

ОСОБЕННОСТИ ОДНОВРЕМЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВОЗБУЖДАЮЩИХ СИНАПТИЧЕСКИХ ТОКОВ НА НЕЙРОН С ДИФФЕРЕНЦИАЦИЕЙ ОТКЛИКА

Д.Г. Захаров¹, Д.В. Касаткин¹, С.Ю. Кириллов¹ и А.С. Кузнецов²

¹ Отдел нелинейной динамики Института прикладной физики РАН

² Department of Mathematical Sciences

and Center for Mathematical Modeling and Computational Sciences, IUPUI

Некоторые типы нейронов, например дофаминергические, норадренергические и серотонинергические, могут демонстрировать дифференциацию отклика на возбуждающие синаптические стимулы, то есть генерировать в ответ на эти стимулы качественно различные отклики. В частности, воздействие NMDA-тока обычно приводит к высокочастотной генерации (более чем в 5 раз по сравнению с тонической активностью), в то время как AMPA-ток не может приводить существенному увеличению частоты и при относительно небольших значениях силы тока подавляет активность нейрона. Поскольку оба тока вызываются глутаматными рецепторами, и, следовательно, в большинстве случаев активируются одновременно, в этой статье рассмотрен вопрос их одновременного воздействия на нейронную модель, обладающую дифференциацией отклика. Показано, что в зависимости от значений проводимостей AMPA и NMDA рецепторов возможно получение разных режимов нейронной активности (состояние покоя, низкочастотную или высокочастотную активность). Максимальная частота генерации достигалась при одновременном действии обоих синаптических токов. Дополнительный рост частоты, связанный с активацией AMPA-тока в дополнение к NMDA-току, может составлять до 20%. Таким образом, было установлено, что основной вклад в рост частоты дает NMDA-ток, а AMPA-ток способствует дальнейшему увеличению частоты. Динамический механизм такого синергетического действия синаптических токов проиллюстрирован с помощью эволюции фазового портрета модели.

Ключевые слова: Нейрон, возбуждающие синаптические токи, AMPA, NMDA, дифференциация отклика.

Введение

В центральной нервной системе (ЦНС) существует несколько типов медленных пейсмейкерных нейронов, например, серотонинергические [1], норадренергические [2] и дофаминергические (DA) [3] нейроны. В моменты генерации потенциалов действия они выделяют нейромедиаторы-моноамины: норадреналин, серотонин и дофамин, играющие ключевые роли в регуляции жизненно важных процессов в

организме. В режиме низкочастотной (тонической) генерации (1.0...5.0 Гц) эти нейроны поддерживают фоновый уровень этих нейромедiatorов, а под действием стимулов они способны переходить в состояние покоя или к высокочастотной генерации, что, в свою очередь, приводит к понижению или повышению уровня нейромедиаторов в ЦНС. Отметим, что вызвать высокочастотную генерацию у этих нейронов достаточно сложно: в отличие от большинства нейронов они демонстрируют дифференциацию отклика на возбуждающие стимулы. В частности, инжекция тока в сому DA нейронов в экспериментах *in-vitro* не приводит к существенному повышению частоты [4, 5]. Возбуждающие синаптические токи, активируемые AMPA¹ и NMDA² рецепторами, дают противоположные результаты: AMPA-ток, так же как и инжекция тока в сому нейрона, не приводит к высокочастотной генерации и подавляет активность нейрона, а NMDA-ток вызывает существенное повышение частоты генерации в пять и более раз [6–8]. Интересным фактом является то, что агонистом обоих рецепторов является глутамат³. По этой причине в большинстве случаев эти синаптические токи активируются одновременно, оказывая при этом противоположное действие на нейрон, поэтому представляется важным рассмотреть одновременное действие этих синаптических токов, что и сделано в этой статье. Отдельно следует отметить, что такая постановка задачи важна также с точки зрения изучения биологических механизмов привыкания человека к таким вредным привычкам, как алкоголизм, курение, наркомания и т.д. Это объясняется ключевой ролью дофаминергической системы в обучении с подкреплением, где высокочастотная активность дофаминергических нейронов приводит к дополнительному выбросу дофамина, что служит «подкреплением» повторяемости того или иного действия. При этом одним из проявлений действия никотина, алкоголя, кокаина и т.д. на дофаминергическую систему является изменение соотношения величин AMPA- и NMDA-токов.

Несмотря на существование ряда биофизических моделей этих нейронов, основанных на балансе ионных токов (например, [9–11]), для нашего исследования была выбрана феноменологическая модель с дифференциацией нейронного отклика [12, 13]. Это связано с тем, что предложенная в [12, 13] модель, представляющая собой модифицированные уравнения ФитцХью–Нагумо, является существенно более простой (содержит всего два уравнения), что значительно упрощает анализ и выявление динамических механизмов нейронной активности. Она была получена добавлением в правую часть первого уравнения Ca^{2+} -управляемого калиевого тока SK-типа. В результате такой модификации модель стала качественно описывать основные свойства нейронов с дифференциацией отклика:

- периодическая (низкочастотная) генерация спайков без внешних воздействий;
- пятикратный рост частоты под действием NMDA-тока;
- двукратный рост частоты и подавление колебаний при инжекции тока в сому или активации AMPA-тока.

¹AMPА-рецепторы (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) – ионотропные возбуждающие рецепторы, которые являются одними из самых распространенных в нервной системе позвоночных.

²NMDA-рецепторы (N-метил-D-аспартат) – ионотропные возбуждающие рецепторы. В отличие от AMPA-рецепторов, их каналы могут закрываться ионами магния, которые удаляются при деполяризации постсинаптической мембраны.

³Глутамат (глутаминовая кислота) – самый распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных. Является агонистом AMPA- и NMDA-рецепторов.

1. Модель

Рассмотрим модель нейрона, демонстрирующую описанную выше дифференциацию нейронного отклика на возбуждающие стимулы:

$$\begin{aligned}\dot{u} &= f(u) + j_{\text{Ca}}(u, v) + j_{\text{stim}}, \\ \dot{v} &= \varepsilon g(u, v),\end{aligned}\tag{1}$$

где u описывает мембранный потенциал, v – концентрацию ионов кальция, ε – малый параметр. В отличие от классических уравнений ФитцХью–Нагумо [15], здесь линейный член $\langle -v \rangle$ заменен нелинейной функцией $j_{\text{Ca}}(u, v)$, качественно воспроизводящей Ca^{2+} -управляемый калиевый ток SK-типа [16]:

$$j_{\text{Ca}}(u, v) = g_{\text{Ca}}(E_{\text{K}} - u) \frac{v^4}{v^4 + k},\tag{2}$$

где g_{Ca} – максимальная проводимость рецепторов, E_{K} – реверсивный потенциал ионов калия, k – параметр полуактивации.

Функции $f(u)$ и $g(u, v)$ взяты в виде

$$\begin{aligned}f(u) &= a_1(u^3 + a_2u^2 + a_3u + a_4), \\ g(u, v) &= \begin{cases} u - c, & v \geq 0, \\ 0.01(u - c) - v, & v \leq 0. \end{cases}\end{aligned}\tag{3}$$

Фазовым пространством модели (1) является плоскость (u, v) . На ее положительной полуплоскости ($v > 0$) u -нульклина имеет типичную для уравнений ФитцХью–Нагумо N -образную форму. Однако из-за нелинейности Ca^{2+} -зависимого калиевого тока (2) эта нульклина становится симметричной относительно оси u и, следовательно, имеет еще одну (симметричную) ветвь при $v < 0$. Для того чтобы избежать пересечения нульклина на отрицательной полуплоскости $v < 0$ (и существования там состояний равновесия) функция $v = g(u, v)$ была выбрана кусочно-линейной (3).

В этой статье мы рассмотрим влияние на динамику модели (1) двух возбуждающих стимулов – AMPA и NMDA синаптических токов:

$$\begin{aligned}j_{\text{stim}} &= g_{\text{NMDA}}(u)(E_{\text{NMDA}} - u) + g_{\text{AMPA}}(E_{\text{AMPA}} - u), \\ g_{\text{NMDA}}(u) &= \frac{g_{\text{NMDA}}}{1 + [Mg] \exp^{-6u}},\end{aligned}\tag{4}$$

где g_{AMPA} и g_{NMDA} – максимальные проводимости AMPA и NMDA рецепторов, E_{NMDA} и E_{AMPA} – их реверсивные потенциалы. Отметим, что проводимость AMPA-рецепторов не зависит от постсинаптического потенциала, в то время как проводимость NMDA-рецепторов имеет нелинейную зависимость от постсинаптического потенциала, связанную с закрытием ионного канала ионами магния при реполяризации мембранныго потенциала [16].

Параметры были зафиксированы таким образом, чтобы модель демонстрировала тоническую низкочастотную активность (имела устойчивый предельный цикл

на фазовой плоскости): $a_1 = -1$, $a_2 = 1.35$, $a_3 = 0.54$, $a_4 = 0.0539$, $c = -0.585$, $[Mg] = 0.2$, $E_{\text{NMDA}} = E_{\text{AMPA}} = 0$, $g_{\text{KCa}} = 0.5$, $E_{\text{KCa}} = -1$, $k = 10$. Параметры g_{AMPA} , g_{NMDA} были выбраны управляющими параметрами при исследовании динамики системы (1).

2. Отклики модели на одновременную активацию синаптических токов

Случаи влияния независимо активируемых AMPA и NMDA синаптических токов были рассмотрены в [12, 13]. AMPA-ток хоть и мог двукратно увеличить частоту генерации нейрона, но приводил к быстрому уменьшению амплитуды колебаний и при относительно небольших значениях проводимости AMPA-рецепторов вызывал подавление колебаний. Напротив, NMDA-ток не уменьшал амплитуду колебаний, а его действие приводило к высокочастотной генерации спайков (рост частоты более чем в 4 раза) в широком диапазоне значений проводимости NMDA-рецепторов. Ниже мы рассмотрим одновременное воздействие этих синаптических токов.

На рис. 1, *a* представлена двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости параметров (g_{AMPA} , g_{NMDA}). На ней область параметров, отвечающая нейронной активности (и выделенная серым цветом), ограничена двумя линиями. Левая граница отвечает суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа (рис. 1, *б*), а правая – бесконечному росту периода предельного цикла до бесконечности, вызванного «уходом» максимума *u*-нульклины на бесконечность (рис. 2). При малых значениях параметра g_{NMDA} (и достаточно больших значениях g_{AMPA}) на фазовой плоскости модели единственным аттрактором является устойчивое состояние равновесия, и, следовательно, нейрон находится в состоянии покоя. С ростом g_{NMDA} происходит суперкритическая бифуркация Андронова–Хопфа, в результате которой состояние равновесия теряет свою устойчивость, и рождается устойчивый предельный цикл (рис. 2, *a*) с нулевой амплитудой и конечной частотой. Его амплитуда начинает быстро расти с увеличением g_{NMDA} (см. рис. 1, *б*) или уменьшением g_{AMPA} и достигает своего максимума на правой бифуркационной границе. Таким образом, большая часть области нейронной активности отвечает релаксационному предельному циклу, который соответствует колебаниям с большой амплитудой – спайкам.

Частота предельного цикла при отдалении от границы бифуркации Андронова–Хопфа сначала резко уменьшается. Это связано с тем, что в малой окрестности бифуркационной границы происходит переход от низкоамплитудного предельного цикла, родившегося в малой окрестности состояния равновесия, к релаксационному предельному циклу большой амплитуды. На частотной диаграмме (рис. 3, *б*) этому переходу соответствует узкая черная область в окрестности границы бифуркации Андронова–Хопфа. Поскольку предельный цикл малой амплитуды не соответствует генерации потенциалов действия, то далее мы не будем рассматривать эту область параметров (на рис. 4 эти значения частот не отображены). При умеренных значениях параметра g_{AMPA} с дальнейшим ростом параметра g_{NMDA} частота колебаний начинает увеличиваться, затем достигается ее максимум, и она падает до нуля, что отвечает полному подавлению генерации на правой бифуркационной границе. Высокочастотным колебаниям на диаграмме рис. 3, *б* отвечает большая овальная область черного цвета. Интересным фактом является то, что в этой области может дости-

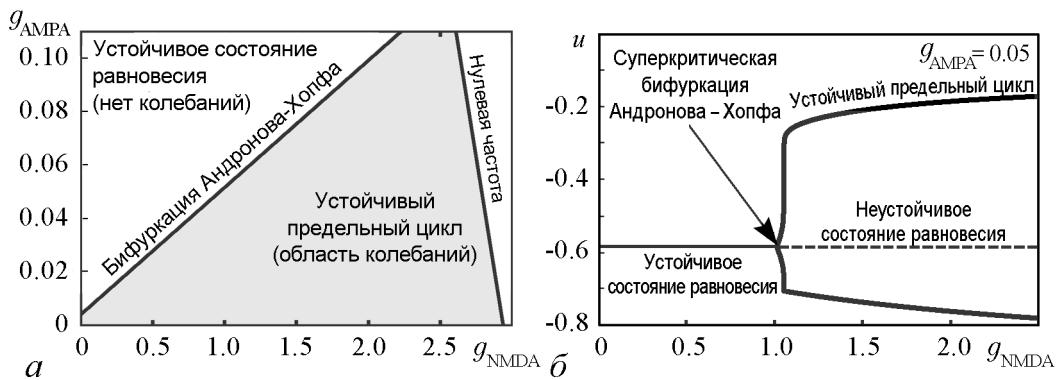


Рис. 1. Двухпараметрическая (а) и однопараметрическая (б) бифуркационные диаграммы системы (1)

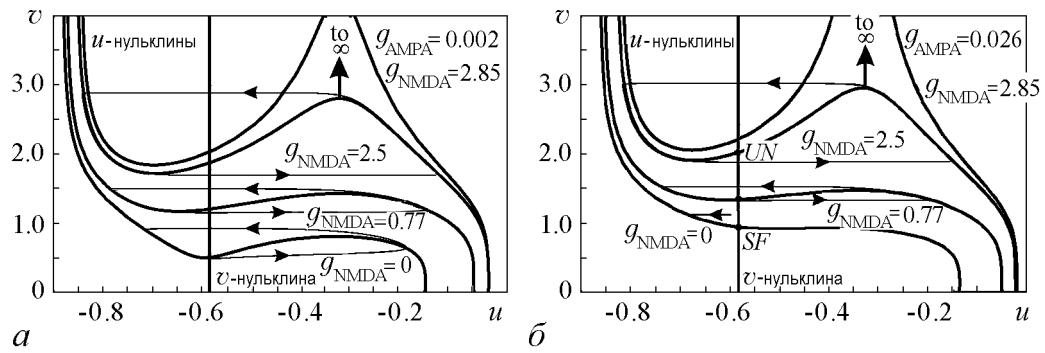


Рис. 2. Эволюция фазовой плоскости модели (1) при $g_{\text{AMPA}} = 0.002$ (а) и $g_{\text{AMPA}} = 0.026$ (б)

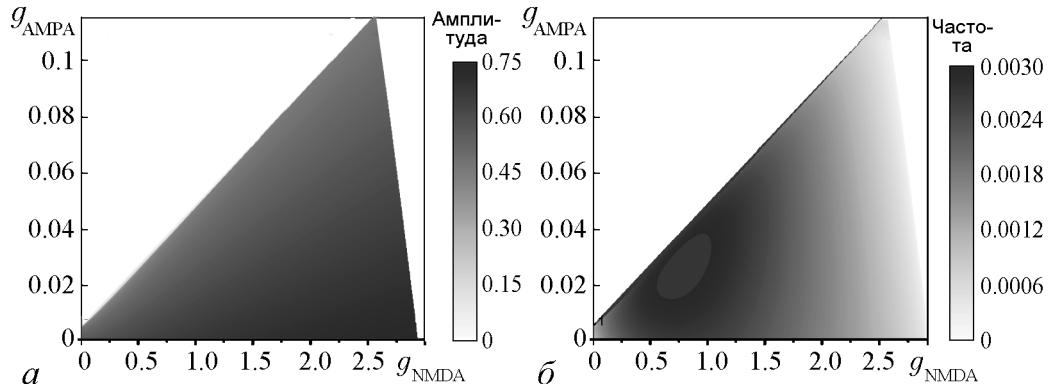


Рис. 3. Двухпараметрические диаграммы зависимости амплитуды (а) и частоты (б) колебаний от проводимостей AMPA и NMDA рецепторов

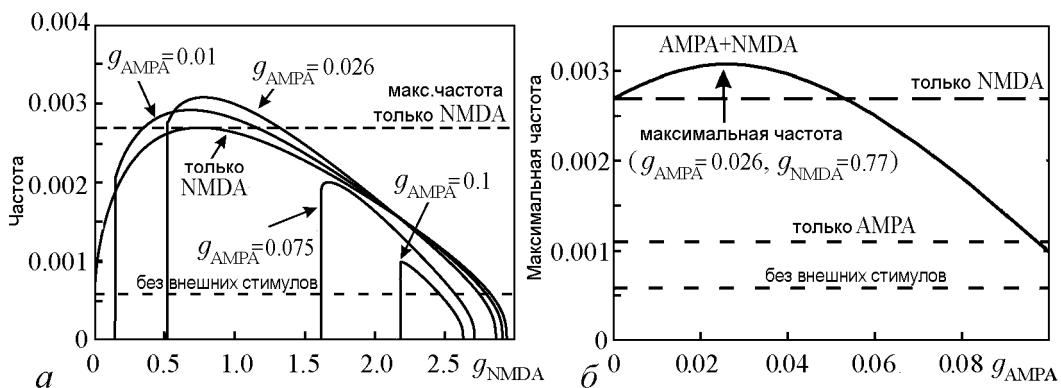


Рис. 4. Зависимость частоты генерации от проводимости NMDA рецепторов (а). Зависимость максимальной частоты (по параметру g_{NMDA}) от значений проводимости AMPA рецепторов (б)

гаться частота, которая превышает максимально возможную частоту при действии только NMDA-тока (рис. 4). Максимальная величина такого дополнительного роста частоты составляет примерно 20%. Отметим, что при больших значениях g_{AMPA} рост частоты не наблюдается – она монотонно уменьшается до нуля (рис. 4, *a*).

3. Динамический механизм дополнительного роста частоты колебаний

Рассматриваемая в этой работе система (1) является самой простой моделью, качественно описывающей базовые свойства медленных пейсмейкерных нейронов. Она включает в себя всего два обыкновенных дифференциальных уравнения, ее фазовым пространством является плоскость (u, v) , а наличие малого параметра позволяет провести анализ методом разрывных колебаний. Поэтому, для наглядности, мы проиллюстрируем динамический механизм дополнительного роста частоты (при добавлении AMPA-тока) с помощью описания эволюции фазовой плоскости этой модели.

Независимое действие обоих синаптических токов было рассмотрено в работах [12, 13]. В них было показано, что NMDA-ток увеличивает частоту колебаний (кривая «только NMDA» на рис. 4), а AMPA-ток вызывает относительно небольшое (максимально – двукратное, линия «только AMPA» на рис. 4, *b*) увеличение частоты, после чего амплитуда колебаний начинает резко уменьшаться, и при относительно малых значениях проводимости рецепторов наступает подавление колебаний. При одновременном действии обоих синаптических токов изменения, оказываемые ими на нульклины, «накладываются» друг на друга. При малых значениях проводимости AMPA-рецепторов наблюдается (качественно) такой же сценарий, что и без действия AMPA-тока (см. рис. 2, *a*). С ростом g_{NMDA} происходит «разгибание» u -нульклины: ее экстремумы сближаются по оси v , но остаются широко разнесенными по оси u . Это приводит к увеличению частоты колебаний (и небольшому росту амплитуды) за счет уменьшения участков устойчивых медленных многообразий, в окрестности которых проходит траектория предельного цикла, и отхода минимума этой нульклины от неустойчивого состояния равновесия влево, что увеличивает скорость прохождения изображающей точки по траектории, проходящей в окрестности левого устойчивого многообразия медленных движений. Затем, при дальнейшем росте проводимости NMDA-рецепторов, частота колебаний достигает своего максимума и начинает уменьшаться за счет удаления экстремумов u -нульклины друг от друга по оси v , что увеличивает амплитуду колебаний по этой переменной. Этот процесс продолжается до тех пор, пока максимум u -нульклины не уйдет на бесконечность (см. рис. 2, *a*).

Несмотря на то, что AMPA-ток считается возбуждающим, в нашем случае он приводит к подавлению колебаний в модели (1). Действительно, с ростом силы тока экстремумы u -нульклины становятся ближе друг к другу не только по оси v , но и по оси u (минимум смещается вправо, а максимум – влево), что ведет к уменьшению амплитуды колебаний (рис. 5). При достаточно сильном AMPA-токе u -нульклина окончательно «разогнется» и будет иметь точку перегиба вместо двух экстремумов. Смещение минимума вправо при некотором значении силы AMPA-тока приводит к тому, что пересечение нульклин начинает происходить на устойчивом многообразии медленных движений, то есть произойдет обратная суперкритическая бифуркация

Андронова-Хопфа, в результате которой предельный цикл исчезнет, а состояние равновесия станет устойчивым (см., например рис. 5, который соответствует движению вверх при $g_{\text{NMDA}} = 0.77$ по диаграммам на рис. 3).

Другими словами, AMPA- и NMDA-токи оказывают противоположное действие на u -нульклину в районе ее минимума (смещают его в разные стороны относительно v -нульклины), и их совместное действие определяет будет находиться нейрон в покое или активном состоянии. Поэтому, начиная с некоторого значения g_{AMPA} , нейрон уже не может генерировать колебания при нулевых значениях проводимости NMDA-рецепторов, и предельный цикл появится в результате суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа только, когда действие NMDA-тока скомпенсирует действие AMPA-тока. К моменту появления предельного цикла, u -нульклина уже будет «деформированной» действиями обоих синаптических токов (см. рис. 2, б), поэтому частота колебаний (релаксационного предельного цикла) будет выше, чем была бы без действия AMPA-тока. Если к этому моменту значения проводимости NMDA-рецепторов оказались меньше значения, соответствующего максимальному значению частоты в случае действия только NMDA-тока, то u -нульклина будет продолжать «разгибаться» с увеличением g_{NMDA} , и мы увидим рост частоты, если ниже, то экстремумы u -нульклины будут уходить друг от друга, и частота с ростом g_{NMDA} будет уменьшаться (см. рис. 4, а). Таким образом, в области максимума зависимости частоты колебаний от проводимости NMDA-рецепторов (когда NMDA-ток уже максимально «разогнул» u -нульклину и не может более увеличивать частоту), добавление умеренного AMPA-тока, с одной стороны, приведет к дальнейшему росту частоты за счет дополнительного разгибания u -нульклины по оси v , а с другой, не даст сильного уменьшения амплитуды предельного цикла или подавления колебаний (см. рис. 5), что позволит считать эти колебания спайками.

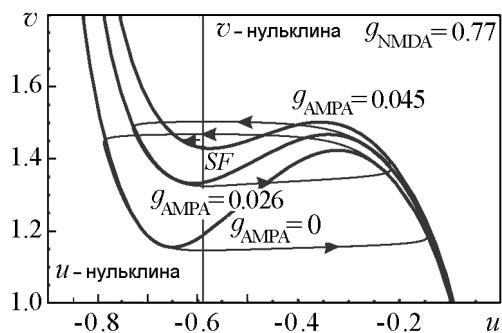


Рис. 5. Эволюция фазовой плоскости при изменении проводимости AMPA-рецепторов (верхний предельный цикл ($g_{\text{AMPA}} = 0.026$) соответствует максимальной частоте генерации при одновременном действии синаптических токов)

Обсуждение

В этой статье мы рассмотрели одновременное действие AMPA и NMDA синаптических токов на модель дофаминергического нейрона. Эти возбуждающие синаптические токи, которые в большинстве случаев активируются одновременно, оказывают на нейронную модель с дифференциацией отклика противоположные действия: NMDA-ток вызывает грубые высокочастотные колебания с ростом частоты в четыре и более раз, а AMPA-ток подавляет его активность при относительно малых значениях проводимости AMPA-рецепторов. Проведенное исследование показало, что конкуренция динамических механизмов этих воздействий может приводить не только к достаточно очевидным динамическим режимам: подавлению колебаний, низко- или высокочастотной активности, но также к весьма интересному результату

ту – возможности при ко-активации AMPA-тока повышения на 20% максимальной частоты по сравнению с максимально достижимой частотой генерации спайков при действии только NMDA-тока. Таким образом, было установлено, что (в рамках модели (1)) основной вклад в рост частоты дает NMDA-ток (примерно пятикратный рост частоты), а AMPA-ток может способствовать дальнейшему увеличению частоты еще примерно на 20%. Динамический механизм такого увеличения был показан с помощью эволюции фазовой плоскости модели (1).

С биологической точки зрения, получен несомненно важный результат, поскольку это может, например, снять существующее в настоящее время противоречие в экспериментальных результатах, касающихся влияния AMPA-тока на активность дофаминергических нейронов. Так, например в эксперименте [17] было показано, что ко-активация AMPA-тока приводит к увеличению частоты генерации, а в [8] – что она приводит к ее снижению. В будущем авторы планируют провести исследования отклика биологически релевантных моделей медленных пейсмейкерных нейронов на одновременное воздействие AMPA и NMDA синаптических токов и надеются на верификацию полученных в рамках данной статьи результатов экспериментальным путем.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИПФ РАН (проект № 0035-2014-0007).

Библиографический список

1. Hajos M., Gartside S.E., Villa A.E., and Sharp T. Evidence for a repetitive (burst) firing pattern in a sub-population of 5-hydroxytryptamine neurons in the dorsal and median raphe nuclei of the rat // *Neuroscience*. 1995. Vol. 69, № 1. P. 189.
2. Muntoni A.L., Pillolla G., Melis M., Perra S., Gessa G.L., and Pistis M. Cannabinoids modulate spontaneous neuronal activity and evoked inhibition of locus coeruleus noradrenergic neurons // *Eur J Neurosci*. 2006. Vol. 23, № 9. P. 2385.
3. Wilson C.J. and Callaway J.C. A coupled oscillator model of the dopaminergic neuron of the substantia nigra // *J. Neurophysiol*. 2000. Vol. 83. P. 3084.
4. Hajos M., Sharp T., Newberry N.R. Intracellular recordings from burst-firing presumed serotonergic neurones in the rat dorsal raphe nucleus *in vivo* // *Brain Res*. 1996. Vol. 737, № 1–2. P. 308.
5. Richards C.D., Shiroyama T. and Kitai S.T. Electrophysiological and immunocytochemical characteristics of GABA and dopamine neurons in the substantia nigra of the rat // *Neuroscience*. 1997. Vol. 80. P. 545.
6. Overton P., Clark D. Burst firing in midbrain dopaminergic neurons // *Brain Res. Reviews*. 1997. Vol. 25. P. 312.
7. Morikawa H., Khodakhah K., Williams J. Two intracellular pathways mediate metabotropic glutamate receptor-induced Ca^{2+} mobilization in dopamine neurons // *J. Neuroscience*. 2003. Vol. 23. P. 149.
8. Deister C.A., Teagarden M.A., Wilson C.J., Paladini C.A. An intrinsic neuronal oscillator underlies dopaminergic neuron bursting // *J Neurosci*. 2009. Vol. 29. P. 15888.

9. *Kuznetsov A.S., Kopell N.J., and Wilson C.J.* Transient high-frequency firing in a coupled-oscillator model of the mesencephalic dopaminergic neuron // *J. Neurophysiol.* 2006. Vol. 95. P. 932.
10. *Oster A., Gutkin B.S.* A reduced model of DA neuronal dynamics that displays quiescence, tonic firing and bursting // *J. Physiol. Paris.* 2011. Vol. 105, № 1–3. P. 53.
11. *Ha J., Kuznetsov A.* Interaction of NMDA Receptor and Pacemaking Mechanisms in the Midbrain Dopaminergic Neuron // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8, № 7. e69984.
12. *Zakharov D.G., Kuznetsov A.S.* A differentiation mechanism of neuron response on the excitable external signals // *JEPT Letters.* 2012. Vol. 95, № 11. P. 598.
13. *Zakharov D.G., Kuznetsov A.S.* A minimal model for a slow pacemaking neuron // *Chaos, Solitons & Fractals.* 2012. Vol. 45. P. 640.
14. *Saal D., et al.* Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons // *Neuron.* 2003. Vol. 37, № 4. P. 557.
15. *FitzHugh R.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // *Biophysical J.* 1961. Vol. 1. P. 445.
16. *Li Y.-X., Bertram R., and Rinzel J.* Modeling N-methyl-D-aspartate-induced bursting in dopamine neurons // *Neuroscience.* 1996. Vol. 71. P. 397.
17. *Christoffersen C.L., and Meltzer L.T.* Evidence for n-methyl-d-aspartate and ampa subtypes of the glutamate-receptor on substantia-nigra dopamine neurons – possible preferential role for n-methyl-d-aspartate receptors // *Neuroscience.* 1995. Vol. 67, № 2. P. 373.

Поступила в редакцию 3.04.2015
После доработки 20.05.2015

FEATURE OF SIMULTANEOUS INFLUENCE OF EXCITATORY SYNAPTIC CURRENTS ON A NEURON WITH DIFFERENTIAL RESPONSES

D.G. Zakharov¹, D.V. Kasatkin¹, S.Yu. Kirillov¹, and A.S. Kuznetsov²

¹ Department of Nonlinear Dynamics, Institute of applied physics, RAS

² Department of Mathematical Sciences

and Center for Mathematical Modeling and Computational Sciences, IUPUI

The simultaneous influence of excitatory synaptic stimuli (the tonic AMPA and NMDA currents) on the neuron model with response differentiation is studied. It is shown that different types of neuron activity (rest state, low frequency or high frequency firing) are observed depending on the conductance of the AMPA and NMDA receptors. It is found that for the certain parameters values if both types of receptors are activated simultaneously, it is possible to obtain maximal frequency to be approximately 20% greater than that with the NMDA current alone. Thus, we confirm the major role of NMDA receptors in the appearance of high-frequency firing and conclude that AMPAR activation may further significantly increase the frequency. The dynamical mechanism of such frequency growth is explained in the framework of phase plain evolution.

Keywords: Neuron, excitatory synaptic current, AMPA, NMDA, response differentiation.



Захаров Денис Геннадьевич – родился в Нижнем Новгороде (1976), окончил радиофизический факультет Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (1999). С 1997 года работает в Институте прикладной физики РАН. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по направлению радиофизика (2005). Область научных интересов – теория нелинейных колебаний и волн, нелинейная динамика, нейродинамика. Имеет более 50 научных публикаций.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
ИПФ РАН
E-mail: zakharov@neuron.appl.sci-nnov.ru



Касаткин Дмитрий Владимирович – родился в Нижнем Новгороде (1978), окончил радиофизический факультет Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (2001). С 2002 года работает в Институте прикладной физики РАН. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук (2004, ННГУ). Область научных интересов – теория нелинейных колебаний и волн, динамический хаос, нейродинамика. Имеет более 50 научных публикаций по указанным направлениям.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
ИПФ РАН
E-mail: kasatkin@neuron.appl.sci-nnov.ru



Кириллов Сергей Юрьевич – родился в Нижнем Новгороде (1986), окончил радиофизический факультет Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (2009). С 2008 года работает в Институте прикладной физики РАН. Область научных интересов – нелинейная динамика, нейродинамика, теория бифуркаций, параметрические и автоколебательные системы, нелинейные волны в активных средах. Имеет более 15 научных публикаций по указанным направлениям.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
ИПФ РАН
E-mail: skirillov@neuron.appl.sci-nnov.ru



Кузнецов Алексей Сергеевич – родился в Нижнем Новгороде (1973), окончил радиофизический факультет Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (1996), защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук (1999). С 1993 по 2003 работал в Институте прикладной физики РАН. В настоящее время является профессором в Университете Индианаполиса (США). Область научных интересов – междисциплинарные исследования, объединяющие экспериментальную и теоретическую биологию с математическим и статистическим моделированием. Имеет более 60 научных публикаций.

402 N. Blackford St., Indianapolis, IN 46202, USA
Department of Mathematical Sciences and Center for Mathematical Modeling
and Computational Sciences, IUPUI
E-mail: alexey@math.iupui.edu