

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gamtos mokslų fakultetas

Biofizikos studijų komitetas

Biofizikos magistrinių studijų programos II kurso studentas

Vidmantas FEIZA

Magistrinis darbas

NEURONŲ SINAPSIŲ PLASTIŠKUMO MODELIAVIMAS

Darbo vadovė:
Dr. A. Saudargienė

Vilnius 2011

TURINYS

Santrumpos	3
IVADAS	4
1. LITERATŪROS APŽVALGA	5
1.1 Hipokampo kompleksas. Amono ragas	5
1.2 Modeliuojamų neuronų tipai ir jų bendrosios savybės	6
1.3 Sinapsių savybės	8
1.4 Sinapsių mokymasis	12
1.5 Hebo teorija	14
1.6 Nuo įvykių laiko priklausantis sinapsių plastiškumas	17
1.7 Integravimo langas	18
1.8 Modeliavimo metodai	19
2. PRIEMONĖS IR METODAI	21
3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	27
IŠVADOS	41
Summary	42
PADĖKA	43
LITERATŪROS SĄRAŠAS	44

Santrumpos

CA – [lot. *Cornu Ammonis*], Amono ragas

PSP – [angl. *postsynaptic potential*], posinapsinis potencialas

EPSP – [angl. *excitatory postsynaptic potential*], žadinantis posinapsinis potencialas

EPSC – [angl. *excitatory postsynaptic current*], žadinanti posinapsinė srovė

IPSP – [angl. *inhibitory postsynaptic potential*], slopinantis posinapsinis potencialas

IPSC – [angl. *inhibitory postsynaptic current*], slopinanti posinapsinė srovė

LTP – [angl. *Long term potentiation*], ilgalaikė potenciacija

LTD – [angl. *Long term depression*], ilgalaikė depresija

STDP – [angl. *spike-timing dependent plasticity*], nuo įvykių laiko priklausantis sinapsinis plastiškumas

IVADAS

Neuroninių tinklų tyrimai aktualūs dėl dviejų pagrindinių priežasčių – noro suvokti smegenyse vykstančių aukštųjų mąstymo procesų (atminties, mokymosi, informacijos suvokimo) principus ir siekio sukurti dirbtinius, nuo tradicinių kokybiškai besiskiriančius, neurokompiuterius. Smegenų sistemos tyrimų rezultatai ir neuroniniai kompiuteriai (ar dirbtiniai neuroniniai tinklai) turėtų plačias taikymo erdves – dirbtiniai neuroniniai tinklai jau yra taikomi praktikoje: robotikoje, mechanizmų valdyme, duomenų klasifikavime. Suvokus smegenyse vykstančius fiziologinius procesus būtų galima suprasti daugumos psichinių ligų priežastis, ieškoti tinkamų jų prevencijos ar gydymo būdų.

Modeliuojant neuroninius tinklus, didelis dėmesys skiriamas jų apmokymo algoritmams aprašantiems sinapsinių ryšių kitimus tinklų mokymo metu. Tiriant neuronų atsakus į pateikiamus stimulus naudojami sinapsių plastiškumo modeliai. Kad sistema generuotų adekvačius atsakus, būtina tinkamai parinkti modelio taisyklės ir parametrus. Pvz. sistemos įėjimo signalų laikinei skyrai palaikyti, žadinančios ir tiesioginio sklidimo slopinančios sinapsės turi funkcionuoti priklausomai vienos nuo kitų, tai reiškia, kad šių sinapsių mokymosi taisyklės turi būti susijusios arba panašios.

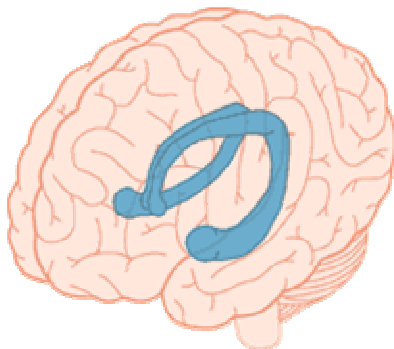
Darbo tikslas – nustatyti hipokampo CA1 srities piramidinio neurono mikrograndinėlės tiesioginio sklidimo slopinančių sinapsių mokymo taisyklę, kuri leistų išlaikyti įėjimo signalų laikinę skiriamąją gebą, kai žadinančios sinapsės mokosi pagal nuo įvykių laiko priklausomą sinapsių plastiškumo (angl. *spike-timing dependent plasticity* (STDP)) taisyklę.

Uždaviniai:

1. Sudaryti modelį, kuriame būtų galima įtraukti ir slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių mokymąsi.
2. Sumodeliuoti piramidinio neurono mikrograndinėlę, kurioje žadinančios ir tiesioginio sklidimo slopinančios sinapsės mokytųsi pagal STDP taisyklę.
3. Nustatyti sumodeliuotos sistemos įėjimų signalų laikinę skyrą prieš ir po mokymosi, įvertinti slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių įtaką įėjimų signalų laikinei skyrai.
4. Nustatyti tiesioginio sklidimo slopinančių sinapsių mokymosi taisyklę išsaugančią įėjimo signalų laikinę skyrą, kai žadinančios sinapsės mokosi pagal STDP taisyklę.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Hipokampus yra viena iš plačiausiai nagrinėjamų smegenų struktūrų (1 pav.), kadangi ji siejama su tokiais svarbiomis funkcinėmis savybėmis kaip mokymasis, atmintis, navigacija erdvėje, taip pat ir su sudėtingais neurologiniais sutrikimais (Alzheimerio, Parkinsono, epilepsija). Ši smegenų struktūra lengvai atpažįstama *in vivo* ir yra patogi izoliuoti *in vitro* eksperimentams. Santykinai paprastesnė ląstelinė architektūra ir sudaromas tinklas leidžia hipokampą tyrinėti kaip modelinę smegenų žievės sistemą.



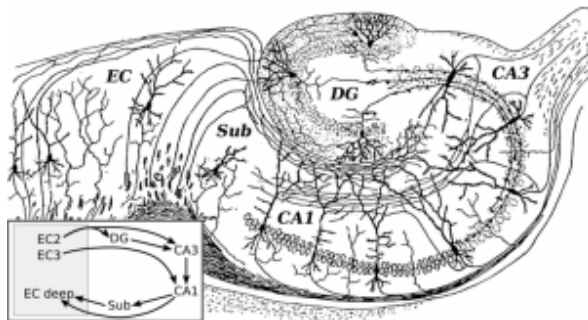
1.1 pav. Hipokampus yra smilkininėje galvos srityje (lot. *medial temporal lobe*) po smegenų žieve. Pagal <http://scienceblogs.com>

Tačiau nepaisant didelio eksperimentinių tyrimų rezultatų kiekio, vis dar yra esminių spragų neleidžiančių suformuoti vientiso sisteminio suvokimo (Cutsuridis et al, 2010). Būtina prisiminti, kad didžioji dalis informacijos yra apie žiurkės ar kitų gyvūnų modelių hipokampą, turi savitų bruožų, kurie gali būti nebūdingi žmogaus hipokampo funkciniam ir anatomiciniam aiškinimui.

Šiame darbe pasirinkta modeliuoti Amono rago (lot. *cornu ammonis*) neuronus, todėl toliau bus koncentruojamasi būtent ties šia hipokampo komplekso dalimi.

1.1 Hipokampo kompleksas. Amono ragas

Hipokampo kompleksas – (angl. *hippocampal formation*) pakraštinė gilioji galvos smegenų dalis priklausanti limbinei sistemai (Amaral ir Lavenex, 2006). Tai porinė struktūra, kuriai būdinga veidrodinė simetrija, t.y. viena jos dalis yra kairiajame, o kita – dešiniajame smegenų pusrutulyje. Hipokampo kompleksą sudaro: Amono ragas (tikrasis hipokampus), dantytasis vingis (lot. *gyrus dentatus*), ramstis (lot. *subiculum*) ir entorinalinė žievė (angl. *entorhinal cortex*) (Andersen et al, 2007; Cutsuridis et al, 2010) (1.2 pav.).



1.2 pav. Hipokampo kompleksas. Paveiksle CA1-3 – amono rago sritys (lot. *cornu amonis*), DG – dantytasis vingis (lot. *gyrus dentatus*), EC – entorinalinė žievė (angl. *entorhinal cortex*), Sub – ramstis (lot. *subiculum*). Piešinio autorius S.R. Cajal http://uk.ask.com/wiki/Hippocampal_formation

Amono ragą (lot. *cornu amonis*), kurį sudaro piramidiniai neuronai ir interneuronai, pagal morfologines piramidinių ląstelių charakteristikas – dydį ir formą, galima suskirstyti į tris regionus: CA1, CA2 ir CA3 (Johnston ir Amaral, 2004). CA1 srityje yra apie 250 tūkst., o CA3 – apie 200 tūkst. piramidinių neuronų. Tarpinės CA2 srities piramidinių neuronų, kurie yra panašesni į CA3 srities nei į CA1, yra nedaug, taigi kalbant apie Amono ragą šis regionas dažniausiai neminimas. Piramidinės nervinės ląstelės sudaro apie 80-90 % visų Amono rago neuronų. Struktūriniu aspektu jos yra homogeniškos, nors ir turi atskiroms sritims būdingų morfologinių bruožų, o funkcinio aspektu, šios ląstelės yra žadinančio tipo glutamaterginės ir yra laikomos pagrindiniu už informacijos apdorojimą smegenyse atsakingu veiksmu. Interneuronai nėra tokie homogeniški kaip piramidiniai neuronai, Amono rago išskiriama 16 jų tipų (Cutsuridis et al, 2010). Tačiau tarpinėje CA1-CA3 srityje pastarieji yra gana panašūs (Guly'as et al, 1993, Mercer et al, 2007). Interneuronai – GABAerginės, slopinančios ląstelės, apibūdinamos tankiu lokaliu aksonų medžiu, kurio dėka jos gali valdyti ir koordinuoti gausių lokalių neuronų populiacijų aktyvumą.

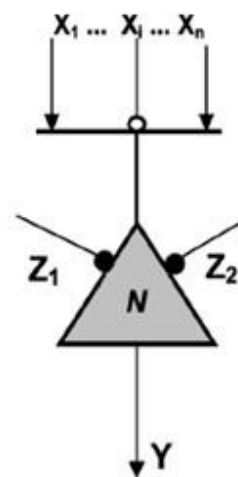
1.2 Modeliuojamų neuronų tipai ir jų bendrosios savybės

Didelė neuronų įvairovė lemia mokslinių grupių, tyrinėjančių smegenyse vykstančius procesus modeliavimo būdu, išsiskyrimą į dvi pagrindines kryptis – siekiančią į modelį įtraukti visas turimas žinias ir į modeliujančią tik atskiras smegenų funkcijas. Pirmosios krypties tyrėjai siekia į sudaromą modelį įtraukti visų tipų neuronus, žinias apie juos ir kiek leidžia kompiuteriniai ištekliai didinti šių neuronų kiekius modelyje, siekiant modeliu kuo tiksliau atkartoti smegenų veiklą. Antrosios – orientuojasi į mažiau resursų reikalaujančias simuliacijas, modeliuoja tik tam tikras smegenų sritis, apsiribodami toje srityje esančių neuronų tipais ir ryšiais

tarp jų, stengdamiesi nustatyti atskirų smegenų dalių funkcinius vyksmus redukcionistiniu požiūriu – visų pirma mokymąsi, atmintį ir orientaciją erdvėje.

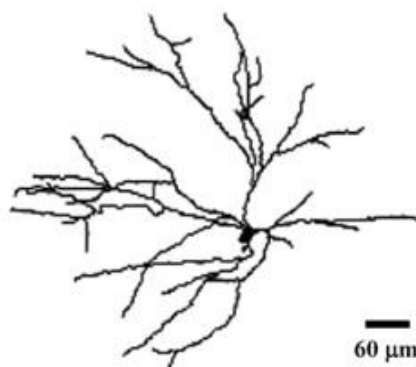
Kaip minėta, Amono ragą sudaro piramidiniai neuronai bei įvairūs slopinantieji interneuronai.

Piramidinis neuronas yra sumuojantis tolydžių signalų X_i keitiklis, turintis iki 2000 slopinančių (Z_i), iki 30000 žadinančių (X_i) įėjimų ir 1 išėjimą Y , kuris toliau gali šakotis ir jungtis prie kitų neuronų ir prie paties savęs (1.3 pav.). Šiems neuronams būdinga tai, kad į jų somą atėjusi slopinanti sinapsė gali visiškai užslopinti išeinantį signalą (Kirvelis ir Dagytė 2004). Struktūriniai šių neuronų bruožai – trikampio formos soma, vienas besišakojantis aksonas, stambus apikalinis dendritas, daug bazalinių dendritų ir jų ataugų (Megias, 2001). Žadinančios sinapsės išsidėsto ant dendritų ataugų, o slopinančios – ant somos, dendritų kamienų ar aksono. Žadinantis neurotransmiteris jose yra glutamatas, o slopinantis – GABA.



1.3 pav. Piramidinis neuronas. Pagal Kirvelis ir Dagytė, 2004

Centrinės nervų sistemos interneuronai yra šakotos struktūros (1.4 pav.), formuojančios tarpines lokalias projekcijas tarp neuronų. Paprastai tai slopinantys neuronai (nors pasitaiko ir žadinančių), kuriuose neurotransmiteris yra GABA ar glicinas (glutamatas, acetilcholinai). Šie neuronai dalyvauja slopinančių tiesioginio sklaidimo ryšių (angl. *inhibitory feedforward*) formavime, kurie būdingi visoms smegenų sritims (Shepherd, 2004) ir kontroliuoja neuronų sužadinimą skirtingu laiku (Berger ir Luscher, 2003; Blitz ir Regehr, 2005) ir skirtingose vietose (Laaris et al., 2000; Lavallee ir Deschenes, 2004).



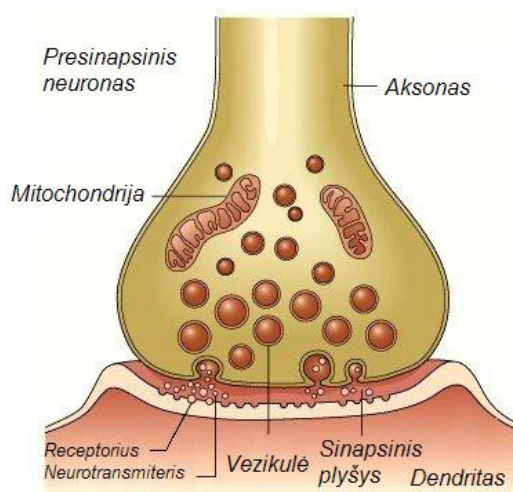
1.4 pav. Amono rago interneuronų rekonstrukcija iš keturių 100 μm ląstelės pjūvių. Pagal Saraga et al, 2003

Manoma, kad mokymosi ir atminties procesus lemia kintantys sinapsių stiprumai (Lynch, 2004), todėl modelyje dėmesys sutelktas į piramidinių neuronų žadinančiomis ir interneuronų slopinančiomis sinapsėmis ateinančiomis į vieną piramidinį neuroną, neatsižvelgiant į nervinių ląstelių morfologinius varijavimus tarp skirtingų ląstelių tipų, todėl tolimesnis skyrelis skirtas svarbiausioms sąvokoms, susijusioms su modeliuojamomis sinapsėmis, aprašyti. Paaiškinti būtent tokio modeliavimo pasirinkimo priežastį! trumpai

1.3 Sinapsių savybės

Neurono sinapsė – elementarus šio darbo tyrimo objektas. Sinapsėmis besijungdamos nervinės ląstelės sudaro naujos kokybės aukštesnio organizacinio lygmens objektus – neuroninius tinklus, kurių funkcijos: atmintis, mokymasis ir sprendimų priėmimas yra vienos iš sudėtingiausių, tačiau perspektyviausių tyrimų sričių, turinčių potencialią praktinę vertę (pvz. robotika, balso atpažinimo sistemos, bankų klientų patikimumo tikrinimo sistemos ir kt.).

Sinapsė – tai jungtis tarp neuronų, per kurią ląstelės gali perduoti cheminius ar elektrinius signalus. Toliau bus kalbama tik apie chemines sinapses (1.5 pav.), kurios ir buvo modeliuotos.



1.5 pav. Cheminė sinapsė. Presinapsinio neurono aksonu iki sinapsės atsklidęs veikimo potencialas depoliarizuoja presinapsinio neurono membraną, kuri tampa pralaidi sinapsiniame plyšyje esantiems Ca^{2+} jonams. Aukšta Ca^{2+} koncentracija aktyvuoja prie vezikulių prikabintus baltymus, kurie jas atgabena prie presinapsinės membranos ir vezikulę su ja sulieja. Pūslelių turinys – neurotransmiterio molekulės – patenka į sinapsinį plyšį ir dalis jų prisiriša prie receptorių esančių ant posinapsinės membranos. Tokių būdų paveikti receptoriai aktyvuoja posinapsinio ryšio ląstelę. Pritaikyta pagal <http://universe-review.ca/R10-16-ANS.htm>

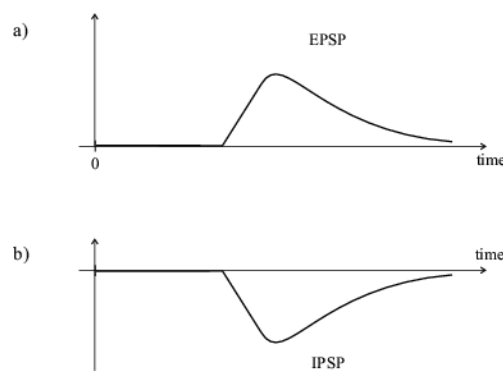
Cheminės sinapsės yra asimetrinės ir signalą perduoda kryptingai – iš presinapsinės ląstelės į posinapsinę. Presinapsinio neurono aksonu iki sinapsės atsklidęs veikimo potencialas depoliarizuoja presinapsinio neurono membraną, kurioje yra įtampai jautrių Ca^{2+} kanalų.

Atsidarius kanalams į presinapsinį neuroną priteka Ca^{2+} jonų, o aukšta Ca^{2+} koncentracija inicijuoja vezikulių, su neurotransmitterio turiniu, prisijungimą prie presinapsinės membranos ir jų susiliejimą. Pūslelių turinys – neurotransmitterio molekulės – patenka į sinapsinį plyšį ir dalis jų prisiriša prie receptorių esančių ant posinapsinės membranos. Paveikti jonotropiniai receptoriai (1 lentelė) atidaro jonų kanalus, per kuriuos, žadinančių sinapsių atveju, tekantys Na^+ , K^+ , Ca^{2+} jonai depoliarizuoja posinapsinę membraną ir generuoja žadinantį posinapsinį potencialą (angl. *excitatory postsynaptic potential (EPSP)*) (1.6 pav.) arba, slopinančių sinapsių atveju, tekantys Cl^- jonai posinapsinę membraną hiperpoliarizuoja ir generuoja slopinantį posinapsinį potencialą (angl. *inhibitory postsynaptic potential (IPSP)*) (1.6 pav.).

1.6 pav. Posinapsiniai potencialai: a) žadinantis (angl. *excitatory postsynaptic potential (EPSP)*), b) slopinantis (angl. *inhibitory postsynaptic potential (IPSP)*).

Pagal

<http://www.igi.tugraz.at/maass/123/node2.html>



Šiame darbe aktualūs jonotropiniai receptoriai pateikti 1. lentelėje.

1 lentelė

Neurotransmiteris	Receptoriaus tipas	Praleidžiamas jonas	Sukeliamas posinapsinis potencialas
Glutamatas	AMPA	Na^+ , K^+ , silpnai Ca^{2+}	Žadinantis
γ amino sviesto rūgštis (GABA)	A	Cl^-	Slopinantis

Vienas svarbiausių sinapsių parametru – sinapsės stiprumas, aprašomas $w = n \cdot p \cdot q$ ir vadinamas sinapsės svoriu, čia n – presinapsinėje ląstelėje esančių neurotransmiterį pernešančių pūslelių skaičius, p – neurotransmitterio išmetimo tikimybė, q – maksimalus laidumas, siejamas su vienos pūslelės neurotransmitterio išmetimu. Sinapsės tipumą galima apibūdinti kaip posinapsinės membranos potencialo amplitudės pokytį, atsirandantį dėl presinapsinio veikimo potencialo, perduodamo neuromoduliatorių pagalba. Posinapsinio potencialo (PSP) amplitudė

gali svyruoti nuo 0.4 mV iki 20 mV (Diaz-Rios, 2006). Sinapsinis stiprumas gali kisti – tai gali būti trumpalaikis (sekundžių, minučių eilės) arba ilgalaikis (valandų ar ilgesnis) pakitimas. Sinapsinio stiprumo pakitimą fiziologiškai gali lemti trys priežastys: pakitusi neurotransmiterio išliejimo tikimybė, posinapsinėje ląstelėje jau esančių receptorių pakitęs jautrumas neurotransmiteriui, posinapsinėje ląstelėje pasikeitęs neurotransmiterio receptorių kiekis (Gerrow, 2010).

Gebėjimas keisti sinapsės stiprumą, atsižvelgiant į tai, kaip sinapsėje vyksta signalo perdavimas, vadinamas sinapsiniu plastiškumu (Huges, 1958). Manoma, kad šio proceso metu atsirandantys ilgalaikiai sinapsinių svorių pasikeitimai lemia mokymosi ir atminties procesus (Lynch, 2004).

Sinapsinis plastiškumas skirstomas į dvi grupes:

1) Trumpalaikis plastiškumas:

- a) Sinapsinis padidėjimas (angl. *Synaptic augmentation*)
- b) Sinapsinis slopinimas (angl. *Synaptic depression*)
- c) Sinapsinis palengvinimas (angl. *Synaptic facilitation*)
- d) Potetaninė potenciacija (angl. *Post-tetanic potentiation*)

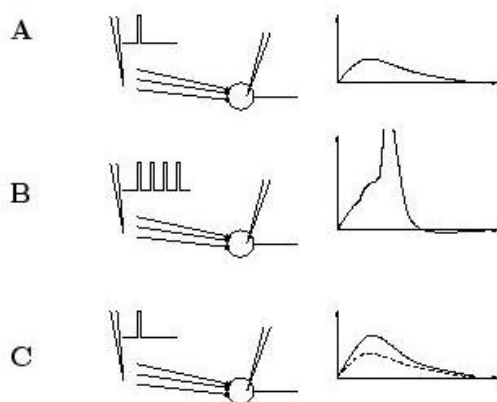
2) Ilgalaikis plastiškumas:

- a) Ilgalaikė potenciacija (angl. *Long term potentiation (LTP)*) – ilgalaikis sinapsės sustiprinimas.
- b) Ilgalaikė depresija (angl. *Long term depression (LTD)*) – ilgalaikis sinapsės susilpninimas.

Trumpalaikis plastiškumas apibrėžiamas kaip sinapsės svorio pakitimas trunkantis iki keleto sekundžių. Atsiranda dėl papildomų AMPA receptorių valdomų kanalų įterpimo į postsinapsinio neurono membraną arba neurotransmiterio ilgalaikės moduliacijos.

Kaip minėta anksčiau, manoma, kad mokymosi ir atminties procesai glaudžiai susieti būtent su ilgalaikiu plastiškumu, kuris yra būdingas tiek žadinančioms, tiek ir slopinančioms sinapsėms (Castillo, 2011).

Ilgalaikis plastiškumas. Ilgalaikė potenciacija (LTP)



1.7 pav. Ilgalaikės potenciacijos schema. A – silpnas sužadimas (kairėje) ir jo sukiamas posinapsinis atsakas (dešinėje), B – stipri stimuliuojanti seka sukelia veikimo potencialo šuolį, C – po kurio laiko vėl sukeltas silpnas sužadimas jau sukelia stipresnį posinapsinį atsaką (punktyrinė linija – ankstesnis atsakas, ištisinė – dabartinis). Pagal <http://icwww.epfl.ch/~gerstner/SPNM/node71.html>

Ilgalaikė potenciacija yra ilgai trunkantis (valandas ar net mėnesius) signalo sustiprinimas tarp dviejų neuronų, atsirandantis juos sinchroniškai stimuliuojant (1.7 pav.), cheminėms sinapsėms būdingas sinapsinio plastiškumo reiškinys. Manoma, kad tai vienas iš pagrindinių mechanizmų įtakojančių mokymosi ir atminties procesus, o ypač nemažai bendrų bruožų jį sieja su ilgalaikė atmintimi, nes yra greitai iššaukiamas reiškinys, kuris priklauso nuo naujų baltymų sintezės ir gali trukti ilgus mėnesius (Cooke, 2006). LTP gali įtakoti daug mokymosi tipų, pradedant nuo paprastų sąlyginių atsakų stebimų visuose gyvūnuose, iki sudėtingesnių kognityvinių procesų būdingų žmogui. Ląstelių lygmenyje LTP sustiprina sinapsinį perdavimą padidindama posinapsinių ląstelių jautrumą signalams ateinantiems iš presinapsinių ląstelių. Tai daroma keliais būdais – stiprinant posinapsinėje ląstelėje jau esančių receptorių jautrumą neurotransmiteriui, didinant šių receptorių skaičių ant posinapsinės ląstelės paviršiaus, taip pat galima padidinti neurotransmiterio išmetimo į posinapsinę ertmę tikimybę (Malenka, 2004).

Ilgalaikis plastiškumas. Ilgalaikė depresija (LTD)

Ilgalaikė depresija (angl. *Long-term*

depression, LTD) – priešingas procesas

ilgalaikėi potenciacijai (1.8 pav.). Pasireiškia įvairiose centrinės nervų sistemos vietose, tarp kurių atitinkamai varijuoja ir jos mechanizmas (Massey, 2007). Hipokampe atsiranda dėl pastovios silpnos sinapsinės stimuliacijos.

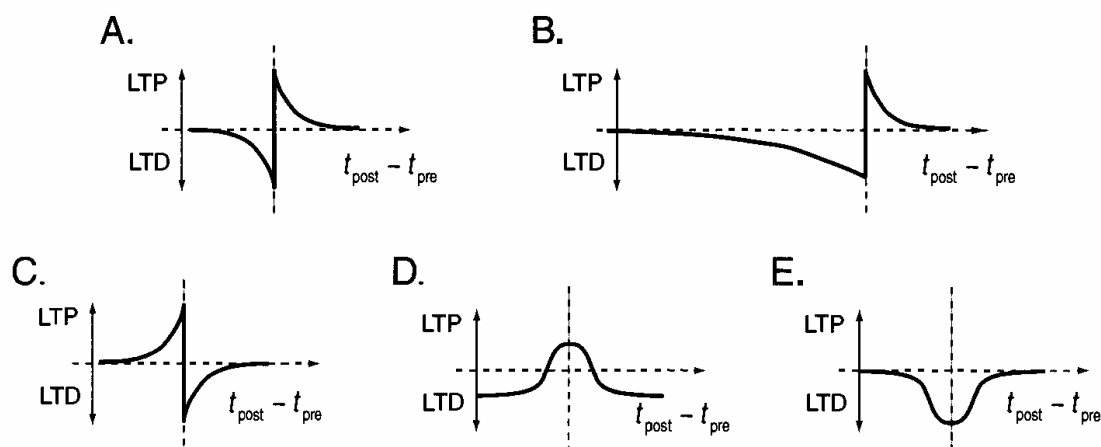


1.8 pav. Ilgalaikės depresijos schema. Vienodo stiprumo sužadimo sukiamas posinapsinis atsakas prieš (juoda linija) ir įvykus (pilka linija) ilgalaikėi depresijai. Pagal <http://journals.cambridge.org/>

Manoma, kad šis slopinimas pasireiškia sumažėjus receptorių ant posinapsinės ląstelės, arba neurotransmiterio išskyrimas (išskyrimo tikimybė) iš presinapsinės ląstelės. LTD yra vienas iš procesų, kuris gali selektyviai silpninti tam tikras sinapses, tokiu būdu kooperuodamasis su sinapsių ryšius stiprinančiu LTP procesu. Suderintas LTD ir LTP procesų darbas yra būtinas, kadangi nuolat stiprinami sinapsiniai ryšiai pasiektų maksimalias savo darbo režimų ribas, dėl ko būtų stabdomas naujos informacijos priėmimas (Purves, 2008). Ilgalaikė depresija gali būti svarbi ištrinant senus atsiminimus (Nicholis, 2008; Malleret, 2010).

1.4 Sinapsių mokymasis

Tiriant sinapsių mokymąsi, reikia nepamiršti, kad piramidinis neuronas priima didelį kiekį įėjimo signalų (10^4 eilės), o signalą piramidinio neurono išėjime sukelti gali ir palyginti nedaug įėjimo signalų (Finelli, 2008), jei tik šie pasirodo panašiu metu (kelių milisekundžių skirtumu). Priklausomai nuo pasirinktos mokymo taisyklės, taip pat svarbus skirtumas tarp presinapsinio ir posinapsinio signalų pasirodymo laikų (Florin, 2007), kadangi šiam skirtumui viršijus tam tikrą ribą (tarp taisyklių varijuoja, bet paprastai 10^1 ms eilės) sinapsių plastiškumas nebepastebimas (Bi, 1998; Woodin et al, 2003). Įvairiose mokymosi taisyklėse LTP ir LTD priklausomybė nuo skirtumo tarp presinapsinio ir posinapsinio sužadavimo laikų skiriasi (Abbott, 2000) (1.9 pav.).



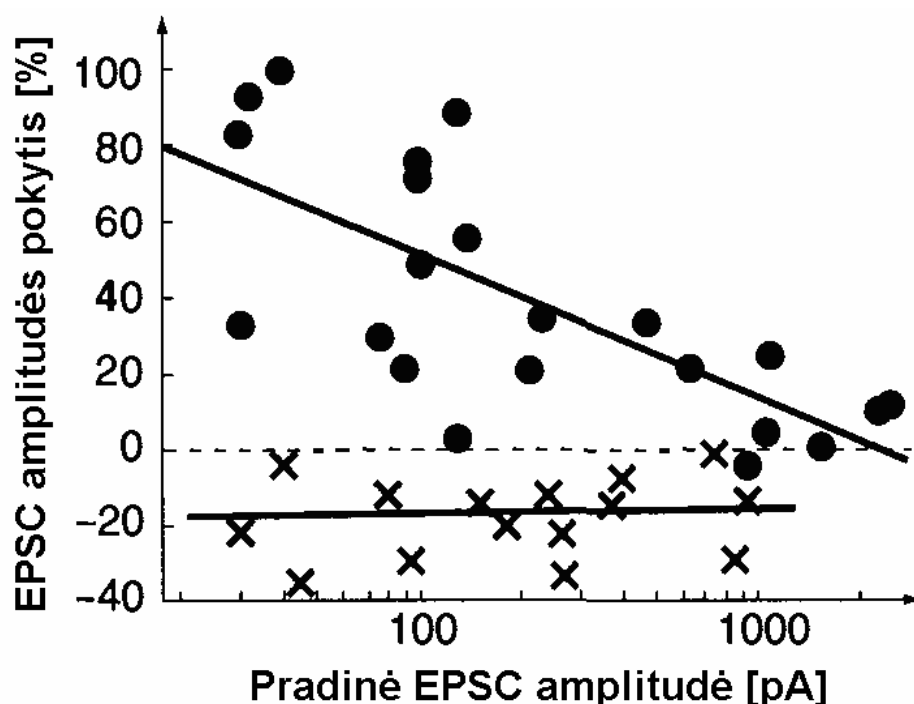
1.9 pav. Keletas schematinių sinapsių svorių modifikavimo priklausomybių nuo laiko tarp presinapsinio ir posinapsinio signalų skirtumo. Pagal Abbott, 2000

Sinapsės svorio modifikavimo stiprumas taip pat priklauso ir nuo pačios sinapsės stiprumo prieš apsimokymą (1.10 pav.). Kol sinapsės nėra apmokytos, santykinis depresijos

dydis $\Delta A/A$ įvairioms žadinančios posinapsinės srovės vertėms išlieka panašus, tuo tarpu santykinis potenciacijos dydis $\Delta A/A$ mažėja augant pradinei EPSC amplitudei (1.10 pav.) (ΔA – EPSC amplitudės pokytis, A – EPSC amplitudė) (Bi, 1998). Tai galima išreikšti:

$$\text{LTD atveju} - \frac{\Delta A}{A} \propto \text{const} \rightarrow \Delta A \propto A \quad (1.1)$$

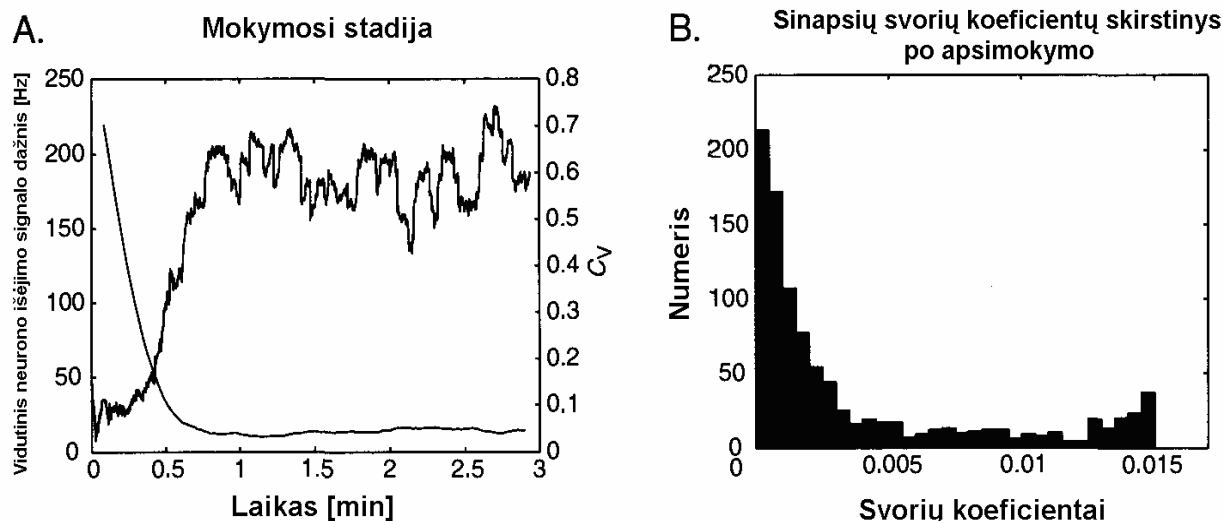
$$\text{LTP atveju} - \frac{\Delta A}{A} \propto \frac{1}{A} \rightarrow \Delta A = \text{const} \quad (1.2)$$



1.10 pav. Ilgalaikės potenciacijos (LTP) ir ilgalaikės depresijos (LTD) priklausomybė nuo žadinančios posinapsinės srovės dydžio prieš sukeliant sinapsinį plastiškumą. ● – LTP imties nariai, x – LTD imties nariai. Pagal Bi, 1998

Sinapsių srovės mokymosi metu nuolatos kinta (Kalitzin, 2000). Šie sinapsių stiprumo kitimai nervų sistemoje turi vykti pakankamai greitai, tačiau staigus sinapsių stiprumų pasikeitimas gali lemti sistemos nestabilumą (Janowitz, 2006) ar net griūties procesus (Muresan, 2007). Neuronas vienu metu turi pakankamai greitai apsimokyti ir savo sužadavimo charakteristikas palaikyti kiek įmanoma stabilias (Watt, 2010). Tai įgyvendinama jei pasiekiamas stacionarus sinapsių svorių pasiskirstymas – po tam tikro mokymosi laiko pavienių sinapsių svoriai vis dar kinta, tačiau bendrasis skirstinys išlieka pastovus. Taikant daugumą sinapsių

plastiškumą aprašančių mokymosi taisyklių šią stacionarią sistemos būseną galima pasiekti, nors sinapsių stiprumų skirstinys tarp įvairių mokymo taisyklių ir varijuoja (Rossum, 2000) (1.11 pav.).



1.11 pav. A – vidutinis signalo neurono išėjime generavimo dažnis (nuolydi kreivė) ir jo variacijos koeficientas C_v (išauganti ir fliuktuojanti kreivė), B – Nusistovėjęs sinapsių svorių skirstinys po 3 min. trukusio apmokymo. Leistinos svorių ribos [0; 0.015]. Skirstinys turi du pikus – ties kiekviena leistina ribine verte. Tai integruojančio ir signalą generuojančio neurono modelis, turintis 1000 žadinančių sinapsių, kurios signalą generuoja pagal Puasono skirstinį, o mokosi pagal Hebo taisyklę. Pagal Trappenberg, 2002

1.5 Hebo teorija

Sinapsinį plastiškumą aiškina ir su atminties bei mokymosi procesais susieja Hebo teorija (Hebbian theory). Hebo taisyklė (*Hebb's rule*, *Hebbian learning* dar sutinkama kaip *Cell assembly theory*) teigia, kad sinchronizuotas ląstelių aktyvavimas lemia sinapsinių svorių išaugimus. (Hebb, 1949). Hebo taisyklės kaip vieno iš mokymosi mechanizmų galiojimas įrodytas eksperimentiškai (Karmarkar, 2002).

Hebo mokymosi taisyklė (*Hebbian learning*) – tai kompiuteriniame modeliavime taikomas metodas apsprendžiantis kaip keisti koeficientus tarp modelio neuronų – didinti, jei abu neuronai aktyvuojami sinchroniškai. Tai yra paprasčiausias modeliujamų sinapsių svorių keitimo principas, kuris gali būti užrašomas kompiuterine programa.

Matematinė Hebo mokymosi išraiška:

$$w_{ij} = x_i x_j, \quad (1.3)$$

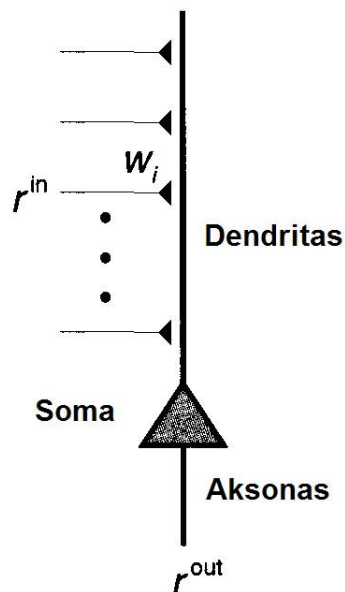
čia w_{ij} – ryšio tarp j-tojo ir i-tojo neurono svoris, x_i – įėjimas į i-ąjį neuroną, x_j – įėjimas į j-ąjį neuroną. Tai vadinamas šabloninis apsimokymas. Šiuo atveju svoriai atnaujinami po kiekvieno apsimokymo. Arba, jei apsimokymas vyksta pagal keletą šablonų:

$$w_{ij} = \frac{1}{p} \sum_{k=1}^p x_i^k x_j^k, \quad (1.4)$$

čia w_{ij} – ryšio nuo j-ojo neurono į i-ąjį neuroną svoris, p – apmokymo šablonų skaičius, x_i^k – k-tasis įėjimas į i-ąjį neuroną, x_j^k – k-tasis įėjimas į j-ąjį neuroną. Pastaruoju atveju svoriai pakeičiami tik po to, kai pristatomi visi p šablonai.

Sinapsinis plastiškumas lemia asociatyvinės atminties formavimąsi. Šio proceso mechanizmas gali būti paaiškinamas naudojant supaprastintą neurono schemą

(1.12 pav.), gautą sumažinus sinapsių pasiekiančių dendritus kiekį iki šimtų ar kelių tūkstančių (hipokampo CA1 srities neuronuose jų gali būti apie 30 000) (Johnston, 2004). Čia nėra atsižvelgiama į sužadimą lemiančius veiksnius, tokius kaip refrakterinį periodą bei užlūstelinių molekulių, būtinų signalo generavimui, koncentraciją. 1.13 pav. pateiktas asociatyvinės atminties mechanizmo principas. 1.13 pav. A dalyje neuronui pateikiamas vizualinis stimulus, kurį atspindi sužadiniai 1, 3 ir 5 sinapsėse. Pastarųjų sinapsių svoriai laikomi pakankamais piramidinio neurono posinapsinio signalo generavimui, pvz.

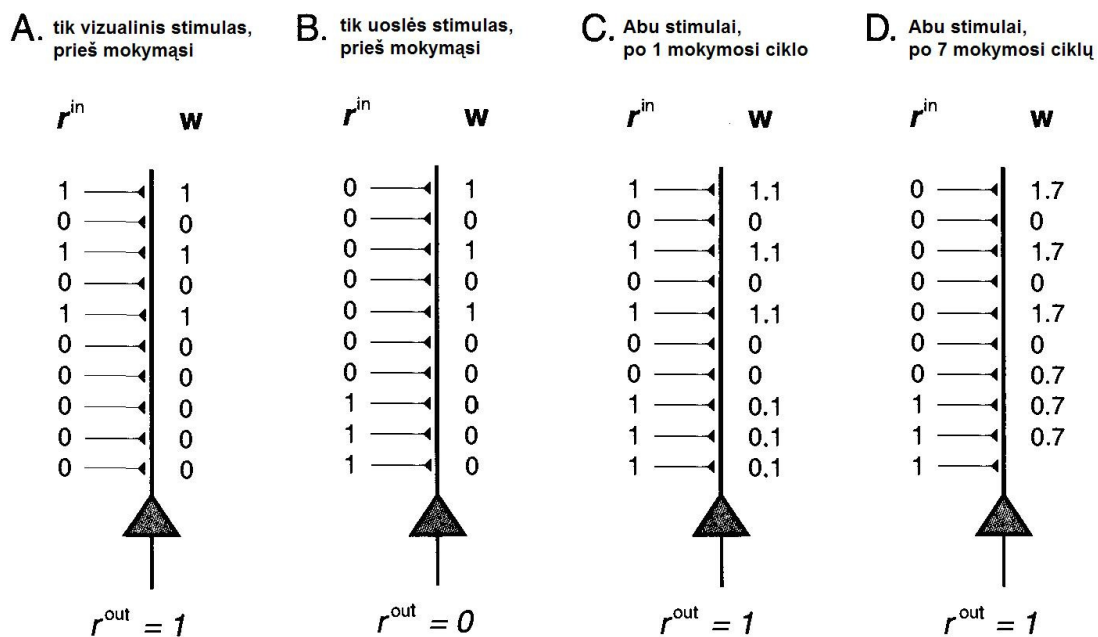


1.12 pav. Supaprastintas piramidinis neuronas. r^{in} – įeinantys stimuli (0 arba 1), w_i – sinapsių svoriai, r^{out} – neurono išėjimo vertė (0 arba 1).

Pagal Trappenberg, 2002

žadinimo slenkstis gali būti $\theta = 1.5$, o minėtų sinapsių svoriai $w_{1,2 \text{ ir } 3} = 1$. Tokiu būdu 1.13 pav. A dalyje pateikti įėjimai sukels posinapsinį sužadimą, kadangi $h = \sum_i w_i r_i^{\text{in}} = 3$ ir $h > \theta$, iš čia

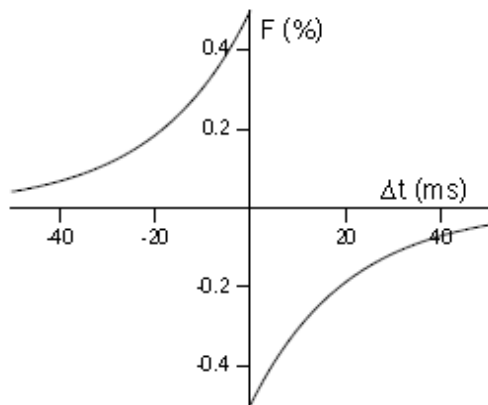
matyti, kad posinapsinis sužadimas gali būti sukeliamas ir dalies sinapsių (šiuo atveju, bent dviejų iš trijų, atspindinčių atsaką į vizualinį stimulą). Kadangi pilna informacija koduojama visose susietose sinapsėse, tai tik dalies atsakingųjų už jos perdavimą aktyvavimas atsaką suformuoti gali, tačiau nevisavertį (su informacijos trūkumu apie vieną iš požymių). Tai svarbus bruožas siejantis šį modelį su asociatyvios atminties koncepcija, nes iššaukiami atsiminimai taip pat ne visada būna aiškūs dėl centrinei nervų sistemai būdingų triukšmų (Trappenberg, 2002). Kitokio pobūdžio įvestas stimulus (pvz. kvapas) posinapsinio stimulo sukelti negali dėl per silpnų sinapsių svorių (1.13 pav. B). Norint susieti vizualinį ir kvapo stimulus, reikia modifikuoti sinapsių svorius w_i . Šiame pavyzdyje tai darome tokiu būdu: jei presinapsinis ir posinapsinis signalai pasirodo vienu metu, tai sinapsės svoris padidinamas $\delta w = 0,1$ verte. Pagal šią taisyklę pakeisti sinapsių stiprumai pateikiami 1.13 pav. C ir D, atitinkamai po 1 ir po 7 mokymo ciklų. Mokymo greitis priklauso nuo kintamojo δw absoliutinės vertės. 1.13 pav. D atveju posinapsiniam signalui generuoti jau pakaktų vien uoslės stimulo $h = \sum_{8,9,10} w_i r_i^{in} = 2,1$, nes $h > \theta$.



1.13 pav. Piramidinio neurono asociatyvinis mokymas. A – prieš apsimokymą įėjime pateikiamas tik vizualinis stimulus generuoja posinapsinį signalą neurono išėjime B – prieš apsimokymą įėjime pateikiamas tik uoslės stimulus posinapsinio signalo neurono išėjime nesugeneruoja, C – Sinapsių svorių pasikeitimai po pirmojo mokymosi ciklo, D – Sinapsių svorių pasikeitimai po septintojo mokymosi ciklo. r^{in} – įeinantys stimulai (0 arba 1), w_i – sinapsių svoriai, r^{out} – neurono išėjimo vertė (0 arba 1); Pagal Trappenberg, 2002

1.6 Nuo įvykių laiko priklausantis sinapsių plastiškumas

Hebo taisyklė ne visiškai tiksliai atspindi sinapsių plastiškumo reiškinį. Vėlesni tyrimai parodė, kad sinapsinis ryšys tarp neuronų stiprėja, kai presinapsinis neuronas sužadinamas anksčiau nei posinapsinis neuronas, ir silpnėja, kai presinapsinis neuronas sužadinamas vėliau nei posinapsinis (Markram, 1997). Šis sinapsinių svorių kitimo reiškinys vadinamas nuo neuronų aktyvavimo laiko priklausomu sinapsiniu plastiškumu (angl. *Spike-timing-dependent plasticity (STDP)* (1.14 pav.). STDP apibūdina sinapsinio stiprumo priklausomybę nuo laiko skirtumo presinapsinio neurono aktyvavimo ir posinapsinio neurono sugeneruoto veikimo potencialo. Laiko jautrumas – dešimčių milisekundžių eilės (1.14 pav.).



1.14 pav. Nuo neuronų aktyvavimo laiko priklausomas sinapsinis plastiškumas. Kreivės vaizduoja sinapsinio stiprumo keitimo koeficiento F priklausomybę nuo Δt . Čia $F(\Delta t)$ – sinapsinio stiprumo keitimo koeficientas (išreikštas procentais) aprašomas 1.3 išraiška, Δt – skirtumas tarp presinapsinio žadinimo ir posinapsinio žadinimo laikų.

Pagal Song et al, 2000

Sinapsės svorio pokytis aprašomas:

$$F(\Delta t) = \begin{cases} A_+ \cdot e^{\Delta t / \tau_+} & , \text{kai } \Delta t < 0 \\ -A_- \cdot e^{-\Delta t / \tau_-} & , \text{kai } \Delta t > 0 \end{cases} \quad (1.5)$$

kur $F(\Delta t)$ – sinapsės stiprumo keitimo koeficientas, $\Delta t = t_{pre} - t_{post}$, t_{pre} – presinapsinės membranos sužadinimo laikas, t_{post} – posinapsinės membranos sužadinimo laikas, A^+ – maksimali sinapsės svorio modifikacijos amplitudė LTP atveju, A^- – maksimali sinapsės svorio modifikacijos amplitudė LTD atveju, τ^+ – laiko konstanta LTP atveju, τ^- – laiko konstanta LTD atveju.

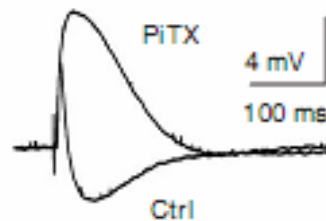
Šiame darbe sinapsės svoris w siejamas su galima maksimalia svorio verte g_{max} (2.8-2.11 lygt., kur $M = F(\Delta t)$, kai $\Delta t > 0$, $P_a = F(\Delta t)$, kai $\Delta t < 0$). Tad naujas sinapsės svoris randamas:

$$w(t+1) = w(t) + F(\Delta t) \cdot g_{max} \quad (1.6)$$

, kur $w(t)$ – svoris laiko momentu t , $w(t+1)$ – svoris laiko momentu $t+1$, Δw – svorio pokytis, g_{max} – galimas maksimalus sinapsės svoris.

Plastiškumas (pvz. ilgalaikė potenciacija) būdingas ir interneuronams (Woodin et al, 2003), kuris būtinas žadinančių ir slopinančių signalų balanso palaikymui atminties formavimosi metu (Lamsa et al, 2005) (1.15 pav.). Šios nervinės ląstelės su 2 ms

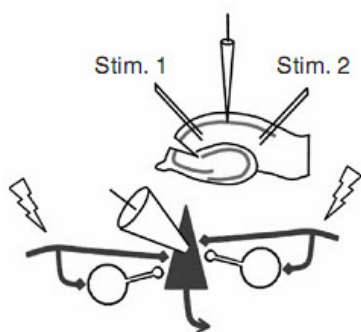
vėlinimu slopina žadinančių sinapsių sukeltą žadinantį posinapsinį potencialą (EPSP) sukeldamos posinapsinį slopinantį potencialą (IPSP). Šis poveikis iliustruotas 1.15 pav. pateiktu rezultatu, gautu įvedus slopinančias sinapses inhibuojantį pikrotoksina (PiTX) ir užblokavus tik tiesioginio sklidimo sinapsių poveikį (Lamsa et al, 2005).



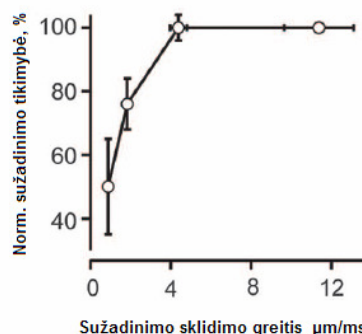
1.15 pav. Interneuronų įtaka signalo stiprumo reguliavime. PiTX – pikrotoksinas, GABA_A receptorių inhibitorius. Ctrl – kontrolinis matavimas. Pagal Lamsa et al, 2005

1.7 Integravimo langas

Somatosensoriniai stimulai sukelia smegenų žievės atsakus turinčius griežtas laikines ir morfologines charakteristikas (Arabzadeh et al, 2005, Phillips et al, 1988). Laiko trukmė, per kurią įvykę žadinantys posinapsiniai potencialai gali sukelti veikimo potencialą, vadinama integravimo langu (Lloyd, 1946; Gabernet et al, 2005). Tai kriterijus, kurio pakitimu galima įvertinti sistemos skiriamąją gebą įėjimo signalams. Įprastai integravimo lango trukmė eksperimentinių tyrimų metu skaičiuojama tarp dviejų stimulų (1.16 pav.).



1.16 pav. Posinapsinių potencialų sekų sukėlimo piramidiniame neurone dviem atskirais kanalais schema. Pagal Lamsa et al, 2005



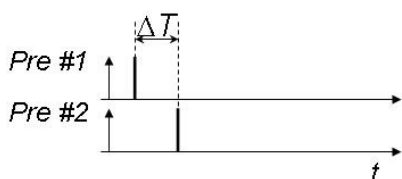
1.17 pav. Sąryšis tarp posinapsinio veikimo potencialo generavimo tikimybės ir presinapsinių signalų sklaidimo greičio. Pagal Branco et al, 2010

Vienu metu tiriant daugiau sinapsių, naudojama įėjimo signalo greičio (angl. *input velocity*) sąvoka – tai signalo sklidimo neurono dendritu greitis (Branco et al, 2010).

Signalų sklidimo greitis įtakoja neurono sužadavimo tikimybę (1.17 pav.). Šiame darbe įvertinant integravimo lango ilgį remiamasi laiko tarpu tarp gretimų pasirodžiusių presinapsinių signalų (1.18 pav.), kuris yra susietas su signalo sklidimo greičiu:

$$\Delta T = \Delta s / v \quad (1.7)$$

,kur ΔT – skirtumas tarp gretimų pasirodžiusių presinapsinių signalų (1.19 pav.), v – signalo sklidimo greitis, Δs – atstumas tarp EPSP generuojančių sinapsių



1.19 pav. Laiko tarpas tarp gretimų pasirodžiusių presinapsinių signalų.

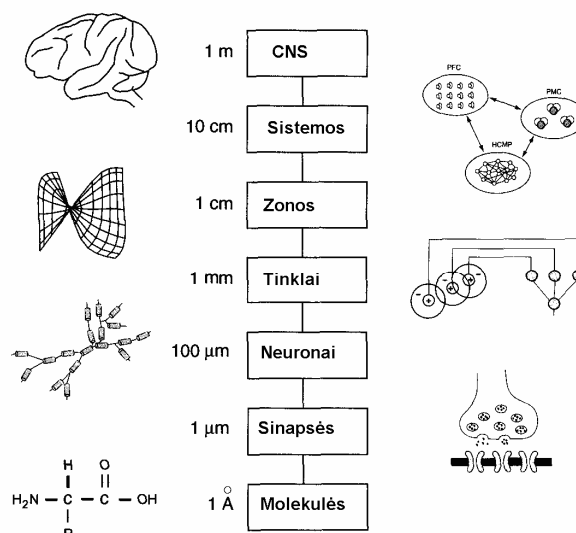
Integravimo lango trukmė reguliuojama slopinančiais tiesioginio sklidimo ryšiais (Gabernet et al, 2005; Maccaferri ir Dingledine; 2002; Woodin et al, 2003), kadangi žadinančių ir su jomis susietų slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių veikimas yra koreliuotas (Lamsa et al, 2005).

1.8 Modeliavimo metodai

Neuroprocesų kompiuterinį modeliavimą (angl. *Computational neuroscience*) galima apibūdinti kaip *in silico* smegenų procesų tyrinėjimus, kuriais siekiama išsiaiškinti nervų sistemos vystymosi, organizacijos, informacijos apdorojimo principus ir kognityvinių funkcijų mechanizmus.

Kompiuterinio neuroprocesų modeliavimo tikslas – kurti, tobulinti ir tikrinti hipotezes susijusias su smegenų veikimo mechanizmais. Todėl pagrindinis dėmesys skiriamas modelių vystymui ir vertinimui. Modeliai paprastai būna pakankamai kompleksiški ir per daug sudėtingi spręsti analitiniu būdu, todėl rezultatų gavimui šioje srityje neapsieinama be kompiuterių panaudojimo. Pradinis modeliavimo etapas yra hipotezės suformulavimas, o toliau sukūrus modelį stengiamasi parinkti tokius jo parametrus, kad gautus rezultatus būtų galima palyginti su fiziologinių eksperimentinių tyrimų duomenimis bei išsiaiškinti pastarųjų priežastinę struktūrą, kas leistų patvirtinti ar atmesti iškeltą hipotezę.

Modeliuojant atsižvelgiama kokiame centrinės nervų sistemos organizaciniame lygmenyje vyksta dominantis procesas, ir pagal tai modeliuojama sistema supaprastinama (1.20 pav.).



1.20 pav. Centrinės nervų sistemos organizaciniai lygmenys skirtingose skalėse. Pagal Churchland ir Sejnowski, 1992

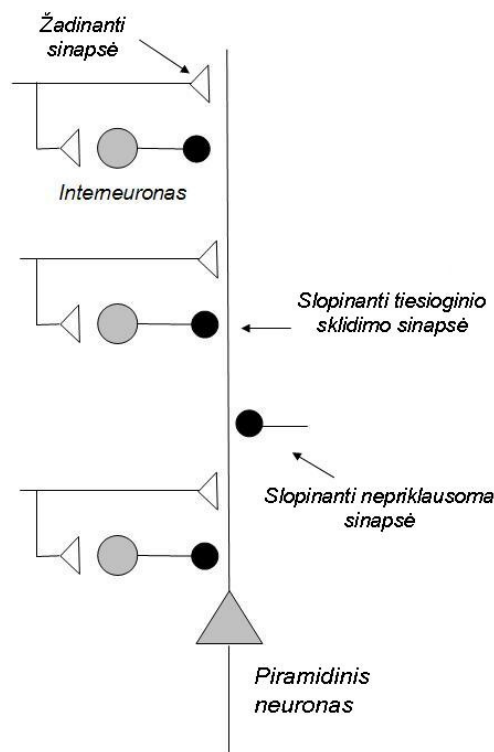
Pagal modeliuojamos sistemos organizacinio lygmens kompleksiskumą galima išskirti keletą pagrindinių modelių tipų: asociatyviniai ir sinapsių plastiškumo modeliai, atskirų neuronų modeliai, neuronų atsako modeliai, neuronų tinklai ar net pilnas smegenų modelis (projektas „Blue Brain“).

Didžioji dalis nervinių ląstelių sinapsių tyrinėjimų duomenų yra susiję su žadinančių sinapsių savybėmis. Taip susiklostė dėl patogesnio žadinančių signalų registravimo. Tačiau žinoma, kad informacijos apdorojimui smegenyse būtinas žadinančių ir slopinančių signalų balansas (Pouille et al, 2001; Marino et al 2005). Pastebėta slopinančių tiesioginio sklaidimo interneuronų ir žadinančių neuronų susietos ilgalaikės potenciacijos reikšmė – įėjimo signalų laikinės skiriamosios gebos išsaugojimui (Lamsa et al, 2005). Tačiau norint sėkmingai atspindėti žadinančių ir interneuronų formuojamų slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių ryšius modeliniame lygmenyje, reikia atrasti slopinančių sinapsių mokymosi taisyklę.

2. PRIEMONĖS IR METODAI

Toliau bus supažindinama su darbo metu naudoto modelio bendra schema, jo pagrindiniais parametrais ir naudotomis taisyklėmis. Aptariami keturi modeliuoti atvejai ir kiekvienam iš jų atlikti patobulinimai. Kiekvienas šių atvejų reikalingas siekiant į sistemą sėkmingai įvesti slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių tinkamą mokymosi taisyklę.

Šiame darbe modeliuojamas Amono rago CA1 srities vienas piramidinis neuronas, prie kurio jungiasi cheminės sinapsės: žadinančios, ir dviejų tipų slopinančios (nepriklausomos ir tiesioginio sklidimo (angl. *feedforward*)). Žadinančios sinapsės jungiasi tiesiogiai prie piramidinio neurono ir jį žadina viena nuo kitos nepriklausomai. Šios sinapsės taip pat aktyvina ir interneuronus (antrajame, trečiajame ir ketvirtajame modeliuotuose atvejuose), kurie formuoja papildomas slopinančias sinapses į piramidinį neuroną – tiesioginio sklidimo slopinančias sinapses. Nepriklausomai slopinančios sinapsės prie piramidinio neurono jungiasi tiesiogiai, ir jį slopina nepriklausomai tiek viena nuo kitos, tiek nuo kitų sinapsių (2.1 pav.).

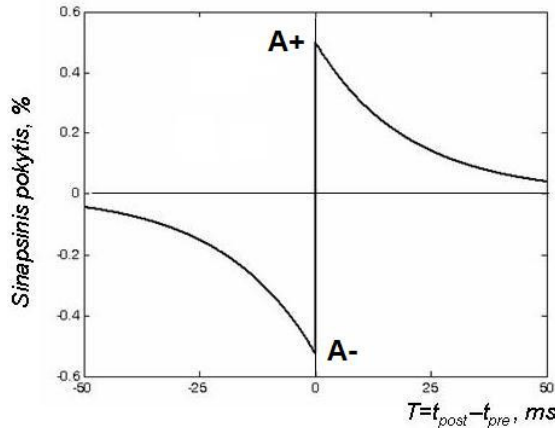


2.1 pav. Supaprastintas neurono mikrograndinės modelis. Skaičiuotuose modeliuose initializuota 1000 žadinančių, 200 slopinančių nepriklausomų ir 0 arba 1000 slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių

Sumodeliuoti keturi skirtingi Amono rago CA1 srities piramidinio neurono sinapsių plastiškumo atvejai:

- 1) Modelis sudarytas iš 1000 žadinančių ir 200 nepriklausomų slopinančių sinapsių. Mokymosi metu pagal STDP taisyklę keičiasi tik žadinančių sinapsių svoriai, slopinančios sinapsės - lieka pastovios.
- 2) Modelis sudarytas iš 1000 žadinančių, 1000 slopinančių tiesioginio sklidimo ir 200 nepriklausomų slopinančių sinapsių. Mokymosi metu keičiasi tik žadinančių sinapsių svoriai, o visų tipų slopinančios sinapsės lieka pastovios. Mokymasis vyksta pagal STDP taisyklę.
- 3) Modelis sudarytas iš 1000 žadinančių, 1000 slopinančių tiesioginio sklidimo ir 200 nepriklausomų slopinančių sinapsių. Mokymosi metu keičiasi žadinančių ir slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svoriai, nepriklausomos slopinančios sinapsės lieka pastovios. Visų sinapsių mokymasis vyksta pagal STDP taisyklę (2.2 pav.).
- 4) Modelis sudarytas iš 1000 žadinančių, 1000 slopinančių tiesioginio sklidimo ir 200 nepriklausomų slopinančių sinapsių. Mokymosi metu keičiasi žadinančių ir slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svoriai, nepriklausomos slopinančios sinapsės lieka pastovios. Žadinančių sinapsių mokymasis vyksta pagal STDP taisyklę (2.2 pav.), o slopinančių tiesioginio sklidimo – pagal modifikuotą STDP taisyklę (2.3 pav.)

<i>Atvejis</i>	<i>Modeliuotos sinapsės</i>	<i>Plastiškos sinapsės</i>	<i>Mokymo taisyklė</i>
1.	1000 ž.	1000 ž.	STDP
	200 s. n.	-	-
	-	-	-
2.	1000 ž.	1000 ž.	STDP
	1000 s. t. s.	-	-
	200 s. n.	-	-
3.	1000 ž.	1000 ž.	STDP-
	1000 s. t. s.	1000 s. t. s.	STDP
	200 s. n.	-	-
4.	1000 ž.	1000 ž.	STDP
	1000 s. t. s.	1000 s. t. s.	modif. STDP
	200 s. n.	-	-



2.2. pav. STDP sinapsių plastiškumo taisyklė.
Pagal Song et al, 2000

$$\Delta w(T) = \begin{cases} A^+ e^{-\frac{T}{\tau^+}}, & T > 0 \\ A^- e^{\frac{T}{\tau^-}}, & T < 0 \end{cases} \quad (2.1)$$

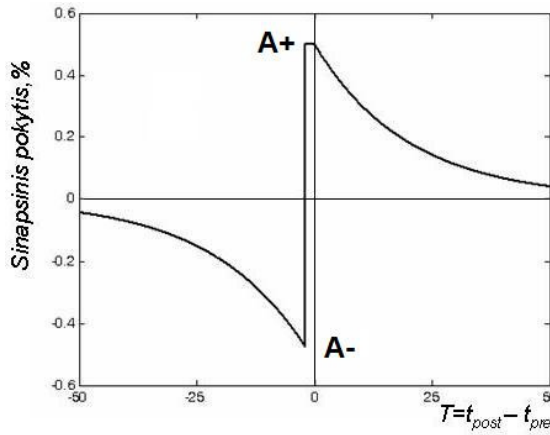
$$A^+ = 0.005, \tau^+ = 20ms,$$

$$A^- = 0.00525, \tau^- = 20ms$$

Čia $T = t_{\text{post}} - t_{\text{pre}}$, kur t_{pre} – presinapsinio sužadavimo laikas, t_{post} – posinapsinio sužadavimo laikas,

A^+ ir A^- – maksimalios sinapsės svorio modifikacijos amplitudės atitinkamai LTP ir LTD atvejais.

τ^+ ir τ^- – laiko konstantos.



2.3 pav. Modifikuota STDP sinapsių
plastiškumo taisyklė

$$\Delta w(T) = \begin{cases} A^+ e^{-\frac{T}{\tau^+}}, & T > 0 \\ A^+, & -2 < T < 0 \\ A^- e^{\frac{T}{\tau^-}}, & T < -2 \end{cases} \quad (2.2)$$

$$A^+ = 0.005, \tau^+ = 20ms,$$

$$A^- = 0.00525, \tau^- = 20ms$$

Čia $T = t_{\text{post}} - t_{\text{pre}}$, kur t_{pre} – presinapsinio sužadavimo laikas, t_{post} – posinapsinio sužadavimo laikas,

A^+ ir A^- – maksimalios sinapsės svorio modifikacijos amplitudės atitinkamai LTP ir LTD atvejais. τ^+ ir τ^- – laiko konstantos.

Modelyje naudotos pagrindinės formulės, taisyklės ir parametrai:

Membranos potencialo išraiška

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = V_{\text{rest}} - V + g_{\text{ex}}(t)(E_{\text{ex}} - V) + g_{\text{in}}(t)(E_{\text{in}} - V) \quad (2.3)$$

Čia $\tau_m = 20$ ms membranos laiko konstanta, $V_{\text{rest}} = -70$ mV membranos ramybės potencialas, $E_{\text{ex}} = 0$ mV žadinančių sinapsių reversinis potencialas, $E_{\text{in}} = -70$ mV slopinančių sinapsių reversinis potencialas, g_{ex} – žadinančių sinapsių svorių suma (bedimensis dydis), g_{in} – slopinančių sinapsių svorių suma (bedimensis dydis).

Membranos potencialui pasiekus slenkstinę -54 mV vertę, generuojamas veikimo potencialas, o po to membranos potencialas nustatomas ties -60 mV.

Jei presinapsinis veikimo potencialas pasiekia žadinančią sinapsę, tai žadinančių sinapsių svorių suma g_{ex} padidinama sužadintos žadinančios sinapsės laidumu g_a :

$$g_{ex}(t) \rightarrow g_{ex}(t) + g_a \quad (2.4)$$

, jei presinapsinis veikimo potencialas pasiekia slopinančią sinapsę, tai slopinančių sinapsių svorių suma g_{in} , padidinama sužadintos slopinančios sinapsės laidumu g_{a_in} :

$$g_{in}(t) \rightarrow g_{in}(t) + g_{a_in} \quad (2.5)$$

Priešingu atveju tiek žadinančių, tiek slopinančių sinapsių stiprumų sumos gęsta eksponentiškai:

$$\tau_{ex} \frac{dg_{ex}}{dt} = -g_{ex} \quad \text{ir} \quad \tau_{in} \frac{dg_{in}}{dt} = -g_{in} \quad (2.6)$$

Čia $\tau_{ex} = \tau_{in} = 5$ ms, τ_{ex} – laiko konstanta žadinantiems svoriams, τ_{in} – laiko konstanta slopinantiems svoriams.

Žadinančių sinapsių mokymas aprašomas kaip g_a kitimas:

Jei posinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialą:

$$\bar{g}_a \rightarrow \bar{g}_a + M_a(t) \bar{g}_{\max} \quad (2.7)$$

Jei presinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialą:

$$\bar{g}_a \rightarrow \bar{g}_a + P_a(t) \bar{g}_{\max} \quad (2.8)$$

Žadinančių sinapsių stiprumo modifikavimo koeficientai STDP taisyklei (2.2 pav.) aprašomi:

$$\tau_- \frac{dM_a}{dt} = -M_a \quad \text{ir} \quad \tau_+ \frac{dP_a}{dt} = -P_a \quad (2.9)$$

$M_a(t)$ – koeficientas naudojamas žadinančių sinapsių svorių mažinimui, pradinė vertė $M_a(0) = 0$. Posinapsiniam neuronui sugeneravus veikimo potencialą, $M_a(t)$ sumažinamas dydžiu A^- . Jeigu po to sinapsė gauna presinapsinį veikimo potencialą laiku t , jos maksimalaus laidumo parametras keičiamas pagal 2.7 lygtį. Jeigu sumažintas sinapsės svoris tampa neigiamu ($\bar{g}_a < 0$), tai jis nustatomas $\bar{g}_a = 0$.

$P_a(t)$ – koeficientas naudojamas žadinančių sinapsių svorių didinimui, pradinė vertė $P_a(0) = 0$. Presinapsiniam neuronui sugeneravus veikimo potencialą, $P_a(t)$ padidinamas dydžiu A^+ . Jeigu po to sinapsę pasiekia posinapsinis veikimo potencialą laiku t , jos maksimalaus laidumo parametras

keičiamas pagal **2.8** lygtį. Jeigu padidintas sinapsės svoris tampa didesniu už didžiausią leistiną vertę ($\bar{g}_a > \bar{g}_{\max}$), tai jis nustatomas $\bar{g}_a = \bar{g}_{\max}$. Kintamųjų sąryšiai pagal Song et al, 2000.

Slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių mokymas aprašomas kaip g_{a_in} kitimas:

1) Kai slopinančios sinapsės mokosi pagal STDP taisyklę (2.2 pav.):

Jei posinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialą:

$$\bar{g}_{a_in} \rightarrow \bar{g}_{a_in} + M_{in}(t)\bar{g}_{in_max} \quad (2.10)$$

Jei presinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialą:

$$\bar{g}_{a_in} \rightarrow \bar{g}_{a_in} + P_{in}(t)\bar{g}_{in_max} \quad (2.11)$$

Slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių stiprumo modifikavimo koeficientai aprašomi:

$$\tau_- \frac{dM_{in}}{dt} = -M_{in} \text{ ir } \tau_+ \frac{dP_{in}}{dt} = -P_{in} \quad (2.12)$$

$M_{in}(t)$ – koeficientas naudojamas slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svorių mažinimui, pradinė vertė $M_{in}(0) = 0$. Posinapsiniam neuronui sugeneravus veikimo potencialą, $M_{in}(t)$ sumažinamas dydžiu A^- . Jeigu po to sinapsė gauna presinapsinį veikimo potencialą laiku t , jos maksimalaus laidumo parametras keičiamas pagal **2.10** lygtį. Sumažintam sinapsės svoriui tapus neigiamam ($\bar{g}_{a_in} < 0$), jis nustatomas $\bar{g}_{a_in} = 0$.

$P_{in}(t)$ – koeficientas naudojamas slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svorių didinimui, pradinė vertė $P_{in}(0) = 0$. Presinapsiniam neuronui sugeneravus veikimo potencialą, $P_{in}(t)$ padidinamas dydžiu A^+ . Jeigu po to sinapsė pasiekia posinapsinį veikimo potencialą laiku t , jos maksimalaus laidumo parametras keičiamas pagal **2.11** lygtį. Padidintam sinapsės svoriui tapus didesniame už didžiausią leistiną vertę ($\bar{g}_a > \bar{g}_{\max}$), jis nustatomas $\bar{g}_a = \bar{g}_{\max}$.

2) Kai slopinančios sinapsės mokosi pagal modifikuotą STDP taisyklę (2.3 pav.):

Slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių stiprumo modifikavimo koeficientai modifikuotai STDP taisyklei (2.3 pav.) aprašomi:

Jei posinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialą ir per 2 ms

veikimo potencialą sugeneruoja ir presinapsinis neuronas: (2.13)

$$\bar{g}_{a_in} \rightarrow \bar{g}_{a_in} + L_{in}$$

Jei posinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialą ir per 2 ms

presinapsinis neuronas veikimo potencialo nesugeneruoja: (2.14)

$$\bar{g}_{a_in} \rightarrow \bar{g}_{a_in} + M_{in}(t-2)\bar{g}_{in_max}$$

Jei presinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialą:

$$\bar{g}_{a_in} \rightarrow \bar{g}_{a_in} + P_{in}(t)\bar{g}_{in_max} \quad (2.15)$$

$$\tau_- \frac{dM_{in}}{dt} = -M_{in}, \quad L_{in} = const \quad \text{ir} \quad \tau_+ \frac{dP_{in}}{dt} = -P_{in} \quad (2.16)$$

$L_{in}(t)$ – koeficientas naudojamas slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svorių didinimui, pradinė vertė $L_{in}(t) = 0$. Posinapsiniam neuronui sugeneravus veikimo potencialą, $L_{in}(t)$ padidinamas dydžiu A^+ . Jeigu po to per 2 ms sinapsę pasiekia presinapsinis veikimo potencialas laiku t , jos maksimalaus laidumo parametras keičiamas pagal **2.13** lygtį.

$M_{in}(t)$ – koeficientas naudojamas slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svorių mažinimui, pradinė vertė $M_{in}(0) = 0$. Posinapsiniam neuronui sugeneravus veikimo potencialą, $M_{in}(t)$ sumažinamas dydžiu A^- . Jeigu po to ne anksčiau kaip per 2 ms sinapsė gauna presinapsinį veikimo potencialą laiku t , jos maksimalaus laidumo parametras keičiamas pagal **2.14** lygtį.

Sumažintam sinapsės svoriui tapus neigiamam ($\bar{g}_{a_in} < 0$), jis nustatomas $\bar{g}_{a_in} = 0$.

$P_{in}(t)$ – koeficientas naudojamas slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svorių didinimui, pradinė vertė $P_{in}(0) = 0$. Presinapsiniam neuronui sugeneravus veikimo potencialą, $P_{in}(t)$ padidinamas dydžiu A^+ . Jeigu po to sinapsę pasiekia posinapsinis veikimo potencialas laiku t , jos maksimalaus laidumo parametras keičiamas pagal **2.15** lygtį. Padidintam sinapsės svoriui tapus didesniau už didžiausią leistiną vertę ($\bar{g}_a > \bar{g}_{max}$), jis nustatomas $\bar{g}_a = \bar{g}_{max}$.

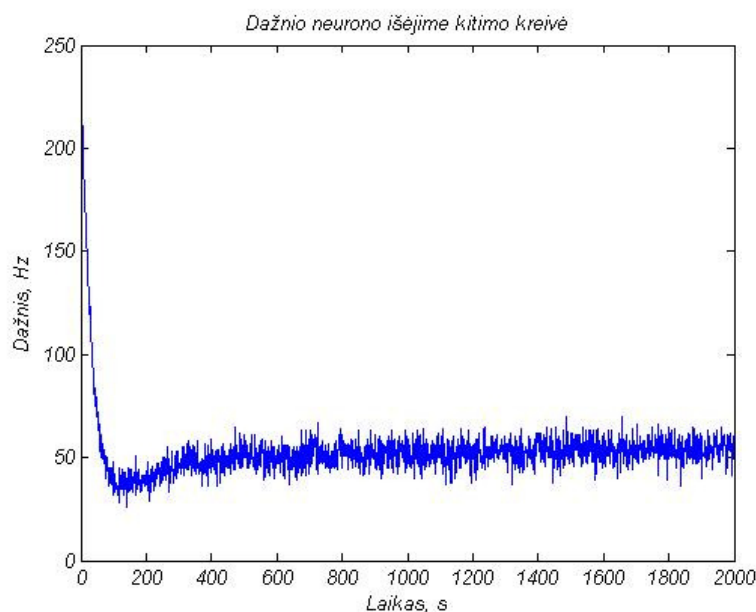
Modelyje naudotos membraninės varžos vertė $R=100 \text{ M}\Omega$, o membranos talpumas $C = 200 \text{ pF}$. Pradiniai Visos sinapsės generavo žadinančius (arba slopinančius) signalus pagal Puasono skirstinį 10 Hz dažniu. Interneuronų formuojamos slopinančios tiesioginio sklidimo sinapsės piramidinį neuroną veikia su 2 ms vėlinimu (Lamsa, 2005). Siekiant užtikrinti, kad sistemą sudarančių sinapsių svoriai nusistovėtų, kiekvieno modelio simuliacijos trukmė pasirinkta 2000 s (2000 000 žingsnių).

Sistemos modeliuotos sudėtingėjimo tvarka sistemingai į kiekvieną įvedant po vieną naują bruožą: slopinančias tiesioginio sklidimo sinapsės, šių sinapsių vieną ar kitą taisyklę. Tai palengvina rezultatų palyginamumą tarpusavyje ir naujo įvesto bruožo lemtų pokyčių aptikimą.

3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 Piramidinio neurono įėjimų integravimo savybės: 1000 plastiškų žadinančių sinapsių, 200 neplastiškų slopinančių nepriklausomų sinapsių; nėra 1000 slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių.

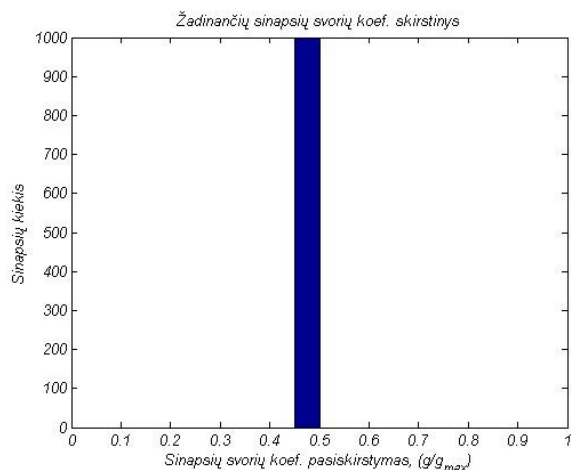
Veikimo potencialo generavimo dažnio kitimas skaičiavimų metu pateikiamas 3.1 pav. Skaičiavimai tęsiami kol nusistovi generuojamas dažnis, o sinapsių svorių skirstinys, atlikus dar ilgesnės trukmės skaičiavimus, lieka nepakitęs. Ankstesnio darbo metu nustatyta, kad optimali tokia skaičiavimų trukmė – 2000 sekundžių. Veikimo potencialo generavimo dažnio kritimą lemia dalies sinapsių svorių sumažėjimas (3.2 pav., 3.3 pav.), o pastovi sinapsių stiprumų dinamika lemia nuolatinį svyravimą ir mokymosi pabaigoje. 3.1 pav. posinapsinio veikimo potencialo dažnis mokymosi pradžioje buvo 234 Hz, o po mokymosi nusistovėjęs dažnis yra 54 ± 5 Hz (vidurkis ir standartinis nuokrypis skaičiuoti paskutinių 1000 sekundžių intervale).



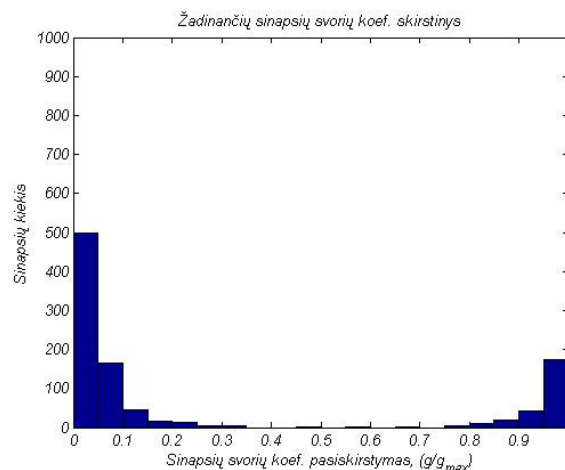
3.1 pav. Posinapsinio neurono veikimo potencialo dažnio kitimas laike. Pradinis dažnis: 234 Hz, po mokymo nusistovėjęsio dažnio vidurkis, paskutinių 1000 s intervale: 54 Hz (su 5 Hz standartiniu nuokrypiu).

Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstiniai prieš mokymąsi (3.2 pav.) ir po jo (3.3 pav.). Nusistovėjęs skirstinys – bimodalinis, kadangi sinapsių svoriai linkę nusistovėti ties

leistinomis ribinėmis vertėmis. Presinapsiniai signalai generuojami atsitiktinai (pagal Puasono skirstinį), tad presinapsinio signalo pasirodymo tikimybės, prieš ir po posinapsinio signalo, yra vienodos (STDP mokymosi atveju vienodos stiprinimo ir slopinimo tikimybės). Todėl dalis sinapsių svorių nunyksta, o dalis išauga maksimaliai.



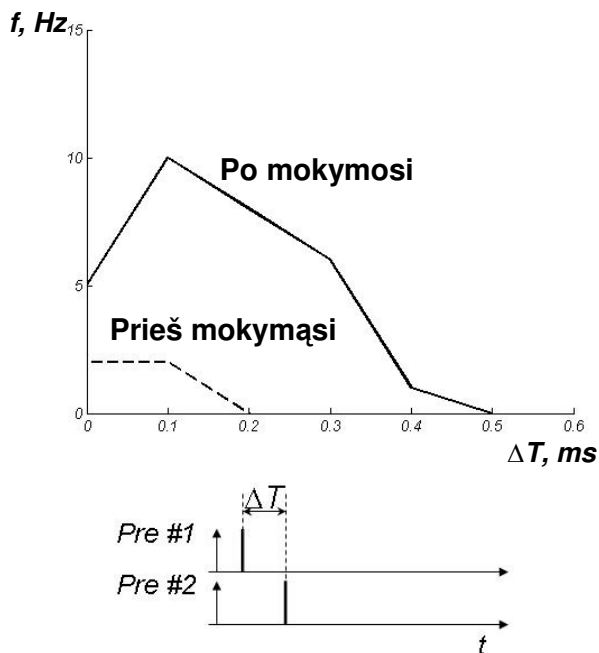
3.2 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys po sistemos apsimokymo. g_a – žadinančios sinapsės svoris, $g_{\max}$ – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.



3.3 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys po sistemos apsimokymo. g_a – žadinančios sinapsės svoris, $g_{\max}$ – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.

Skirstinio asimetriją įtakojantis veiksnys – mokymosi taisyklės asimetrija, kadangi maksimalus modifikacijos koeficientas sinapsių stiprinimui yra $A^+ = 0,05$, o slopinimui $A^- = 0,0525$.

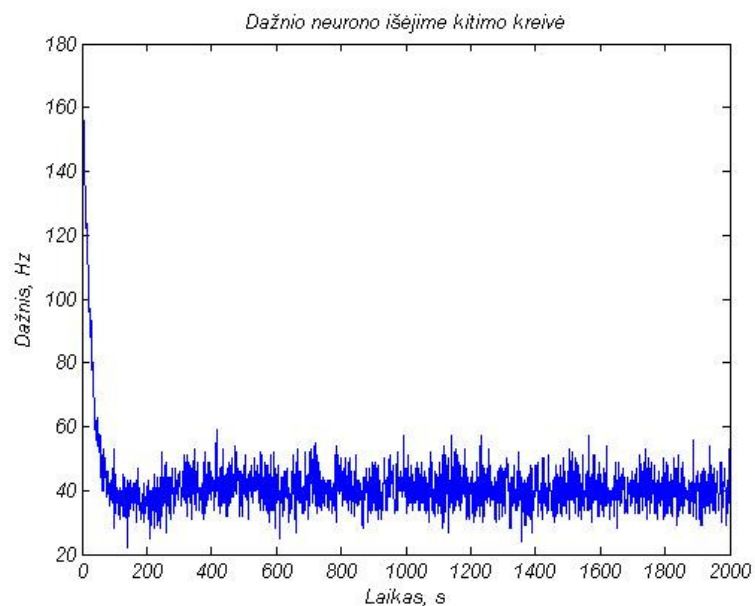
Integravimo langų palyginimas prieš sistemos mokymąsi ir po jo, paremtas laiko žingsniu ΔT (3.4 pav. B), kuriuo generuojant presinapsinius EPSP buvo sukeliamas posinapsinis veikimo potencialas (3.4 pav. A). Žadinančios sinapsės, kurių svoriai išaugo, paeiliui aktyvuotos vienodais laiko intervalais ΔT ir registruotas posinapsinio neurono veikimo potencialo generavimo dažnis. Didžiausios ΔT vertės, kuomet generuojamas veikimo potencialas, šiuo atveju siekė 0,2 ms ir 0,5 ms atitinkamai prieš ir po mokymosi (3.4 pav. A). Tai rodo, kad integravimo langas šiame modelyje po mokymosi išauga. Šis pokytis sąlygoja didesnę tikimybę sustiprinti sinapsių svorius tarp sinapsių, kurių presinapsiniai signalai tarpusavyje nesusiję – t.y. sumažina sistemos skiriamąją gebą. Kaip minėta, integravimo langą galima keisti įvedant slopinančias tiesioginio sklaidimo sinapses.



3.4 pav. A – Neurono integravimo langai prieš ir po mokymosi. ΔT – laiko žingsnis, kuriuo paeiliui aktyvuotos sustiprintos žadinančios sinapsės, f – posinapsinio neurono veikimo potencialo dažnis. Integravimo langas skaičiuotas žadinančioms sinapsėms, kurių svoriai po mokymosi išaugo, t.y. $g_a/g_{\max} > g_i/g_{\max}$, kur $g_{\max}$ – didžiausia galima žadinančių sinapsių svorių vertė, $g_i = 0,5 \cdot g_{\max}$ – pradinės žadinančių sinapsių svorių vertės, g_a – nusistovėjusios šių sinapsių svorių vertės, B – Laiko tarpas ΔT tarp gretimų pasirodžiusių presinapsinių signalų.

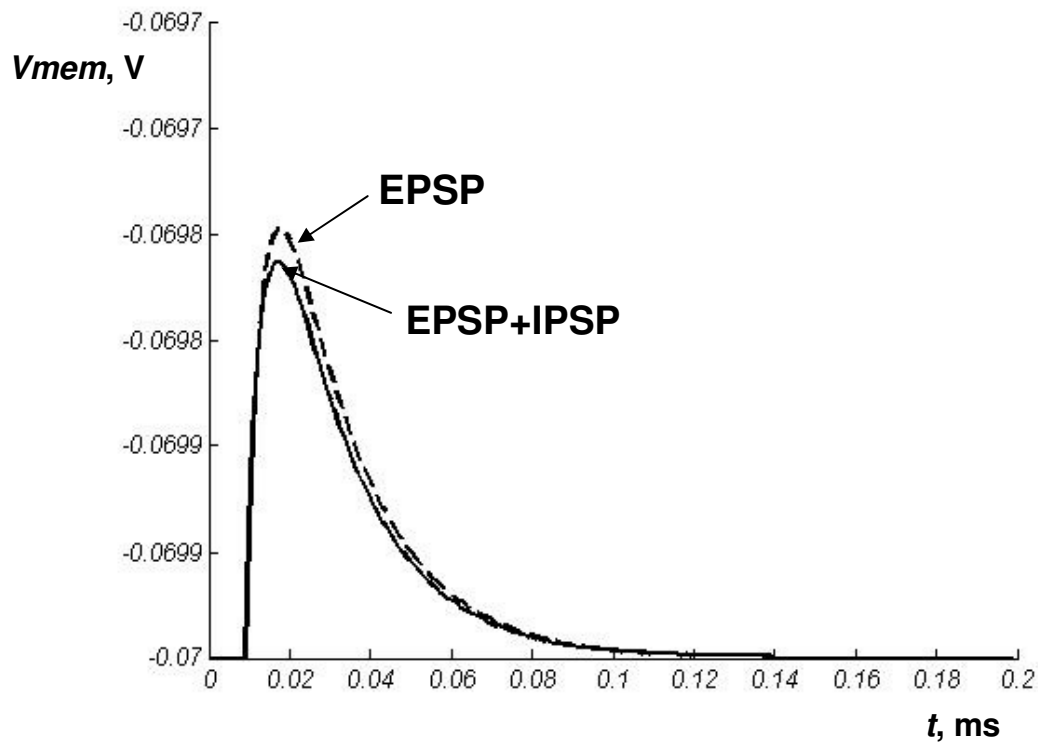
3.2 Piramidinio neurono įėjimų integravimo savybės: į 3.1 modelį įvesta 1000 neplastiškų slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių.

Veikimo potencialo generavimo dažnio kitimas skaičiavimų metu pateikiamas 3.5 pav. Modelyje simuliacijos trukmė 2000 sekundžių. Veikimo potencialo generavimo dažnio dinamiką lemia tie patys, anksčiau minėti, veiksniai (3.7 pav., 3.8 pav.). 3.5 pav. posinapsinio veikimo potencialo generavimo dažnis mokymosi pradžioje buvo 171 Hz, o po mokymosi nusistovėjęs dažnis yra 40 ± 5 Hz (vidurkis ir standartinis nuokrypis skaičiuoti paskutinių 1000 sekundžių intervale).



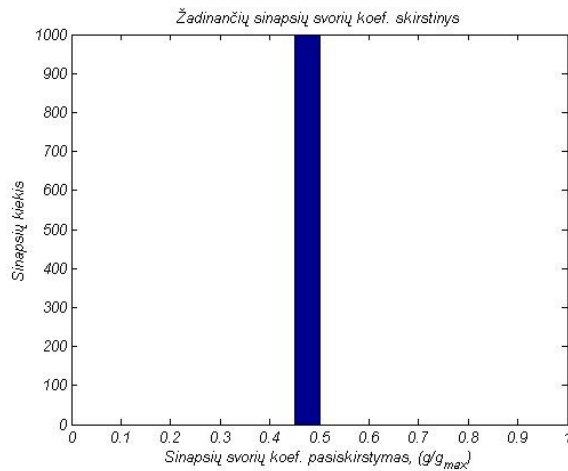
3.5 pav. Signalų dažnio neurono išėjime kitimo kreivė. Pradinis dažnis: 171 Hz, po mokymo nusistovėjusio dažnio vidurkis, paskutinių 1000 s intervale: 40 Hz (su ± 5 Hz standartiniu nuokrypiu).

Į modelį įvedus slopinančias tiesioginio sklaidimo sinapses, veikimo potencialo generavimo dažnis, lyginant su pirmos modeliuotos sistemos rezultatais, prieš apsimokymą sumažėja nuo 234 Hz iki 171 Hz, o po apsimokymo – nuo 54 Hz iki 40 Hz su tokiu pačiu 5 Hz standartiniu nuokrypiu (3.1 pav., 3.5 pav.). Tai galima paaiškinti įvestų sinapsių slopinančiu poveikiu. 3.6 pav. pateikta vienos slopinančios tiesioginio sklaidimo sinapsės sukuriama posinapsinio potencialo (IPSP) įtaka susietos žadinančios sinapsės posinapsiniam potencialui (EPSP). 3.6 pav. pateiktus posinapsinius potencialus generuojančių sinapsių svoriai vienodi, tačiau tiesioginio sklaidimo sinapsė IPSP generuoja su 2 ms vėlinimu susietos žadinančios sinapsės atžvilgiu.

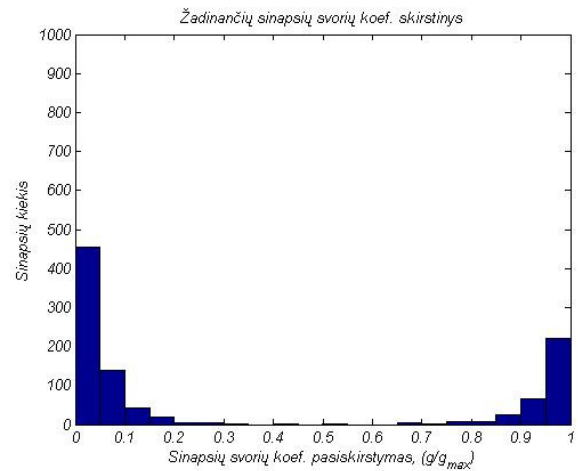


3.6 pav. Slopinančios (tiesioginio sklidimo) sinapsės sukeliama posinapsinio potencialo (IPSP) įtaka žadinančios sinapsės sukeliama posinapsiniam potencialui (EPSP). Punktyrine linija pažymėtas EPSP kitimas laike po sužadavimo, o ištisine – EPSP, paveikto su IPSP, kitimas po sužadavimo. Abiejų sinapsių svoriai yra vienodi: $g_a = g_{in} = 0,035$

Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstiniai prieš mokymąsi (3.7 pav.) ir po jo (3.8 pav.). Nusistovėjęs skirstinys išlieka bimodalinio pavidalo, kadangi presinapsiniai signalai generuojami tuo pačiu metodu kaip ir pirmoje modeliuotoje sistemoje. Palikta ta pati ir žadinančių sinapsių mokymosi taisyklė.

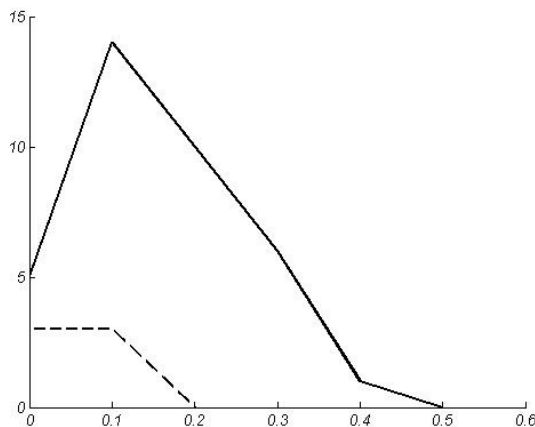


3.7 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys po sistemos apsimokymo. g_a – žadinančios sinapsės svoris, $g_{\max}$ – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.



3.8 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys po sistemos apsimokymo. g_a – žadinančios sinapsės svoris, $g_{\max}$ – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.

Žadinančių sinapsių svorių skirstinio asimetriją įtakojantys pagrindiniai veiksniai, kaip jau minėta, išlieka tie patys kaip ir pirmojoje modeliuotoje sistemoje. Tačiau, dėl įvestų slopinančių sinapsių, skirstinyje atsirado daugiau sinapsių su maksimaliai išaugusiais svoriais ir mažiau su užslopintais svoriais.

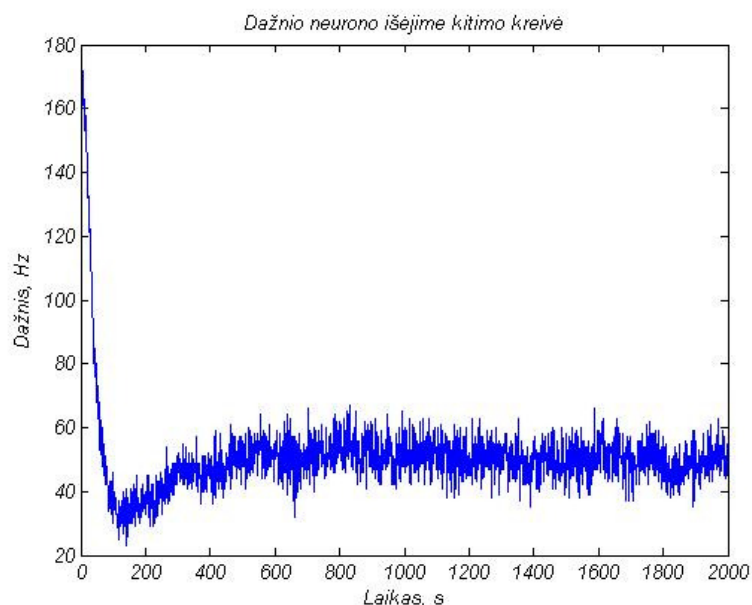


3.9 pav. Neuronų integravimo langai prieš ir po mokymosi. ΔT – laiko žingsnis, kuriuo paeiliui aktyvuotos sustiprintos žadinančios sinapsės, f – posinapsinio neuroono veikimo potencialo dažnis. Integravimo langas skaičiuotas žadinančioms sinapsėms, kurių svoriai po mokymosi išaugo, t.y. $g_a/g_{\max} > g_i/g_{\max}$, kur $g_{\max}$ – didžiausia galima žadinančių sinapsių svorių vertė, $g_i = 0,5 \cdot g_{\max}$ – pradinės žadinančių sinapsių svorių vertės, g_a – nusistovėjusios šių sinapsių svorių vertės.

Integravimo langai palyginti prieš sistemos mokymąsi ir po jo (3.9 pav.). Įvedus į sistemą neplastiškas slopinančias tiesioginio sklaidimo sinapsės, didžiausios ΔT vertės, kuomet generuojamas veikimo potencialas, siekė 0,2 ms ir 0,5 ms atitinkamai prieš ir po mokymosi (3.9 pav.). Tai rodo, kad integravimo langas šiame modelyje, taip pat kaip ir 3.4 pav. pateiktu atveju, po mokymosi išauga, o sistemos skiriamoji geba mažėja.

3.3 Piramidinio neurono įėjimų integravimo savybės: 3.2 modelyje įvestos 1000 slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių padaromos plastiškomis ir mokosi pagal STDP taisyklę.

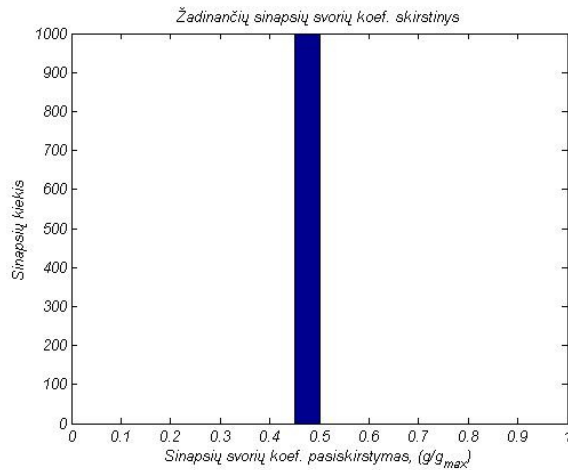
Veikimo potencialo generavimo dažnio kitimas skaičiavimų metu pateikiamas 3.10 pav. Modelyje simuliacijos trukmė 2000 sekundžių. Veikimo potencialo generavimo dažnio dinamiką šiame modelyje įtakoja ir įvestas slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių plastiškumas (3.13 pav., 3.14 pav.). 3.10 pav. posinapsinio veikimo potencialo generavimo dažnis mokymosi pradžioje buvo 173 Hz, o po mokymosi nusistovėjęs dažnis yra 49 ± 5 Hz (vidurkis ir standartinis nuokrypis skaičiuoti paskutinių 1000 sekundžių intervale).



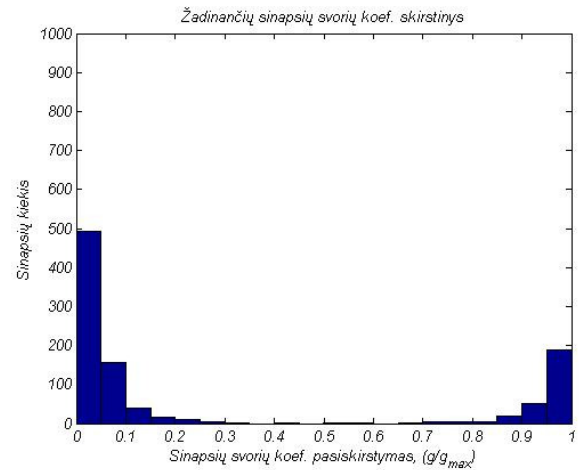
3.10 pav. Signalų dažnio neurono išėjime kitimo kreivė. Pradinis dažnis: 173 Hz, po mokymo nusistovėjęsio dažnio vidurkis, paskutinių 1000 s intervale: 49 Hz (su ± 5 Hz standartiniu nuokrypiu).

Modelį patobulinus slopinančiomis tiesioginio sklidimo sinapsėmis, kurios taip pat yra plastiškos, veikimo potencialo generavimo dažnis, lyginant su antrosios modeliuotos sistemos rezultatais, padidėja: prieš apsimokymą nuo 171 Hz iki 173 Hz, o po apsimokymo – nuo 40 Hz iki 49 Hz su vienodu 5 Hz standartiniu nuokrypiu (3.10 pav., 3.5 pav.). Tai lemia žadinančių sinapsių stiprumų pokyčiai (3.8 pav. ir 3.12 pav.). Tai galima paaiškinti šioje modeliuotoje sistemoje įvestu slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių plastiškumu. 3.13 pav. ir 3.14 pav. pateikta, kad

visų šių slopinančių sinapsių svoriai linkę mažėti, o tai lemia slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių įtakos nykimą žadinančių sinapsių svorių skirstiniui, o to pasekoje ir posinapsinio veikimo potencialo generavimo dažniui.



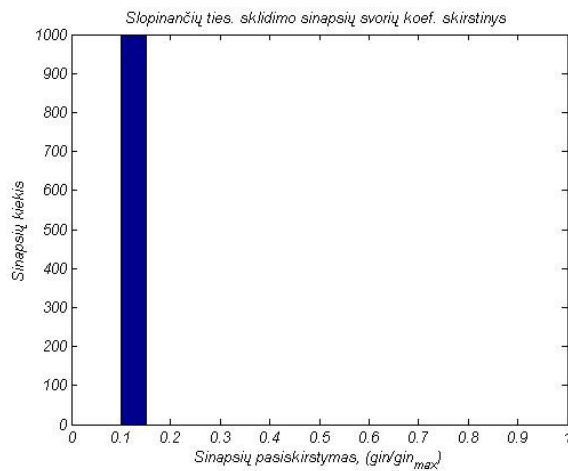
3.11 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys prieš sistemos apsimokymą. g_a – žadinančios sinapsės svoris, g_{max} – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.



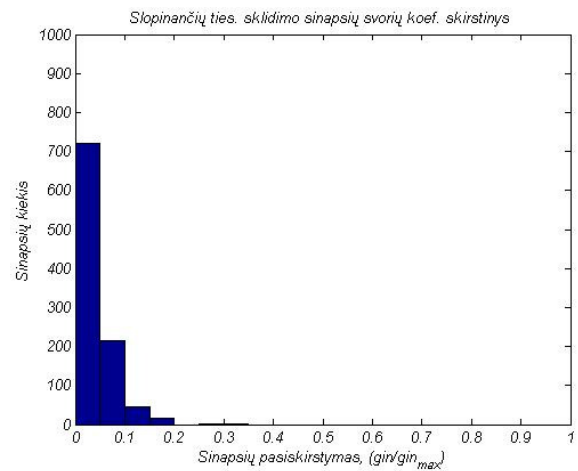
3.12 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys po sistemos apsimokymo. g_a – žadinančios sinapsės svoris, g_{max} – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.

Tarpusavyje lyginant antrosios ir trečiosios modeliuotų sistemų žadinančių sinapsių svorių skirstinius (3.8 pav. ir 3.12 pav.) pastebima, kad 3.12 pav. pateiktame skirstinyje atsirado daugiau sinapsių su nuslopintomis svorių vertėmis ir mažiau su maksimaliomis vertėmis. Įtaką šiam pokyčiui turėjo visų įvestų slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių svorių verčių sumažėjimas.

3.13 pav. ir 3.14 pav. pateikti slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių svorių skirstiniai prieš mokymąsi ir po jo. Plastiškų slopinančių sinapsių svoriai linkę sumažėti, tad nusistovi unimodalinis skirstinys (3.14 pav.).



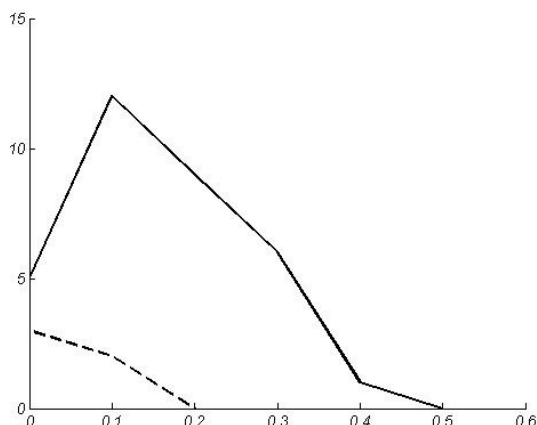
3.13 pav. Slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių sunormuotų svorių skirstinys prieš sistemos apsimokymą. g_{in} –slopinančios sinapsės svoris, g_{inmax} – maksimali galima slopinančios sinapsės svorio vertė.



3.14 pav. Slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių sunormuotų svorių skirstinys prieš sistemos apsimokymą. g_{in} –slopinančios sinapsės svoris, g_{inmax} – maksimali galima slopinančios sinapsės svorio vertė.

Slopinančių sinapsių stiprumų mažėjimą lemti gali jų poveikio posinapsiniam neuronui 2 ms vėlinimas (žadinančių sinapsių, su kuriomis jos yra susietos, atžvilgiu). Slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių svorių vertėms mažėjant, trečioji modeliuota sistema tampa panaši į pirmąją, kurioje slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių įtakos nebuvo, todėl peršasi mintis, kad parinkta STDP mokymosi taisyklė slopinančioms tiesioginio sklaidimo sinapsėms yra netinkama.

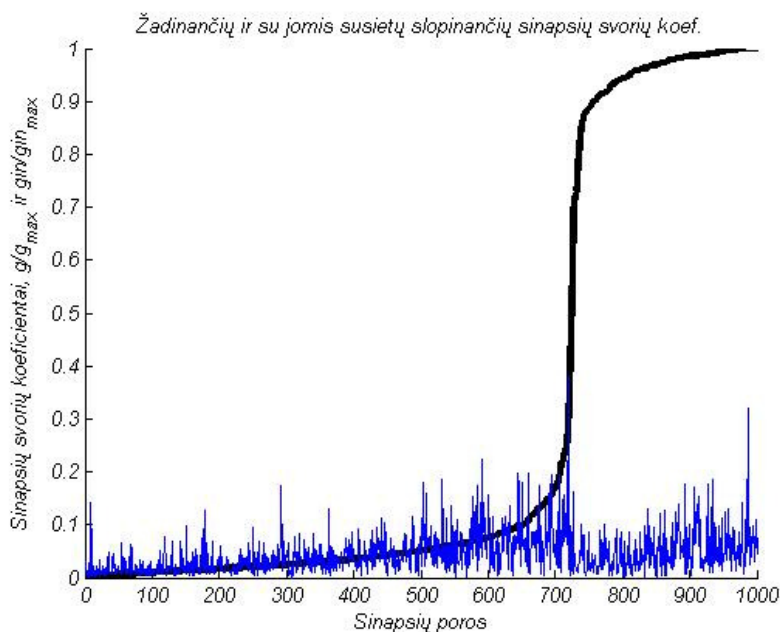
Integravimo langai palyginti prieš sistemos mokymąsi ir po jo (3.15 pav.). Įvedus į sistemą pagal STDP taisyklę plastiškas slopinančias tiesioginio sklaidimo sinapsės, didžiausios ΔT vertės siekė 0,2 ms ir 0,5 ms atitinkamai prieš ir po mokymosi (3.15 pav.), taigi integravimo langas šioje sistemoje, kaip ir ankstesniais atvejais (3.4 pav., 3.9 pav.), po mokymosi išauga, todėl sistemos skiriamoji geba sumažėja. Gautas rezultatas taip pat patvirtina anksčiau padarytą prielaidą, kad taikoma slopinančių sinapsių mokymosi taisyklė yra netinkama, kadangi žadinančių ir su jomis susietų slopinančių sinapsių veikimas turi būti suderintas, siekiant išvengti sistemos generuojamų veikimo potencialų užgesimo, esant per stipriam slopinančių sinapsių poveikiui, arba griūtinių procesų, kuomet slopinančių sinapsių stiprumai per maži.



3.15 Neurono integravimo langai prieš ir po mokymosi. ΔT – laiko žingsnis, kuriuo paeiliui aktyvuotos sustiprintos žadinančios sinapsės, f – posinapsinio neurono veikimo potencialo dažnis. Integravimo langas skaičiuotas žadinančioms sinapsėms, kurių svoriai po mokymosi išaugo, t.y.

$g_a/g_{\max} > g_i/g_{\max}$, kur $g_{\max}$ – didžiausia galima žadinančių sinapsių svorių vertė, $g_i = 0,5 \cdot g_{\max}$ – pradinės žadinančių sinapsių svorių vertės, g_a – nusistovėjusios šių sinapsių svorių vertės.

Siekiant įsitikinti ar žadinančios ir slopinančios tiesioginio sklidimo sinapsės veikia suderintai (stiprėjant žadinančioms, adekvačiai didėja ir susietų slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svoriai), 3.16 pav. pateiktos susietų žadinančių ir slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių poros (2.1 pav.), išrikiuotos žadinančiųjų sinapsių svorių didėjimo tvarka.



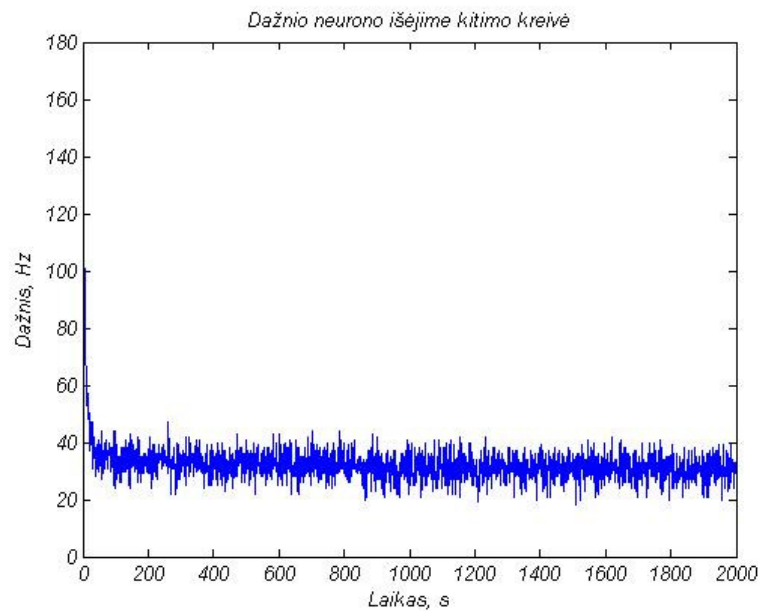
3.16 pav. Žadinančių ir su jomis susietų slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių svoriai. X ašyje – susietos sinapsių poros išdėstytos žadinančių sinapsių svorių didėjimo tvarka. Y ašyje – sinapsių stiprumų santykinės reikšmės ($g_a/g_{\max}$ ir $g_{in}/g_{in_{\max}}$). Juoda spalva – žadinančios sinapsės išdėstytos stiprėjimo tvarka, mėlyna spalva – su atskiromis žadinančiomis sinapsėmis susietos slopinančios tiesioginio sklidimo sinapsės.

Augant žadinančių sinapsių stiprumams, slopinančiųjų sinapsių svorių koeficientai išlieka maži – priklausomybės nėra, todėl šių sinapsių funkcionavimas yra nesubalansuotas. Žadinančių ir su jomis susietų slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių veikimas yra koreliuotas (Lamsa et al, 2005). Tai dar viena priežastis ieškoti kitos slopinančių sinapsių mokymosi taisyklės. Čia sistemos subalansavimas – sudėtingos sistemos parametrų ryšių nustatymas siekiant sistemą ir jos kintančius narius palaikyti pusiausvyrinėje dinamikoje.

Slopinančios tiesioginio sklidimo sinapsės, kaip minėta, veikia su 2 ms vėlinimu žadinančių sinapsių atžvilgiu. todėl tikėtina, kad sustiprintų žadinančių sinapsių generuojami presinapsiniai signalai pasirodo pernelyg arti posinapsinio signalo, o 2 ms vėluojantis susietų slopinančių sinapsių presinapsinis signalas pasirodo jau po posinapsinio signalo, dėl ko yra užslopinamas pagal mokymosi taisyklę. Remiantis šia prielaida sudaryta modifikuota STDP taisyklė (paslinkta slopinančių sinapsių vėlinimo langu (2.3 pav.)) ir įvesta į modeliuojamą sistemą.

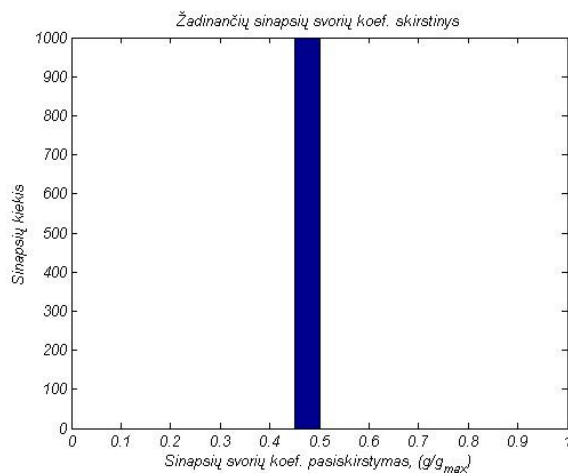
3.4 Piramidinio neurono įėjimų integravimo savybės: 3.2 modelyje įvestos 1000 slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių padaromos plastiškomis ir mokosi pagal modifikuotą STDP taisyklę.

Veikimo potencialo generavimo dažnio kitimas skaičiavimų metu pateikiamas 3.17 pav. Modelyje simuliacijos trukmė 2000 sekundžių. Veikimo potencialo generavimo dažnio dinamiką lemia tie patys, anksčiau minėti, veiksniai (3.18 pav., 3.19 pav.), taip pat slopinančių tiesioginio sklidimo sinapsių plastiškumas (3.20 pav., 3.21 pav.), įtakojantis žadinančių sinapsių mokymąsi. 3.17 pav. posinapsinio veikimo potencialo generavimo dažnis mokymosi pradžioje buvo 163 Hz, o po mokymosi nusistovėjęs dažnis yra 31 ± 4 Hz (vidurkis ir standartinis nuokrypis skaičiuoti paskutinių 1000 sekundžių intervale).

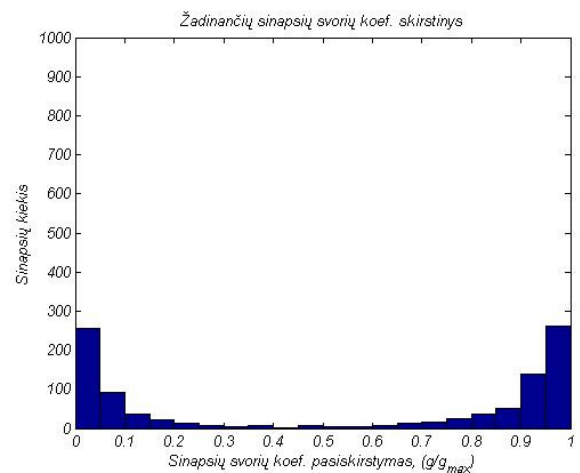


3.17 pav. Signalų dažnio neurono išėjime kitimo kreivė. Pradinis dažnis: 163 Hz, po mokymo nusistovėjusio dažnio vidurkis, paskutinių 1000 s intervale: 31 Hz (su ± 4 Hz standartiniu nuokrypiu).

Įvedus kitą mokymosi taisyklę slopinančioms tiesioginio sklaidimo sinapsėms, veikimo potencialo generavimo dažnis, lyginant su antrosios modeliutos sistemos rezultatais, sumažėja: prieš apsimokymą nuo 171 Hz iki 163 Hz, o po apsimokymo – nuo 40 Hz iki 31 Hz atitinkamai su vienodu 5 ir 4 Hz standartiniu nuokrypiu (3.17 pav., 3.5 pav.). Tai lemia žadinančių sinapsių stiprumų pokyčiai (3.8 pav. ir 3.19 pav.).

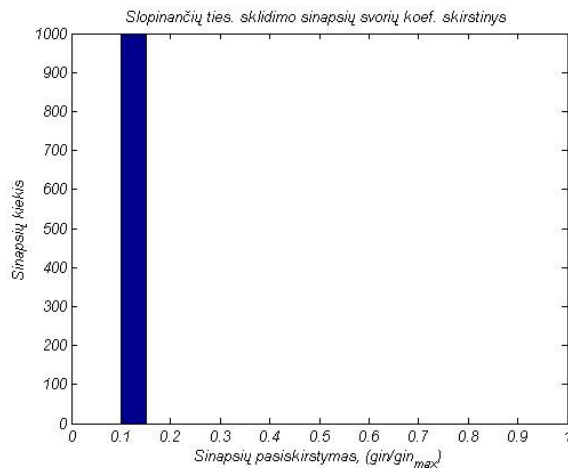


3.18 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys po sistemos apsimokymo. g_a – žadinančios sinapsės svoris, g_{max} – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.

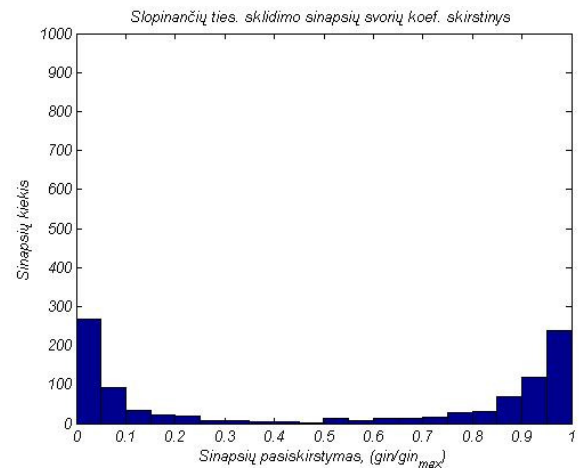


3.19 pav. Žadinančių sinapsių sunormuotų svorių skirstinys po sistemos apsimokymo. g_a – žadinančios sinapsės svoris, g_{max} – maksimali galima žadinančios sinapsės svorio vertė.

Palyginus antrosios ir ketvirtosios modeliutų sistemų žadinančių sinapsių svorių skirstinius (3.8 pav. ir 3.19 pav.) pastebima, kad 3.19 pav. skirstinio asimetrija smarkiai sumažėja. Įtaką šiam pokyčiui turėjo kitoks slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių svorių verčių pasiskirstymas (3.14 pav. ir 3.21 pav.).



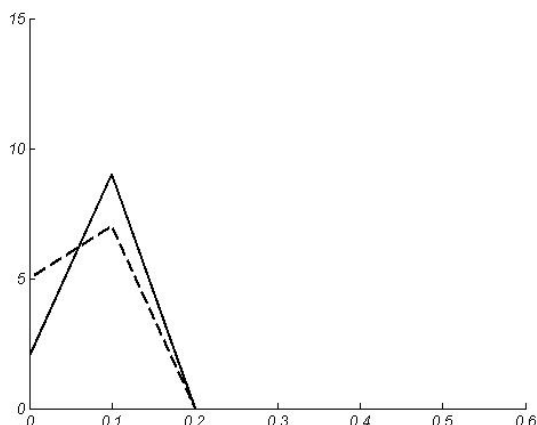
3.20 pav. Slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių sunormuotų svorių skirstinys prieš sistemos apsimokymą. g_{in} –slopinančios sinapsės svoris, $g_{in_{max}}$ – maksimali galima slopinančios sinapsės svorio vertė.



3.21 pav. Slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių sunormuotų svorių skirstinys prieš sistemos apsimokymą. g_{in} –slopinančios sinapsės svoris, $g_{in_{max}}$ – maksimali galima slopinančios sinapsės svorio vertė.

3.20 pav. ir 3.21 pav. pateikti slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių svorių skirstiniai prieš mokymą ir po jo. Visos plastiškų slopinančių sinapsių stiprumų reikšmės bimodaliniame skirstinyje pasiskirsto simetriškai.

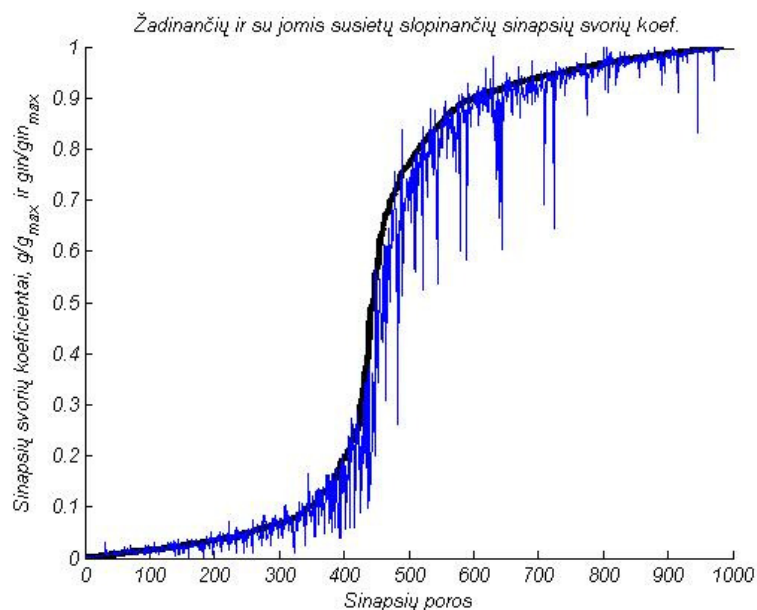
Integravimo langai palyginti prieš sistemos mokymą ir po jo (3.22 pav.). Įvedus į sistemą pagal modifikuotą STDP taisyklę plastiškas slopinančias tiesioginio sklaidimo sinapsės, didžiausios ΔT vertės siekė po 0,2 ms prieš ir po mokymosi (3.22 pav.), taigi integravimo langas šioje sistemoje po mokymosi išlieka stabilus ir sistemos skiriamoji geba nesikeičia. Šie rezultatai patvirtina prielaidą, kad naujoji taisyklė visos sistemos lygmenyje veikia tinkamai.



3.22 pav. Neuroono integravimo langai prieš ir po mokymosi. ΔT – laiko žingsnis, kuriuo paeiliui aktyvuotos sustiprintos žadinančios sinapsės, f – posinapsinio neuroono veikimo potencialo dažnis. Integravimo langas skaičiuotas žadinančioms sinapsėms, kurių svoriai po mokymosi išaugo, t.y.

$g_a/g_{\max} > g_i/g_{\max}$, kur $g_{\max}$ – didžiausia galima žadinančių sinapsių svorių vertė, $g_i = 0,5 \cdot g_{\max}$ – pradinės žadinančių sinapsių svorių vertės, g_a – nusistovėjusios šių sinapsių svorių vertės.

Siekiant įsitikinti ar sistema veikia suderintai ir modeliuojamų sinapsių lygmenyje, (stiprėjant žadinančioms, adekvačiai didėja ir susietų slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių svoriai), 3.23 pav. pateiktos susietų žadinančių ir slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių poros, išrikiuotos žadinančiųjų sinapsių svorių didėjimo tvarka.



3.23 pav. Žadinančių ir su jomis susietų slopinančių tiesioginio sklaidimo sinapsių svoriai. X ašyje – susietos sinapsių poros išdėstytos žadinančių sinapsių svorių didėjimo tvarka. Y ašyje – sinapsių svorių santykinės reikšmės ($g/g_{\max}$ ir $g_{in}/g_{in_{\max}}$). Juoda spalva – žadinančios sinapsės išdėstytos stiprėjimo tvarka, mėlyna spalva – su atskiromis žadinančiomis sinapsėmis susietos slopinančios tiesioginio sklaidimo sinapsės.

Augant žadinančių sinapsių stiprumams, slopinančiųjų sinapsių svoriai keičiasi atitinkamai – mažėja arba auga iki maksimalių leistinų ribų, taigi šių sinapsių funkcionavimas subalansuotas.

IŠVADOS

1. Sudarytas funkcionalus modelis, kuriame tiesioginio sklidimo slopinančių sinapsių svorių koeficientų skirstiniai priklauso nuo šioms sinapsėms taikomos mokymosi taisyklės.
2. Tinkamai parinkta tiesioginio sklidimo slopinančių sinapsių mokymosi taisyklė gali keisti įėjimo signalų laikinę skyrą ir subalansuoti žadinančių ir tiesioginio sklidimo slopinančių sinapsių veikimą taip, kad modeliuojamos piramidinio neurono mikrograndinėės įėjimų signalų laikinė skyra prieš ir po mokymosi lieka nepakitusi.
3. Į tiesioginio sklidimo slopinančias sinapses įvesta modifikuota STDP (nuo įvykių laiko priklausomo sinapsių plastiškumo) taisyklė, išsaugo įėjimo signalų laikinę skyrą, kai žadinančios sinapsės mokosi pagal STDP taisyklę.

VILNIUS UNIVERSITY
FACULTY OF NATURAL SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS

Vidmantas Feiza

**COMPUTATIONAL MODELING OF SPIKE TIMING DEPENDENT PLASTICITY IN A
SINGLE NEURON**

Master thesis

Summary

Plentiful results are coming from advances in single cell recordings. All these data have to be treated in complex ways implementing powerful computational techniques. Goal of this study was to identify the optimal learning rule of feedforward inhibitory interneurons that preserves high temporal precision of input discrimination while excitatory synapses undergo synaptic modifications according to the asymmetric spike-timing dependent plasticity rule. Temporal integration of inputs is enhanced if excitatory synapses undergo long term potentiation. To preserve narrow temporal integration window, feedforward inhibitory synapses must be plastic as well.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo darbo vadovei dr. Aušrai Saudargienei už pagalbą formuojant darbo kryptį bei paskatinimą, nuolatinį palaikymą ir naudingus patarimus darbo eigoje.

Esu labai dėkingas tėvams ir artimiesiems už visapusį nuolatinį palaikymą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Abbott FL, Nelson SB. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nature Neurosci*, 2000; 3: 1178-83.
2. Amaral D, Lavenex P. Hippocampal Neuroanatomy. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, 2006. p. 37-115.
3. Arabzadeh E, Zorzin E, Diamond ME. Neuronal encoding of texture in the whisker sensory pathway. *PLoS Biol*, 2005; 3: e17.
4. Berger T, Lüscher HR. Timing and precision of spike initiation in layer V pyramidal cells of the rat somatosensory cortex. *Cereb Cortex*, 2003; 13: 274–81.
5. Bi G, Poo M. Activity-induced synaptic modifications in hippocampal culture dependence on spike timing synaptic strength and cell type. *J Neurosci*, 1998; 18: 10464-72.
6. Blitz DM, Regehr WG. Timing and specificity of feedforward inhibition within the LGN. *Neuron*, 2005; 45: 917–28.
7. Bluebrain.epfl.ch [internetinė svetainė] Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Switzerland. Blue Brain Project [atnaujinta 2011-05-03; cituota 2011-05-10]: <http://bluebrain.epfl.ch/page-52063.html>
8. Branco T, Clark BA, Häusser M. Dendritic discrimination of temporal input sequences in cortical neurons. *Science*, 2010; 329: 1671–5.
9. Castillo PE, Chiu CQ, Carroll RC. Long term plasticity at inhibitory synapses. *Curr Opin Neurobiol*, 2011; 21(2): 328–38.
10. Churchland PS, Sejnowski TJ. *The computational brain*. MIT Press, 1992.
11. Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 2006; 129 (7): 1659–73.
12. Cutsuridis V, Graham B, Cobb S, Vida I, eds. *Hippocampal microcircuits: A Computational Modeler's Resource Book*. Springer series in computational neuroscience vol. 5. 1st ed, 2010.
13. Díaz-Ríos M, Miller MW. Target-specific regulation of synaptic efficacy in the feeding central pattern generator of *Aplysia*: potential substrates for behavioral plasticity? *Biol Bull*, 2006; 210 (3): 215–29.
14. Finelli LA, Haney S, Bazhenov M, Stopfer M, Sejnowski TJ. Synaptic Learning Rules and Sparse Coding in a Model Sensory System. *PLoS Comput Biol*, 2008; 4(4).

15. Florinán RV. Reinforcement Learning Through Modulation of Spike-Timing-Dependent Synaptic Plasticity. *Neural comput*, 2007; 19(6): 1468-1502.
16. Gabernet L, Jadhav SP, Feldman DE, Carandini M, Scanziani M. Somatosensory Integration Controlled by Dynamic Thalamocortical Feed-Forward Inhibition. *J Neuron*, 2005; 48: 315-27.
17. Gerrow K, Triller A. Synaptic stability and plasticity in a floating world. *Curr Opin Neurobiol*, 2010; 20 (5): 631–39.
18. Gulyás AI, Miles R, Hájos N, Freund TF. Precision and variability in postsynaptic target
19. Hebb DO. The organization of behavior. New York: Wiley & Sons, 1949.
20. Hughes JR. Post-tetanic Potentiation. *Physiol Rev*, 1958; 38 (1): 91–113.
21. Janowitz MK, Rossum MCW. Excitability changes that complement Hebbian learning. *Network: Comput Neural Syst*, 2006; 17: 31-41.
22. Johnston D, Amaral D. Hippocampus. In: Sheperd GM, ed. *The Synaptic Organization of the Brain*, 5th ed. Oxford university press, 2004; p. 455-499.
23. Kalitzin S, Dijk BW, Spekreijse H. Self-organized dynamics in plastic neural networks: bistability and coherence. *Biol Cybern*, 2000; 83(2): 139-150.
24. Karmarkar UR, Najarian MT, Buonomano DV. Mechanisms and significance of spike-timing plasticity. *Biol. Cybern*, 2002; 87: 373–82.
25. Kirvelis D, Dagytė G. Neuroinformatics I: Fuzzy Neural Networks of More-Equal-Less Logic (Static). *Informatics in Education*, 2004; 3(1): 75–90.
26. Laaris N, Carlson GC, Keller A. Thalamic-evoked synaptic interactions in barrel cortex revealed by optical imaging. *J Neurosci*, 2000; 20: 1529–37.
27. Lamsa K, Heeroma JH, Kullmann DM. Hebbian LTP in Feedforward inhibitory neurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat neurosci*, 2005; 8(7): 916–24.
28. Lavalée P, Deschenes M. Dendroarchitecture and lateral inhibition in thalamic barreloids. *J Neurosci*, 2004; 24: 6098–105.
29. Lloyd DPC. Facilitation and inhibition of spinal motoneurons. *J Neurophysiol*, 1946; 9: 421–38.
30. Lynch, MA. Long-Term Potentiation and Memory. *Physiol Rev*, 2004; 84: 87–136.

31. Maccaferri G, Dingledine R. Control of feedforward dendritic inhibition by NMDA receptor-dependent spike timing in hippocampal interneurons. *J Neurosci*, 2002; 22(13): 5462–72.
32. Malenka R, Bear M. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004; 44 (1): 5–21.
33. Malleret G, Alarcon JM, Martel G, Takizawa S, Vronskaya S, Yin D, Chen IZ, Kandel ER, Shumyatsky GP. Bidirectional regulation of hippocampal long-term synaptic plasticity and its influence on opposing forms of memory. *J Neurosci*, 2010; 30 (10): 3813–25.
34. Marino J et al. Invariant computations in local cortical networks with balanced excitation and inhibition. *Nat Neurosci*, 2005; 8:194–201.
35. Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 1997; 275 (5297): 213–5.
36. Massey PV, Bashir ZI. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci*, 2007; 30 (4): 176–84.
37. Megías M, Emri Z, Freund TF, Gulyás AI. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neurosci*, 2001; 102(3): 527–40.
38. Mercer A, Trigg HL, Thomson AM. Characterization of neurons in the CA2 subfield of the adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 2007; 27: 7329–38.
39. Muresan RC, Savin C. Resonance or Integration? Self-Sustained Dynamics and Excitability of Neural Microcircuits. *J Neurophysiol*, 2007; 97: 1911–30.
40. Nicholls RE, Alarcon JM, Malleret G, Carroll RC, Grody M, Vronskaya S, Kandel ER. Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility. *Neuron*, 2008; 58 (1): 104–17.
41. Phillips JR, Johnson KO, Hsiao SS. Spatial pattern representation and transformation in monkey somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 1317–21.
42. Pouille F, Scanziani M. Enforcement of temporal fidelity in pyramidal cells by somatic feed-forward inhibition. *Science*, 2001; 293:1159–63.
43. Purves D. *Neuroscience*, 4th ed. Sunderland, Mass: Sinauer, 2008.

44. Rossum MCW, Bi GQ, Turrigiano GG. Stable Hebbian Learning from Spike Timing-Dependent Plasticity. *J Neurosci*, 2000, 20(23): 8812-21.
45. Saraga F, Wu CP, Zhang L, Skinner FK. Active dendrites and spike propagation in multicompartiment models of oriens-lacunosum/moleculare hippocampal interneurons. *J Physiol*, 2003; 552(3): 673–89.
46. selection of inhibitory cells in the hippocampal CA3 region. *Eur J Neurosci*, 1993; 5: 1729–51.
47. Shepherd GM. *The Synaptic Organization of the Brain*, 4th Ed. New York, NY: Oxford University Press, 1998.
48. Shimegi S, Ichikawa T, Akasaki T, Sato H. Temporal characteristics of response integration evoked by multiple whisker stimulations in the barrel cortex of rats. *J Neurosci*, 1999; 19: 10164–75.
49. Song S, Miller KD, Abbott LF. Competitive Hebbian Learning Through Spike-Timing-Dependent Synaptic Plasticity. *Nat Neurosci*, 2000; 3: 919–26.
50. Touretzky DS. *Anatomy of hippocampus. Lecture 3.2: Computational models of neural systems*, 2009.
51. Trappenberg TP. *Fundamentals of Computational Neuroscience*. Oxford university press, 2002.
52. Watt AJ, Desai NS. Homeostatic plasticity and STDP: keeping a neuron's cool in a fluctuating world. *Front Syn Neurosci*, 2010; 2: 5.
53. Woodin MA, Ganguly K, Poo M. Coincident Pre- and Postsynaptic Activity Modifies GABAergic Synapses by Postsynaptic Changes in Cl⁻ Transporter Activity. *Neuron*, 2003; 39: 807–20.