ВИРТУАЛЬНЫЕ НЕЙРОНАЛЬНЫЕ СЕТИ

А.Ю. Симонов, В.И. Миронов, И.С. Прокин, А.С. Пимашкин, И.А. Кастальский, В.Б. Казанцев

> Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

Введение

Моделирование и реконструкция структуры и функций нейрональных сетей мозга является в настоящее время одним из актуальных направлений теоретических исследований в нейронауке. Возможности современных суперкомпьютерных технологий и прогресс в экспериментальных нейробиологических исследованиях позволяют ожидать уже в ближайшем будущем создания компьютерных моделей, способных воспроизводить динамику нейронных систем мозга с высокой степенью биофизической детализации вплоть до стохастического описания одиночных каналов клеточной мембраны. Ярким примером такого моделирования является проект Blue Brain [1], посвященный моделированию отдельных нейронов и образуемых ими типовых колонок новой коры мозга – неокортикальных колонок. Новая кора располагается в верхнем слое полушарий мозга, имеет толщину 2-4 миллиметра и отвечает за высшие нервные функции – сенсорное восприятие, выполнение моторных команд, пространственную ориентацию, осознанное мышление и, у людей, речь. У человека он насчитывает шесть горизонтальных слоев нейронов, отличающихся по типу и характеру связей. Вертикально, нейроны объединены в так называемые колонки кортекса, функционирование которых представляет основу для когнитивной и сенсорной обработки информации в мозге. Каждая такая колонка содержит около 10 тыс. нейронов со сложной, но упорядоченной структурой связи между ними и с внешними, по отношению к колонке, нейрогруппами. Базой для построения биологически релевантной модели послужили данные о морфологии и динамике активности нейронов крысы и данные о физиологии нейрона, полученные за прошедшие десятилетия исследований нервных клеток. По этим данным на суперкомпьютере воссоздавались положения различных типов клеток в пространстве, их детальная морфология и архитектура межклеточных взаимодействий.

В работе мы рассматриваем две задачи вычислительного моделирования нейрональных систем. Первая из них связана с компьютерной реконструкцией роста нейрональной сети согласно уравнениям диффузионного транспорта строительных белков и навигации конуса роста дендритных отростков и аксона согласно распределению факторов роста. Такая модель позволяет создавать виртуальные сети нейронов с реалистичной морфологией и тестировать различные условия развития нейронных систем в онтогенезе [2]. Вторая задача посвящена моделированию динамических процессов сигнализации больших сетей нейронов, моделирующих динамику диссоциированных нейрональных культур in vitro [3].

Моделирование роста нейросетевых структур

Результаты экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследований передачи электрических сигналов в нейронных системах мозга свидетельствуют о наличии сложных структурно-функциональных взаимосвязей, влияющих на активность таких систем. В частности, пространственная конфигурация нейрональных отростков, называемых нейритами (нейрональная морфология) оказывает существенное влияние на вероятность формирования синаптических контактов, и, как следствие, на электрическую активность, наблюдаемую в сети. Процесс формирования отростка является зависимым от многих факторов, имеющих как внутриклеточную природу, так и поступающих из межклеточного пространства, которые и являются причиной столь широкого разнообразия типов нейрональных клеток.

Процесс удлинения отростка зависит от величины концентрации активных веществ (белков роста), продуцируемых в соме клетки.



Сома клетки

Рис. 1. Схематическое представление удлинения отростка

Концентрацию этих белков роста, производимых в теле клетке в единицу времени и доступных нейриту в процессе удлинения, полагаем убывающей по экспоненциальному закону.

Ветвление конуса роста описывается в рамках стохастической феноменологической модели. Вероятность события ветвления отростка в каждый момент времени определяется следующим уравнением:

$$p_{i}(t|n(t),\gamma) = D(t)n(t)^{-E}C(t).$$
 (1)

Здесь D(t) является базовой функцией ветвления, экспоненциально затухающей с течением времени, $n(t)^{-E}$ описывает зависимость вероятности ветвления конуса роста терминального сегмента от их общего количества n(t), E - параметр, учитывающий влияние конкуренции за ресурсы между различными конусами роста на разветвление нейритов, C(t) определяет зависимость вероятности ветвления от расстояния терминального сегмента до сомы клетки. В результате процесса ветвления происходит формирование двух дочерних ветвей, чьи углы и диаметры определяются параметрами родительской ветки. Экспериментальные факты, описывающие диаметры дочерних сегментов в точке ветвления, свидетельствуют о существовании степенного соотношения между родительской ветвью и дочерними ответвлениями. В модели мы использовали следующие соотношения:

$$d_0^2 = d_1^2 + d_2^2 \tag{2}$$

где d_0 – диаметр родительской ветки, d_1 и d_2 – диаметры дочерних ветвей. Условие (2) фактически означает, что суммарная площадь поперечного сечения после процесса ветвления сохраняется.

Пространственное ориентирование отростка осуществляется посредством специальных сигнальных молекул (факторов роста), продуцируемых нейронами, которые, диффундируя сквозь межклеточное пространство, формируют управляющее поле, воздействующее на конус роста нейрита. Интеграция воздействий, поступающих со стороны всех нейронов, формирует некоторое предпочтительное направление в сторону клеток с притягивающим воздействием. Таким образом, формируется некоторый целевой регион, куда отросток стремиться попасть, корректируя свое направление развития следующим образом:

$$\varphi_{gi} = \arg\left(\sum_{j=1}^{N} \lambda_{ji} \nabla \rho_j\right), \ \dot{\varphi}_i = M_i \sin(\varphi_{gi} - \varphi_i), \tag{3}$$

где ϕ_{gi} является предпочтительным направлением роста *i*-го нейрона, ϕ_i – текущее направление роста нейронов, M_i – параметр, характеризующий подвижность конуса роста, ρ_i – плотность факторов роста, продуцируемых *i*-ым нейроном, λ_{ij} - интенсивность воздействия факторов роста *i*-го нейрона на конус роста *j*-го нейрона.

Рассмотрим, для иллюстрации, сеть, состоящую из трех типов клеток, различающихся по воздействию на конусы роста. Это воздействие на данную клетку со стороны других нейронов могут быть притягивающими при $\lambda_{ij} = 1$,отталкивающими при $\lambda_{ij} = -1$ и нейтральными при $\lambda_{ij} = 0$. Мы рассматриваем сеть, состоящую из N = 20 нейронов, случайным образом распределенных в кубическом объеме. В зависимости от параметров системы при одинаковых начальных условиях в модели сети происходит формирование нейронов, обладающих различной морфологией (рис. 2).



Рис. 2. Форма виртуального нейрона, полученного при расчете моделей (1)-(3) при высокой (слева) и низкой (справа) вероятности ветвления дендритных отростков



Рис. 3. Виртуальная нейрональная сеть

На рис. 3 представлена виртуальная нейрональная сеть, выращенная в компьютерном моделировании уравнений (1)-(3). Пространственная конфигурация отростка формируется под влиянием диффузионных полей сигнальных молекул. Суммарное воздействие этих молекул на конус роста нейрита устанавливает предпочтительное направление развития отростка, которое сопоставляется с текущей ориентацией отростка, в результате чего вычисляется поправка, корректирующая направление роста нейрита.

Отметим, что модель (1)-(3) позволяет достаточно точно воссоздавать основные морфологические характеристики реальных нейрональных структур. В рамках этой морфологии существует возможность моделирования формирования синаптических контактов для реконструкции синаптической архитектуры, расчета процессов сетевой сигнализации по отношению к конкретной сетевой морфологии.

Сигнализация виртуальной компьютерной модели нейрональной сети

Рассмотрим вторую вычислительную задачу, связанную с расчетом сигнальных функций виртуальных нейронных сетей. В данном контексте будем полагать, что сеть представляет собой ансамбль синаптически связанных «точечных» нейронных генераторов. Синаптическая архитектура и задержки проведения сигнала между клетками, отражающие морфологическую структуру виртуальной сети, в этой задаче мы будем полагать заданными.

В расчетах используются классические нейроны Ходжкина-Хаксли с учетом пластичных (частотно-зависимых) связей и задержек проведения сигнала между клетками [5, 6]. Модель хорошо аппроксимирует экспериментальные данные с диссоциированных нейрональных культур [3, 4], демонстрируя высокочастотные биоэлектрические разряды на фоне сравнительно низкой активности спонтанных импульсных событий.

Источником сетевой активности являются так называемые пейсмейкерные нейроны, испытывающие постоянное сверхпороговое воздействие даже при отсутствии межэлементных связей (около 5% всех элементов, см. методы). Активность этих пейсмейкерных элементов представлена на рис. 4 (слева) в виде растра, где точкой обозначен момент возникновения спайка. Если любая пара нейронов связана между собой с вероятностью 0.1, на растре пространственно-временной динамики возникают квазипериодические популяционные разряды или бёрсты (рис. 4, центр). Рисунок 4 справа иллюстрирует тонкую структуру одного из таких бёрстов на развёрнутом временном масштабе.



Рис. 4. Растры активности модели культуры нервных клеток

На рис. 5 (слева) представлена диаграмма зависимости частоты следования бёрстов от значений весов возбуждающих и тормозных связей. В отсутствии межэлементных связей пейсмейкерная активность не распространяется по сети. Квазисинхронные популяционные разряды возникают лишь при превышении весов возбуждающих связей некоторого порогового значения. Причём частота следования квазисинхронных бёрстов (количество разрядов в секунду) увеличивается с увеличением сил связей при тех же самых значениях собственных частот пейсмейкерных нейронов. Однако, достигнув максимального значения, частота следования бёрстов уменьшается. Это связано с рассыпанием бёрстовой активности после нескольких разрядов (рис. 5 справа).

Отметим, что эффект возникновения спонтанных биоэлектрических разрядов в нейронных системах мозга, как показывают нейробиологические эксперименты, подчиняется статистике самоорганизованной критичности [7].

Обсуждение. Вычислительные аспекты

Отметим, что построение виртуальных нейрональных сетей требует привлечения существенных вычислительных мощностей. Обе задачи, кроме процедур визуализации, связанны с необходимостью интегрирования многомерных нелинейных систем дифференциальных уравнений с достаточно высокой точностью. В случае последовательной реализации вычислений такие задачи решаются продолжительное время при уже небольшом числе элементов.



Рис. 5. Зависимость частоты следования бёрстов от значений весов связей (слева). Пример рассыпания бёрстовой активности при доминировании в сети возбуждения над торможением (справа)

Например, расчет сетевой динамики сети из 1000 простых модельных нейронов-«пороговых интеграторов», в которой имеется 100055 синапсов, обладающих свойством краткосрочной пластичности [6], за 50000 вычислительных тактов (или шагов численного интегрирования, что соответствует 5 секундам в модели) с помощью метода Рунге-Кутта 4/5 занимает 29 минут на компьютере с процессором AMD Athlon 64 3800+ с частотой 2400 MHz и с памятью 2Gb DDR2-800.

Для достижения биологической правдоподобности такого моделирования требуется существенное увеличение масштаба, а также биофизической детализации, поскольку приведенные в этом примере масштабы модельной сети не сопоставимы с масштабами сетей в живом мозге млекопитающих (число нейронов и синапсов в мозге оценивается как 10¹¹ и 10¹⁵ соответственно). Но даже такое простое моделирование далеко от описания динамики сети в реальном времени. Как видно из приведенных выше данных, 5 секунд жизни модельной сети обсчитываются последовательным алгоритмом в течении 29 минут. Две указанные проблемы (масштабирование по элементной базе и по времени) требуют для своего решения повышения производительности вычислений.

Работа поддержана федеральной целевой программой «Научные и научнопедагогические кадры инновационной России» (ГК 02.740.11.0839).

Литература

- 1. Markram H. The Blue Brain Project // Nature Reviews Neuroscience. 2006, v.7. P. 153-160.
- 2. Graham B.P., van Ooyen A. // BMC Neuroscience 2006, 7(Suppl 1):S9.
- 3. Pasquale V., Massobrio P., Bologna L.L., et al. // Neurosci., 4, 1354 (2008).
- 4. Maeda E., Robinson H.P., Kawana A., Neurosci J., 15, 6834 (1995).
- 5. Hodgkin A., Huxley A., Physiol J. 117, 500 (1952).
- 6. Tsodyks M., Pawelzik K., Markram H. // Neural Comput. 1998. 10:821-835.
- 7. Beggs J., Plenz D. // J. Neurosci. 23, 11167 (2003); J. Neurosci.24, 5216 (2004).