

# Pemodelan Pola Perambatan Gelombang Kalsium Pada Jaringan *Astrocyte* Dengan Simulator Brian2

Anis Yuniati<sup>1\*</sup>, Itsnainiyah Hafizhoh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Fisika, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, Jl. Marsda  
Adisucipto 519739, Indonesia

\*E-mail : anis.yuniati@uin-suka.ac.id

## INTISARI

Pemodelan pola perambatan gelombang kalsium pada jaringan *astrocyte* dengan simulator Brian2 telah berhasil dilakukan. Model *astrocyte* didefinisikan dengan persamaan Li-Rinzel yang melibatkan fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ). Parameter fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ) mempengaruhi nilai konsentrasi kalsium pada *astrocyte*. Koneksi antar *astrocyte* berupa *Gap-Junction Channels* (GJCs). Variasi pada pemodelan ini adalah jumlah sel *astrocyte* yang distimulus arus eksternal pada jaringan *astrocyte* yang dimodelkan. Hasil pemodelan menunjukkan bahwa fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ) dapat mempengaruhi perambatan gelombang kalsium pada *astrocyte* melalui aktivasi reseptor IP3.

**Kata Kunci:** *Astrocyte*, Li-Rinzel, *Gap-Junction Channels*, Simulator Brian2

## ABSTRACT

Calcium wave propagation pattern modeling has been successfully carried out in astrocyte network using Brian2 simulator. The astrocyte model is defined by the Li-Rinzel equation which involves the IP3Rs ( $q$ ) activation fraction. IP3Rs activation fraction parameter ( $q$ ) affects the value of calcium concentration in astrocytes. The connection between astrocyte is in the form of *Gap-Junction Channels* (GJCs). The variation in this modeling is the number of astrocyte cells stimulated by external currents in the astrocyte network being modeled. The modeling results show that the IP3Rs ( $q$ ) activation fraction can affect the propagation of calcium waves in astrocytes through activation of IP3 receptors.

**Keywords:** *Astrocyte*, Li-Rinzel, *Gap-Junction Channels*, Simulator Brian2

## Pendahuluan

*Astrocyte* termasuk dalam jenis sel glia yang secara umum berfungsi untuk melindungi, mendukung, merawat serta mempertahankan homeostatis cairan di sekeliling neuron [1]. *Astrocytes* merupakan sel berbentuk bintang yang ditemukan di sistem saraf pada invertebrata maupun vertebrata [2]. *Astrocyte* memiliki populasi sekitar lima kali lebih banyak daripada neuron [3].

Pada masa awal perkembangan ilmu pengetahuan tentang saraf, para ilmuwan menyatakan bahwa pemrosesan informasi di dalam otak hanya dijalankan neuron, namun penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa *astrocyte* memiliki kemampuan mendengarkan komunikasi neuron, menjawab dan berbicara kembali ke neuron, sehingga dapat memodulasi fungsi mereka [4]. *Astrocyte* mampu merespon stimulasi pada sistem saraf pusat sehingga neuron dan *astrocyte* bersama-sama mampu membangun sistem saraf pusat dan memiliki fungsi kompleks penting dalam sistem saraf pusat yang sehat [3]. *Astrocytes* digambarkan mempunyai fungsi untuk menyebarkan informasi neuron ke sinapsis tetangga [5]. Namun, sampai saat ini belum ada mekanisme pasti yang menjelaskan proses transfer informasi pada *astrocyte*.

Ketika neuron berkoneksi dengan sinapsis akan mengakibatkan kenaikan konsentrasi neurotransmitter. Keadaan tersebut akan merangsang aktivasi reseptor *astrocyte*. Reseptor *astrocyte* yang sudah teraktivasi akan memicu produksi IP3. Konsentrasi IP3 akan mempengaruhi aktivasi reseptor IP3 pada Retikulum Endoplasma (ER). Dalam hal ini, terdapat *gating variable* yang bertanggungjawab terhadap membuka dan menutupnya saluran ion. Penelitian yang dilakukan untuk meninjau pengaruh *astrocyte* terhadap sekitarnya oleh Nadkarni dan Jung (2003) mendefinisikan aktivitas reseptor IP3 pada ER sebagai fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ). Reseptor IP3 yang teraktivasi akan mempengaruhi pelepasan kalsium dari ER sebagai pemicu mekanisme *Calcium Induced Calcium Release* (CICR) yang mengatur konsentrasi kalsium *astrocyte* [4].

Pada penelitian ini akan dibuat model perambatan gelombang kalsium pada jaringan *astrocyte* dengan simulator Brian2. Model *astrocyte* didefinisikan dengan persamaan Li-Rinzel yang melibatkan fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ). Dalam pemodelan perambatan gelombang kalsium pada jaringan *astrocyte* dilakukan variasi pada jumlah sel *astrocyte* dan jumlah sel yang distimulasi.

## Metode Penelitian

Model *astrocyte* didefinisikan dengan persamaan Li-Rinzel. Model Li dan Rinzel menggambarkan pertukaran  $\text{Ca}^{2+}$  dalam *astrocyte*. Proses pertukaran tersebut mengandung tiga fluks melintasi membran ER yaitu pelepasan fluks melalui saluran ion (IP3R), penghilangan  $\text{Ca}^{2+}$  oleh pompa yang bergantung pada ATP dan kebocoran [6]. Penelitian yang dilakukan oleh Stimberg, dkk (2017) dan Nadkarni dan Jung (2003; 2004) berhasil meneliti terkait fisiologis *astrocyte* dan pengaruhnya terhadap sekitarnya. Kedua penelitian tersebut mendefinisikan model *astrocyte* dengan persamaan Li-Rinzel, namun keduanya memiliki sudut pandang masing-masing. Penelitian Stimberg, dkk (2017) melibatkan *gating variable* ( $h$ ) pada deinaktivasi saluran yang bertanggungjawab terhadap CICR [7], sedangkan penelitian Nadkarni dan Jung (2003; 2004) melibatkan fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ) [4; 8]. Secara analisa matematika  $h$  dan  $q$  memiliki kesesuaian sebagaimana yang telah dilakukan pada penelitian Fauzia (2019) [9].

Penelitian Stimberg, dkk (2017) telah menunjukkan dua bentuk persamaan yang awalnya diperkenalkan oleh Li dan Rinzel (1994). Persamaan pertama menyatakan kesetimbangan massa untuk  $\text{Ca}^{2+}$  ( $C$ ) yang dinyatakan dalam 3 flux. Ketiga flux tersebut adalah  $J_r, J_l, J_p$  dimana  $J_r$  adalah CICR,  $J_l$  adalah kebocoran  $\text{Ca}^{2+}$  dari ER, dan  $J_p$  adalah penyerapan  $\text{Ca}^{2+}$  dari

sitosol kembali menuju ER melalui pompa  $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$ . Persamaan kedua menyatakan *gating variable* ( $h$ ) pada deinaktivasi saluran yang bertanggungjawab terhadap CICR. Saluran yang berada di dalam *astrocyte* pada membran ER yang memisahkan simpanan  $\text{Ca}^{2+}$  dari sitosol sel, serta tidak terikat secara linier oleh  $\text{IP}_3$  dan  $\text{Ca}^{2+}$ . Kedua persamaan tersebut adalah sebagai berikut [7].

$$\frac{dC}{dt} = J_r + J_l - J_p \quad (1)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (2)$$

dimana:

$$J_r = \Omega_C m_\infty^3 h^2 (C_T - (1 + \rho_A)C) \quad (3)$$

$$J_l = \Omega_L (C_T - (1 + \rho_A)C) \quad (4)$$

$$J_p = O_P \mathcal{H}_2(C, K_P) \quad (5)$$

$$m_\infty = \mathcal{H}_1(C, d_5) \mathcal{H}_1(I, d_1) \quad (6)$$

$$h_\infty = d_2 \frac{I + d_1}{d_2(I + d_1) + (I + d_3)C} \quad (7)$$

$$\tau_h = \frac{I + d_3}{\Omega_2(I + d_1) + O_2(I + d_3)C} \quad (8)$$

dengan  $m_\infty$ ,  $h_\infty$  dan  $\tau_h$  adalah konstanta dan  $\mathcal{H}$  menyatakan fungsi sigmoidal (Hill) dengan  $\mathcal{H}_n(x, K) = x^n / (x^n + K^n)$ .

Stimberg, dkk (2017) menggunakan persamaan kesetimbangan massa untuk menentukan dinamika  $\text{IP}_3$  sebagai berikut [7].

$$\frac{dI}{dt} = J_\beta(\Gamma_A) + J_\delta - J_{3K} - J_{5P} + J_{ex} \quad (9)$$

dimana :

$$J_\beta(\Gamma_A) = O_\beta \Gamma_A \quad (10)$$

$$J_\delta = O_\delta \frac{K_\delta}{K_\delta + I} \mathcal{H}_2(C, K_\delta) \quad (11)$$

$$J_{3K} = O_{3K} \mathcal{H}_4(C, K_D) \mathcal{H}_1(I, K_3) \quad (12)$$

$$J_{5P} = \Omega_{5P} I \quad (13)$$

$$J_{ex} = -\frac{F_{ex}}{2} \left( 1 + \tanh \left( \frac{|\Delta I_{bias}| - I_\theta}{\omega_I} \right) \right) \text{sgn}(\Delta I_{bias}) \quad (14)$$

$$\Delta I_{bias} = I - I_{bias} \quad (15)$$

dengan  $J_\beta$  dan  $J_\delta$  menyatakan produksi enzimatis oleh *phospholipase*  $\text{C}\beta$  dan  $\text{C}\delta$ , serta  $J_{3K}$  dan  $J_{5P}$  menyatakan degradasi oleh  $\text{IP}_3$ -kinase dan *inositol polyphosphatase 5-phosphatase*. Istilah  $J_{ex}$  menyatakan produksi  $\text{IP}_3$  yang konstan oleh sumber stimulasi eksogen seperti difusi, penguraian atau intraseluler  $\text{IP}_3$  dari daerah subseluler yang jauh dari situs CICR.  $J_\beta$  dinyatakan dalam  $\Gamma_A$ , dimana  $\Gamma_A$  merupakan fraksi yang diaktifkan oleh *astrocytic metabotropic receptors*. Fraksi ini memodelkan stimulasi sinapsis dari reseptor yang memproduksi  $\text{IP}_3$  dengan mediasi *phospholipase*  $\text{C}\beta$ . Fraksi aktivasi reseptor *astrocyte* bergantung pada konsentrasi neurotransmitter dalam ruang *periastrycytic* ( $Y_s$ ), diperoleh dengan persamaan sebagai berikut [5].

$$\frac{d\Gamma_A}{dt} = O_N Y_s (1 - \Gamma_A) - \Omega_N (1 + \zeta \cdot \mathcal{H}_1(C, K_{KC})) \Gamma_A \quad (16)$$

Penelitian Nadkarni dan Jung (2003) juga menggunakan model *astrocyte* Li dan Rinzel. Pada penelitian tersebut produksi  $\text{IP}_3$  intraseluler di *astrocyte* dimodelkan dalam persamaan sebagai berikut [4].

$$\frac{d[\text{IP}_3]}{dt} = \frac{1}{\tau_{\text{IP}_3}} ([\text{IP}_3]^* - [\text{IP}_3]) + r_{\text{IP}_3} \Theta(V - 50 \text{ mV}) \quad (17)$$

Sedangkan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  pada ruang intraseluler  $[\text{Ca}^{2+}]$  dideskripsikan dalam persamaan sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{Ca}^{2+}]}{dt} = -J_{channel} - J_{pump} - J_{leak} \quad (18)$$

$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q \quad (19)$$

dimana  $q$  adalah fraksi aktivasi IP3Rs,  $J_{channel}$  menyatakan flux kalsium dari ER menuju ruang intraseluler melalui saluran IP3R,  $J_{pump}$  menyatakan flux kalsium yang dipompa dari ruang intraseluler menuju RE,  $J_{leak}$  menyatakan kebocoran flux dari ER menuju ruang intraseluler. Persamaan yang mendeskripsikan masing-masing flux tersebut adalah sebagai berikut.

$$J_{channel} = c_1 v_1 m_\infty^3 n_\infty^3 q^3 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (20)$$

$$J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]^2}{k_3^2 + [Ca^{2+}]^2} \quad (21)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (22)$$

dengan:

$$m_\infty = \frac{[IP3]}{[IP3] + d_1} \quad (23)$$

$$n_\infty = \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + d_5} \quad (24)$$

$$\alpha_q = a_1 d_2 \frac{[IP3] + d_1}{[IP3] + d_3} \quad (25)$$

$$\beta_q = a_2 [Ca^{2+}] \quad (26)$$

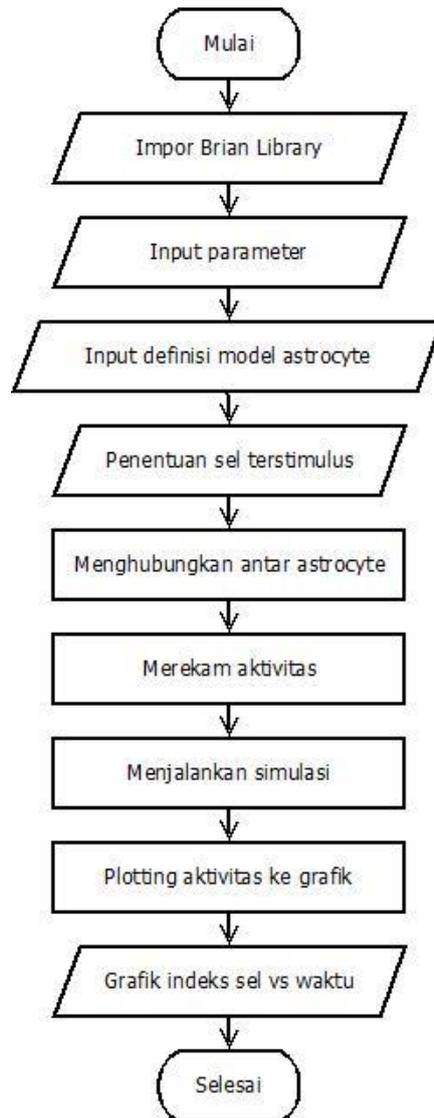
Penelitian ini akan mendefinisikan *astrocyte* dengan persamaan Li-Rinzel pada persamaan (1) dan persamaan (9) serta memperhatikan parameter fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ) pada persamaan (19).

*Astrocyte* mampu merambatkan sinyal kalsium melewati jaringan dalam bentuk gelombang interseluler. Mekanisme perambatan kalsium ini sangat bervariasi. Penelitian ini hanya memfokuskan pada mekanisme yang melibatkan difusi IP3 melalui *Gap-Junction Channels*. *Gap-Junction Channels* atau sering disingkat menjadi GJCs adalah kelompok saluran antar sel yang memungkinkan difusi langsung dan molekul kecil antara sel yang berdekatan [10]. Sekumpulan saluran/kanal antar sel yang menghubungkan kompartemen sitoplasma dari sel-sel yang berdekatan, membentuk jalur komunikasi langsung antar sel [11].

GJCs memiliki hubungan langsung antara sinapsis pada dua atau lebih neuron yang saling berhubungan. Hubungan tersebut dapat dikatakan seperti terowongan antara dua sel saraf, sehingga ion bergerak langsung dari satu neuron ke neuron yang lain. GJCs ini terbuat dari 12 untaian protein tunggal yang dibentuk menjadi saluran transmembran yang menghubungkan sitoplasma dari dua neuron yang berdekatan, dimana memungkinkan molekul kecil untuk melewatinya. Hal ini berkaitan dengan potensial aksi pada sel pre-sinapsis yang mengakibatkan depolarisasi dan selanjutnya memproduksi potensial aksi pada sel post-sinapsis [12].

Salah satu keuntungan yang dimiliki oleh sinapsis listrik adalah kecepatan, dimana transmisi langsung dari impuls menghindari waktu penundaan sekitar 0,5 ms. Efisiensi dengan sinyal listrik ditransmisikan melintasi sinapsis listrik sebanding dengan jumlah sambungan celah yang menghubungkan sel-sel. Perubahan konsentrasi ion  $H^+$  dan  $Ca^{2+}$  mempengaruhi permeabilitas di bagian persimpangan sinapsis sehingga ini memungkinkan modulasi efisiensi transmisi impuls pada sinapsis listrik [12]. Oleh karena itu GJCs dapat berfungsi dalam *coupling* elektrik dan metabolik. Pada sel secara umum, komunikasi melalui GJCs memainkan peranan penting pada homeostasis jaringan, regulasi pertumbuhan, perkembangan, dan diferensiasi [11].

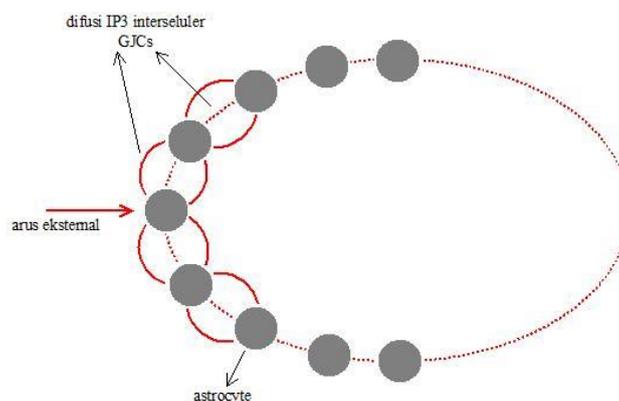
Pemodelan ini dibuat menggunakan simulator Brian2. Simulator Brian tersedia sebagai paket bahasa pemrograman Python. Penulisan program dapat dilakukan di perangkat lunak Jupyter Notebook. Program ditulis menggunakan bahasa python. Untuk membuka Jupyter Notebook dapat melalui Anaconda Prompt atau melalui Anaconda Navigator [13]. Selanjutnya program dituliskan di Jupyter Notebook dengan tahapan sebagai berikut.



**Gambar 1.** Diagram alir tahapan pemodelan perambatan gelombang kalsium pada jaringan *astrocyte*

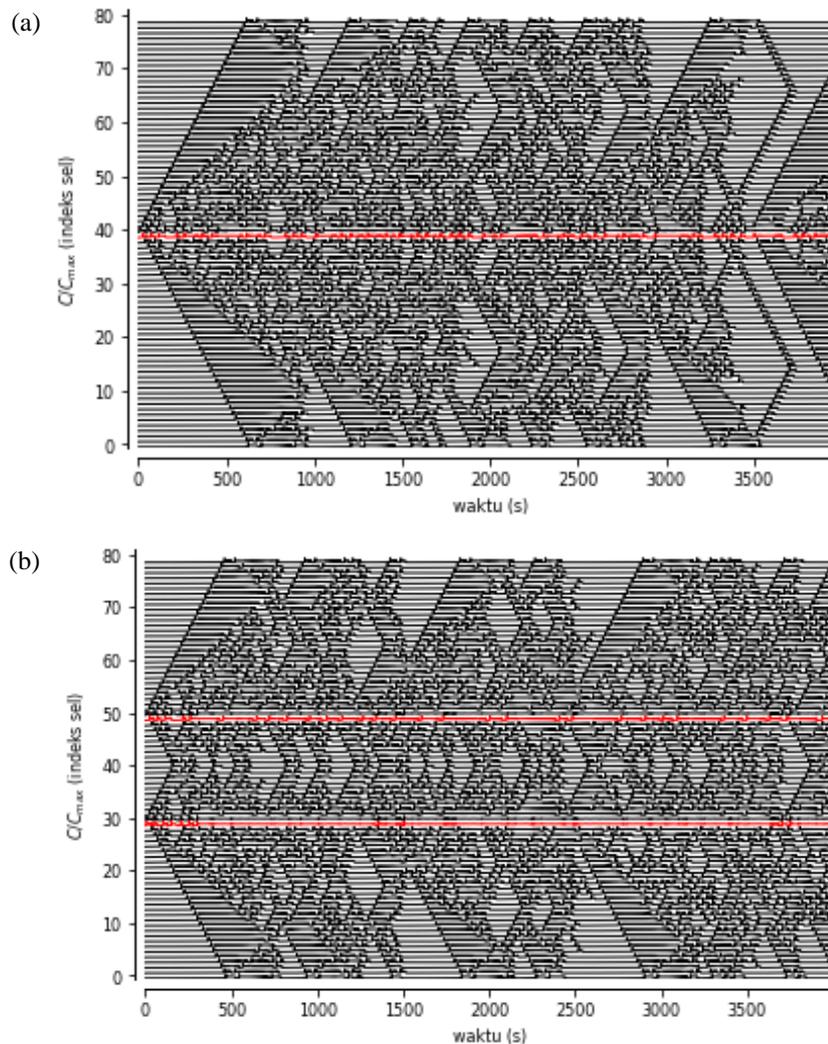
**Hasil dan Pembahasan**

Prinsip umum pemodelan Brian2 untuk jaringan *astrocyte*, koneksi GJCs dapat dimodelkan dengan objek Synapses yang berbentuk ellipse. Sehingga desain untuk model jaringan *astrocyte* ditunjukkan pada Gambar 2 berikut ini.



**Gambar 2.** Desain model jaringan *astrocyte* pada Brian2

Grafik hasil pemodelan perambatan gelombang kalsium pada jaringan *astrocyte* pada Gambar 3 berupa grafik hubungan indeks sel terhadap waktu. Sel *astrocyte* yang dimodelkan sebanyak 80 sel. Variasi yang dilakukan berupa jumlah sel yang distimulus. Gambar 3(a) menunjukkan koneksi jaringan yang terbentuk dari 80 sel *astrocyte* dengan satu sel yang distimulus. Gambar 3(b) menunjukkan koneksi jaringan yang terbentuk dari 80 sel *astrocyte* dengan dua sel yang distimulus.



**Gambar 3.** Koneksi jaringan 80 sel *astrocyte* dengan (a) satu sel yang distimulus (b) dua sel yang distimulus

Penelitian ini hanya memfokuskan pada mekanisme yang melibatkan difusi IP3 melalui saluran antar *astrocyte*, GJCs. Koneksi antar *astrocyte* bersifat dua arah dan diwakili oleh *Coupling* GJCs. Berdasarkan sudut pandang pemodelan, difusi IP3 dari satu *astrocyte* ( $j$ ) ke *astrocyte* lain ( $i$ ) dapat diasumsikan sebagai flux dari IP3 ( $J_{ij}$ ).  $J_{ij}$  merupakan fungsi non-linear dari gradien konsentrasi IP3 antar sel  $i$  dan  $j$ , yang besarnya sama dengan  $\Delta_{ij}I = I_i - I_j$  dimana :

$$J_{ij} = -\frac{F}{2} \left( 1 + \tanh \left( \frac{|\Delta_{ij}I| - I_\theta}{\omega_I} \right) \right) \text{sgn}(\Delta_{ij}I) \quad (27)$$

Persamaan tersebut memiliki bentuk yang sama dengan persamaan  $J_{ex}$  pada persamaan (14).  $J_{ij}$  adalah kasus khusus dalam flux IP3 interseluler dari sumber IP3 external yang lebih besar ke suatu *astrocyte*. Dikarenakan  $J_{ij}$  sebagai fungsi konsentrasi IP3 pada *astrocyte* yang saling

terhubung ( $I_i$  dan  $I_j$ ) oleh  $\Delta_{ij}I$ , maka nilai  $J_{ij}$  tidak konstan bergantung pada konsentrasi IP3 pada *astrocyte*. Sehingga persamaan  $J_{ij}$  ketika dimasukkan pada persamaan *astrocyte* di Brian2 dinotasikan dengan  $J_{coupling}$ . Persamaan kesetimbangan massa untuk menentukan dinamika IP3 pada persamaan (9) berubah menjadi:

$$\frac{dI}{dt} = J_{\delta} - J_{3K} - J_{5P} + J_{ex} + J_{coupling} \quad (28)$$

$J_{ij}$  dinyatakan sebagai aliran IP3 dari “pre-sinapsis” *astrocyte j* ke “post-sinapsis” *astrocyte i*. Total nilai  $J_{coupling}$  pada sel  $i$  akibat difusi IP3 interseluler adalah jumlah dari semua flux IP3 yang datang ke sel  $i$  dari  $\mathcal{A}^i$  *astrocyte* yang terhubung oleh GJCs. Sehingga,

$$J_{coupling}^i = \sum_{j \in \mathcal{A}^i} J_{ij} \quad (29)$$

Sintaks yang dituliskan pada Brian2 adalah sebagai berikut.

```
astro_to_astro_eqs = ""
delta_l = l_post - l_pre : mmolar
J_coupling_post = -F/2 * (1 + tanh((abs(delta_l) - l_Theta)/omega_l)) * sign(delta_l) : mmolar/second (summed)
""
```

```
astro_to_astro = Synapses(astrocytes, astrocytes, model=astro_to_astro_eqs)
```

Sintaks tersebut menyatakan definisi GJCs sebagai hubungan searah ketika ada pada keadaan tidak searah. Hal ini dapat diatasi dengan menspesifikasi kedua hubungan (arah) dari *astrocyte i* ke *astrocyte j* dan koneksi  $j$  ke  $i$ , kapanpun akan memodelkan difusi IP3 dua arah. Sebagai contoh, untuk menghubungkan *astrocyte* dalam suatu jaringan dimana setiap *astrocyte* dihubungkan dengan *astrocyte* tetangga, metode `connect` dapat digunakan untuk objek `astro_to_astro`. Selain itu, kondisi ini dapat dispesifikasikan pada Brian2 dengan mendefinisikan indeks pre-sinapsis dan post-sinapsis sebagai  $i$  dan  $j$ , dan total jumlah elemen pada grup pre-sinapsis,  $N_{pre}$ .

Simulasi yang dijalankan selama 4000 s, direkam dan diplotkan dalam bentuk grafik yaitu grafik hubungan antara indeks sel terhadap waktu. *Astrocyte* tertentu yang memperoleh stimulus berupa arus eksternal akan merambatkan gelombang kalsium ke *astrocyte* yang lain. Sel yang terstimulus ditandai dengan garis berwarna merah. Penentuan sel yang akan memperoleh stimulus dengan menuliskan sintaks sebagai berikut.

```
astrocytes.l_bias[50] = 1.0*umolar
```

Grafik hasil pada Gambar 3 menunjukkan bahwa jaringan *astrocyte* yang mendapat dua stimulus cenderung lebih rapat dibandingkan jaringan *astrocyte* yang hanya mendapat satu stimulus. Sehingga dapat dikatakan bahwa ketika jaringan *astrocyte* yang dimodelkan mendapatkan dua stimulus, jaringan tersebut akan menjadi semakin kuat. Selain itu, pada penelitian ini jaringan *astrocyte* yang dimodelkan memperhatikan fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ). Perubahan parameter yang digunakan ini memberikan efek pada koneksi yang terbentuk. Fraksi aktivasi IP3Rs ini berpengaruh pada penyebaran konsentrasi kalsium melalui aktivasi reseptor IP3.

## Kesimpulan dan Saran

Pemodelan perambatan gelombang kalsium pada jaringan *astrocyte* telah berhasil dibuat. Koneksi jaringan *astrocyte* yang dimodelkan melibatkan *Coupling Gap-Junction Channels* (GJCs) sebagai mekanisme difusi IP3 antar *astrocyte*. Parameter lain yang ikut mempengaruhi konfigurasi jaringan *astrocyte* yang terbentuk adalah fraksi aktivasi IP3Rs ( $q$ ), dimana parameter ini mempengaruhi perambatan gelombang kalsium pada *astrocyte* melalui aktivasi reseptor IP3. Adapun saran untuk melengkapi penelitian ini adalah menggunakan model sel glia yang berbeda atau menggunakan model *astrocyte* dengan parameter yang berbeda.

## Daftar Rujukan

- [1] Djuwita, Ita., dkk. 2013. Induksi Ekstrak Pegangan Secara *in vitro* terhadap Proliferasi dan Diferensiasi Sel-Sel Otak Besar Anak Tikus. *Jurnal Veteriner*, Vol.14 No.2 September 2013: 138-144.
- [2] The Editors of Encyclopedia Britannica. 2020. *Astrocyte*. Diakses pada 17 Mei 2020 dari <https://www.britannica.com/science/astrocyte>
- [3] Sofroniew, M.V., dan Vinters, H. V. 2010. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 119:7–35.
- [4] Nadkarni, S., dan Jung, P. 2003. Spontaneous Oscillation of Dressed Neurons : A New Mechanism for Epilepsy? *Physical Review Letters*. Vol.91 No.26: 1-4.
- [5] Wallach, G., Lallouette, J., Herzog, N., De Pitta, M., Jacob, E. B., Berry, H., dan Henein, Y. (2014). Glutamate Mediated Astrocytic Filtering of Neuronal Activity. *PLOS Computational Biology* (10), e1003964
- [6] Tang, J., Luo, Jin-Ming, dan Ma, Jun. 2013. Information Transmission in a Neuron-Astrocyte Coupled Model. *PLoS ONE* 8(11): e80324
- [7] Stimberg, M., Goodman, Dan F.M., Brette, R., De Pitta, M. 2017. *Modeling Neuron-Glia Interactions with The Brian 2 Simulator*. doi: <https://doi.org/10.1101/198366>
- [8] Nadkarni, S., dan Jung, P. 2004. Dressed Neurons : Modelling Neural-Glia Interactions. *Physical Biologi*. 35-41.
- [9] Fauzia, Syifa. 2019. *Pemodelan Astrocyte Li-Rinzel Dengan Stimulasi Neurotransmitter Sinapsis*. (Tugas Akhir), Prodi Fisika, UIN Sunan Kalijaga, Yogyakarta.
- [10] Goodenough, Daniel A. dan Paul, David L. 2009. Gap Junctions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 : a002576
- [11] Tondas, Alexander Edo dan Yuniadi, Yoga. 2010. Role of Gap Junction in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Jurnal Kardiologi Indonesia*. Vol.31 No.1 Januari-April 2010 : 48-57
- [12] Ikrar, Taruna. 2015. *Ilmu Neurosains Modern*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar
- [13] Brian Simulator Team. 2017. *Brian 2 Documentation*. Diakses 20 April 2020 dari <https://media.readthedocs.org/pdf/brian2/stable/brian2.pdf>.