

**Санкт-Петербургский политехнический университет
Петра Великого
Институт Биомедицинских Систем и Биотехнологий**

На правах рукописи

СКРЕБЕНКОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**Математическое моделирование популяции нейронов и сопряжённой
биомеханической системы.**

Направление подготовки 03.06.01 Физика и астрономия

Код и наименование

Направленность 03.06.01_12 «Биофизика»

Код и наименование

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах научно-квалификационной работы
(диссертации)

Автор работы: Скребенков Е.А.
Научный руководитель:
д.ф.-м.н., доц., Власова О.Л.

Санкт Петербург – 2022

Оглавление

Введение.....	5
Предисловие	5
Актуальность.....	7
Степень разработанности темы исследования.....	13
Цели и задачи	14
Научная новизна	14
Публикации и апробация	15
Теоретическая и практическая значимость работы	15
Методология и методы исследования	16
Положения, выносимые на защиту.....	17
Личный вклад автора.....	17
Достоверность результатов.....	17
Обзор литературы	18
1.1 Постановка проблемы, нейронное кодирование двигательной информации в нервной системе	18
1.2 Регистрация активности нейронов двигательной коры.....	22
1.3 Нейронная активность в сетях спинного мозга и центральные генераторы паттернов.....	26
1.3. Моделирование компонентов двигательной системы	32
1.3.1 Моделирование мышечного сокращения.....	32
1.3.2 Моделирование динамики нейромышечного синапса	33

1.3.3 Моделирование спинальных мотонейронов и СРГ.....	36
Методология	38
Модель кодирующих нейронов.....	38
Промежуточная популяция.....	40
Динамика мышечной активации	41
Механическая модель	42
Результаты	47
Анализ зависимости механического движения от частоты активации кальциевой динамики	47
Результаты моделирования кодирования движения.....	53
Заключение	56
Список литературы	58

Введение

Предисловие

Целью проекта является разработка и программная реализация математической модели нейромышечного взаимодействия. На сегодняшний день существует множество различных, как экспериментальных, так и теоретических, с использованием математических моделей, подходов к изучению процессов обработки информации и управления движением биологическими нейронными сетями. Однако, множество вопросов, в том числе связанных с механизмами кодирования двигательной информации в коре головного мозга, остаются без однозначного ответа. Причинами являются сложности в исследовании нейронной активности коры, такие как высокая инвазивность экспериментальных методов, сложная организация самого изучаемого субстрата, нелинейный характер и многокомпонентное устройство двигательного аппарата. Частично решить некоторые из этих проблем можно при использовании математических моделей, которые симулируют работу нейронов моторной коры и механическое действие мышечно-скелетного аппарата под управлением этой активности. Существуют множество моделей, довольно точно моделирующих активность биологических нейросетей, также существуют результативные модели биомеханического аппарата, однако существует нехватка моделей, объединяющих высокое биологическое подобие для нейронов двигательной коры и мышечно-скелетного аппарата. Такие модели позволят изучать соотношение биомеханических переменных и параметров с производящей их нервной деятельностью, тестировать гипотезы моторного контроля на компьютере, а также могут быть использованы в прикладных областях, таких как нейропротезирование и разработка интерфейсов мозг-компьютер.

Движение является значимой функцией нервной системы, фактически, движение — это конечный продукт всех нейронных процессов, способ, которым организм реагирует и активно действует в окружающей среде.

Исследование функций и механизмов управления движениями представляет значительный фундаментальный и практический интерес. С фундаментальной точки зрения, исследование моторного контроля необходимо как с точки зрения понимания фундаментальных законов обработки и передачи информации, так и с точки зрения подсистемы мозга, которая использует продукт кодирования сенсорных и исполнительных подсистем. С практической точки зрения большое значение имеет понимание механизмов кодирования и представления двигательных задач в нервной системе, так как понимание этих процессов может усилить прогресс в исследованиях, посвящённых двигательной реабилитации и лечению двигательных расстройств, а также может значительно улучшить правила и алгоритмы, используемые в интерфейсах мозг-компьютер, предназначенных для нейропротезирования и ассистивной реабилитации.

Движение является значимой функцией нервной системы, фактически, движение — это конечный продукт всех нейронных процессов, способ, которым организм реагирует и активно действует в окружающей среде. Исследование функций и механизмов управления движениями представляет значительный фундаментальный и практический интерес. С фундаментальной точки зрения, исследование моторного контроля необходимо как с точки зрения понимания фундаментальных законов обработки и передачи информации, так и с точки зрения подсистемы мозга, которая использует продукт кодирования сенсорных и исполнительных подсистем. С практической точки зрения большое значение имеет понимание механизмов кодирования и представления двигательных задач в нервной системе, так как понимание этих процессов может усилить прогресс в исследованиях, посвящённых двигательной реабилитации и лечению двигательных расстройств, а также может значительно улучшить правила и алгоритмы, используемые в интерфейсах мозг-компьютер, предназначенных для нейропротезирования и ассистивной реабилитации.

Актуальность

История изучения моторного контроля в высших отделах нервной системы начинается с экспериментов Fritsch и Fitzig [1]. В 1870 году они продемонстрировали, что электрическая стимуляция определённых зон коры головного мозга собак вызывает сокращения мышц животного. Их работа задала направление для будущих исследований по картированию функций различных участков коры. Ferrier первый предоставил данные о том, что часть коры, стимуляция которой приводит к мышечным сокращениям, представляет собой грубую карту тела у обезьян [2]. То, что моторная кора состоит из перекрывающихся участков, отвечающих за различные части тела было показано в множестве исследований на различных животных. Наибольшую известность приобрели результаты экспериментов по стимуляции коры у находящихся в сознании пациентов. Penfield представил результаты этих экспериментов в виде модели «двигательного гомункулуса» рис. 1.

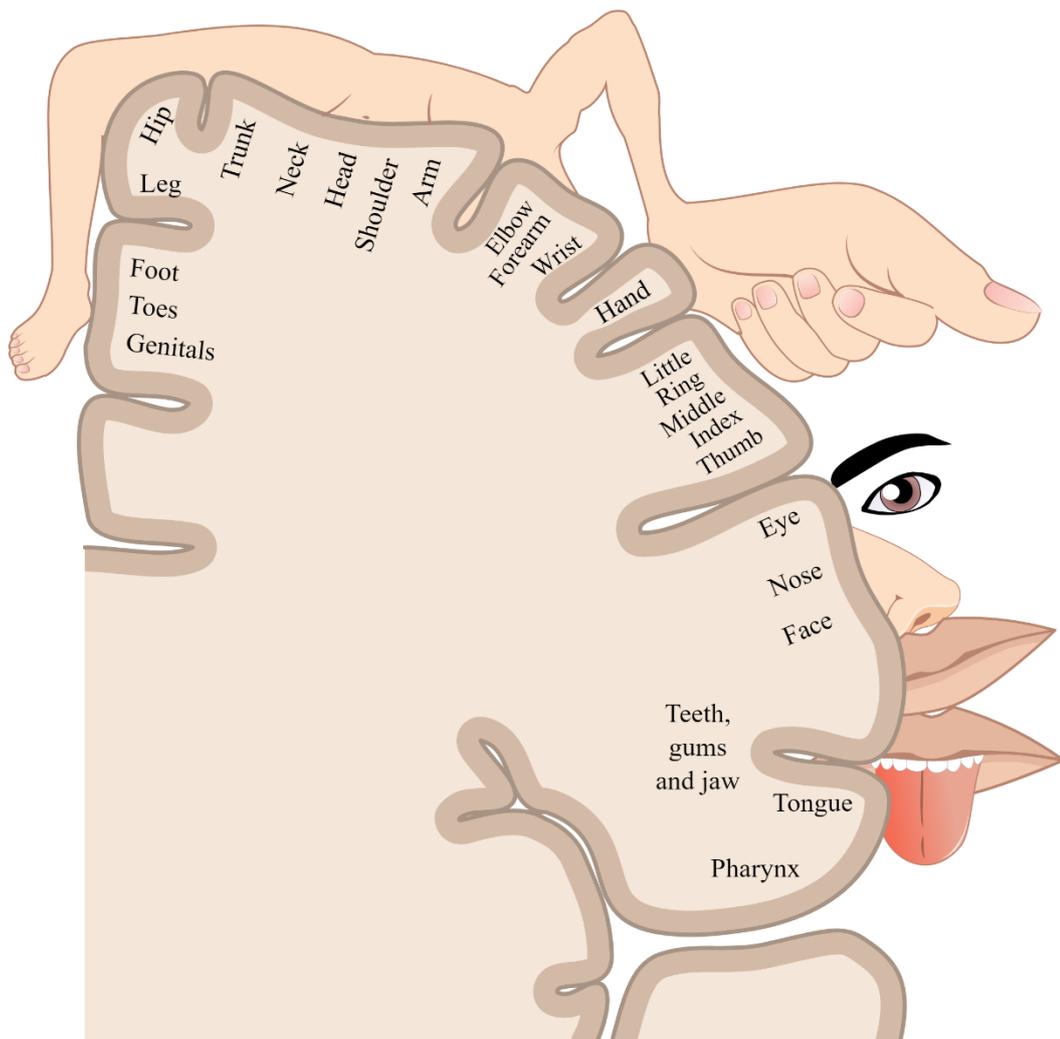


Рис. 1. Моторный гомункулус Пенфилда, топографическая организация коры, размер частей тела указывает на количество нейронов относительно физического размера части тела (источник: https://en.wikipedia.org/wiki/Cortical_homunculus).

Кроме факта топографической организации эта экспериментальная парадигма использовалась для установления функции моторной коры. Так, множество исследований было посвящено стимуляции различных участков моторной коры и наблюдению поведенческих последствий активирующего воздействия [3–6]. Например, одно из ранних предположений, основанных на этой экспериментальной парадигме, подразумевает, что моторная кора управляет сокращением одной или набора функционально сопряжённых мышц [3]. Наибольшее развитие идея установления функции из экспериментов по стимуляции приобрела в работах Graziano. Он первый

применил активирующие токи с физиологически естественной длительностью воздействия [7]. При таком воздействии экспериментальное животное выполняет сложное, многосуставное поведенческое движение, например, протягивает верхнюю конечность перед собой и в конце движения выполняет хватательное движение в кисти или выполняет поднесение верхней конечности ко рту и открывает рот. Дальнейшая разработка такого подхода привела к переосмыслению топографических карт моторной коры из карты, содержащей части тела к карте, содержащей поведенческие двигательные программы [8].

Применение других подходов к изучению функции моторной коры: запись электрической активности отдельных нейронов, электроэнцефалография, в более поздних работах функциональная магнитно-резонансная томография, в совокупности с новыми способами организации эксперимента; привело к более детальному пониманию функционального подразделения моторной коры. Сегодня выделяются три основных компоненты: дополнительная моторная кора, премоторная кора и первичная моторная кора [9]. Среди функций дополнительной моторной коры показаны: планирование сложных цепочек двигательных действий [10], планирование последовательностей движений, сложные выученные двигательные акты [11,12]. Премоторная кора обнаруживает роль в использовании сенсорных сигналов в планировании и сопровождении движений [13], большое значение имеет зрительная информация и её ассоциация с двигательным актом [14]. Наконец, первичная моторная кора имеет наибольшее количество синаптических соединений с моторными нейронами спинного мозга, что в совокупности с экспериментальными данными об нейронной активности говорит о том, что нейроны этой области отвечают за кодирование более простых, низкоуровневых характеристик движения. Попытки определить функциональное значение первичной моторной коры начались с работы Evarts, который использовал запись электрической активности одиночного

нейрона обезьяны во время выполнения статической генерации силы при сгибании или разгибании кисти [15].

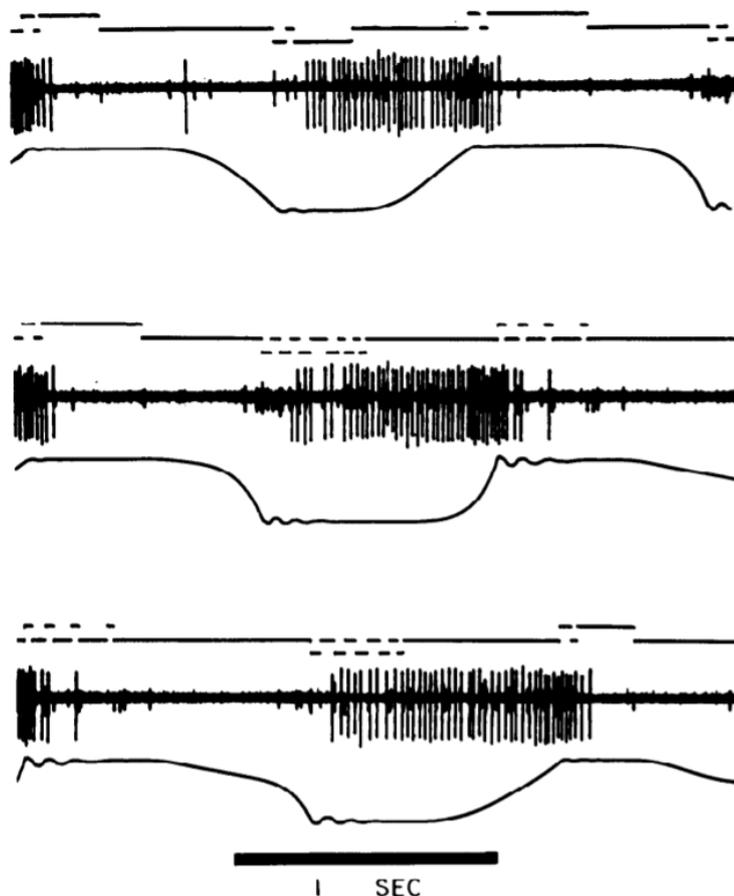


Рис. 2. Пример данных, полученных Evarts, запись одиночного мотонейрона коры и соответствующее перемещение запястья [15].

Сопоставление данных о генерируемой силе и спайковой активности нейронов показали существенную корреляцию, был сделан вывод, что нейроны первичной моторной коры кодируют силу сокращения отдельных мышц. Подход, при котором электрическая активность нейрона сопоставляется с механическими параметрами, получил развитие в работах Georgopoulos, которому удалось провести запись большого количества нейронов, а также исследовать более естественные движения верхней конечности [16]. В его работах было показано, что отдельные нейроны имеют свою «настройку» на общее направление движения кисти в пространстве, то есть, чем ближе общее направление движения кисти при движении верхней

конечности к «предпочитаемому» направлению (preferred direction), тем выше частота потенциалов действия коркового нейрона. Дальнейшая разработка этих данных привела к формулированию гипотезы популяционного кодирования, в которой предполагается, что некоторое количество нейронов, каждый из которых имеет корреляцию с определённым направлением движения, совокупно формируют вектор, являющийся общим направлением движения [17].

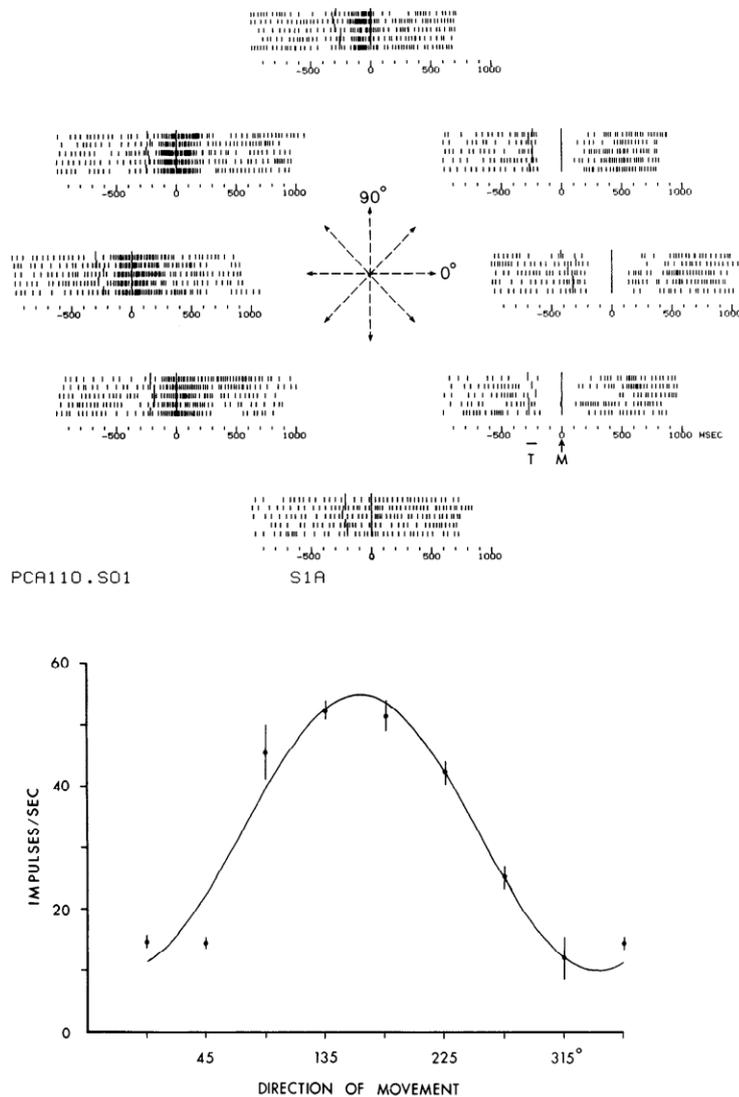


Рис. 3. Принцип кодирующих направление движения нейронов по Georgopoulos [16].

Расширение применяемых экспериментальных условий, а также отслеживаемых механических параметров привело появлению

противоречивых концепций о функциях первичной моторной коры. Например, было показано, что корреляции нейронной активности и угловых положений суставов выше, чем корреляция с направлением движения [18], кроме того, множество других механических параметров, как было показано, значимо коррелируют с активностью кортикальных мотонейронов, например: скорость движения [19], момент силы [20], позы, как совокупности конфигураций суставных углов [7]. Результаты подобных исследований дают как свидетельства в пользу кодирования параметров высокого уровня (направления, траектории, синергии), так и в пользу параметров низкого уровня (мышечные силы, активации, положения суставов). Также следует отметить, что множество механических параметров может коррелировать друг с другом в виду физической природы (например, корреляция ускорения и момента), так, например, Todorov показывает, что корреляции с высокоуровневыми параметрами могут быть объяснены вязкоупругими свойствами мышц и другими особенностями биомеханики [21]. Высокая степень корреляции в экспериментальных условиях может быть вызвана дизайном таким экспериментов, который не допускает реалистичной вариативности движения, однако, если удаётся провести подобный эксперимент без ограничений, корреляции оказываются не такими однозначными, а настройка нейронов показывает смешанную природу [22].

Немаловажно отметить, что распределение моторного контроля между высшими и спинальными отделами нервной системы приводит к сложностям экспериментального изучения трансформации сигнала при передаче от кортикального мотонейрона к мышцам. Вместе с тем, не до конца ясно, что же является элементарной единицей моторного контроля, краткое мышечное сокращение, величина генерируемой силы, поза, синергии, etc.. Описанные выше факторы приводят к отсутствию общепринятой теории относительно механизмов моторного контроля, что не позволяет разрешать сложившиеся противоречия в вопросах функции первичной моторной коры.

Степень разработанности темы исследования

Существующие на сегодня теоретические модели того, как моторная кора управляет движениями биомеханической системы, разделяются на два класса: динамические системы [23], модели оптимального управления [24,25]. 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 [26], зрения [27], динамики популяционной активности нейросетей [28], эпилепсии [29] и других областях нейронаук.

Математическое моделирование сетей нейронов в контексте управления мышцами применяется для изучения центральных генераторов паттерна [30,31]. Модели позволяют уточнять механизм формирования ритмических паттернов активности [32], исследовать роль нейромодуляции [33]. Совместное использование моделей нейронных сетей и биомеханических моделей позволяет моделировать весь процесс формирования управляющего сигнала и возникновения движения [34,35].

С одной стороны, существует запрос на изучение механизмов обработки двигательной информации, закодированной в активности кортикальных нейронов, который сложно выполнить 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

Целью работы – исследовать гипотезу кодирования популяционным вектором при помощи математического моделирования, объединяющего нейробиологическую и биомеханическую компоненты в одну модель.

Задачи:

1. Разработка архитектуры модели, выбор уровня моделирования и детализации для основных частей модели: кодирующие нейроны, промежуточные нейроны, нейромышечные синапсы, механическая система
2. Выбор подхода и инструментов для программной реализации моделирования
3. Реализация программного кода для симуляции работы корковых нейронов
4. Анализ результатов моделирования процесса генерации механического движения в рамках гипотезы популяционного кодирования
5. Анализ возможностей и ограничений расширения на другие отделы мозга причастные к двигательному контролю

Научная новизна

В данной работе впервые реализована комплексная модель нейромышечного сопряжения в целях исследования механизмов кодирования произвольных движений. Математический формализм для компонент модели опирается на хорошо исследованные и широко используемые в науке подходы, однако такая комбинация этих подходов и цель исследования возникают впервые. Результаты обзора литературы, на основании которого автор приходит к выводу 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 против ранее рассмотренных более абстрактных моделей.

Публикации и апробация

1. D. Kaplun, M. Golovin, A. Sufelfa, O. Sachenkov, K. Shcherbina, V. Yankovskiy, E. Skrebenkov, O.A. Markekov, M.I Bogachev. Three-Dimensional (3D) Model-Based Lower Limb Stump Automatic Orientation, *Appl. Sci.*, 10(9), 3253 (2020). <https://doi.org/10.3390/app10093253>
2. Smirnova, L.M., Makarov, K.M., Skrebenkov, E.A. et al. A Web App for Personalized Assembly of Lower-Limb Modular Prostheses. *Biomed Eng* 55, 134–138 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10527-021-10087-x>
3. Skrebenkov, E.A., Vlasova, O.L. Mathematical Simulation of Efferent Regulation of Muscle Contraction. *BIOPHYSICS* 67, 221–230 (2022). <https://doi.org/10.1134/S0006350922020208>
4. Результаты работы представлялись на конференции «Вычислительная биология и искусственный интеллект для персонализированной медицины-2022».

Теоретическая и практическая значимость работы

Удалось реализовать модель кодирования управляющих моторных сигналов нервной системы на биофизическом уровне детализации. Такая модель позволяет отслеживать изменения в активности нейронов на нескольких этапах преобразования входного сигнала. Подобный подход может быть применён не только для двигательных нейробиологических систем, но и, например, сенсорных. Результаты анализа гипотезы кодирования популяционным вектором при помощи разработанной модели также указывают на амплитудные ограничения гипотезы и высокую связь биофизическими параметрами 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 и переиспользован 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». Текущее состояние модели не позволяет делать применимые на практике выводы о физиологии моторного контроля.

Методология и методы исследования

Методология:

Для реализации цели исследования была разработана и реализована сложносоставная модель. Главные компоненты: входная нейронная активность - имитация кодирования согласно гипотезе кодирования популяционным вектором. Популяция промежуточных нейронов, связь с входом, выход отправляется на модель нейромышечного синапса. А там уже получается "уровень активации" мышц, который переходит на простую биомеханическую модель. Параметры связей между компонентами модели и внутри компонент анализируются на способность этой сложной модели генерировать механические движения, соответствующие входным двигательным задачам.

Методы:

Для моделирования популяции промежуточных нейронов использованы системы дифференциальных уравнений по типу "интегрировать-и-сработать" (integrate-and-fire), синаптические связи между нейронами описываются случайной величиной с равной вероятностью образования синапса между каждым с каждым нейроном. Нейромышечный синапс и процесс преобразования нейронной активности в уровень активации мышц описывается системой дифференциальных кинетических уравнений, описывающих изменения концентрации нейромедиатора и саркоплазматического кальция. 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработана сложная математическая модель нейромышечного сопряжения, позволяющая исследовать механизмы кодирования параметров движения.

2. При помощи разработанной модели были выявлены ограничения гипотезы популяционного вектора, которые требуют дополнительных уточнений, необходимых для лучшего описания механизма кодирования параметров движений.

3. Ограничения гипотезы кодирования популяционный вектором определяются биофизическими характеристиками нейронов, участвующих в преобразовании управляющего сигнала, в частности, зависимость частоты спайковой активности от входящего тока через мембрану.

Личный вклад автора

Все результаты, включая разработку и реализацию моделей и программного кода общей модели, моделирование и анализ результатов были выполнены автором полностью 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 [40], программная реализация моделей мышцы М. Duarte [42]. Конкретная реализация уравнений, совокупной модели и программный код для проведения моделирования и анализа результатов были самостоятельно выполнены автором.

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.

Обзор литературы

1.1 Постановка проблемы, нейронное кодирование двигательной информации в нервной системе

Управление движениями (двигательный контроль) в живых системах осуществляется в результате совокупной деятельности большого количества различных отделов как центральной, так и периферической нервной системы. Тем не менее можно выделить два отдела, которые отвечают непосредственно за формирование конечных информационных сигналов, которые воздействуют на эффектор, то есть на мышечную ткань, которая в свою очередь продуцирует движение. Такими отделами является первичная двигательная кора (primary motor cortex, M1) и так называемые центральные генераторы паттерна (central pattern generators, CPG). Эти отделы представляют интерес с точки зрения непосредственного нейронного кодирования сигналов, так представленный в них нейронный код может быть практически напрямую сопоставлен с производимыми движениями. Многие области мозга участвуют в функционировании произвольных движений, но нет никаких сомнений в том, что первичная моторная кора (M1) играет важную роль в регуляции таких двигательных актов. (Porter & Lemon, 1993; Kandel et al. 2000; Shadmehr). & Wise, 2005). Первичная двигательная кора обеспечивает наибольший вклад в кортикально-спинномозговой тракт. Поражения при M1 приводят к острому параличу и долговременным трудностям в координации движений, таких как отдельные движения пальцев. Концепция нейронного кодирования (neural coding) оказала влияние на изучение информации, передаваемой в паттернах потенциалов действия нейронов первичной двигательной коры у бодрствующих животных. Эти исследования не нашли общего кода для описания нейронной обработки в этой

области мозга. Скорее, эти исследования обнаружили весьма неоднородное сочетание сигналов или кодов. Возможно, это связано с конкретным фокусом отдельных исследований на различные двигательные аспекты, так, например, дизайн исследования может быть направлен на различия в скоростях выполнения двигательных задач или, например, на меняющиеся условия двигательной задачи, которая ставится перед животным при проведении эксперимента.

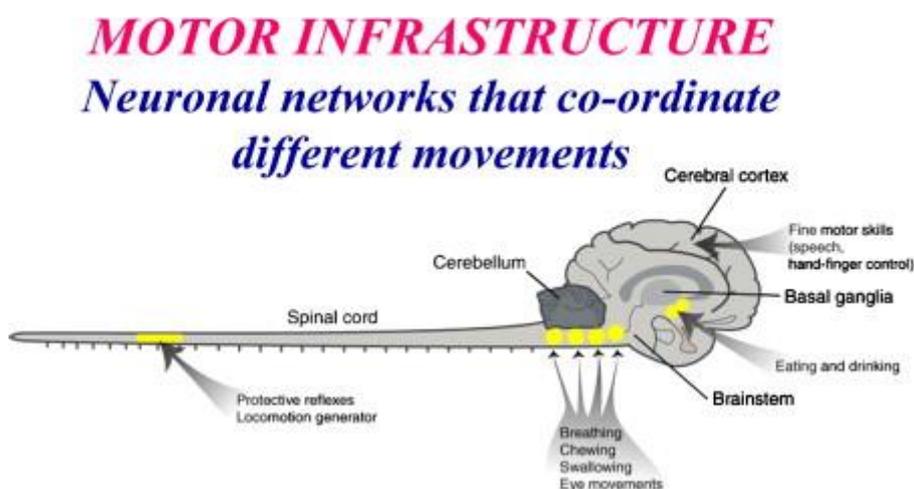


Рис. 4 Общая схема моторной системы, Grillner (2003)

У позвоночных генерация ритмической активности в мышцах задних конечностей, двигательная активность, не требует сенсорного ввода, а генерируется центральными сетевыми генераторами (CPG). Это радикальное открытие появилось в новаторских исследованиях Брауна (1911) и фон Холста (1935) и опровергло преобладающее тогда мнение о том, что для сложного двигательного поведения необходимы последовательные рефлекс, которые связаны друг с другом. Однако, чтобы получить общее признание, необходимы более подробные исследования, чтобы твердо установить схемы CPG как общий принцип нейронной организации у обоих позвоночных (Grillner и Zangger, 1975, Grillner и др., 1976, Grillner, 1985, Орловский и др., 1999, Kiehn, 2006) и беспозвоночные (см. Wilson, 1966, Jing and Weiss, 2005, Kandel, 1979, Kristan et al., 2005, Marder et al., 2005, Selverston, 2005).

Мы знаем, что у всех животных, позвоночных или беспозвоночных, движения контролируются сетями CPG, которые определяют соответствующие последовательности активации мышц (см. Grillner, 2003, Selverston, 2005). Каждое животное наделено широким репертуаром CPG, расположенным в разных областях центральной нервной системы (рисунок 1) и доступным для дифференциальной активации, что дает животным особый набор решений для приспособления к их широко различающимся моделям поведения. Например, набор различных CPG позволяет новорожденному цыпленку выполнять соответствующие инкубационные движения - разбивать яичная скорлупа и стоять, ходить на двух ногах, дышать и выполнять соответствующие движения шеи и глаз, чтобы идентифицировать и склевать зерна на земле. и, наконец, проглотить их.

Хотя CPG обеспечивают основу для генерации двигательных паттернов, ясно, что сенсорный вклад, тем не менее, имеет решающее значение для уточнения активности CPG в ответ на внешние события (Grillner, 1985). Если бы ЦПГ неизменно создавали жестко фиксированные схемы действия, животные вели себя как автоматы - стереотипные роботы или солдаты на параде. В действительности базовая деятельность CPG подвержена адаптации с помощью различных сенсорных механизмов, так что движения могут быть динамически адаптированы к изменениям в окружающей среде. Таким образом, CPG предоставляют гибкий и модифицируемый шаблон - основное требование в требовательном и меняющемся мире. Адаптация, достигаемая сенсорным вводом, может быть быстрой - от цикла к циклу, как при беге в лесу - или медленной, чтобы приспособиться к росту животного. Такие адаптации обычно опосредуются краткосрочными и долгосрочными формами синаптической пластичности и могут быть вызваны различными клеточными и синаптическими механизмами посредством действий на сетевом уровне. Хотя некоторые CPG, такие как дыхательные пути, постоянно активны на протяжении всей жизни, большинство из них находятся в состоянии покоя в

условиях покоя и набираются только тогда, когда ими управляют нейроны с командными функциями. Ярким примером такого нисходящего контроля является командный центр локомоции, который сохраняется в течение филогении позвоночных. Этот центр расположен в среднем мозге (см. Orlovsky et al., 1999) и определяет, когда должны быть активированы двигательные СРГ, а также уровень активности (например, быстрая или медленная локомоция). Важным подходом для объяснения того, как М1 участвует в управлении сенсомоторной функцией, было изучение активности отдельных нейронов в состоянии бодрствования, поведения обезьян, когда они выполняют различные сенсомоторные задачи, такие как перемещение запястья или протягивание или поддержание их руки в пространственных целях. в диапазоне механических условий. Эти исследования имеют ряд ограничений, в том числе тот факт, что нейронная активность может быть зарегистрирована только от крупных нейронов, преимущественно кортикоспинальных и других выступающих нейронов. Эти исследования также не могут рассматривать взаимодействия между нейронами в М1, хотя развитие и более широкое использование многоэлектродных систем записи в настоящее время позволяет исследовать этот важный уровень нейронных вычислений. [Nirenberg & Victor, 2007] Тем не менее, использование корреляций между разрядом нейрона и аспектами двигательного поведения остается важным и влиятельным подходом для изучения функции М1.

Дизайн этих нейрофизиологических экспериментов находился под сильным влиянием концептуальных основ, используемых для описания того, как М1, в частности, и мозг, в целом, контролируют движение. Исследования могут сосредоточиться на том, какие двигательные переменные представлены или закодированы в данной области мозга, или изучить, как нейронная обработка параллельна формальным процессам контроля. Как описано ниже, доминирующая концепция с годами изменилась, создавая естественную циклическую модель между исследованиями, которые исследуют, какие

переменные представлены или закодированы в М1 (и в других местах), после чего следует период исследований, который исследует, как нейронная обработка параллельна формальным процессам управления.

1.2 Регистрация активности нейронов двигательной коры

Начиная с работ Герберта Джаспера (Jasper et al., 1958) и Эда Эвартса (Evarts, 1968), функции двигательной коры изучались путем регистрации активности одиночного нейрона при выполнении животным различных поведенческих актов, включая принятие решений (Newsome et al., 1989), Sensation (Wurtz, 1969) и движение (Georgopoulos et al., 1982, Humphrey et al., 1970).

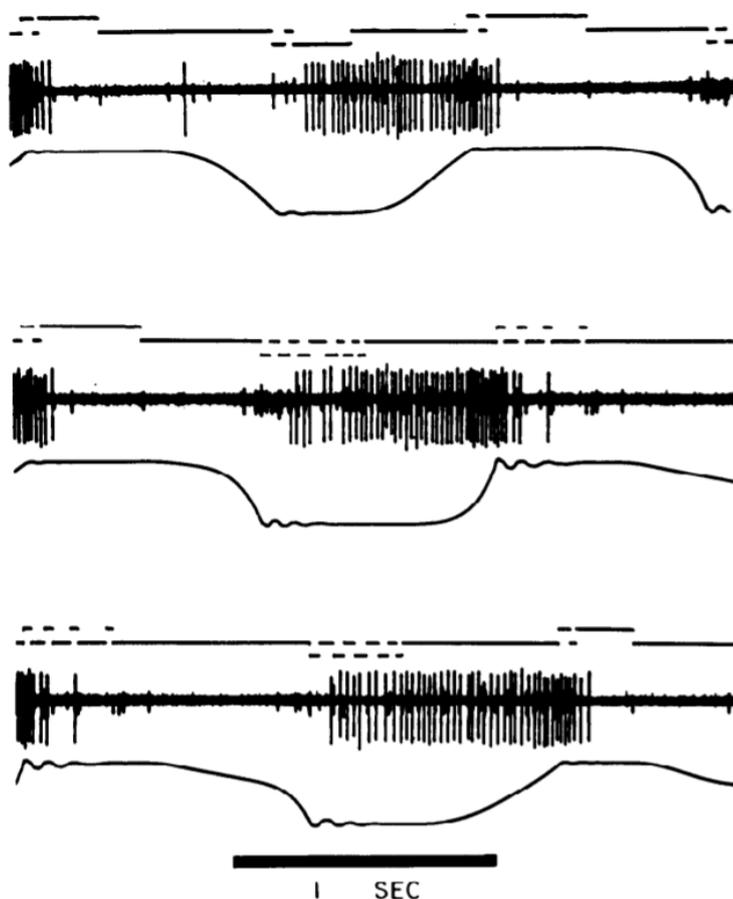


Рис. 5 Пример данных, полученных Ed Evarts, запись одиночного мотонейрона коры и соответствующее перемещение запястья. Ed Evarts предположил, что каждый нейрон в двигательной коре влияет на силу, генерируемую мышцей. При активации нейрон он посылает сигнал в спинной

мозг, сигнал передается на мотонейрон, который посылает сигнал мышце, и мышца сокращается. Чем больше активность в нейронах моторной коры, тем больше мышечная сила.

Georgopoulos и коллеги предположили, что мышечная сила сама по себе является слишком простым описанием. Они обучали обезьян достигать различных направлений и контролировали активность нейронов в моторной коре. Они обнаружили, что каждый нейрон в моторной коре был максимально активным во время определенного направления достижения и менее хорошо реагировал на соседние направления достижения. Исходя из этого, они предположили, что нейроны в моторной коре путем «голосования» или объединения их влияний в «популяционный код» могут точно определять направление действия. Предложение о том, что нейроны моторной коры кодируют направление достижения, стало спорным. Скотт и Каласка (Scott and Kalaska) показали, что каждый нейрон моторной коры лучше соотносится с деталями движения суставов и мышечной силы, чем с направлением достижения. Шварц и его коллеги показали, что нейроны моторной коры хорошо коррелируют со скоростью кисти. Стрик и коллеги обнаружили, что некоторые нейроны в моторной коре активны в связи с мышечной силой, а некоторые - с пространственным направлением движения. Тодоров предположил, что многие различные корреляции являются результатом мышечного регулятора, в котором многие параметры движения оказываются коррелированными с мышечной силой. Код, по которому нейроны в моторной коре приматов контролируют спинной мозг и, следовательно, его движение, остается спорным. Некоторый определенный прогресс в понимании того, как моторная кора вызывает движение, был также достигнут в модели грызунов. Моторная кора грызунов, как и моторная кора обезьян, может содержать субрегионы, которые подчеркивают различные общие типы действий, например, одна область, кажется, подчеркивает ритмичный контроль взбивания. Нейроны в этой области проецируются на конкретное подкорковое

ядро, в котором генератор паттернов координирует циклический ритм усов. Затем это ядро проецируется на мышцы, которые контролируют усы. В двигательной системе исследования отдельных нейронов обычно включали записи во время повторяющихся стереотипных движений. Многие из этих экспериментов искали явных представлений, которые связывают активность одного нейрона с конкретными переменными движения, включая, но не ограничиваясь этим, положение цели, конечную точку и кинематику сустава, конечные силы и мышечную активность (Evarts, 1968, Georgopoulos et al., 1982, Humphrey et al., 1970, Morrow et al., 2007, Thach, 1978). Хотя некоторые из этих усилий были связаны с расшифровкой популяционной активности (Georgopoulos et al., 1982), они были ограничены моделями невзаимодействующих нейронов, чья индивидуальная активность была связана с конкретными переменными движения.

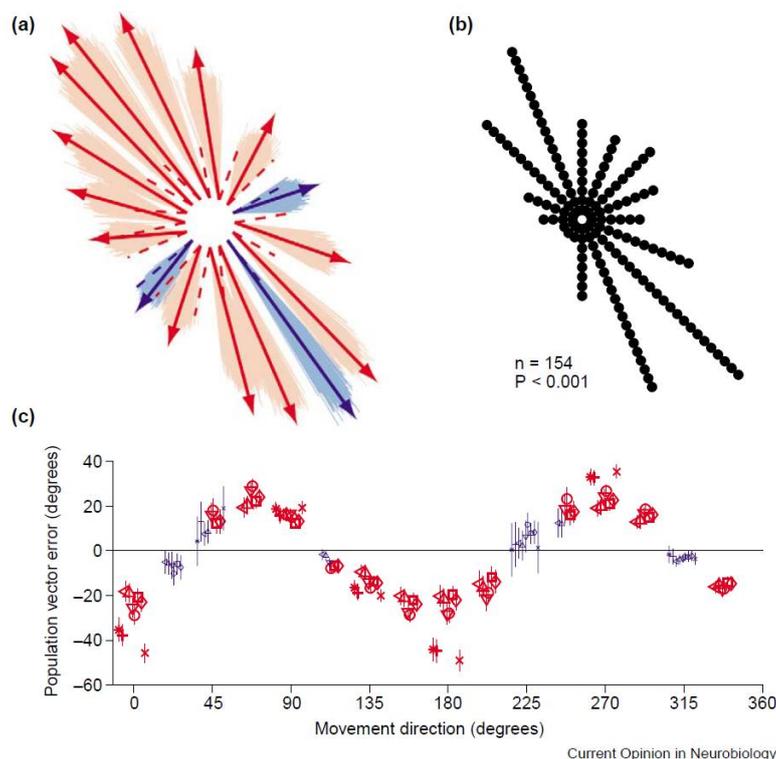


Рис 6. Активность кодирующих нейронов по предпочитаемым направлениям, представленная в виде популяционного вектора

Тем не менее, некоторые из этих исследований также идентифицировали одиночные нейроны, активность которых не представляла параметров движения (Churchland and Shenoy, 2007, Fetz, 1992, Scott, 2008). Если бы нейроны в первичной моторной коре (M1) должны были представлять параметры движения, эти представления должны быть наиболее очевидными в клетках корковых мотонейронов (CM), которые непосредственно связываются с мотонейронами позвоночника (Fetz, 1992). Тем не менее, многие из этих клеток CM не представляют какой-либо конкретной ковариации движения (Fetz et al., 1989). Конечная роль M1 - создавать движение, а не представлять его (Churchland et al., 2012, Cisek, 2006, Scott, 2004); таким образом, неудивительно, что многие нейроны M1 не связаны ни с одной переменной движения. Поиск репрезентаций на уровне одиночных нейронов может фактически отвлечь нас от понимания нейронного контроля движения. Раннее моделирование нейронной сети показало, что отдельные нейроны не должны явно кодировать переменные движения, когда целью популяционной активности M1 является создание реалистичных моделей мышечной активации (Fetz, 1992).

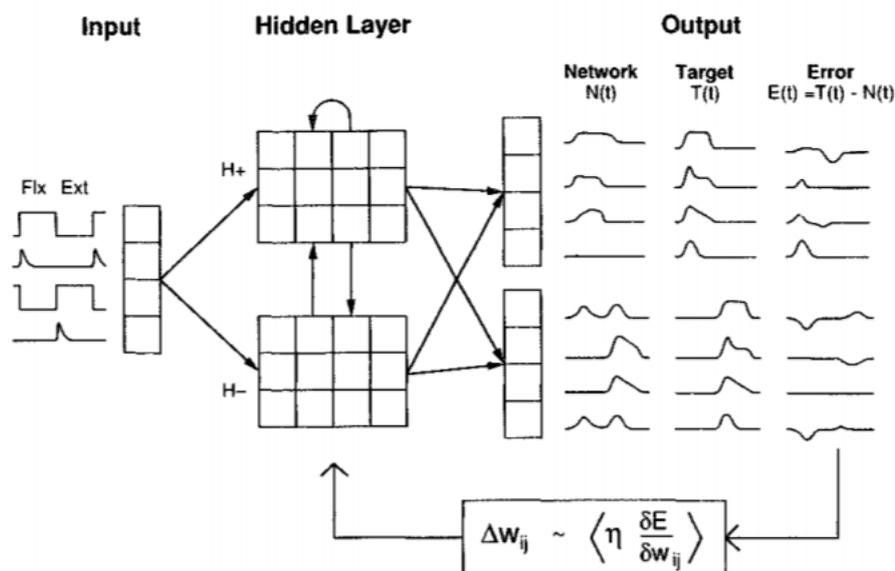


Рис 7. Искусственная нейронная сеть, осуществляющая генерацию паттерна под заданным параметрам.

Роль нейронов, которые явно не представляют какой-либо ковариации движения, можно объяснить недавней работой, основанной на теории оптимального управления с обратной связью, в которой постулируется, что целью моторной коры является создание желаемого движения и силы с учетом состояния мышц. Эта гипотеза устраняет необходимость в явном представлении переменных движений отдельными нейронами, хотя некоторые нейроны все еще могут представлять переменные движения или характеристики задачи высокого уровня как побочный продукт необходимых управляющих сигналов (Scott, 2008, Тодоров, 2000).

Последние и ускоряющиеся технические разработки предоставляют экспериментальные инструменты для мониторинга активности большого числа нейронов, а также статистические и моделирующие инструменты для анализа того, как эти нейронные популяции выполняют вычисления, необходимые для планирования и выполнения движения (Gao and Ganguli, 2015). Задача понимания нейронного контроля движения путем анализа активности нейронной популяции является огромной, поскольку активность населения в любой конкретной области не только отражает ее внутреннюю динамику, но также должна реагировать на ее входные данные и генерировать выходные прогнозы на основе выполняемых вычислений (Sussillo и др., 2015). Упрощение возникает из-за того, что нейронные вычисления основаны на совместной активности взаимосвязанных нейронов (Fetz, 1992, Hatsopoulos et al., 1998, Shenoy et al., 2013); итоговая активность населения, таким образом, вероятно, ограничена связностью базовой сети.

1.3 Нейронная активность в сетях спинного мозга и центральные генераторы паттернов.

Природа много тысяч раз решила проблему контроля передвижения на ногах у животных, демонстрирующих огромное разнообразие нейромеханических структур. Функции систем управления, которые являются

общими для почти всех видов, включают в себя управление обратной связью смещения конечностей и силы и генерацию двигательных паттернов с прямой связью с помощью нейронных сетей в центральной нервной системе (Central Pattern Generators: CPGs). Здесь мы рассмотрим компоненты систем управления движением, с акцентом на животных млекопитающих, включая людей. Затем мы предлагаем обобщенную модель управления рефлексом и обсудим математические функции, которые описывают свойства компонентов модели рефлекса растяжения позвоночника.

Контроль передвижения животных по нервной системе изучался много лет. В ранних работах у млекопитающих изучался рефлексивный контроль простых движений, включая локомоцию, после хирургического удаления головного мозга и разреза спинного мозга, отменяя все нисходящие нервные сигналы от головного мозга, ствола мозга и спинного мозга выше разреза (Flourens, 1824 ; Freusberg, 1874; Goltz, 1869; Magnus, 1909; Sherrington, 1910). У животных, пересекающих спину, падение одной задней конечности из согнутого положения может инициировать последовательность чередующихся локомоторных сокращений мышцы сгибателей и разгибателей задних конечностей (Freusberg, 1874). Ритмическая последовательность может быть остановлена простым ограничением конечности в фиксированном положении (Freusberg, 1874; Sherrington, 1910). Эти результаты привели Фрейсберга к выводу, что локомоция была результатом последовательности спинномозговых рефлексов, сенсорный вход сигнализировал об окончании фазы качания, вызывая начало фазы стояния, и наоборот. Понятие цепочек рефлексов не было новым. Десять лет назад российский нейрофизиолог Иван Сеченов предложил, как общий механизм, управляющий всем движением (Сеченов, 1863). Наблюдение о том, что локомоция может быть достигнута у животных без активной координации мозга, может поначалу быть неожиданным. Тем не менее, были созданы пассивные роботы на ножках, которые не имеют ни приводов, ни контроллеров, но могут спускаться по

неглубокой рампе, переключаясь между раскачиванием и позицией просто как результат их механики (McGeer, 1990; Collins et al., 2005). Подобное явление было продемонстрировано для работающих машин (Owaki et al., 2010). Идея о том, что передвижение животных полностью контролируется цепью рефлексов, была серьезно оспорена, когда Т. Грэм Браун обнаружил, что локомоторные ритмы у кошек с пересекающимися спинными мозгами все еще могут возникать даже после того, как чувствительные нервные корешки, попадающие в спинной мозг, были отрезаны (Браун, 1911).

Идея о том, что передвижение животных полностью контролируется цепью рефлексов, была серьезно оспорена, когда Т. Грэм Браун обнаружил, что локомоторные ритмы у кошек с пересекающимися спинными мозгами все еще могут возникать даже после того, как чувствительные нервные корешки, попадающие в спинной мозг, были отрезаны (Brown, 1911). Это привело его к предположению о существовании «внутреннего фактора» в спинном мозге, который мог генерировать локомоторный ритм без снижения контроля со стороны мозга, а также без сенсорной информации. В 1975 году Стен Грилнер и Питер Цанггер переименовали этот механизм в «генерацию центрального паттерна» (Grillner and Zangger, 1975). Существование центральных генераторов паттернов (CPG), которые могут генерировать ритмические движения в отсутствие сенсорной информации, также было предложено в работе с саранчой (Wilson, 1961) и с тех пор было продемонстрировано у многих других видов позвоночных и беспозвоночных. В этой главе мы рассмотрим некоторые исследования, в которых изучалось, как механическая структура, сенсорный ввод и CPG взаимодействуют у разных животных и при разных обстоятельствах, чтобы генерировать локомоцию. Проблема, связанная с моделями генератора с полуцентром и единичным взрывом, заключается в том, что они были сконструированы таким образом, что возбуждающие интернейроны, генерирующие локомоторный ритм, были непосредственно связаны с α -мотонейронами, генерирующими локомоцию.

Это затрудняет представление о том, как достигается независимый контроль амплитуды и продолжительности индивидуальной двигательной активности. Ряд групп (Burke, 2001; Kriellaars et al., 1994; Orsal et al., 1990; Perret et al., 1988) предположили, что вместо прямой связи между генератором ритма и α -мотонейронами, CPG является многослойным объектом с верхним уровнем, который действует как часы и устанавливает время активности. Часы соединяются с нижним слоем, который контролирует запуск α -мотонейронов. Неопровержимые доказательства этого многослойного расположения получены в исследованиях, посвященных времени пропущенных вспышек активности в α -мотонейрональных пулах (называемых «делециями»). Удаления происходят относительно часто во время фиктивной локомоции (Lafreniere-Roula and McCrea, 2005). Анализ показал, что в большинстве случаев взрыв после удаления обычно происходил в момент времени, ожидаемый от предыдущего ритма. Они были названы невозстановимыми делециями, так как двигательный ритм не был сброшен.

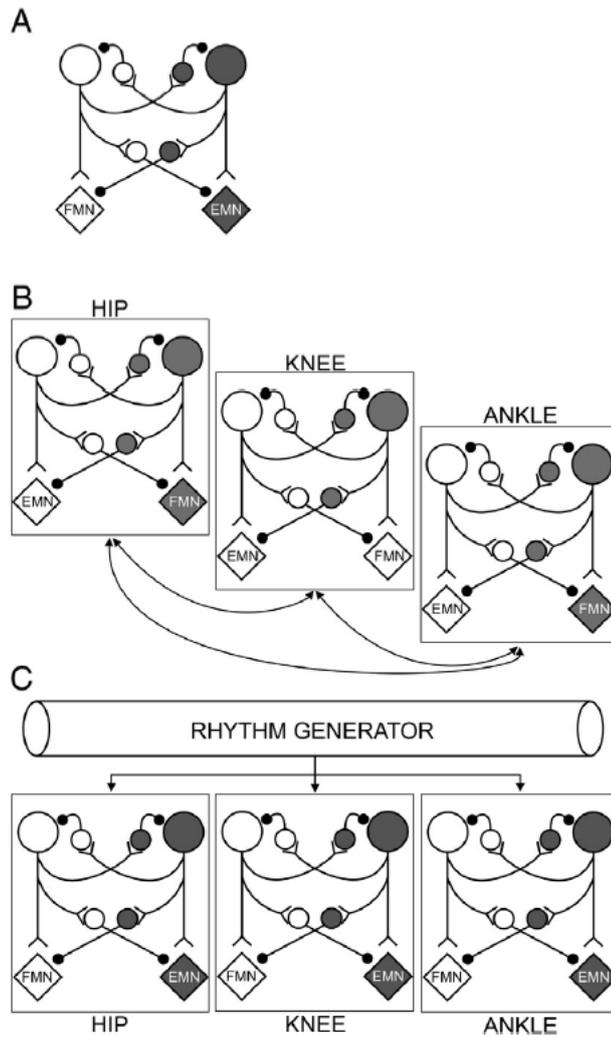


Рис. 8. Концепция устройства генераторов паттернов

Гораздо менее распространенным явлением было удаление, при котором активность в затронутых пуле α -мотонейронов происходила в случайный момент времени после «пропущенного всплеска», события, известного как удаляющее удаление. Исходя из этих данных, авторы предложили двухслойную модель с верхним слоем, содержащим модуль генератора ритма (RG), который подает на нижний слой формирования рисунка (PF), который, в свою очередь, активирует α -мотонейроны. Было предложено, чтобы не сбрасываемые делеции происходили из-за aberrантной активности в слое PF, а не в модуле RG. Наоборот, сбрасывающие делеции были приписаны слою RG, так как были затронуты как временная активность, так и активность α -мотонейронов. Структура сетевой модели,

построенной в свете этих данных (рис. трехслойная полуцентровая модель), включает в себя RG-модуль сгибателя и разгибателя в каждой конечности, который активируется через внутренние клеточные свойства (постоянные натриевые каналы). Эти модули RG действуют как традиционные полуцентры, состоящие из возбуждающих интернейронов, которые взаимно возбуждают друг друга, а также возбуждают модуль ингибирующих интернейронов, отвечающих за взаимное ингибирование антагонистического полуцентра. Клетки слоя PF получают входные сигналы от их соответствующего слоя RG и возбуждают агонистические α -мотонейроны, а также ингибирующие интернейроны, которые ингибируют активность в антагонистических α -мотонейронах.

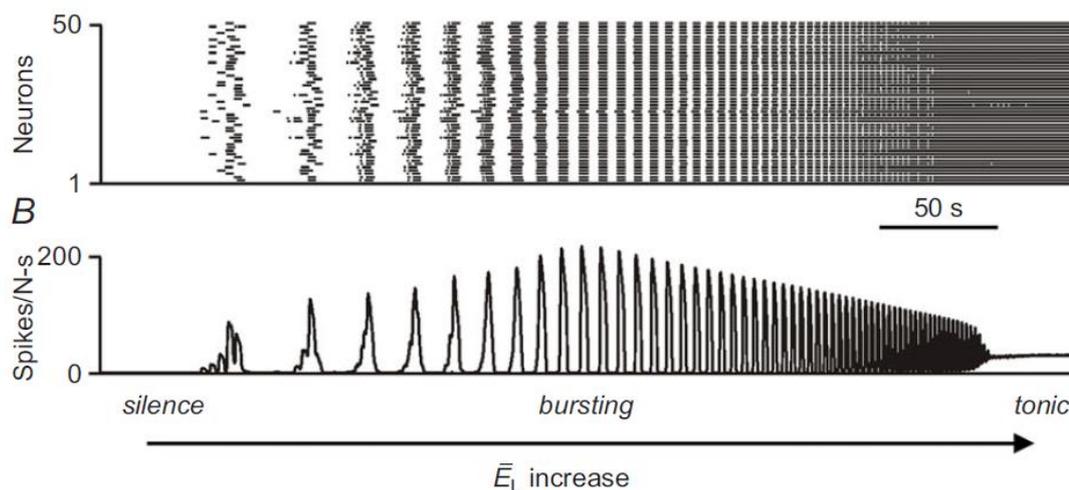


Рис. 9. Результаты моделирования центральных генераторов паттерна

Первоначальная трехслойная модель локомоторной CPG была сконструирована таким образом, чтобы учитывать в первую очередь *in vivo* локомоторные данные, включающие делеции. Недавно были предприняты попытки включить генетически определенные межнейрональные популяции, описанные выше, в обновленную версию этой интегрированной модели (Шевцова и др., 2015). Поскольку межнейрональные популяции, участвующие в координации левого / правого чередования, были так хорошо определены, модель специально включает их и пытается объяснить, как они могут взаимодействовать друг с другом, а также со слоем RG (Шевцова и др., 2015).

1.3. Моделирование компонентов двигательной системы

1.3.1 Моделирование мышечного сокращения

По умолчанию мышечные модели используются во многих областях науки (например, биология, медицинская наука, биомеханика и физиология). С нашей нынешней точки зрения эти модели применяются для решения двух разных задач. С одной стороны (цель 1), моделирование мышц используется для понимания структуры и функции мышц и для улучшения общего понимания динамики сокращения. Эта тема может быть отнесена к области фундаментальных исследований. С другой стороны (цель 2), мышечные модели используются в качестве «инструментов» в области прикладных исследований (например, путем их реализации в более сложные мышечно-скелетные системы), чтобы ответить на вопросы о функционировании движений, включая механические, метаболические или медицинские аспекты.

Продукция мышечной силы зависит от характерных биофизических свойств мышечных структур. Ниже представлены наиболее важные из этих свойств. Одним из фундаментальных свойств мышц является соотношение сила-скорость. Типичная гиперболическая связь между мышечной силой (F) и скоростью (v) для концентрических (укороченных) сокращений впервые была измерена Хиллом (1938) и может быть описана с помощью следующего гиперболического уравнения:

$$f_v(v) = \frac{F(v)}{F_{im}} = \frac{1 - (v/v_{max})}{1 + (v/curv \times v_{max})} \quad v > 0,$$

где $v_{max} > 0$ - максимальная скорость укорочения, F_{im} - максимальная изометрическая сила, а F / F_{im} - нормализованная мышечная сила. Параметр 'curv' описывает кривизну (Winters, 1990) отношения сила-скорость и является результатом параметров a или b ($-a$ и $-b$ - асимптоты силы и скорости соответственно), используемых Хиллом (1938) следующим образом:

$$\frac{a}{F_{im}} = \frac{b}{v_{max}} = \text{curv}$$

Типичные значения кривизны для разных видов находятся в диапазоне 0,25. Как правило, было обнаружено, что медленные мышцы (ST, медленное подергивание) демонстрируют большую кривизну отношения сила-скорость (что соответствует меньшим значениям кривизны), чем быстрые (FT, быстрое подергивание) (Close, 1972). Кроме того, кривая сила-скорость становится более линейной с ростом температуры (значения кривизны увеличиваются) (Ranatunga, 1984).

1.3.2 Моделирование динамики нейромышечного синапса

В нервно-мышечном соединении двигательные нейроны стимулируют сокращение мышц через многие подробные процессы. Тэйлор Мередит (Taylor Meredith) предложил модель, связывающую множество процессов, связанных с сокращением мышц, от электрической активности нервных импульсов до генерации механической силы. Используя дифференциальные уравнения для описания динамики кальция и мышечной силы в сочетании с потенциалами концевых пластин в нервно-мышечном соединении, моделируется этот процесс как в здоровой системе, так и при патологических нарушениях. В качестве приложения нашей модели мы сосредоточимся на нейромышечной болезни миастении (*myasthenia gravis*) и ее влиянии на формирование мышечной силы в нашей модели, а также на эффекте лечения, основанном на ингибировании ацетилхолинэстеразы.

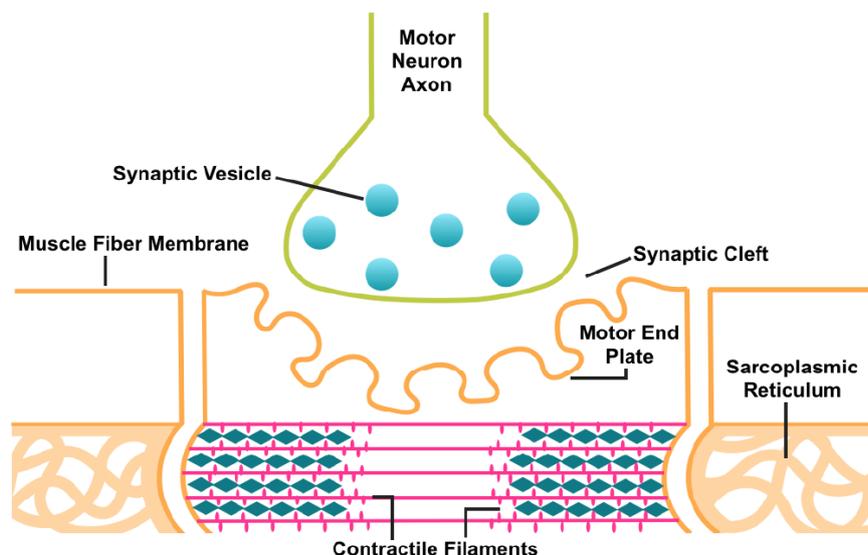


Рис. 10. Схема нейромышечного синапса.

Часть нашей модели, касающаяся динамики кальция и сокращения мышц, основана на работе Williams, опубликованной в McMillen et al. [5] и Williams et al. [9]. Модель использует простую кинетику массового действия для описания динамики кальция в мышцах. Кинетика массового действия предполагает, что скорость химической реакции прямо пропорциональна концентрации реагентов. На фиг.2 показаны скорости высвобождения кальция из SR, связывания кальция с CF, связывания кальция с CF и связывания кальция с SR, как скорости, зависящие от концентраций кальция, сайтов связывания SR и связывания CF места. Уильямс отклоняется от простой кинетики массового действия, имея k_1 , константу скорости высвобождения кальция из SR, равную нулю, когда стимул выключен, и k_2 , константу скорости для связывания кальция с SR, равным нулю, когда стимул включен. Кроме того, чтобы учесть кооперативность в высвобождении кальция из CF, скорость высвобождения делается пропорциональной концентрации как связанных, так и несвязанных сайтов CF с константой скорости k_4 . Эти скорости и их модификации из простой кинетики массового действия приводят к следующим дифференциальным уравнениям:

$$\begin{aligned} \frac{d[c]}{dt} &= k_1[cs] - k_2[c][s] - k_3[c][f] + k_4[cf][f], \\ \frac{d[cs]}{dt} &= -k_1[cs] + k_2[c][s], \\ \frac{d[s]}{dt} &= k_1[cs] - k_2[c][s], \\ \frac{d[cf]}{dt} &= k_3[c][f] - k_4[cf][f], \\ \frac{d[f]}{dt} &= -k_3[c][f] + k_4[cf][f], \end{aligned}$$

где $[c]$ - концентрация свободных ионов кальция, $[s]$ - концентрация несвязанных сайтов связывания кальция SR, $[f]$ - концентрация несвязанных сайтов связывания кальция CF, $[cs]$ - концентрация связанных кальция. Сайты SR, $[cf]$ - концентрация связанных с кальцием сайтов CF, а $k_1 \{k_4$ - константы скорости связывания и высвобождения.

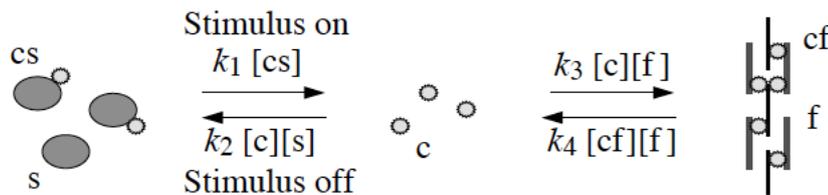


Рис. 11. Кинетическая схема модели нейромышечного синапса.

Предполагая, что общее количество кальция является постоянным, как и общее количество связанных и несвязанных сайтов SR и CF, возникают следующие законы сохранения:

$$\begin{aligned} [c] + [cs] + [cf] &= C, \\ [s] + [cs] &= S, \\ [f] + [cf] &= F, \end{aligned}$$

где C - общее количество кальция, S - общее количество сайтов SR, а F - общее количество сайтов CF. Масштабируя по F , мы вводим новые переменные:

$$Ca_f = [cf]/F,$$

$$Ca = [c]/F,$$

$$\tilde{C} = C/F,$$

$$\tilde{S} = S/F.$$

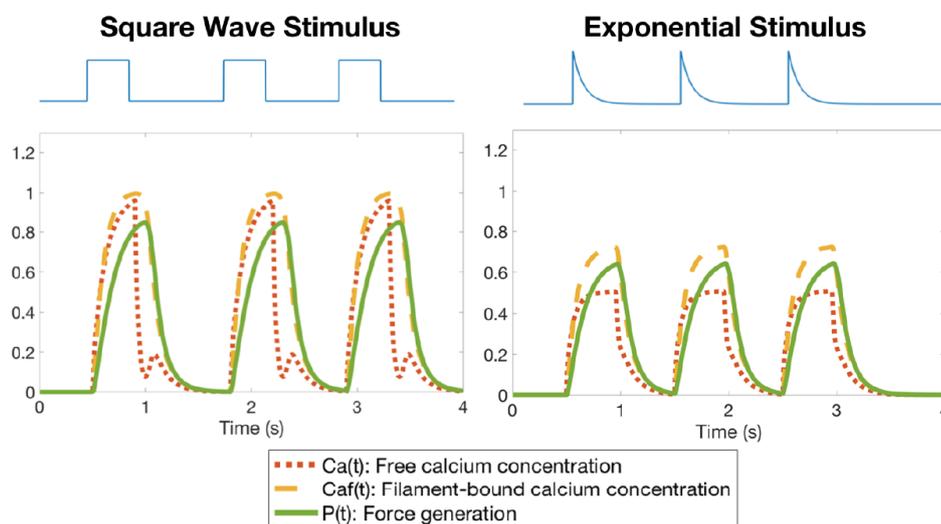


Рис. 12. Результаты моделирования нейромышечного сочленения.

1.3.3 Моделирование спинальных мотонейронов и СРГ

За прошедшее столетие было предложено несколько сетевых моделей для учета связности и механизма функционирования локомоторной СРГ. Первая из них, модель полуцентра (half-center model), описанная выше, постулировала, что шаг в каждой конечности контролируется отдельной ЦПГ, которая содержит две группы возбуждающих интернейронов с взаимными тормозными связями, которые проецируются либо на сгибающие, либо на разгибательные α -мотонейроны (см. Рис. 6.2. .2А, схема с полуцентром). Хотя многие из центральных принципов этой модели все еще остаются в силе после столетних испытаний экспериментальными данными, наблюдение, что активность многих α -мотонейронов сгибателей и разгибателей не является строго реципрокной (то есть определенные α -мотонейронные пулы активны во время обоих сгибаний и фазы расширения, а также начало и прекращение активности некоторых пулов α -мотонейронов различаются по времени) не соответствовали гипотезе. Это привело к разработке гипотезы «генератор

единичного взрыва» (Grillner and Zangger, 1975), которая была предложена после того, как было продемонстрировано, что более сложные паттерны активности α -мотонейронов сгибателей и разгибателей сохранялись после полной двусторонней деафферентации Задние конечности. Гипотеза о генерации пакетного генератора утверждала, что вместо одного полуцентрального расположения, контролирующего деятельность в каждой задней конечности, вокруг каждого сустава были полуцентры, которые были соединены друг с другом (см. Рис. 6.2.2В, схема генератора пакетного выброса). Активность в этих отдельных «единицах» была связана, но каждый из них мог индивидуально контролироваться супраспинальными входами, чтобы производить различные модели двигательного выхода в соответствии с требованиями среды (Grillner, 1981).

Методология

Модель кодирующих нейронов

Исходя из эмпирических данных [19], входной сигнал имитируется набором генераторов нейронной активности, при этом частота активности каждого генератора коррелирует с близостью кодируемого направления с предпочтительным для этого генератора (preferred direction). Совокупность таких генераторов, каждый из которых обладает своим предпочитаемым направлением, реализует популяционный вектор активностей, определяющих кодируемое направление движения сегмента конечности. Частота спайков популяции генераторов определяется согласно формуле:

$$v_i = a_i + b_i \cos(q - q_{oi}),$$

где v_i – частота спайков i -ого кодирующего нейрона;

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

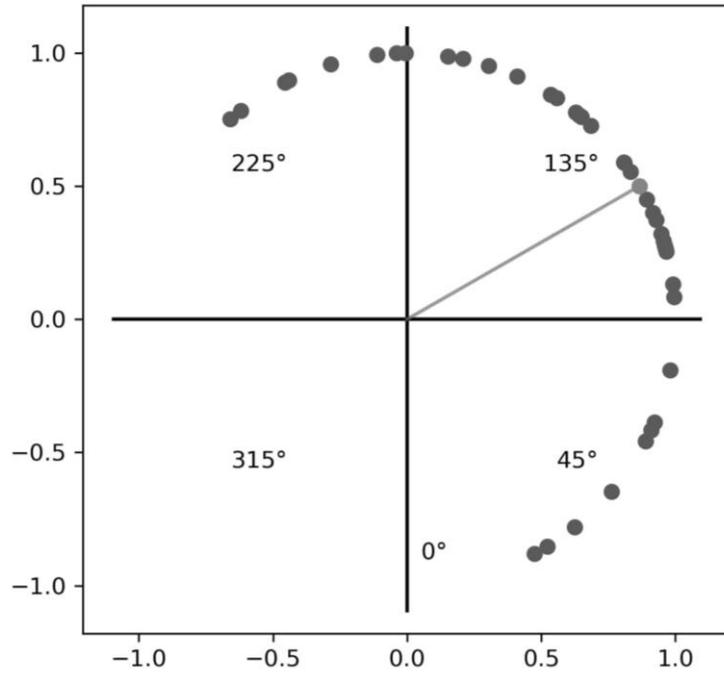
q – кодируемое направление (рис.1, б);

q_{oi} – предпочитаемое направление нейрона.

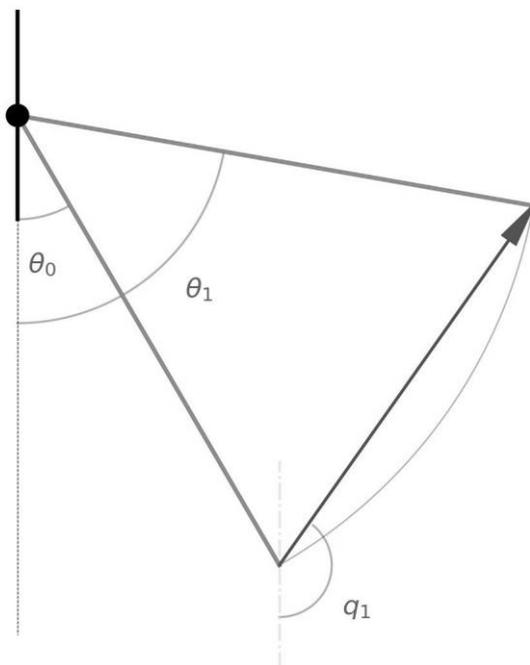
В моделировании было использовано $N = 400$ кодирующих нейронов. Предпочитаемые направления генерировались случайно, согласно нормальному распределению со средним q_{mean} и стандартным отклонением q_{std} (табл. 1).

Для решения задачи исследования гипотезы популяционного кодирования были выбраны такие параметры популяции генераторов: $N = 400$, preferred direction q_i задавались как случайная величина с нормальным распределением, среднее и стандартное отклонение приведены в Таблице 1.

Такой же статистический закон был использован для генерации b и I , с оглядкой на значения Георгопулоса [19], a для расчёта частоты определяется уравнением: $a = I \cdot b$.



a)



b)

Рис. 13. Кодирующая популяция: а) - пример распределения “preferred directions” кодирующих, б) – принцип работы, стрелкой показан вектор движения, q_1 – кодируемое направление.

Таблица 1. Параметры активности кодирующей популяции

q_{mean}	140
q_{std}	50°
b_{mean}	20 Гц
b_{std}	7.5 Гц
I_{mean}	0.9
I_{std}	0.45

Промежуточная популяция

Состояние модельных нейронов в промежуточной популяции описываются дифференциальными уравнениями типа «интегрировать-и-сработать»:

$$\frac{du}{dt} = -\frac{u-E_l}{\tau_m},$$

где u – напряжение на мембране;

E_l – разность потенциалов утечки;

τ_m – константа времени.

Использованные параметры приведены в Таблице 2.

Вероятность наличия синаптических соединений между нейронами из популяции генераторов и промежуточной популяции определяется параметром $p_{ci} = 0.8$.

Наличие потенциала действия у нейрона из кодирующей популяции ведёт к скачкообразному изменению потенциала у соединённого с ним нейрона из промежуточной популяции на величину w_{ci} .

Подобным же образом организованы синаптические связи между нейронами промежуточной популяции, величина изменения напряжения на мембране описывается величиной w_{ii} .

Таблица 2. Параметры «интегрировать-и-сработать» нейронов

N_{int}	100
E_l	-70 мВ
τ_m	5 мс
w_{ci}	1.6 мВ
w_{ii}	0.05 мВ

Динамика мышечной активации

Динамика мышечной активации использует подход, подобный применённому в [20], модифицированный необходимой для данной работы функцией передачи входного сигнала от промежуточной популяции.

При данном подходе мышечная активация определяется количеством Ca^{2+} связанного с мышечными волокнами. Возникновение потенциала действия на входе вызывает изменение количества кальция. Полное описание нейромышечного сопряжения описывается следующей системой кинематических дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dCa}{dt} = (k_4 Caf - k_3 Ca)(1 - Caf) + k_1(C - Ca - Caf) + k_2 Ca(C - S - Ca - Caf) \\ \frac{dCaf}{dt} = -(k_4 Caf - k_3 Ca)(1 - Caf) \end{cases}$$

где Ca – свободный Ca^{2+} ;

$Caf - Ca^{2+}$ связанный с мышечными филаментами;

k_3 – константа скорости связывания свободного Ca^{2+} с мышечными филаментами;

k_4 – константа скорости высвобождения Ca^{2+} , связанного с мышечными филаментами.

Потенциал действия синаптически соединённого интернейрона вызывает изменение переменной $stim$ на величину $\Delta stim$. Динамика Ca^{2+} в зависимости от стимула от промежуточной популяции:

$$k_1 = \begin{cases} k_{10}, & stim > 0.01 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases},$$

$$k_2 = \begin{cases} k_{20}, & stim < 0.01 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases},$$

где k_{10} – константа скорости высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума;

k_{20} – константа скорости связывания свободного кальция.

Таблица 3. Параметры уравнений мышечной активации

C	2
S	6
k_{10}	50 Гц
k_{20}	10 Гц
k_3	100 Гц
k_4	35 Гц
τ_s	5 мс

Механическая модель

Эффектором для моделируемой нейронной активности является простая биомеханическая система, представляющая собой сегмент на шарнире, к

которому прикреплена мышца, описываемая феноменологическим уравнением Хилла для мышечного сокращения. Уровень активации мышцы $A = (0, 1)$ определяется значениями переменной Caf , рассчитанные на предыдущем слое модели (рис. 2).

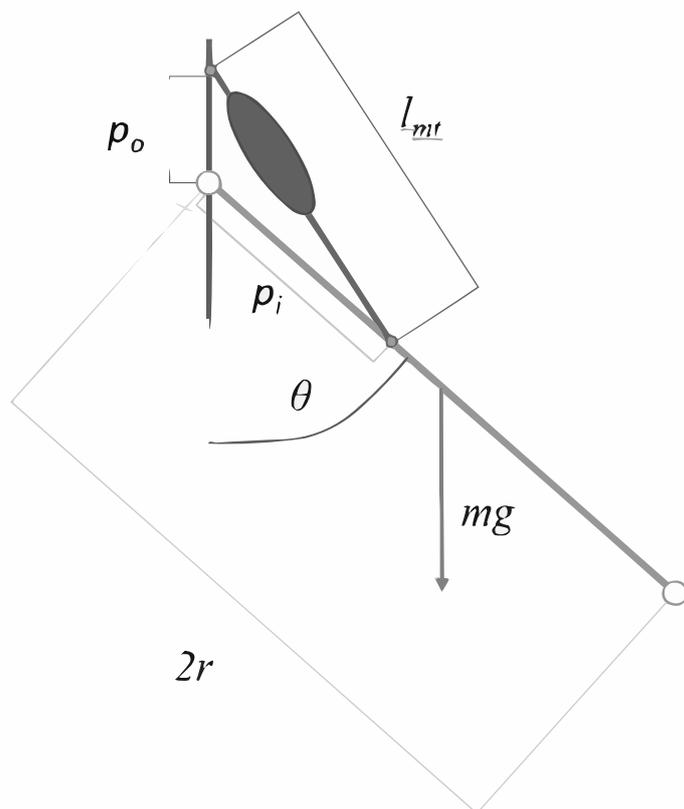


Рис. 14. Схема механической модели; модель состоит из вращающегося сегмента, на который действует сила, генерируемая мышцей и сила тяжести.

Движение системы описывается дифференциальным уравнением второго порядка:

$$\ddot{\theta} = \frac{T - mgr \sin \theta}{i + mr^2},$$

где θ – собственный угол;

T – момент внешних сил;

m – масса сегмента;

g – ускорение свободного падения;

r – расстояние до центра тяжести сегмента;

i – момент инерции сегмента;

T – совокупный момент внешних сил.

$$l_{mt} = \sqrt{p_o^2 + p_i^2 - 2p_o p_i \cos \theta},$$

$$d = \frac{p_o p_i \sin \theta}{l_{mt}},$$

где p_o – расстояние от шарнира до точки крепления мышцы к оси;

p_i – расстояние от шарнира до точки крепления мышцы к сегменту.

Стандартный подход с использованием уравнения Хилла был использован для моделирования мышечной динамики (рис. 3).

Таблица 4. Параметры уравнений механической системы

m	2.4 кг
g	9.8 м/с ²
r	0.15 м
i	$m \cdot l^2 / 3$
p_i	0.1 м
p_o	0.02 м

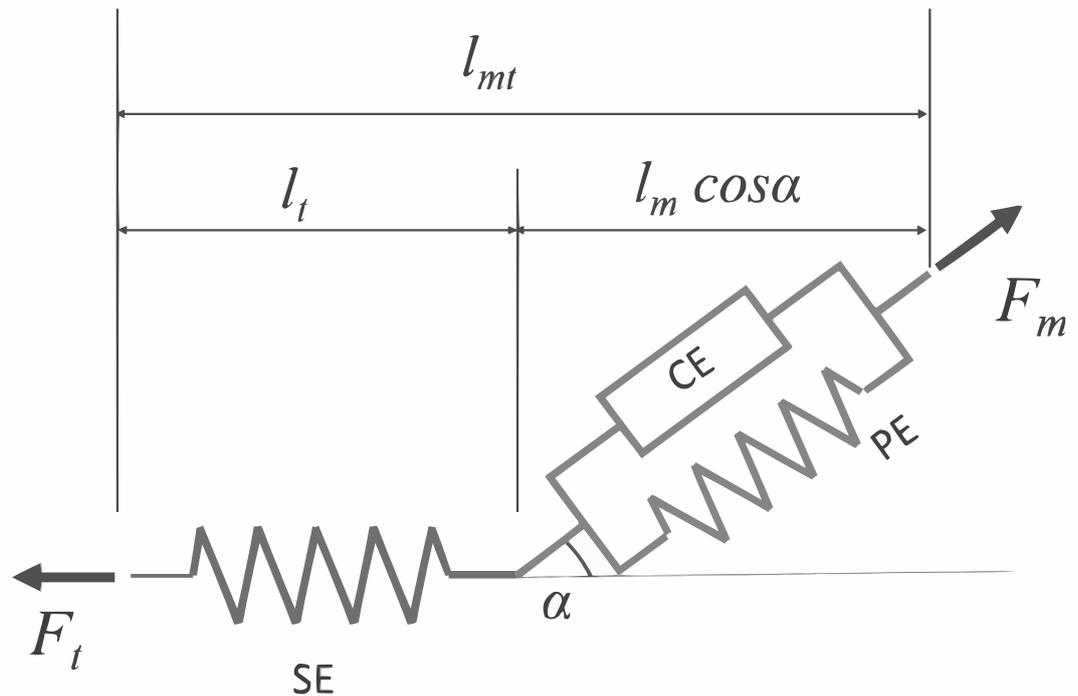


Рис. 15. Трёхкомпонентная модель Хилла; SE – последовательный пассивный элемент, представляет сухожилие мышцы; PE – параллельный пассивный элемент, представляет соединительную ткань брюшка мышцы; CE – сократительный элемент, представляет миоциты, активно генерирующие усилие.

При этом допущении длины элементов модели и силы, действующие на элементы модели, описываются следующими уравнениями:

$$l_{mt} = l_t + l_m \cos \alpha,$$

$$F_m = F_{ce} + F_{pe},$$

$$F_t = F_{se} = F_m \cos \alpha,$$

где l_{mt} – длина мышечно-сухожильной единицы;

l_t – длина сухожилия, последовательного пассивного элемента;

l_m – длина мышцы (без сухожилия);

α – угол перистости;

F_m – сила, генерируемая мышцей, сократительным и параллельным пассивным элементами;

F_t – сила, действующая на сухожилие, последовательный пассивный элемент.

Сила, возникающая в активном элементе (параллельном пассивном и сократительном), зависит от длины мышцы и скорости сокращения:

$$F_m(Caf, l_{ce}, \dot{l}_{ce}) = [f_l(l_m)f_v(\dot{l}_m)Caf + F_{pe}(l_m)]F_{m0},$$

где f_l – нормированная зависимость силы сокращения от длины мышечного волокна;

f_v – нормированная зависимость силы сокращения от скорости изменения длины мышечного волокна.

Эта зависимость позволяет выразить скорость сокращения мышцы через обратную функцию для $f_v(v)$ [21]:

$$\dot{l}_m = (0.25 + 0.75) \cdot V \frac{\bar{F}_m - Caf \cdot f_{lce}}{b} m_{max},$$

где b – константа уравнения Хилла [22].

F_m может быть найдена при помощи F_{se} , которая зависит от длины сухожилия l_{mt} . Зависимость силы сокращения от длины сократительного элемента моделируется гауссианой с центром в точке оптимальной длины:

$$f_{l,ce} = \exp(- (l_m - 1)^2 / \gamma),$$

где γ – коэффициент формы [21].

Значения параметров уравнений мышечного сокращения представлены в Таблице 5.

Следующие временные характеристики были использованы для симуляции модели: 500 мс – время действия нейронных сигналов, 800 мс, время релаксации. Численное моделирование проводилось при помощи языка программирования Python 3.8 и дополнительных библиотек. Моделирование потенциалов действия кодирующих нейронов, активности популяции

"интегрировать-и-сработать" нейронов и динамики кальция выполнялись при помощи библиотеки Brian 2 [23]. Для реализации механической части модели использовалась библиотека SciPy [24], а для модели мышечного сокращения была взята версия Duarte, M. [25].

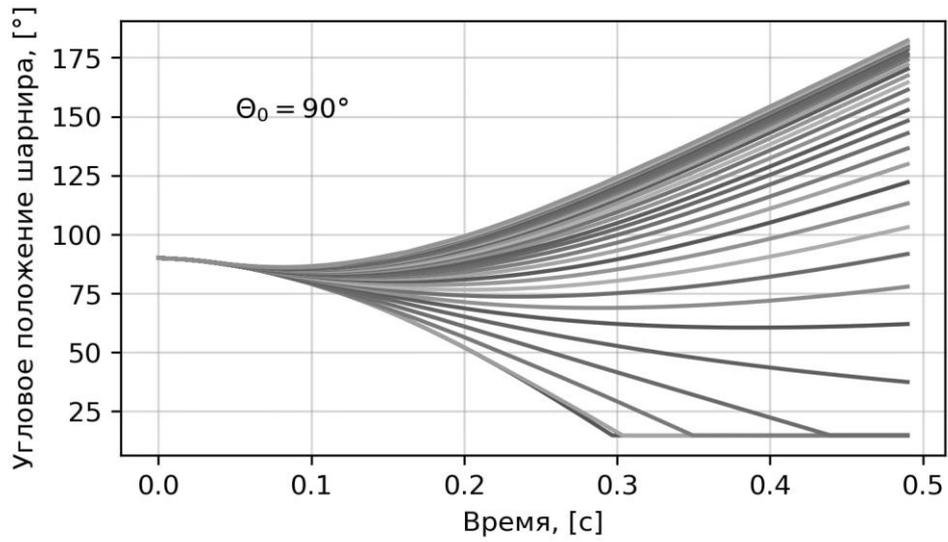
Таблица 5. Параметры уравнений мышечного сокращения

α	0
F_{m0}	575 Н
l_{i0}	0.01 м
l_{m0}	0.1 м
V_{max}	10 м/с
γ	0.45

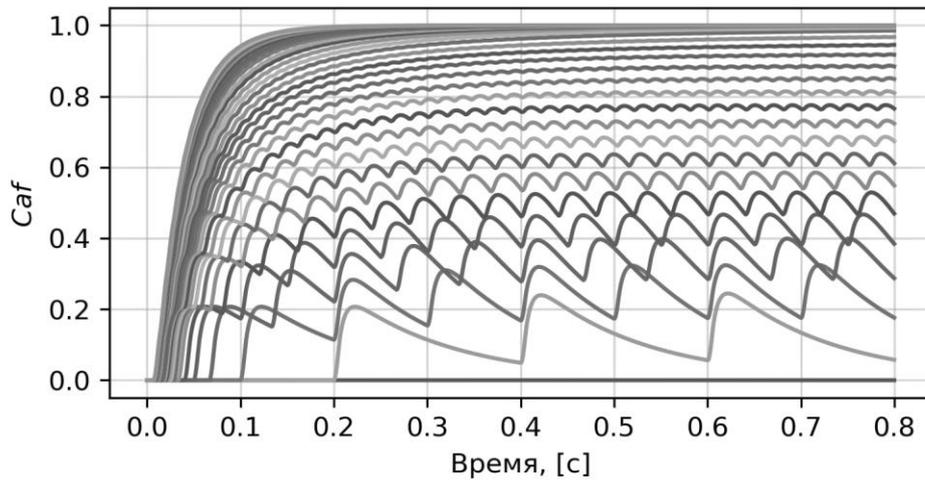
Результаты

Анализ зависимости механического движения от частоты активации кальциевой динамики

Был выполнен покомпонентный анализ реализованной сложной 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.



а)



б)

Рис. 16. 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.

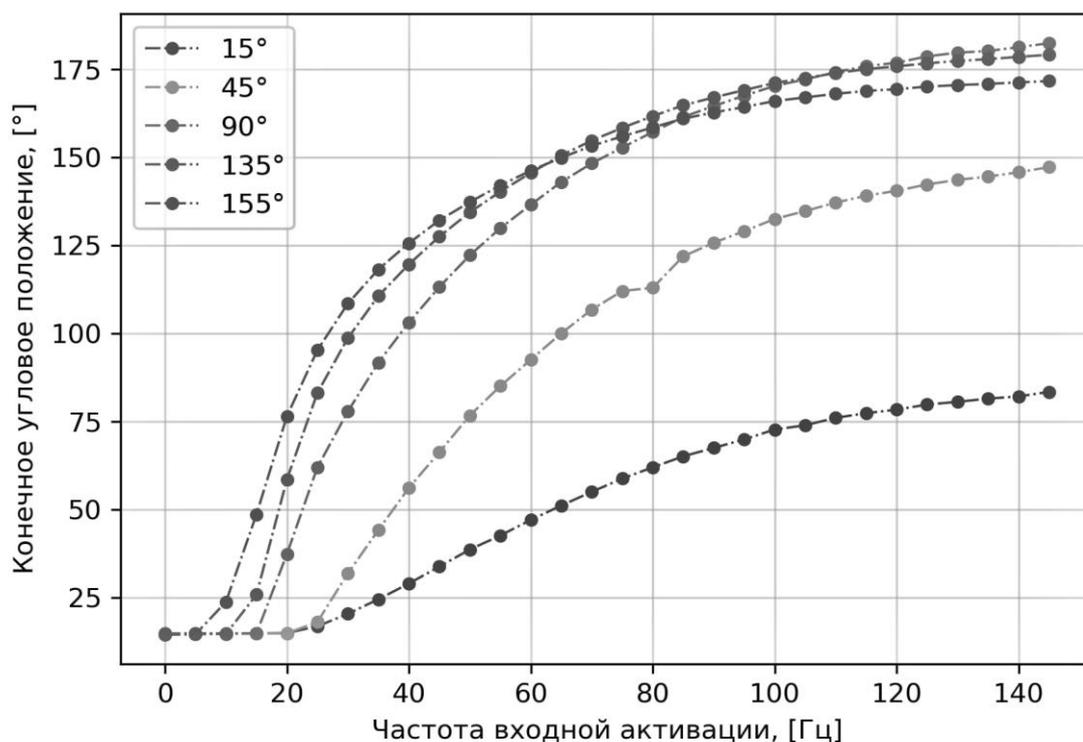


Рис. 17. Результаты действия различных частот на динамику мышечной активации, наборы точек соответствуют различным начальным угловым положениям системы.

Было показано нелинейное отношение входной частоты и результирующим угловым положением биомеханического сегмента. Большое влияние в нелинейность результата действия различных входных сигналов вносит также начальное положение сегмента механической части модели. При этом набор траекторий для положений от 90° до 155° имеют схожие характеристики и, кажется, имеют модуляционные отличия. Тогда как для 15° и 45° обнаруживаются более значительные отличия (рис. 6).

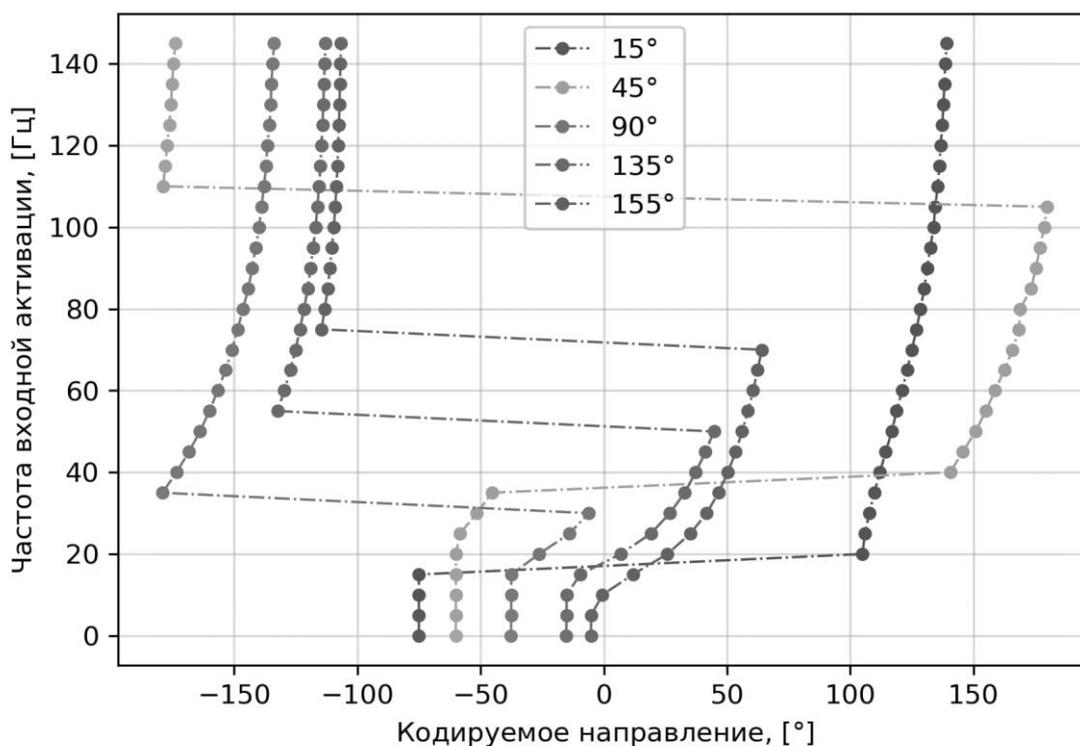
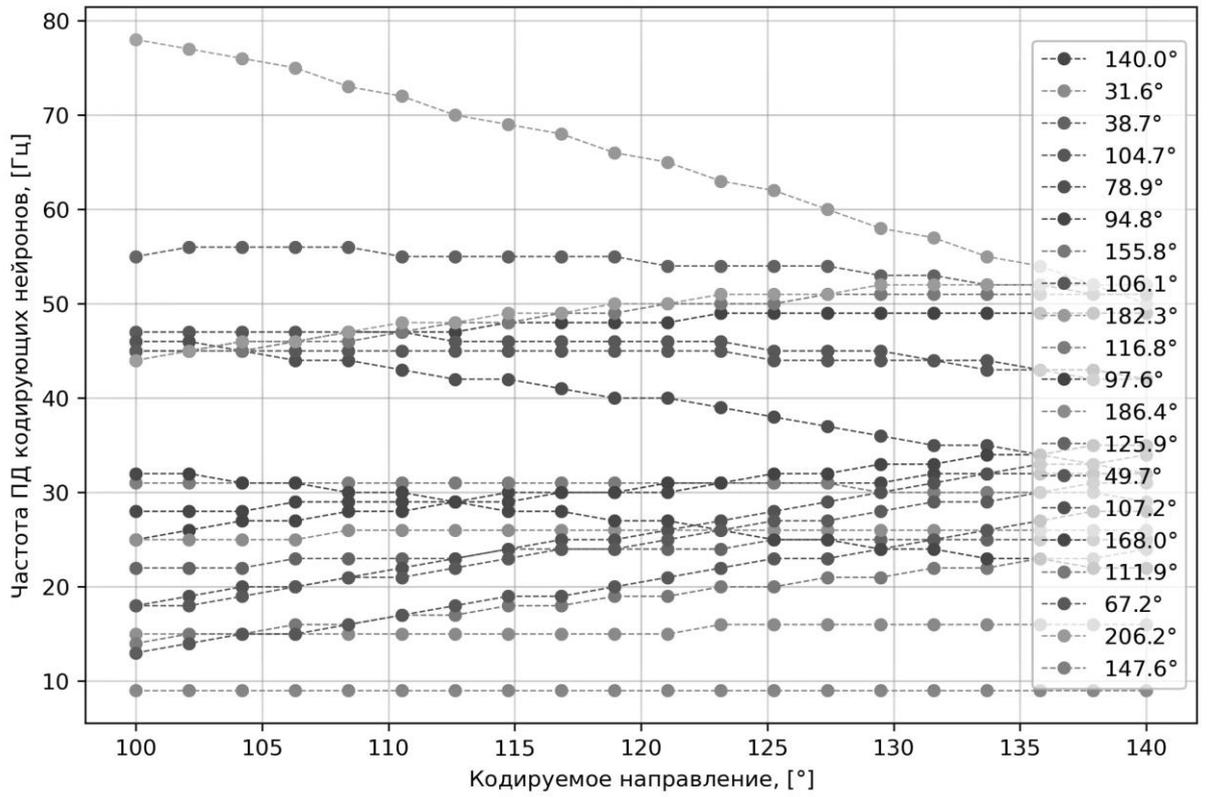
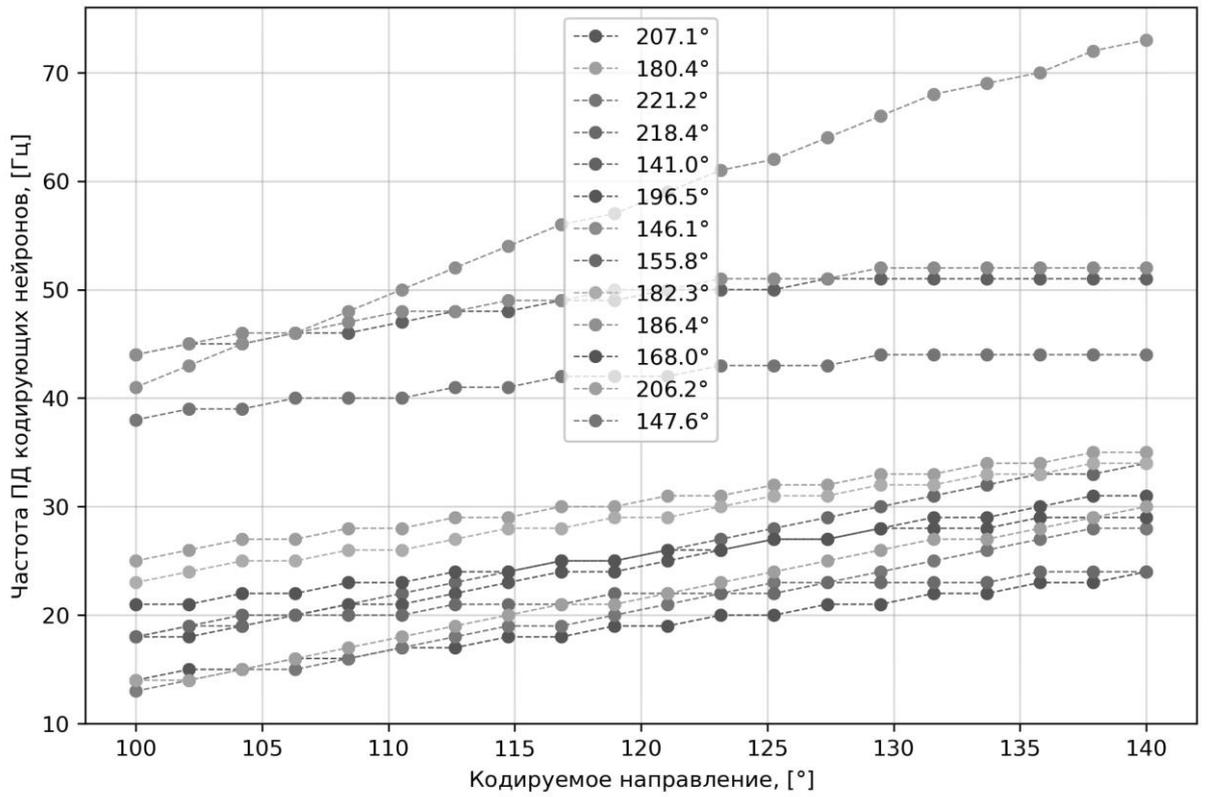


Рис. 18. Результаты действия различных частот на динамику мышечной активации, выраженная через кодируемое направление, зависимость необходимой частоты активации модели кальциевой динамики и механической модели от кодируемого направления. Направление движения (условные сгибания-разгибания) отображается в расщеплении графиков зависимости частоты и кодируемого направления. Интересным наблюдением является, что незначительные изменения кодируемого направления требует 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. 18)



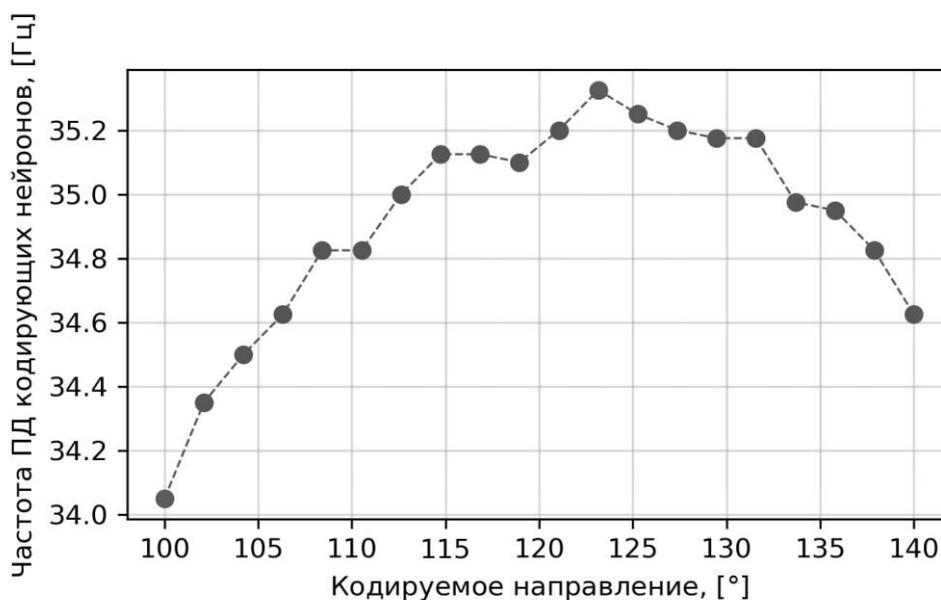
а)



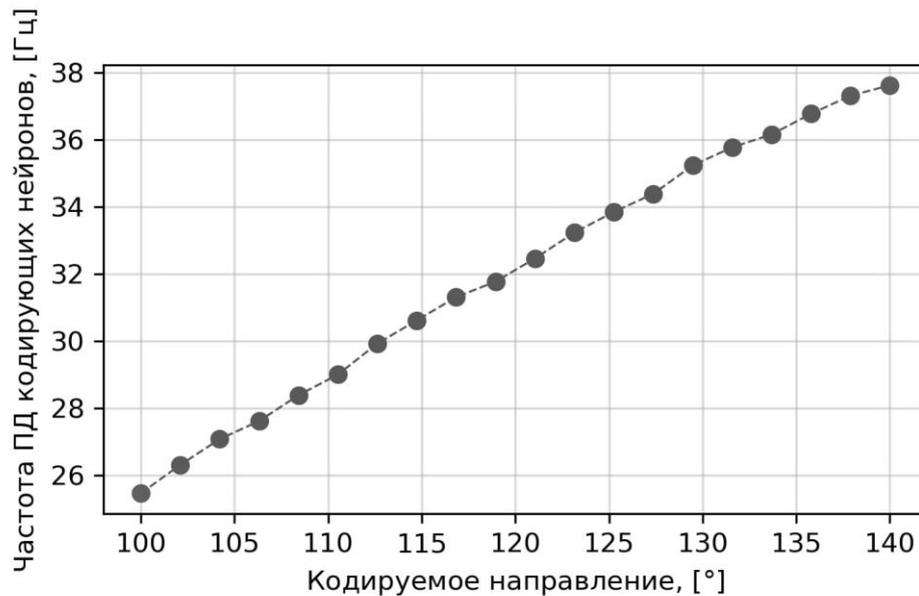
б)

Рис. 19. Пример зависимости активности кодирующих нейронов от кодируемого направления; показаны направления, актуальные для сгибательного движения при начальном угловом положении 15° : а) случайная подвыборка кодирующих нейронов; б) нейроны, обеспечивающие увеличение частоты, при увеличении угла направления кодируемого движения.

Анализ этой зависимости показывает (рис. 19), а точнее – амплитуды активности на диапазоне кодируемых направлений; что не все кодирующие нейроны могут вносить осмысленный вклад в реализацию необходимой активации мышечной системы для реализации кодируемых направлений. Достаточная амплитуда частоты генерируемых спайков может быть привнесена в больше степени нейронами с отличным предпочитаемым направлением.



а)



б)

Рис. 20. 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.

Результаты моделирования кодирования движения

Предыдущие результаты, вернее анализ диапазонов частот, которые модель способна генерировать, могут быть подобраны 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. 21, 22).

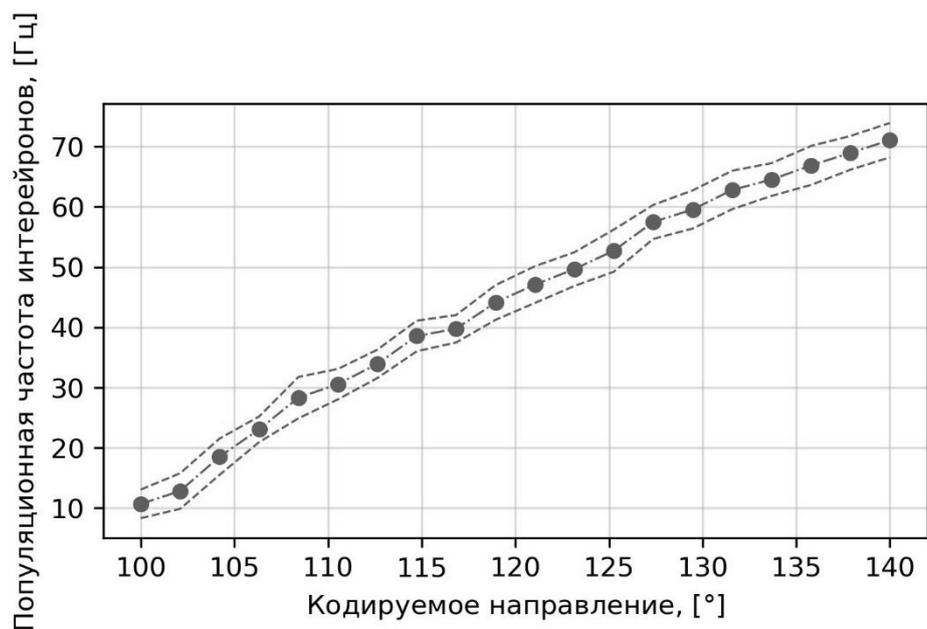


Рис. 21. Активность интернейронов: среднее и стандартное отклонение для 100 решений прямого прохода по кодируемым углам для начального углового положения 15° .

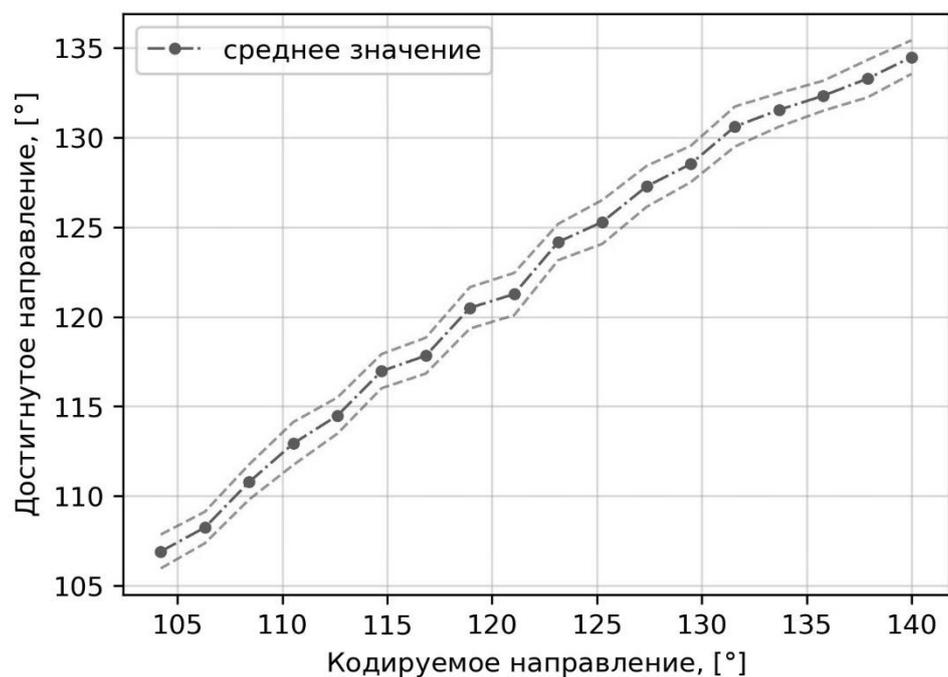
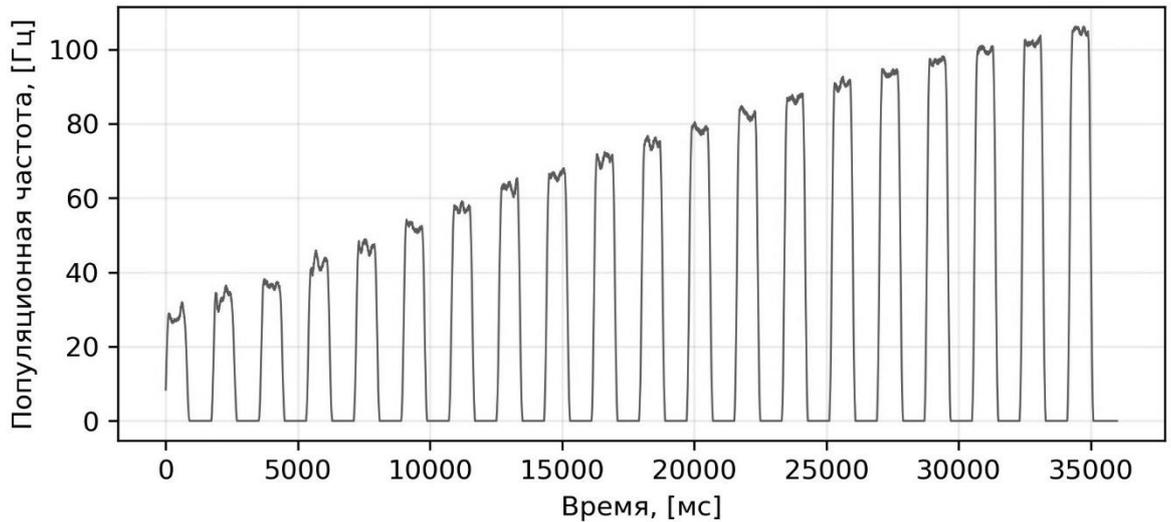
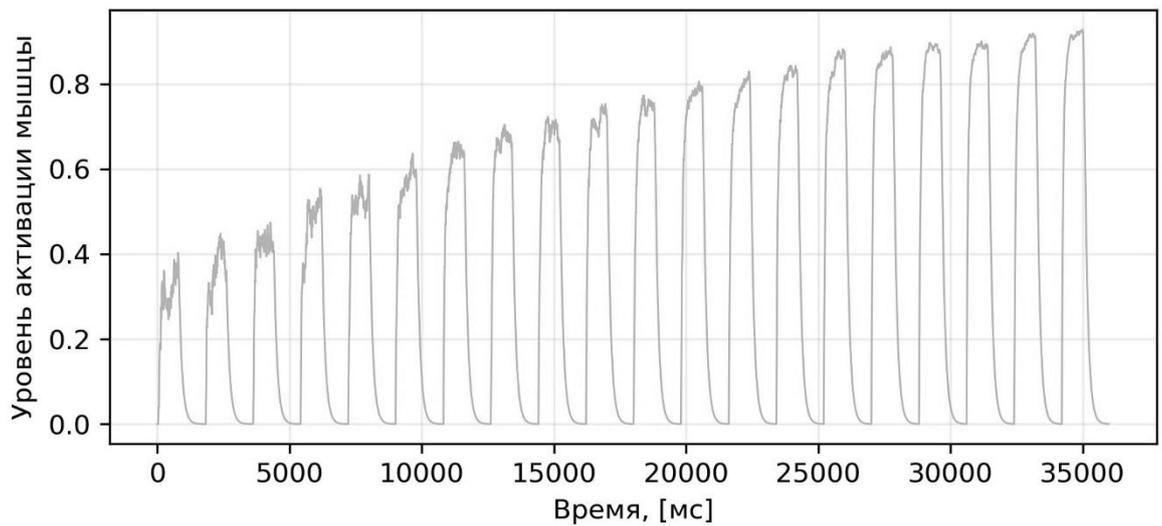


Рис. 22. Результаты механического моделирования под действием активности кодирующих нейронов; красные точки - кодируемые (потребное) направление, синяя линия - среднее значение результатов моделирования, пунктирные линии - стандартное отклонение

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



а)



б)

Рис. 23. Результаты моделирования при кодировании угла направления от 100° до 140° с шагом 2° : а) активность интернейронов; б) кальциевая динамика.

Заключение

По результатам данной работы были сформулированы следующие выводы:

1. Удалось сформулировать и реализовать многокомпонентную математическую модель нейромышечного сопряжения с биофизическим уровнем детализации протекающих процессов
2. Преобразование активности кодирующих нейронов зависит от схемы синаптических связей и биофизических характеристик нейронов, в частности зависимости частоты генерации потенциалов действия от входящего сигнала.
3. Схема синаптических связей может быть выбрана для учёта зависимости частоты активации интернейронов от входного сигнала, что позволяет осуществить необходимое для уровня активации мышцы нелинейное преобразование.

Реализованная модель состоит из трёх компонентов: слой входной активации, интернейроны и сопряжённая простая механическая система. Входная активация может быть представлена феноменологически или специальной моделью нейронов. Первый слой соединён модельными настраиваемыми синаптическими связями со слоем интернейронов, которые моделируются уравнениями типа "интегрировать-и-сработать". Слой интернейронов связан синаптически с моделями мышц, действующих на простой маятник. Таким образом, данная модель позволяет *in silico* исследовать корреляцию между смоделированной нейронной активностью и сопряжённым с ней механическим движением. Характер моделирования входного слоя, синаптические связи между входным слоем, интернейронами и мышцами могут быть выбраны под специфический моделируемый эксперимент. Используя эту базовую модель, удалось реализовать и провести анализ двух конкретизированных моделей управления движениями. Первая в качестве входного слоя содержит имитацию активности нейронов, кодирующих

направление движения в соответствии с гипотезой популяционного вектора. Вторая реализована так, что входной слой состоит из нейронов, кодирующих начальное и конечное положения механической системы, и синапсов между ними. Анализ взаимодействия компонентов модели позволил сделать предварительную оценку возможностей и ограничений простых архитектур связей между нейронами в управлении движениями. Предстоящая работа состоит в добавлении второго сустава в механическую модель, чтобы добавить возможность исследования роли нейронной активности в возникновении синергий и реализации оптимизационного алгоритма выбора синаптических связей для управления механическим движением. Развитие этой работы может быть направлено в сторону приложения реализованного подхода к механической системе с большим количеством степеней свободы. Также, возможно, интерес представляет сравнительный анализ для различных начальных положений.

Список литературы

1. Fritsch G, Hitzig E. über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Cereb Cortex*. 1870. 7(1) P.73-96.
2. Ferrier D. Experiments on the brain of monkeys.—No. I. *Proc R Soc London*. 1875. 23(156-163) P.409-430. doi:10.1098/RSPL.1874.0058
3. Asanuma H. Recent developments in the study of the columnar arrangement of neurons within the motor cortex. <https://doi.org/10.1152/physrev1975552143>. 1975. 55(2) P.143-156. doi:10.1152/PHYSREV.1975.55.2.143
4. Cheney PD, Fetz EE. Comparable patterns of muscle facilitation evoked by individual corticomotoneuronal (CM) cells and by single intracortical microstimuli in primates: evidence for functional groups of CM cells. <https://doi.org/10.1152/jn1985533786>. 1985. 53(3) P.786-804. doi:10.1152/JN.1985.53.3.786
5. Schieber MH, Hibbard LS. How Somatotopic Is the Motor Cortex Hand Area? *Science* (80-). 1993. 261(5120) P.489-492. doi:10.1126/SCIENCE.8332915
6. Li CSR, Padoa-Schioppa C, Bizzi E. Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron*. 2001. 30(2) P.593-607. doi:10.1016/S0896-6273(01)00301-4
7. Graziano MSA, Taylor CSR, Moore T. Complex Movements Evoked by Microstimulation of Precentral Cortex. *Neuron*. 2002. 34(5) P.841-851. doi:10.1016/S0896-6273(02)00698-0
8. Graziano MSA, Aflalo TN. Mapping behavioral repertoire onto the cortex. *Neuron*. 2007. 56(2) P.239-251. doi:10.1016/j.neuron.2007.09.013

9. Manns F, Ho A, Parel JM. *Fundamental Neuroscience.*; 2017. doi:10.1201/9781315373034
10. Graziano MSA, Aflalo TNS, Cooke DF. Arm movements evoked by electrical stimulation in the motor cortex of monkeys. *J Neurophysiol.* 2005. 94(6) P.4209-4223. doi:10.1152/JN.01303.2004/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9K0120551100010.JPEG
11. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol.* 1980. 43(1) P.118-136. doi:10.1152/JN.1980.43.1.118
12. Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J. Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neurosci Res.* 1994. 20(2) P.149-155. doi:10.1016/0168-0102(94)90032-9
13. Rizzolatti G, Scandolara C, Matelli M, Gentilucci M. Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. II. Visual responses. *Behav Brain Res.* 1981. 2(2) P.147-163. doi:10.1016/0166-4328(81)90053-X
14. Bruce CJ, Goldberg ME, Bushnell MC, Stanton GB. Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. *J Neurophysiol.* 1985. 54(3) P.714-734. doi:10.1152/JN.1985.54.3.714
15. Evarts E V. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. <https://doi.org/10.1152/jn196831114>. 1968. 31(1) P.14-27. doi:10.1152/JN.1968.31.1.14
16. Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci.* 1982. 2(11) P.1527-1537. doi:10.1523/jneurosci.02-11-01527.1982

17. Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE. Neuronal population coding of movement direction. *Science* (80-). 1986. 233(4771) P.1416-1419. doi:10.1126/science.3749885
18. Scott SH, Kalaska JF. Changes in motor cortex activity during reaching movements with similar hand paths but different arm postures. <https://doi.org/10.1152/jn19957362563>. 1995. 73(6) P.2563-2567. doi:10.1152/JN.1995.73.6.2563
19. Moran DW, Schwartz AB. Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol.* 1999. 82(5) P.2676-2692. doi:10.1152/JN.1999.82.5.2676/ASSET/IMAGES/LARGE/9K1090522015.JPEG
20. Scott SH, Kalaska JF. Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. *J Neurophysiol.* 1997. 77(2) P.826-852. doi:10.1152/JN.1997.77.2.826/ASSET/IMAGES/LARGE/JNP.FE22F17.JPEG
21. Todorov E. Direct cortical control of muscle activation in voluntary arm movements: a model. Published online 2000 P.391-398.
22. Vargas-Irwin CE, Shakhnarovich G, Yadollahpour P, Mislow JMK, Black MJ, Donoghue JP. Decoding complete reach and grasp actions from local primary motor cortex populations. *J Neurosci.* 2010. 30(29) P.9659-9669. doi:10.1523/JNEUROSCI.5443-09.2010
23. Sussillo D, Churchland MM, Kaufman MT, Shenoy K V. A neural network that finds a naturalistic solution for the production of muscle activity. *Nat Neurosci.* 2015. 18(7) P.1025. doi:10.1038/NN.4042
24. Flash T, Sejnowski, Terrence J. Computational Approaches to Motor Control. *Encycl Neurosci.* 2009. 11(6) P.9-17. doi:10.1016/B978-008045046-9.01311-5

25. Wolpert DM, Ghahramani Z. Computational Motor Control: ERN. *SpringerReference*. Published online 2012. doi:10.1007/springerreference_114715
26. Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Neurocomputational models of working memory. *Nat Neurosci* 2000 311. 2000. 3(11) P.1184-1191. doi:10.1038/81460
27. Kriegeskorte N, Douglas PK. Cognitive computational neuroscience. *Nat Neurosci*. 2018. 21(9) P.1148-1160. doi:10.1038/s41593-018-0210-5
28. Olshausen BA, Field DJ. Sparse coding with an overcomplete basis set: A strategy employed by V1? *Vision Res*. 1997. 37(23) P.3311-3325. doi:10.1016/S0042-6989(97)00169-7
29. Ullah G, Schiff SJ. Models of epilepsy. *Scholarpedia*. 2009. 4(7) P.1409. doi:10.4249/SCHOLARPEDIA.1409
30. Sussillo D, Abbott LF. Generating coherent patterns of activity from chaotic neural networks. *Neuron*. 2009. 63(4) P.544-557. doi:10.1016/J.NEURON.2009.07.018
31. Vavoulis D V., Straub VA, Kemenes I, Kemenes G, Feng J, Benjamin PR. Dynamic control of a central pattern generator circuit: a computational model of the snail feeding network. *Eur J Neurosci*. 2007. 25(9) P.2805-2818. doi:10.1111/J.1460-9568.2007.05517.X
32. Shevtsova NA, Talpalar AE, Markin SN, Harris-Warrick RM, Kiehn O, Rybak IA. Organization of left-right coordination of neuronal activity in the mammalian spinal cord: Insights from computational modelling. *J Physiol*. 2015. 593(11) P.2403-2426. doi:10.1113/JP270121
33. Rybak IA, Stecina K, Shevtsova NA, McCrea DA. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: Insights from the effects of afferent stimulation. *J Physiol*. 2006. 577(2) P.641-658. doi:10.1113/jphysiol.2006.118711

34. Rybak IA, Shevtsova NA, Lafreniere-Roula M, McCrea DA. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: Insights from deletions during fictive locomotion. *J Physiol.* 2006. 577(2) P.617-639. doi:10.1113/jphysiol.2006.118703
35. Huss M, Lansner A, Wallén P, El Manira A, Grillner S, Kotalleski JH. Roles of ionic currents in lamprey CPG neurons: A modeling study. *J Neurophysiol.* 2007. 97(4) P.2696-2711. doi:10.1152/JN.00528.2006/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9K0040781320009.JPEG
36. Williams TL, Bowtell G, Curtin NA. Predicting force generation by lamprey muscle during applied sinusoidal movement using a simple dynamic model. *J Exp Biol.* 1998. 201(6) P.869-875.
37. Thelen DG, Anderson FC, Delp SL. Generating dynamic simulations of movement using computed muscle control. *J Biomech.* 2003. 36(3) P.321-328. doi:10.1016/S0021-9290(02)00432-3
38. Winters JM. An improved muscle-reflex actuator for use in large-scale neuro-musculoskeletal models. *Ann Biomed Eng.* 1995. 23(4) P.359-374. doi:10.1007/BF02584437
39. Thelen DG. Adjustment of muscle mechanics model parameters to simulate dynamic contractions in older adults. *J Biomech Eng.* 2003. 125(1) P.70-77. doi:10.1115/1.1531112
40. Stimberg M, Brette R, Goodman DF. Brian 2, an intuitive and efficient neural simulator. *Elife.* 2019. 8 P.e47314. doi:10.7554/eLife.47314
41. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. {SciPy} 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nat Methods.* 2020. 17 P.261-272. doi:10.1038/s41592-019-0686-2
42. Duarte M, Watanabe RN. Notes on Scientific Computing for Biomechanics and Motor Control. *GitHub Repos.* Published online 2018.

