

Тематика статьи согласно рубрике журнала: Нейрофизиологические модели нейронных сетей

УДК 519.68:612.825; 612.827

ВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ «БЫСТРЫХ» И «МЕДЛЕННЫХ» НЕЙРОНОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ МОЗГА И МОЗЖЕЧКА

Л.Н. Подладчикова¹, Р.А. Тикиджи-Хамбурьян¹, Г.Г. Бондарь¹, В.И. Гусакова¹,
С.А. Ивлев¹, В. Л. Дунин-Барковский^{1,2,3}

¹НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана Ростовского госуниверситета, г. Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: nisms@krinc.ru

²Институт проблем передачи информации РАН, г. Москва, Россия,

³Центр наук о здоровье Техасского технического университета, г. Лабок, Техас, США

Представлены результаты о зависимости долговременной динамики активности нейронов от функционального типа клетки. В нейрофизиологических экспериментах обнаружены: (а) различия между «быстрыми» и «медленными» нейронами в длительности периода рефрактерности, следовой гиперполяризации и межимпульсных интервалов во время квазиритмической активности; (б) значимая корреляция ($r=+0.74$) между длительностью следовой гиперполяризации и моментом первого максимума (МПМА) в постимпульсных гистограммах. При моделировании имитировался диапазон длительностей фаз импульсов «быстрых» и «медленных» нейронов, зарегистрированных в эксперименте. Кроме того, последовательности импульсов реальных нейронов использовались как входные сигналы для нейроподобных элементов, созданных на основе модели модифицированного импульсного нейрона [6, 7]. При тестировании группы ($n=7$) модельных элементов, имевших идентичные параметры за исключением времени интегрирования, обнаружено, что: (а) паттерн выходных импульсов у «быстрых» и «медленных» клеток относительно независим от свойств входного паттерна и формируется в соответствии с собственными временными параметрами нейронов; (б) МПМА соответствует длительности следовой гиперполяризации у данной клетки. Сходство результатов экспериментальных исследований и моделирования позволяет предположить, что следовые процессы определяют частотную настройку нейронов и вносят существенный вклад в формирование периодов квазиритмической импульсной

активности. Сравниваются свойства «быстрых» и «медленных» нейронов в зрительной коре мозга и мозжечке.

Ключевые слова: зрительная кора мозга, мозжечок, «быстрые» и «медленные» клетки, свойства импульсов, следовая гиперполяризация, квазиритмическая активность, экспериментальное исследование и моделирование

TEMPORAL DYNAMICS OF ACTIVITY OF «FAST» AND «SLOW» NEURONS IN THE VISUAL CORTEX AND CEREBELLUM

L.N. Podladchikova¹, R.A. Tikidji–Hamburyan¹, G.G. Bondar¹, V.I. Gusakova¹,
S.A. Ivlev¹, W.L. Dunin-Barkowski^{1,2,3}

¹ A.B. Kogan Research Institute for Neurocybernetics, Rostov-on-Don, Russia

² Information Transmission Problems Institute, RAS, Moscow, Russia

³ Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, Texas, USA

The dependence of long-term dynamics of neuron activity on the functional type of cells has been studied. In neurophysiological experiments we revealed: (i) considerable difference between «fast» and «slow» neurons in refractory time, duration of afterhyperpolarization, and interspike intervals during periods of quasi-rhythmic activity; (ii) significant correlation ($r=+0.74$) between afterhyperpolarization duration and time to the first maximum (TFMA) in postimpulse histogram. In modeling study, spike duration range of «fast» и «slow» neurons recorded in neurophysiological experiments were simulated. Besides, real neuron spike consequences were used as input signals for model neuron-like elements based on modified “Integrate-and-Fire Neuron” model [6, 7].

In computer simulation of a set of model cells having identical parameters except for integration time it has been shown that: (i) output activity patterns of “fast” and “slow” cells are relatively independent of input pattern properties and formed in accordance with the cell temporal parameters; (ii) the TFMA corresponds to afterhyperpolarization duration for the given cell. The similarity of experimental and modeling results allows us to suggest that postspike processes determine neuron frequency tuning and essentially contribute to formation of periods of quasi-rhythmic spike activity. The properties of «fast» and «slow» neurons in the visual cortex and cerebellum are compared.

Key words: visual cortex, cerebellum, «fast» and «slow» cells, spike properties, afterhyperpolarization, quasi-rhythmic activity, experimental study and simulation

1. Введение

Феномены ритмической активности отдельных нейронов и их синхронизации в нейронных группах (функциональных колонках), обнаруженные в различных отделах мозга, в настоящее время интенсивно исследуются с помощью экспериментальных методов и имитационного моделирования [8, 10-17, 23]. Периоды такой активности нейронов могут наблюдаться в широком диапазоне частот [8, 11, 14] и нередко проявляются лишь в определенных условиях стимуляции, функционального состояния и поведенческих актов [12, 19, 20]. Среди гипотез о возможных механизмах формирования периодов квазиритмической активности, хорошо обоснованных экспериментальными данными, доминируют представления о взаимодействии сетевых осцилляций и волн возбуждения с текущей динамикой состояния отдельных нейронов при участии внутрикорового торможения, регулирующих структур мозга и межуровневых взаимодействий [8, 14, 20, 22, 24, 25]. Однако вопрос о вкладе функциональных свойств самих нейронов в возникновение указанных феноменов слабо изучен. Это в значительной степени касается следовых постимпульсных процессов и зависимости этих процессов от типа нейрона. В частности, известно, что не все клетки вовлекаются в ритмическую активность в каждом из частотных диапазонов, однако их собственные функциональные особенности в большинстве случаев не рассматриваются.

В данной статье представлены результаты о зависимости характера долговременной динамики активности нейронов от функционального типа нейрона («быстрые» или «медленные» клетки [4, 9, 18, 21]), полученные с помощью нейрофизиологических методов и имитационного моделирования. Особое внимание уделено анализу вклада следовой постимпульсной гиперполяризации в формирование паттернов активности, характерных для «быстрых» и «медленных» нейронов зрительной коры мозга (ЗКМ). При моделировании имитировался диапазон длительностей фаз импульсов «быстрых» и «медленных» нейронов, зарегистрированных в ЗКМ морской свинки, и использовался метод активации модельных элементов последовательностями импульсов реальных нейронов.

2. Результаты нейрофизиологических исследований

2.1. Методы

Внеклеточные потенциалы действия (ПД) нейронов регистрировались с помощью блоков микроэлектродов в первичной ЗКМ морских свинок в условиях фоновой и вызванной активности. Компьютерная обработка первичных записей потенциалов проводилась с помощью специальных программ, обеспечивающих возможность оценки различных параметров активности нейронов во всей выборке зарегистрированных импульсов и в частных выборках, формируемых при наложении дополнительных условий (отдельный ПД или их группа, частота импульсации и т.д.) в задаваемом временном окне до или после текущего импульса. Параметры ПД каждого нейрона измерялись по результатам усреднения, что давало возможность идентифицировать низкоамплитудные следовые постимпульсные потенциалы при внеклеточном отведении (30-200 мкВ). В большинстве случаев амплитудные параметры оценивались в относительных единицах, временные – в абсолютных.

Для последовательности импульсов каждого нейрона строились два вида нормированных постимпульсных гистограмм (ПИГ) и частотограмма. Период абсолютной рефрактерности, или запрета на генерацию ПД, и форма распределения («плоская», «треугольная» или ритмическая [3]) оценивались по ПИГ n -ого порядка, учитывающим все импульсы после референтного в окне анализа. Измерялся также интервал между абсолютной рефрактерностью и первым максимумом в ПИГ как характеристика относительной рефрактерности, в течение которой второй ПД мог генерироваться с низкой вероятностью или/и имел меньшую амплитуду, чем референтный. Для определения момента генерации последующего ПД после предыдущего с наибольшей вероятностью, строились ПИГ первого порядка, учитывающие только первый импульс после референтного в окне анализа; при этом измерялся интервал времени между референтным ПД и первым максимумом в ПИГ данного нейрона (момент первого максимума, МПМА).

При идентификации периодов квазиритмической активности использовались два метода, которые будут описаны ниже при изложении соответствующих результатов. Анализ взаимосвязи между длительностью фаз ПД и другими видами активности данной клетки был проведен у тех нейронов ($n = 70$), у которых было зарегистрировано не менее 1000 импульсов (от до) и на протяжении времени регистрации (от 10 до 60 минут) активность была стабильна, т.е. не было заметно признаков ухудшения функционального состояния клеток. Подробности методики нейрофизиологических экспериментов описаны в [1, 4].

2.2 Общая характеристика активности «быстрых» и «медленных» нейронов.

Как и в проведенном ранее детальном анализе активности клеток Пуркинье (КП) мозжечка [4], у нейронов ЗКМ обнаружена взаимосвязь между длительностью импульсов и их временным распределением (Рис. 1). Из примеров, представленных на Рис. 1, видно, что нейроны с различной длительностью первой фазы ПД и выраженностью их поздней фазы (следовой гиперполяризации) имеют характерные различия в постимпульсных гистограммах. Количественная оценка взаимосвязи между длительностью поздней фазы импульса и МПМА в ПИГ во всей выборке зарегистрированных нейронов ЗКМ показала их значимую положительную корреляцию ($r=+0.74$, $n=70$, $p<0.001$). Для дальнейшего анализа нейроны были разделены на три группы в соответствии с величиной МПМА в ПИГ, а именно, «быстрые» (до 5 мс включительно), «промежуточные» (от 6 до 10 мс включительно) и «медленные» (более 10 мс). Затем в этих группах были определены усредненные параметры, характеризующие длительность фаз импульсов и долговременную динамику активности (Таблица 1). Видно, что группы «быстрых», «промежуточных» и «медленных» нейронов различаются не только по временным параметрам активности, но и по амплитуде пострефрактерных пиков в ПИГ. Очевидно как следствие этого количество нейронов с «треугольной» [3] формой ПИГ значимо больше в группе «быстрых» клеток по сравнению с группой «медленных» (0.79 против 0.12, $p < 0.001$).

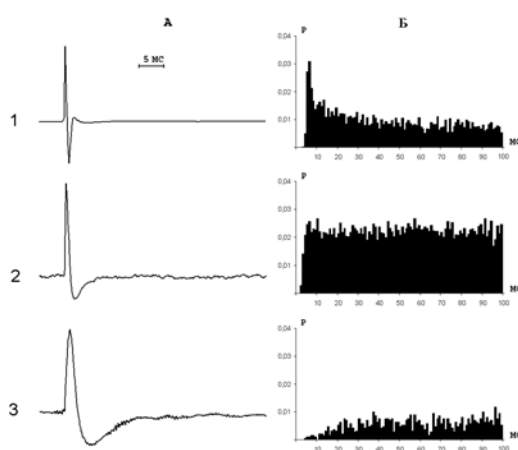


Рисунок 1. Примеры усредненных потенциалов (А) и постимпульсных гистограмм (Б) трех нейронов зрительной коры мозга морской свинки. Количество импульсов, использованных при построении ПИГ у каждого из нейронов, : 5605, 3391 и 8353, соответственно.

Таблица 1. Параметры активности «быстрых», «промежуточных» и «медленных» нейронов в ЗКМ морской свинки (¹).

Параметры	Тип нейронов		
	«Быстрые» (n=24)	«Промежуточные» (n=28)	«Медленные» (n=18)
Абсолютная рефрактерность, мс	2.83±0.76 *	4.88 ± 1.75	10.17 ± 7.72 *
Момент первого максимума в ПИГ, мс	4.40 ± 0.71*	7.05 ± 1.33	20.39 ± 8.44 *
Амплитуда первого максимума в ПИГ, отн. ед.	4.14 ± 2,76 *	3.72 ± 2.29	2.01 ± 1.63 *
Длительность первой фазы импульса, мс	1.22 ± 0.32	1.29 ± 0.45	1.69 ± 0.95
Длительность поздней фазы импульса (следовой гиперполяризации), мс	2.52 ± 1.27 *	3.95 ± 2.27	12.28 ± 7.82 *
Межимпульсный интервал в окрестностях пачки ПД, мс	до	10.85 ± 7.83 *	11.21 ± 4.32
	во время	5.12 ± 1.80 *	7.04 ± 1.67
	после	8.08 ± 5.45 *	9.41 ± 2.82
			25.06 ± 14.68 *
			15.18 ± 6.94 *
			21.88 ± 10.79 *

(¹) В Таблицах 1 и 3 в каждой строке символами * отмечены пары параметров, между которыми обнаружены достоверные различия при уровне значимости не менее, чем $p=0.05$. Для каждого параметра приведены значения среднего и стандартного отклонения. Среднее число импульсов у нейронов трех типов – 3565, 3865 и 2805, соответственно.

2.3. Периоды квазиритмической активности «быстрых» и «медленных» нейронов.

Периоды квазиритмической активности у каждого нейрона ЗКМ идентифицировались с помощью двух методов. Первый способ представлял собой частный вид корреляционного анализа и состоял из нескольких последовательных этапов: (1) определение МПМА в ПИГ; (2) выбор межимпульсного интервала (с точностью 1-3 мс), при котором выявляется не менее 20 периодов квазиритмической активности (не менее 3-х импульсов с близкими интервалами) у данного нейрона. Для этого на референтный импульс последовательно накладывались дополнительные условия о наличии ПД (одного, двух или трех) до него с разными интервалами, лежащими в большинстве случаев в окрестностях МПМА; (3) выбранная последовательность ПД, ассоциированная с референтным импульсом, использовалась далее в корреляционном анализе как исходное событие; (4) все ПД данного нейрона, попадающие в окно анализа (± 200 мс от референтного импульса), рассматривались в качестве наблюдаемых; (5) между событиями (3) и (4) строились гистограммы функции кросскорреляции (ККГ).

Те из ККГ каждого нейрона, в которых было обнаружено не менее трех фаз активации, разделенных фазами «вытормаживания», затем анализировались количественно.

При этом определялись интервалы между максимумами ККГ в периоды регуляризации активности. Пример результатов такого анализа представлен на Рис.2. В данном случае для выявления периодов квазиритмической активности в различном частотном диапазоне на референтный импульс каждого из трех нейронов ЗКМ, идентифицированных как «быстрый» (Рис.2, А), «промежуточный» (Рис. 2, Б) и «медленный» (Рис. 2, В), накладывались три вида дополнительных условий: а) наличие второго ПД с интервалом в диапазоне МПМА «быстрых» клеток (до -5 мс, Рис. 2, 1); б) наличие второго и третьего ПД с интервалами в диапазоне МПМА «промежуточных» клеток (второй - от -6 мс до -9 мс; третий – от -12 мс до -18 мс; Рис. 2, 2); в) наличие второго и третьего ПД с интервалами в диапазоне МПМА «медленных» клеток (второй - от -11 мс до -20 мс; третий – от -14 мс до -40 мс; Рис. 2, 3). Видно, что периоды наиболее выраженной регуляризации активности в окрестностях референтного импульса (точка «0» на гистограммах) наблюдаются в диапазоне минимальных межимпульсных интервалов, допустимых для данного типа нейрона (ср. гистограммы, расположенные по диагонали слева направо, с прочими). При других межимпульсных интервалах периоды регуляризации либо укорачиваются (у «медленных» клеток), либо имеют низкую вероятность (у «быстрых» клеток).

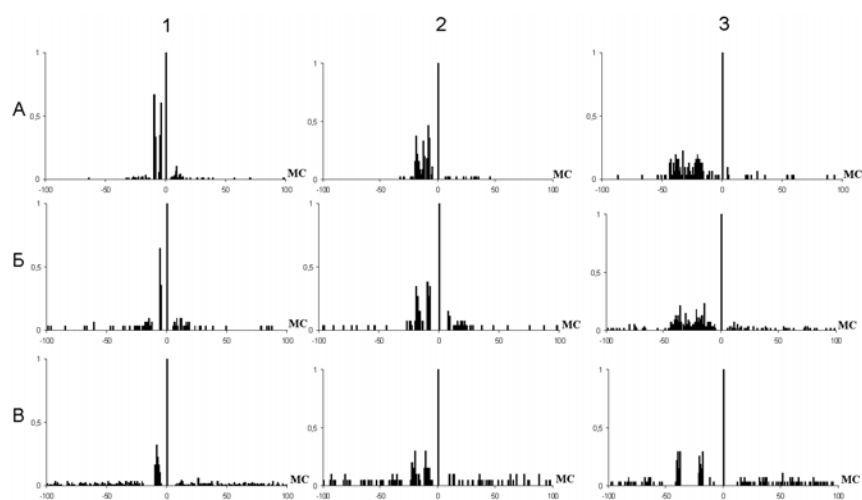


Рисунок 2. Примеры периодов квазиритмической активности у «быстрой» (А), «промежуточной» (Б) и «медленной» (В) клеток, выявляемых с помощью различных дополнительных условий на референтный импульс: (1) наличие второго импульса с интервалами в диапазоне МПМА «быстрых» клеток (до -5 мс); (2) наличие второго и третьего импульсов с интервалами в диапазоне МПМА «промежуточных» клеток (второй - от -6 мс до -9 мс; третий – от -12 мс до -18 мс); (3) наличие второго и третьего импульсов с интервалами в диапазоне МПМА «медленных» клеток (второй - от -11 мс до -20 мс; третий – от -14 мс до -40 мс).

Сводные результаты, полученные с помощью описанного метода перебора межимпульсных интервалов, представлены в нижней строке Таблицы 1. Видно, что межимпульсные интервалы во время периодов регуляризации различны у «быстрых» и «медленных» клеток. Средняя длительность периодов ритмической активности также различалась у «быстрых» и «медленных» нейронов (15.3 ± 3.9 мс и 24.8 ± 7.7 мс, соответственно; $p < 0.001$). Кроме того, у нейронов всех типов интервал до и после периодов регуляризации превышает таковой внутри них (у «быстрых» клеток, $p < 0.05$).

Второй способ [11, 12] идентификации периодов ритмической активности у нейронов ЗКМ был направлен на выявление импульсных последовательностей, образованных триадами «точных» (допустимый разброс - $\pm 5\%$ отношения минимаксной разницы к минимальному интервалу) межимпульсных интервалов, лежащих в диапазоне 10-70 мс. Он также состоял из нескольких последовательных этапов и позволил получить количественную оценку неслучайности периодов ритмической активности путем сопоставления количества обнаруженных триад и триад, ожидаемых при допущении случайного распределения различных сочетаний межимпульсных интервалов данного нейрона. Для каждого типа идентифицированных триад интервалов в диапазоне 10-70 мс вычислялся средний межимпульсный интервал в триаде, интервал между импульсами непосредственно до и после триады и время возникновения триад от начала регистрации. Активность 34 нейронов ЗКМ была проанализирована с помощью этого метода безотносительно к классификации на «быстрые», «промежуточные» и «медленные» клетки; триады в диапазоне интервалов 10-70 мс выявлены у 11 из них (у четырех нейронов количество обнаруженных триад значительно превышало ожидаемое при случайном распределении интервалов; у семи – триады были обнаружены и их количество было больше, чем ожидаемое, но на незначимом уровне). Интересно отметить, что у нейронов с периодами ритмической активности доминирующий интервал в разных триадах мог широко варьировать (от 12 мс до 50 мс). Кроме того, нередко триадам с тем или иным «точным» интервалом предшествовал (или следовал за ними) вдвое больший межимпульсный интервал. Сравнение групп клеток с «точными» триадами (первая группа, $n=11$) и без них (вторая группа, $n=23$) показало, что они различались по ряду параметров активности. В частности, количество нейронов «быстрого» типа в первой группе было несколько меньше, чем во второй (18% против 48%).

Аналогичные различия между нейронами рассматриваемых двух групп иллюстрируют их сводные нормированные постимпульсные гистограммы первого порядка, представленные на Рис. 3. Видно, что в группе нейронов с триадами «точных» интервалов в диапазоне 10-70 мс (Рис. 3,1) максимумы вероятности генерации следующего импульса

широко распределены в области от 7 мс до 20 мс и более, в то время как в группе нейронов без триад они сконцентрированы в узкой области коротких интервалов (от 5 мс до 10 мс).

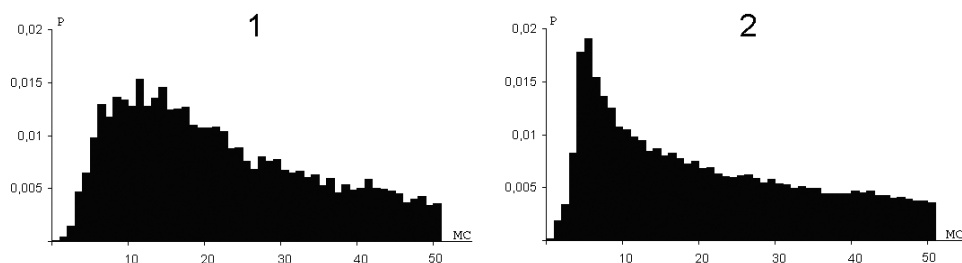


Рисунок 3. Сводные нормированные постимпульсные гистограммы первого порядка в двух группах нейронов: (1) с триадами «точных» интервалов в диапазоне 10-70 мс ($n=11$); (2) без таких триад ($n=23$). Количество импульсов в двух группах нейронов – 55304, и 137266, соответственно.

3. Результаты моделирования

3.1. Базовая модель нейрона и подход к моделированию «быстрых» и «медленных» клеток

При имитационном моделировании «быстрых» и «медленных» нейронов ЗКМ в качестве базового элемента использовалась модель модифицированного импульсного нейрона (МИН), разработанная ранее [6, 7]. Формальное описание модели МИН представлено в Приложении к [6] в этом номере журнала. В отличие от стандартной модели нейрона импульсного типа («Integrate-and-Fire» neuron) в структуру МИН был введен ряд дополнительных блоков, а именно, - генерации импульса, дополнительного сегмента постимпульсной поляризации, адаптации порога генерации ПД и специализированной модели синаптической передачи. Модель МИН непрерывно описывает динамику мембранного потенциала (МП) и порога генерации импульса и обеспечивает следующие возможности [6, 7]: 1) имитация различных видов активности реальных нейронов; 2) анализ долговременной динамики импульсной активности и МП с накоплением следовой гипер- и/или деполяризации; 3) проведение быстрых имитационных экспериментов на сетях произвольной размерности с помощью программы NeuroCAD 2. 01. Ранее [6, 7] при аналитическом исследовании было показано, что модель МИН при разном времени интегрирования (аналог постоянной времени реального нейрона) генерировала импульсы разной длительности, сопровождающиеся следовыми потенциалами с различной динамикой. В частности, интегральное значение МП во время генерации импульса у «быстрых» (с малыми постоянными времени) клеток было меньше, чем у «медленных»

В данной работе при исследовании взаимосвязи между параметрами отдельных импульсов и характеристиками долговременной динамики разрядов у «быстрых» и «медленных» МИН использовался следующий подход:

(а) воспроизводился диапазон длительностей импульсов нейронов, зарегистрированных в нейрофизиологических экспериментах в ЗКМ морской свинки;

(б) модели формировались из разного количества элементов – МИН (от 2 до 7 в разных сериях численных экспериментов). При этом, в основном, параметры у всех МИН были идентичными за исключением постоянной времени интегрирования и емкости основного сегмента (см. Таблицу 2);

(в) отдельные МИН в тестируемой группе не имели связей друг с другом и получали идентичные входные сигналы;

(г) входные сигналы (импульсы) подавались через специальные входные элементы и могли быть или искусственными паттернами (единичные или ритмические импульсы различной частоты) или последовательностями ПД нейронов, зарегистрированных в нейрофизиологических экспериментах.

Диапазон базовых параметров модели МИН был первично выбран в соответствии с известными нейрофизиологическими данными о свойствах корковых нейронов [6, 7, 9, 21]. В предварительной серии численных экспериментов эти параметры были уточнены и оценен вклад факторов, определяющих детали формы импульса. При этом варьировались сила единичного входного воздействия (аналог веса синаптической входной связи), характер и амплитуда следовой поляризации, время интегрирования и т.д. (всего 9 параметров [6, 7]). За счет подбора параметров модельных нейронов можно было добиться детального сходства с формой импульсов каждого нейрона, зарегистрированного в нейрофизиологических экспериментах, и получить его «модельный» портрет. Например, для воспроизведения характерной детали формы импульса «быстрого» нейрона, представленного на Рис. 1, А, 1, а именно, - «деполяризационного пика» после первых фаз, вес входной синаптической связи у его модельного «портрета» (см. Рис. 4, А 1) должен быть большим, чем у «медленного» нейрона (рис. 4, Б, 1). Из Рис. 4, 1-3 видно, что в ответ на единичный входной импульс «остаточный» возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) после ПД и групповые разряды у «быстрых» модельных нейронов возникают при меньших значениях весов входных связей, чем у «медленных». Формирование же пачек из 4-5 импульсов (на рисунке не показано) возможно лишь у «быстрых» нейронов при значениях весов входных связей, вызывающих ВПСП, сопоставимый с таковым для мощных синапсов лианых волокон на КП мозжечка [18]. Этот феномен не проявляется при весах связей, вызывающих ВПСП,

подобные описанным [9, 21] для нейронов ЗКМ при активации входов от наружного коленчатого тела. С другой стороны, при увеличении амплитуды длительной следовой деполяризации наблюдалась генерация пачек импульсов в ответ на единичный входной сигнал при относительно небольшом весе входной связи, причем количество импульсов в пачке и степень их регуляризации больше у «быстрых» клеток и они возникали при меньшей амплитуде следовой деполяризации (Рис. 4, 4-5). Очевидные различия в динамике активности «быстрых» и «медленных» модельных клеток обнаружены также и в ответах на парные и строенные входные импульсы (Рис. 4, 6-7). При этом длительность и амплитуда следовой гиперполяризации после пачек импульсов с короткими интервалами у всех модельных нейронов увеличиваются в 1.5 – 3 раза по сравнению с режимом генерации единичных спайков (ср. Рис. 4, 1 и 7).

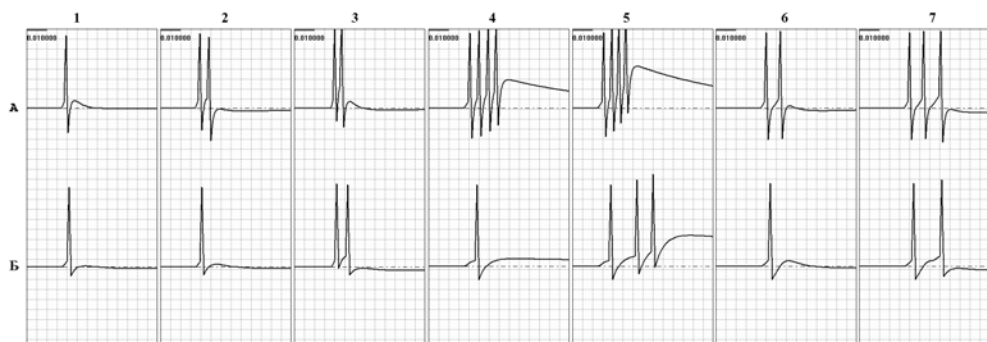


Рисунок 4. Динамика ответов «быстрого» (А) и «медленного» (Б) МИН при вариации весов входных связей (1-3), параметров следовой поляризации (1, 4, 5) и количества входных импульсов (единичные импульсы в (1), спаренные импульсы в (6), строенные импульсы в (7)). Значения параметров в уравнениях [6], описывающих модель МИН: единичная инъекция тока, характеризующая вес связи, $\varpi_i t_s$, в (1), (2) и (3) равна 300 пА, 350 пА и 600 пА, соответственно; амплитуда единичного следового потенциала, U_{ap} , в (1), (4) и (5) равна – 7.5 мВ, +25 мВ и +35 мВ, соответственно. Значения одного деления координатной сетки: по оси времени – 5 мс, по оси амплитуд – 12.5 мВ.

3.2. Результаты основной серии вычислительных экспериментов

Основная серия численных экспериментов поставлена на группе из семи МИН, не связанных между собой. Все модельные элементы синхронно активировались различными последовательностями входных сигналов. Диапазон постоянных времени и функционально связанных с ним параметров (Таблица 2) у модельных клеток был подобран так, чтобы при прочих равных параметрах спектр длительностей импульсов и следовых потенциалов у модельных элементов перекрывал диапазон этих свойств у нейронов, зарегистрированных в нейрофизиологических экспериментах в ЗКМ (ср. Рис. 1, А и Рис. 8, А, а также Табл.1 и Табл.2).

Таблица 2. Параметры семи модельных нейронов в основной серии имитационных экспериментов. В сноске (²) приведены значения параметров, идентичные у всех нейронов.

Номер нейрона	Параметры в уравнениях [6,7], описывающих модель нейрона		Параметры активности, измеренные в имитационном эксперименте			
	Постоянная времени интегрирования, мс	Емкость основного сегмента, пФ	Латентный период первой фазы импульса, мс	Длительность следовой гиперполяризации, мс	Амп.-да фаз импульса, ±мВ	МПМА в ПИГ, мс
n 1	2.5	20	2.5	5.7	+94.4/-40.1	5.5
n 2	3.5	28	3.0	8.0	+99.5/-32.3	8.0
n 3	4.5	36	3.5	10.3	+102.0/-26.9	9.0
n 4	5.5	44	4.0	12.6	+102.3/-23.2	10.0
n 5	6.5	52	4.5	14.9	+103.5/-20.4	10.0
n 6	7.5	60	5.0	17.2	+105.8/-18.2	17.0
n 7	8.5	68	5.0	19.5	+105.8/-16.7	19.0

(²) Идентичные параметры у всех модельных клеток:

импеданс основного сегмента $R = 12.5$ МОм, постоянная составляющая порога $c_{th} = 7$ мВ, постоянная времени нарастания порога $\tau_r = 120$ мс, постоянная времени спада порога $\tau_f = 150$ мс, коэффициент уменьшения постоянной времени во время импульса $a = 4.2$, амплитуда единичного следового потенциала $U_{ap} = -7.5$ мВ, импеданс взаимосвязи сегментов $R_{ap} = 162.5$ Мом; параметры входного воздействия - постоянная времени нарастания тока $t_r = 2$ мс, постоянная времени спада тока $t_f = 5$ мс; единичная инжекция тока, характеризующая вес связи $\omega_i m_s = 200$ пА.

В первой серии экспериментов в качестве входной использовалась искусственная последовательность импульсов с монотонно возрастающей частотой от 100 Гц до 800 Гц. Анализ выходной активности семи модельных клеток, различающихся только по длительности первых фаз импульсов и следовой гиперполяризации, показал, что эти элементы имели различную долговременную динамику активности; при этом одна и та же последовательность входных сигналов существенно трансформировалась в выходной активности семи МИН (Рис. 5). Видно, что самые «быстрые» по параметрам отдельных импульсов клетки воспроизводят более широкий спектр частот во входной последовательности, имеют самый короткий период рефрактерности и интервал регуляризации активности, близкий к МПМА в ПИГ, как и у реальных нейронов (ср. также Табл. 1 и Табл. 2); напротив, самые «медленные» клетки, имея выраженную следовую

гиперполяризацию, проявляют наибольший период рефрактерности и интервал регуляризации.

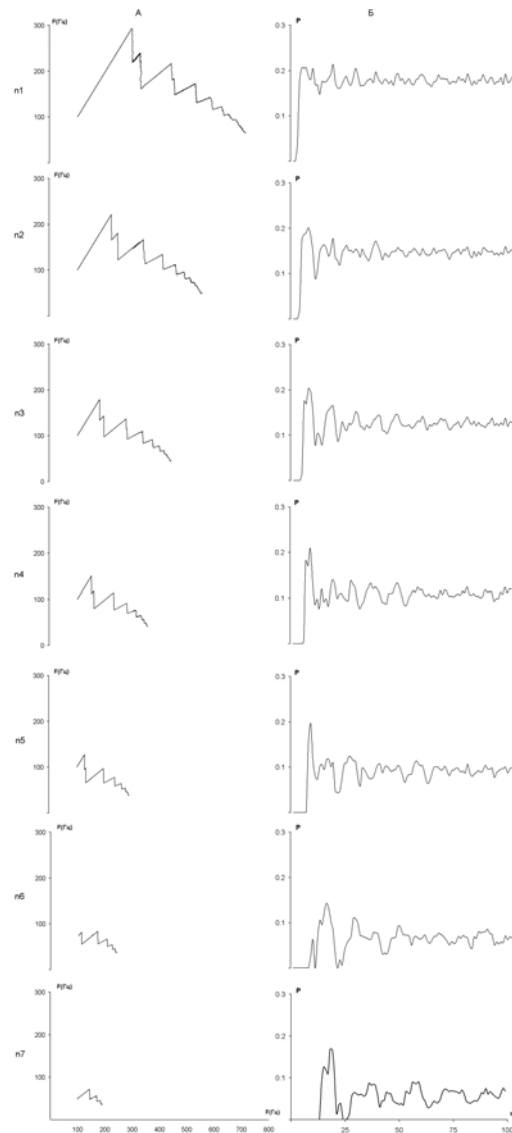


Рисунок 5. Динамика активности модельных нейронов с различным временем интегрирования (n1-n7) в ответ на предъявление последовательности импульсов с монотонно увеличивающейся частотой (от 100 Гц до 800 Гц). (А) зависимость частоты выходных импульсов нейронов от частоты входных сигналов; (Б) постимпульсные гистограммы n-ого порядка.

В последней серии имитационных экспериментов на вход той же группы семи модельных нейронов, различавшихся только по времени интегрирования и длительности следовой гиперполяризации, подавались последовательности импульсов нейронов, зарегистрированных в ЗКМ морской свинки. На Рис. 6 представлены постимпульсные гистограммы 1-ого порядка для выходной импульсной активности семи модельных

нейронов, возникающей в ответ на предъявление двух видов входных сигналов, а именно, - искусственного паттерна с монотонно увеличивающейся частотой (от 100 Гц до 800 Гц) и последовательности импульсов реального нейрона. Видно, что при сходстве МПМА в постимпульсных гистограммах у каждого из нейронов при двух видах активации, форма гистограмм различна. С одной стороны, такие различия, видимо, отражают особенности временного распределения входных сигналов; с другой стороны, они могут быть следствием возможности настройки одного и того нейрона на разные частоты, наряду с доминирующей, что наиболее заметно у медленных клеток (Рис. 6, А).

При поиске периодов ритмической активности у модельных клеток были использованы те же два метода, что и при анализе активности нейронов ЗКМ, и были получены результаты, близкие в ряде отношений к описанным выше для реальных нейронов. В частности, при использовании метода корреляционного анализа (с дополнительными условиями на референтный импульс) обнаружено, что «медленные» модельные клетки, как и нейроны ЗКМ, практически не проявляли регуляризации активности с интервалом, характерным для «быстрых клеток» (ср. Рис. 7 и Рис. 2). Напротив, в активности «быстрых» модельных клеток периоды регуляризации активности с интервалом, соответствующим МПМА в ПИГ «медленных» нейронов, возможны, но в них не наблюдается «вытормаживания» отдельных фаз. При идентификации периодов ритмической активности у семи модельных нейронов с помощью метода [11, 12] поиска «точных» триад межимпульсных интервалов, лежащих в диапазоне 10-70 мс, пачки из 4-х импульсов на значимом уровне (Таблица 3) обнаружены только у модельных клеток n3, n4 и n5. Эти элементы имели средние значения времени интегрирования и длительности следовой гиперполяризации (в диапазоне от 10 мс до 15 мс, см. Таб.2). Отметим, что в качестве входных сигналов все семь модельных нейронов в этом случае синхронно получали последовательность импульсов одного из нейронов ЗКМ «промежуточного» типа (МПМА в ПИГ равен 8 мс), у которого триады «точных» интервалов не были обнаружены на значимом уровне.

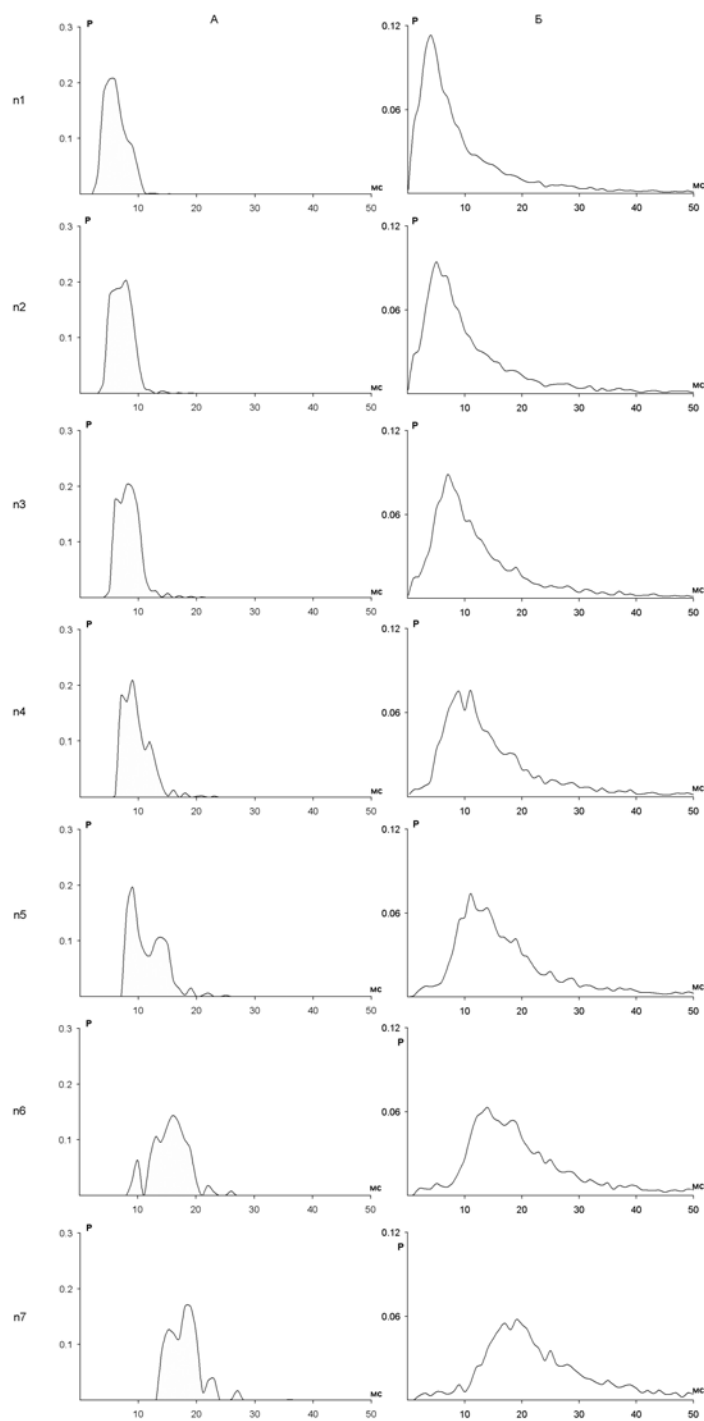


Рисунок 6. Постимпульсные гистограммы 1-ого порядка активности семи модельных нейронов (n1-n7) с различным временем интегрирования в ответ на предъявление двух видов входных сигналов: (А) искусственная последовательность сигналов с монотонно увеличивающейся частотой (от 100 Гц до 800 Гц); (Б) последовательность импульсов одного из «быстрых» нейронов, зарегистрированного в ЗКМ морской свинки.

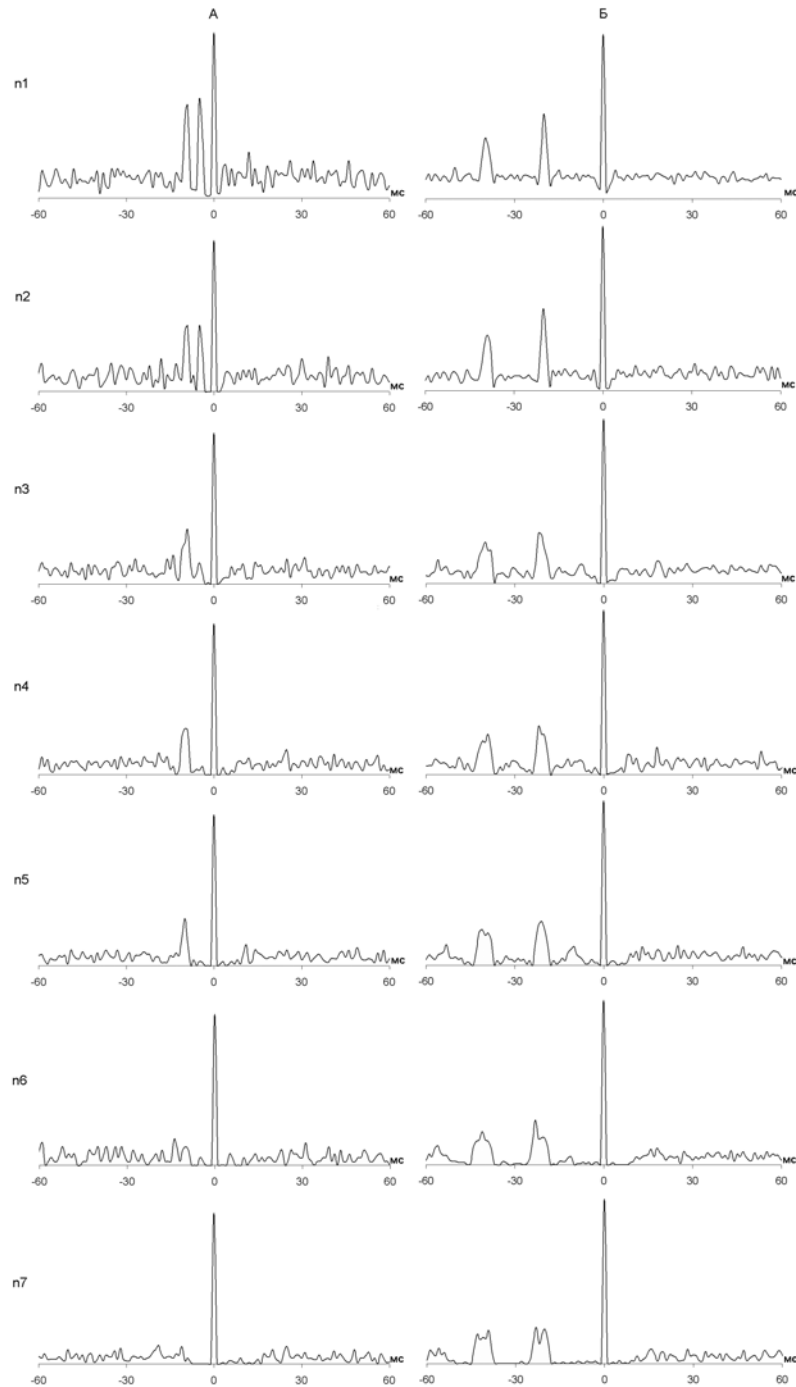


Рисунок 7. Периоды квазиритмической активности, выявляемые с помощью дополнительных условий на референтный импульс у семи модельных клеток (n1-n7), с интервалами, характерными для МПМА в ПИГ «быстрых» (А) и «медленных» (Б) нейронов. Дополнительные условия: в (А) - наличие двух (n1-n3) или одного (n4-n7) импульсов в период 1 - 10 мс до референтного импульса; в (Б) – наличие первого импульса с интервалами 18 – 20 мс до референтного и второго – 36 – 38 мс. Модельные клетки активированы последовательностью импульсов одного из «промежуточных» нейронов, зарегистрированного в ЗКМ морской свинки.

Таблица 3. Количество триад «точных» межимпульсных интервалов в диапазоне 10-70 мс в выходной активности семи модельных нейронов (n1 – n7), различающихся по времени интегрирования и длительности следовой гиперполяризации.

Номер нейрона	Ожидаемое [11, 12] количество триад	Обнаруженное количество триад
n1	7.15	12
n2	7.68	9
n3	8.42 *	16 *
n4	8.21 *	22 *
n5	6.49 *	18 *
n6	3.09	6
n7	0.29	0

В численных экспериментах на качественном уровне была проанализирована также степень синхронизации разрядов описанных выше семи модельных нейронов, одновременно получающих входные сигналы. Примеры вариантов совместной активности «быстрой», «промежуточной» и «медленной» модельных клеток при их активации последовательностью импульсов одного из «быстрых» нейронов, зарегистрированного в ЗКМ, представлены на Рис. 8. Видно, что в разные периоды активности возможны: а) синхронизация разрядов всех клеток (Рис. 8, А); б) синхронизация ПД «быстрых» и «промежуточных» клеток (Рис. 8, Б); в) то же для «быстрых» и «медленных» элементов (Рис. 8, В); г) асинхронные разряды только «быстрых» нейронов (Рис. 8, Г). При этом ВПСП у нейронов разных типов возникают синхронно на каждый из входных сигналов, в то время как ПД генерируются с некоторым временным сдвигом. Визуальный анализ результатов показал, что степень синхронизации зависит от многих факторов, таких, как накопление следовой де- и гиперполяризации, частота и временное распределение входных сигналов и пр.

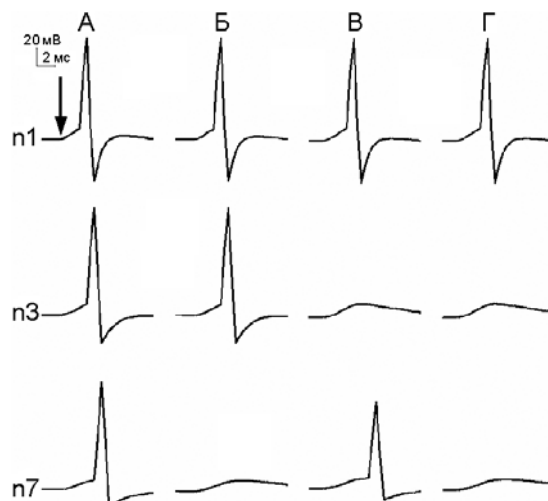


Рисунок 8. Примеры вариантов (А-Г) совместной активности «быстрой» (n1), «промежуточной» (n3) и «медленной» (n7) модельных клеток при их синхронной активации последовательностью импульсов одного из «быстрых» нейронов, зарегистрированного в ЗКМ. Стрелкой отмечен момент поступления входного сигнала, соответствующий началу ВПСП у всех модельных клеток.

4. Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о зависимости долговременной динамики активности нейронов ЗКМ от их функционального типа («быстрые» или «медленные» клетки). В частности, самые «быстрые» по параметрам импульсов клетки имели наименьшую рефрактерность (2.83 ± 0.76 мс) и межимпульсный интервал (5.12 ± 1.80 мс) в периоды квазиритмической активности. Для клеток с большой длительностью импульсов были характерны длительная постимпульсная гиперполяризация (12.28 ± 7.82 мс против 2.52 ± 1.27 мс у «быстрых» клеток), большие значения рефрактерности (10.17 ± 7.72 мс) и межимульсных интервалов (15.18 ± 6.94 мс) во время пачечной активности. Наиболее выраженная корреляция ($r=+0.74$) обнаружена между длительностью следовой гиперполяризации и первым максимумом в постимпульсных гистограммах, отражающим момент [3, 4], когда последующий ПД восстанавливает свою амплитуду и генерируется после предыдущего с наибольшей вероятностью. Нейроны со средними значениями временных параметров ПД, проявляли свойства долговременной динамики активности, «промежуточные» между «быстрыми» и «медленными» клетками.

Аналогичные результаты были получены в численных экспериментах на группе модельных клеток, созданных на основе модели МИН [6, 7]. Эти клетки не были связаны

между собой, имели идентичные параметры за исключением времени интегрирования (аналог постоянной времени нейрона) и имитировали диапазон длительностей отдельных фаз импульсов реальных нейронов ЗКМ, зарегистрированных в эксперименте. Примечательно, что каждая из модельных клеток преобразовывала одну и ту же последовательность входных сигналов в характерный паттерн выходных ПД, соответствующий ее собственным временным параметрам. В вычислительных экспериментах обнаружено следующее:

а) момент первого максимума в постимпульсных гистограммах у модельных нейронов практически не зависит от свойств входного паттерна (см. Рис. 6), а коррелирует с длительностью следовой постимпульсной гиперполяризации (см. Таблица 2);

б) «медленные» нейроны не вовлекаются в эпизоды ритмической активности в высокочастотной области (более 100 Гц), поскольку этого не позволяет их собственная частотная настройка, однако они могут генерировать ритмы с разными доминирующими интервалами в низкочастотной области, возможно за счет накопления следовых процессов и/или сдвига МП [24];

в) «быстрые» клетки способны воспроизводить высокочастотные ритмы (до 200 Гц и выше) и не имеют функционального запрета на участие в медленных ритмах. Тем не менее, они не проявляют периодов регуляризации импульсов в низкочастотной области с «вытормаживанием» границ между отдельными фазами (ср. Рис.7 и Рис. 2). Вероятно последнее связано с малым вкладом следовой гиперполяризации и ее накопления (как возможных механизмов «подчеркивания» навязанного ритма на уровне отдельных клеток) в случае низкой частоты импульсации у быстрых клеток.

Таким образом, особенности поведения модельных нейронов с разным временем интегрирования во многом соответствуют поведению реальных («быстрых», «медленных» и «промежуточных») нейронов ЗКМ. Как у реальных, так и у модельных нейронов обнаруживается существенная взаимосвязь между параметрами генерируемых ПД, выраженностью и продолжительностью следовых процессов и характерными паттернами временной динамики активности. Сходство результатов экспериментальных исследований и моделирования позволяет предположить, что свойства постимпульсных процессов, в первую очередь, - длительность следовой гиперполяризации, определяют частотную настройку нейронов ЗКМ и вносят существенный вклад в формирование периодов их ритмической активности.

В реальной структуре ЗКМ «быстрые» и «медленные» нейроны не существуют изолированно, как в рассмотренной упрощенной модели, а связаны множественными внутрикорковыми и подкорковыми связями [9, 21] и могут участвовать в формировании

ритмических процессов с различным частотным спектром. Касаясь проблемы синхронизации активности и совместного функционирования «быстрых» и «медленных» нейронов в колонках [2, 9, 13, 17, 21], можно рассмотреть два возможных варианта. В первом случае, если допустить наличие идентичных входных воздействий на все нейроны колонки, активность «быстрых» и «медленных» клеток может быть синхронизована в наибольшей мере лишь при низкой частоте входных сигналов; при их средней частоте активность гетерогенных элементов колонки синхронизована частично с временным перекрытием их паттернов; при высокой частоте – элементы квазинеzáвисимы (см. Рис. 8). Другая возможность увеличения зон перекрытия временной динамики активности в колонке может быть обусловлена наличием специфических входных паттернов, которые получают «быстрые» и «медленные» нейроны, соответственно. Рассмотренные условия формирования синхронной активности в колонке могут быть детально исследованы в нейрофизиологических экспериментах с одновременным отведением нескольких нейронов наружного коленчатого тела и ЗКМ, а также с помощью имитационных моделей, в которых учтены характерные свойства структуры колонок.

В заключение проведем сопоставление свойств «быстрых» и «медленных» нейронов в ЗКМ и коре мозжечка. Как и в ЗКМ, в мозжечке «быстрые» и «медленные» КП [4, 5] различались по параметрам отдельных импульсов (как простых, так и сложных) и долговременной динамике активности, а также по длительности следовой постимпульсной гиперполяризации (особенно после сложных импульсов). По-видимому, и в коре мозжечка следовые процессы вносят существенный вклад в формирование долговременной динамики импульсной активности. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что даже у КП-близнецов, получающих очень сильный идентичный вход от клеток нижних олив [1], в том случае, если одна из них была «быстрого», а другая – «медленного» типа, обнаружены характерные различия в параметрах простых и сложных импульсов и временной динамике активности. Что касается периодов квазиритмической генерации простых импульсов у КП, то они, в основном [5], возникали в условиях выраженной нестационарности, в частности, после сложного импульса или в моменты входа или выхода из эпизодов катодической депрессии, характерных для КП [18]. В отличие от КП, периоды квазиритмической активности у нейронов ЗКМ могли возникать в относительно стационарных условиях, в том числе, и без контролируемого предъявления стимулов. При этом пачки импульсов с коротким межимпульсным интервалом нередко сопровождалась активностью, сопоставимой с таковой после сложных импульсов у КП мозжечка. Однако, эта проблема требует детального исследования и, прежде всего, поиска надежных критериев идентификации пачек

импульсов с коротким интервалом. В этом плане представляет интерес тот факт, что периоды квазиритмической активности характеризуются увеличением межимпульсного интервала на их границах (см. нижнюю строку в Таблице 1), что может быть использовано в качестве дополнительного признака при разработке алгоритмов идентификации пачек импульсов.

Благодарности

Авторы признательны участникам биологических и вычислительных экспериментов - С.Н. Маркину, Д.Г. Шапошникову и Н.А. Шевцовой за дискуссии и техническую помощь. Работа частично финансировалась грантом РФФИ № 03-04-48369.

Литература

1. *Дунин-Барковский В.Л., Подладчикова Л.Н.* Исследование роли лианых клеток в работе мозжечковых модулей; - *Нейрокомпьютеры: разработка и применение*; 2002, 7/8, с.47-64.
2. *Коган А.Б.* Функциональная организация нейронных механизмов мозга; - Л.: Медицина, 1979.
3. *Мецнерский Р.М.* Анализ нейронной активности; - М.: Наука, 1972, 224 с.
4. *Подладчикова Л.Н., Бондарь Г.Г., Дунин-Барковский В.Л.* Особенности активности "быстрых" и "медленных" клеток Пуркинье мозжечка; - *Биофизика*, 2002, 47, с. 338-344.
5. *Подладчикова Л.Н., Бондарь Г.Г., Ивлев С.А., Дунин-Барковский В.Л.* Функциональная роль вариабельности свойств сложных импульсов клеток Пуркинье; Труды VI Всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика 2004», – М.: МИФИ, с.77-83.
6. *Тикиджи – Хамбурьян Р.А., Полевая С.А.* Локализация источника звука искусственной нейронной сетью, основанной на модифицированных импульсных нейронах со следовой поляризацией; - *Нейрокомпьютеры, разработка и применение.* – 2004, 11 (см. этот номер)
7. *Тикиджи-Хамбурьян Р.А.* Модифицированный импульсный нейрон, как базовая модель для реалистичных нейронных сетей;- *Нейрокомпьютеры, разработка и применение*, 2002, 7/8, с. 97-103.
8. *Compte A., Sanchez-Vives M.V., McCormick D. A., and Wang X.-J.* Cellular and Network Mechanisms of Slow Oscillatory Activity (<1 Hz) and Wave Propagations in a Cortical Network Model; - *J. Neurophysiol.*, 2003, 89: pp. 2707-2725.
9. *Creutzfeldt O.D., Ito M.* Functional synaptic organization of primary visual cortex neurons in the cat; - *Exptl. Brain Res.*, 1968, 6, pp. 324-352.
10. *Dayhoff J.E. and Gerstein G.L.* Favored patterns in spike trains. I. Detection; - *J. Neurophysiol.*, 1983, 49(6), pp. 1334-1348.

11. *Dunin-Barkowski W.L., Beloozerova I.N., Sirota M.G., Orem J.M., Lovering A.T., and Vidruk E.H.* H-patterns in activity of single neurons; - In: "Eleventh Annual Computational Neuroscience Meeting, Chicago, July 21 - 25, 2002", p. 101.
12. *Dunin-Barkowski W. L., Sirota M. G., Lovering A. T., Orem J. M., Vidruk E. H., and Beloozerova I. N.* Precise rhythmicity in activity of neocortical, thalamic and brain stem neurons in behaving cats and rabbits; - *J. Neurophysiol.*, 2004 (in press).
13. *Gray C.M. and Singer W.* Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex; - *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1989, 86(5), pp. 1698-1702.
14. *Grenier F, Timofeev I, and Steriade M.* Neocortical very fast oscillations (ripples, 80- 200 Hz) during seizures: intracellular correlates; - *J. Neurophysiol.*, 2003, 89(2), pp. 841-52.
15. *Hopfield J.J. and Brody C.D.* What is moment? "Cortical" sensory integration over a brief interval; - *PNAS*, 2000, 97(25), pp. 13919-13924.
16. *Hopfield J.J. and Brody C.D.* What is moment? Transient synchrony as a collective mechanism for spatio-temporal integration; - *PNAS*, 2001, 98(3), pp. 1282-1287.
17. *Hubel D.H., Wiesel T.N.* Shape and arrangement of columns in cat's visual cortex; - *J. Physiol.*, 1963, 165, pp. 559-568.
18. *Ito M.* The cerebellum and neural control; - New York, Raven Press, 1984, 580 p.
19. *Lebedev MA and Nelson RJ.* Rhythmically firing (20-50 Hz) neurons in monkey primary somatosensory cortex: activity patterns during initiation of vibratory-cued hand movements;- *J. Comput. Neurosci.*, 1995, 2(4), pp. 313-340.
20. *Lestienne R.* Spike timing, synchronization and information processing on the sensory side of the central nervous system; - *Progr. Neurobiol.*, 2001, 65, pp. 545-591.
21. *Orban G.A.* Neuronal operations in the visual cortex;- In: *Studies of brain function.* -Berlin-Heidelberg, N-Y, Tokyo. 1984.
22. *Paulsen O., Sejnowski T.J.* Natural patterns of activity and long-term synaptic plasticity; - *Current Opinion in Neurobiology*, 2000, 10, pp. 172-179.
23. *Rybak I.A., Podladchikova L.N., Shevtsova N.A., Golovan A.V.* A visual cortex domain model and its use for visual information processing.; - *Neural Networks*, 1991, 4, pp. 3-13.
24. *Saudargiene A, Porr B, Worgotter F.* How the shape of pre- and postsynaptic signals can influence STDP: a biophysical model; - *Neural Comput.*, 2004, 16(3), pp. 595-625.
25. *Steriade M., McCormick D.A., Sejnowski T.J.* Thalamo-cortical oscillations in the sleeping and aroused brain; - *Science*, 1993, 262, pp. 679-685.

Сведения об авторах:

Подладчикова Любовь Николаевна (1946 г.р.), канд. биол. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией нейроинформатики НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана (НИИ НК) РГУ. Область научных интересов: биофизика нервной системы, биологически обоснованные модели нейронных систем.

Тикиджи – Хамбурьян Рубен Акимович (1969 г.р), канд. тех. наук, научный сотрудник НИИ НК РГУ. Область интересов: вычислительные нейронауки, биологически обоснованные модели, системные свойства мозга

Бондарь Галина Григорьевна (1951 г.р.), канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИИ НК РГУ. Область научных интересов: нейрофизиология сенсорных систем, нейронные механизмы зрения

Гусакова Валентина Ивановна (1949 г.р.), канд. тех. наук, старший научный сотрудник НИИ НК РГУ. Область научных интересов: нейросетевые модели зрительной системы, бионические алгоритмы обработки и распознавания изображений.

Ивлев Сергей Афанасьевич (1954 г.р.), старший научный сотрудник НИИ НК РГУ. Область научных интересов: нейрофизиология сенсорных систем, структурно-функциональная организация нейронных сетей.

Дунин-Барковский Виталий Львович (1942 г.р.), докт. физ.-мат. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ИППИ РАН, почетный член лаборатории нейроинформатики НИИ НК РГУ, приглашенный профессор Центра наук о здоровье Техасского технического университета, г. Лабок, Техас, США. Область научных интересов: теоретическая и экспериментальная биофизика нервной системы, нейроинформатика.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

ВПСП - возбуждающий постсинаптический потенциал

ЗКМ – зрительная кора мозга

ККГ – гистограмма функции кросскорреляции

КП – клетка Пуркинье мозжечка

МИН - модифицированный импульсный нейрон

МП - мембранный потенциал

ПД - потенциал действия

ПИГ – постимпульсная гистограмма