Письма в ЖЭТФ, том 98, вып. 10, с. 707 – 712

Синхронизация с произвольным сдвигом фаз в паре синаптически связанных нейронных генераторов

А. Ю. Симонов[+1)], *С. Ю. Гордлеева*[+*], *А. Н. Писарчик*[×○], *В. Б. Казанцев*[+*]

[+]*Нижегородский государственный университет им. Лобачевского, 603950 Н.Новгород, Россия*

[×]*Центр исследования оптики, 37150 Леон, Гуанахуато, Мексика*

[○]*Центр биомедицинских технологий, Политехнический университет Мадрида, 28223 Мадрид, Испания*

[*]*Институт прикладной физики РАН, 603950 Н.Новгород, Россия*

Поступила в редакцию 17 сентября 2013 г.

В работе исследуется фазовая динамика пары импульсных нейронных генераторов, связанных нелинейной однонаправленной связью. Для различных значений силы связи и параметра деполяризации нейрона получен эффект синхронизации с регулируемой величиной относительной фазы импульсов. Установлено, что эта величина определяется разностью уровней деполяризации нейронов и не зависит от силы синаптической связи. Механизм синхронизации изучается с помощью построения и анализа одномерных отображений фазы. Дается интерпретация эффекта захвата фазы импульсов применительно к феномену синаптической пластичности в нейробиологии.

DOI: 10.7868/S0370274X13220104

1. Введение. Явление синхронизации [1–3] играет ключевую роль в процессах обработки сигналов и информации в нейронных системах мозга [4, 5]. Частичная синхронизация ансамблей нейронов лежит в основе формирования популяционных ритмов мозга (альфа-, тета- и гамма-осцилляции) [6–8]. Синхронная активность больших ансамблей нейронов мозга ассоциируется с патологическими процессами, в частности с эпилептиформной активностью [9]. На уровне локальной динамики синхронная активация пары нейронных генераторов с небольшим фазовым сдвигом между взаимодействующими нейронами приводит к долговременным изменениям эффективности передачи сигнала между ними [10, 11]. В нейробиологии этот феномен называется синаптической пластичностью. Как считается, именно синаптическая пластичность лежит в основе обучения и когнитивных функций в мозге. Отметим, что эффект пластичности может обладать фазово-селективными свойствами (в англ. STDP – *spike timing dependent plasticity*), что означает зависимость параметров нейронной сети от относительной фазы импульсов [12].

В классических работах по взаимодействию нейронных генераторов исследование синхронизации сводится к анализу простых фазовых уравнений [3, 13–15]. В частности, вычисляя кривую фазового ответа для различных внешних воздействий, удалось найти режимы устойчивого захвата фазы [15] и установить их связь с типом бифуркации в модели генератора [16, 17] и наличием резонансов [18, 2]. В большинстве работ основным контрольным параметром является сила связи между нейронами, величина которой определяет возникновение тех или иных динамических режимов коллективной динамики. Другим важным параметром динамики нейронных генераторов является уровень деполяризации, определяющий порог возбуждения нейрона и частоту импульсной активности. Этот параметр, по существу, определяет положение рабочей точки нейронного автогенератора. Отметим также, что в нейробиологии уровень деполяризации нейрона может регулироваться как собственной динамикой клетки, так и за счет внеклеточных факторов, роль которых в последние годы активно изучается [12, 19–22].

В данной работе предлагается модель пары синаптически связанных биологических импульсных нейронных генераторов, способных устанавливать устойчивый режим захвата фазы с различной величиной сдвига фаз. Характерной особенностью данной модели является зависимость значения установившейся фазы от приложенного тока, определяющего уровень деполяризации нейрона, который в биологических нейронах может управляться, например, посредством внеклеточных сигналов. При этом

[1)]e-mail: simonov@neuro.nnov.ru

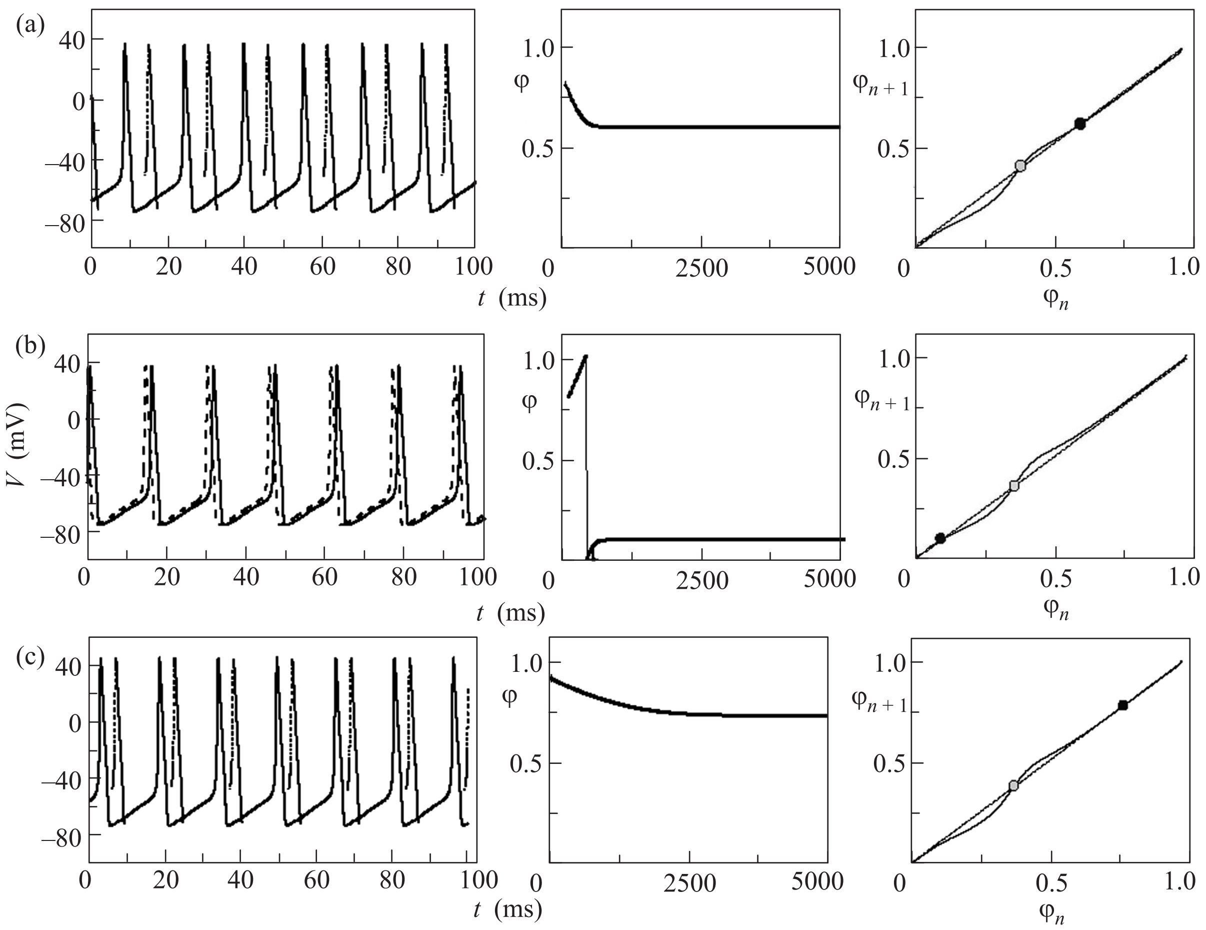

Рис. 1. Примеры режимов синхронизации в модели пары синаптически связанных импульсных нейронных генераторов (1): (a) – противофазный ($I_{\text{app},1} = -8$ мкА/см^2, $I_{\text{app},2} = -8.24$ мкА/см^2, $g_{\text{syn}} = 0.025$ мСм/см^2), (b) – синфазный с задержкой ($I_{\text{app},1} = -8$ мкА/см^2, $I_{\text{app},2} = -7.8$ мкА/см^2, $g_{\text{syn}} = 0.025$ мСм/см^2), (c) – с опережением ($I_{\text{app},1} = -8$ мкА/см^2, $I_{\text{app},2} = -8.02$ мкА/см^2, $g_{\text{syn}} = 0.025$ мСм/см^2). Левые панели – осциллограммы мембранных потенциалов после переходных процессов. Пунктир – управляющий нейрон, сплошная линия – управляемый нейрон. Средние панели – сходимость относительной фазы к устойчивой неподвижной точке. Правые – отображения фазы. Устойчивые и неустойчивые неподвижные точки отображений отмечены сплошными и пустыми кружками соответственно

значение относительной фазы не зависит от силы связи между нейронными генераторами. Кроме того, при определенных условиях в модели возможен режим опережающей синхронизации. В данном режиме фаза управляемого генератора опережает фазу управляющего, предсказывая момент начала следующего периода [23]. Отметим, что классический подход в работах по опережающей синхронизации [24] предполагает наличие петли отрицательной обратной связи с задержкой управляемого генератора самого на себя. В нашем случае режим опережающей синхронизации демонстрируют генераторы с различными параметрами деполяризации.

2. Модель. Рассматриваемая модель представляет собой систему, состоящую из двух нейронов Ходжкина–Хаксли [25], связанных между собой однонаправленной возбуждающей нелинейной связью, описывающей кинетику химического синапса:

$$\begin{aligned} C\frac{dV_1}{dt} &= -\sum I_{\text{ion},1} - I_{\text{app},1}, \\ C\frac{dV_2}{dt} &= -\sum I_{\text{ion},2} - I_{\text{app},2} - I_{\text{syn}}, \\ I_{\text{syn}} &= \frac{g_{\text{syn}}(V_2 - V_{\text{syn}})}{1 + \exp -(V_1 - \theta_{\text{syn}})/k_{\text{syn}}}. \end{aligned} \tag{1}$$

Здесь индексы “1” и “2” обозначают управляющий (пресинаптический) и управляемый (постсинаптический) нейроны соответственно, C – удельная мембранная емкость, V_1 и V_2 – мембранные потенциалы, t – время. Собственная динамика мембранного потенциала каждого нейрона определяется тремя ионными токами $I_{\rm ion}$: натриевым, калиевым и омическим током утечки, а также постоянным деполяризующим током. Мгновенные значения активных ионных токов зависят от состояния воротных переменных, уравнения для динамики которых для краткости изложения здесь не приводятся (см., например, [25, 26]). Воздействие управляющего нейрона на управляемый описывается синаптическим током $I_{\rm syn}$ в уравнении для потенциала ведомого нейрона. Реверсивный синаптический потенциал для возбуждающей связи $V_{\rm syn} = 0$ мВ. Последнее означает, что находясь в состоянии покоя ($V_2 \approx -70$ мВ), постсинаптический нейрон получает отрицательный синаптический ток. Это увеличивает скорость роста мембранного потенциала и, следовательно, вероятность генерации импульса. Выбор параметров пороговой синаптической функции, задающих ее сдвиг ($\theta_{\rm syn} = 0$ мВ) и крутизну ($k_{\rm syn} = 0.2$ мВ), обеспечивает кратковременный отклик постсинаптического нейрона только на верхушку пресинаптического импульса. Воздействие подпороговых флуктуаций мембранного потенциала ведущего нейрона отсекается.

Значения приложенных токов $I_{{\rm app},i}$ являются постоянными и определяют уровень деполяризации нейронов, а также динамический режим (возбудимый, колебательный или бистабильный) [2, 27, 28]. В случае колебательного или бистабильного режимов значение приложенного тока однозначно определяет частоту генерации импульсов. При используемом наборе параметров нейрон находится в бистабильном режиме при $5.5 < I_{\rm app} < 8.7$ и в колебательном режиме при $I_{\rm app} > 8.7$ [28]. Параметры приложенного тока обоих генераторов выбирались соответствующими колебательному режиму.

В случае связанных импульсных генераторов относительная фаза определяется как разность времен моментов генерации импульсов двух осцилляторов, нормированная на период [2, 28, 29]:

$$\varphi(n) = \frac{t_2^{\rm sp}(n) - t_1^{\rm sp}(n)}{T_1}. \qquad (2)$$

Примеры осциллограмм мембранных потенциалов системы (1) и соответствующая им динамика фазы, вычисляемой по формуле (2), представлены на рис. 1 (левые и средние панели). Видно, что в зависимости от параметров в модели реализуются как режим противофазной синхронизации (рис. 1a), так и синфазные колебания (рис. 1b). Кроме того, установившаяся фаза может принимать близкие к единице значения (рис. 1c), что можно охарактеризовать как опережающую синхронизацию. Следует отметить, что противофазный режим захвата фазы является нетипичным для возбуждающей связи. Аналогичные результаты были получены для модели Ровата–Сельверстона [30] в работах [31, 32]. Принципиальным отличием результата настоящей работы является возможность регулирования относительной фазы за счет изменения параметра деполяризации. Отметим также, что в данном случае периодическое возбуждающее воздействие приводит к уменьшению частоты ведомого нейрона. Этот контринтуитивный эффект также наблюдался и в аналогичных системах связанных импульсных генераторов [15]. Далее мы исследуем механизм управления фазой в паре импульсно-связанных нейронных генераторов.

3. Отображение фазы. Для проверки устойчивости режимов захвата фазы, продемонстрированных на рис. 1, фазовая динамика системы (1) может быть исследована при помощи отображений фазы [29]. Кратко говоря, разность фаз пресинаптического и постсинаптического импульсов φ_n задается за счет выбора начальных условий управляемого генератора на предельном цикле со сдвигом относительно условно выбранной точки начала периода колебаний, соответствующей максимуму потенциала V. Фаза колебаний управляющего нейрона при этом выбирается равной нулю (в точке максимума потенциала). После генерации следующей пары импульсов разность фаз φ_{n+1}, вычисляемая согласно (2), обновляется. Данная процедура повторяется для всех значений $\varphi_n \in [0, 1]$. Примеры отображений фазы, соответствующие синфазному и противофазному режимам синхронизации, приведены на рис. 1 (правые панели). Пересечения кривой фазового отображения с диагональю определяют неподвижные точки, устойчивость которых зависит от значения мультипликатора. Видно, что в каждом случае существует одна устойчивая неподвижная точка, соответствующая установившемуся значению относительной фазы. Отображение фазы можно записать в следующем виде:

$$\varphi(n+1) = \varphi(n) + F[\varphi(n), T_1, T_2, g_{\rm syn}], \qquad (3)$$

где T_1 и T_2 – собственные периоды колебаний управляющего и управляемого генераторов соответственно, F – функция переустановки фазы [33]. Исходя из определения фазы (2) F может быть представлена как

$$F = T_2 - T_1 + {\rm PRC}[\varphi(n), g_{\rm syn}], \qquad (4)$$

где PRC – кривая фазового ответа управляемого нейрона, определяемая динамикой самого нейрона (типом бифуркации рождения предельного цикла), а также наличием подпороговых резонансных свойств

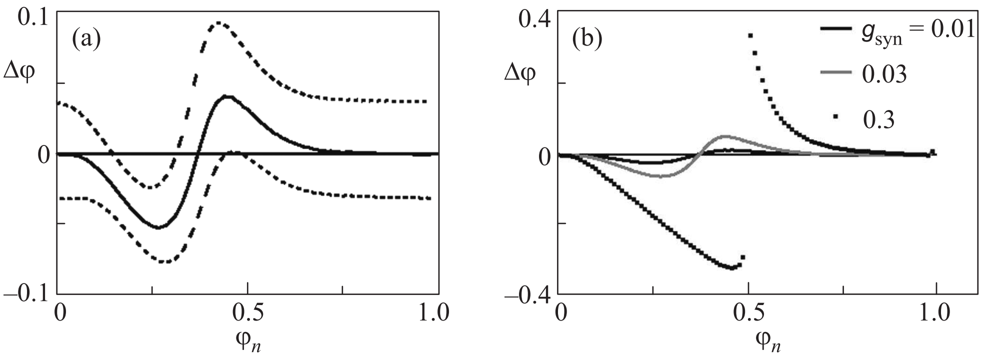

Рис. 2. Кривые переустановки фазы F при различных значениях: (a) – уровня деполяризации управляющего нейрона, определяющего расстройку ($I_{\mathrm{app},1} = 8\,$мкА/см^2, $I_{\mathrm{app},2} = 7.3$, 8, $8.7\,$мкА/см^2 для верхнего, среднего и нижнего графиков соответственно при $g_{\mathrm{syn}} = 0.025\,$мСм/см^2); (b) – силы связи для значений $g_{\mathrm{syn}} = 0.01$, 0.03 и $0.3\,$мСм/см^2 при $I_{\mathrm{app},1} = I_{\mathrm{app},2} = 8\,$мкА/см^2

[2, 16, 18]. В частности, в модели Ходжкина–Хаксли переход в колебательный режим осуществляется через бифуркацию Андронова–Хопфа. Следовательно, данный генератор имеет кривую фазового ответа второго типа. Теоретические результаты свидетельствуют о том, что кривая фазового ответа зависит от силы связи линейно [3, 15]:

$$\mathrm{PRC}[\varphi(n), g_{\mathrm{syn}}] = g_{\mathrm{syn}} f[\varphi(n)]. \tag{5}$$

Это подтверждается и в нейробиологических экспериментах [34]. Кроме того, при слабом взаимодействии кривая фазового ответа однозначно определяет следующее значение фазы при периодическом воздействии со стороны управляющего генератора [35]. В противном случае необходимо учитывать фазовые перестановки от воздействия не одного, а нескольких последних импульсов [36]. Вместе с тем экспериментальные результаты свидетельствуют о несущественном вкладе предыдущих импульсов в значение фазового сдвига [37]. Таким образом, вид фазового отображения определяется кривой фазового ответа с коэффициентом усиления, равным силе связи, и линейным смещением, равным разности собственных периодов управляемого и управляющего генераторов, определяющей частотную расстройку. Данный факт проиллюстрирован на рис. 2. На нем показан вид функции F, построенной численно для модели (1), при различных значениях расстройки и силы связи.

Видно, что вертикальное смещение кривой переустановки фазы линейно зависит от расстройки. Установка устойчивого режима захвата фазы со значением, соответствующим возрастающему участку PRC, невозможна. Остальные значения фазы:

$$\varphi^* = f^{-1}\left(\frac{T_1 - T_2}{g_{\mathrm{syn}}}\right), \tag{6}$$

можно получить, выбирая соответствующий уровень деполяризации. При этом обратная функция f^{-1} определена только на убывающих участках f в (5) и, следовательно, является однозначной и кусочно-непрерывной. Заметим, что расстройка задавалась при помощи изменения частоты управляемого нейрона. Однако аналогичный результат можно получить и за счет подстройки частоты управляющего нейрона.

Возможность получения устойчивых режимов захвата с различными значениями фазы продемонстрирована на рис. 3. Для каждого из значений уровня деполяризации (рис. 3a) и силы связи (рис. 3b) было рассчитано отображение фазы и найдена координата устойчивой неподвижной точки как геометрическое место пересечения диагонали кривой фазового отображения сверху вниз. В случае пересечения $\varphi(n+1)$ и $\varphi(n)$ под малыми углами (мультипликатор близок к единице) дополнительно рассчитывались реализации мембранных потенциалов до достижения устойчивого режима захвата фазы. Устойчивость проверялась подачей малых фазовых сдвигов в обе стороны. Из рис. 3 видно, что ключевым параметром, влияющим на устойчивое значение фазы, является не сила связи, а уровень деполяризации. На рис. 3a присутствует диапазон значений фазы, для которых не существует устойчивого режима захвата (другими словами, φ^* является кусочно-непрерывной), как и было установлено аналитически (6).

Однако в случае сильных связей функция F сама может стать кусочно-непрерывной, как это показано на рис. 2b для $g_{\mathrm{syn}} = 0.3$. В классической теории фазовой синхронизации связанных осцилляторов данный разрыв появляется при существенном

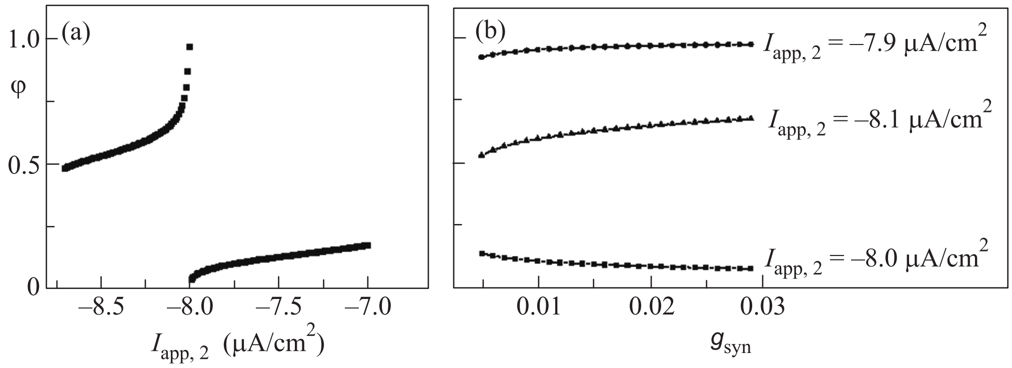

Рис. 3. Зависимости координаты устойчивой неподвижной точки от уровня деполяризации (a) и от силы связи при различных значениях уровня деполяризации $I_{\mathrm{app},2}$ (b)

увеличении силы связи. При этом кривая фазового ответа становится убывающей на обоих участках [2, 18], что дает возможность установки произвольной устойчивой фазы за счет выбора расстройки. В случае биологических нейронных генераторов Ходжкина–Хаксли форма предельного цикла существенно отличается от окружности, а изохроны являются сложными траекториями в четырехмерном пространстве. Это и объясняет наличие небольшого возрастающего участка перед разрывом на кривой F при больших связях (см. рис. 2b, $g_{\mathrm{syn}} = 0.3$). Тем не менее увеличение силы связи способно полностью заполнить диапазон значений фаз, не достижимый за счет управления только уровнем деполяризации.

4. Обсуждение. Итак, в настоящей работе представлена модель пары импульсных нейронных осцилляторов Ходжкина–Хаксли, связанных однонаправленной импульсной химической связью, имитирующей синаптическое воздействие. Методом построения точечных отображений исследованы механизмы захвата фазы импульса управляемого нейрона. Аналитически и численно показано, что при слабом взаимодействии устанавливается устойчивый режим захвата с различными значениями относительной фазы в зависимости от частотной расстройки генераторов, задаваемой внешним приложенным током. При этом установившееся значение относительной фазы не зависит от силы связи, которая служит дополнительным управляющим параметром, расширяющим диапазон допустимых значений фазы.

В первую очередь данный эффект интересен с точки зрения нелинейной динамики как фундаментальное нелинейное явление теории синхронизации, заключающееся в управлении фазовым сдвигом в режиме устойчивого захвата фазы за счет опосредованной параметром деполяризации подстройки разности частот генераторов. Это соответствует как классическому представлению о фазовой динамике взаимодействующих генераторов, так и современным результатам исследования синаптически связанных импульсных нейронов [12, 38, 39].

Фазовая синхронизация двух нейронных генераторов с произвольным сдвигом фаз может играть важную роль в генерации и распространении информационных сигналов в живых нейронных сетях мозга. Так, например, два водителя ритма способны устанавливать как отрицательный (опережающая синхронизация), так и положительный (синхронизация с фазовой задержкой) фазовый сдвиг. Данное явление имеет потенциальную значимость для больших сетей с множеством синхронизованных пар, управляющих переключением между путями распространения сигнала посредством инициирования синаптических перестроек [10, 11] за счет подстройки своих уровней деполяризации. Полученный результат подтверждает гипотезу о возможном влиянии активной внеклеточной среды мозга на процессы передачи сигналов. Учет внеклеточных факторов, в частности динамики глиальных клеток и внеклеточного матрикса, приводит к появлению медленных флуктуаций уровней деполяризации нейронов. Это, в свою очередь, ведет к флуктуациям фазовых соотношений.

Наконец, мы показали, что в паре нейронных генераторов, связанных однонаправленной синаптической связью, одним из устойчивых режимов захвата фазы является опережающая синхронизация (рис. 1c). Данный феномен в нейронных сетях мозга может лежать в основе предсказания ключевых событий окружающей среды при формировании рефлекторных сенсоромоторных реакций.

Работа поддержана ФЦП (14.B37.21.0194, 14.B37.21.1203), грантами РФФИ # 13-02-01223 и 13-04-12041, работа также частично поддержана грантом Правительства РФ (проект 11.G34.31.0012). А.Ю.С. и С.Ю.Г. благодарят Совет по гратам Президента РФ (СП-991.2012.4 и СП-1668.2013.4) за финансовую поддержку. А.Н.П. благодарит CONACYT и BBVA за финансовую поддержку.

---

1. A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths, *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences* (Cambridge Nonlinear Science Series), 1st Ed., Cambridge University Press (2003).
2. E. M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting*, The MIT press (2007).
3. Y. Kuramoto, *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*, Springer-Verlag (1984).
4. R. R. Llinás, *I of the Vortex: From Neurons to Self*, MIT Press, London (2002).
5. G. Buzsaki, *Rhythms of the Brain*, Oxford University Press, USA (2006).
6. G. Buzsáki and J. J. Chrobak, Current opinion in neurobiology **5**(4), 504 (1995).
7. J. Csicsvari, H. Hirase, A. Mamiya, and G. Buzsáki, Neuron **28**(2), 585 (2000).
8. C. S. Rex, L. L. Colgin, Y. Jia, M. Casale, T. K. Yanagihara, M. Debenedetti, C. M. Gall, E. A. Kramar, and G. Lynch, PloS one **4**(11), e7761 (2009).
9. R. S. Fisher, W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, and J. Engel, Epilepsia **46**(4), 470 (2005).
10. H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, and B. Sakmann, Science **275**(5297), 213 (1997).
11. G. Q. Bi and M. M. Poo, Journal of Neuroscience **18**(24), 10464 (1998).
12. V. Kazantsev and I. Tyukin, PloS one **7**(3), e30411 (2012).
13. G. B. Ermentrout and N. Kopell, SIAM Journal on Applied Mathematics **50**(1), 125 (1990).
14. G. B. Ermentrout and N. Kopell, Journal of Mathematical Biology **29**(3), 195 (1991).
15. D. Hansel, G. Mato, and C. Meunier, Europhysics Letters **23**(5), 367 (1993).
16. D. Hansel, G. Mato, and C. Meunier, Neural Computation **7**(2), 307 (1995).
17. G. B. Ermentrout, L. Glass, and B. E. Oldeman, Neural computation **24**(12), 3111 (2012).
18. E. Izhikevich and Y. Kuramoto, *Weakly coupled oscillators*, Encyclopedia of mathematical physics (2006), p. 48.
19. A. Semyanov, Neurochemistry international **52**(1, 2), 31 (2008).
20. A. Dityatev and M. Schachner, Nature reviews. Neuroscience **4**(6), 456 (2003).
21. A. Dityatev and D. Rusakov, Current opinion in neurobiology **21**(2), 353 (2011).
22. S. Gordleeva, S. Stasenko, A. Semyanov, A. Dityatev, and V. Kazantsev, Frontiers in ... 6 (November), 1 (2012).
23. M. Ciszak, O. Calvo, C. Masoller, C. Mirasso, and R. Toral, Phys. Rev. Lett. **90**(20), 204102 (2003).
24. H. Voss, Phys. Rev. E **61**(5), 5115 (2000).
25. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, J. of Physiology **117**(4), 500 (1952).
26. L. S. Borkowski, *Nonlinear dynamics of hodgkin-huxley neurons*, Poznan (2010).
27. J. Rinzel and R. N. Miller, Mathematical Biosciences **49**(1, 2), 27 (1980).
28. V. Kazantsev and S. Asatryan, Phys. Rev. E **84**(3), 031913 (2011).
29. V. B. Kazantsev, V. I. Nekorkin, S. Binczak, S. Jacquir, and J. M. Bilbault, Chaos (Woodbury, N.Y.) **15**(2), 23103 (2005).
30. P. F. Rowat and A. I. Selverston, Journal of neurophysiology **70**(3), 1030 (1993).
31. V. Kazantsev and A. Pimashkin, Phys. Rev. E: Statistical, Nonlinear and Soft Matter Physics **76**, 031912 (2007).
32. A. Simonov, I. Kastalskiy, and V. Kazantsev, Neural Networks **33**, 67 (2012).
33. D. H. Perkel, J. H. Schulman, T. H. Bullock, G. P. Moore, and J. P. Segundo, Science **145**(3627), 61 (1964).
34. T. I. Netoff, C. D. Acker, J. C. Bettencourt, and J, A. White, J. of computational neuroscience **18**(3), 287 (2005).
35. P. Goel and B. Ermentrout, Physica D: Nonlinear Phenomena **163**(3, 4), 191 (2002).
36. M. R. Guevara, A. Shrier, and L. Glass, Am J Physiol Heart Circ Physiol **251**(6), H1298 (1986).
37. A. D. Reyes and E. E. Fetz, J Neurophysiol **69**(5), 1661 (1993).
38. F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, Phys. Rev. E **84**(2), 021922 (2011).
39. C. Mayol, C. R. Mirasso, and R. Toral, Phys. Rev. E **85**(5), 056216 (2012).