

Matematické a výpočetní modely neuronální aktivity

Martin Zápotocký

Oddělení početních neurověd, Fyziologický ústav AVČR

Početní neurovědy a neuroinformatika

- **Početní neurovědy (computational neuroscience):**
matematické a biofyzikální modelování základních dějů v neuronech a neuronálních sítích. Samostatný obor cca od 1985, růst s rozvojem elektrofyziologických metod a nástupem dostupných počítačů.
- **Neuroinformatika (neuroinformatics):**
v posledních 20 letech **explozivní nárůst dat** ze všech oborů neurověd (elektrofyziologie, funkční zobrazovací metody, morfologie). Neuroinformatika **vyvíjí nástroje** pro vytváření databází a pro analýzu těchto dat.

24th Annual
Computational Neuroscience Meeting
Prague, Czech Republic

CNS

July 18
Tutorials

July 18-21
Main Meeting

July 22-23
Workshops

2015

keynote speakers

Jack Cowan
Chicago

Gustavo Deco
Barcelona

Adrienne Fairhall
Seattle

Wulfram Gerstner
Lausanne



www.cnsorg.org/cns-2015

program chair
Anthony Burkitt
Melbourne

Petr Maršálek
Charles University in Prague

local organizers

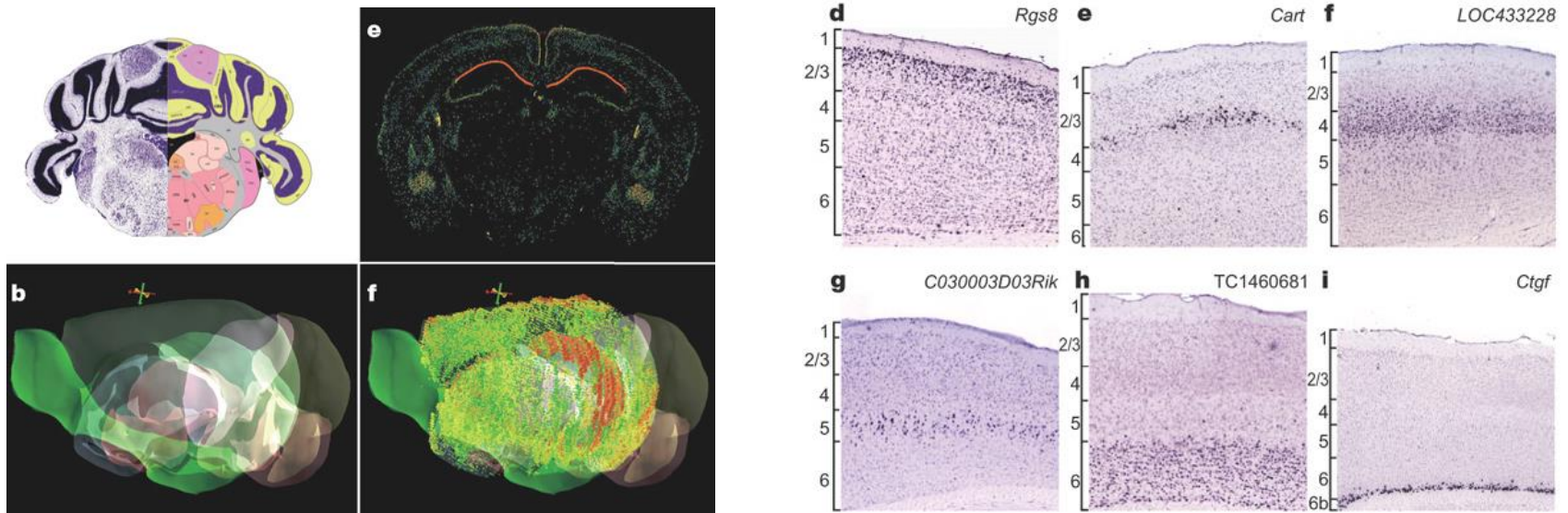
Martin Zepolocky
Czech Academy of Sciences

Human Brain Project (EU)

- 2013 až 2023, 1.2 miliard Euro
- Ambice: implementovat globální simulaci mozkové aktivity
- Řízení projektu kritizováno, v roce 2016 reorganizace
- Komponenty:
 - **Neuroinformatics** (searchable atlases and analysis of brain data)
 - **Brain Simulation** (building and simulating multi-level models of brain circuits and functions)
 - **Medical Informatics** (analyzing clinical data to better understand brain diseases)
 - **Neuromorphic Computing** (brain-like functions implemented in hardware)
 - **Neurorobotics** (testing brain models and simulations in virtual environments)
 - **High Performance Computing** (providing the necessary computing power)

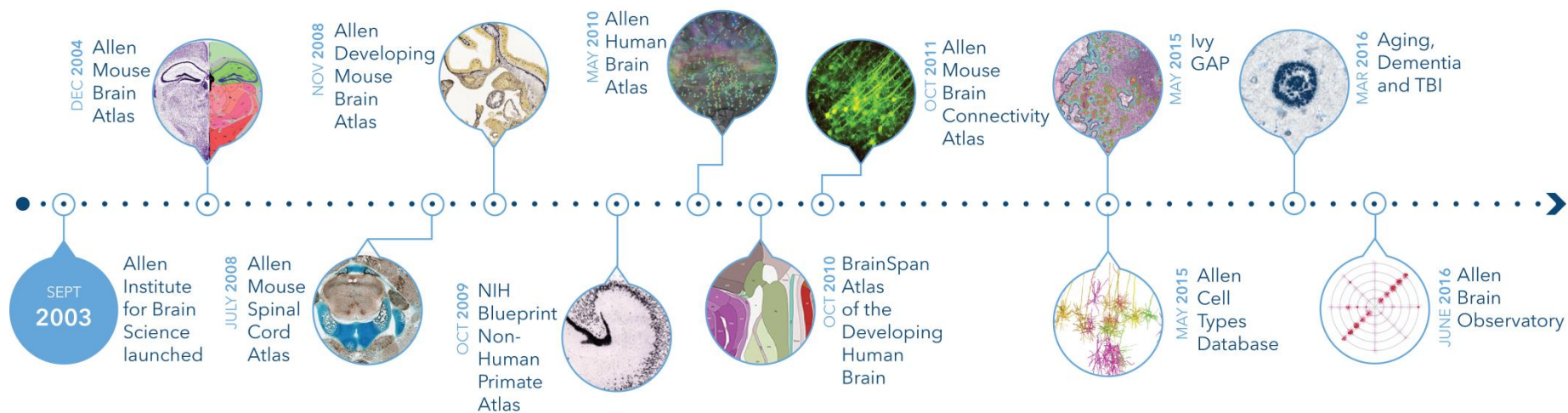
Allenův atlas mozku (neuroinformatika)

- 2003: Paul G. Allen (spoluzakladatel Microsoftu) daruje 100 mil. \$, zahájen projekt systematického **zmapování genové exprese** v mozku
- 2006: projekt dokončen pro **myší mozek**
 - mozek rozřezán (při -80°C) na ultratenké řezy ($25\ \mu\text{m}$)
 - pro každý řez provedena *in situ* hybridizace (hapténem značená cDNA sonda se váže na mRNA určitého genu)
 - neurony, které exprimují tento gen, jsou výrazně zbarveny (protilátka + amplifikace biotinem)
 - z kompletní sady těchto plátek (řezaných ve 2 rovinách) je rekonstruován **3-rozměrný obrazec exprese** daného genu
 - opakováno pro **21 000 genů**

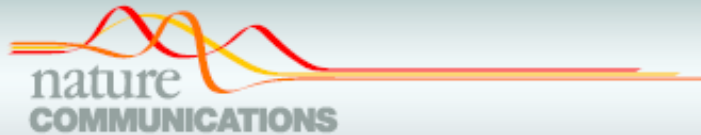


- Proč myš? Nutný **velký počet mozků s co nejmenší variací**
- 85 mil. 2-d obrazců, objem dat 600 TB, 1/3 rozpočtu na vývoj software
- **všechna data jsou veřejná**, www.brain-map.org
- navazující projekty: vývojová stadia myšího mozku; mozek makaka; **lidský mozek (jiná technologie – microarray, 700 vybraných míst)**
- význam:
 - velký pokrok ve zmapování různorodosti mozkových neuronů
 - obrazce genové exprese jsou klíčové pro výzkum poruch vývoje mozku
 - perspektiva zpřesnění farmakologické léčby mozkových poruch

Projects at Allen Institute for Brain Science



Příklad analýzy - Allen cell type database, 2018









ARTICLE

DOI: [10.1038/s41467-017-02717-4](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02717-4)

OPEN

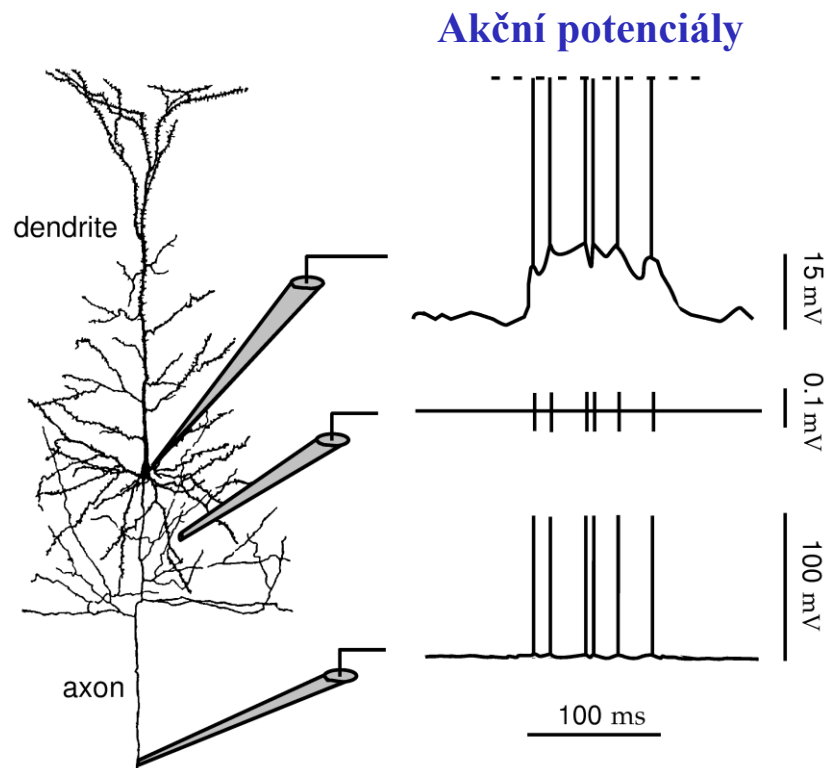
Generalized leaky integrate-and-fire models classify multiple neuron types

Corinne Teeter ¹, Ramakrishnan Iyer ¹, Vilas Menon^{1,2}, Nathan Gouwens¹, David Feng ¹, Jim Berg¹, Aaron Szafer¹, Nicholas Cain ¹, Hongkui Zeng¹, Michael Hawrylycz¹, Christof Koch ¹ & Stefan Mihalas ¹

There is a high diversity of neuronal types in the mammalian neocortex. To facilitate construction of system models with multiple cell types, we generate a database of point models associated with the Allen Cell Types Database. We construct a set of generalized leaky integrate-and-fire (GLIF) models of increasing complexity to reproduce the spiking behaviors of 645 recorded neurons from 16 transgenic lines. The more complex models have an increased capacity to predict spiking behavior of hold-out stimuli. We use unsupervised methods to classify cell types, and find that high level GLIF model parameters are able to differentiate transgenic lines comparable to electrophysiological features. The more complex model parameters also have an increased ability to differentiate between transgenic lines. Thus, creating simple models is an effective dimensionality reduction technique that enables the differentiation of cell types from electrophysiological responses without the need for a priori-defined features. This database will provide a set of simplified models of multiple cell types for the community to use in network models.

Jak modelovat elektrickou aktivitu neuronu?

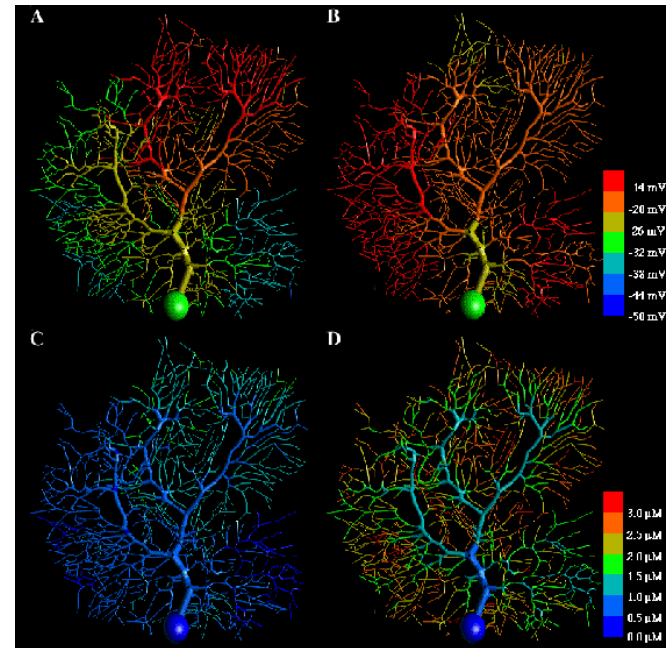
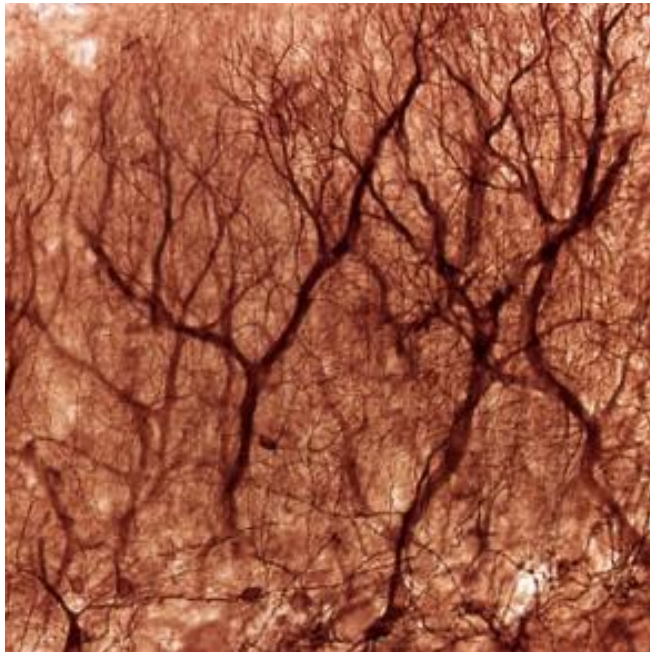
- Podprahová aktivita vs. akční potenciály
- Práh je pouze přibližná konstrukce!
- Modely s prahem (jednodušší) vs. modely se vzrušivostí (Hodkin-Huxley)
- Prostorově jednoduché (soma + axon) vs. prostorově realistické modely
- Jednotlivý neuron vs. neuronální síť



Pyramidální buňka mozkové kůry

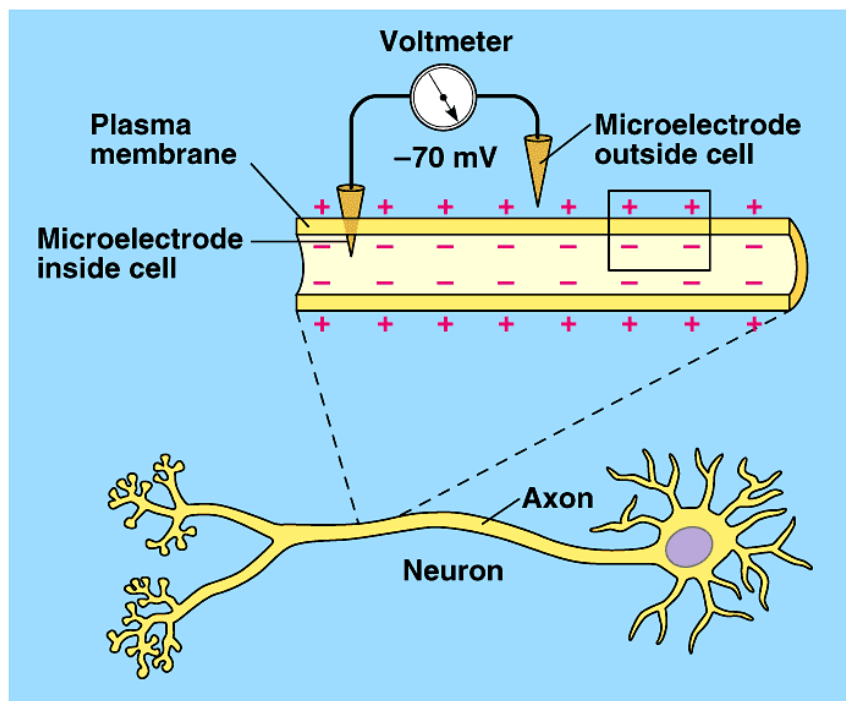
Model = matematická abstrakce + zjednodušení

- Na jaké úrovni modelovat? Do jaké míry zjednoduřit?
- Jaké si klademe otázky? Kolik máme k dispozici dat?

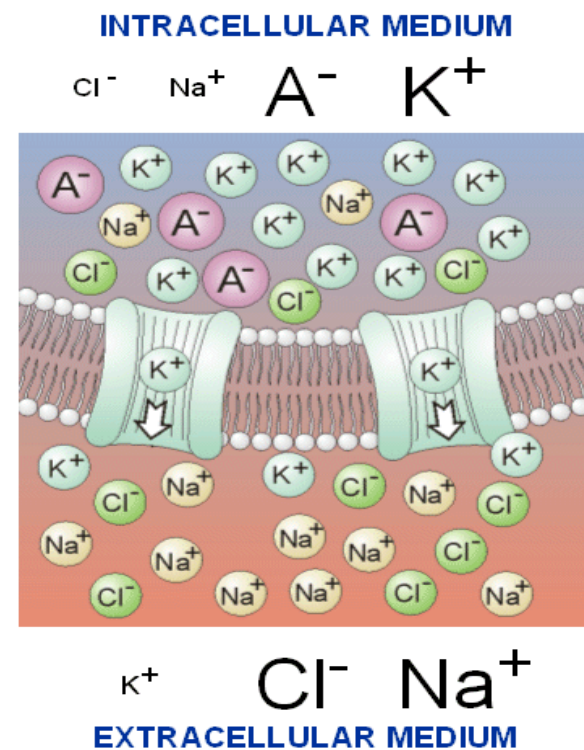


Neuron jako děravý kondenzátor trvale nabíjený baterií

- Lipidová dvojvrstva se elektricky chová jako **kondenzátor**, odděluje + a – náboje
- **Odpor**: vysoce variabilní, závislý na stavu **iontových kanálů**. Řádově $1 \text{ M}\Omega/\text{mm}^2$
- **Baterie** díky rozdílu koncentrací iontů vně a uvnitř neuronu



Klidový membránový potenciál



Neuronální membrána jako kondenzátor

- Fosfolipidová membrána je nepropustná pro ionty
- Pokud jsou iontové kanály zavřeny, chová se jako ideální kondenzátor:

$$Q = CV, \text{ kde } C = c_m A$$

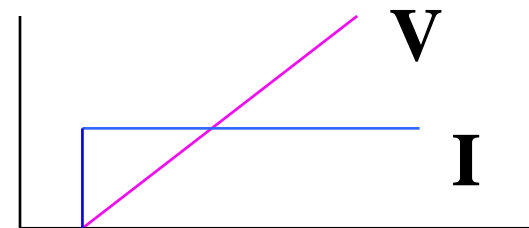
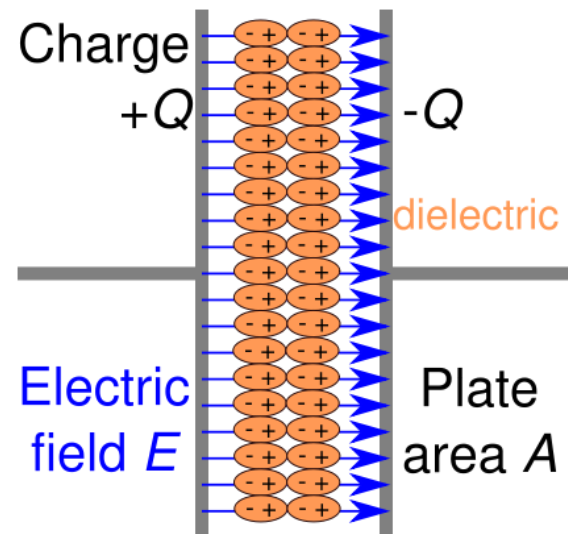
- Jednotková kapacita
 $c_m = 10 \text{ nF/mm}^2$
- Rovnice pro nabíjení kondenzátoru

$$C\dot{V} = \dot{Q} = I$$

- Na jednotku plochy:

$$c_m \dot{V} = I_m$$

kde I_m je hustota elektrického proudu



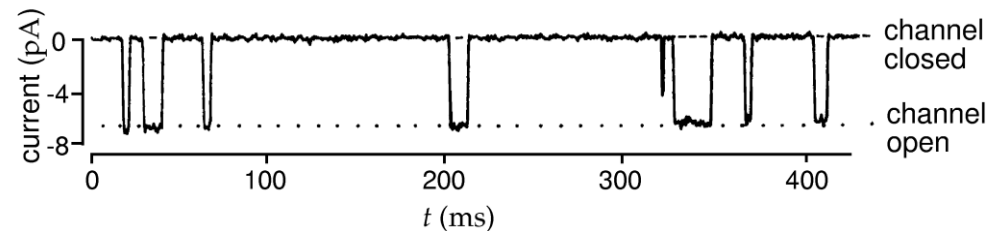
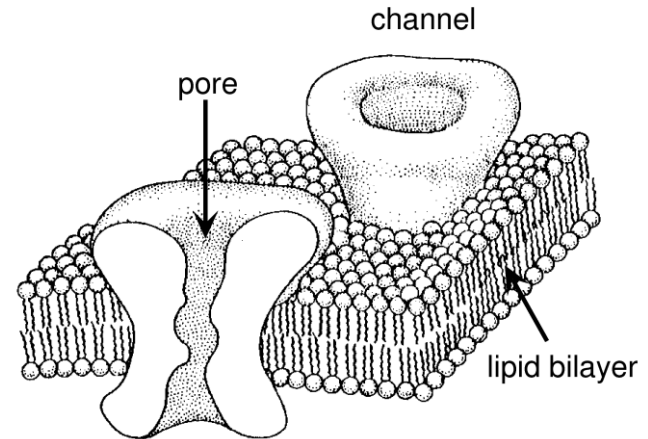
Průchod proudu iontovým kanálem

- Stochastické přechody mezi otevřenou a uzavřenou komformací
- Reakční rychlosti přechodů určují pravděpodobnost otevření p_{open}
- Otevřený kanál je propustný pro specifické typy iontů (selektivita)
- Skrz selektivní kanál neproudí ionty, pokud $V =$ Nernstův rovnovážný potenciál pro daný typ iontu

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_{out}}{c_{in}}$$

zde $\frac{RT}{F} = 27$ mV. Typické hodnoty:

$$E_K = -80 \text{ mV}, E_{Na} = +50 \text{ mV}, E_{Cl} = -60 \text{ mV}$$



Membránový proud

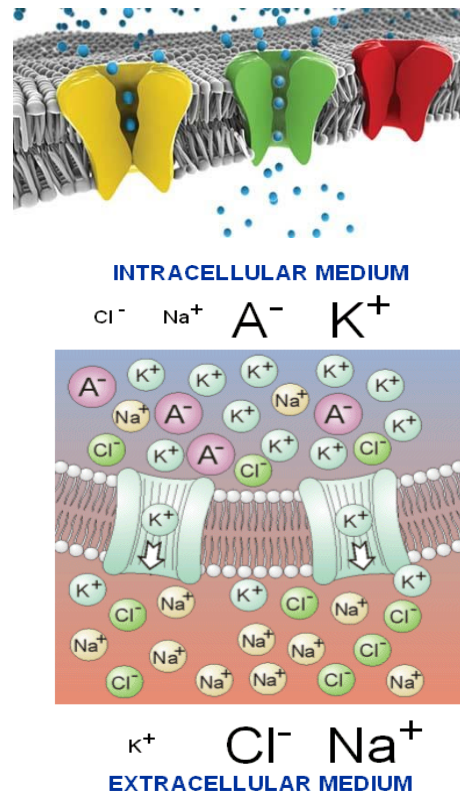
- Jednotková plocha membrány obsahuje kanály mnoha typů
- Každý typ přispívá proudem

$$I_m = -g(V - E), \text{ kde}$$

E = Nernstův (reverzní) potenciál

$$g = g_{\text{open}} p_{\text{open}} n_{\text{channel}}$$

- Vodivost otevřeného kanálu:
 $g_{\text{open}} \approx 10 \text{ pS}$
- Pravděpodobnost otevření
 p_{open} se může měnit s časem

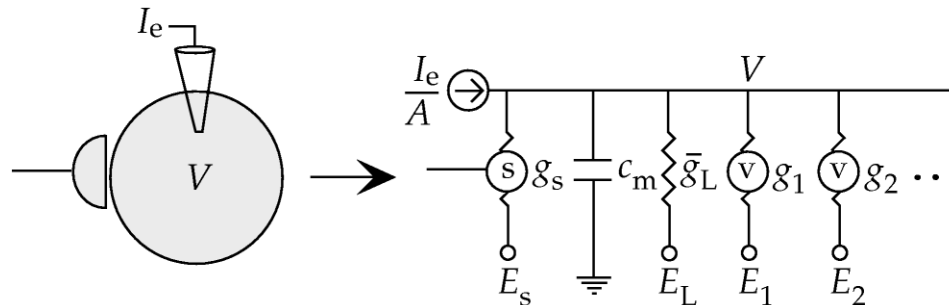


Aktivní a pasivní vodivost, únikový proud

- Jednotlivé vodivosti jsou řízeny
 - extracelulárními ligandy (neurotransmitery)
 - intracelulárními ligandy (cAMP, Ca²⁺)
 - membranovým napětím V
 - atd.
- Aktivní vodivost se mění, čili g závisí na čase
- Všechny pasivní vodivosti shrnuty do „leak current“

$$I_m = -g_L(V - E_L) + \text{aktivní vodivosti}$$

- T.j. g_L a E_L závisí na konkrétním experimentu (klidový stav)
- Schéma ekvivalentního elektrického obvodu:



Nejjednodušší typ elektrické aktivity: integrátor s únikovým proudem

- Pokud jsou všechny vodivosti pasivní:

$$c_m \dot{V} = I_m + I_e/A$$
$$= -g_L(V - E_L) + I_e/A$$

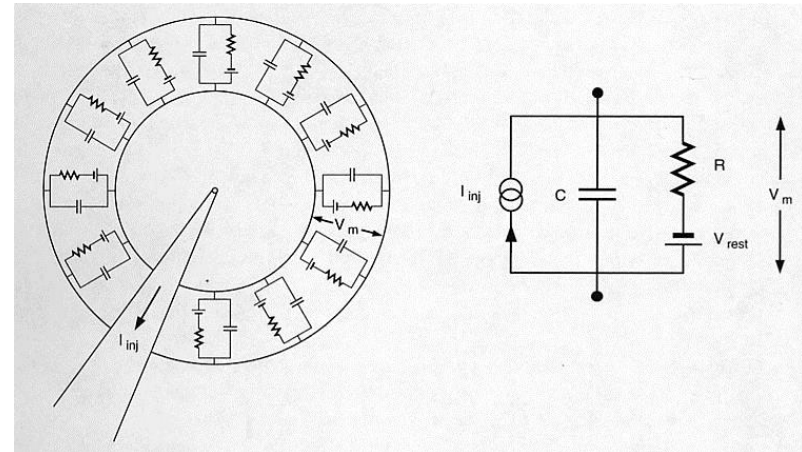
- Časová konstanta membrány:

$$\tau_m = c_m/g_L = c_m r_m \cong 10 - 100 \text{ msec}$$

- „Leaky integrator“:

$$\tau_m \dot{V} = -V + E_L + R_m I_e$$

t.j. ztrátový kondenzátor (v obvodu s odporem)



Nejjednodušší typ elektrické aktivity: integrátor s únikovým proudem

- Pokud se nemění počet otevřených iontových kanálů:

$$\begin{aligned} c_m A \dot{V} &= -I_m + I_e \\ &= -g_L A (V - E_L) + I_e \end{aligned}$$

- Časová konstanta membrány:

$$\tau_m = c_m / g_L = c_m r_m \cong 10 - 100 \text{ msec}$$

- „Leaky integrator“:

$$\tau_m \dot{V} = -V + E_L + R_m I_e$$

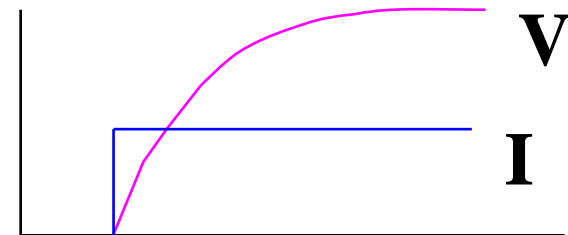
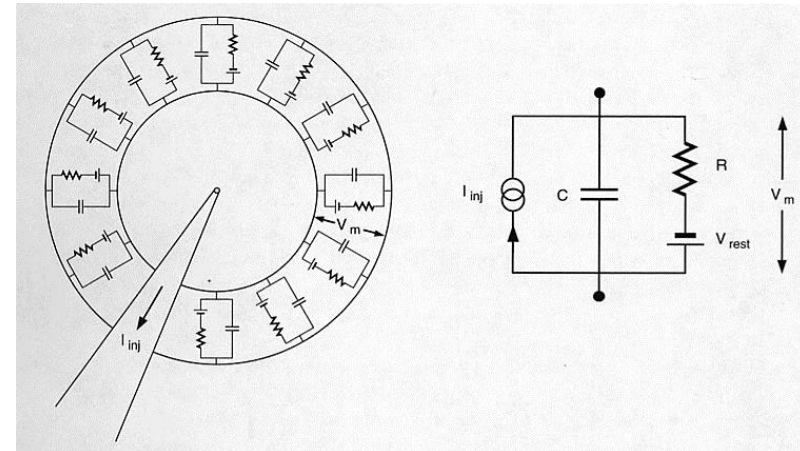
t.j. ztrátový kondenzátor (v obvodu s odporem)

- Chování lineární diferenciální rovnice

$$\tau_m \dot{V} = -V + V_0:$$

exponenciální relaxace k nové hodnotě V_0

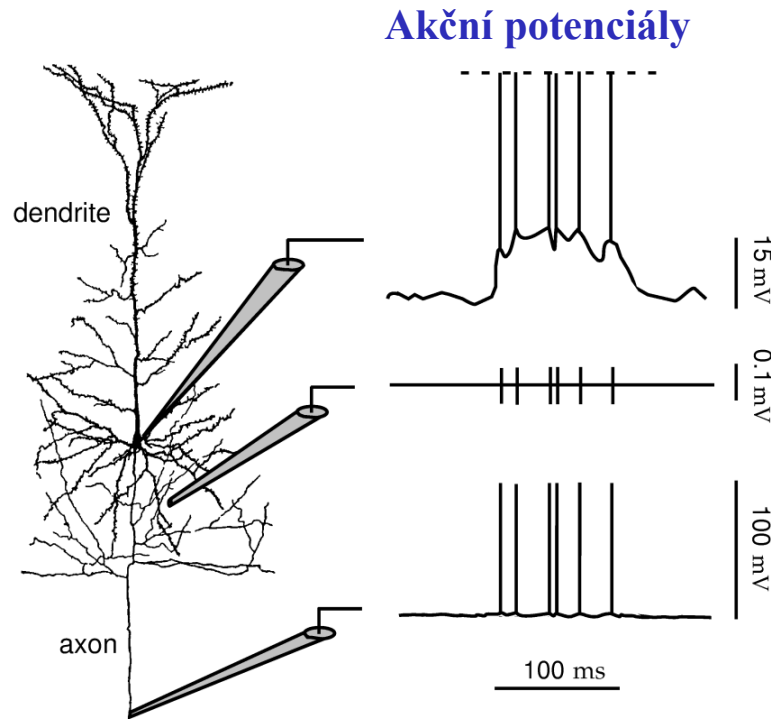
- Napětí kopíruje proud s časovou prodlevou τ_m



Kde jsou akční potenciály??

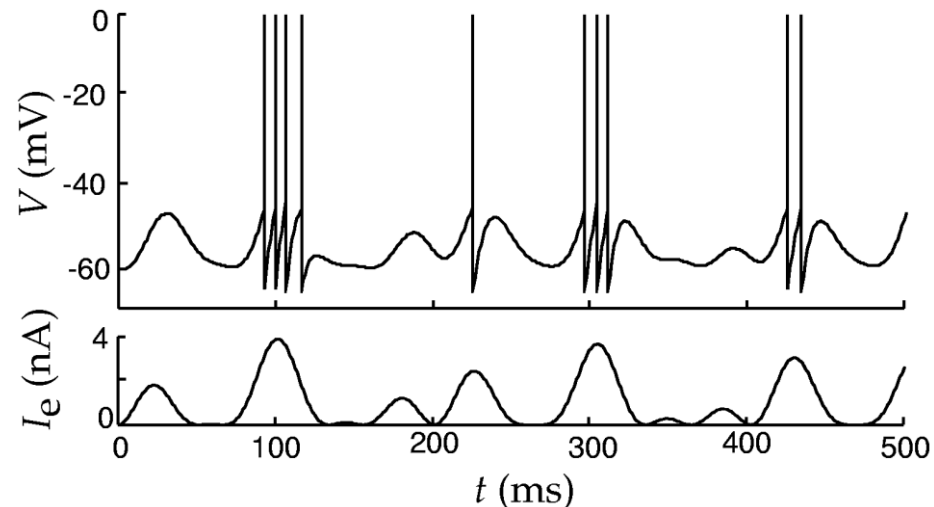
Nelze zachytit lineárním modelem.

Leaky integrator: zachycuje pouze podprahovou aktivitu kompaktního neuronu.



Nejjednodušší model neuronu: „Leaky integrate-and-fire“

- K leaky integrátoru přidáme „ručně“ akční potenciály
- Definujeme prahovou hodnotu napětí V_{th} (např. -45 mV)
- Překročí-li $V(t)$ prahovou hodnotu, pak
 - přidáme okamžitý akční potenciál
 - resetujeme $V(t)$ na hodnotu $V_{reset} < V_{th}$ (např. -65 mV)
 - pokračujeme s leaky integrátorem



Refraktorní doba, adaptace spike rate

- Doplnění leaky integrate-and-fire o refraktorní dobu τ_{ref} :
 - nejjednodušší je ignorovat překročení V_{th} po dobu τ_{ref} po předchozím spiku (absolutní)
 - nebo přechodně zvednout V_{th} po dobu τ_{ref} (relativní)
 - nebo přidat aktivní vodivost, která zabrání překročení V_{th} po dobu τ_{ref}
- **Adaptace spike rate**: interval mezi prvními dvěma akčními potenciály je kratší, než mezi následujícími
- Doplnění leaky integrate-and-fire o adaptační proud:

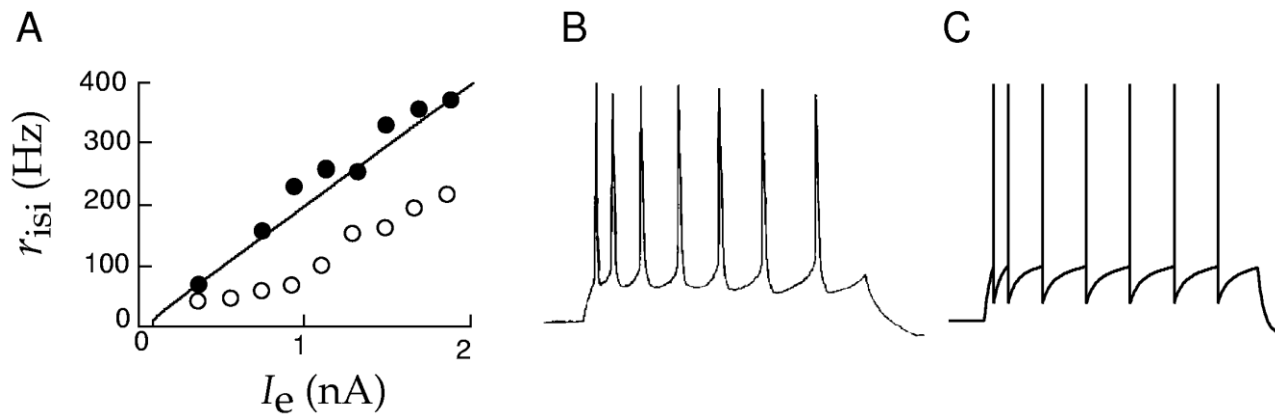
$$\tau_m \dot{V} = -V + E_L + R_m I_e - r_m g_{ad}(t)(V - E_K)$$

přičemž dynamika adaptační vodivosti $g_{ad}(t)$ je mezi spiky dána rovnicí

$$\tau_{ad} \dot{g}_{ad} = -g_{ad}$$

a při každém spiku je g_{ad} navýšena o Δg_{ad}

Porovnání s daty in vivo



- Data: pyramidální buňka v primární zrakové kůře
- Model: leaky integrate-and-fire s adaptačním proudem
- Parametry modelu:
 - LIF část:
 $\tau_m = 30ms, E_L = -65 mV, R_m = 90M\Omega, V_{th} = -50mV, V_{reset} = -65mV$
 - adaptační proud:
 $\tau_{ad} = 100ms, r_m \Delta g_{ad} = 0.06, E_K = -70mV$
- Už pro tento základní model máme 8 parametrů!!

Mnoho cest ke složitějším modelům...

- Místo „ručního“ generování akčního potenciálu zahrnout do rovnice pro \dot{V} aktivní vodivosti, které dávají membráně **excitabilitu**
- Toto vede k **nelineárním** modelům, s mnoha dalšími parametry, a s dodatečnými rovnicemi pro aktivní vodivosti: Hodgkin-Huxley (4 proměnné), Morris-Lecar (2 proměnné)
- Prostorově rozlišené modely, šíření vzruchu
- Stochastické modely, zahrnující důsledky fluktuací v iontových kanálech a synapsích
- **Hodgkin-Huxley model pro obří axon olihně**: jeden z největších úspěchů početních neurověd

Model Hodgkina a Huxleyho

- Matematický model (1952), **předpovídající** existenci iontových kanálů řízených membránovým napětím. Potvrzeno experimenty v roce 1970.
- Proměnné m , h , n odpovídají skutečným strukturálním jednotkám příslušných kanálů. Parametry mají interpretaci na molekulární úrovni.
- **Nelineární dynamický model** (kooperativní kinetika více jednotek, závislost parametrů na napětí V). V 50. letech numerické řešení zabíralo týden. Trvalo 10 let, než byl model akceptován fyziology.

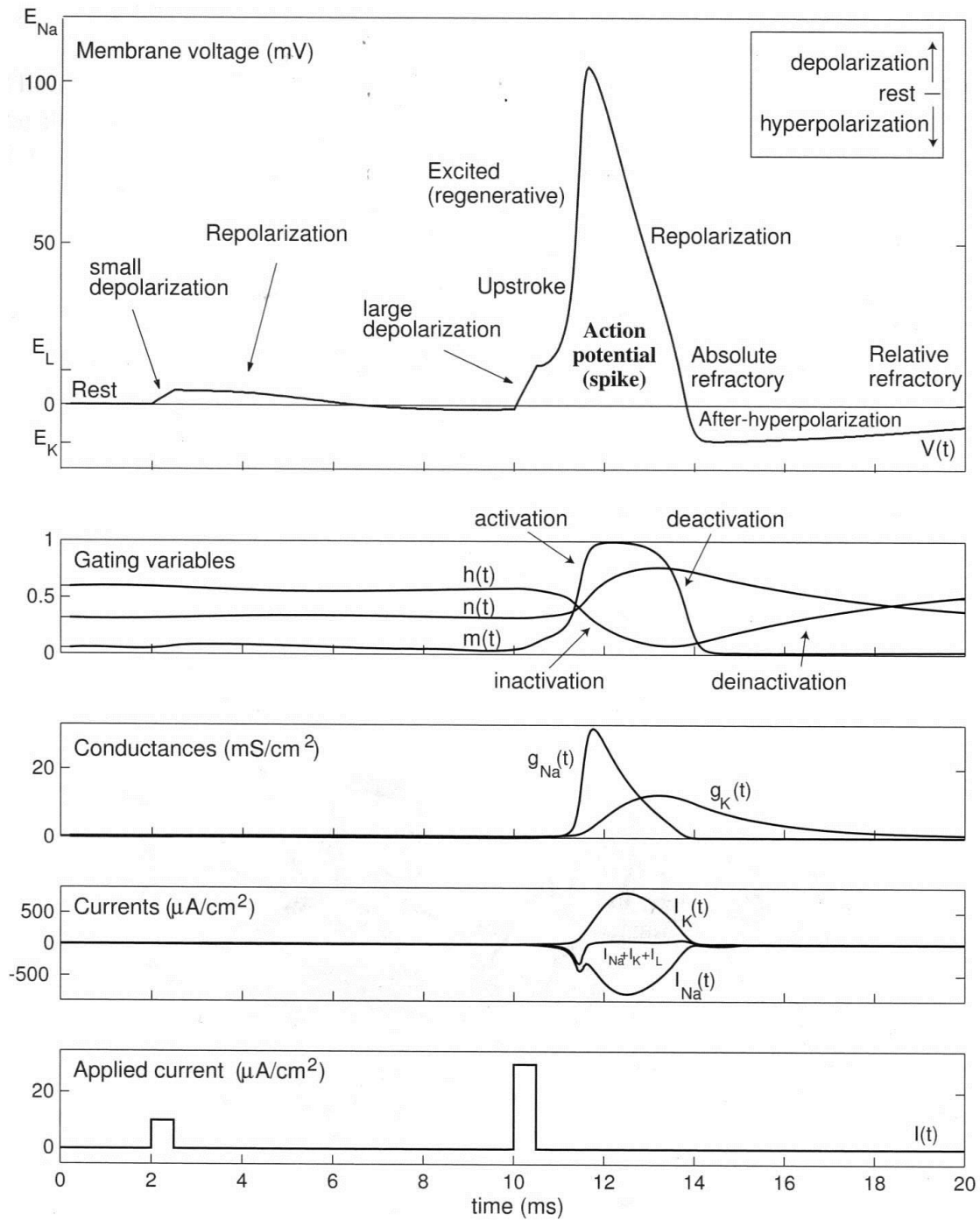
$$C_m \frac{dV}{dt} = I_m - \overbrace{g_{Na} m^3 h (V - V_{Na})}^{I_{Na}} - \overbrace{g_K n^4 (V - V_K)}^{I_K} - \overbrace{g_L (V - V_L)}^{I_{Leakage}}$$

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

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

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

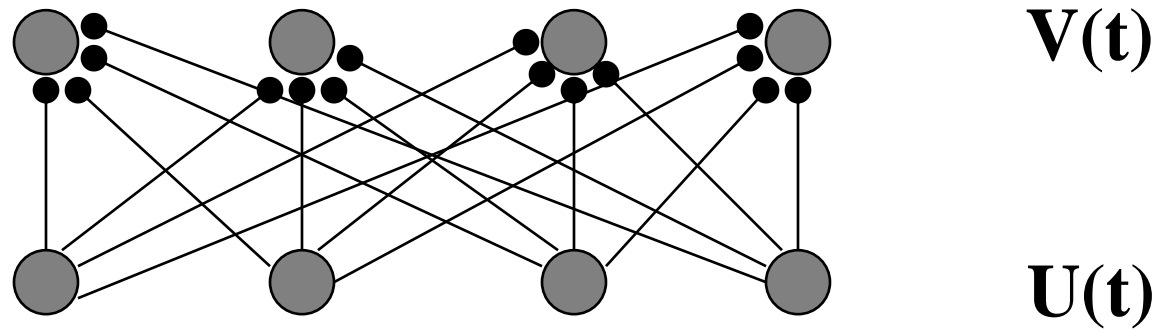
$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(10 - V)}{\exp(\frac{10 - V}{10}) - 1} \quad \beta_n(V) = 0.125 \exp(-V/80)$$



Neuronální síť

- 2 a více propojených neuronů
- Jak modelovat chemické a elektrické synapse?
- Jak si poradit s vysokým počtem neuronů?
- Jak definovat vstup do / výstup ze sítě?
- Příklad: Blue Brain projekt, 1 sloupec mozkové kůry
- Pro velké sítě nutnost pracovat se zjednodušenými modely jednotlivých neuronů

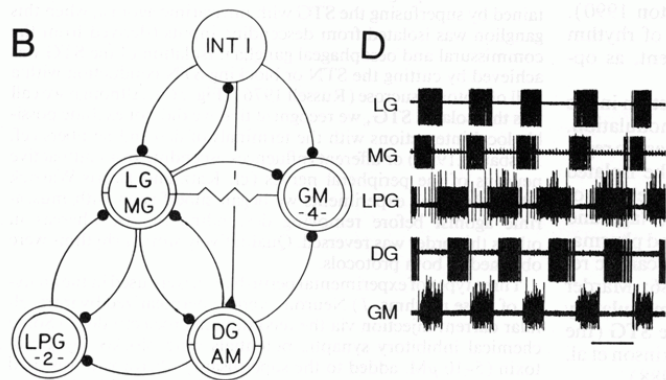
**Umělé neuronální sítě: důraz na konektivitu w ,
velmi zjednodušené modely jednotlivých neuronů**



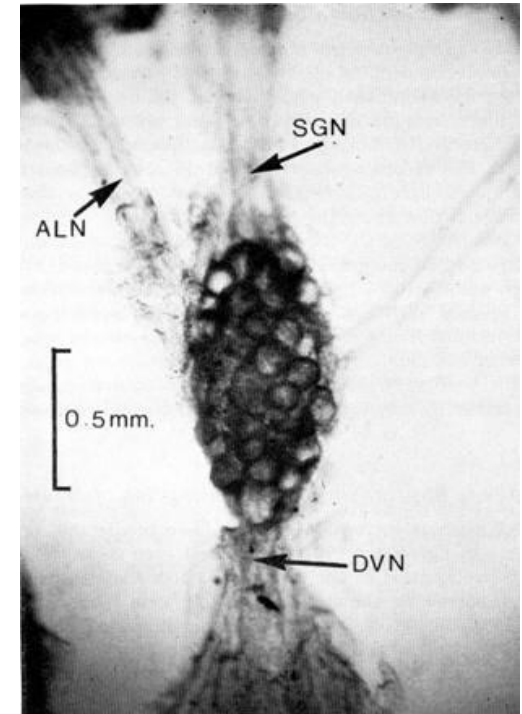
$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + f (wU(t))$$

Neuronální síť coby generátor rytmu

- Příklad **plně charakterizované** neuronální sítě: stomatogastrická uzlina humra
- 30 neuronů, produkují dva **pravidelné rytmy**, ovládající stahy žaludeční stěny a pohyb „zubů“
- Inhibiční synapse zajišťují **střídavou aktivitu** propojených neuronů
- Systém intenzivně studován 20 let!



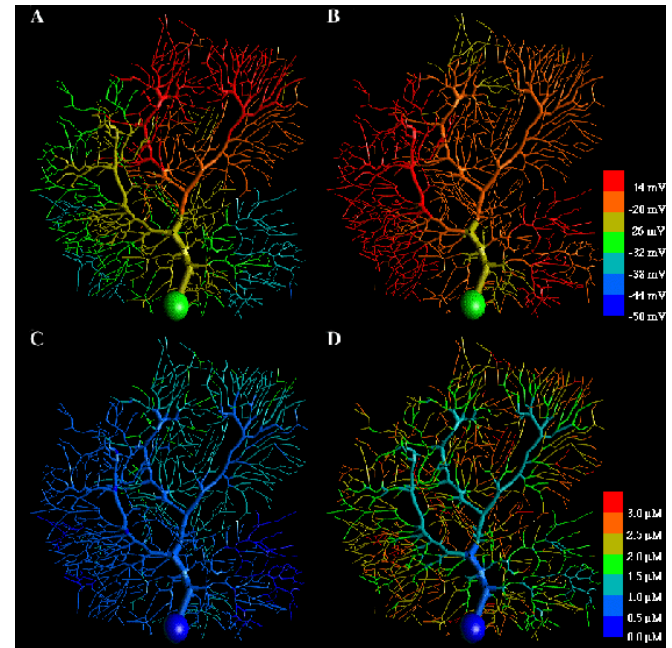
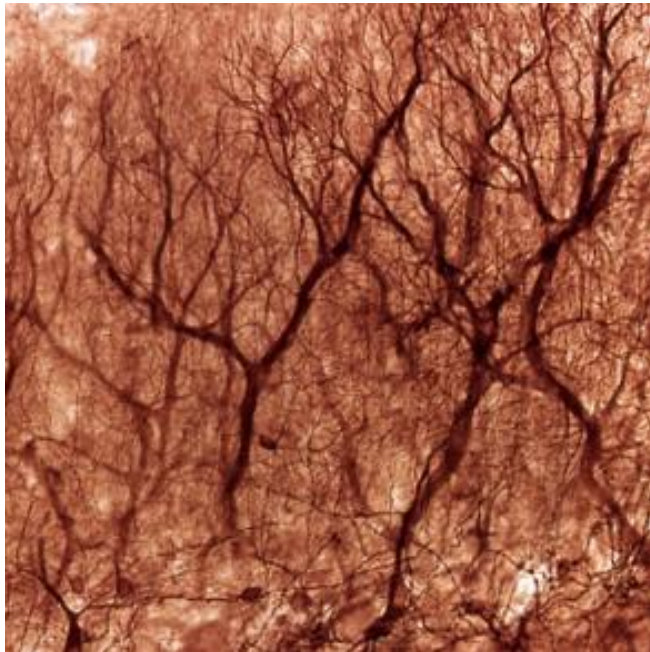
Gastrický rytmus (3 sec)



Uzlina se vstupními a výstupními nervy

Model = matematická abstrakce + zjednodušení

- Na jaké úrovni modelovat? Do jaké míry zjednodušit?
- Jaké si klademe otázky? Kolik máme k dispozici dat?









ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-017-02717-4

OPEN

Generalized leaky integrate-and-fire models classify multiple neuron types

Corinne Teeter ¹, Ramakrishnan Iyer ¹, Vilas Menon^{1,2}, Nathan Gouwens¹, David Feng ¹, Jim Berg¹, Aaron Szafer¹, Nicholas Cain ¹, Hongkui Zeng¹, Michael Hawrylycz¹, Christof Koch ¹ & Stefan Mihalas ¹

There is a high diversity of neuronal types in the mammalian neocortex. To facilitate construction of system models with multiple cell types, we generate a database of point models associated with the Allen Cell Types Database. We construct a set of generalized leaky integrate-and-fire (GLIF) models of increasing complexity to reproduce the spiking behaviors of 645 recorded neurons from 16 transgenic lines. The more complex models have an increased capacity to predict spiking behavior of hold-out stimuli. We use unsupervised methods to classify cell types, and find that high level GLIF model parameters are able to differentiate transgenic lines comparable to electrophysiological features. The more complex model parameters also have an increased ability to differentiate between transgenic lines. Thus, creating simple models is an effective dimensionality reduction technique that enables the differentiation of cell types from electrophysiological responses without the need for a priori-defined features. This database will provide a set of simplified models of multiple cell types for the community to use in network models.

Na jednodušší otázky lépe odpovídají jednodušší modely

- Soutěž „Quantitative Single-Neuron Modeling“ každoročně pořádaná International Neuroinformatics Coordination Facility, 10 000 ChF
- Nahrávka z řezu kůry, definovaný stimulační protokol 60 sec (3 x)
- K dispozici $V(t)$ z prvních 38 sec, úkol: předpovědět časy spiků ve zbývajících 22 sec
- Vítěz 2009: Ryota Kobayashi (Tokyo, Krč)
- Model typu leaky integrate-and-fire s adaptací zvítězil na celé čáře nad modely typu Hodgkin-Huxley.

I vy můžete začít simulovat...

NEURON, GENESIS

- Chcete-li simulovat důkladně známý neuron (pro který jsou známy všechny důležité parametry), můžete použít [standartní simulátory](#)
- Nejlépe začít s už definovaným modelem v databázi a upravit si jej podle potřeby
- **NEURON**: www.neuron.yale.edu/neuron/
- **GENESIS**: <http://genesis-sim.org/>
- Pokud studujete nové mechanismy, nebo je nutné najít produktivní zjednodušení: obraťte se na početní neurovědce!