

# Модель автоколебаний в нейронном генераторе под действием активной внешней среды

Д. А. Адамчик<sup>1)</sup>, В. В. Матросов, А. В. Семьянов, В. Б. Казанцев

Нижегородский государственный университет им. Лобачевского, 603950 Н. Новгород, Россия

Поступила в редакцию 27 августа 2015 г.

После переработки 10 сентября 2015 г.

Исследуются механизмы генерации автоколебаний в математической модели нейрона с учетом воздействия активной внешней среды. Процессы генерации импульсной электрической активности опосредованы ионными токами через клеточную мембрану нейрона, которые, в свою очередь, могут управляться распределенными во внеклеточном пространстве нейроактивными веществами. В модели нейронного генератора, построенной на основе нейробиологических экспериментов, изучаются бифуркационные механизмы генерации и разрушения автоколебаний, а также исследуются их характеристики.

DOI: 10.7868/S0370274X15210110

Исследование механизмов кодирования и передачи информации в мозге относится к ряду ключевых междисциплинарных задач современной науки [1]. В современной теории информационные функции мозга связывают с когерентной работой нейронных сетей [2]. Нейрон, в свою очередь, представляет собой генератор электрических колебаний. Распространение сигналов осуществляется через межнейронные связи – синапсы [3].

Генерация сигналов в нейроне происходит за счет движения различных ионов через каналы в клеточной мембране, управляемые разностью потенциалов [4]. Подобное представление лежит в основе классического формализма Ходжкина–Хаксли, позволяющего использовать единый подход для количественного описания электрической активности нейронов различного типа [5].

Нейроны мозга не изолированы, а “погружены” в активную среду, состоящую из различных электрически не возбудимых клеток (глиальные клетки) и распределенных по пространству нейроактивных веществ, составляющих в том числе внеклеточный матрикс мозга [6]. Эксперименты последних лет в области нейробиологии свидетельствуют о том, что внеклеточные факторы оказывают существенное, а во многих случаях и определяющее влияние на процессы генерации сигналов в мозге и, как следствие, на когнитивные функции, такие, как обучение и память [7].

Ярким примером здесь является описанный в [8] эффект регуляции импульсной активности нейронов

воздействием распределенного во внеклеточном пространстве нейроактивного вещества – так называемой ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота). Эта кислота активирует определенного типа каналы в мембране клетки, делая их проницаемыми для ионов хлора ( $\text{Cl}^-$ ) и гидрокарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) и тем самым создавая дополнительный трансмембранный ток. Умеренные концентрации ГАМК приводят к усилению импульсной активности, в то время как большие, наоборот, подавляют ее в результате шунтирования сопротивления клеточной мембраны.

В настоящей работе мы предлагаем математическое описание эффекта такой регуляции на основе модели нейронного генератора, “погруженного” в активную среду. Действие среды обусловлено наличием в ней нейроактивного вещества (ГАМК), концентрацию которого мы будем предполагать постоянной.

Для описания генерации электрических потенциалов нейроном будем использовать следующую модель интернейрона, известную в биофизике [9]:

$$\begin{cases} C\dot{u} = -J_{\text{mem}}(x, u), \\ \dot{x} = -[x - x_{\infty}(u)]/\tau_x(u), \quad x = (h, n), \end{cases} \quad (1)$$

где  $u$  – потенциал на клеточной мембране,  $x = (h, n)$  – переменные активации калиевых и инактивации натриевых ионных каналов (так называемые воротные переменные),  $C$  – удельная емкость клеточной мембраны,  $x_{\infty}(u)$  и  $\tau_x(u)$  – потенциалзависимые стационарное значение и время релаксации воротных переменных. Ток через мембрану задается выражением

<sup>1)</sup>e-mail: denis.adamchik@gmail.com

$$J_{\text{mem}}(x, u) = g_{\text{Na}} m_{\infty}^3(u) h(u - E_{\text{Na}}) + g_{\text{K}} n^4(u - E_{\text{K}}) + g_{\text{L}}(u - E_{\text{L}}). \quad (2)$$

Далее, учтем влияние внешней среды, включив в выражение для трансмембранного тока (2) слагаемое, описывающее обусловленный ГАМК ток ионов хлора и гидрокарбоната:

$$J_{\text{mem}} \rightarrow J_{\text{mem}} + g_{\text{GABA}}(u - E_{\text{GABA}}). \quad (3)$$

Параметрами, определяющими величину тока, являются удельная проводимость  $g_{\text{GABA}}$  и постоянный потенциал  $E_{\text{GABA}}$  (далее потенциал реверсии). Последний зависит от отношения внутри- и внеклеточной концентраций ионов-носителей заряда и поддерживается благодаря работе ионных насосов клеточной мембраны на постоянном уровне [4]. Удельная проводимость связана с концентрацией внеклеточной ГАМК [10], изменением которой, а вместе с ней и удельной проводимости  $g_{\text{GABA}}$  мы в данной модели для простоты пренебрегаем.

Согласно экспериментальным данным характерное время релаксации воротных переменных в окрестности стационарного состояния много меньше характерного времени изменения потенциала ( $\tau_{h,n} \ll \tau_u = g_{\text{L}}/C = 10$  мс). Это позволяет редуцировать исходную динамическую систему к двумерной. Другими словами, мы предполагаем, что при изменении мембранного потенциала быстрые переменные  $h$  и  $n$  мгновенно релаксируют к своим стационарным значениям  $h_{\infty}(u)$  и  $n_{\infty}(u)$ . Подбором подходящей нелинейной аппроксимации ( $h_{\infty} = 1/[\alpha + \beta \exp(\gamma n_{\infty}^p)]$ ) исходная система (1) сводится к следующей системе на плоскости:

$$\begin{cases} C\dot{u} = -\tilde{J}_{\text{mem}}(n, u; E_{\text{GABA}}, g_{\text{GABA}}), \\ \dot{n} = -[n - n_{\infty}(u)]/\tau_n(u). \end{cases} \quad (4)$$

Рассмотрим далее основные механизмы генерации колебаний в системе (4) в зависимости от параметров внешней среды  $E_{\text{GABA}}$  и  $g_{\text{GABA}}$ .

В зависимости от управляющих параметров нейронный генератор под воздействием внешней среды (4) может иметь от одного до трех состояний равновесия. Устойчивость этих состояний и их основные бифуркации иллюстрирует рис. 1, на котором показана зависимость равновесного мембранного потенциала от удельной проводимости с указанием типа равновесия для различных  $E_{\text{GABA}}$ . При равенстве потенциала реверсии равновесному мембранному потенциалу повышение  $g_{\text{GABA}}$ , очевидно, никак не влияет на координату устойчивого равновесия (рис. 1а). Однако по достижении им некоторого критического значения имеет место седло-узловая

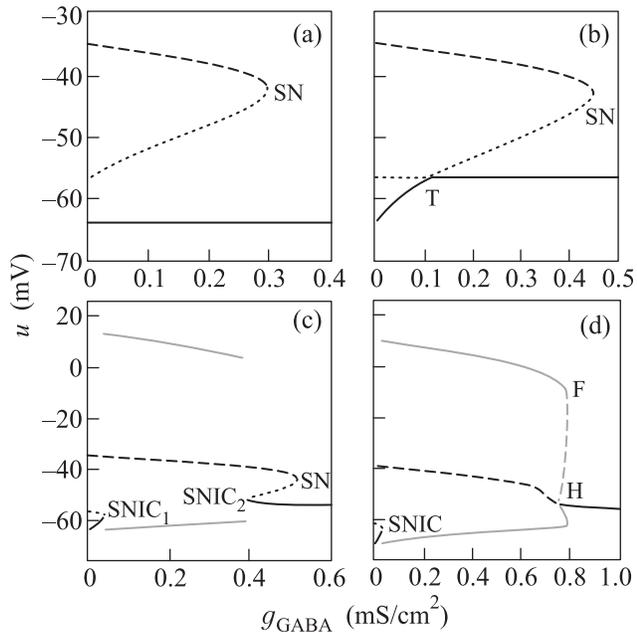


Рис. 1. Бифуркационные диаграммы для различных  $E_{\text{GABA}}$ :  $-64.0$  мВ (а),  $-56.8$  мВ (б),  $-55.0$  мВ (с),  $-52.5$  мВ (д). Сплошной черной линией обозначена ветвь устойчивых, штриховой – неустойчивых узлов/фокусов, пунктирной – седел. Сплошной серой линией обозначены границы устойчивого, штриховой – неустойчивого предельного цикла. Буквы: SNIC – бифуркация петли сепаратрисы седло-узла, SN – седло-узловая бифуркация, Т – транскритическая бифуркация (бифуркация смены типа равновесия), Н – бифуркация Андронова–Хопфа, F – бифуркация двукратного предельного цикла

бифуркация (SN), в результате которой неустойчивый узел и седло сливаются и исчезают. Похожая картина наблюдается при потенциале реверсии в интервале от  $-64.0$  до  $-56.8$  мВ с той лишь разницей, что устойчивое равновесие сдвигается при увеличении  $g_{\text{GABA}}$  в сторону потенциала реверсии. Картина кардинально меняется при переходе  $E_{\text{GABA}}$  через значение  $-56.8$  мВ. При потенциале реверсии, в точности равном  $-56.8$  мВ, в системе происходит транскритическая бифуркация (Т), при которой устойчивый узел и седло меняются местами (рис. 1б). Дальнейшее увеличение  $E_{\text{GABA}}$  приводит к потере системой устойчивого состояния равновесия в определенном диапазоне удельной проводимости  $g_{\text{GABA}}$  (рис. 1с и д) и возникновению автоколебаний.

Рис. 2 иллюстрирует серию фазовых портретов системы (4), отвечающих бифуркационной диаграмме на рис. 1с. Фазовый портрет при отсутствии внешней среды ( $g_{\text{GABA}} = 0$ ) приведен на рис. 2а. В этом случае нейрон находится в равновесии, соответствующем

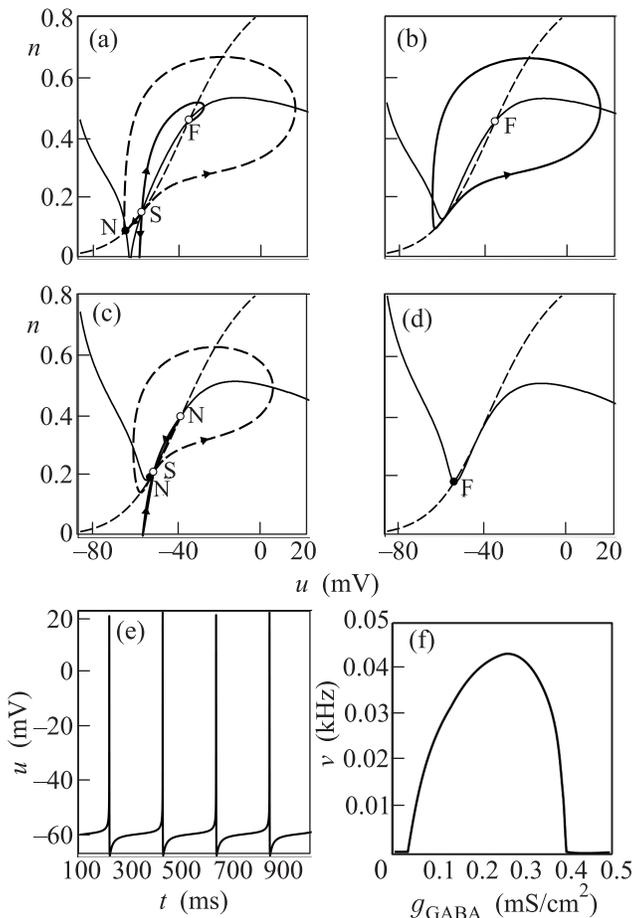


Рис. 2. (а) – Фазовый портрет редуцированной системы в контроле. (а, b) – Бифуркация петли сепаратрисы седло-узла, приводящая к возникновению автоколебаний. (b, c) – Бифуркация петли сепаратрисы седло-узла, приводящая к уничтожению автоколебаний. (c, d) – Седло-узловая бифуркация. (e) – Колебания мембранного потенциала, соответствующие предельному циклу (b). (f) – Частота колебаний в зависимости от удельной проводимости. Буквы: N – узел, F – фокус, S – седло. Параметры:  $E_{GABA} = -55.0$  мВ,  $g_{GABA}$  [мСм/см<sup>2</sup>] = 0 (a), 0.04 (b), 0.40 (c), 0.56 (d)

ющем устойчивому узлу (N). Устойчивая сепаратриса близлежащего седла описывает порог генерации (пороговое многообразие), переход через который (например, вследствие стимуляции нейрона коротким сильным возбуждающим импульсом тока) приводит к генерации единичного импульса с последующим возвращением в равновесное состояние. Фазовый портрет такого вида характерен для нейронных генераторов модели Фитц Хью–Нагумо [11] и модели Морриса–Лекара [12].

Бифуркация петли сепаратрисы седло-узла (SNIC<sub>1</sub> на рис. 1c) приводит к возникновению авто-

колебаний, образом которых на фазовой плоскости является предельный цикл (рис. 2b). Форму колебаний, представляющих собой периодическую последовательность коротких импульсов, иллюстрирует рис. 2e. Дальнейшее увеличение  $g_{GABA}$  приводит сначала к монотонному увеличению частоты колебаний, а затем, по достижении ею максимума – к ее постепенному уменьшению (рис. 2f). Разрушение колебаний происходит через бифуркацию того же типа (SNIC<sub>2</sub> на рис. 1c), что и их возникновение, т.е. через бифуркацию петли сепаратрисы седло-узла. При дальнейшем увеличении проводимости  $g_{GABA}$  система некоторое время сохраняет возбудимые свойства, а затем теряет их в результате еще одной бифуркации седло-узла (SN на рис. 1c, а также рис. 2c и d). В этом случае характер движений в системе определяется нелинейной релаксацией возмущений к состоянию равновесия без выраженных импульсных возбуждений. Похожая картина происходящих в системе изменений наблюдается при потенциале реверсии в интервале от  $-56.8$  до  $-53.3$  мВ. Меняется только диапазон значений  $g_{GABA}$ , в котором в системе реализуются автоколебания.

Отметим далее, что более высокий уровень создаваемой ГАМК деполяризации нейрона ( $E_{GABA} > -53.3$  мВ) приводит к обретению системой ряда новых динамических свойств. Возникновение автоколебаний в этом случае также связано с бифуркацией петли сепаратрисы седло-узла. Однако механизм их разрушения принципиально отличается от описанного выше. При некотором  $g_{GABA}$  в системе происходит субкритическая бифуркация Андронова–Хопфа (рис. 1d), при которой смена устойчивости состояния равновесия сопровождается рождением неустойчивого предельного цикла. В результате система становится бистабильной (рис. 3a).

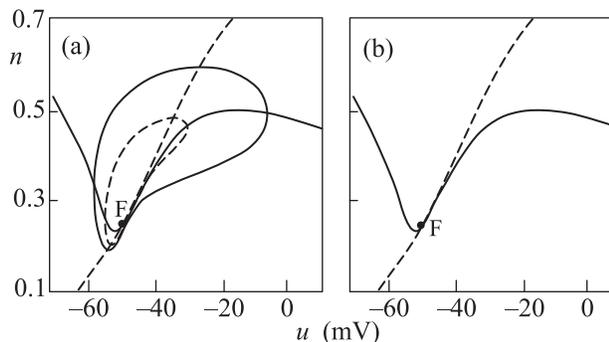


Рис. 3. Бифуркация двукратного предельного цикла. Параметры:  $E_{GABA} = -52.5$  мВ,  $g_{GABA}$  [мСм/см<sup>2</sup>] = 0.78 (a), 0.79 (b)

разделяет области притяжения устойчивого состояния равновесия и устойчивого предельного цикла, отвечающего режиму периодической генерации. Переход между режимами возможен, например, за счет импульса внешнего тока. Разрушение бистабильности происходит через бифуркацию двухкратного предельного цикла (рис. 3а и б), при которой устойчивый и неустойчивый циклы сливаются и исчезают (Fold limit cycle).

Рис. 4 иллюстрирует разбиение плоскости параметров на области, соответствующие различным ди-

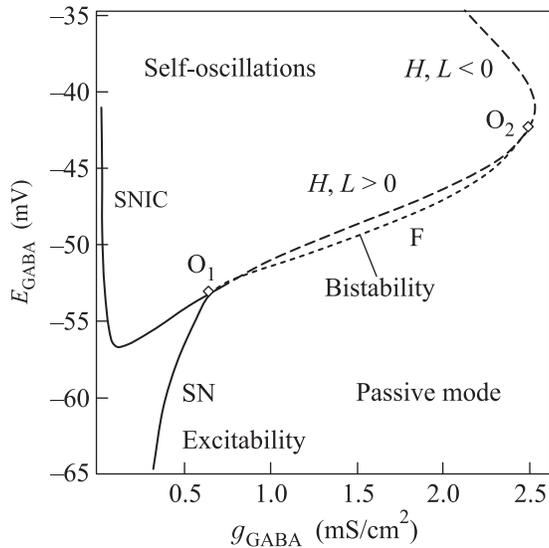


Рис. 4. Двухпараметрическая бифуркационная диаграмма, иллюстрирующая разбиение плоскости параметров ( $E_{GABA}$ ,  $g_{GABA}$ ) на области, соответствующие различным динамическим режимам, и бифуркации, возникающие при переходе между ними. Сплошной линией обозначена кривая седло-узловых бифуркаций, штриховой – бифуркаций Андронова–Хопфа, пунктирной – двукратного предельного цикла. Точка  $O_1$  соответствует бифуркации коразмерности 2. В точке  $O_2$  происходит смена знака первой ляпуновской величины  $L$  с плюса на минус при движении в сторону увеличения потенциала реверсии

намическим режимам работы системы (4). Возбудимый режим (excitability) характеризуется наличием единственного устойчивого состояния равновесия и порога возбуждения (рис. 2(а, с)), автоколебательный режим – наличием устойчивого предельного цикла (рис. 2б), бистабильность – сосуществованием устойчивых предельного цикла и состояния равновесия (рис. 3а). Последняя область характеризуется отсутствием возбудимых свойств (рис. 2д и 3б) и “пассивным” откликом на внешнее возмущение. Переход из одной области в другую связан с описанными выше бифуркациями. Их тип также обозначен на рис. 4.

Таким образом, в рамках сравнительно простой, однако построенной на основе реальных нейробиологических данных модели нейронного генератора мы показали, что наличие внешней среды может обеспечить возможность эффективного управления режимами генерации. Отметим два важных прикладных аспекта такого управления. Во-первых, поскольку колебания возникают через седло-узловую бифуркацию на инвариантной кривой, они имеют импульсный характер с частотой следования импульсов, монотонно изменяющейся от нуля. Это определяет возможность эффективной частотной (ФМ) модуляции при использовании нейрогенератора в информационных задачах. При этом модуляция управляется параметрами внешней среды (концентрацией нейроактивных веществ). Во-вторых, активность внешней среды приводит к бистабильности “точка–цикл”, которая обеспечивает возможность двух устойчивых функциональных состояний и, следовательно, возможность кодирования информации.

Отметим также, что двумерная редуцированная модель может быть сравнительно легко реализована в виде электронного чипа (см., например, [13]) и использована в современных задачах создания нейроинтерфейсов для детектирования и декодирования электромиографических сигналов мышц в системах нейрорегуляции [14], а также в перспективных приложениях по выработке паттернов функциональной электростимуляции в устройствах нейроинтеграции. Возможности модуляции таких паттернов опосредованно, через изменения параметров среды, без перестройки собственных параметров генератора позволяют в перспективе рассчитывать на эффективность указанных устройств.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2014–2020 годы”. Соглашение о предоставлении субсидии # 14.578.21.0094 от 24.11.2014 г. (уникальный идентификатор проекта RFMEFI57814X0094).

1. W. Gerstner, W. M. Kistler, R. Naud, and L. Paninski, *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*, Cambridge University Press (2014).
2. P. Dayan and L. F. Abbott, *Theoretical neuroscience*, Cambridge, MA: MIT Press (2001), v. 806.
3. E. M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience*, MIT press (2007).

4. A. R. Martin, B. G. Wallace, and P. A. Fuchs, *From Neuron to Brain*, Sunderland, MA: Sinauer Associates (2001), v. 271.
5. D. Sterratt, B. Graham, A. Gillies, and D. Willshaw, *Principles of Computational Modelling in neuroscience*, Cambridge University Press (2011).
6. V. Kazantsev, S. Gordleeva, S. Stasenko, and A. Dityatev, *PloS one* **7**(7), e41646 (2012).
7. A. Dityatev, M. Schachner, and P. Sonderegger, *Nat. Rev. Neurosci.* **11**(11), 735 (2010).
8. I. Song, L. Savtchenko, and A. Semyanov, *Nat. Comm.* **2**, 376 (2011).
9. X. J. Wang and G. Buzsáki, *J. Neurosci.* **16**(20), 6402 (1996).
10. C. Koch and I. Segev, *Methods in Neuronal Modeling: from Synapses to networks*, MIT press (1988).
11. V. B. Kazantsev, *Phys. Rev. E* **64**(5), 056210 (2001).
12. C. Morris and H. Lecar, *Biophys. J.* **35**(1), 193 (1981).
13. S. Binczak, V. B. Kazantsev, V. I. Nekorkin, and J. M. Bilbault, *Electronics Lett.* **39**(13), 961 (2003).
14. A. N. Pisarchik, R. Jaimes-Reátegui, R. Sevilla-Escoboza, J. H. García-Lopez, and V. B. Kazantsev, *Opt. Las. Eng.* **49**(6), 736 (2011).