

УДК 612.843.3.01

Подавление непрерывных шумов фоторецепторов – палочек под действием отрицательной обратной связи, формируемой горизонтальной клеткой

© 2020 г. **В. Н. Васильев***, доктор техн. наук; **А. С. Тибилов***, канд. физ.-мат. наук;
Ю. Е. Шелепин**, доктор мед. наук

*Университет ИТМО, Санкт-Петербург

**Институт физиологии РАН им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

E-mail: altib@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.11.2019

DOI:10.17586/1023-5086-2020-87-06-24-33

Проведены оценки отношения сигнал/шум для однофотонного сигнала и непрерывного шума фоторецепторов — палочек. Показано, что при расчётах реакции сетчатки глаза на низкоуровневую освещённость необходим учёт значений отрицательной обратной связи, опосредуемой через горизонтальную клетку. Влияние отрицательной обратной связи приводит к повышению на порядок отношения сигнал/шум для однофотонного сигнала при его передаче от фоторецептора к биполяру, что соответствует экспериментальным данным.

Ключевые слова: синапс палочка — палочковый биполяр, однофотонный сигнал, непрерывные шумы палочки, увеличение отношения сигнал/шум в палочковом биполяре.

Коды OCIS: 330.4270.

ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние знаний о сетчатке позволяет объяснить и рассчитать удивительно высокую чувствительность глаза к низкоуровневым источникам света [1]. Но на пути зрительного сигнала от фоторецептора до зрительного нерва некоторые «операции» приходится описывать, не зная их механизма, опираясь только на экспериментально установленные параметры их воздействия на сигнал, поэтому существующие модели функционирования сетчатки пока носят в значительной степени полуэмпирический характер. Это, в частности, относится и к механизму подавления непрерывных шумов в первом синапсе при передаче сигнала от фоторецептора палочки к биполяру палочек, суммирующему сигналы пула из нескольких десятков рецепторов.

Исторически из двух видов шума, генерируемого палочкой в темноте, первыми исследователями озадачили так называемые «ложные фотоны». Эта тепловая по природе своей помеха генерирует импульсы, неотличимые от импульсов, генерируемых фотонами. Непрерывный шум палочки, экспериментально обнаруженный одновременно с «ложными фотонами» [2], первоначально представлялся не столь опасным: для приматов его среднеквадратичное отклонение оказалось в 4 раза меньше амплитуды импульсного потенциала от одиночного фотона. Первую опасность исследователи, озадаченные проблемой «ложных фотонов», увидели в возможности непрерывных шумов изредка генерировать выбросы, сравнимые по амплитуде с фотонными импульсами. Но нам представляется, что эта

опасность преувеличена. Во-первых, эти вероятности выбросов подозрительно совпадают по величине с экспериментально измеренной вероятностью «ложных фотонов»: не исключено, что экспериментально эти два явления в шумах трудноразличимы и измеренная вероятность «ложных фотонов» суммирует оба явления. Во-вторых, требовать подавления таких выбросов уже в первом синапсе неразумно: всё равно дальше сетчатке приходится решать проблему «ложных фотонов» [1, 3].

Значительно более опасную ситуацию создаёт просто сам факт сложения в биполяре непрерывных шумов от палочек его рецептивного поля. Предположим, что в каком-то биполяре складываются шумовые сигналы от $N = 36$ рецепторов, каждый из которых даёт сигналы разной полярности с амплитудой порядка среднеквадратичного отклонения u для рецепторов. Тогда среднеквадратичное отклонение для суммы U можно оценить как $U = u(N)^{0,5}$, в данном случае би. Т.е. дисперсия шума на выходе биполяра должна в полтора раза превышать амплитуду фотонного сигнала при том, что ни один из рецепторов пула никаких выбросов не генерировал. К удивлению, при экспериментах всё происходит наоборот: за счёт подавления шума отношение сигнал/шум в биполяре улучшается по сравнению с выходом рецепторов [4]. Но как это происходит пока непонятно: существует несколько гипотез, но ни одна из них не получила ни надёжного подтверждения, ни общего признания. Устранение такого «белого пятна» остаётся актуальным, и задачей этой статьи является оценка в качестве ещё одного механизма этой фильтрации явления отрицательной обратной связи, опосредуемой через горизонтальную клетку.

Концепция отрицательной обратной связи в системе «синапсы рецепторов – горизонтальная клетка – рецепторы» обсуждается давно, иногда даже не под этим названием. Несмотря на то, что многие механизмы, реализующие эту концепцию, пока интенсивно исследуются, сама она утвердилась и применяется на практике в толкованиях физиологии зрения. Чаще всего речь идёт о колбочке в качестве рецептора и отрицательной обратной связи как средства сжатия динамического диапазона сигналов, формирования в рецептивных полях структуры «центр – периферия», усиления контрастов, в том числе цветowych и т.п. [5].

Существование отрицательной обратной связи в системе «синапсы палочек — горизонтальная клетка» было впервые показано в 2008 [6], что неизбежно заставляет при описании работы первого синапса учитывать и этот механизм. В частности, этот механизм следует учесть и при обсуждении проблемы подавления шума в первом синапсе при пороговых освещённостях. Для этого в данной статье концепция отрицательной обратной связи была распространена на случайные сигналы непрерывного шума в синапсе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Предельно кратко предполагаемый механизм подавления непрерывного шума рецепторов можно описать так (рис. 1). Рассматривается горизонтальная клетка, связанный с ней пул рецепторов и связанный с этим же пулом биполяр. При отсутствии света на потенциалы горизонтальной клетки и биполяра будут оказывать влияние шумовые по природе сигналы от тех рецепторов, для которых в данной реализации концентрация нейромедиатора в синаптическом зазоре оказалась ниже относительно некоей пороговой «запирающей» величины. Под совместным действием этих сигналов горизонтальная клетка поляризуется и выполняет одну из своих функций: вызывает во всех рецепторах пула одинаковые дополнительные потоки тормозного нейромедиатора,

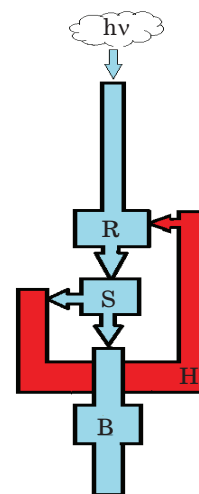


Рис. 1. Схема отрицательной обратной связи в системе палочка — горизонтальная клетка. R — палочка, H — горизонтальная клетка, B — биполяр палочки, S — синапс палочка — биполяр палочки.

вследствие чего во всех синапсах пула его концентрация возрастёт на одинаковую величину. Величина прироста определяется равновесием между этими дополнительными потоками и скоростью утилизации дополнительного количества медиатора в синапсах. Дополнительное количество медиатора в синаптических триадах делает наведённые шумами потенциалы биполяров и их флуктуации при переходе от реализации к реализации меньше, чем, если бы отрицательной обратной связи через горизонтальную клетку не было.

В предыдущем абзаце сказано много такого, что требует обоснования. Это будет сделано отдельно после того, как сказанное в нём, будет формализовано: математическая модель тоже не обойдётся без гипотез и упрощений.

МОДЕЛЬ. ОСНОВНЫЕ СООТНОШЕНИЯ

Рассмотрим систему из горизонтальной клетки, биполяра и общего для них рецептивно-го поля из N палочек. Обозначим через Δc дополнительную концентрацию нейромедиатора в синапсе в состоянии упомянутого выше равновесия, через c_i^- — дефицит концентрации медиатора относительно «запирающей» концентрации c_Z в синапсах тех рецепторов пула, где он образовался в данной реализации. Пусть каждый из рецепторов с дефицитом c_i^- возмущает потенциал горизонтальной клетки на величину $\delta u_H = \alpha c_i^-$, потенциал биполяра — на величину $\delta u_B = \theta c_i^-$. Предположим, что эти возмущения линейно складываются, тогда полные возмущения потенциалов равны соответственно $U_H = \alpha \Sigma c_i^- = \alpha C^-$ и $U_B = \theta \Sigma c_i^- = \theta C^-$. Дополнительный поток нейромедиатора, генерируемый в рецепторе под действием потенциала U_H примем равным βU_H . Тогда в соответствии с описанным выше механизмом для состояния равновесия справедливо равенство

$$\Delta c = \alpha \beta / \gamma v C^-, \quad (1)$$

где γ — величина, обратная времени жизни молекулы нейромедиатора в синаптическом зазоре, v — объём синапса.

Пусть « c », концентрация медиатора в синапсе отдельного, не включённого в пул и обратную связь рецептора, подчиняется гауссовой статистике и имеет средним значением упомянутую выше «запирающую» концен-

трацию c_Z и среднеквадратичное отклонение δc . Тогда величина $C = cN$, назовём её «обобщённой концентрацией», тоже будет иметь гауссово распределение со среднеквадратичным отклонением $\delta C = \delta c N^{0,5}$ и средним значением $C_Z = N c_Z$. Но для рецепторов пула горизонтальной клетки из-за существования в нём отрицательной обратной связи и увеличения на Δc концентрации медиатора в их синапсах всё распределение C сдвинется на $\Delta C = N \Delta c$ относительно C_Z в область запирающих концентраций (рис. 2).

Первой целью расчёта по модели является обнаружение и оценка подавления шумов. Источником флуктуаций потенциалов U_H горизонтальной клетки и биполяра U_B является линейно связанная с ними и понятная величина C^- , вокруг которой и будет строиться теория дискриминатора шумов.

Предположение о гауссовом распределении C позволяет связать среднестатистическое значение C^- со среднеквадратичным отклонением δC и сдвигом ΔC .

$$C^- = \int_{\Delta C}^{\infty} (C - \Delta C) \frac{\exp\left(\frac{-C^2}{2(\delta C)^2}\right)}{\delta C \sqrt{2\pi}} dC. \quad (2)$$

После соответствующих преобразований это соотношение приобретает вид

$$\begin{aligned} \frac{C^-}{\delta C / \sqrt{2\pi}} = \\ = \exp\left[-\left(\frac{\Delta C}{\delta C \sqrt{2}}\right)^2\right] - \sqrt{\pi} \frac{\Delta C}{\delta C \sqrt{2}} \operatorname{erfc}\left(\frac{\Delta C}{\delta C \sqrt{2}}\right). \end{aligned} \quad (3)$$

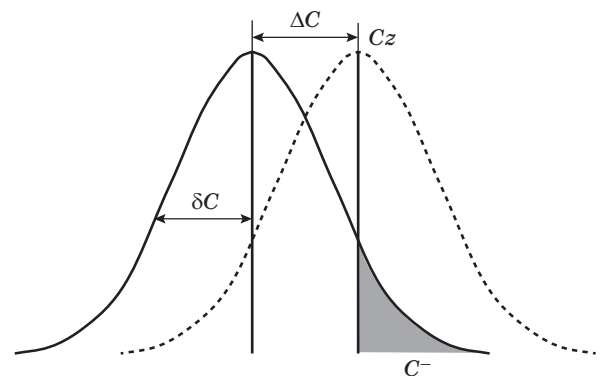


Рис. 2. Формирование шумовых сигналов от общего рецептивного поля в биполяре и горизонтальной клетке при отрицательной обратной связи.

Подставив сюда полученное для C^- выражение из формулы (1) получаем уравнение для расчёта отношения сдвига ΔC к среднеквадратичному отклонению δC (далее обозначим его $\chi = \Delta C / \delta C \sqrt{2}$)

$$\frac{\gamma v}{\alpha \beta} 2\sqrt{\pi} \frac{\Delta C}{N \delta C \sqrt{2}} = \exp \left[- \left(\frac{\Delta C}{\delta C \sqrt{2}} \right)^2 \right] - \sqrt{\pi} \frac{\Delta C}{\delta C \sqrt{2}} \operatorname{erfc} \left(\frac{\Delta C}{\delta C \sqrt{2}} \right). \quad (4)$$

Хотя безразмерная величина $\gamma v / \alpha \beta$, приведённая в левой части уравнения, пока неизвестна, и расчёт отношения χ не может быть выполнен, анализ уравнений (3) и (4) оказывается полезным.

АНАЛИЗ. ПОДАВЛЕНИЕ ШУМА

Обратимся к формуле (3) и перепишем её в виде

$$P = \frac{C^-}{\delta C / \sqrt{2\pi}} = \exp \left[- (\chi)^2 \right] - \sqrt{\pi} \chi \operatorname{erfc} \chi. \quad (5)$$

Умножив в левой части равенства числитель и знаменатель на θ , получаем

$$P = U_B / U_{B0},$$

т.е. P является отношением среднего уровня флуктуаций потенциала биполяра при наличии отрицательной обратной связи к аналогичной величине при отсутствии такой связи ($\Delta C = 0$). P характеризует эффективность подавления шумов биполяра механизмом отрицательной обратной связи. На рис. 3 построена зависимость P от χ . График демонстрирует хорошие возможности дискриминатора: при реальном сдвиге ΔC , немного превышающем δC ($\chi = 1,3$), величина P уменьшается с 1 до 0,03.

Уравнение (5) справедливо при тождественности рецептивных полей горизонтальной клетки и биполяра. Но, если рецептивное поле биполяра составляет часть пула рецепторов горизонтальной клетки, содержит M рецепторов и $M < N$, соответствующая формула меняет вид (это легко показать, повторив вывод формулы (5) с параметрами би-

поляра, но Δc взяв для пула горизонтальной клетки)

$$\frac{C_B^-}{\delta C_B / \sqrt{2\pi}} = \exp \left[- \left(\chi \frac{M^{0,5}}{N^{0,5}} \right)^2 \right] - \sqrt{\pi} \chi \frac{M^{0,5}}{N^{0,5}} \operatorname{erfc} \left(\chi \frac{M^{0,5}}{N^{0,5}} \right).$$

И, как видно на рис. 3, при этом подавление шума при тех же χ существенно ухудшается.

В заключение этого раздела следует обратить внимание на то, что рассматриваемый механизм подавления непрерывных шумов не только не направлен на подавление выбросов с большой амплитудой, а, наоборот, использует эти выбросы при организации отрицательной обратной связи: таким выбросам легче преодолеть барьер Δc и принять участие в формировании C^- .

Заслуживает внимания также оценка величины Δc . Учитывая, что по определению $\Delta C = \Delta c N$, а $\delta C = \delta c \sqrt{N}$, получаем полезное соотношение для среднего по ансамблю Δc .

$$\Delta c = \sqrt{2} \chi \delta c / \sqrt{N}. \quad (6)$$

Из соотношения следует, что при актуальных значениях $N = 36$ и $\chi = 1,3$ (см. ниже) значение Δc составляет всего треть от значения δc . Но равенство Δc для всех рецепторов,

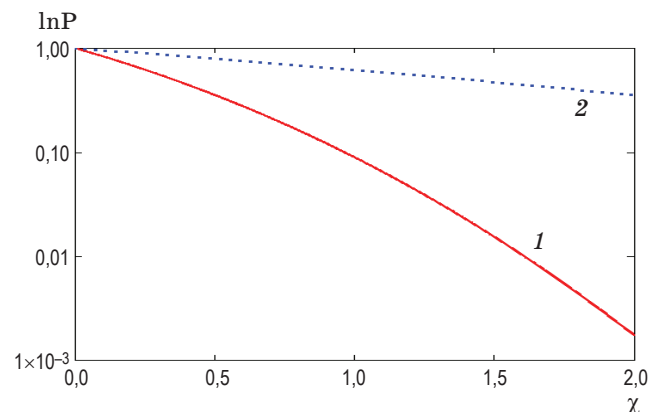


Рис. 3. Подавление непрерывных шумов рецептивного поля под действием отрицательной обратной связи. 1 — случай общего рецептивного поля у биполяра и горизонтальной клетки; 2 — случай, когда рецептивное поле биполяра является четвертой частью рецептивного поля горизонтальной клетки.

её всегда положительный знак обеспечивают, как было видно выше, эффективное подавление шумов.

Рассмотрим теперь главный вопрос — поведение отношения сигнал/шум под действием описанной отрицательной обратной связи. Очевидно, что отрицательная обратная связь будет подавлять и сигнал. Возникнет ли при этом наблюдаемое в экспериментах улучшение отношения сигнал/шум? В данной статье этот вопрос будет рассмотрен для самого слабого входного сигнала, — наблюдения на фоне шумов единственного за «кадр» однофотонного импульса от рецептивного поля. Следует признаться, что это и самый простой вариант для теории: несколько одновременных импульсов из-за наличия отрицательной обратной связи начинают взаимодействовать, подавляя друг друга, что усложняет картину.

АНАЛИЗ. ОТНОШЕНИЕ СИГНАЛ/ШУМ

Пусть в одной из реализаций рассматриваемой шумящей системы на одном из рецепторов появился сигнал с амплитудой в n раз превышающий дисперсию непрерывного шума рецептора δc (заметим, что при таком определении амплитуды сигнала n является отношением сигнал/шум на выходе рецептора). Если время установления равновесия по отрицательной обратной связи много меньше длительности однофотонного импульса, существование этой обратной связи в системе приведёт к тому, что, во-первых, включение в эту систему дополнительного сигнала увеличит Δc в каждом рецепторе на Δc_S , во-вторых, амплитуда сигнала $m\delta c$, воздействующего на биполяр, уменьшится на величину $(\Delta c + \Delta c_S)$ по сравнению с первичным сигналом.

$$m\delta c = n\delta c - \Delta c - \Delta c_S. \quad (7)$$

В силу принятой линейности регулирующей обратной связи уравнения (1) справедливо

$$\Delta c_S/m\delta c = \Delta c/C^-. \quad (8)$$

Из (7) и (8), используя для Δc формулу (6) получаем для отношения сигнал/шум биполяра $S = \theta m\delta c/\theta C^-$

$$S = \frac{m\delta c}{C^-} = \frac{n\delta c - \chi\delta c\sqrt{2/N}}{C^- + \chi\delta c\sqrt{2/N}}. \quad (9)$$

Следует обратить внимание на то, что S отличается от общепринятого определения отношения сигнал/шум (отношение сигнала к среднеквадратичному отклонению шума): это отношение сигнала к среднему значению амплитуды шумов на входе биполяра. Приходится довольствоваться таким определением, т.к. нет уверенности, что для выборки C^- успевают устанавливаться нормальное распределение.

Воспользовавшись формулой (5) для C^- получаем в итоге

$$S = \frac{m\delta c}{C^-} = \frac{n - \chi\sqrt{2/N}}{\left(\exp[-(\chi)^2] - \sqrt{\pi}\chi \operatorname{erfc}\chi\right)\sqrt{N/2\pi} + \chi\sqrt{2/N}}. \quad (10)$$

Приняв типичные для приматов значения $n = 4$ и $N = 36$, построим зависимость S от χ (рис. 4).

При отсутствии в системе отрицательной обратной связи отношение сигнал/шум, равное $n\delta c/(\delta c N^{0,5}(2\pi)^{-0,5})$, в этом случае имело бы значение $S = 1,7$. При её «включении» в максимуме кривой $S(\chi)$ при $\chi = 1,3$ это отношение увеличилось в 6 раз до величины 9,6. Учитывая, что однофотонный сигнал флуктуирует в пределах $n = 3-5$, про S правильнее в выбранном случае написать $S = 7-12$ (рис. 4).

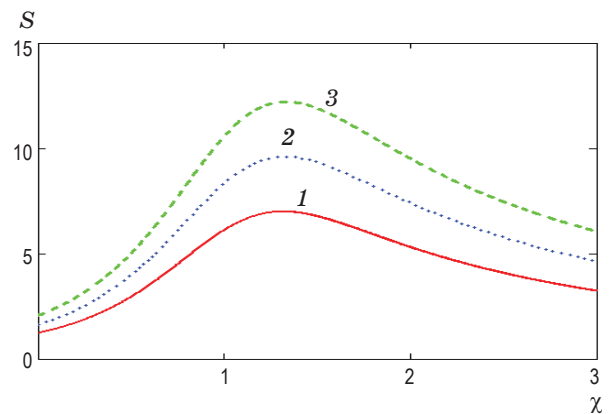


Рис.4. Увеличение отношения сигнал/шум в биполяре под действием отрицательной обратной связи при размере общего рецептивного поля $N = 36$. 1 — при отношении сигнал/шум на выходе рецептора $n = 3$, 2 — при отношении сигнал/шум на выходе рецептора $n = 4$; 3 — при отношении сигнал/шум на выходе рецептора $n = 5$.

Можно надеяться, что, если бы природа приняла «на вооружение» такой дискриминатор, то она смогла бы и настроить его оптимальным образом, т.е. развить процесс отрицательной обратной связи так, чтобы константа χ для приматов равнялась оптимальной $\chi_0 = 1,3$. Эта «гипотеза совершенства» будет использоваться далее и даст дополнительные возможности для анализа. Например, подставив в уравнение (4) значение $\Delta C/\delta C 2^{0,5} = \chi_0 = 1,3$, можно определить безразмерную константу $\alpha\beta/\gamma\nu$ для приматов. Она оказалась равной $(\alpha\beta/\gamma\nu)_{PR} = 4,2$.

Пользуясь тем, что при изменении n значение χ_0 практически не меняется ($\chi_0 = 1,3$), была построена оказавшаяся линейной зависимость S от n в более широких пределах (рис. 5). На рис. 6 представлена при $n = 4$ зависимость S от N в актуальном для приматов

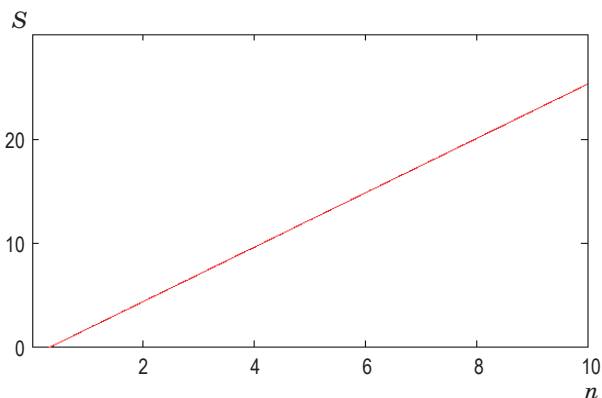


Рис. 5. Линейная зависимость увеличения отношения сигнал/шум в биполяре в зависимости от отношения сигнал/шум на выходе рецепторов.

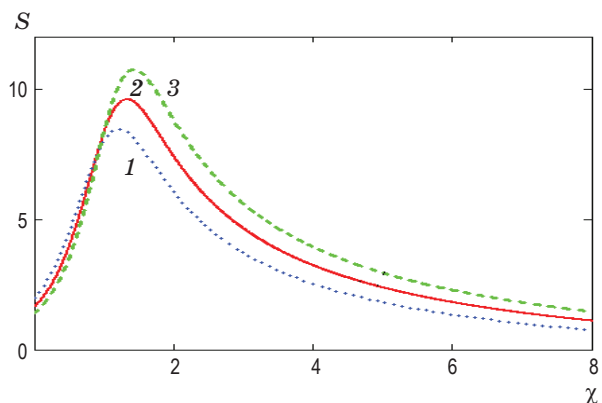


Рис. 6. Зависимость отношения сигнал/шум в биполяре от размера общего рецептивного поля N при отношении сигнал/шум на выходе рецептора $n = 4$. 1 — $N = 25$, 2 — $N = 36$, 3 — $N = 49$.

диапазоне $N = 25-49$. С ростом N значение χ_0 растёт; эта же тенденция сохраняется и при переходе от вида к виду (см. ниже) с их разными рецептивными полями: у кролика с его $N = 100$ значение $\chi_0 = 1,6$, а у мыши с $N = 20$ значение $\chi_0 = 1,1$.

ОБСУЖДЕНИЕ. ОТНОШЕНИЕ СИГНАЛ/ШУМ

Следует отметить, что взаимодействие сигнала с системой отрицательной обратной связи сильно воздействует и на систему, и на сам сигнал. Для основного примера ($n = 4, N = 36$)

– дополнительная запирающая концентрация нейромедиатора в синапсах $\Delta c_S = S\Delta c$, действующая в продолжении однофотонного импульса, оказалась на порядок больше прежней;

– отношение

$$m/n = 1 - (S + 1)\chi_0 n^{-1} N^{-0,5} 2^{0,5} \quad (11)$$

равно 0,2, т.е. сигнал $m\delta c$, воздействующий на биполярную клетку, оказывается по амплитуде в 5 раз меньше исходного: повышение отношения сигнал/шум в 6 раз произошло только потому, что шумы уменьшились в 30 раз.

Рассмотрим теперь, как и при оценке шумов, случай, когда рецептивное поле биполяра с M рецепторами является частью рецептивного поля горизонтальной клетки. В этом случае справедливо для отношения сигнал/шум в биполяре S_B

$$S_B = SC^- / C_B^- = \frac{N^{0,5} (\exp[-(\chi)^2] - \sqrt{\pi}\chi \operatorname{erfc}\chi)}{M^{0,5} (\exp[-\left(\chi \frac{M^{0,5}}{N^{0,5}}\right)^2] - \sqrt{\pi}\chi \frac{M^{0,5}}{N^{0,5}} \operatorname{erfc}\left(\chi \frac{M^{0,5}}{N^{0,5}}\right))}.$$

На рис. 7 представлены результаты расчёта для биполяра с $M = 36$ сигнала с $n = 4$ в случаях, когда размер рецептивного поля горизонтальной клетки превышает поле биполяра в 4 ($N = 144$) и в 9 ($N = 324$) раз. Полученные максимальные значения S_B оказались заметно меньше и уменьшаются с ростом N .

Рассматривая в модели горизонтальные клетки, особенно большие, следует помнить, что в реальности они представляют собой сеть

связанных горизонтальных клеток меньшего размера, в пределе элементарных ячеек размером порядка 25 мкм (рис. 8), что приблизительно соответствует размеру рецептивных полей биполяров тех млекопитающих, в экспериментах с которыми была получена эта величина. Причём в темноте связь между элементарными ячейками распадается (со скоростью темновой адаптации!) [7]. Но в этой благополучной картине «самонастройки» горизонтальных клеток (за счёт полного разрыва связей между элемен-

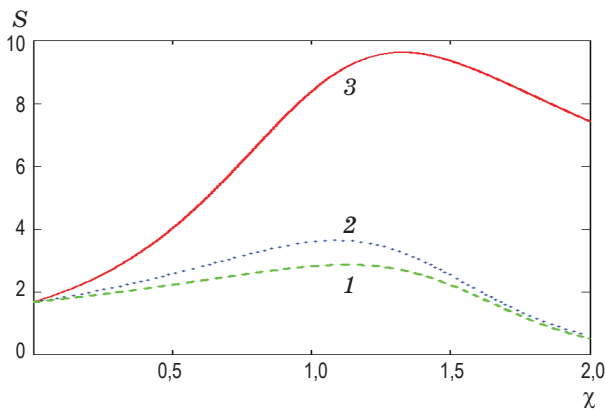


Рис. 7. Зависимость отношения сигнал/шум в биполяре от соотношения размеров рецептивного поля горизонтальной клетки N и составляющего часть его рецептивного поля биполяра M (при отношении сигнал/шум на выходе рецептора $n = 4$). 1 — $M = 36$, $N = 324$, 2 — $M = 36$, $N = 144$, 3 — $M = 36$, $N = 36$.

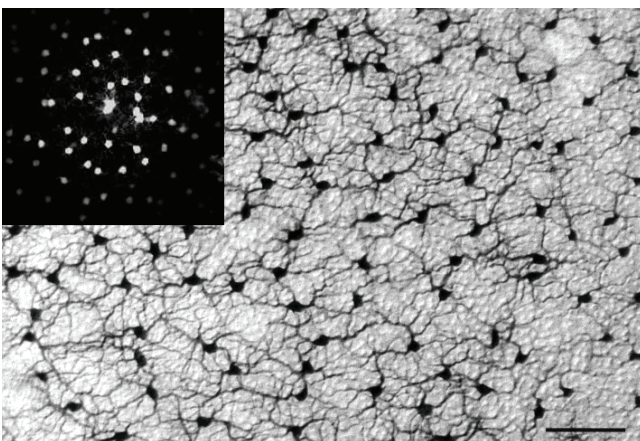


Рис. 8. Изображение горизонтальной клетки (Xin D., Bloomfield S.A. Dark- and light-induced changes in coupling between horizontal cells in mammalian retina // J. Comp. Neurol. 1999. V. 405(1). P. 75–87). Масштабная метка 50 мкм. Вставка: изображение горизонтальной клетки, адаптированной к темноте.

тарными ячейками) к необходимому в предлагаемой модели состоянию «каждому биполяру свою горизонтальную клетку» есть изъян. Нам не удалось найти экспериментальную работу, в которой при темновой адаптации наблюдался бы полный разрыв связей: всегда оставалась часть сети по размеру больше элементарной ячейки в 2–3 раза (рис. 8, вставка). Возможно, причиной этого является нарушение режима темновой адаптации засветкой: измерения размера рецептивного поля горизонтальной клетки производились оптическими методами. Другой причиной может быть пространственное переложение общего рецептивного поля данной пары биполяр — горизонтальная клетка с такими же полями соседних пар биполяров и горизонтальных клеток.

Сделанные оценки S точны только для случая возбуждения сигналом рецептора с концентрацией нейромедиатора в синапсе, отличающейся от пороговой запирающей только на величину дополнительной Δc . Но рецептор может иметь собственное случайное отклонение в сторону повышения или понижения концентрации относительно этого порога. Очевидно, что в последнем случае (если флуктуации и фототрансдукция — независимые процессы) S может только вырасти за счёт увеличения n в среднем до значения $S = n + (2\pi)^{-1}$. Но при избыточной концентрации медиатора в синапсе сигнал может даже не «пробиться» или пройти, но с низким S . Используя те же представления и соотношения, можно показать, что вероятность \hat{p} полного запирающего сигнала на рецепторах с очень большим избытком медиатора будет представлять

$$\hat{p} = \operatorname{erfc}(n2^{-0,5} - 2\chi_0 N^{-0,5}) \quad (12)$$

и в нашем случае ($N = 36$, $n = 4$) $\hat{p} < 0,1\%$. Но амплитуда сигнала от фотона тоже имеет случайный разброс со среднеквадратичным отклонением порядка 1, а при $n = 3$ величина \hat{p} достигает уже $\hat{p} = 0,5\%$.

Оценим теперь вероятность \tilde{p} случая радикального снижения S за счёт того же механизма. Радикальным будем считать снижение S до $S = 1$.

Можно показать, что

$$\tilde{p} = \operatorname{erfc}(k2^{-0,5} - 2\chi_0 N^{-0,5}), \quad (13)$$

где k определяется из уравнения (10) заменой n на $n - k$ при $S = 1$.

В нашем случае $\bar{p} = 0,2\%$, но при $n = 3$ значение $\bar{p} = 2\%$.

Таким образом, из-за разброса концентраций нейромедиатора в генерирующих сигнал рецепторах при $n = 4$ отношение S в 50% случаев будет превышать значение $S = 9,6$ (среднее $S = 10,7$), а в 49,8% случаев (48% для $n = 3$) будет находиться в пределах от $S = 9,6$ до $S = 1$; в остальных случаях сигнал или исчезнет совсем, или станет меньше шумов.

СРАВНЕНИЕ С ЭКСПЕРИМЕНТОМ

К сожалению, эксперимента, подходящего для сравнения с выполненными выше оценками для сетчатки приматов, найти не удалось.

Из других исследований для сравнения были выбраны 2 работы, в которых одновременная засветка рецептивного поля была минимальной, что позволяет надёжно определять в биполяре отношение сигнал/шум для однофотонного импульса.

Первая содержала опубликованные в 2011 г. данные о прохождении однофотонных сигналов и непрерывных шумов через синапс палочка — биполяр палочки в сетчатке кролика [8]. В этой работе были измерены, в частности, отношения сигнал/шум на входе и на выходе синапса. Предложенная модель по отношению сигнал/шум на входе, зная число рецепторов в рецептивном поле биполяра (у кролика это число следует положить $N = 100$), позволяет рассчитать отношение сигнал/шум на выходе. Сравним расчётное и экспериментальное значения выходного отношения сигнал/шум.

Авторы статьи [8] дали 2 независимо определённых значения отношения сигнал/шум на входе: $q_1 = 2,3$ и $q_2 = 2,8$. Построим зависимость выходного отношения сигнал/шум $S(\chi)$ от χ , воспользовавшись формулой (10). Из графиков (рис. 9) видно, что для S в максимуме $S_1 = 7,8$, $S_2 = 9,6$ при $\chi_0 = 1,6$. Среднее их значение точно совпадает с измеренным $S_m = 8,7$.

Оценим теперь по формулам (12) и (13) вероятности \hat{p} и \bar{p} потери однофотонных сигналов. Для варианта $q_1 = 2,3$ вероятность полной потери сигнала $\hat{p} = 3,2\%$, а вероятность снижения его ниже уровня шумов $\bar{p} = 9\%$; для варианта $q_2 = 2,8$ соответственно $\hat{p} = 0,9\%$ и $\bar{p} = 3,3\%$.

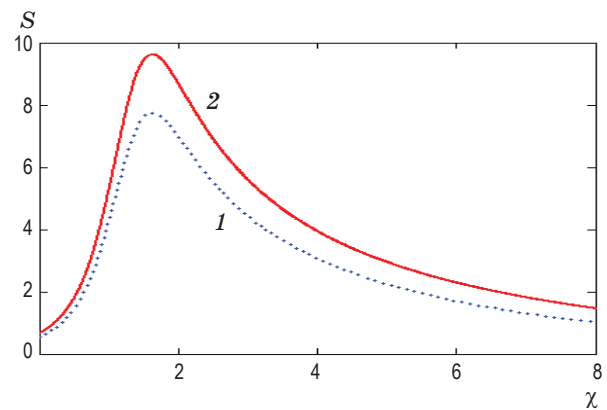


Рис. 9. Расчёт на основе предложенной модели отношения сигнал/шум в биполяре для условий экспериментального исследования сетчатки кролика. 1 — при отношении сигнал/шум на выходе рецептора $n = 2,3$; 2 — при отношении сигнал/шум на выходе рецептора $n = 2,8$.

Вторая из выбранных экспериментальных работ [9] содержала, в частности, данные о прохождении однофотонных сигналов и непрерывных шумов через синапс палочка — биполяр палочки в сетчатке мыши. Для «дикой» мыши было получено отношение сигнал/шум на входе синапса $q = 1,69$ (при $N = 20$ для мыши). Повторив выполненные выше процедуры, получаем отношение сигнал/шум в биполяре $S = 2,9$ (при $\chi_0 = 1,05$), что точно соответствует экспериментальному значению. Для вероятностей исчезнуть или смешаться с шумами получаем соответственно $\hat{p} = 15\%$ и $\bar{p} = 41\%$. Таким образом, при низком отношении сигнал/шум на выходе рецептора рассматриваемый механизм предполагает довольно высокие, более 40%, потери однофотонных импульсов.

СДЕЛАННЫЕ ДОПУЩЕНИЯ И УПРОЩЕНИЯ

В этом разделе представим несколько аргументов в оправдание сделанных в статье допущений.

- Представление о пороговой «запирающей» концентрации нейромедиатора в синапсе палочки, кроме того, ещё и совпадающей в темноте при отсутствии обратной связи со средней концентрацией, — полезное приближение, не меняющее сути дела, но упрощающая вычисления и понимание.

• Таким же безопасным для сделанных оценок упрощением является и то, что и для горизонтальной клетки, и для биполяра принята одна и та же «пороговая запирающая концентрация». Но такое упрощение, по-видимому, существенно преуменьшает роль рассмотренного механизма отрицательной обратной связи. В этой статье обсуждается проблема подавления сравнительно высокочастотных шумов со спектральной полосой 0–5 Гц, совпадающей с полосой частот фотонного импульса. Но наверняка существует и проблема низкочастотных вариаций концентрации медиатора в синапсе в темновом режиме, так называемая проблема «дрейфа нуля». Скорее всего, такой дрейф тоже компенсируется отрицательной обратной связью через горизонтальную клетку, а для этого необходимо, чтобы запирающий порог горизонтальной клетки был ниже, чем у биполяра, чтобы стабилизировать его. Но обычный приём разведения флуктуаций на две группы, «быстрые» и «медленные», извиняет данное упрощение.

• При вычислениях в соотношениях между характеризующими шумами величинами (в том числе и совсем пока неизвестными, например, «дополнительный поток медиатора, приблизительно равный βU_H ») предполагается линейность. Это связано с правдоподобным суждением, что для шумов, в силу их малости, такие упрощения справедливы.

• Характерное время «замороженности» (длительность «кадра») процесса генерации рецепторами потока импульсных сигналов и шумов (равное около 100 мс), что соответствует характерной длительности этих импульсов в 200–300 мс, считается в статье достаточно большим, чтобы все включённые в модель процессы успели за это время закончиться, и система из рецепторов, биполяров и горизонтальной клетки пришла в равновесие. Тогда можно оперировать ансамблем таких равновесных случайных реализаций. Это предположение правильно в отношении времени формирования потенциала горизонтальной клетки (порядка 10 мс), но время формирования отклика отрицательной обратной связи пока надёжно не установлено.

• Отрицательная обратная связь не нарушает принятые в статье гауссовские распределения величин (только сдвигает функцию распределения к новому среднему значению). Эта гипотеза требует отдельного исследования, а пока примем её как первое приближение.

• Из расчётов следует, что рассмотренная модель пригодна, строго говоря, если рецептивные поля биполяра и горизонтальной клетки при темновой адаптации совпадают. Несмотря на приведённые выше «оправдания», существование в условиях темновой адаптации отдельных горизонтальных клеток для каждого биполяра — сильное предположение в данной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная модель достаточно хорошо согласуется с экспериментальными данными, свидетельствующими об улучшении отношения сигнал/шум на входе биполяра при пороговых освещённостях. Это указывает на правоту модели.

При работе с этой моделью создано впечатление, что её полезные результаты слабо зависят от свойств конкретных механизмов, реализующих отрицательную обратную связь в первом синапсе. Например, всю эту статью можно построить на совершенно другой цепочке отрицательной обратной связи: регулировании горизонтальной клеткой не дополнительного притока нейромедиатора в синапс, а его оттока. Действительно, и уравнение (1), и остальные математические расчёты, и основные результаты практически сохранились, когда параметром активной регулировки было взято время жизни молекулы нейромедиатора в синапсе (величина γ^{-1}), связанное с диффузией медиатора через узкие щели синапса. Предполагалось, что ширину части из этих щелей горизонтальная клетка регулирует напрямую электро- или химико-механическим способом по алгоритму отрицательной обратной связи. Но вряд ли здесь уместно обсуждение подробностей этого, ещё более экзотического механизма, чем уже использованный в статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasil'ev V.N., Tibilov A.S. Comparison of the absolute sensitivity of a dark-adapted eye and an eye equipped with an electron-multiplying CCD camera// J. Opt. Technol. 2018. V. 85(3). P. 157–165.

2. *Baylor D.A., Nunn B.J., Schnapf J.L.* The photocurrent, noise and spectral sensitivity of rods of the monkey macaca-fascicularis // *J. Physiol.* 1984. V. 357. P. 575–607.
3. *Ala-Laurila P., Rieke F.* Coincidence detection of single-photon responses in the inner retina at the sensitivity limit of vision // *Current Biology.* 2014. V. 24. № 24. P. 2888–2898.
4. *Field G.D., Sampath A.P., Rieke F.* Retinal processing near absolute threshold: from behavior to mechanism // *Annu. Rev. Physiol.* 2005. V. 67. P. 491–514.
5. *Thoreson W.B., Mangel S.C.* Lateral interactions in the outer retina // *Prog Retin Eye Res.* 2012. V. 31(5). P. 407–441.
6. *Thoreson W.B., Babai N., Bartoletti T.M.* Feedback from horizontal cells to rod photoreceptors in vertebrate retina // *J. Neurosci.* 2008. V. 28(22). P. 5691–5695.
7. *Xin D., Bloomfield S.A.* Dark- and light-induced changes in coupling between horizontal cells in mammalian retina // *J. Comp. Neurol.* 1999. V. 405(1). P. 75–87.
8. *Trexler E.B., Casti A.R., Zhang Y.* Nonlinearity and noise at the rod-rod bipolar cell synapse // *Vis. Neurosci.* 2011. V. 28(1). P. 61–68.
9. *Okawa Haruhisa, Miyagishima K. Joshua, Arman A. Cyrus, Hurley James B., Field Greg D., Sampath Alapakkam P.* Optimal processing of photoreceptor signals is required to maximize behavioural sensitivity // *J. Physiol.* 2010. V. 588.11. P. 1947–1960.