

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

**ХII 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 © *Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 2010*

Содержание

<i>Р. А. Тикиджи-Хамбурьян. Детальное моделирование нейронов и нейронных сетей: Как и зачем</i>	49
Введение	50
Краткое введение в теорию нейронных сетей	52
Химические и электрические синапсы	54
Гомогенность, гетерогенность, размерность и связность сети. Случайные, диффузные и фокальные проекции нейронов	56
Краткая теория электрогенеза	58
Потенциал Нернста	58
Баланс токов и проводимостей	60
Уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца	62
Точечные модели	64
Уравнения Ходжкина-Хаксли	64
Различные ионные каналы	68
Много сегментные модели	76
Моделирование отростков нейрона. Кабельное уравнение	76
Дендритные деревья и активная мембрана	78
Геометрия дендритного дерева нейрона и типы активности	81
Феноменологические модели нейронов, используемые при построении нейронных сетей	84
Модель интегрирующего нейрона	85
Модификации модели интегрирующего нейрона	86
Модель ФицХью и Нагумо	88
Модель Ижикевича	90
Общая сравнительная характеристика феноменологических моделей	91
Модели синаптической передачи	92
Модель электрического синапса	92

Феноменологические модели химической синаптической передачи	94
Детальные модели химической синаптической передачи	95
Примеры моделей биологически обоснованных нейронных сетей	96
Модель с автоторможением	97
Модель зрительной коры кошки	98
Заключение	103
Литература	104

Р. А. ТИКИДЖИ-ХАМБУРЬЯН
НИИ Нейрокибернетики им. А. Б. Когана,
Южный Федеральный Университет,
Ростов-на-Дону, Россия
E-mail: rth@nisms.krinc.ru

ДЕТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЙРОНОВ И НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ: КАК И ЗАЧЕМ

Аннотация

Когда мы исследуем мозг, то впервые в истории человечества встречаемся с ситуацией, когда сложность объекта исследования равна сложности самого исследователя. Мы пытаемся исследовать мозг мозгом. Поэтому мы можем анализировать нервную ткань, но мы не можем синтезировать все эти данные в новые знания. Таким образом, есть только один путь: синтезировать эти данные вне мозга. Этот подход в исследовании нервной ткани, называемый «вычислительными нейронауками» — новейшее направление в нейроисследованиях.

R. A. TIKIDJI-HAMBURYAN
A. B. Kogan Research Institute for Neurocybernetics,
Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia
E-mail: rth@nisms.krinc.ru

DETAILED MODELING OF NEURONS AND NEURON NETWORKS: HOW TO AND WHY

Abstract

When we study the brain, for the first time in science history we have a unique situation, where the complexity of studied object equals to the complexity of researcher. We try to study brain by means of our brains. Therefore we might analyze the nerve tissue, but we can not synthesize all these data to a new knowledge, thus there is only one way: to synthesize these data out of our brain. This approach to nerve tissue research named “Computational Neuroscience” represents the newest field of Neuroscience research.

Введение

В данной лекции мы рассмотрим одну из основных частей сравнительно молодого раздела науки, называемого Computational Neuroscience (вычислительные нейронауки). Сама идея применить моделирование для обобщения экспериментальных данных и предиктивных исследований не нова. Математические и численные эксперименты находят широкое применение уже давно, однако, в области нейробиологии этот метод исследования стал широко применяться лишь с середины 80-х годов прошлого века. Наиболее ярко основную идею этого направления выразил *Берт Сакман*: «Я знаю все данные: типы клеток, свойства их активности, связность клеток, возбудимость дендритов, синаптическую динамику . . . но я не могу понять это (как целое — Р. А. Т-Х), я вынужден это моделировать». Из этой цитаты вытекает основная задача вычислительных нейронаук — аккумулировать в моделях разнородные экспериментальные данные и исследовать после этого обобщенную модель так, как если бы это был реальный биологический объект.

Первые попытки таких исследований предпринимались еще в 40-х годах прошлого века. Революционные работы *МакКаллока* и *Питтса* заложили основы нового направления: моделирования нейронных сетей. Максимальная формализация и примитивизация функции единичного нейрона сделали в конечном итоге это направление частью математики, называемой формальными нейронными сетями. К сожалению, практически все результаты, получаемые в этой области, не имеют никакого отношения к работе реальных нейронов и реального мозга.

Вторую попытку привлечь математическое моделирование для обобщения экспериментальных данных предпринял *Ролл* в середине 60-х годов. Необходимо заметить, что, несмотря на то, что именно им были заложены основы детального биологически обоснованного моделирования как единичных нейронов, так и малых и средних нейронных сетей, некоторые выводы, сделанные на основе его моделей, затормозили развитие нейробиологии практически на десятилетие, а его совместные с *Экклсом* работы сильно исказили представление о принципах работы дендритного дерева нейрона и синаптических связях в сети.

Бурное развитие моделирования, как средства аккумуляции экспериментальных данных и метода получения новых знаний о функционировании как единичных клеток, так и сети в целом, было обусловлено появлением в середине 80-х принципиально новых компьютеров с непрерывно

растущими вычислительными мощностями и появлением новых нейро-биологических методик, позволяющих проводить измерения не только на клетке в целом, но и на отдельных ее участках, частях мембраны и даже отдельных белковых молекулах, принимающих участие в электрогенезе клетки (ионных каналах). За анализом обширного экспериментального материала не следовало синтеза; другими словами, было практически невозможно понять, как изменятся характеристики активности клетки при наличии или отсутствии у нее того или иного ионного канала. Как влияют друг на друга разные ионные каналы? Как изменится динамика всей сети, если в ней появятся элементы с теми или иными ионными каналами, а значит с измененными динамическими свойствами? На эти вопросы, как и на многие другие, было призвано ответить новое направление — вычислительные нейронауки.

Моделирование нейронных сетей с учетом реальных биологических свойств отдельных элементов также является частью направления Computational Neuroscience. В отличие от формальных нейронных сетей, где единственным элементом, как правило, является мгновенный сумматор с выходной сжимающей функцией, важнейшим показателем нейронной активности является ее динамика. Поскольку динамические свойства нейронов крайне разнообразны, а сети сугубо гетерогенны, остаются открытыми вопросы: «Как динамические свойства единичного элемента влияют на активность сети в целом? Как активность сети в целом и пришедшие к нейрону сигналы, в частности, модулируют его активность?» и т. д.

Сложность моделирования динамических свойств и большая ресурсоемкость многосегментных и точечных моделей на основе уравнений Ходжкина и Хаксли (ХХ) сделали необходимым поиск феноменологических моделей нейрона, которые позволяли бы воспроизводить динамику реальной клетки как феномен, без детализации процессов, лежащих в ее основе. К настоящему моменту феноменологические модели постепенно уступают место крупным нейронным сетям с моделями единичных элементов на основе ХХ. Это связано с постоянным ростом вычислительных ресурсов и, как следствие, появившейся возможностью моделировать все тело нейрона с множественными связями и динамику различных химических компонент даже в больших моделях. Однако феноменологические модели до сих пор не потеряли своей актуальности и все еще достаточно широко применяются. С их помощью исследуются, в частности, такие вопросы, как свойства динамики сети при различной организации связей между элементами; наборы возможных состояний активности сети при включении в

нее различных элементов и т. д.

Данная лекция призвана дать читателю базовые знания в подходах и методах Computational Neuroscience, показать тесную связь между проблемами нейробиологии и методами Computational Neuroscience. Она опирается

ная, сильно разросшаяся клетка (так называемый синцитий). После того как Гольджи открыл и опубликовал в 1885 году способ фиксации и окраски нервной ткани, с помощью которого окрашивалось лишь 5–7% всех клеток, стало ясно, что мозг, как и прочие органы, состоит из отдельных клеток, которые были названы нейронами. Победа нейронной доктрины произошла в основном благодаря работам *Рамон-и-Кахаль*, который гистологически исследовал различные части мозга, окрашенные по методу Гольджи (за эти работы *Рамон-и-Кахаль* и *Гольджи* получили Нобелевскую премию). На рис. 1 приведен один из многочисленных рисунков *Рамон-и-Кахаль*. Исходя из своих наблюдений, он пришел к следующим выводам:

- нервная ткань — это большая сеть нерегулярно связанных друг с другом нервных клеток (нейронов);
- у нервной клетки есть отдельно выделенное волокно, исходящее из тела самого нейрона, которое, не ветвясь, направляется к другим клеткам (он назвал это волокно аксоном) и там заканчивается либо на теле другой клетки, либо на других, более толстых ее отростках;
- выделенное тонкое волокно всегда начинается на некотором выпячивании на теле самой клетки (*Рамон-и-Кахаль* назвал этот участок аксонным холмиком);
- другие, более толстые отростки, иногда напоминающие крону дерева, всегда находятся более близко к телу клетки (они получили название «дендриты»);
- между аксоном одной клетки и дендритом другой могут существовать контакты, названные «синапсами».

Рамон-и-Кахаль предположил, что дендриты и сома являются входами клетки, аксонный холмик — ее возбудимой зоной, а сам аксон представляет собой выход нейрона. Конечно, впоследствии было обнаружено достаточно большое количество аксо-аксональных и дендро-дендритных синапсов. Было показано, что не только аксонный холмик является возбудимым участком нейрона, но и само тело и дендриты обладают возбудимостью. Однако именно первоначальные представления *Рамон-и-Кахаль* легли в основу теории формальных нейронных сетей.

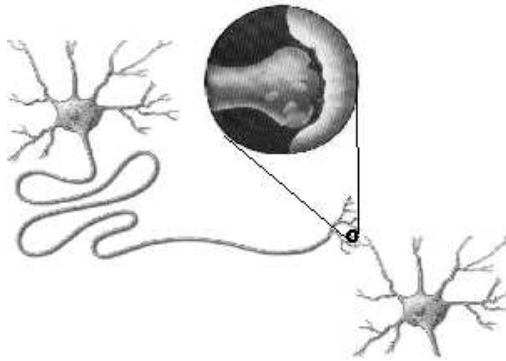


Рис. 2. Схематичное изображение двух нейронов — показан длинный аксон и короткие разветвленные дендриты. Во вставке показан химический синапс — контакт между нейронами

Химические и электрические синапсы

На рис. 2 схематично изображены два нейрона, показан длинный аксон и короткие разветвленные дендриты. Синапс, изображенный также в увеличенном виде, представляет из себя тонкую щель между двумя клетками. Отросток аксона, образующий синапс, называют предсинапсом, а участок мембраны дендрита или сомы клетки — постсинапсом. Под воздействием электрического импульса, потенциала действия (ПД) генерируемого пресинаптическим нейроном, из синапса выделяется специальное химическое вещество, называемое медиатором. Оно запасается в пресинаптической терминали аксона в виде крошечных пузырьков (везикул), которые подходят к мембране, сливаются с ней и выбрасывают свое содержимое (медиатор) в щель между клетками. Медиатор, как правило, является достаточно нейтральным веществом и напрямую не может воздействовать на постсинаптический нейрон. Для передачи воздействия на постсинапсе должны находиться специальные рецепторы со сродством именно к данному типу медиатора. Эти рецепторы свяжут выделившиеся молекулы медиатора и изменят свою конформацию (так как рецептор представляет собой белковую молекулу), перейдя в другое состояние. При этом часть из них начинает пропускать через себя те или иные ионы (т. е. рецептор либо одновременно является ионным каналом, либо имеет непосредственную связь с каналом,

приводя к очень быстрому открытию последнего); другая часть рецепторов может включиться в метаболический цикл клетки и через длинную цепочку химических реакций косвенно изменить ионную проводимость мембраны. В любом случае взаимодействие медиатора с постсинаптическим рецептором должно привести к появлению тока через постсинаптическую мембрану нейрона и, как следствие, к локальному изменению мембранного потенциала.

Это изменение можно зафиксировать экспериментально и оно является критерием отнесения данного вещества к медиаторам. Если под воздействием медиатора мембранный потенциал повышается, то медиатор называют возбуждающим, равно как и постсинаптический потенциал (возбуждающий постсинаптический потенциал, ВПСП). Если же потенциал понижается, то его называют тормозным (ТПСП). Те синапсы, в которых воздействие передается посредством медиаторного обмена, называют химическими. Рецепторы также делятся на две группы: первая сразу начинает проводить электрический ток — ионотропные рецепторы, а вторая изменяет сначала метаболизм нейрона — метаботропные рецепторы.

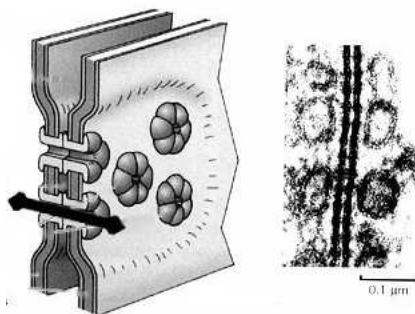


Рис. 3. Электрический синапс

Химическими синапсами возможности передачи сигнала в нейронной сети не исчерпываются. На рис.3 показан принципиально другой тип соединения — электрический синапс. Этот тип межклеточных контактов был впервые открыт в нервной ткани беспозвоночных и длительное время считалось, что у высших млекопитающих таких синапсов нет. Однако недавние исследования показали, что это не так — плотность электрических контактов высока и у высших млекопитающих. На упрощенной схеме (рис. 3,

слева) показаны мембраны двух клеток, на поверхности которых образована пора из белковых молекул, называемых коннексинами. Поскольку внеклеточная часть коннексина имеет сродство к самой себе, то она связывается с внеклеточными частями коннексинов на мембране другого нейрона, образуя межклеточное соединение. Другой важной особенностью коннексина является неравномерность доменной структуры, из-за чего коннексины образуют шестигранную пору, называемую коннексоном, через которую могут проходить практически все типы ионов и даже небольшие белковые молекулы (к настоящему времени есть большое разногласие в экспериментальных данных, по одной версии коннексоны практически полностью «прозрачны» для ионов, по другой через них могут проникать лишь определенные молекулы, например IP_3 и не могут проходить крупные ионы типа Ca^{2+}). Очевидно, что в электрическом синапсе происходит, в отличие от химического синапса, двунаправленный обмен и там нельзя выделить пресинапс и постсинапс. Клетки, связанные электрическим соединением, будут взаимно влиять на потенциал друг друга (что является одним из основных различий химических и электрических контактов).

Существуют также данные о несинаптическом химическом воздействии клеток друг на друга (так называемой гуморальной передаче). Однако из-за того, что этот тип передачи крайне редко моделируется, мы его рассматривать не будем.

Гомогенность, гетерогенность, размерность и связность сети. Случайные, диффузные и фокальные проекции нейронов

Некоторые понятия, характеризующие биологически обоснованные нейронные сети, были заимствованы из теории формальных нейронных сетей. В силу важности этих характеристик мы дадим краткое их определение:

- Сеть называется **гомогенной**, когда все ее элементы одинаковы и образуют однотипные нейронные связи. Классической гомогенной сетью является однослойный перцептрон [4]. В случае, если в сети имеются элементы с различными свойствами, или если сеть нерегулярна, то она считается **гетерогенной**. К гетерогенным сетям относят сети со встречным распространением [4].
- Операции, производимые формальной нейронной сетью, можно записать в векторном виде, где размерностью вектора будет количество элементов в слое или во всей сети. И к биологически обоснованным

моделям нейронных сетей также применяют понятие **размерности**, определяющее количество единичных элементов сети. При этом, если элементы содержат отдельные сегменты, то последние не учитываются.

- Сеть называется **полносвязной**, если каждый элемент сети образует непосредственные связи со всеми другими элементами сети¹. В формальных нейронных сетях не допускаются связи элемента с самим собой и наличие более чем одной связи между элементами, поэтому количество связей в полносвязной сети составляет $P = N(N - 1)$, где P — число связей, а N — число элементов сети. Для биологически обоснованных нейронных сетей связностью называется общее количество связей между элементами, при этом множество связей между двумя единичными клетками возможно, но не учитывается. Таким образом, полносвязная сеть имеет связность $P = NN$. Связность сети не может быть больше, чем связность полносвязной сети с этим же количеством элементов. Мозг является слабосвязной сетью. По приближенным оценкам, его связность p не превышает и 3% от максимально возможной P .

Другие термины, используемые для описания моделей нейронных сетей, были заимствованы из нейробиологии. Мы также дадим краткие их определения:

- **Проекцией** нейрона называется все множество клеток, с которыми он образует синаптическое соединение в качестве предсинапса.
- **Случайная проекция** — это такая проекция, при которой нет выделенной нейроанатомической области и нет выделенного типа клеток, которым данный нейрон отдает входное воздействие.
- **Диффузная проекция** — вид случайной проекции, но пространственно ограниченной.
- **Фокальная проекция** — вид проекции, при которой обнаруживается некоторая область (фокус) с наиболее высокой концентрацией синаптических контактов от данного нейрона и небольшая периферическая область, в которой плотность контактов быстро падает.

¹В однопроходных нейронных сетях понятие полносвязности трактуется иначе. В таких сетях полносвязными сетями называются такие сети, в которых каждый элемент последующего слоя получает синапсы от всех элементов предыдущего.

- Выделяют также **специфические проекции**, к которым относят проекции, связи в которых происходят только с нейронами определенного типа.

Краткая теория электрогенеза

Хорошо известно, что в покое нейрон имеет постоянный заряд, который создает электрическое поле напряженностью порядка от $-(56 \div 72)$ мВ на мембране. Если внешним источником тока попытаться уменьшить этот заряд, то при определенных условиях потенциал нейрона самопроизвольно увеличится до $+(25 \div 45)$ мВ, а затем быстро упадет до уровня $-(62 \div 75)$ мВ. Этот автогенерационный процесс называется потенциалом действия или, в зарубежной литературе, spike. Его общая длительность 1–3 мс. Нейрон далеко не уникален в этом своем свойстве. По данным [5], значительно больший потенциал покоя и ПД наблюдается у растительных клеток. Так, споры гриба вешенки способны генерировать ПД амплитудой до 1.5 В. Однако только в нейроне ПД несет в себе информационную функцию. Рассмотрим теперь, как формируется потенциал покоя и какова его природа.

Потенциал Нернста

Билипидный слой, отделяющий цитоплазму клетки от внешней среды, является очень хорошим изолятором с напряжением пробоя порядка 30 кВ/см, поэтому за все электрические процессы на мембране нейрона (за исключением накопления заряда) отвечают большие белковые молекулы, пронизывающие мембрану клетки насквозь (т.н. ионные каналы или поры). В большинстве случаев ионные каналы избирательны к виду пропускаемого ими иона и не способны пропускать другие вещества. К тому же концентрации основных ионов в растворах, омывающих мембрану с разных сторон, существенно различаются, что и порождает появление электрического потенциала на базиллярной мембране клетки.

Рассмотрим сосуд, изображенный на рис.4 который разделен на две части непроницаемой перегородкой 'а'. Заполним две части сосуда 'b' и 'с' растворами *NaCl* с концентрациями 1.0 М/л и 0.1 М/л соответственно. Пусть имеется ион-селективная пора 'd' в мембране 'а', которая пропускает только ионы натрия 'е'. Предположим, что во время заполнения сосудов

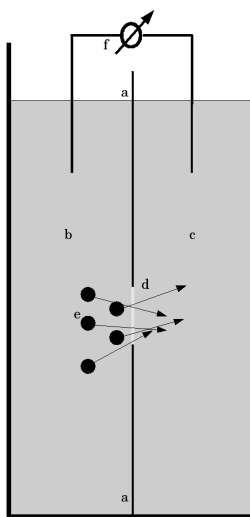


Рис. 4. Схема появления электрического потенциала на ионоселективной поре

пора 'd' была закрыта и не пропускала через себя ионы. Другими словами, до начала рассмотрения обмена между растворами не было. Рассмотрим поведение ионов натрия в момент открытия поры 'd'. Близлежащие ионы 'e' под действием разности концентраций начнут диффундировать через пору из части 'b' в часть 'c', что показано на рис. 4 стрелками. Изменение химического потенциала, вызывающего диффузию, будет зависеть от температуры и разности концентраций:

$$\Delta\mu_{ch} = RT \ln \frac{C_b}{C_c} , \quad (1)$$

где R — универсальная газовая постоянная, T — температура, C_b и C_c — соответствующие концентрации. Однако, поскольку пора непроницаема для ионов хлора, поток положительно заряженных ионов натрия приведет к появлению разности электрического потенциала, стремящегося вернуть ионы натрия назад:

$$\Delta\mu = zFE, \quad (2)$$

где z — валентность иона, F — постоянная Фарадея, E — электрический

потенциал раствора. Очевидно, что, когда $\Delta\mu$ станет равным $\Delta\mu_{ch}$, обмены ионами натрия через пору 'd' уравниваются. Будем предполагать, что объемы обеих частей сосуда достаточно велики, а пора 'd' достаточно мала, чтобы приростом концентрации ионов натрия в части 'с' за счет обмена можно было бы пренебречь. Таким образом, возникает разность потенциала между растворами, которую можно измерить вольтметром 'f'. Значение разности потенциалов также может быть получено теоретически, приравниванием (2) к (1):

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_b}{C_c} . \quad (3)$$

Полученное в соотношении (3) для E называется потенциалом Нернста или реверсным потенциалом. Эта формула имеет достаточно большие ограничения. Так, если представить себе, что концентрация ионов натрия в части 'с' равна нулю, то $E \rightarrow -\infty$, и наоборот, при $C_b = 0 : E \rightarrow +\infty$. Для случая, когда нельзя пренебречь количеством ионов, проходящих через пору, необходимо использовать уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца, которое будет описано ниже.

Баланс токов и проводимостей

Как минимум три иона играют существенную роль в формировании потенциала покоя: натрий, калий и хлор. В табл. 1 приведены концентрации этих ионов во внешней среде и во внутриклеточных растворах.

ТАБЛИЦА 1. Значения реверсных потенциалов, внутренних и внешних концентраций

	Внутренняя кон-ция (мМоль/л)	Внешняя кон-ция (мМоль/л)	Потенциал (мВ)
Na^+	50	437	+56
K^+	397	20	-77
Cl^-	40	556	-68

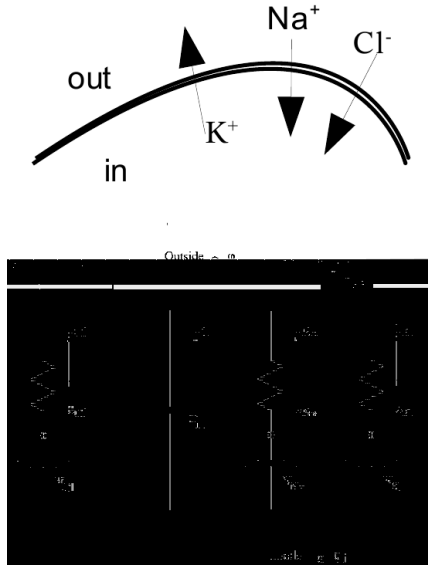


Рис. 5. Токи ионов через мембрану и эквивалентная электрическая схема для их описания

Как видно из приведенных данных, условия для трех основных ионов различные. Существенные различия в концентрациях во вне- и внутриклеточных средах приводят к тому, что любая пора или любой канал, проводящий Na^+ , K^+ или Cl^- , может быть рассмотрен как источник ЭДС с соответствующим потенциалом и внутренним сопротивлением. Токи этих ионов через мембрану схематично показаны на рис. 5 (верхняя часть). Очевидно, что общий потенциал на мембране будет определяться балансом внутренних сопротивлений источников. Для простоты перейдем к проводимостям и, учитывая ток электростатического заряда билипидной мембраны, получим эквивалентную схему, показанную на рис. 5 (нижняя часть) и уравнение баланса токов:

$$c \frac{du}{dt} = -g_{Na}(u - E_{Na}) - g_K(u - E_K) - g_{Cl}(u - E_{Cl}), \quad (4)$$

где c — емкость мембраны, u — общий потенциал на ней, g — внутренние проводимости и E — ЭДС соответствующих источников, т. е. реверсные

потенциалы, полученные по соотношению (3).

Для состояния покоя очевидно, что $du/dt = 0$. Следовательно, из (4) можно получить выражение для потенциала покоя:

$$u_{r\ st} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_{NK} + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl} + g_L}, \quad (5)$$

где g_L — ток утечки через неселективные каналы.

Поскольку в покое потенциал нейрона составляет от -56 мВ до -72 мВ, можно предположить, что $g_L + g_{Na} < g_{Cl} + g_K$. Однако при генерации ПД мембранный потенциал может доходить в пике до $+(25 \div 45)$ мВ. Очевидно, что если никаких дополнительных источников тока нет, то $g_{Na} > g_L + g_{Cl} + g_K$. Следовательно, проводимости не постоянны, а являются динамическими переменными. Описание динамики проводимостей будет рассмотрено в разделе «Точечные модели».

Уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца

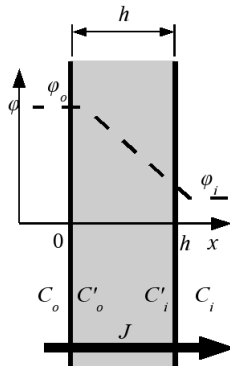


Рис. 6. Общая схема для вывода уравнения Гольдмана (обозначения даны в тексте)

Рассмотрим случай, когда нельзя пренебречь количеством ионов, проникающих через мембрану. Для этого рассмотрим поток ионов J через мембрану толщиной h . С внутренней и внешней стороны мембрану омывают растворы с концентрацией C_i и C_o соответственно. Пренебрегая дискретно-

стью проникновения ионов через мембрану, будем считать, что концентрация ионов внутри мембраны рядом с внутренними и внешними сторонами будет $C'_i = \gamma C_i$ и $C'_o = \gamma C_o$, где γ — коэффициент растворимости данного типа иона в мембране (рис. 6). Пусть также на мембране присутствует разность потенциалов $\varphi = \varphi_i - \varphi_o$. Тогда уравнение электродиффузии примет вид:

$$J = -C\nu \frac{d\mu}{dx}, \quad (6)$$

где C — концентрация, ν — подвижность иона, μ — электрохимический потенциал. Поскольку $\mu = \mu_{ch} + \mu$ и учитывая, что $\mu_{ch} = RT \ln(C)$ и $\mu = zF\varphi$, перепишем (6) в следующем виде:

$$J = -\nu RT \frac{dC}{dx} - C\nu zF \frac{d\varphi}{dx}. \quad (7)$$

Исходя из приближения постоянного поля $d\varphi/dx = u/h$, получим:

$$\frac{dC}{dx} + \frac{zFu}{RT} C = -\frac{J}{\nu RT}. \quad (8)$$

Разрешая уравнение (8) по C и учитывая, что $C(0) = C'_o = \gamma C_o$ и $C(h) = C'_i = \gamma C_i$, получим формулу Гольдмана:

$$J = \frac{zFPu}{RT} \frac{C_i - C_o e^{-\frac{zFu}{RT}}}{1 - e^{-\frac{zFu}{RT}}}, \quad (9)$$

где $P = \gamma\nu RT/h$ — ионная проницаемость мембраны. Учитывая, что электрический ток ионов можно выразить через их поток как $I = zFJ$, получим окончательное уравнение для тока через мембрану:

$$I = \frac{z^2 F^2 Pu}{RT} \frac{C_i - C_o e^{-\frac{zFu}{RT}}}{1 - e^{-\frac{zFu}{RT}}} = \frac{z^2 F^2 Pu}{RT} \frac{C_0 - C_i e^{\frac{zFu}{RT}}}{1 - e^{\frac{zFu}{RT}}}. \quad (10)$$

Выражение (10) называется уравнением Гольдмана-Ходжкина-Каца (ГХК). Забегая вперед, нужно отметить, что для каналов с динамической проводимостью (10) адаптируют, исходя из того, что $I = m^p h zFJ$, где m и h — воротные переменные (см. подраздел «Уравнения Ходжкина-Хаксли»).

Точечные модели

В данном разделе рассматриваются модели нейрона как целого. В отличие от моделей, представленных в следующем разделе, точечные модели не разделяют нейрон на сегменты, не выделяют части дендрита и сомы, не рассматривают гетерогенность плотности каналов вдоль тела клетки. Это не очень хорошо с точки зрения адекватности моделирования, однако позволяет сконцентрироваться исключительно на динамике ионных проводимостей. Основой для такого рассмотрения послужили работы *Алана Ходжкина* и *Эндрю Хаксли*, которые исследовали электрогенез на препарате гигантского аксона кальмара. Особенность данного препарата заключается в том, что это один из самых толстых нервных отростков, диаметр которого может составлять 1.2–2.0 мм. Отравляя аксон тетродотоксином, блокирующим натриевые каналы, и тетраэтиламмонием, блокирующим калиевые каналы, им удалось наблюдать отдельно токи натрия и калия. На рис. 7 показано, как ведет себя ток через мембрану (вторая кривая сверху) при скачке потенциала из состояния покоя в некоторое фиксированное значение (первая кривая сверху). Суммарный ток через мембрану показан на второй сверху кривой рис. 7, а токи натрия и калия даны, соответственно, на третьем и четвертом графике рис. 7. Рассмотрим, как можно описать поведение токов с математической точки зрения.

Уравнения Ходжкина-Хаксли

Вернемся еще раз к эквивалентной электрической схеме на рис. 5. Поскольку для ионов натрия и калия допустимо пользоваться уравнением Нернста (3), не прибегая к соотношению ГХК (10), положим ЭДС источников постоянными и равными реверсным потенциалам из табл. 1. При этом проводимости каналов должны зависеть, как минимум, от потенциала. Поскольку ток натрия, как это следует из рис. 7, при увеличении потенциала сначала увеличивается, а затем уменьшается, то логично предположить, что на проводимость натрия влияют два процесса, по-разному зависящие от потенциала. Один из них быстрый, он увеличивает проводимость при увеличении потенциала, а другой медленный и уменьшает ее с увеличением потенциала. Если предположить, что есть некоторая максимальная проводимость натриевого канала, равная $\overline{g_{Na}}$, то текущую проводимость можно выразить как:

$$g_{Na} = \overline{g_{Na}} m^3 h,$$

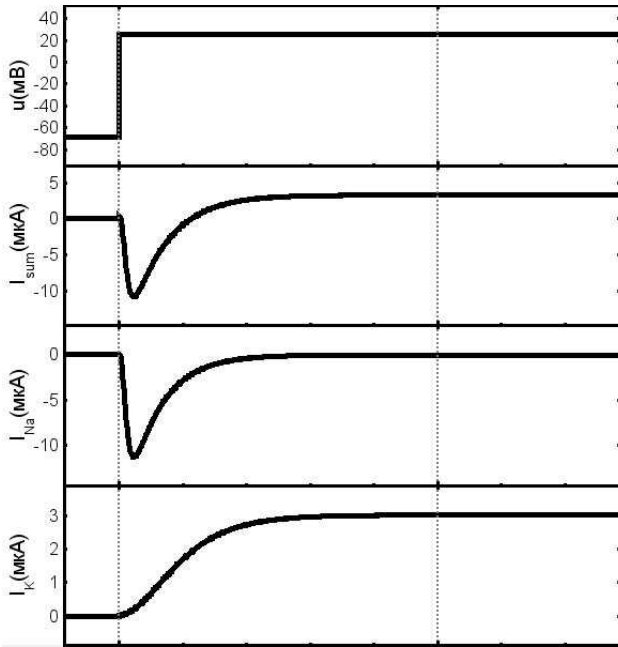


Рис. 7. Характер протекания тока через мембрану при скачке потенциала из состояния покоя в некоторое фиксированное значение. По оси абсцисс отложено время. Между двумя вертикальными пунктирными метками 5 мс

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(u)(1 - m) - \beta_m(u)m, \quad (11)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(u)(1 - h) - \beta_h(u)h,$$

где m и h – активационная и инактивационная воротные переменные, $\alpha(u)$ и $\beta(u)$ – функции открытия и закрытия воротной переменной. В своей работе Ходжкин и Хаксли предположили, что третья степень у активационной переменной объясняется тем, что для прохождения через канал в направлении понижения концентрации необходимо три иона натрия, которые связываются с активными центрами поры, вызывают ее конформацию и тем самым переходят во внутриклеточный раствор. При движении в

обратном направлении достаточно всего одного иона и поэтому h имеет первую степень.

По аналогии для калиевого канала можно ввести $\overline{g_K}$. Однако поскольку калиевый канал лишь медленно открывается с повышением потенциала, у него будет присутствовать лишь активационная переменная:

$$g_K = \overline{g_K} n^4, \quad \frac{dn}{dt} = \alpha_n(u)(1-n) - \beta_n(u)n. \quad (12)$$

Для анализа удобно преобразовать дифференциальные уравнения (11) и (12) в следующий вид:

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{x - x_\infty(u)}{\tau_x(u)}, \quad (13)$$

где x — одна из воротных переменных m , h или n , $\tau_x(u)$ — постоянная времени переменной x при потенциале u , $x_\infty(u)$ — точка устойчивости или, в зарубежной литературе, steady state. Из свойств уравнения (13) вытекает, что переменная x , при постоянном потенциале, будет асимптотически стремиться к x_∞ со скоростью τ_x . Очевидно, что:

$$\tau_x(u) = \frac{1}{\alpha_x(u) + \beta_x(u)}, \quad x_\infty(u) = \frac{\alpha_x(u)}{\alpha_x(u) + \beta_x(u)}. \quad (14)$$

Таким образом, общая система уравнений Ходжкина-Хаксли включает в себя уравнения для ионных проводимостей и уравнение для мембранного потенциала:

$$c \frac{du}{dt} = -g_{Na}(u - E_{Na}) - g_K(u - E_K) - g_L(u - E_L), \quad (15)$$

где c — емкость мембраны.

Первые функции для $\alpha(u)$ и $\beta(u)$ каналов были подобраны Ходжкиным и Хаксли, исходя из экспериментальных данных. Они приведены в табл. 2.

После преобразования (14) получим функции устойчивого состояния и постоянной времени от потенциала. Их поведение отражено на рис. 8. Построенные таким образом функции очень удобны для визуального анализа. Начнем с натриевых воротных переменных. Из рис. 8 видно, что постоянная времени для активационной переменной меньше любой другой постоянной времени. Поскольку m и h входят в уравнение (11) как произведение, то диапазон напряжений, когда проводимость натрия не будет стремиться к

ТАБЛИЦА 2. Функции для $\alpha(u)$ и $\beta(u)$ калиевого и натриевого каналов (Цит. по [9])

	$\alpha(u)$	$\beta(u)$
n	$\frac{0.01(u + 55)}{1 - \exp(-0.1(u + 55.0))}$	$0.125 \exp(-0.0125 * (u + 65))$
m	$\frac{0.1(u + 40)}{1 - \exp(-0.1(u + 40))}$	$4 \exp(-0.0556(u + 65))$
n	$0.07 \exp(-0.05(u + 65.0))$	$\frac{1}{\exp(3 - 0.1u) + 1}$

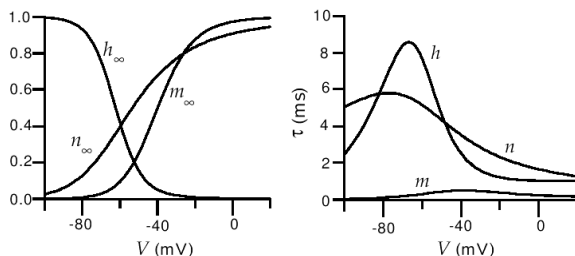


Рис. 8. Функции устойчивого состояния и постоянной времени от потенциала для воротных переменных n , m и h (цит. по [9])

нулю, можно определить по площади под объединением двух этих кривых. Данный диапазон называется в зарубежной литературе window current и составляет для натрия от -70 до -38 мВ. Однако это вовсе не означает что, за пределами этого диапазона ток **всегда** будет равен нулю! Поскольку к -40 мВ уже существенно падает скорость активационной переменной, то для достижения устойчивого ее состояния требуется большее время, чем при потенциале, равном -70 мВ. С другой стороны, инактивационная переменная становится на этом участке значительно быстрее и стремится закрыть ток натрия со скоростью, превышающей медленно открывающийся ток калия.

Поведение базовой системы уравнений Ходжкина-Хаксли достаточно

примитивно. Бифуркационная диаграмма ее активности показана на рис. 9.

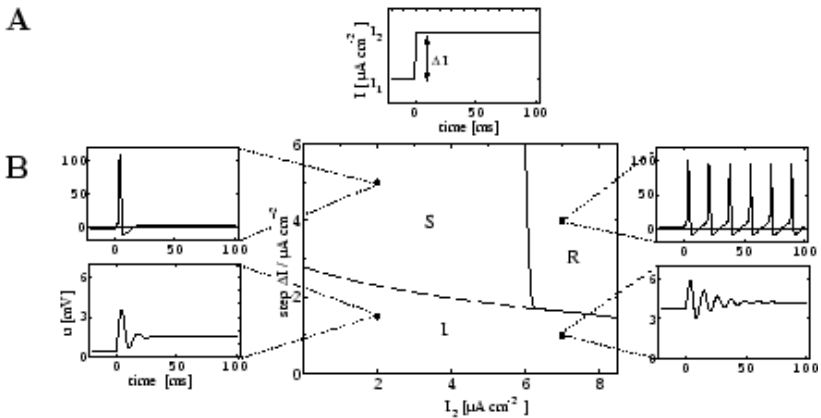


Рис. 9. Бифуркационная диаграмма активности для базовой системы уравнений Ходжкина-Хаксли (цит. по [13])

Видно, что существуют всего три вида активности — периодическая, единичная и безимпульсная. Данная модель не может объяснить и имитировать многие феномены реальной активности нейронов, такие как адаптация (как к повышению потенциала, так и к его понижению), катодическая депрессия, постанодальная экзальтация и другие. Эти эффекты объясняются существованием большого количества различных ионных каналов, рассмотрение которых будет сделано в следующем разделе.

Различные ионные каналы

Нервная система беспозвоночных, к которым относится кальмар, является ранним образованием в эволюции живого. За время эволюции от беспозвоночных к млекопитающим функционирование нервной системы в общем и нейронов в частности сильно изменилось. Одним из приобретений в ходе эволюции по мнению [15] было значительное увеличение видов и типов ионных каналов на поверхности мембраны. К настоящему моменту их насчитывается несколько десятков тысяч. Однако источником столь большого разнообразия являются изменения однопотенциальных каналов от вида к виду. По сути, для нервной ткани разнообразие типов невелико. Ниже

мы рассматриваем ионные каналы, классифицируя их по иону, к которому данный канал имеет родство. Существует и другой тип разделения, по характерным свойствам данных каналов. В табл. 3 дано такое деление. Читатель может без труда по представленному ниже материалу распределить каналы по соответствующей таксонометрии.

ТАБЛИЦА 3. Разделение ионных каналов по их характерным свойствам

	<i>Na</i>	<i>NaP</i>	<i>CaP</i>	<i>CaT</i>	<i>K</i>	<i>KA</i>	<i>KCa</i>	<i>H</i>
Быстрые	X	X				X		
Медленные				X	X			X
Не инактивируемые		X			X			
Низкопороговые		X		X				
Высокопороговые	X		X					
Активир. гиперполяризацией								X
Ион-зависимые							X	

Натриевые каналы. Кроме уже рассмотренного выше быстрого натриевого канала, обозначенного в табл. 3 как *Na*, рассмотрим неинактивируемый натриевый канал. Поскольку у данного канала отсутствует инактивация, он называется в зарубежной литературе *persistent* и обозначается как *NaP*. Рассмотрим одну из его модификаций, данную по [10].

$$g_{NaP} = m^3 g_{NaP}, \quad \frac{dm}{dt} = \alpha_m(u)(1 - m) - \beta_m(u)m,$$

$$\alpha_m(u) = \frac{200}{1 + \exp - \frac{u - 18}{16}} \quad (16)$$

$$\beta_m(u) = \frac{25}{1 + \exp \frac{u + 58}{8}}$$

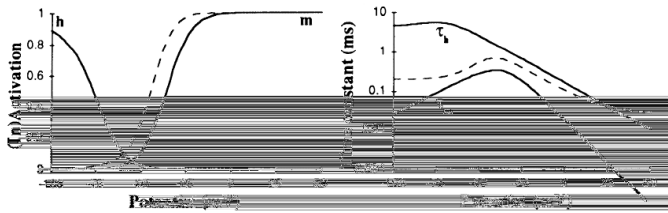


Рис. 10. Функции устойчивого состояния и постоянной времени для NaP канала (пунктирная линия) от мембранного потенциала (цит. по [10])

Поведение функции устойчивого состояния и постоянной времени от мембранного потенциала приведено на рис. 10 пунктирной линией. Как видно из графика, порог открывания для неинактивируемого натриевого канала лежит ниже, чем для классического натриевого канала, изображенного на этом же рисунке сплошной линией. Это означает, что наличие этого канала делает клетку более возбудимой и позволяет запускать ПД при потенциале около -65 мВ, причем небольшой проводимости NaP вполне достаточно, чтобы вывести потенциал мембраны на уровень -52 мВ, когда начавшуюся волну поддержит быстрый натриевый канал.

Кальциевые каналы. Уравнение ГХК (10), как правило, применяют для случая кальциевой динамики. Это связано с тем, что внутриклеточная концентрация кальция крайне мала и нельзя пренебречь количеством ионов, переносимых через канал, как это делается при выводе уравнения Нернста. Однако в работе [10] уравнение ГХК заменили на два независимых процесса: расчет тока кальция через мембрану и расчет внутренней концентрации кальция с коррекцией потенциала Нернста.

Выделяют три вида кальциевых каналов: CaP , CaL , CaT . Первые два канала высокопороговые и различаются лишь скоростью инактивации. CaL — это медленно инактивируемый канал. Его иногда моделируют неинактивируемым каналом. CaT — низкопороговый медленный кальциевый канал. В данной лекции мы проанализируем два кальциевых канала (CaP и CaT), описанных в [10].

$$g_{CaP} = mn\bar{g}_{CaP},$$

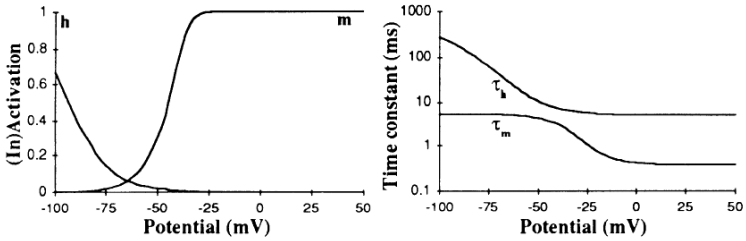
$$\alpha_m(u) = \frac{8.5}{1 + \exp -\frac{u-8}{12.5}}, \quad \beta_m(u) = \frac{35.0}{1 + \exp \frac{u+74}{14.5}}, \quad (17)$$

$$\alpha_n(u) = \frac{0.0015}{1 + \exp \frac{u-28}{8}}, \quad \beta_n(u) = \frac{0.0055}{1 + \exp -\frac{u+23}{8}},$$

$$g_{CaT} = m\bar{n}\overline{g_{CaT}},$$

$$\alpha_m(u) = \frac{2.60}{1 + \exp -\frac{u+21}{8}}, \quad \beta_m(u) = \frac{0.18}{1 + \exp \frac{u+40}{4}}, \quad (18)$$

$$\alpha_n(u) = \frac{0.0025}{1 + \exp \frac{u+40}{80}}, \quad \beta_n(u) = \frac{0.19}{1 + \exp -\frac{u+50}{10}}.$$



С P Ca²⁺ current

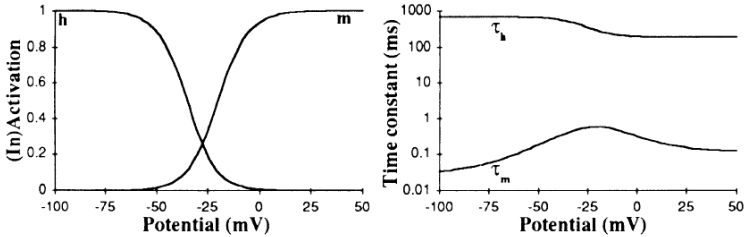


Рис. 11. Графики устойчивого состояния и постоянной времени для активационной m и инактивационной h воротных переменных каналов CaT — верхний и CaP — нижний график, соответственно (цит. по [10])

На рис. 11 приведены графики устойчивого состояния и постоянной времени для активационной и инактивационной воротных переменных CaT — верхний график и CaP — нижний график. Из них можно видеть, что CaT имеет значительно более низкий порог, чем CaP . Однако при этом CaT значительно медленнее активируется, что требует длительного удержания мембранного потенциала вблизи -60 мВ. Если сопоставлять CaT и NaP , то, несмотря на то, что пороги у этих каналов близки, их поведение будет принципиально отличаться. Так, CaT может приводить к образованию низкоамплитудных ПД, поскольку обладает инактивацией и самопроизвольно закрывается, в то время как нарастание NaP проводимости ограничивается лишь внешними источниками (такими как быстрыми калиевыми каналами) и не может приводить к появлению низкоамплитудных ПД. С другой стороны, CaT канал не может вызывать длительные плато потенциала или пачечную активность, в то время как экспериментально показано, что при блокаде NaP плато потенциала в активности нейрона не наблюдаются.

Калиевые каналы. Кроме рассмотренного выше медленного калиевого канала, в данном подразделе мы рассмотрим также А-тип калиевого канала и один из вариантов кальций-зависимого калиевого канала.

А-тип калиевого канала приводится по описанию [10]. Это хороший пример, показывающий принципы анализа поведения канала, поскольку в его названии нет определения его специфики.

$$g_{KA} = m^4 h \bar{g}_{KA},$$

$$\alpha_m(u) = \frac{1.4}{1 + \exp -\frac{u+27}{12}}, \quad \beta_m(u) = \frac{0.49}{1 + \exp \frac{u+30}{4}}, \quad (19)$$

$$\alpha_h(u) = \frac{0.0175}{1 + \exp \frac{u+50}{8}}, \quad \beta_h(u) = \frac{1.3}{1 + \exp -\frac{u+13}{10}}.$$

Если сопоставить рис. 12, на котором изображены зависимости m_∞ , h_∞ , τ_m и τ_h , с рис. 8, то становятся хорошо видны различия между А-типом и медленным К каналом. С одной стороны, А-тип имеет значительно более быструю активацию, чем К канал, и окно тока у А-типа лежит в начальном участке активации К канала. С другой стороны, постоянная времени активации у А-типа значительно меньше, а инактивации в окне тока значительно больше постоянной времени К канала. Из этого следует,

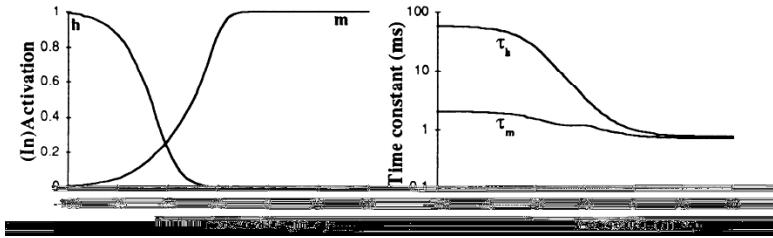


Рис. 12. Зависимости величин m_∞ , h_∞ , τ_m и τ_h калиевого канала А-типа (K_A) от потенциала (цит. по [10])

что А-тип откроется и будет поддерживать ток калия значительно раньше, чем откроется медленный K канал. При достижении мембранным потенциалом порога генерации он быстро закроется. Его основное влияние будет на подпороговые процессы и начальные/конечные стадии ПД.

Другим важным видом калиевых каналов является кальций-зависимый калиевый канал. Это один из ярких примеров хемо-чувствительных каналов. Рассмотрим один из самых простых случаев, приведенных в [8]:

$$g_{KCa} = \frac{g_{KA}}{Ca_i^{2+} + K_D} Ca_i^{2+}, \quad (20)$$

где Ca_i^{2+} — внутриклеточная концентрация кальция, K_D — постоянная, определяющая насыщение канала. Выражение (20) является классическим уравнением Михаэлиса-Ментона вида $f(x) = x/(x + b)$. Его поведение при условии $b = 1$ показано на рис. 13. Понятно, что b , как и K_D , определяет точку полувысоты, помеченную на графике как 'o'. Надо отметить, что такое представление работы кальций-зависимого калиевого канала сильно упрощено, поскольку эти каналы, как правило, еще и потенциал-зависимые. В [10] показан хороший пример для $KK2$ и KBK каналов, где хемочувствительность вводится как дополнительная воротная переменная. Из-за громоздкости выражений и сложности анализа мы не будем рассматривать этот случай.

Рассмотрим, какие свойства приобретает динамика нейрона при появлении в рассмотрении кальций-зависимого калиевого канала. Очевидно, что если у нейрона не было бы кальциевого обмена, то кальций-зависимый калиевый канал никак бы не повлиял на активность нейрона. Следовательно,

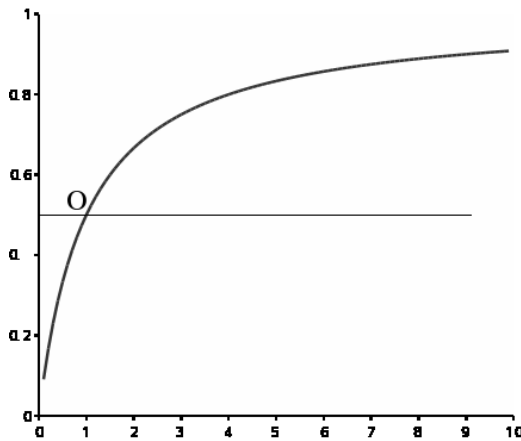


Рис. 13. Характер поведения классической функции Михаэлиса-Ментона вида $f(x) = x/(x + b)$

при агрегации его в модель необходимо, чтобы в модели обязательно присутствовали кальциевые каналы и также моделировалась динамика внутриклеточного кальция. Поскольку внутриклеточная концентрация кальция крайне мала, проводимость кальций-зависимого калиевого канала не будет оказывать существенного влияния на активность нейрона до тех пор, пока кальциевые каналы не поднимут до высокого уровня внутриклеточную концентрацию кальция. Последнее может произойти либо при длительной импульсной активности, либо во время появления у нейрона высокочастотной пачечной активности, либо при длительном пребывании мембранного потенциала нейрона в окне тока CaT канала. Открывшийся таким образом KCa канал будет шунтировать открытые кальциевые и/или натриевые каналы, понижая потенциал клетки и стабилизируя активность. Таким образом, агрегация KCa в модель нейрона позволяет моделировать процессы адаптации, повышение порога срабатывания при длительной подпороговой деполяризации и ограничивать автогенераторные процессы, связанные с высокочастотной импульсной активностью.

Неспецифические ионные каналы. Существует достаточно большой класс ионных каналов, которые могут пропускать несколько типов ионов.

К нему относится так называемый гиперполяризационный или H -канал, который способен пропускать не только K^+ , но и Na^+ . Поскольку проницаемость данного канала для ионов K^+ выше, чем для ионов Na^+ , в некоторых работах (например, [10]), его отнесли к калиевым каналам с аномальным реверсным потенциалом, равным -30 мВ. По данным [15], реверсный потенциал H -канала может лежать в диапазоне от -65 мВ до -20 мВ, в зависимости от проницаемости канала для различных ионов. Рассмотрим H -канал так, как он впервые был описан в [20], с коррекцией из [21]:

$$g_h = m\bar{g}_h \quad \frac{dm}{dt} = -\frac{1}{\tau}(m - m_\infty),$$

$$m_\infty(u) = \frac{1}{1 + \exp \frac{u+75}{5.5}}, \quad (21)$$

$$\tau(u) = \frac{1}{\exp(-14.5 - 0.0086u) + \exp(-1.87 + 0.0701u)}.$$

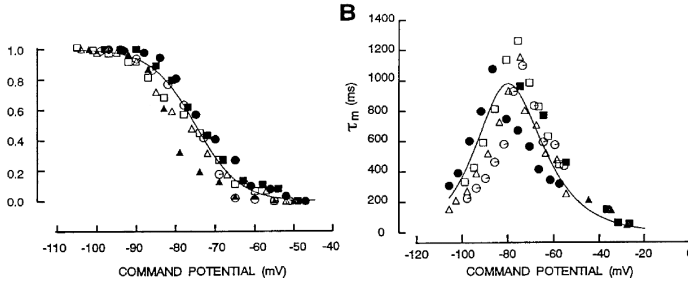


Рис. 14. Зависимости величин m_∞ и τ для неспецифического H -канала от мембранного потенциала (цит. по [21])

Кривые для m_∞ и τ даны на рис. 14. Как видно из этих графиков, порог закрытия H -канала лежит в области ниже -70 мВ, и прямо на генерацию ПД он влияния не оказывает. Однако, другая важная особенность данного канала — это его феноменальная постоянная времени, которая может существенно влиять на пролонгированную импульсную активность и на длительную гипервозбудимость нейрона. Это один из самых медленных каналов. Рассмотрим, какие свойства приобретет модель, если в нее агрегировать H -канал.

Очевидно, что на быстрые процессы деполяризации и генерации непосредственно ПД он оказывать влияния не будет. Однако если несколько гиперполяризовать нейрон и удерживать потенциал на уровне -80 мВ в течении достаточного для активации H -канала времени (порядка $100-200$ мс !!!), то у клетки появится устойчивый деполяризующий ток, способный, после снятия внешней гиперполяризации, даже вызвать пачечную активность. Таким образом, агрегация в модель H -канала создает эффект понижения порога ПД после длительной гиперполяризации, называемый постанодальной экзальтацией.

Многосегментные модели

Пространственная геометрия нервных клеток сложна и многообразна. Поэтому моделирование нейронов с помощью точечных моделей является достаточно большим упрощением. Поскольку аксиальное сопротивление по цитоплазме нейрона достаточно велико и сопоставимо с общим трансмембранным сопротивлением, нельзя объединять всю мембрану всего нейрона в единое целое. Совершенно очевидно, что мембранный потенциал в разных частях нейрона может различаться. Кроме того, разные части нейрона могут содержать (и чаще всего содержат) различные наборы ионных каналов. Моделирование сложного дендритного дерева требует принципиально иного подхода, который и будет рассмотрен в этом разделе.

Моделирование отростков нейрона. Кабельное уравнение

Рассмотрим отросток нейрона, схематично изображенного на рис. 15 в верхней части рисунка. Легко заметить, что его можно сегментировать на участки с приблизительно одинаковым диаметром и аксиальным сопротивлением. После сегментации такой отросток можно заменить на эквивалентные цилиндры, как это показано в нижней части рисунка. Если цилиндр имеет слишком большую длину, то на его протяжении мембранный потенциал может изменяться. Таким образом, каждый из цилиндров следовало бы также разбить на сегменты, изменением потенциала вдоль которых можно было бы пренебречь. Например, в пакете *Neuron* разбиение идет не на цилиндры, а на согласующиеся по диаметрам усеченные конусы. Рассмотрим несколько близко расположенных цилиндров, обладающих пока только пассивной мембраной (т.е. не имеющих активных ионных каналов и огра-

нических лишь сопротивлением и емкостью), изображенных на рис.16. Пусть при этом каждый из сегментов имеет одинаковую длину dx , емкость C , аксиальное сопротивление R_L и трансмембранное сопротивление R_T . Пусть также имеется распределенный по пространству и времени входной ток $I_{xt}(t, x)$.

Рассмотрим ток через аксиальное сопротивление R_L . Согласно закону Ома:

$$R_L i(x + dx) = u(t, x + dx) - u(t, x) \quad (22)$$

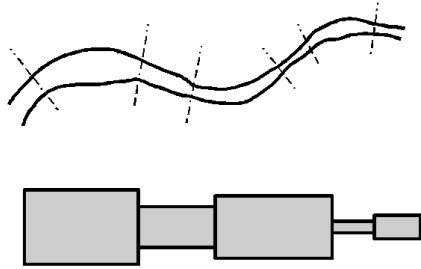


Рис. 15. Схематическое изображение отрезка нейрона (сверху) и пример его сегментации на цилиндры (снизу)

Согласно первому закону Киргофа:

$$i(x + dx) - i(x) = C \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + \frac{1}{R_T} u(t, x) - I_{xt}(t, x). \quad (23)$$

Совершим предельный переход к погонным емкостям, аксиальным и трансмембранным сопротивлениям: $C = cdx$, $R_L = r_L dx$, $R_T^{-1} = r_T^{-1} dx$. Будем считать распределенным и входной ток $I_{xt}(t, x) = i_{xt}(t, x) dx$. Получим из (22) и (23):

$$\frac{\partial}{\partial x} u(t, x) = r_L i(t, x), \quad (24)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} i(t, x) = c \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + \frac{1}{r_T} u(t, x) - i_{xt}(t, x). \quad (25)$$

Подставляя $i(t, x)$ из (24) в (25), получим:

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} u(t, x) = cr_L \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + \frac{r_L}{r_T} u(t, x) - r_L i_{xt}(t, x). \quad (26)$$

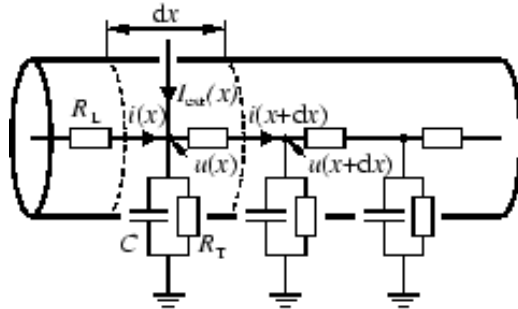


Рис. 16. Электрическая схема близко расположенных сегментов, обладающих только пассивной мембраной (цит. по [13])

Заменяя $r_L/r_T = \lambda^2$ и $cr_L = \tau$ и переходя к безразмерным переменным в долях λ и τ , мы получим кабельное уравнение:

$$\frac{\partial}{\partial t} u(t, x) = \frac{\partial^2}{\partial x^2} x^2 u(t, x) - u(t, x) + i_{xt}(t, x). \quad (27)$$

Для получения более интуитивно понятных результатов рассмотрим стационарный случай, при котором $\partial u(t, x)/\partial t = 0$, и положим $i_{xt}(t, 0) = 1$ и $i_{xt}(t, x \neq 0) = 0$. Тогда решением уравнения (27) будет:

$$u(x) = \frac{1}{2} e^{-|x|}. \quad (28)$$

Из приведенного на рис. 17 графика функции (28) видно, что потенциал на расстоянии λ от источника тока убывает в e раз. Аналогичное значение имеет и τ (только в отношении оси времени).

Дендритные деревья и активная мембрана

Из вышесказанного очевидно, что действие любого синапса на дендритном дереве нейрона, находящегося дальше 2λ от сомы, совершенно безразлично для нейрона. Это приводит к парадоксу, который был впервые поставлен в работе Ролла и Экклса в 1963 году: зачем нужны нейрону дендриты, если в среднем 2λ составляет расстояние в 1.5–2 диаметра сомы и не превышает 20–30 мкм? Поскольку прямого ответа на этот вопрос в течение

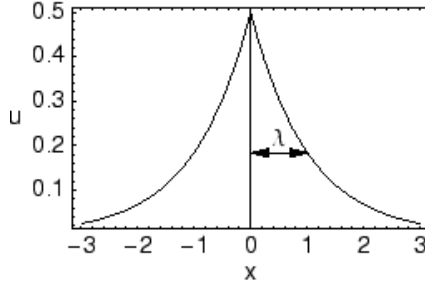


Рис. 17. Зависимость потенциала от расстоянии λ до источника тока (цит. по [13])

практически целого десятилетия получить не удавалось, в нейробиологии бытовало мнение, что дендритные деревья не выполняют информационной функции, а являются инструментом тонкой настройки нейрона. Эти заблуждения были сняты после изобретения Неером и Сакманом метода патч-кламп, позволяющего регистрировать токи в разных частях клетки с точностью вплоть до отдельных каналов. Как и следовало ожидать, мембрана дендритного дерева также является активной и содержит различные активные ионные каналы. Причем распределение этих каналов не гомогенно, и различные участки дендритного дерева содержат те или иные ионные каналы с различной плотностью. Очевидно, что при наличии ионных каналов уравнение (27) примет вид:

$$i(x + dx) - i(x) = C \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + \sum_i [g_i(t, x, u)(u(t, x) - E_i)] - I_{xt}(t, x), \quad (29)$$

где $g_i(t, x, u)$ и E_i — проводимость и реверсный потенциал i -го агрегированного в модель ионного канала. По аналогии с переходом от (23) к (26) получим:

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} u(t, x) = c r_L \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + r_L \sum_i \underline{g}_i(t, u)(u(t, x) - E_i) - r_L i_{xt}(t, x), \quad (30)$$

где $\underline{g}_i(t, u)$ — погонная плотность проводимости i -го ионного канала.

Очевидно, что уравнение (30) достаточно сложно, чтобы искать его

аналитическое решение. К тому же при изменении количества каналов или их типов уравнение (30) будет меняться. Поэтому данную систему, как правило, решают численно (так как в $g_i(t, u)$ описываются отдельными дифференциальными уравнениями). Для этого необходимо дискретизировать модель как по пространству, так и по времени. Следовательно, сегментирование дендритного дерева есть ничто иное, как дискретизация пространственной координаты модели, а пассивная электрическая схема, изображенная на рис. 16, преобразуется в рис. 18. Исходя из соображений точности, становится очевидным и условие пространственного сегментирования нейрона:

$$\Delta x \ll \lambda. \tag{31}$$

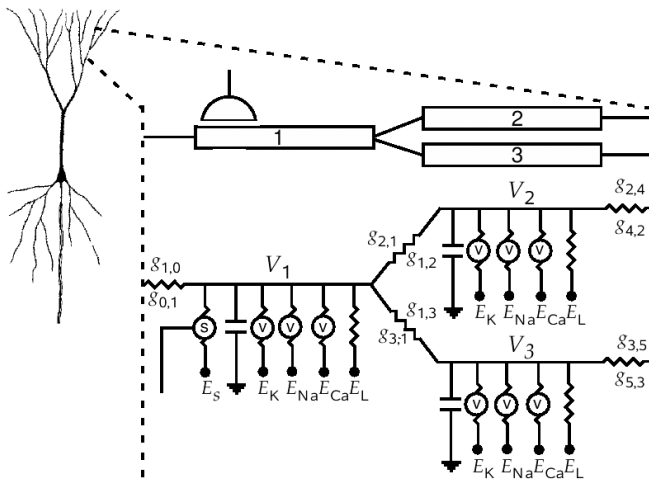


Рис. 18. Пространственная сегментация дендритного дерева нейрона и ее преобразование в эквивалентную электрическую схему (цит. по [9])

По поводу численного решения уравнения (30) необходимо сделать ряд замечаний:

1. При решении уравнения для точечного описания можно пользоваться явными методами решения дифференциальных уравнений, такими

как методы Рунге-Кутты или метод Эйлера с экспоненциальной аппроксимацией (описан в [9]). В случае многосегментных моделей использовать явные методы не рекомендуется, поскольку это сильно влияет на точность и устойчивость решения. Единственным исключением является случай двухсегментной модели, в котором уравнение (30) допустимо решать при помощи так называемого метода прямых.

2. Выбор Δx и Δt необходимо делать не только исходя из условия (31). Следует учитывать также устойчивость метода и накопление ошибки. Надо заметить, что во всех руководствах по численному решению уравнения (30) настоятельно рекомендуется использовать две временные сетки для решения $u(t, x)$ и для решения $g_i(t, u)$. Сетки имеют одинаковый шаг, но сдвинуты друг относительно друга на $\Delta t/2$.
3. По мнению автора, при многосегментном моделировании нельзя выделять отдельные зоны на дендритном дереве с разными плотностями и/или разными наборами каналов. Переходы должны быть максимально плавными. В противном случае в сегментах на границе зон могут наблюдаться крайне неустойчивые решения.

Геометрия дендритного дерева нейрона и типы активности

В этом подразделе мы будем детально рассматривать влияние геометрии нейрона на его активность и сделаем короткое введение в типы активностей нейронов. В качестве базовой будут использованы модели клеток с различной геометрией, опубликованные *Майеном* и *Сейновски* в 1996 году в журнале *Nature* [19]. Все модели из этой работы содержали пять каналов, приведенных в табл. 4. Плотности максимальных проводимостей для дендритных сегментов, сомы и аксона одинаковы для всех моделей и даны в табл. 5.

Рассмотрим приведенные в [19] четыре типа нейронов (см. рис. 19). Это звездчатая безшиповая клетка третьего слоя коры (а), звездчатая шипиковая клетка четвертого слоя (b), малая пирамидная клетка третьего слоя (с) и большая пирамидная клетка пятого слоя (d).

Из рис. 19 видно, что, несмотря на одинаковую плотность каналов, активность моделей принципиально различна. Так, звездчатая, лишенная шипиков, клетка (а) способна выдавать высокочастотную активность без признаков адаптации или уменьшения частоты. Такие клетки по терми-

ТАБЛИЦА 4. Описание пяти ионных каналов и динамики кальция, используемых в модели (цит. по [19])

		$E_L = -70, E_{Na} = +50, E_K = -90, E_{Ca} = +140 \text{ mV}$
Na^+ :	m^3h	$\alpha_m = 0.182(u + 30)/[1 - \exp(-(u + 30)/9)]$ $\beta_m = -0.124(u + 30)/[1 - \exp((u + 30)/9)]$ $h_\infty = 1/[1 + \exp(v + 60)/6.2]$ $\alpha_h = 0.024(u + 45)/[1 - \exp(-(u + 45)/5)]$ $\beta_h = -0.0091(u + 70)/[1 - \exp((u + 70)/5)]$
Ca^{2+} :	m^2h	$\alpha_m = 0.055(u + 27)/[1 - \exp(-(u + 27)/3.8)]$ $\beta_m = 0.94 \exp(-(u + 75)/17)$ $\alpha_h = 0.000457 \exp(-(u + 13)/50)$ $\beta_h = 0.0065/[1 + \exp(-(u + 15)/28)]$
K_V^+ :	m	$\alpha_m = 0.02(u - 25)/[1 - \exp(-(u - 25)/9)]$ $\beta_m = -0.002(u - 25)/[1 - \exp((u - 25)/9)]$
K^+ :	m	$\alpha_m = 0.001(u + 30)/[1 - \exp(-(u + 30)/9)]$ $\beta_m = 0.001(u + 30)/[1 - \exp((u + 30)/9)]$
K_{Ca}^+ :	m	$\alpha_m = 0.01[Ca^{2+}]_i, \tau_m = 0.02, [Ca^{2+}]_i \text{ (mM)}$
$[Ca^{2+}]_i$:		$d[Ca^{2+}]_i/dt = -\alpha I_{Ca} - ([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_\infty)/\tau$ $\alpha = 10^5/2F, [Ca^{2+}]_\infty = 0.1 \mu M, \tau = 200 \text{ ms}$
R_{axial} :		$150 \Omega/cm (6.66 \text{ mS/cm})$

нологии [6] и [22] называют fast spiking cell и обозначают FS. Другой тип активности проявляет модель звездчатой шипиковой клетки (b). После короткой фазы адаптации она генерирует регулярные ПД с постоянной частотой. Этот тип активности называют regular spiking (RS). У моделей пирамидных клеток (по данным [6], некоторые пирамидные клетки с пограничной морфологией относятся к RS типу) наблюдается принципиально иной тип активности. У модели малой пирамидной клетки (c) это регулярные, короткие высокочастотные пачки. В реальности адаптация у таких нейронов принимает вид уменьшения количества ПД в пачке с течением времени. Надо заметить, что иногда адаптация может приводить к тому,

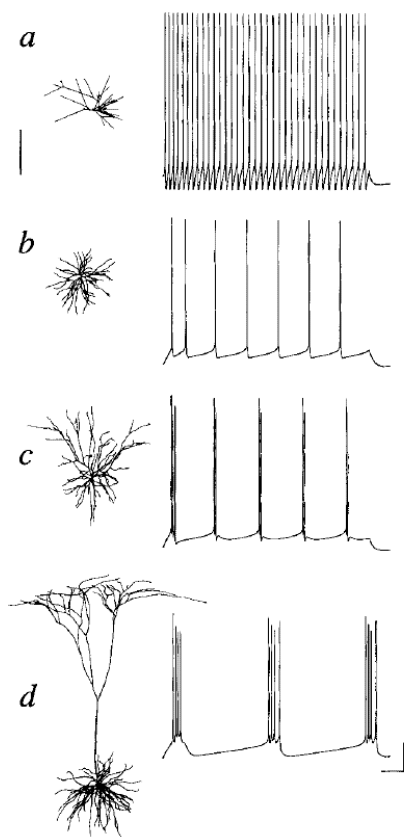


Рис. 19. Четыре типа нейронов: **(а)** звездчатая безшиповая клетка третьего слоя коры; **(б)** звездчатая шипиковая клетка четвертого слоя; **(с)** малая пирамидная клетка третьего слоя; **(д)** большая пирамидная клетка пятого слоя (цит. по [19])

что пачечный режим будет наблюдаться только у первой группы ПД и редуцироваться во всех последующих группах до единичного импульса. Такой тип клеток в зарубежной литературе называют burst cell (BC). Еще недавно к группе BC относили и активность больших пирамидных клеток. Имитация этой активности моделью показана на вкладке (d). Однако сей-

ТАБЛИЦА 5. Плотности максимальных проводимостей для дендритных сегментов, сомы и аксона (цит. по [19])

Аxon	\bar{g}_i	Soma	\bar{g}_i	Dendrite	\bar{g}_i
Na^+	$30000(pS/\mu m^2)$	Na^+	$20(pS/\mu m^2)$	Na^+	$20(pS/\mu m^2)$
		Ca^{2+}	$0.3(pS/\mu m^2)$	Ca^{2+}	$0.3(pS/\mu m^2)$
		K_{Ca}^+	$3(pS/\mu m^2)$	K_{Ca}^+	$3(pS/\mu m^2)$
		K_M^+	$0.1(pS/\mu m^2)$	K_M^+	$0.1(pS/\mu m^2)$
K_V^+	$2000(pS/\mu m^2)$	K_V^+	$200(pS/\mu m^2)$	L	$0.03(mS/cm^2)$
		L	$0.03(mS/cm^2)$		

час данную активность выделяют в отдельный класс. Он характеризуется слабой адаптацией и наличием регулярно идущих пачек с большим, чем у ВС, количеством ПД в пачке. Второй существенной особенностью этого типа является наличие значительно большей, чем у ВС, следовой гиперполяризации. Клетки с таким типом активности называют chattering cell (ChC). В русскоязычной литературе для описания активности ВС и ChC клеток применяют общий термин «пачечная активность».

Феноменологические модели нейронов, используемые при построении нейронных сетей

С середины 80-х годов прошлого века и по середину первого десятилетия этого у исследователей, моделирующих большеразмерные сети, существовала проблема: необходимо было выбрать оптимальное приближение, масштаб для моделирования. Исследователи искали разумный компромисс между большей детализацией единичного элемента и описания его динамики и размерностью сети. Ограниченность вычислительного ресурса породила множество упрощенных моделей, позволяющих с одной стороны удовлетворительно моделировать динамику единичных элементов, а с другой эффективно использовать вычислительный ресурс. Поскольку эти модели воспроизводили динамику мембранного потенциала как феномен, без детализации механизмов, приводящих к этой динамике, их стали называть феноменологическими.

Модель интегрирующего нейрона

Эта модель нейрона появилась задолго до работ Ходжкина и Хаксли, в те времена, когда предполагалось, что в максимуме ПД потенциал мембраны равен нулю. Это породило предположение, что ПД есть ничто иное, как электрический пробой мембраны, который наступает при достижении потенциалом определенного значения. Впоследствии Роллом была предложена эта же модель в качестве предельного упрощения модели Ходжкина-Хаксли (ХХ). В зарубежной литературе она получила название “integrate-and-fire”, в отечественной ее называют интегрирующим или импульсным нейроном (ИН). Поведение этой модели описывается простой системой уравнений:

$$\begin{aligned} u = 0, t' = t & \quad \text{если } u \geq \vartheta \\ c \frac{du}{dt} = I_{syn} - \frac{u}{r} & \quad \text{в других случаях} \end{aligned} \quad (32)$$

где u — мембранный потенциал, c — емкость мембраны, r — сопротивление утечки мембраны, I_{syn} — входной синаптический ток, ϑ — порог срабатывания. ПД в ИН не моделируется, а лишь фиксируется как факт. Считается, что ПД произошел, когда выполнилось верхнее условие системы (32). Данная модель действительно крайне примитивна, однако она хорошо воспроизводит свойство RS и FS клеток, демонстрирующих логарифмическое нарастание частоты импульсов при увеличении постоянного тока I_{syn} , инжектируемого в модель. На рис. 20 показан график поведения мембранного потенциала ИН от времени при $I_{syn} = \text{const}$ (левый рисунок) и диаграмма «ток-частота» (так называемая диаграмма $I-f$; правый рисунок, сплошная линия).

Поскольку $I-f$ кривая у данной модели нарастает неограниченно, а у реального нейрона она насыщается, то в данную модель вводят так называемый абсолютный рефрактерный период. По аналогии с реальной клеткой, ИН не способен «генерировать» ПД в течение определенного периода времени после предыдущего ПД. Для этого система (32) переписывается следующим образом:

$$\begin{aligned} u = 0, t' = t & \quad \text{если } u \geq \vartheta \\ u = 0 & \quad t < (t' + t_r) \\ c \frac{du}{dt} = I_{syn} - \frac{u}{r} & \quad \text{в других случаях} \end{aligned} \quad (33)$$

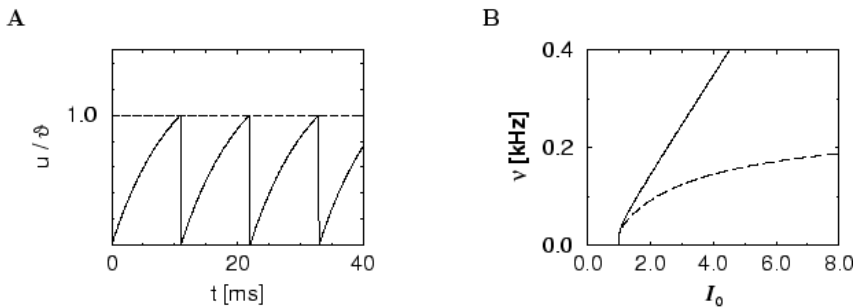


Рис. 20. График поведения мембранного потенциала ИН от времени при $I_{syn} = \text{const}$ (слева) и диаграмма «ток-частота» (справа) (цит. по [13])

где t_{rf} — период абсолютной рефрактерности, t' — время последнего срабатывания ИН. I - f кривая для варианта (33) дана на рис. 20 пунктиром. Несмотря на свою простоту, данная модель имеет собственные динамические и частотные свойства, однако их, как правило, не рассматривают. С другой стороны, ИН крайне удобен для аналитического рассмотрения в силу своей простоты и, кроме того, позволяет сильно экономить вычислительный ресурс. По мнению автора, основным недостатком ИН модели является «прерывистость истории» ИН. Это становится понятным, если задать простой вопрос: что осталось от предыдущих срабатываний и генераций ПД в текущей динамике ИН? Любой сброс одной из переменных по условию в определенное значение приводит к потере информации об активности модели в предыдущий период.

Модификации модели интегрирующего нейрона

Поскольку модель ИН не требует большого вычислительного ресурса для своей реализации, было предпринято множество попыток его модификации для придания модели ИН более биологически обоснованной динамики. Здесь будет описан модифицированный интегрирующий нейрон (МИН), предложенный автором [3]. Данная модель (в отличие от классической модели ИН) позволяет имитировать такие эффекты, как: следовая (постимпульсная) поляризация и ее накопление при пачечной активности; адап-

тация к деполяризации; катодическая депрессия и постанодалная экзальтация. Кроме того, у МИН отсутствует прерывистость истории, о которой говорилось выше. В отличие от ИН, МИН имеет два сегмента: основной и дополнительный. Динамика их потенциала описывается обыкновенными дифференциальными уравнениями:

$$\tau \frac{du}{dt} = rI_{syn} + \frac{r}{r_{ap}} (u_{ap} - u) - u, \quad \tau_{ap} \frac{du_{ap}}{dt} = u - u_{ap}, \quad (34)$$

где индекс ap обозначает переменные для дополнительного сегмента, $\tau = rc$ — постоянная времени сегмента, r — сопротивление сегмента.

Для моделирования адаптации как к длительной деполяризации, так и длительной гиперполяризации в модель введено интегральное смещение порога:

$$\frac{du_i}{dt} = \begin{cases} u \frac{a}{\tau_r} - u_i & \text{если } u > u_i \\ u \frac{a}{\tau_f} - u_i & \text{если } u \leq u_i \end{cases} \quad \vartheta = u_i + c_{th}, \quad (35)$$

где u_i — интегральный потенциал, τ_f и τ_r — постоянные времени спада и нарастания интегрального потенциала, a — коэффициент, увеличивающий скорость изменения интегрального потенциала во время ПД, а все остальное время принимающий значение, равное единице, c_{th} — постоянное смещение порогового потенциала относительно интегрального. МИН эмулирует поведение реального нейрона не только в промежутках между ПД, но и во время самого ПД. Для этого левое уравнение в (34) заменяется системой:

$$\begin{aligned} \tau \frac{du}{dt} &= rI_{syn} + \frac{r}{r_{ap}} (u_{ap} - u) - u + 2 \frac{r}{\tau_s} \theta_s, & \text{если } t - t' < \frac{\tau_s}{2} \\ \tau \frac{du}{dt} &= rI_{syn} + \frac{r}{r_{ap}} (u_{ap} - u) - u - 2 \frac{r}{\tau_s} \theta_s, & \text{если } \frac{\tau_s}{2} < t - t' < \tau_s \\ \tau \frac{du}{dt} &= rI_{syn} + \frac{r}{r_{ap}} (u_{ap} - u) - u & \text{в других случаях,} \end{aligned} \quad (36)$$

где τ_s и θ_s — длительность и амплитуда ПД, соответственно.

Свойства МИН во многом повторяют характерные свойства ИН. Несмотря на то, что у МИН нет сброса по условию, сохраняется логарифмическая

передаточная характеристика $I-f$, которая показана на рис. 21 для различных значений τ .

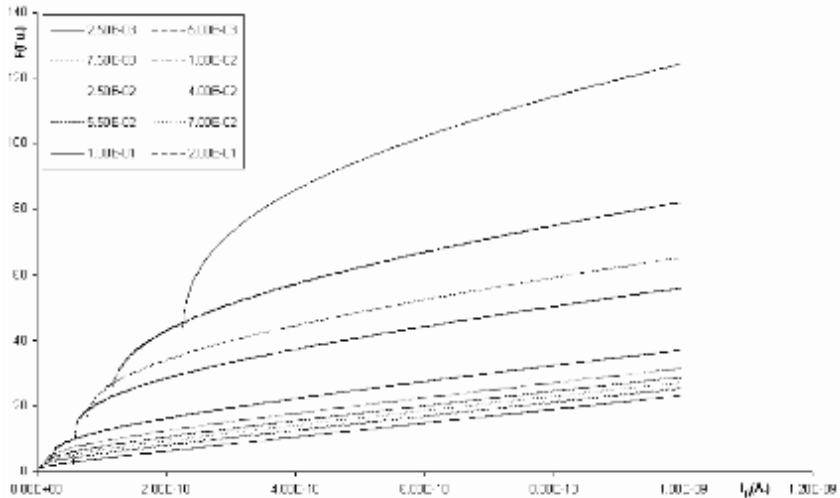


Рис. 21. Логарифмическая передаточная характеристика $I-f$ для различных значений τ (цит. по [2])

В дополнение к уже сказанному, МИН позволяет моделировать скорость адаптации в зависимости от постоянной времени основного интегратора. Данное свойство не закладывалось первоначально в модель и вытекает из того, что генератор ПД влияет по-разному на нейроны с разными постоянными времени. Поскольку значение порога зависит от интегрального потенциала, то для клеток с большой постоянной времени интегральный потенциал будет больше, а для меньшей постоянной времени и интегральный потенциал уменьшится.

Модель ФицХью и Нагумо

МИН, как и ИН, базируется на обыкновенном линейном дифференциальном уравнении. Однако, существуют и другие типы моделей. Рассмотрим классическую модель с нелинейной правой частью, предложенную

ФицХью в 1961 году [12] и модифицированную впоследствии Нагумо:

$$\frac{du}{dt} = a + bu + cu^2 + du^3 - v + I_{syn}, \quad \frac{dv}{dt} = \varepsilon(eu - v), \quad (37)$$

где u и v — мембранный потенциал и дополнительная переменная соответственно, все остальные обозначения — константы, параметры модели. Как видно из (37), формально модель ФицХью и Нагумо (ФХН) можно представить как двухсегментную модель, основной сегмент которой описывается дифференциальным уравнение с полиномом третьей степени в правой части. Эта модель, в зависимости от параметров, может имитировать множество видов активности нейрона.

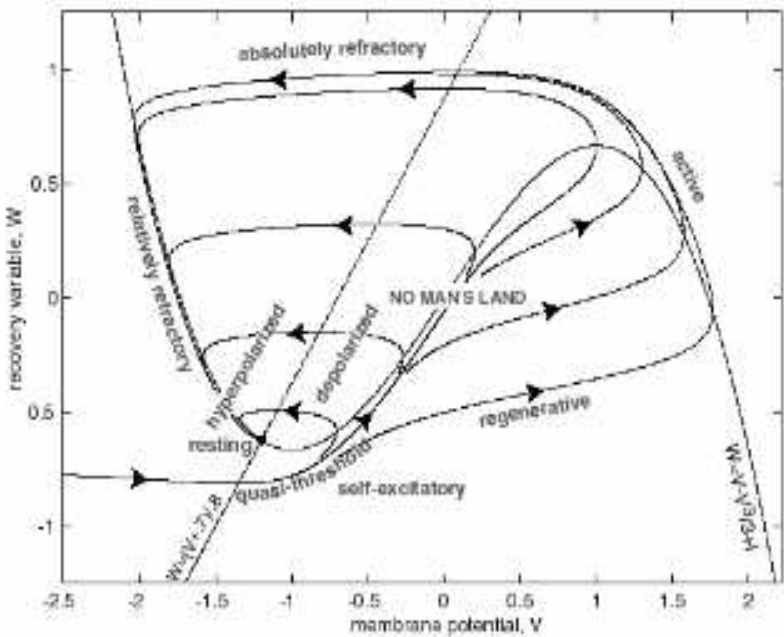


Рис. 22. Фазовая диаграмма и модели «нуль-клины» для уравнений ФицХью и Нагумо (цит. по [18])

Рассмотрим на фазовой диаграмме модели нуль-клины обоих дифференциальных уравнений (см. рис. 22). Как видно из рисунка, у кубического

полинома имеются три точки равновесия, одна из которых неустойчива. В зависимости от значения параметров устойчивые точки равновесия могут быть помещены вблизи потенциала покоя и максимальной амплитуды ПД. В зависимости от коэффициентов ε и e в (37) наклон линейной части второго уравнения можно менять. Поэтому данная модель имеет способность к автогенерации. В своем классическом варианте, с устойчивым вторым уравнением, модель демонстрирует такие феномены, как адаптация, постанодальная экзальтация и уменьшение амплитуды ПД при пачечном режиме.

Модель Ижикевича

Несмотря на то, что модель ФХН является достаточно простой и универсальной, Евгением Ижикевичем в 2001 году была предложена модель нейрона, несколько упрощающая модель ФХН. Она основывается на квадратном полиноме в правой части уравнения для мембранного потенциала, также является двусегментной и содержит дополнительное условие для сброса:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= 0.04u^2 + 5u + 140 - v, \\ \frac{dv}{dt} &= a(bu - v), \end{aligned} \quad (38)$$

если $u \geq 30 : u \leftarrow c, v \leftarrow v + d,$

Поведение основного и дополнительного потенциалов во время ПД показано в левой части рис. 23 (необходимо учитывать, что в оригинальной работе, откуда взята иллюстрация, $v(t)$ обозначает мембранный потенциал, а $u(t)$ — дополнительную переменную). В работе [17] показано, что данная модель способна воспроизводить все двадцать типов активности реальных биологических нейронов (по классификации Ижикевича) в зависимости от значений четырех параметров модели.

Справа на рис. 23 приведены значения параметров данной модели для семи различных типов активности, а на рис. 24 показаны сами паттерны активности.

По субъективному мнению автора, единственным недостатком данной модели является частичная разрывность ее истории вследствие сброса мембранного потенциала при достижении им порога (т. е. уровня 30 мВ).

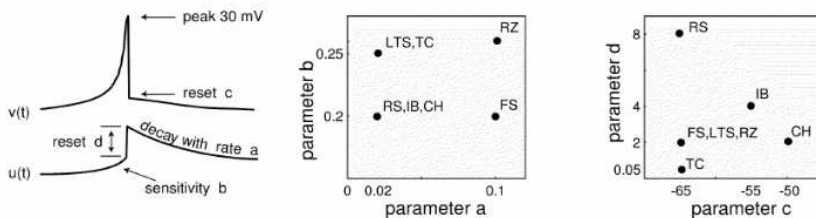


Рис. 23. Изменение основного и дополнительного потенциалов во время потенциала действия (слева) и параметры для различных режимов работы (справа). Следует учитывать, что в оригинальной работе, откуда взята иллюстрация, $v(t)$ обозначает мембранный потенциал, а $u(t)$ — дополнительную переменную (цит. по [16])

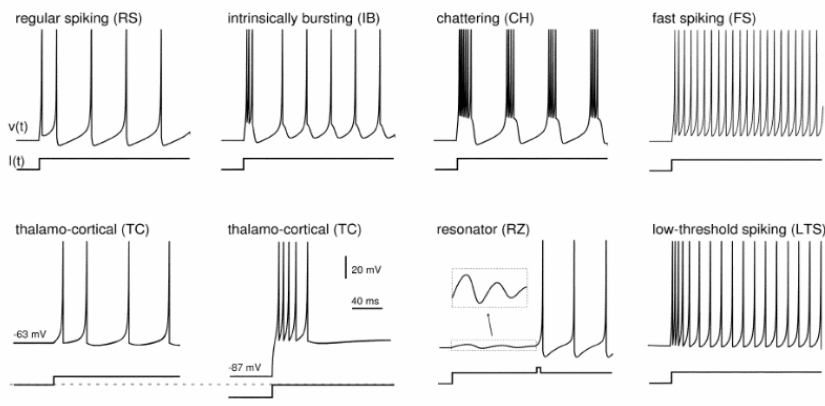


Рис. 24. Имитация паттернов активности характерных для различных видов реальных биологических нейронов (цит. по [16])

Общая сравнительная характеристика феноменологических моделей

На рис. 25 приводится сравнительная таблица и диаграмма «биологическая адекватность–необходимый вычислительный ресурс», в которой приведены данные для наиболее популярных феноменологических моделей. Стоит заметить, что, несмотря на полноту приведенной картины, некоторые ас-

пекты представленных данных являются субъективным мнением ее автора.

Модели синаптической передачи

Как упоминалось ранее, моделей синаптической передачи (как химической, так и электрической) значительно меньше, чем моделей нейронов. Но их также можно разделить на феноменологические и детальные. Рассмотрим вначале простую универсальную модель электрического синапса.

Модель электрического синапса

Как было описано выше, электрический синапс можно рассматривать как свободный ток ионов через крупные поры между клетками. Движение разнородных ионов в растворе есть электрический ток, и переносом вещества при моделировании электрических синапсов, как правило, пренебрегают. Совершенно очевидно, что:

$$I_{syn_e12} = -I_{syn_e21} = g_{syn_e}(u_2 - u_1), \quad (39)$$

где g_{syn_e} — проводимость электрического синапса, u_1 и u_2 — потенциалы связываемых клеток, I_{syn_e12} и I_{syn_e21} — синаптические токи электрического синапса для первой и второй клетки соответственно.

Применение для химического синапса омической модели делается с рядом неочевидных допущений:

- 1) безразлична природа переносчиков электрического тока;
- 2) ионы движутся только по направлению электрического поля и не перемещаются химическим градиентом;
- 3) ток ионов никак не изменяет концентрации веществ во внутриклеточных средах двух клеток.

Однако поскольку в глиальных клетках экспериментально показано существование кальциевых волн за счет обмена кальцием через электрические синапсы, то обменом Ca^{2+} нельзя пренебрегать при моделировании этого вида синапса. По мнению автора, следует рассчитывать омический ток (39), далее вычислять ток кальция по выражению Гольдмана и корректировать внутриклеточные концентрации кальция в обоих нейронах.

Феноменологические модели химической синаптической передачи

Поскольку, как правило, химические синапсы предполагают однонаправленное воздействие от пресинапса к постсинапсу, при их моделировании также выделяют пресинаптическую и постсинаптическую части. Обычно феноменологические модели синапсов применяют в сетях с феноменологическими же моделями нейронов. Как мы видели в разделе , далеко не все модели нейронов эмулируют ПД, некоторые из них, например ИН, лишь фиксируют момент времени его возникновения t' . Поэтому в феноменологических моделях также фиксируют лишь время ПД. Рассмотрим несколько простейших моделей:

$$I_{syn} = \begin{cases} 0 & \text{если } t < t_p \\ \omega \exp \frac{t'_p - t}{\Omega} & \text{в других случаях} \end{cases} \quad (40)$$

$$I_{syn} = \begin{cases} 0 & \text{если } t < t'_p \\ \omega \frac{t'_p - t}{\Omega} \exp \left(1 - \frac{t'_p - t}{\Omega} \right) & \text{в других случаях} \end{cases} \quad (41)$$

$$I_{syn} = \begin{cases} 0 & \text{если } t < t'_p \\ \omega \frac{\exp \frac{t'_p - t}{\Omega_1} - \exp \frac{t'_p - t}{\Omega_2}}{\Omega_1 - \Omega_2} & \text{в других случаях} \end{cases} \quad (42)$$

где t'_p — момент времени последнего пресинаптического ПД, ω — максимальный ток синапса, называемый также весом синапса, Ω — постоянная времени синапса. Модель (41) также называют альфа-синапсом, а модель (42) двухэкспоненциальной. Однако, все эти очень простые модели не учитывают ни выброса медиатора, ни его возможное накопление в синаптической щели и, как следствие, не способны воспроизвести ряд феноменов, наблюдающихся в реальных синапсах.

Приведем еще одну феноменологическую модель, предложенную автором:

$$\frac{dm_i}{dt} = \begin{cases} \frac{m_s}{\Omega_r} - \frac{m_i}{\Omega_f} & \text{если } t - t'_p \Omega_r \\ - \frac{m_i}{\Omega_f} & \text{в других случаях} \end{cases} ; \quad I_{syn} = \omega m_i, \quad (43)$$

где Ω_r — постоянная времени нарастания постсинаптического тока, Ω_f — постоянная времени его спада, m_s — величина выброса медиатора, вызванного единичным ПД. Поскольку введена дополнительная динамическая переменная m_i , описывающая количество медиатора в синаптической щели, данная модель способна воспроизводить такой феномен, как накопление медиатора в щели. Однако, у модели (43) есть существенное ограничение. Поскольку в модели нет ограничения амплитуды m_i то синаптический ток при накоплении медиатора может принимать значения, не обоснованные с биологической точки зрения.

Детальные модели химической синаптической передачи

При детальном моделировании необходимо учитывать, что синаптический ток имеет ту же природу, что и все трансмембранные токи, и, следовательно, его необходимо моделировать в терминах реверсных потенциалов и максимальных проводимостей:

$$I_{syn} = \overline{g_{syn}} \Theta(u - E_{syn}), \quad (44)$$

где $\overline{g_{syn}}$ — максимальная синаптическая проводимость, E_{syn} — реверсный потенциал синапса, Θ — воротная функция синапса.

Приведем несколько примеров воротной функции синапса. В работе [8] используют две Θ — с быстрой и медленной динамикой для ионотропных и метаботропных синапсов соответственно:

$$\frac{d\Theta}{dt} = \alpha \left[1 + \exp \frac{u_p - \vartheta}{s} \right]^{-1} - \frac{\Theta}{\Omega} \quad (45)$$

$$\frac{d\Theta}{dt} = \alpha_{\Theta} x (1 - \Theta) - \frac{\Theta}{\Omega_{\Theta}}; \quad \frac{dx}{dt} = \alpha_x \left[1 + \exp \frac{u_p - \vartheta}{s} \right]^{-1} - \frac{x}{\Omega_x} \quad (46)$$

где α — коэффициент нарастания, τ — постоянные времени, u_p — потенциал предсинаптического нейрона, ϑ — потенциал полуактивации синапса, s — крутизна нарастания активации предсинапсом посинаптического тока. Как видно из выражений (45) и (46), в данной реализации воротная переменная зависит от значения предсинаптического потенциала u_p . В связи с тем, что ПД является весьма коротким по времени событием, выброс медиатора, моделируемый сигмоидной функцией (в выражениях (45) и (46) терм в минус первой степени), а, следовательно, и активация воротной переменной

достаточно быстры. В силу динамических свойств модели (45) ее применение оправданно, только если максимум ПСП приходится на окончание ПД предсинаптического нейрона. Для более пролонгированной динамики вполне уместно использовать двухстадийную модель (46), в которой ПД активирует промежуточную переменную x , медленное затухание которой после ПД продолжает активировать основную воротную переменную.

В некоторых работах учитывается тот факт, что выброс медиатора является случайным процессом, модулируемым предсинаптическим потенциалом. При моделировании для этого используется распределение Пуассона:

$$\Theta(u_p, t) = P(u_p, \Xi(t)), \quad (47)$$

где P — распределение Пуассона, $\Xi(t)$ — некоторый случайный процесс.

В работе [7] также учитывается потенциальная чувствительность магний содежащей компоненты, которая содержится в некоторых типов рецепторов. Кроме того, в [14] учитывается эффект истощения медиатора в предсинаптическом терминале (так как запасы медиатора в предсинапсе ограничены, и для их восстановления требуется время). Однако, в большинстве случаев для большеразмерной сети вполне подходят модели (45) и (46), которые можно отнести к детальным феноменологическим.

В заключении этого раздела хотелось бы отметить, что моделирование синаптической передачи становится значительно более сложным в случае многосегментных моделей, имитирующих динамику концентраций ионов во внутриклеточной среде. Для этих целей не подходит ни одна из вышеописанных моделей, и требуются специальные подходы к описанию процессов, происходящих при генерации ПСП.

Примеры моделей биологически обоснованных нейронных сетей

В данном разделе приведены несколько примеров построения моделей нейронных сетей. Для иллюстрации использовались наиболее интересные, нетипичные модели, демонстрирующие зачастую неожиданные и парадоксальные результаты. К таким моделям, по мнению автора, можно отнести модель с автоторможением, предложенную Додла и Ринзелем в 2005 году [11].

Модель с автоторможением

Гистологи и нейробиологи давно обратили внимание на то, что у некоторых тормозных клеток после длительного ветвления аксон образует синаптическую терминаль с клеткой, из которой он вышел (т. е. возвращается). Поскольку длительность распространения импульса по волокну достаточно велика, данную связь нельзя считать классической обратно-отрицательной связью. Поэтому такое автоторможение до недавнего времени не рассматривалось вообще.

Из общих соображений можно предположить, что наличие ветви автоторможения должно ограничивать активность клетки, не давая ей генерировать длительные пачки ПД, уменьшая общее количество импульсов в последовательности и среднюю частоту.

Рассмотрим классическую модель ХХ (15), (11) и (12), активируемую некоторым случайным процессом. Пусть эта модель имеет единственный синапс сама с собой, моделируемый уравнением (45). Будем задерживать значение предсинаптического потенциала клетки, модулирующего синапс, на 1 мс, что соответствует задержке по относительно длинному тонкому волокну.

На вкладке в верхнем правом углу рис. 26 изображена схема нейронной сети, а на треках — активность нейрона без автоторможения (верхний график) и с автоторможением (нижний график). Как ни парадоксально это выглядит на первый взгляд, при автоторможении среднее количество импульсов увеличивается и частота генерации ПД возрастает.

На рис. 27 приведен график зависимости выходной частоты модели от частоты входа при различных максимальных проводимостях тормозного синапса. На графике хорошо видно, что при некоторых условиях выходная частота модели с максимальной проводимостью тормозного синапса 20mS/cm^2 в полтора раза превышает выходную частоту без автоторможения.

Анализ модели показывает, что причиной этого результата является факт, что ТПСП автоторможения возникает как раз в тот момент времени, когда начинает открываться калиевый канал (это хорошо видно на нижнем графике рис. 26, где показана также динамика проводимости тормозного синапса). Шунтируя проводимость калиевого канала, тормозный синапс увеличивает срез ПД, не давая калиевой воротной переменной полностью открыться. Это, в свою очередь, приводит к быстрой инактивации калиевого канала и более быстрому восстановлению клетки после предыдущего

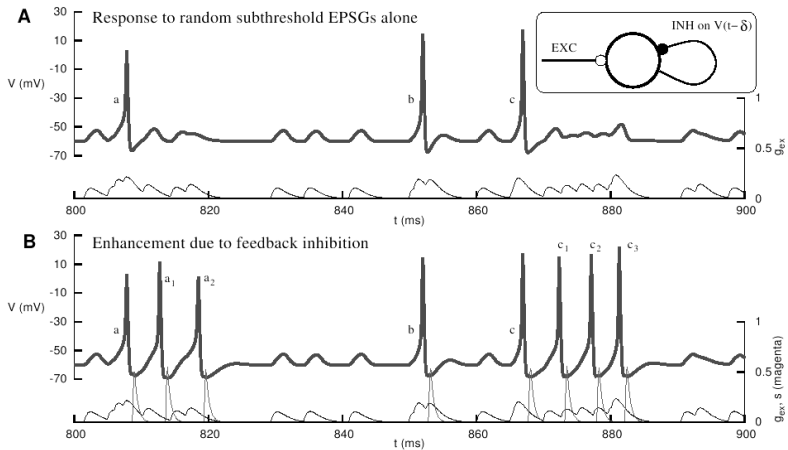


Рис. 26. Схема нейронной сети (вкладка в верхнем правом углу), активность нейрона без автоторможения (верхний график) и с автоторможением (нижний график) (цит. по [11])

ПД.

Эта модель является хорошей иллюстрацией того, как моделирование может помочь объяснить, какую роль играют те или иные особенности реальной нейронной сети.

Модель зрительной коры кошки

Другая, не менее примечательная модель была опубликована Хиллом и Таниони также в 2005 году [14]. В этой модели содержалось более 65 тысяч точечных моделей нейронов. Каждый элемент сети моделировался одной системой уравнений, представляющим собой некоторый компромисс между ИН и точечной моделью ХХ. Модель структурно повторяла первичные и вторичные зрительные поля коры и специфические и неспецифические ядра таламуса в масштабе 1 : 9, т.е. на один моделируемый нейрон в реальном мозге животного в среднем приходится девять нервных клеток.

На рис. 28 приведена общая структура сети, состоящей из двух отделов — первичного V_p и вторичного V_s , включающих в себя: участки коры,

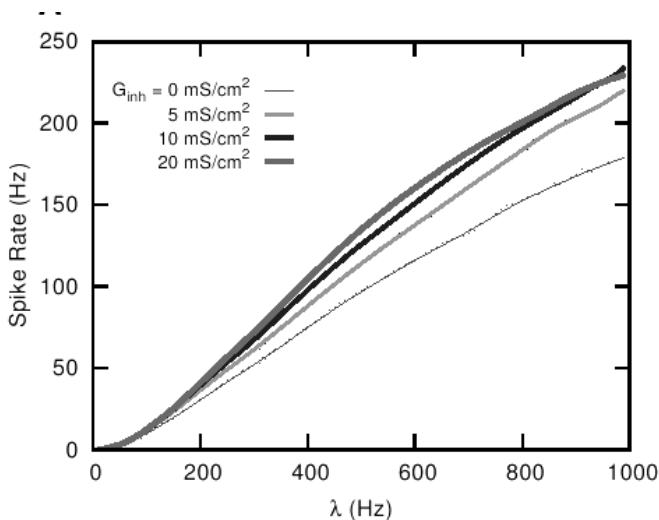


Рис. 27. Зависимость выходной частоты модели от частоты входа при различных максимальных проводимостях тормозного синапса (цит. по [11])

каждый из которых состоял из трех слоев, имитирующих реальные сети слоев $L1 - L3$, $L4$ и $L5 - L6$ соответственно; два участка таламуса: релейного ядра Tr и неспецифического ядра Ts ; два отдела при таламической ретикулярной формации — Rp и Rs соответственно. Структура возбуждающих и тормозных связей строилась таким образом, чтобы в вертикальном направлении в сети образовывались группы с колончатой структурой. Каждая из таких колонок была настроена на распознавание определенной ориентации и была способна различать ее во входном сигнале. Основной особенностью данной модели являлось то, что она демонстрировала не только активность, характерную для нейронов во время бодрствования, но и была способна моделировать активность во время медленноволнового сна. Причем переход от одной активности к другой сопровождался целым каскадом характерных паттернов, соответствующим слабой, средней и глубокой дремоте.

На рис. 29 показан переход модели от паттерна, соответствующего бодрствованию, к паттерну медленноволнового сна. Для такого перехода у всех

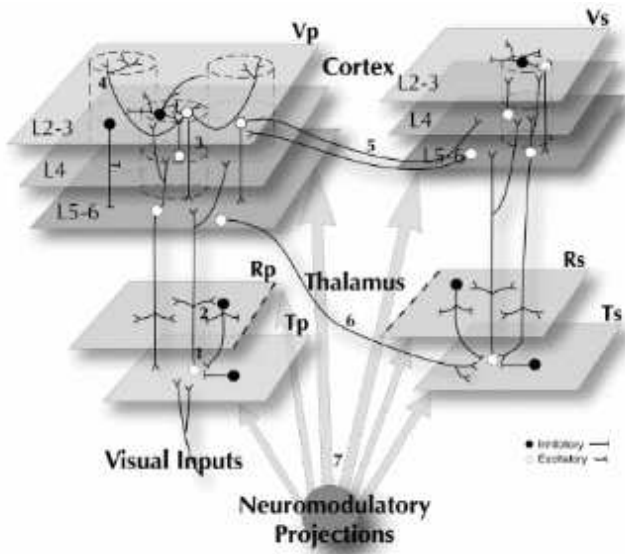


Рис. 28. Общая структура сети, состоящей из двух отделов — первичного Vp и вторичного Vs (цит. по [14])

клеток модели увеличивалась проводимость пассивного K_L^+ канала. Как видно из рисунка, модель переходит от единичных ПД к паттерну активности «пачка–пауза–пачка», характерному для медленноволнового сна. Хорошо известно, что синхронизация нейронов повышается во время так называемого верхнего состояния (upstate), а в паузах между ними (downstate) резко падает. На пространственной диаграмме модели (в нижней части рис. 29) видно, что данная модель хорошо повторяет эти особенности поведения реальных нейронов во время медленноволнового сна. При помощи этой модели можно ответить на вопрос: какие ионные каналы или/и какие связи влияют на медленноволновую активность? На рис. 30 показаны две иллюстрации из этой работы, которые наглядно демонстрируют, как меняется поведение модели при удалении тех или иных ее компонент, увеличении или уменьшении влияния различных ионных каналов на общую динамику активности.

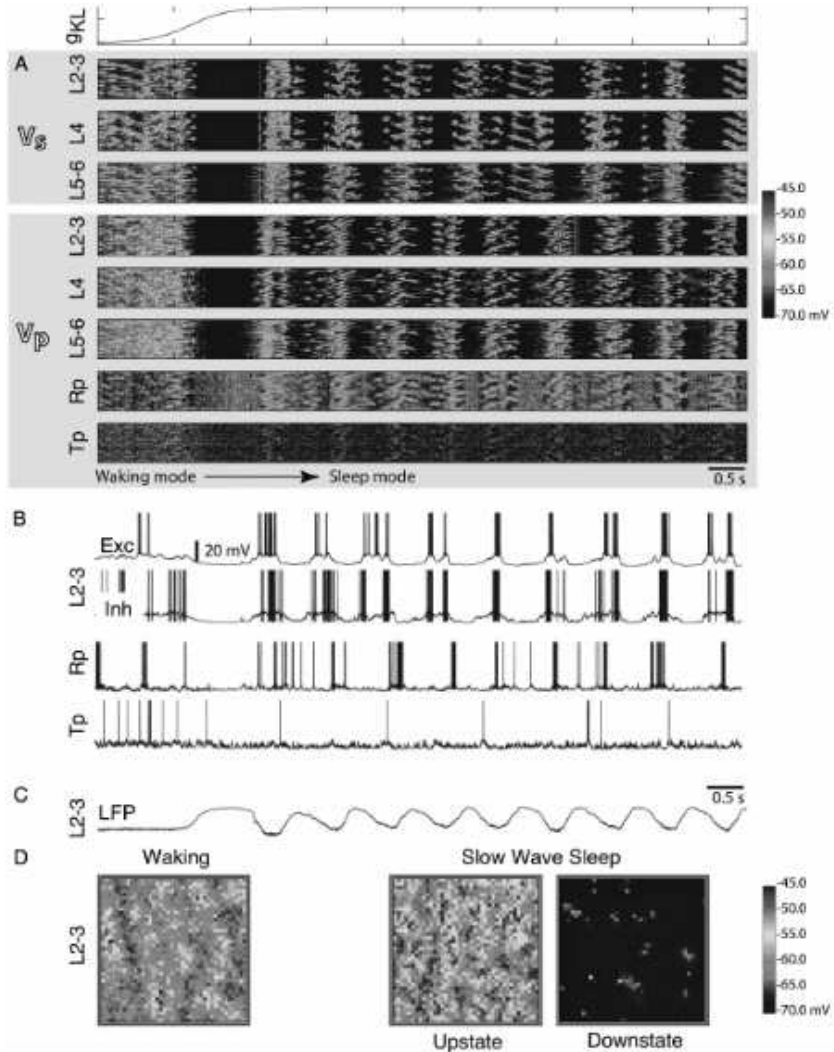


Рис. 29. Переход модели от паттерна, соответствующего бодрствованию, к паттерну медленноволнового сна (цит. по [14])

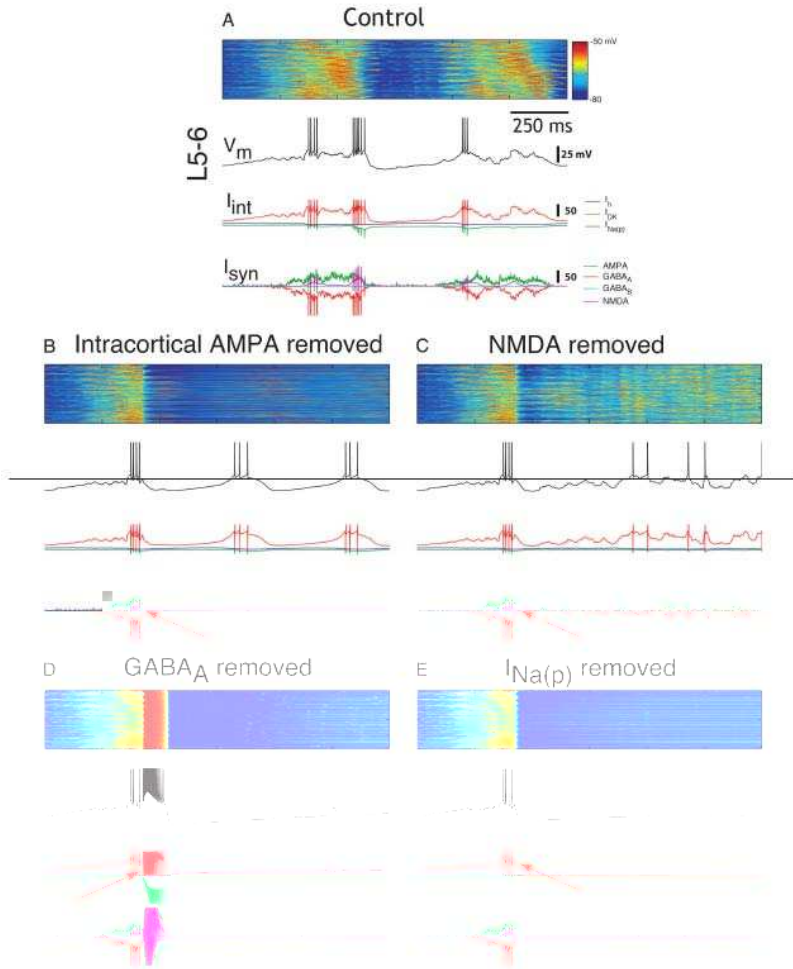


Рис. 30. Изменение поведения модели при удалении различных ее компонент, увеличении или уменьшении влияния различных ионных каналов на общую динамику активности (цит. по [14])

Заключение

Рассмотренные в данной лекции модели не исчерпывают все возможные виды моделирования. К сожалению, из-за ограниченного объема не удалось включить раздел, посвященный моделированию внутриклеточной динамики кальция и натрия, моделям активных и пассивных транспортов, моделям буферизации и выброса различных ионов.

Как мы видели из приведенных примеров, моделирование нейронов и нейронных сетей зачастую позволяет не только объяснить, как происходят те или иные процессы, но и обнаружить явления, ранее неизвестные и не являющиеся очевидными. С методологической точки зрения моделирование заменяет синтез в процессе познания природы. Не будучи способными понять все множество экспериментальных фактов и взаимодействий выявленных процессов, мы вынуждены моделировать их.

Эта особенность моделирования привела к тому, что во многих зарубежных журналах по нейрофизиологии редакция рекомендует обязательно включать моделирование если не в само исследование, то хотя бы в дискуссию.

Безусловно, по-прежнему остаются элементы «искусства» при правильном подборе модели, поиске оптимального соотношении размерности сети и точности модели, при выборе уровня рассмотрения проблемы, на решение которой направлено моделирование. Однако, в большинстве случаев такие вопросы уже не столь критичны для исследователя. Возросшая мощность вычислительной техники и специализированные программные продукты с высокой эффективностью позволяют решать многие задачи моделирования без ограничений точности модели.

Как следует из общего содержания, специалист в области биологически обоснованного нейромоделирования обязательно должен владеть прочными знаниями математических методов, численных методов, иметь навыки программирования и, главное, хорошо разбираться в проблемах и вопросах нейробиологии. Подготовка такого специалиста, объединяющего знания из трех разнородных областей, непростая задача. Проблема усугубляется тем, что на русском языке практически отсутствует литература по данным вопросам. Автор настоятельно рекомендует заинтересовавшимся этой увлекательной наукой обратиться к доступным учебникам на английском или французском языке.

Литература

1. *Николлс Д., Мартин Р., Валлас Б., Фукс П.* От нейрона к мозгу // Пер. с англ. П. М. Балабана, А. В. Галкина, Р. А. Гиниатуллина, Р. Н. Хазипова, Л. С. Хируга. – М.: Едиториал УРСС, 2003.
2. *Тикиджи-Хамбурьян Р. А.* Анализ влияния генератора спайков на динамические свойства модифицированного импульсного нейрона. // Тез. док. 5-ой Всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика 2003», М.: МИФИ, 2003, с. 134–141.
3. *Тикиджи-Хамбурьян Р. А.* Модифицированный импульсный нейрон как базовая модель для реалистичных нейронных сетей // *Нейрокомпьютеры: разработка и применение*, №7–8, 2002.
4. *Уоссерман Ф.* Нейрокомпьютерная техника: Теория и практика. Пер. с англ. – М.: Мир, 1992. – 240 с.
5. *Шенард Г.* Нейробиология. В 2-х т. Т.1. Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 454 с.
6. *Bannister A. P.* Inter- and intra-laminar connections of pyramidal cells in the neocortex // *Neuroscience Research*. v. 53: 95–103, 2005.
7. *Brunel N., Wang X.-J.* Effects of Neuromodulation in a Cortical Network Model of ObjectWorking Memory Dominated by Recurrent Inhibition // *J. Comput. Neurosci.* – v. 11: 63–85, 2001.
8. *Compte A., Sanchez-Vives M. V., McCormick D. A., Wang X.-J.* Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (1 Hz) and wave propagations in a cortical network model // *J. Neurophysiol.*, v.89: 2707–2725, 2003.
9. *Dayan P., Abbott L. F.* Theoretical neuroscience (computational and mathematical modeling of neural Systems. – MIT Press, Cambridge MA, 2001.
10. *DeSchutter E., Bower J. M.* An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell (I. Simulation of current clamps in slice) // *J. Neurophysiol.*, vol. 71: 375–400, 1994.
11. *Dodla R, Svirskis G, Rinzel J.* Well-timed, brief inhibition can promote spiking: Postinhibitory facilitation // *J. Neurophys.* 95: 2664–2677, 2006.
12. *FitzHugh R.* Impulses and physiological states in models of nerve membrane? // *J. Biophys.*, v.1: 445–466, 1961.
13. *Gerstner W., Kistler W. M.* Spiking neuron models: Single neuron, populations, plasticity. – Cambridge University Press, 2002.
14. *Hill S., Tononi G.* Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system // *J. Neurophysiol.*, v.93: 1671–1698, 2005.

15. *Hille B.* Ion channels of excitable membranes. Third Edition. – Sinauer Associates Inc., Sunderland, Massachusetts USA, 2001.
16. *Izhikevich E. M.* Simple model of spiking neurons // *IEEE Transactions on Neural Networks*, v. 14: 1569–1572, 2003.
17. *Izhikevich E. M.* Which model to use for cortical spiking neurons? // *IEEE Transactions on Neural Networks*. – v.15: 1063–1070, 2004.
18. *Izhikevich E. M., FitzHugh R.* FitzHugh-Nagumo model // *Scholarpedia*, 3193, 2006
19. *Mainen Z. F., Sejnowski T. J.* Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons // *Nature*. – v. 382: 363–366, 1996.
20. *McCormick D. A., Pape H.-C.* Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurons // *J. Physiology*. – v. 431: 291–318, 1990.
21. *McCormick D. A., Huguenard J.* A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons // *Journal of Neurophysiology*. – v. 68: 1384–1400, 1992.
22. *Nowak L. G., Azouz R., Sanchez-Vives M. V., Gray C. M., McCormick D. A.* Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses // *J. Neurophysiol.* – v. 89: 1541–1566, 2003.

Рубен Акимович ТИКИДЖИ-ХАМБУРЬЯН, старший научный сотрудник НИИ Нейрокибернетики им. А. Б. Когана, Южного Федерального Университета. Область научных интересов: детальное моделирование нейронов и локальных нейронных структур мозга; нейронные ансамбли — возникновение и стабилизация; обучение с учетом локальной кальциевой динамики, обратного распространения потенциала действия по дендритному дереву нейрона и локальной биохимической кинетики. Является автором более 30 научных работ.