

## АВТОНОМНАЯ И НЕАВТОНОМНАЯ ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СЕРОТОНЭРГИЧЕСКОГО НЕЙРОНА

*Д.Д. Постнов, О.В. Сосновцева, Д.Э. Постнов*

Серотонин является одним из основных модуляторов нейронной активности как на системном уровне, так и на уровне локальных (на малых расстояниях) взаимодействий. Однако в отличие от синаптически связанных нейронных ансамблей, математические модели, на качественном уровне описывающие серотонин-управляемые нейронные схемы, практически отсутствуют. В данной работе мы предлагаем относительно простую модель серотонэргического (серотонин-генерирующего и серотонин-чувствительного) нейрона. Показано, что учет наличия слабого деполяризирующего потенциал-независимого тока нейрона, а также наличия авторецепторов к серотонину во многом определяет особенности как автономной, так и неавтономной динамики модели. Приведенные в работе модель и результаты вычислительного эксперимента направлены на формирование типовой вычислительной модели серотонэргического нейрона, которая заняла бы ту «экологическую нишу», которую для «обычного» нейрона играет, например, модель ФитцХью–Нагумо.

*Ключевые слова:* Серотонэргический нейрон, функциональная модель, слабый деполяризирующий ток, пачечная активность.

### Введение

Динамика больших нейронных ансамблей формируется как внутренними свойствами нейронов, так и различными каналами их взаимодействия. Последние опосредованы как синаптическими связями, так и большим количеством нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Серотонин является одним из основных нейромодуляторов, управляющих поведением как позвоночных, так и беспозвоночных. Он влияет на проявление агрессии и доминантное поведение [1, 2], участвует в формировании ритмических движений [3–5]. Серотонин (5-НТ) также влияет на процесс сна [6] и взаимоотношения с противоположным полом [7]. Нарушения в серотонэргической системе вызывают такие болезни человека, как депрессия, различные фобии, эпилепсия, обобщенная anxiety disorder [8, 9]. Антагонисты серотонина и препараты, влияющие на его метаболизм, используются при лечении ряда болезней [10, 11]. Отдельный класс препаратов напрямую нацелен на серотонэргическую

систему, включая некоторые антидепрессанты и препараты против мигрени [12, 13]. Коммерческий успех препаратов, селективно подавляющих механизмы поглощения серотонина (SSRI) [14] при лечении расстройств психоэмоциональной сферы, а также распространение психотропных средств, таких как MDMA (экстази) [15], для развлекательных целей сделало серотонин предметом внимания широкой публики.

Замечательная особенность серотонэргической системы – в том, что все многообразие влияний на организм порождается весьма небольшим количеством нейронов, вырабатывающих серотонин и воздействующих на множество целей. У млекопитающих относительно небольшое (у человека – 500000) число нейронов в специализированном нейронном ядре имеет проекции во всех областях мозга [16]. У улитки *aplysia*, напротив, единственный серотонин-генерирующий нейрон иннервирует группу моторных нейронов и периферийные мускулы, управляя их состоянием и процессом питания [17]. У медицинской пиявки ансамбль из пяти типов серотонэргических нейронов воздействует на различные участки нервной системы и управляет плаванием, укорочением тела, питанием и простейшими формами обучения [18, 19], воздействуя на сенсорные, вставочные и мотонейроны, а также на волокна мускулатуры и глиальные клетки, выделительные железы [20].

На уровне клеточной мембраны механизмы воздействия серотонина включают как G-белок-связанные мембранные рецепторы, так и серотонин-зависимые катионные каналы. Первые могут иметь как возбуждающее, так и подавляющее действие и обычно их отклик медленнее развивается и дольше длится, нежели для ионных каналов [21].

Задача общего понимания законов функционирования серотонэргических систем в силу как межвидовых различий, так и высокой сложности нейронных схем, требует комплексного подхода, включающего как наблюдения за поведенческими реакциями, так и построения математических моделей серотонэргических систем [22]. К настоящему времени разработка математического описания действия нейромодуляторов в нейронных ансамблях привлекает все большее внимание и становится одним из эффективных инструментов исследователей [23–25]. При этом неизбежно возникают задачи двух типов.

Первый тип задач предполагает выделение и исследование специфических свойств той или иной системы, и обычно решается посредством разработки и верификации количественной математической модели при непрерывном сопоставлении с экспериментальными данными по моделируемому объекту. Второй тип задач предполагает изучение механизмов, обусловленных направленностью и характером связей в серотонэргической системе и потому общих для рассматриваемого класса. Здесь для построения *функциональных* математических моделей используется по возможности упрощенное описание в виде безразмерных соотношений и типовых нелинейностей. Иллюстрацией такого подхода может служить использование модели нейрона ФитцХью–Нагумо [26, 27], разнообразные вариации и различные конфигурации ансамблей которой используются столь широко [28–33], что она де-факто играет роль парадигмы возбудимой динамики нейрона в самом общем ее представлении.

Однако для адекватного функционального моделирования серотонэргических систем требуется иной кандидат на роль элементарного «кирпичика». Серотонин-генерирующие нейроны обладают рядом специфических особенностей, а именно:

- во многих случаях они ведут себя как пейсмейкеры с крайне низкой (от 0.1 до 5 Гц) частотой генерации импульсов, причем частота эта зависит от степени стимулирования нейрона [34, 35]. Эта спонтанная активность вызвана наличием слабых потенциал-независимых деполяризующих токов ионов натрия и кальция, не участвующих в «обычном» механизме генерации потенциала действия. Пост-гиперполяризация серотонин-генерирующих нейронов определяется  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым калиевым током и отвечает за относительно длительный период рефрактерности и невысокую частоту генерации 5-НТ нейронов [34];
- серотонин-генерирующие нейроны часто организованы в пары или группы, в пределах которых они связаны электрическими синапсами и могут взаимно подстраивать частоту генерации [36, 37]. Эта частота, в свою очередь, меняется в зависимости от концентрации серотонина в окружающем межклеточном пространстве [38];
- выделившийся в межклеточное пространство серотонин действует локально на синаптические терминалы и мембрану того же нейрона (авторецепторы), но может также диффундировать на значительные расстояния и активировать рецепторы, принадлежащие другим нейронам [39]. Таким образом, частота генерации 5-НТ нейронов управляется как посредством авторецепторов, так и посредством нейронов-соседей (гетерорегуляция) [40];
- в свою очередь, серотонин-генерирующие нейроны обычно функционально связаны с сенсорными и моторными нейронами, управляя уровнем их активности и силой взаимосвязей [38, 41].

Учет вышеперечисленных особенностей на функциональном (упрощенном и безразмерном) уровне позволяет создать вычислительную модель серотонин-генерирующего нейрона, свойства которой воспроизводили бы наиболее существенные особенности биологических прототипов и, в дальнейшем, позволили бы использовать ее для построения вычислительных моделей серотонэргических систем. Именно эта задача и решается в данной работе. В разделе 1 приведено описание уравнений предложенной модели в двух вариантах, воспроизводящих свойства нейрона-резонатора и нейрона-интегратора [42–44], соответственно. В разделе 2 рассмотрены основные особенности как автономной, так и неавтономной (в том числе – индуцированной шумом) динамики предложенной модели, проведено сопоставление с известными экспериментальными фактами. Итоги работы обобщаются в Заключение.

## 1. Функциональная модель серотонэргического нейрона

Общий алгоритм функционального моделирования предполагает:

- определение соотношения характерных пространственных и временных масштабов моделируемой системы;
- выделение наиболее важных причинно-следственных связей на базе доступных экспериментальных данных;
- подбор и адаптацию в качестве элементов модели небольшого количества субъединиц, динамика которых хорошо изучена и позволит реализовать вычислительный аналог причинно-следственных связей, определенных в рамках предыдущего пункта.

Полученная таким образом модель не претендует на количественное соответствие исходной биологической системе, так как все переменные безразмерны, а соотношение временных масштабов устанавливается самим исследователем. Однако ее управляющие параметры сохраняют биологическую интерпретацию, а их вариация при численном эксперименте позволяет воспроизводить типичные для живой системы ситуации. Результатом такого исследования должно стать лучшее понимание того, какие механизмы и эффекты отвечают за особенности динамики изучаемого класса моделей.

**1.1. Возбудимый элемент: резонаторы и интеграторы.** При всей своей специфичности, серотонин-генерирующий нейрон сохраняет определяющие свойства своего класса, а именно, свойства возбудимой системы: в ответ на стимул достаточной (небольшой) интенсивности он порождает потенциал действия – импульс-спайк фиксированной амплитуды. Таким образом, модель серотонин-генерирующего нейрона должна иметь в своей основе возбудимую систему. По деталям механизма генерации потенциала действия как сами биологические нейроны, так и их модели делят на два больших класса: класс I, или нейроны-интеграторы, и класс II, или нейроны-резонаторы [44–46]. Нейроны, у которых малое возмущение состояния равновесия затухает экспоненциально (монотонно), относят к интеграторам. При этом, чем чаще повторяются слабые (подпороговые) импульсы-стимулы, тем быстрее нейрон «накопит» их и сгенерирует ответный импульс. Нейроны, у которых малое возмущение состояния равновесия вызывает отклик в виде затухающих колебаний, называют резонаторами, так как при повторяющейся подпороговой стимуляции они весьма чувствительны к частоте следования импульсов. Для них, в отличие от интеграторов, увеличение частоты стимуляции может затормозить, или даже прекратить генерацию ответного импульса. Представители классов моделей нейронов-интеграторов и нейронов-резонаторов – это модель Мориса–Лекара [47] и модель ФитцХью–Нагумо [26], соответственно. Следует заметить, что изменение как кинетики ионных токов, так и геометрии дендритов может превратить нейрон из резонатора в интегратор и наоборот [43].

В целях учета описанных выше особенностей, возбудимый элемент в составе модели серотонин-генерирующего нейрона имел два различных варианта:

- модель ФитцХью–Нагумо как резонатор

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx}{dt} &= x - \frac{x^3}{3} - y, \\ \frac{dy}{dt} &= x - I, \end{aligned} \tag{1}$$

где  $\varepsilon$  отвечает за соотношение характерных времен быстрой переменной  $x$  и медленной переменной  $y$ , тогда как  $I$  представляет совместное действие всех деполяризующих и гиперполяризующих воздействий. При  $|I| = 1.0$  единственное состояние равновесия системы (1) претерпевает суперкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа.

- Специально разработанная модификация (1) как интегратор

$$\begin{aligned}\varepsilon \frac{dx}{dt} &= x - \frac{x^3}{3} - y, \\ \frac{dy}{dt} &= x + 2.8(y - y^3) - 0.114575 - I.\end{aligned}\quad (2)$$

Здесь смысл управляющих параметров тот же, что и для (1), однако, при переходе параметра  $I$  через  $(-1.0)$  происходит рождение (гибель) предельного цикла через седло-узловую бифуркацию, что характерно для нейрона-интегратора. Так же, как и модель ФитцХью–Нагумо, система (2) демонстрирует автоколебания при  $I > -1.0$  и возбудимую динамику при  $I \lesssim -1.0$ .

Так как бифуркационное значение параметра  $I = -1.0$  и уравнения для переменной  $x$  в (1) и (2) совпадают, в составе модели серотонэргического нейрона они взаимозаменяемы, по крайней мере при  $I \approx -1.0$ .

**1.2. Слабый деполяризующий ток ионов натрия.** Степень активации  $z$  этого потенциал-независимого тока описывается следующим уравнением:

$$\frac{dz}{dt} = \alpha(x)(1 - z) - \beta(x)z, \quad (3)$$

форма которого соответствует простейшему предположению о структуре отвечающих за него ионных каналов (два состояния: открыт или закрыт) [27]. При этом известным экспериментальным данным (см., например, [34]) неплохо соответствует выбор  $\alpha(x) = \alpha_0 = \text{const}$  и  $\beta(x) = \beta_0 \Theta(x) - \alpha_0$ , где

$$\Theta(x) = 0.5(1 + \tanh(10x)). \quad (4)$$

При таком описании  $\alpha_0$  отвечает за медленное нарастание  $z$ , тогда как  $\beta_0$  отвечает за быстрый сброс  $z$  в нулевое значение при генерации импульса возбудимой подсистемой (1) или (2), когда  $\Theta(x)$  принимает значения, близкие к единице.

**1.3. Баланс серотонина в межклеточном пространстве.** Серотонин выбрасывается в межклеточное пространство при повышении внутриклеточной концентрации ионов кальция, что, в свою очередь, происходит в момент генерации нейроном очередного импульса. По этой причине на уровне функциональной модели можно записать

$$\varepsilon_w \frac{du}{dt} = \Theta(x) - du. \quad (5)$$

В этом уравнении переменная  $u$  описывает внеклеточную концентрацию серотонина, параметр  $d$  характеризует относительную скорость убывания концентрации под действием различных механизмов, таких как обратное всасывание его в нейрон или диффузия за пределы рассматриваемого пространства, а  $\varepsilon_w$  пропорционален межклеточному объему и обратно пропорционален количеству серотонина, выбрасываемого при каждой генерации импульса нейроном.

**1.4. Синапс.** Активация  $s$  синаптического тока описывается с помощью соотношения

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s(p)(1 - s - \sigma u) - \beta_s s, \quad (6)$$

которое отличается от использованного в [48] наличием слагаемого  $\sigma u$ , которое описывает подавляющее действие на синаптическую передачу внеклеточного серотонина. Здесь  $p$  представляет сигнал пресинаптического нейрона, скорость активации синапса  $\alpha_s(p) = \Theta(p - p^*)/\varepsilon_s$ ,  $p^*$  – значение  $p$  в состоянии равновесия. Скорость релаксации синапса  $\beta_s = d_s/\varepsilon_s$ , где параметр  $\varepsilon_s$  позволяет менять одновременно скорость активации и релаксации синапса, тогда как  $d_s$  позволяет устанавливать скорость релаксации отдельно.

**1.5. Серотонин-генерирующий нейрон.** Модель серотонин-генерирующего нейрона как единого целого, включает описанные выше компоненты, то есть содержит возбудимую систему, дополненную слабым деполяризующим током и учитывающую изменение внеклеточной концентрации серотонина. Внешнее воздействие на нейрон через синапс также серотонин-зависимое. Соответствующая система уравнений приведена ниже.

$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = x - x^3/3 - y, \quad (7)$$

$$\frac{dy}{dt} = x - (I_0 + g_s s + \gamma z - \delta \frac{u}{u + k_u}), \quad (8)$$

$$\frac{dz}{dt} = \alpha_0 - \beta_0 \Theta(x) z, \quad (9)$$

$$\varepsilon_s \frac{ds}{dt} = \Theta(p - p^*)(1 - s - \sigma u) - d_s s, \quad (10)$$

$$\varepsilon_w \frac{du}{dt} = \Theta(x) - du, \quad (11)$$

где  $I$  из (1) заменено на  $I_{\text{input}} = (I_0 + g_s s + \gamma z - \delta u/(u + k_u))$  и включает дополнительно действие синапса  $g_s s$ , деполяризующего тока  $\gamma z$ , а также слагаемое, описывающее деполяризующий или гиперполяризующий эффект роста внеклеточной концентрации серотонина  $\delta u/(u + k_u)$ . Дополнительный параметр  $I_0$  введен для установки начального состояния модели.

## 2. Автономная и неавтономная динамика модели

Как видно из предыдущего раздела, основными отличиями рассматриваемой нами модели от «обычных» моделей нейронов являются наличие слабого деполяризующего тока и дополнительные цепи обратной связи вследствие действия высвобожденного серотонина. В соответствии с этим, ниже рассмотрено, к каким изменениям динамики приводят такие отличия как при автономной генерации импульсов, так и при отклике на внешний стимул.

**2.1. Спонтанная активность.** Как уже упоминалось, многие серотонин-генерирующие нейроны в отсутствие внешней стимуляции генерируют относительно регулярную последовательность импульсов, разделенных большими (по сравнению с длительностью самого импульса) интервалами времени [35,49]. В нашей модели на качественном уровне такой режим воспроизводится за счет того, что уравнение (9) обеспечивает медленный рост переменной  $z$ , что, в свою очередь, изменяет режим возбудимой подсистемы (1) или (2). Соответствующие временные реализации переменных при  $I_0 = -1.003$  приведены на рис. 1, б. Как можно видеть, импульс генерируется в тот момент, когда  $z$  достигает некоторого порогового значения, при котором  $I_{\text{input}} = -1.0$ . При генерации импульса возбудимой подсистемой, как только  $x$  принимает положительные значения, слагаемое  $\beta_0 \Theta(x)z$  в уравнении (9) резко возрастает, и  $z$  «разряжается». В этих условиях даже слабое воздействие на переменную  $z$  способно значительно изменить интервал времени между импульсами, тогда как флуктуации  $x$  в окрестности стационарного значения становятся значимыми лишь при приближении к порогу генерации, определяемому  $I_0$  и текущим значением  $z$ . Переменная  $u$ , описывающая внеклеточную концентрацию серотонина, успевает релаксировать к нулевому уровню до появления следующего импульса. Таким образом,

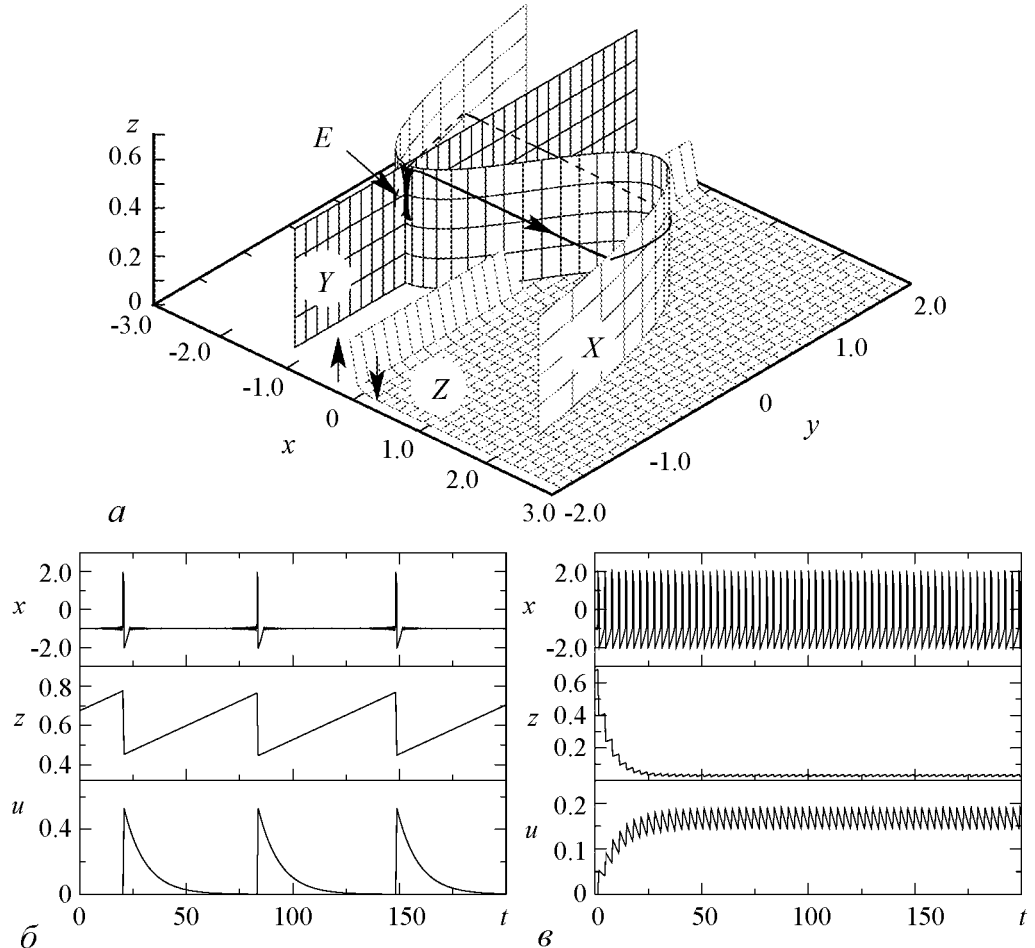


Рис. 1. Поверхности нульклин (а) при  $I_0 = -1.003$  и временные реализации переменных модели, иллюстрирующие спонтанную генерацию импульсов моделью при  $I_0 = -1.003$  (б) и  $I_0 = -0.995$  (в). Значения остальных параметров даны в таблице (набор 1)

Таблица

Значения параметров модели

Параметр	Набор				
	1	2	3	4	4а
$\varepsilon$	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
$\varepsilon_w$	10.0	10.0	10.0	10.0	15.0
$\varepsilon_s$	5.0	5.0	8.0	8.0	8.0
$I_0$	-1.003	изм.	-1.005	-1.005	-0.95(8)
$g_s$	0.0	0.0	0.05	0.0	0.1
$\gamma$	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
$\delta$	0.0	0.0	0.0	-0.032	изм.
$k_u$	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
$\alpha_0$	0.005	изм.	0.005	0.01	0.01
$\beta_0$	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0
$d$	1.0	1.0	1.05	1.0	1.0
$d_s$	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
$D$	0.0	0.0	0.0	0.001	0.0

при данных значениях управляющих параметров поведение модели воспроизводит характерные особенности поведения серотонин-генерирующего нейрона в покое.

Взятые отдельно, оба варианта возбудимой подсистемы, (1) и (2), демонстрируют бифуркационный переход от возбудимого режима к спонтанной генерации при росте  $I_0$  до значения  $I_0 = -1.0$ . В рассматриваемой модели (7)–(11) такой бифуркационный переход отсутствует, система демонстрирует автоколебания при сколь угодно отрицательных значениях  $I_0$ . Однако при переходе через эту точку частота генерации импульсов резко возрастает. На рис. 1, в приведены временные реализации переменных модели при  $I_0 = -0.995$ . как можно видеть, переменная  $z$  в этом режиме имеет постоянно низкий уровень, в то время как переменная  $u$ , напротив, имеет постоянную составляющую  $z \approx 0.15$ . Такое поведение модели воспроизводит режим высокой активности нейрона, при котором рост внеклеточной концентрации серотонина делает значимым его модулирующее влияние на этот и соседние нейроны.

Рассмотренные выше два режима функционирования модели формально отличаются лишь частотой генерации импульсов. Однако соответствующие им предельные циклы в фазовом пространстве модели имеют различия. Поскольку для описанных выше режимов  $g_s = \delta = 0$ , то динамика уравнений (10) и (11) не влияет на поведение системы в целом. Это позволяет ограничиться анализом того, что происходит в трехмерном фазовом подпространстве, образованном переменными  $x$ ,  $y$  и  $z$ . На рис. 1, а приведены поверхности нульклин для этих переменных (они отвечают условиям  $\dot{x} = 0$ ,  $\dot{y} = 0$  и  $\dot{z} = 0$ , соответственно) и типичная фазовая траектория при  $I_0 = -1.003$ ,  $C_z = 0.005$ ,  $\alpha = 0.005$  и  $\beta = 1.0$ . Возбудимая подсистема имела вид (1). Как можно видеть, в плоскости  $(x, y)$  взаиморасположение нульклин соответствует тому, что имеет место для модели ФитцХью–Нагумо. В зависимости от уровня  $z$ , точка пересечения поверхностей линейной и кубической нульклин смещается. Следует также отметить, что состояние равновесия системы, соответствующее пересечению всех трех поверхностей, находится много выше изображенной области и непосредственного влияния на динамику не оказывает.  $Z$ -нульклина, поверхность которой показана лишь частично, делит траекторию предельного цикла на части,



где траектория медленно дрейфует вверх (для всех  $x < 0$ ), либо быстро идет вниз (при  $x > 0$ ). Траектория предельного цикла, изображенная на рисунке, может быть разделена на две основные части, первая из которых соответствует генерации спайка в плоскости  $(x, y)$ , а вторая описывает медленный дрейф изображающей точки вдоль линии  $E$  пересечения  $x$ - и  $y$ -нульклин. Очевидно, верхнее окончание сегмента  $E$  соответствует ситуации, когда указанное пересечение происходит на минимуме кубической параболы.

Теперь можно проанализировать различие в режимах рис. 1, б и в. В первом случае сегмент  $E$  присутствует, и время движения по нему в основном и формирует период предельного цикла. Во втором случае взаиморасположение  $x$ - и  $y$ -нульклин таково, что сегмента  $E$  нет, и траектория предельного цикла аналогична таковой для двумерной модели ФитцХью–Нагумо.

При интерпретации всего описанного выше с точки зрения нейродинамики представляет интерес, как меняется частота генерации (то есть степень активности нейрона) в зависимости от величины параметра  $I_0$ , который отображает суммарный эффект различных внешних влияний. На рис. 2 показаны семейства таких зависимостей для двух случаев – когда возбудимая подсистема модели соответствовала нейрону-резонатору (1) и нейрону-интегратору (2). Кривые 1–5 соответствуют различной скорости роста переменной  $z$ , то есть различному выбору параметра  $\alpha_0$ . Хорошо видно, что наиболее значительное изменение частоты приурочено к области  $I_0 \approx -1.0$  и тем более выражено, чем меньше  $\alpha_0$ . Сопоставление кривых для случаев нейрона-резонатора и нейрона-интегратора показывает, что при общем подобии (рост активности при достижении  $I_0 \approx -1.0$ ) имеется существенная разница, обусловленная различием свойств самих моделей. А именно, для нейрона-резонатора переход между состояниями низкого и высокого уровня активности носит переключательный характер, тем более выраженный, чем меньше  $\alpha_0$ . Максимальная частота, а значит, и максимальный выброс серотонина, практически не зависят от силы сти-

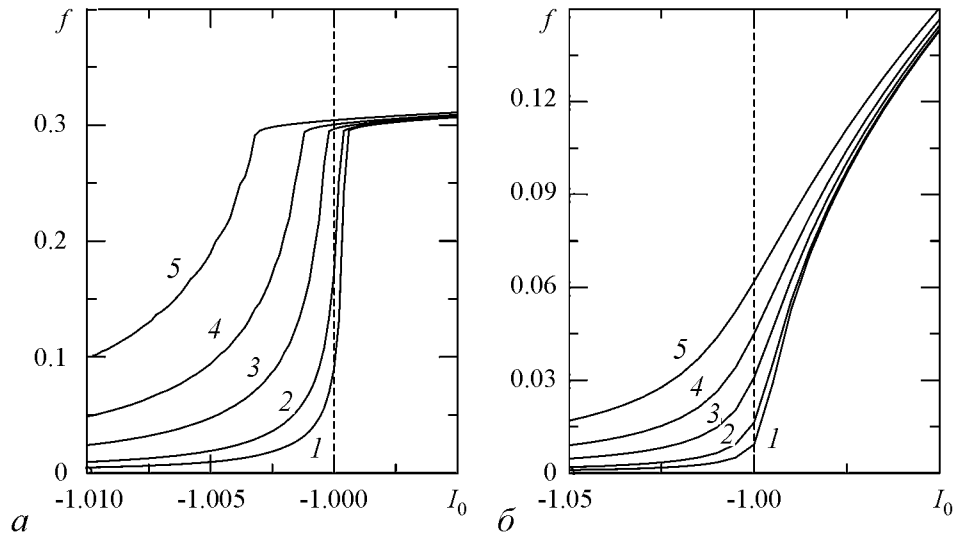


Рис. 2. Зависимость частоты  $f$  генерации импульсов от  $I_0$  при различных значениях  $\alpha_0$ . Панели соответствуют различному типу возбудимой подсистемы:  $a$  – резонатору (1);  $b$  – интегратору (2). Номера кривых 1, 2, 3, 4, 5 соответствуют  $\alpha_0 = 0.005, 0.01, 0.025, 0.05$  и  $0.1$ . Вертикальным пунктиром отмечено бифуркационное значение  $I_0 = -1.0$  в случае  $\gamma = 0$  и  $\delta = 0$ . Значения остальных параметров приведены в таблице (набор 2)

муляции, если она превышает некоторый порог. Для нейрона-интегратора, напротив, реакция на изменение силы стимула гораздо более выражена при высокой активности, когда наклон кривых существенно больше.

Подытоживая описание особенностей автономной динамики исследуемой модели, можно заключить, что она успешно воспроизводит два основных типа состояния (низкой и высокой активности) серотонин-генерирующего нейрона, при которых выброс серотонина либо пренебрежимо мал, либо значителен, соответственно. Характер перехода между этими состояниями зависит от того, какой тип возбудимой системы (интегратор или резонатор) использован в модели, что, в свою очередь, должно обосновываться применительно к конкретному объекту моделирования и представляет собой отдельную задачу, выходящую за рамки данной работы.

**2.2. Отклик на стимул в виде пачки импульсов.** Как было показано выше, в режиме низкой активности модель серотонин-генерирующего нейрона генерирует импульсы-спайки с большими временными интервалами между ними. На протяжении этих межспайковых интервалов модельная система, как и живой нейрон, демонстрирует возбудимые свойства, откликаясь на внешнюю стимуляцию посредством генерации одного или пачки спайков. При этом наличие слабого деполяризирующего тока, активацию которого описывает уравнение для переменной  $z$ , существенно влияет на характеристики отклика. На рис. 3 показан пример: на модель в режиме низкой активности ( $I_0 = -1.005$ ) в интервале времени  $t \in [50; 150]$  действует внешний сигнал в виде пачки импульсов (не показано), которые активируют рост переменной  $s$ , описывающей синапс. В ответ на такую стимуляцию модель также генерирует пачку импульсов, но ее структура существенно отличается от вида стимула. А именно, сначала наблюдается отклик в виде двух импульсов, затем – интервал «молчания», и лишь потом генерируется непрерывная последовательность импульсов.

Механизм наблюдаемого эффекта обусловлен несколькими факторами. Во-первых, переменная  $s$ , транслирующая внешний стимул, нарастает относительно медленно, что отражает интегрирующие свойства синапса. Во-вторых, постоянный прирост переменной  $z$  (нижняя панель рис. 3) уменьшает текущий порог срабатывания возбудимой подсистемы. В-третьих, генерация единичного импульса вызывает неполный (не до нуля) сброс переменной  $z$ .

В итоге для показанной на рисунке ситуации, при появлении стимула на входе и начале роста  $s$ , переменная  $z$  имеет достаточно большое значение, порог возбуждения низок, и первый импульс генерируется при неполной активации синапса ( $s = 0.05$ ). В результате этого события  $z$  резко падает до  $z = 0.35$ , порог возбуждения нарастает, но рост  $s$  компенсирует это, что приводит к генерации второго импульса. При этом  $z$  падает до 0.12, в то время как

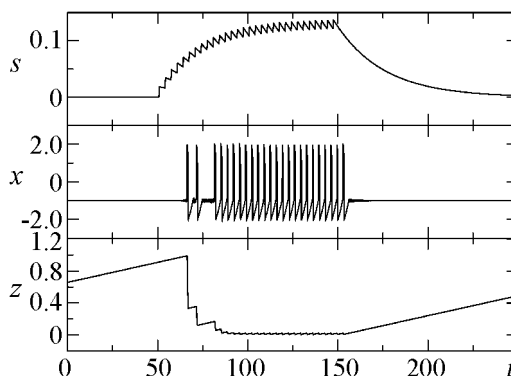


Рис. 3. Пример отклика модели на внешний стимул в виде последовательности импульсов. Приведены временные реализации для синаптической переменной  $s$ , быстрой переменной возбудимой системы  $x$  (аналог трансмембранного потенциала нейрона) и переменной  $z$  (аналог медленной активации деполяризирующего тока). Набор управляющих параметров приведен в таблице (набор 3)

рост  $s$  замедляется. По этой причине и возникает интервал «молчания». Когда же  $s$  возрастает до  $s > 0.1$ , переменная  $z$  уже не играет определяющей роли и генерируется непрерывная пачка импульсов до окончания действия стимула.

Как следует из приведенного выше описания, конкретная последовательность событий существенно зависит от того, какое значение имеет  $z$  в момент прихода внешнего стимула. Чем оно больше, тем быстрее будет сгенерирован первый импульс отклика, но тем вероятнее последующий интервал «молчания» перед формированием непрерывной пачки импульсов отклика нейрона. Напротив, при приходе стимула сразу после или же в момент спонтанной генерации очередного импульса, когда порог возбуждения максимален, время реакции (от появления стимула до первого ответного импульса) будет максимально, но пачка ответных импульсов будет без разрывов. Таким образом, сам вид отклика модели серотонин-генерирующего нейрона на внешний стимул в виде последовательности импульсов зависит от фазы ее внутреннего ритма. Подобные свойства в более простой форме наблюдаются у нейронов с подпороговыми колебаниями [50].

**2.3. Отклик на стимул в виде флуктуаций приложенного тока.** Анализ поведения модели нейрона в присутствии флуктуаций не менее важен, чем изучение детерминированной динамики. Наличие шума в уравнениях имитирует как разнообразные флуктуации окружения, так и нерегулярный характер интегрального воздействия со стороны других нейронов. С точки зрения теории колебаний, модель серотонин-генерирующего нейрона представляет собой автоколебательную систему. Основным результатом действия флуктуаций в этом случае является уширение пика в спектре мощности и в распределении межспайковых интервалов [51].

Однако данная модель обладает и свойствами возбудимой системы, поведение которых под действием флуктуаций интенсивно изучалось в последние 15 лет, прежде всего, в контексте эффекта когерентного резонанса [52, 53]. Как было показано, генерация импульсов такой системой может быть как случайной (что ожидаемо), так и, при некоторой оптимальной интенсивности шума, весьма упорядоченной.

Для изучения поведения модели (7)–(11) в уравнения был добавлен белый гауссов шум  $\varepsilon(t)$  с нулевым средним и амплитудой  $D$  как флуктуирующая часть параметра  $I_0$ . На рис. 4 приведено распределение межспайковых интервалов (ISI) как в детерминированном режиме ( $D = 0$ ), так и при действии шума небольшой

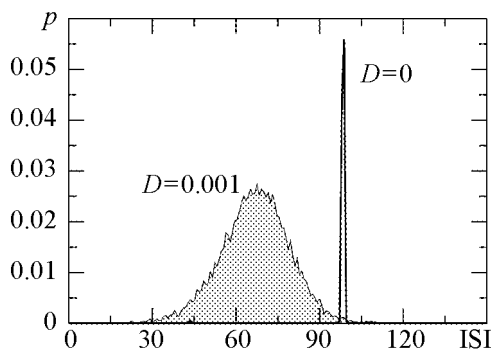


Рис. 4. Распределение межспайковых интервалов (ISI) для модели серотонин-генерирующего нейрона в автономном режиме ( $D = 0$ ) и при воздействии флуктуаций в виде гауссова белого шума ( $D = 0.001$ ). Значения остальных управляющих параметров приведены в таблице (набор 4)

интенсивности ( $D = 0.001$ ). Как можно видеть, в первом случае распределение состоит из единственного узкого пика на  $ISI = 98.12$ , что соответствует периоду, задаваемому скоростью роста переменной  $z$ . Наличие шума существенно меняет вид распределения: основной пик существенно расширяется и значительно смещается влево. Кроме того, в распределении появляется еще один пик на  $ISI = 3.2$ . Наблюдаемая реакция на шум не соответствует ожидаемой ни для автоколебательных, ни для возбудимых систем. А именно, в первом случае ожидаемо расширение максимума распреде-

ления, мы же, помимо этого, имеем его значительный сдвиг по частоте. Для возбудимых систем характерно формирование «хвоста» распределения в области больших ISI, что также не наблюдается. Полученные результаты могут быть интерпретированы следующим образом. Слабый шум способен вызвать генерацию импульса тогда, когда порог возбуждения низок, то есть при больших значениях  $z$ . В результате импульс генерируется (в среднем) раньше (при меньшем значении  $z$ ), чем это произошло бы в отсутствие шума. После генерации импульса порог возбуждения вновь высокий, и шум практически не оказывает действия на систему. Таким образом, шум уменьшает межспайковые интервалы, что и наблюдается на рис. 4 как сдвиг основного максимума распределения влево.

Появление нового пика на небольших значениях ISI обусловлено генерацией нескольких спайков подряд, когда генерация первого импульса недостаточно «сбрасывает» значение  $z$ . Это время обусловлено лишь скоростью срабатывания возбудимой подсистемы и потому пик узкий, и ему соответствует значение ISI, примерно равное сумме длительности импульса и периода рефрактерности возбудимой подсистемы.

Таким образом, изучаемая модель серотонин-генерирующего нейрона демонстрирует специфические свойства при активации шумовым сигналом, что, несомненно, найдет свое отражение и в поведении ансамблей таких нейронов.

**2.4. Авторегуляция частоты спонтанной активности.** В типичном случае выброс серотонина в межклеточное пространство активирует  $5\text{-HT}_{1A}$  авторецепторы, тем самым ограничивая (подавляя) активность самого серотонин-генерирующего нейрона [11]. Однако недавно идентифицированные серотонин-чувствительные хлорные каналы, напротив, вызывают деполяризацию мембраны и потому усиливают активность нейрона [54,55]. С точки зрения функциональной модели, эти взаимосвязи могут классифицироваться, во-первых, по характеру действия (подавление либо возбуждение) и, во-вторых, по типичному времени задержки реакции.

В рамках такой классификации  $5\text{-HT}_{1A}$  авторецепторы порождают медленную (с большим временем реакции) отрицательную обратную связь, тогда как серотонин-чувствительные хлорные каналы – быструю положительную. В рамки такой классификации так или иначе укладывается и действие остальных типов рецепторов к серотонину, далеко не полностью изученных к настоящему времени.

Наличие упомянутых выше путей авторегуляции может существенно влиять на режим активности нейрона. В модели (7)–(11) они представлены слагаемым  $\delta u/(u + k_u)$  в уравнении (8). Здесь положительное либо отрицательное значение  $\delta$  соответствует гиперполяризующему или деполяризующему действию серотонина, соответственно. Параметр  $\varepsilon_w$  отвечает за время реакции возникающей петли обратной связи, что определяется как временем активации самого рецептора, так и скоростью нарастания внеклеточной концентрации серотонина, что, в свою очередь, зависит от удельного объема межклеточного пространства. В условиях относительно малого объема межклеточного пространства, малые значения  $\varepsilon_w$  соответствуют активации серотонин-чувствительных хлорных каналов, тогда как большие значения  $\varepsilon_w$  описывают действие авторецепторов на G-белках. Ниже анализируются режимы модели (7)–(11) при различных комбинациях значений  $\varepsilon_w$  и  $\delta$ .

*Авто-деполяризация и индуцированный шумом берстинг.* Возникающая при  $\delta < 0$  положительная обратная связь ускоряет отклик нейрона на внешние воздействия. Однако этот же механизм может привести к фиксации режима модели (7)–(11)

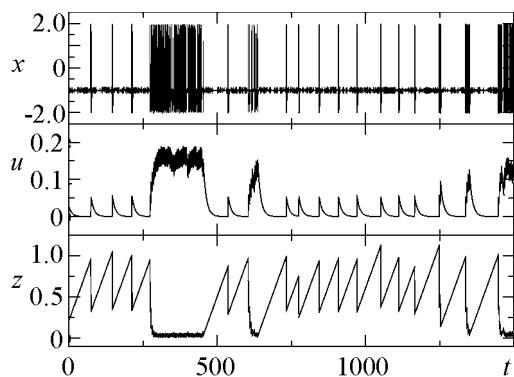


Рис. 5. Индуцированная шумом активность нейрона преобразуется в спайк-берст режим при действии серотонин-опосредованной обратной связи ( $\delta = -0.03$ ,  $D = 0.01$ ). Остальные значения управляющих параметров даны в таблице (набор 4а)

в состоянии непрерывного и самоподдерживающегося выброса серотонина, что не соответствует физиологической норме и потому не представляет особого интереса для анализа. Однако, когда стимулирующий сигнал имеет случайный (нерегулярный) характер, данный механизм порождает специфический режим отклика модели. Рис. 5 показывает типичную временную реализацию при воздействии шума с амплитудой  $D = 0.01$  при  $\delta = -0.03$ , что соответствует слабому деполяризующему действию выделившегося серотонина. Возникающая при этом положительная обратная связь недостаточна для возникновения самоподдерживающейся активности. Как можно видеть, временная реализация демонстрирует два типа поведения: это генерация отдельных, относительно регулярно следующих спайков, что было описано выше (см. рис. 4), либо их пачки различной длительности, во время которых переменная  $z$  принимает значения, близкие к нулю, в то время как  $u$ , напротив, имеет высокий уровень. Пачечная активность (берстинг) возникает, если вследствие действия шума новый импульс появляется тогда, когда  $u$  еще не релаксировала к начальному значению. При этом последующий скачок значения  $u$  становится выше, чем предыдущий, что, в свою очередь, понижает порог возбуждения нейрона и так далее. В результате шум индуцирует непрерывную генерацию до тех пор, пока новые импульсы возбудимой подсистемы возникают в то время, когда деполяризация еще не затухла. При этом среднее значение  $u$  достигает уровня  $u = 0.15$ . Если, в силу случайного характера воздействующего сигнала, это произойдет, то генерация прекратится и модель нейрона вернется в режим одиночной генерации импульсов.

*Гиперполяризующее действие серотонина.* Эта ситуация соответствует отрицательной обратной связи и в условиях постоянно действующего стимула и достаточно большой задержки также порождает пачечную активность (берстинг). Основным же физиологическим смыслом является авторегуляция частоты генерации импульсов с целью ограничения интенсивности генерации серотонина. На рис. 6 приведены графики зависимости частоты генерации  $f_r$  от параметра  $\delta$  (по горизонтальной оси) и для различных значений  $\varepsilon_w$  (семейство кривых) для нейрона-интегратора (а) и нейрона-резонатора (б). В первом случае наблюдается практически монотонное убывание  $f_r$  при росте  $\delta$ . При малом  $\varepsilon_w = 0.1$  (малое время реакции петли обратной связи)  $f_r$  практически не зависит от  $\delta$ . Это можно объяснить тем, что гиперполяризующий эффект, вызванный всплеском  $u$ , быстро затухает и не оказывает влияния на генерацию следующего спайка. По мере роста  $\varepsilon_w$  переменная  $u$  затухает медленнее, что отражается на изменении  $f_r$ , причем на ее значение примерно в равной степени влияют оба параметра. Наконец, в случае больших  $\varepsilon_w$  временная зависимость  $u$  становится столь сглаженной, что конкретное значение  $\varepsilon_w$  уже не играет роли. Как можно видеть, кривые для  $\varepsilon_w = 5.0$  и  $\varepsilon_w = 20.0$  практически совпадают.

Нейрон-резонатор демонстрирует куда более сложное поведение. Как можно видеть на рис. 6, б, для малых  $\delta$  частота генерации  $f_r$  также почти постоянна, однако

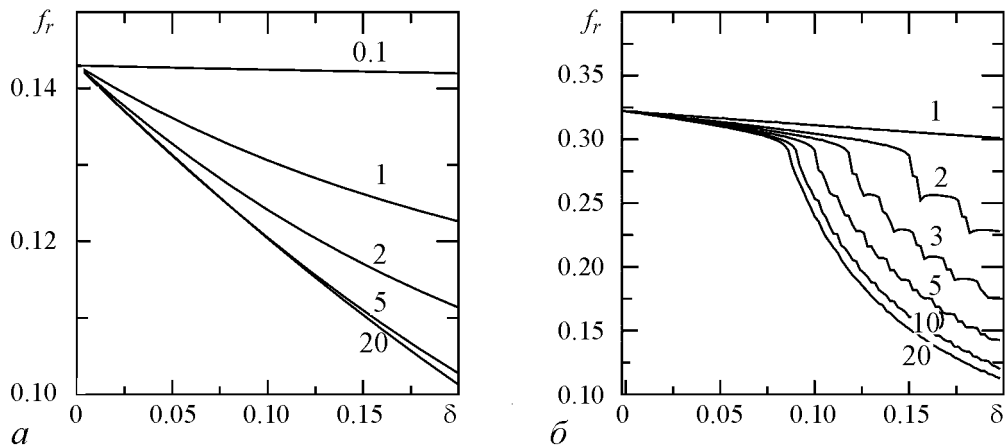


Рис. 6. Авторегуляция частоты генерации модели посредством серотонин-опосредованной отрицательной обратной связи для различных значений  $\varepsilon_w$  (указано около каждой кривой) в зависимости от  $\delta$ . Панели (а) и (б) соответствуют случаям нейрона интегратора и резонатора, соответственно. Остальные значения управляющих параметров даны в таблице (набор 4)

по мере того, как  $\delta$  превышает некий предел, график для  $f_r$  содержит скачки и «пюльчки», характерный размер которых зависит от  $\varepsilon_w$ , уменьшаясь с увеличением  $\varepsilon_w$ . Сопоставив диапазон значений  $f_r$ , можно убедиться, что наблюдаемые особенности возникают, когда отрицательная обратная связь приводит систему в область резкого изменения частоты, когда  $I_0 - \delta u / (u + k_u) \approx -1.0$  (см. рис. 2). В этой области возбудимая подсистема модели серотонин-генерирующего нейрона находится на пороге генерации и весьма чувствительна к частоте внешнего воздействия [42], а также, в нашем случае, и к задержке в цепи обратной связи в сравнении с квазипериодом затухающих собственных колебаний.

### Заключение

В данной работе было предложено модельное описание серотонин-генерирующего нейрона. Такие нейроны обладают рядом специфических особенностей, во многих случаях они ведут себя как пейсмейкеры с крайне низкой частотой генерации импульсов. Эта спонтанная активность вызвана наличием дополнительных ионных токов, не участвующих в «обычном» механизме генерации нейронного импульса-спайка. Частота генерации таких нейронов, в свою очередь, меняется в зависимости от концентрации серотонина, который выделяется ими в межклеточное пространство и может действовать на синаптические терминалы и мембрану того же нейрона.

Вышеупомянутые особенности были учтены в рамках функциональной (безразмерной и упрощенной, но сохраняющей структуру причинно-следственных связей) математической модели. Как было показано, динамика такой расширенной модели нейрона заметно отличается от поведения традиционных моделей. В частности, для нее характерно совмещение свойств автоколебательной и возбудимой системы при одних и тех же значениях параметров. Зависимость частоты генерации импульсов от величины приложенного тока имеет специфическую форму, что обусловлено механизмом медленного автосмещения порога возбуждения. Этот же механизм определяет и специфику отклика модели нейрона на внешние стимулы.

Так, при стимуляции синапса пачкой регулярно следующих импульсов, в ответ генерируется сильно неоднородная, неэквидистантная их последовательность (см. рис. 3), конкретный вид которой к тому же зависит от времени начала стимуляции. При наличии флуктуирующей составляющей приложенного тока, максимум распределения межспайковых интервалов не только расширяется (что ожидаемо), но и существенно смещается в область меньших значений, при этом рождается новый узкий пик распределения (см. рис. 4).

Обратная связь, обусловленная действием серотонина, также придает динамике такого нейрона специфические черты. В частности, имеет место так называемая авто-деполяризация, при которой чувствительность нейрона к действию внешних стимулов усиливается при его активности. Такой положительной обратной связи противостоит отрицательная, которая в биологических нейронах опосредована другими типами рецепторов и обеспечивает ограничение активности (см. рис. 6).

Будучи небезынтересными сами по себе, перечисленные выше особенности динамики одиночного серотонин-генерирующего нейрона весьма важны для реализации следующего этапа работ в данном направлении, а именно построения и исследования моделей малых серотонэргических ансамблей. Так, например, известны экспериментальные данные по динамике парных Retzius-нейронов сегментарного ганглия медицинской пиявки, активность которых должна быть как скоординирована (действия сегмента как целого), так и индивидуальна (различия в работе правой и левой части сегмента). Исследование динамических режимов моделей, воспроизводящих структурные связи этого и подобных объектов, может стать полезным дополнением работ биологов.

Авторы благодарят А. Браже и Н. Браже (биологический факультет МГУ), а также prof. E. Mosekilde (Датский технический университет) за полезные обсуждения и проявленный интерес к задаче.

*Данная работа была частично поддержана грантом РФФИ 09-02-01049а.*

#### **Библиографический список**

1. *Kravitz E.A.* Serotonin and aggression: Insights gained from a lobster model system and speculations on the role of amine neurons in a complex behavior // *J. Comp. Physiol. A.* 2000. Vol. 186. P. 221.
2. *Lesch K.P. and Merschedorf U.* Impulsivity, aggression, and serotonin: A molecular psychobiological perspective // *Behav. Sci. Law.* 2000. Vol. 18. P. 581.
3. *Sakurai A. and Katz P.S.* Spike timing-dependent serotonergic neuromodulation of synaptic strength intrinsic to a central pattern generator circuit // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. 10745.
4. *Satterlie R.A. and Norekian T.P.* Modulation of swimming speed in the pteropod mollusc, *Clione limacina*: Role of a compartmental serotonergic system // *Invert. Neurosci.* 1996. Vol. 2. P. 157.
5. *Nusbaum M.P., Friesen W.O., Kristian W.B. Jr., and Pierce R.A.* Neural mechanisms generating the leech swimming rhythm // *J. Comp. Physiol. A.* 1987. Vol. 161. P. 355.
6. *Ursin R.* Serotonin and sleep // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol. 6. P. 55.

7. Hull E.M., Lorrain D.S., Du J., Matuszewich L., Lumley L.A., Putnam S.K., and Moses J. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior // *Behav. Brain Res.* 1999. Vol. 105. P. 105.
8. Graeff F.G., Guimaraes F.S., De Andrade T.G., and Deakin J.F. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1996. Vol. 54. P. 129.
9. Jobe P.C., Dailey J.W., and Wernicke J.F. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders // *Crit Rev. Neurobiol.* 1999. Vol. 13. P. 317.
10. Whitaker-Azmitia P.M. and Peroutka S.J. The neuropharmacology of serotonin. New York: Academic Sciences, 1990.
11. Pinžyro G. and Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: Role in antidepressant drug action // *Pharmacol. Rev.* 1999. Vol. 51, P. 533.
12. Stahl S.M., Grady M.M., and Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants // *CNS Spectr.* 2005. Vol. 10. P. 732.
13. Johnson K.W., Phebus L.A., and Cohen M.L. Serotonin in migraine: theories, animal models and emerging therapies // *Prog. Drug Res.* 1998. Vol. 51. P. 219.
14. Anderson I.M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability // *J. Affect. Disord.* 2000. Vol. 58. P. 19.
15. Kish S.J., Furukawa Y., Ang L., Vorce S.P. and Kalasinsky K.S. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user // *Neurology.* 2000. Vol. 55. P. 294.
16. Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system // *J. Chem. Neuroanat.* 2003. Vol. 26. P. 331.
17. Schwartz J.H. and Shkolnik L.J. The giant serotonergic neuron of *Aplysia*: A multi-targeted nerve cell // *J. Neurosci.* 1981. Vol. 1. P. 606.
18. Kristian M.B. and Nusbaum M.P. Jr. The dual role of serotonin in leech swimming // *J. Physiol.* 1983. Vol. 78. P. 743.
19. Sahley C.L. What we have learned from the study of learning of the leech // *J. Neurobiol.* 1995. Vol. 27. P. 434.
20. Kristan W.B. Jr., Calabrese R., Friesen W.O. Neuronal control of leech behavior // *Prog. in Neurobiol.* 2005. Vol. 76. P. 279.
21. Roth B.L. The Serotonin receptors: From molecular pharmacology to human therapeutics. Humana Press, 2006.
22. Marder E., Calabrese R.L. Principles of rhythmic motor pattern generation // *Physiol. Rev.* 1996. Vol. 763. P. 687.
23. Special issue on computational models of neuromodulation // *Neural Networks.* 2002. Vol. 15.
24. Baxter D.A., Canavier C.C., Clark J.W. Jr., and Byrne J.H. Computational model of the serotonergic modulation of sensory neurons in *Aplysia* // *J. of Neurophysiol.* 1999. Vol. 82. P. 2914.
25. Fellous J.-M. and Linster Ch. Computational models of neuromodulation // *Neural computation.* 1998. Vol. 10. P. 771.



26. *FitzHugh R.A.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve // *Biophys. J.* 1961. Vol. 1. P. 445.
27. *Keener J., and Sneyd J.* *Mathematical Physiology.* New York: Springer, 1998.
28. *Lindner B., Garcia-Ojalvo J., Neiman A. and Schimansky-Geier L.* Effects of noise in excitable systems // *Phys. Rep.* 2004. Vol. 392. P. 321.
29. *Касаткин Д.В.* Эффекты фазовой переустановки в ансамблях взаимодействующих нейронов ФитцХью–Нагумо // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика.* 2009. Т. 17, № 1. С. 79.
30. *Некоркин В.И., Артюхин Д.В.* Регулярные и хаотические колебания в системе двух взаимосвязанных, динамически различных элементов ФитцХью–Нагумо // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика.* 2001. Т. 9, № 6. С. 45.
31. *Acebron J.A., Bulsara A.R., Rappel W.J.* Динамика глобально связанных нейронных элементов ФитцХью–Нагумо в присутствии шума // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика.* 2003. Т. 11, № 3. С. 110.
32. *Крюков А.К., Осипов Г.В., Половинкин А.В.* Мультистабильность синхронных режимов в ансамблях неидентичных осцилляторов: цепочка и решетка связанных элементов // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика.* 2009. Т. 17, № 2. С. 29.
33. *Binczak S., Jacquir S., Bilbault J.-M., Kazantsev V.B. and Nekorkin V.I.* Experimental study of electrical FitzHugh–Nagumo neurons with modified excitability // *Neural Networks.* 2006. Vol. 19, № 5. P. 684.
34. *Aghajanian G.K. and Vandermaelen C.P.* Intracellular recordings from serotonergic dorsal raphe neurons: Pacemaker potentials and the effect of LSD // *Brain Res.* 1982. Vol. 238. P. 463.
35. *Mnie-Filalia O., El Mansaria M., Espana A., Sánchez C., and Haddjeri N.* Allosteric modulation of the effects of the 5-HT reuptake inhibitor escitalopram on the rat hippocampal synaptic plasticity // *Neuroscience letters.* 2006. Vol. 395. P. 23.
36. *Wang R.Y. and Aghajanian G.K.* Correlative firing patterns of serotonergic neurons in rat dorsal raphe nucleus // *J. Neurosci.* 1982. Vol. 2. P. 11.
37. *Berry M.S. and Pentreath V.W.* Properties of a symmetric pair of serotonin-containing neurons in the cerebral ganglia of *planorbis* // *J. Exp. Biol.* 1976. Vol. 65. P. 361.
38. *Moss B.L., Fuller A.D., Sahley C.L., and Burrell B.D.* Serotonin modulates axo-axonal coupling between neurons critical for learning in the leech // *J. Neurophysiol.* 2005. Vol. 94. 2575-25-89.
39. *De Miguel F.E. and Trueta C.* Synaptic and extrasynaptic secretion of serotonin // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2005. Vol. 25. P. 297.
40. *Norekian T.P. and Satterlie R.A.* Serotonergic neural system not only activates swimming but also inhibits competing neural centers in a pteropod mollusc // *Amer. Zool.* 2001. Vol. 41. P. 993.
41. *Zhang H., Wainwright M., Byrne J.H., and Cleary L.J.* Quantitation of contacts among sensory, motor, and serotonergic neurons in the pedal ganglion of *Aplysia* // *Learning and Memory.* 2003. Vol. 10. P. 387.
42. *Izhikevich E.M.* Resonate-and-fire neurons // *Neural Networks J.* 2001. Vol. 14. P. 883.

43. *Izhikevich E.M.* Dynamical systems in Neuroscience: The geometry of excitability and bursting. MIT Press, 2007.
44. *Rinzel J. and Ermentrout G.B.* Analysis of neural excitability and oscillations // Methods in Neuronal Modeling / Eds C. Koch, I. Segel. Cambridge: MIT Press, 1989.
45. *Hodgkin A.L.* The local electric changes associated with repetitive action in a non-medulated axon // J. Physiol. 1948. Vol. 107. P. 165.
46. *Izhikevich E.M.* Neural Excitability, Spiking, and Bursting // Int. J. Bifur. Chaos. 2000. Vol. 10. P. 1171.
47. *Morris C. and Lecar H.* Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fibre // Biophys. J. 1981. Vol. 35. P. 193.
48. *Kopell N., Ermentrout G.B., Whittington M.A., and Traub R.D.* Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. P. 1867.
49. *Hamon M., Gerschenfeld H.M., and Paupardin-Tritsch D.* Release of endogenous serotonin from two identified serotonin-containing neurones and the physiological role of serotonin re-uptake // J. Physiol. 1978. Vol. 274. P. 265.
50. *Казанцев В.Б., Некоркин В.И., Велардэ М.Г.* Модель нейрона с осцилляторной активностью ниже порога возбуждения // Известия высших учебных заведений. Радиофизика. 1998. Т. 41, № 12. С. 1623.
51. *Анищенко В.С., Астахов В.В., Вадивасова Т.Е.* Регулярные и хаотические автоколебания. Синхронизация и влияние флуктуаций. Учебник-монография. М.: Изд-во «Интеллект», 2009. 312 с.
52. *Pikovsky A. and Kurths J.* Coherence resonance in a noise-driven excitable systems // Phys. Rev. Lett. 1997. Vol. 78. P. 775.
53. *Han S.K., Yim T.G., Postnov D.E. and Sosnovtseva O.V.* Interacting coherence resonance oscillators // Phys. Rev. Lett. 1999. Vol. 83. P. 1771.
54. *Ranganathan R., Cannon S.C., and Horvitz H.R.* MOD-1 is a serotonin-gated chloride channel that modulates locomotory behaviour in *C. elegans* // Nature. 2000. Vol. 408. P. 470.
55. *Ali D.W., Catarsi S., and Drapeau P.* Ionotropic and metabotropic activation of a neuronal chloride channel by serotonin and dopamine in the leech *Hirudo medicinalis* // J. Physiol. 1998. Vol. 509. P. 211.

*Саратовский госуниверситет  
Университет Копенгагена, Дания*

*Поступила в редакцию 9.12.2010*

## **AUTONOMOUS AND NONAUTONOMOUS DYNAMICS OF FUNCTIONAL MODEL OF SEROTONERGIC NEURON**

*D.D. Postnov, O.V. Sosnovtseva, D.E. Postnov*

Serotonin is a key modulator of neuronal activity both at the system level and at the level of local (short-range) interactions. However, in contrast to the synaptically connected neuron ensembles, there are much less qualitative models that describe the

serotonin-controlled neural circuits. In this paper, we propose a relatively simple model of serotonergic (serotonin-releasing and serotonin-sensitive) neuron. It is shown that specific features of both autonomous and nonautonomous dynamics of such model are considerably dependent on a weak depolarizing voltage-independent current of neuron and on the presence of serotonin auto-receptors. Our work is aimed on development of «computational image» for basic serotonin-controlled neural circuits, which role for basic neuronal features plays the famous FitzHugh–Nagumo model.

*Keywords:* Serotonergic neuron, functional model, weak depolarizing current, bursting pattern.



*Постнов Дмитрий Дмитриевич* – родился в Саратове (1990), студент физического факультета Саратовского государственного университета. Занимается научной работой в области применения нелинейной динамики живых систем. Имеет 5 публикаций.

410012 Саратов, ул. Астраханская, 83  
Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского  
E-mail: postnovdima@gmail.com



*Сосновцева Ольга Владимировна* – родилась в Архангельской области (1966), окончила Саратовский государственный университет. Защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук на тему «Структура и свойства аттракторов в неавтономных и связанных динамических системах» (1996). С 1996 года по настоящее время работает в Дании, профессор университета г. Копенгаген. Опубликовала более 60 статей в областях физики и биофизики.

DK-2200 Copenhagen, Blegdamsvej 3  
Panum Institute, DENMARK  
E-mail: olgavita7@gmail.com



*Постнов Дмитрий Энгелевич* – родился в Саратове (1961), профессор кафедры оптики и биофотоники физического факультета Саратовского государственного университета. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук на тему «Регулярные и хаотические процессы в системах взаимодействующих нелинейных осцилляторов» (1990) и докторскую диссертацию на тему «Механизмы синхронизации непериодических колебательных процессов в системах взаимодействующих осцилляторов в режимах мультистабильности» (2000). Опубликовал более 70 научных статей в областях радиофизики и нелинейной динамики живых систем.

410012 Саратов, ул. Астраханская, 83  
Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского  
E-mail: postnov@info.sgu.ru