



Лекция 2. Биофизические модели нейронов и связей

Николай Ильич Базенков, к.т.н.

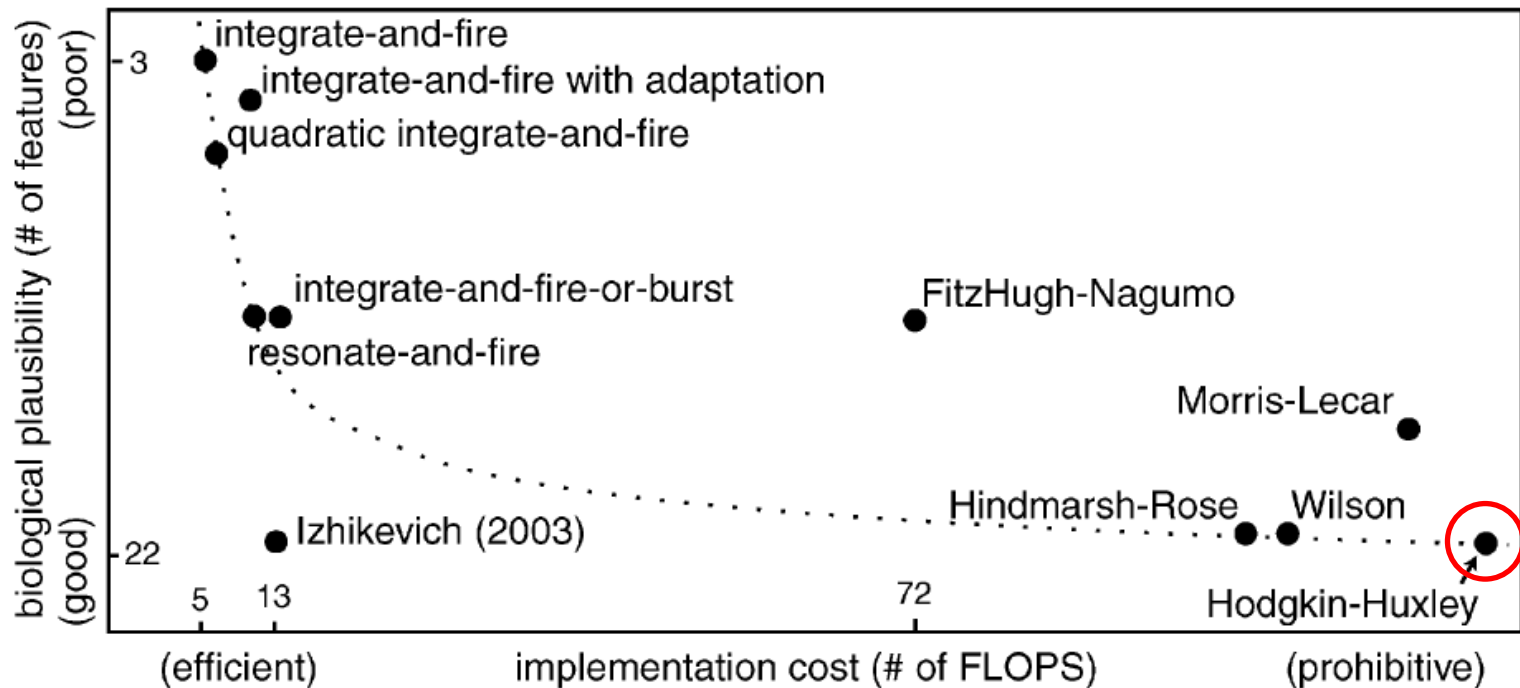
Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН

Летняя школа РАИИ, 5-18 июля 2021 г.

Математические модели нейронов

Феноменологические модели – воспроизводят поведение, а не внутренние механизмы

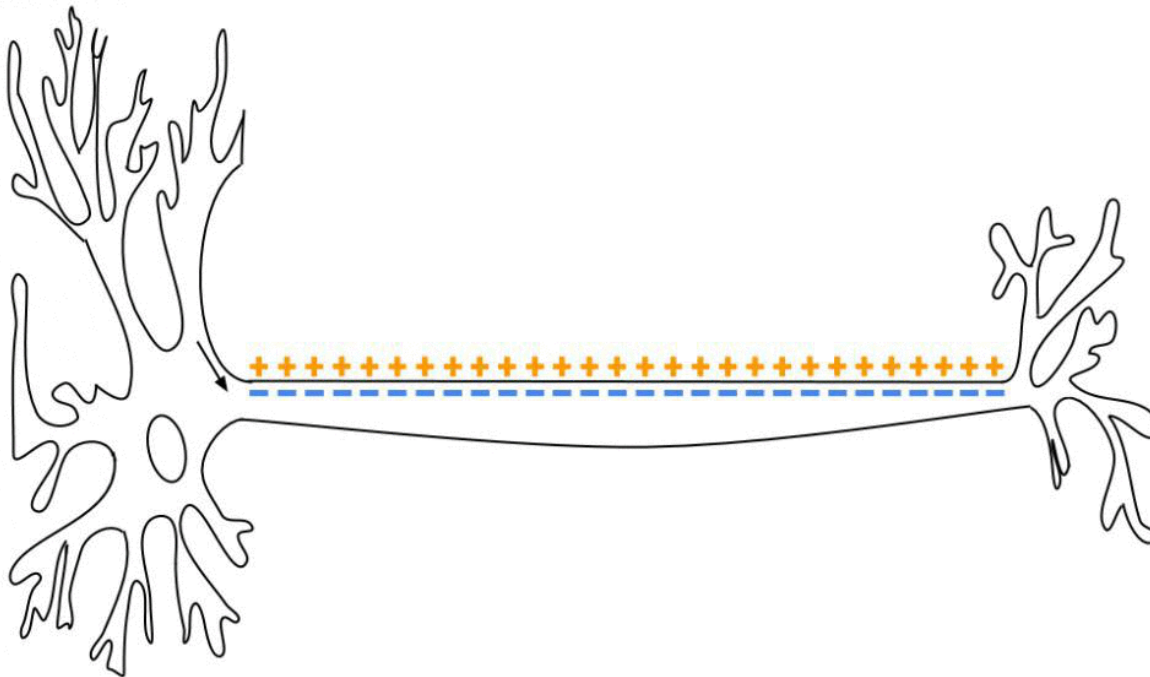
Биофизические модели – стараются точно воспроизвести механизмы работы нейрона



Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. IEEE Trans. on Neur. Networks

Потенциал действия

Потенциал действия (спайк) – быстрая деполяризация мембраны, которая распространяется по аксону к синаптическим окончаниям.

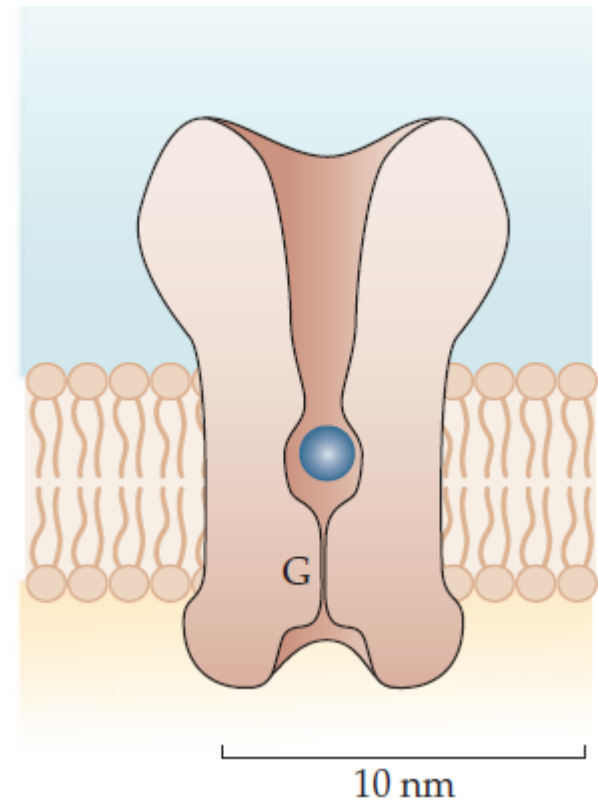
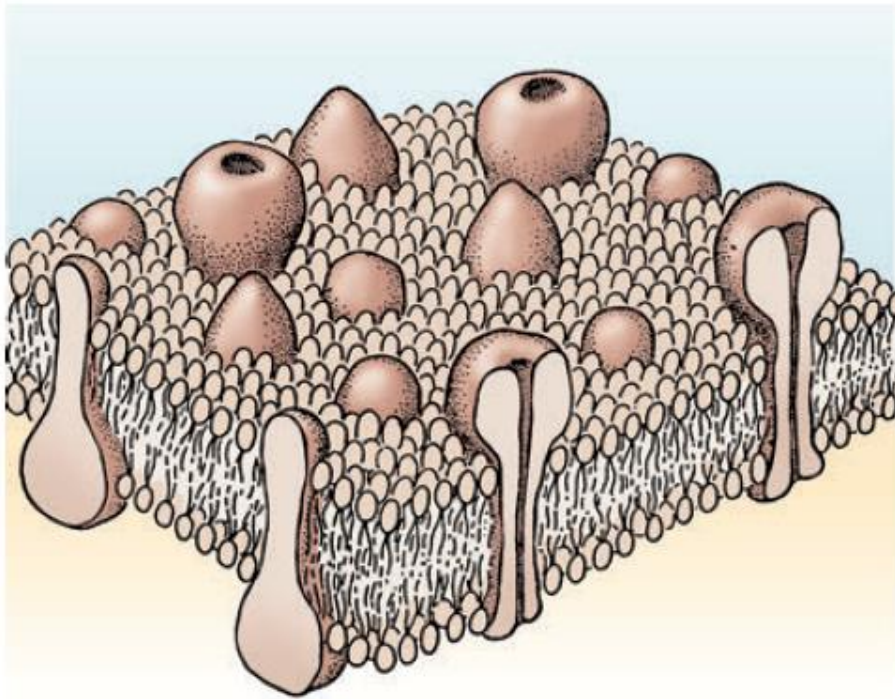


https://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential

MakeAGIF.com

Ионные каналы

Ионные каналы (ion channels) – белковые молекулы, которые образуют поры в мембране и способны избирательно пропускать ионы, когда находятся в открытом состоянии



Управление ионными каналами

Потенциал-зависимые (voltage-gated)

Реагируют на изменения мембранного потенциала.

Лиганд-активируемые (ligand-gated)

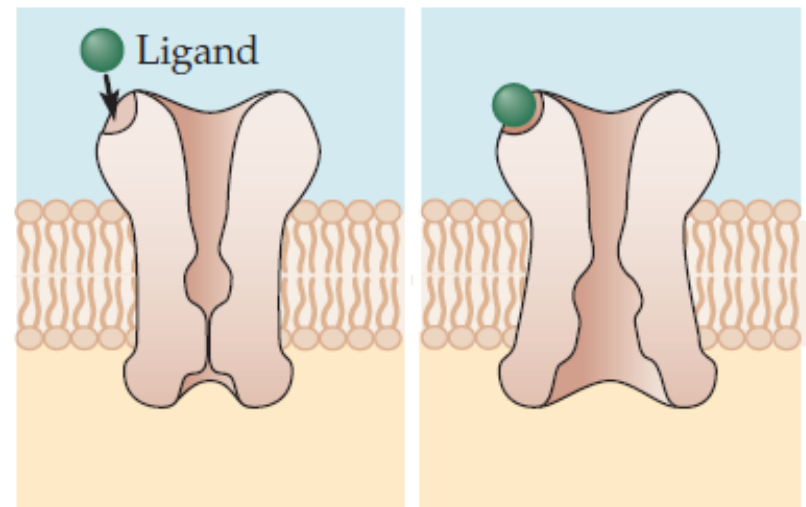
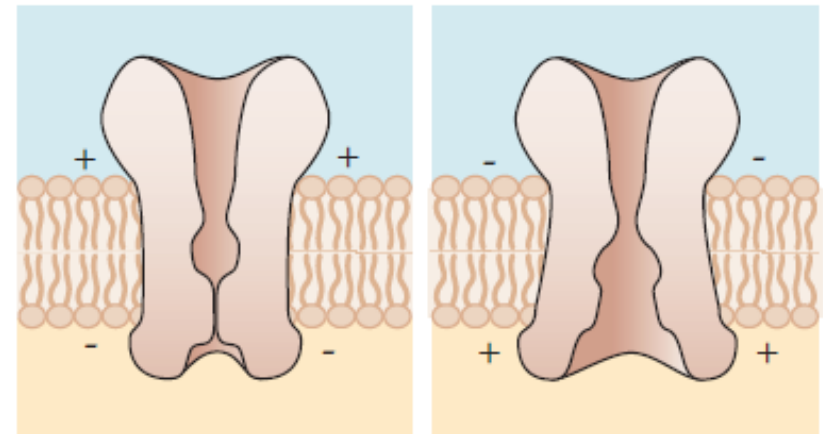
Управляются молекулами нейротрансмиттеров.

Независимые

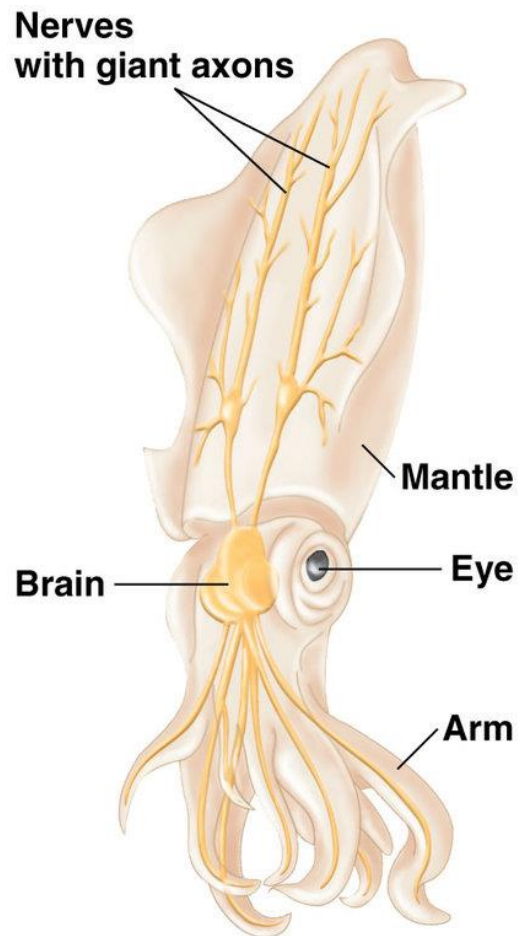
Всегда находятся в открытом состоянии.

Активируемые внутриклеточно

Механо-, температуро-, светочувствительные и др.



Исследования Ходжкина и Хаксли (1952г.)



© 2012 Pearson Education, Inc.



Нобелевская премия в 1963 г.

Равновесный потенциал

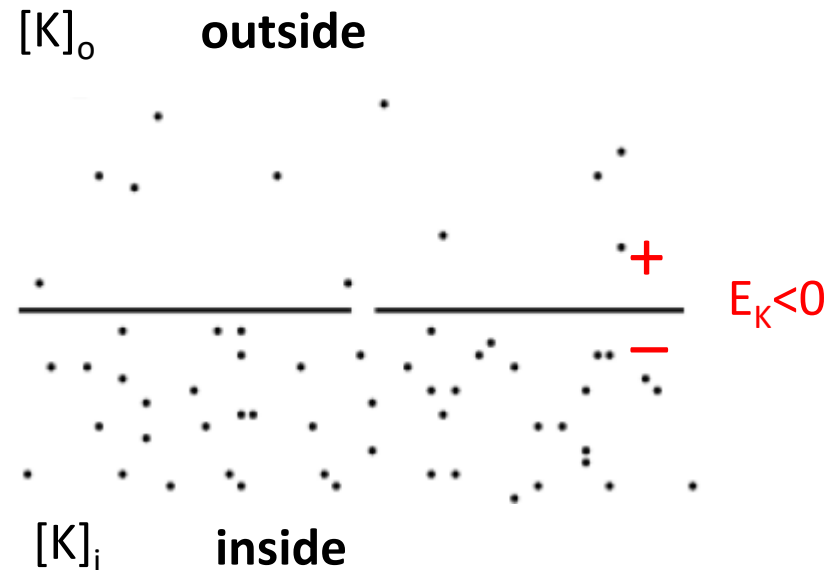
1. Разница концентраций ионов создает химический потенциал
2. Чтобы концентрации оставались постоянными, потенциал на мембране должен уравнивать возникающую тенденцию к оттоку (притоку) ионов из (в) клетки

Уравнение Нернста

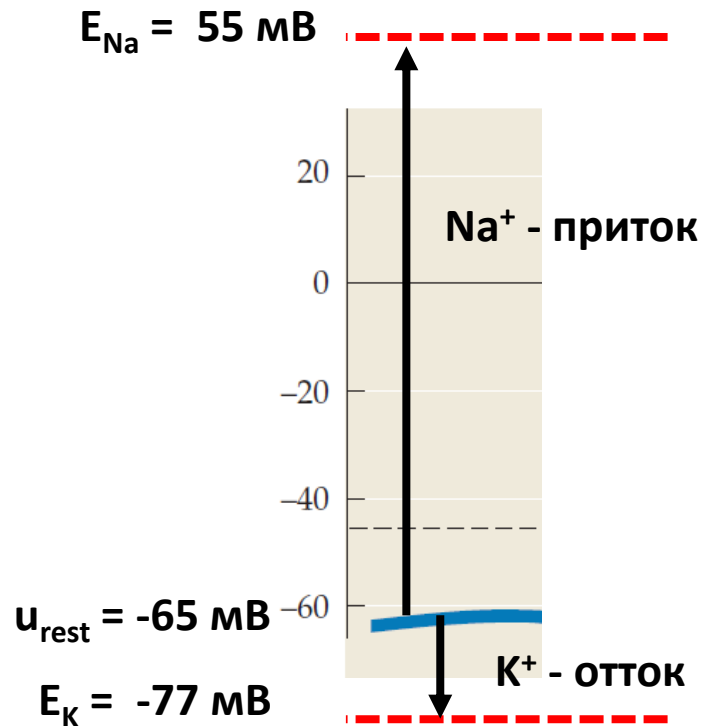
$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K]_o}{[K]_i}$$

E_K – равновесный потенциал

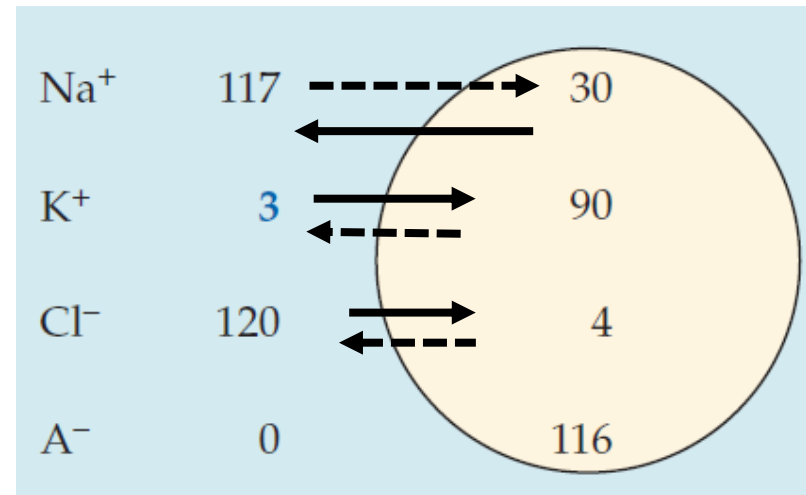
$[K]_o$, $[K]_i$ – концентрации
снаружи и внутри клетки



Равновесный потенциал



Концентрации ионов (нейрон лягушки)

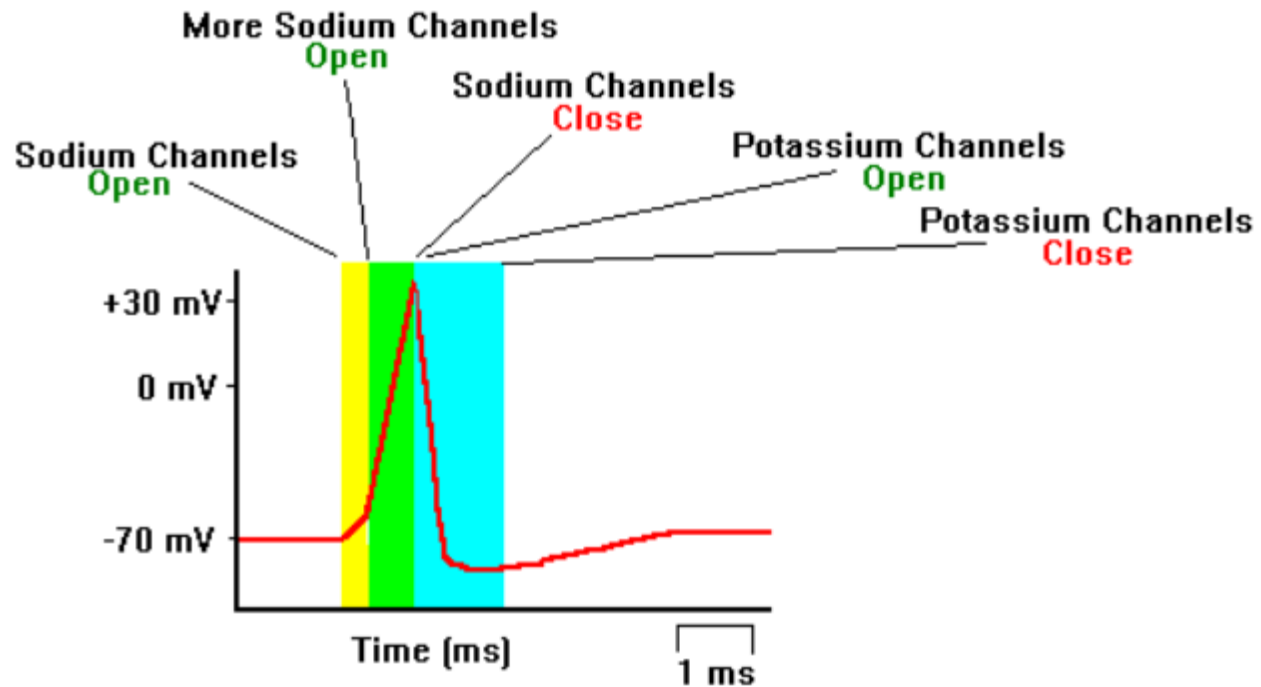


Постоянный равновесный потенциал нейрона поддерживается:

1. Свободным притоком Na^+ и оттоком K^+ (----)
2. Активным транспортом $Na^+:K^+$ (3:2) (—)
3. Сбалансированным притоком/оттоком других ионов (Cl^-)
4. Постоянной концентрацией в клетке отриц. ионов A^-

Потенциал действия

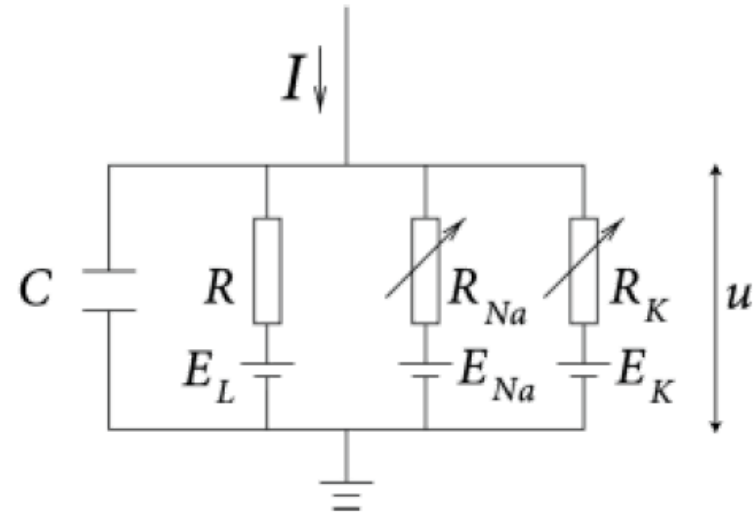
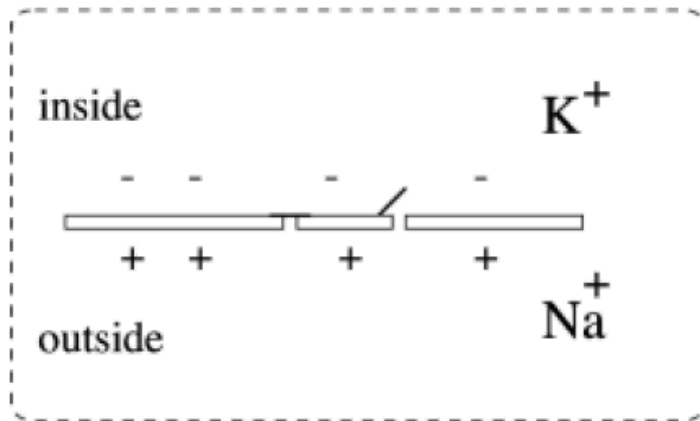
Потенциал действия обусловлен согласованной работой потенциал-зависимых натриевых (sodium) и калиевых (potassium) каналов.



Neuroscience for kids

<https://faculty.washington.edu/chudler/ap.html>

Электрическая схема мембраны



R_{Na} , R_K – сопротивление натриевых и калиевых каналов

R – сопротивление утечки (Cl^- и другие ионы)

E_L , E_{Na} , E_K – потенциалы Нернста для утечки, натрия и калия

C – емкость мембраны

u – мембранный потенциал

I – суммарный ток через мембрану

W. Gerstner Neuronal Dynamics

<https://neurondynamics.epfl.ch/online/Ch2.S2.html>

Динамика мембранного потенциала

Внешний ток $I(t)$ распределяется на ток зарядки мембраны I_C и токи отдельных ионов I_k , $k=Na, K, L$

$$I(t) = I_C(t) + \sum_k I_k(t)$$

Уравнение динамики мембранного потенциала:

$$C \frac{du}{dt} = - \sum_k I_k(t) + I(t) .$$

W. Gerstner Neuronal Dynamics

<https://neurondynamics.epfl.ch/online/Ch2.S2.html>

Проводимость ионных каналов

$$I_k(t) = g_k(t) (u - E_k)$$

$g_k = 1/R_k$ – проводимость ионов k

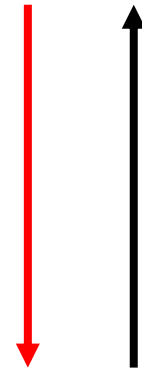
E_k – потенциал Нернста ионов k.

Потенциал-зависимые ионные каналы Na и K меняют проводимости g_{Na} , g_K мембраны в зависимости от мембранного потенциала u

$$I_{Na}(t) = g_{Na} m^3 h (u - E_{Na})$$

$$I_K(t) = g_K n^4 (u - E_K)$$

закрит



открит

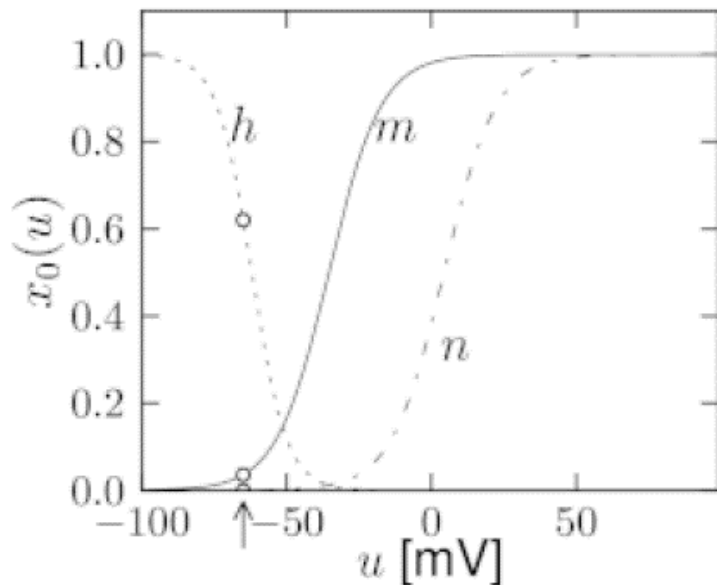
m , h , n – gating variables. Переменные, моделирующие вероятность того, что ионный канал открыт в данный момент времени

Переменные проводимости

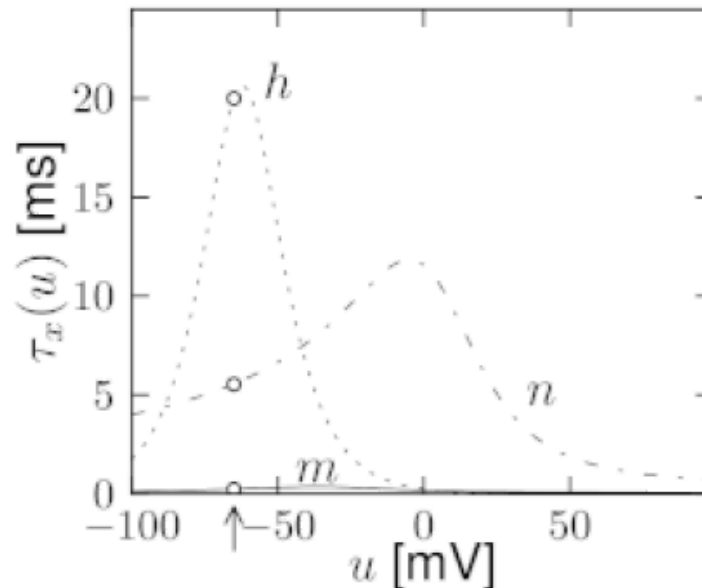
m, h, n все время стремятся к своему равновесному значению $x_0(u)$, $x=m,h,n$. Постоянная времени τ_x тоже зависит от u

$$\dot{x} = -\frac{1}{\tau_x(u)} [x - x_0(u)]$$

Равновесные значения h, m, n



Зависимость τ_x от u



Итого: модель Ходжкина-Хаксли

$$C \frac{du}{dt} = -g_{Na} m^3 h (u - E_{Na}) - g_K n^4 (u - E_K) - g_L (u - E_L) + I(t)$$

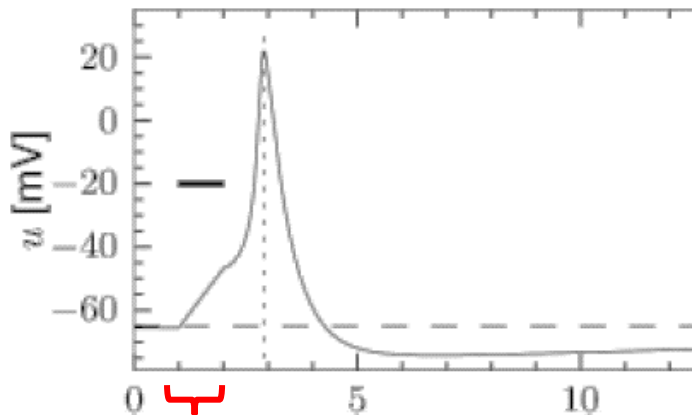
$$\dot{x} = -\frac{1}{\tau_x(u)} [x - x_0(u)], \quad x=m, n, h$$

Параметры для пирамидального нейрона неокортекса:

x	E_x [mV]	g_x [mS / cm ²]
Na	55	40
K	-77	35
L	-65	0.3

Генерация спайка в модели H&H

Мембранный потенциал



Внешний ток

Внешний ток

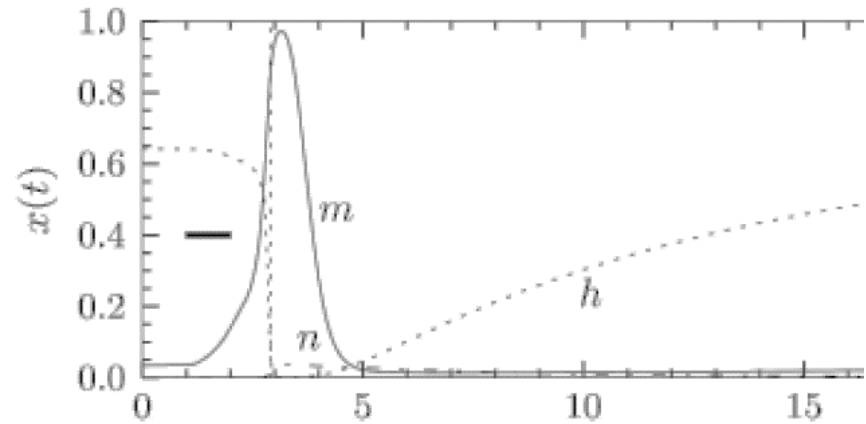


Активация Na^+ каналов,
приток Na^+ , $I_{\text{Na}} > 0$

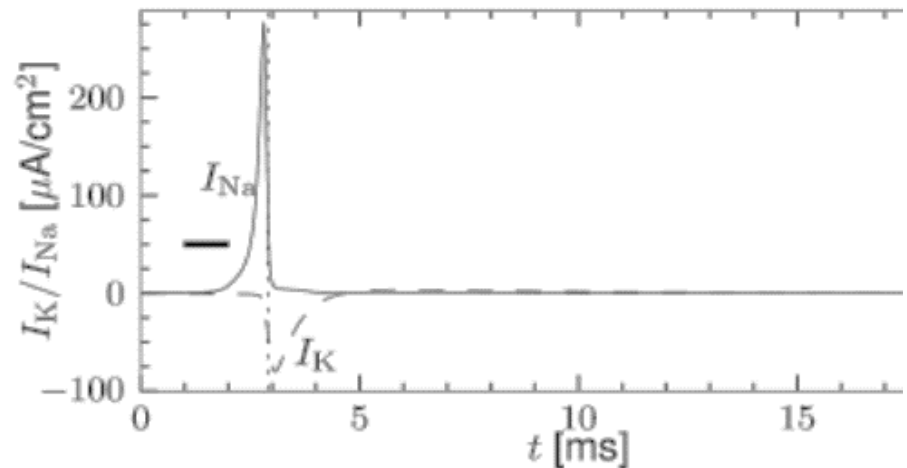


Инактивация Na^+ каналов,
активация K^+ каналов, отток K^+ , $I_{\text{K}} < 0$

Состояние ионных каналов

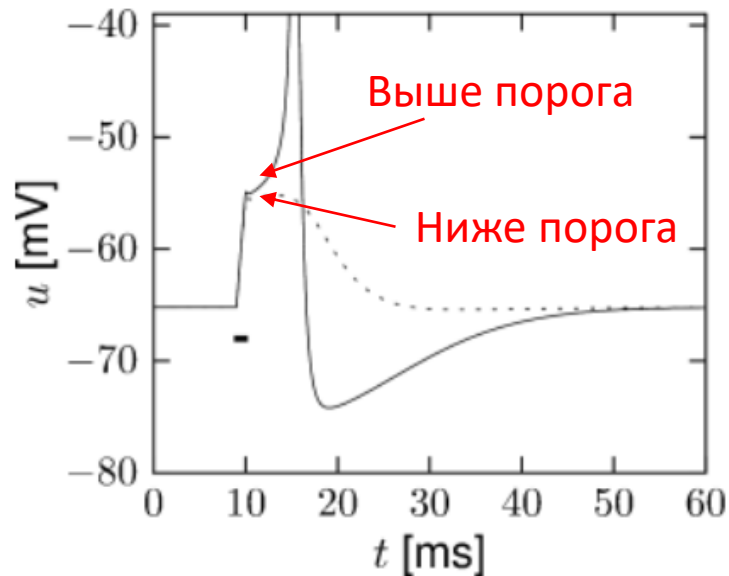


Токи натрия и калия

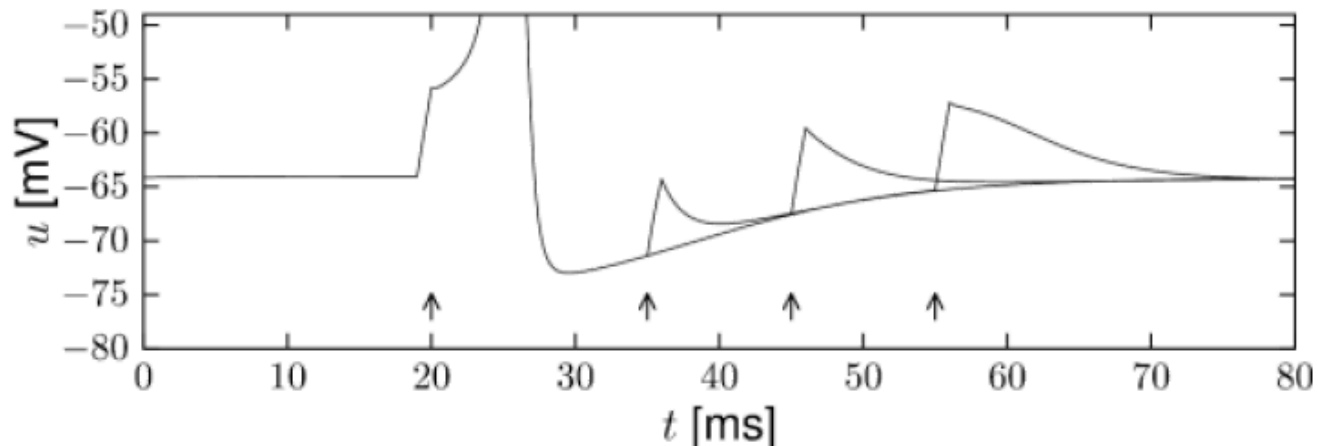


Поведение нейрона в модели H&H

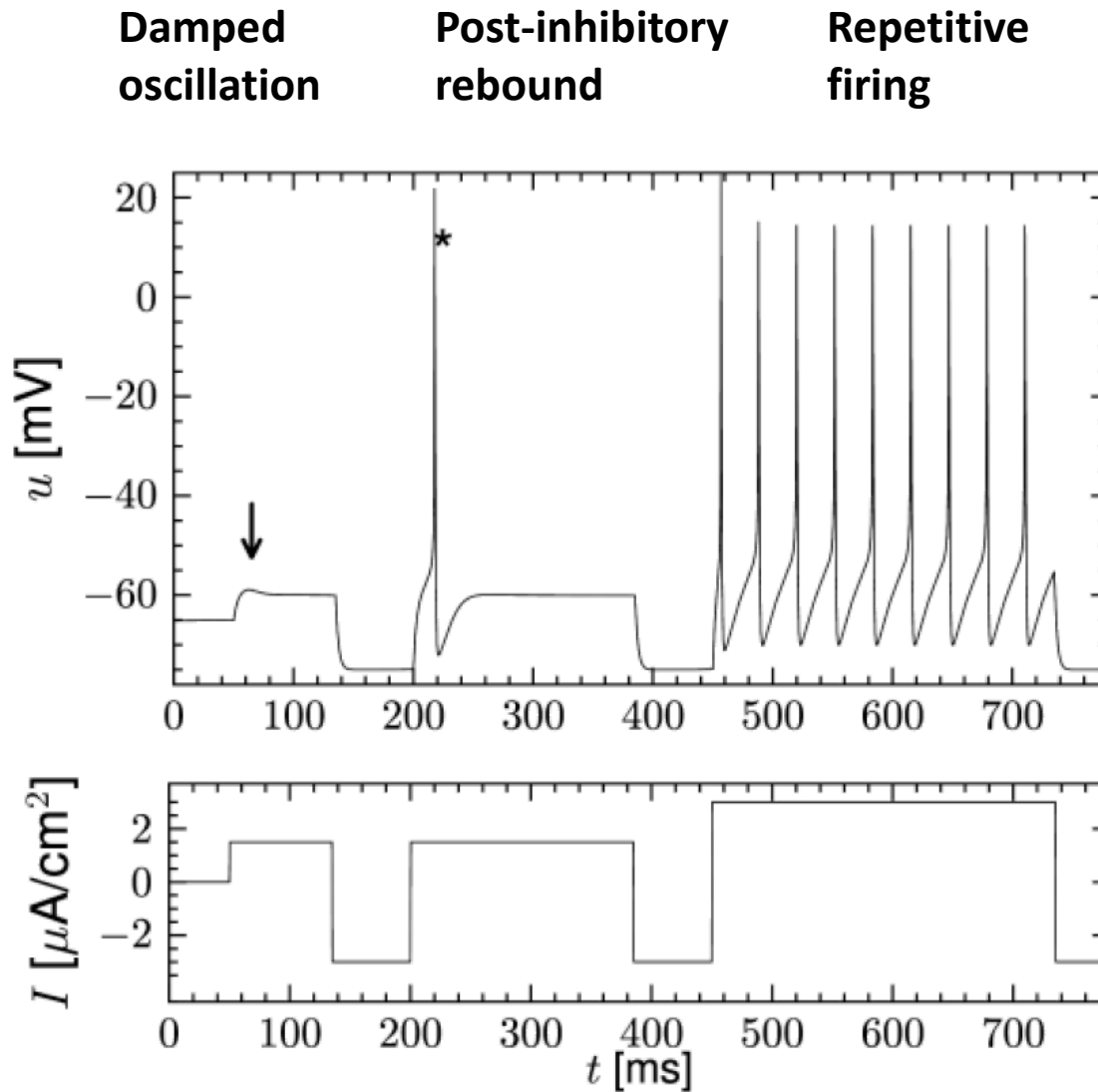
Пороговое поведение



Рефрактерный период



Разные типы активности в модели Н&Н



Особенности модели Н&Н

1. Биофизическая точность

Модель можно использовать как адекватную замену биологическому нейрону в вычислительных экспериментах

2. Общность

Механизмы, исследованные Ходжкиным и Хаксли на аксоне кальмара, работают во всех организмах с нервной системой, включая человека.

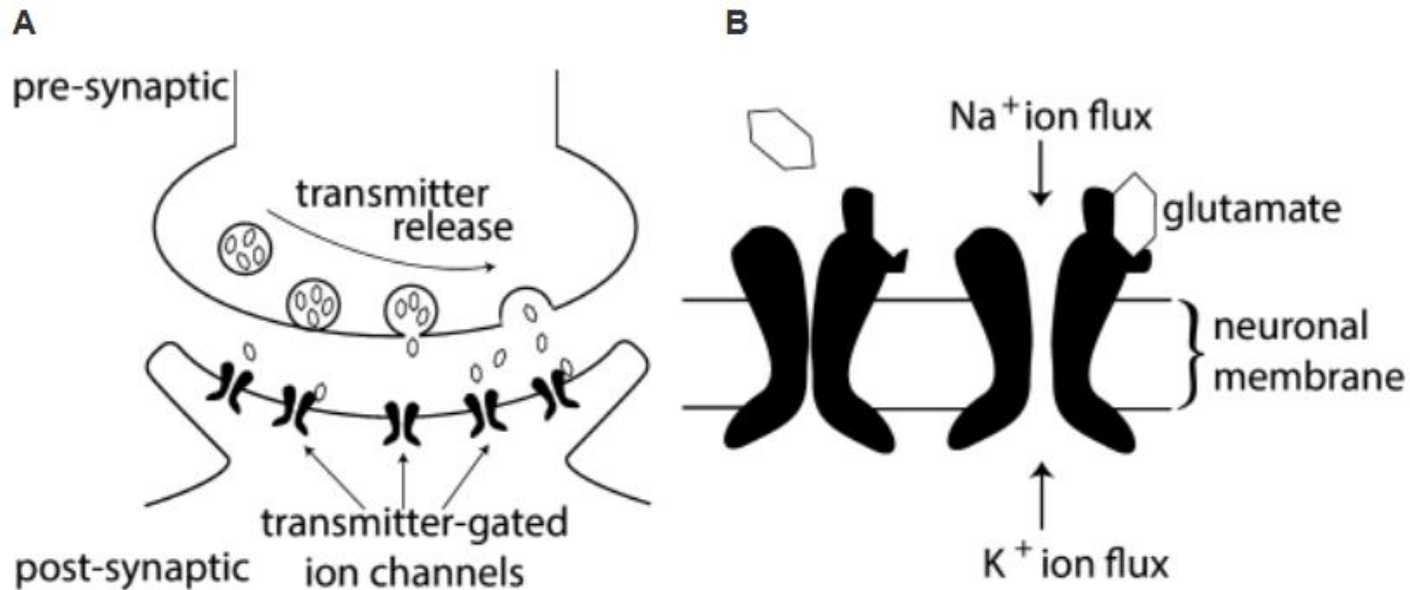
3. Ионные каналы – строительные блоки модели

Добавляя и модифицируя ионные каналы и уравнения их динамики, можно получить самое разное поведение нейрона

Взаимодействие нейронов

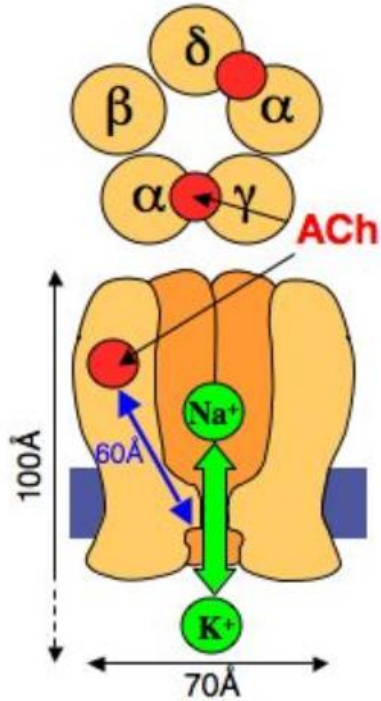
1. Синапсы
2. Дендриты
3. Аксоны
4. Электрическая схема аксона
5. Составные (compartmental) модели

Синапсы



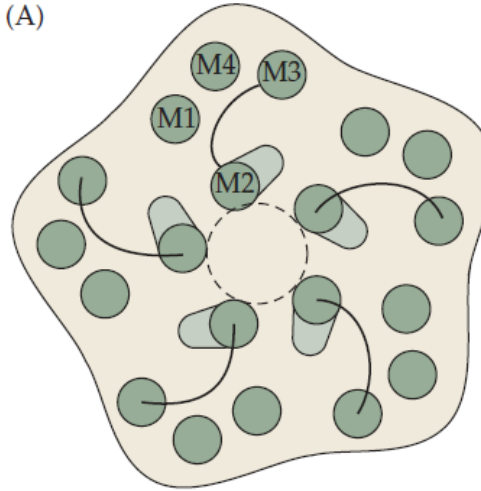
Молекулы нейротрансммиттера, связываясь с рецептором, активируют ионные каналы. Возникшие токи вызывают изменение мембранного потенциала.

Рецепторы

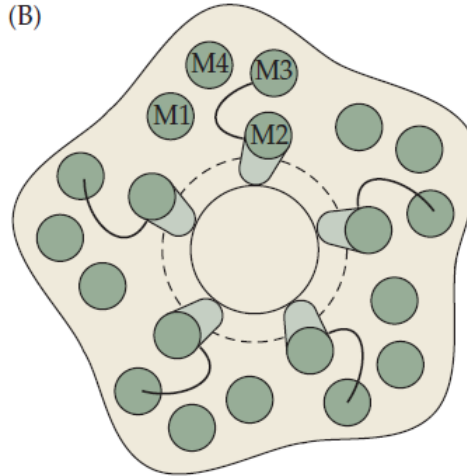


Никотиновый
ацетилхолиновый
рецептор

(A)



(B)



закр^ыт



откр^ыт

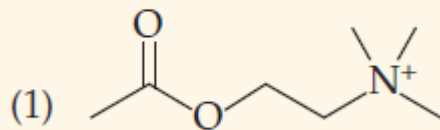


Нейротрансмиттеры

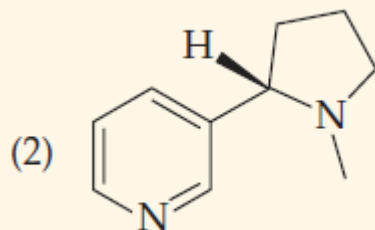
Агонист – вещество, способное связываться с рецептором и открывать канал

Антагонист – вещество, блокирующее ионные каналы.

Agonists

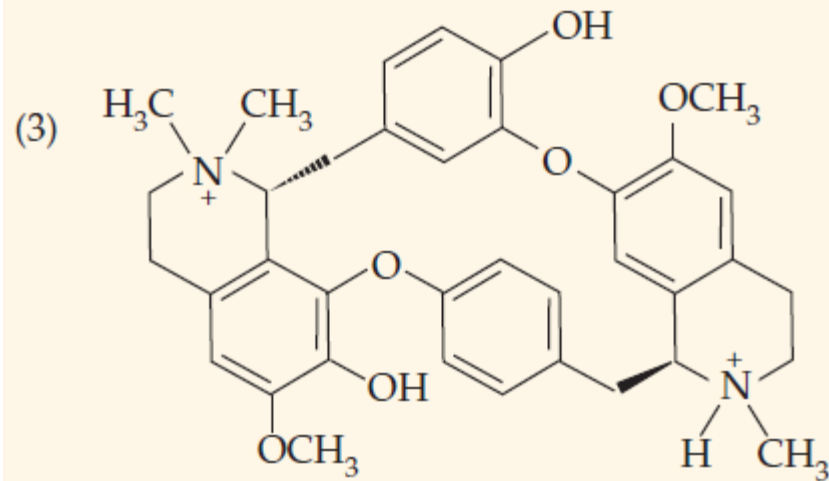


Acetylcholine



Nicotine

Antagonist



Tubocurarine

Модель синаптической проводимости

$$I_{\text{syn}}(t) = g_{\text{syn}}(t) (u(t) - E_{\text{syn}})$$

Экспоненциально убывающая проводимость:

$$g_{\text{syn}}(t) = \sum_f \bar{g}_{\text{syn}} e^{-(t-t^{(f)})/\tau} \Theta(t - t^{(f)})$$

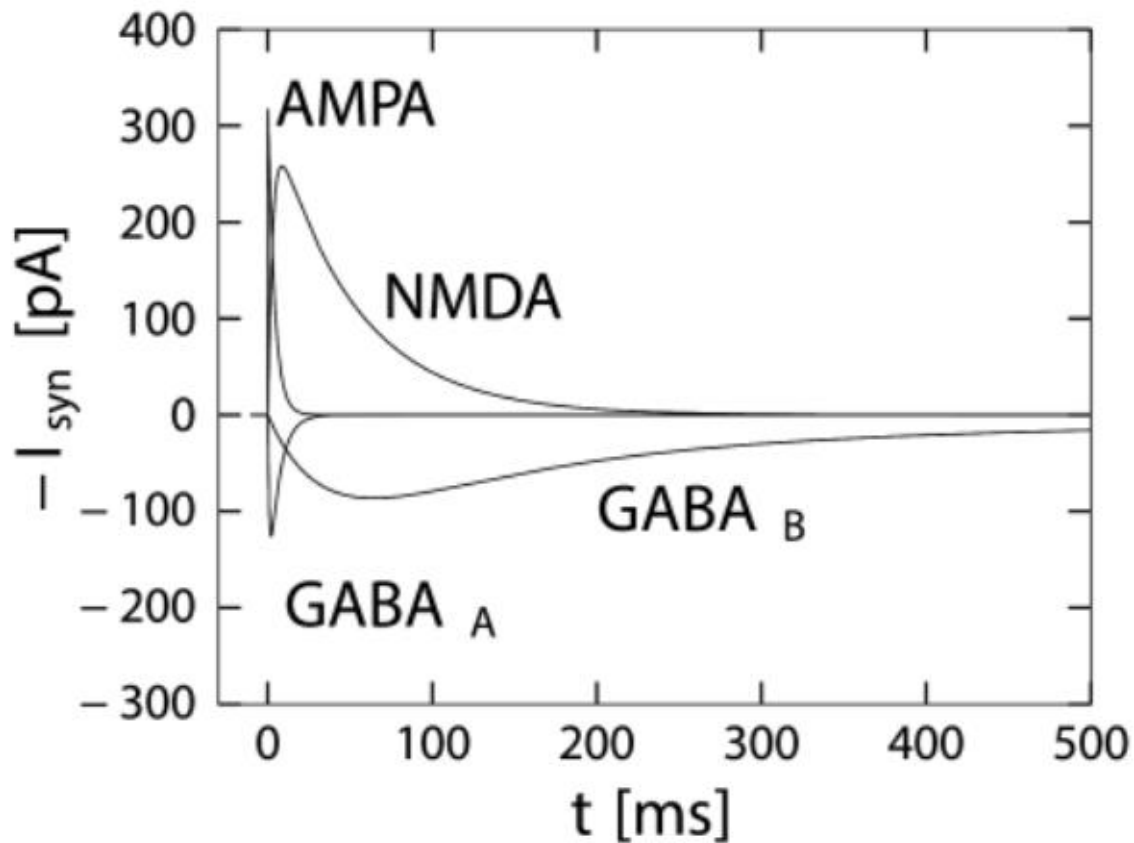
$g_{\text{syn}}(t)$ – переменная проводимость синапса

\bar{g}_{syn} - амплитуда (максимальная проводимость)

$t^{(f)}$ – момент прихода спайка

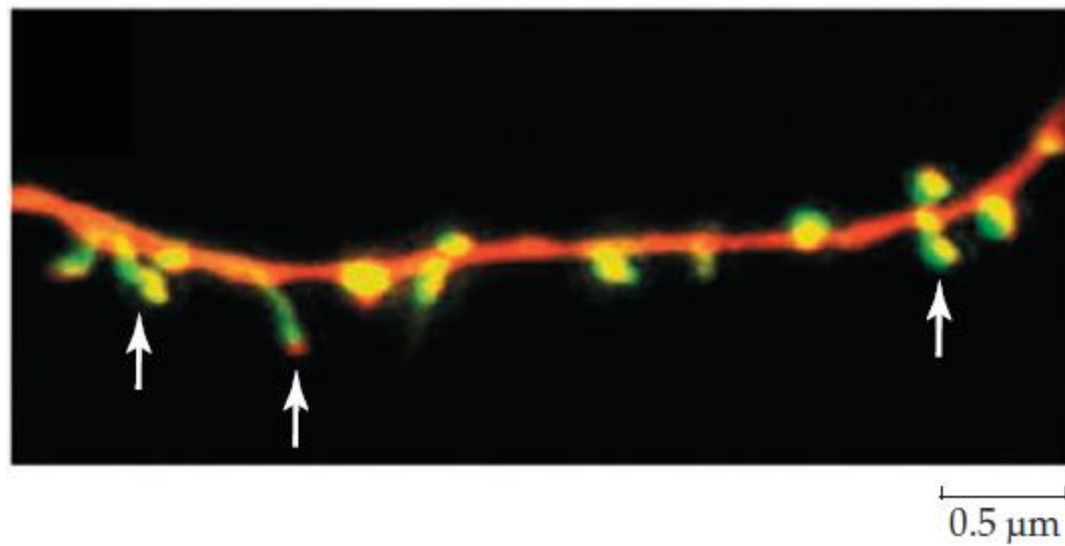
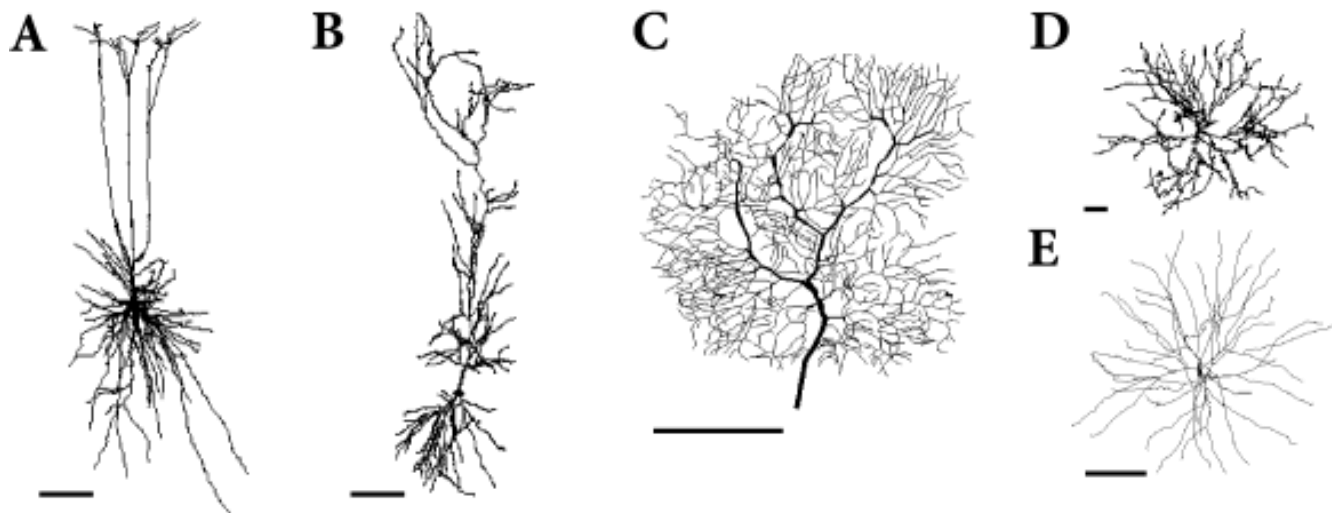
$\Theta(t - t^{(f)})$ - ступенька. Равна 1, если $t \geq t^{(f)}$, 0 если $t < t^{(f)}$

Постсинаптические токи



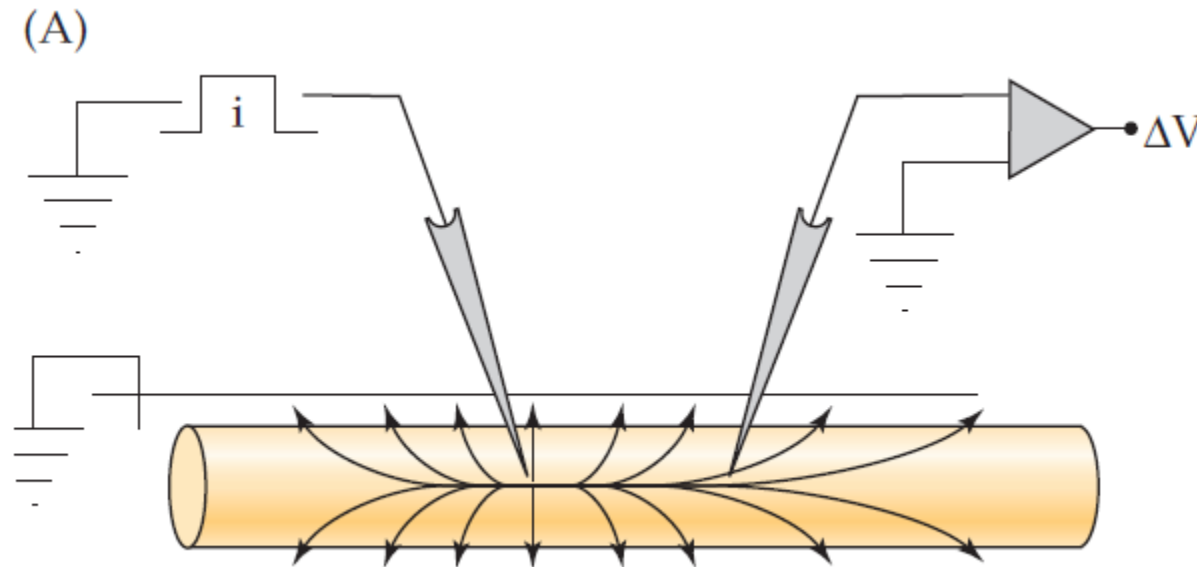
<https://neurondynamics.epfl.ch/online/Ch3.html>

Дендриты



Пассивный дендрит (или аксон)

1. Ток подается в через электрод
2. Ток распространяется по внутриклеточной жидкости, «утекая» через каналы в мембране.
3. Потенциал убывает по мере удаления от источника тока. Такой потенциал называется электротоническим



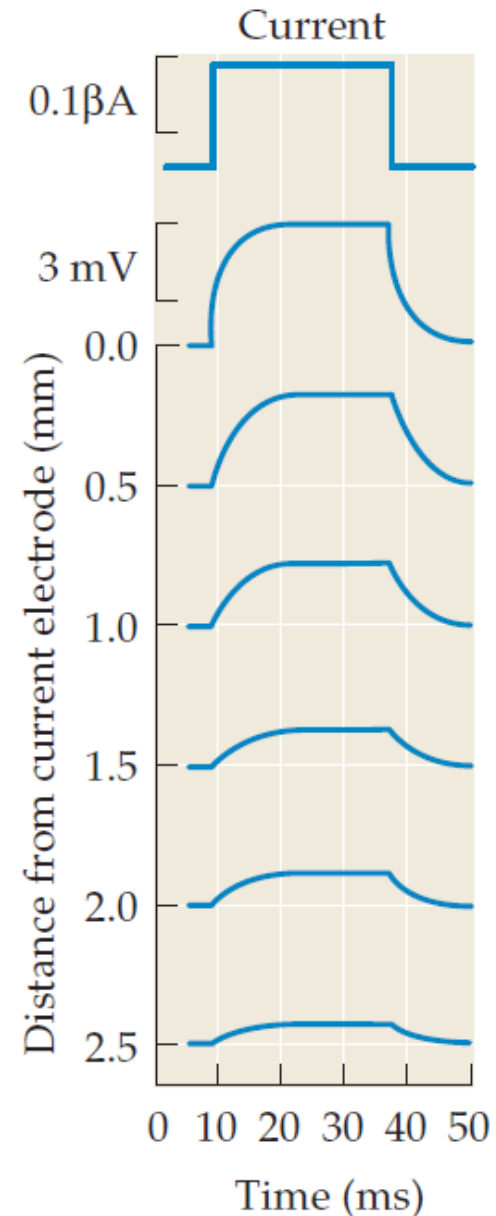
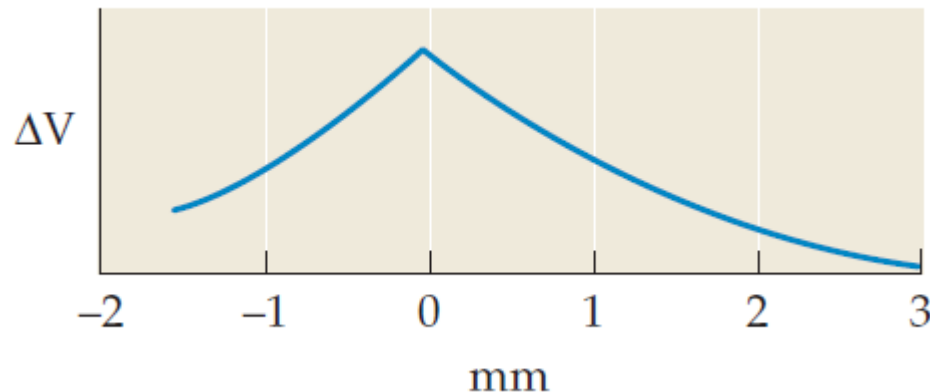
Пассивный дендрит

Амплитуда электротонического потенциала убывает по закону

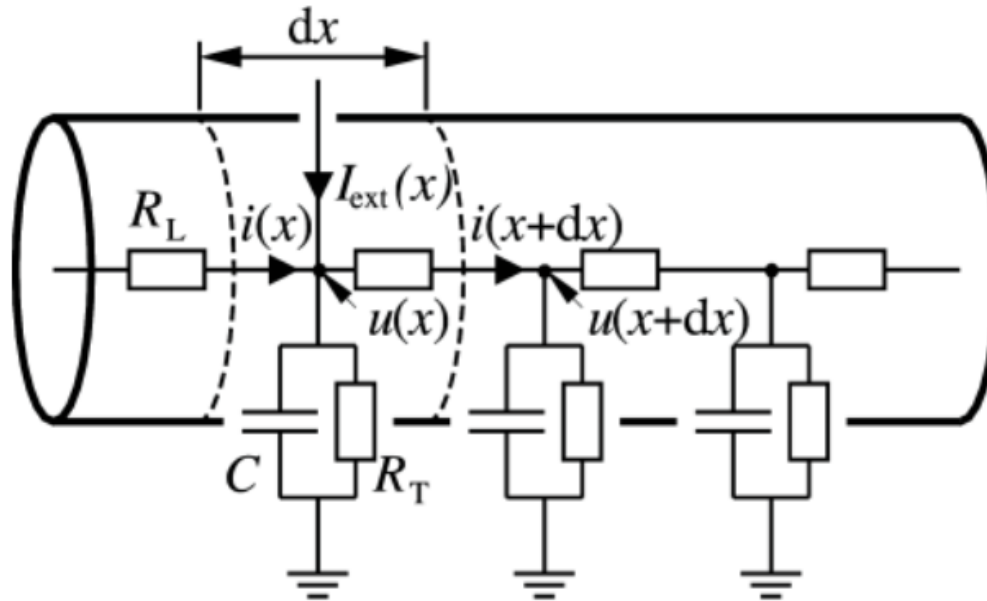
$$\Delta V = \Delta V_0 e^{-x/\lambda}$$

ΔV_0 – начальное изменение, В
 x – расстояние от источника тока
 λ – постоянная длины, м

(C)



Электрическая схема пассивного дендрита



R_L – внутреннее продольное (longitudinal) сопротивление

$i(x)$ – ток в точке x

$I_{ext}(x)$ – внешний ток в точке x

$u(x)$ – мембранный потенциал в точке x

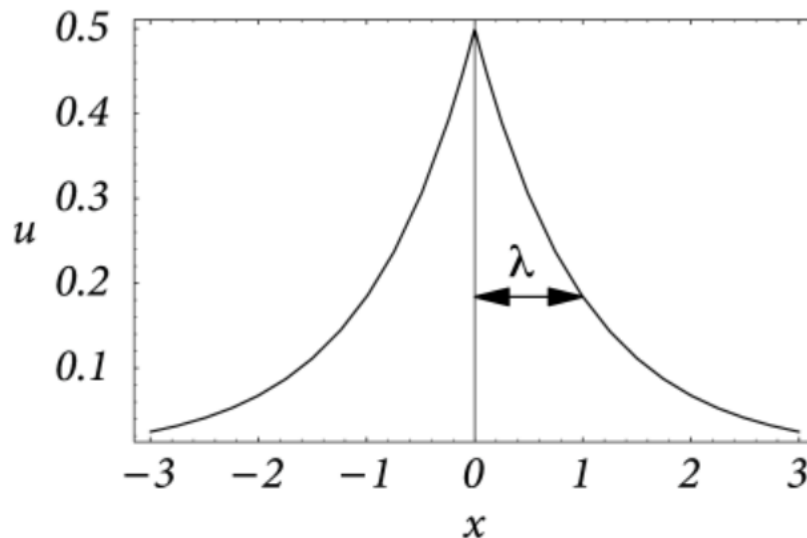
C, R_T – емкость и сопротивление мембраны

Уравнение кабеля

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} u(t, x) = c r_L \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + r_L \sum_{ion} i_{ion}(t, x) - r_L i_{ext}(t, x)$$

Уравнение описывает изменение мембранного потенциала в нервном волокне (дендрите или аксоне).

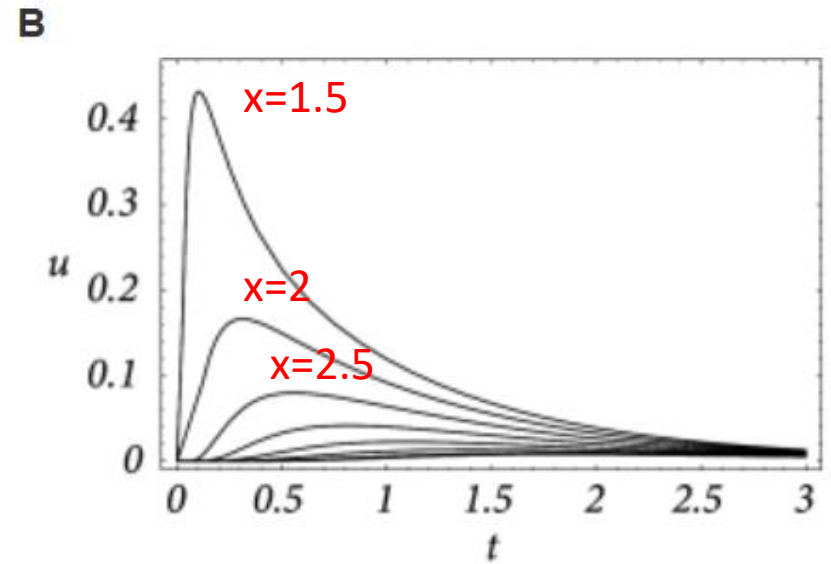
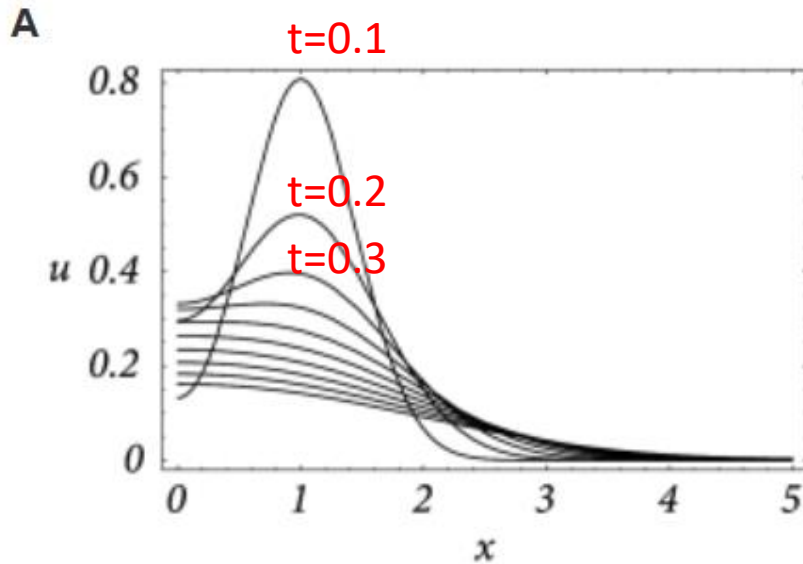
Стационарное решение:



$$\lambda = \sqrt{\frac{r_T}{r_L}}$$

Уравнение кабеля

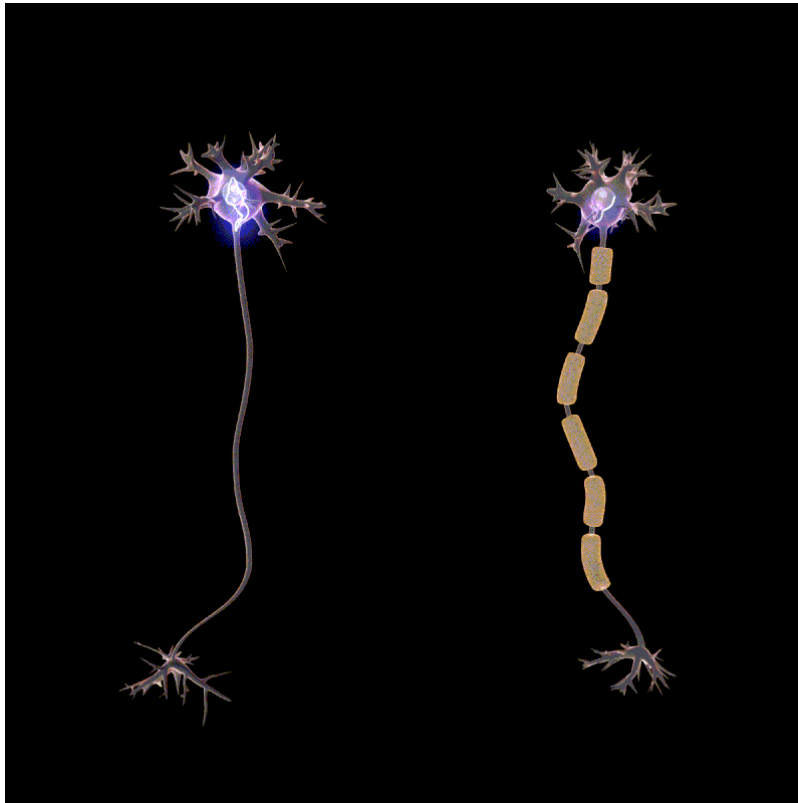
Изменения МП в пространстве (А) и времени (В) после воздействия импульсным током в $x=1$



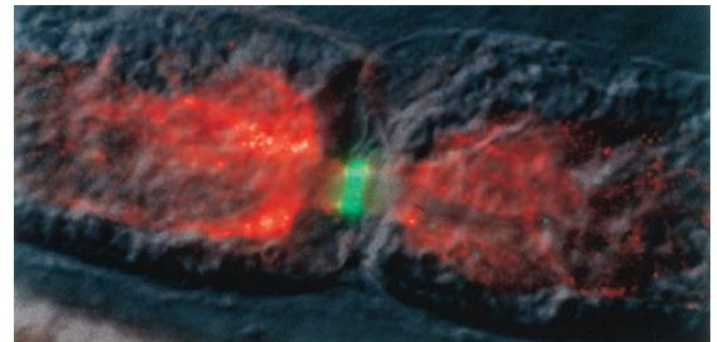
Аксоны

Немиелинированные – открытая мембрана, как на теле нейрона. Описываются кабельным уравнением. Сигнал быстро затухает.

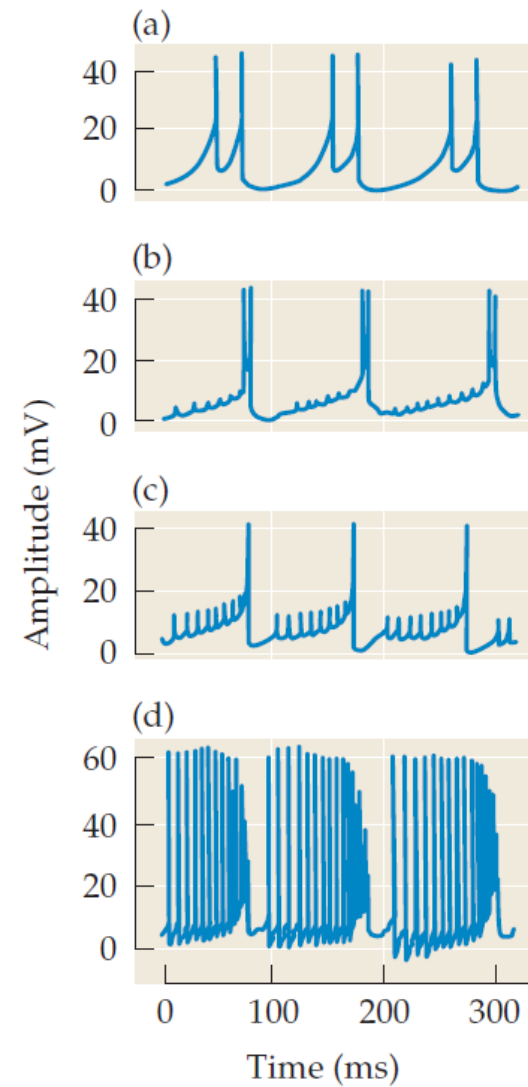
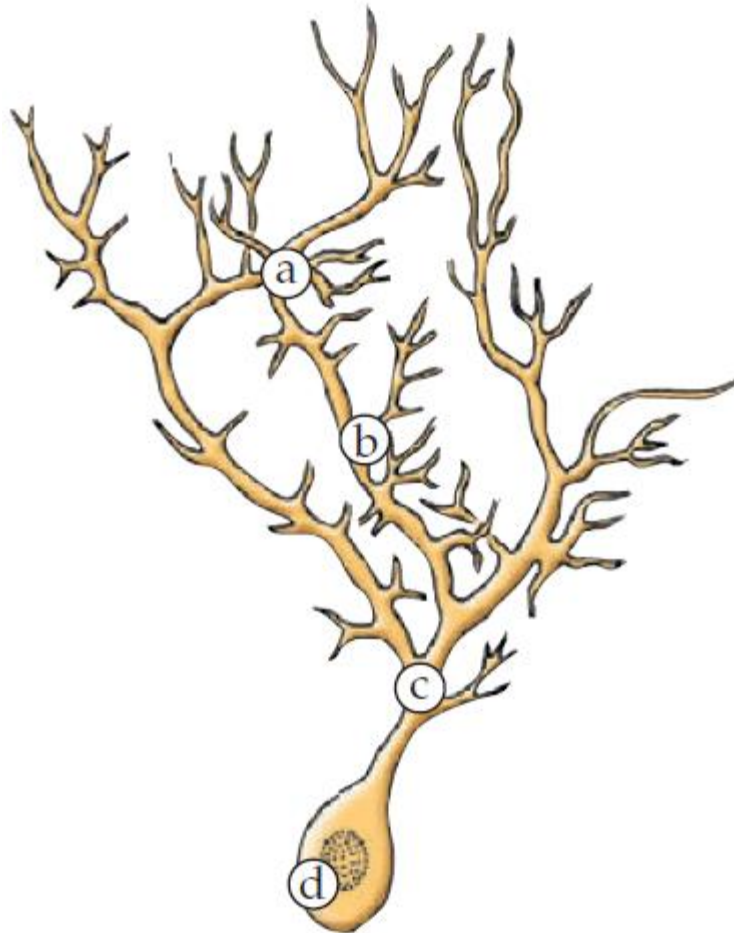
Миелинированные – покрыты защитной оболочкой из миелина. Сигнал распространяется на большие расстояния.



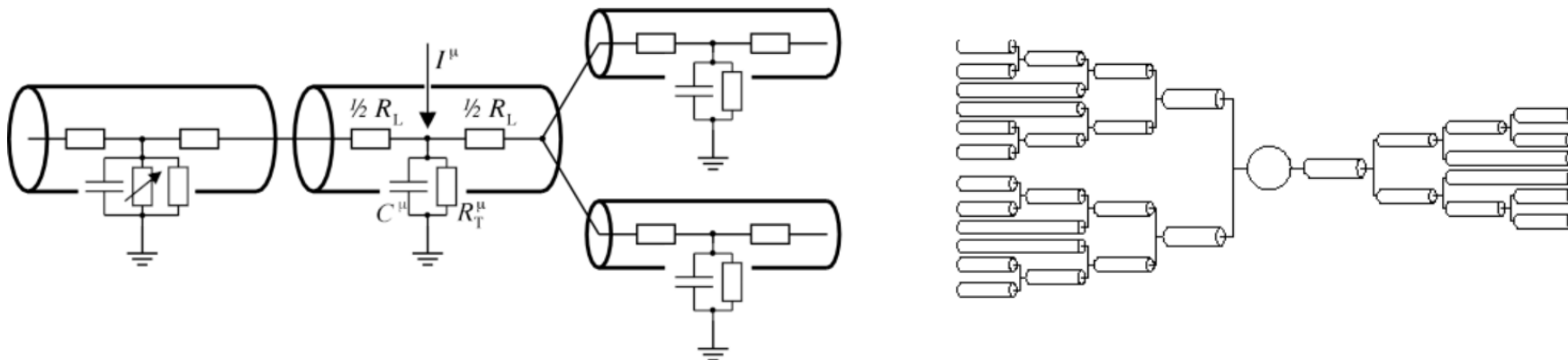
Распределение
Na (зеленый) и
K (красный)



Распространение активности в дендритах



Составные модели



Модели, описывающие сложную топологию аксонов и дендритов называются составными (compartmental)

Средства моделирования:

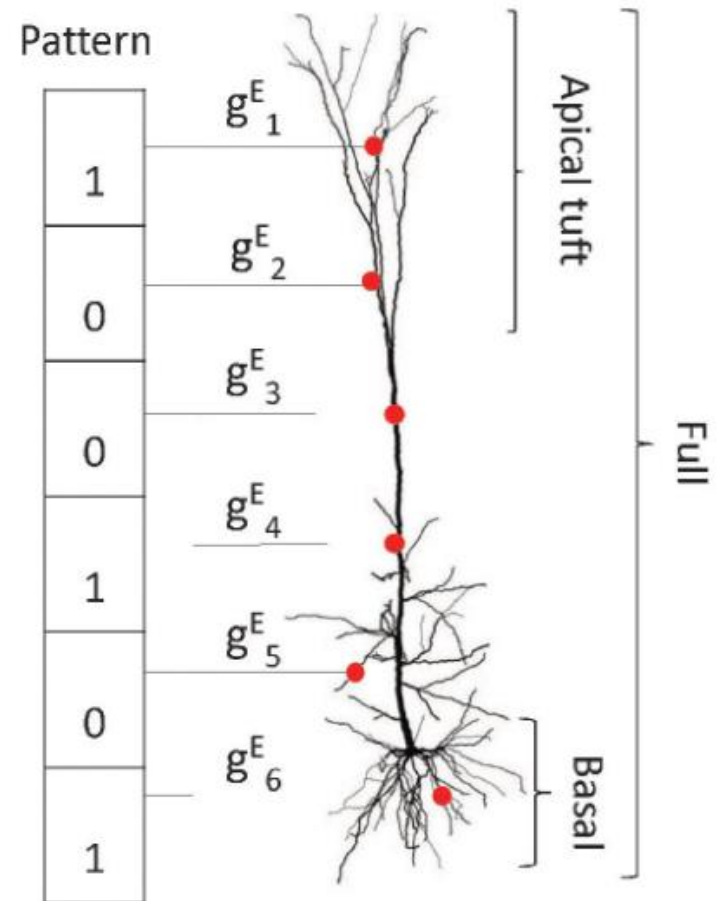
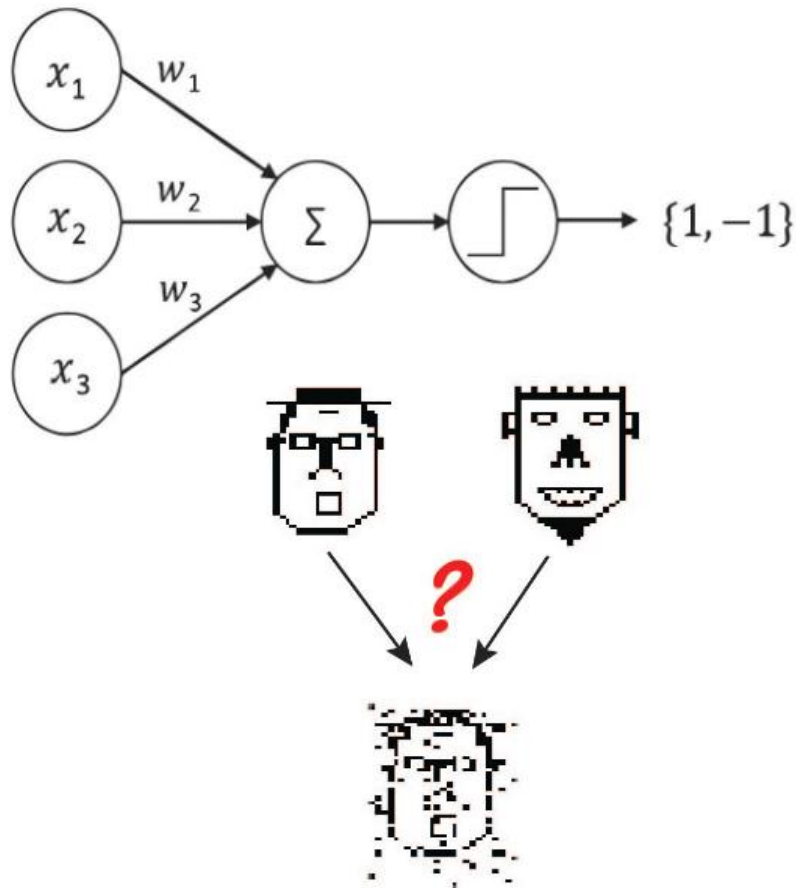
NEURON (<https://www.neuron.yale.edu/neuron/>)

GENESIS (<http://www.genesis-sim.org/>)

Банк моделей:

<https://senselab.med.yale.edu/MicroCircuitDB/default.cshtml>

Один нейрон = персептрон?



Moldwin, T., & Segev, I. (2020). Perceptron learning and classification in a modeled cortical pyramidal cell. *Frontiers in computational neuroscience*, 14, 33.

Резюме по биофизическим моделям

Модель I&F и ее модификации:

- простые нейроны
- легко моделировать поведение больших сетей
- есть аналитические предсказания для поведения популяции нейронов с разными паттернами связности
- понятно, как параметры модели влияют на поведение

Биофизические модели:

- биологически адекватны – элементы модели соответствуют измеримым характеристикам нейронов
- вычислительно тяжело моделировать большие сети
- из-за большого количества параметров от сложной модели трудно добиться предсказуемого поведения

Вычислительное моделирование мозга

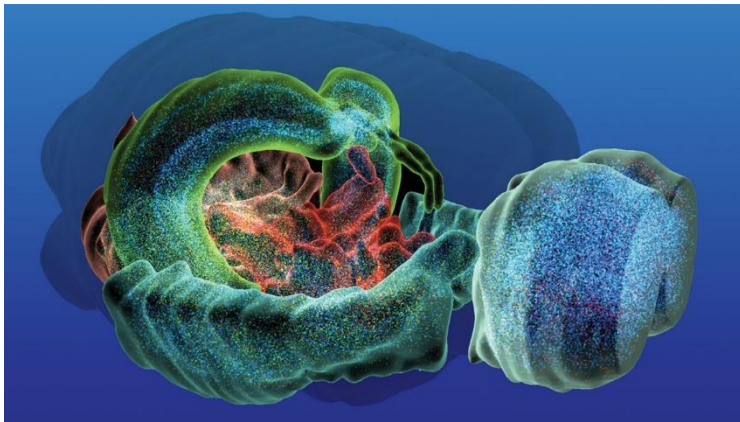


Human Brain Project

<https://www.humanbrainproject.eu/en/>

Blue Brain Project

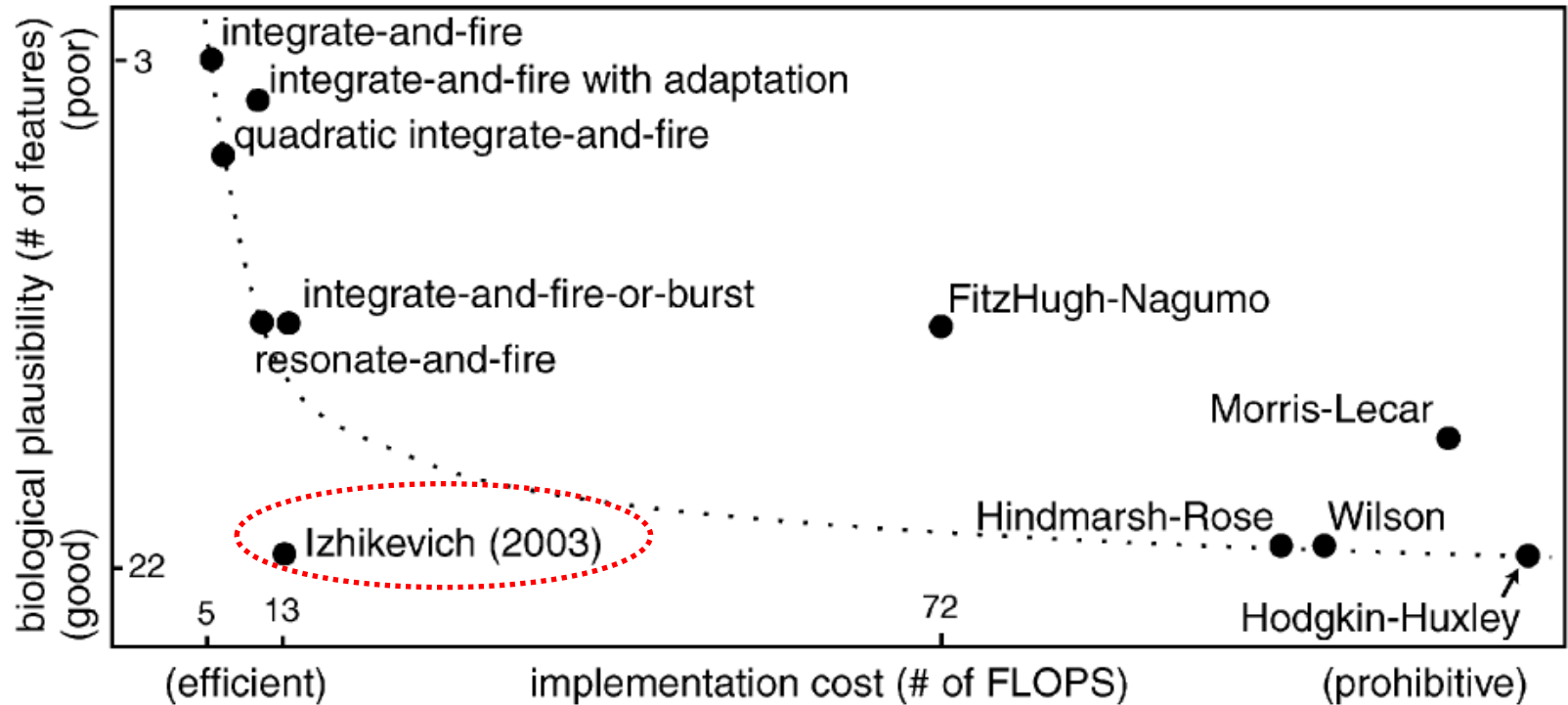
Цель – детальная реконструкция и моделирование мозга мыши от отдельных нейронов до всей сети



Henry Markram

<https://www.epfl.ch/research/domains/bluebrain/blue-brains-scientific-milestones/>

Модель Ижикевича



Izhikevich (2003) Simple Model of Spiking Neurons

Модель Ижикевича

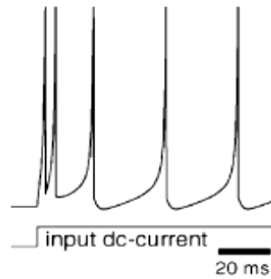
Предложена в 2003 как модель кортексного нейрона. Позволяет моделировать большое разнообразие активности с вычислительной сложностью, не сильно превышающей I&F

Модель комбинирует квадратичную I&F и динамику «усталости» мембраны.

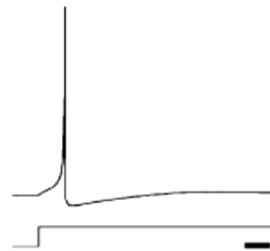
Adaptive Exponential I&F похожа на модель Ижикевича

Типы активности в кортексе

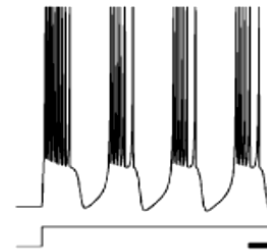
(A) tonic spiking



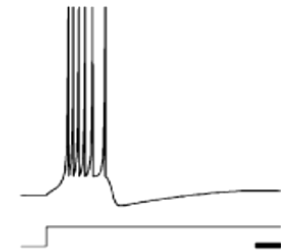
(B) phasic spiking



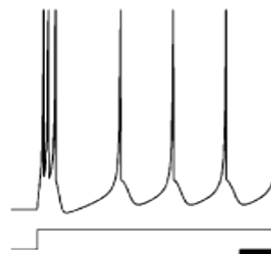
(C) tonic bursting



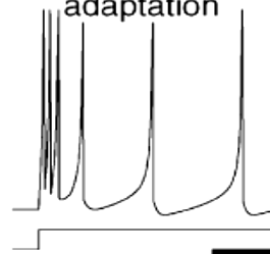
(D) phasic bursting



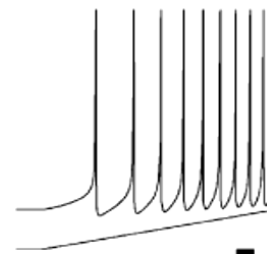
(E) mixed mode



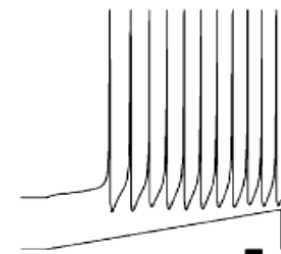
(F) spike frequency adaptation



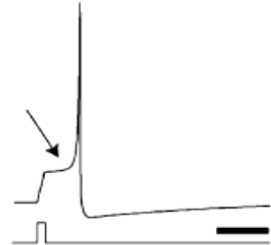
(G) Class 1 excitable



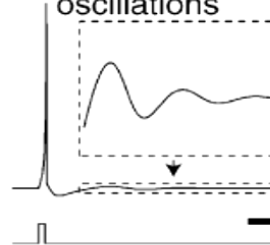
(H) Class 2 excitable



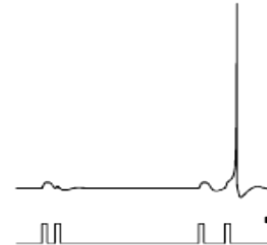
(I) spike latency



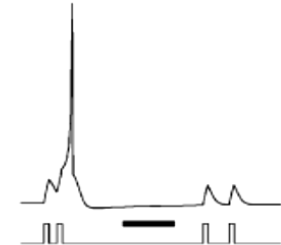
(J) subthreshold oscillations



(K) resonator

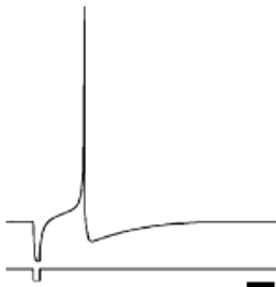


(L) integrator

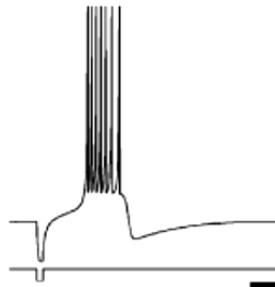


Типы активности в кортексе

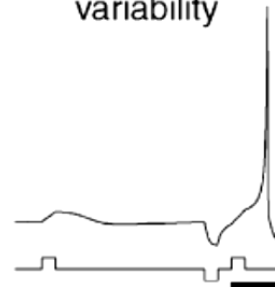
(M) rebound spike



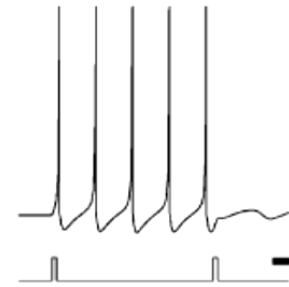
(N) rebound burst



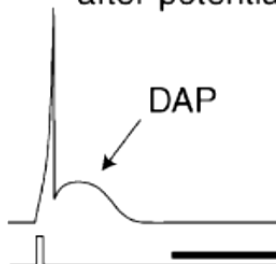
(O) threshold variability



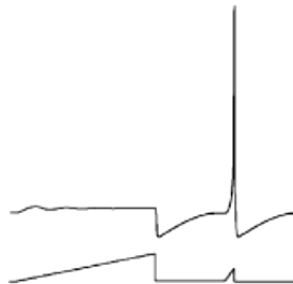
(P) bistability



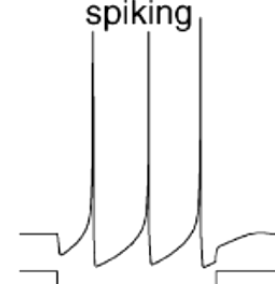
(Q) depolarizing after-potential



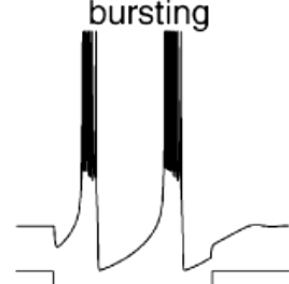
(R) accommodation



(S) inhibition-induced spiking



(T) inhibition-induced bursting



Izhikevich (2004) Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons?

Формальная модель

$$v' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I$$

$$u' = a(bv - u)$$

$$\text{if } v \geq 30 \text{ mV, then } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d. \end{cases}$$

v – мембранный потенциал, $v' = dv/dt$

u – характеризует восстановление мембраны, которое связано с инактивацией Na^+ и активацией K^+ каналов

I – внешний ток

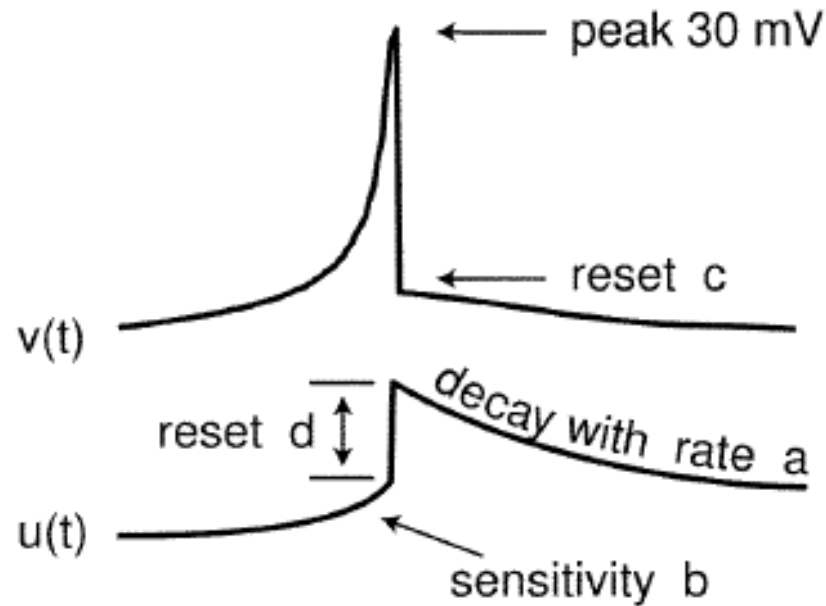
c – точка «перезагрузки» потенциала. Происходит на «вершине» спайка, в отличие I&F.

a – скорость восстановления мембраны.

b – чувствительность к подпороговым колебаниям потенциала.

В модели нет фиксированного порога, меняется от -55 мВ до -40 мВ

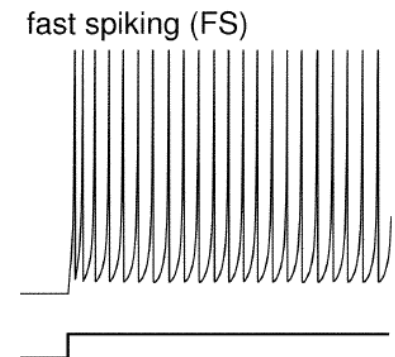
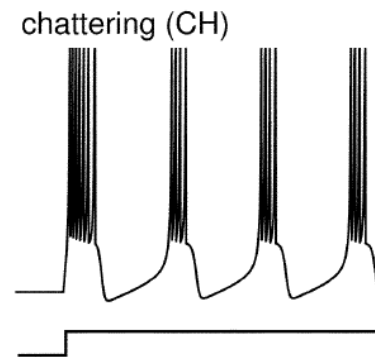
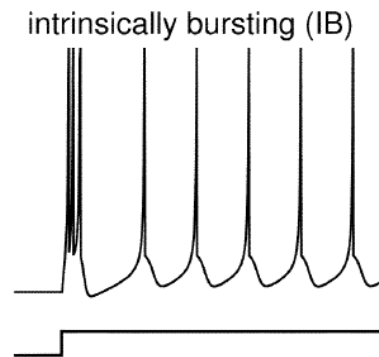
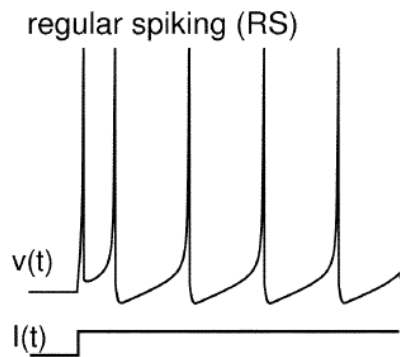
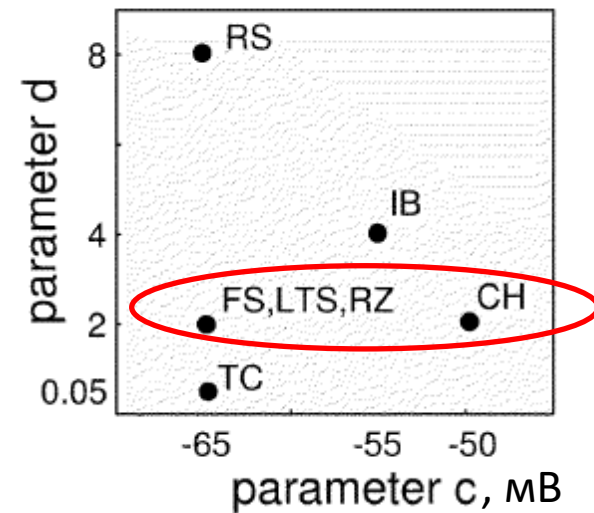
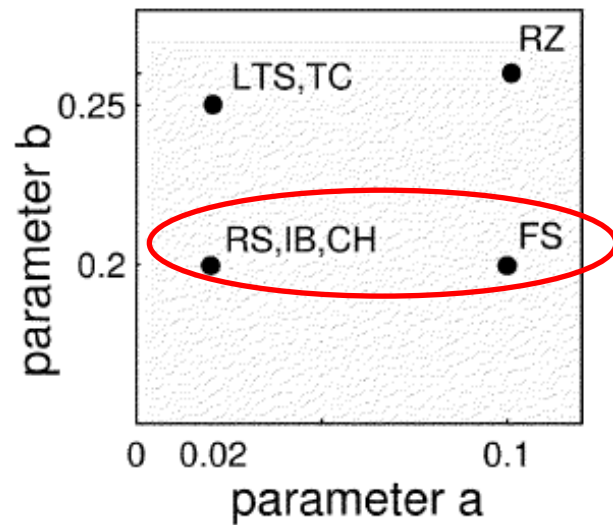
Параметры модели



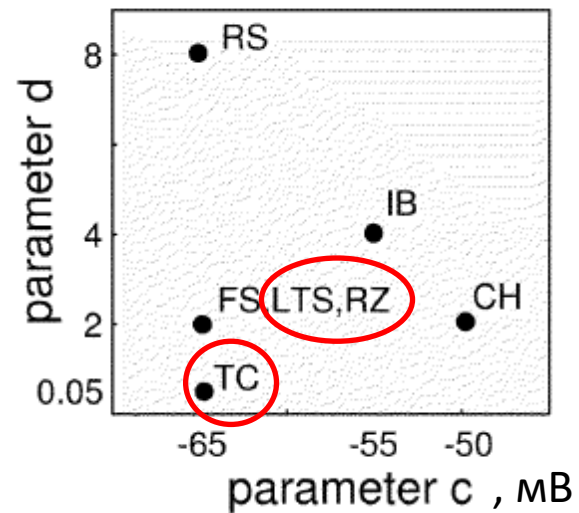
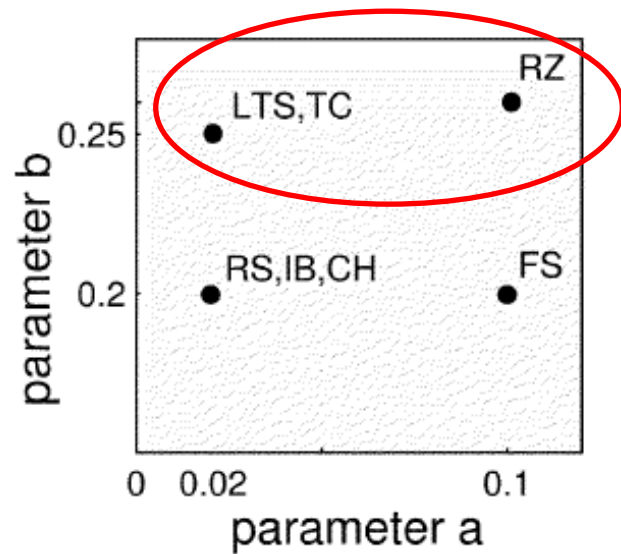
$$0.04v^2 + 5v + 140$$

- параметры подобраны по форме спайка кортексного нейрона. Соответствует квадратичной I&F.

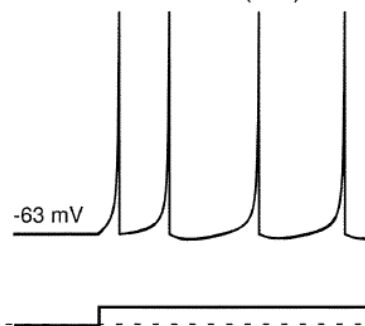
Параметры и типы активности



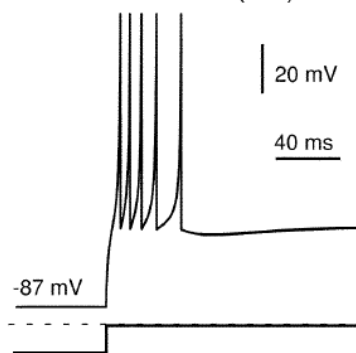
Параметры и типы активности



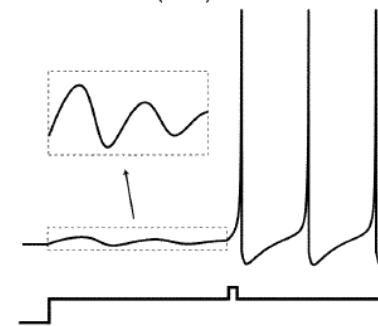
thalamo-cortical (TC)



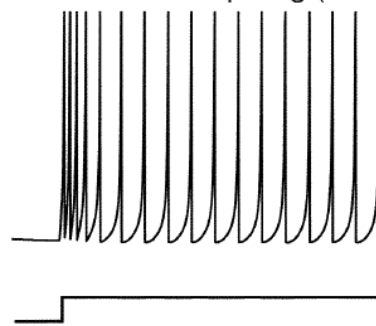
thalamo-cortical (TC)



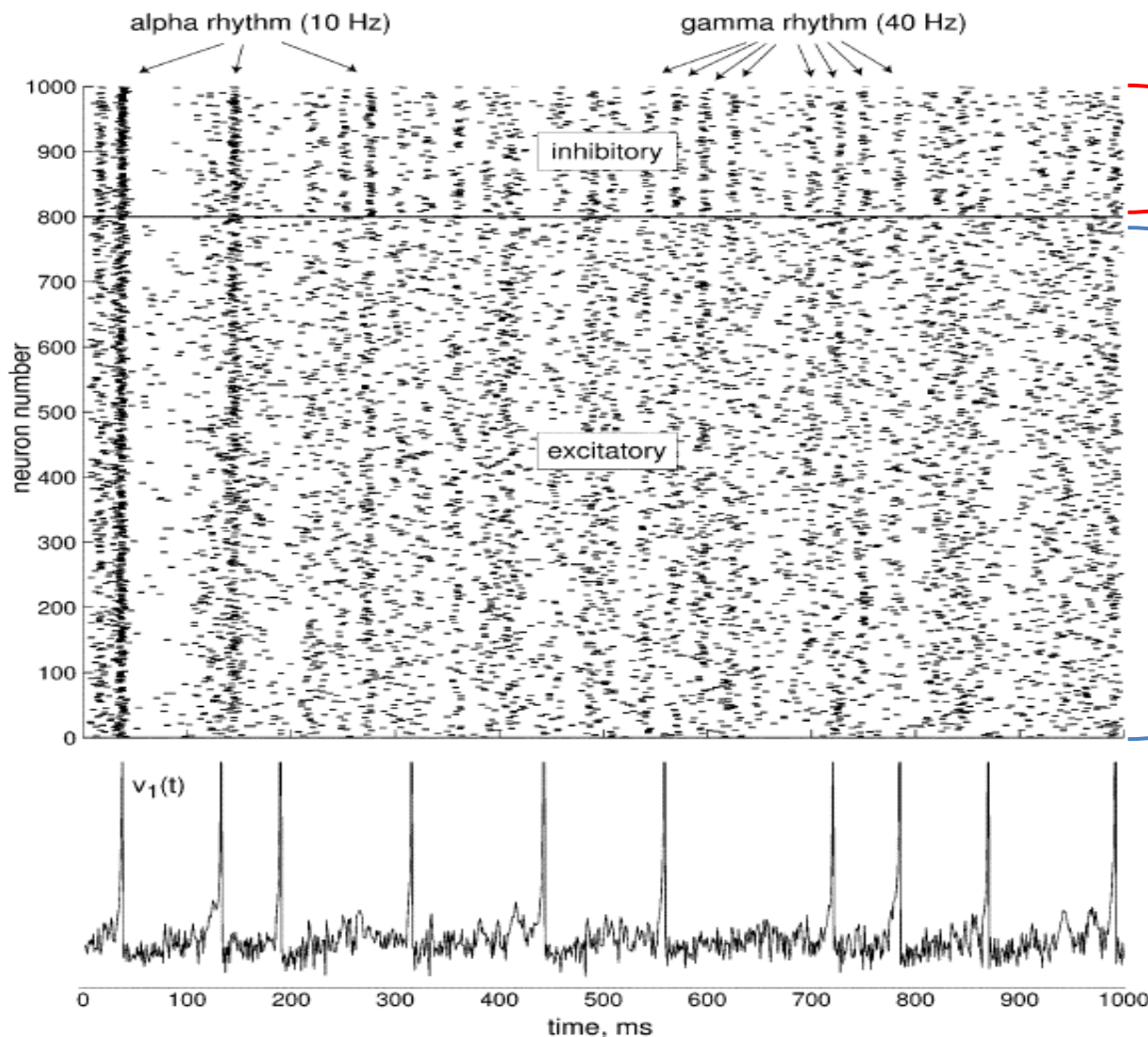
resonator (RZ)



low-threshold spiking (LTS)



Пример. Синхронные колебания в кортексе



Тормозные нейроны
20%

- Fast spiking (FS)
- Low-threshold spiking (LTS)

Возбуждающие нейроны
80%

- Regular spiking (RS)
- Intrinsically bursting (IB)
- Chattering (CH)

Резюме по модели Ижикевича

1. Простейшая из возможных для данного поведения.
2. Каноническая в том смысле, что ее можно получить заменой переменных из модели Ходжкина-Хаксли для динамики выбранных каналов
3. Можно использовать для исследования больших сетей
4. Более прозрачная связь параметров с поведением, чем в модели Ходжкина-Хаксли