

УДК 004.942+53.047+576.535

## СТИМУЛЯЦИЯ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ В МОДЕЛИ НЕЙРОНОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С АКТИВНОЙ ТРАНЗИСТОРНОЙ ПОДЛОЖКОЙ

*Е. О. Морозова<sup>1</sup>, О. А. Морозов<sup>1</sup>, В. Б. Казанцев<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Нижегородский госуниверситет им. Н. И. Лобачевского;

<sup>2</sup> Институт прикладной физики РАН, г. Нижний Новгород, Россия

В настоящей статье рассматривается модель нейроэлектронного интерфейса, состоящая из синаптически связанных нейронных генераторов, взаимодействующих с транзисторной подложкой. Исследуется эффект индуцированной синаптической пластичности, т. е. динамического усиления связи между нейронными генераторами за счёт активации параллельного синаптическому каналу передачи сигнала через транзисторную подложку. Показано, что такая подложка может играть роль активной среды, регулирующей характеристики межнейронной передачи сигналов.

### ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов и принципов функционирования нейронных систем мозга относится к ряду фундаментальных междисциплинарных задач современной науки. Радиофизические методы с успехом используются для исследования проблем генерации, передачи и приёма электрических сигналов нервными клетками (нейронами), объединёнными в сложные сети. Отличительной особенностью нейронных систем является тот факт, что канал передачи сигналов между клетками (т. е. связь между генераторами) способен изменять свои характеристики в зависимости от проходящих через него сигналов. Эти изменения в мозге также могут индуцироваться и регулироваться за счёт взаимодействия с клетками другого типа (например, глиальными или внеклеточным матриксом), играющими роль активной внеклеточной среды. Другими словами, существует возможность стимулировать или подавлять работу межнейронного канала связи за счёт внешних воздействий, что является типичной ситуацией в радиофизике. Более того, такие воздействия можно осуществлять, например, в условиях контакта нервной ткани с искусственными микроэлектронными системами [1–5], когда нейронная сеть объединяется с радиотехнической в единую «интегральную схему».

Одной из экспериментальных моделей, активно используемых в нейронауке в настоящее время, являются сети живых нервных клеток, формируемые в диссоциированных нейрональных культурах. Нейроны мозга эмбрионов лабораторных животных выделяются и помещаются в специальные биосенсорные камеры, где они культивируются в течение нескольких недель в условиях искусственного поддержания их жизнедеятельности [1]. Через несколько дней развития в культуре начинают формироваться межнейронные, т. е. синаптические, связи и возникают спонтанные биоэлектрические импульсы. Для регистрации электрической активности на дне камеры, т. е. подложке, биосенсора располагается матрица микро- или наноэлектродов, способных регистрировать изменения внеклеточного потенциала раствора, возникающие при генерации электрических импульсов в близлежащих нейронах [4, 5].

Важной исследовательской задачей, решаемой с помощью инструментальных средств подобного вида, является изучение механизмов передачи сигналов, обработки информации и обучения живых нейронных сетей. Отметим, что, в отличие от искусственных нейронных сетей, как программных, так и аппаратно реализуемых, для биологических нейронных сетей нет общепринятых

и эффективных механизмов их обучения и контроля. Применение мультиэлектродных биосенсоров даёт возможность параллельной регистрации биоэлектрических сигналов большого количества нейронов и электрической стимуляции определённых электродов. Отметим, что стимулирующий сигнал может формироваться в зависимости от регистрируемой активности нейронов сети, т. е. обеспечивать условную стимуляцию или обратную связь с нейронной сетью. Такая стимуляция может изменять свойства нейронов и нейронных сетей за счёт различных биологических механизмов пластичности. Управление обратной связью и, как следствие, процессами в нейронной сети может осуществляться с помощью активной транзисторной подложки, позволяющей по характеристикам детектируемых сигналов формировать определённые стимулирующие воздействия. Возникающее таким образом взаимодействие «живая нейронная сеть—активная среда» называют нейроэлектронным интерфейсом [4–9]. Активная подложка конструируется на основе полевых транзисторов, включённых в некоторую микроэлектронную схему управления и взаимодействующих с мембраной нейрона через ёмкостную связь. Отметим, что, в отличие от классических микроэлектродных систем, используемых в электрофизиологии, такой интерфейс является бесконтактным, т. е. не разрушающим мембрану нейрона, что принципиально важно для долгосрочного изучения динамических процессов, таких, как обучение и память [4–9].

Одним из основных механизмов обучения в биологических нейронных сетях в настоящее время считается синаптическая пластичность. Она представляет собой изменение характеристик синаптических связей в зависимости от активности нейронов. Одной из форм пластичности является долговременное изменение силы межнейронной связи в зависимости от моментов возникновения импульсов на нейроне-передатчике (пресинаптические импульсы) и нейроне-приёмнике (постсинаптические импульсы). При положительной временной задержке между пост- и пресинаптическими импульсами связь усиливается, при отрицательной — подавляется. Другими словами, если импульс передаётся через связь, то она усиливается, а если импульс не передаётся и связь не используется, то она подавляется [10–12].

С точки зрения радиофизики задача о пластичности межнейронных взаимодействий формулируется как исследование эффектов передачи импульсного сигнала между двумя нейронными генераторами, коэффициент связи между которыми изменяется в зависимости от относительных времён генерации импульсов в передающем и принимающем генераторах. Основная проблема заключается в том, что биофизических, т. е. внутриклеточных, механизмов изменения связи может оказаться недостаточно для обеспечения устойчивой работы канала передачи сигнала между двумя заданными клетками. Это объясняется тем, что в искусственно культивируемых сетях клеток механизмы поддержания гомеостатического баланса либо подавлены, либо полностью отсутствуют. Другими словами, если принимающая клетка в условиях спонтанной активности не генерирует импульсов, то связь между генераторами подавляется и исчезает. В условиях взаимодействия нейронов с транзисторной подложкой существует теоретическая возможность дополнить биологический канал связи через синапс передачей сигнала через подложку.

В настоящей работе рассматривается математическая модель передачи сигналов между двумя нейронными генераторами, дополненная каналом передачи сигнала через транзисторную подложку в нейроэлектронном интерфейсе.

## 1. МОДЕЛЬ НЕЙРОННЫХ ГЕНЕРАТОРОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ ЧЕРЕЗ СИНАПТИЧЕСКУЮ СВЯЗЬ

Для описания динамики нейронного генератора, характеризуемого изменениями потенциала  $V_M(t)$  клеточной мембраны нейрона и тока  $I_M(t)$ , текущего через неё, будем использовать классическую модель Ходжкина—Хаксли [13]. Рассмотрим систему из двух соединённых синап-

тической связью модельных нейронов. Изменение мембранного потенциала нейронов описывается системой дифференциальных уравнений

$$C_M \frac{dV_M^{(1)}}{dt} = I_{\text{app}}^{(1)} - I_{\text{Na}} - I_K - I_{\text{leak}}, \quad C_M \frac{dV_M^{(2)}}{dt} = I_{\text{app}}^{(2)} + I_{\text{syn}} - I_{\text{Na}} - I_K - I_{\text{leak}}, \quad (1)$$

где  $C_M$  — мембранная ёмкость,  $I_{\text{syn}}$  и  $I_{\text{app}}$  — соответственно входной синаптический и внешний приложенные токи. Трансмембранные ионные токи описываются уравнениями

$$I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} m^3 h (V_M^{(2)} - V_0^{\text{Na}}), \quad I_K = g_K n^4 (V_M^{(2)} - V_0^{\text{K}}), \quad I_{\text{leak}} = g_L (V_M^{(2)} - V_0^{\text{L}}),$$

где  $g_{\text{Na}}$ ,  $g_K$ ,  $g_L$  — проводимости мембраны для ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  соответственно,  $V_0^{\text{Na}}$ ,  $V_0^{\text{K}}$ ,  $V_0^{\text{L}}$  — реверсивные потенциалы,  $m$ ,  $n$ ,  $h$  — переменные ионных каналов, определяемые соответствующими активационными функциями и дифференциальными уравнениями, как это принято в модели Ходжкина—Хаксли [13].

Начальные условия для решения системы (1) соответствует клетке, находящейся в окрестности устойчивого состояния равновесия, отвечающего потенциалу покоя на мембране.

Ток связи, или синаптический ток в (1) на постсинаптическом нейроне, определяется формулой [14]

$$I_{\text{syn}} = \frac{g_{\text{syn}} (V_M^{(2)} - E_{\text{syn}})}{1 + \exp[-V_M^{(1)}(t - t_d)/k_{\text{syn}}]}, \quad (2)$$

где  $g_{\text{syn}}$  — максимальное значение синаптической проводимости, определяющее коэффициент (или силу) связи, реверсивный синаптический потенциал  $E_{\text{syn}}$  задаёт направление синаптического тока, а следовательно и тип возбуждающей или тормозной синаптической связи, параметр  $k_{\text{syn}}$  определяет крутизну функции синаптической связи (2),  $t_d$  — время задержки распространения импульса по аксону.

Отметим, что проводимость  $g_{\text{syn}}$  между пре- и постсинаптическими нейронами может изменяться в зависимости от проводимых через синапс сигналов. В биофизике данный эффект называется синаптической пластичностью. Существует несколько форм синаптической пластичности, отличающихся друг от друга молекулярно-клеточными механизмами и, соответственно, имеющих различные амплитудные и временные характеристики. Для целей нашего исследования выберем наиболее универсальную модель пластичности [10], используемую в биофизике. Изменение силы связи между передающим и принимающим генераторами зависит от разности  $\Delta t = t_i - t_j$  между временами появления  $i$ -го и  $j$ -го импульсов, возникающих на передающем и принимающем нейронах соответственно. Уравнения для синаптической проводимости можно записать в виде

$$\frac{dg_{\text{syn}}}{dt} = -F_-(g_{\text{syn}})y_i(t) \delta(t - t_j) + F_+(g_{\text{syn}})x_j(t) \delta(t - t_i). \quad (3)$$

Функции  $F_-(g_{\text{syn}})$  и  $F_+(g_{\text{syn}})$  определяют зависимости изменения текущей силы синаптической связи от её величины и могут задаваться так называемыми аддитивными или мультипликативными правилами. При аддитивном правиле величина изменения  $g_{\text{syn}}$ ,  $\Delta g_{\text{syn}}$ , не зависит от текущего значения силы:

$$F_+(g_{\text{syn}}) = \lambda, \quad F_-(g_{\text{syn}}) = \lambda\alpha.$$

При мультипликативном правиле уменьшение силы пропорционально её величине, а увеличение — разности  $1 - g_{\text{syn}}$ :

$$F_+(g_{\text{syn}}) = \lambda(1 - g_{\text{syn}}), \quad F_-(g_{\text{syn}}) = \lambda\alpha g_{\text{syn}},$$

где  $\lambda$  — скорость изменения силы связи,  $\alpha$  — коэффициент асимметрии.

Функции  $x_j(t)$  и  $y_i(t)$  описывают изменение с течением времени силы воздействия передаваемого импульса на силу синаптической связи, что может определяться наличием некоторого количества (т. е. следов) выброшенного нейротрансмиттера:

$$\frac{dx_j}{dt} = -\frac{x_j}{\tau_x} + \sum_j \delta(t - t_j), \quad \frac{dy_i}{dt} = -\frac{y_i}{\tau_y} + \sum_i \delta(t - t_i).$$

Сила текущей связи во время импульса от  $j$ -го передающего генератора уменьшается пропорционально величине  $y_i(t)$ . В случае возникновения импульса в принимающем генераторе сила связи увеличивается пропорционально величине  $x_j(t)$ . Другими словами, если импульс от передающего генератора привёл к генерации ответного импульса в принимающем (что соответствует  $\Delta t > 0$ ), то связь усиливается на величину  $\Delta g_{\text{syn}}^+ = F_+(g_{\text{syn}}) \exp(-|\Delta t|/\tau_+)$ . Если принимающий генератор формирует импульс раньше передающего ( $\Delta t < 0$ ), например за счёт других входящих воздействий или внутриклеточных флуктуаций, то связь между ними ослабляется на величину  $\Delta g_{\text{syn}}^- = F_-(g_{\text{syn}}) \exp(-|\Delta t|/\tau_-)$ .

Следует отметить, что в модели пластичности [10] учитываются только временные соотношения между пре- и постсинаптическими импульсами и не рассматривается влияние мембранного потенциала на величину связи. Однако, как показывают экспериментальные данные [15, 16], сила зависит не только от задержки, но и от мембранного потенциала, а также от частоты повторения пар импульсов, т. е. частоты использования связи. При низкой частоте повторения сила синаптической связи практически не меняется, а её долговременное увеличение (т. е. длительная потенциация) происходит при высокой частоте повторения [13]. Модель синаптической пластичности, учитывающая вышеизложенные эффекты, описывается уравнением [11, 12]:

$$\frac{dg_{\text{syn}}}{dt} = -A_{\text{LTD}} X(t) [\bar{V}_-(t) - \theta_-]_+ + A_{\text{LTP}} \bar{x}(t) [V(t) - \theta_-]_- [\bar{V}_+(t) - \theta_+]_+, \quad (4)$$

где  $X(t) = \sum_i \delta(t - t_i)$  — серия импульсов от передающего генератора, возникающих в моменты времени  $t_i$ ,  $A_{\text{LTD}}$  и  $A_{\text{LTP}}$  — амплитуды изменения проводимости, функция  $\bar{x}(t)$  определяется как сигнал на выходе фильтра низких частот с временной константой  $\tau_x$ , т. е. как решение уравнения

$$\tau_x \frac{d\bar{x}}{dt} = -\bar{x}(t) + X(t).$$

Потенциал на мембране принимающего генератора при ослаблении связи представляется как сигнал на выходе фильтра низких частот с постоянной времени  $\tau_-$ , т. е. как решение уравнения

$$\tau_- \frac{d\bar{V}_-}{dt} = -\bar{V}_-(t) + V(t),$$

причём ослабление связи происходит в момент, когда постсинаптическое напряжение превышает порог  $\theta_-$ .

Аналогично определяется потенциал при усилении связи, находимый как выходной сигнал фильтра низких частот с временной константой  $\tau_+$ :

$$\tau_+ \frac{d\bar{V}_+}{dt} = -\bar{V}_+(t) + V(t).$$

Другими словами, усиление происходит в случае, если одновременно выполняются следующие условия: потенциал  $V(t)$  на принимающем генераторе превышает пороговый потенциал  $\theta_+$ , который примерно равен потенциалу  $\theta_-$ , соответствующему генерации импульса (но  $\theta_+ > \theta_-$ ); напряжение  $\bar{V}_+(t)$  на выходе фильтра низких частот выше порога  $\theta_-$ ; импульс на передающем генераторе возникает раньше импульса на принимающем генераторе.

## 2. МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕЙРОНОВ С ТРАНЗИСТОРНОЙ ПОДЛОЖКОЙ

Расположим теперь систему из двух синаптически связанных нейронных генераторов (рис. 1а) на кремниевой подложке, состоящей из полевых транзисторов [4, 5]. Взаимодействие нейронных генераторов с подложкой приводит к возможности передавать сигналы между ними через активную среду (подложку). Импульсы возбуждения первого нейрона детектируются полевым транзистором и запускают микроэлектронную схему подложки. Отметим, что такая схема, в зависимости от задачи, может быть построена для реализации различных функций передачи и преобразования детектируемых сигналов. В настоящей работе мы предположим, что сигнал передаётся по подложке с определённой временной задержкой и обеспечивает ёмкостную стимуляцию второго нейронного генератора. Это приводит к генерации импульса отклика на втором нейронном генераторе. Возникновение на синаптически связанных нейронах двух импульсов с определённой временной задержкой активирует биологические механизмы пластичности, что согласно (3) и (4), ведёт к изменению силы синаптической связи. Другими словами, альтернативный путь передачи сигнала через активную среду, т. е. подложку, индуцирует синаптическую пластичность.

Изменения токов и потенциалов в модели нейроинтерфейса (рис. 1а) могут быть описаны с помощью эквивалентной схемы (рис. 1б) с помощью законов Кирхгофа:

$$C_M \left( \frac{dV_M}{dt} - \frac{dV_J}{dt} \right) + \sum_i g_{FM}^i (V_M - V_E - V_0^i) = \\ = \beta_M \left[ C_M \left( \frac{dV_M}{dt} - \frac{dV_J}{dt} \right) + \sum_i g_{JM}^i (V_M - V_J - V_0^i) \right], \quad (5)$$

$$g_J (V_J - V_E) = C_S \left( \frac{dV_S}{dt} - \frac{dV_J}{dt} \right) + C_M \left( \frac{dV_M}{dt} - \frac{dV_J}{dt} \right) + \sum_i g_{JM}^i (V_M - V_J - V_0^i), \quad (6)$$

где  $V_J$  — потенциал электролита,  $V_S$  — потенциал на затворе транзистора,  $V_E$  — нулевой потенциал,  $C_S$  — ёмкость кремниевой подложки.

Уравнения (5) и (6) описывают связанную динамику внутриклеточного и внеклеточного потенциалов  $V_M(t)$  и  $V_J(t)$  в модели точечного контакта. Уравнение (5) моделирует внутреннюю динамику системы, причём его левая часть описывает наружный ток через свободную мембрану нейрона, а правая часть — внутренний ток через прикреплённую к кремниевой подложке мембрану с удельной ионной проводимостью  $g_{JM}$ . При этом мембрана характеризуется коэффициентом  $\beta_M = A_{JM}/A_{FM}$ , равным отношению площадей свободной и прикреплённой мембранных областей. Уравнение (6) описывает токи, протекающие через электролит между кремниевой подложкой и приложенной к контакту мембраной.

Предположим теперь, что нейроны соединены синаптической связью, но изначально эта связь очень слабая, т. е. её сила мала, и, следовательно, синаптический ток недостаточен для возникновения импульса на принимающем генераторе. В результате сигнал по синаптической связи не проходит. Поэтому на начальном этапе сигнал от пресинаптического нейрона к постсинаптическому передаётся через активную транзисторную подложку.

Динамика передающего нейронного генератора описывается моделью Ходжкина—Хаксли (1), где ток  $I_{app}$  задаётся последовательностью поступающих на вход нейрона импульсов с межимпульсными интервалами, определяемыми пуассоновским случайным процессом, и с равномерным распределением амплитуд. Такое воздействие моделирует некоррелированные синаптические входные сигналы, получаемые нейроном от других клеток сети. В случае превышения амплитудой суммарного сигнала установленного порогового значения модель генерирует импульс

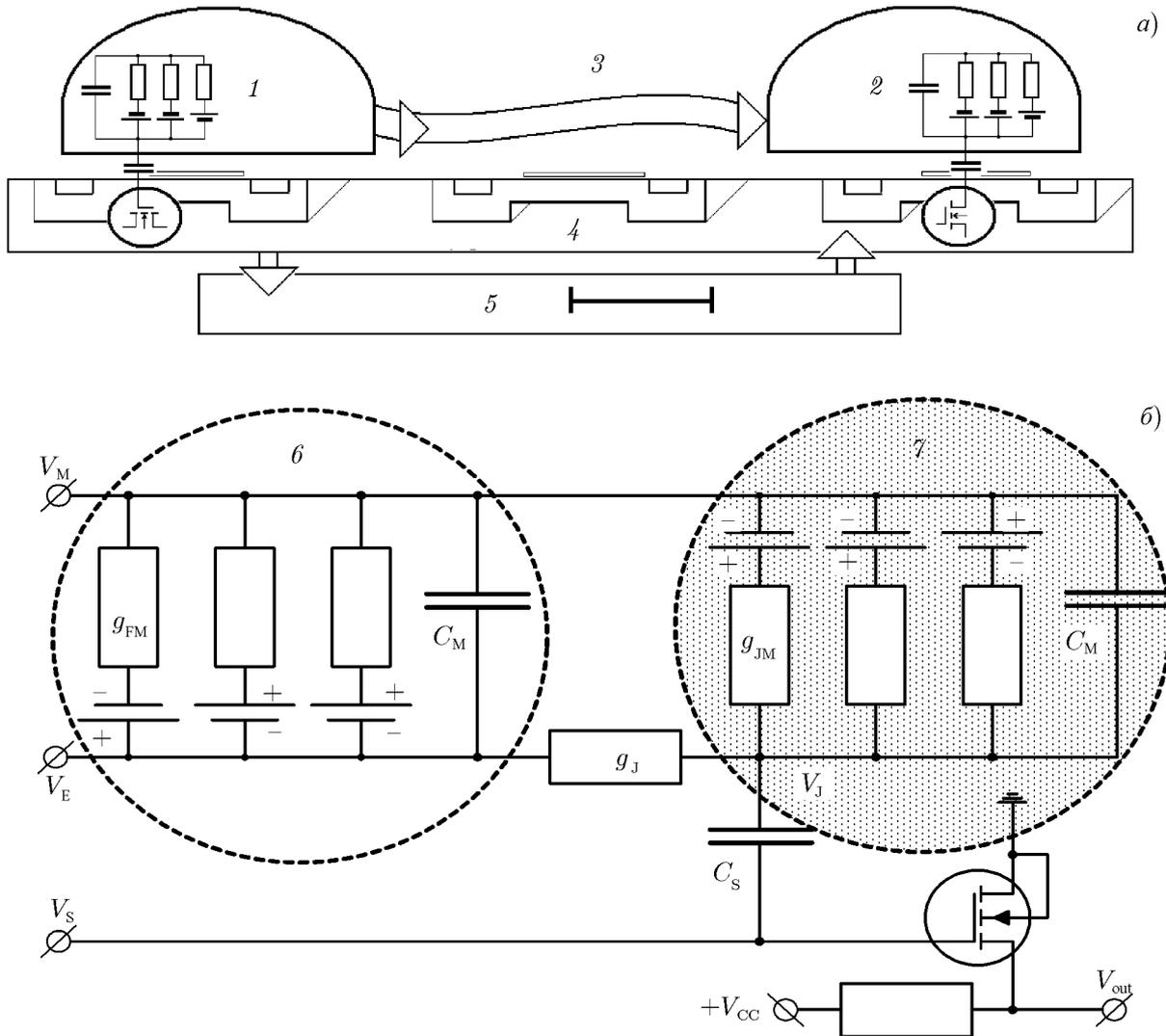


Рис. 1. На панели (а) показана система из двух синаптически связанных нейронных генераторов на кремниевой подложке, состоящей из полевых транзисторов: 1, 2 – нейронные генераторы, 3 – синаптическая связь, 4 – полупроводниковая подложка, 5 – блок электроники. На панели (б) изображена эквивалентная схема такой системы: 6 – свободный участок мембраны, 7 – прикреплённый участок мембраны

отклика. Изменение мембранного потенциала нейрона приводит к изменению потенциала в электролите  $V_J$ , которое через ёмкость  $C_S$  регистрируется транзистором.

Транзисторная регистрация нейронной активности описывается уравнениями

$$\frac{dV_J}{dt} = \frac{1}{\beta_M C_M} \left\{ C_M \frac{dV_M}{dt} (1 + \beta_M) - C_M \frac{dV_E}{dt} + g_{FM}^K (V_M - V_E - V_0^K) + g_{FM}^{Na} (V_M - V_E - V_0^{Na}) + g_{FM}^L (V_M - V_E - V_0^L) + \beta_M \left[ g_{JM}^K (V_M - V_E - V_0^K) + g_{JM}^{Na} (V_M - V_J - V_0^{Na}) + g_{JM}^L (V_M - V_J - V_0^L) \right] \right\},$$

$$\frac{dV_S}{dt} = \frac{dV_J}{dt} - \frac{V_S}{RC_S}. \tag{7}$$

Изменение потенциала затвора приводит к изменению тока стока и, соответственно, напря-

жения между истоком и стоком полевого транзистора. Последнее, как предполагается в модели, в случае превышения заданного порога включает импульсный генератор и микроэлектронную схему, представляющую собой линию задержки с определённым временем задержки, равным, например, времени передачи сигнала от передающего генератора к принимающему (рис. 1а). Напряжение с импульсного генератора  $V_b$  имеет ступенчатый временной профиль и используется для ёмкостной стимуляции второго нейронного генератора. Изменение приложенного напряжения  $V_b$  приводит к возникновению ёмкостного тока через изолирующий оксид. Сопутствующий ток вдоль канала между клеткой и подложкой приводит к появлению потенциала в электролите  $V_J$ . В результате потенциалозависимые каналы мембраны нейрона открываются, что приводит к росту потенциала  $V_M$ .

Стимуляцию нервной клетки описывает следующая система уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dV_J}{dt} &= \left[ -g_J V_J + C_M \frac{dV_M}{dt} + C_S \frac{dV_b}{dt} + g_{JM}^K (V_M - V_J - V_0^K) + g_{JM}^{Na} (V_M - V_J - V_0^{Na}) + \right. \\ &\quad \left. + g_{JM}^L (V_M - V_J - V_0^L) \right] / (C_M + C_S), \\ \frac{dV_M}{dt} &= \left\{ I_{app}^{(2)} + I_{syn} + C_M \beta_M \frac{dV_J}{dt} + g_{FM}^K (V_M - V_0^K) + g_{FM}^{Na} (V_M - V_0^{Na}) + g_{FM}^L (V_M - V_0^L) - \right. \\ &\quad \left. - \beta_M \left[ g_{JM}^K (V_M - V_J - V_0^K) - g_{JM}^{Na} (V_M - V_J - V_0^{Na}) - g_{JM}^L (V_M - V_J - V_0^L) \right] \right\} / [1 + \beta_M] C_M, \quad (8) \end{aligned}$$

где  $I_{app}^{(2)}$ , аналогично току первого нейрона, моделируется пуассоновским процессом,  $I_{syn}$  определяется выражением (2) с учётом модели пластичности (3) или (4) для силы синаптической связи  $g_{syn}$ .

Транзисторная стимуляция, т.е. искусственная передача сигнала от передающего нейрона к принимающему, через время задержки приводит к увеличению силы  $g_{syn}$  и, соответственно, силы синаптической связи в момент возникновения ответного импульса на постсинаптическом нейроне. После этого электронная схема отключается и дальнейшая связь нейронных генераторов осуществляется только по биофизическому каналу, т.е. с помощью синаптической связи.

### 3. ИНДУЦИРОВАННАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ: ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ИМПУЛЬСНОГО СИГНАЛА ЧЕРЕЗ СИНАПТИЧЕСКИЙ И МИКРОЭЛЕКТРОННЫЙ КАНАЛЫ

Исследуем эффект совместной работы двух каналов передачи сигнала в модели (3)–(8). В расчётах использовались фиксированные параметры, приведённые в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Параметры модели нейроэлектронного интерфейса

Название	Обозначение	Значение
Ёмкость мембраны	$C_M$	1 мкФ
Ёмкость подложки	$C_S$	0,05 мкФ
Проводимость канала	$g_J$	30 мСм
Коэффициент отношения площадей прикреплённой и свободной частей мембраны	$b_M$	0,4
Наклон функции включения синаптической активации	$k_{syn}$	0,2
Время задержки распространения импульса по синапсу	$t_d$	5 мс
Сопротивление подложки	$R$	10 000 кОм

Таблица 2. Параметры модели пластичности, зависящей от напряжения

$A_{LTD}$	$A_{LTP}$	$\theta_-$	$\theta_+$	$\tau_-$	$\tau_+$	$\tau_x$
$0,00014 \text{ мВ}^{-1}$	$0,00012 \text{ мВ}^{-1}$	$-70,4 \text{ мВ}$	$-45,5 \text{ мВ}$	$10 \text{ мс}$	$2,9 \text{ мс}$	$4 \text{ мс}$

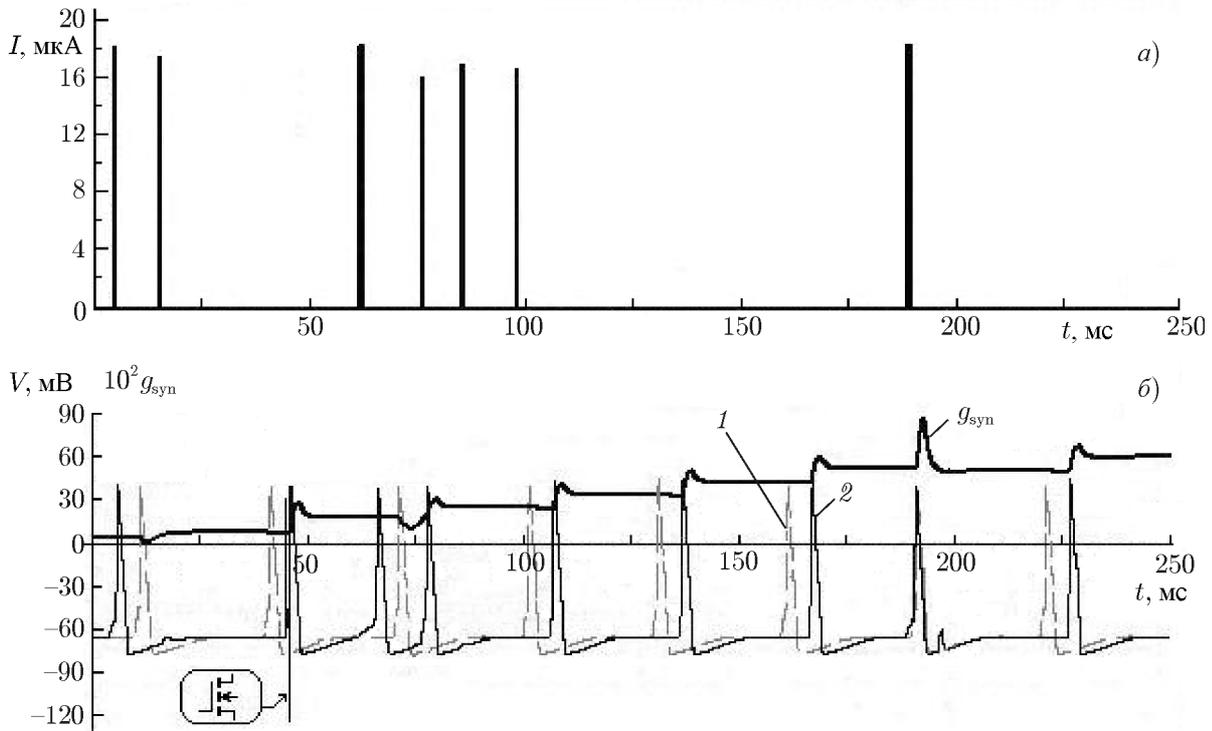


Рис. 2. На панели (а) изображены импульсы тока аксона. На панели (б) показано изменение силы синаптической связи в модели пластичности (4) в зависимости от времени задержки между импульсами передающего (кривая 1) и принимающего (кривая 2) генераторов, а также мембранного потенциала принимающего генератора

Параметры модели Ходжкина—Хаксли аналогичны приведённым в [13], параметры модели нейроэлектронного интерфейса (табл. 1) взяты из работы [4], параметры модели пластичности (табл. 2) — из работы [12].

Мы предполагаем, что на вход принимающего, т. е. постсинаптического, генератора поступает импульсный сигнал в виде пуассоновской последовательности импульсов. В случае превышения суммарным значением потока заданного порога в некоторые моменты времени на выходе, т. е. аксоне, появляются импульсы тока (рис. 2а), которые учитываются в (8) как приложенный ток  $I_{app}$ . Кроме того, на один из входов генератора поступают импульсы тока пресинаптического нейрона, учитываемые в (8) как синаптический ток  $I_{syn}$ .

На рис. 2б показано изменение силы синаптической связи в модели пластичности (4) в зависимости от временной задержки между импульсами передающего (кривая 1) и принимающего (кривая 2) генераторов, а также от мембранного потенциала принимающего генератора. В начальный момент времени сила синаптической связи мала и величины синаптического тока недостаточно для возбуждения импульса отклика. Другими словами, синаптический канал передачи не активирован. После второго импульса передающего генератора, появляющегося с задержкой 5 мс, равной синаптической задержке, активируется канал связи через транзисторную подложку. На рис. 2б это соответствует моменту времени около 50 мс, отмеченному символом транзистора. Импульс воздействия имеет форму, характерную для дифференцирующей  $RC$ -цепочки. Этот

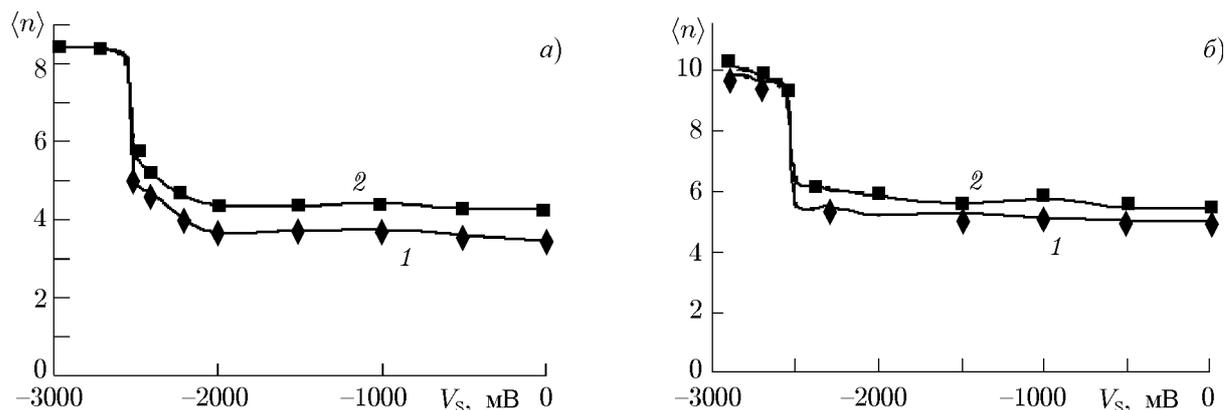


Рис. 3. Зависимость частоты  $\langle n \rangle$  ответных импульсов от величины стимулирующего напряжения: панель (а) отвечает 1000 переданных импульсов, следовавших с интервалами 20 мс, панель (б) — 1000 переданных импульсов, следовавших с интервалами 40 мс. На обеих панелях кривые 1 отвечают модели пластичности (3), кривые 2 — модели пластичности (4)

импульс стимулирует возникновение импульса в принимающем генераторе в заданный момент времени, что, в свою очередь, ведёт к увеличению силы синаптической связи. Отметим, что в данном примере транзисторный канал включается только один раз. Далее, как видно из рис. 2б, сила связи  $g_{\text{syn}}$  становится достаточно велика для проведения сигнала через синаптический канал. Отметим, что входные пуассоновские импульсы также влияют на изменение силы синаптической связи. В частности, импульс, приведший к формированию импульса принимающим генератором в момент времени примерно 70 мс на рис. 2б (т. е. раньше появления импульса на передающей клетке), приводит к уменьшению силы связи. С другой стороны, импульс, приведший к отклику в момент времени 190 мс (т. е. позже возникновения импульса на передающей клетке), вызывает значительное увеличение силы связи.

На рис. 3 представлены зависимости частоты, т. е. количества на заданном временном интервале, ответных импульсов от величины стимулирующего напряжения при различных межимпульсных интервалах в двух моделях синаптической пластичности. Данные зависимости демонстрируют наличие порогового эффекта, связанного с увеличением числа ответных импульсов при превышении амплитудой стимулирующего напряжения определённого порога.

Кривая 1 получена для модели пластичности (3), кривая 2 — для модели пластичности (4), зависящей от напряжения. Приведённые зависимости (рис. 3) получены для  $n = 1000$  переданных импульсов, следовавших с интервалами  $\tau \approx 20$  мс и  $\tau \approx 40$  мс соответственно. Стимуляция принимающего нейрона после каждого импульса передатчика проводилась с временной задержкой  $\tau = 5$  мс.

При увеличении межимпульсного интервала наблюдается увеличение количества ответных импульсов. Это, по-видимому, связано с тем, что на рефрактерный период тех импульсов, которые индуцированы транзисторной стимуляцией, приходится меньшее количество случайных импульсов, возникших только под воздействием пуассоновских импульсов тока.<sup>1</sup>

Пороговый эффект, очевидно, обусловлен увеличением силы синаптической связи, индуцированным с помощью микроэлектронного канала передачи. Происходит сложение амплитуды ионного тока через мембрану нейрона, возникшего вследствие транзисторной стимуляции, и средней амплитуды пуассоновских импульсов тока. Это приводит к повышению вероятности возникновения ответных импульсов.

<sup>1</sup> В биологии рефрактерным периодом называется интервал времени после импульса, в течение которого потенциал мембраны восстанавливается и возникновение повторного импульса невозможно.

#### 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе описана математическая модель нейроэлектронного интерфейса, представляющего собой систему из двух синаптически связанных нейронных генераторов, взаимодействующих с активной транзисторной подложкой. Установлено, что наличие транзисторного канала связи между нейронами позволяет стимулировать изменения силы синаптической связи (индуцированная синаптическая пластичность), что, в свою очередь, повышает её эффективность. Таким образом, нейроэлектронный интерфейс представляет собой эффективный способ управления передачей сигналов в нейронных сетях, что, в частности, позволяет настраивать синаптические связи согласно заданному шаблону, регенерировать нарушенные связи, а также открывает перспективы создания микро- и наноэлектронных имплантов, позволяющих воздействовать на ключевые характеристики нейропередачи в мозге.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашения 8055, 14.В37.21.1073, 14.В37.21.0194, 14.В37.21.1203).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухина И. В., Казанцев В. Б., Хаспеков Л. Г. и др. // Современные технологии в медицине. 2009. № 1. С. 8.
2. Joye N., Schmid A., Leblebici Y. // Neurocomputing. 2009. V. 73. P. 250..
3. Пимашкин А. С., Казанцев В. Б., Мухина И. В., Корягина Е. А. // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. 2011. № 2. С. 254.
4. Fromherz P. // Nanoelectron. Inform. Techn. 2003. P. 781.
5. Fromherz P. // Solid-State Electron. 2008. V. 52. P. 1364.
6. Cohen A., Shappir J., Yitzchaik Sh., Spira E. M. // Biosensor and Bioelectron. 2006. V. 22. P. 656.
7. Schoen I., Fromherz P. // Biophys. J. 2007. V. 92. P. 1096.
8. Bonifazi P., Fromherz P. // Adv. Mater. 2002. V. 14. P. 1190.
9. Kaul R. A., Syed N. I., Fromherz P. // Phys. Rev. Lett. 2004. V. 92. P. 1.
10. Morrison A., Diesmann M., Gerstner W. // Biol. Cybern. 2008. V. 98. P. 459.
11. Clopath C., Gerstner W. // Frontiers in Synaptic Neuroscience. 2010. V. 2. Art. no. 25.
12. Clopath C., Busing L., Vasilaki E., Gerstner W. // Nature Neuroscience. 2010. V. 13. P. 344.
13. Izhikevich E. M. Dynamical system in neuroscience: the geometry of excitability and bursting. Mass.: MIT Press, 2007.
14. Kazantsev V. B., Asatryan S. Yu. // Phys. Rev. E. 2011. V. 84., No. 3. Art. no. 031913.
15. Markram H., Lübke J., Frotscher M., Sakmann B. // Science. 1997. V. 275. P. 213.
16. Sjöström P., Turrigiano G., Nelson S. // Neuron. 2001. V. 32. P. 1149.

Поступила в редакцию 2 августа 2012 г.; принята в печать 28 декабря 2012 г.

#### STIMULATION OF SIGNAL TRANSMISSION IN THE MODEL OF NEURONS INTERACTING WITH AN ACTIVE TRANSISTOR SUBSTRATE

*E. O. Morozova, O. A. Morozov, and V. B. Kazantsev*

We consider the model of a neuroelectronic interface consisting of synaptically coupled neuron generators interacting with a transistor substrate. The effect of stimulus-induced synaptic plasticity,

i. e., dynamic enhancement of a coupling between neuron generators due to activation of a signal parallel to the synaptic transmission channel through a transistor substrate, is studied. It is shown that the substrate may serve as an active medium regulating the interneuron signal transmission.