

ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ МОДЕЛЬ НЕЙРОНА ДЛЯ СВЯЗИ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ И ТОКОВ, ИЗМЕРЯЕМЫХ ПОЛУВНУТРИКЛЕТОЧНО (МЕТОДОМ PATCH-CLAMP).

А.В.Чижов

Физико-технический институт им. А.Ф.Иоффе РАН,
194021, С.-Петербург, Политехническая ул., д.26.

Известно, что связь постсинаптических тока и потенциала, измеряемых путём фиксации, соответственно, потенциала или тока на соме нейрона, не описывается элементарным законом Ома из-за значительной роли электротонического проведения токов вдоль дендритов. В работе показано, что двухкомпонентная модель нейрона, совместно решающая задачи фиксации потенциала и тока, достаточно удовлетворительно описывает эту связь, не претендуя на корректное описание токов на окончаниях дендритов. Двухкомпонентная модель сравнивается с моделью распределённого цилиндрического дендрита и сосредоточенной сомы.

Ключевые слова: *постсинаптические токи, постсинаптические потенциалы, двухкомпонентный нейрон, распределённый нейрон.*

1. Введение.

В экспериментах путём фиксации потенциала или тока на соме нейрона методом patch-clamp измеряют, соответственно, постсинаптические токи (ПСТ) или потенциалы (ПСП), вызываемые суммарным действием популяций синапсов. При этом, если измеряются ПСТ и ПСП на одном нейроне в одинаковых условиях стимуляции, то встаёт вопрос об их взаимозависимости. Эта искомая зависимость, в частности, оказывается необходимой в популяционных моделях нейронной активности, таких как описанные в работах [1-4]. В этих моделях аппроксимируются экспериментальные ПСТ (проводимости), вызванные действием синаптических каналов, управляемых одготипными рецепторами. Затем встаёт задача о восстановлении ПСП.

В самом грубом приближении связь ПСТ и ПСП описывается точечным линейным законом Ома (1-точечная модель), следующим из рассмотрения нейрона как точки, без учёта его пространственной структуры. В этом случае действительными оказываются 2 параметра, например, временная постоянная мембраны нейрона τ и проводимость мембраны G . Однако при попытке аппроксимировать связь экспериментальных ПСТ и ПСП [5] подбором G при известном τ , получается, что ПСП (Рис.1А, пунктир), восстановленный из экспериментального ПСТ (Рис.1А, точки) с помощью модели, сильно отличен от измеренного (Рис.1А, квадратики).

Рис.1.

Достаточно точную связь можно получить, построив многокомпонентную модель нейрона со структурой, приближенной к реальной. Однако, воспроизведение структуры нейрона может быть сделано только для небольшого количества нейронов из-за сложности задачи, и даже в случае линеаризации уравнений задача сводится к интегро-дифференциальному уравнению [6], которое является вычислительно чрезмерно сложным для применения в популяционных моделях. С другой стороны, подробное описание нейрона является, во многом, избыточным, поскольку как в ПСТ, так и в ПСП отражены только интегральные свойства синаптических токов и их электротонического проведения до сомы. К тому же, за сложностью модели остаются скрытыми параметры, играющие основную роль в искомой связи.

Поэтому удачной и полезной оказалась 2^x -точечная модель нейрона, сводящаяся к системе обыкновенных дифференциальных уравнений второго порядка. Чтобы продемонстрировать способность этой модели аппроксимировать связь ПСТ и ПСП, в этой статье она сравнивается с более сложной моделью, состоящей из цилиндрического дендрита с точечной сомой. Из сравнения будет видно, что с помощью 2^x -точечной модели вряд ли можно восстановить синаптический ток на конце дендрита, зная ПСТ на соме, но ПСП на соме восстанавливается достаточно точно. Затем, после подбора параметров 2^x -точечной модели (двух параметров) к экспериментальным ПСТ и ПСП, мы увидим достаточно хорошую аппроксимацию этих кривых, а по найденным значениям параметров сможем судить об удалённости действующих синапсов от сомы.

2. Обозначения.

V - мембранный потенциал, отсчитываемый от уровня потенциала покоя (в вольтах, V);

G - проводимость мембраны нейрона (ohm^{-1});

G_s - проводимость мембраны сомы (ohm^{-1});

r_i - удельное на единицу длины внутриклеточное сопротивление (ohm cm^{-1});

τ - временная постоянная мембраны (s);

$T = t/\tau$ - безразмерное время;

λ - характерная длина цилиндрического дендрита (cm);

$X = x/\lambda$ - безразмерная координата вдоль оси дендрита;

L - безразмерная длина дендрита;

$V_0 = V(T, 0)$ - мембранный потенциал на соме (V);

$V_L = V(T, L)$ - мембранный потенциал на синапсе (V);

$R = \lambda r_i$ - входное сопротивление полубесконечного цилиндрического дендрита;

$G_d = 1/RL$ - проводимость дендрита (ohm^{-1});

$I(T) = I_p \alpha T \exp(1 - \alpha T)$ - синаптический ток на синапсе (A), где I_p - амплитуда, α - безразмерная временная постоянная;

$I_c = \left. \frac{-1}{R} \frac{\partial V}{\partial X} \right|_{X=0}$ - ПСТ на соме (A).

3. Одноточечная модель нейрона.

Простейшая 1-точечная модель нейрона (обозначаемая на рисунке как “model 1”) основана на законе Ома, связывающем потенциал $V = V(T)$ и ток I :

$$\frac{\partial V}{\partial T} + V = \frac{I}{G}.$$

Как упоминалось во Введении, эта модель неудовлетворительно описывает связь тока и потенциала, измеряемых на соме, в случае стимуляции удалённых от сомы синапсов.

4. Модель точечной сомы и цилиндрического дендрита.

Рассмотрим модель нейрона [6], состоящего из сомы и единственного цилиндрического дендрита с синапсом на конце (“S-D”). Эволюция потенциала $V = V(T, X)$ описывается уравнением:

$$\frac{\partial V}{\partial T} - \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} + V = 0 \quad (1)$$

Рассмотрим две краевые задачи для ур.(1) с разными граничными условиями:

А) граничные условия, соответствующие регистрации ПСП, т.е. потенциала $V(T,0)$, имеют вид: на соме -- $\frac{\partial V}{\partial X}\Big|_{X=0} = R G_s \left(V + \frac{\partial V}{\partial T} \right)$; на синапсе -- $\frac{\partial V}{\partial X}\Big|_{X=L} = R I(T)$.

В) граничные условия, соответствующие регистрации ПСТ, т.е. тока $I_c = \frac{-1}{R} \frac{\partial V}{\partial X}\Big|_{X=0}$, констатируют тот факт, что потенциал на соме фиксируется на уровне потенциала покоя: $V(T,0) = 0$; на синапсе -- $\frac{\partial V}{\partial X}\Big|_{X=L} = R I(T)$.

Для обеих задач начальное условие является невозмущённым: $V(0, X) = 0$.

Решения задач нахождения ПСП и ПСТ с помощью модели “S-D” приведены на рис.2.

Рис.2.

5. Двухкомпонентная модель.

При распространении от синапсов к соме, возмущения потенциала большую часть времени распространяются по удалённой от синапса части дендрита, в которой распределение потенциала близко к линейному. Значит, нелинейное распределение вблизи синапса не сильно влияет на интересующие нас ПСТ и ПСП соме. Поэтому оправданной является линеаризация уравнения. Для этого предположим, что распределение потенциала вдоль дендрита линейно, т.е. $V(T, X) = V_0(T)(1 - X/L) + V_L(T) X/L$.

Рассмотрим задачу В, т.е. случай фиксации потенциала на соме, $V_0 = 0$. Проинтегрировав ур.(1) по координате X , получим уравнение для потенциала на правом конце дендрита:

$$\frac{RL}{2} \left(V_L + \frac{dV_L}{dt} \right) = I + I_c.$$

Поскольку в этом случае $I_c = -1/R \cdot \partial V / \partial X = -V_L / RL$, то можно найти ток на синапсе I , зная ток на соме I_c :

$$I = -\frac{1}{2} \frac{dI_c}{dT} - \frac{3}{2} I_c. \quad (2)$$

Рассмотрим, теперь, задачу А, т.е. случай регистрации ПСП. Поскольку, по предположению, потенциал линеен по X , то $I_c = -(V_L - V_0) / RL$. Для потенциала на соме имеем уравнение (граничное условие для ур.(1) на конце $X = 0$):

$$\frac{dV_0}{dT} + V_0 = \frac{(V_L - V_0)}{G_s RL}. \quad (3)$$

Интегрируя вдоль дендрита ур.(1) и учитывая ур.(3), получим уравнение для потенциала на правом конце дендрита:

$$\frac{dV_L}{dT} + V_L = -\left(2 + \frac{1}{G_s RL} \right) (V_L - V_0) + 2RL \cdot I. \quad (4)$$

Система уравнений (2-4) определяет связь ПСП V_0 с ПСТ I_c . Запишем её в виде обыкновенного дифференциального уравнения второго порядка:

$$\tau^2 \frac{d^2 V_0}{dt^2} + \tau \left(4 + 2 \frac{G_d}{G_s} \right) \frac{dV_0}{dt} + \left(3 + 2 \frac{G_d}{G_s} \right) V_0 = \frac{-1}{G_s} \left(\tau \frac{dI_c}{dt} + 3I_c \right), \quad (5)$$

где $G_d = 1/RL$ - проводимость дендрита. Начальное условие: $V_0 = 0$, $dV_0/dt = 0$.

Как видно из Рис.2, задавая вычисленный по модели “S-D” ток I_c , вычисленные по 2^{-х}-компонентной модели (“model 2”) ток I и потенциал V_L на правом конце дендрита довольно

сильно отличаются от полученных в модели “S-D”. Однако восстановленный ПСП, т.е. потенциал V_0 , получается близким к “истинному” $V(T, L)$, сосчитанному по модели “S-D”.

6. Связь экспериментальных ПСТ и ПСП.

Для того, чтобы установить с помощью 2^x -компонентной модели связь экспериментальных ПСТ и ПСП, необходимо подобрать коэффициенты модели. Уравнение (5) обладает всего тремя параметрами τ , G_s и G_d . Будем считать постоянную времени мембраны τ известной. Тогда по зарегистрированным на соме одного нейрона в одинаковых условиях стимуляции ПСТ и ПСП найдём симплекс-методом проводимости G_s и G_d такие, чтобы модель по известному ПСТ восстанавливала бы ПСП, наиболее близкий (в смысле интегрального квадратичного отклонения) к экспериментальному.

Были подобраны параметры по данным экспериментов [5], проведённых на пирамидном нейроне области CA1 гиппокампа. Результаты подбора параметров и восстановления ПСП приведены на рис.1. Видно, что качество аппроксимации связи ПСТ и ПСП с помощью 2^x -компонентной модели (“model 2”) заметно выше, чем с помощью 1-компонентной (“model 1”). При этом, найденные проводимости для 2^x -компонентной модели находятся в рамках возможных значений для данного типа нейронов. Согласуется с действительностью и тот факт, что значение G_d для тормозного тока больше (рис.1B), чем для возбуждающего (рис.1A), т.е. большее G_d соответствует более близкому к соме расположению тормозных синапсов, т.к. $G_d = 1/(r_i \lambda L)$, где L - характерное расстояние от действующих синапсов до сомы. Значит, модель может быть также использована для оценки удалённости синапсов, чья активность доминирует в регистрируемом сигнале.

Заключение.

Таким образом, в настоящей статье показано, что 2^x -компонентная модель нейрона, обладая всего тремя параметрами и описываемая обыкновенным дифференциальным уравнением второго порядка, достаточно точно может описывать связь ПСТ и ПСП, что делает эту модель применимой в популяционных моделях нервной ткани и в моделях сетей из малокомпонентных нейронов, согласованных с данными экспериментальных полувнутриклеточных (patch-clamp) регистраций. Реализация 2^x -компонентной модели нейрона в популяционной модели активности корковой ткани представлена в работе [4].

Список литературы.

- [1] Liley D.T., Cadusch P.J., Dafilis M.P. // Network. 2002. V.13(1). P.67-113.
- [2] Чижов А.В. // Биофизика. 2002. Т.47, вып. 6. С. 1086-1094.
- [3] Чижов А.В. // Проблемы нейрокибернетики. / Ростов-на-Дону, НИИ НК РГУ, 2002. Т.2. С.155-158.
- [4] Чижов А.В. // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2003. (в печати).
- [5] Karnup S., Stelzer A. // J.Physiology. 1999. V.512(2). P.485-504.
- [6] Rinzel J., Rall W. // Biophys. J. 1974. V.14. P.759-790.

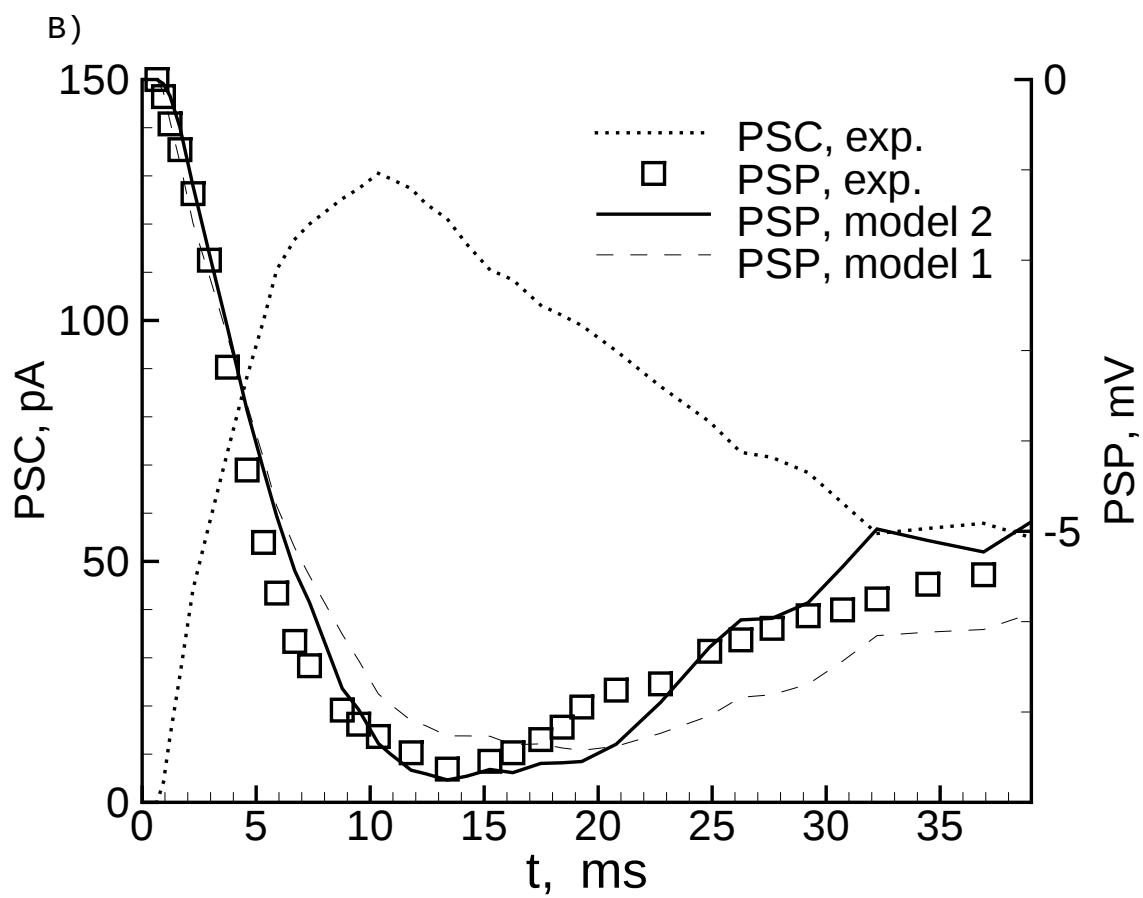
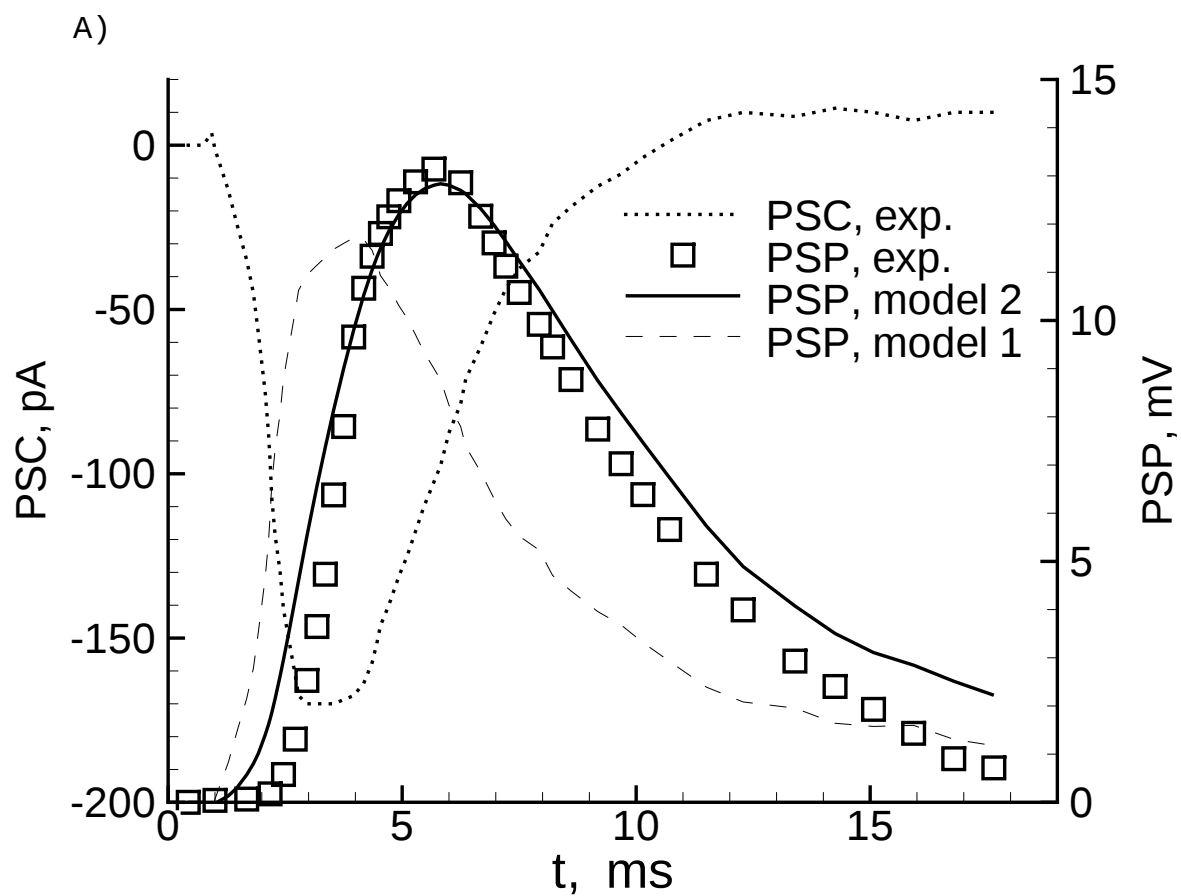


Рис.1

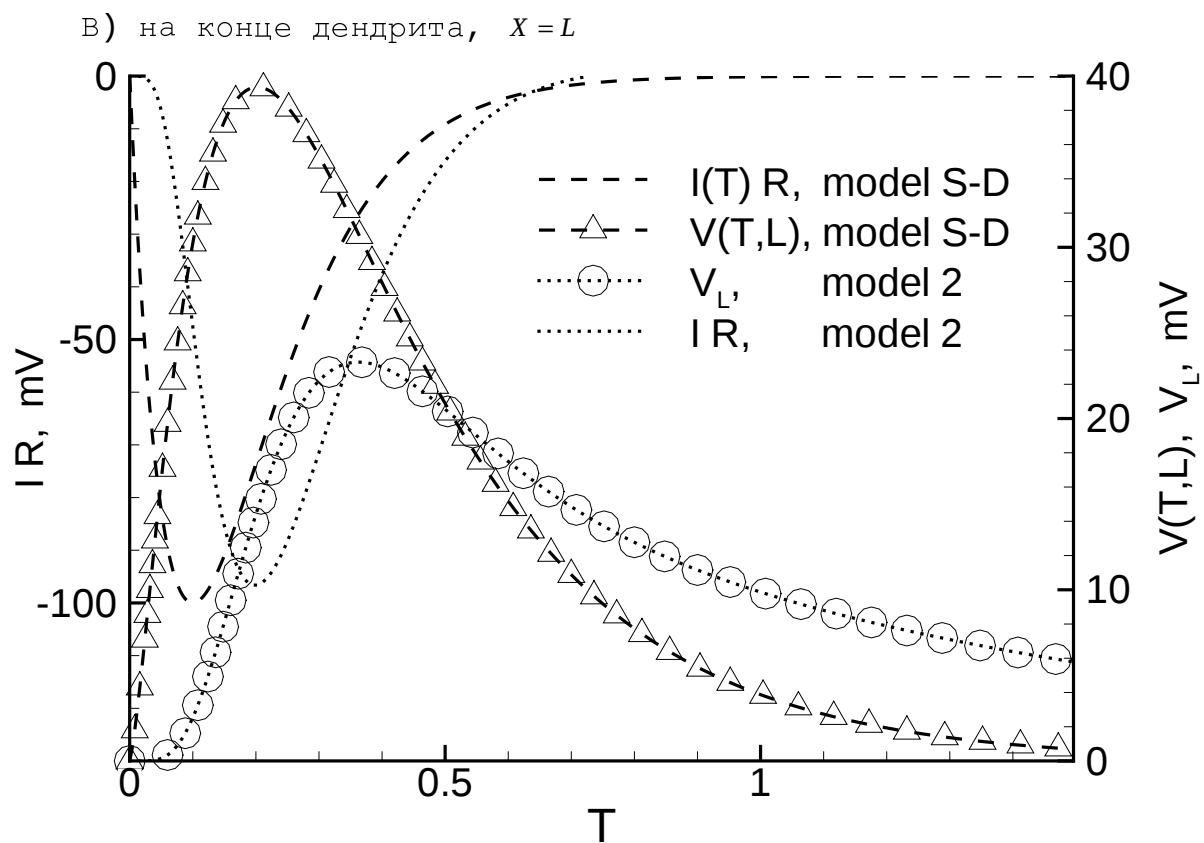
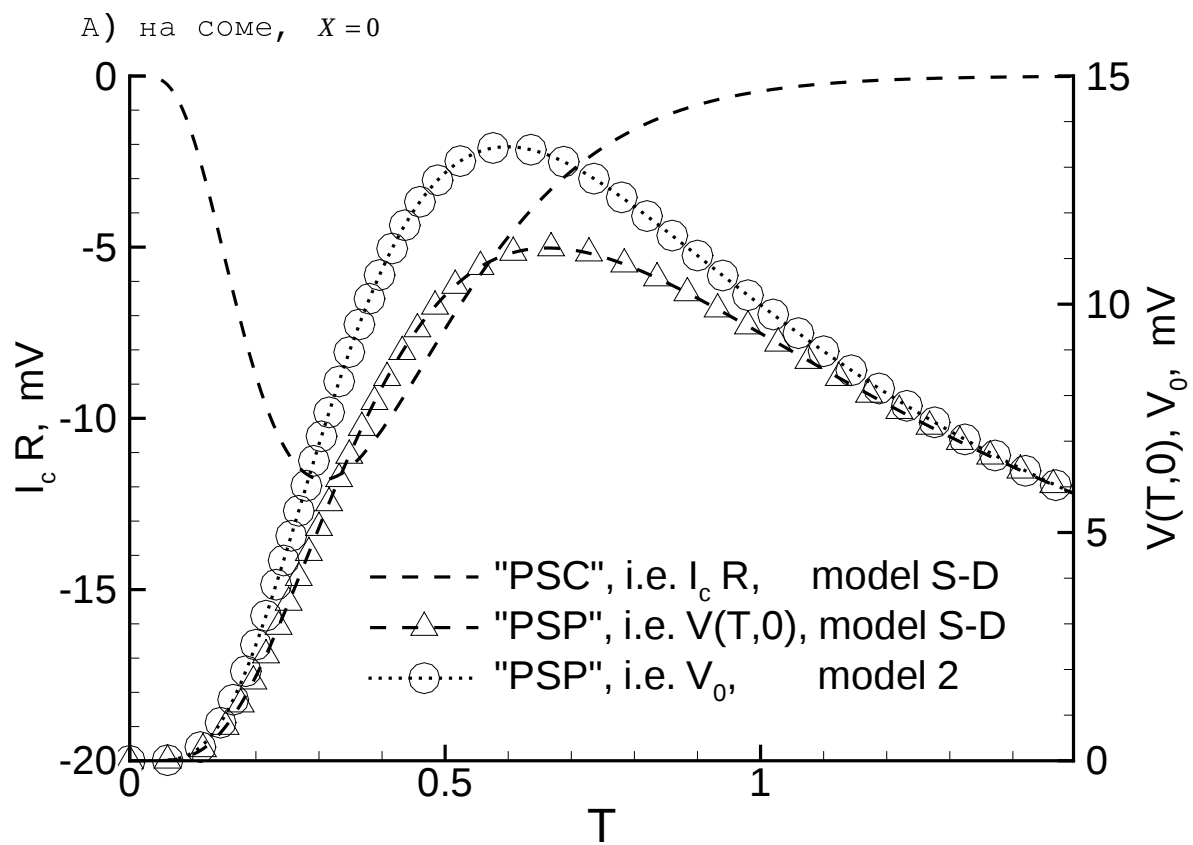


Рис. 2

Рис.1. Восстановление ПСП по экспериментальным кривым ПСТ с помощью 2^x -компонентной модели: А - для возбуждающих сигналов; В - для тормозных сигналов. Показаны ПСТ и ПСП, зарегистрированные на одном нейроне в одинаковых условиях стимуляции [5] (точечная линия и квадратики, соответственно), а также восстановленные ПСП с помощью 2^x -компонентной и 1-компонентной моделей (сплошная и пунктирная линии, соответственно). Найденные параметры, при фиксированной $\tau=20\text{ms}$, для 2^x -точечной модели: А - $G_s=1.3\text{mkS}$, $G_d=3.7\text{mkS}$; В - $G_s=1.3\text{mkS}$, $G_d=15\text{mkS}$; для 1-компонентной модели: А - $G=17\text{mkS}$; В - $G=31\text{mkS}$.

Рис.2. Показана эволюция токов и потенциалов на левой (А) и правой (В) границах дендрита, полученные по модели "S-D" и по 2^x -компонентной модели ("model 2"). Для 2^x -компонентной модели задавался ток ПСТ, т.е. I_c , затем восстанавливался ток на конце дендрита I , затем - ПСП, т.е. V_0 . Параметры: $L=1$, $I_p R=0.1V$, $\alpha=10$, $R G_s=0.3$.