



ПОЛИТЕХ

Санкт-Петербургский
политехнический университет
Петра Великого

На правах рукописи

СКРЕБЕНКОВ

Евгений Александрович

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА
КОДИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НЕЙРОНОВ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДОВ
КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

1.5.2. Биофизика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена в Высшей школе биомедицинских систем и технологий Института биомедицинских систем и биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого».

Научный руководитель:

Власова Ольга Леонардовна, доцент, доктор физико-математических наук

Официальные оппоненты:

Крутецкая Зоя Ириарховна, профессор, доктор биологических наук, профессор с возложением обязанностей заведующего кафедрой биофизики биологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Дик Ольга Евгеньевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории Интероцепции, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Институт физиологии им. И.П. Павлова" Российской академии наук

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

Защита состоится **«08» ноября 2023 г.** в 11:30 на заседании диссертационного совета **У.1.5.2.22** федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (195251, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29) по адресу: г. Санкт-Петербург, ул. Хлопина 11, корп. 1, Высшая школа биомедицинских систем и технологий, ауд. 209.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <https://www.spbstu.ru/science/the-department-of-doctoral-studies/independent-award-academic-degrees/defences-calendar/> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого».

Автореферат разослан: « ____ » _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат физико-математических наук

Забродская Яна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из ключевых проблем, стоящих перед современной нейробиологией, является определение механизмов кодирования и передачи информации в нейронах. Представление информации в виде паттернов импульсной активности у нейронов осуществляется и формируется на молекулярном уровне за счёт биофизических характеристик ионных каналов возбудимых мембран.

Проблема обработки и представления сигналов внешнего мира имеет большое значение, в частности, в ноцицепции (болевого чувствительности). Ноцицептивные нейроны отвечают за получение, обработку и передачу болевых сигналов, а их активность и её характер влияют на субъективное ощущение боли и реакцию организма на эту боль. При активации ноцицептивных нейронов происходит передача болевых сигналов в мозг, вызывающая субъективное ощущение боли. Кроме того, длительная активация ноцицептивных нейронов может приводить к изменениям в центральной нервной системе, которые усиливают болевую чувствительность и вызвать хроническую боль.

Важнейшие открытия Д. Джулиуса и А. Патапутяна [Julius, 2001] [Patapoutian, Reichardt, 2001] стимулировали большое количество работ по исследованию молекулярной основы детекции болевых стимулов. Однако проблемам дальнейшего кодирования этих стимулов нейронами уделено существенно меньше внимания в литературе. При этом на зависимость характера импульсной активности одиночного нейрона от входного сигнала влияют биофизические параметры мембраны: величина её электрической ёмкости, проницаемость для ионов и особенно кинетические параметры ионных каналов. Изучение этих зависимостей позволяет раскрыть механизмы кодирования болевых сигналов и открыть способы воздействия на ноцицептивную чувствительность не на уровне возникновения болевого сигнала, а на уровне нейронного кодирования.

Несомненную важность представляет собой и решение обратной задачи обработки сигналов и передачи информации для осуществления управления движениями. На сегодняшний день большое внимание в научной литературе посвящено работам, связанным с кодированием высокоуровневых механических параметров движений, однако намного меньше внимания уделяется тому, как такая активность преобразуется в активность нейронов, действующих на мышцы-эффекторы. Вместе с тем понимание этих процессов играют важную роль в разработке интерфейсов «мозг-машина», нейропротезировании или новых терапевтических методов.

Экспериментальное решение описанных выше задач в настоящее время остается сложной для реализации проблемой, как с точки зрения временных, так и финансовых затрат. Вместе с

тем, современный математический аппарат и компьютерная техника позволяют исследовать данные вопросы *in silico*, что существенно сокращает время исследования и предсказывает направление его экспериментального развития. Эти обстоятельства существенно усиливают актуальность данной диссертационной работы. И хотя на данный момент достигнут существенный прогресс в вычислительной нейробиологии, использование моделей одиночных нейронов и моделей ансамблей нейронов в применении к задачам представления и передачи сигнала используются в недостаточной степени. Таким образом, развитие подходов к исследованию задач кодирования с применением математического моделирования является важной научно-практической задачей.

Степень разработанности темы исследования

Большое количество психофизиологических экспериментов показали прямую зависимость субъективного ощущения боли от количества потенциалов действия, генерируемых возбудимыми мембранами сенсорных нейронов [Meyer, Campbell, 1981] [“The psychobiology of sensory coding”, 2014]. Причём субъективные ощущения боли возникают при определённых паттернах импульсной активности, когда большое количество потенциалов действия укладываются в короткий промежуток времени [LaMotte et al., 1983]. Дальнейшие работы показали, что именно высокочастотная составляющая сигнала кодирует болевую чувствительность полимодальных рецепторов [Treede et al., 1992].

Формирование импульсной активности, кодирующей сенсорные сигналы осуществляется в два этапа. Внешнее механическое, термическое или химическое воздействие вызывает рецепторный потенциал - изменение напряжения на мембране сенсорного нейрона, величина которого пропорциональна силе воздействия. Рецепторный потенциал, распространяясь по мембране приводит к генерации потенциалов действия, которые несут информацию о внешнем воздействии [Somjen, 1972].

Существует большое число работ, посвящённых механизмам возникновения рецепторного потенциала на молекулярном уровне. Основную молекулярную машинерию сенсорной рецепции составляют ионные каналы супер-семейства рецепторов переходного потенциала (transient receptor potential, TRP). Известно много типов TRP-каналов: канонический (TRPC), ванилоидный (TRPV), анкириновый (TRPA), и другие; отличающихся своей специфичностью к стимуляции различными факторами, такими как температура, давление, свет, химические соединения и другие. Активация TRP-каналов приводит к изменению мембранного потенциала за счёт проникновения ионов через каналы, что вызывает смещение трансмембранной разницы потенциалов. В свою очередь, это может вызывать различные физиологические эффекты, такие как высвобождение нейромедиаторов и обмен веществ, а главное, вызвать генерацию импульсной

активности за счёт участия потенциал-зависимых ионных каналов [Mickle, Shepard, Mohapatra, 2016].

За генерацию импульсной активности в ноцицептивных нейронах отвечает специализированный набор потенциал-чувствительных ионных каналов, который включает набор Na^+ , K^+ и Ca^{2+} ионных каналов [Benarroch, 2015]. Особый интерес представляет потенциал-зависимый натриевый канал Nav1.8, являющийся маркером ноцицептивных каналов [Nameed, 2019] [Bennett et al., 2019]. Также есть свидетельства, что именно эти каналы ответственны за высокочастотную компоненту импульсной активности ноцицептивных нейронов [Акоев, Alekseev, Krylov, 1988], что делает их функционирование ответственным за передачу болевой чувствительности.

Ранее при помощи математического моделирования было показано [Дик, Крылов, Ноздрачёв, 2017], что применение коеновой кислоты приводит к изменению кинематических характеристик медленных натриевых каналов Nav1.8, которое вызывает отключение эктопической пачечной активности ноцицептивного нейрона. Также при помощи бифуркационного анализа модели Nav1.8 выявлено уменьшение диапазона стимулирующих токов, вызывающих болевую импульсную активность [Дик и др., 2018].

Несмотря на значительный прогресс в вычислительной нейробиологии и применении математического моделирования в физиологии, подавляющее большинство работ в этих областях на тему болевой чувствительности рассматривают вопросы классификации болевых и не болевых состояний, но не концентрируются на механизмах возникновения ощущения боли [Lang, Lundh, Ortiz-Catalan, 2021].

В обратной задаче нейронного кодирования – моторном контроле уделено меньше внимания исследованию механизмов преобразования закодированного сигнала при передаче от более высоких уровней, более низким. Существующие на сегодня теоретические модели того, как моторная кора управляет движениями биомеханической системы, разделяются на два класса: динамические системы [Sussillo et al., 2015], модели оптимального управления [Flash, Sejnowski, Terrence, 2009] [Wolpert, Ghahramani, 2012]. Несмотря на то, что такого рода модели обладают предсказательной силой и способны воспроизводить некоторые феномены моторного контроля, способ их формулирования и математические принципы, на которых они основаны не позволяют учитывать известные биофизические механизмы взаимодействия нейронов. Математическое моделирование нейронных сетей активно применяется для изучения механизмов памяти и нейропластичности [Durstewitz, Seamans, Sejnowski, 2000], зрения [Kriegeskorte, Douglas, 2018], динамики популяционной активности нейросетей [Olshausen, Field, 1997], эпилепсии [Ullah, Schiff, 2009] и других областях нейронаук. Математическое моделирование сетей нейронов в контексте управления мышцами применяется для изучения центральных генераторов паттерна

[Sussillo, Abbott, 2009] [Vavoulis et al., 2007]. Модели позволяют уточнять механизм формирования ритмических паттернов активности [Shevtsova et al., 2015], исследовать роль нейромодуляции [Rybak et al., 2015]. Совместное использование моделей нейронных сетей и биомеханических моделей позволяет моделировать весь процесс формирования управляющего сигнала и возникновения движения [Rybak et al., 2006].

С одной стороны, существует запрос на изучение механизмов обработки двигательной информации, закодированной в активности кортикальных нейронов, который сложно выполним экспериментально, с другой, развитие вычислительных средств и математических методов позволяет в качестве экспериментального субстрата использовать *in silico* модели. Моделирование нейронных сетей и совокупное моделирование поведения биомеханической системы могут быть применены в качестве дополнительного инструмента для исследования механизмов кодирования движений в моторной коре.

Цели и задачи

Цель:

Используя возможности *in silico* подходов определить значение зависимости «стимул-ответ» в кодировании информации нейронами в сенсорных и моторных системах.

Задачи:

- Разработать компьютерную модель ноцицептивного нейрона, позволяющую определить основные характеристики, влияющие на частоту импульсной активности.
- Провести анализ влияния смещения потенциалочувствительности, выраженной в виде "эффективного заряда" Z_{eff} , на кодирование болевого стимула в модели нейрона.
- Разработать модель, объединяющую нейробиологическую и биомеханическую компоненты.
- Определить основные характеристики модели, влияющие на формирование управляющих сигналов движения в рамках гипотезы популяционного кодирования.

Научная новизна

Впервые методом компьютерного моделирования показано переключение режима импульсной активности ноцицептивного нейрона. При этом разработанная модель позволяет исследовать зависимость «стимул-ответ» нейрона при варьировании параметров ионных каналов, что позволяет установить физиологические последствия изменений на молекулярном уровне. Такой подход полезен в разработке новых анальгетиков, направленных на кодирование болевой чувствительности.

Также впервые реализована комплексная модель нейромышечного сопряжения в целях исследования механизмов кодирования произвольных движений. Математический формализм для компонентов модели опирается на хорошо исследованные и широко используемые в науке подходы, однако такая комбинация этих подходов и цель исследования предлагается впервые. Результаты обзора литературы, на основании которого сделан вывод о научной новизне работы представлены в основной части. Разработанный подход к моделированию нейромышечного сопряжения также позволил реализовать теоретическую модель для гипотезы кодирования направления движения популяционный вектором на уровне биофизических механизмов, в то время как ранее рассматривались более абстрактные модели.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что можно специфично воздействовать на ионные каналы Nav1.8 с целью снижения ощущения боли, при этом избегая химических агентов, снижающих плотность других натриевых каналов. Математическая модель ноцицептивного нейрона позволяет исследовать влияние биофизических характеристик ионных каналов на возможности нейрона генерировать кодирующие паттерны. Таким образом разработанный подход позволяет анализировать процесс кодирования на уровне биофизических процессов. Полученные результаты свидетельствуют, что для кодирования имеет значение не только амплитуда, но и форма зависимости частоты импульсации нейрона от входного сигнала. Иной характер такой зависимости может влиять на модальность передаваемой информации и отвечать за переход от сенсорной к болевой чувствительности.

Не менее важна реализация модели кодирования управляющих моторных сигналов нервной системы на биофизическом уровне детализации. Такая модель позволяет отслеживать изменения в активности нейронов на нескольких этапах преобразования входного сигнала. Результаты анализа гипотезы кодирования популяционным вектором при помощи разработанной модели также указывают на ее амплитудные ограничения и высокую связь с частотно-импульсными характеристиками популяции нейронов, генерирующих управляющий сигнал для мышц. Всё это указывает на возможные уточнения, необходимые теории нейронной активности, кодирующей параметры движения.

С практической точки зрения, использованный новый подход и реализованный программный код может быть модифицирован как для других гипотез моторного контроля, так и при существенной доработке в качестве модели формирования управляющих сигналов в некоторых алгоритмах расшифровки сигнала интерфейсов «мозг-компьютер».

Методология и методы исследования

Методология:

In silico исследование ноцицептивного кодирования производилось путём конструирования двух моделей: базовой модели, достаточной для генерации повторяющихся потенциалов действия и модели с дополнительным Nav1.8 током, влияние которого находилось в фокусе анализа модели. Вмешательство в кинетические параметры дополнительного натриевого канала контролировалось адаптированным для математической модели методом Алмерса [Almers, 1978]. Оценка кодирующих режимов производилась при помощи отображения генераторной способности нейрона на кривой «стимул-ответ».

Для достижения цели исследования в части моделирования моторной системы была разработана и реализована сложносоставная модель. Модель состоит из трёх компонентов. 1. Входная нейронная активность осуществляет имитацию кодирования согласно гипотезе кодирования популяционным вектором. 2. Популяция промежуточных нейронов, получающая на вход кодирование популяционным вектором. 3. Выход её отправляется на модель нейромышечного синапса, а выходом модели нейромышечного синапса является "уровень активации" мышц, который используется в простой биомеханической модели. Параметры связей между компонентами модели и внутри компонент анализируются на способность этой комплексной модели генерировать механические движения, соответствующие входным двигательным задачам.

Методы:

Моделирование ноцицептивной мембраны выполнялось в рамках математического формализма Ходжкина-Хаксли, для настройки параметров использовались литературные и экспериментальные данные. Программная реализация математических моделей и методов анализа результатов численных решений выполнена самостоятельно при помощи языка программирования python и с использованием библиотек для научных вычислений.

Для моделирования популяции промежуточных нейронов использованы системы дифференциальных уравнений по типу "интегрировать-и-сработать" (integrate-and-fire), синаптические связи между нейронами описываются вероятностью образования синапса между промежуточными нейронами по схеме каждый с каждым. Модель нейромышечного синапса и процесс преобразования нейронной активности в уровень активации мышц описывается системой дифференциальных кинетических уравнений, описывающих изменения концентрации нейромедиатора и кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Уровень активации мышцы во времени является входным параметром для системы уравнений биомеханической компоненты, состоящей из уравнений Хилла и дифференциального уравнения второго порядка для описания движения сегмента конечности.

Личный вклад автора

Все результаты, включая разработку и реализацию моделей, также программного кода общей модели, моделирование и анализ результатов были выполнены автором самостоятельно. Методология и логика научного поиска обсуждались и совместно продумывались с научным руководителем д.ф.-м.н. О. Л. Власовой.

Для программной реализации модели были использованы: библиотека для нейробиологических вычислений Brian simulator [Stimberg, Brette, Goodman, 2019], программная реализация моделей мышцы M. Duarte [Duarte, Watanabe, 2018]. Конкретная реализация уравнений, совокупной модели и программный код для проведения моделирования и анализа результатов были самостоятельно выполнены автором.

Положения, выносимые на защиту:

1. В рамках разработанной математической модели ноцицептивного нейрона показано, что смещение Z_{eff} в сторону низких значений ($Z_{eff} = 4.66$) приводит к функциональному выключению болевой составляющей кодирования. Данный результат позволяет предсказывать функциональные изменения кодирующей активности ноцицептивного нейрона, выраженной зависимостью «стимул-ответ», при модификации ионных каналов Nav1.8 на молекулярном уровне.
2. На основе комплексной компьютерной модели нейромышечного сопряжения показано, что главным ограничением для реализации гипотезы популяционного кодирования является зависимость «стимул-ответ». Таким образом, собственные свойства нейронов, влияющих на частоту активности, оказывают большее влияние на кодирование сигнала, чем структура синаптических контактов.
3. Применение разработанных *in silico* моделей нейронов демонстрирует особое значение параметра «стимул-ответ» для кодирования информации, как в сенсорных, так и в моторных системах.

Достоверность результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается их согласованностью научной мировой литературой, использованием комплекса современных методов исследования, анализа и статистической обработки полученных результатов и сравнение полученных данных с имеющимися на данный момент литературными источниками.

Апробация результатов диссертационного исследования

Результаты работы представлялись на конференциях: «Реабилитация XXI век: традиции и инновации», «SIBIRCON 2019 – International Multi-Conference on Engineering, Computer and Information Sciences»; «Вычислительная биология и искусственный интеллект для

персонализированной медицины-2022»; XXIV съезд физиологического общества им. И.П. Павлова 2023.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, основной части, заключения и списка литературы. Основная часть разделена на два раздела: моделирование ноцицептивного нейрона и моделирование нейромеханического сопряжения. Каждый раздел содержит обзор литературы, материалы и методы исследования, описание и обсуждение результатов исследования. Текст диссертации изложен на 87 страницах, содержит 5 таблиц, иллюстрирован 18 рисунками. Список литературы содержит 121 источник.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы работы, сформулированы цели и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, а также приведена информация об апробации результатов диссертационного исследования.

В первой главе приводится историческая справка на тему развития исследований в области нейрофизиологии сенсорных систем. Выполнен обзор основных теорий болевой чувствительности и механизмов формирования, передачи и обработки ноцицептивных сигналов. Исследованы литературные источники по теме ионных каналов, отвечающих за детекцию болевой чувствительности и за формирование импульсной активности в возбудимых мембранах ноцицептивных нейронов. А также приведён анализ имеющихся работ на тему математического моделирования болевых ощущений.

Во второй и третьей главах представлены результаты разработки и анализа математической модели ноцицептивного нейрона. Приводятся уравнения модели и методология оценки потенциалочувствительности. Далее показано влияние эффективного заряда и максимальной проводимости натриевых каналов на зависимость «стимул-ответ». Также показано влияние на поведение трансмембранной разницы потенциалов во времени.

Модель мембраны сенсорного нейрона может быть описана следующими дифференциальными уравнениями:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{1}{C_m} [-I_{leak}(E) - I_{Na}(E) - I_K(E) + I_{ext}], \quad (1.1)$$

$$I_{leak}(E) = g_{leak}(E - E_{leak}), \quad (1.2)$$

$$I_{Na}(E) = g_{Na}m^3h(E - E_{Na}), \quad (1.3)$$

$$I_K(E) = g_K n^4 (E - E_K), \quad (1.4)$$

где E - представляет трансмембранную разность потенциалов;

t – время;

C_m - ёмкость мембраны;

I_{leak} , I_{Na} и I_K - токи утечки, натриевых и калиевых ионов соответственно;

I_{ext} - внешний ток, представляющий стимул;

g_{leak} , g_{Na} и g_K - максимальные проводимости утечки, натриевых и калиевых ионов соответственно;

E_{leak} , E_{Na} и E_K - потенциалы реверсии токов утечки, натриевых и калиевых каналов соответственно;

m , h и n – воротные переменные натриевых и калиевых каналов, которые изменяются с течением времени и зависят от трансмембранной разницы потенциалов;

$\alpha_m(E)$, $\beta_m(E)$, $\alpha_h(E)$, $\beta_h(E)$, $\alpha_n(E)$ и $\beta_n(E)$ – константы скоростей переходов, описывающие потенциалозависимости изменения переменных m , h и n .

Моделирование ответов мембраны в присутствии медленного натриевого тока $Na_{v1.8}$, определяющего ноцицептивную компоненту зависимости «стимул-ответ», осуществлено следующим образом:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{1}{C_m} [-I_{leak}(E) - I_{Na}(E) - I_K(E) - I_{Nav1.8}(E) + I_{ext}], \quad (2.1)$$

$$I_{Nav1.8} = g_{Nav1.8}(E - E_{Na}), \quad (2.2)$$

Уравнения, описывающие поведение переменных m , h , n в автореферате не представлены.

Оценка Z_{eff} выполнялась методом Алмерса на основе уравнения:

$$\frac{g_{Na}(E)}{g_{Na}^{max} - g_{Na}(E)} = const \cdot e^{(Z_{eff}e_0E)/(kT)}, \quad (3.1)$$

e_0 – величина элементарного заряда;

k – постоянная Больцмана;

T – абсолютная температура.

Уравнение 2.2 использовалось для построения функции Алмерса:

$$L(E) = \ln \frac{g_{Na}(E)}{g_{Na}^{max} - g_{Na}(E)}, \quad (3.2)$$

Где $g_{Na}(E)$ - потенциалозависимость хордовой проводимости, которая характеризует число открытых медленных натриевых каналов (числитель), g_{Na}^{max} - ее максимальное значение, поэтому в знаменателе функции Алмерса учитывается число закрытых каналов.

Расчёт тангенса угла наклона $L(E)$ при низких значениях трансмембранной разницы потенциалов позволяет оценить Z_{eff} .

Физиологическая роль тока $Na_{v1.8}$ (ур. 2.2) может быть продемонстрирована при построении функции «стимул-ответ» (рис. 1).

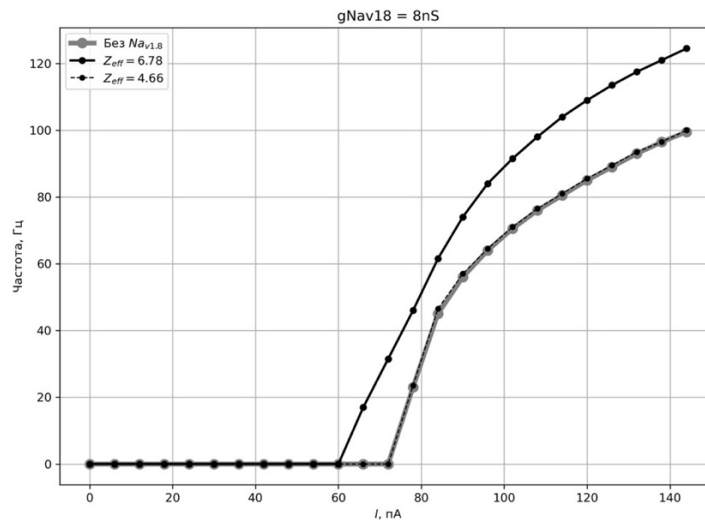


Рисунок 1 – Зависимость «стимул-ответ» для трёх моделей. «Без Nav1.8» – базовая модель, не учитывающая вклад медленного натриевого тока. « $Z_{eff}=6.78$ » – здесь учтен вклад медленного натриевого тока с «контрольной» потенциалочувствительностью, т.е. величина эффективного заряда (Z_{eff}) активационного воротного устройства в этом случае была равна 6.78 элементарного заряда. « $Z_{eff}=4.66$ » моделирует «эффект обезболивания», т.е. снижение Z_{eff} до величины 4.66 приводит к устранению высокочастотной компоненты импульсной активности ноцицептивного нейрона

Результаты расчетов показывают, что учет вклада медленного натриевого тока проявляется, во-первых, в сдвиге функции стимул-ответ влево, в сторону меньших стимулирующих токов. Генерация повторных ответов в таком случае начинается при стимулирующих токах, которые на 12 пА меньше, чем в базовой модели, которая не учитывает их вклад. Во-вторых, наблюдается изменение крутизны исследуемой кривой. Учет вклада медленных натриевых каналов проявляется в том, что в базовой модели переход от линейного участка кривой к ее нелинейному участку (отрицательно ускоряющейся части) происходит раньше и более ярко выражен, чем в модели с медленным натриевым током. Так, в рамках базовой модели смена с линейного роста на отрицательное ускорение происходит примерно на уровне 85 пА входного тока, а для модели с медленным током – примерно на уровне 95 пА. Таким образом, в диапазоне величин стимулирующего тока от 80 до 120 пА, частота повторных ответов растёт с большей скоростью для модели с медленным током: 0.925 Гц / пА для базовой модели и 1.25 Гц / пА для модели с

медленным натриевым током. Наибольшее влияние вклад тока $Na_{v1.8}$ проявляется при низких значениях стимулирующего тока (рис. 1).

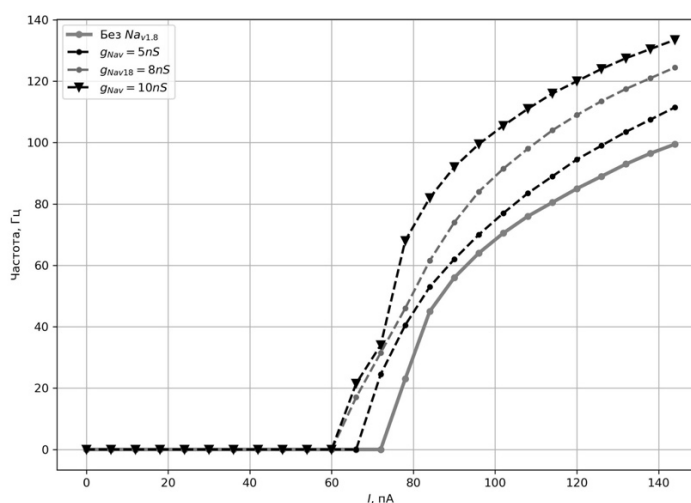


Рисунок 2 – Кривая "стимул-ответ" для различных проводимостей медленного натриевого тока

Увеличение плотности каналов Nav1.8, которое в модели представлено переменной $g_{Nav1.8}$, приводит к общему увеличению частоты ответов мембраны, а также к более низким входным стимулам, необходимым для инициации ритмической активности.

Кривая (рис. 2) для самой низкой плотности каналов позволяет наиболее отчетливо увидеть различие ответов базовой модели и модели с учетом медленного тока Nav1.8. Наибольшая близость значений частоты ответов наблюдается в районе стимула 90 пА, как раз в зоне смены характера кривой с высокого линейного роста на «замедляющийся» рост для базовой модели. Кроме того, у кривой для модели с $g_{Nav1.8} = 5 \text{ нСм}$ отсутствует настолько же заметная смена характера кривой «стимул-ответ».

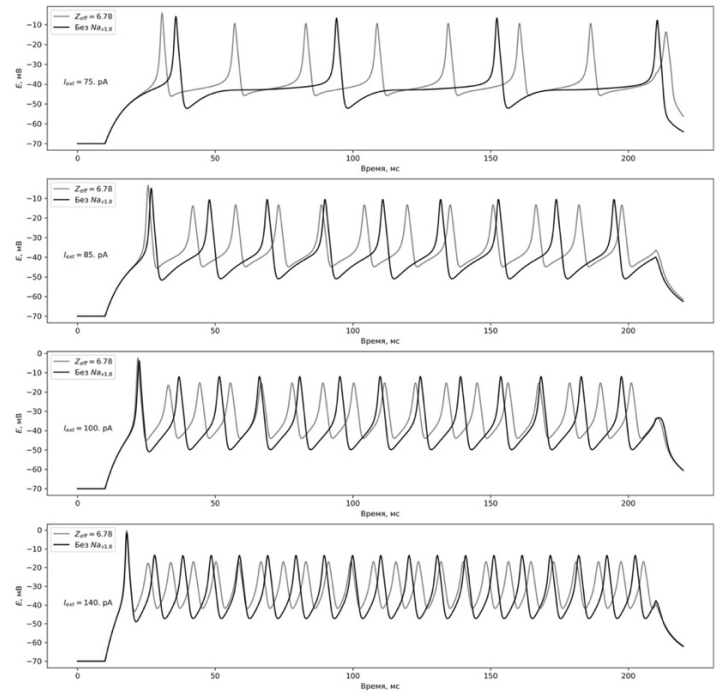
Кроме общего увеличения частоты ответов с ростом плотности каналов Nav1.8 также сдвигается точка расхождения кривых для базовой и Nav1.8 моделей. Зона качественного различия характеров кривых сдвигается в сторону более низких стимулов: около 90 пА для $g_{Nav1.8} = 5 \text{ нСм}$ и около 70 пА для $g_{Nav1.8} = 10 \text{ нСм}$.

Однако при значительном различии в росте в зоне расхождения, для более сильных стимулов не наблюдается изменение характера роста, только общий сдвиг в сторону больших частот ответов.

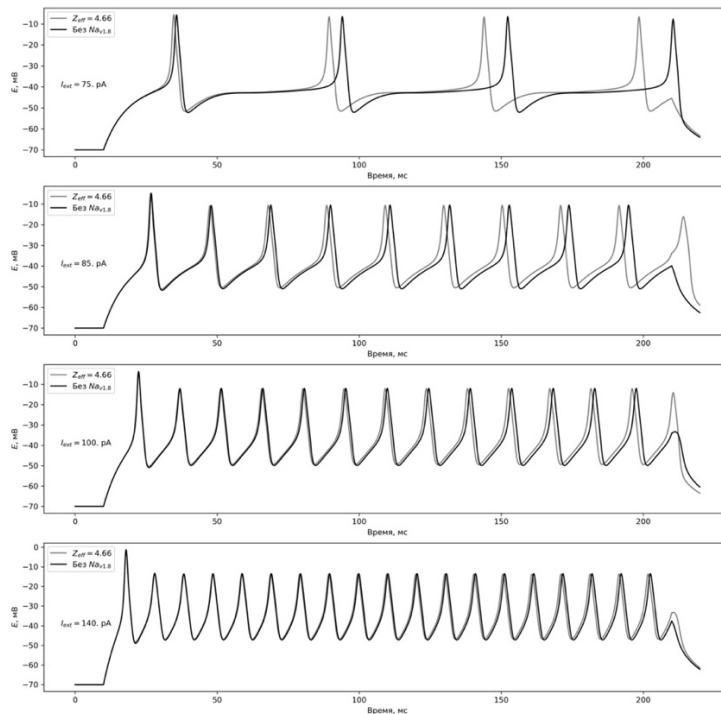
Проведенные расчеты показывают, что импульсные ответы на воздействие постоянного тока наблюдаются в широком диапазоне его величин, от 75 до 140 пА. При учете вклада медленных натриевых каналов заметно снижается длительность межимпульсного интервала (рис.3). Сравнивая ритмическую активность, представленную на рисунке 3,а и на рисунке 3,б, легко видеть, что этот эффект становится менее заметным. Очевидно, что снижение Z_{eff} с контрольного значения до величины 4.66 приводит к практически минимальному отличию

межимпульсных интервалов установившихся повторных ответов. Отметим также, что прогрессивное увеличение последовательных межимпульсных интервалов, называемое адаптацией к действию постоянного стимула, проявляется очень слабо только в записи на рисунке 3, б при $Z_{\text{eff}} = 4.66$ в том случае, когда величина стимулирующего тока составляла 85 пА.

Эти результаты указывают на специфическую физиологическую роль медленных натриевых каналов Nav1.8 в формировании кодирующей импульсной активности. Также использованный инструментарий может быть использован при проектировании тонкого воздействия на эту активность.



а)



б)

Рисунок 3 – Импульсная активность: «Без Nav1.8» – базовая модель, генерирующая импульсную активность; $Z_{eff} = 6.78$ – базовая модель с медленным натриевым током; $Z_{eff} = 4.66$ – базовая модель с медленным натриевым током со сниженным эффективным зарядом

Четвёртая глава посвящена современному состоянию теории моторного контроля. Рассматриваются главные открытия в нейробиологии движения и теоретические модели управления движением. Приведён обзор математических моделей, основанных на теории автоматического управления и сравнение с существующими биологически правдоподобными и нейромеханическими моделями.

В пятой и шестой главах представлены результаты разработки и анализа нейромеханической математической модели. В первой части формулируется нейромеханическая модель, далее приводится покомпонентный анализ моделирования разработанной модели.

Каждый кодирующий нейрон моделируется генератором импульсов постоянной частоты. Частота генерации импульсов кодирующих нейронов рассчитывается по формуле:

$$v_i = a_i + b_i \cos(q - q_{0i}), \quad (4.1)$$

где v_i – частота импульсов i -ого кодирующего нейрона;

a_i и b_i – коэффициенты, i -ого кодирующего нейрона;

q – кодируемое направление;

q_{0i} – предпочитаемое направление нейрона.

Потенциалы действия, генерируемые «кодирующими нейронами», являются входным сигналом для импульсной нейронной сети, состоящей из N_{int} нейронов-интеграторов с утечкой. Состояние нейрона-интегратора описывается уравнением:

$$\frac{du}{dt} = -\frac{u - E_l}{\tau_m}, \quad (4.2)$$

где u – потенциал мембраны нейрона;

E_l – потенциал утечки;

τ_m – временная константа.

Популяционная активность передаточных нейронов в свою очередь является входом для модели динамики активации мышцы. Моделирование активации основано на подходе, использованном в работе [Meredith, 2015], с внесением модификаций, связанных с использованием входа от популяции нейронов. Уровень активации мышцы зависит от концентрации ионов Ca^{2+} связанных с сократительными филаментами, а скорость изменения этой концентрации пропорциональна свободному Ca^{2+} саркоплазмы и концентрации доступных для связывания филаментов. Скорость изменения концентрации свободного Ca^{2+} в свою очередь зависит от наличия действия стимула, который возникает в результате действия потенциала действия, полученного от передаточной популяции.

Завершающий компонент модели – её механическая часть. Механическая модель позволяет получить результат вышеописанного моделирования нейронов в виде движения, генерируемого простой механической системой. Входным для этого этапа является переменная C_{af} , отражающая уровень активации мышцы. Моделируемая механическая система образуется сегментом с равномерно распределённой массой, проксимальный конец которой соединён шарниром с неподвижной осью. На сегмент действует сила тяжести и сила мышцы, которая генерирует усилие в зависимости от уровня активации. Для моделирования динамики мышечного сокращения используется классическая трёхкомпонентная модель Хилла.

Был выполнен покомпонентный анализ реализованной сложносоставной модели. На Рисунке 4 представлены результаты сопоставления движения и кальциевой динамики, что позволяет увидеть зависимость и граничные условия. Представленная зависимость отображает результаты симуляции при диапазоне частот спайков, входящих в модель кальциевой динамики от 0 до 150 Гц. Набор использованных начальных положений для симуляций – (15, 45, 90, 135) °. Те же результаты, но в терминах конечных угловых положений показаны на Рисунке 5.

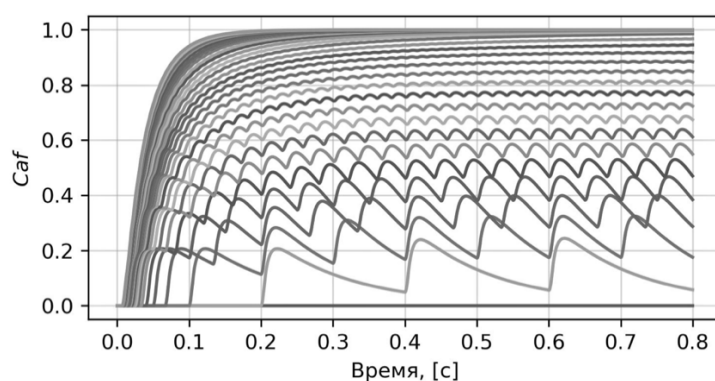
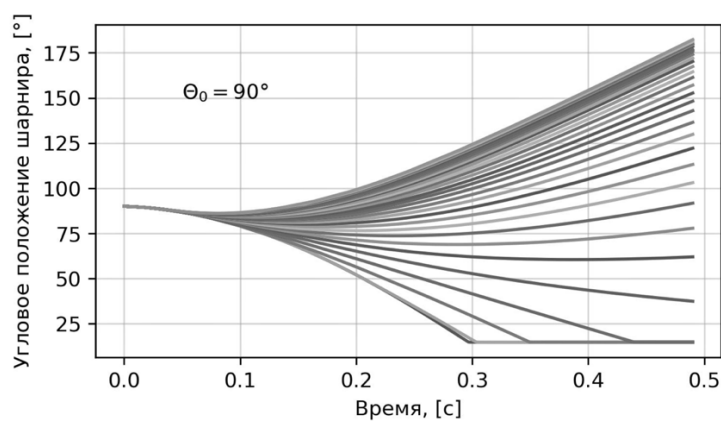


Рисунок 4 – Пример моделирования механического действия при начальном угловом положении в 90°: а) - угловое положение; б) - динамика активации мышцы; цветами показаны разные частоты активации модели кальциевой динамики

Было показано нелинейное соотношение между входной частотой и конечными угловыми положениями биомеханического сегмента. Большое влияние на нелинейность результата действия различных входных сигналов оказывает также начальное положение сегмента механической части модели. Траектории для положений от 90° до 155° имеют схожие характеристики, но не большие отличия в модуляции. Тогда как для 15° и 45° обнаруживаются более значительные различия (рис. 6).

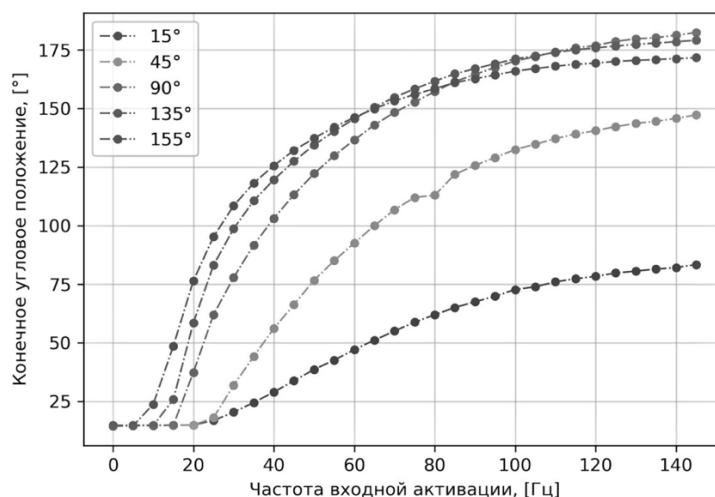


Рисунок 5 – Результаты действия различных частот на динамику мышечной активации, наборы точек соответствуют различным начальным угловым положениям системы

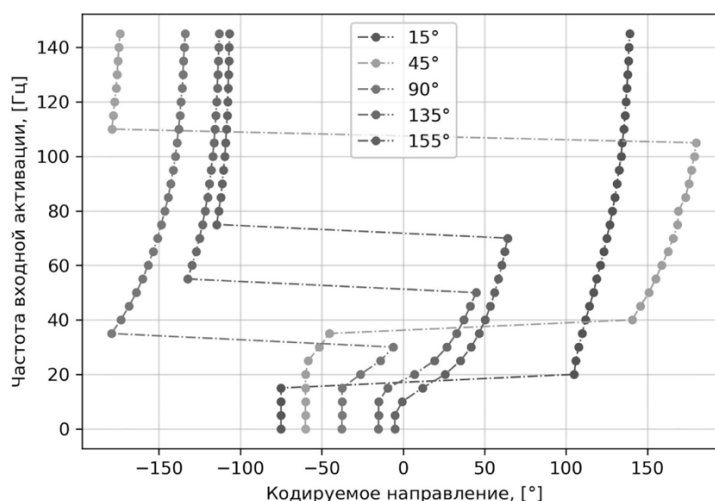
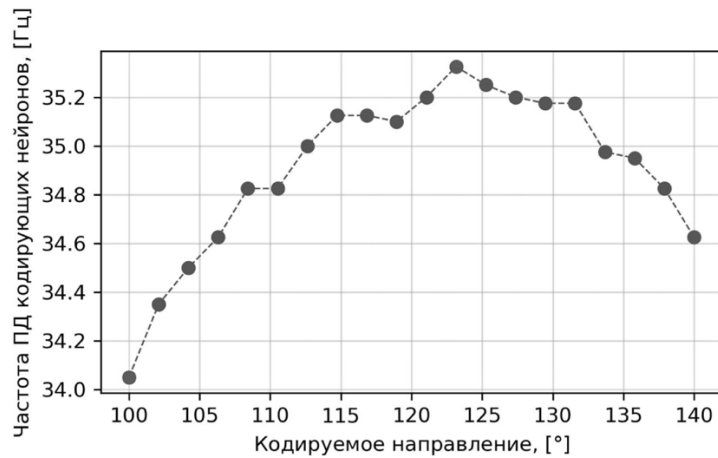


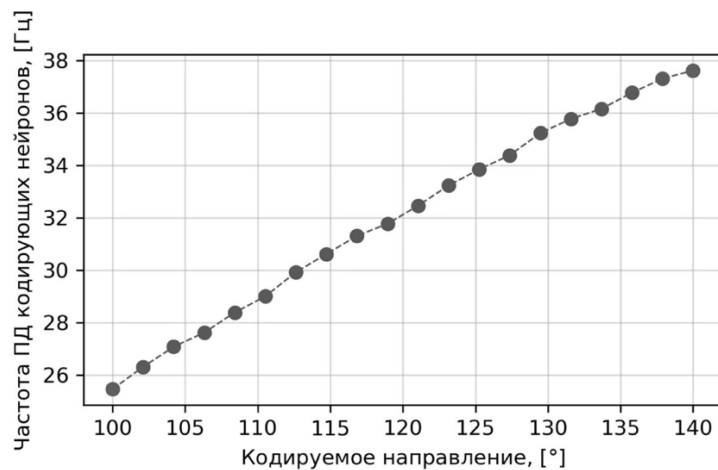
Рисунок 6 – Результаты действия различных частот на динамику мышечной активации, выраженная через кодируемое направление, зависимость необходимой частоты активации модели кальциевой динамики и механической модели от кодируемого направления

Направление движения отображается в расщеплении графиков зависимости частоты и кодируемого направления. Интересным наблюдением является, что незначительные изменения кодируемого направления требуют значимого отклонения входной частоты активации мышцы, из чего следует, что изменения направления движения обеспечивается в большей мере под влиянием кодирующих нейронов, «предпочитаемое направление» которых, заметно отличается

от текущего кодируемого направления. Далее были проанализированы возможности кодирующей популяции реализовать активность, которая обеспечивала бы необходимую активность для диапазона движений (рис. 6).



а)



б)

Рисунок 7 – Средняя частота активации кодирующих нейронов в зависимости от кодируемого направления: а) для всех кодирующих нейронов; б) для нейронов, обеспечивающих увеличение частоты при увеличении угла направления

Анализ амплитуды активности на диапазоне кодируемых направлений показывает (рис. 7), что не все кодирующие нейроны могут вносить осмысленный вклад в реализацию необходимой активации мышечной системы для реализации кодируемых направлений. Достаточная амплитуда частоты генерируемых импульсов может быть привнесена в большей степени нейронами с отличным предпочитаемым направлением.

Предыдущий анализ диапазонов частот, которые модель способна генерировать, позволяет подобрать подходящие параметры связей между компонентами модели. Ниже представлены

многократные симуляции для случайно сгенерированных параметров модели, на графиках представлены генерируемые частоты и результирующее механическое действие (рис. 8, 9).

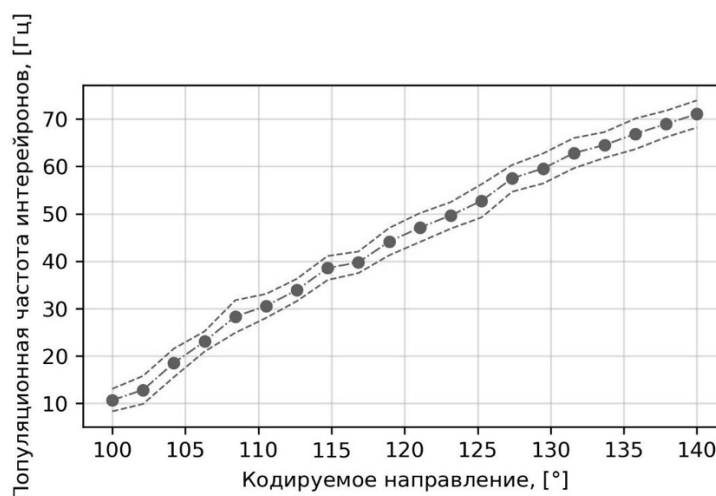


Рисунок 8 – Активность передаточной популяции: среднее и стандартное отклонение для 100 решений прямого прохода по кодируемым углам для начального углового положения 15°

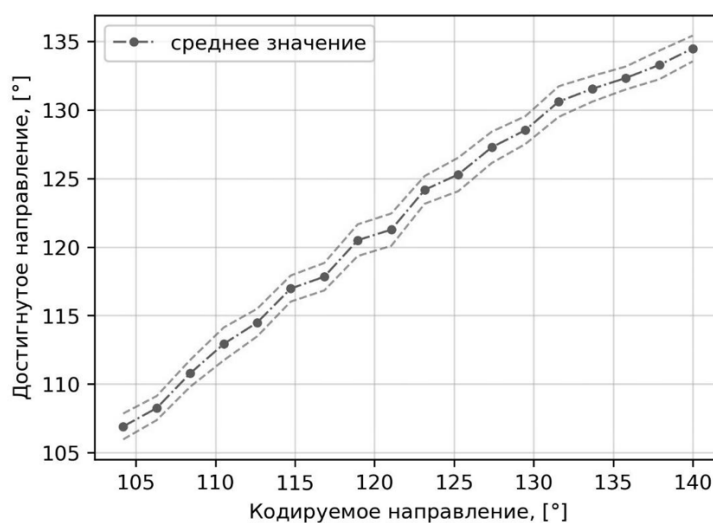


Рисунок 9 – Результаты механического моделирования под действием активности кодирующих нейронов; красные точки - кодируемые (потребное) направление, синяя линия - среднее значение результатов моделирования, пунктирные линии - стандартное отклонение

Низкая частота активации мышцы при движениях с небольшой амплитудой приводит к шумам в активности во времени и следующей из этого нестабильности механического действия.

Результаты исследования модели *in silico* позволяют сделать вывод о том, что преобразование активности кодирующих нейронов происходит за счет передачи сигнала от подвыборки кодирующих нейронов и биофизических свойств передаточных нейронов. Изоляция такой подвыборки осуществляется набором синаптических связей между кодирующими и промежуточными нейронами. Характер зависимости частоты активации передаточной

популяции от входного сигнала позволяет осуществить необходимое для уровня активации мышцы нелинейное преобразование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам данной работы были сформулированы следующие выводы:

1. Разработанная и реализованная с помощью подходов *in silico* модель позволяет оценивать кодирующие возможности нейрона, выраженные в виде зависимости «стимул-ответ» при варьировании кинетических характеристик ионных каналов. Результаты моделирования показывают способность модели воспроизвести активность, функциональное значение которой известно из экспериментальной литературы как болевая чувствительность. Моделирование также подтверждает литературные данные о связи каналов Nav1.8 с ноцицептивной активностью. Эти результаты позволяют использовать разработанную модель в задачах исследования биофизических механизмов кодирования болевой чувствительности.
2. Проведенный систематический анализ влияния кинематических параметров уравнений ионных каналов Nav1.8 показывает, что смещение «эффективного заряда» в сторону более низких значений приводит к трансформации кривой «стимул-ответ» в сторону кривой, представляющей ослабленную болевую чувствительность. Также показано, что изменение Z_{eff} от значения 6.78 до 4.66 в рамках данной модели позволяет полностью исключить болевую чувствительность, не меняя основной функциональности нейрона. Эти данные могут быть использованы при оценке анальгетического действия терапевтических агентов на этапе ранней разработки. Также такая оценка может быть проведена при помощи этого подхода при известном воздействии обезболивающего агента на кинематические характеристики ионных каналов.
3. Сформулированная и реализованная многокомпонентная математическая модель нейромышечного сопряжения позволяет показать, что преобразование активности кодирующих нейронов зависит от схемы синаптических связей и биофизических характеристик нейронов, в частности зависимости частоты генерации потенциалов действия от входящего сигнала. Схема синаптических связей может быть выбрана для учёта зависимости частоты активации передаточных нейронов от входного сигнала, что позволяет осуществить необходимое для уровня активации мышцы нелинейное преобразование. Предложенная структура модели представляет собой каркас для нейромеханического моделирования. Возможность конкретизации отдельных компонент позволяет изучать различные аспекты моторных систем.

4. В покомпонентном анализе моделирования нейромеханической модели показано, что главным ограничением кодирующей способности нейронов с точки зрения описания параметров движения является зависимость «стимул-ответ», форма которой преобразуется при переходе от уровня организации к уровню. Уровень модели, описывающий передаточные нейроны, отвечающие за преобразование сигнала, а именно их характеристическая зависимость «стимул-ответ», был показан, как самая значимая компонента для осуществления кодирования движения в рамках гипотезы кодирования популяционным вектором.

Таким образом, разработанные математические модели являются применимыми и информативными при изучении связи биофизических параметров с кодированием информации нейронами. Первая модель, отражает ноцицептивный нейрон и имеет прикладной характер. Вторая, более теоретическая модель отражает систему моторных нейронов, кодирующих характеристики движения. Обе модели показали возможность исследования влияния характеристик нейронов на их кодирующие способности. Приведённый анализ позволил выделить параметры моделей, имеющих значимый эффект в исследованном вопросе. Применённый в работе подход может быть использован на практике при разработке терапевтического воздействия или технических средств, связанных с взаимодействием с кодирующей активностью нейронов. Дальнейшая работа предполагает разработку подходов к практическому применению исследованных моделей.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ*Статьи в рецензируемых изданиях:*

1. **Е. А. Скребенков**, Б. В. Крылов, О. Л. Власова. (2023) Физиологическая роль медленных натриевых каналов в процессе первичного сенсорного кодирования ноцицептивной информации. *Биофизика*, 2023, т. 68, № 3. (ВАК)
2. **Е. А. Skrebenkov**, O. L. Vlasova. Mathematical Simulation of Efferent Regulation of Muscle Contraction, *BIOPHYSICS*, 2022, v.67, pp.221–230. (SCOPUS)
Е. А. Скребенков, О. Л. Власова. (2022) Математическое моделирование эфферентной регуляции мышечного сокращения. *Биофизика*, 2022, т. 67, № 2. с. 289. (ВАК)

Тезисы конференций:

1. **Е. А. Скребенков**, О. Л. Власова. (2022) Математическая модель сопряжения кодирующей активности и механического движения. Вычислительная биология и искусственный интеллект для персонализированной медицины – 2022, онлайн-формат (2–4 августа 2022 г.). – тезисы докладов. с. 56.
2. **Е. А. Скребенков**, О. Л. Власова, Б. В. Крылов. (2023) Математическое моделирование механизма кодирования ноцицептивных сигналов: роль медленных натриевых каналов. XXIV съезд физиологического общества им. И.П. Павлова. – тезисы докладов. с. 141.