

Od neuronu do sieci: modelowanie układu nerwowego

**Modelowanie realistyczne dużych sieci
na przykładzie modelu kory węchowej
Jamesa Bowera i współpracowników**

dr Daniel Wójcik

Symulacje kory węchowej J. Bowera

Omawiany model został skonstruowany przez Matta Wilsona i Jamesa Bowera (1992), a następnie był rozwijany przez Alexandra Protopapasa i Michaela Vaniera. Symulator GENESIS stworzono na potrzeby tego modelu z uwzględnieniem potrzeb modelowania na różnych poziomach – od komórkowego po sieciowy.

Modelowanie realistyczne

Modelowanie realistyczne nie oznacza, że chcemy oddać wszystkie szczegóły jakiegoś układu, ale że naszym celem jest przybliżenie z pewną dokładnością konkretnego podukładu.

Używa się tego sformułowania w opozycji do modelowania, którego celem jest badanie uniwersalnych własności sieci w oderwaniu od anatomii i fizjologii układu nerwowego.

Szczegółowość modelu

Tworząc model musimy zdecydować, które szczegóły uwzględnić, które zignorować. Im więcej szczegółów biologicznych uwzględnimy, tym większa szansa na generację wyników porównywalnych z doświadczeniem. Z drugiej strony jesteśmy ograniczeni dostępną mocą obliczeniową i danymi doświadczalnymi.

Szczegółowość modelu

W praktyce często okazuje się, że brakuje danych dotyczących danego układu. Zmuszeni jesteśmy wtedy do korzystania z danych z innych struktur lub zgadywania odpowiednich parametrów.

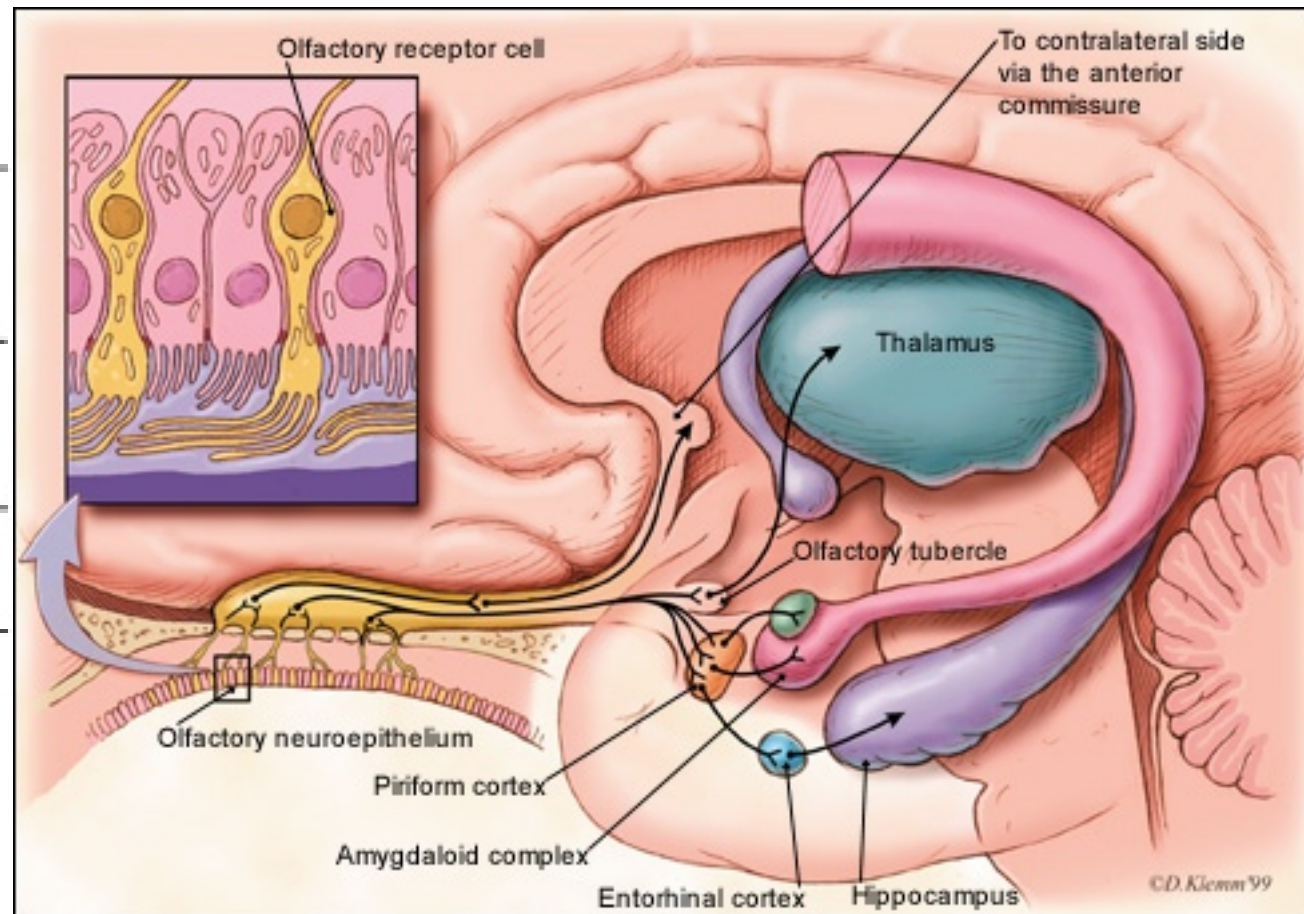
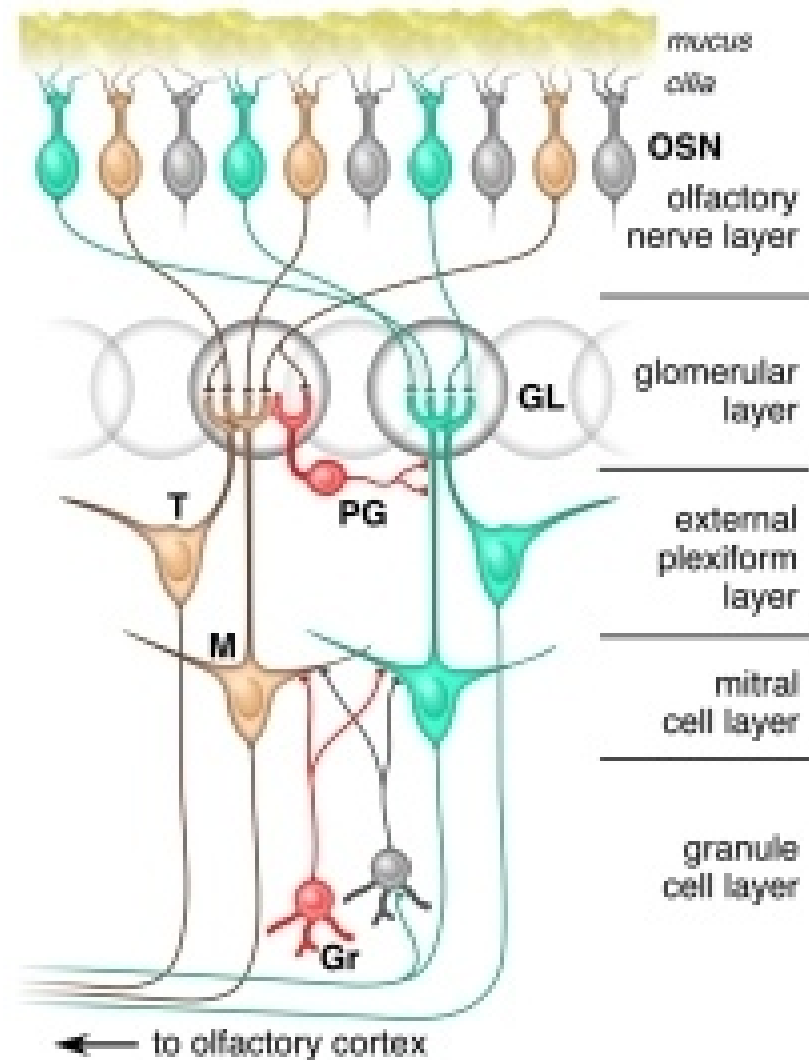
Złożoność modelu zależy też od naszych celów. Jeżeli chcemy modelować oscylacje widoczne w potencjałach polowych, to uwzględnianie szczegółów dynamiki wapnia w synapsie jest niepraktyczne i prawdopodobnie niepotrzebne.

Szczegółowość modelu

Praktyka pokazuje również, że konstrukcja modelu w jednej skali (np. sieciowego) prowadzi zwykle do pytań na innym poziomie (np. komórkowym – i odwrotnie!).

Układ węchowy

Substancje zapachowe łączą się z receptorami na komórkach czuciowych nabłonka węchowego skąd informacja przekazywana jest do opuszki węchowej, a następnie pasmem węchowym do kory gruszkowatej



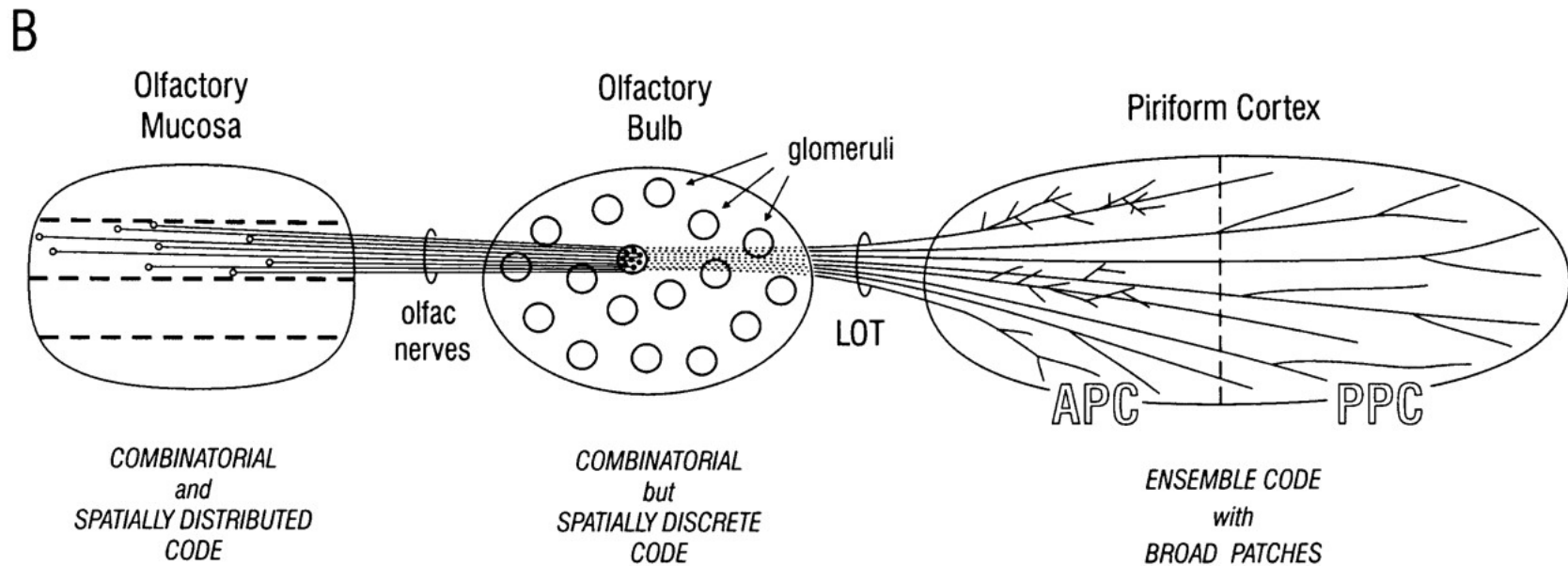
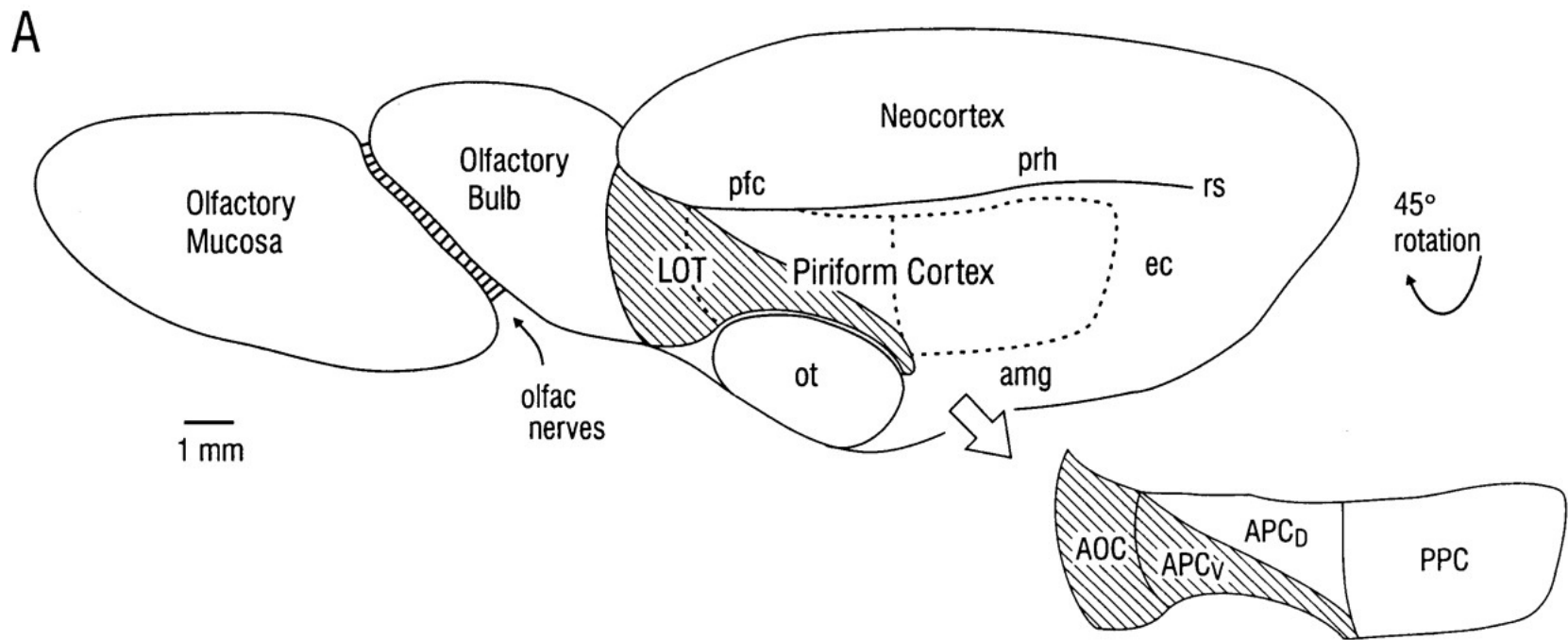
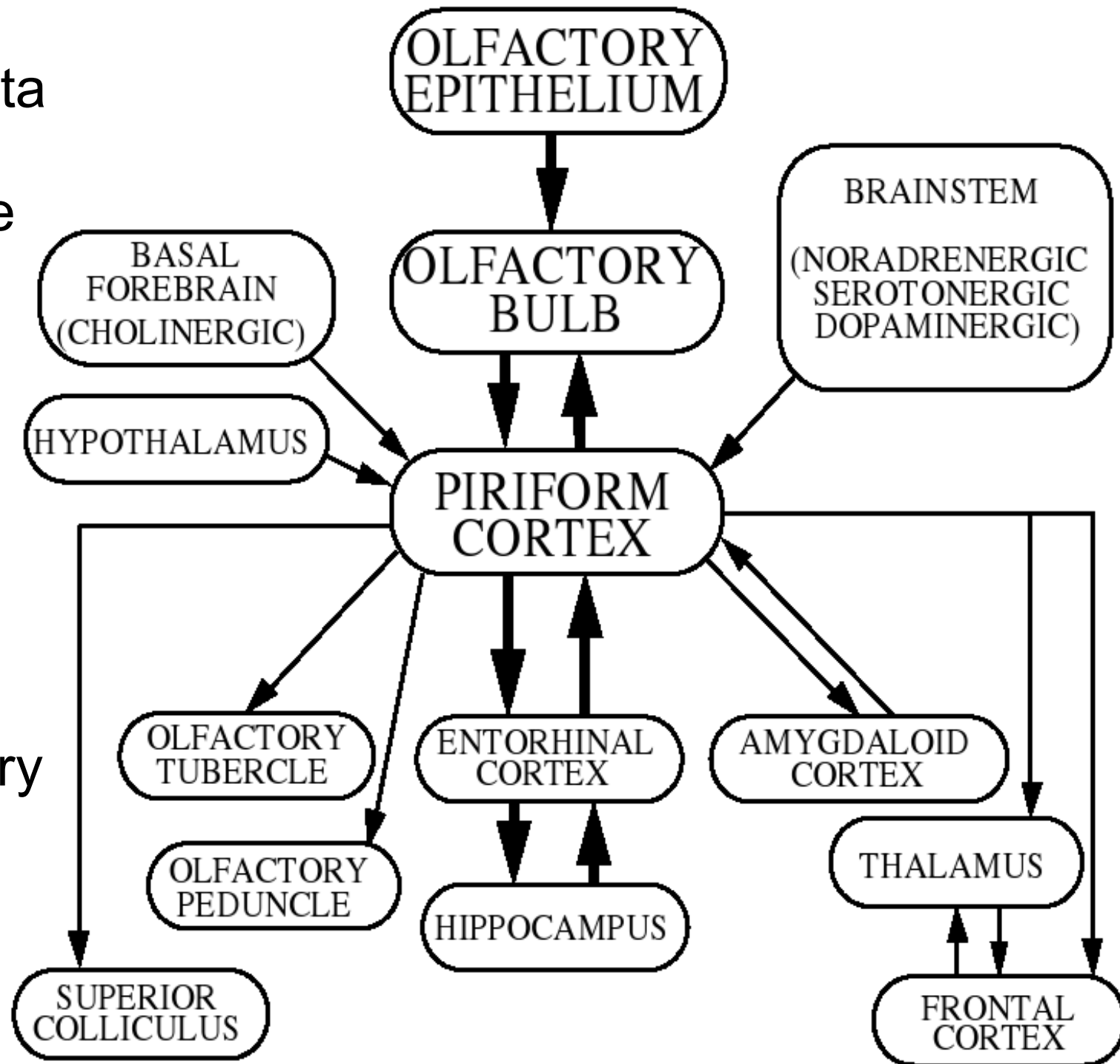


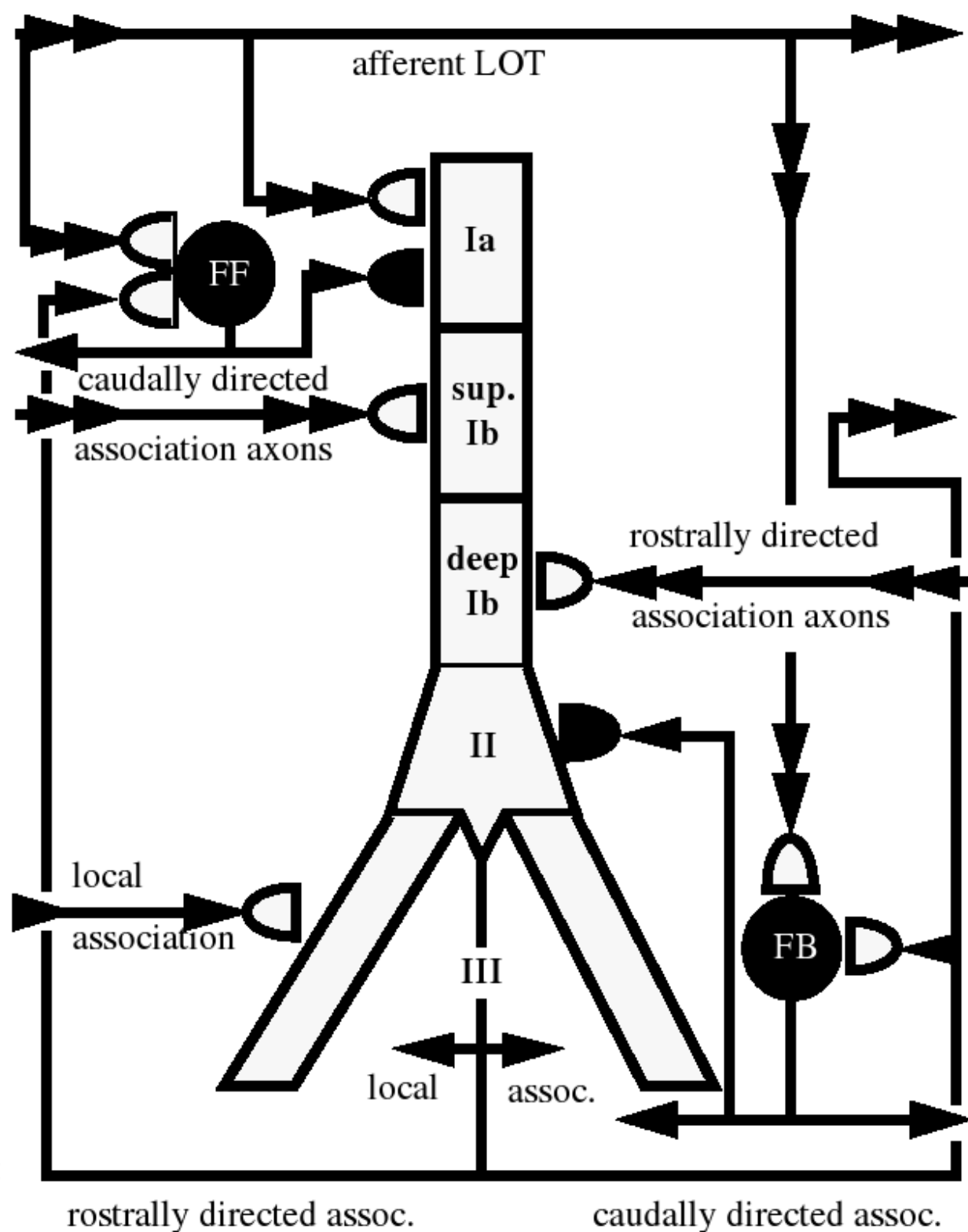
Figure 1 (A) Rat cerebral hemisphere and adjoining olfactory mucosa that contains olfactory receptor neurons, shown from a ventrolateral perspective. The olfactory bulb receives input from receptor neurons, the lateral olfactory tract (LOT) conveys output from the olfactory bulb, and the piriform cortex (PC) is the largest of the olfactory cortical areas. The inset at right shows the location of the anterior olfactory cortex (AOC) (that has been inappropriately termed the anterior olfactory nucleus) and subdivisions of PC (APCV, ventral part of anterior; APCD, dorsal part of anterior; PPC, posterior). Note that the LOT overlies AOC and APCV, but not APCD or PPC. (B) Block diagram of major connections. Axons from receptor neurons (small circles) that express the same molecular receptor pass through the olfactory nerves and converge onto specific glomeruli in the olfactory bulb. Axons from a glomerular group of mitral and tufted cells that receive input from a single glomerulus pass through the LOT and spread widely at the surface of PC. Synaptic terminations of these axons have patchy concentrations in APC, but are spatially dispersed in PPC. Amg, amygdala; ec, entorhinal cortex; ot, olfactory tubercle (ventral striatum); pfc, prefrontal cortex; prh, anterior perirhinal cortex; rs, rhinal sulcus.

Kora gruszkowata i powiazane obszary. Głównie połączenia są zaznaczone pogrubionymi strzałkami. W modelu uwzględniono tylko połączenia od opuszki węchowej do kory gruszkowatej. Połączenia zwrotne nie zostały uwzględnione.



Model kory gruszkowatej

Kora gruszkowata jest największym obszarem pierwszorzędowej kory węchowej i uważana jest za główne miejsce rozpoznawania zapachów.



Główny cel badań

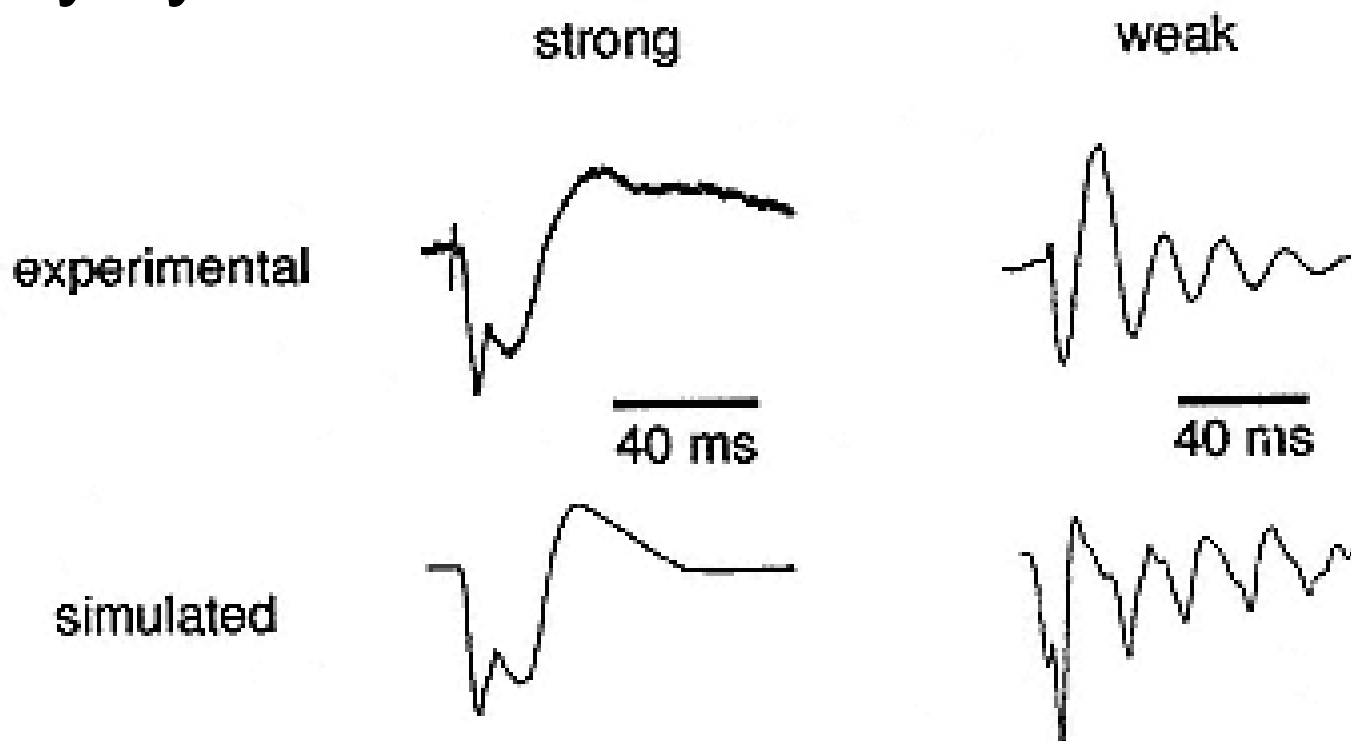
Jak sieć kory gruszkowatej wspiera proces rozpoznawania obiektów węchowych?

Żeby uniknąć sytuacji, w której dostajemy z symulacji to, co wsadzamy, model był najpierw strojony tak, żeby odtwarzał własności fizjologiczne nie związane w oczywisty sposób bezpośrednio z cechami badanymi.

Rozwój modelu

Model był tak strojony, żeby odtwarzać przestrzenne i czasowe wzorce aktywności wywołanej sztucznym drażnieniem pasma węchowego (wstępującego wejścia do tej kory). Potencjały wywołane takim drażnieniem są dobrze zbadane i charakterystyczne

dla tej kory. Celem było sprawdzenie, czy tak dostrojony model będzie odtwarzał główne cechy opisanego wcześniej EEG.



Ogólna struktura modelu

- Ponieważ model miał służyć do analizy aktywności populacji neuronów zbudowano go z dużej liczby stosunkowo prostych komórek.
- Dane doświadczalne sugerowały, że warstwowa organizacja wejść synaptycznych jest ważna dla generacji potencjałów wywołanych, dlatego piramidalne komórki korowe były modelowane przy użyciu pięciu przedziałów elektrycznych, z których każdy odpowiadał innej warstwie korowej. Te pięć przedziałów odpowiadało także pięciu rodzajom wejścia synaptycznego do tej komórki.

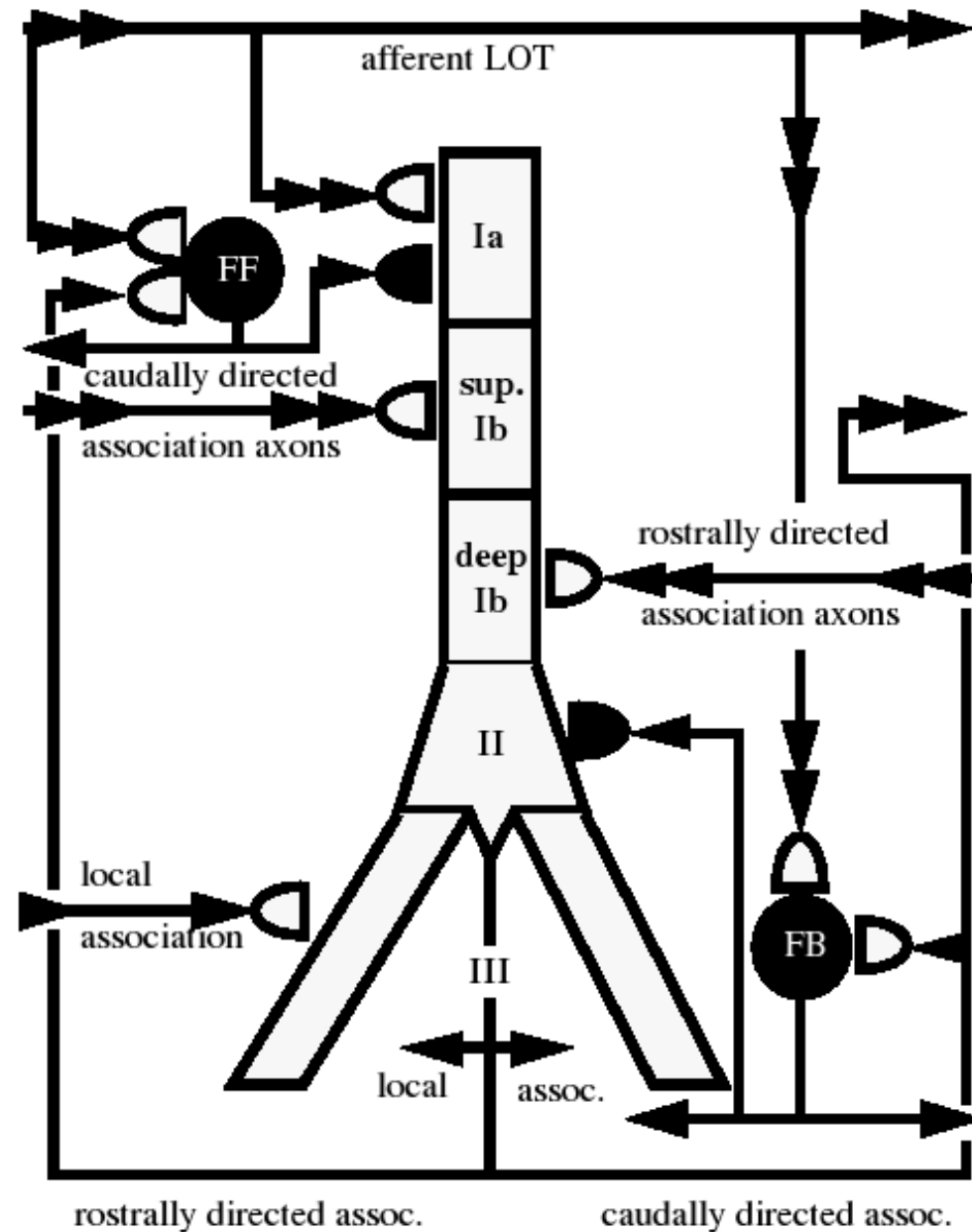
Table 12.1

Parameter values for full and reduced models of piriform cortex pyramidal cell

	Full model	Reduced model		
Number of compartments	1,089	15		
Voltage-gated conductances	Fast Na ⁺	Fast Na ⁺		
	Persistent Na ⁺	Persistent Na ⁺		
	Delayed-rectifier K ⁺	Delayed-rectifier K ⁺		
	M-current K ⁺	M-current K ⁺		
	Slow AHP K ⁺	Slow AHP K ⁺		
	A K ⁺	A K ⁺		
	Slow Ca ⁺	Slow Ca ⁺		
	Fast Ca ⁺	Fast Ca ⁺		
	Synaptic conductances	Non-NMDA	Non-NMDA	Average electrotonic length of compartment (l)
NMDA		NMDA		0.0916
GABA _A		GABA _A	R_{IN} (MW)	47.6
GABA _B		GABA _B	R_m (kW · cm ²)	30.0
Average electrotonic length of compartment (l)			R_a (kW · cm)	0.350
			C_m (mF/cm ²)	0.80
			t_0 (msec)	23.6
			t_1 (msec)	2.10

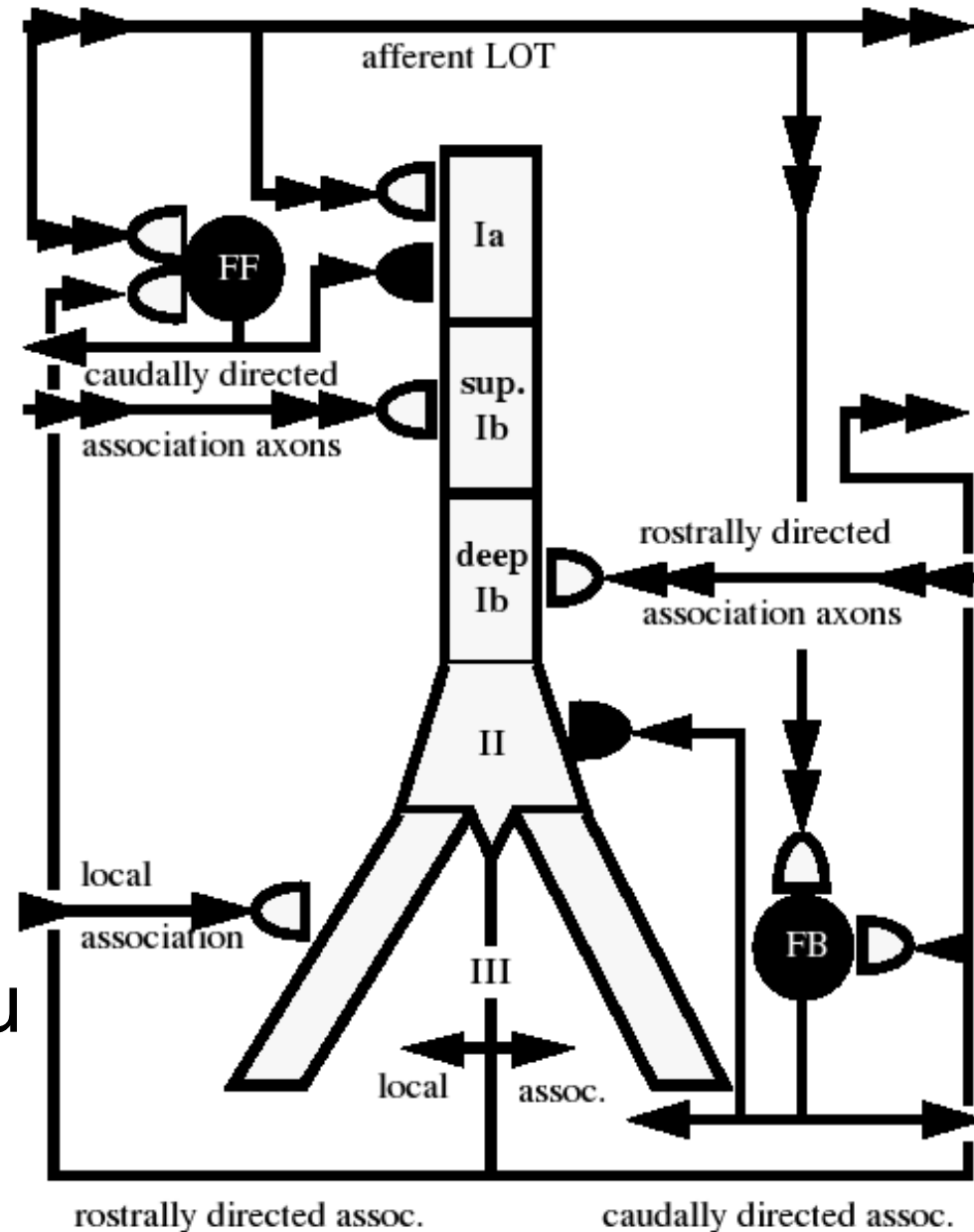
Ogólna struktura modelu

- Neurony hamujące modelowano jako pojedyncze przedziały, bo ich sferyczna geometria nie powinna wpływać na odpowiedzi elektryczne, poza tym znacznie mniej wiadomo o ich organizacji synaptycznej i fizjologicznej.



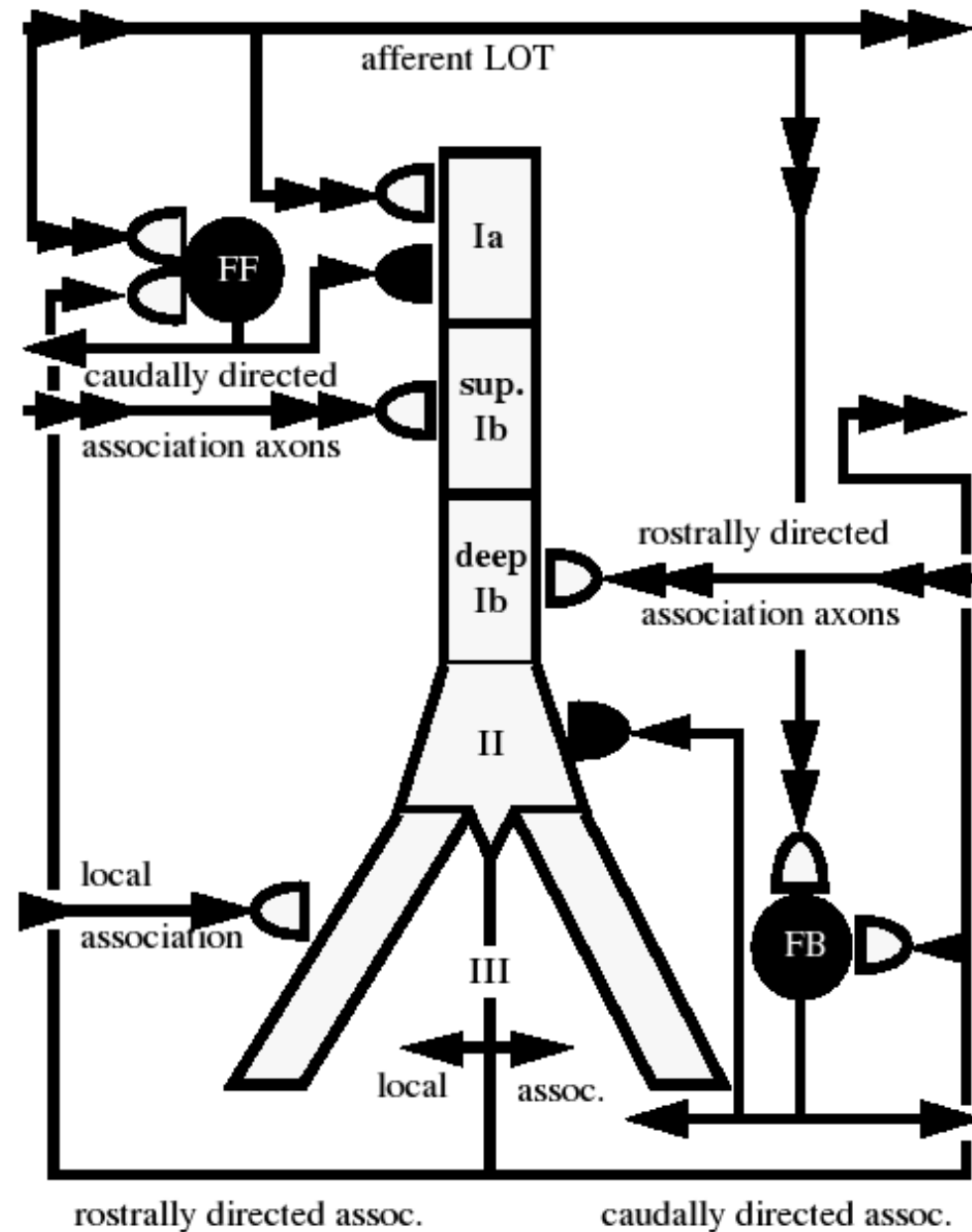
Ogólna struktura modelu

- Wiadomo, że istnieją co najmniej dwa rodzaje neuronów hamujących. Jeden pobudzany jest bezpośrednio przez wejścia wstępujące i odpowiedzialny za hamowanie do przodu. Drugi typ otrzymuje wejście z komórek piramidalnych i pośredniczy w hamowaniu wstecznym. Oba typy uwzględniono w modelu.



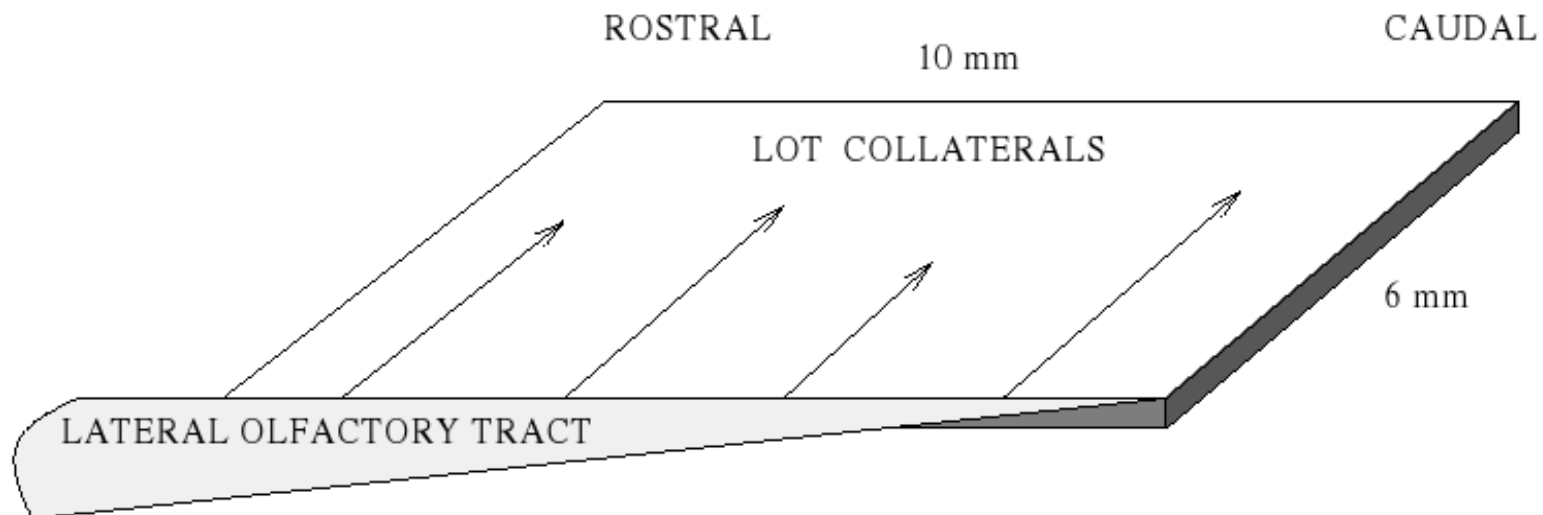
Połączenia w modelu

- Połączenia uwzględnione w modelu pokazano na rysunku. Pasma węchowe modelowane jest jako zbiór niezależnych włókien, które dają rzadkie połączenia z komórkami piramidalnymi i oboma typami interneuronów hamujących.



Połączenia w modelu: wstępujące

Diagram pokazuje rozkład wejść wstępujących do rzeczywistej i symulowanej kory gruszkowatej. Wejście z opuszki węchowej wchodzi pasmem węchowym (lateral olfactory tract), z którego odchodzą kolaterale do kory, gdzie tworzą rzadkie połączenia z komórkami korowymi. Liczba połączeń pomiędzy pasmem węchowym a korą maleje przy przejściu od nosa do ogona.

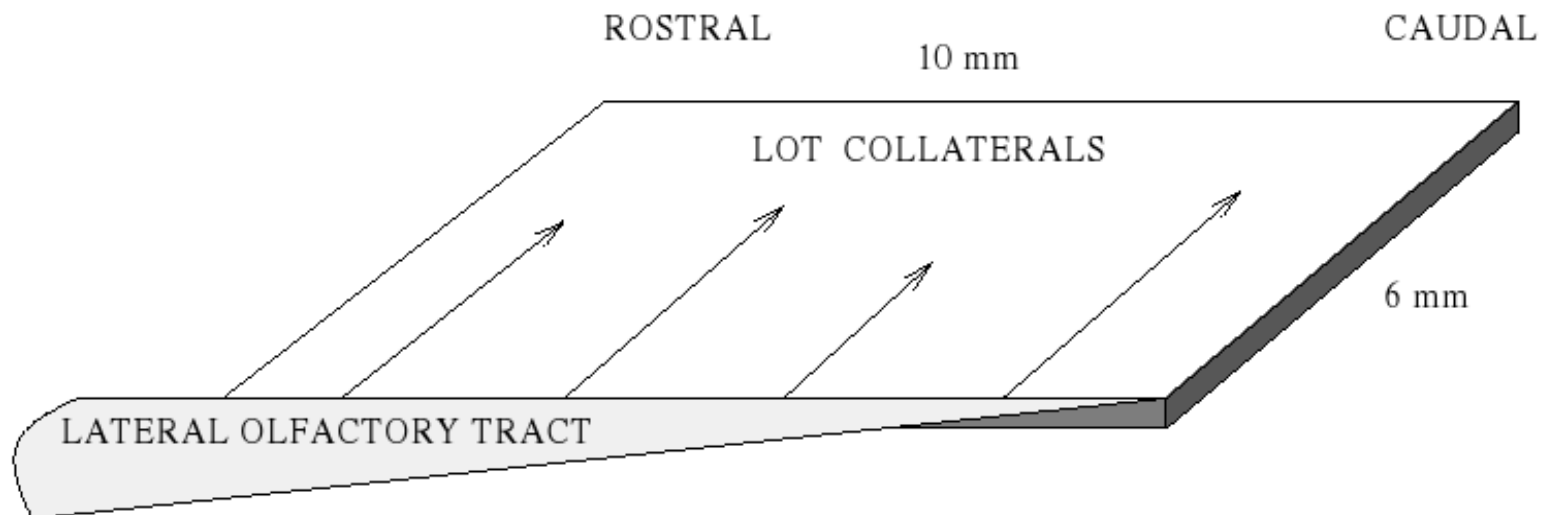


Połączenia w modelu: wstępujące

- Ponieważ dane doświadczalne wskazują na dużą rolę szybkości przewodzenia aksonów wstępujących na potencjały wywołane w różnych obszarach kory, w każdym typie aksonu uwzględniono poprawne szybkości.
- Wejście wstępujące modelowane jest jako proces losowy w czasie.

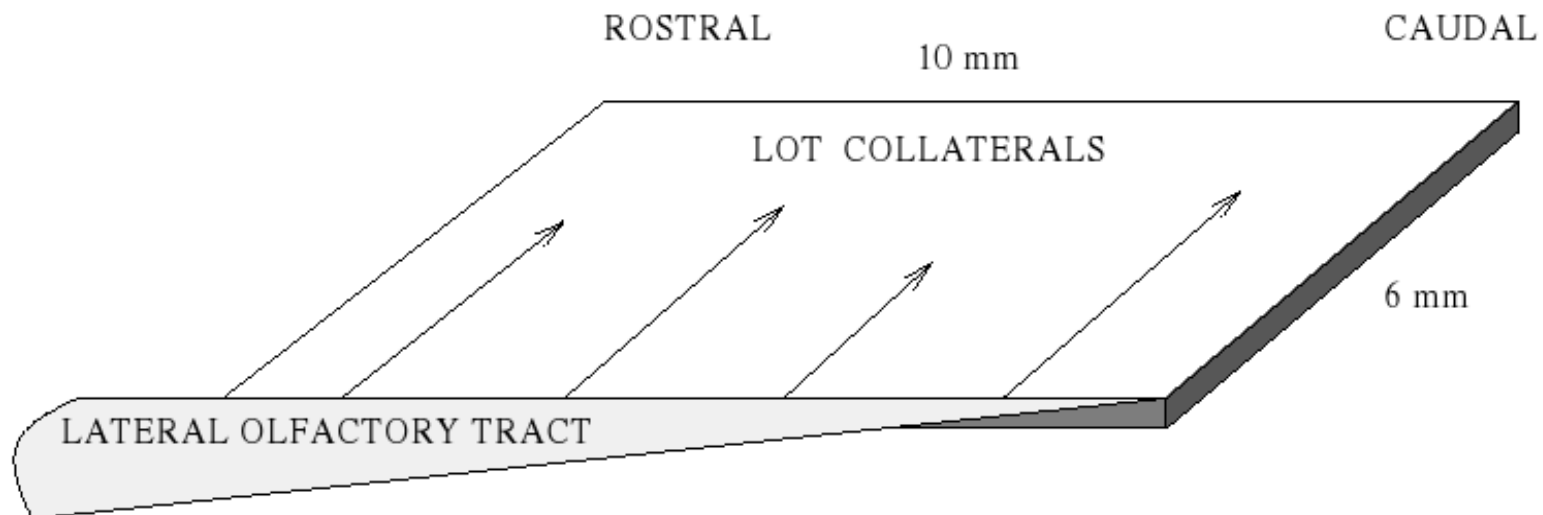
Połączenia w modelu: wstępujące

- Sygnały podróżują pasmem węchowym od przodu do tyłu i rozkładają się w korze poprzez wiele małych kolaterali. W modelu tak jak w mózgu sygnał podróżuje wzdłuż pasma węchowego z prędkością 7 m/s. Kolaterale opuszczają główne pasmo włókien pod kątem 45 stopni. Sygnały podróżują nimi w tempie 1.6 m/s.



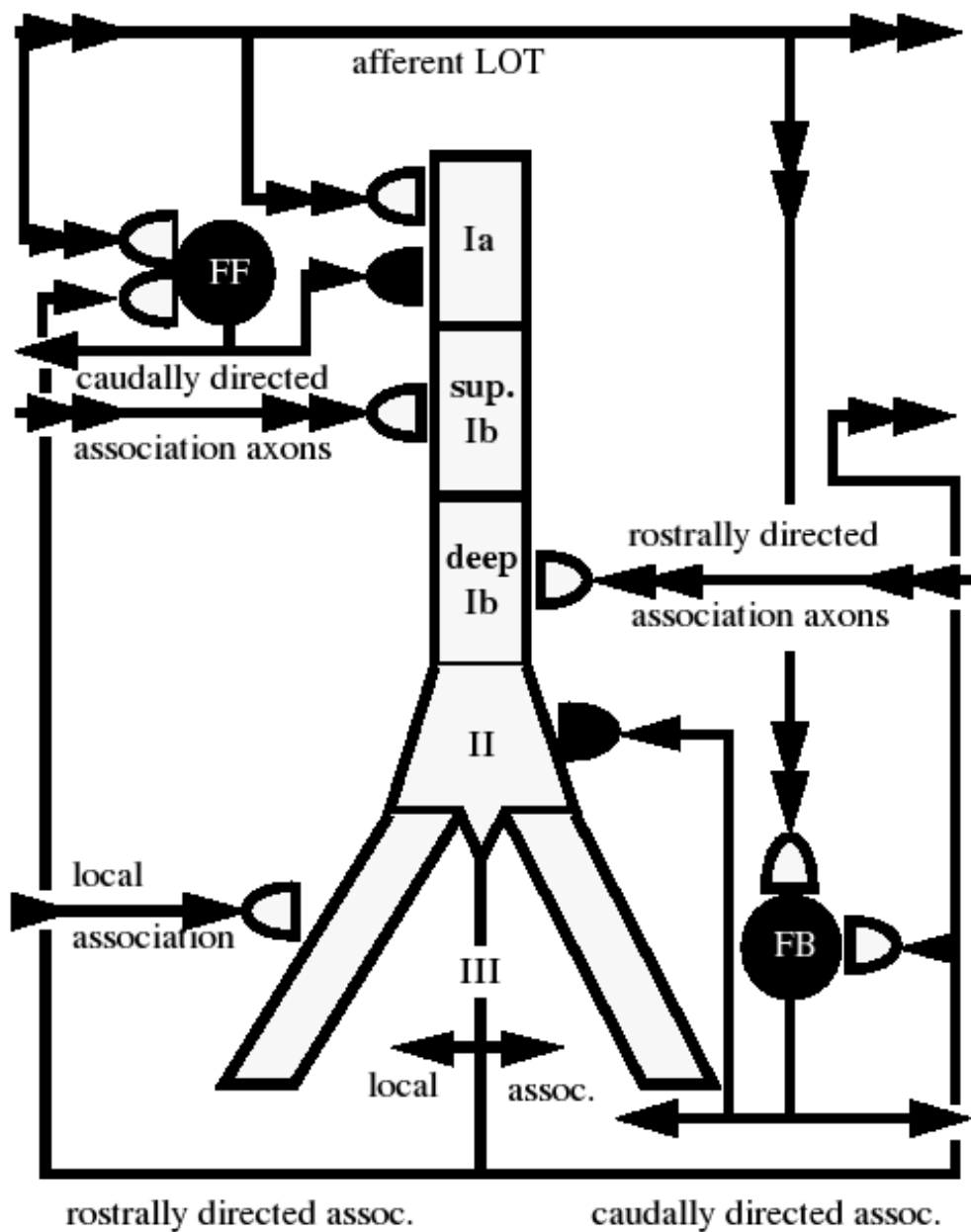
Połączenia w modelu: wstępujące

- Są też anatomiczne i fizjologiczne dowody na to, że wpływ układu włókien wstępujących jest większy w korze przedniej niż tylnej. Żeby to zasymulować wagi synaptyczne wejścia wstępującego były wykładniczo zmniejszane ze wzrostem odległości od przedniego obszaru stymulacji.



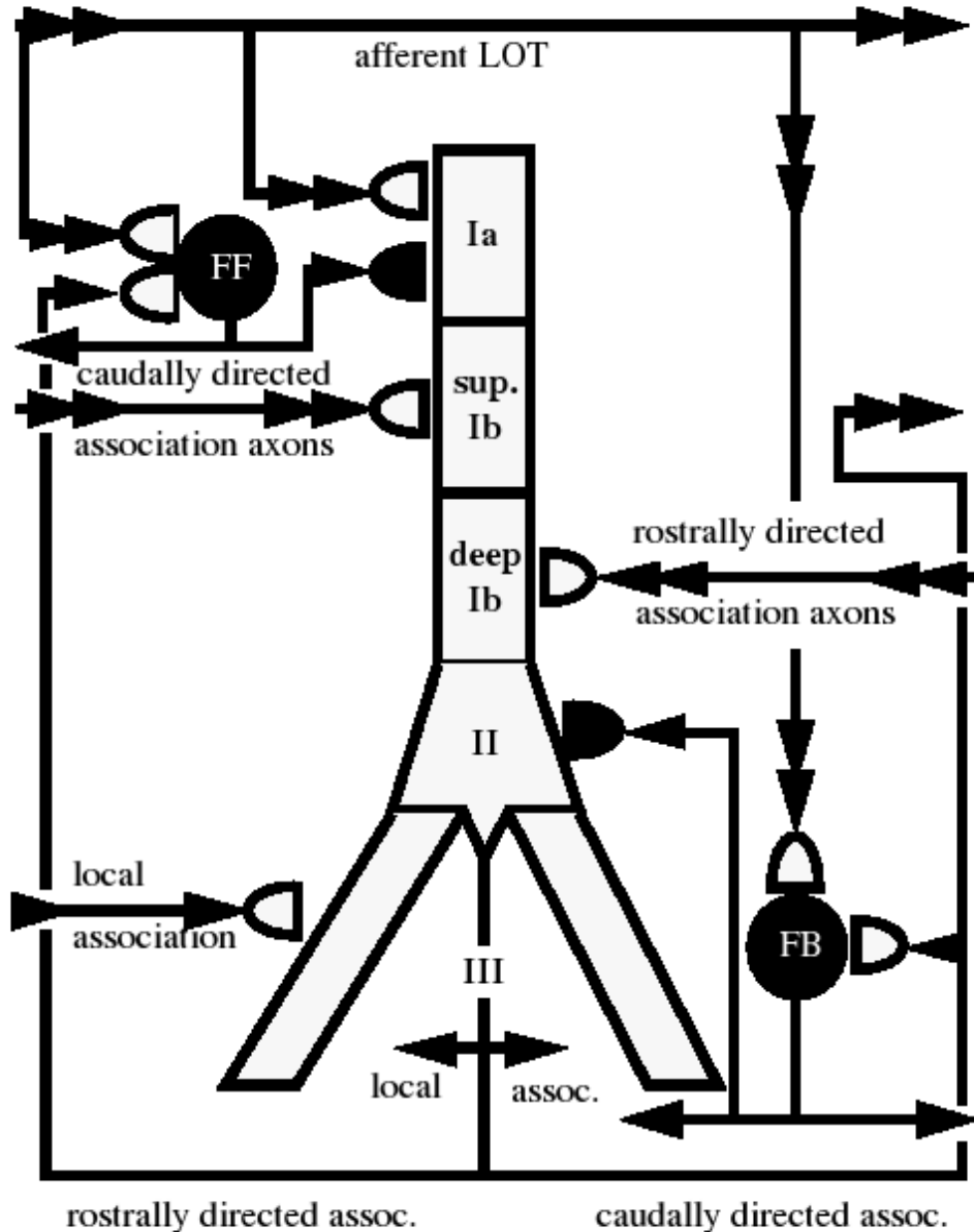
Połączenia w modelu: pobudzające

- Wewnętrzne połączenia między komórkami piramidalnymi mają duże znaczenie dla generacji potencjałów wywołanych. Prawdopodobnie są one wyłącznie pobudzające.



Połączenia w modelu: pobudzające

- Włókna rozchodzą się promieniście od komórki początkowej i tworzą lokalne połączenia na dendrytach podstawnych innych komórek piramidalnych i odległe połączenia na dendrytach szczytowych.



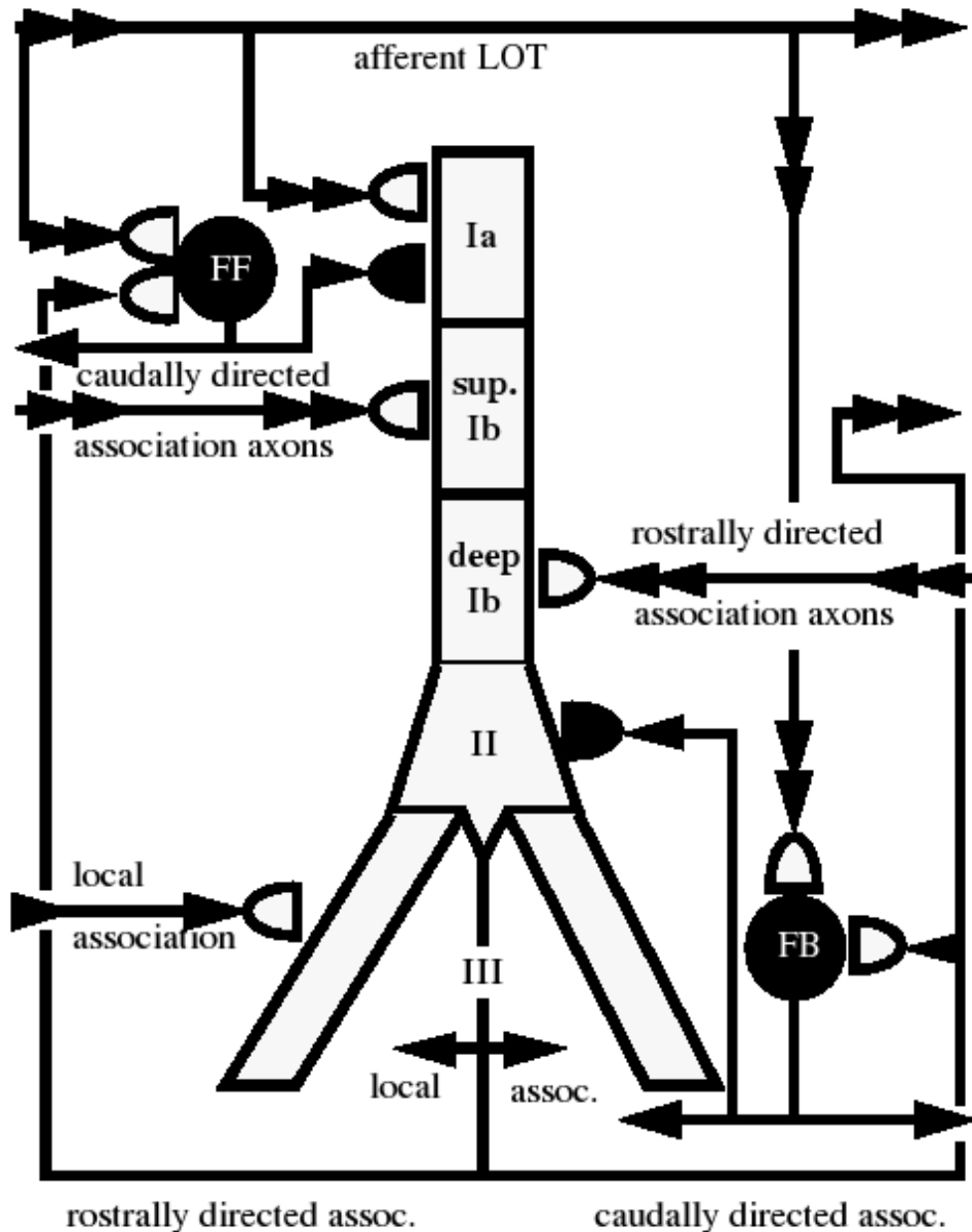
Sygnały podróżują tymi włóknami z prędkością 1.0 m/s w stronę nosa, z prędkością 0.5 m/s w stronę ogona.

Połączenia w modelu: pobudzające

- Ponieważ w modelu liczba komórek jest znacznie mniejsza niż w rzeczywistości, z warunków skalowania problemu wynika konieczność zwiększenia liczby połączeń międzykomórkowych.
- Wagi połączeń między komórkami piramidalnymi, podobnie jak wejść wstępujących, są tłumione wykładniczo z odległością od komórki presynaptycznej.

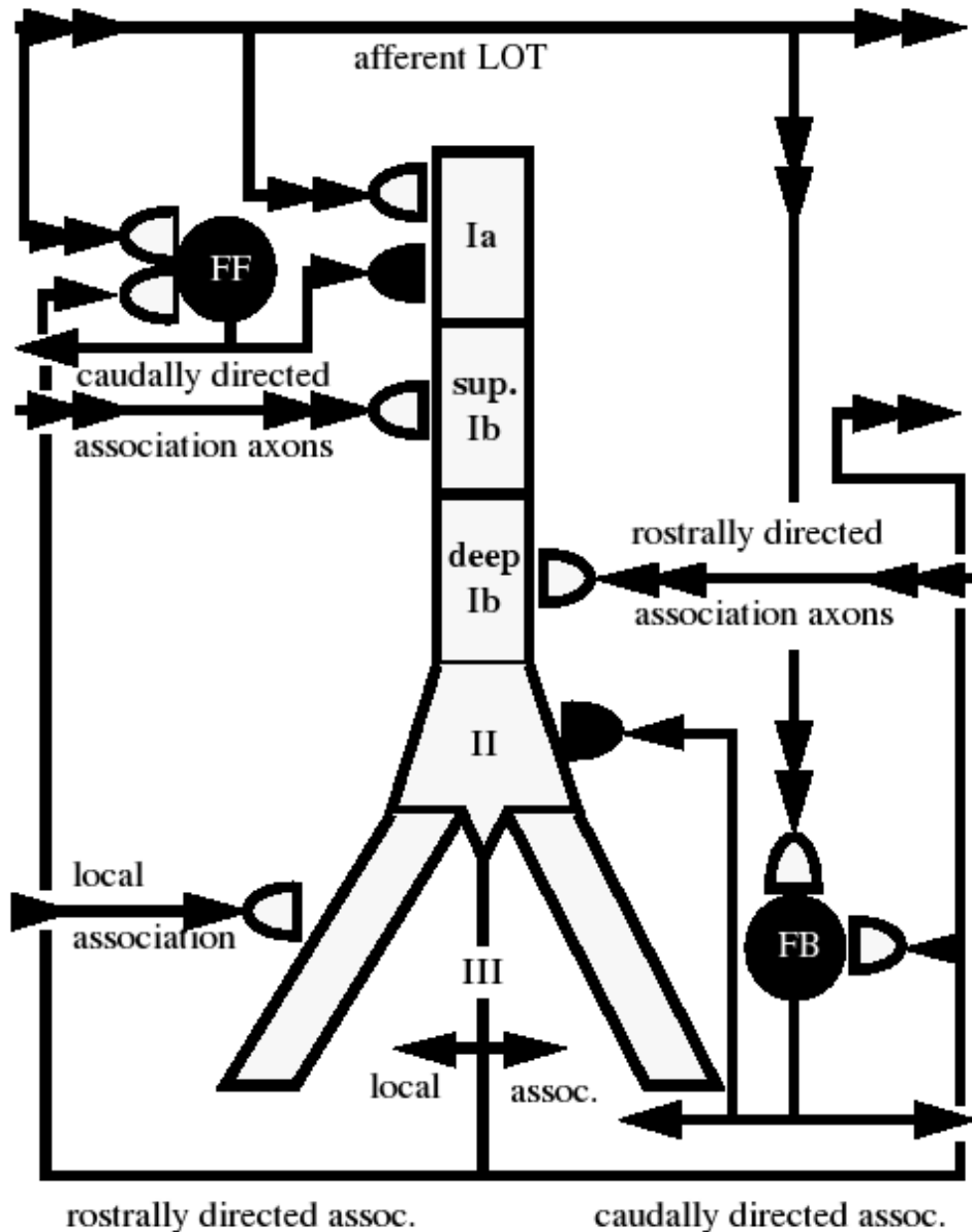
Połączenia w modelu: hamujące

- Dwie główne grupy interneuronów hamujących dają wejście na komórki piramidalne.
- Jedno wejście zwrotne jest generowane przez lokalne interneurony, które otrzymują głównie wejście z lokalnych komórek piramidalnych i niedużej liczby włókien wstępujących. Dają one projekcje na sąsiednie komórki piramidalne znacząco zwiększając przewodność dla jonów Cl^- na ciele komórki.

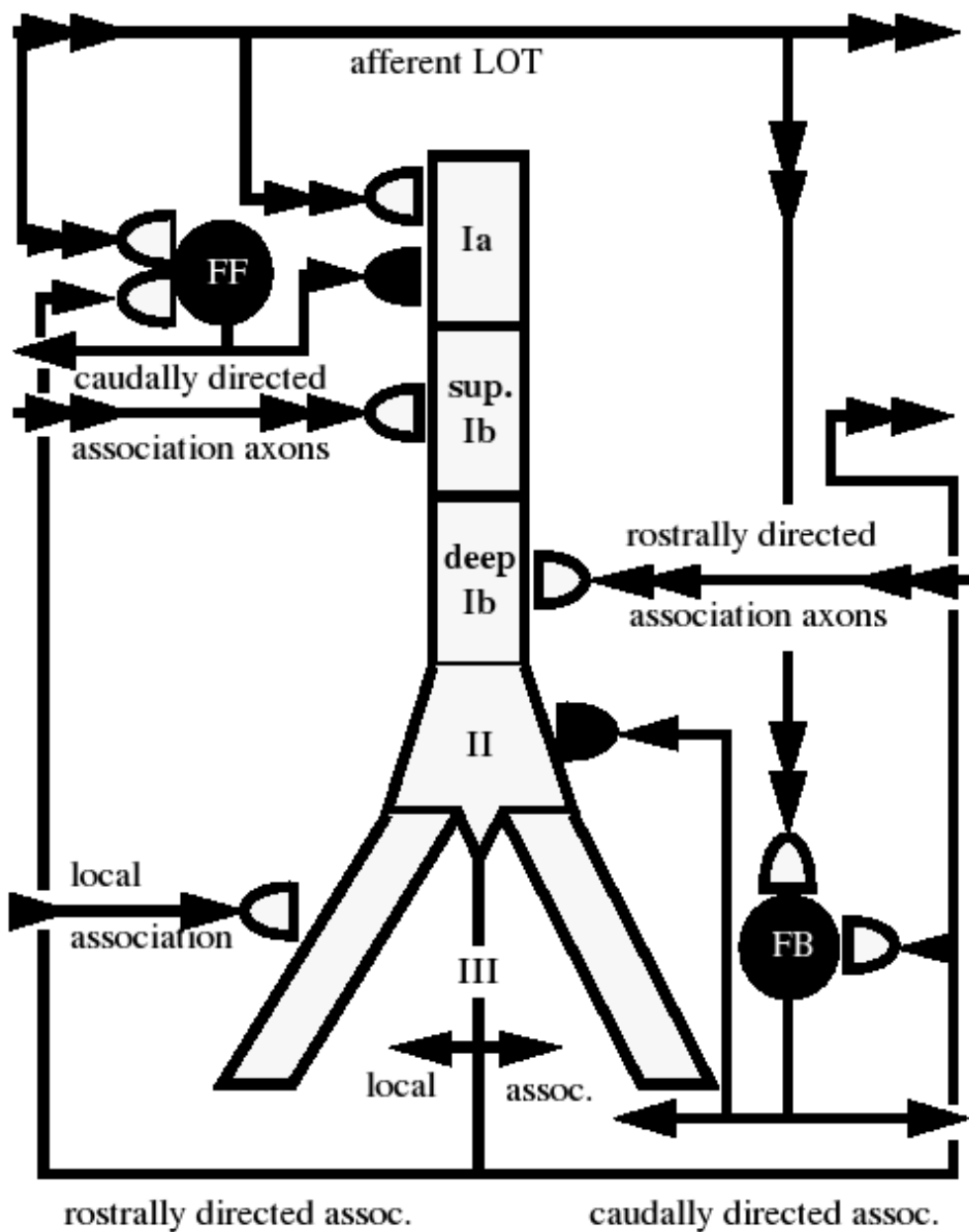


Połączenia w modelu: hamujące

- Drugi typ hamowania jest generowany przez lokalne interneurony otrzymujące głównie bezpośrednie wejście wstępujące z LOT i nieduże pobudzenie z komórek piramidalnych. Wyjście z tych neuronów generuje hiperpolaryzujące potencjały hamujące o długim czasie trwania i dużej latencji w sąsiednich komórkach piramidalnych w najbardziej odległej części dendrytu szczytowego.

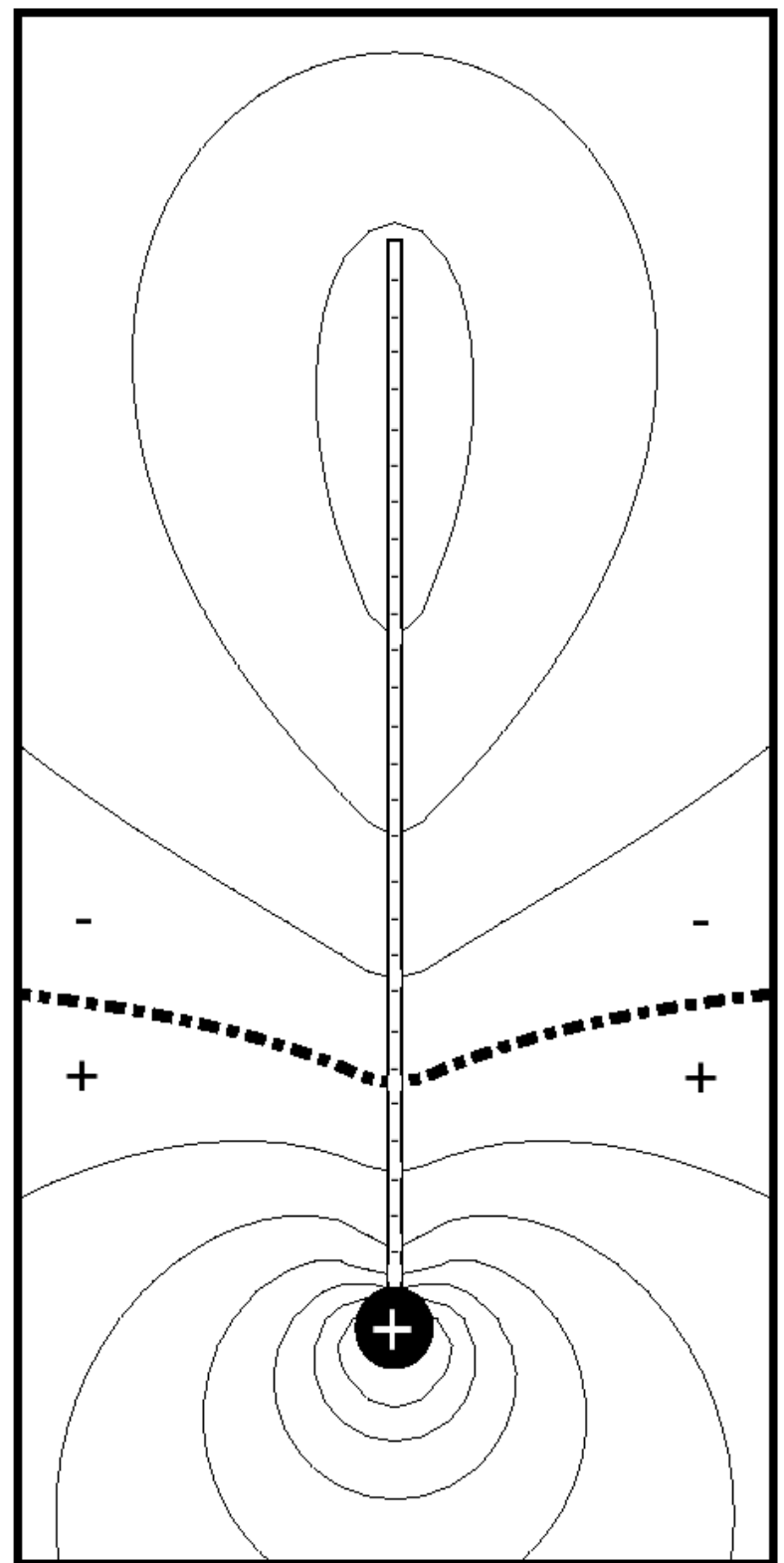


Połączenia w modelu: hamujące



- W modelu to hamowanie związane ze zmianą przewodności dla jonów K^+ jest aktywowane na szczytowym dendrycie komórek piramidalnych zarówno przez interneurony wstępujące jak i zwrotne.

Komórka modelowa pokazuje rozkład źródeł i zlewów prądowych oraz zewnętrzne powierzchnie izopotencjalne w chwili, kiedy komórka otrzymuje wejście pobudzające wzdłuż dendrytu szczytowego. Pogrubiona krzywa pokazuje potencjał zerowy. Krzywe powyżej linii zerowej znaczą potencjały ujemne, poniżej jest potencjał dodatni. Znaki minus oznaczają zlewy prądowe (prąd wpływa do komórki), plusy oznaczają źródła prądu (prąd wypływa z komórki).



Elektroencefalografia

- EEG i lokalne potencjały polowe reprezentują uśrednioną aktywność populacji komórek. W modelu Bowera i wsp. EEG jest mierzone na siatce 40 równomiernie rozłożonych elektrod, a następnie uśredniane.

Elektroencefalografia

- Jeżeli myślimy o neuronie jako o skomplikowanym układzie elektrycznym, to musi on spełniać prawa Kirchhoffa. W szczególności prąd wchodzący w jednym punkcie musi gdzieś wychodzić, co oznacza prąd zewnątrzkomórkowy.
- Obszar neuronu, gdzie prąd wchodzi, nazywamy „zlewem”, obszar gdzie prąd wychodzi na zewnątrz, nazywamy źródłem.

Elektroencefalografia

- Jeżeli prądy generowane są dyskretnie jak w omawianym modelu, to potencjał polowy, który wyznaczają, dany jest wzorem

$$\Phi(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{I_i(t)}{R_i}$$

gdzie Φ to potencjał polowy w V, $I_i(t)$ – całkowity prąd w A od i-tego źródła w tkance o przewodności elektrycznej σ ($\Omega^{-1}m^{-1}$).
 R_i jest odległością od i-tego źródła od punktu r.

Elektroencefalografia

- Potencjały czynnościowe pojedynczych neuronów, które generują nieduże prądy, są na ogół słabo widoczne w LFP. Prądy synaptyczne są znacznie lepiej widoczne.
- Aktywność zsynchronizowana jest znacznie lepiej widoczna niż aktywność asynchroniczna.

Rytmy w układzie węchowym: theta

- Różne formy EEG często rozróżnia się na podstawie dominującej częstości i szuka się korelacji tej częstości z zachowaniem.
- W układzie węchowym najczęściej dyskutowane są częstości theta (4–7 Hz) i gamma (30–80 Hz). Częstości te występują u wielu gatunków, także w innych układach.

Rytmy w układzie węchowym: theta

- U szczura podczas eksploracji otoczenia w hipokampie pojawiają się silne oscylacje theta. Doświadczenia pokazują, że stymulacja hipokampa w paśmie theta jest optymalna do wywołania długotrwałego wzmocnienia transmisji synaptycznej (LTP).
- Pobudzenie w tym paśmie prowadzi do długotrwałego wzmocnienia transmisji synaptycznej także w korze gruszkowatej. Co ciekawe, rytm theta w przybliżeniu odpowiada częstości eksploracyjnego wachania u szczura.

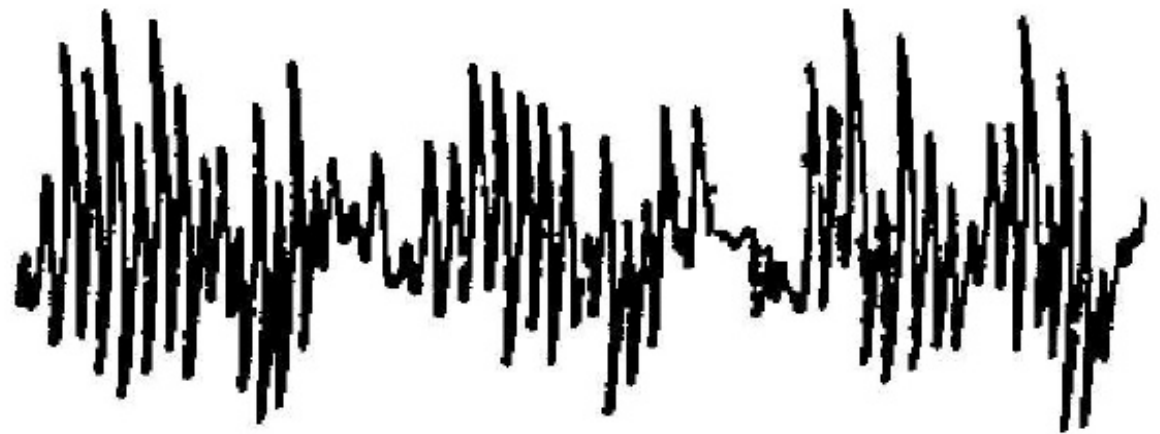
Rytmy w układzie węchowym: gamma

- Oscylacje gamma, który znaleziono w wielu układach należą do ulubionych rytmów badaczy. Przypisuje się im funkcje związane ze scalaniem (binding problem) lub uwagą. Uważa się je za nośnik informacji w korze, a nawet wiąże ze świadomością. Pomimo spekulatywności takich stwierdzeń, oscylacje od 40-60 Hz są tak wszędobylskie, że muszą się jakoś wiązać z obliczeniami w układzie nerwowym.

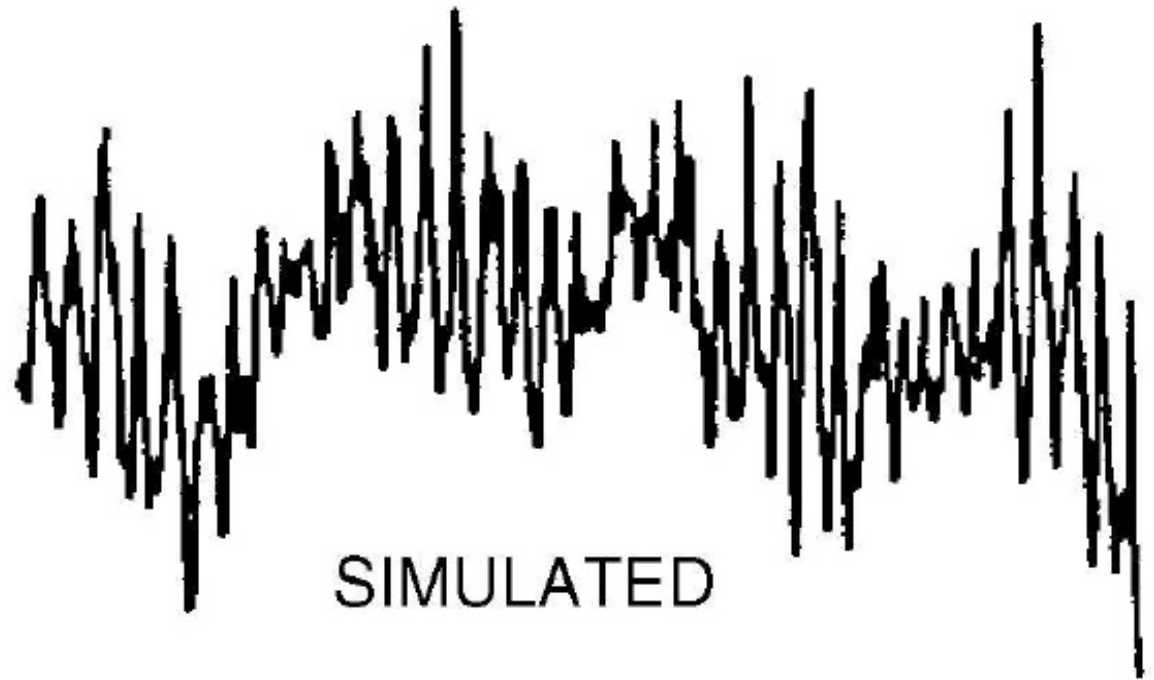
Rytmy w układzie węchowym: gamma

- Jednym z celów omawianego modelu była eksploracja fizjologicznego podłoża tych oscylacji. Badania doprowadziły do wniosku, że te oscylacje nie reprezentują kodu informacyjnego, ale są sygnaturą koordynacji komunikacji interneuronalnej w tych sieciach.

Porównanie EEG
mierzonego w korze
gruszkowatej
szczura i danych
wygenerowanych w
symulacji (Wilson
1990).



EXPERIMENTAL



SIMULATED

Dodatkowe slajdy

Rozwój modelu – na koniec

Mechanizmy komórkowe odpowiedzialne za generację wzorców EEG