

На правах рукописи



Смирнова Елена Юрьевна

Свойства корковых нейронов и механизм обработки информации о цвете в первичной зрительной коре

03.01.02 - Биофизика

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Физико-техническом институте им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук

Научный руководитель: **Чижов Антон Вадимович**
доктор физико-математических наук,
ФГБУН Физико-технический институт
им. А.Ф. Иоффе РАН,
старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Алиев Рубин Ренатович**
доктор физико-математических наук,
ФГБУН Институт теоретической и
экспериментальной биофизики РАН,
ведущий научный сотрудник

Амахин Дмитрий Валерьевич
кандидат биологических наук,
ФГБУН Институт эволюционной физиологии и
биохимии РАН, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, 117485, д. 5А, ул. Бутлерова, Москва

Защита состоится « 05 » апреля 2016 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.229.25 при ФГАОУ ВО Санкт-Петербургском политехническом университете Петра Великого по адресу: 195251, Санкт-Петербург, Политехническая, 29, Гидрокорпус-2, ауд. 109.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.spbstu.ru и в библиотеке ФГАОУ ВО Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого по адресу: 195251, Санкт-Петербург, Политехническая, 29.

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук



Линькова Наталья Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Хотя нейрофизиологические исследования дали огромное количество сведений о первичной зрительной коре (ПЗК) мозга, многие механизмы работы остаются невыясненными как на клеточном уровне, так и на системном. Некоторые проблемы изучения ПЗК и всего мозга невозможно решить только физиологическими методами, поэтому необходим биофизический подход. К таким проблемам относятся поиск механизма обработки информации о цвете в ПЗК и объяснение причины наблюдения некоторых свойств нейрона, среди которых изменение наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быстрая инициация потенциалов действия. Биофизический подход к изучению ПЗК заключается в том, что проблема рассматривается на нескольких уровнях организации (клеточном, популяционном и системном), экспериментальные данные дополняются математическим моделированием. Изучение на нескольких уровнях организации необходимо потому, что свойства отдельных нейронов способны влиять на поведение всей коры, к примеру, в работах [Priebe, Ferster, 2012; Anderson et al., 2000] указывается на вероятную значимость шунтирующего торможения и вариабельности порогов в обработке информации в ПЗК.

Установление механизма обработки информации о цвете в ПЗК осложняется тем, что отсутствует какая-либо адекватная математическая модель процесса. На сегодняшний день развито большое количество моделей ПЗК различного уровня сложности и детальности, но они ограничиваются рассмотрением избирательных к ориентации нейронов, то есть описанием обработки информации об ориентации. Только в нескольких работах рассматривалась ориентационная избирательность нейронов ПЗК вместе с дирекциональной избирательностью или избирательностью к пространственной частоте. Таким образом, актуальной задачей является развитие более полной

модели ПЗК, описывающей помимо прочего процесс обработки информации о цвете.

Следует также отметить, что роль, которой принято наделять ПЗК, состоит в сужении профиля в пространстве ориентаций, то есть в ориентационной настройке. К этой настройке может приводить увеличение шунтирующего торможения [Anderson et al., 2000], которое имеет непонятный эффект, заключающийся в изменении наклона частотно-токовой кривой нейрона. Поскольку механизм эффекта не выяснен, то актуальным остается изучение проблемы, в частности, построение модели нейрона, которая бы корректно воспроизводила форму спайков, вариабельность порогов и эффект шунтирующего торможения.

Изучая эффект шунтирующего торможения, невозможно обойти проблему представления функции входа-выхода (I/O) нейрона, ведь она является ключевой функциональной характеристикой нейрона. То есть еще одной актуальной задачей является построение полной I/O функции нейрона (с помощью нового электрофизиологического метода динамической фиксации тока) и изучение влияния на нее различных факторов.

Цель работы: С учетом данных экспериментального и модельного изучения свойств корковых нейронов осуществить переход к моделированию механизма обработки информации об ориентации и цвете в первичной зрительной коре.

Задачи, которые необходимо было решить для достижения поставленной цели:

1. Построить минимальную модель обработки информации об ориентации и цвете стимула в ПЗК, которая бы учитывала экспериментальные данные о цветочувствительных нейронах и разрешала бы их противоречия. Затем развить модель ПЗК с учетом кинетики синаптических токов, эффекта шунтирующего торможения и неравновесности распределения нейронов по состояниям внутри

популяции. Проследить эффект возникновения спонтанного предпочтения цвета или ориентации в условиях неориентированной и нецветной стимуляции, эффект усиления ответа на цвет при появлении информации об ориентации, эффект, наблюдаемый при двуцветном входном сигнале. Сравнить поведение модели при «аналоговом» и «дискретном» входах. Сравнить поведение модели при периодических и непериодических граничных условиях.

2. С помощью электрофизиологического метода динамической фиксации тока построить область ненулевой спайковой активности пирамидного нейрона на плоскости управляющих параметров, тока и проводимости. Получить аналогичную I/O функцию модельного нейрона и проследить действие основных параметров модели на нее. Сравнить действие шума, охлаждения, уменьшения внеклеточной концентрации натрия и дополнительного тока, приводящего к адаптации спайков, на I/O зависимость нейрона в эксперименте и на модели.

3. Экспериментально изучить на нейронах префронтальной коры крысы вариабельность порогов, быструю инициацию потенциалов действия и изменение наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения. Предложить модель нейрона, которая воспроизводит все три эффекта одновременно.

Научная новизна.

1. Впервые предложена модель первичной зрительной коры, описывающая механизм обработки информации о цвете и ориентации.

2. Экспериментально с помощью современного электрофизиологического метода динамической фиксации тока впервые построена полная I/O функция нейрона. Благодаря этому также впервые системно исследовано действие параметров (в модели) и внешних факторов (в эксперименте и в модели) на I/O зависимость нейрона во всем диапазоне входных сигналов.

3. Впервые предложена модель нейрона, которая воспроизводит одновременно изменение наклона частотно-токовой кривой нейрона под действием

шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быструю инициацию потенциалов действия.

Теоретическая и практическая значимость работы. Во-первых, предложенная в работе модель ПЗК позволила по-новому взглянуть на процесс обработки информации о цвете в зрительной системе. Во-вторых, знание механизмов работы первичной зрительной коры, одной из сенсорных зон коры мозга, поможет в изучении сложных когнитивных функций, реализуемых с участием ассоциативных зон, поскольку все зоны коры являются аналогичными по структуре. В-третьих, новые сведения о механизмах работы ПЗК служат развитию компьютерных технологий и технических устройств распознавания образов. Заимствование механизмов работы у живых систем уже неоднократно помогало усовершенствовать устройства или технические системы, призванные выполнять те же функции. Поэтому понимание механизма функционирования ПЗК послужит прорыву в разработке систем технического зрения, которые пока существенно уступают живым зрительным системам по своим техническим характеристикам. Математическая модель ПЗК является связующим звеном между системами реального и технического зрения. В-четвертых, в медицине модель ПЗК необходима также и для протезирования зрения. А поскольку модель, описывающая обработку информации о цвете, предложена впервые, то это открывает новое направление в протезировании.

Математическое моделирование и экспериментальное исследование свойств единичного нейрона указали на то, что: 1) при развитии модели ПЗК необходимо учитывать действие шунтирующего торможения; 2) процесс перехода из закрытого состояния в открытое натриевых каналов зависит от инактивации, и биофизически детальная модель нейрона должна учитывать эту зависимость.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработана модель ПЗК, которая отражает основные процессы обработки

информации о цвете и ориентации нераспределенного стимула. Модель согласует ряд известных экспериментальных данных, доказывает то, что сеть цветочувствительных нейронов в каждом кластере – цветовом блоке – имеет периодическую структуру в пространстве цвета. Модель также предсказывает выбор сетью нейронов ПЗК оттенка цвета при различных типах стимула.

2. I/O функция нейрона является двухпараметрической в случае потенциал-независимости синаптических проводимостей. Область ненулевой спайковой активности нейрона на плоскости двух управляющих сигналов, тока и проводимости, (Ω -домен) конечна. Шунтирующее торможение сужает диапазон токов, вызывающих генерацию потенциалов действия. Основные параметры нейрона и многие внешние факторы оказывают существенное влияние на форму Ω -домена, в частности: а) уменьшение проводимости калиевых каналов приводит к сдвигу деполяризационного блока в сторону меньших токов; б) Ω -домен уменьшается при понижении проводимости натриевых каналов и внеклеточной концентрации натрия, при охлаждении и при увеличении проводимости медленных калиевых каналов (способствующих спайковой адаптации); в) высота Ω -домена увеличивается с шумом.

3. Для пирамидного нейрона характерны варибельность порогов, быстрая инициация потенциалов действия и изменение наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения. Предложена модель, которая воспроизводит все три эффекта за счет учета зависимости СО-порога (порога перехода между закрытым и открытым состояниями) натриевых каналов от инактивации.

Личный вклад автора. Основные результаты диссертационной работы получены лично автором. Автор принимала непосредственное участие в постановке задач и обсуждении результатов. Разработка алгоритмов и написание программ по моделированию ПЗК осуществлялись непосредственно автором. Планирование и выполнение экспериментов проводились совместно с сотрудниками ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН (А.В. Чижов), ИЭФБ РАН (К.Х. Ким

и А.В. Зайцев). Обработка данных и подготовка результатов к публикации в рецензируемых журналах проводилась лично автором, тогда как тексты публикаций были подготовлены совместно с соавторами.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на российских и международных конференциях и школах, в том числе, «Нейроинформатика» (2013, Москва), «Гиппокамп и память: норма и патология» (2012, 2015, Пущино), «Математическая биология и биоинформатика» (2014, Пущино), XXII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (2013, Волгоград), Физика.СПб (2012, Санкт-Петербург), «White Nights of Computational Neuroscience» (2012, Санкт-Петербург), Ottawa Summer School in Computational Neuroscience (2013, Ottawa, Canada).

Результаты работы опубликованы в 14 печатных работах, в числе которых 4 статьи в журналах, включенных в систему цитирования Web of Science: Биофизика (2011), Journal of Computational Neuroscience (2014, 2015), Biological Cybernetics (2015).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах и состоит из введения, литературного обзора, разделов с изложением методов и результатов, заключения, выводов и приложений. Диссертация содержит 1 таблицу, 40 рисунков (из них 4 в приложениях) и список литературы из 106 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Модель обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК

Основную функциональную нагрузку в ПЗК несут, вероятно, слои 2/3, в них большинство нейронов чувствительны к ориентации и около 60% нейронов являются чувствительными к цвету (color-sensitive, CS) [Johnson et al., 2001, 2004, 2008]. Нейроны ПЗК организованы в ориентационные гиперколонки

[Hubel, Wiesel, 1962], структура и функция которых подробно исследована. Можно ли выделить подобную организацию CS нейронов – вопрос открытый. Исследовались проблемы кластеризации, оппонентности CS нейронов, однако данные, полученные различными лабораториями, весьма противоречивы, модели отсутствуют. В рамках диссертационной работы была составлена рабочая гипотеза, которая позволила разрешить противоречия экспериментальных данных и построить модель обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК. Согласно этой гипотезе, нейроны ПЗК разделены на CS и цветонечувствительные (color-insensitive, CI). CI нейроны дают сильный ответ на стимул с предпочитаемой ориентацией. CS нейроны ПЗК разделены на два подтипа:

- CS_I нейроны, которые случайно (без тенденции к кластеризации) распределены в слоях 4C β , 4A и 2/3 [Conway et al., 2010]. Они получают входной сигнал от клеток наружного колленчатого тела (НКТ) и обладают кардинальной настройкой (RG оппонентные нейроны в слое 4C β и B-(R+G) оппонентные нейроны в слоях 2/3 и 4A, здесь под RG подразумевается, что на вход приходит разность сигналов от красных и зеленых колбочек, B-(R+G) – разность сигнала от синих и суммы сигналов от красных и зеленых колбочек). CS_I нейроны нечувствительны к ориентации.

- CS_{II} нейроны, которые организованы в небольшие кластеры в слоях 2/3. Будем называть такие кластеры цветовыми блобами, подразумевая, что они преимущественно находятся в цитохром-оксидазных блобах [Livingstone, Hubel, 1984]. Число блобов в ПЗК приблизительно равно числу ориентационных гиперколонок. В работе [Lu, Roe, 2008] обосновывается предположение, что нейроны одного блоба предпочитают одинаковые или близкие ориентации. Согласно работе [Xiao et al., 2007], при любом цвете стимула в цветовом блобе найдутся нейроны, специфичные к нему. Предположительно, именно распределение входов от CS_I нейронов, сильные связи между соседними нейронами и близкое положение друг к другу CS нейронов одного блоба приводят к тому, что близкие CS_{II} нейроны

предпочитают схожие оттенки. В модели будут рассматриваться только CS_{II} нейроны (индекс будет опущен), поскольку именно они, вероятно, определяют сигнал на выходе из ПЗК о цвете. Входной сигнал в CS_{II} нейроны поступает от одноопонентных нейронов (нейронов НКТ и CS_I ПЗК). После изложения рабочей гипотезы кратко опишем используемое в работе пространство видимых цветов.

Derrington et al. [1984] построили пространство видимых цветов Derrington-Krauskopf-Lennie (DKL), представляющее собой шар, три координаты которого соответствуют трем характеристикам цвета: яркости (L), которая рассчитывается как сумма сигналов от R и G колбочек; разности сигналов от R и G колбочек (RG); разности сигналов от B колбочек и суммы от R и G (BY). Совокупность цветовых оттенков при фиксированных яркости и насыщенности образуют кольцо, поэтому каждый оттенок цвета может быть задан углом. В предлагаемой модели ПЗК предпочитаемый нейроном оттенок цвета будет задаваться полярным углом изолюминантного среза цветового пространства DKL. Яркости и насыщенности будут одинаковы для всех нейронов модели и задаваться значениями параметров входа.

Среди моделей, которые описывают отдельные функции ПЗК, наиболее развиты модели ориентационной избирательности. Простейшей моделью, которой описывают ориентационную гиперколонку, является сеть с кольцевой топологией (ring) [Ben-Yishai et al., 1995]. Такая модель представляет собой систему равномерно распределенных по кольцу популяций, каждая из которых в идеале содержит бесконечное число нейронов, получающих одинаковый вход (нейроны одной популяции предпочитают одинаковую ориентацию) и индивидуальный шум. В ring-модели реализуется следующее свойство ориентационной гиперколонки: чем ближе предпочитаемые ориентации нейронов, тем ближе эти нейроны расположены друг к другу и тем сильнее они взаимодействуют. Динамика средней по популяции частоты спайков в ring-модели описывается интегро-дифференциальным уравнением. Ring-модель доступна для математического анализа и в некоторых случаях допускает

аналитическое решение [Hansel, Sompolinsky, 1998]. Математический анализ помог выявить и исследовать несколько эффектов ПЗК, наиболее важные из них – это инвариантность к контрасту, эффекты виртуального вращения и нарушения симметрии. Функциональная роль отводится рекуррентным связям.

Первостепенной целью диссертационной работы являлась разработка математической модели обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК. Была развита минимальная модель (Модель 1) и ее более детальная модификация (Модель 2) с учетом кинетики синаптических токов, действия шунтирующего торможения и неравновесности распределения нейронов по состояниям внутри популяции. Были выведены формулы преобразования параметров Модели 1 в таковые Модели 2. Кратко опишем Модель 1. Предлагаемая модель ПЗК соответствует участку коры, включающему большое количество ориентационных гиперколонок и цветовых блобов. Все нейроны сети являются чувствительными к ориентации и разделены на два класса: CI и CS нейронов. Чтобы реализовать модель ПЗК простейшим способом, для сети была выбрана топология в пространстве рассматриваемых признаков, ориентации и цвета. Тестирование модели с непериодическими граничными условиями показало, что сеть предпочитает разные цветовые оттенки при двух стимулах, отличающихся насыщенностью цвета. Чтобы избежать этого граничного эффекта для совокупности CS нейронов одного цветового блоба была выбрана структура кольца, также как и для совокупности CI нейронов. Таким образом, в целом сеть CS и CI нейронов в пространстве цвета и ориентации имеет тороидальную топологию (рис. 1).

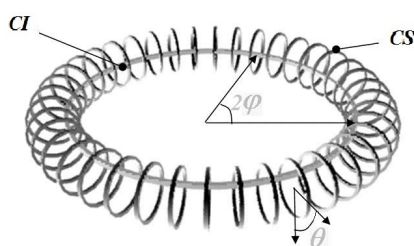


Рис. 1 Схематическое изображение модели с тороидальной топологией. Большое кольцо соответствует совокупности всех CI нейронов, каждое малое кольцо – совокупности CS нейронов одного цветового блоба. Углы φ и θ

характеризуют предпочитаемые нейронами ориентацию и оттенок цвета, соответственно

Модель 1 является простой частотной моделью, динамика популяционной активности задана интегро-дифференциальным уравнением (с линейно-

пороговой I/O функцией $[x]_+ = \begin{cases} x, & \text{при } x \geq 0 \\ 0, & \text{при } x < 0 \end{cases}$):

$$\begin{cases} \tau \frac{\partial v^0(\varphi, t)}{\partial t} = -v^0(\varphi, t) + [I_{syn}^0(\varphi, t)]_+ \\ \tau \frac{\partial v^1(\varphi, \theta, t)}{\partial t} = -v^1(\varphi, \theta, t) + [I_{syn}^1(\varphi, \theta, t)]_+ \end{cases}, \quad (1)$$

$$I_{syn}^0(\varphi, t) = \int_0^\pi (J_0^0 + J_2^0 \cos(2(\varphi - \varphi'))) v^0(\varphi', t) \frac{d\varphi'}{\pi} + \quad (2)$$

$$I_0^0 + I_2^0 \cos(2(\varphi - \varphi_0)) + \eta(\varphi, t),$$

$$I_{syn}^1(\varphi, \theta, t) = \int_0^{2\pi} (J_0^1 + J_2^1 \cos(\theta - \theta')) v^1(\varphi, \theta', t) \frac{d\theta'}{2\pi} + \quad (3)$$

$$J_3 v^0(\varphi, t) + I_0^1 + I_1^1 \cos(2(\varphi - \varphi_0)) + I_2^1 \cos(\theta - \theta_0) + \eta(\varphi, \theta, t),$$

где $v^1(\varphi, \theta, t)$ – активность популяции CS нейронов, предпочитающих ориентацию φ и оттенок цвета θ , $v^0(\varphi, t)$ – активность популяции CI нейронов, предпочитающих ориентацию φ , τ – временная константа релаксации частоты; η – белый гауссовый шум с нулевым средним значением, $\langle \eta \rangle = 0$, и дисперсией σ , $\langle \eta(t)\eta(t') \rangle = \sigma^2 \delta(t - t')$. Параметры $J_0^0, J_2^0, J_0^1, J_2^1$ характеризуют рекуррентные взаимодействия, функция косинуса отражает то свойство, что нейроны со схожими предпочтениями сильнее взаимодействуют. Вход в блок включает сигнал об ориентации с амплитудой I_1^1 , сигнал о цвете с амплитудой I_2^1 (которая характеризует насыщенность цвета), компоненту I_0^1 , характеризующую яркость, а также вход от CI нейронов, характеризуемый

параметром J_3 . Вход в ориентационную гиперколонку включает сигнал об ориентации с амплитудой I_2^0 и фон I_0^0 .

В Модели 2, в отличие от Модели 1, каждая популяция описывается системой дифференциальных уравнений, одно из которых для мембранного потенциала, другие – для синаптических проводимостей различного типа. В правую часть дифференциального уравнения второго порядка для проводимости входит пресинаптическая частота, которая рассчитывается из интегрального уравнения, отражающего структуру связей в сети. Для расчета средней по популяции частоты используется I/O функция, включающая стационарный член [Johannesma, 1968] и нестационарный [Chizhov et al., 2007].

Поведение моделей ПЗК при различных стимулах

Сравнение ответов CS нейронов Модели 1 (также и Модели 2) на цветной ориентированный и неориентированный стимулы показало, что при добавлении на вход сигнала об ориентации усиливается максимальная частота CS нейронов (рис. 2), что согласуется с экспериментальными данными [Friedman et al., 2003].

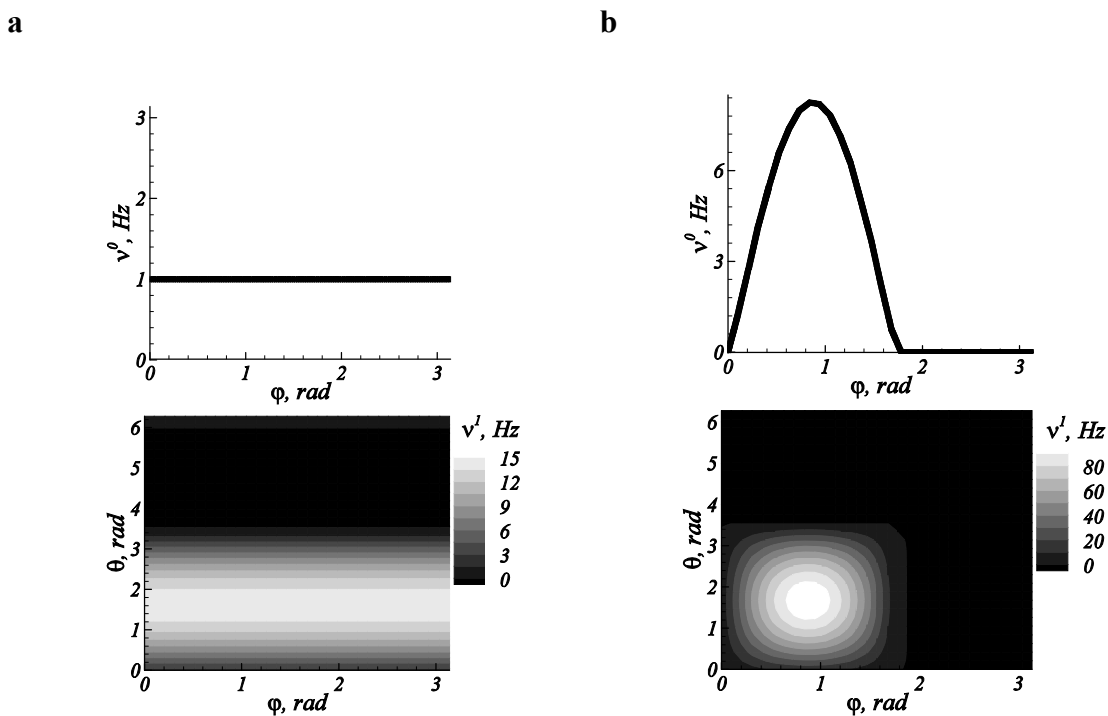


Рис. 2 Распределение активности CS нейронов на плоскости (φ, θ) снизу и профили активности CI нейронов в пространстве ориентаций сверху в ответ на

цветной стимул: **a**: неориентированный, $I_1^1 = 0$; **b**: ориентированный, $I_1^1 = 3$, $\varphi_0 = 0.9 \text{ rad}$. Прочие параметры принимали следующие значения: $J_0^0 = 0$, $J_0^1 = 0$, $J_2^0 = 2$, $J_2^1 = 3$, $J_3 = 2$, $I_0^0 = I_0^1 = 1$, $I_2^1 = 0.1$ и $\theta_0 = 1.8 \text{ rad}$

При неориентированном нецветном стимуле Модель 1 имеет решения трех типов, маргинальное (M), гомогенное (H) и решение с амплитудной нестабильностью (AI), тогда как Модель 2 имеет корректное решение при любых параметрах, то есть амплитудная нестабильность для нее не характерна. На рис. 3а приведены фазовые диаграммы с границей областей (сплошная линия для Модели 2 и пунктирная для Модели 1). Наибольший интерес представляет маргинальное решение, поскольку в этом случае проявляются аттракторные свойства системы, способствующие настройке на ориентацию. Маргинальное решение наблюдалось в обеих моделях, однако, в Модели 1 в виде стоячей волны, а в Модели 2 в виде бегущей волны (рис. 3б). В ring-модели ориентационной гиперколонки маргинальное решение в виде бегущей волны наблюдается, к примеру, когда популяционная динамика описывается релаксационным уравнением с задержкой [Roxin et al., 2005] или уравнением Фоккера-Планка [Смирнова, Чижов, 2011]. Авторы статьи [Roxin et al., 2005] отмечают, что задержка имеет место в следствие нейрональной и синаптической динамики, динамики генерации потенциалов действия или конечности скорости проведения потенциалов действия. Тогда как применение уравнения Фоккера-Планка позволяет учесть распределенность нейронов по состояниям внутри популяции. Таким образом, хотя в Модели 2 учтена и кинетика синаптических токов, и распределенность нейронов по состояниям внутри популяции, для воспроизведения маргинального решения в виде бегущей волны достаточно учета одной из этих деталей.

Рисунок 3с демонстрирует процесс установления стационарного решения в двух моделях при смене стимула. Стационарные частоты и время их установления схожи в двух моделях.

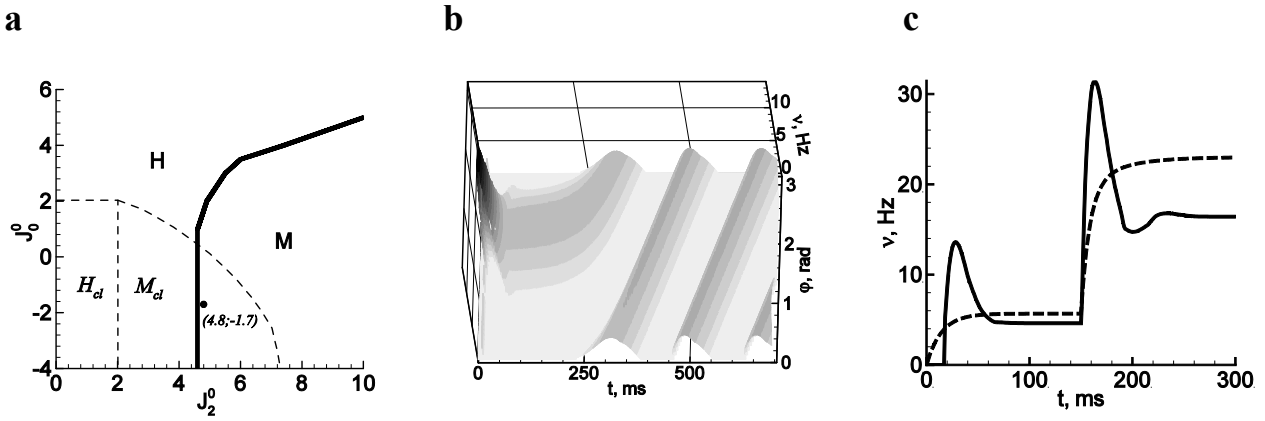


Рис. 3 а: Фазовая диаграмма на плоскости (J_0^0, J_2^0) кольца СИ нейронов, которая отражает типы решений в ответ на неориентированный стимул, $I_2^0 = 0$. Сплошная линия есть граница Н и М областей Модели 2, пунктирная линия – граница аналогичных областей H_{cl} и M_{cl} Модели 1; **б:** Эволюция активности всех СИ популяций Модели 2 при неориентированном стимуле. Представлено решение М при значениях параметров, соответствующих значениям Модели 1 $J_0^0 = -1.7$, $J_2^0 = 4.8$; **с:** Эволюция активности популяции CS нейронов, предпочитающих цвет стимула при непрерывном цветовом стимуле Модели 1 (пунктирная линия, $J_0^0 = -0.8$, $J_2^1 = 1.2$, $J_0^1 = -0.2$, $J_2^1 = 1.4$, $J_3 = 3.4$, $I_0^0 = I_0^1 = 2$, $I_1^1 = I_2^0 = 3$, $I_2^1 = 2$) и Модели 2 (сплошная линия, параметры соответствуют значениям параметров Модели 1 $\theta = 0$, $\varphi = 0$, $J_0^0 = -0.8$, $J_2^0 = 1.2$, $J_0^1 = -0.2$, $J_2^1 = 1.4$, $J_3 = 3.4$). Ориентация стимула и вход от СИ нейронов появляются только в момент времени $t = 150$ ms

Согласно работе [Xiao et al., 2007], участки коры, активируемые различными цветами, частично перекрываются внутри цветового блока. Поэтому остается открытым вопрос, способен ли один цветовой блок различить два одновременно предъявляемых цвета стимула. Численное моделирование показало, что Модель 1 (а также и Модель 2) в ответ на двуцветный стимул (как широко, так и узко настроенный) может иметь один из трех типов решения: в гомогенной области профиль активности качественно подобен входу, то есть в пространстве цвета имеется два пика, соответствующих цветам стимула; в

маргинальной области получается профиль активности с одним пиком либо между точками с координатами стимула, θ_1 и θ_2 , либо в точке с одной из этих координат. Таким образом, при параметрах из маргинальной области сеть CS нейронов одного цветового блока не способна различить два цвета стимула. Для различения требуется пространственная распределенность CS нейронов цветового блока, которую пока нельзя заложить в модель из-за отсутствия экспериментальных данных о распределении силы связей между CS нейронами.

Функция преобразования нейроном входного сигнала в выходной (I/O)

I/O функция в большинстве работ характеризуется частотно-токовой кривой [McCormick et al., 1985; Power, Binder, 2001]. Однако знание частотно-токовой зависимости не является достаточным для предсказания ответа нейрона, поскольку в общем случае сигнаптический входной сигнал в нейрон является потенциал-зависимым. Покровский [1978] показал на модели Ходжкина-Хаксли, что независимо от числа типов синаптических токов, суммарный входной сигнал в нейрон является двухпараметрическим в классическом линейном приближении зависимости тока от потенциала. В данной работе экспериментальным методом динамической фиксации тока (патч-кламп в конфигурации «целая клетка») и математическим моделированием была построена полная I/O функция нейрона в том случае, когда входной сигнал формируется наиболее распространенными в ПЗК синаптическими токами, GABA (токи, вызванные активацией GABA_A рецепторов медиатором пресинаптического тормозного нейрона γ -аминомасляной кислотой), AMPA и NMDA (токи, вызванные активацией рецепторов AMPA, α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты, и NMDA, N-метил-D-аспартат, медиатором глутаматом возбуждающего пресинаптического нейрона, соответственно); а также было исследовано влияние различных параметров и внешних условий на эту I/O зависимость.

Для построения I/O функции пирамидного нейрона префронтальной коры крысы использовался метод патч-кламп в конфигурации «целая клетка» в режиме динамической фиксации тока. Ток стимуляции рассчитывался по зарегистрированному на предыдущем временном шаге ($30 \mu s$) потенциалу $V(t)$ при заданных значениях параметров синаптического тока $u(t)$ и проводимости $s(t)$ по формуле $u(t) - s(t)(V(t) - V_{us})$, здесь V_{us} – это фиксированное значение потенциала. После эксперимента рассчитывалась стационарная частота спайков при всех рассмотренных значениях u и s , полная зависимость $v(u, s)$ для одного показательного нейрона приведена на рис. 4а. Важно, что область ненулевой спайковой активности (Ω -домен) конечна, она сужается с увеличением s . Левая граница предсказывается моделью нейрона порогового интегратора (LIF) (черная линия на рис. 4а), а значит, определяется пороговым потенциалом. Аналогичная зависимость была построена для нейрона типа Ходжкина-Хаксли (рис. 4б). Зависимости, полученные в эксперименте и для модели, качественно согласуются.

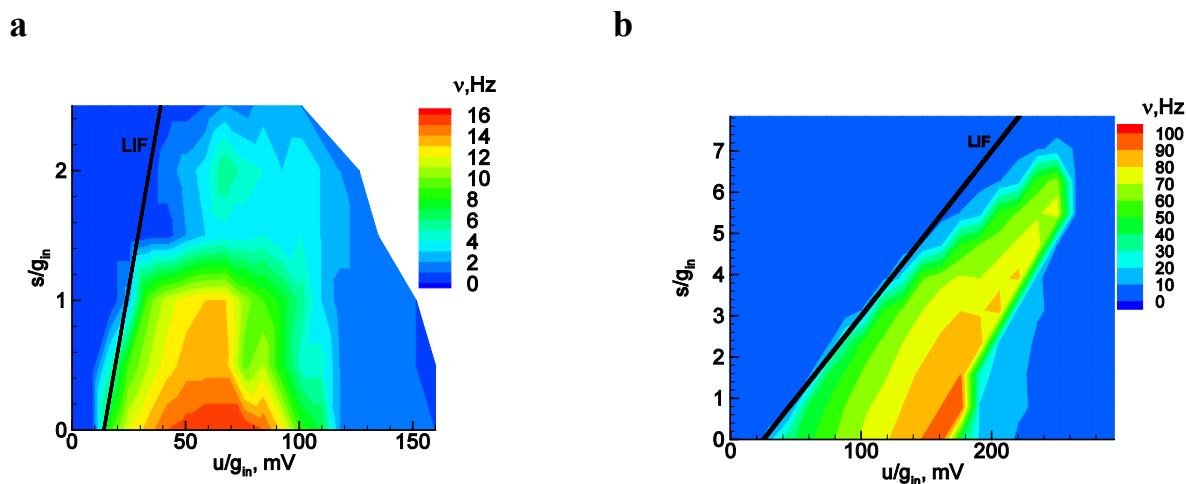


Рис. 4 Примеры Ω -доменов, построенных: **a** для одного репрезентативного пирамидного нейрона префронтальной коры молодой (18-21 день) крысы линии Вистар, зависимость $v(u, s)$ в единицах входной проводимости $g_{in} = 5.1 nS$ ($V_{us} = -60 mV$). Черная линия – это правая граница области спайковой активности LIF-модели нейрона со значениями параметров $g_{in} = 5.1 nS$, $V_{th} = -51 mV$, $V_{rest} = -65 mV$ и $V_{us} = -60 mV$; **b** для модели нейрона типа

Ходжкина-Хаксли ($V_{us} = -65 \text{ mV}$). Черная линия – это правая граница области спайковой активности LIF-модели при $V_{th} = -40 \text{ mV}$, $V_{rest} = -65 \text{ mV}$ и $g_{in} = 0.05 \text{ mS/cm}^2$

На модели было проанализировано действие различных параметров на Ω -домен. В эксперименте и в модели было исследовано действие внешних факторов (температуры, концентрации внеклеточного натрия, адаптации, шума). Сравнение вольт-амперных характеристик, построенных согласно уравнению Гольдмана-Ходжкина-Катца, в случаях нормальной и пониженной концентраций внеклеточного натрия показало, что при понижении внеклеточной концентрации натрия уменьшается потенциал реверсии и максимальная проводимость натрия. Этот вывод позволил сравнить эффект, зарегистрированный в эксперименте, с эффектами проводимости и потенциала реверсии в модели. Результаты эксперимента и моделирования согласуются.

Наиболее интересные наблюдения среди всех результатов следующие: правая граница Ω -домена, которая обусловлена деполяризационным блоком, смещается влево при уменьшении максимальной проводимости калиевых каналов; Ω -домен уменьшается при понижении проводимости натриевых каналов и внеклеточной концентрации натрия, при охлаждении и при увеличении медленного калиевого тока (вызывающего спайковую адаптацию); высота Ω -домена увеличивается при добавлении шума.

Эффект деления шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быстрая инициация потенциалов действия

В работе электрофизиологическими методами фиксации потенциала и динамической фиксации тока (патч-кламп в конфигурации «целая клетка»), а также математического моделирования исследованы три эффекта спайковой активности нейрона, которые существенно влияют на его поведение и при этом не воспроизводятся моделями типа Ходжкина-Хаксли. Среди них уменьшение наклона частотно-токовой кривой нейрона под действием шунтирующего

торможения, вариабельность порогов и быстрая инициация потенциалов действия.

Используя специально разработанные протоколы стимуляции в режимах фиксации потенциала и динамической фиксации тока, на пирамидных нейронах было показано, что все три эффекта наблюдаются одновременно (рис. 5 а, с), хотя эффект деления характерен не для всех нейронов. Кроме того, было замечено, что пороги потенциалов действия существенно зависят от времени после деполяризующей ступеньки (рис. 5 b), то есть от инактивации натриевых каналов. С другой стороны, были проверены модели нейрона всех основных классов на предмет воспроизведения эффектов. Ни одной модели, воспроизводящей все три эффекта, найти не удалось [Chizhov et al., 2014]. Поэтому, чтобы проверить предположение о связи эффектов с зависимостью СО-порога (порога перехода между закрытым и открытым состояниями) натриевых каналов от инактивации, была разработана модель, в которой для описания кинетики натриевых токов была составлена марковская модель с учетом этой зависимости. Эта модель нейрона воспроизводит все три наблюдаемых в эксперименте эффекта (рис. 5 d, f).

Если вернуться к задаче построения модели ПЗК, то главный вывод, который можно сделать по результатам описанного исследования на клеточном уровне, заключается в том, что поскольку эффект деления шунтирующего торможения наблюдается далеко не у всех нейронов, то он не может играть большую роль в функционировании коры. В то же время, это не единственный эффект шунтирующего торможения, поэтому в целом действие шунтирующего торможения было учтено в Модели 2. Другим выводом является то, что в будущем, если возникнет необходимость построения модели ПЗК с подробным воспроизведением кинетики ионных токов, то такая модель должна также учитывать и зависимость СО-перехода натриевых каналов от инактивации.

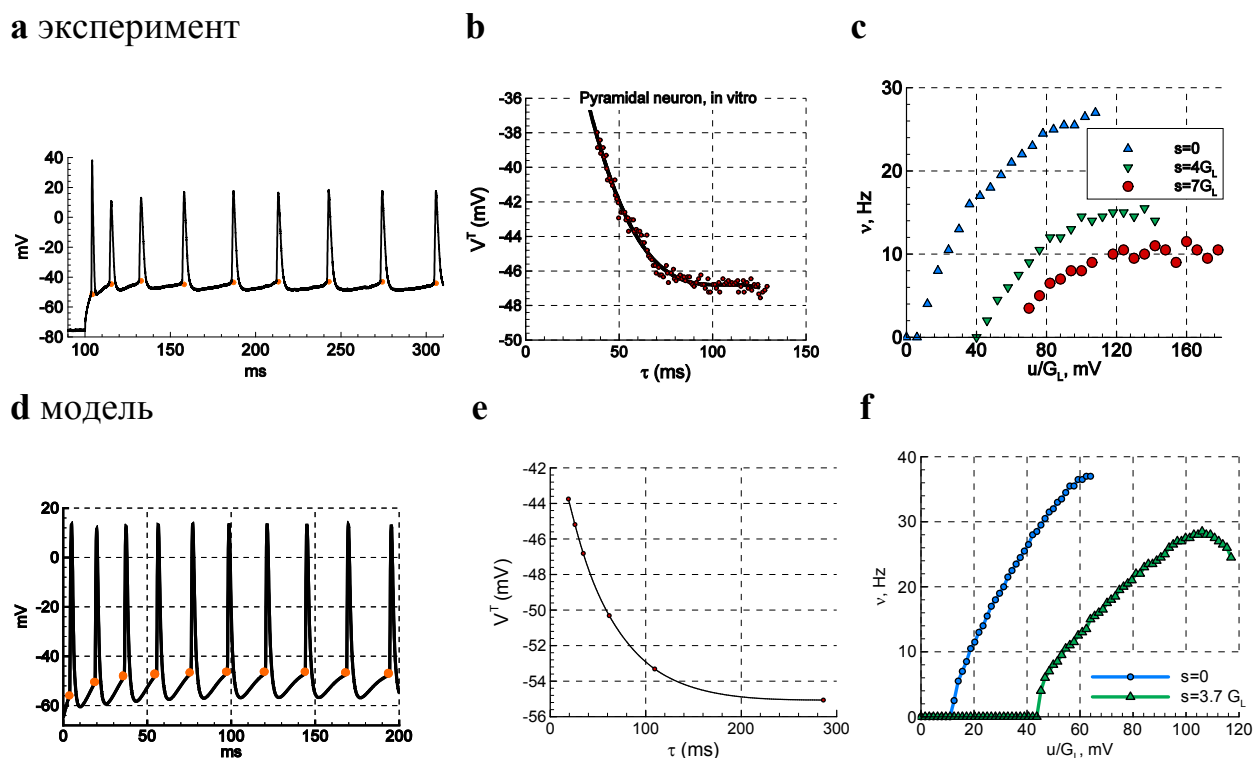


Рис. 5 Сравнение эффектов, зарегистрированных в эксперименте (*a-c*) на одном репрезентативном нейроне и в модели (*d-f*). **a**: Пример спайковой активности, демонстрирующий вариабельность порогов и быструю инициацию потенциалов действия. **b**: Зависимость порога спайка от времени после деполяризующей ступени, характеризующего степень инактивации натриевых каналов, того же нейрона. **c**: Частотно-токовые кривые нейрона при трех различных значениях проводимости. **d–f**: Зависимости, аналогичные *a-c*, но полученные на модели типа Ходжкина-Хаксли пирамидного нейрона

ВЫВОДЫ

1. На основе литературных данных разработана минимальная модель обработки информации о цвете и ориентации в ПЗК (Модель 1) и ее модификация (Модель 2) с учетом кинетики синаптических токов, действия шунтирующего торможения и неравновесности распределения нейронов по состояниям внутри популяции. В модели рассматривается сеть нейронов в пространстве признаков, цвета и ориентации, с тороидальной топологией. Показано, что модель дает выходной сигнал, соответствующий ожидаемому,

только при аналоговом входе в цветовой блок и при периодических граничных условиях. Помимо того, что в модели заложены основные принципы работы ПЗК, модель воспроизводит известные авторам экспериментально наблюдаемые эффекты: частота спайков CS нейронов при цветном ориентированном стимуле выше, чем при цветном неориентированном; активность CS нейронов в среднем выше активности CI нейронов. Модель также предсказывает особенности поведения ПЗК при нецветном неориентированном стимуле и при двуцветном стимуле. Модель 2 воспроизводит все выявленные на Модели 1 эффекты, но показывает более сложную, по сравнению с Моделью 1, динамику популяционной частоты при установлении стационарного решения и дает маргинальное решение (при неориентированном нецветном стимуле) в виде бегущей волны, тогда как Модель 1 – в виде стоячей волны.

2. Построена I/O функция нейрона во всем диапазоне входных сигналов, тока и проводимости, и выявлены основные факторы, влияющие на нее. Экспериментально и на модели типа Ходжкина-Хаксли показано, что область спайковой активности нейрона на плоскости двух управляющих сигналов (Ω -домен) конечна. Шунтирующее торможение сужает диапазон токов, вызывающих генерацию потенциалов действия. Основные параметры нейрона и многие внешние факторы оказывают существенное влияние на форму Ω -домена, в частности: а) уменьшение проводимости калиевых каналов приводит к сдвигу деполяризационного блока в сторону меньших токов; б) Ω -домен уменьшается при понижении проводимости натриевых каналов и внеклеточной концентрации натрия, при охлаждении и при увеличении проводимости медленных калиевых каналов (способствующих спайковой адаптации); в) высота Ω -домена увеличивается с шумом.

3. Экспериментально показано, что для пирамидного нейрона характерны вариабельность порогов, быстрая инициация потенциалов действия и изменение наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения (последний эффект зарегистрирован не у всех нейронов).

Предлагаемая модель нейрона предсказывает, что все три эффекта воспроизводятся только в случае, когда учтена зависимость СО-порога (порога перехода между закрытым и открытым состояниями) натриевых каналов от медленной инактивации.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- статья в отечественном журнале, входящем в перечень ВАК:

1. Смирнова Е.Ю., Чижов А.В. Ориентационные гиперколонки зрительной коры: модели кольца // Биофизика, 2011, Т.56, В.3, С.527-533

- статьи в международных журналах:

2. Chizhov A.V., Smirnova E.Y., Kim K.K., Zaitsev A.V. A simple Markov model of sodium channels with a dynamic threshold // J Comput Neurosci. 2014, 37(1), P. 181-191.
3. Smirnova E.Y., Zaitsev A.V., Kim K.K., Chizhov A.V. The domain of neuronal firing on a plane of input current and conductance // J Comput Neurosci. 2015, 39(2), P. 217-33.
4. Smirnova E.Y., Chizhkova E.A., Chizhov A.V. A Mathematical Model of Color and Orientation Processing in V1 // Biol Cybern. 2015, 109(4-5), P. 537-47

- статьи в сборниках трудов конференций:

5. Чижов А.В., Смирнова Е.Ю., Карабасов И.Н., Симонов А.Ю., Маринаццо Д., Шрам А., Грэм Л.Дж. Динамика спайковых порогов объясняет способность нейрона делить // Нейроинформатика-2011, XIII Всероссийская научно-техническая конференция, сб. научн. трудов, 2011, Ч. 2, С. 205-213.
6. Смирнова Е.Ю., Симонов А.Ю., Карабасов И.Н. Влияние синаптической проводимости на спайковую активность нейрона // Нейроинформатика-2011, XIII Всероссийская научно-техническая конференция, сб. научн. трудов, 2011, Ч. 2, С. 213-219.
7. Смирнова Е.Ю., Чижов А.В., Зайцев А.В., Ким К.Х. Влияние гетерогенности натриевых каналов на спайковую активность нейрона // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине, II Международная научно-практическая конференция, сб. статей под ред. А.П. Кудинова, Б.В., Крылова, 2011, Т. 3, С. 392-397.
8. Смирнова Е.Ю., Чижов А.В., Зайцев А.В., Ким К.Х. Вариабельность порога генерации спайка в моделях и эксперименте // Нейроинформатика-

2013, XV Всероссийская научно-техническая конференция, сб. научн. трудов, 2013, Ч. 1, С. 191-199.

- тезисы в сборниках трудов конференций:

9. Смирнова Е.Ю., Чижов А.В., Зайцев А.В., Ким К.Х. Влияние гетерогенности натриевых каналов на спайковую активность нейрона // сборник тезисов конф. «Физика.СПб», изд. Политехн. ун-та, 2012, С. 32.
10. Зайцев А.В., Ким К.Х., Смирнова Е.Ю., Чижов А.В. Эффект гетерогенности натриевых каналов // материалы докладов IV съезда биофизиков России, 2012, Т. 1, С. 109.
11. Чижов А.В., Смирнова Е.Ю., Зайцев А.В., Ким К.Х. Простая марковская модель натриевых каналов с динамическим порогом // XXII съезд Физиологического общества имени И.П. Павлова: тезисы докладов, изд. ВолгГМУ, 2013, С. 583.
12. Смирнова Е.Ю., Чижов А.В., Зайцев А.В., Ким К.Х. Действие шунтирующего торможения на нейрон в эксперименте и в моделях // XXII съезд Физиологического общества имени И.П. Павлова: тезисы докладов, изд. ВолгГМУ, 2013, С. 490.
13. Смирнова Е.Ю., Чижов А.В. Математическая модель обработки информации о цвете и ориентации стимула первичной зрительной корой // материалы докладов V межд. конф. «Математическая биология и биоинформатика», изд. МАКС Пресс, 2014, С. 189-190.
14. Смирнова Е.Ю., Чижов А.В., Ким К.Х., Зайцев А.В. Зависимость частоты спайков нейрона от входных сигналов тока и проводимости: модель и эксперимент // сборник тезисов конференции «Гиппокамп и память: норма и патология», 2015, С. 67-68.