

Санкт-Петербургский политехнический университет
Петра Великого
Физико-механический институт
Высшая школа прикладной математики и вычислительной физики

Научно исследовательская работа
на тему

**Улучшение диффузной модели кальциевого обмена в
дендритном шипике на основе эллиптической морфологии
геометрических компартментов**

Выполнил студент:
Липс Екатерина Константиновна
группа: 5040102/50201

Санкт-Петербург
2025

Ключевые слова: дендритный шипик; кальциевая динамика; кальциевая сигнализация; реакционно-диффузионное моделирование; диффузия в сложной геометрии; параметризуемая морфология; эллипсы и эллипсоиды; геометрическая аппроксимация; граничные потоки через мембранны; буферизация кальция; эндоплазматический ретикулум; рианодиновые рецепторы; связь «шипик–дендрит»; компартментные модели; стохастические модели; численные методы.

Аннотация: В статье рассматривается повышение точности моделирования кальциевой динамики в дендритном шипике за счёт замены упрощённой геометрии «сфера–цилиндр» на параметризуюмую морфологию, аппроксимируемую эллипсами и эллипсоидами. Предложена методология встраивания новой геометрии в реакционно-диффузионную постановку с граничными потоками через мембранны и расчётом сопоставимых метрик (пиковая концентрация, время спада, интегральный сигнал, связь «шипик–дендрит»). Выполнено сравнение компартментных, детерминированных и стохастических подходов с точки зрения геометрической чувствительности и вычислительной стоимости. Показано, что эллиптическая параметризация обеспечивает воспроизводимые серии экспериментов и снижает геометрически обусловленную систематическую ошибку.

Keywords: dendritic spine; calcium dynamics; calcium signaling; reaction–diffusion modeling; diffusion in complex geometries; parameterized morphology; ellipses and ellipsoids; geometric approximation; membrane boundary fluxes; calcium buffering; endoplasmic reticulum; ryanodine receptors; spine-to-dendrite coupling; compartmental models; stochastic models; numerical methods.

Abstract: The paper addresses improved accuracy in modeling calcium (Ca^{2+}) dynamics within dendritic spines by replacing the conventional sphere–cylinder idealization with a parameterized morphology approximated by ellipses and ellipsoids. We introduce a methodology for embedding this geometry into a reaction–diffusion framework with membrane boundary fluxes and for computing directly comparable readouts, including peak concentration, decay time, integrated signal, and spine-to-dendrite coupling. A comparative assessment of compartmental, deterministic, and stochastic formulations is performed in terms of geometric sensitivity and computational cost. The results indicate that ellipsoidal parameterization enables reproducible parameter sweeps and reduces geometry-induced systematic bias.

Введение

Кальциевая сигнализация в дендритных шипиках является одним из ключевых механизмов, связывающих электрическую активность с биохимическими каскадами синаптической пластиности. В силу малых характерных размеров шипика и выраженной компартментализации его головки и шейки, кальциевые транзиенты обладают ярко выраженной пространственно-временной структурой, а их форма определяется не только суммарными потоками через мембранные каналы и насосы, но и геометрией домена диффузии, распределением буферов и наличием внутриклеточных депо. Поэтому реакционно-диффузионные модели Ca^2 в шипике неизбежно опираются на морфологические предположения, которые в простейшем случае сводят шипик к сферической головке, соединённой с дендритом цилиндрической шейкой; именно такая геометрическая идеализация широко применяется в классических биофизических и математических описаниях динамики кальция и связанных вторичных мессенджеров.

Однако на уровне точной количественной реконструкции оказывается, что геометрические «детали» способны стать определяющим фактором режима обмена кальция между шипиком и дендритным стволом. В частности, пространственное расположение и морфологическая конфигурация эндоплазматического ретикулума в пределах шипика, а также присутствие каналов высвобождения кальция (например, рианодиновых рецепторов) могут качественно менять амплитуду, временные задержки и даже появление отсроченных компонентов сигнала при переносе Ca^2 от шипика к дендриту. Это демонстрируется в трёхмерных моделях, где подчёркнута важность именно «точного позиционирования» ER и связанных с ним механизмов для силы и тайминга spine-to-dendrite коммуникации. [1]

В этой связи становится актуальной задача промежуточного уровня сложности: перейти от сверхупрощённой геометрии «шар + цилиндр» к более реалистичному, но всё ещё параметризуемому и вычислительно управляемому описанию формы шипика и его внутренних компартментов. Практически важным компромиссом здесь является аппроксимация сложных «сосудов/компартментов» набором эллипсов или эллипсоидов, способных воспроизводить асимметрию поперечных сечений, эксцентризитет головки и плавные изменения кривизны по длине шейки без необходимости перехода к полностью произвольной реконструкции.

Цель данной работы состоит в том, чтобы повысить точность математического описания кальциевой динамики в дендритном шипике за счёт замены упрощённой геометрии «шар + цилиндр» (головка и шейка шипика как идеализированные тела) на более реалистичное представление сложного «сосуда/компартмента», аппроксимируемого набором эллипсов или эллипсоидов. В рамках этой цели предполагается сформулировать диффузионно-реакционную постановку для сложной морфологии, определить корректные граничные условия для обмена Ca^2 через мембранные и внутриклеточные депо, а также разработать вычислительную схему, позволяющую сравнимо по стоимости расчёта, но существенно точнее по геометрии воспроизводить пространственно-временные профили кальция и связанную с ними «спайн-к-дендриту» коммуникацию.

Задачи исследования логически вытекают из цели и включают формализацию геометрического перехода от сферо-цилиндрической модели к эллиптической (в том числе описание параметров, соответствующих наблюдаемым морфометрическим вариациям шейки и головки), анализ того, какие характеристики кальциевых транзиентов чувствительны к локальной кривизне и поперечному сечению, и построение процедуры валидации на основе сценариев, аналогичных тем, что используются в современных 3D-моделях кальциевой сигнализации в шипике. В качестве содержательного ориентира берётся линия работ, где показано, что тонкие морфологические детали и пространственное позиционирование внутриклеточных структур (например, ER со специфическими каналами высвобождения) способны переключать режимы «шипик – дендрит», влиять на амплитуду и задержки сигналов и даже порождать отсроченные волны/reverberation при определённых конфигурациях.

Актуальность исследования определяется тем, что кальциевая сигнализация в дендритных шипиках является пространственно-локальным и геометрически чувствительным процессом: даже при одинаковом «входе» Ca^2 через мембрану различия в форме шейки, эксцентризите головки и локальной площади мембранных участков меняют эффективные диффузионные сопротивления, объёмные соотношения и баланс между буферизацией, оттоком и внутриклеточным высвобождением. Упрощение шипика до шара и цилиндра удобно для аналитики и быстрых расчётов, однако оно скрывает вариативность реальных форм и тем самым ограничивает переносимость параметров модели между морфологически разными шипиками и условиями пластиности. В работах, использующих 3D-генерацию геометрии и пространственное моделирование Ca^2 -обмена, уже продемонстрировано, что точность позиционирования и морфологии внутриклеточных депо (в частности, ER с RyR) существенно влияет на силу и

тайминг spine-to-dendrite сигналов, а значит геометрия является не второстепенной деталью, а частью механизма.

Целевая аудитория данной работы включает исследователей нейробиологии и нейрофизиологии с фокусом на синаптическую пластичность, специалистов по вычислительной нейронауке и математическому моделированию, а также разработчиков биофизических симуляторов, которым важны компромиссы между биологической реалистичностью, численной устойчивостью и вычислительной стоимостью. Дополнительно работа ориентирована на тех, кто разрабатывает или использует модели реакционно-диффузионных процессов в сложных доменах и заинтересован в параметризации морфологии на базе компактного набора геометрических примитивов, пригодных для систематических численных экспериментов.

Ключевая гипотеза исследования состоит в том, что переход к эллиптической аппроксимации компартментов шипика и связанных с ним внутриклеточных структур позволит уменьшить систематическую ошибку, возникающую из-за неверной оценки локальных объёмов, площадей мембран и диффузионных «узких мест», и тем самым улучшит предсказание как пиковых значений $[Ca^2]$, так и временных характеристик (включая задержки и длительность хвоста транзиента) в области шейки и на границе со стволом дендрита. Предполагаемый результат заключается в получении математической и вычислительной постановки, где морфология задаётся набором параметров эллипсов/эллипсоидов, позволяющих, с одной стороны, приближать реальные формы без чрезмерного усложнения сетки, а с другой стороны, воспроизводить чувствительность кальциевых сценариев к геометрическим перестройкам, аналогичную выявленной в 3D-моделях влияния позиционирования и формы ER на spine-to-dendrite Ca^2 -коммуникацию.

Существующие методы моделирования кальциевого обмена в дендритном шипике

Компартментные и квазизотропные модели: от «сферы и цилиндра» к эффективным параметрам обмена

Исторически одним из наиболее распространённых подходов к описанию кальциевой динамики в дендритных шипиках являются редуцированные компартментные модели, в которых головка шипика аппроксимируется шаром, а шейка — цилиндром, а пространственная неоднородность учитывается через эффективные сопротивления, времена релаксации и коэффициенты связи «шипик–дендрит». Такая идеализация согласуется с интуитивной трактовкой шейки как диффузионного «бутылочного горлышка» и позволяет в явном виде выразить роль геометрических параметров в обмене Ca^2 между головкой и дендритным стволом. Экспериментальные работы, напрямую измерявшие степень компартментализации и связь между головкой и стволом, показали, что геометрия шейки существенно влияет на перенос сигналов и диффузионный обмен, что легло в основу многих упрощённых описаний [9], а также позднее было подтверждено в контексте регулируемой проницаемости/диффузии через шейку [10] и геометрически обусловленной NMDA-зависимой кальциевой сигнализации [13]. Теоретико-экспериментальные исследования, связывающие форму шипика и наблюдаемые кальциевые транзиенты, закрешили тезис о том, что геометрия может выступать не вторичным фактором, а параметром управления режимом динамики [5], [12].

Сильной стороной таких моделей является их проверяемость и интерпретируемость: параметры можно сопоставлять с измеряемыми длиной и радиусом шейки, объёмом головки, площадью мембранны, а также с эффективными скоростями откачки и буферизации. Ограничение проявляется при попытке перейти к более сложной морфологии без потери строгости: аппроксимация «шар + цилиндр» автоматически предполагает осевую симметрию, постоянство поперечного сечения шейки, однородность кривизны и упрощённую метрику расстояний в домене диффузии. В результате такие схемы могут систематически ошибаться в оценке соотношений «объём–поверхность» и локального распределения диффузионных потоков, если реальная форма шипика отклоняется от цилиндрической, имеет эксцентриситет или меняющийся по длине радиус, что критично именно для задач, где морфология является центральным объектом улучшения.

Детерминированные реакционно-диффузионные модели: PDE-постановки и геометрия как часть механизма

Следующий уровень детализации задаётся реакционно-диффузионными моделями, в которых концентрация Ca^2 описывается уравнениями диффузии с реакционными членами, отвечающими буферизации,

связыванию, откачке насосами и притоку через каналы. В таких постановках геометрия задаёт сам домен уравнений и граничные условия потоков на мембранах, а потому становится формальным элементом модели. Работы, специально посвящённые кальциевой динамике в шипике в рамках реакционно-диффузионного описания, показывают, что даже при относительно «простых» механизмах транспорта и буферизации пространственное распределение и время выхода на квазистационарный режим зависят от морфологии и от наличия диффузионных барьеров [6], [17]. Важным теоретическим инструментом для понимания роли узких горлышек и локальных «окон» обмена выступает теория узкого выхода (narrow escape), позволяющая количественно оценивать времена достижения/утечки к малым поглощающим/пропускающим участкам и связывать их с геометрическими характеристиками домена [16]. Перенос этих идей на нейрональные микродомены позволил формализовать «барьеры диффузии» и оценивать распространение кальция после синаптических входов с учётом геометрически обусловленных ограничений [14], а также анализировать быстрые транзиенты с позиции статистики редких событий в микрообъёмах, где геометрия определяет вероятности экстремальных всплесков и характерные времена [15].

Детерминированные PDE-модели в простых геометриях цепны тем, что допускают полуаналитические оценки и чувствительностный анализ: можно проследить, как изменение длины шейки или площади мембранных переносит систему между режимами «локального удержания» и «утечки в дендрит». Однако при переходе к целевому улучшению геометрии возникает практический изъян: аналитическая управляемость, характерная для сферы и цилиндра, резко теряется при усложнении формы. Это приводит к необходимости численных методов на сетках и, как следствие, к вопросу о том, насколько выигрыши точности от более реалистичной морфологии оправдывают рост вычислительных затрат и усложнение параметрической идентификации.

Модели с явной трёхмерной морфологией и внутриклеточными депо: роль ER и RyR

Современная линия исследований показывает, что детализированная морфология важна не только «снаружи» (форма шипика), но и «внутри» — через присутствие и конфигурацию аппарата шипика и эндоплазматического ретикулума, которые добавляют пространственно локализованные источники/-стоки Ca^2 . В моделировании, ориентированном на spine-to-dendrite коммуникацию, было продемонстрировано, что точное позиционирование ER, содержащего рианодиновые рецепторы, существенно влияет на характер передачи кальциевого сигнала от головки шипика к дендриту, формируя чувствительность результата к пространственным отношениям между мембранными и каналами [1]. Развитие этой тематики в моделях, включающих аппарат шипика, приводит к выявлению порогоподобных, «всё-или-ничего» режимов коммуникации между головкой и дендритом, где топология и геометрия внутренних компартментов выступают переключателем режимов [2]. Аналогичный вывод, но в более обобщённой форме, сформулирован в работах, связывающих геометрию шипика и организацию аппарата шипика с пространственно-временной структурой кальциевой динамики: не только объём и длина шейки, но и организация внутренних мембран может менять профиль транзиента [3].

Методологически такие модели демонстрируют ключевой для рассматриваемой НИР тезис: морфология является не «оформлением» уравнений, а параметром механизма, и потому улучшение геометрического описания имеет прямой путь к улучшению предсказаний. Одновременно они поднимают вопрос о масштабируемости: высокореалистичные 3D-постановки нередко требуют сложной сетки, малых шагов интегрирования и аккуратного задания потоков на множестве границ, что осложняет систематическое варьирование морфологии и проведение серий вычислительных экспериментов. Для задачи замены «шара и цилиндра» на эллиптические аппроксимации принципиально важно удержать именно эту систематичность: новая геометрия должна быть достаточно гибкой, чтобы отражать реалистичные вариации, и достаточно параметризуемой, чтобы оставаться удобной для анализа и идентификации.

Стохастические пространственные модели: когда дискретность молекул становится существенной

В микрообъёмах дендритного шипика число молекул кальция и буферов в отдельные моменты времени может быть невелико, а значит, флуктуации становятся частью наблюдаемой динамики. Это мотивирует использование стохастических моделей, где реакции задаются вероятностно, а перенос реализуется либо как стохастическая реакционно-диффузия на сетке, либо как частицевые/агентные методы. Фундаментом для стохастического описания реакций выступает алгоритм Гиллеспи, дающий точную динамику для хорошо перемешанных систем [25], однако для пространственных задач требуется дополнение

диффузией и взаимодействием с границами. Работы по стохастическому реакционно-диффузионному моделированию в трёхмерных шпиках показывают, что 3D-геометрия и стохастика совместно определяют распределения амплитуд и временные характеристики, а потому стохастический подход может быть принципиально важен для корректного воспроизведения вариабельности и редких событий [4].

Для практики моделирования выделяются два доминирующих вычислительных класса. Первый класс — это сеточные методы стохастической реакционно-диффузии, где домен разбивается на тетраэдры/воксели, а реакции и диффузионные прыжки происходят как события; их эффективность и точность для реалистичных морфологий отражены в работах о STEPS как о платформе для таких симуляций [18], а также в развитии параллельных вариантов и алгоритмов расщепления операторов на тетраэдральных сетках, критичных для устойчивости и масштабируемости расчётов [19], [20]. Второй класс — частицевые методы, где молекулы моделируются как дифундирующие частицы с реакциями при столкновениях; такие подходы детально представлены для Smoldyn, ориентированного на пространственно разрешённые стохастические симуляции [22], [23], а также для быстрых Монте-Карло методов реакции-диффузии на поверхностях и в объёме, применимых к биологическим системам [24].

Сравнение стохастического и детерминированного подходов в контексте геометрического усложнения выявляет ключевой компромисс. Детерминированные PDE-модели лучше подходят для систематического анализа чувствительности и для идентификации параметров при фиксированной кинетике, тогда как стохастические модели естественнее описывают вариабельность и режимы, зависящие от малых чисел молекул. При переходе к эллиптическим «сосудам» оба класса методов выигрывают от параметрически задаваемой гладкой геометрии: сеточным методам проще генерировать качественную тетраэдриализацию гладких поверхностей, а частицевым методам проще реализовать отражение/поглощение на аналитически заданной границе. В то же время стохастические методы более чувствительны к деталям граничных условий и локальных поверхностных реакций, поскольку именно на границах реализуются ключевые потоки через каналы и насосы; следовательно, усложнение геометрии повышает требования к точности реализации мембранных процессов.

Платформы и вычислительные реализации: воспроизводимость, масштабируемость и цена геометрии

С прикладной точки зрения выбор метода часто определяется тем, какая программная среда поддерживает нужный тип геометрии, кинетики и масштаба расчётов. Для задач нейронного моделирования важным является наличие реакционно-диффузионного модуля в NEURON, позволяющего совмещать электрические модели с химическими процессами и тем самым обеспечивать связку «электрофизиология–биохимия» в единой постановке [21]. Для стохастической пространственной реакционно-диффузии в реалистичных морфологиях широко используется STEPS, где акцент сделан на корректности стохастической постановки на тетраэдральных сетках и на производительности, включая параллельные реализации и численно аккуратные схемы расщепления [18], [19], [20]. Для частицового уровня полезны Smoldyn-подобные подходы, обеспечивающие пространственную детализацию на уровне отдельных молекул и точную работу с реакциями и диффузией в сложных доменах [22], [23]. Наконец, методы быстрых Монте-Карло симуляций реакционно-диффузионных систем дают мост между строгой физической корректностью и вычислительной эффективностью, особенно когда важны поверхности и мембранные процессы [24].

Сравнительный анализ этих реализаций в свете задачи замены «шара и цилиндра» на эллиптическую морфологию показывает, что главным ограничением становится не только точность численного решения, но и управляемость геометрии как параметра. Если геометрия задаётся как произвольная реконструкция, то серия экспериментов по морфологическому сканированию затрудняется: меняется сетка, меняются численные ошибки и стоимость расчёта, усложняется сопоставимость. Напротив, если геометрия задаётся параметрически (например, эллипсами/эллипсоидами с контролируемым эксцентриситетом, плавными переходами по длине и заранее определяемыми площадями мембранных областей), то обеспечивается воспроизводимость и возможность строгого сравнения сценариев при фиксированной кинетике. Это соответствует общей логике работ, демонстрирующих чувствительность результатов к геометрии и позиционированию внутриклеточных структур: именно контролируемое варьирование морфологии необходимо, чтобы отделить «эффект формы» от «эффекта параметров реакции» [1], [2], [3].

Сравнение методов с точки зрения задачи морфологического усложнения

В контексте перехода от модели «шар + цилиндр» к модели «эллипсы/эллипсоиды» ключевым является вопрос о том, какие аспекты кальциевой динамики должны быть воспроизведены точнее и какой метод даёт наилучшее соотношение точности, стоимости и интерпретируемости. Компартментные модели сильны тем, что дают прямую интерпретацию связи между морфологией и временем/силой spine-to-dendrite обмена, согласующуюся с экспериментальными наблюдениями компартментализации и ролью шейки [9], [10], [13]. Их слабость — в геометрическом «слепом пятне»: они плохо различают формы, имеющие одинаковые объёмы, но разные эксцентризитеты и распределения кривизны, а именно эти различия и ожидаются при замене цилиндрической шейки на эллиптическую или переменно-эллиптическую.

Детерминированные PDE-модели обеспечивают строгий учёт геометрии домена и позволяют систематически исследовать влияние диффузионных барьеров и узких выходов, опираясь как на специализированные постановки для шипиков, так и на общие результаты теории узкого выхода [6], [16], [17]. Варианты таких моделей особенно подходят для построения «моста» между эллиптической параметризацией и эффективными характеристиками обмена, поскольку позволяют вычислять, как изменяются времена релаксации и потоки на границах при изменении эксцентризитета и площади мембранных участков. Их слабость проявляется при включении внутриклеточных депо и мембранных микродоменов: число границ и неоднородностей растёт, и стоимость точного 3D-решения может стать высокой, особенно если требуется серия прогонов для подбора параметров.

Стохастические пространственные модели выигрывают, когда интерес представляет вариабельность транзиентов, редкие события и режимы, где малое число молекул меняет наблюдаемую динамику, что подчёркивается как в исследованиях 3D-шипов, так и в работах, анализирующих быстрые транзиенты и экстремальные статистические эффекты [4], [15]. Для морфологического улучшения они привлекательны тем, что эллиптическая граница может быть задана аналитически и тем самым снизить артефакты, возникающие при грубой полигональной аппроксимации поверхностей. Однако цена — повышенная вычислительная сложность и чувствительность к реализации граничных условий, особенно в присутствии мембранных каналов/насосов и внутренних мембран ER, где именно точность «геометрия + граница» определяет результат [1], [2].

Наконец, трёхмерные модели с явной организацией аппарата шипика и ER, включая RyR-зависимые механизмы, демонстрируют, что морфология и позиционирование внутренних структур могут формировать пороговые режимы и менять характер spine-to-dendrite коммуникации [1], [2], а также показывают, что организация аппарата шипика управляет пространственно-временной картиной Ca^2 [3]. В этой группе подходов переход к эллиптической параметризации представляется особенно перспективным: она может сохранить ключевую геометрическую реалистичность, необходимую для воспроизведения эффектов позиционирования, и при этом обеспечить контролируемость и сопоставимость серии экспериментов, что трудно достижимо при использовании только произвольных реконструкций.

В итоге существующие методы образуют непрерывный спектр: от редуцированных моделей с высокой интерпретируемостью, но ограниченной геометрической выразительностью, до детализированных 3D-постановок, в которых геометрия доминирует над редукцией, но растёт вычислительная стоимость. Для задачи замены «шара и цилиндра» на «эллипсы/эллипсоиды» методологически наиболее оправданной выглядит стратегия, в которой эллиптическая геометрия встраивается в реакционно-диффузионную постановку как параметрически управляемый домен, а затем проверяется на сценариях, чувствительных к обмену через шейку и к позиционированию внутриклеточных депо, уже показавших свою принципиальную значимость для spine-to-dendrite динамики [1], [2], [14], [16]. Эта постановка оставляет открытым выбор детерминированного или стохастического решателя, но фиксирует ключевое требование: геометрия должна стать проверяемым и варьируемым фактором модели, а не разовой реконструкцией, что соответствует как классическим экспериментальным выводам о роли шейки [9], [10], [13], так и современным 3D-результатам о роли внутренней организации шипика [1], [2], [3].

Заключение

В рамках выполненной научно-исследовательской работы была рассмотрена задача повышения точности моделирования кальциевого обмена в дендритном шипике за счёт улучшения геометрического описания домена диффузии. Показано, что традиционная идеализация морфологии шипика в виде «шар + цилиндр», хотя и удобна для интерпретации и быстрого расчёта, принципиально ограничивает

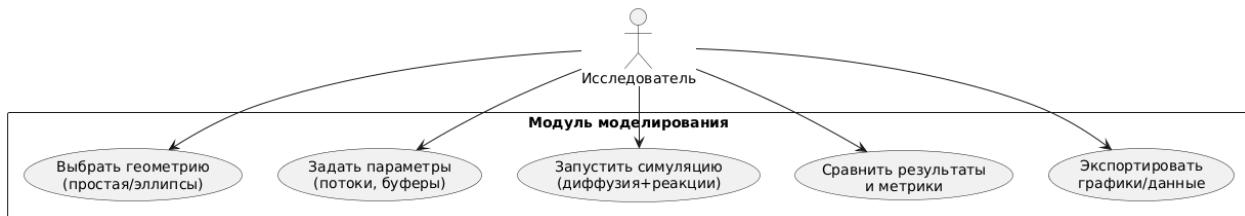


Рис. 1: Диаграмма вариантов использования системы

воспроизводимость пространственно-временных профилей Ca^2 в тех режимах, где результат чувствителен к локальной кривизне, асимметрии поперечного сечения, отношениям «объём–поверхность» и диффузионным «узким местам» шейки. В этой связи ключевым итогом работы стало обоснование необходимости перехода к более реалистичной, но при этом параметризуемой морфологии, позволяющей контролируемо варьировать форму и строго сравнивать сценарии при фиксированной кинетике и условиях стимуляции.

В ходе обзора литературы и анализа существующих подходов были систематизированы классы моделей, применяемых для описания кальциевой динамики в шипиках. Компартментные модели продемонстрировали высокую интерпретируемость и удобство для связи геометрических параметров с эффективными характеристиками обмена, однако выявлено их геометрическое «слепое пятно» при описании эксцентричности и неоднородностей формы, что критично для задач морфологического уточнения. Детерминированные реакционно-диффузионные постановки на базе PDE обеспечивают строгий учёт геометрии домена и граничных потоков, предоставляя инструменты для чувствительностного анализа и формализации роли узких выходов и барьеров диффузии, но требуют аккуратного баланса между детализацией и вычислительной стоимостью при усложнении формы. Стохастические пространственные модели, в свою очередь, оказываются особенно значимыми в микрообъёмах шипика, где дискретность числа молекул и флуктуации могут менять характеристики транзиентов, однако предъявляют повышенные требования к корректности реализации граничных условий и к качеству геометрического представления мембранных поверхностей. Сравнение этих подходов позволило сформулировать методологический вывод о том, что улучшение морфологии является «универсальным усилителем» точности, повышая корректность как редуцированных, так и пространственных моделей, при условии сохранения сопоставимости сценариев и единых метрик оценки.

На основе проведённого анализа была сформулирована и обоснована предлагаемая математическая стратегия улучшения: замена простого «сосуда» (головка/шейка в виде сферы и цилиндра) на сложный компартмент, аппроксимируемый набором эллипсов/эллипсоидов. Такая параметризация позволяет воспроизводить асимметрию, переменную толщину шейки и плавные геометрические переходы, оставаясь при этом достаточно компактной для систематических численных экспериментов и идентификации параметров. Принципиально важным результатом работы является формализация того, что в реакционно-диффузионной постановке геометрия должна рассматриваться не как второстепенный элемент визуализации, а как часть механизма, влияющая на времена релаксации, интенсивность утечки в дендрит и характер пространственных градиентов, а также определяющая чувствительность модели к расположению мембранных процессов и внутриклеточных депо.

Практическая часть исследования была дополнена разработкой демонстрационного стенда (демо-стенда), предназначенного для наглядного представления результатов данной работы в формате одностороннего лендинга-портфолио. Демо-стенд включает структурированное изложение названия и содержания работы, цели и задач, обоснование актуальности, подборку наиболее релевантных исследований, описание проблемы и существующих методов её решения и сводный анализ сравнения подходов.

Данная работа подтверждает исходную гипотезу о том, что параметризуемая эллиптическая морфология способна уменьшить систематические погрешности, возникающие при сферо-цилиндрической идеализации, и тем самым повысить точность моделирования обмена Ca^2 между головкой шипика и дендритом. Концептуальная ценность результата состоит в предложении «среднего» уровня сложности между грубой редукцией и полной 3D-реконструкцией: эллипсоидная аппроксимация сохраняет управляемость параметров и сравнимость серий экспериментов, одновременно расширяя геометрическую выразительность модели. Практическая ценность заключается в готовности подхода к внедрению в программный конвейер реакционно-диффузионных симуляций и в наличии демонстрационного стенда, который фиксирует архитектуру решения, ключевые блоки анализа и точки для дальнейшего расширения — включая последующее уточнение внутренних компартментов, протоколы валидации на

экспериментальных профилях и систематический чувствительностный анализ влияния морфологии на кальциевую динамику.

Список литературы

1. Breit M., Kessler M., Stepniewski M., Vlachos A., Queisser G. Spine-to-Dendrite Calcium Modeling Discloses Relevance for Precise Positioning of Ryanodine Receptor-Containing Spine Endoplasmic Reticulum // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – Art. 15624. – DOI: 10.1038/s41598-018-33343-9.
2. Rosado J., Bui V.-D., Haas C. A., Beck J., Queisser G. et al. Calcium modeling of spine apparatus-containing human dendritic spines demonstrates an “all-or-nothing” communication switch between the spine head and dendrite // *PLOS Computational Biology*. – 2022. – Vol. 18, No. 4. – Art. e1010069. – DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010069.
3. Bell M. K., Bartol T. M., Sejnowski T. J., Rangamani P. Dendritic spine geometry and spine apparatus organization govern the spatiotemporal dynamics of calcium // *Journal of General Physiology*. – 2019. – Vol. 151, No. 8. – P. 1017–1026. – DOI: 10.1085/jgp.201812261.
4. Friedhoff P., Brown A. M., Hellgren Kotaleski J., Mäki-Marttunen T. Stochastic reaction-diffusion modeling of calcium dynamics in 3D dendritic spines of Purkinje cells // *Biophysical Journal*. – 2021. – Vol. 120, No. 21. – P. 4763–4778. – DOI: 10.1016/j.bpj.2021.03.027.
5. Volfovsky N., Parnas H., Segal M., Korkotian E. Geometry of dendritic spines affects calcium dynamics in hippocampal neurons: theory and experiments // *Journal of Neurophysiology*. – 1999. – Vol. 82, No. 1. – P. 450–462. – DOI: 10.1152/jn.1999.82.1.450.
6. Holcman D., Schuss Z., Korkotian E. Calcium dynamics in dendritic spines and spine motility // *Biophysical Journal*. – 2004. – Vol. 87, No. 1. – P. 81–91. – DOI: 10.1529/biophysj.103.035972.
7. Holcman D., Korkotian E., Segal M. Calcium dynamics in dendritic spines, modeling and experiments // *Cell Calcium*. – 2005. – Vol. 37, No. 5. – P. 467–475. – DOI: 10.1016/j.ceca.2005.01.015.
8. Korkotian E., Holcman D., Segal M. Dynamic regulation of spine–dendrite coupling in cultured hippocampal neurons // *European Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 20, No. 10. – P. 2649–2663. – DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03691.x.
9. Svoboda K., Tank D. W., Denk W. Direct measurement of coupling between dendritic spines and shafts // *Science*. – 1996. – Vol. 272, No. 5262. – P. 716–719. – DOI: 10.1126/science.272.5262.716.
10. Bloodgood B. L., Sabatini B. L. Neuronal activity regulates diffusion across the neck of dendritic spines // *Science*. – 2005. – Vol. 310, No. 5749. – P. 866–869. – DOI: 10.1126/science.1114816.
11. Sabatini B. L., Oertner T. G., Svoboda K. The life cycle of Ca(2+) ions in dendritic spines // *Neuron*. – 2002. – Vol. 33, No. 3. – P. 439–452. – DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00573-1.
12. Holthoff K., Tsay D., Yuste R. Calcium dynamics of spines depend on their dendritic location // *Neuron*. – 2002. – Vol. 33, No. 3. – P. 425–437. – DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00576-7.
13. Noguchi J., Matsuzaki M., Ellis-Davies G. C. R., Kasai H. Spine-neck geometry determines NMDA receptor-dependent Ca2+ signaling in dendrites // *Neuron*. – 2005. – Vol. 46, No. 4. – P. 609–622. – DOI: 10.1016/j.neuron.2005.03.015.
14. Biess A., Korkotian E., Holcman D. Barriers to Diffusion in Dendrites and Estimation of Calcium Spread Following Synaptic Inputs // *PLOS Computational Biology*. – 2011. – Vol. 7, No. 10. – Art. e1002182. – DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002182.
15. Basnayake K., Mazaud D., Bemelmans A., Rouach N., Korkotian E., Holcman D. Fast calcium transients in dendritic spines driven by extreme statistics // *PLOS Biology*. – 2019. – Vol. 17, No. 6. – Art. e2006202. – DOI: 10.1371/journal.pbio.2006202.
16. Schuss Z., Singer A., Holcman D. The narrow escape problem for diffusion in cellular microdomains // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – Vol. 104, No. 41. – P. 16098–16103. – DOI: 10.1073/pnas.0706599104.

17. Holcman D., Schuss Z. Modeling calcium dynamics in dendritic spines // SIAM Journal on Applied Mathematics. – 2005. – Vol. 65, No. 3. – P. 1006–1026. – DOI: 10.1137/S003613990342894X.
18. Hepburn I., Chen W., Wils S., De Schutter E. STEPS: efficient simulation of stochastic reaction–diffusion models in realistic morphologies // BMC Systems Biology. – 2012. – Vol. 6. – Art. 36. – DOI: 10.1186/1752-0509-6-36.
19. Chen W., De Schutter E. Parallel STEPS: Large Scale Stochastic Spatial Reaction-Diffusion Simulation with High Performance Computers // Frontiers in Neuroinformatics. – 2017. – Vol. 11. – Art. 13. – DOI: 10.3389/fninf.2017.00013.
20. Hepburn I., Chen W., De Schutter E. Accurate reaction-diffusion operator splitting on tetrahedral meshes for parallel stochastic molecular simulations // The Journal of Chemical Physics. – 2016. – Vol. 145, No. 5. – Art. 054118. – DOI: 10.1063/1.4960034.
21. McDougal R. A., Hines M. L., Lytton W. W. Reaction-diffusion in the NEURON simulator // Frontiers in Neuroinformatics. – 2013. – Vol. 7. – Art. 28. – DOI: 10.3389/fninf.2013.00028.
22. Andrews S. S., Bray D. Stochastic simulation of chemical reactions with spatial resolution and single molecule detail // Physical Biology. – 2004. – Vol. 1, No. 3. – P. 137–151. – DOI: 10.1088/1478-3967/1/3/001.
23. Andrews S. S., Addy N. J., Brent R., Arkin A. P. Detailed Simulations of Cell Biology with Smoldyn 2.1 // PLOS Computational Biology. – 2010. – Vol. 6, No. 3. – Art. e1000705. – DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000705.
24. Kerr R. A., Bartol T. M., Kaminsky B., Dittrich M., Chang J. C. J., Baden S., Sejnowski T. J., Stiles J. R. Fast Monte Carlo Simulation Methods for Biological Reaction-Diffusion Systems in Solution and on Surfaces // SIAM Journal on Scientific Computing. – 2008. – Vol. 30, No. 6. – P. 3126–3149. – DOI: 10.1137/070692017.
25. Gillespie D. T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions // The Journal of Physical Chemistry. – 1977. – Vol. 81, No. 25. – P. 2340–2361. – DOI: 10.1021/j100540a008.