

# MÓZG MODELOWANY

O tym, czym jest modelowanie i na czym polega modelowanie pracy mózgu, rozmawiamy z **prof. Danielem Wójcikiem** z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN.

**ACADEMIA: Skąd pomysł, żeby stosować modele w neurobiologii?**

**DANIEL WÓJCIK:** Uważam, że modelowanie jest esencją nauki. Świat jest tak skomplikowany, że żeby go zrozumieć, zawsze musimy wybrać jakiś jego fragment, a resztę uznać za nieistotną. Wybierając fragment do analizy, przyjmujemy arbitralnie pewne założenia i tym samym tworzymy model, czasem nieświadomie. Modele mogą być ilościowe lub jakościowe. Dla mnie model to zwykle równanie matematyczne, ale na przykład dla moich kolegów myszy i szczury to modele człowieka.

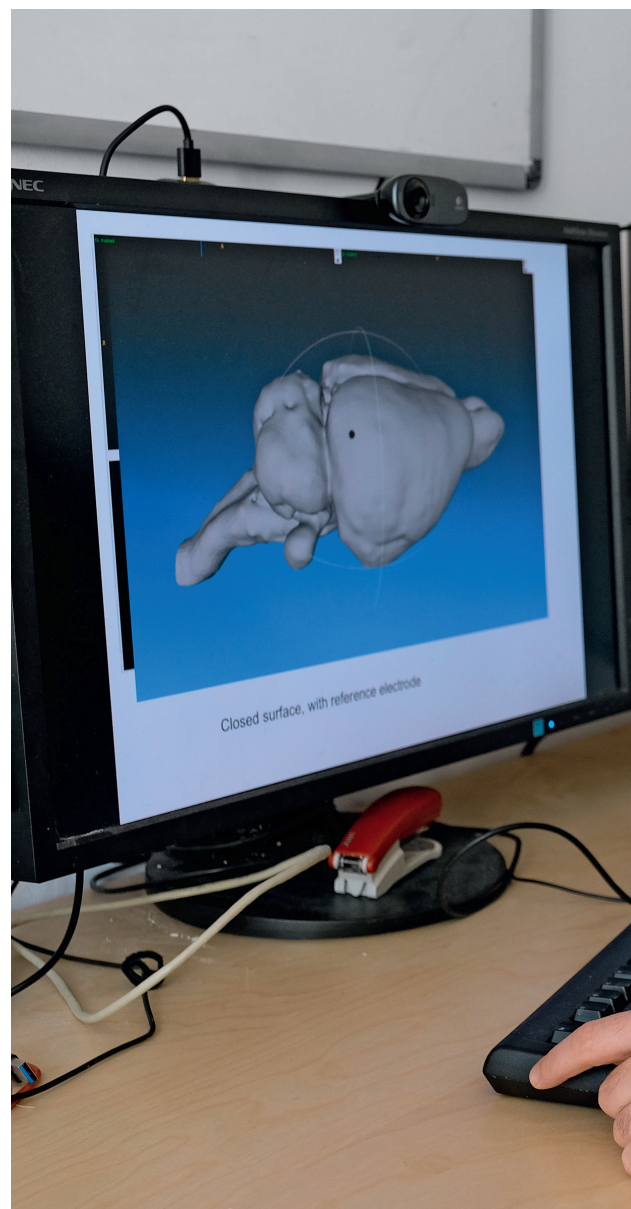
**W którym momencie mamy już model, a kiedy jeszcze wyizolowany wycinek rzeczywistości?**

Powiedzmy, że istnieje w przyrodzie pewne zjawisko, które chcemy zrozumieć. Próbujemy je opisać, zaczynając od elementów, które wydają się nam istotne, i szukamy ich minimalnego opisu. Następnie na podstawie takiego modelu wyciągamy wnioski i porównujemy je z obserwacjami, danymi eksperymentalnymi. Jeśli są zgodne, to znaczy, że model działa i możemy za jego pomocą prowadzić analizy, które trudno wykonać w rzeczywistości. Stare powiedzenie mówi, że wszystkie modele są błędne, ale niektóre są użyteczne.

**Jak ustalić, czy model jest dobry?**

To zależy, po co ten model stworzyliśmy. Modele pomagają wyjaśniać pewne zjawiska, ale z zasady są tymczasowe, ponieważ wiedzy ciągle przybywa. Spójrzmy na modele Układu Słonecznego: na podstawie modelu Ptolemeusza można było prawidłowo wyliczyć wiele zjawisk, a model heliocentryczny Kopernika, choć dużo bliższy rzeczywistości, początkowo nie zawsze równie dobrze sprawdzał się w praktyce.

Ważna jest również gotowość do odrzucenia modelu. Jeżeli stworzymy model, którego nie jesteśmy w stanie odrzucić, bo jakiegokolwiek pomiary wykona-



## PROF. DANIEL WÓJCIK

my, to zawsze będą z nim zgodne – taki model do niczego się nie nadaje, bo niczego nie wyjaśnia.

W moich badaniach obserwację stanowi zapis z elektrod umieszczonych w mózgu. Żeby go zinterpretować, trzeba uwzględnić związki przyczynowo-skutkowe między procesami, które zachodzą w mózgu, a tym, co rejestrujemy. Rejestrowany sygnał pochodzi od tysięcy, milionów komórek – model musi więc uwzględniać fizykę propagacji pola elektrycznego, biochemię generacji potencjału błonowego itd. Często dokonujemy skrótów myślowych i część tych procesów ignorujemy, ale mamy świadomość, że przyjęte założenia i uproszczenia można w razie potrzeby zweryfikować i zmienić.

**Na czym w takim razie polega modelowanie pracy mózgu, którym się pan zajmuje?**

W modelowaniu pracy mózgu można przyjąć dwie strategie. Pierwsza polega na maksymalnym uproszczeniu badanego zjawiska, a druga przeciwnie – jest próbą jak najdokładniejszego, a więc bardzo skomplikowanego oddania rzeczywistości. Mózg składa się z komórek, które integrują informację i wysyłają dalej sygnał binarny: „tak” albo „nie”. To jednak spore uproszczenie. Każda komórka, to złożony analogowy komputer przetwarzający informacje z dziesiątek tysięcy wejść aktywnych dziesiątki czy setki razy na sekundę. Jeśli interesuje nas nie jedna, ale wiele komórek, to problem robi się szalenie złożony technicznie. Ponadto podejście, w którym próbujemy jak najdokładniej modelować rzeczywistość, niesie dodatkowe problemy koncepcyjne. Czy tak złożony model faktycznie nam coś wyjaśni? Jeśli uda się skonstruować model znacznie prostszy, złożony – powiedzmy



**prof. Daniel Wójcik**

Jest absolwentem Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, po doktoracie pracował w Institute for Physical Science and Technology, Univ. Maryland (2000–2002) i na Wydziale Fizyki w Georgia Tech (2002–2003), gdzie zajmował się deterministycznymi modelami kwantowego błędzenia na sieci. Od 2003 r. związany z Instytutem Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, gdzie kieruje Pracownią Neuroinformatyki (<http://neuroinflab.pl>).  
[d.wojcik@nencki.gov.pl](mailto:d.wojcik@nencki.gov.pl)

JAKUB OSTAŁOWSKI

– z dwóch elementów, który oddaje esencję badanego zjawiska, to może ułatwić nam jego zrozumienie.

### Jak wygląda najmniejszy element modeli, które pan tworzy?

Zwykle opieramy się na modelowaniu przedziałowym – to pojęcie zaczerpnięte z inżynierii. Żeby je wyjaśnić, zacznijmy od morfologii komórki. Cechą charakterystyczną komórki nerwowej jest skomplikowane drzewo dendrytyczne, czyli mnóstwo odchodzących od niej połączeń. To drzewo dzielimy na wiele fragmentów, które są w przybliżeniu walcami – w typowym opisie komórki może ich być kilkanaście tysięcy. Jeden taki walec jest jednostką strukturalną modelu zwaną przedziałem. W ten sposób opisujemy strukturę. Następnie musimy opisać działanie poszczególnych fragmentów. Dla funkcjonowania neuronów w sieci najistotniejszym parametrem jest dynamika błony komórkowej, która zależy od kanałów jonowych. Ich działanie opisujemy nieliniowymi równaniami różniczkowymi typu Hodg-

rzanie informacji w układzie nerwowym, chociaż nie wiemy jeszcze, na ile ta funkcja jest istotna.

### Skąd teoretyk bierze dane, na których opiera swój model? Na początku musi być przecież struktura biologiczna.

Dane oczywiście pochodzą z doświadczeń. Kiedyś każda część opisu pochodziła z innego preparatu – w jednym badano morfologię, w innym własności biofizyczne, w jeszcze innym ekspresję kanałów... Obecnie dąży się do tego, żeby jak najwięcej informacji wydobyć z pojedynczej komórki. Wymaga to nowoczesnych technik i wiele wprawy, a w tak subtelnych zastosowaniach umiejętności techniczne urastają do rangi sztuki. Dane z doświadczeń są dla nas punktem odniesienia. Dzięki postępowi techniki mamy coraz więcej informacji, ale zawsze będzie ona w jakiś sposób niekompletna. Oczywiście w modelowaniu informacja też jest niekompletna, ale w zupełnie inny sposób. Informacje z modelowania są w dużej mierze komplementarne do badań doświadczalnych. Ciągła interakcja pomiędzy doświadczeniem a teorią to najbardziej owocne podejście do nauki.

### Czy od początku konstruował pan tak złożone modele?

Do Instytutu Nenckiego przyszedłem w 2003 r. i spotkałem osoby, które interesowały się przetwarzaniem informacji zmysłowej na wczesnych etapach układu czuciowego szczura, który można traktować jako model większości układów zmysłowych, w tym człowieka. Badanie polegało na tym, że w mózgu szczura umieszczano elektrody rejestrujące reakcję na poruszenie przez eksperymentatora wibrysy, czyli szczurzego wąsa. Informacja z wibrysów odbierana jest przez nerw trójdzielny, dalej biegnie do wzgórza i do kory, a potem z powrotem do wzgórza. Przetwarzanie tej informacji jest dość złożone, ale zasadniczo wiadomo, jaka sieć jest w nie zaangażowana. Moich kolegów w instytucie interesowało, czy proces ten przebiega tak samo, gdy zwierzę jest habituowane i gdy jest pobudzone.

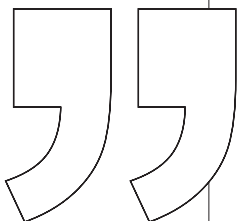
Najpierw szczury były habituowane, czyli przyzwyczajane do procedury drażnienia wąsów i kiedy czynność ta stała się dla nich przewidywalna i nudna – otrzymywały delikatny bodziec elektryczny w ucho. Nie było to nieprzyjemne, raczej zaskakujące. W założeniu miał to być dla szczura sygnał, że coś nowego się wydarzyło. Celem było sprawdzenie, czy taka zmiana kontekstu wpłynie na przetwarzanie informacji. Okazało się, że różnicy właściwie nie było widać – ani we wzgórzu, ani w korze. Żeby zrozumieć to zjawisko, przeanalizowaliśmy zarejestrowane potencjały elektryczne metodą rekonstrukcji aktywności źródeł elektrycznych, a następnie rozłożyliśmy je na składowe niezależne. Charakter dominujących składowych w naturalny sposób można było powiązać z aktywnością konkretnych dwóch populacji komórek wzgórza. Otrzymaliśmy rozsądne, zgodne z wiedzą neurobiologiczną wyniki. Zostały

” Ciągła interakcja pomiędzy doświadczeniem a teorią to najbardziej owocne podejście do nauki.

kina-Huxleya. W komórce może być wiele typów kanałów jonowych i każdy opisujemy przy użyciu kilku zmiennych.

Na każdy z przedziałów, których w realistycznym modelu komórki może być nawet kilkanaście tysięcy, przypada kilkadziesiąt równań różniczkowych opisujących aktywność pojedynczego fragmentu. Te równania są powiązane, bo modelują połączone procesy, takie jak przekazywanie potencjału elektrycznego czy jonów między sąsiednimi przedziałami. Dzięki temu opis aktywności błony komórkowej jest realistyczny i zarazem stanowi podstawowy poziom naszego modelu.

Kolejnym krokiem jest opis komunikacji między komórkami. Do tego używa się albo modeli aktywności komórki, albo modeli aktywności synaptycznej. Uwzględniają one ciąg przemian biochemicznych, które zachodzą przy pobudzeniu synapsy i pozwalają np. na modelowanie plastyczności mózgu. Jeżeli zależy nam na realistycznym modelu pracy mózgu, trzeba też uwzględnić działanie gleju, czyli komórek niepobudliwych układu nerwowego. Głej pełni wiele funkcji: zapewnia utrzymanie układu nerwowego, ale także, jak wskazują najnowsze badania, wpływa na przetwa-



PROF. DANIEL WÓJCIK

one opublikowane, ale ponieważ jestem teoretykiem, czułem pewien niedosyt. Po pierwsze, zwrócono nam uwagę, że zastosowaliśmy metodę poza zakresem jej stosowalności, bo rozkład na składowe niezależne zakłada, że źródła są niezależne, a to założenie nie było spełnione. Po drugie, ciągle nie było jasne, jaką informację niosą zapisywane przez nas sygnały, czyli jaki jest związek między rejestrowanym impulsem a tym, co dzieje się w mózgu zwierzęcia. Stworzenie od zera dobrego modelu odzwierciedlającego aktywność mózgu wymaga lat pracy i wielu ludzi. Nie mieliśmy takich możliwości, więc skorzystaliśmy z modelu badanego układu opublikowanego przez innych badaczy, który zaadaptowaliśmy na nasze potrzeby. Obecnie coraz częściej ludzie publikują nie tylko wyniki swoich analiz, ale też swoje modele w postaci programu komputerowego, z którego korzystali. Inni mogą z tego skorzystać, adaptować, co przyspiesza rozwój nauki. W tym przypadku wykorzystaliśmy model pętli korowo-wzgórzowej. To najprostszy model wczesnych pięt przetwarzania informacji zmysłowej, opracowany przez Rogera Trauba z IBM. Dostosowaliśmy ten model do naszego problemu, żeby symulować odpowiedzi wirtualnego układu zmysłowego na podrażnienie wirtualnego pęku wąsów.

#### Co dalej dzieje się z takim modelem? Jak się go bada?

W modelu symulowaliśmy impuls elektryczny w komórkach wzgórza, co odpowiadało pobudzeniu wibrysy, i patrzyliśmy, co działo się z tą informacją w pętli korowo-wzgórzowej. Sygnały pojawiające się w korze były podobne do tego, co rejestrowały elektrody w mózgu prawdziwego szczura. Kolejnym krokiem jest modulowanie sygnału wejściowego, żeby zobaczyć, jak zachowa się model mózgu. Pod względem ilościowym wyniki z modelu nie są nigdy dokładnie takie same jak z żywego mózgu. Jednak mamy podstawy, by sądzić, że związek między modelowanym sygnałem a aktywnością naszego wirtualnego układu jest zbliżony do tego, co dzieje się w rzeczywistości. Nasze modele nie pozwalają więc na wnioskowanie o tym, jak funkcjonuje zwierzę. Uważam jednak, że mają porównywalną złożoność do sygnałów rzeczywistych. Dzięki temu, że kontrolujemy związki między aktywnością badanego sygnału a symulowanym pomiarem, możemy wykorzystać takie dane do walidacji metod analizy danych, które potem stosujemy do danych z rzeczywistych doświadczeń. Taka walidacja daje nam silną podstawę do interpretacji wyników analizy danych doświadczalnych, co pozwala nam wyciągać wnioski, które mówią coś o rzeczywistości.

#### Proszę na koniec opowiedzieć, na czym polegają duże projekty modelowania pracy mózgu, takie jak Human Brain Project?

Tradycyjne podejście do badań neurobiologicznych jest następujące: wybieramy ulubioną komórkę, wy-

bieramy strukturę albo ulubiony paradygmat i badamy go. Jeśli to pierwsza komórka danego rodzaju albo pierwsza w danej strukturze, to zajmujący się nią doktorant ma publikację w „Nature”. Druga komórka z tej samej struktury to będzie co najwyżej „Journal of Neuroscience”, jeśli coś ciekawego uda się znaleźć, a trzecią w ogóle nikt się nie zainteresuje. Jeśli chcemy mówić o właściwościach populacji komórek, to nie możemy zbadać jednej czy dwóch, musimy mieć ich dziesiątki, setki, tysiące. Kilkanaście lat temu badacze zaczęli sobie uświadamiać, że trzeba zmienić tradycyjny paradygmat badania mózgu, ponieważ ta metoda nie nadaje się do pewnych zagadnień. Jeżeli interesują nas właściwości dużych populacji komórek, potrzebne są działania na wielką skalę, międzynarodowe. Tak powstał europejski Human Brain Project, w USA powstała Brain Initiative, podobne duże projekty rozpoczęto w Japonii i Chinach. Pojawiły się też inicjatywy prywatne – Paul Allen, były wicedyrektor Microsoftu, sfinansował instytut swojego imienia, a jedna z jego misji polega na systematycznym mapowaniu właści-

Związek między modelowanym sygnałem a aktywnością naszego wirtualnego układu jest zbliżony do tego, co dzieje się w rzeczywistości.

wości mózgu. Zaczęto od atlasów mózgu, opisu morfologicznego i strukturalnego, ale obecnie realizowany jest projekt MindScope, którego celem jest systematyczne zbadanie właściwości poszczególnych komórek we wszystkich strukturach. Najwspanialszym aspektem tego projektu jest zasada, że wszystkie dane, uporządkowane i dokładnie opisane, są dostępne w Internecie – często jeszcze przed publikacją – a naukowcy na całym świecie mogą z nich korzystać.

W przypadku Blue Brain Project i Human Brain Project na początku udostępniano tylko wyniki symulacji, ale to się zmieniło. Dla badacza pozostaje jednak pytanie, kiedy dane udostępniać. Można przecież publikować przez dłuższy czas wyniki opracowane na podstawie zebranych danych, a dane surowe upowszechnić dopiero wtedy, kiedy już będą wyeksploatowane. Na szczęście jest pod tym względem coraz lepiej, tworzone jest nawet zaawansowane oprogramowanie pozwalające dane wczytywać, przetwarzać, łączyć ze sobą i z różnymi platformami.

Z PROF. DANIELEM WÓJCIKIEM  
ROZMAWIAŁA DR AGNIESZKA KLOCH