

Praktyczne aspekty modelowania układu nerwowego

Ćwiczenia 1

Modelowanie układu nerwowego w GENESIS

dr Daniel Wójcik
d.wojcik [malpa] nencki.gov.pl

na podstawie „The Book of GENESIS”

Modelowanie

- 1) Tworzymy abstrakcyjny model obiektu lub procesu rzeczywistego
- 2) Implementujemy model przy użyciu wybranego narzędzia / języka
- 3) Wykonujemy eksperymenty numeryczne na naszym modelu sprawdzając jego zachowanie w różnych sytuacjach, dla różnych parametrów
- 4) Formułujemy wnioski na podstawie przeprowadzonych doświadczeń
- 5) Konfrontujemy uzyskane wyniki z uprzednim oczekiwaniem i w razie niezgodności podejmujemy ewentualną decyzję o zmianie modelu abstrakcyjnego, po czym przechodzimy do punktu 2)

Pakiet instalacyjny

- CygWin -
<http://www.cygwin.com>
- GENESIS simulator -
<http://www.genesis-sim.org/GENESIS/>
- Neuron -
<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>
<http://neuron.duke.edu/>
- Octave – darmowy klon MATLABa
<http://www.gnu.org/software/octave/>

Dlaczego modelujemy układ nerwowy?

- Jeżeli rozumiemy układ to powinniśmy być w stanie go odtworzyć
- W modelu komputerowym możemy zweryfikować nasze hipotezy o funkcjonowaniu podukładów mózgu
- Możemy na komputerze wykonywać doświadczenia trudno wykonywalne w rzeczywistości. Np. wyłączyć niektóre kanały jonowe, albo część układu
- Budowa modelu wykazuje też zwykle braki w materiale doświadczalnym, które należy uzupełnić

Narzędzia do modelowania

- Ogólne języki programowania:
C, C++, Fortran, Python, itd.
- Języki programowania wysokiego poziomu
MATLAB
- Symulatory ogólnego przeznaczenia
SIMULINK
- Symulatory układu nerwowego
Neuron, **GENESIS**
- GEneral NEural Simulation System

Plan zajęć

- Na naszych zajęciach będziemy poznawali GENESIS na przykładzie dołączonych przewodników. Po ich przejściu, w zależności od czasu i zainteresowania uczestników zajmiemy się tworzeniem prostych modeli neuronów i analizą danych w MATLABie. Nauczymy się też programowania w GENESIS, przynajmniej na tyle, by umieć dostosować dołączone przewodniki do własnych potrzeb.

Plan zajęć

- 1)Wprowadzenie do modelowania układu nerwowego. (BoG 1, 2, 3)**
- 2)Model Hodgkina-Huxleya. (BoG 4)**
- 3)Modele przedziałowe drzewa dendrytycznego. (BoG 5)**
- 4)Potencjały postsynaptyczne. (BoG 6)**
- 5)Kanały jonowe w neuronach wysyłających serie. (BoG 7)**
- 6)Ośrodkowe generatory wzorców lokomocji. (BoG 8)**

Plan zajęć

- 7) Dynamika sieci korowej. (BoG 9)**
- 8) Sygnalizacja biochemiczna w komórce nerwowej. (BoG 10)**
- 9) Proste modele neuronów**
- 10) Analiza ciągów potencjałów czynnościowych.**
- 11) Wprowadzenie do programowania w GENESIS. (BoG 11, 12 i wybór z rozdziałów 13-19)**

Źródła informacji

- Na stronie ćwiczeń

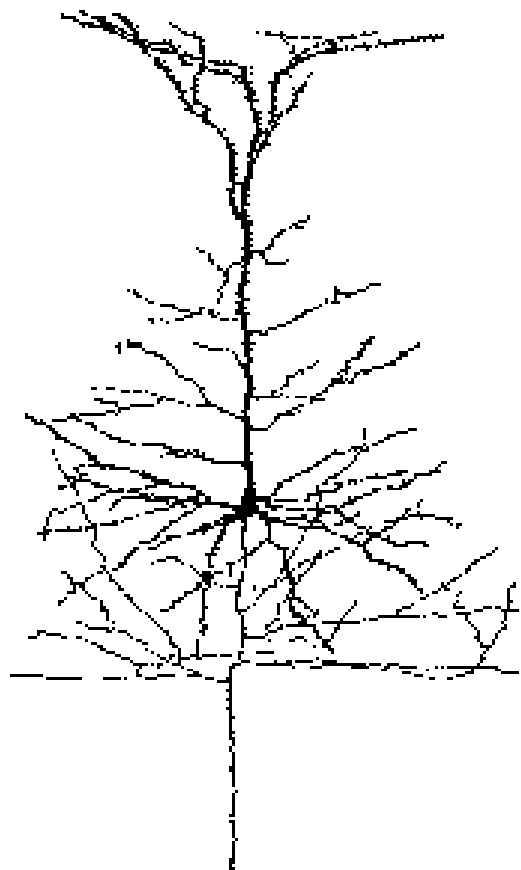
http://www.neuroinf.pl/Members/danek/swps/modelowanie_neuronalne_html

będą umieszczane dodatkowe materiały i odnośniki do ćwiczeń, w tym:

- strona symulatora GENESIS
- „The Book of GENESIS” online
- GENESIS Reference Manual

Modelowanie przedziałowe

- Przyjrzyjmy się typowej komórce nerwowej, którą chcielibyśmy modelować jako samodzielny obiekt, lub element sieci

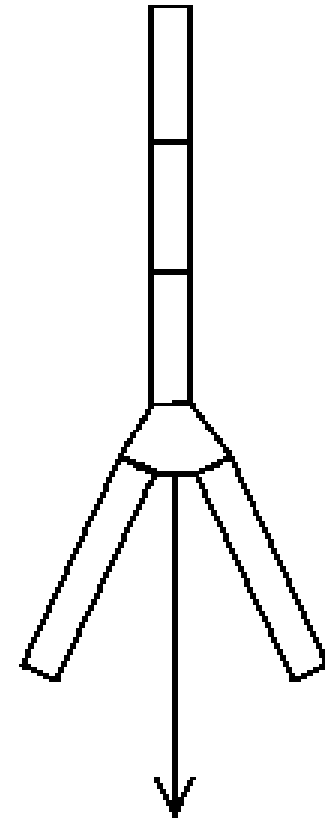


APICAL DENDRITES

SOMA

BASAL DENDRITES

AXON

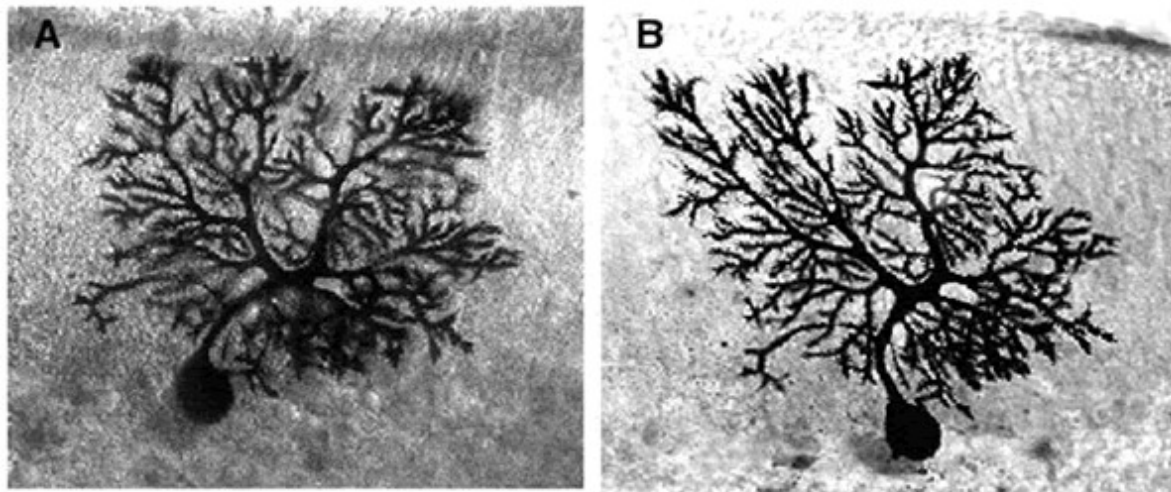


Szczegółowe modele przedziałowe

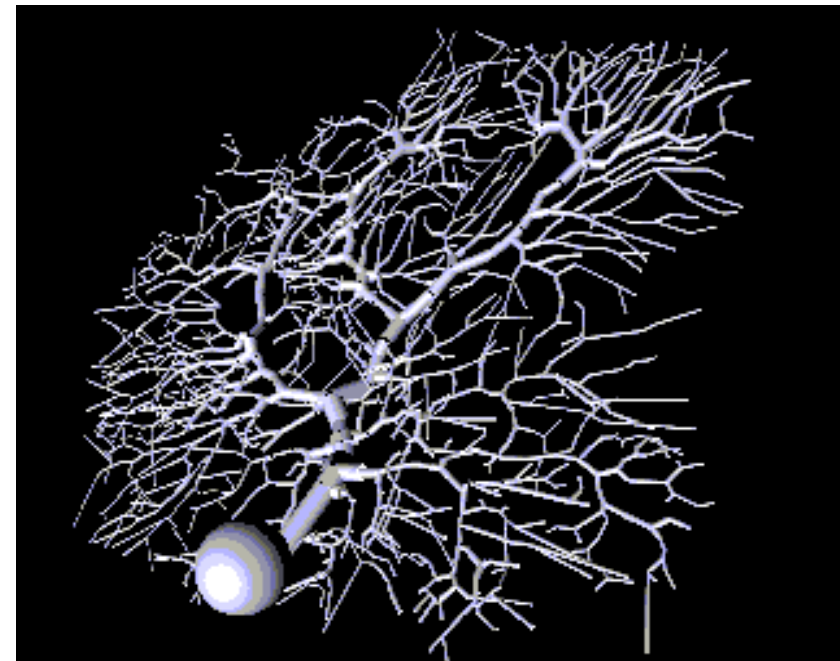
- Konstruując szczegółowe modele neuronów zwykle dzielimy komórkę na skończoną liczbę połączonych przedziałów anatomicznych
- Na rysunku widzimy uproszczony model neuronu składający się z kilku przedziałów dendrytycznych, ciała komórkowego i aksonu.
- Następnie każdy przedział modelujemy równaniami opisującymi równoważny układ elektryczny
- Mając równania dla każdego przedziału możemy modelować jego zachowanie oraz jego oddziaływanie z sąsiadami.

Szczegółowe modele przedziałowe

- W takim modelu każdy przedział powinien być na tyle mały, żeby zmiany potencjału między sąsiadami były nieduże.
- Największe modele tego typu mają >5000 przedziałów i >10000 kanałów jonowych



100 μm



deSchutter i Bower (1994)

Równoważne cylindry

- Niekiedy można – a czasem trzeba - modelować neurony przy użyciu mniejszej liczby przedziałów. Istnieją metody, które pozwalają upraszczać strukturę użytego drzewka dendrytycznego w oparciu o anatomię i fizjologię danej komórki.
- Wilfrid Rall pokazał analitycznie, że jeżeli drzewo dendrytyczne spełnia „prawo $3/2$ ” i nie zawiera aktywnych przewodności, to można je zamienić na odpowiednią strukturę liniową. (Wrócimy do tego na dalszych zajęciach)
- Zwykle jednak ze wzrostem złożoności naszej wiedzy o budowie danego neuronu rośnie konieczność budowy pełnego modelu przedziałowego.

Modele sieciowe

- Kiedy chcemy budować model dużej sieci często jesteśmy zmuszeni używać uproszczonych modeli pojedynczych neuronów – jedno- lub kilkuprzędziowych.
- Często nawet tak uproszczone modele potrafią oddać doświadczalnie obserwowane zachowanie sieci nerwowej.
- Budując takie uproszczone modele musimy być świadomi, że rezygnujemy z wielu obliczeń wykonywanych przez pełne drzewo dendrytyczne.

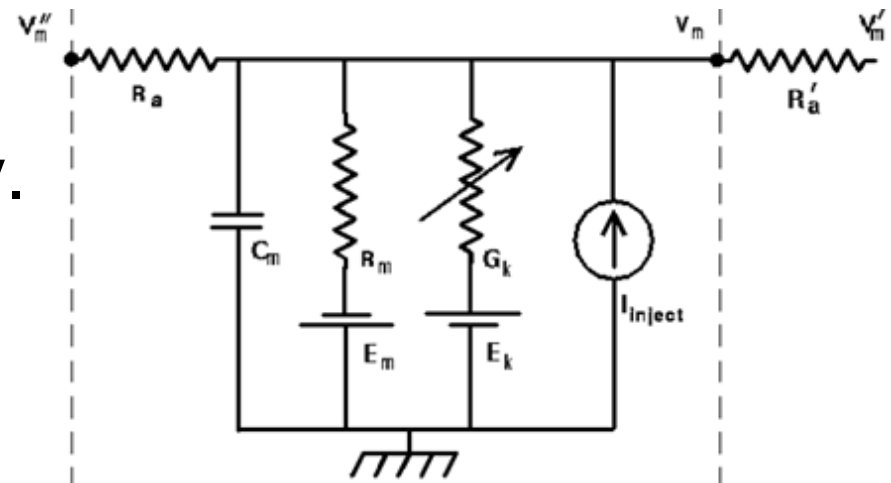
Obwód elektryczny dla pojedynczego przedziału

Błona komórkowa zachowuje się jak proste układy elektryczne z pewną pojemnością, przewodnością i źródłami napięcia

Te parametry modelu nazywa się własnościami biernymi błony. Określają one własności transportu impulsów elektrycznych w dendrytach.

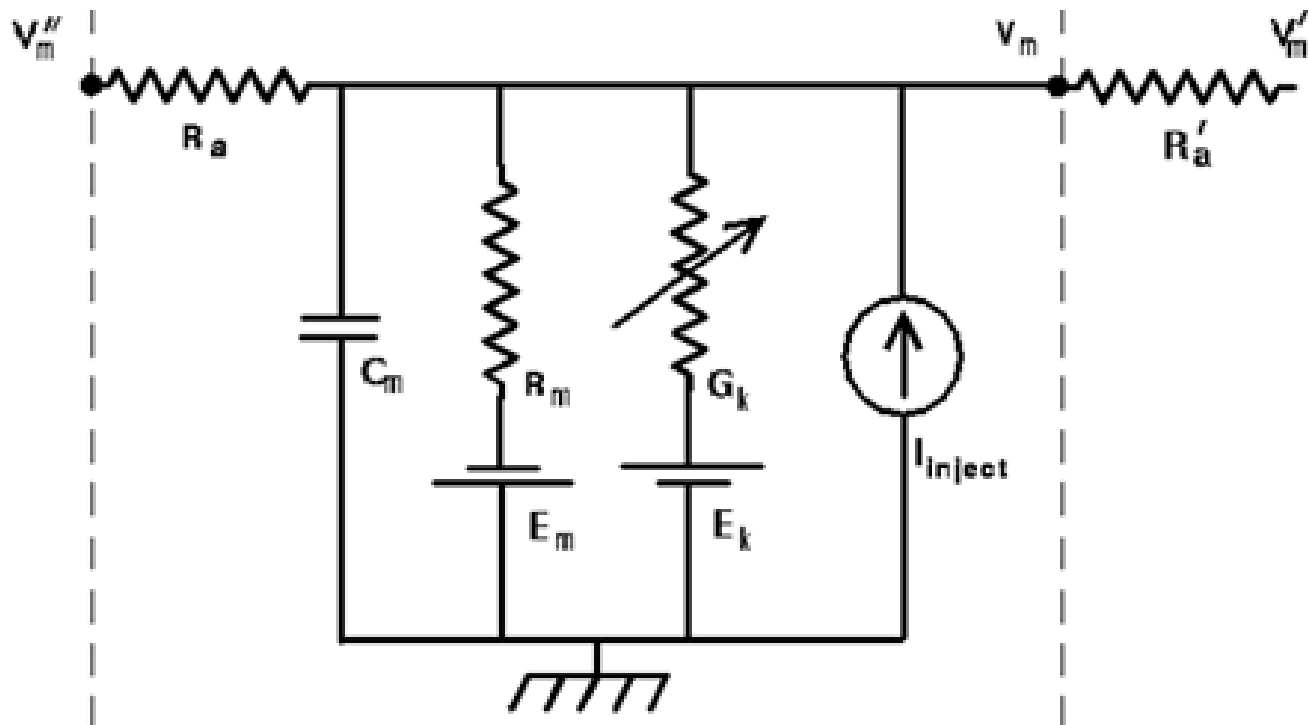
Własności aktywne błony, które pozwalają jej na generację potencjałów czynnościowych, to różne przewodności zależne od napięcia i ligandów.

Modelowanie należy zaczynać od ustalenia własności biernych błony. Jeżeli one są modelowane niewłaściwie to jest duże prawdopodobieństwo uzyskania błędnych wyników.



Równoważny obwód elektryczny dla pojedynczego przedziału

- V_m – potencjał błony, czyli potencjał wewnątrz komórki względem napięcia na zewnątrz
- Uziemienie na dole rysunku – zewnętrzna strona komórki (potencjał 0)
- E_k – potencjał odwrócenia dla jonu k



$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{(E_m - V_m)}{R_m} + \sum_k [(E_k - V_m) G_k] + \frac{(V_m' - V_m)}{R_a'} + \frac{(V_m'' - V_m)}{R_a} + I_{inject}$$

Interludium: równania różniczkowe

- Modelowanie układu nerwowego w GENESIS od strony technicznej sprowadza się do rozwiązywania układów równań tego typu

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{(E_m - V_m)}{R_m} + \sum_k [(E_k - V_m) G_k] + \frac{(V'_m - V_m)}{R'_a} + \frac{(V''_m - V_m)}{R_a} + I_{inject}$$

- Dlatego musimy zrozumieć, co to jest równanie różniczkowe i rozwiązanie równania różniczkowego

Połączenia aksonalne, synapsy i sieci

- Neurony zwykle komunikują się poprzez synapsy chemiczne
- Zwykle transmisję sygnału w aksonie możemy modelować jako opóźnienie. Zmianę potencjału postsynaptycznego często możemy opisać prostą funkcją mierzalną doświadczalnie.
- W razie potrzeby zarówno transport sygnału w aksonie jak i sygnalizację biochemiczną też możemy modelować w GENESIS. Wrócimy do tego na dalszych zajęciach.

Połączenia aksonalne, synapsy i sieci

- Każda synapsa wywiera efekt o określonej wielkości. Możemy to opisać przy pomocy pewnych wag. Wagi te w pewnych procesach (np. uczenia) mogą ulegać zmianom. Nauczymy się jak można modelować tę plastyczność synaptyczną.

Dokładność symulacji

- Wybór technik całkowania równań: metody jawne i niejawne
- Krok całkowania: za krótki – musimy długo czekać na wynik, za długi – prowadzi do dużych błędów rozwiązania. Dobrze jest eksperymentować z długością kroku po zmianie parametrów modelu.
- Dokładność i szybkość GENESIS są porównywalne z innymi symulatorami układu nerwowego. [Rallpacks]

Własności GENESIS

- Uniwersalny symulator układu nerwowego – od sieci sygnalizacji biochemicznej po sieci połączonych neuronów.
- Niewielkie straty na wydajności, duży zysk na przenośności, czytelności i łatwości pisania programów. Wymiennność modułów (przedziałów, kanałów, komórek, itd) między programami/modelami.

Własności GENESIS

- System otwarty pozwalający użytkownikom na pisanie własnych rozszerzeń. Programy składają się z niezależnie zaprojektowanych bloków (obiektów).
- Interfejs użytkownika składa się z Interpretera Języka Skryptów (SLI) oraz interfejsu graficznego (XODUS), które są niezależne, ale mogą nawzajem wywoływać swoje funkcje.

Wprowadzenie do interfejsu graficznego GENESIS

- Przećwiczymy obsługę interfejsu graficznego GENESIS na przykładzie przewodnika Neuron
- Uruchamianie GENESIS
- Uruchamianie programu Neuron [uwaga na małe i duże litery – GENESIS je rozróżnia!]

Panel kontrolny Neurona

- Widżety XODUSa:
button, label, dialog box, toggle
- Zmiana wartości parametrów
[pamiętaj o ENTER!]
- STEP, RESET, Overlay OFF, Plot Soma



Korzystanie z pomocy - HELP

- Neuron Inputs [w HELPie]
- Inputs [na Control Panel]
- DONE
- Cable Compts. [na Control Panel]

Wyświetlanie wyników symulacji

- Kontrola wykresów – zmiana skali