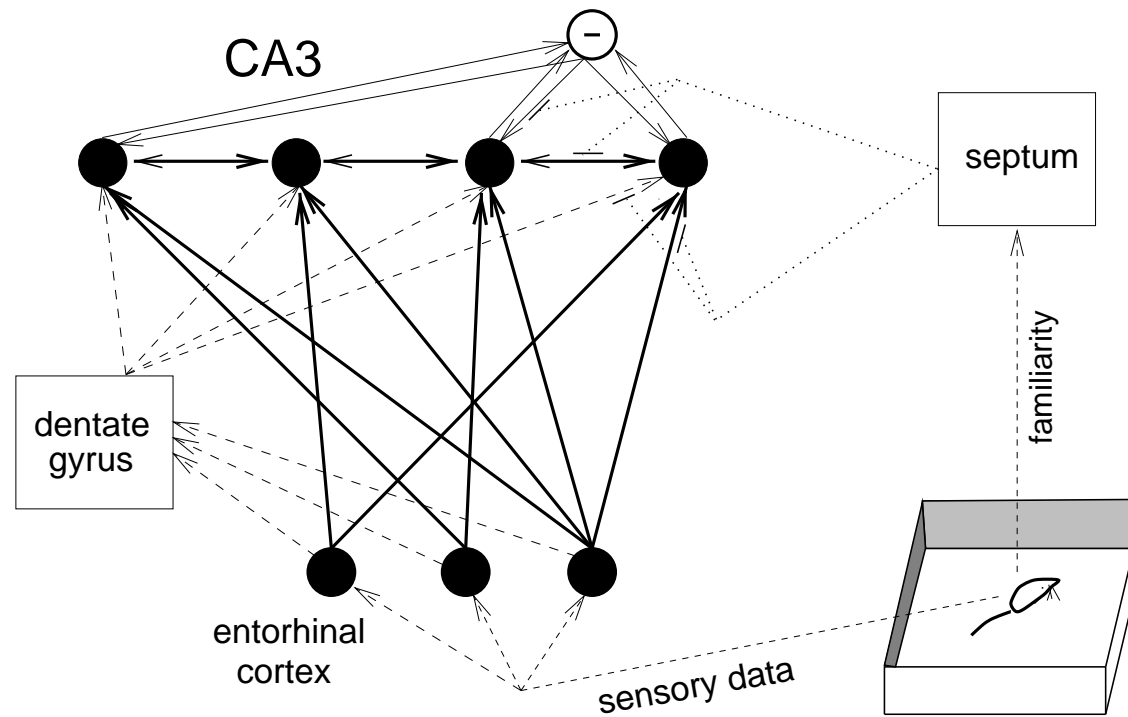


Agy a gépben – gép az agyban:

Az agykéreg működésének számítógépes modellezése



Káli Szabolcs (MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet)

kali@koki.hu

Mikorra értjük meg az agy működését?

Évtizedek óta nagyon sokan, sokféle eszközzel vizsgálják az idegrendszert, mégsem igazán értjük, hogyan működik.

Miért van ez így?

Néhány ok, amiért a probléma nagyon nehéz:

- igen nagyszámú heterogén elem, többdimenziós, nemlineáris belső dinamikával
- sokféle, bonyolult szerveződésű, állapotfüggő, késleltetett kölcsönhatás
- számos különböző, de egymással átfedő időskála
- evolúciósan kialakult, az egyedfejlődés során a környezettel kölcsönhatásban formálódó, feladatspecifikus megoldások

Teljesen reménytelen a feladat?

Amellett fogok érvelni, hogy nem az...

Tisztán „bottom-up” megközelítés

Minden részletet pontosan modellezve feltehetően helyes eredményt kapnánk, de

- reménytelen megmérni az összes paramétert
- lehetetlen pontosan tudni a kezdeti állapotot
- kaotikus viselkedés is elképzelhető

- egy ilyen modell korlátozottan lenne hasznos:
 - in silico kísérletezésre használható

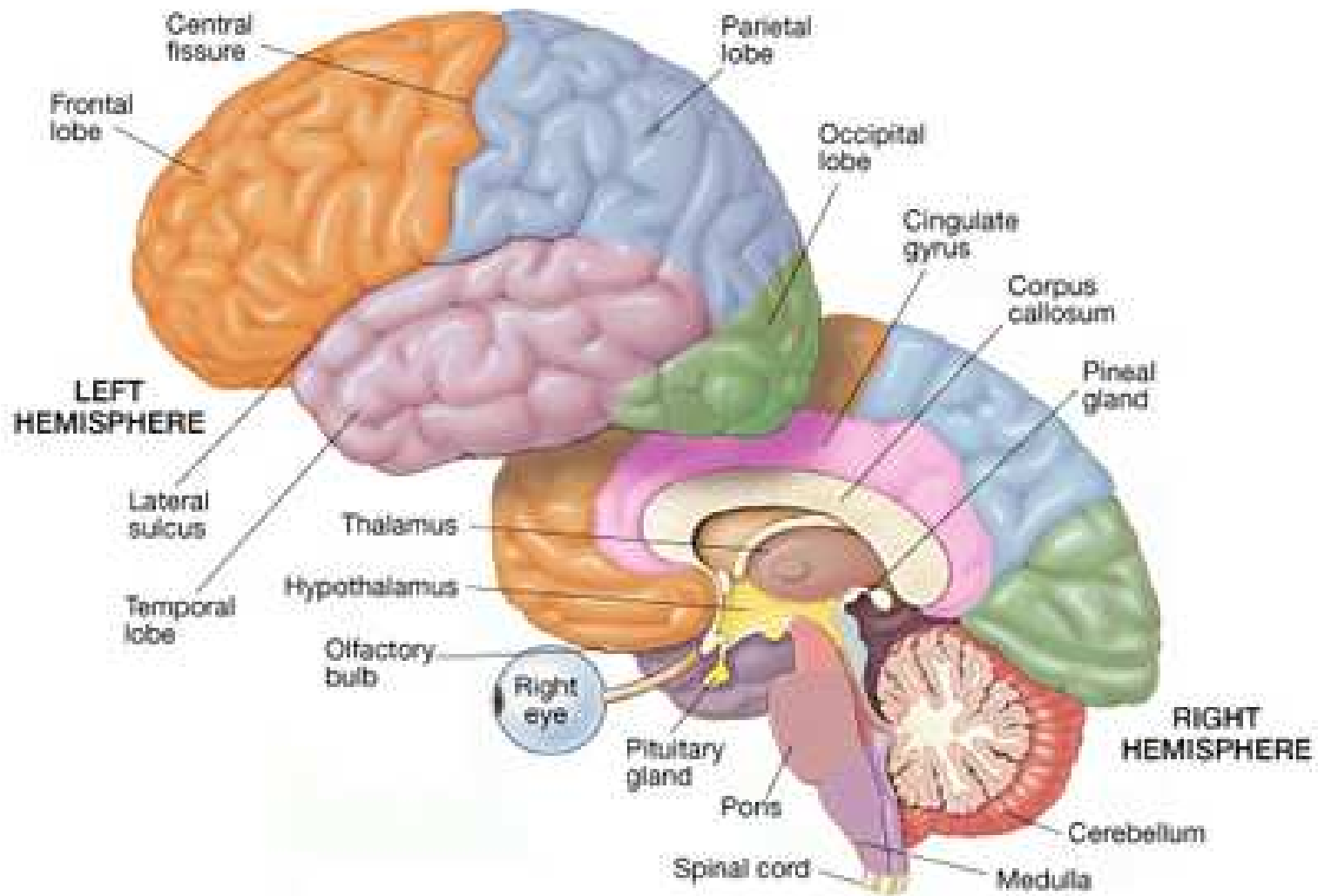
- vezetne-e valódi megértéshez?
 - ez függ a „megértés” definíciójától...

Egy ilyen jellegű megközelítés: Human Brain Project...

Az Emberi Agy Projekt (Human Brain Project)

- a két EU FET Flagship („Zászlóshajó”) projekt egyike
- 2013-2023 között, > 1 milliárd euró költségvetéssel
- > 100 résztvevő partner (Magyarországról MTA KOKI)
- az aggyal kapcsolatos (alapkutatási és klinikai) adatok összegyűjtése, rendszerezése és elemzése
- realiztikus (egér és emberi) agymodellek létrehozása és szimulációja
- interaktív (exaflop, exabyte) szuperszámítástechnika
- új neuromorf rendszerek, robotika
- a világ kutatói számára nyitott informatikai platformok
- hasznos lehet, de szükség van más megközelítésre is!

Sok elem: régiók, idegsejtek, szinapszisok

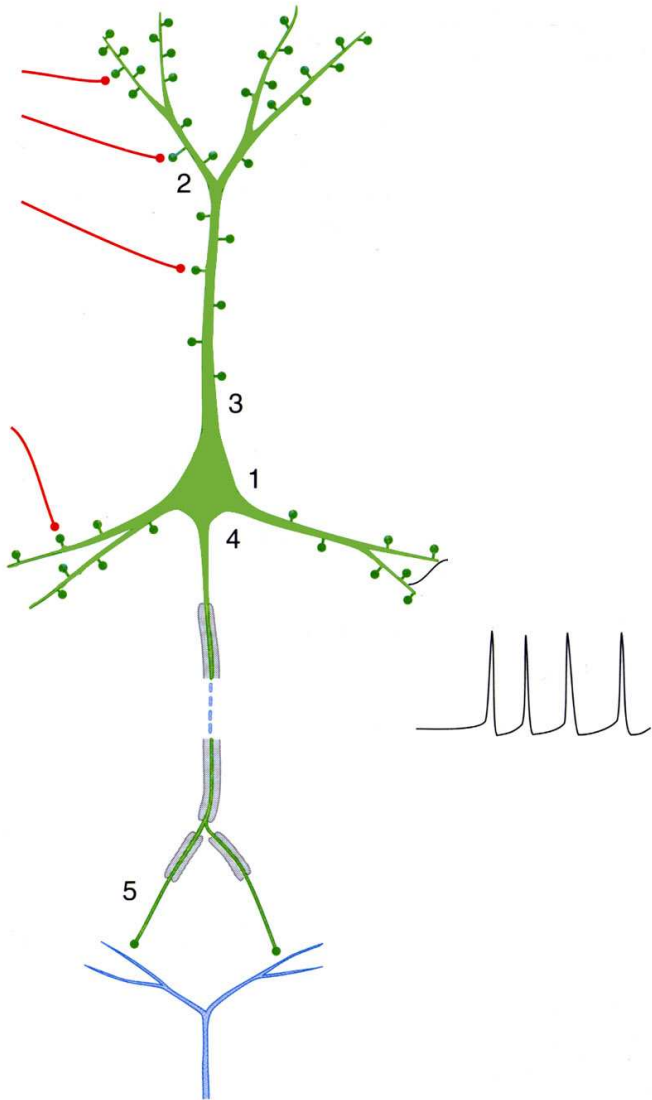


Az emberi agyban $\sim 10^{11}$ idegsejt, $\sim 10^{14}$ szinapszis van.

Sok elem: Gyakran használt egyszerűsítések:

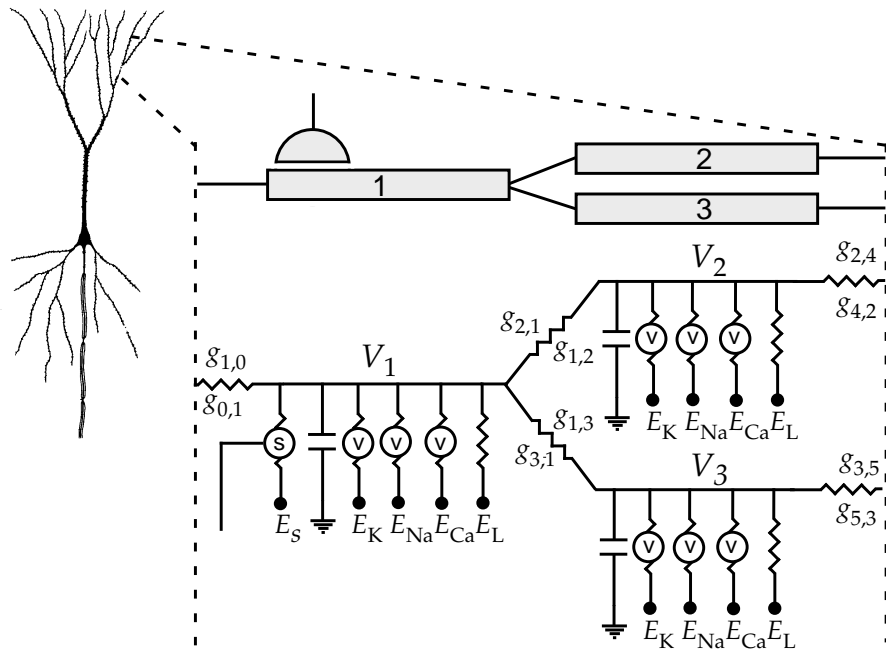
- lehet egyszerűbb élőlények (pl. *C. elegans*) idegrendszerét vizsgálni
 - 302 idegsejtje, ~ 6400 kémiai és ~ 900 elektromos szinapszisa van
- lehet egyetlen vagy néhány kölcsönható agyterületet, ill. in vitro agyszeletet vizsgálni
 - egy agyterületen, agyszeletben $\sim 10^4 - 10^9$ idegsejt, $\sim 10^7 - 10^{12}$ szinapszis van
- modellben: lehet idegsejt-populációk átlagos aktivitását tekinteni változóknak

Összetett elemek: idegsejtek és szinapszisok



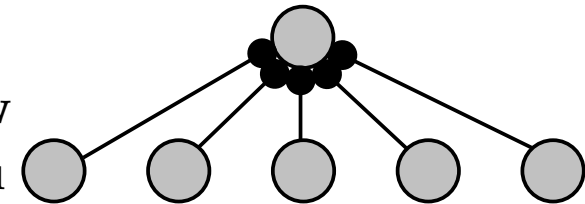
- elektromos és kémiai jelek
- az egyes sejteken belül összetett, nemlineáris feldolgozás
 - dendritikus akciós potenciálok
- szinaptikus ingerületátvitel:
 - serkentő, gátló, moduláló
 - állapotfüggő, késleltetett, több időskálán plasztikus

Összetett elemek: gyakori egyszerűsítések

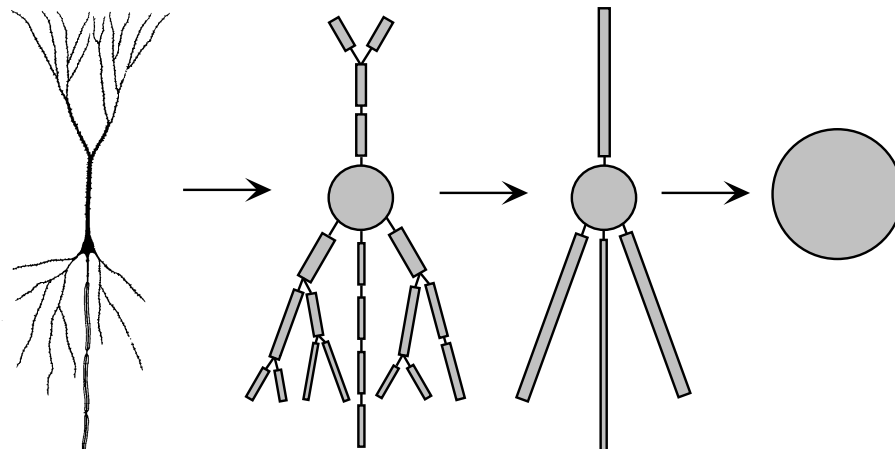


- morfológiailag és biofizikailag részletes, sokrekeszes sejtmodellek → egyszerűsített, tüzelő vagy ráta-alapú sejtmodellek

output v
weights w
input u

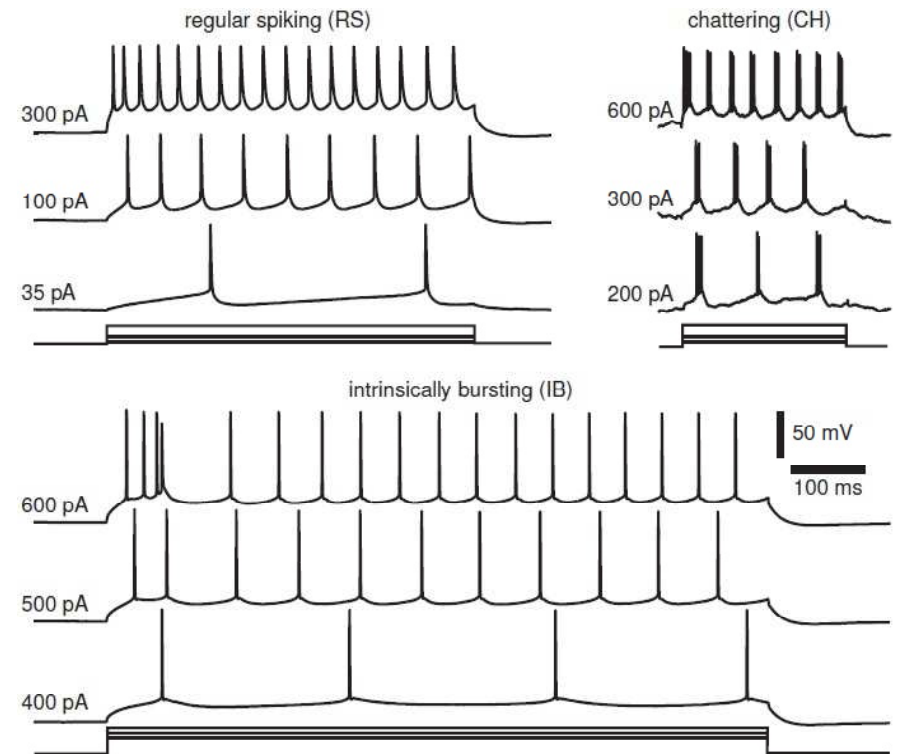
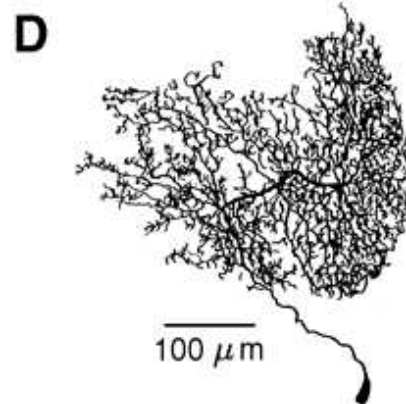
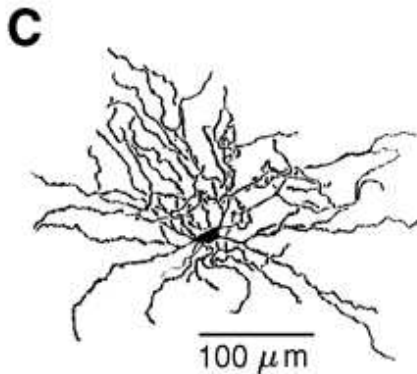
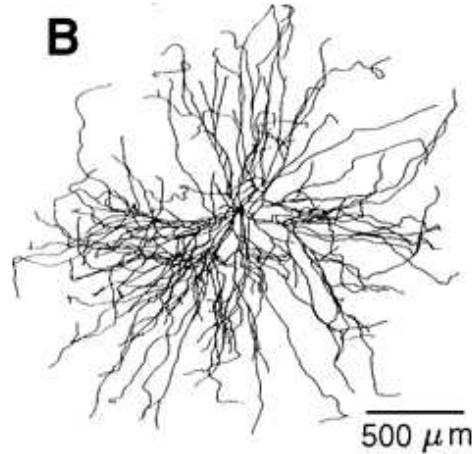
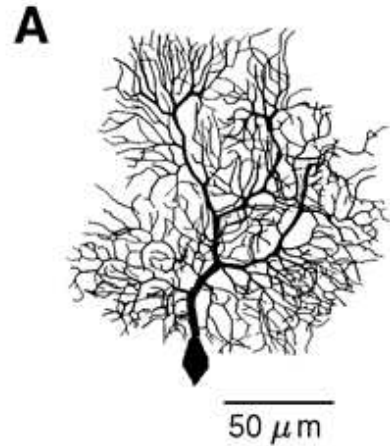


$$v = F(w \cdot u)$$



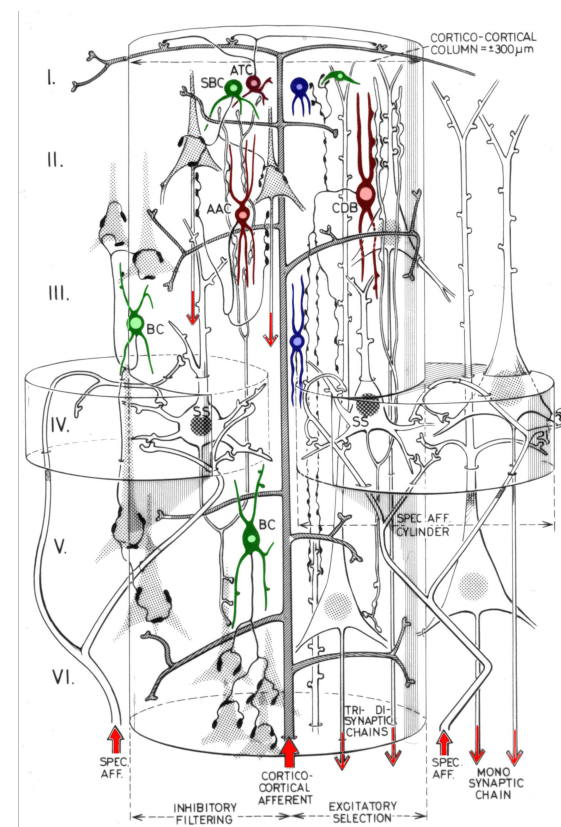
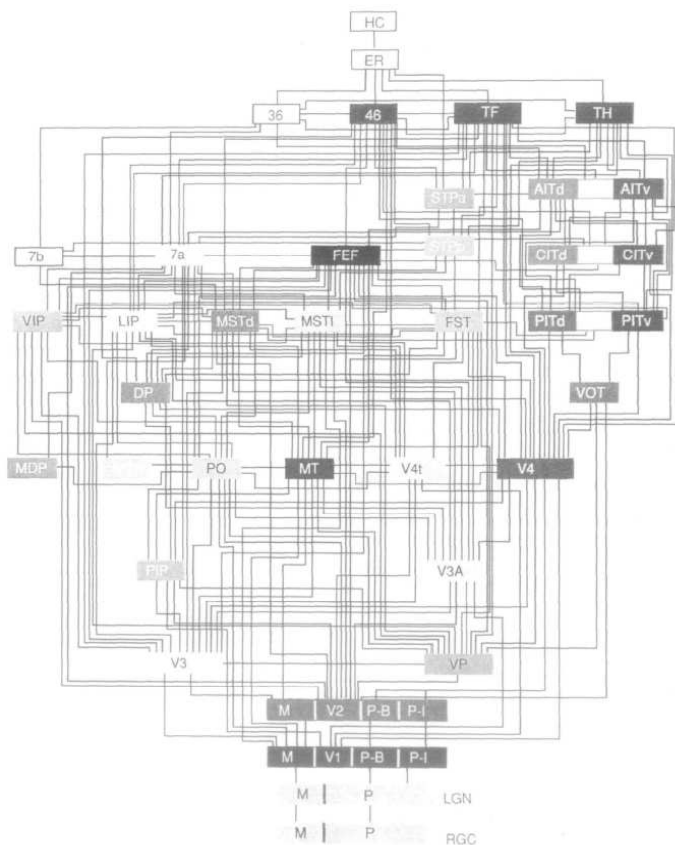
- a szinapszisok is információfeldolgozó egységek, saját állapotváltozókkal – ezt gyakran elhanyagoljuk

Heterogén elemek



Sejt-típusok, egy típuson belül is variabilitás (funkcionális szinten is!).
Gyakran használt egyszerűsítések: néhány sejtípus, legfeljebb pár véletlen paraméter.

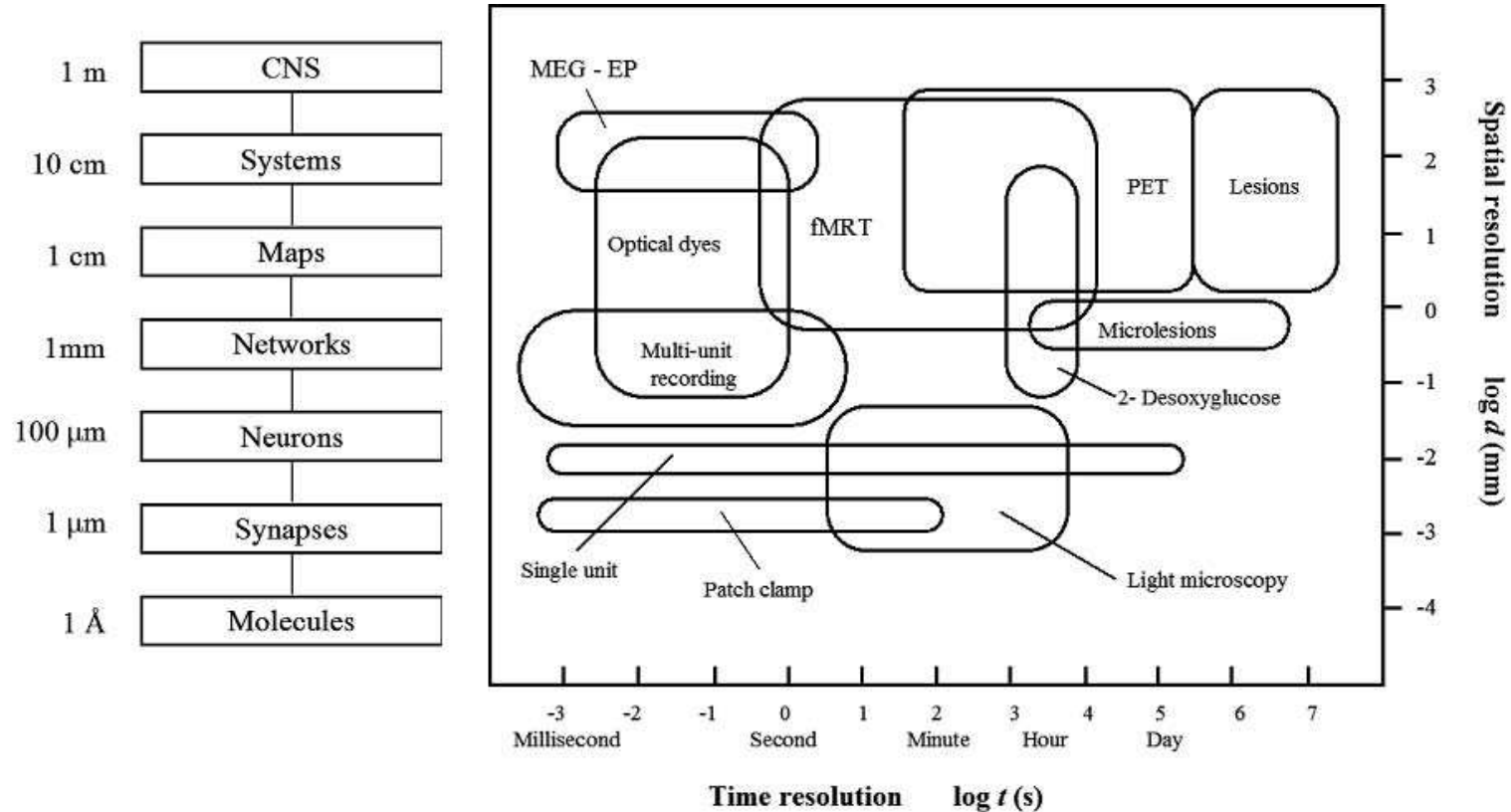
Összetett kapcsolatrendszer



Nem szabályos, de nem is véletlenszerű, több méretskála.

Gyakran használt egyszerűsítések: homogén / véletlenszerű / fix struktúrájú / tanult (a hálózati dinamika és aktivitás-függő tanulási szabályok alkalmazásával kiszámítható / szimulálható) anatómiai és funkcionális kapcsolatok.

Szerveződési szintek és vizsgálati módszerek

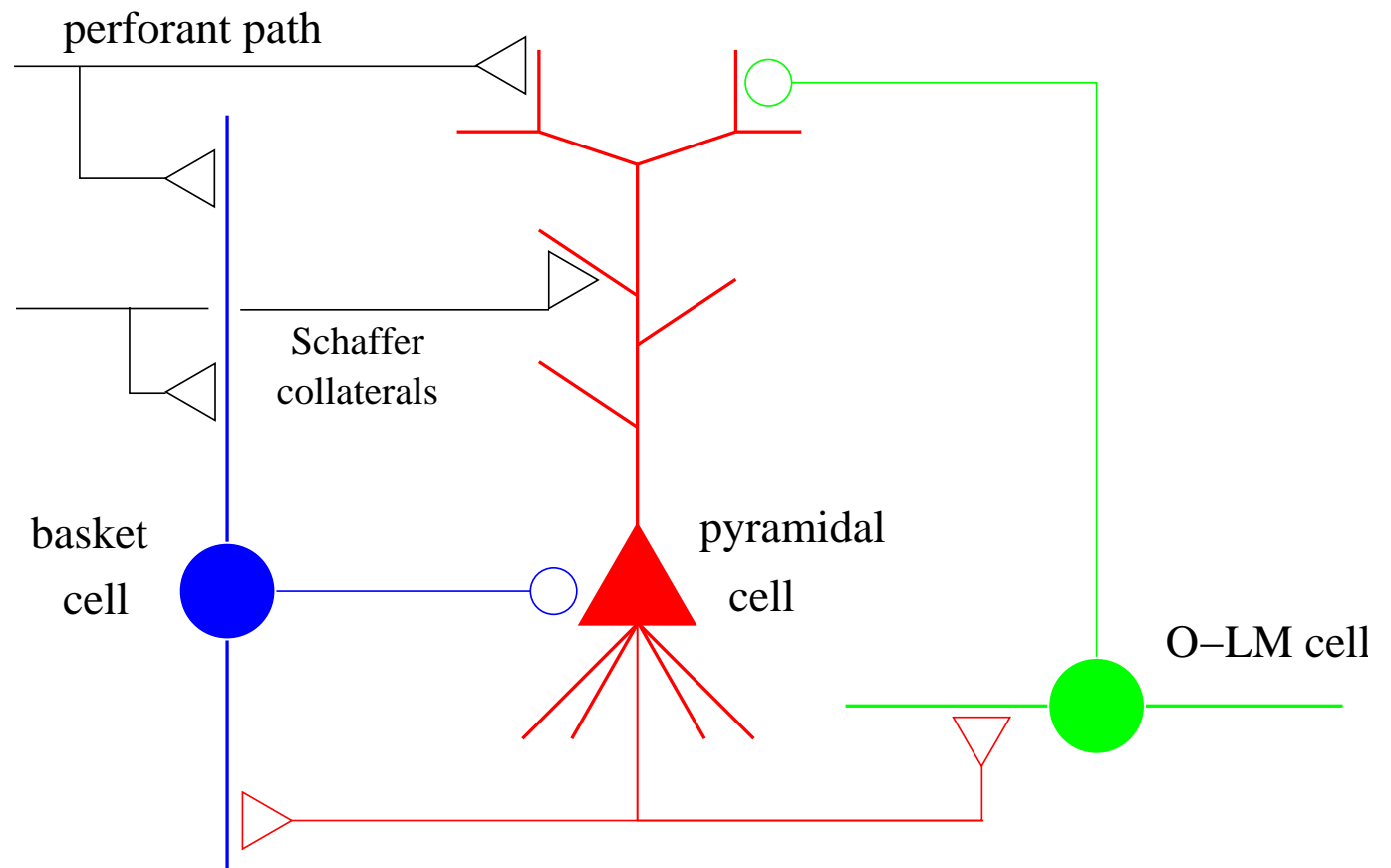


Az elméletek is csak egy (vagy néhány) szintet fognak át, ezért össze kell őket kapcsolni: „bottom-up” és „top-down” stratégiák

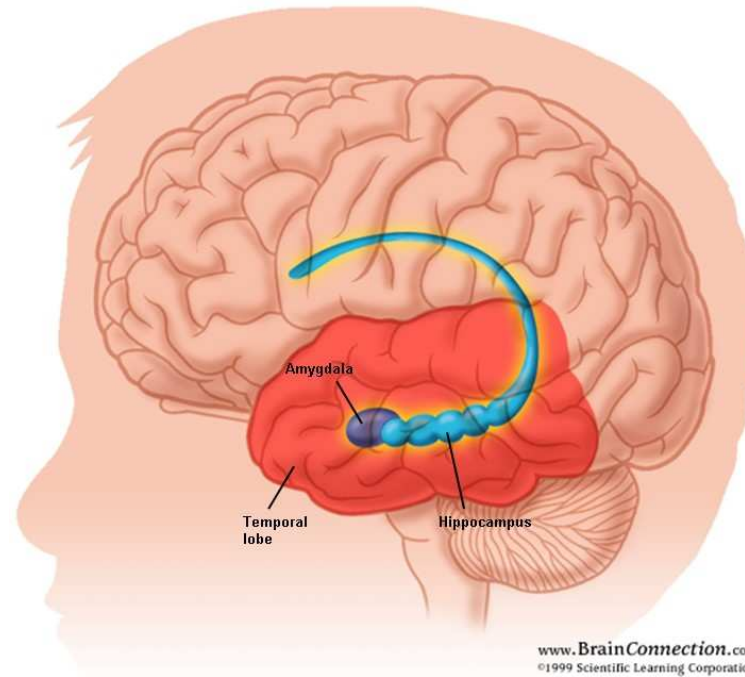
Az agykéreg többszintű funkcionális modellezése

Alapkérdések: Milyen számítást végez ez az agykérgi terület? Mik ennek a sejt- és hálózati szintű mechanizmusai?

Egy „egyszerű”
példa:
a hippokampusz
CA1 régiója



Agykérgi modellrendszerünk: a hippocampus

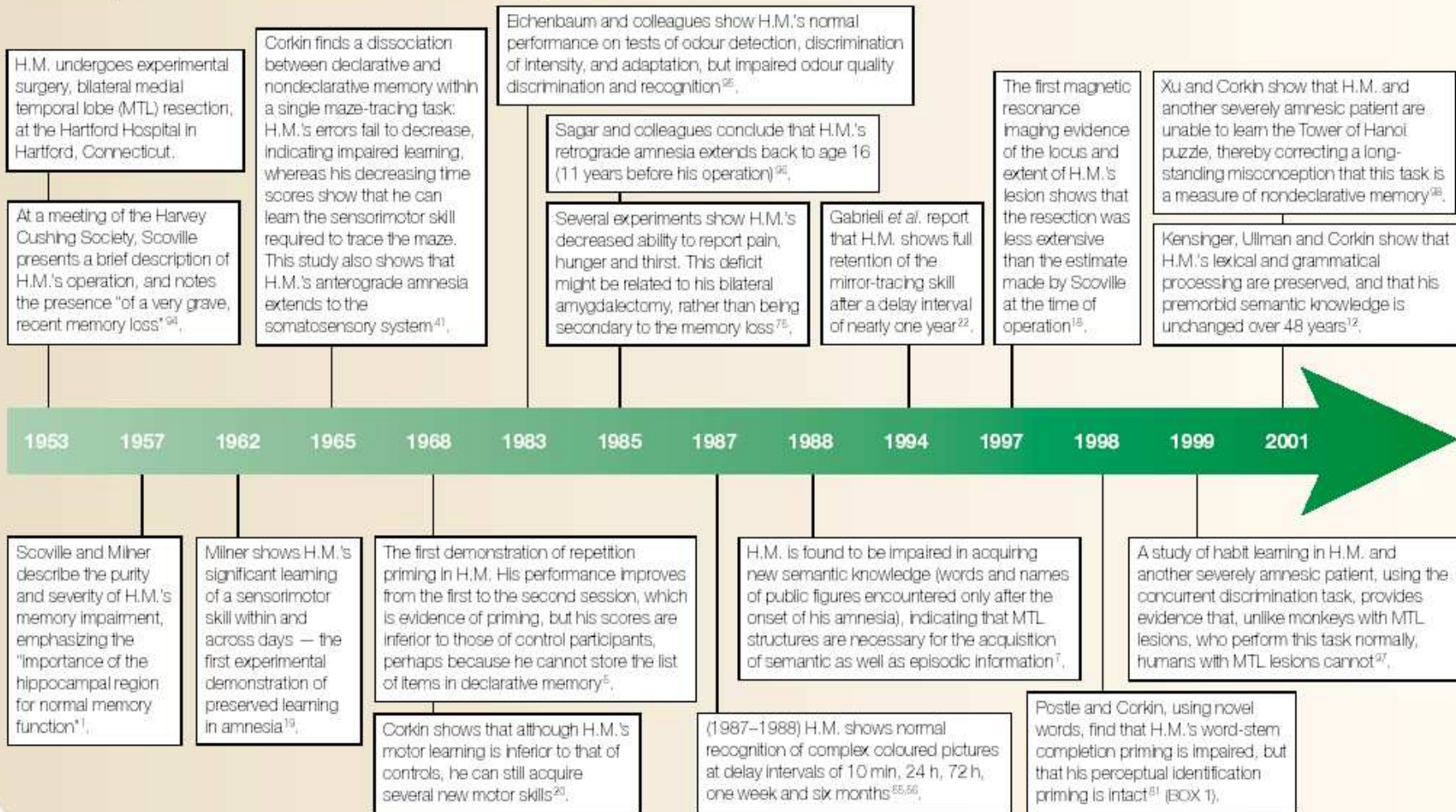


Funkciói:

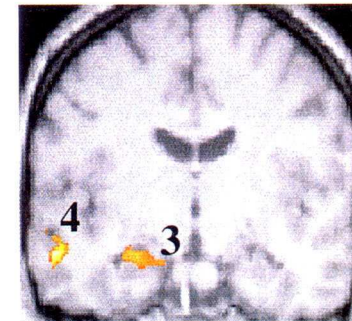
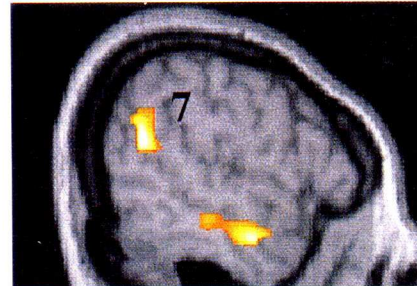
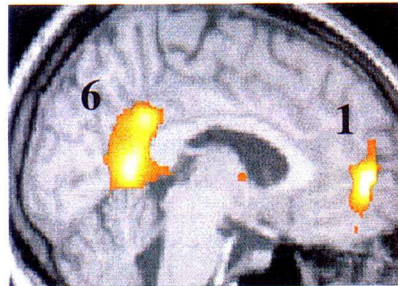
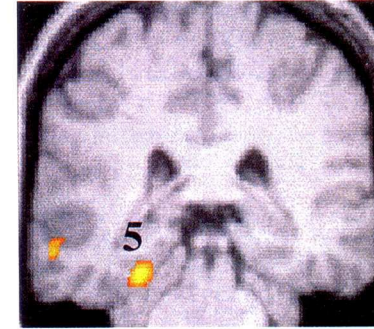
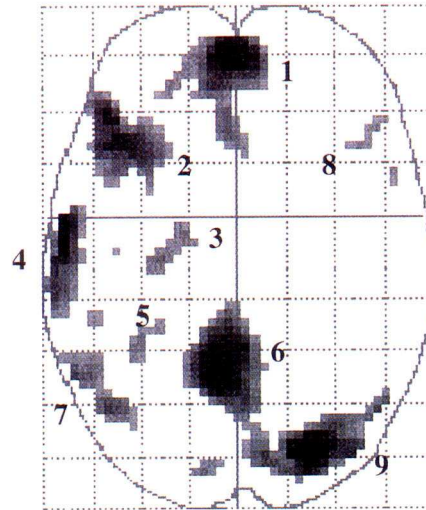
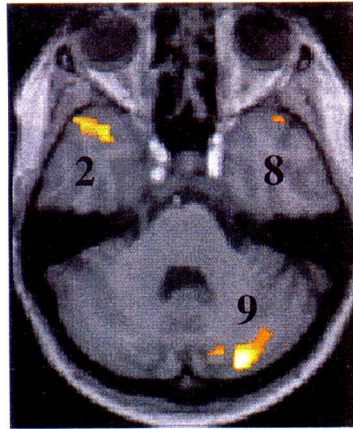
- Hosszútávú deklaratív memória
- Térreprezentáció és térbeli tájékozódás
- Összetett (konjunktív) reprezentációk létrehozása

A hippocampus szerepe a memóriában: léziók

Timeline | Scientific landmarks in the study of H.M.



A hippocampus szerepe a memóriában: képalkotás



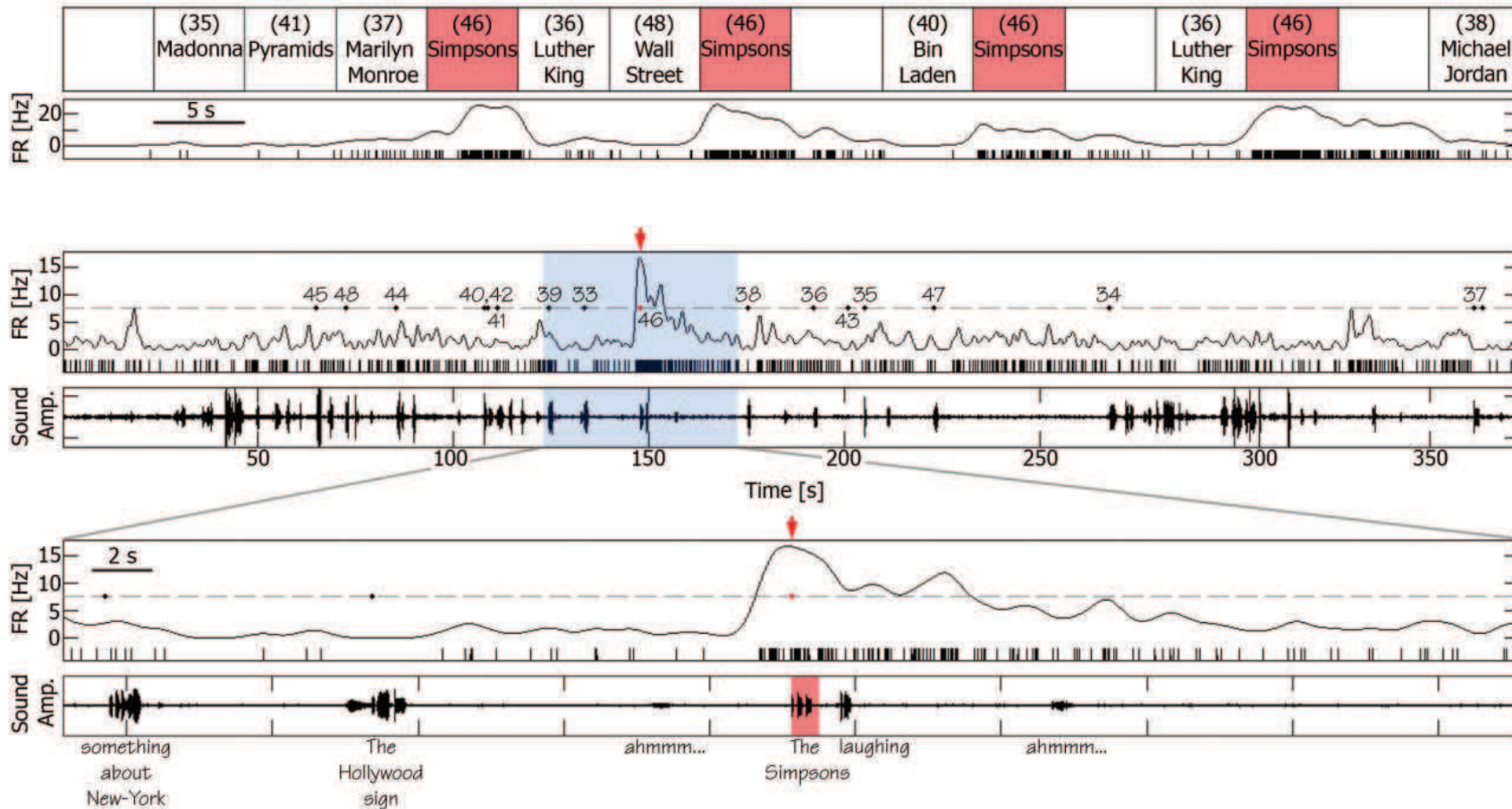
1, medial frontal cortex; 2, left temporal pole; 3, left hippocampus; 4, left anterolateral middle temporal gyrus; 5, left parahippocampal cortex; 6, posterior cingulate/retrosplenial cortex; 7, left temporoparietal junction; 8, right temporal pole; and 9, right posterior cerebellum

A hippocampus szerepe a memóriában: sejtaktivitás



A hippocampus idegsejtjei szelektíven aktiválódnak különböző témájú videoklipek hatására.

A hippocampus szerepe a memóriában: sejtaktivitás (2)



A hippocampus idegsejtjei újraaktiválódnak emlékezés során.

A hippocampus szerepe a memóriában: elméletek

A komplementer memóriarendszerek elmélete szerint

- a neokortex (az agykéreg nagy része) feladata a külvilág általános belső reprezentációjának kialakítása
- a neokortex általában csak lassú, fokozatos tanulásra képes
- a hippocampus felelős tetszőleges ingerkombinációk gyors tárolásáért

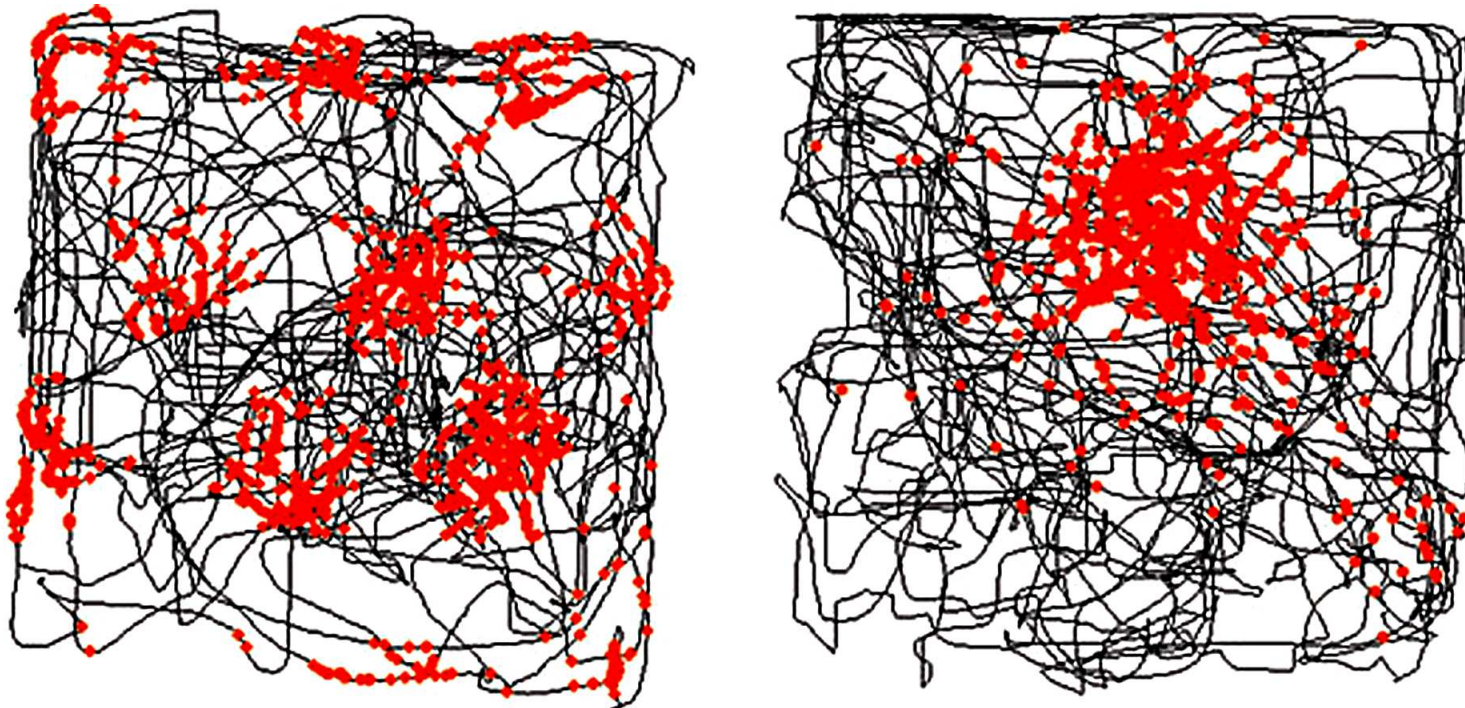
A memória-konzolidációs hipotézis szerint

- a hippocampus csak átmenetileg tárolja az információt
- a memórianyomok idővel „átkerülnek” a neokortexbe, és
- ennek mechanizmusa a hippocampális memórianyomok „off-line” reaktivációja lehet

A hippocampus szerepe a tájékozódásban: sejtaktivitás

Az agykéregben legalább részben rátakódolás van - receptív mezők, populációs kód.

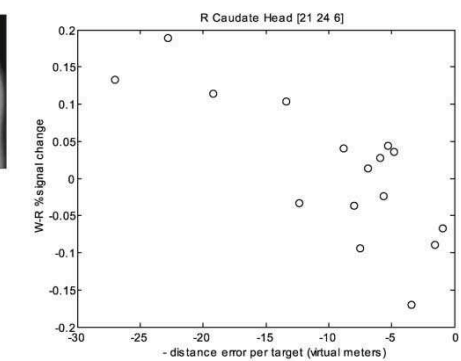
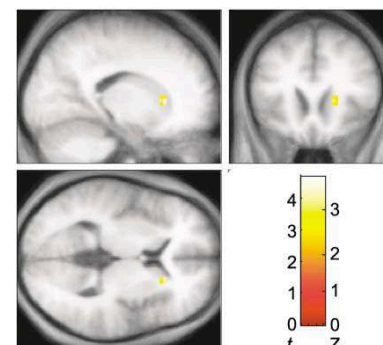
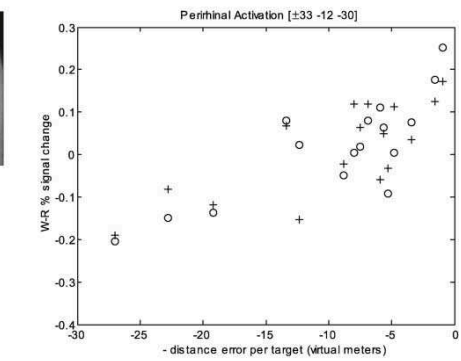
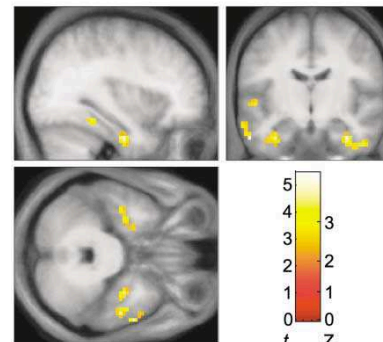
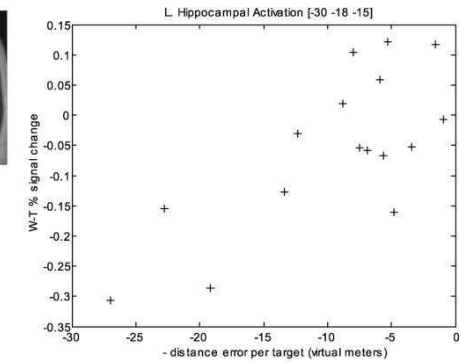
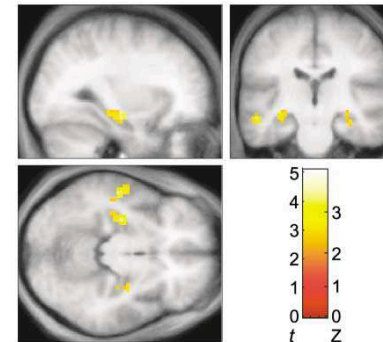
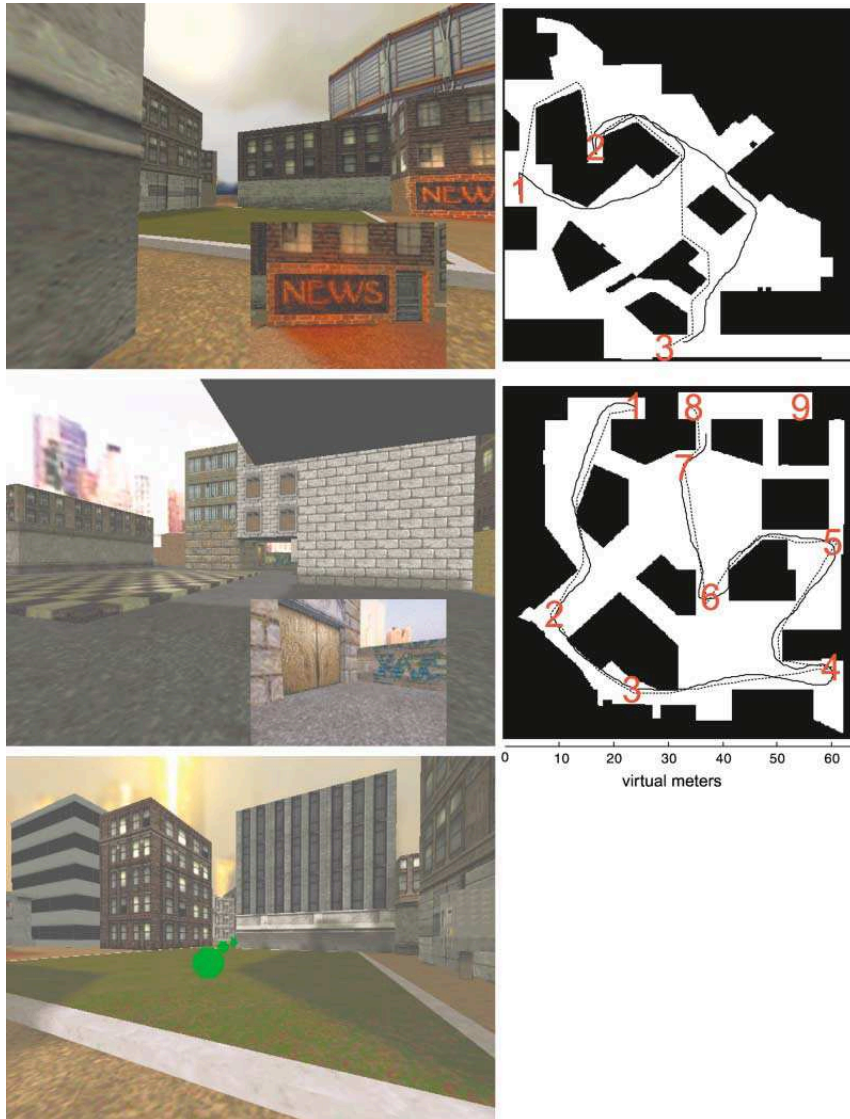
A hippocampusban helysejtek, a bemenetét adó entorhinális kéregben rácsejtek találhatóak (Nobel-díj, 2014).



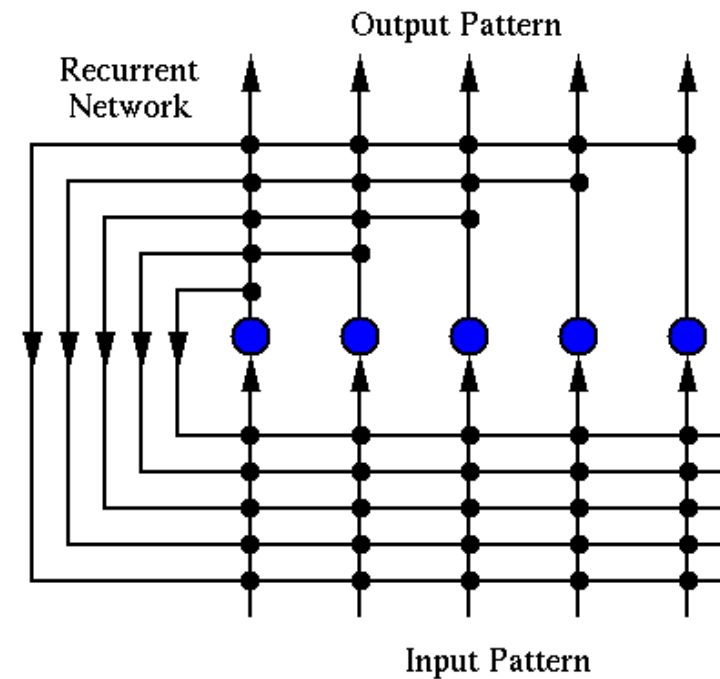
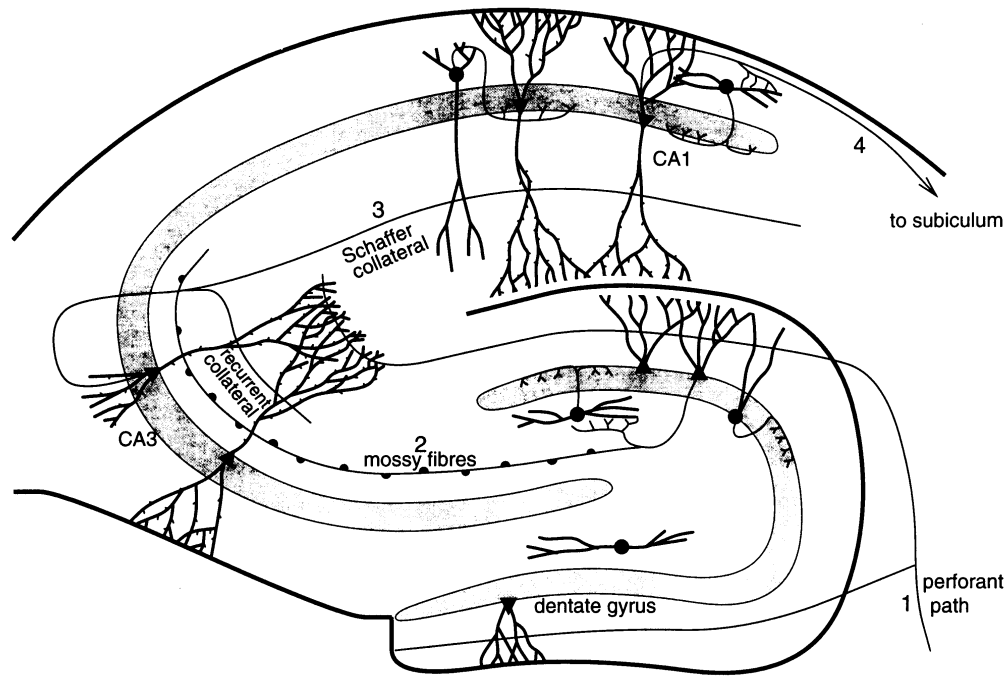
A hippocampus szerepe a tájékozódásban: léziók

- Hippokampusz-sérült amnéziás betegekben a térmemória és az új környezetben való tájékozódás is sérül
- A hippocampusz kiirtása patkányokban súlyos deficithez vezet számos térbeli feladatban (pl. referencia-memória a Morris-féle vizes labirintusban vagy a 8-karú radiális labirintusban)

A hippocampus szerepe a tájékozódásban: képkalkotás



Hogyan tárolja az emléknymokat a hippokampusz?



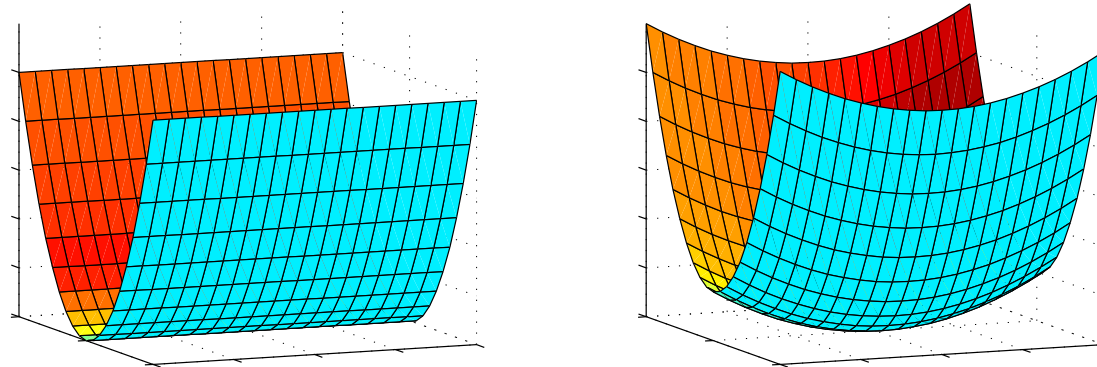
A hippocampusz CA3 régiójában a rekurrens hálózat autoasszociatív memóriaként (pl. Hopfield hálózat; fixpont attraktorok) és/vagy szekvencia-tanuló és -generáló hálózatként működhet.

A hippokampális helysejtek modellezése

Helysejtek: az állat térbeli helyzetének populációs kódja

Hogyan jön létre ez a reprezentáció?

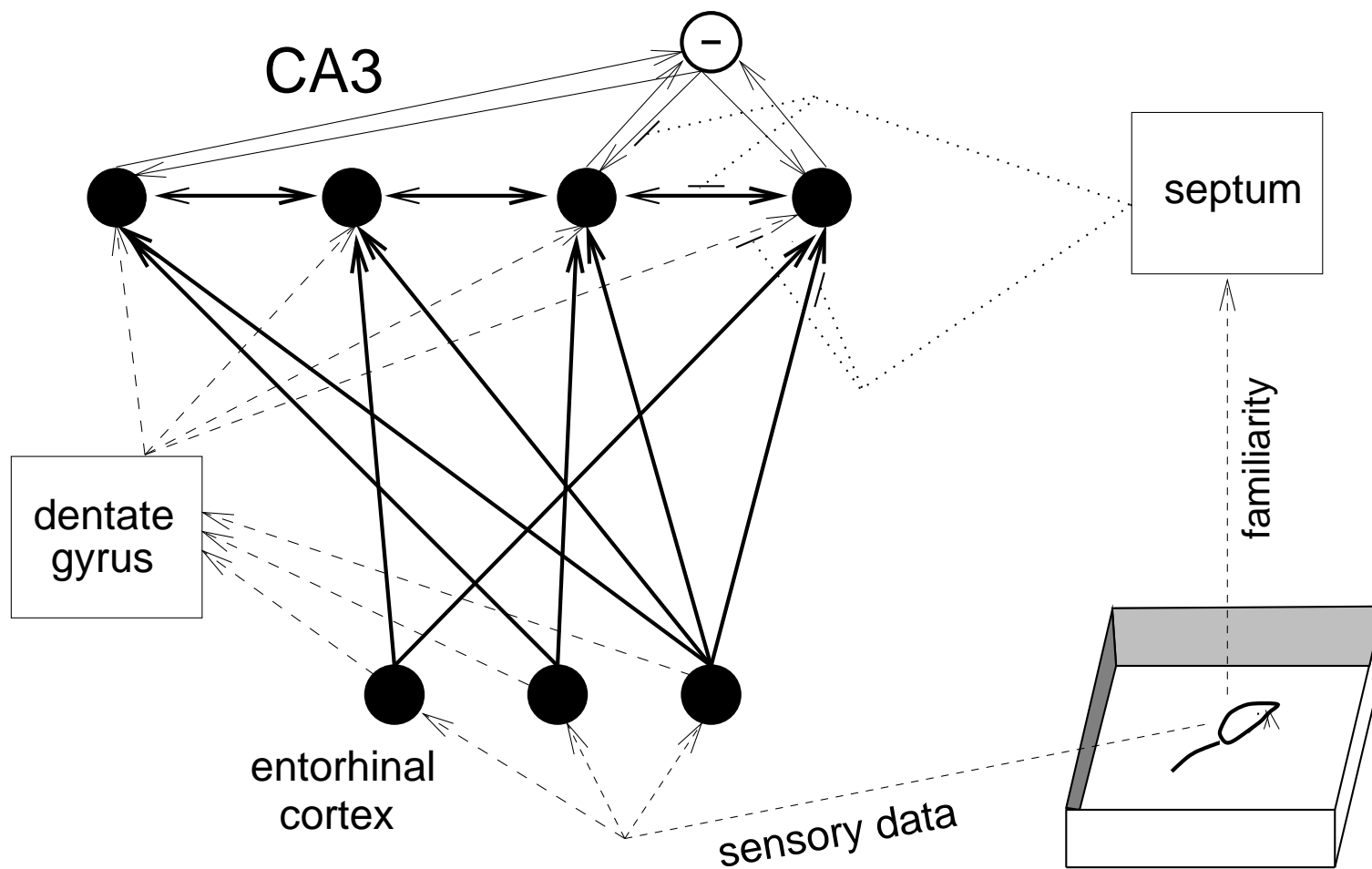
CA3 régió rekurrens hálózata – **folytonos attraktor hálózat**



Szinaptikus plaszticitás – **tanult attraktorok**

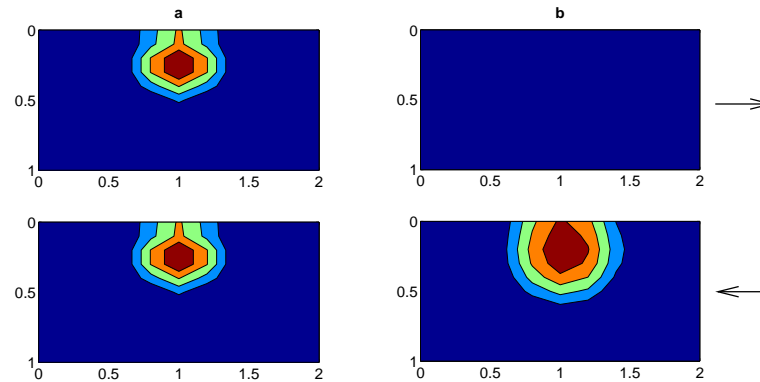
Mennyire képes egy „on-line” megtanult attraktor modell leírni a helysejt-reprezentáció kísérletileg meghatározott tulajdonságait?

A modell áttekintése

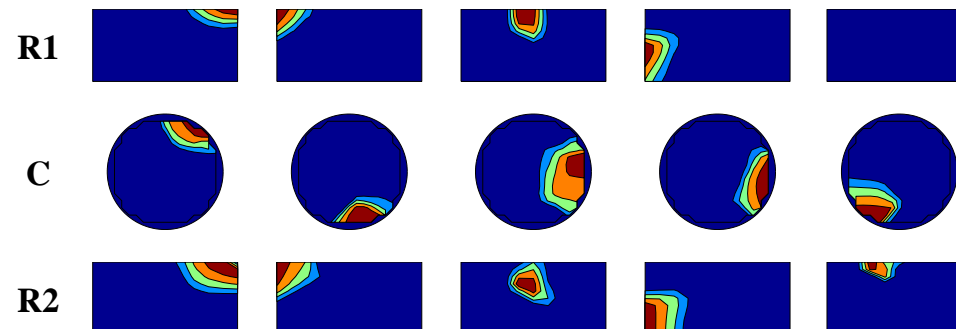


Eredmények

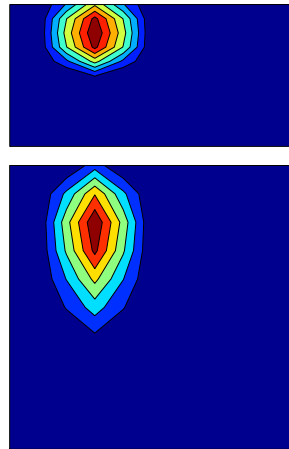
A modell helyesen írja le a helysejtek számos tulajdonságát, pl. megfelelő körülmények között az irány-függést illetve -függetlenséget:



A hálózat képes kölcsönhatás-mentesen több környezetet reprezentálni.



A modell képes visszaadni a környezet átalakításának hatását.



Nagyon hasonló környezetekben a reprezentációk részlegesen fednek át.

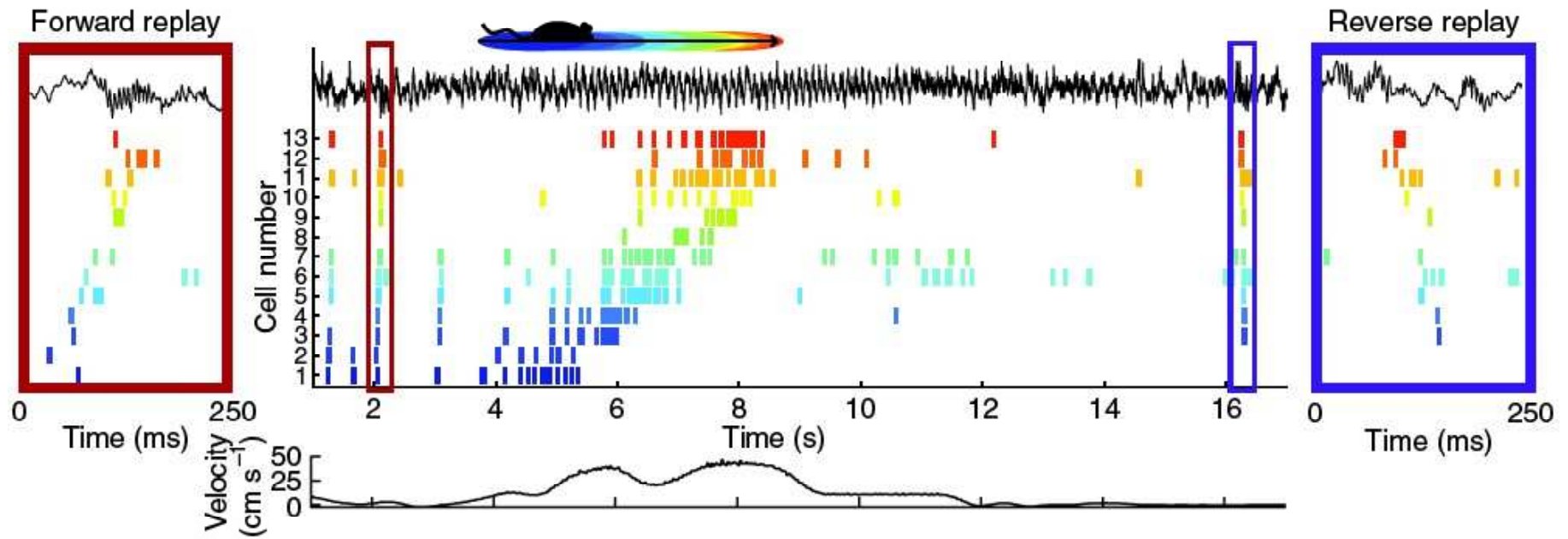
DE: Ebből a modellből teljesen hiányzott az idő-dimenzió:
oszcillációk, szekvenciák, fáziskód.

Agykérgi hálózati dinamika

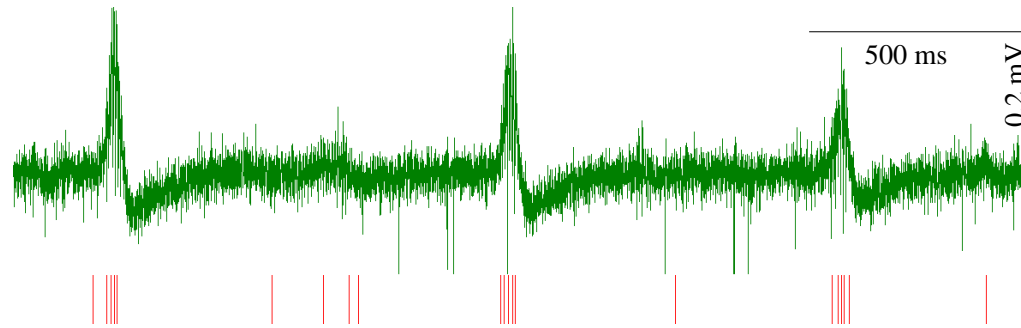
Globális dinamika (átlagos sejtaktivitás változása):

- oszcillációk különböző frekvencia-sávokban
- alacsony és magas aktivitású állapotok spontán váltakozása
- viselkedésfüggő populációs aktivitás-mintázatok a hippocampusban:
 - théta oszcilláció (4-10 Hz) – exploráció, REM alvás során
 - gamma oszcilláció (30-80 Hz) – gyakran thétába ágyazva
 - éles hullámok – éber nyugalmi állapot, mélyalvás során
- kéreg alatti moduláló bemenetek hozhatják létre a változást
- a különböző dinamika eltérő (memória)funkciókat valósíthat meg, pl. tárolás, előhívás, konszolidáció, fenntartás

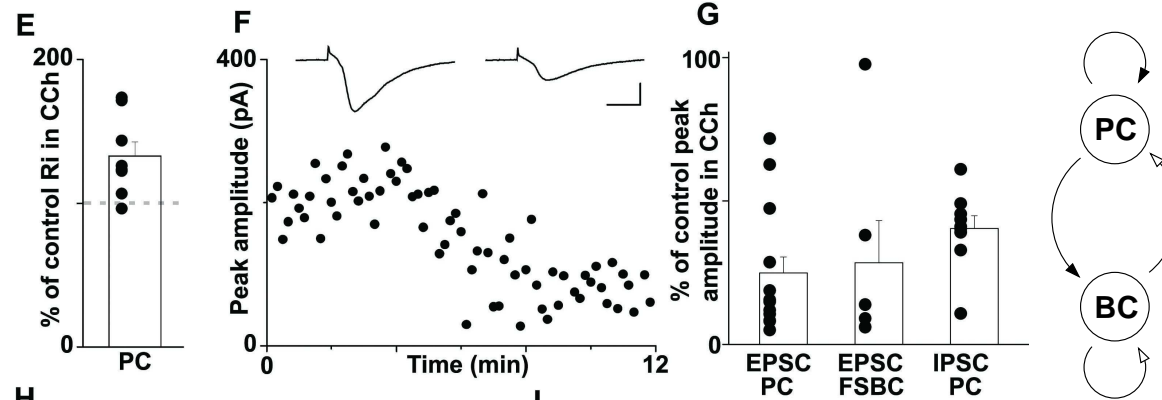
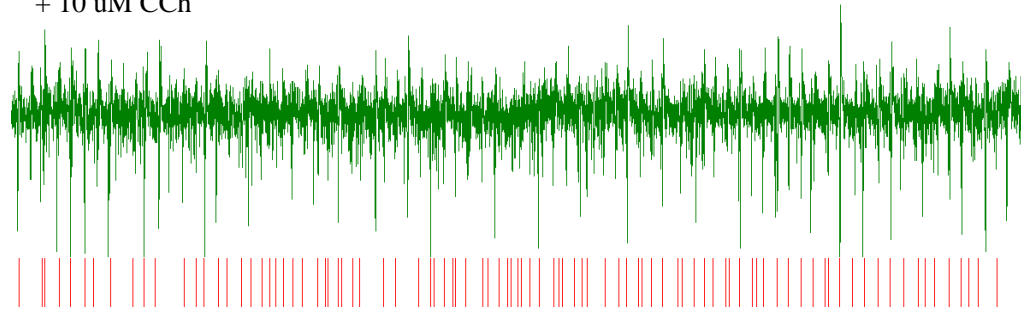
Aktivitás-mintázatok újraaktiválódása a hippocampusban



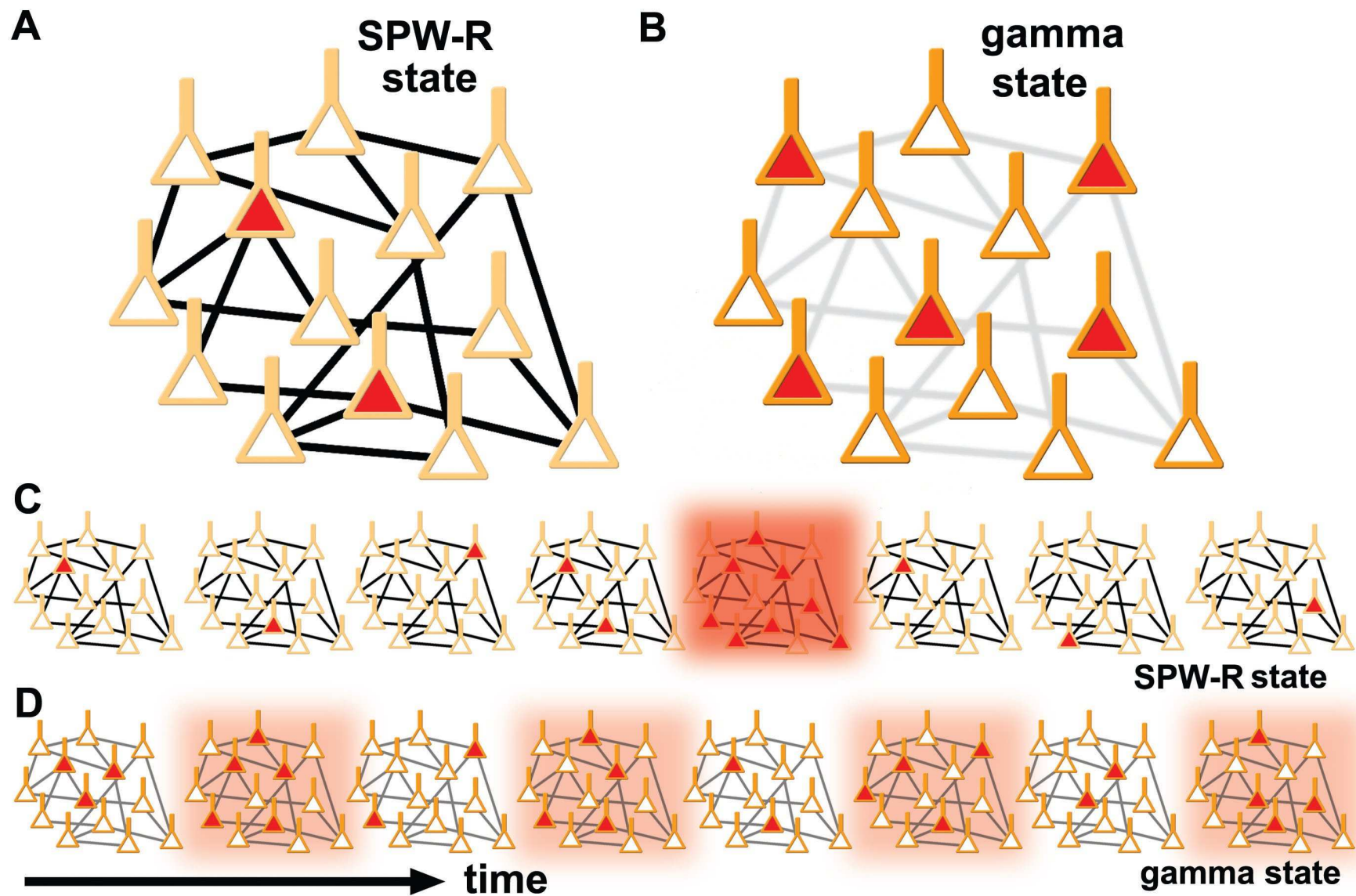
Hippokampális állapotátmenet in vitro



+ 10 uM CCh



Az állapotátmenet kvalitatív modellje

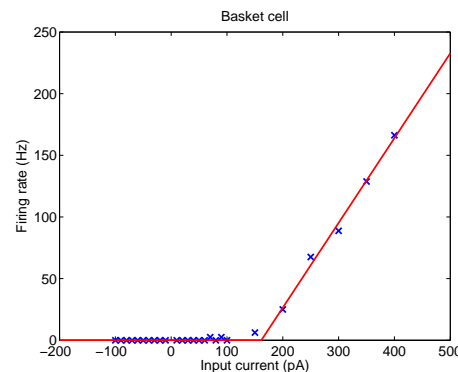
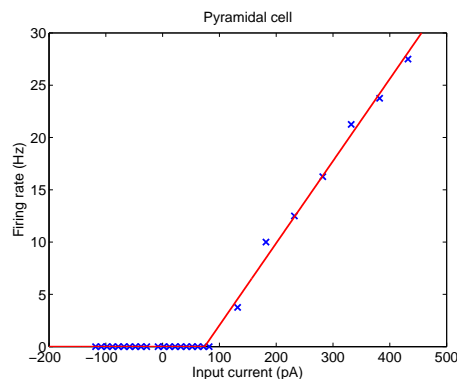
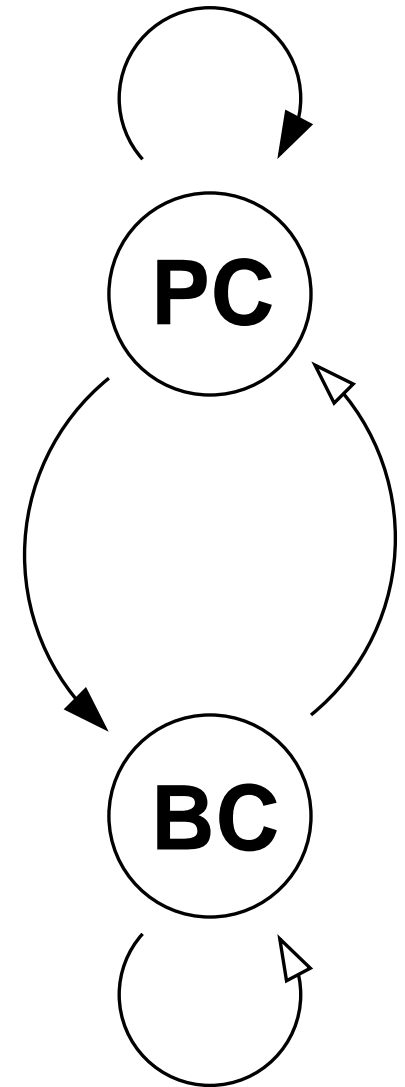


CA3 populációs dinamika modellezése

A Gulyás Attila és Hájos Norbert vezetésével gyűjtött *in vitro* adatok alapján a serkentő piramissejtek (PC) és a gátló kosáresejtek (BC) kulcszereplők a hálózati dinamikában.

Hálózati modellt építettünk egyszerű tüzelő (integrate-and-fire) neuronokból (8000 PC, 150 BC, + lassú interneuronok) a mért adatok alapján:

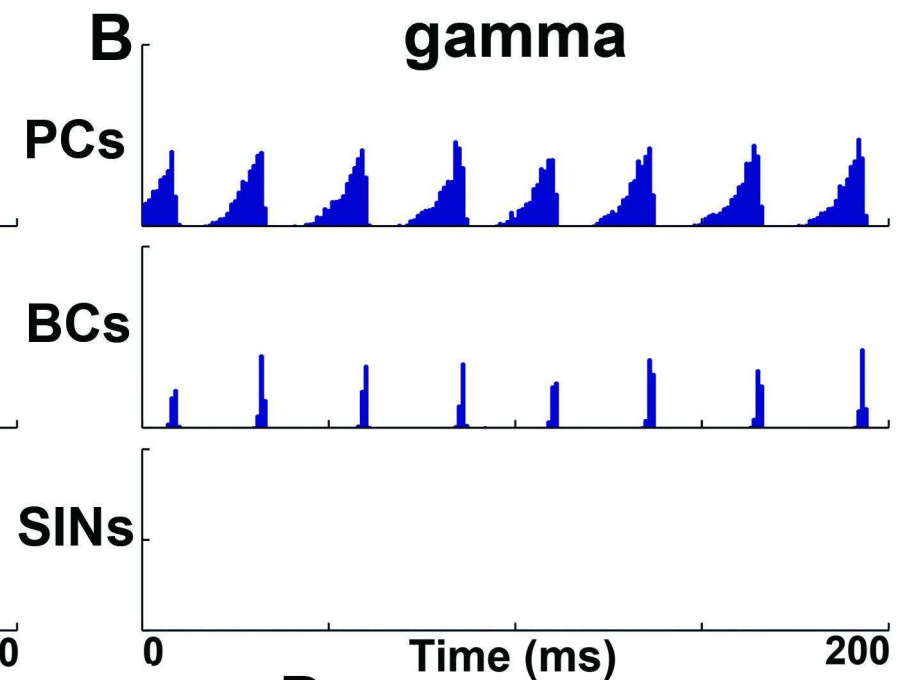
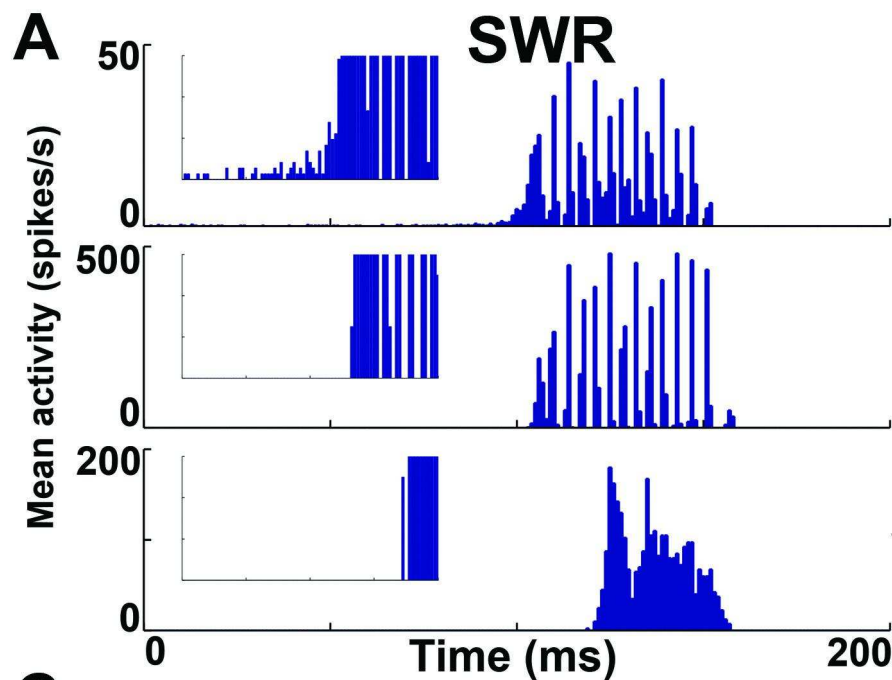
- anatómia (konnektivitás)
- egysejt-fiziológia (válasz áraminjekcióra)
- szinaptikus fiziológia



Éles hullám - gamma oszcilláció átmenet a modellben

Paraméterek alapértékeken

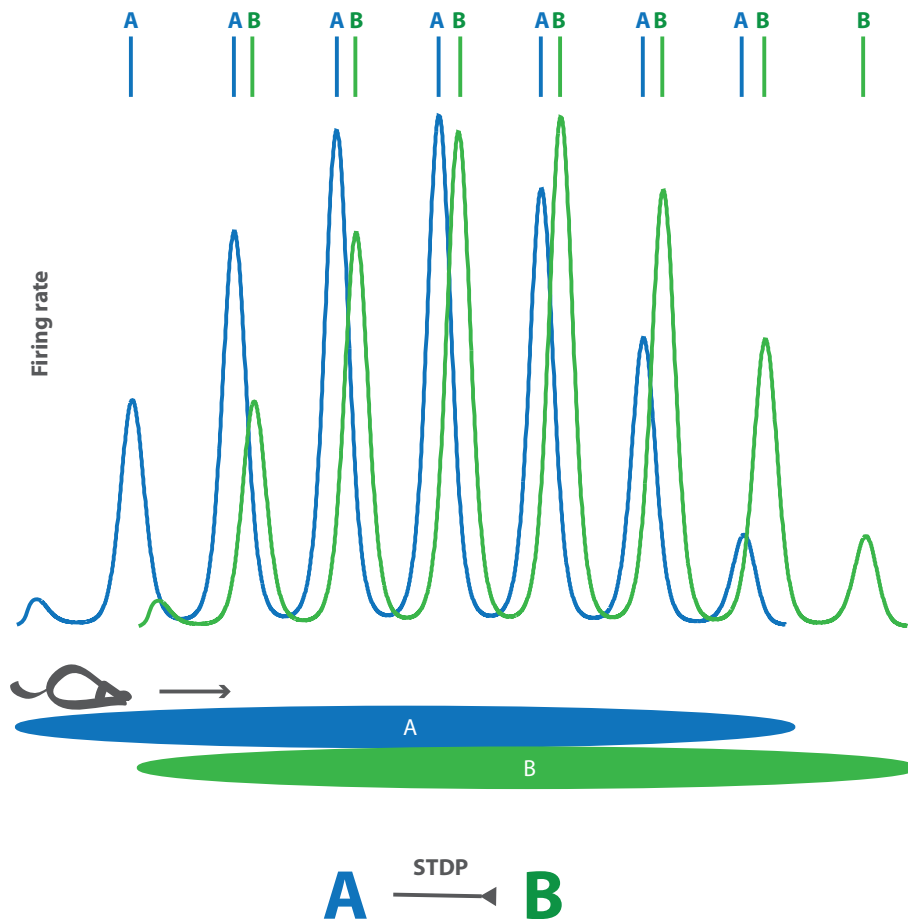
Modulált paraméterek



DE: a mért átlagok körüli véletlen paraméter-variációkat feltételezve nem sikerült a kísérleteknek megfelelő (mérsékelt) aktivitási szinteket kapni az éles hullámok alatt.

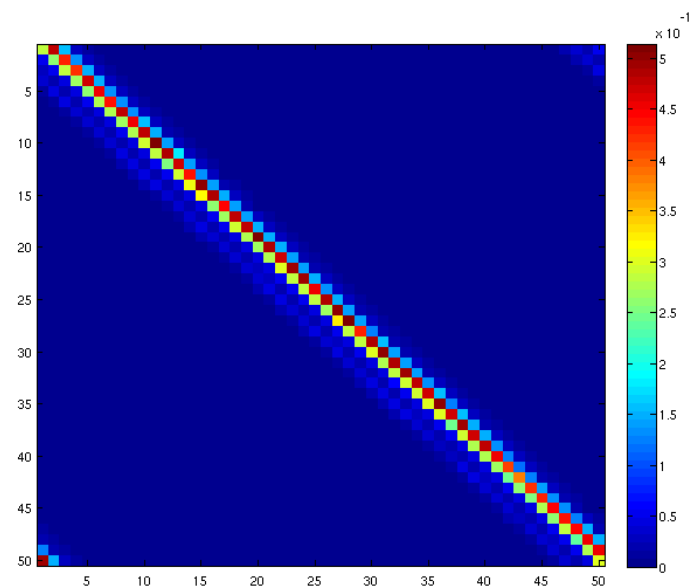
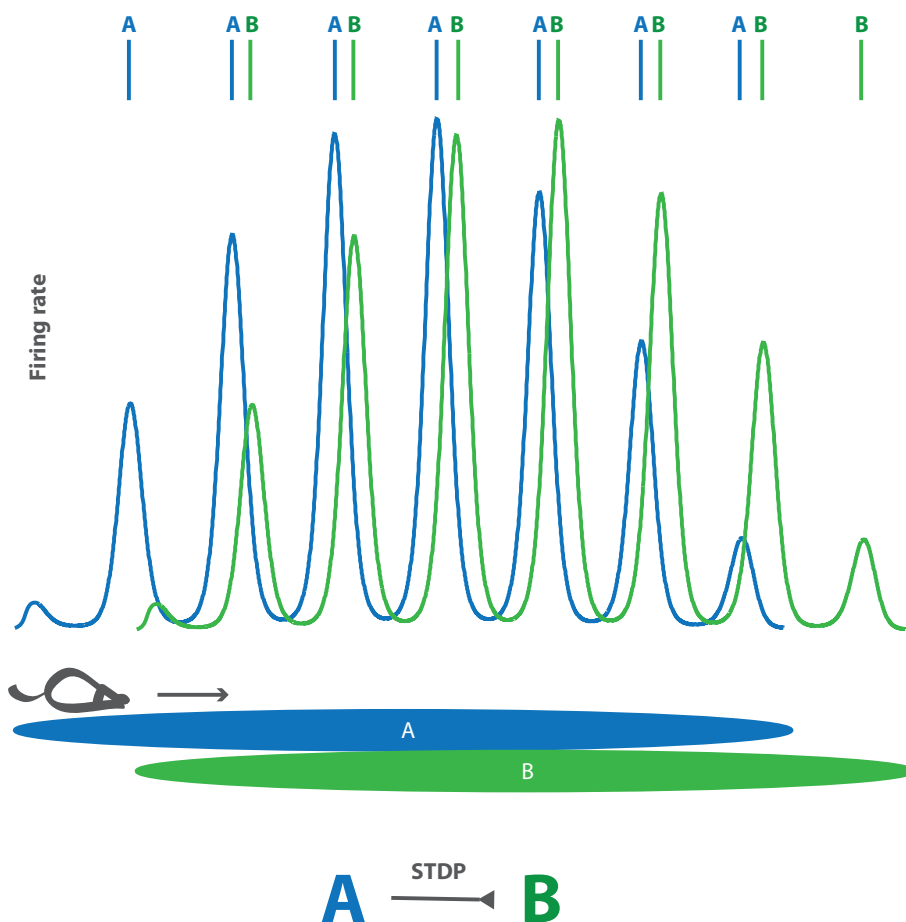
A serkentő rekurrens kapcsolatok erősségének tanulása...

Modellezzük egymással átfedő helymezővel rendelkező helysejtek tüzelését exploráció során, hely- és thétafázis-modulált inhomogén Poisson folyamattal



A serkentő rekurrens kapcsolatok erősségének tanulása...

Modellezzük egymással átfedő helymezővel rendelkező helysejtek tüzelését exploráció során, hely- és thétafázis-modulált inhomogén Poisson folyamattal

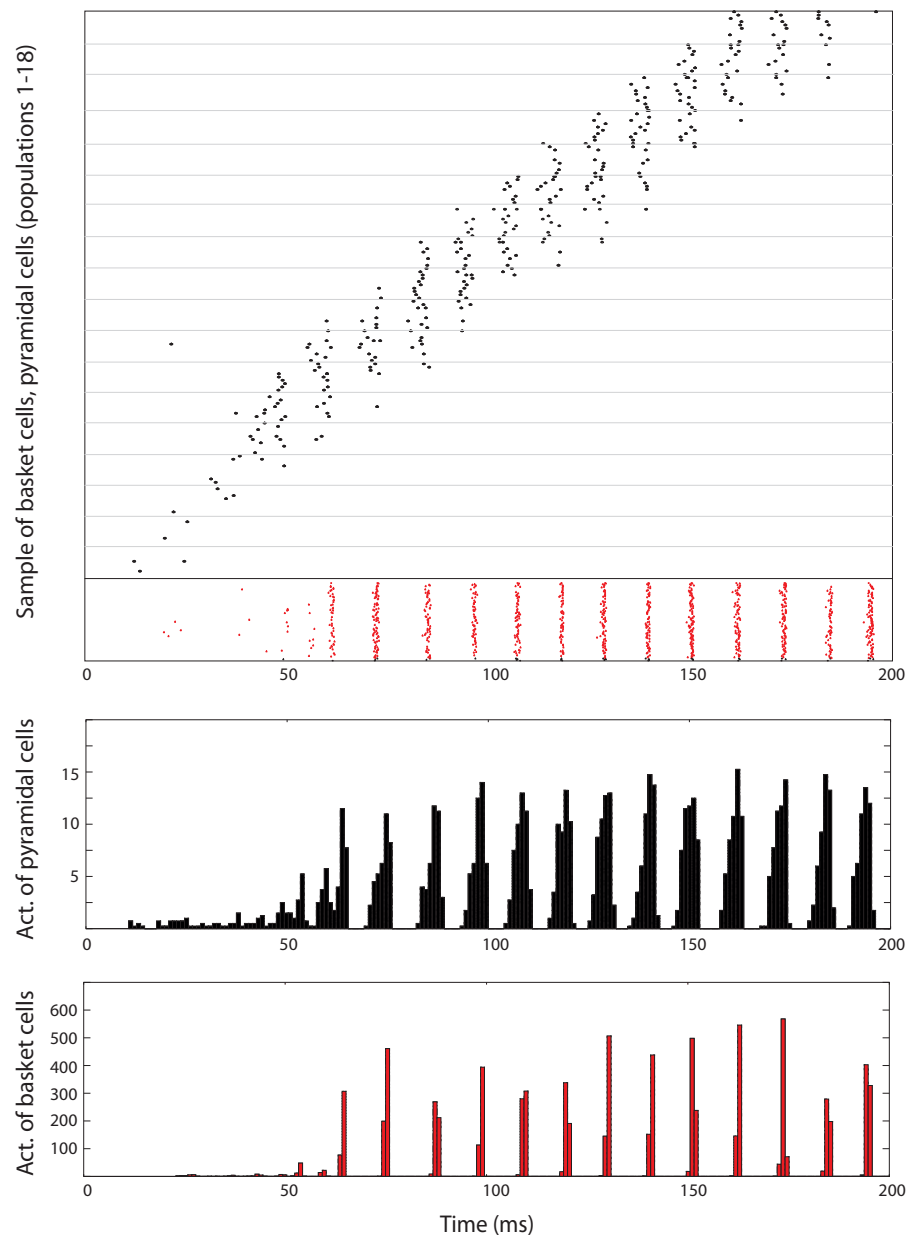


A serkentő rekurrens súlyok egy, az akciós potenciálok időzítésétől függő tanulási szabály alkalmazása után.

...helysejt-szekvenciák visszajátszásához vezet éles hullámok során!

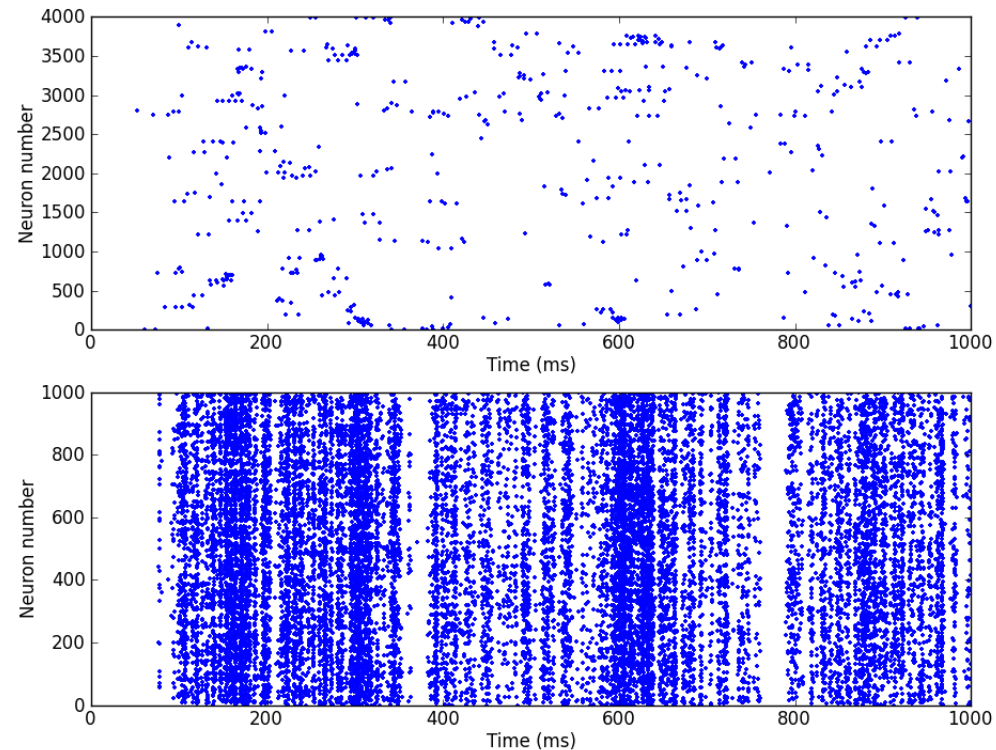
Spontán módon keletkező éles hullámok CA3-as piramissejtek és kosársejtek hálózatában, exploráció során tanult rekurrens súlyokkal, megismétlik a théta aktivitás során mérhető aktivitási szekvenciákat. (Ebben a példában nincs az éles hullámokat leállító mechanizmus.)

A piramissejtek és kosársejtek átlagos tüzelési aktivitása is megfelel a kísérleti adatoknak!



A kapcsolati mátrix struktúrája határozza meg a globális dinamikát

Ha összekeverjük minden sejtnek a bemenő vagy kimenő súlyait, elromlik a dinamika:



A súlymátrix különböző manipulációinak segítségével megpróbáljuk kideríteni, hogy a kapcsolati mátrix milyen tulajdonságai fontosak a dinamika szempontjából.

Konklúziók, nyitott kérdések

- egyszerűsített modellek segítségével közelítőleg leírható az agykérgi hálózati dinamika, a reprezentációk és a tanulás kapcsolata
- nagyon lényeges, hogy hol egyszerűsítünk, és hol nem
- a hippokampusz CA3 régiójának egyszerűsített hálózati modellje képes leírni különböző dinamikák (SWR vs. gamma) közötti átmenetet a kísérletileg meghatározott paraméter-változásokkal – tehát a modellben szereplő mechanizmusok elégségesek ennek megértéséhez
- a serkentő kölcsönhatások finom szerkezete nem csak a kódolás, hanem a globális dinamika szempontjából is meghatározó
- fontos lenne, hogy minél realisztikusabb modelleket tudjunk elemezni, lehetőleg analitikusan, és megértsük a kortikális dinamika működését, különös tekintettel a tranziensekre
- örömmel kezdenék további együttműködések dinamikai rendszerekben, differenciálegyenletek megoldásában (esetleg folytonos nemlineáris optimalizációban) járatos szakemberekkel

Köszönet:

- Vértés Eszter
- Gulyás Attila
- Hájos Norbert
- Freund Tamás
- Schlingloff Dániel
- Kohus Zsolt
- Karlócai Rita
- Peter Dayan
- Miklós István

Kísérletező kollégáimmal együtt várjuk a lelkes diákok jelentkezését tudományos diákköri munkára!!!

E-mail: kali@koki.hu