

Análise sobre o Impacto de Topologias de Astrócitos em um Sistema de Comunicação Molecular baseado em Sinalização de Ca^{2+}

Walisson da S. Soares, Carlos Danilo M. Regis, Michael Taynnan Barros

Resumo—No corpo humano há uma grande variedade de sistemas de comunicações moleculares. Um tipo particular de comunicação molecular é baseada na sinalização de cálcio (Ca^{2+}), que consiste em um processo de comunicação que difunde e propaga íons entre as células de um tecido. A sinalização de Ca^{2+} ocorre em diferentes células, dentre elas, o astrócito, que está presente no sistema nervoso central. Dessa forma, esse sistema de comunicação molecular consiste em astrócitos que são conectados entre si por meio de junções comunicantes, podendo ser modelados como uma rede que possui diferentes topologias de acoplamento. Portanto, no presente trabalho, foi realizada uma análise do ganho do canal de comunicação para três topologias de redes: Grau Regular, Raio de Ligação e Atalho. A topologia de Atalho apresentou um ganho seis vezes maior, aproximadamente, em comparação às outras topologias. Essa análise do comportamento da comunicação fornece informações úteis para o projeto de nanoredes que sejam capazes de atuar, em nível molecular, introduzindo nelas o desempenho de comunicação intercelular mais adequado.

Palavras-Chave—Comunicação Molecular, Sinalização de Ca^{2+} , Topologias de Redes, Nanoredes.

Abstract—In the human body there is a wide variety of molecular communications systems. A particular type of molecular communication is based on calcium (Ca^{2+}) signaling, which consists of a communication process that diffuses and propagates ions between the cells of a tissue. Ca^{2+} signaling occurs in different cells, among them the astrocyte, which is present in the central nervous system. Thus, this molecular communication system consists of astrocytes that are connected to each other by means of gap junctions, and can be modeled as a network that has different coupling topologies. Therefore, in the present work, an analysis of the gain of the communication channel was performed for three network topologies: Regular Degree, Link Radius and Shortcut. The shortcut topology presented a gain six times greater, compared to the other topologies. This analysis of the behavior of the communication provides useful information for the design of nanonetworks that are able to act at the molecular level, introducing in them the performance of intercellular communication more adequate.

Keywords—Molecular Communication, Ca^{2+} Signaling, Network Topologies, Nanonetworks.

I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido feitos com o objetivo de modelar comunicações biológicas em nano-escala, uma área de pesquisa referida como comunicações moleculares [1]. A comunicação molecular é utilizada em todos os níveis de sistemas biológicos que vão desde moléculas e

células até os tecidos e órgãos. Nesse modelo de comunicação, a informação consiste em sinais moleculares [2].

A interação entre células biológicas pode ser modelada como um sistema de comunicações, favorecendo, dessa forma, novas aplicações em nanotecnologia e nanomedicina [3]. Com o estudo da comunicação molecular, tem sido desenvolvido um novo paradigma para a engenharia de comunicação e a engenharia de redes, a Internet das Bio-Nano Coisas (do inglês, *Internet of Bio-NanoThings*, IoBNT), que faz uma analogia entre operações/elementos de uma célula biológica e um dispositivo de Internet das Coisas [4].

Um processo particular de sinalização biológica proposto como base para a comunicação molecular, que é encontrado na maioria dos sistemas multicelulares, é a sinalização de cálcio (Ca^{2+}), que consiste em um processo de comunicação de curto alcance comumente utilizado por células dentro de um tecido. A propagação de Ca^{2+} compreende dois estágios: sinalização intracelular e intercelular [1].

O astrócito é um tipo específico de célula na qual ocorre a sinalização de Ca^{2+} . Ele consiste em uma célula da glia responsável por uma ampla gama de funções complexas e importantes, relacionadas à manutenção da saúde do sistema nervoso central [5]. De acordo com evidências experimentais, essas células se organizam como uma rede com diferentes topologias de acoplamento das junções comunicantes com propriedades mais dependentes da região [6].

Na literatura já existem modelos que simulam o processo de sinalização de Ca^{2+} em astrócitos, realizando análises baseadas na teoria da comunicação e teoria da informação, o que inclui a avaliação de parâmetros como ganho e capacidade do canal, atraso de propagação e interferência [7], [8]. Essa análise é feita para tecidos celulares unidimensional e tridimensionais, porém, considera-se apenas uma topologia regular de acoplamento de junções comunicantes.

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é desenvolver um algoritmo capaz de simular o processo de sinalização de Ca^{2+} em um tecido celular tridimensional de astrócitos com três topologias de acoplamento das junções comunicantes em uma rede de astrócitos. Com isso, será realizada do atraso das moléculas de Ca^{2+} na propagação e o ganho do canal.

II. ASTRÓCITOS

Os astrócitos são conhecidos por desempenhar papéis relevantes em numerosos processos de desenvolvimento e fisiologia do sistema nervoso central, como suporte trófico e

metabólico para neurônios, sobrevivência, diferenciação neuronal e orientação neuronal. Eles também são elementos-chave na homeostase cerebral, regulando as concentrações locais de íons e neurotransmissores [9] e no controle do fluxo sanguíneo cerebral [10].

Além disso, a evidência obtida nos últimos anos desafiou o conceito de astrócitos como elementos passivos que simplesmente fornecem as condições adequadas para a função neuronal apropriada e, em vez disso, indicam que os astrócitos desempenham um papel ativo como processadores de informações no funcionamento do cérebro [11].

Um modelo que descreve as oscilações de Ca^{2+} em astrócitos foi proposto por Lavrentovich e Hemkin [12]. Esse modelo apresenta três reservatórios¹: a concentração de Ca^{2+} no citosol (C_a); a concentração de Ca^{2+} no retículo endoplasmático (E_a); e a concentração de IP_3 .

Os astrócitos são ligados entre si por estruturas intercelulares conhecidas como junções comunicantes, que permitem a transferência direta de íons e moléculas pequenas, incluindo moléculas de segundo mensageiro, como AMPc, IP_3 , DAG e Ca^{2+} [13].

As junções comunicantes são compostas por dois *conexons*, um em cada célula que está conectada, o qual é formado por seis proteínas chamadas *conexinas*. Esses *conexons* apresentam dois estados: estado de alta condutância e estado de baixa condutância, o que equivale ao estado aberto ou fechado da junção e está relacionado à sua permeabilidade [8].

III. TOPOLOGIAS DE ACOPLAMENTO EM REDES DE ASTRÓCITOS

A sinalização de Ca^{2+} nos astrócitos pode ser modelada como uma rede, onde cada nó representa um astrócito (célula inteira) e as arestas representam as conexões mediadas por junções comunicantes (os acoplamentos) existentes entre dois astrócitos [14].

Há uma crescente evidência experimental de que os astrócitos se organizam como uma rede com diferentes topologias de acoplamento das junções comunicantes com propriedades mais dependentes da região. Portanto, para abordar a propagação de ondas de Ca^{2+} intercelular em condições realistas, pode-se aproximar as topologias de acoplamento dos astrócitos à diferentes topologias de redes espaciais complexas [6].

Dentre as redes que podem ser utilizadas, pode-se citar a rede de grau regular, a rede de raio de ligação e a rede de atalho [6]. As redes de grau regular (do inglês, *Regular Degree networks*) são construídas acoplando cada vértice da rede aos seus k vizinhos, especialmente, mais próximos.

As redes de Raio de Ligação (do inglês, *Link Radius networks*) são construídas por meio do acoplamento de cada vértice a todos os vértices que são encontrados em uma distância inferior ou igual ao raio preestabelecido. Portanto, o número de vértices distintos acopladas a cada vértice em redes de raio de ligação é uma variável aleatória, cujo valor médio aumenta com o valor do raio que for utilizado [6].

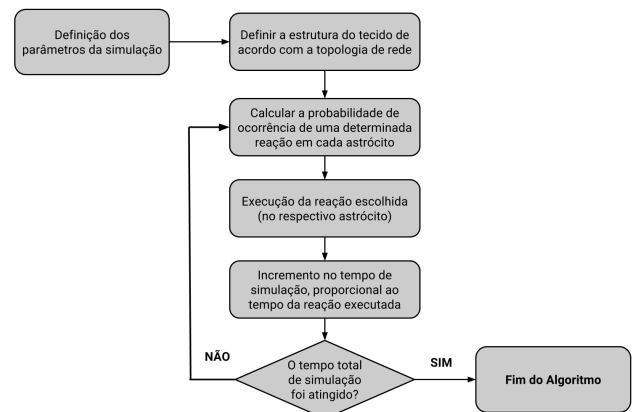
¹Regiões da célula que armazenam moléculas.

A rede de Atalho (do inglês, *Shortcut networks*) – ou rede de Pequeno Mundo – foi proposta por Watts e Strogatz [15]. Esse modelo tem suas raízes em sistemas sociais em que a maioria das pessoas são amigas de seus vizinhos imediatos – vizinhos na mesma rua, colegas, pessoas que os seus amigos os apresentam. No entanto, todos têm um ou dois amigos que estão muito longe – pessoas de outros países, velhos conhecidos – que são representados pelas conexões de longo alcance obtidas pela reconexão no modelo Watts-Strogatz [16].

IV. ALGORITMO DE SIMULAÇÃO DA SINALIZAÇÃO DE Ca^{2+}

O algoritmo desenvolvido neste trabalho foi baseado em outros algoritmos da literatura [8], [17], [7]. O fluxograma do algoritmo desenvolvido está ilustrado na Fig. 1.

Fig. 1. Fluxograma do algoritmo de simulação de sinalização de Ca^{2+} .



Inicialmente, são definidos os parâmetros dos astrócitos que serão utilizados na simulação. A próxima etapa consiste em definir a estrutura do tecido de acordo com a topologia de acoplamento das junções comunicantes que será aplicada à rede de astrócitos. O tecido é representado como uma matriz e as conexões entre os seus elementos serão estabelecidas de acordo com os critérios da topologia da rede (ver Subseção IV-A).

A próxima etapa consiste no cálculo da probabilidade de cada reação ocorrer, em um determinado astrócito do tecido, o qual é realizado por meio de um resolvidor estocástico que se baseia no algoritmo de Gillespie [18] (Subseção IV-B). A reação escolhida será executada no respectivo astrócito, podendo ser uma reação intracelular – no interior do próprio astrócito – ou uma reação intercelular – ocorrendo uma difusão entre o astrócito selecionado e um dos astrócitos com os quais ele está conectado. O tempo de execução da reação selecionada será incrementado ao tempo atual da simulação.

Enquanto o tempo atual da simulação não exceder o tempo total de simulação, o algoritmo continuará escolhendo e executando uma nova reação, e incrementando o tempo da reação ao tempo atual da simulação, conforme pode ser observado no fluxograma da Fig. 1.

O tempo total de simulação é definido na inicialização dos parâmetros, podendo ser alterado ao longo da execução. O

algoritmo é encerrado quando o tempo atual da simulação ultrapassa o tempo total de simulação.

A. Modelagem 3D da Estrutura do Tecido Celular

O tecido celular consiste no canal de propagação do Ca^{2+} . Foi considerado um tecido celular composto por $I \times J \times K$ células (c), em que $c_{i,j,k}$ ($i = 1, \dots, I$; $j = 1, \dots, J$ e $k = 1, \dots, K$) representa uma célula (astrócito) específica no tecido. O tecido celular foi definido com dimensões de $3 \times (5 \times l) \times (15 \times l)$, em que l é o comprimento de cada astrócito [8].

É importante destacar que o astrócito transmissor foi posicionado no centro do corte intermediário do tecido celular, enquanto o receptor foi posicionado abaixo do transmissor, sendo referenciado, ao longo do trabalho, com base na sua distância ao transmissor, em função do número de células. Foram implementadas as três topologias: a topologia de Grau Regular, a topologia de Raio de Ligação (para o $\text{raio} = 2$ e 3) e a topologia de Atalho.

Na topologia de Grau Regular, cada astrócito se conecta aos seis astrócitos vizinhos. Na topologia de Raio de Ligação, cada astrócito se conecta aos astrócitos do primeiro e segundo níveis de vizinhança, quando $\text{raio} = 2$, ou aos astrócitos do primeiro, segundo e terceiro níveis de vizinhança, quando $\text{raio} = 3$.

Na topologia de Atalho foi realizada uma simplificação na sua estrutura; manteve-se a mesma estrutura da topologia de Grau Regular (cada astrócito se conecta apenas aos seis vizinhos), porém existe uma conexão direta (atalho) entre o Tx e o Rx.

B. Resolvedor Estocástico

O resolvedor estocástico se baseia no algoritmo de Gillespie [18], que consiste em um método de simulação estocástica de reações químicas. Neste trabalho, o algoritmo de Gillespie foi utilizado para simular a sinalização de Ca^{2+} e, assim, determinar a quantidade de Ca^{2+} de cada reservatório dos astrócitos, ao longo do tempo.

Em cada passo do tempo, o algoritmo de Gillespie é executado para selecionar um astrócito específico e uma reação específica que ocorre nesse astrócito com base nas probabilidades calculadas, além de determinar o intervalo de tempo (t) em que a reação deve ocorrer, ou seja, a duração da reação. Os reservatórios do astrócito serão afetados negativa ou positivamente por uma constante α quando uma certa reação é executada.

Caso a reação escolhida seja uma reação intracelular, a reação ocorre apenas no interior do astrócito escolhido, ou seja, haverá uma alteração na concentração de Ca^{2+} apenas em seu próprio reservatório. A Tabela I apresenta as reações intracelulares e as suas respectivas transições de estado, ou seja, as alterações na concentração de Ca^{2+} , no citosol (C) ou no retículo endoplasmático (E), que acontecem devido à reação.

Por outro lado, caso a reação escolhida seja uma reação intercelular (difusão), o astrócito escolhido, bem como o astrócito para o qual o Ca^{2+} será difundido sofrerão uma alteração na concentração de Ca^{2+} em seus reservatórios. A modelagem da difusão em uma área do tecido celular captura a

TABELA I
REAÇÕES INTRACELULARES E TRANSIÇÕES DE ESTADO QUE PODEM OCORRER EM UM ASTRÓCITO.

Reação	Transição de Estado
Lançamento de Ca^{2+} do Tx	$C+ = \alpha$
Escoamento de Ca^{2+} do citosol para o RE	$C+ = \alpha$
Transporte de Ca^{2+} do citosol para o RE	$C- = \alpha$ $E+ = \alpha$
Lançamento de Ca^{2+} do RE para o citosol	$C+ = \alpha$ $E- = \alpha$
Escoamento de Ca^{2+} do RE para o citosol	$C+ = \alpha$ $E- = \alpha$
Transporte de Ca^{2+} do citosol para o espaço extracelular	$C- = \alpha$

dinâmica espaço-temporal da sinalização intercelular de Ca^{2+} . A diferença de concentração de Ca^{2+} foi utilizada para modelar essa característica espaço-temporal, como apresentado na Equação 1,

$$Z_{\Delta}(i, j, k, n, m, l) = \frac{D}{v} (|Z_{n,m,l} - Z_{i,j,k}|) \times p(\cdot), \quad (1)$$

em que (i, j, k) e (n, m, l) correspondem às coordenadas, no tecido celular, do astrócito que recebe Ca^{2+} e do astrócito que cede Ca^{2+} , respectivamente; D é o coeficiente de difusão (para os astrócitos, $D = 350 \mu^2/s$), v é o volume da célula, $p(\cdot)$ é a probabilidade das junções comunicantes estarem abertas ou fechadas, $Z_{i,j,k}$ é a concentração de Ca^{2+} no citosol do astrócito que recebe Ca^{2+} , $Z_{n,m,l}$ é a concentração de Ca^{2+} no citosol do astrócito que cede Ca^{2+} , e Z_{Δ} é a diferença na concentração de Ca^{2+} dos astrócitos.

V. ANÁLISE DO DESEMPENHO DO SISTEMA DE COMUNICAÇÃO EM FUNÇÃO DO GANHO DO CANAL

Esse processo biológico foi mapeado em um sistema de comunicação com a intenção de proporcionar uma maior compreensão das redes de astrócitos utilizando as métricas aplicadas aos sistemas de comunicação tradicionais.

Devido à probabilidade de direção da difusão ser diferente para os diversos esquemas de conexões entre os astrócitos do tecido, o Ca^{2+} pode atingir o receptor (Rx) com diferentes intensidades. Naturalmente, a amplitude do sinal recebido é afetada negativamente por longas distâncias entre o transmissor e o receptor. Portanto, esse fenômeno foi analisado por meio do ganho, o qual é calculado mediante a Equação 2:

$$\Gamma(f) = 10 \log \left(\frac{\Gamma_{R_m}(f)}{\Gamma_{T_m}(f)} \right), \quad (2)$$

em que $\Gamma_{R_m}(f)$ é concentração média de Ca^{2+} no Rx e $\Gamma_{T_m}(f)$ é o concentração média de Ca^{2+} no Tx ao longo do tempo de execução. Para o cálculo do ganho foram realizadas simulações com um tempo total de 200 segundos².

O ganho foi avaliado, em função da distância (número de células) entre o Tx e o Rx e a frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} , sendo analisadas as frequências: 0 Hz,

²Esse tempo não é referente ao tempo real de simulação do algoritmo, mas ao somatório dos intervalos de tempo de cada uma das reações ocorridas.

0,01 Hz, 0,02 Hz, 0,04 Hz, 0,1 Hz, 0,1 Hz e 1 Hz, mantendo constante a frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} no Tx, sendo equivalente a 1 Hz, ou seja, a cada 1 segundo 0,5 μM é adicionado ao nível de Ca^{2+} citosólico do transmissor.

Em seguida, o ganho foi avaliado em função da frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} , tendo em vista que, segundo dados experimentais, essa frequência pode variar entre valores baixos [12]. Portanto, o ganho foi avaliado para as frequências: 0 Hz, 0,01 Hz, 0,02 Hz, 0,04 Hz, 0,1 Hz, 0,1 Hz e 1 Hz.

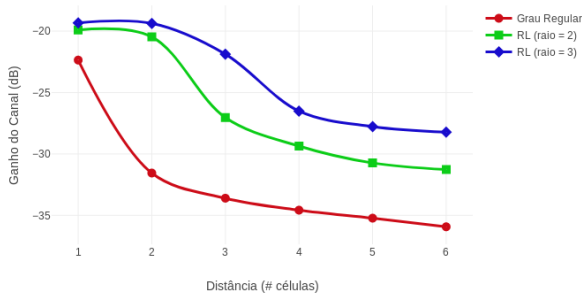
VI. RESULTADOS

A análise do ganho foi realizada para cada uma das três topologias. Além disso, o ganho foi avaliado em função da distância entre o transmissor e o receptor e em função da frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} .

A. Ganho em Função da Distância

A Fig. 2 ilustra os resultados referentes ao ganho do canal em função da distância (número de células/astrocitos) entre o transmissor e o receptor, a qual varia entre 1 e 6. Esses resultados são referentes às topologias de Grau Regular (GR) e de Raio de Ligação (RL). É possível notar que quanto maior a distância entre o transmissor e o receptor, menor é o ganho do canal. Entretanto, para a topologia RL com maiores valores de raio, os valores obtidos para o ganho foram superiores. Estimava-se anteriormente que o ganho fora superior para a topologia RL com um raio maior, dado que o Ca^{2+} difunde com mais rapidez por causa de conexões são mais amplas.

Fig. 2. Ganho do canal (em dB) em função da distância (número de células) entre o transmissor e o receptor, para as topologias GR e RL (*raio* = 2 e 3).

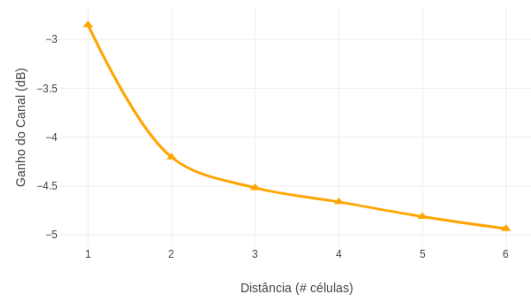


Com uma distância de duas células, observa-se que o ganho, na topologia GR, é reduzido consideravelmente em comparação com as outras curvas. Esse comportamento pode ser verificado também nas curvas da topologia RL com *raio* = 2 e *raio* = 3 nas distâncias 3 e 4, respectivamente, podendo ser analisado pela mesma perspectiva.

A Fig. 3 ilustra os resultados referentes ao ganho do canal em função da distância entre o transmissor e o receptor, para a topologia de Atalho.

Comparado com o comportamento da topologia GR, visto na Fig. 2, pode-se notar que o comportamento do ganho, na topologia de Atalho, é similar, isso porque a estrutura do tecido celular é idêntico, exceto pelo fato de que há um acoplamento direto entre o Tx e o Rx.

Fig. 3. Ganho do canal (em dB) em função da distância (número de células) entre o transmissor e o receptor, para a topologia de Atalho.

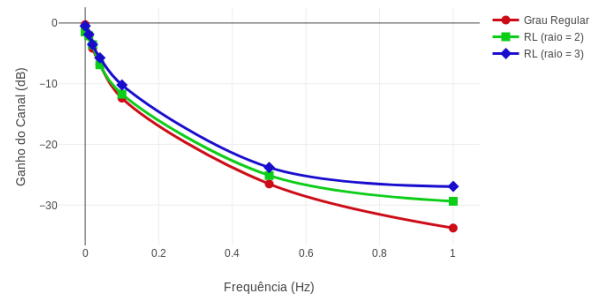


B. Ganho em Função da Frequência de Oscilação Espontânea de Ca^{2+}

Para essas simulações, a distância entre o Tx e o Rx foi mantida constante, sendo igual a 4. Esse valor foi escolhido por ser superior a 3, porquanto, dessa forma não houve favorecimento para nenhum dos raios na topologia de Raio de Ligação (não existem conexões diretas entre o Tx e o Rx). Assim foi possível verificar apenas a influência da frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} .

A Fig. 4 ilustra os resultados referentes ao ganho do canal em função da frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} , para as topologias GR e RL.

Fig. 4. Ganho do canal (em dB) em função da frequência de oscilação espontânea, para as topologias GR e RL (*raio* = 2 e 3).



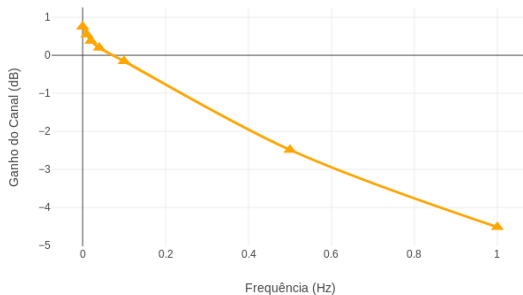
Em frequências mais baixas, o ganho apresenta valores mais elevados, uma vez que as moléculas de Ca^{2+} no Tx tendem a se espalhar pelo tecido ao longo do tempo, atingindo o Rx, inclusive. Dessa forma, o nível médio de concentração de Ca^{2+} no Tx e no Rx será afetado, sobretudo, pelas reações intracelulares que ocorrerão nesses astrócitos. Em contrapartida, o ganho diminui quando a frequência aumenta devido ao acúmulo de Ca^{2+} no transmissor, que é estimulado em uma dimensão maior do que o número de difusões realizadas a partir dele.

Mesmo que o comportamento das curvas seja muito semelhante com a variação da topologia ou do raio, é fácil constatar que o ganho assume valores mais altos com o aumento do raio.

Isso é uma consequência do fato de que, para a topologia RL ($raio = 2$ ou 3), há um número maior de conexões direcionadas para o Rx, portanto, naturalmente um maior nível médio de Ca^{2+} será mensurado nessa célula.

A Fig. 5 ilustra os resultados referentes ao ganho do canal em função da frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} , para a topologia de Atalho.

Fig. 5. Ganho do canal (em dB) em função da frequência de oscilação espontânea, para a topologia de Atalho.



Para essa análise, os valores do ganho obtidos para a topologia de Atalho foram superiores com relação às topologias GR e RL. Pelo gráfico é possível verificar o impacto da conexão que vai do transmissor ao receptor. Para frequências inferiores a 0,1 Hz, o ganho chega a assumir valores positivos. Isso ocorre porque o Tx, que inicia com uma concentração de Ca^{2+} cinco vezes maior que as demais células do tecido, tem a possibilidade de difundir o seu Ca^{2+} citosólico com as células que estão em sua vizinhança, incluindo o Rx.

Como ocorreu na topologia de Raio de Ligação, o ganho aqui também decresce com o aumento da frequência.

VII. CONCLUSÕES

A comunicação molecular é uma área de estudo bastante recente e, nos últimos anos, tem levado os engenheiros de comunicação a estudarem a possibilidade de modelar sistemas de comunicação que utilizam componentes biológicos. Essa área de estudo tem se mostrado bastante desafiadora, considerando-se a interdisciplinaridade das pesquisas, além do eminente nível de complexidade para a compreensão dos processos biológicos, bem como sua modelagem.

Por meio das simulações realizadas, foi possível verificar que a alteração na estrutura das conexões entre os astrócitos, bem como as reações intracelulares e até mesmo a frequência de oscilação espontânea de Ca^{2+} , podem afetar o desempenho do sistema de comunicação de uma forma significativa.

Com os resultados obtidos foi possível verificar que, na topologia de Atalho, devido ao esquema de conexões do tecido, o desempenho do sistema de comunicação é substancialmente superior, visto que apresentou valores superiores de ganho, com relação à topologia de Raio de Ligação que, por sua vez, apresentou um crescente desempenho com o aumento do raio. Acredita-se que a compreensão do funcionamento e das características de comunicação dessas topologias pode

beneficiar pesquisadores da área de comunicação molecular no projeto e desenvolvimento de nanoredes artificiais que sejam capazes de reproduzir, no tecido celular, o comportamento de comunicação ideal. Além disso, esses resultados podem permitir novas perspectivas para o desenvolvimento, em nanoescala, de sistemas de entrega de medicamentos em células específicas.

Como trabalhos futuros, deseja-se analisar outros parâmetros de comunicação, tais como a capacidade do canal, o nível de ruído e a interferência provocada pelas reações intracelulares. Há também a perspectiva de ajustar os parâmetros do algoritmo, a fim de simular o comportamento de um tecido doente e, dessa forma, avaliar possíveis alterações nos parâmetros da comunicação produzidas por doenças neurodegenerativas, como a Alzheimer, a doença de Parkinson, dentre outras.

REFERÊNCIAS

- [1] M. T. Barros, "Ca²⁺-signaling-based molecular communication systems: Design and future research directions," *Nano Communication Networks*, vol. 11, pp. 103–113, 2017.
- [2] B. Alberts, *Molecular Biology of the Cell*, 6th ed. New York: Garland Science, 2014.
- [3] Y. Chahibi, M. Pierobon, S. Song, and I. Akyildiz, "A molecular communication system model for particulate drug delivery systems," vol. 60, 06 2013.
- [4] I. Akyildiz, M. Pierobon, S. Balasubramaniam, and Y. Koucheryavy, "The internet of bio-nano things," *IEEE Communications Magazine*, vol. 53, no. 3, pp. 32–40, 2015.
- [5] M. T. Barros and S. Dey, "Feed-forward and feedback control in astrocytes for ca²⁺-based molecular communications nanonetworks," *bioRxiv*, p. 177154, 2017.
- [6] J. Lallouette, M. d. Pittà, E. Ben-Jacob, and H. Berry, "Sparse short-distance connections enhance calcium wave propagation in a 3d model of astrocyte networks," *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2014.
- [7] M. T. Barros, S. Balasubramaniam, B. Jennings, and Y. Koucheryavy, "Transmission protocols for calcium-signaling-based molecular communications in deformable cellular tissue," *IEEE Transactions on Nanotechnology*, vol. 13, no. 4, pp. 779–788, 2014.
- [8] M. T. Barros, S. Balasubramaniam, and B. Jennings, "Comparative end-to-end analysis of ca²⁺-signaling-based molecular communication in biological tissues," *IEEE Transactions on Communications*, vol. 63, no. 12, pp. 5128–5142, 2015.
- [9] Y. H. Huang and D. E. Bergles, "Glutamate transporters bring competition to the synapse," *Current opinion in neurobiology*, vol. 14, no. 3, pp. 346–352, 2004.
- [10] M. R. Metea and E. A. Newman, "Glial cells dilate and constrict blood vessels: A mechanism of neurovascular coupling," *Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 11, pp. 2862–2870, 2006.
- [11] A. Araque and M. Navarrete, "Glial cells in neuronal network function," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, vol. 365, no. 1551, pp. 2375–2381, 2010.
- [12] M. Lavrentovich and S. Hemkin, "A mathematical model of spontaneous calcium (ii) oscillations in astrocytes," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 251, no. 4, pp. 553–560, 2008.
- [13] M. Bennett and V. Verselis, "Biophysics of gap junctions," in *Seminars in cell biology*, vol. 3, no. 1. Elsevier, 1992, pp. 29–47.
- [14] C. Giaume, A. Koulakoff, L. Roux, D. Holcman, and N. Rouach, "Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 11, no. 2, pp. 87–99, 2010.
- [15] D. J. Watts and S. H. Strogatz, "Collective dynamics of 'small-world' networks," *nature*, vol. 393, no. 6684, p. 440, 1998.
- [16] R. Albert and A.-L. Barabási, "Statistical mechanics of complex networks," *Reviews of modern physics*, vol. 74, no. 1, p. 47, 2002.
- [17] T. Nakano and J.-Q. Liu, "Design and analysis of molecular relay channels: An information theoretic approach," *IEEE Transactions on NanoBioscience*, vol. 9, no. 3, pp. 213–221, 2010.
- [18] D. T. Gillespie, "Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions," vol. 81, pp. 2340–2361, 12 1977.