

pyNeuroSim: Python-Based Neuron Simulator

pyNeuroSim: Python Tabanlı Nöron Simulatörü

Ülkü Şen¹, Yalçın İşler^{1,*}

¹Department of Biomedical Engineering, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey

ORCID: 0009-0008-5343-7990, 0000-0002-2150-4756

E-mails: ulku0sen@gmail.com, islerya@yahoo.com

*Corresponding author.

Abstract—The action potential of the neuron membrane corresponds to the biophysiological process of communication among neurons that make up the nervous system. It involves the transmission of information received from other neighboring cells and the external environment. Mathematical models have been developed to observe the formation and transmission of the action potential by tracking changes in the neuron membrane potential. One widely used mathematical model in neuroscience is the Hodgkin-Huxley Neuron Model. Programs have been created to simulate neural transmission using these mathematical models. The main purpose of this study is to develop a user-friendly computational program that provides an accessible and simple interface to understand the Hodgkin-Huxley neuron model computation with the forward Euler method. The program's structure allows users to modify the parameters that affect their membrane potential.

Keywords—Neuron Model, Action Potential, Simulator, Python

Özetçe—Sinir sistemini oluşturan nöronların; birbirleri ile iletişimi, diğer komşu hücreler ve dış çevreden aldıkları bilgilerin aktarılmasının biyofizyolojik sürecine nöron membranın aksiyon potansiyeli karşılık gelir. Nöron membran potansiyelindeki değişimi dolayısıyla aksiyon potansiyelinin oluşması ve iletimini gözlemlemeye olanak sağlayan matematiksel modeller geliştirilmiştir. Bu çalışmada, matematiksel modellerden birisi olan ve sinirbilim alanında oldukça yaygın olarak kullanılan Hodgkin-Huxley nöron modeli kullanılmıştır. Nöronal iletimini inceleyebilmek adına bu geliştirilen matematiksel modelleri kullanarak simüle eden programlar oluşturulmuştur. Bu çalışmanın temel amacı erişilebilir, basit arayüzlü ve kolay anlaşılabilir bir eğitim programı sunmaktır. Bu amaç doğrultusunda Hodgkin-Huxley nöron modelinin ileri Euler yöntemi ile hesaplaması Python ortamına aktarılmış ve gerçekleştirilen programda kullanıcının membran potansiyeli üzerinde etki eden parametreleri değiştirmeye imkân tanıyan yapılar oluşturulmuştur.

Anahtar Kelimeler—Nöron Modeli, Aksiyon Potansiyeli, Simulator, Python

I. GİRİŞ

Sinir sisteminin genel işlevi dış ve iç uyaranları algılayıp, iletmek, kaydetmek, değerlendirmenin yanı sıra vücudun aktivitelerini endokrin sistemi, düz ve çizgili kas liflerini uyarmak yoluyla düzenlemektir [1]. Sistemin kendi içinde ve diğer canlı dokularla iletişimi nöron membranındaki gerçekleşen sodyum, potasyum gibi iyonlara karşı gösterdiği geçirgenlik

değişimi sonucu membran gerilimi olan dinlenme potansiyelinden pozitif değerlere doğru yükselerek eşik değeri aşmakla beraber aksiyon potansiyeli olarak adlandırılan atım ile gerçekleştirmektedir [2], [3].

1952 yılında A. L. Hodgkin ve A. F. Huxley mürekkep balığının dev aksonunun membranı üzerinde deneyler gerçekleştirmişlerdir [4]. Hesaplamalı sinir bilim alanında yaygın olarak kullanılan matematiksel denklemlere yaptıkları bu deneyler sayesinde ulaşmışlardır. Biyolojik nöron hücresi üzerinde yaptıkları bu deneyler sonucu ulaştıkları nöron membranı potansiyelinin değişimine bağlı olarak oluşan, nöronlarda bilgiyi taşıyan aksiyon potansiyeli oluşumu ve yayılımının niceliksel verilerini elektriksel eşdeğer devre yardımıyla matematiksel bir model haline getirmişlerdir [5], [6].

Nöronal simülasyon için GENESIS [7], Nodus [8], Brian [9], Yalzer [10] ve CableTeo [11] gibi bir dizi program geliştirilmiştir. Nöral işleyişi araştırmak, tekrar eden testler yapabilmek ve spesifik durumları gözlemleyebilmek için nöron modelleri bilgisayar ortamına aktarmak aracılığıyla görsel olarak simüle eden ortamlar geliştirilmiştir. Bunlardan birisi olan NEURON simülasyon ortamı, biyofizyolojik ve anatomik kompleksliğin önemli olduğu nöron ve nöron ağlarının modellenmesinde kullanılmak için Dr. T. Carnevale ve M. Hines tarafından açık kaynak kodlu olarak geliştirilmiştir. Yıllar içinde simülatör daha kapsamlı özelliklere sahip hücre altı parametrelerden geniş sinir ağlarına kadar ulaşan bir yelpazeye sahip hale gelmiştir [12], [13].

Nöronal sistemleri simüle etmek anatomik, morfolojik ve elektrofizyolojik özelliklerini araştırmak için bir arayüz olarak kullanılabilen NEST 2001 yılında kurulan Neural Simulation Technology Initiative bünyesindeki araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Oldukça büyük nöral ağların ve az bölmeli nöronların simülasyonuna odaklanılmıştır. Memelilerin görsel korteksi gibi karmaşık ağlar üzerinde ve Parkinson hastalığı hakkında araştırma yapmaya olanak sağlayan bu model teorik ve deneysel verilere oldukça yakın sonuçlar vermektedir [14].

Bu çalışmada, özellikle eğitim için nöronal iletimi incelemeye, membranın sodyum ile potasyum iyon geçirgenliklerinden hücre içi ve hücre dışı konsantrasyonları değiştirmeye olanak veren hesaplama sonuçlarını grafikler ile gözlemlenebileceği bir program sunulmuştur. Çalışma basit ve anlaşılabilir bir arayüz sunmayı hedeflemiştir.

II. YÖNTEM

A. Hodgkin Huxley Nöron Modeli

Bu çalışmada hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları nedeniyle oluşan membranın iyon geçirgenliğinin değişiminden dolayı nöron membranının tipik bir kapasitans gibi görev yaptığı, membranda bulunan voltaj-kapılı iyon kanallarının ise birer değişken direnç, oluşan potansiyel farkının membrandaki iyon kanalları üzerinde akışa zorlayıcı etkisinden dolayı itici bir etki olarak sodyum için elektromotor kuvvet, kalsiyum için elektromotor kuvvet olarak temel alındığı Hodgkin-Huxley nöron modeli kullanılmıştır [15].

Biyolojik nöronun elektriksel modelinde yer alan değerler yerine konulduğunda oluşan denklemler uyarınca uygulanan Kirschoff akım yasası sonucunda elde edilen denkleme akımların eşdeğer karşılıkları yazıldığında denklem (1) elde edilmiştir [5].

Denklem (1)'de yer alan C_m nöron membranının karşılık geldiği kapasitans değer olmak üzere, g_{Na} membranın maksimum sodyum iyonları geçirgenliğini, g_K membranın maksimum potasyum iyonları geçirgenliğini, g_L sızıntı akımı olarak da kabul edilen membranın maksimum klor iyonlarına karşı geçirgenliğine, V_m nöron membran potansiyelini, I_{inj} ise nörona uygulanan uyarım akımını temsil etmektedir. Aynı zamanda formülde yer alan “m” hızlı davranışlı voltaj-kapılı sodyum kanal aktivasyon fonksiyonuna, “h” yavaş davranışlı voltaj-kapılı sodyum kanal inaktivasyon fonksiyonuna ve “n” ise voltaj-kapılı kalsiyum iyon kapılarının yavaş davranışlı aktivasyon fonksiyonuna karşılık gelmektedir [15].

$$I_{inj} = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_K n^4 (V_m - E_K) + g_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + g_L (V_m - E_L) \quad (1)$$

Denklem (2)'de “n” potasyum kapılarının açık olma olasılıklarını veren 0 ile 1 arasındaki değerin zamana bağlı olarak değişimi verilmektedir. Aynı şekilde denklem (3) ve denklem (4)'de sırasıyla “m” sodyum kapılarının aktivasyon ve “h” sodyum kapılarının inaktivasyon olasılıklarını veren 0 ile 1 arasındaki değerin zamana bağlı olarak değişimine 1. dereceden diferansiyel denklem olarak yer verilmektedir [15]:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (4)$$

Hodgkin-Huxley deneylerinin ışığında kapılama parametrelerini aşağıdaki eşitler [15] şekilde düzenlemişlerdir, bu programda hesaplamalar için, eşitlikler (5),(6),(7),(8), (9) ve (10) kullanılmıştır:

$$\alpha_n = \frac{0.01(10 - V)}{e^{\frac{10-V}{10}} - 1} \quad (5)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(25 - V)}{e^{\frac{25-V}{10}} - 1} \quad (6)$$

$$\alpha_h = 0.07e^{-\frac{V}{20}} \quad (7)$$

$$\beta_n = 0.125e^{-\frac{V}{80}} \quad (8)$$

$$\beta_m = 4e^{-\frac{V}{18}} \quad (9)$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{\frac{30-V}{10}} + 1} \quad (10)$$

B. Python Programı

Bu çalışmada diğer programlama dillerine göre daha az karmaşık olan Python programlama dili kullanılmıştır. Kodlar pyCharm programlama çalışma alanının 2022.1 versiyonu üzerinde Windows 10 işletim sistemi kullanılarak yazılmıştır. Python programlama dilinde yazılan kod dizisinde içinde hesaplamaları yapmak için numpy, arayüzü tasarlamak için tkinter, çıktıları görüntülemek ve grafikleri oluşturmak için ise matplotlib kütüphanelerinden faydalanılmıştır [16].

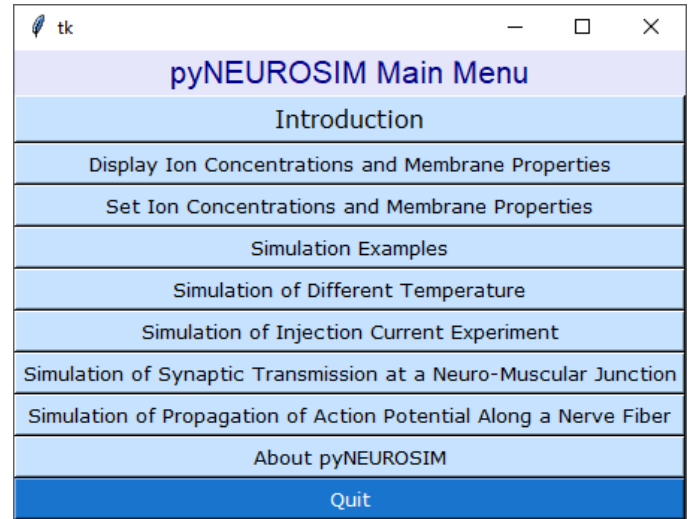


Figure 1: pyNEUROSIM Ana Menü görünümü

Kullanıcı ile hesaplamalar arasında köprü oluşturması adına programda yer alan genel bilgilendirmeyi içeren "Giriş" kısmı olmak üzere programın tüm fonksiyonları kategorik olarak butonlar içerisine yerleşecek şekilde simülasyonların isimlerinin görünür olduğu bir ana menü oluşturulmuştur. Şekil 1'de görülen bu ana menüde sırasıyla "Giriş", Hodgkin-Huxley nöron modelinde yer alan membran parametrelerinin gösterildiği "Membran Özelliklerini ve İyon Konsantrasyonlarını Görüntüleme", kayıtlı membran parametrelerinin değiştirilmesine olanak sağlayan kullanıcıdan girdi alınan "İyon Konsantrasyonlarını ve Membran Özelliklerini Ayarlama", baz alınan Hodgkin-Huxley nöron modeli temel örneklerinin gözlemlenebileceği "Simülasyon Örnekleri", örnek simülasyonlardaki

model ve değerlere ek olarak kullanıcıdan sağlanacak sıcaklık bilgisi ile yeniden şekillendirilmiş halinin gözlemlenebildiği “Farklı Sıcaklıkların Simülasyonu”, modele dışardan gelen uyartım akımının ve simülasyon parametrelerinin kullanıcıların ekleyebilmelerine imkan tanıyan “Enjekte Edilen Akım Deneyi Simülasyonu”, nöronun diğer hücrelere bilgi aktardığı uzantısı olan aksonda aksiyon potansiyeli yayılımı parametrelerinin grafiklerini gözlemeye yardımcı olan “Nöromüsküler Kavşakta Sinaptik İletim Simülasyonu”, yayılımının pozisyon, ile zaman ve gerilim boyutlarının gözlemlenmesine yani 3 boyutlu “Aksiyon Potansiyelinin Sinir Lifinde Yayılım Simülasyonu”, “pyNEUROSIM hakkında”, “Çıkış” butonları yer alacak şekilde oluşturulmuştur.

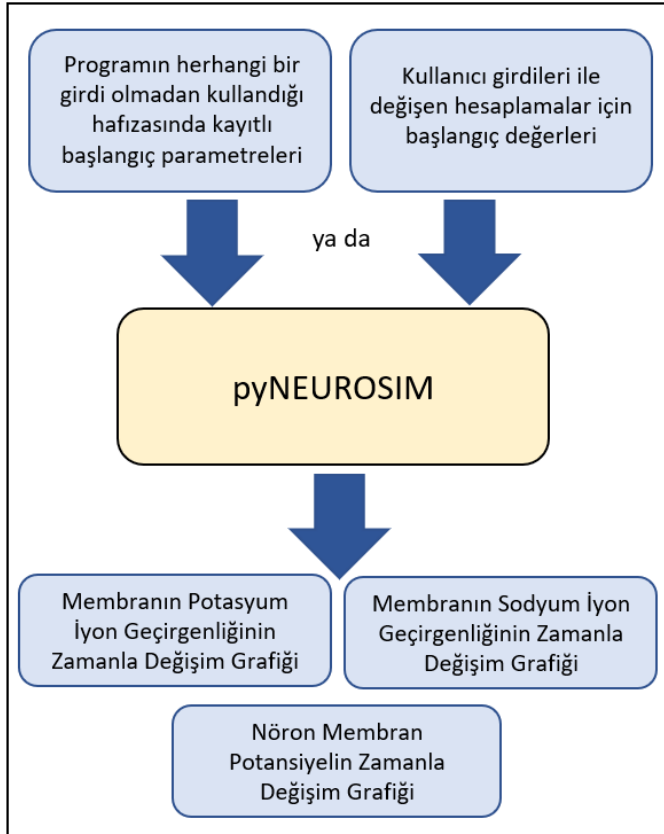


Figure 2: pyNEUROSIM algoritması (genel işleyiş şeması)

Programın genel işleyiş yapısı Şekil 2’de yer aldığı gibi nöronal hesaplamalar için seçilen butonun yönlendirmesi sonucunda iki başlangıç değerinden birisi kullanılabilir. Bunun için program “Set Ion Concentrations and Membrane Properties” seçeneğine tıklanmak üzere kullanıcıya Hodgking-Huxley nöron modeli örnek alınarak alınan sabit değerler değiştirebilme imkânı tanır. Bu seçeneğe tıklandığında Şekil 3’te görüldüğü gibi “Review Current Setting” ile şu an herhangi bir değişiklik olmazsa kullanılacak olan başlangıç değerleri gösterilir. “Change Ion Concentrations and Membrane Properties” ile kullanıcıdan alınacak girdiler için “set_default_parameters” adı ile oluşturulan class için-

den sabit olarak kaydedilen değerler çağrılarak kullanıcının ekrana girdiği değer olarak değişkenler değiştirebilecek şekilde yazılmıştır. “Okay” butonuna tıklandığında bir önceki ekran gelmektedir. Bu ekranda bir sonraki buton “Save Current Setting Into a File” ile oluşturulan parametre değerleri bir dosyaya kaydedilebilmektedir. Sonraki buton “Read Setting From a File” seçilerek dosyadan değer okuması gerçekleştirilmesine imkân sağlanmıştır. Son butonda yer alan “Return to Main Menü” ile ise ana menüye geri dönüş sağlanmaktadır. Bu buton dizini Şekil 3’te gösterilmiştir.

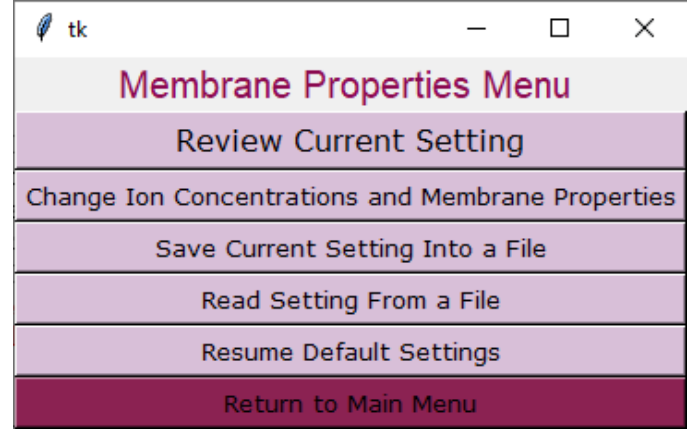


Figure 3: Membrane özellikleri menüsü

III. ÖRNEK UYGULAMA

Şekil 1’de de görülen “ana menü” den örnek simülasyonu çalıştırmak için “Simulation Example” butonuna tıklanmıştır. Açılan Şekil 4’te de görüldüğü gibi yeni menüden “Simulation of Injection Current Experiment” seçilerek açılan yeni devam menüsü niteliğinde olan sayfadan nöronal iletimdeki aksiyon potansiyelini simüle etmek için ilk buton olan Şekil 5’te yer verilen “Example 1: Generation of Action Potential(AP)” seçilmiştir.

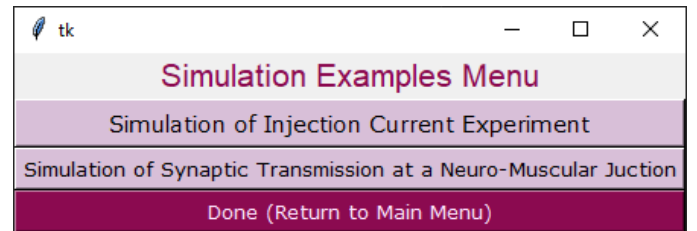


Figure 4: Örnek simülasyonlar menüsü

Üst kısmında örneğin içerdiği membran ve simülasyon parametre değerlerinin olduğu bir bilgilendirme yazısı ve altında enjekte edilen yani dış çevreden alınan uyartım akımının zamana bağlı değişiminin grafiği açılmıştır. Grafiğin altında yer alan diğer grafikleri oluşturacak “Next” butonuna tıklanmıştır. Butona tıklandığında 4 ayrı bölme içerisinde Şekil

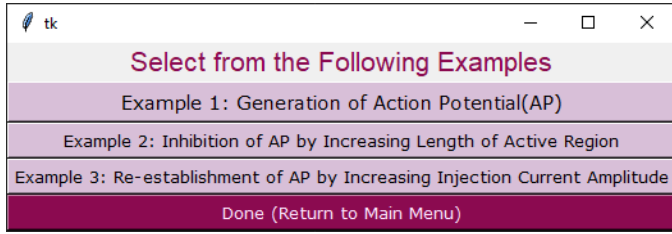


Figure 5: Takip eden örneklerden seçim ekranı

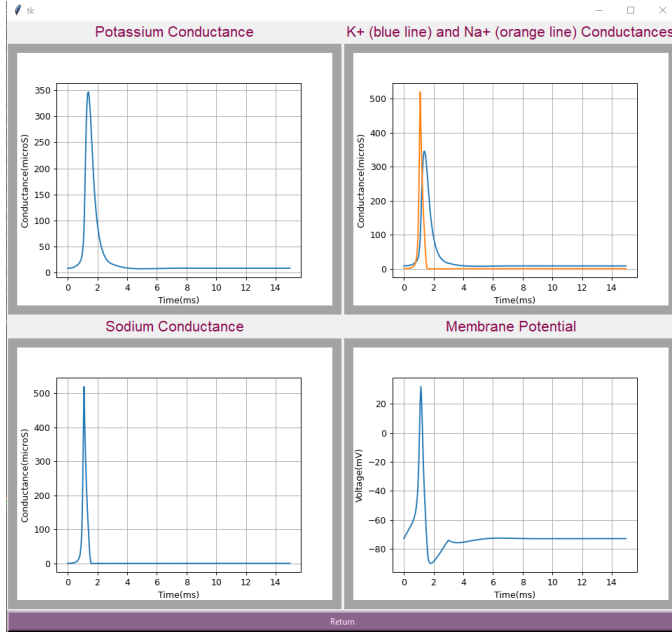


Figure 6: Örnek simülasyonun hesaplama grafikleri

6'de görüldüğü gibi soldan sağa sırasıyla 1. grafikte membranın potasyum iyonuna karşı göstermiş olduğu geçirgenlik değerinin zamana bağlı değişimi, 2.grafikte mavi çizgi ile membranın potasyum iyonlarına turuncu çizgi ile sodyum iyonlarına karşı zamana bağlı olarak gösterdiği geçirgenliğinin değişimlerinin birlikte yer aldığı grafik, 3.grafikte membranın sodyum iyonlarına karşı zamana bağlı membran geçirgenliğinin değişimi, son olarak 4.grafikte membranın zamana bağlı olarak değişen potansiyeli görüntülenmiştir.

IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada, nöronal iletimi incelemeye olanak verip aynı zamanda kullanıcıya nöron dinamiklerini değiştirip gözlemleme imkânı sunulmuştur. Program Hodgkin-Huxley nöron modelini baz alan dört lineer olmayan 1. Dereceden diferansiyel denklemlerin ileri Euler ile çözümlenmesi kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Kafa karışıklığına yer vermeyecek şekilde sade görünüm ve bilgi ile basit, anlaşılır olmayı hedefleyen program başarı ile çalıştırılmıştır.

REFERENCES

- [1] Sousa AMM, Meyer KA, Santpere G, Gulden FO, Sestan N. Evolution of the human nervous system function, structure, and development. *Cell* 2017; 170(2): 226–247.
- [2] Cohen LB. Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. *Physiological Reviews* 1973; 53(2): 373-418.
- [3] Cole KS. The advance of electrical models for cells and axons: "Arma virumque cano". *Biophysical Journal* 1962; 2(2): 101-119.
- [4] Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. *The Journal of Physiology* 1952; 116(4): 449-472.
- [5] Catterall WA, Raman IM, Robinson HPC, Sejnowski TJ, Paulsen O. The Hodgkin-Huxley heritage: From channels to circuits. *Journal of Neuroscience* 2012; 32(41): 14064-14073.
- [6] Nelson M, Rinzel J. The Hodgkin—Huxley Model. Book chapter in *The Book of GENESIS*. 1988, Springer, New York, NY.
- [7] Bower JM, Cornelis H, Beeman D. GENESIS: The GENERAL NEURAL Simulation System. Book chapter in *Encyclopedia of Computational Neuroscience*. 2013, Springer, New York, NY.
- [8] De Schutter E. Computer software for development and simulation of compartmental models of neurons. *Computers in Biology and Medicine* 1989; 19(2): 71-81.
- [9] Goodman D, Brette R. Brian: A simulator for spiking neural networks in Python. *Frontiers in Neuroinformatics* 2008; 2(1).
- [10] Ozer M, Isler Y, Ozer H. A computer software for simulating single-compartmental model of neurons. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2004; 75(1): 51–57.
- [11] Isler Y. A software for simulating steady-state properties of passive dendrites based on the cable theory. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2007; 88(3): 264–272.
- [12] McDougal RA, Hines ML, Lytton WW, Jedrzejewski-Szmek Z. Reaction-diffusion in the NEURON simulator. *Frontiers in Neuroinformatics* 2013; 7.
- [13] Migliore M, Cannia C, Lytton WW, Markram H, Hines ML. Parallel network simulations with NEURON. *Journal of Computational Neuroscience* 2006; 21(2): 119–129.
- [14] Plesser HE, Diesmann M, Gewaltig M-O, Morrison A. NEST: An Environment for Neural Systems Simulations. Book chapter in *Encyclopedia of Computational Neuroscience*. 2002; 1849–1852, Springer Link.
- [15] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology* 1952; 117(4): 500–544.
- [16] Podrzaj P. A brief demonstration of some Python GUI libraries. In *The 8th International Conference on Informatics and Applications (ICIA2019)*, Takamatsu: The Society of Digital Information and Wireless Communications (SDIWC), Aug. 2019.