

УДК 577.3

А. В. Колесников, асист., **Л. М. Карпов**, д-р біол. наук, проф., зав. кафедрою Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, кафедра фізіології людини і тварин, вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна

ДИНАМІЧНА СТРУКТУРА І НЕЛІНІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ НЕЙРОНІВ

У роботі розглядаються динамічні властивості нейронів із трьох різних позицій. З погляду експериментальної фізіології нейрона і нейронних систем особливо важливі статистичні характеристики клітинних реакцій, причому не тільки середні значення рівнів збудження, наприклад, середні частоти розрядів, але й відповідні моменти статистичного розподілу більш високих порядків, найважливіший з яких – дисперсія. Розглядається взаємозв'язок цих статистичних характеристик і клітинні механізми, що породжують розглянуті динамічні властивості. Інша точка зору, основою якої є теорія клітинної збудливості, дозволяє розглянути реакції нейронів у малих інтервалах часу. Розглядається можливість уявлення процесів збудження як коливань у сильнонелінійній квазиконсервативній системі. Третя точка зору, що поєднує дві попередні, ґрунтується на розгляді сумарних (породжуваних різними механізмами) процесів у великих інтервалах часу. Показана можливість використання для опису нейронних процесів принципу максимальної розмаїтості динамічного поведення. На підставі цього підходу розглядаються процеси клітинної адаптації.

Ключові слова: нейрон, нелінійність, збудження, дисперсія, коливання, розмаїтість.

1. Нелінійні електрофізіологічні реакції нейронів

Одним із фундаментальних теоретичних поглядів, що лежать в основі нейрофізіології, є вчення про збудження і гальмування. Воно пояснює дослідні факти, отримані як для багатоклітинних утворень (нервової тканини [1], складних нейронних ансамблів [1, 2], що грають свою специфічну роль у загальній системі), так і для індивідуальних нейронів [3]. Те, що збудження і гальмування – нелінійний динамічний процес, давно відомо. Підхід до сукупності взаємодіючих нейронів як до нелінійної системи розроблявся досить широко і наведений у нейрофізіології класичними роботами з теорії домінанти [4] і більш молодій теорії детермінанти [5]. У цих роботах, особливо у [4], неодноразово описувалися динамічні процеси, що в світлі сучасних даних свідчать про значну частку нелінійних реакцій у відгуку нервової тканини, а також про наявність нелінійних коливань. Цей же підхід на рівні окремих нейронів розвивався менш активно. Досліджувалася взаємодія збудження і гальмування в нейроні і реакції нейронів на збудливі і гальмуючі синаптичні сигнали за різних рівнів мембранного потенціалу [3]. Інші дослідження прямо пов'язані з моделюванням мембранних процесів за допомогою системи Ходжкіна–Хакслі [6]. Вони показали, що механізм нейронних процесів середньої і великої тривалості досить складний і залежить:

1. Від типу синаптичної взаємодії і підсистеми, пов'язаної з постсинаптичними рецепторами [7].

2. Від іонних процесів, пов'язаних з мембраною, цитоплазмою й органелами клітини, що грають роль активного іонного депо [8].

3. Від біохімічних процесів, не пов'язаних безпосередньо з електрогенезом, наприклад, з енергетикою [9].

4. Від геометричних параметрів збудливої структури (цим частково обумовлена електрофізіологічна специфіка дендритів нейронів [10]).

Основні види реакцій в класичних варіантах гальмування і збудження у випадках рецепторів, пов'язаних з іонними каналами, (наприклад, рецептори ГАМКа, NMDA-рецептори, Н-холінергічні і їм подібні) визначені досить точно, однак детальний розгляд властивостей мембранних й синаптичних процесів, пов'язаних, наприклад, зі зміною дисперсії рівня збудження, проведено недостатньо навіть у випадках рецепторів зазначених типів завдяки їх варіації. Проте ці властивості нейронних реакцій можуть відігравати істотну роль у міжклітинній взаємодії.

Як і в усіх випадках, коли проблема далека від остаточного вирішення, корисним є огляд основних можливих варіантів реагування нейрона. Відразу слід зазначити, що всі основні типи динамічних ефектів можуть розвиватися внаслідок наступних впливів:

1. На нейрон через синапси, рецептори яких змінюють потік іонів через мембрану;

2. Переважно через біохімічні системи клітини (зсередини клітини завдяки системам вторинних посередників, АТФ і інших);

3. Динамічних процесів, що протікають в одиничному нейроні (якщо нейрон має, наприклад, пейсмейкерні властивості);

4. Зовнішнього впливу штучного характеру (подразнення).

Усі ці види впливів, особливо перші три, як правило, діють у сукупності. Відгук на них двоякий – зміна рівня мембранного потенціалу і зміна частоти розрядів. Зв'язок між цими ефектами може бути неоднозначний і приблизно описується залежністю з двома чи трьома лінійними ділянками [10]. Далі буде йти мова про зміну рівня збудження, пов'язаного зі зміною частоти розрядів.

Припустимо, що для досліджуваної клітини рівень збудження змінюється з часом чи в результаті зовнішнього впливу. Ще раз підкреслимо, що мова йтиме про первинні реакції, тому що повільні тривалі відповіді – набагато складніше динамічне явище [11]. Застосуємо тепер засіб, добре відомий у статистичній фізиці і теорії ймовірностей – запровадимо методи “усереднення”, а саме розглянемо результат серії повторних електрофізіологічних експериментів з однією клітиною у тому самому загальному стані, але з вихідно різним рівнем мембранного потенціалу. Інший метод (“усереднення за ансамблем”) – дослідження однакових клітин з різним рівнем потенціалу. Якщо не розглядати тонкі питання ідентичності двох відповідних серій даних, то основні ефекти, можливі при експериментальному спостереженні, наступні (рис. 1):

1. Збудження в класичному варіанті. Дисперсія не змінюється;

2. Гальмування в класичному варіанті. Нема зміни дисперсії;

3. Зменшення дисперсії;

4. Збільшення дисперсії.

Ці варіанти часто комбінуються між собою у випадку одиничної клітини і синаптичних впливів:

5. Гальмування зі зменшенням дисперсії;

6. Збудження зі зменшенням дисперсії;

7. Гальмування зі збільшенням дисперсії;
8. Збудження зі збільшенням дисперсії.

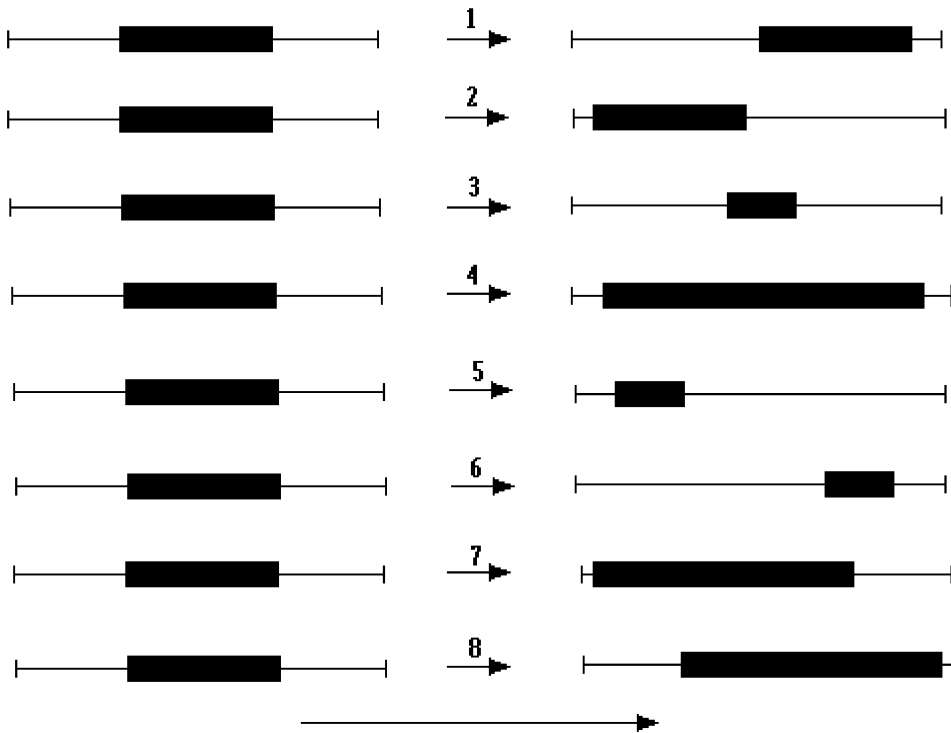


Рис. 1. Варіанти нелінійних реакцій нейронів: 1 — Збудження; 2 — Гальмування; 3 — Зменшення дисперсії; 4 — Збільшення дисперсії; 5 — Гальмування зі зменшенням дисперсії; 6 — Збудження зі зменшенням дисперсії; 7 — Гальмування зі збільшенням дисперсії; 8 — Збудження зі збільшенням дисперсії

Стрілкою внизу зазначений напрямок зростання збудження.

Якщо розглядати багато градацій рівнів збудження (розбити розглянутий діапазон зміни рівня збудження на велику кількість малих інтервалів і кожний розглянути окремо, рис. 1), то природним є перехід до безперервних розподілів. Врахувати зміни тоді можна за допомогою рівняння безперервності для випадкового процесу, пов'язаного зі зміною рівня збудження, наприклад, рівняння для дифузійного процесу (рівняння Фоккера – Планка) (1):

$$\frac{\partial}{\partial t} f(n, u, t) = -\frac{\partial}{\partial n} [M(n, u, t) f(n, u, t)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} [D(n, u, t) f(n, u, t)]. \quad (1)$$

Розглядається випадковий процес зміни частоти розрядів n , описуваний функцією розподілу f . Електрофізіологічні властивості клітини описуються за допомогою коефіцієнтів M і D , пов'язаних з детерміністичною і чисто дифузійною

складовою, котрі можуть бути залежні від частоти n , завдяки чому виявляються явища нелінійного відгуку. Ці коефіцієнти залежать також від зовнішнього керуючого впливу u і часу t , що може бути пов'язаним з впливом незбудливих підсистем клітини. Фізіологічну роль можуть мати не тільки середні рівні збудження й інші моменти, особливо дисперсія, а їхня зміна з часом.

Беручи до уваги цю можливість, зупинимося спочатку на розглянутих якісно восьми варіантах реакції нейронів. Для них можливо вказати найбільш ймовірні електрофізіологічні відповідності.

Розглянемо варіанти електрофізіологічних реакцій, відповідних розглянутим вище процесам. Так, варіанту (3, рис. 1) відповідає існування асимптотично стійкого стану – при початково різних рівнях збудження частота розрядів згодом нормалізується. Класичні моделі нейронів (з додатковим джерелом збудження, наприклад, гуморальної природи) цілком відбивають цей процес. Якщо розглядати усереднену величину мембранного потенціалу, то подібний процес також може спостерігатися, причому навіть більш природно – можна розглядати вихідно загальмований нейрон з потенціалом менше потенціалу спокою. Інший варіант процесу (3, рис. 1) – полісинаптична взаємодія, при якій стабілізуючу роль можуть грати гальмівні інтернейрони. Варіант (4, рис. 1) відповідає існуванню нестійкого стану, фазові траєкторії віддаляються одна від одної в просторі більшої розмірності. Цей ефект, так само як і попередній, може мати двояку природу. Він може виникнути в результаті особливих властивостей клітинної мембрани або через внутрішню взаємодію в нейронному пулі при наявності сильного взаємного збудження нейронів [12]. Для одиначної клітини розглянемо природу іонних струмів, здатних забезпечити динамічний ефект (4, рис. 1).

Якщо для спрощення перейти до точкової моделі, тобто знехати різницею в будові різних мембранних локусів і процесами просторового поширення збудження, то для збільшення дисперсії згідно (4, рис. 1) необхідно існування нестійкого нуля струму чи стану нейтральної рівноваги [10]. Для цього необхідна сукупність провідностей, пов'язаних як із вхідними, так і вихідними іонними струмами, які повинні бути регульовані зсередини клітини (наприклад, за допомогою вторинних посередників і ферментів – кіназ). Найбільш ймовірними тут виявляються вхідні кальцієві і повільні натрієві і вихідні калієві кальційзалежні струми, що забезпечуються відповідними системами каналів [10] (рис. 2).

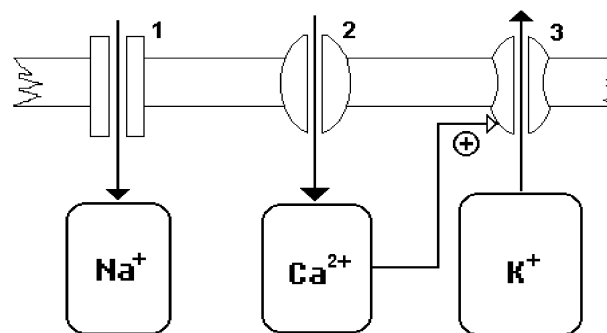


Рис. 2. Система іонних каналів, які забезпечують ефект зростання дисперсії рівня збудження: 1 – повільний натрієвий канал, 2 – кальцієвий канал, 3 – калієвий кальційзалежний канал, “+” – позитивний керуючий вплив

2. Особливості реакцій нейрона на коротких інтервалах часу

Однією з головних складових сучасної теорії збудливих клітин є рівняння Хочкіна – Хакслі [6], дослідженню яких присвячено багато публікацій [наприклад, 13, 14, 15]. На підставі цієї системи методом спрощення, що використовує головним чином розходження часових масштабів активаційних та інактиваційних параметрів іонних провідностей, одержують моделі, що добре відображають експериментальні електрофізіологічні процеси в збудливих клітинах. Отримані спрощені системи, наприклад, системи Мориса-Лекара [16], Кринського-Кокоса ($H-H_2$) [13], Роуза-Хиндмарша [17], Фитц-Хью [18] і Ижикевича [19], вивчаються аналітично [20], чисельно [21] і з залученням якісних методів [13].

Однією з причин переваги якісних і чисельних методів є труднощі, виникаючі при виборі системи з відомими аналітичними властивостями, до яких близька досліджувана модель, що утруднює застосування асимптотичних методів. Усі перераховані моделі є сильно нелінійними, квазілінійну теорію безпосередньо застосувати важко. У таких випадках як опорну систему згідно [22] треба вибрати нелінійні консервативні системи чи їхнє узагальнення – системи, що мають однозначний інтеграл, аналогічний інтегралу енергії в консервативних системах. У якості вихідної будемо розглядати модель збудливої мембрани в загальному вигляді, для якої можливий коливальний процес (2).

$$\begin{aligned} \dot{E} &= U(E, n, I_{ex}) \\ \dot{n} &= V(E, n) \end{aligned} \quad (2)$$

Тут відображений динамічний взаємозв'язок мембранного потенціалу E і сукупності повільних струмів активації n (звичайно друге рівняння описує активацію повільного вихідного калієвого струму [13]), параметр I_{ex} описує струм, виникаючий завдяки зовнішньому синаптичному впливу. Автоколивальний процес у такій моделі може виникнути, якщо I_{ex} пов'язаний з деполяризацією, що можливо, якщо цей струм створюється сукупністю активованих збудливих синапсів. Фазовий портрет у таких випадках має багато загального для різних моделей нейронів (рис. 3). Його основні риси – N-подібна ізокліна $\dot{E} = 0$ (1, рис. 3) і перетинаюча її під гострим кутом (автоколивальний випадок) ізокліна $\dot{n} = 0$ (2, рис. 3). Точка їхнього перетинання (часто єдиний стан рівноваги – нестійкий фокус (3, рис. 3)) оточується асимптотично стійким граничним циклом, що відповідає сильно нелінійному коливальному режиму (4, рис. 3). У природних умовах багато нейронів знаходяться в стані, віддаленому від катодичної депресії, якому відповідає стійка деполяризація. У цих випадках стан рівноваги 3 (перетинання ізоклін) близький до мінімуму N – образної ізокліни (5, рис. 3), що відповідає невеликому перевищенню порога. Для дослідження коливальних процесів доречно брати модель з урахуванням цих властивостей.

Дослідження моделей проводяться в три етапи:

1) Декомпозиція вихідної динамічної системи на градієнтну й узагальнено консервативну складову [23].

2) Розгляд коректності й корисності квазиконсервативного трактування вихідної системи.

3) Застосування асимптотичного методу аналізу системи як квазиконсервативної.

У [23] було показано, що для багатомірну систему виду (3)

$$\frac{dq_i}{dt} = Q_i(q_1, \dots, q_i, \dots, q_n), \quad (3)$$

яка є моделлю біосистеми, можливо досліджувати за допомогою розкладання на потенційну $K(q)$ і нелінійну узагальнено-консервативну $R(q)$ складову (4).

$$Q(q) = K(q) + R(q). \quad (4)$$

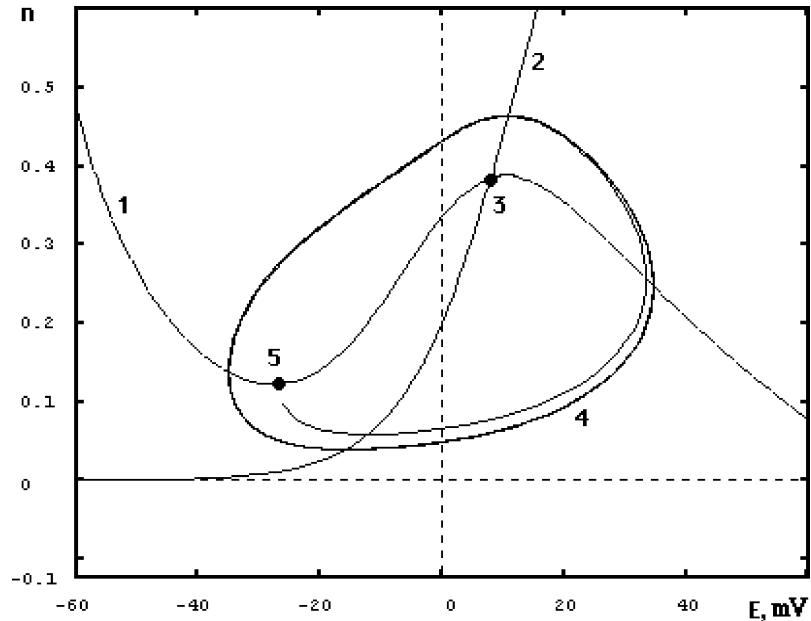


Рис. 3. Фазовий портрет збудливої системи (автоколивальний випадок): 1— ізокліна $\dot{E} = 0$; 2— ізокліна $\dot{n} = 0$; 3 — нестійкий фокус; 4 — асимптотично стійкий граничний цикл; 5 — мінімум ізокліни $\dot{E} = 0$, що відповідає граничній деполаризації

Відповідно до визначення, перша представляє антиградієнт деякого потенціалу $\Pi(5)$:

$$K = -grad \Pi(q). \quad (5)$$

Циркуляція відбувається уздовж ліній рівня поверхні $\Pi(q)$. З ортогональності узагальнено-консервативних сил потенційним (6)

$$\sum_i \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} R_i = 0 \quad (6)$$

впливає (7):

$$R_i = Q_i + \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i}. \quad (7)$$

Підставляючи (7) у (6) знаходимо рівняння для потенціалу $\Pi(q)$ (8):

$$\sum_i \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} \left(Q_i + \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} \right) = 0. \quad (8)$$

Рівняння (8) можна записати як (9):

$$\sum_i \frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} Q_i + \left(\frac{\partial \Pi(q)}{\partial q_i} \right)^2 = 0. \quad (9)$$

Вихідні доданки в (4) відновлюються з (5), якщо рішення (9) відомо:

$$\begin{aligned} K(q) &= -grad \Pi(q) \\ R(q) &= Q(q) - K(q). \end{aligned} \quad (10)$$

Для вихідної системи (2) розбивка (3) дає (11):

$$\begin{bmatrix} \dot{E} \\ \dot{n} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} U_{POT}(E, n, I_{EX}) \\ V_{POT}(E, n) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} U_{CONS}(E, n, I_{EX}) \\ V_{CONS}(E, n) \end{bmatrix}. \quad (11)$$

Перший доданок у правій частині (11) задає потенційне векторне поле згідно (5, 9). Його властивості визначаються потенціалом $\Pi(E, n)$. Основні властивості відповідної потенційної поверхні тісно пов'язані з динамікою досліджуваної збудливої структури. Для багатьох нейронів основні його якісні характеристики можна приблизно описати, не звертаючись до рішення (8) для конкретної системи (рис. 4). Стан рівноваги, що відповідає потенціалу спокою, оточено замкнутими лініями рівня потенціалу, близько наближаючись до нього в областях, що відповідають гіперполяризаційним слідовим потенціалам малої амплітуди. У цих областях щільність ліній рівня велика (у лівій частині рис. 4). В той же час в області, що відповідає спайку (великі величини E , права частина рис.4), щільність ліній рівня мала із-за малих значень градієнту потенціалу $\Pi(E, n)$ у цій області. Поблизу овершуту і піку потенціалу дії щільність ліній рівня збільшується, зростає і градієнт потенціалу. Виникнення потенціалу дії і граничні властивості збудливої мембрани враховуються тут завдяки вибору нелінійності. Якісна відповідність зображеної поверхні процесу виникнення потенціалу дії зрозуміла, якщо врахувати, що фазова траєкторія релаксаційної системи (3) приблизно відповідає лінії рівня розглянутої поверхні.

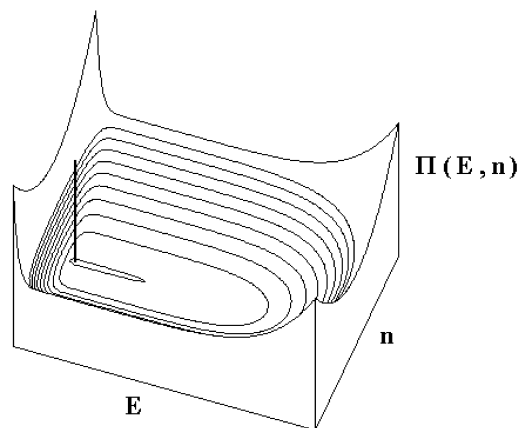


Рис. 4. Якісна структура поверхні $\Pi(E, n)$: E – потенціал мембрани, n – змінна активації повільної (калієвої) провідності, $\Pi(E, n)$ – значення потенціалу. Жирною вертикальною рисою відзначений потенціал спокою клітини

Подібний вид потенційної поверхні характеризує також динаміку мембранних процесів. Для вихідної системи Ходжкіна-Хакслі, що містить рівняння для багатьох іонних провідностей, не завжди вдається провести поділ швидких і повільних рухів і одержати систему (2). Це особливо стосується кальцієвих провідностей, що можуть бути віднесені до різних типів при різних діапазонах зміни мембранного потенціалу. Одним з можливих методів опису є перехід до більш загальних параметрів, типових для нелінійного коливального LCR-контур [24] (12).

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= f(E, I) \\ \frac{dI}{dt} &= g(E, I). \end{aligned} \tag{12}$$

Якщо розгляд проводити в цих більш загальних координатах і виділити консервативну складову, то вид потенційної поверхні $\Pi(E, I)$ буде мати ті ж якісні особливості.

Якщо відомий вид потенційних поверхонь $\Pi(E, n)$ чи $\Pi(E, I)$, то для розглянутих систем стає можливим застосування асимптотичних методів нелінійної механіки (наприклад, методу Малкіна для квазіляпуновських систем [22]). При цьому перший доданок у (11) праворуч вважається малим.

Для вивчення нейронних процесів істотні не тільки зміна параметрів в малих інтервалах часу, але й динаміка у великих інтервалах. Розуміння властивостей нейрона в цій області навіть більш істотно, тому що дозволяє теоретично підійти до адаптивних реакцій клітини. Розглянемо особливості, що виникають при спробі досліджувати динаміку процесів у цих інтервалах.

3. Динаміка нейронних процесів на великих інтервалах часу

Дослідження динаміки імпульсної активності нейронів у різних відділах нервової системи дозволило виявити наступні закономірності: чим вище філогенетична ступінь розвитку нервової системи, тим більше детерміновані характеристики нейронних розрядів (наприклад, періоди розрядів у пейсмейкерних нейронах [25]) переходять у ймовірно-статистичні [2]. Якщо сприймати хаотичну активність деяких нейронів як один із видів закономірності, то цей висновок виявляється ще більш ґрунтовним. Закони зміни в рівнях активності нейронів залишаються важкими для розуміння, хоч запропоновано достатньо модельних уявлень [26]. Основні якісні уявлення про розподіл імпульсного потоку на аперіодичний, груповий і пачковий з їхніми комбінаціями і варіаціями є домінуючими в нейрофізіологічній літературі [27]. Фонова електрична активність нейрона слабо пов'язана із сумарною за винятком стадій повільно-хвильового сну та патологічних станів, що вносить додаткову складність. Для того, щоб зробити картину функціонування нейронних структур більш ясною, було використано багато методів статистичної фізики (наприклад, уявлення про фазові переходи і критичні явища [28]). Безпосереднє застосування методів статистичної фізики простих систем, таких як спінових, привело до формування моделей нейронних систем, часто досить відокремлених від фізіологічної реальності, що виявляється в експериментах.

Якщо ще раз повернутися до обговорення паттернів нейронних розрядів, то слід зазначити, що закономірності імпульсних потоків на виході клітини є досить

хиткими: одна динамічна закономірність переходить в іншу з часом [2], відносно частот розрядів сусідніх нейронів можуть різко змінюватися, незважаючи на наявність загальних закономірностей ансамблевої організації. Нейрони, що мають однакові морфологічні типи і знаходяться під подібними нейрохімічними і неспецифічними регулюючими впливами, можуть виявляти активність різної форми.

Сьогодні інтенсивно ведеться розробка моделей нейронів і нейронних систем, у яких нейрон має визначений динамічний тип – його активність змінюється фіксованим чином, наприклад періодично, квазіперіодично чи хаотично. Якщо розглянути моделі хаотичного поведіння, то стає очевидним, що в хаотично активному модельному нейроні будуть експериментально спостерігатися фіксовані паттерни, що змінюють один на інший цілком випадковим чином. Це може бути з'ясованим, якщо розглянути найпростіші хаотичні системи, наприклад систему Лоренца чи рівняння для ланцюгів Чуа [29]. У цих випадках повторюються циклічні ділянки траєкторій навколо нестійких станів рівноваги, переходи між якими імітують ймовірнісні закономірності.

Цікаво розглянути нейрон і систему нейронів, трохи змістивши акцент. Активність нейронів може мати властивості, несумісні з існуванням фіксованих асимптотично стійких станів чи режимів. Це – головна робоча гіпотеза даної праці.

Для вивчення динаміки модельного нейрона зручним є перехід до дискретних моделей. Ми будемо розглядати динамічний процес у клітині як керований марковський, що відбувається в дискретному часі в дискретному просторі станів, тобто керований марковський ланцюг (рис. 5).

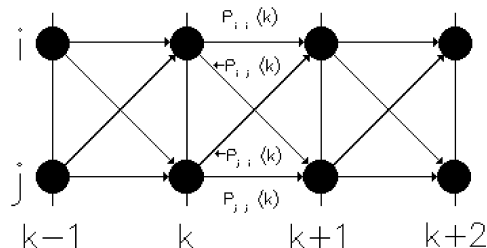


Рис. 5. Схематичне представлення марковського процесу, що описує динаміку модельного нейрона: i, j – стану процесу, між якими в дискретні моменти часу; $k-1, k, k+1, \dots$ здійснюються переходи з ймовірностями p_{ij}

Стани процесу в цьому випадку відповідають рівню мембранного потенціалу, число станів можна завжди вибрати яким завгодно великим для опису всіх градацій його зміни. Описаний марковський ланцюг – неприводимий ергодичний. Треба відразу сказати, що це модельне уявлення не є обмежуючим і при дуже загальних припущеннях, справедливих у даному випадку, можливий перехід до безперервних змінних [30].

Випадковий процес повинен бути охарактеризований не тільки розподілом ймовірностей станів у кожен момент часу, але й ймовірностями переходу, що задаються стохастичною матрицею $P = |p_{ij}|$. Далі будуть розглядатися ентропійні властивості траєкторій процесів при наявності обмежень виду (13):

$$F_i(p_1, p_2, \dots, p_N, p_{11}, p_{12}, \dots, p_{NN}) = 0. \quad (13)$$

Виходячи з роботи [31], будемо розглядати ентропію системи по траєкторіях – ентропію шляху за s кроків (14):

$$H(s) = - \sum_{\{C_s\}} P(C_s) \ln P(C_s). \quad (14)$$

Тут підсумовування здійснюється по всіх можливих траєкторіях C_s довжини s . Будемо максимізувати величину (14) при наявності обмежень (13) – шукати умовний екстремум.

Розглянемо змістовну інтерпретацію цієї задачі і потім перейдемо до обчислень. Для будь-якого біологічного об'єкту і його елементарної складової – живої клітини, наприклад нейрона, характерне поєднання властивостей, пов'язаних зі стійкістю і гомеостазом (їм відповідають обмеження (13)) і розмаїтістю динамічного поведіння, якій відповідає ідея максимізації (14) при врахуванні обмежень. Корисно ще раз згадати філогенетичний аргумент: з підвищенням філогенетичного рівня відбувається зменшення упорядкованості активності багатьох клітин (за винятком тих, що тісно пов'язані з гомеостатичними функціями) і електричної активності нейронів. Цей процес можна умовно розглядати як поступове зниження жорсткості обмежень (13). Якщо розглядати індивідуальний розвиток, то в граничному випадку виявиться, що система наближається до стаціонарного стану, у якому ентропія траєкторії максимальна, активність змінюється відповідно до принципу найбільшої розмаїтості. Однак стаціонарний стан у живих системах ніколи не досягається.

Розглянемо траєкторію марковського ланцюга довжини s . За s кроків відбулося s змін стану ланцюга, послідовність яких утворять траєкторію виду $C_s = i_0 i_1 i_2 \dots i_{s-1} i_s$, імовірність якої буде дорівнювати (15)

$$P(C_s) = p_{i_0} p_{i_0 i_1} p_{i_1 i_2} \dots p_{i_{s-1} i_s}. \quad (15)$$

Цей добуток можна записати у виді (16):

$$P(C_s) = p_{i_0} \prod_i \prod_j (p_{ij})^{m_{ij}}. \quad (16)$$

Тут m_{ij} – число переходів $i \rightarrow j$, що зустрічаються в ланцюзі. Як показано в [31] і доводиться в [32], існує гранична теорема, яка стверджує, що у випадку ергодичного нерозкладного ланцюга ($p_{ij} > 0$) для досить великого числа кроків відносне число переходів $i \rightarrow j$ m_{ij}/s можна замінити імовірністю такого переходу $p_i p_{ij}$. Якщо прологорифмувати (16), одержимо (17):

$$\ln P(C_s) = \ln p_{i_0} + \sum_i \sum_j m_{ij} \ln p_{ij}. \quad (17)$$

Відповідно до розглянутої граничної теореми, суму (17) можна замінити на (18):

$$s \sum_i \sum_j p_i p_{ij} \ln p_{ij}. \quad (18)$$

Внеском доданка $\ln p_{i_0}$ в (17) можна зневажити при досить великому s . Ентропія ланцюга Маркова на крок складе (19):

$$H = H(1) = - \sum_i \sum_j p_i p_{ij} \ln p_{ij}. \quad (19)$$

З (16–18) впливає вираження для ймовірності траєкторії (20):

$$P(C_s) = e^{-sH}. \quad (20)$$

Розглянемо докладніше доведену в [32] теорему: яким би малим не були $\varepsilon > 0$ і $\eta > 0$, при достатньому s усі траєкторії S можуть бути розбиті на дві групи так, що 1) імовірність траєкторій групи I задовольняє нерівності (21):

$$e^{-s(H+\eta)} < P(C) < e^{-s(H-\eta)}. \quad (21)$$

2) Сума ймовірностей усіх траєкторій групи (2) менше ε . Для опису статистичних властивостей системи досить розглянути тільки групу I , що складається з e^{sH} траєкторій з імовірністю e^{-sH} . При такому наближенні виконується (22):

$$H(s) = \sum_{C \in I} e^{-sH} (-sH) = sH. \quad (22)$$

Існує дві категорії аргументів, що приводять до ідеї максимізації ентропії системи по траєкторіях (14, 22) і, що впливає з наведеного вище, ентропії еволюції на крок (19) при обмеженнях (13). Перший спосіб аргументації емпіричний, оснований на відповідності, що спостерігається в експерименті, з теорією найбільшої розмаїтості і умовного максимуму ентропії калібру [33]. Для біологічних систем і, зокрема, для нейронів має силу також розглянуте вище філогенетичне обґрунтування. Інша категорія аргументів ґрунтується на наступному: усі траєкторії, що задовольняють умовам (13), повинні бути враховані, тобто група I повинна виявитися максимально включаючою, що відповідає максимуму e^{sH} і, отже, максимуму H .

В результаті виникає проблема, подібна до тієї, що відома в статистичній термодинаміці. Паралелізм між термодинамічними і інформаційними задачами широко використовується в роботі [34]. Як і в цій роботі, у даному випадку шукається умовний максимум (19) за допомогою методу множників Лагранжа. Таким чином, виходить (23):

$$\delta \left(H + \sum_i^k X_i F_i \right) = 0, \quad (23)$$

де X_i – множники Лагранжа. За допомогою обмежень F_i повинні бути враховані:

1) Нормувальні умови на імовірність стану (24) і переходу (25)

$$\sum_i p_i = 1 \quad (24)$$

$$\sum_i p_{ij} = 1. \quad (25)$$

2) Результати дослідів – середні величини, дисперсії та інші моменти випадкових величин і швидкостей їхніх змін на крок.

3) В обмеження слід включити також умови стаціонарності (26):

$$\sum_i p_i p_{ij} = p_j. \quad (26)$$

Добре відомо, що для ергодичних марковських ланцюгів існують фінальні ймовірності, що утворять стаціонарний розподіл, незалежний від початкового. Таким чином, екстремальний принцип (23) цілком прийнятний для стаціонарних процесів.

Ми пропонуємо наступну гіпотезу: розглянутий екстремальний принцип (23) може бути застосований також для великого класу нестаціонарних процесів і, зокрема, для керованих, тобто умова стаціонарності може не включатися в об-

меження при достатній кількості дослідних даних. Як обґрунтування можна висунути наступні фізичні аргументи. Процес наближення величини (19) до максимуму є явищем релаксації. Якщо зміни властивостей системи досить повільні (адіабатичні) у порівнянні з процесами релаксації, то формула (23) повинна дати правильний результат. Крім того, на користь розглянутої гіпотези свідчить успіх принципу максимуму інформації, добре відомий у синергетиці [33]. З формальної точки зору для запису даного твердження необхідно врахувати нестационарність відповідних імовірностей у (23) і залежність обмежень від керуючого впливу. Отже, маємо (27):

$$\delta \left(-\sum_i \sum_j p_i(l) p_{ij}(l) \ln p_{ij}(l) + \sum_i^k X_i F_i(l) \right) = 0. \quad (27)$$

Тут обмеження, а разом з ними і відповідні імовірнісні характеристики процесів, залежать від номера кроку l .

Розглянемо у світлі принципу максимальної розмаїтості (14) динаміку розвитку клітинних систем і нейрона. Для цього залучимо якісний метод, зображуючи відповідний граф дискретної марковської системи, кожна вершина якого відповідає стану клітини, а стрілки між ними позначають можливість переходу. Зміст станів треба вибрати відповідно до морфофізіологічних експериментальних даних, наприклад, розглянути мембранний потенціал, швидкість його зміни, частоту імпульсної активності чи енергетичні характеристики (кількість енергетично активних аденілатів, у найпростішому випадку тільки АТФ). Чимало дослідних даних вказують на те, що всі ці характеристики змінюються взаємозалежно, формуючи неспецифічний адаптаційний синдром клітинної системи. Це дозволяє розглядати стани, пов'язані з різними факторами, подібним способом.

Таким чином, динамічні реакції клітини можна умовно розбити на три етапи. Перший етап відповідає клітині у стані спокою, яка не виявляє функціональної активності розглянутого виду. У цьому випадку можливе існування асимптотично стійких станів. Оскільки система перебуває під впливом внутрішніх і зовнішніх флуктуацій, поблизу цих станів можливі стохастичні переходи. Цей етап схематично зображений на рис. 6, *a*.

На другому етапі на клітину починають впливати чинники навколишнього середовища, до яких клітина може адаптуватися тільки побічно. До них, наприклад, відноситься вплив цілого ряду речовин на біохімічні системи вторинних посередників (ряд нейромедіаторів, насамперед – норадреналіну, модуляторів і гормонів). З боку цих речовин можлива неспецифічна, безадресна дія всередині тканини. Так, норадреналін здатний виділятися “за ходом” аксону, з варікозних розширень. Такі впливи активують функціональну активність, збільшують число досяжних станів (рис. 6, *б*). Однак не всі стани мають однаково природу. Серед них можна виділити “ядро”, що відповідає тим станам, між якими можливі швидкі переходи (стану 1–4 на рис. 6, *б*) і “периферію” (5–8 на рис. 6, *б*). Області зв'язаних станів периферії можуть бути відділені один від одного, що показано на рисунку. Периферія відділена від ядра; потрапивши у відповідний стан, наприклад, у стан 5, система втрачає важливу властивість – можливість переходу безпосередньо до інших станів, або переходи можуть здійснюватися з меншою імовірністю. Важливо, що при цьому обмежуючі умови (13) стають більш жорсткими. На третьому етапі відбувається процес адаптації, змінюються параметри (13), пов'язані з т. зв. пластичністю – щільність мембранних компонентів, інтен-

сивність взаємних впливів клітин, за яких встановлюється максимальне значення (19), стани стають подібними, між ними здійснюються переходи.

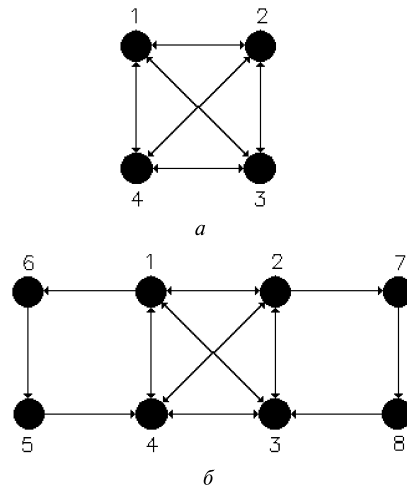


Рис. 6. Динаміка процесу клітинної адаптації: *a* – стадія знаходження клітини у стані спокою, *б* – клітина під зовнішнім впливом; 1–8 – динамічні стани

У цих випадках можливе застосування принципу оптимальності (27). Слід зазначити, що вихідний і підсумковий стан системи подібні один одному завдяки можливості швидкого переходу від одного стану до будь-якого іншого.

Таким чином, реакції одиночного нейрону можна розглядати, виходячи з принципу оптимальності статистичного характеру. Він надає можливість, не звертаючись безпосередньо до розгляду складних біохімічних механізмів, створених еволюційним процесом, здійснити якісний опис клітинних процесів.

Література

1. Батуев Е. С. Нейрофизиология коры головного мозга. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1984. – 213 с.
2. Коган А. Б. Функциональная организация нейронных механизмов мозга. – Л.: Медицина, 1979. – 186 с.
3. Вартамян Г. А. Взаимодействие возбуждения и торможения в нейроне. – Л.: Медицина, 1970. – 215 с.
4. Ухтомский А. А. Принцип доминанты // Собр. соч. – 1950 – Т. 1, Л.: Изд-во ЛГУ. – С. 197–201.
5. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. – М.: Медицина, 1980. – 353 с.
6. Ходжкин А. Нервный импульс. – М.: Мир, 1965. – 123 с.
7. Шаповалов А. И. Клеточные механизмы синаптической передачи. – М.: Медицина, 1966. – 300 с.
8. Complex calcium oscillations and the role of mitochondria and cytosolic protein / M. Marhl, T. Haberichter, M. Brumen, R. Heinrich // BioSystems. – 2000. – Vol. 57. – P. 75–86.
9. Гринченко С. Н., Загускина С. Л., Загускин Л. Д. Модель оптимизации энергетики нейрона // Проблемы бионики – 1975. – Вып. 15. – С. 71–79.
10. Гутман А. Д. Дендриты нервных клеток. – Вильнюс, Мокслас, 1984. – 144 с.
11. Bifurcation, Bursting and Spike Frequency Adaptation / J. Guckenheimer, R. Harris, J. Pech, A. Willms // J. of Computational Neuroscience – 1997. – № 4. – P. 257–277.
12. Amari S. Characteristics of random nets of analog neuron-like elements // IEEE Trans. SMC-2 – 1987. – P. 643–657.

13. *Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е.* Математическая биофизика клетки. — М.: Наука, 1978. — 309 с.
14. *Ходоров Б. И.* Общая физиология возбудимых мембран. — М.: Наука, 1975. — 406 с.
15. *Noble D.* Applications of Hodgkin-Huxley equations to excitable tissues // *Physiol. Revs* — 1966.— Vol. 46. — P. 1–50.
16. *Morris C., Lecar H.* Voltage oscillation in barnacle giant muscle fiber // *Biophys. J.* — 1981.—Vol. 35. — P. 199–213.
17. *Rose R. M., Hindmarsh J. L.* The assembly of ionic current in a thalamic neuron // *Proc. R. Soc. Lond. B.* — 1989.— Vol. 237 — P. 267–288.
18. *Fitzhugh N.* Impulses and Physiological States in Theoretical Model of Nerve Membrane // *Bioph. J.* — 1961.—Vol. 1— P. 445–466.
19. *Izhikevich E. M.* Simple model of Spiking Neurons // *IEEE Transaction of Neural Networks* — 2003.— Vol. 34 — P. 154–175.
20. *Ambruster D.* The almost complete dynamics of the FitzHugh Nagumo Equations // *Nonlinear Dynamics*, Ed A. Guran, World Scientific—1997. — P. 89–102.
21. *Paduraru O.* Modelling Ca^{2+} Transients i a Burst Firing Neocortical Layer V Pyramidal Neuron // *Proc of the 2nd European Conference on Intelligent Systems and Technologies*, Iasi, Romania, July 17–20 — 2002.—P. 367–396.
22. *Моисеев Н. Н.* Асимптотические методы нелинейной механики. — М.: Наука, 1969. — 379 с.
23. *Колесников А. В., Карпов Л. М.* Методы декомпозиции для анализа динамических явлений в моделях биосистем // *Вестник ОНУ, сер. Биология* — 2005.— Т. 10. — Вып. 5 — С. 179–188.
24. *Данилов Л. В., Матханов П. Н., Филиппов Е. С.* Теория нелинейных электрических цепей. — Л.: Энергоатомиздат, 1990. — 252 с.
25. *Кононенко Н. И.* Исследование ионных механизмов пачечной активности в нейронах виноградной улитки // *Нейрофизиология* — 1978.— Т. 10 — № 2. — С. 193–202.
26. *Izhikevich E.* Neural excitability, spiking and bursting // *Int. J. of Bifurcation and Chaos* — 2000.— Vol. 10.— № 6. — P. 1171–1266.
27. *Коган А. Б.* Электрофизиология. — М.: Высшая школа, 1969. — 366 с.
28. *Стенли Т.* Фазовые переходы и критические явления. — М.: Мир, 1973. — 419 с.
29. *Мацумото Т.* Хаос в электронных схемах // *ТИИЭР* — 1987.— Т. 75.— № 8. — С. 26–35.
30. *Тихонов В. И., Миронов М. А.* Марковские процессы. — М.: Сов. Радио, 1977. — 486 с.
31. *Филюков А. А., Карпов В. Я.* О методе наиболее вероятного пути эволюции в теории стационарных необратимых процессов // *Инж.-физ. журнал.* — 1967.— Т. 13.— № 6. — С. 798–804.
32. *Хинчин А. Я.* Понятие энтропии в теории вероятности // *УМН* —1953.— Т. 3— Вып. 3. — С. 3–20.
33. *Хакен Г.* Информация и самоорганизация. — М.: Мир, 1995. — 237 с.
34. *Стратонович Р. Л.* Теория информации. — М.: Сов. Радио, 1975. — 423 с.

А. В. Колесников, Л. М. Карпов

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
кафедра физиологии человека и животных.
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина

ДИНАМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И НЕЛИНЕЙНЫЕ СВОЙСТВА НЕЙРОНОВ

Резюме

Рассматриваются свойства нейронов исходя из статистической и динамической позиций с учетом двух временных масштабов. С первой точки зрения электрофизиологические процессы в нейроне характеризуются не только средними значениями уровня возбуждения, но и более сложными моментами, например дисперсией. Рассматривается существенность этих характеристик, их возможная взаимосвязь и клеточные механизмы, приводящие к их изменению во времени. Обсуждается возможность представления процессов возбуждения нейрона с точки зрения динамики систем, близких к нелинейным консервативным. Для процессов большой длительности предлагается эвристический принцип оптимальности, имеющий характер закона наибольшего разнообразия

динамического поведения системы. Обсуждается, каким образом эта закономерность отразится на динамике клетки.

Ключевые слова : нейрон, нелинейность, возбуждение, дисперсия, колебания, разнообразие.

A. V. Kolesnikov, L. M. Karpov

Odessa National I. I. Mechnikov University,
Department of Human and Animal physiology
Dvoryanskaya, Str., 2, 65082, Ukraine

DYNAMICAL STRUCTURE AND NONLINEAR CHARACTERISTICS OF NEURONS

Summary

Statistical and dynamical characteristics of neurons with two temporary scales are considered. From the first standpoint electrophysiological excitation processes in the neuron are characterized not only by average values, but also with more complex moments, for instance dispersion. Essentiality of these features, their possible connection and cellular mechanisms causes their changes in time are considered. Possibility of presentation of neuron excitation processes with the theory of systems close to nonlinear conservative are discussed. The heuristic optimality principle for the processes of more duration, having the nature of the law of the most variety of dynamic system behaviour is offered. Reflection of this law on the cellular dynamics are discussed.

Key words: neuron, nonlinearity, excitation, dispersion, oscillation, variation.