

# Hippokampális neuronok részletes modelljeinek szisztematikus validálása elektrofiziológiai adatok alapján

*A Ph.D. Disszertáció Tézisei*



**Sáray Sára**

Konzulensek: Dr. Káli Szabolcs, Dr. Freund Tamás

Pázmány Péter Katolikus Egyetem

Információs Technológiai és Bionikai Kar

Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola

Budapest, 2021

# 1. Bevezetés és célok

Napjainkban az anatómiaiailag és biofizikailag részletes modellek építése és azokon különböző szimulációk elvégzése egyre inkább az idegtudomány alapvető eszközévé válik [1]. Az ilyen modellek, amelyek jellemzően a kompartmentumos modellezési megközelítést és a feszültségfüggő ioncsatornák Hodgkin-Huxley-típusú leírását alkalmazzák, képesek meglehetősen pontos modelleket adni az egyes neuronokról [2]–[4] és (kiegészítve a szinaptikus kölcsönhatások megfelelő modelljeivel) akár nagy méretű, sok idegsejtből álló neurális hálózatokról is [5], [6]. Az idegsejtek ilyen részletes, több-kompartmentumos modelljeinek felépítéséhez azonban nagyszámú paraméterek beállítására van szükség (mint például a különböző ioncsatornák sűrűsége több idegsejt-kompartmentumban), amelyeket gyakran nem szorítanak meg közvetlenül a rendelkezésre álló kísérleti adatok. Ezeket a paramétereket manuálisan vagy automatizált paraméterkeresési módszerekkel [7], [8] hangolják, amíg a modell szimulált élettani viselkedése meg nem felel a kísérleti megfigyelések bizonyos előre meghatározott csoportjának.

Már egyre több sejttípus esetén állnak rendelkezésre olyan kísérleti adatok, melyek alapján meghatározható az adott idegsejt fiziológiás működése különböző körülmények között. Ezeknek a kísérleti megszorításoknak különböző (jellemzően kicsi) részhalmazai alapján számos sejttípushoz dolgoztak már ki nagy számban modelleket, melyek az adott idegsejt viselkedését vizsgálták különböző aspektusokból, majd ezeket valóság-hű hálózati modellekbe is beépítették. A hippocampális CA1 piramis sejtek leírására például jelenleg 136 különböző modell található a ModelDB adatbázisban [9]. Annak ellenére, hogy ezek a modellek nyilvánosan hozzáférhetőek, a viselkedésük ellenőrzése és tesztelése a hozzájuk mellékelt példákon túl, különösen az eredeti tanulmány kontextusán kívül, vagy összehasonlításuk más modellekkel technikailag még mindig kihívást jelent a modellező közösség számára. A részletes modellek teljesítményével kapcsolatos információk hiánya az egyik oka annak, hogy a modellek újra felhasználása a közösségben viszonylag korlátozott, ami csökkenti a modellezési tanulmányok hibáinak észlelésének az esélyét, és az erőfeszítések szükségtelen megismétléséhez vezethet. Ezenkívül még akkor is, ha a modelleket újra használják, gyakran azzal a céllal módosítják őket, hogy viselkedésük illeszkedjen a rendelkezésre álló kísérleti adatok egy másik részhalmazához, melynek következményeként elveszíthetik azon képességüket, hogy a korábban beállított viselkedést megfelelően reprodukálni tudják. Ezt a jelenséget (amelynek során új funkciók bevezetése elrontja a korábban helyes viselkedést) a szoftverfejlesztésben „regressziónak” nevezik, és általában elkerülhető olyan tesztek rendszeres alkalmazásával, amelyek átfogóan ellenőrzik a szoftver helyes viselkedését különböző körülmények között. Ilyen átfogó ellenőrzéseket nem végeznek rutinszerűen a neurális modellek kidolgozása során - és ez lehet az egyik oka annak, hogy az idegtudományban jellemzően nem

próbálkoznak olyan konszenzusos (közösségi) modellek kifejlesztésével, amelyek célja a kísérleti megfigyelések széles skálájának reprodukálása a különböző kutatócsoportok közös hozzájárulásával.

A modellezés kollaboratív megközelítése, és a különböző laboratóriumokban felépített modellek szisztematikus összehasonlítása megköveteli egy átfogó validációs teszt-sorozat kifejlesztését, egy olyan automatizált tesztkészletet, amely kvantitatívan hasonlítja össze a modellek viselkedésének különböző aspektusait a megfelelő kísérleti adatokkal. Az ilyen validációs teszt-sorozatok lehetővé teszik, hogy minden modellező csoport azonos és jól meghatározott kritériumok alapján értékelje a már meglévő és az újonnan kifejlesztett modelljeit, megkönnyítve ezzel a modellek összehasonlítását objektív képet adva arról, hogy mennyire haladnak jól a releváns kísérleti megfigyelések reprodukálásában. Az automatizált tesztek alkalmazása lehetővé teszi a kutatók számára, hogy viszonylag kevés erőfeszítéssel többet megtudjanak a más csoportok által publikált modellekről (a cikkekben szereplő eredményeken túl), ezzel megkönnyítve a modell optimális újra felhasználását és a kooperatív modellfejlesztést. A szisztematikus, automatizált teszteléssel elkerülhető a regresszió és segíthet azonosítani a modell viselkedésének problémás aspektusait. A folyamatos validálás általánosságban is felgyorsítja a modellfejlesztést azáltal, hogy lehetővé teszi a modellek könnyű kiértékelését a releváns kísérleti adatok alapján a modell paraméterek beállításának minden iterációja után. Végül a modell viselkedésének átfogó kiértékelése kritikus fontosságú azoknál a modelleknél, amelyeket ezután arra használnak, hogy kísérletileg nem tesztelt, új kontextusban is megjósolják a sejt típus viselkedését. Ennek egyik legjobb példája a hálózati modellekben található részletes egy-sejt modellek, ahol a sejt funkció különböző aspektusai, mint például a szinaptikus integráció, az intracelluláris jelterjedés, az akciós potenciál generálás és az adaptációs mechanizmusok mind hozzájárulnak a neuron aktív hálózatban betöltött bemenet-kimenet funkciójához. Az egy-sejt modell viselkedésének több különböző aspektusát összehasonlítva a kísérleti adatokkal növelhető annak esélye, hogy olyan modellt kapjunk, amely megfelelően viselkedik a hálózaton belül is. Már létezik olyan technikai keretrendszer, amely lehetővé teszi a modellek automatikus tesztelésére használható tesztcsomagok fejlesztését [10]. Ezt jelenleg több csoport is használja különféle tesztek készítésére a neuronok anatómiáját és működését leíró különböző komplexitású modellek validálásához [11]–[13]. Jelen tanulmányunkban az volt a célunk, hogy validációs teszt-sorozatot dolgozzunk ki az emlős agy egyik legtöbbet vizsgált sejt típusának, a patkány hippocampusz CA1 területén található piramissejtek fiziológiai viselkedéséhez.

A CA1 piramissejtek nemlineáris válaszok széles repertoárját mutatják minden kompartmentumban (beleértve a szómát, az axont és a dendritfa különböző funkcionálisan elkülönülő részeit), amelyek kísérletileg jól jellemezhetők. Részletes kvantitatív adatok állnak rendelkezésre a szomatikus áraminjekcióval kiváltott küszöbérték alatti és akciós potenciálokat

tüzelő feszültség válaszról [14], [15]; a szómából a dendritekbe visszaterjedő akciós potenciálok tulajdonságairól [16], ami a dendritikus ingerlékenység alapvető mérőszáma; valamint a szinaptikusan kiváltott jelek terjedéséről [17] és nemlineáris integrációjának jellemzőiről a dendritekben, beleértve a dendritikus akciós potenciálok generálásához szükséges feltételeket [18]–[20].

Az általunk fejlesztett tesztsorozat lehetővé teszi a patkány CA1 piramissejt anatómiailag és biofizikailag részletes modelljeinek szisztematikus és kvantitatív összehasonlítását a kísérleti adatokkal. Megközelítésünk hasznosságának bemutatására tesztjeinket alkalmazva összehasonlítottuk a ModelDB adatbázisban található különböző patkány hippokampális CA1 piramissejt modellek viselkedését a szakirodalomban rendelkezésre álló elektrofiziológiai adatokkal, és kiértékeljük, hogy ezek a modellek mennyire egyeznek meg a kísérleti megfigyelésekkel a különböző területeken. A tesztsorozatot alkalmaztuk a Human Brain Project (HBP) keretein belül, hogy segítsük a modellek fejlesztését, valamint integráltuk a teszteket a HBP-ben kifejlesztett Validációs Keretrendszerbe [21], azzal a céllal, hogy elősegítsük a reprodukálhatóbb és átláthatóbb modellfejlesztést az idegtudományi közösségben.

## 2. Módszerek

### 2.1. A HippoUnit implementációja

A HippoUnit (<https://github.com/KaliLab/hippounit>) egy a tudományos modellek tesztelésére szolgáló Python csomagra, a SciUnit [10] keretrendszerre épülő Python tesztsorozat. Implementációja során a NeuronUnit csomagot [11] használtuk példaként arra, hogyan kell a SciUnit keretrendszert neuronális modellek tesztelésére alkalmazni. A SciUnit tesztjei általában négy fő osztályt foglalnak magukba: a teszt osztályt, a modell osztályt, a képesség (capability) osztályt és a pontszám osztályt. A HippoUnit úgy épül fel, hogy megőrizze ezt a szerkezetet. A kulcs gondolat a struktúra mögött az, hogy a modell és a teszt implementációja elválasztható legyen egymástól úgy, hogy szabványosított interfészek (*képességek*) vannak meghatározva közöttük. Így a tesztek könnyen használhatóak különböző modellekkel anélkül, hogy át kellene írni őket, és a modellek is könnyen adaptálhatóak a keretrendszerhez.

A HippoUnit minden tesztje egy különálló Python osztály, amely a többi SciUnit-ra épülő teszthez hasonlóan szimulációkat futtat a modelleken, hogy a modell viselkedését feldolgozva előállítsa a modell *predikcióit* (*predictions*), amelyeket a kísérleti *megfigyelésekkel* (*observations*) össze lehet hasonlítani a végső pontszám eléréséhez, feltéve, hogy a modell

rendelkezik a szükséges *képességekkel* (*capabilities*) a megfelelő kísérleti protokoll szimulálására és a kísérleti adatokkal megegyező típusú mérhető kimenet előállítására.

A legtöbb létező SciUnit csomaghoz hasonlóan, a modellek implementációja nem része a HippoUnit csomagnak. Ehelyett a HippoUnit egy általános modell betöltő (`ModelLoader`) osztályt tartalmaz. Ez az osztály képes betölteni és kezelni a legtöbb a NEURON szimulátorban HOC nyelven definiált modellt (akár önálló HOC modellként, akár HOC templátként) [22]. Ebben került implementálásra az összes modellhez kapcsolódó metódus (a *képességek* - *capabilities*), amelyekre szükség van az ilyen típusú neurális modellek szimulálásához annak érdekében, hogy a modell *predikciók* (*predictions*) legenerálhatóak legyenek anélkül, hogy a felhasználónak további program kódokat kéne írnia.

A Human Brain Project keretein belül paraméter optimalizálással fejlesztett modellek zökkenőmentes validálásához a modelleket betöltő osztálynak (`ModelLoader`) egy gyerekosztálya is elérhető a HippoUnit-ban (`ModelLoader_BPO`). Ez az osztály örökli a `ModelLoader` osztály legtöbb függvényét (különösen a *képesség*-függvényeket), de további kiegészítő függvényeket is implementál, amelyek képesek automatikusan kezelni az ezekre az optimalizált modellekre jellemző mappa-szerkezetet. Ezeknek a függvényeknek az a szerepe, hogy minden információt összegyűjtsenek a modellek metaadataiból és konfigurációs fájljaiból, amelyek szükségesek a modellek betöltéséhez és a szimulációk futtatásához szükséges paraméterek beállításához (például a modellfájlok elérési útvonala, a modell templát neve vagy a szimulációs hőmérséklet). A más szoftverek és módszerek segítségével fejlesztett neurális modellek esetében a felhasználónak implementálnia kell azokat a *képességeket* (*capabilities*), amelyek révén a HippoUnit tesztszei végrehajtják a szimulációkat a modellen és rögzítik annak kimeneteit.

A *képességek* (*capabilities*) a tesztek és a modellek közti interfészek. A `ModelLoader` osztály örököl a *képességektől* és implementálnia kell a *képességek* metódusait. A teszt csak akkor futtatható egy modellen, ha a `ModelLoader` osztály implementálja a szükséges *képesség* metódusokat. A teszt és a modell közötti minden kommunikáció a *képességeken* keresztül történik.

A *pontszám* osztályok metódusai végzik el a *predikció* és a *megfigyelés* közötti kvantitatív összehasonlítást, és visszaadják a pontszám objektumot, amely tartalmazza a végső pontszámot és a kapcsolódó adatokat, például a mentett ábra és adat (JSON) fájlok elérési útvonalait, valamint a *predikció* és a *megfigyelés* adatokat. Az egyszerűség kedvéért a kísérleti adatok (*megfigyelés*) és a modellek viselkedése (*predikció*) közötti eltérésre a vizsgált tulajdonság vonatkozásában a *tulajdonság-pontszám* kifejezést használjuk. A legtöbb esetben, amikor a kísérleti tulajdonságok alapvető statisztikai adatai (átlag és szórás) rendelkezésre állnak (jellemzően több különböző, de azonos típusú sejtből mérve), a tulajdonság-

pontszámokat úgy számoljuk, hogy az adott tulajdonság modellből nyert értékének és a kísérleti átlagának az abszolút különbségét elosztjuk a kísérleti szórással (Z-pontszám) [23]. Egy modell által elért végső pontszámot az adott teszten a teszt által kiértékelt összes tulajdonság elért pontszámának az átlaga (illetve néhány esetben az összeg) adja.

## 2.2. Irodalmi modellek

A disszertációban a HippoUnit validációs tesztsorozat hasznosságát és hatékonyságát a ModelDB -n [9] elérhető számos különböző részletes patkány hippocampális CA1 piramissejt modell viselkedésének tesztelése és összehasonlítása során mutatom be. Ehhez a kezdeti összehasonlításhoz világszerte több modellező csoport által közzétett modelleket választottunk, amelyeket eredetileg különböző célokra fejlesztettek. A következő modelleket hasonlítottuk össze: a Golding et al., 2001 modellt [16] (ModelDB szám: 64167), a Katz et al., 2009 modellt [24] (ModelDB szám: 127351), a Migliore et al., 2011 modellt [25] (ModelDB szám: 138205), a Poirazi et al., 2003 modellt [26], [27] (ModelDB szám: 20212), a Bianchi et al., 2012 modellt [15] (ModelDB szám: 143719), és a Gómez González et al., 2011 [28] modellt (ModelDB szám: 144450).

A ModelDB-n közzétett szakirodalmi modellek jellemzően saját szimulációkat és diagrammokat implementálnak, hogy megkönnyítsék a felhasználók és az olvasók számára a hozzájuk tartozó cikkben bemutatott eredmények reprodukálását és megjelenítését. Ezért ahhoz, hogy tesztelhesük a fent leírt modelleket, létre kellett hoznunk a modellek önálló verzióit. Ezek az önálló verziók nem jelenítenek meg grafikus felhasználói felületet, és nem tartalmaznak beépített szimulációkat és futásidőben végrehajtott módosításokat, de viselkedésüknek meg kell egyeznie a modellek közzétett verziójával. Továbbá listákat adtunk a modellekhez, amelyek tartalmazzák a radiális oblique dendriteket valamint a fő apikális dendrithez tartozó dendritszakaszokat, mert a tesztek egy része megköveteli ezeket a listákat. Annak biztosítása érdekében, hogy az önálló verziók ugyanazokkal a tulajdonságokkal rendelkezzenek, mint az eredeti modellek, a beépített szimulációk futtatása után ellenőriztük a paramétereiket (arra az esetre, ha tartalmaznak futásidőben végrehajtott módosításokat), és megbizonyosodtunk arról, hogy ezek megfelelnek az önálló verzió paramétereinek. A validációs tesztek futtatásához használt módosított modellek elérhetők a következő GitHub tárolóban: [https://github.com/KaliLab/HippoUnit\\_demo](https://github.com/KaliLab/HippoUnit_demo).

## 2.3. A HippoUnit tesztek futtatása

A HippoUnit tesztek kényelmese futtathatóak úgynevezett interaktív számítási környezetben, mint például a Jupyter Notebook [29]. Ez lehetővé teszi, hogy egyetlen

dokumentumban kombináljuk a programkódot, amit futtatunk (a HippoUnit funkcióinak eléréséhez Python kódot használtunk), az így létrejövő eredményeket (pl. ábrák, táblázatok, szöveg) és kommenteket vagy magyarázó szövegeket. Az egyszerűség kedvéért ezzel a módszerrel demonstráljuk a HippoUnit használatát (Lásd [https://github.com/KaliLab/HippoUnit\\_demo](https://github.com/KaliLab/HippoUnit_demo)).

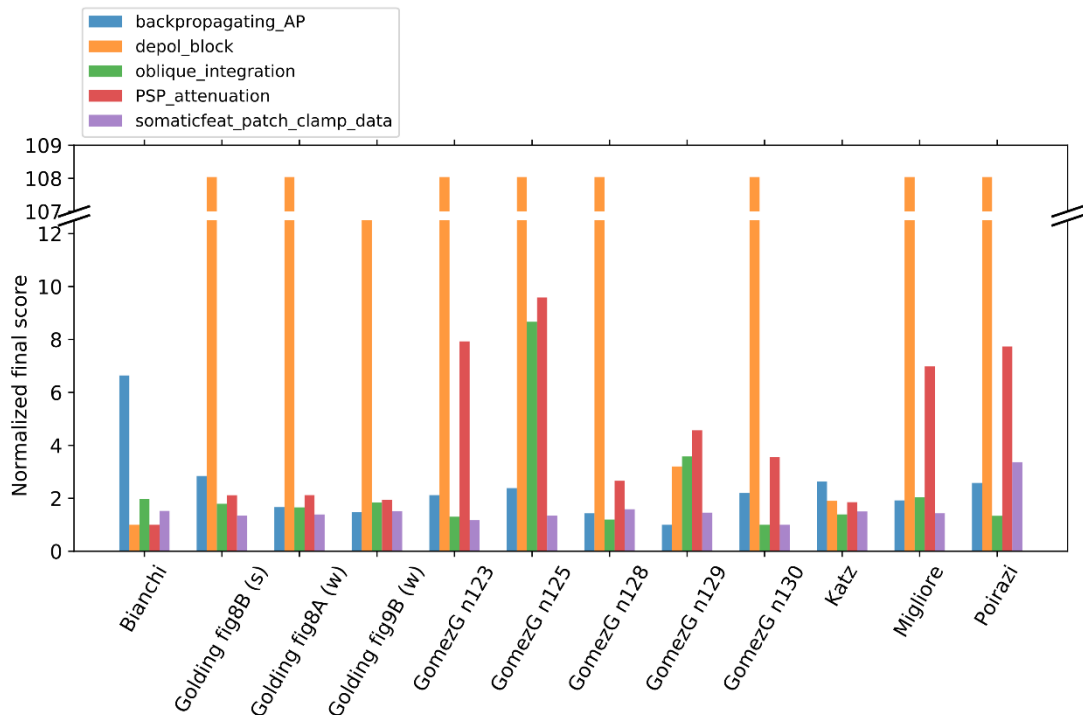
### 3. Új tudományos eredmények összefoglalása

**I. Tézis: Javasoltam, kidolgoztam és kifejlesztettem egy nyílt forráskódú Python validációs tesztsorozatot (HippoUnit), amely az első tesztsorozat, ami lehetővé teszi a hippokampális CA1 piramissejt anatómiailag és biofizikailag részletes modelljeinek több tulajdonságának automatikus és szisztematikus tesztelését a modellek és az elektrofiziológiai adatok kvantitatív összehasonlításával.**

A HippoUnit tesztszei automatikusan hajtanak végre elektrofiziológiai kísérleti protokolloknak megfelelő szimulációkat az egy-sejt modelleken, hogy kvantitatívan összehasonlítsák a modellek viselkedését a kísérleti adatokkal különböző tulajdonság-alapú hibafüggvények használatával. A jelenlegi validációs tesztek kiterjednek a szomatikus (küszöb alatti és akciós potenciált tüzelő) viselkedésre, valamint a jel dendritekben való terjedésére és integrációjára. Ezeket a teszteseteket azért választottuk, mert együttesen lefedik a sejt viselkedésének olyan különböző funkcionális vonatkozásait, amelyeket kísérleti és modellező munkákban is alaposan megvizsgáltak.

Kapcsolódó publikációk: [Th1], [Th3-Th7], [Th13-Th16]

**II. Tézis: Bemutattam a validációs tesztsorozatom alkalmazhatóságát azáltal, hogy tesztjeivel összehasonlítottam a ModelDB adatbázis különböző hippokampális CA1 piramissejt modelljeinek viselkedését az irodalomban rendelkezésre álló elektrofiziológiai adatokkal. Ennek során a modelleket is összehasonlítottam egymással, és általánosítási teljesítményüket olyan paradigmákban is teszteltem, amelyeket eredetileg nem volt céljuk reprodukálni. Megállapítottam és megmutattam, hogy a modellek mindegyike jól illeszkedik a kísérleti eredményekhez bizonyos területeken, másokon azonban nem. Így elmondható, hogy szükség van a szakirodalomban rendelkezésre álló idegsejt modellek automatizált és szisztematikus tesztelésére, azok gyengeségeinek és erősségeinek feltárásához és annak meghatározásához, hogy mennyire felelnek meg a felhasználó igényeinek.**



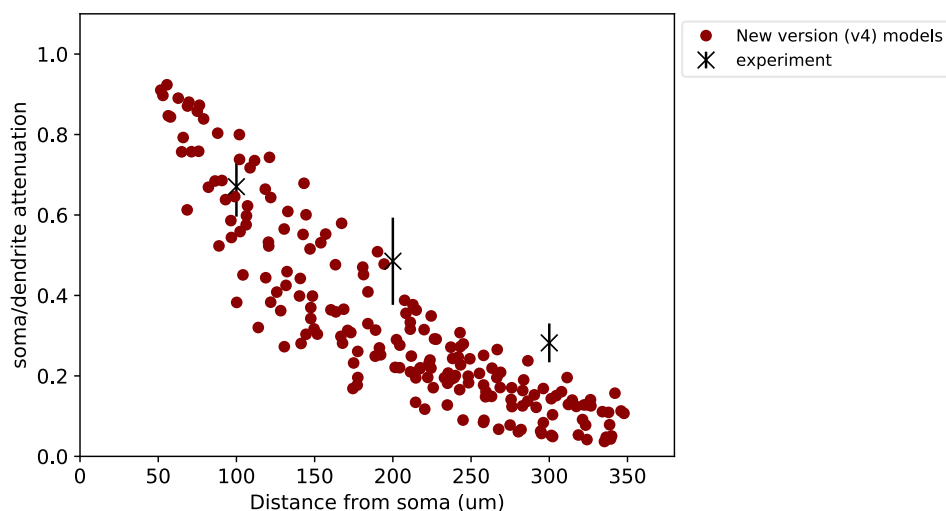
1. Ábra: A különböző irodalmi modellek által a HippoUnit különböző tesztjein elért normalizált végső pontszámok. Az egyes tesztek végső pontszámait úgy normalizáljuk, hogy elosztjuk az egyes modellek pontszámait az adott teszten elért legjobb pontszámmal. (Az alacsonyabb pontszámok a kísérleti adatokkal való jobb egyezést jelentik). [Th1]

Kapcsolódó publikációk: [Th1], [Th10-Th12]

**III. Tézis: Alkalmaztam a HippoUnit teszt sorozatot, hogy validáljam a Human Brain Project keretében a csak szomatikus tulajdonságokat figyelembe véve, paraméter optimalizálási módszerekkel fejlesztett hippocampális CA1 idegsejt modellek dendritikus tulajdonságait. Így megmutattam, hogy ezek a modellek alkalmasak a szinaptikus tulajdonságok tanulmányozására.**

A modellek fejlesztési folyamata során több verziójuknak validáltam a dendritikus tulajdonságait, különös tekintettel a szinaptikusan indukált serkentő poszt-szinaptikus potenciálok (EPSP-k) amplitúdójának csillapodására a dendriteken való terjedésük során, és megmutatta, hogy a modellek v4-es verziója alkalmas a hippocampális CA1 régió szinaptikus fiziológiájának *in silico* vizsgálatára, mivel a szinaptikus serkentő poszt-szinaptikus potenciálok (EPSP-k) csillapodása a modellekben összhangban van a kísérleti adatokkal [Th2].





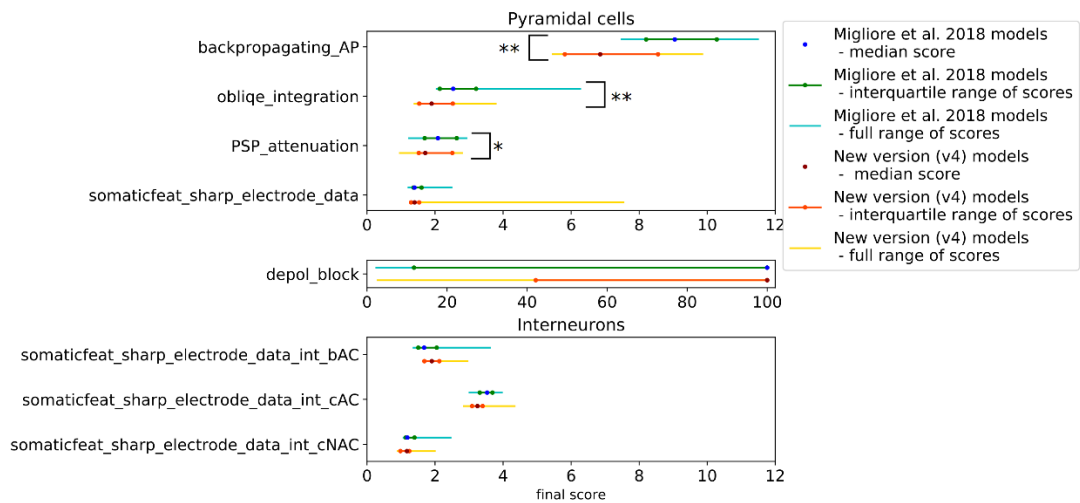
2. Ábra: A HippoUnit PSP csillapodási tesztjének eredményei a Human Brain Project keretében fejlesztett BluePyOpt [8] optimalizált modellek új (v4) verziójára alkalmazva. Soma/dendrit EPSP csillapodás a szinaptikus bemeneti távolság függvényében a különböző modellekben. Az ábrán látható, hogy a szinaptikus EPSP-k csillapodása összhangban van a kísérleti adatokkal [17].

Kapcsolódó publikációk: [Th2], [Th7]

**IV. Tézis: Alkalmaztam a tesztorozatot, hogy segítsem a modellek fejlesztését a Human Brain Project (HBP) keretein belül, szisztematikusan validálva és így figyelemmel kísérve azok teljesítményét a modellfejlesztés különböző szakaszaiban. A validációs eredmények alapján javaslatot tettem a modellek továbbfejlesztési irányára, valamint eltávolítottam azokat a modelleket, amelyek nem feleltek meg az igényeinknek.** Ezeket a modelleket használtuk fel a hippokampális CA1 régió hálózati modelljének felépítésére.

Alkalmaztam a HippoUnit tesztjeit a Migliore et al. (2018) [14] cikkben publikált modellekre és ezeknek egy későbbi (v4) verziójára (Ecker et al. (2020) [Th2]), amelynek célja a modellek dendritikus viselkedésének további javítása volt, hiszen ezek a tulajdonságok kritikus fontosságúak ahhoz, hogy megfelelően működjenek egy hálózatban. A modellek különböző verzióit ugyanazon morfológiai fájlok, valamint hasonló optimalizálási módszerek és protokollok felhasználásával hozták létre; az új verzió főként a dendritekben lévő nátriumcsatornák sűrűségének megengedett tartományában különbözött a régitől. A piramissejt modelleknél a paraméterek optimalizálásában új tulajdonságokat is figyelembe vettek, amelyek megszorítják a fő apikális dendritben visszaterjedő akciós potenciálok amplitúdóját, amelyek a korábbi validációs eredmények alapján túl magasnak bizonyultak a régi verzióban. Az új interneuron modelleknél exponenciálisan csökkenő nátrium csatorna sűrűséget vezettek be (az eddigi állandó helyett), és az A-típusú kálium csatornák aktivációját az eddiginél hiperpolarizáltabbá állították a dendriteken. Ezekkel, a korábbi validációs eredmények alapján

bevezetett módosításokkal a modellek új (v4) verziója szignifikánsan jobban mutatja a kísérleti adatoknak megfelelő dendritikus viselkedést.



4. Ábra: A HippoUnit tesztheinek alkalmazása a hippokampális neuronok részletes adat-vezérelt modelljeinek viselkedésének ellenőrzésére a modellfejlesztés különböző szakaszaiban. A patkány hippokampális CA1 régió négy különböző sejtípusának modelljét (piramis sejtek és folyamatos akkomodáló (int cAC), börsztölő akkomodáló (int bAC) és folyamatos nem akkomodáló (int cNAC) interneuronok) fejlesztették ki a Human Brain Project keretében, automatizált optimalizálással a BluePyOpt használatával. A HippoUnit tesztjeit használva a modellek régebbi (Migliore et al 2018) és új (v4) verziójának viselkedése kiértékelésre és összehasonlításra kerültek. Az ábrán az egyes sejtípusok modelljeinek különböző verziói által elért végső pontszámok mediánjának, interkvartilis tartományának és teljes tartományának az összehasonlítása látható. A csillagok a szignifikáns különbségeket jelzik (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ). [Th1]

Kapcsolódó publikációk: [Th1], [Th2], [Th7]

**V. Tézis: A HippoUnit volt az első teszt sorozat, amely integrálásra került a Human Brain Project keretében fejlesztett Validációs Keretrendszerbe, amely lehetővé teszi a validációs eredmények tartós rögzítését, vizsgálatát és reprodukálását, valamint a modellek időbeli fejlődésének nyomon követését és összehasonlítását más modellekkel. Emellett integráltam a HippoUnit validációs tesztjeit a Human Brain Project Brain Simulation Platform-jába (Agyszimulációs Platform), és kifejlesztettem olyan online interaktív számítási dokumentumokat, amelyek lehetővé teszik a tesztek különböző modelleken történő futtatását egy böngészőben a szükséges programcsomagok lokális telepítése nélkül. Azáltal, hogy ezeket az eszközöket széles körben elérhetővé tettem, elősegítettem a reprodukálhatóbb és átláthatóbb modell fejlesztést az idegtudományi közösségben.**

A HippoUnit minden tesztje regisztrálásra kerül a Validációs Keretrendszerben [21]. Az egyes tesztekhez tartozó kísérleti adatokat tartalmazó fájlok (a HippoUnit\_demo GitHub

tároló mellett) a svájci nemzeti szuperszámítógép központ (CSCS) tárhelyein kerültek eltárolásra, ahol nyilvánosan hozzáférhetőek. A megfelelő adatfájl tárhelyének elérési útvonala minden regisztrált teszthez hozzá van rendelve, így az adatok automatikusan betöltődnek, amikor a tesztet a Validációs Keretrendszeren keresztül futtatják egy modellen. A disszertációban tesztelt és összehasonlított összes modell (beleértve a szakirodalomból származó CA1 piramissejt modelleket, valamint a HBP BluePyOpt optimalizált CA1 piramissejtjeit és interneuronjait) regisztrálásra került, és a hozzájuk tartozó CSCS tárhely elérési útvonalával együtt, elérhető a Validációs Keretrendszer Modell Katalógusában. Ezenkívül a disszertációban bemutatott minden validációs eredmény regisztrálásra került a Validációs Keretrendszerben, a hozzájuk tartozó összes kimeneti fájljal együtt. Ezek a keretrendszer Modell Validációs alkalmazásán keresztül érhetőek el.

A Brain Simulation Platform-on elérhető “Élő cikk”-ben ([https://humanbrainproject.github.io/hbp-bsp-live-papers/2021/saray\\_et\\_al\\_2021/saray\\_et\\_al\\_2021.html](https://humanbrainproject.github.io/hbp-bsp-live-papers/2021/saray_et_al_2021/saray_et_al_2021.html)) részletesebben megtekinthetőek az itt bemutatott validációs eredmények. Ez az interaktív dokumentum linkeket tartalmaz a modellek validációjából származó összes kimeneti ábrához és adatfájlhoz. Továbbá, az “Élő cikk” részeként egy Jupyter Notebook (interaktív számítási környezet) is elérhető, amely végig vezeti a felhasználót a HippoUnit validációs tesztjeinek futtatásának lépésein a keretrendszerben már regisztrált modelleken, és lehetővé teszi az eredmények reprodukálását.

Kapcsolódó publikációk: [Th1], [Th9], [Th15], [Th16]

#### **4. Az eredmények alkalmazásai**

A HippoUnit tesztsorozat a lehetséges kiterjesztéseivel és más hasonló eszközökkel együtt lehetővé teszi a neuronális modellek gyors, szisztematikus kiértékelését és összehasonlítását több különböző területen. Azzal, hogy rendelkezésre bocsátjuk a hatékony modell validáláshoz szükséges szoftvereszközöket és példákat, reméljük, hogy ösztönözzük a modellező közösséget arra, hogy szisztematikusabb tesztelést alkalmazzon a modellfejlesztés során, azzal a céllal, hogy a modellépítés folyamata hatékonyabb, reprodukálhatóbb és átláthatóbb legyen.

Ahhoz, hogy az anatómiailag és biofizikailag részletes adat-vezérelt idegsejt modellek prediktívek legyenek, fontos, hogy képesek legyenek általánosítani az eredeti alkalmazási területükön túl is. Azonban a legtöbb részletes biofizikai modellt úgy építették fel, hogy az adott sejtípusnak csak néhány fontos vagy érdekes tulajdonságát tudja reprodukálni. Az ilyen modellek viselkedésének szisztematikus tesztelése és összehasonlítása még mindig ritka, ezért gyakran nem ismert, hogy ezek a modellek hogyan viselkednek, ha különböző körülmények

között használják őket, és milyen mértékben használhatók fel különböző tudományos kérdések megválaszolására. Ennek eredményeképpen a modellező közösség továbbra is számos új, de azonos sejtípusú modelleket épít a különböző célokra, ahelyett, hogy újra felhasználná és továbbfejlesztené a már meglévőket. Másrészt viszont azokban az esetekben, amikor az új modellek a korábban publikált modelleken alapulnak, a modellparamétereket gyakran úgy módosítják, hogy a modell viselkedése illeszkedjen egy új kísérleti adathalmazhoz. Ezek a paraméter áthangolások gyakran megváltoztatják a modell azon képességét, hogy reprodukálni tudja az eredeti modell által célzott kísérleti adatokat, ezt azonban az átfogó tesztelés hiányában gyakran észre sem veszik a modellezők. Ezenkívül, néhány neuronális modellel foglalkozó publikáció egyszerűen csak állítja, hogy a modellt elektrofiziológiai adatok alapján validálták, de ezeknek a validációknak a részleteit (például az alkalmazott módszereket, a figyelembe vett kísérleti adatokat vagy akár az eredményeket) általában nem osztják meg.

Ezért a HippoUnit egyik fontos alkalmazási lehetősége a meglévő modellek kiértékelése és összehasonlítása. Ezt megmutattuk úgy, hogy a HippoUnit segítségével teszteltük és összehasonlítottuk több, a ModelDB-n elérhető patkány CA1 piramissejt modell viselkedését több különböző területen, az irodalomban elérhető (vagy kollaboránsaink által megosztott) elektrofiziológiai adatokkal. Amellett, hogy biztosítják a modellek viselkedésének független és szabványos ellenőrzését, az eredmények azt is lehetővé teszik a kutatók számára, hogy megítéljék, hogy a meglévő modellek jól illeszkednek-e az őket érdeklő területek kísérleti adataihoz, és így eldönthetik, hogy alkalmasak-e arra, hogy újra felhasználják őket saját kutatásaik során.

Amellett, hogy lehetővé teszi a különböző modellek összehasonlítását, hogy mennyire illeszkednek egy adott adathalmazhoz, a HippoUnit tesztjeinek segítségével az is megvizsgálható, hogy egy adott modell több azonos típusú adathalmaz közül melyikkel egyezik jobban. Mivel a kísérleti eredményeket nagymértékben befolyásolhatják az adatrögzítés körülményei és a kísérleti protokoll, olyan tényezőktől is függenek, mint az állat fajtája, kora és neme, ezért fontos megvizsgálni, hogy ugyanaz a modell képes-e egyszerre reprodukálni a különböző kísérletek eredményeit, és ha nem, mennyire közelíti meg a különböző adathalmazokat.

A HippoUnit hasznos eszköz a modellek fejlesztése során is. Az adat-vezérelt modellezési folyamat során a kutatók tipikusan eldöntik, hogy a modell viselkedésének mely aspektusai relevánsak számukra, kiválasztják a kísérleti adatokat, amelyek megszorítják ezeket a viselkedési formákat, majd ezen adatok egy részét felhasználják a modell felépítéséhez, és az adatok többi részét a modell validálásához. A HippoUnit és a hasonló teszt sorozatok lehetővé teszik, hogy meghatározzuk a kvantitatív kritériumokat a modell érvényesnek nyilvánításához (ideális esetben a modellezés megkezdése előtt), és hogy ezeket a kritériumokat következetesen alkalmazzuk a modellfejlesztés során. Ezt a megközelítést demonstráltuk a HBP-n belül

optimalizált patkány CA1 piramissejt és interneuronok részletes egy-sejt modelljeinek példáján keresztül.

Ezenkívül több szerző is érvelt a „közösségi modellek” létrehozásának előnyei mellett [30], [31] a modellek iteratív finomítása révén, több kutatócsoport nyílt együttműködésében. Az ilyen konszenzusmodellek célja a kísérleti megfigyelések széles skálájának megragadása, és hogy a modellek (bizonyos korlátok között) képesek legyenek általánosítani új modellezési szituációkban is. Az ilyen típusú együttműködési modellfejlesztés előfeltétele, hogy a modellezők megállapodjanak, mely kísérleti eredményeket használják fel a modellek megszorítására és validálására. Az automatizált tesztsorozatok lehetővé teszik a modellek szisztematikus ellenőrzését az összes releváns kísérleti adat figyelembevételével, a modell fejlődésének nyomon követése és a „regresszió” (amelynek során a korábban helyes modell viselkedését a további hangolás elrontja) elkerülése érdekében.

Végül, a HippoUnit tesztszei integrálásra kerültek a HBP-ben nemrégiben kifejlesztett Validációs Keretrendszerbe, amely lehetővé teszi a neurális modellek és validációs tesztek összegyűjtését, és támogatja a regisztrált tesztek alkalmazását a regisztrált modelleken. A legfontosabb, hogy lehetővé teszi a validációs eredmények mentését Modell Katalógusban szereplő modellekhez, ezáltal nyilvánosan elérhetővé és követhetővé téve azokat a modellező közösség számára.

## **5. A szerző publikációi**

### **5.1. A tézisekhez kapcsolódó publikációk**

#### **5.1.1. Folyóirat cikkek:**

[Th1] Sára Sáray, Christian A. Rössert, Shailesh Appukuttan, Rosanna Migliore, Paola Vitale, Carmen A. Lupascu, Luca L. Bologna, Werner Van Geit, Armando Romani, Andrew P. Davison, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: HippoUnit: A software tool for the automated testing and systematic comparison of detailed models of hippocampal neurons based on electrophysiological data, PLOS Computational Biology; <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008114>

[Th2] András Ecker, Armando Romani, Sára Sáray, Szabolcs Káli, Michele Migliore, Joanne Falck Sigrun Lange, Audrey Mercer, Alex M. Thomson, Eilif Muller, Michael W. Reimann Srikanth Ramaswamy: Data-driven integration of hippocampal CA1 synaptic physiology in silico, Hippocampus <https://doi.org/10.1002/hipo.23220>

### 5.1.2. Poszterek nemzetközi konferenciákon

- [Th3] Sára Sáray, Péter Friedrich, Christian A. Rössert, Levente Kacz, Márk P. Török, Bence Bagi, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Developing software tools for parameter fitting and validation of neuronal models, NeuroInformatics 2016 Conference, September 3-4, 2016, Reading, UK doi:10.3389/conf.fninf.2016.20.00076
- [Th4] Sára Sáray, Péter Friedrich, Christian A. Rössert, Levente Kacz, Márk P. Török, Bence Bagi, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Developing software tools for parameter fitting and validation of neuronal models, First Joint Conference of From Medicine to Bionics - 3rd European PhD Conference, November 17-20, 2016, Budapest, Hungary
- [Th5] Sára Sáray, Péter Friedrich, Christian A. Rössert, Levente Kacz, Márk P. Török, Bence Bagi, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Developing software tools for parameter fitting and validation of neuronal models, 1st HBP Student Conference, February 8-10, 2017, Vienna, Austria ISBN: 978-2-88945-421-1
- [Th6] Sára Sáray, Shailesh Appukuttan, Bence Bagi, Pedro E. Garcia-Rodriguez, Péter Kovách, Carmen A. Lupascu, Máté Mohácsi, Christian A. Rössert, Luca Tar, Márk P. Török, Andrew Davison, Michele Migliore, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Automated parameter fitting and testing of detailed neuronal models, Bernstein Conference 2017, September, 12-15, 2017, Göttingen, Germany doi: 10.12751/nncn.bc2017.0134
- [Th7] S Sáray, R Migliore, CA Lupascu, LL Bologna, CA Rössert, A Romani, J-D Courcol, S Antonel, W Van Geit, A Thomson, A Mercer, S Lange, J Falck, S Appukuttan, PE Garcia-Rodriguez, A Davison, E Muller, F Schürmann, M Migliore, TF Freund, S Káli: Systematic construction and validation of detailed models of hippocampal neurons using reproducible, collaborative workflows, 11th FENS Forum of Neuroscience Conference, July 7-11, 2018, Berlin, Germany
- [Th8] Luca Tar, Sára Sáray, Tamás Freund, Szabolcs Káli: Developing a detailed model of CA1 pyramidal neurons using automated optimization and validation tools, 11th FENS Forum of Neuroscience Conference, July 7-11, 2018, Berlin, Germany
- [Th9] S. Appukuttan, P. E. Garcia-Rodriguez, L. Sharma, S. Sáray, S. Káli, A. P. Davison; Systematic statistical validation of data-driven models in neuroscience, Society for Neuroscience (SfN) Meeting, 2018. (abstract available: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4649/presentation/17769>)
- [Th10] Sára Sáray, Christian A. Rössert, Shailesh Appukuttan, Andrew P. Davison, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli; Systematic automated validation of detailed models of hippocampal neurons against electrophysiological data, 28th Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS\*2019), July 13-17, 2019, Barcelona, Spain (<https://doi.org/10.1186/s12868-019-0538-0>)
- [Th11] Sára Sáray, Christian A. Rössert, Shailesh Appukuttan, Andrew P. Davison, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Systematic testing and validation of models of hippocampal neurons against electrophysiological data, IBRO Workshop, 29-30 January, 2020, Szeged, Hungary (Abstract available: <https://www.mitt2020.hu/abstracts>)

[Th12] Sára Sára, Christian A. Rössert, Shailesh Appukuttan, Andrew P. Davison, Eilif Muller, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Systematic testing and validation of models of hippocampal neurons against electrophysiological data, 29th Annual Computational Neuroscience Meeting July, 2020. Online. <https://doi.org/10.1186/s12868-020-00593-1>

### **5.1.3. A PPKE ITK Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola éves kiadványában**

[Th13] Sára Sára, Developing software tools for parameter fitting and validation of detailed neuronal models. PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University 11: pp. 85-88. (2016)

[Th14] Sára Sára, Developing a general software framework for the automatized testing of neural models. PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University 12: pp. 89-92. (2017)

[Th15] Sára Sára, HippoUnit: a Python test suite for the automatized validation of models of hippocampal neurons. PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University 13: pp. 86-89. (2018)

### **5.1.4. Workshop prezentáció**

[Th16] Sára Sára, Overview of HippoUnit, EBRAINS Infrastructure Training on Model Validation, 4–7th May 2021, Virtual Event (Invited talk) (<https://www.humanbrainproject.eu/en/education/training-on-model-validation/>)

## **5.2. A szerző egyéb publikációi**

### **5.2.1. Konferencia cikk**

[Au1] Máté Mohácsi, Márk Patrik Török, Sára Sára and Szabolcs Káli: A unified framework for the application and evaluation of different methods for neural parameter optimization, IEEE 2020 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN) 2020, 19-24th July 2020, Online, DOI: 10.1109/IJCNN48605.2020.9206692

### **5.2.2. Poszterek**

[Au2] Sára Sára, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Investigation of dendritic integration in CA1 pyramidal neurons using detailed biophysical models, Bernstein Conference, September 15-17, 2015, Heidelberg, Germany doi: 10.12751/nncn.bc2015.0056

[Au3] Sára Sára, Christian A. Rössert, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Systematic comparison and automatic validation of models of dendritic integration and somatic spiking in CA1

pyramidal cells, IBRO (International Brain Research Organization) Conference, January 20-21, 2016, Budapest, Hungary

- [Au4] Sára Sáráy, Christian A. Rössert, Tamás F. Freund, Szabolcs Káli: Systematic comparison and automatic validation of models of dendritic integration and somatic spiking in CA1 pyramidal cells, DENDRITES 2016 Workshop, June 18-21, 2016, Heraklion, Crete
- [Au5] Luca Tar, Zsuzsanna Bengery, Sára Sáráy, Tamás Freund, Szabolcs Káli; The contribution of dendritic spines to synaptic integration and plasticity in hippocampal pyramidal neurons, 28th Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS\*2019), July 13-17, 2019, Barcelona, Spain <https://doi.org/10.1186/s12868-019-0538-0>
- [Au6] Máté Mohácsi, Márk Patrik Török, Sára Sáráy, Tamás Freund, Szabolcs Káli; A unified framework for the application and evaluation of different methods for neural parameter optimization, NeuroInformatics 2019 Conference, September 1-2, 2019, Warsaw, Poland (Abstract available: [https://www.neuroinformatics2019.org/wp-content/uploads/2019/09/NI2019\\_AbstractBook.pdf](https://www.neuroinformatics2019.org/wp-content/uploads/2019/09/NI2019_AbstractBook.pdf))

## Hivatkozások

- [1] G. T. Einevoll *et al.*, “The Scientific Case for Brain Simulations,” *Neuron*, vol. 102, no. 4, pp. 735–744, 2019, doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.027.
- [2] S. Káli and T. F. Freund, “Distinct properties of two major excitatory inputs to hippocampal pyramidal cells: A computational study,” *European Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 8, pp. 2027–2048, 2005, doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04406.x.
- [3] E. Hay, S. Hill, F. Schürmann, H. Markram, and I. Segev, “Models of neocortical layer 5b pyramidal cells capturing a wide range of dendritic and perisomatic active properties,” *PLoS Computational Biology*, vol. 7, no. 7, 2011, doi: 10.1371/journal.pcbi.1002107.
- [4] J. M. Bower, “The 40-year history of modeling active dendrites in cerebellar purkinje cells: Emergence of the first single cell ‘community model,’” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 9, no. 129, pp. 1–18, 2015, doi: 10.3389/fncom.2015.00129.
- [5] H. Markram *et al.*, “Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry,” *Cell*, vol. 163, no. 2, pp. 456–492, 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.09.029.
- [6] M. J. Bezaire, I. Raikov, K. Burk, D. Vyas, and I. Soltesz, “Interneuronal mechanisms of hippocampal theta oscillations in a full-scale model of the rodent CA1 circuit,” *eLife*, vol. 5, pp. 1–106, 2016, doi: 10.7554/eLife.18566.



- [7] P. Friedrich, M. Vella, A. I. Gulyás, T. F. Freund, and S. Káli, “A flexible, interactive software tool for fitting the parameters of neuronal models,” *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 8, no. 63, pp. 1–19, 2014, doi: 10.3389/fninf.2014.00063.
- [8] W. van Geit *et al.*, “BluePyOpt: Leveraging open source software and cloud infrastructure to optimise model parameters in neuroscience,” *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 10, no. 17, pp. 1–18, 2016, doi: 10.3389/fninf.2016.00017.
- [9] R. A. McDougal *et al.*, “Twenty years of ModelDB and beyond: building essential modeling tools for the future of neuroscience,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 42, no. 1, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1007/s10827-016-0623-7.
- [10] C. Omar, J. Aldrich, and R. C. Gerkin, “Collaborative infrastructure for test-driven scientific model validation,” *36th International Conference on Software Engineering, ICSE Companion 2014 - Proceedings*, pp. 524–527, 2014, doi: 10.1145/2591062.2591129.
- [11] R. Gerkin and C. Omar, “NeuroUnit: Validation Tests for Neuroscience Models,” 2013. doi: 10.3389/conf.fninf.2013.09.00013.
- [12] S. Appukuttan, P. E. Garcia, and A. P. Davison, “MorphoUnit.” Zenodo, 2020. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3862936>.
- [13] B. L. Sharma and A. P. Davison, “CerebUnit.” Zenodo, 2020. doi: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3885673>.
- [14] R. Migliore *et al.*, “The physiological variability of channel density in hippocampal CA1 pyramidal cells and interneurons explored using a unified data-driven modeling workflow,” *PLoS Computational Biology*, vol. 14, no. 9, pp. 1–25, 2018, doi: 10.1371/journal.pcbi.1006423.
- [15] D. Bianchi *et al.*, “On the mechanisms underlying the depolarization block in the spiking dynamics of CA1 pyramidal neurons,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 33, no. 2, pp. 207–225, 2012, doi: 10.1007/s10827-012-0383-y.
- [16] N. L. Golding, W. L. Kath, and N. Spruston, “Dichotomy of action-potential backpropagation in CA1 pyramidal neuron dendrites,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 86, no. 6, pp. 2998–3010, 2001, doi: 10.1152/jn.2001.86.6.2998.
- [17] J. C. Magee and E. P. Cook, “Somatic EPSP amplitude is independent of synapse location in hippocampal pyramidal neurons,” *Nature Neuroscience*, vol. 3, no. 9, pp. 895–903, 2000, doi: 10.1038/78800.
- [18] S. Gasparini and J. C. Magee, “State-dependent dendritic computation in hippocampal CA1 pyramidal neurons,” *Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 7, pp. 2088–2100, 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4428-05.2006.

- [19] H. Takahashi and J. C. Magee, “Pathway Interactions and Synaptic Plasticity in the Dendritic Tuft Regions of CA1 Pyramidal Neurons,” *Neuron*, vol. 62, no. 1, pp. 102–111, 2009, doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.007.
- [20] A. Losonczy and J. C. Magee, “Integrative Properties of Radial Oblique Dendrites in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons,” *Neuron*, vol. 50, no. 2, pp. 291–307, 2006, doi: 10.1016/j.neuron.2006.03.016.
- [21] H. Fragnaud, J. Gonin, J. Duperrier, E. Legouee, A. P. Davison, and S. Appukuttan, “hbp-validation-framework.” Zenodo, 2020. doi: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3888123>.
- [22] M. L. Hines and N. T. Carnevale, “The NEURON Simulation Environment,” *Neural Computation*, vol. 9, no. 6, pp. 1179–1209, 1997, doi: <https://doi.org/10.1162/neco.1997.9.6.1179>.
- [23] S. Druckmann, Y. Banitt, A. Gidon, F. Schrümman, H. Markram, and I. Segev, “A novel multiple objective optimization framework for constraining conductance-based neuron models by experimental data,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 1, no. 1, pp. 7–18, 2007, doi: 10.3389/neuro.01.1.1.001.2007.
- [24] Y. Katz, V. Menon, D. A. Nicholson, Y. Geinisman, W. L. Kath, and N. Spruston, “Synapse Distribution Suggests a Two-Stage Model of Dendritic Integration in CA1 Pyramidal Neurons,” *Neuron*, vol. 63, no. 2, pp. 171–177, 2009, doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.023.
- [25] M. Migliore, I. de Blasi, D. Tegolo, and R. Migliore, “A modeling study suggesting how a reduction in the context-dependent input on CA1 pyramidal neurons could generate schizophrenic behavior,” *Neural Networks*, vol. 24, no. 6, pp. 552–559, 2011, doi: 10.1016/j.neunet.2011.01.001.
- [26] P. Poirazi, T. Brannon, and B. W. Mel, “Pyramidal neuron as two-layer neural network,” *Neuron*, vol. 37, no. 6, pp. 989–999, 2003, doi: 10.1016/S0896-6273(03)00149-1.
- [27] P. Poirazi, T. Brannon, and B. W. Mel, “Arithmetic of subthreshold synaptic summation in a model CA1 pyramidal cell,” *Neuron*, vol. 37, no. 6, pp. 977–987, 2003, doi: 10.1016/S0896-6273(03)00148-X.
- [28] J. F. Gómez González, B. W. Mel, and P. Poirazi, “Distinguishing linear vs. non-linear integration in CA1 radial oblique dendrites: It’s about time,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 5, no. November, pp. 1–12, 2011, doi: 10.3389/fncom.2011.00044.
- [29] Jeffrey M. Perkel, “Why Jupyter is data scientists’ computational notebook of choice,” *Nature*, pp. 5–6, 2018, [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-07196-1>

- [30] E. Marder and A. L. Taylor, “Multiple models to capture the variability in biological neurons and networks,” *Nature Neuroscience*, vol. 14, no. 2, pp. 133–138, 2011, doi: 10.1038/nn.2735.
- [31] J. Golowasch, M. S. Goldman, L. F. Abbott, and E. Marder, “Failure of averaging in the construction of a conductance-based neuron model,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 87, no. 2, pp. 1129–1131, 2002, doi: 10.1152/jn.00412.2001.