

عصب‌شناسی محاسباتی: ریاضیات بیشتری برای شناخت مغز انسان لازم است*

اریک دی‌شوتر*

ترجمهٔ بکتاش بابادی

مقدمه

این بررسی کوتاه از دو بخش تشکیل شده است: در یک مقدمهٔ کلی، چستی عصب‌شناسی و عصب‌شناسی محاسباتی و نیز مسائلی کلی که این رشته‌ها با آنها سروکار دارند توضیح داده می‌شود، و در بخش دوم چند مثال از مباحثی آورده می‌شود که ریاضیدانان می‌توانند سهم مهمی در آنها داشته باشند. عصب‌شناسی در تلاش است که دریابد سیستم عصبی چگونه اطلاعات را پردازش می‌کند و این خود چگونه به رفتار، احساسات، یادگیری و آگاهی (در انسان) منجر می‌شود. با اینکه در چند دههٔ اخیر پیشرفت‌های عظیمی در این زمینه حاصل شده است، هنوز شناختی اساسی به‌دست نیامده است. من میل دارم عصب‌شناسی را به‌عنوان دانشی که هنوز در دوران پیشانی‌نوینی خود به سر می‌برد توصیف کنم. این رشته از دانش از لحاظ طراحی آزمایش‌ها در آن و روش‌های جمع‌آوری داده‌ها بنیان علمی محکمی دارد و بنابراین قطعاً در دورهٔ پساکوپرنیکی به سر می‌برد؛ اما هنوز فاقد نظریه‌های وحدت‌بخش است. در حال حاضر هیچ‌کس نمی‌تواند تضمین کند که روزی بتوانیم مجموعه‌ای سازگار از قوانین ریاضی به‌دست آوریم که سیستم عصبی را توصیف کند. با اینکه برخی افراد چنین نظریه‌هایی پیشنهاد کرده‌اند [Arbib et al. 1997]. برای ایجاد یک نظریهٔ موفق به سطحی از تالیق یافته‌ها نیاز داریم که هنوز موجود نیست. در حقیقت عصب‌شناسی (و به‌طور کلی زیست‌شناسی) تا حد زیادی مانند یک صنعت خانگی [نه صنعت متمرکز] عمل می‌کند که در آن، واحدهای کوچک بسیار زیادی مشغول گردآوری داده‌ها هستند. هزاران آزمایشگاه در سراسر جهان در حال مطالعهٔ جزء به‌جزء قطعهٔ کوچکی از یک سیستم عصبی خاص و معمولاً در یک سطح معین از پیچیدگی‌اند. این شیوه منجر به حجم عظیمی از اطلاعات در بارهٔ جزئیات کالبدشناسی، ریخت‌شناسی، فیزیولوژی، داروشناسی و غیره در مورد بسیاری از قسمتهای سیستم عصبی مهره‌داران و بی‌مهرگان شده است. اما متأسفانه در اکثر موارد، این داده‌ها بصیرتی در بارهٔ اینکه مدارات عصبی واقعاً چگونه عملیانشان را انجام می‌دهند، در اختیار ما نمی‌گذارند (یک مورد استثنایی، مدارهای بسیار سادهٔ بی‌مهرگان است [Marder & Calabrese 1996]). از این گذشته، سطح فناوری موجود بسیاری از پژوهش‌ها را محدود می‌سازد و پیشرفت روش‌های

آزمایشی اغلب به تجدیدنظرهای اساسی در اطلاعات موجود منجر می‌شود [Barinaga 1995; Stuart et al. 1997].

مغز به مثابهٔ یک سیستم چندسطحی پیچیده

یکی از دلایلی که برهم نهادن و تلفیق داده‌های عصب‌شناسی را تا این حد دشوار ساخته است، پیچیدگی این داده‌ها در مقیاسهای چندگانهٔ زمانی و مکانی است. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، عموماً فرض می‌شود که پردازش اطلاعات به وسیلهٔ سیستم عصبی به‌طور هم‌زمان در هفت سطح از پیچیدگی انجام می‌شود. این رویکرد با روشی که ما در برنامه‌ریزی سیستم‌های پردازشی [مصنوعی] به‌کار می‌گیریم بسیار متفاوت است. به‌عنوان مثال، پروتکل TCP/IP، بر مبنای تمایز دقیق میان سطوح مختلف انتزاع در لایه‌های مختلف طراحی شده است. هنگامی که داده‌هایی را از طریق اینترنت ارسال می‌کنید، این داده‌ها هر یک از این سطوح را متوالیاً طی می‌کنند.

این روش، با وجود نارساییهایی که دارد، سیستم بسیار انعطاف‌پذیری ایجاد می‌کند که ارتباط اجزای سخت‌افزاری بسیار متفاوتی را با یکدیگر ممکن می‌سازد. در سیستم عصبی تمایزی میان سخت‌افزار و نرم‌افزار نیست و همچنین تفکیک دقیقی میان فرایندهای گوناگون وجود ندارد. بدین ترتیب با اینکه می‌توان به نواحی مختلف مغز ویژگیهای مختلفی نسبت داد، معمولاً دهها ناحیه در انجام دادن عملیات ساده شرکت دارند. این مسئله احتمالاً به این علت است که تکامل نمی‌تواند سیستمی را طراحی کند [و پس از طراحی آن را بسازد]، بلکه باید سیستمها را در همان زمانی که مشغول انجام عملیات هستند، بهبود بخشد. در بارهٔ مهره‌داران، این تکامل آشکارا با افزوده شدن سیستمهای هر چه پیچیده‌تر به سیستمهای از قبل موجود انجام شده است، روندی که به ایجاد لوب پیشانی قشر مغز در انسان ختم شده است ولی طی این روند سیستمهای قدیم‌تر از کار نیفتاده‌اند. بلکه اجزای جدید و قدیمی در ساختارهای پردازش موازی و بازگشتی، قویاً با یکدیگر پیوند یافته‌اند. با این همه، فشار تکاملی این سیستم به ظاهر نامعمول را بسیار کارا و بهینه ساخته است. برای مثال، اتصالات میان نورونها و میان نواحی مختلف مغز از مسیرهایی سه‌بعدی تبعیت می‌کنند که به حداکثر چگالی و فشردگی برسند،

جدول ۱ بر اساس شکل ۴.۱ از [Churchland & Sejnowski 1992]

سطح	مقیاس فیزیکی (m.m)
۱ فرایندهای مولکولی	۱۰-۱
۲ کانالها و سیناپسها	۱۰-۲
۳ (نورون) سلولی	۱۰-۲
۴ شبکه موضعی	۱۰-۲
۵ عصب‌دهی، ناحیه و میدان گیرندگی	۱۰-۲
۶ سیستمهای مغز	۱۰-۱
۷ مغز و رفتار	۱

[Marr 1969] رایج بوده است؛ این دوریاضیدان سهمی بنیادی در این زمینه در دهه ۱۹۶۰ ادا کرده‌اند. اما تنها در دهه نود بود که رشته عصب‌شناسی محاسباتی وارد جریان اصلی عصب‌شناسی شد. عصب‌شناسی محاسباتی هم به استفاده از روشهای محاسباتی در بررسی سیستم عصبی می‌پردازد و هم به خصوص تلاش می‌کند که دریابد مغز چگونه محاسبه می‌کند. با اینکه به نظر بعضیها این دو جنبه در مقابل یکدیگر قرار دارند، به نظر من رشته محکمی آنها را به هم می‌پیوندد: هر دوی آنها در مقایسه با روشهای تحلیلی همه‌جانبه‌نگرتر و تألفیقی‌ترند و نیز هر دوی آنها از نظریه‌های ریاضی استفاده وسیعی می‌کنند. با اینکه عصب‌شناسی محاسباتی در گذر زمان تبدیل به یک رشته علمی شده، هنوز از جانب همه عصب‌شناسان آزمایشگاهی به رسمیت شناخته نشده است. ممکن است این مسأله از دید ناظران خارجی عجیب بنماید، اما بسیاری از عصب‌شناسان همچنان به مدلسازی بی‌اعتماد هستند و عده‌ای از آنها حتی تا همین اواخر، مدلسازی را با مدلسازی [که در آن دست طراح برای طراحی هر لباسی باز است] اشتباه می‌گرفتند. بخشی از این بی‌اعتمادی به علت فقدان آموزش نظری در برنامه‌های درسی استاندارد زیست‌پزشکی است که باعث می‌شود دانش‌آموختگان این رشته‌ها، تا زمانی که «برهان قاطع» آزمایشگاهی وجود نداشته باشد به نظریه‌ها و مدلها بی‌اعتماد باشند.

چالشهای پیش‌رو در عصب‌شناسی محاسباتی

یک رویکرد کلاسیک ریاضی به سیستم عصبی این است که برای یافتن یک نظریه بزرگ و وحدت‌بخش در باره مغز انسان تلاش شود. این رویکرد در چند دهه گذشته مقبولیت زیادی داشته است [Arbib et al. 1997]، اما بعد به نظر می‌رسد که در آینده نزدیک به موفقیت برسد، زیرا مغز یک ساختار همگن و یکنواخت نیست (به مطالب بالا رجوع کنید). این رویکرد در مورد نواحی خاصی از مغز ممکن است موفقیت بیشتری داشته باشد [مثلاً رجوع کنید به Marr 1969]، با این حال در عمل اغلب مشکل است که معلوم کنیم آیا ناهم‌خوانی خاصی میان نظریه و واقعیت مغز برای اعلام بطلان نظریه کافی است یا خیر [De Schutter 1995]. من به ریاضیدانان جوان توصیه می‌کنم که توجه خود را به جای نظریه‌های بزرگ، بر مسائل خاصی که نیاز به حل آنها هست متمرکز کنند. در بخش بعد چند مثال از چنین مسائلی خواهم آورد، اما مثالهای بسیار دیگری را نیز می‌توان به این فهرست افزود. اولین مثالها به بسط و کاربرد نظریه‌های ریاضی موجود برای رفع نیازهای خاص می‌پردازند و مثالهای آخری به حوزه‌هایی اشاره دارند که در آنها پیشرفتهای بنیادینتری [در ریاضیات] مورد نیاز است.

اهمیت کارکردی ریخت سلولها:

همه ابعاد مورد نیازندشکل در سیستم عصبی اهمیت دارد. این موضوع در سطح سلولی از همه جا بیشتر مطالعه شده است، اما در سطوح دیگر نیز تأثیر دارد. ما مثالهای متعددی در این بازه مطرح خواهیم کرد که در آنها پژوهشهای پیرامونه‌ای برای بهبود بخشیدن به روشهای ریاضی موجود در جریان است.

■ سطح مولکولی و سیناپسی: شبیه‌سازی یخنی سه‌بعدی به روش مونت کارلو. پیش‌فرض اکثر مدل‌های فرایندهای مولکولی، حجم «کاملاً یکنواخت» است

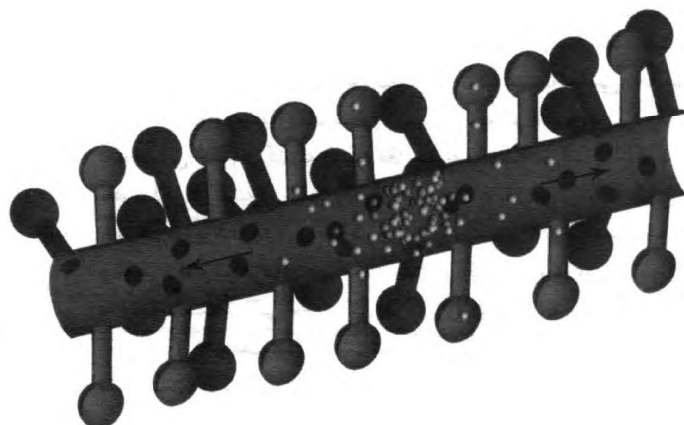
زیرا روند زایمان طبیعی [که در آن سر نوزاد باید از کانال زایمان خارج شود] محدودیتی را در اندازه سر نوزاد به سیستم تحمیل می‌کند. از این جهت، سیستم عصبی بسیار با اینترنت متفاوت است؛ با اینکه اینترنت نیز بسیار پیچیده است اما به میزان بسیار کمتری در معرض فشارهای تکاملی است. از آنجا که روشهای علمی کنونی ما برای بررسی هزمان مسائل در سطوح متفاوت پیچیدگی شکل نگرفته‌اند، عصب‌شناسان معمولاً در بررسی سیستم عصبی در یک یا دو سطح از این سطوح متخصص هستند. در نتیجه در این دانش با بسیاری مجموعه‌های مجزا از داده‌های بسیار مبسوط برخورد می‌کنیم. مثالی از این دست، بیماری وراثتی هانتینگتون می‌باشد که دارای نشانه‌های مشخصه‌ای از ناهنجاری کنترل حرکتی و ناتوانی‌های شناختی است (در سطح مغز). دلیل ژنتیکی این بیماری به‌طور کامل در سطح مولکولی شناخته شده است: ژن مربوط، محصول آن ژن و نقص ژنی مسئول بیماری شناسایی شده‌اند [Lunkes et al. 1998]. به‌علاوه این نیز معلوم شده است که این بیماری باعث از میان رفتن سلولها در نواحی ویژه‌ای از مغز به نام عقده‌ها [گانگلیونها] پایه^۱ که در کنترل حرکت دخیل هستند، می‌شود. اما آنچه اصلاً فهمیده نشده است، این است که چرا این نقص ژنی تنها در عقده‌های پایه باعث از میان رفتن سلولها می‌شود (پرش از سطح ۱ به سطح ۲) یا اینکه چرا از بین رفتن سلولها باعث نشانه‌های حرکتی و شناختی بسیار اختصاصی این بیماری می‌شود (پرش از سطح ۳ به سطح ۷). مثالهای بسیار دیگری می‌توان آورد که نشان می‌دهند با اینکه اطلاعات مفصل و فراوانی در بسیاری از این سطوح (به‌ویژه در سطوح ۱ تا ۳ و ۶ و ۷) گردآوری کرده‌ایم، اما هنوز تا توضیح اینکه فعالیت عصبی چگونه باعث می‌شود جانوران رفتار کنند و یا انسانها فکر کنند و سخن بگویند، راه درازی داریم.

عصب‌شناسی محاسباتی چیست؟

هر چند بسیاری از عصب‌شناسان عقیده دارند که پاسخ این‌گونه سؤالات از راه جمع‌آوری داده‌های بیشتر به دست می‌آید، عده رو به افزایشی از آنان قانع شده‌اند که رویکرد علمی دیگری مورد نیاز است. بسیاری از این گروه، خود را عصب‌شناس محاسباتی می‌نامند، هر چند که اصطلاحات دیگری همانند عصب‌شناس انفورماتیک و عصب‌شناس نظری نیز در مورد آنان به‌کار می‌رود. البته اصطلاح عصب‌شناس نظری از مدتها قبل از جمله در مورد ریاضیدانانی همانند ویلفرید رال^۲ [Segev et al. 1995] و دیوید مر

1. basal ganglia 2. Wilfrid Rall

شکل ۱: تصویر بخش در طول محور یک دندریت [جسم استوانه‌ای شکل] و خارهای متصل به آن [اجسام قارچ‌شکل]. تعدادی مولکول بزرگ در مرکز محور اصلی دندریت آزاد شده‌اند و در طول بین محور در حال انتشار هستند (پیکانها). اما به علت وجود خارها، فرایند پخش به‌سادگی در یک بعد انجام نمی‌شود زیرا بسیاری از مولکولها در داخل خارها به دام می‌افتند. شبیه‌سازی عددی ریخت دقیق این ساختار، پیش‌بینی این اثرها را در آرایشهای مختلف خارهای سیناپسی امکان‌پذیر می‌سازد [Bormann et al. 2000]. قطر سر یک خار معمولی ۵۰۰ میکرون است.



مناسب نیست. نخست اینکه در مقیاسهای کوچک تعداد بسیار زیادی از اجزاء مورد نیاز است که مسأله را از احاطه محاسباتی بسیار سنگین می‌کند. مهم‌تر از آن این است که در مقیاسهای کوچک، مولکولهای مربوط رفتارهای تصادفی از خود نشان می‌دهند. مثلاً برای مدلسازی فرایند یادگیری، مهم است که غلظت یونهای کلسیم را در خارهای دندریتی دنبال کنیم، اما در هنگام استراحت [سلولی] یک خار دندریتی حاوی فقط یک یا دو عدد از این یونهاست. بنابراین به نظر می‌رسد که روش مونت کارلو در این نوع شبیه‌سازی‌ها بیشتر مناسب باشد. برای بعضی مسائل خاص همانند شبیه‌سازی بخش ناقلهای عصبی در طول شکاف سیناپسی، نرم‌افزارهایی در حال حاضر در دسترس است [Stiles & Bartol 2000]، اما برای موارد دیگر پیشرفت ریاضی بیشتری لازم است زیرا روشهای مونت کارلو برای اینکه کارا باشند، باید بهینه شوند و این بهینه‌سازی اغلب توصیف ریاضی مسأله را بغرنج می‌سازد [Bormann et al. 2000].

■ سطح سلولی: فراتر از نظریه کاپی کنش‌پذیر، بررسیهای ریاضی وسیعی در دهه شصت منجر به درک این مسأله شد که چگونه ریخت کلی دندریتهای کنش‌پذیر بر توزیع ولتاژ در طول آنها تأثیر می‌گذارد [Segev et al. 1995; Rall & Agmon-Snir 1998]. به‌خصوص پذیرفته شده است که مکان خاص سیناپس هم بر روی دامنه و هم بر روی زمان سیگنالی که به جسم سلولی نورون [سوما] مخیره می‌شود تأثیر دارد. این نظریه‌های ریاضی، دستورالعمل‌هایی برای به‌دست آوردن معادلات کابلی معادل برای زوائد نورونی فراهم کرده‌اند که فروکاستن ریخت‌شناسی‌های پیچیده را به توصیفهای ریاضی بسیار ساده و در عین حال، نسبتاً دقیق، امکان‌پذیر ساخته است. اما استفاده از این روشها در عمل محدود است زیرا بر مبنای فرضهای ساده‌ساز متعددی بنا شده‌اند [Rall & Agmon-Snir 1998].

نظریه کابلی در ابتدا مورد قبول واقع شد، اما با پیشرفت روشهای الکتروفیزیولوژیک آشکار شد که همه دندریتهای کنشگر^۱ در نتیجه اندازه‌گیری پارامترهای مورد نیاز برای توصیف دندریت به مثابه موجودی کنش‌پذیر، بسیار دشوار است [Major 2000]. خوشبختانه مطالعه دندریتهای کنشگر با استفاده از

یعنی این فرض که گرادینتهای غلظت بر روی سیستم مورد نظر در مقیاسهای زمانی و مکانی مدلسازی شده اثری ندارد. روشن است که این فرض یک ساده‌سازی خام است و سلولها، چه پیش و چه پس از بلوغ، استفاده وسیعی از گرادینتهای غلظت می‌کنند. هنگامی که این فرایندهای مولکولی با جزئیات بیشتری مدلسازی می‌شوند، برای کم‌کردن میزان پیچیدگی مسأله، به یک فضای یک‌بعدی فرو کاسته می‌شوند. اما به علت ابعاد کوچک و ریخت بسیار نامنظم زوائد [اکسونی و دندریتی] نورونها، در بسیاری موارد، اعتبار فرض یک‌بعدی بودن سیستم محتمل نیست.

این مسأله در شکل ۱ نشان داده شده است که در آن تأثیر خارهای دندریتی (جدول ۱ را ببینید) بر روی پخش محوری در یک دندریت مشاهده می‌شود. روشهای تصویربرداری نوین اندازه‌گیری هندس فرایندهای بخش در دندریت‌ها و اکسون‌ها را امکان‌پذیر ساخته است. [Wang & Augustine 1995, Denk & Svoboda 1997] اما تحلیل چنین داده‌هایی معمولاً مبتنی بر بخش یک‌بعدی در راستای محور زائده نورونی است [Gabso et al. 1997]. این ساده‌سازی بر مبنای این واقعیت است که بخش شعاعی [در جهت عمود بر محور طولی زائده] در فرایندهای نورونی با قطر کوچک به سرعت به تعادل می‌رسد. با این همه، این فرض آشکارا با وجود خارهای سیناپسی در تضاد است، زیرا این خارها به صورت دائمی عمل می‌کنند که مانع پخش می‌شوند: مولکولهایی که وارد یک خار می‌شوند پیش از آنکه از خار خارج شوند، نمی‌توانند در طول دندریت حرکت کنند. همچنین ریخت ناحیه‌ای دندریت‌ها، که معمولاً شامل شاخه‌های متعدد و انتهایهای بسته در طی فواصل صد میکرونی است، تأثیر زیادی بر روی خواص پخش دارد [Bormann et al. 2000]. مکان دیگری که در آن ریخت پیچیده بر روی پخش تأثیر می‌گذارد، شکاف سیناپسی است. این شکافها معمولاً ساختارهای بسیار پرپیچ و تاب هستند (به‌ویژه در عضلات) به‌طوری که فرض بخش یک‌بعدی در طول شکاف سیناپسی نمی‌تواند معتبر باشد.

از آنجا که این‌گونه مسائل به تأثیر ساختارهای نامنظم مربوط می‌شوند، شبیه‌سازی عددی معمولاً بهترین رویکرد است. اما متأسفانه هنوز بسیاری از ابزارهای نرم‌افزاری مورد نیاز در دست نیست. رویکرد مهندسی استفاده از اجزاء محدود^۱ [Fletcher 1991] برای این مسأله به دو دلیل زیاد

1. voxels 2. passive 3. active

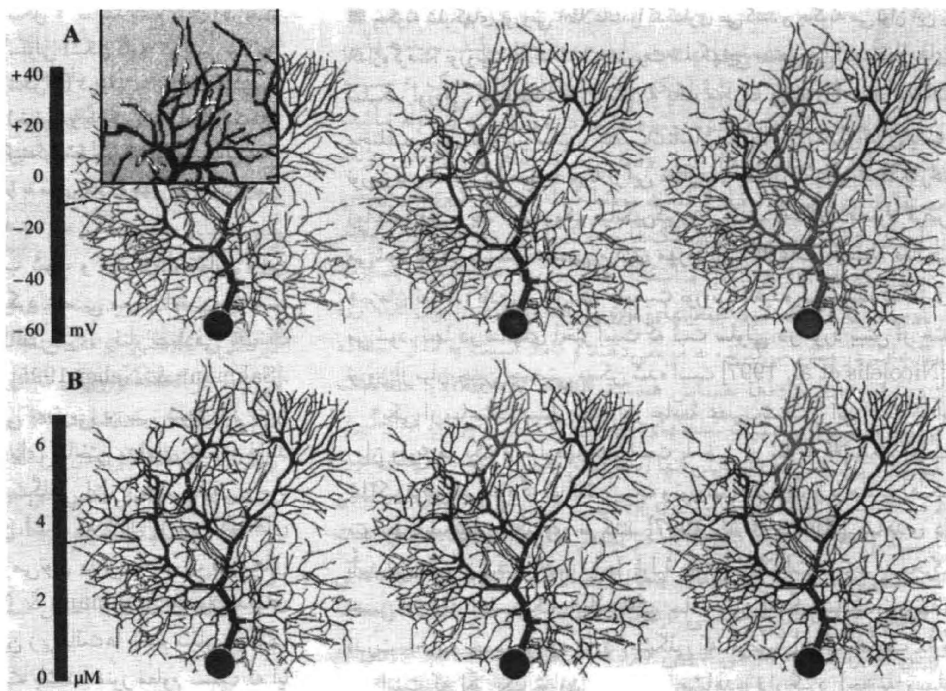
1 finite elements

شکل ۲ شبیه‌سازی تأثیرات متقابل میان ورودی سیناپسی و کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در دندریت یک سلول پورکنزی منجمه.

(الف) نمایش پتانسیل غشا در مدل شبیه‌سازی شده در 0° ، 5° و 8.3° میلی‌ثانیه پس از فعال شدن سیناپس. در شکل اول مکان‌های ورودی سیناپسی با رنگ سفید نشان داده شده‌اند. شکل‌های بعدی نشان می‌دهند که واقطبی‌دگی سیناپسی چگونه در شاخه‌های دندریتی مجاور پخش می‌شود؛

(ب) نمایش غلظت کلسیم زیرغشایی در مدل شبیه‌سازی شده در همان زمان‌های شکل (الف). فعال شدن گسترده کانال‌های کلسیمی دندریتی در اطراف مکان فعالیت سیناپسی باعث افزایش غلظت این یون در داخل دندریت شده است.

شبیه‌سازی عددی در حالتی با 4550° جزء بیش از 10000 کانال انجام شده است. [De Schutter and Bower 1994]



[Holt and Koch 1999]. برای مربوط ساختن اطلاعات به دست آمده از نظریه کانالی یک بعدی به فضای سه بعدی، ابزارهای ریاضی جدیدی مورد نیازند.

پردازش اطلاعات به وسیله سیستم‌های تصادفی شاید یکی از دلایل ناچیز بودن شناخت ما از عمل‌های پیچیده تر مغز این باشد که مغز روش‌هایی را بر می‌گزیند که با روش‌های مورد استفاده ما در ماشین‌ها و رایانه‌ها یمان اساساً متفاوت است. یک سؤال اصلی در مورد مغز این است که آیا مغز از ویژگی تصادفی بودن در جهت تقویت فرایندهای محاسباتی‌اش بهره می‌برد، یا اینکه از طریق همگرایی ورودیهای تعداد بسیاری نورون، با گرفتن میانگین از فعالیت آنها، تصادفی بودن [تک تک نورونها] را خنثی می‌سازد. من در اینجا به اختصار دو مثال می‌آورم که در آنها این سؤال را به تفصیل بررسی کرده‌اند، اما پاسخ سؤال اصلی به دست نیامده است. بسیاری از عصب‌شناسان فرض می‌کنند که میانگین‌ها [برای عملکرد مغز] کافی هستند و از روش‌های میانگین‌گیری در آزمایش‌هایشان استفاده وسیعی می‌کنند. اما آنهایی که معتقدند میانگین‌گیری روشی نیست که مغز با آن عمل می‌کند، با کمبود ابزارهای ریاضی قابل استفاده مواجه می‌شوند.

■ چگونه می‌توان با استفاده از کانال‌های یونی نوفه‌ای و تصادفی محاسبه کرد؟ در بسیاری از سطوح، مغز از سازوکارهایی استفاده می‌کند که در مقیاس میکروسکوپی تصادفی هستند. برای مثال، خصوصیات کنشگر غشای نورون مبتنی بر رفتار جمعی هزاران کانال یونی وابسته به ولتاژ است که به صورت تصادفی باز و بسته می‌شوند [Hille 1992]. در ثبت سلولی در مورد نورونها معلوم نیست که چگالی کانال‌ها همیشه آنقدر بالا باشد که دینامیک

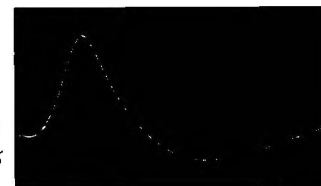
شبیه‌سازیهای عددی و بسته‌های نرم‌افزاری متعددی امکان‌پذیر است [De Schutter 1992]. شکل‌های ۲ و ۳ مثالی را نشان می‌دهند که در آن کانال‌های کنشگر در دندریت، ورودی سیناپسی را تقویت می‌کنند و بدین ترتیب، تأثیر تضعیف سیناپسی در طی مسافت را که از پیش‌بینی‌های اصلی نظریه کانال کنشگر است، از میان می‌برند. در این مورد خاص، ریخت‌شناسی دندریتی بسیار مهم است، چرا که شرایط موضعی متفاوتی را برای سیناپس‌های دور و نزدیک [نسبت به حجم سلولی] ایجاد می‌کنند. و در نتیجه تقویت سیناپس‌های دور دست امکان‌پذیر می‌شود [De Schutter & Bower 1994]. در حال حاضر نظریه‌ای ریاضی برای فروکاستن دندریت‌های کنشگر به یک کانال معادل، همانند شکل ۲، در دسترس نیست [De Schutter & Steuber 2000].

هم مدل‌سازی به صورت کانال کنش‌پذیر و هم رویکردهای عددی برای شبیه‌سازی دندریت‌های کنشگر بر مبنای فرض‌های یک بعدی‌اند، به این معنی که تمامی جریان درون دندریت تنها در راستای محور اصلی آن حرکت می‌کند. مطالعه گرادینتهای ولتاژ در طول یک دندریت مفید است اما در مورد دو سؤال مهم عملی نیست. نخست، در مقیاسهای بسیار ریز، مثلاً خارهای دندریتی، ممکن است تأثیرهای متقابل میدان‌های الکتریکی و پخش یونهای باردار بر یکدیگر مهم باشد [Qian & Sejnowski 1990]. برای مطالعه این پدیده با دقتی که در بخش قبل ذکر شد، مدلی سه بعدی از گرادین پتانسیل غشا در مقیاس بسیار ریز لازم است. همین‌طور، در مقیاسهای بزرگتر، مدل‌هایی سه بعدی از گرادینتهای ولتاژ دندریتی لازم است تا بتوان به نحوه تأثیر متقابل جریان‌های الکتریکی در دندریت‌ها یا اجسام سلولی نزدیک هم از طریق فضای خارج سلولی و اثر آنها بر گرادینتهای غلظتی خارج سلولی، پی برد

■ چگونه شلیکهای نورونی اطلاعات را کدگذاری می کنند و چگونه می توان این را اندازه گرفت؟ نورونها اطلاعات را به صورت شلیکهای منتقل می کنند. قطارهای شلیک نورونی تولید شده در پاسخ به یک محرک یکسان اما در دفعات مختلف، بسیار نوبه دار است و عصب شناسان معمولاً برای اندازه گیری پاسخ نورو به یک محرک صدها نمونه از این قطارها را به صورت یک بافت نگار در زمانهای قبل و بعد از تحریک میانگین گیری می کنند. به علاوه، معمولاً فرض می شود که در سیستم عصبی مرکزی مهره داران اطلاعات به وسیله فعالیت همزمان تعداد زیادی نورو، که جمعیت نورونی نامیده می شوند، کدگذاری می شود. تنها در سالهای اخیر است که ثبت سلولی در مورد بیش از چند نورو از میان چنین جمعیتی ممکن شده است [Nicollelis et al. 1997]. یکی از مباحثات بسیار مطرح در جامعه عصب شناسان این است که آیا زمان وقوع هر یک از شلیکها مهم است یا خیر. در نظریه کلاسیک آهنگ شلیک فرض می شود که این گونه نیست و نورونها اطلاعات را بر حسب آهنگ متوسط شلیکشان کدگذاری می کنند [Rieke et al. 1997]. شواهدی در تأیید این نظر، آن است که در مراحل اولیه مخابره اطلاعات مربوط به محرک حسی در مغز، اغلب یک رابطه خطی ساده میان آهنگ شلیک نورونها و قدرت محرک حسی وجود دارد. مشکلی که فرضیه آهنگ شلیک دارد این است که اگر یک نورو تنها مورد مشاهده قرار گیرد [چه به وسیله آزمایشگر و چه به وسیله نورونهای گیرنده از آن]، اندازه گیری آهنگ شلیک زمان می برد، زمانی بسیار بیشتر از تأخیرهای معمول در پاسخهای رفتاری. بنابراین، طرفداران نظریه آهنگ شلیک فرض می کنند که نورونها همیشه از ورودی رسیده از صدها نورو پیش سنیاسی میانگین می گیرند. در این صورت حتی با وجود قطارهای شلیک نوبه ای، تخمین احطای و قابل اطمینانی از آهنگ شلیک متوسط جمعیت نورونی پیش سنیاسی امکان پذیر می شود [Shadlen & Newsome 1998].

جناح مخالف فرض می کند که زمان هر شلیک در یک قطار شلیک ممکن است مهم باشد. این فرض می تواند دو شکل (احتمالاً مکمل) به خود بگیرد: یکی اینکه فواصل بین شلیکها در فعالیت یک نورو منفرد می تواند حاوی اطلاعات باشد؛ دیگر اینکه ارتباط میان زمانهای شلیک در نورونهای مختلف یک جمعیت مهم است. فرض اول در مورد بعضی از سیستمهای حسی به تفصیل مطالعه شده است، سیستمهایی که در آنها می توان با استفاده از صورت بندی نظریه اطلاعات به وسیله شائن نشان داد که اگر فواصل میان شلیکها مورد استفاده قرار گیرند، می توان اطلاعات بسیار بیشتری در باره محرک به دست آورد [Rieke et al. 1997]. این نظر که زمان شلیک ممکن است در کدگذاری به وسیله جمعیت نورونی مهم باشد، معمولاً بر پایه این عقیده است که شلیک همزمان نورونها می تواند به طرز بسیار مؤثری سلولهای پس سنیاسی را فعال کند و بنابراین یک راه مفید برای کدگذاری اطلاعات است [Abeles 1991]. مخصوصاً هنگامی که با فرایندی بسیار دینامیک سروکار داشته باشیم [Singer 1998]. طرحهایی بر مبنای شلیکهای ناهمزمان نیز پیشنهاد شده است [Hopfield 1995]. با اینکه این نظرها بسیار جذاب اند، آزمودن آنها در شرایط آزمایشگاهی بسیار دشوار به نظر می رسد. به کار بردن نظریه اطلاعات شائن نیاز به اندازه گیری دقیق اطلاعات کدگذاری شده دارد و این در عمل استفاده

شکل ۳ مقایسه پاسخ ولتازی در جسم سلولی (شکل کروی در پایین - سولوها، شکل ۲) در یک مدل کاملاً کنش پذیر (خط پر) و یا یک مدل با دندریته های کنشگر (خط چین) کانالهای کلسیمی پاسخ را به میزان قابل توجهی تقویت کرده اند.



گروهی آنها [بر رفتار تک تک آنها] غالب شود، و مواردی استثنایی وجود دارد که تصادفی بودن کانالها بر روی عملکرد عصبی ممکن است مؤثر باشد [Schneidman et al. 1998]. برای اندازه گیری رفتار تصادفی تک تک کانالها روشهای بسیار مناسبی وجود دارد [Sakmann & Neher 1995]. برای اینکه اهمیت این رفتار تصادفی به خوبی بررسی شود، باید بتوان آن را با جزئیات مدلسازی کرد. متأسفانه برای ساختن مدلهای یکتا از فرایند باز و بسته شدن کانالها بر پایه نتایج آزمایشگاهی ابزار ریاضی کافی وجود ندارد. در مدلهای موجود، فرض بر این است که کانال از زیرحالت های متعدد بسته، باز یا غیر فعال گذر می کند و می توان مدلی به صورت فرایند های مارکوفی برای آن ساخت [Sakmann & Neher 1995]. معمولاً مدلهای بسیاری می توان ساخت که از نظر تعداد این زیرحالت ها با هم متفاوت باشند، و با داده های آزمایشگاهی مطابقت داشته باشند. هنوز معلوم نیست که آیا ناتوانی ما در به دست آوردن مدلهای یکتا از داده های آزمایشگاهی به علت ناکافی بودن ابزارهای آماری موجود است یا ناکافی بودن داده ها و یا هر دو. هر چند برای مطالعه تصادفی بودن کانالهای یونی روشهای ثبت ویژه ای مورد نیاز است، همه روشها نشان می دهند که سنیاسیها در سیستم عصبی مرکزی نوبه ای و تصادفی هستند. احتمال انتقال پیام از سنیاسیها می تواند تا حد ۱۰٪ پایین باشد و آزادسازی خود به خودی ناقلهای عصبی در سنیاسی [به این معنی که به علت شلیک نورو پیش سنیاسی نباشد] آن قدر زیاد اتفاق می افتد که اغلب از آن به عنوان ابزاری برای بررسی ویژگیهای سنیاسی استفاده می شود. اینکه روش استاندارد انتقال اطلاعات میان نورونها زیاد قابل اطمینان نیست، ممکن است مغایر با شهود ما به نظر برسد. در حقیقت، این موضوع ابتدا مایه تعجب شد زیرا اولین سنیاسی بررسی شده، سنیاس عصب به عضله، بسیار قابل اطمینان است. بعداً نشان داده شد که در سیستم عصبی مرکزی این گونه نیست. اکنون دلایل بیوفیزیکی این تفاوت را می فهمیم و مهمتر از آن، دلایلی برای اینکه چرا سنیاسیهای مرکزی این گونه غیر قابل اطمینان هستند داریم. نشان داده شده است که در بیشتر سنیاسیهای مرکزی، قابل اطمینان بودن می تواند در مقیاس زمانی کوتاه بر پایه فعالیت سنیاسی، و در مقیاس زمانی بلندتر در اثر قوانین یادگیری تقویر کند. سنیاسیهای قابل اطمینان به طور متوسط قویتر به نظر می رسند ولی امکان تغییرات کوتاه مدت اندکی را دارند. تغییر پذیری کوتاه مدت سنیاسیها، [قدرت] ارتباطات نورونی را به تکرار و تارخچه استفاده از آنها وابسته می سازد، که این به طور بالقوه یک اصل محاسباتی کارآمد محسوب می شود. اهمیت این فرایندهای تغییر پذیری در چند مطالعه مدلسازی واقع گرایانه بررسی شده است [Abbott et al. 1997; Markram et al. 1998]. اما کارهای انجام شده زیادی باقی مانده است. در حال حاضر نظریه ای ریاضی برای توضیح اینکه چگونه اطمینان پذیری سنیاسیها می تواند در پردازش اطلاعات در شبکه های عصبی بزرگ به کار آید، وجود ندارد.

در طول اکسونش به بقیه نورونها منتقل می‌شود. با یک دید ساده‌انگارانه، می‌توان گفت که نورون داده‌های آنالوگ را به مقادیر دودویی (شلیک یا عدم شلیک) تبدیل می‌کند.

(۴) از نظر کالبدشناختی، می‌توان بین اتصالات موضعی میان صدها تا هزاران نورون که ممکن است تشکیل یک مدار کارکردی، مثلاً یکی از ساختارهای ستونی قشر مغز، بدهند و اتصالات دوردست با نواحی دیگر مغز، تمایزی قائل شد.

(۵) اتصالات دوردست میان نورونها عصب‌دهی^۱ نامیده می‌شود. میدان گیرندگی^۲ نگاشتی از خصوصیات محرک است که باعث شلیک نورون می‌شود. از آنجا که نورونهای مجاور هم معمولاً میدان گیرندگی مشابهی دارند، می‌توان نگاشتی که نشان‌دهنده این میدانها باشد روی نواحی ویژه‌ای از مغز رسم کرد. اختصاصی بودن این نگاشتهای میدان گیرندگی از عصب‌دهی‌های رسیده به این نواحی ناشی می‌شود.

(۶) سیستمهای مغز نوعاً شامل قشر بینایی مغز، قشر حرکتی مغز، مخچه و غیره است.

(۷) احتمالاً رفتار اعمال شناختی، و هشیاری به اکثر قسمتهای مغز نیاز دارند.

مراجع

- Abbott, L. F., Varela, J. A., Sen, K., and Nelson, S. B.: Synaptic depression and cortical gain control. *Science* **275** (1997) 220-224.
- Abeles, M.: *Corticonics: Neural Structure of the Cerebral Cortex*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
- Arbib, M. A., Erdi, P., and Szentagotai, J.: *Neural Organization: Structure, Function, and Dynamics*. Cambridge, Mass., USA: MIT Press, 1997.
- Barinaga, M.: Brain mapping - Researchers get a sharper image of the human brain. *Science* **268** (1995) 803-804.
- Bormann, G., Brosens, F., and De Schutter, E.: Modeling molecular diffusion. In *Computational Modeling of Genetic and Biochemical Networks*, edited by J. M. Bower and H. Bolouri. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2000 (in press).
- Churchland, P. S., and Sejnowski, T. J.: *The computational brain*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.
- De Schutter, E.: A consumer guide to neuronal modeling software. *Trends Neurosci.* **15** (1992) 462-464.
- De Schutter, E.: Cerebellar long-term depression might normalize excitation of Purkinje cells: a hypothesis. *Trends Neurosci.* **18** (1995) 291-295.
- De Schutter, E., and Bower, J. M.: Simulated responses of cerebellar Purkinje cells are independent of the dendritic location of granule cell synaptic inputs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91** (1994) 4736-4740.

1. projection 2. receptive field

از این نظریه را به سیستمهای حسی اولیه محدود می‌کند، سیستمهایی که در آنها اطلاعاتی در باره اینکه چه جنبه‌هایی از محرک به وسیله نورونهای خاص کدگذاری شوند وجود دارد. در مواردی که این‌گونه نباشد، روشهای آماری چندمتغیره از قبیل «تحلیل مؤلفه اصلی» و «تحلیل مؤلفه مستقل» مورد استفاده قرار گرفته‌اند و نشانگر امکان بهره‌گیری از ترکیبی از آهنگ، شلیک و زمان تک‌شلیک‌ها برای کدگذاری در قشر مغز بوده‌اند [Nicolelis et al. 1998]. متأسفانه چنین رویکردهای آماری بصیرت زیادی در باره اینکه خود جمعیتهای نورونی چه راهکاری را برای کدگذاری اطلاعات در پیش می‌گیرند، به ما نمی‌دهند و کاملاً نسبت به مدل استفاده شده برای تعبیر داده‌ها حساس هستند [Todorov 2000]. مطالعات مربوط به وجود و اهمیت شلیکهای همزمان به دلائل دشواری اندازه‌گیری هم‌زمانی براساس یک آزمایش تنها (یک ثبت سلولی) به‌صورت جدی مورد تردید است. با اینکه روشهایی برای تحلیل تک‌آزمایشی در حال پدید آمدن هستند [Riehle et al. 1997]، در بیشتر موارد آزمایشگر مجبور است داده‌های به‌دست آمده از دفعات بسیار زیاد ارائه محرک به سیستم عصبی را تحلیل کند تا نتایج خاصی از لحاظ آماری معنی‌دار شوند. متأسفانه روش اخیر، تنها به شرطی کاربری دارد که فرض شود سیستم عصبی در طی آزمایش در یک حالت پایدار باقی می‌ماند، فرضی که نامحتمل است. به عنوان نتیجه‌گیری باید گفت که مطالعه کدگذاری نورونی نیازمند پیشرفتهای جدی در بسیاری از روشهای آماری (اتفاقات تصادفی مربوط به کانالها، تحلیل کدگذاری جمعیت نورونی بر پایه یک آزمایش تنها، ...) و تحلیل نظری پردازش اطلاعات به وسیله فرایندهای تصادفی است.

توضیحات کوتاهی در باره بعضی اصطلاحات (به جدول ۱ نگاه کنید)
(۱) منظور از فرایندهای مولکولی، واکنشهای شیمیایی میان هزاران مولکول پروتئین و مولکولهای کوچک پیام‌دهنده است که در سازوکار سلولی نقش دارند، و بسیاری از آنها اختصاص به نورونها دارند.

(۲) کانالها ساختارهایی غشایی هستند که عبور یونها از غشا، و در این مورد معمولاً غشای سلولی، را امکان‌پذیر می‌کنند. میان کانالهای یونی، که خصوصیات کنشگر نورونها مانند ایجاد شلیکهای نورونی را رهبری می‌کنند و کانالهای سیناپسی که در محل سیناپسها واقع شده‌اند، تمایز قائل می‌شویم. کانالهای یونی معمولاً به وسیله ولتاژ باز بسته می‌شوند و گذردهی^۱ آنها وابسته به پتانسیل غشاست. تمامی کانالها تحت کنترل مداوم بسیاری از مسیرهای واکنشی مولکولی قرار دارند. سیناپسها مکانهای برخورد میان نورونها هستند و معمولاً در آنها اکسون نورونهای پیش‌سیناپسی با دندریت نورون پس‌سیناپسی تماس برقرار می‌کند. اما این تماس مستقیم نیست: برای انتقال یک شلیک، ناحیه پیش‌سیناپسی مولکولهای ناقل عصبی را آزاد می‌کند که در طول شکاف سیناپسی پخش می‌شوند و به کانالهای پس‌سیناپسی متصل می‌شوند و این اتصال باعث فعال شدن کانالهای پس‌سیناپسی و در پی آن، تحریک یا مهار شدن سلول پس‌سیناپسی می‌شود. تماس سیناپسی معمولاً بر روی زوادی از دندریت‌ها به نام خار دندریتی اتفاق می‌افتد (شکل ۱ نگاه کنید).

(۳) واحد محاسباتی سیستم عصبی نورون است که معمولاً ورودیهایش را از طریق دندریت دریافت می‌کند و ممکن است شلیکی تولید کند که

1. conductance

- edited by C. Koch, and I. Segev, 2nd edn. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1998, pp. 27-92.
- Riehle, A., Grun, S., Diesmann, M., and Aertsen, A.: Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science* **278** (1997) 1950-1953.
- Rieke, F., Warland, D., de Ruyter van Steveninck, R. R., and Bialek, W.: *Spikes. Exploring the Neural Code*. Cambridge, Mass.: The MIT Press, 1997.
- Sakmann, B., and Neher, E.: *Single-channel recording*. 2nd edn. New York: Plenum Press, 1995.
- Schneidman, E., Freedman, B., and Segev, L.: Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing. *Neural Comput.* **10** (1998) 1679-1703.
- Segev, I., Rinzel, J., and Shepherd, G. M. (eds.) *The Theoretical Foundation of Dendritic Function. Selected Papers of Wilfrid Rall with Commentaries*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1995.
- Shadlen, M. N., and Newsome, W. T.: The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J. Neurosci.* **18** (1998) 3870-3896.
- Singer, W.: Consciousness and the structure of neuronal representations. *Phil. Trans. Roy. Soc. London Ser. B* **353** (1998) 1829-1840.
- Stiles, J. R., and Bartol, T. M.: Monte Carlo methods for simulating realistic synaptic microphysiology using MCell. In *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*, edited by E. De Schutter. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2000, pp. 87-122.
- Stuart, G., Spruston, N., and Häusser, M. (eds.) *Dendrites*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- Stuart, G., Spruston, N., Sakmann, B., and Häusser, M.: Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. *Trends Neurosci.* **20** (1997) 125-131.
- Todorov, E.: Direct cortical control of muscle activation in voluntary arm movements: a model. *Nature Neurosci.* **4** (2000) 391-398.
- Wang, S. S.-H., and Augustine, G. J.: Confocal imaging and local photolysis of caged compounds: dual probes of synaptic function. *Neuron* **15** (1995) 755-760.
- *****
- Erik De Schutter, "Computational neuroscience: More math is needed to understand the human brain", in *Mathematics Unlimited 2001 and Beyond*, B. Engquist and W. Schmid (eds), Springer (2001) 381-391.
- * اریک دی شوتر، دانشگاه انورس، بلژیک
- Erik@bbf.u.i.a.ac.be
- De Schutter, E., and Steuber, V.: Modeling simple and complex active neurons. In *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*, edited by E. De Schutter. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2000, pp. 233-257.
- Denk, W., and Svoboda, K.: Photon upmanship: why multiphoton imaging is more than a gimmick. *Neuron* **18** (1997) 351-357.
- Fletcher, C. A. J.: *Computational Techniques for Fluid Dynamics. Volume I*: Springer, Berlin Heidelberg 1991.
- Gabso, M., Neher, E., and Spira, M. E.: Low mobility of the Ca^{2+} buffers in axons of cultured *Aplysia* neurons. *Neuron* **18** (1997) 473-481.
- Hille, B.: *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sunderland: Sinauer Associates, 1992 Holt, G. R., and Koch, C.: Electrical interactions via the extracellular potential near cell bodies. *J. Comput. Neurosci.* **6** (1999) 169-184.
- Hopfield, J. J.: Pattern recognition computation using action potential timing for stimulus representation. *Nature* **376** (1995) 33-36.
- Lunkes, A., Trottier, Y., and Mandel, J. L.: Pathological mechanisms in Huntington's disease and other polyglutamine expansion diseases. *Essays Biochem.* **33** (1998) 149-163.
- Major, G.: Passive cable modeling - a practical introduction. In *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*, edited by E. De Schutter, Boca Raton, Florida: CRC Press, 2000, pp. 209-232.
- Marder, E., and Calabrese, R. L.: Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiol. Rev.* **76** (1996) 687-717.
- Markram, H., Gupta, A., Uziel, A., Wang, Y., and Tsodyks, M.: Information processing with frequency-dependent synaptic connections. *Neurobiol. Learn. Mem.* **70** (1998) 101-112.
- Marr, D. A.: A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol.* **202** (1969) 437-470.
- Nicolelis, M. A., Chazanfar, A. A., Stambaugh, C. R., Oliveira, L. M., Laubach, M., Chapin, J. K., Nelson, R. J., and Kaas, J. H.: simultaneous encoding of tactile information by three primate cortical areas. *Nature Neurosci.* **1** (1998) 621-630.
- Nicolelis, M. A. L., Ghazanfar, A. A., Faggin, B. M., Votaw, S., and Oliveira, L. M. O.: Reconstructing the engram: simultaneous, multisite, many single neuron recordings. *Neuron* **18** (1997) 529-537.
- Qian, N., and Sejnowski, T. J.: When is and inhibitory synapse effective? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** (1990) 8145-8149.
- Rall, W., and Agmon-Snir, H.: Cable theory for dendritic neurons. In *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks*,