

===== МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ =====

УДК: 51–76

## Исследование спонтанной активности в модели нейрональной культуры с долговременной пластичностью

Дегтерев А.А.\*, Бурцев М.С.\*\*

*Лаборатория нейроинтеллекта и нейроморфных систем*

*Курчатовский НБИКС-центр, НИЦ “Курчатовский институт”, Москва, Россия*

**Аннотация.** Широко исследуемым феноменом спонтанной активности культур нейронов *in vitro* является популяционная пачечная активность. Текущие модели сетевой активности в нейрональных культурах рассматривают такие механизмы генерации пачек, как синаптический шум и присутствие пейсмейкерных нейронов в сети. При этом изменение весов связей между нейронами происходит в соответствии с моделью кратковременной, но не долговременной пластичности, а значит и структура сети, остается неизменной. В данной работе воспроизводятся известные из литературы модели нейронных сетей со статичными синапсами, а затем исследуется изменение спонтанной активности нейронных сетей при учете механизмов долговременной синаптической пластичности. Результаты моделирования показывают, что введение в модель долговременной пластичности приводит к рассогласованию с экспериментальными данными.

**Ключевые слова:** нейрональная культура, синаптическая пластичность, спайк.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

В современных работах по изучению электрофизиологической активности нейрональных культур *in vitro* особое внимание уделяется феномену спонтанной пачечной активности [1–10]. Популяционной пачкой (или просто пачкой) активности культуры называется явление резкого возрастания активности групп нейронов в течение короткого промежутка времени. С момента начала такой популяционной активности новые нейроны лавинообразно вовлекаются в процесс синхронной активации, поэтому пачки также часто называют лавинами активности нейрональных культур.

Спонтанные пачки активности в культурах *in vitro* появляются приблизительно на 5–10 день после посадки нейронов [1] и существуют на протяжении всей жизни культуры. В процессе созревания культуры длительность, амплитуда и профиль пачек меняются. Также изменяются межпачечные интервалы, то есть временная задержка между двумя соседними пачками. При исследовании культур нейронов *in vitro* электрическая активность нейронов регистрируется с использованием подложки, содержащей массив электродов. При этом каждый электрод регистрирует активность нескольких близлежащих нейронов. Одним из способов анализа активности является учет задержки времени появления первого спайка на каждом из электродов

\*degterev@physics.msu.ru

\*\*burtsev.m@gmail.com

относительно начала популяционной пачки [2]. Было обнаружено [3], что паттерн временных задержек первых спайков на электродах воспроизводится в последовательных пачках активности культуры. Причем подобные паттерны задержек могут быть обнаружены как в начале пачки – задержки первых спайков на электродах, так и в конце пачки – времена последних спайков внутри популяционной пачки на каждом из электродов [3]. Развитие данного подхода к анализу активности было предложено в работе [4], в которой на основе алгоритма кластеризации векторов распределения временных задержек на электродах был проведен анализ схожести паттернов активации, то есть фазы начала пачечной активности, в культурах нейронов.

Электроды позволяют также проводить электрическую стимуляцию культуры нейронов, что может инициировать популяционные пачки активности. Такие пачки активности называются вызванными, в отличие от спонтанных пачек, возникающих без внешних воздействий на культуру нейронов. В работе [5] исследуется временной порядок вовлечения нейронов в вызванную электрической стимуляцией пачку активности. Авторы работы [6] сравнивают несколько методов анализа активности сетей нейронов, основанных либо на частотной характеристике ответа нейронов на стимулы (например, общее количество активаций нейрона в течение некоторого времени после стимула), при этом теряется временной порядок активации различных нейронов, либо на учете времени первой активации каждого из рассматриваемых нейронов. Для каждого из методов анализа обсуждается его наилучшая область применения. Также интересный подход для анализа последовательностей вызванных пачек, основанный на использовании скрытых марковских моделей, был предложен авторами [7].

При моделировании нейронных сетей феномен пачечной активности является одним из критериев верификации модели. В работе [8] произведено сравнение характеристик пачечной активности культур нейронов *in vitro*, таких как длительность пачек и пикивая амплитуда суммарной активности нейронов внутри пачки, с активностью модели культуры нейронов в широком диапазоне изменения внутренних параметров модели. В работе [9], являющейся продолжением работы [8], внимание уделено анализу межпачечных интервалов – периодам времени между популяционными пачками активности, выявлению параметров модели культуры нейронов, которые позволяют достичь наилучшего соответствия с данными о распределении межпачечных интервалов культур нейронов *in vitro*. Однако, несмотря на широкий круг исследований в области вычислительных нейронаук, приемлемой модели феномена пачечной активности, позволяющей получить полное согласование активности модели с активностью культуры *in vitro*, пока не существует.

Широко используемым методом генерации фоновой спайковой активности в моделях нейронных сетей является использование входного шума на нейроны. Также, в соответствии с одной из гипотез, пачечная активность нейрональных культур может быть вызвана наличием в сети некоторой доли спонтанно активных возбуждающих клеток – пейсмейкеров. Однако активность моделей с входным шумом и с пейсмейкерными нейронами лишь частично соответствует экспериментальным данным [8]. Кроме того, данные модели не могут быть использованы для исследования обучения сети нейронов из-за неизменности весов синапсов. В данной работе исследовалось изменение динамики моделей при добавлении в них способности изменять силу синаптических связей – пластиичности.

Моделирование осуществлялось с помощью нейросимулятора NEST [10], вычисления проводились на МВК НИЦ «Курчатовский институт» (<http://computing.kiae.ru/>).

## 2. БАЗОВЫЕ МОДЕЛИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ

В качестве базовых моделей нейрональной культуры были выбраны [8]:

- 1) модель рекуррентной нейронной сети с входным пуассоновским шумом на нейроны и статичными синаптическими весами;
- 2) модель нейронной сети со статичными весами, без входного шума и с некоторой долей клеток с повышенной активностью (пейсмейкерных нейронов).

На первом этапе исследований все синаптические веса этих моделей были статичными, фиксированными. На втором этапе исследований статичные синапсы возбуждающих нейронов были заменены моделью пластичного синапса.

### **2.1. Модель сети с входным шумом**

Нейронная сеть состояла из 5000 нейронов Ижикевича [11], связанных друг с другом случайным образом. Количество исходящих связей каждого из нейронов с другими нейронами сети было нормально распределено в интервале  $(0, K_{max})$ , со средним  $\mu = K_{max}/2$  и стандартным отклонением  $\sigma = K_{max}/6$ . Доля возбуждающих нейронов равнялась  $R\%$  (70%–80%) от общего количества нейронов, доля тормозных нейронов –  $(1-R)\%$ . Временные задержки распространения спайков (потенциалов действия) между нейронами задавались нормально распределенными в интервале  $(0, D_{max})$  мс. Веса связей между нейронами были распределены нормально в диапазоне  $(0, x)$  мВ, в соответствии с изменением мембранныго потенциала постсинаптического нейрона на  $(0, x)$  мВ для возбуждающих связей и  $(-x, 0)$  мВ для тормозных связей. Веса синаптических связей между нейронами были статичными, таким образом, заданное значение синаптического веса сохранялось постоянным на протяжении всего эксперимента.

Реализация входного шума была осуществлена в виде входящей пуассоновской последовательности спайков на каждый из нейронов. Средняя частота этих спайков была достаточно большой, 400 спайков/с [8]. Веса входящих шумовых спайков выбирались экспериментально из диапазона до 5 мВ. За счет входного шума нейроны могли спонтанно генерировать спайк даже без каких-либо входящих сигналов со стороны других нейронов.

### **2.2. Модель сети с пейсмейкерными нейронами**

Отличие модели сети с пейсмейкерными нейронами от модели сети с входным шумом состояло в том, что эндогенная активность сети задавалась активностью группы спонтанно активирующихся клеток – пейсмейкеров, в то время как остальные нейроны сети не получали никакого входного шума и не могли произвольно генерировать спайки. Параметры модели пейсмейкерных нейронов были подобраны таким образом, что подача небольшого шума мембранныго потенциала обеспечивала спонтанную активность пейсмейкерных нейронов (генерацию спайков) с частотой от 0 до 0.26 Гц. Веса пейсмейкерных нейронов были установлены в 3 раза более сильными, чем веса остальных возбуждающих нейронов, то есть, распределены нормально в интервале  $(0, 3x)$  мВ. Более подробное описание данных моделей нейронных сетей можно найти в [8].

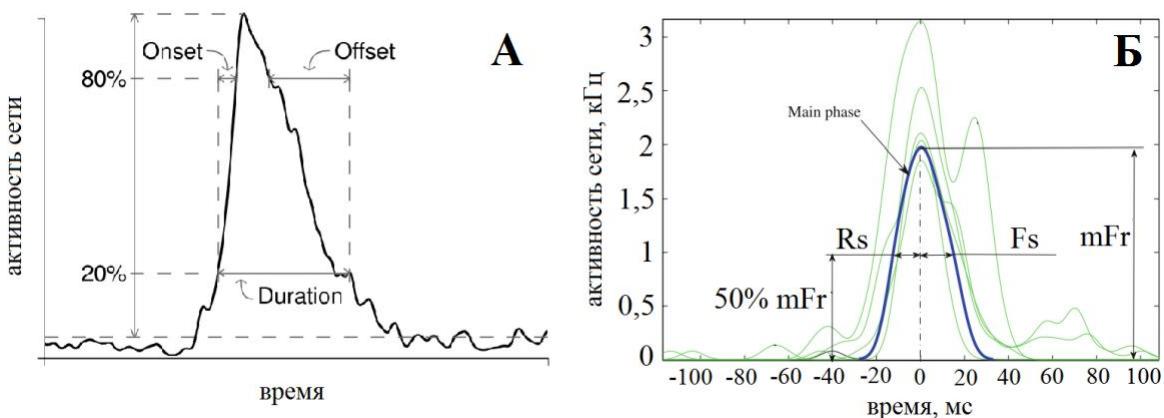
### **2.3. Численные характеристики пачечной активности**

Для анализа активности сети мы регистрировали спайки 500 нейронов, выбранных случайным образом с сохранением количественного соотношения тормозных и возбуждающих нейронов из моделируемой сети. В работе [8] авторы анализировали активность 60-ти случайно выбранных нейронов, а в работе [1] активность культуры *in vitro* регистрировалась с помощью МЕА (multi-electrode array – массива электродов), состоящего из 60-ти электродов. Если по оси абсцисс отложить время, а по оси ординат количество зарегистрированных спайков по всей сети в единицу времени (в мс) –

полученный график будет отображать общую активность сети с течением времени. Популяционные пачки активности на этом графике будут иметь вид резкого подъема активности в течение некоторого времени. На рис. 1 представлены схемы анализа пачечной активности и получения численных характеристик.

На рис. 1,А представлены три характеристики длительности пачки, предложенные в работе [1]: общая длительность (duration) – время, в течение которого активность сети превышает уровень 20% амплитудного (пикового) значения активности для данной пачки; длительность фазы увеличения активности (onset) – время, в течение которого активность сети достигает уровня 80% от амплитудного значения; длительность фазы снижения активности (offset) – время, в течение которого активность снижается от 80% до 20% от максимального уровня. Следует заметить, что амплитуда пачки (максимальное значение активности) в данных характеристиках вычисляется от фонового уровня активности, а не от нуля.

На рис. 1,Б представлены профили отдельных пачек, выровненные по пиковому значению активности ( $mFr$ , maximum firing rate). В соответствии с работой [8], на уровне 50% от пикового значения активности определяются две характеристики длительности пачки: длительность фазы подъема активности (rising slope,  $Rs$ ) и длительность фазы снижения активности (falling slope,  $Fs$ ).



**Рис. 1.** Схемы получения численных характеристик пачечной активности. А — общая длительность пачки (duration), длительность фазы увеличения (onset) и снижения (offset) активности. Нижняя пунктирная линия — уровень фоновой активности. Рисунок адаптирован из [1]. Б — тонкие зеленые линии — отдельные пачки, выровненные по своим пиковым значениям активности. Основная фаза отдельной пачки (толстая синяя линия) характеризуется тремя параметрами: пиковой амплитудой ( $mFr$  – maximum firing rate), длительностью нарастающей части ( $Rs$  – rising slope) и длительностью спадающей части ( $Fs$  – falling slope). Рисунок адаптирован из [8].

## 2.4. Результаты воспроизведения моделей

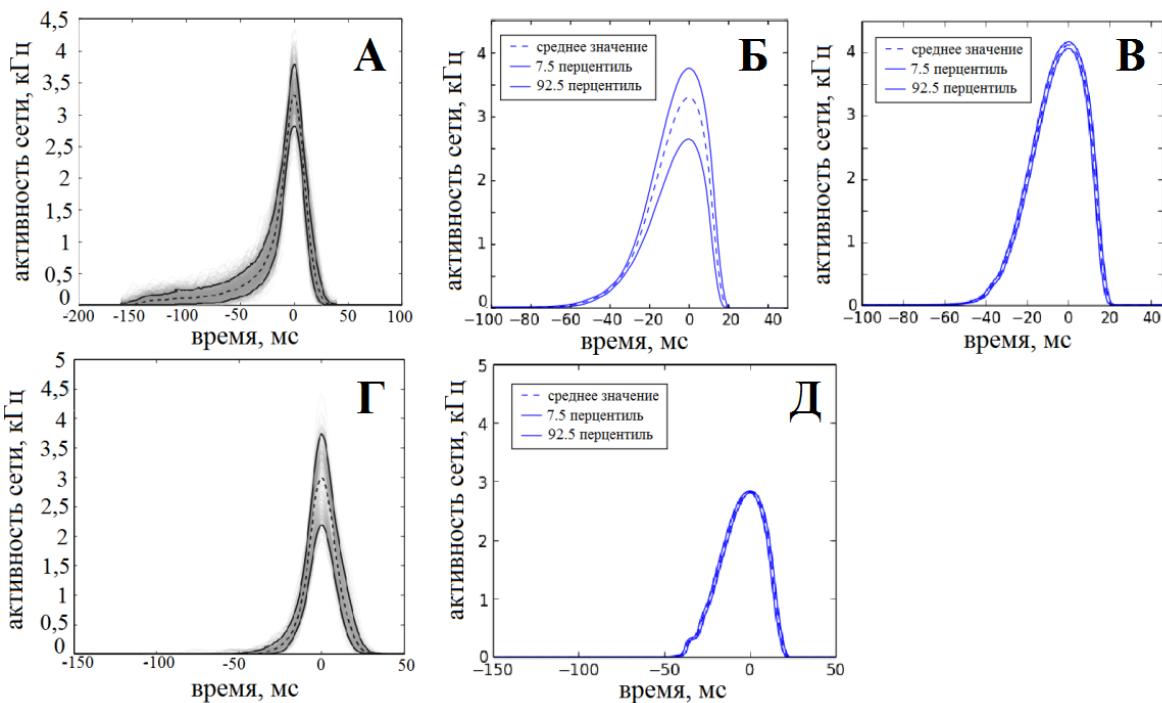
На первом этапе исследований были воспроизведены модели с шумом и с пейсмейкерными нейронами из работы [8], усредненные профили пачек активности для этих моделей представлены на рис. 2. Профили были получены выравниванием 500–800 зарегистрированных пачек по пиковому значению активности. Были посчитаны среднее значение профиля активности, а также 7.5 и 92.5 перцентили.

При моделировании были выбраны те же параметры сетей, как и в работе [8]. Для модели сети с шумом:  $K_{max} = 1000$ ,  $R = 70\%$ ,  $D_{max} = 15$  мс. При воспроизведении данной модели в NEST был исследован широкий диапазон значений весов синапсов, наилучшего соответствия активности сети с данными из [8] удалось достичь при усиленных значениях весов: вместо (0, 1) мВ в [8] установить (0, 3) мВ в NEST. Параметры модели с пейсмейкерами:  $K_{max} = 1100$ ,  $R = 70\%$ ,  $D_{max} = 15$  мс и 14%

пейсмейкерных нейронов (от общего количества нейронов). Веса также были увеличены: (0, 1) мВ для активирующих нейронов, (0, 3) мВ для пейсмейкерных нейронов в [8]; (0, 1.3) мВ и (0, 3.9) мВ соответственно для активирующих и пейсмейкерных нейронов в NEST.

При моделировании сети с пуассоновским шумом был выбран вес входящих шумовых спайков равным 4.3 мВ. При таком входном шуме, активирующие нейроны Ижикевича самопроизвольно генерируют спайки со средней частотой около 5 Гц, а тормозные нейроны — с частотой около 22 Гц. Однако экспериментально известно [12], что фоновая частота активности нейронов, то есть частота генерации спайков вне популяционных пачек, находится в диапазоне 0.3–0.5 Гц. Поэтому в дальнейших экспериментах вес входящих шумовых спайков был выбран 2.8 мВ для возбуждающих нейронов и 0.8 мВ для тормозных нейронов, что приводило к спонтанной активности нейронов с частотами до 0.5 Гц. Остальные параметры остались прежними. Профиль пачек активности с пониженным входным шумом показан на рис. 2,В.

Профили пачек, полученных при моделировании в NEST схожи с профилями пачек из работы [8] по амплитуде и длительности. Для модели сети с шумом главное отличие состоит в том, что при нарастании активности перед началом пачки (время от -100 до -60 мс на рис. 2,Б и В) не наблюдается сильного разброса значений, активность на этом интервале времени почти равна 0, в отличие от профиля на рис. 2,А. Для моделей сети с пейсмейкерами и сети с пониженным входным шумом основным отличием является сильная схожесть, повторяемость, профилей пачек, из-за чего 7.5 и 92.5 перцентили почти совпадают (ср. рис. 2,Г и рис. 2,В и 2,Д).



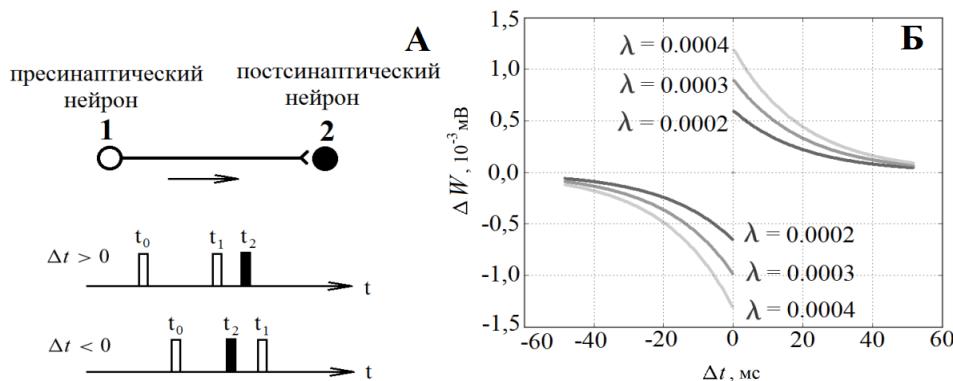
**Рис. 2.** Усредненные профили пачек для модели сети с шумом (А, Б, В) и для модели с пейсмейкерами (Г, Д). А, Г — графики адаптированы из [8], пунктирная линия — среднее значение, сплошные линии — 7.5 и 92.5 перцентили. Б, В, Д — профили пачек, полученных при моделировании в NEST, для модели сети с шумом, весом шумовых спайков 4.3 мВ (Б) и весом шумовых спайков 2.8 мВ для активирующих нейронов и 0.8 мВ для тормозных нейронов (В) и для модели сети с пейсмейкерными нейронами (Д).

### 3. МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕТЕЙ С ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТЬЮ

#### 3.1. Описание модели STDP

Фундаментальным свойством синапсов является способность изменять силу связи пост- и пресинаптического нейронов, называемая синаптической пластичностью. Модель долговременной пластичности STDP [13–16] (spike-timing dependent plasticity – пластичность, зависящая от времени между спайками) является моделью долговременной потенциации (увеличения силы синаптической связи) и долговременной депрессии (ослабления силы синаптической связи). Модель STDP, реализованная в NEST, описана в [16].

Пусть имеются пре- и постсинаптический нейроны (нейроны 1 и 2 соответственно на рис. 3, А). Если в некоторый момент времени  $t_0$  на нейроне 1 возник спайк, и затем этот спайк достиг нейрона 2 в момент времени  $t_1$ , а далее, в момент времени  $t_2$ , нейрон 2 сгенерировал спайк, тогда разница времени  $\Delta t = t_2 - t_1$  выражает хронологию следования спайков пост- и пресинаптического нейронов. Случай  $\Delta t > 0$  описывает ситуацию, когда спайк нейрона 1 мог быть причиной возникновения спайка нейрона 2, в таком случае вес синаптической связи увеличивается. При  $\Delta t \leq 0$  спайк нейрона 1 достиг нейрона 2 уже после того, как нейрон 2 сгенерировал спайк, поэтому спайк нейрона 1 не мог быть причиной возникновения спайка на нейроне 2, и в таком случае вес синаптической связи ослабляется.



**Рис. 3.** Модель синаптической пластичности STDP. А — схема вычисления разницы времени между спайками пре- и постсинаптического нейронов. Б — кривые изменения синаптического веса по правилу STDP (реализованному в NEST) для разных значений  $\lambda$ .

В случае аддитивной модели STDP, когда изменение синаптического веса не зависит от текущего значения веса и для фиксированного  $\Delta t$  изменяется на одинаковую величину, закон изменения синаптического веса может быть описан формулой:

$$\Delta W = \begin{cases} -\lambda \alpha \cdot \exp\left(\frac{-|\Delta t|}{\tau_-}\right), & \text{если } \Delta t \leq 0, \\ \lambda \cdot \exp\left(\frac{-|\Delta t|}{\tau_+}\right), & \text{если } \Delta t > 0, \end{cases}, \quad (1)$$

где  $\Delta W$  — изменение синаптического веса;  $\Delta t = t_2 - t_1$ ;  $\tau_+$ ,  $\tau_-$  — константы, определяющие временной интервал возникновения корреляционных эффектов между спайками пре- и постсинаптического нейронов;  $\lambda$  — константа, определяющая величину изменения веса;  $\alpha$  — константа асимметричности, при  $\alpha > 1$  ослабление весов (депрессия) имеет более сильный эффект, чем усиление весов (потенциация) при равных по модулю  $\Delta t$ .

Параметр  $\lambda$  имеет следующий смысл: при  $\Delta t$  близком к 0, значение  $\lambda$  равно изменению синаптического веса на величину  $\lambda W_{max}$ , где  $W_{max}$  – максимально допустимое значение веса. На рис. 3,Б приведены графики изменения синаптического веса при разных значениях  $\lambda$ . По оси абсцисс  $\Delta t = t_2 - t_1$ , по оси ординат –  $\Delta W = W_1 - W_2$  – изменение силы связи (веса связи) пре- и постсинаптического нейронов,  $W_1 = 1$  мВ – начальный вес связи,  $W_2$  – изменившийся за счет STDP вес связи. Остальные параметры:  $\alpha = 1.1$  (1.05 в [15]),  $\tau_+ = \tau_- = 20$  мс [15],  $W_{max} = 3.0$  мВ.

### 3.2. Результаты моделирования сетей с пластичностью

Для исследования сети с пластичными связями статичные возбуждающие синапсы в моделях сетей с шумом и с пейсмейкерами были заменены синапсами с тем же начальным распределением весов, но изменяющимися в соответствии с моделью STDP.

**Таблица 1.** Общая таблица вычислительных экспериментов

<b>СЕТИ СО СТАТИЧНЫМИ СИНАПСАМИ</b>						
<b>Сеть с входным шумом.</b> Параметры модели: $K_{max} = 1000$ , $R = 70\%$ , $D_{max} = 15$ мс, веса возбуждающих синапсов распределены нормально в диапазоне (0, 3) мВ, тормозных – в диапазоне (-3, 0) мВ. Шум: пуассоновская последовательность спайков, средняя частота 400 Гц, вес шума – 2 случая						
Вес спайков входного шума, мВ	mFr, Гц	Duration, мс	Onset, мс	Offset, мс	Rs, мс	Fs, мс
$I^* = E = 4.3$	3306.16 (382.93)**	46.8 (0.6)	20.60 (0.98)	6.5 (0.5)	20.08 (0.59)	12.06 (0.75)
$E = 2.8$ ; $I = 0.8$	4124.93 (35.42)	46.2 (0.4)	18.09 (0.36)	6.66 (0.47)	20.02 (0.61)	13.38 (0.61)
<b>Сеть с пейсмейкерами.</b> Параметры модели: $K_{max} = 1100$ , $R = 70\%$ , $D_{max} = 15$ мс и 14% пейсмейкерных нейронов, веса возбуждающих синапсов (0, 1.3) мВ, веса синапсов пейсмейкерных нейронов (0, 3.9) мВ, веса тормозных синапсов (-1.3, 0) мВ.						
	mFr, Гц	Duration, мс	Onset, мс	Offset, мс	Rs, мс	Fs, мс
	2826.34 (9.09)	46.22 (0.42)	17.4 (0.5)	7.70 (0.46)	19.93 (0.67)	13.61 (0.66)
<b>СЕТИ С ПЛАСТИЧНЫМИ ВОЗБУЖДАЮЩИМИ СИНАПСАМИ</b>						
<b>Сеть с входным шумом.</b> Параметры модели те же, вес спайков входного шума: $E = 2.8$ мВ, $I = 0.8$ мВ. Параметры модели STDP: $\alpha = 1.1$ , $W_{max} = 3.0$ мВ, $\lambda$ – различные значения						
$\lambda$	mFr, Гц	Duration, мс	Onset, мс	Offset, мс	Rs, мс	Fs, мс
0.0002	4318.65 (2838.42)	36.36 (4.03)	9.55 (1.78)	10.11 (3.19)	10.58 (3.91)	17.01 (5.72)
0.0002	4575.49 (824.95)	38.23 (4.86)	12.7 (2.6)	11.11 (2.91)	11.5 (1.7)	13.65 (4.33)
0.0003	5772.91 (1786.98)	38.97 (3.41)	9.09 (1.03)	16.74 (5.37)	8.48 (3.42)	21.71 (4.23)
0.0003	4260.02 (2575.01)	43.72 (3.77)	11.83 (2.68)	15.9 (8.7)	12.93 (5.07)	20.36 (7.52)
0.0004	3563.78 (1655.92)	40.60 (6.29)	11.6 (2.6)	12.85 (5.51)	13.08 (4.24)	16.55 (4.77)
0.0004	5306.38 (2799.14)	44.14 (3.68)	11.51 (3.44)	16.45 (7.55)	12.21 (5.80)	21.84 (7.12)
0.0005	8386.83 (2501.41)	61.11 (8.98)	8.64 (3.72)	8.71 (5.99)	12.56 (5.50)	39.46 (12.18)
0.001	9994.47 (134.89)	62.54 (0.63)	6.60 (0.95)	7.82 (0.42)	11.13 (1.50)	41.81 (1.86)
<b>Сеть с пейсмейкерами.</b> Параметры модели те же. Параметры модели STDP: $\alpha = 1.1$ , $W_{max} = 4.0$ мВ, $\lambda$ – различные значения.						

Примечание:  $I^*$  – вес спайков входного шума, подаваемого на тормозные нейроны сети,  $E$  – на возбуждающие нейроны сети;

\*\*численные характеристики пачечной активности приведены в виде: среднее значение (стандартное отклонение).

Для модели сети с шумом были выбраны следующие параметры пластичности:  $\alpha = 1.1$ ,  $W_{max} = 3.0$  мВ, для модели с пейсмейкерами максимальное значение веса было увеличено до  $W_{max} = 4.0$  мВ, потому что веса пейсмейкерных нейронов распределены нормально в диапазоне (0, 3.9) мВ и устанавливать  $W_{max} < 3.9$  было бы некорректно. Для обоих типов сетей (с шумом и с пейсмейкерами) была исследована динамика активности в широком диапазоне значений  $\lambda$ . Результаты основных вычислительных экспериментов приведены в таблице 1. Вычисления проводились в течение 5 минут внутреннего времени сети.

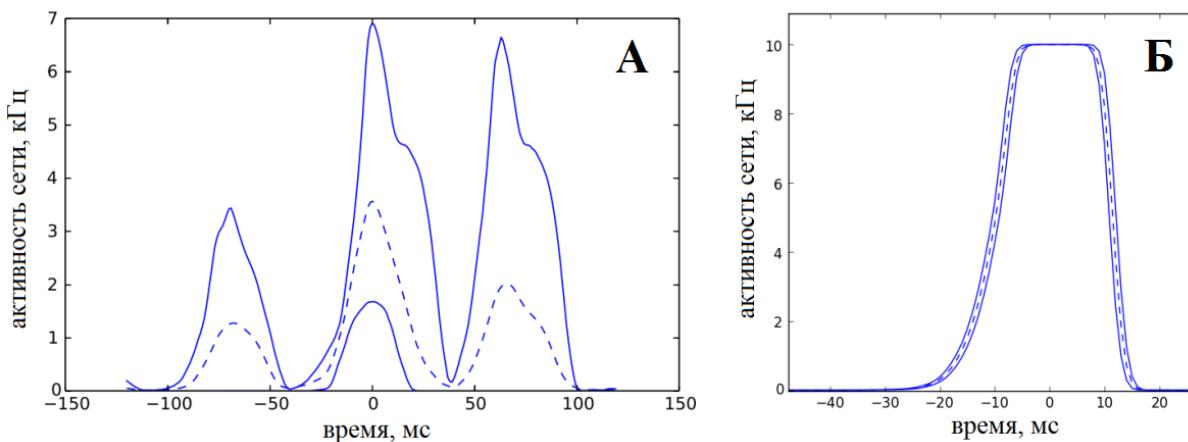
Профили пачек спонтанной активности сетей со статичными синапсами приведены на рис. 2, Б, В, Д. Численные характеристики спонтанной пачечной активности этих сетей согласуются с экспериментальными данными [1, 8].

При анализе активности модели сети с шумом и с пластичными синапсами можно выделить 3 основных диапазона параметра  $\lambda$ :

1) при  $\lambda < 2 \cdot 10^{-4}$  на первых же секундах появляется пачка амплитудой около 2 кГц, однако в дальнейшем пачек спонтанной активности не возникает в течение всего времени вычислений (5 минут), средняя активность составляет около 8–10 Гц;

2) при значениях  $2 \cdot 10^{-4} \leq \lambda \leq 4 \cdot 10^{-4}$  установившаяся спонтанная активность сетей демонстрировала периодические (регулярно, с интервалами 400–500 мс) серии из двух-трех последовательных пачек (рис. 4, А) с пиковыми значениями активности от 2 до 7 кГц. Следует отметить, что амплитуда и длительность этих пачек согласуются с экспериментальными данными культур нейронов *in vitro* [1, 8];

3) при дальнейшем увеличении  $\lambda$ ,  $\lambda > 4 \cdot 10^{-4}$  возникали пачки, не соответствующие экспериментальным данным (рис. 4, Б). Длительность пачки составляла около 20–60 мс и пиковая амплитуда (10 кГц) сохранялась на протяжении около 10–40 мс. Это означает, что на протяжении 10–40 мс все нейроны сети были активны на каждом шаге времени (0.1 мс). В экспериментальных данных культур нейронов *in vitro* пиковая амплитуда пачек не превышала 7–8 кГц [8]. Скорее всего, такие пачки возникают из-за того, что в модели пластичности STDP в NEST ('stdp\_synapse') при  $\Delta t = 0$  определено изменение веса  $\Delta W = 0$ . В таком случае, если на каждой итерации по времени активны все нейроны сети, следовательно, все задержки между спайками пре- и постсинаптического нейронов  $\Delta t = 0$  и веса остаются прежними, поддерживающими установившуюся активность. Последующий же спад этой максимальной активности, возможно, происходит за счет флюктуаций в частоте генерации спайков нейронами.

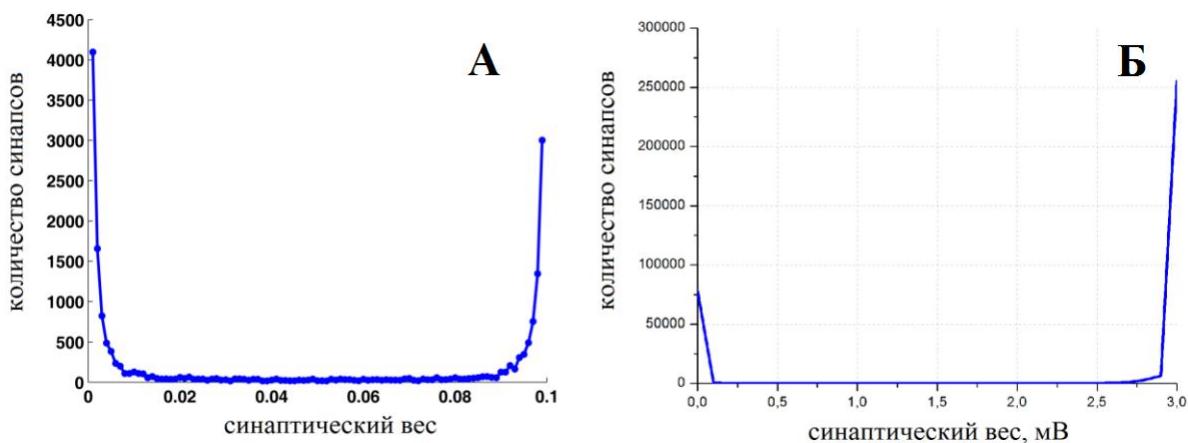


**Рис. 4.** Усредненные профили пачек активности сети с пуассоновским шумом. А – типичные профили при  $2 \cdot 10^{-4} \leq \lambda \leq 4 \cdot 10^{-4}$ . Б – типичные профили при  $\lambda > 4 \cdot 10^{-4}$ .

Также известно [15, 17], что в процессе пластических изменений весов по правилу STDP синаптические веса сходятся к равновесному бимодальному распределению

(рис. 5, А), когда большинство (более 90%) весов принимают значения в окрестности минимального и максимально возможного значений. При параметре  $\lambda$  из диапазона значений  $2 \cdot 10^{-4} \leq \lambda \leq 4 \cdot 10^{-4}$  установившееся распределение возбуждающих пластичных синаптических весов имело бимодальный вид (рис. 5, Б), однако значительно больше синаптических весов находилось около максимального возможного значения, по сравнению с минимально возможным.

Активность модели сети с пейсмейкерами и пластичными синапсами для всех рассматриваемых значений параметра  $\lambda$  ( $1 \cdot 10^{-5} < \lambda < 5 \cdot 10^{-3}$ ) демонстрировала пачки, аналогичные пачкам, для сетей с шумом при  $\lambda > 4 \cdot 10^{-4}$  (рис. 4, Б) с пиковой активностью 10 кГц, продолжающейся на протяжении десятков миллисекунд.



**Рис. 5.** Бимодальное распределение весов. А – распределение весов возбуждающих синапсов модели сети нейронов после 2 часов активности. Рисунок адаптирован из [17]. Б – типичное распределение весов возбуждающих синапсов модели сети с шумом при  $2 \cdot 10^{-4} \leq \lambda \leq 4 \cdot 10^{-4}$  после нескольких минут активности.

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спонтанная активность моделей сети с шумом и сети с пейсмейкерными нейронами со статичными синаптическими весами согласуется с экспериментальными данными культур нейронов *in vitro* по внутрипачечным характеристикам: амплитуды пачек, а также длительности как пачек в целом, так и отдельных фаз (фаз нарастания и спада активности) находятся в рамках наблюдаемых экспериментально значений. Однако синапсы нейронов в культуре *in vitro* обладают фундаментальным свойством, способностью изменять эффективность передачи сигналов между нейронами – пластичностью. При добавлении модели синаптической пластичности STDP в исследуемые модели нейронных сетей, их активность значительно изменялась. В большинстве из рассмотренных случаев значений исследуемых параметров пачки спонтанной активности либо исчезали, либо становились нереалистично интенсивными. Однако для модели сети с входным пуассоновским шумом удалось получить устойчивую спонтанную активность, частично согласующуюся с экспериментальными данными.

Для дальнейшего согласования модели с экспериментальными данными планируется провести детальное исследование динамики распределения синаптических весов, как при возникновении спонтанных популяционных пачек активности, так и во время фоновой активности сети, предшествующей лавинообразному нарастанию активности в начале пачки.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-04-01273.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wagenaar D.A., Pine J., Potter S.M. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures. *BMC Neurosci.* 2006. V. 7. № 1. P. 11.
2. Raichman N., Ben-Jacob E. Identifying repeating motifs in the activation of synchronized bursts in cultured neuronal networks. *J. Neurosci. Methods.* 2008. V. 170. № 1. P. 96–110.
3. Pimashkin A., Kastalskiy I., Simonov A., Koryagina E., Mukhina I., Kazantsev V. Spiking signatures of spontaneous activity bursts in hippocampal cultures. *Front. Comput. Neurosci.* 2011. V. 5. P. 46.
4. Лебедев Р.Д., Бурцев М.С. Кластеризация пачек спонтанной активности нейрональной культуры. В: *XII Всероссийская научно-техническая конференция "Нейроинформатика-2010": сборник научных трудов*. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. Т. 2. С. 296–303.
5. Shahaf G., Eytan D., Gal A., Kermany E., Lyakhov V., Zrenner C., Marom S. Order-based representation in random networks of cortical neurons. *PLoS Comput. Biol.* 2008. V. 4. № 11.
6. Kermany E., Gal A., Lyakhov V., Meir R., Marom S., Eytan D. Tradeoffs and constraints on neural representation in networks of cortical neurons. *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 28. P. 9588–9596.
7. Xydas D., Downes J.H., Spencer M.C., Hammond M.W., Nasuto S.J., Whalley B.J., Becerra V.M., Warwick K. Revealing ensemble state transition patterns in multi-electrode neuronal recordings using hidden Markov models. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2011. V. 19. № 4. P. 345–355.
8. Gritsun T.A., Le Feber J., Stegenga J., Rutten W.L.C. Network bursts in cortical cultures are best simulated using pacemaker neurons and adaptive synapses. *Biol. Cybern.* 2010. V. 102. P. 293–310.
9. Gritsun T., le Feber J., Stegenga J., Rutten W.L.C. Experimental analysis and computational modeling of interburst intervals in spontaneous activity of cortical neuronal culture. *Biol. Cybern.* 2011. V. 105. № 3. P. 197–210.
10. Gewaltig M.O., Diesmann M. NEST (NEural Simulation Tool). *Scholarpedia*. 2007. V. 2. № 4. P. 1430. URL: [http://www.scholarpedia.org/article/NEST\\_\(NEural\\_Simulation\\_Tool\)](http://www.scholarpedia.org/article/NEST_(NEural_Simulation_Tool)) (дата обращения: 14.05.2015).
11. Izhikevich E.M. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*. 2003. V. 14. № 6. P. 1569–1572.
12. Orlandi J.G., Soriano J., Alvarez-Lacalle E., Teller S., Casademunt J. Noise focusing and the emergence of coherent activity in neuronal cultures. *Nat. Phys.* 2013. V. 9. № 9. P. 582–590.
13. Markram H., Lübke J., Frotscher M., Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*. 1997. V. 275. № 5297. P. 213–215.
14. Bi G., Poo M. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.* 1998. V. 18. № 24. P. 10464–10472.
15. Song S., Miller K.D., Abbott L.F. Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nature Neuroscience*. 2000. V. 3. № 9. P. 919–926.
16. Gütig R., Aharonov R., Rotter S., Sompolinsky H. Learning input correlations through nonlinear temporally asymmetric Hebbian plasticity. *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 9. P. 3697–3714.
17. Chao Z.C., Bakkum D.J., Potter S.M. Shaping embodied neural networks for adaptive goal-directed behavior. *PLoS Computational Biology*. 2008. V. 4. № 3.

Материал поступил в редакцию 15.05.2015, опубликован 22.06.2015.