

Od neuronu do sieci: modelowanie układu nerwowego

Proste modele neuronów

dr Daniel Wójcik

Redukcja równań Hodgkina-Huxleya do dwóch wymiarów

- Równania Hodgkina-Huxleya są 4-wymiarowe i mocno nieliniowe. Żeby modelować sieci często musimy korzystać z prostszych modeli.
- Omówimy redukcję równań HH do dwóch wymiarów, a następnie proste modele deterministyczne i stochastyczne

Równania Hodgkina-Huxleya

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = I_{ext}$$

$$I_{ion} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + \bar{g}_L (V_m - E_L)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V) (1 - m) - \beta_m(V) m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V) (1 - h) - \beta_h(V) h$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n$$

Równania kinetyczne można przepisać w postaci

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{1}{\tau_x(V)} [x - x_\infty(V)]$$

gdzie

$$\tau_x(V) = \frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}$$

$$x_\infty(V) = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}$$

x to m, n albo h

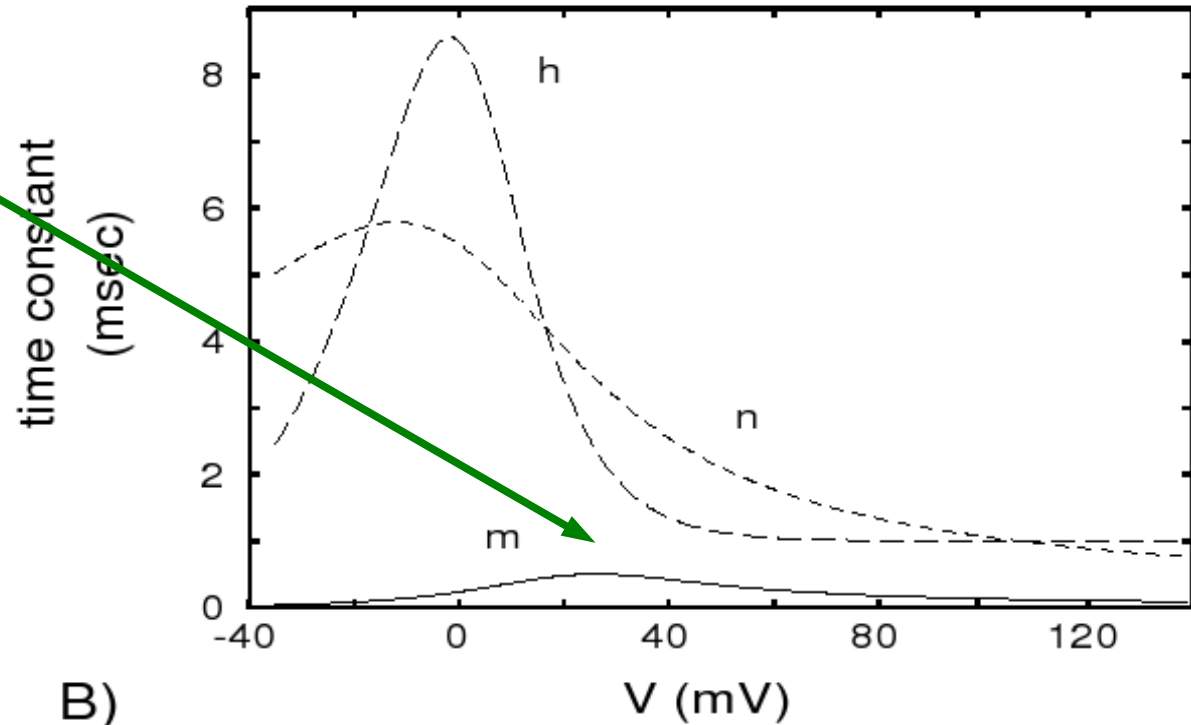
Stała czasowa dla bramki m jest prawie pomijalna, ta bramka prawie natychmiast przyjmuje wartość asymptotyczną x_∞

$$\tau_x(V) = \frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}$$

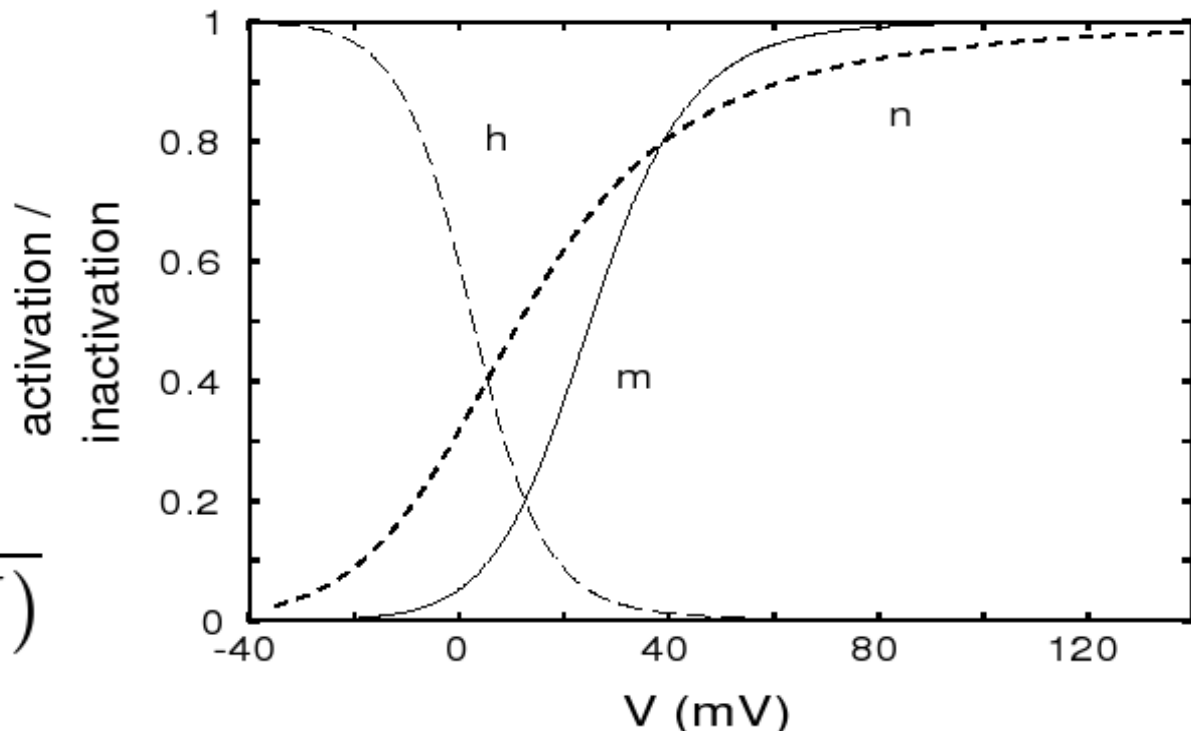
Wykresy $n_\infty(V)$ i $1-h_\infty(V)$ są prawie identyczne, możemy więc je zastąpić jedną zmienną

$$x_\infty(V) = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}$$

A)



B)



Żeby się nadmiernie nie ograniczać przyjmujemy liniowe przybliżenie:

$$b-h \approx a n =: w$$

z jakimiś stałymi a i b . Mamy więc

$$h = w+b, \quad n = w/a$$

Prowadzi to do równania:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} [m_{\infty}(V)]^3 (b - w)(V - V_{Na}) + \\ -g_K \left(\frac{w}{a}\right)^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I$$

oraz

$$\frac{dw}{dt} = -\frac{1}{\tau_w(V)} [w - w_{\infty}(V)]$$

Otrzymaliśmy więc układ równań na 2 zmienne

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{\tau} [F(V, w) + RI]$$

$$\frac{dw}{dt} = -\frac{1}{\tau_w(V)} G(V, w)$$

$$R = 1/g_L \quad \tau = RC$$

Wybierając konkretną postać funkcji F i G otrzymujemy różne konkretne modele.

Rozważymy dwa przykłady:

- model Morris-Lecara
- model FitzHugh-Nagumo



Harold Lecar (z tyłu),
Richard FitzHugh
(z przodu) i Cathy Morris
w NIH Biophysics Lab,
lato 1983.

Model Morris-Lecara

W 1981 roku Morris i Lecar zaproponowali dwuwymiarowy opis generacji iglic w neuronie. Pierwsze równanie opisuje szybkie zmiany potencjału błonowego, drugie – wolną zmienną opisującą dochodzenie do stanu równowagi kanałów sodowych i potasowych.

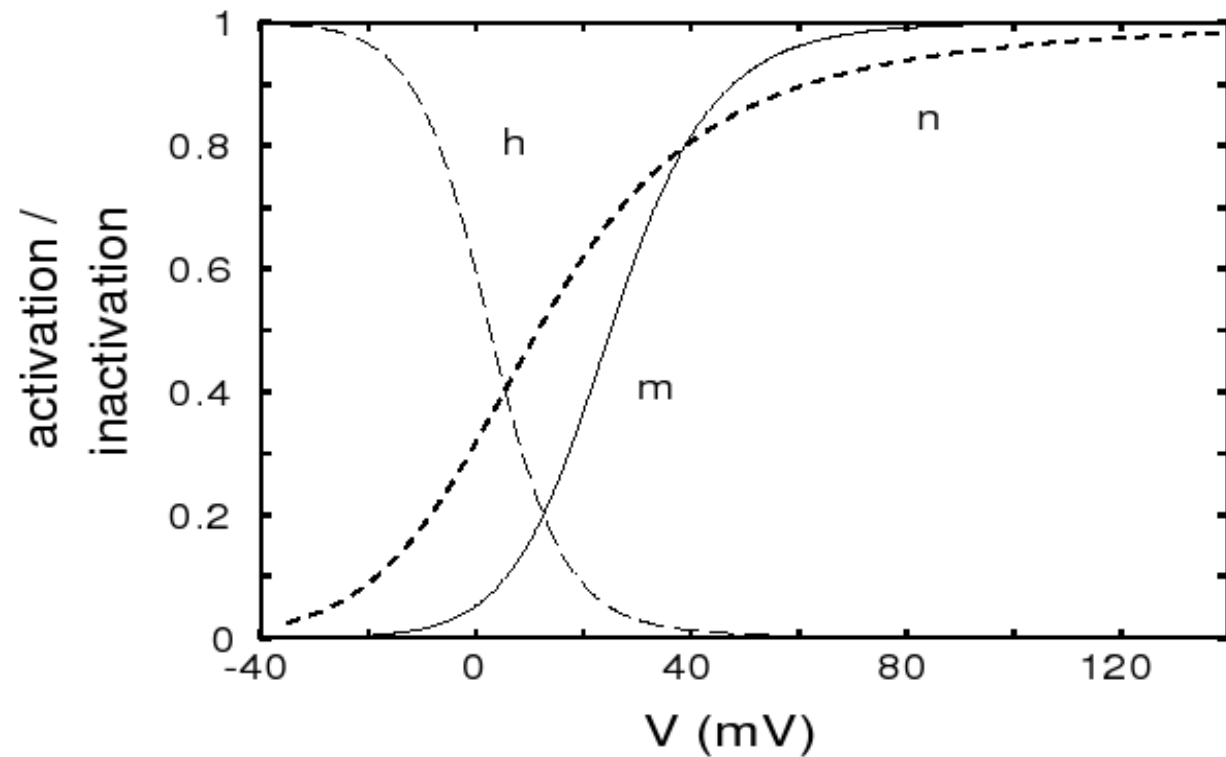
$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -g_1 \tilde{m}_\infty(V)(V - 1) + \\ &\quad -g_2 \tilde{w}(V - V_2) - g_L(V - V_L) + I \\ \frac{d\tilde{w}}{dt} &= -\frac{1}{\tau(V)} [\tilde{w} - w_\infty(V)]\end{aligned}$$

Napięcie jest przeskalowane tak, żeby potencjał odwrócenia dla sodu wynosi 1. Czas mierzymy w jednostkach $\tau=RC$. Związek z ogólnym modelem zobaczymy podstawiając

$$\tilde{m}_\infty(V) = [m_\infty(V)]^3 \quad \tilde{w} = (w/a)^4$$

Ponieważ krzywe równowagowe opisujące bramkowanie mają kształt sigmoidalny, możemy je przybliżyć funkcjami tanh

$$\tanh x := \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}$$



$$m_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_1}{V_2} \right) \right]$$

$$w_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{V_4} \right) \right]$$

$$\tau(V) = \frac{\tau_w}{\cosh \left(\frac{V - V_3}{V_4} \right)}$$

Model Fitzhugh-Nagumo

Wybieramy funkcje F i G

$$F(V, w) = V - \frac{1}{3}V^3 - w$$

$$G(V, w) = b_0 + b_1V - w$$

i podstawiamy je do ogólnego modelu

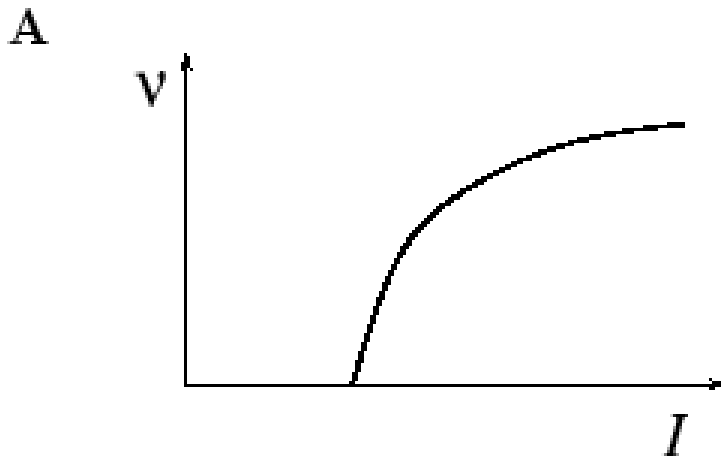
$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{\tau} [F(V, w) + RI]$$

$$\frac{dw}{dt} = -\frac{1}{\tau_w(V)} G(V, w)$$

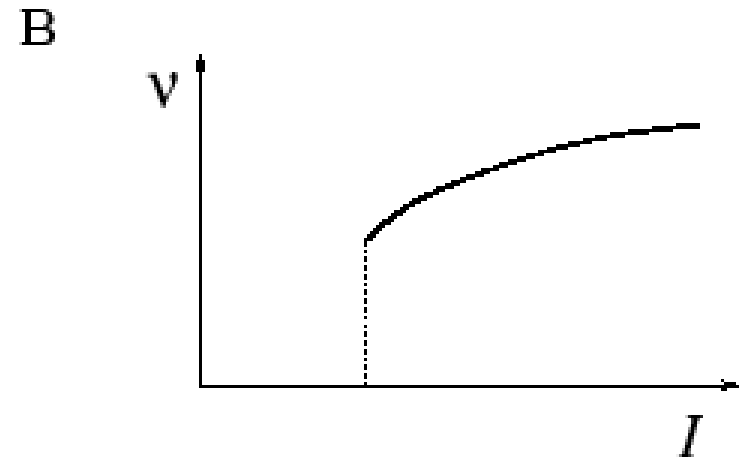
Jest to prawdopodobnie pierwszy dwuwymiarowy model generacji iglic (1961, 1962)

Modele typu I i typu II

Kiedy wstrzykujemy stały prąd do neuronu modelowego powyżej pewnej wartości progowej generuje on iglice o stałej częstotliwości. Jeżeli częstotliwości rosną płynnie od 0 mówimy o modelu typu I, jeżeli generacja zaczyna się od częstotliwości istotnie różnej od 0, mówimy o modelu typu II.

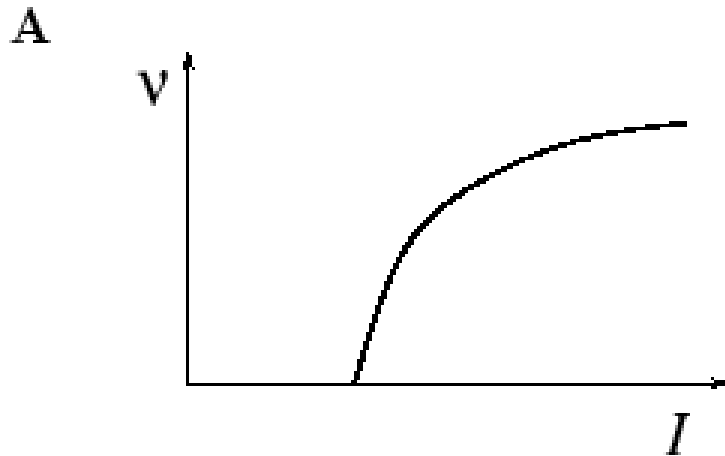


model typu I

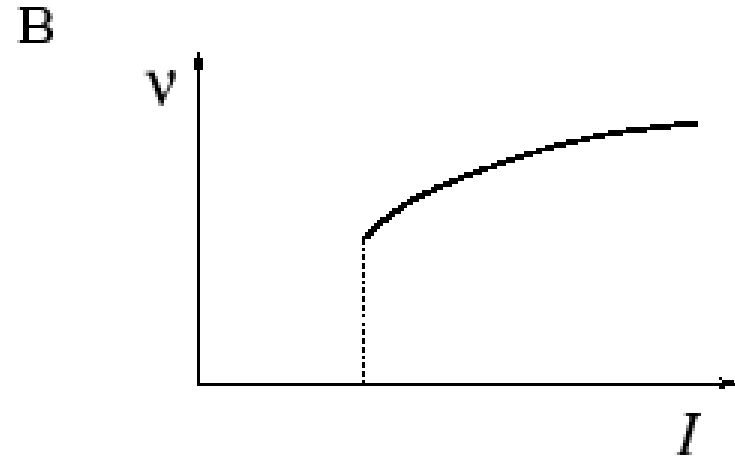


model typu II

Modele typu I i typu II



model typu I



model typu II

Model Fitzhugh-Nagumo jest typu II.

Model Morris-Lecara w zależności od wartości parametrów może być typu I albo II

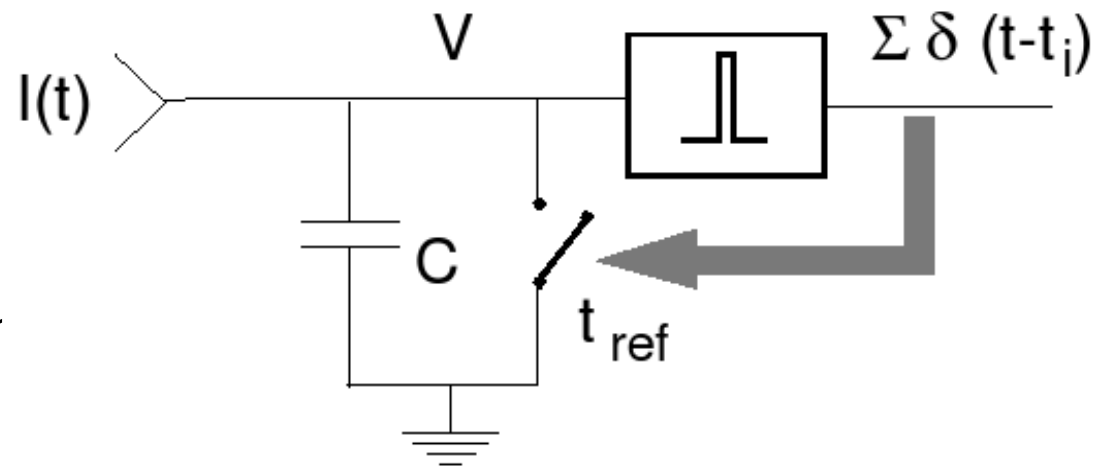
Formalne modele generujące iglice (spiking neural models)

Najprostszy model generujący iglice to model „całkuj i strzelaj” (integrate-and-fire) zwany również modelem Lapicque'a. Zadany jest równaniem

$$C \frac{dV(t)}{dt} = I(t)$$

oraz warunkiem resetowania potencjału do V_{reset} kiedy przekroczy on wartość progową $V_{\text{threshold}}$. Wynika z tego, że dopóki V nie przekroczy $V_{\text{threshold}}$ zachodzi

$$V(t) = V(t_0) + \int_{t_0}^t d\tau I(\tau)$$



Model „integrate and fire”

Jeżeli wstrzykujemy stały prąd, oznacza to, że potencjał zmienia się liniowo pomiędzy iglicami. Czasy pomiędzy kolejnymi iglicami są wyznaczone przez równanie

$$\int_{t_i}^{t_{i+1}} I(t) dt = CV_{th}$$

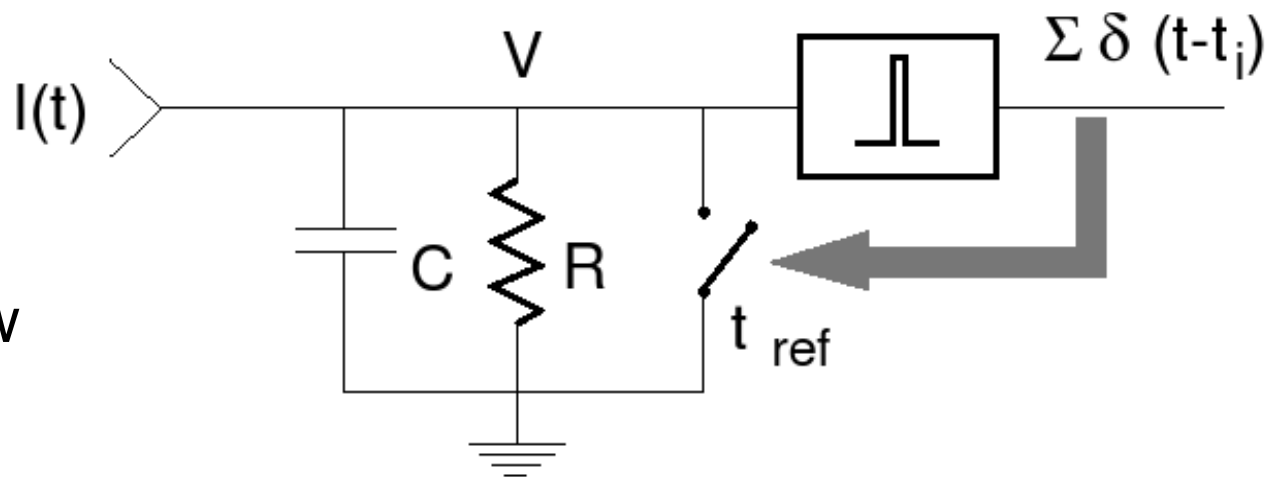
Średnia częstość generacji iglic wynosi

$$\langle f \rangle = \frac{I}{CV_{th}}$$

Model „leaky integrate and fire” – przeciekający neuron „całkuj i strzelaj”

Leaky Integrate-and-Fire Unit

Najprostszy model neuronu, uwzględniający zarówno integracyjne własności błony jak i upływ prądu na skutek biernych kanałów jonowych.



$$C \frac{dV(t)}{dt} + \frac{V(t)}{R} = I(t)$$

Zmiana potencjału takiego modelu w odpowiedzi na skokową zmianę prądu z 0 na I w czasie $t=0$ dana jest wzorem

$$V(t) = IR(1 - e^{-t/\tau}) + V(t=0)e^{-t/\tau}$$

Model „leaky integrate and fire” – przeciekający neuron „całkuj i strzelaj”

Minimalny prąd potrzebny do wygenerowania iglicy wynosi

$$I_{th} = \frac{V_{th}}{R}$$

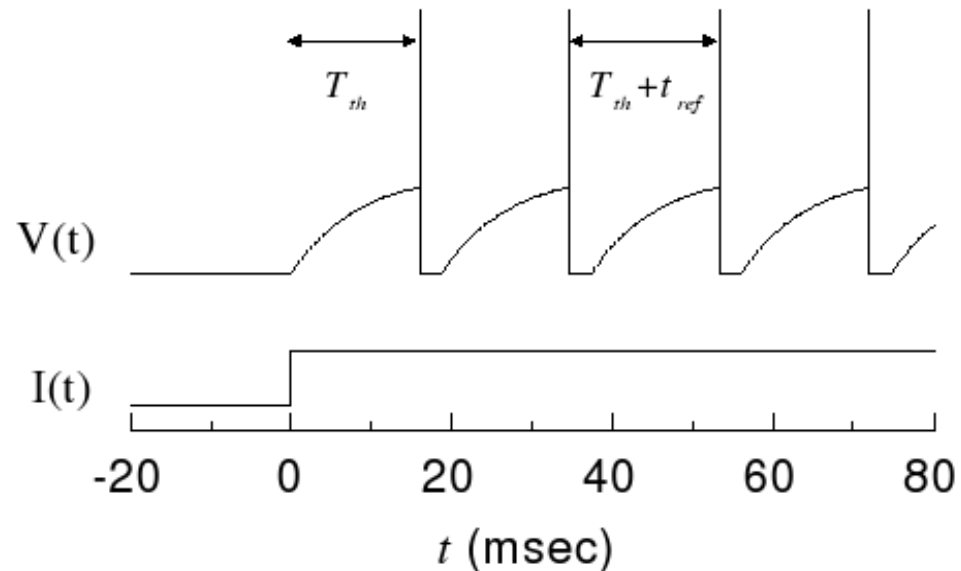
Dla dowolnego prądu większego od I_{th} odstęp między kolejnymi iglicami wynosi

$$T_{th} = -\tau \log \left(1 - \frac{V_{th}}{IR} \right)$$

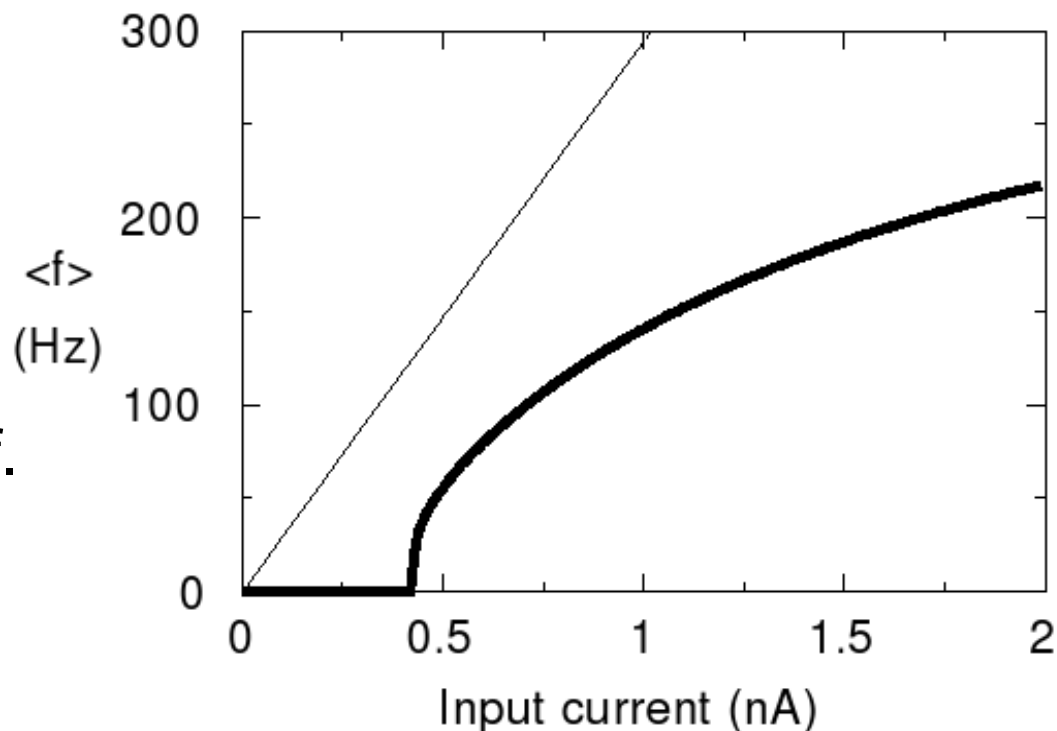
Jeżeli dołożymy do tego czas refrakcji bezwzględnej t_{ref} , częstość odpowiedzi wynosi

$$\langle f \rangle = \frac{1}{T_{th} + t_{ref}} = \frac{1}{t_{ref} - \tau \log \left(1 - \frac{V_{th}}{IR} \right)}$$

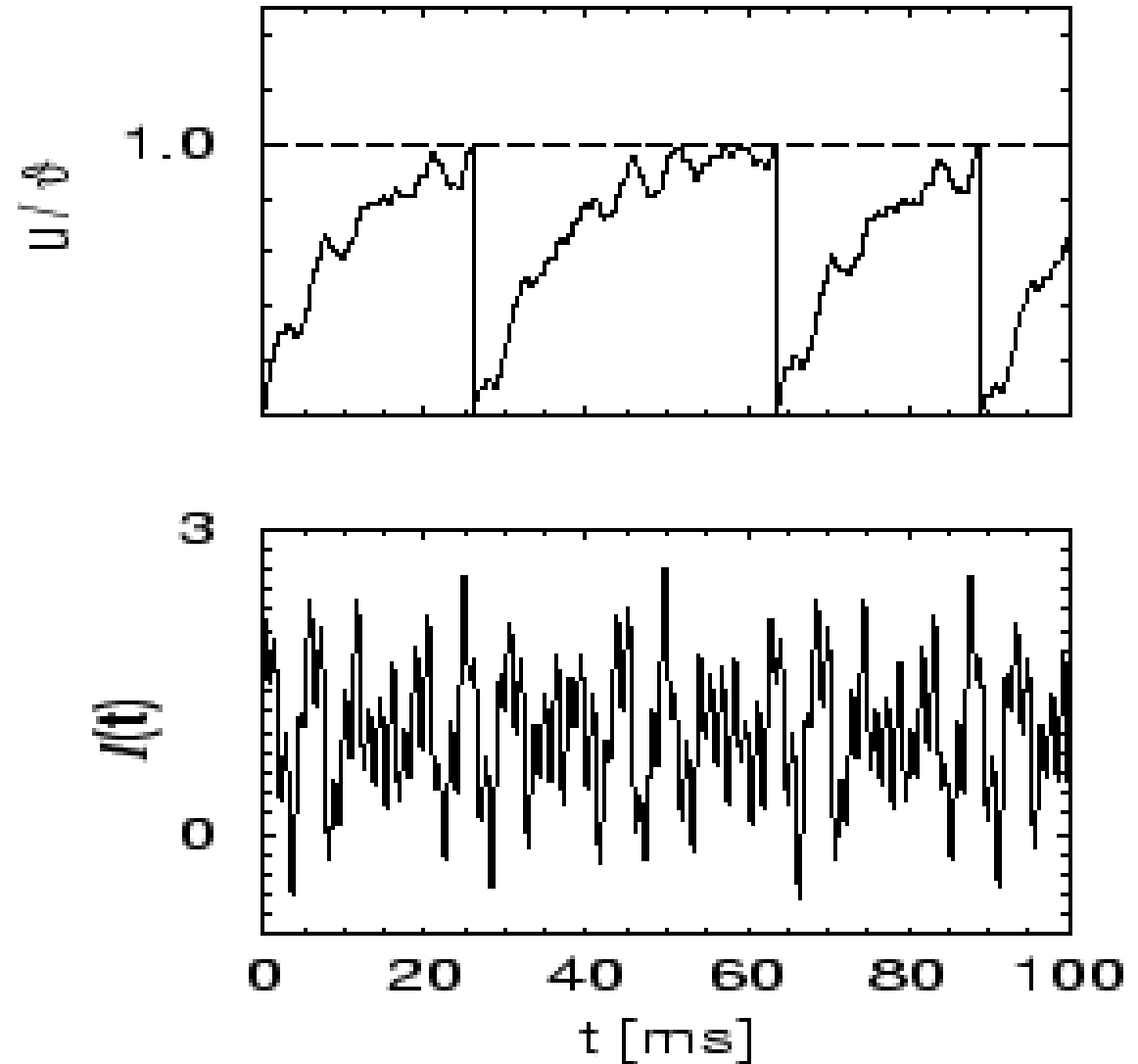
Przykładowa odpowiedź neuronu typu “leaky integrate-and-fire” pobudzanego prądem o natężeniu 0.5nA. Zanim potencjał błonowy ma czas osiągnąć poziom spoczynkowy generowana jest iglica. $V_{th} = 16.4$ mV; $C = 0.207$ nF; $R = 38.3$ MOhma, $t_{ref} = 2.68$ ms.



Krzywa f-I albo krzywa wyładowania dla tego samego neuronu z czasem refrakcji. Nachylenie krzywej na progu pobudzenia jest nieskończone. Wysycenie następuje dla $f = 1/t_{ref}$. Dla porównania pokazano krzywą f-I neuronu bez upływu (o stałym nachyleniu $1/(V_{th} C)$)



Napięcie w modelu integrate-and-fire (góra) sterowane prądem $I(t)$ pokazanym na dole. Prąd wejściowy jest złożeniem czterech fal sinusoidalnych o losowo wybranych częstościach i dodatniej stałej składowej $I_0=1.2$, która popycha potencjał ku progowi.



Sieci neuronów generujących iglice

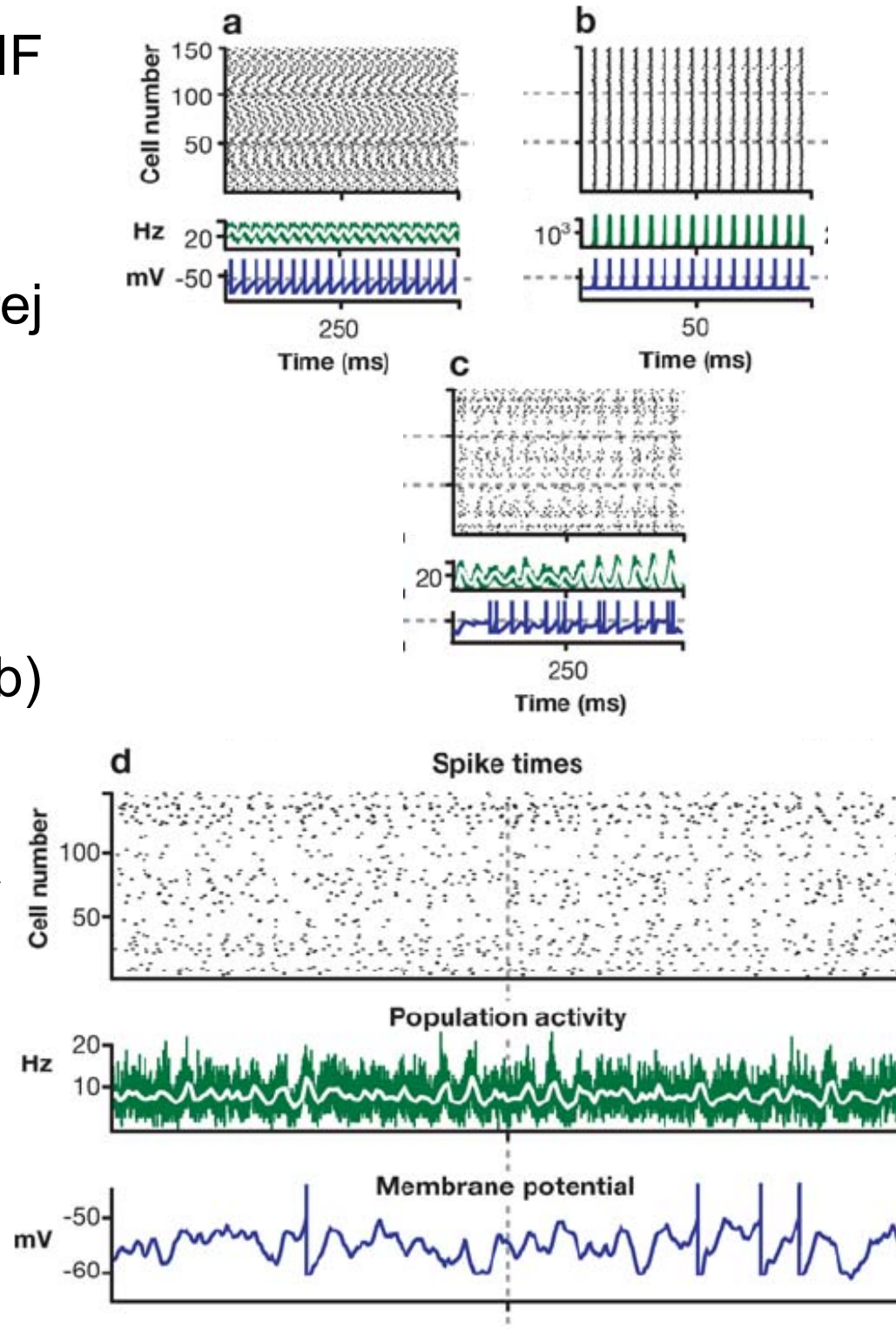
Kiedy połączymy ze sobą wiele neuronów w sieć, ich dynamika opisywana jest układem wielu równań postaci

$$\tau_m \frac{dV_i}{dt} = V_{\text{rest}} - V_i(t) + \Theta + I_i(t) + \sum_{j=1}^N \mathcal{J}_{ij} \sum_{t_j^a < t} f(t - t_j^a)$$

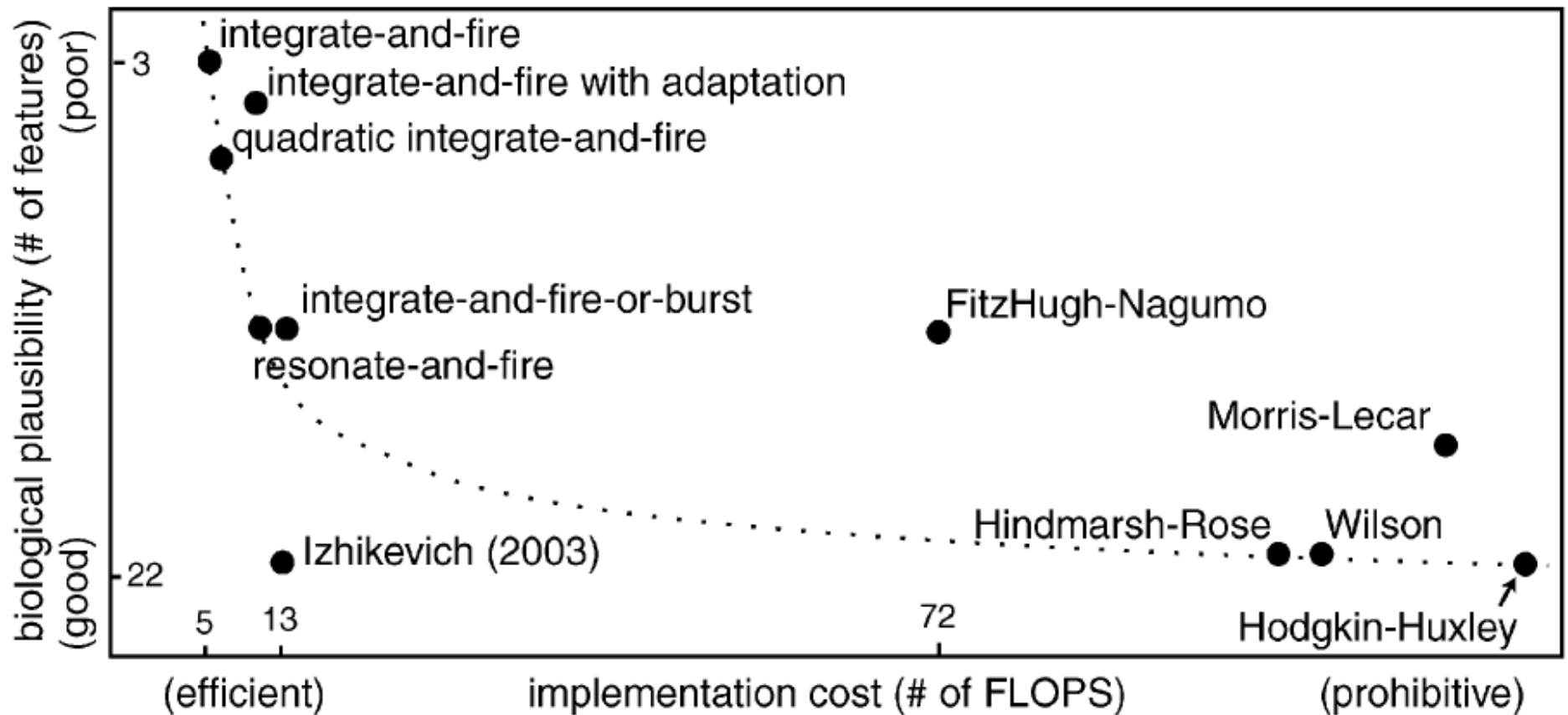
Funkcja f opisuje kształt potencjału postsynaptycznego na neuronie i wywołanego pobudzeniem przychodzącym z neuronu j w czasie t_j^a .

Przykład aktywności sieci neuronów IF przy różnych rodzajach sprzężenia. Na górze raster plot 150 komórek wybranych z sieci 10000, pośrodku średnia częstość generacji iglic w całej populacji, na dole zapis napięcia wybranego neuronu.

(a) Asynchroniczna regularna aktywność. Pojedyncze neurony „strzelają” regularnie, ale częstość populacyjna jest mniej więcej stała. (b) Synchroniczna regularna aktywność. Zarówno częstość neuronu jak i populacji oscylują. (c) Synchroniczna nieregularna aktywność. Pojedyncze neurony „strzelają” nieregularnie, a częstość populacyjna oscyluje. (d) Asynchroniczna nieregularna aktywność. Pojedyncze neurony „strzelają” nieregularnie, a częstość populacyjna jest mniej więcej stała.

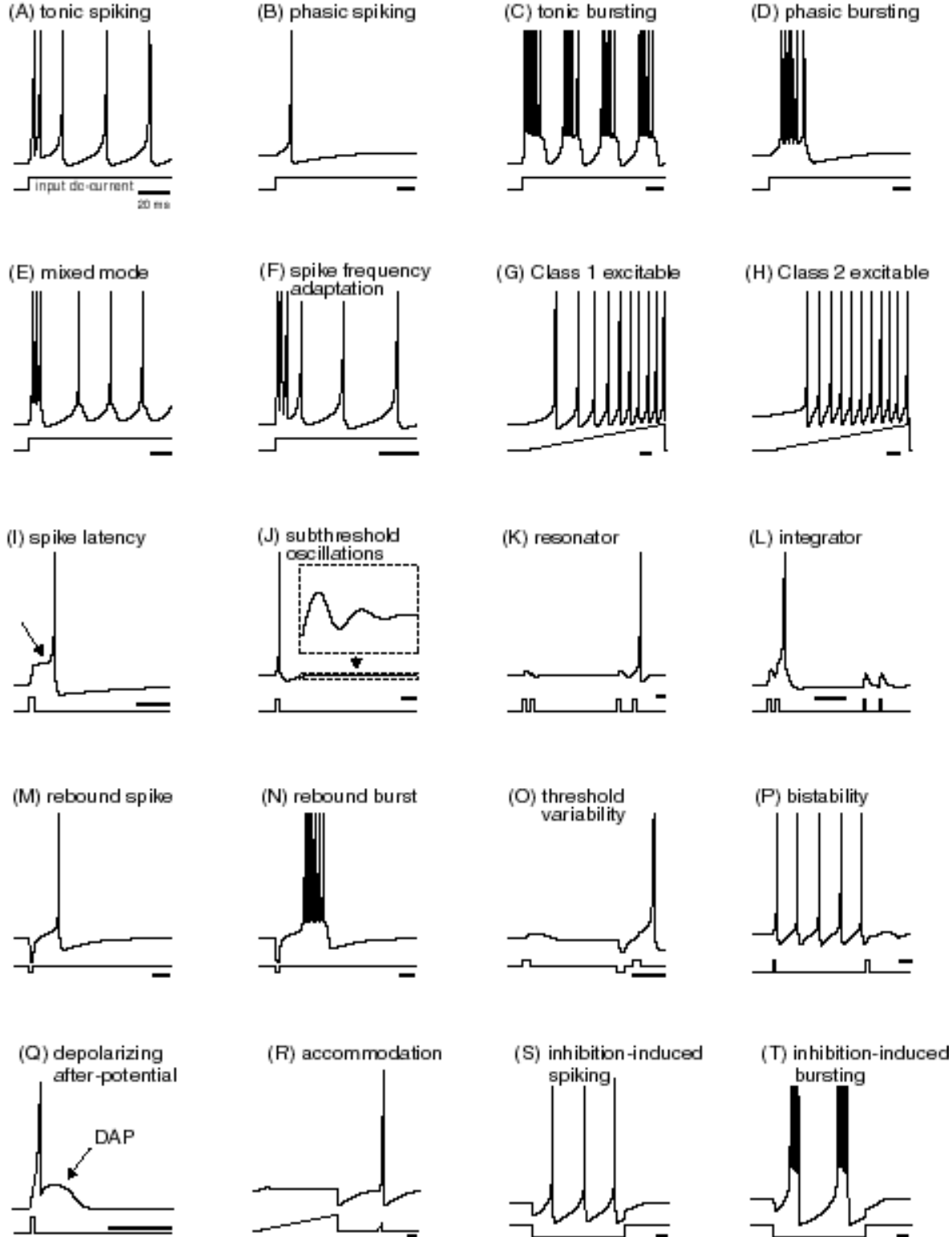


Models	biophysically meaningful	tonic spiking	phasic spiking	tonic bursting	phasic bursting	mixed mode	spike frequency adaptation	class 1 excitable	class 2 excitable	spike latency	subthreshold oscillations	resonator	integrator	rebound spike	rebound burst	threshold variability	bistability	DAP	accommodation	inhibition-induced spiking	inhibition-induced bursting	chaos	# of FLOPS
integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
integrate-and-fire with adapt.	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	10
integrate-and-fire-or-burst	-	+	+		+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-		13
resonate-and-fire	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	10
quadratic integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	7
Izhikevich (2003)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
FitzHugh-Nagumo	-	+	+	-		-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	72
Hindmarsh-Rose	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	120
Morris-Lecar	+	+	+	-		-	-	+	+	+	+	+	+	+		+	+	-	+	+	-	-	600
Wilson	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+					180
Hodgkin-Huxley	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	1200



Comparison of the neuro-computational properties of spiking and bursting models. “# of FLOPS” is an approximate number of floating point operations (addition, multiplication, etc.) needed to simulate the model during a 1 ms time span. Each empty square indicates the property that the model should exhibit in principle (in theory) if the parameters are chosen appropriately, but the author failed to find the parameters within a reasonable period of time.

Summary of the neuro-computational properties of biological spiking neurons. Shown are simulations of the same model (1) and (2), with different choices of parameters. Each horizontal bar denotes a 20-ms time interval.



(Electronic version of the figure, reproduction permissions and matlab program generating the figure are freely available at <http://www.izhikevich.com>)