

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ В НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ

А. В. Милованов

*Воронежский государственный университет*

Поступила в редакцию 07.12.2015 г.

**Аннотация.** Рассмотрены модели нервной активности в реальном масштабе времени на основе модифицированной системы Ходжкина – Хаксли, их программная реализация и их поведение вблизи границы области периодических решений. Описана математическая модель нейрона, которая отличается двумерным характером управления выходным откликом. Анализ модели позволил получить новые данные на виды откликов, область существования выходных импульсов, влияние управляющих параметров на число импульсов в пачке, их амплитуду и частоту. Введено понятие двумерного управляющего сигнала. Показано, что система Ходжкина – Хаксли может иметь устойчивое стационарное решение или устойчивый предельный цикл.

**Ключевые слова:** двумерный управляющий сигнал, предельный цикл, область периодических решений, модифицированная система Ходжкина – Хаксли, управляющие параметры, мембрана, синаптическое возбуждение.

**Annotation.** The models of neural activity in large scale time based on the modified Hodgkin – Huxley system, their program realization and their behavior near periodic solutions area boundary are considered. The mathematical neuron model, which distinguishes by two-dimensional character of the output responses control are described there. The analysis of this model has made possible to get new data on responses types, fields of output pulses existence and influence of control parameters on number of pulses in a pack, their amplitude and frequency of appearance too. The concept of a two-dimensional managing signal is entered. It's shown that Hodgkin – Huxley system can have the steady stationary solution or a steady limiting cycle.

**Keywords:** two-dimensional managing signal, limiting cycle, periodic solutions area, modified Hodgkin-Huxley system, control parameters, membrane, synaptic excitation.

## ВВЕДЕНИЕ

Многие модели нервной активности в реальном масштабе времени описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями с нелинейной функцией, связанной с мгновенной частотой нейронных спайков. Большинство авторов таких моделей интуитивно используют уравнения и нелинейные функции одной переменной.

В основе рассматриваемой модели лежит классическая система обыкновенных дифференциальных уравнений 1-го порядка Ходжкина – Хаксли [1–3], модифицированная введением двух параметров: эффективное возбуждение  $u$  и эффективное торможение

$s$  [4–6]. Уравнения (1)–(2) составляют систему 4-го порядка, удовлетворительно аппроксимирующую электрическое поведение мембраны гигантского аксона кальмара. Для решения системы используется стандартный метод Рунге-Кутты 4-го порядка, с помощью которого рассчитывалась частота стационарной последовательности спайков как функция двух стационарных синаптических входов:  $u$ ,  $s$ .

Модифицированная система уравнений Ходжкина–Хаксли позволяет проанализировать как раздельное, так и совместное управление процессами возбуждения и торможения импульсной активности нервных клеток, выявленными в реальных биофизических экспериментах. Анализ модифицированной математической модели Ходжкина – Хаксли,

предпринятый в публикациях А. Н. Покровского, требует дополнительных исследований.

Для модифицированной системы уравнений Ходжкина – Хаксли построена зависимость частоты нервных импульсов от проводимости синаптической мембраны. Условия возникновения нервных импульсов зависят не только от мембранного тока и соответствующего сдвига потенциала мембраны, но и от проводимости синапсов [7–8]. Однако зависимость частоты импульсов от проводимости синапсов, необходимая для моделирования нейронных сетей, не исследована даже качественно. Рассчитан и построен объемный график зависимости частоты импульсов  $\nu = 1/T$  ( $T$  – период импульсов) от нормированного сдвига потенциала  $u$  и нормированной проводимости синапсов  $s$  (то есть указанные параметры взяты не в абсолютных, а в относительных единицах). Строились линии равной частоты, то есть линии  $\nu = \text{const}$  для разных пар  $(s, u)$ . Параметр  $s$  выполняет роль ингибитора (тормозящий),  $u$  – активатора (возбуждающий).

### Численный эксперимент

График рассчитан путем численного интегрирования (стандартный метод Рунге-Кутты 4-го порядка) системы [6]:

$$\begin{cases} C\dot{V} = -\bar{g}_{Na} [m^3h(V - V_{Na}) + s(V - V_K) - u] - \\ \quad - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L); \\ \dot{m} = \alpha_m(V) - \gamma_m(V)m; \\ \dot{h} = \alpha_h(V) - \gamma_h(V)h; \\ \dot{n} = \alpha_n(V) - \gamma_n(V)n; \\ \dot{V} = d\dot{V} / dt; \dot{m} = dm / dt; \\ \dot{h} = dh / dt; \dot{n} = dn / dt \end{cases} \quad (1)$$

В этой системе:

$$\begin{cases} \alpha_m(V) = 0,1(V - 25) / (1 - \exp(2,5 - 0,1V)); \\ \beta_m(V) = 4 \exp(-V / 18); \\ \gamma_m(V) = \alpha_m(V) + \beta_m(V); \\ \alpha_h(V) = 0,07 \exp(-V / 20); \\ \beta_h(V) = 1 / (1 + \exp(3 - 0,1V)); \\ \gamma_h(V) = \alpha_h(V) + \beta_h(V) \\ \alpha_n(V) = 0,01(V - 10) / (1 - \exp(1 - 0,1V)); \\ \beta_n(V) = 0,125 \exp(-V / 80); \\ \gamma_n(V) = \alpha_n(V) + \beta_n(V) \end{cases} \quad (2)$$

Константы :  $g_{Na} = 120 \text{ мСм} / \text{см}^2$ ;  
 $C = 1 \text{ мкФ} / \text{см}^2$ ;  $g_K = 36 \text{ мСм} / \text{см}^2$ ;  
 $g_L = 0,3 \text{ мСм} / \text{см}^2$ ;  $V_{Na} = 115 \text{ мВ}$ ;  
 $V_K = -12 \text{ мВ}$ ;  $V_L = 10 \text{ мВ}$

Строилась некоторая область  $D$  периодических решений при условии равенства нулю левых частей уравнений Ходжкина – Хаксли. Численно определялся интервал изменения значений  $(s, u)$ , при которых возможны устойчивые колебания в системе:  $s$  – от 0 до 0,03;  $u$  – от 0 до 1,5. При остальных значениях осуществляется выход за пределы области устойчивости  $D$ , и колебаний в системе нет. Всевозможные наборы пар значений  $(s, u)$  подставлялись в программу численного интегрирования по методу Рунге – Кутты и определялись значения частот  $\nu = f(s, u)$ , а также интервалы сходимости периода к постоянной величине, число импульсов на заданном интервале времени для каждой пары  $(s, u)$ , амплитуды импульсов. Нелинейная функция  $f(s, u)$  принимает нулевые значения на границе области  $D$  в плоскости  $(s, u)$ . Область  $D$  ограничена осью  $u$  и гладкой кривой  $S$ , которая пересекает ось  $u$  в двух точках с правой и с левой стороны области  $D$ .

При одном и том же значении  $s$  частота в большинстве случаев растет с ростом  $u$ , но иногда и падает. Распределение частот соответствует хаотическому ряду, встречающемуся в теории нелинейных колебаний. Большая частота соответствует большему значению  $s$ , но и здесь бывают исключения.

Расчеты выполнялись на компьютере с процессором INTEL CORE 2 DUO с тактовой

частотой 2,2 ГГц и объемом ОЗУ 4Г. Разработаны программы:

1. Расчет зависимости  $V = V(t)$ , периода, частоты для разных пар  $(s, u)$ .

2. Расчет границы области устойчивых колебаний  $D$ .

3. Расчет интервала значений параметров  $(s, u)$ , при которых существуют устойчивые колебания. [6, 9].

Интерфейс программы и процесс зарождения и формирования импульсной последовательности представлен на рис. 1.

Мембрана нервной клетки – это тонкая замкнутая пленка электрического изолятора, с наружной и внутренней стороны которой находится проводник 2-го рода (растворы, содержащие ионы). Такая система является конденсатором с удельной емкостью порядка 1 мкФ / см<sup>2</sup> и напряжением пробоя порядка десятых долей вольта.

Натриевый канал открывается при совпадении во времени трех событий, вероятность каждой из которых равна  $m$ , и одно событие с вероятностью  $(1-h)$  блокирует этот канал. Эти события не требуют физической интерпретации, но могут быть представлены движением трех частиц и одной блокирующей в определенном участке мембраны. Вероятность того, что в этом участке находятся три

активирующие и нет ни одной блокирующей, равна  $m^3h$ . Следовательно, натриевая проводимость:  $\bar{g}_{Na}(V, t) = m^3h$ , где  $\bar{g}_{Na}$  – максимальная натриевая проводимость. Величины  $m$  и  $h$  определяются из уравнений (3) и (4). Независимо от числа различных типов сигналов управляющий состоянием мембраны сигнал двумерный:  $u$  можно рассматривать как «чистое возбуждение»,  $s$  – как «чистое торможение» [6].

Разработанная программа предназначена для исследования модифицированной модели Ходжкина – Хаксли с возможностью изменения:

- параметров системы  $V_{Na}, V_K, V_L, g_{Na}, g_K, g_L, C$ ;
- начальных значений  $n, m, h, v$ ;
- значений управляющих сигналов  $s$  и  $u$ .

Алгоритм численного интегрирования базируется на использовании метода Рунге – Кутты 4-го порядка. Результатом работы программы являются графики зависимости потенциала, натриевой и калиевой проводимостей от времени.

При изменении значений управляющих сигналов  $s$  и  $u$  изменяется характер выходного сигнала, т. е. изменяется зависимость потенциала от времени. Частота незатухающих колебаний потенциала и частота выход-

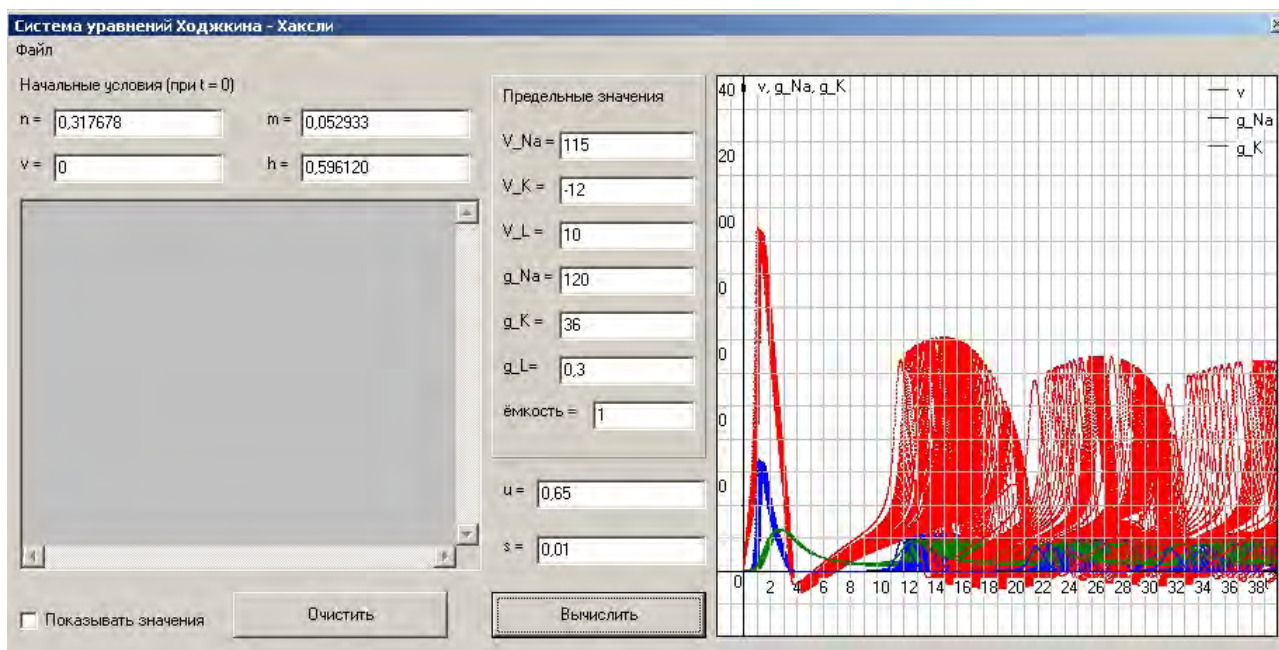


Рис. 1. Основное окно программы численного интегрирования модифицированной системы уравнений Ходжкина – Хаксли



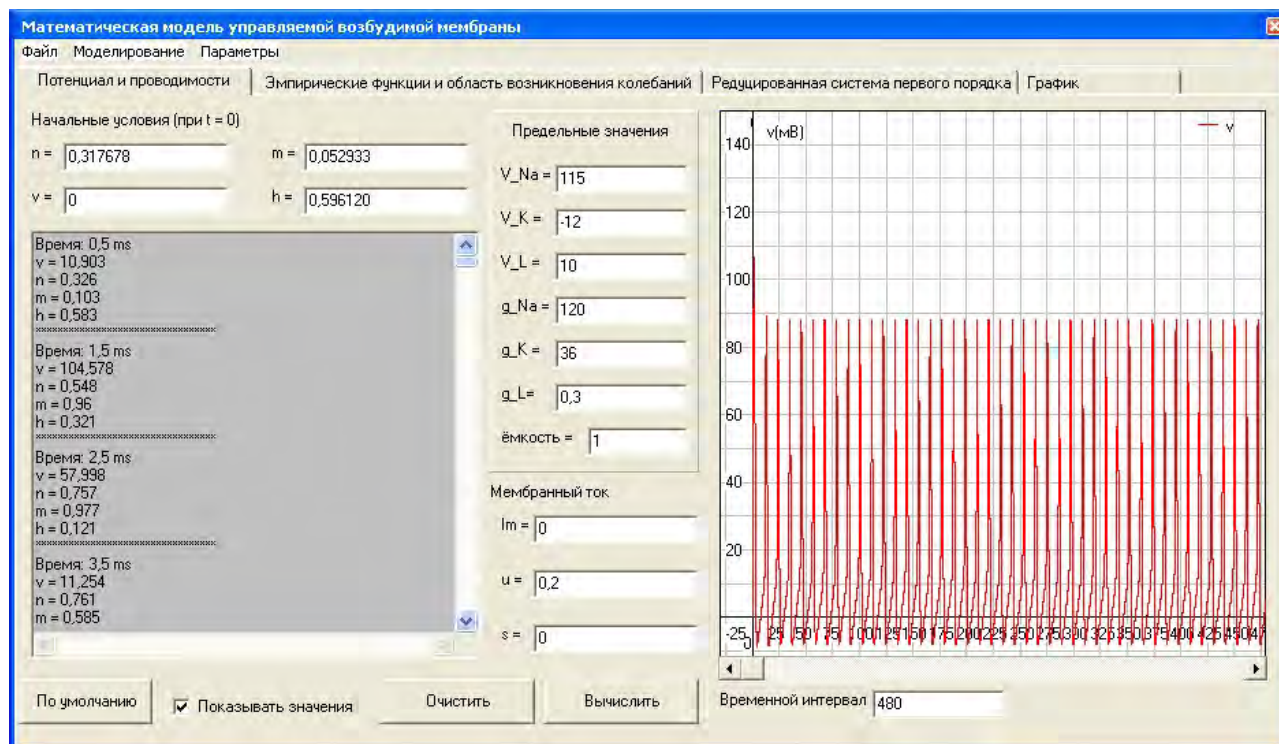


Рис. 2. Незатухающая последовательность импульсов

ных импульсов на одном и том же временном интервале изменяется при изменении значений управляющих сигналов  $s$  и  $u$ .

Если изменять управляющий сигнал  $u$ , а  $s$  присвоить фиксированное значение, то при увеличении  $u$  частота незатухающих колебаний потенциала, на одном и том же временном интервале будет увеличиваться (рис. 3).

При фиксированном значении управляющего сигнала  $u$  и увеличении  $s$  частота незатухающих колебаний потенциала на одном и том же временном интервале будет уменьшаться. Количество выходных импульсов при фиксированном значении  $s$  и увеличении  $u$  до значения  $u_1$  растёт. При значениях  $u$  больше  $u_1$  количество импульсов резко падает. В соответствии с введенным ранее определением импульса можно построить область существования импульсов (рис. 4). При некоторых значениях  $s$  и  $u$  возникают незатухающие колебания.

Изменяя значения управляющих сигналов  $u$  и  $s$ , можно оказывать влияние на формирование пачки из двух, трех и более импульсов. При изменении начальных условий ( $V$ ,  $n(V)$ ,  $m(V)$ ,  $h(V)$ ) изменяется и вид графиков потенциала, и проводимостей калиевых и натриевых токов.

Вид области  $D$  опубликован в 1985 г. [5]. Вычислялась область следующим образом. Вычисления сводятся к линеаризации системы дифференциальных уравнений около стационарного состояния, вычислению якобиана и стандартным вычислениям вещественной части собственных чисел характеристического уравнения линеаризованной системы. Граница этой области – это линия нулевой вещественной части собственных чисел. Вне данной области стационарное решение устойчиво, а внутри – неустойчиво, зато появляется устойчивый предельный цикл. Граница устойчивости предельных циклов в общем случае не совпадает с границей области устойчивости постоянного решения системы уравнений Ходжкина – Хаксли. Эта граница не исследовалась и не публиковалась. По этому поводу известно, что правая часть границы соответствует режиму мягких колебаний, а в левой части – возбуждение колебаний жёсткое, и границы эти не совпадают [6, 18].

Граница области точек со стационарными решениями имеет форму языка или напоминает петлю гистерезиса [6, 9, 10, 19]. Внутри области стационарные состояния неустойчивы. На границе области и за её пределами, но

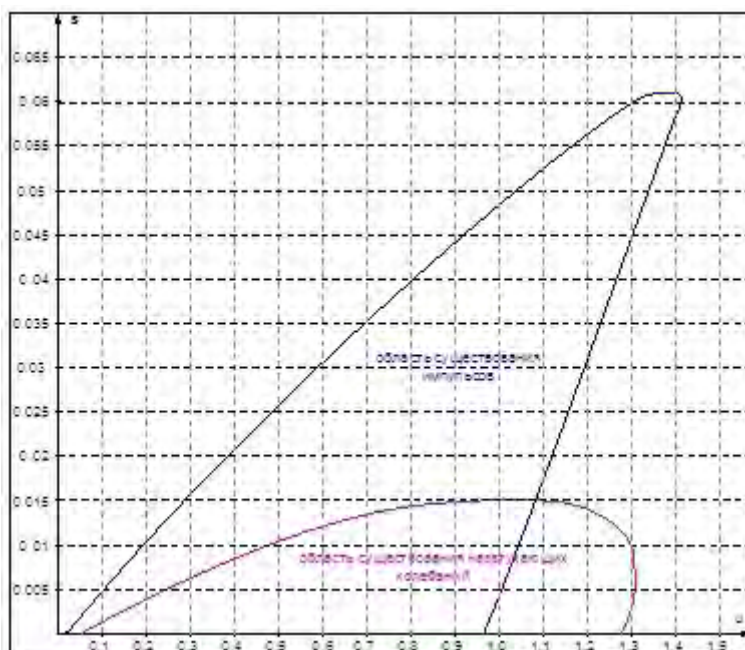


Рис. 3. Области возникновения импульсов и существования незатухающих колебаний

в непосредственной близости от неё наблюдается срыв колебаний. Точные границы «непосредственной близости» можно вычислить. Для этого разработан алгоритм [11, 12], суть которого заключается в переборе всевозможных пар значений  $(s, u)$ , но не хаотическим образом, а в определённом порядке, который будет рассмотрен ниже.

1. Производится линеаризация системы дифференциальных уравнений около стационарного состояния.

2. Вычисляется якобиан системы.

3. Осуществляются стандартные вычисления вещественной части собственных чисел характеристического уравнения линеаризованной системы. Граница этой области – это линия нулевой вещественной части собственных чисел. Вне данной области стационарное решение устойчиво. Внутри области – неустойчиво. Появляется устойчивый предельный цикл [13, 14].

Граница устойчивости предельных циклов в общем случае не совпадает с границей области устойчивости постоянного решения системы уравнений Ходжкина – Хаксли [4]. Известно, что правая часть границы соответствует режиму мягких колебаний, а в левой части – возбуждение колебаний жёсткое, и границы эти не совпадают [15].

#### Алгоритм вычисления границы области устойчивости предельных циклов

1. Задаются значения управляющих параметров  $(s, u)$ , расположенных в области устойчивых циклов.

2. С этими значениями ведётся интегрирование системы Ходжкина – Хаксли внутри области  $D$ , границы которой рассчитаны по специальной программе, до тех пор, пока траектория решения не выйдет на устойчивый предельный цикл.

3. Проверка достижения цикла осуществляется вычислением периода  $T$  с заданной точностью.

4. После достижения периодичности с заданной точностью значения управляющих параметров  $s, u$  и фазовых переменных запоминаются.

5. Значения управляющих параметров изменяются.

6. Позиция фазового пространства и процедура численного интегрирования повторяются, начиная с запомненной точки в фазовом пространстве.

7. Последующий этап вычисления цикла выглядит, как описано, но с начальными данными в запомненной точке фазового пространства.

8. Данный этап повторяется до тех пор, пока решение системы не перейдет к устойчивому стационарному решению. Найденная точка  $(s, u)$  лежит в области гарантированного отсутствия устойчивого цикла.

9. Возврат к последнему запомненному значению фазовой переменной  $u$  и запомненной точке фазового пространства.

10. Уменьшение величины шага по  $u$  вдвое.

11. Уменьшение  $u$  на величину нового шага.

12. Проверка на существование устойчивого цикла.

13. Если устойчивый цикл отсутствует, производится возврат к запомненным значениям и уменьшению шага вдвое.

14. Если цикл устойчивый, уменьшение шага вдвое.

15. Продолжение уменьшения переменной  $u$ .

16. Описанный итерационный процесс ведется до достижения заданной точности, которая определяется величиной шага по  $u$ .

17. Определяется точка искомой границы.

18. Возврат на несколько шагов назад, в область гарантированного существования устойчивых циклов.

19. Увеличение значения фазовой переменной  $s$ . При новом значении  $s$  находим новое значение  $u$ , лежащее на границе устойчивости циклов.

20. Продолжаем процесс точка за точкой. С некоторой заданной точностью находим границу существования устойчивых циклов [13, 15–18].

Аналогичный алгоритм можно использовать и по переменному управляющему процессу, где  $s$  зависит от времени.

Для реализации алгоритма разработана программа численного моделирования. Разработанные алгоритмы и комплексы

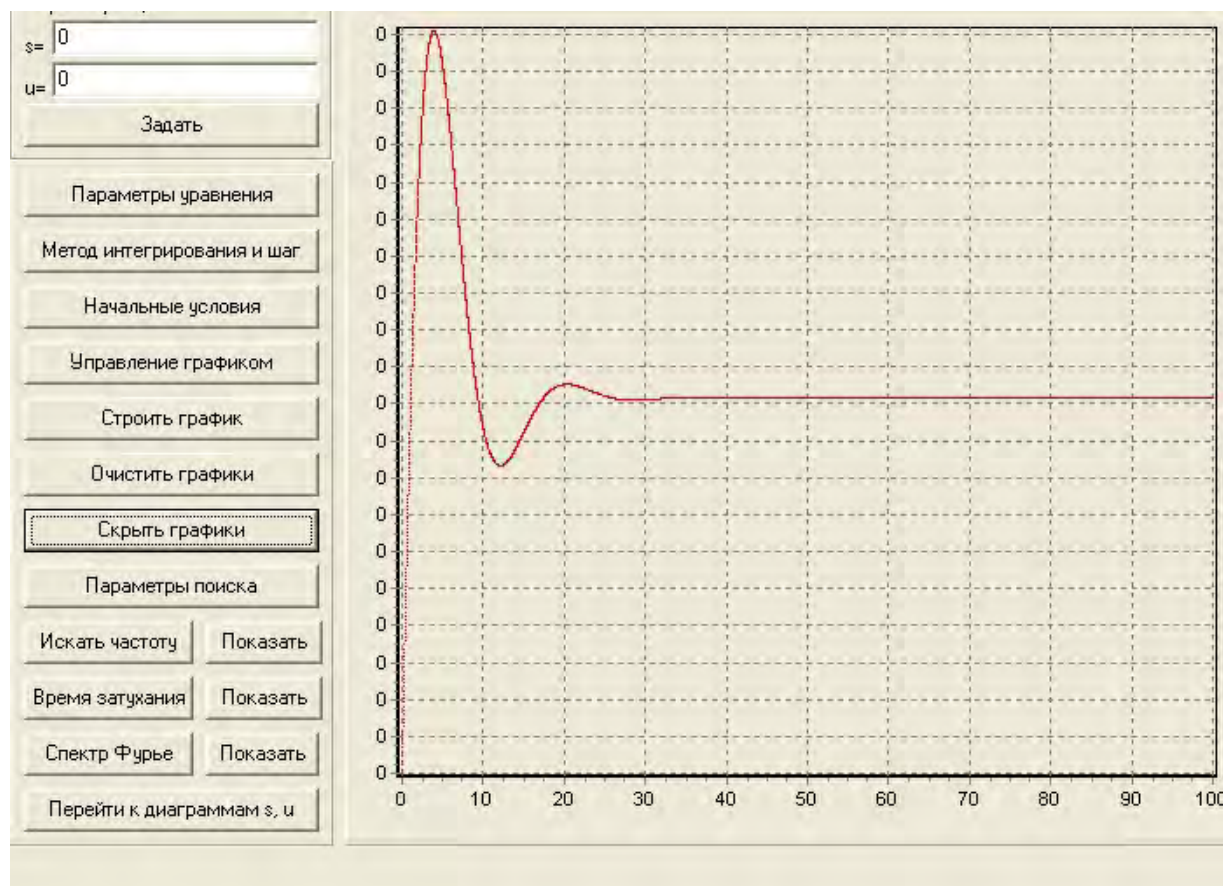


Рис. 4. График зависимости мембранного потенциала нервной клетки от времени при нулевых значениях параметров возбуждения и торможения



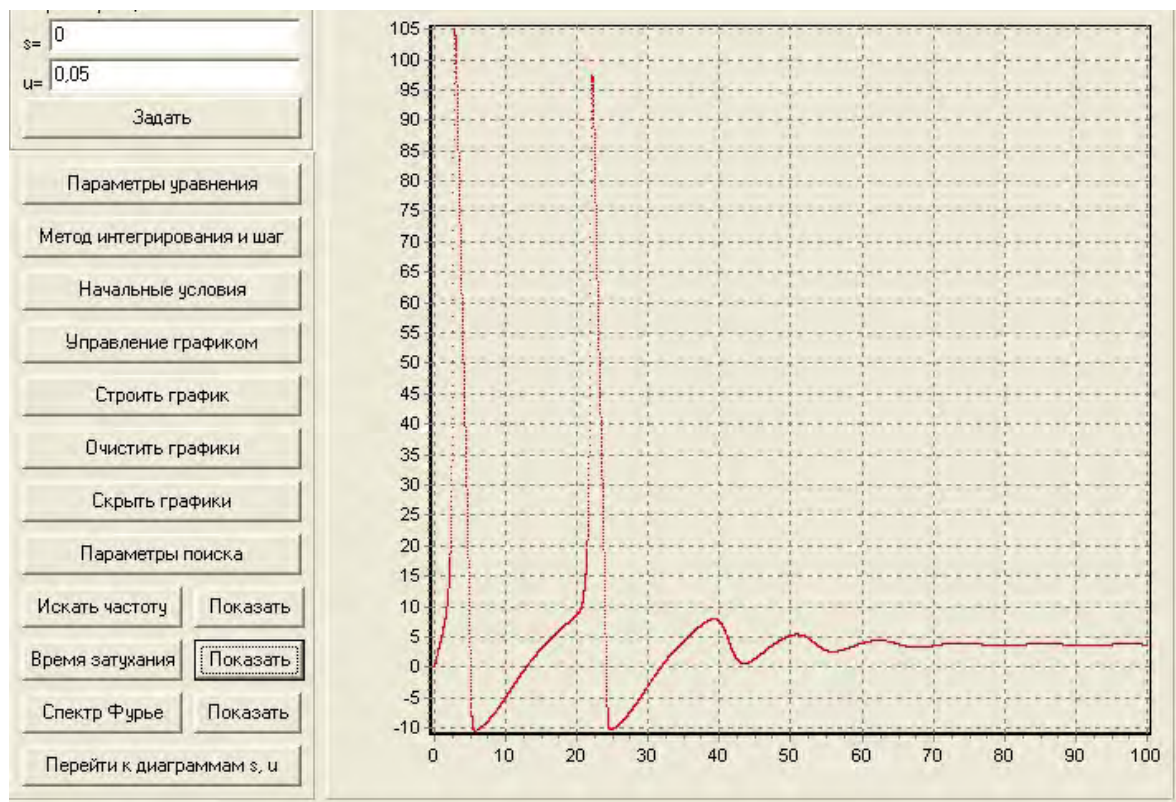


Рис. 5. График зависимости мембранного потенциала нервной клетки от времени при наращивании параметра возбуждения от 0 до 0,05 при нулевом значении тормозящего параметре

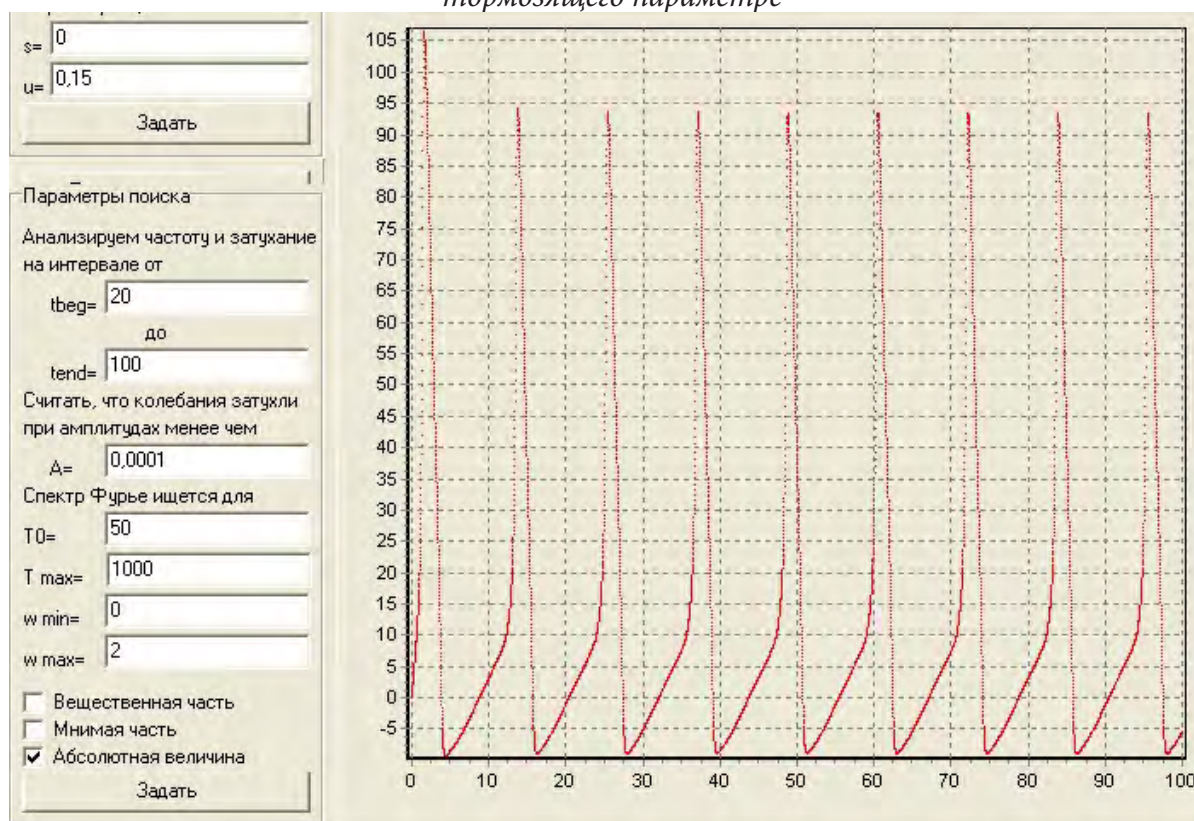


Рис. 6. График зависимости мембранного потенциала нервной клетки от времени при наращивании параметра возбуждения до 0,15 при нулевом значении тормозящего параметра

программ моделирования процессов возбуждения и торможения в нервных клетках, анализа устойчивости периодических колебаний, расчёта области устойчивости периодических колебаний, построения линий равной частоты колебательных процессов в нервных клетках является основой для создания математической модели реалистической нейронной сети, способной к самообучению, адаптации и распознаванию образов.

### Исследование зависимости мембранного потенциала от времени и от параметров $s, u$

На рис. 4–6 последовательно изображены изменения графика зависимости мембранного потенциала от времени:  $V = V(t)$  при изменении одной из управляющих переменных – в данном случае переменной  $u$  при фиксированном значении  $s$ . С помощью инструмента «Параметры поиска» задаются необходимые интервалы времени согласно вышеприведённому алгоритму.

### ВЫВОДЫ

Зависимость потенциала нервной клетки на мембране от времени и от заданных параметров  $s, u$  даёт возможность построить некий континуум, называемый областью устойчивых периодических решений, а также область существования предельного цикла. По этим областям можно судить о поведении модели нервной клетки и на этом основании делать выводы о целесообразности использования этой модели для создания полнофункциональной модели нейронной сети для задач распознавания и обучения, что является темой исследований в следующей статье.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hodgkin A. / A. Hodgkin, A. Huxley // J. Physiol. – 1952. – V. 117. – P. 500.
2. Ходжкин А. Нервный импульс / А. Ходжкин. – М. : Мир, 1965. – 125 с.
3. Покровский А. Н. / А. Н. Покровский // Биофизика, 1978. – Т. 23. – С. 649–653.
4. Покровский А. Н. / А. Н. Покровский // Доклады Академии наук, 2004. – Т. 395. – С. 1–3.
5. Покровский А. Н. Синаптическое управление состоянием возбудимой мембраны / А. Н. Покровский // Биофизика, 1985. – Т. 30. – Вып. 2. – С. 370–372.
6. Покровский А. Н. Процессы управления в нервных клетках / А. Н. Покровский. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1987.
7. Milovanov A. V. The Nonlinearity In Averaged Model Of Neural Activity / A. V. Milovanov, A. N. Pokrovsky // Int. Symp. MECHANISMS OF ADAPTIVE BEHAVIOR, St. Petersburg, Russia, Russian Academy of Sciences, 1999. Symp. Mater. – P. 128–129.
8. Милованов А. В. О связи синаптической проводимости с частотой нервных импульсов в системе Ходжкина – Хаксли / А. В. Милованов, А. Н. Покровский // VIII Всерос. семинар НЕЙРОИНФОРМАТИКА И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЯ, Красноярск, 2000. – С. 117–118.
9. Милованов А. В. Анализ модифицированной модели Ходжкина – Хаксли / А. В. Милованов, Б. Н. Воронков, Е. В. Карелин // XIII Всерос. семинар НЕЙРОИНФОРМАТИКА И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЯ, Красноярск, 2005. – С. 4–35.
10. Воронков Б. Н. Анализ динамического режима возбудимой мембраны / Б. Н. Воронков, А. Н. Покровский, А. В. Милованов // XIV Междунар. конф. ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОКИБЕРНЕТИКИ, Ростов-на-Дону, 2005. – Т. 2. – С. 84–85.
11. Милованов А. В. Уточнение границы области устойчивости решений нелинейной системы Ходжкина – Хаксли / А. В. Милованов, М. М. Портнов // СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕОРИИ КРАЕВЫХ ЗАДАЧ, Воронеж, 2008. Матер. Воронежской весенней математической школы «Понтрягинские чтения – XIX». – С. 143–144.
12. Милованов А. В. Ветвящийся алгоритм вычисления границы области импульсных решений уравнений Ходжкина – Хаксли / А. В. Милованов, А. Н. Покровский, М. М. Портнов // СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕОРИИ КРАЕВЫХ ЗАДАЧ, Воронеж, 2008. Матер. Воронежской весенней математической



ской школы «Понтрягинские чтения – XIX». – С. 141–142.

13. *Милованов А. В.* Алгоритм вычисления границы области периодических решений системы уравнений Ходжкина – Хаксли / А. В. Милованов, А. Н. Покровский, М. М. Портнов – XVI Всерос. конф. НЕЙРОИНФОРМАТИКА, ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЯ И АНАЛИЗ ДАННЫХ, Красноярск, 2008. – С. 83–86.

14. *Милованов А. В.* Анализ области периодических решений нередуцированной системы уравнений Ходжкина – Хаксли 4-го порядка и вычисление её границы / А. В. Милованов, А. Н. Покровский, М. М. Портнов // Всерос. конф. НЕЙРОИНФОРМАТИКА, Москва, МИФИ, 2009. – С. 111.

15. *Милованов А. В.* Устойчивость периодических решений системы уравнений

Ходжкина – Хаксли / А. В. Милованов // XV Междунар. конф. по нейрокибернетике. Ростов-на-Дону. 2012. – Т. 2. – С. 109–114.

16. *Хэссард Б.* Теория и приложения бифуркации рождения цикла / Б. Хэссард, Н. Казаринов, И. Вэн. – М. : Мир, 1985.

17. *Fitzhugh R.* Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equation / R. Fitzhugh // Journal of General Physiology. – 1960. – V. 43. – P. 867.

18. *Горяченко В. Д.* Элементы теории колебаний / Горяченко В. Д. – М. : Высшая школа, 2001.

19. *Красносельский М. А.* Системы с гистерезисом / М. А. Красносельский, А. В. Покровский. – М. : Наука, 1983. – 272 с.

**Милованов Александр Витальевич** – старший преподаватель кафедры математического обеспечения ЭВМ, Воронежский Государственный Университет.

Тел.: (473)220-86-98

E-mail: milovanov\_av@econ.vsu.ru

**Milovanov Alexander Vitalievich** – Senior Lecturer, Mathematical Support of Computers Department, Voronezh State University.

Tel.: (473)220-86-98

E-mail: milovanov\_av@econ.vsu.ru