Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук

На правах рукописи

Cumprelo

## Смирнова Елена Юрьевна

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

03.01.02 - Биофизика

Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

> Научный руководитель: доктор физико-математических наук, Чижов Антон Вадимович

Санкт-Петербург – 2016

## оглавление

1. ВВЕДЕНИЕ	5
1.1 Актуальность	5
1.2 Цель работы	6
1.3 Задачи	6
1.4 Новизна и достоверность предложенных методов и решений	7
1.5 Теоретическая и практическая значимость	8
1.6 Положения, выносимые на защиту	8
1.7 Апробация работы	9
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
2.1 Модель обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК	12
2.1.1 Классическое представление о подкорковых структурах зрительн	юй
системы	
2.1.2 Экспериментальные данные о морфологии и функционировании	<b>ПЗК</b> . 14
2.1.3 Рабочая гипотеза	
2.1.4 Преобразование информации о цвете, предшествующее преобразо	ванию в
цБ	19
2.1.5 Обзор математических моделей ПЗК. Обоснование выбора геомет	грии
сети и подхода к моделированию ПЗК	21
2.2 Полная функция входа-выхода нейрона	
2.3.2 Эффект уменьшения наклона частотно-токовой кривой нейрона	под
действием шунтирующего торможения	
3. МЕТОДЫ	
3.1.1 Входные сигналы в нейрон	
3.1.2 Модель нейрона порогового интегратора (LIF)	
3.1.3 Модель нейрона типа Ходжкина-Хаксли	
3.1.4 Шум	
3.1.5 NMDA-ток	
3.1.6 Пространственно-распределенная модель нейрона	
3.1.7 Частотная модель популяции	41
3.1.8 Простая частотная модель ОГ со структурой кольца (ring-модель	)
3.2 Частотная модель ПЗК, реализующая обработку информации об орис	ентации
и цвете	
3.2.1 Простая частотная модель ПЗК с топологией тора (Модель 1)	

3.2.2 Модель ПЗК с учетом синаптической кинетики и неравновесности	
распределения нейронов по состояниям внутри популяции (Модель 2)	51
3.2.3 Формулы преобразования параметров связи Модели 2 в параметры	
Модели 1	54
3.3 Метод динамического клампа и разработанные протоколы	55
3.4 Однокомпартментная модель нейрона типа Ходжкина-Хаксли, на котој	рой
была исследована область спайковой активности в пространстве параметр	OB
входа	57
3.5 Модель нейрона, воспроизводящая эффекты деления, быстрой инициат	(ИИ
ПД и вариабельности порогов	59
4. РЕЗУЛЬТАТЫ	61
4.1 Моделирование обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК	61
4.1.1 Поведение Модели 1 при неориентированном нецветном стимуле	62
4.1.2 Ответ Модели 1 на ориентированный и неориентированный цветны	Je
стимулы	65
4.1.3 Поведение Модели 1 в случае стимула, содержащего два цвета	66
4.1.4 Сравнение «аналогового» и «дискретного» входов в ЦБ	69
4.1.5 Поведение модели в случае непериодических граничных условий	70
4.1.6 Поведение Модели 2 при неориентированном нецветном стимуле	75
4.1.7 Поведение Модели 2 при цветном стимуле, когда ориентация появл	яется
с задержкой	76
4.2 Двухпараметрическая I/О функция нейрона	78
4.2.1 Характеристика Ω-доменов реального и модельного нейронов	78
4.2.2 Действие параметров модели на полную I/O функцию	84
4.2.3 Эффект потенциал-зависимой NMDA проводимости на полную I/O	
функцию модельного нейрона	88
4.2.4 Действие факторов на $v(u,s)$ -зависимость нейронов в эксперимент	e 90
4.2.5 Действие температуры на $v(u,s)$ -зависимость нейронов в модели и	
эксперименте	94
- 4.3 Быстрая инициация ПД, вариабельность порогов и эффект уменьшения	A
наклона частотно-токовой кривой нейрона под действием шунтирующего	
торможения	96
4.3.1 Эффекты деления шунтирующего торможения, быстрой инициации	пДи
вариабельности порогов пирамидного нейрона	97

4.3.2 Модель натриевых каналов, позволяющая воспроизвести эффекты		
деления, быстрой инициации ПД и вариабельности порогов в одной модели		
нейрона		
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ		
5.1 Модель обработки информации об ориентации и цвете		
5.2 Двухпараметрическая I/О функция нейрона		
5.3 Быстрая инициация ПД, вариабельность порогов и эффект ум	<b>леньшения</b>	
наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего	торможения	
выводы		
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		
ПРИЛОЖЕНИЕ 1		
ПРИЛОЖЕНИЕ 2		
ПРИЛОЖЕНИЕ 3		
БЛАГОДАРНОСТИ		

### 1. ВВЕДЕНИЕ

#### 1.1 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 ланные 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 ПЗК дирекциональной избирательностью нейронов вместе с 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.

## 1.2 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.

## 1.3 Задачи

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,

6

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.

## 1.4 Новизна и достоверность предложенных методов и решений

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

7

шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быструю инициацию потенциалов действия.

#### 1.5 Теоретическая и практическая значимость

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.

### 1.6 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 блобе – 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  $\Omega$ -домена увеличивается с шумом.

3. Для пирамидного нейрона характерны вариабельность 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.

## 1.7 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 (Волгоград,

2013), 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).

## 2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В этом разделе будут приведены основные сведения о первичной зрительной коре (ПЗК), свойствах цветочувствительных (color-sensitive, CS) нейронов, процессе обработки информации о цвете и ориентации стимула в сетчатке глаза, наружном коленчатом теле (НКТ) таламуса и первичной зрительной коре; о функции входа-выхода нейрона; о таких плохо изученных эффектах спайковой активности нейрона, как изменение наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быстрая инициация потенциалов действия (ПД). Будет описана рабочая гипотеза, которая была составлена, чтобы разрешить противоречия существующих экспериментальных данных о ПЗК и которая была в дальнейшем использована для построения модели обработки информации о цвете и ориентации в ПЗК. Также будет приведен краткий обзор разработанных ранее математических моделей ПЗК.

### 2.1 Модель обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК

## 2.1.1 Классическое представление о подкорковых структурах зрительной системы

Опишем сначала классическое представление о процессе преобразования зрительного сигнала на уровне сетчатки глаза и подкорковых структур (НКТ таламуса). Преобразование энергии света в энергию нервного возбуждения, фототрансдукция, происходит в палочках и колбочках (фоторецепторах) на сетчатке глаза. Следует отметить, что у приматов выделяют три типа колбочек, отличающихся спектральной чувствительностью: R, длинноволновые колбочки, максимум чувствительности которых соответствует красному участку видимого диапазона длин волн (спектра); G, средневолновые - зеленому участку; B, коротковолновые – синему участку (рис. 2.1).



**Рис. 2.1** Спектральная чувствительность колбочек и палочек сетчатки глаза человека. Данные получены методом микроспектрофотометрии [Bowmaker, Dartnall, 1980]. Цвета кривых соответствуют типу колбочек, черная кривая соответствует палочкам

Через биполярные клетки электрический сигнал от фоторецепторов передается в ганглиозные клетки сетчатки, которые в ответ на это генерируют потенциалы действия, передавая возбуждение в подкорковый зрительный центр (НКТ таламуса). Ганглиозные клетки сетчатки, нейроны НКТ и те нейроны ПЗК, которые получают вход от НКТ, имеют рецептивные поля типа центр-периферия. Здесь рецептивное поле нейрона – это участок слоя рецепторов сетчатки, при зрительной стимуляции которого клетка генерирует или модифицирует свой выходной сигнал. В работе [Stanley et al., 1999] по реконструкции карты активности 177 клеток НКТ было выявлено, что картинка, используемая как зрительный стимул, контурно проецируется в НКТ. Это служит свидетельством в пользу того, что нейроны с рецептивным полем типа центр-периферия выполняют функцию передачи сигнала дальше в мозг, осуществляя поточечное описание «изображения». Нейроны с рецептивным полем типа центр-периферия называют также оппонентными нейронами.

Зрительная информация передается от сетчатки через НКТ в ПЗК по параллельным каналам. Под каналом подразумевается цепочка последовательно связанных нейронов, принадлежащих различным структурам (а именно, сетчатке глаза, НКТ таламуса и даже ПЗК), со схожими рецептивными полями типа центр-периферия. Выделяют следующие каналы:

1) L, передающий информацию о яркости. Причем существуют два подтипа этого ахроматного канала, On (если пятно света в центре рецептивного поля нейрона канала возбуждает, а на периферии тормозит) и Off (если пятно света в центре рецептивного поля тормозит, на периферии возбуждает).

2) RG, передающий разность сигналов от R (длинноволновых) и G (средневолновых) колбочек. Существуют опять же два подтипа, когда красный возбуждает, зеленый тормозит, и наоборот. Рецептивное поле в этом случае относится к типу центр-периферия только условно. Так, к примеру, в работе [Field et al., 2010], где реконструирована система связей колбочек и ганглиозных клеток глаза, показано, что выраженной центр-периферия структуры нет.

3) В-(R+G) или ВҮ, передающий разность сигнала от В (коротковолновых) колбочек и суммарного сигнала от R и G колбочек. Этот канал также двух подтипов, соответственно.

13

## 2.1.2 Экспериментальные данные о морфологии и функционировании ПЗК

В ПЗК, как в типичной новой коре мозга, выделяют шесть слоев. Отметим сначала, что входной сигнал от подкорковых структур приходит сначала в сенсорные зоны неокортекса, причем обычно в четвертый слой. Справедливо ли это для ПЗК? В работе [Chatterjee, Callaway, 2003] по электрофизиологическим отведениям от аксонов НКТ афферентов в инактивированной мусцимолом ПЗК обезьян была предложена схема проекций, изображенная на рис. 2.2. Согласно этой схеме, ахроматный сигнал приходит в основном в слой 4Сα, RG – в слой 4Сβ, ВҮ – в слои 2/3, 4А.



**Рис. 2.2.** Диаграмма, отражающая проекции нейронов НКТ таламуса в ПЗК обезьяны, из работы [Chatterjee, Callaway, 2003]

В ПЗК происходит более сложная и специализированная переработка информации, чем в сетчатке и НКТ, вместо поточечного описания изображения происходит выделение значимых признаков. Одним из таких признаков, как было показано в работе [Hubel, Wiesel, 1962], является ориентация полосок, составляющих контуры изображения. Большинство нейронов ПЗК имеют некоторую предпочитаемую ориентацию градиента, соответственно, максимальная активность их наблюдается в ответ на стимул с предпочитаемой ориентацией. По гипотезе Хьюбела и Визела на ориентационно-чувствительные нейроны ПЗК с простыми рецептивными полями конвергирует ряд ахроматных нейронов с рецептивными полями типа центр-периферия. Предпочитаемая ориентация остается неизменной при прохождении электрода вертикально сквозь толщу коры, и меняется плавно по или против часовой стрелки при прохождении электрода параллельно поверхности коры. Это свидетельствует о том, что ориентационно-чувствительные нейроны коры организованы в колонки, которые в свою очередь образуют гиперколонки. Ориентационные гиперколонки (ОГ) были визуализированы методом оптической регистрации активности. В этом случае с поверхности коры записывается возникающее при зрительном стимуле определенной ориентации пространственное распределение активности, затем путем наложения таких записей в ответы на стимулы различной ориентации с окраской различными цветами строится полная ориентационная карта. На рис. 2.3 приведена ориентационная карта из работы [Blasdel, 1992]. Видно, что всю карту можно разбить на участки с полным набором ориентаций, плавно переходящих из одной в другую. Такие участки и являются ориентационными гиперколонками. Размер и количество ОГ варьируется у разных животных, у более высокоорганизованных млекопитающих количество гиперколонок существенно больше.



**Рис. 2.3.** Ориентационная карта обезьяны, здесь шесть цветов соответствуют шести ориентациям согласно панели справа [Blasdel, 1992]

Помимо специфичности к ориентации нейронов ПЗК замечены также другие специфичности. К примеру, некоторые нейроны зрительной коры избирательно реагируют на определенное направление движения градиента, пространственную частоту, или цвет. Более того, некоторые нейроны специфичны одновременно к нескольким признакам, например, к цвету и ориентации.

Если процесс обработки информации об ориентации в ПЗК был хорошо экспериментально исследован и воспроизведен в моделях, то механизмы обработки информации о цвете остаются неясными. А ведь большая доля нейронов ПЗК являются чувствительными к цвету, так, согласно [Johnson et al., 2001; 2004; 2008], на долю цветочувствительных нейронов приходится около 40% всех нейронов ПЗК, а в слоях 2/3 до 60%. Важно отметить, что в отличие от СЅ нейронов НКТ многие СЅ нейроны ПЗК являются также избирательными к ориентации [Johnson et al., 2001; Economides et al., 2011]. Этот факт свидетельствует о том, что на уровне ПЗК потоки информации о цвете и ориентации смешиваются. Экспериментальные данные, которые касаются обработки информации о цвете в ПЗК, весьма противоречивы. Поэтому многообещающим на данном этапе развития знания о ПЗК является построение простой модели, которая может разрешить противоречия и воспроизвести наиболее важные данные. Это и было первостепенной задачей диссертационной работы.

Некоторые экспериментальные работы были посвящены поиску аналогичной ориентационной гиперколонке структуры, В которой бы обрабатывалась информация о цвете. Одним из первых открытий в этом направлении было то, что для ПЗК характерно наличие цитохром-оксидазных блобов в слоях 2/3, причем нейроны в блобах преимущественно отвечают на цвет [Livingstone, Hubel, 1984]. Однако, недавние исследования методом оптического картирования и микроэлектродной техникой [Landisman, Ts'o, 2002] показали, что большая доля CS нейронов находится в цитохром-оксидазных блобах, но имеются CS нейроны и вне их. Lennie et al. [1990] и Leventhal et al. [1995] исследовали ПЗК микроэлектродной техникой и не нашли свидетельств кластеризации CS нейронов. Тогда как в работе [Lue, Roe, 2008] сделан вывод о кластеризации CS нейронов в цитохром-оксидазных блобах. Xiao et al. [2006; 2007] оптическим картированием с высоким разрешением зарегистрировали матрицу цветовых карт (рис. 2.4), эти карты обычно сильно перекрываются с цитохром-оксидазными блобами. На основе этих данных можно предположить, что CS нейроны ПЗК структурированы, а именно, в небольшом участке (в среднем 160 µm) размещены колонки CS нейронов так, что нейроны одной колонки отвечают на одинаковый оттенок, нейроны соседних колонок отвечают на близкие оттенки. В модели, предложенной в диссертационной работе, заложено, что большую функциональную нагрузку в ПЗК несут именно кластеризованные CS нейроны, подробнее смотрите ниже.





**Рис. 2.4. а** Цветовая карта обезьяны, здесь цветными точками отмечены пики областей ответа, обведенные овалом на рисунке *b*. К примеру, активность коры при желтом стимуле зарегистрирована внутри желтого контура в *b* и пик активности в этой области отмечен одной из желтых точек в *a*. Масштаб 500  $\mu$ m; **b** Области ответов на различные цвета стимула в одном кластере, Каждая область ответа обведена контуром соответствующего цвета. Масштаб 100  $\mu$ m. [Xiao et al., 2007]

Перед описанием рабочей гипотезы следует упомянуть еще несколько наиболее существенных экспериментальных данных, которые, в целом, дают больше вопросов, чем ответов. В отличие от нейронов НКТ СЅ нейроны ПЗК не имеют кардинальной настройки (RG и B-(R+G)), то есть могут оказаться предпочитающими, к примеру, малинового, цианового или любого другого оттенка цвета [Hass, Horwitz, 2013]. Friedman et al. [2003] показали, что активность СЅ-нейронов ПЗК в 5-6 раз сильнее, когда в рецептивное поле попадают границы фигур нежели однородная область внутри фигур. Этот эффект, вероятно, наблюдается за счет соединения процессов обработки информации о цвете и ориентации на уровне ПЗК. Johnson et al. [2001; 2004; 2008] изучали

избирательность нейронов ПЗК к цвету и ориентации и показали, что нейроны ПЗК бывают трех типов: одно-, дву- и неоппонентными. По свойствам однооппонентные нейроны похожи на нейроны НКТ (нейроны обладают кардинальной настройкой по цвету RG или B-(R+G) и не чувствительны к ориентации), неоппонентные нейроны нечувствительны к цвету и обладают сильной ориентационной настройкой, двуоппонентные нейроны отвечают на цвет и ориентацию. На первый взгляд, эти данные Johnson et al. противоречат выводам Hass, Horwitz [2013]. Однако, по ответам нейронов ПЗК на входы от трех типов колбочек по отдельности, представленных в работе [Johnson et al., 2004], можно заключить, что для двуоппонентных нейронов необязательна кардинальная настройка. CS нейроны ПЗК обладают относительно широкой настройкой на цвет [Xiao et al., 2007], тогда как нейроны V4 зоны коры обладают узкой настройкой [Zeki et al., 1983].

С целью разрешить противоречия экспериментальных данных и построить модель обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК была составлена следующая рабочая гипотеза.

## 2.1.3 Рабочая гипотеза

Нейроны ПЗК разделены на CS и CI. CI нейроны нечувствительны к цвету и дают сильный ответ на стимул с предпочитаемой ориентацией, то есть соответствуют классу неоппонентных нейронов, описанному в работе [Johnson et al., 2008]. CS нейроны ПЗК разделены на два подтипа:

- CS<sub>1</sub> нейроны, которые случайно (без тенденции к кластеризации) распределены в слоях 4Cβ, 4A и 2/3 [Conway et al., 2010]. Они получают непосредственно вход от клеток НКТ и обладают кардинальной настройкой (RG оппонентные нейроны в слое 4Cβ и BY оппонентные нейроны в слоях 2/3 и 4A). CS<sub>1</sub> нейроны нечувствительны к ориентации и в целом соответствуют однооппонентным нейронам по классификации Johnson et al. [2008];

- CS<sub>II</sub> нейроны, которые организованы в небольшие кластеры в слоях 2/3. Будем называть такие кластеры цветовыми блобами (ЦБ), подразумевая, что они преимущественно находятся в цитохром-оксидазных блобах. Число цветовых

блобов в ПЗК приблизительно равно числу ориентационных гиперколонок. В работе [Lu, Roe, 2008] обосновывается предположение, что ЦБ находится внутри одной или нескольких близлежащих ориентационных колонок, то есть нейроны одного ЦБ предпочитают одинаковые или близкие ориентации. Большинство CS<sub>II</sub> нейронов являются двуоппонентными по классификации Johnson et al. [2008], хотя не исключена и малая доля однооппонентных. При любом цвете стимула в цветовом блобе найдутся нейроны, специфичные к нему. CS<sub>II</sub> нейроны, настроенные на противоположные оттенки цвета, тормозят друг друга. Под «противоположными» оттенками подразумеваются оттенки, угловая координата которых на изолюминантном срезе пространства Derrington-Krauskopf-Lennie (DKL) [Derrington et al., 1984] отличается на  $\pi$ . Предположительно, именно распределение входов от CS<sub>I</sub> нейронов, сильные связи между соседними нейронами и близкое положение друг к другу CS нейронов одного ЦБ приводят к тому, что близкие CS<sub>II</sub> нейроны предпочитают схожие оттенки. В модели будут рассматриваться только CS<sub>II</sub> нейроны, поскольку именно они, вероятно, определяют сигнал на выходе из ПЗК о цвете. Входной сигнал в CS<sub>II</sub> нейроны поступает от однооппонентных нейронов (нейронов НКТ и CS<sub>I</sub> ПЗК). Ниже индекс будет опущен. После изложения рабочей гипотезы кратко опишем входной сигнал в ПЗК в предлагаемой модели.

## 2.1.4 Преобразование информации о цвете, предшествующее преобразованию в ЦБ

Определим сигналы о цвете, которые выходят из подкорковых структур. Это не сумма независимых R, G и B сигналов, поскольку уже на уровне ганглиозных клеток сетчатки независимые сигналы от колбочек преобразуются в оппонентные сигналы RG и BY. Центр-периферия рецептивные поля типичны для нейронов НКТ таламуса. Однако такая дискретность совсем не характерна для CS нейронов в цветовых блобах, по своим предпочтениям которые образуют континуум в пространстве оттенков цвета.

В предлагаемой модели ПЗК предпочитаемый нейроном оттенок цвета будет характеризоваться полярным углом изолюминантного среза цветового

пространства DKL (рис. 2.5). Derrington et al. [1984], опираясь на полученные экспериментальные данные по предпочтениям нейронов НКТ таламуса обезьяны, построили пространство видимых цветов DKL, представляющее собой шар, три координаты которого соответствуют трем характеристикам цвета:

- 1) яркости (L), которая рассчитывается как сумма сигналов от R и G колбочек;
- 2) разности сигналов от R и G колбочек (RG);
- 3) разности сигналов от В колбочек и суммы от R и G (BY).



**Рис. 2.5 а** Цветовое пространство DKL, реконструированное по условиям построения, приведенным в статье [Derrington et al., 1984], в среде Delphi; **b** изолюминантный срез цветового пространства при среднем значении L

при фиксированных Совокупность цветовых оттенков яркости И насыщенности образуют кольцо в пространстве DKL, поэтому каждый оттенок цвета может быть задан углом. В диссертационной работе цвет стимула и предпочитаемые нейронами цвета характеризуются тремя координатами DKL цветового пространства: углом  $\theta$ , определяющим оттенок цвета; радиальной координатой, отражающей насыщенность цвета; вертикальной координатой, Численное определяющей яркость. подтверждение справедливости представления оттенка на входе углом, то есть в «аналоговом» виде, будет приведено в результатах.

## 2.1.5 Обзор математических моделей ПЗК. Обоснование выбора геометрии сети и подхода к моделированию ПЗК

первой попыткой разработать модель, которая подобно Вероятно, зрительной системе обрабатывает информацию о цвете, можно считать теорию ретинекса [Land, McCann, 1971]. Алгоритм ретинекса после первой работы был неоднократно модифицирован, однако все его модификации симулируют эффект цветопостоянства, преобразуя R, G и B значения каждого пикселя так, чтобы оттенок цвета определялся независимо от освещения. В то же время, согласно [Foster, 2011], механизм эффекта цветопостоянства сложен и вовлекает всю зрительную систему, при этом роль ПЗК минимальна или отсутствует. Исходя из вышесказанного, становится понятно, что ретинекс нельзя отнести к моделям обработки информации в ПЗК. Для сравнения с моделями неокортекса ретинекс был реализован в рамках модели Вильсона-Коуэна [Bertalmio, Cowan, 2009]. Как и другие алгоритмы ретинекса, алгоритм на основе уравнения Вильсона-Коуэна преобразует R, G и B сигналы независимо, а это не согласуется с описанными 2.1.1-3). выше экспериментальными данными (разделы Некоторые ИЗ модификаций ретинекса воспроизводят также эффект цветового контраста [Rizzi et al., 2004; Bertalmio, Cowan, 2009]. Но этот эффект вовлекает пространственно неоднородные стимулы, поэтому не будет рассматриваться в диссертационной работе.

Среди моделей, которые описывают отдельные функции ПЗК, наиболее развиты модели ориентационной избирательности. Простейшей моделью, которой описывают ОГ, является сеть с кольцевой топологией (ring) в пространстве ориентаций. Такая модель представляет собой систему равномерно распределенных по кольцу популяций, каждая из которых в идеале есть бесконечное число нейронов, получающих одинаковый вход (нейроны одной популяции предпочитают одинаковую ориентацию) и индивидуальный шум. В ring-модели реализуется то свойство ОГ, что чем более схожие предпочитаемые ориентации нейронов, тем ближе эти нейроны расположены друг к другу и тем сильнее они взаимодействуют. В работе Ben-Yishai et al. [1995] ОГ описана

простой частотной ring-моделью, в которой популяции распределены по кольцу в пространстве ориентаций, а для расчета средней по популяции частоты спайков решается интегро-дифференциальное уравнение. Эта модель доступна для подробного 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, эффект виртуального вращения и эффект нарушения симметрии. Функциональная роль отводится рекуррентным связям, поэтому считается, что в модели для воспроизведения перечисленных эффектов не требуется отражать, к примеру, слоистую структуру ПЗК. Однако, согласно физиологическим данным [Thomson, Lamy, 2007] вероятность связи нейронов различных слоев может быть в некоторых случаях больше (к примеру, вероятность входа нейронов слоев 2/3 на нейроны слоя 5) или сравнима с вероятностью рекуррентных связей. Для учета слоистой структуры Battaglia, Hansel [2011] предложили модель из двух взаимодействующих колец, одно из которых есть система нейронов слоев 1-4 и второе – слоев 5-6. По каждому кольцу В этой модели равномерно распределены возбуждающие и тормозные однокомпартментные экспоненциальные LIF нейроны.

Другим направлением в моделировании является развитие биофизически детальной модели ПЗК. В таких подробных моделях учитывается кинетика различных ионных токов, сила связей между нейронами, распределенность нейронов в коре и прочие детали. Так, к примеру, модель из работы [Chizhov, 2014], построенная на основе функции распределения нейронов в пространстве времени, прошедшего от предыдущего спайка, описывает несколько соседних ОГ, состоящих из распределенных в двух слоях популяций возбуждающих и двукомпартментных нейронов. Хотя тормозных вероятностные модели претендуют на корректное описание переходных процессов, они слишком сложны для анализа большинства эффектов ПЗК. Альтернативными детальными моделями являются также популяционные модели [Symes, Wennekers, 2009] и модели сети нейронов типа Ходжкина-Хаксли [Shummers et al., 2007; Basalyga et al., 2012; Rangan et al., 2009].

Обработка информации об ориентации является не единственной функцией ПЗК, в ней также обрабатывается информация о пространственной частоте, направлении движения, цвете и прочих характеристиках зрительного стимула. Две модальности были рассмотрены в теоретической работе [Bressloff, Cowan, 2002], а именно, ориентация и пространственная частота. Авторы предложили сферическую топологию сети в пространстве признаков так, что положение нейрона на сфере задает его предпочитаемую ориентацию и пространственную частоту (рис. 2.6). Если нейрон имеет координаты одного полюса сферы, то он находится в центре низкочастотной ОГ, если же противоположного, то он находится в центре высокочастотной ОГ. Эта модель, описывающая несколько взаимодействующих ОГ, показывает роль локальных (внутри ОГ) и длинных горизонтальных связей (между нейронами различных ОГ) в настройке на ориентацию и пространственную частоту. В диссертационной работе также целью было описать две модальности, цвет и ориентацию.



**Рис. 2.6** Схематическое изображение сферической топологии сети нейронов из работы [Bressloff, Cowan, 2002]. Ориентация и пространственная частота заданы переменными  $\phi$  и p соответственно, причем  $0 \le \phi < \pi$  и  $p_L \le p \le p_H$ ,  $p_L$  - низкая частота,  $p_H$  - высокая частота

Первостепенной целью диссертационной работы является модель обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК. После составления рабочей гипотезы наиболее важной задачей оставалось определение структуры связей нейронов ПЗК и выбор подхода к моделированию. С одной стороны математический анализ биофизически детальных моделей трудно реализуем, с другой стороны простые абстрактные модели могут давать некорректные решения в случаях, когда играют роль некоторые тонкие механизмы функционирования нейронов и коры в целом. Поэтому рациональным было бы заложить одинаковую структуру связей в простую и подробную модели так, чтобы был допустим пересчет параметров от одной модели к другой, а поэтому и их сравнение. Для исследуемых эффектов, возникающих при нецветном и двуцветном стимулах, а также эффекта усиления активности CS при наличии ориентации, не требуется учет распределенности коры и стимула, поэтому в работе были построены две нераспределенные модели, одна – минимальная модель с тороидальной топологией в пространстве признаков, цвета и ориентации, другая – модель с учетом действия шунтирующего торможения (подробнее проблема описана в следующих разделах 2.2-2.3), кинетики синаптических токов и неравновесности распределения нейронов по состояниям внутри популяции, но также с тороидальной топологией. Далее приведен обзор литературных данных по функции входа-выхода нейрона и по некоторым непонятным свойствам нейрона, среди которых изменение наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быстрая инициация ПД.

#### 2.2 Полная функция входа-выхода нейрона

Кодирование частотой спайков – один из базовых принципов обработки информации в мозге [Sompolinsky, White, 2005]. В естественных условиях частота спайков нейрона определяется в основном синаптическими входами. Активация нейромедиаторных рецепторов увеличивает поток ионов и проводимость мембраны. В большинстве работ спайковая частота рассматривается как функция однопараметрического тока [Eccles, 1957; Gunay et al., 2008; Kispersky et al., 2012; Arsiero et al., 2007] и только в нескольких работах была рассмотрена стационарная частота спайков как более общая функция двух входных сигналов: тока и проводимости [Fernandez, White, 2010; Fernandez et al., 2011; Brizzi et al., 2004; Chance et al., 2002] или возбуждающей и тормозной проводимости [Graham, Schramm, 2009]. В этих экспериментальных работах использовался динамическая фиксация тока (новая модификация метода патч-кламп в кофигурации «целая клетка», в которой командный ток в реальном времени рассчитывается по измеряемому значению мембранного потенциала) как инструмент симулирования синаптической проводимости.

Теоретически было показано [Покровский, 1978; Shriki et al., 2003], что частота спайков и прочие характеристики паттернов спайковой активности зависят минимум от двух входных сигналов, тока и проводимости, в общем случае зависимых от времени. На модели нейрона типа Ходжкина-Хаксли было если синаптические Покровский, 1978], что, показано проводимости потенциал-независимы, то вход в нейрон существенно двумерен. То есть в этом случае суммарный входной сигнал в нейрон при любом наборе медиаторов и нейромедиаторных рецепторов зависит линейно от потенциала и, соответственно, характеризуется двумя потенциал-независимыми параметрами, суммарным синаптическим током (и-сигнал), измеренным при некотором фиксированном потенциале, и суммарной синаптической проводимостью (*s*-сигнал). Эти сигналы представляют собой скалярные величины в однокомпартментных моделях и векторные – в мультикомпартментных, поскольку в общем случае они являются функциями координаты вдоль нервного волокна. Параметр u(t) является потенциал-независимой компонентой входного сигнала, а параметр s(t)

характеризует потенциал-зависимую компоненту  $s(V(t)-V_{us})$ , где V(t) - это мембранный потенциал,  $V_{us}$  - это фиксированное значение потенциала. Следует отметить, что двумерное рассмотрение может оказаться некорректным при наличии NMDA синаптических токов, поскольку при отрицательных значениях мембранного потенциала ионы магния блокируют каналы NMDA-рецепторов, и этот процесс вносит нелинейность в зависимость входного сигнала от потенциала [Jahr, Stevens, 1990]. Таким образом, для корректного описания входного сигнала в данном случае может потребоваться введение третьего управляющего параметра, этот случай исследуется отдельно в диссертации, смотрите результаты.

Об аппроксимации временной структуры входа можно заметить что, чем проще аппроксимация, тем меньше число параметров. Простейшей аппроксимацией является ступенька, которая использовалась во многих работах [Graham, Schramm, 2009; Fernandez, White, 2009, 2010; Fernandez et al., 2011; Brizzi et al., 2004]. В этом случае кинетика постсинаптических токов не воспроизводится. В реалистичном представлении входа отражается кинетика постсинаптических токов и временное распределение пресинаптических спайков [Chance et al., 2002; Kuhn et al., 2004]. Такого типа точные аппроксимации требуют как минимум шесть параметров (две амплитуды, две временные константы, две пресинаптические частоты). В диссертационной работе для построения полной I/O функции нейрона задавались ступеньки при фиксированных значениях параметров *и* и *s*. Роль флуктуаций входа была изучена в работах [Mitchell, Silver, 2003; Fernandez, White, 2010] путем добавления шума к ступенькам входного сигнала. В диссертационной работе также проверено действие флуктуаций входа (как в эксперименте, так и в модели) путем сравнения I/O функций нейрона без и при добавлении шума.

Зависимость функции v(u) от внутренних свойств и внешних условий интенсивно исследовалась как в экспериментальных, так и теоретических работах [Gunay et al., 2008; Kispersky et al., 2012; Arsiero et al. 2007]. Было показано, что v(u)зависит от внешней концентрации калия [O'Leary et al., 2010], от температуры [Hodgkin, Huxley, 1952; Kuang et al, 2008; Vasilenko et al., 1989; Xu, Robertson, 1994; Volgushev et al., 2000; Radmilovich et al., 2003]. Однако во всех этих работах задавался только один параметр входа - ток, а изменение синаптической проводимости не учитывалось.

Экспериментальные данные о зависимости стационарной частоты спайков нейрона от тока и проводимости (*v-u-s*) во всем диапазоне значений параметров входа отсутствуют в литературе. Теоретический анализ *v-u-s*-зависимости выполнен лишь частично и его результаты не сравнивались с экспериментом. Поэтому в рамках диссертационной работы экспериментально была исследована полная область стационарной генерации спайков на плоскости параметров тока и проводимости ( $\Omega$ -домен). Сравнивались *v-u-s*-зависимости, полученные для реальных и модельных нейронов, было проанализировано действие различных факторов на *v-u-s*-зависимость, связанных с мембранными характеристиками и внешними факторами. В частности, на модели при двух значениях следующих параметров:

- пассивных свойств мембраны, включая мембранный потенциал в покое, входную проводимость, мембранную емкость и пространственную распределенность дендритного дерева;
- активных свойств мембраны, включая максимальную проводимость натриевых каналов, быстрых и медленных калиевых каналов;
- внешних факторов, включая температуру, внеклеточную и внутриклеточную концентрацию ионов натрия;
- свойств входного сигнала, включая амплитуду шума и проводимость каналов NMDA-рецепторов.

В эксперименте было исследовано влияние температуры, шума, внеклеточной концентрации натрия и медленного калиевого тока, вызывающего адаптацию спайков.

# 2.3 Обзор данных о наличии эффектов, которые не укладываются в классические представления о нейроне

Отдельный нейрон кодирует информацию последовательностью потенциалов действия. Для сенсорной коры, как известно, характерна колончатая организация, в этом случае информация кодируется целой популяцией нейронов. Важной задачей какие особенности является понять, генерации ΠД индивидуальными нейронами оказывают влияние на процессы, происходящие на уровне нейрональной популяции. Вероятно, требуют большего внимания такие экспериментально обнаруженные особенности нейронов как зависимость входного сигнала от потенциала, эффект дополнительной проводимости (шунтирования) на активность нейрона [Persi et al., 2011; Graham, Schramm, 2009], а также неучтенные в классическом представлении о процессе генерации ПД вариабельность порогов и быстрая инициация ПД [Naundorf et al., 2006]. Природа этих эффектов остается неясной. Не исключено, что эти свойства могут даже качественно изменять поведение нейронов ПЗК. В диссертационной работе рассмотрены три экспериментально наблюдаемых эффекта, которые не воспроизводятся классической моделью нейрона Ходжкина-Хаксли и в то же время способны качественно влиять на процессы, происходящие на уровне целой популяции. Это эффект уменьшения наклона частотно-токовой кривой нейрона под действием шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быстрая инициация ПД.

# 2.3.1 Быстрая инициация потенциала действия и вариабельность порогов генерации потенциалов действия

Не исключено, что даже незначительная модификация в генерации ПД может качественно изменять популяционное кодирование [Fourcaud-Trocme et al., 2003; Naundorf et al., 2005]. Такие важные особенности как вариабельность порогов и быстрая инициация ПД изучались в работах [Naundorf et al., 2006; Gutkin, Ermentrout, 2006; Yu et al., 2008]. Оказалось, что эти особенности генерации ПД характерны для всех типов нейронов, тогда как модели нейрона далеко не все воспроизводят их. Рисунок 2.7, на котором приведены для сравнения спайковые ответы клеток ПЗК и модели типа Ходжкина-Хаксли, демонстрирует, насколько сильнее проявляются вариабельность порогов генерации ПД и быстрый подъем потенциала на начальном сегменте спайка в реальных нейронах по сравнению с моделью.



**Рис. 2.7** Спайковые трейны нейронов зрительной коры (*b*, *d*), которые были записаны in vivo, и модели нейрона типа Ходжкина-Хаксли (*f*) при флуктуации синаптического входа. **b** Ответ простой клетки на движущийся градиент оптимальной ориентации; **d** Ответ сложной клетки; **f** Ответ модели типа Ходжкина-Хаксли при флуктуирующем синаптическом входе. Подпороговые флуктуации показаны серым, потенциалы действия красным и начало спайка зеленым. Рисунок заимствован из работы [Naundorf et al., 2006]

Наиболее правдоподобную модель можно построить, если выяснить природу эффектов, но однозначные доказательства в пользу того или иного механизма на данный момент отсутствуют в литературе. Naundorf et al. [2006] предположили, что кооперативность натриевых каналов ответственна за вариабельность порогов и быструю инициацию ПД. Yu et al. [2008] показали, что реализовать эффекты можно проще, даже на модели Ходжкина-Хаксли, если учесть распределенность нейрона. В их работе отмечено, что эти эффекты реализуются за счет инициации ПД на начальном сегменте аксона и последующего обратного проведения этих спайков в сому и дендрит. Проблема в том, что эти модели, хотя и воспроизводят вариабельность порогов и быструю инициацию ПД, не воспроизводят не менее важный эффект уменьшения наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения, а следовательно, требуют корректировки. Перейдем к описанию эффекта деления шунтирующего торможения.

## 2.3.2 Эффект уменьшения наклона частотно-токовой кривой нейрона под действием шунтирующего торможения

экспериментальной работе [Graham, Schramm, 2009] приведены В построенные по данным, полученным методом динамической фиксации тока in vivo кривые зависимости частоты спайков от возбуждающей проводимости нейрона ПЗК при различных значениях тормозной проводимости. Таким образом, продемонстрирован эффект деления, то есть уменьшения наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения (рис. 2.8). Предполагается, что эффект деления может играть существенную роль в выделении признаков в ПЗК.



**Рис. 2.8** Действие шунтирующего торможения, зарегистрированное методом динамической фиксации тока на пирамидном нейроне коры крысы in vivo, на

зависимость частоты генерации ПД от возбуждающей синаптической проводимости (верхний график) и на спайковый паттерн (нижние графики, слева – при нулевой тормозной проводимости, справа – при тормозной проводимости равной входной проводимости в покоя нейрона). Рисунок заимствован из работы [Graham, Schramm, 2009]

В работе [Fernandez, White, 2010] методом динамического патч-клампа также выявлен сильный эффект деления и предложена модель нейрона, воспроизводящая этот эффект. Однако в этой модели не заложена кинетика ионных каналов, и, как следствие, она неточно воспроизводит форму спайка. Ранее, в теоретической работе [Holt, Koch, 1997] было показано, что в модели Ходжкина-Хаксли шунтирование лишь сдвигает частотно-токовую кривую в сторону меньших входных токов, то есть модель не воспроизводит эффект деления. Таким образом, существует проблема рассогласования экспериментальных и модельных данных. Поскольку вариабельность порогов, быстрая инициация ПД и эффект деления остаются неясными и могут существенно влиять на популяционное кодирование, стояла задача в рамках динамической диссертационной работы методами фиксации тока И математического моделирования изучить эти свойства нейрона и предложить модель, воспроизводящую эти эффекты одновременно.

## 3. МЕТОДЫ

В этом разделе сначала описаны известные по литературе модели, которые частично использовались при разработке новых моделей в диссертационной работе. Затем приведены разработанные автором модели ПЗК, воспроизводящие обработку информации о цвете и ориентации: минимальная модель и модель с учетом кинетики синаптических токов, действия шунтирующего торможения и неравновесности распределения нейронов по состояниям внутри популяции. В основу модели ПЗК легла рабочая гипотеза, описание которой приведено в разделе 2.1.3.

Далее описан метод динамической фиксации тока и разработанные протоколы для получения полной области спайковой активности нейрона на плоскости параметров входного сигнала, для построения полной I/O характеристики нейрона, для выявления действия на нее шума, температуры, адаптации и внеклеточной концентрации натрия, для воспроизведения на одном нейроне эффектов изменения наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения (эффекта деления), быстрой инициации ПД и вариабельности порогов.

Затем приведена модель нейрона, на которой также исследовалось действие основных параметров нейрона на зависимость спайковой активности от параметров входа. В заключение описана разработанная математическая модель нейрона, предлагаемая для воспроизведения эффекта деления, вариабельности порогов и быстрой инициации ПД.

## 3.1 Известные по литературе подходы к моделированию, которые пригодились при разработке моделей, представленных в диссертационной работе

## 3.1.1 Входные сигналы в нейрон

Нейроны связаны в подавляющем большинстве случаев посредством синапсов. В зависимости от эргичности пресинаптического нейрона и типа рецепторов на мембране постсинаптического нейрона может быть различной кинетика синаптического тока. Простейшей математической записью синаптического тока определенного типа, к примеру, тормозного GABA (ток, вызванный активацией GABA<sub>A</sub> рецепторов медиатором пресинаптического тормозного нейрона у-аминомасляной кислотой) или возбуждающего АМРА (ток, вызванный активацией рецепторов АМРА, α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты, медиатором глутаматом возбуждающего пресинаптического нейрона), является линейное по потенциалу выражение. Поскольку входной сигнал в нейрон обычно формируется несколькими типами синаптических токов, то рассчитывается он следующим образом:

$$I^{ext}(t, V(t)) = -\sum_{j} g_{j}(t)(V(t) - V_{j}), \qquad (1)$$

где  $g_j$  – это проводимость и  $V_j$  – потенциал реверсии синаптического тока типа *j*. В работе [Покровский, 1978] на математической модели было показано, что суммарный вход в нейрон можно задать двумя потенциал-независимыми параметрами, к примеру, записать в следующем виде:

$$I^{ext}(t, V(t)) = u(t) - s(t) (V(t) - V_{us}),$$
(2)

$$s(t) = \sum_{j} g_{j}(t), \qquad (3)$$

$$u(t) = \sum_{j} g_{j}(t) (V_{j} - V_{us}).$$
(4)

В данном примере введены два потенциал-независимых параметра, суммарный синаптический ток u и суммарная синаптическая проводимость s,  $V_{us}$  - это

фиксированное значение потенциала, обычно его задают близким к потенциалу покоя или потенциалу реверсии GABA токов. Важно отметить, что число управляющих сигналов (два) не зависит от числа типов синаптических токов, если все они обладают потенциал-независимыми синаптическими проводимостями.

Если рассматривать процесс с большим числом синаптических событий и стационарной генерацией спайков, то можно прибегнуть к редукции синаптической кинетики и заменить проводимость  $g_j(t)$  на максимальную проводимость (константу  $\overline{g}_j$ ). К примеру, если есть только AMPA и GABA рецепторы на мембране постсинаптического нейрона, тогда управляющие параметры выражаются следующим образом:

$$s = g_{AMPA} + g_{GABA},$$

$$u = g_{AMPA} (V_{AMPA} - V_{us}) + g_{GABA} (V_{GABA} - V_{us}) .$$
(5)

В общем случае синаптическая проводимость  $g_j(t)$  зависит от времени, и эта зависимость определяется пресинаптической спайковой активностью и кинетикой синаптических каналов типа *j*. Простейшей аппроксимацией кинетики синаптической проводимости является обыкновенное дифференциальное уравнение первого порядка:

$$\tau_j \frac{dg_j(t)}{dt} = \overline{g}_j \delta(t - t^{spike}), \tag{6}$$

где  $\tau_j$  - это постоянная времени убывания синаптической проводимости после открытия синаптических каналов;  $\overline{g}_j$  - максимальная проводимость;  $t^{spike}$  - момент времени, когда на пресинаптическую терминаль приходит спайк;  $\delta(t)$  - дельта-функция.

Аппроксимация токов на основе уравнений (1, 6) приемлема для токов, измеряемых на отдельных синапсах. Однако в токах, измеряемых на соме нейрона, кроме эффектов открытия синаптических каналов на отдельных синапсах отражаются также эффекты электротонического проведения синаптического возбуждения по дендритам до сомы. Кроме того, часто постсинаптические токи, измеряемые на соме, отражают суммарный по множеству синапсов сигнал. Тогда синаптические токи и соответствующие эффективные синаптические проводимости сглажены во времени. В этом случае синаптическая проводимость достаточно точно аппроксимируется дифференциальным уравнением второго порядка:

$$\tau_r^j \tau_d^j \frac{d^2 g_j}{dt^2} + (\tau_r^j + \tau_d^j) \frac{d g_j}{dt} + g_j^\gamma = \tau \,\overline{g}_j \,\delta(t - t^{spike})\,, \tag{7}$$

здесь  $\tau_r^j$  и  $\tau_d^j$  - это временные константы подъема и спада в эволюции синаптической проводимости типа j,  $\tau$  - это масштабирующая константа времени. Рисунок 3.1 демонстрирует точность аппроксимации (1, 6, 7) АМРА и GABA постсинаптических токов. Экспериментальные данные заимствованы из работы [Karnup, Stelzer, 1999], в которой постсинаптические токи регистрировались на сомах пирамидных клеток области CA1 гиппокампа.



Рис. 3.1 Кинетика синаптических токов, вызванных короткой внеклеточной стимуляцией пресинаптических аксонов в экперименте (квадратики) и в модели (сплошные линии). Экпериментальные токи регистрировались на сомах пирамидных нейронов области CA1 гиппокампа [Karnup, Stelzer, 1999]. a АМРА-токи, в эксперименте регистрация проводилась в присутствии антагонистов GABA и NMDA рецепторов, РТХ и APV, соответственно; b **GABA-токи**, эксперименте регистрация проводилась в присутствии В антагонистов АМРА и NMDA рецепторов, CNQX и D-AP5, соответственно. Данные, полученные для модели, заимствованы из [Чижов, 2009], временные  $\tau_r^{AMPA} = \tau_d^{AMPA} = 5.4 ms$ АМРА-проводимости константы для для
GABA-проводимости  $au_r^{GABA} = 0.2 \ ms$ ,  $au_d^{GABA} = 8.3 \ ms$ , потенциалы реверсии  $V_{AMPA} = 0 \ mV$ ,  $V_{GABA} = -70 \ mV$ 

#### 3.1.2 Модель нейрона порогового интегратора (LIF)

LIF модель является простейшей моделью нейрона. Она способна описать изменение мембранного потенциала, V, в ответ на входной сигнал до момента генерации ПД. Кинетика натриевых и калиевых токов в модели не отражена. Форма спайка не воспроизводится, вместо этого накладывается условие сброса потенциала до значения  $V_{rev}$  при достижении значения порога генерации ПД,  $V_{th}$ . Динамика мембранного потенциала в LIF модели подчиняется следующему уравнению:

$$C\frac{dV}{dt} = -g_{L}(V - V_{L}) - s(V - V_{us}) + u, \qquad (8)$$

здесь C - мембранная емкость,  $g_L$  - проводимость утечки,  $V_L$  - потенциал реверсии каналов утечки, равный обычно потенциалу в покое  $V_{rest}$ . В левой части уравнения стоит емкостной ток, в правой части – входной сигнал и токи утечки. Пример ответа LIF нейрона на ступеньку тока длительностью 500 мс приведен на рис. 3.2а.



**Рис. 3.2** Ответ на ступеньку тока длительностью 500 ms модели: **a** LIF; **b** Ходжкина-Хаксли

Впервые биофизически детальная модель участка мембраны нейрона, которая отражает и пассивные и активные свойства мембраны была предложена Ходжкиным и Хаксли [1952]. Ходжкин и Хаксли описали кинетику натриевых и калиевых токов аксона кальмара системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Качественно кинетика всех натриевых токов (также как и калиевых) похожа, тогда как параметры (время, порог активации или инактивации, проводимость) варьироваться. максимальная могут Поскольку В диссертационной работе рассматриваются только нейроны неокортекса, опишем широко используемую модель типа Ходжкина-Хаксли пирамидного нейрона из работы [Yu et al., 2008]. Главное уравнение в модели типа Ходжкина-Хаксли составляется для мембранного потенциала. В левой части уравнения, как и в модели LIF, стоит емкостной ток. Правая часть помимо токов утечки и входного сигнала включает также натриевые и калиевые токи:

$$C\frac{dV}{dt} = i_m(V,t) - s(V - V_{us}) + u ,$$
 (9)

$$i_{m}(V,t) = -g_{L}(V - V_{L}) - \overline{g}_{Na} \,\varphi_{T} m^{3} h (V - V_{Na}) - \overline{g}_{K} \varphi_{T} n^{4} (V - V_{K}) \,, \tag{10}$$

$$\tau_{m} \frac{dm}{dt} = m_{\infty} - m, \ \tau_{m} = \frac{1}{(\alpha_{m} + \beta_{m})\varphi_{T}}, \ m_{\infty} = \frac{\alpha_{m}}{\alpha_{m} + \beta_{m}},$$
(11)  
$$\alpha_{m} = \frac{-0.182(V + 43)}{e^{-(V + 43)/7} - 1}, \ \beta_{m} = \frac{0.124(V + 43)}{e^{(V + 43)/7} - 1};$$
(11)  
$$\tau_{h} \frac{dh}{dt} = h_{\infty} - h, \ \tau_{h} = \frac{1}{(\alpha_{h} + \beta_{h})\varphi_{T}}, \ h_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V + 72)/6.2}},$$
(12)  
$$\alpha_{h} = \frac{-0.024(V + 50)}{e^{-(V + 50)/5} - 1}, \ \beta_{h} = \frac{0.0091(V + 75)}{e^{(V + 75)/5} - 1};$$
(12)  
$$\tau_{n} \frac{dn}{dt} = n_{\infty} - n, \ \tau_{n} = \frac{1}{(\alpha_{n} + \beta_{n})\varphi_{T}}, \ n_{\infty} = \frac{\alpha_{n}}{\alpha_{n} + \beta_{n}},$$
(12)

$$\alpha_n = \frac{-0.02(V-25)}{e^{-(V-25)/9}-1}, \ \beta_n = \frac{0.002(V-25)}{e^{(V-25)/9}-1};$$
(15)

Аппроксимация натриевого тока включает в себя два обыкновенных дифференциальных уравнения первого порядка (11-12) для безразмерных переменных m(t,V), активации, и h(t,V), инактивации. Тогда как у калиевого тока есть только переменная инактивации n(t,V) и, соответственно, только одно уравнение. Все аппроксимации в оригинальной работе были получены при комнатной температуре  $T = 23^{\circ}C$ , а поскольку для нейрона привычнее температура  $T = 36^{\circ}C$ , то в модель введен температурный фактор, что подробнее описано в [Mainen, Sejnowski, 1996; Hodgkin, Huxley, 1952],  $\varphi_T = 2.3^{(T-23)/10}$ . Проводимость утечки записана с учетом зависимости от температуры  $g_L \stackrel{c}{=} \overline{g}_L \varphi_T$ , здесь  $\overline{g}_L$  - это проводимость утечки при комнатной температуре (23°C). Пример ответа нейрона типа Ходжкина-Хаксли на ступеньку тока длительностью 500 мс приведен на рис. 3.2b.

В правую часть уравнения для потенциала в модели типа Ходжкина-Хаксли можно добавить другие токи, отличные от описанных натриевых и калиевых токов. К примеру, калиевый ток, вызывающий адаптацию спайков; синаптический NMDA ток, проводимость которого зависит от потенциала; шум и Также электротонический прочее. можно проанализировать эффект, преобразовав уравнение для потенциала в кабельное уравнение. Опишем более подробно то, как учесть в модели типа Ходжкина-Хаксли перечисленные внешние факторы.

#### 3.1.4 Шум

Разработаны различные подходы к моделированию шума, в частности, в нейронауке. Рассмотрим цветной шум, как процесс Орнштейн-Уленбека. Шумовой синапический ток  $\psi(t)$  рассчитывается в этом случае с помощью следующего уравнения:

$$\tau_{noise} \frac{d\psi(t)}{dt} = -\psi(t) + \sqrt{2\tau_{noise}} \sigma_{noise} \xi(t), \qquad (14)$$

где  $\xi(t)$  - это белый гауссов шум с нулевым средним,  $\langle \xi(t) \rangle = 0$ , и амплитудой  $\sigma_{noise}$ ;  $\langle \xi(t) \xi(t') \rangle = \tau_{noise} \,\delta(t-t')$ ;  $\tau_{noise}$  - это временная константа корреляции шума. Введение шумового тока в уравнение помогает сделать модель более реалистичной, поскольку на входе в реальный нейрон шум обычно присутствует и влияет на поведение нейрона.

#### 3.1.5 NMDА-ток

NMDA ток нельзя отнести К синаптическим токам с потенциал-независимыми проводимостями, то есть в общем случае его нельзя включить в двумерное представление входа (2). В работе будет проанализировано действие NMDA тока на нейрон в модели и возможность линейной аппроксимации NMDA тока. Для этого пригодится модель NMDA тока, отражающая зависимость проводимости от потенциала, вызванную магниевым блоком. Зависимость проводимости от потенциала была описана в работе [Jahr, Stevens, 1990], выражение для NMDA тока согласно этой модели выглядит следующим образом:

$$I_{NMDA} = g_{NMDA} f(V)(V - V_{NMDA}), \qquad (15)$$

$$f(V) = 1/(1 + e^{-0.062V} [Mg^{2+}]/3.57),$$
(16)

где  $[Mg^{2+}]$  - это внеклеточная концентрация магния в mM;  $V_{NMDA}$  - потенциал реверсии;  $g_{NMDA}$  - потенциал-независимая составляющая проводимости NMDA - в работе будет рассматриваться без учета кинетики, то есть будет равна константе максимальной проводимости  $\overline{g}_{NMDA}$ .

#### 3.1.6 Пространственно-распределенная модель нейрона

Рассмотрим пространственно-распределенную модель нейрона, состоящую из активной сосредоточенной сомы и пассивного цилиндрического дендрита. Уравнение для потенциала в этом случае записывается в следующем виде:

$$C\frac{dV}{dt} - g_L \lambda^2 \frac{d^2 V}{dz^2} = -g_L (V - V_L) - s(V - V_{us}) + u , \qquad (17)$$

с граничными условиями на соме

$$\frac{\partial V}{\partial z}\Big|_{z=0} = \left(C\frac{\partial V(t,0)}{\partial t} - i_m(t,V(t,0)) - I^{ext}\right)\frac{r_L S}{\pi a^2},$$
(18)

и на конце дендрита

$$\left. \frac{\partial V}{\partial z} \right|_{z=L} = 0, \tag{19}$$

где  $\lambda \triangleq \sqrt{\frac{a}{2g_L r_L}}$  - это характеристическая длина, *a* - радиус цилиндра (0.5  $\mu m$ ),  $r_L$ 

- внутриклеточное сопротивление (150  $\Omega \cdot cm$ ), L - длина дендрита (500  $\mu m$ ), S - площадь поверхности сомы (  $10^{-4} cm^2$  ). Мембранный ток  $i_m(t,V)$  задается уравнениями (10-13). В пассивной модели цилиндрического дендрита и сосредоточенной сомы проводимость утечки и входная проводимость связаны следующим образом [Rall, 1959; 1969]:

$$g_{in} = g_L (1 + \pi a^2 \tanh(L/\lambda) / (2\lambda r_L g_L S)).$$
(20)

Для сравнения распределенной модели нейрона с нераспределенной проводимость утечки  $g_L$  обычно задается такой, чтобы входное сопротивление в двух моделях было одинаковым.

#### 3.1.7 Простая частотная модель популяции

Для неокортекса характерна колончатая организация. Колонка представляет собой популяцию нейронов, то есть совокупность нейронов получающих схожий сигнал. Более того, к примеру, в первичной зрительной коре минимальной функциональной структурой считают именно популяцию, а не отдельный нейрон. Поскольку активность нейронов популяции более или менее синхронизирована, то воздействие популяции на другие нейроны сильнее, чем воздействие одного нейрона.

Когда число нейронов популяции велико, то разумно математически описывать осредненную по множеству нейронов активность популяции, а не спайковую активность индивидуальных нейронов. Однако, применяя популяционный подход, приходится вводить некоторые допущения:

- количество нейронов популяции считается бесконечным;

- выходным сигналом популяции является популяционная частота спайков;

- различия характеристик нейронов и входных сигналов, которые приводят к разбросу активности нейронов популяции, отражаются лишь в дисперсии входных сигналов.

Простейшим описанием спайковой активности как одного нейрона, так и целой популяции является зависимость  $v = v(I^{ext})$ . Более сложной является

зависимость частоты спайков от подпорогового потенциала, точнее, от асимптотического уровня деполяризации, вызванной синаптическим входом, v = v(V). Для популяции LIF нейронов с разбросом потенциала, характеризуемым дисперсией  $\sigma_V$ , зависимость частоты от потенциала в установившемся режиме генерации ПД рассчитывается по аналитически выведенной формуле Джоханнесмы [Johannesma, 1968]:

$$v^{st} = A(V) = \left(\frac{C}{g_L} \sqrt{\pi} \int_{(V_{rev} - V)/\sigma_V \sqrt{2}}^{(V_{th} - V)/\sigma_V \sqrt{2}} e^{V^2} (1 + erf(V)) dV\right)^{-1}.$$
 (21)

I/O функция, рассчитываемая с помощью формулы Джоханнесмы, допускает кусочно-линейную аппроксимацию с некоторым порогом по входному сигналу (реобазой) и наклоном (рис. 3.4). Для упрощения иногда задают значения коэффициентов  $k_{Joh} = 1$  и  $I_{Joh} = 0$ . Тогда зависимость  $v^{st}(I^{ext})$  задается функцией:

$$[x]_{+} = \begin{cases} x, npu \ x \ge 0\\ 0, npu \ x < 0 \end{cases}$$
(22)



Рис. 3.3 I/O характеристика популяции LIF нейронов, полученная по формуле Джоханнесмы, и ее кусочно-линейная аппроксимация. По оси ординат отложена средняя по популяции частота спайков, по оси абсцисс – синаптический ток. Значения параметров модели, для которых была построена частотно-токовая зависимость, следующие: постоянная времени мембраны  $\tau_m = 10ms$ , сопротивление мембраны R = 100 MOm, амплитуда шума  $\sigma = 2 mV$ , порог относительно потенциала покоя  $V_{th} = 15 mV$ . Коэффициенты линейного

уравнения: наклон  $k_{Joh} = 0.8$  и реобаза  $I_{Joh} = 112 \, pA$ 

Кроме простых частотных моделей популяций существуют еще вероятностные модели, в которых решаются уравнения в частных производных плотности вероятности. Вероятностные модели позволяют учесть ДЛЯ распределение нейронов популяции в пространстве состояний при минимальном числе параметров. Единственным параметром состояния нейрона может быть, к примеру, мембранный потенциал. В этом случае уравнение для плотности распределения нейронов по потенциалу строится на основе уравнения Фоккера-Планка. Следует отметить, что, если для моделей типа LIF мембранный потенциал является единственным параметром состояния, то для более сложных моделей нейрона этот параметр неоднозначно определяет состояние между спайками. Второй вариант – время, отсчитываемое от момента спайка. Для учета богатого набора ионных каналов (с аппроксимацией типа Ходжкина-Хаксли) была разработана модель на основе рефрактерной плотности, CBRD [Chizhov, Graham, 2007]. В недавней работе [Chizhov, 2014] описана также CBRD модель зрительной коры, описывающая процесс обработки информации об ориентации.

Более точная зависимость, которая применима как для режима стационарной генерации спайков, так и для переходного процесса, предложена в работе [Chizhov et al., 2007]:

$$v^{st} = A(V) + B(V, dV/dt), \qquad (23)$$

$$B^{\gamma}(V^{\gamma}, dV^{\gamma}/dt) = \frac{1}{\sigma_{\nu}\sqrt{2\pi}} \left[\frac{dV^{\gamma}}{dt}\right]_{+} e^{-\frac{(V_{th}-V^{\gamma})^{2}}{2\sigma_{\nu}^{2}}},$$
(24)

В состоянии покоя справедливо распределение Гаусса по мембранному потенциалу для нейронов популяции, со средним значением V, и частотно-токовая зависимость описывается членом A(V). Тогда как усиление входного сигнала приводит к временной синхронизации нейронов. Компонент процесс B(V, dV/dt)позволяет описать такой переходный (электрофизиологическое исследование переходных процессов в зрительной коре описано в работе [Benucci et al., 2009]). Через короткое время баланс восстанавливается И нейроны популяции вновь оказываются

десинхронизованными, но из-за дополнительного входного сигнала распределение нейронов популяции по мембранному потенциалу уже не Гауссово. І/О функция (23-24) необходима тогда, когда требуется описать влияние переходных режимов на исследуемые эффекты.

Синаптический ток популяции постсинаптических нейронов определяется частотой спайков популяции пресинаптических нейронов. Усреднением уравнения (6) по пресинаптическим нейронам можно получить аппроксимационное уравнение для проводимости:

$$\tau_{r}^{j} \tau_{d}^{j} \frac{d^{2}g_{j}}{dt^{2}} + (\tau_{r}^{j} + \tau_{d}^{j}) \frac{dg_{j}}{dt} + g_{j}^{\gamma} = c_{j} f_{j}^{pre}(t), \qquad (25)$$

где  $f_j^{pre}(t)$  - это спайковая активность пресинаптических нейронов;  $c_j \triangleq \overline{g}_j \tau_j$ , где  $\tau_j$  - это временной масштаб, который требуется для того, чтобы нормировать синаптическую проводимость или обеспечить независимость максимальной проводимости от значений временных констант, рассчитывается следующим образом:

$$\tau_{j} = \begin{cases} \frac{\tau_{r}^{j} - \tau_{d}^{j}}{\left(\frac{\tau_{d}^{j}}{\tau_{r}^{j}}\right)^{\frac{\tau_{d}^{j}}{\tau_{r}^{j} - \tau_{d}^{j}}} - \left(\frac{\tau_{d}^{j}}{\tau_{r}^{j}}\right)^{\frac{\tau_{r}^{j}}{\tau_{r}^{j} - \tau_{d}^{j}}}, & npu \ \tau_{r}^{j} \neq \tau_{d}^{j} \\ \tau_{r}^{j}e, & npu \ \tau_{r}^{j} = \tau_{d}^{j} \end{cases}$$

$$(26)$$

Если пренебречь аксонной задержкой, эффектами распространения по аксонам, то можно считать, что спайковая частота на окончаниях аксонов пресинаптической нейронов  $f_j^{pre}(t)$  равна их спайковой частоте на соме. Таким образом, набор уравнений типа (25) различного синаптического типа вместе с выражениями для потенциала и популяционной частоты (8, 23-24) позволяют строить модели связанных популяций.

Опишем далее классическую популяционную модель ОГ со структурой кольца (ring-модель), которая пригодилась при разработке модели процессов обработки информации о цвете и ориентации. Затем кратко сравним простую частотную модель с моделью на основе уравнения Фоккера-Планка.

#### 3.1.8 Простая частотная модель ОГ со структурой кольца (ring-модель)

Как уже было отмечено в разделе 2.1.5, простейшей моделью, которой описывают ОГ, является сеть с кольцевой топологией (ring). Такая модель представляет собой систему равномерно распределенных по кольцу популяций, каждая из которых в идеале есть бесконечное число нейронов, получающих одинаковый вход (нейроны одной популяции предпочитают одинаковую ориентацию) и индивидуальный шум. В ring-модели реализуется то свойство ОГ, что чем ближе предпочитаемые ориентации нейронов, тем ближе эти нейроны расположены друг к другу и тем сильнее они взаимодействуют. Впервые ring-модель описана в работе [Ben-Yishai et al., 1995]. Модель доступна для подробного математического анализа и в некоторых случаях допускает аналитическое решение, подробнее в работе [Hansel, Sompolinsky, 1998].

При построении простой частотной ring-модели ориентационной гиперколонки ПЗК были сделаны следующие допущения:

 популяции в гиперколонке различаются только по предпочитаемой ориентации зрительного стимула;

- спайковая активность тормозных нейронов пропорциональна спайковой активности близлежащих возбуждающих нейронов;

- входной сигнал в клетку задается только посредством синаптического тока, а изменение проводимости не учитывается;

- все возбуждающие нейроны выделенной колонки дают одинаковый ответ на стимул.

Частотная модель дискретного набора популяций, распределенных на кольце, представляет собой систему интегро-дифференциальных уравнений:

$$\tau \frac{d\nu(\varphi,t)}{dt} = -\nu(\varphi,t) + \nu^{st} \left( I^{ext}(\varphi,t) \right), \tag{27}$$

где  $v(\varphi,t)$  - это средняя частота спайков по популяции нейронов, предпочитающих ориентацию  $\varphi$  в момент времени t,  $\tau$  - это временная константа релаксации частоты. Согласно экспериментальным данным [Bonhoeffer, Grinvald, 1991], ориентация стимула, изменяющаяся в интервале от 0 до  $\pi$ , отображается на сектор кольца с координатой из интервала от 0 до  $2\pi$ . Выражение для синаптического тока популяции нейронов, предпочитающих ориентацию *φ* рассчитывается следующим образом:

$$I^{ext}(\varphi,t) = \int_{0}^{\pi} (J_{0} + J_{2}Cos(2(\varphi - \varphi')))v(\varphi',t)\frac{d\varphi'}{\pi} + I_{0} + I_{2}Cos(2(\varphi - \varphi_{0})) + \eta(\varphi,t),$$
(28)

где  $\varphi_0$  - это ориентация стимула,  $\eta$  - это белый гауссовый шум с нулевым средним значением,  $\langle \eta \rangle = 0$ , и дисперсией  $\sigma$ ,  $\langle \eta(t)\eta(t') \rangle = \sigma^2 \delta(t-t')$ ; вход в модель включает сигнал об ориентации с амплитудой  $I_2$  и фон  $I_0$ ; интегральное выражение определяет рекуррентные взаимодействия нейронов различной предпочитаемой ориентации. В простейшей частотной ring-модели для  $v^{st}(I^{ext})$  используется линейная пороговая зависимость (22).

## 3.1.9 Сравнение поведения ring-моделей простой частотной и на основе уравнения Фоккера-Планка

Сравнению поведения частотной ring-модели и ring-модели на основе уравнения Фоккера-Планка была посвящена моя дипломная работа; также материал представлен в статье [Смирнова, Чижов, 2011]. В целом, поведение моделей похоже. Основное различие поведений моделей составил процесс установления решения при смене стимула (рис. 3.3). Модель на основе уравнения Фоккера-Планка помогла установить тип решения при неориентированном стимуле при таких параметрах рекуррентных связей, при которых простая частотная модель не имеет корректного решения (в области амплитудной нестабильности).



Рис. 3.4 Изменение активности популяций, характеризуемых предпочитаемой ориентацией стимула  $\theta$  за 600 ms после начала стимуляции (в момент времени t=180 ms происходит смена ориентации стимула с 2 на 4 гаd): а в классической ring-модели; b в модели на основе уравенения Фоккера-Планка.  $J_0 = -1.2$ ,  $J_1 = 3$ ,  $I_0 = 150 \ Hz$ ,  $I_1 = 5 \ Hz$  [Смирнова, Чижов, 2011]

Теперь перейдем к описанию разработанных в рамках диссертационной работы моделей.

## 3.2 Частотная модель ПЗК, реализующая обработку информации об ориентации и цвете

#### 3.2.1 Простая частотная модель ПЗК с топологией тора (Модель 1)

Говоря о ПЗК, будем подразумевать ее участок, содержащий нейроны всех возможных предпочтений по цвету и ориентации. Рассматриваемый участок коры включает большое количество ОГ и, соответственно, ЦБ. При этом все нейроны сети являются чувствительными к ориентации, а по чувствительности к цвету разделены на два класса: СІ и СЅ нейронов. Как было оговорено в разделе 2.1.3, из цветочувствительных рассматриваются только  $CS_{II}$  нейроны, поскольку именно они, вероятно, определяют эфферентный цветовой сигнал ПЗК. Чтобы реализовать модель ПЗК простейшим способом, для сети была выбрана топология в пространстве рассматриваемых признаков, ориентации и цвета. В этом случае распределение нейронов по коре и пространственное различие рецептивных полей нейронов редуцировано. Если выбор структуры сети для совокупности СІ нейронов очевиден и уже неоднократно использовался (обычно используется кольцо в пространстве ориентаций), то выбор структуры сети СЅ нейронов требует обоснования.

Экспериментально было показано, что информация о цвете поступает от сетчатки глаза через НКТ таламуса в ПЗК по параллельным каналам, RG и BY. В отличие от такой оппонентности CS<sub>I</sub> нейронов, CS нейроны ЦБ (CS<sub>II</sub>) могут быть настроены на любой оттенок цвета [Hass, Horwitz, 2013; Xiao et al., 2007]. Однородный цветовой стимул активирует матрицу небольших участков в слоях 2/3 ПЗК; при этом участки, активированные различными оттенками, частично перекрываются так, что соседние пики (положения максимума ответа внутри участков) соответствуют схожим оттенкам [Xiao et al., 2007]. Каждый ЦБ представляет полную гамму оттенков, и поэтому для сети нейронов блоба может быть выбрана кольцевая топология в пространстве цвета. Кольцо в пространстве цвета – это изохромная изолюминантная линия DKL цветового пространства [Derrington et al., 1984]. Кроме того, структура кольца для сети нейронов одного ЦБ позволяет простым способом отразить тенденцию, согласно которой нейроны

со схожими предпочтениями расположены ближе друг к другу и сильнее взаимодействуют. Для сети нейронов ЦБ была выбрана кольцевая структура также потому, что модель с непериодическими граничными условиями имеет сильный граничный эффект. Как показано в разделе 4.1.5, из-за граничного эффекта модель ПЗК предпочитает разные цветовые оттенки при стимулах с одинаковым оттенком, но различной насыщенностью.

Поскольку ориентация и оттенок цвета могут быть заданы периодическими переменными, то для сети была выбрана тороидальная топология, точнее, множество колец. По причине отсутствия свидетельств сильного влияния CS нейронов на CI, в модели также заложено, что CI нейроны не имеют входа от CS нейронов. Каждая популяция CI нейронов параметризована углом предпочитаемой ориентации  $\varphi$ , тогда как CS популяция параметризована углом предпочитаемой ориентации  $\varphi$  и углом предпочитаемого оттенка цвета  $\theta$ . Для угла предпочитаемой ориентации период равен π. Совокупность CI нейронов в модели задана сетью с геометрией кольца в пространстве ориентаций так, что положение популяции с предпочтением ориентации  $\varphi$  задается полярным углом  $2\varphi$ . Совокупность CS нейронов с одинаковой предпочитаемой ориентацией (то нейронов блоба, расположенного в ориентационной есть колонке c предпочтением ориентации  $\varphi$ ) задана сетью с кольцевой топологией в пространстве оттенков цвета подобно изохромной изолюминантной линии пространства DKL. Для угла предпочитаемого оттенка цвета период составляет 2π. Кольца CS нейронов образуют в совокупности тор. Положение на торе популяции с предпочтением ориентации  $\varphi$  и оттенка  $\theta$  задается следующими координатами: полоидальным углом  $2\varphi$  и тороидальным углом  $\theta$ . В целом, модель описывает совокупность ОГ и ЦБ так, чтобы учесть CS нейроны всех предпочитаемых ориентаций (от 0 до  $\pi$ ). Схематическое изображение модели приведено на рис. 3.5. Синаптические веса связей между СІ нейронами зависят только от разности углов предпочитаемых ориентаций, между CS нейронами одного ЦБ - от разности углов предпочитаемых оттенков цвета.



**Рис. 3.5** Схематическое изображение модели с тороидальной топологией. Большое кольцо – это совокупность всех СІ нейронов ПЗК, каждое малое кольцо – это совокупность СЅ нейронов одного ЦБ

Модель 1 является простой частотной моделью, подобно ring-модели (разделы 3.1.7-8), то есть динамика популяционной активности задана интегро-дифференциальным уравнением с линейно-пороговой I/O функцией (динамика установления решения более точно описывается в Модели 2, раздел 3.2.2). Обозначим переменной  $v^1(\varphi, \theta, t)$  активность в момент времени *t* популяции CS нейронов, предпочитающих ориентацию  $\varphi$  и оттенок цвета  $\theta$ , а переменной  $v^0(\varphi, t)$  - активность в момент времени *t* популяции CI нейронов, предпочитающих ориентацию  $\varphi$ , тогда:

$$\left\{ \tau \, \frac{\partial v^{0}(\varphi, t)}{\partial t} = -v^{0}(\varphi, t) + \left[ \int_{0}^{\pi} \left( J_{0}^{0} + J_{2}^{0} Cos\left(2(\varphi - \varphi')\right) \right) v^{0}(\varphi', t) \frac{d\varphi'}{\pi} + I_{ext}^{0}(\varphi, t) \right]_{+} \right\}$$

$$\tau \, \frac{\partial v^{1}(\varphi, \theta, t)}{\partial t} = -v^{1}(\varphi, \theta, t) + \left[ \int_{0}^{2\pi} \left( J_{0}^{1} + J_{2}^{1} Cos(\theta - \theta') \right) v^{1}(\varphi, \theta', t) \frac{d\theta'}{2\pi} + I_{ext}^{1}(\varphi, \theta, t) \right]_{+}$$

$$(29)$$

$$I_{ext}^{0}(\varphi,t) = I_{0}^{0} + I_{2}^{0} Cos(2(\varphi - \varphi_{0})) + \eta(\varphi,t), \qquad (30)$$

$$I_{ext}^{1}(\varphi,\theta,t) = J_{3}v^{0}(\varphi,t) + I_{0}^{1} + I_{1}^{1}Cos(2(\varphi-\varphi_{0})) + I_{2}^{1}Cos(\theta-\theta_{0}) + \eta(\varphi,\theta,t),$$
(31)

где  $\tau$  - это, как и в ring-модели, временная константа релаксации частоты;  $\eta$  - белый гауссовый шум с нулевым средним значением. В Модели 1 не учитывается сложная динамика активности популяции, используемые релаксационные уравнения помогают оценить лишь установившуюся активность. Зависимость стационарной частоты от входного сигнала в Модели 1 была задана простейшей линейно-пороговой функцией (22).

Сеть нейронов модели рассматривается в пространстве признаков, цвета и ориентации. Обе переменные допустимо задать периодическими, обоснование периодичности оттенка цвета приведено в разделе 2.1.4. В этом случае граничные условия системы периодические. Как следствие, член, отвечающий за рекуррентные связи, может быть разложен в ряд Фурье, как и в ring-модели. Для численных расчетов мы аппроксимировали его двумя первыми компонентами ряда Фурье. Это позволяет простейшим способом описать тот факт, что наиболее сильные связи наблюдаются между нейронами с близкими предпочтениями.

Вход в ЦБ включает сигнал об ориентации с амплитудой  $I_1^1$ , сигнал о цвете с амплитудой  $I_2^1$  (которая характеризует насыщенность), компоненту  $I_0^1$ , характеризующую яркость, а также вход от СІ нейронов, характеризуемый параметром  $J_3$ . Вход в ОГ включает сигнал об ориентации с амплитудой  $I_2^0$  и фон  $I_0^0$ . При численной реализации было рассмотрено несколько типов стимула: ориентированный (при  $I_2^0 > 0$ ,  $I_1^1 > 0$ ) или неориентированный (при  $I_2^0 = 0$ ,  $I_1^1 = 0$ ); цветной (при  $I_2^1 > 0$ ), бесцветный (при  $I_2^1 = 0$ ) или двуцветный стимулы. Двуцветный внешний сигнал был задан суммой двух пороговых функций:  $I_2^0 ([Cos(\theta - \theta_1)]_+ + [Cos(\theta - \theta_2)]_+)$ . Пороговая функция здесь была использована для того, чтобы была возможность задать два противоположных цвета. Без пороговой функции сигнал в случае противоположных цветов оказался бы нулевым.

## 3.2.2 Модель ПЗК с учетом синаптической кинетики и неравновесности распределения нейронов по состояниям внутри популяции (Модель 2)

Для того чтобы определить влияние быстрых процессов на поведение модели ПЗК, была рассмотрена Модель 2, в которой описывается кинетика синаптических токов и динамика активности средней по популяции в переходных режимах. В Модели 2 популяционная частота и синаптические токи зависят от мембранного потенциала, а точнее, от асимптотического уровня деполяризации, вызванной синаптическим входом. Потенциал рассчитывается из LIF уравнения:

$$\tau_m \frac{dV^{\gamma}}{dt} = -(V^{\gamma} - V_L) + I_{syn}^{\gamma} / g_L, \qquad (32)$$

здесь  $\gamma$  определяет тип популяции,  $\gamma = 0$  для CI и  $\gamma = 1$  для CS. Переменная  $V^{\gamma}$  это асимптотический уровень деполяризации, вызванной синаптическим входом,  $I_{syn}^{\gamma}$  - входной сигнал в популяцию,  $\tau_m$  - временная константа,  $g_L$  - проводимость утечки,  $V_L$  - потенциал реверсии каналов утечки. Выходной сигнал характеризуется, как и в Модели 1, средней по популяции частотой спайков  $v^{\gamma}$ .

$$v^{\gamma} = A^{\gamma}(V^{\gamma}) + B^{\gamma}(V^{\gamma}, dV^{\gamma}/dt), \qquad (33)$$

$$A^{\gamma}(V^{\gamma}) = k_{Joh} [I^{\gamma}_{syn} - I_{Joh}]_{+}, \qquad (34)$$

$$B^{\gamma}(V^{\gamma}, dV^{\gamma}/dt) = \frac{1}{\sigma_{\nu}\sqrt{2\pi}} \left[\frac{dV^{\gamma}}{dt}\right]_{+} e^{-\frac{(V_{th}-V^{\gamma})^{2}}{2\sigma_{\nu}^{2}}},$$
(35)

$$A^{\gamma}(V^{\gamma}) = k_{Joh} \left[ I_{syn}^{\gamma} - I_{Joh} \left( 1 + \frac{1}{g_L} \sum_{\xi} g_{\xi}^{\gamma}(t) \right) \right]_+.$$
(36)

В отличие от Модели 1, где I/O функция задана простейшей линейной функцией (22), І/О функция в Модели 2 (33) имеет стационарный член А(V) (34) и член B(V, dV/dt), описывающий переходный режим (35), подробнее смотрите раздел 3.1.7.Параметр  $\sigma_v$  характеризует разброс нейронов популяции по потенциалу;  $V_{th}$  - это порог генерации спайка. Синаптическая проводимость  $g_{\xi}^{\gamma}(t)$  будет описана ниже. В численных расчетах использовалась формула (36) вместо (34), что позволило учесть вклад шунтирующего торможения. Целый раздел в результатах (раздел 4.2) посвящен І/О функции нейрона. В двух словах можно отметить, пока только что задание входа ОДНИМ параметром, потенциал-независимым синаптическим током, недостаточно. Поэтому в уравнении (36) введен также второй параметр, суммарная синаптическая проводимость. Соотношение параметров двух моделей будет приведено для упрощенного случая (34).

Теперь перейдем к кинетике синаптических токов. В Модели 2 учтено три типа входных сигналов: возбуждающий ток от оппонентных нейронов (таламический), рекуррентные возбуждающий и тормозный. Уравнения для входного тока и синаптических проводимостей следующие:

$$I_{syn}^{\gamma}(\varphi,\theta,t) = -\sum_{\xi} g_{\xi}^{\gamma}(\varphi,\theta,t) (V^{\gamma} - V_{\xi}) + \eta(\varphi,\theta,t), \qquad (37)$$

$$\tau_r^{\xi} \tau_d^{\xi} \frac{d^2 g_{\xi}^{\gamma}}{dt^2} + (\tau_r^{\xi} + \tau_d^{\xi}) \frac{d g_{\xi}^{\gamma}}{dt} + g_{\xi}^{\gamma} = c_{\xi} f_{\xi}^{\gamma}, \qquad (38)$$

где индекс  $\xi$  обозначает тип синапсов: *I* для тормозных, *E* для возбуждающих рекуррентных взаимодействий, *Th* для возбуждающих от нейронов таламуса и от CS<sub>I</sub> нейронов, которые по свойствам похожи на клетки НКТ таламуса. Прочие параметры соответствуют параметрам уравнения (25), описанным в разделе 3.1.7. Пресинаптические частоты рассчитываются по следующим формулам:

$$f_{Th}^{0}(\varphi) = f^{BG} + f^{\varphi} Cos(2(\varphi - \varphi_{0})),$$
(39)

$$f_I^0(\varphi,t) = \int_0^{\pi} \left( 1 + q_I^0 \cos(2(\varphi - \varphi'))) \right) v^0(\varphi',t) \frac{d\varphi'}{\pi},$$
(40)

$$f_E^0(\varphi,t) = \int_0^{\pi} \left( 1 + q_E^0 \cos\left(2(\varphi - \varphi')\right) \right) v^0(\varphi',t) \frac{d\varphi'}{\pi},$$
(41)

$$f_{Th}^{1}(\theta,\varphi) = f^{BG} + f^{\varphi} Cos\left(2(\varphi-\varphi_{0})\right) + f^{\theta} Cos\left(\theta-\theta_{0}\right),$$
(42)

$$f_{I}^{1}(\theta,\phi,t) = q^{0,1} \int_{0}^{2\pi} \left( 1 + q_{I}^{1} \cos(\theta - \theta') \right) v^{1}(\theta',\phi,t) \frac{d\theta'}{2\pi},$$
(43)

$$f_E^1(\theta, \varphi, t) = (1 - q^{0,1}) v^0(\varphi, t) + q^{0,1} \int_0^{2\pi} \left( 1 + q_E^1 \cos(\theta - \theta') \right) v^1(\theta', \varphi, t) \frac{d\theta'}{2\pi} .$$
(44)

Таламический вход в СІ нейроны (39) включает фоновую компоненту  $f^{BG}$  и компоненту, передающую информацию об ориентации стимула  $\varphi_0$ , с широкой настройкой и амплитудой  $f^{\varphi}$ ; таламический вход в СЅ нейроны (42) включает также дополнительный сигнал о цвете стимула  $\theta_0$  с амплитудой  $f^{\theta}$  и широкой настройкой. Настройка рекуррентных возбуждающих (41) и тормозных (40) связей СІ нейронов характеризуется параметрами  $q_E^0$  и  $q_I^0$ , соответственно. Аналогичным образом настройка рекуррентных возбуждающих (44) и тормозных (43) связей СЅ нейронов характеризуется параметрами  $q_E^1$  и  $q_I^1$ , соответственно. Параметр  $q^{0,1}$  определяет соотношение входов от СІ и СЅ нейронов. Учитывается только возбуждающий входной сигнал от СІ нейронов к СЅ нейронам, смотрите уравнение (44). Параметры  $q_E^{\gamma}$ ,  $q_I^{\gamma}$  и  $q^{0,1}$  могут принимать значения из диапазона от 0 до 1. Значения параметров, которые были одинаковы во всех тестируемых

задачах, были заданы следующими:  $V_L = -65 \text{ mV}$ ,  $V_{th} = -51 \text{ mV}$ ,  $\tau = 9 \text{ ms}$ ,  $g_L = 12 \text{ nS}$ ,  $\tau_r^E = 1.7 \text{ ms}$ ,  $\tau_d^E = 8.3 \text{ ms}$ ,  $V_E = 0 \text{ mV}$ ,  $\tau_r^I = 0.5 \text{ ms}$ ,  $\tau_d^I = 5 \text{ ms}$ ,  $V_I = -77 \text{ mV}$ ,  $k_{Joh} = 0.7 \text{ Hz/pA}$ ,  $I_{Joh} = 112 \text{ pA}$ ,  $\sigma_v = 2 \text{ mV}$ ,  $\sigma^2 = 0.03 \text{ pA}$ .

## 3.2.3 Формулы преобразования параметров связи Модели 2 в параметры Модели 1

Для того, чтобы определить соотношение параметров двух моделей ПЗК в стационарном случае при значении потенциала  $V_{st} = V_{rest} + I_{Joh} / g_L$ , сравним формулы для синаптических токов Модели 2,

$$I_{syn}^{0}(\varphi) = k_{Joh} \left[ -(V_{st} - V_{I})c_{I} \int_{0}^{\pi} v^{0}(\varphi') \left( 1 + q_{I}^{0} \cos(\varphi - \varphi') \right) \frac{d\varphi'}{\pi} + I_{Joh} - (V_{st} - V_{E}) \left( c_{E} \int_{0}^{\pi} v^{0}(\varphi') \left( 1 + q_{E}^{0} \cos(2(\varphi - \varphi')) \right) \frac{d\varphi'}{\pi} + I_{Th} \left( f^{BG} + f^{\varphi} \cos(2(\varphi - \varphi_{0})) \right) \right]_{+}^{+},$$

$$I_{syn}^{1}(\theta, \varphi) = k_{Joh} \left[ -(V_{st} - V_{I})c_{I}q^{0,1} \int_{0}^{2\pi} v^{1}(\theta', \varphi) \left( 1 + q_{I}^{1} \cos(\theta - \theta') \right) \frac{d\theta'}{2\pi} - I_{Joh} - (V_{st} - V_{E}) \left( c_{E} \left( q^{0,1} \int_{0}^{2\pi} v^{1}(\theta', \varphi) \left( 1 + q_{E}^{1} \cos(\theta - \theta') \right) \frac{d\theta'}{2\pi} + (1 - q^{0,1})v^{0}(t, \varphi) \right) \right]_{+}$$

$$+ c_{Th} \left( f^{BG} + f^{\varphi} \cos(2(\varphi - \varphi_{0})) + f^{\theta} \cos(\theta - \theta_{0}) \right) \right]_{+}$$

$$(45)$$

и Модели 1,

$$I_{syn}^{0}(\varphi) = \left[\int_{0}^{\pi} v^{0}(\varphi') \left(J_{0}^{0} + J_{2}^{0} Cos(2(\varphi - \varphi'))\right) \frac{d\varphi'}{\pi} + I_{0}^{0} + I_{2}^{0} Cos(2(\varphi - \varphi_{0}))\right]_{+}, \quad (47)$$

$$I_{syn}^{1}(\theta, \varphi) = \left[\int_{0}^{2\pi} v^{1}(\theta', \varphi) \left(J_{0}^{1} + J_{2}^{1} Cos(\theta - \theta')\right) \frac{d\theta'}{2\pi} + I_{0}^{1} + I_{2}^{1} Cos(\theta - \theta_{0}) + J_{3}v^{0}(\varphi) + I_{2}^{0} Cos(2(\varphi - \varphi_{0}))\right]_{+} \quad (48)$$

Соответственно, в стационарном случае без учета влияния шунтирующего торможения на частотно-токовую кривую соотношения параметров двух моделей следующие:

$$J_0^0 = -k_{Joh} \left( c_E \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_L - V_E \right) + c_I \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_L - V_I \right) \right)$$
(49)

$$J_{2}^{0} = -k_{Joh} \left( c_{E} q_{E}^{0} \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_{L} - V_{E} \right) + c_{I} q_{I}^{0} \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_{L} - V_{I} \right) \right)$$
(50)

$$J_0^1 = -q^{0,1} k_{Joh} \left( c_E \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_L - V_E \right) + c_I \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_L - V_I \right) \right)$$
(51)

$$J_{2}^{1} = -q^{0,1} k_{Joh} \left( c_{E} q_{E}^{1} \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_{L} - V_{E} \right) + c_{I} q_{I}^{1} \left( V_{rest} + I_{Joh} / g_{L} - V_{I} \right) \right)$$
(52)

$$J_{3} = -k_{Joh}c_{E}\left(1 - q^{0,1}\right)\left(V_{rest} + I_{Joh} / g_{L} - V_{E}\right) .$$
(53)

Выведенные формулы преобразования параметров (49-53) будут далее использованы, когда возникнет необходимость сравнить поведения Модели 1 и Модели 2 при соответствующих друг другу значениях параметров.

#### 3.3 Метод динамического клампа и разработанные протоколы

Электрофизиологические эксперименты проводили в лаборатории биофизики синаптических процессов Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова на переживающих срезах коры мозга крыс. Электрофизиологический эксперимент проводился на пирамидных нейронах третьего слоя префронтальной коры методом патч-кламп в конфигурации «целая клетка» в режиме фиксации тока или потенциала, или динамической фиксации тока. Динамическая фиксация тока отличается от классической фиксации тока тем, что ток стимуляции рассчитывается по зарегистрированному на предыдущем временном шаге (30 мкс) мебранному потенциалу при заданных значениях параметров синаптического тока и проводимости по формуле:

$$u(t) - s(t)(V(t) - V_{us}) , (54)$$

где u(t) и s(t) - это потенциал-независимые параметры входа, синаптический ток и проводимость, соответственно, V(t) - это мембранный потенциал и  $V_{us}$  фиксированное значение потенциала. Для оцифровки использовали карту NI PCI-6221 (National Instruments, CIIIA), софт «Dynamic-Clamp» в среде Delphi, разработанный А.В. Чижовым (www.ioffe.ru/CompPhysLab/AntonV3.html). Подробное описание экспериментов приведено в статьях [Chizhov et al., 2014; Smirnova et al., 2015].

В анализ были включены клетки со стабильными входной проводимостью и потенциалом покоя, а также с низким сопротивлением доступа. У всех включенных в анализ клеток наблюдался срыв генерации ПД

(деполяризационный блок) при токе меньшем максимально допустимых на усилителе токов. Также необходимым условием включения в анализ было наличие устойчивой генерации ПД. Эксперимент на каждом нейроне начинался с оценки пассивных свойств, а именно, потенциала покоя  $V_{rest}$ , входной проводимости  $g_{in}$  и временной константы мембраны  $\tau$ . Определялись эти свойства по зависимостям потенциала от времени в ответ на ступеньки тока длительностью 500 ms и амплитудой, увеличивающей гиперполяризацию на 6-8 mV.

Для клеток, включенных в статистику по действию внешний факторов на I/O характеристику (23 нейрона), временная константа мембраны была  $35.8\pm2.4$  ms, входная проводимость  $4.7\pm0.4$  nS и проводимость доступа  $41.5\pm3.4$  nS. Экспериментальные данные приведены как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Отношение проводимости доступа ко входной проводимости в среднем было 9.5 и не меньше четырех, держалось стабильным в течение эксперимента (в статистику вошли нейроны, для которых это отношение уменьшалось не более, чем на 30 %). Сопротивление доступа было компенсировано программно в реальном времени. Для этого спад потенциала, пропорциональный инжектируемому току и сопротивлению доступа вычитался из измеряемого значения потенциала. Области спайковой активности в пространстве входных параметров, *и* и *s*, ( $\Omega$ -домены), полученные для реального нейрона с компенсацией и без, приведены в приложении 1. Как видно, сопротивление доступа наклоняет  $\Omega$ -домен.

Чтобы оценить v-u-s-функцию в  $\Omega$ -домене, записывалась серия ответов на инжектируемые токи, рассчитываемые при различных значениях параметров u и s. Стимул подавался в течение 2 s с частотой 0.2 Hz. Шаг по u и s был постоянным, обычно задавалась сетка 27 (по u) × 11 (по s). Для каждого спайкового ответа нейрона на ступеньку командного сигнала при фиксированных значениях u и s частота спайков v рассчитывалась как число спайков за последние 2/3 продолжительности стимула.

Значения u и s на графиках приведены в относительных единицах (по отношению к входной проводимости) для возможности сравнения  $\Omega$ -доменов различных нейронов, ранее такие же единицы использовались в работе [Graham,

Schramm, 2009]. Сравнение с альтернативным представлением параметров в относительных единицах по отношению к мембранной емкости (*C*) показало, что вариабельность ширины и высоты  $\Omega$ -домена от клетки к клетке (23 нейрона) была сходная при двух представлениях: в относительных единицах  $g_{in}$  коэффициент вариации  $K_{var}$  (отношение стандартного отклонения к среднему значению) по ширине составил 41%, в относительных единицах *C* составил 34 %.  $K_{var}$  по высоте составил 62% и 59%, соответственно. Представление в относительных единицах по отношению к  $g_{in}$  более предпочтительно, поскольку измерение  $g_{in}$  в эксперименте является более достоверным.

## 3.4 Однокомпартментная модель нейрона типа Ходжкина-Хаксли, на которой была исследована область спайковой активности в пространстве параметров входа

Зависимость спайковой активности от параметров входа исследовалась на модели типа Ходжкина-Хаксли, в которой кинетика быстрых натриевых и калиевых токов заимствована из работы [Yu et al., 2008] и медленных калиевых токов адаптации из работы [Borg-Graham, 1999]. Полная система уравнений модели следующая:

$$C\frac{dV}{dt} = i_m (V, t) - s(V - V_{us}) + u , \qquad (55)$$

$$i_m(V,t) = -g_L(V - V_L) - \overline{g}_{Na} \varphi_T m^3 h (V - V_{Na}) - \overline{g}_K \varphi_T n^4 (V - V_K) - \overline{g}_M \varphi_T x^2 (V - V_M),$$
(56)

$$\tau_{m} \frac{dm}{dt} = m_{\infty} - m, \ \tau_{m} = \frac{1}{(\alpha_{m} + \beta_{m})\varphi_{T}}, \ m_{\infty} = \frac{\alpha_{m}}{\alpha_{m} + \beta_{m}},$$
(57)  
$$\alpha_{m} = \frac{-0.182(V + 43)}{e^{-(V + 43)/7} - 1}, \ \beta_{m} = \frac{0.124(V + 43)}{e^{(V + 43)/7} - 1};$$
(57)  
$$\tau_{h} \frac{dh}{dt} = h_{\infty} - h, \ \tau_{h} = \frac{1}{(\alpha_{h} + \beta_{h})\varphi_{T}}, \ h_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V + 72)/6.2}},$$
(58)  
$$\alpha_{h} = \frac{-0.024(V + 50)}{e^{-(V + 50)/5} - 1}, \ \beta_{h} = \frac{0.0091(V + 75)}{e^{(V + 75)/5} - 1};$$
(58)  
$$\tau_{n} \frac{dn}{dt} = n_{\infty} - n, \ \tau_{n} = \frac{1}{(\alpha_{n} + \beta_{n})\varphi_{T}}, \ n_{\infty} = \frac{\alpha_{n}}{\alpha_{n} + \beta_{n}},$$
(59)

$$\alpha_{n} = \frac{-0.02(V - 25)}{e^{-(V - 25)/9} - 1}, \ \beta_{n} = \frac{0.002(V - 25)}{e^{(V - 25)/9} - 1};$$
  
$$\tau_{x} \frac{dx}{dt} = x_{\infty} - x, \ \tau_{x} = \frac{1}{(\alpha_{x} + \beta_{x})\varphi_{T}} + 8 \ ms, \ x_{\infty} = \frac{\alpha_{x}}{\alpha_{x} + \beta_{x}},$$
  
$$\alpha_{x} = 0.003 e^{(V + 45) \cdot 0.135}, \ \beta_{x} = 0.003 e^{-(V + 45) \cdot 0.09}.$$
 (60)

В численной реализации модели были заданы следующие значения параметров:  $V_{us} = -65 \ mV$ , потенциал реверсии токов утечки  $V_L = -65 \ mV$ , мембранный потенциал в покое  $V_{rest} = -65 \ mV$ , мембранная емкость  $C = 1 \ \mu F \ / \ cm^2$ , потенциал  $V_{Na} = 60 mV$ , потенциал реверсии реверсии натрия калия  $V_{K} = -90 \ mV$  (  $V_{M} = -90 \ mV$  ). Проводимость утечки с учетом зависимости от температуры  $g_L \doteq \overline{g}_L \varphi_T$ , здесь  $\overline{g}_L$  - это проводимость утечки при комнатной температуре (23°С). Проводимость утечки g<sub>L</sub> принимала такие значения, чтобы оставалось постоянным значение полной входной проводимости мембраны  $g_{in} = 0.05 \, mS \, / \, cm^2$ . Максимальные проводимости натриевых и калиевых каналов при комнатной температуре были заданы следующие:  $\overline{g}_{Na} = 13.7 \ mS \ / \ cm^2$ ,  $\overline{g}_K = 0.68 \, mS \, / \, cm^2$ ,  $\overline{g}_M = 0.014 \, mS \, / \, cm^2$ . Действие температуры учитывалось с помощью температурного фактора из [Mainen, Sejnowski, 1996; Hodgkin, Huxley, 1952],  $\varphi_T = 2.3^{(T-23)/10}$ . Температура была задана  $T = 36^{\circ}C$ .

# 3.5 Модель нейрона, воспроизводящая эффекты деления, быстрой инициации ПД и вариабельности порогов

Чтобы проверить предположение об общей природе эффекта деления шунтирующего торможения, быстрой инициации ПД и вариабельности порогов, была разработана модель нейрона с учетом зависимости порога генерации ПД от инактивации натриевых каналов [Chizhov et al., 2014]. Кинетика токов, за исключением натриевого, была задана из модели [Chizhov, Graham, 2007]. Для описания популяции натриевых каналов была разработана марковская модель с тремя состояниями: открытым (О), закрытым (С) и инактивированным (I). При этом порог перехода из закрытого состояния в открытое линейно зависит от медленной переменной h, которая в свою очередь зависит от доли инактивированных каналов  $x_I$  (рис. 3.6).



**Рис. 3.6** Марковская модель натриевых каналов с тремя состояниями и зависимостью порога перехода из закрытого состояния в открытое от инактивации

Натриевый ток включает множитель *x*<sub>0</sub>, характеризующий долю открытых каналов:

$$I_{Na}(t) = g_{Na} x_{O}(t)(V(t) - V_{Na}).$$
(61)

Переходы между состояниями О, I и С описываются уравнениями марковской модели [Borg-Graham, 1999], записанными для долей каналов, *x*<sub>0</sub>, *x*<sub>1</sub>, *x*<sub>C</sub>, находящихся в соответствующих состояниях:

$$\frac{dx_{O}}{dt} = A_{CO}x_{C} - x_{O}(A_{OC} + A_{OI}), \qquad (62)$$

$$\frac{dx_I}{dt} = A_{OI} x_O - x_I A_{IC}, \qquad (63)$$

$$x_0 + x_1 + x_c = 1, (64)$$

скорости перехода следующие:

$$A_{OC} = \left\{ \tau_{min}^{OC} + 1/\exp\left(\frac{V - V_{1/2}^{OC}}{k^{OC}}\right) \right\}^{-1},$$
(65)

$$A_{CO} = \left\{ \tau_{min}^{CO} + 1/\exp\left(\frac{V - V_{1/2}^{CO}}{k^{CO}}\right) \right\}^{-1},$$
(66)

$$A_{OI} = 3 \ ms^{-1}, \tag{67}$$

$$A_{IC} = \left\{ \tau_{min}^{IC} + \left[ (\tau_{max}^{IC} - \tau_{min}^{IC})^{-1} + \exp\left(\frac{V - V_{1/2}^{IC}}{k^{IC}}\right) \right]^{-1} \right\}^{-1},$$
(68)

порог рассчитывается по формуле:

$$V_{1/2}^{CO} = (-51 + 20 h(t)) mV, \qquad (69)$$

переменная *h* определяется из уравнения:

$$\frac{dh}{dt} = \frac{x_I(1-h)}{10\,ms} - \frac{h}{50\,ms}\,,\tag{70}$$

 $\tau_{min}^{OC} = 1/3 \, ms$ ,  $V_{1/2}^{OC} = -51 \, mV$ ,  $k^{OC} = -2 \, mV$ ,  $\tau_{min}^{CO} = 1/3 \, ms$ ,  $k^{CO} = 1 \, mV$ ,  $\tau_{min}^{IC} = 1 \, ms$ ,  $V_{1/2}^{IC} = -53 \, mV$ ,  $k^{IC} = -1 \, mV$ ,  $\tau_{max}^{IC} = 100 \, ms$ . Эти значения параметров соответствуют значениям из работы [Borg-Graham, 1999].

#### 4. РЕЗУЛЬТАТЫ

## 4.1 Моделирование обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК

В рамках диссертационной работы была разработана рабочая гипотеза (раздел 2.1.3), позволяющая разрешить противоречия экспериментальных данных и описать математически процесс обработки информации о цвете и ориентации. Гипотеза была реализована в математической модели ПЗК. По аналогии с классической ring-моделью, предложенной ранее для описания процесса обработки информации об ориентации и представляющей собой сеть нейронов в одномерном пространстве ориентаций стимула, рассматривалась сеть нейронов, распределенных в двумерном пространстве предпочитаемых признаков, цвета и ориентации. Было численно показано, что оптимальной топологией сети нейронов одного ЦБ в пространстве цвета является кольцо. Поскольку нейроны одного ЦБ имеют схожую предпочитаемую ориентацию, а число блобов сравнимо с числом ориентационных гиперколонок, то в сумме модель ПЗК образуют бесконечное число колец CS нейронов, отличающихся друг от друга предпочитаемой ориентацией градиента стимула, и одно кольцо CI нейронов. Таким образом, в целом сеть нейронов ПЗК имеет тороидальную топологию в пространстве цвета и ориентации. На первом этапе была разработана Модель 1 (раздел 3.2.1), основанная на релаксационных популяционных уравнениях, которая допускает аналитический анализ по аналогии с ring-моделью. Поскольку в Модели 1 не учитывается кинетика синапсов и неравновесность распределения нейронов по состояниям внутри популяции, то были рассмотрены только стационарные решения. На втором этапе модель была детализирована путем учета действия шунтирующего торможения, кинетики синаптических токов и неравновесности распределения нейронов по состояниям внутри популяции (Модель 2, раздел 3.2.2). Для сравнения поведения Модели 1 и Модели 2 их параметры необходимо было согласовать. Для чего были выведены формулы преобразования параметров связей Модели 2 в параметры Модели 1 (раздел 3.2.3). Далее будет описано поведение моделей с согласованными параметрами при различных типах нераспределенного стимула.

#### 4.1.1 Поведение Модели 1 при неориентированном нецветном стимуле

Сеть СІ нейронов описывается классической гіпд-моделью [Hansel, Sompolinsky, 1998] (классическая гіпд-модель описана в разделе 3.1.8, уравнения (27-28); применительно к СІ нейронам Модели 1 – в разделе 3.2.1, уравнения (29-30)). А единственное отличие в популяционном уравнении для СЅ нейронов (29, 31) от такового для СІ заключается в наличии дополнительного входного сигнала, передающего информацию об ориентации от нейронов таламуса и СІ нейронов ПЗК. То есть вместо фоновой компоненты  $I_0^0$  в уравнении для популяции СЅ нейронов имеется эффективная фоновая компонента  $I_{eff} = I_0^1 + I_1^1 Cos(2(\varphi - \varphi_0)) + J_3 \nu(\varphi)$ , которая не зависит от  $\theta$  и, соответственно, качественно не влияет на решение. Поскольку тип решения не изменяется при наличии дополнительной фоновой компоненты, то математический анализ Модели 1 может быть во многом заимствован у классической гіпg-модели.

Рассмотрим сначала тривиальный случай, когда входной сигнал не содержит информации об ориентации стимула, то есть  $I_{ext}^0(\varphi,t) = I_0^0 + \eta(\varphi,t)$ . При однородном входном сигнале в классической гing-модели возможны три типа решения, в зависимости от значений параметров рекуррентных связей. Соответственно, фазовая плоскость разделена на три области. Поскольку популяции СI нейронов в модели распределены по кольцу (причем уравнение популяции CI нейронов идентично уравнению популяции в классической гing-модели), типы решения и фазовая плоскость CI кольца совпадают с таковыми в классической гing-модели (рис. 4.1а). Пример гомогенного решения для CI нейронов приведен на верхнем графике рис. 4.2а). В области амплитудной нестабильности отсутствует стационарное решение. Как следствие, модель не применима при соответствующих значениях параметров. В маржинальной области проявляются аттракторные свойства системы, способствующие настройке на ориентацию. Пример маржинального решения, то есть выбора сетью

CI нейронов случайной ориентации при однородном стимуле, приведен на рис. 4.2b (верхний график).



Рис. 4.1 а Фазовая диаграмма на плоскости  $(J_0, J_1)$  стабильности различных состояний ring-модели при однородном стимуле. Здесь  $J_0$  классической ring-модели соответствует  $J_0^0$  для CI кольца и  $J_0^1$  для CS колец модели тора,  $J_1$  соответствует  $J_2^0$  для CI кольца и  $J_2^1$  для CS колец; **b** Зависимость максимальной активности CI нейронов при слабо настроенном стимуле  $(I_2^0 = 0.1)$  от параметра  $J_2^0$ , характеризующего настройку рекуррентных взаимодействий между CI нейронами,  $J_0^0 = -2$ ,  $I_0^0 = 1$ ,  $\sigma = 0.03$ 

По аналогии с кольцом СІ нейронов можно рассмотреть поведение каждого CS кольца при сером стимуле, то есть без какой-либо информации об оттенке цвета,  $I_{ext}^1(\varphi, \theta, t) = J_3 v^0(\varphi, t) + I_0^1 + \eta(\varphi, \theta, t)$ . Для параметров рекуррентных связей из маржинальной области в каждом CS кольце в ответ на нецветной (серый) стимул спонтанно появляется неоднородность (рис. 4.2a, нижний график). Модель в целом не выбирает цвет, поскольку в каждом CS кольце возникает собственная неоднородность, что следует трактовать как случайный выбор каждым блобом своего цвета. При этом максимальная активность во всех блобах одинакова (рис. 4.2a). Однако при усилении ориентационного таламического входа и/или входа от CI нейронов активность CS колец, предпочитающих соответствующую ориентацию, становится много больше активности прочих CS колец и модель в целом проявляет иллюзию выбора некоторого цвета. Так на рис. 4.2b показан пример, когда сеть выбрала один из красных оттенков, так как максимальная активность в блобах оказалась у популяций, предпочитающих  $\theta \approx 2\pi$ . Фазовая плоскость каждого из колец Модели 1 идентична плоскости, изображенной на рис. 4.1a. Поскольку дополнительный фоновый сигнал не изменяет тип решения, то границы областей на плоскости не смещаются и для CS колец.



**Рис. 4.2** Ответы модели на неориентированный нецветной стимул. На нижних графиках приведено распределение спайковой активности, характеризуемой популяционной частотой  $v^1$ , среди CS нейронов на плоскости ( $\varphi$ , $\theta$ ), ориентации и цвета, соответственно. На верхних графиках приведено распределение спайковой активности, характеризуемой популяционной частотой  $v^0$ , среди CI нейронов в пространстве ориентации  $\varphi$ . Ответы модели получены при значениях параметров рекуррентных связей CI нейронов из области: **a** гомогенной,  $J_2^0 = 2$ ; **b** маржинальной,  $J_2^0 = 3$ . Прочие параметры были одинаковы в *a* и *b* и принимали следующие значения:  $J_0^0 = J_0^1 = 0$ ,  $J_2^1 = 3$ ,  $J_3 = 2$ ,  $I_0^0 = I_0^1 = 1$  и  $I_1^1 = I_2^0 = I_2^1 = 0$  (параметры связей CS нейронов соответствуют маржинальной области)

Как показано на рис. 4.1b, увеличение амплитуды модуляции рекуррентных взаимодействий в CI кольце,  $J_2^0$ , приводит к нелинейному увеличению максимальной активности CI нейронов. При этом, при значениях  $J_2^0 > 6.8$  проявляется амплитудная нестабильность, то есть неограниченный рост активности.

## 4.1.2 Ответ Модели 1 на ориентированный и неориентированный цветные стимулы

Чтобы определить эффект ориентации на ответ CS нейронов, сравнивалось ПЗК поведение модели при цветном неориентированном,  $I_{ext}^{1}(\varphi, \theta, t) = J_{3}v^{0}(\varphi, t) + I_{0}^{1} + I_{2}^{1}Cos(\theta - \theta_{0}) + \eta(\varphi, \theta, t) , \qquad \mathsf{и}$ ориентированном,  $I_{ext}^{1}(\varphi,\theta,t) = J_{3}v^{0}(\varphi,t) + I_{0}^{1} + I_{1}^{1}Cos(2(\varphi-\varphi_{0})) + I_{2}^{1}Cos(\theta-\theta_{0}) + \eta(\varphi,\theta,t) ,$ стимулах. Стационарное распределение активности по популяциям CS и CI нейронов приведено для случая цветного ориентированного стимула на рис. 4.3а и для цветного неориентированного – на рис. 4.3b. Интересным эффектом является усиление максимальной частоты CS нейронов при добавлении входного сигнала об ориентации. Модель воспроизвела этот зарегистрированный ранее экспериментально [Friedman et al., 2003] эффект по умолчанию, то есть при произвольных значениях параметров.



**Рис. 4.3** Ответы модели на цветной стимул ( $\varphi_0 = 0.9 \, rad$ ): а неориентированный,  $I_1 = 0$ ; **b** ориентированный,  $I_1 = 3$ . Прочие параметры в *a* и *b* были одинаковы и 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  $\theta_0 = 1.8 \, rad$ . На нижних графиках приведено распределение спайковой активности, характеризуемой популяционной частотой  $v^1$ , среди CS нейронов на плоскости ( $\varphi, \theta$ ), ориентации и цвета, соответственно. На верхних графиках приведено распределение спайковой активности, характеризуемой популяционной частотой  $v^1$ , среди CS нейронов на плоскости ( $\varphi, \theta$ ), ориентации и цвета, соответственно. На верхних графиках приведено распределение спайковой активности, характеризуемой популяционной частотой  $v^0$ , среди CI нейронов в пространстве ориентации  $\varphi$ 

## 4.1.3 Поведение Модели 1 в случае, когда на вход в ЦБ приходит информация о двух цветах

Согласно работе [Xiao et al., 2007], участки коры, активируемые различными цветами, частично перекрываются внутри ЦБ. Поэтому остается открытым вопрос о том, способен ли один ЦБ различить два одновременно предъявляемых цвета. Было рассмотрено поведение модели, когда профиль входного сигнала в ЦБ в пространстве цвета имеет два пика (содержит информацию о двух оттенках

66

цвета), широко настроен, задан функцией  $I_2^1([Cos(\theta - \theta_1)]_+ + [Cos(\theta - \theta_2)]_+)$ . В этом случае, как показало численное моделирование, при фиксированном значении  $I_2^1$ поведение модели качественно зависит от  $J_0^1$ ,  $J_2^1$  и разности координат цветов стимула  $\theta_1$  и  $\theta_2$ . В гомогенной области профиль активности качественно подобен входу, то есть, в пространстве цвета имеется два пика, соответствующих цветам стимула. В маржинальной области в профиле активности есть только один пик либо между координатами  $\theta_1$  и  $\theta_2$  (рис. 4.4а), либо в одной из них, к примеру, на рис. 4.4b в координате  $\theta_2$ . Таким образом, при параметрах из маржинальной области сеть CS нейронов одного ЦБ не способна различить два цвета. Для интерпретации рассмотренного эффекта ответим на вопрос, в каких условиях в ЦБ может поступить входной сигнал с информацией о двух оттенках цвета, если стимул нераспределенный. Вероятно, это реализуется, когда наблюдатель ожидает увидеть один цвет (сигнал, поступающий из ассоциативных зон коры), но получает стимул другого цвета. Далее рассмотрим профиль активности в пространстве цвета в ответ на узко настроенный вход с информацией о двух цветах, чтобы проверить, способна ли узкая настройка входа придать сети CS нейронов одного ЦБ способность различить два оттенка цвета.



Рис. 4.4 Профиль распределения активности (сплошная линия) в пространстве цвета СS нейронов одного ЦБ при входном сигнале (пунктирная линия), содержащем информацию о двух оттенках цвета. Ось ординат справа соответствует входному сигналу, слева – популяционной спайковой частоте. Координаты максимумов профиля входного сигнада были заданы следующими: а

 $\theta_1 = 0 \ rad$  и  $\theta_2 = 2.3 \ rad$ ; **b**  $\theta_1 = 0 \ rad$  и  $\theta_2 = 3.0 \ rad$ . Прочие параметры в *a* и *b* были одинаковы и принимали следующие значения:  $J_0^1 = -2$ ,  $J_2^0 = 3$ ,  $J_2^1 = 3$ ,  $J_3 = 1$ ,  $I_0^0 = I_0^1 = 1$ ,  $I_1^1 = I_2^0 = 0$  и  $I_2^1 = 0.5$ . Сплошной линией показано распределение спайковой активности, характеризуемой популяционной частотой  $v^1$ , среди CS нейронов одного наиболее активированного блоба в пространстве цвета  $\theta$ 

Узко настроенный профиль (с двумя пиками) входного сигнала в ЦБ в пространстве цвета был задан функцией  $-I_2 + \frac{I_2}{2} \left( \exp\left(-\frac{|\theta - \theta_1|}{0.2}\right) + \exp\left(-\frac{|\theta - 2\pi - \theta_1|}{0.2}\right) + \exp\left(-\frac{|\theta - \theta_2|}{0.2}\right) + \exp\left(-\frac{|\theta - 2\pi - \theta_2|}{0.2}\right) \right).$  И

как показало численное моделирование, в этом случае наблюдается решение аналогичное решению при широкой настройке входа (распределение активности качественно не отличается от приведенного на рис. 4.4, только ширина профиля активности в пространстве цвета немного уже). Таким образом, при узкой настройке входа модель также различает два оттенка цвета только при некоторых значениях параметров (из гомогенной области). Возможно, различение двух цветов при любых значениях параметров может быть реализован за счет пространственной распределенности цветового блоба. Проверить ЭТО предположение на модели пока невозможно из-за отсутствия экспериментальных данных о связях CS нейронов одного ЦБ, которые необходимы для разработки распределенной модели.

В ring-модели ОГ с узко настроенным торможением [Carandini and Ringach, 1997] при стимуле с двумя ориентациями возникает отталкивание (иллюзия, при которой кажущееся различие углов ориентаций оказывается больше различия углов ориентаций стимула) или притягивание. Авторы статьи предположили, что иллюзия вызвана внутрикорковой обратной связью посредством торможения с весовой функцией типа центр-периферия. В Модели 1, с глобальным торможением, также наблюдается притягивание (рис. 4.4а), но в отличие от наблюдаемого отталкивания в ring-модели с узконастроенным торможением, в Модели 1 наблюдается только выбор одного из цветов.

#### 4.1.4 Сравнение «аналогового» и «дискретного» входов в ЦБ

В Модели 1 входной сигнал в ЦБ рассматривается аналоговым. Как уже было отмечено в разделе 2.1, в литературе отсутствуют экспериментальные данные, из которых можно было бы сделать вывод, является ли входной сигнал в ЦБ аналоговым или дискретным (состоящим из RG и BY сигналов). В модели есть возможность задать вход обоими способами, поэтому теперь сравним ответы на дискретный и аналоговый входы. Пусть цвет стимула фиолетовый. В аналоговом представлении вход в ЦБ характеризуется одним параметром,  $\theta_0 = \pi/4$ , тогда как в дискретном представлении фиолетовый есть сумма положительного RG сигнала (  $\theta_1 = 0 \ rad$  ) с интенсивностью 153/255 и ВҮ сигнала (  $\theta_2 = \pi / 2$  ) с интенсивностью 205/255.Аналоговый был функцией вход задан  $-I_{2}^{1}+I_{2}^{1}\left(\exp\left(-\frac{|\theta-\pi/4|}{0.2}\right)+\exp\left(-\frac{|\theta-9\pi/4|}{0.2}\right)\right)$ , а дискретный - функцией

$$-I_{2} + \frac{I_{2}^{1}}{2} \left( \frac{153}{255} \left( \exp\left(-\frac{\theta}{0.2}\right) + \exp\left(-\frac{|\theta - 2\pi|}{0.2}\right) \right) + \frac{205}{255} \left( \exp\left(-\frac{|\theta - \pi/2|}{0.2}\right) + \exp\left(-\frac{|\theta - 5\pi/2|}{0.2}\right) \right) \right)$$

На рис. 4.5а представлено полученное численно распределение активности CS популяций на плоскости ( $\varphi$ , $\theta$ ) в случае аналогового входного сигнала. В этом случае наблюдается один пик активности в пространстве цвета, с максимумом в точке  $\theta = \theta_0 = \pi/4$ . В ответ на дискретный входной сигнал устанавливается распределение активности с двумя пиками (рис. 4.5b). Профиль активности с двумя пиками противоречит экспериментальным данным [Hass, Horwitz, 2013; Xiao et al., 2007], свидетельствующим о том, что каждый оттенок имеет одно индивидуальное положение в ЦБ. Также следует отметить, что из-за разности интенсивностей изменяется тип решения (рис. 4.5b и рис. 4.4a). Лучшее согласование профиля активности, наблюдаемого при численном моделировании в случае аналогового входа, с экспериментальными данными свидетельствует в пользу предположения о том, что вход в ЦБ является аналоговым.



70

Рис. 4.5 Профиль распределения активности (сплошная линия) в пространстве цвета нейронов одного ЦБ в ответ на узконастроенный двуцветный стимул (пунктирная линия): **a** при аналоговом входе,  $\theta_0 = \pi / 4$ ; **b** при дискретном входе с интенсивностью 153/255 для RG ( $\theta_1 = 0 \ rad$ ) и 205/255 для BY ( $\theta_2 = \pi / 2$ ). Прочие параметры в а и b были одинаковы и принимали следующие значения:  $J_0^0 = J_0^1 = -2$ ,  $J_2^0 = J_2^1 = 3$ ,  $J_3 = 1$ ,  $I_0^0 = I_0^1 = 1$ ,  $I_1^1 = I_2^0 = 0$  и  $I_2^1 = 0.5$ . Ось ординат справа соответствует входному сигналу, слева - популяционной спайковой частоте

#### 4.1.5 Поведение модели в случае непериодических граничных условий

Периодические граничные условия можно задать для модели сети с угловыми переменными, такими как, к примеру, ориентация стимула. Как уже было отмечено в разделе 3.2.1, оттенок цвета также может быть периодической переменной, к примеру, согласно цветовому пространству DKL. Теперь рассмотрим более общий случай с непериодической переменной. Пусть оттенок цвета распределен по всему диапазону видимых длин волн и кодируется переменной  $\theta$  из отрезка  $[0, 2\pi]$ . Профили входа и рекуррентных взаимодействий CS нейронов заданы экспоненциальными функциями. Тогда уравнение для активности популяции с предпочитаемым оттенком  $\theta$  записывается следующим образом:

a

$$\tau \frac{\partial v}{\partial t} = -v + \left[ \frac{1}{\lambda} \int_{0}^{2\pi} \left( -J_{I} + J_{E} e^{-\frac{|\theta - \theta'|}{\lambda}} \right) v(\varphi, \theta') \frac{d\theta'}{2\pi} + I(\theta) \right]_{+},$$
(71)

$$I(\theta) = C \left( 1 - 2\varepsilon + 2\varepsilon \, e^{-\frac{|\theta - \theta_0|}{\omega}} \right). \tag{72}$$

Здесь параметр  $J_{E}$  есть амплитуда пространственной модуляции корковых возбуждающих взаимодействий,  $\lambda$  - их пространственная характеристика;  $J_{I} > 0$  представляет глобальное торможение;  $\omega$  - ширина входа; C - максимальное значение входа и  $\varepsilon$  - это амплитуда пространственной модуляции входа. Такие обозначения параметров модели соответствуют обозначениям в модели ОГ с непериодическими граничными условиями [Hansel, Sompolinsky, 1998]. Параметры модели с непериодическими граничными условиями выражаются через параметры Модели 1 следующим образом:

$$J_I = J_2^1 - J_0^1, (73)$$

$$J_E = 2J_2^1 / \lambda , \qquad (74)$$

$$C(1-2\varepsilon) = I_0^1 + J_3 v^0(\varphi) - I_2^1 + I_1^1 Cos(2(\varphi - \varphi_0)), \qquad (75)$$

$$2C\varepsilon = 2I_2^1. \tag{76}$$

В работе [Hansel, Sompolinsky, 1998] приведен подробный математический анализ ring-модели с непериодическими граничными условиями. Результаты этого анализа справедливы и для модели (71-76) при фиксированном  $\varphi$ , то есть, для одного ЦБ.

	Вход		Рекуррентные		Профиль активности
			взаимодействия		
	Гомогенный				
1.1	$\varepsilon = 0$		<i>J<sub>E</sub></i> < 0.5		Широкий центрированный на
					$ heta=\pi$
1.2.	-		$J_E > 0.5$	$\lambda > \lambda_c$	Подобный профилю 1.1 (рис. 4.6
1					для <i>λ</i> = 2)
1.2.				$\lambda < \lambda_c$	Узкий (рис. 4.6 для $\lambda = 0.2$ )
2					
	Настроенный				
2.1.1		$\varepsilon < 0.5$	$J_E > 0.5, \ \lambda < \lambda_c$		Определяется рекуррентными
	$\omega/\lambda \ll 1$				взаимодействиями
2.1.2		$\varepsilon > 0.5$	-		Определяется входом
2.1.3		$\varepsilon \approx 0.5$			Возможны 2.1.1 и 2.1.2
2.2	$\omega/\lambda >> 1$				Определяется рекуррентными
					взаимодействиями

**Таблица 1.** Типы профиля активности при различных значениях параметров рекуррентных взаимодействий и входа. Все приведенные в таблице типы решений описаны в работе [Hansel, Sompolinsky, 1998]

В таблице 1 приведены типы профиля активности при различной настройке входа и рекуррентных взаимодействий. Ширина профиля активности при ненастроенном стимуле может быть различной, но в любом случае пик активности имеет координату  $\theta = \pi$ . Для слабой ( $J_E < 0.5$ ) или широкой ( $\lambda > \lambda_c$ ) модуляции рекуррентных взаимодействий профиль активности в пространстве цвета широкий, пример приведен на рис. 4.6 (пунктирная линия). Для сильной узкой (  $J_{E} > 0.5\,, \, \lambda < \lambda_{c}\,)$  модуляции взаимодействий профиль активности узкий, подобный маржинальным решениям ring-модели, пример приведен на рис. 4.6 (сплошная линия). Гомогенные решения, которые характерны для ring-модели, отсутствуют. Итак, модель-отрезок имеет непериодические граничные условия, которые вносят неоднородность в распределение активности по популяциям в Наиболее пространстве цвета. важным следствием В контексте
функционирования цветового блоба является то, что в ответ на серый стимул нет гомогенного «серого» решения. Как показано на рис. 4.6, модель с непериодическими граничными условиями всегда имеет предпочтение цвета  $\theta = \pi$  (в DKL цветовом пространстве эта координата соответствует зеленому цвету). Но такой иллюзии не наблюдается в эксперименте. То есть, наблюдаемый эффект является недостатком модели-отрезка.



**Рис. 4.6** Профиль активности в пространстве цвета в ответ на однородный стимул ( $\varepsilon = 0$ ) в случае сильной узкой настройки рекуррентных взаимодействий (сплошная линия),  $J_E = 12$ ,  $\lambda = 0.2$ , и в случае сильной широкой настройки (пунктирная линия),  $J_E = 1$ ,  $\lambda = 2$ 

В ответ на настроенный стимул с параметрами из маржинальной области  $(J_E > 0.5, \lambda < \lambda_c)$  профиль активности определяется граничными условиями (при узком слабом,  $\omega/\lambda <<1$ ,  $\varepsilon < 0.5$ , или широком,  $\omega/\lambda >>1$ , входном сигнале) или входом (при узком сильном,  $\omega/\lambda <<1$ ,  $\varepsilon > 0.5$ , входном сигнале). На рис. 4.7 представлены профили активности в пространстве цвета при различных настройках входного сигнала. Пик активности ближе к координате стимула,  $\theta = 0$ , при более настроенном стимуле ( $\varepsilon = 0.5$ ). Граничный эффект сильнее в случае слабо настроенного входа ( $\varepsilon = 0.09$ ), в этом случае пик активности ближе к  $\theta = \pi$ . В контексте обработки информации о цвете это означает, что изменение насыщенности цвета стимула приведет к изменению кажущегося оттенка цвета. Такой эффект противоречит экспериментальным свидетельствам эффекта

цветопостоянства. Таким образом, это является вторым недостатком модели с непериодическими граничными условиями.



**Рис. 4.7** Профиль активности в цветовом пространстве в ответ на настроенный стимул при  $\varepsilon = 0.09$ , C = 1.1 (сплошная линия), при  $\varepsilon = 0.33$ , C = 1.5 (длиннопунктирная линия) и при  $\varepsilon = 0.5$ , C = 2.0 (пунктирная линия). Прочие параметры были одинаковыми и принимали следующие значения:  $J_E = 12$ ,  $\lambda = 2$ ,  $\omega = 2$ ,  $\theta = 0$ 

Приведенные выше примеры служат в защиту модели с периодическими граничными условиями для сети CS нейронов. Такая модель позволяет избежать граничного эффекта, который может быть интерпретирован как нарушенное восприятие цвета.

Чтобы определить влияние переходных режимов на поведение сети, была разработана модель ПЗК, в которой учитывается кинетика синаптических токов и неравновесность распределения нейронов по состояниям внутри популяции (Модель 2, раздел 3.2.2). Модель 2 подтвердила наблюдаемые на простой модели (Модели 1) эффекты, к примеру, ответ на двуцветный стимул. Рассмотрим более подробно поведение Модели 2 при неориентированном нецветном стимуле, поскольку в этом случае Модель 1 оказалась не применимой при некоторых значениях параметров рекуррентных взаимодействий, а именно, в области амплитудной нестабильности (раздел 4.1.1). Затем рассмотрим переходный процесс.

## 4.1.6 Поведение Модели 2 при неориентированном нецветном стимуле

В ответ на неориентированный нецветной стимул Модель 2 даёт решения двух типов, гомогенное и маржинальное. Амплитудная нестабильность отсутствует в Модели 2. Фазовая диаграмма Модели 2 изображена на рис. 4.8 (граница гомогенной и маржинальной областей Модели 2 изображена сплошной линией) совместно с фазовой диаграммой Модели 1 (границы маржинальной, гомогенной и области амплитудной нестабильности изображены пунктирными линиями).



**Рис. 4.8** Фазовая диаграмма на плоскости  $(J_0^0, J_2^0)$  кольца СІ нейронов, которая отражает типы решений в ответ на неориентированный стимул,  $I_2^0 = 0$ . Сплошная линия есть граница гомогенной (Н) и маржинальной (М) областей Модели 2. Пунктирная линия есть граница областей гомогенных  $(H_{cl})$  и маржинальных  $(M_{cl})$  ответов Модели 1 (смотрите также рис. 4.1а)

Оказалось, что в отличие от маржинального решения Модели 1 в виде стоячей волны, маржинальное решение Модели 2 представляет собой бегущую волну. Пример маржинального решения Модели 2 приведен на рис. 4.9. В ring-модели маржинальное 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 ПД или конечности скорости проведения ПД. В то время 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 маржинального решения в виде бегущей волны достаточно учета одной из этих деталей.



**Рис. 4.9** Эволюция активности всех СІ популяций Модели 2 при неориентированном стимуле при значениях параметров из маржинальной области.. На рисунке представлено решение, полученное при следующих значениях параметров:  $\bar{g}_E = 10 nS$ ,  $\bar{g}_I = 70 nS$ ,  $q_E^0 = 1$ ,  $q_I^0 = 0.01$ ,  $f^{BG} = 23$ ,  $f^{\varphi} = 0$   $(J_0^0 = -1.7, J_2^0 = 4.8)$ 

# 4.1.7 Поведение Модели 2 при цветном стимуле, когда ориентация появляется с задержкой

Модель 2 воспроизводит эффект усиления ответа на цвет при появлении ориентации стимула. Профиль активности в пространстве цвета в сравнении со входом представлен на рис. 4.10b. Максимальные значения активности при цветном неориентированным и ориентированном стимулах отличаются более, чем в три раза. Эволюция активности популяции, предпочитающей цвет и ориентацию стимула, в случае Модели 1 (пунктирная линия) и Модели 2 (сплошная линия) приведена на рис. 4.10а.



Рис. 4.10 Ответы популяций CS нейронов на цветной стимул в двух моделях. а Эволюция активности популяции CS нейронов, которые предпочитают цвет стимула (CS нейроны получают непрерывный цветовой стимул, тогда как ориентация стимула и вход от CI нейронов появляются только в 150 ms): в случае Модели 1 (пунктирная линия),  $J_0^0 = -0.8$ ,  $J_2^1 = 1.2$ ,  $J_0^1 = -0.2$ ,  $J_2^1 = 1.4$ ,  $J_3 = 3.4$ ,  $I_0^0 = I_0^1 = 2$ ,  $I_1^1 = I_2^0 = 3$ ,  $I_2^1 = 2$ ; в случае Модели 2 (сплошная линия),  $\overline{g}_E = 10 \, nS$ ,  $\overline{g}_{I} = 60 \, nS \,, \; q_{E}^{0} = 0.7 \,, \; q_{I}^{0} = 0.4 \,, \; q_{E}^{1} = 1 \,, \; q_{I}^{1} = 0.01 \,, \; q^{01} = 0.3 \,, \; f^{BG} = 20 \,, \; f^{\varphi} = 5 \,, \; f^{\theta} = 2 \,,$  $\theta = 0$ ,  $\varphi = 0$  ( $J_0^0 = -0.8$ ,  $J_2^0 = 1.2$ ,  $J_0^1 = -0.2$ ,  $J_2^1 = 1.4$ ,  $J_3 = 3.4$ ); **b** Профиль в цветовом пространстве входного сигнала в блоб (пунктирные линии) и ответное распределение активности в пространстве цвета CS нейронов этого блоба (сплошные линии). Эволюция активности крайней правой популяции изображена на панели а. Вход представлен здесь потенциал-независимой характеристикой – проводимостью синаптического таламического входа CS популяций. Тонкие линии соответствуют моменту времени  $t = 100 \, ms$  (когда стимул цветной неориентированный), толстые линии соответствуют моменту времени t = 300 ms(когда стимул цветной ориентированный)

Итак, Модель 2 воспроизводит ответ Модели 1 на двуцветный стимул и эффект усиления ответа на цветной стимул при появлении информации об ориентации. В ответ на неориентированный нецветной стимул Модель 2 даёт решения двух возможных типов, гомогенное и маржинальное. При значениях параметров из области амплитудной нестабильности Модели 1 Модель 2 имеет

b

a

гомогенное или маржинальное решение. В отличие от маржинального решения Модели 1 в виде стоячей волны, маржинальное решение Модели 2 есть бегущая волна. Безусловно, Модель 2 более точно описывает процесс установления решения. Однако, как показало сравнение ответов моделей на различные типы стимула, существенных качественных отличий не наблюдается, отличие составил лишь тип волны маржинального решения.

### 4.2 Двухпараметрическая I/O функция нейрона

Для развития моделей ПЗК важно изучить характеристики отдельных нейронов коры, в том числе функцию входа-выхода (I/O). В простейшем случае входной сигнал в нейрон характеризуют одним параметром, током. Такой способ, к примеру, используется в Модели 1 ПЗК для популяции нейронов. Однако, как уже было отмечено в разделе 2.3.2, эксперименты методом динамической фиксации тока указывают на недостаточность рассмотрения однопараметрической I/O функции нейрона. В данном разделе приведены результаты экспериментального исследования методом динамической фиксации тока зависимости активности нейрона от двух управляющих параметров, тока и проводимости, а также исследования в эксперименте и на модели действия различных факторов и параметров нейрона на его двухпараметрическую I/O зависимость.

## 4.2.1 Характеристика Ω-доменов реального и модельного нейронов

Чтобы построить полную I/O функцию пирамидного нейрона префронтальной коры крысы, в нейрон инжектировался потенциал-зависимый ток, рассчитываемый в реальном времени по формуле (29) при фиксированных значениях *u* и *s* (подробнее описано в разделе 3.2.1). По ответному спайк-трейну при каждой комбинации *u* и *s* определялась частота спайков. Следовало бы исследовать частоту спайков в установившемся режиме, но в эксперименте это труднореализуемо. Вместо спайковой частоты при непрерывной стимуляции рассчитывалась частота по ответам на конечные ступеньки. Полная I/O функция была построена на плоскости (u,s) как функция v(u,s), рис. 4.11а. Наиболее важными особенностями полной I/O функции являются следующие:

1) область ненулевой спайковой активности конечна;

2) проводимость *s* существенно уменьшает диапазон вызывающих генерацию ПД токов.

Полная область на плоскости (*u*,*s*), в которой наблюдается устойчивая спайковая генерация, ( $\Omega$ -домен) ограничена изолинией низкой частоты. Левая граница  $\Omega$ -домена формируется токами реобазы, тогда как правая граница определяется большими токами, при которых наблюдается срыв генерации ПД, так называемый деполяризационный блок. С увеличением проводимости *s* наблюдается сужение диапазона токов, вызывающих спайки, то есть, деполяризационный блок наблюдается при меньших токах. Изолинии в  $\Omega$ -домене соответствуют различным значениям частоты спайков. Рисунки 4.11с-е позволяют сравнить паттерны одинаковой спайковой активности при различных значениях параметров входа (то есть, паттерны, соответствующие одной изолинии). Следует отметить, что записи существенно отличаются формой спайков и действием адаптации. Увеличение и шунтирующей проводимости, и входного тока приводит к уменьшению амплитуды спайков.

Слева от  $\Omega$ -домена находится область подпороговых ответов. Как оказалось, начальный линейный участок границы подпороговой области можно предсказать, построив зависимость s(u) LIF модели при соответствующих реальному нейрону значениях параметров:  $g_{in} = 5.1 nS$ ,  $V_{th} = -51 mV$ ,  $V_{rest} = -65 mV$  и  $V_{us} = -60 mV$ . Уравнение границы  $\Omega$ -домена LIF-нейрона можно вывести из стационарного уравнения для мембранного потенциала при  $V = V_{th}$ , получается следующая функция:

$$s(u) = \frac{u - g_{in}(V_{th} - V_{rest})}{V_{th} - V_{us}}.$$
(77)

Левые границы Ω-доменов LIF модели и реального нейрона соответствуют друг другу (рис. 4.11a) при небольших значениях проводимости *s*. Наклон прямой u(s) LIF модели зависит только от разности ( $V_{th} - V_{us}$ ). При больших значениях

проводимости левая граница Ω-домена отклоняется от прямой, рассчитанной для LIF модели.



**Рис. 4.11** Пример Ω-домена, построенного по экспериментальным данным пирамидного нейрона префронтальной коры крысы (временная константа мембраны была 33 ms; сопротивление доступа 20 *MOm* было скомпенсировано). **а** зависимость спайковой частоты нейрона от постоянных управляющих сигналов,

тока *и* и проводимости *s*, в единицах входной проводимости  $g_{in} = 5.1 nS$  ( $V_{us} = -60 mV$ ), здесь частота спайков рассчитывалась как среднее число спайков за 2s-интервал стимуляции. Черная линия есть граница между подпороговой областью и областью спайковой активности LIF-модели нейрона со значениями пассивных свойств и порога, соответствующих реальному нейрону ( $g_{in} = 5.1 nS$ ,  $V_{ih} = -51 mV$ ,  $V_{rest} = -65 mV$  и  $V_{us} = -60 mV$ ); **b** спайковый ответ нейрона при максимальной частоте,  $u/g_{in} = 59 mV$  и  $s/g_{in} = 0$ ; **c**-е паттерны спайковой активности с одинаковой средней частотой, но различными значениями параметров входа:  $u/g_{in} = 25 mV$  и  $s/g_{in} = 0$  для *c*,  $u/g_{in} = 59 mV$  и  $s/g_{in} = 1$  для *d*,  $u/g_{in} = 93 mV$  и  $s/g_{in} = 0$  для *e*; **f** Ω-домен того же нейрона (как в *a*), но частота спайков была рассчитана по последней 2/3 времени стимуляции; **g** Ω-домен того же нейрона (как в *a*), построенный для стационарной частоты, то есть, при учёте только спайк-трейнов с непрерывной генерацией ПД

В эксперименте при сильном токе стимуляции наблюдался один из трех типов поведения нейронов:

1) Тонические колебания (спайки) уменьшаются по амплитуде и плавно переходят в состояние покоя, пример такого поведения приведен на рис. 4.12е, для модели. Этот сценарий, вероятно, можно считать сценарием суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа [Dovzhenok, Kuznetsov, 2012; Izhikevich, 2007]. Состояние покоя устойчиво. В таких нейронах нет бистабильности при переходе к деполяризационному блоку;

 2) Тонические колебания обрываются, переходя в состояние покоя (рис. 4.11е). При таком сценарии, вероятно, имеются седло-узловая бифуркация и субкритическая бифуркация Андронова-Хопфа. Для таких нейронов в небольшом диапазоне токов характерна бистабильность, то есть, сосуществование состояний покоя и тонических колебаний;

3) Колебания могут обрываться и спонтанно появляться опять. Для таких нейронов характерна бистабильность (сосуществование колебаний и состояния покоя) в большом диапазоне токов. Как описано в разделе 3.2.1, клетки с таким поведением были исключены из анализа.

Теперь рассмотрим более детально характеристики нейрональной активности. На рис. 4.11 представлены для сравнения три Ω-домена, построенных по записям на одном нейроне, но с различными схемами вычисления частоты спайков:

- 1) как среднее число спайков за все время стимуляции (2 s), рис. 4.11а;
- как среднее число спайков за последние 2/3 времени стимуляции (рис. 4.11f);
- подобно (2), но за исключением точек (u,s), в которых наблюдался срыв генерации ПД (рис. 4.11g). В этом случае учитывается только стационарная частота.

Построенный для устойчивой генерации ПД  $\Omega$ -домен (рис. 4.11g) отличается более резким спадом частоты на правой границе. На рис. 4.11а, f  $\Omega$ -домены имеют плавный спад частоты от пика до правой границы, вся правая часть  $\Omega$ -домена состоит из точек со срывом генерации ПД до окончания стимула, подобно рис. 4.11е. Все  $\Omega$ -домены, построенные по экспериментальным данным, далее в тексте диссертационной работы приведены для средней частоты по последней 2/3 времени стимула, поскольку, во-первых, режим со срывом генерации ПД требует подробного изучения наравне с режимом стационарной генерации ПД, и, во-вторых, эффекты рассматриваемых в работе параметров существенно сильнее различия между  $\Omega$ -доменами типов 2 и 3.

В среднем по всем зарегистрированным нейронам высота Ω-домена (максимальное s/gin) оказалась равной 3.3±0.5 (19 клеток), ширина составила 109±10 mV (23 клетки). Максимальная проводимость *s* может быть сопоставлена со зрительно вызванной синаптической проводимостью, наблюдаемые значения которой составляют порядка  $2g_{in}$ . [Borg-Graham et al., 1998; Monier et al., 2003; Monier al., 2008]. Brette, Gerstner [2005] et при моделировании высокопроводимого состояния нейрона использовали соотношение полной проводимости к проводимости утечки 5:1 (а соотношение тормозной проводимости к возбуждающей 2:1), ссылаясь на экпериментальную работу [Pare et al., 1998]. В работе [Destexhe, Rudolph-Lilith, 2014] отмечено, что в среднем синаптическая проводимость в три раза больше проводимости в покое, а тормозная проводимость примерно в два раза больше возбуждающей [Rudolph et al., 2007]. Эти оценки синаптических проводимостей согласуются со средними значениями максимальных *s* и *u*, масштабами Ω-домена.

Ω-домен модельного нейрона (рис. 4.12а) строился таким же способом, как в эксперименте. Сравнение полученных экспериментально (рис. 4.11а) и на модели (рис. 4.12а) Ω-доменов указало на их качественное согласование. В модели линейный участок левой границы, также как и в эксперименте, точно предсказывается с помощью LIF. На рис. 4.12с-е приведены различные спайковые паттерны одной изолинии. Как и в эксперименте, при большом токе (рис. 4.12е) наблюдается срыв генерации ПД.



**Fig. 4.12** Пример Ω-домена, построенного для модели нейрона в контрольном случае. **a** зависимость частоты спайков от постоянных входных сигналов, тока *u* и проводимости *s*, в единицах входной проводимости ( $V_{us} = -65 \ mV$ ). Черная линия есть решение для LIF-модели при пороговом значении потенциала спайковой генерации ( $V_{th} = -40 \ mV$ ,  $V_{rest} = -65 \ mV$  и  $g_{in} = 0.05 \ mS/cm^2$ ); **b** паттерны спайковой активности с максимальной частотой, при  $u/g_{in} = 155 \ mV$  и  $s/g_{in} = 0$ ; **c-e** паттерны спайковой активности, соответствующие точкам на одной

изолинии, но при различных значениях входных параметров:  $u/g_{in} = 49 \, mV$  и  $s/g_{in} = 0$  для *c*,  $u/g_{in} = 176 \, mV$  и  $s/g_{in} = 4.7$  для *d* и  $u/g_{in} = 176 \, mV$  и  $s/g_{in} = 0$  для *e* 

Чтобы оценить, чем определяется форма Ω-домена, было рассмотрено действие на нее всех основных параметров модели типа Ходжкина-Хаксли.

## 4.2.2 Действие параметров модели на полную I/O функцию

Эффект на зависимость v(u,s) проводимости утечки  $g_L$  и мембранного потенциала покоя  $V_{rest}$  может быть предсказан без численной реализации, из определения параметров u и s. Так, увеличение проводимости утечки эквивалентно увеличению s, то есть, сдвигает  $\Omega$ -домен вниз. Если выразить этот эффект через действие на частотно-токовую кривую, то дополнительная утечка  $g_L$  главным образом смещает v-u-кривую вправо и уменьшает диапазон спайк-вызывающих токов, что также согласуется с результатами Graham, Schramm [2009], Fernandez, White [2009]. Деполяризация мембраны сдвигает  $\Omega$ -домен влево. Менее тривиален эффект действия такого параметра пассивных свойств клетки, как мембранная емкость. На рис. 4.13b приведен в сравнение с контрольным случаем (рис. 4.13a,  $C = 1 \ \mu F/cm^2$ )  $\Omega$ -домен нейрона при повышенной емкости,  $C = 1.5 \ \mu F/cm^2$ . Видно, что  $\Omega$ -домен существенно уменьшается, сдвигается ток реобазы вправо.





с  $\overline{g}_{Na}$  =10.2 *mS/cm*<sup>2</sup> (в конт. 13.7 *mS/cm*<sup>2</sup>)



е  $\overline{g}_{K}$  =0.51 *mS/cm*<sup>2</sup> (в конт. 0.68 mS/cm<sup>2</sup>) **f**  $\overline{g}_{M}$  =0.047 *mS/cm*<sup>2</sup> (в конт. 0.014  $mS/cm^2$ )

200

7

6

5

3

2

1 0

100

u/g<sub>in</sub>, mV

s/g,





**d** *V*<sub>*Na*</sub>=42 *mV* (в конт. 60 *mV*)





**4.13** Зависимость *v*(*u*,*s*) для модельного нейрона при следующих Рис. изменениях параметров в сравнение с контрольным случаем a: b увеличение емкости; с уменьшение максимальной проводимости натриевых каналов; d понижение потенциала реверсии натрия; понижение максимальной e

проводимости калиевых каналов; **f** увеличение максимальной проводимости калиевых каналов, ток ионов через которые приводит к адаптации спайков

Чтобы исследовать эффект активных свойств нейрона были изменены максимальные проводимости натриевых и калиевых токов. Понижение максимальной проводимости натриевых каналов от 13.7 до 10.2 mS/cm<sup>2</sup> приводит к уменьшению  $\Omega$ -домена и максимальной частоты, при этом, значение тока реобазы не изменяется. Результаты при *s*=0 согласуются с работой [Lundstrom et al., 2008]. Вероятно, ток реобазы не изменился в ответ на уменьшение максимальной проводимости натриевых каналов, поскольку не изменилось пороговое значение потенциала открытия натриевых каналов. Уменьшение потенциала реверсии натрия (от 60 до 42 mV) также приводит к уменьшению  $\Omega$ -домена (рис. 4.13d) и не изменяет ток реобазы. По сравнению с максимальной проводимостью натриевых каналов, потенциал реверсии сильнее сужает диапазон спайк-вызывающих токов.

Калиевые каналы способствуют реполяризации мембраны после спайка и, как следствие, восстановлению натриевых каналов. В подтверждение этого предположения сравнение  $\Omega$ -доменов при двух значениях максимальной проводимости калиевых каналов показало, что уменьшение проводимости (от 0.68 до 0.51 mS/cm<sup>2</sup>) приводит к сдвигу правой границы  $\Omega$ -домена в сторону меньших токов, способствуя деполяризационному блоку (рис. 4.13е).

Открытие медленных калиевых каналов вызывает спайковую адаптацию. В модели была воспроизведена кинетика М-токов из статьи [Borg-Graham, 1999]. Увеличение проводимости  $\bar{g}_M$  в модели (от 0.014 до 0.047 mS/cm<sup>2</sup>) сдвинуло ток реобазы вправо, наклонив Ω-домен и увеличив его ширину (рис. 4.13f). также Наклонилась частотно-токовая характеристика нейрона, вершина Ω-домена опустилась, то есть, усилилось действие дополнительной проводимости s.

Для определения электротонического эффекта были сравнены Ω-домены однокомпартментной модели (рис. 4.13а) и пространственно-распределенной модели (рис. 4.14а), состоящей из активной сосредоточенной сомы и пассивного цилиндрического дендрита (раздел 3.1.6). Поскольку входная проводимость была

задана в моделях одинаковой, отличия Ω-доменов наблюдаются только на правой границе. Деполяризационный блок в распределенной модели происходит на меньших тока. Вероятно, причина в следующем: во время реполяризации в дендрите наблюдается диссипация флуктуаций потенциала, то есть, флуктуации распределенной модели меньше, потенциала В чем В одноточечной. Обусловленное этим уменьшение реполяризации замедляет деинактивацию натриевых каналов. В результате, максимальная частота в распределенной модели меньше, чем в одноточечной. В целом можно заключить, что учет распределенности не привел к существенным качественным изменениям v(u,s)-зависимости. Это согласуется с результатами экспериментов в режиме фиксации тока [Hendrickson et al., 2011].



**Fig. 4.14** Зависимости v(u,s) в модели, в сравнении с рис.16а. **a** v(u,s) -зависимость для пространственно-распределенной модели; **b** v(u,s) -зависимость при наличии цветного шума,  $\sigma_{noise} = 100 \ pA$  и  $\tau_{noise} = 3 \ ms$ 

Синаптические флуктуации входа часто имитируют цветным шумом. Эффекты цветного шума на одномерную I/O функцию, замеченные различными физиологами, описаны в обзоре [Silver, 2010]. Наиболее часто наблюдаемым эффектом оказался сдвиг тока реобазы в сторону меньших токов.

Данные, достаточные для построения небольшого сегмента двумерной I/O функции, были представлены в работе [Fernandez, White, 2010], однако, их оказалось недостаточно для выявления эффекта на полную I/O функцию. Неясно

действие шума на диапазон проводимостей, при которых наблюдается спайковая активность. Чтобы оценить действие цветного шума на  $\Omega$ -домен модельного нейрона, в правую часть уравнения (55) был добавлен ток  $\psi(t)$ , рассчитываемый по формуле (14). Сравнение  $\Omega$ -доменов в контроле (рис. 4.13а) и под действием шума (рис. 4.14b) показало, что цветной шум сглаживает v(u,s)- зависимость. Наиболее существенным оказалось увеличение области спайковой активности в верхней части  $\Omega$ -домена под действием цветного шума.

# 4.2.3 Эффект потенциал-зависимой NMDA проводимости на полную I/O функцию модельного нейрона

Синаптический вход в нейрон является двумерным при условии потенциал-независимости синаптических проводимостей. Однако, как известно, проводимость NMDA-каналов зависит от потенциала из-за магниевого блока [Jahr, Stevens, 1990]. В модели было проанализировано действие дополнительного NMDA тока с точной аппроксимацией зависимости от потенциала (15-16) на  $\Omega$ -домен с целью определения, можно ли предсказать активность нейрона на вход при наличии NMDA по двумерной v(u,s) - зависимости. NMDA ток сдвинул  $\Omega$ -домен (рис. 4.15b) относительно контрольного случая (без NMDA, рис. 4.15a), при этом, уменьшился ток реобазы и увеличилась *s*-координата вершины  $\Omega$ -домена. Этот эффект аналогичен эффекту «отрицательной проводимости».

При наличии только AMPA и GABA токов (проводимости которых потенциал-независимы) суммарный синаптический ток.  $I_{ext}(V,t) = -I_{AMPA} - I_{GABA} = g_{AMPA}(V_{AMPA} - V) + g_{GABA}(V_{GABA} - V)$ , может быть записан в  $I_{ext} = u - s \left( V - V_{us} \right)$ линейной потенциал-зависимой форме с потенциал-независимыми параметрами  $u = g_{AMPA}(V_{AMPA} - V_{us}) + g_{GABA}(V_{GABA} - V_{us})$ и  $s = G_{AMPA} + G_{GABA}$ . При рассмотрении токов AMPA, GABA и NMDA суммарный синаптический ток может быть аппроксимирован аналогичной линейной  $I_{ext} \approx u + \delta u - (s + \delta s) (V - V_{us})$ , если зависимостью сраведлива линейная аппроксимация NMDA тока  $-I_{NMDA}(t,V) = -g_{NMDA}(t)f(V)(V - V_{NMDA}) \approx \delta u - \delta s(V - V_{us})$ c некоторыми независимыми от потенциала  $\delta u$  и  $\delta s$ . Предполагая, что NMDA ток наиболее сильное влияние оказывает в диапазоне потенциалов около порога, получаем выражения для  $\delta s$  и  $\delta u$ :

$$\delta s = \frac{dI_{NMDA}}{dV}\Big|_{V=V_{th}} = g_{NMDA}(t)(f'(V_{th})(V_{th} - V_{NMDA}) + f(V_{th})),$$
(78)

$$\delta u = -I_{NMDA}(V_{th}, t) + \delta s (V_{th} - V_{us}).$$
<sup>(79)</sup>

Подставляя значения  $V_{th} = -40 \ mV$ ,  $g_{NMDA} = 10 \ g_{in}$ ,  $V_{NMDA} = 0 \ mV$ ,  $[Mg^{2+}] = 2 \ mM$  и  $V_{us} = -65 \ mV$  в (64-65), получаем:

$$\delta u \approx 1.25 \, mV \cdot g_{NMDA} \, \, \text{M} \, \, \delta s \approx -0.15 \cdot g_{NMDA} \,. \tag{80}$$

Важно отметить, что NMDA токи уменьшают входную проводимость.

Полученная аппроксимация позволяет предсказать стационарную частоту спайков по v(u,s)-зависимости, полученной в отстутствие NMDA (рис. 4.15а). К примеру, при заданных значениях  $g_{AMPA}$ ,  $g_{GABA}$  и  $g_{NMDA}$  частота спайков определяется цветом в точке с координатами  $\left(\frac{u+\delta u}{g_{in}}, \frac{s+\delta s}{g_{in}}\right) = (178 \text{ mV}, 4.0)$  на рис.

4.15а. Частота в этой точке оказалась близкой (при тех же  $g_{AMPA}$ ,  $g_{GABA}$  и  $g_{NMDA}$ ) к частоте в точке  $\Omega$ -домена, полученного при точном описании зависимости проводимости NMDA от потенциала (рис. 4.15b),  $\left(\frac{u}{g_{in}}, \frac{s}{g_{in}}\right) = (172 \text{ mV}, 4.7)$ . Эти

результаты свидетельствуют о том, что предсказание активности нейрона при наличии NMDA токов по двумерной I/O функции в большой мере достоверно, однако идеальным оказалось бы построение трехмерной I/O функции.



Рис. 4.15 Эффект NMDA на v(u,s)-зависимость для модельного нейрона. а в контрольном случае, черный кружок (172, 4.7) соответствует  $g_{AMPA}/g_{in} = 2.8$  и  $g_{GABA}/g_{in} = 1.9$ , тогда как незакрашенный кружок (178, 4.0) соответствует тем же АМРА и GABA проводимостям при дополнительном NMDA токе  $(g_{NMDA}/g_{in} = 4.7)$ , приводящем к смещению на  $\delta u/g_{in} \approx 6 mV$  и  $\delta s/g_{in} \approx -0.7$ ; b случай с точной аппроксимацией NMDA тока,  $g_{NMDA} = 4.7 g_{in}$ , кружок (172, 4.7) соответствует  $g_{AMPA}/g_{in} = 2.8$  и  $g_{GABA}/g_{in} = 1.9$ . Прочие параметры были заданы следующими:  $V_{AMPA} = 0$ ,  $V_{GABA} = -70 mV$ ,  $V_{NMDA} = 0 mV$  и  $[Mg^{2+}] = 2 mM$ 

## **4.2.4** Действие факторов на *v*(*u*,*s*)-зависимость нейронов в эксперименте

а) <u>Действие медленной калиевой адаптации</u> было изучено на регулярных пирамидных нейронах, в ответах которых на ступеньки тока обычно наблюдается умеренная спайковая адаптация. Дополнительный искусственный ток адаптации  $I_{ad}$  был инжектирован в клетку в режиме динамического патч-клампа. Аппроксимация тока была заимствована из работы [Kopell et al., 2000] и задавалась следующими уравнениями:

$$I_{ad} = g_{ad} w \left( V - V_K \right), \tag{81}$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = w_\infty - w,. \tag{82}$$

$$\tau_{w} = \frac{400}{3.3e^{(V+35)/20} + e^{-(V+35)/20}}, \quad w_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+35)/20}}.$$
(83)

Этот ток подобен току адаптации, действие которого на модельный нейрон описано в разделе 4.2.2. Оба тока возникают при деполяризации мембраны. Из-за

медленной релаксации проводимости между спайками эти токи приводят к спайковой адаптации.

Как показано на рис. 4.16а-b, медленная калиевая адаптация существенно уменьшает  $\Omega$ -домен в эксперименте. Рисунки 4.16с-d демонстрируют действие тока  $I_{ad}$  на межспайковый интервал. Уменьшение  $\Omega$ -домена, которое рассчитывалось как  $|\Omega_{ad}-\Omega_C|/\Omega_C*100\%$  ( $\Omega_C$  и  $\Omega_{ad}$  – это площади  $\Omega$ -домена в контроле и при наличии тока адаптации, соответственно), составило 67±6 % (n = 6 нейронов, p < 0.05, t-тест). Вариабельность эффекта среди зарегистрированных клеток отражена на рис. 4.16е. Таким образом, наблюдаемый в модели эффект уменьшения  $\Omega$ -домена под действием калиевых токов, вызывающих адаптацию, (рис. 4.13f), подтвердился в эксперименте.



Рис. 4.16 Действие тока медленной калиевой адаптации, сымитированного методом динамического патч-клампа, на спайковую активность пирамидного

нейрона. **а-b** v(u,s)-зависимость в контроле (а) и при инжекции тока адаптации  $g_{ad} = 10 nS$  (b); **с-d** спайк-трейны в ответ на  $u/g_{in} = 50 mV$ , s = 0 без адаптации (c) и с адаптацией при  $g_{ad} = 10 nS$  (d). Поддерживалась температура  $30^{\circ}C$ , входная проводимость нейрона была 7.6 nS, временная константа мембраны 18 ms, скомпенсированное сопротивление доступа 14 MOm; е вариабельность эффекта среди зарегистрированных клеток (белые кружки соответствуют различным клеткам), справа приведено среднее значение (черный кружок) со стандартной ошибкой среднего

b) Эффект цветного шума был изучен в эксперименте по аналогии с модельными расчетами. На рис. 4.17 приведены *v-u-s*-зависимости одного пирамидного нейрона в нормальных условиях и при дополнительном цветном шуме. Шум с амплитудой 50 *pA* увеличивает высоту  $\Omega$ -домена. Увеличение высоты, рассчитывамое как  $|h_{cn}-h_C|/h_C*100\%$  ( $h_{cn}$  и  $h_C$  – это высота  $\Omega$ -домена в случаях с шумом и без, соответственно), составило 68±17 % (n = 5 клеток, p < 0.05, t-тест, рис. 4.17c). Эти данные согласуются с результатами моделирования.



Рис. 4.17 Эффект цветного шума на *v-u-s* зависимость пирамидного нейрона префронтальной коры крысы. **a** контрольный случай, без шума; **b** при дополнительном шуме ( $\sigma_{noise} = 50 \ pA$  и  $\tau_{noise} = 3 \ ms$ ). Температура была  $30^{\circ}C$ , входная проводимость была  $7 \ nS$ , временная константа мембраны была  $21 \ ms$ , сопротивление доступа  $20 \ MOm$  было скомпенсировано; **c** вариабельность эффекта увеличения высоты  $\Omega$ -домена среди зарегистрированных нейронов

(белые кружки), справа приведено среднее значение (черный кружок) со стандартной ошибкой среднего

Действие внеклеточной концентрации натрия было изучено c) на пирамидных нейронах префронтальной коры крысы, для этого сравнивалось поведение нейрона в нормальных условиях и при пониженной концентрации внеклеточного натрия. Для понижения концентрации внеклеточный раствор разбавлялся раствором NMDG, подробнее методика описана в статье [Smirnova et al., 2015]. Понижение концентрации натрия привело к уменьшению  $\Omega$ -домена на 71 $\pm$ 7 % (n = 6 нейронов, p < 0.05, t-тест, рис. 4.18с),  $\Omega$ -домены одного нейрона в нормальных условиях и при NMDG приведены на рис. 4.18a-b. При понижении [Na<sup>+</sup>]<sub>0</sub> уменьшается максимальная проводимость натрия и потенциал реверсии натрия, что показано в приложении 2 путем сравнения линейных аппроксимаций вольт-амперных характеристик при двух значениях концентраций внеклеточного натрия. Аналогичным образом был теоретически проанализирован эффект изменения внутриклеточной концентрации натрия (приложение 1).



Рис. 4.18 Действие уменьшения концетрации внеклеточного натрия на *v-u-s* зависимость пирамидного нейрона. а  $\Omega$ -домен нейрона в нормальных условиях; b  $\Omega$ -домен того же нейрона в условиях пониженной концентрации внеклеточного натрия (при разбавлении раствором NMDG). Мембранный потенциал в покое был -63 mV, временная константа мембраны была 21 ms, входная проводимость была 3.1 nS, температура была  $25^{\circ}C$ , сопротивление доступа 40 MOm было

скомпенсировано; с вариабельность эффекта уменьшения Ω-домена под действием NMDG среди зарегистрованных нейронов (белые кружки), справа приведено среднее значение (черный кружок) со стандартной ошибкой среднего

# **4.2.5** Действие температуры на *v*(*u*,*s*)-зависимость нейронов в модели и эксперименте

Чтобы изучить эффект охлаждения на активность модельного нейрона, были построены  $\Omega$ -домены при температуре 36, 30 и 24°С. Охлаждение от 30 до 24 °С (или от 36 до 30°С) в модели уменьшило  $\Omega$ -домен и максимальную частоту (рис. 4.19а-b). Ток реобазы при этом не изменился, а ширина спайка увеличилась примерно в полтора раза (рис. 4.19f).

а Модель, 30°С

**b** Модель, 24°С







**d** Эксперимент, 24°С



е Эксп.,  $u / g_{in} = 23.1 \text{ mV}$ , s = 0 f Модель,  $u/g_{in} = 27.5 \text{ mV}$ , s = 0 g Вариабельность



**Рис. 4.19** Эффект температуры на спайковую активность нейрона в эксперименте и модели. **а-b** *v-u-s* зависимости при двух значениях температуры в модели; **с-d** *v-u-s* зависимости при двух значениях температуры в эксперименте (входная проводимость была 2.4 *nS*, временная константа мембраны была 55 *ms*, сопротивление доступа 33 *МОт* было скомпенсировано); **е** форма спайка пирамидного нейрона при двух значениях температуры, в соответствии с

95

данными в *c-d*; **f** форма спайка при двух значениях температуры в модели, в соответствии с данными в *a-b*, s = 0; **g** вариабельность эффекта охлаждения среди зарегистрированных нейронов (белые кружки), справа приведено среднее значение (черный кружок) со стандартной ошибкой среднего

В эксперименте охлаждение от 30 до 24°С привело к уменьшению  $\Omega$ -домена на 50±4 % (n = 4 нейрона, p < 0.05, t-тест, рис. 4.19g), смотрите также пример на рис. 4.19с-d. Ширина спайка уменьшается примерно в полтора раза (рис. 4.19е), деполяризационный блок наблюдается при меньших токах. Эти данные согласуются с результатами, полученными на модели, и с литературными данными [Volgushev et al., 2000].

Итак, с помощью динамической фиксации тока и математического моделирования была исследована двухпараметрическая I/O функция нейрона и зависимость области спайковой активности на плоскости управляющих параметров от основных параметров нейрона и внешних факторов.

# 4.3 Быстрая инициация ПД, вариабельность порогов и эффект уменьшения наклона частотно-токовой кривой нейрона под действием шунтирующего торможения

Несмотря на то, что развитые в рамках диссертационной работы модели обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК (Модели 1-2) не воспроизводят многие детали функционирования нейронов, в перспективе предполагается построить на основе Моделей 1-2 биофизически детальную модель ПЗК с учетом кинетики ионных каналов и прочих важных свойств нейрона. Воспроизвести тонкие нейрональные свойства в популяционной модели позволяет подход на основе рефрактерной плотности CBRD [Chizhov, 2014].

Любая популяционная модель основывается на модели нейрона, поэтому нужно иметь в распоряжении модель нейрона, которая бы воспроизводила все те эффекты активности нейрона, которые часто наблюдаются в эксперименте. Как уже было отмечено в разделе 2.3, существуют три эффекта нейрона (быстрой инициации ПД, вариабельности порогов и уменьшения наклона частотно-токовой кривой нейрона под действием шунтирующего торможения), природа которых неясна, и которые не воспроизводятся какой-либо из моделей нейрона одновременно [Chizhov et al., 2014]. С целью изучения этих эффектов и поиска подходящей модели был составлен ряд протоколов. Далее описаны полученные результаты экспериментального исследования и предлагаемая полуфеноменологическая модель, воспроизводящая все три эффекта.

# 4.3.1 Эффекты деления шунтирующего торможения, быстрой инициации ПД и вариабельности порогов пирамидного нейрона

Для экспериментального исследования были выбраны пирамидные нейроны на срезах префронтальной коры крысы. На рис. 4.20а приведен пример спайка нейрона, зарегистрированного при инжекции тока в клетку методом патч-кламп в конфигурации «целая клетка» в режиме фиксации тока. Форма спайка свидетельствует о быстрой инициации ПД в зарегистрированном нейроне, аналогично экспериментальным данным in vivo [Naundorf et al., 2006], поскольку наблюдается резкий изгиб в области порога.

Чтобы определить эффект шунтирующего торможения на частотно-токовую кривую пирамидного нейрона использовался протокол в режиме динамического патч-клампа аналогичный протоколу построения  $\Omega$ -домена (раздел 3.3). Отличие составили выбранные длина ступеньки стимуляции, способ расчета стационарной частоты спайков и визуализация данных. Длина ступеньки 3s и способ расчета как число спайков за последнюю секунду стимуляции были заимствованы из работы [Fernandez, White, 2010]. Для визуализации данных по действию шунтирующего торможения (к примеру, рис. 4.20с) строились частотно-токовые кривые нейрона, соответствующие различным значениям синаптической проводимости. Как демонстрирует рис. 4.20с, дополнительная проводимость *s* уменьшает наклон частотно-токовой кривой *v-u* (у некоторых зарегистрированных нейронов эффект оказался слабее). Наблюдаемый эффект уменьшения наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения изучался также в работах [Fernandez, White, 2010; Graham, Schramm, 2009] и назван эффектом деления. Эффект деления может быть объяснен динамикой порога генерации ПД [Chizhov





**Рис. 4.20** Форма спайка (*a*), вариабельность порогов (*b*) и эффект деления (*c*) пирамидного нейрона. Частота спайков рассчитывалась как число спайков за последнюю треть времени стимуляции, деленное на соответствующее время стимуляции. Частотно-токовые кривые были построены при трех значениях дополнительной проводимости *s*, 0, 4 и 7 в единицах входной проводимости. Красными точками в *b* отмечены пороги генерации ПД

Для зарегистрированных пирамидных нейронов (рис. 4.20b) характерно повышение порога в обратной корреляции с межспайковым интервалом. Это наблюдение свидетельствует о зависимости порогов генерации ПД от числа инактивированных натриевых каналов. Чтобы более подробно исследовать эту зависимость, был составлен протокол в режиме фиксации потенциала (рис. 4.21a),

в ходе которого нейрон сначала деполяризовывали до 30 mV ступенькой потенциала длительностью 200 ms для полной инактивации натриевых каналов. Затем мембрану гиперполяризовали до -80 mV, чтобы восстановить каналы от быстрой инактивации. После гиперполяризации подавался рамп потенциала с различной задержкой  $\tau_i$  (*i* - это номер протокола). В некоторый момент во время рампа натриевые каналы активировались, что проявлялось в виде пульса тока. Значение потенциала, соответствующее начальному моменту пульса (красный кружок на верхнем графике рис. 4.21а) – это порог активации натриевых каналов. Получаемая в результате зависимость порога от задержки  $\tau_i$  (рис. 4.21b) косвенно отражает зависимость активации натриевых каналов от состояния инактивации. Для большинства записанных нейронов характеристическое время такой зависимости было порядка 10 ms, порог варьировался в диапазоне 10 mV. В целом, эти результаты служат в защиту предположения о связи эффекта деления и вариабельности порогов с медленной инактивацией натриевых каналов.



**Рис. 4.21** Зависимость порога активации натриевых каналов от инактивации. **a** На верхнем графике приведен протокол стимуляции при трех значениях  $\tau$  методом патч-кламп в режиме фиксации потенциала, на нижнем графике регистрируемые токи, красными кружками обозначены моменты активации натриевых каналов; **b** полученная в результате зависимость порога спайка от времени задержки рампа

# 4.3.2 Модель натриевых каналов, позволяющая воспроизвести эффекты деления, быстрой инициации ПД и вариабельности порогов в одной модели нейрона

Итак, если для пирамидного нейрона характерен эффект деления, то наблюдается он одновременно с двумя другими явлениями, вариабельностью порогов и быстрой инициацией ПД. В то же время, смотрите [Chizhov et al., 2014], ни одна из существующих моделей нейрона не воспроизводит одновременно три эффекта. Поскольку результаты эксперимента (раздел 4.3.1) указывают на связь эффекта деления и вариабельности порогов с медленной инактивацией натриевых каналов, то возникла идея проверить на модели, позволит ли учет зависимости СО-перехода натриевых каналов от инактивации реализовать на модели все три эффекта. В модели типа Ходжкина-Хаксли заменили уравнения, описывающие кинетику натриевого тока. Заменили их на марковскую модель с тремя состояниями натриевого канала, дополнив ее зависимостью СО-перехода от инактивации (раздел 3.5). Как показано на рис. 4.22, развитая модель нейрона с учетом зависимости СО-перехода натриевых каналов ОТ инактивации воспроизводит эффект деления шунтирующего торможения, вариабельность порогов и быструю инициацию ПД. Это можно считать вторым аргументом в защиту гипотезы о связи эффектов с медленной инактивацией натриевых каналов.



Рис. 4.22 Модель нейрона, в которой реализована зависимость перехода натриевых каналов из закрытого состояния в открытое от медленной инактивации. а пример спайка в ответ на ступеньку тока (демонстрируется резкий изгиб на сегменте спайка); b пример спайк-трейна (демонстрируется начальном вариабельность порогов). Красными точками отмечены пороги спайков; с зависимость порога генерации ПД от задержки рампа, построенная аналогично экспериментальной зависимости 4.21b (демонстрируется рис. связь вариабельности порогов и медленной инактивации); d частотно-токовые кривые модельного нейрона при двух значениях проводимости *s* (демонстрируется эффект деления)

Все три эффекта могут играть существенную роль в популяционных процессах, в том числе в обработке информации в ПЗК. Хотя разработанные в рамках диссертационной работы Модели 1-2 обработки информации о цвете и ориентации в ПЗК не учитывают тонкие нейрональные свойства, разработанный

недавно подход к моделированию популяционной активности на основе рефрактерной плотности [Chizhov, 2014], вероятно, позволит в будущем учесть эти эффекты и определить их роль. 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.

### 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

#### 5.1 Модель обработки информации об ориентации и цвете

На основе литературных данных была сформулирована гипотеза о том, как ПЗК преобразует сигнал о цвете, и затем она была реализована в Моделях 1-2. Согласно гипотезе важными в функционировании ПЗК являются следующие свойства нейронов ПЗК:

- Нейроны слоев 2/3 ПЗК разделены на два класса, СЅ и СІ. Причем подавляющее большинство этих нейронов являются ориентационно-чувствительными [Johnson et al., 2001; Economides et al., 2011];
- СЅ нейроны слоев 2/3 в ПЗК кластеризованы, обладают стабильной настройкой на один (любой) оттенок цвета [Hass, Horwitz, 2013; Xiao et al., 2007]. Кластеризация СЅ нейронов ПЗК способствует пространственному разложению цветов в непрерывный спектр [Xiao et al., 2007];
- 3) Число цветовых блобов в ПЗК сравнимо с числом ориентационных гиперколонок. Один ЦБ существенно меньше по размеру, чем гиперколонка, и локализован обычно в одной или нескольких близлежащих ориентационных колонках [Lu, Roe, 2008]. На основе этих экспериментальных данных можно заключить, что влияние СІ нейронов на CS существенно, тогда как обратное влияние незначительно. Это также согласуется с заключением Friedman et al. [2003] о том, что ориентационная избирательность в ПЗК не зависит от цвета;
- 4) Средняя популяционная активность выше в кластерах СS нейронов (в ЦБ), чем вне их [Economides et al., 2011]. В модели суммарный входной сигнал популяции CS нейронов может быть много выше, чем таковой популяции CI нейронов, поскольку CS нейроны получают входной сигнал от CI нейронов и оппонентных нейронов (таламуса и CS<sub>1</sub>, раздел 2.1.2).

Важной особенностью Моделей 1-2 является замкнутая в кольцо структура сети (СS нейронов одного ЦБ) в пространстве цвета. Такая структура позволяет

#### 103

избежать граничных эффектов (раздел 4.1.5), а именно, зависимость кажущегося оттенка от насыщенности цвета стимула.

Не менее важную роль играет представление цветового входного сигнала. В Моделях 1-2 используется DKL цветовое пространство, которое позволяет преобразовать R, G, B сигнал (уровня колбочек) в оппонентный сигнал (уровня ганглиозных клеток сетчатки, HKT, CS<sub>I</sub> ПЗК) и затем в непрерывный сигнал, поступающий на вход в ЦБ, при фиксированной яркости и насыщенности. Сигналы об ориентации и цвете смешиваются только на входе в ЦБ.

Эффект цветопостоянства [Land, McCann, 1971] реализуется моделью по построению. Механизм реализации эффекта в зрительной системе сложен, неясен и, соответственно, не отражен в модели.

Следует отметить, что Модели 1-2 не учитывают пространственную распределенность. Для того чтобы построить распределенную модель, необходимы данные о силе связей между СS нейронами ЦБ, которые на сегодняшний день отсутствуют. Модели 1-2, как минимум, позволяют исследовать обработку сигнала о пространственно однородном стимуле. В экспериментальной работе [Xiao et al., 2007], которая легла в основу построения Моделей 1-2, цветовая карта коры строилась только в ответ на однородный по цвету стимул. Возможно, такая же функциональная архитектура коры характерна и при ответе на распределенный стимул.

Математический анализ Модели 1 может быть во многом заимствован из исследований классической ring-модели. Отличие уравнения для CS популяции в Модели 1 от классической ring-модели составляет входной сигнал об ориентации, и оно не приводит к качественным изменениям решения, однако в контексте обработки информации о цвете имеет некоторые интересные интерпретации. Согласно результатам исследования Модель 1 предсказывает следующее:

- Вход в ЦБ не дискретный (то есть состоящий из двух узконастроенных оппонентных сигналов RG и BY), а аналоговый, что согласуется с работами [Xiao et al., 2007; Hass, Horwitz, 2013];
- Ответ ЦБ на цветной ориентированный стимул существенно сильнее, чем на цветной неориентированный. Это также согласуется с предположением в экспериментальной работе [Friedman et al., 2003];

- 3) В ответ на серый неориентированный стимул в зависимости от рекуррентных взаимодействий возможно параметров гомогенное решение (когда наблюдается однородное распределение активности по нейронам) или маржинальное (когда возникает предпочтение некоторого цвета и/или ориентации), но также есть большая область амплитудной нестабильности (модель не имеет корректного решения) на плоскости параметров, где модель не имеет корректного решения. При значениях параметров из гомогенной области профиль активности качественно похож на вход, из маржинальной – модель имеет неоднородный профиль активности для каждого ЦБ с одним пиком в случайно выбранной (для каждого ЦБ своей) координате. Причем, ориентированный вход существенно усиливает неоднородность распределения активности в ЦБ, предпочитающей ориентацию стимула, и в целом сеть выбирает один цвет;
- 4) В ответ на двуцветный стимул возможны три типа решения: при параметрах из гомогенной области профиль активности качественно похож на вход (то есть два горба с пиками, соответствующими координатам стимула), при параметрах из маржинальной области сеть настраивается на цвет или между цветами стимула, или на один из них.

Модель 2, в которой учтена синаптическая кинетика и динамика популяционной частоты, подтвердила эффект двуцветной стимуляции и эффект усиления ответа на цветной стимул при наличии ориентации. При неориентированном сером стимуле Модель 2 имеет решение одного из двух типов, маржинальное или гомогенное. Соответственно, пространство параметров Модели 2 разделено на две области, область амплитудной нестабильности отсутствует. В отличие от Модели 1, Модель 2 имеет маржинальное решение в виде бегущей волны.

Таким образом, разработанная в рамках диссертационной работы модель обработки информации об ориентации и цвете в ПЗК, воспроизводит наиболее значимые экспериментальные данные, позволяет разрешить их противоречия и дает ряд предсказаний. Планируется дальнейшее развитие модели, в первую очередь, направленное на учет пространственной распределенности.

## 5.2 Двухпараметрическая I/O функция нейрона

В работе была впервые построена и изучена двухпараметрическая I/O функция нейрона, справедливая в случае потенциал-независимости синаптических проводимостей (AMPA, GABA). Функция представляла собой зависимость *v-u-s* стационарной частоты генерации ПД от параметров входа, тока и проводимости. Результаты эксперимента и моделирования согласуются и свидетельствуют о том, что дополнительная проводимость сужает и сдвигает частотно-токовую зависимость, а значит, рассмотрение однопараметрической I/O функции нейрона недостаточно. Важным выводом является также то, что область спайковой активности на плоскости параметров (*u*, *s*) конечна.

Линейный участок левой границы  $\Omega$ -домена нейрона можно предсказать LIF моделью, в которой задать значения параметров этого нейрона. При больших значениях проводимости *s* левая граница  $\Omega$ -домена отклоняется от LIF, вероятно, это отклонение объясняется следующими предполагаемыми механизмами шунтирования:

1) пороговый потенциал в режиме стационарной генерации спайков растет с дополнительной проводимостью *s*, так как шунтирование затрудняет активацию натриевых каналов [Platkiewicz, Brette, 2010]. А при большем пороговом потенциале требуется больший входной ток, поэтому левая граница  $\Omega$ -домена наклоняется при дополнительной проводимости. Прочие аспекты влияния вариабельности порогов на I/O функцию нейрона рассматривались в работах [Platkiewicz, Brette, 2010, 2011; Fontaine et al., 2014; Chizhov et al., 2014];

2) дополнительная проводимость *s* уменьшает реполяризацию и, как следствие, замедляет деинактивацию натриевых каналов. Поэтому требуется больший ток для генерации ПД; соответственно, левая граница Ω-домена наклоняется при дополнительном *s*.

Правая граница Ω-домена обусловлена деполяризационным блоком. В модели деполяризационный блок происходит при меньших токах, то есть правая граница Ω-домена смещается влево при уменьшении максимальной проводимости калиевых каналов.

При выборе модели для изучения І/О функции основное внимание уделялось простоте и схожести с нейронами, зарегистрированными экспериментально. В итоге, была заимствована относительно простая модель типа Ходжкина-Хаксли из работы [Yu et al., 2008], которая была дополнена калиевым током, вызывающим адаптацию спайков. По форме спайка и типу адаптации эта модель похожа на зарегистрированные пирамидные нейроны, тогда как максимальная частота у модельного нейрона при сохранении оригинальной пропорции максимальных проводимостей натриевых и калиевых каналов оказалась выше. Максимальную частоту ответа в модели можно уменьшить, изменив максимальные проводимости натрия и калия, но при этом форма спайков становится нереалистичной, что свидетельствует о расхождении модели и эксперимента. На модели было пранализировано влияние изменения основных параметров на І/О функцию.

Эффекты проводимостей потенциал-зависимых ионных каналов на генерацию ПД интенсивно исследовались как экспериментально, так и в модели, но только в случае однопараметрической I/O функции [Gunay et al., 2008; Kispersky et al., 2012]. Данные для двухпараметрической функции получены в настоящей работе и приведены в разделе 4.2.2. Другие литературные данные, теоретические данные по действию проводимости натриевых каналов. противоречивы: в работе [Kispersky et al., 2012] утверждается, что увеличение натриевой проводимости наклоняет *v-u* кривую, тогда как Lundstrom et al. [2008] демонстрируют, что уменьшение проводимости натриевых каналов приводит к наклону *v-и* кривой и понижению порога деполяризационного блока. Наши результаты согласуются с Lundstrom et al. [2008] при нулевом значении *s* и информацией об основном эффекте на полный дополняют Ω-домен: максимальная проводимость s, при которой наблюдается спайковая активность, уменьшается при понижении проводимости (а также и потенциала реверсии) натриевых каналов.

Prescott et al. [2006] методами динамического патч-клампа и моделирования показали, что шунтирующая проводимость увеличивает ток реобазы, то есть сдвигает *v-u* кривую вправо, однако полный Ω-домен не рассматривался. Эффект сдвига реобазы подтвердился и в нашем исследовании, в эксперименте и в

моделях типа Ходжкина-Хаксли и даже LIF. Менее однозначный эффект деления шунтирующего торможения более подробно раскрыт в разделе 4.4, также смотрите [Fernandez, White, 2010; Fernandez et al., 2011; Graham, Schramm, 2009; Chizhov et al., 2014].

На І/О функцию нейрона влияют также и концентрации ионов, как внутри клетки, так и снаружи. При этом используемые в электрофизиологических экспериментах концентрации этих ионов во внутриклеточном (которым наполняется стеклянный электрод) и внеклеточном (в котором находится срез коры) растворах значительно варьируются. К примеру, в экспериментах патч-кламп часто используют растворы для заполнения стеклянного электрода с концентрацией натрия: нулевой [Prescott et al., 2006], 0.3 mM [Demarque et al., 2004], 4 mM [Fellous et al., 2003], 17 mM [Higgs et al., 2006]. Теоретический анализ влияния концентрации внутриклеточного натрия (приложение 2) показал, что при ее понижении наблюдается увеличение потенциала реверсии и незначительное понижение проводимости. По причине увеличения потенциала реверсии натрия увеличивается Ω-домен.

Действие концентрации внеклеточного натрия было по аналогии с внутриклеточным не только предсказано теоретически (приложение 3), но, кроме того, и проверено в эксперименте (рис. 4.18). При уменьшении концентрации внеклеточного натрия понижается проводимость и потенциал реверсии натриевых каналов (приложение 3). Как следствие, уменьшается Ω-домен. Последнее и подтвердилось в эксперименте.

В мировой литературе существует большое количество работ, посвященных эффекту изменения температуры на активность нейрона [Hodgkin, Huxley, 1952; Kuang et al., 2007; Vasilenko et al., 1989; Xu, Robertson, 1994; Volgushev et al., 2000; Radmilovich et al., 2003]. При повышении температуры ускоряется кинетика, понижается пороговый потенциал и повышается частота генерации ПД. К примеру, в работе [Hodgkin, Huxley, 1952] было показано, что при нагревании увеличивается проводимость и скорость активации и инактивации ионных каналов. Чтобы учесть эти эффекты, авторы ввели в модель нейрона типа Ходжкина-Хаксли температурный фактор. Volgushev et al. [2000] показали, что при охлаждении увеличиваются входное сопротивление и ширина спайков,
повышаются потенциал покоя и порог генерации ПД пирамидных нейронов зрительной коры крысы. Хотя Volgushev et al. [2000] не изучали специально эффект охлаждения на I/O функцию нейрона, но тенденция понижения частоты спайков прослеживается на приведенных в статье рисунках. В рамках же настоящей диссертационной работы было изучено действие охлаждения на полную двухпараметрическую I/O функцию нейрона. Как в модели, так и в эксперименте наблюдается уменьшение Ω-домена, а также, в согласии с перечисленными выше литературными данными, понижение частоты и увеличение ширины спайков.

В работе [Hendrickson et al., 2011] отмечается, что наиболее сильный электротонический эффект на частотно-токовую кривую заключается в увеличении максимальной частоты и наклоне, при этом, ток реобазы не изменяется. В настоящей диссертационной работе на модели исследовался электротонический эффект на полную I/O функцию нейрона, тенденция подтвердилась. Было сделано заключение, что при инжекции тока в сому электротонический эффект, вероятно, слабый.

В предыдущих экспериментальных работах, смотрите обзор [Silver, 2010], отмечается, что шум уменьшает ток реобазы. Проведенное в рамках диссертационной работы исследование, как экспериментальное, так и на модели, показало, что шум может уменьшать ток реобазы, однако наиболее значимый эффект наблюдается на вершине  $\Omega$ -домена: шум увеличивает максимальную проводимость s (то есть высоту  $\Omega$ -домена), при которой наблюдается ненулевая частота спайков.

Токи, вызывающие медленную адаптацию спайков, существенно уменьшают максимальную частоту и наклон частотно-токовой кривой, как показано на моделях типа Ходжкина-Хаксли [Ladenbauer et al., 2014; Borg-Graham, 1999] и адаптивной экспоненциальной LIF модели [Ladenbauer et al., 2014]. В рамках диссертационной работы в эксперименте и на модели было показано, что дополнительный калиевый ток, вызывающий адаптацию спайков, уменьшает Ω-домен и наклоняет *v-u*-кривую.

Экспериментально было показано, что сопротивление доступа существенно наклоняет Ω-домен (приложение 1).

В разделе 4.2.3 показано, что двухпараметрической функции достаточно для оценки приблизительной частоты в ответ на вход с NMDA токами, тогда как для точного определения частоты необходима многопараметрическая функция.

Таким образом, двухпараметрическое представление I/O функции, с одной стороны, является простым и применимым для построения и анализа, а с другой позволяет учесть линейную зависимость входного сигнала от стороны, форма Ω-домена потенциала. Сложная указывает на недостаточность однопараметрической I/O рассмотрения функции. Поэтому требовалось обощение известного по литереатуре анализа I/O функции, что и сделано в настоящей работе. Анализ изменения формы Ω-домена под действием различных факторов и при варьировании параметров позволил под другим углом взглянуть на процессы, происходящие в нейроне.

# 5.3 Быстрая инициация ПД, вариабельность порогов и изменение наклона частотно-токовой кривой под действием шунтирующего торможения

Эффект деления и динамика порогов играют определенную роль в процессе обработки зрительной информации в коре, к примеру, в настройке на ориентацию стимула [Priebe, Ferster, 2012]. Однако клеточные механизмы этих эффектов остаются неясными. В работе детально не исследовался каждый из механизмов реализации эффектов, но была предложена модификация модели натриевых каналов, позволяющая воспроизвести одновременно эффект деления, быстрой ΠД вариабельности порогов. Модификацию инициации И подсказали экспериментальные наблюдения, которые указали на связь эффектов с медленной инактивацией натриевых каналов. Предлагаемая модель натриевых каналов с учетом зависимости СО-переходов от инактивации может теперь использоваться в моделях одного нейрона, к примеру, типа Ходжкина-Хаксли, и популяций нейронов, к примеру, CBRD, для того чтобы воспроизводить важные особенности генерации ПД.

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.

#### 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 синапсов, эффекта 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 блоб 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 маржинальное 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 ( $\Omega$ -домен) конечна. Шунтирующее торможение сужает диапазон токов, вызывающих генерацию потенциалов действия. Основные параметры нейрона и многие внешние факторы оказывают существенное влияние на форму  $\Omega$ -домена, в частности: а) уменьшение проводимости калиевых каналов приводит к сдвигу деполяризационного блока в сторону меньших токов; б)  $\Omega$ -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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Покровский А.Н. Влияние проводимости синапсов на условия возникновения спайков // Биофизика, 23(4): 649-653, 1978.
- Смирнова Е.Ю., Чижов А.В. Ориентационные гиперколонки зрительной коры: модели кольца // Биофизика, 56(3): 527-533, 2011.
- Чижов А.В. Математические модели ионных каналов, нейронов и нейронных популяций // учебное пособие «От нейрона к сознанию» под ред. И. Павлова, изд. С.-Петерб. ун-та, С. 84-102, 2009
- Anderson J.S., Carandini M., Ferster D. Orientation tuning of input conductance, excitation, and inhibition in cat primary visual cortex // Journal of Neurophysiology 84(2), 909-926, 2000
- Arsiero M., Luscher H., Lundstrom B.N., Giugliano M. The Impact of Input Fluctuations on the Frequency–Current Relationships of Layer 5 Pyramidal Neurons in the Rat Medial Prefrontal Cortex // J of Neurosci, 27(12), 3274 - 3284, 2007
- Basalyga G., Montemurro M.A., Wennekers T. Information coding in a laminar computational model of cat primary visual cortex // J Comput Neurosci., 34(2):273-83, 2012
- Battaglia D., Hansel D. Synchronous chaos and broad band gamma rhythm in a minimal multi-layer model of primary visual cortex.// PLOS 7-10:1-24, 2011
- Benucci A., Ringach D.L., Carandini M. Coding of stimulus sequences by population responses in visual cortex // Nature Neuroscience, 12(10):1317-24, 2009
- Ben-Yishai R., Lev Bar-Or R., Sompolinsky H. Theory of orientation tuning in visual cortex // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92:3844-3848, 1995
- 10. Bertalmío M., Cowan J.D. Implementing the Retinex algorithm with Wilson–Cowan equations // J Physiol 103:69-72, 2009
- 11. Blasdel G.G. Orientation Selectivity, Preference, and Continuity in Monkey Striate Cortex // Journal of Neuroscience 12, 3139-3161, 1992
- 12. Bonhoeffer T., Grinvald A. Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns // Nature, 353(6343), 429-31, 1991

- Borg-Graham L.J., Monier C., Frégnac Y. Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons // Neuron, 393(6683), 369-73,1998
- 14. Borg-Graham L. Interpretations of data and mechanisms for hippocampal pyramidal cell models // Cerebral Cortex, 13: Cortical Models, ed. Jones E., Ulinski P., Peters P., 19-138, 1999
- 15. Bowmaker J.K., Dartnall H.J.A. Visual pigment of rods and cones in a human retina // Journal of Physiology, London, 298, 501-511, 1980
- 16. Bressloff P.C., Cowan J.D. A spherical model for orientation and spatial-frequency tuning in a cortical hypercolumn // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, 01tb0039.1-24, 2002
- Brette R., Gerstner W. Adaptive Exponential Integrate-and-Fire Model as an Effective Description of Neuronal Activity // J Neurophysiol 94, 3637-3642, 2005
- Brizzi L., Meunier C., Zytnicki D., Donnet M., Hansel D., Lamotte D'Incamps B., Van Vreeswijk C. How shunting inhibition affects the discharge of lumbar motoneurones: a dynamic clamp study in anaesthetized cat // J Physiol., 558(2), 671-683, 2004 Carandini M., Ringach D.L. Predictions of a recurrent model of orientation selectivity // Vision Res., 37(21):3061-3071, 1997
- 19. Carandini M., Ringach D.L. Predictions of a recurrent model of orientation selectivity // Vision research, 37(21), 3061-3071, 1997
- 20. Chance F.S., Abbott L.F., Reyes A.D. Gain Modulation from Background Synaptic Input // Neuron, 35, 773-782, 2002
- 21. Chatterjee S., Callaway E.M. Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex // Nature. 426(6967):668-71, 2003
- 22. Chizhov A.V., Rodrigues S., Terry J. A comparative analysis of a firing-rate model and a conductance-based neural population model // Physics Letters A., 369, 31-36, 2007.
- 23. Chizhov A.V., Smirnova E.Y., Kim K.Kh., Zaitsev A.V. A simple Markov model of sodium channels with a dynamic threshold // J. Comp. Neuroscience, 37(1), 181-191, 2014

- 24. Chizhov A.V. Conductance-based refractory density model of primary visual cortex // Journal of Computational Neuroscience, 36(2), 297-319, 2014
- 25. Chizhov A.V., Graham L.J. Population model of hippocampal pyramidal neurons, linking a refractory density approach to conductance-based neurons // Physical Review E, 75, 011924, 2007
- 26. Conway B.R., Chatterjee S., Field G.D., Horwitz G.D., Johnson E.N., Koida K., Mancuso K. Advances in Color Science: From Retina to Behavior // J Neurosci 30(45):14955-14963, 2010
- 27. Demarque M., Villeneuve N., Manent J.B., Becq H., Represa A., Ben-Ari Y., Aniksztejn L. Glutamate Transporters Prevent the Generation of Seizures in the Developing Rat Neocortex // J of Neuroscience, 24(13), 3289-3294, 2004
- Derrington A.M., Krauskopf J., Lennie P. Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque // J. Physiol. 357:241-265, 1984
- Destexhe A., Rudolph-Lilith M. Noisy dendrites: Models of dendritic integration in vivo // The Computing Dendrite, Edited by Cuntz, H., Remme, M.W.H. and Torben-Nielsen, B., Springer, New York, 173-190, ISBN 978-1-4614-8093-8, 2014
- 30. Dovzhenok A., Kuznetsov A.S. Exploring Neuronal Bistability at the Depolarization Block // PLoS ONE 7(8), e42811, 2012
- Eccles J.C. The physiology of nerve cells // Baltimore: The Johns Hopkins Press, 1957
- 32. Economides J.R., Sincich L.C., Adams D.L., Horton J.C. Orientation tuning of cytochrome oxydase patches in macaque primary visual cortex // Nature Neuroscience 14:1574–1580, 2011
- 33. Fellous J.M., Rudolph M., Destexhe A., Sejnowski T.J. Synaptic background noise controls the input/output characteristics of single cells in an in vitro model of in vivo activity // Neuroscience, 122, 811–829, 2003
- 34. Fernandez F.R., White J.A. Reduction of spike afterdepolarization by increased leak conductance alters interspike interval variability // J Neurosci. 29(4), 973–986, 2009
- 35. Fernandez F.R., White J.A. Gain control in CA1 pyramidal cells using changes in somatic conductance // Journal of Neuroscience, 30(1), 230–241, 2010

- 36. Fernandez F.R., Broicher T., Truong A., White J.A. Membrane voltage fluctuations reduce spike frequency adaptation and preserve output gain in CA1 pyramidal neurons in a high-conductance state // Journal of Neuroscience, 31(10), 3880-3893, 2011
- 37. Field G.D., Gauthier J.L., Sher A., Greschner M., Machado T.A., Jepson L.H., Shlens J., Gunning D.E., Mathieson K., Dabrowski W., Paninski L., Litke A.M., Chichilnisky E.J. Functional connectivity in the retina at the resolution of photoreceptors // Nature, 467, 673–677, 2010
- 38. Fontaine B., Peña J.L., Brette R. Spike-threshold adaptation predicted by membrane potential dynamics in vivo // PLoS Comput Biol. 10(4), e1003560, 2014
- 39. Foster D. Color constancy // Vision Research 51:674–700, 2011
- 40. Fourcaud-Trocme N., Hansel D., Carl van Vreeswijk, Brunel N. How Spike Generation Mechanisms Determine the Neuronal Response to Fluctuating Inputs // The Journal of Neuroscience 23(37):11628 –11640, 2003
- 41. Friedman H.S., Zhou H., von der Heydt. The coding of uniform colour figures in monkey visual cortex // J Physiol 548.2:593-613, 2003
- 42. Graham L.J., Schramm A. In vivo dynamic clamp: The functional impact of synaptic and intrinsic conductances in visual cortex // In "Dynamic Clamp: From Principles to Applications" ed. A. Destexhe and T. Bal, Springer Press, 2009
- 43. Gunay C., Edgerton J.R., Jaeger D. Channel Density Distributions Explain Spiking Variability in the Globus Pallidus: A Combined Physiology and Computer Simulation Database Approach // J Neurosci, 28(30), 7476 –7491, 2008
- 44. Gutkin B., Ermentrout G.B. Neuroscience: spikes too kinky in the cortex? // Nature 440(7087), 999-1000, 2006.
- 45. Hansel D., Sompolinsky H. Modeling feature selectivity in local cortical circuits // Methods in neuronal modeling: From synapses to networks, Cambridge: MIT Press, 499-567, 1998
- 46. Hass Ch.A., Horwitz G.D. V1 mechanisms underlying chromatic contrast detection // J Neurophysiol 109:2483–2494, 2013

- 47. Hendrickson E.B., Edgerton J.R., Jaeger D. The capabilities and limitations of conductance-based compartmental neuron models with reduced branched or unbranched morphologies and active dendrites // J Comput Neurosci, 30, 301–321, 2011
- 48. Higgs M.H., Slee S.J., Spain W.J. Diversity of Gain Modulation by Noise in Neocortical Neurons: Regulation by the Slow Afterhyperpolarization Conductance // J of Neuroscience, 26(34), 8787–8799, 2006
- 49. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J Physiol. 117(4), 500–544, 1952
- 50. Holt G.R., Koch C. Shunting Inhibition Does Not Act Divisively on Firing Rates // Neural Computation 9:1001-1013, 1997.
- 51. Hubel D.H., Wiesel T.N. Reception fields, binocular interaction and functional architecture in the cats visual cortex // J. Physiol. Lond. 160:106–154, 1962
- 52. Izhikevich E.M. Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting // The MIT press, 2007
- 53. Jahr C.E., Stevens C.F. Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics // J Neurosci. 10(9), 3178-82, 1990
- 54. Johannesma P.I.M. Diffusion models of the stochastic acticity of neurons // In Neural Networks, Springer, 116-144, 1968.
- 55. Johnson E.N., Hawken M.J., Shapley R. The spatial transformation of color in the primary visual cortex of the macaque monkey // Nature Neuroscience, 4:409–416, 2001
- 56. Johnson E.N., Hawken M.J., Shapley R. Cone inputs in macaque primary visual cortex // Journal of Neurophysiology 91:2501–2514, 2004
- 57. Johnson E.N., Hawken M.J. Shapley R. The orientation selectivity of color-responsive neurons in macaque V1 // Journal of Neuroscience 28:8096–8106, 2008
- 58. Karnup S., Stelzer A. Temporal overlap of excitatory and inhibitory afferent input in guinea-pig CA1 pyramidal cells // J Physiol 516: 485–504, 1999

- 59. Keener J., Sneyd J. Mathematical Physiology I: Cellular Physiology. Interdisciplinary Applied Mathematics 8/1 (2 ed.). Springer, 2008
- 60. Kispersky T.J., Caplan J.S., Marder E. Increase in Sodium Conductance Decreases Firing Rate and Gain in Model Neurons // J Neurosci, 32(32), 10995–11004, 2012
- 61. Kopell N., Ermentrout G.B., Whittington M.A., Traub R.D. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties // Proc Nat Acad Sci USA 15;97(4), 1867-72, 2000
- 62. Kuang Sh., Wang J., Zeng T., Cao, A. Thermal Impact on Spiking Properties in Hodgkin-Huxley Neuron with Synaptic Stimulus // Journal of Physics, 70(1), 183-190, 2008
- 63. Kuhn A., Aertsen A., Rotter S. Neuronal integration of synaptic input in the fluctuation-driven regime // J Neurosci., 24(10), 2345-56, 2004
- 64. Ladenbauer J., Augustin M., Obermayer K. How adaptation currents change threshold, gain, and variability of neuronal spiking // J Neurophysiol 111, 939–953, 2014
- 65. Land E.H., McCann J.J. Lightness and retinex theory // Journal of the Optical Society of America 61:1–11, 1971
- 66. Landisman C.E., Ts'o D.Y. Color processing in macaque striate cortex: relationships to ocular dominance, cytochrome oxidase, and orientation // J. Neurophysiol. 87:3126–3137, 2002
- 67. Lennie P., Krauskopf J., Sclar G. Chromatic mechanisms in striate cortex of macaque // Journal of Neuroscience 10:649–669. 1990
- 68. Leventhal A.G., Thompson K.G., Liu D., Zhou Y., Ault S.J. Concomitant sensitivity to orientation, direction, and color of cells in layers 2, 3, and 4 of monkey striate cortex // Journal of Neuroscience 15:1808–1818, 1995
- 69. Livingstone M.S., Hubel D.H. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex // Journal of Neuroscience 4:309–356, 1984
- 70. Lu H.D., Roe A.W. Functional organization of color domains in V1 and V2 of macaque monkey revealed by optical imaging // Cerebral Cortex 18:516–533, 2008

- 71. Lundstrom B.N., Hong S., Higgs M.H., Fairhall A.L. Two Computational Regimes of a Single-Compartment Neuron Separated by a Planar Boundary in Conductance Space // Neural Comput., 20(5), 1239–1260, 2008
- 72. Mainen Z.F., Sejnowski T.J. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons // Nature 25, 382(6589), 363-6, 1996
- 73. Mitchell S.J., Silver R.A. Shunting inhibition modulates gain during synaptic excitation // Neuron, 38, 433-445, 2003
- 74. Monier C., Chavane F., Baudot P., Graham L., Fregnac Y. Orientation and direction selectivity of synaptic inputs in visual cortical neurons: a diversity of combinations produces spike tuning // Neuron 37, 663–80, 2003
- 75. Monier C., Fournier J., Frégnac Y. In vitro and in vivo measures of evoked excitatory and inhibitory conductance dynamics in sensory cortices // J Neurosci Methods., 169(2), 323-65, 2008
- 76. Naundorf B., Geisel T., Wolf F. Action potential onset dynamics and the response speed of neuronal populations // Journal of Computational Neuroscience 18(3):297-309, 2005
- 77. Naundorf B., Wolf F., Volgushev M. Unique features of action potential initiation in cortical neurons // Nature 440(7087), 1060-3, 2006
- 78.O'Leary T., van Rossum M.C.W., Wyllie D.J. Homeostasis of intrinsic excitability in hippocampal neurones: dynamics and mechanism of the response to chronic depolarization // J Physiol 588.1, 157–170, 2010
- 79. Paré D., Shink E., Gaudreau H., Destexhe A., Lang E.J. Impact of spontaneous synaptic activity on the resting properties of cat neocortical pyramidal neurons In vivo // J Neurophysiol, 79(3), 1450-60, 1998
- 80. Persi E., Hansel D., Nowak L., Barone P., Carl van Vreeswijk. Power-Law Input-Output Transfer Functions Explain the Contrast-Response and Tuning Properties of Neurons in Visual Cortex // PLoS Comput Biol. 7(2): e1001078, 2011
- 81. Platkiewicz J., Brette R. A threshold equation for action potential initiation // PLoS Computational Biology, 6(7), e1000850, 2010

- 82. Platkiewicz J., Brette R. Impact of fast sodium channel inactivation on spike threshold dynamics and synaptic integration // PLoS Computational Biology, 7, e1001129, 2011
- 83. Prescott S.A., Ratté S., De Koninck Y., Sejnowski T.J. Nonlinear Interaction between Shunting and Adaptation Controls a Switch between Integration and Coincidence Detection in Pyramidal Neurons // J Neurosci, 26(36), 9084–9097, 2006
- 84. Priebe N.J., Ferster D. Mechanisms of neuronal computation in mammalian visual cortex // Neuron, 75, 194-208, 2012
- 85. Radmilovich M., Fernandez A., Trujillo-Cenoz O. Environment temperature affects cell proliferation in the spinal cord and brain of juvenile turtles // J. Exp. Biol., 206, 3085-93, 2003
- 86. Rall W. Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity // Exp Neurol. 1, 491-527, 1959
- 87. Rall W. Time Constants and Electrotonic Length of Membrane Cylinders and Neurons // Biophys J. 9(12), 1483–1508, 1969
- 88. Rangan A.V., Tao L., Kovacic G., Cai D. Large-Scale Computational Modeling of the Primary Visual Cortex // In Coherent Behavior in Neuronal Networks, K. Josic, M. Matias, R. Romo, J. Rubin Eds., Springer Series in Computational Neuroscience, 3, Springer-Verlag, 2009
- 89. Rizzi A., Gatta C., Marini D. From retinex to automatic color equalization: issues in developing a new algorithm for unsupervised color equalization // J. of Electronic Imaging 13(1):75–84, 2004
- 90. Roxin A., Brunel N., Hansel D. Role of delays in shaping spatiotemporal dynamics of neuronal activity in large networks // Phys. Rev. Lett. 94, 238103, 2005
- 91. Rudolph M., Pospischil M., Timofeev I., Destexhe A. Inhibition determines membrane potential dynamics and controls action potential generation in awake and sleeping cat cortex.// The Journal of Neuroscience, 27(20), 5280–5290, 2007
- 92. Shriki O., Hansel D., Sompolinsky H. Rate models for conductance-based cortical neuronal networks. Neural Computation, 15(8), 1809–1841, 2003

- 93. Schummers J., Cronin B., Wimmer K., Stimberg M., Martin R., Obermayer K., Koerding K., Sur M. Dynamics of orientation tuning in cat V1 neurons depend on location within layers and orientation maps // Frontiers in Neuroscience 1(1):145-59, 2007
- 94. Silver R. A. Neuronal arithmetic // Nature Reviews Neuroscience, 11(7), 474–48, 2010
- 95. 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. 39(2), P.217-33, 2015
- 96. Sompolinsky H., White O.L. Theory of large recurrent networks: from spikes to behavior // In C. C. Chow, B. Gutkin, D. Hansel, C. Meunier, J. Dalibard (Eds.), Methods and models in neurophysics (pp. Ch.8 267–340). Elsevier, 2005
- 97. Stanley G.B., Li F.F., Dan Y. Reconstruction of Natural Scenes from Ensemble Responses in the Lateral Geniculate Nucleus // The Journal of Neuroscience, 19(18): 8036-8042, 1999
- 98. Symes A., Wennekers T. Spatiotemporal dynamics in the cortical microcircuit: A modelling study of primary visual cortex layer 2/3 // Neural Networks, 22:1079-1092, 2009
- 99. Thomson A.M., Lamy C. Functional maps of neocortical local circuitry // Frontiers in Neuroscience 1:19-42, 2007
- 100. Vasilenko V.Y., Belyavskii E.M., Gurin V.N. Temperature dependence of neuronal activity in guinea pig hypothalamic and Hippocampal slices // Neurophysiologie, 21, 259, 1989
- 101. Volgushev M., Vidyasagar T.R., Chistiakova M., Yousef T., Eysel U.T. Membrane properties and spike generation in rat visual cortical cells during reversible cooling // Journal of Physiology, 522(Pt 1), 59–76, 2000
- 102. Xiao Y., Casti A., Xiao J., Kaplan E. Hue maps in primate striate cortex // NeuroImage 35:771-786, 2007
- 103. Xiao Y., Casti A., Xiao J., Kaplan E. A spatially organised representation of colour in macaque primary visual cortex. // Perception 35, 21 (supplement), 2006

- Xu H., Robertson R.M. Effects of temperature on properties of flight neurons in the locust // Journal of Comparative Physiology A, 175(2), 193–202, 1994
- 105. Yu Y., Shu Y., McCormick D.A. Cortical action potential back propagation explains spike threshold variability and rapid-onset kinetics // The Journal of Neuroscience, 28(29), 7260–7272, 2008
- Zeki S. Color coding in the cerebral cortex: The reaction of cells in monkey visual cortex to wavelengths and colors // Neuroscience 9:741–765, 1983

#### ПРИЛОЖЕНИЕ 1

#### Действие сопротивления доступа на спайковую активность нейрона

В эксперименте сопротивление доступа компенсировалось в реальном времени. Чтобы определить действие сопротивления доступа на спайковую активность нейрона, были записаны полные I/O функции пирамидного нейрона при наличии компенсации и без нее. На рис. П1 приведены построенные в результате на плоскости v(u;s) Ω-домены. Видно, что сопротивление доступа существенно наклоняет Ω-домен, увеличивая диапазон токов, которые способны вызвать генерацию ПД.

Как демонстрирует Рис. П1, сопротивление доступа влияет в том числе и на левую границу Ω-домена.

Вместо формулы (77) левой границы LIF модели, приведенной в разделе 4.2.1, в отсутствие компенсации будет выражение  $u = g_{in}(V_{th} - V_{rest})/(1 - sg_1) + s(V_{th} - V_{us})$ , где  $g_1$  - это величина, обратная сопротивлению доступа. Согласно этой формуле, сопротивление доступа вносит нелинейность, что подтвердилось и в эксперименте (рис. П1).

**а** При наличии компенсации ( $g_1 = 40 \ nS$ ) **b** Без компенсации ( $g_1 = 0 \ nS$ )



**Рис. П1** Эффект сопротивления доступа на спайковую активность нейрона. а *v-u-s* зависимость пирамидного нейрона префронтальной коры крысы, записанная при наличии компенсации; **b** *v-u-s* зависимость того же нейрона, записанная в

отсутствии компенсации. Температура была  $30^{\circ}C$ , входная проводимость была 4.4 nS, временная константа была 38 ms, сопротивление доступа, которое было скомпенсировано в *a*, было 25 MOm

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

# Влияние внутриклеточной концентрации натрия на спайковую активность нейрона

С помощью уравнения Гольдмана-Ходжкина-Катца (ГХК) можно оценить влияние внутриклеточной концентрации натрия на параметры натриевого тока. Для этого сначала запишем уравнение ГХК в применении к потоку ионов натрия через мембрану нейрона [Keener, Sneyd, 2008]:

$$I_{Na} = P_{Na} \frac{F^2 V}{RT} \left( \frac{[Na^+]_i e^{\frac{FV}{RT}} - [Na^+]_o}{e^{\frac{FV}{RT}} - 1} \right), \tag{\Pi1}$$

здесь  $P_{Na}$  - это проницаемость мембраны нейрона для ионов натрия, единицы измерения которой m/s; F - постоянная Фарадея, R - универсальная газовая постоянная; T - абсолютная температура;  $[Na^+]_i$  и  $[Na^+]_o$  - это концентрации внутри- и внеклеточного натрия, соответственно. Построим вольт-амперные характеристики при нормальной,  $[Na^+]_i = 14 \ mM$ , и пониженной,  $[Na^+]_i = 0.3 \ mM$ , концентрации внутриклеточного натрия,  $[Na^+]_o = 150 \ mM$ , по уравнению ГХК и линейному закону Ома так, чтобы ГХК *I-V*-кривая пересекала бы линейную *I-V*-кривую при  $V = 0 \ mV$  (рис. П2а). Линейное по потенциалу уравнение натриевого тока выглядит следующим образом:

$$I_{Na} = g_{Na} \left( V - V_{Na} \right), \tag{\Pi2}$$

где V<sub>Na</sub> - это потенциал реверсии натрия, который рассчитывается из уравнения Нернста:

$$V_{Na} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_o}.$$
 (II3)

На рис. П2а видно, что при низкой концентрации внутриклеточного натрия потенциал реверсии натрия принимает катастрофически большие значения  $\Delta(V_{Na}) \approx 150 - 60 = 90 \ (mV)$ . В эксперименте это подтвердилось завышенным значением потенциала на пике спайка, до 80-100 mV.

**b**  $\overline{g}_{Na} = 11.5 \ mS \ / \ cm^2$   $\mu \ V_{Na} = 79 \ mV$ 



a

**Рис. П2** Оценка эффекта внутриклеточной концентрации натрия в модели. **а** вольт-амперные характеристики согласно уравнению ГХК при нормальной (14 *mM*, синяя сплошная линия) и пониженной (0.3 *mM*, зеленая сплошная линия) внутриклеточной концентрации натрия, а также их линейные аппроксимации (пунктирные линии соответствующего цвета);  $[Na^+]_o = 150 \, mM$ ; **b** v(u,s) -зависимость в случае, соответствующем пониженной концентрации внутриклеточного натрия, то есть  $\overline{g}_{Na} = 11.5 \, mS/cm^2$  и  $V_{Na} = 79 \, mV$ 

Если при нормальной концентрации внутриклеточного натрия линейная аппроксимация ГХК *I-V*-кривой допустима в диапазоне значений потенциала от 0 до  $V_{Na}$  (синяя пунктирная линия на рис. П2а), то в случае пониженной концентрации необходимо сжать участок для линейной аппроксимации из-за резкого изгиба *I-V*-кривой. В диапазоне от 0 до 50 mV линейная зависимость будет:  $I_{Na} \approx 34(V - 79) mA/cm^2$ . Сравнивая коэффициенты линейных выражений для тока в случае нормальной и пониженной концентрации внутриклеточного натрия, можно заключить, что наклон уменьшился от 40 до 34  $mS/cm^2$ , то есть максимальная проводимость  $\overline{g}_{Na} = g_{Na} / \varphi_T$  уменьшилась от 13.7 до 11.5  $mS/cm^2$ . Потенциал реверсии повысился от 50 до 79 mV. При значениях параметров  $\overline{g}_{Na} = 11.5 mS/cm^2$  и  $V_{Na} = 79 mV$ , соответствующих пониженной концентрации натрия, v(u,s)-зависимость в модели характеризуется большим  $\Omega$ -доменом и более высокой частотой спайков (рис. П2b, можно сравнить с рис. 4.13a, построенным для модели в нормальных условиях).

Таким образом, оценки указали на существенное влияние внутриклеточной концентрации натрия на параметры натриевого тока, проводимость и потенциал реверсии, особенно заметно искажается потенциал реверсии натрия.

#### ПРИЛОЖЕНИЕ 3

# Влияние внеклеточной концентрации натрия на спайковую активность нейрона

Как показано на рис. 4.18, понижение внеклеточной концентрации натрия  $[Na^+]_a$  (за счет разбавления внеклеточного раствора раствором NMDG) приводит к уменьшению наклона *v-u*-зависимостей. С помощью уравнения ГХК (П1) определим, изменению каких параметров модели нейрона соответствует наблюдаемый эффект. Для этого по аналогии с методом, описанным в приложении 2, построим вольт-амперные характеристики согласно уравнению ГХК в случае нормальной и пониженной концентрации внеклеточного натрия, а затем сравним значения коэффициентов их линейных аппроксимаций. Вольт-амперная характеристика в контрольном случае (при  $[Na^+]_o = 150 \ mM$ ,  $[Na^+]_i = 14 \ mM$ ) изображена на рис. ПЗ синей сплошной линией, в этом случае, согласно уравнению Нернста (ПЗ), потенциал реверсии соответствует заданному в модели типа Ходжкина-Хаксли (9-13), V<sub>Na</sub> = 60 mV. Проницаемость мембраны *Р<sub>Na</sub>* задавалась такой, чтобы максимальная проводимость натрия была как в модели типа Ходжкина-Хаксли (9-13),  $g_{Na} = 40 \ mS \ / \ cm^2$  ( $g_{Na} = \overline{g}_{Na} \ \varphi_T$ ). Для контрольного случая была справедлива линейная аппроксимация  $I_{Na} = g_{Na} (V - V_{Na})$  с  $V_{Na} = 60 \, mV$  и  $g_{Na} = 40 \, mS \, / \, cm^2$ . Вольт-амперная характеристика для случая, соответствующего внеклеточному раствору с NMDG, была построена для концентрации  $[Na^+]_o = 125.5 \ mM$  (зеленая сплошная линия на в эксперименте (рис. 4.18). Коэффициенты ее линейной рис. ПЗ), как аппроксимации оказались  $g_{Na} = 34 \, mS \, / \, cm^2$  (то есть  $\overline{g}_{Na} = 10.3 \, mS \, / \, cm^2$ ) и  $V_{Na} = 56 \ mV$ . Таким образом, согласно оценкам с помощью уравнения ГХК, уменьшение [Na<sup>+</sup>]<sub>o</sub> приводит к уменьшению как максимальной проводимости, так и потенциала реверсии.



**Рис. П3** Оценка эффекта внеклеточной концентрации натрия в модели. Вольт-амперные характеристики согласно уравнению ГХК при нормальной (150 mM, синяя сплошная линия) и пониженной (125.5 mM, зеленая сплошная линия) внеклеточной концентрации натрия, а также их линейные аппроксимации (пунктирные линии соответствующего цвета)

На модели типа Ходжкина-Хаксли (9-13) было проанализировано действие этих двух параметров на *v-u* кривые по отдельности (рис. П4). Уменьшение как проводимости  $g_{Na}$ , так и потенциала реверсии  $V_{Na}$  приводит к сужению диапазона токов, вызывающих генерацию ПД, и максимального значения частоты спайков. Эти результаты согласуются с эффектом понижения концентрации натрия в эксперименте (рис. 4.18).





Рис. П4 Действие уменьшения проводимости  $g_{Na}$  и потенциала реверсии  $V_{Na}$  в модели типа Ходжкина-Хаксли (9-13), отражающее эффект понижения

концентрации внеклеточного натрия. **а** *v*-*u* кривые при различных значениях проводимости *s* в контрольном случае ( $\overline{g}_{Na} = 13.7 \ mS/cm^2$ , черные кривые) и при низкой проводимости  $\overline{g}_{Na} = 10.3 \ mS/cm^2$  (красные кривые); **b** аналогично в контроле ( $V_{Na} = 60 \ mV$ , черные кривые) и при низком потенциале реверсии  $V_{Na} = 42 \ mV$  (красные кривые). Были визуализированы кривые при трех значениях проводимости  $s/g_{in} = 0, 2.3 \ u 4.7$ 

## БЛАГОДАРНОСТИ

В первую очередь хотелось бы поблагодарить и выразить глубокую признательность моему научному руководителю Чижову Антону Вадимовичу, который потратил невероятно много времени и сил для того, чтобы познакомить меня с основными инструментами математической и численной нейронауки, помочь в поиске интересных актуальных задач и в их решении.

Хотелось бы поблагодарить сотрудников ИЭФБ им. И.М. Сеченова, без которых, вероятно, не была бы реализована экспериментальная часть работы. Спайковая активность нейронов регистрировалась в ходе электрофизиологического эксперимента, в котором участвовали помимо меня Зайцев А.В., Чижов А.В., Ким К.Х., Малкин С.Л.. Алексей Васильевич Зайцев и Антон Вадимович Чижов оказали также неоценимую помощь в интерпретации полученных данных и написании статей по результатам работы в журналы Biological Cybernetics и Journal of Computational Neuroscience.

Я благодарна также Бондарю Игорю Вячеславовичу, который согласился провести пару экспериментов в своей лаборатории ИВНДиНФ на установке оптической регистрации активности популяций нейронов. В эксперименте регистрировалась активность популяций нейронов зрительной коры кошки (обезьяны) в ответ на предъявление стимула однородного по цвету, но с градиентом определенной ориентации по яркости. К сожалению, разрешение установки не позволило различить кластеры нейронов, отвечающих на цвета.

Благодарю программу «Умник» за оказанную финансовую поддержку работы в течение двух лет. Я бы хотела также поблагодарить организаторов школ по нейронауке, в которых мне удалось принять участие. Среди этих школ BSI Summer School (RIKEN, Tokyo), Summer School of Computational Neuroscience (University of Ottawa), White Nights of Computational Neuroscience (Санкт-Петербург). Особенная благодарность Семьянову Алексею Васильевичу (RIKEN), Лайлу Грэму (Paris Descartes University) и Михаилу Друзину (Umea University) за предоставленную возможность познакомиться с методом патч-кламп в конфигурации «целая клетка» на срезах, in vivo и на изолированных нейронах, соответственно.