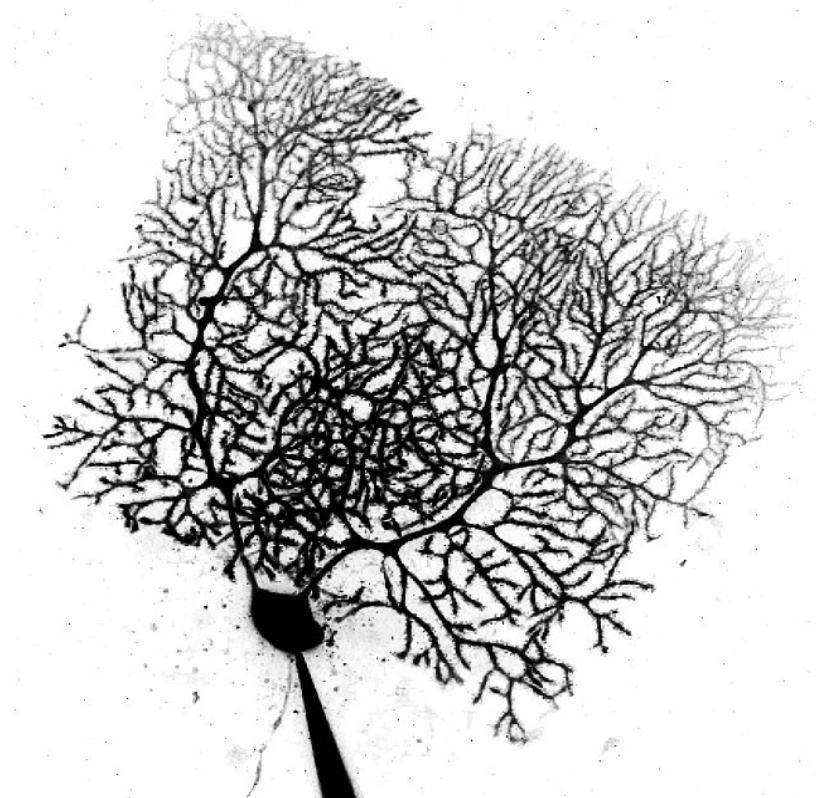


Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara
Facultatea de Medicină Generală

Lucrare de diplomă

Reprezentarea plasticității în cadrul modelării neuronale



Coordonator: Prof. Dr. George I. Mihalaș

Autor: Ștefan Tălpălaru

AUGUST, 2005

Cuprins:

1. Introducere în modelarea neuronală
 - 1.1. Neuroinformatica
 - 1.2. Modele neuronale
 - 1.2.1. Perceptronul
 - 1.2.2. Rețeaua auto-organizată Kohonen
 - 1.2.3. Rețele recurente
 - 1.2.4. Modele biofizice
2. Tipuri de plasticitate neuronală
 - 2.1. Plasticitate sinaptică
 - 2.2. Plasticitate membranară
 - 2.3. Plasticitate structurală
3. Concluzii

1. Introducere în modelarea neuronală

1.1. Neuroinformatica

Cu o lungă tradiție în studiul fizicii, modelarea este procesul de reprezentare matematică simplificată a sistemelor complexe în scopul analizei lor teoretice. Înțelegerea sistemelor biologice depinde de realizarea acestei reduceri a complexității, cu respectarea comportamentului evidențiat experimental. În cazul neuronilor, datele experimentale au evoluat de la măsurarea potențialului electric la nivelul pielii (EEG) la cele obținute prin introducerea electrozilor în interiorul axonului și la analize structurale de microscopie electronică. Modelarea neuronală a evoluat în directă relație cu descoperirile experimentale, la studiul celulei individuale adăugându-se reprezentarea rețelelor de neuroni și funcționalitatea aferentă.

Folosirea calculatoarelor în realizarea simulărilor s-a impus pe măsură ce relația dintre numărul neuronilor și performanțele rețelei a devenit evidentă. În momentul de față, pe un calculator personal se pot modela rețele formate din mii de neuroni, al căror comportament este relevant în analiza unor aspecte ale sistemului nervos. Pentru simulări ce implică un mai mare detaliu al reprezentării neuronului (creșterea numărului de compartimente, acuratețea modelării canalelor ionice active, structura arborelui dendritic, etc.) sau doar o creștere a numărului de neuroni din rețea, este nevoie de o creștere a puterii de calcul prin folosirea calculului distribuit (clustere de calculatoare, sisteme Beowulf), a supercomputerelor (Cray, Blue Gene - în construcție) sau a hardware-ului dedicat, în care neuronii sunt reprezentați de circuite integrate analogice.

Domeniul neuroinformaticii a apărut la intersecția mai multor domenii științifice și folosește datele experimentale din fiziologie, biochimie, biofizică pentru a crea simulări informatice ale neuronilor - izolați sau în cadrul unor rețele - cu implicații în patologie (simularea tulburărilor de memorie prin degradarea parțială a rețelelor neuronale; modele ale epilepsiei; interacțiuni medicamentoase). Neuroinformatica se prefigurează ca factorul cel mai important în înțelegerea funcționării creierului, un deziderat vechi al lumii științifice, abordat de diverse ramuri ale medicinei (de la neuroanatomie și psihiatrie până la domenii conexe cum ar fi cibernetica).

1.2. Modele neuronale

Pentru a discuta rolul plasticității neuronale în apariția remarcabilelor funcții observate în activitatea de modelare, este necesară o scurtă trecere în

revistă a modelelor neuronale cu rezonanță biologică.

1.2.1. Perceptronul

În cadrul acestui model, neuronul este punctiform și realizează o sumă ponderată a inputurilor, trecând rezultatul printr-o funcție de activare f cu domeniul lui $f(x)$ între 0 și 1. Echivalentul biologic al acestei valori ar fi rata potențialelor de acțiune la nivelul butonilor axonali. Varianta cu o funcție nonlineară de procesare a inputurilor și cu 2 valori posibile ale lui $f(x)$ (-1 și 1) având pragul 0 ($f(x) = -1$, pt. $x \leq 0$ și $f(x) = 1$, pt. $x > 0$) dă cele mai bune rezultate în procesul de antrenare.

Capacitatea de a învăța să coreleze datele intrate cu cele care trebuie obținute la ieșire este condiționată de numărul de straturi dintr-o rețea de perceptroni. Astfel, o rețea cu neuronii dispuși într-un singur strat e capabilă doar de modelarea unei dependențe liniare între input și output (ilustrată de o funcție de forma $g(x) = ax + b$). Pentru o rețea de perceptroni cu mai multe straturi s-a demonstrat că este posibilă modelarea oricărei funcții liniare cu domeniul lui x într-un interval continuu din mulțimea numerelor reale și proiecția lui $f(x)$ în $[-1, 1]$ (Auer, Burgsteiner, Maass: "The p-delta learning rule for parallel perceptrons", 2001).

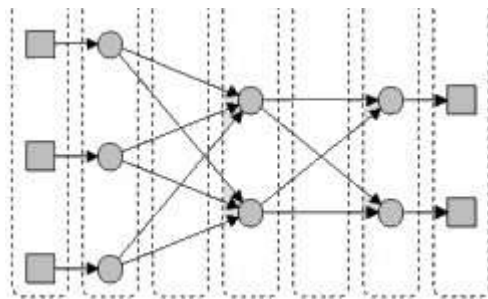


Fig. 1 - Rețea de perceptroni pe 3 straturi, cu 3 valori de intrare și 2 de ieșire

Trăsătura remarcabilă a acestor rețele este posibilitatea de a "învăța" legătura dintre două seturi de date. Astfel, în cursul antrenării rețelei, se furnizează o pereche de tipul *valori_introduse - rezultat_așteptat*. Valorile introduse sunt procesate de perceptroni astfel: se înmulțește valoarea cu "pondera" sinapsei (initial atribuită aleator); la nivelul somei se adună produsurile venite din fiecare dendrită, rezultatul este trecut prin funcția de activare (sigmoidală sau funcția-prag pentru un domeniu de proiecție cu doar două valori) și valoarea astfel obținută este trimisă, prin axon, spre dendritele celorlalți perceptroni conectați. Rezultatul final (obținut din ultimul strat de neuroni) este comparat cu rezultatul așteptat. Dacă între aceste două valori (sau seturi de valori) există o diferență mai mare decât coeficientul de eroare acceptat,

se ajustează retrograd toate ponderile sinaptice în sensul diminuării acestui coeficient, după care se reia întregul proces.

Prin antrenarea cu mai multe seturi de date cu același tip de conexiune între ele, rețeaua modelează o funcție care îi permite să calculeze outputul pentru un set de de inputuri complet nou. Astfel, dacă o rețea neuronală este antrenată să recunoască caracterul "A" scris de mână, cu un output de 1 pentru identificare și 0 pentru un caracter diferit de "A" - antrenament obținut prin furnizarea mai multor imagini de caractere însoțite de rezultatul așteptat - poate interpreta imagini noi de caractere și să dea verdicte de tipul "este A" sau "nu este A". Recunoașterea unor pattern-uri, independent de micile variații în datele de intrare, este o proprietate a acestor rețele surprinzător de asemănătoare cu procesul de învățare prezent în rețelele biologice.

Simplitatea modelului este evidentă, iar algoritmul de retropropagare folosit în corectarea coeficientului de eroare nu are corespondent biologic din cauza unidirecționalității transmiterii sinaptice.

Singurul tip de plasticitate neuronală modelat de perceptron este plasticitatea sinaptică, prin reprezentarea cantității de neurotransmițători eliberați în fanta sinaptică (model propus de Donald Hebb in 1949, procesul de ajustare a ponderii sinaptice fiind numit și "învățare hebbiană"). Această "ponderie" este unicul element care caracterizează sinapsa, cu valorile negative reprezentând sinapsele inhibitorii. Modelul a cunoscut o largă utilizare în informatică (în pattern recognition), dar este insuficient de complex pentru studiul aprofundat al rețelelor neuronale biologice.

1.2.2. Rețeaua auto-organizată Kohonen

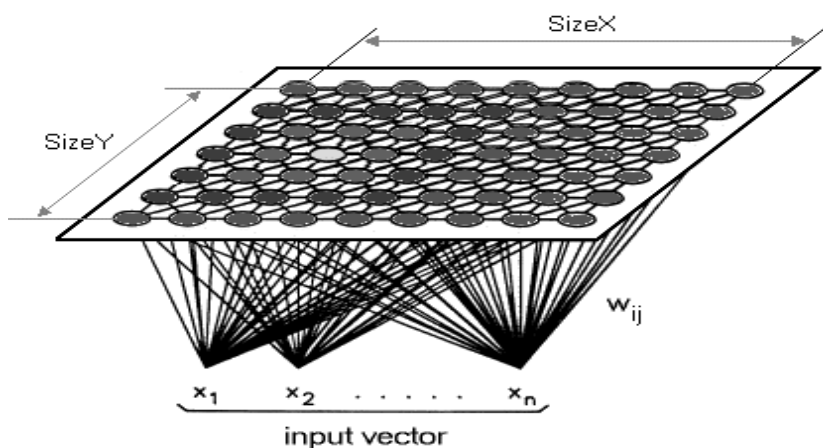


Fig. 2 - rețeaua Kohonen, cu proiecția vectorilor de intrare pe o "hartă"

Descris de profesorul finlandez Teuvo Kohonen, acest model permite antrenarea rețelei fără a furniza cel de-al doilea set de date (rezultatele dorite). Neuronii își modifică ponderea sinaptică doar în funcție de input, printr-o mapare a vectorilor de intrare în domeniul de proiecție după gradul de asemănare. Aceasta grupare devine din ce în ce mai definită pe parcursul antrenării rețelei, până când aceasta este capabilă de maparea corectă a unor vectori noi. Acest comportament își are corespondența în proiecția corticală a informațiilor senzoriale (homunculusul senzitiv).

1.2.3. Rețele recurente

Spre deosebire de rețelele de perceptroni în care neuronii dintr-un strat au conexiuni între ei și cu stratul următor, în rețelele recurente există sinapse cu neuronii din nivelele anterioare, realizându-se un feed-back local, o reintrare a datelor în fluxul principal. Arhitectura acestor rețele variază de la simpla conexiune retrogradă între două straturi descrisă anterior, până la rețelele complet conectate în care fiecare neuron primește input de la toți ceilalți neuroni (nu mai există straturi).

O variantă particulară de rețea recurentă este cea descrisă de John Hopfield în 1982, în care toate conexiunile sunt simetrice. O astfel de rețea poate fi folosită ca memorie adresabilă și rezistentă la degradare arhitecturală.

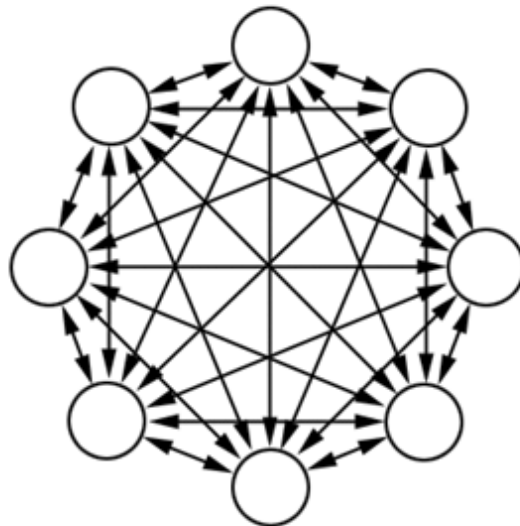


Fig. 3 - Rețea Hopfield. Simetrică și complet conectată

Învățarea într-o rețea Hopfield se concretizează prin atingerea unor stări de echilibru la prezentarea unui set de date similare. O asemenea rețea e capabilă să

recunoască mai mult de un tip de date, cu realizarea mai multor echilibre, capacitate ce o recomandă pentru modelarea memoriei. Mecanismul învățării a evoluat de la ilustrarea unei funcții liniare (învățarea hebbiană) la utilizarea atractorilor în reprezentarea stărilor de echilibru.

1.2.4. Modele biofizice

Pe măsură ce datele experimentale au început să descrie din ce în ce mai detaliat structura membranei neuronale și mecanismele propagării potentialului de acțiune, au apărut modele cu un realism biologic crescut, în care neuronii produc potențiale de acțiune (spike-uri) în loc de valori continue și unde intervalul de timp dintre acestea este relevant pentru dinamica activității electrice.

Un prim model de acest tip descrie două stări ale neuronului: integrarea impulsurilor dendritice aferente și generarea unui impuls axonal eferent. Neuronul de acest tip are o perioadă refractară și poate simula atenuarea potențialelor de acțiune. Principala calitate a acestui model este eliminarea "zgomotului de fond" prin realizarea unei medii a frecvențelor de intrare, eliminând astfel valorile extreme.

Revoluția în acest domeniu a fost realizată de Hodgkin și Huxley în 1952 prin descrierea matematică a axonului de calamar gigant. Dimensiunile acestuia au permis introducerea electrozilor în spațiul intracelular și măsurarea diferenței de potențial membranar. Datorită proprietății de izolant electric, membrana neuronală este reprezentată printr-un condensator. Canalele ionice care o străbat permit circulația sarcinilor electrice între interiorul și exteriorul celulei, fiind approximate unor surse în serie cu câte o rezistență variabilă (în funcție de numărul de canale deschise). Circuitul electric care descrie modelul Hodgkin-Huxley are un condensator în paralel cu 3 complexe sursă-rezistență care modelează principalele canale ionice (Na, K și restul ionilor în ansamblu). Prin analiza datelor experimentale s-au determinat funcțiile după care variază rezistența canalelor de Na și K, existența canalelor activate de voltaj regăsindu-se în dependența dintre procentul de canale deschise și valoarea voltajului.

Pentru contribuția lor la descifrarea mecanismelor după care funcționează membrana neuronală, Hodgkin și Huxley au primit în 1963 premiul Nobel pentru medicină.

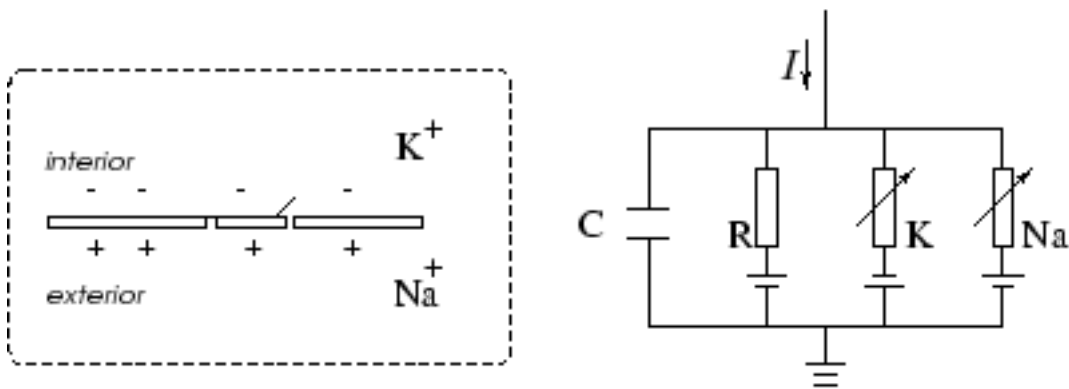


Fig. 4 - circuitul electric echivalent al membranei neuronale conform modelului Hudgkin-Huxley

Aceasta abordare a deschis calea modelării biologice realiste, prin luarea în considerare a proprietăților electrice ale membranei. Modelarea se face, totuși, unidimensional deoarece axonul este văzut ca un cilindru cu proprietăți constante de-a lungul axului. Potențialul electric membranar este singurul element al activității neuronale care se regăsește în acest model.

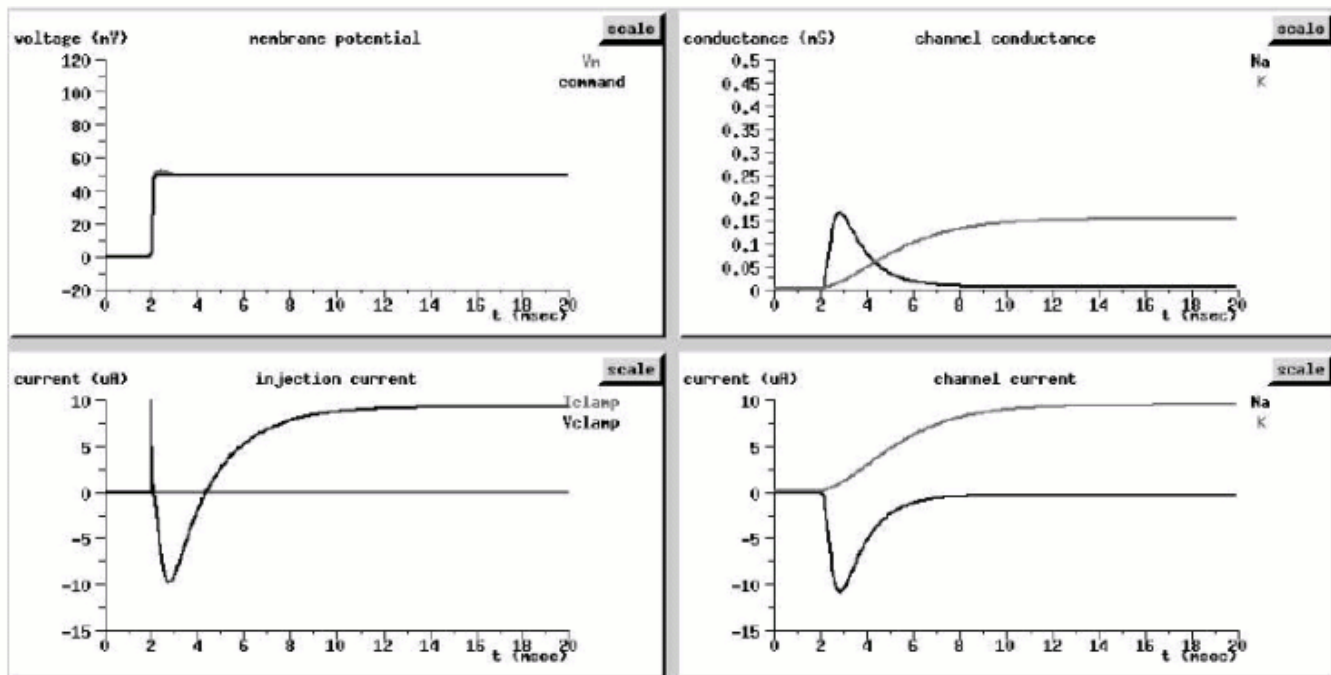


Fig. 5 - Experimente cu axonul de calamar uriaș modelat în GENESIS

Pentru a include în ecuație variabilitatea structurală (geometria arborilor dendritici), a apărut modelul compartimentat, în care neuronul este împărțit într-o serie de compartimente cu proprietăți diferite (de ex. raza cilindrului care scade distal pentru comp. dendritice, densitatea canalelor ionice, forma sferică a compartimentului somatic, etc.). Numarul de compartimente este limitat de puterea de calcul a mediului de modelare folosit și de acuitatea urmărită în

modelare. Cele mai utilizate programe în modelarea compartimentală sunt GENESIS (General NEural SIMulation System, rulează pe sisteme Unix/Linux) și NEURON (dezvoltat la universitatea Yale, cu o portabilitate mai mare). Implementarea modelului neuronal se face prin metode numerice, cu o rezoluție temporală modificabilă de utilizator (mai multe instanțane ale stării electrice membranare pe unitatea de timp duc la o modelare mai fidelă a fenomenului biologic, cu dezavantajul creșterii timpului de modelare).

În explorarea capacității computaționale a rețelelor formate din acest tip de neuroni se utilizează o stilizare a potențialului de acțiune (spike), văzut ca o creștere bruscă, amplă, de scurtă durată, a potențialului membranar. Un astfel de spike este simetric și codează informația sub forma ratei medii a suitelor de spike-uri sau prin intervalul dintre 2 spike-uri venite din 2 sinapse diferite.

2. Tipuri de plasticitate neuronală

Problematica învățării în sistemele neuronale poate fi redusă la plasticitatea individuală a celulelor și a relațiilor dintre ele. Învățarea - înțelesă ca proprietatea unui sistem de a se adapta modificărilor din mediul extern - se realizează prin codificarea informației în interiorul sistemului într-o formă care să permită accesarea, modificarea, persistența în timp și rezistența la degradarea substratului. Studiul plasticității neuronale furnizează metodele prin care aceste deziderate pot fi realizate. De la simpla pondere sinaptică din teoria conecționistă până la modificările arhitecturale din arborii dendritici, fiecare element adaugă o nouă dimensiune utilizabilă în evaluarea capacității de calcul a neuronului.

2.1. Plasticitate sinaptică

Modelul conecționist descris în secțiunea 1.2.1. are la bază capacitatea modulatorie a sinapsei în conversia semnalelor electrice în semnale chimice la nivel presinaptic și invers în segmentul postsinaptic. Amplificarea sau atenuarea ratei potențialelor de acțiune se poate realiza prin creșterea, respectiv scăderea, numărului de vezicule cu neuromediatori care se deschid în spațiul sinaptic, schimbarea vitezei de reabsorbție/inactivare a acestor mediatori, concentrația calciului în compartimentul postsinaptic (implicată în procesul de atenuare a răspunsului la același tip de stimul - cum e cazul scăderii intensității percepute de receptorii olfactivi pentru un nivel constant de stimulare - prin acumularea ionilor de Ca în vecinătatea sinapsei). Integrarea acestui complex de mecanisme într-o singură variabilă - ponderea sinaptică - permite modelarea eficientă a comportamentului unei rețele de neuroni punctiformi, cu accent pe calcularea

funcției lineare complexe care permite recunoașterea unei clase de inputuri. Plasticitatea este utilizată - în acest caz - doar în faza de învățare, în aducerea rețelei la gradul de specificitate necesar, după care sistemul devine stabil (fenomen întâlnit în primele faze ale dezvoltării creierului). Pentru o evoluție dinamică a proprietăților computaționale ale sinapsei (cazul majorității neuronilor corticali implicați în funcții cerebrale superioare) este necesară o detaliere a modelului, cu luarea în calcul a intervalelor dintre spike-urile sosite în relație cu modularea temporară a capacității de răspuns la potențialele de acțiune ulterioare. În acest mod se poate realiza diminuarea potențialului membranar postsinaptic după transmiterea unei serii de spike-uri cu frecvența crescută care determină creșterea nivelului calciului intracelular postsinaptic, până la blocarea ritmică a unor potențiale de acțiune. Această proprietate poate fi utilizată în mecanisme de control, lăsând o parte din informația aferentă să se piardă deliberat pentru a nu supraîncărca neuronul peste capacitatea lui de calcul.

2.2. Plasticitate membranară

În aproximarea dendritelor și axonului ca fiind niște cabluri electrice, se presupune o dispunere uniformă a canalelor ionice la nivelul membranei. Chiar prin segmentarea unui astfel de cablu în compartimente nu se exploatează latura dinamică a densității acestor canale și posibilitatea de a coda informația pe termen lung în caracteristicile electrice ale membranei. Primul pas în studiul plasticității membranare a fost făcut o dată cu descoperirea că densitatea receptorilor pentru AMPA (acid alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propionic) - care controlează principala cale de acces a Ca în celulă - de la nivel postsinaptic este controlată de o proteină (PSD95) capabilă să inducă și să limiteze potențarea pe termen lung determinată de experiența senzorială (Ehrlich și Malinow, 2004). Plasticitatea canalelor ionice e limitată în momentul actual la deschiderea dependentă de voltaj, dar o dimensiune spațială a variabilității ar crește mult capacitatea de calcul a neuronului.

Direcția actuală în rafinarea modelului membranar este creșterea numărului de compartimente într-o încercare de aproximare a unei distribuții liniare, axiale, a canalelor ionice. Rezultatele vor apare probabil în 2007 când este preconizată realizarea de către IBM a unui supercomputer Blue Gene cu 8000 de procesoare, fiecare procesor simulând 1-2 neuroni. O asemenea putere de calcul va permite modelatorilor să pună în practică simulări la o scară apropiată de structuri ale sistemului nervos, cu un detaliu de reprezentare a plasticității neuronale inaccesibil acum.

Teren de explorat există în direcția distribuției tridimensionale a sarcinilor

electrice pe membrană, analiza propagării potențialelor pe suprafața neomogenă a dendritei / axonului - dinamica activității electrice este probabil mai apropiată de modelele din dinamica fluidelor decât de reducerea la proiecția axială utilizată în prezent.

2.3. Plasticitate structurală

O mare parte din dendrite prezintă mici protuberanțe - spini dendritici - la nivelul cărora se realizează un procent crescut de sinapse. Dată fiind dimensiunea redusă a acestor spini, proprietățile lor pot fi alterate prin modificarea lungimii (proces fezabil biologic), obținându-se o dimensiune structurală a plasticității neuronale, de un deosebit interes în calculul dendritic.



Fig. 6 - Neuron Purkinje din cerebelul porcului de Guinee

Arborele dendritic a fost privit mult timp ca având doar un rol de transport al potențialelor de acțiune spre somă, unde acestea să fie însumate. Modelul neuronului cu spike-uri și reprezentarea unor dendrite ramificate a lăsat să se întrevadă capacitatea de calcul a dendritelor. O complexă problemă informatică - detectarea coincidențelor - poate fi rezolvată de un arbore dendritic prin amplificarea semnalului în cazul acțiunii concomitente a unui potențial retropropagat (de la nivel axonal) cu un potențial de acțiune transmis pe cale sinaptică. O altă trăsătură importantă este capacitatea de a face media ratelor de

activare de la intrare. Poziția sinapselor inhibitorii pe un astfel de arbore dendritic (mai aproape de somă) permite șuntarea traiectelor excitatorii și realizarea unor complicate mecanisme de control.

Toată această complexitate structurală indică rolul calculului dendritic în realizarea funcției de procesare a informației de către neuron. Chiar retropropagarea, care stă la baza antrenării unui model conecționist și a cărei aplicabilitate la nivelul sinapsei biologice am respins-o, poate fi realizată în limitele unui neuron. Variațiile de potențial de la nivelul axonului se propagă retrograd, spre dendrite, rezultând o cale de autoreglare în cadrul neuronului. Trunchiurile dendritice ramificate apar ca niște subunități neuronale capabile de plasticitate care primesc un feed-back al răspunsului condus la nivel axonal. Această imagine este mult îmbunătățită față de modelul neuronului punctiform, iar informația că geometria dendritelor are nu doar un rol de distribuire spațială a sinapselor, ci participă efectiv la proprietățile computaționale ale neuronului, oferă modelatorului mai multe posibilități de explorat, însoțite de o exponențială creștere a dificultății simulării.

Un fenomen mai greu de interpretat este distrugerea ramurilor axonale și apariția unor noi conexiuni. Potențialul computațional al dezafectării / neformării sinapselor pare evident, dar modelarea semnificației unei asemenea variabilități e dificilă. O soluție, oarecum ironică, ar fi utilizarea rețelelor neuronale artificiale în studiul relației dintre apariția / dispariția unei sinapse și modificarea caracteristicilor rețelei biologice.

3. Concluzii

Relația dintre modelarea pe suport informatic și analiza directă a structurilor biologice este una de interdependență. Plasticitatea neuronală evidențiată experimental - sau doar sugerată de caracteristicile substratului - furnizează elementele de variabilitate ale modelului, sursă a complexității dinamice și puterii de calcul. Evoluțiile din domeniul modelării neuronale, în special comportamentul rețelelor simulate, contribuie semnificativ la orientarea activității de cercetare prin ghidarea investigării mecanismelor de reglare, stocare, modulare a funcției de procesare a informațiilor. Experimentatorul, care este de multe ori și modelator, conduce o campanie țintită de investigare a mecanismelor discrete responsabile de crearea fenomenelor observate la nivele superioare ale sistemului.

Reprezentarea cu acuratețe a plasticității neuronale în modelare este cheia realizării unor simulări utile pentru elucidare mecanismelor de calcul în sistemele vii. Variabilitatea tipurilor de neuroni, tipurilor de sinapse, neuromediatorilor,

distribuției spațiale - corespunzând unei palete și mai largi de funcții ale sistemului nervos - face ca modelarea să fie cea mai promițătoare metodă de studiu a neuronului.

Bibliografie:

1. The Handbook of Brain Theory and Neural Networks - ediția a doua, 2003
2. Spiking Neuron Models. Single Neurons, Populations, Plasticity - 2002
3. An Introduction to Neural Networks - ediția a opta, 1996
4. Artificial Intelligence and Soft Computing. Behavioural and Cognitive Modeling of the Human Brain - 2000
5. The Book of GENESIS - 2003