



Kauno technologijos universitetas
Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas

**Matematinis impulso sklidimo modeliavimas tarp neuronų,
sujungtų mišriomis sinapsėmis**

Baigiamasis magistro projektas

Greta Briliūtė
Projekto autorė

Doc. dr. Mindaugas Šnipas
Vadovas

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas
Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas

**Matematinis impulso sklidimo modeliavimas tarp neuronų,
sujungtų mišriomis sinapsėmis**

Baigiamasis magistro projektas
Taikomoji matematika (6211AX006)

Greta Briliūtė
Projekto autorė

Doc. dr. Mindaugas Šnipas
Vadovas

Lekt. dr. Daiva Petkevičiūtė-Gerlach
Recenzentė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas
Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas
Greta Briliūtė

Matematinis impulso sklidimo modeliavimas tarp neuronų, sujungtų mišriomis sinapsėmis

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Gretos Briliūtės, baigiamasis projektas tema „Matematinis impulso sklidimo modeliavimas tarp neuronų, sujungtų mišriomis sinapsėmis“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Turinys

Santrumpos	5
Paveikslų sąrašas	6
Lentelių sąrašas	8
Santrauka	9
Summary	10
Įvadas	11
1. Literatūros apžvalga	12
1.1. Biologinio neurono samprata.....	12
1.1.1. Neurono fiziologinės savybės.....	12
1.1.2. Elektrinės neuronų membranos savybės	13
1.2. Biologiniai matematiniai modeliai	15
1.3. Hodžkino-Hakslio modelis	17
1.4. Sinapsės	21
1.4.1. Elektrinės sinapsės	21
1.4.2. Cheminės sinapsės.....	22
1.4.3. Mišrios sinapsės	26
1.5. Neuronų sinchronizacija.....	27
1.6. Temos pagrindimas.....	27
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	29
2.1. Matematinis modelis biologinio neurono elgesiui prognozuoti	29
2.2. Sinchronizacijos matai	33
2.3. Skaitinis integravimas	34
2.4. Matematinio programavimo uždavinys	35
2.5. Puasoninių stimulų generavimas.....	36
2.6. Statistinė analizė	37
2.7. <i>MATLAB</i> programinė įranga.....	37
3. Tyrimo rezultatai	39
3.1. Sinapsių poveikis elektrinio signalo sklidimui neuronų tinkluose	39
3.2. Mišrios (elektrinė+slopinanti cheminė) sinapsės poveikis neuronų tinklų charakteristikoms	44
3.3. Mišrios (elektrinė+sužadinanti cheminė) sinapsės poveikis neuronų tinklų charakteristikoms..	47
3.3.1. Cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momento įtaka	47
3.3.2. Temperatūros įtaka.....	50
3.3.3. Energetinių kaštų analizė	54
3.4. Rektifikuojančios sinapsės poveikis neuronų tinklų charakteristikoms.....	61
Išvados	65
Padėka	66
Pranešimas konferencijoje	66
Literatūra	67

Santrumpos

- AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropioninė rūgštis
- GABA – gama-amino sviesto rūgštis
- GABA_A – jonotropinis GABA receptorių
- GUI – grafinė vartotojo sąsaja
- HH – Hodžkino-Hakslio modelis
- NMDA – N-metil-D-aspartatas

Paveikslų sąrašas

1.1. pav. Neuronų sandara (modifikuota pagal [7]).....	12
1.2. pav. Sinapsių tipai (modifikuota pagal [8])	13
1.3. pav. Ląstelės membrana (modifikuota pagal [9]).....	13
1.4. pav. Integravimo ir sužadavimo modelio elektrinė schema (modifikuota pagal [13])	16
1.5. pav. Hodžkino – Hakslio modelio elektrinė schema (modifikuota pagal [29]).....	17
1.6. pav. Elektrinės sinapsės schema (modifikuota pagal [43]).....	21
1.7. pav. Plyšinių jungčių kanalai (modifikuota pagal [50]).....	22
1.8. pav. Cheminės sinapsės schema (modifikuota pagal [43]).....	23
1.9. pav. Mišri sinapsė (modifikuota pagal [61]).....	26
1.10. pav. Šuolių sekos (modifikuota pagal [6]).....	27
2.1. pav. Schematinis puskanalių išsidėstymas (modifikuota pagal [67]).....	31
2.2. pav. Šuolių transformacija.....	33
2.3. pav. Vartotojo sąsaja vieno neurono elgesiui nustatyti	38
3.1. pav. Jungumo koeficientas elektriškai sujungtuose neuronuose ($g_{el} = 1 nS$)	39
3.2. pav. Jungumo koeficiento priklausomybė nuo ląstelės paviršiaus ploto ir elektrinės sinapsės laidumo....	40
3.3. pav. Pirmojo neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 1 nS$)	40
3.4. pav. Jungumo koeficientas chemiškai sujungtuose neuronuose ($g_{ch} = 1 nS$).....	41
3.5. pav. Sužadinančios ir slopinančios cheminės sinapsės poveikis membranos potencialui ($g_{ch} = 1 nS$) .	41
3.6. pav. Antrojo neurono membranos potencialo dinamika.....	42
3.7. pav. Neuronų membranos potencialo dinamika ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$)	42
3.8. pav. Panašumo matai tarp neuronų generuojamų veikimo potencialų ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$)	43
3.9. pav. Panašumo matų skirstiniai ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$).....	43
3.10. pav. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = g_{ch} = 0.7 nS$).....	44
3.11. pav. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = g_{ch} = 0.7 nS$).....	45
3.12. pav. Išorinės srovės dydis, reikalingas sužadinti postsinapsinį neuroną ($g_{el} = g_{ch} = 0.7 nS$)	45
3.13. pav. Panašumo matų skirstiniai ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$)	46
3.14. pav. Signalų sklaidimo užlaikymas ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$).....	47
3.15. pav. Signalų sklaidimo priklausomybė nuo cheminės sinapsės aktyvavimo ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$).....	48
3.16. pav. Signalų sklaidimo priklausomybė nuo cheminės sinapsės aktyvavimo ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$).....	48
3.17. pav. Postsinapsinio neurono uždelsimas.....	49
3.18. pav. Postsinapsinio neurono uždelsimas.....	49
3.19. pav. Postsinapsinio neurono dažnis	50
3.20. pav. Temperatūros įtaka neuronų generuojamiems veikimo potencialams ($g_{el} = 1 nS$).....	51

3.21. pav. Temperatūros įtaka neuronų generuojamiems veikimo potencialams ($g_{el} = g_{ch} = 1 \text{ nS}$)	51
3.22. pav. Temperatūros įtaka neuronų generuojamiems veikimo potencialams ($g_{ch} = 1 \text{ nS}$).....	52
3.23. pav. Temperatūros įtaka postsinapsinio neurono membranos potencialui ($g_{el} = g_{ch} = 0.6 \text{ nS}$)	53
3.24. pav. Temperatūros įtaka postsinapsinio neurono membranos potencialui ($g_{el} = g_{ch} = 0.6 \text{ nS}$)	53
3.25. pav. Postsinapsinio neurono dažnis	54
3.26. pav. Postsinapsinio neurono užlaikymas	55
3.27. pav. Ekonominė analizė (elektrinės ir cheminės sinapsės kainos lygios).....	56
3.28. pav. Ekonominė analizė (elektrinės ir cheminės sinapsės kainos lygios).....	57
3.29. pav. Ekonominė analizė.....	58
3.30. pav. Sinapsių pokyčiai, kai siekiama padidinti dažnį nuo 30 Hz iki 50 Hz ($C_{el} = C_{ch}$).....	58
3.31. pav. Ekonominė analizė.....	59
3.32. pav. Greičiausia didėjimo kryptis.....	59
3.33. pav. Greičiausia didėjimo kryptis.....	60
3.34. pav. Ekonominė analizė.....	61
3.35. pav. Rektifikuojančios sinapsės laidumas ir srovė, tekanti per plyšinę jungtį ($R_1 = -R_2 = 100, g_{1,0} = g_{2,0} = 2 \text{ nS}$). Punktyrinės linijos žymi pastovaus (1 nS) laidumo elektrinės sinapsės charakteristikas	62
3.36. pav. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 0.3 \text{ nS}$)	62
3.37. pav. Antrojo neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 0.3 \text{ nS}, g_{ch} = 0.7 \text{ nS}$).....	63
3.38. pav. Postsinapsinio neurono dažnis ($g_{el} = g_{ch} = 1 \text{ nS}$).....	63
3.39. pav. Trečiojo neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 0.3 \text{ nS}, g_{ch} = 0.7 \text{ nS}$).....	64

Lentelių sąrašas

1.1. lentelė. Svarbiausių jonų parametrai gigantiškame kalmaro neurone [11].....	15
1.2. lentelė. Parametrai naudojami Hodžkino-Hakslio modelyje [29]	18
1.3. lentelė. Lygtys, naudojamos apskaičiuoti joninių kanalų kintamuosius [29]	19
2.1. lentelė. Receptoriaus tipui nustatytos α ir β reikšmės [59].....	30
2.2. lentelė. Naudojami parametrai	31
2.3. lentelė. Žymėjimai naudojami darbe	32
3.1. lentelė. Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus (p-reikšmė)	44
3.2. lentelė. Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus (p-reikšmė)	46

Briliūtė, Greta. Matematinis impulso sklaidimo modeliavimas tarp neuronų, sujungtų mišriomis sinapsėmis. Magistro baigiamasis projektas / vadovas doc. dr. Mindaugas Šnipas; Kauno technologijos universitetas, Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Matematikos mokslai, Taikomoji matematika.

Reikšminiai žodžiai: Hodžkino-Hakslio modelis, veikimo potencialas, mišrios sinapsės, signalo sklaidimas.

Kaunas, 2019. 69 p.

Santrauka

Neuronai – tai specializuotos ląstelės, generuojančios ir perduodančios elektrinius signalus daugelio gyvūnų nervų sistemoje. Tam, kad galėtume suvokti išorinį pasaulį, neuronai privalo efektyviai komunikuoti tarpusavyje. Šis informacijos pernešimas tarp neuronų įvyksta sandūrose, kurios vadinamos sinapsėmis. Pagal signalo perdavimo pobūdį ir struktūrines savybes sinapsės yra skirstomos į elektrines ir chemines. Moksliniai tyrimai parodė, jog šių tipų sinapsės egzistuoja greta viena kitos, taip suformuodamos struktūras, kurios yra vadinamos mišriomis sinapsėmis. Mišrios sinapsės kol kas nėra pakankamai gerai ištirtos ir žinios apie jų paplitimą, funkciją ir savybes vis dar plečiamos.

Šiame darbe buvo siekiama atlikti matematinio ir skaitinio modeliavimo tyrimus, kurie padėtų paaiškinti mokslinėje literatūroje publikuotus rezultatus apie mišrių sinapsių paplitimą ir savybes. Pavyzdžiui, darbe gauti modeliavimo rezultatai galėtų pateikti mechanistinį paaiškinimą, kodėl labiausiai paplitusios mišrios sinapsės turi NMDA receptorius, ir kodėl kol kas nebuvo aptikta mišrių sinapsių su inhibitoriniais GABA_A receptoriais. Taip pat buvo nagrinėjamas mišrių sinapsių efektyvumas greitam ir patikimam signalo perdavimui, kadangi geriausiai ištirtos mišrios sinapsės yra aptinkamos būtent tose neuronų grandyse, kurios atsakingos už itin greitas reakcijas reikalaujančius pabėgimo refleksus. Šiuose tyrimuose buvo panaudota ekonominė analizė, įvertinant hipotetinį mišrių sinapsių energetinį efektyvumą. Darbe taip pat buvo įvertintas cheminės sinapsės aktyvacijos greitis ir temperatūros įtaka neuronų tinklų charakteristikoms. Gauti rezultatai suteikia papildomų įžvalgų apie cheminių ir elektrinių sinapsių paplitimą šiltakraujuose ir šaltakraujuose gyvūnuose. Be to, buvo atsižvelgiama į elektrinių sinapsių rektifikaciją, kuria pasižymi dalis mokslinėje literatūroje aprašytų mišrių sinapsių. Atlikti modeliavimo tyrimai parodė skirtingo tipo rektifikacijos poveikį neuronų tinklų veiklai.

Briliūtė, Greta. Mathematical Modelling of Signal Transduction in Neurons, Connected by Mixed Synapses. Master's Final Thesis / supervisor assoc. prof. dr. Mindaugas Šnipas. The Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Mathematical Sciences, Applied Mathematics.

Keywords: Hodgkin-Huxley model, action potential, mixed synapses, signal transduction.

Kaunas, 2019. 69 pages.

Summary

Neurons are specialised cells that can generate and transmit rapid electrical signals. The normal function of any sentient organism requires for an efficient communication between neurons, and a synapse is a structure which enables such a communication. There are two distinct types of synapses – chemical and electrical – which exhibit different modes of communication and structural properties. The research has shown that chemical and electrical synapses can coexist close to each other in formations, which are referred to as mixed synapses. Thus far, the prevalence, function and electrophysiological properties of mixed synapses are not yet sufficiently investigated, and the research on this topic is currently in progress.

In this study, we present mathematical and numerical modelling results which can provide some insights about the prevalence and properties of mixed synapses. For example, the results could give us a mechanistic explanation on the relative abundance of mixed synapses containing NMDA receptors, and basically non-existent data on mixed synapses, containing inhibitory GABA receptors. In addition, because mixed synapses are often detected in neural circuits which are responsible for rapid response requiring behaviour, the speed of signal transduction is addressed in detail. To evaluate hypothetical economic efficiency of mixed synapses, we applied the methods of calculus and mathematical programming. The effect of the temperature as well as the timing of transmitter release is also considered in this study. The obtained results can provide additional explanation of relative prevalence of electrical and chemical synapses in warm- and cold-blooded animals. Finally, we consider the rectification of electrical synapses, which was observed in mixed synapses located in auditory system of teleost fish. The modelling results show that rectification of electrical synapses can have a significant effect on the outcome of neural networks, depending on the type of chemical synapses it coexist with.

Ivadas

Daugumoje gyvų organizmų greitą reakciją į juos supančio pasaulio pokyčius leidžia užtikrinti specializuotos ląstelės, kurios vadinamos neuronais. Neuronai geba generuoti ir perduoti elektrinius signalus, vadinamus veikimo potencialais, kurie gali sklirti ~100 m/s greičiu. Signalo perdavimas tarp neuronų vyksta specialiose jungtyse, kurios yra vadinamos sinapsėmis. Pagal signalo perdavimo pobūdį ir struktūrines savybes sinapsės skirstomos į dvi pagrindines rūšis: elektrinės ir cheminės. Elektrinės sinapsės paprastai pasižymi dvikrypčiu, simetrišku signalo perdavimu bei užtikrina patikimą ir greitą signalo sklidimą. Cheminės sinapsės yra vienkryptės ir pasižymi dideliu plastiškumu. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad šių tipų sinapsės gali egzistuoti greta viena kitos, taip suformuodamos mišrias sinapses. Mišrios sinapsės ir jų funkcinės savybės kol kas nėra pakankami ištirtos, todėl šiame darbe buvo iškelti žemiau išvardinti tikslai ir uždaviniai.

Darbo tikslas:

Taikant matematinį ir skaitinį modeliavimą, ištirti elektrinio signalo perdavimą įvairių tipų mišriose sinapsėse.

Darbo uždaviniai:

1. Ištirti mišrios slopinančios sinapsės poveikį neuronų tinklų charakteristikoms;
2. Ištirti mišrios sužadinančios sinapsės poveikį neuronų tinklų charakteristikoms;
3. Nustatyti cheminės sinapsės aktyvacijos momento ir temperatūros įtaką neuronų tinklų charakteristikoms;
4. Ištirti rektifikuojančios sinapsės poveikį neuronų tinklų charakteristikoms.

1. Literatūros apžvalga

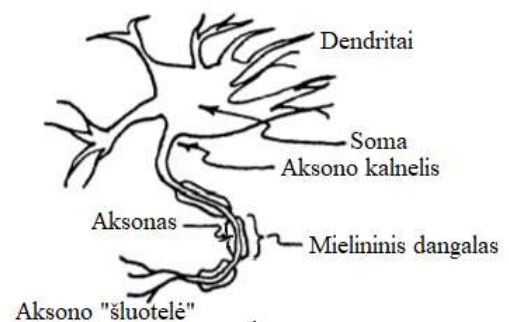
1.1. Biologinio neurono samprata

Neurologijos mokslo tėvu laikomas Santiago Ramon y Cajalas dar XIX amžiaus pabaigoje išskėlė prielaidą, jog smegenys yra sudarytos iš atskirų organizmų, vadinamų neuronais [1]. Po S. Ramon y Cajalio darbų neuronas buvo visuotinai pripažintas pagrindiniu nervų sistemos elementu ir šis požiūris buvo svarbus elektrinių reiškinių, registruojamų nerviniame audinyje, tyrimams ir interpretacijai [2].

1953 metais J. A. V. Bates sudarytame fiziologinių terminų žodyne biologinis neuronas apibūdintas kaip pagrindinis nervų sistemos elementas, kuris pirmą kartą buvo aiškiai apibrėžtas 1890 metais [3]. 2002 m. W. Gerstneris ir W. M. Kistleris teigė, jog per pastaruosius šimtą metų, atliekant biologinius tyrimus sukauptas didžiulis kiekis išsamių žinių apie smegenų struktūrą ir funkciją, o biologinius neuronus apibūdino kaip elementarius centrinės nervų sistemos vienetus, apdorojančius ir perduodančius informaciją [4]. 2016 m. J. Grafmanas neuroną apibūdino kaip ląstelę, atsakingą už nervinių impulsų generavimą ir jų perdavimą kitiems neuronams [5]. P. Dayanas ir L. F. Abbottas neuronus apibrėžė kaip specializuotas ląsteles, skirtas generuoti ir perduoti elektrinius signalus, kaip atsaką į cheminės ar kitos kilmės stimuliacijas [6]. Taigi, šiuo metu visuotinai priimta, jog neuronai – tai informaciją pernešančios ir apdorojančios ląstelės, kurios mums leidžia pajusti ir suvokti išorinį pasaulį, formuoti prisiminimus ir planuoti ateitį.

1.1.1. Neurono fiziologinės savybės

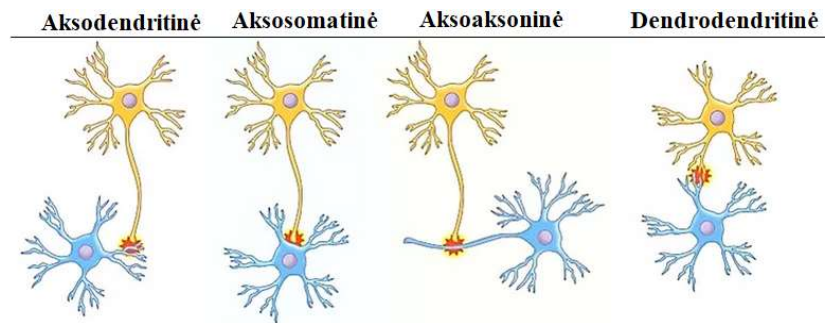
Nervinės ląstelės yra labai įvairios tiek morfologiškai, tiek ir funkciškai, tačiau galima išskirti tris pagrindinius struktūrinius elementus, kuriuos turi visi neuronai: soma, dendritai ir aksonas (1.1. pav.). Soma – ląstelės kūnas, sudarytas iš branduolio ir organelių. Somos skersmuo gali siekti nuo 10 μm iki 200 μm [3]. Nuo somos atsišakoja ilgos plonos ataugos – dendritai ir aksonas. Dendritų ilgis gali siekti nuo 5 μm iki 1 cm, o skersmuo – nuo 0.75 μm iki 20 μm [3]. Dendritų skaičius neuronuose gali labai ženkliai skirtis, priklausomai nuo neuronų tipo jis gali svyruoti nuo 1 iki 100 [7]. Tuo tarpu aksono ilgis gali siekti nuo 20 μm iki 2 m, o skersmuo – nuo 1 μm iki 20 μm [3]. Dauguma neuronų turi tik vieną aksoną.



1.1. pav. Neurono sandara (modifikuota pagal [7])

Signalų perdavimas tarp neuronų vyksta sandūrose, kurios vadinamos sinapsėmis [7]. Pagal neuroninių jungčių lokalizaciją, sinapsės yra skirstomos į keletą pagrindinių anatominių tipų.

Labiausiai paplitusios yra aksodendritinės sinapsės, bet egzistuoja ir kitų tipų jungtys (1.2. pav.). Aksodendritinėse ir dendrodendritinėse jungtyse dendritai surenka elektrinius signalus iš kitų neuronų ir juos perduoda į somą [7]. Jeigu iš dendritų arba aksonų atėję elektriniai signalai padidina somos membranos potencialą virš tam tikros slenkstinės reikšmės, tai neuronas sugeneruoja taip vadinamą veikimo potencialą. Šį elektrinį signalą aksonas toliau perduoda kitai ląstelei.

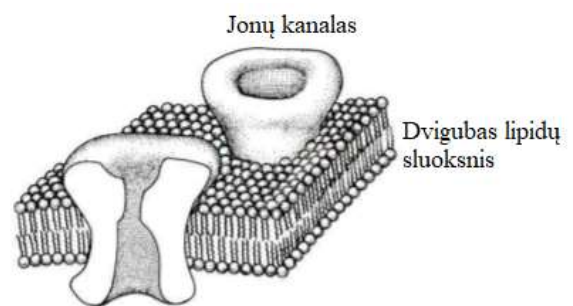


1.2. pav. Sinapsių tipai (modifikuota pagal [8])

Pagal signalo perdavimo pobūdį sinapsės yra skirstomos į chemines ir elektrines. Cheminėse sinapsėse elektrinis signalas paverčiamas į cheminį, kuris sugeneruoja elektrinį signalą gretimame neurone. Taigi, cheminės sinapsės pasižymi struktūriškai apibrėžtu vienkryptiškumu. Per elektrines sinapses signalas yra perduodamas tiesiogiai, t. y., nepakeičiant jo prigimties. Be to, skirtingai nuo cheminės sinapsės, elektrine sinapse signalas paprastai gali būti perduodamas abiem kryptimis. Cheminės sinapsės dažniausiai yra aptinkamos aksodendritinėse sinapsinėse jungtyse, o elektrinės sinapsės – dendrodendritinėse.

1.1.2. Elektrinės neuronų membranos savybės

Išskirtines elektrines neuronų savybes lemia jų viduje esančių jonų ir kitų krūvi pernešančių molekulių pasiskirstymas, kurį užtikrina neuronų membranoje esantys jonų kanalai ir pompos. Dėl jų poveikio neurono viduje susidaro neigiamo krūvio perteklius, o išorėje – teigiamo [6]. Neuronų, kaip ir kitų ląstelių membrana, yra sudaryta iš dvigubo lipidų sluoksnio, kuris yra 3–4 nm pločio ir nepraleidžia net ir įkrautų molekulių [6]. Taigi, galima teigti, jog membrana veikia kaip kondensatorius - t. y., ji atskiria krūvius, esančius ląstelės viduje ir išorėje. Membranos laidumo



1.3. pav. Ląstelės membrana (modifikuota pagal [9])

savybes gali pakeisti į dvigubą lipidų sluoksnį įsiterpę jonams laidūs kanalai (1.3. pav.). Dauguma jonų kanalų yra pralaidūs tik vieno tipo jonams [9]. Tipinis jonų kanalo ilgis yra apie 10 nm [9]. Membranos elektrinė talpa viename ploto vienetu yra vadinama specifine talpa, kuri žymima c_m , ir

yra vienas pagrindinių parametru, apibūdinančių neuronų elektrines savybes [10]. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad daugumos neuronų specifinė membranos talpa skiriasi sąlyginai nedaug ir svyruoja 1.0–1.3 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ intervale [10]. Bendra membranos talpa C_m yra tiesiogiai proporcinga ląstelės plotui A ir gali būti apskaičiuojama kaip sandauga $C_m = c_m \cdot A$ [10]. T. y., didesnis neuronas turės didesnę membranos talpą ir tuo pačiu mažesnę membranos varžą. Membranos varža R_m yra atvirkščiai proporcinga ląstelės plotui A , ir apibrėžiama kaip santykis $R_m = \frac{r_m}{A}$ [6]. Čia r_m žymi specifinę membranos varžą, kuri paprastai siekia 10 $\text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$ [6]. Membranos talpos ir varžos sandauga vadinama membranos laiko konstanta, τ_m , kuri nulemia membranos užsikrovimo trukmę [6].

Membranos potencialo pokyčius sukelia jonų kanalų užsidarymas/atsidarymas, dėl ko pakinta jonų koncentracija ląstelės viduje ir išorėje. Vienoje membranos pusėje ima kauptis daugiau teigiamų jonų, o kitoje – daugiau neigiamų. Tokiu būdu membranoje susidaro potencialų skirtumas. Kai susidaręs koncentracijos gradientas atsveria elektrinio potencialo gradientą, tai nusistovi pusiausvyros potencialas. Natrio, kalio ir chloro jonams pusiausvyros potencialui apskaičiuoti naudojama Nernsto formulė [11]:

$$E_{jonas} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[jonas]_o}{[jonas]_i} \right); \quad (1)$$

čia $[jonas]_o$ ir $[jonas]_i$ – jono koncentracija (mM) atitinkamai išorinėje ir vidinėje neurono membranos pusėje.

Dėl joninių kanalų užsidarymo/atsidarymo membranos potencialas V_m gali svyruoti tarp -90 mV ir $+90 \text{ mV}$ [6]. Kai neuronas yra neaktyvus, jo potencialas nekinta ir yra vadinamas pusiausvyros, arba ramybės potencialu E_m . Membranos pusiausvyros potencialas priklauso nuo netolygaus jonų koncentracijos pasiskirstymo ląstelės viduje ir išorėje. Membranos pusiausvyros potencialui įvertinti naudojama Goldmano-Hodžkino-Katco formulė [11]:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_o}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_i} \right); \quad (2)$$

čia R – universali dujų konstanta ($\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$), T – aplinkos temperatūra (K), F – Faradėjaus konstanta ($\text{C} \cdot \text{mol}^{-1}$), P_j – j -ojo jono pralaidumo koeficientas, $[j]_o$ ir $[j]_i$ – j -tojo jono koncentracija (mM) atitinkamai išorinėje ir vidinėje neurono membranos pusėje.

Apytikslės svarbiausių jonų koncentracijos vidinėje ir išorinėje nervinės ląstelės pusėje pateiktos 1.1. lentelėje, kurioje taip pat matyti atitinkamų jonų pralaidumo koeficientas. 1.1. lentelė sudaryta nagrinėjant gigantišką kalmaro neuroną [11].

1.1. lentelė. Svarbiausių jonų parametrai gigantiškame kalmaro neurone [11]

Jonas	Koncentracija neurono viduje (mM)	Koncentracija neurono išorėje (mM)	Pralaidumo koeficientas
K^+	400	20	1
Na^+	50	440	0.04
Cl^-	52	560	0.45

Membranos potencialo V_m didėjimas yra vadinamas depoliarizacija. Daugumoje neuronų depoliarizaciją lemia Na^+ jonų kanalų atsidarymas. Tokiu atveju, teigiamai įkrauti Na^+ jonai, kurių viduląstelinė koncentracija yra žymiai mažesnė už išorinę, teka į ląstelės vidų, taip padidindami membranos potencialą. Membranos potencialo mažėjimas yra vadinamas hiperpoliarizacija ir daugumoje neuronų šis reiškinys yra siejamas su K^+ jonų kanalų atsivėrimu. Šiuo atveju, teigiamai įkrauti K^+ jonai, kurių viduląstelinė koncentracija yra daug didesnė už išorinę, išteka iš ląstelės ir membranos potencialas krypsta į neigiamą pusę. Kai atsiveria pakankamai daug Na^+ ar Ca^{2+} jonų kanalų ir membranos potencialas pasiekia tam tikrą slenkstinę ribą (slenkstinė riba svyruoja nuo -55 mV iki -50 mV [6]) yra sugeneruojamas aukštos amplitudės (~100 mV) nervinis impulsas, kuris dar vadinamas veikimo potencialu arba šuoliu. Biologiniuose neuronuose veikimo potencialo trukmė yra labai trumpa (~1–2 ms) [12]. Manoma, kad veikimo potencialo generavimas yra pagrindinis informacijos pernešimo būdas neuronų tinkluose [12]. Per visus membranos jonų kanalus tekanti srovė yra vadinama neurono membranos srove, I_m . Laikoma, kad membranos srovė yra teigiama, jeigu teigiami jonai įteka į ląstelės vidų ir neigiama, kai teigiami jonai palieka ląstelę [6].

Šiame poskyryje pateiktos biologinio neurono savybės, naudojamos kuriant biologinio neurono matematinius modelius, t. y., nervinių ląstelių savybių matematinius aprašymus, kurie siekia paaikškinti nervų sistemos veikimo mechanizmą.

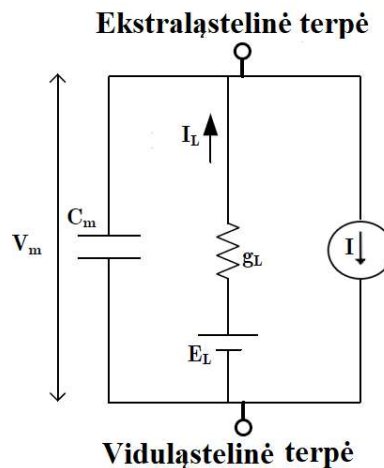
1.2. Biologiniai matematiniai modeliai

Siekdami apibūdinti nervų sistemos veiklą ir funkciją mokslininkai kuria įvairius modelius. Šie modeliai skirstomi į tris grupes: aprašomieji (kas?), techniniai (kaip?) ir interpretaciniai (kodėl?) [6]. Techniniai (matematiniai) modeliai – svarbi priemonė, padedanti nustatyti neuronų funkcionavimo ypatumus. Sukurti matematiniai modeliai kiekybiškai apibūdina neurono generuojamus veikimo potencialus bei leidžia tyrėjams tiksliai modeliuoti tiek atskirus neuronus, tiek neuroninius tinklus. Imitacinis neuronų modeliavimas – nepakeičiamas naujos informacijos šaltinis, nusakantis neuronų morfologijos ir fiziologijos ryšį [13]. Matematiniai biologinių neuronų modeliai yra ypač naudingi tyrimuose, kuriuose nepraktiška atlikti klinikinius eksperimentus, pavyzdžiui, neuronų sistemos tyrimams ekstremaliomis sąlygomis (pvz., už neurono fiziologinių parametrų diapazono ribų) [13].

Matematiniai modeliai leidžia iškelti ir patikrinti naujas hipotezes apie sudėtingas neuronų struktūras. Dėl šių priežasčių imitacinis modeliavimas plačiai naudojamas neurologijos srityje.

Vienas iš pirmųjų mokslinėje literatūroje aprašytų biologinių/matematinių modelių yra integravimo ir sužadavimo modelis (angl. *Integrate-and-Fire*), kurį 1907 m. publikavo L. Lapicque [13]. Jo pristatytas modelis yra paremtas atstojamąja neurono membranos elektrine schema, kuri pateikta 1.4. pav. Elektros grandinė yra sudaryta iš lygiagrečiai sujungtų kondensatoriaus ir rezistoriaus, kuriais teka srovė. Kai neurono membrana, kuri veikia kaip kondensatorius, yra įkraunama iki tam tikros slenkstinės ribos, tuomet sugeneruojamas veikimo potencialas (impulsas) ir kondensatorius išsikrauna atstatydamas membranos įtampą į pradinę reikšmę (ramybės būseną) [13]. 1943 m. W. McCullochas ir W. Pittsas suformulavo neurono modelį, paremtą taktika „viskas arba nieko“, t. y., dvejetainį modelį, kuris nurodo ar tam tikru laiko momentu nervinis impulsas buvo sugeneruotas, ar ne [15]. Mokslininkai patvirtina, jog šis modelis neatspindi biologinio neurono realistinių savybių [14]. Šiuo metu plačiai naudojami biologiniai neuronų membranos sužadavimo modeliai turintys šias savybes [14]: 1) apdoroja informaciją, gaunamą iš daugybės įvesčių, ir sukuria atsaką; 2) apibūdina membranos potencialą, kurio vertė didėja arba mažėja, atsižvelgiant į sužadinančių ir slopinančių sinapsinių impulsų kiekį. Išskiriami du pagrindiniai aspektai, pagal kuriuos galima apibūdinti matematinius neuronų modelius [13]: 1) modelio realistiškumas – t. y., ar modelis sugeba atkartoti realistišką biologinio neurono elgesį; 2) modelio efektyvumas – t. y., laiko trukmė, reikalinga kompiuteriniam/skaitiniam modelio realizavimui. Sąlyginai mažiems neuronų tinklams labiau tinka naudoti biologiškai realistiškesnius modelius, o didesniems – mažiau realistiškus, bet skaičiavimo prasme efektyvesnius.

Mokslininkai A. Busnainas ir R. Abdullahas aprašė ir palygino aštuonis plačiai naudojamus biologinius neuronų modelius: Izikevičiaus, integravimo ir sužadavimo, Hodžkino-Hakslio, BVP (Bonhoeffer-van der Pol), Vilsono, Morrio-Lecar, Hindmarsh-Rose ir SRM modelius, ir palygino jų biologinį realistiškumą ir skaičiavimo efektyvumą [10]. Šis tyrimas parodė, jog mažiausiai skaičiavimo sąnaudų reikalauja integravimo ir sužadavimo modelis. Dėl skaičiavimo efektyvumo jis galėtų būti naudojamas didesnių neuronų tinklų generuojamų impulsų sekų modeliavimui, kai nėra itin svarbu atkurti tikslią veikimo potencialų formą [12]. Hodžkino-Hakslio modelis yra biologiškai realistiškiausias, tačiau pareikalavo didžiausių skaičiavimo sąnaudų tarp visų aštuonių nagrinėjamų modelių [12]. Izikevičiaus modelis yra pakankamai biologiškai realistiškas ir nereikalauja didelės skaičiavimo galios, todėl galėtų būti laikomas kompromisiniu variantu [12]. Mokslininkai



1.4. pav. Integravimo ir sužadavimo modelio elektrinė schema (modifikuota pagal [13])

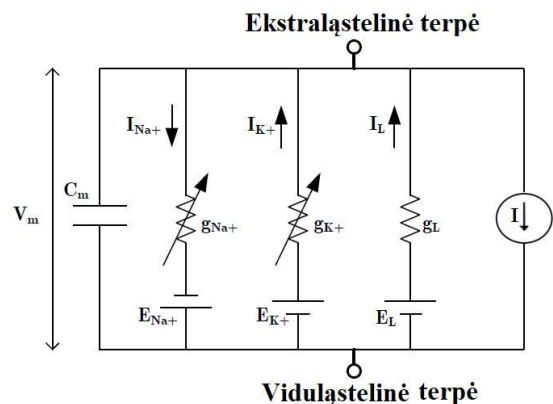
L. N. Longas ir G. Fangas pritaria, jog renkantis biologinį neurono modelį visada svarbu rasti geriausią kompromisą tarp biologinio realistiškumo ir skaičiavimo efektyvumo [16].

Elektrofiziologiniai reiškiniai gali būti imituojami naudojant specialiai tam sukurtą programinę įrangą, kuri suteikia galimybę keisti neuronų elektrinių ir geometrinių savybių parametrus, modifikuoti aplinkos sąlygas bei grafiškai vizualizuoti rezultatus. Šios programinės įrangos nauda tapo akivaizdi kuriant neuronų elektrofiziologijos kursus universitetų studentams, kadangi jie leidžia bent iš dalies pakeisti sąlyginai didelių sąnaudų reikalaujančius elektrofiziologinius eksperimentus [17, 18, 19]. Tarp populiariausių šios srities programinės įrangos paketų galima paminėti šiuos: *CATACOMB* [20], *GENESIS* [21], *NEURON* [22], *NEOSIM* [23]. Daugelis iš imitavimo paketų yra pritaikyti dirbti įvairiose platformose (daugiausiai „Windows“). Iš pateiktų paketų plačiausiai naudojama yra *NEURON* programinė įranga, kuri yra paremta Hodžkino-Hakslio modeliu [22]. Šios programinės priemonės pagalba atlikti tyrimai buvo pristatyti daugybėje publikacijų, atspausdintų prestižiniuose neuromokslų krypties žurnaluose [24]. Tokį *NEURON* programinės įrangos populiarumą galima paaiškinti neurologijos tyrimuose itin svarbiu biologiniu naudojamu modelio realistiškumu, kuriuo pasižymi Hodžkino-Hakslio, ir jam giminingi matematiniai modeliai.

1.3. Hodžkino-Hakslio modelis

A. L. Hodžkinas ir A. F. Hakselis šeštojo dešimtmečio pradžioje publikavo seriją atliktų tyrimų [25–29], kuriuose pristatė tyrimus, atliktus matuojant kalmaro gigantiškų neuronų membranos įtampas ir sroves. Tarp šių darbų buvo ir 1952 m. pristatytas modelis, kuris kiekybiškai apibūdino neurono generuojamą veikimo potencialą [29]. Šiuo metu Hodžkino-Hakslio modelis laikomas vienu sėkmingiausių matematinių modelių skaičiuojamojoje biologijoje, kuris padarė didžiulę įtaką ne tik elektrofiziologiniams tyrimams, bet ir visai neuromokslų ir biofizikos raidai. Hodžkino ir Hakslio išvestos ir pristatytos lygtys leido paprastus kokybinius aprašymus pakeisti tiksliais kiekybiniais modeliavimu, kuris tiksliai prognozuoja neuronų įtampos pokyčius. Už jų atliktus tyrimus, Hodžkinas ir Hakselis 1963 m. buvo apdovanoti medicinos ir fiziologijos krypties Nobelio premija.

Hodžkino-Hakslio modelis remiasi neuronuose aptinkamų joninių srovių elektrinių savybių aprašymu. T. y., modelį galima laikyti kaip tam tikrą integravimo ir sužadavimo modelio tęsinį, į kurį įtrauktos nuo įtampos priklausančios Na^+ ir K^+ jonų srovės (1.5. pav.). Originaliame



1.5. pav. Hodžkino – Hakslio modelio elektrinė schema (modifikuota pagal [29])

Hodžkino-Hakslio modelyje (HH) visos joninės srovės yra padalintos į du pagrindinius komponentus, siejamus su kalio ir natrio jonų judėjimu, bei mažos pratekėjimo (angl. *leakage*) srovės, kurią daugiausiai sudaro chloro jonai [29].

Bendroji Hodžkino-Hakslio modelio lygtis:

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L; \quad (3)$$

čia I – bendras membranos srovės tankis ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), C_m – membranos talpumas ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$), kuris laikomas konstanta ir lygus $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, V_m – membranos potencialas (mV), I_{Na} , I_K , I_L – reprezentuoja trijų skirtingų jonų srovių tankį (Na^+ , K^+ ir pratekėjimo). Šios trys jonų srovės aprašomos lygtimis:

$$I_{Na} = g_{Na} h m^3 (V_m - E_{Na}); \quad (4a)$$

$$I_K = g_K n^4 (V_m - E_K); \quad (4b)$$

$$I_L = g_L (V_m - E_L); \quad (4c)$$

čia g – maksimalus jono membranos laidumas (mS/cm^2), E – jono pusiausvyros potencialas (mV), o h , m ir n – joninių kanalų kintamieji. Hodžkinas ir Hakslis remdamiesi atliktais elektrofiziologiniais matavimais empiriškai nustatė g ir E reikšmes, kurios pateiktos 1.2. lent.

1.2. lentelė. Parametrai naudojami Hodžkino-Hakslio modelyje [29]

Jonas	E	g
Na_+	$115 + E_m$ mV	$120 \text{ mS}/\text{cm}^2$
K_+	$-12 + E_m$ mV	$36 \text{ mS}/\text{cm}^2$
Pratekėjimas	$10.6 + E_m$ mV	$0.3 \text{ mS}/\text{cm}^2$

Hodžkino-Hakslio modelyje laikomasi prielaidos, kad joninių kanalų laidumo kintamieji h , m ir n elgiasi kaip pirmos eilės kinetinis procesas, aprašomas diferencialinėmis lygtimis:

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h; \quad (5a)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m; \quad (5b)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n; \quad (5c)$$

čia $\alpha_h(V_m)$, $\alpha_m(V_m)$, $\alpha_n(V_m)$, $\beta_h(V_m)$, $\beta_m(V_m)$, $\beta_n(V_m)$ – nuo membranos potencialo priklausantys parametrai (žr. 1.3. lent.).

1.3. lentelė. Lygtys, naudojamos apskaičiuoti joninių kanalų kintamuosius [29]

	$\alpha(V_m)$	$\beta(V_m)$
h	$0.07e^{\frac{E_m - V_m}{20}}$	$\frac{1}{1 + e^{3 - 0.1(V_m - E_m)}}$
m	$\frac{2.5 - 0.1(V_m - E_m)}{e^{2.5 - 0.1(V_m - E_m)} - 1}$	$4e^{\frac{E_m - V_m}{18}}$
n	$\frac{0.1 - 0.01(V_m - E_m)}{e^{1 - 0.1(V_m - E_m)} - 1}$	$0.125e^{\frac{E_m - V_m}{80}}$

Temperatūros įtaka

Kaip jau minėta, HH modelis buvo sudarytas nagrinėjant gigantišką kalmaro neuroną. Kadangi kalmaras yra šaltakraujis gyvūnas, dažniausiai aptinkamas vandenynų gelmėse, originaliaame Hodžkino ir Hakslio straipsnyje pristatyto modelio parametrai buvo tinkami aprašant neurono elgseną sąlyginai žemoje 6.3°C temperatūroje [29].

Temperatūros kitimas HH modelyje gali būti įtraukiamas naudojant temperatūros koeficientą Q_{10} [29]:

$$R_2 = R_1 Q_{10}^{(T_2 - T_1)/10}; \quad (6)$$

čia R_1 – žinoma parametro reikšmė prie T_1 temperatūros, R_2 – ieškoma parametro reikšmė prie T_2 temperatūros, Q_{10} – temperatūros koeficientas, įvertinamas eksperimentiškai.

HH modelyje nuo temperatūros priklauso keletas parametų: joninių kanalų laidumo kintamieji (m, n, h), jonų maksimalios laidumo reikšmės (g_K, g_{Na}, g_l) ir pusiausvyros potencialai (E_m, E_K, E_{Na}, E_l) [30]. Joninių kanalų laidumo kintamiesiems eksperimentiškai įvertintas temperatūros koeficientas $Q_{10} = 3$ [29]. Jonų maksimalioms laidumo reikšmėms temperatūros koeficientas (Q_{10}) varijuoja tarp 1 ir 1.5. [25]. Pusiausvyros potencialų priklausomybė nuo temperatūros aprašyta Nernsto ir Goldmano-Hodžkino-Katco lygtimis (1, 2) [29]. Pusiausvyros potencialų priklausomybė nuo temperatūros daro mažiausią įtaką generuojamiems nerviniams impulsams, kadangi ji reikšmingai nepaveikia šaudymo dažnio bei impulsų formos ar amplitudės [30]. Jonų maksimalių laidumo reikšmių priklausomybė nuo temperatūros daro nedidelį poveikį generuojamiems nerviniams impulsams, t. y., šiek tiek sumažina impulsų amplitudę, bet nepakeičia šaudymo dažnio [30]. Tuo tarpu joninių kanalų laidumo kintamųjų (m, n, h) priklausomybė nuo temperatūros yra pagrindinis veiksnys, kuris lemia HH modelio jautrumą temperatūrai [30]. Mokslininkai nustatė, jog 2 % temperatūros pakilimas 30 % padidina neuronų generuojamų impulsų dažnį [30].

Skaitinis modelio realizavimas ir matematinės savybės

HH modelį aprašo netiesinių diferencialinių lygčių sistema. Kadangi ji neturi analizinio sprendinio, jos sprendimui būtina taikyti skaitinius metodus [31]. HH modelio sprendimui dažniausiai

taikomi šie metodai: Oilerio metodas, modifikuotas Oilerio metodas, netiesioginis (angl. *backward*) Oilerio metodas, 4-tos eilės Runge-Kuta metodas, daugiažingsnis Adamo-Bašforto-Multono metodas [32]. Oilerio metodas HH modelio diferencialinių lygčių sprendimui ypač plačiai naudojamas tiriant ne vieno neurono, o neuroninio tinklo veikimo potencialų dinamiką, dėl metodo paprastumo ir skaičiavimo greičio [32]. Ketvirtos eilės Runge-Kuta metodas labiausiai vertinamas dėl tikslumo, kadangi šio metodo paklaida yra $O(h^4)$ eilės (palyginimui Oilerio metodo paklaida yra $O(h)$ eilės) [31].

B. Hassardas buvo vienas iš pirmųjų mokslininkų, tyrusių HH modelio dinamiką ir bifurkacijos savybes [33]. Mokslininkas nustatė, jog bifurkacija įvyksta pusiausvyros taškuose kintant per elektrodą įleidžiamai išorinei srovei [33]. Stabilius ir nestabilius HH modelio sprendinius išorinės srovės atžvilgiu taip pat analizavo mokslininkai J. Rinzelis ir R. N. Milleris, kurie taip pat aptarė temperatūros įtaką [34]. J. Guckenheimeris ir J. S. Laubouriau nagrinėjo išorinės srovės ir kalio pusiausvyros potencialo įtaką modelio bifurkacijoms [35]. H. Fukai taip pat ištyrė HH modelio struktūrą ir sukeltas bifurkacijas pagal įleidžiamos išorinės srovės dydį ir kitus parametrus [36]. J. Wangas tyrė modelio bifurkacijas sukeltas maksimalaus pratekėjimo laidumo [37]. HH modelio bifurkacijos tiriamos gana plačiai, kadangi yra daug ligų, kurios turi artimą ryšį su bifurkacijomis, pavyzdžiui, Parkinsono liga, epilepsija, patologinis širdies ritmas ir kt. [38].

Hodžkinas ir Hakselis savo darbuose mini, jog HH modelio lygtys prognozuoja neurono veikimo potencialus nevisiškai sutampančius su eksperimentiniais duomenimis [25–29]. Dėl šios priežasties daugelis mokslininkų pagrįstai bandė modifikuoti HH modelį siekiant patobulinti prognozės rezultatus. Hodžkinas ir Hakselis patys pasiūlė vieną iš galimų savo sukurto modelio modifikacijų; jie siūlė modeliuojant kalio laidumą naudoti aukštesniojo laipsnio kintamąjį n . J. Tille pasiūlė kalio laidumą modeliuoti naudojant šias lygtis [39]:

$$\frac{dn}{dt} = kn(w - n)^2 - \beta n; \quad (7a)$$

$$G_K = g_K n; \quad (7b)$$

čia k – konstanta, nepriklausanti nuo membranos potencialo, w ir β – funkcijos priklausančios nuo membranos potencialo. Natrio laidumo modeliavimui taip pat buvo pasiūlyta įvairių modifikacijų. Pvz., H. McNaughtonas [40] pasiūlė kalio laidumą modeliuoti kaip tiesinę n -tosios eilės lygtį:

$$G_{Na} = g_{Na} + \left(\frac{1}{\alpha_1} + \frac{1}{\alpha_2} + \dots + \frac{1}{\alpha_n} \right) \frac{dg_{Na}}{dt} + \left(\frac{1}{\alpha_1 \alpha_2} + \frac{1}{\alpha_1 \alpha_3} + \dots + \frac{1}{\alpha_1 \alpha_n} \right) \frac{d^2 g_{Na}}{dt^2} + \dots + \left(\frac{1}{\alpha_1 \alpha_2 \dots \alpha_n} \right) \frac{d^n g_{Na}}{dt^n}; \quad (8)$$

čia $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$ yra funkcijos priklausančios nuo membranos potencialo. Hakselis taip pat pateikė modifikaciją HH modeliui įtraukiant ir kalcio jonų srovės lygtį [40].

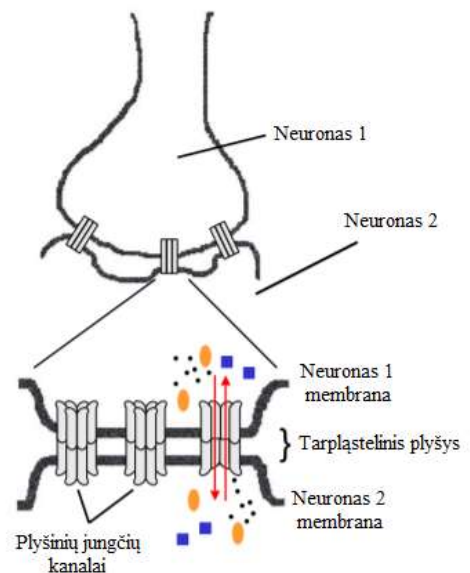
HH modelio pagrindu vėliau buvo sukurti kiti modeliai, pritaikyti specifiniams neuronams, kurie skiriasi į modelį įtrauktomis joninėmis srovėmis ir kt. parametrais.

1.4. Sinapsės

Neuronai tarpusavyje bendrauja sinapsėmis, kurios leidžia perduoti signalus gretimiems neuronams. Žmogaus smegenyse egzistuoja virš 100 mlrd. neuronų, kurie tarpusavyje sujungti 1000 trilijonų sinapsinių jungčių [41]. Kiekvienas neuronas gali būti sujungtas su 10 000 gretimų neuronų [41]. Yra išskiriami du sinapsių tipai tarpusavyje besiskiriantys signalo perdavimo metodais ir struktūrinėmis savybėmis: elektrinės ir cheminės sinapsės.

1.4.1. Elektrinės sinapsės

Elektrinės sinapsės – plyšinės jungtys tarp neuronų, kurios pirmą kartą buvo identifikuotos bestuburių ir šaltakraujų stuburinių gyvūnų motorinėje sistemoje [42]. Pastarųjų dešimtmečių tyrimai parodė, kad elektrinės sinapsės aptinkamos ne tik bestuburiuose ir šaltakraujuose gyvūnuose, bet ir daugumoje žinduolių smegenų struktūrų [42]. Elektrinės sinapsės jungia neuronus, kurie nutolę vienas nuo kito ~3.5 nm atstumu [6]. Jos yra sudarytos iš daugybės mažų kanalų, kurių skersmuo siekia apie 1.5 nm [6]. Gretimus neuronus jungiančios elektrinės sinapsės schema pavaizduota 1.6. pav. Plyšinės jungtys užtikrina greitą, dvikryptį elektrinių signalų perdavimą tarp neuronų [43]. Elektrinės sinapsės dvikryptiškumas atsiranda dėl citoplazmos nenutrūkstamumo – t. y., plyšinių jungčių kanalai tiesiogiai jungia gretimas ląsteles. Tiesa, kai kurie elektrinių sinapsių kanalai gali perduoti signalus asimetriškai (viena iš kryptų elektrinis laidumas yra didesnis nei kita), ar netgi tik viena kryptimi; tokios elektrinės sinapsės vadinamos rektifikuojančiomis (angl. *rectifying*) [43]. Tyrimai parodė, jog rektifikuotos elektrinės sinapsės dažniausiai aptinkamos tarp skirtingo tipo neuronų [43].



1.6. pav. Elektrinės sinapsės schema
(modifikuota pagal [43])

Elektrinės sinapsės dominuoja neuronų grandinėse, kurios reikalauja itin greito ir patikimo signalo perdavimo [42]. Vienas geriausių tokių struktūrų pavyzdžių yra grandinės, atsakingos už išsigelbėjimo, arba atsitraukimo (angl. *escape*) refleksą [42]. Be to, elektrinės sinapsės sustiprina

neuronų sinchroninį elgesį ir leidžia sujungtiems neuronams veikti kaip vienam vienetui [44]. Padidėjęs elektrinės sinapsės laidumas gali sukelti per didelę neuronų tinklo sinchronizaciją, kuri yra siejama su epilepsijos priepuoliais ar kt. traukulių atsiradimu [45].

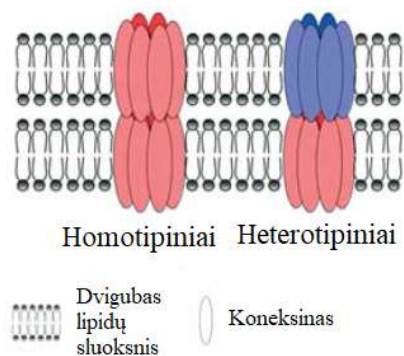
Stuburiniuose gyvūnuose plyšinių jungčių (tame tarpe ir elektrinių sinapsių) kanalus formuoja koneksino (*Cx*) baltymas. Bestuburiuose gyvūnuose yra aptinkamas tik *Cx* giminingas ineksino (*Inx*) baltymas. Žmogaus organizme yra aptikta 21-a skirtinga koneksino baltymo rūšis (izoforma) [44]. Skirtingo tipo koneksinams dažniausiai naudojama *CxN* tipo nomenklatūra, kur *Cx* žymi koneksino baltymą, o *N* – molekulinę masę kilodaltonais. Oligomeras, sudarytas iš šešių koneksino baltymo molekulių sudaro koneksoną, arba puskanalį, kuris yra įterpiamas į ląstelės membraną (1.7. pav.). Šie puskanaliai gali egzistuoti po vieną ir jungti ląstelės membranos vidų su išore (t. y., panašiai kaip joniniai kanalai), arba dviejose gretimose ląstelėse esantys puskanaliai gali susijungti ir suformuoti vientisą kanalą, jungiantį dviejų ląstelių citoplazmas [46].

Plyšinės jungtys, sudarytos iš skirtingo tipo koneksinų pasižymi savitomis biofizikinėmis ir biocheminėmis savybėmis. Pvz., jos skirtingai reaguoja į įtampos pokyčius, viduląstelinę magnio jonų koncentraciją, rūgščių ir šarmų pusiausvyrą ir kitas chemines savybes [47]. Suaugusių stuburinių gyvūnų nervų sistemoje elektrinės sinapsės dažniausiai yra suformuotos iš *Cx36* baltymo. Iš *Cx36* suformuotos plyšinės jungtys pasižymi labai nedideliu jautrumu tarpląstelinei įtampai ir itin mažu vienetinių kanalų laidumu [48].

Plyšinės jungtys, sudarytos iš to paties tipo, yra vadinamos homotipinėmis, o jungtys sudarytos iš skirtingų tipų koneksinų – heterotipinėmis (1.7. pav.) [49]. Nervų sistemoje homotipinės elektrinės sinapsės paprastai yra dvikryptės, o heterotipinėms sinapsėms yra būdinga rektifikacija [49]. Tiesa, eksperimentiniai tyrimai atskleidė, jog homotipinės plyšinės jungtys taip pat gali pasižymėti rektifikacija, pvz., dėl asimetriškos jonų koncentracijos gretimose ląstelėse [49].

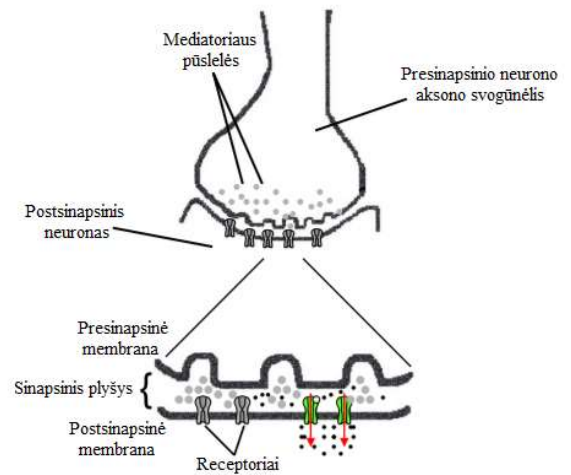
1.4.2. Cheminės sinapsės

Signalų perdavimas chemine sinapse paprastai vyksta vieno neurono aksono ir kito neurono dendrito atšakų sandūroje (žr. 1.8. pav.) [43]. Tokiu būdu signalas gali būti perduodamas tik viena kryptimi. Aksono potencialas presinapsiniame neurone išlaisvina chemines medžiagas, vadinamas neurotransmitteriais [43]. Išlaisvinti neurotransmiteriai sklinda per sinapsinį plyšį ir pasiekę postsinapsinio neurono membranos receptorius susijungia su jais [43]. Receptorių prisijungimas sukelia joninių kanalų atsidarymą postsinapsiniame neurone, dėl ko gali pakisti postsinapsinio neurono membranos potencialas. Atsižvelgiant į elektrinio signalo perdavimo būdus, receptoriai yra



1.7. pav. Plyšinių jungčių kanalai (modifikuota pagal [50])

skirstomi į metabotropinius ir jonotropinius. Jonotropiniai receptoriai tiesiogiai prisijungia prie joninių kanalų, taip sukeldami jų atsidarymą. Metabotropiniai receptoriai joninius kanalus veikia netiesiogiai. Jie inicijuoja biochemines signalų pernešimo kaskadas postsinapsiniame neurone, dėl ko galiausiai atsidaro atitinkami joniniai kanalai. Dėl šių priežasčių jonotropinių receptorių poveikis yra žymiai greitesnis ir trumpesnis negu metabotropinių [6].



1.8. pav. Cheminės sinapsės schema
(modifikuota pagal [43])

Sinapsinis plyšys yra labai siauras (10–40 nm) ir neurotransmiteriai jame praleidžia palyginti nedidelę laiko dalį [6]. Dėl šių priežasčių, kuriant matematinius sinapsių veikimo modelius, paprastumo dėlei laikoma, kad po veikimo potencialo neurotransmiterio koncentracija sinapsiniame plyšyje labai trumpą laiko tarpą yra pastovi. Be to, modeliuojant procesus, vykstančius postsinapsiniame neurone, svarbu žinoti neurotransmiterių ir receptorių tipą. Svarbiausias sužadinantysis (t. y., sukeliantis postsinapsinio neurono depoliarizaciją) neurotransmiteris, yra glutamatas [6]. Glutamatas veikia dviejų tipų postsinapsinius jonotropinius receptorius: AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropioninė rūgštis) ir NMDA (N-metil-D-aspartatas) [6]. Šių receptorių funkcijos sutrikimai yra siejami su įvairiomis patologijomis. Pvz., AMPA receptoriaus disfunkcija buvo susieta su Alzheimerio liga, išeminiu smegenų insultu ir epilepsija [51]. NMDA receptorių disfunkcija taip pat siejama su išeminiu smegenų insultu lėtinėmis neurodegeneracinėmis ligomis, depresija ir šizofrenija [52]. Svarbiausias slopinantis (t. y., sukeliantis postsinapsinio neurono hiperpoliarizaciją) neurotransmiteris yra GABA (gama-amino sviesto rūgštis) [6]. Šis neurotransmiteris veikia du postsinapsinės membranos receptorių tipus: GABA_A (jonotropinis) ir GABA_B (metabotropinis) [6]. GABA_A ir GABA_B receptoriai reaguoja į įvairius medikamentus, kurie pasižymi raminamuoju ar migdomuoju poveikiu [53].

Sudėtingesnis cheminės sinapsės veikimas lemia tai, jog signalo perdavimas per jas yra gerokai lėtesnis nei per elektrines sinapses. Priklausomai nuo fiziologinių parametų, neuronų tipo ir kitų aplinkybių, chemine sinapse sujungtų postsinapsinių neuronų generuojami veikimo potencialai nuo presinapsinių potencialų atsilieka 0.3–5 ms [54], o tuo tarpu elektrinėmis sinapsėmis sujungtiems neuronams šis užlaikymas (angl. *delay*) paprastai siekia tik iki 2 ms. Minėtas skirtumas yra labiau pastebimas šaltakraujuose gyvūnuose, bet mažiau ženklus žinduoliuose, kadangi sąlyginai aukšta pastarųjų kūno temperatūra pagreitina cheminės sinapsės signalo pernešimą [55]. Pagrindinis cheminės sinapsės privalumas yra jos plastiškumas - t. y., gebėjimas keisti ryšio stiprumą

priklausomai nuo gautų impulsų. Manoma, kad toks cheminių sinapsių plastiškumas yra pagrindinis atminties formavimosi mechanizmas, leidžiantis išsaugoti iš aplinkos gautą informaciją [56].

Vienas svarbiausių uždavinių, modeliuojant neuronų generuojamus nervinius impulsus, yra nustatyti sinapsės laidumo pokyčius nusakančią funkciją. Sinapsės laidumo pokyčiai priklauso nuo neurotransmiterių išlaisvinimo, kuris yra sudėtingas procesas. Mokslininkai parodė, jog bendrą išlaisvintų neurotransmiterių koncentraciją gerai nusako išraiška [6]:

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + e^{\frac{-(V_{pre}-V_p)}{K_p}}}; \quad (9)$$

čia T_{max} – maksimali neurotransmiterių koncentracija sinapsiniame plyšyje (mM), K_p – neurotransmiterių išlaisvinimo standumas (angl. *stiffness*), V_p – neurotransmiterių išlaisvinimo slenkstis (mV). Įrodyta, jog neurotransmiterių koncentracija sinapsiniame plyšyje labai greitai padidėja ir sumažėja, todėl neurotransmiterių koncentracija supaprastintai aprašoma kaip stačiakampis pulsas [57]. Šiuo atveju neurotransmiterių koncentracija nusakoma tokia matematine išraiška:

$$[T] = \begin{cases} T_{max}, & t_1 \leq t \leq t_1 + \Delta t \\ 0, & \text{kitu atveju} \end{cases}; \quad (10)$$

čia Δt – trumpas laiko tarpas, kai neurotransmiterių koncentracija lygi T_{max} ($\Delta t \approx 1 \text{ ms}$), T_{max} – maksimali neurotransmiterių koncentracija ($T_{max} = 1 \text{ mM}$), t_1 – cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momentas. Moksliniuose darbuose naudojamas skirtingas cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momentas: ankstyvasis ir vėlyvasis [58]. Ankstyvasis cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momentas – laiko momentas, kai presinapsinio neurono membranos potencialas pasiekia slenkstinę reikšmę (slenkstinė reikšmė parenkama tarp -50 mV ir 20 mV). Vėlyvasis cheminės sinapsės aktyvavimo momentas – laiko momentas, kai presinapsinio neurono membranos potencialas sumažėja iki slenkstinės reikšmės. Mokslininkai P. S. Kaeseris ir W. G. Regehris išskiria tris pagrindinius neurotransmiterių išlaisvinimo būdus: sinchroninį, asinchroninį ir spontaniinį [58]. Sinchroninį neurotransmiterių išlaisvinimą jie apibrėžia kaip neurotransmiterių išlaisvinimą per kelias milisekundes po to, kai presinapsinis neuronas sugeneruoja nervinį impulsą [58]. Asinchroninis neurotransmiterių išlaisvinimas įvyksta praėjus 10 ms nuo presinapsinio neurono sugeneruoto nervinio impulso ar nervinių impulsų serijos ir laikosi iki 10 ms [58]. Spontaniinis neurotransmiterių išlaisvinimas gali atsirasti spontaniškai net kai presinapsinis neuronas nėra sugeneravęs veikimo potencialo [58].

Lygtį, kuri nusako ryšį tarp postsinapsinio neurono atsako ir neurotransmiterių koncentracijos, pasiūlė A. Destexhe [59]. Šis ryšys gali būti apibūdinamas pirmos eilės kinetine lygtimi:

$$R + T \xrightleftharpoons[\beta]{\alpha} TR^*; \quad (11)$$

čia R ir TR^* atitinkamai yra atidarytų ir uždarytų postsinapsinio neurono receptorių būsenos, α – konstanta, nusakanti perėjimo intensyvumą iš uždarytų vartų į atidarytus, β – konstanta, nusakanti perėjimo intensyvumą iš atidarytų vartų į uždarytus. Įvedus pažymėjimą: r – uždarytų receptorių dalis, kinetinė lygtis (22) apibūdinama taip:

$$\frac{dr}{dt} = \alpha[T](1 - r) - \beta r; \quad (12)$$

čia $[T]$ – neurotransmiterių koncentracija, α – uždarytų kanalų atidarymo konstanta, β – atidarytų kanalų uždarymo konstanta.

Kiti plačiau naudojami sinapsės laidumo pokyčius aprašantys matematiniai modeliai yra šie [60]:

- Eksponentinė (angl. *single exponential*) funkcija:

$$r(t) = e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau}}; \quad (13)$$

- Alfa (angl. *alpha*) funkcija:

$$r(t) = \frac{t - t_0}{\tau} e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau}}; \quad (14)$$

- Dviguba eksponentės (angl. *dual exponential*) funkcija:

$$r(t) = f \cdot \left(e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_1}} - e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_2}} \right); \quad (15a)$$

$$f = \frac{1}{e^{-\frac{t_p}{\tau_1}} - e^{-\frac{t_p}{\tau_2}}}; \quad (15b)$$

$$t_p = \frac{\tau_1 \tau_2}{\tau_1 - \tau_2} \ln \left(\frac{\tau_1}{\tau_2} \right); \quad (15c)$$

čia t_0 – cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momentas. Kai $t < t_0$, tai $r(t) = 0$. Parametrai τ, τ_1, τ_2 – laiko konstantos. Alfa funkcija ir dvigubos eksponentės funkcija realistiškiau apibūdina sinapsės laidumo pokyčius [60].

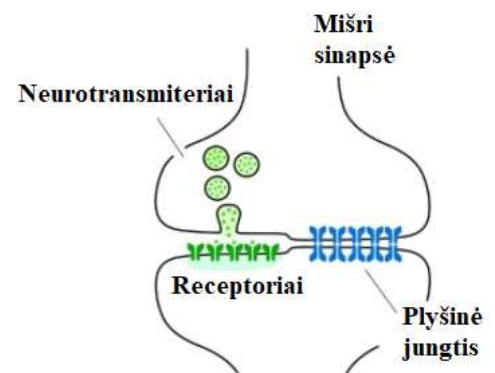
1.4.3. Mišrios sinapsės

Elektrinės ir cheminės sinapsės gali egzistuoti viena greta kitos (1.9. pav.). Mokslinėje literatūroje tokios struktūros yra vadinamos mišriomis sinapsėmis (angl. *mixed synapses*). Mišrios sinapsės tarp neuronų pirmą kartą buvo aptiktos paukščių ir žemesniųjų bestuburių autonominėje nervų sistemoje. Vėlesni tyrimai identifikavo mišrias sinapses žuvų, varliagyvių, roplių ir žinduolių centrinėje nervų sistemoje [61].

Lyginant su cheminėmis, ar net ir elektrinėmis sinapsėmis, mišrios sinapsės nėra plačiai paplitusios.

Remiantis preliminariais vertinimais manoma, kad jos sudaro ne daugiau kaip 3 % visų egzistuojančių sinapsinių jungčių [62]. Mišrios sinapsės plačiausiai ištirtos žemesniųjų stuburinių gyvūnų (žuvis, varliagyviai) nervų sistemoje, ypač auksinės žuvelės Mautnerio ląstelėse, kurias patogiu naudoti elektrofiziologiniuose eksperimentuose dėl jų dydžio ir kt. fiziologinių savybių [61]. Būtent šiose ląstelėse A. Peredos ir bendraautorių atlikti elektrofiziologiniai tyrimai parodė, jog mišriose sinapsėse egzistuojančios elektrinės sinapsės pasižymi stipria rektifikacija [63]. Taikydami imunohistocheminius ir mikroskopijos metodus, autoriai parodė, kad šios rektifikuojančios sinapsės yra heterotipinės (sudarytos iš Cx36 ortologų Cx35 ir Cx34.7). Be to, mišrias sinapses auksinėse žuvelėse formuojančios cheminės sinapsės yra NMDA tipo [63]. Kitų autorių tyrimuose identifikuotos mišrios sinapsės taip pat daugiausia yra sujungtos NMDA tipo cheminėmis sinapsėmis. Kol kas nebuvo aptikta mišrių sinapsių, turinčių inhibitorinius GABA receptorius.

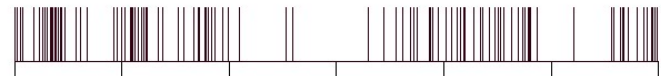
Mokslinėje literatūroje publikuoti rezultatai rodo, kad bent jau iki šiol didesnis mišrių sinapsių paplitimas užfiksuotas šaltakraujuose stuburiniuose gyvūnuose [43]. Šiltakraujuose gyvūnuose mišrios sinapsės aptinkamos rečiau, galbūt dėl to, jog šiltakraujuose gyvūnuose cheminė sinapsė geba perduoti signalus žymiai greičiau [43]. Vis dėl to įrodymų apie mišrios sinapsės egzistavimą šiltakraujuose gyvūnuose vis daugėja [43] ir galbūt vėlesni tyrimai pakeis dabartinį požiūrį. Pvz., elektrofiziologinių matavimų eksperimentai bei morfologiniai tyrimai mišrias sinapses užfiksavo keliose vietose žinduolių centrinėje nervų sistemoje, įskaitant žiurkės šoniniame vestibuliariniame branduolyje, nugaros smegenyse ir hipokampe [63]. Taigi, tyrimai rodo, kad mišrios sinapsės, kurios apjungia skirtingas elektrinių ir cheminių sinapsių savybes, galėtų būti svarbios nervų sistemos veiklai.



1.9. pav. Mišri sinapsė
(modifikuota pagal [61])

1.5. Neuronų sinchronizacija

Neuronų sinchronizacija yra plačiai tiriama reiškinys tiek eksperimentinių, tiek ir skaitinių neuromokslų srityse [64–65]. Sinchroniškas tam tikrų neuronų grandinių veikimas yra labai svarbus normaliai smegenų veiklai. Pvz., neuronų sinchronizacija gali susieti ir sustiprinti skirtingus įeinančius signalus, kas yra siejama su įvairiais kognityviniais procesais. Kita vertus, per didelė sinchronizacija yra siejama su įvairiomis patologijomis, pvz., epilepsija [64]. Būtina pastebėti, kad terminas neuronų sinchronizacija neturi griežto, nusistovėjusio apibrėžimo ir vis dar yra mokslinių diskusijų objektas [64]. Paprastai laikoma, jog neuronai veikia sinchronizuotai, jeigu jie generuoja nervinius impulsus tuo pačiu metu [64]. Kita vertus, fiziologinis sinchronizacijos apibrėžimas gali būti šiek tiek bendresnis ir įvertinti skirtingus sinchronizacijos laipsnius, pvz., fazės poslinkį tarp nervinių impulsų [64]. Tarp plačiau naudojamų neuronų sinchronizacijos vertinimo metodų galima paminėti kryžminę koreliaciją, netiesinių priklausomybių įvertinimą, bendros informacijos (angl. *mutual information*) teorija paremtas charakteristikas, spektrinės analizės metodus, fazių sinchronizacijos matavimus [65]. Sinchronizacijos įvertinimo metodus galima skirstyti ne tik pagal naudojamus matematinius modelius, bet ir pagal apdorojamus neuronų signalus. Kai apdorojamų signalų skaičius yra labai didelis (pvz., naudojant elektrodų masyvus surenkama informacija apie daugybės neuronų šaudymo dažnius), tai neuronų generuojami veikimo potencialai dažnai konvertuojami į diskrečius dvejetainius laiko įvykius, vadinamus šuoliais [66] (1.10. pav.). Nors šuolių sekos nebeturi informacijos apie



1.10. pav. Šuolių sekos (modifikuota pagal [6])

tikslią veikimo potencialo formą, tačiau vis tiek gali padėti kiekybiškai įvertinti neuronų generuojamų nervinių impulsų

panašumą [66]. Analizuojant eksperimentinius duomenis dažnai susiduriama su problema, kaip įvertinti panašumą tarp skirtingų neuronų generuojamų nervinių impulsų sekų. Vienas iš šios problemos sprendimo būdų yra specialaus atstumo mato įvedimas. Du plačiausiai naudojami sinchronizacijos matai, apibūdinantys neuronų generuojamų veikimo potencialų panašumą yra Van-Rosumo ir Viktoro-Purpuros atstumas [66].

1.6. Temos pagrindimas

Centrinėje nervų sistemoje aptinkamos dviejų tipų sinapsės – elektrinės ir cheminės. Elektrinės sinapsės paprastai yra simetriškos, dvikryptės ir pasižymi pastoviu laidumu. Jos užtikrina greitą ir patikimą elektrinio signalo sklidimą tarp gretimų neuronų [42]. Cheminės sinapsės yra vienkryptės, o jų stiprumas gali būti reguliuojamas priklausomai nuo įeinančių signalų (t. y., pasižymi dideliu plastiškumu). Be to, kadangi jos naudoja netiesioginį signalo perdavimą, paremtą neurotransmiterių difuzija, cheminės sinapsės signalą perduoda lėčiau ir ne taip patikimai kaip elektrinės sinapsės [56].

Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad šių dviejų tipų sinapsės gali egzistuoti greta viena kitos, suformuodamos taip vadinamas mišrias sinapses. Šių struktūrų egzistavimas suteikia galimybę neuronams suderinti skirtingas paskirų sinapsių savybes.

Nors mokslinės žinios apie mišrių sinapsių paplitimą ir jų savybes vis dar plečiamos, tačiau galima pastebėti tam tikrus dėsningumus. Pvz., plačiausiai ištirtos mišrios sinapsės yra aptinkamos tose grandyse, kur reikalinga greita reakcija, pvz., išsigelbėjimo refleksas. Tokiu atveju labai svarbi charakteristika yra greitas ir patikimas signalo perdavimas. Įdomu tai, kad šiose grandinėse elektrinės sinapsės pasižymi stipria rektifikacija, t. y., elektrinio signalo perdavimas atgaline kryptimi yra greitesnis nei tiesiogine [63]. Taip pat eksperimentiniai tyrimai parodė, jog labiausiai paplitusios yra mišrios sinapsės, sudarytos iš elektrinės ir cheminės NMDA sinapsės, ir kol kas nėra aptiktų mišrių sinapsių, turinčių inhibitorinius GABA receptorius [63]. Taigi, šio darbo tikslas yra ištirti elektrinio signalo perdavimą įvairių tipų mišriose sinapsėse, ir patikrinti, ar gauti modeliavimo rezultatai padeda paaiškinti mokslinėje literatūroje publikuojamus eksperimentų rezultatus.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Matematinis modelis biologinio neurono elgesiui prognozuoti

Šiame darbe biologinio neurono elgesiui prognozuoti naudojamas Hodžkino-Hakslio modelis, kuris kiekybiškai aprašo nervinės ląstelės membranos potencialo pokyčius ir yra parentas jonų srovių aprašymu. Hodžkino-Hakslio modelis dviem neuronams, sujungtiems mišria sinapse, kuri sudaryta iš elektrinės ir cheminės sinapsės, gali būti aprašomas tokia diferencialinių lygčių sistema:

$$C_1 \frac{dV_{m_1}}{dt} = I_1 - I_{Na_1} - I_{K_1} - I_{L_1} + I_{el_1}; \quad (16a)$$

$$C_2 \frac{dV_{m_2}}{dt} = I_2 - I_{Na_2} - I_{K_2} - I_{L_2} + I_{el_2} + I_{ch}; \quad (16b)$$

čia V_{m_1} , V_{m_2} – atitinkamai presinapsinio ir postsinapsinio neuronų membranos potencialas (mV), C_1 ir C_2 – neuronų membranos talpumas ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$), I_1 , I_2 – išorinės srovės, veikiančios atitinkamai presinapsinį ir postsinapsinį neuroną (mA/cm^2), I_{Na_1} ir I_{Na_2} – natrio jonų srovės, apskaičiuojamos (4a) lygtimi (mA/cm^2), I_{K_1} ir I_{K_2} – kalio jonų srovės, apskaičiuojamos (4b) lygtimi (mA/cm^2), I_{L_1} ir I_{L_2} – mažos pratekėjimo srovės, kurias daugiausiai sudaro chloro jonai ir apskaičiuojamos (4c) lygtimi (mA/cm^2). I_{el_1} ir I_{el_2} yra srovės tekančios per elektrinę sinapsę atitinkamai presinapsinio ir postsinapsinio neurono atžvilgiu (mA/cm^2). Šiame darbe plyšinės jungtys modeliuojamos kaip paprasti rezistoriai, t. y., srovė, kuri teka per plyšinę jungtį yra proporcinga dviejų neuronų įtampų skirtumui [6]:

$$I_{el_i} = g_{el} (V_{m_j} - V_{m_i}); \quad (17)$$

čia g_{el} – žymi elektrinės sinapsės laidumą, kuris paprastai yra nS eilės dydis. Srovės I_{el_i} ženklas priklauso nuo to, kuri ląstelė buvo sužadinta. Jei $V_{m_j} > V_{m_i}$, tai srovė $I_{el_i} > 0$, vadinasi srovė teka iš j -tosios ląstelės į i -tąją. Tokiu atveju i -tosios ląstelės atžvilgiu srovė yra neigiama, o j -tosios – teigiama [6].

Kadangi cheminės sinapsės yra vienkryptės, tai srovė I_{ch} (mA/cm^2) teka tik į postsinapsinį neuroną. Modeliuojant chemine sinapse sujungtų neuronų membranos potencialo pokyčius atsižvelgiama į receptoriaus tipą.

AMPA receptoriai

Standartinis matematinis modelis nusakyti srovei, kuri teka jonų kanalu, susietu su AMPA receptoriais, yra aprašomas tokiu lygtimi [6]:

$$I_{ch} = r(t) \cdot g_{AMPA} \cdot (V_{m_2} - E_{AMPA}); \quad (18)$$

čia $r(t)$ – sinapsės laidumo pokyčius nusakanti funkcija, g_{AMPA} – maksimalus cheminės AMPA sinapsės laidumas (paprastai 0.35–1 nS), E_{AMPA} – pusiausvyros potencialas (0 mV).

NMDA receptoriai

Standartinis matematinis modelis nusakyti srovei, kuri teka jonų kanalu, susietu su NMDA receptoriais, yra aprašomas lygtimi [6]:

$$I_{ch} = r(t) \cdot g_{NMDA} \cdot B(V_{m_2}) \cdot (V_{m_2} - E_{NMDA}); \quad (19a)$$

$$B(V_{m_2}) = \frac{1}{1 + e^{\frac{(-0.062 \cdot V_{m_2}) [Mg^{2+}]_o}{3.57}}}; \quad (19b)$$

čia $r(t)$ – sinapsės laidumo pokyčius nusakanti funkcija, g_{NMDA} – maksimalus cheminės NMDA sinapsės laidumas (apytiksliai 0.01–0.6 nS), $B(V_{m_2})$ – magnio blokas, $[Mg^{2+}]_o$ – išorinė magnio koncentracija (1–2 mM), E_{NMDA} – pusiausvyros potencialas (0 mV).

GABA_A receptoriai

Standartinis modelis nusakyti srovei, kuri teka jonų kanalu, susietu su GABA_A receptoriais [6]:

$$I_{ch} = r(t) \cdot g_{GABA_A} \cdot (V_{m_2} - E_{GABA_A}); \quad (20)$$

čia $r(t)$ – sinapsės laidumo pokyčius nusakanti funkcija, g_{GABA_A} – maksimalus cheminės GABA_A sinapsės laidumas (paprastai 0.25–1.2 nS), E_{GABA_A} – pusiausvyros potencialas (-70 mV).

Sinapsės laidumo pokyčiai šiame darbe modeliuojami (11) ir (13) lygtimis. Naudojamos α ir β reikšmės kiekvienam receptoriaus tipui pateiktos 2.1. lent.

2.1. lentelė. Receptoriaus tipui nustatytos α ir β reikšmės [59]

Receptoriaus tipas	α	β
AMPA	$1.1 \cdot 10^6 M^{-1} s^{-1}$	$190 s^{-1}$
NMDA	$7.2 \cdot 10^4 M^{-1} s^{-1}$	$6.6 s^{-1}$
GABA _A	$5.3 \cdot 10^5 M^{-1} s^{-1}$	$180 s^{-1}$

Šiame darbe naudojami modelių parametrai pateikti 2.2. lentelėje.

2.2. lentelė. Naudojami parametrai

Membranos ramybės potencialas, E_m	-70 mV
Membranos talpumas, C	1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
Ląstelės paviršiaus plotas, A	$1.25 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2$
Aplinkos temperatūra, T	6.3°C
Na^+ jono pusiausvyros potencialas, E_{Na^+}	$(115 + E_m) \text{ mV}$
K^+ jono pusiausvyros potencialas, E_{K^+}	$(-12 + E_m) \text{ mV}$
Pratekėjimo pusiausvyros potencialas, $E_{\text{pratekėjimo}}$	$(10.6 + E_m) \text{ mV}$
Maksimalus Na^+ membranos laidumas, g_{Na^+}	120 mS/cm^2
Maksimalus K^+ membranos laidumas, g_{K^+}	36 mS/cm^2
Maksimalus pratekėjimo membranos laidumas, g_L	0.3 mS/cm^2

Rektifikuotos elektrinės sinapsės modelis

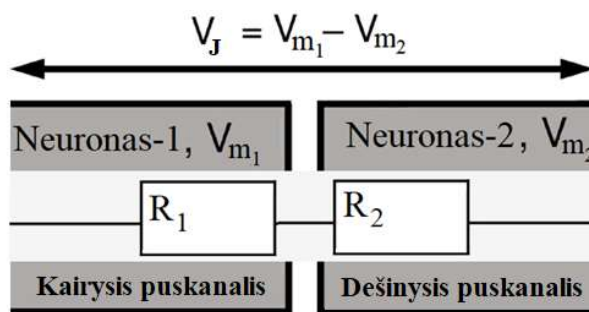
Kai mišri sinapsė yra sudaryta iš rektifikuotos elektrinės ir cheminės sinapsės, tai (16a), (16b) lygtyse I_{el_i} pakeičiama I_{j_i} . Tuomet i -tojo neurono srovė, kuri teka per rektifikuotą plyšinę jungtį (I_{j_i}), modeliuojama [48]:

$$I_{j_i} = g_J(V_J) \cdot (V_{m_j} - V_{m_i}); \quad (21)$$

čia V_{m_j}, V_{m_i} – membranos potencialas atitinkamai j -tojo ir i -tojo neurono, kurie tarpusavyje sujungti rektifikuota elektrine sinapse, o $g_J(V_J)$ – plyšinės jungties laidumas, kuris priklauso nuo plyšinės jungties įtampos (V_J).

Atstojamoji plyšinės jungties kanalo elektrinė schema yra pateikta 2.1. pav. Įtampos pasiskirstymas tarp puskanalių priklauso nuo jų laidumo (g_1 ir g_2), kuris gali keistis [67]. Puskanaliai plyšinėje jungtyje yra sujungti nuosekliai, todėl taikant Omo dėsnį nuosekliai grandinei, ant plyšinės jungties krintanti įtampa (V_J) yra lygi ant atskirų puskanalių krintančių įtampų sumai:

$$V_J = V_1 + V_2. \quad (22)$$



2.1. pav. Schematinis puskanalių išsidėstymas (modifikuota pagal [67])

Nuosekliai sujungtos grandinės bendra varža (R_J) yra lygi atskirų dalių varžos sumai:

$$R_J = R_1 + R_2 \Rightarrow \frac{1}{g_J} = \frac{1}{g_1} + \frac{1}{g_2} \Rightarrow g_J = \frac{g_1 g_2}{g_1 + g_2}; \quad (23)$$

čia g_J – plyšinės jungties laidumas, o g_1, g_2 – vienetiniai puskanalių laidumai. Kai elektrinė sinapsė yra nerektifikuota, tuomet ant kiekvieno kanalo krintanti įtampa gali būti apskaičiuojama iš tokių lygčių:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{R_1}{R_2} = \frac{g_2}{g_1} \Rightarrow \begin{aligned} V_1 &= V_2 \frac{g_2}{g_1} & V_1 &= V_J \frac{g_2}{g_1 + g_2} \\ V_2 &= V_1 \frac{g_1}{g_2} & V_2 &= V_J \frac{g_1}{g_1 + g_2} \end{aligned} \quad (24)$$







Analizuojant rektifikuotas elektrines sinapses, buvo pasiūlyta vienetinį puskanalio laidumą modifikuoti naudojant eksponentinę funkciją, kuri priklauso nuo įtampos [67]:

$$\begin{aligned} g_1 &= g_{1,0} e^{\frac{V_1}{R_1}}; \\ g_2 &= g_{2,0} e^{\frac{V_2}{R_2}} \end{aligned} \quad (25)$$

čia $g_{1,0}$ ir $g_{2,0}$ yra vienetiniai puskanalių laidumai, atitinkamai, kai $V_1 = 0$, $V_2 = 0$. Puskanalių rektifikacija neleidžia įvertinti V_1 ir V_2 per vieną žingsnį, kaip (15) lygtyje [67]. Tokiu atveju, sprendinį galima rasti taikant paprastųjų iteracijų metodą. T. y., kiekvienos iteracijos metu V_1, V_2, g_1, g_2 reikšmės perskaičiuojamos iš (22)–(25) lygčių, kol sprendinys pasiekia norimą tikslumą [67].

Įvesti žymėjimai, naudojami šiame darbe yra pateikiami 2.3. lent.

2.3. lentelė. Žymėjimai naudojami darbe

Žymėjimai	Reikšmė
	Dvikryptė elektrinė sinapsė
	Sužadinanti cheminė sinapsė iš presinapsinio į postsinapsinį neuroną
	Slopinanti cheminė sinapsė iš presinapsinio į postsinapsinį neuroną
	Rektifikuota elektrinė sinapsė iš presinapsinio į postsinapsinį neuroną
	Įleidžiama išorinė srovė
	Neuronas

2.2. Sinchronizacijos matai

Kryžminės koreliacijos koeficientas

Vienas iš pagrindinių matų, įvertinančių neuronų sinchronizacijos laipsnį yra kryžminė koreliacija. Tegul gretimų neuronų membranos potencialo dinamika laike yra žymima $V_{1,t}$ ir $V_{2,t}$ ($t = 1, \dots, T$). Tuomet kryžminė kovariacija duomenims $(V_{1,1}, V_{2,1}), (V_{1,2}, V_{2,2}), \dots, (V_{1,T}, V_{2,T})$ yra apibrėžiama taip:

$$c_{V_1 V_2}(k) = \begin{cases} \frac{1}{T} \sum_{t=1}^{T-k} (V_{1,t} - \bar{V}_1)(V_{2,t+k} - \bar{V}_2); & k = 0, 1, 2, \dots \\ \frac{1}{T} \sum_{t=1}^{T+k} (V_{2,t} - \bar{V}_2)(V_{1,t-k} - \bar{V}_1); & k = 0, -1, -2, \dots \end{cases}; \quad (26)$$

čia \bar{V}_1 ir \bar{V}_2 – atitinkamos duomenų imties vidurkis, k – laiko pokytis (angl. *lag*).

Imčių standartiniai nuokrypiai:

$$s_{V_1} = \sqrt{c_{V_1 V_1}(0)}; \quad (27a)$$

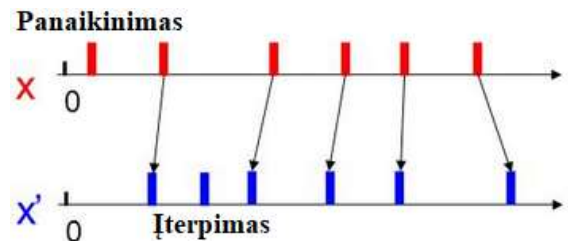
$$s_{V_2} = \sqrt{c_{V_2 V_2}(0)}. \quad (27b)$$

Tuomet kryžminė koreliacija yra aprašoma lygtimi:

$$r_{V_1 V_2}(k) = \frac{c_{V_1 V_2}(k)}{s_{V_1} s_{V_2}}. \quad (28)$$

Viktoro-Purpuros atstumo matas

Viktoro-Purpuros atstumas yra panašumo tarp dviejų neuronų šuolių sekų matas grindžiamas minimaliu operacijų skaičiumi (arba kaina), kuris yra reikalingas siekiant vieno neurono generuojamus šuolius transformuoti į kito neurono generuojamus šuolius (2.2. pav.). Laikoma, kad tam tikslui galima naudoti tik tris operacijas: šuolio įterpimą, šuolio panaikinimą ir šuolio perkėlimą atstumu Δt . Pagal Viktoro-Purpuros atstumo apibrėžimą, šuolių įterpimo ir panaikinimo operacijų skaičius, arba kaina, yra lygi 1. Tuo tarpu šuolio perkėlimo kaina $q|\Delta t|$; čia q – operacijų skaičius (išlaidos) vienam laiko vienetui. Kai $q = 0$, tuomet Viktoro-Purpuros atstumo matas lygus



2.2. pav. Šuolių transformacija

neuronų generuojamų šuolių skaičių skirtumui. Tuo atveju, kai q labai didelis, tampa palankiau visus šuolius ištrinti ir vėl įterpti, o ne juos perkelti.

Van-Rosumo atstumo matas

Van-Rosumo metrika naudojama apskaičiuoti atstumui tarp dviejų neuronų šuolių sekų U ir V yra apibrėžiama taip:

$$f(t) = \sum_i^n H(t - u_i) e^{\frac{(t-u_i)}{\tau}}; \quad (29a)$$

$$g(t) = \sum_j^m H(t - v_j) e^{\frac{(t-v_j)}{\tau}}; \quad (29b)$$

$$D^2(f, g, \tau) = \frac{1}{\tau} \int_0^\infty (f(t) - g(t))^2 dt; \quad (29c)$$

čia $u_i, i = 1, \dots, n$ – laiko momentai, kai neuronas U sugeneruoja nervinius impulsus, $v_j, j = 1, \dots, m$ – laiko momentai, kai neuronas V sugeneruoja nervinius impulsus, τ – laiko konstanta, $H(t)$ – Hevisaido (angl. *Heaviside*) funkcija ($H(t) = 1$, kai $t \geq 0$, $H(t) = 0$, kai $t < 0$).

2.3. Skaitinis integravimas

Paprastąją diferencialinę lygtimi vadinama lygybė siejanti nepriklausomą kintamąjį x , ieškomą funkciją $y(x)$ ir jos išvestines:

$$F(x, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0. \quad (30)$$

Sprendžiant diferencialines lygtis analiziniu būdu, pirmiausiai randama lygties sprendinių šeima, iš kurios parenkamas sprendinys, atitinkantis pradines sąlygas ir užrašoma analizinė sprendinio $y(x)$ forma. Tuo atveju, kai neįmanoma rasti analizinės diferencialinės lygties sprendinio formos, yra naudojami įvairūs skaitiniai metodai.

Tarkime, jog turima pirmos eilės diferencialinė lygtis (kanoniniu pavidalu):

$$y' = f(x, y); \quad (31)$$

o atskirasis jos sprendinys tenkina pradinę sąlygą: $y(x_0) = y_0$. Sakykime, kad funkcija $f(x, y)$ yra tolydi ir jos dalinė išvestinė $\frac{\partial f(x, y)}{\partial y}$ yra apibrėžta kurioje nors pradinio taško $M_0(x_0, y_0)$ aplinkoje. Tuomet šioje aplinkoje Koši uždavinys turi vienintelį sprendinį. Kai Koši uždavinio neįmanoma išspręsti tiksliai, taikomi apytiksliai skaitiniai metodai. Pvz., Oilerio metodo išraiška, naudojama spręsti diferencialinėms lygtims, gaunama skleidžiant ieškomą funkcijos lygtį $y(x)$ Teiloro eilute:

$$y(x+h) = y(x) + h \frac{\partial y}{\partial x} + O(h^2); \quad (32)$$

čia h – žingsnio dydis.

Tuomet parenkamos nepriklausomo kintamojo reikšmės: $x_1 = x_0 + h$, $x_2 = x_1 + h, \dots, x_n = x_{n-1} + h$ ir gauta (32) lygtis diskretizuojama:

$$y_{i+1} = y_i + h \cdot f(x_i, y_i), i = 0, 1, 2, \dots, n-1. \quad (33)$$

Naudojantis (33) lygtimi randamas apytikslis sprendinys kiekviename taške. Remiantis šiuo metodu buvo sprendžiama Hodžkino-Hakslio modelio diferencialinių lygčių sistema.

2.4. Matematinio programavimo uždavinys

Optimizavimo uždaviniai aktualūs įvairiose srityse siekiant rasti minimalią ar maksimalią kriterijaus reikšmę, kuri užtikrintų sprendžiamos problemos efektyvumą. Optimizavimo uždavinių su apribojimais sprendimas yra vadinamas matematinio programavimo uždaviniu, kuris klasifikuojamas pagal tikslo funkcijos ir jos apribojimo sričių savybes.

Matematinis programavimo uždavinys yra sudarytas iš dviejų dalių, t. y., tikslo funkcijos ir apribojimų. Bendru atveju matematinio (tiesinio arba netiesinio) programavimo uždavinys gali būti formuluojamas tokiu būdu:

Minimizuoti

$$f_0(x), \quad (34)$$

kai tenkinamos sąlygos (leistinoji sritis)

$$f_i(x) \leq 0, \quad i = \overline{1, k}; \quad (35a)$$

$$f_i(x) = 0, \quad i = \overline{k+1, m}; \quad (35b)$$

$$x \in X \subset R^n;$$

čia $f_0: R^n \rightarrow R$ yra tikslo funkcija, $f_i: R^n \rightarrow R, i = \overline{1, m}$ – apribojimų funkcijos.

Netiesinio programavimo uždavinys yra sprendžiamas tuomet, kai tikslo funkcija arba viena iš apribojimo funkcijų, aprašančių leistiną sritį, yra netiesinė. Išsprendus minimizavimo uždavinį gaunamas kintamųjų vektorius $X^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, kuris užtikrina tikslo funkcijos minimalią reikšmę, papuolančią į leistiną sritį.

Kai optimizavimo uždavinys reikalauja rasti maksimalią tikslo funkcijos reikšmę, tai galima spręsti minimizavimo uždavinį, pakeitus tikslo funkcijos ženklą. Tuomet uždavinys formuluojamas tokiu būdu:

Minimizuoti

$$-f_0(x), \quad (36)$$

kai tenkinamos sąlygos (35a), (35b).

Matematinio programavimo uždavinys – tai ekstremumų paieška. Kitaip sakant, tai yra tikslo funkcijos mažiausios ar didžiausios reikšmės radimas, kuriam spręsti naudojami įvairūs metodai. Šiame darbe matematinio programavimo uždavinys sprendžiamas grafiniu būdu, t. y., plokštumoje nubraižoma leistinoji sritis ir tikslo funkcijos lygio linijos, kurios yra lygiagrečios viena kitai. Sprendžiant dviejų nežinomųjų uždavinį grafiniu būdu reikia nubrėžti vieną iš lygio linijų ir ją „stumti“ lygiagrečiai sau pačiai tol kol ji dar kerta apribojimų sritį. Paskutinis susikirtimo taškas – optimalus sprendinys.

2.5. Puasoninių stimulų generavimas

Puasono procesas plačiai taikomas įvairiose mokslo srityse, pvz.: modeliuojant komunikacinius tinklus, biologines sistemas ar įvairius fizikinius procesus. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad daugelio tipų neuronų sužadavimo dinamiką taip pat galima modeliuoti kaip Puasono procesą [6].

Homogeniniu Puasono procesu su parametru λ vadiname procesą $\{X_t, t \in [0, \infty)\}$ apibrėžta tikimybinėje erdvėje (Ω, \mathcal{F}, P) , jei tenkinamos šios savybės:

1. $X_0 = 0$;
2. Su visais $0 < t_1 < \dots < t_n$ pokyčiai $X_{t_1}, X_{t_2} - X_{t_1}, \dots, X_{t_n} - X_{t_{n-1}}$ yra nepriklausomi;
3. Jei $0 \leq s < t < \infty$, tai $X_t - X_s$ turi Puasono skirstinį su parametru $\lambda(t - s)$:

$$P(X_t - X_s = k) = \frac{(\lambda(t - s))^k}{k!} e^{-\lambda(t-s)}, \quad (38)$$

su visais $k \in N$.

Šio apibrėžimo 2-a ir 3-ia sąlygos reiškia tai, jog Puasono procesas turi nepriklausomus ir stacionarius pokyčius.

Šiame darbe neuronų sužadimui puasoniniai stimulai buvo generuojami taikant tokį algoritmą:

1. $\lambda \leftarrow$ vidutinis įvykių skaičius per milisekundę;
2. $dt \leftarrow$ simuliacijos žingsnio dydis milisekundėmis;
3. Generuojamas bazinis atsitiktinis dydis u ($t, y, u \sim T[0, 1]$);
4. Jeigu $u < \lambda \cdot dt$, tai neuronas trumpą laiko tarpą yra veikiamas išorinės srovės.

2.6. Statistinė analizė

Dviejų imčių Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus naudojamas siekiant patikrinti, ar tiriamos imtys yra pasiskirstę pagal tą patį dėsnį. Tarkime, jog pirmosios imties dydis yra n , o pasiskirstymo funkcija $F(x)$. Atitinkamai, antrosios imties dydis m , o pasiskirstymo funkcija $G(x)$.

Kolmogorovo-Smirnovo kriterijaus statistika apibrėžiama taip:

$$D_{n,m} = \max_x |F(x) - G(x)|. \quad (39)$$

Kriterijaus nulinė hipotezė H_0 : abi imtys yra iš to paties pasiskirstymo. Nulinė hipotezė yra atmetama su reikšmingumo lygmeniu α , jeigu $D_{n,m} > D_{n,m,\alpha}$, čia $D_{n,m,\alpha}$ yra kritinė reikšmė:

$$D_{n,m,\alpha} = c^{-1}(\alpha) \sqrt{\frac{n+m}{n \cdot m}}. \quad (40)$$

Čia $c(\alpha)$ – Kolmogorovo skirstinio reikšmė taške α :

$$c(\alpha) = \frac{\sqrt{2\pi}}{\alpha} \sum_{k=1}^{\infty} e^{-(2k-1)^2 \pi^2 / 8\alpha^2}. \quad (41)$$

Naudojantis dviejų imčių Kolmogorovo-Smirnovo kriterijumi darbe buvo įvertintas skirtingo tipo sinapsių įtaka postsinapsinio neurono generuojamų nervinių impulsų laikinėms/dažninėms charakteristikoms.

2.7. MATLAB programinė įranga

MATLAB – tai daugiaplatformė programinė priemonė, kuri plačiai taikoma sprendžiant įvairias inžinerijos, matematikos, chemijos, biologijos, ekonomikos ir kt. mokslo sričių problemas. Programinės įrangos *MATLAB* pavadinimas yra žodžių junginio „matricų laboratorija“ (angl. *MATrix LABoratory*) akronimas. *MATLAB* programinė įranga sukurta *MathWorks*® kompanijos, kuriančios matematinės aplikacijas.

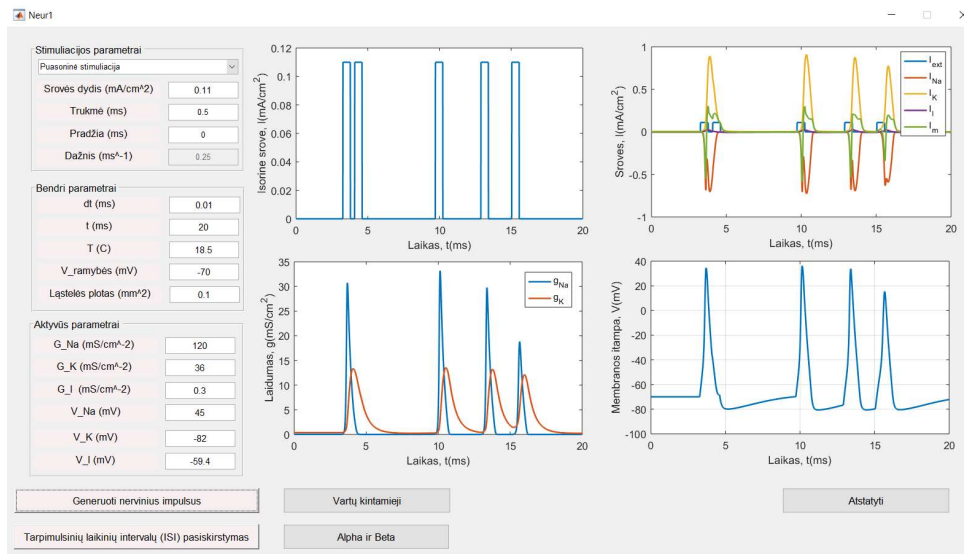
MATLAB programinė įranga leidžia dirbti dviem režimais:

- Dialoginiu režimu, kai skaičiavimai atliekami iš karto: įvedami duomenys, paleidžiamos *MATLAB* funkcijos ir kiti *M*-failai bei rodomi rezultatai. Šis režimas įjungiamas atvėrus komandų langą (angl. *command window*). Komandų langas yra pagrindinė erdvė, kurioje atliekama didžioji dalis eksperimentų. Taip pat komandų langas rodo įvestų formulių ir komandų istoriją, todėl galima lengvai pakartoti prieš tai atliktus veiksmus. *MATLAB* palaiko daugybę specialių komandų, kurių išsamus aprašymas pateikiamas šios programinės įrangos vadovuose.

- Programiniu režimu, kai uždavinio sprendimo algoritmas yra užrašomas *MATLAB* programavimo kalba ir saugomas *M*-faile. Egzistuoja dviejų tipų *M*-failai: scenarijaus (angl. *script*) ir funkcijos. Priešingai negu scenarijaus failas, funkcijos failas priima duomenų sąrašą ir grąžina rezultatą. Programinio režimo metu naudojama *MATLAB* programinė kalba yra skirta algoritmams koduoti. Vienas iš pagrindinių skirtumų tarp *MATLAB* ir kitų algoritminių kalbų yra tai, jog *MATLAB* nereikia aprašyti kintamųjų tipo, masyvų ir matricių. Skirtingai nuo dialoginio režimo, dirbant programiniu režimu suteikiama galimybė programą redaguoti, taisyti klaidas, daryti pakeitimus, komentuoti ir visa tai išsaugoti. *M*-failai vykdomi tik atlikus tiesioginį kreipimąsi į šį failą, t. y., priešingai negu komandų lange įvedami veiksmai, kurie yra vykdomi iš karto. Dėl šios priežasties klaidos *M*-failuose aptinkamos tik po kompiliavimo, o komandų lange – iš karto po komandos įvedimo.

MATLAB suteikia galimybę realizuoti algoritmus, vizualizuoti duomenis bei kurti vartotojo sąsajas. Grafinės vartotojo sąsajos (GUI) sukūrimas *MATLAB* programinėje įrangoje apima du etapus, t. y., vaizdinių komponentų išdėstymą GUI lange ir šių komponentų priskyrimą atlikti tam tikrus veiksmus. Tokiu būdu galima sukurti individualią vartotojo sąsają, kuri būtų skirta konkrečioms problemoms spręsti. Vartotojo sąsajos kūrimas yra aktualus uždavinys, kadangi suteikia galimybę keisti parametrus, atlikti tam tikrus veiksmus vartotojo nuožiūra ir dinamiškai stebėti pokyčius.

Prieš pradėdami tyrinėti sinapsių įtaką elektrinių signalų sklidimui, šiame baigiamajame darbe buvo sukurta vartotojo sąsaja, leidžianti stebėti vieno neurono (nesujungto su gretimais neuronais) membranos potencialo pokyčius, jonų kanalų laidumo dinamiką, srovių tekėjimą ir kt. (2.3. pav.). Vartotojo sąsaja suteikė galimybę dinamiškai keisti parametrus ir stebėti kiekvieno parametro įtaką neurono elgesiui.



2.3. pav. Vartotojo sąsaja vieno neurono elgesiui nustatyti

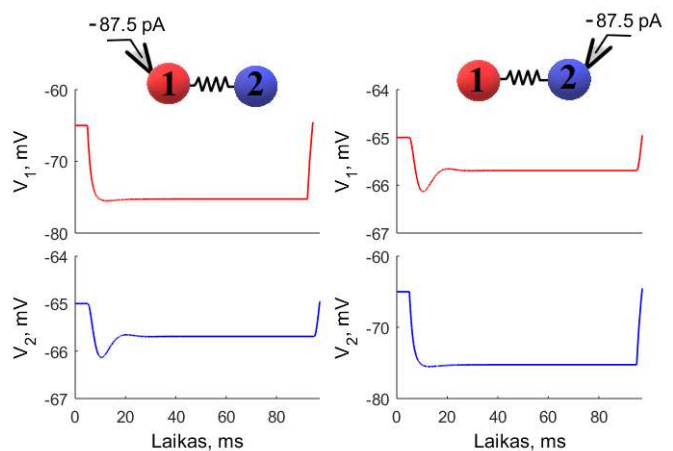
3. Tyrimo rezultatai

3.1. Sinapsių poveikis elektrinio signalo sklidimui neuronų tinkluose

Elektrofiziologiniai matavimai suteikia informaciją apie signalo sklidimą neuronų tinkluose. Paprastai elektrofiziologinių matavimų metu vienas neuronas yra veikiamas tam tikros amplitudės srove ir fiksuojami membranos potencialo pokyčiai gretimuose neuronuose. Gauti rezultatai leidžia nustatyti neuronų tinklo jungumo savybes bei neuronus jungiančių sinapsių tipą ir elektrines savybes.

Apie elektrinių sinapsių egzistavimą tarp gretimų neuronų galima spręsti iš elektrofiziologiniuose matavimuose registruojamo elektrinio ryšio, kurio stiprumą nusako taip vadinamas jungumo koeficientas. Jungumo koeficientas (angl. *coupling coefficient* arba CC) yra apibrėžiamas kaip santykis tarp membranos potencialų pokyčių elektriškai sujungtuose neuronuose. Siekiant išmatuoti jungumo koeficientą tarp dviejų neuronų, į juos įstatomi mikroelektrodai, leidžiantys registruoti nedidelius (mV eilės) įtampos pokyčius. Tuomet į vieną iš neuronų yra įleidžiama nedidelės amplitudės depoliarizuojanti ar hiperpolarizuojanti srovė ir išmatuojami nusistovėję abiejų neuronų membranos potencialų pokyčiai, ΔV_1 ir ΔV_2 . Dauguma elektrinių sinapsių yra dvikryptės, todėl jungumo koeficientas gali būti išmatuojamas abiem kryptimis. Norint apibūdinti jungumo koeficientą iš pirmos ląstelės į antrąją (CC_{12}), elektros srovė yra įleidžiama į pirmąją ląstelę ir CC_{12} yra apibrėžiamas kaip santykis $\Delta V_2/\Delta V_1$. Analogiškai, norint išmatuoti jungumo koeficientą CC_{21} , srovė yra įleidžiama į antrąją ląstelę ir CC_{21} yra apibrėžiamas kaip santykis $\Delta V_1/\Delta V_2$. Bendru atveju, jungumo koeficientai CC_{12} ir CC_{21} nebūtinai yra lygūs, nes skirtingos ląstelės gali pasižymėti skirtingu membraniniu laidumu. Be to, kai kurios elektrinės sinapsės pasižymi srovės–įtampos rektifikacija, t. y., jų laidumas priklauso nuo srovės tekėjimo krypties. Jeigu nenurodyta kitaip, šiame darbe laikomasi prielaidos, jog tiriamos ląstelės yra vienodo dydžio, turi tas pačias elektrines savybes (t. y., vienodą įėjimo varžą ir talpumą), elektrinės sinapsės yra nerektifikuojančios, žadinamasis neuronas veikiamas nuolatinės srovės, o aplinkos temperatūra

6.3°C. Tokių elektrine sinapse sujungtų neuronų membranų potencialo dinamika ir apskaičiuoti jungumo koeficientai CC_{12} ir CC_{21} yra pateikti 3.1. pav.

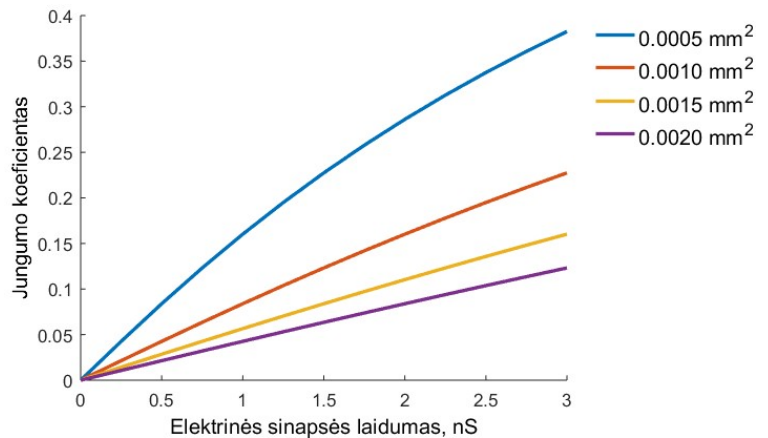


$$CC_{12} = \frac{\Delta V_2}{\Delta V_1} = \frac{0.6927}{10.2517} = 0.0676 \quad CC_{21} = \frac{\Delta V_1}{\Delta V_2} = 0.0676$$

3.1. pav. Jungumo koeficientas elektriškai sujungtuose neuronuose ($g_{el} = 1 \text{ nS}$)

Jungumo koeficientas – tai matas, parodantis elektrinės sinapsės stiprumą, kuris priklauso ir nuo ląstelių savybių. Jungumo koeficiento priklausomybė nuo ląstelės paviršiaus ploto ir elektrinės sinapsės laidumo pateikta 3.2. pav.

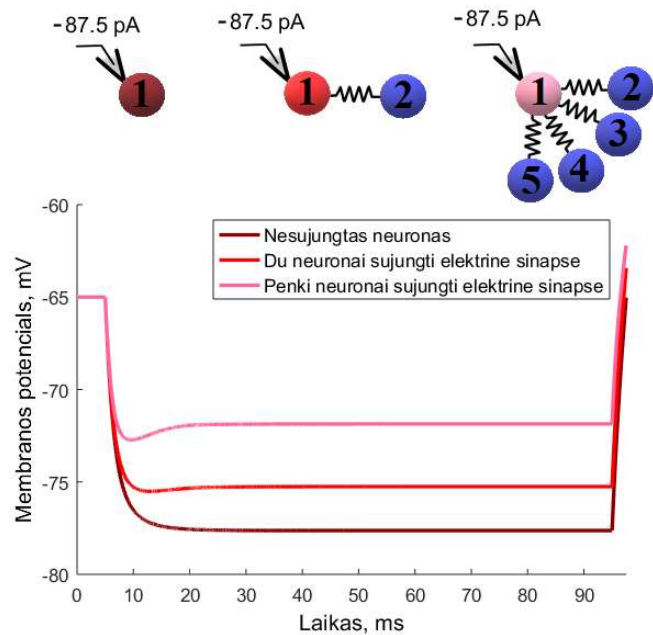
Grafike matyti, jog didesnis elektrinės sinapsės laidumas sąlygoja didesnį jungumo koeficientą tarp dviejų neuronų. Tuo tarpu didėjant ląstelių paviršiaus plotui pastebimas jungumo koeficiento mažėjimas, tai reiškia, jog elektrinė sąveika bus stipresnė tarp mažesnio paviršiaus ploto neuronų, sujungtų elektrinėmis sinapsėmis.



3.2. pav. Jungumo koeficiento priklausomybė nuo ląstelės paviršiaus ploto ir elektrinės sinapsės laidumo

Neuronus sujungus elektrinėmis sinapsėmis pasikeičia jų įėjimo varžos. Dėl to gali pasikeisti atitinkami jungumo koeficientai. Siekiant pademonstruoti šią savybę buvo atlikti skaitinio modeliavimo eksperimentai. Buvo nagrinėjami trys scenarijai: 1) pirmasis neuronas nėra sujungtas su gretimais neuronais; 2) pirmasis neuronas sujungtas su vienu gretimu neuronu; 3) pirmasis neuronas sujungtas su keturiais gretimais neuronais.

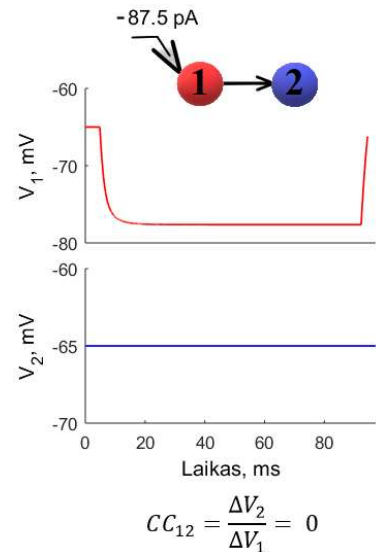
Stebėdami pirmojo neurono membranos potencialą (3.3. pav.) galime matyti, jog didžiausi pokyčiai yra tuomet, kai pirmasis neuronas nėra sujungtas su gretimais neuronais. Mažesnis įtampos pokytis pirmame neurone matomas tuomet, kai neuronas yra sujungtas elektrine sinapse su gretimu neuronu. Tai galima paaiškinti srovės nutekėjimu per elektrinę sinapsę į antrąjį neuroną. Toks srovės šuntavimo efektas yra proporcingas iš žadinamo neurono išeinančių elektrinių sinapsių skaičiui (3.3. pav.).



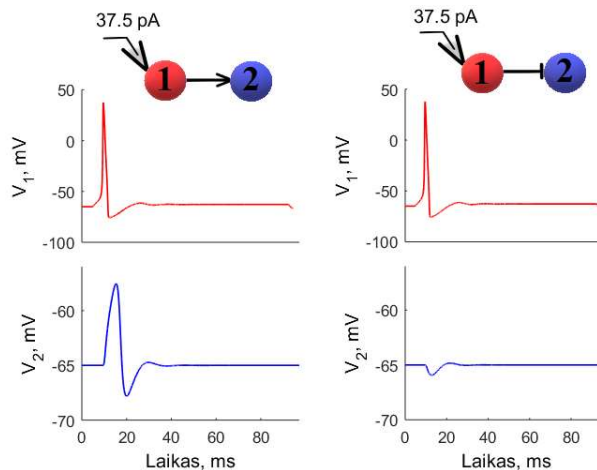
3.3. pav. Pirmojo neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 1 \text{ nS}$)

Analogiškas metodas nėra taikomas tiriant chemines sinapses, kadangi tokiu būdu išmatuotas jungumo koeficientas tarp neuronų būtų lygus nuliui (3.4. pav.). T. y., jei presinapsinis neuronas yra veikiamas srove, kuri nesugeneruoja veikimo potencialo, tai cheminė sinapsė nėra aktyvuojama. Kitaip tariant, tokiu atveju presinapsinio neurono membranos potencialo pokyčiai yra per maži, jog išlaisvintų neurotransmiterius, todėl postsinapsiniame neurone membranos potencialas išlieka ramybės būsenoje.

Norint iš elektrofiziologinių matavimų nustatyti cheminės sinapsės tipą ir savybes, presinapsinis neuronas stimuliuojamas pakankamai aukšta srove, jog neuronas sugeneruotų veikimo potencialą ir taip būtų aktyvuojama cheminė sinapsė (3.5. pav.). Šiuo atveju cheminės sinapsės tipą galima nustatyti pagal postsinapsinio neurono membranos potencialo pokyčius. Sužadinti cheminė sinapsė presinapsiniame neurone sukelia membranos potencialo padidėjimą, o slopinančioji – sumažėjimą (3.5. pav.).

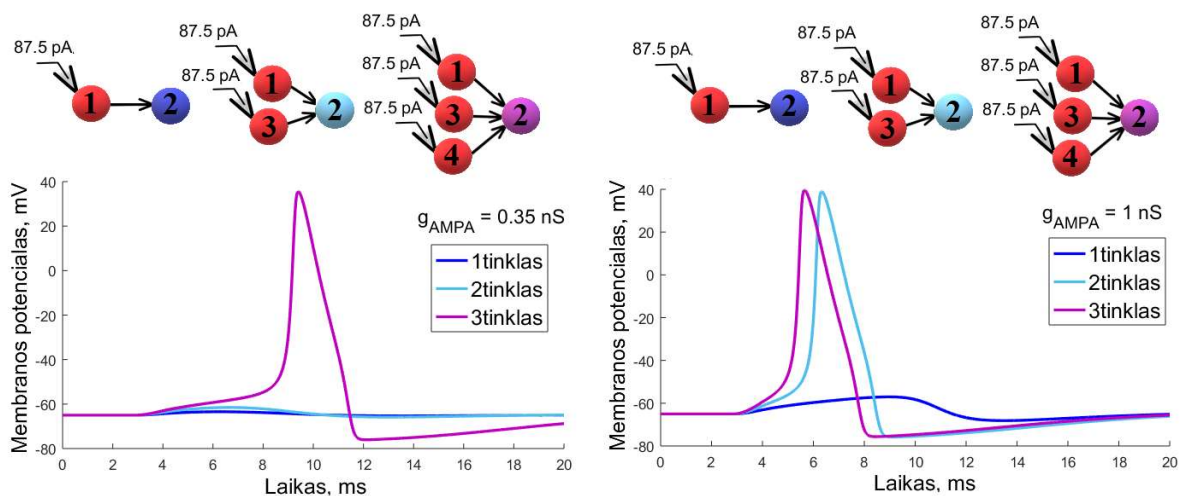


3.4. pav. Jungumo koeficientas chemiškai sujungtuose neuronuose ($g_{ch} = 1 \text{ nS}$)



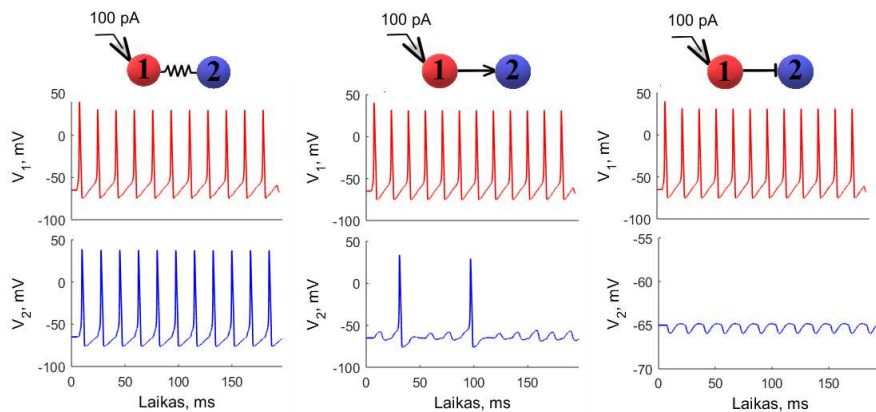
3.5. pav. Sužadinančios ir slopinančios cheminės sinapsės poveikis neuronų membranos potencialui ($g_{ch} = 1 \text{ nS}$)

Grafike 3.5. pav. matyti, jog postsinapsinis neuronas, sujungtas tik su vienu presinapsiniu neuronu sužadinančia chemine sinapse, nesugeneruoja veikimo potencialo. Paprastai reikia bent kelių per trumpą laiką įeinančių cheminių sinapsių stimulų, jog postsinapsinio neurono membranos pokytis viršytų slenkstinę reikšmę ir būtų sugeneruotas nervinis impulsas. Šis ribinis įeinančių impulsų skaičius priklauso nuo cheminių sinapsių laidumo ir nuo postsinapsinio neurono elektrinių membranos savybių (3.6. pav.).



3.6. pav. Antrojo neurono membranos potencialo dinamika

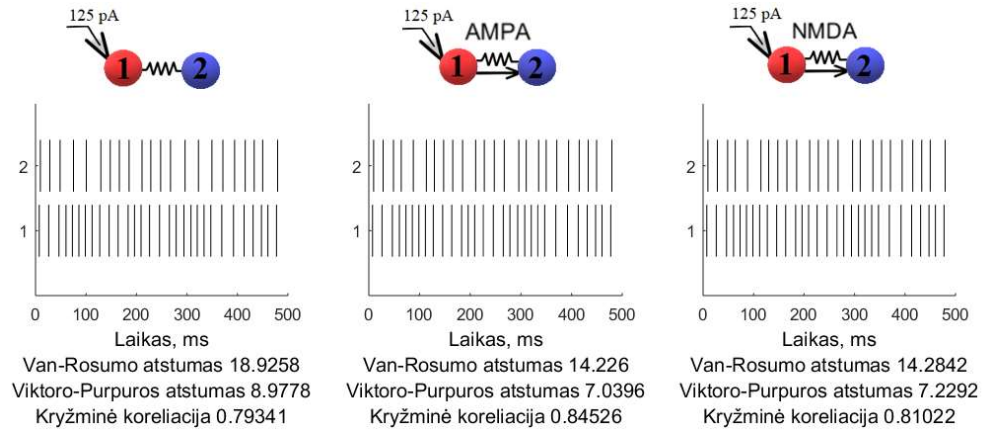
Stimuliuojant presinapsinį neuroną pakankamai didele pastovia srove, presinapsinis neuronas sugeneruoja nervinių impulsų seką (3.7. pav.). Kai neuronai sujungti 1 nS laidumo elektrine sinapse, tuomet postsinapsinis neuronas sugeneruoja atsaką į kiekvieną presinapsinio neurono nervinį impulsą. Slopinančios sinapsės atveju postsinapsinis neuronas nesugeneruoja veikimo potencialo, o tik slopinančius postsinapsinius potencialus (angl. *inhibitory postsynaptic potentials* arba IPSP). Skirtumas egzistuoja ir tarp presinapsinių neuronų generuojamų nervinių impulsų. Kai neuronai sujungti vienkrypte chemine sinapse, tai presinapsinio neurono generuojamų nervinių impulsų dažnis yra didesnis negu presinapsinio neurono, kuris sujungtas su gretimu neuronu dvikrypte elektrine sinapse. Tai galima paaiškinti srovės nutekėjimu, kuris yra būdingas tik elektrinėms, bet ne cheminėms sinapsėms.



3.7. pav. Neuronų membranos potencialo dinamika ($g_{el} = g_{ch} = 1 \text{ nS}$)

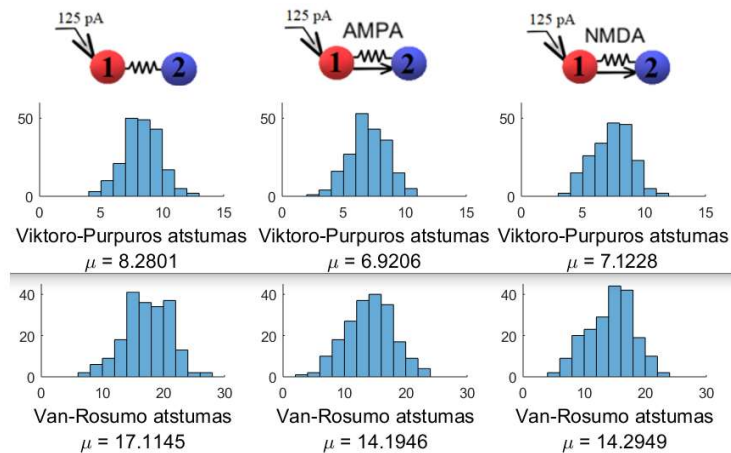
Skirtumą tarp neuronų generuojamų veikimo potencialų sekų galima įvertinti naudojant specialiai tam sukurtus panašumo matavimus. Dviejų neuronų generuojami veikimo potencialai ir apskaičiuoti Van-Rosumo ir Viktoro-Purpuros atstumai pavaizduoti 3.8. pav. Mažesnės Van-Rosumo ir Viktoro-Purpuros atstumų vertės rodo didesnę panašumą tarp neuronų generuojamų nervinių

impulsų. Atliekant modeliavimą presinapsinis neuronas 500 ms buvo veikiamas 125 pA amplitudės puasoniniais 80 Hz stimulai. Tokio tipo stimuliacija yra artimesnė fiziologiniam neuronų tinklo veikimui nei pastovi išorinė elektros srovė, kuri dažnai naudojama elektrofiziologiniuose matavimuose. Galima pastebėti, jog šiuo atveju neuronai nervinius impulsus generuoja panašiausiai, kai tarpusavyje yra sujungti mišria AMPA sinapse. Pvz., kryžminio koreliacijos koeficiento reikšmė, kuri parodo sinchronizacijos laipsnį tarp neuronų, šiuo atveju viršijo 0.84.



3.8. pav. Panašumo matai tarp neuronų generuojamų veikimo potencialų ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$)

Eksperimentas pavaizduotas 3.8 pav. buvo modeliuojamas 200 kartų, kaskart naudojant skirtingas, tačiau to paties dažnio puasoninių stimulų serijas. Sumodeliuotos Viktoro-Purpuros ir Van-Rosumo atstumų histogramos pateiktos 3.9. pav. Galima pastebėti, jog nerviniai impulsai generuojami panašiausiai, kai neuronai tarpusavyje sujungti mišria AMPA sinapse. Šiek tiek mažesnis panašumas gaunamas sujungus mišria NMDA sinapse, tuo tarpu vien tik elektrine sinapse sujungti neuronai generuoja mažiausiai panašius impulsus.

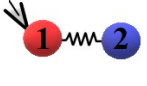

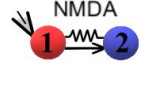
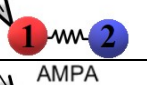




3.9. pav. Panašumo matų skirstiniai ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$)

Dviejų imčių Kolmogorovo-Smirnovo testas parodė, jog visi nagrinėjami Viktoro-Purpuros atstumų skirstiniai tarpusavyje statistiškai reikšmingai skiriasi (reikšmingumo lygmuo 0.05)

(3.1. lent.). Tuo tarpu nagrinėjant Van-Rosumo atstumo matą, Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus parodė, jog statistiškai reikšmingas skirtumas neegzistuoja tarp mišrios AMPA ir mišrios NMDA sinapsės.

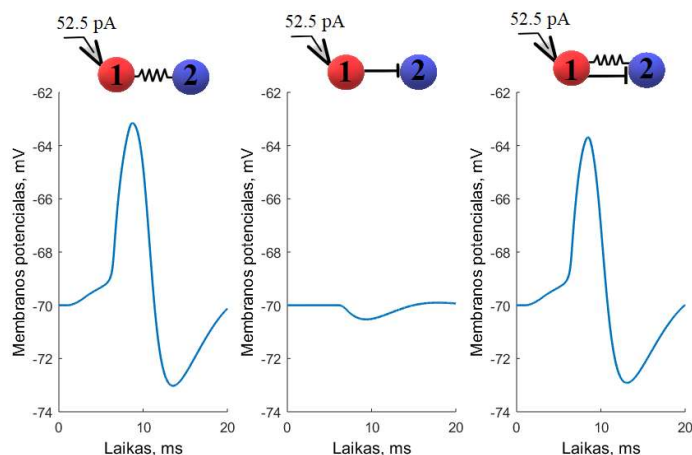
3.1. lentelė. Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus (p-reikšmė)

				
	Viktoro-Purpuros Van-Rosumo	1 1	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
	Viktoro-Purpuros Van-Rosumo	< 0.001 < 0.001	1 1	0.0144 0.7787
	Viktoro-Purpuros Van-Rosumo	< 0.001 < 0.001	0.0144 0.7787	1 1

Taigi, modeliavimo rezultatai atskleidė, jog cheminės sinapsės pridėjimas prie elektrinės sinapsės gali reikšmingai pakeisti neuronų generuojamus nervinius impulsus.

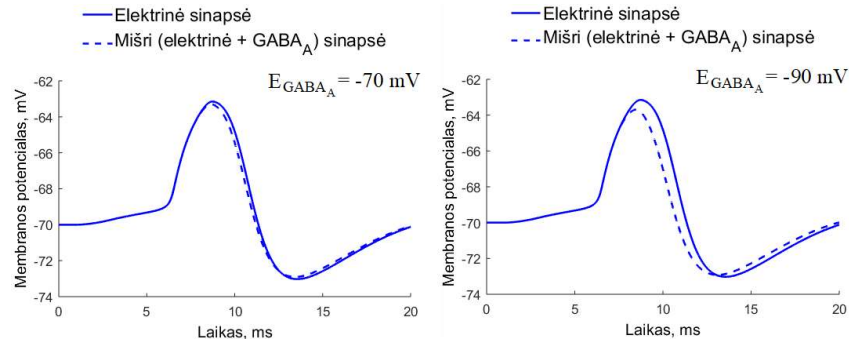
3.2. Mišrios (elektrinė + slopinanti cheminė) sinapsės poveikis neuronų tinklų charakteristikoms

Slopinančios cheminės sinapsės sumažina postsinapsinio neurono membranos potencialą. Jei postsinapsinis neuronas gauna impulsus iš slopinančiosios sinapsės, tai sumažėja tikimybė, kad jame bus sužadintas veikimo potencialas. Siekiant pademonstruoti šią savybę buvo atliktas skaitinis modeliavimas. Presinapsinis neuronas nuo 1 ms iki 3 ms yra veikiamas 52.5 pA srove ir sugeneruoja nervinį impulsą, dėl to cheminė sinapsė aktyvuojama. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika, kai neuronai sujungti atitinkamomis sinapsėmis, yra pateikiama 3.10. pav. Kai neuronus jungia vien tik cheminė slopinanti GABA_A sinapsė, tai postsinapsinio neurono membranos potencialas sumažėja. Būtent dėl šios GABA_A sinapsės savybės, prie elektrinės sinapsės pridėjus cheminę GABA_A sinapsę, postsinapsinio neurono membranos potencialas šiek tiek nuslopinamas.



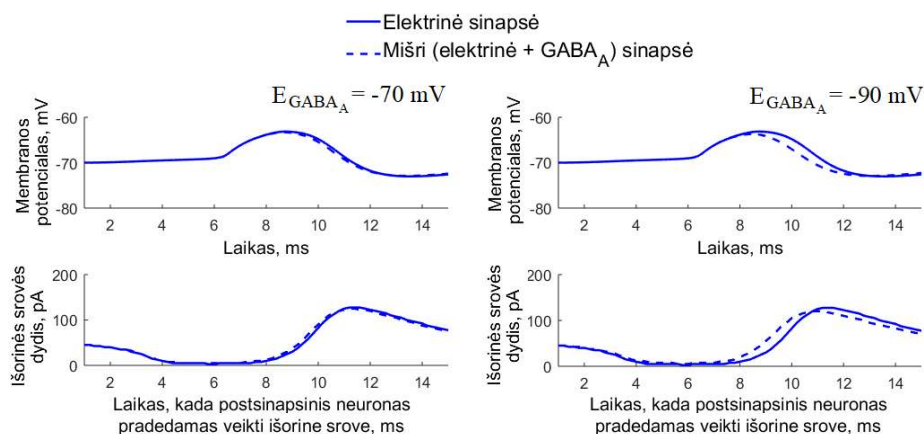
3.10. pav. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = g_{ch} = 0.7 \text{ nS}$)

Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika, kai neuronai sujungti elektrine arba mišria (elektrinė + GABA_A) sinapse, yra pateikiama 3.11. pav. Grafike matyti, jog GABA_A sinapsė nuslopina postsinapsinio neurono membranos potencialą stipriau, kai slopinančios GABA_A sinapsės pusiausvyros potencialas yra -90 mV.



3.11. pav. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = g_{ch} = 0.7 \text{ nS}$)

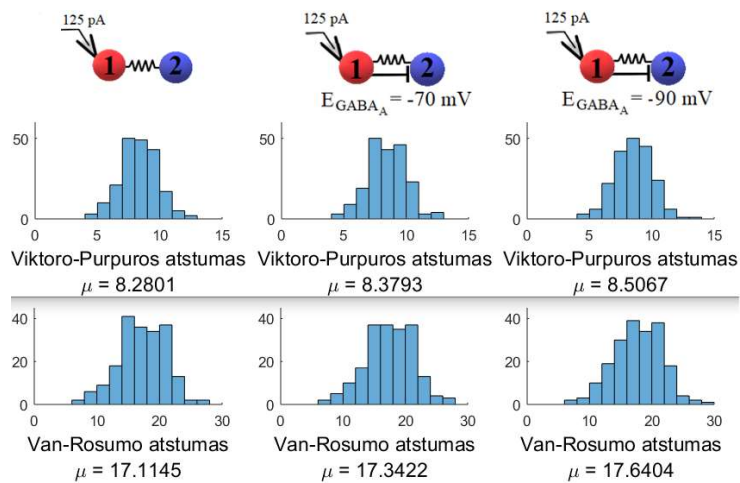
Norint iširti, kokią įtaką šis slopinimas turi postsinapsiniam neuronui, buvo įvertinta slenkstinė srovė, kurios veikiamas postsinapsinis neuronas sugeneruotų veikimo potencialą. Kaip ir presinapsiniam neuronui, buvo naudoti 2 ms trukmės stimulai. Akivaizdu, kad slenkstinės srovės dydis priklausys ir nuo laiko momento kuomet pradeda postsinapsinio neurono stimuliacija. Minimalios srovės amplitudės skirtingais pradiniais laiko momentais pavaizduotos 3.12. pav. Galima pastebėti, jog elektrinės ir mišrios sinapsės grafikai yra santykinai arti vienas kito. Kai GABA_A sinapsės pusiausvyros potencialas lygus -70 mV, tuomet maksimalus skirtumas siekia 10 pA ir pastebimas 9.8 ms laiko momentu. Jis siekia 30 pA ir yra stebimas tuo pačiu 9.8 ms laiko momentu, kaip ir -70 mV ramybės potencialo atveju.



3.12. pav. Išorinės srovės dydis, reikalingas sužadinti postsinapsinį neuroną ($g_{el} = g_{ch} = 0.7 \text{ nS}$)

Rezultatai rodo (3.12 pav.), kad tam tikruose laiko režiuose mišri GABA_A sinapsė gali turėti pastebimą įtaką postsinapsinio neurono membranos pokyčiams. Siekdami iširti galimą mišrios GABA_A sinapsės poveikį neuronų tinklų veiklai, atlikome skaitinius eksperimentus, imituojančius

atsitiktinę tinklų elgseną. Presinapsinis neuronas 500 ms buvo veikiamas puasoniniais 80 Hz stimulais, kurių amplitudė 125 pA. Grafike 3.13. pav. yra pavaizduotos sumodeliuotų Viktoro-Purpuros ir Van-Rosumo atstumų histogramos trimis atvejais: 1) kai neuronai sujungti tik elektrine sinapse; 2) kai neuronai sujungti mišria, GABA_A + elektrine sinapse, o $E_{GABA_A} = -70mV$; 3) kai neuronai sujungti mišria, GABA_A + elektrine sinapse, o $E_{GABA_A} = -90mV$.



3.13. pav. Panašumo matų skirstiniai ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$)

Dviejų imčių Kolmogorovo-Smirnov testas parodė, jog nagrinėjami skirstiniai tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskiria (3.2. lent.). Su reikšmingumo lygmeniu $\alpha = 0.05$ galima teigti, jog GABA_A sinapsės pridėjimas prie elektrinės sinapsės, reikšmingai nepakeičia panašumo tarp neuronų generuojamų nervinių impulsų.

3.2. lentelė. Kolmogorovo-Smirnov kriterijus (p-reikšmė)

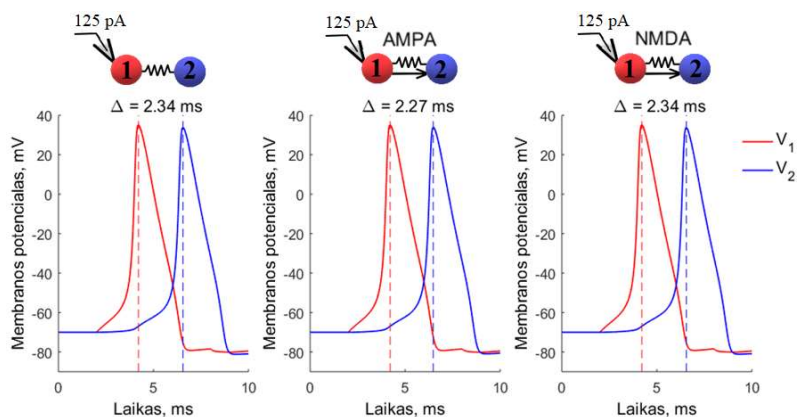
	Viktoro-Purpuros	1	0.9855	0.6107
	Van-Rosumo	1	0.9596	0.5272
	Viktoro-Purpuros	0.9855	1	0.9154
	Van-Rosumo	0.9596	1	0.9154
	Viktoro-Purpuros	0.6107	0.9154	1
	Van-Rosumo	0.5272	0.9154	1

Taigi, atlikti tyrimai parodė, jog GABA_A sinapsės pridėjimas prie elektrinės sinapsės, nedaro reikšmingo poveikio postsinapsinio neuroso sužadimui. Elektrinės sinapsės perduodamas stimulus, ar tiksliau hiperpolarizuojanti šio stimulo fazė, užgožia slopinantį GABA sinapsės poveikį. Galima kelti prielaidą, jog būtent dėl šios priežasties mišrios sinapsės, sudarytos iš elektrinės ir slopinančios GABA_A sinapsės, kol kas nebuvo aptiktos gyvuose organizmuose.

3.3. Mišrios (elektrinė + sužadinti cheminė) sinapsės poveikis neuronų tinklų charakteristikoms

Greitas ir patikimas elektrinio signalo sklidimas yra itin svarbus tose neuronų grandinėse, kurios yra atsakingos už gyvybiškai svarbius instinktus, pvz., pabėgimo ar gynybos. Įdomu tai, kad geriausiai ištirtos mišrios sinapsės egzistuoja būtent tokiuose neuronų tinkluose. Dėl šio priežasties šiame darbe buvo nagrinėjamos mišrių sinapsių savybės ir jų efektyvumas, įvertinant signalo sklidimo greitį.

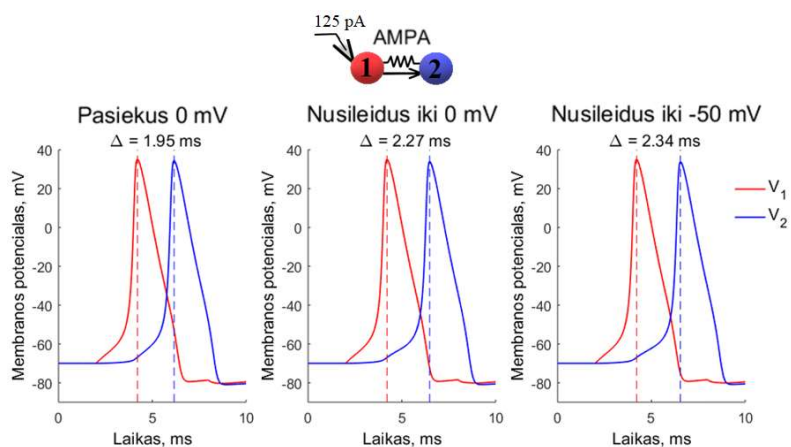
Elektrinio signalo sklidimo greitį galima apibūdinti užlaikymo trukme (Δ) tarp gretimų impulsų, sujungtų elektrine, chemine ar mišria sinapse. Tuo tikslu šiame darbe buvo atliktas skaitinis modeliavimas. Grafike 3.14. pav. parodytos laiko trukmės tarp gretimų veikimo potencialų, kai presinapsinis neuronas veikiamas nuolatine 125 pA srove. Postsinapsinis neuronas, sujungtas su presinapsiniu neuronu tik elektrine sinapse, sugeneruoja nervinį impulsą praėjus 2.34 ms po presinapsinio neurono veikimo potencialo (3.14. pav.). Prie elektrinės sinapsės pridėjus cheminę AMPA sinapsę, matyti 0.07 ms pagreitėjimas, tuo tarpu pridėjus cheminę NMDA sinapsę, pagreitėjimas nebuvo užfiksuotas.



3.14. pav. Signalo sklidimo užlaikymas ($g_{el} = g_{ch} = 1 nS$)

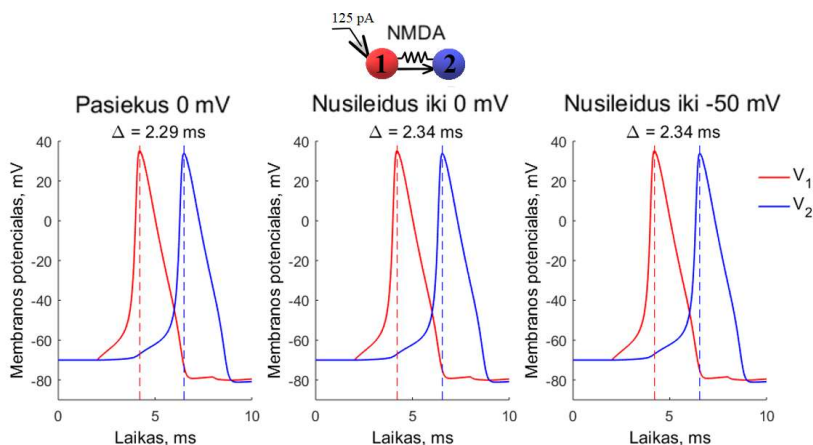
3.3.1. Cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momento įtaka

Mišrios sinapsės poveikis užlaikymo trukmei Δ priklauso ir nuo cheminės sinapsės aktyvavimo laiko momento. Pavyzdžiui, jeigu cheminė AMPA sinapsė aktyvuojama tada, kai presinapsinio neurono membranos potencialas pasiekia 0 mV, tuomet mišria sinapse sujungto postsinapsinio neurono sugeneruotas nervinis impulsas atsilieka 1.95 ms (žr. 3.15. pav.). Tuo atveju, kai cheminė AMPA sinapsė aktyvuojama neurono membranos potencialui sumažėjus iki -50 mV, tai stebimas postsinapsinio neurono atsilikimas yra 2.34 ms.



3.15. pav. Signalo sklaidimo priklausomybė nuo cheminės sinapsės aktyvavimo ($g_{el} = g_{ch} = 1 \text{ nS}$)

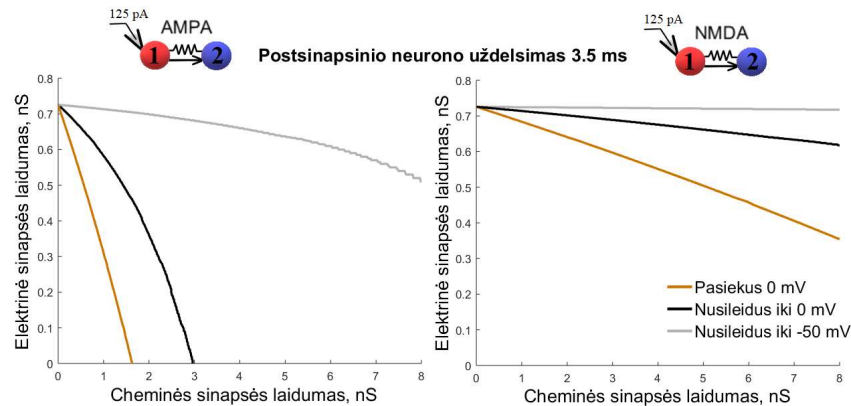
Nagrinėjant mišrią sinapsę, sudarytą iš elektrinės ir cheminės NMDA sinapsės, postsinapsinio neurono sugeneruotas nervinis impulsas atsilieka 2.29 ms nuo presinapsinio neurono sugeneruoto nervinio impulso, kai cheminė NMDA sinapsė aktyvuojama presinapsinio neurono membranos potencialui pasiekus 0 mV (3.16. pav.). Tuo atveju, kai cheminė NMDA sinapsė aktyvuojama presinapsinio neurono membranos potencialui sumažėjus iki 0 mV arba -50 mV, tai stebimas postsinapsinio neurono atsilikimas yra 2.34 ms. Akivaizdu, jog ankstyvas cheminės sinapsės aktyvavimas užtikrina greitesnį signalo perdavimą.



3.16. pav. Signalo sklaidimo priklausomybė nuo cheminės sinapsės aktyvavimo ($g_{el} = g_{ch} = 1 \text{ nS}$)

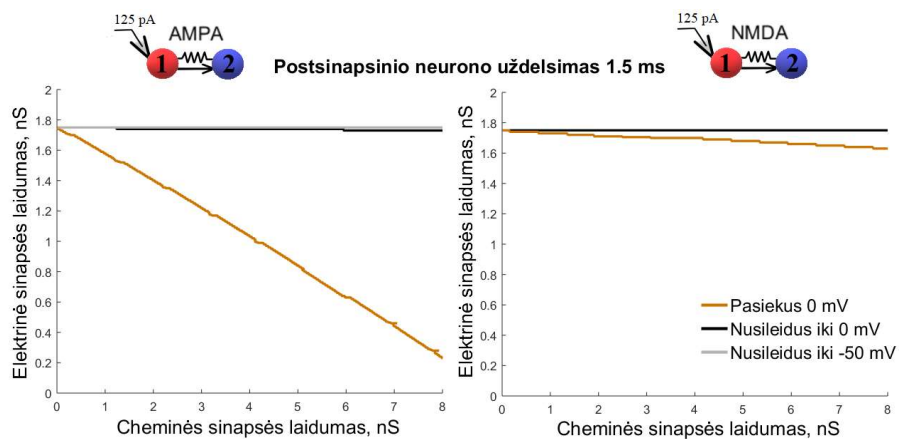
Sakykime, jog reikalaujamas postsinapsinio neurono uždelimas yra 3.5 ms. Elektrinės ir cheminės sinapsės laidumo deriniai, reikalingi išlaikyti šį uždelimą pateikti 3.17. pav. Galima pastebėti, jog mišri sinapsė, sudaryta iš elektrinės ir cheminės AMPA sinapsės, gali užtikrinti 3.5 ms užlaikymą su mažesniu elektrinės ir cheminės sinapsių laidumo deriniu nei mišri sinapsė, sudaryta iš elektrinės ir NMDA sinapsės. Pavyzdžiui, kai cheminė sinapsė sužadinama presinapsinio neurono membranos potencialui pasiekus 0 mV, o elektrinės sinapsės laidumas 0.5 nS, tai reikalingas

cheminės AMPA sinapsės laidumas siekiant išlaikyti 3.5 ms užlaikymą yra 0.57 nS, o cheminės NMDA – 5.1 nS.



3.17. pav. Postsinapsinio neuroino uždelsimas

Siekiant, jog postsinapsinis neuronas greičiau atsakytų į presinapsinio neuroino nervinius impulsus ir užlaikymas būtų lygus 1.5 ms, reikalingi elektrinės ir cheminės sinapsės laidumo deriniai pateikti 3.18. pav. Kai cheminė sinapsė aktyvuojama presinapsinio neuroino membranos potencialui sumažėjus iki 0 mV arba -50 mV, tai galima teigti, jog siekiant užtikrinti greitą postsinapsinio neuroino atsaką cheminės sinapsės laidumas nedaro įtakos, kadangi tiesės krypties koeficientas arti 0. Tai reiškia, jog uždelsimas praktiškai priklauso tik nuo elektrinės sinapsės laidumo. Tai paaiškintų, kodėl elektrinės sinapsės yra labiau paplitusios neuronų grandinėse, kuriose reikalingas itin greitas postsinapsinio neuroino atsakas.

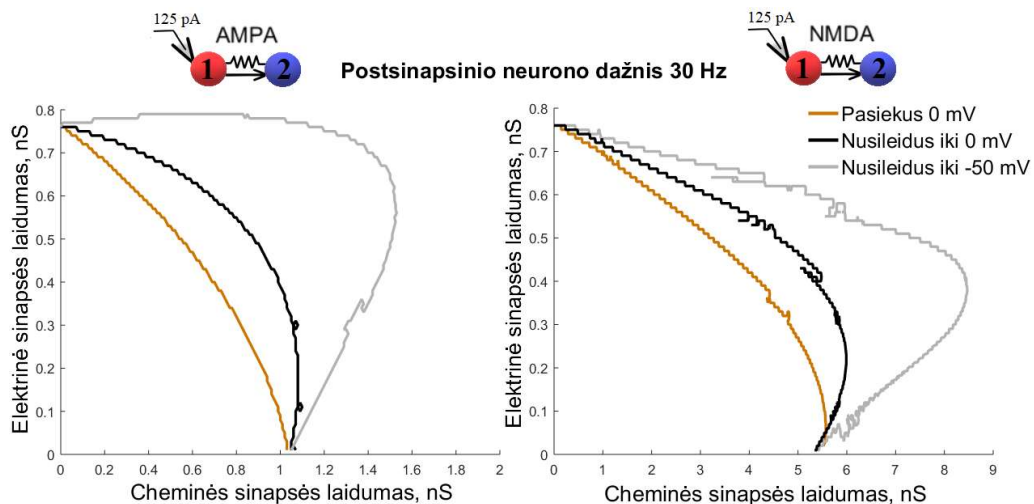


3.18. pav. Postsinapsinio neuroino uždelsimas

Cheminės sinapsės aktyvacijos įtaka neuronų dažniui

Viena svarbiausių neuronų tinklų charakteristika yra neuroino šaudymo dažnis. Manoma, kad būtent neuronų dažnis ir jų pokyčiai yra pagrindinis informacijos kodavimo būdas centrinėje nervų sistemoje [6]. Tarkime, jog reikalaujamas postsinapsinio neuroino generuojamų impulsų dažnis yra

30 Hz. Elektrinės ir cheminės sinapsės laidumo deriniai, reikalingi išlaikyti šį dažnį yra pateikti 3.19. pav. Šiuo atveju, atliekant skaitinius eksperimentus pirmasis presinapsinis neuronas buvo veikiamas pastovia 125 pA išorine srove. Tyrimai parodė, jog cheminės sinapsės aktyvavimo momentas nedaro įtakos postsinapsinio neurono, sujungto su presinapsiniu vien tik chemine AMPA arba NMDA sinapse, generuojamų nervinių impulsų dažniui (3.19. pav.). Siekiant, jog postsinapsinis neuronas, sujungtas su presinapsiniu neuronu vien tik chemine AMPA sinapse, šaudytų 30 Hz dažniu reikalingas AMPA cheminės sinapsės laidumas 1.04 nS ir nepriklauso nuo cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momento. Atitinkamai, siekiant, jog postsinapsinis neuronas, sujungtas su presinapsiniu neuronu vien tik chemine NMDA sinapse, šaudytų 30 Hz dažniu, reikalingas NMDA cheminės sinapsės laidumas siekia 5.5 nS ir taip pat nepriklauso nuo cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momento. Tuo tarpu analizuojant postsinapsinį neuroną, sujungtą su presinapsiniu neuronu mišria sinapse, matyti, jog siekiant išlaikyti 30 Hz šaudymo dažnį cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momentas yra reikšmingas, kadangi ankstyvas neurotransmiterių išlaisvinimas sukelia didesnę postsinapsinio neurono dažnį.



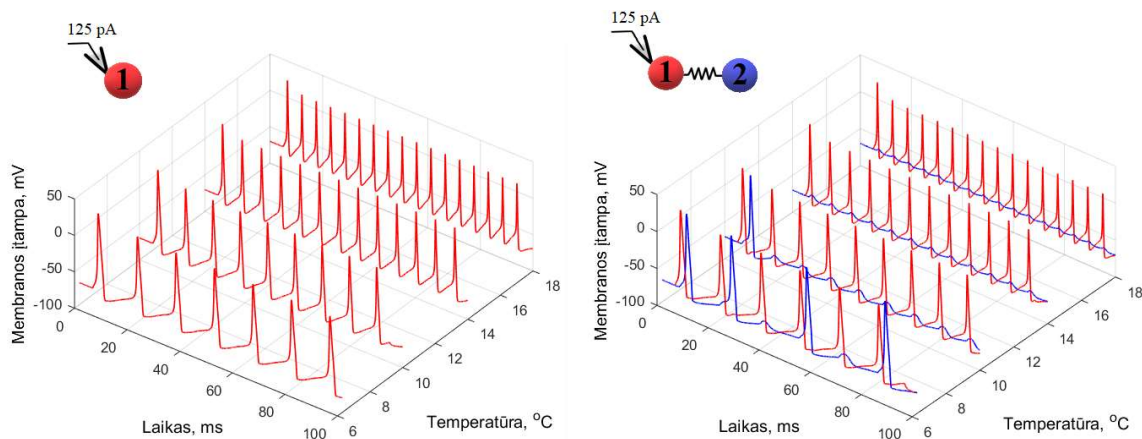
3.19. pav. Postsinapsinio neurono dažnis

Toliau darbe naudojamas cheminės sinapsės aktyvacijos momentas, kai presinapsinio neurono membranos potencialas nusileidžia iki 0 mV.

3.3.2. Temperatūros įtaka

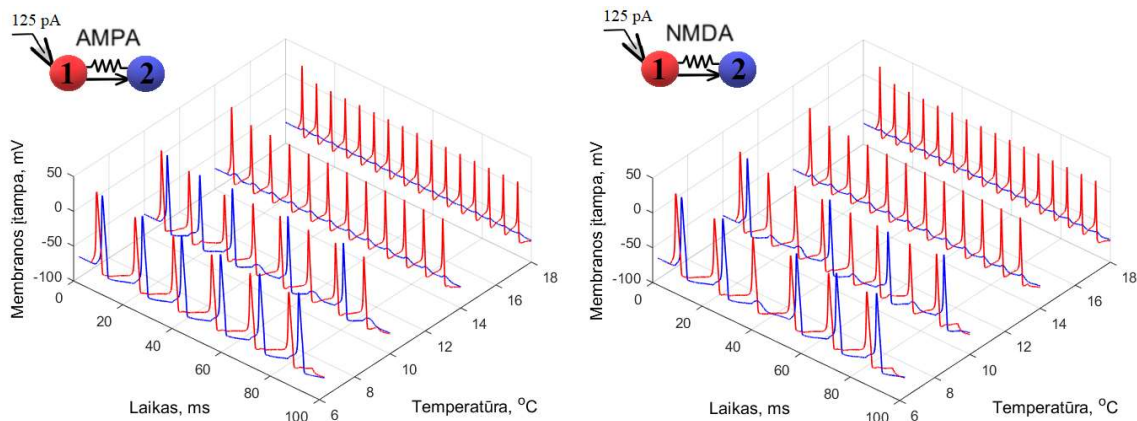
Temperatūros pokyčiai gali daryti ženklų poveikį neuronų generuojamų nervinių impulsų charakteristikoms. Atskiro neurono membranos įtampos pokyčiai prie skirtingų temperatūros reikšmių pavaizduoti 3.20. pav. Šiuo atveju neuronas buvo veikiamas nuolatine 125 pA srove. Kai temperatūra yra 6.3°C (standartinė Hodžkino-Hakslio modelyje naudojama temperatūros reikšmė), tai neurono generuojamų veikimo potencialų šaudymo dažnis yra 70 Hz. Didinant temperatūrą

stimuliuojamo neurono dažnis didėja. Pvz., prie 10°C temperatūros jis pasiekia 90 Hz, prie 14°C – 130 Hz, o prie 18°C – 170 Hz. Tuo atveju, kai nagrinėjamas neuronas yra sujungiamas su gretimu neuronu elektrine sinapse, kurios laidumas siekia 1 nS, tuomet šių neuronų membranos potencialo dinamika, esant skirtingai temperatūrai, pateikiama 3.20. pav. Matyti, jog prie 6.3°C temperatūros postsinapsinis neuronas generuoja veikimo potencialus 40 Hz dažniu, prie 10°C – 10 Hz dažniu, o esant dar aukštesnei temperatūrai (14°C ar 18°C) – postsinapsinis neuronas nesugeneruoja veikimo potencialų.



3.20. pav. Temperatūros įtaka neuronų generuojamiems veikimo potencialams ($g_{el} = 1 \text{ nS}$)

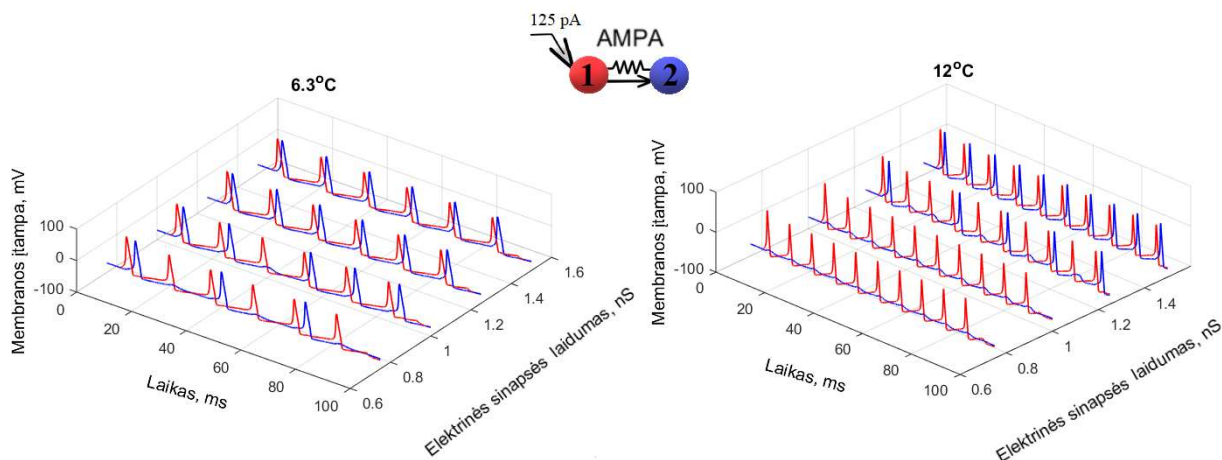
Kitame skaitinio modeliavimo eksperimente prie elektrinės sinapsės, jungiančios gretimus neuronus (žr. 3.20. pav.), yra pridėjama cheminė AMPA arba NMDA sinapsė (3.21. pav.). Šiuo atveju prie 6.3°C ar 10°C temperatūros postsinapsinio neurono generuojamų veikimo potencialų dažnis padidėja. Esant dar aukštesnei temperatūrai (14°C ar 18°C) – postsinapsinis neuronas nesugeneruoja veikimo potencialų net ir pridėjus cheminę sinapsę.



3.21. pav. Temperatūros įtaka neuronų generuojamiems veikimo potencialams ($g_{el} = g_{ch} = 1 \text{ nS}$)

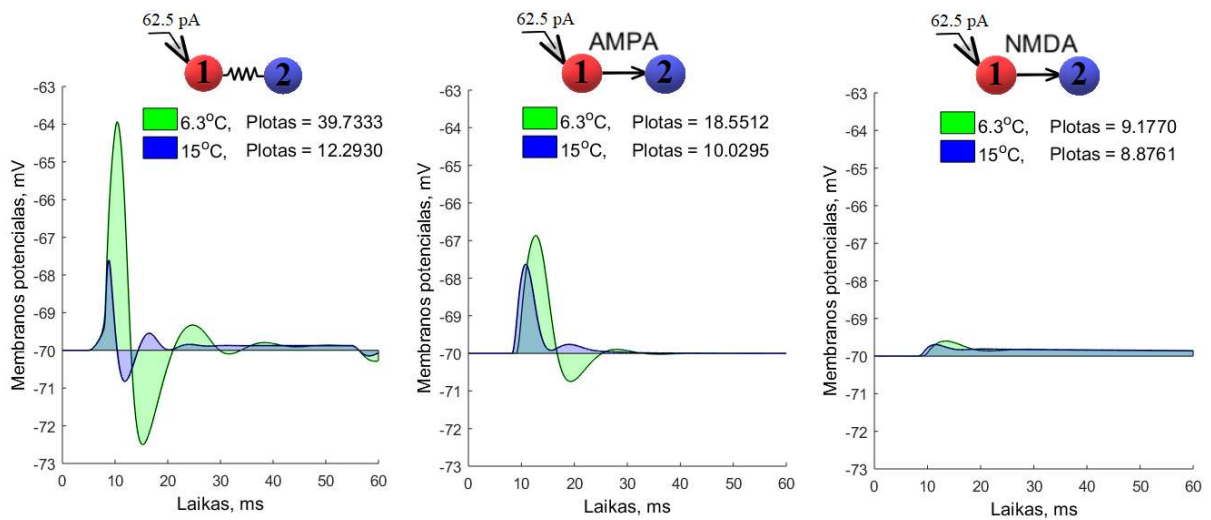
Taip pat buvo įvertinta, kokią įtaką neuronų generuojamų veikimo potencialų dažniui daro elektrinės sinapsės laidumas ir temperatūra. Mišria sinapse, sudaryta iš elektrinės ir cheminės AMPA

sinapsės, sujungtų neuronų generuojami veikimo potencialai matyti 3.22. pav. Esant 12°C temperatūrai reikia didesnio elektrinės sinapsės laidumo, kad postsinapsinis neuronas sugeneruotų veikimo potencialus. Kai elektrinės sinapsės laidumas yra 1.5 nS, o cheminės AMPA – 1 nS, tai postsinapsinis neuronas prie 6.3°C šaudė 60 Hz dažniu, o prie 12°C – 100 Hz. Taigi, nors prie aukštesnių temperatūrų neuronai gali generuoti žymiai aukštesnio dažnio impulsus, tokiu atveju reikia gerokai didesnio sinapsių laidumo.



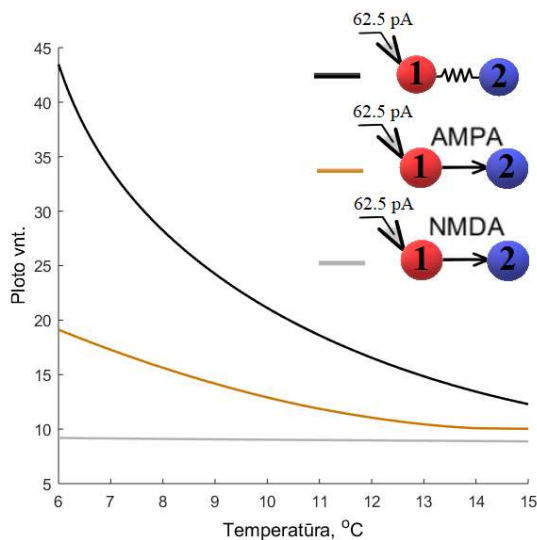
3.22. pav. Temperatūros įtaka neuronų generuojamiems veikimo potencialams ($g_{ch} = 1 \text{ nS}$)

Kitame modeliavimo tyrime buvo siekiama įvertinti temperatūros įtaką postsinapsinio neurono membranos potencialui, kai neuronai sujungti elektrine arba chemine sinapse. Šiuo atveju išorinės srovės ir sinapsių parametrai buvo parinkti taip, jog presinapsinis neuronas sugebėtų sugeneruoti veikimo potencialą, tačiau postsinapsinis neuronas nesugeneruotų atsako. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika pateikta 3.23. pav. Galima matyti, jog aukšta temperatūra labiausiai veikia postsinapsinį neuroną, kuris sujungtas su presinapsiniu elektrine sinapse, kadangi šiuo atveju membranos potencialas prie 15°C temperatūros yra nuslopintas daugiau negu 3 kartus (t. y., impulsų ribojamas plotų santykis $39.7333/12.2930 = 3.23$) lyginant su 6.3°C temperatūra. Nagrinėjant neuronus, kurie tarpusavyje sujungti chemine AMPA sinapse, matyti, jog 15°C temperatūroje esančio postsinapsinio neurono membranos potencialas nuslopinamas 1.85 kartais lyginant su 6.3°C temperatūra. Kai neuronus jungia cheminė NMDA sinapsė matyti, jog temperatūra daro mažiausią įtaką membranos potencialui, kadangi 15°C temperatūroje esančio postsinapsinio neurono membranos potencialas nuslopinamas 1.03 kartais lyginant su 6.3°C temperatūra. Taigi, temperatūros didėjimas ženkliai slopina elektrinės sinapsės poveikį postsinapsinio neurono membranos potencialui, tačiau mažiau paveikia chemines sinapses. Ši analizė galbūt padėtų paaiškinti santykinai didesnę elektrinių sinapsių paplitimą šaltakraujuose gyvūnuose ir cheminių sinapsių paplitimą šiltakraujuose.



3.23. pav. Temperatūros įtaka postsinapsinio neurono membranos potencialui ($g_{el} = g_{ch} = 0.6 nS$)

Apibendrintas grafikas, leidžiantis įvertinti temperatūros įtaką postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamikai yra pateikiamas 3.24. pav. Galima pastebėti, jog didėjant temperatūrai sinapsės efektas sumažėja. Grafike pavaizduoti rezultatai taip pat paremia teiginį, jog elektrine sinapse sujungti neuronai į temperatūros pokyčius reaguoja jautriau, nei sujungti cheminėmis sinapsėmis. Pvz., temperatūros poveikis chemine NMDA sinapse sujungtiems neuronams praktiškai nepastebimas.



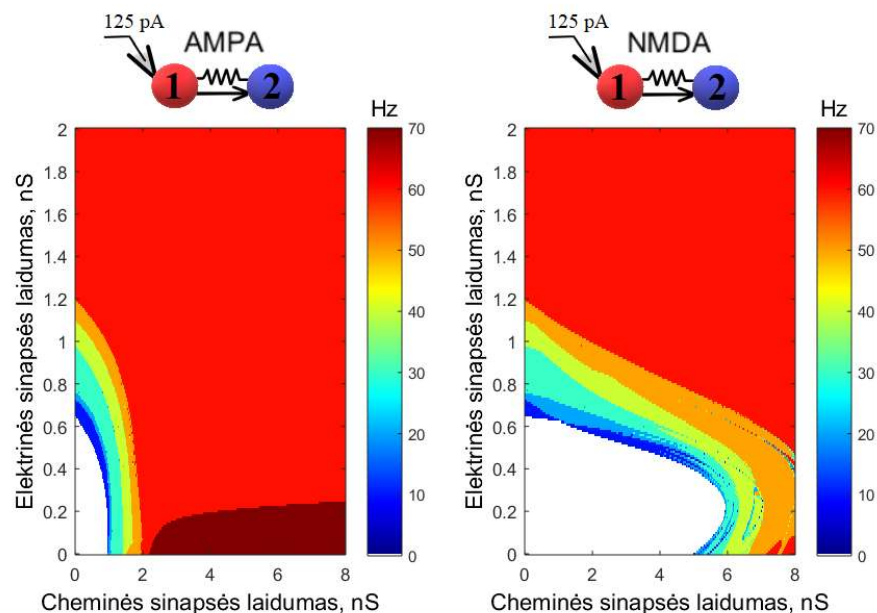
3.24. pav. Temperatūros įtaka postsinapsinio neurono membranos potencialui ($g_{el} = g_{ch} = 0.6 nS$)

Atlikta analizė atskleidė, jog esant aukštai temperatūrai neuronai veikimo potencialus generuoja didesniu dažniu, tačiau reikia didesnio sinapsių laidumo, jog postsinapsinis neuronas gebėtų sugeneruoti atsaką. Tyrimas taip pat parodė, jog aukšta temperatūra ženkliai slopina elektrinių sinapsių poveikį neuronų membranos potencialui, tačiau mažiau paveikia cheminėmis sinapsėmis

sujungtus neuronus. Šie rezultatai galėtų pateikti papildomą mechanistinį paaiškinimą, kodėl elektrinės sinapsės yra santykinai labiau paplitusios šaltakraujų gyvūnų nervų sistemoje.

3.3.3. Energetinių kaštų analizė

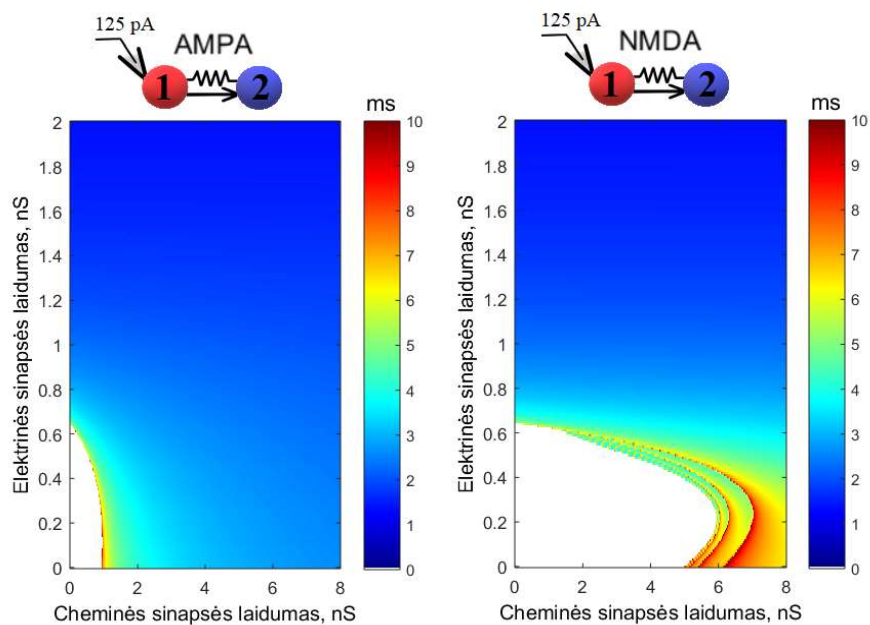
Nervų sistema sunaudoja neproporcingai didelę dalį energijos. Pvz., suaugusio žmogaus smegenys vidutiniškai sudaro 2 % visos kūno masės, tačiau sunaudoja net 20 % visos energijos medžiagų apykaitos metu ramybės būsenoje [68]. Tyrimai parodė, jog didžiausi energijos suvartojimo kaštai yra susiję su elektriniu ir cheminiu sinapsiniu perdavimu [68]. Kadangi sinapsės naudoja tokią didelę energijos dalį, tikėtina, kad evoliucijos eigoje sinapsiniai ryšiai formavosi taip, kad jų energijos suvartojimas būtų kaip įmanoma efektyvesnis. Taigi, šiame darbe buvo tiriamos hipotetinės energijos sąnaudos, reikalingos signalo sklidimui tarp neuronų sujungtų mišriomis sinapsėmis. T. y., buvo tiriama, ar tam tikri elektrinės ir cheminės sinapsės deriniai būtų energetiškai efektyvesni nei vien elektrinės ar cheminės sinapsės. Šiuo atveju buvo vertinami postsinapsinio neuroono dažnis ir veikimo potencialo perdavimo greitis. 3.25 pav. yra pavaizduoti sugeneruoti spalvų žemėlapiai, kurie parodo postsinapsinio neuroono šaudymo dažnį prie atitinkamų elektrinės ir cheminės sinapsės laidumo reikšmių.



3.25. pav. Postsinapsinio neuroono dažnis

Spalvų žemėlapis, rodantis postsinapsinio neuroono užlaikymą pateiktas 3.26. pav. Šiuose paveiksluose baltos zonos žymi elektrinių ir cheminių sinapsių laidumo derinius, su kuriais postsinapsinis neuronas nesugeneravo veikimo potencialų. Pvz., turint vien tik elektrinę sinapsę, kurios laidumas mažesnis nei 0.65 nS, postsinapsinis neuronas nesugeneruoja nervinių impulsų.

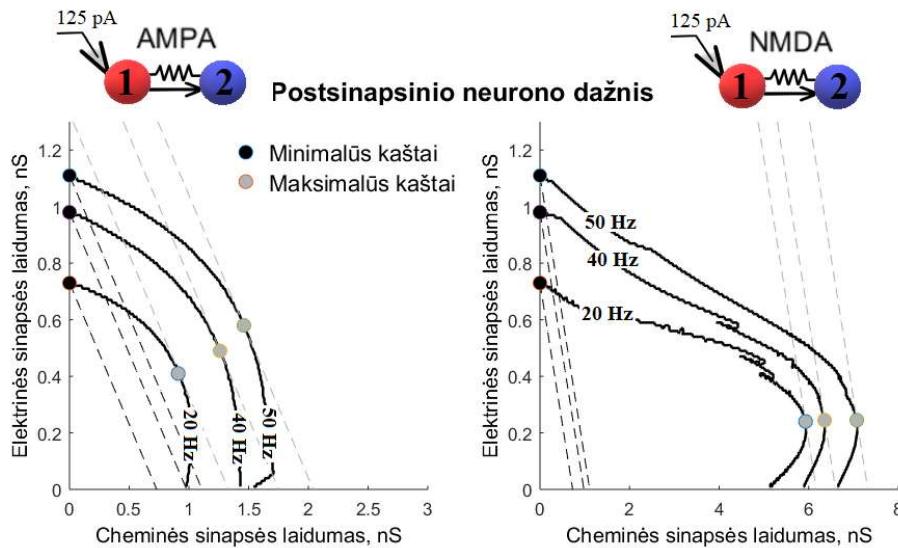
Tokiu atveju cheminės sinapsės pridėjimas prie elektrinės sinapsės gali būti reikšmingas generuojant veikimo potencialus bei reguliuojant postsinapsinio neurono užlaikymą.



3.26. pav. Postsinapsinio neurono užlaikymas

Minimalių energijos sąnaudų paieška

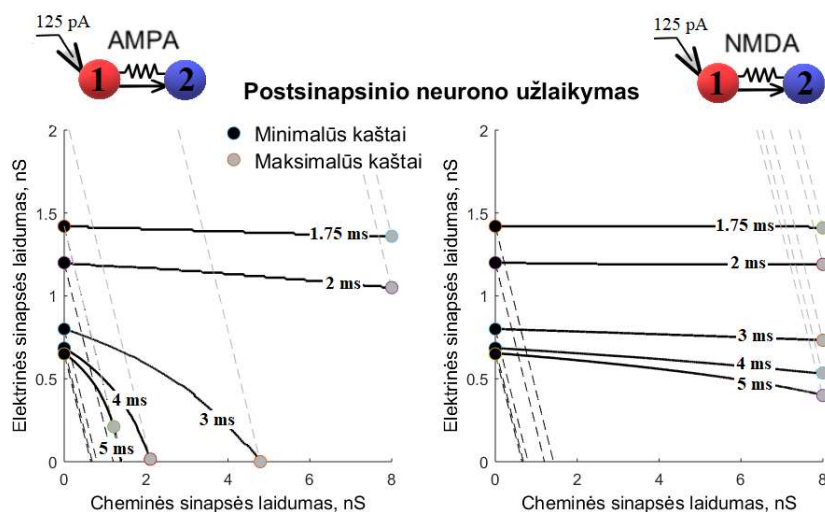
Spalvų žemėlapiai parodė, jog esant pakankamai mažam elektrinės sinapsės laidumui, cheminės sinapsės pridėjimas gali būti reikšmingas postsinapsinio neurono generuojamiems veikimo potencialams. Norėdami detaliau ištirti elektrinės ir cheminės sinapsės sąveiką, atlikome analizę remdamiesi analogija su ekonominiuose tyrimuose plačiai naudojamu mišinių sudarymo uždaviniu. Laikomės prielaidos, kad neurono „tikslas“ yra pasiekti minimalią tam tikros charakteristikos (pvz., veikimo potencialų užlaikymo ar postsinapsinio neurono dažnio) reikšmę. Šiam tikslui pasiekti neuronas gali „naudoti“ tam tikrą elektrinės ir cheminės sinapsės laidumų derinį. Kiekvienas iš šių derinių turi tam tikrus „kaštus“, greičiausiai susijusius su energijos kiekiu, kurį neuronas išnaudoja norėdamas palaikyti elektrinės ar cheminės sinapsės laidumo vienetą. Deja, tikslus tokių kaštų nustatymas yra kol kas neišspręsta problema, todėl tyrimuose naudojome tris supaprastintas prielaidas: 1) cheminės ir elektrinės sinapsės laidumo palaikymo kainos yra lygios, t. y., $C_{el} = C_{ch}$; 2) cheminės sinapsės kaina dvigubai didesnė, t. y., $2C_{el} = C_{ch}$; 3) elektrinės sinapsės kaina dvigubai didesnė, t. y., $C_{el} = 2C_{ch}$. Pirmuoju atveju kiekio izolinijos (angl. *isoquant*), sąnaudų izolinijos (angl. *isocost*) bei maksimalūs ir minimalūs kaštai yra pateikiami 3.27. pav.



3.27. pav. Ekonominė analizė (elektrinės ir cheminės sinapsės kainos lygios)

Nagrinėjant postsinapsinio neurono dažnį galima pastebėti, jog minimalūs kaštai, kurie reikalingi, kad postsinapsinis neuronas generuotų veikimo potencialus tam tikru dažniu, yra pasiekiami tada, kai neuronai tarpusavyje sujungti tik elektrine sinapse (3.27. pav.). Tuo tarpu maksimalūs kaštai yra tuomet, kai neuronai komunikuoja tam tikru elektrinės ir cheminės sinapsės deriniu. Pvz., kai postsinapsinio neurono dažnis yra 40 Hz, o neuronai sujungti mišria (elektrinė + cheminė AMPA) sinapse, tai minimalūs kaštai yra $C_{el} \cdot 0.98$, o maksimalūs – $C_{el} \cdot 0.49 + C_{ch} \cdot 1.26$. Šiuo atveju maksimalūs kaštai yra 79 % didesni už minimalius kaštus. Kai neuronai bendrauja mišria sinapse, kurią sudaro elektrinė ir mišri NMDA sinapsė, tai skirtumas tarp minimalių ir maksimalių kaštų dar labiau išryškėja, t. y., nagrinėjant tą pačią kiekio izoloniją (40 Hz) matyti, jog maksimalūs kaštai yra 573,47 % didesni už minimalius kaštus.

Ekonominė analizė buvo atliekama ir postsinapsinio neurono užlaikymui (3.28. pav.). Šiuo atveju minimalūs kaštai taip pat pasiekiami tada, kai neuronai bendrauja tik elektrine sinapse, o maksimalūs – tik chemine sinapse. Kai nėra siekiama mažo užlaikymo ir cheminės sinapsės tipas AMPA, tai maksimalūs kaštai buvo pasiekti tuomet, kai neuronai sujungti mišria (elektrinė + cheminė AMPA) sinapse. Postsinapsinio neurono užlaikymo izolinijų nuolydis mažėja ir artėja prie nulio, kai siekiama vis trumpesnio užlaikymo. Taigi, galima tvirtinti, jog siekiant itin mažo užlaikymo cheminės sinapsės laidumo reikšmė praktiškai nedaro įtakos.



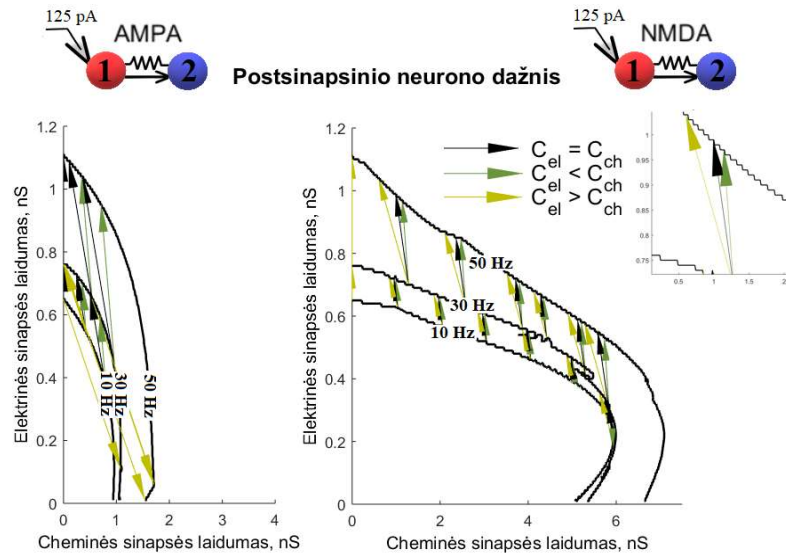
3.28. pav. Ekonominė analizė (elektrinės ir cheminės sinapsės kainos lygios)

Atlikta ekonominė analizė parodė, jog energetinės sąnaudos mažiausios tada, kai neuronai bendrauja tik elektrine sinapse, jeigu laikomasi prielaidos, kad elektrinės ir cheminės sinapsės energetinės kainos lygios.

Mišrios sinapsės reguliacija

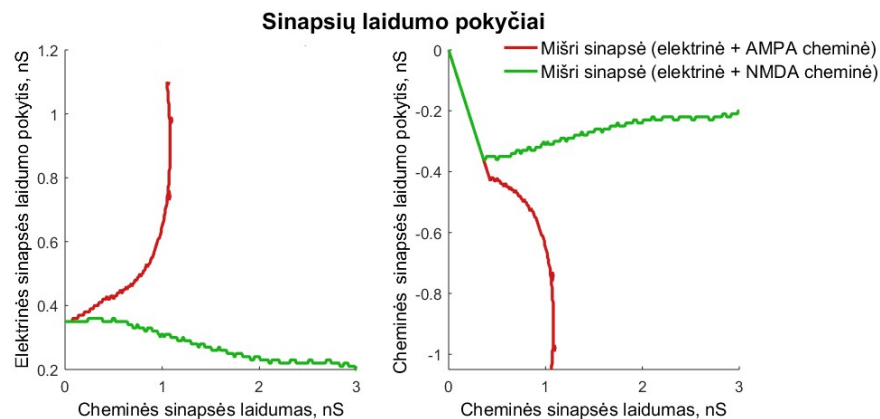
Grafike 3.29. pav. pateikiami trys galimi scenarijai: 1) kainos lygios ($C_{el} = C_{ch}$); 2) cheminės sinapsės kaina dvigubai didesnė ($2C_{el} = C_{ch}$); 3) elektrinės sinapsės kaina dvigubai didesnė ($C_{el} = 2C_{ch}$). Grafikas iliustruoja visus šiuos tris scenarijus ir atitinkamai parodo, kuria kryptimi reikėtų reguliuoti elektrinės ir cheminės sinapsės laidumą, jog būtų padidintas postsinapsinio neurono dažnis arba sumažintas uždelsimas taip, jog kaštai liktų nepakitę. Šios kryptys – tai sąnaudų izolinijos kiekvienu iš išvardintų scenarijų. Krypties koeficientai yra atitinkamai -1, -2 ir -0.5. Didžiausias krypties koeficientas absoliutine prasme yra tuomet, kai cheminės sinapsės kaina yra dvigubai didesnė negu elektrinės sinapsės. Tai reiškia, jog sumažinus cheminės sinapsės laidumą 1 nS, elektrinės sinapsės laidumas turėtų padidėti 2 nS, kad kaštai liktų nepakitę. 3.24 pav. parodo, jog reguliuoti elektrinės ir cheminės sinapsės laidumą išlaikant nepadidėjusius kaštus bei siekiant efektyvesnio postsinapsinio neurono elgesio būtų lengviau, kai mišrią sinapsę sudaro elektrinė ir cheminė NMDA sinapsės, kadangi šiuo atveju nedideli laidumo pokyčiai sąlygoja greitesnius postsinapsinio neurono charakteristikų pokyčius. Pavyzdžiui, kai elektrinės sinapsės laidumas yra 0.55 nS, o cheminės sinapsės – 0.79 nS, tuomet mišrios sinapsės (elektrinė + cheminė AMPA) pagalba postsinapsinis neuronas generuoja nervinius impulsus 30 Hz dažniu. Siekiant, jog dažnis padidėtų iki 50 Hz, o kaštai liktų nepakitę (tarkime, kad $2C_{el} = C_{ch}$), elektrinės sinapsės laidumą reiktų padidinti 0.44 nS, o cheminę sinapsės - sumažinti 0.22 nS. Tuo tarpu, kai elektrinės sinapsės laidumas yra 0.55 nS, o cheminės sinapsės – 3.98 nS, tuomet mišria sinapse (elektrinė + cheminė NMDA) sujungtas postsinapsinis neuronas generuoja nervinius impulsus 30 Hz dažniu. Nagrinėjant

ši atvejį, dažnis padidėtų 20 Hz, o kaštai liktų nepakitę (tarkime, kad $2C_{el} = C_{ch}$), kai elektrinės sinapsės laidumas padidinamas tik 0.16 nS, o cheminės sinapsės laidumas sumažinamas vos 0.02 nS.



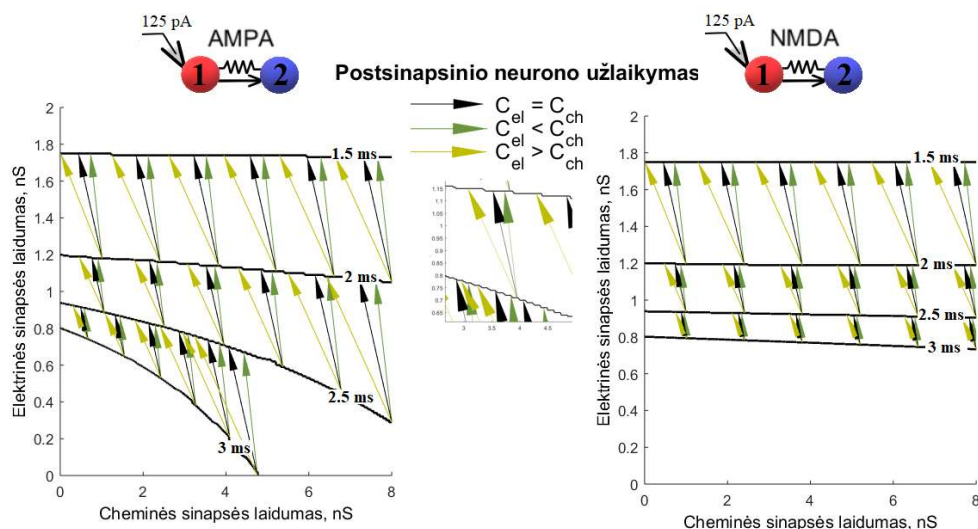
3.29. pav. Ekonominė analizė

Tarkime, jog elektrinės ir cheminės sinapsės „kainos“ yra lygios. Tuomet sinapsių laidumo pokyčiai, reikalingi padidinti dažnį nuo 30 Hz iki 50 Hz, yra pateikti 3.30. pav. Galima pastebėti, jog tokiu atveju efektyviausia būtų padidinti elektrinės sinapsės laidumą, o cheminės sinapsės sumažinti. Be to, lyginant skirtingo tipo mišrias sinapses, galima pastebėti, jog NMDA receptoriai turinčiose sinapsėse, sinapsinio laidumo kitimas sąlygoja didesnius postsinapsinio neurono dažnio pokyčius nei mišriose AMPA sinapsėse.



3.30. pav. Sinapsių pokyčiai, kai siekiama padidinti dažnį nuo 30 Hz iki 50 Hz ($C_{el} = C_{ch}$)

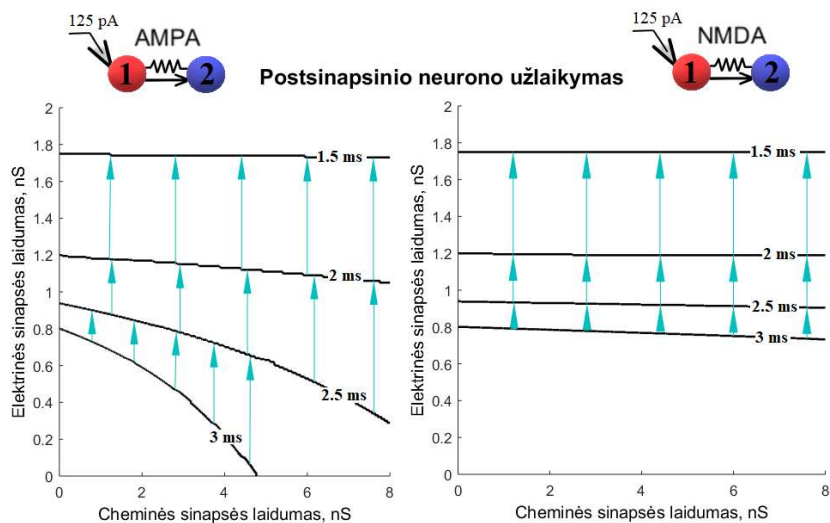
Analogiška situacija stebima nagrinėjant postsinapsinio neurono uždelsimą (3.31. pav.). Taigi, šie rezultatai leidžia kelti hipotezę, kad plastiškesnė elektrinės ir cheminės NMDA sinapsės reguliacija galėtų lemti tai, jog pastarosios yra aptinkamos dažniau už mišrias sinapses, sudarytas iš elektrinės ir cheminės AMPA sinapsės.



3.31. pav. Ekonominė analizė

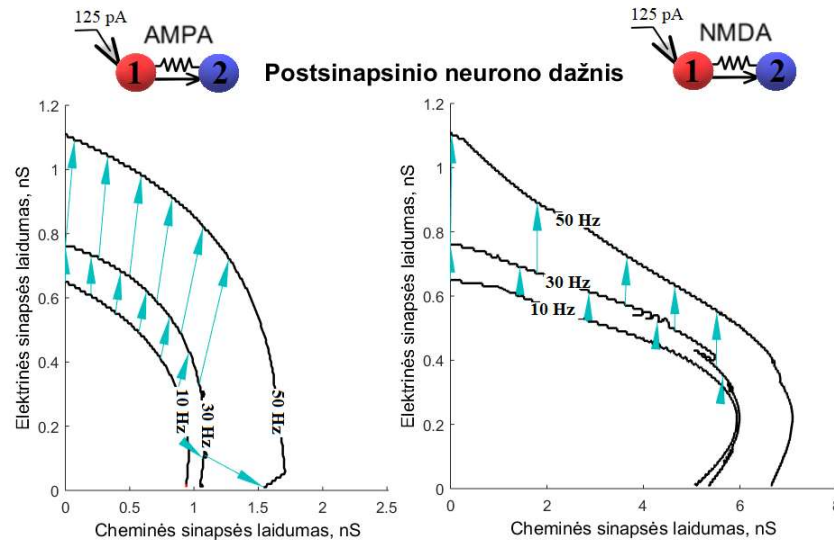
Sinapsių reguliacija siekiant greičiausių neuronų charakteristikų pokyčių

Tolimesniame tyrimo etape buvo siekiama rasti greičiausių tiriamų neurono tinklo charakteristikų augimo kryptį. Postsinapsinio neurono uždelsimo atveju buvo pastebėta, jog gradiento kryptis visais atvejais statmena. Tai reiškia, jog greičiausiai sumažinti postsinapsinio neurono uždelsimą galima padidinus elektrinės sinapsės laidumą ir nekeičiant cheminės sinapsės laidumo reikšmės (3.32. pav.). Atlikti skaičiavimai parodė, jog tokiu būdu sumažinant postsinapsinio neurono uždelsimą nuo 3 ms iki 2.5 ms, kaštai vidutiniškai padidėtų 11.36 % mišriose AMPA sinapsėse ir 4.29 % – mišriose NMDA sinapsėse ($C_{el} = C_{ch}$). Šis skirtumas sumažėtų, jeigu būtų siekiama sumažinti postsinapsinio neurono uždelsimą nuo 2 ms iki 1.5 ms. Tokiu atveju mišrios sinapsės, sudarytos iš elektrinės ir cheminės AMPA sinapsės, kaštai vidutiniškai padidėtų 13.57 %, o mišrios sinapsės, sudarytos iš elektrinės ir cheminės NMDA sinapsės – 12.59 %.



3.32. pav. Greičiausia didėjimo kryptis

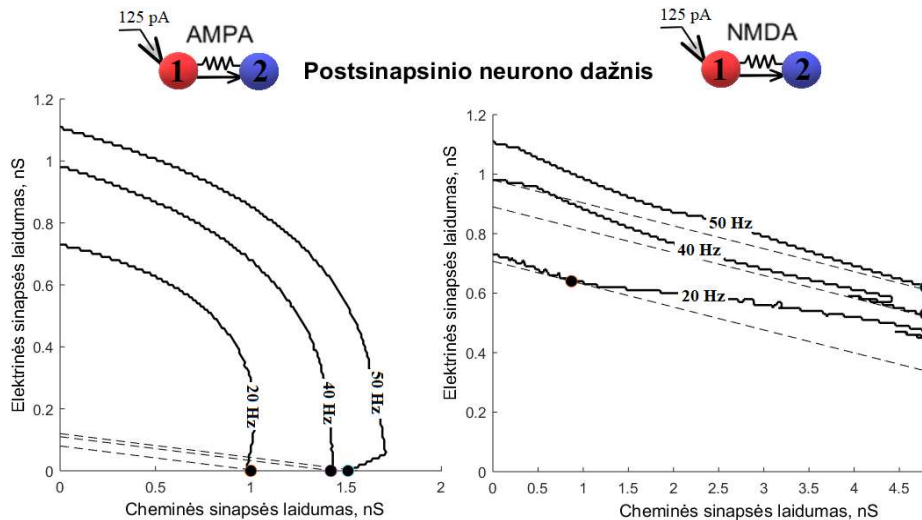
Greičiausia didėjimo kryptis postsinapsinio neurono dažnio atveju matyti 3.33. pav. Mišrios AMPA sinapsės atveju siekiant padidinti dažnį nuo 30 Hz iki 50 Hz, kaštai vidutiniškai padidėtų 31.46 %, o mišrios sinapsės, sudarytos iš elektrinės ir cheminės NMDA – 20.51 % ($C_{el} = C_{ch}$).



3.33. pav. Greičiausia didėjimo kryptis

Mišrios NMDA sinapsės pranašumo atvejis

Dauguma tirtų pavyzdžių parodė, kad didesniu efektyvumu turėtų pasižymėti ne mišrios, o pavienės elektrinės ar (rečiau) cheminės sinapsės. Tai galėtų bent iš dalies paaiškinti faktą, kad mišrios sinapsės aptinkamos sąlyginai retai ir, kaip minėta anksčiau, sudaro tik ~3 proc. visų tirtų sinapsių. Tam tikri cheminės ir elektrinės sinapsės laidumų deriniai buvo efektyviausi tik ženkliai pakeitus modelio prielaidas apie santykinės cheminės ir elektrinės sinapsės laidumo kainas. Pvz., 3.34 pav. pavaizduotas atvejis, kai daroma prielaida, jog elektrinių sinapsių energetiniai kaštai yra 12 kartų didesni už cheminių sinapsių kaštus. Šiuo atveju mišri sinapsė, sudaryta iš elektrinės ir cheminės NMDA sinapsės, buvo energetiškai efektyviausia siekiant palaikyti 20 Hz dažnį postsinapsiniame neurone; elektrinės sinapsės laidumas siekė 0.64 nS, o cheminės – 0.87 nS. T. y., mišri sinapsė tam tikrais atvejais galėtų būti efektyvesnė nei vien elektrinė ar vien cheminė sinapsė. Laikantis tos pačios prielaidos apie santykinius skirtingo sinapsių kaštus, AMPA sinapsės atveju, vien cheminė sinapsė būtų efektyvesnė už mišrią sinapsę. 12 kartų didesni elektrinės sinapsės kaštai galėtų atrodyti nerealistiški, jeigu vertintume vien jų veikimo mechanizmą (t. y., elektrinės sinapsės nereikalauja transmiterių išskyrimo), tačiau būtina atsižvelgti į tai, kad mišrios sinapsės aptinkamos specializuotose struktūrose, kurios iš principo yra pritaikytos būtent cheminių sinapsių veiklai. Tikėtina, kad evoliucijos eigoje elektrinės sinapsės atsiradimas tokiose struktūrose galėjo pagerinti tam tikras signalo perdavimo charakteristikas, tačiau visiškas cheminės sinapsės eliminavimas nebūtų davęs papildomos naudos.

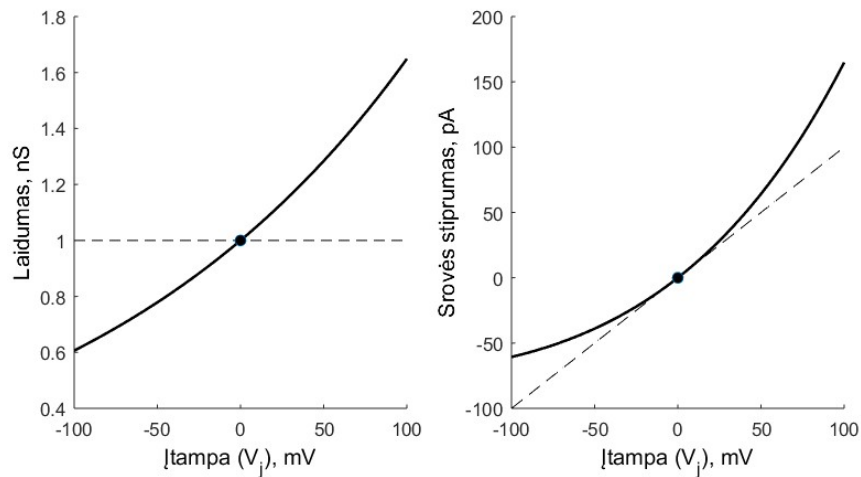


3.34. pav. Ekonominė analizė

Taigi, darbe atlikti tyrimai atskleidė, jog cheminės sinapsės pridėjimas prie elektrinės sinapsės yra reikšmingas postsinapsinio neurono dažniui ir užlaikymui. Pritaikyta ekonominė analizė parodė, jog minimalūs energetiniai kaštai siekiant išlaikyti tam tikrą postsinapsinio neurono dažnį ar užlaikymą dažniausiai buvo gaunami tuomet, kai neuronai buvo sujungti vien tik elektrine sinapse. Taip pat nustatyta, jog nedideli sinapsių laidumo pokyčiai sąlygoja greitesnius postsinapsinio neurono charakteristikų pokyčius, kai neuronai sujungti mišria sinapse, sudaryta iš elektrinės ir cheminės NMDA sinapsės. Pastarieji ir 3.34 pav. pristatyti rezultatai galbūt galėtų paaiškinti, kodėl mišrios NMDA sinapsės aptinkamos kur kas dažniau nei mišrios AMPA sinapsės.

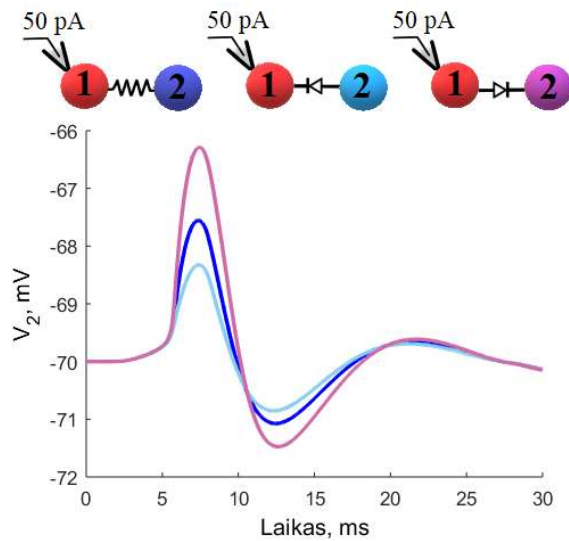
3.4. Rektifikuojančios sinapsės poveikis neuronų tinklų charakteristikoms

Mišriose sinapsėse egzistuojančios elektrinės sinapsės pasižymi stipria rektifikacija, todėl šiame darbe buvo siekiama iširti galimą tokios rektifikacijos poveikį elektrinio signalo perdavimui tarp neuronų. Skirtingai nuo įprastų elektrinių sinapsių, rektifikuojančios sinapsės signalą perduoda viena kryptimi greičiau negu kita. Rektifikacijai modeliuoti buvo naudojamos (22)–(25) lygtys, kurios aprašytos metodologinėje dalyje (2.1. poskyryje). Rektifikuotos sinapsės laidumo ir srovės, kuri teka per plyšinę jungtį, priklausomybė nuo plyšinės jungties įtampos yra pateikiama 3.35. pav. Matyti, jog kintant ant plyšinės jungties krantinčiai įtampa keičiasi sinapsės laidumas, t. y., elektrinė sinapsė pasižymi rektifikacija. Kai plyšinės jungties įtampa lygi 0 mV, tuomet sinapsės laidumas lygus 1 nS.



3.35. pav. Rektifikuojančios sinapsės laidumas ir srovė, tekanti per plyšinę jungtį ($R_1 = -R_2 = 100$, $g_{1,0} = g_{2,0} = 2$ nS). Punktyrinės linijos žymi pastovaus (1 nS) laidumo elektrinės sinapsės charakteristikas

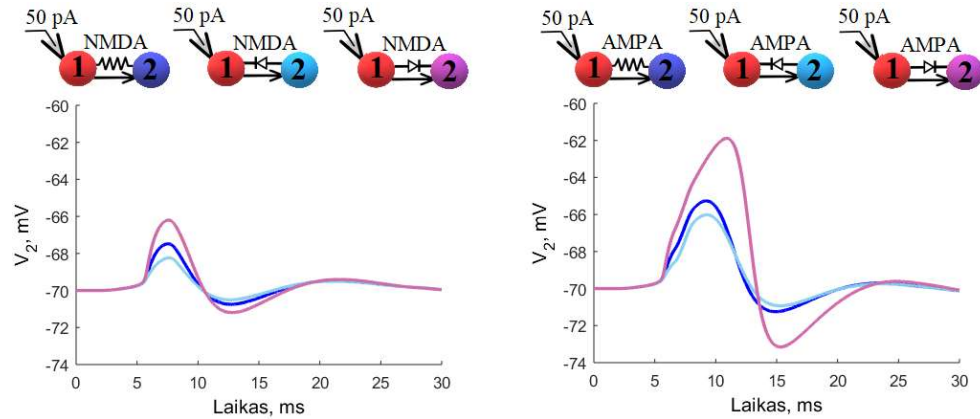
Tarkime, jog presinapsinis neuronas yra veikiamas nuolatinės 50 pA srovės, o sinapsės laidumas 0.3 nS. Šiuo atveju antrojo neurono membranos potencialo dinamika pateikiama 3.36. pav. Matyti, jog antrasis neuronas yra sužadinamas stipriausiai, kai yra sujungtas su pirmuoju neuronu rektifikuojančia sinapse, kurios elektrinis laidumas yra stipresnis iš pirmojo į antrąjį neuroną. Kai rektifikuojančios sinapsės kryptis yra priešinga pastarajai, tuomet signalas perduodamas silpniausiai.



3.36. pav. Postsinapsinio neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 0.3$ nS)

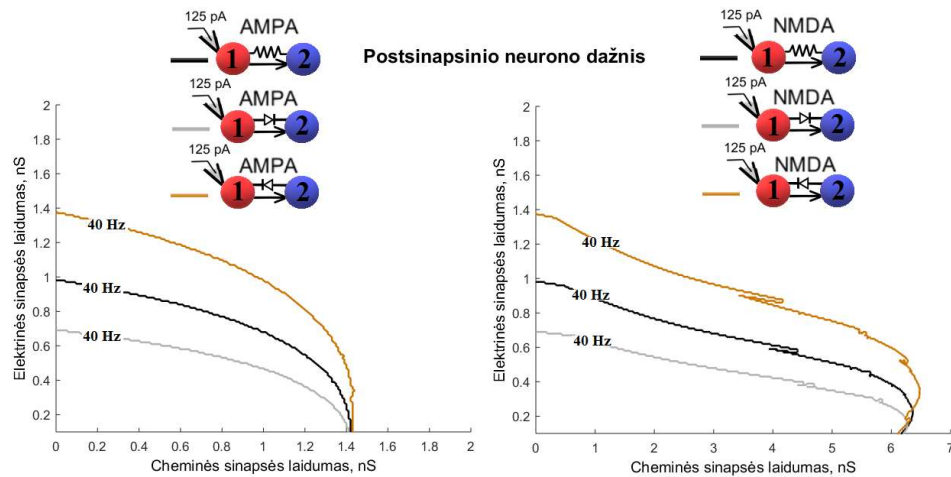
Toliau buvo atliekamas eksperimentas, kurio metu prie elektrinės sinapsės yra pridėjama cheminė AMPA arba NMDA sinapsė (3.37. pav.). Šio modeliavimo rezultatai parodė, jog cheminės AMPA sinapsės pridėjimas prie elektrinės sinapsės padidina maksimalų antrojo neurono membranos potencialą stipriau lyginant su chemine NMDA sinapse. Taip pat rezultatai rodo, jog esant tiesioginės krypties rektifikacijai ši tendencija dar labiau išryškėja – t. y., sustiprėja tiek depoliarizuojanti, tiek

hiperpolarizuojanti postsinapsinio potencialo fazės (žr. raudoną kreivę 3.37 pav. dešinėje). Elektrinės sinapsės sukelta postsinapsinį neuroną slopinanti hiperpolarizacijos fazė ženkliausiai sumažėja tuo atveju, kai mišrią sinapsę sudaro cheminė NMDA ir elektrinė sinapsė su priešingos krypties rektifikacija (žr. šviesiai mėlyną kreivę 3.37 pav. kairėje).



3.37. pav. Antrojo neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 0.3 \text{ nS}$, $g_{ch} = 0.7 \text{ nS}$)

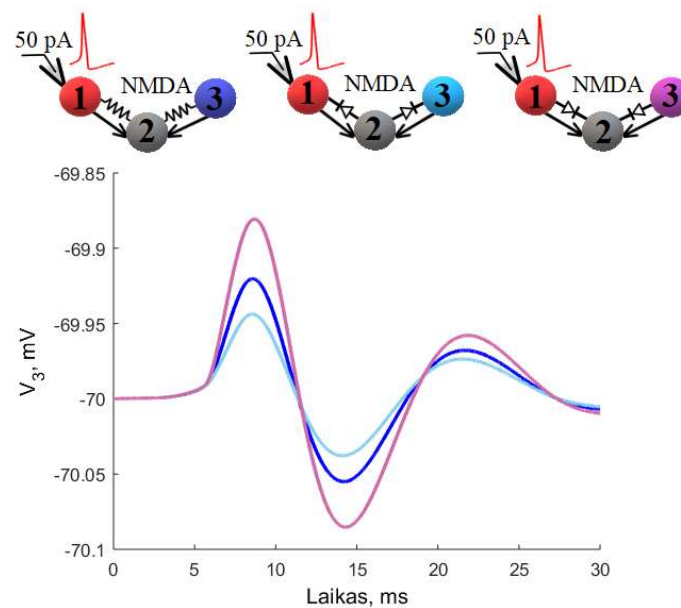
Cheminės ir elektrinės sinapsės deriniai, reikalingi siekiant užtikrinti 40 Hz postsinapsinio neurono generuojamų veikimo potencialų dažnį, yra pateikiami 3.38 pav. Akivaizdu, jog turint mišrią sinapsę, sudarytą iš cheminės AMPA ir rektifikuotos sinapsės, kurios elektrinis laidumas yra didesnis signalui sklindant iš presinapsinio į postsinapsinį neuroną, yra reikalingi mažiausi sinapsių laidumo deriniai. Taigi, bent jau aukšto dažnio palaikymo atžvilgiu tokio tipo sinapsės turėtų būti energetiškai efektyviausios.



3.38. pav. Postsinapsinio neurono dažnis ($g_{el} = g_{ch} = 1 \text{ nS}$)

Įdomu tai, kad eksperimentiškai ištirtose mišriose sinapsėse rektifikuojančios elektrinės sinapsės pasižymi priešingos krypties rektifikacija, t. y., jose elektrinis signalas geriau perduodamas iš postsinapsinio neurono į presinapsinį [69]. Tikėtina, kad minėto reiškinio paaiškinimas reikalauja

šiek tiek sudėtingesnio modelio nei du neuronai sujungti mišria sinapse. Mokslininkai iškėlė hipotezę, kad tokia rektifikacija būtų naudinga sužadinant kitas ląsteles, sujungtas su postsinapsiniu neuronu [69]. Dėl minėtos priežasties šiame darbe buvo tiriamas rektifikuojančios sinapsės poveikis neuronų tinklui iš trijų ląstelių (3.39. pav.). Tarkime, jog pirmasis neuronas yra veikiamas nuolatinės 50 pA srovės ir stebimi membranos potencialo pokyčiai trečiajame neurone. Galima teigti, jog rektifikuojanti sinapsė gali pakeisti (sumažinti ar nuslopinti) trečiojo neurono membranos potencialą lyginant su dvikrypte elektrine sinapse. Šiuo atveju rektifikuojančios sinapsės, kuria elektrinio signalo perdavimas stipresnis iš trečiojo į antrąjį neuroną, poveikis trečiojo neurono membranos potencialui yra didžiausias. Taigi, gauti rezultatai kol kas nepateikia įtikinamo paaiškinimo dėl atgalinės krypties rektifikuojančios sinapsės efektyvumo.



3.39. pav. Trečiojo neurono membranos potencialo dinamika ($g_{el} = 0.3 \text{ nS}$, $g_{ch} = 0.7 \text{ nS}$)

Apibendrinant, galima teigti, jog atlikta analizė kol kas nepateikia atsakymo dėl eksperimentiškai stebimos rektifikacijos krypties efektyvumo. Tikėtina, kad toks reiškinys reikalautų šiek tiek sudėtingesnio modelio, nei šiame darbe tirtas signalo perdavimas tarp dviejų ar trijų ląstelių.

Išvados

1. Modeliavimo rezultatai parodė, jog slopinančios sinapsės pridėjimas prie elektrinės sinapsės reikšmingai nepakeičia neuronų generuojamų nervinių impulsų. Galima kelti prielaidą, jog būtent dėl šios priežasties mišrios sinapsės, sudarytos iš elektrinės ir slopinančios GABA_A sinapsės, kol kas nebuvo aptiktos gyvuose organizmuose.

2. Tyrimai parodė, jog cheminės sinapsės aktyvavimo momentas nedaro įtakos postsinapsinio neuroono, sujungto su presinapsiniu vien tik chemine AMPA arba NMDA sinapse, generuojamų nervinių impulsų dažniui. Tuo tarpu analizuojant mišria sinapse sujungtus neuronus, matyti, jog cheminės sinapsės aktyvacijos laiko momentas yra reikšmingas, kadangi ankstyvas neurotransmiterių išlaisvinimas sukelia didesnį postsinapsinio neuroono dažnį bei mažesnės trukmės užlaikymą.

3. Gauti rezultatai rodo, jog aukšta temperatūra ženkliai slopina elektrinių sinapsių poveikį neuronų membranos potencialui, tačiau mažiau paveikia cheminėmis sinapsėmis sujungtus neuronus. Šie rezultatai galėtų pateikti papildomą mechanistinį paaiškinimą, kodėl elektrinės sinapsės yra santykinai labiau paplitusios šaltakraujų gyvūnų nervų sistemoje.

4. Atlikta ekonominė mišrių sinapsių efektyvumo analizė leidžia teigti, jog minimalūs energetiniai kaštai siekiant išlaikyti tam tikrą postsinapsinio neuroono dažnį ar užlaikymą dažniausiai pasiekiami tuomet, kai neuronai sujungti vien tik elektrine sinapse. Taip pat nustatyta, jog nedideli sinapsių laidumo pokyčiai sąlygoja greitesnius postsinapsinio neuroono charakteristikų pokyčius, kai neuronai sujungti mišria NMDA sinapse. Tai galbūt galėtų pateikti paaiškinimą, kodėl pastarosios yra aptinkamos dažniau už mišrias AMPA sinapses.

5. Tiriant mišrias sinapses, kurias sudarančios elektrinės sinapsės pasižymi rektifikacija, buvo pastebėta, kad tiesiogine kryptimi rektifikuojančios elektrinės sinapsės (t. y., tokios, kurių elektrinis laidumas yra didesnis iš presinapsinio į postsinapsinį neuroną) yra efektyviausios. Kadangi eksperimentiškai ištirtose mišriose sinapsėse buvo aptikta priešingos krypties rektifikacija, tikėtina, kad toks reiškinys negali būti paaiškintas atsižvelgiant vien į signalo perdavimą tarp dviejų ar trijų ląstelių.

Padėka

Norėčiau išreikšti nuoširdžią padėką savo darbo vadovui doc. dr. Mindaugui Šnipui už pasiūlytą įdomią magistrinio darbo temą, skirtą brangų laiką, duotus naudingus patarimus bei kantrybę dalijantis sukaupta patirtimi ir žiniomis.

Pranešimas konferencijoje

G. Briliūtė, M. Šnipas – Matematinis impulso sklidimo modeliavimas tarp neuronų, sujungtų mišriomis sinapsėmis („Matematika ir matematikos dėstymas - 2019“, 2019-04-26).

Literatūra

1. VENKHATESH, P. Santiago Ramón y Cajal: Father of neurosciences. *Resonance*. [interaktyvus] 2010, 15(11), 968-976. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s12045-010-0113-6>
2. GERSTEIN, G. ir N. KIANG. An Approach to the Quantitative Analysis of Electrophysiological Data from Single Neurons. *Biophysical Journal*. [interaktyvus], 1960, 1(1), 15-28. Prieiga per: doi: [http://doi.org/10.1016/S0006-3495\(60\)86872-5](http://doi.org/10.1016/S0006-3495(60)86872-5)
3. BATES, J. Glossary of Physiological Terms. Transactions of the IRE Professional Group on Information Theory. [interaktyvus], 1953, 1(1), 5-8. Prieiga per: doi: <http://doi.org/10.1109/TIT.1953.1188574>
4. GERNSTER, W. ir W. KISTLER. *Spiking Neurons Models* [interaktyvus]. Cambridge University, 2002 [žiūrėta 2019-02-20]. ISBN 9780521890793. Prieiga per: <https://goo.gl/RGn1wg>
5. GRAFMAN, J. A Glossary of Key Brain Science Terms. *Dana Foundation* [interaktyvus], 2016 [žiūrėta 2019-02-20]. Prieiga per: <https://danablog.org/2016/05/16/new-glossary-of-brain-science-terms/>
6. DAYAN, P. ir L. F. ABBOT. *Theoretical neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural System* [interaktyvus]. London: Cambridge, 2000 [žiūrėta 2019-02-25]. ISBN: 9780262041997. Prieiga per: <https://goo.gl/BKz9Dt>
7. BOYLE, D. R. ir R. S. LEDLEY. Multivalued logical for simulating threshold neurons. *2nd Annual Symposium on Switching Circuit Theory and Logical Design (SWCT)*. [interaktyvus], 1961. Prieiga per: doi: [10.1109/FOCS.1961.23](https://doi.org/10.1109/FOCS.1961.23)
8. Anatomy. (2016). *Classify synapses*. [žiūrėta 2019-04-29]. Prieiga per: <http://www.anatomyqa.com/anatomy/general-anatomy/synapses-types-and-structure/>
9. HILLE, B. Ionic channels in excitable membranes. *Biophysical Journal*. [interaktyvus], 1978, 22(2), 283-294. Prieiga per: doi: [10.1016/S0006-3495\(78\)85489-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(78)85489-7)
10. GENTET, L. J., G. J. STUART ir J. D. CLEMENTS. Direct measurement of specific membrane capacitance in neurons. *Biophysics Journal*. [interaktyvus], 2000, 79(1), 314-320. Prieiga per: doi: [10.1016/S0006-3495\(00\)76293-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76293-X)
11. ENDERLE, J. ir D. J. BRONZINO. *Introduction to Biomedical Engineer* [interaktyvus]. USA: School of Engineering, University of Connecticut, 2011 [žiūrėta 2019-03-30]. ISBN: 9780080961217. Prieiga per: <https://goo.gl/8VYgmz>
12. BUSNAINA, A. A. ir R. ABDULLAH. Spiking neuron models: a review. *International Journal of Digital Content Technology and its Applications*. [interaktyvus], 2014, 8(3), 14-21. Prieiga per: <https://goo.gl/Zzj59i>
13. ABBOTT, L. F. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron. *Brain Research Bulletin*. [interaktyvus], 1999, 50(6), 303-304. ISSN: 0361-9230. Prieiga per: <https://goo.gl/jAaBnA>
14. F. PONULAK, F. ir P. KACZMAREK. Modelling the biological neural structures: methods and tools. [interaktyvus], 2010. Prieiga per: <https://goo.gl/AP9NZy>
15. MCCULLOCH, W. ir W. PITTS. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*. [interaktyvus], 1943, 5(4), 115-133. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/BF02478259>
16. LONG, L. N. ir G. FANG. A review of biologically plausible neuron models for spiking neural networks. *AIAA InfoTech@ Aerospace*. [interaktyvus], 2010, 354-368. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.2514/6.2010-3540>
17. RON, A. E., J. H. BYRNE ir D. A. BARTEX. Teaching basic principles of neuroscience with computer stimulations. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education*. [interaktyvus], 2006, 4(2), 40-52. Prieiga per: <https://goo.gl/3NLKSt>
18. LATIMER, B. ir D. A. BERGIN. Open source software tools for teaching neuroscience. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education*. [interaktyvus], 2018, 16(3), 197-202. Prieiga per: <https://goo.gl/ze4zBH>
19. BARRY, S. R. Neurons in action: computer simulations with NeuroLab. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education*. [interaktyvus], 2004, 2(2), 6-7. Prieiga per: <https://goo.gl/XRPckA>
20. CANNON, R. C., M. E. HASSELMO. From Biophysics to Behavior Catacomb2 and the Design of Biologically-Plausible Models for Spatial Navigation. *Neuroinformatics*. [interaktyvus], 2003, 1(1), 3-42. Prieiga per: doi: [10.1385/NI:1:1:003](https://doi.org/10.1385/NI:1:1:003)
21. BOWER, J. M. ir D. BEEMAN. The GENESIS Simulation System. The Handbook of Brain Theory and Neural Networks, Second edition. [interaktyvus], 2003. Prieiga per: <https://goo.gl/vdE4Uw>
22. HINES, M. L., N. T. CARNEVALE. NEURON: a tool of neuroscientists. *Neuroscientist*. [interaktyvus], 2001, 7(2), 123-135. Prieiga per: doi: [10.1177/107385840100700207](https://doi.org/10.1177/107385840100700207)
23. HOWELL F. NEOSIM – Neural Open Simulation. [interaktyvus], 1999. Prieiga per: <http://www.dcs.ed.ac.uk/home/fwh/neosim/>
24. HERNANDEZ, O. E. ir E. E. ZUREK. Teaching and learning the Hodgkin-Huxley model based on software developed in NEURON's programming language hoc. *BMC Medical Education*. [interaktyvus], 2013, 13(1), 70. Prieiga per: doi: [10.1186/1472-6920-13-70](https://doi.org/10.1186/1472-6920-13-70)
25. HODGKIN, A. L., A. F. HUXLEY ir B. KATZ. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology*. [interaktyvus], 1952, 116, 424-448. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004716>

26. HODGKIN, A. L. ir A. F. HUXLEY. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology*. [interaktyvus], 1952, 116, 449-472. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004717>
27. HODGKIN, A. L. ir A. F. HUXLEY. The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology*. [interaktyvus], 1952, 116, 473-496. Prieiga per: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004718>
28. HODGKIN, A. L. ir A. F. HUXLEY. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology*. [interaktyvus], 1952, 116, 497-606. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004719>
29. HODGKIN, A. L. ir A. F. HUXLEY. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*. [interaktyvus], 1952, 117, 500-544. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
30. MALDONADO, C. A., B. D. WOOLEY ir J. J. PANCRACIO. The excitatory effect of temperature on the Hodgkin-Huxley model. *The Premier Undergraduate Neuroscience Journal*. [interaktyvus], 2015. Prieiga per: <https://goo.gl/6NW3Qt>
31. KRISTENSEN, T. ir MACNEARNEY D. Simulating spiking neurons by Hodgkin Huxley model. *Proceedings of the International Conference on Bioinformatics & Computational Biology (BIOCOMP)*. [interaktyvus], 2013. Prieiga per: <https://goo.gl/FPKZoA>
32. MASCAGANI, M. ir A. SHERMAN. Numerical methods for neuronal modeling. [interaktyvus], 2000. Prieiga per: <https://goo.gl/r3oUut>
33. HASSARD, B. Bifurcation of periodic solutions of Hodgkin-Huxley model for the squid giant axon. *Journal of Theoretical Biology*. [interaktyvus], 1978, 71(3), 401 - 420. Prieiga per: doi: [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(78\)90168-6](https://doi.org/10.1016/0022-5193(78)90168-6)
34. RINZEL, J. ir R. N. MILLER. Numerical calculation of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations. *Mathematical Biosciences*. [interaktyvus], 1980, 49(1), 27-59. Prieiga per: doi: [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(80\)90109-1](https://doi.org/10.1016/0025-5564(80)90109-1)
35. GUCKENHEIMER, J. ir J. S. LABOURIAU. Bifurcation of the Hodgkin and Huxley equations: A new twist. *Bulletin of Mathematical Biology*. [interaktyvus], 1993. Prieiga per: <https://doi.org/10.1007/BF02460693>
36. FUKAI, H., T. NOMURA ir S. SATO. Hopf bifurcations in multiple-parameter space of the Hodgkin-Huxley equations. *Biological Cybernetics*. [interaktyvus], 2000, 82(3), 223-229. Prieiga per: doi: [10.1007/s004220050022](https://doi.org/10.1007/s004220050022)
37. WANG, J., L. CHEN ir X. FEI. Bifurcation control of the Hodgkin-Huxley equations. *Chaos, Solitons & Fractals*. [interaktyvus], 2007, 33(1), 217-224. Prieiga per: doi: [10.1016/j.chaos.2006.01.035](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2006.01.035)
38. ZHANG, Y., K. WANG. Stability and bifurcation analysis of Hodgkin-Huxley model. *IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine*. [interaktyvus], 2013, 49-54. Prieiga per: <https://goo.gl/Qmq5Vi>
39. Tille, J. A new interpretation of the dynamic changes of the potassium conductance in the squid giant axon. *Biophysical Journal*. [interaktyvus], 1965, 5(2), 163-171. Prieiga per: doi: [10.1016/S0006-3495\(65\)86708-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(65)86708-X)
40. CRONIN, J. *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory* [interaktyvus]. London: Cambridge, 1987 [žiūrėta 2019-03-31]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511983955>
41. BORGES, R., F. S. BORDES, E. L. LAMEU ir kt. Synaptic plasticity and spike synchronization in neuronal networks. *Brazilian Journal of Physics*. [interaktyvus], 2017, 47(4), 1-27. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s13538-017-0529-5>
42. PEREDA, A. E. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nature Reviews Neuroscience*. [interaktyvus], 2014, 15, 250-263. Prieiga per: doi: [10.1038/nrn3708](https://doi.org/10.1038/nrn3708)
43. HORMUZDI, S. G., F. A. FILIPPOV. Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochimica et Biophysica Acta*. [interaktyvus], 2004, 1662(1-2), 113-137. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bbamem.2003.10.023](https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2003.10.023)
44. MARQUEZ ROSADO, L. ir J. L. SOLAN. Connexin43 phosphorylation in brain, cardiac, endothelial and epithelial tissues. *Biochimica et Biophysica Acta*. [interaktyvus], 2012, 1818(8), 1985-1992. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bbamem.2011.07.028](https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.07.028)
45. VELAZQUEZ, J. L. ir P. L. CARLEN. Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends in Neurosciences*. [interaktyvus], 2000, 23(2), 68-74. Prieiga per: doi: [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01497-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01497-6)
46. SHIMIZU, K. ir M. STOPFER. Gap junctions. *Current Biology*. [interaktyvus], 2013, 23(23), 1026-1031. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.10.067>
47. BUKAUSKAS, F. ir V. K. VERSELIS. Gap junction channel gating. *Biochimica et Biophysica Acta*. [interaktyvus], 2004, 1662(1-2): 42. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2004.01.008>
48. POSLUSZNY, A. The contribution of electrical synapses to field potential oscillations in the hippocampal formation. *Frontiers in Neural Circuits*. [interaktyvus], 2014, 3, 8-32. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00032>
49. PRADO, N. P. ir W. HUETTEROTH. Hemichannel composition and electrical synaptic transmission: molecular diversity and its implications for electrical rectification. *Frontiers Research Foundation*. [interaktyvus], 2014, 8, 324-360. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00324>

50. HAASS, N. K., S. M. SMALLEY ir M. HERLYN. The Role of Altered Cell–Cell Communication in Melanoma Progression. *Journal of Molecular Histology*. [interaktyvus], 2004, 35(3), 309-318. Prieiga per: doi: <http://dx.doi.org/10.1023/B:HIJO.0000032362.35354.bb>
51. HO, V. M., J. A. LEE ir K. C. MARTIN. The cell biology of synaptic plasticity. *Science*. [interaktyvus], 2011, 334, 623-628. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1126/science.1209236>
52. POORVASHREE J., M. MORADIPOUR. AMPA receptor: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. [interaktyvus], 2012, 4, 39-44. Prieiga per: doi: https://www.researchgate.net/publication/287271909_AMPA_receptor_A_review
53. ZHOU, Q. ir M. SHENG. NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology*. [interaktyvus], 2013, 74, 69-75. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.030>
54. Synaptic Delay. *The Encyclopedia, 3rd Edition*. [interaktyvus], 2019, 1970-1979. Prieiga per: <https://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Synaptic+Delay>
55. NAGY, J. I., W. BAUTISTA ir kt. Morphologically mixed chemical-electrical synapses formed by primary afferents in rodent vestibular nuclei as revealed by immunofluorescence detection of connexin36 and vesicular glutamate transporter-1. *Neuroscience*. [interaktyvus], 2013, 12, 468-488. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.07.056>
56. SIGEL, E. ir M. ERNST. The Benzodiazepine Binding Sites of GABA_A Receptors. *Trends in Pharmacological Science*. [interaktyvus], 2018, 39(7), 659-671. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.006>
57. DESTEXHE, A., Z. F. MAINEN ir T. J. SEJNOWSKI. An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding. *Neural Computation*. [interaktyvus], 1994, 6(1), 14-18. Prieiga per: doi: [10.1162/neco.1994.6.1.14](https://doi.org/10.1162/neco.1994.6.1.14)
58. KAESER, P. S. ir W. G. REGEHR. Molecular mechanisms for synchronous, asynchronous, and spontaneous neurotransmitter release. *Annual Review of Physiology*. [interaktyvus], 2014, 76, 333-363. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170338>
59. DESTEXHE A., Z. F. MAINEN ir T. SEJNOWSKI. Kinetic Models of Synaptic Transmission. *Methods of Neural Modeling*. [interaktyvus], 1998, 2, 1-26. Prieiga per: doi: https://www.researchgate.net/publication/233971673_Kinetic_Models_of_Synaptic_Transmission
60. STERRAT D. Principles of Computational Modelling in Neuroscience. *IEEE PULSE*. [interaktyvus] 2012, 3(4). Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1109/MPUL.2012.2196841>
61. NAGY J. I., A. E. PEREDA ir J. E. RASH. On the occurrence and enigmatic functions of mixed (chemical plus electrical) synapses in the mammalian CNS. *Neuroscience Letters*. [interaktyvus], 2019, 695, 53-64. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.09.021>
62. ALCAMI, P. ir A. E. PEREDA. Beyond plasticity: the dynamic impact of electrical synapses on neural circuits. *Nature Reviews Neuroscience*. [interaktyvus], 2019, 20, 253-271. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0133-5>
63. PEREDA, A. E., NAGY J. I ir kt. Connexin35 mediates electrical transmission at mixed synapses on Mauthner cells. *The Journal of Neuroscience*. [interaktyvus], 2003, 23(20), 7489-7503. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-20-07489.2003>
64. ERRA, R. G., J. L. VELAZQUEZ ir M. ROSENBLUM. Neural synchronization from the perspective of non-linear dynamics. *Frontiers in Computational Neuroscience*. [interaktyvus], 2017, 11, 98. Prieiga per: doi: [10.3389/fncom.2017.00098](https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00098)
65. LI X., D. CUI ir kt. Synchronization measurement of multiple neuronal populations. *Journal of Neurophysiology*. [interaktyvus], 2007, 98(6), 3341-3348. Prieiga per: doi: [10.1152/jn.00977.2007](https://doi.org/10.1152/jn.00977.2007)
66. SATUVUORI, E. ir T. KREUZ. Which spike train distance is most suitable for distinguishing rate and temporal coding? *Journal of Neuroscience Methods*. [interaktyvus], 2018, 299, 22-33. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.02.009>
67. ŠNIPAS M., L. RIMKUTĖ ir kt. Functional asymmetry and plasticity of electrical synapses interconnecting neurons through a 36-state model of gap junction channel gating. *PLoS Computational Biology*. [interaktyvus], 2017, 13(4), 1-26. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005464>
68. HARRIS, J. J., R. JOLIVET ir D. ATTWELL. Synaptic energy use and supply. *Neuron*. [interaktyvus], 2012, 75(5), 762-777. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.019>
69. RASH, J. E., S. CURTI, A. E. PEREDA ir kt. Molecular and functional asymmetry at a vertebrate electrical synapse. *Neuron*. [interaktyvus], 2013, 79(5), 957-969. Prieiga per: doi: [10.1016/j.neuron.2013.06.037](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.037)