

JOANNA JĘDRZEJEWSKA-SZMEK¹, DANIEL K. WÓJCIK^{1,2}

¹Pracownia Neuroinformatyki
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa

²Instytut Psychologii Stosowanej
Wydział Zarządzania i Komunikacji Społecznej
Uniwersytet Jagielloński
Łojasiewicza 4, 30-348 Kraków
E-mail: d.wojcik@nencki.edu.pl

OBLICZA NEUROINFORMATYKI

WSTĘP

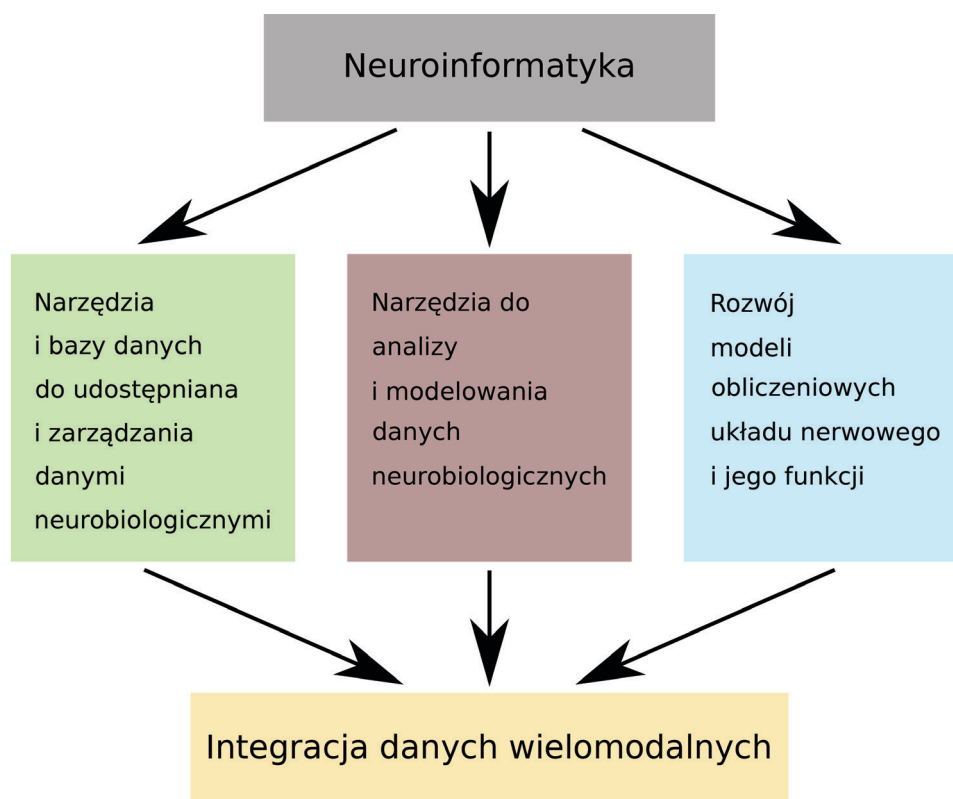
Neuroinformatyka to stosunkowo nowa nauka. Samo słowo pojawiło się w latach 80. XX w. w Stanach Zjednoczonych, gdzie tak właśnie zaczęto określać rozwój baz danych i narzędzi komputerowych w celu wsparcia badań nad mózgiem. W Polsce przyjęliśmy szersze znaczenie neuroinformatyki, obejmujące wszelkie zastosowania nauk ścisłych w neurobiologii, w tym neurobiologię teoretyczną, obliczeniową, analizę sygnałów neurobiologicznych, rozwój wszelkich metod analizy danych uzyskanych w ramach badań mózgu i behawioru bez względu na modalność, danych elektrofizjologicznych, obrazowania, behawioralnych oraz zastosowanie tych metod do analizy danych doświadczalnych. Z jednej strony naturalne byłoby traktowanie tej aktywności jako części bioinformatyki, której nazwa sugeruje zastosowanie informatyki w biologii. Jednak historyczna identyfikacja bioinformatyki z biologią molekularną i genetyką spowodowały, że badacze stosujący nauki ścisłe w kontekście badań mózgu na wielu poziomach potrzebowali nowej nazwy, dziedziny, z którą mogliby się identyfikować.

Rozwój neuroinformatyki, jako tak szeroko rozumianej dziedziny, jest konsekwencją kilku trendów obecnych we współczesnej nauce, z których tylko niektóre są specyficzne dla badań nad mózgiem. Dzięki systematycznemu rozwojowi technik pomiarowych, rosnącej liczbie typów pomiarów i ich precyzji, nasza wiedza o wszelkich aspektach

anatomii i funkcjonowania mózgu przyrasta coraz szybciej. Żeby ją optymalnie wykorzystać i połączyć w spójny obraz anatomii i funkcji układu nerwowego, niezbędne są odpowiednie narzędzia komputerowe do integracji danych, syntetyczne teorie oraz coraz bardziej zaawansowane metody analizy danych (Ryc. 1).

Równoległe do rozwoju technik pomiarowych w biologii, przyspiesza rozwój komputerów i technologii informacyjnych, pozwalających na przechowywanie i przetwarzanie danych zebranych za pomocą tych nowoczesnych metod rejestracji, oraz konstruowanie postulowanych przez teoretyków modeli obliczeniowych o rosnącej złożoności. Wśród głównych przeszkód stojących na drodze rozwoju neuroinformatyki, czy szerzej, zastosowań matematyki i nauk ścisłych w biologii, należy wskazać tradycyjną separację tych dziedzin na uniwersytetach, mimo historycznie wielu wspólnych wątków w rozwoju fizyki i fizjologii. Ten rozdział wydaje się szczególnie niefortunny dzisiaj, kiedy gwałtownie rosną szansę na współpracę między tymi dziedzinami (BIALEK i BOTSTEIN 2004, COHEN 2004). W odpowiedzi na rosnące zapotrzebowanie na badaczy pracujących na styku nauk ścisłych i neurobiologii, w wielu krajach stworzono specjalne programy badawcze promujące rozwój neuroinformatyki.

Ostatnia dekada XX w., ogłoszona w USA dekadą mózgu (ang. Decade of the Brain, 1990-1999), silnie wzmocniła tę dziedzinę. Na początku lat 90. XX w. kil-



Ryc. 1. Oblicza neuroinformatyki.

ka amerykańskich agend rządowych zleciło Instytutowi Medycyny Narodowej Akademii Nauk USA (ang. National Institutes of Health; NIH) zbadanie zapotrzebowania na ogólnodostępne bazy danych neurobiologicznych oraz zbadanie możliwości informatyki w zakresie tworzenia narzędzi niezbędnych do przetwarzania rosnącej liczby danych pozyskiwanych w badaniach mózgu. W konsekwencji pozytywnej rekomendacji (PECHURA i MARTIN 1991), amerykański National Institute of Mental Health (NIMH) opracował amerykański program Human Brain Project, w ramach którego w ciągu 10 lat (1993-2004) zainwestowano ok. 100 mln dolarów w pierwsze, znaczące projekty neuroinformatyczne, w szczególności stworzenie szeregu baz danych i portali. Wiele z tych narzędzi i repozytoriów jest obecnie udostępniane publicznie poprzez the Neuroscience Information Framework (NIF) (<http://www.neuinfo.org/>).

Pod koniec XX w. w ramach inicjatywy Mega Science Forum, a następnie Global Science Forum, kraje OECD uznały konieczność udzielenia wsparcia neuroinformatyce na świecie i w 2007 r. utworzyły International Neuroinformatics Coordinating Facility (INCF), organizację koordynującą rozwój neuroinformatyki na świecie. Równolegle, w 2004 r. Niemcy uruchomiły Sieć Bernsteina, inicjatywę, w ramach której na drodze

krajowych konkursów finansowano badania w dziedzinie neuroinformatyki przez dziesięć lat, przede wszystkim neurobiologię obliczeniową i teoretyczną, co ugruntowało pozycję Niemiec jako jednego ze światowych liderów w tej dziedzinie. W 2013 r. europejski projekt naukowy the Human Brain Project (HBP) wygrał konkurs agencji Future and Emerging Technologies (FET) H2020 i został sfinansowany przez Komisję Europejską, jako jeden z dwóch flagowych projektów FET. W tym samym roku Stany Zjednoczone uruchomiły Brain Initiative, program częściowo równoległy, a częściowo komplementarny do HBP. Także w Chinach, Japonii, Australii i innych krajach uruchomiono dedykowane programy wspierające badania mózgu, z których większość silnie wzmacnia także rozwój neuroinformatyki.

W Polsce neuroinformatyka obecna jest od kilku dekad. Wydział Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego prowadzi specjalność Neuroinformatyka na poziomie studiów I i II stopnia, a w kraju działa kilka grup prowadzących badania neuroinformatyczne. Rozwijana jest zarówno infrastruktura - bazy danych, np. repozytoria atlasów mózgow (https://3d-bars.org), połączeń w mózgu naczelnych (https://marmosetbrain.org), metody i narzędzia analizy danych elektrofizjologicznych, obrazowych i behawioralnych, a także modele układu nerwowego. Znaczącą działal-

nością jest rozwój metodologii na potrzeby badań poznawczych i klinicznych ludzi, w kontekście interfejsów mózg-komputer, a także neuroinżynierii.

Chociaż wszystkie aspekty neuroinformatyki są warte omówienia, w dalszym ciągu tego artykułu skupimy się na jednym tylko nurcie, mianowicie neurobiologii obliczeniowej. W jej ramach omówimy biofizyczne realistyczne modelowanie układu nerwowego oraz przyjrzymy się dokładniej współczesnym modelom plastyczności synaptycznej.

MODELOWANIE REALISTYCZNE BIOFIZYCZNE

Chociaż biologia jest dzisiaj postrzegana przede wszystkim jako nauka doświadczalna, tak jak w przypadku każdej innej nauki, modelowanie jest jej istotną częścią. Model stanowi pewien zestaw pojęć i aksjomatów, do których odnosimy się w celu wyjaśnienia badanego zjawiska. Nawet jeżeli jest to model jakościowy i nie deklarujemy go *explicite*, każde wyjaśnienie zjawiska biologicznego funkcjonować będzie wyłącznie w jego ramach, bo z natury rzeczy, opisując dowolne zjawisko, obiekt czy proces, zmuszeni jesteśmy zawęzić nasze pole widzenia do fragmentu poznanej rzeczywistości.

Od czasów Newtona siłą nauk ścisłych jest wykorzystywanie modeli ilościowych, czyli opisywanych równaniami, które określają związki między poszczególnymi wielkościami. Ich przewaga nad modelami jakościowymi polega na tym, że precyzyjniej opisują badane zjawiska i pozwalają na dokładniejsze i łatwiej falsyfikowalne predykcje niż modele jakościowe. Niestety, modele ilościowe przyjmują się wolniej w biologii niż w fizyce czy chemii, co częściowo wiąże się z większą złożonością zjawisk biologicznych. Tym niemniej, próby ilościowego opisu zjawisk zachodzących w mózgu prowadzone były praktycznie równoległe do badań doświadczalnych. Zjawiska elektryczne zachodzące w mięśniach, badane przez G. Galvaniego i A. Voltę na przełomie XVIII i XIX w., stanowiły istotny wkład zarówno do rozwoju teorii elektryczności, jak i elektrofizjologii. Teorię propagacji sygnału elektrycznego w kablu dendrytycznym zaczęli rozwijać H. Weber, M. Cremer i L. Hermann pod koniec XIX w., w oparciu o teorię podwodnych kabli telegraficznych opracowaną przez Williama Thomsona (Lorda Kelvina) w połowie XIX w. (JACK i współaut. 1975). W szczególności Hermann zwrócił uwagę, że teoria kabla może wystarczyć do opisu propagacji potencjału czynnościowego, impulsu elektrycznego generowanego w aksonie, zwanego również iglicą. W latach 30. XX w.

teoria przewodnictwa sygnału, oparta o teorię kabla, zaczęła gwałtownie się rozwijać w związku z licznymi doświadczeniami, które w szczególności wskazywały na jej znaczenie w opisie propagacji iglicy w aksonie (m.in. Cole, Curtis, Hodgkin, Rushton, Lorente de No, Katz i współpracownicy; patrz JACK i współaut. 1975). W latach 50. XX w. systematyczny rozwój technik pomiarowych pozwolił na badanie własności elektrycznych drzewa dendrytycznego. W zagadnieniu tym teoria kabla odegrała kluczową rolę w interpretacji otrzymywanych wyników doświadczalnych. Prace teoretyczne nad rozwojem tej teorii dla złożonych drzew dendrytycznych prowadzili m.in. W. Rall, J. Rinzel, W. Tuckwell, I. Segev, i inni (prace przeglądowe: JACK i współaut. 1975, TUCKWELL 1988, JOHNSTON i WU 1995, KOCH 1999).

W ujęciu fizycznym teorię kabla wyprowadza się przy założeniu reprezentacji błony komórki nerwowej jako układu elektrycznego. Przyjmujemy, że część lipidowa błony jest nieprzepuszczalna dla jonów i zachowuje się jak kondensator, czyli przy różnicy potencjału elektrycznego po obu stronach błony, na jej powierzchni gromadzą się jony przeciwnie naładowane. Z kolei kanały jonowe zapewniające przepływ jonów między wnętrzem komórki a przestrzenią zewnątrzkomórkową określają opór błony komórkowej. Ponieważ jony napływające do komórki przez błonę w danym punkcie mogą przepływać do innych obszarów komórki, równanie kabla otrzymujemy stosując prawa Ohma dla obwodów elektrycznych.

Początkowo teoria kabla zakładała stały opór błony neuronów (bierne kable), z czasem uwzględniono fakt, że w błonie komórkowej drzewa dendrytycznego znajdują się aktywne kanały jonowe, których oporność zależy od napięcia elektrycznego po obu stronach błony, albo od przebiegu pewnych procesów biochemicznych. Obecnie stosowane symulatory aktywności neuronów i sieci neuronowych, takie jak NEURON, Genesis, czy Moose, pozwalają na uwzględnienie tego typu zjawisk w modelach komórek o złożonym dendrytycznym drzewie. W szczególności, możliwe jest wykorzystanie morfologii neuronów zrekonstruowanych z obrazów mikroskopowych.

Teoria kabla pozwoliła na opis zachowania biernych dendrytów i propagacji sygnałów elektrycznych w kablu dendrytycznym, ale nie pozwoliła na wyjaśnienie mechanizmu generacji potencjału czynnościowego. Dopiero A. Hodgkin i A. Huxley w kilku pracach zbadali własności kanałów sodowych i potasowych odpowiedzialnych za generację iglicy i zaproponowali jakościowy i ilościowy fizyczny model ich funkcjonowania,

przy użyciu abstrakcyjnych „bramek”, czyli funkcji aktywacji i inaktywacji kanałów jonowych (HODGKIN i HUXLEY 1952). Wykorzystując swój model przeprowadzili symulację komputerową, otrzymując przebieg potencjału czynnościowego na błonie komórki zgodny z rejestracjami doświadczalnymi. Dopiero późniejsze badania strukturalne pokazały, że bramki zapostulowane przez Hodgkina i Huxleya istnieją w rzeczywistości. Są nimi podjednostki kanałów jonowych, a sugerowana dynamika bramek odzwierciedla zmiany konformacji białek pod wpływem czynników zewnętrznych (w tym przypadku: zmiany pola elektrycznego na błonie komórkowej).

Wyjaśnienie mechanizmu generacji potencjału czynnościowego było przełomem w neurobiologii, bo wcześniejsze teorie były niezgodne z dobrze potwierdzoną teorią kabla, i ustanowiło kamień węgielny neurobiologii obliczeniowej. Od tamtej pory w praktyce modelowania wszystkie nowe nieliniowe mechanizmy odkryte doświadczalnie starano się opisać przy użyciu formalizmu zaproponowanego przez Hodgkina i Huxleya. W połączeniu z teorią kabla dla złożonych drzew dendrytycznych i modelami transmisji synaptycznej stworzono, wykorzystywane do dzisiaj, podejście pozwalające na realistyczne modelowanie potencjalnie dowolnie złożonych sieci komórek nerwowych.

Podstawowe przeszkody utrudniające wykorzystanie modeli do lepszego zrozumienia układu nerwowego, to przede wszystkim brak dostępnych odpowiednich danych doświadczalnych i zawsze zbyt słaba moc obliczeniowa. Dlatego wczesne modele komórek nerwowych i nieskomplikowanych sieci były silnie uproszczone; wykorzystywały dane pozyskane z różnych modeli zwierzęcych przy różnych paradygmatach doświadczalnych, np.: morfologię komórki szczurzej, własności jednych kanałów z komórek mysich, a innych ze świnki morskiej. W ostatnich latach znacząco zmienił się paradygmat obliczeniowy. Jako społeczność naukowa zdaliśmy sobie sprawę, że tradycyjne podejście do badania układu nerwowego, gdzie poszczególni badacze badają nieduże grupy komórek, czy pojedyncze struktury, używając nieznacznie różniących się od siebie paradygmatów doświadczalnych, utrudnia integrację danych i tworzenie syntetycznych teorii wyjaśniających podstawy zjawisk neurobiologicznych. Ta obserwacja była inspiracją do uruchomienia kilku ciekawych inicjatyw. W ramach projektu Mindscope w Instytucie Badań Mózgu Allena (ang. Allen Institute) w Seattle, systematycznie rejestrowane są kolejne komórki w korze mysiej, według takiego samego protokołu, po czym ich morfologie, a także modele ich aktywności elektrycz-

nej, które mogą być od razu wykorzystane w symulacjach, są publicznie udostępniane. Podobna filozofia przyświeca badaniom prowadzonym w ramach europejskiego Human Brain Project i jego części skupiającej się na badaniach teoretycznych, która wyrosła ze szwajcarskiego Blue Brain Project. Paradoksalnie, finansowany ze środków publicznych HBP udostępnia dane w znacznie bardziej złożony sposób i z większymi ograniczeniami niż prywatny Allen Institute. Obecna praktyka badawcza w tych dużych projektach daje nadzieję na zebranie danych pozwalających na pełen opis ilościowy i konstrukcję modeli, przynajmniej wybranych struktur (kora nowa, hipokamp) oraz modeli mózgow wybranych pojedynczych gatunków zwierząt, przybliżając powstanie teorii syntetycznych.

Moc obliczeniowa dostępnych komputerów od lat systematycznie rośnie, pozwalając od niedawna na budowanie modeli sieci neuronalnych w skali porównywalnej z rzeczywistym układem nerwowym. Oznacza to, że albo liczba komórek w modelu jest porównywalna z liczbą komórek w mózgu myszy (choć komórki modelu są uproszczone - punktowe, bez morfologii), albo komórki mają realistyczne morfologie, ale ich liczba w danym modelu odpowiada pojedynczej kolumnie korowej (Blue Brain Project). Nie ma wątpliwości, że w najbliższej przyszłości, w skali rzędu 10-20 lat, będziemy w stanie modelować układy komórek nerwowych porównywalne z mózgiami modeli zwierzęcych, być może nawet człowieka. Tu oczywiście należy zwrócić uwagę na to, że najpoważniejszą przeszkodą pozostaje wciąż dostęp do danych doświadczalnych, bo własności komórek ludzkich, ze względów praktycznych i etycznych, poznajemy głównie z materiału pobranego od pacjentów chorych na nowotwory czy epilepsję lub badając ich aktywność w trakcie operacji neurochirurgicznych lub poza organizmem (np. QUIROGA i współaut. 2005, KAMIŃSKI i współaut. 2017).

Odpowiednie możliwości techniczne i nawet wystarczająco bogate zestawy danych nie gwarantują niestety, że nasze modele poprawnie wyjaśnią rzeczywiste działanie mózgu. Wiele dziedzin neuronauki wymaga dalszych, intensywnych badań; dotyczy to zarówno nowych koncepcji, rejestracji brakujących danych, jak i poziomu modelowania. Na przykład nie wyjaśniono jeszcze dokładnie wpływu gleju na przetwarzanie informacji w układzie nerwowym. Wiadomo, że interakcje komórek nerwowych z glejem, zwłaszcza astrocytami, mają wpływ na wynik obliczeń wykonywanych przez komórki nerwowe i w konsekwencji, na ich aktywność (HALNES i współaut. 2013, OSCHMANN

i współaut. 2018), ale efekty tych interakcji nie są jeszcze szczegółowo zbadane.

Punktem spornym jest również sensowność podejścia ultrarealistycznego, którego celem jest maksymalnie wierna reprezentacja rzeczywistości w modelach mózgu. Samo przedstawienie układu nerwowego w postaci układu równań opisującego każdy, nawet najmniejszy detal, niekonieczne przybliży zrozumienie jego funkcjonowania. Dlatego równolegle, w neurobiologii obliczeniowej prowadzi się wiele innych strategii badań, rozwijając modele uproszczone, w których rezygnuje się z morfologii komórki, albo upraszczając równania opisujące generację potencjału czynnościowego (GERSTNER i współaut. 2014). Można też zastępować aktywność populacji komórek ich średnią aktywnością. Podejście to przypomina praktykę fizyki statystycznej i prowadzi do konstrukcji modeli polowych (ang. mean-field models) (np. WILSON i COWAN 1972), które są szczególnie odpowiednie do modelowania aktywności zbiorczej mózgu, modelowania fal mózgowych i odniesienia do wielkoskalowych rejestracji typu EEG, MEG czy fMRI. Dla modeli tych pojawia się problem modelowania pomiaru, bo przejście od aktywności komórek do tego, co mierzymy zależy od typu pomiaru, czasami w złożony sposób, ale to już zupełnie inna historia (DENKER i współaut. 2014).

Nie mamy wątpliwości, że złożoność układu nerwowego będzie angażować i inspirować zarówno eksperymentatorów, jak i teoretyków przez jeszcze wiele lat. Tematem, który jest teraz szczególnie intensywnie badany, jest plastyczność w układzie nerwowym, zjawisko, które wiąże się z jedną z podstawowych funkcji mózgu - uczeniem się i pamięcią. Poza aspektami poznawczymi, chcemy zrozumieć plastyczność również w kontekście klinicznym, bo wiele chorób neurodegeneracyjnych wiąże się z zaburzeniami pamięci. Mamy także nadzieję, że lepsze zrozumienie procesów plastycznych w mózgu pozwoli na rozwój nowych algorytmów uczących, które pozwolą maszynom coraz lepiej naśladować w tym względzie człowieka, co ma fundamentalne znaczenie praktyczne. Trzecia fala rozwoju technik sztucznych sieci neuronowych, która gwałtownie rozwija się od kilku lat pod nazwą głębokiego uczenia (GOODFELLOW i współaut. 2016), przyniosła znaczącą poprawę wyników maszynowych rozwiązań wielu problemów dotychczas trudnych dla maszyn, chociaż łatwych dla ludzi, jak np. komputerowe widzenie, przetwarzanie mowy, rozpoznawanie znaczenia w języku naturalnym, itp. Spekuluje się, że inteligentne włączenie biologicznie inspirowanych mechanizmów plastyczności może te wyniki jeszcze znacząco poprawić.

MODELOWANIE PLASTYCZNOŚCI

W procesie zwanym plastycznością waga synapsy (połączenia między komórkami nerwowymi) ulega zmianom. Dzieje się to najczęściej pod wpływem aktywności danej komórki i połączonych z nią neuronów. Począwszy od prac KONORSKIEGO (1948) i HEBBA (1949) uważa się, że długotrwała plastyczność synaptyczna, w szczególności ta trwająca przez co najmniej kilka godzin i wymagająca syntezy nowych związków chemicznych, jest molekularnym procesem odpowiedzialnym za uczenie i formowanie się pamięci - zdolności sieci neuronalnej do reorganizacji w wyniku poprzednich doświadczeń (MALENKA i BEAR 2004). Plastyczność o krótszej skali czasowej, trwająca od kilkunastu milisekund do kilku sekund, jest podstawą dla dynamicznych zmian przetwarzania informacji, w tym adaptacji. Gdy waga synapsy (średni potencjał postsynaptyczny albo postsynaptyczne natężenie prądu generowane w odpowiedzi na potencjał czynnościowy komórki presynaptycznej) zwiększa się, mówimy o wzmocnieniu lub facylitacji, co odpowiada zapamiętywaniu, gdy waga synapsy zmniejsza się mówimy o osłabieniu, co odpowiada zapominaniu (NABAVI i współaut. 2014). Wzmocnienie i osłabienie synaptyczne mogą występować w tych samych połączeniach, co nazywamy plastycznością dwukierunkową.

Mianem plastyczności synaptycznej określa się zróżnicowaną grupę procesów, które są wywoływane przez różne mechanizmy biologiczne, zależą od obszaru mózgu, typu połączeń i sposobu wywoływania, a charakteryzuje je różny czas trwania i amplituda. Dlatego ogólny opis i zrozumienie tego zjawiska są niezwykle trudne, a modele opisujące plastyczność w wybranym obszarze mózgu nie będą dobrze odzwierciedlały plastyczności występującej gdzie indziej. W warunkach doświadczalnych plastyczność synaptyczną wywołuje się zwykle przez stymulację elektryczną wywołującą serię potencjałów czynnościowych o pewnej częstotliwości (tetanizacja) w szlaku neuronalnym, powodując w jego obrębie wzrost albo spadek wagi połączeń synaptycznych.

Modele plastyczności synaptycznej najczęściej dzieli się na fenomenologiczne i biofizyczne. Modele fenomenologiczne nie skupiają się na mechanizmach biofizycznych bądź biochemicznych, lecz starają się odzwierciedlić działanie systemu, traktując go jako tak zwaną „czarną skrzynkę”. Aktywność neuronów, które łączy synapsa: presynaptycznego, który wysyła sygnał, i postsynaptycznego, który odbiera sygnał, bądź częstotliwość ich aktywacji, stanowi wejście do czar-

nej skrzynki - synapsy. Wyjściem z czarnej skrzynki jest waga synapsy bądź jej zmiana. Modele fenomenologiczne są prostsze koncepcyjnie i mniej złożone obliczeniowo niż modele biofizyczne, dzięki czemu są wygodnym narzędziem w symulacjach sieci neuronowych i analizach matematycznych. Używa się ich w badaniach teoretycznych mających na celu zrozumienie tego, jak przebiega proces uczenia.

Jednym z pierwszych i najbardziej interesujących modeli opartych na częstości aktywacji neuronów jest model BCM, Bienenstocka, Coopera i Munro (BIENESTOCK i współaut. 1982). Teoria BCM tłumaczy m.in. powstawanie kolumn orientacji bodźca w korze wzrokowej. U zdrowych zwierząt neurony tworzące kolumny orientacji są obuczone i wybiórczo reagują na określone nachylenia krawędzi bodźca wzrokowego (HUBEL i WIESEL 1962) (selektywność na pewną wybiórczą klasę bodźca jest typową własnością neuronów kory zmysłowej). Kolumny orientacji bodźca wzrokowego wykształcają się podczas obfitej synaptogenezy i pruningu, w okresie krytycznym. W modelu BCM zmiana wagi synapsy jest wprost proporcjonalna do aktywności neuronu presynaptycznego (wejściowego) i pewnej, niemonotonicznej funkcji zależnej od poprzedniej („historycznej”) aktywności neuronu postsynaptycznego (wyjściowego). Pozwala to zarówno na wiążące się z długotrwałym osłabieniem synaptycznym (ang. long-term depression, LTD) obniżenie wagi synapsy, jak i wiążące się z długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (ang. long-term potentiation, LTP) jej zwiększenie. Wzmocnienie i osłabienie synaptyczne rozdzielone są ruchomym progiem zależnym od poprzedniej polaryzacji neuronu postsynaptycznego. Teoria BCM jest niezwykle wszechstronna i opisuje zarówno kształtowanie się wybiórczej reakcji na określone nachylenia bodźca wzrokowego (BLAIS i współaut. 2000), różne stopnie dominacji ocznej (SHOUVAL i współaut. 1996) czy efekty doświadczeń z deprywacją wzrokową i niektóre aspekty plastyczności homeostatycznej (YEUNG i współaut. 2004), takie jak skalowanie synaptyczne. W procesie tym w odpowiedzi na podwyższoną aktywność neuronalną, żeby ustabilizować zakres dynamiki neuronu, wagi wszystkich synaps danego neuronu zostają pomnożone przez ten sam czynnik, tak że względny rozkład wag synaps jest zachowany (TURRIGANO 1999)

W latach 90. XX w. rozpoczęto prace nad modelem zjawiska plastyczności zależnej od synchronizacji aktywacji neuronów pre- i postsynaptycznego (ang. spike-timing dependent plasticity, STDP) (m.in. MARKRAM i współaut. 1997, Bi i Poo 1998). STDP wy-

wołuje się przez dwie stymulacje oddzielone pewnym interwałem czasowym (ang. inter-stimulus interval, ISI): 1) neuronu presynaptycznego, wywołując potencjał czynnościowy i w konsekwencji transfer synaptyczny, 2) postsynaptycznego, wywołując propagujący się wstecznie po drzewie dendrytycznym potencjał czynnościowy. Tak sparowany bodziec, składający się ze stymulacji presynaptycznej i postsynaptycznej, powtarza się zwykle od pięćdziesięciu do stu razy (aczkolwiek w przypadku neuronów prądkowia już kilka powtórzeń wystarczy do wzmocnienia synapsy) (CUI i współaut. 2016). Klasyczna postać STDP jest asymetryczna i spełnia hebbowską zasadę kojarzenia, co oznacza, że jeżeli komórka presynaptyczna jest aktywowana przed komórką postsynaptyczną, następuje wzmocnienie synapsy, natomiast jeżeli komórka postsynaptyczna jest aktywowana jako pierwsza, następuje osłabienie połączenia. Gdy interwał czasowy pomiędzy stymulacją pre- i postsynaptyczną jest większy od kilkudziesięciu milisekund, waga synapsy nie zmienia się. W szczególności modele STDP opierające się na wykrywaniu koincydencji między stymulacją pre- i postsynaptyczną pokazały, że w sieciach neuronalnych z połączeniami wykazującymi STDP mogą wykształcić pola recepcyjne (CLOPATH i współaut. 2010).

W procesach plastycznych ośrodkowego układu nerwowego niezwykle ważny jest kanał związany z receptorem NMDA. Receptor ten aktywowany jest przez L-glutaminian, główny przekaźnik pobudzający. W stanie spoczynkowym kanał jest zablokowany przez jon magnezu. Do jego otwarcia potrzebne jest zarówno przyłączenie się cząsteczki glutaminianu, jak i depolaryzacja błony neuronu wypychająca z kanału dodatni jon magnezu. Receptor NMDA jest więc detektorem zbierającym informację z dwóch różnych źródeł (detektor koincydencji): o tym czy komórka jest już pobudzona (depolaryzacja) i czy do danej synapsy wydzielony został transmitter pobudzający z neuronu presynaptycznego. Indukcja plastyczności w większości połączeń synaptycznych zaczyna się wraz z otwarciem kanałów NMDA, przez które do dendrytów neuronu postsynaptycznego wpływa wapń. Zablokowanie tej transmisji uniemożliwia wywołanie zarówno LTP, jak i LTD. W 1989 r. LISMAN zaproponował model koncepcyjny, w którym wysokie stężenia wapnia prowadzi do indukcji LTP, a średnie - LTD, co zostało później potwierdzone doświadczalnie. YANG i współaut. (1999) pokazali, że krótkotrwałe prądy wapniowe o wysokiej natężeniu, wpływające do kolca dendrytycznego (wypustki dendrytu, w której znajduje się postsynaptyczna

część synapsy) wywołują LTP, a te o niższej amplitudzie i trwające dłużej - LTD. STDP z kolei opisuje się z biofizycznego punktu widzenia jako układ dwóch detektorów koincydencji. Zwykle rolę detektora wzmocnienia synaptycznego zależnego od synchronizacji (ang. timing-dependent LTP, t-LTP) spełnia receptor NMDA (oraz zależne od napięcia kanały wapniowe). W zależności od połączenia i rejonu mózgu rolę detektora osłabienia synaptycznego zależnego od synchronizacji (ang. timing-dependent LTD, t-LTD) może spełniać również receptor NMDA; dzieje się tak m.in. w neuronach piramidalnych pola CA1 w hipokampie (NISHIYAMA i współaut. 2000). Rolę detektora t-LTD może też spełniać metabotropowy receptor glutaminergiczny 1 (mGluR1) (znajdujący się m.in. w 2 i 3 warstwie kory czuciowej) (BENDER i współaut. 2006) albo endokannabinoidowy receptor CB1 (CB1R, znajdujący się m.in. w warstwie 5 kory czuciowej) (SJÖSTRÖM i współaut. 2003). Natomiast samo zwiększenie wagi synapsy wiąże się ze wzrostem fosforylacji i insercją nowych receptorów AMPA w błonę synaptyczną, a osłabienie, z ich defosforylacją bądź usuwaniem receptorów AMPA (MALENKA i BEAR 2004).

Jednym z największych wyzwań w modelowaniu mechanizmów molekularnych plastyczności synaptycznej jest fakt, że procesy te obejmują wiele skal czasowych i przestrzennych. Z tego powodu nie da się skonstruować modeli idealnie odzwierciedlających obserwowane zjawiska i dlatego w zależności od typu połączenia i zadawanego pytania konieczne jest wprowadzenie wielu uproszczeń i poziomów abstrakcji. Same modele biofizyczne można podzielić na dwie kategorie: modele, które skupiają się na dynamice wapnia towarzyszącej indukcji plastyczności, i modele aktywacji szlaków biochemicznych wywołujących zmiany plastyczne. Pierwsze modele indukcji plastyczności w oparciu o dynamikę przepływu jonów wapnia stosowały system dwóch progów: niższego progu dla wytwarzania LTD i wyższego progu dla LTP. Gdy poziom wapnia w kolcu dendrytycznym znajduje się w przedziale między progami dla wywołania LTD i LTP, następuje osłabienie synaptyczne. Gdy stężenie wapnia przekracza wyższy próg (próg LTP), synapsa ulega wzmocnieniu. Przykładem takich modeli jest model zaproponowany przez SHOVALA i współaut. (2002), który poprawnie przewiduje indukcję plastyczności zarówno związaną z tetaniczną stymulacją synapsy, jak i paradigmatami wywołującymi STDP. Immanentną cechą prostych modeli o dwóch progach jest przewidywanie wystąpienia LTD dla protokołów doświadczalnych wywołujących LTP o długich ISI (rzędu kilkudziesięciu milise-

kund). Dla wielu typów połączeń synaptycznych zjawisko to nie jest obserwowane eksperymentalnie. Tego typu predykcji można uniknąć rozszerzając model z dwoma progami o warunek na minimalną długość czasu, w którym poziom wapnia w kolcu dendrytycznym przekracza próg na LTD (JĘDRZEJEWSKA-SZMEK i współaut. 2017a). Niektóre modele indukcji plastyczności (w układach, w których rolę detektora t-LTD pełnią receptory metabotropowe) uwzględniają uwalnianie wapnia z magazynów w siateczce śródplazmatycznej (NAKANO i współaut. 2013) i obniżenie prawdopodobieństwa uwolnienia neuroprzekaznika ze względu na produkcję endokannabinoidów, wywołaną aktywacją receptorów metabotropowych sprzężonych z białkami Gq (CUI i współaut. 2016).

W połowie lat 80. XX w. Francis Crick (CRICK 1984), rozważając różne sposoby kodowania wspomnień w synapsach, zasugerował istnienie odpornej na obrót metaboliczny białek „cząsteczki pamięci”, która swoim stanem (aktywnością) mogłaby kodować informację. Niedługo potem LISMAN (1985) zaproponował kinazę zależną od kalmoduliny i wapnia (ang. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII), jako swoistą pamięć molekularną. Białko to, nieaktywne w swojej formie podstawowej, aktywowane jest przez uwapnioną kalmodulinę i dzięki zdolności „autofosforylacji”, pozostaje aktywne nawet po obniżeniu się poziomu wapnia (KATOH i FUJISAWA 1991). Badania eksperymentalne pokazały, że wprowadzenie mutacji typu knock-in, powstrzymującej autofosforylację CaMKII, uniemożliwia indukcję LTP i powoduje upośledzenie pamięci u myszy (LISMAN i współaut. 2012). Dodatkowo, poziom aktywnej CaMKII silnie zależy od częstości stymulacji wapniem (DE KONINCK i SCHULMAN 1998), im wyższa jest ta częstość, tym większa jest ilość aktywnej kinazy, co wiąże się z obserwacjami eksperymentalnymi, że stymulacja tetaniczna o wysokiej częstości wywołuje LTP, a stymulacja tetaniczna o niższej częstości wywołuje LTD. Z kolei uważa się, że za LTD odpowiada aktywacja fosfataz, w szczególności fosfatazy białkowej 1 (ang. protein phosphatase 1, PP1), 2A (PP2A) i 2B (PP2B, zwanej także kalcyneuryną) (MALENKA i BEAR 2004).

Pierwsze modele mechanizmów biochemicznych w plastyczności synaptycznej bazowały na aktywacji CaMKII i fosfataz. Począwszy od modelu LISMAN A (1989), konstruowano je w oparciu o bistabilne zachowanie CaMKII, gdzie interakcje pomiędzy CaMKII a fosfatazami (kalcyneuryną i PP1) (PI i LISMAN 2008; GRAUPNER i BRUNEL 2007, 2012) stanowiły przełącznik między LTP a LTD. Modele te także poprawnie przewidują

indukcję plastyczności zarówno związanej z tetaniczną stymulacją synapsy, jak i paradigmatami wywołującymi STDP. Na szczególną uwagę zasługuje model CASTELLANIEGO i współaut. (2005), którzy skupili się na opisie tego, jak indukcja LTP i LTD wpływa na fosforylację receptora AMPA, pokazując, że małe zmiany poziomu wapnia powodują defosforylację receptora AMPA i, w konsekwencji, LTD, a duże zwiększają liczbę ufosforylowanych receptorów i powodują LTP.

Oddzielna gałąź modeli CaMKII skupia się na odwzorowaniu niezwykle skomplikowanego procesu aktywacji CaMKII przez kalmodulinę, a także zrozumieniu i przewidywaniu zależności aktywacji CaMKII od częstości oscylacji bodźca wapniowego (ROMANO i współaut. 2017) oraz tego, jak współzawodnictwo o kalmodulinę między CaMKII innymi białkami przez nią aktywowanymi, takimi jak kalcyneuryna, może wpływać na indukcję plastyczności.

Badania eksperymentalne pokazują, że CaMKII nie jest jedynym związkiem kluczowym dla plastyczności synaptycznej i sugerują, że także inne związki odgrywają w niej rolę, np. kinaza białkowa A (PKA). Wpływ substancji neuromodulujących, takich jak dopamina czy acetylocholina, stochastyczność zjawisk zachodzących w kolcach synaptycznych i nieodmiennie towarzyszący procesom biologicznym szum, lokalizacja cząsteczek, a także rozkład przestrzenny stymulowanych kolców, mogą mieć kluczowy wpływ na aktywację biochemicznych składowych plastyczności synaptycznej. Pionierski model szlaków sygnalizacyjnych w plastyczności synaptycznej zaproponowany przez BHALLA i IYENGARA (1999), wykraczał poza proste interakcje między CaMKII a fosfatazami, uwzględniając m.in. aktywację czterech szlaków sygnałowych prowadzących do aktywacji kinaz aktywowanych mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinases, MAPK). Model ten pokazał, że w pewnych warunkach krótkotrwale zwiększenie poziomu wapnia może prowadzić do aktywacji CaMKII przekraczającej 20 minut, a także, że wielość sygnałów wyjściowych sieci szlaków biochemicznych może być swoistym zaworem bezpieczeństwa gwarantującym, że tylko niektóre sygnały przekładają się na zmiany behawioru.

Aktywacja MAPK wydaje się być jednym z procesów łączących różne formy plastyczności (SWEATT 2001). Co więcej, badania eksperymentalne sugerują, że MAPK grają rolę integratorów sygnałów biochemicznych i detektorów koincydencji, które koordynują odpowiedź na sygnały płynące spoza komórki. Z tego powodu część modeli biochemicznych skupia się na aktywacji MAPK (AJAY

i BHALLA 2007, NEVES i współaut. 2008, BHALLA 2017). AJAY i BHALLA (2007) wykazali, że bez dodatkowego sprzężenia zwrotnego między aktywacją MAPK a wapniem wpływającym do dendrytu, dyfuzja aktywnego MAPK jest zbyt wolna, by obejmowała odcinki dendrytu o długości przekraczającej 100 μm , co obserwuje się doświadczalnie. Z kolei NEVES i współaut. (2008) pokazali, że kształt dendrytu i stężenie fosfodiesteraz, związków degradujących cykliczny adenylozomonofosforan (cAMP), wtórny przekaźnik grający ważną rolę w plastyczności synaptycznej aktywujący szereg szlaków sygnałowych, które zbiegają się aktywując MAPK i kontrolując ich gradient przestrzenny. Niski poziom diesteraz pozwalał na dyfuzję cAMP i w konsekwencji małe różnice przestrzenne w aktywacji MAPK. Niedawno BHALLA (2017), używając deterministycznego modelu aktywacji szlaków sygnałowych pokazał, że skoordynowana stymulacja kolców dendrytycznych zwiększa aktywację MAPK.

Powyższe modele opierały się na symulacji układu reakcji biochemicznych za pomocą równań kinetycznych opisujących zmiany stężeń związków chemicznych. Zastosowanie opisu tego typu wymaga spełnienia kilku warunków, m.in. odpowiednio wysokiej liczebności populacji każdego ze związków chemicznych w układzie, a także jego jednorodności (związki chemiczne muszą być ze sobą „dobrze wymieszane”). Kolce dendrytyczne są małymi strukturami, o objętości od 0,01 do 0,8 μm^3 , i ze względu na ich małe rozmiary, nawet wysokie stężenia związków chemicznych (jak na warunki komórkowe) wewnątrz kolca wiążą się z występowaniem w nim niewielkiej liczby cząsteczek. Sam kolce dendrytyczny nie jest również jednorodny; związki chemiczne mają swoją specyficzną lokalizację, np. są zadokowane w błonie. W takich przypadkach poprawnym podejściem do modelowania szlaków sygnałowych jest użycie metod stochastycznych (GILLESPIE 1977, ANDREWS i BRAY 2004), przy jednoczesnym uwzględnieniu morfologii symulowanego układu i lokalizacji cząsteczek. Szczególna rola, którą grają w plastyczności fluktuacje stochastycznie, jest uwidoczniła przez wyniki badań ANTUNES i DE SCHUTTERA (2012), którzy wykazali, że dla małych populacji (< 50 cząsteczek) związków uczestniczących w transdukcji sygnału, dla tego samego typu pobudzenia, synapsa z pewnym prawdopodobieństwem przełącza się między stanami „brak plastyczności” i „pobudzenie”, co powoduje zatarcie progu plastyczności i pozwala na wiele różnych stabilnych poziomów osłabienia. Efekt ten zależy od liczebności zaangażowanej populacji molekularnej:

im większa populacja, tym wyraźniejszy staje się próg wywołania plastyczności.

Uwzględnienie morfologii układu, czyli kolca dendrytycznego i dendrytu, w modelach biochemicznych pozwala na lepsze zrozumienie roli pełnionej w indukcji plastyczności synaptycznej przez neuromodulatory, a także inne związki chemiczne takie jak PKA, których waga wskazywana była w doświadczeniach neurobiologicznych, a także niedawno odkrytych związków takich jak wymieniacze cGMP zależne od cAMP (ang. exchange protein activated by cAMP, epac) (DE ROOIJ i współaut. 1998), których rola nie jest jeszcze jasna. Jako przykład może tu służyć model indukcji plastyczności terminali kolateralni Schaffera (JĘDRZEJEWSKA-SZMEK i współaut. 2017b), który pokazał w oparciu o dynamikę CaMKII, PKA i epaka, że można przewidywać indukcję wzmocnienia synaptycznego trwającego dłużej niż 2h (ang. late phase LTP, l-LTP) oraz że w tego typu plastyczności kluczową rolę może grać aktywacja receptora beta-adrenergicznego. l-LTP wymaga syntezy nowych białek i specjalnego, biochemicznego oznaczenia stymulowanego kolca synaptycznego (ang. synaptic tagging and capture, STC) (FREY i MORRIS 1997). Podobnie model plastyczności w połączeniach kortykostriałnych pozwala na przewidywanie kierunku plastyczności synaptycznej w oparciu o aktywację kinaz (m.in. CaMKII, PKA) i endokannabinoidów (BLACKWELL i współaut. 2019).

Modele plastyczności synaptycznej otworzyły drogę do wstępnego wyjaśnienia biofizycznych i biochemicznych procesów sterujących uczeniem i formowaniem się pamięci. Aby je lepiej zrozumieć musimy konstruować lepsze modele kontroli syntezy białek, zmian morfologii kolca dendrytycznego towarzyszących plastyczności synaptycznej, a także przestrzennych aspektów transdukcji sygnału w kolcu dendrytycznym i dendrycie oraz interakcji i tworzenia się bezbłonowych organeli, takich jak gęstość postsynaptyczna.

PODSUMOWANIE

Systematycznie rosnąca precyzja pomiarów neurobiologicznych, wysokoprzepustowe techniki pozwalające na zbieranie maszynych danych charakteryzujących układ nerwowy, zarówno jego budowę, jak i funkcje, na wszystkich poziomach, od subkomórkowego po zachowanie, zmusza nas do rozwoju metod i narzędzi pozwalających na metodyczną i konsekwentną integrację zbieranych danych. Na poziomie najbardziej podstawowym, to bazy danych i serwisy internetowe pozwalające na przechowywanie i udostępnianie wyników doświadczeń. Na wyższym

poziomie to modele, które w naturalny sposób abstrahują od specyfiki poszczególnych doświadczeń i stanowią naturalne schematy integrujące wiedzę. Neuroinformatyka jest źródłem tych podstaw obliczeniowych i teoretycznych dla badań nad mózgiem, bez których obecnie rozwój nauki jest bardzo trudny, jeśli nie niemożliwy.

Streszczenie

Neuroinformatyka to młoda dziedzina na pograniczu informatyki, biologii, chemii, fizyki i medycyny, obejmująca wszelkie zastosowania nauk ścisłych w neurobiologii, w tym neurobiologię teoretyczną, obliczeniową, analizę sygnałów neurobiologicznych, rozwój wszelkich metod analizy danych uzyskanych w ramach badań mózgu i behawioru oraz ich zastosowanie. W artykule omawiamy pokrótce genezę i rozwój neuroinformatyki. Następnie skupiamy się na jednej z gałęzi neuroinformatyki, neurobiologii obliczeniowej, czyli modelowaniu układu nerwowego. Wreszcie dokładniej przyglądamy się problemowi modelowania plastyczności synaptycznej w mózgu.

LITERATURA

- AJAY S., BHALLA U., 2007. *A propagating ERKII switch forms zones of elevated dendritic activation correlated with plasticity*. HFSP J. 1, 49-66.
- ANDREWS S. S., BRAY D., 2004. *Stochastic simulation of chemical reactions with spatial resolution and single molecule detail*. Phys. Biol. 1, 137-151.
- ANTUNES G., DE SCHUTTER E., 2012. *A stochastic signaling network mediates the probabilistic induction of cerebellar long-term depression*. J. Neurosci. 32, 9288-300.
- BENDER V. A., BENDER K. J., BRASIER D. J., FELDMAN D. E., 2006. *Two coincidence detectors for spike timing-dependent plasticity in somatosensory cortex*. J. Neurosci. 26, 4166-4177.
- BI G. Q., POO M. M., 1998. *Synaptic modifications in cultured Hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type*. J Neurosci 18, 10464-10472.
- BIENESTOCK E. L., COOPER L. N., MUNRO P. W., 1982. *Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex*. J. Neurosci. 2, 32-48.
- BHALLA U. S., 2017. *Synaptic input sequence discrimination on behavioral timescales mediated by reaction-diffusion chemistry in dendrites*. eLife 6, e25827.
- BHALLA U. S., IYENGAR R., 1999. *Emergent properties of networks of biological signaling pathways*. Science 283, 381-387.
- BIALEK W., BOTSTEIN D., 2004. *Introductory science and mathematics education for 21st-Century biologists*. Science 303, 788-790.
- BLACKWELL K. T., SALINAS A. G., TEWATIA P., ENGLISH B., HELLGREN KOTALESKI J., LOVINGER D. M., 2019. *Molecular mechanisms underlying striatal synaptic plasticity: relevance to chronic alcohol consumption and seeking*. Eur J Neurosci. 49, 768-783.
- BLAIS B., COOPER L. N., SHOUVAL H., 2000. *Formation of direction selectivity in natural scene environments*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 12, 5.

- CASTELLANI G., QUINLAN E., BERSANI F., COOPER L., SHOIVAL H., 2005. *A model of bidirectional synaptic plasticity: from signaling network to channel conductance*. *Learn. Mem.* 12, 423-32.
- CLOPATH C., BÜSING L., VASILAKI E., GERSTNER W., 2010. *Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis*. *Nat. Neurosci.* 13, 344.
- COHEN J. E., 2004. *Mathematics is biology's next microscope, only better; biology is mathematics' next physics, only better*. *PLoS Biology*. 2, e439.
- CRICK F., 1984. *Neurobiology: Memory and molecular turnover*. *Nature* 312, 101.
- CUI Y., PROKIN I., XU H., DELORD B., GENET S., VENANCE L., BERRY H., 2016. *Endocannabinoid dynamics gate spike-timing dependent depression and potentiation*. *eLife* 5, e13185.
- DE KONINCK P., SCHULMAN H., 1998. *Sensitivity of CaM kinase II to the frequency of Ca²⁺ oscillations*. *Science* 279, 227-230.
- DE ROOIJ J., ZWARTKRUIS F. J. T., VERHEIJEN M. H. G., COOL R. H., NIJMAN S. M. B., WITTINGHOFFER A., BOS J. L., 1998. *Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP*. *Nature* 396, 474-477.
- DENKER M., EINEVOLL G., FRANKE F., GRÜN S., HAGEN E., KERR J., NAWROT M., NESS T. B., RITZ R., SMITH L., WACHTLER T., WÓJCIK D. K., 2014. *Report from the 1st INCF Workshop on Validation of Analysis Methods*, INCF; http://archive.incf.org/documents/documents/workshop-reports/incf-workshop-on-validation-of-analysis-methods/at_download/2013_validation_report_interative.pdf.
- FREY U., MORRIS R. G., 1997. *Synaptic tagging and long-term potentiation*. *Nature* 385, 533-536.
- GERSTNER W., KISTLER W. M., NAUD R., PANINSKI L., 2014. *Neuronal Dynamics. From Single Neurons to Networks and Models of Cognition*. Cambridge Univ. Press., Cambridge.
- GILLESPIE D. T., 1977. *Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions*. *J. Phys. Chem.* 81, 2340-2361.
- GOODFELLOW I., BENGIO Y., COURVILLE A., 2016. *Deep Learning*. MIT Press.
- GRAUPNER M., BRUNEL N., 2007. *STDP in a bistable synapse model based on CaMKII and associated signaling pathways*. *PLoS Comput. Biol.* 3, e221.
- GRAUPNER M., BRUNEL N., 2012. *Calcium-based plasticity model explains sensitivity of synaptic changes to spike pattern, rate, and dendritic location*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 3991-3996.
- HALNES G., OSTBY I., PETERSEN K. H., OMHOLT S. W., EINEVOLL G. T., 2013. *Electrodiffusive model for astrocytic and neuronal ion concentration dynamics*. *PLoS Computat. Biol.* 9, e1003386.
- HEBB D. O., 1949. *The Organization of Behavior*. Wiley & Sons, New York.
- HODGKIN A. L., HUXLEY A. F., 1952. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. *J. Physiol.* 117, 500-544.
- HUBEL D. H., WIESEL T. N., 1962. *Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's striate cortex*. *J. Physiol.* 160, 106-154.
- JACK J. J. B., NOBLE D., TSIEN R. W., 1975. *Electric current flow in excitable cells*. Clarendon Press, Oxford.
- JĘDRZEJEWSKA-SZMEK J., DAMODARAN S., DORMAN D. B., BLACKWELL K. T., 2017a. *Calcium dynamics predict direction of synaptic plasticity in striatal spiny projection neurons*. *Eur. J. Neurosci.* 45, 1044-1056.
- JĘDRZEJEWSKA-SZMEK J., LUCZAK V., ABEL T., BLACKWELL K. T., 2017b. *β -adrenergic signaling broadly contributes to LTP induction*. *PLoS Comput Biol* 13, e1005657.
- JOHNSTON D., WU S. M., 1995. *Foundations of Cellular Neurophysiology*. MIT Press, Cambridge.
- KAMIŃSKI J., SULLIVAN S., CHUNG J. M., ROSS I. B., MAMELAK A. N., RUTISHAUSER U., 2017. *Persistently active neurons in human medial frontal and medial temporal lobe support working memory*. *Nat. Neurosci.* 20, 590-601.
- KATO H., FUJISAWA H., 1991. *Autoactivation of calmodulin-dependent protein kinase II by autophosphorylation*. *J. Biol. Chem.* 266, 3039-3044.
- KOCH C., 1999. *Biophysics of Computation*. Oxford University Press: New York, New York.
- KONORSKI J., 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge University Press, Cambridge.
- LISMAN J., 1985. *A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: A bistable autophosphorylating kinase*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 3055-3057.
- LISMAN J., 1989. *A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory*. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 9574-9578.
- LISMAN J. E., YASUDA R., RAGHAVACHARI S., 2012. *Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation*. *Nat Rev Neurosci.* 13, 169-182.
- MALENKA R. C., BEAR M. F., 2004. *Receptor trafficking and synaptic plasticity*. *Neuron* 44, 5-21.
- MARKRAM H., LUBKE J., FROTSCHER M., SAKMANN B., 1997. *Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs*. *Science* 275, 213-215.
- NABAVI S., FOX R., PROULX C., LIN J. Y., TSIEN R. Y., MALINOW R., 2014. *Engineering a memory with LTD and LTP*. *Nature* 511, 348-352.
- NAKANO T., YOSHIMOTO J., DOYA K., 2013. *A model-based prediction of the calcium responses in the striatal synaptic spines depending on the timing of cortical and dopaminergic inputs and post-synaptic spikes*. *Front. Comput. Neurosci.* 7, 119.
- NEVES S. R., TSOKAS P., SARKAR A., GRACE E. A., RANGAMANI P., TAUBENFELD S. M., ALBERINI C. M., SCHAFF J. C., BLITZER R. D., MORARU I. I., IYENGAR R., 2008. *Cell shape and negative links in regulatory motifs together control spatial information flow in signaling networks*. *Cell* 133, 666-680.
- NISHIYAMA M., HONG K., MIKOSHIBA K., POO M.-M., KATO K., 2000. *Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification*. *Nature* 408, 584-588.
- OSCHMANN F., BERRY H., OBERMAYER K., LENK K., 2018. *From in silico astrocyte cell models to neuron-astrocyte network models: A review*. *Brain Res. Bull.* 136, 76-84.
- PECHURA C. M., MARTIN J. B., 1991. *Mapping the Brain and Its Functions: Integrating Enabling Technologies into Neuroscience Research (Consensus study report)*. Washington DC: National Academy Press., doi:10.17226/1816.
- PI H. J., LISMAN J. E., 2008. *Coupled phosphatase and kinase switches produce the tristability required for long-term potentiation and*

- long-term depression. *J. Neurosci.* 28, 13132-13138.
- QUIROGA R. Q., REDDY L., KREIMAN G., KOCH C., FRIED I., 2005. *Invariant visual representation by single neurons in the human brain.* *Nature* 435, 1102-1107.
- ROMANO D. R., PHARRIS M. C., PATEL N.M., KINZEL-URSEM T. L., 2017. *Competitive tuning: competition's role in setting the frequency-dependence of Ca²⁺-dependent proteins.* *PLoS Comput. Biol.* 13, e1005820.
- SHOUVAL H., INTRATOR N., LAW C. C., COOPER L. N., 1996. *Effect of binocular cortical misalignment on ocular dominance and orientation selectivity.* *Neural Comput.* 8, 1021-1040.
- SHOUVAL H. Z., BEAR M. F., COOPER L. N., 2002. *A unified theory of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 10831-10836.
- SJÖSTRÖM P. J., TURRIGIANO G. G., NELSON S. B., 2003. *Neocortical LTD via coincident activation of presynaptic NMDA and cannabinoid receptors.* *Neuron* 39, 641-654.
- SWEAT J. D., 2001. *The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory.* *J. Neurochem.* 76, 1-10.
- TUCKWELL H. C., 1988. *Introduction to theoretical neurobiology.* Cambridge University Press
- WILSON H. R., COWAN J. D., 1972. *Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons.* *Biophys. J.* 12, 1-24.
- TURRIGIANO G. G., 1999. *Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same.* *Trend Neurosci.* 22, 221-227.
- YANG S.-N., TANG Y.-G., ZUCKER R., 1999. *Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca²⁺]_i elevation.* *J. Neurophysiol.* 81, 781-787.
- YEUNG L. C., SHOUVAL H. Z., BLAIS B. S., COOPER L. N., 2004. *Synaptic homeostasis and input selectivity follow from a calcium-dependent plasticity model.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 14943-14948.

KOSMOS Vol. 69, 1, 157-167, 2020

JOANNA JĘDRZEJEWSKA-SZMEK¹, DANIEL K. WÓJCIK^{1,2}

¹Laboratory of Neuroinformatics, Nencki Institute of Experimental Biology PAS, 3 Pasteur Str., 02-093 Warszawa, ²Institute of Applied Psychology, Faculty of Management and Social Communication, Jagiellonian University, 4 Łojasiewicza Str., 30-348 Kraków, E-mail: d.wojcik@nencki.edu.pl

FACETS OF NEUROINFORMATICS

Summary

Neuroinformatics is a young field on the border between computer science, biology, chemistry, physics, and medicine, encompassing all applications of sciences in neurobiology, including theoretical and computational neuroscience, analysis of neurobiological signals, development of all methods of analysis of data obtained in the study of the brain and behavior, and their applications. Here we present briefly the history of neuroinformatics and the stimuli for its development. Then, we focus on one branch of neuroinformatics: computational neuroscience, that is modeling of the nervous system. We then look closer at the problem of modeling of synaptic plasticity in the brain.

Key words: computational neuroscience, modeling of the nervous system, neuroinformatics, synaptic plasticity