



ИНДУЦИРОВАННЫЕ ШУМОМ КОГЕРЕНТНЫЕ РЕЖИМЫ ГЕНЕРАЦИИ В МАЛЫХ АНСАМБЛЯХ НЕЙРОНОВ С ИОННОЙ СВЯЗЬЮ

Д.Э. Постнов, Р.А. Журин, Ю.А. Сердобинцева

Методами математического моделирования и вычислительного эксперимента изучаются свойства особого типа межнейронного взаимодействия, обусловленного изменением межклеточной концентрации калия в результате активности самих нейронов (ионная связь). Предложена простейшая модификация модели типа Ходжкина–Хаксли, позволяющая учесть указанный механизм. Исследовано поведение малых ансамблей из 2, 4 и 8 возбудимых нейронов в условиях их активации шумовым сигналом. Выявлены основные эффекты, обусловленные наличием ионной связи, включающие появление новых временных масштабов, а также пространственно упорядоченную генерацию импульсов-спайков.

Введение

Общеизвестно, что передача информации между нейронами осуществляется посредством синапсов, в числе которых выделяют электрические и химические [1,2]. В математических моделях электрический синапс обычно учитывают как омическое сопротивление между клетками, посредством разностного члена в уравнении для трансмембранного потенциала. Такая форма записи совпадает с хорошо изученной в различных областях физики диффузионной связью, действие которой всегда направлено на выравнивание перепада концентраций, разности потенциалов и т.д.

Химический синапс описывают, как минимум, одним дополнительным дифференциальным уравнением, обычно с пороговой активацией. Такая связь нейронов носит: во-первых, однонаправленный характер; во-вторых, она нелинейна; в-третьих, она характеризуется наличием задержки и интегрирующими свойствами по отношению к быстроменяющимся сигналам; в-четвертых, синаптическая связь мультипликативна, ее действие непосредственно зависит от текущего состояния постсинаптического нейрона.

Однако возможные пути взаимовлияния нейронов этим далеко не исчерпываются. В условиях близкого расположения большого количества нейронов (например, в тканях мозга) важную роль играет состав межклеточной жидкости, окружающей нейроны. На состояние каждого нейрона существенно влияет как наличие в ней заметных концентраций различных химических агентов (нейромедиаторы), так и

изменение концентраций основных ионов. Если первый из двух упомянутых факторов часто можно рассматривать как медленно меняющийся параметр окружающей среды, то второй – изменение ионного состава межклеточной жидкости – напрямую обусловлен активностью самих нейронов.

Следует заметить, что не каждый тип ионов может быть агентом такого рода взаимодействия. Внеклеточные концентрации натрия, хлора и кальция много выше, чем их содержание в цитоплазме клетки [1, 3]. Соответственно, и изменение их концентраций много заметней внутри клетки, нежели снаружи. Обратная ситуация имеет место для ионов калия, внутриклеточная концентрация которого в 14-20 раз больше, нежели внеклеточная. За последние десятилетия биологами и нейрофизиологами накоплено немало фактов, свидетельствующих о том, что как патологические, так и физиологически нормальные состояния могут сопровождаться значительным ростом межклеточной концентрации калия. Так, установлено, что продолжительная активность нейрона приводит к росту внеклеточной концентрации калия (ВКК) до величин порядка 10 ммоль/л [4]. Показано, что гигантская глиальная клетка ганглии медицинской пиявки активируется ростом ВКК в 2.5 раза от нормы [5]. Большой рост ВКК наблюдается при ишемии тканей, в отдельных случаях – до величин порядка 80 ммоль/л [6–8]. Наконец, резкий рост ВКК рассматривается в настоящее время как один из важных факторов развития эпилептического припадка [9, 10].

Таким образом, представляется актуальным вопрос о том, каковы характеристики такого рода взаимовлияния электрически активных клеток? Приводит ли оно к синхронизации генерации импульсов нейронами или блокирует нормальную их работу? Может ли существенно влиять на обработку шумоподобных информационных сигналов? Ранее, в статье [11], нами рассматривался первый из перечисленных вопросов. Однако наиболее типичным для нейронов является возбудимый режим, при котором генерация импульса-спайка инициируется неким внешним воздействием. На практике это – тот самый информационный сигнал, который обрабатывают и передают нейроны. Он имеет сложную структуру и, как неоднократно отмечалось, подобен по своим свойствам шумовому сигналу. Зачастую даже близко расположенные нейроны имеют существенно различную топологию синаптических контактов. Это означает, что различные нейроны возбуждаются различными (некоррелированными) шумоподобными сигналами.

В данной работе мы попытаемся охарактеризовать действие связи посредством модуляции межклеточной концентрации ионов калия (ниже для краткости – ионная связь) в описанных выше условиях, когда каждый из нейронов находится в возбудимом режиме под воздействием флуктуаций приложенного тока.

Следует заметить, что различные аспекты индуцированной шумом генерации спайков нейронами интенсивно изучались в последнее десятилетие в контексте эффекта когерентного резонанса [12, 13]. Как было показано, в пределах некоторого оптимального диапазона значений интенсивности шумового воздействия, возбудимый нейрон способен генерировать достаточно регулярную последовательность спайков, как если бы он находился в пейсмейкерном (автоколебательном) режиме. Исследовалась и динамика малых ансамблей возбудимых систем под воздействием флуктуаций [14–16]. Как было показано, индуцированные шумом колебания в режиме когерентного резонанса во многом подобны детерминированным автоколебаниям. Они демонстрируют эффект синхронизации, можно говорить о многомодовых режимах и фазовых соотношениях.

Таким образом, наличие выраженного ритма генерации спайков на частоте, определяемой как параметрами модели нейрона, так и интенсивностью шума, равно как и наличие синхронных индуцированных шумом колебаний являются ожидаемыми и в контексте нашей задачи.

1. Уравнения математической модели

Для решения поставленных задач необходимо, чтобы уравнения математической модели позволяли включить в них внеклеточную концентрацию калия как переменную величину. Этого не позволяют сделать простейшие модели качественного уровня, такие как модели Хиндмарш–Розе или ФитцХью–Нагумо. В то же время, детальные количественные модели, используемые для моделирования конкретных нейрофизиологических объектов, содержат множество уравнений и параметров, значительная часть которых несущественна для целей нашего исследования. Разумным компромиссом представляется адаптация одного из вариантов широкоизвестной модели Ходжкина–Хаксли [17], описывающей динамику ионных токов натрия и калия.

В качестве прототипа нами была использована четырехмерная система уравнений для Р-нейрона пиявки, описание которой имеется в литературе [18, 19]. Ее уравнения близки к модели Ходжкина–Хаксли, небольшие отличия заключаются в виде нелинейных функций α , β и значительно более низкой калиевой проводимости в сравнении с натриевой проводимостью. Таким образом, можно было ожидать, что добавление в модель зависимости от ВКК не изменит кардинально ее динамику.

Уравнение для трансмембранного потенциала V_i нейрона имеет вид

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = -I_{i,K} - I_{i,Na} - I_{i,l} + I + I_{i,g}, \quad (1)$$

$$I_{i,K} = g_K (n_i)^2 (V_i - V_{i,K}), \quad (2)$$

$$I_{i,Na} = g_{Na} (m_i)^4 h_i (V_i - V_{Na}), \quad (3)$$

$$I_{i,l} = g_l (V_i - V_l), \quad (4)$$

где индекс i обозначает номер клетки; C_m – удельная емкость мембраны нейрона; $I_{i,K}$, $I_{i,Na}$, $I_{i,l}$ – калиевый и натриевый токи и ток утечки (leakage), соответственно; I – внешний приложенный ток; g_K , g_{Na} , g_l – проводимости по ионам калия, натрия, по остальным ионам, вносящим вклад в изменение трансмембранного потенциала, соответственно.

Как уже обсуждалось во Введении, важной особенностью модели является учет изменения внеклеточной концентрации калия как новой переменной модели. А именно, равновесный потенциал по калию (потенциал Нернста) определяется соотношением (см., например, [2, 3])

$$V_{i,K} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]}{[K]_i}, \quad (5)$$

где $[K]$ – внеклеточная концентрация калия, $[K]_i$ – внутриклеточная концентрация калия i -го нейрона, R – универсальная газовая постоянная, T – температура, F – число Фарадея.

Безразмерные переменные активации модели удовлетворяют стандартной кинетике Ходжкина–Хаксли

$$\frac{d\xi}{dt} = \alpha_\xi(V_i)(1 - \xi) - \beta_\xi(V_i)\xi, \quad (6)$$

где $\xi = n_i, m_i, h_i$. Конкретный вид нелинейных функций $\alpha_\xi(V_i)$ и $\beta_\xi(V_i)$ приведен в таблице.

Таблица

| ξ | α_ξ | β_ξ |
|-------|--|-------------------------------|
| n_i | $0.024(V_i - 17)/(1 - e^{-(V_i-17)/18})$ | $0.2e^{-(V_i+48)/35}$ |
| m_i | $0.03(V_i + 28)/(1 - e^{-(V_i+28)/15})$ | $2.7e^{-(V_i+53)/18}$ |
| h_i | $0.045e^{-(V_i+58)/18}$ | $0.72/(1 + e^{-(V_i+23)/14})$ |

В простейшем случае, когда межклеточный объем принимается небольшим и пространственно однородным, баланс внеклеточной концентрации калия описывается одним уравнением

$$W \frac{d[K]}{dt} = \frac{1}{F} \sum_i^N I_{i,K} + \gamma([K]_0 - [K]), \quad (7)$$

где W – удельная величина внеклеточного объема на единицу площади мембраны клетки; $I_{i,K}$ – калиевые токи каждого из N нейронов; $\gamma([K]_0 - [K])$ – выражение, описывающее диффузионный процесс выравнивания концентрации калия с окружающей средой. Структура моделируемого ансамбля для случая двух и четырех нейронов схематически показана на рис. 1. Моделирование более сложного случая, когда распределение ионов калия в межклеточном пространстве неоднородно, обсуждается в разделе 4.

Воздействие шумоподобного информационного сигнала на нейрон моделировалось с помощью шумовой добавки в токе I , характеризующей интенсивностью D ,

$$I_i = I_{i,0} + \sqrt{D}\xi_i(t), \quad (8)$$

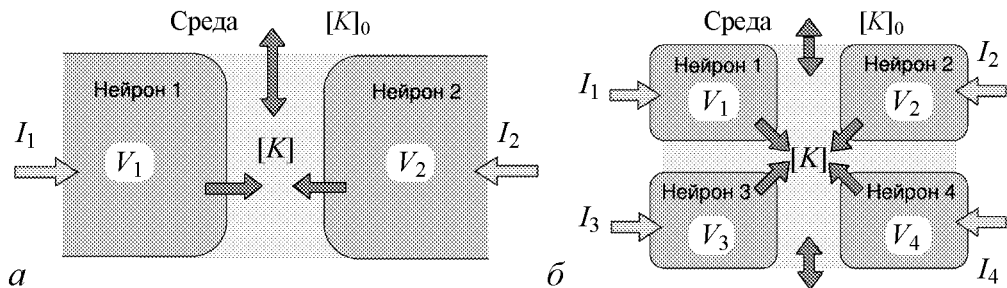


Рис. 1. Схематическое представление ионной связи по калию между близко расположенными клетками: а – базовая конфигурация для двух клеток; б – малый ансамбль с глобальной связью, состоящий из четырех клеток

где $I_{i,0}$ есть среднее значение приложенного тока; $\xi_i(t)$ – Гауссов белый шум, свой источник для каждого нейрона.

В приведенных выше уравнениях математической модели $V_i, V_{i,K}, V_{Na} = 60.5, V_1 = -49.0$ измеряются в мВ, $n_{1,2}, m_{1,2}, h_{1,2}$ – безразмерные переменные. $C_m = 1.0$ мкФ/см², g_K, g_{Na} и g_l принимались равными 6.0, 350.0 и 0.5 мСм/см², соответственно; $R = 8.315$ Дж/(моль К), $T = 293.15$ К, $F = 96.49$ кКл/моль, $[K_{1,2}] = 60.0$ ммоль/л, $[K]_0 = 4.0$ ммоль/л, $[K]$ – переменная модели, измеряется в ммоль/л; W имеет размерность нл/см², γ – нл/(мс·см²), интенсивность флуктуаций тока D измеряется в мкА²/см⁴.

Ниже по тексту опущена размерность параметров и переменных модели, указаны только их значения.

В порядке тестирования модели изучалась динамика модели одиночной клетки [11] при изменении приложенного тока I и равновесной концентрации калия $[K]_0$ как управляющих параметров (рис. 2). Технически, это достигается выбором больших значений $\gamma \rightarrow \infty$.

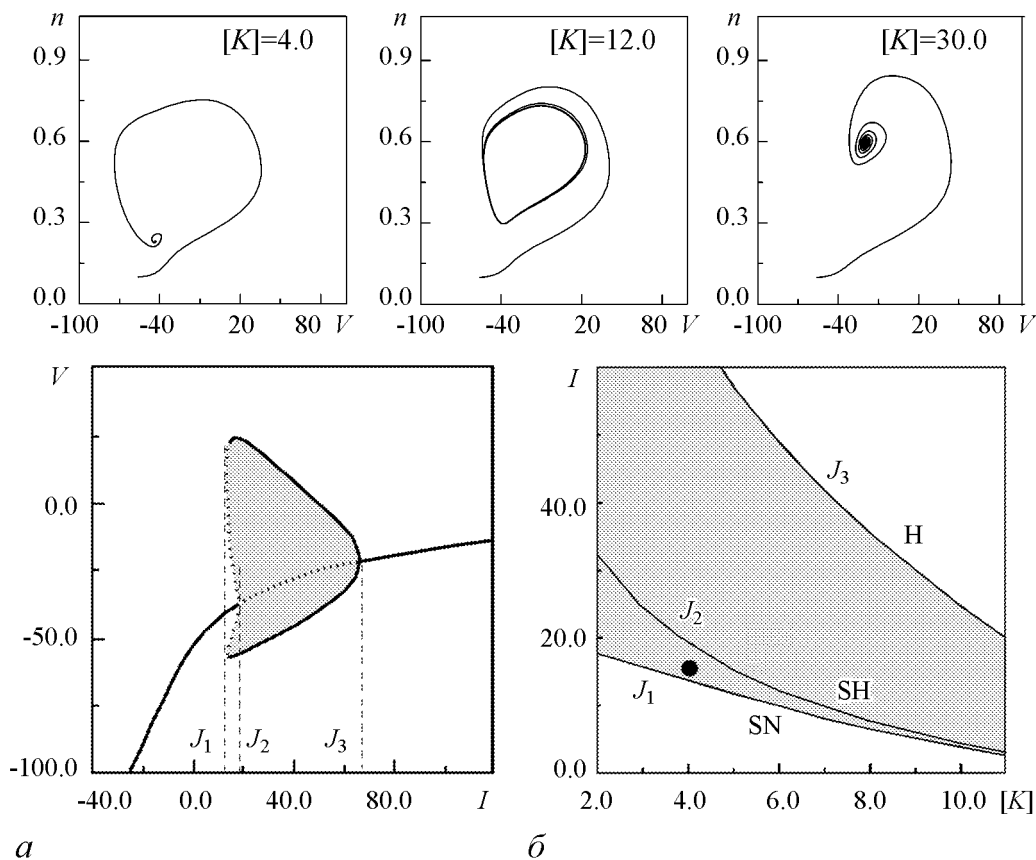


Рис. 2. Фазовые проекции (вверху) и бифуркационные диаграммы для индивидуальной модели нейрона: a – при изменении параметра внешнего тока система демонстрирует возбудимый и автоколебательный (закрашенная область) режимы; b – аналогичная последовательность бифуркаций наблюдается при изменении концентрации калия. Черная точка указывает выбор управляющих параметров, используемых в качестве типичных

При $[K]_0 = 4$ ммоль и $D = 0$ увеличение I_0 позволяет наблюдать рождение пары (устойчивого и седлового) предельных циклов в точке седлоузловой бифуркации (SN) при $I_0 = J_1 \approx 14.2$, в то время как состояние равновесия претерпевает субкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа (SH) при несколько большем $I_0 = J_2 \approx 18.6$ (рис. 2, *a*). Дальнейший рост I_0 сопровождается постепенным уменьшением амплитуды спайков (сужение закрашенной области на диаграмме), а при $I_0 = J_3 \approx 65.2$ автоколебательный режим исчезает посредством инверсной суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа (H). В области $I_0 \leq J_1$, модель нейрона находится в возбудимом режиме.

При увеличении $[K]_0$ как управляющего параметра, бифуркационные значения J_1, J_2, J_3 смещаются в сторону меньших величин I_0 при сохранении последовательности бифуркаций (рис. 2, *б*). Фазовые проекции в верхней части рис. 2 дают представление о том, каким образом модель нейрона ведет себя при нормальной (4 ммоль/л), повышенной (12 ммоль/л) и высокой (30 ммоль/л) внеклеточной концентрации калия при $I = 16.0$. А именно, в первом случае траектория, сделав одну петлю, достигает состояния равновесия при $V \approx -40$ мВ (возбудимый режим). Во втором случае – траектория выходит на предельный цикл (непрерывная генерация спайков нейроном). В третьем случае – вновь достигается состояние равновесия, однако, характерная для возбудимого режима нейрона петля траектории отсутствует. В этом состоянии калиевый ток практически заблокирован, нейрон сильно деполяризован и не способен генерировать потенциал действия.

Таким образом, динамика изучаемой модели качественно соответствует хорошо известной модели Ходжкина–Хаксли, а увеличение внеклеточной концентрации калия оказывает деполяризующее воздействие, уменьшая порог возбуждения нейрона, переводя его в автоколебательный режим, либо даже подавляя колебания в зависимости от выбора значения приложенного тока I_0 . В дальнейшем будем использовать значение $I_0 = 12.2$ как стандартное. При этом модель нейрона находится в возбудимом режиме, а рост $[K]$ уменьшает величину порога возбуждения.

2. Индуцированные шумом спайк-берст колебания

На рис. 3 проиллюстрированы индуцированные шумом колебания в ансамбле из двух нейронов как при исчезающе слабой (*a*), так и при конечной силе ионной связи (*б*). Как можно видеть, в отсутствие взаимодействия выбранная интенсивность шума приводит лишь к спорадической генерации отдельных импульсов-спайков и их небольших групп, появляющихся независимо в первом и втором нейронах. Наличие ионной связи приводит к существенному увеличению частоты генерации спайков при той же интенсивности шума. Более того, в обоих нейронах они теперь организованы в четко различимые группы (берсты). Очевидна корреляция между индуцированными шумом процессами в первом и втором нейроне: периоды активной генерации и молчания двух нейронов практически совпадают во времени. Во временной реализации для межклеточной концентрации калия (нижний график на рис. 3, *б*) различима специфическая структура: пики концентрации калия выглядят двойными (см. вставку). Такая структура наблюдается для подавляющего большинства всплесков концентрации калия и связана с особенностями взаимодействия нейронов.

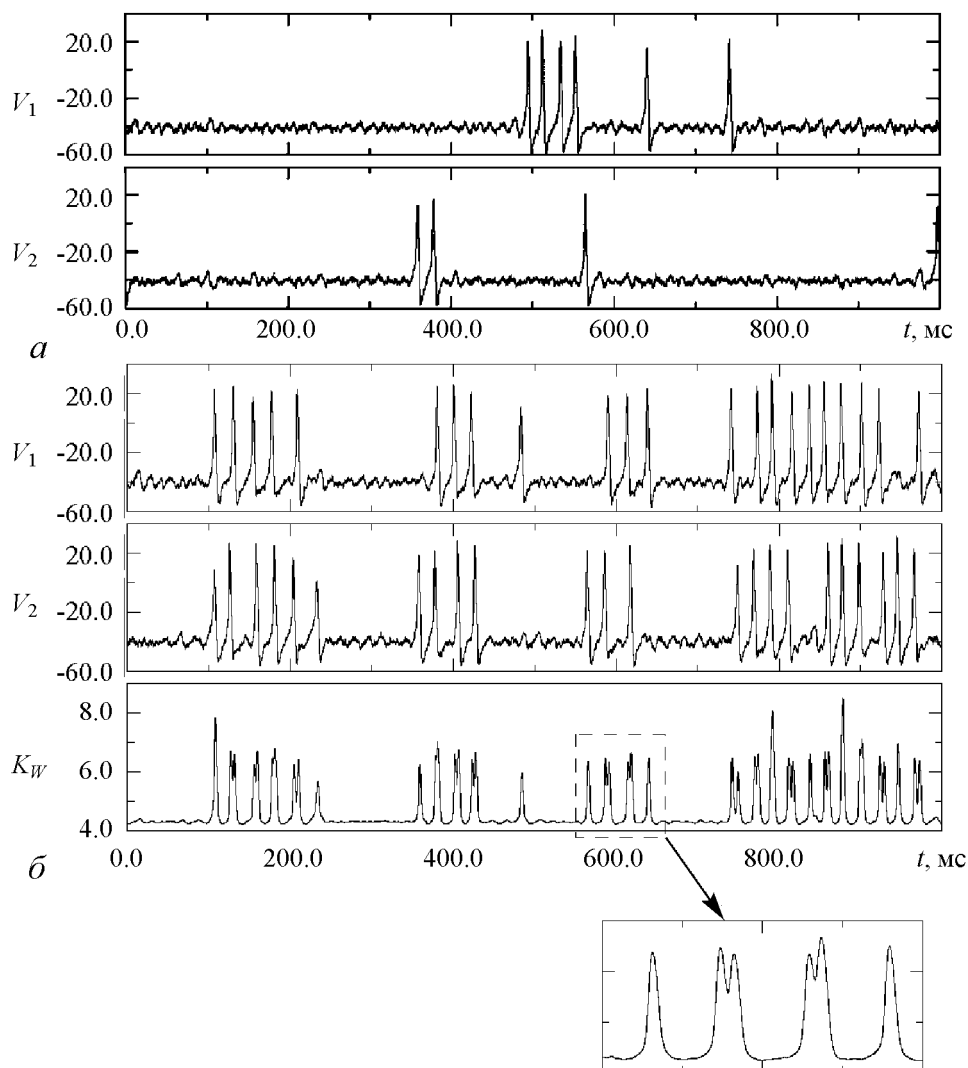


Рис. 3. *a* – временные реализации трансмембранных потенциалов V_1 и V_2 при отсутствии связи; *b* – те же временные реализации, но при наличии связи (два верхних графика) и изменение внеклеточной концентрации калия (нижний график и укрупненно – вставка) при $W = 0.5$. Для обоих случаев $D = 1.8$

Более детальная информация о характерных временных масштабах изучаемой системы может быть получена путем расчета функции плотности распределения межспайковых интервалов (ISI). Результаты расчета для различных интенсивностей шума приведены на рис. 4, *a*. Как можно видеть, имеется два выраженных пика на значениях ISI около 20 мс и около 30 мс. Значительно менее выраженный пик имеется также на больших значениях ISI.

Временной интервал в 20 мс соответствует типичному времени между спайками при спонтанной генерации нейрона. Как уже упоминалось во Введении, при возбуждении шумом подходящей интенсивности, частота индуцированных шумом колебаний приближается к частоте спонтанной генерации и характеризуется высокой степенью регулярности (эффект когерентного резонанса). Интерпретация остальных

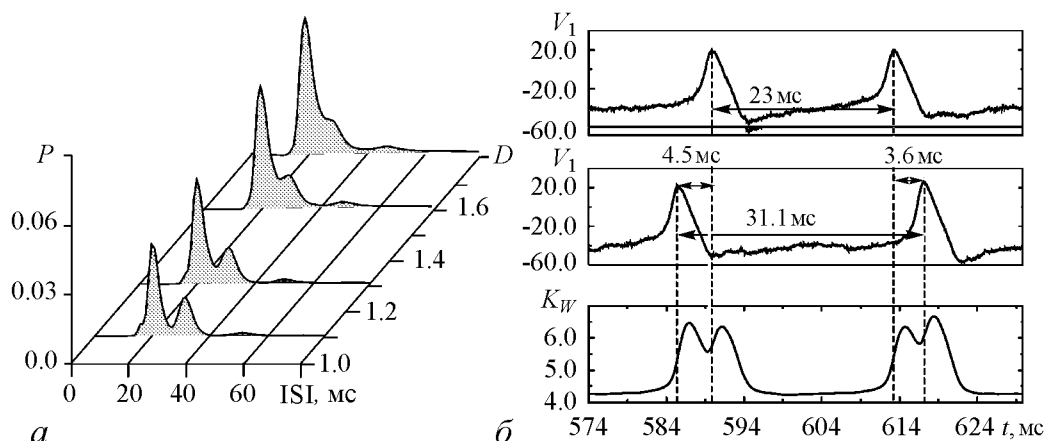


Рис. 4. *a* – распределение плотности вероятности межспайковых интервалов для каждого из нейронов при различной интенсивности шума D и постоянном межклеточном объеме $W = 0.5$. Наблюдаются два выраженных пика на $ISI \approx 20$ и $ISI \approx 30$. *б* – к объяснению структуры распределения на рис. *a*: отрезки временных реализаций мембранных потенциалов нейронов и величины внеклеточной концентрации калия

временных масштабов не столь очевидна. Для анализа механизма появления пика на 30 мс было рассчитано распределение интервалов времени между моментами генерации спайков в первом и втором нейроне, как некий аналог сдвига фаз. Как выяснилось, в широком диапазоне интенсивностей шума временная задержка между импульсами двух нейронов имеет величину около 5 мс. Очевидно, это связано с существенной инерционностью механизма взаимодействия нейронов: выброс калия из нейрона несколько отстает от пика трансмембранного потенциала. В свою очередь, межклеточная концентрация калия также возрастает не мгновенно. Индуцированный первым нейроном рост межклеточной концентрации калия деполяризует второй нейрон и способствует генерации спайка под воздействием шума через некоторое характерное время, зависящее от интенсивности шума. Вся эта цепочка событий и обеспечивает задержку во времени величиной порядка 5 мс.

Описанный механизм играет определяющую роль в формировании временного масштаба 30 мс, что проиллюстрировано на рис. 4, *б*. При взаимной обусловленности появления спайков в первом и втором нейроне, возможны два основных варианта их последовательности. Предположим, индуцированный шумом спайк первого нейрона «провоцирует» генерацию спайка вторым нейроном. В дальнейшем, каждый из нейронов с определенной вероятностью сгенерирует спайк примерно через 20 мс после «своего» спайка. Если это будет вновь первый нейрон – то ситуация повторится и оба нейрона внесут вклад в формирование пика распределения ISI на 20 мс. В случае (как это проиллюстрировано на рис. 4, *б*), если второй нейрон сгенерирует спайк, то межспайковый интервал для первого нейрона составит как раз величину порядка 30 мс, что и соответствует второму по величине пику распределения ISI на рис. 4, *a*.

Наконец, невысокий подъем в правой части распределения на рис. 4, *a* (время около 45 мс) связан с ритмичностью пачечной генерации нейронов, которая хорошо прослеживается на рис. 3. Механизм ее возникновения следующий. На больших

временных масштабах описанная выше причинно-следственная цепочка генерации импульсов нейронами имеет продолжение. А именно, активность любого из нейронов повышает уровень межклеточной концентрации калия и тем самым деполяризует оба нейрона, поддерживая их дальнейшую активность. Таким образом реализуется положительная обратная связь: активность нейронов ансамбля способствует поддержанию генерации. В случае если (в силу случайного характера воздействия) генерация спайка не произошла в течение времени, достаточного для релаксации концентрации калия к ее равновесному значению, порог возбуждения обоих нейронов увеличивается, тем самым увеличивая среднее время до следующего индуцированного шумом превышения порога и генерации спайка. Таким образом, характерное время, связанное с индуцированной шумом пачечной активностью, оказывается зависимым как от скорости релаксации межклеточной концентрации калия к равновесному состоянию, так и от интенсивности шума.

3. Индуцированный шумом коллективный разряд нейронов в ансамбле с глобальной связью

Увеличение числа нейронов в ансамбле не меняет механизма их взаимодействия, но приводит к значительному усложнению соотношения моментов генерации спайков. Для ансамбля из четырех связанных нейронов наблюдаются самые разнообразные шаблоны генерации, то есть различные варианты взаимообусловленных событий генерации спайков. Для анализа такого кооперативного поведения нейронов вычислялись межспайковые интервалы по сигналу так называемого коллективного отклика, содержащего времена срабатывания всех нейронов, входящих в ансамбль. Построенное таким образом распределение приведено на рис. 5, *а*. Обращает на себя внимание максимум вблизи нуля, что соответствует практически синхронному появлению импульсов. Такое поведение не наблюдалось для ансамбля из двух нейронов и требует дополнительного исследования. С этой целью был проведен численный эксперимент, который заключался в следующем. Из всех нейронов ансамбля выбирался один в качестве «ведущего». Действующий на систему шум выключался, в результате чего все нейроны релаксировали к невозбужденному состоянию. Далее на ведущий нейрон подавался возбуждающий импульс и одновременно включался шум, действующий на все нейроны ансамбля. В результате действия возбуждающего импульса, первый нейрон генерировал спайк. В процессе численного эксперимента вычислялась статистика временного интервала до спайков в остальных нейронах ансамбля. Результат приведен на рис. 5, *б*. Как можно видеть, имеется четко выраженный временной масштаб: подавляющее большинство спайков генерируется через время от 4 до 6 мс после спайка «ведущего» нейрона, генерация импульса которым вызывает небольшое повышение межклеточной концентрации калия, а это деполяризует остальные нейроны ансамбля. Как и в случае ансамбля двух нейронов, рассмотренном выше, характерное время, через которое деполяризованный нейрон сгенерирует спайк по действию шума, составляет примерно 5.5 мс, однако, теперь это условие выполняется для всех нейронов ансамбля, кроме «ведущего». В результате они генерируют спайки почти одновременно.

Теперь можно проанализировать результаты, представленные на рис. 5 *а*. Очевидно, максимум в нуле соответствует почти одновременному «разряду» нейронов ансамбля, тогда как более слабо выраженный подъем функции распределения, при-

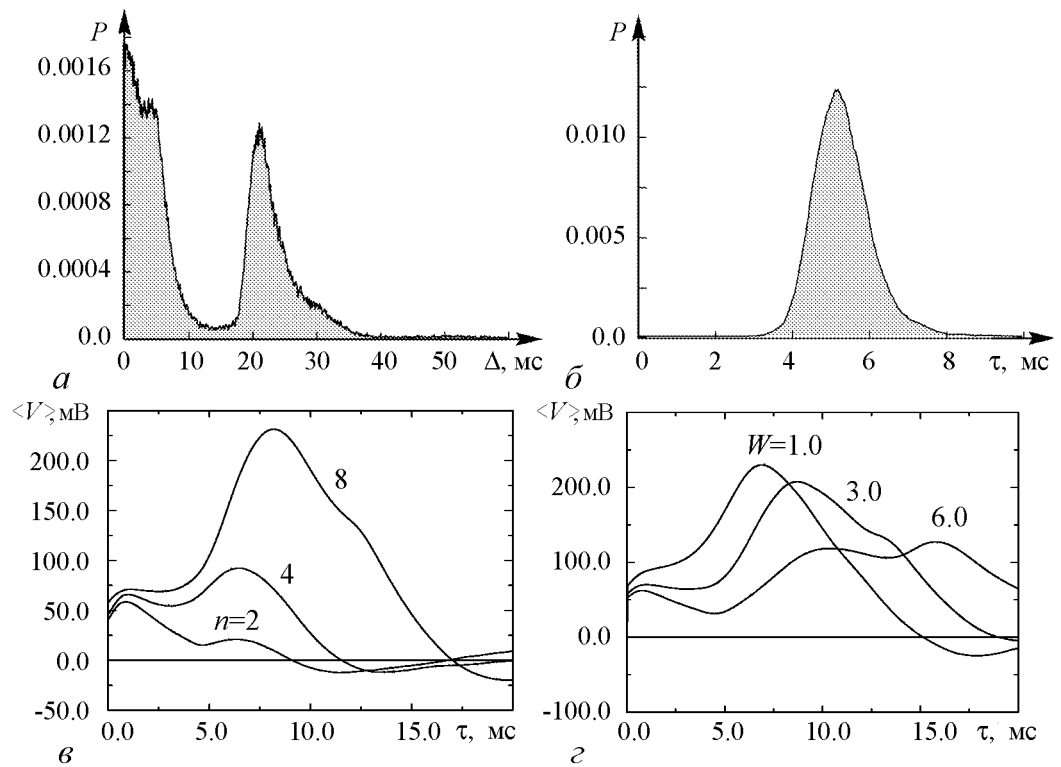


Рис. 5. *a* – распределение межспайковых интервалов для ансамбля их четырех нейронов выявляет три временных масштаба: $\Delta \approx 0$ (почти синфазное поведение нейронов), $\Delta \approx 5.5$ и $\Delta \approx 20$. *б* – численный эксперимент с нейроном-лидером; пик распределения на 5.5 мс выявляет почти синхронную генерацию импульсов остальными нейронами ансамбля, $D = 1.2$, $W = 1.0$, $\gamma = 0.8$. *в*, *г* – усредненные временные реализации трансмембранных потенциалов в ответ на возбуждение одного из нейронов. *в* – увеличение размера ансамбля усиливает коллективный отклик. Три кривые соответствуют двум, четырем и восьми нейронам в ансамбле, соответственно. *г* – при вариации величины удельного внеклеточного объема (параметр W) происходит значительное изменение усредненного отклика ансамбля из восьми нейронов при $D = 0.8$

мерно, на 5 мс соответствует разряду того нейрона, который играл роль ведущего. Как и для ансамбля из двух клеток, максимум на временном масштабе в 20 мс соответствует наиболее вероятному интервалу времени между спайками одного нейрона.

Таким образом, стохастическая динамика малого ансамбля нейронов с глобальной ионной связью характеризуется неравномерным процессом генерации спайков, которые с большей вероятностью появляются сразу группами. Интересно пронаблюдать, к чему приводят описанные эффекты с точки зрения амплитудного сигнала коллективного отклика, представляющего собой сумму потенциалов всех нейронов. С точки зрения нейрофизиологического эксперимента, такой сигнал соответствует записи внеклеточного потенциала, когда спайки, продуцированные всеми нейронами ансамбля, вносят вклад в колебания усредненного электрического потенциала, измеряемого аппаратно. На рис. 5, *в* приведен усредненный по большому числу событий вид зависимости сигнала коллективного отклика от времени. Для случая двух нейронов первый максимум соответствует генерации спайка ведущим нейроном. Он жестко привязан к сигналу возбуждения и потому четко выражен в усредненном сигнале, в то время как генерация спайка вторым нейроном носит вероятностный характер, а потому максимум «размазан» и имеет меньшую амплитуду.

Для случая четырех и восьми нейронов ситуация существенно иная. Как можно видеть, амплитуда усредненного отклика последующих нейронов значительно превышает амплитуду пика, соответствующего генерации спайка ведущим нейроном. Таким образом, в амплитудном сигнале коллективного отклика ансамбля формируются всплески большой интенсивности, что делает, по сути, невозможным разделение спайков от различных нейронов.

На рис. 5, z показаны изменения в сигнале коллективного отклика, связанные с вариацией параметра, определяющего межклеточный объем. Как можно видеть, с увеличением этого параметра, максимум реакции всех нейронов сначала растягивается во времени, а затем, при еще больших величинах межклеточного объема формируется вторичный пик, отстающий по времени от пика первой реакции. Интерпретация наблюдаемого эффекта следующая. Чем больше межклеточный объем, тем менее выражена индуцированная «ведущим» нейроном деполяризация остальной части ансамбля. В результате, не все нейроны могут среагировать на нее генерацией спайка. Предположим, в ансамбле из восьми нейронов таких нейронов окажется три. Далее, их активация вызовет более сильную деполяризацию остальных четырех нейронов, и те с высокой вероятностью сгенерируют потенциал действия спустя, примерно, 5 мс после упомянутых трех нейронов. Таким образом, наблюдается своеобразный каскад индуцированных шумом спайков – коллективный разряд нейронов ансамбля оказывается растянутым во времени.

4. Учет неоднородности распределения ионов калия в межклеточном пространстве. Генерация упорядоченных последовательностей спайков

Очевидно, что по мере увеличения числа нейронов в ансамбле, допущение однородности ионного состава межклеточного пространства становится неадекватным. К тому же самому приводит и попытка учета взаимодействия на относительно протяженном участке мембраны: расстояние между мембранами нейрона, а значит, и удельный объем W различны в различных точках. По этой причине естественным следующим шагом усложнения моделей является учет геометрии (пространственной структуры) ансамблей нейронов с ионной связью. При этом и распределение ВКК становится пространственно неоднородным. Для решения подобных задач нами была разработана специализированная программа [20]. Принцип аппроксимации нейронного ансамбля с нерегулярной геометрией проиллюстрирован на рис. 6. Как можно видеть, пространственная структура представлена в виде набора дискретных элементов различных типов. Элементы N_i представляют фрагмент мембраны нейрона и описываются уравнениями (1)–(4). Для придания группе таких элементов свойств цельного отрезка мембраны между уравнениями (1) соседних элементов вводится сильная диффузионная связь, что обеспечивает быструю передачу потенциала действия от одного элемента N_i к другому. Элементы K_i представляют внеклеточную среду с переменной концентрацией калия и описываются уравнением вида (7) каждый, причем, суммарный ток калия определяется вкладом соседних элементов N_i , а диффузионный член уравнения описывает взаимодействие с каждым из соседних элементов K_i . При большом числе аппроксимирующих элементов такая модель способна воспроизвести достаточно сложную геометрию исследуемой системы.

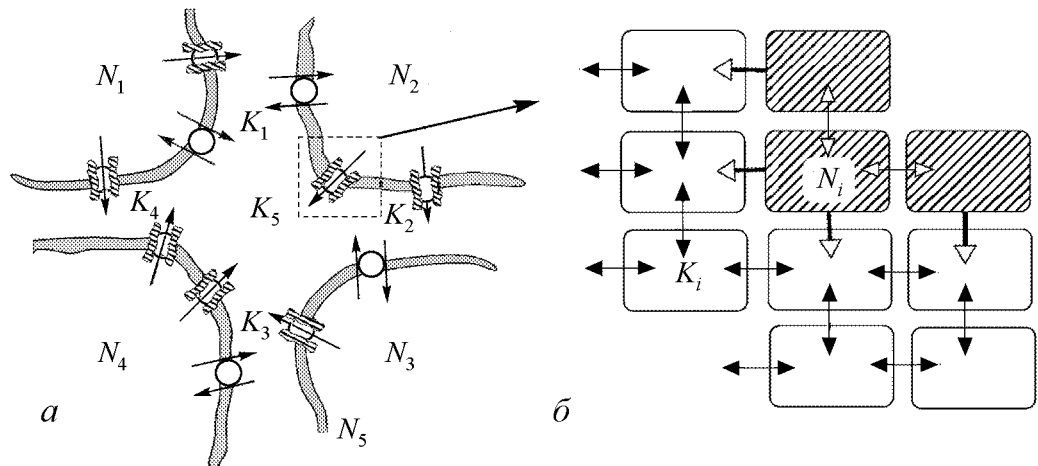


Рис. 6. К построению математической модели в случае пространственно-неоднородного распределения внеклеточной концентрации калия: *a* – пример взаиморасположения мембран четырех нейронов; *б* – схематическое представление структуры математической модели

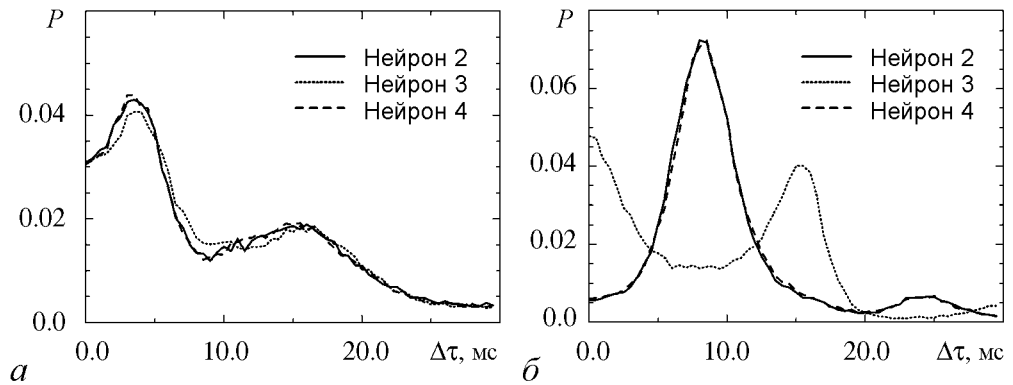


Рис. 7. Распределение плотности вероятности временного сдвига между импульсом опорного нейрона и остальными тремя нейронами в случаях, когда: *a* – ионная связь слаба ($\gamma = 30.0$, $W = 0.4$, $D = 45$); *б* – ионная связь заметно влияет на динамику ансамбля ($\gamma = 0.8$, $W = 0.5$, $D = 12$)

Численное исследование поведения различных моделей ансамблей с ионной связью показало: с одной стороны, описанные в предыдущих разделах эффекты сохраняют свое значение; с другой стороны, появляется ряд новых особенностей, таких как локализация областей с высокой ВКК и их неупорядоченное перемещение в пределах большого ансамбля близкорасположенных нейронов. В рамках данной работы рассмотрим эффект пространственно упорядоченной генерации импульсов ансамблем из четырех нейронов вида, приведенного на рис. 6, при его аппроксимации небольшим числом элементов N_i (четыре на нейрон) и K_i (два на межклеточное расстояние).

На рис. 7 приведены графики плотности распределения интервалов времени $\Delta\tau$ между моментами генерации импульса первым нейроном и остальными тремя (см. подобные результаты на рис. 5, б). Рис. 7, *a* соответствует случаю слабой ионной связи, что достигалось выбором больших значений коэффициента диффузии $\gamma = 30.0$. Из графиков можно заключить, что поведение ансамбля в целом подоб-

но уже обсуждавшемуся выше: имеет место коллективный разряд нейронов ансамбля, при котором кривые для различных нейронов совпадают (нет пространственной неоднородности) и наблюдается глобальный максимум на времени, примерно, 3.5 мс, которое обусловлено задержкой в выбросе калия нейроном и временем роста концентрации калия в межклеточном пространстве. Однако при более сильной ионной связи ($\gamma = 0.8$) ситуация кардинально меняется. Рис. 7, б показывает, что распределение времен генерации импульсов третьим нейроном (по отношению к первому) существенно иное, нежели для первого и четвертого нейронов. В то время как кривые для второго нейрона и четвертого нейрона практически совпадают и имеют максимум, примерно, на 8 мс, кривая для третьего нейрона имеет два, примерно, равнозначных максимума: один – в районе нуля, а второй – примерно, на 16 мс. Такое различие кривых говорит о том, что статистика моментов генерации спайков нейронами зависит от их расположения относительно первого нейрона: третий нейрон наиболее удален, в то время как второй и четвертый расположены на одинаковом расстоянии от первого. Это может свидетельствовать о наличии неких «предпочтительных» последовательностей при генерации спайков ансамблем нейронов. Их можно попытаться выявить при визуальном анализе режимов генерации на относительно коротких временах.

Рис. 8 содержит три диаграммы, на которых градациями серого дан уровень концентрации калия в областях $K_1 - K_5$ (см. рис. 6), а белыми вертикальными штри-

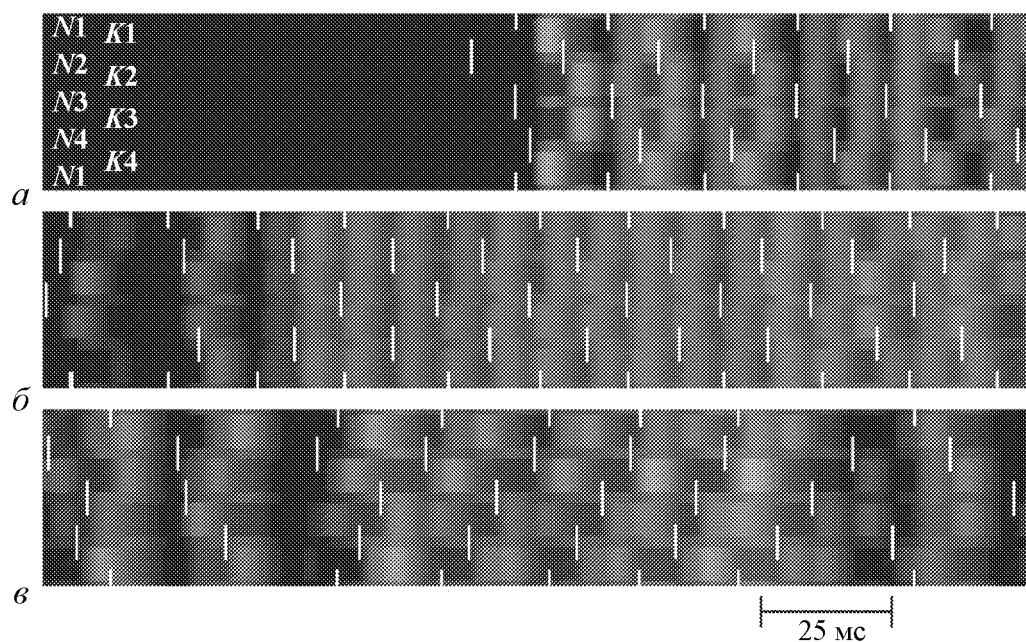


Рис. 8. Схематическое представление шаблонов индуцированной шумом генерации импульсов ансамблем из четырех нейронов с ионной связью. Белые поперечные штрихи указывают моменты генерации спайков нейронами $N_1 - N_4$. Полосами $K_1 - K_4$ в градации серого представлено изменение концентрации калия в соседней с нейроном области. Интенсивность серой заливки в узкой полосе по центру штрихов каждого нейрона отражает изменение концентрации калия в центральной области K_5 (см. рис. 6). Черный цвет заливки соответствует концентрации калия 8 ммоль/л, белый цвет – 20 ммоль/л. Значения параметров: а – $\gamma = 1.2$, $W = 0.4$, $D = 9.9$; б – $\gamma = 0.8$, $W = 0.5$, $D = 12$; в – $\gamma = 1.2$, $W = 0.4$, $D = 20$

хами отображены моменты генерации спайков нейронами. Диаграмма (а) иллюстрирует характер возникновения генерации в такой системе: а именно, черная область «молчания» всех четырех нейронов резко сменяется областью с интенсивной генерацией, что соответствует обсуждавшемуся в разделе 2 механизму с самоподдерживающейся деполяризацией. Стоит одному из нейронов сгенерировать спайк под действием шумового сигнала, как повышенная концентрация калия в межклеточном пространстве облегчает генерацию остальных нейронов.

Анализ диаграмм на рис. 8, а–в позволяет объяснить результат расчета распределения межспайковых интервалов. На диаграмме (б) хорошо видно, как случайно появляющиеся спайки нейронов (слева) преобразуются в упорядоченную структуру (остальная часть диаграммы), в которой нейроны срабатывают парами: N_1 и N_3 , затем – N_2 и N_4 , затем снова N_1 и N_3 . В исходной геометрии ансамбля такой шаблон генерации выглядит как последовательное срабатывание пар нейронов, расположенных по диагоналям. Диаграмма (в) выявляет еще более интересную закономерность: «лесенка» поперечных штрихов означает, что нейроны срабатывают по кругу $N_1 \rightarrow N_4 \rightarrow N_3 \rightarrow N_2 \rightarrow N_1$.

Таким образом, два максимума для нейрона N_3 на графике рис. 7, б соответствуют двум различным пространственно упорядоченным режимам генерации импульсов ансамблем. Максимум вблизи нуля соответствует почти синхронному срабатыванию нейронов N_1 и N_3 , которое имеет место при диагональном шаблоне генерации, в то время как максимум на 16 мс отвечает противофазному срабатыванию N_1 и N_3 в случае вращательного шаблона генерации.

На качественном уровне возникновение индуцированных шумом пространственно упорядоченных шаблонов генерации можно интерпретировать следующим образом. Предположим, в изначально молчащем ансамбле срабатывает нейрон номер 4 (рис. 9, а). Выброс им калия обеспечивает более сильную деполяризацию для нейронов 1 и 3, тогда как нейрон 2, более удаленный, испытывает более слабое воздействие. Предположим, что следующим срабатывает нейрон 3. Теперь более

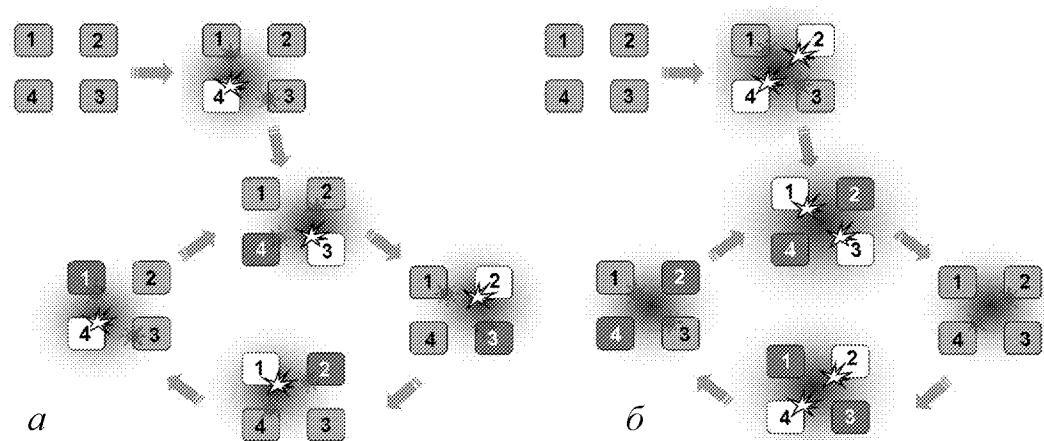


Рис. 9. Схематическое представление последовательности событий при вращательном (а) и диагональном (б) шаблонах генерации спайков ансамблем из четырех нейронов

сильная деполяризация распространяется на нейроны 4 и 2. Но нейрон 4 находится в состоянии рефрактерности и не способен генерировать спайк. Таким образом, с наиболее высокой вероятностью, следующий спайк будет сгенерирован нейроном 2. Далее ситуация повторяется со сдвигом против часовой стрелки. Все вместе приводит к формированию вращательного шаблона генерации импульсов нейронами.

Диагональный шаблон генерации (рис. 9, б) объясняется еще проще и, предположительно, более стабилен. При близком во времени срабатывании двух диагонально расположенных нейронов, они обеспечивают значительную деполяризацию двум оставшимся нейронам, а сами переходят в состояние рефрактерности. Если к моменту их возвращения в состояние покоя индуцированная спайками двух остальных нейронов деполяризация еще не затухла, то последующая парная генерация ими импульсов имеет высокую вероятность, а это означает поддержание диагонального шаблона генерации.

Заключение

В данной работе исследованы основные свойства взаимодействия возбудимых нейронов посредством модуляции внеклеточной концентрации калия (ионная связь) в условиях их активации некоррелированными шумовыми сигналами. Основные полученные результаты можно сформулировать следующим образом.

- Наличие ионной связи существенно увеличивает частоту генерации нейронов вследствие деполяризации (уменьшения порога возбуждения), вызванной их собственной активностью. Этот эффект носит характер положительной обратной связи (выброс калия поддерживает деполяризацию, а деполяризация способствует генерации последующего импульса и новому выбросу калия), он проявляется для одиночного нейрона и усиливается в случае их ансамбля. С учетом случайного характера возбуждения нейронов шумовым сигналом, указанный выше механизм приводит к формированию нерегулярной пачечной активности (индуцированная шумом спайк-берст динамика).

- Инерционный характер ионной связи выражается в наличии заметного отставания роста внеклеточной концентрации калия от генерации импульса нейроном. Эта временная задержка (в рассмотренных выше случаях она составляла 3,5–8 мс) лежит в основе механизма формирования нового временного масштаба процесса генерации импульсов ансамблем из двух нейронов, а также эффекта индуцированного шумом коллективного разряда ансамбля нейронов с глобальной связью.

- Учет пространственной неоднородности распределения внеклеточной концентрации калия в случае малого ансамбля из четырех нейронов позволяет наблюдать эффект индуцированной шумом генерации пространственно упорядоченных шаблонов импульсов. А именно, изначально симметричный ансамбль не связанных синаптически нейронов при подходящих значениях управляющих параметров и интенсивностей шума способен генерировать повторяющиеся последовательности спайков, как если бы его элементы были изначально организованы в структурированную сеть. Обнаруженный эффект, на наш взгляд, представляет несомненный ин-

терес и должен учитываться при интерпретации результатов нейрофизиологических экспериментов в условиях, когда внеклеточная концентрация калия может меняться значительно.

Авторы выражают благодарность профессору Максиму Г.В., кандидатам биологических наук Браже Н.А. и Браже А.Р. (МГУ) за заинтересованное обсуждение работы и ценные рекомендации.

Библиографический список

1. *Николлс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П.А.* От нейрона к мозгу. М.: УРСС, 2003. 672 с.
2. *Рубин А.Б.* Биофизика. М.: Высш. шк., 1987.
3. *Keener J., Sneyd J.* Mathematical Physiology, Springer, New York, Inc, 2001.
4. *Sykov E.* Extracellular K^+ accumulation in the central nervous system // Prog. Biophys. Mol. Biol. 1983. Vol. 42 P. 135.
5. *Deitmer J.W., Rose C.R., Munsch T., Schmidt J. Nett, W., Schneider H.-P., Lohr C.* Leech giant glial cell // Functional Role in a Simple Nervous System GLIA. 1999. Vol. 28. P. 175.
6. *Hansen A.J.* The extracellular potassium concentration in brain cortex following oschemia in hypo- and hyperglycemic rats //Acta Physiol. Scand. 1978. Vol. 102. P. 324.
7. *Yan G.X., Chen J., Yamada K.A., Kleber A.G. and Corr P.G.* Contribution of shrinkage of extracellular space to extracellular K^+ accumulation in myocardial ischemia at the rabbit // J.Physiol. 1996. Vol. 490. P. 215.
8. *Yi C.-S., Fogelson A.L., Keener J.P. and Peskin C.S.* A mathematical study of volume shifts and ionic concentration changes during ischemia and hypoxia // Journal of Theoretical Biology. 2003. Vol. 220, № 1. P. 83.
9. *Bazhenov M., Timofeev I., Steriade M. and Sejnowski T.J.* Potassium model for slow (2-3 Hz) neocortical paroxysmal oscillations in vivo // Journal of Neurophysiology. 2004. Vol. 92 (2): 1116-32.
10. *Eun-Hyoung Park and Durand D.M.* Role of potassium lateral diffusion in non-synaptic epilepsy: A computational study // Journal of Theoretical Biology. 2006. Vol. 238, Issue 3. P. 666.
11. *Postnov D.E., Ryazanova L.S., Sosnovtseva O.S., Mosekilde E.* Neural synchronization via potassium signalling // International Journal of Neural Systems. 2006. Vol. 16, №. 2. P. 99.
12. *Lee S.G., Neiman A., Kim S.* Coherence resonance in a Hodgkin–Huxley neuron // Phys. Rev. E. 1998. Vol. 57. P. 3292.
13. *Pikovsky A., Kurth J.* Coherence resonance in a noise–driven excitable systems //Phys. Rev. Lett. 1997. Vol. 78. P. 775.
14. *Han S.K., Yim T.G., Postnov D.E., and Sosnovtseva O.V.* Interacting coherence resonance oscillators // Phys. Rev. Lett. 1999. Vol. 83. P. 1771.

15. *Postnov D.E., Sosnovtseva O.V., Han S.K., and Kim W.S.* Noise-induced multimode behavior in excitable systems // *Phys. Rev.* 2002. Vol. 66. P. 016203.
16. *Mosekilde E., Sosnovtseva O.V., Postnov D., Braun H.A., and Huber M.T.* Noise-activated and noise-induced rhythms in neural systems // *Nonlinear Science.* 2004. Vol. 11. P. 449.
17. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in a nerve // *J. Physiol. London.* 1952. Vol. 117. P. 500.
18. *Guantes R. and de Polavieja G.G.* Variability in noise-driven integrator neurons // *Phys. Rev. E.* 2005. Vol. 71. 011911(1-4).
19. *Vaccus S.A.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95, 8345.
20. *Постнов Д.Э., Жирин Р.А.* Моделирование колебательных и волновых процессах в двумерных средах произвольной геометрии. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ 2007614145 от 28.09.2007.

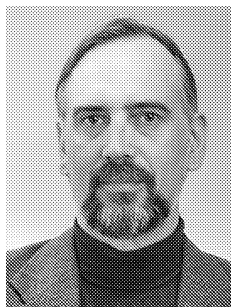
*Саратовский государственный
университет*

*Поступила в редакцию 11.12.2007
После доработки 13.03.2008*

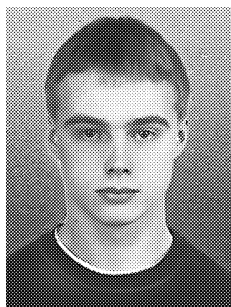
NOISE-INDUCED COHERENT FIRING PATTERNS IN SMALL NEURAL ENSEMBLES WITH IONIC COUPLING

D.E. Postnov, R.A. Zhirin, Y.A. Serdobintseva

By means of modeling and numeric simulation we consider, how the rise of extracellular potassium concentration due to the neuronal activity can affect the firing patterns of the neighboring neurons. To take into account mentioned above effects, we suggest simple extension of Hodgkin-Huxley model. We consider the behavior of 2, 4, and 8 excitable neurons being forced by external noisy stimulus. We reveal the main effects being the attributes of ionic coupling that are include the emergence of new time scales and spatially-ordered firing patterns.



Постнов Дмитрий Энгелевич – профессор кафедры радиофизики и нелинейной динамики СГУ. Доктор физико-математических наук (2001). Область научных интересов - сложная динамика математических моделей биологических систем, индуцированные шумом эффекты в нелинейных динамических системах. Автор 67 научных статей и книг «Chaotic Synchronization. Application to Living Systems» (World Scientific, 2002) и «Synchronization: from Simple to Complex» (Springer, 2008).
E-mail: postnov@chaos.ssu.runnet.ru



Жирин Роман Андреевич – выпускник кафедры радиофизики и нелинейной динамики физического факультета 2007 года. Область научных интересов – моделирование динамики живых систем. Участник грантов, студенческих и международных конференций. Соавтор нескольких публикаций.



Сердобинцева Юлия Александровна – родилась в 1985 году. Окончила физический факультет СГУ в 2007. В настоящее время является инженером кафедры радиофизики и нелинейной динамики. Область научных интересов – математическое моделирование биологических систем. Участница студенческих и международных научных конференций.