

Биолог. журн. Армении. 3-4 (59), 2007

УДК 612.8.52-50

МОДЕЛИРОВАНИЕ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ОБУЧЕНИЯ

А.С. ЧОБАНЯН, Т.С. МАРТИРОСЯН, О.А. МКРТЧЯН

Институт физиологии им. Л.А. Орбели ИАН РА, лаборатория математического моделирования нейронных систем, 0028, Ереван

Предложена модель обучения клетки, основанная на основных правилах образования условных рефлексов, на долговременной синаптической пластичности и на влиянии долговременного изменения эффективности синапса по безусловному входу на эффективность синапса по условному входу.

Եւրկայացված է ներքոնի ուսուցման մաթեմատիկական մոդելը հիմնված երկարատև պոտենցավորման սինապսների մոդիֆիկացման և պայմանական սեֆերաների հիմնական օրենքների վրա:

The proposed mathematical model of cell learning is based on long-term synaptic plasticity, on synaptic modifications of one synapse under influence of modification of other synapse and on main laws of originating of conditioned reflexes.

Моделирование - обучение - долговременная потенция - синаптическая модификация

Изучение клеточных механизмов обучения является актуальнейшей задачей современной нейрофизиологии. Выдвинут ряд гипотез относительно клеточных механизмов обучения: увеличение возбудимости клеток нейронной сети гиппокампа и моторной коры [7], образование новых синапсов или функционирование молчаливых синапсов на клетках зрительной и соматосенсорной коры [4], приращение новых рецепторов в существующих синапсах [2].

Однако основополагающим является клеточный аналог формирования условных рефлексов, о чем свидетельствуют экспериментальные исследования по обучению клеток гиппокампа и моторной коры [5, 6, 9, 10]. Клеточным механизмом, лежащим в основе обучения, является механизм синаптического обучения, включающий долговременную пластичность [3, 8].

Поскольку при современных методических возможностях физиологического эксперимента лишь отдельные фрагменты взаимосвязанных явлений процесса обучения поддаются экспериментальному наблюдению и контролю, важное значение для изучения процессов обучения приобретают теоретические исследования, в частности компьютерное моделирование процессов обучения.

Целью настоящей работы является разработка математической модели механизмов синаптического обучения с учетом основных положений условно-рефлекторной теории.

Метод моделирования. Схема модели обучающей клетки представлена на рис.

Обучающая клетка представлена зонной моделью. В этой модели апикальные дендриты представлены эквивалентными цилиндрами. На рис. представлены 2 зоны дендритного дерева - 1,3. Клетка получает 2 типа афферентных волокон: 1 тип афферентных волокон образует возбуждательные синапсы с зоной 1 дендритного дерева, 2 тип - образует возбуждательные синапсы с зоной 3 дендритного дерева. Последовательность импульсов по пресинаптическому волокну 1-го типа представляет в функциональном смысле условный стимул (УС). Последовательность импульсов по пресинаптическому волокну 2-го типа представляет в функциональном смысле безусловный стимул (БС). Для осуществления процесса обучения вводятся механизмы обратной связи (МОС). МОС1 служит для воспроизведения долговременной потенциации (LTP) по безусловному входу. МОС2 служит для воспроизведения LTP по условному входу. МОС3 служит для осуществления процесса обучения.

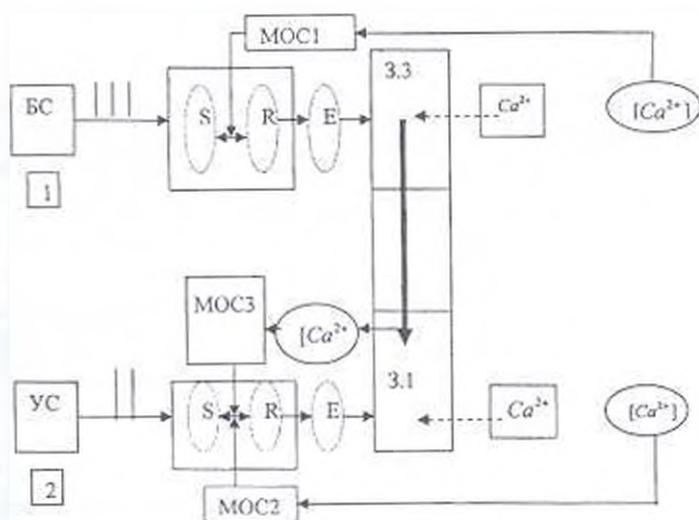


Рис. Схематическое представление модели обучающей клетки. S, R, E - "Синапс", "Резервуар" и "Эквивалентный цилиндр" соответственно. Двусторонние стрелки показывают взаимодействие и изменение содержания R пула под воздействием механизма обратной связи. МОС1 - механизм обратной связи 1, МОС2 - механизм обратной связи 2, МОС3 - механизм обратной связи 3. Постсинаптическая часть представляет зонную моделью. Представлены 2 зоны дендритного дерева - 3.1-зона 1 и 3.3-зона 3. Пунктирные стрелки - входение Ca^{2+} в соответствующие постсинаптические зоны дендритного дерева. Жирная стрелка - изменение $[Ca^{2+}]$ в 3.1 и-м сегменте, $[Ca^{2+}]$ в 3.3 и 3.1 $[Ca^{2+}]$ - концентрация Ca^{2+} в соответствующих зонах дендритного дерева.

В настоящей работе для вызова LTP по входу 1 и по входу 2 нами использована модель химического синапса, совмещающая оба типа синаптической пластичности, хорошо воспроизводящая экспериментальные данные феномены как кратковременной депрессии, фасцилитации, так и долговременной депрессии и долговременной потенциации в зависимости от частоты и длительности входной стимуляции [11]. Модель химической синаптической передачи основана на влиянии постсинаптических изменений

кальция на пресинаптические механизмы высвобождения медиатора [1]. В настоящей работе эта связь осуществляется через МОС1 и МОС2.

Входом модели синапса являются определенные паттерны импульсной активности. Принимается, что длительность пресинаптического импульса (спайка) значительно короче, чем наименьшая из постоянных времени системы транспорта передатчика. На основе этого серии пресинаптических импульсов рассматриваются как последовательности δ -функций:

$$X(t) = \sum_{k=1}^N \delta(t - t_k),$$

где t_k - момент поступления пресинаптических импульсов, отвечающий условиям

$$t_{k-1} > t_k, \quad t_1 \geq 0$$

Выходом модели синапса является синаптический вес - W , являющийся мерой синаптической эффективности. Синаптический вес определяется количеством передатчика в оперативной фракции к моменту поступления пресинаптических импульсов к его количеству в состоянии покоя:

$$W_k = r_k / r_1 = r_k / (p_R R(t_k^-)) = r_k / (p_R R_0) = R(t_k^-) / R_0,$$

где p_R - постоянный параметр модели (вероятность высвобождения), r_1 - количество передатчика, высвобожденного пресинаптическим импульсом, поступающим в момент t_1 , r_k - количество передатчика, высвобожденного пресинаптическим импульсом, поступающим в момент t_k , $R(t_k^-)$ - количество передатчика в R пуле перед приходом первого пресинаптического импульса, $R(t_k)$ - количество передатчика в R пуле до поступления k-го импульса, R_0 - количество передатчика в R пуле в состоянии покоя.

В процессе образования LTP по определенному входу содержимое оперативной фракции, находящейся в пресинаптическом окончании и зависящее от времени, определяется следующим выражением:

$$R(t) = R_0 + E_R(t) + M(t) + R_f(t),$$

где R_0 - количество медиатора в R пуле в состоянии покоя, $E_R(t)$ - изменение величины медиатора в R пуле из-за процессов высвобождения и восполнения, $M(t)$ - изменение величины медиатора в R пуле из-за процессов мобилизации и демобилизации, $R_f(t)$ - изменение количества медиатора в R пуле в результате работы МОС.

Выражения для $E_R(t)$, $M(t)$, $R_f(t)$ представлены в работе [11].

Перед обучением при поступлении безусловного стимула по входу 2 срабатывает МОС1, поскольку $I_{2s}(t)$ через зону 3 выше порогового уровня для вызова LTP. При поступлении же условного стимула по входу 1 МОС2 не срабатывает, поскольку $I_{1s}(t)$ через зону 1 ниже порогового уровня для вызова LTP.

Процесс обучения происходит следующим образом. Для осуществления процесса обучения клетки необходимо одновременная подача высокочастотной стимуляции по 2 входам (УС и БС). При одновременной подаче УС и БС происходит образование LTP по безусловному входу. В результате образования

LTP по этому входу происходит аккумуляция Ca^{2+} в зоне 3, вследствие чего возникает градиент $[Ca^{2+}]$ в зонах 1 и 3, что приводит к движению Ca^{2+} из зоны 3 в зону 1. Результатом движения Ca^{2+} является изменение $[Ca^{2+}]$ в зоне 1. Изменение $[Ca^{2+}]$ в зоне 1 определяется следующим выражением:

$$([Ca^{2+}](t))_1 = ([Ca^{2+}](t))_3 / K,$$

где $([Ca^{2+}](t))_3$ - $[Ca^{2+}]$ в зоне 3 перед приходом каждого УС, $([Ca^{2+}](t))_1$ - изменение $[Ca^{2+}]$ в зоне 1, K - натуральное число.

Поскольку $[Ca^{2+}](t)$ в зоне 3 пропорциональна $I_{MMDA}(t)$, который проходит через постсинаптическую мембрану зоны 3.

$$\text{то } ([Ca^{2+}](t))_1 = I_{MMDA}(t)_3 / K$$

Для вычисления изменения $[Ca^{2+}]$ в зоне 1 вычисляем значение тока $I_{MMDA}(t)$ через зону 3 перед приходом каждого условного стимула. Имея значение $I_{MMDA}(t_k)_p$, вычисляем изменение $[Ca^{2+}](t_k)$ перед приходом каждого условного стимула. Изменение концентрации Ca^{2+} в зоне 1 - $[Ca^{2+}](t_k)$ - является входом МОСЗ. Изменение $[Ca^{2+}](t_k)$ в зоне 1 активирует процесс F , который определяется следующим образом:

$$F([Ca^{2+}](t_k)) = \frac{A_p}{1 + \exp(\alpha_p(\log[Ca^{2+}](t_k) - \zeta_p))}$$

где α_p , A_p , ζ_p - постоянные параметры, $[Ca^{2+}](t_k)$ - изменение концентрации Ca^{2+} в зоне 1.

Величина функции F определяет величину модификации μ_k пресинаптического R пула в момент подачи УС. Величина этой модификации μ_k R пула т.е. количество медиатора, передаваемое с помощью МОСЗ из запасного пула в R пул, является выходом МОСЗ. μ_k определяется следующим выражением:

$$\mu_k = P_G * R_0 * F(t_k),$$

где P_G - постоянный параметр модели (фактор обратной связи), $F(t_k)$ - величина функции F в момент времени непосредственно перед поступлением каждого условного пресинаптического импульса, μ_k - изменение количества медиатора в R пуле в момент прихода условных стимулов.

Между условными стимулами происходит восстановление медиатора в запасном пуле из-за перехода медиатора в запасной пул из R пула. Восстановление медиатора в запасном пуле происходит с определенной постоянной времени τ_G .

Итак, изменение количества медиатора в R пуле пресинаптического условного входа в результате работы МОСЗ определяется следующим выражением:

$$R_p(t) = A_G \sum_{k=1}^n \mu_k \exp(-(t-t_k)/\tau_G) I(t-t_k),$$

где A_G - постоянный коэффициент, μ_k - изменение количества медиатора в

R пуле в момент прихода условных стимулов, τ_e - постоянное времени восстановления.

Следовательно, процесс обучения приводит к изменению количества медиатора в R пуле пресинаптического условного входа в момент подачи условного стимула из-за срабатывания МОС1 и МОС3.

Величина медиатора в R пуле по пресинаптическому условному входу определяется следующим выражением:

$$R(t) = R_0 + R_F(t),$$

где $R_F(t)$ - изменение количества медиатора в R пуле пресинаптического условного входа.

После обучения подача только условного стимула по входу 1 должна вызвать LTP по этому входу, поскольку $I_{\omega}(t)$ через зону 1 достигает порогового уровня, что приводит к срабатыванию МОС2.

Итак, согласно разработанной нами модели обучения клетки, процесс обучения идет следующим образом. До обучения клетки подача БС вызывает LTP по этому входу, т.к. постсинаптический $I_{\omega}(t)$ через зону 3 достигает порогового уровня для вызова LTP. Подача же условного стимула не вызывает LTP, поскольку пороговый уровень кальция для вызова LTP в зоне 1 выше.

Обучение идет в результате одновременной подачи высокочастотной стимуляции по двум входам (УС и БС). При одновременной подаче УС и БС срабатывает МОС1. Результатом работы МОС1 является образование LTP по безусловному входу и аккумуляция кальция в зоне 3. Образуется градиент $[Ca^{2+}]$ в зонах 1 и 3, что является причиной движения кальция из зоны 3 в зону 1. Изменение концентрации кальция в зоне 1 приводит к срабатыванию МОС3, что приводит к модификации синапса по входу 1, т.е. к увеличению количества медиатора в R пуле пресинаптической части условного входа из-за переноса медиатора в R пул из запасного пула в момент прихода УС. Некоторое уменьшение количества медиатора в R пуле пресинаптической части УС, т.е. перемещение медиатора из R пула в запасной пул с постоянной времени τ_e , происходит между УС. Процесс обучения приводит к увеличению количества медиатора в R пуле из-за срабатывания МОС1 и МОС3. После обучения подача только высокочастотной тетанической стимуляции по условному входу приводит к образованию LTP, поскольку $I_{\omega}(t)$ через зону 1 достигает порогового уровня для вызова LTP.

Итак, предложенная модель обучения клетки основана на основных правилах образования условных рефлексов, на долговременной синаптической пластичности и на влиянии долговременного изменения эффективности синапса по безусловному входу на эффективность синапса по условному входу. Разработанная математическая модель обучения клетки может быть использована для исследования процессов, происходящих в обучающихся нейронных сетях различных структур ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cornier R.J., Greenwood A.C., Connor J.A.* J. Neurophysiology, 85, 1, 399-406, 2001.
2. *Carroll R.C., Lissin D.V., von Zastrow M., Nicoll R.A., Malenka R.C.* Nature Neurosci., 2, 454, 1999.
3. *Elgersma Y., Silva A.J.* Current Opinion in Neurobiology, 9, 2, 209-213, 1999.
4. *Florence S.L., Taub H.B., Kaas J.H.* Science, 282, 11-17, 1998.
5. *Gustafsson B., Wingstrom H.* J. Neurosci., 6, 1575-1582, 1986.
6. *Irki A., Pavlides C., Keller A., Asanuma H.* Journal of Neurophysiology, 65, 6, 1435-1441, 1991.
7. *Mayer J.R., Thompson L.T., Disterhoft J.D.* Neurosci., 16, 1996.
8. *Martin S.J., Grimwood P.D., Morris R.G.* Annual Review of Neuroscience, 23, 649-711, 2000.
9. *Sakamoto T., Arissian K., Asanuma H.* Brain Res., 503, 258-264, 1989.
10. *Sakamoto T., Porter L.L., Asanuma H.* Brain Res., 413, 360-364, 1987.
11. *Sargsyun A.R., Melkonyan A.A., Papatheodoropoulos C., Mkrtchian H.H., Kostopoulos G.K.* Elsevier Science, 795-2/5, 1, 1-17, 2003.

Получили 04.VI.2007