

УДК 577.352.56

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРЕДАЧИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ В НЕЙРОНАХ**А.В.Каспиржний***ДЗ «ДМА МОЗ України», ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044*

e-mail: kaspirzhny@gmail.com

Поступила в редакцию 10 декабря 2012 года

Принята 7 февраля 2013 года

Статья является кратким обзором с целью ознакомления с методами математического моделирования передачи электрических сигналов в биологических нейронах. Описаны положения нейронной доктрины, современный метод получения данных о форме нервных клеток – компьютерная реконструкция прижизненно окрашенных нейронов с разветвленными дендритными отростками. Приведено описание кабельной модели передачи электрических сигналов в дендритах нейронов. Описано её применение в упрощенных моделях и реалистичных моделях, построенных с использованием данных компьютерной реконструкции формы дендритов. Описаны способы включения в модель нелинейных факторов: нелинейного суммирования множественных входных синаптических сигналов и нелинейных мембранных проводимостей – ионных каналов (на примере модели Ходжкина-Хаксли).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрон, компьютерное моделирование, кабельная модель, пассивная мембрана, синаптические сигналы, нелинейные механизмы.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕДАЧИ ЕЛЕКТРИЧНИХ СИГНАЛІВ У НЕЙРОНАХ**А.В.Каспиржний***ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044*

Стаття є коротким оглядом з метою ознайомлення з методами математичного моделювання передачі електричних сигналів в біологічних нейронах. Описані положення нейронної доктрини, сучасний метод отримання даних про форму нервових клітин - комп'ютерна реконструкція прижиттєво забарвлених нейронів з розгалуженими дендритними відростками. Наведено опис кабельної моделі передачі електричних сигналів в дендритах нейронів. Обговорено її застосування у спрощених моделях та реалістичних моделях, які побудовані за даними комп'ютерної реконструкції форми дендритів. Описано способи включення в модель нелінійних факторів: нелінійного додавання множинних входні синаптичних сигналів та нелінійних мембранних провідностей - іонних каналів (на прикладі моделі Ходжкіна-Хакслі).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: огляд, нейрон, комп'ютерне моделювання, кабельна теорія, пасивна мембрана, синаптичні сигнали, нелінійні механізми.

MATHEMATICAL MODELING OF THE TRANSMISSION OF ELECTRICAL SIGNALS IN NEURONS**A.V. Kaspirzhnyy***State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", 9 Dzerzhynskij st., Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

The article is a brief overview to get acquainted with the methods of mathematical modeling of the transmission of electrical signals in biological neurons. The neuronal doctrine and modern method of obtaining morphological data of nerve cells are described. It is the computer reconstruction of in vivo stained neurons with branched dendritic processes. The cable model of transmission of electrical signals in the dendrites of neurons is overviewed. The use of cable theory for simulations in simplified and realistic models, which are built using the data of reconstructed neurons, is discussed. Described the methods of inclusion in the model the non-linear factors such as non-linear summation of synaptic input multiple-static signals and nonlinear membrane conductance - ion channels (for example, mo-Delhi Hodgkin-Huxley).

KEY WORDS: review, neuron, computer modeling, cable theory, passive membrane, synaptic signal, non-linear mechanisms.

Нервные клетки – нейроны являются сложным, и очень важным объектом биофизических исследований. Генерируя и передавая сигналы другим клеткам, нейроны создают нейронную сеть – сложнейшую биологическую систему управления и обработки информации. Однако, о некоем «типичном нейроне» можно говорить только в самом грубом приближении, поскольку даже нервная система одного организма состоит из нейронов разных типов и форм, а различия однотипных нейронов для разных организмов еще более усложняет общую картину [1]. Моделирование биофизических процессов, которые происходят в отдельных нейронах, а так же процессов, протекающих в сетях нейронов, является мощным, а в ряде задач и единственным доступным инструментом познания в области нейронаук. Эта статья посвящена краткому обзору методов получения данных о форме нейронов и методов моделирования процесса передачи электрических сигналов в их дендритах.

Форма нейрона

Для математических моделей электрогенеза в биологических нейронах, оцифрованные данные о форме клеток являются областью определения для решения уравнений модели. Впервые форма нейронов была выявлена в работах Рамона-и-Кахала в начале XX века. Используя метод Гольджи, он получил изображение нейронов разных типов. Тогда же впервые было обнаружено наличие у нейронов сложных, древовидных, стохастически ветвящихся отростков: дендритов и аксона. Были поставлены вопросы о качестве получаемых данных, которые остаются актуальными по нынешний день. 1) Предоставляет ли метод выборочной окраски репрезентативную выборку нейронов? 2) Проявляются ли все отростки нейрона при его окрашивании [2]? В работах Рамона-и-Кахала были заложены основы современной *нейронной доктрины*: нейроны являются независимыми сущностями – дискретными элементами нервной системы. Нейроны формируют отростки двух типов: дендриты и аксон. Дендритные отростки, на которые приходится более 90% всей мембранной поверхности нейрона, являются областью приема синаптических сигналов от других нейронов сети.

Одним из недостатков метода Гольджи является невозможность одновременного сопоставления структуры нейрона и проявлений его электрической активности. Решением проблемы стало применение стеклянного капиллярного микроэлектрода [3, 4], который позволил сразу после регистрации электрического сигнала инжестировать внутрь клетки краситель для получения изображения формы нейрона. В качестве такого красителя использовались разные вещества, но наибольшую популярность завоевали пероксидаза хрена – HRP (horseradish peroxidase), применение которой позволило добиться наиболее полного окрашивания нейронов [5], и флуоресцентные красители, например, Lucifer Yellow [6]. Методы окраски в сочетании с конфокальной микроскопией используются для компьютерной оцифровки трехмерной формы клеток [7–9]. Однако размеры крупных нейронов превышают предельную толщину среза ткани, приемлемую для использования метода конфокальной микроскопии при измерении глубины расположения объекта в ткани (до 100 мкм [2]). Поэтому структура крупных нейронов оцифровывается из набора серийных срезов приемлемой толщины (десятки микрон) [9–13].

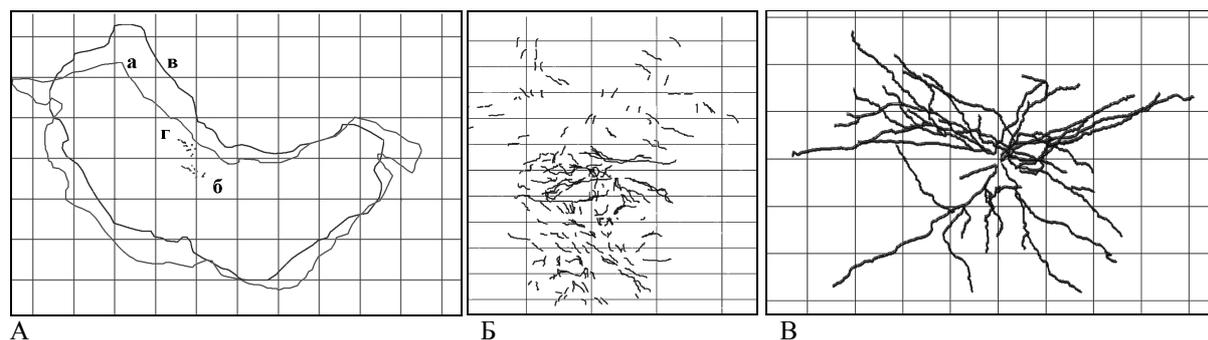


Рис. 1. А) Наложение оцифрованного изображения двух соседних серийных срезов ткани, отмеченных контурами (а) и (в). Каждый срез содержит фрагменты окрашенного нейрона (б) и (г), соответственно. Шаг сетки – 1 мм. Б) Фрагменты окрашенного нейрона, оцифрованные из 21-го серийного среза – иллюстрация проблемы реконструкции. Шаг сетки – 250 мкм. В) Результат компьютерной реконструкции дендритного разветвления мотонейрона из серийных срезов при помощи программы CVAPP_RC [15]. Шаг сетки – 100 мкм.

На рис. 1 показаны некоторые этапы реконструкции формы отводящего мотонейрона крысы (данные опубликованы в [12, 13]). Блок ткани, содержащий окрашенный мотонейрон, вначале подвергся гистологической обработке для фиксации – повышение её плотности для дальнейшего микротомирования. Вторым этапом обработки является «проявление» инжестрированного в клетку красителя. После этого блок ткани был разрезан при помощи микротомы на 21 серийный срез толщиной по 40 мкм. На рис. 1, А показано компьютерное наложение оцифрованного изображения двух соседних серийных срезов. При оцифровке важно фиксировать не только фрагменты окрашенного нейрона, но также контур среза ткани и, иногда, некоторые крупные, попавшие в срез объекты, например, кровеносные сосуды. Эти дополнительные данные, например, контуры срезов (а) и (в) на рис. 1 А, помогают при реконструкции более правильно совместить фрагменты нейрона (б) и (г). На рис. 1, Б показан результат оцифровки (трассировки) фрагментов окрашенного отводящего мотонейрона из 21-го серийного среза ткани. Для восстановления целостной трехмерной формы нейрона проводится последующая интерактивная компьютерная реконструкция, результат которой показан на рис. 1, В. Полученные таким способом данные о форме нейрона имеют ограниченную точность. Разные факторы, снижающие точность полученных данных, упоминаются, как «морфометрический шум» [14, 15]. Накопленные разными исследователями за последние десятилетия оцифрованные данные о форме нейронов разных типов, а так же сопутствующие данные об их биофизических параметрах и механизмах, собраны в открытых базах данных, что делает их доступными через Интернет для ученых со всего мира [16–19]. Наиболее обширный архив расположен по адресу <http://NeuroMorpho.org> [20].

Кабельная модель

При моделировании электрических процессов в нейронах, их древовидные отростки представляются проводящими электрическими кабелями. Множество входящих электрохимических сигналов нейрона формируют осевые токи, которые передаются по дендритным кабелям в сому, где суммарный втекающий ток вызывает изменение мембранного потенциала (рис. 2, А). Если деполяризация мембраны в районе аксонного холмика превышает пороговое значение, нейрон формирует свой электрический выходной сигнал – одиночный потенциал действия или разряд – множественные потенциалы действия. Этот сигнал распространяется по аксону и через

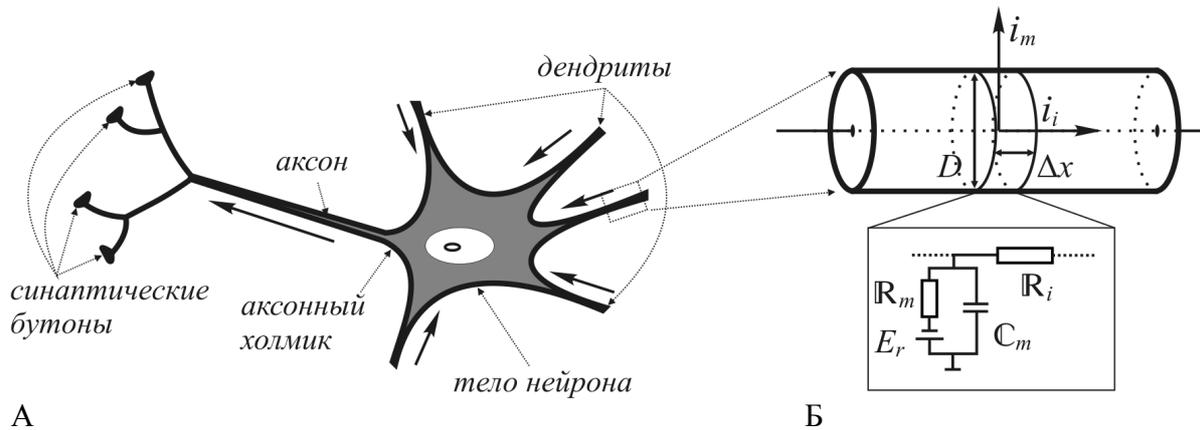


Рис. 2. А) Схематическое представление нейрона. Тело нейрона (сома) и дендриты собирают втекающие синаптические токи (показаны стрелками) от других нейронов сети. В области аксонного холмика формируется выходной сигнал нейрона, который распространяется по аксону до его синаптических окончаний на мембране других нейронов. Б) Представление участка дендрита в виде электрического коаксиального кабеля. На выноске – эквивалентная электрическая цепь элементарного фрагмента кабеля.

его синаптические бутоны передается другим нейронам сети, мышечным клеткам или железам внутренней секреции [21]. Схематически, прохождение сигналов в нейроне можно представить диаграммой: синапс \rightarrow дендрит \rightarrow сома \rightarrow аксон \rightarrow синапс. Моделирование распространения электрического сигнала в нейронных отростках основано на кабельной теории [22–24].

В кабельной теории дендрит рассматривается, как коаксиальный электрический кабель (рис. 2, Б). Осевым проводником является цитоплазма – проводящая внутриклеточная среда, представляющая собой водный раствор ионов разного знака (проводник второго рода). Она характеризуется удельным сопротивлением R_i . Осевой проводник отделен от внеклеточной проводящей среды резистивно-емкостной дендритной мембраной, которая характеризуется удельным сопротивлением R_m и удельной емкостью C_m . В первом приближении рассматривается пассивная модель мембраны: её проводимость утечки (величина, обратная мембранному сопротивлению $g_m = I / R_m$) считается постоянной. При рассмотрении моделей дендритов с неоднородными и/или активными свойствами мембраны, g_m может зависеть от координаты рассматриваемого участка дендрита, мембранного потенциала и времени. В большинстве моделей сопротивлением внеклеточной проводящей среды пренебрегают, поскольку её размер многократно превышает поперечное сечения дендритного отростка. Однако его следует учитывать при моделировании внеклеточных проявлений электрической активности, например, сигналов, регистрируемых методом электроэнцефалографии. В состоянии покоя за счет действия активного АТФ-зависимого мембранного механизма, известного как натрий-калиевый насос, создается потенциал покоя мембраны E_r . Электрические сигналы, передаваемые дендритом, являются отклонением мембранного потенциала от потенциала покоя: $V(t) = E(t) - E_r$.

Кабельное уравнение в нейронауках – это дифференциальное уравнение второго порядка в частных производных параболического типа:

$$\tau \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} - V(x,t), \quad (1)$$

где функция $V(x,t)$ зависит от двух независимых переменных, x – маршрутная

координата участка дендрита (координата, отсчитанная вдоль дендритного маршрута), и t – время. $\tau = R_m \cdot C_m$ (также обозначается τ_m) – постоянная времени мембраны. $\lambda = \sqrt{R_m/R_i \cdot D/4}$ – постоянная длины кабеля. R_m – удельное сопротивление мембраны, C_m – удельная емкость мембраны, R_i – удельное сопротивление внутриклеточной среды, D – диаметр дендритного кабеля. Часто принято представлять результаты в безразмерных, электротонических координатах и времени. Для этого время нормируется на постоянную времени: $T=t/\tau_m$, а маршрутная координата нормируется на постоянную длины: $X=x/\lambda$. В электротонических координатах кабельное уравнение записывается так:

$$\frac{\partial V(X,T)}{\partial T} = \frac{\partial^2 V(X,T)}{\partial X^2} - V(X,T). \quad (2)$$

В кабельной теории дендриты рассматривают как системы приема-передачи электрических сигналов с распределенными входами и параметрами. Аналитические решения кабельного уравнения получены и хорошо исследованы для простейших моделей стационарного распределения мембранного потенциала и тока вдоль полубесконечного пассивного кабеля и кабеля конечной длины с разными граничными условиями. Более сложные и нелинейные задачи решаются численно. Изучены модели пассивного кабеля с неоднородным диаметром [22–24], а так же передаточные характеристики пассивного кабеля по постоянному и переменному току [25, 26]. В [27, 28] для пассивной кабельной модели введены и исследованы функции параметрической чувствительности, используемые для анализа передаточных свойств и их зависимости от параметров модели. Кабельная теория позволяет моделировать распределение мембранного потенциала, а так же осевого тока и мембранного тока утечки вдоль дендритных маршрутов, а так же, изменение этих величин в результате стационарного, квазистационарного или импульсного электрического возмущения. Такое электрическое возмущение может иметь локальный или распределенный характер, возникать в силу естественных причин (срабатывание синапсов) или создаваться искусственно при помощи микроэлектрода. Исследование пассивных кабельных моделей кроме теоретической ценности представляет и практический интерес.

Например, моделирование процесса затухания в дендритах импульса тока, инжектированного при помощи микроэлектрода, используется для оценки значений пассивных электрических параметров дендритов R_m , R_i и C_m [29–35]. В эксперименте измеряется изменение мембранного потенциала в ответ на инъекцию импульса тока. Форма и амплитуда импульса подбираются так, чтобы электрический ответ нейрона оставался более или менее линейным. По данным измерения токов и напряжений оценивают входное сопротивление нейрона. Точкой инъекции микроэлектрода, как правило, является тело нейрона из-за его относительно большого размера. Скорость затухания импульса мембранного потенциала позволяет оценить постоянную времени. После электрофизиологического эксперимента производится окрашивание и оцифровка формы нейрона. Полученные данные используются для моделирования процесса затухания импульса тока. В ходе моделирования подбирается такой набор параметров R_m , R_i и C_m , который дает наилучшее совпадение экспериментальных и модельных кривых пространственного и временного затухания импульса. Такой набор параметров модели считается оценкой значений соответствующих биофизических величин.

На ранних этапах исследования для упрощения расчетов использовались модели *эквивалентного кабеля* [22, 23, 30]. В них все сложные и стохастически разветвленные дендриты заменяются одним однородным или неоднородным сегментом, который

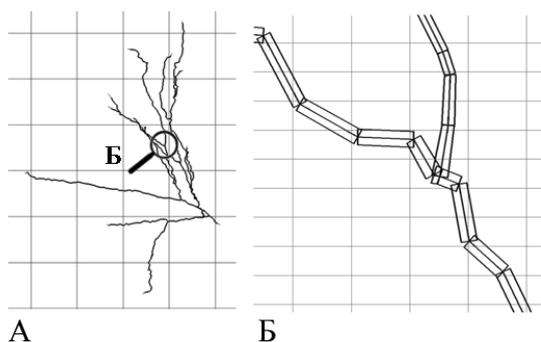


Рис. 3. А) Изображение оцифрованного дендрита. Б) Выделенный на рисунке А фрагмент модели дендрита, представленной в виде совокупности конических секций (compartments).

является эквивалентом дендритов по электрической нагрузке (при инъекции и регистрации сигнала в соме нейрона). Процедура построения эквивалентного кабеля начинается от терминальных ветвей дендритов. Каждая пара ветвей, выходящих из общей точки ветвления, – дендритная бифуркация, – заменяется эквивалентным цилиндром [23]. В результате повторения такой замены для всех точек ветвления по направлению к корню дендрита, сложное, стохастически разветвленное дерево отростков заменяется одним эквивалентным сегментом. Главным недостатком такого метода является то, что он не позволяет учитывать интегративные свойства

дендритного ветвления при моделировании проведения распределенных синаптических сигналов [25, 36, 37].

Более точной альтернативой являются *многосекционные модели* (анг. multi compartmental model) [23, 24, 26, 38]. Их использование стало возможным с повышением качества данных реконструкции формы нейронов и развитием вычислительной техники, а также программного обеспечения [39, 40]. Дендритное разветвление представляется деревом цилиндрических или конических секций (compartments) – рис. 3. Система дифференциальных кабельных уравнений для этой структуры решается численно. Наиболее известным программным пакетом для моделирования в области нейронаук является NEURON [40]. Применение мощных компьютеров и программных средств открыло возможности для построения так называемых «реалистичных» моделей биоэлектрических процессов в нервных клетках. Такие модели используют данные реконструкции формы реальных клеток и позволяют включать в расчет известные нелинейные факторы и мембранные механизмы, не имеющие прямого отношения к кабельной теории.

Нелинейное суммирование синаптических сигналов

В качестве первого дополнительного фактора следует рассмотреть моделирование реалистичных синаптических входных сигналов. В простых моделях представляется, что пресинаптический сигнал запускает изменение проводимости постсинаптической мембраны. Популярной моделью изменения проводимости постсинаптической мембраны является альфа-функция, предложенная Роллом [41]:

$$r(t-t_0) = \frac{t-t_0}{\tau_1} \cdot \exp\left(-\frac{t-t_0}{\tau_1}\right), \quad (3)$$

где $r(t)$ описывает изменение со временем постсинаптического потенциала, τ_1 – постоянная времени, t_0 – момент времени поступления пресинаптического сигнала. Недостатками такой модели являются отсутствие прямой биофизической интерпретации такого закона изменения проводимости мембраны, и отсутствие методов обработки последовательных, перекрывающихся по времени постсинаптических токов, вызванных разрядом пресинаптических импульсов [1]. Эти проблемы решаются в более сложных моделях с вычислением проводимости постсинаптической мембраны, которая основана на кинетике мембранных каналов [42, 43], или с зависимостью

синаптического тока от частоты приходящего на синапс разряда афферентного нейрона [44].

Использование упрощенной модели альфа синапса в сочетании с моделью пассивного дендрита позволяет продемонстрировать важный эффект: нелинейное суммирование синаптических сигналов [45]. Этот эффект объясняется тем, что генерация импульса потенциала происходит вследствие увеличения проводимости постсинаптической дендритной мембраны. Каждый сработавший синапс на некоторое время изменяет величину мембранного потенциала, увеличивает проводимость мембраны. Следующий срабатывающий синапс, в свою очередь, изменяя проводимость постсинаптической мембраны, вызывает генерацию уже меньшего импульса мембранного потенциала и осевого тока, чем было бы при его сольном срабатывании. В [25] была предложена мера эффективности синапса, названная фактором инжекции заряда.

К эффекту нелинейного суммирования синаптических сигналов добавляется фильтрация импульса при прохождении его по кабелю с резистивно-емкостной мембраной (что приводит к «расползанию» импульса по времени). Поэтому, когда речь идет о преобразовании входных сигналов нейрона в выходной, вместо термина «суммирование» применяется более широкий термин «*интеграция*» сигналов. Количество синапсов, приходящих на крупный, например, пирамидный нейрон коры, измеряется тысячами. Среди них есть не только возбуждающие (деполяризующие мембрану), но и тормозные (гиперполяризующие мембрану) синапсы. В [46] экспериментально показано, что уровень совокупной спонтанной синаптической активности, приходящей на нейрон со стороны сети, существенно влияет на пространственно-временную интеграцию входных сигналов отдельным нейроном. В работе [47] авторы указали на разный режим генерации выходного разряда в зависимости от уровня синаптической активности и выделили различные состояния активности нейрона: состояния высокой и низкой проводимости мембраны. Этот эффект был показан на моделях в [48], что демонстрирует возможности метода математического моделирования при изучении интеграции множественных распределенных входных синаптических сигналов в нейроне.

Моделирование нелинейной проводимости мембраны

Вторым важным фактором, который необходимо учитывать при построении реалистичных моделей электрогенеза в нейронах, является присутствие в мембране дендритов потенциал-зависимой проводимости. Такой нелинейный механизм проводимости реализуется посредством молекул ионных каналов. Их проводимость зависит от величины мембранного потенциала и времени, а так же является избирательной к определенному типу ионов. Первым экспериментальным свидетельством наличия такого типа проводимости в дендритной мембране стало наблюдение, что в дендритах нейронов разных классов могут генерироваться импульсы, похожие на потенциал действия (для обзора см. [21, 49, 50]). В последние два десятилетия открыто, исследовано и описано большое количество таких каналов [51]. Этому сильно поспособствовала разработка такого мощного экспериментального метода исследования, как метод пэтч-клэмп [52], позволяющий изучать вольт-амперные характеристики небольших участков мембраны.

Модели нейронов, в которых учтены активные мембранные механизмы, могут включать описание как отдельных типов каналов, так и «коктейлей» – смесей проводимостей ионных каналов разных типов, что является характерной ситуацией для природных нейронов. Моделирование проводимости таких каналов строится на

принципах, заложенных в модели Ходжкина-Хаксли [53]. Для ознакомления читателя с принципами моделирования нелинейной мембранной проводимости далее приводятся основные положения этой модели. Модель Ходжкина-Хаксли – это кинетическая модель изменения проводимости натриевых и калиевых каналов мембраны гигантского аксона кальмара, которая описывает генерацию потенциала действия. Основываясь на данном представлении, была постулирована феноменологическая модель событий, которые приводят к генерации потенциала действия в гигантском аксоне кальмара.

1) В процесс генерации потенциала действия вовлечены два основных типа потенциал-зависимых ионных проводимостей – натриевая и калиевая (G_{Na} и G_K). Они не зависят друг от друга, а проводимость утечки мембраны (G_l) не зависит от мембранного потенциала. Суммарный трансмембранный ионный ток является суммой натриевого и калиевого токов, а так же тока утечки. Он является током смещения мембранной емкости. Эквивалентная схема такого участка мембраны показана на рис. 4, А.

$$I_{ionic} = I_{Na} + I_K + I_l. \quad (4)$$

2) Все ионные токи линейно зависят от мембранного потенциала по закону Ома:

$$I_i(t) = G_i(V(t), t) \cdot (V(t) - E_i), \quad (5)$$

где E_i – равновесный потенциал, полученный из уравнения Нернста для данного типа ионов при учете баланса их концентрации по разные стороны клеточной мембраны. Он также называется *потенциалом инверсии* – это пороговый мембранный потенциал, при достижении которого ионный ток меняет направление. На схеме на рис. 4, А равновесные потенциалы представлены соответствующими «батареями».

3) Каждая ионная проводимость представляется, как её максимальное значение (\bar{G}_{Na} и \bar{G}_K), умноженное на числовой коэффициент. Эти коэффициенты задают долю от

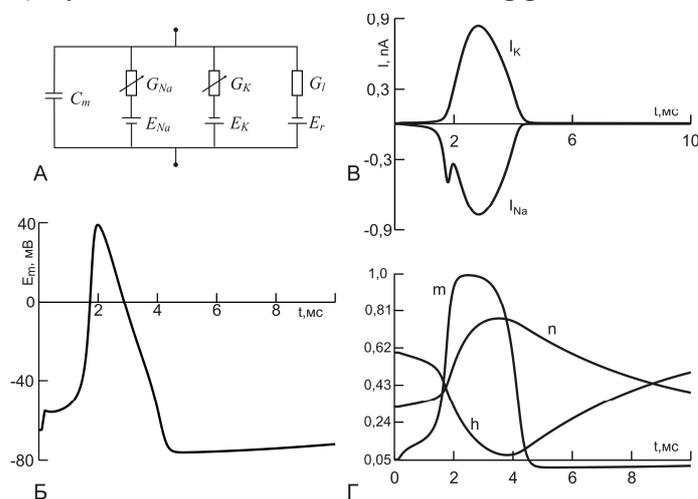


Рис. 4. А) Эквивалентная электрическая цепь для участка мембраны аксона кальмара. Б) Изменение мембранного потенциала в ответ на инъекцию сверхпорогового тока. В) Изменение натриевого и калиевого токов. Г) Динамика изменения параметров n , m и h модели Ходжкина-Хаксли.

максимального значения открытой в данный момент проводимости и являются функциями от «воротных элементов» (англ. *gating particles*), включенных в модель для описания динамики проводимостей. В модели рассматриваются воротные элементы *активации* и *инактивации*: каждый воротный элемент может находиться в одном из двух состояний – открытом или закрытом, в зависимости от мембранного потенциала и времени. Для открытия данного типа проводимости все её воротные элементы должны перейти в состояние «открыто». Переменные величины, которые представляют эти элементы,

собственно и описывают кинетику модели. Физической и молекулярной интерпретацией воротных элементов, действующих в режиме «все или ничего», является представление о молекулярных *ионных каналах*.

Калиевый ток в модели описывается уравнением:

$$I_K = \bar{G}_K \cdot n^4 \cdot (V - E_K), \quad (6)$$

где максимальная калиевая проводимость $\bar{G}_K = 36 \text{ мСм/см}^2$, а инверсный потенциал $E_K = -12 \text{ мВ}$ относительно потенциала покоя. Безразмерный параметр n ($1 \geq n \geq 0$) описывает воротный элемент активации калиевого тока. Значение параметра n интерпретируется, как вероятность того, что один воротный элемент активации находится в состоянии «открыто» (и с вероятностью $1 - n$ в состоянии «закрыто»). В уравнение (6) n входит в четвертой степени, что говорит о том, что для перехода всего канала в состояние «открыто», должны «открыться» четыре воротных элемента.

Процесс изменения проводимости ионного канала по своей природе биохимический. Он описывается кинетикой первого порядка:



α_n и β_n – это потенциал-зависимые параметры скорости протекания прямой и обратной реакции. Математически эта схема описывается дифференциальным уравнением первого порядка:

$$dn/dt = \alpha_n(V) \cdot (1 - n) - \beta_n(V) \cdot n. \quad (8)$$

Ключевым вопросом модели Ходжкина-Хаксли, как и других моделей, описывающих кинетику потенциал-зависимых мембранных механизмов, является определение зависимости параметров скорости реакции от мембранного потенциала. В своей модели Ходжкин и Хаксли, используя экспериментальные данные, аппроксимировали эти параметры выражениями:

$$\alpha_n(V) = \frac{10 - V}{100(e^{(10-V)/10} - 1)}, \quad \beta_n(V) = 0,125e^{-V/80}. \quad (9)$$

Аналогично натриевый ток описывается уравнением:

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 h \cdot (V - E_{Na}), \quad (10)$$

где максимальная натриевая проводимость $\bar{G}_{Na} = 120 \text{ мСм/см}^2$, а инверсный потенциал $E_{Na} = 115 \text{ мВ}$. Безразмерные параметры m и h ($1 \geq m, h \geq 0$) описывают активацию и инактивацию натриевого тока. Проводимость натриевого канала зависит от состояния трех воротных элементов активации и одного инактивации. Эти элементы независимы, параметр m – это вероятность того, что один элемент активации находится в состоянии «открыто», а h – вероятность того, что элемент инактивации НЕ находится в состоянии «открыто». Кинетическая схема работы натриевого канала описывается так же, как калиевого (см. уравнения 7,8), а зависимость соответствующих параметров скорости реакции от потенциала так же была получена эмпирически:

$$\alpha_m(V) = \frac{25 - V}{10(e^{(25-V)/10} - 1)}, \quad \alpha_h(V) = 0,07e^{-V/20}, \quad (11)$$

$$\beta_m(V) = 4e^{-V/18}, \quad \beta_h(V) = \frac{1}{e^{(30-V)/10} + 1}.$$

На рис. 4, Б показан сгенерированный в модели Ходжкина-Хаксли одиночный потенциал действия. Рис. 4, В демонстрирует зависимость натриевого и калиевого

ионных токов от времени. Рис. 4, Г – зависимость параметров активации калиевой проводимости n , активации и инактивации натриевой проводимости m и h от времени. Эти зависимости построены для одиночного кабельного сегмента с мембраной типа Ходжкина-Хаксли при помощи программы NEURON [40]. Модель Ходжкина-Хаксли стала основой для построения более сложных моделей различных потенциал-зависимых проводимостей, ионных каналов со своими кинетическими характеристиками, обнаруженных в мембране нейронов разных типов, а так же мышечных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание того, как нейрон обрабатывает сигналы, приходящие от тысяч синаптических входов, очень важно для понимания его роли в процессе обработки информации в центральной нервной системе. За более чем сто лет исследования, нейронаука продвинулась от наблюдения формы нейронов до исследования мембранных молекулярных механизмов и сетей, состоящих из многих элементов. Важнейшую роль в этом прогрессе сыграло применение методов математического моделирования.

Построение математической модели отражает понимание физической природы процессов, протекающих в объекте моделирования. Моделирование имеет практическую ценность только в тесном контакте с натурным экспериментом (о чем, к сожалению, иногда забывают). В модели можно варьировать значения различных параметров и механизмов, воздействие на которые в натурном эксперименте сильно ограничено, или вообще невозможно. Результат моделирования может подсказать экспериментатору направление поиска и наоборот – расхождение результатов эксперимента с моделью указывает на ограниченность или ошибочность представлений о наблюдаемых физических процессах. Так же математическая модель часто позволяет устанавливать связь между моделями механизмов разного уровня: отдельных молекул, мембраны, клеток и сетей нейронов. Это так же позволяет уточнять модели, углублять понимание функционирования отдельных механизмов в сложных системах. В нейронауках при публикации результатов эксперимента считается крайне желательным подкреплять их соответствующими модельными расчетами. Поскольку именно в модели демонстрируется биофизический механизм наблюдаемого в эксперименте процесса или явления.

Одним из современных трендов является продолжение поиска и изучения ионных каналов, населяющих дендритную мембрану. Продолжается работа по построению реалистичных моделей нейронов разных типов, которые пока не нашли своего модельного описания. Отдельным направлением является интеграция моделей разных уровней (молекул, синапса, мембраны, дендритных кабелей, клеток, сетей нейронов). Это связано с огромными объемами вычислительной работы и стало возможным только с появлением мощных вычислительных машин. В качестве примера можно привести амбициозный проект «The Blue Brain Project» [54], целью которого является моделирование колонки неокортекса человека. Математическое моделирование с применением компьютеров является, и будет оставаться важнейшим методом исследования в нейронауках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Handbook of Brain Theory and Neural Networks. / Ed. by M. A. Arbib. Second edition. – Cambridge, MA., The MIT Press, 2003.
2. Modern Techniques in Neuroscience Research. / Ed. by U. Windhorst, H. Johansson. – Springer-Verlag, 1999.

3. Ling G. The normal membrane potential of frog sartorius fibers. / G. Ling, R. W. Gerard // *J. Cell Physiol.* – 1949. – Vol. 34, № 3. – P. 383–396.
4. Halliwell J. Using microelectrodes. / J. Halliwell, M. Whitaker, D. Ogden. – Cambridge: Company of Biologists Limited, 1994. – in *Microelectrode Techniques, The Plymouth workshop handbook*, 2nd ed., P. 1–15.
5. Brown A. G. Direct observations on the contacts made between Ia afferent fibers and alpha motoneurons in the cat's lumbosacral spinal cord. / A. G. Brown, R. E. W. Fyffe // *J. Physiol.* – 1981. – V. 313. – P. 121–140.
6. Stewart W. W. Lucifer dyes – highly fluorescent dyes for biological tracing. / W. W. Stewart // *Nature.* – 1981. – V. 292. – P. 17–21.
7. Glaser E. M. A semi-automatic computer-microscope for the analysis of neuronal morphology. / E. M. Glaser, H. Van der Loos // *IEEE Trans. Biomed. Engin.* 1965. – V. 12. – P. 22–31.
8. Mannen H. Contribution to the quantitative study of the nervous tissue. A new method for measurement of the volume and surface area of neurons. / H. Mannen // *J. Comp. Neurol.* – 1966. – V. 126. – P. 75–90.
9. Capowski J. J. *Computer Techniques in Neuroanatomy.* / ed. by J. J. Capowski. – Plenum Press, New York. – 1989. – P. 264.
10. Levinthal C. Three dimensional reconstruction from serial sections / C. Levinthal, R. Ware. // *Nature.* – 1972. – V. 236. – P. 207–210.
11. Bras H. The dendrites of single brain-stem motoneurons intracellularly labelled with horseradish peroxidase in the cat. Morphological and electrical differences. / H. Bras, P. Gogan, S. Tyč-Dumont // *Neuroscience.* 1987. – V. 22, №.3. – P. 947–970.
12. Stochastic geometry and electrotonic architecture of dendritic arborisation of brain stem motoneuron. / H. Bras, S. Korogod, Y. Driencourt [at al.] // *Eur. J. Neurosci.* 1993. – V. 5. – P. 1485–1493.
13. Heterogeneous synaptic covering and differential charge transfer sensitivity among the dendrites of a reconstructed abducens motor neurone: correlations between electron microscopic and computer simulation data. / H. Bras, F. Lahjouji, S. M. Korogod [et al.] // *J. Neurocitol.* – 2003. – V. 32. – P. 5–24.
14. The problem of morphological noise in reconstructed dendritic arborisation. / G. Horcholle-Bossavit, P. Gogan, Y. Ivanov [at al.] // *J. Neurosci. Methods.* – 2000. – V. 95. – P. 83–93.
15. Neuronal morphology data bases: morphological noise and assessment of data quality. / A. V. Kaspirzhny, P. Gogan, G. Horcholle-Bossavit, S. Tyč-Dumont // *Network: Comput. Neural Syst.* – 2002. – V. 13. – P. 357–380.
16. The Human Brain Project: neuroinformatics tools for integrating, searching and modelling multidisciplinary neuroscience data. / G. M. Shepherd, J. S. Mirsky, M. D. Healy [et al.] // *TINS.* – 1998. – V. 21, №.11. – P. 460–468.
17. An on-line archive of reconstructed hippocampal neurons. / R. C. Cannon, D. A. Turner, G. K. Pyapali, H. V. Weal // *J. Neurosci. Methods.* – 1998. – V. 84. – P. 49–54.
18. Kötter R. Neuroscience databases: tools for exploring brain structure-functional relationships. / R. Kötter // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* – 2001. – V. 356. – P. 1111–1120.
19. Generation, description and storage of dendritic morphology data. / G. A. Ascoli, J. L. Krichmar, S. J. Nasuto, S. L. Senft // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* – 2001. – V. 356. – P. 1131–1145.
20. Ascoli G. A. NeuroMorpho.org: a central resource for neuronal morphologies. / G. A. Ascoli, D. E. Donohue, M. Halavi // *J. Neurosci.* – 2007. – V. 27, №.35. – P. 9247–9251.
21. *Dendrites.* / Ed. by G. Stuart, N. Spruston, M. Häusser. – New York: Oxford. 1999.
22. Jack J. J. B. *Electric current flow in excitable cells.* / J. J. B. Jack, D. Noble, R. W. Tsien. – Oxford: Clarendon, 1975.
23. Rall W. Core conductor theory and cable properties of neurons. / W. Rall // *Handbook of physiology. The nervous system. Cellular Biology of Neurons.* / Ed. by E. Kandel. – Bethesda., MD: Am. Physiol. Soc., 1977. – Sect.1. – V. 1. – P. 39–98.
24. Koch C. *Biophysics of computation: information processing in single neurons.* / C. Koch. Computational Neuroscience. – New York, Oxford: Oxford university press, 1999.
25. Barrett J. N. Influence of dendritic location and membrane properties on the effectiveness of synapses of cat motoneurons. / J. N. Barrett, W. E. Crill // *J. Physiol.* – 1974. – V. 239. – P. 325–345.
26. Schierwagen A. K. Exploring the computational capabilities of single neurons by continuous cable modeling. / A. K. Schierwagen // *Prog. Brain Res.* – 1994. – V. 102. – P. 151–167.
27. Korogod S. M. Parameter sensitivity of distributed transfer properties of neuronal dendrites: a passive cable approximation. / S. M. Korogod, A. V. Kaspirzhny // *Biol. Cybern.* – 2008. – V. 98, №. 2. – P. 87–100.
28. Korogod S. M. Spatial heterogeneity of passive electrical transfer properties of neuronal dendrites due to

- their metrical asymmetry. / S. M. Korogod, A. V. Kaspirzhny // *Biol. Cybern.* – 2011. – V. 105, №. 5-6. – P. 305–317.
29. Coombs J. S. The electrical constants of the motoneurone membrane. / J. S. Coombs, D. R. Curtis, J. C. Eccles // *J. Physiol.* – 1959. – V. 145. – P. 505–528.
 30. Rall W. Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. / W. Rall // *Exp. Neurol.* – 1959. – V. 1. – P. 491–527.
 31. Lux H. D. Direct matching of morphological and electrophysiological data in cat spinal motoneurons. / H. D. Lux, P. Schubert, G. W. Kreutzberg – Oslo: Universitetsforlaget, – 1970. // in *Excitatory synaptic mechanisms*, P. 189–198.
 32. Ianssek R. An analysis of the cable properties of spinal motoneurons using a brief intracellular current pulse. / R. Ianssek, S. J. Redman // *J. Physiol.* – 1973. – V. 234. – P. 613–636.
 33. Barrett J. N. Specific membrane properties of cat motoneurons. / J. N. Barrett, W. E. Crill // *J. Physiol.* – 1974. – V. 239. – P. 301–324.
 34. Detailed passive cable models of whole-cell recorded CA3 pyramidal neurons in rat hippocampal slices. / G. Major, A. U. Larkman, P. Jonas [et al.] // *J. Neurosci.* – 1994. – V. 14, №. 8. – P. 4613–4638.
 35. Passive electrical properties of ventral horn neurons in rat spinal cord slices. / D. Thurbon, H.-R. Lüscher, T. Hofstetter, S. J. Redman // *J. Neurophysiol.* – 1998. – V. 79. – P. 2485–2502.
 36. Schierwagen A. Segmental cable modeling of electrotonic transfer properties of deep superior colliculus neurons in the cat. / A. Schierwagen // *J. Hirnforsch.* – 1986. – V. 27, №. 6. – P. 679–690.
 37. Ohme M. An equivalent cable model for neuronal trees with active membrane / M. Ohme, A. Schierwagen // *Biol. Cybern.* – 1998. – V. 78. – P. 227–243.
 38. D'Aguanno A. A system model for investigating passive electrical properties of neurons / A. D'Aguanno, B. L. Bardakjian, P.L. Carlen // *Biophys. J.* – 1989. – V. 55. – P. 1169–1182.
 39. Bower J. M. The book of GENESIS. / J. M. Bower, D. Beeman. – Springer-Verlag, New-York, 1998.
 40. Carnevale N. T. The NEURON Book / N. T. Carnevale, M. L. Hines. – Cambridge University Press, 2006.
 41. Rall W. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input / W. Rall // *J. Neurophysiol.* – 1967. – V. 30. – P. 1138–1168.
 42. Perkel D. H. Quantitative methods for predicting neuronal behavior / D. H. Perkel, B. Mulloney, R. W. Budelli // *Neuroscience.* – 1981. – V. 6, №.5. – P. 823–837.
 43. Destexhe A. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism / A. Destexhe, Z. F. Mainen, T. J. Sejnowski // *J. Comput. Neurosci.* – 1994. – V. 1. – P. 195–230.
 44. Abbott L. F. Realistic synaptic inputs for model neural networks / L. F. Abbott // *Network: Comp. Neural Syst.* – 1991. – V. 2. – P. 245–258.
 45. Kuno M. Non-linear summation of unit synaptic potentials in spinal motoneurons of the cat / M. Kuno, J. T. Miyahara // *J. Physiol.* – 1969. – V. 201. – P. 465–477.
 46. Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal neurons in vivo / Ö. Bernander, J. R. Douglas, K. A. C. Martin, C. Koch // *PNAS* – 1991. – V. 88. – P. 11569–11573.
 47. Destexhe A. The high-conductance state of neocortical neurons in vivo / A. Destexhe, M. Rudolph, D. Paré // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – V. 4. – P. 739–751.
 48. Korogod S. M. Electrical dynamics of the dendritic space / S. M. Korogod, S. Tyč-Dumont. – Cambridge University Press, 2009.
 49. Active properties of neuronal dendrites / D. Johnston, J. C. Magee, C. M. Colbert, B. R. Christie // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1996. – V. 19. – P. 165–186.
 50. Mel B. W. Information processing in dendritic trees / B. W. Mel // *Neural Comput.* – 1994. – V. 6. – P. 1031–1085.
 51. Leuchtag H. R. Voltage-Sensitive Ion Channels. Biophysics of Molecular Excitability / H. R. Leuchtag. – Springer, 2008.
 52. Safronov B. V. Electrical activity of individual neurons: patch-clamp techniques / B. V. Safronov, W. Vogel – Springer-Verlag, – 1999 // in *Modern Techniques in Neuroscience Research.* – Ch. 6. – P. 173–192.
 53. Hodgkin A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / A. Hodgkin, A. Huxley // *J. Physiol.* – 1952. – V. 117. – P. 500–544.
 54. Markram H. The Blue Brain Project / H. Markram // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – V. 7. – P. 153–160.