

Flysim 使用者手冊

Version 0.8.10 draft

黃榆棊

1. 概觀
 - 1.1 生物模型與程式模型
 - 1.2 Flysim 命令範例
2. 網路定義檔
 - 2.1 短期神經可塑性
 - 2.2 長期神經可塑性
 - 2.3 網路定義檔指令
3. 實驗程序檔
 - 3.1 輸出控制
 - 3.2 巨集定義
 - 3.3 實驗程序檔指令
4. 實驗範例
 - F.F curve
 - F.I. curve

附錄:

- A. Neuron model
 - A.1 LIF
 - A.2 sim06
 - A.3 sim07

1. 概觀

電腦模擬在測試假設時是重要角色，其提供神經網路的各種動態也提供某些分析。在此我們發展出神經模網路擬器並命名為 **Flysim**。其提供多種神經元與突觸模型，不論從果蠅資料庫或理論網路而來，都可以很彈性的被任意更改神經元模型與相關的實驗程序設定。以此模擬器可以順利的觀察到在各種不同外加刺激與雜訊下神經元與神經網路豐富的動態變化。

1.1 生物模型與程式模型

生物的神經元與網路模型對應到的程式模型如下：

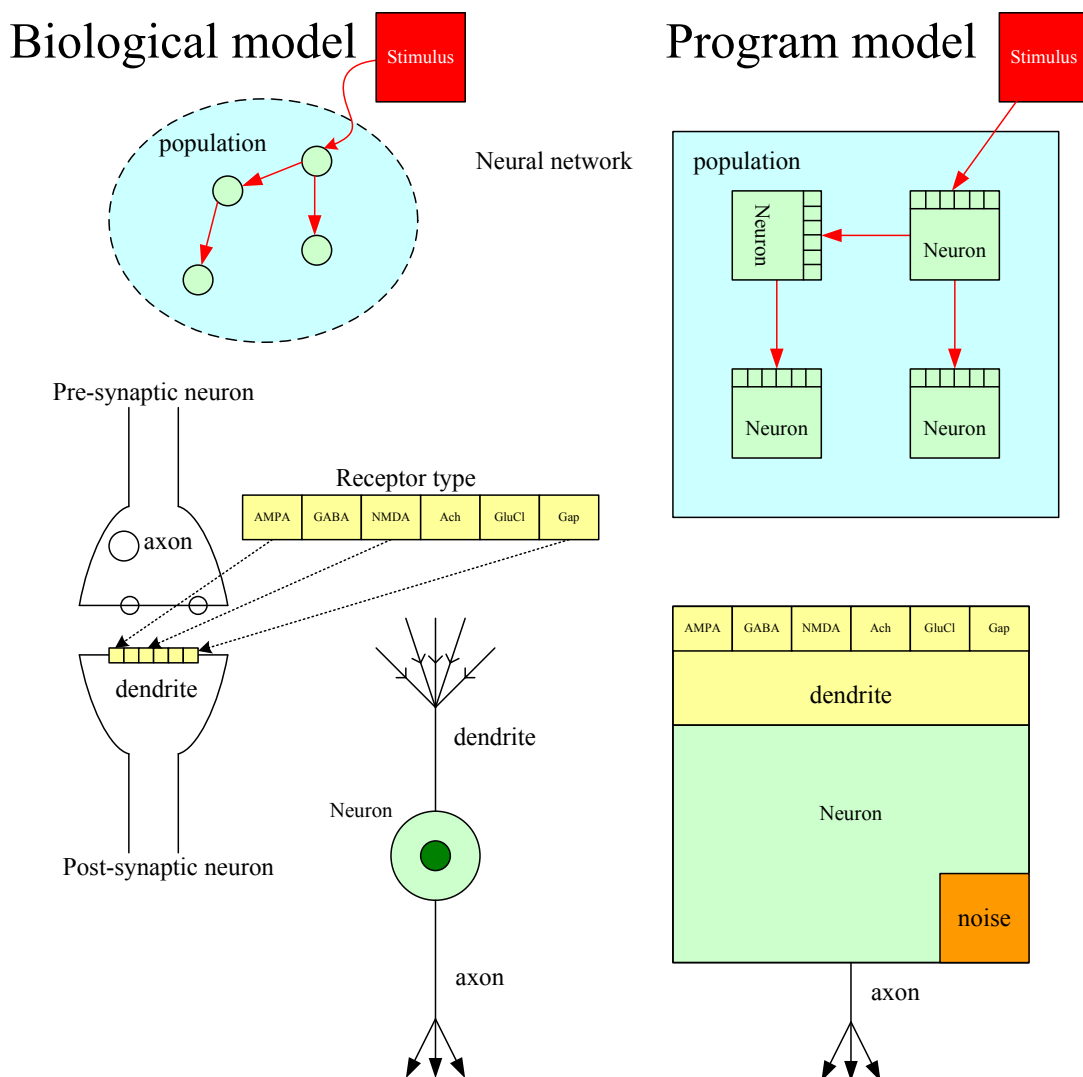


圖 1. 生物模型與程式模型對照

生物模型的各種特性都有相對應程式模型，例如在同一神經群中有類似的神經元，而神經元的描述可以分為膜電位模型與突觸模型。膜電位對應到程式的 **leaky**

integrate and fire 運算，而生物突觸對應到 AMPA、GABA、NMDA、Ach、CluCl、gap junction 六種受器運算，最後軸突對應到程式的脈衝運算。從圖 1 中可以直覺的從神經網路轉換到模擬器

1.2 Flysim 命令範例

表 1 是在 command widow 中打入 Flysim -h 就會出現，可以看到各種所需的指令。-pro 指定實驗程序檔、-conf 指定網路定義檔、-rp 設定重複實驗次數，-t 設定多線程數，-dt 時步的大小單位是 ms 預設值是 0.1，-nmodel 可指定神經元的模型有 LIF 與 GNL 可以用。在批次執行下可配合 -om 指定輸出神經元膜電位，-os 指定輸出脈衝檔、-or 指定脈衝頻率檔使用。-daemon 是設定進入常駐程式模式目前專門提供 hanitu 的底層資訊交換。Flysim 最簡單的使用方式為鍵入./flysim，這樣會直接讀入檔案 network.conf 與 network.pro 後進行模擬。

表 1 Flysim 命令範例

examples:	
-pro network.pro	# read protocol file: default=network.pro
-conf network.conf	# read configuration file: default=network.conf
-om my_membrane.dat	# for batch operation: output membrane potential file
-os my_spike.dat	# for batch operation: output spikes file
-or my_rate.dat	# for batch operation: output firing rate: default rate window=50ms, print out=100ms
-rp 1	# set repeat times: default=1
-t 4	# set multithreading: default=1
-s accurate	# for -nmodel GNL, numerical error level of solver: accurate(RK4), moderate(improved Euler), rough(default, Euler)
-daemon port	# Flysim as daemon(experiment): port number
-dt 0.1	# time step(default=0.1ms)
-udfsed 1	# user define random seed:0~2^32-1
-STP	# use short term plasticity synapse
-STD	# use short term depression synapse and this option is disabled when -STP used
-LTP	# use long term plasticity synapse(STDP)
-SodCH	# Sodium channel(experiment), only used in LIF
-nmodel LIF	# neuron model: # sim06: capable mode of sim06_10 leaky integrate and fire model # sim07: capable mode of sim07_21 leaky integrate and fire model # LIF(default): classical leaky integrate and fire model # HH: Hodgkin-Huxley model

2. 網路定義檔

在使用 Flysim 時需要神經網路定義檔與實驗程序檔，表一即為神經網路定義檔範例，其假設有兩個神經群各命名為 Exc1 與 Exc2，每群各有 20 個神經元，Exc1 神經群僅接受背景刺激，而 Exc2 神經群接受 Exc1 的刺激與背景刺激，如圖 2 所示。

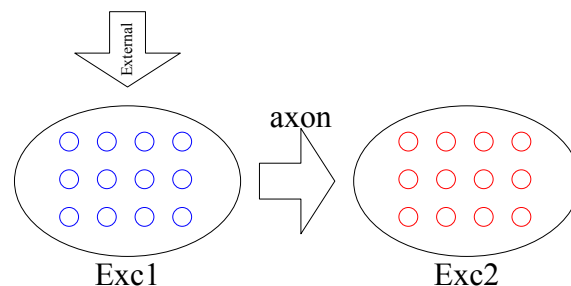


圖 2. 神經網路

這個假設網路對應到表2的描述，在NeuralPopulation:Exc1與EndNeuralPopulation之間為定義神經群Exc1，其中N=20表示Exc1神經群中有20個神經元，C=0.5表示每一個神經元的膜電容為0.5nF，Taum=20表示膜時間常數為20mS，RestPot=-70表示膜靜止電位-70mV，ResetPot=-55表示啟始電位-55mV，Threshold=-50閾電位-50mV。接下來是神經元的受器定義，Receptor:AMPA到EndReceptor之間表示受器的定義（在這裡是AMPA、共可用5種而Gap在此不能使用），Tau=2表示受器的時間常數為2mS，RevPot=0反向電位為0V，FreqExt=0表示本群神經元的背景刺激0Hz，MeanExtEff=2.1表示本群神經元的背景刺激其平均連接電導為2.1nS，MeanExtCon=1表示本群神經元的背景平均連接數。最後是軸突的設定，TargetPopulation: Exc2到EndTargetPopulation之間說明了本神經群連接到的突觸後神經群、TargetReceptor=AMPA為連接到突觸後神經群的AMPA受器(共6種可用)、MeanEff=4.2表示平均連接電導是4.2nS。神經群Exc1設定完後，接下來在描述神經群Exc2，這兩個神經群設定上僅有軸突設定不同，因為神經群Exc2僅接受Exc1的刺激且不傳脈衝送到其他神經群。

表 2. network.conf 範例

NeuralPopulation: Exc1 N=20 C=0.5 Tau=20 RestPot=-70 ResetPot=-55 Threshold=-50 Receptor: AMPA Tau=2 RevPot=0 FreqExt=0 MeanExtEff=2.1 MeanExtCon=1 EndReceptor Receptor: GABA Tau=5 RevPot=-90 FreqExt=0 MeanExtEff=0.0 MeanExtCon=800.0 EndReceptor Receptor: NMDA Tau=100 RevPot=0 FreqExt=0 MeanExtEff=0 MeanExtCon=0 EndReceptor	NeuralPopulation: Exc2 N=20 C=0.5 Tau=20 RestPot=-70 ResetPot=-55 Threshold=-50 Receptor: AMPA Tau=2 RevPot=0 FreqExt=0 MeanExtEff=2.1 MeanExtCon=1 EndReceptor Receptor: GABA Tau=5 RevPot=-90 FreqExt=0 MeanExtEff=0.0 MeanExtCon=800.0 EndReceptor Receptor: NMDA Tau=100 RevPot=0 FreqExt=0 MeanExtEff=0 MeanExtCon=0 EndReceptor
TargetPopulation: Exc2 TargetReceptor=AMPA MeanEff=4.2 EndTargetPopulation EndNeuralPopulation	EndNeuralPopulation

2.1 短期神經可塑性

Flysim 提供 STF/STD 的短期神經可塑性如圖 3，其影響的範圍一般是數個毫秒

至數百個毫秒。當使用-STP 指令時對於原本的公式(3)會改變成 $\frac{ds}{dt} = D * F * \sum_k \delta(t - t^k) - \frac{s}{\tau_s}$

，(4)會變成 $\frac{dx}{dt} = D * F * \sum_k \delta(t - t^k) - \frac{x}{\tau_x}$ ，而當使用-STD 時則

F 永遠為 1。

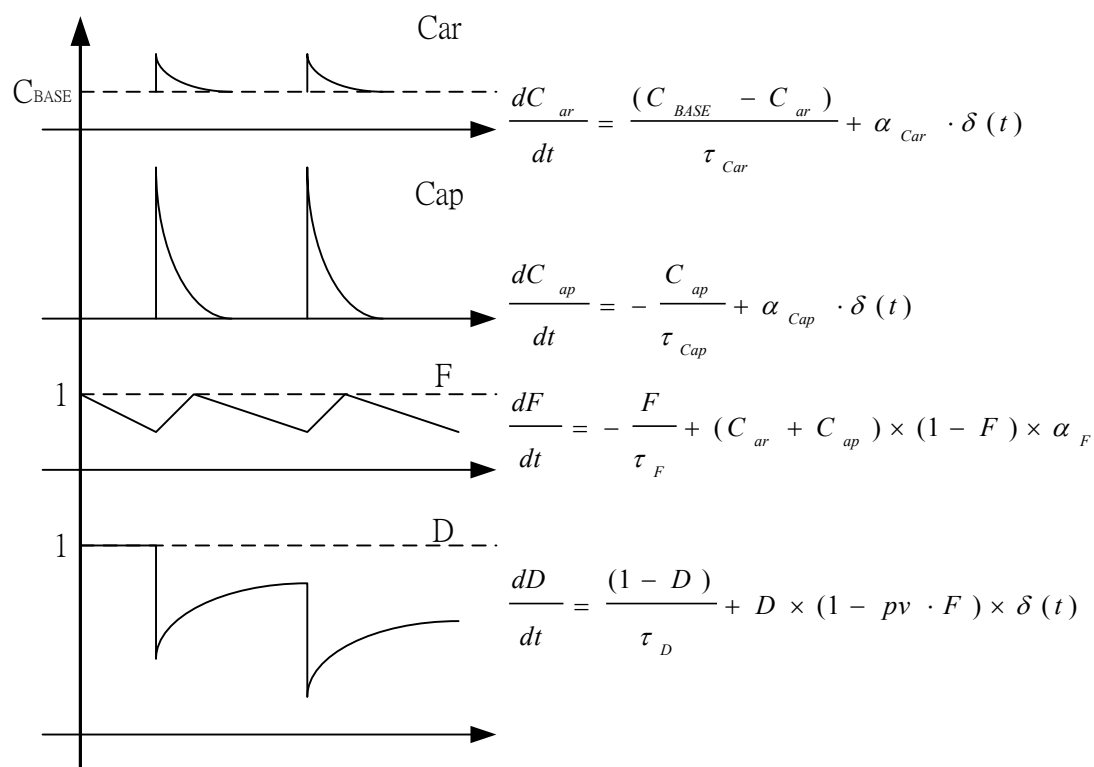


圖 3

2.2 長期神經可塑性

如圖 4 所示，Flysim 提供 STDP 的長期神經可塑性，這種可塑性僅對突觸的電導影響其範圍一般是數十秒至數十分鐘。在 LTP 的部分使用加法規則、在 LTD 的部分採用乘法規則。

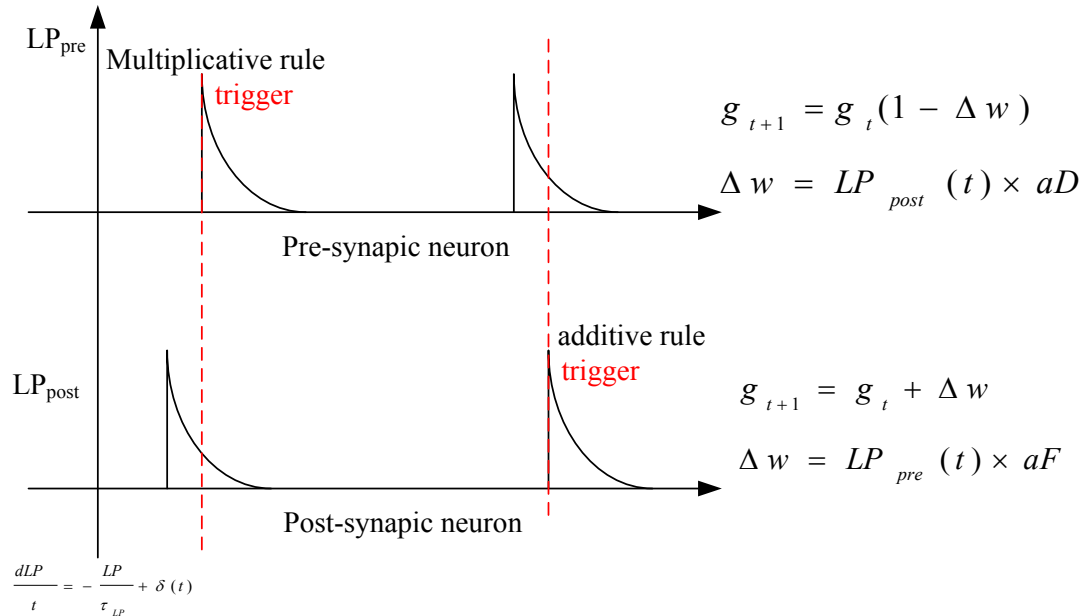


圖 4

以圖 5 為例，初始突觸的電導為 1.5nS 經過 10 次不同的配對刺激後可以得到長期可塑性的改變

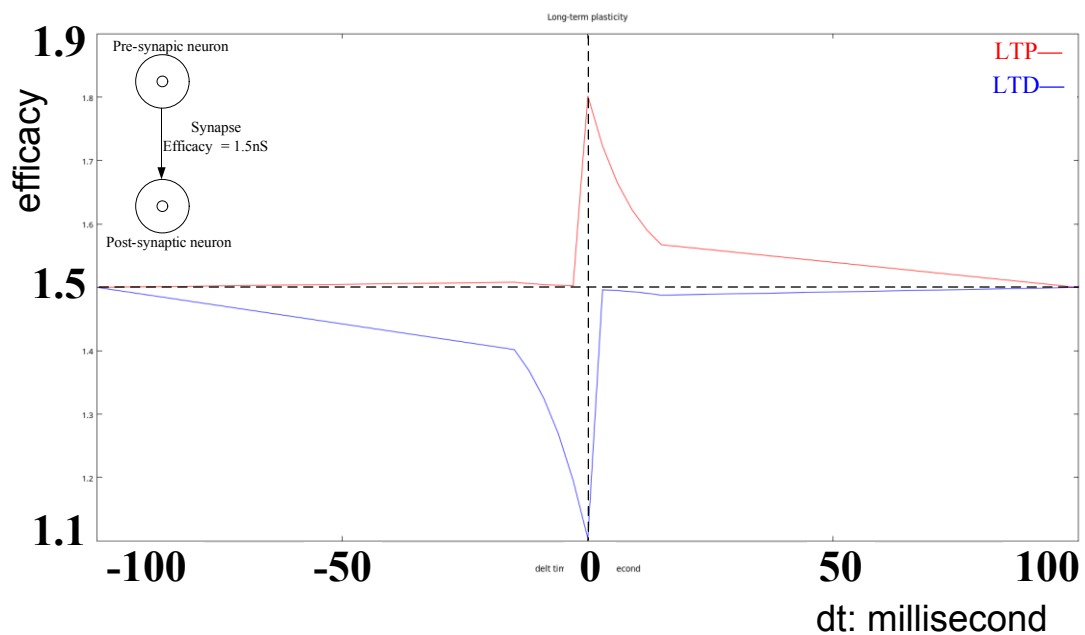


圖 5

2.3 網路定義檔指令

先前已經展示了簡單的範例而這裡我們將列出所有的指令。以下的各個參數表示這個神經群的每一個神經元的參數，若是在指令列中沒有寫明則 Flysim 使用預設值 `network.conf` 檔。

NeuralPopulation: Exc1

.....

EndNeuralPopulation //在關鍵字 NeuralPopulation 與 EndNeuralPopulation 間定義一個神經群名叫 Exc1。

N=100	//表示這個神經群共有 100 個神經元
C=0.5	//表示神經元的膜電容為 0.5nF
Taum=20	//表示神經元的膜時間常數為 20mS
Threshold=-50	//表示神經元的閾電位為-50mV
RestPot=-70	//表示神經元的靜止電位為-70mV
ResetPot=-55	//表示神經元的返回電位為-55mV
RefractoryPeriod=21	//表示神經元的返回週期 21 個時間單位(0.1ms)
SpikeDly=3	//表示神經元的動作延遲 3 個時間單位(0.1ms)
STP_pv=0.6	//表示神經元的 short term plasticity: pv
STP_tD=300	//表示神經元的 short term plasticity: tau of D factor
STP_aF=1.0	//表示神經元的 short term plasticity: alpha of F factor
STP_tF=7000	//表示神經元的 short term plasticity: tau of F factor
STP_aCap=2.0	//表示神經元的 short term plasticity: alpha of peak calcium level
STP_tCap=100	//表示神經元的 short term plasticity: tau of peak calcium level
STP_aCar=3.0	//表示神經元的 short term plasticity: alpha of resting calcium level
STP_tCar=70	//表示神經元的 short term plasticity: tau of resting calcium level
SelfConnection=true	//表示允許自我連接預設=false

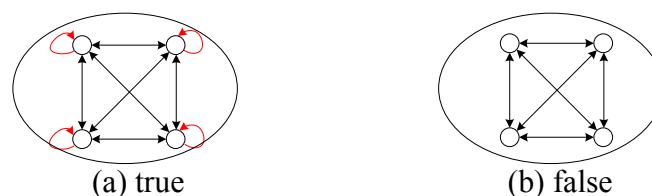


圖 6. SelfConnection=true 會讓神經群中的神經元有機會產生自連接，但是當 SelfConnection=false 就禁止自連接

Receptor:AMPA //表示神經元受器 AMPA 設定
 Tau=5 //表示神經元受器的時間常數=5ms
 RevPot=-70 //表示神經元受器的逆向電位=-70mV
 FreqExt=0.84375 //表示神經元受器的背景刺激頻率=0.84375
 MeanExtEff=2.1 //表示神經元受器的背景平均連結強度=2.1nS
 MeanExtCon=800 //表示神經元受器的背景平均連結數目=800
 EndReceptor //結束神經元受器設定

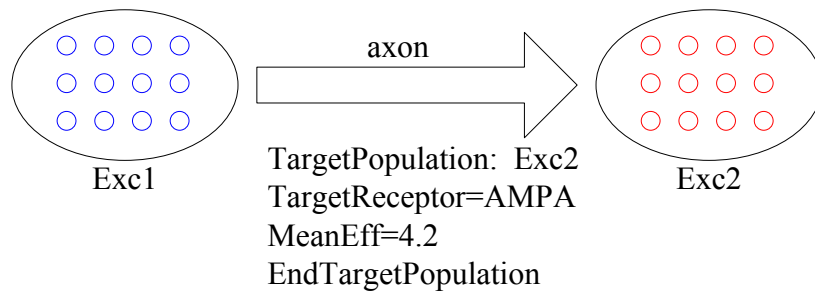


圖 7 軸突的設定

以下的各參數表示這個神經群的軸突參數。

TargetPopulation: Exc2 //表示本神經群連接到 Exc2 神經群
 TargetReceptor=AMPA //連接到 Exc2 神經群的 AMPA 受器
 MeanEff=4.2 //平均連結強度的 4.2nS
 Connectivity=0.5 //連接到 Exc2 神經群的連結率=0.5、這表示 Exc1 的每一個神經元會平均連到 Exc2 的 10 神經元($20 \times 0.5 = 10$)
 EndTargetPopulation //結束軸突連結設定

3. 實驗程序檔

每一個神經元有兩種背景刺激分別是受器刺激與電流刺激。在受器刺激下會以 poisson spike train 刺激神經元，先指定的 `Type=ChangeExtFreq` 後接下來指定受器形式例如 AMPA、GABA、NMDA、ACH 或是 GCL。而 `FreqExt` 指定刺激的頻率可以從 0~10,000 赫茲(當 $dt=0.1ms$)。

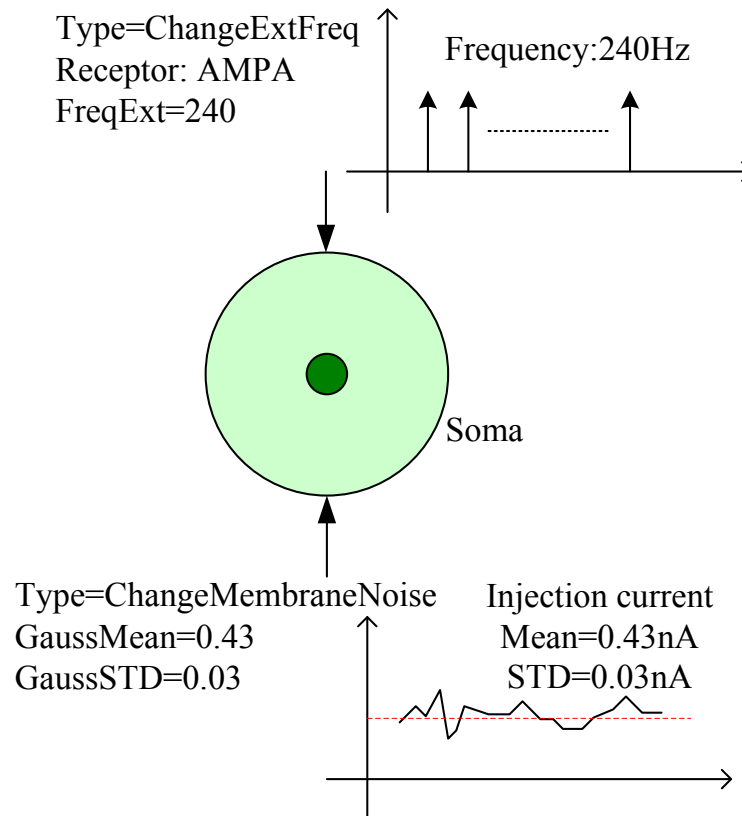


圖 8 神經元的背景刺激

注入電流刺激是直接對膜注入電流(常態分佈)以影響膜電位，在寫入 `Type=ChangeMembraneNoise` 後再指定注入電流的標準差(`GaussSTD`)與平均值(`GaussMean`)就可以直接對神經元注入電流。

接下來說明實驗程序檔，其以時間為標記指出每一個實驗事件。如表3所示，`EventTime 3000.0` 與 `EndEvent` 之間表示事件的發生在 `3000.0ms`，`Type=ChangeExtFreq`表示事件的形式為受器刺激，`Label=#1#`為保留設定目前不影響模擬，`Population:Exc1`表示此事件對Exc1神經群發生作用，`Receptor:AMPA`其作用在背景刺激的受器形式是AMPA，`FreqExt=240.0`其表示背景刺激的頻率是240Hz。再來是直接灌入常態分佈電流以背景刺激Exc1神經元，以 `Type=ChangeMembraneNoise`表示電流刺激，`GaussMean=0.43`表示常態分布的平均值0.43nA，`GaussSTD=0.03`表示常態分佈的標準差0.03nA。而最後在 `Type=EndTrial`下表示整個實驗終止。

3.1 輸出控制

如表3所示，在實驗最後的OutControl與EndOutControl關鍵字之間描述模擬結果的輸出檔目前可分三種形式 (MemPot、Spike、FiringRate)，FileName與EndOutputFile之間表示要定義一個輸出檔其檔名為MemPot.dat、Type=MemPot輸出資料是膜電位、population:AllPopulation表示輸出的神經群是所有的神經群 (AllPopulation是特殊的關鍵字，在本例中可以改寫成Exc1或Exc2但不允許寫”Exc1、Exc2”)。第二個檔案想要輸出脈衝檔，以Type=Spike就可以表示如此。最後是神經群的firing rate以Type=FiringRate表示，這裡必須對模擬器指定頃印的時間與計算平均值的時間寬度，FiringRateWinodw=50表示算術平均的視窗寬度為50ms、PrintStep=10表示每10ms頃印一次。

3.2 巨集定義

如表 3 所示，Flysim 提供巨集以便利使用者在希望同時對很多個 population 執行相同的實驗程序。其設定以 DefineMacro 開始到 EndDefineMacro 為止，其中可以夾帶許多由 GroupName 到 GroupMembers 再到 EndGroupMembers 來指定的巨集，以範例來說設定了兩個巨集 Sti1 與 Sti2，他們各自組合 Exc1 與 Exc2 兩個 population，雖然兩個巨集內容僅有順序上不一樣但是對於使用者來說常常可以提供便利性。

3.3 實驗程序檔指令

先前已經展示了簡單的範例而這裡我們將列出所有的指令。以下的各個參數表示這個神經群的每一個神經元的參數，若是在命令列中沒有寫明則Flysim使用預設值network.pro檔。

```
DefineMacro           //與EndDefineMacro形成巨集，中間可用來描述各巨集定義
.....
GroupName:Sti2        //本關鍵字與GroupMembers，EndGroupMembers三個共形成一個巨集
GroupMembers:Exc2,Exc1 //定義這個巨集有那些神經群成員
EndGroupMembers
.....
EndDefineMacro
EventTime 3000.0      //EventTime與EndEvent之間表示事件的發生在3000.0ms
Type=ChangeExtFreq    //表示發生受器刺激
Label=#1#             //1#為保留設定目
Population: Exc1       //表示本事件對Exc1神經群發生作用
Receptor: AMPA         //表示作用的受器是AMPA
FreqExt=240.0         //表示受器背景刺激的頻率是240Hz
EndEvent
```

```

EventTime 6500.0
Type=ChangeMembraneNoise //表示以常態分佈的電流刺激
Label=#1#
Population: Exc1
GaussMean=0.43 //表示電流平均值0.43nA
GaussSTD=0.03 //表示電流平均值的標準差0.03nA
EndEvent
EventTime 10100.00
Type=EndTrial //這個描述說明了這是一個終止時間為10100.00mS的終止事件
Label=End_of_the_trial
EndEvent
%-----
OutControl //OutControl與EndOutControl關鍵字之間描述模擬結果的輸出檔
FileName:MemPot.dat //在FileName與EndOutputFile之間定義一個名為MemPot.dat的輸出檔
Type=MemPot //表是輸出膜電位資料
population:AllPopulation //表示輸出的神經群是所有的神經群
EndOutputFile

FileName:Spikes.dat
Type=Spike //表是輸出脈衝檔案
population:Sti2 //表示輸出的資料是是巨集Sti2，也就是”Exc2、Exc1”順序
EndOutputFile

FileName:FRates.dat
Type=FiringRate //表是輸出脈衝頻率檔案
FiringRateWinodw=50 //表示算術平均的視窗寬度為50ms
PrintStep=10 //表示每10ms頃印一次
population:Exc2
EndOutputFile
EndOutControl

```

表 3.network.pro 範例

DefineMacro	EventTime 9000.0
GroupName:Sti1	Type=ChangeExtFreq
GroupMembers:Exc1,Exc2	Label=#1#
EndGroupMembers	Population: Sti2
	Receptor: AMPA
	FreqExt=700
	EndEvent
GroupName:Sti2	%-----
GroupMembers:Exc2,Exc1	EventTime 10100.00
EndGroupMembers	Type=EndTrial
EndDefineMacro	Label=End_of_the_trial
EventTime 3000.0	EndEvent
Type=ChangeExtFreq	
Label=#1#	%-----
Population: Exc1	OutControl
Receptor: AMPA	
FreqExt=240.0	FileName:MemPot.dat
EndEvent	Type=MemPot
	population:AllPopulation
	EndOutputFile
EventTime 6500.0	
Type=ChangeMembraneNoise	FileName:Spikes.dat
Label=#1#	Type=Spike
Population: Exc1	population:Sti2
GaussMean=0.43	EndOutputFile
GaussSTD=0.03	
EndEvent	FileName:FRates.dat
	Type=FiringRate
EventTime 7000.0	FiringRateWinodw=50
Type=ChangeExtFreq	PrintStep=10
Label=#1#	population:Exc2
Population: Sti1	EndOutputFile
Receptor: AMPA	
FreqExt=1000	
EndEvent	EndOutControl

4. 實驗範例

在第二節與第三節中我們已經說明了網路定義檔與實驗程序檔的撰寫方式，接下來使用這些檔案來展示神經元實驗的 FI curve 與 FF curve 範例。使用表 2 的網路定義檔與表 4(a)中 Type=ChangeExtFreq 的部份，我們更改 AMPA 受器的刺激從 0Hz 到 9000Hz 每 30Hz 一次，同時也記錄 Exc1 神經群的活動(activity)，這時就可以得到圖 9 的 FF curve。

表 4(a)FF curve 與(b)FI curve 實驗程序檔

<pre> EventTime 1.0 Type=ChangeExtFreq Label=#1# Population: Exc1 Receptor: AMPA FreqExt=9000 EndEvent %----- EventTime 4000.00 Type=EndTrial Label=End_of_the_trial EndEvent OutControl FileName:FRates.dat Type=FiringRate FiringRateWinodw=50 PrintStep=10 population:AllPopulation EndOutputFile EndOutControl </pre>	<pre> Type=ChangeMembraneNoise Label=#1# Population: Exc1 GaussMean=3.0 GaussSTD=0.0 EndEvent %----- EventTime 4000.00 Type=EndTrial Label=End_of_the_trial EndEvent OutControl FileName:FRates.dat Type=FiringRate FiringRateWinodw=50 PrintStep=10 population:AllPopulation EndOutputFile EndOutControl </pre>
--	---

(a)

(b)

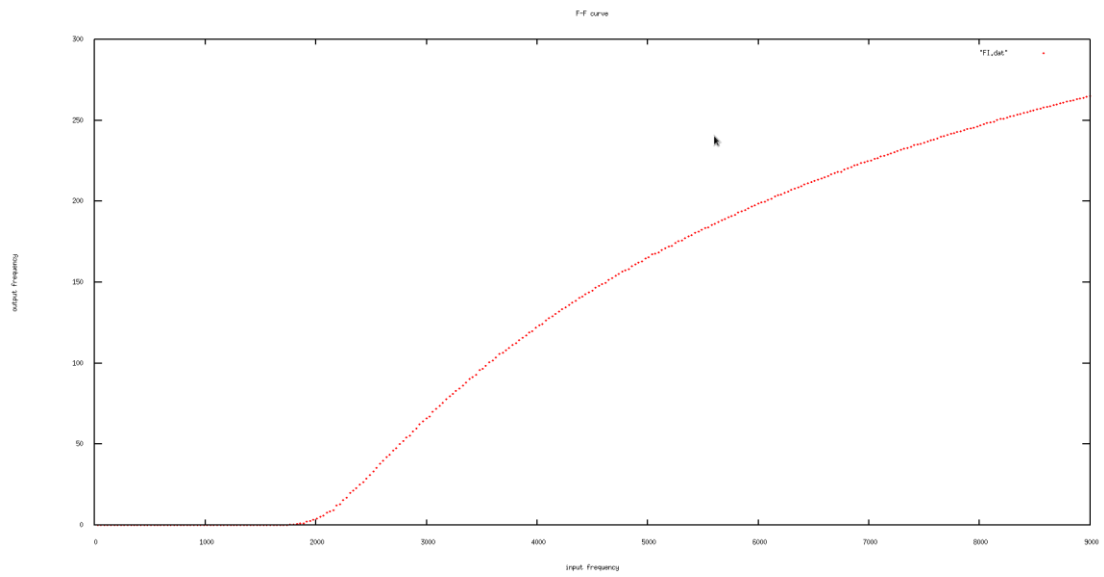


圖 9. FF curve

使用表 2 的網路定義檔與表 4(b)中 Type=ChangeMembraneNoise 的部份，這種背景刺激是以高斯型式分佈的電流注入，其中我們更改受器從 0nA 到 3nA 每 0.01nA 一次、標準差為 0nA，這樣模擬直流電流注入是方便我們量測 FI curve。此外也同時記錄 Exc1 神經群的活動(activity)，這時就可以得到圖 10 的 FI curve。

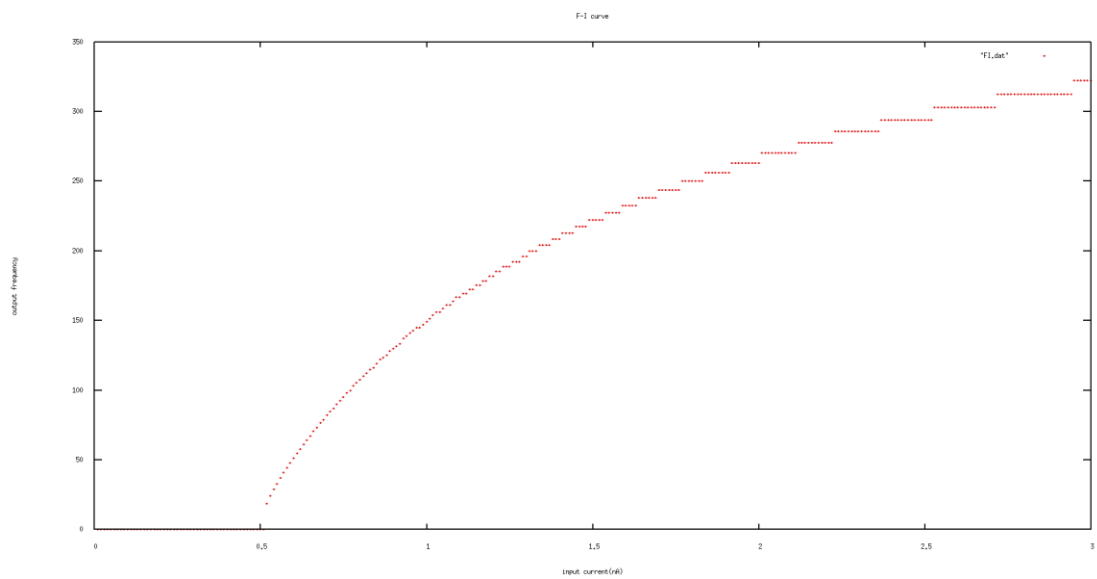


圖 10. FI curve

附錄

A. Neuron model

A.1 LIF

在觸發電位下的動態我們實作了常用的 leaky integrated and fire 法則。其中公式(1)為膜電位函數其中包含了一個漏電(leaky term)項與突觸電流項，這個突觸電流項包含了背景刺激與神經元間刺激。公式(3)用在 AMPA/GABA 受器(單指數遞減)或是其他快速反應的受器，這些受器的動態的差別僅在於時間常數(time constant)與反轉電位(reversal potential)不一樣。NMDA 受器電流使用公式(4)(5)，其閘變數其相較於單指數遞減複雜許多且電流在整合到(2)時還要受到鎂離子的影響。公式(2)的突觸電流在經過公式(3)(4)(5)的閘變數(gating variable)運算後可以整合成突觸電流。此外 flysim 提供可用於肌肉細胞神經與低等生物模擬的間隙連結(gap junction)，這類的連結僅以簡單的電導模型就可以達成，其在公式(2)中的最後項次。

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L (V - V_L) + I_{syn} \dots (1)$$

$$I_{syn} = \sum g_{AMPA} s_{AMPA} (V - V_E) + \sum g_{GABA} s_{GABA} (V - V_E) + \sum \frac{g_{NMDA} s_{NMDA} (V - V_E)}{1 + [Mg^{2+}] \frac{e^{-0.062 V}}{3.57}} + \sum g_{GAP} (V - V_{post}) \dots (2)$$

$$\frac{ds}{dt} = \sum_k \delta(t - t^k) - \frac{s}{\tau} \dots (3)$$

$$\frac{dx}{dt} = \sum_k \delta(t - t^k) - \frac{x}{\tau_x} \dots (4)$$

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s (1 - s)x - \frac{s}{\tau_s} \dots (5)$$

有了以上的公式後採用積分因子近似(first order exponential integrator approximation)推出下面的數值分析公式，其用於每次迭代。(1)的數值計算可以推出：

$$V = V * df_V + \frac{ef_V}{C_m} (g_L * V_L + I_{syn}), \tau_V = \frac{g_L}{C_m}, df_V = \exp\left(-\frac{dt}{\tau_V}\right), ef_V = \tau_V \left(1 - \exp\left(-\frac{dt}{\tau_V}\right)\right) \dots (6)$$

(3)的數值計算可得：

$$s = s * df_s + \delta(t - t^k), df_s = \exp\left(-\frac{dt}{\tau_s}\right) \dots (7)$$

(4)(5)的數值計算可得：

$$x = x * df_x + \delta(t - t^k), \quad df_x = \exp\left(-\frac{dt}{\tau_x}\right) \dots (8)$$

$$s = s * df_s + ef_s * \alpha_s * x * (1 - s), \quad df_s = \exp\left(-\frac{dt}{\tau_s}\right), ef_s = \tau_s * \left(1 - \exp\left(-\frac{dt}{\tau_s}\right)\right) \dots (9)$$

A.2 sim06

本神經元模型使用與 LIF 相同公式(1)-(5)，但在數值計算採用尤拉方程式近似 (Euler method)。在-s rough 下(1)的一階數值近似可得：

$$V = V + dt \left(\frac{1}{C_m} (g_L * (V_L - V) + I_{syn}) \right) \dots (10)$$

(3)的數值計算：

$$s = s - \frac{dt * s}{\tau_s} + \delta(t - t^k) \dots (11)$$

(4)(5)的數值計算：

$$x = x - dt \frac{x}{\tau_x} + \delta(t - t^k) \dots (12)$$

$$s = s + dt \left(\alpha_s * x(1 - s) - \frac{s}{\tau_s} \right) \dots (13)$$

-s moderate 是(1)的二階近似、-s accurate 是 runge-kutta 4 階近似。

A.3 sim07

與 A.1 不一樣的地方在將(3)改成採用:

If(presynaptic neuron firing)

$$\frac{ds}{dt} = \delta(t - t^k)$$

else

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{s}{\tau}$$

將(4)改成採用:

If(presynaptic neuron firing)

$$\frac{dx}{dt} = \delta(t - t^k)$$

else

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{x}{\tau_x}$$

Reference:

Hempel CM, Hartman KH, Wang XJ, Turrigiano GG, Nelson SB, Multiple forms of short-term plasticity at excitatory synapses in rat medial prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 83:3031–3041.

Wang, X.-J. Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory. *J. Neurosci.* 19: 9587–9603.