УДК 621.373.1

СЛОЖНЫЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ ПОРОГИ И ГЕНЕРАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ В МОДЕЛИ НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ

С. Ю. Кириллов*, В. И. Некоркин

Институт прикладной физики РАН, г. Нижний Новгород, Россия

Статья посвящена исследованию процессов активации нейронов, пороги возбуждения которых не являются постоянными, а изменяются во времени (так называемые динамические пороги). Динамика нейрона описывается моделью Фитц-Хью—Нагумо с нелинейным поведением восстанавливающей переменной. В рамках этой модели изучен отклик нейрона на внешнее импульсное активирующее воздействие при наличии медленно меняющегося синаптического тока. Исследована структура динамического порога и установлены его свойства в зависимости от параметров внешнего воздействия. Обнаружено, что характерной чертой сложного динамического порога является формирование «складок» на сепаратрисном пороговом многообразии в фазовом пространстве модели. Установлена высокая чувствительность нейрона к воздействию медленных относительно слабых управляющих сигналов. Это объясняет способность нейронов осуществлять на достаточно коротких временах (порядка длительности нескольких спайков) гибкую настройку их селективных свойств для детектирования различных внешних сигналов.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие порогов возбуждения является неотъемлемой чертой всех нервных клеток [1–3]. Для отдельно взятого нейрона, находящегося в состоянии покоя в отсутствие внешнего воздействия, под порогом возбуждения обычно понимают минимальную величину внешнего стимула, достаточную для его активации и генерации в нём потенциала действия (т.е. короткого электрического импульса релаксационного типа, называемого также спайком). Пороги возбуждения играют ключевую роль в формировании таких свойств нейронов, как способность суммировать информационные сигналы, приходящие в различные моменты времени или от различных источников (интегральные свойства), способность детектировать внешний стимул или последовательность стимулов по определённому признаку (селективные свойства), способность изменять пороговые свойства и характеристики отклика в зависимости от параметров предшествующего стимула и состояния самого нейрона (адаптивные свойства). Эти свойства определяют сложные нелинейные процессы обработки и перекодирования информации нейронными системами. Для управления такими процессами необходимо учитывать особенности структуры порогов отдельно взятых нейронов. В частности, в теории нейронных систем довольно подробно описаны свойства стационарных, т.е. не зависящих от времени, порогов в то время как свойства изменяющихся в реальном времени порогов, т. е. динамических порогов, являются предметом активного изучения.

Простейший способ моделирования пороговых свойств характерен для моделей типа «накопление—сброс» (integrate and fire) [4–7]. В них основное внимание сосредоточено на воспроизведении подпороговой динамики нейронов, в то время как специфика процессов генерации потенциалов действия полностью исключается из рассмотрения. В этом случае определение порога активации нейрона сводится к достаточно свободному выбору границы значений мембранного потенциала, при достижении которой формально устанавливается факт генерации потенциала действия. После генерации спайка нейрон искусственным образом возвращается либо в состояние покоя, либо в неравновесное подпороговое состояние с некоторым фиксированным уровнем

^{*} skirillov@neuron.appl.sci-nnov.ru

гиперполяризации клеточной мембраны. Модели типа «накопление—сброс» позволяют частично объяснить интегральные и адаптивные свойства нейронов [7, 8], а также, благодаря своей относительной простоте, обладают большой привлекательностью для численного моделирования больших нейронных ансамблей. Вместе с тем такие модели не позволяют объяснить явления, связанные с особенностями генерации потенциала действия, например некоторые процессы кодирования и обработки информации, наблюдаемые в реальных экспериментах с живыми нейронами [9, 10].

Простейшими моделями нейронной возбудимости, дающими качественное представление о процессе генерации потенциала действия, являются двумерные феноменологические модели, основанные на теории нейронной возбудимости Ходжкина и Хаксли [11–14]. Типичными моделями такого вида являются модель Фитц-Хью—Нагумо и её различные модификации [15–21]. В зависимости от характера модификации в этих моделях могут быть реализованы два различных пороговых механизма [1]. Для первого механизма характерно отсутствие чётко выраженной границы между невозбуждённым состоянием и режимом генерации потенциала действия. Амплитуда отклика в этом случае монотонно зависит от амплитуды стимула, а переходному состоянию соответствует узкая область значений амплитуды стимула. Такой механизм относят к квазипороговому явлению. Второй пороговый механизм, в отличие от первого, характеризуется точной локализацией в фазовом пространстве модели и носит название «явления порога сингулярной точки» (singular-point threshold phenomena). Его существование связано с наличием в фазовом пространстве седлового состояния равновесия. Роль порога в этом случае играет устойчивое многообразие седла.

Исследования реальных нейронов в различных натурных экспериментах показали, что пороги возбудимости не являются статическими, а обладают способностью изменяться с течением времени [22–25]. Природа таких изменений может быть различной и связанной как с процессами, протекающими внутри клеток (например, с изменением состояния самого нейрона, связанным с действием собственных ионных токов), так и с изменениями состояния окружающей среды (поступлением сигналов от других нейронов, увеличением или уменьшением температуры, изменением химических свойств внеклеточной жидкости: кислотности, уровня глюкозы, содержания лекарственных средств и т. д.).

К наиболее изученным механизмам формирования динамических порогов нейрофизиологи относят процессы, связанные с активацией и деактивацией натриевых и калиевых ионных каналов [26–28]. Эти процессы управляются изменением мембранного потенциала нервной клетки. При этом, благодаря инерционным свойствам ионных каналов, величина порога в текущий момент времени определяется активностью нейрона в предшествующие моменты времени. Так, например, совместная динамика натриевых и калиевых ионных каналов формирует динамический порог возбудимости и обеспечивает адаптивные пороговые свойства (величина порога возрастает с увеличением мембранного потенциала и после каждой генерации потенциала действия) [29]. Ещё один механизм формирования динамических порогов, вносящий существенный вклад в явления краткосрочной и долгосрочной пластичности, связан с активацией кальциевого ионного тока в начальном сегменте аксона (так называемом аксонным холмике) [30, 31]. Этот сегмент является начальным участком для генерации потенциала действия. Активация в нём кальциевого ионного тока приводит не только к динамическим, но также и к структурным изменениям. На больши́х временны́х масштабах могут изменяться расположение и размер этого сегмента, что, в свою очередь, приводит к изменению пороговых свойств нейронов.

Наличие динамических порогов в нервных клетках может иногда приводить к неожиданным эффектам. Так, например, в работах [32, 33] было обнаружено, что определённые малые дозы снотворного вызывают постингибиторный спайковый отклик вместо ожидаемого седативного

эффекта. Показано, что это связано с действием медленных синаптических процессов, модулирующих структуру порога возбуждения.

При моделировании пороговых свойств наиболее подробно исследовались только простые динамические пороги, определяющие границы бассейна притяжения устойчивого состояния покоя и отделяющие режим подпороговой активности от режима генерации спайков [26, 29, 34]. Однако механизмы формирования динамических порогов со сложной нелокальной структурой, определяющей специфические особенности отклика нейрона в виде серий из отдельных потенциалов действия на внешний стимул, до сих пор остаются нераскрытыми.

Наша статья посвящена проблеме изменяющихся с течением времени (т.е. динамических) порогов в нейронных системах с медленно меняющимися параметрами. В качестве модели нейрона мы используем модель нейронной активности Фитц-Хью—Нагумо с сепаратрисой в качестве сложного порога возбуждения. Статические пороговые свойства такой системы описаны в работах [18, 35]. В отсутствие медленных управляющих сигналов отклик нейрона на внешнее воздействие в виде короткого электрического импульса в рамках этой модели является довольно сложным и может иметь вид как одиночных импульсов возбуждения, так и серий импульсов с различными длительностями и числами импульсов в сериях. Кроме того, отклик нейрона на внешний стимул в рамках этой модели обладает селективными свойствами как по числу входных импульсов (интегрирующий отклик), так и по интервалу следования импульсов (резонансный отклик). В отсутствие быстрых активирующих сигналов отклик моделируемого нейрона на медленное управляющее воздействие был изучен в работах [36, 37]. Специфические особенности такого отклика связаны с наличием динамических бифуркаций [38–41] в системе: динамической субкритической бифуркации Андронова—Хопфа и динамической седло-узловой бифуркации предельных циклов. Эти динамические бифуркации обусловливают явления задержки генерации и подавления спайковых колебаний в модели под действием медленного синаптического тока.

В работах [38–41] основное внимание было уделено изучению нелокальных эффектов, связанных с потерей устойчивости и исчезновением квазистационарных решений, таких как автоколебания и состояния покоя. Однако специфические особенности, связанные с динамической трансформацией пороговых свойств и не связанные, вообще говоря, с прохождением через бифуркационные значения, до сих пор рассмотрены не были. В данной работе мы изучаем отклик моделируемого нейрона на внешнее импульсное активирующее воздействие при наличии медленно меняющегося синаптического тока. Мы исследуем структуру динамического порога и устанавливаем его свойства в зависимости от параметров внешнего воздействия.

Статья организована следующим образом. В первой части дано описание модели нейрона. Во второй части рассмотрены основные автономные свойства модели в отсутствие медленного синаптического тока. В третьей части дано подробное описание неавтономной динамики полной модели и структуры её порогового многообразия. Четвёртая часть посвящена изучению типов отклика невозбуждённого нейрона на внешнее воздействие в виде короткого электрического импульса при медленном управляющем синаптическом воздействии. В заключении кратко обсуждаются полученные результаты.

1. МОДЕЛЬ

Модель Фитц-Хью—Нагумо с нелинейным восстановлением задаётся следующей системой уравнений:

$$\dot{u} = f(u) - v + I_{\rm syn}(t), \qquad \dot{v} = \varepsilon [g(u) - v], \tag{1}$$

где $f(u) = \gamma u - u^3/3$, g(u) — кусочно-линейная функция вида $g(u) = \alpha u$, если $u \le 0$ и $g(u) = \beta u$, если u > 0. Переменная u описывает динамику мембранного потенциала нейрона, а переменная v

— совокупное действие всех трансмембранных ионных токов, отвечающих за восстановление потенциала покоя мембраны. Параметр $\varepsilon > 0$ определяет скорость изменения ионных токов, параметры $\alpha > 0$, $\beta > 0$ и $\gamma > 0$ отражают нелинейную зависимость ионных токов от мембранного потенциала. Величина $I_{\rm syn}(t)$ моделирует действие на нейрон внешнего синаптического тока, меняющегося со временем. Эта величина определяет совокупное действие всех внешних сигналов, поступающих на нейрон через химические синапсы от других нейронов.

Характерной особенностью динамики синаптического тока является наличие в ней процессов с различными временными масштабами [42]. Происхождение этих масштабов имеет различную биологическую и химическую природу и связано с действием различных нейротрансмиттеров. Например, глутамат и гамма-аминомасляная кислота вызывают быструю передачу возбуждающих и тормозящих сигналов на интервалах времени порядка нескольких миллисекунд. С другой стороны, аминные и пептидные нейротрансмиттеры запускают процессы с длительностью порядка от сотен миллисекунд до минут и определяют медленную синаптическую передачу. При этом действие быстрых нейротрансмиттеров, в свою очередь, может вызывать вторичные медленные синаптические токи. Далее мы будем рассматривать синаптический ток, содержащий быструю и медленную составляющие:

$$I_{\rm syn}(t) = I_{\rm f}(t) + I_{\rm s}(t). \tag{2}$$

Быстрый синаптический ток $I_{\rm f}$ имеет вид мощного короткого импульса, длительность которого является малой по сравнению с характерным (усреднённым при различных значениях синаптического тока $I_{\rm syn}$) временем генерации потенциала действия в нейроне. Медленный синаптический ток $I_{\rm s}$ плавно изменяет уровень деполяризации мембраны нейрона на интервале времени, существенно превышающем время генерации единственного потенциала действия. Заметим, что быстрый синаптический ток отвечает за активирующее, а медленный синаптический ток — за управляющее воздействия на нейрон.

Мы будем аппроксимировать быстрый синаптический ток, возникающий в момент времен
и $t=t_0\geq 0,$ дельта-функцией

$$I_{\rm f}(t) = A\,\delta(t - t_0),\tag{3}$$

где модуль параметра A, |A|, определяет амплитуду поступающего импульса, а его знак, sign (A), — тип действующего на нейрон постсинаптического потенциала (возбуждающий или тормозящий). В этом случае действие быстрого синаптического тока в модели (1) сводится к формальному изменению в момент времени $t = t_0$ значения мембранного потенциала на величину A, т. е. $u(t_0) = u(t_0 - \Delta t) + A$, где $\Delta t \to 0$.

Медленный синаптичсекий ток мы будем аппроксимировать медленно меняющейся монотонно возрастающей функцией вида

$$I_{\rm s}(t) = \begin{cases} I_0, & 0 \le t \le t_0; \\ I_0 + \mu(t - t_0), & t_0 \le t \le T_{\rm s} + t_0; \\ I_{\rm max}, & t > T_{\rm s} + t_0. \end{cases}$$
(4)

Здесь I_0 определяет уровень деполяризации мембраны нейрона до активации внешнего синаптического тока, $I_{\rm max}$ — уровень деполяризации после деактивации синаптического тока, $0 < \mu \ll 1$ — малый параметр, определяющий скорость нарастания медленной составляющей синаптического тока, а $T_{\rm s} = (I_{\rm max} - I_0)/\mu$ — время действия медленного синаптического тока на нейрон. Без ограничения общности будем далее полагать в выражениях (3) и (4) $t_0 = 0$.

2. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МОДЕЛИ

2.1. Автономная динамика

В случае, когда $\mu = 0$ и внешний синаптический ток (2) не изменяется со временем, т.е. $I_{\rm syn} = I_0 = {\rm const}$, система (1) является автономной. Динамика такой двумерной автономной системы при различных значениях её параметров демонстрирует широкий набор бифуркационных механизмов, включающих различные бифуркации состояний равновесия, петли сепаратрис и предельные циклы.

Зафиксируем параметры α , β , ε и γ ($\alpha = 0.5$, $\beta = 2$, $\varepsilon = 0.6$, $\gamma = 0.71$). В дальнейшем мы исследуем динамику системы (1), когда параметр $I_{\rm syn} = I_0$ квазистатически изменяется в пределах от $I_0 = I_0^{\rm SN_1} = 0$ до $I_0 = I_0^{\rm SN_2} = 2/3(\gamma - \alpha)^{3/2}$. Соответствующая однопараметрическая бифуркационная диаграмма и структурно устойчивые (грубые) фазовые портреты системы (1) представлены на рис. 1. Во всей рассматриваемой области значений параметра I_0 на фазовой плоскости (u, v) существуют три состояния равновесия O_i $(u = u_i^*, v = v_i^*)$, i = 1, 2, 3, где

$$u_1^* = -2 (\gamma - \alpha)^{1/2} \cos(\Psi/3 - \pi/3), \quad v_1^* = \alpha u_1^*;$$

$$u_2^* = -2 (\gamma - \alpha)^{1/2} \cos(\Psi/3 + \pi/3), \quad v_2^* = \alpha u_2^*;$$

$$u_3^* = -2 (\beta - \gamma)^{1/2} \sinh(\eta/3), \qquad v_3^* = \beta u_3^*.$$
(5)

Здесь $\cos \Psi = I_0 / I_{\text{max}}, I_{\text{max}} = 2(\gamma - \alpha)^{3/2} / 3, \sinh \eta = 3I_0 / [2(\beta - \gamma)^{3/2}].$

Состояние равновесия O_1 является асимптотически устойчивым, O_3 — неустойчивым, а состояние равновесия O_2 — седлом с сепаратрисами w_j^u и w_j^s , j = 1, 2 (см. рис. 16,6). При $I_0 = I_0^{\rm H} = 0,0622795459 \pm 1 \cdot 10^{-11}$ происходит бифуркация петли сепаратрис w_1^s и w_2^u , в результате которой на фазовой плоскости при $I_0 > I_0^{\rm H}$ появляется грубый устойчивый предельный цикл c^s , охватывающий все три состояния равновесия O_i .

Заметим, что при $I_0 = I_0^{SN_1}$ происходит седло-узловая бифуркация состояний равновесия O_2 и O_3 , в результате которой при $I_0 < I_0^{SN_1}$ они исчезают. Аналогичным образом при $I_0 = I_0^{SN_2}$ происходит седло-узловая бифуркация состояний равновесия O_1 и O_2 , в результате которой они исчезают при $I_0 > I_0^{SN_2}$.

2.2. Сложные пороговые свойства

Пусть амплитуда A быстрой составляющей $I_{\rm f}$ (3) синаптического тока (2), действующего на нейрон (1), не обращается в ноль, в то время как медленная составляющая остаётся постоянной, $I_{\rm s} = I_0 = {\rm const.}$ Тогда моделирование неавтономной динамики в системе (1) сводится к мгновенному изменению начальных условий в момент активации быстрым импульсом, после действия которого динамику нейрона вновь можно считать автономной. В этом случае отклик нейрона на внешнее импульсное синаптическое воздействие определяется свойствами сепаратрисы $w_1^{\rm s}$ седла O_2 , играющей роль порога активации нейрона.

На интервале значений $I_0^{\text{SN}_1} < I_0 < I_0^{\text{H}}$ сепаратриса w_1^{s} имеет вид неограниченной кривой в форме спирали (см. рис. 1*e*), которая, в зависимости от конкретного значения параметра I_0 , совершает различное число витков, охватывающих все три состояния равновесия O_1 , O_2 и O_3 . Витки сепаратрисы выделяют на фазовой плоскости рис. 1*e* области начальных условий, стартуя с которых изображающая точка совершает различное число колебаний с большой амплитудой (спайковых колебаний). Благодаря этому нейрон обладает способностью генерировать серии из различного числа спайковых колебаний, называемые бёрстами.

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин



Рис. 1. Качественная однопараметрическая бифуркационная диаграмма (a) и качественные структурно устойчивые фазовые портреты системы (1) при $I_{syn}(t) = const (6, 6)$

Предположим, что до прихода внешнего импульса нейрон находился в состоянии покоя O_1 с координатами $u = u_1^*, v = v_1^*$. В этом случае в силу (3) действие быстрой составляющей синалтического тока на нейрон эквивалентно мгновенному сдвигу изображающей точки на фазовой плоскости (u, v) вдоль прямой $v = v_1^*$. На фазовой плоскости (u, v) обозначим как $P^+{}_i(0)$ точки пересечения сепаратрисы w_1^s с прямой $v = v_1^*$ в области значений переменной $u > u_1^*$, соответствующей действию возбуждающего постсинантического тока (см. рис. 16). Здесь $i = 1, 2, \ldots, N$ — номер витка сепаратрисы, соответствующего каждому такому пересечению, а N определяет максимально число пересечений. Аналогичным образом обозначим как $P^-{}_i(0)$ точки пересечения сепаратрисы w_1^s с прямой $v = v_1^*$ в области значений переменной $u < u_1^*$, соответствующих действию тормозящего постсинантического тока (см. рис. 16). Здесь $i = 1, 2, \ldots, N$ — номер витка сепаратрисы, соответствующего каждому такому пересечению, а N определяет максимально число пересечений. Аналогичным образом обозначим как $P^-{}_i(0)$ точки пересечения сепаратрисы w_1^s с прямой $v = v_1^*$ в области значений переменной $u < u_1^*$, соответствующих действию тормозящего постсинаптического тока. В случае, если амплитуда внешнего импульса принадлежит интервалу $|u[P_i^{\xi}(0)] - u_1^*| < |A| < |u[P_{i+1}^{\xi}(0)] - u_1^*|$ ($\xi = *+*$ для возбуждающего тока, $\xi = *-*$ для тормозящего), отклик нейрона представляет собой бёрст, состоящий из i спайков. Отметим, что, в силу осцилляторного характера сепаратрисы w_1^s , количество спайков в бёрсте монотонно возрастает с ростом амплитуды стимула независимо от того, является он возбуждающим или тормозящим.



Рис. 2. Качественное представление порогов активации в модели нейрона (a) и отклик нейрона в зависимости от амплитуды возбуждающего стимула |A| = 0.04 (b); 0.05 (e); 0.12 (c). На панелях b-c использовались следующие значения параметров: $I_0 = 0.062$, $I_{\text{max}} = 0.064$

При варьировании параметра I_0 форма сепаратрисы w_1^{s} изменяется, и поэтому количество спайков в отклике нейрона на импульсное воздействие с одной и той же интенсивностью может быть различным. Пороговые свойства системы (1) в этом случае иллюстрирует рис. 2. На нём качественно представлены «следы», которые оставляют на секущей прямой $v = v_1^*$ точки $P_i^{\xi}(0)$ при различных значениях I_0 , т.е. линии $T_i^{\xi} = w_1^{S}(I_0) \cap v_1^*(I_0), \xi = «+», «-».$ Пунктиром на рис. 2 отмечены «следы», сформированные точками пересечения секущей с предельным циклом c^s — линия C_+^{S} в области $u > u_1^*(I_0)$ и линия C_-^{S} в области $u < u_1^*(I_0)$. Также пунктиром изображён «след», который оставляет на секущей при различных значениях I_0 состояние равновесия O_1 — линия $L_1(0)$.

Ниже бифуркационного значения $I_0 < I_0^{\rm H}$ существует континуум линий T_i таких, что с увеличением значения u вдоль линий T_i^- пороговое значение монотонно возрастает, а вдоль линий T_i^+ — монотонно убывает. Это соответствует росту числа спайков в отклике при увеличении амплитуды внешнего стимула. Для фиксированного значения I_0 на рис. 26, 6, e приведены осциллограммы, представляющие собой характерные типы отклика системы (1) в ответ на действие возбуждающих импульсов с различными амплитудами.

В окрестности точки бифуркации петли сепаратрис $I_0^{\rm H}$ происходит быстрое сгущение линий T_i^+ и T_i^- . Максимальное количество N спайков в бёрсте возрастает при увеличении значения параметра I_0 и стремится к бесконечности при $I_0 \to I_0^{\rm H}$. Заметим, что такое поведение характерно для постепенного перехода нейрона в режим генерации регулярных спайков.

Выше точки бифуркации $I_0 > I_0^{\rm H}$ сепаратриса $w_1^{\rm s}$ полностью локализована внутри устойчивого предельного цикла $c^{\rm s}$ и лишь один раз пересекает секущую $v = v_1^*(I_0)$ в области $u > u_1^*(I_0)$ и в области $u < u_1^*(I_0)$. Линии T_1^+ и T_1^- в этом случае являются порогами переключения нейрона из состояния покоя в режим генерации периодических автоколебаний.

Исследуем теперь процесс трансформации пороговых свойств системы (1) под действием монотонно возрастающей во времени медленной составляющей синаптического тока $I_{\rm s}$ (2). Основное внимание уделим изучению структуры и свойств динамического порогового многообразия, определяющего генерацию и подавление спайковых колебаний в ответ на короткое импульсное воздействие. В рассматриваемом случае на интервале времени $0 \le t \le T_{\rm s}$ система (1) является неавтономной. Для удобства исследования представим её в следующем эквивалентном виде:

$$\dot{u} = f(u) - v + I_{\text{syn}}, \qquad \dot{v} = \varepsilon [g(u) - v], \qquad \dot{I}_{\text{syn}} = \mu,$$
(6)

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин

где $I_{\rm syn}(0) = I_0$.

3. НЕАВТОНОМНАЯ ДИНАМИКА МОДЕЛИ

Поскольку система (6) содержит малый параметр $0 < \mu \ll 1$, то она относится к классу релаксационных систем [43–45]. При этом переменная $I_{\rm syn}$ в неё является медленной, а переменные u и v — быстрыми. В соответствии с теорией разрывных колебаний динамика такой системы формируется в основном действием двух подсистем: системы быстрых и системы медленных движений.

Динамику системы (6) мы будем рассматривать в трёхмерном фазовом пространстве

$$G = \{(u, v) \in \mathbb{R}^2, \ I_0 \le I \le I_{\max}\}.$$

3.1. Система медленных движений

Следуя работе [43], для получения системы медленных движений сначала перейдём в системе (6) к медленному времени $\tau = \mu t$, а затем сделаем формальный предельный переход $\mu \to 0$, предполагая при этом, что \dot{u} и \dot{v} — ограниченные функции. В результате получим

$$f(u) - v + I_{\text{syn}} = 0, \qquad g(u) - v = 0, \qquad \frac{\mathrm{d}I_{\text{syn}}}{\mathrm{d}\tau} = 1.$$
 (7)

В фазовом пространстве G система (7) задаёт три линии $L_i(0) = \{u = u_i^*(I_{syn}), v = v_i^*(I_{syn})\}, i = 1, 2, 3,$ вдоль которых переменная I_{syn} медленно возрастает. Линии $L_i(0)$ составлены из соответствующих состояний равновесия O_i .

3.2. Система быстрых движений

Положив в системе (6) $\mu = 0$, получим

$$\dot{u} = f(u) - v + I_{\text{syn}}, \qquad \dot{v} = \varepsilon [g(u) - v], \qquad \dot{I}_{\text{syn}} = 0,$$
(8)

где переменная $I_{\rm syn}$ «заморожена» и играет роль параметра.

Каждое значение $I_{\rm syn}$ задаёт в пространстве Gинвариантную плоскость, на которой определена двумерная автономная система (8) при $I_{\rm syn}={\rm const.}$ Для значений параметра $I_0^{\rm SN_1}< I_{\rm syn}< I_0^{\rm H}$ система (8) имеет фазовый портрет топологически эквивалентный представленному на рис. 16, а для значений $I_0^{\rm H}< I_{\rm syn}< I_0^{\rm SN_2}$ — на рис. 16.

3.3. Инвариантные многообразия полной системы

Исследуем далее структуру разбиения фазового пространства G неавтономной системы (6) на траектории, опираясь при этом на результаты исследования динамики системы медленных (7) и быстрых (8) движений. Согласно системе (7), линии $L_i(0)$, сформированные в пространстве Gсостояниями равновесия системы быстрых движений, совпадают в вырожденном случае $\mu = 0$ с одномерными инвариантными многообразиями медленных движений. При этом тип и характер устойчивости этих многообразий определяется типом и характером устойчивости соответствующих состояний равновесия. Многообразие $L_1(0)$ является устойчивым, $L_3(0)$ — неустойчивым, а $L_2(0)$ — седловым во всей рассматриваемой области значений переменной I_{syn} .

Предельный цикл $c^{\rm s}$ и сепаратрисы $w_i^{\rm s}$, $w_i^{\rm u}$, i = 1, 2 системы быстрых движений, построенные при различных значениях медленной переменной (параметра) $I_{\rm syn}$, формируют в фазовом

пространстве G системы (6) двумерные многообразия, которые мы будем далее обозначать $C^{\rm S}(0)$ и $W_i^{\rm S}(0), W_i^{\rm U}(0)$ соответственно. Поверхность $C^{\rm S}(0)$ является ограниченной в пространстве G, поскольку она сформирована замкнутыми ограниченными траекториями. Её устойчивость определяется характером устойчивости соответствующего грубого предельного цикла. Также во всей области изменения переменной $I_{\rm syn}$ являются ограниченными и сепаратрисные многообразия седловой траектории $W_2^{\rm S}(0), W_1^{\rm U}(0)$ и $W_2^{\rm U}(0)$, в то время как многообразие $W_1^{\rm S}(0)$ состоит как из ограниченных, так и из неограниченных траекторий. Фазовые траектории, стартующие с $W_2^{\rm S}(0)$, асимптотически стремятся к многообразию $L_3(0)$ при $t \to -\infty$. Траектории, стартующие с $W_1^{\rm U}(0)$, при $t \to \infty$ в области значений $I_0^{\rm SN_1} < I_{\rm syn} < I_0^{\rm H}$ стремятся асимптотически к одномерному многообразию $L_1(0)$. Траектории, стартующие с $W_1^{\rm SN_1} < I_{\rm syn} < I_0^{\rm SN_2}$ — к двумерному многообразию $L_1(0)$, а в области значений $I_0^{\rm SN_1} < I_{\rm syn} < I_0^{\rm SN_2}$ — к двумерному многообразию $L_1^{\rm O}$ при $t \to -\infty$ в области мультипороговости $I_0^{\rm SN_1} < I_{\rm syn} < I_0^{\rm SN_2}$ при $t \to -\infty$ они асимптотически стремятся к одномерному многообразию $L_3(0)$.

Многообразия $C^{S}(0), W_{i}^{S}(0), W_{i}^{U}(0), i = 1, 2$, совпадают с инвариантными многообразиями системы (6) в вырожденном случае $\mu = 0$. Рассмотрим теперь, как изменяется структура разбиения фазового пространства G на траектории в случае, когда параметр μ тождественно не обращается в ноль.

При достаточно малых значениях $0 < \mu \ll 1$ медленный дрейф переменной $I_{\rm syn}$ вызывает лишь слабое возмущение векторного поля системы (6). В результате такого возмущения от инвариантных многообразий, полученных в вырожденном случае $\mu = 0$, отщепляются так называемые «истинные» инвариантные многообразия.

Согласно теории сингулярно возмущённых систем [46–49] многообразия $L_i(0)$, i = 1, 2, 3, преобразуются в соответствующие и близкие к ним многообразия $L_i(\mu)$, а двумерное многообразие $C^{\rm S}(0)$ — в $C^{\rm S}(\mu)$. Инвариантные многообразия $L_i(\mu)$ и $C^{\rm S}(\mu)$ остаются близкими к $L_i(0)$ и $C^{\rm S}(0)$ для тех значений $I_{\rm syn}$, при которых в статическом случае $\mu = 0$ состояния равновесия и предельные циклы системы (3), образующие $L_i(0)$ и $C^{\rm S}(0)$, являются грубыми. При этом многообразия $L_i(\mu)$ и $C^{\rm S}(\mu)$ имеют ту же гладкость и устойчивость, что и $L_i(0)$, $C^{\rm S}(0)$. Выражения для форм одномерных многообразий $L_i(\mu)$ могут быть получены аналитически (см. Приложение 1), в то время как форма двумерного многообразия $C^{\rm S}(\mu)$ может быть определена лишь при численном моделировании

Отметим, что теорема о непрерывной зависимости инвариантных многообразий от параметра становится неприменимой в двух случаях. Во-первых, в случае, когда система испытывает бифуркацию и, во-вторых, когда время движения на участках инвариантных многообразий вне малых окрестностей стационарных решений очень велико. Так, например, движение изображающей точки вдоль неограниченной в фазовом пространстве сепаратрисы седлового состояния равновесия происходит бесконечно долго и не характеризуется каким-либо стационарным режимом. В таком случае эффекты, возникающие от локально малых возмущений векторного поля, накапливаются вдоль фазовых траекторий, что, в свою очередь, может порождать значительные изменения формы и расположения инвариантных многообразий друг относительно друга. Формы неограниченных инвариантных многообразий значительно деформируются по сравнению со статическим случаем $\mu = 0$ уже при сколь угодно медленном изменении управляющей переменной. Одним из примеров таких неограниченных многообразий являются сепаратрисы. В частности, в работе [37] показано, что истинное сепаратрисное инвариантное многообразие пересекает истичные осцилляционные инвариантные многообразия. Такая ситуация качественно отличается от ситуации в статическом случае, когда двумерное сепаратрисное многообразие огибает двумерную

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин

неустойчивую осцилляционную поверхность.

Обозначим истинные сепаратрисные инвариантные многообразия, возникающие от поверхностей $W_i^{\rm S}(0), W_i^{\rm U}(0), i = 1, 2$, как $W_i^{\rm S}(\mu), W_i^{\rm U}(\mu)$. В локальной окрестности седловой траектории $L_2(\mu)$ многообразия $W_i^{\rm S}(\mu)$ и $W_i^{\rm U}(\mu)$ асимптотически близки к соответствующим двумерным касательным поверхностям, которые могут быть описаны аналитически (см. Приложение 2). Для исследования нелокальных свойств истинных сепаратрисных многообразий требуется привлечение методов численного моделирования. Основное внимание далее будет сосредоточено на изучении структуры многообразия $W_1^{\rm S}(\mu)$ в области значений $I_0^{\rm SN_1} < I_{\rm syn} < I_0^{\rm H}$, в которой соответствующим два характерных случая. В первом случае изменение медленного тока является достаточно большим, таким, что медленная переменная проходит через бифуркационное значение и система переходит из области, в которой многообразие $W_1^{\rm S(1)} < I_{\rm syn}(0) < I_0^{\rm H}$ в область бистабильности $I_0^{\rm H} < I_{\rm syn}(T_{\rm s}) < I_0^{\rm SN_1}$, т. е. из области, в которой многообразие $W_1^{\rm S(1)}$ является локализованным. Во втором случае рассмотрим структуру истинного сепаратрисного многообразия $W_1^{\rm S}(\mu)$ при достаточно малых значения $I_{\rm max}$, когда система не выходит из области из области мультипороговости и выполняется условие $I_0^{\rm SN_1} < I_{\rm syn}(T_{\rm s}) < I_0^{\rm H}$.

3.3.1. Инвариантное многообразие $W_1^{\rm S}(\mu)$ при больших значениях $I_{\rm max}$

Пусть I_{max} велико настолько, что с ростом I_{syn} в системе (6) осуществляется переход через бифуркационное значение I_0^{H} . Пусть также при этом время T_{s} значительно (на порядок и более) превышает характерное (усреднённое при различных I_{s}) время T_{spike} генерации одного спайка. Последнее условие $T_{\text{s}} \gg T_{\text{spike}}$ означает, что все переходные процессы в системе успевают завершиться в течение времени действия медленного синаптического тока. Тогда достаточно рассмотреть динамику полной системы (1) лишь на интервале времени $0 < t < T_{\text{s}}$, на котором определена система (6) и медленный синаптический ток непрерывно возрастает. При этом нет необходимости учитывать влияние «склейки», возникающей в соответствии с формулой (4) в зависимости синаптического тока от времени при $t = T_{\text{s}}$.

Исследуем в области мультипороговости структуру сепаратрисного многообразия $W_1^{\rm S}(\mu)$. Для этого введём в фазовом пространстве G секущую плоскость $I_{\rm syn} = I_{\rm trans} = {\rm const.}$ полагая $I_0^{\rm SN_1} < I_{\rm trans} < I_0^{\rm H}$. Двумерное многообразие $W_1^{\rm S}(\mu)$ пересекает эту секущую, формируя в ней одномерную кривую $K(\mu) = W_1^{\rm S}(\mu) \cap I_{\rm trans}$. Исследуем, как в зависимости от значения параметра μ изменяется «след» $K(\mu)$ многообразия $W_1^{\rm S}(\mu)$ в секущей плоскости. Изучая трансформацию семейства кривых $K(\mu)$, построенных для различных секущих плоскостей $I_{\rm trans}$, можно реконструировать форму исходного двумерного многообразия $W_1^{\rm S}(\mu)$. В данной статье мы ограничимся случаем $I_{\rm trans} = I_0$.

Покажем, что структура кривой $K(\mu)$ качественно отличается от соответствующей ей структуры кривой $K(0) = W_1^{\rm S}(0) \cap I_{\rm trans}$ даже при сколь угодно малых значениях параметра μ . Для этого докажем два утверждения, ограничившись при доказательстве перечислением основных положений.

Утверждение 1. Кривая $K(\mu) = W_1^{\rm S}(\mu) \cap I_{\rm trans}$ при $\mu \to 0$ в области значений $I_0^{\rm SN_1} < I_{\rm trans} < I_0^{\rm H}$ содержит точки, асимптотически близкие к кривой $L_3(\mu)$.

Действительно, для любого конечно малого ненулевого значения μ существует такое достаточно большое конечное значение $T_{\rm s} = (I_{\rm max} - I_0)/\mu$, что величина $I_{\rm syn}$ медленной составляющей синаптического тока (4) превысит бифуркационное значение $I_0^{\rm H}$. Тогда на секущей плоскости $I_{\rm syn} = I_{\rm trans}$ в окрестности точки её пересечения с неустойчивой кривой медленных движений $L_3(\mu)$ существует такая область начальных условий, стартуя с которых фазовые траектории

системы (6) остаются в области медленных движений в окрестности неустойчивого многообразия $L_3(\mu)$ вплоть до момента перехода через бифуркационное значение $I_0^{\rm H}$. Фазовые траектории, покинувшие область медленных движений после прохождения точки бифуркации $I_{\rm syn}(t) > I_0^{\rm H}$, по траекториям быстрых движений попадают либо в область медленных движений в окрестности устойчивого многообразия $L_1(\mu)$, что соответствует состоянию покоя системы, либо в тонкую (порядка μ) окрестность устойчивого многообразия $C^{\rm S}(\mu)$, что соответствует квазистационарному режиму генерации спайков. Согласно теореме о непрерывной зависимости решения обыкновенного дифференциального уравнения от начальных условий существуют такие фазовые траектории, стартующие при $I_{\rm syn} = I_{\rm trans}$ из окрестности $L_3(\mu)$, которые разделяют в фазовом пространстве G бассейны притяжения устойчивых инвариантных многообразий $L_1(\mu)$ и $C^{\rm S}(\mu)$. Роль таких пороговых траекторий в области $I_{\rm syn} > I_0^{\rm H}$ (см. рис. 16) играют траектории, асимптотически стремящиеся к седловому многообразию $L_2(\mu)$, т. е. траектории, принадлежащие многообразиям $W_1^{\rm S}(\mu)$ и $W_2^{\rm S}(\mu)$. Иными словами, существуют такие фазовые траектории, находящиеся в начальный момент времени в плоскости $I_{\rm trans}$ асимптотически близко к кривой $L_3(\mu)$, которые принадлежат многообразию $W_1^{\rm S}(\mu)$.

Утверждение 2. Кривая $K(\mu)$ в области мультипороговости имеет вид ограниченной в пространстве G непрерывной линии с открытыми границами в малой окрестности кривых $L_2(\mu)$ и $L_3(\mu)$, имеющей форму незамкнутой петли, уходящей при $\mu \to 0$ на бесконечность.

Действительно, для области значений медленной переменной $I_{\rm syn} > I_{\rm trans}$ выше секущей плоскости зададим на многообразии $W_1^{\rm S}(\mu)$ в малой (порядка μ) окрестности многообразия $L_2(\mu)$ непрерывную монотонную тестовую кривую $L'_2(\mu)$, близкую по форме к седловой траектории $L_2(\mu)$. Рассмотрим фазовые траектории, стартующие с этой кривой, в обратном времени. Поскольку переменная $I_{\rm syn}$ в обратном времени монотонно убывает, то, очевидно, существует взаимно однозначное непрерывное отображение $K'(\mu)$: $L'_2(\mu) \rightarrow \{I_{\rm syn} = I_{\rm trans}\}$ тестовой кривой в секущую плоскость. Одномерное отображение $K'(\mu)$ имеет вид неразрывной линии, повторяющей структуру кривой $K(\mu)$ вне малой локальной окрестности одномерных многообразий $L_i(\mu)$. При этом выполняются свойства: $K'(\mu) \subset K(\mu), K'(\mu) \rightarrow K(\mu)$ при $\mu \rightarrow 0$. Тогда из непрерывности $K'(\mu)$ следует, что $K(\mu)$ также имеет вид кривой без разрывов и самопересечений.

При $\mu \to 0$ кривая $K(\mu)$ приближается к соответствующей ей кривой K(0), которая в области мультипороговости является неограниченной и уходит на бесконечность. Однако, в соответствии с Утверждением 1, кривая $K(\mu)$ при $\mu \to 0$ содержит точки, асимптотически близкие к многообразию $L_3(\mu)$. С учётом того, что кривая $K(\mu)$ является неразрывной, это означает, что $K(\mu)$ не является неограниченной, а близка к петле, концы которой локализованы в окрестности $L_2(\mu)$ и $L_3(\mu)$. Это качественно отличает кривую $K(\mu)$ от K(0).

Для наглядности покажем с использованием результатов численного моделирования, как изменяется форма $K(\mu)$ при различных значениях μ (см. рис. 3). Будем рассматривать поведение $K(\mu)$ в окрестности кривых $L_i(\mu)$, i = 1, 2, 3, на характерных пространственных масштабах, размер которых по порядку величины определяется усреднённой амплитудой спайковых колебаний на многообразии $C^{S}(\mu)$ при различных значениях медленной переменной I_{syn} .

Выберем значение $I_{\text{trans}} = I_0$ таким образом, чтобы при $\mu = 0$ кривая $K(0) = W_1^{S}(0) \cap I_0$, совпадающая с сепаратрисой $w_1^{s}(I_0)$ системы быстрых движений (см. рис. 1*s*), совершала конечное число витков, охватывающих все три равновесные кривые $L_1(0)$, $L_2(0)$ и $L_3(0)$. Для определённости положим количество витков равным двум. Пусть теперь $\mu \neq 0$.

При достаточно малых значениях μ вид кривой $K(\mu)$ (см. рис. 3a), полученной в численном эксперименте, качественно практически неотличим от соответствующего вида кривой K(0), за исключением наличия дополнительного участка, близкого к многообразию $W_2^{\rm S}(\mu)$. Отметим, что обнаружение этого участка в численном эксперименте при достаточно малых значениях μ сопря-

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин



Рис. 3. Трансформация кривой $K(\mu) = W_1^{S}(\mu) \cap I_{\text{trans}}$ при увеличении скорости μ изменения медленной составляющей синаптического тока I_{syn} в случае $I_0 = 0,62$ и больши́х значениях $I_{\text{max}} = 0,64$

жено со значительными трудностями. Участок кривой $K(\mu)$, соответствующий собственно петле, при этом локализован достаточно далеко от кривых $L_i(\mu)$ и на рис. 3a не изображён. С увеличением μ на секущей плоскости в окрестности равновесных кривых наблюдается как бы расщепление сепаратрисы на две (рис. 3b). Участок, соответствующий петле, в этом случае качественно обозначен пунктирной линией. При дальнейшем увеличении μ нижняя ветвь «расщеплённой» сепаратрисы совершает оборот против часовой стрелки, меняясь местами с верхней ветвью. Охват петли при этом уменьшается (рис. 3b). Структура петли по форме подобна складке, которая с увеличением μ приближается к седловому многообразию (рис. 3c, d). Дальнейшее увеличение μ приводит к разрушению этой структуры (рис. 3c). Кривая $K(\mu)$ сглаживается и становится ка-

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин

чественно тождественной по форме «статической» кривой K(0) в области значений медленной переменной $I^{\rm H} < I_{\rm s} < I^{{\rm SN}_1}$.

Таким образом, увеличение скорости изменения медленной составляющей синаптического тока приводит к плавной трансформации структуры истинного сепаратрисного инвариантного многообразия от структуры, близкой по форме к статическому сепаратрисному многообразию в области мультипороговости, к структуре, близкой по форме к статическому сепаратрисному многообразию в области мультистабильности. Эта трансформация происходит сложным нелинейным образом, её отличительной особенностью является возникновение структуры наподобие складки на истинном сепаратрисном инвариантном многообразии. Такая складка не может быть получена путём малого (порядка μ) возмущения статического многообразия подобно тому, как это происходит в классе инвариантных многообразий, описываемых теоремой Феничеля.

3.3.2. Инвариантное многообразие $W^{ m S}_1(\mu)$ при малых значениях $I_{ m max}$

Рассмотрим теперь случай, когда действие медленного синаптического тока является достаточно коротким, и по окончании его действия система не выходит из области мультипороговости. При этом мы считаем, что значение $T_{\rm s}$ по порядку величины сравнимо или больше, чем характерная длительность одного спайка, $T_{\rm s} \geq T_{\rm spike}$. Мы будем рассматривать переход из области, в которой статическое сепаратрисное многообразие делает M полных оборотов вокруг кривых равновесий $L_i(0)$, в область, в которой статическое сепаратрисное многообразие делает N полных оборотов вокруг $L_i(0)$, где M < N. Для определённости рассмотрим случай M = 2, N = 4.

Введём секущую плоскость $I_{\text{trans}} = I_0$ и будем следить за эволюцией кривой $K(\mu) = W_1^{\text{S}}(\mu) \cap I_0$ в зависимости от значения параметра μ (см. рис. 4). Для большей наглядности рассмотрим, как эволюционирует кривая $K(\mu)$ от бо́льших значений μ к меньшим.

При относительно «больши́х» значениях μ кривая $K(\mu)$ асимптотически близка к сепаратрисе $w_1^{\rm s}(I_{\rm s})$ системы быстрых движений при максимальном значении медленной переменной $I_{\rm s} = I_{\rm max}$ (рис. 4e). С уменьшением значения μ в окрестности седловой траектории на поверхности $W_1^{\rm S}(\mu)$ формируется складка (рис. 4d), возникновение которой связано с таким нелинейным свойством, как неизохронность колебаний. Эта складка не является единственной (рис. 4e). Количество возникающих складок определяется числом витков N, которое совершает сепаратрисное многообразие. С уменьшением μ складки перемещаются вдоль кривой $K(\mu)$ (рис. 46,6) и при последующем уменьшении μ уходят на бесконечность (рис. 4a). При $\mu \to 0$ структура кривой $K(\mu)$ становится асимптотически близкой к сепаратрисе $w_1^{\rm s}(I_{\rm s})$ системы быстрых движений при минимальном значении медленной переменной $I_{\rm s} = I_0$. Форма кривой $K(\mu)$ для промежуточных значений μ (рис. 46-d) при этом является довольно сложной.

Таким образом, уменьшение скорости изменения медленной составляющей синаптического тока приводит к плавной трансформации структуры истинного сепаратрисного инвариантного многообразия от структуры, близкой по форме к статическому сепаратрисному многообразию в момент времени $t = T_s$, к структуре, близкой по форме к статическому сепаратрисному многообразию в момент времени t = 0. Истинное инвариантное многообразие переходного типа характеризуется наличием конечного числа складок на многообразии. Возникновение складок является чисто динамическим эффектом, существование которого не может быть установлено напрямую из классических методов анализа релаксационных систем.



Рис. 4. Трансформация кривой $K(\mu) = W_1^S(\mu) \cap I_{\text{trans}}$ при увеличении скорости μ изменения медленной составляющей синаптического тока I_{syn} и малых значениях I_{max} . Значения параметров: $I_0 = 0.6, I_{\text{max}} = 0.0622796$

4. ПОРОГОВЫЕ СВОЙСТВА

Пусть теперь в уравнении (2) для внешнего тока, действующего на модельный нейрон (1), есть одновременно и быстрый, и медленный синаптические токи. Рассмотрим, как изменяется отклик нейрона на короткое импульсное воздействие в зависимости от параметров медленного синаптического тока. В соответствии с формулой (3), мы считаем длительность приходящего короткого импульса пренебрежимо малой. В этом случае учёт действия импульса сводится к простому изменению мембранного потенциала u в момент прихода стимула $t_0 = 0$ на величину A, равную

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин



Рис. 5. Динамическая структура порогов активации нейрона (1) при больших $I_{\text{max}}(a)$, цифрами обозначены области с соответствующим числом спайков в отклике. Символом ∞ обозначена область, соответствующая переходу нейрона в режим генерации регулярных спайков. Осциллограммы отклика в зависимости от амплитуды тормозящего стимула: |A| = 0,18 (δ); 0,28 (ϵ); 0,68 (ϵ); 0,88 (d) при $I_0 = 0,062$ и $I_{\text{max}} = 0,064$

амплитуде этого импульса. Во все другие моменты времени быстрая составляющая синаптического тока равна нулю и не влияет на динамику системы (1). Отклик нейрона в этом случае определяется свойствами истинного сепаратрисного многообразия $W_1^{\rm S}(\mu)$, играющего роль порога активации нейрона и разделяющего области начальных условий, стартуя с которых система демонстрирует различные типы отклика.

Будем считать, что до прихода импульса нейрон находился в состоянии покоя, совпадающем с состоянием равновесия O_1 системы быстрых движений (6) при $I_{\rm syn} = I_0$. В фазовом пространстве G на секущей плоскости $I_{\rm trans} = I_0$ проведём через точку O_1 с координатами $u = u^*(I_0)$ и $v = v^*(I_0)$ секущую прямую $v = v^*(I_0) = \text{const}$ (по аналогии с рис. 16). Кривая $K(\mu) = W_1^S(\mu) \cap I_0$ пересекает эту прямую в точках $P_i^+(\mu)$ в области значений мембранного потенциала $u > u^*(I_0)$ и в точках $P_i^-(\mu)$ в области значений мембранного потенциала $u > u^*(I_0)$ и в точках $P_i^-(\mu)$ в области значений мембранного потенциала $u < u^*(I_0)$. Здесь индекс i обозначает номер пересечения кривой $K(\mu)$ с прямой $v = v^*(I_0)$ в направлении соответственно возрастания и убывания мембранного потенциала u. Эти точки определяют пороговые значения амплитуд внешнего стимула, при превышении которых нейрон демонстрирует различные типы отклика. Условие попадания в один из таких интервалов может быть записано в виде $|u[P_i^{\xi}(\mu)] - u_1^*(I_0)| < |A| < |u[P_{i+1}^{\xi}(\mu)] - u_1^*(I_0)|, \xi = «+», «-». В соответствии с этим условием на плоскости параметров <math>(\mu, A)$ точки $P_i^{\xi}(\mu)$ определяют линии, по которым можно проследить эволюцию порогов активации нейрона в зависимости от скорости изменения медленной составляющей синаптического тока.

Типичный вид этих линий в случае больши́х значений I_{max} , полученный в результате численного моделирования, приведён на рис. 5. Плоскость параметров (μ , A) разбивается этими линиями на области с различными типами отклика. Спецификой этого разбиения, отражающего динамические свойства порогов активации нейрона, является существование особых областей значений скорости изменения медленной составляющей синаптического тока. Внутри этих областей зависимость числа спайков в отклике от амплитуды стимула не является монотонной, подобно тому, как это имеет место в отсутствие медленного синаптического воздействия. Это свойство иллюстрируют рис. 56-d. На них изображены типичные осциллограммы отклика для четырёх различных

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин

амплитуд внешнего воздействия. Импульсное воздействие с достаточно малой интенсивностью не приводит к возникновению спайков, и нейрон с течением времени релаксирует к состоянию покоя (см. рис. 56). Увеличение амплитуды стимула приводит к генерации единственного спайка в отклике (рис. 56). Последующее увеличение амплитуды стимула переводит нейрон в режим генерации регулярных спайковых колебаний. Вопреки очевидным предположениям, дальнейшее увеличение амплитуды выводит нейрон из режима регулярной генерации спайковых колебаний. Отклик нейрона в этом случае представляет собой бёрст, состоящий всего лишь из двух спайков (рис. 5d). Варьирование малого параметра μ позволяет в широких пределах управлять селективными свойствами нейрона и настраивать его как на детектирование импульса со строго определённой амплитудой, так и на генерацию отклика определённого типа.

Результаты численного моделирования структуры разбиения плоскости параметров (μ, A) на области с различными типами отклика в случае малых значений I_{max} представлены на рис. 6*a*.



Рис. 6. Динамическая структура порогов активации нейрона (1) при малых I_{max} (a, b), цифрами обозначены области с соответствующим числом спайков в отклике. Осциллограммы отклика в зависимости от амплитуды возбуждающего стимула: A = 0,05 (e); 0,15 (e); 0,35 (d); 0,55 (e); 0,65 (x); 1,55 (s); 2,55 (u). Использовались следующие значения параметров: $I_0 = 0,06$, $I_{\text{max}} = 0,0622794$

Видно, что структура порогов в этом случае имеет сложную нелинейную форму, которая не может быть выражена явным образом через параметры μ и A. Покажем, как изменяется отклик нейрона в зависимости от амплитуды стимула для одного фиксированного значения μ . Детализированная пороговая структура в окрестности этого значения представлена на рис. 66. Соответствующие осциллограммы представлены на рис. $6e^{-u}$. Относительно слабые импульсы не способны вызвать генерацию потенциала действия (см. рис. 6e). Однако с увеличением интенсивности внешнего воздействия амплитуда стимула превышает порог активации нейрона, что приводит к генерации единственного спайка в отклике (см. рис. 6e). При дальнейшем увеличении амплитуды стимула количество спайков в отклике возрастает сначала до двух (рис. 6d), затем до трёх (рис. 6e) и, наконец, до четырёх (рис. 6c). Последующее увеличение амплитуды стимула вызывает обратный процесс: количество спайков отклике сначала уменьшается до трёх (рис. 6a), а затем и до двух (рис. 6u). Такое свойство позволяет нейрону не только детектировать сигнал с определённой интенсивностью, но и оценить степень отклонения интенсивности от этого значения по числу спайков в отклике.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом показано, что введение в модель нейрона медленного синаптического тока существенно изменяет динамику системы. Такая модификация приводит к возникновению новых динамических порогов активации нейрона. В зависимости от скорости изменения медленного синаптического тока, нейрон демонстрирует различные типы отклика в ответ на импульсное воздействие с одной и той же интенсивностью. Кроме того, соответствующий выбор характеристик медленного управляющего воздействия позволяет настроить нейрон на генерацию определённого типа отклика в ответ на входящие импульсы, амплитуда которых попадает в строго определённый интервал значений.

Особенность обнаруженного эффекта заключается в том, что он является чисто динамическим. Структура динамического порога, возникающего в системе с медленно изменяющимся током, не может быть напрямую реконструирована из структуры статического порога в предположении, что синаптический ток изменяется квазистатически. Установлено, что характерной чертой сложного динамического порога является формирование складок на пороговом многообразии, роль которого играет сепаратрисное инвариантное многообразие седловой траектории.

Рассмотренная нами модель нейронной активности демонстрирует высокую чувствительность к воздействию медленных относительно слабых управляющих сигналов. Изучение таких систем имеет большое значение для понимания процессов адаптации и пластичности в задачах об обработке сенсорных сигналов и обучении [50, 51]. В частности, рассмотренный нами механизм представляет интерес для изучения новых принципов временно́го кодирования. Подобный вариант кодирования может быть реализован в сенсорных нейронных системах, в которых требуется быстрое преобразование или передача информации на интервалах времени порядка нескольких миллисекунд, что соответствует времени генерации всего лишь нескольких спайков [52, 53]. В этом случае мозг получает большое количество информации, основанной на относительно коротком нейронном отклике. В этом контексте отметим, что рассмотренная нами система с медленным управляющим воздействием позволяет обеспечивать достаточно гибкую настройку при детектировании внешних сигналов на достаточно коротких временах порядка длительности нескольких спайков.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проекты 14-02-31622-мол а и 15-02-04245-А).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Вид кривых медленных движений $L_i(\mu)$ можно приближённо определить методом теории возмущений.

Пусть медленное время $\tau = \mu t$. Далее будем искать медленные решения системы (6) в виде

$$\tilde{u}_i(\mu) = \tilde{u}_i^{(0)}(\tau) + \mu \tilde{u}_i^{(1)}(\tau) + O(\mu^2), \qquad \tilde{v}_i(\mu) = \tilde{v}_i^{(0)}(\tau) + \mu \tilde{v}_i^{(1)}(\tau) + O(\mu^2), \qquad I(\mu) = I_0 + \tau, \ (\Pi 1.1)$$

где i = 1, 2, 3 — номер соответствующей медленной кривой, $\tilde{u}_i^{(0)}(\tau)$, $\tilde{u}_i^{(1)}(\tau)$, $\tilde{v}_i^{(0)}(\tau)$, $\tilde{v}_i^{(1)}(\tau)$ — медленные функции неизвестного вида.

Подставляя решения (П1.1) в (3) и разделяя переменные разного порядка малости, находим

$$\tilde{u}_{i}^{(0)}(\tau) = u_{i}^{*}(I_{0} + \tau), \qquad \tilde{u}_{i}^{(1)}(\tau) = \frac{\left[1 - \tilde{u}_{i}^{(0)}(\tau)^{2} - \varepsilon\right] \frac{\mathrm{d}\tilde{u}_{i}^{(0)}}{\mathrm{d}\tau}}{\varepsilon \,\mathrm{d}\Phi/\,\mathrm{d}u_{1}\Big|_{u_{1} = \tilde{u}_{i}^{(0)}(\tau)}}, \tag{II1.2}$$

$$\tilde{v}_i^{(0)}(\tau) = 0, \qquad \tilde{v}_i^{(1)}(\tau) = \frac{\mathrm{d}\tilde{u}_i^{(0)}}{\mathrm{d}\tau},$$
(II1.3)

где $u_i^*(I_0 + \tau)$ задаётся соотношениями (5), в которых следует сделать формальную замену $I_0 \to J_0 + \tau, 0 < \tau < T_s$.

Анализ медленного решения показывает, что на рассматриваемом участке изменения переменной $I_{\rm syn}$ вид многообразий $L_i(\mu)$ отличается от вида соответствующих предельных многообразий $L_i(0)$ на величину порядка μ во всей рассматриваемой области изменения переменной $I_{\rm syn}$ за исключением достаточно малой окрестности точек $I_{\rm syn} = I_0^{\rm SN_1}$ и $I_{\rm syn} = I_0^{\rm SN_2}$, соответствующих седлоузловым бифуркациям.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Вид поверхностей, касательных к истинным сепаратрисным инвариантным многообразиям $W_i^{\rm S}(\mu)$ и $W_i^{\rm U}(\mu)$, i = 1, 2, в локальной окрестности седловой траектории $L_2(\mu)$ будем искать следующим образом. Введём в системе (6) новые переменные

$$\xi = u - \tilde{u}_2, \qquad \eta = v - \tilde{v}_2, \tag{\Pi2.1}$$

где $\tilde{u}_2 = \tilde{u}_2(I_{\text{syn}}), \ \tilde{v}_2 = \tilde{v}_2(I_{\text{syn}})$ — координаты истинной седловой траектории $L_2(\mu)$ (см. Приложение 1).

Подставляя (П2.1) в (6) и полагая $|\xi| \ll 1$, $|\eta| \ll 1$, линеаризуем систему (6) в окрестности $L_2(\mu)$ и получим

$$\dot{\xi} = a(\tau)\xi + b(\tau)\eta, \qquad \dot{\eta} = c(\tau)\xi + d(\tau)\eta, \qquad (\Pi 2.2)$$

где $\tau = \mu t$ — медленное время, $a(\tau) = f'_u [\tilde{u}_2(\tau)], b(\tau) = -1, c(\tau) = \varepsilon g'_u [\tilde{u}_2(\tau)], d(\tau) = -\varepsilon.$

Поверхности, касательные к сепаратрисам тривиального седлового состояния равновесия линейной системы (П2.2) с медленно меняющимися коэффициентами, будем искать следующим образом. Вдоль этих поверхностей сохраняется линейная связь между переменными ξ и η . Поэтому мы будем искать уравнения касательных поверхностей в следующем виде:

$$\eta = m(\tau)\xi + n(\tau),\tag{II2.3}$$

где коэффициенты $m = m(\tau)$ и $n = n(\tau)$ являются медленными функциями времени. Тогда

$$\dot{\eta} = \mu m'_{\tau} \xi + m \dot{\xi} + \mu n'_{\tau}.$$
 (II2.4)

Здесь и далее точкой обозначена производная по быстрому времени t, а штрихом — производная по медленному времени τ . Подставляя $\dot{\xi}$ и $\dot{\eta}$ из (П2.3) в (П2.4), получим

$$\eta = \frac{\mu m_{\tau}' + ma - c}{d - mb} \xi + \frac{\mu n_{\tau}'}{d - mb}.$$
 (II2.5)

Тогда из (П2.5) с учётом (П2.3) следует, что

$$n = \frac{\mu n'_{\tau}}{d - mb}, \qquad m = \frac{\mu m'_{\tau} + ma - c}{d - mb}.$$
 (II2.6)

Первое уравнение системы (П2.6) представляет собой линейное дифференциальное уравнение с переменными коэффициентами первого порядка. Его решение может быть записано в виде

$$n(\tau) = n(0) \exp\left[\frac{1}{\mu} \int_{0}^{\tau} (d - mb) \,\mathrm{d}\tau\right]. \tag{\Pi2.7}$$

Поскольку в нашем случае n(0) = 0, то из (П2.7) получаем

$$n(\tau) = 0. \tag{\Pi2.8}$$

Рассмотрим теперь второе уравнение системы (П2.6). Это уравнение Риккати с малым параметром при старшей производной. Его приближенное решение будем искать методом теории возмущений в виде ряда по малому параметру μ :

$$m(\tau) = m_0(\tau) + \mu m_1(\tau) + O(\mu^2). \tag{II2.9}$$

Тогда

1080

$$\dot{m} = \mu m_0'(\tau) + \mu^2 m_1'(\tau) = -b \left(m_0^2 + 2\mu m_0 m_1 + \mu^2 m_1^2 \right) + (d-a) m_0 + \mu m_1 + c.$$
(II2.10)

Разделяя в (П2.10) члены разного порядка малости и пренебрегая поправками выше первого порядка, получим

$$-bm_0^2 + (d-a)m_0 + c = 0,$$

$$m_0' = -2bm_0m_1 + (d-a)m_1.$$
(II2.11)

Разрешая первое уравнение (П2.11) относительно m_0 и подставляя затем во второе уравнение, получим

$$(m_0)_{1,2} = \frac{a - d \pm \sqrt{(a - d)^2 + 4bc}}{-2b}, \qquad (m_1)_{1,2} = \frac{m'_0}{-2bm_0 + d - a}.$$
 (II2.12)

Мы рассматриваем случай, когда знаменатель в первом и во втором уравнении (П2.12) не обращается в ноль на интервале времени $t \in [0, T_{\rm s}]$. Тогда локальное представление (П2.3) касательных к сепаратрисам седловой траектории остаётся справедливым на всём интервале изменения медленной переменной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. FitzHugh R. // Bull. Math. Biophys. 1955. V. 17, No. 4. P. 257.
- 2. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека в 3-х томах (пер. с англ.), Т. 1. М.: Мир, 2007. 323 с.
- 3. Desroches M., Krupa M., Rodrigues S. // J. Math. Biol. 2013. V. 67, No. 4. P. 989.
- 4. Brunel N., van Rossum M. C. W. // Biol. Cybern. 2007. V. 97, No. 5–6. P. 341. (Engl. transl.).
- 5. Brunel N., van Rossum M. C. W. // Biol. Cybern. 2007. V. 97, No. 5–6. P. 337.
- 6. Stein R. // Biophys. J. 1965. V. 5, No. 2. P. 173.
- 7. Brette R., Gerstner W. // J. Neurophysiol. 2005. V. 94, No. 5. P. 3637.
- 8. Benda J., Maler L., Longtin A. // J. Neurophysiol. 2010. V. 104, No. 5. P. 2806.
- 9. Taschenberger H., von Gersdorff H. // J. Neurosci. 2000. V. 20, No. 24. P. 9162.
- 10. Klug A., Trussell L. O. // J. Neurophysiol. 2006. V. 96, No. 3. P. 1547.
- 11. Hodgkin A. L., Huxley A. F. // J. Physiol. 1952. V. 117, No. 4. P. 500.
- 12. Hindmarsh J. L., Rose R. M. // Nature. 1982. V. 296. P. 162.
- 13. Hindmarsh J. L., Rose R. M. // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1984. V. 221, No. 1 222. P. 87.
- 14. Morris C., Lecar H. // Biophys. J. 1981. V. 35, No. 1. P. 193.
- 15. FitzHugh R. // Biophys. J. 1961. V. 1, No. 6. P. 445.
- 16. Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. // Proc. of the IRE. 1962. V. 50, No. 10. P. 2061.
- 17. Abbott L. E., Kepler T. B. // Statist. Mechanics of Neural Networks. Lecture Notes in Physics / Eds. by L. Garrido. Berlin: Springer, 1990. V. 368. P. 5.
- Некоркин В. И., Дмитричев А. С., Щапин Д. С., Казанцев В. Б. // Мат. Модел. 2005. Т. 17, № 6. С. 75.
- 19. Kazantsev V. B. // Phys. Rev. E. 2001. V. 64, No. 5. P. 056210.
- Binczak S., Kazantsev V. B., Nekorkin V. I., Bilbault J. M. // Electron. Lett. 2003. V. 39. No. 13. P. 961.
- 21. Binczak S., Jacquir S., Bilbault J. M., et al. // Neural Networks. 2006. V. 19, No. 5. P. 684.
- 22. Azouz R., Gray C. M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97, No. 14. P. 8110.
- 23. Henze D. A., Buzsaki G. // Neuroscience. 2001. V. 105, No. 1. P. 121.
- 24. Wilent W. B., Contreras D. // J. Neurosci. 2005. V. 25, No. 11. P. 2983.
- 25. Daoudal G., Debanne D. // Learn. Mem. 2003. V. 10, No. 6. P. 456.
- 26. Platkiewicz J., Brette R. // PLoS Comput. Biol. 2011. V. 7, No. 5. Art. no. 1001129.
- 27. Higgs M. H., Spain W. J. // J. Physiol. 2011. V. 589, No. 21. P. 5125.
- 28. Fontaine B., Pen J. L., Brette R. // PLoS Comput. Biol. 2014. V. 10, No. 4. Art. no. 1003560.
- 29. Platkiewicz J., Brette R. // PLoS Comput. Biol. 2010. V. 6, No. 7. Art. no. 1000850.
- 30. Bender K. J., Trussell L. O. // Neuron. 2009. V. 61, No. 2. P. 259.
- 31. Grubb M.S., Shu Y., Kuba H., et al. // J. Neurosci. 2011. V. 31, No. 45. P. 16049.
- Mitry J., McCarthy M., Kopell N., Wechselberger M. // J. Math. Neurosci. 2013. V. 3, No. 12. P. 1.
- 33. McCarthy M. M., Kopell N. // SIAM J. Appl. Dyn. Syst. 2012. V. 11, No. 4. P. 1674.
- 34. Tonnelier A. // Phys. Rev. E. 2014. V. 90, No. 2. Art. no. 022701.
- Kazantsev V. B., Tchakoutio Nguetcho A. S., Jacquir S., et al. // Neurocomputing. 2012. V. 83. P. 205.
- 36. Кириллов С. Ю., Некоркин В. И. // Изв. вузов. Радиофизика. 2013. Т. 56, № 1. С. 39.
- 37. Кириллов С. Ю., Некоркин В. И. // Изв. вузов. Радиофизика. 2014. Т. 57, № 11. С. 934.
- 38. Baer S. M., Erneux T., Rinzel J. // SIAM J. Appl. Math. 1989. V. 49, No. 1. P. 55.
- Benoit E. Dynamic bifurcations. Lecture notes in mathematics. V. 1493. Berlin: Springer, 1991. 219 p.

С. Ю. Кириллов, В. И. Некоркин

- 40. Neishtadt A. I., Simo C., Treschev D. V. // Prog. Nonlin. 1996. V. 19. P. 253.
- 41. Нейштадт А.И., Сидоренко В.В. // Прикл. мат. и мех. 1997. Т. 61, № 1. С. 18.
- 42. Greengard P. // Science. 2001. V. 294, No. 5544. P. 1024.
- 43. Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний. М.: Изд-во физ.-мат. лит., 1959. 915 с.
- 44. Мищенко Е. Ф., Розов Н. Х. Дифференциальные уравнения с малым параметром и релаксационные колебания. М.: Наука, 1975. 248 с.
- 45. Ильяшенко Ю.С. Избранные задачи теории динамических систем. М.: МЦНМО, 2011. 124 с.
- 46. Крылов Н. М., Боголюбов Н. Н. Введение в нелинейную механику. Киев: Изд-во АН УССР, 1937. 366 с.
- 47. Тихонов А. Н. // Мат. сборник. 1952. Т. 31 (73), № 3. С. 575.
- 48. Аносов Д. В. // Мат. сборник. 1960. Т. 50 (92), № 3. С. 299.
- 49. Fenichel N. // J. Differential Equations. 1979. V. 31, No. 1. P. 53.
- 50. Song I., Huganir R. L. // Trends Neurosci. 2002. V. 25, No. 11. P. 578.
- 51. Abbott L.F., Regehr W.G. // Nature. 2004. V. 431. P. 796.
- 52. Thorpe S., Delorme A., van Rullen R. // Neural Networks. 2001. V. 14, No. 6–7. P. 715.
- 53. Katai S., Kato K., Unno S., et al. // Eur. J. Neurosci. 2010. V. 31. P. 1 322.

Поступила в редакцию 28 июля 2015 г.; принята в печать 10 ноября 2015 г.

COMPLEX DYNAMIC THRESHOLDS AND ACTION-POTENTIAL GENERATION IN THE MODEL OF NEURAL ACTIVITY

S. Yu. Kirillov and V. I. Nekorkin

This work is devoted to studying the processes of activation of the neurons whose excitation thresholds are not constant and vary in time (the so-called dynamic thresholds). The neuron dynamics is described by the FitzHugh–Nagumo model with nonlinear behavior of the recovery variable. The neuron response to the external pulsed activating action in the presence of the slowly varying synaptic current is studied within the framework of this model. The structure of the dynamic threshold is studied and its properties depending on the external-action parameters are established. It was found out that the formation of the "folds" in the separatrix threshold manifold in the model phase space is the feature of the complex dynamic threshold. High sensitivity of the neuron to the action of the slow and comparatively weak control signals is established. This explains the capability of the neurons to perform flexible tuning of their selective properties for detecting various external signals at sufficiently short times (of order of duration of several spikes).