

UN MODELLO EFFICACE DI NEURONE CON RUMORE DI CANALE

Daniele Linaro, Marco Storace

Università di Genova, Dipartimento di Ingegneria Biofisica ed Elettronica
Via Opera Pia 11A, 16145 Genova

Il neurone è una cellula eccitabile del sistema nervoso ed è in grado di elaborare e trasmettere informazione mediante meccanismi elettrochimici. La membrana dell'assone e del soma è formata da un doppio strato lipidico. Le membrane sono stabilizzate e gli ioni presenti all'interno e all'esterno in soluzioni acquose non sono in grado di permeare in numero significativo, a causa dei ponti idrogeno che le teste dei lipidi formano con le molecole di acqua. La presenza di uno strato isolante in mezzo a 2 strati conduttori permette di assimilare la membrana cellulare a un condensatore. Oltre ai lipidi, le membrane contengono anche canali ionici, ossia delle proteine che costituiscono percorsi specializzati nella conduzione di ioni attraverso la membrana, come esemplificato in figura 1.

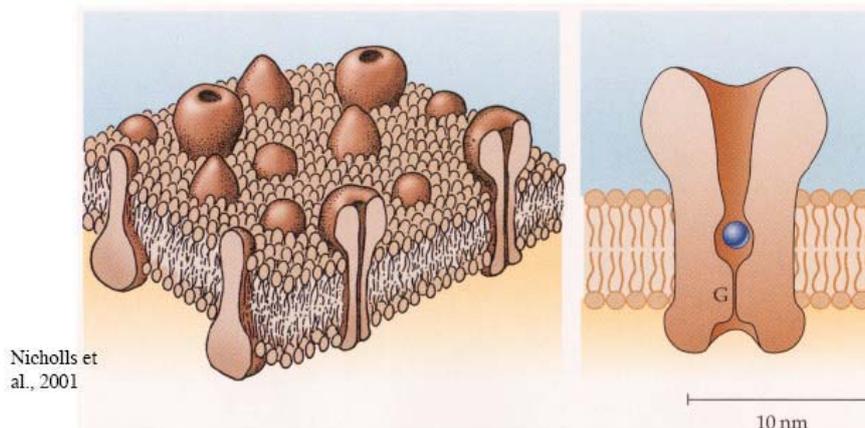


Figura 1. Esempificazione della membrana di un neurone.

Il canale ha una sorta di "collo di bottiglia" in cui si ha un'alta probabilità di trovare uno ione e che serve come filtro, per selezionare il passaggio di determinati ioni. Alcuni canali sono sempre "aperti" (con il meccanismo di filtraggio descritto) e costituiscono dei "pori" nella membrana. Esistono poi altri canali la cui apertura e chiusura dipende dalla tensione di membrana: quelli più importanti riguardano il passaggio di ioni sodio (Na^+), potassio (K^+) e, in misura minore, calcio e cloro.

I meccanismi stocastici di apertura e chiusura di questi ultimi canali ionici nella membrana cellulare di un neurone costituiscono la maggior fonte di rumore intrinseco al neurone, le cui conseguenze funzionali a livello di reti di neuroni sono ancora in larga parte da comprendere. Per studiare in maniera sistematica questo "rumore di canale" in reti sufficientemente ampie di modelli di neuroni biologicamente plausibili, occorrono metodi numerici efficaci ed efficienti. Infatti, le tecniche 'esatte' ricorrono alla simulazione microscopica dei meccanismi di apertura e chiusura casuale dei singoli canali e sono in genere basati su modelli di Markov [1], che richiedono un carico computazionale incompatibile con la simulazione di reti estese di neuroni.

In [2] si è definito un metodo per approssimare qualunque modello di Markov di neurone con canali con una sua versione stocastica efficace, che ne permetta una efficiente simulazione al calcolatore senza comprometterne la accuratezza. L'approssimazione è basata su un metodo “alla Langevin”, che impiega equazioni differenziali stocastiche anzichè i metodi Montecarlo utilizzati per simulare i modelli di Markov. A differenza del metodo proposto in [3], l'approssimazione proposta riproduce con elevata precisione le proprietà statistiche del modello microscopico esatto, in una grande varietà di condizioni. Inoltre il metodo proposto non ha validità limitata agli ioni sodio e potassio, ma è applicabile ad altre correnti ioniche.

Figura 2 mostra un confronto tra il modello “classico” Markoviano (tracce nere), il modello sviluppato in [2] (tracce rosse) e il modello maggiormente utilizzato in letteratura [3] (tracce blu).

In tutti i pannelli, l'esperimento consiste nella stimolazione del modello tramite brevi impulsi di corrente di ampiezza variabile. Inoltre, nel caso del pannello D, lo stimolo è *precondizionato*, ossia preceduto da un intervallo in cui la corrente iniettata è maggiore di zero. Le grandezze misurate sono l'*efficacia* dello stimolo (pannello A), ossia la frazione di esperimenti in cui uno spike viene generato, la *latenza* dello spike (pannello B), ossia il tempo medio di emissione di uno spike, il *jitter* (pannello C), ossia la deviazione standard della latenza e infine, nel caso di stimolo precondizionato, la distribuzione statistica dei tempi di latenza (pannello D). In tutti i casi, si può osservare come il modello proposto riproduca fedelmente i comportamenti del modello Markoviano, a differenza del modello proposto in [3].

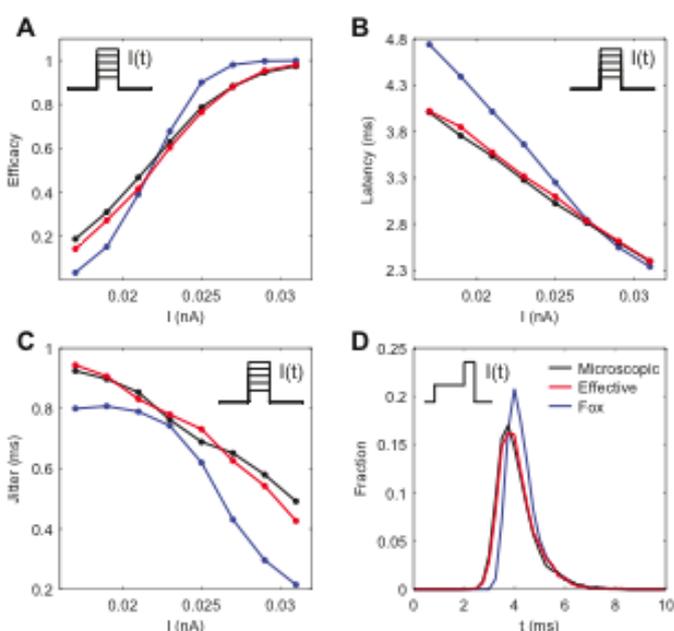


Figura 2. Analisi di efficacia, latenza e jitter nel caso di stimolo ad ampiezza variabile (pannelli A, B e C) e distribuzione dei tempi di latenza nel caso di stimolo precondizionato (pannello D).

Riferimenti bibliografici

- [1] H. Mino, J.T. Rubinstein, J.A. White, “Comparison of algorithms for the simulation of action potentials with stochastic sodium channels,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 30, pp. 578-87, 2002.
- [2] D. Linaro, M. Storace, M. Giugliano, "Accurate and fast simulation of channel noise in conductance-based model neurons by diffusion approximation," *PLoS Computational Biology*, vol. 7(3), pp. e1001102(1-17), March 2011.
- [3] R.F. Fox, Y. Lu, “Emergent collective behavior in large numbers of globally coupled independently stochastic ion channels,” *Phys. Rev E*, vol. 49, pp. 3421–3431, 1994.