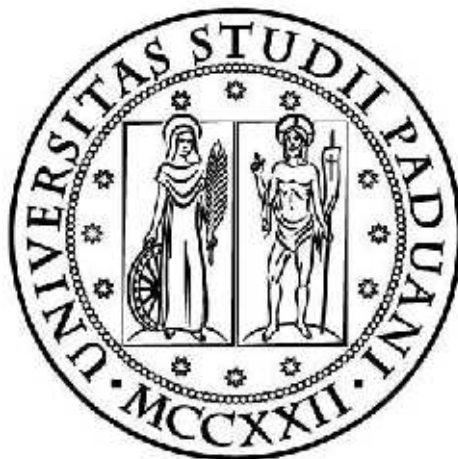


TESI DI LAUREA TRIENNALE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
2010/2011

Silvia Serafini 593086
relatore: Gianna Maria TOFFOLO

Modello neuronale della dinamica della lampreda



Indice

1	introduzione	3
1.1	La lampreda marina	4
1.1.1	Il nuoto della lampreda	4
1.2	Il moto nei vertebrati	5
1.3	Modelli della dinamica della lampreda in letteratura	6
1.3.1	Modello 'neurone' a scatola bianca : simulazioni delle reti di generazione del pattern IN VITRO	6
1.3.2	Modello meccanico a scatola grigia	8
1.3.3	modello neuromeccanico	9
2	Modello neuronale della lampreda	11
2.1	Studio di un neurone come oscillatore	12
2.2	Studio di due neuroni interagenti : il bloccaggio di fase	19
2.3	Studio di n neuroni interagenti	21
3	Conclusioni	25

Capitolo 1

introduzione

L'ambito di questa tesi è quello dello studio di un sistema biologico, in particolare verrà svolta un'analisi del comportamento dei neuroni nella lampreda, e i legami con l'apparato locomotore dell'animale. Tali studi sono alla base della "robotica bioispirata", una disciplina che mira allo sviluppo di macchine robotiche nelle quali la progettazione è anche guidata dall'osservazione del mondo biologico. Nello specifico si è affrontato una trattazione che può essere applicata al settore della robotica subacquea, particolarmente interessante per le sue applicazioni di esplorazione e monitoraggio di luoghi difficilmente accessibili, sia dal punto di vista della pericolosità che da quello relativo ad ambienti confinati come condutture o cavità.

Si è scelto la lampreda in quanto può essere considerata un prototipo esistente di vertebrato con il notevole vantaggio di avere pochi neuroni rispetto ai vertebrati maggiori. E' stato possibile ricostruire in maniera completa il sistema di reti spinali presenti, riuscendo a comprenderne esattamente il meccanismo di locomozione. Tale sistema si attua attraverso la trasmissione degli impulsi, dal sistema nervoso centrale ai muscoli, necessaria per il compimento degli atti locomotori ritmici della lampreda, rappresentati dai movimenti ondulatori che ne permettono il nuoto.

1.1 La lampreda marina



La lampreda non è un vero e proprio pesce. Il nome scientifico, *Cyclostoma*, significa “bocca rotonda” a causa della tipica forma circolare della sua bocca che rimane sempre aperta, in quanto sostenuta da un anello cartilagineo necessario per ovviare all’assenza di mascelle. La sua forma è analoga a quella dell’anguilla, con un corpo cilindrico che termina a punta, compresso nella parte posteriore. La lunghezza degli individui adulti variano in media tra i 600 ed gli 800 mm con un diametro medio compreso tra i 50 ed i 70 mm, calcolato considerando un rapporto lunghezza/diametro di circa 12, il peso oscilla tra 1 e 2.5 kg.[1]

1.1.1 Il nuoto della lampreda

La lampreda nuota sviluppando un’onda dalla testa fino alla coda, con un graduale incremento dell’ampiezza. La lunghezza d’onda è in prima approssimazione uguale alla dimensione del corpo, pertanto un’onda completa è sempre presente lungo l’animale qualsiasi sia la velocità. Ciò rende possibile il fatto che, mentre le forze laterali si elidono, le forze longitudinali danno una risultante non nulla che permette alla lampreda di avanzare.

Le onde meccaniche sono generate dalle contrazioni coordinate delle fibre muscolari longitudinali collocate in entrambi i lati del corpo. Queste contrazioni sono a loro volta guidate da onde di attività dei motoneuroni lungo il midollo spinale alternativamente nei due lati. Gruppi di motoneuroni separati innervano la parte ventrale e dorsale. Questi sono attivati simultaneamente e danno la possibilità di nuotare verso l’alto o verso il basso. La frequenza dei movimenti varia da 0.3Hz fino a 8Hz. Oltre al nuoto in avanti la lampreda dispone di altri pattern tra cui deviazioni a destra e a sinistra, verso l’alto e verso il basso, incremento della velocità, rotolamento e nuoto all’indietro. Molte di queste manovre possono essere ottenute semplicemente variando il pattern del nuoto normale, per esempio la deviazione a destra è dovuta ad una più intensa eccitazione dei neuroni in questa parte del corpo.[6]

1.2 Il moto nei vertebrati

I comportamenti motori degli esseri viventi sono generati da reti neuronali localizzate nel sistema nervoso centrale. In alcuni animali semplici, tra cui la lampreda, il movimento è controllato da un sottogruppo dedicato di cellule nervose, ognuna delle quali controlla un muscolo specifico, che può essere quello di un arto per un insetto, o una sezione laterale del corpo per un pesce.

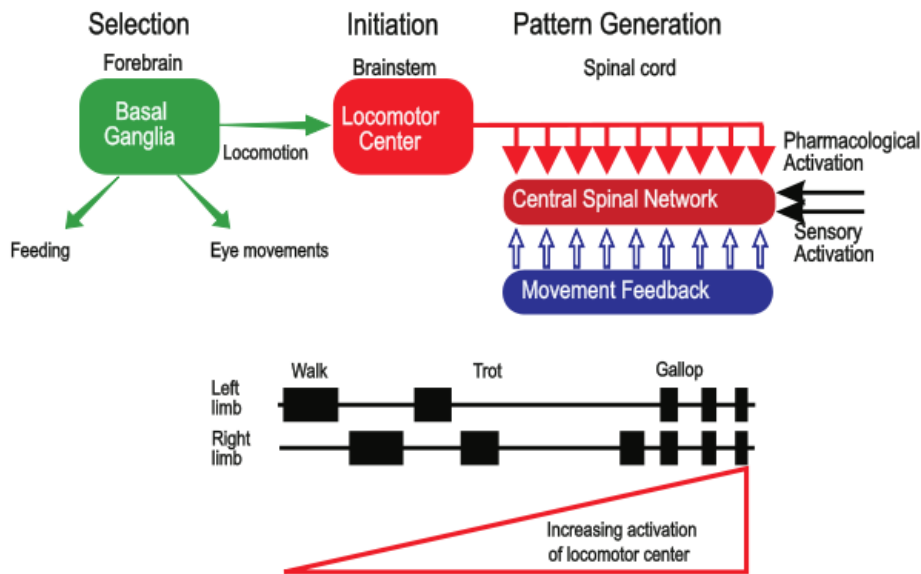


Figura 1.1: il sistema nervoso nei vertebrati

Nei vertebrati il sistema nervoso centrale è organizzato in moduli che eseguono indipendentemente dei compiti sofisticati. Ognuno di tali moduli agisce con un considerevole grado di autonomia.

Un esempio di modulo è il complesso delle reti di CPG spinali (central pattern generator networks), che sono costituiti da circa 10000 neuroni i quali hanno il compito di trasmettere i comandi all'apparato locomotore. A livello superiore il livello di attività è controllato dai centri di comando nel tronco encefalico, che a loro volta sono sotto il controllo dei gangli basali (aggregati di circa 3500 neuroni).[7]

Solitamente nei mammiferi il centro di controllo e generazione degli impulsi nervosi ritmici è il cervello. Invece in molti animali acquatici le reti neuronali presenti nella parte ventrale del midollo spinale sono responsabili della generazione dei comportamenti locomotori ritmici, (come l'atto del camminare o del nuotare), anche in assenza di afferenze cerebrali o sensoriali. In questo caso, il movimento ritmico continua anche se la testa dell'ani-

male viene mozzata, e quindi i neuroni del midollo spinale vengono separati dal cervello. E' possibile studiare questa situazione, ed il comportamento dei neuroni, in laboratorio, isolando il sottogruppo di neuroni che controlla il movimento (CPG). Nella lampreda, a seguito di sperimentazioni in vivo ed in vitro si è giunti ad una buona comprensione del funzionamento delle CPGs spinali.

1.3 Modelli della dinamica della lampreda in letteratura

In questa sezione si illustrano alcuni tipi modelli, trovati in letteratura, che sono stati utilizzati per lo studio del moto nella lampreda a diversi livelli di astrazione.

1.3.1 Modello 'neuronale'a scatola bianca : simulazioni delle reti di generazione del pattern IN VITRO

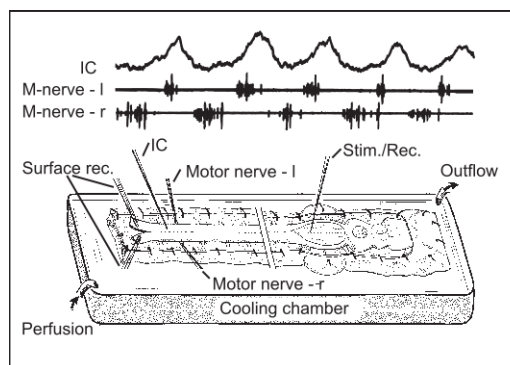


Figura 1.2: preparazione del midollo spinale della lampreda in vitro

Nel midollo spinale della Lampreda si distinguono quattro tipi principali di neuroni alternativamente attivi:

Motoneuroni (MN) : sono i neuroni più facilmente riconoscibili perchè sono in contatto direttamente con i muscoli. Essi hanno il compito di attivare alternativamente le contrazioni alle due parti del midollo spinale. Essi non generano ma trasmettono semplicemente gli impulsi.

Interneuroni eccitatori (E): lavorano in parallelo con i neuroni C, generano impulsi per stabilire il ritmo del nuoto. Hanno sinapsi di tipo eccitatorio.

Interneuroni inibitori di tipo C (C): come i neuroni E ma, hanno sinapsi inibitorie.

Possono inibire i motoneuroni sia del lato sinistro che del lato destro e si assicurano che uno solo di questi sia attivo alla volta.

Interneuroni inibitori di tipo L (L):hanno sinapsi inibitorie, ma, diversamente dagli interneuroni di tipo C, interagiscono con motoneuroni di uno solo dei due lati e aiutano i neuroni C in caso di alte frequenze.

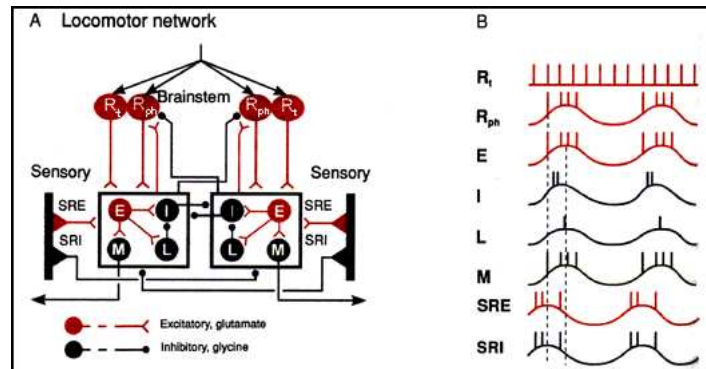


Figura 1.3: apparato locomotore

Per pattern si intende la sequenza di segnali generati da sistema nervoso che attivano gli organi preposti al movimento. La rete del midollo spinale a LIVELLO LOCALE è stata simulata attraverso due principali modelli matematici:

- il semplice modello di tipo 'connessionistico' di neuroni non interagenti (Ekeberg, 1993; Buchanan 1992)
 - il modello biofisico (più realistico), che descrive le più importanti correnti di membrana e altri meccanismi rilevanti. (Ekeberg 1991; Brodin 1991)
- Il primo modello ha il vantaggio di essere semplice, mentre il secondo permette di mimare diverse situazioni farmacologiche. [6]

coordinazione tra segmenti

A LIVELLO GLOBALE, ci sono dei modelli che considerano la vicendevole dipendenza tra oscillatori dei diversi segmenti in base a relazioni di fase (Cohen 1982, 1992, Kopell 1988). In questi modelli si considera il corpo della lampreda come un segmento, a causa della sua fisionomia. Si numerano da 1 a n (da 1 a 100 per semplicità) le sottodivisioni di esso in modo consecutivo partendo dalla testa verso la coda. Ogni segmento influenza il comportamento del precedente e del successivo, in base a relazioni tra le fasi. Quindi il movimento origina in seguito all'eccitazione della rete locale di neuroni posizionata in zona rostrata. Da qui si propaga attraverso le differenze di fase tra i due neuroni-oscillatori successivi lungo il midollo spinale. Questo modello viene approfondito nel terzo capitolo.

Altri modelli considerano un'ulteriore separazione tra neuroni della parte ventrale e neuroni della parte dorsale (Buchan 1992, Williams 1991, Ekeberg 1993, Wadden 1993, 1997). In questa prospettiva, un oscillatore viene visto come composto da due gruppi di oscillatori separati:

ventrale-sinistro, ventrale-destro,

dorsale-sinistro e dorsale-destro. Se si considera il nuoto rettilineo uniforme, questo secondo modello coincide con il primo. Si hanno invece diversi risultati quando si studiano le curve a destra e sinistra, i cambi di direzione verso l'alto e il basso. In questi casi un solo lato (destro o sinistro) o una sola parte (ventrale o dorsale) ricevono una più accentuata eccitazione.

1.3.2 Modello meccanico a scatola grigia

I modelli precedenti consideravano solamente il comportamento del midollo spinale isolato, privo di disturbi. Tutt'al più la generazione del ritmo è fortemente connesso ai movimenti reali. Per esempio se piego il midollo spinale questo influenzerà il pattern in quanto il corpo seguirà il movimento imposto. Per fronteggiare i disturbi dovuti all'ambiente esterno sono presenti dei neuroni sensibili alla contrazione, posizionati ai lati del midollo spinale. Essi hanno il compito di informare il sistema nervoso degli impedimenti trovati al movimento richiesto.

modelli di muscoli, meccanici e idrodinamici

La maggior parte delle simulazioni meccaniche della lampreda sono state fatte modellando il corpo come una catena di nodi (Ekeberg 1993; Bowtell and Williams 1991). Dal momento che la lampreda reale non possiede vertebre discrete, tale suddivisione è da vedersi soltanto ai fini di un'analisi fisica. I movimenti dei nodi possono essere calcolati dopo una stima sperimentale delle forze che agiscono su di essi ovvero le contrazioni muscolari e quelle provenienti dall'ambiente acquatico circostante. Di questo modello sono presenti due versioni: una a due dimensioni e una 3D.

Nella prima versione ogni segmento possiede due fasci muscolari (uno per lato) che sono rappresentati del modello lineare (con costante elastica k) mentre le forze di attrito viscoso vengono considerate dal modello di attrito viscoso (con costante b).

Le varie manovre sono ottenute modificando i parametri b e k . Tale modello è semplice ma non permette lo studio della totalità della dinamica. (Williams 1998)

E' presente un modello 3D, 'idrodinamico', che tiene conto dell'ambiente acquatico circostante risolvendo l'equazione di Navier-Stokes. (Williams, 1995). Questo modello è più preciso del precedente, tuttavia trascura il controllo della dinamica da parte dei neuroni.

1.3.3 modello neuromeccanico

Un compromesso tra modelli meccanici e neuronali si ha con il sistema neuromeccanico. (Ekeberg, 1993) Questo studia le interazioni tra i modelli sopra descritti. In questa ottica il midollo spinale è rappresentato da un insieme di neuroni interagenti. Le forze dei muscoli devono essere regolate in modo tale da permettere che i movimenti del vertebrato siano in fase con la frequenza delle oscillazioni dei neuroni. Questo modello copre quasi la totalità delle possibili dinamiche.

aumento di ampiezza dell'azione e della velocità: incrementando la concentrazione di certe sostanze come l'acido glutamico a livello della parte rostrale del midollo spinale vengono generati segnali a più alta frequenza, quindi aumenta anche la frequenza delle oscillazioni e delle contrazioni muscolari. L'onda parte dalla parte rostrata della lampreda e si propaga fino a quella caudale. Viceversa per diminuire la frequenza viene usata la glicina.

Se viene eccitata maggiormente la parte del midollo caudale, viene invertita la direzione delle onde e si ottiene come risultato il nuoto all'indietro. Lo stesso effetto si può ottenere diminuendo l'input nella parte rostrata.

I cambi di direzione a destra (sinistra) si ottengono incrementando l'eccitazione dei neuroni a destra (sinistra). La forma della curva descritta dipende dall'input in eccesso del lato considerato.

Nella versione 3D del modello:

Il nuoto verso l'alto verso il basso si ottiene eccitando la parte dorsale o ventrale dei neuroni.

il rotolamento si ottiene dall'eccitazione alternata di un neurone a destra e uno a sinistra. Nell'ipotesi di neuroni come 'oscillatori incrociati' questo effetto si ottiene dando dell'input extra ad uno dei due oscillatori accoppiati, generando così una differenza di fase.

modello neuromeccanico con sensori di feedback

In questo modello sono presenti due tipi di sensori di feedback:

- sensori di contrazione laterale
- rete di feedback vestibolare .

I primi si attivano quando il midollo stesso viene piegato, ed hanno un effetto locale sull'oscillatore dell'apparato locomotore. Sperimentalmente si è visto che in caso di perturbazioni dell'ambiente acquatico contribuiscono a mantenere il pattern richiesto.

La rete di feedback vestibolare si sviluppa attraverso delle proiezioni del

tronco encefalico. I sensori che la costituiscono sono principalmente fotosensori.

Infatti la lampreda, nel nuoto, tende a rivolgere verso il sole sempre la parte dorsale che è più scura. I sensori vestibolari si occupano di controllare questo aspetto inducendo una rotazione (stimolando gli oscillatori incrociati secondo il meccanismo già descritto) nel caso l'animale si dovesse trovare in una posizione diverso da quella di equilibrio. Nel caso lo squilibrio sia verso destra essi stimoleranno il rotolamento verso sinistra e viceversa. Questi sensori controllano anche l'angolo con cui la lampreda nuota verso l'alto o il basso in modo tale da mantenere una certa profondità. Considerando il prodotto scalare tra il vettore che indica la direzione attuale della lampreda e un vettore che punta la direzione orizzontale esso sarà nullo se la lampreda procede orizzontalmente, positivo se sta risalendo, negativo se sta andando in profondità. Nel primo caso i sensori non danno effetti, nel secondo saranno attivati i neuroni ventrali che contraendosi riporteranno l'animale in posizione orizzontale, allo stesso scopo nel terzo caso saranno però attivati i neuroni del dorso.

Capitolo 2

Modello neuronale della lampreda

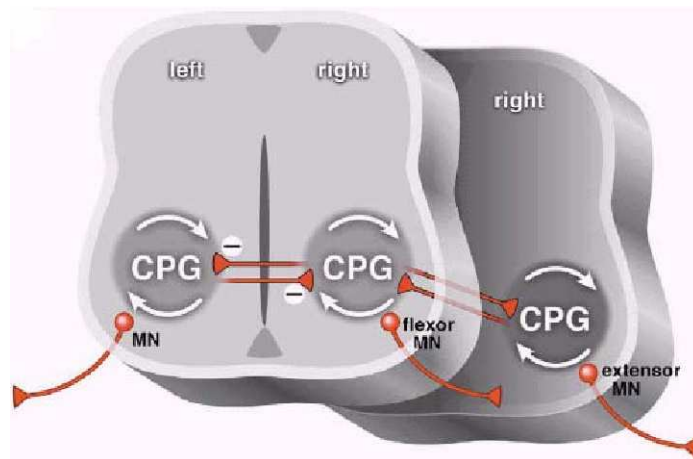


Figura 2.1: coppia di sottodivisioni della rappresentazione della lampreda come segmento

Si considera il corpo della lampreda suddiviso in 100 segmenti. Affinchè il pesce possa nuotare, è necessario che il movimento dei diversi segmenti sia coordinato; cioè la contrazione dei muscoli in segmenti diversi deve propagarsi come un'onda; e il tutto deve ripetersi in modo periodico. Ipotizziamo un nuoto a velocità costante. La periodicità può essere modellizzata attraverso degli oscillatori; si cerca quindi di descrivere ogni neurone come un oscillatore ed il CPG come una serie di oscillatori interagenti. Il problema sarà capire come questi oscillatori (neuroni) riescano a coordinarsi per dare origine al movimento necessario affinché la lampreda possa nuotare. Nel descrivere il modello vengono fatte le seguenti assunzioni: (i) Ogni segmento del corpo della lampreda ha associata una coppia di oscillatori neurali, ognuno

dei quali se isolato mostra un comportamento ciclico. (ii) Ogni oscillatore è accoppiato a quelli direttamente vicini.

2.1 Studio di un neurone come oscillatore

I neuroni sono cellule elettricamente attive che mantengono una certa differenza di potenziale attraverso la loro membrana, regolata tramite il trasporto di ioni carichi attraverso i canali della stessa. A riposo questo potenziale assume un valore pari a -70 mV. I neuroni trasmettono segnali elettrici ciclicamente. Si supponga che il potenziale di membrana di un neurone sia in stato di riposo (-70 mV). Il ciclo inizia attraverso una fase di depolarizzazione della membrana, in cui il valore assoluto del potenziale diminuisce (da -70 mV a -0 V). Questo è dovuto all'entrata di ioni positivi (Ca^{2+} , Na^+) attraverso dei canali regolati chimicamente, che modificano la propria conformazione aprendosi in risposta al legame di un messaggero chimico specifico con un recettore di membrana in stretta associazione con il canale. Questi canali possono essere regolati anche meccanicamente, rispondendo a stimoli meccanici di distensione o stiramento. La depolarizzazione procede prima lentamente, finché non raggiunge un livello critico detto 'potenziale di soglia', compreso tra -55 mV e -50 mV. In corrispondenza del potenziale di soglia avviene una depolarizzazione esplosiva. Una registrazione del potenziale in questo istante presenta una rapida deviazione verso l'alto fino a $+30$ mV, positivo rispetto all'esterno. Questo evento è dovuto al fatto che, mentre a riposo la membrana è maggiormente permeabile al K^+ rispetto al Na^+ , in corrispondenza del potenziale di soglia la membrana diventa 600 volte più permeabile al Na^+ rispetto al K^+ . La rapida entrata di ioni sodio è motivata dal fatto che il potenziale di equilibrio di questo elemento è maggiore rispetto a quello del potassio. La depolarizzazione, causata dall'entrata di ioni sodio, induce a sua volta l'apertura di canali voltaggio-dipendenti del sodio, che si precipita all'interno della membrana con un meccanismo di feedback positivo, nel tentativo di spostare il potenziale di membrana al valore di equilibrio del Na^+ che si avvicina a 60 mV. Al raggiungimento del valore di soglia del potenziale, si avviano anche altri due meccanismi a risposta più lenta rispetto alla permeabilità al sodio. Questi sono la chiusura dei canali del sodio stessi, e l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti del potassio. Quando questi due eventi si verificano si ha un rapido ritorno del potenziale ai suoi valori di riposo, in quanto il sodio non può più entrare e si verifica un veloce efflusso del potassio che per poco porta ad una lieve iperpolarizzazione negativa postuma. Ristabilito l'equilibrio il ciclo può ripartire.

Si considera il seguente modello matematico per un neurone: lo stato del neurone è descritto da una variabile $x(t) = (x_1(t), x_2(t))$; per essere più chiari

si pensa il neurone come composto da due componenti variabili, tali variabili indicano un insieme di fenomeni. Tra queste ci sono il livello di sostanza neurotrasmettitore, le concentrazioni degli ioni, l'apertura dei canali, la variazione periodica del potenziale di membrana... Quello che interessa è che hanno andamento ciclico. $x_1(t)$ per ipotesi potrebbe rappresentare il potenziale di membrana. Con $x_1(t) > \delta$ (valore di sottosoglia), il neurone è attivo, ossia trasmette un segnale. Quando invece $x_1(t) < \delta$, il neurone è inattivo. Per l'analisi del modello conviene utilizzare le coordinate polari.

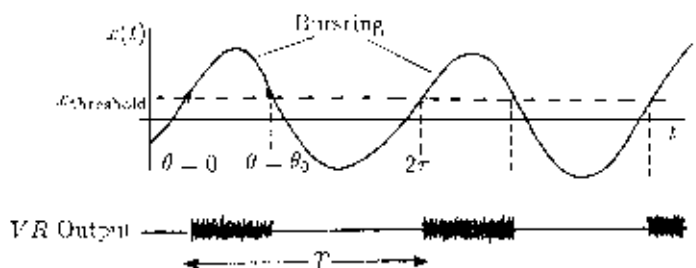


Figura 2.2: Quando il livello di x_1 supera il valore di soglia, il neurone è interessato da un potenziale d'azione

Sia allora $\rho = \sqrt{x_1(t)^2 + x_2(t)^2}$ il modulo di x , con ϑ la sua fase. ρ non ha un particolare significato fisico, ma è una variabile ausiliaria per lo studio del sistema. Anche ρ ha un comportamento ciclico. In altre parole:

$$x_1 = \rho * \cos\vartheta$$

$$x_2 = \rho * \sin\vartheta$$

Si considera il caso in cui la variabile $x(t)$ evolve secondo le seguenti equazioni

$$\frac{dx_1}{dt} = x_1((1 - |x|)^2) - \omega x_2 \quad \frac{dx_2}{dt} = x_2((1 - |x|)^2) + \omega x_1 \quad (2.1)$$

$$|x| = \sqrt{x_1^2 + x_2^2}$$

con ω costante reale. Si tratta di un sistema di equazioni particolarmente semplici che hanno esattamente soluzioni a ciclo limite, largamente utilizzati per lo studio di sistemi in cui sono coinvolte reazioni di diffusione. Si parla di soluzione a ciclo limite quando la soluzione di un sistema consiste in un'orbita periodica, a cui il vettore di stato tende a portarsi qualsiasi siano le condizioni iniziali. Si può affermare questo in quanto il sistema 2.1 soddisfa le ipotesi del teorema di Poincarè-Bendixon, riportato nel successivo paragrafo. Il coefficiente di $x_1(t)$ è una funzione positiva di $|x| = \rho$ se $0 < \rho < 1$,

nulla se $\rho = 1$, negativa se $\rho > 1$. Il coefficiente di $x_2(t)$ termine è una funzione positiva $\omega(\rho)$, nel nostro caso è la funzione costante ω . Anche se non sembra possibile derivare tali equazioni da nessuna sequenza di ragionevoli reazioni biochimiche, il loro vantaggio è che permettono di ricavare risultati analitici espliciti quando vengono utilizzate come equazioni di cinetica nello studio di fenomeni ondulatori in modelli con reazioni di diffusione.

Alcune notazioni che verranno usate nel seguito:

$\Gamma(X_0, t)$: traiettoria partendo da un tempo $t = 0$ e condizioni iniziali $(x(0), y(0)) = X_0$

$\Gamma^+(X_0, t)$: restrizione di $\Gamma(X_0, t)$ per $t > 0$.

$\omega(X_0)$: insieme omega limite del punto X_0 , insieme di tutti i punti ai quali $\Gamma(X_0, t)$ tende per $t \rightarrow \infty$

$\alpha(X_0)$: insieme alfa limite del punto X_0 , insieme di tutti i punti ai quali $\Gamma(X_0, t)$ tende per $t \rightarrow -\infty$

Teorema 2.1(Tricotomia di Poincarè-Bendixon)

Consideriamo il sistema:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

Sia $\Gamma^+(X_0, t)$ un'orbita positiva di questo sistema, tale che rimanga confinata in una regione chiusa e limitata B di piano. Supponiamo che B contenga solo un numero finito di punti di equilibrio. Allora l'insieme $\omega(X_0)$ tende ad una delle seguenti forme:

$\omega(X_0)$ tende all'equilibrio;

$\omega(X_0)$ tende a un ciclo limite;

$\omega(X_0)$ contiene un numero finito di punti di equilibrio e un insieme di traiettorie Γ_i dei quali gli insiemi alfa limite e omega limite consistono in uno di questi punti di equilibrio per ogni traiettoria Γ_i .

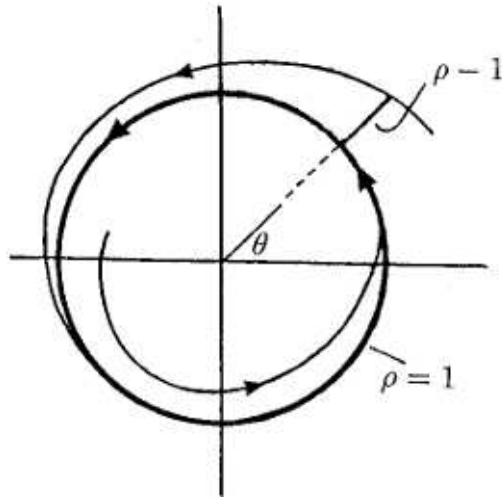


Figura 2.3: La figura mostra l'evoluzione di $|x| = \sqrt{x_1^2 + x_2^2}$ nel tempo.

Con l'analisi del sistema si può trovare il ciclo limite del vettore di stato. Usando la formula di una funzione composta

$$\frac{d\rho}{dt} = \left(\frac{\partial\rho}{\partial x_1}\right) * \left(\frac{dx_1}{dt}\right) + \left(\frac{\partial\rho}{\partial x_2}\right) * \left(\frac{dx_2}{dt}\right)$$

si ottiene, in questo caso che l'ampiezza evolve secondo la legge

$$\begin{aligned} \frac{d\rho}{dt} &= \frac{1}{2 * \sqrt{((x_1)^2 + (x_2)^2)}} * 2 * (x_1 * \frac{dx_1}{dt} + x_2 * \frac{dx_2}{dt}) = \\ &= \frac{x_1^2 * (1 - \rho^2) - \omega x_2 x_1 + x_2^2 * (1 - \rho^2) + \omega x_2 x_1}{\rho} \\ &= \rho(1 - \rho^2) \end{aligned} \tag{2.2}$$

Si tratta di un sistema non lineare. Si trovano gli stati di equilibrio di

$$\rho' = \rho(1 - \rho^2)$$

pongo

$$= \rho(1 - \rho^2) = 0 \iff$$

da cui ricavo:

$$\rho = 0 \quad \rho = 1$$

Non si considera la soluzione $\rho = -1$ perchè $\rho \geq 0$. Si verifica la stabilità dei punti stazionari. Per farlo si deve linearizzare il sistema. Scrivendo la (2.2) come $\rho'(t) = f(\rho)$

$$f'(\rho) = 1 - 3\rho^2$$

il sistema linearizzato diventa:

$$\rho' = (1 - 3\rho_0^2)(\rho - \rho_0)$$

Sostituendo il punto stazionario $\rho = 0$ si ottiene

$$\rho' = \rho$$

La soluzione di questa equazione contiene il modo $\rho(t) = e^t$ ed è quindi instabile. Sostituendo il punto stazionario $\rho = 1$ si ottiene

$$\rho' = -2(\rho - 1)$$

ponendo $z = \rho - 1$

$$z' = -2z$$

La soluzione di questa equazione contiene il modo $\rho(t) = e^{-2t}$ ed è quindi asintoticamente stabile. Dal momento in cui siamo interessati alla situazione stazionaria di nuoto a velocità costante, e non alla fase in cui il pesce inizia il suo movimento, consideriamo il caso $\rho = 1$.

Fin ora si è considerata la fase costante ma in realtà $\vartheta = \vartheta(t)$. Quindi si riprende l'equazione del sistema questa volta considerando l'ampiezza costante $\rho = 1$, mentre la fase come variabile. Più precisamente, si ha

$$x_1(t) = \cos(\vartheta(t)) \quad e \quad x_2(t) = \sin(\vartheta(t)) \quad (2.3)$$

Si riscrive l'evoluzione del sistema (che è controllata dalle (2.1)) nel caso $\rho = 1$, ossia usando la (2.3): $x_1'(t) = -\vartheta'(\sin(\vartheta))$ e $x_2'(t) = \vartheta'(\cos(\vartheta))$. Le (2.3) divengono:

$$-\vartheta'(\sin(\vartheta)) = -\omega \sin(\vartheta) \quad \vartheta'(\cos(\vartheta)) = \omega \cos(\vartheta) \quad (2.4)$$

Semplificando si ottiene che l'evoluzione di ϑ è descritta da

$$\frac{d\vartheta}{dt} = \omega \quad (2.4')$$

che ha soluzione

$$\vartheta(t) = \vartheta_0 + \omega t \quad (2.5)$$

Ne segue che

$$x_1(t) = \cos(\vartheta_0 + \omega t) \quad (2.6)$$

ed il neurone è attivo con una periodicità che dipende dalla costante ω : il tempo T che intercorre tra due attivazioni successive del neurone è

$$T = \frac{2\pi}{\omega} \quad (2.7)$$

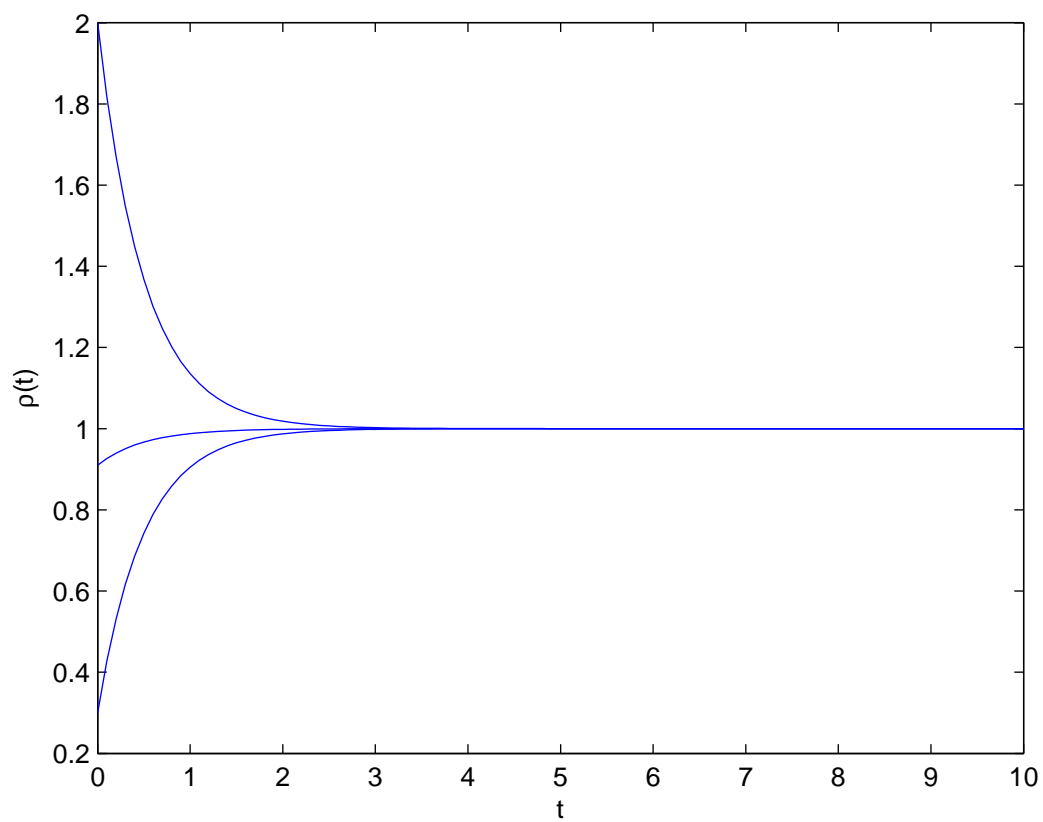


Figura 2.4: Andamento delle soluzioni dell'equazione (3.2) con dati iniziali ρ_0 pari a 0.9, 0.3, 2

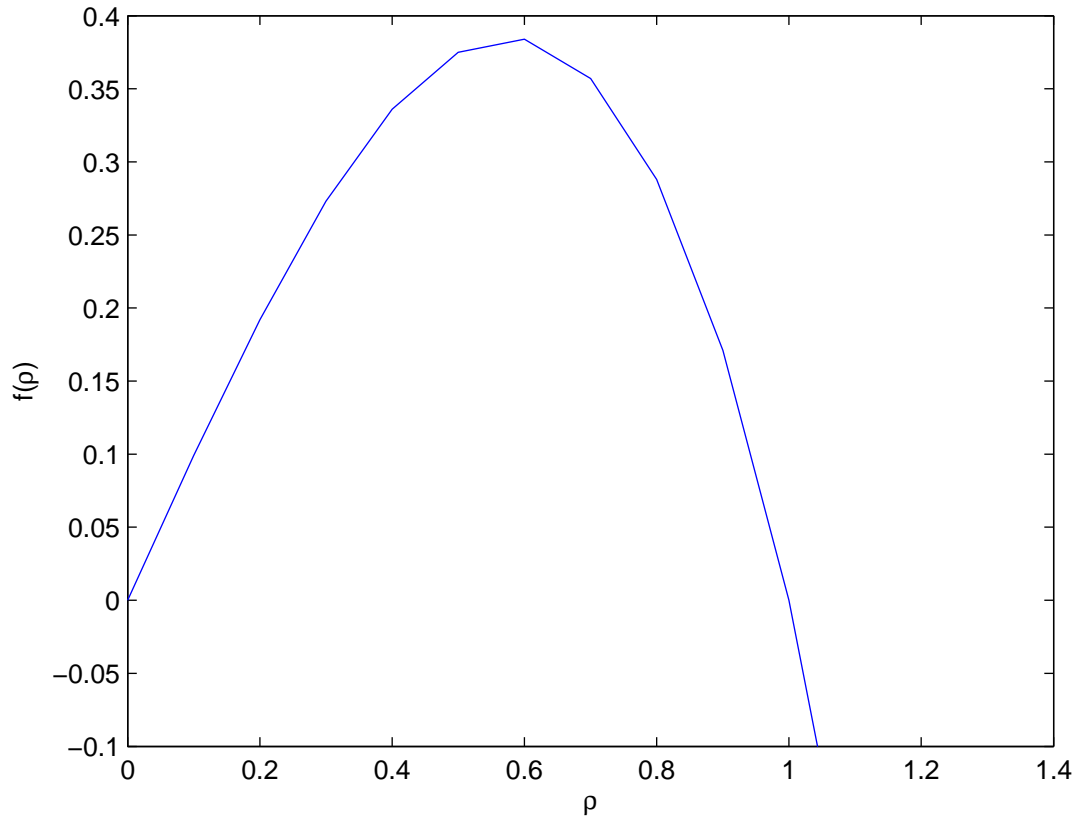


Figura 2.5: Grafico della funzione $f(\rho) = \rho(1 - \rho^2)$ che interviene nella (2); $f(\rho) > 0$ corrisponde ad un'ampiezza in espansione, $f(\rho) < 0$ ad un'ampiezza in contrazione

Il modello (2.1) è il più semplice modello per cui si ha il comportamento periodico osservato negli animali, inoltre ogni modello con un ciclo periodico attrattivo può essere riportato a questo (per lo meno vicino al ciclo periodico) con un cambio di coordinate. Si nota anche che il modello (2.1) ha due ulteriori specificità:

- L' ampiezza dell'oscillazione è fissa;
- il periodo dell'oscillazione è fisso.

Queste due caratteristiche si riferiscono ad un caso ideale. Nella realtà entrambe non sono realistiche. Infatti:

- l'animale deve essere in grado di variare la sua velocità. L'ampiezza dovrebbe variare in risposta a stimoli esterni, portando ad un'attività maggiore o minore del neurone, e quindi del muscolo, nel ciclo, in quanto

il valore di soglia viene superato per un valore maggiore o minore del periodo.

-Si può supporre che la frequenza ω vari anch'essa in funzione di stimoli esterni e/o dell'ampiezza ρ della x che descrive il suo stato.

In questa tesi si considera solo il modello più semplice, evitando tali generalizzazioni. Quindi si analizza la coordinazione di neuroni nel caso di moto rettilineo uniforme.

2.2 Studio di due neuroni interagenti : il bloccaggio di fase

Nelle ipotesi del semplice modello descritto sopra, ora si vedrà come due neuroni si coordinano in modo da essere in controfase (che le loro fasi siano sfalsate di π).

Indicando i due neuroni con $x = (x_1, x_2)$ e $y = (y_1, y_2)$. e passando a variabili polari : (ρ, ϑ) per x e (r, φ) per y , come sopra si scrive

$$x_1 = \rho \cos \vartheta$$

$$x_2 = \rho \sin \vartheta$$

$$y_1 = r \cos \varphi$$

$$y_2 = r \sin \varphi$$

Le equazioni per le fasi ϑ e φ saranno del tipo

$$\frac{d\vartheta}{dt} = \omega + f(\vartheta, \varphi)$$

$$\frac{d\varphi}{dt} = \nu + g(\vartheta, \varphi)$$

f e g devono essere periodiche in ambedue gli argomenti ϑ e φ (in quanto questi due sono angoli) Per dare l'effetto di coordinazione del movimento, si suppone che conti solo la differenza tra gli angoli (la fase); si scrive dunque

$$\frac{d\vartheta}{dt} = \omega + f(\vartheta - \varphi) ; \frac{d\varphi}{dt} = \nu + g(\vartheta - \varphi) \quad (2.8)$$

Si scrive: $\psi = \vartheta - \varphi$; dalle equazioni precedenti:

$$\frac{d\psi}{dt} = \frac{d\vartheta}{dt} - \frac{d\varphi}{dt} = (\omega - \nu) + [f(\psi) - g(\psi)]$$

Si possono raggruppare i termini, scrivendo il termine costante come $\mu := \omega - \nu$ ed il termine che è funzione di ψ come $h(\psi) := -[f(\psi) - g(\psi)]$; col quale l'equazione per lo sfasamento diviene:

$$\frac{d\psi}{dt} = \mu - h(\psi) := F(\psi) \quad (2.9)$$

Punti stazionari.

Sono i valori (se ci sono) ψ_0 di ψ per cui $F(\psi_0) = 0$ e quindi $h(\psi_0) = \mu$, per cui lo sfasamento tra i due neuroni rimane costante. Ora si esamina la stabilità della soluzione trovata.

In questo caso la derivata di $F(\psi)$ nel punto stazionario ψ_0 è $F'(\psi_0) = -h'(\psi)$ quindi ψ_0 è una soluzione stazionaria se $h(\psi_0) = \mu$. Per studiare la stabilità della soluzione anche in questo caso si linearizza. L'equazione 2.9 diventa: $F(\psi) \simeq F'(\psi_0)(\psi - \psi_0)$

$$\psi' = -h'(\psi_0) * (\psi - \psi_0)$$

Con il cambio di variabile $\nu = \psi - \psi_0$, il sistema diventa:

$$\nu' = -h'(\psi_0) * (\nu)$$

Le soluzioni di tale sistema contengono il modo $e^{-h'(\psi_0)t}$ che converge se $h'(\psi_0) > 0$. Quindi il sistema è stabile se $h'(\psi_0) > 0$. Se viene rispettata questa condizione i due oscillatori interagenti procedono con uno sfasamento costante. Questo avviene senza nessuna richiesta di particolari relazioni tra le funzioni g ed f , e senza aver imposto che i due neuroni fossero identici (anche se questo è il caso).

Si dice allora che sono phase locked (ovvero, in Italiano, che si ha bloccaggio di fase), il che vuol dire che procedono sincroni. Se si considera un esempio semplice che corrisponde al caso dei neuroni sui due lati dello stesso segmento della lampreda, cioè due neuroni identici accoppiati in modo simmetrico, si ha $\nu = \omega$, (per l'identità dei neuroni), cosicché $\mu = 0$ nelle formule precedenti; inoltre $f(\vartheta, \varphi) = g(\varphi, \vartheta)$ essendo l'accoppiamento simmetrico. Si sceglie per concretezza

$$f(\vartheta, \varphi) = \sin(\vartheta - \varphi), \quad g(\vartheta, \varphi) = \sin(\varphi - \vartheta);$$

in questo modo risulta $f(\psi) = \sin(\psi)$, $g(\psi) = -\sin(\psi)$. Le equazioni (8) diventano:

$$\frac{d\vartheta}{dt} = \omega + \sin(\vartheta - \varphi) \quad \frac{d\varphi}{dt} = \nu + g(\varphi - \vartheta). \quad (2.10)$$

L'equazione per lo sfasamento è in questo caso

$$\frac{d\psi}{dt} = 2 * \sin(\psi) := F(\psi)$$

le soluzioni stazionarie corrispondono a $\sin(\psi) = 0$, ossia $\psi = 0$ (oscillatori in fase). La derivata di F è

$$F'(\psi) = 2 \cos(\psi)$$

ed è quindi $F'(0) = 2$, $F'(\pi) = -2$. Il sistema linearizzato risulta:

$$F'(\psi) = 2 \cos(\psi_0) * (\psi - \psi_0)$$

Sostituendo il punto di equilibrio $\psi_0 = 2$ e con il cambio di variabile $\beta = \psi - 2$ si ottiene

$$\beta' = 2 \cos(2)\beta$$

La soluzione di questa equazione contiene il modo $e^{2*\cos(2)\beta}$ che è divergente. Sostituendo il punto $\psi = -2$ e ripetendo lo stesso procedimento con il cambio di variabile $\eta = \psi + 2$, ottengo un sistema che ha nella soluzione il modo $e^{-2*\cos(-2)\eta}$ che converge. Ne segue che le oscillazioni in fase sono instabili, quelle in controfase sono stabili. Il semplice modello (2.10) mostra dunque il fenomeno del phase locking, con uno sfasamento pari a π . Si può quindi supporre che la coppia di neuroni che controlla i lati opposti di uno stesso segmento della lampreda sia governata da un'interazione tipo la (2.10). In questo caso non è necessario tener traccia sia di x che di y , in quanto $y = -x$: infatti usando $\varphi = \vartheta \pm \pi$, abbiamo

$$\begin{aligned} x_1 &= \cos(\vartheta) & x_2 &= \sin(\vartheta) \\ y_1 &= \cos(\varphi) = -\cos(\vartheta) & y_2 &= \sin(\varphi) = -\sin(\vartheta) \end{aligned}$$

2.3 Studio di n neuroni interagenti

Si è discusso il caso di un singolo neurone e visto come una coppia di neuroni si riconduce, in presenza di bloccaggio di fase a quello del singolo neurone. In un CPG ci sono svariati neuroni (circa 200 in una lampreda, meno di 10 in alcuni insetti) che interagiscono tra di loro. Il movimento richiede che i neuroni x_i siano attivi in sequenza e con un ritardo costante. Per trattare il caso di n neuroni interagenti, si dovrà generalizzare il modello visto nel discutere 2 neuroni e di utilizzare nuovamente il fenomeno del bloccaggio di fase, anche se con uno sfasamento diverso da π . Dato che il moto dei neuroni sui due lati della lampreda può essere descritto in termini di uno solo di essi, si può considerare neuroni associati a diversi segmenti su un unico lato: quelli che controllano i segmenti corrispondenti sull'altro lato saranno sfalsati di π rispetto a questi.

Scrivendo $x_i(t)$ per lo stato dell' i -esimo neurone; usando la rappresentazione polare già introdotta precedentemente, $\rho_i(t)$ sarà l'ampiezza di x_i , e $\vartheta_i(t)$ la sua fase. Si è visto come, per lo meno nel caso del nuoto a velocità stazionaria, sia ragionevole assumere che $\rho_i(t)$ non vari nel tempo, e concentrarsi quindi su $\vartheta_i(t)$. Nel caso di neuroni interagenti la (2.4') sarà sostituita dall'equazione:

$$\frac{d\vartheta_i}{dt} = \omega_i + f_i(\vartheta_1 \dots \vartheta_n)$$

La funzione f_i deve essere periodica nei suoi argomenti (infatti si tratta di angoli); inoltre, nel caso più semplice essa dipenderà solo da ϑ_i stesso e dai

neuroni più vicini, ossia $\vartheta_{i-1}e\vartheta_{i+1}$. La forma più semplice (e non banale) di funzioni che risolvono ambedue le richieste è:

$$f_i(\vartheta_1 \dots \vartheta_n) = a_{i,i+1} \sin(\vartheta_{i+1} - \vartheta_i) - a_{i,i-1} \sin(\vartheta_i - \vartheta_{i-1}) \quad (2.11)$$

Naturalmente in un modello realistico bisogna tener conto della specificità del primo e dell'ultimo neurone della catena. Quindi, ricordando che $\sin(-\theta) = -\sin(\theta)$,

$$\begin{aligned} \frac{d\vartheta_1}{dt} &= \omega_1 + a_{12} \sin(\vartheta_2 - \vartheta_1) \\ \frac{d\vartheta_i}{dt} &= \omega_i + a_{i,i+1} \sin(\vartheta_{i+1} - \vartheta_i) - a_{i,i-1} \sin(\vartheta_i - \vartheta_{i-1}) \\ &(\text{per } i = 2 \dots n-1) \\ \frac{d\vartheta_n}{dt} &= \omega_n + a_{n,n-1} \sin(\vartheta_n - \vartheta_{n-1}) \end{aligned} \quad (2.12)$$

Si introducono degli sfasamenti ψ_i e le differenze di frequenza μ_i tra i neuroni vicini ($i = 1 \dots n-1$),

$$\psi_i := \vartheta_i - \vartheta_{i+1} = -(\vartheta_{i+1} - \vartheta_i);$$

$$\mu_i := \omega_i - \omega_{i+1}$$

In questo modo le (12) si scrivono nella forma

$$\begin{aligned} \frac{d\vartheta_1}{dt} &= \omega_1 - a_{12} \sin(\psi_1) \\ \frac{d\vartheta_i}{dt} &= \omega_i - a_{i,i+1} \sin(\psi_i) + a_{i,i-1} \sin(\psi_{i-1}) (\text{per } i = 2 \dots n-1) \\ \frac{d\vartheta_n}{dt} &= \omega_n + a_{n,n-1} \sin(\psi_{n-1}) \end{aligned}$$

La derivata delle $\psi_i = \vartheta_i - \vartheta_{i+1}$ rispetto al tempo, si ottiene considerando $\frac{d\vartheta_i}{dt} - \frac{d\vartheta_{i+1}}{dt}$, dunque la differenza tra ogni due equazioni consecutive, otteniamo in questo modo

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_1}{dt} &= \mu_1 - (a_{12} + a_{21}) \sin(\psi_1) + a_{23} \sin(\psi_2) \\ \frac{d\psi_i}{dt} &= \mu_i + a_{i,i-1} \sin(\psi_{i-1}) - (a_{i,i+1} + a_{i+1,i}) \sin(\psi_i) + a_{i+1,i+2} \sin(\psi_{i+1}) \\ &(\text{per } i = 2 \dots n-2) \\ \frac{d\psi_{n-1}}{dt} &= \mu_{n-1} + (a_{n-1,n-2}) \sin(\psi_{n-2}) - (a_{n-1,n} + a_{n,n-1}) \sin(\psi_{n-1}) \end{aligned} \quad (2.13)$$

Si suppone che gli accoppiamenti tra neuroni vicini in una data direzione siano tutti uguali: vale a dire,

$$a_{i,i+1} = a_+, \quad a_{i+1,i} = a_-, \quad \forall i = 1, \dots, n-1. \quad (2.14)$$

Scrivendo inoltre $\alpha = a_+ + a_-$. In questo modo le (2.13) si riscrivono come:

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_1}{dt} &= \mu_1 - \alpha \sin(\psi_1) + a_+ \sin(\psi_2) \\ \frac{d\psi_i}{dt} &= \mu_i + a_- \sin(\psi_{i-1}) - \alpha \sin(\psi_i) + a_+ \sin(\psi_{i+1}) \\ &\text{(per } i = 2 \dots n-2) \\ \frac{d\psi_{n-1}}{dt} &= \mu_{n-1} + (a_-) \sin(\psi_{n-2}) - \alpha \sin(\psi_{n-1}) \end{aligned} \quad (2.15)$$

Le soluzioni stazionarie saranno ottenute richiedendo che $\frac{d\psi_i}{dt} = 0$ per ogni $i = 1, \dots, n$, ossia riducendo le (2.15) alle:

$$\begin{aligned} \mu_1 - \alpha \sin(\psi_1) + a_+ \sin(\psi_2) &= 0 \\ \mu_i - a_- \sin(\psi_{i-1}) - \alpha \sin(\psi_i) + a_+ \sin(\psi_{i+1}) &= 0 \\ &\text{(per } i = 2 \dots n-2) \\ \mu_{n-1} + (a_-) \sin(\psi_{n-2}) - \alpha \sin(\psi_{n-1}) &= 0 \end{aligned} \quad (2.16)$$

E' ragionevole supporre che i neuroni siano tutti uguali, tranne al più quelli agli estremi della catena. Ciò significa che a parte ω_1 e ω_n , tutte le ω_i saranno uguali; si indica con ω la frequenza comune dei neuroni $i = 2 \dots n-1$. Corrispondentemente, tutte le μ_i saranno nulle tranne le μ_1 e μ_{n-1} . Ciò riduce ulteriormente le (2.16) : si ha infatti ora:

$$\begin{aligned} \alpha \sin(\psi_1) - a_+ \sin(\psi_2) &= \mu_1 \\ \alpha \sin(\psi_i) - a_+ \sin(\psi_{i+1}) - a_- \sin(\psi_{i-1}) &= \mu_i = 0 \\ &\text{(per } i = 2 \dots n-2) \\ \alpha \sin(\psi_{n-1}) - (a_-) \sin(\psi_{n-2}) &= \mu_{n-1} \end{aligned} \quad (2.17)$$

Ricordando che $\alpha = a_+ - a_-$, le equazioni per $i = 2, \dots, n-2$ si risolvono ponendo

$$\psi_1 = \psi_2 = \psi_{n-1} = \tau \quad (2.18)$$

Il significato di questa soluzione è che lo sfasamento tra qualsiasi due neuroni successivi è uguale, e pari a τ . Inserendo la soluzione (2.18) nelle (2.17), ed utilizzando nuovamente l'espressione di α , abbiamo per la prima e l'ultima equazione che

$$a_- \sin(\tau) = \mu_1; \quad a_+ \sin(\tau) = \mu_{n-1} \quad (2.19)$$

Ciò significa che deve essere

$$\omega_1 = \omega + a_- \sin(\tau), \quad \omega_n = \omega - a_+ \sin(\tau) : \quad (2.20)$$

assumendo che $a_{\pm} > 0$ (interazione eccitatoria tra neuroni), il neurone più prossimo alla testa è più veloce, ossia ha una frequenza più alta (deve iniziare l'onda), e quello più vicino alla coda è più lento, ossia ha una frequenza più bassa (deve terminare l'onda). Riassumendo, si è trovata una soluzione in cui lo sfasamento tra i neuroni è costante, come richiesto per avere il tipo di movimento che si osserva quando il pesce nuota.

Dal momento che per controllare la stabilità di questa soluzione sarebbe necessario usare considerazioni più complicate del solito (in quanto non abbiamo una sola variabile ψ , ma $n-1$ variabili ψ_i da far variare), non viene qui discusso. Risulta comunque che la soluzione trovata è stabile.[5]

Capitolo 3

Conclusioni

In questa tesina si è analizzato un particolare modello biologico: il modello neuronale preposto alla locomozione nella lampreda marina.

Dopo una breve presentazione dei vari modelli a diversi livelli di astrazione che sono stati proposti in letteratura per lo studio dell'apparato locomotore dell'animale, si è scelto di approfondire il modello neuronale, ossia il modello matematico con cui sono trattati i neuroni.

Un neurone è analizzato come un oscillatore, a causa dell'andamento periodico che caratterizza i segnali che scambia. Il modello matematico avrebbe due variabili dipendenti dal tempo: ampiezza ($\rho(t)$) e fase ($\vartheta(t)$). Inizialmente si è considerato un neurone singolo, e si è fatta l'analisi nel caso di ampiezza variabile e fase costante. La soluzione stazionaria stabile è risultata $\rho = 1$ che corrisponde al nuoto rettilineo uniforme. Quindi, le analisi successive sono state fatte nell'ipotesi semplificativa (del moto rettilineo uniforme, che si ha per $\rho = 1$), e si è considerata variabile solo la fase $\vartheta(t)$. Sono stati studiati punti di equilibrio e stabilità nei casi di modello di singolo neurone, e modello di due neuroni interagenti. Nel caso di n neuroni interagenti è stata svolta solo l'analisi dei punti stazionari. Per tutti e tre i modelli l'analisi della stabilità nei punti di equilibrio ha rilevato la presenza di soluzioni stabili, pertanto i modelli utilizzati risultano validi.

Bibliografia

- [1] *Pacific lamprey*, Volume III, chapter 3
- [2] J.D.Murray *Mathematical biology*, chapter 12
- [3] T. G. Deliagina, O. Ekeberg, A. El Manira, S. Grillner, R. H. Hill, A. Lansner, G. N. Orlovsky, P. Wallen. *Neural networks that co-ordinate locomotion and body orientation in lamprey* . Review TINS Vol. 18, No, 6, 1995
- [4] S.Grillner,P. Wallen,L. Brodin, A. Lansner(1991) *Neuronal network generating locomotor behaviour in the lamprey: circuitry,transmitters, membrane preperities and simulation*. Annual Review of Neuroscience 24, pp 169-199
- [5] G.Gaeta *Modelli matematici in Biologia* Ed Springer 2007
- [6] Bisiacco, Braghetto *Lezioni di teoria dei sistemi* Ed Esculapio 1998
- [7] O. Ekeberg, S. Grillner *Simulation of neuromuscular control in lamprey swimming* Phil. Trans. Royal Society Lond.B. (1999) 354, pp 895-902.
- [8] A. Kozlov ,M.Huss, A. Lansner, J.Hellgren Kotaleski,S. Grillner *Simple cellular and network control principles govern complex patterns of motor behavior* Neuroscience, vol.106,no. 47, 20027-20032, 2009
- [9] S.Grillner, O. Ekeberg , A. El Manira , A. Lansner,D. Parker, J.Tegner, P.Wallen *Intrinsic function of a neuronal network — a vertebrate central pattern generator* Brain Research Reviews 26 Ž1998.pp184–197
- [10] L.Sherwood *Fisiologia umana* Zanichelli (2007) 354, pp 84-107.
- [11] <http://nelson.beckman.illinois.edu/courses/neuroethol/models/lampreys>