

Интегральное представление позволяет находить повторяющиеся пачечные события в активности нейрональных культур

М.К. Татаринцев ², А.М. Азиева¹, М.С. Бурцев ¹

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

²Московский физико-технический институт (государственный университет)

Сложная трехмерная структура и большое количество функциональных элементов головного мозга животных ограничивает изучение механизмов обучения и памяти в силу несовершенства исследовательских подходов и инструментов. Однако существует перспективное решение, которое заключается в использовании сетей из десятков тысяч нейронов, выращенных на прозрачных в оптическом диапазоне мультиэлектродных матрицах. Современные технологии позволяют высадить диссоциированные нейроны на матрицу в виде монослоя, что обеспечивает возможность использовать все средства оптической микроскопии и оптогенетики, которые вкуче с регистрацией электрической активности обеспечивают полный спектр исследовательских инструментов.

Наиболее исследованным протоколом обучения нейрональных культур является обучение управлению внешней стимуляцией. Его суть заключается в циклическом стимулировании культуры электрическими импульсами до достижения ею некоторой целевой активности и закреплении этого состояния после отключения стимуляции. В течение нескольких последовательных попыток обучения культура демонстрирует уменьшение количества стимулов, необходимых для проявления целевой активности. Предложенный в работе [1] и воспроизведённый в работах [2, 3] паттерн целевой активности не удалось использовать по определенному ряду причин: паттерн подразумевает, во-первых, что стимуляция культуры вызывает пачечную активность, начинающуюся сразу после начала стимула, во-вторых, внутри этой активности есть временное окно (от 40 до 60 мс после стимуляции), внутри которого вероятность регистрации спайка лежит в границах от 0.5% случаев до 5%. Однако, из выращенных в лаборатории культур этим критериям соответствовали не более 8% посадок, что сделало проведение массовых экспериментов совершенно неэффективным. Возникшая проблема может быть решена другим, более удобным методом выделения целевой активности.

В результате, был разработан метод описания пачечной активности с помощью интегрально затухающей функции, достаточно хорошо описывающей распределение плотности спайков, а также их амплитуд внутри одной пачки (см рис1).

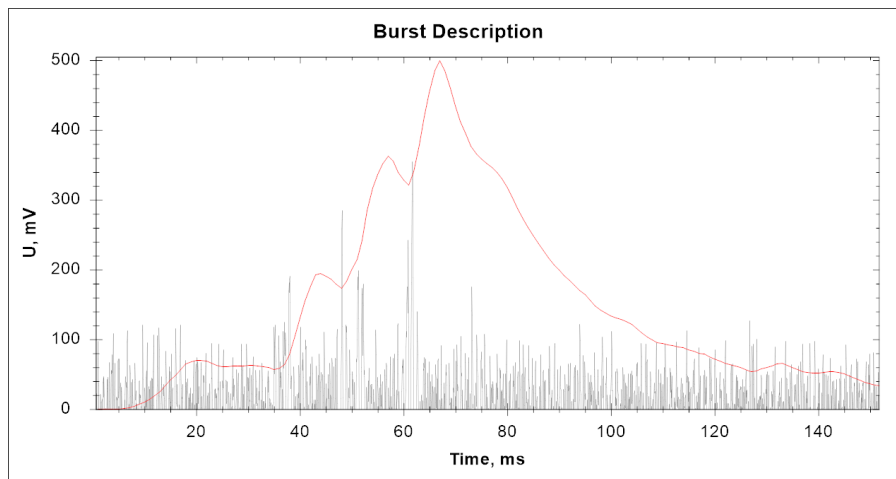


Рисунок 1. Интегрально затухающая функция. На рисунке серым цветом - сигнал электрической активности культуры, красным - кривая характеристической функции. Хорошо видно, что значение функции растет при высокой концентрации спайков и падает при низкой.

$$f(t) = f(t - \Delta t) + |U(t)| - \frac{f(t - \Delta t)}{D}$$

где $U(t)$ – значение потенциала на электроде, D – скорость затухания

Для того, чтобы различать целевую активность было решено использовать кросс корреляцию, как наиболее достоверно отображающую сходства и различия в характеристических функциях.

Что бы оценить схожесть пачечных характеристик была сделана референтная выборка из перемешанных характеристик, представляющая собой нулевую гипотезу о том, что каждая характеристика формируется случайно. Как видно, на рис 2, гистограммы распределений значений кросс корреляции для неизменных и перемешанных характеристик пачек пересекаются только на уровне шума, что опровергает нулевую гипотезу. Из этого следует что предложенный выше метод анализа подходит для кластеризации пачечной активности, с последующим использованием её результатов для выделения целевой активности, что, в свою очередь, позволит использовать протокол обучения на существенно большем количестве культур.

Литература

1. *Shahaf G., Marom S.* Learning in Networks of Cortical Neurons. // J Neurosci. 2001. № 21. С. 8782–8788.
2. *Le Feber J., Stegenga J., Rutten W.L.C.* The Effect of Slow Electrical Stimuli to Achieve Learning in Cultured Networks of Rat Cortical Neurons. // PLoS ONE. 2010. № 5. С. e8871.
3. *Pimashkin A. и др.* Adaptive enhancement of learning protocol in hippocampal cultured networks grown on multielectrode arrays. // Front. Neural Circuits. 2013. № 7. С. 87.