

## Agyi hálózatok modellezése egy távolságszabály alapján

Napjaink egyik leggyorsabban fejlődő tudományága az agykutatás (idegtudományok, neuroscience), amely orvosokon és biológusokon kívül egyre több mérnököt, fizikust és informatikust is bevon. A kísérleti technológiák fejlődése lehetővé teszi, hogy egyre több adatot kapjunk az agy szerkezetéről és működéséről. Ezeknek feldolgozásához szükség van a mai hatékony számítógépekre is. Nem csak a kutatók kíváncsisága hajtja ezt a tudományágat, ezenkívül fontos szociológiai motivációk is vannak: a neurológia az orvostudomány egyik legköltségesebb ága. Európában a költségek 35%-át fordítják erre, pl. 2010-ben 798 milliárd euróra becsülték. Ehhez képest a 10 évre tervezett Emberi Agy Projekt (Human Brain Project) kutatási költsége kb. 1 milliárd euró.

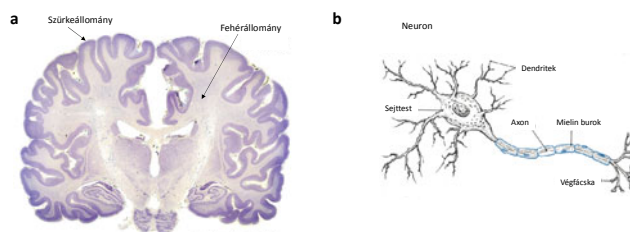
A számítógépek nagyon sokat fejlődtek az utóbbi évtizedekben, ellenben érdekes módon teljesen másfajta struktúra és dinamika alakult ki mint a biológiában. A chipek szép rendezett struktúrájúak és előnyben részesültek a digitális gépek, ahol minden diszkrét lépésben történik. Az algoritmusokat úgy dolgozzuk ki, hogy ne fűggenek attól, hogy éppen melyik számítógépen szaladnak le a programok.

Az agyunk nagyon más: a software és hardware szoros kölcsönhatásban van. A sok milliárd idegsejtből (neuronból) álló rendszer, ezeknek a kapcsolási rajzát nevezzük konnektomnak. A dinamika, az algoritmus szorosan összefügg a fizikai struktúrával, és a neuronok térbeli elhelyezésével is. Minden folytonos időben történik, nem diszkrét lépésekben. Távoli neuronok között a jelek csak bizonyos idő alatt jutnak el. Igaz, hogy ez szuper gyors 50-60m/s, de amikor a rendszer dinamikájáról van szó, akkor nem elhanyagolhatók és mutatják, hogy mennyire fontos a térbeli elhelyezkedés. A neuronok szintjén a konnektom folyton változik, a szinapszisok (kötések) erősödnek, gyengülnek, változnak, az élményektől függően. Hogy pontosan milyen módon tárolódnak emlékeink, vagy pl. hogyan alakul ki a tudatosság, csak kevés a sok megválaszolatlan kérdés közül.

A gondolkodás, memória, tudatosság, nyelv szempontjából az agyunk legfontosabb része az agykéreg, vagy szürkeállomány (cortex) (1a. ábra). Ez egy 2–4 mm vastag burkolat, amelyen belül 6 rétegben helyezkednek el az idegsejtek. Körbeveszi az agyat mint egy burkolat. Nagyon gyűrött struktúrája van, ha kiegyenesítenénk egy gömbfelületre, kb. 5-ször akkora fejünk kellene legyen. Középen van a fehérállomány, ez nagyrészt axonkötegekből áll. Ezek az axonkötegek kötik össze az agy különböző funkcionális területeit. Míg a szürkeállományon belül csak egymáshoz közeli neuronok tudnak kommunikálni, ezek a hosszú axonok fontosak a különböző távolabbi funkcionális zónák közti kommunikáció irányításában.

Egy felnőtt ember agyában kb. 86 milliárd neuron van, olyanok mint egy sűrű bozótos erdő. A becslések szerint átlagban 10000 kapcsolata van egy neuronnak (1b. ábra), vagyis 10000 különböző ponton érintkezik más neuronokkal. Az már szinte 1 billiárd kapcsolat a hálózatban. Csak egy összehasonlításként, a Tejútrendszerben levő csillagok számát 200–400 milliárd közé becsülik. 100 milliárd idegsejt hálózata túl nagy ahhoz, hogy genetikailag kódolva legyen. Természetesen sok véletlenszerű tulajdonság van, és sok egyedi tulajdonság ami tanulás során alakul ki, és mindegyikünk agyában más. Egyelőre képtelenségnek tűnik,

hogy az emberi konnektomot feltérképezzük, milliószor annyi kötés van, mint ahány betű a génállományban. Eddig az egyetlen konnektom amit sikerült feltérképezni az a C. Elegans fonálféregé, amely kb. 300 neuront és 7000 kötést tartalmaz, így is egy évtizedbe került a pontos hálózat felrajzolása.



1. ábra

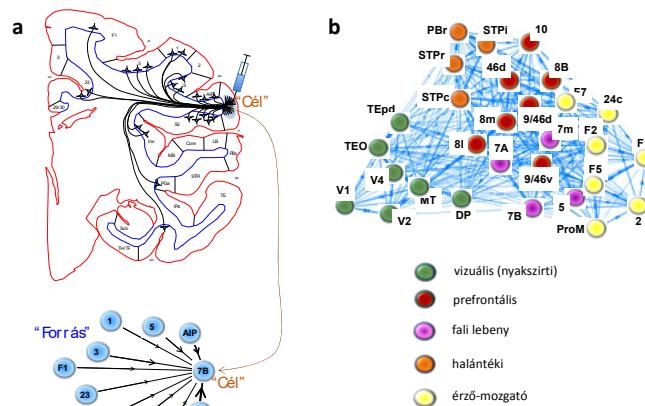
- a) Az agy keresztmetszete. A szürkeállomány (cortex) tartalmazza az idegsejteket, a fehérállományt pedig főként a hosszú, különböző funkcionális zónákat összekötő axonok töltik ki.  
 b) Vázlatos rajz az idegsejtről. Ha a sejttest elég sok gerjesztő jelet kap, akkor a neuron egy elektromos pulzust bocsát ki. Ez a jel az axon mentén halad tovább, és a végén neurotranszmittereket bocsát ki, amelyek vagy gerjesztik vagy blokkolják a következő kapcsolódó neuront. Ezeket a kapcsolatokat nevezzük szinapszisoknak.

Ezért az agy hálózati tulajdonságait egyelőre magasabb szinten tanulmányozzuk: az agy különböző funkcionális területeinek a hálózatát vizsgáljuk. Tudjuk, hogy az agykéreg különböző funkcionális zónákra osztható, mindegyik különböző feladatokért felelős. Pl. a nyakszirti lebenyben vannak a vizuális zónák, a magasabb szintű elvont gondolkodásért főleg a prefrontális zónák felelősek, ezek sokkal fejlettebbek az emberben mint a majmokban. Néha egyértelműen látható a területek közötti határ, mint pl. a V1 és V2 vizuális zónák között, de általában nem egyszerű megállapítani. Ennek ellenére van egy eléggé elfogadott térkép a majom agyáról, amely 91 zónát azonosít. Ezek mind egyszerre, párhuzamosan működnek és a köztük levő erős kommunikáció teszi lehetővé azt a sok komplex műveletet amire képes az agy.

### Kísérleti módszerek

Annak ellenére, hogy ismerjük ezeket a funkcionális agyterületeket, nem triviális lemérni ezeknek a hálózatát. Melyik zónák kötődnek egymáshoz és milyen erősen? A kísérleti biológusok sok új technológián dolgoznak, de egyelőre az egyik legprecízebb módja az úgynevezett „retrograde tracing”, amikor olyan különleges fluoreszcens anyagokat injekciónak be egy állat agyába, amely a végfácskákon szívódik be az idegsejtbe, végighalad az axonon és végül megszínezi a sejttestet. A 2a. ábra mutatja egy ilyen kísérlet vázlatát.

Természetesen az injekciózás területén belül nagyon sok neuron megszíneződik, de lesznek megjelölt neuronok távoli zónákban is, és ez azt jelenti, hogy ezeknek a távoli neuronoknak az axonjai végighaladnak a fehérállományban és összekötik a két különböző területet.



2. ábra

- a) A kísérletek vázlatja: a célterületbe injekciózva sok távoli neuron is megszíneződik. Ezeket megszámlálva becsülik meg a zónák közötti kötések erősségét. Ha az injekciózás pl. a 7B nevű területbe történik, akkor az oda bejövő kötések erősségéről kapunk információt.
- b) A 29 injekciózott terület hálózata: a csomók a funkcionális területek, a színek különböző lebenyeket illetve funkcionális kategóriákat jelölnek.

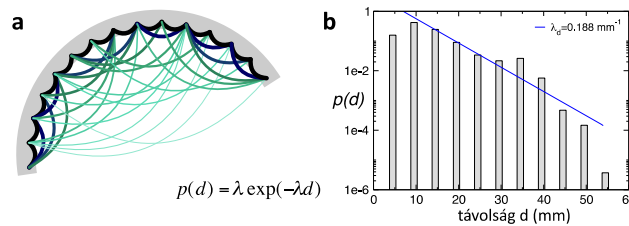
Automatizált szoftverrel, 40 mikrométer vastag szeletenként elemzik a képeket és megszámlálják a megfestett neuronokat. Amit a mérésekből kapunk, az a funkcionális zónák közötti hálózat. Egy injekciózás esetén az adott funkcionális zónába beérkező kötések kapjuk meg és ezek erősségét, ami a megszínezett neuronok számával arányos (leosztva az összesen megszínezett neuronok számával, hogy 0 és 1 közötti értékeket kapjunk). Ugyanakkor megbecsülik a távolságot is a zónák között a fehérállományban haladó legrövidebb utat követve. Egy térben elhelyezett, súlyozott és irányított hálózatot kapunk. Ezeket a kísérleteket Dr. Henry Kennedy csapata végezte el Lyonban, az INSERM kutatóintézetben [1-3]. A 91 területből egyelőre 29-be injekciótak, ez is sok évi munka eredménye, de így már ismerjük a 29x91-es kötésmátrixot, sőt ami még fontosabb a 29 injekciózott zóna hálózatában (2b. ábra) már minden információnk megvan, ezt tanulmányozva jellemezhetjük a teljes háló tulajdonságait.

### Az exponenciális távolság szabály

Ezeket a hálózatokat tanulmányoztuk Toroczka Zoltánnal, a Notre Dame Egyetem professzorával együtt. Itt röviden összefoglalnék pár eredményt, bővebb részletek az idézett cikkekben található [4,5].

Már a 2b. ábrán látható, hogy a hálózat nagyon sűrű. Pontosabban lemérve kiderül, a lehetséges kötéseknek 66%-a van jelen. Más valós hálózatokban általában ez sokkal kisebb, gondoljunk pl. ismeretségi hálózatokra, vagy az internetre. Itt a legérdekesebb információ a kötések súlyaiban rejlik, amelyek több mint 5 nagyságrenden keresztül változnak. A lemért távolságokat felhasználva kimutattuk, hogy a kötések erőssége csökken a távolsággal. Egész

pontosan, ha megszámoljuk a megfestett neuronok számát, ez exponenciálisan csökken a távolsággal: ezt nevezzük exponenciális távolságszabálynak (EDR – Exponential Distance Rule, 3. ábra)[4]. Ha belegondolunk, ez egyszerűen abból adódhat, hogy a hosszú axonok nagyon energiaigényesek, a biológia és az evolúció mindig próbálja csökkenteni az energia igényt. De felmerül a kérdés, hogy egy ilyen egyszerű szabály jelenléte mennyire határozza meg a hálózat tulajdonságait?



3. ábra

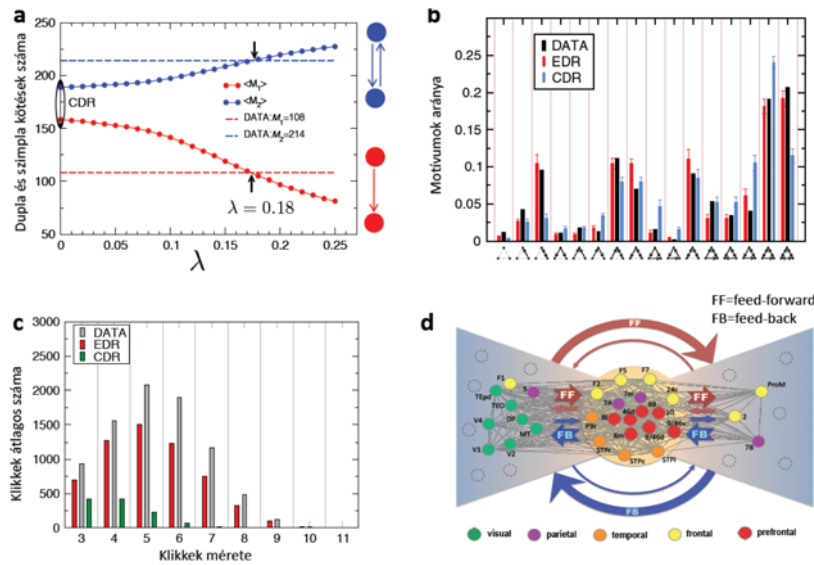
*Az exponenciális távolságszabály.*

- a) *A közeli zónák erősebben, a távoliak sokkal gyengébben kötődnek egymáshoz.*  
 b) *A megfestett neuronok száma exponenciálisan csökken a távolsággal.*  
*A kísérleti adatokból kapott eloszlásuk  $p(d)$  (szürke hisztogram),  
 a folytonos vonal az exponenciális függvény  $\lambda=0.188 \text{ mm}^{-1}$  paraméterrel.*

### A hálózatelemzés és az EDR modell

Egy hálózat elemzésekor sokféle tulajdonságot lemérhetünk, de mindig felmerül a kérdés, hogy mihez viszonyítjuk. Pl. egy irányított hálóban lemérhetjük, hogy hány darab duplakötés (egyszerre létezik  $i \rightarrow j$  és  $j \rightarrow i$ ) és hány szimpla (egyirányú) kötés van, de mit mondanak ezek a számok? Nyilvánvaló, hogy a hálózat sűrűségétől is függ, hiszen ha a sűrűség 100%, vagyis minden kötés jelen van, akkor csak duplakötések vannak. Minél nagyobb a sűrűség, annál több lesz a duplakötések száma. Általában a hálózatunkat egy ugyanolyan sűrűségű véletlenszerű háléhoz akarjuk hasonlítani (null-modell), hogy láthassuk, milyen tulajdonságai speciálisak.

Ebben az esetben mi még ezt a távolságszabályt is ismerjük, ezért ezt is bevisszük a null-modellbe. Ezt neveztük EDR modellnek. A következőképpen generáljuk a hálókat: figyelembe vesszük a területek között lemért távolságokat, és betartva egy adott  $\lambda$  paraméterű távolságszabályt, véletlenszerűen „dobálunk” axonokat a területek közé. Több axon is kerülhet két terület közé, ez adja majd a kötés súlyát. Amikor a hálózat sűrűsége elérte a 66%-ot, ami a kísérletben is van, akkor leállunk. Több  $\lambda$  paraméterre generálunk hálókat, és ezeknek az átlagos tulajdonságait hasonlítjuk össze a kísérleti adatokkal. Pl. a  $\lambda=0$  eset egy konstans távolságszabályt jelentene (innen jön a CDR jelölés a 4. ábrán - Constant Distance Rule). Megállapítható, hogy milyen  $\lambda$  paraméternél jósol legjobban a modell. Ha ez elég jól egyezik a 3b. ábrán is látható kísérleti adatokból fittelt (illetszett) paraméterrel, akkor azt jelenti, hogy az EDR modell jól visszaadja az adott tulajdonságot, tehát a hálónak ez a tulajdonsága ennek a távolságszabálynak a következménye (hiszen minden egyéb random a modellben).



4. ábra

- a) A dupla és szimpla kötések átlagos száma az EDR modell által generált hálózatokban különböző  $\lambda$  paraméterértékeknél. A vízszintes szaggatott vonal a kísérleti értéket jelöli.
- b) A 16 lehetséges háromszögmotívum aránya (gyakorisága) az adatokban, az optimális  $\lambda=0.18$  értékkel generált EDR hálózatban és a  $\lambda=0$  CDR hálózatban.
- c) A klikkek átlagos száma az EDR ( $\lambda=0.18$ ) és CDR hálózatban, összehasonlítva az adatban mért számokkal.
- d) Az agy mag-periféria struktúrájának illusztrálása. Figyelembe véve, hogy az agyban levő funkcionális hierarchia alapján a kötéseket feed-forward és feed-back csoportokba kategorizálják, a háló egy csokornyakkendő struktúrával is felrajzolható [5].

A hálózatnak nagyon sok tulajdonságát jóslja meg az EDR modell [4]. A 4a. ábrán látható a dupla és szimpla kötések függése a  $\lambda$  paramétertől. Láthatjuk, hogy a görbék a  $\lambda=0.18$ -nál metszik a kísérleti adatokat jelentő vízszintes vonalakat, ez nagyon közel van a fittelt 0.188 kísérleti értékhez. Egy másik mérték amit nézni szoktunk, a háromszögmotívumok gyakorisága, ezek eloszlása a hálóban. A 4b. ábrán látható, hogy az EDR modell ( $\lambda=0.18$ ) sokkal jobban megközelíti a kísérleti adatokat mint a CDR modell ( $\lambda=0$ ).

A hálózatban a klikkek számát nézve is azt kapjuk, hogy csak a távolságszabály jelenléte képes megmagyarázni a nagy klikkek létezését (4c. ábra). Klikknek nevezünk egy olyan algráfot, amelyen belül minden kötés jelen van. Ezek a nagy klikkek nagyon fontosak az agy struktúrájában, egyfajta mag-periféria (core-periphery) struktúra észlelhető (4d. ábra), ahol a magban nagyon magas a sűrűség (>95%) a perifériában viszont alacsony (<50%).

Más bonyolultabb hálózati tulajdonságokat is vizsgáltunk, mint pl. a globális és lokális kommunikációs hatékonyság, gráfsajátértékek stb., részletek az idézett cikkekben [3-5].

## Következtetések

Azóta az egérben [6,7] és patkányban [8] is kimutattuk az exponenciális távolságszabály létezését, és vizsgáltuk az EDR modell jósló erejét. Természetesen a  $\lambda$  paraméterek különböznek a fajok között, mivel az agyak mérete is különböző, de a hálózatok struktúrája sok hasonlóságot mutat. Az EDR egy hasznos null-modell, amihez a kísérleti adatokat hasonlítva rá tudunk mutatni biológiailag specifikus tulajdonságokra, amelyeket már nem határoznak meg csak a fizikai és térbeli megszorítások. Ezeknek a specifikus tulajdonságoknak a fajok közti összehasonlítása egy ígéretes következő lépés ezen a kutatási területen belül.

## Bibliográfia

- [1] N.T. Markov, P. Misery, A. Falchier, C. Lamy, J. Vezoli, R. Quilodran, P. Giroud, M.A. Gariel, M. Ercsey-Ravasz, L.J. Pilaz, C. Huissoud, P. Barone, C. Dehay, Z. Toroczkai, D.C. Van Essen, H. Kennedy, K. Knoblauch. "Weight consistency specifies regularities of macaque cortical network" *Cerebral Cortex*, vol. 21(6), 1254-1272, 2011
- [2] N.T. Markov, M. Ercsey-Ravasz, M.A. Gariel, A.R. Ribeiro Gomes, C. Lamy, J. Vezoli, P. Misery, A. Falchier, R. Quilodran, J. Sallet, R. Gamanut, C. Huissoud, S. Clavagnier, P. Giroud, D.S. Marinier, P. Barone, C. Dehay, Z. Toroczkai, K. Knoblauch, D. C. Van Essen, H. Kennedy, "A weighted and directed interareal connectivity matrix for macaque cerebral cortex", *Cerebral Cortex*, vol. 24, pp. 17-36, 2014
- [3] N.T. Markov, M. Ercsey-Ravasz, C. Lamy, A.R. Gomes, L. Magrou, P. Misery, P. Giroud, P. Barone, C. Dehay, Z. Toroczkai, K. Knoblauch, D.C. Van Essen, H. Kennedy. "The role of long-range connections on the specificity of the macaque interareal cortical network" *PNAS* vol. 110, pp. 5187-5192, 2013
- [4] M. Ercsey-Ravasz, N.T. Markov, C. Lamy, D.C. Van Essen, K. Knoblauch, Z. Toroczkai, H. Kennedy, "A predictive network model of cerebral cortical connectivity based on a distance rule.", *Neuron* vol. 80, pp. 184-197, 2013
- [5] N.T. Markov, M. Ercsey-Ravasz, D.C. Van Essen, K. Knoblauch, Z. Toroczkai, H. Kennedy, "Cortical High-density Counter-stream Architectures", *Science* vol. 342, pp. 1238406:1-15, 2013
- [6] Sz. Horváth, Răzvan Gămănuț, Mária Ercsey-Ravasz, Loïc Magrou, Bianca Gămănuț, David C. Van Essen, Andreas Burkhalter, Kenneth Knoblauch, Zoltán Toroczkai, Henry Kennedy, "Spatial embedding and wiring cost constrain the functional layout of cortical networks in rodents and primates", *PLoS Biol.*, vol. 14, e1002512, 2016. († indicates equal contribution).
- [7] Răzvan Gămănuț, Henry Kennedy, Zoltán Toroczkai, Mária Ercsey-Ravasz, David C Van Essen, Kenneth Knoblauch, Andreas Burkhalter, The Mouse Cortical Connectome, Characterized by an Ultra-Dense Cortical Graph, Maintains Specificity by Distinct Connectivity Profiles, *Neuron* 97, 698-715. e10, 2018.
- [8] H. Noori, J. Schottlet, M. Ercsey-Ravasz, A. Cosa-Linan, M. Varga, Z. Toroczkai, R. Spanagel, *PLoS Biology*, 15 (7), e2002612 2017

**Ercsey-Ravasz Mária<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Babes-Bolyai Tudományegyetem, Fizika Kar, Magyar Fizika Intézet

<sup>2</sup>Transylvanian Institute of Neuroscience, Kolozsvár