

Pemodelan Struktur Dan Mekanisme Interaksi Neuron-Astrocyte Dalam Proses Transfer Informasi Dengan Simulator Brian2

Anis Yuniati^{1*}, Itsnainiyah Hafizhoh¹

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

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

INTISARI

Pemodelan interaksi neuron-astrocyte pada jaringan saraf dengan simulator Brian2 telah berhasil dilakukan. Model neuron yang digunakan adalah Integrate and Fire, sedangkan model jaringan astrocyte didefinisikan dengan persamaan Li-Rinzel yang melibatkan fraksi aktivasi IP3Rs (q) yang mempengaruhi nilai konsentrasi kalsium pada astrocyte. Pemodelan interaksi antara jaringan neuron dan astrocyte ini melibatkan empat jenis koneksi, yaitu koneksi antar neuron yang dihubungkan oleh sinapsis, koneksi antar astrocyte berupa gap-junction channels (GJCs), koneksi sinapsis ke astrocyte dan koneksi astrocyte ke sinapsis. Koneksi sinapsis ke astrocyte dibuat sebagai pemicu aktivasi astrocyte dengan pelepasan neurotransmitter. Koneksi astrocyte ke sinapsis dibuat sebagai sebagai jalan produksi gliotransmitter. Hasil pemodelan menunjukkan mekanisme transfer informasi yang dilakukan oleh neuron berupa perambatan gelombang arus listrik, sedangkan transfer informasi yang dilakukan oleh astrocyte berupa perambatan gelombang kalsium.

Kata Kunci: Astrocyte, Gap-Junction Channels, Gliotransmitter, Integrated-and-Fire, Li-Rinzel, Neuron, Simulator Brian2

ABSTRACT

The modeling of neuron-astrocyte interactions in neural networks has been successfully carried out using the Brian2 simulator. The neuron model used is Integrate and Fire, while the astrocyte network model is defined by the Li-Rinzel equation which involves the IP3Rs (q) activation fraction which affects the value of calcium concentration in astrocytes. Interaction modeling between neuron networks and astrocytes involves four types of connections, namely connections between neurons connected by synapses, connections between astrocytes in the form of gap-junction channels (GJCs), synaptic connections to astrocytes and astrocyte connections to synapses. The synaptic connection to the astrocytes is made to trigger the activation of the astrocytes by releasing the neurotransmitter. The astrocyte connection to the synapses is established as a route for the production of the gliotransmitter. The modeling results show that the information transfer mechanism carried out by neurons is in the form of electric current wave propagation, while the information transfer carried out by astrocytes is in the form of calcium wave propagation.

Keywords: Astrocyte, Gap-Junction Channels, Gliotransmitter, Integrated-and-Fire, Li-Rinzel, Neuron, Simulator Brian2

Pendahuluan

Sistem saraf manusia berperan penting mengatur setiap aktivitas seperti melihat, berpikir, bergerak hingga mengatur berbagai kerja organ tubuh. Sistem saraf terdiri dari dua jenis sel yaitu neuron dan glia. Ditinjau dari segi fungsinya, neuron memiliki fungsi dalam menyampaikan sinyal dari satu sel ke sel lainnya, sedangkan glia berfungsi untuk melindungi, mendukung, merawat serta mempertahankan homeostatis cairan di sekeliling neuron. Meskipun keduanya memiliki perbedaan tetapi saling berkaitan dan dibutuhkan untuk transfer informasi dalam sistem saraf [1]. *Astrocyte* adalah jenis glia yang memiliki populasi sekitar lima kali lebih banyak daripada neuron [2].

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 [3]. *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 [2]. *Astrocytes* digambarkan mempunyai fungsi untuk menyebarkan informasi neuron ke sinapsis tetangga [4]. Proses transfer informasi pada neuron berupa perambatan arus listrik, sedangkan proses transfer informasi pada glia belum ada mekanisme pasti yang menjelaskannya. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk menjelaskan mekanisme tersebut melalui pemodelan komputasi. Salah satu simulator yang dapat digunakan untuk memodelkan secara komputasi adalah simulator Brian2.

Penelitian Nadkarni dan Jung (2003; 2004) telah berhasil memodelkan *astrocyte* dengan mendeskripsikan model tersebut dengan persamaan Li-Rinzel. Penelitian tersebut meninjau pengaruh *astrocyte* yang ada di sekeliling neuron yang melibatkan fraksi aktivasi IP3Rs (q) dengan memodelkan variasi model neuron Hodgkin-Huxley (HH) dan model neuron Pinsky-Rinzel (PR) [3; 5]. Penelitian lain yang berkaitan dengan *astrocyte* adalah penelitian Stimberg, dkk (2017), penelitian tersebut melakukan pemodelan komputasi fisiologis glia dan interaksi neuron-glia. Mereka mensimulasikan model neuron *Integrate-Fire* (IF) dan sinapsis *Short-Term Plasticity* (STP), serta model *astrocyte* yang didefinisikan dengan persamaan Li-Rinzel. Pemodelan *astrocyte* Li-Rinzel pada penelitian tersebut melibatkan *gating variable* (h). Pada penelitian tersebut mereka menggunakan simulator Brian2 [6]. Kedua penelitian itu mengkaji *astrocyte* Li-Rinzel dimana terdapat perbedaan parameter yang dilibatkan. Namun, secara analisa matematika kedua parameter tersebut yaitu h dan q memiliki kesesuaian. Hal ini telah dibuktikan pada penelitian yang dilakukan Fauzia (2019) [7].

Pada penelitian ini akan dibuat model interaksi neuron-*astrocyte* dengan menggunakan simulator Brian2. Penelitian ini memodelkan model neuron *integrated-and fire* (IF) dengan model sinapsis *trivial* dan model *astrocyte* yang didefinisikan dengan persamaan Li-Rinzel yang melibatkan fraksi aktivasi IP3Rs (q). Pemodelan interaksi neuron-*astrocyte* dilakukan dengan memvariasikan jumlah neuron eksitatori, jumlah neuron inhibitori, dan jumlah *astrocyte* dengan melibatkan produksi gliotransmitter.

Metode Penelitian

Model neuron *Integrated-and-Fire* yang selanjutnya disingkat model neuron IF adalah salah satu model yang paling banyak digunakan untuk menganalisis perilaku sistem saraf. Model ini mendeskripsikan potensial membran neuron dari input sinapsis dan arus eksternal yang diterima.

Pada model neuron IF, keadaan neuron dicirikan oleh potensial membrannya. Potensial membran menerima kontribusi rangsang atau penghambatan oleh input sinapsis yang datang dari neuron lain melalui sinapsis yang terkait. Input ini masing-masing diberi bobot oleh

kekuatan sinapsisnya. Kemudian dimodelkan baik berupa arus yang diinjeksikan (model sinapsis saat ini di mana penjumlahan sinapsis adalah linier) atau berupa perubahan dalam konduktansi membran (model sinapsis konduktansi di mana penjumlahan input sinapsis adalah nonlinier, seperti amplitudo yang tergantung pada nilai potensial membran). Model sinapsis konduktansi memperhitungkan perubahan amplitudo dari input rangsang dan penghambatan. Hal ini bergantung pada perbedaan antara potensial membran dan potensial pembalikan yang sesuai. Model neuron IF adalah model neuron titik (kompartemen tunggal) dimana struktur spasial neuron yang terkait dengan dendrit diabaikan [8].

Neuron mengalami kebocoran saat penjumlahan kontribusi peluruhan potensial membran dengan karakteristik konstanta waktu (konstanta waktu membran). Menurut Gerstein dan Mandelbrot (1964), jika peluruhan potensial membran dari waktu ke waktu diabaikan maka model tersebut akan menjadi *perfect integrator* [9]. Ketika potensial membran mencapai ambang, output *spike* dihasilkan sebagai generasi dari mekanisme *integrated-and-fire*. Interval *interspike* (ISI) adalah akibat dari potensial aksi yang ada. Oleh karena itu, diidentifikasi sebagai *first passage time* dari potensial membran $V(t)$ yang melintasi ambang V_{th} . Salah satu tujuan utama dari analisis matematis dari model yang menggunakan input sinapsis stokastik adalah untuk mengevaluasi distribusi *first passage time* $f_{\theta}(t)$ dari sifat-sifat lain pada distribusi output *spike* yang dihasilkan. Setelah potensial membran melewati ambang batas itu, kemudian diatur ulang ke nilai istirahatnya dan dinonaktifkan untuk waktu yang singkat sesuai dengan periode refraktori absolut neuron. Model tersebut dijelaskan oleh dinamika potensial membran neuron $V(t)$ sebagai berikut :

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{leak}(t) + I_s(t) + I_{inj}(t) \quad (1)$$

di mana C_m adalah kapasitansi membran, $I_{leak}(t)$ adalah arus akibat dari kebocoran pasif membran, $I_s(t)$ adalah arus yang menjelaskan pengaruh input sinapsis ke neuron, dan $I_{inj}(t)$ adalah arus yang diinjeksikan ke dalam neuron.

Pada penelitian Stimberg, dkk (2017) menggunakan model neuron IF yang dipengaruhi oleh konduktansi neuron eksitatori (g_e), konduktansi neuron inhibitori (g_i) dan arus yang diinjeksikan secara konstan (I_{ex}) [6]. Persamaan yang digunakan menjadi :

$$\frac{dV}{dt} = \frac{(g_l(E_l - V) + g_e(E_e - V) + g_i(E_i - V) + I_{ex})}{C_m} \quad (2)$$

$$\frac{dg_e}{dt} = -\frac{g_e}{\tau_e} \quad (3)$$

$$\frac{dg_i}{dt} = -\frac{g_i}{\tau_i} \quad (4)$$

dimana τ_e adalah waktu input sinapsis eksitatori dan τ_i adalah waktu input sinapsis inhibitori.

Model sinapsis *trivial* menitikberatkan pada aktivitas *astrocyte* dan bagaimana proses stimulus neurotransmitter. Model Li dan Rinzel menggambarkan pertukaran Ca^{2+} dalam *astrocyte*. Proses pertukaran tersebut mengandung tiga fluks melintasi membran ER yaitu pelepasan fluks melalui saluran ion (IP3R), penghilangan Ca^{2+} oleh pompa yang bergantung pada ATP dan kebocoran [10]. Penelitian Stimberg, dkk (2017) telah menunjukkan dua bentuk persamaan yang awalnya diperkenalkan oleh Li dan Rinzel (1994). Persamaan pertama menyatakan kesetimbangan massa untuk 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 Ca^{2+} dari ER, dan J_p adalah penyerapan Ca^{2+} dari sitosol kembali menuju ER melalui pompa $Ca^{2+}/ATPase$. CICR atau *Calcium Induced Calcium Release* adalah proses dimana kalsium mengajukan pelepasannya sendiri dari cadangan kalsium intraseluler. CICR menyediakan sarana untuk amplifikasi peristiwa inisiasi mikroskopis menjadi perambatan sinyal kalsium pada proses difusi kalsium intraseluler. Untuk dapat mengontrol aktivitas seluler, perambatan sinyal kalsium harus mencapai titik tertentu dalam inisiasi. Tanpa CICR, sel-sel harus bergantung pada difusi disipatif kalsium yang bergerak lambat. CICR ini menggunakan reseptor IP3 dan reseptor

ryanodine sebagai saluran pelepasan kalsium utama [11]. 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 Ca^{2+} dari sitosol sel, serta tidak terikat secara linier oleh IP3 dan Ca^{2+} . Kedua persamaan tersebut adalah sebagai berikut [6].

$$\frac{dC}{dt} = J_r + J_l - J_p \quad (5)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (6)$$

dimana:

$$J_r = \Omega_C m_\infty^3 h^2 (C_T - (1 + \rho_A)C) \quad (7)$$

$$J_l = \Omega_L (C_T - (1 + \rho_A)C) \quad (8)$$

$$J_p = O_P \mathcal{H}_2(C, K_P) \quad (9)$$

$$m_\infty = \mathcal{H}_1(C, d_5) \mathcal{H}_1(I, d_1) \quad (10)$$

$$h_\infty = d_2 \frac{I + d_1}{d_2(I + d_1) + (I + d_3)C} \quad (11)$$

$$\tau_h = \frac{I + d_3}{\Omega_2(I + d_1) + O_2(I + d_3)C} \quad (12)$$

dengan m_∞ , h_∞ dan τ_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 IP3 sebagai berikut [6].

$$\frac{dI}{dt} = J_\beta(\Gamma_A) + J_\delta - J_{3K} - J_{5P} + J_{ex} \quad (13)$$

dimana :

$$J_\beta(\Gamma_A) = O_\beta \Gamma_A \quad (14)$$

$$J_\delta = O_\delta \frac{K_\delta}{K_\delta + I} \mathcal{H}_2(C, K_\delta) \quad (15)$$

$$J_{3K} = O_{3K} \mathcal{H}_4(C, K_D) \mathcal{H}_1(I, K_3) \quad (16)$$

$$J_{5P} = \Omega_{5P} I \quad (17)$$

$$J_{ex} = -\frac{F_{ex}}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{|\Delta I_{bias}| - I_\theta}{\omega_I} \right) \right) \text{sgn}(\Delta I_{bias}) \quad (18)$$

$$\Delta I_{bias} = I - I_{bias} \quad (19)$$

dengan J_β dan J_δ menyatakan produksi enzimatis oleh *phospholipase* C β dan C δ , serta J_{3K} dan J_{5P} menyatakan degradasi oleh IP3-kinase dan *inositol polyphosphatase 5-phosphatase*. Istilah J_{ex} menyatakan produksi IP3 yang konstan oleh sumber stimulasi eksogen seperti difusi, penguraian atau intraseluler IP3 dari daerah subseluler yang jauh dari situs CICR. J_β dinyatakan dalam Γ_A , dimana Γ_A merupakan fraksi yang diaktifkan oleh *astrocytic metabotropic receptors*. Fraksi ini memodelkan stimulasi sinapsis dari reseptor yang memproduksi IP3 dengan mediasi *phospholipase* C β . Fraksi aktivasi reseptor *astrocyte* bergantung pada konsentrasi neurotransmitter dalam ruang *periastrycytic* (Y_s), diperoleh dengan persamaan sebagai berikut [4].

$$\frac{d\Gamma_A}{dt} = O_N Y_s (1 - \Gamma_A) - \Omega_N (1 + \zeta \cdot \mathcal{H}_1(C, K_{KC})) \Gamma_A \quad (20)$$

Penelitian Nadkarni dan Jung (2003) juga menggunakan model *astrocyte* Li dan Rinzel. Pada penelitian tersebut produksi IP3 intraseluler di *astrocyte* dimodelkan dalam persamaan sebagai berikut [3].

$$\frac{d[IP3]}{dt} = \frac{1}{\tau_{IP3}} ([IP3]^* - [IP3]) + r_{IP3} \Theta(V - 50 \text{ mV}) \quad (21)$$

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

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -J_{channel} - J_{pump} - J_{leak} \quad (22)$$

$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q \quad (23)$$

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.

$$J_{channel} = c_1 v_1 m_\infty^3 n_\infty^3 q^3 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (24)$$

$$J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]^2}{k_3^2 + [Ca^{2+}]^2} \quad (25)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (26)$$

dengan:

$$m_\infty = \frac{[IP3]}{[IP3] + d_1} \quad (27)$$

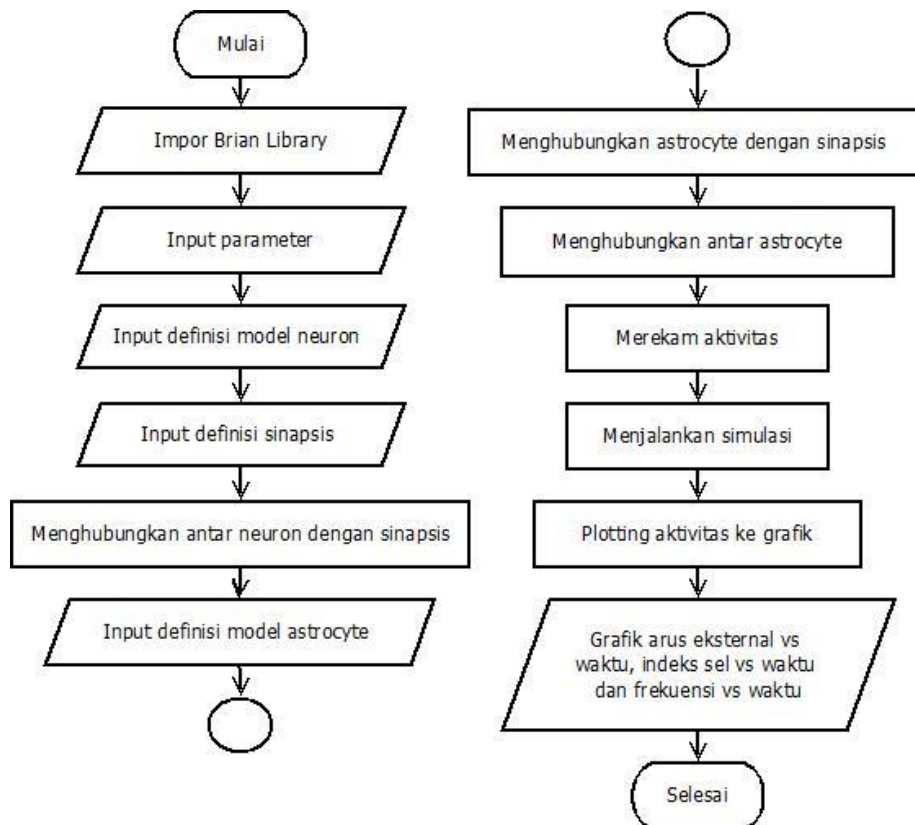
$$n_\infty = \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + d_5} \quad (28)$$

$$\alpha_q = a_1 d_2 \frac{[IP3] + d_1}{[IP3] + d_3} \quad (29)$$

$$\beta_q = a_2 [Ca^{2+}] \quad (30)$$

Pemodelan interaksi neuron-astrocyte ini juga melibatkan *Gap-Junction Channels* dan *gliotransmission*. *Gap-Junction Channels* atau sering disingkat menjadi GJCs adalah kelompok saluran antar sel yang memungkinkan difusi langsung dan molekul kecil antara sel yang berdekatan [12]. Sekumpulan saluran/kanal antar sel yang menghubungkan kompartemen sitoplasma dari sel-sel yang berdekatan, membentuk jalur komunikasi langsung antar sel [13]. *Astrocytes* merespon neurotransmitter dan berkontribusi pada pemrosesan informasi sinapsis dengan melepaskan pemancar kimia yang disebut gliotransmitter [14]. Hal ini bergantung pada konsentrasi Ca^{2+} intraseluler, dimana ketika konsentrasi meningkat dan berhasil melampaui batas tertentu maka menghasilkan pelepasan gliotransmitter ke dalam ruang periastritik [6]. Zat aktif yang termasuk dalam gliotransmitter adalah glutamat, D-serin, dan ATP [15]. Mereka mengikat masing-masing reseptor pada neuron untuk memodulasi frekuensi penembakan dan/atau transmisi sinapsis.

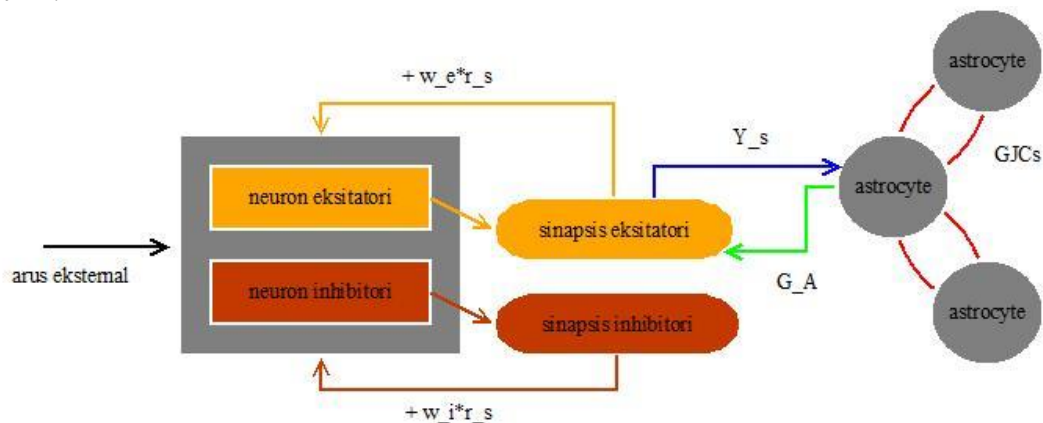
Model neuron yang digunakan didefinisikan dengan persamaan (2), (3) dan (4) sedangkan model *astrocyte* didefinisikan dengan persamaan (5), (13) dan (30). Pemodelan ini dibuat menggunakan simulator Brian2. Simulator Brian tersedia sebagai paket bahasa pemrograman Python. Penulisan program dapat dilakukan di perangkat lunak Jupyter Notebook. Program ditulis menggunakan bahasa python. Untuk membuka Jupyter Notebook dapat melalui Anaconda Prompt atau melalui Anaconda Navigator [16]. Selanjutnya program dituliskan di Jupyter Notebook dengan tahapan yang ditunjukkan pada Gambar 1 berikut ini.



Gambar 1. Diagram alir tahapan pemodelan interaksi neuron-astrocyte

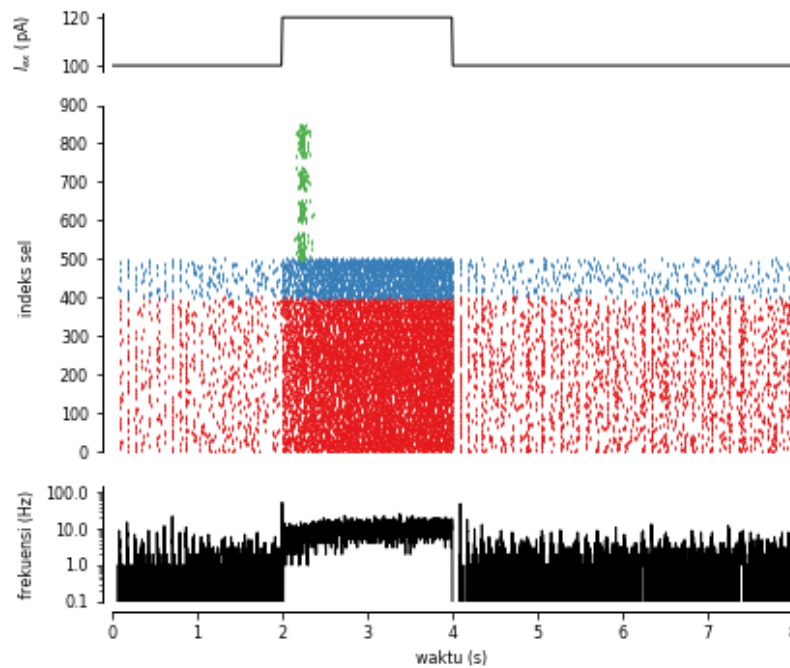
Hasil dan Pembahasan

Desain umum secara kompleks dan realistis pada jaringan ditunjukkan pada Gambar 2 berikut ini.



Gambar 2. Desain model jaringan neuron-astrocyte pada Brian2

Grafik hasil pemodelan interaksi neuron-astrocyte dengan variasi jumlah neuron eksitatori (N_e) sebanyak 800 sel, neuron inhibitori (N_i) sebanyak 200 sel dan astrocyte (N_a) sebanyak 800 sel ditunjukkan pada Gambar 3 sebagai berikut.



Gambar 3. Simulasi neuron-astrocyte dengan jumlah $N_e/N_i/N_a$ sebanyak 800/200/800

Pada pemodelan tersebut melibatkan empat jenis koneksi sebagai berikut.

1. Koneksi antar neuron yang merupakan sinapsis,
2. Koneksi sinapsis dengan *astrocyte*,
3. Koneksi *astrocyte* ke sinapsis, dan
4. Koneksi antar *astrocyte* yang merupakan GJCs.

Hal yang perlu ditentukan terlebih dahulu adalah hubungan antara neuron, sinapsis dan *astrocyte* dalam ruang fisika (*Euclidean*). Fokus ruang tersebut dibuat untuk jaringan planar yang sederhana. Ruang 2D ini diimplementasikan oleh dua parameter spesifik, x dan y dalam *grid*. Koneksi antara neuron satu dengan neuron yang lainnya dihubungkan oleh sinapsis. Posisi neuron pada ruang dinyatakan dalam parameter x dan y . Hal ini juga diberlakukan untuk mendefinisikan posisi neuron dalam *grid*. Sehingga sintaks yang dituliskan pada Brian2 adalah sebagai berikut.

```
neuron_eqs = ""
[ ..... ]
# Neuron position in space
x : meter (constant)
y : meter (constant)
""
```

Grup neuron didefinisikan menjadi dua subgrup neuron yaitu eksitatori dan inhibitori. Eksitatori adalah subgrup neuron yang menguatkan neuron target sedangkan inhibitori adalah subgrup neuron yang melemahkan neuron target. Sintaks yang dituliskan untuk pembagian grup ini pada Brian2 adalah sebagai berikut.

```
exc_neurons = neurons[:N_e]
inh_neurons = neurons[N_e:]
```

Sintaks $[:N_e]$ berarti jumlah subgrup neuron sebanyak N_e terhitung dari 0, sedangkan sintaks $[N_e:]$ berarti jumlah subgrup neuron sebanyak total neuron dikurangi N_e . Setiap sel neuron menginisialisasi dan menyimpan koordinat spasial 2D, sehingga neuron disusun pada baris dan kolom, N_{rows} dan N_{cols} .

```
N_rows = int(sqrt(N_e))
N_cols = N_e//N_rows
```

```

grid_dist = (size / N_cols)
exc_neurons.x = '(i / N_rows)*grid_dist - N_rows/2.0*grid_dist'
exc_neurons.y = '(i % N_rows)*grid_dist - N_cols/2.0*grid_dist'

```

Sebagaimana yang dituliskan pada persamaan (2), definisi model neuron IF dipengaruhi oleh konduktansi neuron eksitatori (g_e), konduktansi neuron inhibitori (g_i) dan arus eksternal yang diinjeksikan. Hal ini mempengaruhi nilai awal inisiasi potensial membran acak dan konduktansi. Sintaks yang dituliskan pada Brian2 sebagai berikut.

```

neurons.v = 'E_l + rand()*(V_th-E_l)'
neurons.g_e = 'rand()*w_e'
neurons.g_i = 'rand()*w_i'

```

Koneksi antar neuron satu dengan neuron lainnya dihubungkan oleh sinapsis. Subgrup neuron eksitatori dihubungkan oleh sinapsis eksitatori (*exc_syn*). Sinapsis eksitatori memberi pengaruh pada nilai konduktansi sinapsis (w_e). Subgrup neuron inhibitori dihubungkan oleh sinapsis inhibitori (*inh_syn*). Sinapsis inhibitori memberi pengaruh pada nilai konduktansi sinapsis (w_i). Selanjutnya sinapsis berkoneksi dengan *astrocyte*. Koneksi sinapsis dengan *astrocyte* ini bersifat dua arah. *Astrocyte* tertentu akan bertanggung jawab untuk proses ini. Penentuan *astrocyte* yang dimaksudkan dengan menyertakan konstanta sinapsis spesifik, *astrocyte_index*. Sehingga persamaan sinapsis yang ditulis menjadi sebagai berikut.

```

synapses_eqs = ""
[ ..... ]
astrocyte_index : integer (constant)
""

```

Sebagaimana neuron, *astrocyte* sejumlah N_a ini juga disusun pada baris dan kolom, N_{rows_a} dan N_{cols_a} .

```

N_rows_a = int(sqrt(N_a))
N_cols_a = N_a/N_rows_a
grid_dist = size / N_rows_a
exc_syn.astrocyte_index = ('int(x_post/grid_dist) + '
'N_cols_a*int(y_post/grid_dist)')

```

Koneksi dua arah yang dimaksud adalah koneksi sinapsis dengan *astrocyte* dan koneksi *astrocyte* ke sinapsis. Koneksi pertama, sinapsis yang memberikan stimulus pada *astrocyte*. Stimulus berupa sejumlah neurotransmitter yang memicu aktivasi *astrocyte*. Sebagaimana yang ditunjukkan pada Gambar 2, hanya sinapsis eksitatori yang dapat mengaktivasi *astrocyte* dan memodulasinya. Koneksi kedua, koneksi timbal balik dari *astrocyte* ke sinapsis. Koneksi ini sebagai jalan produksi gliotransmitter yang akan memodulasi sinapsis. Sintaks yang dituliskan pada Brian2 untuk dua arah koneksi ini adalah sebagai berikut.

```

ecs_astro_to_syn = Synapses(astrocytes, exc_syn, 'G_A_post = G_A_pre : mmolar (summed)')
ecs_astro_to_syn.connect('i == astrocyte_index_post')
ecs_syn_to_astro = Synapses(exc_syn, astrocytes, 'Y_S_post = Y_S_pre/N_incoming : mmolar (summed)')
ecs_syn_to_astro.connect('astrocyte_index_pre == j')

```

Sintaks *ecs_astro_to_syn* untuk koneksi *astrocyte* ke sinapsis dan sintaks *ecs_syn_to_astro* untuk koneksi sinapsis ke *astrocyte*. Koneksi sinapsis ke *astrocyte* dipengaruhi oleh pelepasan neurotransmitter (Y_S) sedangkan koneksi *astrocyte* ke sinapsis dipengaruhi oleh pelepasan gliotransmitter (G_A).

Astrocyte yang menerima stimulus dari sinapsis, kemudian akan menyalurkannya ke *astrocyte* lainnya. Sebagaimana dengan pemodelan jaringan *astrocyte*, koneksi antar *astrocyte* dalam pemodelan neuron-*astrocyte* ini juga melibatkan difusi IP3 melalui saluran antar *astrocyte*, GJCs. Koneksi antar *astrocyte* diwakili oleh *Coupling* GJCs yang bersifat dua arah. Untuk mendefinisikan koneksi antar *astrocyte* dituliskan sintaks sebagai berikut.

```

astro_to_astro_eqs = ""
delta_l = l_post - l_pre : mmolar

```



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

Sintaks tersebut menunjukkan proses difusi IP3 interseluler antar *astrocyte*. Koneksi antar *astrocyte* ditulis dengan menggunakan metode *connect*. *Astrocyte* akan berhubungan dengan *astrocyte* tetangga yang memiliki diameter kurang dari 75 μm . Penentuan nilai diameter ini dengan mengambil nilai tengah dari diameter *astrocyte* yaitu 50 μm – 130 μm . Sehingga sintaks yang dituliskan adalah sebagai berikut.

```
astro_to_astro.connect('i != j and '
'sqrt((x_pre-x_post)**2 +'
'(y_pre-y_post)**2) < 75*um')
```

Simulasi yang dijalankan, direkam dan diplotkan dalam bentuk grafik yaitu grafik hubungan arus eksternal terhadap waktu, indeks sel terhadap waktu dan frekuensi terhadap waktu. Ketiga grafik tersebut saling berkaitan dimana hasil pada grafik arus eksternal terhadap waktu menjadi acuan untuk melihat pengaruh arus eksternal pada indeks sel dan frekuensi saat terjadi *firing*. Hasil pada Gambar 3 menunjukkan *raster* plot aktivitas *firing* yang hanya ditampilkan sebesar 50% dari jumlah total neuron eksitatori, neuron inhibitori dan *astrocyte* yang dimodelkan. Oleh sebab itu, saat memplotkan grafik dituliskan sintaks sebagai berikut.

```
fraction = 2
```

Pada grafik indeks sel terhadap waktu digunakan beberapa warna yang dapat membantu membedakan aktivitas *firing* dari masing-masing neuron eksitatori, neuron inhibitori dan *astrocyte*. Warna merah mewakili aktivitas *firing* neuron eksitatori, warna biru mewakili aktivitas *firing* neuron inhibitori dan warna hijau mewakili aktivitas *firing astrocyte*.

Pemodelan jaringan neuron-*astrocyte* ini diberi arus eksternal sebesar 100 pA di awal simulasi sampai waktu $t = 2$ s. Selanjutnya arus eksternal yang diberikan dinaikkan menjadi 120 pA pada saat waktu, 2 s $< t < 4$ s. Kenaikan arus eksternal yang diberikan pada jaringan neuron-*astrocyte* ini akan mempengaruhi aktivitas *firing* neuron dan pelepasan gliotransmitter dari *astrocyte*. Perubahan aktivitas *firing* neuron ditunjukkan pada grafik indeks sel terhadap waktu. Ketika arus eksternal yang diberikan bertambah pada saat waktu 2 s $< t < 4$ s, aktivitas *firing* berubah dari aktivitas *low-firing* menjadi *high-firing*. Aktivitas *firing* berubah menjadi *low-firing* kembali saat arus eksternal diturunkan pada waktu 4 s $< t < 8$ s, namun aktivitas *firing* neuron yang terjadi lebih sinkron dibandingkan aktivitas *low-firing* saat waktu $t < 2$ s. Hasil pada grafik frekuensi terhadap waktu, menunjukkan bahwa saat aktivitas *high-firing* yaitu waktu 2 s $< t < 4$ s, frekuensi rata-rata jaringan mengalami peningkatan. Hal ini merepresentasikan aktivitas *firing* yang lebih padat. Selain itu, kenaikan arus eksternal yang diberikan memicu proses pelepasan gliotransmitter dari *astrocyte*. Hal ini ditunjukkan pada grafik indeks sel terhadap waktu, dimana indikasi warna hijau yang mewakili *astrocyte* muncul saat kenaikan arus eksternal.

Kesimpulan dan Saran

Transfer informasi yang dilakukan oleh neuron berupa perambatan gelombang arus listrik, sedangkan transfer informasi yang dilakukan oleh *astrocyte* berupa perambatan gelombang kalsium. Sehingga interaksi neuron-*astrocyte* yang dimodelkan melibatkan empat jenis koneksi, diantaranya koneksi antar neuron oleh sinapsis, koneksi dua arah dari sinapsis dan *astrocyte*, serta koneksi antar *astrocyte* oleh GJCs. Koneksi dua arah dari sinapsis dan *astrocyte* berupa pemicu aktivasi *astrocyte* dan jalan produksi gliotransmitter. Adapun saran untuk mengembangkan penelitian ini adalah menggunakan mekanisme yang berbeda dalam proses perambatan gelombang kalsium pada *astrocyte*.

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] Sofroniew, M.V., dan Vinters, H. V. 2010. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 119:7–35.
- [3] 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.
- [4] 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
- [5] Nadkarni, S., dan Jung, P. 2004. Dressed Neurons : Modelling Neural-Glia Interactions. *Physical Biologi*. 35-41.
- [6] 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>
- [7] Fauzia, Syifa. 2019. *Pemodelan Astrocyte Li-Rinzel Dengan Stimulasi Neurotransmitter Sinapsis*. (Tugas Akhir), Prodi Fisika, UIN Sunan Kalijaga, Yogyakarta.
- [8] Burkitt, A.N. 2006. A Review of the Integrate-and-fire Neuron Model: I. Homogeneous Synaptic Input. Article in *Biological Cybernetics*. 20 March 2006
- [9] Gerstein, G.L. dan Mandelbrot, B. 1964. Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophys J*. 4 :41–68
- [10] Tang, J., Luo, Jin-Ming, dan Ma, Jun. 2013. Information Transmission in a Neuron-Astrocyte Coupled Model. *PLoS ONE* 8(11): e80324
- [11] Bootman, M. D., Berridge, M. J., dan Roderick. H. L. 2002. Calcium Signalling: More Messengers, More Channels, More Complexity. *Current Biology*. Vol.12 20 Agustus 2002 : R563–R565
- [12] Goodenough, Daniel A. dan Paul, David L. 2009. Gap Junctions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 : a002576
- [13] 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
- [14] Harada, K., Kamiya, T., dan Tsuboi, T. 2016. Gliotransmitter Release from Astrocytes: Functional, Developmental, and Pathological Implications in the Brain. *Front. Neurosci*. 9 : 499
- [15] Araque, A., Carmignoto, G., Haydon, P. G., Oliet, S. H. R., Robitaille, R., dan Volterra, A. 2014. Gliotransmitters Travel in Time and Space. *Cell Press*. Neuron 81, 19 Februari 2014
- [16] Brian Simulator Team. 2017. *Brian 2 Documentation*. Diakses 20 April 2020 dari <https://media.readthedocs.org/pdf/brian2/stable/brian2.pdf>.