

Механизм дифференциации нейронного отклика на возбуждающие входные сигналы

Д. Г. Захаров¹⁾, А. С. Кузнецов⁺

Институт прикладной физики, 603950 Н.Новгород, Россия

⁺Indiana University-Purdue University Indianapolis, IN 46202 Indianapolis, USA

Поступила в редакцию 19 апреля 2012 г.

В статье представлен динамический механизм генерации качественно отличающихся друг от друга нейронных откликов на типичные возбуждающие стимулы: внешний ток и синаптические АМРА- и NMDA-токи. В основе механизма лежит нелинейность, моделирующая кальций-зависимый калиевый ток. На примере уравнений ФитцХью–Нагумо показано, что при наличии такой нелинейности только синаптический NMDA-ток может многократно увеличить частоту автоколебаний, в то время как другие стимулы приводят к подавлению нейронной активности.

Вскоре после того, как А. Ходжкин и Э. Хаксли предложили подход для описания нейронной активности [1], основанный на балансе ионных токов через мембранный нейрона, Р. ФитцХью представил феноменологическую модель нейрона [2], являющуюся модификацией генератора Ван-дер-Поля и качественно воспроизводящую проекцию четырехмерного фазового пространства модели Ходжкина–Хаксли на плоскость. Модель ФитцХью–Нагумо (ФХН) и сейчас широко применяется для описания поведения нейронов или их частей (дendритов, сомы, аксонов в случае, когда нейрон представляется в виде цепочки активных элементов), находящихся в возбуждимом режиме или генерирующих спайковые последовательности. В настоящее время используются не только классические уравнения, но и их различные модификации. В основном они касаются вида функции в уравнении восстанавливающей переменной. Такие модификации расширяют набор возможных решений модели и адаптируют ее для решения конкретных задач. Популярность системы ФХН объясняется в первую очередь простотой ее исследования качественными методами теории колебаний. Она двумерна, имеет малое число параметров и позволяет давать аналитическую трактовку получаемых результатов. Другой важной особенностью семейства моделей ФХН является возможность их реализации в виде электрических прототипов. Начало таким работам было положено Дж. Нагумо с соавторами, которые в 1962 году опубликовали работу с эквивалентной электрической схемой модели ФХН и экспериментальными результатами по распространению импульсов в цепочке таких элементов [3]. Таким

образом, у исследователей появляется возможность переноса полученных теоретических результатов на конкретные физические системы и их использования в прикладных задачах. В качестве примера можно привести создание электронного прототипа аналоговой навигационной системы управления шестиногим роботом [4], использующей принципы функционирования оливко-мозжечковой системы позвоночных животных. Основной элемент навигационной системы – нейрон нижних олив, который был реализован в виде микросборки [5], представляет собой две связанные модифицированные системы ФХН с разными временными масштабами.

Рассмотрим влияние возбуждающих внешних воздействий на систему ФХН:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= f(u) - v + j_{\text{stim}}, \\ \dot{v} &= \epsilon g(u, v), \end{aligned} \quad (1)$$

где переменные u и v описывают мембранный потенциал и суммарное воздействие всех ионных токов соответственно, ϵ – малый параметр, $f(u) = -a_1(u^3 + a_2u^2 + a_3u + a_4)$ – кубический полином, $g(u, v)$ – некоторая функция, зависящая от модификации модели. Типичные возбуждающие стимулы: внешний ток и синаптические токи, вызванные активацией АМРА (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов, задаются членом j_{stim} , который имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} j_{\text{stim}} &= j_{\text{app}} + g_A(E_A - u) + g_N(u)(E_N - u), \\ g_N(u) &= g_N / (1 + 0.1[Mg] \exp^{-6u}), \end{aligned} \quad (2)$$

где j_{app} – внешний ток, g_A и g_N – максимальные проводимости АМРА- и NMDA-рецепторов, а E_A и E_N – их реверсивные потенциалы.

¹⁾ e-mail: zakharov@neuron.appl.scj-nnov.ru

Зафиксируем параметры модели таким образом, чтобы на фазовой плоскости существовал устойчивый предельный цикл: $a_1 = -50.5$, $a_2 = 1.35$, $a_3 = 0.54$, $a_4 = 0.0472$, $c = -0.585$, $[Mg] = 2$, $E_N = 0$, $E_A = 0$. Рассмотрим ее динамику в зависимости от параметров внешних воздействий j_{app} , g_A и g_N . Поскольку фазовым пространством системы (1) является плоскость (uv) и есть малый параметр ϵ , удобно провести аналитическое исследование этой динамической системы при $\epsilon \rightarrow 0$ методом разрывных колебаний. Проведем разбиение траекторий системы (1) на “быстрые” и “медленные” движения. Подсистема, описывающая медленные движения, имеет вид

$$f(u) - v + j_{stim} = 0, \dot{v} = g(u, v). \quad (3)$$

Первое уравнение задает многообразие медленных движений M , а второе определяет устойчивость его ветвей: M^- – неустойчивая, а $M_{1,2}^+$ – устойчивые ветви. Быстрая подсистема, описывающая “перескок” траекторий (кривые G) с любых начальных условий на фазовой плоскости к многообразию медленных движений, записывается в виде

$$\begin{aligned} \epsilon \dot{u} &= f(u) + j_{KCa}(u, v_0) + j_{stim}, \\ v_0 &= \text{const}. \end{aligned} \quad (4)$$

Количество состояний равновесия, которые система (1) может иметь на фазовой плоскости, определяется видом функции $g(u, v)$. Их координаты определяются пересечением многообразия M и нульклины V ($g(u, v) = 0$), а их устойчивость – устойчивостью ветвей многообразия M . В простейшем случае, когда $g(u, v) = u - c$, на фазовой плоскости системы (1) существует только одно состояние равновесия. В зависимости от значений параметров оно может быть неустойчивым (как, например, неустойчивый фокус F на рис. 1а) или устойчивым (как устойчивый узел N на рис. 1б). Устойчивое состояние равновесия при этом будет отвечать состоянию покоя нейрона. Режиму автоколебаний будет соответствовать устойчивый предельный цикл L (существующий на фазовой плоскости с неустойчивым фокусом F). Он формируется за счет последовательного “склеивания” траекторий быстрой (4) и медленной (3) подсистем (рис. 1). При переходе к малому, но конечному значению ϵ на фазовой плоскости системы (1) в малой окрестности устойчивого предельного цикла L , полученного методом разрывных колебаний, также будет существовать единственный устойчивый предельный цикл [6]. По мере увеличения значения малого параметра его форма и частота будут меняться. Поэтому зависимости амплитуды и частоты автоко-

лебаний от параметров внешних воздействий, полученные численными методами, мы будем приводить для двух значений параметра ϵ : 0.01 и 0.1. Следует отметить, что зависимости при таких сильно отличающихся значениях малого параметра интересны еще и потому, что в случае представления нейрона в виде цепочки автогенераторов смея как более объемной составной части нейрона будет соответствовать меньшее значение малого параметра (и, соответственно, большая амплитуда и меньшая частота автоколебаний), а, например, дендриту – большее значение (и, соответственно, меньшая амплитуда и большая частота автоколебаний) [7, 8].

Все три типа внешних воздействий (2) отличаются друг от друга зависимостью от постсинаптического потенциала (переменной u). Внешний ток от него не зависит, синаптический АМРА-ток зависит от него линейно, а синаптический NMDA-ток – нелинейно. Тем не менее для классических уравнений ФХН ($g(u, v) = u - c$) все три стимула в широких интервалах управляющих параметров оказывают схожее действие на динамику системы (1). На рис. 1а в качестве примера приведено схематическое изображение эволюции фазового пространства под действием внешнего тока. Он “поднимает” кривую медленных движений M , качественно не меняя ее формы. Это действие не приводит к изменению амплитуды или частоты автоколебаний (рис. 2а). Синаптические токи также слабо меняют динамику нейрона. Только для АМРА-тока при больших значениях параметра g_A наблюдается подавление колебаний. В случае линейной функции $g(u, v)$ ($g(u, v) = \alpha u - v - c$) амплитуда автоколебаний может незначительно меняться, а частота при росте параметров внешних воздействий сначала увеличивается, затем начинает падать по мере приближения нульклины V к многообразию медленных движений M_2^+ . Рождение и исчезновение предельного цикла, являющегося образом автоколебаний, здесь происходит через суперкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа. В этом случае также не удается добиться существенного роста частоты. При кусочно-линейной функции $g(u, v)$:

$$g(u, v) = \begin{cases} \alpha u - v - c, & u \geq b, \\ \beta u - v - c, & u < b, \end{cases} \quad (5)$$

система (1) может иметь три состояния равновесия. Для некоторых значений параметров, в окрестности бифуркации рождения предельного цикла из петли сепаратрис седло-узла или в окрестности субкритической бифуркации Андронова–Хопфа, удается полу-

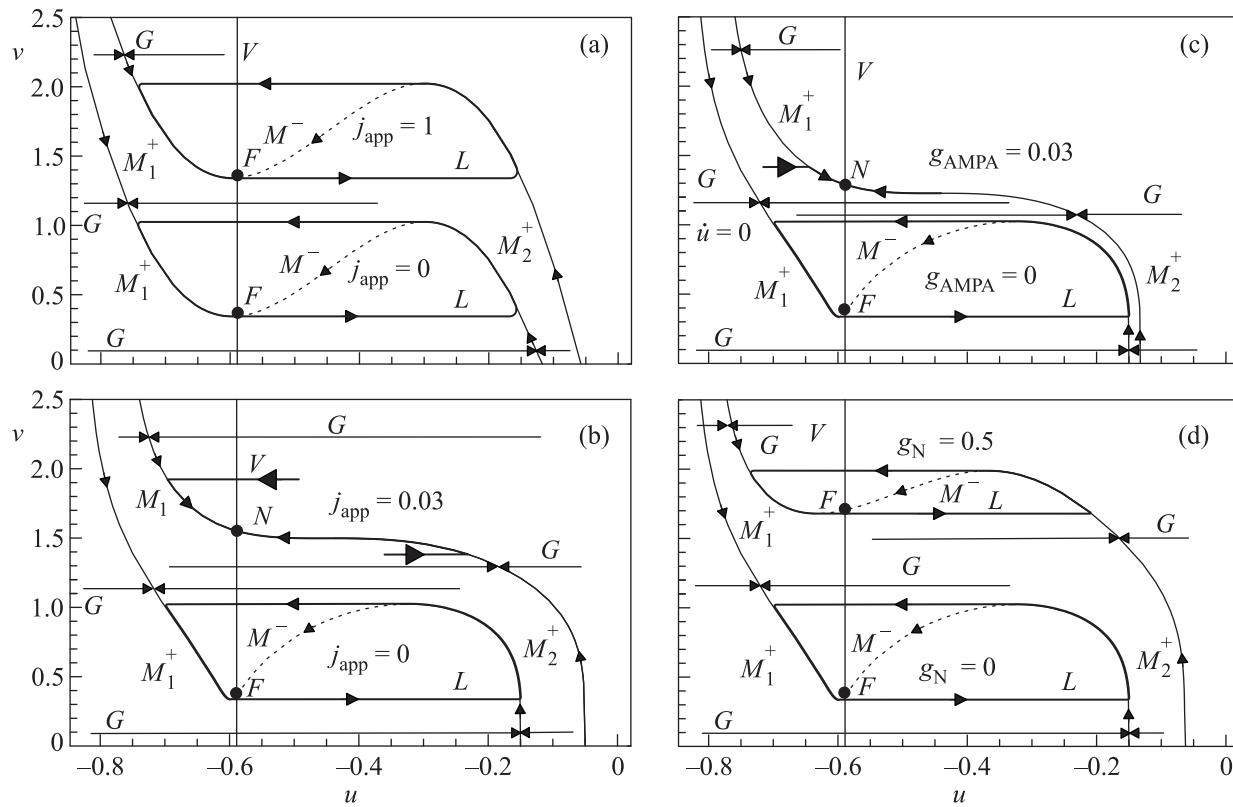


Рис. 1. Эволюция фазовых плоскостей систем (1) (а) и (6) (б–д) под действием различных внешних воздействий: (а) и (б) – для внешнего тока; (с) и (д) – для AMPA и NMDA синаптических токов. Тонкие линии соответствуют многообразию систем медленных движений M и нульклине V , толстые – траекториям; F – неустойчивый фокус, N – устойчивый фокус или узел, L – устойчивый предельный цикл

чить многократный рост частоты [7]. Однако он наблюдается для всех внешних воздействий (2). Максимальные частоты автоколебаний нейрона, которые удается получить под их действием, оказываются сравнимыми. Такой отклик на возбуждающие внешние воздействия является нормой для большого количества типов нейронов. Тем не менее существует класс нейронов, для которых такие модели ФХН не подходят. Это, например, медленные пейсмейкерные нейроны, генерирующие периодические последовательности спайков с частотой от 1 до 4 Гц. К ним можно отнести серотонинергические нейроны в ядре шва продолговатого мозга [9], норадренергические нейроны из голубого пятна в стволе мозга [10] и дофаминергические нейроны черного вещества среднего мозга [11]. Под действием синаптического NMDA-тока такие нейроны демонстрируют высокочастотную генерацию с частотой до 20 Гц [12, 13], в то время как под действием внешнего тока и стимуляции AMPA-рецепторов роста частоты генерации не происходит. Более того, часто происходит подавление нейронной активности [14, 15]. Для описания

динамики таких нейронов мы предлагаем модифицировать систему уравнений ФХН следующим образом:

$$\begin{aligned}\dot{u} &= f(u) + j_{KCa}(u, v) + j_{stim}, \\ \dot{v} &= \epsilon g(u, v).\end{aligned}\quad (6)$$

Нелинейный член $j_{KCa}(u, v)$, заменивший в уравнениях ФХН (1) линейное слагаемое $-v$, имеет следующий вид:

$$j_{KCa}(u, v) = g_{KCa}(E_k - u)v^4 / (v^4 + k^4). \quad (7)$$

Он качественно моделирует кальций-зависимые калиевые каналы низкой проводимости. Его форма заимствована из модели, основанной на балансе ионных токов [16]. Здесь g_{KCa} – максимальная проводимость канала, E_k – реверсивный потенциал.

Поскольку функция $j_{KCa}(u, v)$ является сигмоидной, кривая медленных движений M системы (6), в отличие от уравнений ФХН, является симметричной относительно оси v . Чтобы избежать ее пересечения

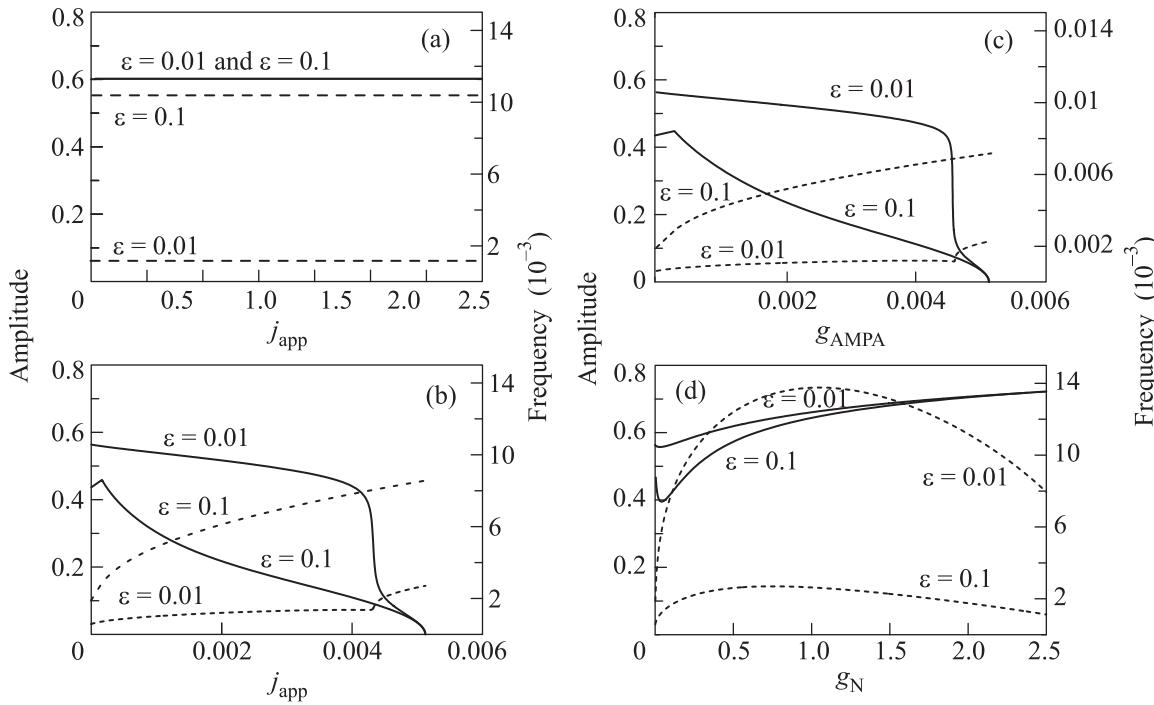


Рис. 2. Зависимости амплитуд (сплошные линии) и частот (штриховые линии) для систем (1) (а) и (6) (б–д) для различных внешних воздействий: (а) и (б) – для внешнего тока; (с) и (д) – для АМРА и NMDA синаптических токов

с нульклиной V и, соответственно, наличия состояний равновесия при $v < 0$, функцию $g(u, v)$ пришлось взять кусочно-линейной:

$$g(u, v) = \begin{cases} u - c, & u \geq c, \\ 0.01(u - c) - v, & u < c. \end{cases} \quad (8)$$

Далее при анализе фазовой плоскости этой системы мы будем рассматривать только верхнюю полуплоскость, $v \geq 0$. Подберем параметры функций $f(u)$ и $j_{KCa}(u, v)$ таким образом, чтобы многообразие медленных движений системы (6) находилось примерно в тех же интервалах значений переменных u и v , что и у системы (1): $a_1 = -1$, $a_2 = 1.35$, $a_3 = -0.54$, $a_4 = 0.0539$, $c = -0.585$, $[Mg] = 2$, $g_{KCa} = 0.5$, $E_{KCa} = -1$, $k = 10$. Рассмотрим динамику этой системы в зависимости от параметров внешних воздействий j_{app} , g_A и g_N .

Без внешних воздействий на фазовой плоскости системы (6), как и для уравнений ФХН, существует устойчивый предельный цикл L . Несмотря на разную зависимость от постсинаптического потенциала, внешний ток и стимуляция АМРА-рецепторов в синаптических окончаниях приводят к качественно одинаковому результату: амплитуда автоколебаний монотонно уменьшается (за исключением небольшого начального участка для случая $\epsilon = 0.1$), а частота монотонно растет. При относительно малых значениях

управляющих параметров наступает подавление автоколебаний (рис. 2б). Отметим, что максимальное значение частоты достигается при незначительной амплитуде автоколебаний. Особенно это касается случая $\epsilon = 0.01$. Такое поведение нейрона связано с эволюцией фазового пространства системы (6) под действием этих стимулов (рис. 1б, с). Благодаря нелинейности $j_{KCa}(u, v)$ с увеличением параметров внешних воздействий j_{app} и g_A многообразие медленных движений M меняет свою форму. Его минимум смещается вверх и вправо, а сама кривая “разгибается”. Это приводит к суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа, в результате которой исчезает предельный цикл L , а неустойчивый фокус F становится устойчивым.

При воздействии синаптического NMDA-тока ситуация меняется: в широком интервале значений параметра g_N подавления автоколебаний не наблюдается. Амплитуды автоколебаний незначительно увеличиваются (за исключением небольшого начального участка для случая $\epsilon = 0.1$) (рис. 2д). С увеличением управляющего параметра частота быстро растет, затем наблюдается насыщение, после которого частота начинает плавно спадать. Следует отметить, что под действием такого стимула частота может вырасти в 7 и более раз, причем многократный рост частоты без уменьшения амплитуды автоколебаний достигается

в широком интервале значений управляющего параметра. Это объясняется тем, что, в отличие от предыдущих внешних воздействий, стимуляция NMDA-рецепторов не приводит к качественному изменению фазовой плоскости: минимум многообразия медленных движений смещается вверх и, незначительно, влево (рис. 1d). В результате устойчивый предельный цикл L существует в широком интервале значений параметра g_M . Многократному росту частоты при увеличении управляющего параметра способствуют два фактора. Во-первых, уменьшаются участки многообразий медленных движений $M_{1,2}^+$, на которых траектория проводит основное время в течение периода автоколебаний. Во-вторых, отход многообразия M_1^+ от неустойчивого фокуса F также сокращает время пребывания траектории на этом многообразии.

Видно, что эти сценарии формирования нейронного отклика на возбуждающие внешние воздействия качественно отличаются от рассмотренных выше сценариев для уравнений ФХН. Добавленный в классические уравнения ФХН нелинейный член $j_{KCa}(u, v)$, взятый из сложных биофизических моделей типа Ходжкина–Хаксли, качественно изменил вид многообразия медленных движений системы (6) и его эволюцию под действием внешних стимулов (2). Теперь модель (6) генерирует разные отклики на типичные возбуждающие воздействия и дает хорошее качественное описание поведения медленных пейсмейкерных нейронов: генерирует высокочастотные автоколебания под действием синаптического NMDA-тока и переходит в состояние покоя под действием внешнего тока и стимуляции AMPA-рецепторов.

Для наглядности работа этого динамического механизма была продемонстрирована на примере простейших уравнений ФХН. Тем не менее все описанные эффекты будут качественно сохраняться для широкого класса моделей с функциями $g(u, v)$, обеспечивающими отсутствие пересечений с нижней ветвью многообразия медленной подсистемы (3) при $v < 0$ и монотонно быстро возрастающими при $v > 0$. Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что описанный выше динамический механизм обеспечивает дифференциацию отклика медленных пейсмейкерных нейронов на внешние возбуждающие стимулы, а основным фактором, формирующим такой отклик, является кальций-зависимый калиевый ток.

Вместе с тем предложенный подход не лишен недостатков. Несмотря на то что модель (6) существенно проще моделей, основанных на балансе ионных

токов (см., например, [16]), по сравнению с уравнениями ФХН она оказалась более сложной в плане исследования динамики качественными методами теории колебаний. Так, например, многообразие подсистемы медленных движений (3) для произвольного стимула удалось записать только в неявном виде, что существенно затрудняет аналитическую оценку амплитуды и периода автоколебаний в зависимости от параметров внешнего воздействия. Тем не менее мы надеемся, что этот подход будет полезен исследователям при моделировании процессов в центральной нервной системе и разработке различных устройств на принципах функционирования нейронных ансамблей.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 10-02-00643, 12-02-00526), Министерства науки РФ (контракт № 14.740.11.0348) и NSF гранта (грант № DMS-0817717).

1. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J Physiol.* **117**, 500 (1952).
2. R. FitzHugh, *Biophysical J.* **1**, 445 (1961).
3. J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, *Proceeding IRE* **50**, 2061 (1962).
4. В. И. Некоркин, *УФН* **178**, 313 (2008).
5. Д. С. Щапин, *Радиотехника и электроника* **54**, 185 (2009).
6. А. А. Андронов, Е. А. Леонович, И. И. Гордон и др., *Качественная теория динамических систем второго порядка*, М.: Наука, 1966.
7. Д. Г. Захаров, А. С. Кузнецов, В. И. Некоркин, *Биофизика* **55**, 284 (2010).
8. D. G. Zakharov and A. Kuznetsov, *Chaos, Solitons & Fractals* **45**, 640 (2012).
9. M. Hajos, S. E. Gartside, A. E. Villa, and T. Sharp, *Neuroscience* **69**, 189 (1995).
10. A. L. Muntoni, G. Pillolla, M. Melis et al., *Eur. J Neurosci.* **23**, 2385 (2006).
11. C. J. Wilson and J. C. Callaway, *J. Neurophysiol.* **83**, 3084 (2000).
12. B. I. Hyland, J. N. J. Reynolds, J. Hay et al., *Neuroscience* **114**, 475 (2002).
13. Y.-X. Li, R. Bertram, and J. Rinzel, *Neuroscience* **71**, 397 (1996).
14. C. L. Christoffersen and L. T. Meltzer, *Neuroscience* **67**, 373 (1995).
15. M. Hajos, T. Sharp, and N. R. Newberry, *Brain Res.* **737**, 308 (1996).
16. A. S. Kuznetsov, N. J. Kopell, and C. J. Wilson, *J. Neurophysiol.* **95**, 932 (2006).