



Opålitliga nervceller?



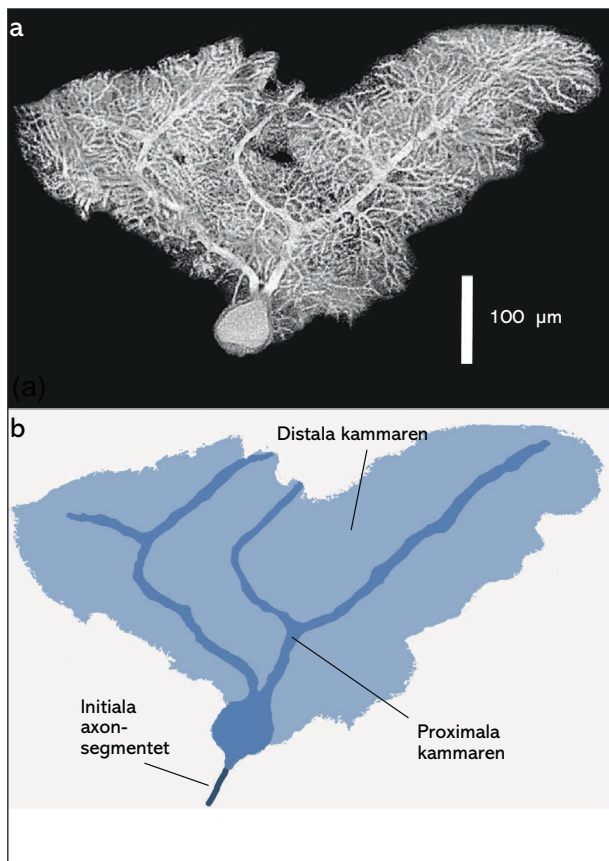
Grunden för alla hjärnans funktioner utgörs av hur nervcellerna fungerar. Eftersom nervceller i huvudsak bara skickar information mellan varandra blir en kritisk aspekt att förstå hur den informationsöverföringen går till. En opålitlighet i informationsöverföringen kan till exempel skapa en variation som gör att vårt beteende blir mindre stereotyp, mindre dator- eller maskinlikt, och mer "biologiskt". Denna variation kan vara till fördel genom att sänka risken att våra tankar hela tiden hamnar i samma hjulspår, vilket kan driva kreativitet och på så sätt ge bättre problemlösningsförmåga. **Martin Nilsson**, RISE Research Institute of Sweden, och **Henrik Jörntell**, Lunds universitet, har nyligen utfört en grundlig analys och rekonstruktion av hur signalerna som skickas mellan nervcellerna skapas och har på så sätt kunnat ge en helomfattande bild av hur signalöverföringen fungerar.

MYSTISKA VARIATIONER I UTSIGNALEN

Det har länge spekulerats i hur nervceller, eller neuroner, representerar och överför information, men det finns fortfarande ingen riktig konsensus. Det är välkänt att utsignalen från en typisk neuron består av en följd spänningspulser (spikar eller aktionspotentialer). Avstånden mellan dessa spikar kan variera kraftigt, men hur variationen uppstår har varit oklart. Enligt den klassiska Hodgkin-Huxley-modellen,¹ som erbjöd den första systematiska förklaringen av hur en neuron fungerar i signalöverföringen (ledde till ett Nobelpris 1963), borde variationen kunna härledas till variationer i insignalerna, men genom att farmakologiskt blockera insignalerna till neuroner visar det sig att variationen i utsignal kvarstår, trots avsaknaden av insignal! Den stora frågan är: Hur uppkommer dessa variationer och vad betyder de egentligen?

EMPIRISKA KONTRA MEKANISTISKA MODELLER

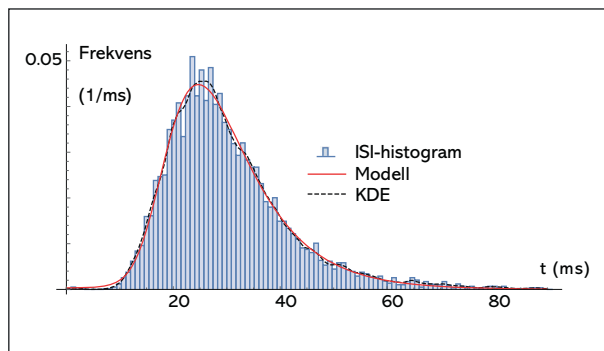
De flesta neuronmodeller är empiriska eller fenomenologiska, eftersom detta gör att modellen lätt kan anpassas till ex-



Figur 1: Cerebellär purkinjoneuron som modellsystem. (a) Mikroskopfoto. (b) Uppdelning av Hodgkin-Huxley-modellen i tre kammare ger en mycket bra överensstämmelse med experimentella registreringar *in vivo* [se figur 2]. Bild från Nilsson & Jörntell 2021 (CC BY 4.0).

”*Idealet är förstås att finna en mekanistisk modell som överensstämmer lika bra med mätdata som den bästa empiriska modellen.*”

perimentella data. Om inget annat fungerar kan parametrar adderas tills modellen överensstämmer tillräckligt bra med data. Nackdelen med detta tillvägagångssätt är att en empirisk modell inte kan **förklara** neuronens funktion. Det finns alltid en risk att vi har missat någon viktig egenskap hos neuronerna som inte är uppenbar. En tillfredsställande förklaring kräver en **mekanistisk** modell, som istället baseras på neuronens underliggande biofysikaliska maskineri.² Det är dock svårt att hitta en detaljerad mekanistisk modell som ger tillräckligt hög noggrannhet. Idealet är förstås att finna en mekanistisk modell som överensstämmer lika bra med mätdata som den bästa empiriska modellen.



Figur 2. Jämförelse av teoretisk modell med experimentella registreringar. Den heldragna kurvan visar modellen, och histogrammet visar intervaller mellan spikar (ISI) för ett typiskt spiktag registrerat från en purkinjoneuron. Den streckade kurvan visar KDE (Kernel Density Estimator), som är en generalisering av histogrammet som bättre bibehåller informationen från experimentet. Bild från Nilsson & Jörntell 2021 (CC BY 4.0).

”*Slumpmässigheten verkar orsakas av att vissa kaliumkanaler i neuronens membran öppnas och stängs på ett slumpartat sätt under inflytande av termodynamiskt brus.*”

TREDELNING OCH SLUMPMÄSSIGHET

Vi använde den cerebellära purkinjoneuronen [figur 1a] som modellsystem. Biologiska experiment visade på ett tidigt stadium att neuronerna filtrerar bort högfrekventa insignaler, så det var tydligt att högfrekventa komponenter i utsignalen måste ha genererats internt. Efter omfattande experiment och räkningar [se faktaruta] fann vi att neuronens utsignal kan beskrivas väl med en enkel mekanistisk modell som bara använder tre fria parametrar. En central observation är att Hodgkin-Huxley-modellen måste delas upp i tre kammare (”compartments”) och tillåta slumpmässighet (stokasticitet). Uppdelningen i visas i figur 1b, där den första, distala kammaren utgörs av de delar av dendritträdet som ligger avlägset från soma; den andra, proximala kammaren av soma och närliggande delar av dendritträdet; och den tredje kammaren (AIS-kammaren) av axonens initialsegment. Slumpmässigheten verkar orsakas av att vissa kaliumkanaler i neuronens membran öppnas och stängs på ett slumpartat sätt under inflytande av termodynamiskt brus. Denna slumpmässighet förstärks och får makroskopiska effekter på utsignalen.

VAD GÖR NEURONERNA, KONKRET?

I korthet säger modellen att purkinjoneuronerna först jämför den interna potentialen med en tröskel, adderar en viss mängd kanalbrus och därefter kodar potentialen som en



FAKTARUTA

Utgående från den teoretiska modellen kunde vi beräkna den teoretiska fördelningen av spikintervallen (ISI, "interspike intervals") i utsignalen. Jämförelse av denna med ISI-histogrammen från långa registreringar in vivo visade konsekvent mycket god överensstämmelse [figur 2].

Modellen kan tolkas så att den distala kammaren ansvarar för att integrera insignalen; den proximala kammaren genererar och samplar en spänningsramp; medan axonens initialsegment detekterar membranpotentialens tröskelpassage och genererar spikarna till utsignalen.

Ur detta har vi dragit slutsatsen att neuronernas signalering verkar förhållandevis enkel matematiskt sett, och detta indikerar att biologiska neuroner skulle kunna beskrivas på en högre abstraktionsnivå än spi-

kande neuronmodeller. Neuronens inbyggda stokasticitet är visserligen oundviklig, och detta måste tas hänsyn till, men man behöver inte oroa sig för dolda och ännu upptäckta fenomen som äventyrar vår bild av vad neuroner är kapabla till. Orsaken till detta är den närapå perfekta matchningen mellan modell och data, som inte kan förbättras på något väsentligt sätt, även om modellen skulle vara avsevärt mer avancerad.

Den huvudsakliga begränsningen med denna modell är antagandet att insignalen är stationär. Detta är avsiktligt, eftersom vi ville eliminera okontrollerbara felkällor som signaler från cerebrala cortex. I cerebellum kan detta åstadkommas experimentellt genom decerebrering. Genom att observera den distala kammarens lågpasfilterande egenskaper kan man generalisera modellen till att hantera icke-stationära insignaler med ett pseudo-stationärt angreppssätt.

pulsfrekvensmodulerad signal – och det är allt! En av de tre fria parametrarna beskriver den synaptiska insignalens styrka, och de övriga två beskriver neuronens tröskelfunktion ("activation function"). Se referens för detaljer.³

VAD HAR SLUMPMÄSSIGHETEN FÖR FUNKTION?

Det är svårt att ge ett definitivt svar på om slumpmässigheten uppfyller någon viktig funktion. När det gäller neuron-nivån kan man dock visa matematiskt att slumpmässigheten får till följd att pulståg kan representera information mer precist. Det bygger på så kallad stokastisk resonans, ett fenomen som innebär att noggrannheten i signaler som överförs i form av pulståg paradoxalt nog kan förbättras om en liten mängd brus (jitter) adderas till signalen.

På psykofysisk och högre nivå är det svårare att peka på tydliga konsekvenser av slumpmässigheten, men man kan i alla fall konstatera att det finns en inherent källa till slumpmässighet i neuroner som gör att deras signalering aldrig kommer vara helt förutsägbar, och det är som sagt möjligt att detta till och med skulle kunna utgöra en evolutionär fördel.

REFERENSER

1. Hodgkin AL & Huxley AF. Currents Carried by Sodium and Potassium Ions Through the Membrane of the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116:449-472. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004717.
2. Craver CF. When mechanistic models explain. *Synthese* 2006; 153:355-376. DOI: 10.1007/s11229-006-9097-x.
3. Nilsson MNP & Jörntell H. Channel current fluctuations conclusively explain neuronal encoding of internal potential into spike trains. *Phys Rev* 2021; E 103:022407. DOI: 10.1103/PhysRevE.103.022407



MARTIN NILSSON
Docent, RISE Research Institutes of Sweden, Kista
martin.nilsson@ri.se



HENRIK JÖRNTELL
Professor, Experimentell medicinsk vetenskap,
Lunds Universitet
henrik.jorntell@med.lu.se