

НЕЙРОННЫЕ СИСТЕМЫ (ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ И МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ, НЕЙРОКОМПЬЮТИНГ)

УДК 62.50 : 681.3 : 681.5 : 612.8 : 577.3

А. С. Ратушняк, Т. А. Запара

*(Новосибирск)***ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИНЦИПОВ ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ НЕЙРОНОМ**

Экспериментальный анализ информационных характеристик нервных клеток — основных элементов нейронных информационных систем — позволяет формулировать феноменологические модели нейрона. Использование этих моделей при разработках в области нейрокомпьютеров дает возможность приблизить их свойства к возможностям реальных нейронных систем.

Введение. Одним из перспективных направлений в развитии информационных систем являются разработки в области нейроинформатики и нейрокомпьютинга [1—5 и др.]. В этих работах прямо или косвенно используются знания, получаемые в результате исследований нейронных информационных систем (НИС). При этом известные на данном этапе принципы обработки информации в НИС положены в основу уже используемых и разрабатываемых нейрокомпьютеров, а молекулярные механизмы функционирования таких нейронных устройств предполагается использовать в области молекулярной электроники.

Развитие комплекса исследований нейронных систем обработки информации, таким образом, является неотъемлемой частью работ в области новых перспективных направлений информационно-вычислительной техники. Полученные в самое последнее время экспериментальные данные позволяют существенно модифицировать нейрокомпьютерные модели и устройства [6—12]. Создание феноменологических моделей биологических информационных систем (закономерно предшествующее разработкам моделей имитационных) позволит продвинуть работы в области нейроинформатики, перейти от нейрокомпьютерных метафор к устройствам, организованным в соответствии с отработанными природой принципами. Эти устройства, вероятно, могут обладать комплексом характеристик, приближающим их свойства к возможностям нейронных систем.

Экспериментальные исследования в области нейроинформатики (поиск механизмов обработки и фиксации информации в нейронных структурах) ведутся обычно на нескольких уровнях: организменном, нейронных сетей, отдельных нейронов и их молекулярных структур. На данном этапе исследований заслуживающими наибольшего внимания представляются работы по изучению механизмов информационных процессов в отдельных клетках [6,7,13].

Главная трудность, возникающая на этом пути, состоит в недостаточности исследований, посвященных не физиологическим, а именно информационным функциям клетки. Так, до недавнего времени существовало представление о нейроне как о простом линейном сумматоре с порогом. Подобные гипотезы были положены в основу и в большинстве нейрокомпьютерных идей. Однако

полученный в последние годы экспериментальный материал позволяет предположить у нервной клетки достаточно сложные функции [8, 14—16]. Сформировано представление, что нейрон является сложным и довольно мощным устройством для обработки информации. Математически связь между входными и выходными информационными потоками может быть описана сложным интегродифференциальным оператором (>100000 взаимодействующих входов) [17]. Однако может оказаться, что такая система относится к классу вычислительно неприводимых.

Существует широкий спектр гипотез, пытающихся объяснить принципы обработки информации отдельными клетками. Однако до настоящего времени отсутствуют четкие экспериментальные доказательства многих из основных положений, на которых эти гипотезы базируются. Так, основываясь на данных конкретных исследований, нельзя дать однозначный ответ на вопрос, что происходит с отдельными клетками нейронных структур в процессе обучения: модифицируется весь нейрон или изменяются веса отдельных входов. И если основываться на последнем предположении, то нет ясности о механизмах взаимодействия входов в процессе принятия решения, о динамике молекулярных процессов, происходящих в синаптических структурах при пластических реакциях. Вопросы о принципах и конкретных механизмах обработки информации отдельными клетками находят в основном ответы лишь на уровне гипотез и, как правило, не подкреплены комплексом экспериментальных доказательств. Такое положение обусловлено среди прочих причин экспериментальными сложностями, которые вследствие своего многообразия перерастают в принципиальные. Основываясь на изложенном и ориентируясь на гипотезы, требующие экспериментальных доказательств, нами разработана экспериментальная модель, позволяющая приблизиться к решению некоторых перечисленных задач нейроинформатики.

Среди проблем, решение которых представляется необходимым и возможным, на данном этапе работ можно выделить, прежде всего, вопросы о механизмах избирательной модификации входов, молекулярной организации и динамике таких процессов. Нами предпринята попытка экспериментально исследовать возможность избирательной пластичности отдельных зон клетки и построения доступной для проверки гипотезы об изменении весов отдельных входов. Одной из таких гипотез является предположение, что каждый из входов модифицируется в зависимости от предшествующего обучения клетки и возникающая при этом «матрица памяти» служит в дальнейшем в качестве эталона, позволяющего опознавать этот «образ» (или группу образов) среди многообразия входного информационного потока [12]. Процесс взаимодействия множества входов, имеющих переменный вес, и возникновение интегрального ответа (принятие решения), вероятно, можно моделировать с помощью класса математических систем, известных под названием клеточных автоматов [18]. Структура клеточного автомата состоит из множества одинаковых компонент, каждая из которых изменяется в соответствии с простым набором правил, а динамика их взаимодействия может являться моделью достаточно сложных процессов. Такие модели и системы, состоящие из структурно-функциональных комплексов клетки, имеют значительное сходство.

Таким образом, существует комплекс вопросов, от решения которых зависит понимание нейроинформационных процессов, осуществляемых отдельными клетками и соответственно системами более высокого уровня — нейронными сетями и мозгом в целом.

Экспериментальная модель, выбор и характеристики. Для проверки гипотез об информационных свойствах нервных клеток необходимо экспериментально установить их возможность изменять веса отдельных входов, фиксировать новые значения этих весов, опознавать записанный пространственный образ. В такой работе принципиальное значение имеет выбор экспериментальной модели.

Объект должен быть достаточно простым, но позволяющим организацию нескольких информационных входов, контроль и модификацию молекулярной организации. Необходима методическая возможность длительного сохранения основных характеристик. Один из объектов, отвечающий большинству

требований, — изолированные, культивируемые вне организма нейроны моллюсков. Гигантизм таких клеток позволяет достаточно просто организовать систему информационных входов, а наличие эндогенных пигментов (контрастирующих их структуры) обеспечивает возможность (не оказывая дополнительных воздействий) контролировать некоторые структурные модификации, коррелирующие с перестройками информационных свойств. Достаточно просто (поддержанием ионного состава среды, в которую помещены клетки, обеспечением кислородом и аминокислотами) достигается длительное (до нескольких месяцев) поддержание функционального состояния [19]. На этой модели и проводилась данная работа. На изолированных, культивируемых нейронах моллюсков регистрировалась (с помощью внутриклеточного электрода) электрическая активность, отражающая выходной сигнал. Организация внешних электрических входов и регистрация функционирования ионных каналов (молекул, формирующих выходной сигнал) на микроучастках осуществлялась с помощью стеклянных, позиционируемых, коаксиальных, присасывающихся микропипеток с диаметром кончика 5 мкм. Подведение веществ производилось под давлением через позиционируемый внутри этих пипеток микрокапилляр. Таким методом моделировалось несколько электрических или химических входов, осуществлялся контроль работы молекул, образующих управляемые ионные каналы, и регистрировался результирующий клеточный ответ. Применялись алгоритмы воздействий, позволяющие вырабатывать реакции увеличения или уменьшения эффективности таких ответов на сигнал, периодически подаваемый на пространственно разделенные входы. При многократных, одиночных, внесклеточных импульсах тока (0,1—0,5 нА), подаваемых на один или несколько входов с интервалом, изменяющимся в пределах 0,5—1,5 с, вырабатывалось уменьшение эффективности. Противоположная реакция развивалась при ассоциированном сигнале, подаваемом на два входа. При этом первый сигнал, подаваемый на микропипетку (или группу электродов), исходно вызывает только срабатывание молекул ионных каналов данного участка, не приводящее к результирующему выходному импульсу. Второй сигнал подается на электрод, расположенный на другой зоне клетки, с задержкой. Его характеристики (амплитуда и длительность) выбирались из условия получения клеточного ответа на каждое предъявление сигнала.

На разных этапах выработки реакции проводились регистрация и сравнение ионных токов, протекающих на контрольных и стимулируемых микроучастках клетки. Трансформация молекулярной морфологии оценивалась по характеру перераспределения эндогенных пигментов, контрастирующих клеточные структуры у нейронов этого вида моллюсков. Локальная реорганизация молекулярных структур осуществлялась с помощью химических воздействий на локальные участки клетки. Механизмы взаимодействия различных зон клетки исследовались при нанесении воздействий на близко расположенные участки клетки. Для этого несколько микропипеток устанавливались в непосредственной близости, ограниченной лишь толщиной их стенки (3—5 мкм).

Информационные характеристики изолированных нейронов. На клетке организовывалось несколько входов, на которые подавались сигналы в соответствии с описанными алгоритмами.

При ассоциированном воздействии первый из сигналов первоначально приводил к открыванию ионных каналов только на участке воздействия, что вызывало небольшие изменения мембранного потенциала (МП) на 1—3 мВ. Вторым сигналом приводил к срабатыванию всех ионных каналов, т. е. к появлению импульса результирующего сигнала (РС). В течение 15—20 сочетаний происходило увеличение колебаний МП в ответ на первый внесклеточный сигнал, затем наблюдалось нерегулярное появление РС. После 30—35 сочетаний ответы на локальный сигнал становились регулярными.

При реализации программы одиночных сигналов возникновение РС прекращалось после 12—15 предъявлений сигнала. Через 1—5 мин после прекращения воздействий наблюдалось восстановление РС (в отсутствие фиксации).

С целью выявления молекулярных механизмов таких реакций предпринимались попытки направленных воздействий на отдельные молекулярные группы, участвующие в реализации перестроек ответа. Блокада работы (с помощью хинина) одной из групп калиевых каналов (срабатывающих только при взаимодействии с ионами кальция) в зоне входа приводила к тому, что ответ на импульсный сигнал не изменялся. Понизить вес этого входа не удавалось даже при непрерывной подаче импульсов в течение 30—60 мин. На этом участке регистрировалось уменьшение выходящего трансмембранного ионного тока. Обработка одного участка нейрона хинином не оказывала влияния на реакцию на сигнал на других входах. На разных участках могли вырабатываться разнонаправленные перестройки ответов. Встраивание в мембрану (на участке входа) молекул кальциевого ионофора (увеличивавшего локальный трансмембранный перенос кальция) приводило к ускорению перестройки результирующего ответа на сигналы, подающиеся на этот вход.

Аналогичные реакции развивались и при замене воздействий на потенциалчувствительные каналы сигналом, подаваемым на ацетилхолиновый хеморецептор.

Контроль структурных характеристик выявил перераспределение больших молекулярных комплексов и их концентрацию в зоне нанесения воздействия. Для оценки влияния на эти процессы молекул, образующих цитоскелет и участвующих в подвижности, проводилась блокада процесса разборки полимера, образующего микрофиламенты, — актина (при воздействии фаллоидина). Результатом такой блокады являлась стабилизация веса входа на уровне, достигнутом в результате предшествующих воздействий.

Для оценки взаимодействия рецепторных и эффекторных молекул (в процессе выработки реакций трансформации весов входов) на участках проводилась регистрация работы групп молекул — ионных каналов. На начальной стадии изменения ответа наблюдалось увеличение (на 50 % и более) количества срабатывающих каналов в группах, переносящих внутрь клетки кальций и натрий. Смена раствора в пипетке на безнатриевый не изменяла характера перестройки токов. Количество работающих каналов, переносящих из клетки калий, менялось, как правило, незначительно. В 70 % случаев отмечено появление быстрых выходящих токов. После завершения этапа перестройки реакции динамика работы ионных каналов, как правило, возвращалась к исходной.

Закономерности взаимодействия структурно-функциональных комплексов клетки выявлялись при локальной стимуляции и регистрации взаимодействия близкорасположенных зон. Отмечена исходная неоднородность различных участков клеточной мембраны по количеству и соотношению различных групп ионных каналов. Варьируя амплитуду стимула, в отсутствие режима фиксации удавалось вызывать срабатывание ионных каналов (потенциал действия) либо на участке, ограниченном микропипеткой, либо на всей клеточной мембране. При этом однозначная зависимость между амплитудой сигнала, исходным соотношением каналов и генерализованной реакцией нейрона не прослеживалась. Как показала регистрация характеристик этих зон, переход от срабатывания каналов в зоне, ограниченной присоской, на всю остальную мембрану связан с динамическими свойствами локусов, непосредственно примыкающих к возбуждаемым.

Возможные механизмы информационных процессов в нейроне. Полученные данные показывают, что локальные экспериментальные воздействия на входы молекулярного процессора приводят на первом этапе к однотипным перестройкам в функционировании выходных молекул ее эффекторных систем. Такие перестройки происходят в ограниченной зоне и не зависят от того, в каком направлении в дальнейшем будет происходить изменение результирующего ответа. Реакция выходов выражается в перестройке молекулярных комплексов, осуществляющих трансмембранный перенос ионов, и приводит к локальному увеличению входящих и быстрых выходящих токов. Происходящее в результате такой реакции локальное изменение ионного состава действует как положительная обратная связь, усиливая (в этой зоне) процессы трансформации молекулярной структуры. Увеличение концентрации кальция может активировать молекулы протеаз, протеинкиназ и ряд

других молекулярных ферментных систем [20, 21]. Активирование кальций-после этой цепи реакций возбуждения всей клетки (на второй сигнал) ведет к активации циклического аденозинмонофосфата, фосфорилированию молекул белков, ассоциированных с микротубулином (МАР-2). Эти белки, связывая актиновые и тубулиновые филаменты, способны стабилизировать вновь организовавшиеся структуры. Направление перестройки нейронального ответа зависит от последовательности в ряду реакций: отдельные молекулы-эффекторы, генерализация срабатывания ионных каналов. При парной стимуляции безусловно вызывающее реакцию воздействие может, вероятно, рассматриваться как сигнал обратного распространения ошибки, приходящий с выхода системы. При наличии только локальной активации развивается процесс уменьшения веса входа. Однако результат этих процессов влияет на параметры возбудимости только ограниченного участка мембраны. Возникновение результирующей реакции клетки потенциала действия зависит от состояния участков, окружающих возбуждаемый. Исходя из результатов экспериментов по исследованию перехода волны возбуждения на соседние участки мембраны, можно предположить, что такой переход возможен лишь при выполнении нескольких условий (количество соседних участков, находящихся в возбужденном состоянии, динамические характеристики участков). При этом к динамическим параметрам, вероятно, можно отнести количество и соотношение потенциалчувствительных ионных каналов на участке и их кинетические характеристики (потенциал и время открывания, длительность нахождения в открытом состоянии и др.). Волна возбуждения приводит к результирующему ответу лишь при условии ее распространения на значительную площадь мембраны либо при достижении определенных зон, в которых вероятность перехода ее в потенциал действия достигает порога. Выполнимость этого условия зависит от той конфигурации входов, которая возникла в результате воздействий предшествовавших сигналов. Эти процессы, вероятно, можно моделировать, основываясь на теории клеточных автоматов. Однако при этом надо учитывать, что некоторые из параметров каждого элемента могут изменяться в зависимости от предшествующих событий и возможна фиксация нового состояния (т. е. элемент обладает памятью).

Заключение. Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезы, включающие предположение, что каждый из входов клетки модифицируется в зависимости от предшествующего обучения. Косвенно подтверждается представление, что принципы функционирования нейрона определяются его молекулярной морфологией [10, 22]. Показано, что на клетке можно организовать значительное количество электрических (или химических) входов (размеры одного элемента в наших экспериментах составляли $<1/1000$ от общей площади рецептивной поверхности клетки). Сочетанием воздействий на каждый из таких входов и сигнала, вызывающего генерализованный ответ нейрона, можно направленно изменять (увеличивать или уменьшать) вес каждого из входов. Определены некоторые структурные элементы, участвующие в работе такого молекулярно-механического устройства. Найдены воздействия на эти молекулярные системы, позволяющие ускорять или блокировать реакцию изменения веса входа. Сопоставление полученных данных с новыми результатами по молекулярной организации клетки позволило выработать (в значительной степени эвристическую) гипотезу, не противоречащую экспериментальным данным, о перегруппировке молекул рецепторной и эффекторной групп за счет элементов двигательной системы клетки. Все это позволяет представить клетку как молекулярную процессорную систему, способную по определенной программе (как генетически детерминированной, так и зависящей от внешних воздействий) модифицировать входные и выходные элементы. Оpozнание образа, вероятно, осуществляется благодаря определен-

ной (в результате предшествующего обучения) динамике распространения волны возбуждения от одного к другому структурно-функциональному элементу клетки. Результирующая реакция возникает как следствие такого опознания.

Разработана методология эксперимента, позволяющая получать данные о механизмах функционирования молекулярных комплексов клетки в процессе восприятия, обработки и фиксации информации. Методика выработки локальной пластичности (позволяющая проводить эксперимент на участке клетки под визуальным и инструментальным контролем) открывает перспективу получения новых данных, необходимых для разработки модели процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hopfield J. J., Tank D. W. Neural computation of decisions in optimization problems // *Biological Cybernetics*.—1985.—52.—P. 141.
2. Carpenter G., Grossberg S. ART-2: Self-organization of stable category recognition codes for analog input patterns // *Appl. Opt.*—1987.—26(23).—P. 4919.
3. Hecht-Nielsen R. Counterpropagation networks // *Ibid.*—P. 4979.
4. Neuroinformatics and Neurocomputers: Institute of Electrical and Electronics Engineers // Russian Neural Networks Society: IEEE/RNNS Sympos.—Rostov-on-Don, 1992.—P. 1285.
5. Neural Computing, Theory and Practice / Philip D. Wasserman.—N.Y.: ANZA Research, Inc. VAN Nostrand Reinhold, 1992.—P. 240.
6. Alkon D. L., Naito S. Biochemical mechanisms of memory storage // *J. Physiol. (Paris)*.—1986.—81, N 4.—P. 252.
7. Alkon D. L., Rasmussen H. A spatial-temporal model of cell activation // *Science*.—1988.—239.—P. 998.
8. Запара Т. А., Ратушняк А. С., Штарк М. Б. Локальные изменения трансмембранных ионных токов при пластических перестройках электрогенеза изолированных нейронов прудовика // *Журн. высш. нерв. деят.*—1988.—38.—Вып. 1.
9. Запара Т. А., Ратушняк А. С. Перестройка реакции нейрона при локальной модификации мембраны // *ДАН СССР*.—1989.—304, № 5.
10. Ратушняк А. С., Запара Т. А. Влияние на перестройку реакции нейрона стабилизации микрофиламентов // *ДАН СССР*.—1991.—318, № 2.
11. Ralushnyak A. S., Zapara T. A. Information procession by neuron as processor of neurocomputer system // *Neuroinformatics and Neurocomputers: IEEE/RNNS Sympos.*—Rostov-on-Don, 1992.—P. 71.
12. Ralushnyak A. S., Zapara T. A. Experimental analysis of mechanisms of information fixation by means molecular neuroprocessor // *Molecular Electronics*.—Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1991.—P. 219.
13. Kandel E. R., Schwartz J. H. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release // *Science*.—1982.—218.—P. 4571.
14. Греченко Т. Н., Зинц Р. Формирование условного ответа на изолированных нейронах виноградной улитки // *Журн. высш. нерв. деят.*—1983.—33, № 5.
15. Дьяконова Т. Л., Турпаев Т. М. Пластичность электровозбудимой мембраны нейрона: возможная роль ионов кальция // *ДАН СССР*.—1983.—271, № 5.
16. Либерман Е. А., Минина С. В., Шкловский-Корди Н. Е. Мозг как система квантовых компьютеров и путь к объединению наук.—М., 1986.—(Препр.; 9543).
17. Дорфман Я. Г., Сергеев В. М. Нейроморфогенез и модели мира в сетях нейронных процессоров // *Интеллектуальные процессы и их моделирование*.—М.: Наука, 1987.
18. Cellular Automata // *Proc. of an Interdisciplinary Workshop /Ed. D. Farmer*.—Los Alamos: North-Holland Phys. Publish., 1984.
19. Костенко М. А., Третьяк Н. Н. Морфологическая дифференцировка полностью изолированных гигантских нейронов моллюска в культуре // *Цитология*.—1978.—№ 10.
20. Кириллина В. П. Кальпаины Са-активируемые протеазы // *Структура и функция сократительных систем*.—Л.: Наука, 1987.
21. Lynch G., Vaudry M. T. The biochemistry of memory: a new and specific hypothesis // *Science*.—1984.—224.—P. 1057.
22. Мошков Д. А. Адаптация и ультраструктура нейрона.—М.: Наука, 1985.

Поступила в редакцию 8 февраля 1993 г.