

Con questo report ho voluto analizzare il comportamento nel Neuro-Glia network per tempi di osservazione lunghi - 100 secondi - per vedere se le informazioni ricavate dallo studio della sinapsi tripartita (TS) sono presenti anche nella dinamica complessiva del sistema.

Poichè i risultati non erano inizialmente in totale accordo con quelli aspettati e derivanti dalle analisi della TS, inizialmente ho fatto un ulteriore passo indietro per vedere un aspetto che avevo trascurato fino a questo momento, ovvero l'analisi di biforcazione della TS con un firing rate presinaptico ν_S costante (e non come realizzazione di un processo di Poisson). I risultati che ho raccolto sono presenti nella seguente sezione.

1 Astrocytic and tripartite synapses bifurcation analysis

Per completezza riscrivo le equazioni che regolano la dinamica della sinapsi tripartita. Sono tre gli elementi che intervengono in questo sistema: la sinapsi, la dinamica dei trasmettitori nel medium extracellulare e l'astrocita.

Sinapsi:

$$\begin{aligned}\frac{du_S}{dt} &= -\Omega_f u_S + u_0 \sum_k (1 - u_S^-) \delta(t - t_k) \\ \frac{dx_S}{dt} &= \Omega_d (1 - x_S) - \sum_k u_S^+ x_S^- \delta(t - t_k) \\ \frac{d\Gamma_S}{dt} &= O_G G_A (1 - \Gamma_S) - \Omega_G \Gamma_S\end{aligned}\tag{1}$$

Trasmettitori:

$$\begin{aligned}\frac{dY_S}{dt} &= -\Omega_c Y_S + \sum_k Y_{rel} \delta(t - t_k) \\ \frac{dG_A}{dt} &= -\Omega_e G_A + \sum_j G_{rel} \delta(t - t_j)\end{aligned}\tag{2}$$

dove i treni di spikes $\delta(t - t_k)$ e $\delta(t - t_j)$ rappresentano rispettivamente i rilasci sinaptici di neurotrasmettitori e i rilasci astrocitici di gliotrasmettitori.

Astrocita:

$$\begin{aligned}\frac{d\Gamma_A}{dt} &= O_N Y_S (1 - \Gamma_A) - \Omega_N (1 + \zeta \mathcal{H}_1(C, K_{KC})) \Gamma_A \\ \frac{dC}{dt} &= J_r(C, h, I) + J_l(C) - J_p(C) \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{h_\infty(C, I) - h}{\tau_h(C, I)} \\ \frac{dI}{dt} &= J_\beta(\Gamma_A) + J_\delta(C, I) - J_{3K}(C, I) - J_{5P}(I) \\ \frac{dG_A}{dt} &= -\Omega_e G_A + \sum_j G_{rel} \delta(t - t_j) \\ \frac{dx_A}{dt} &= \Omega_A (1 - x_A) - \sum_j r_A \delta(t - t_j)\end{aligned}\tag{3}$$

L'accoppiamento tra i due elementi avviene tramite la gliomodulazione del rilascio basale presinaptico u_0 nella (5):

$$\begin{aligned}u_0 &\equiv u_0(G_A) = u_0(\Gamma_S(G_A)) \\ u_0(\Gamma_S) &= U_0^* + (\alpha - U_0^*) \Gamma_S\end{aligned}\tag{4}$$

Data l'elevata dimensione dello spazio delle fasi (11) e del numero di parametri che caratterizzano il sistema, è impensabile fare uno studio dinamico al variare di tutti i parametri. Lo stretto legame fisiologico che lega i parametri al mondo reale ci può guidare nella scelta di quelli che più potrebbero influenzare l'interazione tra neuroni e glia.

Poichè siamo interessati alla comprensione del tipo di interazione tra sinapsi e astrociti e, in particolare, come la dinamica di quest'ultimi è influenzata dalla prima, i parametri che più mi interessano sono quelli intimamente legati alla produzione di IP_3 attivata da meccanismi esogeni (concentrazione di neurotrasmettitori esterna) e endogeni. Questi meccanismi sono rappresentati dai flussi J_β e J_δ i cui tempi caratteristici sono espressi come massima velocità di produzione tramite $PLC\beta$ (O_β) e la massima velocità di produzione tramite $PLC\delta$ (O_δ).

La modulazione del rilascio sinaptico causata dalla glia porta ai già studiati effetti di release-describing effect e facilitation. Qui voglio analizzare in dettaglio l'altro lato della medaglia, come il rilascio sinaptico influenza le oscillazioni di Calcio astrocitico, meccanismo alla base del rilascio di gliotrasmettitori.

Il passo fondamentale è capire se sono presenti delle oscillazioni di calcio a cavallo della soglia C_θ . Per questo è stata condotta un'analisi di biforcazione al variare del firing rate presinaptico ν_S , scelto come parametro di controllo, per valori compresi tra 0.3 e 3.5 Hz (ho escluso valori più bassi di 0.3 perchè mi sembrano valori troppo bassi per un'attività reale di un neurone).

Come si vede nelle figure (1) e (2) è presente un sostanziale cambio qualitativo della dinamica per basse e alte frequenze, in particolare per frequenze basse sono presenti delle oscillazioni a cavallo della soglia, per alte frequenze si ha invece uno stato stazionario soprasoglia. Questo cambio qualitativo della dinamica del sistema può essere interpretato come una biforcazione, il cui punto di 'accensione' dipende dal valore di O_β , 1.5 Hz nel primo caso e 1.0 Hz nel secondo.

Questo cambiamento qualitativo del sistema si riflette anche nel grafico del valor medio di r_S al variare del firing rate presinaptico. La natura della curva caratteristica non cambia, in entrambi i casi è descritta da una forma a campana, ma il punto in cui incomincia l'aumento (dovuto al fenomeno di facilitation) dipende appunto dalla biforcazione sopracitata.

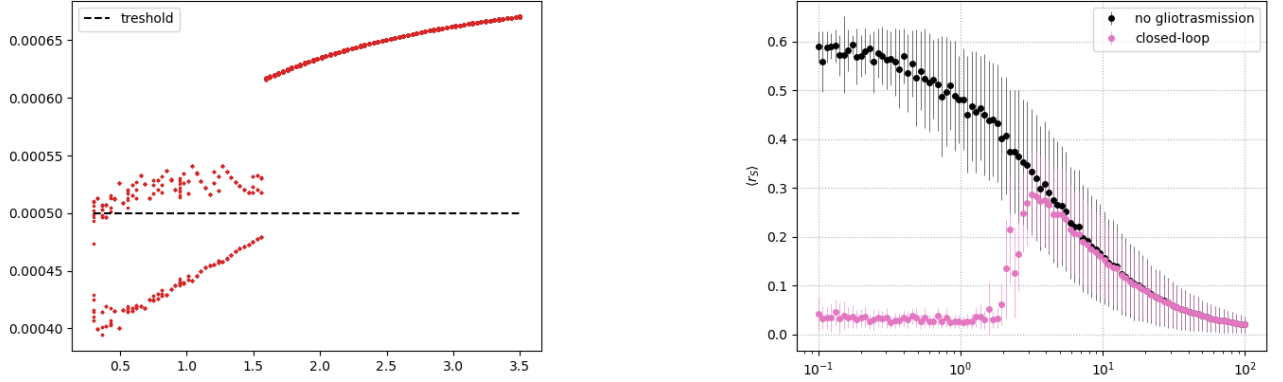


Figura 1: **Grafico di biforcazione e curva caratteristica per $O_\beta=2.0$.** Asse x: ν_S (Hz) in entrambi i grafici. (left panel) Punti di massimo e minimo allo stato stazionario per la dinamica della TS fatta evolvere per 500 secondi e trascurando i primi 400. (right panel) valori di r_S medio a partire dalle simulazioni della TS, per ciascuna frequenza il firing rate segue una distribuzione di Poisson.

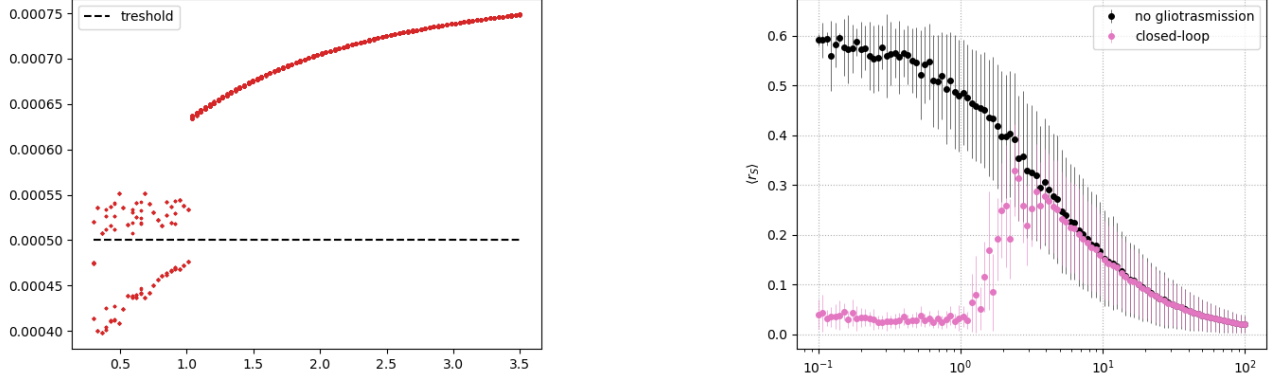


Figura 2: **Grafico di biforcazione e curva caratteristica per $O_\beta=3.2$** Asse x: ν_S (Hz) in entrambi i grafici.

Questo tipo di analisi (spero) inquadri un po' meglio la descrizione della dinamica di TS, inoltre restituisce importanti spunti per comprendere cosa può succedere alla dinamica del Network. Tutto dipende in quale zona si trovano i parametri degli astroci, se nel regime oscillante a cavallo della soglia oppure nello stato stazionario sopra soglia.

2 Neuro-Glia Network - long term effect

Le analisi precedenti ci possono aiutare nel fare delle previsioni rispetto la dinamica del NG network per tempi di osservazioni lunghi. Poichè soltanto le synapsi eccitatorie glutammatergiche sono modulate dalla glia, mi aspetto grossi cambiamenti delle correnti eccitatorie ricorrenti e, di conseguenza, sul rapporto E/I del network. In particolare se ci si trova nella regione prima della biforcazione (frequenze minori di 1 - 1.5 Hz) allora il valore basso di r_S dovuto al release decreasing effect, riduce drasticamente I_{exc} per tutto il tempo di osservazione del fenomeno. Al contrario per alte frequenze, lo stato stazionario sopra soglia non permette ulteriore gliomodulazione della sinapsi e il fenomeno della facilitazione riporta al valore iniziale (quella in assenza di astroci) la corrente eccitatoria.

Inizialmente ho proseguito le simulazioni del network riportante nei precedenti report, con $O_\beta = 0.5$ e $O_\delta = 1.2$, combinazione che conferisce più importanza alla produzione endogena che esogena. Anche in questo caso il grafico di biforcazione ci restituisce importanti spunti, esso infatti mostra, a differenza del caso della precedente sezione, soltanto stati stazionari sopra soglia (figura (3)).

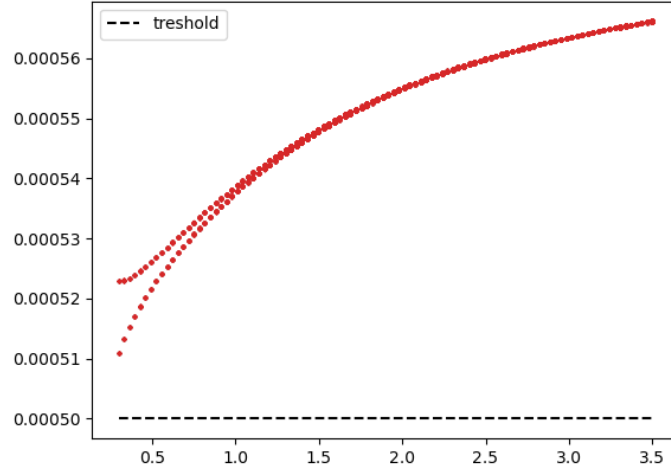


Figura 3: **Grafico di biforcazione e curva caratteristica per $O_\beta=0.5$ $O_\delta = 1.2$**

In particolare, per valori del firing rate inferiori a 1 Hz (gli eccitatori nel NG network sparano in media a 0.6 Hz) sono presenti solo oscillazioni soprasoglia. Questo comportamento lo ritrovo anche nella simulazione del network completo e, in accordo con la facilitazione indotta dalla gliomodulazione, il valore della corrente eccitatoria ricorrente tende a ritornare al suo valore basale, come si vede sia dall'andamento della corrente sia dal rapporto E/I in Figura (4)).

valore E/I baseline = $4.7 \pm 0.4 \cdot 10^{-2}$

valore E/I fine simulazione = $2.60 \pm 0.06 \cdot 10^{-2}$

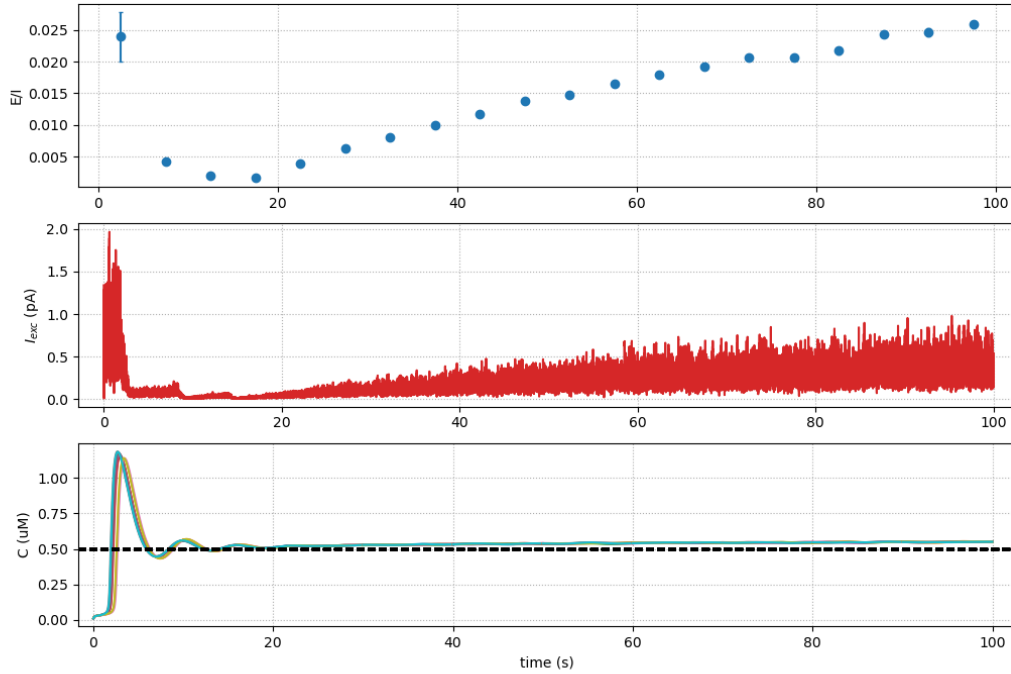


Figura 4: **NG-network dynamics for long time simulation - $O_\beta = 0.5$ $O_\delta = 1.2$.** (top panel) E/I ratio, mean value are computed every 2.5 second consecutive window. (Middle panel) time course of excitatory recurrent current. (Bottom panel) time course of 10 selected astrocytes.

Risultati diversi sono invece presenti scegliendo $O_\beta = 3.2$ e $O_\delta = 0.6$ e mantenendo fissi tutti gli altri parametri. Dalle analisi precedenti sappiamo che la frequenza dei neuroni eccitatori è inferiore a 1 Hz con media 0.6 Hz quindi, guardando i grafici in figura (2), mi aspetto un'attività oscillante degli astrociti per tutta la durata del fenomeno. Questa causa un abbassamento di r_S con conseguente diminuzione del rapporto tra E ed I.

I risultati della simulazione rispecchiano quanto previsto dalle analisi preliminari e sono riassunti nei grafici in figura (5). Si nota infatti una dinamica oscillante degli astrociti per tutta la durata della simulazione (bottom panel), dopo i primi 20 secondi si nota come il valore della corrente si mantiene estremamente basso e prossimo allo 0. Questo ha un riscontro netto anche nel valore del rapporto tra eccitazione e inibizione ricorrente il cui valore diminuisce di un ordine di grandezza, passando da $4.5 \pm 0.3 \cdot 10^{-2}$ (baseline, prima della attivazione degli astrociti) a $1.4 \pm 0.1 \cdot 10^{-3}$ negli ultimi 2.5 secondi di osservazione.

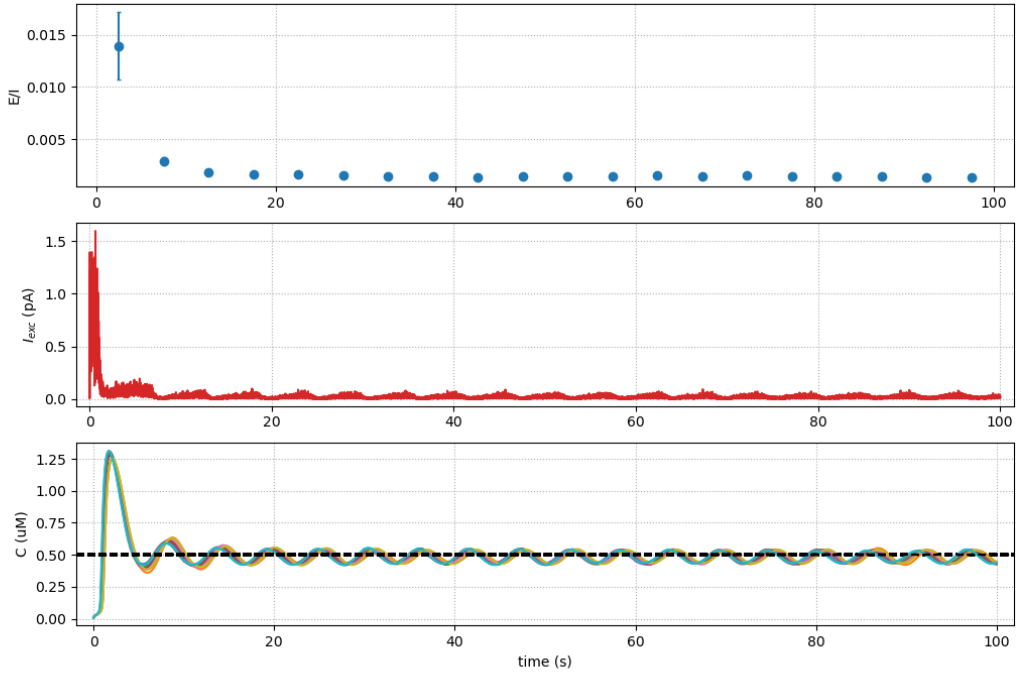


Figura 5: **NG-network dynamics for long time simulation** - $O_\beta = 3.2$. (top panel) E/I ratio, mean value are computed every 2.5 second consecutive window. (Middle panel) time course of excitatory recurrent current. (Bottom panel) time course of 10 selected astrocytes.

L'aspetto nuovo che ho trovato in questo tipo di studio è che le previsioni fatte a partire dalla singola sinapsi tripartita, si ritrovano anche nella dinamica del network. In particolare si vede finalmente l'effetto a lungo termine della glia sia nel primo che nel secondo caso, quantificata in termini della dinamica delle correnti ricorrenti.

L'aspetto che rimane ancora oscuro è l'analisi spettrale. Specie nel secondo caso infatti, dove le differenze dinamiche tra baseline e NG network sono visibili, non riesco a ritrovarle nell'analisi spettrale. Per il confronto ho simulato prima un network senza astrociti per 2.5 secondi. Conservando lo stesso tipo di connessioni ho simulato 7 differenti trails con diverse realizzazioni dello stesso input, per ciascuno ho calcolato la densità dello spettro di potenza con il metodo di Welch e di queste ho fatto la media (Figura (6)). Ho considerato questi come mia baseline.

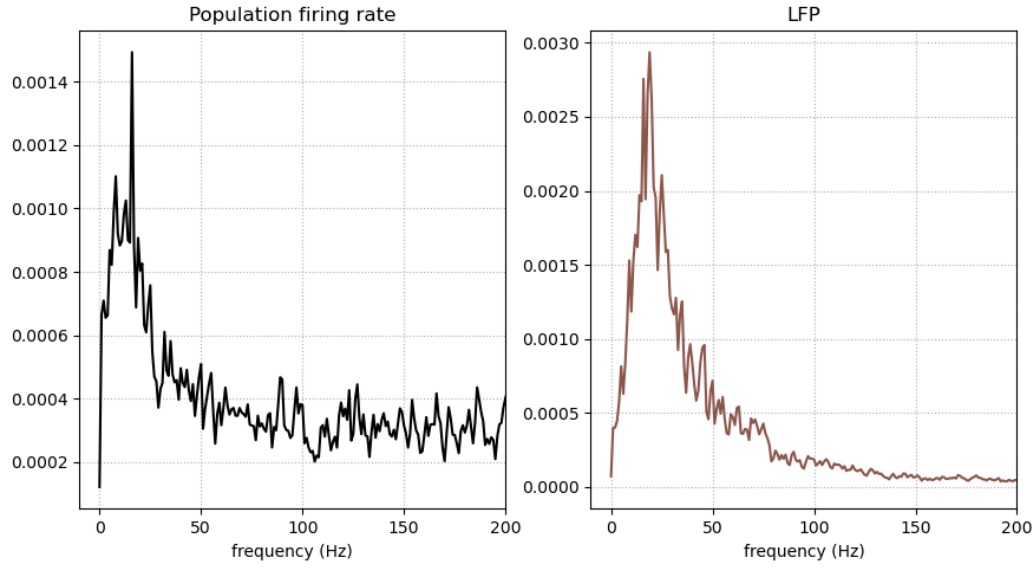


Figura 6: **Population firing rate and LFP in baseline condition, without astrocytes.** Density spectral analysis is computed across 2.5 seconds long time simulation consecutive window. In particular LFP is computed as a sum of current values across 1000 excitatory neurons

Per il NG network sono partiti dai dati della long simulation, dividendoli in finestre temporali di 2.5 secondi adiacenti e non sovrapposte e con queste ho calcolato la densità spettrale usando lo stesso metodo con gli stessi iperparametri in modo da avere lo stesso campionamento in frequenza. Di seguito riporto i grafici dello spettro del LFP per le ultime tre finestre temporali. Soltanto per 95 - 97.5 secondi vedo un aumento della potenza spettrale in concomitanza del picco. In generale però quando calcolo la modulazione non vedo sostanziali cambiamenti e in generale per tutte le finestre temporali gli spettri sono simili.

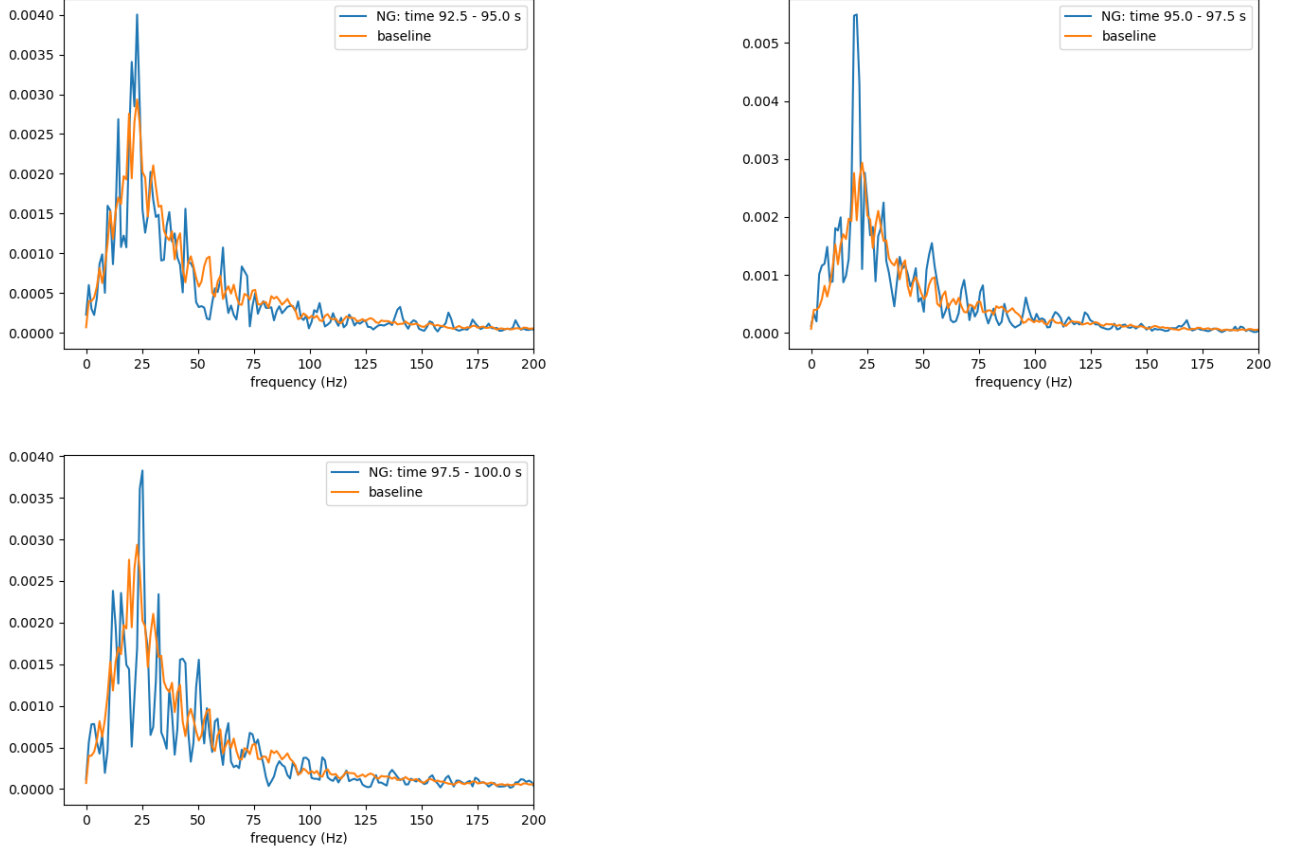


Figura 7: **LFP spectrum for consecutive time window of NG network**

3 Mean field description Tripartite Synapses

Le considerazioni teoriche riportate nella prima sezione riguardo l'analisi della sinapsi tripartita possono essere sfruttate per migliorare la mean field approximation discussa in precedenza (Report Tripartite synapses). Ripercorro i passi più importanti della derivazione.

Le equazioni da usare sono quelle legate ai rilasci di glio- e neurotrasmettitori:

$$\begin{aligned}
 \frac{du_S}{dt} &= -\Omega_f u_S + u_0 \sum_k (1 - u_S^-) \delta(t - t_k) \\
 \frac{dx_S}{dt} &= \Omega_d (1 - x_S) - \sum_k u_S^+ x_S^- \delta(t - t_k) \\
 \frac{d\Gamma_S}{dt} &= O_G G_A (1 - \Gamma_S) - \Omega_G \Gamma_S \\
 \frac{dG_A}{dt} &= -\Omega_e G_A + \sum_j G_{rel} \delta(t - t_j) \\
 \frac{dx_A}{dt} &= \Omega_A (1 - x_A) - \sum_j r_A \delta(t - t_j) \\
 u_0(\Gamma_S) &= U_0^* + (\alpha - U_0^*) \Gamma_S
 \end{aligned} \tag{5}$$

dove le somme su k e su j rappresentano i treni di spikes dei neuroni e degli astrociti. Sia le sinapsi che gli astrociti liberi sparano ricordando una distribuzione di Poisson a frequenze $\nu_S(t)$ e $\nu_A(t)$, questa permette di considerare indipendenti dal tempo eventi consecutivi di rilascio, fattore cruciale per lo sviluppo dell'approssimazione. Nel caso di TS omosinaptica questo, a causa dell'accoppiamento tramite la dinamica di u_0 non è verificato necessariamente. Le assunzioni che ho assunto sono

- l'indipendenza di u_0 (o anche di Γ_S) da x_S , o meglio che l'errore indotto sia trascurabile.
- come nel caso non interagente ho considerato i due processi come Poissoniani

Queste mi permettono di scrivere la dinamica media delle variabili in questo modo:

$$\begin{aligned}
\frac{d\langle \bar{u}_S \rangle}{dt} &= \Omega_f(u_0 + \langle \bar{u}_S \rangle) + \langle \bar{u}_0 \rangle(1 - \langle \bar{u}_S \rangle) \nu_S(t) \\
\frac{d\langle \bar{x}_S \rangle}{dt} &= \Omega_d(1 - \langle \bar{x}_S \rangle) - \langle \bar{u}_S \rangle \langle \bar{x}_S \rangle \nu_S(t) \\
\frac{d\langle \bar{x}_A \rangle}{dt} &= \Omega_A(1 - \langle \bar{x}_A \rangle) - U_A \langle \bar{x}_A \rangle \nu_A(t) \\
\frac{d\langle \bar{\Gamma}_S \rangle}{dt} &= J_S U_A \langle \bar{x}_A \rangle (1 - \langle \bar{\Gamma}_S \rangle) \nu_A(t) - \Omega_G \langle \bar{\Gamma}_S \rangle \\
\langle \bar{u}_0 \rangle &= U_0^* + (\alpha - U_0^*) \langle \bar{\Gamma}_S \rangle
\end{aligned} \tag{6}$$

L'informazione sull'accoppiamento bidirezionale è inerito in questo contesto nella relazione che lega ν_A a ν_S , in altre parole una delle due assume il ruolo di parametro di controllo che guida la dinamica e l'altra è una sua funzione. Assumendo il firing rate presinaptico come parametro di controllo, bisogna ipotizzare una certa funzione del tipo $\nu_A(\nu_S(t))$. L'equazione si può rileggere in questo modo:

$$\begin{aligned}
\frac{d\langle \bar{u}_S \rangle}{dt} &= \Omega_f(u_0 + \langle \bar{u}_S \rangle) + \langle \bar{u}_0 \rangle(1 - \langle \bar{u}_S \rangle) \nu_S(t) \\
\frac{d\langle \bar{x}_S \rangle}{dt} &= \Omega_d(1 - \langle \bar{x}_S \rangle) - \langle \bar{u}_S \rangle \langle \bar{x}_S \rangle \nu_S(t) \\
\frac{d\langle \bar{x}_A \rangle}{dt} &= \Omega_A(1 - \langle \bar{x}_A \rangle) - U_A \langle \bar{x}_A \rangle \nu_A(\nu_S(t)) \\
\frac{d\langle \bar{\Gamma}_S \rangle}{dt} &= J_S U_A \langle \bar{x}_A \rangle (1 - \langle \bar{\Gamma}_S \rangle) \nu_A(\nu_S(t)) - \Omega_G \langle \bar{\Gamma}_S \rangle \\
\langle \bar{u}_0 \rangle &= U_0^* + (\alpha - U_0^*) \langle \bar{\Gamma}_S \rangle
\end{aligned} \tag{7}$$

Si è giunti quindi ad un sistema nonlineare e non autonomo rispetto la variabile $\nu_S(t)$, nel caso di ν_S costante nel tempo il sistema è da considerarsi autonomo e le intersezione delle nuncline restituiscono gli stati stazionari. L'analisi di biforcazione, in tal caso, può essere un'importante guida per ricavare $\nu_A(\nu_S)$. Per valori di ν_S inferiori al punto di biforcazione il sistema oscilla a cavallo della soglia, questo porta ad un firing rate astrocitico uguale all'inverso del periodo di oscillazione, in aggiunta i dati ci suggeriscono che il periodo di oscillazione è praticamente uguale per tutte le frequenze (regime di amplitude modulation). Al contrario al di sopra del punto di biforcazione non è presente alcun rilascio astrocitico, suggerendo per $\nu_A(\nu_S)$ una funzione a gradino. Praticamente, per avere una funzione continua la scelta ricade in un esponenziale decrescente per collegare le due regioni. La forma che ho scelto per $\nu_A(\nu_S)$ è la seguente:

$$\begin{aligned}
\nu_A &= \frac{1}{T_A} \quad \text{with } \nu_S < \nu_S^{bif} \\
\nu_A &= \frac{1}{T_A} \exp -(\nu_S - \nu_S^{bif}) \tau_A \quad \text{with } \nu_S > \nu_S^{bif}
\end{aligned} \tag{8}$$

Dove τ_A indica il rate di decrescita esponenziale, che rappresenta quanto veloce si passa dalla fase oscillante allo stato stazionario e, a rigore può dipendere da una qualsiasi combinazione di tutti i parametri che regolano la dinamica degli astrociti. In prima approssimazione ho supposto la velocità con cui il sistema passa attraverso il punto di biforcazione sia uguale alla velocità di produzione di IP_3 dovuta a fattori esogeni, proprio O_β , parametro temporale diretto che collega le due dinamiche.

Le equazioni per lo stato stazionario risultano essere le seguenti:

$$\begin{aligned}
\langle \bar{u}_S \rangle &= \frac{\langle \bar{u}_0 \rangle (\Omega_f + \nu_S)}{\Omega_f + \nu_S \langle \bar{u}_0 \rangle} \\
\langle \bar{x}_S \rangle &= \frac{\Omega_d}{\Omega_d + \langle \bar{u}_S \rangle \nu_S} \\
\langle \bar{x}_A \rangle &= \frac{\Omega_A}{\Omega_A + U_A \nu_A(\nu_S)} \\
\langle \bar{\Gamma}_S \rangle &= \frac{J_S \Omega_A U_A \nu_A(\nu_S)}{\Omega_A \Omega_G + (J_S \Omega_A + \Omega_G) U_A \nu_A(\nu_S)} \\
\langle \bar{u}_0 \rangle &= U_0^* + (\alpha - U_0^*) \langle \bar{\Gamma}_S \rangle
\end{aligned} \tag{9}$$

Dove va inserita l'espressione (9).

In Figura (8) sono presenti la mean field description e i dati simulati per due diversi valori di O_β , in entrambi i casi si vede come l'approssimazione teorica segua bene i dati simulati.

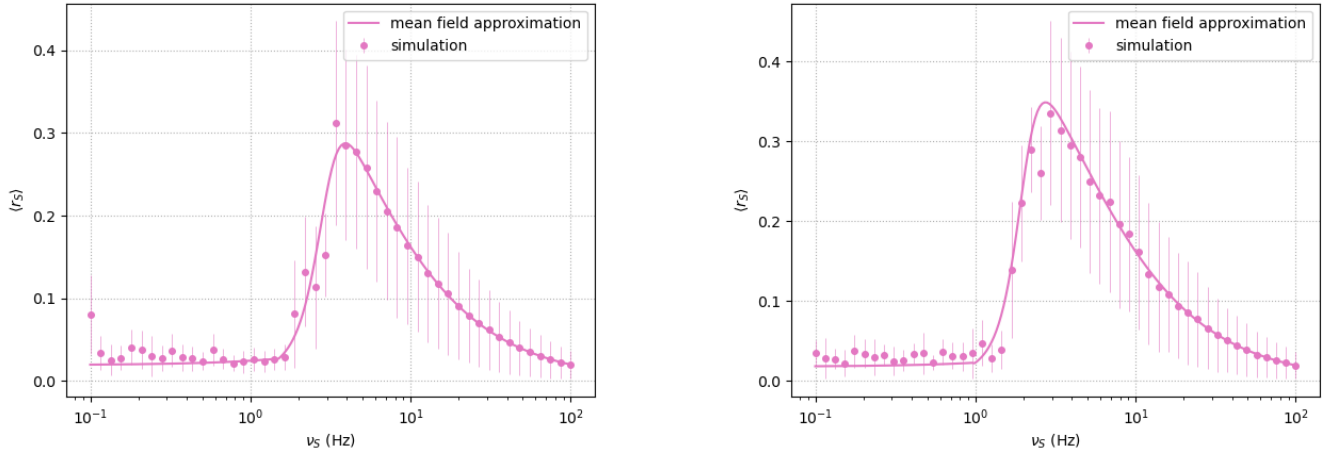


Figura 8: **Mean field approximation and simulated data for tripartite synapses.** (left panel) $O_\beta = 2.0$, (right panel) $O_\beta = 3.2$

Sebbene i risultati sembrano confortanti ho dei grossi dubbi rispetto la procedura che ho usato. La prima questione riguarda l'utilizzo di strumenti teorici per ricavare la forma della guess function, questo non induce un certo 'bias' nel ricavare la forma finale dei risultati?

Appendice A Parameters

Symbol	Name in code	Value	Units	Description
<i>Ca²⁺-induced Ca²⁺ release</i>				
C_T	C_T	2	μM	Total cell free Ca ²⁺ content
ρ_A	rho_A	0.18	-	ER-to-cytoplasm volume ratio
d_1	d_1	0.13	μM	IP ₃ binding affinity
d_2	d_2	1.05	μM	Ca ²⁺ inactivation dissociation constant
d_3	d_3	0.9434	μM	IP ₃ dissociation constant
d_5	d_5	0.08	μM	Ca ²⁺ activation dissociation constant
O_2	O_2	0.2	$\mu\text{M s}^{-1}$	IP ₃ R binding rate for Ca ²⁺ inhibition
Ω_C	Omega_C	6	s^{-1}	Maximal rate of Ca ²⁺ release by IP ₃ Rs
Ω_L	Omega_L	0.1	s^{-1}	Maximal rate of Ca ²⁺ leak from the ER
O_P	O_P	0.9	$\mu\text{M s}^{-1}$	Maximal Ca ²⁺ uptake rate by SERCAs
K_P	K_P	0.05	μM	Ca ²⁺ affinity of SERCAs
<i>IP₃ signaling</i>				
O_β	O_beta	0.5	$\mu\text{M s}^{-1}$	Maximal rate of IP ₃ production by PLC β
O_δ	O_delta	1.2	$\mu\text{M s}^{-1}$	Maximal rate of IP ₃ production by PLC δ
κ_δ	kapppa_delta	1.5	μM	Inhibition constant of PLC δ by IP ₃
K_δ	K_delta	0.1	μM	Ca ²⁺ affinity of PLC δ
O_{3K}	O_3K	4.5	$\mu\text{M s}^{-1}$	Maximum rate of IP ₃ degradation by IP ₃ -3K
K_{3K}	K_3K	1.0	μM	IP ₃ affinity of IP ₃ -3K
K_D	K_D	0.7	μM	Ca ²⁺ affinity of IP ₃ -3K
Ω_{5P}	Omega_5P	0.05	s^{-1}	Maximal rate of IP ₃ degradation by IP-5P
<i>Metabotropic receptor kinetics</i>				
O_N	O_N	0.3	$\mu\text{M s}^{-1}$	Agonist binding rate
Ω_N	Omega_N	0.5	s^{-1}	Maximal inactivation rate
K_{KC}	K_KC	0.5	μM	Ca ²⁺ affinity of PKC
ζ	zeta	10	-	Maximal reduction of receptor affinity by PKC
<i>Gliotrasmission</i>				
C_θ	C_theta	0.5	μM	Ca ²⁺ threshold for exocytosis
G_T	G_T	200	mM	Total vesicular gliotrasmitter concentration
Ω_A	Omega_A	0.6	s^{-1}	Gliotrasmitter recycling rate
U_A	U_A	0.6	-	Gliotrasmitter release probability
ρ_e	rho_e	$6.5 \cdot 10^{-4}$	-	Astrocytic vesicle-to-extracellular volume ratio
Ω_e	Omega_e	60	s^{-1}	Gliotrasmitter clearance rate
α	alpha	0	-	Gliotrasmission nature