

# Zespołowy projekt studencki w ramach przedmiotu: Modelowanie komputerowe układu nerwowego

Paulina Jastrzębska  
Ewa Leszczuk-Czubkowska  
Karolina Sokołowska  
Mateusz Szwerbel  
Maciej Śliwowski

opiekun: dr hab. Piotr Suffczyński

## Analiza modelu sieci neuronów rzeczywistych

### Streszczenie

Celem projektu było zasymulowanie sieci komórek rzeczywistych w oparciu o artykuły naukowe i materiały z zajęć oraz przeanalizowanie powstawania oscylacji gamma (o częstotliwościach 40 - 80 Hz) w dwuwarstwowej sieci neuronów pobudzających i hamujących. Stworzono model, w którym zmiany wartości parametrów modelu powodują synchronizację komórek odpalających się w rytmie gamma lub brak synchronizacji.

### Opis metody

Do stworzenia modelu sieci neuronów rzeczywistych i wykonania symulacji wykorzystano środowisko *NEURON* i programowanie obiektowe w języku *hoc*. Kluczowymi elementami projektu są pliki, w których definiuje się komórki, sieć połączeń oraz wejście zewnętrzne na nią.

Zbudowano model z warstwami komórek pobudzających i hamujących w stosunku 4:1. W pierwszej warstwie znajdowało się 64 komórek piramidalnych, a w drugiej 16 interneuronów. Symulowane komórki składały się wyłącznie z somy (ciała komórki) i aksonu (wypustki odchodzącej od ciała komórki) i były połączone między sobą synapsami chemicznymi. W *NEURON*ie somy definiowane są jako walce, którym można nadać dowolne wymiary. W prezentowanym modelu wszystkie somy miały tę samą wysokość i średnicę - 30  $\mu\text{m}$ . Potencjał błonowy mierzony był w połowie wysokości ciała komórki.

*NEURON* posiada wbudowaną klasę *NetCon*, która odpowiada za komunikację między komórkami za pomocą zdarzeń punktowych. Ze względu na małą powierzchnię, za takie punkty uznaje się synapsy. Klasa *NetCon* opisuje połączenie synaptyczne między źródłem a komórką docelową, czyli między komórką presynaptyczną a postsynaptyczną. Gdy wartość zmiennej presynaptycznej przekroczy wartość progową w kierunku dodatnim

w czasie  $t$ , po czasie  $t + \text{opóźnienie}$  wywoływana zostaje procedura NET\_RECEIVE w neuronie postsynaptycznym i dostaje ona informację o wartości wagi połączenia. Istotne jest podanie źródła i komórki docelowej, natomiast wartości progów, opóźnień i wagi mogą pozostać domyślne, tzn. odpowiednio 10 mV, 1 ms i 0  $\mu$ S.

W oparciu o publikacje [1][3] znaleziono parametry przy których komórki z obu warstw sieci synchronizują się w rytmie gamma (ok. 80 Hz). Przyjęte wartości wag wewnętrznych połączeń PY-PY i IN-IN wynosiły 0. Wyznaczono je metodą eksperymentalną na podstawie artykułu M. Bazhenova [1]. Sprawdzano wartości 0, 0.0001 oraz 0.00001, jednak nie zaobserwowano różnic w wynikach pomiędzy poszczególnymi wagami. Wagi dla połączeń PY-IN oraz IN-PY odczytano z wykresu zamieszczonego w wyżej wymienionym artykule. Testowano różne wartości wag z zakresu 0.0022 - 0.004 dla połączeń PY-IN oraz 0.0001 - 0.0005 dla połączeń IN-PY. Największą synchronizację z częstotliwością gamma uzyskano po ustawieniu wag 0.003 dla PY-IN oraz 0.0005 dla IN-PY.

## Opis własności komórek

Komórki nerwowe mają ustalony potencjał spoczynkowy, czyli różnicę potencjału w poprzek błony komórkowej, wynoszący około -65 mV. Różnica ta wynika ze stężeń jonów występujących po obu stronach błony. Wzrost potencjału na błonie może prowadzić do depolaryzacji błony komórkowej (po przekroczeniu wartości progowej, około -55 mV) i powstania potencjału czynnościowego, który będzie się propagował wzdłuż błony.

Przekazanie impulsów między komórkami odbywa się poprzez synapsy. Każda z nich posiada część presynaptyczną i postsynaptyczną. Wyróżnia się synapsy elektryczne i chemiczne. W synapsach chemicznych wykorzystywane są neuroprzekaźniki, które po uwolnieniu z części presynaptycznej, łączą się z receptorem w komórce postsynaptycznej, powodując zmianę potencjału na błonie.

Aktywacja receptora GABAA utrudnia powstawanie potencjałów czynnościowych. W wyniku pojawienia się tej substancji, do komórki napływa więcej jonów chlorkowych i następuje hiperpolaryzacja błony.

Aktywacja receptora AMPA powoduje pobudzenie komórki poprzez napływ kationów do jej wnętrza. Jest to działanie szybkie, ale krótkotrwałe.

Wszystkie komórki piramidalne, które symulowano wyposażone są w prądy Hodgkina–Huxleya (hh) oraz łączą je synapsy chemiczne.

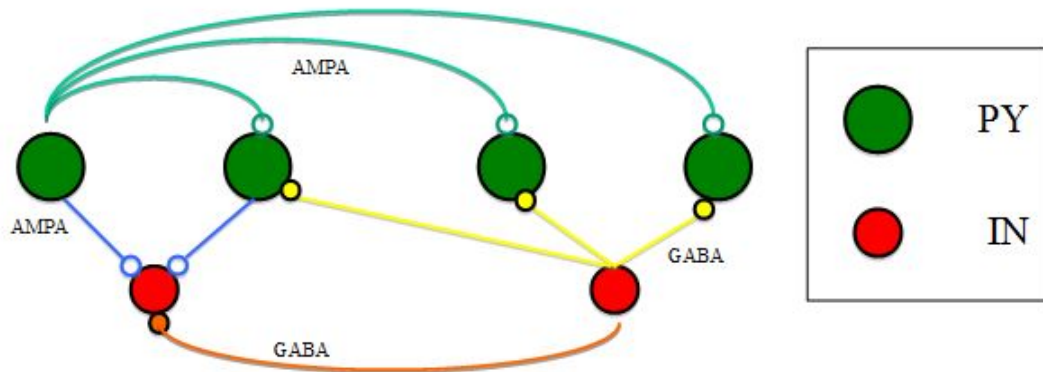
## Opis własności połączeń i działania modelu

Z wykorzystaniem klasy NetCon stworzone zostały połączenia między komórkami sieci. Klasa NetCon śledzi potencjał błonowy na somie (komórce źródłowej) i po przekroczeniu progu przyjmuje, że potencjał czynnościowy został odpalony. Informacja przekazywana jest do następnego neuronu.

Pomiędzy komórkami w obu warstwach występowały 2 znaczące typy połączeń:

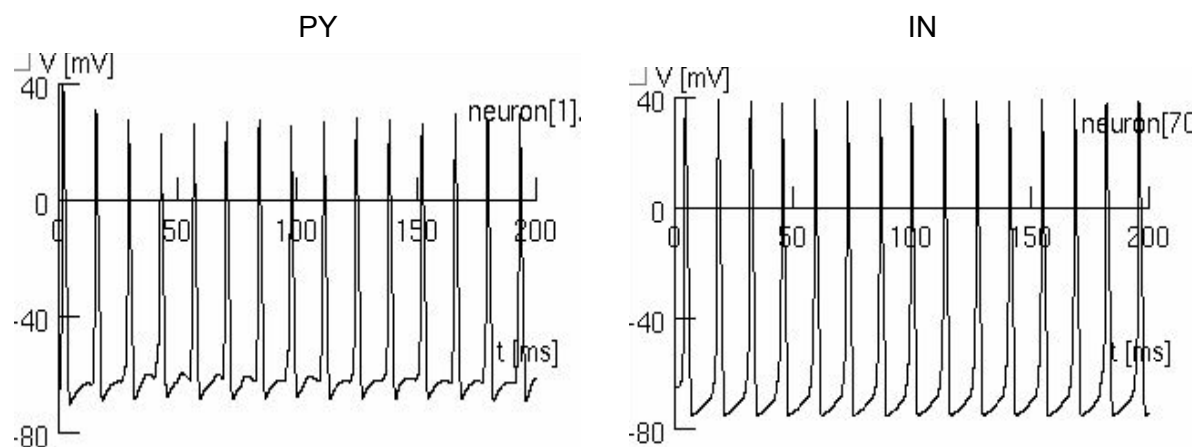
- PY - IN: komórki pobudzały komórki hamujące
- IN - PY: komórki hamowały komórki piramidalne.

Każda komórka PY była pobudzona z zewnątrz całkowicie losowo.



Rysunek 1. Schemat połączeń komórek w modelu [4].

Dla sprawdzenia, czy zasymulowane komórki piramidalne przypominają zachowanie neuronu, narysowano przebieg potencjału jednej z komórek z warstwy pobudzającej i jednej z komórek hamujących - Rysunek 2. Ocena wizualna pozwala na stwierdzenie, że zasymulowane przez nas komórki działają poprawnie i generują potencjały czynnościowe. Przebiegi potencjału różnią się między sobą fazą hiperpolaryzacji, co spowodowane jest różnym rodzajem wejść jakie otrzymują komórki. W przypadku komórki IN, kształt przebiegu potencjału jest typowy, natomiast różnica w kształcie potencjału komórki pobudzającej prawdopodobnie jest skutkiem występowania szumu na wejściu komórek.

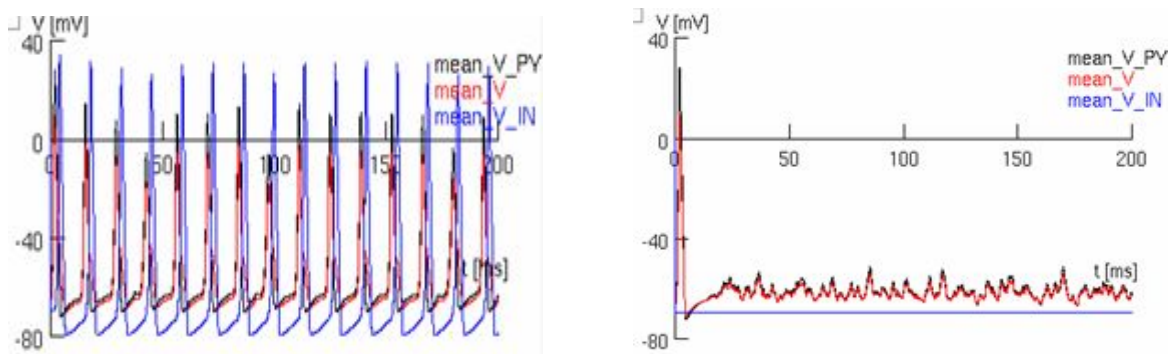


Rysunek 2. Przebieg potencjału dla komórki piramidalnej (z lewej) i interneuronu (z prawej).

## Wyniki

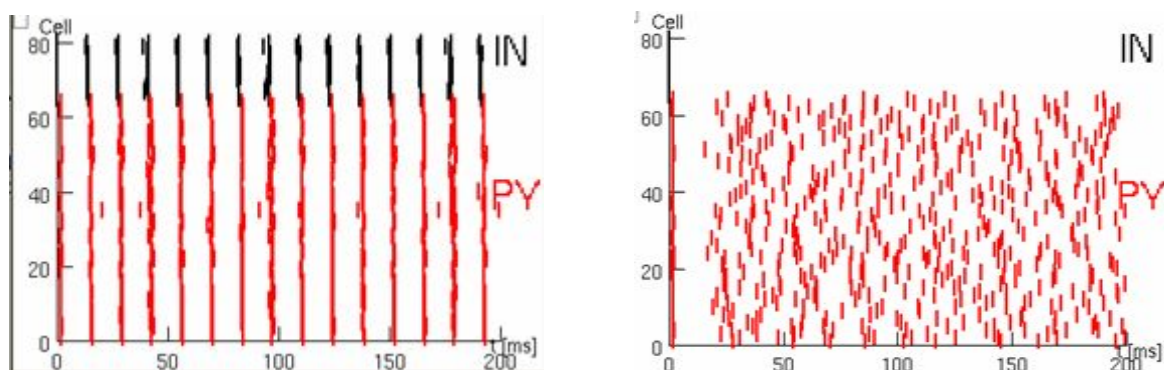
Otrzymane wyniki przedstawiono na rysunkach poniżej. Na Rysunkach 3 - 5 po lewej stronie zostały zamieszczone wykresy przedstawiające wyniki symulacji z wagą połączeń PY-IN równą 0.003 oraz 0.0005 dla połączeń IN-PY. Natomiast wykresy po prawej stronie są wynikami symulacji z wagami połączeń odpowiednio 0 i 0.0005 dla połączeń PY-IN i IN-PY. Porównanie miało na celu obserwację, że przy wyłączeniu pobudzania komórek hamujących oscylacja zanika.

Rysunek 3 pokazuje przebieg średniego potencjału dla komórek hamujących (`mean_V_IN`), pobudzających (`mean_V_PY`) oraz średni potencjał komórek hamujących i pobudzających łącznie (`mean_V`), co w bardzo uproszczony sposób przybliża local field potential (LFP). Oscylacje pojawiają się tylko w przypadku, gdy komórki hamujące są pobudzane, co można zaobserwować na rysunku po lewej stronie. Świadczą one o synchronizacji komórek. Na wykresie z prawej strony przebieg potencjału komórek piramidalnych jest dosyć płaski, komórki interneuronów nie są aktywne. Nie można dostrzec wyraźnych oscylacji, co oznacza, że komórki działają w sposób niesynchronizowany.



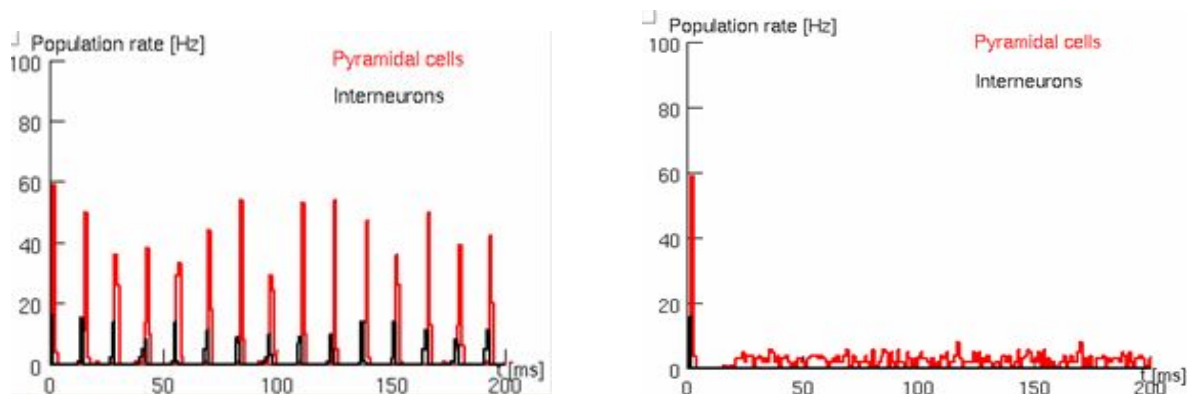
Rysunek 3. Przebieg średniego potencjału: komórek hamujących (`mean_V_IN`), pobudzających (`mean_V_PY`), hamujących i pobudzających łącznie (`mean_V`). Po lewej stronie aktywne połączenia PY-IN i IN-PY, z prawej strony działają tylko połączenia IN-PY.

Rysunek 4. przedstawia rasterploty populacji obu typów komórek. Czerwonym kolorem oznaczono komórki piramidalne, a czarnym interneurony. Na wykresie po lewej stronie model ma połączenia PY-IN i IN-PY. Widać, że obie populacje idealnie się synchronizują w paśmie gamma, ok. 80 Hz. Po prawej stronie znajduje się rasterplot po wyzerowaniu wagi połączeń PY-IN. Można w tym wypadku zaobserwować, że bez aktywnych połączeń jedynie komórki PY odpalają i to w sposób losowy, nie można wyodrębnić konkretnego rytmu.



Rysunek 4. Rasterploty komórek PY i IN. Po lewej aktywne połączenia PY-IN i IN-PY. Po prawej wyłączone połączenia PY-IN.

Ostatni rysunek (Rys. 5) przedstawia chwilową częstość odpalania komórek. Na osi x znajduje się czas od 0 do końca symulacji, z krokiem co 1 ms. Obserwacje są podobne jak przy rasterplocie. W przypadku aktywnych połączeń PY-IN i IN-PY obie populacje komórek odpalają mniej więcej w tym samym czasie z częstotliwością odpowiadającą rytmowi gamma. Zauważalne są oscylacje, które również świadczą o synchronizacji komórek. Jeśli zablokuje się połączenie PY-IN komórki odpalają dużo częściej, w losowych momentach - chwilowa częstość odpalania modelu ma zauważalnie niższą amplitudę w porównaniu do wykresu dla modelu z działającymi połączeniami PY-IN.



Rysunek 5. Chwilowe częstości odpaleń w funkcji czasu. Po lewej aktywne połączenia PY-IN i IN-PY. Po prawej wyłączone połączenia PY-IN.

## Podsumowanie i wnioski

Stworzono model sieci komórek rzeczywistych z warstwami komórek pobudzających i hamujących w stosunku 4:1. Komórki PY miały za zadanie pobudzać komórki hamujące, natomiast IN hamować komórki PY. Zgodnie z Rysunkiem 1, w sieci mogą jeszcze występować połączenia pobudzające PY-PY i hamujące IN-IN. Dla uproszczenia jednak w symulacji wagi tych połączeń miały wartości zerowe, w związku z czym nie występowało wzajemne pobudzanie i hamowanie pomiędzy tym samym typem komórek. Połączenia zasymulowano z użyciem klasy NetCon. W oparciu o publikacje [1][3] udało się dobrać parametry modelu, przy których komórki PY i IN synchronizują się. Potwierdza to wykres rasterplot (Rys. 4), a także przebieg średniego potencjału (Rys. 3) i częstość odpaleń komórek (Rys. 5). Na powyższych wykresach widoczna jest oscylacja świadcząca o synchronizacji komórek pobudzających i hamujących. Jeżeli komórki PY nie pobudzają interneuronów nie zachodzi synchronizacja. Komórki PY odpalają w losowych momentach bez wyraźnego rytmu, a IN nie wykazują żadnej aktywności.

Na podstawie wykonanych symulacji potwierdzono hipotezę, że mechanizm generacji oscylacji gamma polega na wzajemnym oddziaływaniu sieci komórek PY i IN.

## Literatura

- [1] M. Bazhenov, N. F. Rulkov and I. Timofeev *Effect of Synaptic Connectivity on Long-Range Synchronization of Fast Cortical Oscillations* J.Neurophysiol 100:1562-1575, 2008
- [2] N. T. Carnevale, M. L. Hines *The Neuron Book*, chapter 10
- [3] N. F. Rulkov, M. Bazhenov, *Oscillations and Synchrony in Large-scale Cortical Network Models*, J Biol Phys (2008) 34:279–299
- [4] P. Suffczyński, Prezentacje i skrypty do zajęć Modelowanie komputerowe układu nerwowego <http://www.fuw.edu.pl/~suffa/Modelowanie>