

Модель активности тормозных нейронов при генерации тета-ритма в поле СА1 гиппокампа

Мысин И.Е.^{*1}, Дубровин С.В.^{1,2}, Скороход С.Н.^{1,3}

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

²Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия

³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

Аннотация. Тета-ритм синхронизует нейронную активность в процессах внимания и памяти. Однако механизмы синхронизации нейронной активности при генерации тета-ритма не известны. Мы предлагаем математическую модель, объясняющую распределение нейронов поля СА1 по фазе тета-ритма. Мы рассмотрели сеть, состоящую из 10 типов тормозных клеток: (PV) парвальбуминовые и (ССК) холецистокининовые корзинчатые, аксо-аксональные, дендритные, нейроглиаформные, ассоциированные с перфорирующим путем, интернейрон-специфические (подтипов R-O и RO-O), Иви (Ivy) и ОЛМ (O-LM) нейроны. Сеть получала четыре возбуждающих входа от поля СА3, медиальной энторинальной коры и двух типов локальных пирамидных нейронов поля СА1. Мы показали, что можно подобрать параметры связей в модели таким образом, чтобы нейроны формировали экспериментально наблюдаемые фазовые отношения относительно тета-ритма. Для большинства типов нейронов возбуждающие входы складываются и дают максимум около пика разрядов в тета-цикле. Пик тормозных входов приходится на противоположную фазу тета-ритма, благодаря этому активность вытормаживается с противоположной фазы тета-ритма. Модель устойчиво воспроизводит фазовые отношения во всем диапазоне частот тета-ритма для большинства типов интернейронов.

Ключевые слова: пирамидные нейроны, интернейроны, тета-ритм, поле СА1, градиентный спуск, среднеполевые модели нейронов, нейрон Ижикевича

ВВЕДЕНИЕ

Гиппокамп – это структура мозга, являющаяся ключевым звеном в процессах внимания и памяти. Для анализа информации нейронные ансамбли гиппокампа нуждаются в синхронизации с помощью ритмов. Главным ритмом, организующим нейронную активность гиппокампа во время решения когнитивных задач, является тета-ритм (4–12 Гц) [1, 2, 3].

Почти все нейроны гиппокампа модулируются тета-ритмом [4]. Это выражается в том, что каждая популяция имеет фазу тета-ритма, в которую вероятность разрядов её нейронов максимальна. Модуляция активности нейронов ритмом приводит к возможности синхронизации разных областей гиппокампальной формации в процессе обработки информации [5, 6]. Также тета-ритм обеспечивает упорядоченную структуру активности клеток места, благодаря фазовой прецессии [7, 8]. Таким образом, понимание механизмов формирования тета-ритма – важная задача нейронауки. Цель исследования –

*imysin@mail.ru

объяснить эффект модуляции активности нейронов поля CA1 тета-ритмом. Поле CA1 было выбрано, поскольку имеется наибольшее число данных об активности нейронов для этой области гиппокампа. Мы моделировали 10 популяций интернейронов. Эти популяции были выбраны, так как фазовые отношения для них описаны в таблице 1 в Приложении. Также в модели мы учитывали входы от локальных глубоких и поверхностных пирамидных нейронов, поля CA3 и нейронов слоя медиальной энторинальной коры.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.1. Модель нейронных популяций

В данной работе мы моделировали сеть из 10 популяций. Каждая популяция описывалась среднеполевой моделью [9]. Среднеполевая модель описывается следующей системой дифференциальных уравнений переменных:

$$\tau_{pop} \frac{dv}{dt} = \Delta\eta/\pi + 2v\langle v \rangle - (\alpha + g_{total}) \cdot v \quad (1)$$

$$\tau_{pop} \frac{d\langle v \rangle}{dt} = \langle v \rangle^2 - \alpha \cdot \langle v \rangle - \langle w \rangle + \bar{\eta} + I_{syn} - (\pi v)^2 \quad (2)$$

$$\tau_{pop} \frac{d\langle w \rangle}{dt} = a \cdot (b \cdot \langle v \rangle - \langle w \rangle) + w_{jump} \cdot v \quad (3)$$

$$g_i(t) = g_{syn,i}^{\max} \cdot y_i(t) \quad (4)$$

$$g_{total} = \sum_i g_i(t) \quad (5)$$

$$I_{syn} = \sum_i g_i(t) \cdot (e_{r,i} - \langle v \rangle) \quad (6)$$

$$\tau_{pop} = \frac{C}{K \cdot |V_R|} \quad (7)$$

где v – частота разрядов нейронов популяции (1), $\langle v \rangle$ – средний мембранный потенциал (2), $\langle w \rangle$ – средний ток адаптации популяции (3), g_{total} – сумма синаптических проводимостей, приходящих на одну популяцию 5, I_{syn} – суммарный ток от всех синапсов 6, $g_i(t)$ – проводимость синапса во времени 4, $e_{r,i}$ – равновесный потенциал синапсов. Для возбуждающих связей $E_r = 0$ мВ, для тормозных $E_r = -75$ мВ, формула для вычисления $e_{r,i}$ дана в разделе ”Перевод размерных параметров в безразмерные” в Приложении. τ_{pop} – характерное время популяции. Уравнения для $y_i(t)$ описаны в следующем разделе.

В работе [9] показано, что такая система уравнений эквивалента бесконечно большой популяции идентичных нейронов Ижикевича, каждый из которых имеет индивидуальный ток (8):

$$\begin{aligned}
 C \frac{dV_i}{dt} &= K(V_i - V_R)(V_i - V_T) - W_i + \eta_i + I_{syn} \\
 \frac{dW_i}{dt} &= A(B(V_i - V_R) - W_i) \\
 \text{если } V_i &> V_{peak}, \\
 V_i &\leftarrow V_{reset} \\
 W_i &\leftarrow W_i + W_{jump}
 \end{aligned} \tag{8}$$

где V_i – мембранный потенциал единичного нейрона [мВ], V_R , V_T и V_{peak} , V_{reset} – потенциал покоя, порога, потенциала действия и сброса [мВ]. C – мембранная ёмкость [пФ], K – параметр масштабирования потенциала [нСм/мВ], I_{syn} – синаптический ток [пА], η_i – индивидуальный ток [пА]. Уравнение тока адаптации W_i содержит параметры: A – коэффициент скорости изменения тока адаптации [мс], B – чувствительность восстановления к мембранному потенциалу [нСм]. При генерации потенциала действия происходит сброс значений: V_{reset} – значение V_i после сброса потенциала действия, W_{jump} – прирост тока адаптации после потенциала действия [пА].

Токи имеют распределение Лоренца с параметрами $(\bar{\eta}, \Delta_{\eta})$

$$\mathcal{L}(\eta) = \frac{1}{\pi} \frac{\Delta_{\eta}}{(\eta - \bar{\eta})^2 + \Delta_{\eta}^2} \tag{9}$$

Параметры для каждой из популяций были взяты из базы hippocampome.org. Для среднеполевой модели [9] все переменные в модели были приведены к безразмерному виду (см. Приложение). Все параметры нейронов даны в таблицах 3, 4, 5 Приложения.

Мы использовали среднеполевую модель по двум причинам. Мы стремились сделать модель, которая описывала бы всю форму распределения активности нейронов по фазам тета-ритма. Среднеполевая модель симулирует частоту разрядов, что с точностью до нормировки соответствует вероятности генерации импульса, что позволяет симулировать всю форму распределения. Симуляция популяционной частоты дает возможность оценить градиент функции потерь по параметрам модели. Оценка градиента функции потерь дает возможность применять методы градиентного спуска для оптимизации параметров модели (15). Для оценки градиентов мы использовали Tensorflow [10].

1.2. Модель синапса

Для моделирования синаптических связей была использована модель Цодыкса – Маркрама ([11, 12, 13]), которая описывается несколькими уравнениями, где u – вероятность выброса медиатора из пресинапса, x – доля нейромедиатора, доступного для выброса, y – доля медиатора в синаптической щели (10):

$$\begin{aligned}
 \frac{du}{dt} &= -\frac{u}{\tau_f} + U_{inc} \cdot (1 - u) \cdot \nu_{presynaptic}(t) \\
 \frac{dx}{dt} &= \frac{1 - x - y}{\tau_r} - u \cdot x \cdot \nu_{presynaptic}(t) \\
 \frac{dy}{dt} &= -\frac{y}{\tau_d} + u \cdot x \cdot \nu_{presynaptic}(t)
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

где U_{inc} – это доля активного нейромедиатора u , выбрасывающегося в синаптическую щель в ответ на потенциал действия, $\nu_{presynaptic}(t)$ – частота разрядов пресинаптической популяции.

1.3. Численная схема

Решение систем дифференциальных уравнений для популяций было выполнено с использованием метода Рунге – Кутты четвёртого порядка ($\Delta t = 0.01$ мс).

Синаптические переменные модели Цодыкса – Маркрама (x , u , y) обновлялись с использованием аналитического решения каждом шаге по следующей схеме:

$$\begin{aligned}
 y^- &= y(t_n) \cdot \exp(-\Delta t / \tau_d) \\
 x^- &= 1 + (x(t_n) - 1 + \frac{\tau_r}{\tau_d} y(t_n)) \cdot \exp(-\Delta t / \tau_r) - \frac{\tau_r}{\tau_d} y(t_n) \\
 u^- &= u(t_n) \cdot \exp(-\Delta t / \tau_f)
 \end{aligned}
 \tag{11}$$

с последующим вычислением следующего шага:

$$\begin{aligned}
 u(t_{n+1}) &= u^- + U_{inc}(1 - u^-) \cdot \Delta t \cdot \nu_{presynaptic}(t_n) \\
 y(t_{n+1}) &= y^- + u(t_{n+1}) \cdot x^- \cdot \Delta t \cdot \nu_{presynaptic}(t_n) \\
 x(t_{n+1}) &= x^- - u(t_{n+1}) \cdot x^- \cdot \Delta t \cdot \nu_{presynaptic}(t_n)
 \end{aligned}
 \tag{12}$$

1.4. Целевые функции и симуляция входов

Мы настраивали параметры сети, чтобы активность каждой популяции нейронов соответствовала целевой активности. В качестве целевой была выбрана функция фон Мизеса, поскольку она хорошо аппроксимирует экспериментально наблюдаемую динамику частоты разрядов. Функция фон Мизеса описывается следующим уравнением:

$$\nu_{pop}(t) = \frac{\nu_{mean,pop}}{I_0(\kappa_{pop})} \cdot \exp(\kappa_{pop} \cdot (\cos(2\pi \omega_\theta t - \phi_{pop})))
 \tag{13}$$

где: $\nu_{mean,pop}$ – средняя частота срабатывания популяции (импульсы/секунду), κ_{pop} – мера концентрации распределения фон Мизеса, $I_0(\kappa)$ – функция Бесселя нулевого порядка, $\omega_\theta = 8$ Гц – частота тета-ритма, ϕ_{pop} – пиковая фаза срабатывания популяции.

Целевая функция учитывает среднюю частоту разрядов нейронов и модуляцию тета-ритмом. Модуляция тета-ритмом определяется концентрацией фаз разрядов (κ). В экспериментальных исследованиях в качестве меры разброса фаз часто приводят длину

луча – R , κ может быть вычислена из R [14]:

$$\kappa(R) = \begin{cases} 2 - R + R^3 + 5/6 - R^5 & \text{если } R < 0.53; \\ -0.4 + 1.39R + 0.43/(1 - R) & \text{если } 0.53 \leq R < 0.85; \\ 1/(3R - 4R^2 + R^3) & \text{если } R \geq 0.85 \end{cases} \quad (14)$$

Популяционные частоты возбуждающих входов из поля САЗ и энторинальной коры, а также локальных пирамидных нейронов описывались функциями фон Мизеса. В ходе работы мы оптимизировали параметры связей и внешний ток ($\bar{\eta}$) для каждой популяции нейронов. Для каждой связи мы находили пять оптимальных параметров. В качестве начальных условий для оптимизации мы использовали средние значения параметров, описанных в [13]. В ходе оптимизации настраивалось всего 480 параметров модели.

1.5. Оптимизация модели

При оптимизации модели, мы использовали граничные условия для нескольких переменных. Максимальная синаптическая проводимость ($g_{\text{syn}}^{\text{max}}$): ограничена снизу нулевым значением с использованием ограничения на отрицательные значения. Временные константы синапсов имели следующие границы: τ_f : [6, 240] мс, τ_d : [2, 15] мс, τ_r : [91, 1300] мс. Параметр использования медиатора (U_{inc}): [0,04, 0,7].

Для настройки параметров модели использовался метод градиентного спуска. Мы оптимизировали параметры синапсов (τ_r , τ_d , τ_f , $g_{\text{syn}}^{\text{max}}$, U_{inc}) и средний ток в каждой популяции ($\bar{\eta}$). Функция потерь для оценки расхождения между моделированием и целевой функцией определяется как:

$$L_{\text{stimulation}} = \sum_{n=1}^N \sum_{t_n}^T (\ln(v_{\text{target}}(t_n) + 1) - \ln(v_{\text{simulated}}(t_n) + 1))^2, \quad (15)$$

где: N – количество популяций нейронов, T – число шагов в симуляции, $v_{\text{target}}(t_n)$ – целевая частота импульсов в момент времени t_n , $v_{\text{simulated}}(t_n)$ – смоделированная частота импульсов в момент времени t_n . Использование логарифмического преобразования обеспечивает устойчивость оптимизации к вариациям абсолютных значений частот импульсов.

Средний ток на каждой популяции ($\bar{\eta}$) ограничивался с применением штрафа за большие абсолютные значения по типу L2 регуляризации:

$$L_{\text{reg}} = \lambda \sum_{i=1}^N (\bar{\eta}_i)^2, \quad (16)$$

где $\lambda = 25$ – штрафующий коэффициент, N – количество нейронных популяций.

Общая функция потерь с учетом регуляризации принимает вид:

$$L_{\text{total}} = L_{\text{stimulation}} + L_{\text{reg}}. \quad (17)$$

Для оптимизации использовался оптимизатор Adam [15] со стандартными параметрами: Скорость обучения (learning rate): 0.001, $\beta_1 = 0.9$, $\beta_2 = 0.99$. В оптимизации выполнялось 5000 итераций. Каждая итерация была разбита на батчи по 120 мс — период тета-ритма при частоте в 8 Гц.

Все оптимальные параметры приведены в таблицах 5 и 7 (см. Приложение).

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

2.1. Оптимальная модель

Мы рассмотрели биологически правдоподобную сеть, состоящую из 10 популяций нейронов. Граф связей популяций сложный и содержит 94 связи (рис. 1) [13].

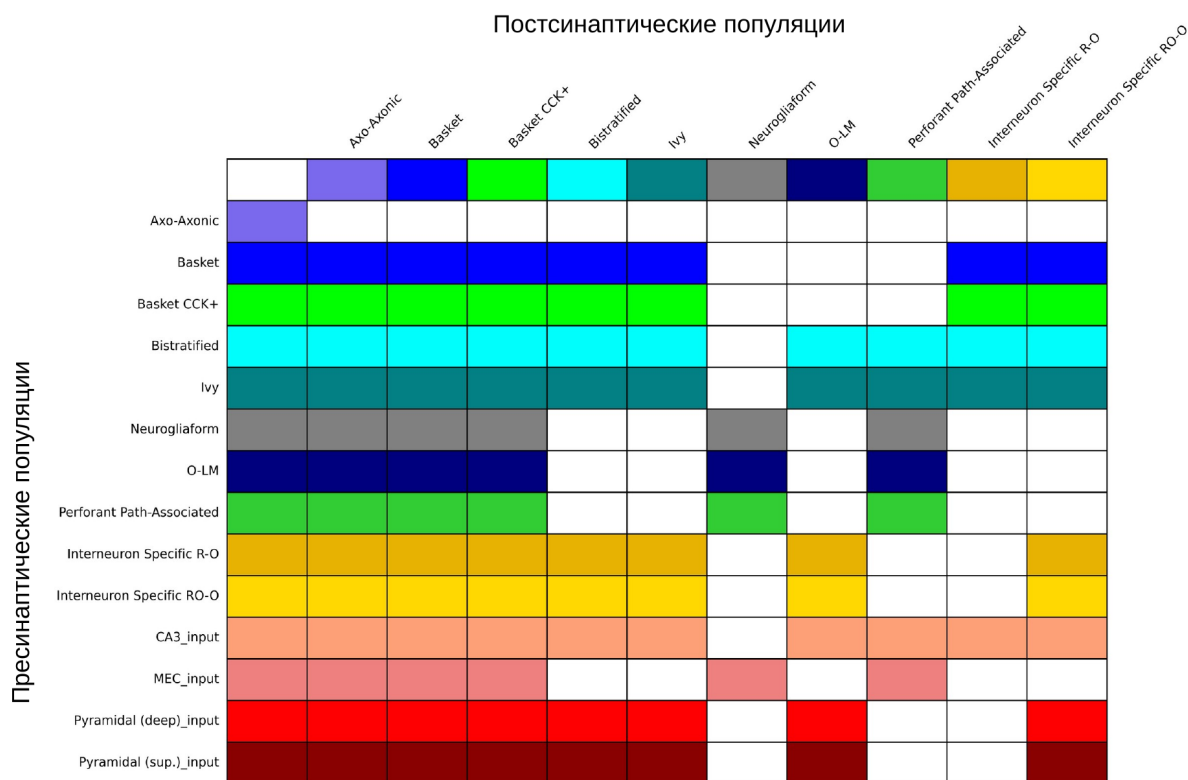


Рис. 1. Схема связей в модели.

Динамика обучения (значения функции потерь) показаны на рисунке 2.

Возбуждающие входы не моделировались как нейронные популяции, а учитывались с помощью функций от времени. Рисунок 2 демонстрирует результаты симуляции с оптимальными параметрами.

Рисунок 3 демонстрирует результаты симуляции с оптимальными параметрами.

Для каждой популяции приведена целевая функция, результаты симуляции с помощью среднеполевой модели и результаты прямой симуляции с точечными нейронами. Для прямой симуляции использованы оптимальные параметры, найденные с помощью среднеполевой модели нейронов. Рассматриваемая модель сети может приблизить целевые функции для большинства популяций нейронов с хорошей точностью. Модель описывает все требуемые характеристики экспериментальных данных: среднюю частоту разрядов, среднюю фазу тета-ритма и степень модуляции ритмами (длина луча R). Расхождения симуляций и целевых функций лежат в рамках точности экспериментальных измерений. В таблице 2 приведены численные характеристики точности результатов оптимизации для каждой популяции нейронов.

Основной параметр, который мы хотели воспроизвести – распределение нейронов по фазам тета-ритма, отклонения смоделированных фаз и целевых составляют не более 15 градусов (табл. 2). Также отметим хорошее совпадение результатов прямых симуляций и симуляций с помощью среднеполевого подхода. Далее мы рассмотрели внутреннюю

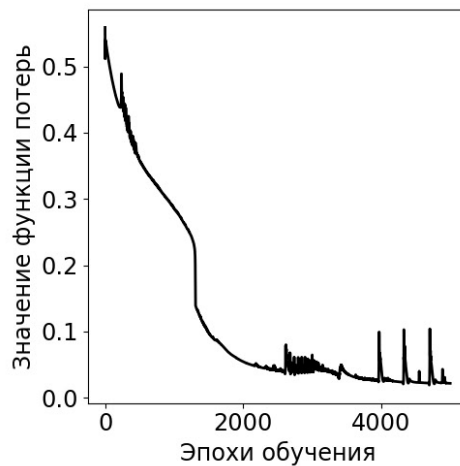


Рис. 2. Динамика функции по эпохам оптимизации. Всего было выполнено 5000 эпох оптимизации.

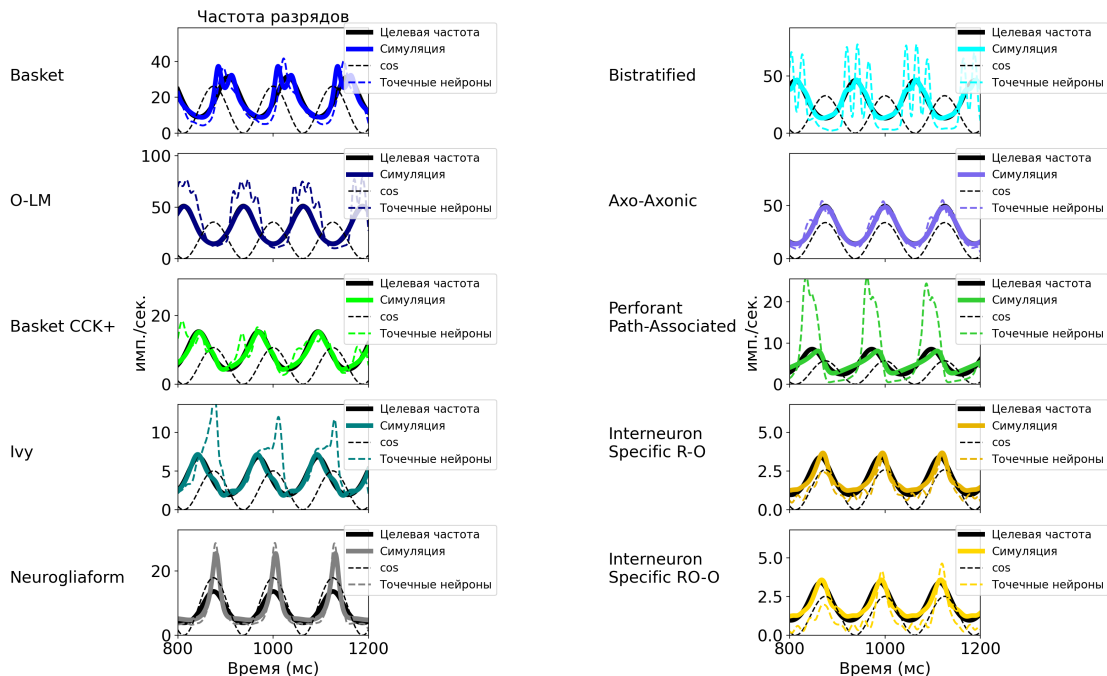


Рис. 3. Симуляция модели с оптимальными параметрами. На графиках представлена динамика частоты разрядов для каждой популяции, целевая функция для активности (функция фон Мизеса, 13). Симуляция с помощью точечных нейронов была выполнена для популяций состоящих из стандартных уравнений Ижикевича (ур. 8). Каждая популяция содержала 4000 нейронов с индивидуальными токами, имеющими распределение Лоренца. Результаты для единичных нейронов сглажены с помощью окна Парзена (ширина 50 мс). Для симуляции с единичными нейронами использовались оптимальные параметры, найденные с помощью среднеполевой модели.

динамику модели. На рисунке 3 показана динамика синаптических проводимостей на каждой популяции нейронов.

И возбуждающие, и тормозные проводимости имеют унимодальное распределение по тета-циклу для всех популяций нейронов. Для большинства нейронов параметры модели подбираются таким образом, чтобы возбуждающие входы были близко к пику разрядов. Тормозные входы приходятся на фазу, противоположную пику разрядов. Таким

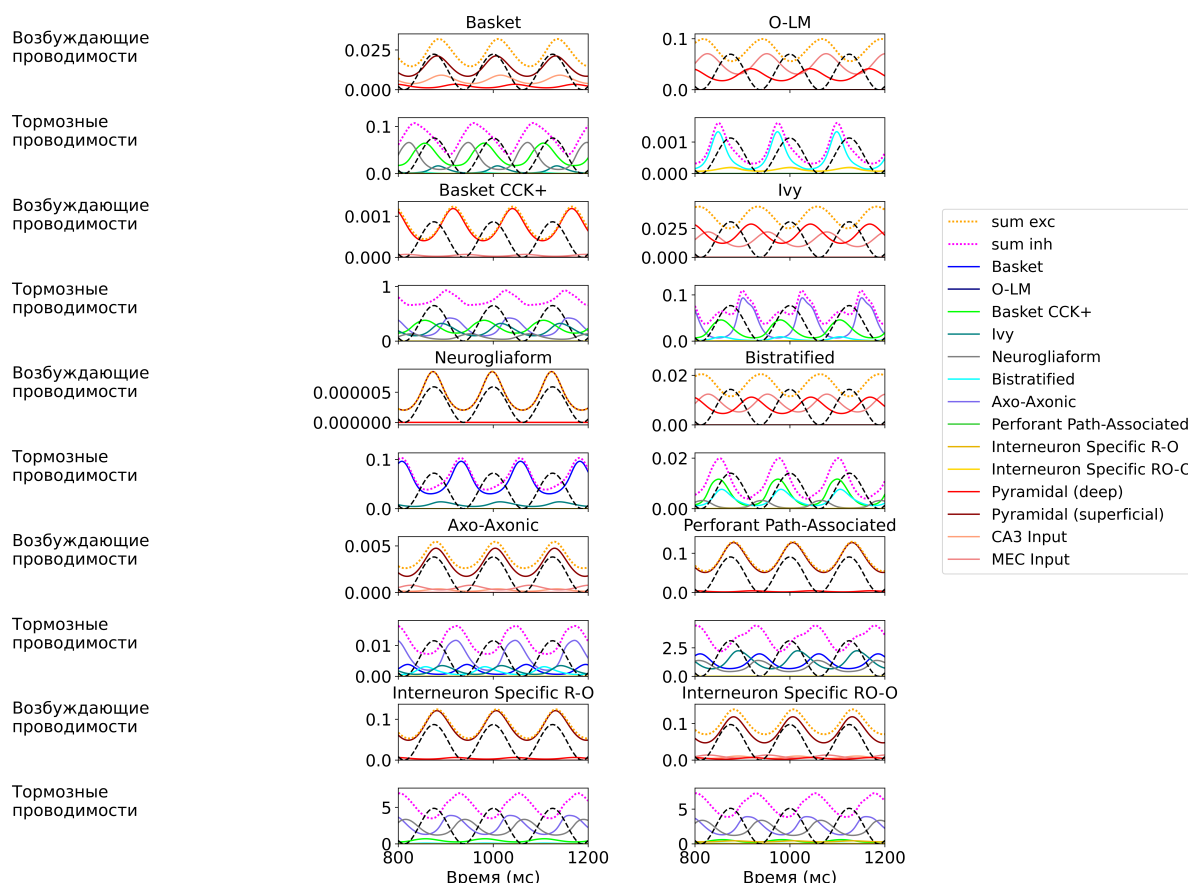


Рис. 4. Структура входов на каждую популяцию нейронов. Отдельно представлены возбуждающие и тормозные проводимости. Источники проводимостей (пресинаптические популяции) изображены одним цветом на всех графиках, цвета отмечены на легенде справа. На каждом графике представлена суммарная возбуждающая (sum exc) и тормозная проводимость (sum inh).

образом, модуляция формируется за счет возбуждения нейронов в одну фазу ритма и торможения в другую фазу. Небольшим исключением из общего правила являются холецистокинин-содержащие и Иви нейроны. Пик возбуждающей проводимости у них не совпадает с пиком разрядов, хотя торможение у этих групп также приходится на противоположную фазу от пика разрядов. В случае этих популяций нейронов фазовая модуляция формируется периодическим вытармаживанием.

2.2. Устойчивость режима генерации тета-ритма

На заключительном этапе исследования была проверена стабильность полученного решения при различных значениях частоты тета-ритма. Ранее были определены оптимальные параметры при фиксированной частоте тета-ритма, равной 8 Гц. Рисунок 4 иллюстрирует результаты моделирования при вариации частоты тета-ритма.

В ходе проведенных численных экспериментов частота стимуляции популяций нейронов последовательно изменялась. Для всех вычислений применялись параметры модели, установленные ранее. Анализ показал сохранение формы распределения активности популяций нейронов относительно фазы тета-ритма в широком диапазоне частот – от 4 до 12 Гц. У многих популяций наблюдается небольшое смещение пика разрядов в зависимости от частоты тета-ритма, однако эти изменения остаются в рамках допустимой погрешности. Частота тета-ритма существенно изменяется в реальных

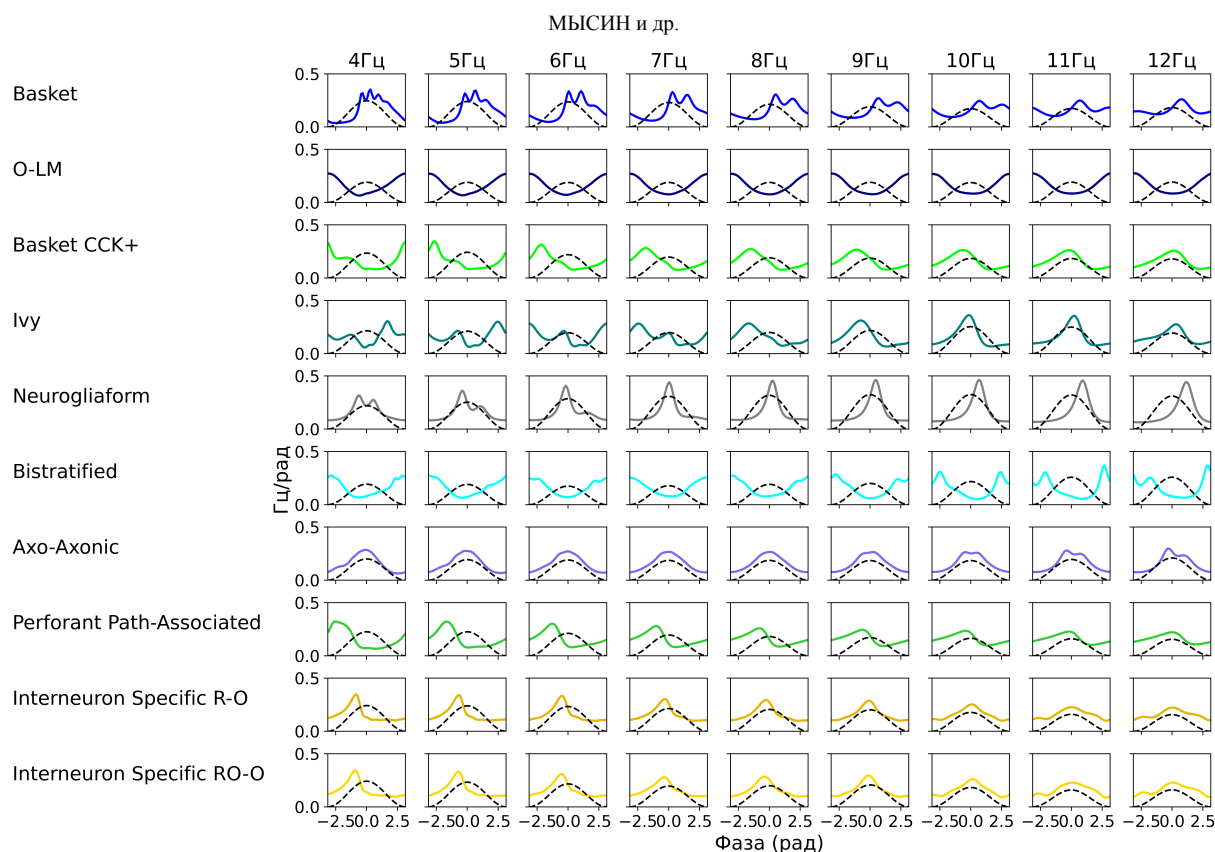


Рис. 5. Распределение активности нейронов по фазе при варьировании частоты тета-ритма. Все графики нормированы как распределения.

экспериментальных условиях и зависит, например, от скорости движения животного [16, 17, 18, 19]. В проанализированных нами литературных данных в 1 нет упоминаний о зависимости пиковой фазы разрядов какого-либо типа нейронов от частоты тета-ритма. Поэтому мы считаем разумным предположение, о сохранении фазовых отношений при изменении частоты ритма. Устойчивость фазового соотношения между активностью нейронов и частотой тета-ритма является важным качеством предложенной нами модели. Подобные испытания сопоставимы с процедурой кросс-валидации, используемой в машинном обучении, поскольку демонстрируют способность модели давать правильные ответы в новых условиях, отличные от тех, на которых происходило её обучение. Иными словами входы на частоте отличной от 8 Гц составляют «тестовую выборку».

3. ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Предположения и ограничения модели

Наши результаты опираются на несколько ключевых предположений. Мы использовали функцию фон Мизеса для описания входов и целевых частот разрядов. Эти предположения модели опираются на экспериментальные данные. Более 85 % пирамидных нейронов полей CA3 и CA1, 3 слоя ЭК модулируются тета-ритмом [4]. Доля интернейронов поля CA1, модулирующихся тета-ритмом составляет 95 % [4]. Степень фазовой модуляции R для всех нейронов гиппокампа находится в диапазоне 0.2–0.4, мы использовали значение $R = 0.3$ для интернейронов и 0.25 для пирамидных клеток как медианную оценку. Заметим, что мы выбрали R из работы, в которой массово регистрировались интернейроны, но определялась принадлежность интернейрона к конкретному классу. Мы сделали такой выбор, поскольку в этом исследовании R оценивалась по записям нескольких сотен интернейронов ($n = 464$) [4] как в

исследованиях отдельных классов интернейронов обычно не более 5–7 клеток в силу трудоемкости определения типа нейрона. Фазы привязки для возбуждающих входов и локальных интернейронов поля CA1 измерялись в нескольких экспериментальных работах (табл. 1).

В нашей работе мы выбрали только те типы тормозных нейронов, для которых есть данные о пиковой фазе разрядов. Значения фаз, в которые наблюдается пик разрядов популяций нейронов, мы также выбрали как средние значения. Параметры фазовой модуляции детально описаны только для возбуждающих нейронов гиппокампа, суммарная статистика по нескольким исследованиям составляет сотни клеток (табл. 1). Интернейроны изучены намного хуже. Интернейроны составляют всего около 9 % нейронов поля CA1 [20], их сложно мнить в экспериментах *in vivo*. Обычно в одном исследовании приводится статистика всего по нескольким нейронам одного класса. Это приводит к большим разбросам между разными исследованиями. PV корзинчатые нейроны – самый исследованный тип тормозных клеток гиппокампа, несмотря на это имеется большой разброс оценок фаз, когда их активность максимальна. В исследовании [21] показано, что активность PV корзинчатых нейронов приходится на нисходящую фазу тета-ритма, но близко к вершине тета-волны, среднее значение пиков около 60 градусов. В работе [22] авторы показывают, что PV корзинчатых нейронов близка к минимуму тета-цикла, среднее значение пиков разрядов около 130 градусов. На основании этих данных мы полагаем, что отклонение предсказания пиковой фазы от целевой в пределах 40–50 градусов является допустимым. Из-за малого количества данных о почти всех остальных классах интернейронов точную допустимую погрешность установить невозможно.

Включение в модель большего числа популяций тормозных интернейронов возможно. Это привело бы к увеличению количества тормозных компонент, формирующих входной сигнал на каждую из исходных 10 популяций. В рамках использованного оптимизационного подхода это предоставило бы модели большую степень свободы для подбора синаптических параметров, потенциально позволяя достичь более точного и сильного тормозного контроля над активностью нейронов в противоположной фазе. Однако, исходя из фундаментального принципа работы модели – формирования фазовой модуляции за счет противофазного расположения пиков возбуждающих и тормозных проводимостей – основной режим функционирования сети, вероятно, остался бы неизменным. Расширенная модель, предположительно, сохранила бы ключевую особенность: совпадение пика суммарного возбуждающего входа с фазой максимальной разрядной активности нейрона и смещение пика торможения на противоположную фазу тета-цикла. Необходимо также отметить, что включение в модель дополнительных классов интернейронов, для которых отсутствуют надежные экспериментальные данные о фазовых характеристиках их активности, существенно осложнило бы процесс валидации и интерпретации результатов. Таким образом, хотя расширение модели может повысить её биологическую полноту, выбранный подход, фокусирующийся на популяциях с известными фазовыми отношениями, является оправданным с точки зрения проверяемости и соответствия имеющимся экспериментальным данным.

В некоторых работах авторы обращают внимание на индивидуальные нейроны, пиковая фаза разрядов тета-ритма не совпадает со средней по популяции нейронов этого же типа. Например, известно, что чем выше средняя частота разрядов пирамидного нейрона, тем раньше находится его пиковая фаза тета-ритма [23, 4]. Наша модель предполагает симуляцию только "средних" нейронов из каждой популяции и не воспроизводит индивидуальные вариации активности нейронов.

Модель каждой популяции предполагает, что распределение индивидуальных

токов нейронов подчиняется распределению Лоренца. Такое распределение не является биологически правдоподобным. Выбор такой формы распределения обусловлено спецификой модели популяции [9]. Предположение о распределении токов по Лоренцу позволяет существенно упростить модель популяции. В литературе проводились исследования поведения популяций с нормальным распределением токов. В этом случае получаются схожие результаты с симуляцией популяций, токи в которых распределены по Лоренцу [24]. В предыдущей работе мы проводили исследование популяций, нейроны в которых отличаются по токам и по порогам [25]. Мы также не обнаружили отличий в характере поведения популяций при разном виде генерогенности. Таким образом учет формы распределения параметров и вида параметров не так важен. Введение более реалистичных параметров распределения увеличило бы вычислительные затраты, но, вероятнее всего, не повлияло бы на динамику сети.

Наша модель учитывает средние частоты разрядов входных популяций и интернейронов (табл. 1). Мы выбрали значения для симуляций как средние и медианные значения, измеренные в литературе (табл. 1). Однако точные значения средних частот разрядов не важны в нашем контексте, поскольку частота разрядов пресинаптической популяции линейно связана с весом синаптической связи с постсинаптической популяцией. Иными словами уменьшение частоты разрядов пресинаптической популяции может быть компенсировано увеличением синаптической проводимости на постсинаптических нейронах. Поскольку синаптическая проводимость оптимизировалась без ограничений, то модель подобрала средние частоты очень точно. Поэтому мы не стали уделять внимание обсуждению этого аспекта работы модели. Наша модель предполагает, что большинство нейронов каждого класса активно одновременно на времени симуляции. Последние исследования показывают, что интернейроны участвуют в формировании нейронных ансамблей, т.е. их активность модулируется внешними стимулами [26]. Однако исследование по одновременной регистрации большого числа интернейронов разных классов показывает, что клетки всех классов активны одновременно на временах в сотни миллисекунд [27]. Таким образом правомерно считать, что значительная доля нейронов каждой популяции активна в одно и то же время. Заметим, что эффект одновременной активности интернейронов разных популяций наблюдается, несмотря на тормозные связи популяций между друг другом [20, 13] Наша модель хорошо воспроизводит этот эффект.

В нашей работе мы не учитывали вход в модель от медиальной септума. Последние исследования показывают, что наиболее сильный ритмический вход от септума идет к интернейронам поля СА3 и энторинальной коры [19, 28, 29]. Другие данные демонстрируют важность входа от поля СА3 и энторинальной коры в поле СА1 для тета-ритма в нем [30, 31]. Вместе эти результаты приводят к гипотезе, что тета-ритм в поле СА1 возникает в результате вторичных ритмических входов, а не прямого входа от медиального септума. Основным недостатком нашей модели заключается в отсутствии в сети пирамидных нейронов. Это обусловлено использованием среднеполевой модели, которая имеет адаптацию только для точечных нейронов [9].

Это не позволяет разделить сигналы приходящие на сомму и апикальный дендрит, что ограничивает сравнение симуляций с экспериментальными данными. Также симуляции с точечными нейронами не позволяют симулировать экстраклеточный потенциал. Дальнейшие наши исследования будут направлены на преодоление этого ограничения. Данные о балансе возбуждения и торможения на интернейронах у живых животных во время генерации тета-ритма отсутствуют. В этом аспекте наши симуляции являются прогнозом.

3.2. Экспериментальная проверка предсказаний модели

Для верификации теоретических предсказаний модели, касающихся динамики возбуждающих и тормозных входов на различных классах интернейронов, могут быть предложены следующие экспериментальные подходы.

Прямая экспериментальная проверка, хотя и сопряжена с существенными методологическими трудностями, остается осуществимой. Наиболее прямым методом является одновременная *in vivo* регистрация синаптических токов в идентифицированных интернейронах поля CA1 с помощью метода патч-кламп в режиме фиксации потенциала (voltage-clamp). Эта методика, применявшаяся для анализа баланса токов в пирамидных нейронах [32], позволяет непосредственно количественно оценить временную динамику и амплитуду возбуждающих и тормозных постсинаптических токов в течение тета-цикла.

Косвенная, но более технически доступная проверка может быть выполнена с использованием методов оптогенетики. Стратегия заключается в селективной активации или ингибировании конкретных популяций афферентов или самих интернейронов в различные фазы локального тета-ритма. Согласно предсказаниям модели, фотостимуляция во время пиковой фазы разрядов данного типа интернейрона (когда тормозный вход минимален) должна вызывать меньший прирост частоты его разрядов по сравнению со стимуляцией в противоположную фазу (когда тормозный вход максимален). Подобная логика применялась для оценки силы торможения при анализе риппл-осцилляций [33].

Таким образом, предложенная модель формулирует проверяемые гипотезы относительно фазовой организации синаптических входов, для валидации которых могут быть адаптированы существующие методики внутриклеточной регистрации и оптогенетики.

3.3. Оценка значимости параметров

Вопрос об устойчивости динамики модели и о значимости её многочисленных параметров является важным для оценки надёжности полученных результатов. Полноценный анализ глобальной чувствительности, требующий систематического варьирования всех 480 параметров модели и оценки их влияния на выходные показатели, сопряжен с колоссальными вычислительными затратами [34].

В качестве практически осуществимого шага может быть применен анализ локальной чувствительности в окрестности найденного оптимального решения. Этот метод позволяет количественно оценить, насколько изменятся ключевые выходные переменные (например, фаза пиковой активности) при малых возмущениях каждого параметра [35]. Однако, данный подход не выявляет нелинейных эффектов и взаимодействий параметров вдали от точки оптимального решения.

Мы предлагаем использовать структуру модели и опираться на анализ относительного вклада отдельных синаптических связей в формирование суммарной возбуждающей и тормозной проводимости для каждой популяции. Главной оценкой степени важности каждой связи может служить максимальная проводимость. Некоторые синаптические проводимости зануляются при оптимизации (табл. 7). Это означает, что все остальные параметры этих связей не принимают участие в динамике сети. Другие синаптические токи, напротив, доминируют в суммарной синаптической проводимости. Характерные времена этих связей и U_{inc} также будут вносить существенный вклад. Визуализация синаптических проводимостей позволяет качественно оценить, какие пресинаптические популяции являются доминирующими источниками возбуждения или торможения для каждого типа интернейронов (рис. 4).

3.4. Сравнение с другими моделями

В литературе представлено несколько попыток объяснить фазовые отношения нейронов и тета-ритма. Ключевая идея исследований состоит в определении оптимальной структуры входа от медиального септума и возбуждающих входов [36, 37, 38, 39, 40, 41]. Наши результаты не отрицают вклада внешних входов, а демонстрируют дополнительный механизм стабилизации фазовых отношений. Модели с небольшим числом популяций интернейронов дают хорошее приближение распределения нейронов по фазам тета-ритма за счет входа от медиального септума [38, 40]. Однако с увеличением числа типов интернейронов в моделях качество приближения фазовых отношений падает [36, 39]. В процитированных работах авторы использовали разную структуру входов. Мы полагаем, что учет в модели детальной структуры входов в поле CA1 недостаточно для объяснения фазовых отношений интернейронов. Основная проблема при построении модели распределения нейронов по фазам тета-ритма – это выявление механизма стабилизации антагонистических отношений между разными популяциями интернейронов. Например, парвальбумин-содержащие (PV) и холецистокинин-содержащие (ССК) корзинчатые нейроны тормозят друг друга и разряжаются на противоположных фазах тета-ритма [42, 43, 44, 22]. Сложно подобрать параметры связей, когда эти нейроны формируют устойчивую противофазную активность. Чаще всего одна из популяций полностью подавляет вторую. При рассмотрении большего числа популяций интернейронов задача многократно усложняется.

В предыдущей работе мы показали, что кратковременная синаптическая пластичность между популяциями интернейронов может быть недостающим компонентом в стабилизации фазовых отношений [45]. В этой работе мы развили эту идею и показали, что сеть с кратковременной пластичностью связей может воспроизвести фазовые отношения для большего числа нейронов. Этот вывод также подтвержден в другой работе [41], где в модель также был включен эффект кратковременной пластичности. В этой работе использовали другую структуру входов. Авторы моделировали входы по коллатералям Шаффера и из медиального септума. Авторам удалось воспроизвести фазовые отношения нейронов. Это говорит о том, что учет в модели эффекта кратковременной пластичности имеет большее значение, чем структура входов.

В отличие от предыдущей работы здесь мы использовали среднеполевую модель для описания популяций нейронов по двум причинам. Во-первых, эта модель более вычислительно проста. В нашей предыдущей статье [45] мы использовали популяционный подход на основе моделирования рефрактерной плотности. Этот метод позволяет точно описывать частоту разрядов большого числа нейронов при условии получения каждым нейроном индивидуального шума [46, 47, 25].

Однако эта модель требует гораздо большего объема вычислений. Во-вторых, использованная в этой работе среднеполевая модель адаптирована для нейронов Ижикевича. База *Neurosim* содержит параметры модели Ижикевича для большинства типов нейронов гиппокампа [48].

В итоге это позволило сделать модель более биологически правдоподобной и вычислительно легкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теоретические модели должны следовать принципу бритвы Оккама. Модели должны стремиться наиболее детально описать свойства объекта или явления, наблюдаемые экспериментально, при этом теоретические модели должны быть максимально простыми, насколько это возможно. Предложенная модель следует этому принципу несмотря на указанные в обсуждении недостатки. С одной стороны, предложенная модель описывает

фазовые отношения нейронов поля CA1 при генерации тета-ритма. Предложенная модель самая сложная как по числу нейронных популяции, так и по количеству описываемых данных. С другой стороны, наша модель минимальна по числу и сложности элементов. Синапсы, нейроны, входы в сеть описываются простыми уравнениями.

Исследование выполнено за счет гранта № 25-24-00080 Российского научного фонда, <https://rscf.ru/project/25-24-00080/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Параметры моделируемых популяций

Таблица 1. Общие параметры моделируемых популяций

Моделируемые популяции	R	$\nu_{mean, pop}$ (имп./сек.)	$\phi(\text{rad})$	Источники
Axo-Axonic	0.3	29	0	[44, 49]
Basket	0.3	18.59	1.57	[22, 44, 50, 51]
Basket CCK+	0.3	9	−1.57	[44, 52]
Bistratified	0.3	27	3.14	[44, 51]
Ivy	0.3	4	−1.57	[22, 50, 44]
Neurogliaform	0.3	8	0	[53]
O-LM	0.3	30	3.14	[22, 51, 44]
Perforant Path-Associated	0.3	5	−1.4	[52]
Interneuron Specific R-O	0.3	2	−0.52	[54]
Interneuron Specific RO-O	0.3	2	−0.52	[54]
Генераторы входов				
CA3 Input	0.25	0.5	1.4	[4]
MEC Input	0.25	1.5	−0.52	[4]
Pyramidal (superficial)	0.25	0.5	0	[55, 56]
Pyramidal (deep)	0.25	0.5	3.14	[55, 56]

Сравниваются целевые функции и симуляции. Приведены коэффициент детерминации R^2 , D^2 по абсолютной ошибке (MAE) и сдвиг фаз между целевой функцией и симуляцией $\Delta\phi$ в градусах.

Таблица 2. Характеристики оптимальной модели

Тип популяции	R^2	D^2	$\Delta\phi$
Basket	0.71	0.64	-14^0
O-LM	1	0.96	0^0
Basket CCK+	0.98	0.86	1^0
Ivy	0.98	0.85	0^0
Neurogliaform	-0.16	0.24	12^0
Bistratified	0.98	0.88	1^0
Axo-Axonic	1	0.97	0^0
Perforant Path-Associated	0.82	0.59	1^0
Interneuron Specific R-O	0.89	0.68	7^0
Interneuron Specific RO-O	0.93	0.74	5^0

Перевод размерных параметров в безразмерные

Перевод переменных в безразмерные величины производится по нижеследующим формулам, заглавными буквами обозначаются размерные величины, строчными – безразмерные:

$$v = 1 + \frac{V}{|V_R|}, w = \frac{W}{k|V_R|^2},$$

$$v_{peak} = 1 + \frac{V_{peak}}{V_R}, v_{reset} = 1 + \frac{V_{reset}}{|V_R|},$$

$$\alpha = 1 + \frac{V_T}{|V_R|}, g_{syn} = \frac{G_{syn}}{K|V_R|},$$

$$a = \frac{C \cdot A}{K \cdot |V_R|}, b = \frac{B}{K|V_R|},$$

$$i_{current} = \frac{I}{k|V_R|^2}, w_{jump} = \frac{W_{jump}}{k|V_R|^2},$$

$$e_r = 1 + \frac{E_r}{|V_R|}.$$

Таблицы параметров нейронов

Таблица 3. Параметры мембранного потенциала интернейронов

Тип популяции	V_R [мВ]	V_T [мВ]	V_{peak} [мВ]	V_{reset} [мВ]
Ахо-Axonic	−66.8	−65.8	3.1	−62.2
Basket	−57.6	−35.5	21.7	−48.7
Basket CCK+	−63.2	−38.2	27.4	−53.3
Bistratified	−64.7	−58.7	−10	−59.7
Ivy	−70.4	−40.9	−6.9	−53.4
Neurogliaform	−63.3	−47.6	10.7	−50.8
O-LM	−60	−56.4	8	−58.2
Perforant Path-Associated	−55.4	−42.5	−0.05	−51
Interneuron Specific R-O	−55	−40	25	−55
Interneuron Specific RO-O	−55	−40	25	−55

Таблица 4. Электрические параметры и параметры адаптации интернейронов

Тип популяции	C [пФ]	K [пСм/мВ]	A [мс]	B [пСм]	W_{jump} [пА]
Ахо-Axonic	234	9.825	0.0022	14.468	26
Basket	114	1.194	0.0046	0.2157	2
Basket CCK+	59	1.06	0.0230	−26.870	294
Bistratified	107	3.935	0.0020	16.580	19
Ivy	364	1.916	0.0092	1.908	45
Neurogliaform	254	2.360	0.0087	17.559	40
O-LM	73	4.475	0.0686	74.299	299
Perforant Path-Associated	12	4.838	0.0451	−49.308	194
Interneuron Specific R-O	20	1	0.15	8	200
Interneuron Specific RO-O	20	1	0.15	8	200

Таблица 5. Значения безразмерного внешнего тока $\bar{\eta}$ для различных типов интернейронов

Тип популяции	$\bar{\eta}$
Axo-Axonic	0.00061
Basket	−0.00112
Basket CCK+	0.001
Bistratified	−0.00094
Ivy	0.00013
Neurogliaform	0.00036
O-LM	2.83E-05
Perforant Path-Associated	0.0067
Interneuron Specific R-O	0.00035
Interneuron Specific RO-O	0.00046

Таблица 6. Безразмерная мера разброса внешнего тока $\Delta\eta$ в популяциях интернейронов

Тип популяции	$\Delta\eta$
Axo-Axonic	0.00057
Basket	0.0063
Basket CCK+	0.00355
Bistratified	0.00091
Ivy	0.0053
Neurogliaform	0.0053
O-LM	0.00093
Perforant Path-Associated	0.00013
Interneuron Specific R-O	0.000991
Interneuron Specific RO-O	0.000991

Таблица 7. Оптимизированные параметры синаптических переменных

Пресинапс	Постсинапс	g_{syn}^{max}	τ_f [мс]	τ_d [мс]	τ_r [мс]	U_{inc}
Axo-Axonic	Basket	0	19.2	6.4	599	0.324
Axo-Axonic	Basket CCK+	0	67.2	4.8	662.4	0.04
Axo-Axonic	Bistratified	0	15.6	7.5	738.3	0.04
Axo-Axonic	CA3 Input	10.2	42.7	15	388.4	0.7
Axo-Axonic	Interneuron Specific R-O	0	23	5.9	566	0.231
Axo-Axonic	Interneuron Specific RO-O	0	23.7	5.8	568.9	0.228
Axo-Axonic	Ivy	0	18.3	7	679.3	0.04
Axo-Axonic	MEC Input	11	49.7	8.2	328.6	0.472
Axo-Axonic	Neurogliaform	0.094	23.8	15	547	0.7
Axo-Axonic	O-LM	0.015	19.2	5	602.3	0.051
Axo-Axonic	Perforant Path-Associated	0	27.5	5.5	571.6	0.04
Axo-Axonic	Pyramidal (deep)	8.2	75.9	6.3	295.5	0.229
Axo-Axonic	Pyramidal (superficial)	13.1	80.9	13.7	295.5	0.685
Basket	Basket	7	6	2	635.5	0.04
Basket	Basket CCK+	35.8	26.8	4.4	756.2	0.04
Basket	Bistratified	2.4	6	2	776.2	0.04
Basket	CA3 Input	53.6	75.5	15	440.1	0.7
Basket	Interneuron Specific R-O	44	6	8.3	613.1	0.04
Basket	Interneuron Specific RO-O	43.8	6	8.2	617.3	0.04
Basket	Ivy	27	6	2	735.8	0.04
Basket	MEC Input	29.3	77.4	15	357.9	0.7
Basket	Neurogliaform	41.4	6	4	598.3	0.053
Basket	O-LM	4.5	6	2.8	650.2	0.04
Basket	Perforant Path-Associated	39.5	6	8.2	623.2	0.04
Basket	Pyramidal (deep)	39.5	112.4	15	326.1	0.7
Basket	Pyramidal (superficial)	46	107.4	15	326.2	0.7
Basket CCK+	Basket	2.8	8.1	2.4	579.3	0.204
Basket CCK+	Basket CCK+	0.276	84.4	2	638.8	0.7
Basket CCK+	Bistratified	0	33.4	2.8	549	0.04
Basket CCK+	CA3 Input	17.6	82.6	15	330.9	0.7
Basket CCK+	Interneuron Specific R-O	0	29.1	2	504.3	0.334
Basket CCK+	Interneuron Specific RO-O	0	29.9	2	503.9	0.632
Basket CCK+	Ivy	1.1	24	2.8	569	0.7
Basket CCK+	MEC Input	7.9	111.5	12.5	273.7	0.197
Basket CCK+	Neurogliaform	2.5	21	13.1	500.3	0.49
Basket CCK+	O-LM	0	25.1	2	533.5	0.04
Basket CCK+	Perforant Path-Associated	0	40.1	4.1	522	0.04
Basket CCK+	Pyramidal (deep)	6.9	204.6	10.2	170.3	0.506

Продолжение таблицы на следующей странице

Пресинапс	Постсинапс	g_{syn}^{max}	τ_f [мс]	τ_d [мс]	τ_r [мс]	U_{inc}
Basket CCK+	Pyramidal (superficial)	22.8	221.9	15	164.1	0.366
Bistratified	Basket	1.5	13.5	4	585.5	0.04
Bistratified	Basket CCK+	0	27.2	2	627	0.04
Bistratified	Bistratified	1.4	10	8.3	710	0.04
Bistratified	CA3 Input	21.6	119.8	15	364.3	0.7
Bistratified	Interneuron Specific R-O	4.8	6	2	533.6	0.04
Bistratified	Interneuron Specific RO-O	0	6	2	535.4	0.04
Bistratified	Ivy	20.4	6	2	641	0.458
Bistratified	MEC Input	3.5	100.2	15	531.7	0.7
Bistratified	Pyramidal (deep)	0	75.5	9.8	242.5	0.7
Bistratified	Pyramidal (superficial)	36.9	134.8	15	232.7	0.7
Interneuron Specific R-O	Basket	4	70.1	15	576.1	0.7
Interneuron Specific R-O	Basket CCK+	0	66.3	10.1	622.8	0.04
Interneuron Specific R-O	Bistratified	31.4	106.8	2	762.4	0.7
Interneuron Specific R-O	CA3 Input	0	31.2	6.1	397	0.169
Interneuron Specific R-O	Ivy	0	20.4	11.9	651.1	0.04
Interneuron Specific R-O	MEC Input	83.5	101.2	15	553.2	0.202
Interneuron Specific RO-O	Basket	2.9	75	15	565.7	0.7
Interneuron Specific RO-O	Basket CCK+	0	68.4	10	614.4	0.04
Interneuron Specific RO-O	Bistratified	46.2	108	2	737.4	0.7
Interneuron Specific RO-O	CA3 Input	0	32.1	6.2	385.1	0.04
Interneuron Specific RO-O	Interneuron Specific R-O	0	25.6	9.6	547.5	0.144
Interneuron Specific RO-O	Interneuron Specific RO-O	0	26.1	9.5	548.7	0.149
Interneuron Specific RO-O	Ivy	0	20.8	12	637.3	0.04
Interneuron Specific RO-O	MEC Input	84.7	96	15	553.8	0.15
Interneuron Specific RO-O	Pyramidal (deep)	58.4	101.3	14.2	283.6	0.04
Interneuron Specific RO-O	Pyramidal (superficial)	85	148.1	15	283.4	0.7
Ivy	Basket	42	6.5	2	643.4	0.7
Ivy	Basket CCK+	36	13.9	15	649.8	0.04
Ivy	Bistratified	0	11.6	10.6	760.1	0.04
Ivy	CA3 Input	72.6	96.7	15	417.4	0.7
Ivy	Interneuron Specific R-O	55.9	10.4	15	562.2	0.7
Ivy	Interneuron Specific RO-O	57.4	10.6	15	564.8	0.685
Ivy	Ivy	37.9	7.4	15	688.7	0.436
Ivy	MEC Input	54.8	92.7	15	532.1	0.7
Ivy	Pyramidal (deep)	60.5	96.8	15	293.2	0.7
Ivy	Pyramidal (superficial)	70	101	15	290.7	0.632
Neurogliaform	MEC Input	15.6	132.2	15	286.6	0.7
Neurogliaform	Neurogliaform	47.5	10.8	15	566	0.04

Продолжение таблицы на следующей странице

Пресинапс	Постсинапс	g_{syn}^{max}	τ_f [мс]	τ_d [мс]	τ_r [мс]	U_{inc}
Neurogliaform	O-LM	0	20.6	6.8	578.1	0.203
Neurogliaform	Perforant Path-Associated	0	28.1	3.3	540.9	0.04
O-LM	Bistratified	0	17.6	8.1	717	0.04
O-LM	CA3 Input	38.1	59.1	5.7	357.7	0.651
O-LM	Interneuron Specific R-O	1.1	45.1	15	522	0.629
O-LM	Interneuron Specific RO-O	5.1	49	15	522.8	0.513
O-LM	Ivy	0	33.7	15	669.4	0.692
O-LM	MEC Input	12.8	13.3	2.1	556.2	0.04
O-LM	Pyramidal (deep)	3.2	106.5	2	202.1	0.04
O-LM	Pyramidal (superficial)	70.6	162.5	8.5	194.7	0.7
Perforant Path-Associated	Bistratified	0	16.1	9.1	738.1	0.04
Perforant Path-Associated	CA3 Input	14.7	52.3	15	420.6	0.7
Perforant Path-Associated	Ivy	0	14.7	6.9	686	0.04
Perforant Path-Associated	MEC Input	5.5	55	6.3	358.6	0.382
Perforant Path-Associated	Neurogliaform	2.5	18.8	14.3	558.5	0.7
Perforant Path-Associated	O-LM	0	18.9	6.1	613.3	0.04
Perforant Path-Associated	Perforant Path-Associated	1.5	28	10.2	578.5	0.217

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buzsaki G. Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron*. 2002. V. 33. No. 3. P. 325–340. doi: [10.1016/S0896-6273\(02\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X)
2. Colgin L.L. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. *Annual Review of Neuroscience*. 2013. V. 36. No. 1. P. 295–312. doi: [10.1146/annurev-neuro-062012-170330](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170330)
3. Vinogradova O.S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Progress in Neurobiology*. 1995. V. 45. No. 6. P. 523–583. doi: [10.1016/0301-0082\(94\)00051-I](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)00051-I)
4. Mizuseki K., Sirota A., Pastalkova E., Buzsaki G. Theta Oscillations Provide Temporal Windows for Local Circuit Computation in the Entorhinal-Hippocampal Loop. *Neuron*. 2009. V. 64. No. 2. P. 267–280. doi: [10.1016/j.neuron.2009.08.037](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.037)
5. Buzsaki G., Schomburg E.W. What does gamma coherence tell us about inter-regional neural communication? *Nature Neuroscience*. 2015. V. 18. No. 4. P. 484–489. doi: [10.1038/nn.3952](https://doi.org/10.1038/nn.3952)
6. Mysyn I., Shubina L. From mechanisms to functions: The role of theta and gamma coherence in the intrahippocampal circuits. *Hippocampus*. 2022. V. 32. No. 5. P. 342–358. doi: [10.1002/hipo.23410](https://doi.org/10.1002/hipo.23410)
7. Burgess N., O'Keefe J. Models of place and grid cell firing and theta rhythmicity. *Current Opinion in Neurobiology*. 2011. V. 21. No. 5. P. 734–744. doi: [10.1016/j.conb.2011.07.002](https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.07.002)
8. Jaramillo J., Kempter R. Phase precession: a neural code underlying episodic memory?. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017. V. 43. P. 130–138. doi: [10.1016/j.conb.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.006)
9. Chen L., Campbell S.A. Exact mean-field models for spiking neural networks with adaptation. *Journal of Computational Neuroscience*. 2022. V. 50. No. 4. P. 445–469. doi: [10.1007/s10827-022-00825-9](https://doi.org/10.1007/s10827-022-00825-9)
10. Abadi M., Agarwal A., Barham P., Brevdo E., Chen Z., Citro C., Corrado G.S., Davis A., Dean J., Devin M. et al. TensorFlow: Large-Scale Machine Learning on Heterogeneous Distributed Systems. 2016. doi: [10.48550/arXiv.1603.04467](https://doi.org/10.48550/arXiv.1603.04467)
11. Tsodyks M.V., Markram H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997. V. 94. No. 2. P. 719–723. doi: [10.1073/pnas.94.2.719](https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.719)
12. Tsodyks M., Pawelzik K., Markram H. Neural Networks with Dynamic Synapses. *Neural Computation*. 1998. V. 10. No. 4. P. 821–835. doi: [10.1162/089976698300017502](https://doi.org/10.1162/089976698300017502)
13. Moradi K., Aldarraji Z., Luthra M., Madison G.P., Ascoli G.A. Normalized unitary synaptic signaling of the hippocampus and entorhinal cortex predicted by deep learning of experimental recordings. *Communications Biology*. 2022. V. 5. No. 11. P. 1–19. doi: [10.1038/s42003-022-03329-5](https://doi.org/10.1038/s42003-022-03329-5)
14. Mardia K.V., Jupp P.E. *Directional Statistics*. 1999. doi: [10.1002/9780470316979](https://doi.org/10.1002/9780470316979)
15. Kingma D.P., Ba J. *Adam: A Method for Stochastic Optimization*. 2017. doi: [10.48550/arXiv.1412.6980](https://doi.org/10.48550/arXiv.1412.6980)
16. Hinman J. *Septotemporal Variation in Theta Rhythm Dynamics: Effects of Speed and Habituation*. 2011.
17. Ledberg A., Robbe D. Locomotion-Related Oscillatory Body Movements at 6–12 Hz Modulate the Hippocampal Theta Rhythm. *PLoS ONE*. 2011. V. 6. No. 11. Article No. e27575. doi: [10.1371/journal.pone.0027575](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027575)
18. Long L.L., Hinman J.R., Chen C., Escabi M.A., Chrobak J.J. Theta Dynamics in Rat: Speed and Acceleration across the Septotemporal Axis. *PLoS ONE*. 2014. V. 9. No. 5. Article No. e97987. doi: [10.1371/journal.pone.0097987](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097987)
19. Joshi A., Salib M., Viney T.J., Dupret D., Somogyi P. Behavior-Dependent Activity and Synaptic Organization of Septo-hippocampal GABAergic Neurons Selectively Targeting

- the Hippocampal CA3 Area. *Neuron*. 2017. V. 96. No. 6. Article No. 1342–1357.e5. doi: [10.1016/j.neuron.2017.10.033](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.033)
20. Bezaire M.J., Soltesz I. Quantitative assessment of CA1 local circuits: Knowledge base for interneuron-pyramidal cell connectivity. *Hippocampus*. 2013. V. 23. No. 9. P. 751–785. doi: [10.1002/hipo.22141](https://doi.org/10.1002/hipo.22141)
21. Klausberger T., Magill P.J., Marton L.F., Roberts J.D.B., Cobden P.M., Buzsaki G., Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons *in vivo*. *Nature*. 2003. V. 421. No. 6925. P. 844–848. doi: [10.1038/nature01374](https://doi.org/10.1038/nature01374)
22. Varga C., Golshani P., Soltesz I. Frequency-invariant temporal ordering of interneuronal discharges during hippocampal oscillations in awake mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. V. 109. No. 40. Article No. E2726–E2734. doi: [10.1073/pnas.1210929109](https://doi.org/10.1073/pnas.1210929109)
23. Harris K.D., Henze D.A., Hirase H., Leinekugel X., Dragoi G., Czurko A., Buzsaki G. Spike train dynamics predicts theta-related phase precession in hippocampal pyramidal cells. *Nature*. 2002. V. 417. No. 6890. P. 738–741. doi: [10.1038/nature00808](https://doi.org/10.1038/nature00808)
24. Klinshov V., Kirillov S., Nekorkin V. Reduction of the collective dynamics of neural populations with realistic forms of heterogeneity. *Physical Review E*. 2021. V. 103. No. 4. Article No. L040302. doi: [10.1103/PhysRevE.103.L040302](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.103.L040302)
25. Мысин И.Е., Чижов А.В. Роль гетерогенности в синхронизации импульсных нейронных сетей. *Математическая биология и биоинформатика*. 2018. V. 13. No. 2. P. 490–506. doi: [10.17537/2018.13.490](https://doi.org/10.17537/2018.13.490)
26. Geiller T., Sadeh S., Rolotti S.V., Blockus H., Vancura B., Negrean A., Murray A.J., Rozsa B., Polleux F., Clopath C. et al. Local circuit amplification of spatial selectivity in the hippocampus. *Nature*. 2022. V. 601. No. 7891. P. 105–109. doi: [10.1038/s41586-021-04169-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04169-9)
27. Geiller T., Vancura B., Terada S., Troullinou E., Chavlis S., Tsagkatakis G., Tsakalides P., Ocsai K., Poirazi P., Rozsa B.J. et al. Large-Scale 3D Two-Photon Imaging of Molecularly Identified CA1 Interneuron Dynamics in Behaving Mice. *Neuron*. 2020. V. 108. No. 5. P. 968–983.e9. doi: [10.1016/j.neuron.2020.09.013](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.013)
28. Unal G., Crump M.G., Viney T.J., Éltés T., Katona L., Klausberger T., Somogyi P. Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. *Brain Structure and Function*. 2018. V. 223. No. 5. P. 2409–2432. doi: [10.1007/s00429-018-1626-0](https://doi.org/10.1007/s00429-018-1626-0)
29. Viney T.J., Salib M., Joshi A., Unal G., Berry N., Somogyi P. Shared rhythmic subcortical GABAergic input to the entorhinal cortex and presubiculum. *eLife*. 2018. V. 7. Article No. e34395. doi: [10.7554/eLife.34395](https://doi.org/10.7554/eLife.34395)
30. Lopez-Madrona V.J., Perez-Montoyo E., Álvarez-Salvado E., Moratal D., Herreras O., Pereda E., Mirasso C.R., Canals S. Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. *eLife*. 2020. V. 9. Article No. e57313. doi: [10.7554/eLife.57313](https://doi.org/10.7554/eLife.57313)
31. Zutshi I., Valero M., Fernandez-Ruiz A., Buzsaki G. Extrinsic control and intrinsic computation in the hippocampal CA1 circuit. *Neuron*. 2022. V. 110. No. 4. P. 658–673.e5. doi: [10.1016/j.neuron.2021.11.015](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.11.015)
32. Valero M., Navas-Olive A., de la Prida L.M., Buzsaki G. Inhibitory conductance controls place field dynamics in the hippocampus. *Cell Reports*. 2022. V. 40. No. 8. Article No. 111232. doi: [10.1016/j.celrep.2022.111232](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111232)
33. Valero M., Zutshi I., Yoon E., Buzsaki G. Probing subthreshold dynamics of hippocampal neurons by pulsed optogenetics. *Science*. 2022. V. 375. No. 6580. P. 570–574. doi: [10.1126/science.abm1891](https://doi.org/10.1126/science.abm1891)

34. Marino S., Hogue I.B., Ray C.J., Kirschner D.E. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of Theoretical Biology*. 2008. V. 254. No. 1. P. 178–196. doi: [10.1016/j.jtbi.2008.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.04.011)
35. Zi Z. Sensitivity analysis approaches applied to systems biology models. *IET Systems Biology*. 2011. V. 5. No. 6. P. 336–346. doi: [10.1049/iet-syb.2011.0015](https://doi.org/10.1049/iet-syb.2011.0015)
36. Bezair M.J., Raikov I., Burk K., Vyas D., Soltesz I. Interneuronal mechanisms of hippocampal theta oscillations in a full-scale model of the rodent CA1 circuit. *eLife*. 2016. V. 5. Article No. e18566. doi: [10.7554/eLife.18566](https://doi.org/10.7554/eLife.18566)
37. Cutsuridis V., Hasselmo M. GABAergic contributions to gating, timing, and phase precession of hippocampal neuronal activity during theta oscillations. *Hippocampus*. 2012. V. 22. No. 7. P. 1597–1621. doi: [10.1002/hipo.21002](https://doi.org/10.1002/hipo.21002)
38. Cutsuridis V., Poirazi P. A computational study on how theta modulated inhibition can account for the long temporal windows in the entorhinal–hippocampal loop. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2015. V. 120. P. 69–83. doi: [10.1016/j.nlm.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.02.002)
39. Mysin I. A Model of the CA1 Field Rhythms. *eNeuro*. 2021. V. 8. No. 6. doi: [10.1523/ENEURO.0192-21.2021](https://doi.org/10.1523/ENEURO.0192-21.2021)
40. Mysin I.E., Kitchigina V.F., Kazanovich Y.B. Phase relations of theta oscillations in a computer model of the hippocampal CA1 field: Key role of Schaffer collaterals. *Neural Networks*. 2019. V. 116. P. 119–138. doi: [10.1016/j.neunet.2019.04.004](https://doi.org/10.1016/j.neunet.2019.04.004)
41. Romani A., Antonietti A., Bella D., Budd J., Giacalone E., Kurban K., Saray S., Abdellah M., Arnaudon A., Boci E. et al. Community-based reconstruction and simulation of a full-scale model of the rat hippocampus CA1 region. *PLOS Biology*. 2024. V. 22. No. 11. Article No. e3002861. doi: [10.1371/journal.pbio.3002861](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002861)
42. Lasztoczi B., Tukker J.J., Somogyi P., Klausberger T. Terminal Field and Firing Selectivity of Cholecystokinin-Expressing Interneurons in the Hippocampal CA3 Area. *Journal of Neuroscience*. 2011. V. 31. No. 49. P. 18073–18093. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3573-11.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3573-11.2011)
43. Royer S., Zemelman B.V., Losonczy A., Kim J., Chance F., Magee J.C., Buzsaki G. Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. *Nature Neuroscience*. 2012. V. 15. No. 5. P. 769–775. doi: [10.1038/nn.3077](https://doi.org/10.1038/nn.3077)
44. Somogyi P., Katona L., Klausberger T., Lasztoczi B., Viney T.J. Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in the hippocampus. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2014. V. 369. No. 1635. Article No. 20120518. doi: [10.1098/rstb.2012.0518](https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0518)
45. Mysin I. Phase relations of interneuronal activity relative to theta rhythm. *Frontiers in Neural Circuits*. 2023. V. 17. doi: [10.3389/fncir.2023.1198573](https://doi.org/10.3389/fncir.2023.1198573)
46. Chizhov A.V., Graham L.J. Population model of hippocampal pyramidal neurons, linking a refractory density approach to conductance-based neurons. *Physical Review E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. 2007. V. 75. No. 1. Article No. 011924. doi: [10.1103/PhysRevE.75.011924](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.011924)
47. Chizhov A.V., Graham L.J. Efficient evaluation of neuron populations receiving colored-noise current based on a refractory density method. *Physical Review E*. 2008. V. 77. No. 1. doi: [10.1103/PhysRevE.77.011910](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.011910)
48. Venkadesh S., Komendantov A.O., Wheeler D.W., Hamilton D.J., Ascoli G.A. Simple models of quantitative firing phenotypes in hippocampal neurons: Comprehensive coverage of intrinsic diversity. *PLOS Computational Biology*. 2019. V. 15. No. 10. Article No. e1007462. doi: [10.1371/journal.pcbi.1007462](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007462)
49. Varga C., Oijala M., Lish J., Szabo G.G., Bezair M., Marchionni I., Golshani P., Soltesz I. Functional fission of parvalbumin interneuron classes during fast network events. *eLife*.

2014. V. 3. Article No. e04006. doi: [10.7554/eLife.04006](https://doi.org/10.7554/eLife.04006)
50. Lapray D., Lasztocki B., Lagler M., Viney T.J., Katona L., Valenti O., Hartwich K., Borhegyi Z., Somogyi P., Klausberger T. Behavior-dependent specialization of identified hippocampal interneurons. *Nature Neuroscience*. 2012. V. 15. No. 9. P. 1265–1271. doi: [10.1038/nn.3176](https://doi.org/10.1038/nn.3176)
51. Katona L., Lapray D., Viney T.J., Oulhaj A., Borhegyi Z., Micklem B.R., Klausberger T., Somogyi P. Sleep and Movement Differentiates Actions of Two Types of Somatostatin-Expressing GABAergic Interneuron in Rat Hippocampus. *Neuron*. 2014. V. 82. No. 4. P. 872–886. doi: [10.1016/j.neuron.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.007)
52. Klausberger T., Marton L.F., O'Neill J., Huck J.H.J., Dalezios Y., Fuentealba P., Suen W.Y., Papp E., Kaneko T., Watanabe M. et al. Complementary Roles of Cholecystokinin- and Parvalbumin-Expressing GABAergic Neurons in Hippocampal Network Oscillations. *The Journal of Neuroscience*. 2005. V. 25. No. 42. P. 9782–9793. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3269-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3269-05.2005)
53. Sakalar E., Klausberger T., Lasztocki B. Neurogliaform cells dynamically decouple neuronal synchrony between brain areas. *Science*. 2022. V. 377. No. 6603. P. 324–328. doi: [10.1126/science.abo3355](https://doi.org/10.1126/science.abo3355)
54. Luo X., Guet-McCreight A., Villette V., Francavilla R., Marino B., Chamberland S., Skinner F.K., Topolnik L. Synaptic Mechanisms Underlying the Network State-Dependent Recruitment of VIP-Expressing Interneurons in the CA1 Hippocampus. *Cerebral Cortex*. 2020. V. 30. No. 6. P. 3667–3685. doi: [10.1093/cercor/bhz334](https://doi.org/10.1093/cercor/bhz334)
55. Mizuseki K., Diba K., Pastalkova E., Buzsaki G. Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct sublayers. *Nature Neuroscience*. 2011. V. 14. No. 9. P. 1174–1181. doi: [10.1038/nn.2894](https://doi.org/10.1038/nn.2894)
56. Navas-Olive A., Valero M., Jurado-Parras T., De Salas-Quiroga A., Averkin R.G., Gambino G., Cid E., De La Prida L.M. «Multimodal determinants of phase-locked dynamics across deep-superficial hippocampal sublayers during theta oscillations. *Nature Communications*. 2020. V. 11. No. 1. Article No. 2217. doi: [10.1038/s41467-020-15840-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15840-6)

Рукопись поступила в редакцию 11.11.2025.

Переработанный вариант поступил 25.12.2025.

Дата опубликования 20.01.2026.

Model of Inhibitory Neuron Activity during Theta Rhythm Generation in the CA1 Field of the Hippocampus

Mysin I.E.¹, Dubrovin S.V.^{1,2}, Skorokhod S.N.^{1,3}

¹*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

²*Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia*

³*National Research University "Higher School of Economics", Moscow, Russia*

Abstract. The theta rhythm synchronizes neural activity in the processes of attention and memory. However, the mechanisms of synchronization of neural activity during theta rhythm generation are not known. We propose a mathematical model explaining the distribution of the CA1 field neurons over the theta rhythm phase. We examined a network consisting of 10 types of inhibitory cells: (PV) parvalbumin and (CCK) cholecystokinin basket cells, axo-axonal, bistratified, neurogliaform, perforant path-associated, interneuronal-specific (subtypes R-O and RO-O), Ivy and OLM neurons. The network received four excitatory inputs from the CA3 field, the medial entorhinal cortex, and two types of local pyramidal neurons of the CA1 field. We have shown that it is possible to fit the parameters of connections in the model that neurons form experimentally observed phase relationships relative to the theta rhythm. For most types of neurons, excitatory inputs add up and give a maximum near the peak of discharges in the theta cycle. The peak of inhibitory inputs falls on the opposite phase of the theta rhythm, due to this, activity slows down from the opposite phase of the theta rhythm. The model steadily reproduces the phase relations over the entire frequency range of the theta rhythm for most types of interneurons.

Key words: *pyramidal neurons, interneurons, theta rhythm, CA1 field, gradient descent, meanfield models of neurons, Izhikevich neuron*