

НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОННЫМИ АНСАМБЛЯМИ¹

Б.А. Болдышев, Л.Ю. Жиликова

Аннотация. Описаны и реализованы механизмы управления ритмами нейронных ансамблей с помощью эффекта нейромодуляции. Кратко изложены биологические механизмы нейромодуляции и выделены аспекты, позволяющие осуществлять управление паттернами активности взаимосвязанных нейронов, образующих ансамбли. Под нейромодуляцией в предложенной модели понимается изменение внутренних свойств нейрона, отвечающих за чувствительность к возбуждающим и тормозным воздействиям и, соответственно, за его активность. Это изменение происходит под действием определенных нейротрансмиттеров (модуляторов), которые таким образом оказывают косвенное влияние на электрическую активность чувствительных к ним нейронов. Для реализации этого механизма управления, свойственного живым организмам, была изменена и дополнена асинхронная дискретная модель химических взаимодействий биологических нейронов в малых нейронных сетях. Ключевой эффект нейромодуляции заключается в осуществлении быстрой функциональной перестройки нейронных сетей без изменения их структурных свойств. Паттерны активности изменяются не с помощью затратных изменений связей между нейронами, а посредством изменения химического окружения нейронов в ансамбле. Формализован механизм нейромодуляции. Выполнена программная реализация новой модели и проведен ряд вычислительных экспериментов по изменению походки гексаподов.

Ключевые слова: нейрон, нейромодуляция, нейротрансмиттеры, управление, дискретное моделирование, генератор ритмической активности.

ВВЕДЕНИЕ

В нейробиологии существует понятие центрального генератора паттерна (ЦГП, англ. *central pattern generator, CPG*) — так называют нейронный ансамбль, члены которого совместно порождают некоторую моторную программу организма. Под моторной программой понимается упорядоченная во времени выходная активность, которая передается на мышцы, заставляя их сокращаться и расслабляться в некоторой координированной последовательности, образующей моторный паттерн [1, 2]. Наглядный пример таких паттернов — локомоторные аллюры. Для четырех ног выделяют галоп, рысь, иноходь, шаг. Один и тот же нейронный ансамбль способен генерировать различные

паттерны активности. В настоящей работе будет показано на модельных примерах, как можно достичь переключения между разными паттернами с помощью эффекта нейромодуляции — без структурной перестройки ансамблей.

Эффект нейромодуляции заключается в том, что нейротрансмиттеры (химические сигнальные молекулы, воздействующие на чувствительные к ним нейроны) способны переключать сеть взаимодействий [3–6]. Анатомические связи между нейронами указывают только на потенциальную возможность их взаимодействий. Реальные же взаимодействия определяются молекулами нейромодуляторов, которые изменяют состав и активность нейронных ансамблей [4]. Другими словами, анатомические связи — только начальный пункт для понимания динамики ансамблей [5]. Кроме того, важную роль играет принципиальное разнообразие и неоднородность нейротрансмиттеров, типов нейронов и типов их взаимодействий [2, 7–9].

¹ Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-07-00190А.



Подавляющее большинство биологически точных математических моделей нейронов описывают динамику мембранного потенциала [10–12]. Преимущество дискретных моделей заключается в том, что при относительно низкой вычислительной сложности они являются интерпретируемыми и позволяют описывать нейронные взаимодействия на феноменологическом уровне. Однако дискретных моделей биологических нейронов, описывающих гетерохимические взаимодействия, на сегодняшний день не существует.

Автоматный подход моделирования биологических нейронов предложен в монографии [13]. В этой работе представлена автоматная модель нейрона, решающего задачу выживания в условиях ограниченного питания. Показано, что при решении задачи о минимизации потребления у системы возникают память, механизмы поведения и самочувствия. Базовым свойством моделируемого нейрона в этой работе является его эндогенная электрическая активность: «Разряд в нейроне нужен самому нейрону».

В настоящей работе выполнена модификация дискретной асинхронной модели химического взаимодействия нейронов [14] для воспроизведения эффектов нейромодуляции. В предыдущей версии модели нейротрансмиттеры могли оказывать на нейроны только активирующее или тормозящее воздействие, т. е. увеличивать или уменьшать мембранный потенциал. В новой версии для нейронов введены два типа рецепторов: воздействие на рецепторы первого типа, как и ранее, влечет за собой изменение заряда на мембране нейрона; воздействие на рецепторы второго типа изменяет чувствительность первых рецепторов, тем самым модулируя ответ нейрона на внешние воздействия.

1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

Основная характеристика активности нейрона — электрический потенциал на его мембране. Когда мембранный потенциал становится больше некоторого порогового значения, нейрон переходит в активное, возбужденное состояние. Возбуждение передается от нейрона к другим нейронам и клеткам тканей по аксонам, которые заканчиваются терминалями с синаптическими окончаниями. В них находятся молекулы нейротрансмиттеров, функция которых заключается в химической передаче сигналов между нейронами. Когда возбуждение достигает синаптического окончания, в нем происходят быстрые трансформации, ведущие к выбросу трансмиттеров во внеклеточное пространство. В непосредственной близости от синаптического окончания нейрона, передающего сигнал, расположены дендриты или тело нейрона, прини-

мающего сигнал. На их поверхности находятся рецепторы, выступающие приемниками сигнала. Соединение трансмиттера с чувствительным к нему рецептором вызывает химическую реакцию и внутриклеточные трансформации в нейрон-приемнике, которые часто ведут к изменению его мембранного потенциала. Поэтому на клеточном уровне нервную ткань удобно представлять как сеть из электропроводящих элементов. Такой подход к описанию нервной системы называется электрофизиологическим. Он повлек за собой множество важнейших открытий и доминировал в нейронауках всю вторую половину XX в. Подавляющее большинство точных математических моделей нейронов нацелены именно на описание динамики мембранного потенциала [10–12].

Тем не менее, химическое взаимодействие между нейронами может вызывать широкий спектр внутриклеточных эффектов, которые не выражаются в непосредственном изменении величины мембранного потенциала. Химические взаимодействия между нейронами, не связанные или связанные косвенно с изменением мембранного потенциала, имеют огромное влияние на поведение как отдельных нейронов, так и их популяций. Все разнообразие подобных воздействий принято объединять словом «нейромодуляция» [3–6]. Часто нейромодуляция не влияет на динамику мембранного потенциала непосредственно, но модифицирует эндогенные и экзогенные паттерны электрической активности. В этой связи она особенно интересна при изучении механизмов возникновения и поддержания ритмической активности в нервной системе. Нейромодуляция может значительно варьировать такие параметры ритма, как длительности фаз активности и молчания, и даже переводить нейрон в ритмический режим из неритмического [15].

Специфика существующих подходов к моделированию естественных нейронных систем ограничивает возможности отражения нейромодулирующих воздействий. Для биофизически точного моделирования требуется очень тонкое измерение микроконцентраций различных субстанций в чрезвычайно малых объемах пространства, а также учет геометрических особенностей внеклеточного пространства в масштабе нанометров. На текущий момент модели такого уровня точности существуют только для локальных участков нейрона [16] и практически невозможны даже для небольших групп нейронов.

В настоящей работе развивается асинхронная модель мультитрансмиттерных взаимодействий [14, 17]. Ее особенности таковы: для моделирования поведения нейронов применяется дискретный подход, а нейроны в модели обмениваются химическими сигналами внесинаптически — через об-

шее внеклеточное пространство (все сигналы широкоспальцевые). Однако любое воздействие на нейрон отражалось в этой модели непосредственно изменением мембранного потенциала, что ограничивало выразительную силу мультитрансмиссивного подхода. Цель настоящей работы — ввести в асинхронную модель дополнительный модус нейронных взаимодействий, добавив еще один тип рецепторов, который влиял бы не непосредственно на мембранный потенциал, а на веса других рецепторов, тем самым изменяя чувствительность нейрона к тем или иным входным сигналам. Будет показано, что введенные модификации позволили реализовать быстрый и низкокзатратный механизм управления моторными ритмами.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ДИСКРЕТНОЙ АСИНХРОННОЙ МОДЕЛИ

Формальное описание базовой модели и принципов ее функционирования приведено в работе [17]; ряд модельных примеров, описывающих ритмы, генерируемые нервными системами различных моллюсков, представлен в работе [14]. В данном разделе дадим краткое описание модели и основные определения и обозначения, которые будут использоваться в статье.

Гетерогенная нейронная сеть представляет собой систему $\mathbf{S} = \langle \mathbf{N}, \mathbf{X}(t), \mathbf{C}, \mathbf{T} \rangle$, где $\mathbf{N} = \{N_1, \dots, N_n\}$ — множество нейронов; \mathbf{X} — внеклеточное пространство, через которое происходят химические нейронные взаимодействия; $\mathbf{C} = \{c_1, \dots, c_m\}$ — множество трансмиттеров; \mathbf{T} — непрерывное время, в котором функционирует система.

Время разделяется на неравные промежутки (такты) *событиями*. Событием считается изменение состояния хотя бы одного из нейронов системы (активация пассивного или выключение активного нейрона).

На каждом такте этого времени нейроны взаимодействуют с внеклеточным пространством \mathbf{X} . Трансмиссиверы из пространства \mathbf{X} влияют на поведение нейронов, что может выражаться в изменении их состояния активности. В свою очередь, смена состояния нейрона изменяет трансмиттерный состав пространства \mathbf{X} . Такой подход позволяет описывать как синаптические, так и несинаптические взаимодействия [14].

2.1. Параметры нейронов

2.1.1. Рецепторы

Нейрон N_i обладает множеством рецепторных слотов, каждый из которых характеризуется чувствительностью к некоторому трансмиттеру c_j и ве-

сом $w_{ij} \in \mathbf{R}$. Слот представляет собой объединение всех рецепторов, чувствительных к трансмиттеру c_j ; его вес — суммарное воздействие от этих рецепторов. Если нейрон нечувствителен к трансмиттеру c_j , он не имеет соответствующего слота, и $w_{ij} = 0$. Вес $w_{ij} > 0$ означает, что данный трансмиттер оказывает на нейрон возбуждающее воздействие, $w_{ij} < 0$ — тормозное воздействие. $W = (w_{ij})_{n \times m}$ — матрица весов рецепторов всех нейронов.

2.1.2. Выходная активность нейронов

Активность нейрона N_i задается величиной $y_i(t) \in \{0, 1\}$; при $y_i(t) = 1$ нейрон активен на такте t ; при $y_i(t) = 0$ нейрон пассивен на такте t .

Нейроны в модели являются трансмиттер-специфичными: при активации каждый нейрон выбрасывает во внеклеточное пространство один и тот же трансмиттер c_j . В модели без нейромодуляции выброс определяется константой d_{ij} .

Выход представляется матрицей $D = (d_{ij})_{n \times m}$, в которой $d_{ij} \geq 0$ — величина выброса трансмиттера c_j , выделяемого нейроном N_i ; $d_{ij} = 0$, если нейрон N_i не выделяет трансмиттер c_j . В силу трансмиттер-специфичности нейронов в каждой строке матрицы присутствует ровно один ненулевой элемент. Предполагается, что на протяжении выброса величина d_{ij} не изменяется.

2.1.3. Внутреннее состояние нейронов

Нейрон N_i имеет *мембранный потенциал* $U_i(t)$, который может изменяться в диапазоне $U_i^0 \leq U_i(t) \leq U_i^{\max}$. Нейрон в модели активен, если величина его мембранного потенциала $U_i(t)$ не меньше порогового значения P_i , которое, как правило, меньше U_i^{\max} . Значения U_i^0 , U_i^{\max} и P_i специфичны для каждого нейрона.

2.1.4. Типы нейронов

Нейроны в модели разнородны; каждый нейрон определяется такими характеристиками:

- трансмиттером, который он выделяет (см. п. 2.1.2);
- множеством рецепторов и их весами;
- характером эндогенной активности, т. е. способности активироваться без внешних воздействий.

В модели реализованы три типа нейронов, имеющие разные типы активности (рис. 1).

- *Тонический нейрон* — нейрон, имеющий постоянную эндогенную активность в отсутствие тор-

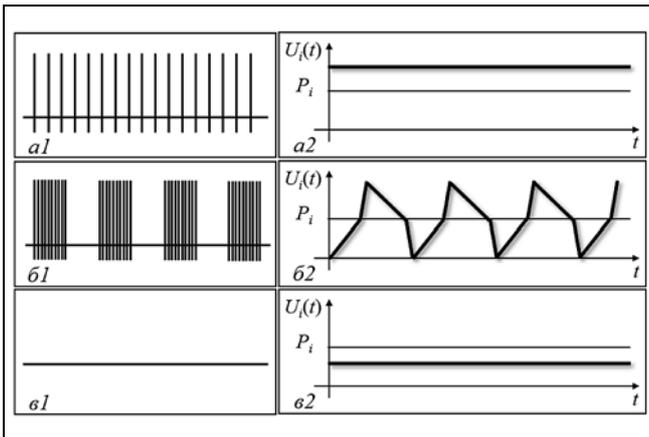


Рис. 1. Три типа эндогенной активности:

левый столбец — схемы с генерацией импульсов (спайков); правый столбец — модельные приближения; *a1* — тонический нейрон с регулярными спайками; *a2* — постоянный мембранный потенциал $U_i(t)$ выше порогового значения P_i ; *b1* — пачки спайков осциллятора; *b2* — кусочно-линейное приближение, состоящее из четырех эндогенных скоростей изменения мембранного потенциала: две выше порога и две ниже порога; *e1*, *e2* — реактивный нейрон, имеющий мембранный потенциал ниже порога

можения. Под *постоянной активностью* в модели понимается регулярная генерация спайков (нервных импульсов) через равные промежутки времени.

- **Пачечный (осциллирующий) нейрон** — нейрон, который в отсутствие торможения генерирует пачки спайков с определенными временными интервалами. Частота спайков в пачках превосходит частоту спайков, генерируемых тоническим нейроном (рис. 1, *a*, *b*).
- **Реактивный (пассивный) нейрон.** У этого нейрона нет эндогенного возбуждения; он активируется, только если его возбудить и возбуждение достигнет порога.

Нейрон активируется, если его мембранный потенциал превысил пороговое значение, специфическое для каждого нейрона. Активация происходит в результате либо эндогенной активности, либо внешних воздействий, когда сумма реакций рецепторов (с учетом их весов) превосходит пороговое значение. При этом нейрон выделяет транмиттер. Различия в интенсивности активации тонического и пачечного нейронов реализуются заданием разных величин выброса d_{ij} (п. 2.1.2).

Эндогенная динамика мембранного потенциала в модели для всех трех типов задается линейными функциями. В левом столбце рис. 1 схематично представлена динамика мембранного потенциала нейронов, генерирующих импульсы, в правом столбце — ее линейные приближения, используемые в модели.

2.1.5. Динамика мембранного потенциала

Мембранный потенциал нейрона N_i внутри такта меняется (растет или убывает) линейно, т. е. с постоянной суммарной скоростью:

$$U_i(t) = v_{icn}^\alpha(t) + s_i(t),$$

где $v_{icn}^\alpha(t)$ — *эндогенная скорость* изменения мембранного потенциала, задаваемая кусочно-линейной функцией; α — параметр, зависящий от типа электрической активности нейрона (каждый тип нейрона имеет свой набор эндогенных скоростей), и интервала, в котором находится мембранный потенциал в текущий момент; $s_i(t)$ — *экзогенная скорость*, равная силе внешних воздействий:

$$s_i(t) = \sum_{j=1}^m w_{ij} x_j(t), \quad (1)$$

где $x_j(t)$ — концентрация транмиттера j во внеклеточном пространстве (см. п. 2.2).

Более подробно изменение мембранного потенциала для разных типов нейронов описано в работе [12].

2.2. Внеклеточное пространство

Состояние внеклеточного пространства в момент t представляется вектором $X(t) = (x_1(t), \dots, x_m(t))$, где $x_j(t) > 0$ — общее количество транмиттера c_j , присутствующего на протяжении такта t ; $x_j(t) = 0$ в противном случае. Состояние внеклеточного пространства изменяется при наступлении каждого события: при активации нейрона концентрация специфичного ему нейротранмиттера увеличивается на величину d_{ij} , а при деактивации — уменьшается на эту же величину.

В настоящей статье мы предлагаем модификацию этой модели для отражения эффектов нейро-модуляции.

3. ФОРМАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

Как было показано в п. 2.1.1, в базовой модели веса рецепторов w_{ij} — неизменные величины. Они вносят вклад в скорость изменения мембранного потенциала в соответствии с формулой (1). Для того чтобы отразить в модели эффект нейро-модуляции, вводятся дополнительные рецепторы, которые отвечают на нейро-модулирующие воздействия. Для нейрона N_i будем обозначать вес модулирующего рецептора w_{ijk}^β , индекс β — указание на тип

рецептора. Вес модулирующего рецептора w_{ijk}^β — это значение, на которое изменяется вес w_{ij} в присутствии транмиссера c_k . Представим множество весов рецепторов нейрона N_i , отвечающих на нейромодулирующее воздействие, в виде матрицы

$$\mathbf{W}_i^\beta = (w_{ijk}^\beta)_{m \times m}.$$

Тогда j -я строка данной матрицы — это вектор весов рецепторов, чувствительных к транмиссеру c_j , изменяющихся под воздействием транмиссера c_k , $k = 1, \dots, m$.

Формулу для вычисления внешнего воздействия на нейрон (1) модифицируем в виде

$$s_i(t) = \sum_{j=1}^m \left(w_{ij} + \sum_{k=1}^m w_{ijk}^\beta x_k(t) \right) x_j(t), \quad (2)$$

или, если $\mathbf{W}_i = (w_{ij})_{1 \times m}$, $\mathbf{X}(t) = (x_j(t))_{1 \times m}$, в матричной форме:

$$s_i(t) = \mathbf{W}_i \mathbf{X}^T(t) + \mathbf{X}(t) \mathbf{W}_i^\beta \mathbf{X}^T(t).$$

Это означает, что перед вычислением вклада j -го транмиссера во внешнюю силу воздействия s на нейрон N_i вес w_{ij} суммируется с произведением j -й строки матрицы \mathbf{W}_i^β и вектора концентраций транмиссеров $\mathbf{X}(t)$. Рецепторы всех типов реагируют на одно и то же множество транмиссеров. Такие изменения позволяют вводить взаимодействия, которые модифицируют реакцию нейрона на транмиссеры, задавая косвенные влияния на мембранный потенциал.

Все параметры модели, описанные в § 2 и 3, отображены на рис. 2, а, б.

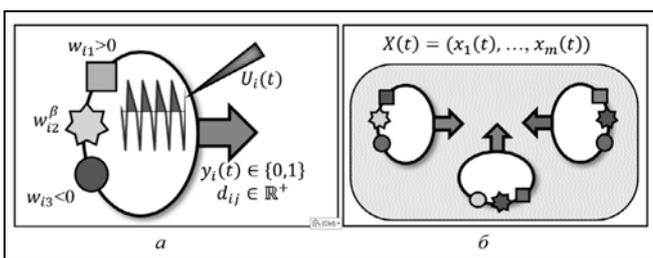


Рис. 2. Параметры модели:

а — нейрон и его параметры: возбуждающий рецептор с весом $w_{i1} > 0$, тормозный рецептор с весом $w_{i3} < 0$, модулирующий рецептор с весом w_{i2}^β , каждый рецептор чувствителен к транмиссеру одного типа; тип эндогенной активности: динамика мембранного потенциала $U_i(t)$; выброс нейрона: тип нейротрансмиттера c_j и интенсивность выброса d_{ij} ; б — взаимодействие нейронов через общее внеклеточное пространство, которое характеризуется вектором концентраций нейротрансмиттеров

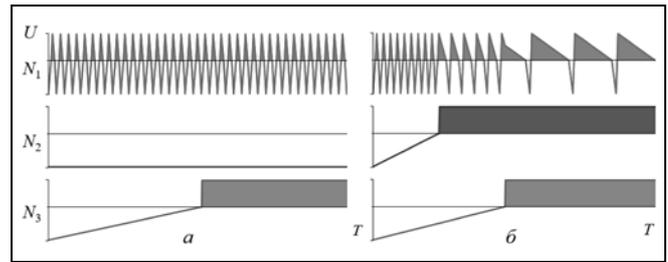


Рис. 3. Изменение мембранного потенциала при модулирующем воздействии. Нейрон N_3 модулирует воздействие нейрона N_2 на нейрон N_1 :

а — модулирующее воздействие изменяет вес рецептора нейрона N_1 к транмиссеру нейрона N_2 ; когда нейрон N_2 молчит, модуляция не влияет на мембранный потенциал нейрона N_1 ; б — нейрон N_2 активируется раньше нейрона N_3 и замедляет осцилляции мембранного потенциала нейрона N_1 ; когда подключается нейрон N_3 , осцилляции замедляются еще сильнее: проявляется модулирующее воздействие; по оси ординат — мембранный потенциал, по оси абсцисс — время

Замечание. В формуле (2) появляется квадратичный член, который, в общем виде, увеличивает число параметров от $O(nm)$ до $O(nm^2)$, что существенно усложняет решение задачи подбора параметров для реализации желаемого поведения системы. В настоящей работе мы ограничимся исследованием частного случая, в котором модулирующие воздействия полностью отключают некоторые рецепторы (§ 4). Добавлен один модулирующий транмиссер, который обнуляет веса заданных рецепторов. В такой постановке размерность задачи остается без изменений.

Рис. 3 иллюстрирует модуляцию воздействия нейрона N_2 на нейрон N_1 нейроном N_3 . В отсутствие воздействия нейрона N_2 динамика мембранного потенциала нейрона N_1 не меняется.

4. ОБЪЕКТ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Опишем механизм переключения походки абстрактного шестиногого шагающего робота (hexarod robot) с помощью нейромодуляции. Моторные программы, управляющие ходьбой, различаются количеством ног, находящихся на земле в данный момент. Например, при четырехногой походке четыре ноги находятся на земле, две совершают шаг. Как правило, шагает либо одна, либо две, либо три ноги одновременно. Чем больше ног совершают шаг одновременно, тем выше скорость движения. Трехногая (tripod) походка считается оптимальной, так как робот имеет три точки опоры в каждый момент времени, что обеспечивает устойчивость.

Двигательные программы гексаподов являются биологически инспирированными: насекомые — шестиногие животные и обладают достаточно простой нервной системой, что позволяет исследовать механизмы, управляющие их хождением [18, 19]. На рис. 4 изображена трехногая походка плодовой мушки *drosophila melanogaster*.

Четырехногая походка аналогична: четыре ноги всегда находятся на земле, две совершают шаг. Идеализированные диаграммы чередования шагов в двух походках показаны на рис. 5.

5. ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ ПОХОДКИ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

Каждая нога животного выполняет две группы взаимоисключающих действий: продвигает животное вперед, когда находится на земле, или переступает вперед. Эти группы состоят из некоторого множества более простых действий, соответствующих сгибаниям, разгибаниям и перемещениям конечностей в разных плоскостях. У животных это реализуется сокращениями различных групп мышц, у роботов — включением различных сервоприводов. Поскольку последовательности действий для каждой ноги стереотипны, можно продемонстрировать принципиальную возможность воспроизведения асинхронной моделью четырех- и трехногих походок, назначив по два нейрона для каждой ноги: один активен, когда нога на земле, другой — когда нога переступает.

Нейрон, отвечающий за движение опорной ноги, сделаем *тоническим* (активным в отсутствие внешних воздействий), а переступающий — *молчащим* (реактивным). Чтобы их активность происходила в противофазе, создадим возбуждающую связь от тонического опорного нейрона (О) к молчащему нейрону шага (Ш) и тормозящую от нейрона шага к опорному нейрону (рис. 6).

Мембранный потенциал такой пары нейронов будет изменяться, как показано на рис. 7. Тонический нейрон О активирует молчащий нейрон Ш. Нейрон Ш достигает порога, активируется, сразу тормозит нейрон О и некоторое время сохраняет активность, пока его мембранный потенциал под действием эндогенных сил снижается, приближаясь к порогу сверху. Когда нейрон Ш замолкает, тормозящее воздействие на нейрон О снимается, он активируется и цикл повторяется.

Теперь нужно сделать шесть пар таких нейронов и ввести необходимые связи, чтобы паттерн возбуждения соответствовал диаграмме четырехногой походки (рис. 5, а). Для этого введем тормозящие связи от каждого нейрона шага с правой и левой стороны на два других нейрона шага той

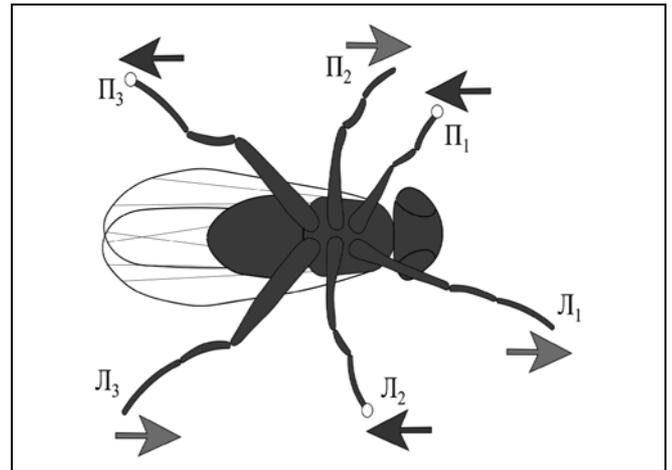


Рис. 4. Трехногая походка дрозофилы, вид снизу: передняя и задняя правые (Π_1 , Π_3), и средняя левая (Л_2) ноги находятся на земле; передняя и задняя левые (Л_1 , Л_3), и средняя правая (Π_2) ноги совершают шаг

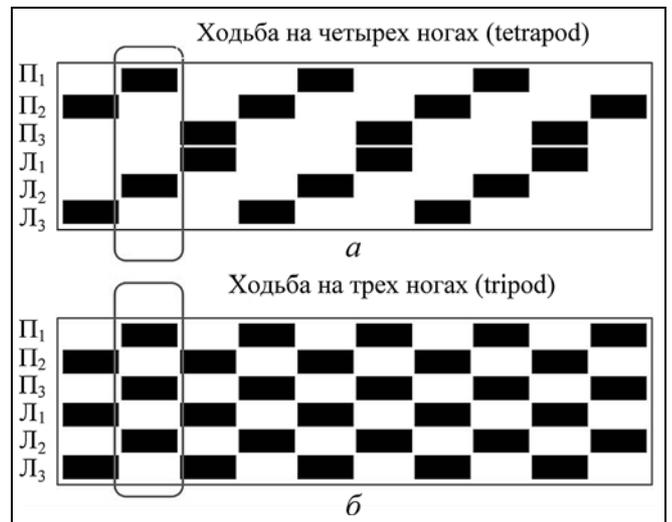


Рис. 5. Диаграммы чередования шагов дрозофилы: а — четырехногая походка; б — трехногая походка (□ — на земле, ■ — шаг)

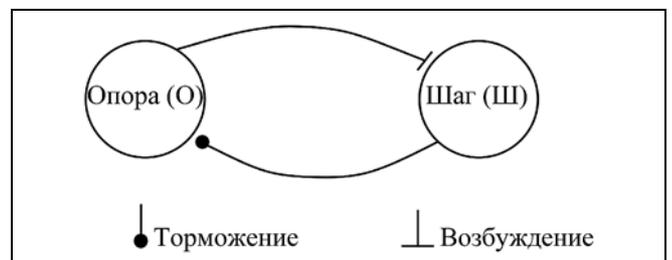


Рис. 6. Схема связи двух антагонистичных нейронов, управляющих движениями одной ноги

же стороны. Соответствующая схема представлена на рис. 8.

Здесь группы нейронов правой и левой стороны не связаны друг с другом и их синхронизация определяется параметрами системы. Их легко синх-

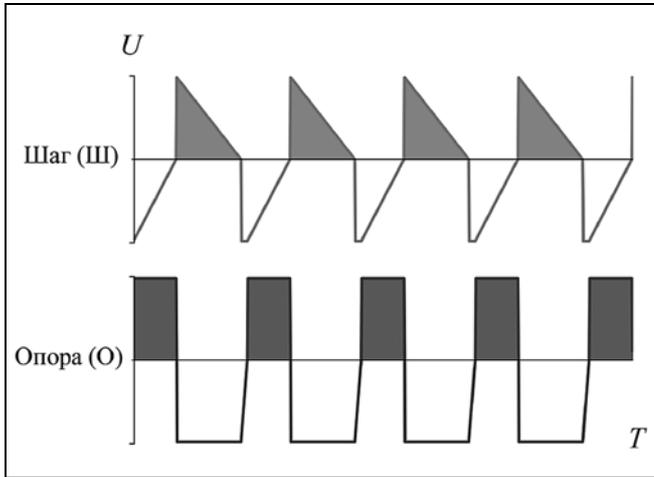


Рис. 7. Графики мембранного потенциала модельных нейронов, возбуждающихся в противофазе; по оси ординат — мембранный потенциал, по оси абсцисс — время

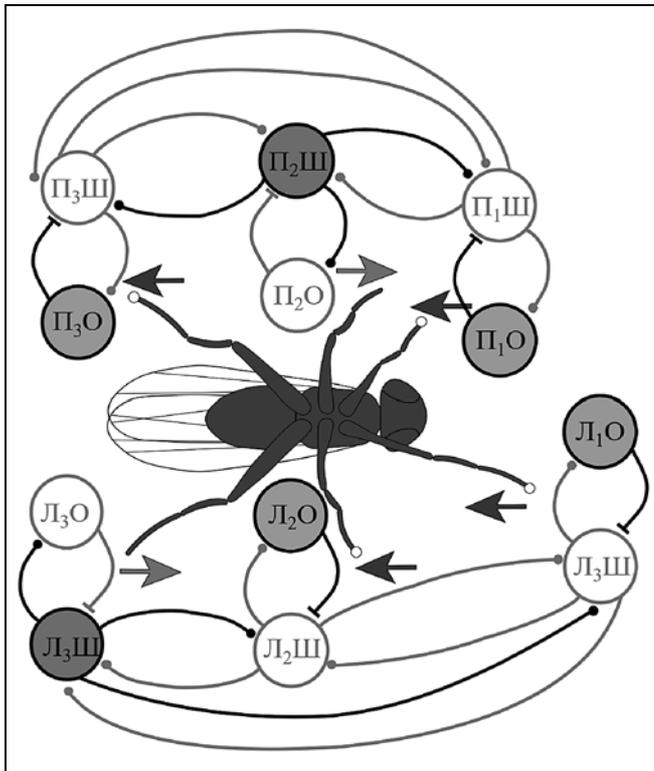


Рис. 8. Схема связей и активации нейронов в фазе четырехножной походки

ронизировать, если сделать все нейроны опоры молчащими и ввести один тонический нейрон, который возбуждает их все. Однако это сильно загромодило бы схему связей, поэтому на рис. 8 и 10 предложен упрощенный вариант.

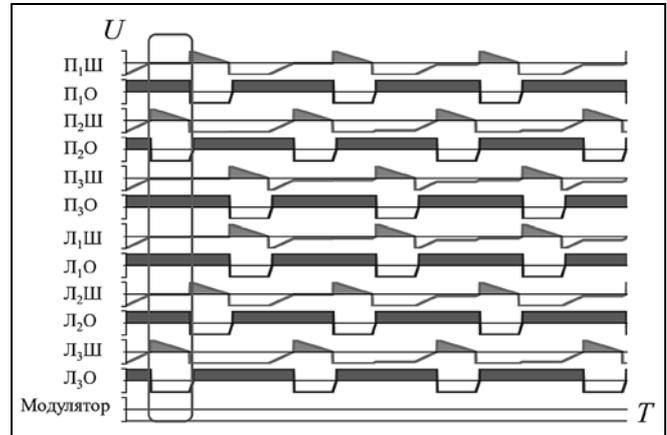


Рис. 9. Мембранные потенциалы нейронов при четырехножной походке:

в каждой фазе активен только один нейрон шага с каждой стороны — две ноги шагают, четыре опираются на землю; модулирующий нейрон молчит, он требуется для перестройки на трехножную походку; по оси ординат — мембранные потенциалы нейронов, по оси абсцисс — время

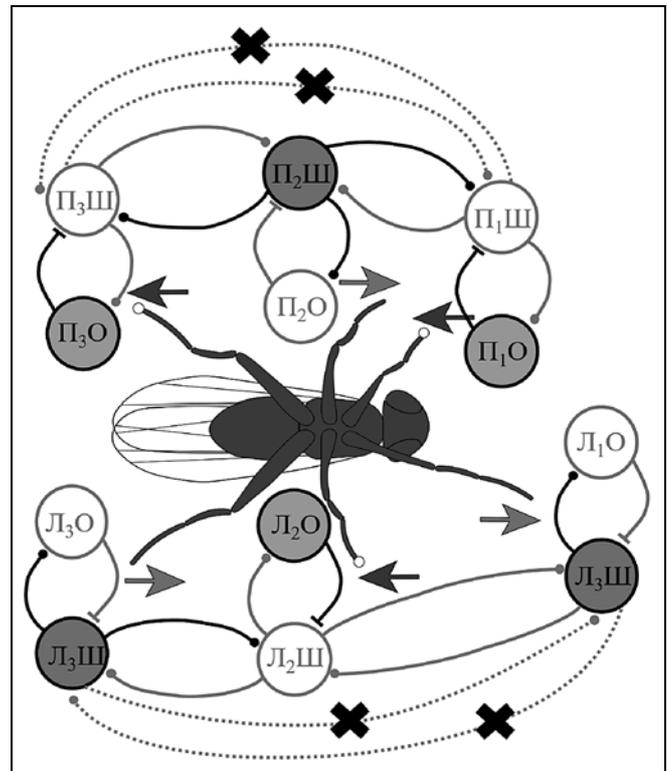


Рис. 10. Модулирующее воздействие подавляет тормозные связи между первыми и третьими нейронами

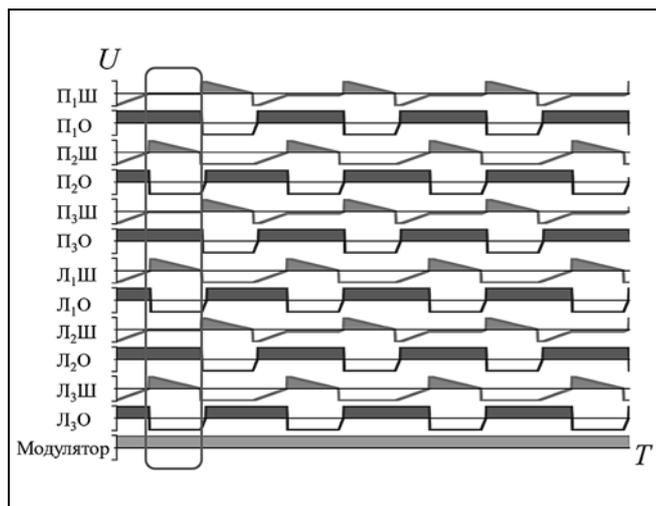


Рис. 11. Мембранные потенциалы нейронов при трехногой походке:

в каждой фазе активны по три нейрона с обеих сторон; модулирующий нейрон выбрасывает трансмиссер, подавляющий тормозные связи между первыми и третьими нейронами в течение всего времени; по оси ординат — мембранные потенциалы нейронов, по оси абсцисс — время

Взаимные тормозящие связи нейронов шага гарантируют, что в каждой фазе походки только один из них будет активен с левой и правой стороны. Порядок активации определяется параметрами симуляции. Программно сгенерированные графики мембранных потенциалов нейронов представлены на рис. 8. Первым с левой стороны активируется нейрон $L_3Ш$. Пока активен, он тормозит все другие нейроны Ш с левой стороны. Когда период активности нейрона $L_3Ш$ заканчивается, первым среди оставшихся нейронов шага активируется $L_2Ш$, что определяется параметрами симуляции. Он также обрабатывает свой период активности и тормозит соседей, затем включается нейрон $L_1Ш$ и по окончании его периода активации цикл повторяется. Порядок для правой стороны симметричен, с тем отличием, что там первым активируется нейрон $P_2Ш$.

Чтобы привести этот ритм в соответствие с диаграммой трехногой походки (рис. 5, б), достаточно отключить тормозные связи между первым и третьим нейроном с каждой стороны. Это можно реализовать введением модулирующего нейрона, трансмиссеры которого отключают тормозящие рецепторы между первыми и третьими нейронами с каждой стороны (рис. 10). В результате первый и третий нейроны начинают активироваться синхронно, диаграмма начинает соответствовать трехногой походке (рис. 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье предложено формальное описание механизма нейромодуляции, реализованного в дискретной асинхронной модели гетерохимических нейронных взаимодействий и продемонстрированы результаты переключения походки гексаподов.

Главным, и чрезвычайно значимым, эффектом нейромодуляции является возможность быстрой функциональной перестройки нейронных контуров (как естественных, так и искусственных) без изменения их структурных свойств. Таким образом, паттерны активности можно изменять не из-за долгих и дорогостоящих изменений связей между нейронами и не путем переключения между разными нейронными цепями для совершения разных действий, а с помощью изменения химического состава межклеточного пространства внутри одного ансамбля. В модели это осуществляется изменением единственного параметра. Этот механизм значительно упрощает управление походками, а также другими видами моторной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marder, E., and Bucher, D. Central Pattern Generators and the Control of Rhythmic Movements // *Current Biology*. — 2001. — Vol. 11, no. 23. — P. R986–996.
2. Балабан П.М., Воронцов Д.Д., Дьяконова В.Е. и др. Центральные генераторы паттерна (CPGs) // *Журнал высшей нервной деятельности*. — 2013 — Т. 63. — № 5. — С. 520–541. [Balaban, P.M., Vorontsov, D.D., Dyakonova, V.E., et al. Central Pattern Generators (CPGs) // *Journal of Higher Nervous Activity*. — 2013. — Vol. 63, no. 5. — P. 520–541. (In Russian)]
3. Harris-Warrick, R.M. Neuromodulation and flexibility in Central Pattern Generator networks // *Current Opinion in Neurobiology*. — 2011. — Vol. 21, no. 5. — P. 685–692.
4. Bargmann, C.I. Beyond the Connectome: How Neuromodulators Shape Neural Circuits // *Bioessays*. — 2012. — No. 34. — P. 458–465.
5. Marder, E. Understanding Brains: Details, Intuition, and Big Data // *PLoS Biology*. — 2015. — Vol. 13, no. 5: e1002147.
6. Marder, E., Weimann, J.M. Modulatory Control of Multiple Task Processing in the Stomatogastric Nervous System // *Neurobiology of Motor Programme Selection*. — Pergamon, 1992. — P. 3–19.
7. Сахаров Д.А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // *Журнал общей биологии*. — 2012. — Т. 73, № 5. — С. 334–348. [Saharov, D.A. Biologicheskij substrat generacii povedencheskih aktov // *Zhurnal obshchei biologii*. — 2012. — Vol. 73, no. 5. — S. 334–348. (In Russian)]
8. Dyakonova, T.L., Sultanakhmetov, G.S., Mezheritskiy, M.I., et al. Storage and Erasure of Behavioural Experiences at the Single Neuron Level // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9, no. 1: 14733.
9. Aonuma, H., Mezheritskiy, M., Boldyshev, B., et al. The Role of Serotonin in the Influence of Intense Locomotion on the Behavior Under Uncertainty in the Mollusk *Lymnaea stagnalis* // *Frontiers in Physiology*. — 2020. — Vol. 11. — N Art. 221.

10. Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve // *The Journal of Physiology*. — 1952. — Vol. 117, no. 4. — P. 500.
11. Brette, R., Gerstner, W. Adaptive Exponential Integrate-and-Fire Model as an Effective Description of Neuronal Activity // *Journal of Neurophysiology*. — 2005. — Vol. 94, no. 5. — P. 3637–3642.
12. Izhikevich, E.M. Simple Model of Spiking Neurons // *IEEE Transactions on Neural Networks*. — 2003. — Vol. 14, no. 6. — P. 1569–1572.
13. Емельянов-Ярославский Л.Б. Интеллектуальная квазибиологическая система. Индуктивный автомат. — М.: Наука, 1990. — 111 с. [Emel'yanov-Yaroslavskii, L.B. *Intellectual'naya kvazibiologicheskaya sistema. Induktivnyi avtomat*. — M.: Nauka, 1990. — 111 s. (In Russian)]
14. Bazenkov, N.I., Boldyshev, B.A., Dyakonova, V.E., Kuznetsov, O.P. Simulating Small Neural Circuits with a Discrete Computational Model / *Biological Cybernetics*. — 2020. — Vol. 114, no. 3. — P. 349–362.
15. Turrigiano, G., LeMasson, G., Marder, E. Selective Regulation of Current Densities Underlies Spontaneous Changes in the Activity of Cultured Neurons // *Journal of Neuroscience*. — 1995. — Vol. 15, no. 5. — S. 3640–3652.
16. Bartol, Jr T.M., Bromer, C., Kinney, J., et al. Nanoconnectomic Upper Bound on the Variability of Synaptic Plasticity // *Elife*. — 2015. — Vol. 4. — e10778.
17. Кузнецов О.П., Базенков Н.И., Болдышев Б.А. и др. Асинхронная дискретная модель химических взаимодействий в простых нейронных системах // Искусственный интеллект и принятие решений. — 2018. — № 2. — С. 3–20. [Kuznetsov, O., Bazenkov, N., Boldyshev, B., et al. An Asynchronous Discrete Model of Chemical Interactions in Simple Neuronal Systems // *Scientific and Technical Information Processing*. — 2018. — Vol. 45, no. 6. — P. 375–389.]
18. Cruse, H., Dürr, V., Schmitz, J., Schneider, A. Control of Hexapod Walking in Biological Systems // *Adaptive Motion of Animals and Machines*. — Ed. by Kimura, H., Tsuchiya, K., Ishiguro, A., Witte, H. — Springer, Tokyo, 2006. — P. 17–29.
19. Mendes, C.S., Bartos, I., Akay, T., et al. Quantification of Gait Parameters in Freely Walking Wild Type and Sensory Deprived *Drosophila Melanogaster* // *eLife*. — 2013. — Vol. 2: e00231.

Статья представлена к публикации членом редколлегии А.И. Михальским.

Поступила в редакцию 25.01.2021, после доработки 24.02.2021.
Принята к публикации 24.02.2021.

Болдышев Борис Александрович — науч. сотрудник,
✉ borismagb@mail.ru,

Жилякова Людмила Юрьевна — д-р физ.-мат. наук,
✉ zhilyakova.ludmila@gmail.com,

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,
г. Москва.

NEUROMODULATION AS A CONTROL TOOL FOR NEURAL ENSEMBLES

B.A. Boldyshev¹ and L.Yu. Zhilyakova²

V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹✉ borismagb@mail.ru, ²✉ zhilyakova.ludmila@gmail.com

Abstract. Control mechanisms for the rhythms of neural ensembles based on the neuromodulation effect are described and implemented. The biological mechanisms of neuromodulation are briefly outlined, and some aspects are highlighted to control the patterns of activity of interconnected neurons forming ensembles. Within the suggested model, neuromodulation is a change in the neuron's properties responsible for its sensitivity to excitatory and inhibitory impacts (and, therefore, for its activity). This change is initiated by certain neurotransmitters (modulators), which indirectly influence the electrical activity of all neurons sensitive to them. The asynchronous discrete chemical interaction model of biological neurons in small neural networks is modified and extended to implement this control mechanism inherent in living organisms. The key effect of neuromodulation is the rapid functional reorganization of neural networks without changing their structural properties. Activity patterns are changed not via costly changes in the connections between neurons but by changing the chemical environment of the ensemble's neurons. The mechanism of neuromodulation is formalized. The new model is implemented in software, and several computational experiments are performed to change the gait of hexapods.

Keywords: neuron, neuromodulation, neurotransmitters, control, discrete modeling, generator of rhythmic activity.

Funding. This work was supported in part by the Russian Foundation for Basic Research, project no. 20-07-00190A.