

## ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ С МОДЕЛЬЮ НЕЙРОНА КРАСНОГО ЯДРА

В. Д. БАРСЕГЯН, Д. С. МЕЛКОНЯН, В. В. ФАНАРДЖЯН

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Описывается динамическая модель нейрона красного ядра, параметры которой—постоянная времени мембраны и субсинаптический ток—идентифицируются на основе использования метода частотных характеристик. По результатам вычислительных экспериментов проводится анализ функциональных особенностей афферентной организации и характера взаимодействия различных синаптических входов руброспинального нейрона.

Նկարագրված է կարմիր կորեկի նեյրոնի դինամիկական մոդելը, որի բնութագրիչ բազանքի մասնակի հաստատունը և սուբսինապտիկ հոսանքը, որոշվում են հաճախականային բնութագրերի մեթոդի կիրառման հիման վրա: Ըստ հաշվարկային օրոշումների և արդյունքների կատարվում է սուբսինապտիկ նեյրոնի աֆֆերենտ կազմակերպման ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունների և արդյունք սինապտիկ մուտքերի համագործակցության բնույթի անալիզ:

The dynamic model of a red nucleus neuron is described and its parameters of membrane time constant and subsynaptic current are identified on the basis of frequency characteristics method. Using the results of computational experiments, the analysis of functional peculiarities of afferent organization and interaction nature of different synaptic inputs of rubrospinal neurones are analysed.

*Модель нейрона—красное ядро.*

Процессы синаптической передачи и распространения потенциалов и токов по дендритным структурам нейронов ЦНС на современном этапе развития техники экспериментальных исследований в большинстве своем не доступны для прямых измерений. Они могут быть оценены только косвенными методами по данным экспериментов, а также с помощью модельных представлений. Если стимулировать синаптический вход на дендритной мембране, то о переходных процессах, имеющих место в цепочке синапс—дендритное древо—сома, на практике можно судить по изменению отводимого из тела нейрона постсинаптического потенциала. Анализ временного течения ПСП может предоставить определен-

Сокращения: ЦНС—центральная нервная система; ПСП—постсинаптический потенциал; ВПСП—возбуждающий постсинаптический потенциал; КЯ—красное ядро; ПЯ—промежуточное ядро; СМ—сенсомоторная кора; АС—ассоциативная кора; ППМ—пирамиды продолговатого мозга; АЧХ—амплитудно-частотная характеристика; МЧХ—мнимая частотная характеристика

ные сведения как о синаптическом токе, так и о параметрах мембраны и дендритного древа. В решении этой задачи неоценимую помощь оказывают вычислительные эксперименты на моделях нейрона и его структурных элементов.

**Модель нейрона КЯ.** Примечательной особенностью руброспинального нейрона КЯ является четкое пространственное разделение его афферентных связей и их различная синаптическая локализация на сомато-дендритной мембране. Красное ядро является важным релейным образованием ствола мозга, которое получает основную моносинаптическую афферентацию от промежуточного ядра мозжечка и сенсомоторной коры головного мозга [3, 8]. Имеются также входы в КЯ от коллатералей аксонов пирамидных нейронов и других областей мозга [10]. На рис. 1, А показана структурная организация афферентных связей КЯ.

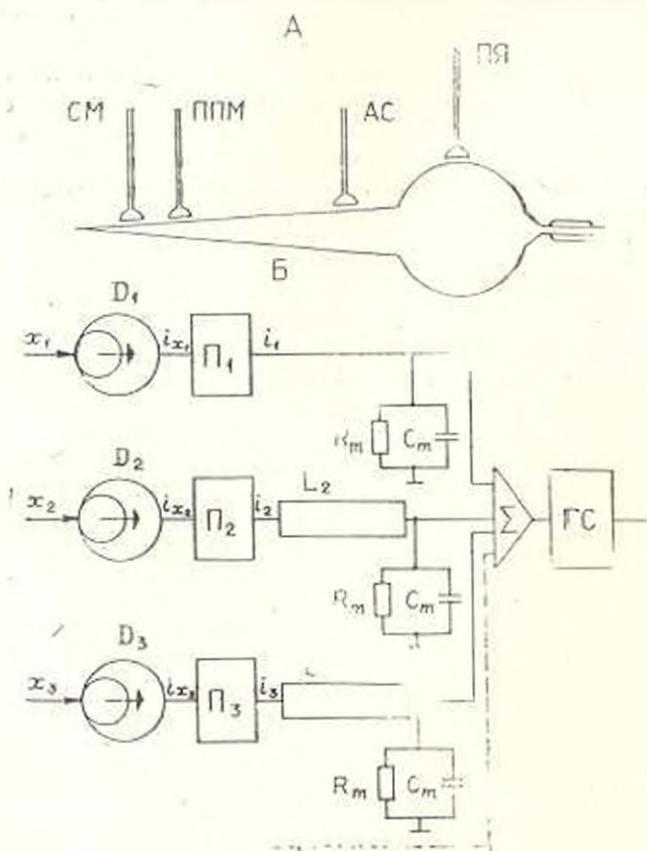


Рис. 1. Структурно-функциональная схема рубро-спинального нейрона красного ядра. А—структурная организация афферентных связей рубро-спинального нейрона. Б—динамическая модель рубро-спинального нейрона (функциональная схема).

Известно, что волокна от ПЯ мозжечка образуют синаптические контакты на мембране сомы руброспинального нейрона, а другие афференты—на различных участках дендритной структуры (волокна от АС оканчиваются на проксимальных участках дендритов, а терминали аксонов от ППМ и СМ—на дистальных дендритах) [3, 8, 10].

Функциональная схема руброспинального нейрона (смотри рис. 1, Б) построена на основе модели нервной клетки, предложенной ранее [2]. Модель синаптического входа в общем случае состоит из пресинаптического элемента (динамический синаптический модулятор D), участка субсинаптической мембраны, где возникает синаптический ток (1), дендритной структуры, по которой ток и потенциал распространяются до тела клетки (эквивалентный кабель L) и участка соматической мембраны, примыкающей к основанию дендритного дерева (R—C цепочка).

Входной функцией для синаптического модулятора D является последовательность пресинаптических импульсов  $X_n$  типа  $\delta$ -функции:

$$x(t) = \sum_{n=1}^N \bar{c}_n \delta(t - t_n), \quad (1)$$

где  $t_n$  — момент поступления  $n$ -го импульса.

Выходом модулятора D является ток:

$$i_x(t) = \sum_{n=1}^N r_n \delta(t - t_n), \quad (2)$$

который имитирует порции медиатора, выбрасываемые в синаптическую щель с приходом импульсов  $X(t)$  (безразмерные коэффициенты  $r_n$  вычисляются согласно [2]).

Действие медиатора на субсинаптическую мембрану рассматривается как прохождение тока  $i_c$  через двухполюсник  $N$ , выход  $i$  которого имитирует синаптический ток. Если характер изменения субсинаптического тока известен, то двухполюсник  $N$ , как правило, представляется пассивной электрической цепью, в противном случае субсинаптический ток определяется выражением (2).

Используя упрощающие допущения, предложенные Роллом [9], сложную ветвящуюся дендритную структуру можно путем ряда последовательных преобразований привести к эквивалентному цилиндру (кабелю) с такой же электротонической длиной  $l$ , как и у дендритного дерева. Для описания распределения токов и потенциалов по эквивалентному цилиндру применяются уравнения теории кабеля или длинной линии [5].

В данной работе для расчета переходных процессов в кабеле применен частотный метод, основанный на использовании обобщенных частотных характеристик напряжений, токов и  $Z$ -параметров. При известных граничных условиях связь между входными и выходными функциями потенциалов и токов в частотной области задается простыми соотношениями, расчетные алгоритмы по которым легко реализуются на ЭВМ [2, 6]. Переходные процессы в кабеле принято характеризовать такими его вторичными параметрами, как коэффициент распространения  $\gamma$  и волновое сопротивление  $Z_w$ . Последнее определяется через первичные параметры кабеля  $r$ ,  $g$ ,  $l$  и  $c$  по формуле:

$$Z_w = \sqrt{\frac{r + j\omega l}{g + j\omega c}}. \quad (3)$$

Комплексная величина  $\gamma$  характеризует распространение волны напряжения и тока по кабелю и задается выражением:

$$\gamma = \sqrt{(r + j\omega l)(g + j\omega c)}. \quad (4)$$

Зона соматической мембраны, связанная с данным синаптическим входом, представлена схемой замещения в виде R-C цепочки и является нагрузкой для эквивалентного кабеля. Комплексное сопротивление нагрузки в этом случае определяется по формуле:

$$Z_H = \frac{R}{1 + j\omega RC}. \quad (5)$$

При построении модели мотонейрона Ролл ввел в уравнения параметр  $\rho$ , характеризующий участок соединения дендрита-кабеля с сомой и равный отношению дендритной проводимости к проводимости тела клетки. При описании переходных процессов в длинной линии (кабеле) методом частотных характеристик введение параметра  $\rho$  аналогично заданию граничных условий на конце кабеля (в месте соединения с сомой). Он определяется соотношением волнового сопротивления  $Z_w$  и комплексного сопротивления нагрузки  $Z_H$ .

На модели руброспинального нейрона один из синаптических входов (первый) представлен без эквивалентного кабеля (смотри рис. 1, Б). Эта схема относится к аксо-соматическому входу, который образуют волокна от ПЯ мозжечка.

Постсинаптические потенциалы от соответствующей каждому входу зоны мембраны тела клетки поступают на сумматор  $\Sigma$ , выходная функция которого может быть задана как:

$$U_M(t) = \sum_{k=1}^K \frac{1}{\tau_k} \sum_{n=1}^{N_k} \tau_{kn} h_k(t - t_{kn}) I(t - t_{kn}), \quad (6)$$

где  $h_k(t)$  — импульсная переходная функция зоны тела клетки, связанной с  $K$ -ым синаптическим входом, а  $t_{kn}$  — порции передатчика, высвобождаемые из  $K$ -того пресинаптического окончания.

Суммарный ПСП поступает на вход блока генерации, где сравнивается с некоторой пороговой функцией  $\theta(t)$ . Как только выполняется условие

$$U_M(t) = \theta(t), \quad (7)$$

происходит генерация потенциала действия, который является выходной функцией нейрона, задаваемой выражением:

$$U_n(t) = \sum_{j=1}^J \delta(t - t_j^A), \quad (8)$$

где  $t_j^A$  — моменты времени, в которые выполняется условие (7).

*Идентификация параметров модели.* Для проведения вычислений по представленной модели необходимо идентифицировать его параметры, а именно постоянную времени и субсинаптический ток.

Постоянная времени характеризует скорость протекания переходных процессов на мембране. Известны несколько методик определения

постоянной времени как прямыми методами по электротоническому изменению потенциала в ответ на приложенный скачок тока [7, 11], так и косвенными методами, в том числе и по затухающей части кривой ВПСР [1].

Долгое время в математических моделях нервных клеток для представления синаптического тока использовались импульсные функции стандартных типов [5, 7, 9]. С развитием техники микроэлектродного исследования появилась возможность экспериментального измерения субсинаптического тока посредством использования метода фиксации напряжения [4]. Ниже приводится методика расчета постоянной времени и субсинаптического тока на основе использования частотных характеристик экспериментального ПСП.

Мембрана нервной клетки характеризуется электрическими свойствами, присущими типичному инерционному звену первого порядка. Вследствие линейности такого звена при подаче на вход возмущения  $x$  на выходе будем иметь сигнал  $y = px$ , где  $p$  — передаточная функция звена. Применительно к нейрону полагаем, что на его вход (постсинаптическую мембрану) подан возбуждающий сигнал, роль которого выполняет субсинаптический ток  $i(t)$  с неизвестными параметрами. Выходом системы (нейрона) будем считать изменение постсинаптического потенциала  $u(t)$ , регистрируемого интруклеточно.

Пусть входная  $i(t)$  и выходная  $u(t)$  функции отвечают условиям представимости интегралом Фурье. Тогда их комплексные спектры вычисляются по формулам прямого преобразования Фурье и связаны друг с другом соотношением:

$$U(j\omega) = I(j\omega) \cdot Z(j\omega), \quad (9)$$

где  $Z(j\omega)$  — комплексная частотная характеристика системы при угловой частоте  $\omega$  или иначе, частотная передаточная функция, которая в нашем случае равна:

$$Z(j\omega) = \frac{R_m}{1 + j\omega T_m}, \quad (10)$$

где  $R_m$  — сопротивление мембраны, а  $T_m = R_m C_m$  — постоянная времени мембраны.

По экспериментальной кривой ВПСР, представленной дискретными отсчетами  $U_i$ , рассчитываются вещественная  $U_r(\omega)$  и мнимая  $U_i(\omega)$  частотные характеристики.

Из теории автоматического регулирования известно, что для инерционного звена первого порядка мнимая составляющая АЧХ на частоте  $\omega_m = 1/T_m$  имеет экстремальное значение (минимум), равное:

$$V(\omega) = \left. \frac{K\omega T}{1 + \omega^2 T^2} \right|_{\omega = \omega_m} = -\frac{K}{2}. \quad (11)$$

На экспериментальной кривой МЧХ находится частота  $\omega_m$ , при которой функция имеет минимальное значение, и рассчитывается постоянная времени  $T_m = 1/\omega_m$ . Определив постоянную времени мембраны, можно на основе формулы (9), имея уже величину  $Z(j\omega)$  (вместо  $R_m$

можно взять любую константу), рассчитать действительную  $I_R(\omega)$  и мнимую  $I_I(\omega)$  составляющие частотной характеристики субсинаптического тока  $I(j\omega)$  по формулам:

$$I_R(\omega) = \frac{1}{R_M} [U_R(\omega) + \omega T_M U_I(\omega)]$$

$$I_I(\omega) = \frac{1}{R_M} [U_I(\omega) + \omega T_M U_R(\omega)]. \quad (12)$$

Вследствие дискретного представления кривой ВПСН и ее кусочно-линейной аппроксимации, а также в результате приближенного расчета косинус- и синус-преобразований Фурье накапливаются погрешности, которые вызывают искажения формы спектров в области высоких частот. Для подавления паразитных составляющих высоких частот функции  $I_R(\omega)$  и  $I_I(\omega)$  умножаются на частотную характеристику фильтра Баттерворта [2]:

$$\tau(\omega) = \frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{\omega}{\omega_c}\right)^{2n}}} \quad (13)$$

с параметрами  $\omega_c = 4\pi T_M$  и  $n=3$ , выбранными на основании сравнения расчетных данных с теоретическими. Частотная характеристика фильтра перестраивается в зависимости от величины постоянной времени мембраны.

По скорректированным частотным характеристикам тока (действительной или мнимой) методом обратного преобразования Фурье рассчитывается субсинаптический ток во временной области.

Результаты реализации этого алгоритма приведены на рис. 2, А и Б. На верхнем рисунке А приведена кривая соматического ВПСН, зарегистрированного из руброспинального нейрона в ответ на стимуляцию ПЯ мозжечка и его частотные характеристики (АЧХ и МЧХ). На графике МЧХ указана частота  $f$ , по которой определялась постоянная времени  $T_M$ , равная в данном случае 6,6 мсек. На рисунке Б справа показаны частотные характеристики тока, а слева — сам субсинаптический ток во временной области.

*Функциональные особенности нейронов КЯ.* По описанной выше динамической модели нейрона проводились вычислительные эксперименты по изучению свойств различных афферентов и характера их взаимодействия. Особенности синаптической передачи в нейронах КЯ при стимуляции входов последовательностями импульсов определяются, главным образом, характеристиками пресинаптического окончания, т. е. по модели, параметрами динамического синаптического модулятора.

Последовательность событий между поступлением пресинаптических импульсов по аксо-дендритному входу и генерацией нейроном потенциала действия иллюстрируется на рис. 3, Б. С момента времени  $t_0$  на дендритный вход подается последовательность стимулов с интервалом 5 мсек. Выброс медиатора под действием импульсов происходит не-

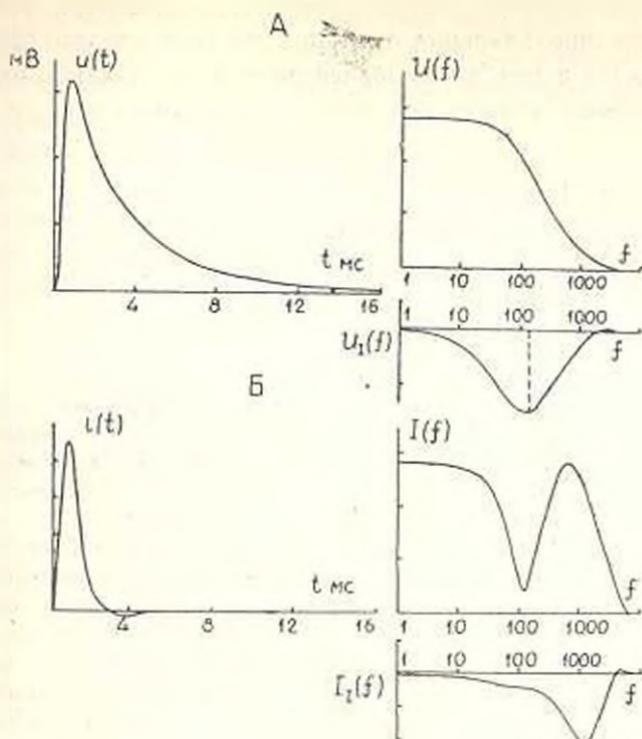


Рис. 2. Обработка экспериментального ВПСИ методом частотных характеристик. А—кривая ВПСИ в ответ на стимуляцию ПЯ мозжечка (слева) и его частотные характеристики ЛЧХ и МЧХ (справа). Б—субсинаптический ток (слева) и его ЛЧХ и МЧХ (справа).

равными порциями, величины которых, рассчитанные согласно модели синаптического модулятора, показаны на рис. 3, А.

С увеличением порций высвобождаемого передатчика возрастает амплитуда вызываемых ими ВПСИ (рис. 3, Б), которые, накладываясь друг на друга, с некоторого момента  $t_1$  достигают пороговой величины, и нейрон генерирует потенциал действия. Период времени  $\lambda$ , отсчитываемый от начала предъявления стимулирующего ряда импульсов  $t_0$  до момента генерации первого потенциала действия  $t_1$ , зависит от частоты стимуляции (или от межстимульного интервала  $\Delta t$ ). Эта зависимость приведена на рис. 3, В, из которого явствует, что до определенного предела (25 мсек) параметр  $\lambda$  пропорционален межстимульному интервалу  $\Delta t$ .

Введение в модель динамических синаптических модуляторов не только повышает точность расчетов, но и расширяет класс нейронных феноменов, доступных для имитации в вычислительных экспериментах. Отдельная оценка поведения и параметров аксосоматического и аксодендритного входов, дала возможность проанализировать функциональное значение различий в характеристиках этих входов. С этой целью исследовалось совместное действие указанных входов при стимуляции их последовательностями импульсов.

При определенной настройке параметров модель нейрона КЯ благодаря различиям в характеристиках ВПСИ от соматического и ден-

дритного входов способна выполнять функции детектора, реагирующего на очередность предъявления стимулов по этим входам [2]. Это свойство проявляется в том, что в зависимости от того, какой из входов активируется раньше, нейрон либо выдает спайк, либо нет.

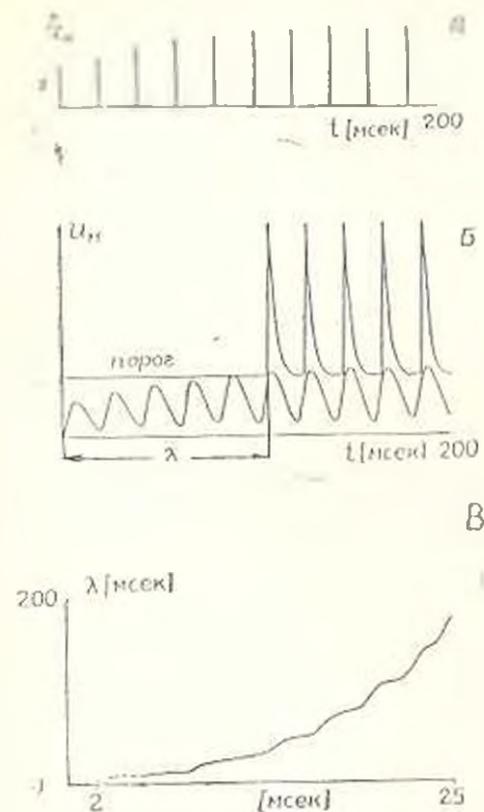


Рис. 3. Эффективность синаптической передачи при стимуляции аксо-дендритного входа последовательностью импульсов. А—порции передатчика, выбрасываемые в синаптическую щель с приходом каждого импульса. Б—увеличение амплитуды ВПСП на каждый следующий стимул и генерация спайка при достижении порога. В—зависимость латентного периода генерации спайка от межимпульсного интервала.

На рис. 4 показан эффект взаимодействия двух афферентов при стимуляции аксо-дендритного (от СМ) и аксо-соматического (от ПЯ)

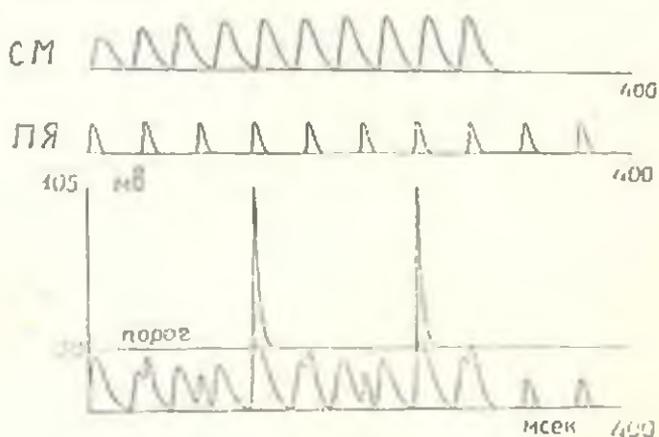


Рис. 4. Взаимодействие аксо-дендритного и аксо-соматического входов нейрона КЯ при стимуляции их с различной очередностью во времени

синаптических входов последовательностью импульсов близких частот. В те моменты времени, когда суммарный ВПСП превышает порог (а это происходит, когда корковый ВПСП предшествует мозжечковому), на выходе нейрона имеем спайк.

Смоделированный механизм детектирования информации, поступающей по корковому и мозжечковому входам, способен обеспечить нейрону КЯ возможность избирательного выделения паттернов сигналов, поступающих по разным входам и отличающихся определенными временными соотношениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барсегян В. Д., Городнов В. Д. Биолог. ж. Армении, 11, 3, 1988.
2. Мелконян Д. С. Переходные процессы в нейронных системах 108, Ереван, 1987.
3. Фанарджян В. В. О нейронной организации эфферентных систем мозжечка 76, Л., 1975.
4. Finkel A. S., Reitman S. J. Physiol., 312, 615-632, 1983.
5. Jack J. J. F., Noble D., Tsien R. W. Electric current flow in excitable cells. 502 Oxford, Clarendon Press, 1975.
6. Koch C., Poggio T. J. Neurosci. Meth., 12, 4, 303-315, 1985.
7. Lux H. D., Pollen D. A. J. Neurophysiol., 29, 2, 207-220, 1966.
8. Massion J. Physiol. Rev., 47, 353-436, 1967.
9. Rall W. Biophysical J., 2, 1, 145-167, 1962.
10. Tsukahara N., Fuller D. R. G., Brooks V. B. J. Neurophysiol., 31, 467-481, 1968.
11. Tsukahara N., Murakami F., Hultborn H. Exp. Brain Res., 23, 49-64, 1975.

Поступило 25.VI 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 8.(43).1990

УДК 612.8.61.007

## К ТЕОРЕТИЧЕСКОМУ РАСЧЕТУ КОМПОНЕНТ ВЫЗВАННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЧАСТОТНЫМ МЕТОДОМ

М. В. АВЕТИСЯН, А. Р. САРКИСЯН, А. С. ЧОБАНИЯ

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Описывается модель многокомпонентного ВП, каждая из компонент которой моделируется внутриклеточным потенциалом, а также алгоритм, осуществляющий эту модель и позволяющий выделять компоненты ВП. Приведен пример, подтверждающий адекватность модели ВП.

Անլիսատիվան մեկ նկարագրվում է բազմակոմպոնենտային չրահրված պոտենցիալի (ՀՊ) մոդել, որի ամեն մի կոմպոնենտ մոդելավորվում է ներքղջալին պոտենցիալով: Նկարագրվում է այդ մոդելն իրականացնող ՀՊ-ի կոմպոնենտների տարանջատող ալգորիթմը: Բերվում է ՀՊ-ի մոդելի նույնականությունը համապող օրինակ:

A model of multiple component EP, where each of its components is modulated by the intracellular potential, is described in the work. It is desc-

Сокращения: ВП—вызванный потенциал; МЧХ—минимая частотная характеристика; АЧХ—амплитудная частотная характеристика; ДЧХ—действительная частотная характеристика; ПДФ—прямое дискретное преобразование Фурье; ОПФ—обратное преобразование Фурье; БФ—базисная функция; КФФ—косинус-преобразование Фурье; СПФ—синус-преобразование Фурье.