

Metodi e Tecniche per la Neuroingegneria

Progetto n.5

Marianna Semprini, Michele Tavella

13 settembre 2005

Indice

1	Introduzione	3
2	Modello per l'elaborazione della rete	4
2.1	Cellule	4
2.2	Connessioni sinaptiche	4
3	Descrizione ed analisi delle simulazioni	7
3.1	Nessun tipo di inibizione	8
3.2	Inibizione del GABA	8
4	Conclusioni	11

Elenco delle figure

1	Rete: stimolazione a livello di C_0	9
2	Rete: stimolazione a livello di C_0 (inibizione del GABA).	10
3	Rete: stimolazione a livello di C_5	12
4	Rete: stimolazione a livello di C_6	13

Elenco delle tabelle

1	Parametri geometrici e biofisici delle cellule.	4
2	Parametri sinaptici.	5
3	Architettura della rete.	5
4	Connessioni: GLU.	6
5	Connessioni: GABA.	6
6	Connessioni su C_8	8

1 Introduzione

Lo scopo di questa relazione consiste nel descrivere i risultati ottenuti durante lo svolgimento del lavoro assegnato. Si cercherà inoltre di motivare le scelte effettuate in modo da fornire al lettore una visione completa su quanto svolto.

Il problema assegnato consiste nel creare una rete di dieci neuroni bipolari identici tra loro ed interconnessi mediante sinapsi ionotropiche gluttamatergiche e gabaergiche¹. L'insieme delle connessioni e delle cellule costituisce la rete: la rete è costituita da cellule interconnesse in maniera casuale con particolari accorgimenti descritti in seguito.

Una volta scelta una rete tra le tante generate casualmente, si cerca di analizzare il suo comportamento stimolando diverse cellule di quest'ultima e studiandone le connessioni. Un ulteriore caso di studio presentato riguarda la simulazione dell'introduzione degli antagonisti del GABA.

In Sez. 2 viene descritta la rete analizzando le sue componenti, ovvero le cellule e le connessioni sinaptiche. In Sez. 3 viene descritto il protocollo utilizzato durante le simulazioni e vengono presentati i risultati ottenuti. Infine, le conclusioni sono illustrate in Sez. 4.

¹Al fine di semplificare la notazione in uso, si ritiene utile utilizzare rispettivamente le abbreviazioni *GLU* e *GABA*.

2 Modello per l'elaborazione della rete

Nelle seguenti sezioni (2.1 e 2.2) si introducono i concetti di rete come insieme di cellule e connessioni. Si illustrano inoltre le caratteristiche di queste due componenti fondamentali, per poi passare ad analizzare il modello di rete utilizzato durante le simulazioni.

2.1 Cellule

I valori dei parametri geometrici e biofisici sono gli stessi trovati in letteratura per i neuroni sensoriali [1] e sono riportati sinteticamente in Tab. 1. Soma

bho	nseg	diam	L	Ra	Meccanismo
soma	1	18.8	18.8	123.0	hh
assone	100	3.18	1000	Ra	hh
dendrite	50	3.18	701.9	123	pas

Tabella 1: Parametri geometrici e biofisici delle cellule.

e assone sono modellati con meccanismo hh^2 mentre il dendrite è modellato passivamente utilizzando pas^3 .

2.2 Connessioni sinaptiche

Il lavoro assegnato consiste nel modellare una rete costituita da dieci cellule del tutto analoghe a quelle descritte in Sez.2.1 e interconnesse tramite cento collegamenti sinaptici (60% GLU, 40% GABA).

Le sinapsi eccitatorie (GLU) del neurone presinaptico proiettano sul dendrite del neurone postsinaptico, mentre le sinapsi inibitorie (GABA) proiettano a livello del soma del neurone postsinaptico [2].

I collegamenti sinaptici sono casuali e modellano l'architettura computazionale della rete ⁴. Per quanto riguarda la generazione delle connessioni sinaptiche, dovrebbe essere sufficiente sottolineare la loro dipendenza dal seme sul quale si basano le funzioni che generano la distribuzione aleatoria. Scegliendo un seme fisso è quindi possibile *congelare* l'architettura della rete in modo da poter eseguire le simulazioni richieste nel progetto assegnato. Quanto appena

²Parametri: $gnabar_{hh} = 0.25$, $gl_{hh} = 0.0001666$, $gl_{hh} = -60$.

³Parametri: $g_{pas} = 0.0001666$, $e_{pas} = -60$.

⁴La disposizione spaziale non è prevista in questo progetto e per tale ragione il posizionamento delle cellule, ritenuto ininfluenza, non viene discusso.

Sinapsi	Soglia	Peso
GABA	-45 mV	0.6
GLU	-25 mV	1

Tabella 2: Parametri sinaptici.

riportato è descritto sinteticamente in Tab. 3: le colonne *GLU* e *GABA* indicano il numero dei rispettivi collegamenti sinaptici su ogni singola cellula. Le

Cellula	GLU	GABA
0	5	7
1	5	8
2	3	3
3	3	5
4	9	1
5	7	1
6	5	3
7	8	5
8	8	6
9	7	1

Tabella 3: Architettura della rete.

Tab. 4 e 5 descrivono nel dettaglio le connessioni, rispettivamente per GLU e GABA. Queste tabelle sono utilizzate a fondo in Sez. 3 poichè offrono una valida visione d'insieme sull'architettura della rete. I parametri per GLU e GABA sono quelli trovati in letteratura [3].

Cellula PRE									
0	3	5	8	9	9	-	-	-	-
1	4	4	5	7	8	9	9	-	-
2	0	0	1	4	6	7	7	7	7
3	6	7	9	-	-	-	-	-	-
4	2	2	3	4	4	6	-	-	-
5	4	5	7	8	8	-	-	-	-
6	0	0	4	5	8	8	9	-	-
7	4	5	5	6	-	-	-	-	-
8	0	1	3	5	7	9	-	-	-
9	1	1	1	2	4	6	8	8	-

Tabella 4: Connessioni: GLU.

Cellula PRE									
0	0	0	0	3	7	8	9	-	-
1	0	1	3	5	8	8	-	-	-
2	1	2	8	8	-	-	-	-	-
3	0	-	-	-	-	-	-	-	-
4	6	7	8	-	-	-	-	-	-
5	1	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1	2	3	-	-	-	-	-	-
7	0	1	6	7	-	-	-	-	-
8	0	1	2	3	3	4	-	-	-
9	1	1	6	7	7	-	-	-	-

Tabella 5: Connessioni: GABA.

3 Descrizione ed analisi delle simulazioni

Il protocollo di simulazione utilizzato è piuttosto semplice. Si Stimola in *current clamp* una cellula per poi misurare il potenziale a livello del soma di tutte le altre cellule, inclusa quella stimolata. In questa Sezione vengono riportati i risultati ottenuti stimolando diverse cellule della rete in due diverse condizioni:

1. Nessun tipo di inibizione sinaptica.
2. Inibizione del GABA, ottenuta simulando l'introduzione di diverse concentrazioni di antagonisti.

L'architettura della rete rimane costante durante le simulazioni, come già esplicitato in Sez. 2.2. Una volta fissato l'insieme delle connessioni, si stimola la rete a livello di C_0 ⁵.

I risultati della stimolazione a livello di C_0 sono quindi paragonati ai risultati ottenuti stimolando altre cellule in modo da poter comprendere meglio il funzionamento della rete stessa.

La conoscenza del tipo di connessioni sinaptiche, del loro numero e della loro disposizione, affiancata alla conoscenza del potenziale di membrana in diversi punti delle cellule, permette di affrontare l'analisi ad un livello più basso della semplice analisi a scatola chiusa, dove non si hanno informazioni sui collegamenti sinaptici. Considerato quanto sopra, si ritiene utile utilizzare un approccio misto traendo il maggior vantaggio possibile dalle informazioni a nostra disposizione.

Si consideri nuovamente Tab. 3: in grassetto sono evidenziate le connessioni maggioritarie a livello di ogni cellula. In Sez. 2.2 sono riportati i parametri (Tab. 2) che modellano le sinapsi GLU e GABA. Questi differiscono chiaramente tra le due tipologie di sinapsi. Se ciò non fosse, ovvero, se le sinapsi fossero modellate in modo tale da avere stesso peso e stessa soglia ma mantenendo comportamenti diversificati (eccitatorio ed inibitorio), una semplice analisi del numero di giunti sinaptici sarebbe in prima approssimazione sufficiente al fine di prevedere il profilo del potenziale di membrana a livello della singola cellula.

Non trovandoci nel caso di cui sopra, l'analisi del numero di GLU e GABA non è in grado di condurre ad alcuna conclusione certa, se non nei casi in cui la differenza tra il numero di GLU e GABA è piuttosto grande⁶.

⁵Sempre con la finalità di utilizzare una notazione semplificata, si indicano le cellule come C_i , dove i rappresenta la cellula i -esima (pertanto i è compreso nell'intervallo $[0, 9]$).

⁶Per motivi di sintesi ci troviamo costretti ad abbandonare questa strada. Tuttavia, conoscendo perfettamente i parametri che modellano cellule e sinapsi, ci sembra possibile

3.1 Nessun tipo di inibizione

In Fig.1 sono riportati i risultati relativi alla stimolazione di C_0 . Si ricorda che la cellula in questione viene stimolata a 100 ed a 200 ms. La prima considerazione, nonché la più evidente, riguarda C_1 , C_3 e C_8 , che risultano completamente inibite a causa della grande quantità di sinapsi inibitorie (GABA) presenti a livello del soma (Tab. 3).

In Tab. 6 sono incluse le righe riguardanti C_8 precedentemente riportate in Tab. 4 e 5.

Mentre per C_1 e C_2 lo stato inibito è prevedibile dato che il numero di connessioni inibitorie supera quello delle eccitatorie, per la C_8 valgono le considerazioni di Sez. 3, ovvero le connessioni eccitatorie sono otto e le inibitorie sono sei, lo stato inibito è quindi da attribuirsi alle scelte dei parametri sinaptici (Tab. 2), in particolare alla soglia molto bassa delle sinapsi inibitorie⁷.

GABA	8	0	1	2	3	3	4
GLU	8	0	1	3	5	7	9

Tabella 6: Connessioni su C_8 .

3.2 Inibizione del GABA

L'inibizione del GABA è stata realizzata abbassando di un ordine di grandezza la concentrazione massima del neurotrasmettitore rilasciato (da $1mM$ a $0.1mM$). L'effetto macroscopico dell'inibizione del GABA si riflette in una variazione dell'ampiezza del profilo di potenziale su tutte le cellule della rete: il profilo dei segnali risulta pressochè invariato mentre è visibilmente riscontrabile in Fig. 1 e 2 un aumento dell'ampiezza. Questo risultato induce a pensare che un progressivo abbassamento della concentrazione di neurotrasmettitore per il GLU dapprima diminuirebbe le ampiezze dei segnali e successivamente inibirebbe completamente le cellule della rete.

poter ricavare una regola per prevedere il profilo del potenziale di membrana su ogni cellula a partire dai parametri di cui sopra. Inoltre, tale studio sarebbe di dubbia utilità nell'analisi di reti reali, dove non si conosce l'architettura così nel dettaglio.

⁷La scelta delle soglie è stata eseguita in conformità col comportamento reale dei neuroni sensoriali, infatti le sinapsi inibitorie hanno luogo a livello del soma cellulare in prossimità del *cono d'emergenza*[2] dove la soglia è più bassa rispetto al dendrite dove hanno luogo le sinapsi eccitatorie.

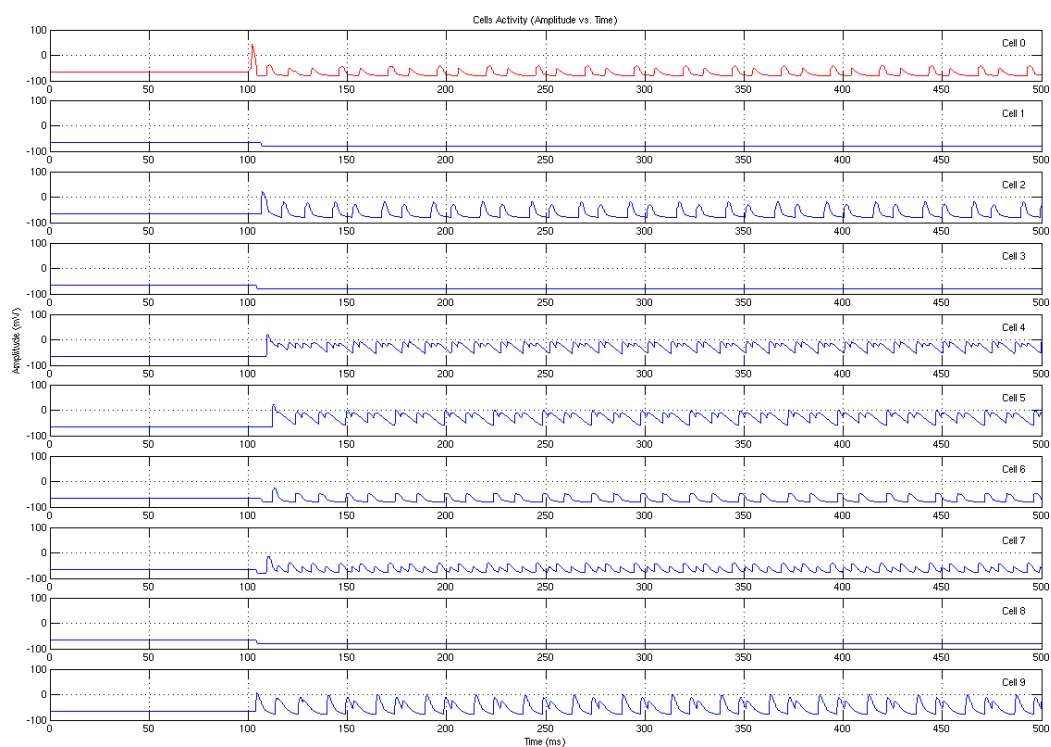


Figura 1: Rete: stimolazione a livello di C_0 .

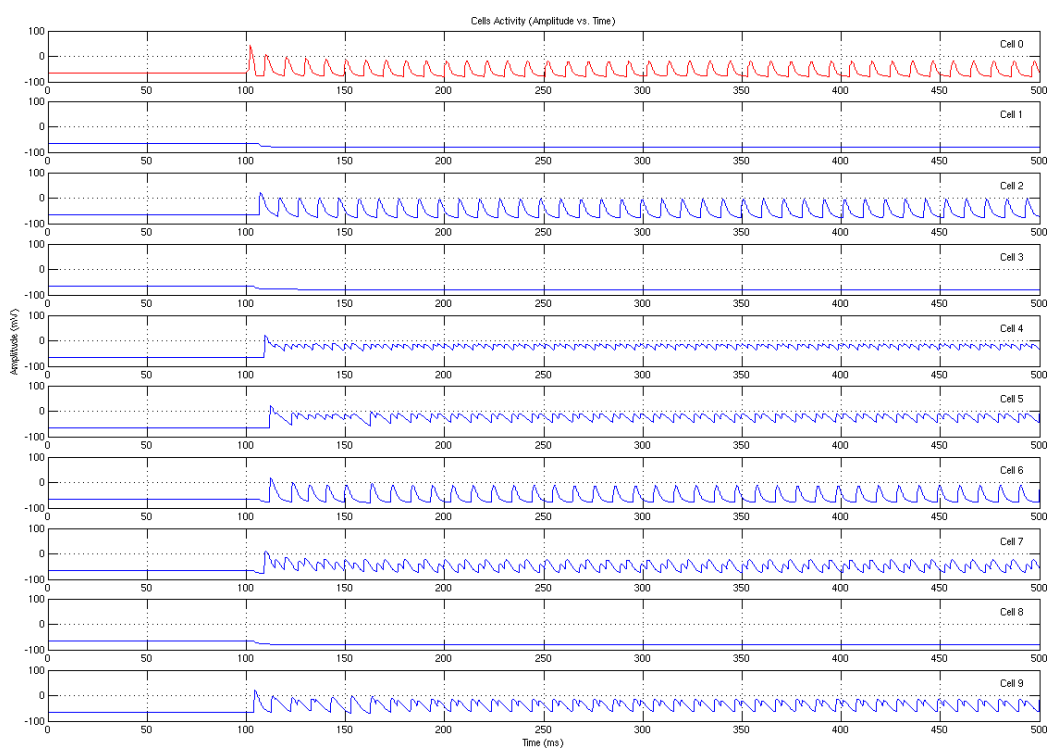


Figura 2: Rete: stimolazione a livello di C_0 (inibizione del GABA).

4 Conclusioni

Le osservazioni riportate in Sez. 3 sono valide in prima approssimazione per lo studio del comportamento della rete. Chiaramente l'osservazione dei parametri caratteristici di cellule e sinapsi accoppiata allo studio dei profili di potenziale non permette di trarre ulteriori conclusioni per le quali sarebbe necessaria un'analisi matematica in termini di *spike detection*.

Per esigenze di sintesi, non è stato trattato approfonditamente il ritardo con cui le varie cellule sparano in funzione della cellula stimolata. Rendendoci tuttavia conto dell'importanza di questa analisi si è scelto di trattarla brevemente in questa sede. Nel corso di questa relazione è stata sottolineata l'importanza dell'architettura computazionale della rete, tralasciando l'organizzazione spaziale delle cellule. L'istante in cui le singole cellule iniziano a sparare varia in funzione della variazione della cellula stimolata, ovvero l'architettura spaziale della rete influisce sulla propagazione dei segnali come evidente in Fig. 3 e 4.

I risultati ottenuti e l'approccio analitico adottato sono ritenuti validi per la tipologia di rete creata a scopo didattico (pochi neuroni e poche sinapsi). Tale comportamento non trova riscontro nelle reti reali, dove la complessità aumenta anche a livello della singola cellula (cellule morfologicamente e funzionalmente diverse tra loro seppur interconnesse).

Chiaramente con l'aumentare del numero di cellule della rete non risulta essere tanto importante il profilo del potenziale di membrana; infatti ciò che si valuta in letteratura è la frequenza di sparo.

In casi simili a quello trattato, NEURON si rivela particolarmente utile per l'analisi del comportamento di singola cellula (più che a livello di rete).

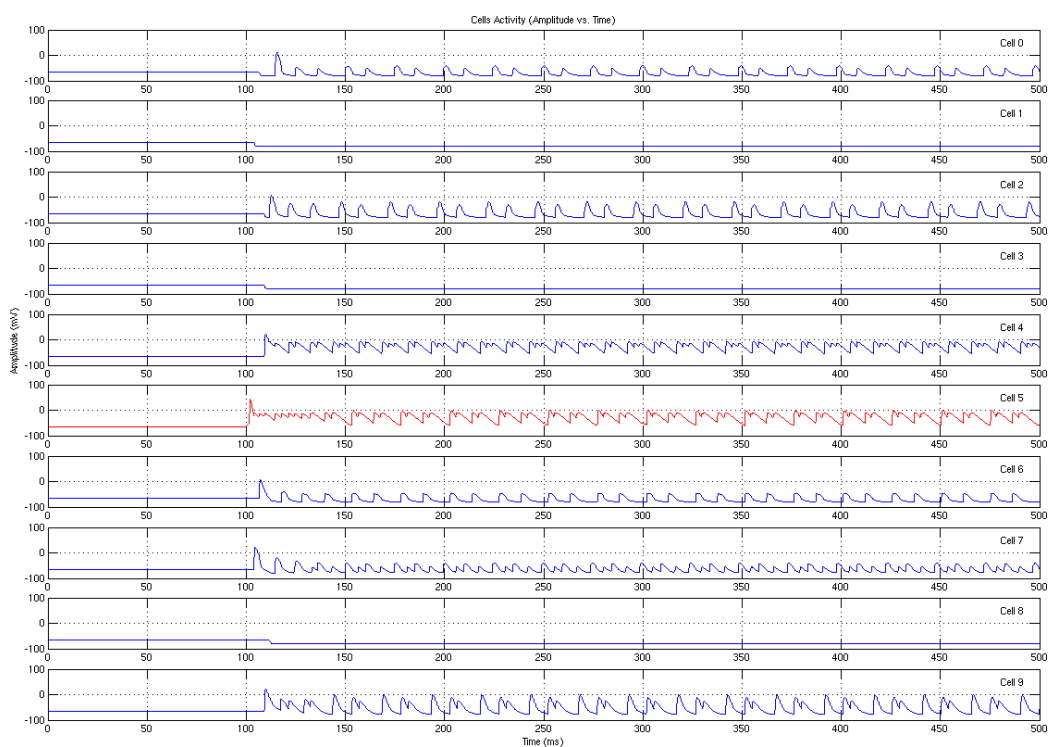
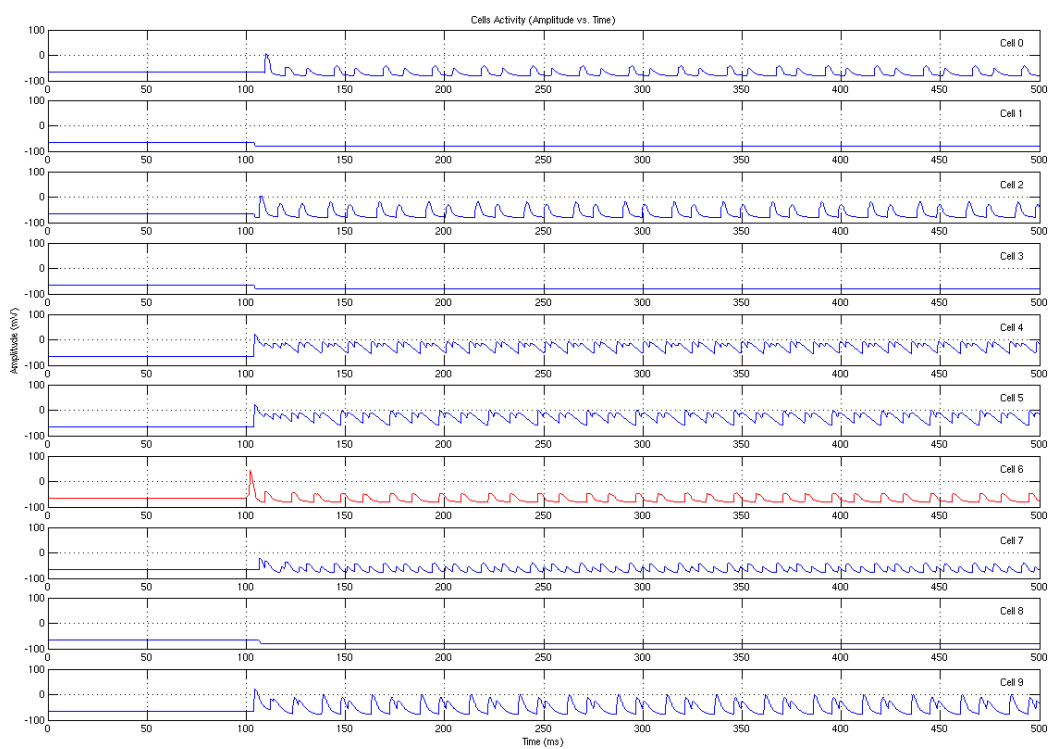


Figura 3: Rete: stimolazione a livello di C_5 .

Figura 4: Rete: stimolazione a livello di C_6 .

Riferimenti bibliografici

- [1] A. Gillies and D. Sterratt, *Neuron Tutorial*, October 2003.
<http://www.anc.ed.ac.uk/school/neuron/>
- [2] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessel, “*Fondamenti delle Neuroscienze e del Comportamento*”, CEA (Casa Editrice Ambrosiana).
- [3] A. Destexhe, Z. F. Mainen, T. J. Sejnowski, “*An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding*”, *Neural Computation* 6: 14-18, 1994.