



## Лекция 2. Биофизические модели нейронов и связей

*Николай Ильич Базенков, к.т.н.*

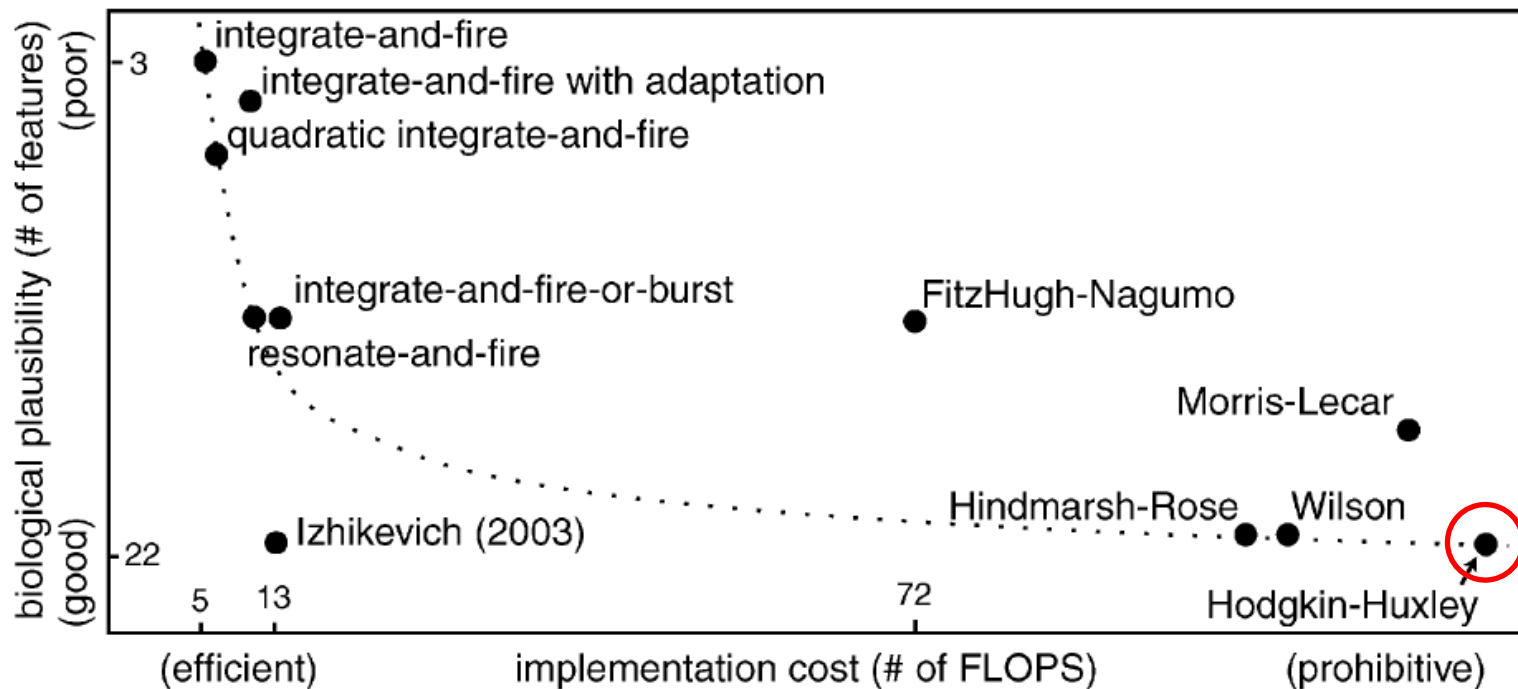
*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН*

*Летняя школа РАИИ, 5-18 июля 2021 г.*

# Математические модели нейронов

Феноменологические модели – воспроизводят поведение, а не внутренние механизмы

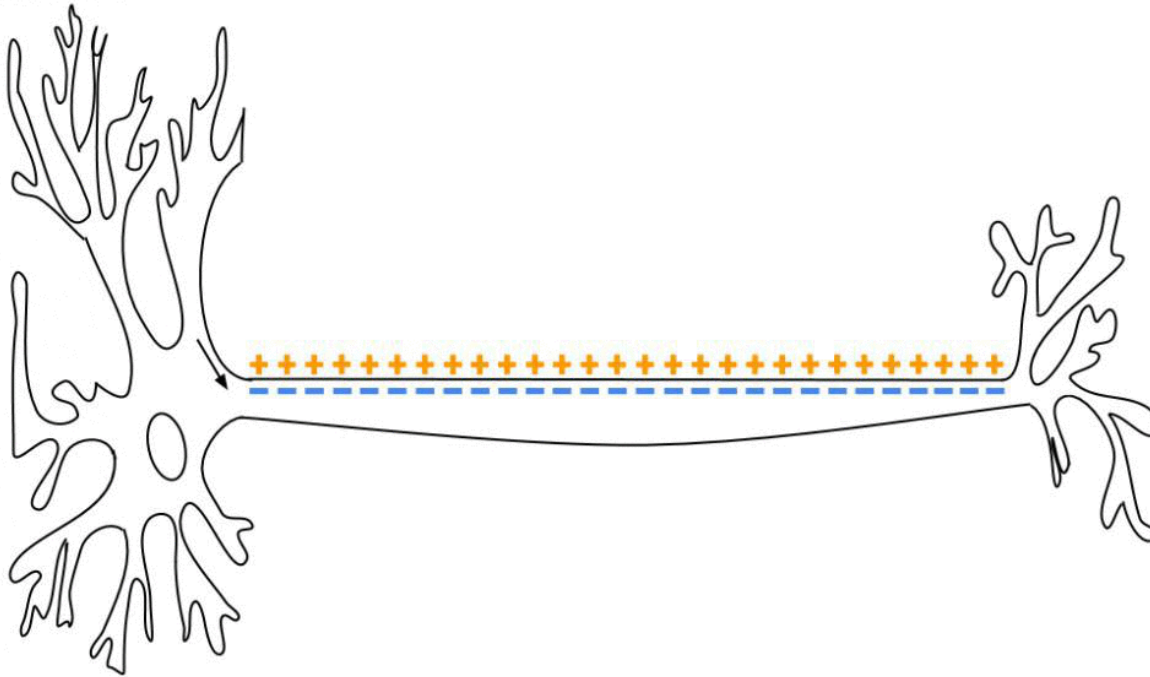
Биофизические модели – стараются точно воспроизвести механизмы работы нейрона



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.

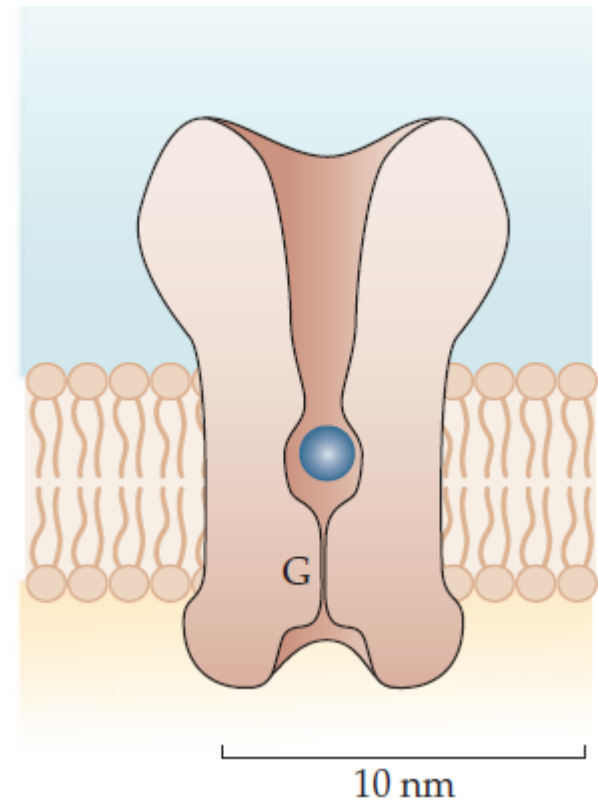
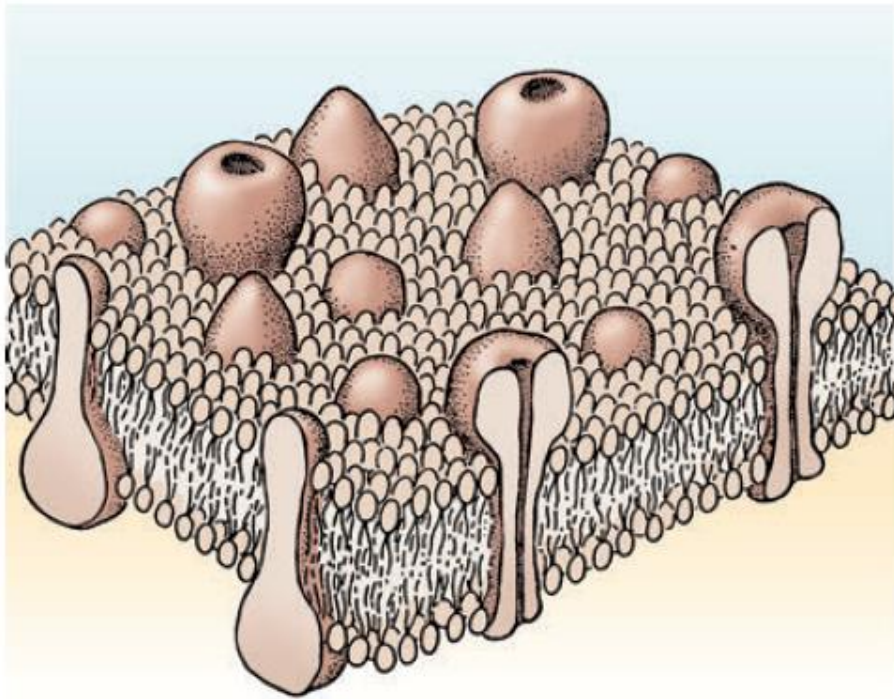


[https://en.wikipedia.org/wiki/Action\\_potential](https://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential)

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)

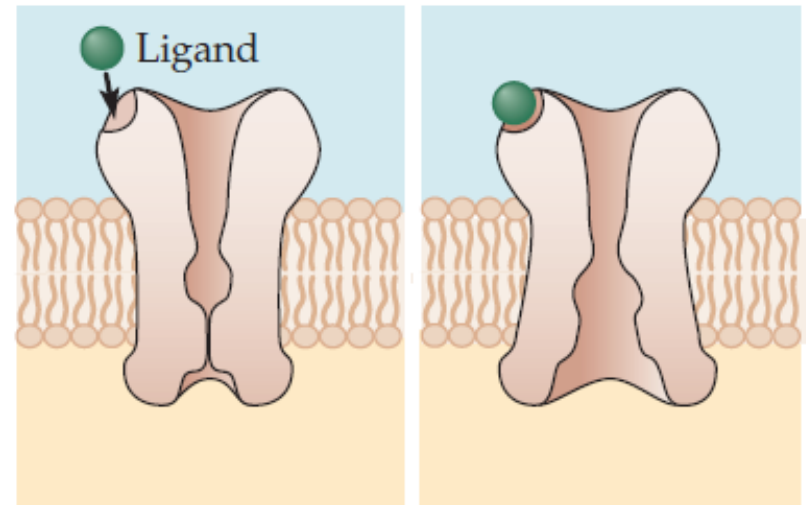
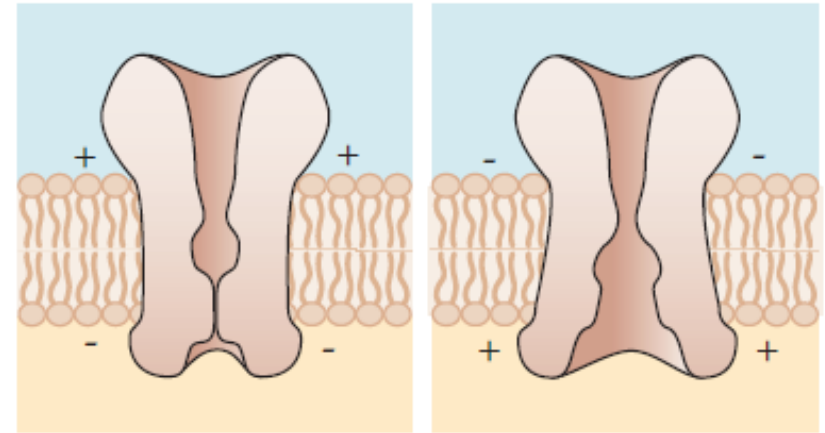
Управляются молекулами нейротрансмиттеров.

Независимые

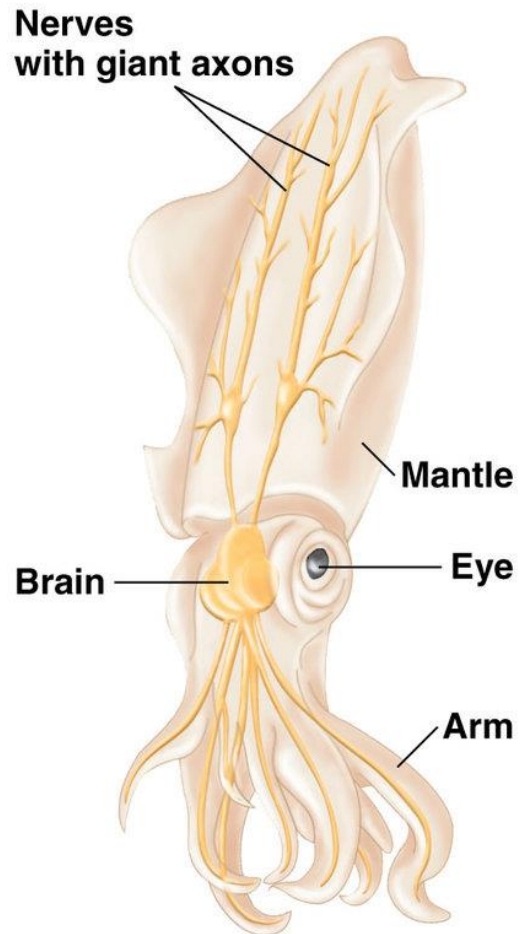
Всегда находятся в открытом состоянии.

Активируемые внутриклеточно

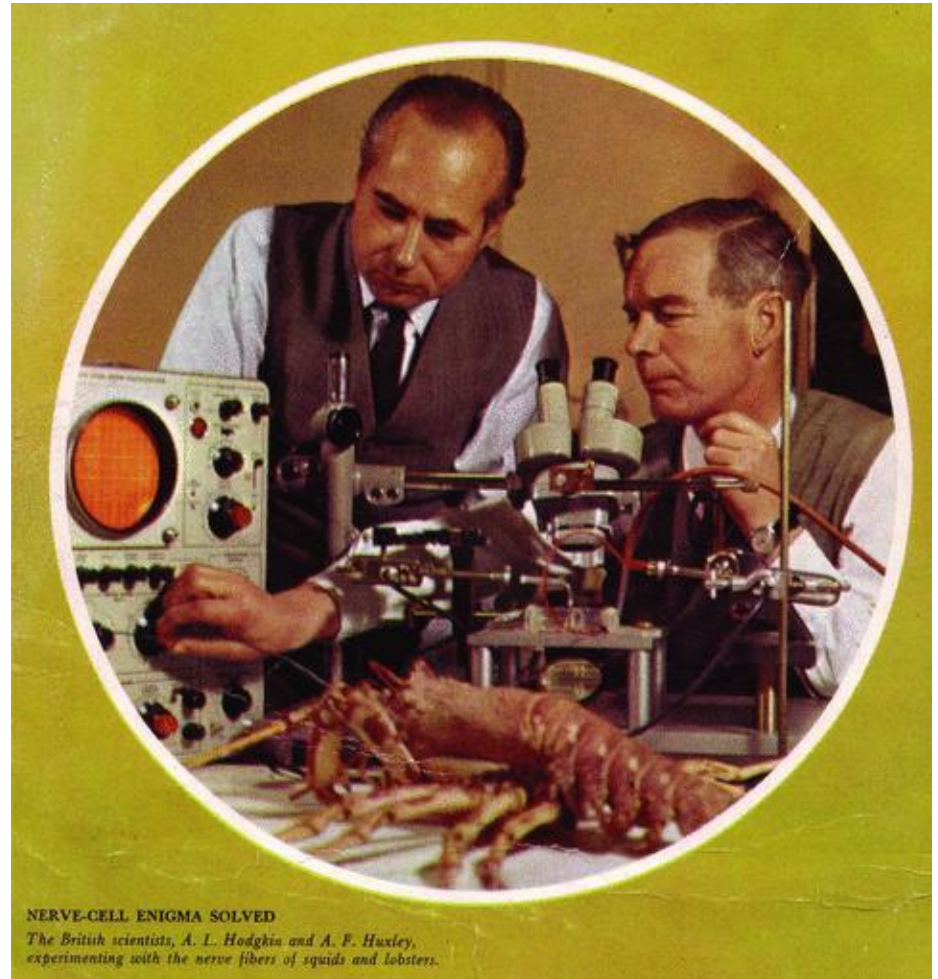
Механо-, температуро-, светочувствительные и др.



# Исследования Ходжкина и Хаксли (1952г.)



© 2012 Pearson Education, Inc.



Нобелевская премия в 1963 г.

# Равновесный потенциал

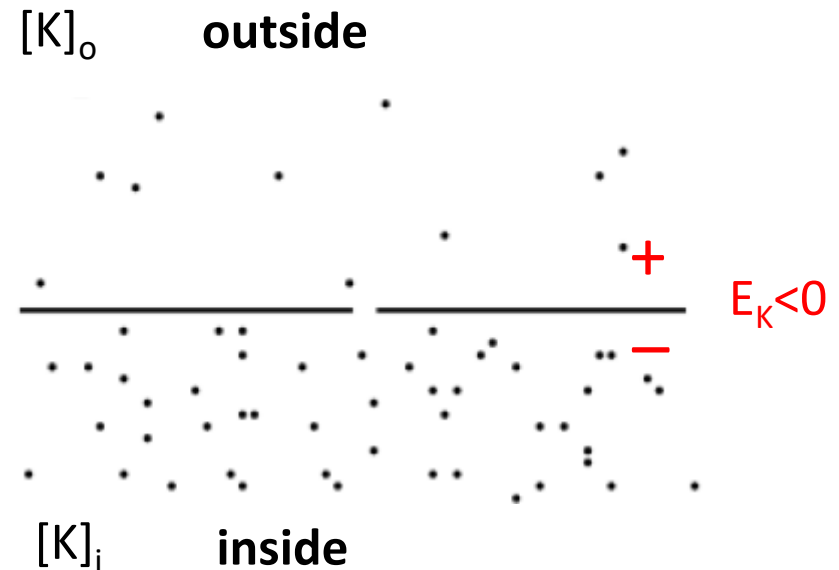
1. Разница концентраций ионов создает химический потенциал
2. Чтобы концентрации оставались постоянными, потенциал на мембране должен уравновешивать возникающую тенденцию к оттоку (притоку) ионов из (в) клетки

## Уравнение Нернста

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K]_o}{[K]_i} = 58 \log \frac{[K]_o}{[K]_i}$$

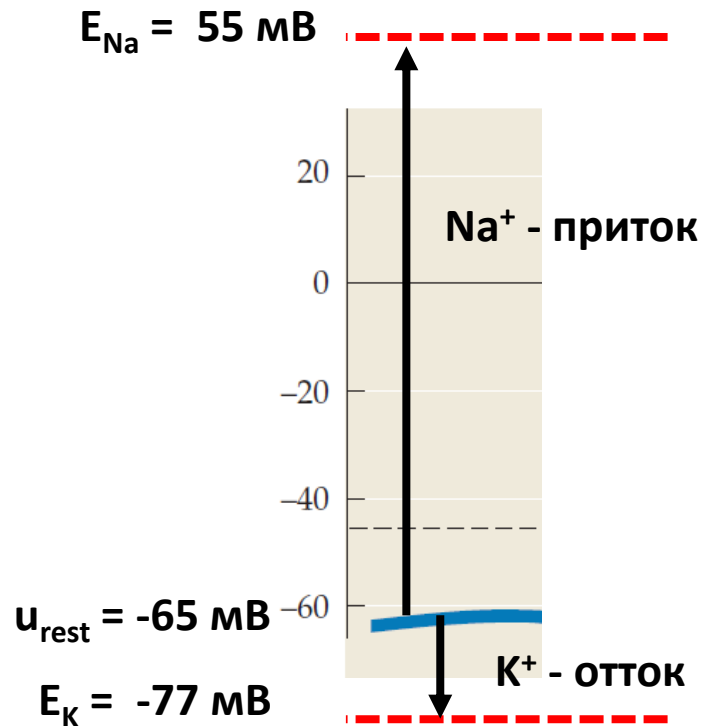
$E_K$  – равновесный потенциал

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

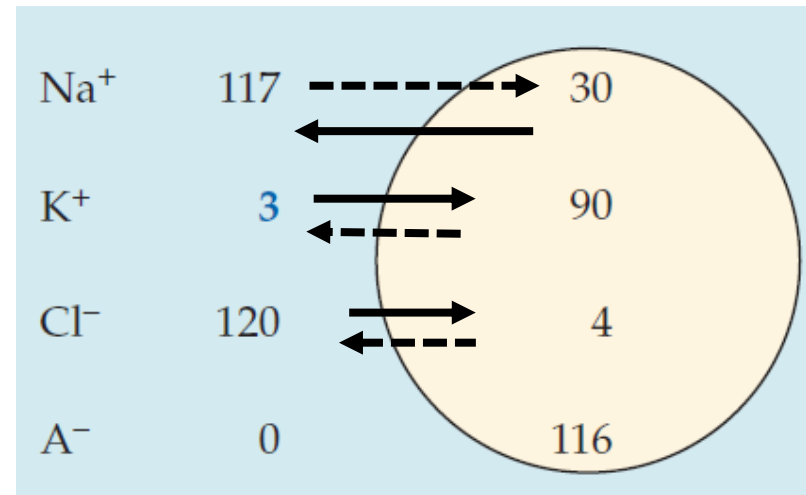




# Равновесный потенциал



Концентрации ионов (нейрон лягушки)

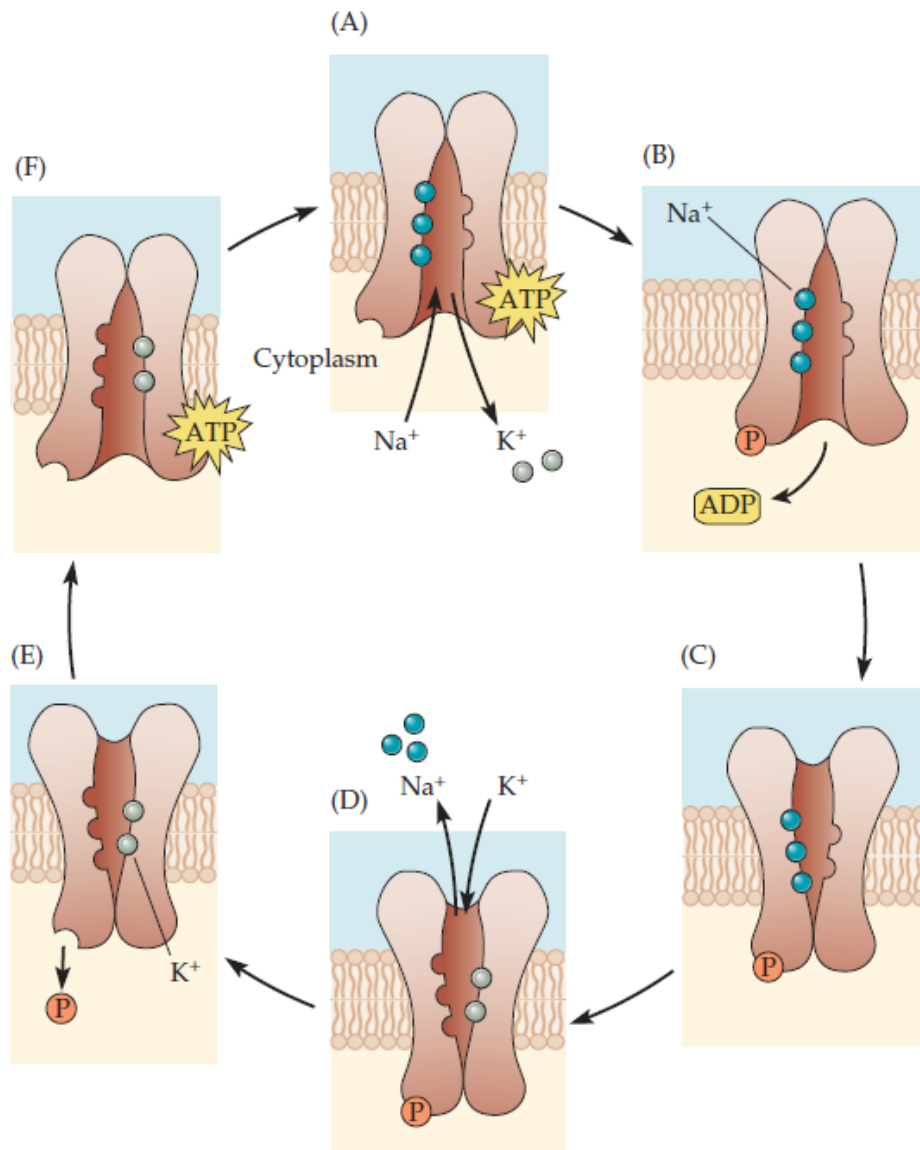


Постоянный равновесный потенциал нейрона поддерживается:

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  $A^-$

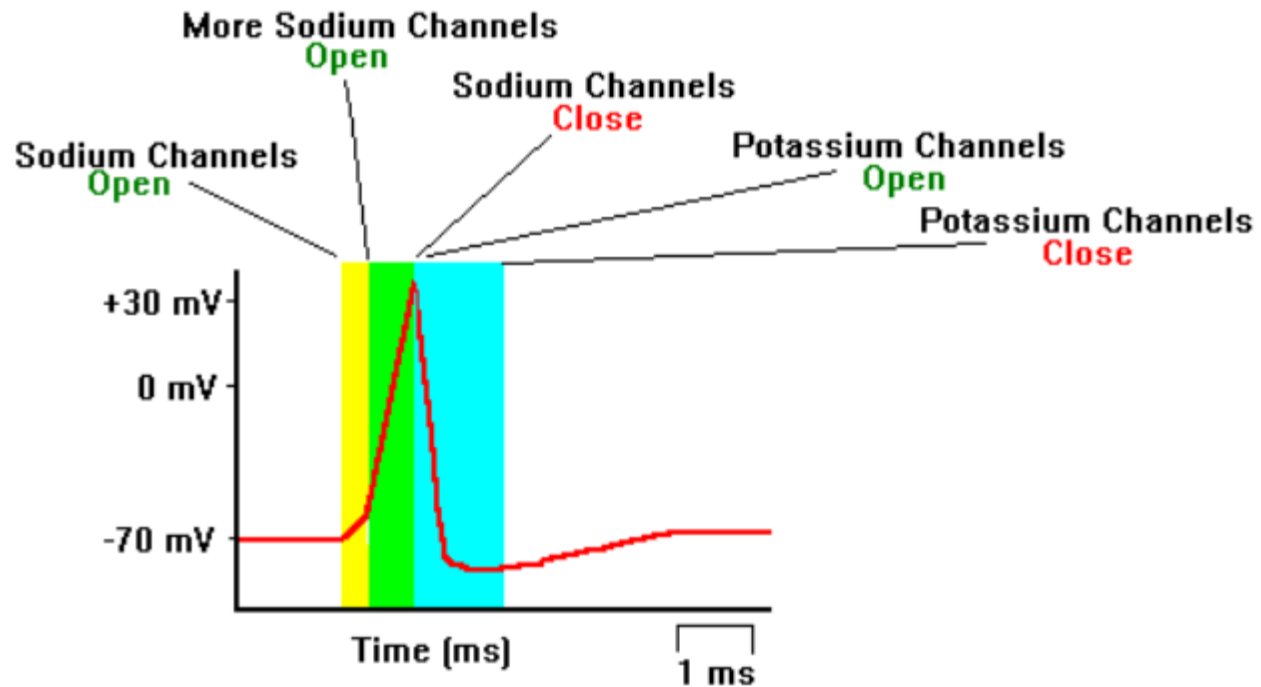


# Натрий-калиевый насос



# Потенциал действия

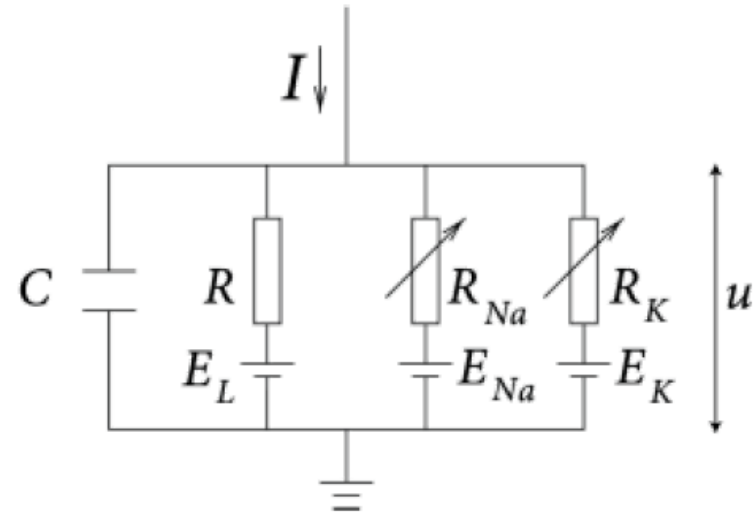
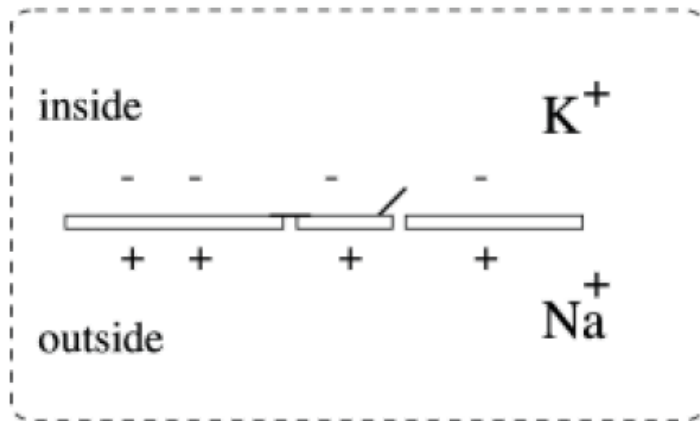
Потенциал действия обусловлен согласованной работой потенциал-зависимых натриевых (sodium) и калиевых (potassium) каналов.



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:

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

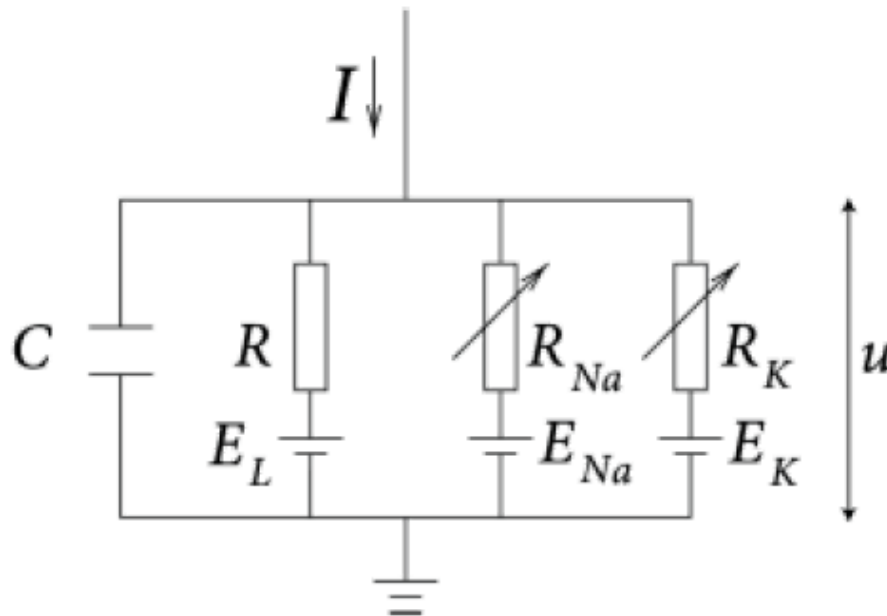
W. Gerstner Neuronal Dynamics

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

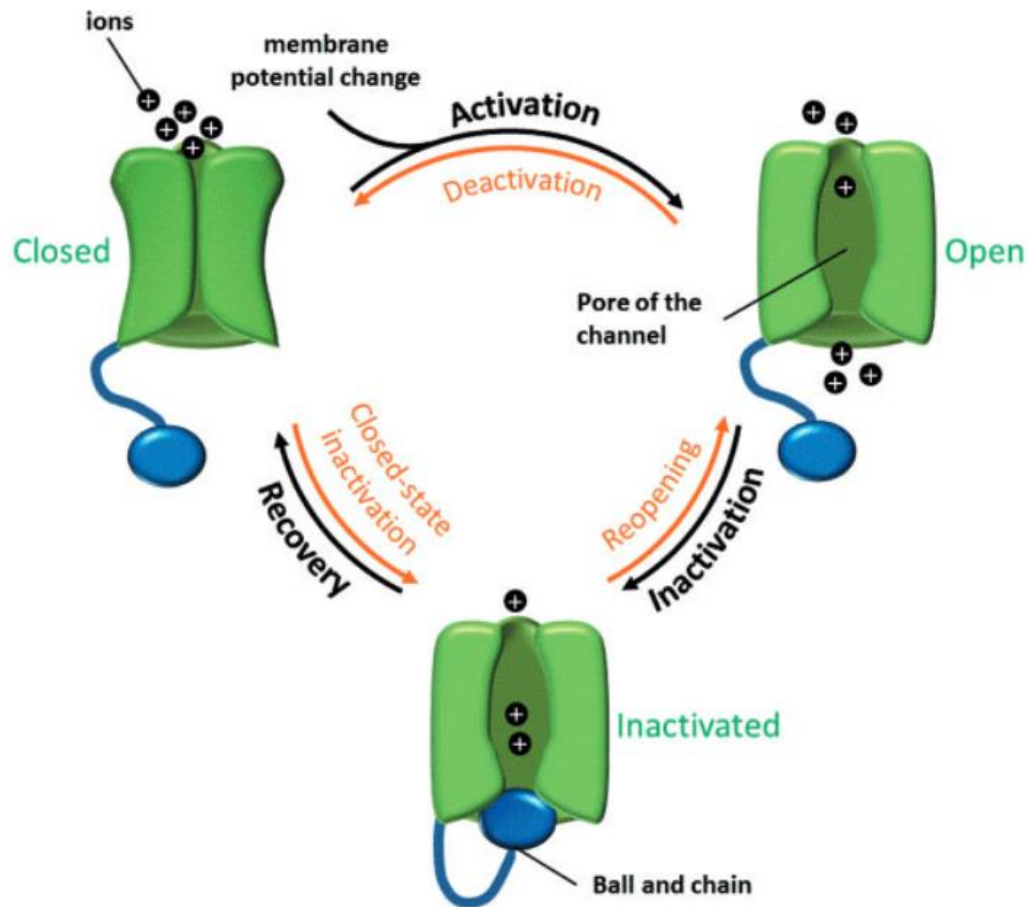
# Проводимость ионных каналов

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

$g_k = 1/R_k$  – проводимость ионов k  
 $E_k$  – потенциал Нернста ионов k.



# Состояния $\text{Na}^+$ каналов



[https://www.researchgate.net/publication/300084862\\_ICEPO\\_The\\_ion\\_channel\\_electrophysiology\\_ontology](https://www.researchgate.net/publication/300084862_ICEPO_The_ion_channel_electrophysiology_ontology)

# Проводимость ионных каналов

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

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

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

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

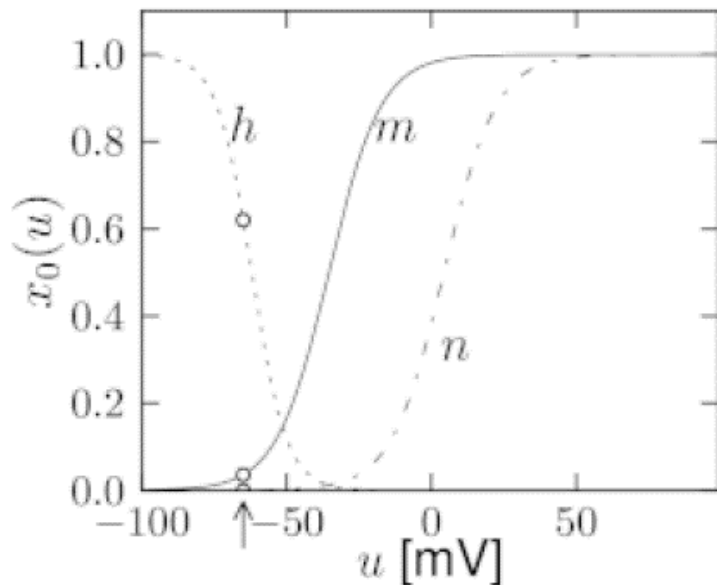


# Переменные проводимости

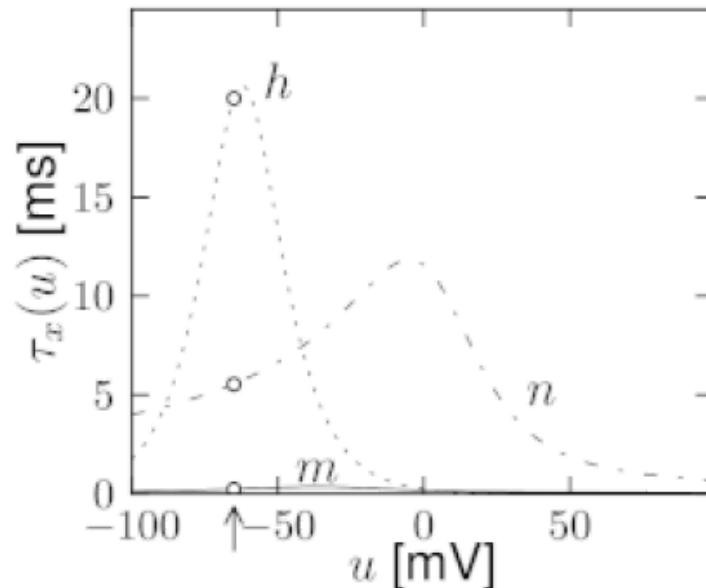
$m, h, n$  все время стремятся к своему равновесному значению  $x_0(u)$ ,  $x=m,h,n$ . Постоянная времени  $\tau_x$  тоже зависит от  $u$

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

Равновесные значения  $h, m, n$



Зависимость  $\tau_x$  от  $u$



# Итого: модель Ходжкина-Хаксли

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

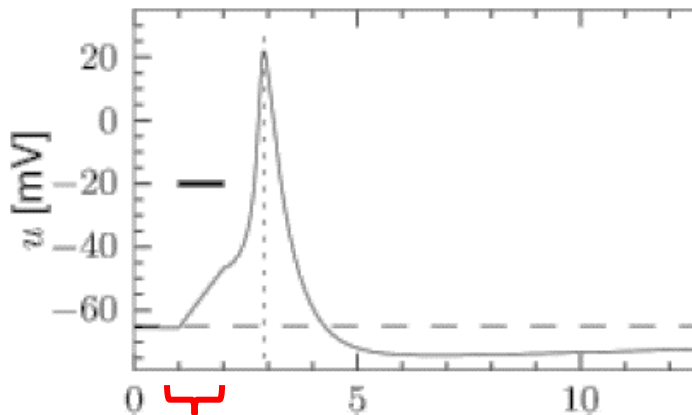
$$\dot{x} = -\frac{1}{\tau_x(u)} [x - x_0(u)], \quad x=m, n, h$$

Параметры для пирамидального нейрона неокортекса:

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

# Генерация спайка в модели Н&Н

Мембранный потенциал



Внешний ток

Внешний ток

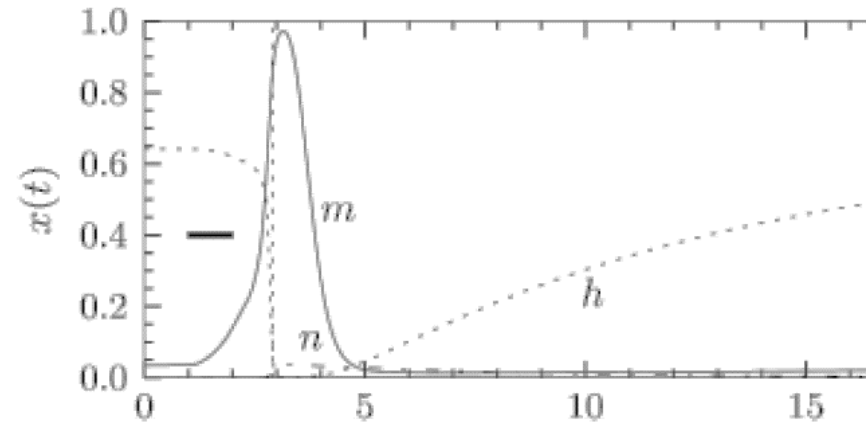


Активация  $\text{Na}^+$  каналов,  
приток  $\text{Na}^+$ ,  $I_{\text{Na}} > 0$

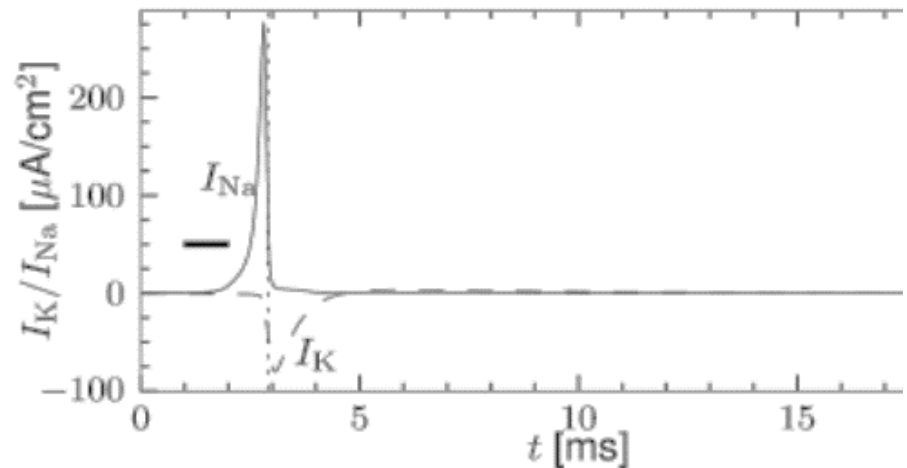


Инактивация  $\text{Na}^+$  каналов,  
активация  $\text{K}^+$  каналов, отток  $\text{K}^+$ ,  $I_{\text{K}} < 0$

Состояние ионных каналов

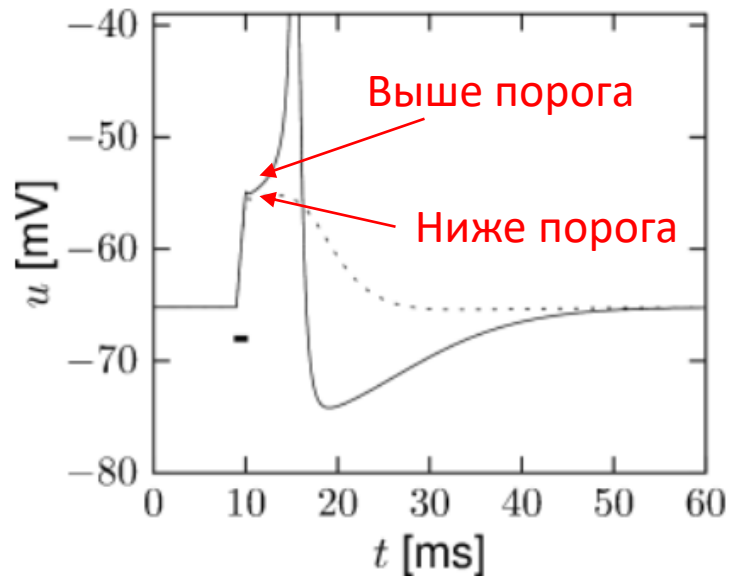


Токи натрия и калия

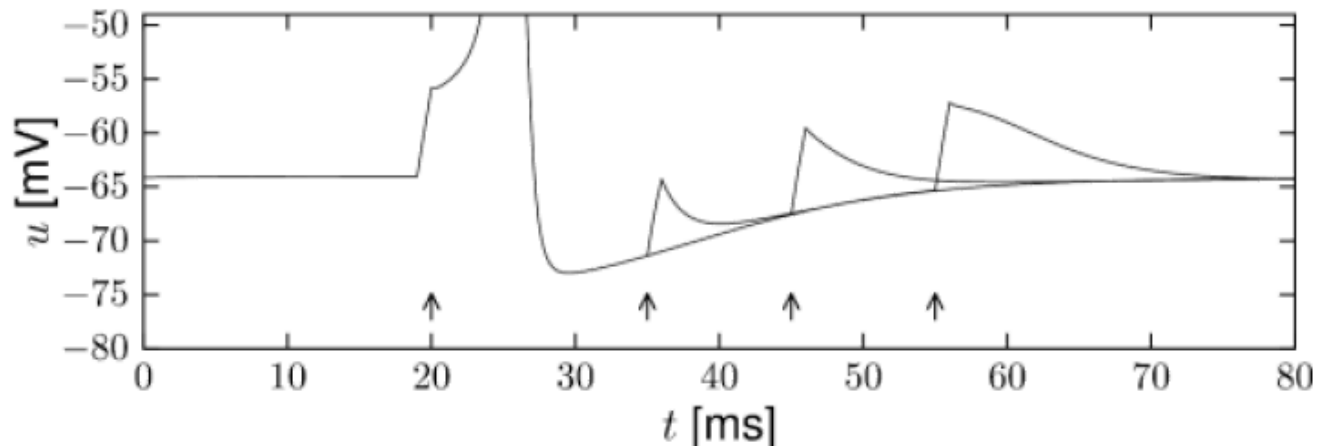


# Поведение нейрона в модели H&H

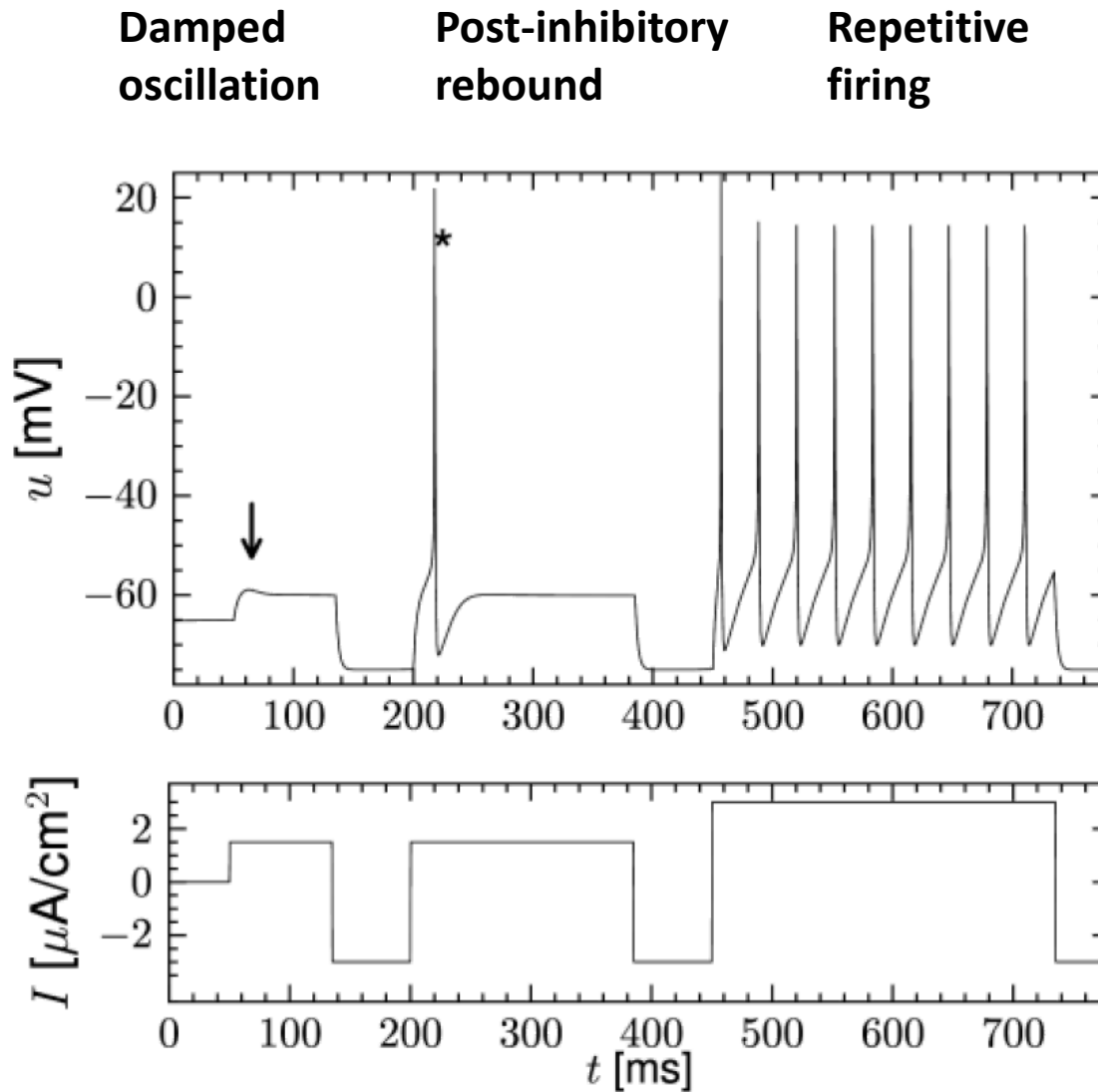
Пороговое поведение



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

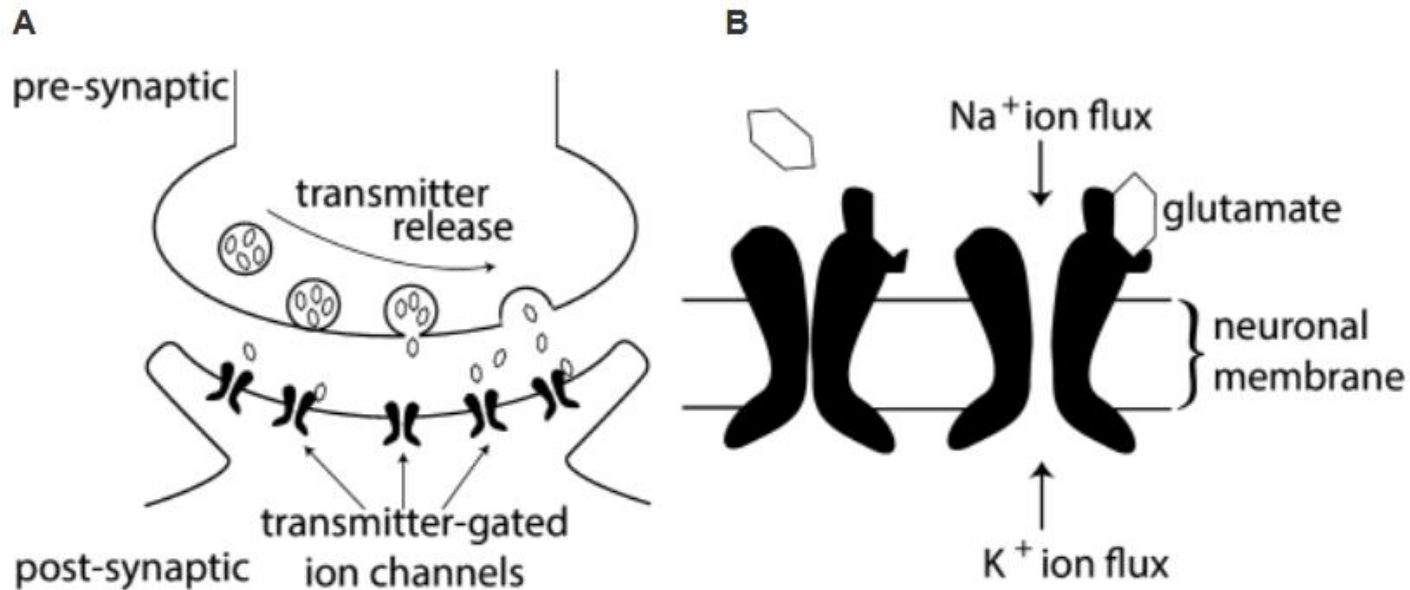
$$I_k(t) = g_k([Ca^{++}], \dots) m^{p_k} h^{q_k} (u - E_k)$$

# Взаимодействие нейронов

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

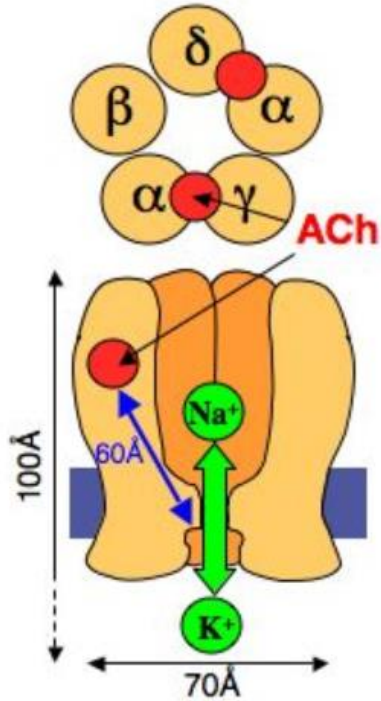


# Синапсы



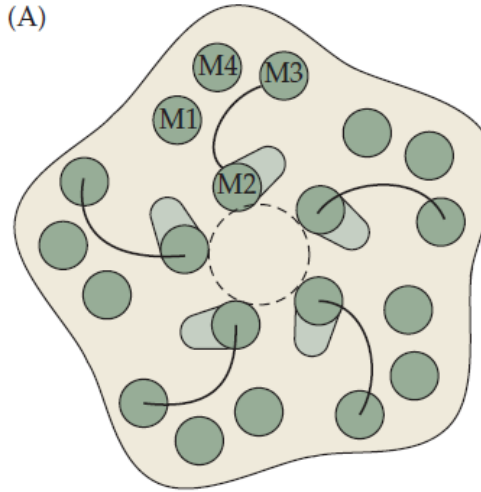
Молекулы нейротрансммиттера, связываясь с рецептором, активируют ионные каналы. Возникшие токи вызывают изменение мембранного потенциала.

# Рецепторы

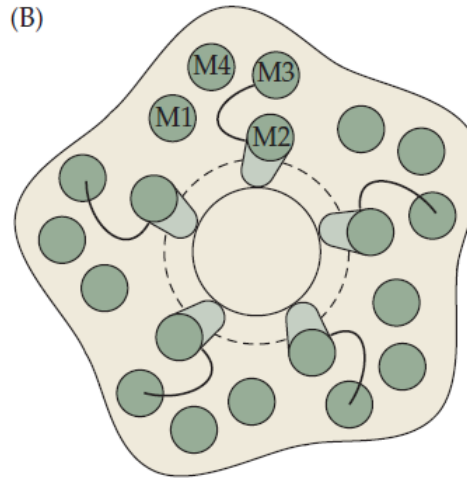


Никотиновый  
ацетилхолиновый  
рецептор

(A)



(B)



закр<sup>ы</sup>т



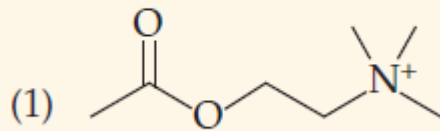
откр<sup>ы</sup>т

# Нейротрансмиттеры

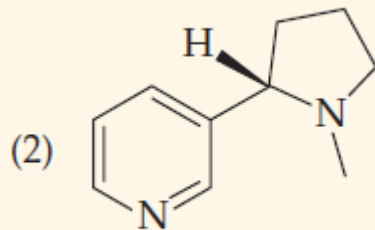
**Агонист** – вещество, способное связываться с рецептором и открывать канал

**Антагонист** – вещество, блокирующее ионные каналы.

Agonists

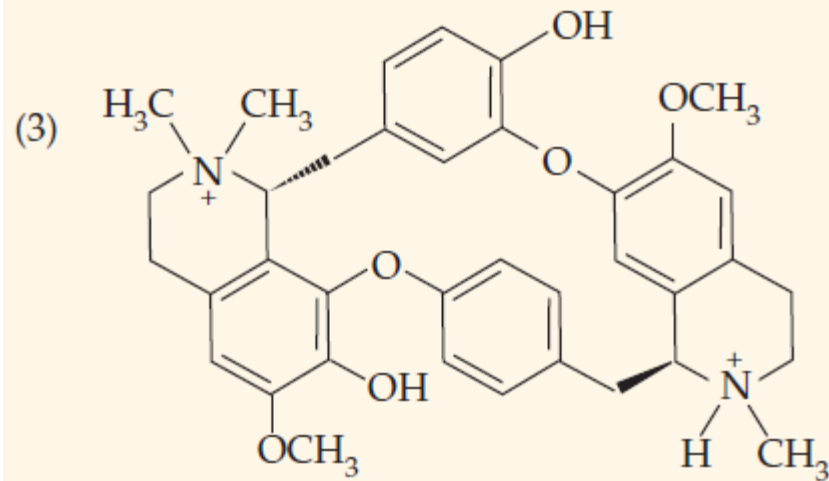


Acetylcholine



Nicotine

Antagonist



Tubocurarine

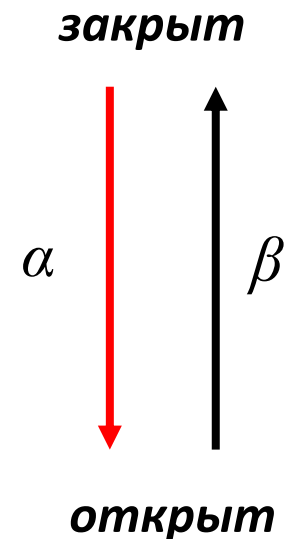
# Кинетика синапса

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

$g_{\text{syn}} = g_{\text{max}} R(t)$ ,  $R(t)$  – доля открытых ионных каналов

$$\frac{dR}{dt} = \alpha N (1 - R) - \beta R$$

$\alpha, \beta$  – вероятности связывания (binding) и отсоединения (unbinding) в ед. времени  
 $N$  – концентрация нейротрансммиттера



Синаптический ток естественно добавляется в модель Ходжкина-Хаксли

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

# Модель синаптической проводимости

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

**Экспоненциально убывающая проводимость:**

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

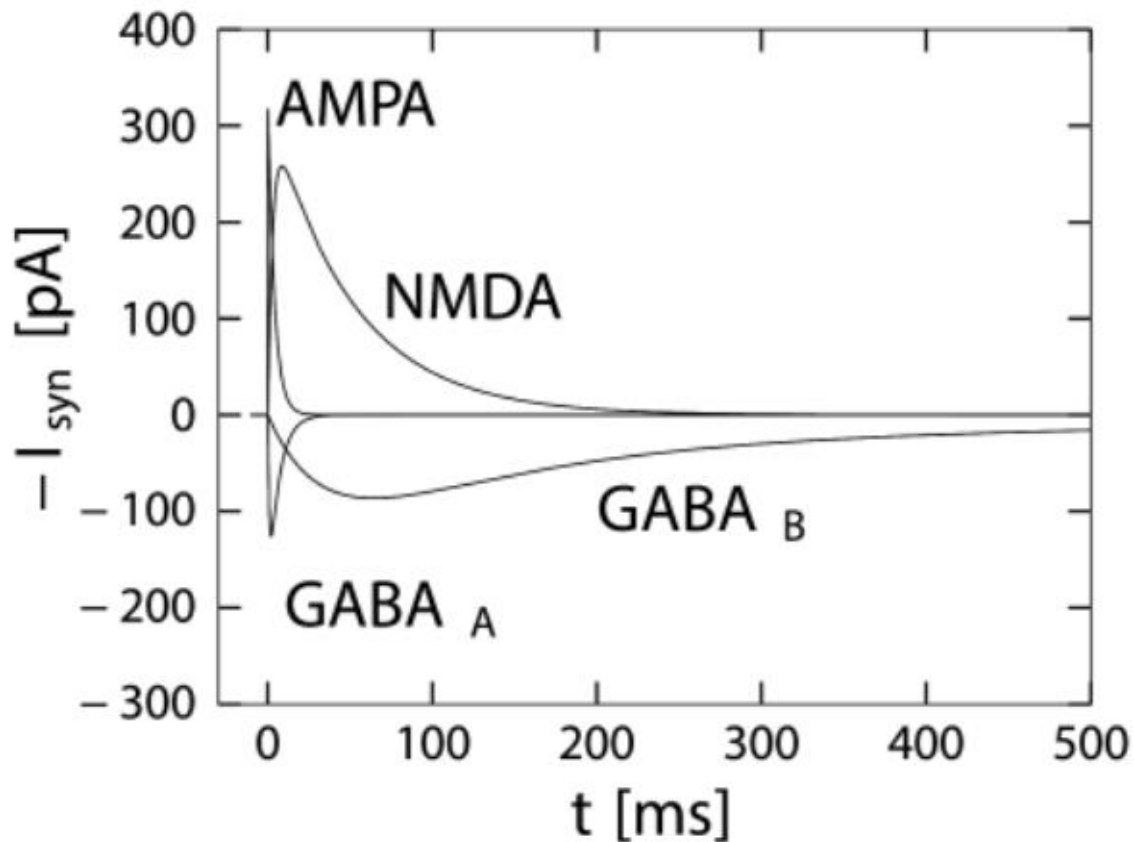
$g_{\text{syn}}(t)$  – переменная проводимость синапса

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

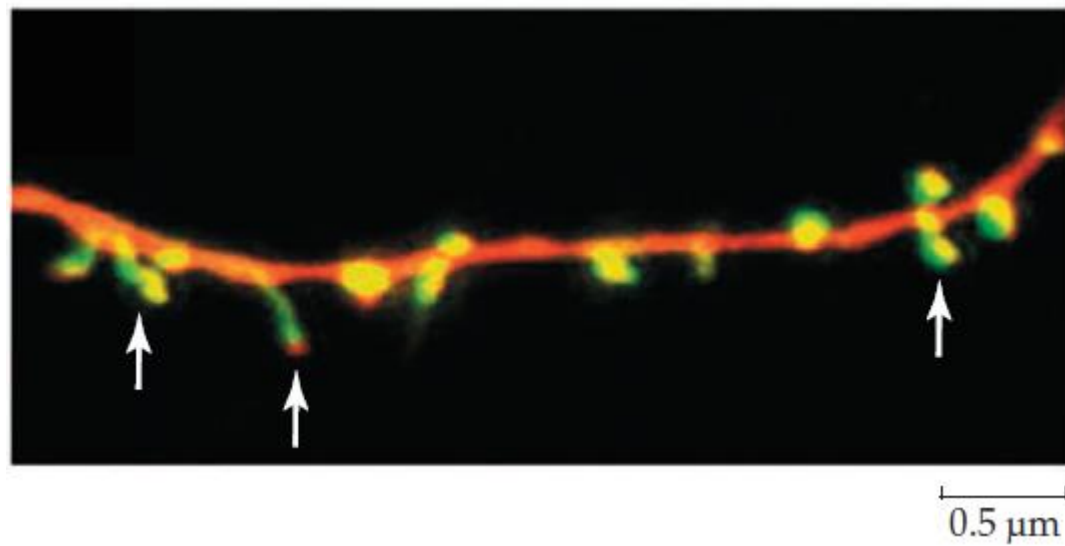
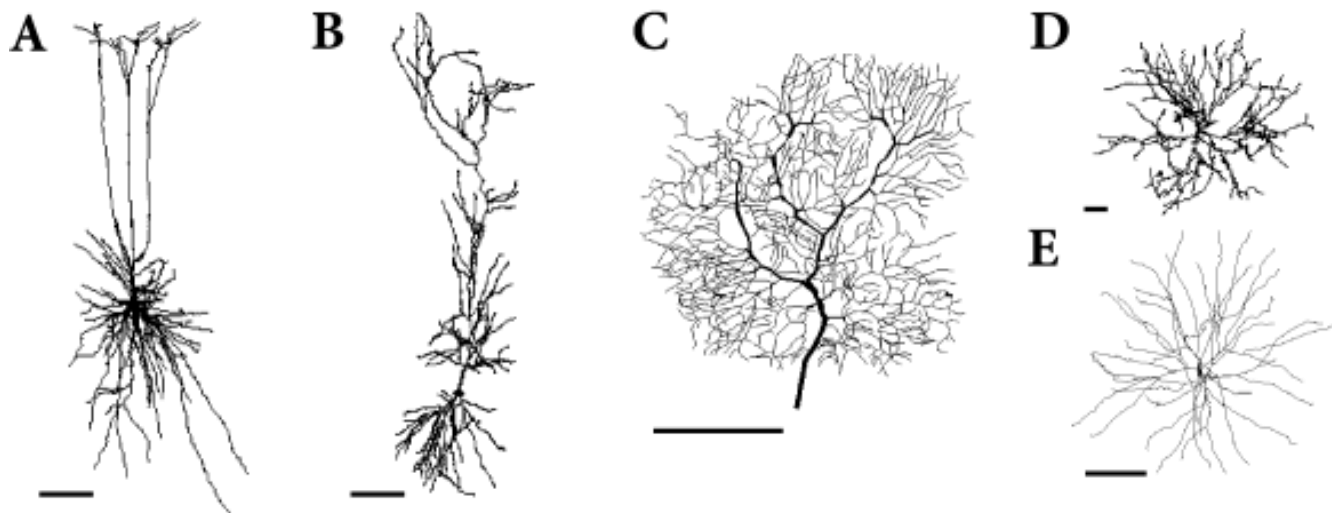
$t^{(f)}$  – момент прихода спайка

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

# Постсинаптические токи



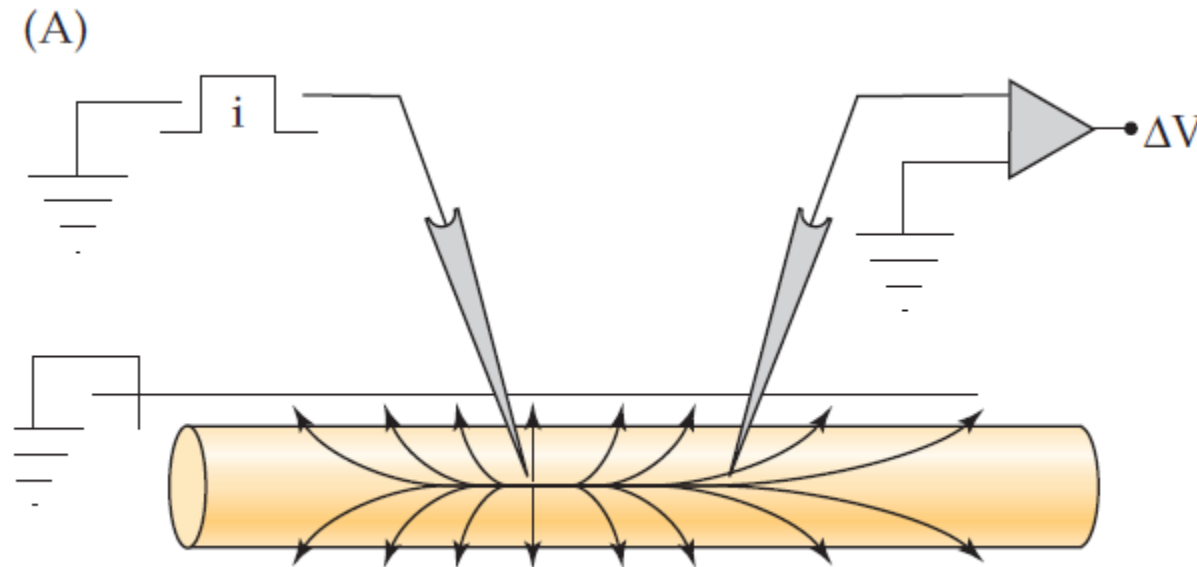
# Дендриты





# 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



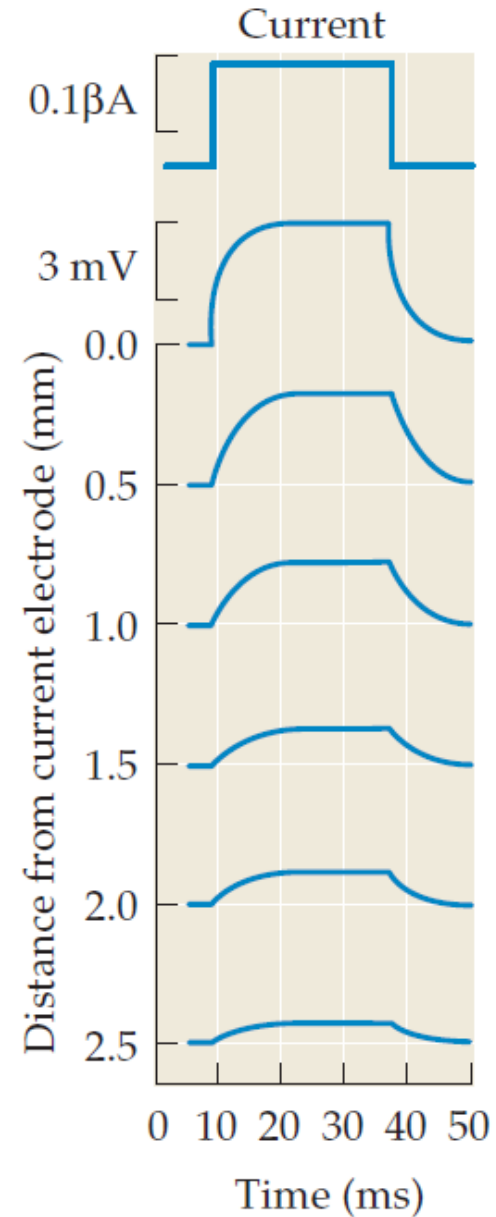
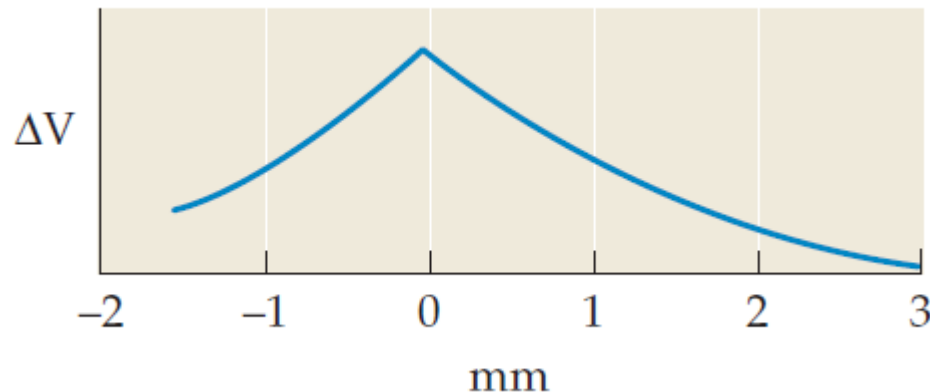
# Пассивный дендрит

Амплитуда электротонического потенциала убывает по закону

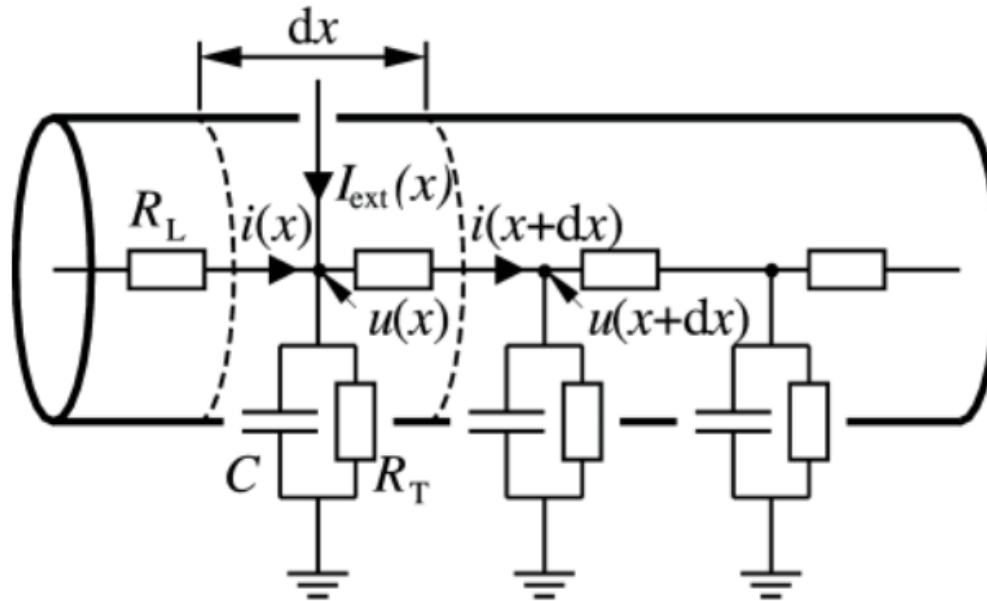
$$\Delta V = \Delta V_0 e^{-x/\lambda}$$

$\Delta V_0$  – начальное изменение, В  
 $x$  – расстояние от источника тока  
 $\lambda$  – 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  $x$

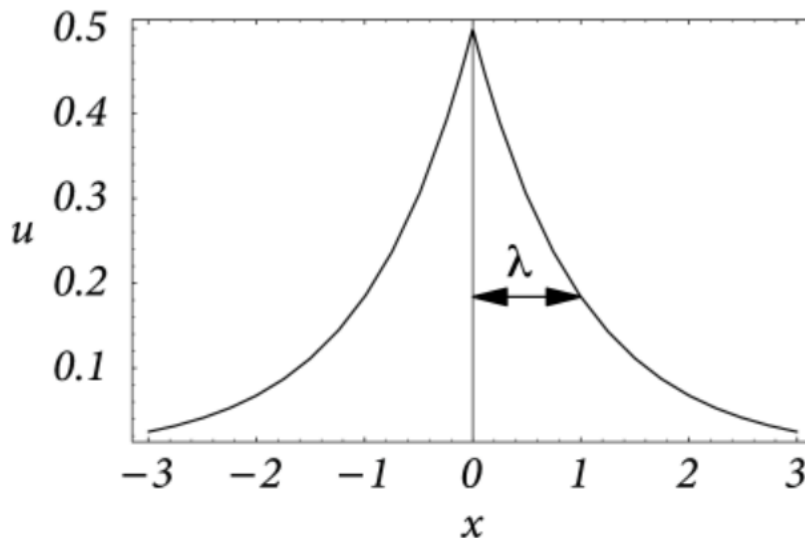
$C, R_T$  – емкость и сопротивление мембраны

# 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).

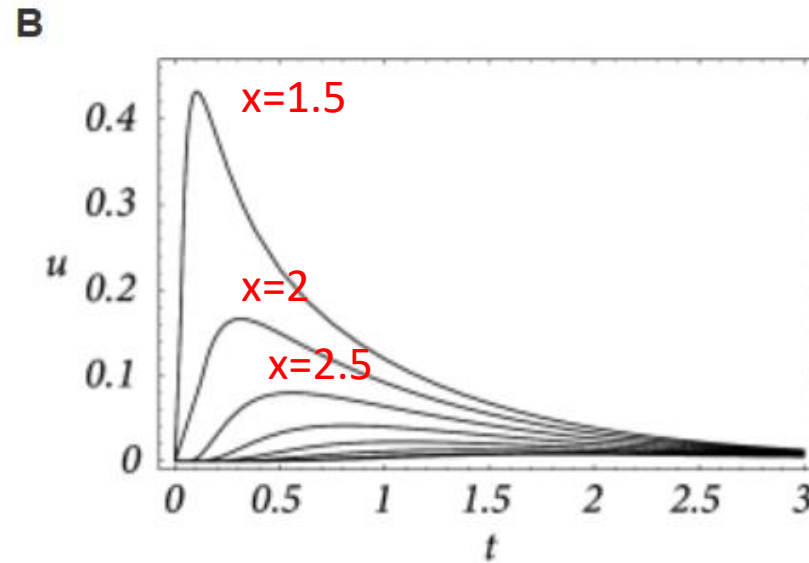
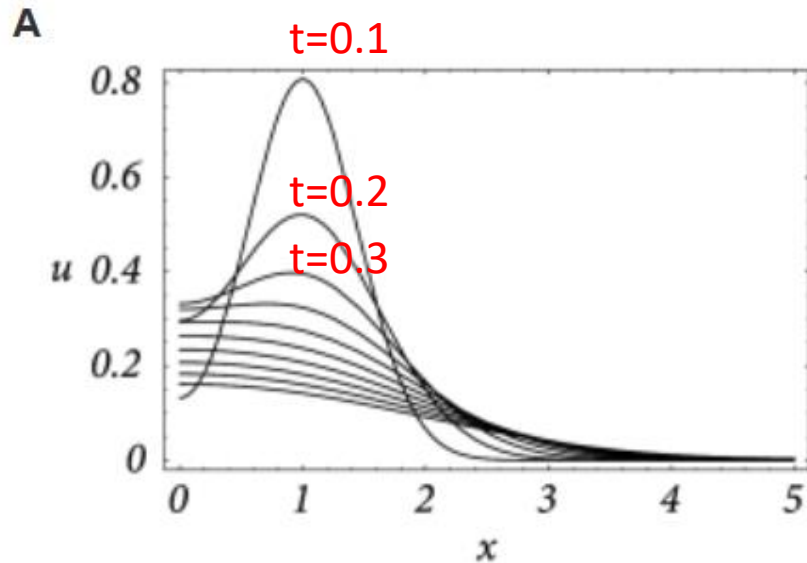
**Стационарное решение:**



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

# Уравнение кабеля

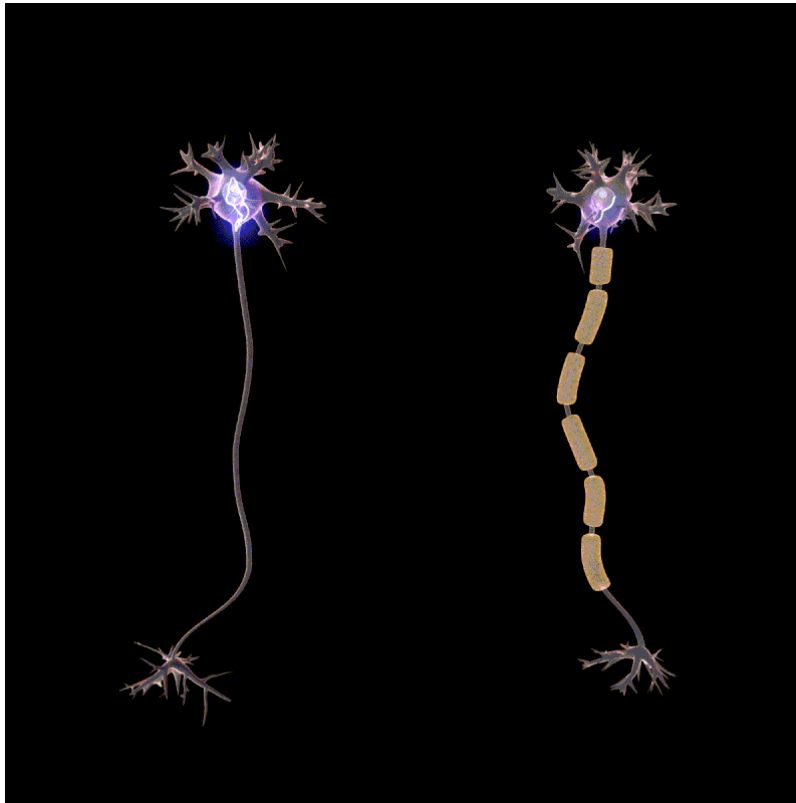
Изменения МП в пространстве (А) и времени (В) после воздействия импульсным током в  $x=1$



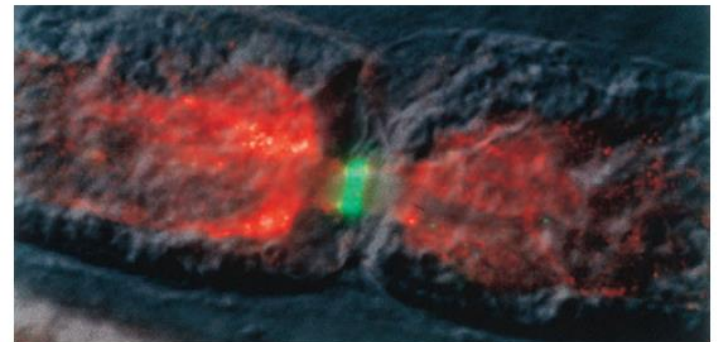
# Аксоны

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

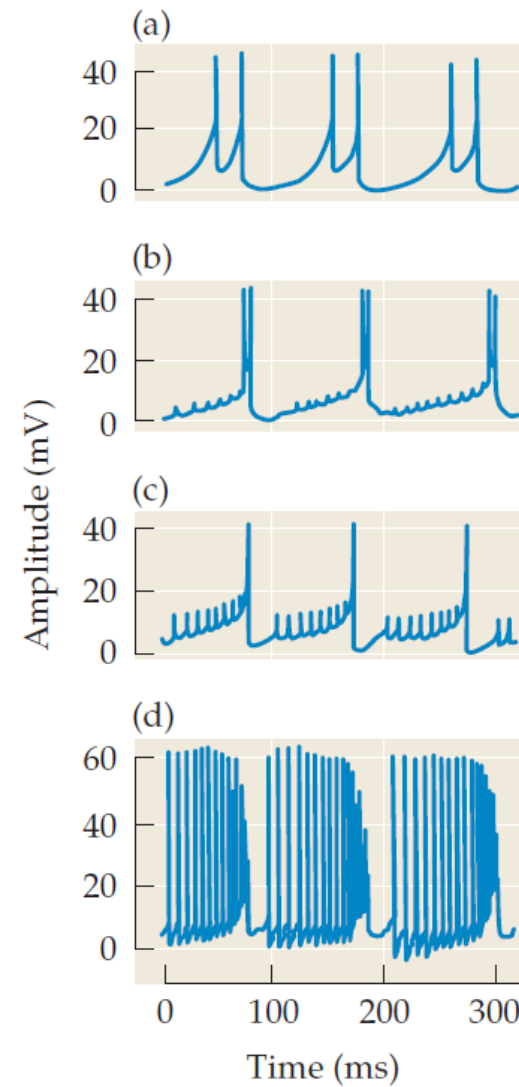
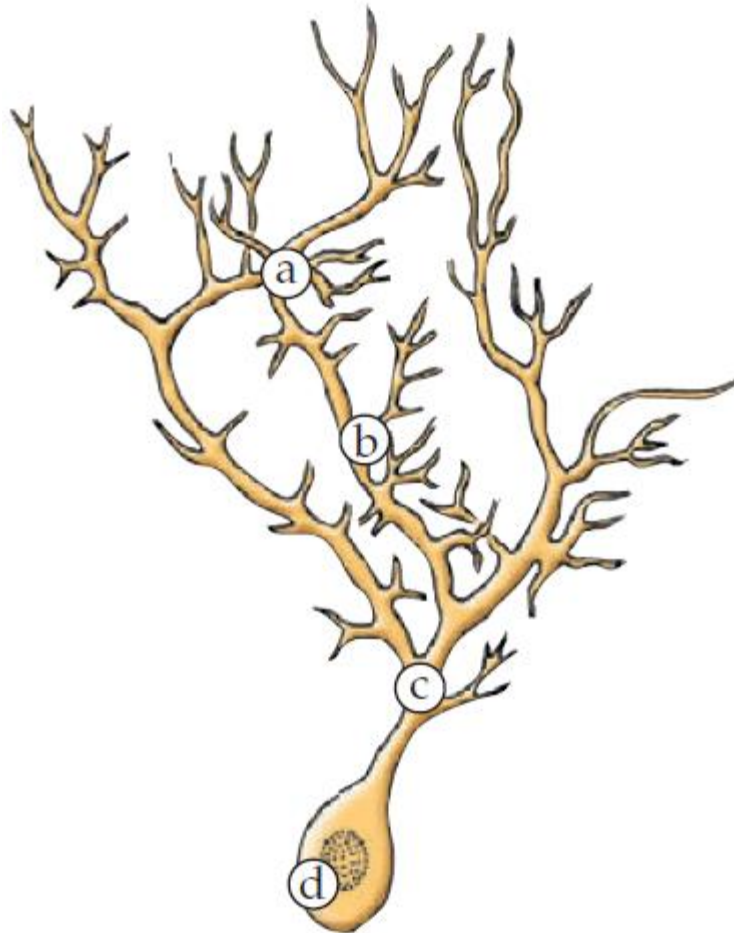
**Миелинированные** – покрыты защитной оболочкой из миелина. Сигнал распространяется на большие расстояния.



Распределение  
Na (зеленый) и  
K (красный)

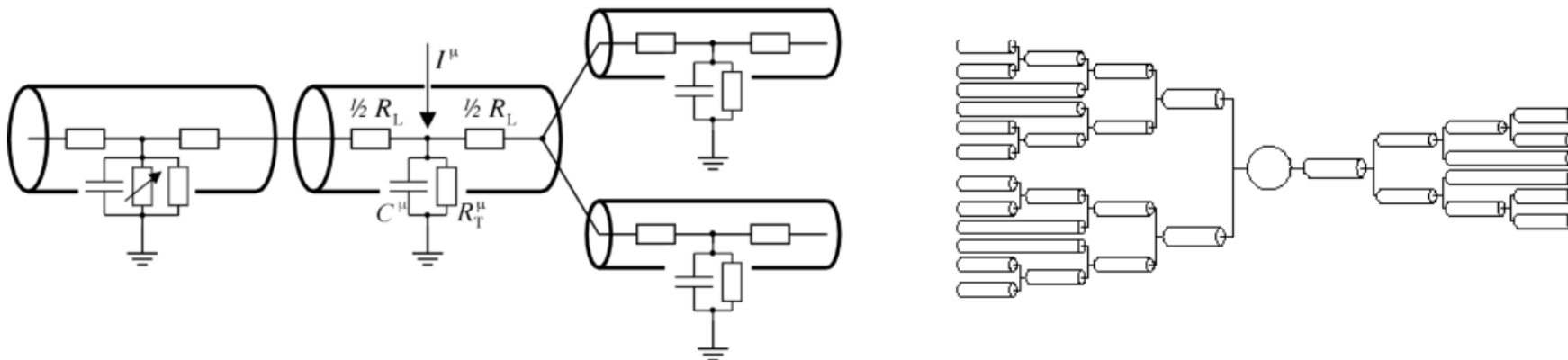


# Распространение активности в дендритах





# Составные модели



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

## Средства моделирования:

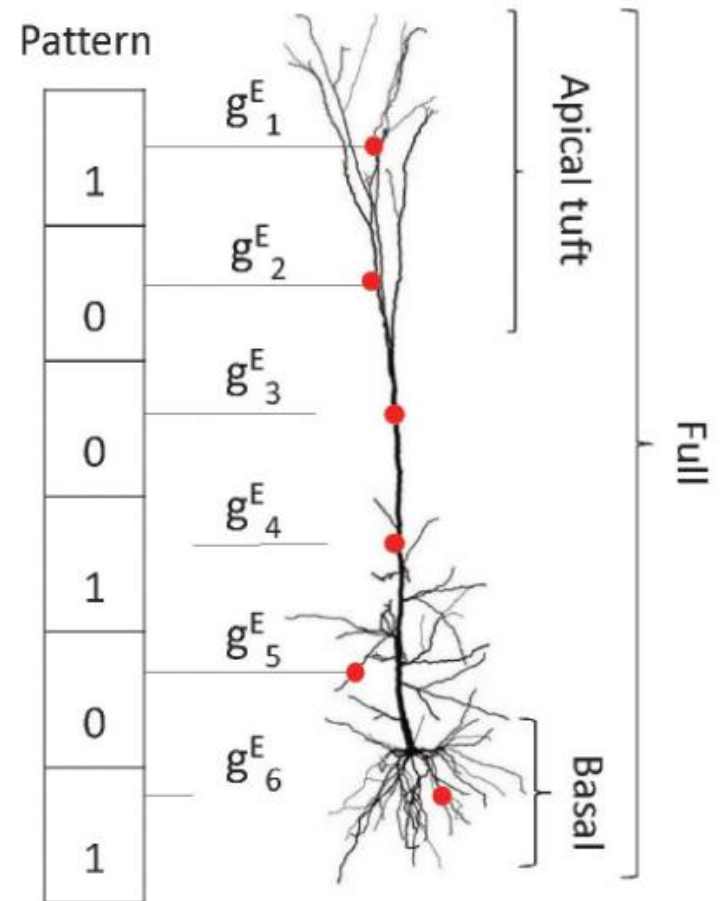
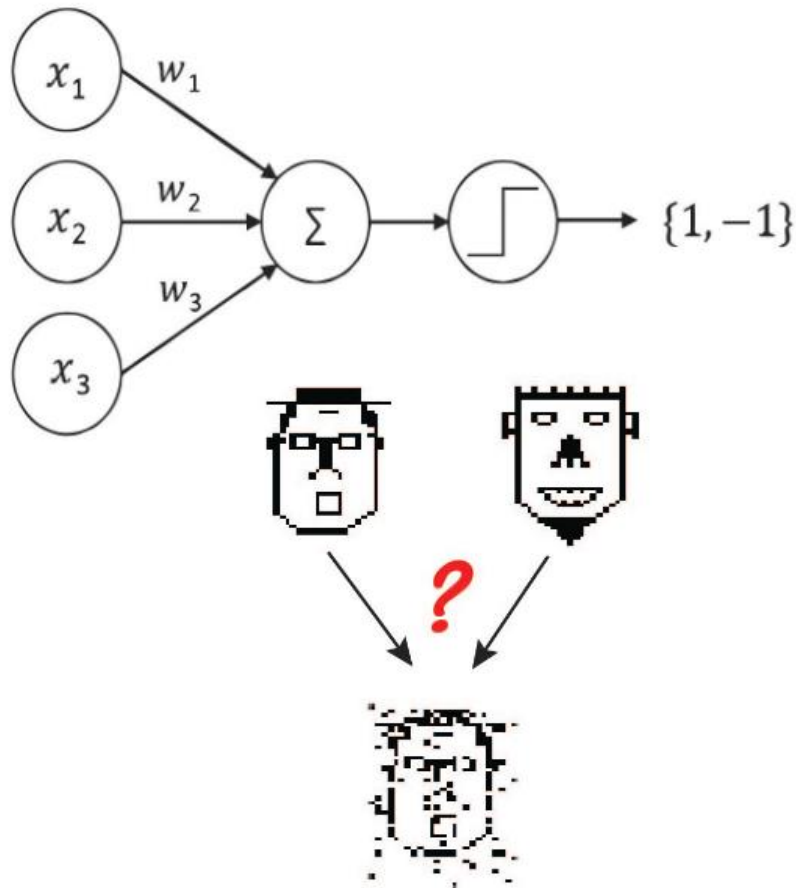
NEURON (<https://www.neuron.yale.edu/neuron/>)

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

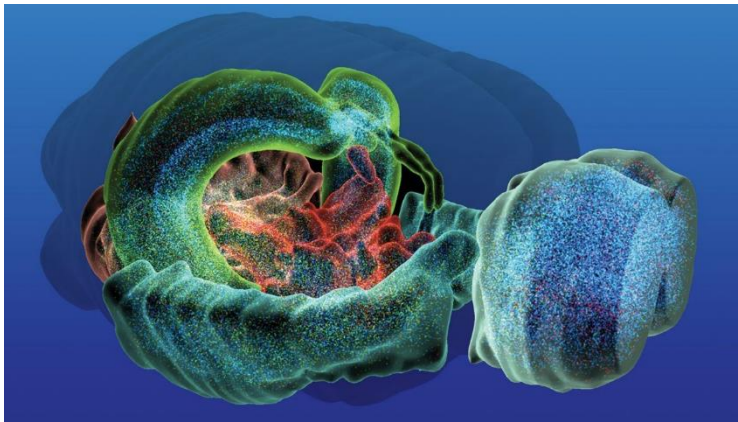


## Human Brain Project

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

## Blue Brain Project

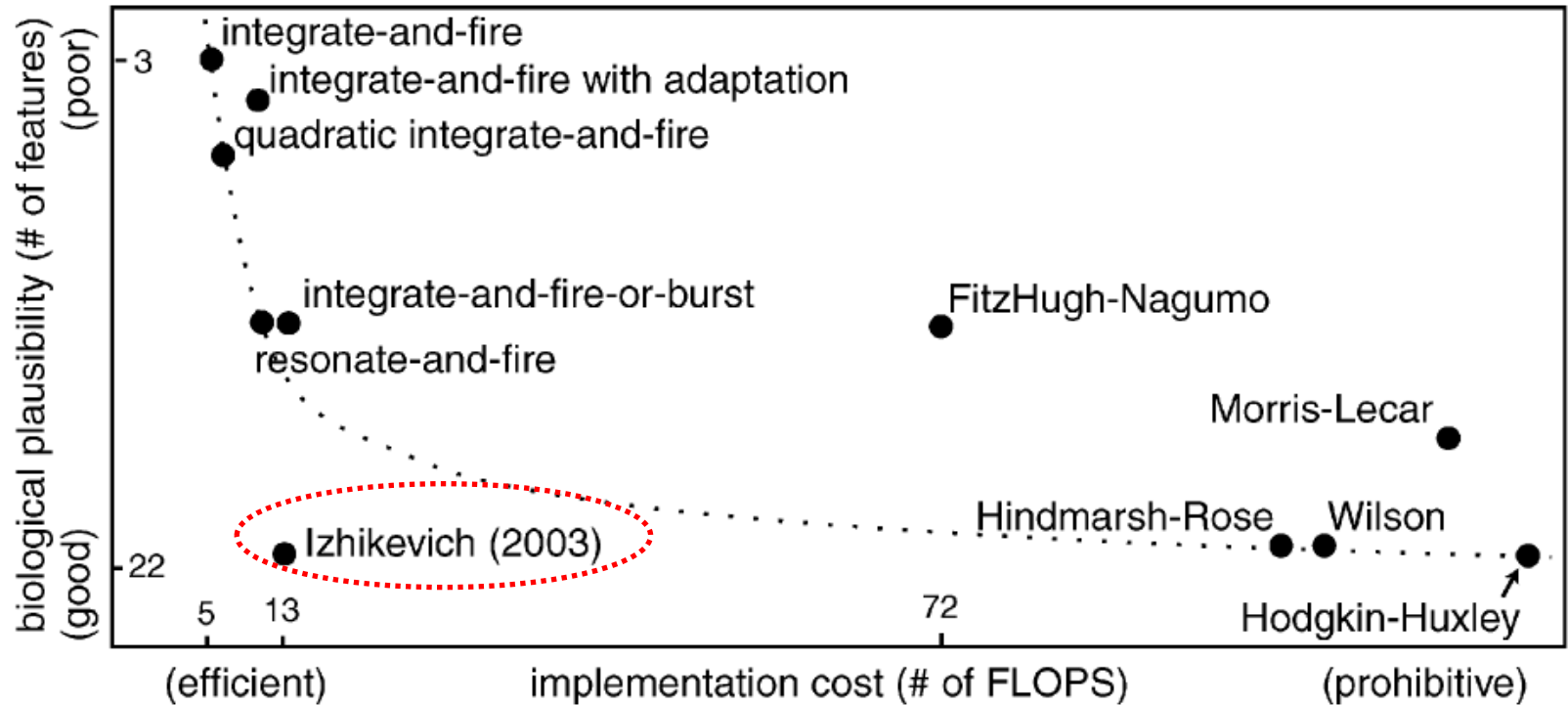
Цель – детальная реконструкция и моделирование мозга мыши от отдельных нейронов до всей сети



**Henry Markram**

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

# Модель Ижикевича



Izhikevich (2003) Simple Model of Spiking Neurons

# Модель Ижикевича

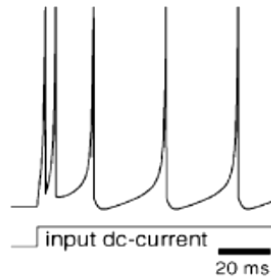
Предложена в 2003 как модель кортексного нейрона. Позволяет моделировать большое разнообразие активности с вычислительной сложностью, не сильно превышающей I&F

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

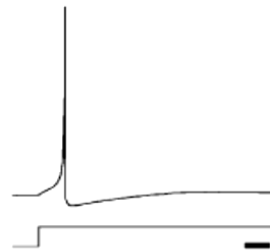
Adaptive Exponential I&F похожа на модель Ижикевича

# Типы активности в кортексе

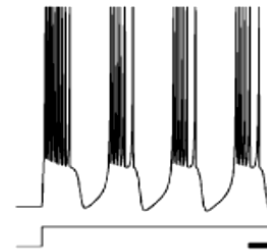
(A) tonic spiking



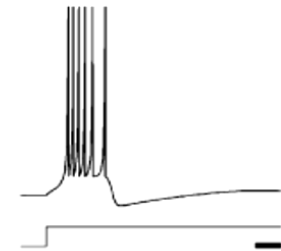
(B) phasic spiking



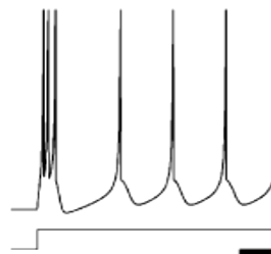
(C) tonic bursting



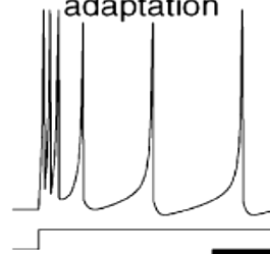
(D) phasic bursting



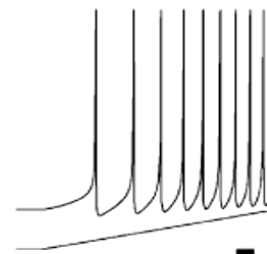
(E) mixed mode



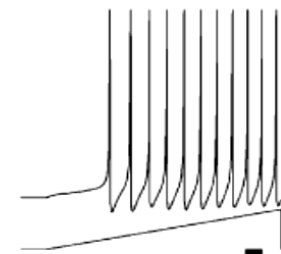
(F) spike frequency adaptation



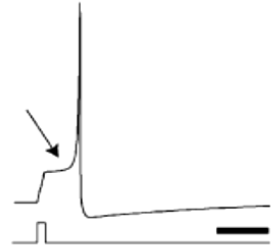
(G) Class 1 excitable



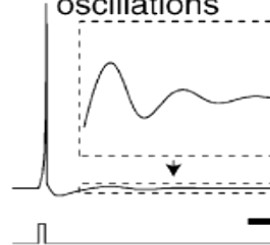
(H) Class 2 excitable



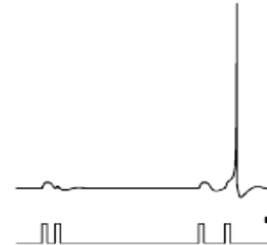
(I) spike latency



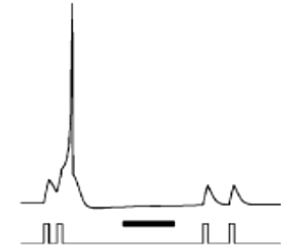
(J) subthreshold oscillations



(K) resonator

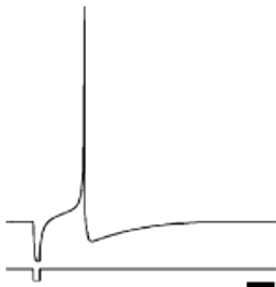


(L) integrator

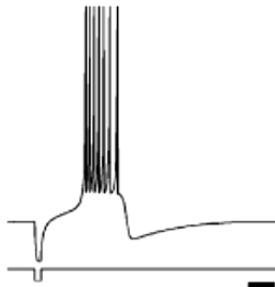


# Типы активности в кортексе

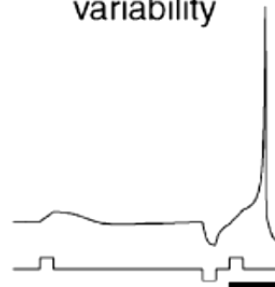
(M) rebound spike



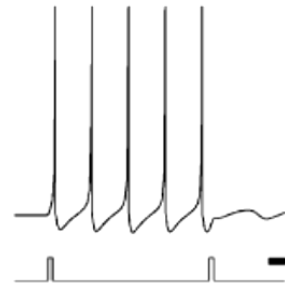
(N) rebound burst



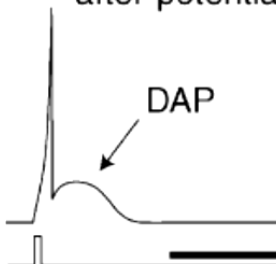
(O) threshold variability



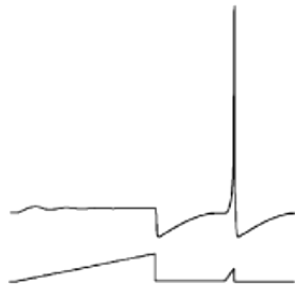
(P) bistability



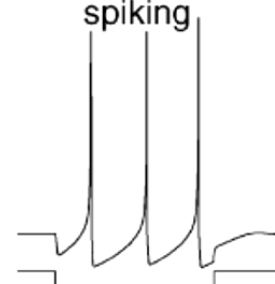
(Q) depolarizing after-potential



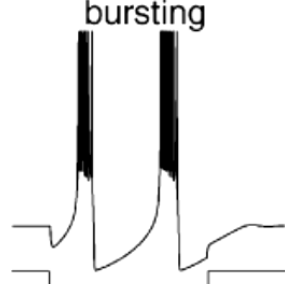
(R) accommodation



(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  $\text{Na}^+$  и активацией  $\text{K}^+$  каналов

$I$  – внешний ток

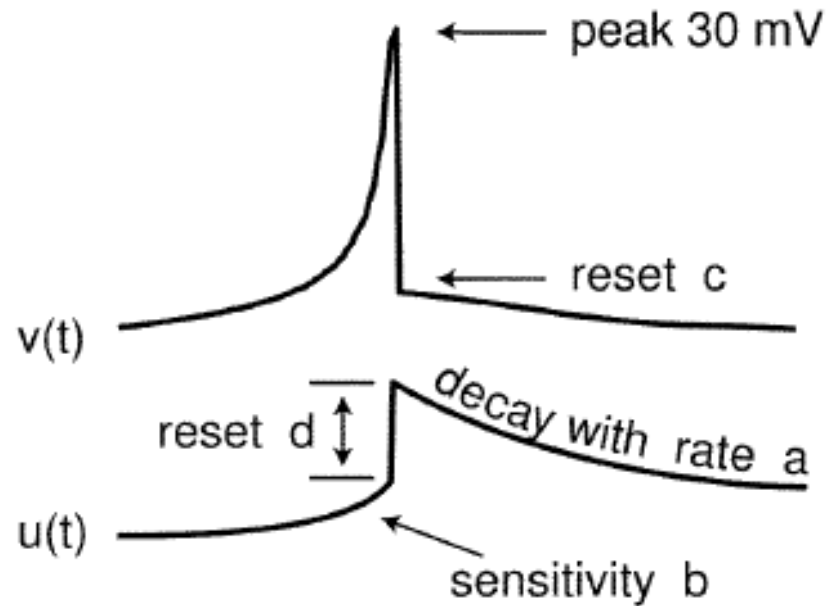
$c$  – точка «перезагрузки» потенциала. Происходит на «вершине» спайка, в отличие I&F.

$a$  – скорость восстановления мембраны.

$b$  – чувствительность к подпороговым колебаниям потенциала.

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

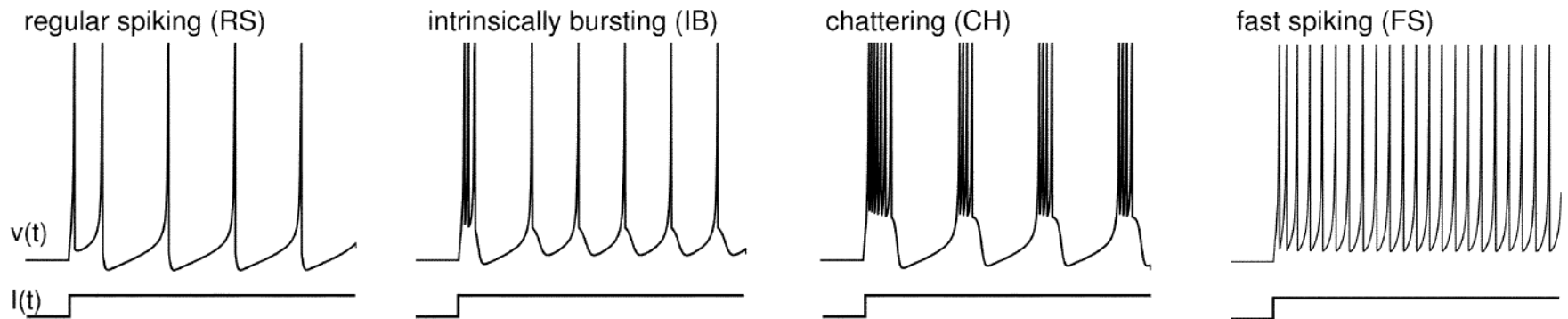
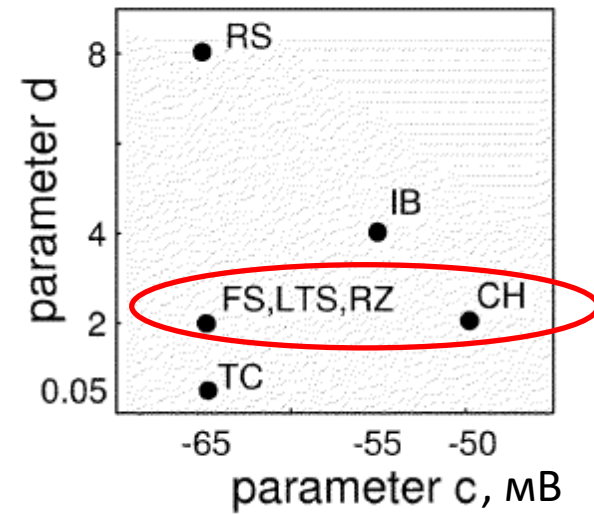
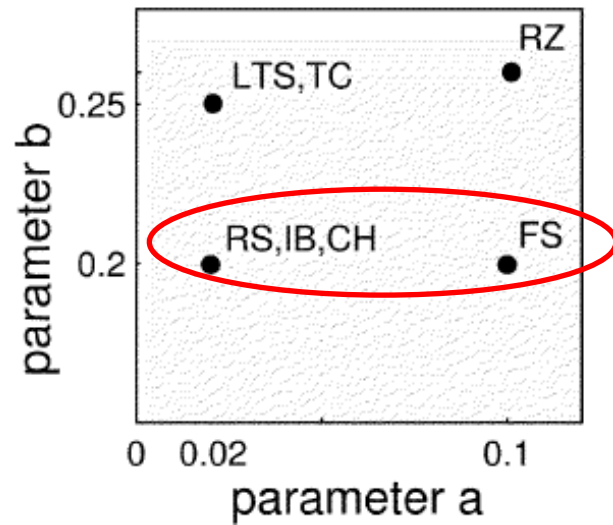
# Параметры модели



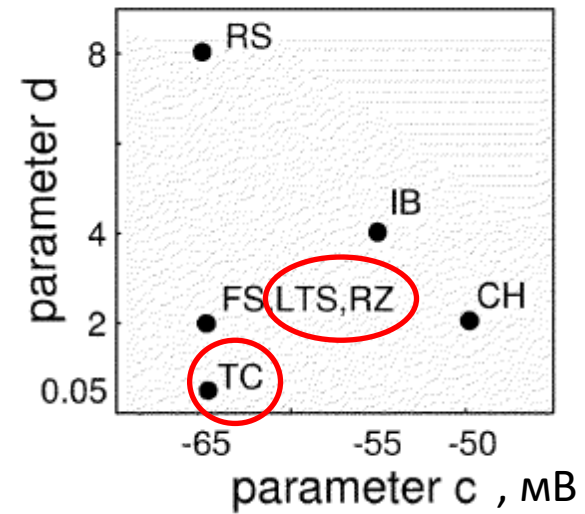
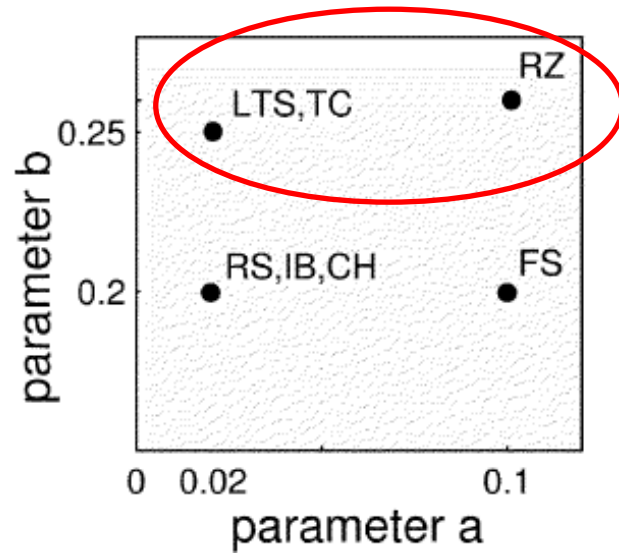
$$0.04v^2 + 5v + 140$$

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

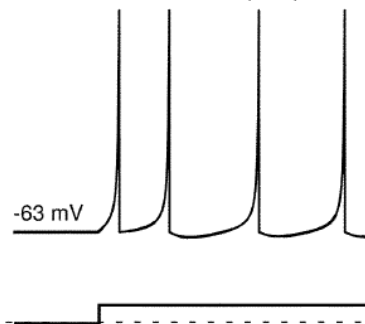
# Параметры и типы активности



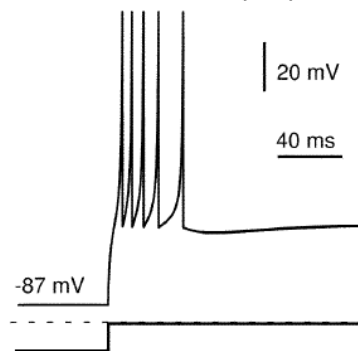
# Параметры и типы активности



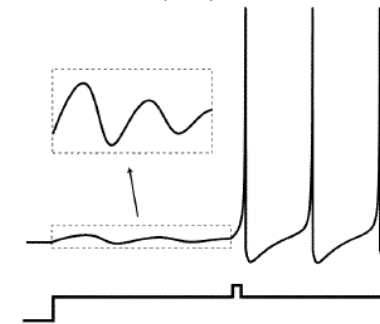
thalamo-cortical (TC)



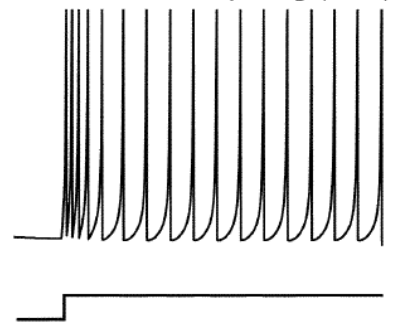
thalamo-cortical (TC)



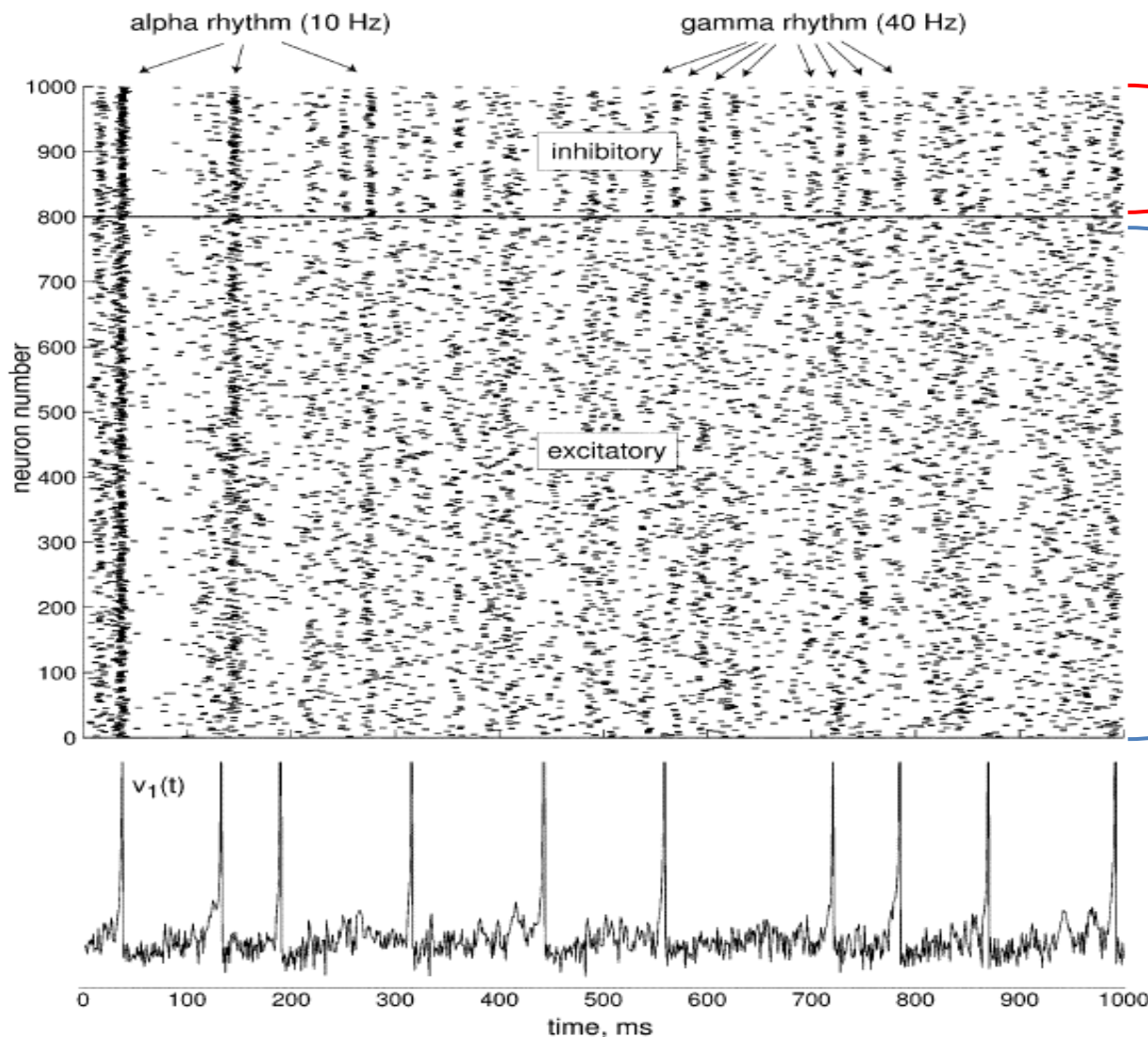
resonator (RZ)



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