

УДК 612.8: 681.5

Моделирование электрической активности нейронов с использованием технологии параллельных вычислений

Андреева Е.М., Бавин В.В.* , Белоус М.А. , Муратова Г.В.*****

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Ростовская область, Россия

Аннотация. Представлена разработанная программная среда моделирования нейронных культур, описывающая нейронное взаимодействие на клеточном уровне. Большинство процессов рассматривается на феноменологическом уровне взаимодействия ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Cl^{2+} . Полученная модель, созданная на основе модели Ижикевича, позволяет изучить процессы взаимодействия неоднородных нейронных структур и результат их совместной деятельности

Ключевые слова: моделирование электронной активности нейронов, модель Ижикевича, параллельные вычисления.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое внимание исследователей обращено к моделированию биологически правдоподобных нейронных сетей, в которых происходят процессы генерации и распространения нервных импульсов [1, 2]. Построение таких моделей начинается с выбора модели электрической активности нейронов, описывающей процессы изменения величины мембранного потенциала нейронов во времени. Механизм образования этого потенциала имеет ионную природу. Сквозь мембрану, отделяющую внутриклеточную среду от внеклеточной, идут потоки ионов. Разность концентраций ионов с обеих сторон создает разность потенциалов на мембране между внешней и внутренней средой. В процессе распространения нервных импульсов под воздействием электрического сигнала в мембране открываются Na^+ -каналы, ионы по градиенту концентрации проходят в клетку, деполяризуя её. Если величина деполяризации мембраны достигает порога, клетка возбуждается, и по ее телу распространяется потенциал действия. В деполяризованной мембране начинают открываться K^+ -каналы, происходит реполяризация – ионы по градиенту концентрации выходят из клетки (рис. 1).

На основе динамических механизмов работы нейрона составлены различные математические модели. Среди них есть относительно простые, например «Integrate and Fire», в которой нейрон представляется в виде параллельно подключенных конденсатора, отвечающего за емкостной ток мембраны, и резистора, имитирующего утечку ионов через ионные каналы [3]. Созданы и более сложные, биологически правдоподобные модели, например, модель Ходжкина–Хаксли [4], которая гораздо сложнее в вычислительном плане и в плане анализа её динамики, но она гораздо точнее описывает динамику мембранного потенциала нейрона.

*winbavin@rambler.ru

**barsrsind@gmail.com

***muratova@sfedu.ru

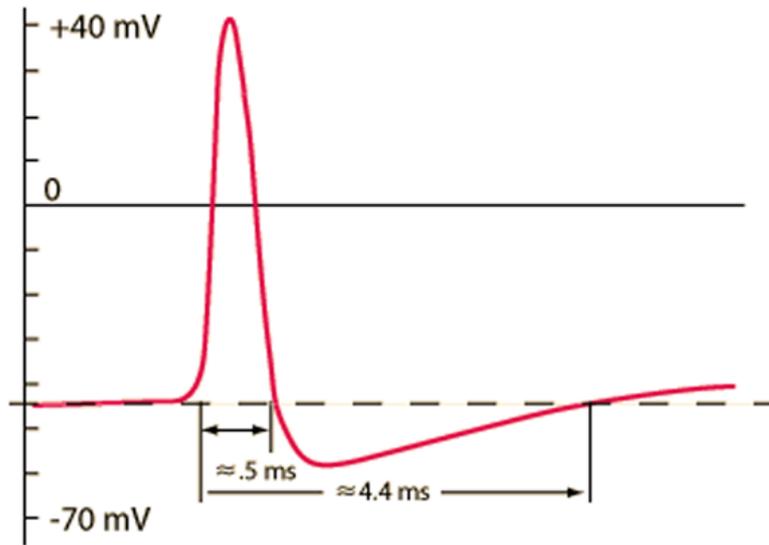


Рис. 1. Распространение потенциала действия.

МОДЕЛЬ ИЖИКЕВИЧА

Мы исследуем модель Ижикевича [5], которая представляет собой некоторый компромисс между вычислительной сложностью и биофизической правдоподобностью. Несмотря на вычислительную простоту этой модели, в зависимости от параметров она может работать в различных динамических режимах, соответствующих настоящим нейронам. Модель Ижикевича описывается в виде быстро-медленной системы двух дифференциальных уравнений, описывающих динамику мембранного потенциала нейрона (рис. 2). В зависимости от начальных условий и величины приложенного тока модель может быть в двух динамических режимах, это движение к потенциалу покоя $P1$, или генерация электрического импульса $P2$ [6] (рис. 6):

$$C \frac{dV}{dt} = k(V - V_r)(V - V_t) - U + I, \quad (1)$$

$$\frac{dU}{dt} = a(b(V - V_r) - U). \quad (2)$$

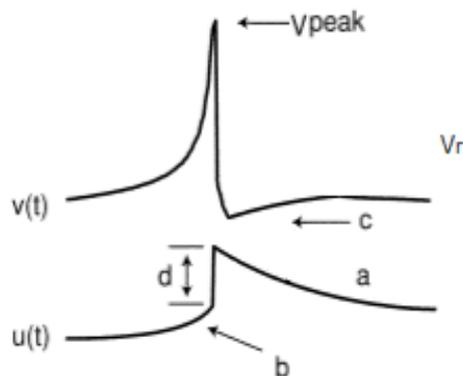


Рис. 2. График потенциала действия модели Ижикевича.

В состоянии покоя мембранный потенциал нейрона возникает сначала из-за работы Na^+/K^+ АТФ насоса, который обеспечивает транспорт против градиента концентрации трех ионов Na^+ из клетки в обмен на два иона K^+ , сопряженный с гидролизом АТФ, что приводит к дефициту ионов Na^+ , избытку ионов K^+ и значению мембранного потенциала -10мВ . Далее ионы K^+ покидают клетку из-за разности концентраций через открытые в покое ионные каналы «утечки», потенциал имеет значение приблизительно -70мВ . Насос поддерживает разность концентраций, необходимую для проведения потенциала действия. Результат работы насоса – это компенсация потока сквозь каналы утечки, неравномерное распределение ионов, необходимое для генерации электрических сигналов [7].

Рассмотрим механизм распространения потенциала действия. Под воздействием электрического сигнала в пресинаптической мембране открываются потенциал-чувствительные Ca^{2+} -каналы, впуская Ca^{2+} ионы, которые запускают процесс высвобождения нейромедиаторов в синаптическую щель. Молекулы нейромедиатора соединяются с рецепторами постсинаптической мембраны, которые открывают Na^+ -каналы, и ионы по градиенту концентрации проходят в клетку. Если величина деполяризации мембраны достигает порога, клетка возбуждается, и по ее телу распространяется потенциал действия. Процесс деполяризации продолжается до тех пор, пока потенциал не сместится до равновесного Na^+ потенциала, и потоки сравниваются. В деполяризованной мембране начинают закрываться Na^+ -каналы, открываться K^+ -каналы. Происходит реполяризация клетки – ионы, по градиенту электро-химического потенциала выходят из клетки. Процесс реполяризации продолжается до тех пор, пока потенциал не сместится до равновесного K^+ потенциала. После этого мембранный потенциал принимает начальное значение и даже превышает его на короткий срок (гиперполяризация) [8].

Липидный слой мембраны – диэлектрик и прилегающие среды-электролиты образуют конденсатор. Наличие потока ионов приведет к изменению потенциала на мембране. Скорость этого процесса зависит от емкости мембраны:

$$J = \frac{dq}{dt} = C \frac{d\phi}{dt},$$

где C – мембранная емкость, q – заряд, ϕ – потенциал.

Мембрана также имеет утечки. Ток утечки сквозь ионные каналы:

$$I_r = \frac{V}{r} = gV,$$

где V – мембранный потенциал, I_r – ток утечки, g – проводимость.

Движение ионов по ионным каналам происходит под действием электрохимических градиентов, которым соответствуют источники напряжения с электродвижущей силой, определяемой из уравнения Нернста [9]:

$$I_r = g(V - V_r).$$

Тогда суммарная плотность тока сквозь мембрану определяется следующим образом [10]:

$$I = I_r + I_c = C \frac{dV}{dt} + g(V - V_r) = C \frac{dV}{dt} + \frac{(V - V_r)}{r},$$

где I – синаптический ток, r – мембранное сопротивление. Эквивалентная электрическая цепь представлена на рисунке 3.

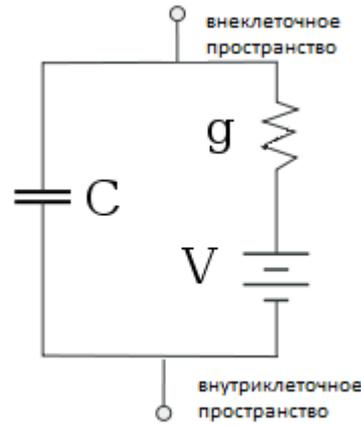


Рис. 3. Модель электрического нейрона.

Замена отрицательной обратной связи для V , в виде тока утечки, на квадратичную положительную обратную связь и компенсирующую ее линейную отрицательную связь переменную тока восстановления U приводит к модели с седлоузловой бифуркацией [11].

Процесс бифуркации модели состоит в переключении режимов работы модели в зависимости от приложенного тока. В случае наличия устойчивой и неустойчивой особых точек модель бистабильна, то есть, возможны два ее состояния: покоя или возбуждения, в зависимости от начальной энергии. Возмущения выше порога могут переключать эти режимы – модель работает как интегратор [12].

В случае слияния точек в одну полуустойчивую модель производит нервные импульсы с частотой, которая зависит от величины внешнего тока – модель работает как резонатор.

Если модель не имеет особой точки, она будет работать в режиме осциллирования, то есть внешнее возмущение способно смещать фазу передаваемого нервного импульса.

Вышеперечисленные режимы работы модели представлены на рисунке 4.

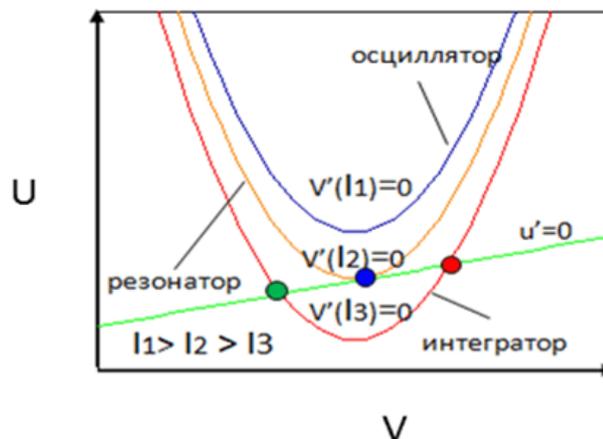


Рис. 4. Режимы работы модели.

Нелинейная положительная обратная связь по напряжению аппроксимирует открытие Na^+ -каналов мембраны при прохождении нервных импульсов. Для аппроксимации процессов закрытия Na^+ -каналов и открытия медленных K^+ -каналов в ходе реполяризации мембраны в модель Ижикевича (1)–(2) введена вспомогательная

величина – медленная переменная тока восстановления U , которая является линейной отрицательной обратной связью для V [13].

Такая быстро-медленная модель описывает поведение системы, где постепенное накопление изменений приводит к скачкообразному переходу системы в новый динамический режим. Коэффициент a – временной масштаб между U и V , τ – единица времени быстрой переменной, τu – единица времени медленной переменной, $a = \tau/\tau u$.

Модель имеет две особые точки:

$$V_{01} = \frac{b-h+k \cdot V_r+k \cdot V_t}{2k}, \quad U_{01} = \frac{b(b-h-k \cdot V_r+k \cdot V_t)}{2k},$$

$$V_{02} = \frac{b+h+k \cdot V_r+k \cdot V_t}{2k}, \quad U_{02} = \frac{b(b+h-k \cdot V_r+k \cdot V_t)}{2k},$$

где

$$h = \sqrt{b^2 - 2 \cdot b \cdot k \cdot V_r + 2 \cdot b \cdot k \cdot V_t + k^2 \cdot V_r^2 - 2 \cdot k^2 \cdot V_r \cdot V_t + k^2 V_t^2 - 4 \cdot I \cdot k}.$$

Для определения типа устойчивости этих особых точек необходимо провести линеаризацию модели линейной аппроксимацией в окрестности особой точки (V_0, U_0) путем замены переменных $V = X + V_0$, $U = Y + U_0$, так что точка (V_0, U_0) в плоскости VU перейдет в начало координат плоскости XY .

Полученные коэффициенты линейных уравнений системы $\mathbf{M} = \begin{bmatrix} M_{1,1} & M_{1,2} \\ M_{2,1} & M_{2,2} \end{bmatrix}$,

позволяют найти корни характеристического уравнения для каждой особой точки. Чтобы определить ее характер, корни находятся из уравнения.

Корнями характеристического уравнения для точек (V_{01}, U_{01}) и (V_{02}, U_{02}) являются, соответственно:

$$\lambda_{11} = \frac{(b+h+k_1-a \cdot C)}{2 \cdot C}, \quad \lambda_{21} = \frac{(b+h-k_1-a \cdot C)}{2 \cdot C},$$

$$\lambda_{12} = -\frac{(h-b+k_2+a \cdot C_m)}{2 \cdot C_m}, \quad \lambda_{22} = \frac{(b-h+k_2-a \cdot C_m)}{2 \cdot C_m},$$

где

$$k_0 = a^2 \cdot C_m^2 - 2 \cdot a \cdot b \cdot C_m + b^2 + h^2,$$

$$k_1 = \sqrt{2 \cdot b \cdot h + 2 \cdot a \cdot C_m \cdot h + k_0},$$

$$k_2 = \sqrt{-2 \cdot b \cdot h - 2 \cdot a \cdot C_m \cdot h + k_0}.$$

В модели левая особая точка – это асимптотически устойчивый узел, поэтому корни – реальные отрицательные числа, $\lambda_{11} < 0$, $\lambda_{21} < 0$, $\lambda_{11} \neq \lambda_{21}$. Правая особая точка – это седло, корни – реальные числа разных знаков, $\lambda_{12} \cdot \lambda_{22} < 0$, $\lambda_{12} \neq \lambda_{22}$.

Получено, что при значениях параметров модели $v_t = -40$ мВ, $v_r = -70$ мВ, $k = 0.7$ (1/Ом), $C_m = 100$ мФ возмущение в интервале от -200 до 200 мА оставляет модель в режиме интегрирования при значении параметра b в интервале h (рис. 5).

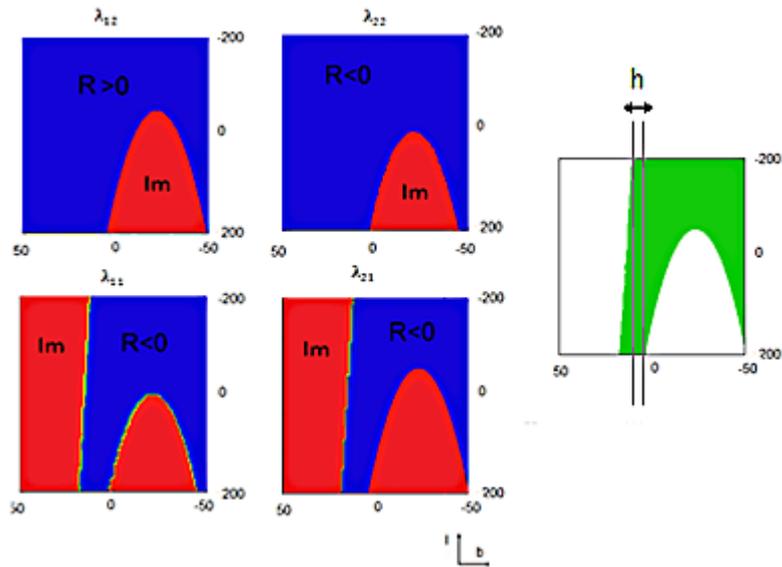


Рис. 5. Диаграмма бифуркации модели в зависимости от величин I, b .

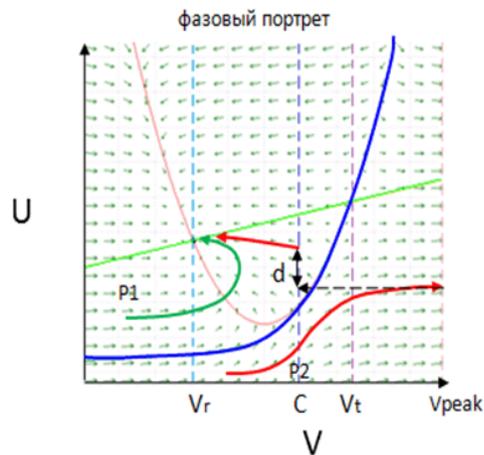


Рис. 6. Фазовая плоскость модели.

На фазовой плоскости особые точки системы находятся на пересечении изоклин U и V . Вдоль U -изоклины производная U равна нулю, поэтому векторное поле направлено параллельно оси V . В зависимости от V' изоклина разделяет области $U' > 0$ и $U' < 0$, аналогично – изоклина V .

Сепаратрисы (синяя кривая на рис. 6) делят фазовую плоскость на области с одинаковым поведением траекторий в зависимости от начального состояния положения точки (U, V) на фазовой плоскости. Фазовая траектория может сходиться в устойчивую точку, в которой величина потенциала равна величине потенциала покоя, например точка $P1$ на рис. 6, либо расходиться, идя к пиковому значению, например, точка $P2$ на рис. 6. Сепаратрисы являются собственным вектором матрицы \mathbf{M} , соответствующим собственному числу λ , который удовлетворяет уравнению $\mathbf{M}\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x}$:

$$(M_{1,1} - \lambda_{12})x + M_{1,2}y = 0,$$

$$M_{2,1}x + (M_{2,2} - \lambda_{12})y = 0,$$

где λ_{12} – характеристические числа матрицы коэффициентов системы.

В полном виде модель Ижикевича имеет вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} C \frac{dV}{dt} = k(v - v_r)(v - v_t) - u + I_{syn} + I_{ext} \\ \frac{dU}{dt} = a(b(v - v_r) - u) \\ \text{если } v > V_p, \text{ то } \begin{cases} V \rightarrow c \\ U \rightarrow U + d \end{cases} \end{array} \right. ,$$

где b – чувствительность U к подпороговым колебаниям величины V , C – мембранная емкость, c – значения потенциала после спайка, d – величина увеличения U после спайка, V_r – потенциал покоя, V_t – минимальный потенциал генерации потенциала действия, V_p – пиковый потенциал спайка, k – обратный мембранному сопротивлению коэффициент, I_{syn} – входящий синаптический ток, считается как сумма входящих по синаптическим связям токов, I_{ext} – внешний постоянный ток.

Модель нейронной сети состоит из элементов двух типов: нейронов и синаптических связей, соединяющих нейроны (рис. 7). Одна синаптическая связь соединяет два нейрона, причем нейрон, выход (аксон) которого соединен с входом (дендритом) другого, является пресинаптическим, а второй нейрон, соответственно, – постсинаптическим. Связь между нейронами характеризуется величиной веса связи W , эквивалентной количеству и типу нейромедиаторов, выделяемых в синаптической щели при прохождении электрического сигнала. В зависимости от величины веса связь может быть возбуждающей или тормозящей потенциал постсинаптического нейрона. Также связь характеризуется величиной синаптического тока – Y , проходящего в связи в данный момент времени, и, экспоненциально убывающего после генерации электрического сигнала пресинаптическим нейроном. Нейроны характеризуются величиной потенциала, которая зависит от входящего синаптического тока. Каждый нейрон может иметь много входов и один выход, соединенный со многими нейронами [1].

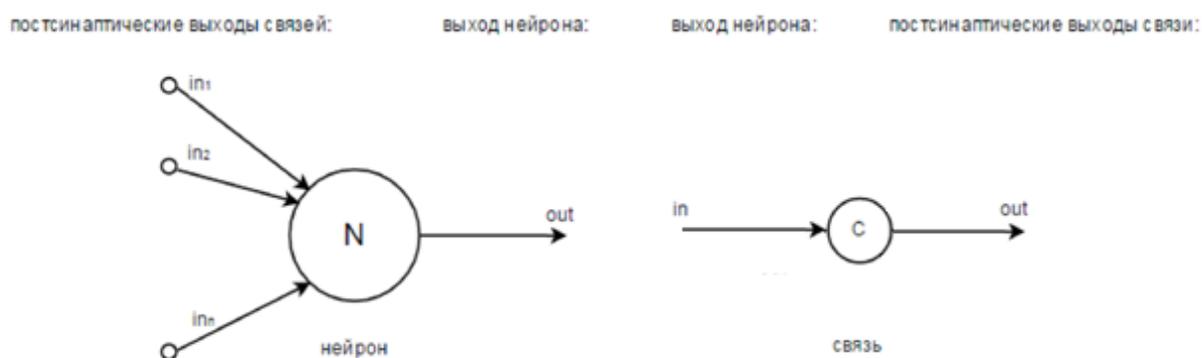


Рис. 7. Структура сети.

АЛГОРИТМ РЕАЛИЗАЦИИ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ GPRU

Моделирование нейронных сетей предъявляет высокие требования к вычислительным ресурсам. При этом в большинстве случаев именно высокая вычислительная нагрузка оказывается ограничивающим фактором, снижающим на практике функциональность и применимость создаваемых математических моделей. В

данной работе повышение эффективности реализации математической модели электрической активности нейронов достигается путём увеличения производительности моделирования за счёт применения параллельных вычислений на графическом адаптере общего назначения.

Были проведены исследования, в ходе которых получены следующие результаты. При моделировании нейронной сети с десятью тысячами нейронов с вероятностью возникновения связи между соседними нейронами $p=0.3$ образуется около тридцати тысяч связей, что при проведении моделирования с помощью CPU не позволяет рассмотреть систему в режиме реального времени. Использование алгоритма GPU позволяет моделировать в реальном времени даже при наличии трех сотен тысяч связей в сети, с частотой итераций до десяти герц, что, в свою очередь, дает возможность моделировать более сложные структуры сети.

При моделировании работы сети каждая итерация состоит из трех последовательных этапов (рис.8, рис. 17).

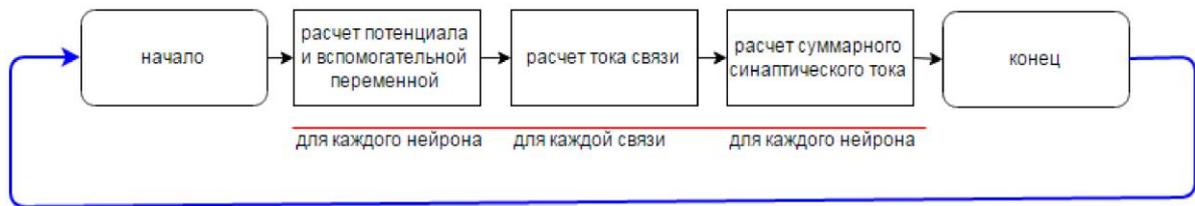


Рис. 8. Итерация одного шага моделирования.

На первом этапе проводится расчет текущего значения величин потенциала V и вспомогательной переменной U для каждого нейрона (рис. 9). Если значение потенциала нейрона выше порогового, значит, нейрон возбужден и генерирует нервный импульс, а величины U, V принимают значения сброса.

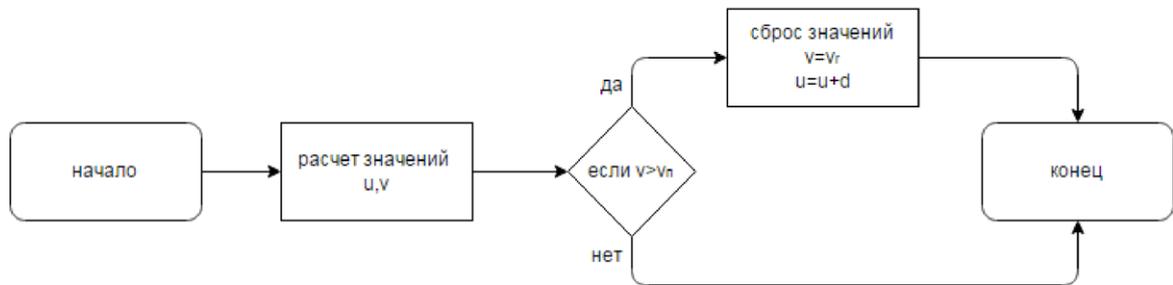


Рис. 9. Первый этап моделирования.

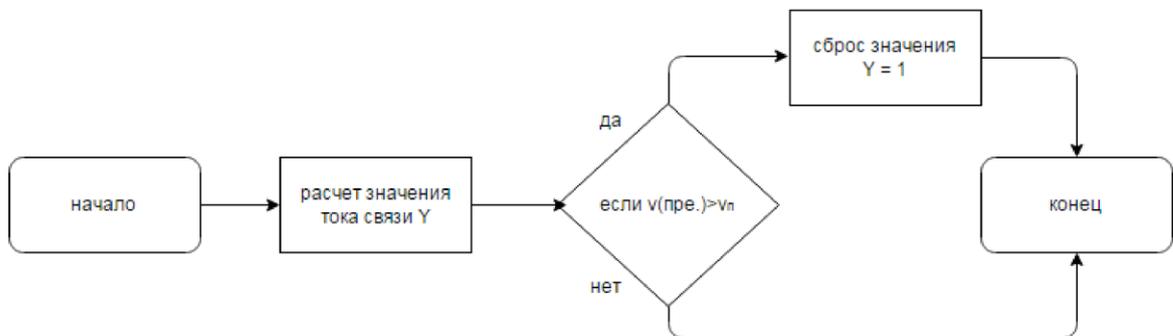


Рис. 10. Второй этап моделирования.

Второй этап – расчет величины синаптического тока каждой связи (рис. 10). После генерации нервного импульса пресинаптическим нейроном ток связи экспоненциально затухает. Если величина потенциала пресинаптического нейрона выше порога, то величина синаптического тока принимает значение равное единице, что соответствует генерированному нервному импульсу на пресинаптическом входе связи.

Третий этап – расчет суммарного входного синаптического тока для каждого нейрона, который равен сумме входящих синаптических токов связей, у которых нейрон на постсинаптическом входе.

Технология GPGPU работает с большими объемами данных в параллельном потоке. Её применение позволяет сократить время расчета модели. Для хранения данных использованы графические текстуры, каждая из которых является двумерным массивом, каждый элемент которого имеет четыре действительные переменные (rgba). Код программы для выполнения на видеокарте описан в шейдерной программе, где одна командная инструкция выполняется для каждого элемента текстуры.

Для хранения данных о нейронах использована структура «текстура нейрона», где каждый элемент описывает величину вспомогательной переменной (U), потенциала (V) и суммарного синаптического тока (I) нейрона (рис. 11).

V	U	I	-
---	---	---	---

Рис. 11. Элемент «текстуры нейрона».

Текстура связей содержит данные об индексе пресинаптического нейрона, постсинаптического нейрона, синаптическом токе (Y), весе (w) для каждой связи (рис. 12).

индекс пре.	индекс пост.	Y	w
----------------	-----------------	---	---

Рис. 12. Элемент «текстуры связи».

Структура «текстура номера связей», содержит значения об индексах первой и последней связи в текстуре связей, у которых текущей нейрон на постсинапсе, «текстура связи» упорядочена по постсинаптическим нейронам (рис. 13).

индекс первой	индекс последней	-	-
------------------	---------------------	---	---

Рис. 13. Элемент «текстуры номера связи».

Первый этап – расчет значений U , V каждого нейрона происходит в первой шейдерной программе, входными переменными является «текстура нейронов 1», входными константами являются параметры модели Ижикевича, результат выполнения программы записан в «текстура нейронов 2» (рис. 14).

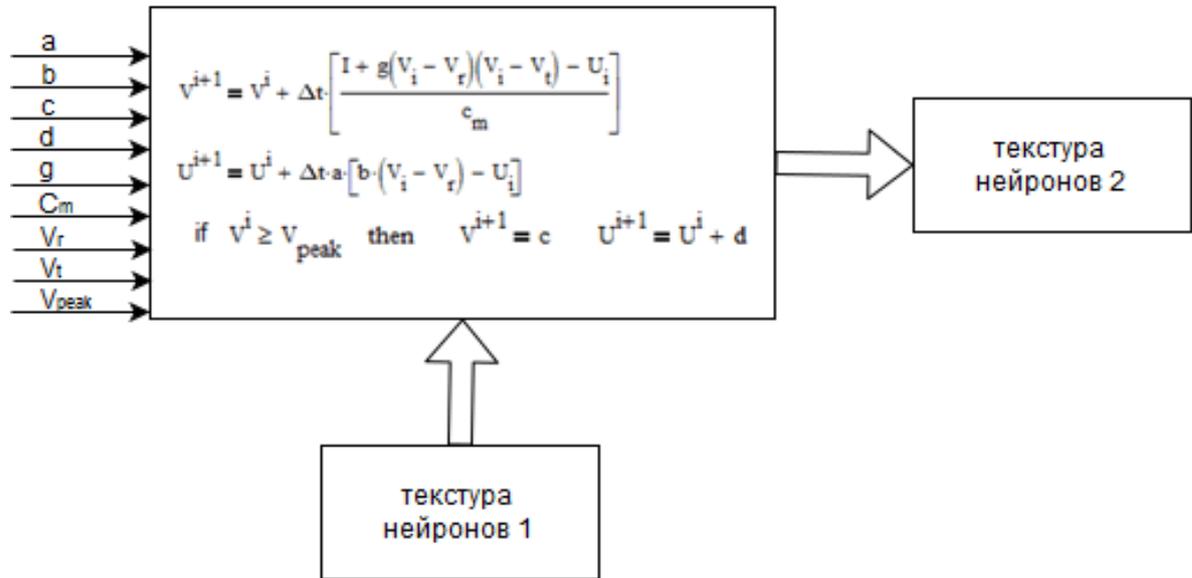


Рис. 14. Шейдерная программа 1.

Второй этап – расчет величин синаптического тока каждой связи реализован во второй шейдерной программе, где входными переменными являются текстура связей четная (нечетная), четность зависит от четности номера итерации, и текстура нейронов 1. В результате получается текстура связей нечетная (четная) (рис. 15). По индексу пресинаптической связи в текстуре связей определяется значение V в блоке «текстура нейронов 1», если эта величина больше порога, это означает, что сгенерирован нервный импульс.



Рис. 15. Шейдерная программа 2.

На третьем этапе рассчитывается величина входящего суммарного синаптического тока для каждого нейрона (рис. 16). На входе текстура нейронов 2, текстура связей четная (нечетная), текстура номера связей.

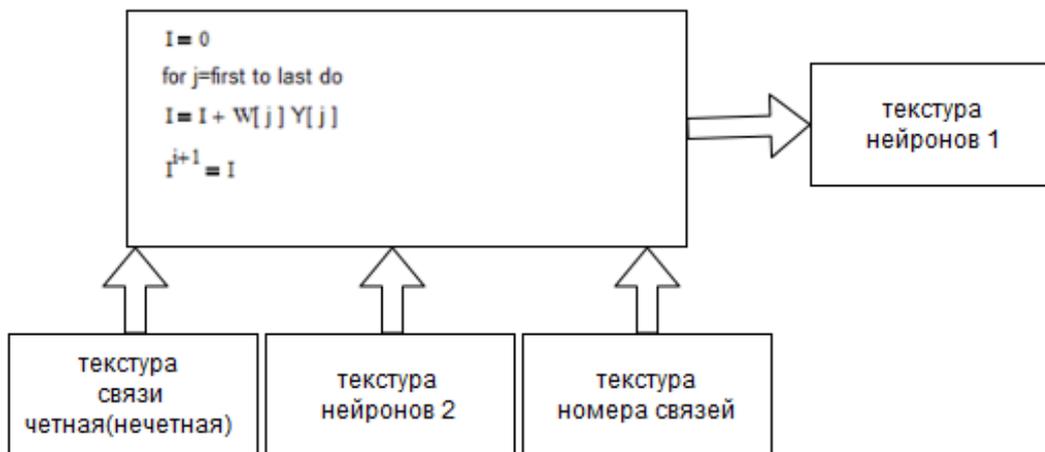


Рис. 16. Шейдерная программа 3.

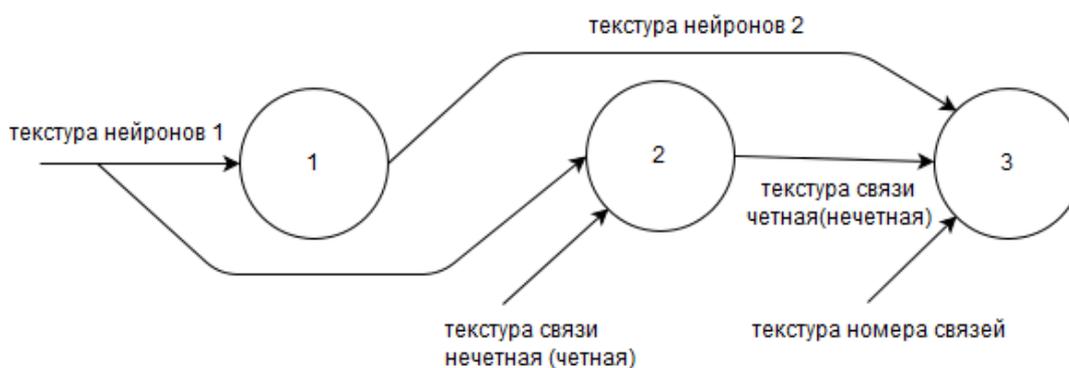


Рис. 17. Общая схема выполнения этапов итерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны модель электрической активности нейронной сети на основе модели Ижикевича и алгоритм ее реализации с использованием технологии GPGPU. Технология GPGPU позволила максимально использовать вычислительные мощности компьютера путем разделения исходного потока данных модели нейронной сети на множество параллельно обрабатываемых потоков в графическом процессоре.

Проведен ряд вычислительных экспериментов, анализ результатов которых показал необходимость модификации используемой модели и усложнения вычислительного алгоритма. Это определило направления дальнейших исследований – разработку алгоритма биологически правдоподобного образования связей между нейронами внутри сети.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научная сессия НИЯУ МИФИ–2010. XII Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика–2010»: Лекции по нейроинформатике. М.: МИФИ, 2010. 328 с.
2. Чижов А.В, Турбин А.А. От моделей единичных нейронов к моделям популяций нейронов. *Нейроинформатика*. 2006. № 1. С. 76–88.
3. Jolivet R., Lewis T.J., Gerstner W. Generalized integrate-and-fire models of neuronal

- activity approximate spike trains of a detailed model to a high degree of accuracy. *Journal of Neurophysiology*. 2004. V. 92. № 2. P. 959–976.
4. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of ion currents and its applications to conduction and excitation in nerve membranes. *Journal of Neurophysiology*. 1952. V. 117. № 4. P. 500–544.
 5. Izhikevich E.M. *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting*. Cambridge: MIT Press, 2007. 464 p.
 6. Hale J., Koçak H. *Dynamics and Bifurcations*. New York: Springer, 1991. 567 p.
 7. Koch C., Segev I. *Methods in neuronal modeling: from ions to networks*. Cambridge: MIT Press, 1999. 687 p.
 8. Электрический потенциал в биологических системах. *All-Физика*. URL: http://www.all-fizika.com/article/index.php?id_article=1977. (дата обращения: 05.05.2015).
 9. *Nernst Equation. Calculating the cell potential under non-standard condition*. URL: <http://www.roanestate.edu/faculty/chemistry/chemistryslideshows/Nernst/Nernst.pdf>. (дата обращения: 05.05.2015).
 10. Abbott L.F. In: *Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron*. Amsterdam: Elsevier Science, 1999. P. 303–304.
 11. Shlizerman E., Holmes P. Neural dynamics, bifurcations and firing rates in a quadratic integrate-and-fire model with a recovery variable. I: Deterministic behavior. *Neural Comput.* 2012. V. 24. №8. P. 2078–2118.
 12. Izhikevich E.M. Neural excitability, spiking and bursting. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2000. V. 10. № 6. P. 1171–1266.
 13. Рубин А.Б. В: *Биофизика*. М.: Изд-во Московского университета, 1999. С. 39–60.

Материал поступил в редакцию 06.05.2015, опубликован 14.09.2015.