

Є. М. Сніжко, Д. В. Чернетченко

*Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара***ДИНАМІКА ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ МОДЕЛІ МЕРЕЖІ НЕЙРОНІВ ІЗ НЕЛІНІЙНИМИ ФУНКЦІЯМИ АКТИВАЦІЇ**

На математичній моделі нейронів з асиметричними дендритними розгалуженнями досліджується кількість можливих стійких станів потенціалу окремих нейронів та одношарової мережі. Перевірено гіпотезу, що електричне поєднання моностабільної соми та бі-стабільних дендритів із асиметричною геометрією сестринських гілок забезпечує стаціонарну три- чи quadro-стабільність системи. Визначені межі геометричних параметрів для цього явища. Збільшення асиметрії гілок дендритного дерева, в певному діапазоні співвідношення їх геометричних параметрів, може привести до появи додаткових трьох або чотирьох станів рівноваги потенціалу нейрону. Показано, що нелінійна функція активації вхідної частини нейронів, - мінімально необхідна умова появи явища мультистабільності. Для спрощення аналітичних розв'язків були використана лінійна апроксимація функції активації. Встановлено, що мережа нейронів із чотирма стійкими станами також може мати на своїх виходах до чотирьох стійких рівнів потенціалу. Отримані результати можуть бути використані при вивченні особливостей обробки даних штучними нейронними мережами за допомогою розрахованих нейронів, показаний приклад побудови такої мережі.

Ключові слова: штучні нейронні мережі, моделі нейронів, електрична мультистабільність, обробка сигналів.

На математической модели нейронов с асимметричными дендритными разветвлениями исследуется количество возможных устойчивых электрических состояний отдельных нейронов и однослойной сети. Проверена гипотеза о том, что электрическое соединение моно-стабильной сомы и би-стабильных дендритов нейронов с асимметричной геометрией сестринских ветвлений обеспечивает стационарную три- или quadro-стабильность системы. Определены границы геометрических параметров этого явления. Увеличение асимметрии веток дендритного дерева, в определенном диапазоне соотношения их геометрических параметров, может привести к появлению дополнительных трех или четырех состояний равновесия потенциала нейрона. Показано, что нелинейная функция активации входной части нейрона, - минимально необходимое условие появления мультистабильности. При этом, для упрощения аналитических решений были использованы линейные аппроксимации функций активации. Установлено, что сеть нейронов с четырьмя устойчивыми состояниями также может иметь на своих выходах до четырех устойчивых уровней выходного сигнала. Полученные результаты могут быть использованы при изучении особенностей обработки данных искусственными нейронными сетями с помощью рассчитанных нейронов, показан пример построения сети.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, модели нейронов, электрическая мультистабильность, обработка сигналов.

On mathematical models of neurons with dendritic branching with metrical asymmetry we calculated the number of output potential stable states for single neurons and artificial neural network. Hypothesis that the electrical connection to a mono-stable and bi-stable neuron compartments leads to three- or quadro-stability of the whole neuron tested on models with the complex dendritic tree geometry. Asymmetry in branching provides three-or quadro-stable system. The boundaries geometrical parameters for this phenomenon were obtain. Increasing value of metrical asymmetry within a certain range leads to increase the number of additional stable stationary states of cell output potential. Nonlinear function of input cell activation is a minimally necessary condition for this phenomenon. To simplifying calculations we used linear approximation of activation functions. Artificial neural network with quadro-stability of the whole system was built. The results can be used for studying the features of data processing by artificial neuronal networks consisting of multistable neurons. Current work shows an example of such artificial network.

Key words: artificial neural networks, neuron models, electrical multistability, signal processing.

Вступ

Зазвичай класичні моделі клітин штучних нервових систем не беруть до уваги просторову структуру окремих нейронів та синаптичну взаємодію нейронів у просторі. Останні дослідження показують, що величезне різноманіття структури нейронів не може пов'язуватись лише із збільшенням корисної поверхні клітини, просторова структура може грати велику роль у процесах обробки сигналів нейронами [1]. Отже, зазвичай модельні дослідження на таких спрощених штучних мережах не можуть дати адекватну інтерпретацію походженню кодів електричних сигналів нейронів у складній системі – нервовій.

Аналіз останніх досягнень та публікацій

Досліди на препаративних спинальних мотонейронах та реконструйованих нейронах: спинальних мотонейронах щурів, клітин Пуркін'є мозжечку та пірамідальних нейронів неокортексу [2] показують, що більш складна структура нейрона призводить до більш складної електричної поведінки, різноманіттю вихідних розрядів клітин, а також появи мультістабільних станів генерації сигналів. Для опису електричних процесів, що протікають у нейронах мережі необхідно мати інформацію про структуру клітини та електричні властивості мембрани. Сучасні методи реконструювання структури нейронів досить точно описують геометрію клітин, тому реконструйовану модель можна використати для побудови нейронів штучної мережі та вивчення її обчислювальної здатності. Найголовнішим джерелом інформації про електричну поведінку нейрона на теперішній момент залишається моделювання електричних процесів на реконструйованих нейронах [3–4]. Отже, до вирішення задачі побудови штучних нейронних мереж можливо підходити не тільки з боку ускладнення структури самої мережі та зв'язків між нейронами, а й з використанням моделей штучних нейронів із більш складною поведінкою.

Постановка задачі

На математичних моделях нейронів ми перевірили гіпотезу, яка полягає в тому, що електричний потенціал нейрона, подібно до тригерів твердотільної електроніки, здатен стабілізуватися в різних станах електричної рівноваги, за різних початкових умов та змінювати свій стан внаслідок активації синаптичних входів, а кількість та характер стабільних станів визначається його електричними та структурними властивостями. Структурними параметрами було обрано: довжину та діаметр компартментів клітини. За окремий компартмент обирався сегмент клітини із гомогенними електричними параметрами циліндричної форми [5]. Показано, як зміна стійкого електричного стану нейрона визначає зміну характеристик вихідних сигналів, та поведінку мережі нейронів у цілому. Обчислювальні можливості модельних нейронів у мережах, з урахуванням цих властивостей можуть бути значно підвищені. Запровадження моделі нейронів, із урахуванням просторової обробки сигналів та структури нейронів може знайти досить широке застосування: дасть змогу будувати обчислювальні системи із штучним інтелектом, у розробці блоків налаштування регуляторів систем ПД-регуляції у промисловій автоматизації, а також дати інтерпретацію механізмам збереження інформації в короткостроковій пам'яті мозку.

Основні результати

Методика моделювання. Використовувалося програмне середовище моделювання NEURON для побудови спрощених моделей нейронів, одношарової мере-

жі нейронів та опису природи їх внутрішніх електричних процесів, а також математичний пакет MATLAB - для обробки та аналізу отриманих даних. Було розроблено наступні моделі: математичні моделі нейрона з двома асиметричними дендритами, які відходять від стандартизованого аксо-соматичного компартменту, дві моделі із додатковими дендритними розгалуженнями другого порядку, проста одношарова мережа нейронів із трьома стійкими станами. Для автоматизації дослідження електричних станів нейрона додатково були розроблені модулі вбудованою мовою програмування «hoc», які дозволяють отримати інформацію про кількість стійких рівноважних станів клітини при стаціонарному розподілі потенціалів після активації збуджуючих входів.

Структура моделей. Аксо-соматична частина моделі («сома» на рис.1) та дендрити, представлені з'єднаними циліндричними компартментами. Геометрична асиметрія дендритів полягала в різниці їх довжин, та за умови рівних діаметрів. У роботі було досліджено вплив двох просторових параметрів: довжини дендритів, та їх діаметрів ($D_0=25$ мкм для соми та D_1, D_2 варіювалися від 1 до 4.5 мкм для дендритів, відповідно), довжина аксо-соматичної частини була $l_0=35$ мкм та фіксована, а довжини дендритів змінювалися (окремий приклад розрахунку моделі представлений для $l_1=325, l_2=730, l_{12}=730, l_{21}=198$ мкм). Одношарова штучна мережа наведених нейронів складалася з двох нейронів, поєднаних простим моносинаптичним зв'язком із гомогенною активацією мембрани NMDA-типу.

Електричні властивості. Мембрана соми пасивна, та представлена пасивною провідністю G_p , яка пов'язана із джерелом потенціалу спокою $E_p=-95$ мВ, мембрана дендритів активна, із потенціал-залежною провідністю $G_s(E)$. Дендритні компартменти моделей мають однакову активну складову, яка відповідає NMDA-типу провідності глутаматергічних збуджуючих синапсів з потенціалом рівноваги $E_s=0$ мВ.

Еквівалентне електричне коло нейронної структури, що моделюється, показано на рис. 1. При суцільному цитоплазматичному опорі R_i об'єднуючі провідності між компартментами будуть обчислюватися наступним способом:

$$g_0 = \frac{\pi D_0^2}{4R_i l_0}, g_1 = \frac{\pi D_1^2}{4R_i l_1}, g_2 = \frac{\pi D_2^2}{4R_i l_2}, g_{ij} = \frac{\pi D_{ij}^2}{4R_i l_{ij}} \quad (1)$$

де $i=1, 2$ та $j=1, 2$ номери дендритів другого порядку. Стани компартментів характеризувалися їх трансмембранними потенціалами E_0, E_1, E_2, E_{11} і E_{12} та трансмембранними струмами ізольованих компартментів клітини: $I_{m0}, I_{m1}, I_{m2}, I_{m11}$ та I_{m12} , і сумарними струмами через структуру I_0, I_1, I_2, I_{11} та I_{12} у випадку, коли вони об'єднані. Потенціал точки з'єднання соми та дендритів – E_x .

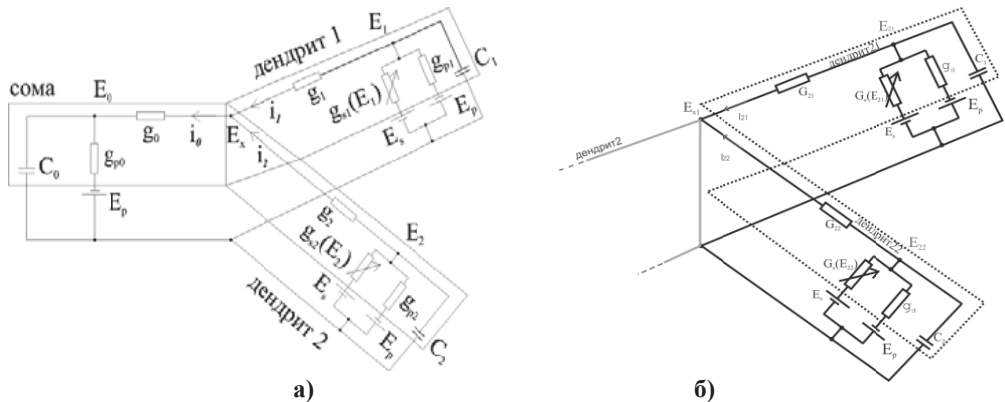


Рис. 1. Еквівалентне електричне коло та характеристики 3-компаратментальної моделі нейрона (а) із пасивною аксо-соматичною частиною (сома) та двома активними дендритами із асиметричною геометрією (дендрит 1 та дендрит 2) і моделі нейрона із додатковими асиметричними дендритами (б)

Функція активації. Тонічна синаптична провідність описувалася як $G_s(E) = G_{smax} \cdot F(E)$, де E – це мембранний потенціал, G_s максимум провідності, яка визначається густиною відповідних каналів та $F(E)$ – активаційна змінна, яка визначається кінетикою каналів, вільних від магнієвої пробки. Синаптична провідність $G_s(E)$ була присутня тільки в дендритах із однорідним максимальним значенням провідності, яке змінювалося від $G_{smax} = 0.003$ до 0.0095 мкСим/см², що моделює інтенсивність тонічної синаптичної активації. У нашій моделі, кінетична функція $F(E)$ була кусково-лінійною апроксимацією нелінійної S-образної функції, що характеризує NMDA канали [6]. Апроксимаційні рівняння мають наступний вигляд:

$$F(E) = \begin{cases} 0 & \text{if } E \leq E_{a1} \\ \frac{(E_{a1} - E)}{(E_{a1} - E_{a2})} & \text{if } E_{a1} < E < E_{a2} \\ 1 & \text{if } E \geq E_{a2} \end{cases} \quad (2)$$

де E_{a1} – потенціал порогу для відкритих каналів та E_{a2} – потенціал при якому всі NMDA канали звільнюються від Mg^{2+} блоку. Ми вибрали значення $E_{a1} = -56$ та $E_{a2} = 10$ мВ такі, як для NMDA-чуттєвих каналів [7]. Ця функціональна залежність показана на рис. 2.

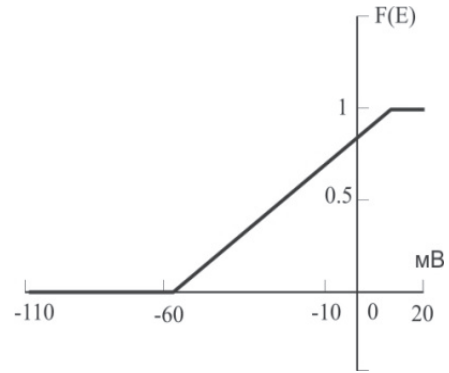


Рис. 2. Кусково-лінійна апроксимація кінетичної функції каналів, що описує потенціал-залежну характеристику каналів NMDA-типу мембрани дендритів

Модель три-стабільного нейрона. У випадку, якщо можна у наближенні прийняти, що електричний стан нейрона з часом не змінюється за відсутності зовнішніх стимулів, або набуває незначних змін, то такий випадок розглядають як стаціонарний, у протилежному випадку – динамічний. У першому випадку, після дії збуджуючої синаптичної активації, встановлюється стаціонарний розподіл потенціалів вздовж клітини. При стабілізації потенціалів, сумарна провідність ізольованої дендритної мембрани G_m , та ефективний рівноважний мембранний потенціал дендритів (E_{q1} , E_{q2}) визначаються відповідно:

$$G_m(E) = G_p + G_s(E), \quad (3)$$

$$E_{q1} = \left[\frac{G(E)}{G+G} E_s + \frac{G}{G+G} E_p + \frac{g_1}{G+g_1} E_x \right], \quad E_{q2} = \left[\frac{G(E)}{G+G} E_s + \frac{G}{G+G} E_p + \frac{g_2}{G+g_2} E_x \right].$$

За умов гомогенності електричних властивостей та симетрії геометричної структури дендритів, їх потенціали будуть рівні $E_{q1} = E_{q2}$. Геометрична асиметрія дендритів 1 та 2 призводить до протікання різних латеральних струмів сполучення (третьої доданок у рівняннях (3) для E_{q1} , E_{q2}). Для першої моделі нейрона, із двома дендритами, спостерігався наступний розподіл мембранного потенціалу (рис. 3) вздовж усієї структури, для трьох стійких стаціонарних станів. На рис. 3, а нейрон знаходиться в стані високої деполяризації (up-state), проміжний стан (mid-state) показаний на (б), та стан глибокої гіперполяризації (down-state) на рис. 3, в.

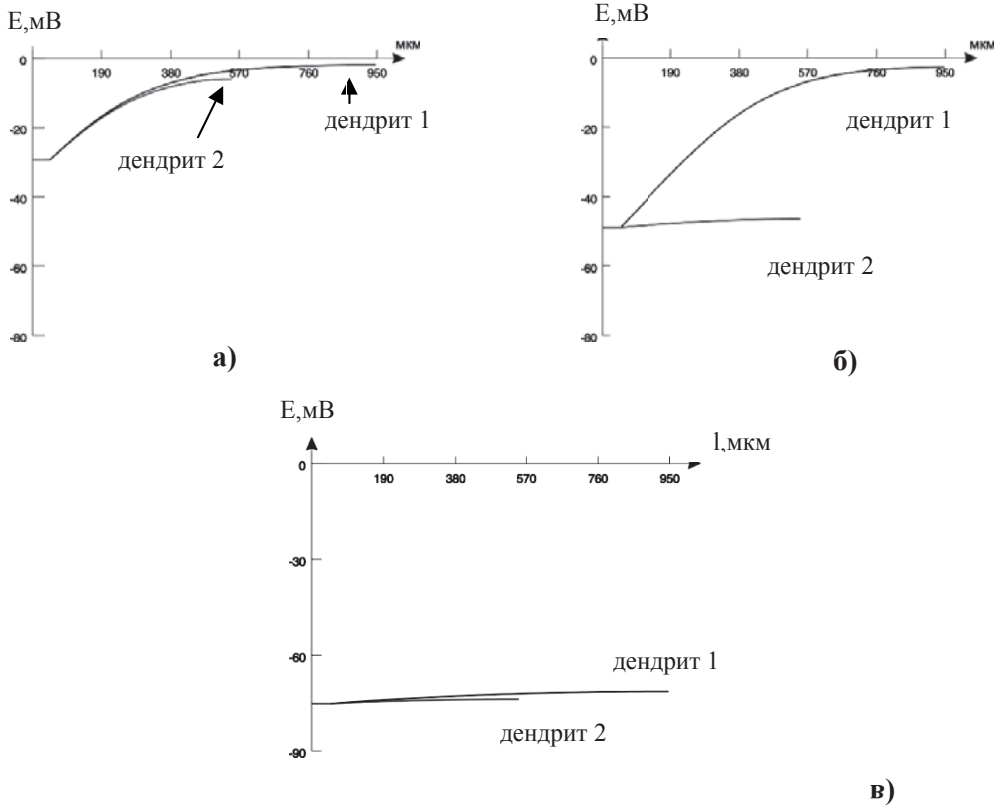


Рис. 3. Профілі мембранного потенціалу E компартментів три-стабільного нейрона для стабільних стаціонарних станів: *up-state* (а), *mid-state* (б), *down-state* (в). Крива «дендрит 2» – розподіл потенціалу вздовж довжини коротшого дендриту (дендрит 2), «дендрит 1» – для довшого дендриту (дендрит 1)

Сумарні струми для кожного компартменту можуть бути обчислені з урахування рівняння (2), виходячи з системи рівнянь обміну струмів:

$$\begin{aligned}
 I_0(E_0) &= G_p \pi D_0 l_0 (E_0 - E_p) + g_0 (E_0 - E_x) \\
 I_1(E_1) &= [G_p (E_1 - E_p) + G_s (E_1) (E_1 - E_s)] \pi D_1 l_1 - g_1 (E_1 - E_x) \\
 I_2(E_2) &= [G_p (E_2 - E_p) + G_s (E_2) (E_2 - E_s)] \pi D_2 l_2 - \frac{g}{2} (E_2 - E_x) + \frac{g}{2} (E_2 - E_{x2}),
 \end{aligned} \tag{4}$$

Розв’язками рівнянь будуть нульові точки струму – при рівноважних значеннях потенціалів $E_0^{(1)} = -91$, $E_0^{(2)} = -47.8$, $E_0^{(3)} = -42$, $E_0^{(4)} = 39.4$ та $E_0^{(5)} = -23.5$ мВ. Для трьох розв’язків ($E_0^{(1)}$, $E_0^{(3)}$ та $E_0^{(5)}$) похідна функції струму I_0 в цих точках позитивна, тому ці стани рівноваги – стійкі, інші два розв’язки будуть нестійкими. Таким чином, структура дендритів визначає їх гетерогенність у електричному розумінні: чим більша геометрична асиметрія дендритів в певних межах, тим більша може бути різниця між їх електричними станами. При цьому, нейрон може знаходитись вже в трьох стійких станах.

Модель квадри-стабільного нейрона. Аналогічно, електричні профілі для нейрона із чотирма дендритами показані на рис. 4.

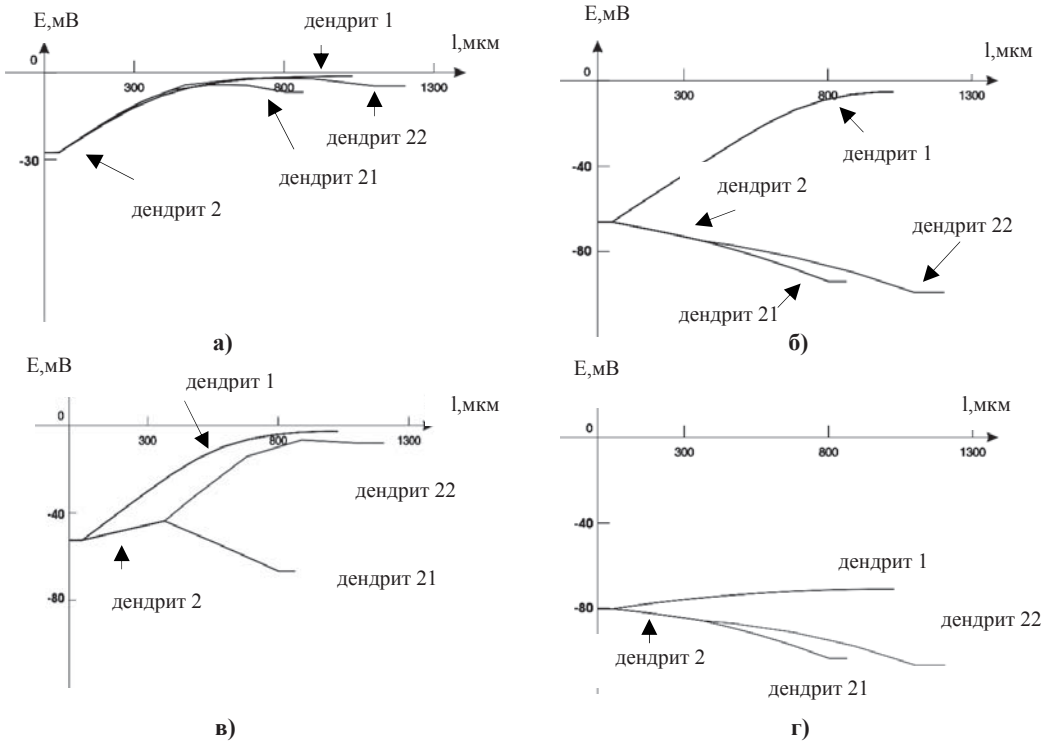


Рис. 4. Профілі мембранного потенціалу E вздовж нейрона із чотирма дендритами, для станів up-state (а), mid-state (б), mid-state (в) та down-state (г). Криві «дендрит 21» та «дендрит 22» – сестринські дендрити (дендрит 21) та (дендрит 22), відповідно

Проміжні стани стабільності супроводжувалися значною різницею потенціалів окремих дендритів. Система рівнянь для струмів моделі в цьому випадку має вигляд:

$$\begin{aligned}
 I_0(E_0) &= G_p \pi D_0 l_0 (E_0 - E_p) + g_0 (E_0 - E_x) \\
 I_1(E_1) &= \left[G_p (E_1 - E_p) + G_s (E_1) (E_1 - E_s) \right] \pi D_1 l_1 - g_1 (E_1 - E_x) \\
 I_2(E_2) &= \left[G_p (E_2 - E_p) + G_s (E_2) (E_2 - E_s) \right] \pi D_2 l_2 - \frac{g_2}{2} (E_2 - E_x) + \frac{g_2}{2} (E_2 - E_{x2}), \quad (5) \\
 I_{21}(E_{21}) &= \left[G_p (E_{21} - E_p) + G_s (E_{21}) (E_{21} - E_s) \right] \pi D_{21} l_{21} - g_{21} (E_{21} - E_{x2}) \\
 I_{22}(E_{22}) &= \left[G_p (E_{22} - E_p) + G_s (E_{22}) (E_{22} - E_s) \right] \pi D_{22} l_{22} - g_{22} (E_{22} - E_{x2})
 \end{aligned}$$

Система рівнянь (5) у цьому випадку має сім розв'язків: $E_0^{(1)} = -79.5$, $E_0^{(2)} = -73$, $E_0^{(3)} = -62$, $E_0^{(4)} = 60.14$, $E_0^{(5)} = -42$, $E_0^{(6)} = -29.5$ та $E_0^{(7)} = -25$ мВ. В чотирьох точках нульового струму ($E_0^{(1)}$, $E_0^{(3)}$, $E_0^{(5)}$, $E_0^{(7)}$) похідна функції позитивна, тому відповідні їм рівноважні стани є стійкими. Три інших точки ($E_0^{(2)}$, $E_0^{(4)}$, $E_0^{(6)}$) будуть відповідати нестійким електричним станам нейрона.

Одношарова штучна мережа. На моделі мережі двох нейронів було побудовано розподіл електричного потенціалу на виходах мережі, після стимуляції однієї з клітин одиничним потенціалом. Рис. 5 демонструє представлені зміни потенціалу мембрани з часом, залежно від різної сили вхідного стимулу (амплітуда стимулу варіювалася в діапазоні від 10 до -100 мВ). Як можна бачити, стабі-

лізація потенціалу відбувалася для $E_0^{(1)} = -86$, $E_0^{(3)} = -75$, $E_0^{(5)} = -52$, $E_0^{(7)} = -43$ мВ та була стійкою, що узгоджується з отриманими розв'язками рівнянь стану окремих нейронів мережі. Отже, вся мережа нейронів може поводити себе як квадро-стабільна структура, із визначеними вище значеннями рівнів стабілізації потенціалу виходів.

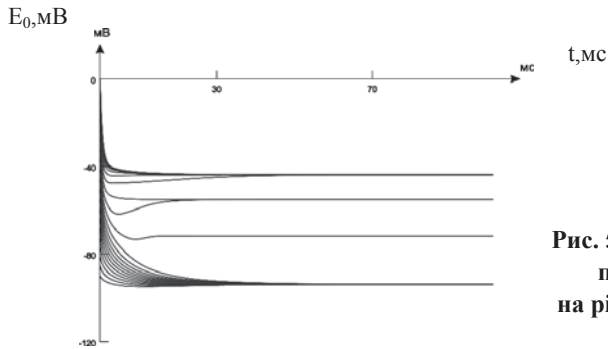


Рис. 5. Стабілізація трансмембранного потенціалу E_0 нейронів мережі на різних рівнях залежно від вхідного стимулу

Висновки

Модель нейрона із складною будовою дендритного дерева може мати декілька стійких електричних станів. Описана модель складається з моно-стабільної соми, та бі-стабільних дендритів. Бі-стабільність дендритів забезпечується провідністю каналів типу NMDA, що пропускають постійний неінактивуючий вхідний струм. Нейрони мали нелінійну функцію активації входів, при цьому лінеаризована функція активації виявилася необхідною та достатньою для демонстрації описаного явища. Більш сильна асиметрія структури, призводить до більш складних комбінацій латеральних струмів сполучення. Установлено, що проста штучна мережа, збудована на таких моделях нейронів, може мати до чотирьох станів рівноваги вихідних потенціалів. Електричні стани down-state та up-state, які набувають клітини мережі при малих та великих інтенсивностях синаптичної активації, відповідно, асоціюються із найпростішими електричними вихідними паттернами, а саме із низькою та високою частотою розрядів на виходах мережі. Для три- та quadri-стабільного випадку, синаптична активація входів у певному діапазоні забезпечує генерацію простих асинхронних осциляцій та мережа поводить себе як набір просторових осциляторів із синхронними, або асинхронними коливаннями потенціалу, при цьому на виходах мережі будуть спостерігатися пачки імпульсів, що може стати підґрунтям для більш складних типів кодування у мережах. Детальніше, закономірності генерації вихідних сигналів для таких моделей мереж можуть розглядатися як предмет для подальших досліджень.

Мультистабільність нейронів може розглядатися як можливий механізм функціонування короткострокової пам'яті мозку. Нейрон із трьома можливими стійкими електричними станами може пам'ятати три події. Якщо нейрон знаходиться у стані mid-state, тоді як збуджуючий, так і тормозний стимул на вході може призвести до перемикання нейрона до нижнього або верхнього стійкого стану. В цьому розумінні нейрон виступає як класифікатор вхідних стимулів. При цьому, потенціал три-стабільного нейрона зможе перемикатися між трьома станами рівноваги, та мати шість можливих переходів.

Бібліографічні посилання

1. Rinzel J. Methods in Neuronal Modelling: From Synapses to Networks. /J.Rinzel, B. Ermentrout// Cambridge: MIT Press. – 1998. – P. 40-62.

2. **Booth V.** Compartmental Model of Vertebrate Motoneurons for Ca^{2+} -Dependent Spiking and Plateau Potentials Under Pharmacological Treatment. / V. Booth, J. Rinzel and O. Kiehn // J. Neurophysiology. – 1998. – V. 78. – P. 3371-3385.

3. **Korogod S. M.** Electrical bistability in a neuron model with monostable dendritic and axosomatic membranes. / S. M. Korogod, I. B. Kulagina // J. Neurophysiology. – V. 32 – P. 73-76.

4. **Korogod S.M.** Nature of electrical tristability in a neuron model with bistable asymmetrical dendrites. / S. M. Korogod, D.V. Chernetchenko// J. Neurophysiology. – V. 40 – P. 412-416.

5. **Alaburda A.** Criteria of bistability of the cylindrical dendrite with variable negative slope of N-shaped current-voltage (I-V) membrane characteristic. / A. Alaburda, M. Alaburda, A. Baginskis, A. Gutman, G. Svirskis // Biophysics-USSR. – 2001. – V. 46 – P. 337-340.

6. **Brodin L.** Computer simulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-induced membrane properties in a neuron model. / L. Brodin, H. G. C. Traven, A. Lansner, et al.// J. Neurophysiol. – 1991. – № 66(2). – P. 473-484.

7. **Svirskis G.** The theoretical analysis of multistability of pyramidal neurons. / G. Svirskis, N. Svirskene, A. Gutman // Biofizika. – 1998. – P. 87-91.

Надійшла до редколегії 13.07.12.