РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ КОРПОРАЦИЯ ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ «РОСАТОМ»

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕЙРОИНФОРМАТИКИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЯДЕРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ «МИФИ»

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СИСТЕМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАН

НАУЧНАЯ СЕССИЯ НИЯУ МИФИ–2010

НЕЙРОИНФОРМАТИКА–2010

**XII ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ**

ЛЕКЦИИ
ПО НЕЙРОИНФОРМАТИКЕ

По материалам Школы-семинара
«Современные проблемы нейроинформатики»

Москва 2010

УДК 001(06)+004.032.26 (06) Нейронные сети
ББК 72я5+32.818я5
М82

НАУЧНАЯ СЕССИЯ НИЯУ МИФИ–2010. XII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕЙРОИНФОРМАТИКА–2010»: ЛЕКЦИИ ПО НЕЙРОИНФОРМАТИКЕ. – М.: НИЯУ МИФИ, 2010. – 328 с.

В книге публикуются тексты лекций, прочитанных на Школе-семинаре «Современные проблемы нейроинформатики», проходившей 26–29 января 2010 года в НИЯУ МИФИ в рамках XII Всероссийской конференции «Нейроинформатика–2010».

Материалы лекций связаны с рядом проблем, актуальных для современного этапа развития нейроинформатики, включая ее взаимодействие с другими научно-техническими областями.

Ответственный редактор
Ю. В. Тюменцев, кандидат технических наук

ISBN 978–5–7262–1225–8

Содержание

В. Л. ДУНИН-БАРКОВСКИЙ
Отдел нейроинформатики, Центр оптико-нейронных технологий,
НИИ системных исследований РАН, Москва
E-mail: wldb@niisi.ras.ru

ТЕОРИЯ МОЗЖЕЧКА

Аннотация

Приведен аналитический обзор данных о нейронных операциях в мозжечке. Эти операции основаны на роли клеток нижних олив (лианных клеток), дающих лианные волокна на клетках Пуркинье мозжечка, в работе мозжечка. Совокупность морфологических, физиологических и модельных данных, полученных после появления гипотезы обучения в мозжечке (Marr, 1969), свидетельствует о том, что эта гипотеза в целом верна, но детали работы нейронов мозжечка сильно отличаются от первоначальных идей. Как наличие, так и отсутствие импульсации лианной клетки являются сигналами для модификации синапсов параллельных волокон на клетках Пуркинье, которая зависит также от активности пресинаптических волокон. Хранение информации реализуется как адаптивная аппроксимация значений запоминаемой функции комбинациями величин активности зернистых клеток. Запоминающая емкость системы определяется количеством участвующих в ее работе модифицируемых синапсов. Запоминающие способности клеток Пуркинье, управляемых одной лианной клеткой, суммируются. Заключается, что сейчас уже сложился комплекс основных представлений о том, как и что делает мозжечок, и актуальны исследования по детализации этих представлений. Настоящий обзор дополняет новыми данными статью (Дунин-Барковский, Подладчикова, 2002).

УДК 001(06)+004.032.26 (06) Нейронные сети

W. L DUNIN-BARKOWSKI
Department of Neuroinformatics, Center for Optical Neural Technologies,
Scientific Research Institute for System Analysis,
Russian Academy of Sciences, Moscow
E-mail: wldb@niisi.ras.ru

THEORY OF CEREBELLUM

Abstract

A survey of the data on neural operations in the cerebellum is given. These operations are based on a role of climbing fiber cells (neurons of inferior olives), in functions of the cerebellum. It is shown that the whole set of morphological, physiological, and model data obtained after publicizing of the cerebellar learning theory (Marr, 1969) proves that the theory is correct in its basic principles, although many details of the work of cerebellar neurons much differ from initial ideas. Impulses of a climbing fiber cell as well as absence of impulses serve as signals for modification of synapses of parallel fibers on Purkinje cells. The synaptic changes also depend on activity of presynaptic fibers. Information storage in the cerebellum is implemented as adaptive approximation of (real-valued non-negative) stored functions with combinations of activity of granule cells. The storage capacity of the system is determined by a number of modifiable synapses in the system. Storage capacities of different Purkinje cells controlled with a single climbing fiber cell are additive. A formulation of a problem for physiological experiments of analysis of work of pairs of Purkinje cells controlled with a single climbing fiber cell, and first results of such experiments are described. It is concluded that the skeleton of principles of how the cerebellum works and what it does is established now and studying the details of these mechanisms are on agenda. The present survey is an updated version of (Дунин-Барковский, Подладчикова, 2002).

Введение

Общеизвестна удивительная однородность и регулярность мозжечка – структуры мозга, ответственной за координацию движений и двигательное обучение, что привлекало к его исследованиям пристальное внимание ученых разных специальностей. Благодаря этому детали нейронной организации мозжечка изучены на структурном, функциональном и вычислительном уровнях, по-видимому, лучше, чем характеристики других отделов мозга. И, хотя до сих пор нет общепринятой доминирующей концепции того, как работает мозжечок, ее контуры постепенно проясняются.

Краткая сводка данных о нейронной организации мозжечка

Мозжечок — это 10% массы мозга и от 50% до 90% общего числа нервных клеток (когда не оговорено противное, речь идет о мозжечке человека). Центральной в мозжечке бесспорно является клетка Пуркинье (КП), — очевидно самая красивая клетка в нервной системе позвоночных (рис. 1). Ни одна книга о нервных клетках не обходится без ее «портрета». Дендриты КП (общая длина — около 10 мм, среднее расстояние до тела клетки около 400 мкм) равномерно упакованы в параллелепипед («листок») с размерами (500 мкм) $\times$ (500 мкм) $\times$ (10 мкм). КП расположены в коре мозжечка в один слой и их дендритные «листки» параллельны друг другу. На каждую КП действует чрезвычайно много (до 500 тыс.) синапсов от зернистых клеток, получающих входы от мшистых волокон (Ito, 1984, 2001, 2006, 2008).

Рис. 1. Клетка Пуркинье мозжечка крысы в опыте по исследованию ее электрических реакций и динамики внутриклеточного кальция. Темная полоса, подходящая слева к телу клетки — это электрод, обеспечивающий режим фиксации потенциала всей клетки (фото из работы (Artinian, Finch, 2003))

Аксоны зернистых клеток называются параллельными волокнами (ПВ). Они практически параллельны друг другу и перпендикулярны плоскости дендритов КП. Длина ПВ — до 6 мм; каждое из них пронизывает до 1000 «листков» КП. Помимо входов от большого числа зернистых клеток на каждую КП через сложный синапс оказывает мощное воздействие одиночное входное нервное волокно — лианное волокно (ЛВ). Клетки — источники этих волокон (лианные клетки, ЛК) расположены вне мозжечка (в ядрах нижних олив), но их естественно считать элементами его устройства. Каждая ЛК действует на несколько разных КП (у крысы, в среднем, 7, с диапазоном от 2 до 17 (Sugihara et al., 2001, Sugihara, 2006)).

Активность КП чрезвычайно разнообразна — от длительных пауз до высокочастотных пачек импульсов. В частности, ЛК активируют КП со средней частотой 1 раз в секунду, при этом как слишком длинные, так и короткие межимпульсные интервалы редки. В силу конструкции синапса ЛВ и его расположения на ближних к телу клетки ветвях дендритов КП даже одиночный импульс ЛК вызывает мощное кратковременное (1–4 импульса с мгновенной частотой до 500 имп/с) возбуждение КП, которое называется сложным импульсом (СИ) в отличие от простых, обычных, импульсов, которыми клетка работает в остальное время с частотой до 150 имп/с. Генерация простых импульсов (ПИ) обусловлена входами ПВ.

КП являются выходными клетками коры мозжечка. Их аксоны обеспечивают управление активностью ядер мозжечка. Разные отделы коры мозжечка связаны с разными ядрами. КП через интернейроны ядер оказывают воздействие на ЛК. Это воздействие осуществляется через особый тип клеток в ядрах мозжечка — малые тормозные клетки (МТК). Каждая их этих клеток имеет тормозящие синапсы на всех ЛК, формирующих вход к тем же КП, которые дают выход на данную МТК. В конечном счете возбуждение КП оказывает возбуждающее воздействие на ее ЛК, формируя как бы сигналы положительной обратной связи.

Размерами и тонкостью устройства мозжечка человек отличается от обезьяны практически так же сильно, как и корой больших полушарий мозга. То есть, не исключено, что часть исключительно человеческих функций (функций, отличающих человека от обезьяны) выполняется с существенным (или исключительным) участием мозжечка.

Мозжечок и персептрон

Структура основных связей основных клеток коры мозжечка (рис. 2) как бы «срисована» со схемы первого автоматического устройства классификации образов — трехслойного персептрона (Rosenblatt, 1962). Идея же того, что мозжечок представляет собой огромный мультиперсептрон пришла сравнительно поздно, более, чем через 10 лет после рождения этого первого успешного нейробионического проекта (Marr, 1969). С тех пор эта идея получила солидную экспериментальную и теоретическую поддержку в сотнях работ и сейчас практически не вызывает сомнений (Ito, 2001, 2006, 2008; Voicu, 2008; и многие другие).

Сейчас понятно, что мозжечок как «биологическая реализация идеи персептрона» во многих отношениях отличается от своего технического аналога.

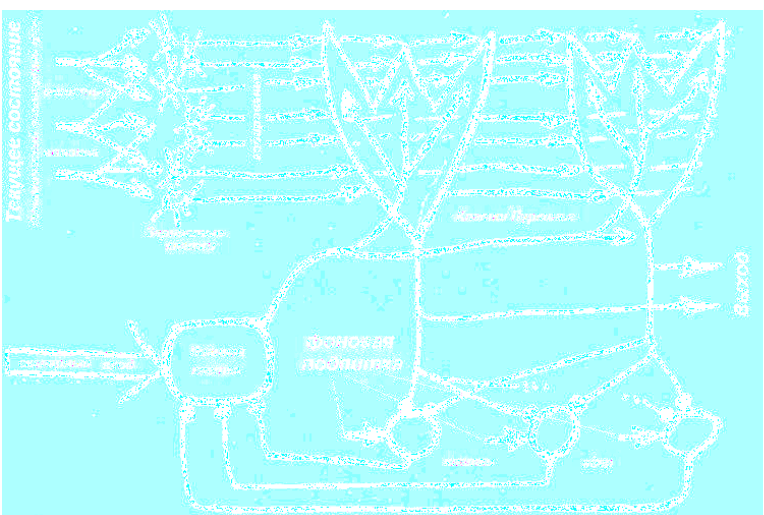

Рис. 2. Схема мозжечкового модуля

Во-первых, мозжечок работает в непрерывном времени с информацией, представленной асинхронными нервными импульсами, которые мало напоминают дискретные «да» и «нет» состояния логических электронных схем или непрерывные сигналы аналоговых вычислительных устройств.

Во-вторых, уже лет пятнадцать как стало известно, что выходные сигналы из коры мозжечка (от клеток Пуркинье) поступают на вход «обучающих» лианных клеток. Таким образом мозжечковый мультиперсептрон охвачен сильной обратной связью. Интересно, что связь эта является одновременно и положительной и отрицательной.

Эта связь положительна, поскольку лианное волокно возбуждает клетку Пуркинье, клетка Пуркинье тормозит клетки ядер мозжечка, которые, в свою очередь, тормозят лианные клетки, т. е., в конечном счете, возбуждение лианной клетки приводит к положительному сигналу на входе этой клетки. Прямых экспериментов по тестированию данного механизма положительной обратной связи не проводилось. В принципе, не исключено, что ее и нет, если лианная клетка помимо лианных синапсов на клетках Пуркинье имеет синапсы на тех клетках ядер мозжечка, которые замыкают обратную связь на лианные клетки. Такие связи могли бы блокировать эффект непосредственного возбуждения клетки Пуркинье лианным волокном.

Отрицательная обратная связь с лианных клеток на себя через клетки Пуркинье подтверждена в многочисленных экспериментах и замыкается следующим образом. Связи с зернистых клеток (т. е., с их аксонов — параллельных волокон) на клетках Пуркинье все время меняют свою силу. Причем, сила связей может как расти, так и уменьшаться. Скорость изменения весов связей контролируется, в основном, двумя факторами. Первый из них — фактор лианной клетки. Его величина и знак переменны во времени и зависят только от времени, прошедшего с момента начала последнего импульса лианной клетки. Точная форма этой зависимости не изучена, но в первом приближении — это ступенчатая функция, отрицательная на интервале от нуля до 20 мс и положительная при остальных значениях аргумента. Интеграл от этой функции по ее аргументу от нуля до текущего положительного значения обращается в нуль при значении аргумента около одной секунды. Это значение, называется равновесным интервалом (активности) лианной клетки. Второй фактор, влияющий на скорость изменения связей параллельных волокон, фактор параллельного волокна, зависит от того, какова была активность пресинаптической зернистой клетки на интервале времени, предшествующем текущему моменту. То есть, фактор представляет собой свертку активности пресинаптического нейрона с некоторым ядром, точные характеристики которого неизвестны. В том случае, когда фактор параллельного волокна постоянен, а лианная клетка разряжается с равновесным интервалом, сила связи параллельного волокна с клеткой

Пуркинье, слегка колеблясь, остается постоянной в течении длительного времени.

В реальном мозжечке, во всех случаях, когда активность лианного волокна прекращалась (например, при повреждении или временном охлаждении лианной клетки), в течение 10 минут после прекращения возбуждения лианной клетки частота работы клеток Пуркинье становилась очень большой и оставалась такой до конца периода наблюдения, или до тех пор, пока не начинает возбуждаться лианная клетка (Colin et al., 1980).

Отведение активности от клеток Пуркинье в большинстве экспериментальных условий показывает, что импульсы лианной клетки генерируются обычно как бы случайно, со слабой или отсутствующей корреляцией с динамикой действий, в которую мозжечок вовлечен. Корреляция между соседними межимпульсными интервалами незначительна. Средний межимпульсный интервал — около одной секунды.

Теоретический анализ работы упрощенной модели мозжечкового модуля в случае постоянных входных сигналов (как по скалярному входу, так и по векторному входу состояний внешней системы) показывает, что при любых начальных условиях система приходит в стационарное состояние за экспоненциальное время.

Имитационные эксперименты показывают, что в стационарном состоянии лианная клетка работает в режиме динамического хаоса со средним межимпульсным интервалом, равным равновесному интервалу лианной клетки. Переход из одного равновесного состояния системы в другое при замене входных констант на новые случайные значения занимает около тысячи таких интервалов. К стационарному режиму работы лианной клетки система приходит и в том случае, когда сигналы на входе системы непрерывно изменяются, оставаясь функциями одного скалярного параметра. Если же сигналы на входе системы — периодические функции такого параметра, статистические свойства активности лианной клетки в стационарном режиме не отличаются от характеристик этой активности при постоянных сигналах на входе системы. В последнем случае выход системы опережает входной сигнал по фазе, на величину, зависящую от постоянной времени клеток ядер. В этом смысле модуль осуществляет как бы предсказание входного сигнала. Что, безусловно может быть полезно для всех функций, в которых мозжечок может принимать участие.

Каковы функции мозжечка

На этот вопрос примерно с равным основанием можно ответить двояко, например: «Мозжечок делает все». Или: «Мозжечок ничего не делает». Разрешение парадокса в том, что мозжечок вырабатывает, хранит и отвечает за выполнение основной массы тонких деталей любых движений, выполняемых мозгом, как физических или мысленных, так и движений души. Последнее становится понятным только в самое последнее время (Ito, 2008; Ackermann, 2008). В частности, есть гипотеза, что мозжечок ответственен за интуицию, т. е. решение стоящих перед человеком задач без осознания процесса решения.

Практически всякое движение может быть исполнено как грубо, тяпляп, так и может быть насыщенно массой деталей. Наличие многих деталей может казаться не необходимым для конечной функции, но они могут существенно влиять на качество выполняемых действий. Хорошая аналогия здесь — принятие пищи. Происходить оно может как в роскошных ресторанах с роскошными блюдами, так и просто в любом месте, любым способом и продуктами лишь покрывающими необходимые энергетические и ассортиментные (водные, солевые, витаминные и т. д.) потребности организма. И то и другое — питание, но цены их могут различаться на многие порядки величины.

А представление о «ненужности» мозжечка (в особо яркой форме высказался на эту тему *Джефф Хокинс* в своей знаменитой книге «Об интеллекте» (Hawkins, Blakeslee, 2004)) возникло вот почему. При грубом обследовании движений животных и человека можно сказать, что все они возможны и в отсутствие мозжечка (т. е. — «мозжечок ни для чего не нужен»). Хотя, оказывается, что не все движения — полет птиц и летучих мышей без мозжечка невозможен. Очевидно, суть дела здесь в том, что полеты вообще невозможны без огромной массы тонких деталей. Кстати, мозжечок летающих позвоночных, больше по размерам и совершеннее по структуре, чем у их нелетающих ближайших родственников. Но человек без парашюта или самолета не летает, поэтому *Хокинс* считает, что мозжечок к интеллекту не имеет отношения. Поправляя этого автора, отважного рыцаря, первого из успешных создателей современных вычислительный средств, решившегося на «лобовую атаку» на создание искусственного разума, можно сказать, что мозжечок нужен для полета. И, в частности, — для полета мысли.

Функция лианных клеток

Как отмечалось выше, для внешнего наблюдателя кора мозжечка с входными мшистыми волокнами, переключающимися на зернистых клетках и далее действующими на КП, на каждую из которых действует еще и сильный «хозяин» — ЛВ, один в один похожа на трехслойный персептрон Розенблатта (Rosenbaltt, 1962). Даже несколько странно, что интерпретация структуры коры мозжечка как множества персептронов появилась только в 1969–1971 гг. (Marr, 1969, Albus, 1971). После появления этой теории начались интенсивные поиски процессов обучения в мозжечке (Дунин-Барковский, Ларионова, 1976; Gilbert, Thach, 1977, Ito, 1977; Дунин-Барковский и др., 1987; и многие другие). Результаты этих поисков будут рассмотрены ниже. Как в контексте парадигмы обучения, так и вне нее, надо было пытаться понять, что и как делает лиана, образующая на КП, пожалуй, самый сильный синаптический контакт между клетками нервной системы позвоночных.

Трудности с лианными клетками — большие. С одной стороны, эти клетки формируют одно из самых сильных синаптических соединений в нервной системы. С другой стороны, ЛК работает импульсами с частотой 1 имп/с. Моменты появления импульсов у ЛК в большинстве случаев слабо коррелированы с какими-нибудь внешними событиями. Несмотря на низкую среднюю частоту импульсации, которая сохраняется на одном и том же уровне в течение интервалов времени порядка десятка минут, ЛК так или иначе функционирует постоянно. ЛК вызывает мощное возбуждение КП, но это гипервозбуждение порождает на выходе КП лишь 2–3 импульса, за которыми часто следует пауза. Уже из этого краткого описания более или менее понятно, что ЛК функционирует как-то не так, как «нормальные» нейроны. Мы с двух разных сторон попытались подойти к анализу функции ЛК в работе КП. Первый подход — экспериментальный. Задача этого подхода состояла в том, чтобы исследовать одновременно активность разных КП, управляемых ЛВ одной и той же ЛК. Если активность ЛВ влияет на формирование связей ПВ с КП, то у КП, получающих ЛВ от одной ЛК («лианных близнецов») корреляция активности их ПИ должна быть значительно выше, чем у КП, контролируемых разными ЛК (см. следующий раздел).

Второй подход — теоретический. Он основывался на гипотезе, впервые высказанной в работе *М. Маука* с соавторами о том, что пластичность синапсов ПВ на КП позволяет поддерживать постоянной среднюю частоту активности ЛК при изменении синаптического притока на эти клетки из

вне-мозжечковых источников (Mauk, Donegan, 1997; Medina et al., 2000). Мы предложили аналитическую формулировку этой гипотезы в виде уравнений Маука и исследовали ее следствия (Dunin-Barkowski et al., 1998; Dunin-Barkowski, Wunsch, 1999, 2000; Dunin-Barkowski, 2002). Имитационное моделирование и теоретические расчеты показали, что мозжечковый модуль, основанный на гипотезе Маука, объясняет экпериментальные данные, которые не закладывались исходно в модель, и является удобным и мощным вычислительным инструментом, работой которого можно объяснить большинство известных функций мозжечка. Эти подходы позволили нам с помощью методов Computational Neuroscience сделать существенный шаг к пониманию «нейронной механики» мозжечка — т. е. нейронных механизмов, реализованных в этой структуре мозга. Изложение результатов ниже состоит из нескольких фрагментов, каждый из которых затрагивает разные аспекты работы этой структуры.

В погоне за Близнецами

– Почему же его никто не может поймать?
– Да он никому не нужен.

Из анекдота о Неуловимом Джо

В 1976 г. автору данного обзора пришла идея о том, что ключ к пониманию «механики» мозжечка может дать регистрация пар КП, контролируемых одной и той же ЛК. Позднее, в НИИ нейрокибернетики им. А. Б. Когана мы стали называть такие КП лианными «близнецами». Исходно идея «ловить пары близнецов» появилась как идеальное средство «проверки» гипотезы о том, что ЛВ определяет связи КП с ПВ (Дунин-Барковский, 1976). Главное преимущество этой экспериментальной модели виделось в том, что она может дать возможность посмотреть на результаты «обучения», имевшего место когда-то в прошлом в истории данных клеток. Иными словами, обучение (если оно имело место) проходило в абсолютно естественных условиях. Такой подход контрастировал с разнообразными схемами опытов по «обучению» КП, реализованными в известных экспериментальных работах, использовавших преимущественно сочетанную стимуляцию входов ПВ и ЛВ (Ito et al., 1982, Дунин-Барковский и др., 1987; Linden, 1996; Artinian, Finch, 2003; и многие другие). В качестве одного из критериев то-

го, что КП контролируются одной и той же ЛК, предполагалось сравнивать времена возникновения СИ у пар КП — близнецов. На основании известных данных (о скорости распространения импульсов по ЛВ, характере их ветвления, стабильности ЛП ответов КП на стимуляцию ЛВ и пр.) следовало ожидать (Дунин-Барковский, 1978), что СИ у лианных близнецов должны быть или синхронны или иметь постоянный временной сдвиг порядка 1–2 мс с высокой стабильностью (флуктуация менее 10% от исходной величины).

Однако регистрация активности КП-близнецов была нерешенной экспериментальной задачей. Несмотря на множество косвенных указаний на наличие таких КП (Ito, 1984), регистраций КП с синхронными СИ и несинхронными ПИ, что соответствует критериям активности КП с общим ЛВ, в литературе до начала наших исследований не было описано. Единственная запись синхронных СИ двух КП без анализа особенностей их активности представлена в работе (Bell, Kawasaki, 1972). Но, похоже, что в той работе «близнецы» не регистрировались. Сложность проблемы поиска и регистрации активности КП с общим ЛВ отмечалась в ряде работ (например, Sasaki et al., 1989) и в личных дискуссиях в 1976–2001 гг. (П. Г. Костюк, М. Ито, Ю. И. Аршавский, И. А. Кедер-Степанова, Дж. Симпсон и другие). Начиная с 1990 г. над указанной проблемой началась совместная работа автора обзора и Л. Н. Подладчиковой с сотрудниками. Первая наша публикация на эту тему появилась в 1993 г. (Dunin-Barkowski et al., 1993) и это было по существу анонсирование намерений. В последующие годы была разработана стратегия поиска «близнецов» и получены первые результаты в этом направлении — регистрация активности удаленных друг от друга лианных окончаний аксона ЛК (Дунин-Барковский и др., 1997). В 1999 г. мы опубликовали также данные по двум парам близнецов (Dunin-Barkowski et al., 1999; Дунин-Барковский и др., 1999). Только у одной из этих пар одновременно наблюдались и сложные и простые импульсы КП. Разработанные методы проведения эксперимента и анализа данных позволили фактически в каждом опыте ($n = 18$) наблюдать в коре мозжечка морских свинок и крыс активность (в том или ином виде) от одной до трех пар КП с общим ЛВ. Ниже мы подробнее опишем результаты наших поисковых исследований, проведенных на коре мозжечка морской свинки.

Рис. 3. Два примера (а, б) пар КП-«близнецов». Расстояние между электродами в референтном (верхние кривые, отмечены ▼) и тестовом (нижние кривые) отведениях 400 мкм (а) и 600 мкм (б). Приведены усредненные сложные импульсы, в каждой паре кривых (а) и (б) верхние и нижние кривые получены одновременно в одном опыте и их изображение синхронизировано по времени; n — количество усредненных потенциалов. В случае (а) индивидуальные СИ и ПИ идентифицировались как в референтном, так и тестовом отведениях. В (а) СИ в референтном отведении опережает СИ в тестовом отведении, в (б) наблюдаются обратные временные отношения между двумя СИ. Форма СИ во всех четырех случаях различна

Поиск потенциалов, отражающих активность разных ветвей аксона лианной клетки

Для поиска КП-«близнецов» использовались несколько электродов, располагаемых в процессе сканирования активности коры мозжечка на фиксированных расстояниях друг от друга. В первой серия опытов использовались два независимо перемещаемых электрода (или блоки из 2–3 электродов). Общая идея поисков состояла в следующем.

1. Сначала мы определяли, насколько далеко от исходной КП видны ее СИ. Для этого первым электродом находили КП, а второй электрод помещали на разных расстояниях от первого и оценивали амплитуду потенциалов, регистрируемых на втором электроде в зависимости от расстояния до первой клетки (Дунин-Барковский и др., 1997).
2. Используя результаты предыдущих опытов предполагалось помещать

второй электрод на значительных расстояниях (от нескольких сотен микрон до нескольких миллиметров) в одной парасагиттальной плоскости (± 200 мкм) с первым электродом и искать зоны, в которых видны потенциалы, синхронные с СИ, регистрируемыми первым электродом. После нахождения точки с ощутимыми следами СИ предполагалось подробно исследовать окрестности такой точки с учетом полученных на первом этапе данных о расстоянии, на котором может быть зарегистрирован потенциал, связанный с возбуждением данной КП.

3. В другой серии опытов мы применяли «гребенки», состоящие из нескольких (до 6) электродов, расположенных на одной линии, в надежде обнаружить (как бы случайно) пару КП, контролируемых общей ЛК.

На первом этапе поисковых экспериментов удачной оказалась вторая серия опытов. Получено 14 парных регистраций потенциалов СИ (из 255), которые соответствуют приведенным выше критериям обусловленности активностью разных ветвей аксона одной ЛК. Эти регистрации представлены одной парой КП с идентифицируемыми СИ и ПИ у обеих клеток (рис. 3а), одной парой КП с СИ без ПИ (рис. 4а) и 12-ю парами — с наличием СИ и ПИ в одном из отведений (референтном) и низкоамплитудных полевых потенциалов (НАПП) в другом (тестовом) отведении (рис. 3б), выявляемых при синхронной суммации потенциалов в обоих отведениях. НАПП имели сходство формы и длительности с СИ. В частности, длительность НАПП коррелировала ($r = +0.89$) с длительностью референтных СИ (10.46 ± 4.31 мс и 10.49 ± 4.15 мс). Кроме того, НАПП проявляли стабильность параметров в разных выборках суммации и жесткую привязку по времени к СИ референтной КП. Они начинались раньше или позже референтного СИ (см. рис. 3), в среднем, на 0.82 ± 0.58 мс, при этом различие в парах независимых выборок суммации референтных СИ одной КП составило 0.09 ± 0.03 мс. Обнаруженные свойства НАПП указывают на то, что наиболее вероятный источник этих потенциалов — постсинаптическое действие на не идентифицированную КП одной из ветвей ЛВ, контролирующего референтную КП.

Что мы увидели в первых регистрациях (14 пар) активности КП-близнецов?

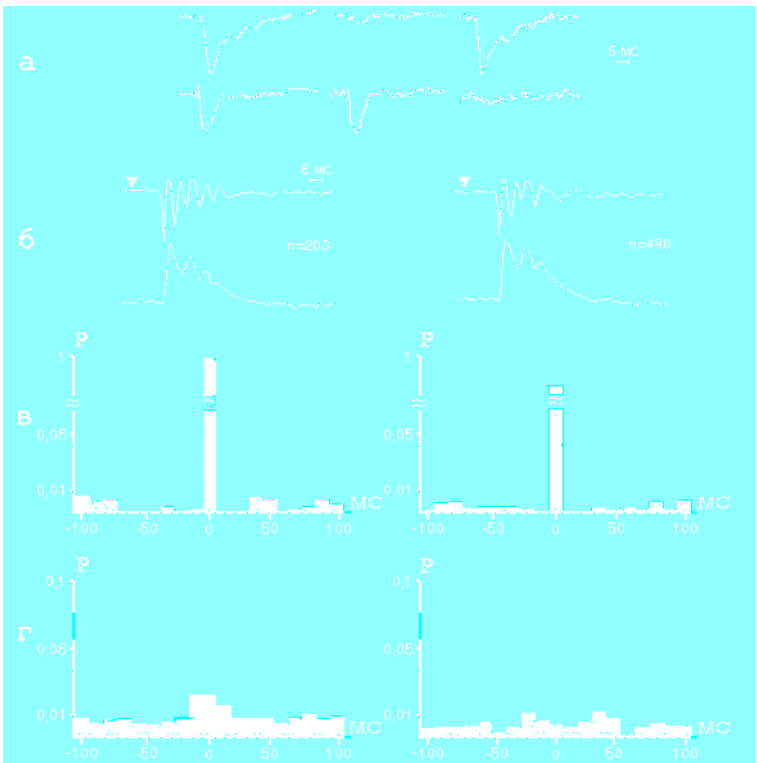

Рис. 4. Динамика синхронизации СИ у пар КП с общим (а-в) и разными ЛВ (г). (а) пример СИ одной из пар КП-близнецов при синхронных (слева) и асинхронных (в центре и справа) разрядах; (б) пример длительных (слева) и коротких (справа) СИ другой пары КП-близнецов; (в, г) функции кросскорреляции СИ одних и тех же КП при изменении длительности СИ

Наблюдения, связанные с СИ зарегистрированных клеток-близнецов

1. Во-первых, мы увидели то, что ожидали увидеть: в мозжечке встречаются практически синхронные СИ клеток, расположенных достаточно далеко друг от друга — на расстояниях от 200 мкм до 900 мкм.

2. Во-вторых, неожиданно оказалось, что часто наблюдается отсутствие СИ в одном из каналов (Рис. 4а) при его присутствии в другом канале (в среднем, вероятности таких событий — 0.05 и 0.18 для двух пар, представленных на рис. 3а и 4а, соответственно). Обнаружено, что вероятность совместного разряда СИ у пар КП с общим ЛВ зависит от ряда параметров активности. В частности, при раздельной суммации потенциалов в режимах синхронной и асинхронной генерации СИ оказалось, что асинхронные СИ у каждой КП были короче по длительности (на 2–6 мс) и имели меньше компонент, чем синхронные (рис. 4а, см. также (Дунин-Барковский и др., 1999)), при этом степень синхронизация длительных СИ была много выше, чем у СИ короткой длительности (рис. 4в). У пар КП, иннервируемых разными ЛВ и расположенных на расстоянии 100–200 мкм друг от друга, в редких случаях также проявлялась более выраженная грубая синхронизация длительных СИ по сравнению с СИ короткой длительности (рис. 4г).

3. Форма СИ у «близнецов» может достаточно сильно отличаться (см. рис. 3). В том случае, когда форма СИ имела отчетливый колебательный характер, период этих колебаний был разным (0.9 мс для одной клетки и 1.5 мс для другой клетки на рис. 3а). Подобные различия формы СИ обнаружены в 10 из 14 случаев регистрации пар КП с общим ЛВ.

Наблюдения, связанные с СИ и ПИ клеток Пуркинье-близнецов

1. Характер зависимости ПИ от СИ для двух клеток близнецов — разный. У одной КП наблюдается только кратковременное торможение активности, в то время как у другой клетки — реакция многофазная: торможение-возбуждение-торможение (рис. 5.2а). Одной из возможных причин столь различного поведения КП с общим ЛВ могло являться различие формы их СИ (см. выше). Это предположение было тестировано на всей выборке зарегистрированных КП ($n = 41$). Оказалось, что не только взаимодействия между СИ и ПИ (рис. 5.2б), но и все проявления активности данной КП,

включая свойства ПИ (Подладчикова и др., 2002), коррелируют с типом СИ («быстрый» или «медленный»).

2. Характер функции автокорреляции у обеих клеток был сходный, но не идентичный (рис. 5.1а).

3. Вопреки нашим ожиданиям, мы не обнаружили выраженной кросскорреляции простых импульсов КП-близнецов на временах порядка времени их автокорреляции (Дунин-Барковский и др., 1999).

4. При анализе тех случаев, когда собственный СИ КП был блокирован, обнаружено торможение в активности ПИ после сложного импульса КП-двойника, в то время как у пар КП, иннервируемых разными ЛВ, торможение ПИ после «чужого» СИ никогда не наблюдалось (Подладчикова и

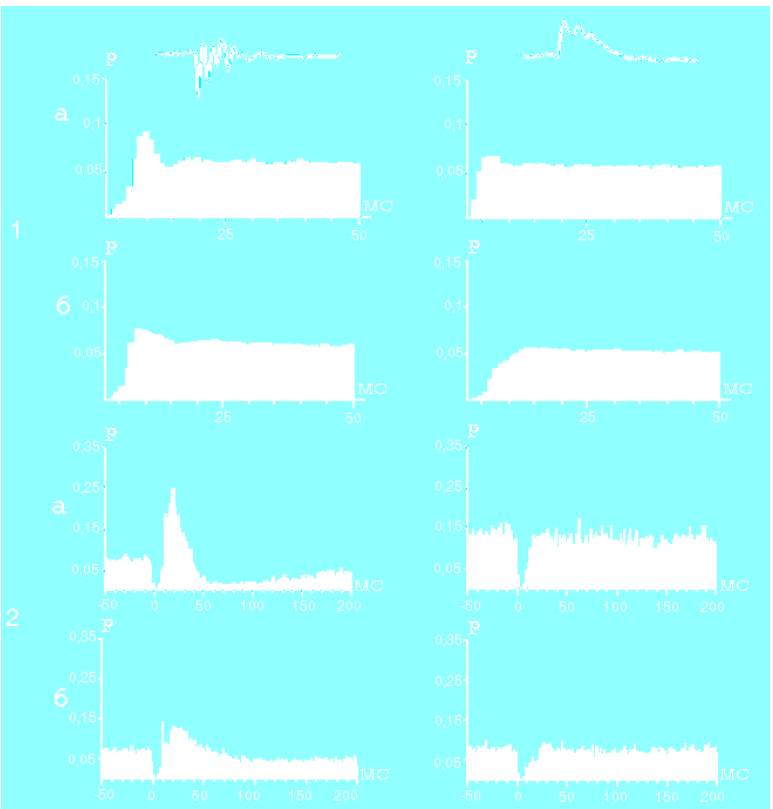

Рис. 5. Функции автокорреляции ПИ (1) и кросскорреляции между СИ и ПИ (2) у КП с СИ «быстрого» (слева) и «медленного» (справа) типов. На (1) и (2) верхний ряд — гистограммы активности одной из КП-близнецов, нижний ряд — усредненные гистограммы для всей выборки КП данного типа. Гистограммы нормированы к 50 отсчетным импульсам; на (1а) и (1б) значение функций в нулевом кванте, равное 1, не представлено. Вверху показаны примеры СИ «быстрого» и «медленного» типов

зернистых клеток, которые активируются непосредственно вслед за возбуждением ЛВ — уменьшают свою эффективность (так называемая долговременная депрессия в мозжечке (Ito, 1984, 2001), а синапсы зернистых клеток, которые возбуждаются в отсутствие возбуждения ЛВ, увеличивают свою эффективность. Отсюда следует, что пластичность связей зернистых клеток с КП организована таким образом, что поддерживает более или менее постоянным суммарный синаптический приток к ЛК. В самом деле, если возрастает синаптический приток к ЛК извне мозжечка, они начнут чаще возбуждаться. В силу этого, синаптические связи зернистых клеток на той КП, на которую действует данная ЛК начнут ослабляться, что вызовет увеличение тормозящего входного сигнала на ЛК (КП ослабят торможение клеток ядер, а те — увеличат торможение ЛК). Данное грубое описание не дает представления о том, что может происходить в динамике, когда на мозжечок поступают быстро изменяющиеся сигналы и входная информация на ЛК коррелирована с активностью зернистых клеток. Мы провели необходимый анализ и моделирование работы лианной ячейки мозжечка (Dunin-Barkowski, 2002; Вышинский и др., 2003), чтобы оценить роль указанных факторов в работе системы. Основные результаты описаны ниже.

Уравнения Маука

Рассмотрим конструкцию на рис. 6а. Мы будем использовать следующие обозначения и предположения:

$\Pi(t)$ — частота простых импульсов КП (неотрицательная непрерывная переменная);

$g(t) = (g_1(t), \ldots, g_N(t))$ — активность зернистых клеток; g_i равно либо 1 либо 0;

$\sigma_1, \ldots, \sigma_N$ — веса возбуждающих синапсов зернистых клеток на КП, неотрицательная непрерывная переменная;

$\widetilde{a}(t)$ — внешний (не от КП) синаптический вход на ЛК;

N — количество зернистых клеток, действующих на одну КП.

Связи от КП к ЛК осуществляются малыми ядерными клетками (не показаны на рис. 6а). Детали работы этого звена обсуждаются ниже. На рис. 6а выход КП имеет двойное обозначение: $\Pi(t)$ и $\widetilde{a}(t)$, чтобы подчеркнуть тот факт, что $\Pi(t)$ часто может быть копией (но инверсированной!) $a(t)$. Это обстоятельство является важнейшим свойством мозжечкового модуля и детально описано ниже.

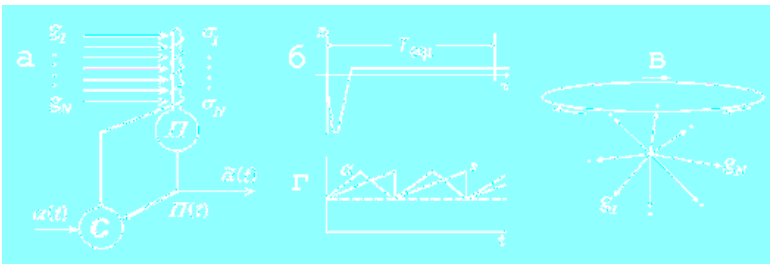

Рис. 6. Основные элементы мозжечкового модуля: (а) базовая структура, здесь Π — КП, C — ЛК, $g_1, \ldots, g_N$ — аксоны зернистых клеток, $\sigma_1, \ldots, \sigma_N$ — синаптические веса, $\alpha(t)$ — внешний вход на C, $\Pi(t)$ и $\widetilde{a}(t)$ — выход Π; (б) зависимость синаптической пластичности от времени, прошедшего с момента последнего возбуждения ЛК; T_{equ} — равновесный интервал; (в) характеристики активности зернистых клеток, $g_1, \ldots, g_N$ — активность зернистых клеток. Овальная линия представляет возможные значения векторов активности зернистых клеток; стрелки показывают направление изменения активности во времени; (г) временной ход внешнего входа на ЛК, s — параметр входного множества

Поведение системы мы описываем следующими уравнениями Маука:

$$\Pi(t) = \sum_{i=1}^{N} \int_{-\infty}^{t} \sigma_i(\theta) g_i(\theta) \exp\Big(\frac{t-\theta}{T_\Pi}\Big) \frac{d\theta}{T_\Pi}, \qquad \textbf{(1)}$$

$$\frac{d\sigma_i(t)}{dt} = \varepsilon \Phi(t - t_j) e_i(t), \quad i = 1, \ldots, N, \qquad \textbf{(2)}$$

$$e_i(t) = \widetilde{\Phi}(g_i(\theta)), \qquad \textbf{(3)}$$

$$e_i(t) = I \exp(-(t - v_i)/T_e), \qquad \textbf{(3′)}$$

$$\int_{t_j}^{t_{j+1}} \big(\alpha(\theta) + \Pi(\theta)\big) \exp\Big(\frac{t_{j+1} - \theta}{T_c}\Big) d\theta = H, \quad j = 0, 1, 2, \ldots \qquad \textbf{(4)}$$

Большая часть обозначений описана выше. Остальные обозначения и комментарии — следуют. Уравнение (1) описывает работу КП. Его выходной (непрерывный) параметр — частота ПИ. Мы используем простейший

оператор для описания КП, поскольку вычисления показывают, что точная форма вход-выходной зависимости КП мало влияет на работу системы (Dunin-Barkowski, 2002). Уравнения (2) — основа системы. Их столько же, сколько синапсов ПВ на КП. Согласно этим уравнениям веса этих синапсов постоянно изменяются. Скорость изменения пропорциональна «лианной» функции пластичности $(-)$, представленной на рис. 6б. Эта функция обобщает экспериментальные данные о двунаправленной синаптической пластичности (Mauk, Donegan, 1997, Ito, 2006). Величина T_{equ} на рис. 6б обозначает равновесный интервал работы ЛК, в течение которого сумма положительных и отрицательных площадей под кривой $(-)$ достигает нуля. Второй зависящий от времени множитель в (2) представляет собой готовность синапса к изменениям, $e(t)$. Этот фактор зависит от активности пресинаптического ПВ, $g(t)$, но не совпадает с ней, как показывают уравнения (3) и (3'). Очевидно, (3) и (3') отображают накопление и распад *метаботропного фактора* в синапсах ПВ на КП. Последний следует отличать от *ионотропного* действия этих синапсов (фактически описываемого уравнением (1)). Разумеется, присутствие метаботропного фактора в уравненях синаптической пластичности совершенно естественно с точки зрения клеточной физиологии. Важно, однако, что система, в которой синаптическая пластичность зависит от ионотропного фактора - неустойчива (см. ниже). Уравнения типа (3) и (3') использовали также (Spoelstra et al., 2000), но с мотивацией, отличающейся от нашей. Точная форма уравнения (4) для последовательности моментов возбуждения ЛК не очень существенна. Здесь, однако, обязательно должно фигурировать взаимодействие на входе ЛК двух типов синаптических входов (извне мозжечка и от КП (доставляемого с помощью клеток ядер)). В (4) $\bullet(t)$ — это внешний вход на ЛК, а — константа.

Рис. 6а и 6б и уравнения (1)–(4) составляют упрощенное ядро модели мозжечка. В частности, на рис. 6а отсутствуют клетки ядер мозжечка. В следующим разделе мы рассмотрим правомерность этого упрощения.

Преобразование информации малыми клетками ядер мозжечка

Одна ЛК посылает ЛВ к нескольким КП (10 — у человека, 7 — у крысы). Недавно были описаны 34 ЛК крысы с полным прослеживанием всех окончаний их аксонов (Sugihara et al., 2001; Sugihara, 2006). Количество лианных окончаний у этих клеток составляет 6.6 ± 3.7 (среднее стандартное $\pm$ отклонение). Эти данные показывают, что существуют какие-то неслучай-

ные факторы, определяющие число коллатералей ЛК в каждом конкретном случае.

КП действуют на ЛК через малые клетки ядер. Для оценки эффектов, вызываемых этим преобразованием, рассмотрим простейшие линейные уравнения, описывающие ядерные клетки:

$$z_i(t) = k_i\Big(\sum_{j\in C_i} G(y_j(t)) + \sum_{j\notin C_i} G(y_j(t))\Big). \qquad \textbf{(5)}$$

Здесь $z_i(t)$ — компонента синаптического потенциала ЛК с номером i, которая обусловлена входом от малых клеток ядер; $y_j(t)$ выходной сигнал КП с номером j; $G(\cdot)$ — преобразование сигналов в синапсах; C_i — множество КП, связанных с i-й ЛК, k_i — масштабный множитель. Свойства (5) зависят от корреляции между внешними входами различных ЛК. В качестве первого приближения будем считать их некоррелированными. Мы примем также, что когда связи КП настроены, $y_j(t)$ на 100% коррелированы для КП, управляемой одной и той же ЛК и имеют нулевую корреляцию для КП, управляемых разными ЛК (см. рис. 2). Это предположение — очень сильное. Его справедливость зависит от того, насколько коррелированы входы зернистых клеток на клетки Пуркинье. Аналитические расчеты систем, близких к реальности затруднительны, поэтому для исследования корреляции активности клеток Пуркинье, управляемых одним лианным волокном необходимы соответствующие имитационные экстаэкспериментальные. На данной стадии анализа ограничимся гипотезой о справедливости указанных выше упрощающих предположений.

Положим $k_i = 1/(L_i \cdot p_i)$ и $y_j(t) = x_i(t)$ для всех КП, $j(i)$, управляемых i-й ЛК. Пусть L_i — количество малых клеток ядер, с которыми связывается каждая из КП, контролируемых данной i-й ЛК и p_i — количество КП, контролируемых ею. Легко заметить, что количество (равных) компонент в первой сумме в правой части (5) составляет $L_i p_i$. Количество (не равных) компонент во второй сумме уравнения (5) может быть оценено как

$$\big(L_i p_i \cdot \sum_{r=1}^{N_c} L_r p_r\big)/N_N,$$

где N_c and N_N — количество ЛК и малых клеток ядер соответственно. Теперь (5) можно переписать так:

$$z_i(t) - G(x_i(t)) = k_i \sum_{j\notin C_i} G(y_j(t))$$

или

$$z_i(t) = G(x_i(t)) + \xi_i(t), \qquad \textbf{(6)}$$

где $G(x_i(t))$ — преобразование (одного и того же) сигнала всех КП, управляемых i-й ЛК, а $\xi_i(t)$ — шум, обусловленный сигналами от других ЛК за счет взаимодействия на «общих» малых клетках ядер.

Дисперсия $\xi_i(t)$ может быть оценена следующим образом:

$$\mathbf{D}[\xi_i(t)] = \mathbf{D}\big[\sum_{j \notin C_i} G(y_j(t))\big] = \Big(\frac{1}{L_i p_i}\Big)^2 \cdot L_i p_i \cdot \frac{\sum_{r=1}^{N_c} L_r p_r}{N_n} \cdot \bar{\mathbf{D}}[G(x(t))],$$

где $\bar{\mathbf{D}}[G(x(t))]$ представляет среднее значение $\mathbf{D}[G(x_j(t)]$ для всех ЛК. Далее мы имеем:

$$\mathbf{D}[\xi_i(t)] = \Big(\frac{1}{L_i p_i}\Big) \cdot \frac{\sum_{r=1}^{N_c} L_r p_r}{N_N} \cdot \bar{\mathbf{D}}[G(x(t))]$$

и

$$\mathbf{D}[\xi_i(t)] = \Big(\frac{\bar{L}\bar{p}}{L_i p_i}\Big) \cdot \frac{N_c}{N_N} \cdot \bar{\mathbf{D}}[G(x(t))],$$

где $\bar{L}$ и $\bar{p}$ — средние значения L_i и p_i. Уравнение (6) описывает «шум», в канале i, обусловленный взаимодействием различных лианных модулей мозжечка за счет общих малых клеток ядер. Из (6) следует, что в среднем вклад всех посторонних компонент в $z_i(t)$ имеет амплитуду около N_c/N_N. Для реального мозжечка эта величина (и соответствующее отношение шум/сигнал) имеет порядок 1.0 (Fredette, Mugnaini, 1991). Эта величина кажется значительной, но вычислительный эксперимент показывает, что отношение шум/сигнал вплоть до 3.0 оказывает незначительное действие на способность КП запоминать внешний сигнал на ЛК (Dunin-Barkowski, 2002; также, см. ниже). Из уравнения (6) также следует, что произведение $L_i \cdot p_i$ в мозжечке должно быть постоянным для разных ЛК клеток. В противном случае отношение шум/сигнал для ЛК, имеющих малое количество лианных окончаний, будет слишком большим.

В случае коррелированных $x_i(t)$ поведение системы зависит от типа корреляции. Общий случай должен быть исследован в вычислительных экспериментах. Частный случай массовой положительной корреляции $x_i(t)$ допускает простое качественное рассмотрение. В самом деле, в этом случае для восстановления общих компонент сигналов многих ЛК могут быть использованы ресурсы (т. е. синапсы ПВ на КП) всех коррелированных

ЛК. Это обстоятельство расширяет возможности представления сигналов одновременно многими модулями ЛК по сравнению с раздельным представлением таких же сигналов.

Следует остановиться еще на одной возможной роли преобразования информации малыми клетками ядер. Ниже будет продемонстрировано, что связи зернистых клеток с КП настраиваются в конечном счете так, что сигнал от клеток ядер полностью компенсирует все колебания во времени внешнего сигнала на ЛК, обеспечивая постоянство суммарного синаптического притока к этим клеткам. Если же выходной сигнал клеток ядер представляет собой задержанный сигнал от КП (например, вследствие большой постоянной времени клеток ядер), то выходной сигнал КП представляет предсказание внешнего сигнала ЛК (впервые это явление и его возможное применение продемонстрировано в (Spoelstra et al., 2000).

В следующем разделе будут представлены результаты имитационных экспериментов, иллюстрирующие работу описанного механизма.

Имитационное моделирование мозжечкового модуля

Мы ограничимся анализом частного случая входных и выходных сигналов мозжечка (рис. 6в и 6г), позволяющим продемонстрировать свойства этой конструкции. Пучок стрелок на рис. 6в обозначает координаты в пространстве активности зернистых клеток. Мы предполагаем, что вектор активности зернистых клеток принадлежит множеству, обозначенному овалом в верхней части рис. 6в. Вектор активности равномерно перемещается со временем по этому множеству, в направлении, указанном стрелками вдоль овала. Внешний сигнал на ЛК имеет вид:

$$\text{●}(t) = \text{●}(g(t)) = F(s(t)), \qquad \textbf{(7)}$$

где s — параметр (например, порядковый номер) множества входных векторов, а $F(\cdot)$ — фиксированная функция. Рис. 6г иллюстрирует временной ход $\text{●}(t)$ и $s(t)$. Необходимым условием возможности выравнивания входного потока на ЛК является: $M \leqslant N$, где M — количество векторов в «опорном» множестве. Ряд свойств численного моделирования уравнений (1)–(4) качественно устойчив и может быть описан в достаточно общих терминах.

Основной результат моделирования (рис. 7а и 7б) демонстрирует способность КП синтезировать выходной сигнал, точно соответствующий внешнему синаптическому притоку на ЛК, так что суммарный синаптический

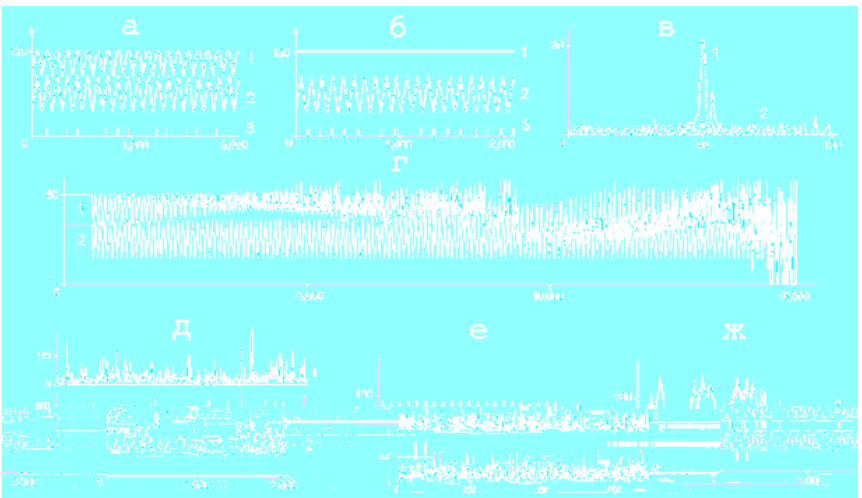

Рис. 7. Результаты моделирования. Время — в тактах моделирования. Здесь (а) и (б): (1) — суммарный синаптический приток; (2) — внешний вход; (3) — последовательность импульсов ЛК после 200 и 5000 циклов внешнего входа; (в) распределение импульсов по фазам внешнего сигнала в (а, (1)) и (б, (2)); (г) срыв выравнивания, когда пластичность зависит от ионотропных компонент, (1) и (2) такие же, как в (а);.(д) 700 последовательных интервалов между импульсами: 1 — нейрон двигательной коры кролика (в мс) 2 — модельная ЛК (в тактах моделирования), 3 — ЛК мозжечка морской свинки (в секундах); (е), (ж) — влияние шума на усвоение внешнего входа после 10000 циклов внешнего сигнала. Отношение шум/сигнал: 0 для (е) и 3.0 для (ж) 1 — внешний вход + шум; 2 — выход клетки Пуркинье

приток на ЛК становится практически постоянным. Можно видеть, что после 150 T_{equ}, процесс выравнивания этого притока продолжается (рис. 7а). Он заведомо завершен после 3700 T_{equ}: линия 1 на рис. 7б (суммарный синаптический приток на ЛК) — горизонтальная прямая. Характер активности ЛК (нижние лучи на рис. 7а и 7б) в переходном и стационарном режиме примерно одинаков. Однако, в переходном периоде возбуждение ЛК привязано к фазе внешнего сигнала (рис. 7в, пунктирная линия), в то время, как в стационарном режиме корреляции возбуждений ЛК с внешним сигналом не наблюдается (рис. 7в, сплошная линия). Вычисления также показывают, что настройка связей, показанная на рис. 6а и 6б, может наблюдаться для нелинейной модели интеграции информации на КП и не чувствительна к значительным вариациям свойств многих компонент системы (на рисунке не показано).

Рис. 8. Диаграмма Пуанкаре для последовательных интервалов между импульсами модельной ЛК. Черные точки имеют координаты (T_i, T_{i+1}), где i — порядковый номер межимпульсного интервала ЛК, $i = 1, \ldots, 32000$

Выравнивание неустойчиво, когда пластичность зависит не от метаботропного, а от ионотропного фактора синаптического действия. Рис. 7г демонстрирует поведение системы с пластичностью, зависящей от ионотропного фактора. Исходно система была приведена в равновесие на фоне постоянного внешнего входа на ЛК. После того, как на вход был подан изменяющийся во времени сигнал, можно видеть, что система как бы делает попытку выровнять его (до $t = 3000$–5000), но затем неустойчивость полностью разрушает ее реакцию. Характер активности ЛВ в стационарном состоянии весьма нерегулярный (рис. 7а и 7б, линия 3). Межимпульсные интервалы кажутся хаотическими (рис. 7е, линия 2). Для сравнения мы приводим межимпульсные интервалы нейрона двигательной коры кролика (рис. 7е, линия 1, неопубликованные данные *И. Н. Белоозеровой* и *М. С. Сироты*) и ЛК морской свинки (рис. 7е, линия 3, наши экспериментальные данные). Очевидно, что активность «первого попавшегося» нейрона совсем не похожа на импульсацию модельной или реальной ЛК. Признаки стохастической динамики в межимпульсных интервалах ЛК четко видны на рис. 8, где приводится диаграмма Пуанкаре для последовательных межимпульсных интервалов. Белые полосы на этой диаграмме считаются надежным признаком наличия динамического хаоса.

Рис. 7е и 7ж демонстрируют устойчивость системы по отношению к факторам шума согласно уравнению (6); здесь даны два фрагмента суммарного синаптического притока к ЛК и выход КП после стабилизации процесса выравнивания (10,000 циклов внешнего входного сигнала). Для учета этих факторов на систему подается сигнал, смешанный с шумом. Отношение шум/сигнал составляет 0 и 3.0, для рис. 7е и 7ж, соответственно. Даже во втором случае поведение системы вполне удовлетворительное. Шум меньшей амплитуды, оказывает, разумеется, меньшее действие на выход КП.

Пределы запоминающей способности мозжечкового модуля

В процессе функционирования мозжечковый модуль приобретает способность реагировать определенным образом на определенные входные сигналы. Возникает вопрос: каковы пределы запоминающей способности мозжечка? С математической точки зрения «внутренний» (т. е. из мозжечка) вход ЛК аппроксимирует внешний вход этой же клетки. Аппроксимация, естественно, проводится в каком-то количестве точек. Возникает вопрос — в каком числе точек может аппроксимировать функцию мозжечковый

модуль. Ответ в достаточной степени очевиден. Для того, чтобы аппроксимировать функцию в N точках, нужно иметь как минимум N параметров. Параметры, с помощью которых мозжечковый модуль аппроксимирует функции, — это веса связей ПВ с КП. Скажем, у человека одна ЛК управляет 10 КП. Каждая из КП имеет до 500 000 синапсов. Таким образом, «лианный» модуль у человека способен аппроксимировать функцию в 5 млн. точках. Все функции, с которыми оперирует мозжечок, так или иначе существуют во времени. Если считать, что представление 1 точки занимает 1 мс, то один мозжечковый модуль способен запомнить функции продолжительностью до полутора часов. При этом, как мы отмечали в разделе «Преобразование информации малыми клетками ядер мозжечка», если разные модули имеют дело с коррелированными сигналами, они могут совместно использовать свои ресурсы. Иными словами, можно сказать, что запоминающие способности всего мозжечка не меньше, чем сумма запоминающих способностей всех его модулей. Таким образом, 106 мозжечковых модулей человека способны запомнить сигналы общей продолжительностью около 170 лет. В этом рассуждении есть слабое звено — 1 мс для «кванта времени» выбрана нами совершенно произвольно. Кроме того, не известно, насколько действительно независимыми могут быть разные синапсы на КП. Другими словами, необходимо экспериментальное измерение запоминающей способности мозжечкового модуля. Ниже приводятся результаты вычислительных экспериментов, показывающие примерный характер возможных экспериментов по определению предела запоминающей способности мозжечкового модуля.

На рис. 9 представлены результаты вычислительного эксперимента по выравниванию входного сигнала на ЛК при разных периодах фонового периодического процесса на зернистых клетках. В качестве внешнего сигнала ЛК во всех случаях брали синусоидальный периодический процесс с одним и тем же периодом (для упрощения визуальной оценки результата). Можно заметить, что в тех случаях, когда период фонового процесса на зернистых клетках превосходит количество синапсов зернистых клеток на КП, отдельные периоды внешнего сигнала остаются не сбалансированы. Схема этого вычислительного эксперимента может быть использована для оценки пределов запоминания в реальных мозжечковых модулях.

Рис. 9. Суммарный синаптический приток к ЛК, внешний синаптический приток к которой — периодический сигнал с периодом 800 (справа, внизу). Длительность цикла активности на зернистых клетках, $T_{background}$ указана на рисунке. Количество зернистых клеток — 22536. Видно, что существенное ухудшение выравнивания наблюдается тогда, когда период фонового сигнала на зернистых клетках превосходит количество этих клеток: при периодах 32000 и 64000 отдельные циклы внешнего сигнала остаются целиком не сбалансированы. Для всех значений периодов фонового цикла выравнивание проводилось в течение 100 циклов фонового сигнала

Мозжечок и когнитивные функции

Появляется все больше данных о том, что мозжечок играет очень существенную роль в когнитивных процессах (Ito, 2006, 2008; Ackermann, 2008). Прогресс в понимании когнитивных функций мозжечка, в частности, связан с успехами молекулярной генетики. Обнаружен ген, обозначаемый как FOXP2, мутации в котором приводят к нарушениям речи. Кроме того, показано, что мутации этого гена, в первую очередь, влияют на структуру мозжечка. Мутации вызывают также другие типичные «мозжечковые» нарушения движений (Ackermann, 2008).

Обнаружено три типа нарушений связанных с речью при повреждениях гена FOXP2.

Эти симптомы частично были известны и раньше у пациентов с поражениями мозжечка. Во-первых, это — так называемая скандированная речь. Она состоит из монотонно произносимых слогов. Подвижность темпа речи и и ее эмоциональная окраска пропадают. , Кроме того, темп речи у пациентов не может превышать 3 слога в секунду, в то время как в норме он может быть и в десять раз выше. Во вторых, нарушается так называемая внутренняя речь — произнесение текстов «про себя». В-третьих, нарушается восприятие слов, в которых существенную роль играют временны́е соотношения между слогами. Эти факты указывают на то, что мозжечок, хотя и не является необходимой частью нервной системы для проявлений интеллекта, тем не менее, в норме включен в выполнение интеллектуальных действий.

Обсуждение

Из изложенного следует, что основные загадки мозжечка можно считать в значительной степени разгаданными. В 1960-х годах было высказано предположение, что ЛВ настраивает связи ПВ на КП (Marr, 1969). Многие годы электрофизиологических экспериментов, детального анализа морфологии нейронов и связей и математического моделирования системы показали, что эта гипотеза в целом верна. Вместе с тем, прояснились детали того, как реализована настройка связей и какие функции она может выполнять. Основные характеристики механизмов работы мозжечка, ставших понятными благодаря 40 годам (отсчет от момента публикации статьи Дэвида Марра) комплексных исследований, проведенных во многих странах, ре-

зюмированы ниже.

1. Основным функциональным блоком мозжечка (ячейкой) является ЛК с управляемыми ею КП (от 2 до 17). Ячейка включает в себя петлю обратной связи от КП на ЛК. Ячейки мозжечка выполняют свои функции за счет пластичности синапсов ПВ на КП. Эта пластичность определяется соотношением времен возбуждения ЛВ и ПВ. В результате синаптической пластичности синаптический приток на ЛК выравнивается. Таким образом вход на ЛК из мозжечка («внутренний» вход) воспроизводит (с коэффициентом усиления минус единица) внешний вход на ЛК. Для воспроизведения (восстановления) сигнала используется очень широкий спектр информации, доставляемой в кору мозжечка мшистыми волокнами. Только подобным выравниванием можно объяснить свойства функциональной привязки активности клеток Пуркинье в работе (Noda, Suzuki, 1979). Универсальность (одинаковость) структуры мозжечка во всех его отделах показывает универсальную необходимость реализуемой им операции для разных задач организма.

2. Отдельные мозжечковые модули работают не независимо. Во-первых, у них в значительной степени общий поток входной информации от мшистых волокон. Во-вторых, клетки ядер мозжечка, участвующие в передаче сигнала от КП к ЛК, участвуют в работе многих модулей. В случае, когда внешние сигналы модулей, имеющих общие клетки ядер коррелированы, КП экономят значительные ресурсы по сравнению с независимой работой тех же модулей.

3. Выравнивание синаптического притока к ЛК может быть использовано по-разному, в зависимости от свойств внешнего сигнала ЛК и параметров петли обратной связи мозжечковой ячейки. В частности, если малые клетки ядер задерживают (например, в силу большой постоянной времени) поступление сигналов от КП на ЛК, то выход КП в настроенном состоянии предсказывает внешний сигнал на ЛК. Такое предсказание очень важно в задачах управления движениями, как это продемонстрировано в (Spoelstra et al., 2000). Опережение «выученной» реакции КП по сравнению с внешним сигналом ЛК важно в участии мозжечка в мигательном условном рефлексе. В моделировании этого явления *М. Маук* (Medina et al., 2000) предположил, что сигнал на мигательное движение поступает на внешний вход ЛК, КП которых обычно тормозят мигательное движение. После многих сочетаний безусловного стимула с условным, КП с некоторым опережением по отношению к стандартному времени подачи безусловного сигнала

замолкает, вызывая тем самым необходимое мигательное движение. Сигналом на выключение КП является появление на входе КП той афферентной обстановки, на фоне которой во время проведения сочетаний появлялся безусловный стимул. Непосредственно контролируемым экспериментатором параметром этой афферентной обстановки является время, прошедшее с начала подачи условного стимула. Экспериментаторы отмечают, что только сохранность мозжечка позволяет правильно воспроизводить интервал между началом условного стимула и условно-рефлекторным ответом. Интересно, что с этой точки зрения «неспособность» животного дифференцировать длительные интервалы между началом условного стимула и предъявлением безусловного стимула может быть обусловлена тем, что на больших интервалах от начала условного стимула афферентный сигнал может не нести признаков, однозначно связанных с интервалом между текущим моментом и началом условного стимула. На малых временах такая информация имеется в силу нестационарности реакции нейронов на включение любого воздействия. На больших временах постоянных временных маркеров, связанных с включением условного стимула, может не быть.

Важной проблемой мозжечковой физиологии является идентификация константы ε и функции $(-)$ в уравнении (2). Вариации во времени могли бы приводить к тому, что мозжечковая память становится постоянной, или, наоборот, быстрее стирается. Важно понять, имеются ли естественные эндогенные факторы в мозжечке, влияющие на эту константу. Вопрос о постоянстве параметров $(-)$ можно было бы решить путем долговременного непрерывного наблюдения за активностью ЛК. Один из первых вопросов здесь — насколько стабильна и насколько различна у разных клеток величина T_{equ}. Анализ статистических характеристик активности ЛК и их сравнение с характеристиками модельных ЛК (как, например, на рис. 7д) позволили бы лучше охарактеризовать наличие и/или характеристики стохастической динамики как фактора, определяющего параметры этой активности.

И, наконец, огромное значение для углубленного понимания механизмов мозжечка имеет регистрация пар КП, управляемых одной ЛК (см. раздел «В погоне за Близнецами»). Сравнение активности таких клеток в разных функциональных состояниях и при разных воздействиях позволит получить количественную информацию о работе «лианного» модуля в условиях естественного, выработанного до вмешательства экспериментатора, поведения. Видимо, сопоставление экспериментов данного типа с экспериментами в физике высоких энергий (элементарных частиц) может

быть оправдано. В обоих случаях ищутся события, обладающие определенными очень редко встречающимися свойствами. Анализ характеристик таких событий позволяет подтвердить или опровергнуть теоретические постулаты о свойствах системы.

Уже анализ активности небольшого числа зарегистрированных пар КП-«близнецов» дал информацию, существенную для развития теоретических представлений о работе элементов коры мозжечка. В частности, сдвиг по времени между СИ КП-близнецов дает масштаб времени, существенный для настройки параметров мозжечковых модулей. Наши данные показывают, что разница времен генерации СИ разными ветвями ЛВ может достигать 1.5 мс. В то же время величина временного сдвига стабильна: флуктуации составляют около 10%. Весьма существенно выявленное при анализе активности пар КП блокирование проведения импульса от клетки нижних олив в дистальные ветви ЛВ. Вероятность блокирования сильно зависит от интервала между СИ и других параметров текущей активности данной КП. Интересен вопрос о соотношении формы СИ КП-«близнецов». Периоды быстрых колебаний внутри СИ (см. рис. 3а) у КП с общим ЛВ — разные, что говорит в пользу независимых механизмов генерации вторичных максимумов СИ у «близнецов». Таким образом можно констатировать, что механизмы работы мозжечка практически перестали быть terra incognito. Вместе с тем, путь от первичного понимания грубой схемы процессов в системе до детального описания ее функционирования может быть достаточно долгим. Мы находимся, фактически, в начале этого пути.

Литература

[Дунин-Барковский, Подладчикова, 2002]. *Дунин-Барковский В. Л. , Подладчикова Л. Н.* Исследование роли лианных клеток в работе мозжечковых модулей // *Нейрокомпьютеры*, 2002, № 7–8, с. 47–64.

[Дунин-Барковский, Ларионова, 1976]. *Дунин-Барковский В. Л., Ларионова Н. П.* Об активности нейронов мозжечка лягушки in vitro // Материалы VI Всесоюзной конференции по электрофизиологии ЦНС. – Каунас, 1976, с. 149.

[Вышинский и др., 2003]. *Вышинский Л. Л., Гринев И. Л., Дунин-Барковский В. Л., Флеров Ю. А., Широков Н. И.* Мониторинг, анализ и прогнозирование поведения многоагентных систем на базе нейрокомпьютерной модели мозжечка. – Вычислительный центр им. А. А. Дородницына РАН, Москва, 2003, 60 с.

[Дунин-Барковский и др., 1987]. *Дунин-Барковский В. Л., Жуковская Н. М., Ларионова Н. П., Чайлахян Л. М., Чудаков Л. И.* Увеличение эффективности синапсов

параллельных волокон на клетках Пуркинье лягушки после одновременной активации лианных и параллельных волокон // *Нейрофизиология*, 1987, т. 19, № 2. – с. 156–164.

[Дунин-Барковский и др., 1997]. *Дунин-Барковский В. Л., Маркин С. Н., Подладчикова Л. Н.* Оценка вклада простых и сложных импульсов клеток Пуркинье в локальные потенциалы коры мозжечка // *Биофизика*, 1997, т. 42, с. 516–520.

[Дунин-Барковский и др., 1999]. *Дунин-Барковский В. Л., Маркин С. Н., Подладчикова Л. Н., Вунч Д. М.* Свойства активности ветвей лязящего волокна иннервирующего различные клетки Пуркинье, *Биофизика*, 1999, т. 44, с. 1056–1063.

[Дунин-Барковский, 1978]. *Дунин-Барковский В. Л.* Информационные процессы в нейронных структурах. – М.: Наука, 1978.

[Подладчикова и др., 2002]. *Подладчикова Л. Н., Бондарь Г. Г., Дунин-Барковский В. Л.* Особенности активности «быстрых» и «медленных» клеток Пуркинье мозжечка. *Биофизика*, 2002, т. 47, № 2, с. 338–344.

[Ackermann, 2008]. *Ackermann H.* Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. – *Trends in Neurosciences*, 2008.

[Albus, 1971]. *Albus J. S.* A theory of cerebellar function // *Math. Biosci.*, 1971, **10**, pp. 25–61.

[Artinian and Finch, 2003]. *Artinian L. R., Finch E. A.* Dual role of ryanodine receptor during parallel fiber – Purkinje cell synaptic transmission // Soc. Neuroscience Ann. Meeting, New Orleans, 2003, Poster Presentation No. 426.21.

[Baker and Golub, 1991]. *Baker G. L., Golub J. P.* Chaotic dynamics. An Introduction. – Cambridge University Press, New York, 1991.

[Bell and Kawasaki, 1972]. *Bell C. C., Kawasaki T.* Relations among climbing fiber responses of nearby Purkinje cells // *J. Neurophysiol.*, 1972, **35**, pp. 155–169.

[Colin et al., 1980]. *Colin F., Manil J., Desclin J. C.* The olivocerebellar system. Delayed and slow inhibitory effects: An overlooked salient feature of the cerebellar climbing fibers // *Br. Research*, 1980, **187**, pp. 3–27.

[Dunin-Barkowski et al., 1993]. *Dunin-Barkowski W. L., Khandozhko I. I., Podladchikova L. N., Markin S. N.* In search of cerebellar climbing fiber Purkinje cell twins // Proceedings of the IJCNN'93 Nagoya, 1993, Vol. 1, pp. 121–122.

[Dunin-Barkowski et al., 1995]. *Dunin-Barkowski W., Markin S., Podladchikova L.* HEP type experiments in cerebellar research // Neural Networks for Physicists No. 5, 1995, Minneapolis: UMN, pp. 112–120.

[Dunin-Barkowski, Markin et al., 1999]. *Dunin-Barkowski W. L., Markin S. N., Podladchikova L. N., Wunsch D. C.* Climbing fiber purkinje cell twins are found // Proceedings of IJCNN'99, Washington, DC, 1999, Vol. 1, pp. 180–183.

[Dunin-Barkowski, Shishkin et al., 1998]. *Dunin-Barkowski W. L., Shishkin S. L., Wunsch D. C., Sukharev A. A.* Computational intelligence and cerebellar enigmas // Proceedings of IJCNN'98, Anchorage, Vol. I, 1998, pp. 640–645.

[Dunin-Barkowski, Shishkin et al., 1999]. *Dunin-Barkowski W. L., Shishkin S. L., Wunsch D. C.* Stability Properties of Cerebellar Neural Networks: The Purkinje Cell – Climbing Fiber Dynamic Module // *Neural Processing Letters*, 1999, Vol. 9, No. 2, pp. 97–106.

[Dunin-Barkowski and Wunsch, 1999]. *Dunin-Barkowski W. L., Wunsch D. C.* Phase-based storage of information in the cerebellum // *Neurocomputing*, 1999, Vol. 26–27, No. 1–3, pp. 677–685.

[Dunin-Barkowski and Wunsch, 2000]. *Dunin-Barkowski W. L., Wunsch D. C.* Phase-based cerebellar learning of dynamic signals // Neurocomputing, 2000, Vol. 32–33, pp. 709–725.

[Dunin-Barkowski, 2002]. *Dunin-Barkowski W. L.* Analysis of output of all Purkinje cells controlled by one climbing fiber cell // *Neurocomputing*, 2002, Vol. 44-46, pp. 391–400.

[Ekerot and Jorntell, 2001]. *Ekerot C. F., Jorntell H.* Parallel fibre receptive fields of Purkinje cells and interneurons are climbing fibre-specific // *Eur. J. Neurosci.*, 2001, **13**, pp. 1303–1310.

[Fredette and Mugnaini, 1991]. *Fredette B. J., Mugnaini E.* The GABAergic cerebello-olivary projection in the rat // *Anat. Embriol.*, 1991, **184**, pp. 225-243.

[Gilbert and Thach, 1977]. *Gilbert P. F. C., Thach W. T.* Purkinje cell activity during motor learning // *Brain Research*, 1977, **128**, pp. 309–328.

[Hawkins and Blakeslee, 2004]. *Hawkins J., Blakeslee S.* On intelligence. – Time Books, NY, 2004, 565 pp.

[Ito, 1984]. *Ito M.* The cerebellum and neural control. – Raven Press, New York, 1984.

[Ito, 2001]. *Ito M.* Cerebellar long-term depression: Characterization, signal transformation, and functional roles // *Physiol. Reviews*, 2001, **81**, pp. 1143–1195.

[Ito, 2006]. *Ito M.* Cerebellar circuitry as a neuronal machine // *Prog. Neurobiol.*, 2006, Vol. 78, pp. 272=-303.

[Ito, 2008]. *Ito M.* Control of mental activities by internal models in the cerebellum // *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, Vol. 9, pp. 304–313.

[Ito et al., 1982]. *Ito M., Sakurai M., Tongroach P.* Climbing fiber induced depression of both mossy fiber responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells // *J. Physiol.*, 1982, **324**, pp. 113–134.

[Linden, 1996]. *Linden D. J.* Cerebellar long-term depression as investigated in a cell culture preparation // *Behav. and Br. Sci.*, 1996, **19**, pp. 339–346.

[Marr, 1969]. *Marr D.* A theory of cerebellar cortex // *J. Physiol.*, 1969, **202**, pp. 437–470.

[Mauk and Donegan, 1997]. *Mauk M., Donegan N.* A Model of pavlovian eyelid conditioning based on the synaptic organization of the cerebellum // *Learning and Memory*, 1997, **3**, pp. 130–158.

[Medina et al., 2000]. *Medina J. F., Garcia K. S., Nores W. L., Taylor N. M., Mauk M. D.* Timing mechanism in the cerebellum: Testing predictions of a large-scale computer simulation // *J. Neurosci.*, 2000, **20**, pp. 5516–5525.

[Noda and Suzuki, 1979]. *Noda H., Suzuki D.* The role of flocculus of the monkey in fixation and smooth pursuit eye movements // *J. Physiol.*, 1979, **294**, pp. 335–348.

[Rosenblatt, 1962]. *Rosenblatt F.* Principles of neurodynamics: Perception and the theory of brain mechanisms. – Washington, DC, Spartan, 1962.

[Sasaki et al., 1989]. *Sasaki K., Bower J., Llinas R.* Multiple Purkinje cells recording in rodent cerebellar cortex // *Eur. J. Neurosci.*, 1989, **1**, pp. 575–586.

[Spoelstra et al., 2000]. *Spoelstra J., Schweighofer N., Arbib M. A.* Cerebellar learning of accurate predictive control for fast-reaching movements. Biol. Cybern., 2000, **82**, 321-333.

[Sugihara, 2006]. *Sugihara I.* Organization and remodeling of the olivocerebellar climbing fiber projection // *Cerebellum*, 2006, Vol. 5, pp. 15–22.

[Sugihara et al., 2001]. *Sugihara I., Wu H.-S., Shinoda Y.* The entire trajectories of single olivocerebellar axons in the cerebellar cortex and their contribution to cerebellar compartmentalization // *J. Neurosci.*, 2001, **21**, pp. 7715–7723.

[Voicu, 2008]. *Voicu H.* The cerebellum: An incomplete multilayer perceptron? // Neurocomputing, 2008, Vol. 72, pp. 592–599.

Виталий Львович ДУНИН-БАРКОВСКИЙ, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий Отделом нейроинформатики Центра оптико-нейронных технологий НИИСИ РАН, директор НИИ нейрокибернетики им. А. Б. Когана (в 1990–1995 годах), Президент-основатель Российской Ассоциации нейроинформатики (1991 год), адъюнкт-профессор Техасского технологического университета (с 2006 года), автор одного из первых в мире проектов нейро-СБИС (1974 год), нескольких монографий и многих статей (с 1965 года) по нейроинформатике и теоретической и экспериментальной биофизике различных отделов нервной системы (в частности, мозжечка и ствола мозга).