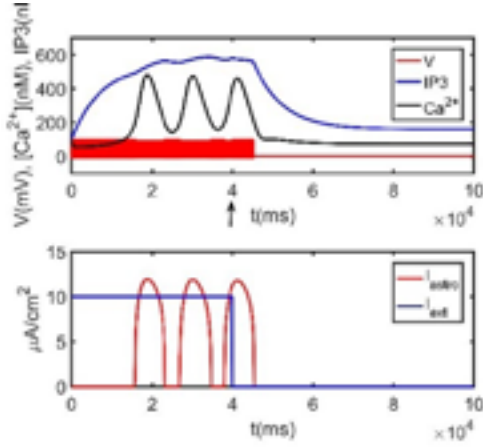
astrositte $[Ca^{2+}]$ dalgalanmaları meydana gelmiş olup bu etkiden nörona geri besleme olarak yansıyan I_{astro} akımı oluşmuştur. Nöron dış uyartım kesilinceye kadar (40 s boyunca) hem I_{ext} hem de I_{astro} nun etkisi altında ateşlemeye devam etmiş, 40.saniyede I_{ext} akımının kesilmesine rağmen astrositte devam eden yeterli $[Ca^{2+}]$ dalgalanmaları neticesinde bir süre daha spayk üretmeye devam etmiştir. Daha sonra ise IP_3 miktarının azalmasına bağlı olarak $[Ca^{2+}]$ osilasyonları sonlanmış ve I_{astro} akımı sıfırlanmıştır. Bu durumda herhangi bir uyartıma maruz kalmayan nöron dinlenme durumuna geçerek spayk üretmeyi durdurmuştur. Yapılan çalışmada daha sonra ise IP_3 üretim oranı daha da artırılarak $\tau_{IP_3} = 0.8 \mu M/s$ değeri için $[Ca^{2+}]$ değişimi, IP_3 üretim miktarı ve hücre zar geriliminin zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Bu incelemede diğer durumlardan farklı olarak nöron başlangıçta 20s boyunca $I_{ext} = 10 \mu A/cm^2$ lik akıma maruz bırakılmış 20. saniyenin sonunda $I_{ext} = 0$ yapılarak uyartım kesilmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde (Şekil-3), uyartımın kesilmesine rağmen nöronun spayk üretmeye devam ettiği gözlemlenmiştir. Bunun sebebi ise asrosit hücresinde yeterli miktarda IP_3 üretiminin sağlanması ve buna karşılık $[Ca^{2+}]$ osilasyonlarının yeterli seviyede olması söylenebilir. Astrosit tarafından üretilen IP_3 'ün hücre içerisindeki ortalama yaşam ömrü (modelde τ_{IP_3} ile temsil edilir) sistem dinamiklerinde astrositte üretilen IP_3 miktarını kontrol ettiği için önemli bir parametredir. Üretilen IP_3 hücre içerisinde yaklaşık 7-11 saniye aralığında kaldığı deneysel çalışmalar ile tespit edilmiştir [18]. Yapılan bu çalışmada son olarak τ_{IP_3} değişiminin $[Ca^{2+}]$ osilasyonlarına etkileri ele alınmıştır. $\tau_{IP_3} = 0.6 \mu M/s$ ve $\tau_{IP_3} = 0.0001 ms^{-1}$ seçilerek nöron daha önce olduğu gibi başlangıçta 40s boyunca $I_{ext} = 10 \mu A/cm^2$ lik akım ile uyarılmıştır. Uyartım 40. saniyede kesilerek $[Ca^{2+}]$ değişimi, IP_3 üretim miktarı ve hücre zar geriliminin zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde (Şekil-4) daha önceden ($\tau_{IP_3} = 0.000140$ iken) uyartım kesilmesinden sonra kısa bir süre daha spayk üreten nöron $\tau_{IP_3} = 0.0001 ms^{-1}$ seçilmesi durumunda uyartım kesilse bile spayk üretmeye devam etmiştir. Bu durum şöyle açıklanabilir: hücre içerisinde yıkım süresi uzayan IP_3 daha kolay birikerek astrositte kalsiyum dalgalanmalarını meydana getirebilecek düzeylere ulaşmıştır.

Temporal lob epilepsi hastalarında, epilepsinin meydana geldiği beyin bölümünde astrosit hücrelerinde aşırı mGluRs aktivasyonu gözlemlenmiştir [19, 20]. Aşırı mGluRs aktivitesi astrositte yüksek IP_3 miktarını tetiklemektedir ve dolayısıyla astrositte yüksek bir kalsiyum konsantrasyon dalgalanmasına sebep olmaktadır. Eğer astrositte IP_3 üretim oranı yeterince büyük olursa astrositle temas halinde olan nöron herhangi bir dış uyartıma maruz kalamasa bile spontan olarak ateşleme yapabilir. Dolayısıyla Epilepsi hastalarında görülen spontan ateşlemelerin bir kaynağının astrositlerde aşırı mGluRs aktivasyonu ve buna bağlı olarak ortaya çıkan

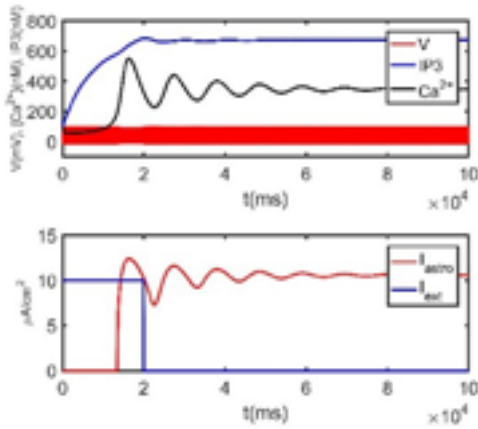
Biyomedikal Görüntü İşleme 2

12 Ekim 2017 - 17.15-18.45 - Salon B

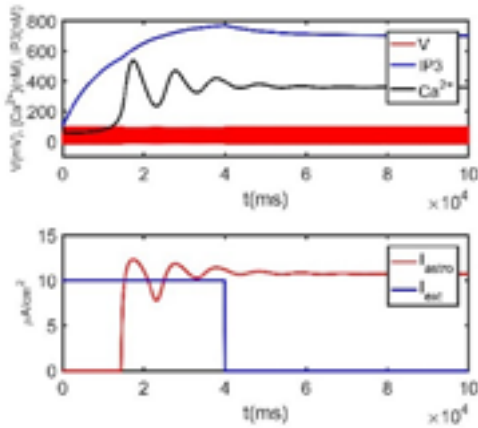
anormal kalsiyum konsantrasyon dalgalanmalarının olduğu söylenebilir.



Şekil 2: $\tau_{IP_3}=0.6 \mu M/s$ ve $\tau_{IP_3}=0.000140 \text{ ms}^{-1}$ için V , Ca^{2+} , IP_3 , I_{astro} 'nun değişimi.



Şekil 3: $\tau_{IP_3}=0.8 \mu M/s$ ve $\tau_{IP_3}=0.000140 \text{ ms}^{-1}$ için V , Ca^{2+} , IP_3 , I_{astro} 'nun değişimi.



Şekil 4: $\tau_{IP_3}=0.6 \mu M/s$ $\tau_{IP_3}=0.0001 \text{ ms}^{-1}$ için V , Ca^{2+} , IP_3 , I_{astro} 'nun değişimi.

KAYNAKÇA

- [1] Temburni, M.K., and M. H. Jacob."New function for glia in the brain", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98, 3631-3632, 2001.
- [2] Porter J.T. and McCarthy K.D., "Hippocampal astrocytes in situ respond to glutamate released from synaptic terminals", *J. Neurosci.* 16, 5073-5078, 1996.
- [3] Parpura V.,Haydon P., "hysiological astrocytic calcium levels stimulate glutamate release to modulate adjacent neurons", *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 8629-8634, 2000.
- [4] Bordey A. and H. Sontheimer, "Electrophysiological properties of human astrocytic tumor cells in situ: Enigma of striking glial cells", *J. Neurophysiol.* 79, 2782-2793, 1998.
- [5] Parpura V., "Glutamate mediated bi-directional signaling pathway between neurons and astrocytes", *Kluwer Academic Publishers*, 2004.
- [6] Liu, Q.S. Xu, Q., Arcuino, G., Kang, J., Nedergaard, M., "Astrocyte mediated activation of neural kinate receptors", *Poc. Of the Nat. Aca. Of Sci.* 101:3172-3177, 2004.
- [7] Rossi D, Volterra A., "Astrocytic dysfunction: insights on the role in neurodegeneration", *Brain Res. Bull.* 80(4-5):224-232, 2009.
- [8] Clement A.M., Nguyen M.D., Roberts E.A., Garcia M.L., Boillee S, Rule M et al. "Wildtype nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice", *Science* 302(5642):113-117, 2003.
- [9] Faideau M, Kim J, Cormier K, Gilmore R, Welch M, Auresan G et al. "In vivo expression of polyglutamine-expanded huntingtin by mouse striatal astrocytes impairs glutamate transport:a correlation with Huntington's disease subjects", *Hum. Mol. Genet.* 19(15):3053-3067, 2010.
- [10] Halliday G.M., Stevens C.H., "Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease", *Mov. Disord.* 26(1):6-17, 2011.
- [11] Maragakis N.J., Rothstein J.D., "Mechanisms of disease: astrocytes in neurodegenerative disease", *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2(12):679-689, 2006.
- [12] Salmina A.B., "Neuron-glia interactions as therapeutic targets in neurodegeneration". *J Alzheimers Dis.* 16(3):485-502, 2009.
- [13] Mallajosyula J.K, Kaur D, Chinta S.J., Rajagopalan S, Rane A, Nicholls D.G. et al. "MAO-B elevation in mouse brain astrocytes results in Parkinson's pathology", *PLoS One* 3(2):e1616, 2008.
- [14] Nadkarni, S., and Jung P., "Spontaneous oscillations of dressed neurons: a new mechanism for epilepsy?" *Phys. Rev. Lett.* 91:268101, 2003.
- [15] Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. "A quantative description of membrane current and Its application to conduction and excitation in nerve". *J Physiol*, Vol. 117:500-544, 1952.
- [16] Li Y., Rinzel J., "Equations of InsP3 receptor-mediated Ca oscillations derived from a detailed kinetic model:a Hodgkin-Huxley like formalism". *J.Theor.Biol.*, 166, 461-473, 1994.
- [17] Atri,A.,Ammundson,J.,Clapham,D.,Sneyd,J., "A single-pool model for intracellular calcium oscillations and waves in the *Xenopuslaevis* oocyte". *Biophys.J.*, 65: 1727-1739, 1993.
- [18] Wang S. S. H, Alousi A.A. and Thompson S.H., " The life of inositol 1,4,5-triphosphate in single cells". *J. Gen. Physiol.*, 105, 149-171, 1995.
- [19] Ulas, J., Satou, T., Kesslak, K. J., Cotman, C.W., and Balazs, R., "Expression of metabotropic glutamate receptor 5 is increased in astrocytes after kainate-induced epileptic seizures." *Glia*, 30, 352-361, 2000.
- [20] Aronica, E., Yankaya, B., Jansen, G., Leenstra, S., van Veelen, C.W.,Gorter, J.A., "Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy", *Neuropathol Appl. Neurobiol*, 27, 223-237, 2001.