

На правах рукописи

Пимашкин Алексей Сергеевич

ФАЗОВАЯ ДИНАМИКА ИМПУЛЬСНЫХ СИГНАЛОВ АКТИВНОСТИ В МОДЕЛЯХ ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ В НЕЙРОНАЛЬНЫХ И ГЛИАЛЬНЫХ СЕТЯХ МОЗГА

01.04.03 - радиофизика
03.01.02 - биофизика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Нижний Новгород - 2010

Работа выполнена в Нижегородском государственном университете им.
Н.И. Лобачевского

Научные руководители: доктор физико-математических наук,
Казанцев Виктор Борисович,
доктор биологических наук,
Семьянов Алексей Васильевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
Осипов Григорий Владимирович,
доктор биологических наук,
Годухин Олег Викторович

Ведущая организация: Саратовский государственный университет
им. Чернышевского

Защита состоится «22» декабря 2010 г. в 16:30 на
заседании диссертационного совета Д 212.166.07 при Нижегородском
государственном университете им. Н.И. Лобачевского по адресу:
Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 1, ауд. 420 .

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ННГУ.

Автореферат разослан ноября 2010 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.ф.-м.н.

В.В. Черепенников

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние годы одним из актуальных направлений радиофизики является исследование механизмов генерации и распространения электрических и химических сигналов в биологических системах, в частности, в нейронных сетях мозга. Это связано с возможностями современных экспериментальных методов, позволяющих визуализировать динамические процессы одновременно с больших сетей клеток с клеточным пространственным разрешением и с миллисекундным временным разрешением. Фундаментальную задачу исследования активности клеточных сетей мозга можно условно разделить на три основных составляющих: получение экспериментальных данных, выделение полезного сигнала на фоне шума, статистический анализ и разработка адекватных биофизических моделей. В настоящее время в биофизике наиболее эффективными экспериментальными методиками для исследования сетевых процессов являются мультиэлектродная регистрация биоэлектрической активности и оптический флуоресцентный имиджинг, позволяющие визуализировать сигналы химической активности. Второй не менее важный аспект – выделение информационной составляющей сигнала и анализ полученных данных активности. Отметим, что в задачах исследования сетевой активности принципиальную роль играют временные или фазовые соотношения между импульсными сигналами клеток, которые, как считается, являются основными функциональными индикаторами состояния исследуемых сетей. Отметим также, что *фаза импульса* в данном случае определяется как фаза некоторого опорного синусоидального сигнала, которая соответствует моменту возникновения импульса. На основе анализа данных и выявления статистических закономерностей разрабатываются модели сетевой динамики, позволяющие описать механизмы генерации и распространения сигналов в клетках. Следует отметить, что в каждой из трех составляющих необходимо учитывать специфику исследуемого объекта – живой ткани мозга, что требует достаточно детального биофизического анализа вплоть до молекулярно-клеточного уровня. С прикладной точки зрения на основе эффектов сетевой динамики в настоящее время разрабатываются технологии создания информационно-вычислительных устройств, основанных на принципах работы сетей мозга для задач обработки данных, создания нейропротезов в медицине, нейрорегулируемых роботов в технике и др.

Данная диссертационная работа представляет результаты обработки и анализа активности клеточных (нейрональных и глиальных) сетей мозга и разработки модельных систем, способных генерировать паттерны активности для реализации конкретных информационных функций (на примере модели ассоциативной памяти).

В последние несколько десятилетий в исследованиях сетевой активности одной из основных биологических моделей является, так называемая, диссоциированная культура нейронов. Клетки мозга эмбрионов мышей или крыс высаживаются в специальные камеры, где могут развиваться достаточно длительное время, формируя за счет синаптических связей живую нейронную сеть. Биоэлектрические сигналы регистрируются с помощью технологии мультиэлектродных матриц, позволяющие получать одновременно сигналы с различных точек сети. Начиная с определенного дня развития, культура нейронов обладает спонтанной активностью в форме популяционных разрядов (бёрстов), состоящих из импульсов (спайков), локализованных в различных точках пространственно-временного раstra. Механизмы генерации спонтанных сигналов в культуре с точки зрения сетевых эффектов нейронных сетей, их устойчивость и повторяемость на данный момент достоверно не установлены. Вопросы генерации популяционных разрядов в культурах интенсивно изучаются в настоящее время в зарубежных научных центрах (S. Potter, MIT, USA; R. Quiroga, University of Leicester, UK; S. Marom, Telaviv University, Israel, и др.). В России такие исследования начались сравнительно недавно (И.В.Мухина, В.Б. Казанцев, ННГУ им. Н. И.Лобачевского).

В отличие от формальных нейронных сетей (перцептронного типа) элементы реальных нейронных структур (нейрональные и глиальные клетки) обладают собственной спонтанной активностью с различными режимами генерации сигналов и при объединении в сеть способны формировать пространственно-временные структуры активности, отражающие функциональное состояние сети. В частности, передача возбуждения по сети будет отражаться определенными временными или фазовыми соотношениями на пространственно-временной диаграмме. Таким образом, для понимания сетевых эффектов на первый план выходит классическая задача радиофизики о фазово-частотной синхронизации и формирования фазовых кластеров колебаний нейронных генераторов. В связи с различными приложениями радиофизики, задачи фазовой синхронизации в сетях интенсивно изучались в работах российских и зарубежных учёных (М.И. Рабинович, В.И. Некоркин, В.Д. Шалфеев, Г.В. Осипов, В.Н. Белых, А.Ю. Лоскутов, Р.М. Борисюк, Л.П. Шильников, Y. Kuramoto, J.E. Rubin, T. L. Watkin, T. Aoyagi, L.F. Abbott и др.). Однако, вопросы приложений фазовых систем к биофизическим моделям, в частности, к реализации на нейронных осцилляторах конкретных информационных функций, остаются практически неизученными. Одним из наиболее известных примеров здесь является модель ассоциативной памяти, реализуемая в перцептронных сетях на основе алгоритма Хопфилда. Эти работы нашли продолжение в разработках, так называемой, осцилляторной ассоциативной памяти на основе фазовых осцилляторов, в которых информация кодировалась в виде распределений кластеров синфазных и противофазных колебаний (Hoppensteadt, Izhikevich и др.). Две

главы данной диссертационной работы посвящены развитию этого подхода и разработке биологоправдоподобной модели на основе биофизических уравнений с кодированием информации на основе реверсивных синаптических потенциалов.

Другой интересный аспект исследования сигнальных функций мозга связан с химической сигнализацией клеток мозга (в частности, астроцитов). Эти клетки связаны с одной стороны с кровеносными капиллярами, с другой – с нейрональными клетками. Было показано, что сети астроцитов обладают собственной химической сигнальной системой, влияющей не только на метаболизм в мозге, но и на функции основных сигнальных клеток – нейронов. Астроциты генерируют импульсные кальциевые сигналы и способны регулировать концентрацию нейроактивных веществ во внеклеточном пространстве, что указывает на непосредственное участие астроцитов в обработке информации. Биохимические и биофизические процессы в астроцитах и астроглиальных сетях изучались в работах большого числа зарубежных авторов (A. Araque, T. Fellin, M.V. Bennett, P. Bezzi, P.Jung, K. McCarthy, V. Pappura, M. Berridge и др.). Отметим, что в России подобные исследования до настоящего времени практически не проводились. В частности, здесь также одним из основных является вопрос о сетевой организации сигналов в астроцитарной сети и нейрон-глиальном взаимодействии. Известно, что связь между астроцитами построена на механизмах диффузии и прохождения сигнала через щелевые контакты. Химические сигналы в астроцитах также носят характер импульсных возбуждений, однако, имеют существенно больший временной масштаб (~ 10 сек) по отношению к нейронным импульсам (~ 1 мсек). Это, в частности, затрудняет получение и анализ экспериментальных данных, поскольку возникает необходимость получения длительных записей в стационарных условиях. Анализ таких данных на предмет выявления возможных функциональных взаимосвязей методами статистической радиофизики предлагается в данной работе.

Цель работы

Целью данной работы является развитие теории генерации и распространения сигналов в сетях активных нелинейных элементов и конкретных ее приложений к задачам биофизики. Приоритетными фундаментальными задачами являются:

- разработка методов детектирования электрохимических сигналов в структуре многоканальных данных.
- выявление статистически достоверных фазовых соотношений в динамике активности нейро-глиальных сетей.
- разработка сетевой модели, использующей фазовую динамику для описания эффекта ассоциативной памяти.
- реализация оптимальной системы запоминания и распознавания бинарных образов на моделях импульсных осцилляторов.

Научная новизна работы заключается в следующем:

Для выделения функционально значимых параметров активности разработаны методы обработки сигналов, статистического и информационного анализа паттернов активности.

Разработан метод корреляционного анализа пространственных последовательностей импульсов в структуре сетевых сигналов биоэлектрической активности диссоциированных культур нейронов мозга. Установлено, что распределение расстояний импульсов на различных электродах обладает повторяемостью для пачек активности, что позволяет использовать эти статистически значимые расстояния как основной индикатор функционального состояния нейронной сети.

Разработан метод анализа активности астроцитов с использованием радиофизических методов для определения функциональных особенностей взаимодействия данных клеток. Для проверки значимости корреляций между фазами возникновения импульсов в клетках была разработана модель их активности с заданными характеристиками передачи информации. Было показано, что сигналы астроцитов в условиях биологической модели переживающих срезов гиппокампа не обладают статистически значимыми функциональными взаимосвязями. Данный результат показывает принципиальное различие в механизмах передачи импульсов активности в нейронных и глиальных сетях.

Предложена биофизическая сетевая модель с синаптической архитектурой связей, использующая фазовые кластеры для моделирования функции ассоциативной памяти. Предложен метод построения архитектуры сети на импульсных осцилляторах Ровата-Сельверстона. Получено теоретическое условие эффективности распознавания бинарных информационных паттернов, на основе которого был разработан оптимальный с точки зрения эффективности распознавания набор паттернов (оптимальный алфавит). Данный набор уникален тем, что количество образов в нём максимально для определённой конфигурации сети – количества нейронов.

Практическая значимость работы

Предложенные в диссертационной работе методы обработки и анализа данных мультисканальных электрофизиологических записей и оптического имиджинга нейрон-глиальных сетей могут быть использованы для разработки информационно-программного обеспечения систем мультисканальной регистрации импульсной активности клеток в лабораториях нейробиологического профиля, в медицинских учреждениях при использовании систем оптического и электрофизиологического мониторинга в доклинических исследованиях оценки функционального состояния нервной ткани и для лекарственного скрининга. Разработанные нейросетевые модели могут применяться в технологиях нейроимитирующих информационных систем (нейрокомпьютинг, нейроуправление, нейроаниматы и др.).

Разработаны теоретические основы для развития оптических флуоресцентных методов регистрации активности в клеточных сетях мозга, статистических методов обработки оптических и электрофизиологических данных, математическое моделирование и инженерно-технические аспекты создания интерфейсов между сигналами живых клеток мозга и робототехническими системами.

Результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе для студентов и аспирантов физических и биологических специальностей в форме специальных курсов лекций и лабораторных практикумов. Эти материалы включают методы анализа электрической и химической активности нейронных сетей, расчет кросс-корреляций, проверку нуль-гипотезы, анализ пространственно-временных диаграмм, вэйвлет-анализ и др. для многоканальных данных.

Апробация результатов работы

Основные результаты диссертационной работы докладывались на российских и международных конференциях, включая: Topical problems of Biophotonics (2007, 2009, Нижний Новгород), The 3rd International IEEE Scientific Conference on Physics and Control (2007, Potsdam), 14-ю Нижегородскую сессию молодых ученых (2008), XIV Научную Конференцию по Радиофизике (2010, Нижний Новгород), Нейроинформатика (2010, МИФИ), Симбиоз (2010, Нижний Новгород), International Symposium on Synchronization in Complex Networks (2007, Belgium), Всероссийскую конференцию с международным участием «Гиппокамп и память: норма и патология» - 2010, Международную конференцию Frontiers of Neuroengineering (2010, Switzerland).

Результаты работы опубликованы в журналах Physical Review E (2007), Биофизика (2010), Вестник ННГУ (2010). По теме диссертации опубликовано 18 научных работ (3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК, 1 статья в научном сборнике и 14 работ в трудах конференций и сборниках тезисов).

Исследования, результаты которых вошли в данную диссертационную работу, выполнялись при поддержке грантов РФФИ № 05-02-17441-а, 08-02-00724-а, 09-02-92611-КО_а, 09-02-97083-р_поволжье_а, 09-04-01432-а, 09-04-12254-офи_м, 09-04-12304-офи_м, 09-04-97090-р_поволжье_а; Проектов ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" (контракты №14.740.11.0075, №П261 от 29.04.2010); МКБ Президиума РАН.

Личный вклад автора

Основные результаты диссертационной работы получены лично автором. В совместных публикациях автор принимал непосредственное участие в постановке задачи и обсуждении результатов. Все алгоритмы моделиро-

вания, расчеты и оценки информационных и статистических характеристик исследуемых сигналов выполнены автором самостоятельно.

Результаты и положения, выносимые на защиту

1) Импульсные сигналы активности, генерируемые нейронами гиппокамп в диссоциированной культуре клеток, способны формировать упорядоченные (повторяющиеся) пространственно-временные структуры активности, возникающие спонтанно в виде популяционных биоэлектрических разрядов. Разработанный метод анализа позволяет статистически достоверно классифицировать такие структуры на группы с идентичным распределением импульсов по каналам, соответствующие определенным паттернам активации и деактивации берстов.

2) Фазовые соотношения для спонтанных кальциевых импульсов в сети астроцитов гиппокамп (в биологической модели переживающих срезов мозга *in vitro*) не имеют статистически достоверных корреляций. Разработанный метод анализа позволяет статистически достоверно выявлять наличие функциональной взаимосвязи между активностями клеток, определяющей распространение импульсов в сети астроцитов.

3) Модель двухслойной сети колебательных нейронов с однонаправленными межслойными связями способна осуществлять хранение и распознавание бинарных изображений на основе синфазной и противофазной синхронизации колебаний.

4) Динамическое выделение синфазной и противофазной компонент импульсного сигнала для реализации ассоциативной памяти в сети нейронных осцилляторов осуществляется за счет распределения реверсивных синоптических потенциалов на тормозные и возбуждающие в соответствии с заданным набором информационных паттернов.

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 130 страниц, включая 62 рисунка, 3 научных публикаций по теме диссертации, 180 наименований цитируемой литературы.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во ***введении*** проведен краткий обзор литературы по теории генерации и распространения сигналов в нейросетевых системах мозга, приведено краткое описание экспериментальных методик регистрации сигналов, данные которых использовались для анализа, приведен обзор нейросетевых моделей, использующих динамику фазовых соотношений импульсных сигналов для задач обработки информации, описаны современные концепции обработки информации в мозге с участием глиальных клеток, развернуто

сформулированы цели исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе рассматривается формирование пространственно-временных структур электрическими сигналами в нейрональных сетях мозга. Исследуется структура популяционных импульсных разрядов на основе анализа пространственно-временных распределений времен возникновения импульсов (спайков) с использованием корреляционного критерия значимости.

В работе использовались записи электрической активности культуры нейрональных клеток гиппокампа, регистрируемой одновременно по 64-м внеклеточным электродам мультиэлектродного комплекса МЕД64. Каждый электрод регистрировал изменения потенциала внеклеточной среды. На фоне шумовой составляющей (8-10 мкВ) при возбуждении близлежащих к электроду нейронов регистрировался слабый импульсный сигнал амплитудой 15-30 мкВ. Основной информационной характеристикой импульсных возбуждений нейронов является его относительная фаза – время возникновения импульса, относительно импульсов в соседних каналах.

Первой проблемой, не имеющей общего решения на данный момент в анализе данных внеклеточных сигналов с планарных микроэлектродов, является достоверное выделение импульсов электрической активности (спайков) на фоне шума. Следует отметить, что в окрестности каждого электрода может располагаться от 5 до 30 клеток, амплитуда и форма спайков которых при регистрации зависит от пространственного расположения клеток. Таким образом, форма сигнала априорна неизвестна. Для выделения фаз импульсов из шума в работе использовалась пороговая фильтрация. Был проведён сравнительный анализ различных методов вычисления порога: 1) на основе средней квадратичной ошибки сигнала, 2) на основе медианы модуля сигнала, 3) на основе медианы квадратичного сигнала, нормированного на среднее квадратичное отклонение сигнала. Было установлено, что порог на основе медианы модуля сигнала менее всего чувствителен к изменению частоты импульсов в исследуемом сигнале, что принципиально важно при идентификации высокочастотных популяционных разрядов (берстов).

Вторым важным вопросом является анализ структуры берстов и поиск информационных характеристик содержащегося в берсте спайкового паттерна (рис. 1 (а)). Для определения времен возникновения таких разрядов зависимость частоты спайков от времени, $F(t)$, где каждые 50 мс подсчитывалось общее количество импульсов на всех электродах (рис. 1 (б)).

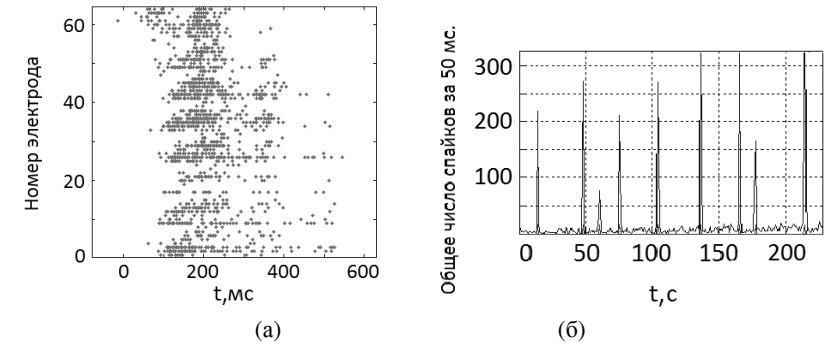


Рис.1. а) Растровая диаграмма мультиэлектродной 64-х канальной записи культуры нейронов. б) Диаграмма частотной-временной зависимости – количество импульсов на всех электродах каждые 50 мс.

Для определения времени начала, T_S , и конца, T_E , берста вводился порог детектирования (в расчетах 0.1 от среднеквадратичного отклонения). Далее, для каждого берста определялся 64-х мерный паттерн активности, компоненты которого составляли времена первых спайков на каждом электроде после временной точки T_X , равной времени начала берста. Между каждой парой берстов p и q вводилась мера различия (расстояния), $S(p,q)$, по формуле:

$$S(p,q) = \frac{1}{N} \sqrt{\sum_{i=1}^N (t_i^p - t_i^q)^2}, \quad (1)$$

где t_i^p и t_i^q — время возникновения спайка на i -м электроде p -ого и q -ого берстов, $N=64$ — общее число электродов. На рис. 2 (а) представлено два распределения: распределение расстояний между паттернами всех берстов (кривая слева) в записи сигналов культуры и распределение расстояний между суррогатными данными (кривая справа), где суррогатом являлся паттерн со случайно перемешанными временами спайков t_i между электродами.

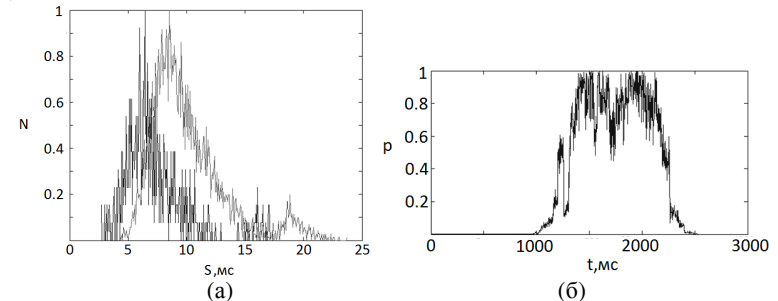


Рис.2. а) Распределение расстояний между паттернами всех бёрстов. б) распределение расстояний между суррогатами паттернов бёрстов.

Для определения статистически достоверных различий между медианами распределений реальных и суррогатных данных использовался статистический тест Уилкоксона. Параметр p определял вероятность того, что при увеличении количества выборок в обоих распределениях, их медианы будут неразличимы. Малое значение $p < 0.05$ означало, что медианы распределений статистически достоверно различны. Для оценки расстояний между различными частями бёрстов были взяты паттерны для различных временных точек T_x (рис. 2 (б)). Первые и последние несколько сотен миллисекунд бёрстов статистически достоверно похожи, что говорит о существовании определенных паттернов *активации* (начала) и *деактивации* (конца) бёрста в нейронной сети культуры при формировании спонтанной активности. Таким образом, принципиальным результатом первой главы работы является тот факт, что популяционные разряды в диссоциированных нейрональных культурах можно характеризовать паттернами активации и деактивации, определяемых через времена (относительные фазы) возникновения спайков при активации и деактивации бёрста.

Во *второй главе* исследуются фазовые характеристики активности астроцитов с выявлением функциональных особенностей распространения сигнала в сети клеток. Активность астроцитов представляла собой экспериментальных записи оптического кальциевого имиджинга срезов мозга крыс. Эти данные представляли собой последовательности двумерных видеобразов, соответствующих изменению флуоресценции кальциевого красителя (Oregon Green 488 BAPTA1 AM) относительно базового уровня. Для выделения кальциевых импульсов был разработан алгоритм автоматического детектирования активных клеток. Выделялись несколько каналов (активных клеток), информативные события в которых характеризовались моментом времени (относительной фазой) возникновения кальциевого импульса.

В среднем на одном срезе находилось от 20 до 80 активных элементов (клеток). Временная кривая значений интенсивности флуоресценции красителя отражала внутриклеточную динамику концентрации кальция в астроците. Характерный вид кальциевых осцилляций приведен на рис.3.

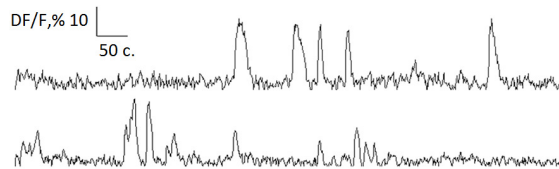


Рис. 3. Импульсный сигнал, соответствующий динамике внутриклеточного кальция в астроцитах гиппокампа.

Поскольку временная динамика флуоресценции имела линейные тренды (фотоотбеливание, фотоповреждение и т.д.), поиск импульсов производился по первой производной сигнала от времени. Начало и конец импульсов характеризуется резким увеличением и уменьшением производной, пороговые значения, которых вычислялись на основе распределения производной по времени для активности каждого элемента.

Для анализа полученных пространственно-временных паттернов использовались следующие характеристики. Наличие связи между парой элементов в данном случае определялось надпороговым значением максимального коэффициента кросс-корреляции в пределах допустимого временного сдвига между импульсами:

$$K(x, y, \tau) = \frac{\sum_{t=t_0}^T (x(t)y(t+\tau))}{T\delta_x^2\delta_y^2} \quad (2)$$

где $x(t)$, $y(t)$ – относительная флуоресценция кальция в астроцитах (активность), τ – временной сдвиг между импульсами, δ_x^2, δ_y^2 – средние квадратичные ошибки, T – длительность импульса. Максимальный временной сдвиг τ был установлен в 5 минут.

Далее, для определения достоверности высокого значения корреляции применялся метод случайного перераспределения фаз импульсов. Если коэффициент корреляции между исходными активностями больше чем распределение коэффициентов между активностями со случайными фазами импульсов, то между элементами существует статистически достоверная функциональная связь. Порог значимости корреляции (K_σ) определялся средней квадратичной ошибкой σ распределения коэффициентов корреляций для случайно перераспределённых активностей

$$K_\sigma = n\sigma \quad (3)$$

Для поиска оптимального порога, при котором детектируется наименьшее число ложных связей при максимальном сохранении полезной информации, была использована симуляция активности сети клеток с заданными связями. Симуляция представляла собой набор последовательностей импульсов с длительностью импульсов и частотой, аналогичными активности астроцитов, а также с заданным числом переданных импульсов между заданными парами элементов для симуляции передачи информации. Таким образом, была получена искусственная модельная сеть с сохранением основной статистики реальных экспериментальных данных.

На основе симуляции были найдены соотношения детектирования ошибочных и истинных связей в сети клеток в зависимости от порога значимости K_σ (Рис.4).

1. Количество верно найденных связей N_T в сети в зависимости от порога.
2. Количество ошибочно найденных связей N_F в зависимости от порога.

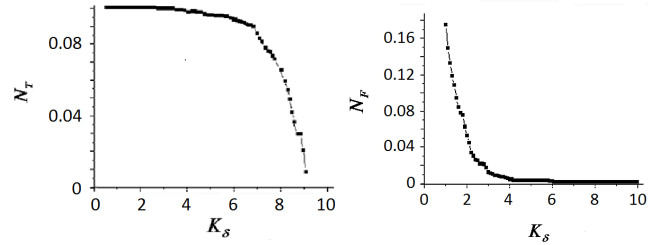


Рис. 4. (а) Количество верно найденных связей N_T в сети в зависимости от порога. (б) Количество ошибочно найденных N_F связей в зависимости от порога.

При увеличении порога значимости количество ошибочно найденных связей уменьшалось быстрее, чем количество верно найденных связей. Порог считался оптимальным, когда разница между $N_T(K_\sigma^*)$ и $N_F(K_\sigma^*)$ была максимальна.

Далее был проведен анализ активностей астроцитов в экспериментальных данных, применяя оптимальный порог значимости. Анализировались данные 5 срезов (137 клеток), в которых было обнаружено 0.8% достоверных корреляций между парами клеток от возможного числа связей. Следовательно, спонтанные кальциевые сигналы астроцитов в биологической модели срезах гиппокампа не имеют достоверных функциональных взаимосвязей в условиях спонтанной активности.

Таким образом, установлено, что для химических импульсных сигналов в глиальных (астроцитарных) сетях мозга не характерно наличие непосредственной (прямой) межклеточной передачи сигнала между клетками. Характеристики паттернов кальциевой активности, по всей видимости, определяются взаимодействием астроцитов с нейрональной сетью, механизмы которого в настоящее время в биофизике до конца не выяснены.

Третья глава посвящена разработке нейроноподобных сетевых моделей, использующих фазовые соотношения между импульсными сигналами клеток для реализации заданных информационных функций на примере моделирования ассоциативной памяти. На основе известных гомогенных осцилляторных моделей (сети Курамото), в работе предлагается гетерогенная (поточковая) архитектура, состоящая из двух слоёв фазовых осцилляторов, соединённых однонаправленными связями (Рис.5) и имеющих разделенные вход и выход (подобно персептронным системам).

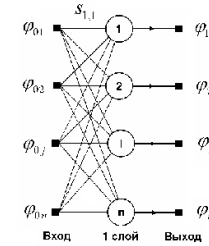


Рис.5 Двухслойная архитектура модели осцилляторной ассоциативной памяти.

Динамика такой сети описывается следующими фазовыми уравнениями:

$$\begin{aligned} \varphi_i' &= \sum_{j=1}^n s_{i,j} \sin(\varphi_j^0 - \varphi_i), \\ \cos \varphi_j^0 &= \xi_j^0 = const \\ \sin \varphi_j^0 &= 0 \end{aligned} \quad (4)$$

Переменные φ_j определяют эволюцию осцилляторов выходного слоя, φ_j^0 - постоянные входные фазы, соответствующие входному бинарному вектору ξ_j^0 с фиксированными +1 или -1 значениями. Коэффициенты матрицы связи $s_{i,j}$ определялись согласно правилу Хэбба, которое для данной модели имеет вид:

$$s_{i,j} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^m \xi_i^k \xi_j^k \quad (5)$$

где $\xi^k = (\xi_1^k, \xi_2^k, \dots, \xi_n^k)$, $\xi_i^k = \pm 1$ $k=1, \dots, m$ - набор бинарных векторов для запоминания. Для иллюстрации образы представлялись в виде двумерных изображений (рис. 6).

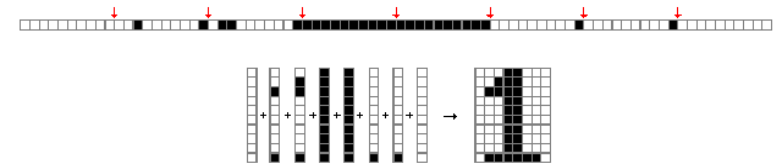


Рис.6 Представление бинарных последовательностей в виде двумерных изображений.

Отметим, что в предлагаемой архитектуре модели элементы выходного слоя не связаны между собой и находятся под постоянным воздействием со стороны входного слоя. В этом случае, в частности, отсутствует пробле-

ма разделения зеркальных изображений, типичная для симметричных (гомогенных) осцилляторных ассоциативных моделей.

Так как φ_j^0 принимают фиксированные значения 0 или π , то состояния равновесия системы (4) определяются соотношением:

$$\sin \varphi_i \sum_{j=1}^N s_{i,j} = 0 \quad (6)$$

Каждое из N уравнений (6) на периоде имеет два состояния равновесия с координатами 0 или π . Отметим, что (4) является градиентной системой с потенциальной функцией:

$$\Pi(\varphi_i) = \sum_{j=1}^N s_{i,j} \cos(\varphi_j^0 - \varphi_i), \quad (7)$$

минимумы которой соответствовали устойчивым состояниям равновесия. В случае однонаправленных связей потенциальную функцию можно преобразовать к виду:

$$\Pi(\varphi_i) = \cos \varphi_i \sum_{k=1}^K \xi_i^k \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \xi_j^k \xi_j^0. \quad (8)$$

По каждой координате она имеет один минимум, означающий устойчивость фазы со значениями 0 или π , в зависимости от знака суммы. Пример динамики фазовых соотношений в такой сети, соответствующий распознаванию зашумленного образа, записанного в память по правилу (5) представлен на рис.7.

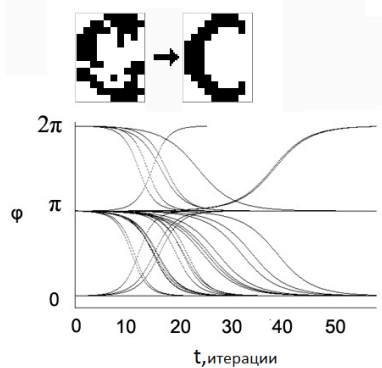


Рис.7 Динамика фаз осцилляторов при распознавании образа «С», в системе с алфавитом «А,В,С,Д,Е».

Распознавание соответствует формированию фазовых кластеров определенной пространственной конфигурации. Отметим, что процесс распо-

знавания является эволюционным и его динамика сети не зависит от начальных условий. Последнее, в частности, является принципиальным отличием предлагаемой модели от традиционных распознающих сетей Хопфилда, где процесс формирования изображения определяется начальными условиями.

Анализируя профиль потенциальной функции для всех возможных конфигураций бинарных изображений на входе, было получено условие идеального распознавания, при котором пространственная конфигурация состояния равновесия сети в точности соответствует профилю одного из записанных в память изображений. Это условие имеет вид:

$$K < 1 + \frac{N}{N-2Q} \quad (9)$$

где $Q = \min P_k$ - минимальное перекрытие между образами в запомненном наборе паттернов, N - число осцилляторов в каждом из слоёв, K - максимально число образов для идеального распознавания. Подобно аналогичным осцилляторным моделям, максимальная информационная емкость сети для произвольных паттернов ограничена значением $N=2$. Однако, выражение (9) позволяет сконфигурировать набор паттернов таким образом, чтобы количество идеально распознаваемых образов было максимальным (*оптимальный алфавит*).

Для построения алфавита был разработан алгоритм, основанный на переборе всех 2^N возможных комбинаций бинарных компонент вектора длины N (информационного паттерна) и запоминании наилучших с точки зрения условия (9) комбинаций. Сначала выбирался произвольный опорный образ, l (он будет первым в оптимальном алфавите), с которым сравниваются все остальные $2^N - 1$. Процедура сравнения выглядела следующим образом. Если перебор комбинаций компонент удовлетворял неравенству:

$$\sum_{j=1}^N \left| \xi_j^k - \xi_j^l \right| = N, \quad (10)$$

то данный k -ый образ добавлялся в оптимальный алфавит. Каждая последующая комбинация сравнивалась не только с опорным образом, но и со всеми оптимальными, записанными до него. Затем вычислялось количество паттернов, S_l , в полученном наборе. Перебирая все возможные варианты опорных паттернов, были найдены алфавиты с различным числом образов. Оптимальным являлся набор $S^* = \max S_l (l = 1, 2, \dots, 2^N)$ с максимальным количеством паттернов.

Отметим, что согласно (9) различие (перекрытие) между любыми двумя образами из оптимального набора равно $N/2$. Установлено, что размер оптимального алфавита равен N .

В *четвёртой главе* рассматривается вопрос о возможности реализации фазовой модели (4) с использованием биофизической модели нейрона с импульсной динамикой, характеризуемой относительным моментом времени (фазой) импульса возбуждения.

Для анализа использовалась двухслойная сеть, элементы которой описывались редуцированными уравнениями Ходжкина-Хаксли (модель Ровата-Сельверстона):

$$\begin{cases} \tau_m \frac{dV}{dt} = I_{fast}(V) - I_{syn}(V, V_p) - I_{app} - w, \\ \tau_w(V) \frac{dw}{dt} = g_{slow} V - w, \end{cases} \quad (11)$$

Первое уравнение описывало мембранный потенциал V нейрона. Быстрый ток $I_{fast}(V) = -V + th(g_{fast}V)$ объединяет токи утечки и быстрые потенциал-зависимые токи через мембрану (ионные токи). I_{app} – приложенный внешний постоянный ток через мембрану. Медленная переменная W описывала медленный ток восстановления потенциала, g_{fast} и g_{slow} – максимальные проводимости быстрого и медленного токов. Функция $\tau_w(V) = [\tau_2 + (\tau_1 - \tau_2)] / [1 + \exp(V/k_t)]$ характеризовала относительные временные масштабы изменения потенциала. Выражение для синаптического тока имеет вид:

$$I_{syn} = g_{syn} S_{\infty}(V_p)(V - V_{syn}) \quad (12)$$

где g_{syn} – максимальная синаптическая проводимость, V_{syn} – синаптический реверсивный потенциал, $S_{\infty}(V_p) = 1 / \{1 + \exp[(V_p - \theta_{syn})/k_{syn}]\}$ – функция активации синапса. В зависимости от значений V_{syn} выражение (12) описывает возбуждающую ($V_{syn} > 0$) или тормозную ($V_{syn} < 0$) синаптическую связь. Отметим, что синаптическая связь является однонаправленной, что позволяет использовать осцилляторы (11) как элементы двухслойной сети ассоциативной памяти (рис. 8). Для этого тормозные и возбуждающие межслойные синапсы должны обеспечивать захват фазы осцилляторов, разделяя синфазную и противофазную компоненты сигнала.

Стоит обратить внимание на использование классической терминологии "синфазных" и "противофазных" синхронных колебаний для колебаний спайковых осцилляторов в виде последовательности импульсов. Колебания на всех осцилляторах представляют собой последовательности импульсов (спайков) с равными частотами и определённым периодом T между максимумами импульсов. Далее можно определить два основных режима колебаний пары осцилляторов:

1. Два осциллятора совершают колебания на равных частотах и задержка между временами возникновения импульсов на обоих осциллято-

рах близка к нулю. В данном случае колебания осцилляторов определяются как синфазные.

2. Два осциллятора совершают колебания на равных частотах и задержка между временами возникновения импульсов на обоих осцилляторах близка к половине периода следования импульсов. В данном случае колебания осцилляторов определяются как противофазные синхронные. Относительная фаза колебаний элемента выходного слоя относительно воздействующего на него осциллятора входного слоя определялась соотношением:

$$\Delta\phi = \frac{t_{post} - t_{pre}}{T}, \quad (13)$$

где t_{post} – время возникновения импульса, отсчитываемое от времени ближайшего импульса управляющего (опорного) нейрона.

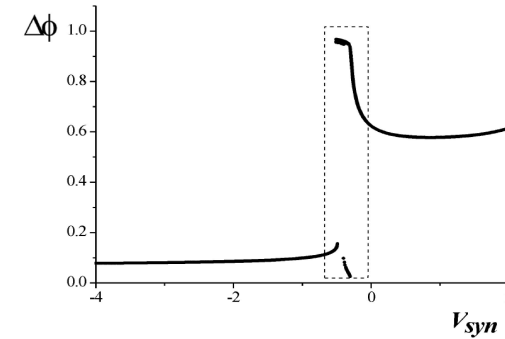


Рис. 8. Бифуркационная диаграмма захвата фазы импульса в паре синаптически связанных осцилляторов Ровата-Сельверстона.

На рисунке 8 представлена зависимость устойчивых значений относительной фазы импульса от синаптического реверсивного потенциала. Эти значения соответствуют устойчивым неподвижным точкам отображения фазы в паре синаптически связанных осцилляторов Ровата-Сельверстона.

Из диаграммы следует три варианта синхронизации колебаний. Первый – режим синфазной синхронизации, соответствующий отрицательным значениям синаптического реверсивного потенциала. При этом независимо от начальных условий через несколько периодов разность фаз релаксирует на значения, близкие к режиму синфазной синхронизации. Второй – режим противофазной синхронизации, при котором после переходного процесса постоянное значение разности фаз оказывалось близко по значению к полупериоду колебаний (противофазная компонента). Третий – бистабильный режим, зависящий от начальных условий, при котором в за-

висимости от начальных условий возможна как синфазная, так и противофазная синхронизация.

Распределяя в соответствии с (5) значения реверсивных синаптических потенциалов в сети осцилляторов (11), можно реализовать синхронизацию осцилляторов на синфазные и противофазные значения, что будет соответствовать эффективному распознаванию информационных паттернов. Отметим, что область бистабильности на диаграмме рис. 8 соответствует динамическим искажениям образов по сравнению с фазовой моделью (8). Однако, эта область является достаточно узкой, процент этих искажений сравнительно невелик (5-7 % в проведенных численных экспериментах).

Таким образом, показано, что двухслойная архитектура нейронной сети с односторонними связями может быть использована для моделирования ассоциативной памяти в рамках биофизических импульсных моделей и предложен новый механизм кодирования на основе синаптических потенциалов реверсии.

В заключении приведены краткие выводы и сформулированы основные результаты.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

- Разработан метод анализа паттернов биоэлектрической активности, регистрируемых мультиэлектродными электрофизиологическими зондами. Метод позволяет статистически достоверно классифицировать сетевые биоэлектрические разряды на группы с идентичным распределением импульсов по каналам.
- В структуре паттернов биоэлектрической активности выявлено существование паттернов активации и деактивации, определяющих структуру импульсного паттерна в популяционных сетевых разрядах (берстах), регистрируемых в диссоциированных нейрональных культурах гиппокампа.
- Разработан метод детектирования и анализа сигналов химической активности клеток по записям сигналов флуоресценции в оптическом имиджинге тканей мозга.
- Установлено, что в биологической модели переживающих срезов гиппокампа *in vitro* спонтанная активность глиальных клеток (астроцитов) не имеет статистически достоверных корреляций в кальциевых сигналах, что позволяет утверждать об отсутствии функциональной взаимосвязи между клетками астроцитарной сети.
- Разработана модель двухслойной сети фазовых осцилляторов с односторонними межслойными связями, способная осуществлять хранение и распознавание бинарных изображений на основе синфазной и противофазной синхронизации колебаний.

- Аналитически получено условие идеального распознавания информационных паттернов в осцилляторной модели ассоциативной памяти, позволяющее сформировать оптимальный алфавит паттернов, при использовании которого информационная емкость системы распознавания может достигать значений разрядности сети.
- Модель осцилляторной ассоциативной памяти реализована на импульсных нейронных осцилляторах. Запись информации в сети осуществлялась с помощью распределения реверсивных синаптических потенциалов в соответствии с правилом Хэбба. Распознавание входных информационных паттернов происходит за счет динамического эффекта фазовой синхронизации и разделения сигнала на синфазную и противофазную компоненты в соответствии с пространственной структурой паттерна.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Пимашкин А.С., Лебединский А.А., Семьянов А.В., Использование математических моделей для определения достоверности различий параметров в динамических биологических системах // Вестник ННГУ биология 2(2) 2010 стр. 51-59.
2. Kazantsev V.B., Pimashkin A.S., Forced phase-locked states and information retrieval in a two-layer network of oscillatory neurons with directional connectivity // Physical Review E 76, 031912 2007.
3. Симонов А.Ю., Пимашкин А.С., Казанцев В.Б., Формирование кластерной ассоциативной памяти в трехслойной сети фазовых осцилляторов // Биофизика, 2010, том 55, вып.2, с.317–325
4. Pimashkin A.S., Semyanov A.V., Lebedinsky A.A., Cluster analysis of astrocyte activity // Труды Научной конференции по радиофизике ННГУ, 2008 стр. 328-329.
5. Pimashkin A.S., Semyanov A.V., Lebedinsky A.A., Glutamate Modulation Of Neuroglia Communication // Труды Научной конференции по радиофизике ННГУ, 2009 стр. 260-261.
6. Pimashkin A.S., Semyanov A.V., Lebedinsky A.A., Investigating astrocyte activity dynamics.// Topical problems of Biophotonics, 2007 pp. 247-248.
7. Pimashkin A.S., Semyanov A.V., Lebedinsky A.A., Astrocyte transporters role in neuroglia communication // Topical problems of Biophotonics, 2009 pp. 258-259.
8. Пимашкин А.С., Лебединский А.А., Семьянов А.В., Роль астроцитарных транспортеров в регуляции нейроглиального взаимодействия // Труды 14-й Нижегородской сессии молодых ученых "биология" стр 144-145.

9. Пимашкин А.С., Кастальский И.А., Казанцев В.Б., Детектирование повторяющихся паттернов в спонтанной активности сети культуры нейронов // Труды XIV Научной Конференции по Радиофизике, Нижний Новгород, 7 мая, 2010 стр. 108-110.
10. Казанцев В.Б., Мухина И.В., Зайцев Ю.В., Пимашкин А.С., Генерация повторяющихся паттернов передачи и циркуляции возбуждения в динамике нейронных сетей мозга: обработка данных и моделирование // Тезисы докладов на конференции Нейроинформатика 2010 стр. 164-169.
11. Пимашкин А.С., Корягина Е.А., Казанцев В.Б., Мухина И.В., Детекция спайков в электрической активности культуры нейронов // Тезисы докладов на симпозиуме Симбиоз 2010 стр. 182-183.
12. Пимашкин А.С., Осцилляторная модель ассоциативной памяти с односторонними связями // Труды XI научной конференции 2007 стр. 73-75.
13. Kazantsev V.B., Pimashkin A.S., Simonov A.Yu., Force-phase locked patterns in network of synaptically coupled oscillatory neurons with a rarefied Hebbian connectivity // Abstr. International Symposium on Synchronization in Complex Networks, July 2-4 2007 Leuven, Belgium.
14. Kazantsev V.B., Pimashkin A.S., Simonov A.Yu., Associative memory and information retrieval in a two-layer oscillatory network of spiking neurons // Abstr. of The 3rd International IEEE Scientific Conference on Physics and Control (PhysCon 2007), Potsdam 2007, p. 148.
15. Мухина И.В., Иудин Д.И., Захаров Ю.Н., Симонов А.Ю., Пимашкин А.С., Казанцев В.Б. Стабильность и вариабильность паттернов сетевой активности развивающихся нейронных сетей мозга: биологические и математические модели // Труды научной сессии НИЯУ МИФИ-2010, т. 3, сс. 184-192, 2010.
16. Пимашкин А.С., Лебединский А.А., Семьянов А.В., Методы обработки данных имиджинга астроцитов // Труды всероссийской конференции с международным участием «Гиппокамп и память: норма и патология», 2009, стр. 40-41.
17. Казанцев В.Б., Пимашкин А.С., Лебединский А.А., Семьянов А.В., Механизмы генерации кальциевых сигналов и паттернов ритмической активности в модели астроцитов и нейрон-астроцитарных взаимодействий // Труды всероссийской конференции с международным участием «Гиппокамп и память: норма и патология», 2009, стр. 73-74.
18. Pimashkin A.S., Kastalsky I.A., Simonov A.U., Koryagina E.A., Korotchenko S.A., Mukhina I.V., Kazantsev V.B., Spike patterns similarity in bursts of spontaneous activity in hippocampal cultures using MEA // Abstr. of Frontiers in Neuroengineering 2010 Monte-Verita, Switzerland.