

УДК 539.219.3:621.382

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КВАЗИОПТИМАЛЬНОГО СИГНАЛА АКТИВАЦИИ ВОЗБУДИМЫХ СИСТЕМ ПО ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ РЕАЛИЗАЦИЯМ ШУМА

А. В. Половинкин, А. К. Крюков

Нижегородский госуниверситет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия

Предложен метод получения сигнала, приводящего к активации возбудимой динамической системы при энергии сигнала, близкой к минимальной. Эффективность данного метода, основанного на записи и обработке реализаций шума, предшествующих активации, проверена на примерах систем ФитцХью—Нагумо, Ходжкина—Хаксли и Луо—Руди. Показано, что предложенный метод даёт хорошие результаты в случае интенсивности шума, меньшей или близкой к энергии активации системы. Предложены критерии «малой» и «большой» интенсивности флуктуаций. Обоснован метод повышения устойчивости возбудимой системы по отношению к шуму «малой» интенсивности путём фильтрации или иного подавления спектральных компонент, вносящих основной вклад в энергетически-оптимальный сигнал активации. Найдена связь собственных чисел линеаризованной системы гамильтоновых уравнений, описывающих оптимальные траектории и сигнал активации, с собственными числами линеаризованной вблизи исходного состояния равновесия возбудимой системы.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, радиофизические, так же как и биологические релаксационные осцилляторы могут функционировать и в автоколебательном (мультивибратор в радиосхемах, синусный узел сердца и др.), и в возбудимом режиме (киш-реле, нейроны, связанные с обработкой зрительной информации, кардиомиоциты и др.) [1]. Большое количество вышедших в последние десятилетия статей посвящено исследованию эффектов неавтономной динамики возбудимых систем. Так, например, описание стохастического резонанса в таких системах можно найти в [2–5], когерентного резонанса — в [6–8], в [9] с единых позиций исследуются различные режимы частотных захватов осцилляторов, находящихся при отсутствии внешнего воздействия как в колебательном, так и в возбудимом режимах, в [10] анализируются отклик на воздействие белого шума нелинейного осциллятора в режиме «уток», сочетающем свойства одновременно колебательной и возбудимой динамики. И данный список, безусловно, мог бы быть продолжен.

Существенной проблемой, возникающей при исследовании методов управления неавтономной динамикой возбудимых осцилляторов, является минимизация (оптимизация) энергетических затрат, необходимых для активации таких систем. Фактически, в случае искусственных систем это проблема обеспечения их стабильной работы в оптимальном температурном режиме, а в случае природных — проблема выживания организма. При этом традиционные итерационные методы нахождения оптимального воздействия не всегда применимы, и точность выбора сигнала переключения, соответствующего минимальным энергетическим затратам, ограничена либо возможностями адекватного моделирования реальной возбудимой системы (если речь идёт об аналитических или численных методах), либо возможностями многократного повторения эксперимента (в случае использования экспериментальных методик).

Перспективным методом определения оптимального воздействия, не предусматривающим использования многократной итерационной процедуры оптимизации, является метод экстремальных (оптимальных) траекторий, заключающийся в построении вспомогательной гамильтоновой

системы дифференциальных уравнений размерностью $2N$, где N — размерность исходной системы [11]. Однако при использовании этого метода возникают трудности двух типов.

Во-первых, необходимо точное знание системы дифференциальных уравнений, описывающих исходную систему.

Во-вторых, сложности, связанные с необходимостью решения вспомогательных задач определения начальных условий и анализа топологических свойств множества экстремальных траекторий резко возрастают с увеличением размерности задачи [12–14].

Поэтому актуальным является поиск ответа на следующие вопросы:

1) Возможно ли определить качественные и количественные характеристики оптимального или близкого к оптимальному воздействия и без использования численного алгоритма оптимизации и без определения оптимальных траекторий?

2) Возможно ли путём обработки шумовых реализаций, вызывающих активацию возбудимой системы, получить сигнал, близкий к оптимальному?

3) Какова связь сформулированной выше задачи оптимизации и решаемой методами экспериментальной нейробиологии задачи поиска сигнала, вызывающего спайк [15–19]?

Исследованию указанных проблем и посвящена данная статья.

1. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ НЕЙРОНОВ И КАРДИОЦИТОВ

В качестве моделей возбудимых клеток в данной статье рассматриваются следующие.

1) Универсальная 2-мерная наглядная модель динамики возбудимой системы, традиционно называемая либо системой Фитц—Хью Нагумо (ФХН) [20, 21], либо системой Бонхоффера—Ван дер Поля [22], в наиболее простой её форме, использованной в работах [6, 23], имеющая вид:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x, y) = x - x^3/3 - y + s(t), \\ \dot{y} &= \varepsilon G(x, y) = \varepsilon(x + a), \end{aligned} \quad (1)$$

где $\varepsilon \ll 1$, x носит название переменной напряжения, y — восстанавливающей переменной, функции $F(x, y)$ и $G(x, y)$ задают автономную динамику возбудимой системы, a — параметр, характеризующий близость системы к бифуркации Андронова—Хопфа. Здесь и в дальнейшем через $s(t)$ обозначен внешний сигнал, точка обозначает производную по времени.

2) Модель динамики нейронного потенциала Ходжкина—Хаксли [24], описываемая 4-мя дифференциальными уравнениями, первое из которых — закон сохранения заряда — может быть представлено в виде

$$C_m \dot{v} = -[I_{Na} + I_K + I_L + s(t)]. \quad (2)$$

Здесь v — отклонение мембранного потенциала от равновесного значения в мВ, $C_m = 1$ мкФ/см² — ёмкость клеточной мембраны; в качестве единицы времени принимается 1 мс. Функции I_{Na} , I_K , I_L — токи ионов Na^+ и K^+ через мембрану и ток утечки, обусловленный ионами других типов, измеряемые в микроамперах на квадратный сантиметр соответственно:

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h (v - v_{Na}), \quad I_K = G_K n^4 (v - v_K), \quad I_L = G_L (v - v_L). \quad (3)$$

Здесь воротные переменные m , h (активирующая и инактивирующая переменные натриевого тока) и n (активирующая переменная калиевого тока) удовлетворяют остальным трём уравнениям системы Ходжкина—Хаксли:

$$\dot{m} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \quad \dot{h} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h, \quad \dot{n} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n. \quad (4)$$

Входящие в уравнения (3), (4) параметры $G_{\text{Na}} = 120$ мСм/см², $G_{\text{K}} = 36$ мСм/см² и $G_{\text{L}} = 0,3$ мСм/см² совпадают соответственно с максимальными значениями проводимостей натриевых и калиевых каналов, а также проводимости утечки ионов других типов; $v_{\text{Na}} = 115$ мВ, $v_{\text{K}} = -12$ мВ и $v_{\text{L}} = 10,6$ мВ — потенциалы реверсии соответствующих ионных токов; α_q и β_q , $q = m, h, n$ — предложенные авторами модели специфические зависящие от напряжения функции размерности (мс)⁻¹ [25]:

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \alpha_{m_0} \frac{v_1 - v}{\exp[(v_1 - v)/\vartheta_{m_1}] - 1}, & \beta_m &= \beta_{m_0} \exp(-v/\vartheta_{m_2}), \\ \alpha_h &= \alpha_{h_0} \exp(-v/\vartheta_{h_1}), & \beta_h &= \frac{\beta_{h_0}}{\exp[(v_2 - v)/\vartheta_{h_2}] + 1}, \\ \alpha_n &= \alpha_{n_0} \frac{v_3 - v}{\exp[(v_3 - v)/\vartheta_{n_1}] - 1}, & \beta_n &= \beta_{n_0} \exp(-v/\vartheta_{n_2}). \end{aligned} \quad (5)$$

Входящие в (5) константы $v_1, v_2, v_3, \vartheta_{m_1}, \vartheta_{m_2}, \vartheta_{h_1}, \vartheta_{h_2}, \vartheta_{n_1}, \vartheta_{n_2}$ также приведены в [25].

3) Система Луо—Руди, описывающая динамику мембранного потенциала кардиомиоцитов (возбудимых клеток сердечной мышцы) с использованием 8-ми уравнений, первое из которых — уравнение для мембранного потенциала — аналогично (2):

$$C_m \dot{v} = -[I_{\text{Na}} + I_{\text{si}} + I_{\text{K}} + I_{\text{K}_1} + I_{\text{K}_p} + I_{\text{b}} + s(t)]. \quad (6)$$

Представленные в правой части (6) токи через мембрану задаются следующими алгебраическими уравнениями:

$$\begin{aligned} I_{\text{Na}} &= G_{\text{Na}} m^3 h J (v - E_{\text{Na}}), & I_{\text{si}} &= G_{\text{si}} df [v - E_{\text{si}}(v, c_{\text{Ca}})], \\ I_{\text{K}} &= G_{\text{K}} x_{\text{LR}} x_i(v) (v - E_{\text{K}}), & I_{\text{K}_1} &= G_{\text{K}_1} k_{1i}(v) (v - E_{\text{K}_1}), \\ I_{\text{K}_p} &= G_{\text{K}_p} k_p(v) (v - E_{\text{K}_p}), & I_{\text{b}} &= G_{\text{b}} (v - E_{\text{b}}). \end{aligned} \quad (7)$$

Здесь I_{Na} — ток ионов Na^+ , I_{si} — медленный входящий ток ионов Ca^{2+} , I_{K} — ток ионов K^+ , I_{K_1} — входящий однонаправленный ток K^+ , I_{K_p} — платообразующий ток K^+ , I_{b} — омический ток, G_q и E_q , где q принимает значения из $\{\text{Na}, \text{si}, \text{K}, \text{K}_1, \text{K}_p, \text{b}\}$, обозначают максимальную проводимость и потенциал реверсии соответствующих ионных токов. Воротные переменные $g_1 = m$, $g_2 = h$, $g_3 = J$, $g_4 = d$, $g_5 = f$, $g_6 = x_{\text{LR}}$ (аналогично (4)) задаются обыкновенными дифференциальными уравнениями вида ($i = 1, 2, \dots, 6$)

$$\dot{g}_i = \alpha_{g_i}(v) (1 - g_i) - \beta_{g_i}(v) g_i. \quad (8)$$

Двенадцать нелинейных функций $\alpha_{g_i}(v)$ и $\beta_{g_i}(v)$, как и функции $E_{\text{si}}(v, c)$, $x_i(v)$, $k_{1i}(v)$ и $k_p(v)$, подобраны в соответствии с экспериментальными данными [26]. Динамика внутренней концентрации c_{Ca} ионов кальция Ca^{2+} задаётся обыкновенным дифференциальным уравнением первого порядка

$$\dot{c}_{\text{Ca}} = 10^{-4} I_{\text{si}}(v, d, f, c) + 0,07 (10^{-4} - c_{\text{Ca}}). \quad (9)$$

Восемь уравнений (6), (8), (9) образуют замкнутую систему для переменных состояния $v, m, h, j, d, f, x_{\text{LR}}, c_{\text{Ca}}$ и позволяют получить хорошее качественное и количественное соответствие известным экспериментальным данным динамики изолированной сердечной клетки [26] в отличие от чисто качественных моделей типа ФХН (1). Используемые значения констант приведены, например, в работе [27].

2. ГАМИЛЬТОНОВ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫХ ТРАЕКТОРИЙ И ОПТИМАЛЬНОГО СИГНАЛА АКТИВАЦИИ

Чтобы понять, каким образом реализации шума, предшествующие спайку¹, могут помочь найти энергетически-оптимальный сигнал переключения, рассмотрим систему уравнений Ланжевена, описывающих стохастическую динамику возбудимой системы:

$$\dot{x}_i = K_i(\mathbf{x}) + \sqrt{\mathcal{D}} \xi_i(t), \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (10)$$

Здесь x_i — фазовые координаты, N — размерность системы, $K_i(\mathbf{x})$ — детерминированная составляющая правых частей системы, $\xi_i(t)$ — белые гауссовы шумы с нулевым средним и функцией корреляции $\langle \xi_i(t) \xi_j(t + \tau) \rangle = \mathcal{D} Q_{ij} \delta(\tau)$, Q_{ij} — диффузионная матрица, i и j принимают значения $1, 2, \dots, N$, $\delta(\tau)$ — дельта-функция, \mathcal{D} — малый параметр, пропорциональный интенсивности флуктуаций.

Эволюция плотности вероятности $\rho(\mathbf{x}, t)$ переменных системы (10) описывается уравнением Фоккера—Планка (см., например, [28–30]):

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left[-\rho K_i + \frac{\mathcal{D}}{2} \frac{\partial}{\partial x_j} (Q_{ij} \rho) \right]. \quad (11)$$

Здесь и в дальнейшем мы используем правило суммирования по повторяющимся индексам.

Эффективным методом исследования больших отклонений системы от метастабильного состояния равновесия (обладающих при $\mathcal{D} \rightarrow 0$ экспоненциально малой вероятностью) является поиск решения уравнения (11) в виде, аналогичном распределению Больцмана [31, 32]:

$$\rho(\mathbf{x}, t) = z(\mathbf{x}, t) \exp[-S(\mathbf{x}, t)/\mathcal{D}], \quad \mathcal{D} \rightarrow 0. \quad (12)$$

Здесь функции $S(\mathbf{x}, t)$ может быть приписан смысл действия; при этом, если существует предел $\lim_{t \rightarrow \infty} S(\mathbf{x}, t)$, он играет роль неравновесного потенциала [33], $z(\mathbf{x}, t)$ — префактор.

После подстановки выражения (12) в уравнение Фоккера—Планка (11) и объединения слагаемых, пропорциональных \mathcal{D}^{-1} , для $S(\mathbf{x}, t)$ может быть получено уравнение типа Гамильтона—Якоби: $\partial S/\partial t + H(\mathbf{x}, \nabla S) = 0$ с функцией Гамильтона, равной $H(\mathbf{x}, \mathbf{p}) = Q_{ij} p_i p_j / 2 + K_i(\mathbf{x}) p_i$ [31, 32]. Здесь $p_i = \partial S/\partial x_i$ — импульсы, сопряжённые соответствующим координатам x_i . Следовательно, на семействе экстремальных траекторий, удовлетворяющих принципу и уравнениям Гамильтона

$$\dot{x}_i = \frac{\partial H}{\partial p_i} = K_i + Q_{ij} p_j, \quad \dot{p}_i = -\frac{\partial H}{\partial x_i} = -\frac{\partial K_j}{\partial x_i} p_j, \quad (13)$$

реализуется стационарное значение функционала

$$S = \int_0^t L(\mathbf{x}, \dot{\mathbf{x}}) dt, \quad (14)$$

где $L(\mathbf{x}, \dot{\mathbf{x}}) = Q_{ij}^{-1} [\dot{x}_i - K_i(\mathbf{x})] [\dot{x}_j - K_j(\mathbf{x})] / 2 = Q_{ij} p_i p_j / 2$ — функция Лагранжа, соответствующая вышеприведённому гамильтониану $H(\mathbf{x}, \mathbf{p})$.

Это означает, что именно на траекториях системы (13) реализуются решения задачи управления (см. также [11]):

$$\dot{x}_i = K_i(x) + Q_{ij} u_j, \quad S = \int_0^T \frac{1}{2} Q_{ij} u_i u_j dt \rightarrow \min, \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \quad (15)$$

¹ Это понятие пришло из нейробиологии, где означает короткий импульс мембранного потенциала.

где u_j — функции управления, $i = 1, 2, \dots, N$, $\mathbf{x}(T) \in \Gamma$, $T \in (0, \infty)$, Γ — граница области притяжения первоначального (до активации) состояния системы. Таким образом, оптимальное управление, дающее решение задачи (15), должно иметь вид

$$\mathbf{u}_{\text{opt}}(t) = \{u_{i \text{ opt}}(t)\}, \quad u_{i \text{ opt}}(t) = p_i(t). \quad (16)$$

Можно показать, что при выборе начальных условий, описанных, например, в [31], значения как импульсов p_i , так и компонент вектора скорости \dot{x}_i по линейному закону стремятся к 0 при стремлении начальных координат системы (13) к состоянию равновесия x_0 исходной системы (10) при $\xi_i(t) = 0$. Такое стремление к нулю скоростей означает, что выбор данных начальных условий позволяет считать в (15) $T = \infty$, т. е. выбирать сигнал произвольной длительности.

Система (13) при различных выбираемых согласно [31] начальных условиях определяет континуум траекторий в пространстве $\{\mathbf{x}, \mathbf{p}\}$, проекции которых покрывают фазовое пространство $\{\mathbf{x}\}$ исходной системы или некоторую его подобласть. Таким образом, решение задачи (15) сводится к решению задачи Коши для системы (13) с последующим выбором той из траекторий этой системы, на которой достигается абсолютный минимум функционала $\int_0^t Q_{ij} u_i u_j / 2 dt$ (14). Однако для решения задачи таким методом, как уже отмечалось, необходимо точное знание системы уравнений, описывающих исходную возбудимую систему, возможность проанализировать структуру пространства траекторий гамильтоновой системы и выбрать решение с минимальным значением действия $S(\mathbf{x}, T)$.

С другой стороны, траектории, являющиеся решением уравнений Гамильтона (13), с учётом соотношения (12) могут быть интерпретированы как пути, вдоль которых при $\mathcal{D} \rightarrow 0$ с наибольшей вероятностью происходит движение системы в фазовом пространстве под влиянием флуктуаций [31, 32]. В частности, при $\mathcal{D} \rightarrow 0$ статистические закономерности выхода из окрестности метастабильного состояния системы (10) в значительной степени определяются так называемым наиболее вероятным путём выхода² (см., например, [34]), выходящим (при $t \rightarrow -\infty$) из бесконечно малой окрестности метастабильного состояния и идущим по направлению к границе его области притяжения.

Как известно, наиболее вероятные пути выхода могут быть найдены путём специальной обработки набора случайных реализаций выхода, полученных в численных и аналоговых экспериментах [35, 36]. Последнее обстоятельство позволяет предполагать, что одновременно с наиболее вероятным путём выхода с использованием специальной обработки шумовых реализаций, вызывающих активацию возбудимой системы, удастся получить сигнал, близкий к $\mathbf{u}_{\text{opt}}(t)$.

Вместе с тем, в реальных физических и биофизических системах источники шума всегда обладают конечной интенсивностью \mathcal{D} [37], поэтому для более точного определения наиболее вероятных путей выхода необходимо совместно с действием $S(\mathbf{x}, t)$ вычислять также префактор $z(x, t)$, уравнения для которого могут быть найдены из (11) с использованием подстановки (12) в следующем (\mathcal{D}^0) порядке метода теории возмущений (см., например, [34]). Отметим, что учёт префактора в случае конечного \mathcal{D} часто приводит к существенной коррекции статистических характеристик выхода системы из окрестности метастабильного состояния (см. [38–42]).

Поясним данное утверждение на конкретном примере. В случае двумерной системы ФХН (1) $x_1 = x$, $x_2 = y$. В этом случае на фазовой плоскости системы на линии медленных движений, совпадающей при $\varepsilon = 0$ с изоклиной $y = N_0(x) = x - x^3/3$, могут быть выделены: левая устойчивая ветвь $h_-(y)$ (на которой при $a > 1$ расположено состояние равновесия системы), средняя неустойчивая ветвь $h_0(y)$ и правая устойчивая ветвь $h_+(y)$ (см. рис. 1а). При этом процесс возбуждения заключается в перебросе изображающей точки системы, совершающей стохастические

² В соответствии с соотношением (12) именно по данному пути движется изображающая точка в случае действующего на систему оптимального сигнала.

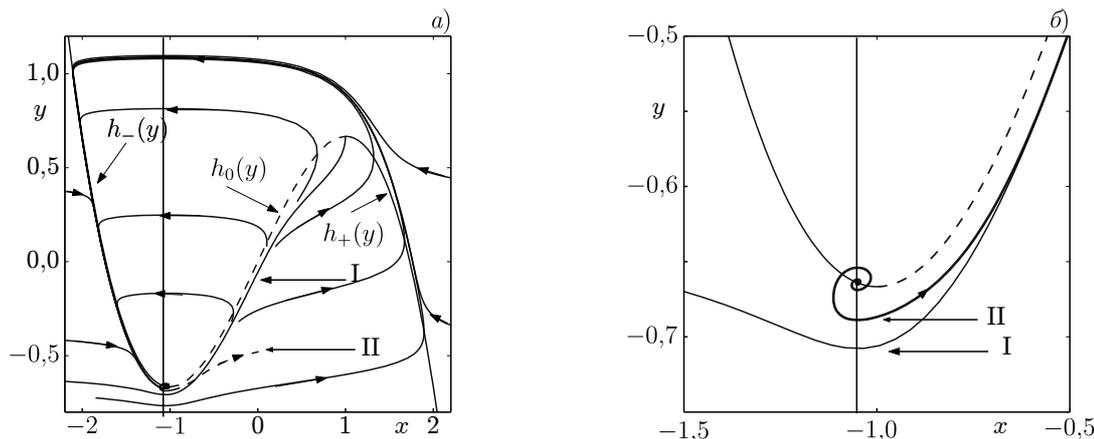


Рис. 1. (а) Фазовые траектории системы ФитцХью–Нагумо (1): h_- — левая устойчивая, h_+ — правая устойчивая, h_0 — средняя неустойчивая линии медленных движений в пределе $\varepsilon \rightarrow 0$; I — линия $y = L_s(x)$, вблизи которой расположен неустойчивый тонкий слой медленных движений, разделяющий фазовые траектории; II — наиболее вероятный путь выхода, полученный путём усреднения 100 траекторий при интенсивности шума $\mathcal{D} = 5 \cdot 10^{-4}$; (б) I — линия $y = L_s(x)$, вблизи которой расположен разделяющий слой медленных движений; II — траектория оптимального движения для системы ФитцХью–Нагумо, к которой стремится наиболее вероятный путь выхода при $\mathcal{D} \rightarrow 0$

колебания вблизи метастабильного состояния на пересечении изоклин $x = -a$ и $x = h_-(y)$, через линию $h_0(y)$, разделяющую области притяжения $h_-(y)$ и $h_+(y)$.

При малом, но конечном ε на расстоянии порядка ε от $h_0(y)$ существует неустойчивый слой медленных движений, внутри которого лишь условно можно говорить о том, произошла ли активация. Вблизи минимума функции $y = N_0(x)$ этот слой имеет экспоненциально малую толщину порядка $C_0 \exp(-r/\varepsilon)$, где r и $C_0 \sim 1$ [43], и содержит линию $y = L_s(x)$, идущую в максимум изоклины $y = N_0(x)$. В рассматриваемом случае $0 \ll \varepsilon < 1$ процесс заключается в перебросе шумом изображающей точки системы через указанный экспоненциально узкий слой в направлении правой устойчивой ветви медленных движений, расположенной в ε -окрестности кривой $h_+(y)$.

Для системы ФХН с параметрами $a = 1,05$, $\varepsilon = 0,05$ путём усреднения 100 траекторий при интенсивности шума $\mathcal{D} = 5 \cdot 10^{-4}$ был построен наиболее вероятный путь выхода за пределы области притяжения h_- (кривая II на рис. 1а). В то же время экстремальная траектория $\{x, y\}_{\text{opt}}(t)$, по которой будет двигаться изображающая точка системы под воздействием сигнала $\mathbf{u}_{\text{opt}}(t)$ (кривая II на рис. 1б), а также сам этот сигнал были найдены аналитико-численным методом: путём решения системы (13) с соответствующими начальными условиями [31]. Как видно из рис. 1 траектория $\{x, y\}_{\text{opt}}(t)$ асимптотически приближается к линии $y = L_s(x)$ (точнее, к неразличимому в масштабе рис. 1б неустойчивому слою медленных движений вблизи этой линии), в то время как наиболее вероятный путь выхода при интенсивности шума $\mathcal{D} = 5 \cdot 10^{-4}$ пересекает линию $y = L_s(x)$ вблизи $x = -0,72$ (см. рис. 1а).

Поэтому заранее не очевидно, при каких условиях существует возможность восстановить сигнал, близкий к оптимальному с использованием шумового сигнала конечной интенсивности. В настоящей работе проверка такой возможности была осуществлена для трёх моделей возбудимых клеток, описанных в предыдущем разделе. Во всех случаях рассматривался сигнал, действующий на переменную, имеющую смысл мембранного потенциала (x и v), когда в уравнении (15) следует выбрать $Q_{ij} = \delta_{1j}$, где δ_{1j} — символ Кронекера. При этом сигнал $u(t) = u_1(t)$ пропорционален мембранному току, следовательно, решение задачи (15) означает минимизацию энергии внешнего сигнала, что имеет принципиальное значение для нетравмирующего воздействия на живой организм.

3. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ГАМИЛЬТОНОВА ПОДХОДА И МЕТОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИГНАЛА АКТИВАЦИИ ПО ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ АКТИВАЦИИ РЕАЛИЗАЦИЯМ ШУМА

В случае реального эксперимента действующий на систему шум может считаться белым, если в пределах спектральной полосы частот, на которые заметно реагирует система, спектральная плотность воздействующего шума остаётся практически неизменной [44]. При этом фиксируемый в эксперименте шумовой сигнал $\zeta(t)$ связан с сигналом $\xi(t)$, подаваемым на систему, равенством

$$\zeta(t) = \int_{-\infty}^t \xi(t - \tau) \tilde{h}(\tau) d\tau, \quad (17)$$

где $\tilde{h}(\tau)$ — передаточная характеристика фильтров входных цепей измерителя шума³, характерный временной масштаб которой обозначим τ_0 . Аналогичным (17) равенством будут также связаны и усреднённые по M реализациям сигналы

$$\langle \zeta(t) \rangle_M = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \zeta_i(t), \quad \langle \xi(t) \rangle_M = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \xi_i(t).$$

Поэтому задачу восстановления оптимального сигнала легче решать в случае $\tau_0 \ll \tau_{\min}^{\text{opt}}$, где τ_{\min}^{opt} — минимальный характерный временной масштаб оптимального сигнала. При этом в случае $\tau_0 < \tau_{\text{corr}}$, где τ_{corr} — минимальный характерный временной масштаб корреляционной функции шума, оценка $\langle \xi(t) \rangle_{M \text{ est}}$ измеряемого усреднённого сигнала $\langle \xi(t) \rangle_M$ может быть представлена в виде

$$\langle \xi(t) \rangle_{M \text{ est}} \approx c \langle \zeta(t) \rangle_M, \quad (18)$$

где

$$c^{-1} = \int_{-\infty}^t \tilde{h}(\tau) d\tau.$$

При $\tau_0 > \tau_{\text{corr}}$ соотношение (18), вообще говоря, несправедливо. В данном случае $\langle \zeta(t) \rangle_M$ представляет собой сигнал $\langle \xi(t) \rangle_M$ с частично отфильтрованным шумом, что при $\tau_0 \ll \tau_{\min}^{\text{opt}}$ только упрощает задачу выделения оптимального сигнала.

В случае численного эксперимента $\zeta(t)$ представляет собой дискретную (по времени) последовательность отсчётов с шагом $\Delta t = dh$. На рис. 2 изображён усреднённый предшествующий спайку сигнал $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ для $M = 20; 10^3; 10^4$ и 10^5 с длительностью 70 условных единиц времени, вплоть до момента пересечения переменной напряжения x выбранного условного уровня $x = 0$, свидетельствующего о начале активации. (Длительность T интервала записи и последующего усреднения выбиралась так, чтобы оценка доли энергии в «хвостах» оптимального сигнала $u_{\text{opt}}(t)$, не попадающих в интервал T , составляла не более нескольких сотых.) Поскольку в любой дискретной схеме решения системы обыкновенных дифференциальных уравнений аддитивное воздействие, которое оказывает на систему в течение интервала dh сигнал $s(t)$ с точностью до поправок порядка $(dh)^2$ задаётся произведением $s(t) dh$, то на графиках рис. 2, а также в численных расчётах реставрируемого квазиоптимального воздействия, мы используем

³ Паразитные низкочастотные входные фильтры особенно существенны в случае использования микроэлектродов, обладающих высоким (10^8 Ом и более) сопротивлением

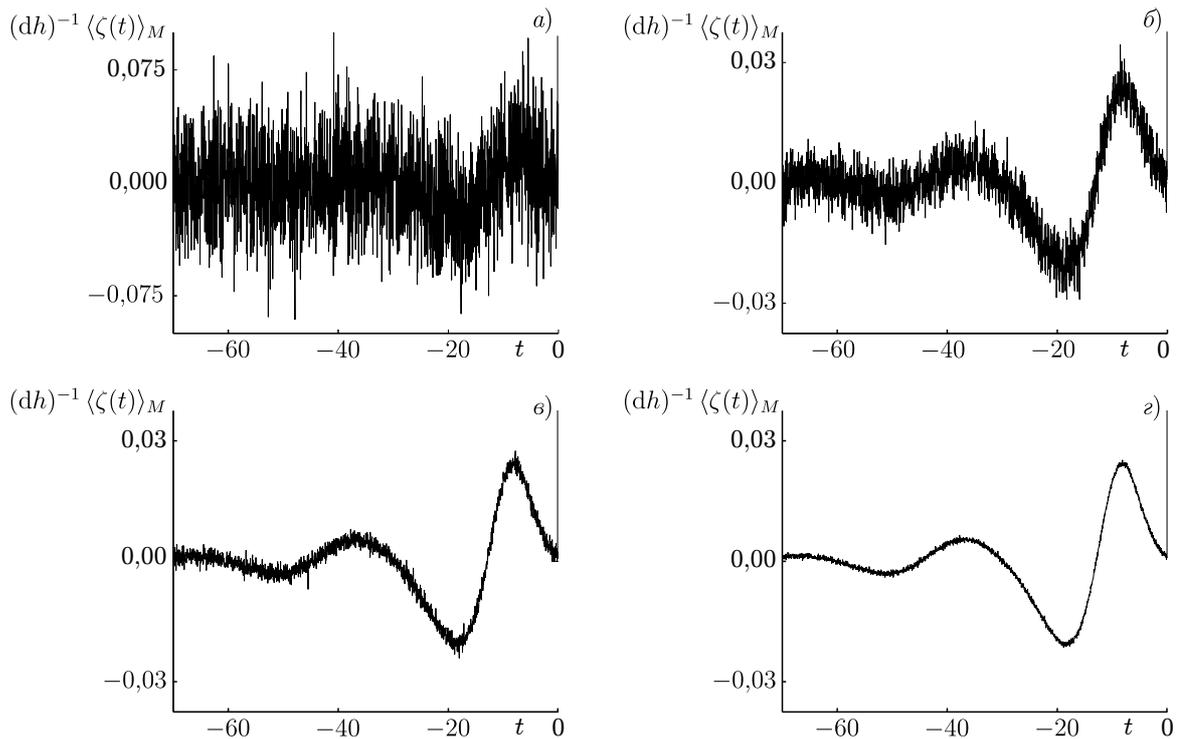


Рис. 2. Усреднённый сигнал, предшествующий активации системы ФитцХью–Нагумо (1), полученный усреднением по ансамблю из M численных реализаций шума при (а) $M = 20$, (б) $M = 1000$, (в) $M = 10000$, (г) $M = 100000$

сомножитель $(dh)^{-1}$ перед $\langle \zeta(t) \rangle_M$. Как видно из рис. 2, последовательность $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ может быть интерпретирована как сумма некоторого детерминированного сигнала и аддитивного шумового слагаемого, интенсивность которого падает с ростом M .

Для проверки условий близости детерминированного слагаемого к оптимальному сигналу возбуждения системы ФХН были численно рассчитаны при различных значениях интенсивности шума \mathcal{D} сигналы $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$, полученные при усреднении 10^5 реализаций шума, предшествующего возникновению спайка (см. рис. 3). Полученные сигналы $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ сравнивались с оптимальным сигналом активации $u_{\text{opt}}(t) = p_x(t)$, найденным при решении системы гамильтоновых уравнений (13). Оказалось, что детерминированная составляющая усреднённого сигнала может быть, в свою очередь, составлена из двух компонент: компоненты $u_1(t)$, напоминающей по форме оптимальный сигнал, и компоненты $u_{\text{end}}(t)$, появляющейся непосредственно перед моментом фиксации спайка, т.е. перед пересечением переменной $x(t)$ границы $x = 0$ (см. рис. 2 и 3). Возникновение $u_{\text{end}}(t)$ обусловлено выбранной нами привязкой спайков по времени к моменту пересечения уровня $x = 0$: суммарное случайное и детерминированное воздействие $\zeta(t) + F(x, y) dh$ на переменную $x(t)$ в последние моменты времени перед пересечением границы не может быть отрицательной величиной, иначе изображающая точка будет отброшена от границы, и данные моменты времени уже не будут последними. Поэтому усреднение всех случайных воздействий непосредственно перед пересечением уровня $x = 0$ и даёт сильный, но короткий выброс с амплитудой $u_{\text{end}}(t)_{\text{max}} \approx \int_{-F(x_1^*, y_1^*) dh}^{\infty} u w_G(u/\sigma) du$, где $\sigma = \sqrt{\mathcal{D} dh}$ — стандартное отклонение случайного воздействия на последнем шаге интегрирования с длительностью dh , x_1^*, y_1^* — координаты точки пересечения оптимальной траектории с условной границей начала спайка, $w_G(x) = (2\pi)^{-1/2} \exp(-x^2/2)$ — гауссова плотность вероятности с единичной дисперсией.

Как показали численные расчёты, степень близости $u_1(t)$ к оптимальному сигналу активации

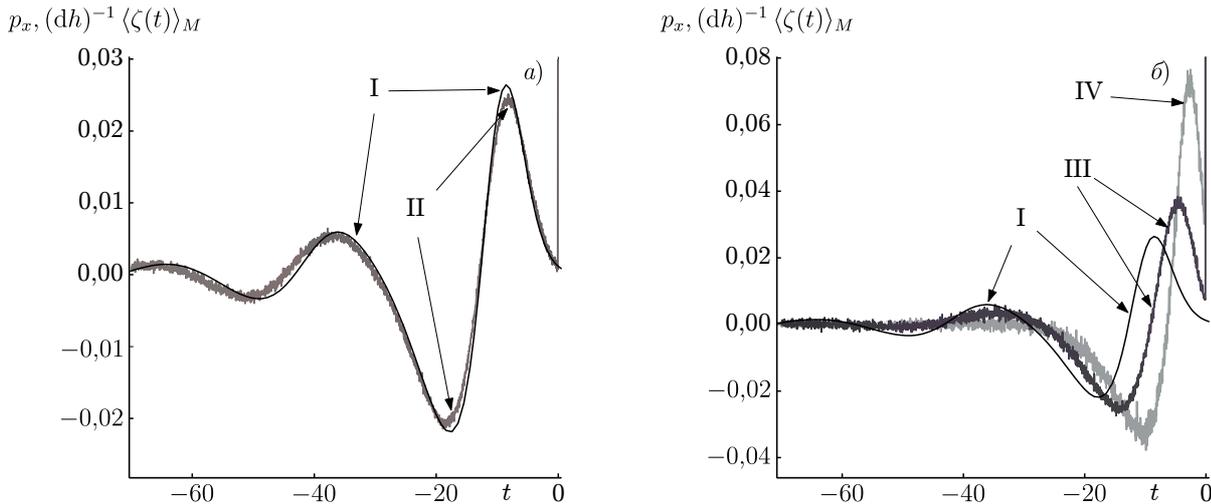


Рис. 3. I — сигнал $p_x(t)$, полученный при решении системы гамильтоновых уравнений (13), использованной для поиска оптимальных траекторий в системе ФитцХью–Нагумо (1), и сигнал $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$, полученный усреднением 10^5 шумовых реализаций при $D = 0,0005$ (II), $D = 0,0036$ (III), $D = 0,015$ (IV)

ции $p_x(t)$ и доля энергии усреднённого сигнала $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$, содержащаяся в $u_{\text{end}}(t)$, существенно зависят от значения параметра $\Delta S/D$, где ΔS — разность (найденная вдоль наиболее вероятного в пределе $D \rightarrow 0$ пути выхода) между минимальным значением функционала действия (14) на границе области притяжения метастабильного состояния и значением этого функционала в самом метастабильном состоянии, соответствующая, согласно определению (12), удвоенной энергии активации U_a . Отметим, что в случае $Q_{ij} = \delta_{ij}$ величина ΔS составляет, согласно (15), половину от минимальной энергии сигнала $(E_{\text{th}})_{\text{min}} = \int_0^T u_{\text{opt}}^2(t) dt$, активирующего данную систему. Таким образом, минимальная энергия сигнала, приводящего к активации, ровно в 4 раза превосходит U_a . Используя механическую аналогию, это можно объяснить как тем, что работа $A = \int_0^T u(t) \dot{x}_1(t) dt$, совершаемая сигналом $u(t)$ над изображающей точкой системы, в общем случае не совпадает с его энергией $E = \int_0^T u^2(t) dt$, так и тем, что энергия сигнала кроме увеличения «потенциальной энергии» может расходоваться и на «разгон» изображающей точки системы, и на её «торможение».

3.1. Случай малой и средней интенсивности флуктуаций

При малой, по сравнению с энергией активации, интенсивности шума ($D = 0,0005$, что соответствует для выбранных нами значений параметров $\Delta S/D \approx 7,1$), функции $u_1(t)$ и $u_{\text{opt}}(t) = p_x(t)$ оказываются практически совпадающими (экстремальные значения $|u_1(t)|$ составляют $0,9 \div 0,95$ от соответствующих экстремальных значений $|p_x(t)|$, см. рис. 3). Данное уменьшение связано с отклонениями случайных траекторий, пересекающихся с экспоненциально узким неустойчивым слоем медленных движений, от средней траектории, близкой к оптимальному пути. Такие отклонения приводят к размытию как отрицательных, так и положительных полуволн сигнала $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$, ведущему к незначительному уменьшению (по модулю) как его экстремальных значений, так и энергии, содержащейся в усреднённом сигнале. Вследствие указанных причин для активации системы ФХН сигнал $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ должен быть увеличен в $C_{\text{sm}} \approx 1,055$ раза. При этом его энергия $E = \int C_{\text{sm}}^2 u_1^2(t) dt$ будет всего на величину порядка 1,3 % превосходить значение $2 \Delta S$, совпадающее с минимальным значением энергии сигнала активации. Таким об-

разом, $u_1(t)$ может быть представлен в виде $u_1(t) = C_{\text{sm}}^{-1} u_{q \text{ opt}}$, $u_{q \text{ opt}}$ — квазиоптимальный сигнал активации. Причём выброс $u_{\text{end}}(t)$ перед моментом фиксации спайка лишь на величину порядка 0,5 % увеличивает энергию усреднённого сигнала активации $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$.

В случае средней интенсивности флуктуаций ($\mathcal{D} = 0,0036$, $\Delta S/\mathcal{D} \approx 1$), сохраняется лишь качественная близость функций $u_1(t)$ и $u_{\text{opt}}(t) = p_x(t)$. Энергия усреднённого шумового сигнала (даже без учёта слагаемого $u_{\text{end}}(t)$) почти в полтора раза превышает $2\Delta S$, что может быть объяснено как следствие существенного отклонения усреднённой траектории выхода от оптимального пути, рассчитанного в предельном случае $\mathcal{D} \rightarrow 0$. Отметим, что эффект оказывается более существенным, чем описанный выше эффект размытия полувольт, приводящий к уменьшению энергии усреднённого сигнала. Однако сигнал $u_1(t)$ способен вызвать активацию системы ФХН даже будучи уменьшенным примерно в 1,19 раз, и при этом его энергия лишь на величину порядка 5,9 % будет превосходить значение $2\Delta S$. Таким образом, и в данном случае мы можем считать $u_1(t) = C_m u_{q \text{ opt}}$, где $C_m = 1,19 > 1$. Выброс $u_{\text{end}}(t)$ увеличивает энергию усреднённого сигнала активации $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ примерно на 9,8 %.

Таким образом, сравнение результатов численного эксперимента и гамильтонового подхода к расчёту оптимальных траекторий в возбудимой системе ФХН подтверждает, что при интенсивности флуктуаций аддитивного шума меньшей или близкой к энергии активации: $\Delta S/\mathcal{D} \leq 1$, мы можем представить усреднённый предшествующий активации сигнал в виде

$$(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M = C u_{q \text{ opt}}(t) + u_{\text{end}}(t) + u_M(t), \quad (19)$$

где $u_{q \text{ opt}}(t)$ — квазиоптимальный сигнал активации, энергия которого не более чем в 1,1 раза превосходит $2\Delta S$, C — константа, близкая к 1, $u_{\text{end}}(t)$ — короткий по сравнению с характерными временными масштабами сигнала $u_{q \text{ opt}}(t)$ выброс, обеспечивающий привязку сигнала по времени к моменту фиксации спайка, $u_M(t)$ — шумоподобный сигнал, интенсивность которого падает с ростом числа M усредняемых предшествующих активации реализаций шума $\zeta_j(t)$, $j = 1, 2, \dots, M$. С увеличением интенсивности флуктуаций \mathcal{D} отличие определённого таким образом сигнала $u_{q \text{ opt}}(t)$ от $u_{\text{opt}}(t) = p_x(t)$ возрастает. При этом возрастают также доли энергии сигнала, содержащиеся как в $u_{\text{end}}(t)$, так и в $u_M(t)$, а также (при $\Delta S/\mathcal{D} \sim 1$) входящая в равенство (19) константа C .

Возвращаясь к проблеме отличия наиболее вероятных путей выхода из окрестности метастабильного состояния системы ФХН от экстремальных траекторий, описываемых системой гамильтоновых уравнений (13), отметим, что это отличие становится существенным лишь в непосредственной близости от неустойчивого слоя медленных движений, разделяющего области притяжения левой и правой устойчивых ветвей. Но как раз в случае приближения изображающей точки системы к неустойчивому слою сигнал $u_{\text{opt}}(t)$ резко уменьшается. Поэтому малые, несущественные с точки зрения реставрации сигнала $u_{q \text{ opt}}(t)$ изменения в шумовых сигналах, предшествующих спайку, приводят вблизи данного неустойчивого слоя к заметному изменению усреднённой траектории выхода.

3.2. Случай большой интенсивности флуктуаций

Наконец, в случае большой интенсивности флуктуаций ($\mathcal{D} = 0,015$, $\Delta S/\mathcal{D} = 0,24$), функция $u_1(t)$ лишь отдалённо напоминает $u_{\text{opt}}(t) = p_x(t)$ и содержит энергию, примерно в 3,4 раза превосходящую $2\Delta S$. Активация сохраняется и при пропорциональном уменьшении $u_1(t)$ в 1,63 раза. Однако при этом его энергия приблизительно на 28 % превосходит $2\Delta S$, что не позволяет говорить и о квазиоптимальности формы полученного сигнала. Выброс $u_{\text{end}}(t)$ увеличивает энергию усреднённого сигнала активации $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ примерно на 33 %.

Отметим характерные отличия усреднённого шумового сигнала $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ при больших значениях шумов $\Delta S/D < 1$. Во-первых, с ростом D существенно возрастает амплитуда последней предшествующей активации полуволны $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$. Во-вторых, существенно уменьшается амплитуда первых нарастающих полуволн, так что они могут стать незаметными на фоне оставшихся после усреднения шумов. Последний эффект можно объяснить следующим образом. В случае действия шума начальные условия для системы ФХН с близкой к 1 вероятностью распределены внутри эллипсоподобной области, размер которой возрастает пропорционально \sqrt{D} . Каждому начальному состоянию системы соответствует своё значение и знак в начальной фазе сигнала, с наибольшей вероятностью приводящего к активации системы. Поэтому с увеличением D увеличивается и разброс в профилях реализаций сигнала на начальном этапе, и в результате усреднения на начальном этапе сигнала мы получаем значение, близкое к нулю. При этом, однако, несмотря на происходящее таким образом укорочение сигнала $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$, содержащаяся в нём энергия вследствие увеличения амплитуды последней полуволны с ростом D также существенно возрастает.

Отмеченные особенности позволяют сформулировать качественный критерий отличия случаев малого и большого шума (при неизвестной энергии активации системы): в случае малого шума ($\Delta S/D > 1$) и большого числа экспериментов ($M > 10^4$) при уменьшении интенсивности флуктуаций в несколько раз форма, амплитуда и энергия усреднённого шумового сигнала $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$ изменяются мало (энергия и амплитуда — не более, чем на сотые доли). Именно в этом случае наиболее целесообразно применение соотношения (19). Наоборот, в случае большого шума ($\Delta S/D < 1$) увеличение D в несколько раз приводит к существенному изменению формы, амплитуды и энергии сигнала $(dh)^{-1} \langle \zeta(t) \rangle_M$. Отметим, что другим критерием малого шума может являться экспоненциальная зависимость среднего времени ожидания активации от D^{-1} (см., например, [42]).

3.3. Статистическое объяснение выделения случаев малой и большой интенсивности флуктуаций

Для того, чтобы понять, почему именно при малой интенсивности флуктуаций при усреднении шумовых сигналов, предшествующих возникновению спайка, происходит выделение квазиоптимального сигнала активации, сравним вероятности возникновения спайков под воздействием содержащихся в белом шуме сигналов различной формы.

Мы будем интересоваться такими сигналами $u_\mu(t)$, для каждого из которых существуют минимальные пороговые значения $C_{th\mu}$ коэффициента C и соответствующие значения $E_{th\mu}$ энергии сигнала $Cu_\mu(t)$, начиная с которых сигнал $Cu_\mu(t)$ приведёт к активации системы (очевидно, $E_{th\mu} = C_{th\mu}^2 E_\mu$, где E_μ — энергия сигнала $u_\mu(t)$).

Будем предполагать, что $u_\mu(t)$ удовлетворяет необходимым математическим требованиям для того, чтобы любой, в том числе шумовой, сигнал на интервале с длительностью T , предшествующем активации и содержащем целиком сигнал $u_\mu(t)$, мог быть разложен по ортонормированным базисным функциям, в качестве одной из которых после проведения процедуры ортонормализации могла бы быть выбрана функция $u_\mu(t)/\sqrt{E_\mu}$. При этом формализацией понятия наличия в белом шуме $\xi(t)$ на интервале T компоненты, близкой к $u_\mu(t)$, и содержащей энергию, достаточную для активации системы в конце данного интервала, может служить условие

$$p^2(\xi(t), u_\mu(t)) > E_{th\mu}, \quad (20)$$

где $p(\xi(t), u_\mu(t)) = E_\mu^{-1/2} \int_0^T u_\mu(t)\xi(t) dt$ — проекция реализации шума на интервале T на орт $u_\mu(t)/\sqrt{E_\mu}$. Поскольку мы предполагаем, что $\xi(t)$ — белый гауссовый шум с нулевым средним и

корреляционной функцией $\langle \xi(t')\xi(t'') \rangle = \mathcal{D} \delta(t' - t'')$, то, как легко показать, $p(\xi(t), u_\mu(t))$ также является гауссовой случайной величиной с нулевым средним и дисперсией, равной \mathcal{D} . Следовательно, плотность распределения случайной величины $\eta = p^2(\xi(t), u_\mu(t))$ имеет вид

$$w_\eta(z) = 2w_G \left(\sqrt{z/\mathcal{D}} \right) \frac{d(z^{1/2})}{dz} = \frac{1}{\sqrt{2\pi\mathcal{D}z}} \exp\left(-\frac{z}{2\mathcal{D}}\right). \quad (21)$$

Отметим, что $w(z)$ не зависит ни от длины временного интервала T , ни от вида функции $u_\mu(t)$. Эта особенность аналогична известному свойству независимости спектральных компонент белого шума от частоты и может рассматриваться как его обобщение.

Минимальным значением $E_{\text{th}} = (E_{\text{th}})_{\text{min}}$, равным $2\Delta S$, обладает, как уже отмечалось, оптимальный сигнал активации. Поэтому, как можно показать с использованием метода Лапласа для асимптотической оценки интеграла от $w(z)$ при $\Delta S/\mathcal{D} > 1$ (см., например, [45]), отношение вероятности активации системы под воздействием сигнала, близкого к $u_\mu(t)$, к вероятности активации под воздействием сигнала, близкого к $u_{\text{opt}}(t)$, будет содержать экспоненциальный фактор $\exp(-\Delta E_{\text{th}\mu}/\mathcal{D})$, где $\Delta E_{\text{th}\mu} = E_{\text{th}\mu} - (E_{\text{th}})_{\text{min}}$. Следовательно, с отклонением сигнала $u_\mu(t)$ от оптимального и, соответственно, его энергии от $(E_{\text{th}})_{\text{min}} = 2\Delta S$ вероятность того, что в реализации белого шума (на временном интервале, меньшем или близком к среднему времени активации системы) присутствует компонента, близкая по форме к $u_\mu(t)$, будет экспоненциально уменьшаться. Это и является причиной выделения квазиоптимального сигнала при усреднении по большому числу реализаций шума, предшествующего активации.

Проведённый анализ позволяет считать, что в случае малых флуктуаций $\Delta S/\mathcal{D} > 1$ можно существенно повысить устойчивость возбудимой системы по отношению к шуму путём фильтрации или иного подавления спектральных компонент, вносящих основной вклад в $u_{\text{opt}}(t)$.

Наоборот, при $\Delta S/\mathcal{D} < 1$ вероятности присутствия в реализациях белого шума компоненты, близкой к оптимальному сигналу активации и компоненты, энергия которой существенно превосходит $(E_{\text{th}})_{\text{min}}$, могут быть одного порядка, поэтому при усреднении шумовых реализаций получается сигнал, далёкий от оптимального.

4. ОПТИМАЛЬНЫЕ СИГНАЛЫ ВОЗБУЖДЕНИЯ СИСТЕМ ХОДЖКИНА—ХАКСЛИ И ЛУО—РУДИ

Сигнал $\langle \zeta(t) \rangle_M$, полученный сложением шумовых траекторий, предшествующих активации возбудимой системы ФХН (см. рис. 2), даже при огромном числе экспериментов $M = 10^5$ и малой интенсивности шумового воздействия ($\Delta S/\mathcal{D} = 7,2$) содержит заметную высокочастотную шумовую составляющую, которой, очевидно, не должно быть в оптимальном сигнале. Вместе с тем одновременная реализация столь малой интенсивности шума, приводящей к большому среднему времени ожидания спайка, и столь значительного числа экспериментов может быть трудно реализуемой, например, вследствие изменения параметров возбудимых клеток и тканей с течением времени.

При уменьшении числа суммируемых траекторий (см. рис. 2), а также при увеличении интенсивности шума (см. рис. 3) амплитуда шумовой составляющей ещё более возрастает. Поэтому целесообразным представляется использование не только усреднения, но и фильтрации полученного сигнала с целью уменьшения вклада шумовой компоненты. Такой метод был применён для получения квазиоптимальных сигналов возбуждения систем Ходжкина—Хаксли (2)–(4) и Луо—Руди (6)–(9) для значений констант, приведённых в работах [25–27]. На рис. 4а и б изображены сигналы $I_{\text{aHH}}(t)$ и $I_{\text{aLR}}(t)$, полученные усреднением (с последующим умножением на $(dh)^{-1}$) по 1 000 шумовым реализациям, предшествующих активации данных систем (осциллограммы I),

а также сигналы $I_{f_{\text{HH}}}(t)$ и $I_{f_{\text{LR}}}(t)$, полученные медианной фильтрацией $I_{a_{\text{HH}}}(t)$ и $I_{a_{\text{LR}}}(t)$ (осциллограммы II). Для проверки квазиоптимальности полученных сигналов $I_{f_{\text{HH}}}(t)$ и $I_{f_{\text{LR}}}(t)$, оптимизируемый сигнал был представлен в виде

$$I_{\text{opt}}(t) = C_I I_f(t) + \sum_{k=0}^l A_k \cos(2\pi kt/T) + \sum_{k=1}^l B_k \sin(2\pi kt/T), \quad (22)$$

где коэффициенты A_k , B_k и C_I определялись численной оптимизацией энергии сигнала, вызывающего спайк, методом градиентного спуска. Значение l выбиралось равным 17 в результате компромисса между требованиями точности и быстроты решения задачи. С целью устранения ошибок, которые могли бы быть вызваны слишком короткой записью шумовых сигналов, предшествующих спайку, значение T выбиралось примерно в 3 раза (для системы Ходжкина—Хаксли) и в 5 раз (для системы Луо—Руди) превосходящим характерный временной масштаб отфильтрованных шумовых сигналов (за временной масштаб принималась оценка длительности нарастания в e раз огибающей сигнала). Сигналы, полученные с применением численной оптимизации, изображены на рис. 4в и г. Видно, что по сравнению с $I_{f_{\text{HH}}}(t)$ и $I_{f_{\text{LR}}}(t)$ они имеют более регулярный

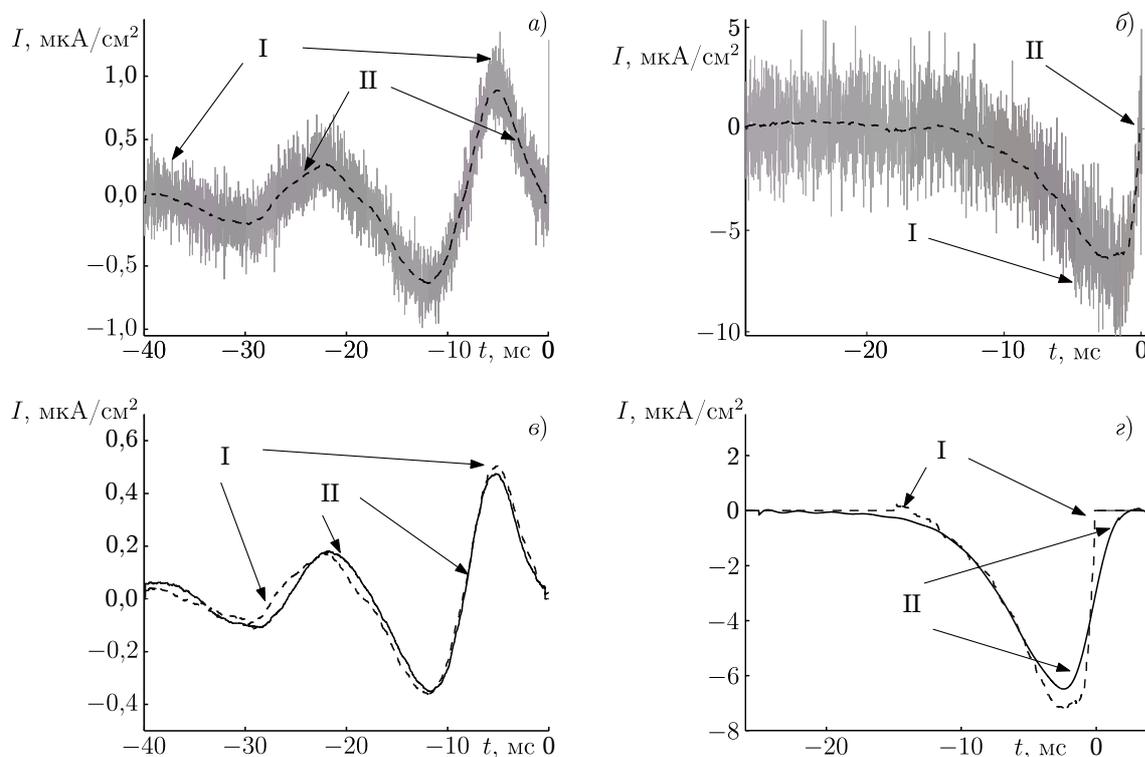


Рис. 4. (а) I — сигнал $I_{a_{\text{HH}}}(t)$, полученный усреднением 10^3 численных реализаций шума, предшествующих активации системы Ходжкина—Хаксли, II — сигнал $I_{f_{\text{HH}}}(t)$, полученный медианной фильтрацией $I_{a_{\text{HH}}}(t)$. (б) I — сигнал $I_{a_{\text{LR}}}(t)$, полученный усреднением 10^3 численных реализаций шума, предшествующих активации системы Луо—Руди; II — сигнал $I_{f_{\text{LR}}}(t)$, полученный медианной фильтрацией $I_{a_{\text{LR}}}(t)$. (в) I — сигнал $C_{1\text{min}} I_{f_{\text{HH}}}(t)$, обеспечивающий активацию системы Ходжкина—Хаксли при минимальном значении коэффициента пропорциональности C_1 ; II — сигнал $I_{\text{opt}_{\text{HH}}}(t)$, полученный с применением алгоритма численной оптимизации (22). (г) I — сигнал $C_{2\text{min}} I_{f_{\text{LR}}}(t)$, обеспечивающий активацию системы Луо—Руди при минимальном значении коэффициента пропорциональности C_2 ; II — сигнал $I_{\text{opt}_{\text{LR}}}(t)$, полученный с применением алгоритма численной оптимизации (22)

вид. Энергия полученных сигналов $I_{\text{opt}_{\text{HH}}}(t)$ и $I_{\text{opt}_{\text{LR}}}(t)$ оказалась всего на 8 % (для $I_{\text{opt}_{\text{HH}}}(t)$) и на 15 % (для $I_{\text{opt}_{\text{LR}}}(t)$) меньше, чем энергия, содержащаяся соответственно в $C_{1\text{min}}I_{f_{\text{HH}}}(t)$ и $C_{2\text{min}}I_{f_{\text{LR}}}(t)$, где $C_{1\text{min}}$ и $C_{2\text{min}}$ — минимальные значения коэффициентов пропорциональности C_1 и C_2 , при которых сигнал $C_1I_{f_{\text{HH}}}(t)$ вызывает активацию системы Ходжкина—Хаксли, а сигнал $C_2I_{f_{\text{LR}}}(t)$ — активацию системы Луо—Руди.

5. КАЧЕСТВЕННЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОГО ВИДА ОПТИМАЛЬНОГО СИГНАЛА АКТИВАЦИИ

Как видно из рис. 4в и 2, оптимальный сигнал активации системы Ходжкина—Хаксли, представляющий собой вплоть до последней полувольты колебания нарастающей амплитуды, качественно отличается от оптимального сигнала активации системы Луо—Руди, представляющего собой единственную полувольту, по форме близкую к треугольной. Попробуем ответить на вопрос: можем ли мы качественно охарактеризовать вид оптимального сигнала активации, ограничиваясь лишь анализом исходной системы дифференциальных уравнений в отсутствие шума? Либо, при отсутствии адекватной модели, анализируя качественный вид экспериментально найденных траекторий вблизи состояния равновесия? С этой целью найдём собственные числа λ_{H_i} , $i = 1, 2, \dots, 2N$, линеаризованной гамильтоновой системы (13):

$$\dot{y}_i = K'_{ij}{}^0 y_j + Q_{ij} p_j, \quad \dot{p}_i = -K'_{ij}{}^0 p_j. \quad (23)$$

В (23) использованы обозначения: $K'_{ij}{}^0 = \partial K_i / \partial x_j |_{\mathbf{x}=\mathbf{x}^0}$ и $y_i = x_i - x_i^0$, где \mathbf{x}^0 — состояние равновесия невозмущённой исходной системы. Собственные числа данной системы являются решением характеристического уравнения (см., например, [46]):

$$\begin{vmatrix} K'_{11}{}^0 - \lambda_H & \cdots & K'_{1N}{}^0 & Q_{11} & \cdots & Q_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ K'_{N1}{}^0 & \cdots & K'_{NN}{}^0 - \lambda_H & Q_{N1} & \cdots & Q_{NN} \\ 0 & \cdots & 0 & -K'_{11}{}^0 - \lambda_H & \cdots & -K'_{N1}{}^0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & -K'_{1N}{}^0 & \cdots & -K'_{NN}{}^0 - \lambda_H \end{vmatrix} = 0. \quad (24)$$

Согласно известным свойствам определителей

$$\begin{vmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B} \\ \mathbf{0} & \mathbf{C} \end{vmatrix} = |\mathbf{A}| |\mathbf{C}| \quad \text{и} \quad |\mathbf{C}^T| = |\mathbf{C}|, \quad (25)$$

где \mathbf{A} , \mathbf{B} , \mathbf{C} — квадратные матрицы. Следовательно, первые n корней характеристического уравнения (24) совпадают с корнями λ_i характеристического уравнения линеаризованной исходной динамической системы (10) в отсутствие флуктуаций, а остальные N корней совпадают с ними с точностью до замены знака на противоположный. Данный результат находится в полном соответствии с известным свойством симметрии корней линейной гамильтоновой системы уравнений относительно мнимой оси (см., например, [47]).

Собственные числа гамильтоновой системы, совпадающие с собственными числами линеаризованной исходной системы, характеризуют поведение вблизи точки \mathbf{x}^0 семейства гамильтоновых траекторий, для которых $p_i \equiv 0$ для всех $i = 1, 2, \dots, N$. Такие траектории, лежащие в подпространстве $\mathbf{p} = \mathbf{0}$, совпадают с соответствующими траекториями исходной системы, идущими, в нашем случае, к состоянию равновесия возбудимой системы (ср. уравнения (13) и (10)). Поведение

вблизи точки \mathbf{x}^0 другого семейства гамильтоновых траекторий с $\mathbf{p} \neq \mathbf{0}$, среди которых находится наиболее вероятный путь выхода, качественно характеризуется значениями $\lambda_{H_i} = -\text{Re}(\lambda_{i-N}) \pm \pm i \text{Im}(\lambda_{i-N})$, $i > N$. К примеру, для использованных в нашей работе значений параметров корни характеристического уравнения линеаризованной вблизи устойчивого состояния равновесия \mathbf{x}^0 системы Ходжкина—Хаксли равны

$$\lambda_1 = -4,676; \quad \lambda_2 = -0,199 - 0,349i; \quad \lambda_3 = -0,199 + 0,349i; \quad \lambda_4 = -0,127. \quad (26)$$

Наличие среди корней комплексно-сопряжённой пары с $\text{Re } \lambda \approx 0,2$, $\text{Im } \lambda \approx \pm 0,35$ позволяет ожидать наличие нарастающей осциллирующей компоненты в $u_{\text{opt}}(t)$.

С другой стороны, корни характеристического уравнения линеаризованной вблизи устойчивого состояния равновесия \mathbf{x}^0 системы Луо—Руди равны

$$\begin{aligned} \lambda_1 = -165,8040; & \quad \lambda_2 = -0,3108; & \quad \lambda_3 = -0,2471; & \quad \lambda_4 = -0,1198; \\ \lambda_5 = -0,0043; & \quad \lambda_6 = -0,0188; & \quad \lambda_7 = -0,0717; & \quad \lambda_8 = -0,0587. \end{aligned} \quad (27)$$

Таким образом, на начальной стадии оптимальный сигнал, приводящий систему Луо—Руди к активации, должен представлять собой сумму нарастающих экспонент, т. е., хотя при определённых начальных условиях сумма экспонент может вести себя немонотонно, с большой вероятностью нарастающие колебания наблюдаться не должны, что и подтверждает рис. 4. Отметим, что аналогичные выводы могут быть сделаны без вычисления собственных чисел путём анализа вида полученных в численном эксперименте фазовых траекторий вблизи состояний равновесия систем Ходжкина—Хаксли и Луо—Руди, а также, по-видимому, путём анализа кривых, полученных в экспериментах *in vivo* с нейронами типа Ходжкина—Хаксли и кардиоцитами.

6. О ВЗАИМООТНОШЕНИИ ПОНЯТИЙ СИГНАЛА, ВЫЗЫВАЮЩЕГО СПАЙК, И КВАЗИОПТИМАЛЬНОГО СИГНАЛА АКТИВАЦИИ

В ряде нейробиологических работ последних лет исследуется задача реконструкции стимула активации нейрона путём обработки шумовых сигналов, предшествующих спайкам, см. [15–19], а также указанные там ссылки. Так, например, в работе [16] с использованием метода, аналогичного описанному в настоящей статье, получена форма сигнала, вызывающего активацию кусочка мембраны с площадью $\pi (30)^2$ мкм² в нейроне, описываемом системой Ходжкина—Хаксли. Однако при этом не ставятся ни задача выбора достаточно малой интенсивности шума, ни задача оптимизации полученного сигнала. Поэтому полученный в [16] сигнал имеет те же характерные отличия от приведённого на рис. 4в квазиоптимального сигнала активации системы Ходжкина—Хаксли, какие ранее нами были отмечены у усреднённого (в случае большой интенсивности флуктуаций $\Delta S/D \ll 1$) шумового сигнала активации системы ФХН по отношению к оптимальному сигналу, найденному численно-аналитическим методом (см. рис. 3). А именно, его амплитуда примерно в 3,5 раза больше амплитуды, пересчитанной на площадь квазиоптимального сигнала активации системы Ходжкина—Хаксли, и отсутствуют осцилляции нарастающей амплитуды, которые согласно результатам раздела 5 настоящей статьи должны присутствовать в начале сигнала. Однако далее в [16] с использованием специальной обработки ковариационной функции предшествующих активации шумовых последовательностей выделен ряд сигналов, один из которых по форме близок к изображённому на рис. 4в сигналу $u_{q \text{ opt}}(t)$ для системы Ходжкина—Хаксли, хотя, очевидно, не совпадает с ним. Данный результат позволяет предположить, что квазиоптимальный сигнал активации может быть получен путём специальной обработки предшествующих активации реализаций шума и в случае $\Delta S/D \ll 1$. Однако анализ этой возможности должен

составлять, на наш взгляд, предмет специального исследования.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ-ННС (проект 05–02–90567), РФФИ-МФ (проект 05–02–19815), РФФИ (проекты 06–02–16596, 07–02–01404, 08–02–01259 и 08–02–97049). Авторы благодарны Д. В. Баландину, А. С. Нейману, Г. В. Осипову и А. И. Саичеву за ценные обсуждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rabinovich M. I., Varona P., Seversion A. I., Abarbanel H. D. I. // *Rev. Mod. Phys.* 2006. V. 78. P. 1213.
2. Benzi R., Sutera A., Vulpiani A. // *J. Phys. A.* 1981. V. 14, No. 11. P. 453.
3. Dykman M. I., Luchinsky D. G., Mannella R., et al. // *Nuovo Cimento D.* 1995. V. 17, No. 7–8. P. 661.
4. Gammaitoni L., Hanggi P., Jung P., Marchesoni F. // *Rev. Mod. Phys.* 1998. V. 70, No. 1. P. 223.
5. Prager T., Neiman A. B., Schimansky-Geier L. // *Eur. Phys. J. B.* 2009. V. 69, No. 1. P. 119.
6. Pikovsky A. S., Kurths J. // *Phys. Rev. Lett.* 1997. V. 78, No. 5. P. 775.
7. Toral R., Mirasso C. R., Gunton J. D. // *Europhys. Lett.* 2003. V. 61. P. 162.
8. Schmid G., Goychuk I., Hanggi P. // *Fluctuation Noise Lett.* 2004. V. 4, No. 1. P. L33.
9. Yoshino K., Nomura T., Pakdaman K., Sato S. // *Phys. Rev. E.* 1999. V. 59, No. 1. P. 956.
10. Makarov V. A., Nekorkin V. I., Velarde M. G. // *Phys. Rev. Lett.* 2001. V. 86, No. 15. P. 3431.
11. Smelyansky V. N., Dykman M. I. // *Phys. Rev. E.* 1997. V. 55. P. 2516.
12. Dykman M. I., Millonas M. M., Smelyanskiy V. N. // *Phys. Lett. A.* 1994. V. 195. P. 53.
13. Smelyanskiy V. N., Dykman M. I., Maier R. S. // *Phys. Rev. E.* 1997. V. 55. P. 2369.
14. Bandrivskyy A., Luchinsky D. G., McClintock P. V. E. // *Phys. Rev. E.* 2002. V. 66. Art. no. 021108.
15. Gerstner W., Kistler W. M. *Spiking neuron models. Single neurons, populations, plasticity.* Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
16. Aguera y Arcas B., Fairhall A., Bialek W. // *Neural Computation.* 2003. V. 15. P. 1715.
17. Aguera y Arcas B., Fairhall A. // *Neural Computation.* 2003. V. 15. P. 1789.
18. Metzner W., Koch C., Wessel R., Gabbiani F. // *J. Neurosci.* 1998. V. 18, No. 6. P. 2283.
19. Oswald A.-M. M., Chacron M. J., Doiron B., et al. // *J. Neurosci.* 2004. V. 24, No. 18. P. 4351.
20. Fitzhugh R. // *Biophys. J.* 1961. V. 1. P. 445.
21. Nagumo J. S., Arimoto S., Yoshizawa S. // *Proc. IRE.* 1962. V. 50. P. 2061.
22. Bonhoeffer K. F. // *Naturwissenschaften.* 1953. No. 40. P. 301.
23. Lindner B., Schimansky-Geier L. // *Phys. Rev. E.* 1999. V. 60. P. 7270.
24. Hodgkin A. L., Huxley A. F. // *J. Physiol. London,* 1952. V. 117. P. 500.
25. Keener J., Sneyd J. *Mathematical physiology.* Berlin: Springer Verlag, 1998.
26. Luo C. H., Rudy Y. // *Circ. Res.* 1991. V. 68, No. 6. P. 1501.
27. Stamp A. T., Osipov G. V., Collins J. J. // *Chaos.* 2002. V. 12. P. 931.
28. Стратонович Р. Л. *Избранные вопросы теории флуктуаций в радиотехнике.* М.: Сов. радио, 1961.
29. Тихонов В. И., Миронов М. А. *Марковские процессы.* М.: Сов. радио, 1977.
30. Risken H. *The Fokker-Planck Equation.* Berlin: Springer Verlag, 1986.
31. Ludwig D. // *SIAM Rev.* 1975. V. 17, No. 4. P. 605.
32. Freidlin M., Wentzel A. D. *Random perturbations in dynamical systems.* New-York: Springer, 1984.

33. Graham R., Tel T. // *Phys. Rev. Lett.* 1984. V. 52. P. 9.
34. Maier R. S., Stein D. L. // *Phys. Rev. Lett.* 1992. V. 69, No. 26. P. 3691.
35. Dykman M. I., McClintock P. V. E., Smelyanskiy V. N., et al. // *Phys. Rev. Lett.* 1992. V. 68. P. 2718.
36. Dykman M. I., Luchinskiy D. G., McClintock P. V. E., Smelyanskiy V. N. // *Phys. Rev. Lett.* 1996. V. 77. P. 5229.
37. White J. A., Rubinstein J. T., Kay A. R. // *Trends Neurosci.* 2000. V. 23, No. 3. P. 131.
38. Smelyanskiy V. N., Dykman M. I., Golding B. // *Phys. Rev. Lett.* 1999. V. 82. P. 3193.
39. Maier R. S., Stein D. L. // *Phys. Rev. Lett.* 2001. V. 86. P. 3942.
40. Bandrivskyy A., Beri S., Luchinsky D. G. // *Phys. Lett. A.* 2003. V. 314. P. 386.
41. Luchinsky D. G., McClintock P. V. E., Polovinkin A. V., Osipov G. V. // *Noise in Complex Systems and Stochastic Dynamics: Proceedings of SPIE.* 2003. P. 301.
42. Polovinkin A. V., Pankratova E. V., Luchinsky D. G., McClintock P. V. E. // *Proc. SPIE.* 2004. V. 5467. *Fluctuations and Noise in Biological, Biophysical, and Biomedical Systems. II.* P. 192.
43. Арнольд В. И., Афраймович В. С., Ильяшенко Ю. С., Шильников Л. П. // *Итоги науки и техники. Современные проблемы математики. Фундаментальные направления. Т. 5. Динамические системы.* М.: ВИНТИ, 1986. С. 5.
44. Lugiato L. A., Broggi G., Merry M., Pernigo M. A. // *Noise in Nonlinear Dynamical Systems* / Ed. by F. Moss, P. V. E. McClintock. Cambridge University Press, 1989. V. 2. P. 293.
45. Федорюк М. В. *Метод перевала.* М.: Наука, 1977.
46. Арнольд В. И. *Обыкновенные дифференциальные уравнения.* М.: Наука, 1984.
47. Маркев А. П. *Теоретическая механика.* М: ЧеРо, 1999.

Поступила в редакцию 6 октября 2008 г.; принята в печать 26 января 2010 г.

RECONSTRUCTION OF THE QUASIOPTIMAL SIGNAL ACTIVATING THE EXCITABLE SYSTEMS USING PRECEDING NOISE SAMPLES

A. V. Polovinkin and A. K. Kryukov

We propose a method for obtaining a signal leading to activation of the excitable dynamic system for the signal energy close to minimal. The efficiency of this method based on recording and processing of noise samples preceding the activation was tested using the FitzHugh–Nagumo, Hodgkin–Huxley, and Luo–Rudy models as examples. It is shown that the proposed method gives good results when the noise intensity is smaller than or close to the system activation energy. Criteria of “small” and “large” intensities of fluctuations are proposed. The method of enlargement of stability of the excitable system with respect to “small”-intensity noise by filtering or another way of suppression of the spectral components that give the main contribution to the energetically optimal activation signal is justified. Relationship between eigenvalues of the linearized system of Hamiltonian equations, which describe the optimal trajectories and the activation signal, and the eigenvalues of the excitable system linearized near the initial equilibrium state is found.