

Н.И. Базенков, Д.Д. Воронцов, В.Е. Дьяконова, Л.Ю. Жиликова,
И.С. Захаров, О.П. Кузнецов, С.Г. Куливец, Д.А. Сахаров

Дискретное моделирование межнейронных взаимодействий в мультитрансмиттерных сетях¹

Аннотация. Предложена дискретная модель химических несинаптических взаимодействий между нейронами, осуществляемых специфическими химическими веществами – нейротрансмиттерами. В этой модели все сигналы являются ширококестельными: активность каждого нейрона может быть воспринята всеми другими нейронами, чувствительными к его нейротрансмиттеру. Отсутствие синапсов призвано показать значимость роли гетерохимических² механизмов взаимодействия в нервных системах. Трансмиттер-специфические нейроны описываются в виде конечных автоматов, являющихся обобщением традиционного формального нейрона. В сети из таких нейронов все связи являются функциональными, а не структурными. Эта особенность позволяет объяснить быстрые механизмы перестройки паттернов активности при генерации разных ритмов нейронными ансамблями, наблюдаемые в живых системах. Обсуждается и обосновывается выбор дискретного аппарата для моделирования гетерохимических взаимодействий.

Ключевые слова: дискретная динамика, гетерогенная нейронная система, гетерохимические взаимодействия, нейротрансмиттеры, нейромодуляция.

Введение

Знания о разнообразии нейротрансмиттеров (медиаторов) и их рецепторов служат прочным фундаментом нейро- и психофармакологии. Однако химическая неоднородность, присущая естественным нейронным популяциям, остается за рамками идеализаций, трактующих мозг как электрическую монтажную схему.

Статья преследует две взаимосвязанные цели. Первая – показать информационную значимость химического состава внеклеточного пространства. Она проявляется в важной роли несинаптических химических взаимодействий при формировании типов электрической активности нейронов и нейромодулирующих эффектах. Чтобы в явном виде выявить эту роль, мы исследуем бессинаптический механизм коммуникации между нейронами при наличии только мультитрансмиттерных взаимодействий (так

называемой объемной передачи – volume transmission). Эта редукция представляет собой сознательную идеализацию, которая призвана упростить моделирование ширококестельных сигналов в нервных системах.

Вторая цель состоит в обосновании выбора дискретного аппарата для моделирования указанных выше процессов и построении жизнеспособной модели на его основе, которая обладала бы объяснительной и предсказательной силой.

Предлагаемая нами модель объединяет обе цели. Она представляет собой набор активных элементов, взаимодействующих по заданным правилам, которые динамически определяют топологию сети в зависимости от химического состава внеклеточного пространства. В дальнейших работах будет показано, что при модулирующих внешних воздействиях трансмиттеров топология может быть быстро изменена или полностью перестроена. Таким образом, с одной стороны, предложенный математический

¹ Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проекты № 15-07-02488а, 17-04-00887а, 17-07-00541а).

² Термин «гетерохимический» призван подчеркнуть разнообразие видов трансмиттеров и реакций нейронов на них.

аппарат соответствует биологическим реалиям, а с другой – модель объясняет и предсказывает быстрые процессы перестройки взаимодействий между нейронами, выделение активных подсетей из больших сетей, которые невозможно отразить в моделях с жесткими связями и бинарным входным сигналом.

1. Биологические основы предлагаемого подхода – химическая коммуникация нейронов в мозге

Наука о мозге долго развивалась под знаком открытого в конце XVIII в. животного электричества. Парадигма электрофизиологии «стимул – ответ» подразумевала непрерывность проводящего субстрата, по которому возбуждение якобы бежит по рефлекторной дуге от сенсорного входа к эфферентному выходу. Парадигма оказалась ошибочной [1], но именно к ней, как это принято, адаптировали результаты исследований. Так, в частности, случилось со знаниями о секреции и рецепции нервными клетками физиологически активных веществ. Назначение этих веществ (нейротрансмиттеров, НТ) сводили к «передаче нервного импульса».

Биологическая альтернатива электроцентрическому мейнстриму возникла лишь в середине XX в. Согласно Х.С. Коштыяну (1930-1961), НТ унаследованы от набора донервных регуляторных факторов [2]. Развитие этой плодотворной идеи продолжается поныне [3-7]. Современный взгляд на предмет можно сформулировать в форме следующих эмпирических обобщений.

1. *У любого организма, обладающего нервной системой, нейронные взаимодействия опосредуются набором НТ.* У организмов, принадлежащих к разным зоологическим типам, эти наборы примерно одинаковы [8, 9].

2. *Мультитрансмиттерность присуща не только мозгу в целом, но и любому локальному сообществу нейронов, выполняющему функцию управления.* Это обобщение получено из знаний о нейронных ансамблях, генерирующих упорядоченные моторные команды (central pattern generators, CPGs) [6, 9-13].

3. *Эффект смеси двух НТ не равен сумме их эффектов.* Экспериментов, подтверждающих это обобщение, пока немного [14]. Представля-

ется, что за ним кроется резерв повышения информационной емкости нейронного ансамбля.

4. *Химическая коммуникация нейронов осуществляется не только через синапсы, но и внесинаптически* [15-19]. В синапсах реализуются эффекты индивидуальных трансмиссивных веществ. Внесинаптически чаще реализуются эффекты трансмиссивных смесей (баланса НТ) – как быстрые, так и относительно медленные (тонические). Это не два разных механизма химической сигнализации, а разные концы единого диапазона.

5. *Каждый НТ по-своему интегрирует миссию.* На нескольких «модельных» объектах (пиявка, улитка) было замечено, что серотонин влияет на разные органы согласованно, так что их суммарное действие складывается в хорошо координированное поведенческое состояние организма [20, 21]. Это частное наблюдение позволило предположить, что репертуар поведенческих состояний может соответствовать ассортименту НТ. Соответственно, в паттернгенирующем нейронном ансамбле каждая фаза паттерна может интегрироваться специфической трансмиссивной молекулой [9]. Интегративные функции нейротрансмиттеров консервативно сохраняются в эволюции нервных систем [21-23].

6. *В локальном нейронном ансамбле гетерохимизм обеспечивает беспроводную коммуникацию* [9]. Молекулярная адресация сигнала более чем проводная (синаптическая), лимитирована диффузией. Поэтому преимущества беспроводной коммуникации могут быть эффективно реализованы только в ограниченном объеме нервной ткани (сетчатка, CPGs, и т.п.) [17-21]. Мысль, что нейронные сети могут быть образованы не только синаптическими, но и молекулярными связями, энергично развивается авторами, исповедующими концепцию «объемной передачи» (volume transmission) [24-25].

7. *Мультитрансмиттерные входы нейронного ансамбля обеспечивают зависимость его активности от контекста.* В хорошо изученных нейронных ансамблях (CPGs) собственная мультитрансмиттерность представлена немногими типами нейронов. Намного сильнее выражен гетерохимизм входных афферентов, которые опосредуют связь эндогенной активности ансамбля с внешним контекстом и обеспечивают адаптивный характер выходной активности [10, 26].

8. *Принятие решения о выборе из репертуара выходных команд ансамбля определяется балансом НТ.* В хорошо изученных ансамблях репертуар выходных команд невелик. Выбор достигается посредством дискретизации континуума мультитрансмиттерной среды, омывающей ансамбль и формируемой входными сигналами. Это эволюционно консервативный механизм. Так, у совершенно не родственных животных изменение трансмиссерного баланса этой среды в пользу серотонина склоняет локомоторный генератор к выбору быстрого способа локомоции, а в пользу дофамина – к прекращению локомоции или выбору медленного ее варианта [26–28]. Многое, однако, остается неясным, в частности, природа устойчивых состояний, лежащих в основе дискретизации мультитрансмиттерного контекста.

9. *Каждый НТ нужен мозгу по-своему.* На это прямо указывает биохимия. Так, некоторые эффекты серотонина вызваны его присоединением к белкам – серотонилированием. Фермент транскламиназа, обеспечивающий серотонилирование, может присоединять к белкам и другие трансмиссерные моноамины – дофамин, гистамин, но присоединение идет в других местах, что придает белкам другие свойства. В этих реакциях каждая трансмиссерная молекула специфична и не может быть заменена другой [29–31]. Тем не менее, долго считалось, что нейротрансмиссеры дублируют друг друга, поэтому их разнообразие казалось лишним смыслом. Только в последние годы специфичность стали находить и в том, что разные нейротрансмиссеры предпочитают управлять разными функциями. Например, в состав генераторов моторного паттерна очень редко входят серотониновые нейроны, никогда – дофаминовые, зато в генераторах, как правило, встречаются нейроны, специализированные для секреции ацетилхолина и глутамата.

Опыт нейро- и психофармакологии уже много десятилетий свидетельствует о наличии в мозге нейромедиаторного пространства, не ограниченного синаптическими контактами, и его функциональной значимости. В последние несколько лет появились (пока что немногочисленные) статьи, призывающие рассматривать самые разные нервные и психические болезни как следствие дисбаланса единой мульти-нейротрансмиссерной системы [32]. Мультитрансмиссерность существенно расширяет

возможности нейронных взаимодействий и тем самым дает нейронным ансамблям (следовательно, и мозгу в целом) преимущества. Эти преимущества выявляются в ходе биологических исследований; математическое моделирование должно более четко показать их информационную значимость.

2. О математических моделях нейронов и нейронных сетей

В настоящее время существует большое разнообразие математических моделей, описывающих отдельные нейроны и сети из нейронов. Условно такие модели можно разделить на два больших класса, использующих диаметрально противоположные подходы.

К первому классу относятся так называемые *непрерывные модели*, описывающие биологические нейроны и происходящие в них процессы в виде систем дифференциальных уравнений.

2.1. Непрерывные модели

Одна из первых моделей, «интегрировать и сработать» – “integrate-and-fire”, предложенная в 1907 году Л. Лапином [33], состоит из одного дифференциального уравнения, описывающего возрастание потенциала на мембране до порогового значения, при котором происходит скачок (спайк, или потенциал действия). Затем напряжение на мембране сбрасывается до остаточного значения. Самая популярная из известных моделей – модель Ходжкина – Хаксли [34], описывающая возникновение и распространение вдоль аксона потенциала действия, разработана в 1952 году. Ее авторы удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине (1963 г.). Модель представляет собой систему четырех дифференциальных уравнений, содержащих большое количество параметров, вследствие чего она имеет высокую вычислительную сложность и сильно зависит от начальных значений и подбора параметров. Одно из ее упрощений – модель ФитцХью – Нагумо (система из двух уравнений первого порядка), в которой нейрон представляет собой релаксирующий осциллятор, возбуждающийся путем положительной обратной связи разности потенциалов на мембране и восстанавливающийся с помощью отрицательной обратной связи [35, 36]. Модель Моррис – Лекара (1981 г.) является комбинацией моделей Ходжкина – Хаксли и ФитцХью – Нагумо, описываю-

щей динамику кальциевых и калиевых каналов [37]. В работе [38] на основе модели Ходжкина – Хаксли построена двухчастная модель нейрона, в которой динамика тела клетки и аксона задаются отдельно.

Существуют модели, учитывающие периодическую эндогенную активность нейронов, – осцилляторные нейронные сети из осциллирующих элементов, которые функционируют за счет их взаимодействий [39]. В [40] строится модель нейронных контуров, осциллирующих по тета- и гамма-ритмам. В [41, 42] описываются математические модели энторинально-гиппокампальной системы эпизодической памяти и париетальной коры, основанные на свободно-масштабируемых рекуррентных нейронных сетях осцилляторного типа.

Помимо указанных моделей, описывающих электрическую активность нейронов, имеются модели транзиттерных взаимодействий между нейронами. В модели Коха и Сегева [43] вводится четыре типа рецепторов к двум транзиттерам (глутамат и ГАМК), по-разному влияющих на активность нейронов. Ответ нейронов на отдельные нейротранзиттеры моделируется расширением модели Ходжкина – Хаксли. Обзор непрерывных вычислительных моделей нейронов, частей нейронов и нейронных сетей содержится в книге [44].

Главным достоинством таких моделей является их выразительная сила на нижнем уровне – они описывают процессы, происходящие на клеточной мембране с высокой степенью точности. Однако это достоинство переходит в недостаток: обилие параметров, часть из которых невозможно измерить точно, делает модель неустойчивой к начальным данным и значениям параметров, которые часто приходится подбирать вручную. Продолжения этого недостатка – огромная вычислительная сложность, быстро растущая с увеличением числа взаимодействующих нейронов, а также отсутствие масштабируемости. Поэтому на основе таких моделей можно описывать только сети с небольшим числом нейронов. Так, в работе [38] строится вычислительная модель генератора центрального паттерна пищевой сети улитки. Разработанная в [45] модель пачечного нейрона в [46] применена для построения взаимодействия интернейронов в генераторе центрального паттерна и мотонейронов в локомоторной системе насекомых. В модели [47] уравнения типа

Ходжкина – Хаксли используются для описания нейронов головастика шпорцевой лягушки, прорастающих аксоны и формирующих новые синаптические связи.

Непрерывные модели, претендующие на описание нервных систем в целом, используют методы нелинейной динамики. Работа [48] содержит изложение основных понятий и принципов этого направления, а также обзор некоторых конкретных результатов.

2.2. Дискретные модели

Модели второго класса можно назвать *дискретными*. В противоположность непрерывным моделям они стремятся к максимальному упрощению процессов, происходящих в нейронах, благодаря дискретизации параметров, укрупнению масштаба событий и игнорированию многих информационно незначимых деталей. Наиболее распространенным типом дискретных моделей являются искусственные (формальные) нейроны и нейронные сети.

Впервые формальный нейрон и искусственная нейронная сеть (ИНС) из формальных нейронов были предложены Маккаллоком и Питтсом в 1943 г. В статье [49] нейрон представлен как пороговый логический элемент, причем было показано, что сеть из таких элементов может моделировать любое утверждение логики высказываний. Модель Маккаллока – Питтса опередила свое время и к тому же была написана в архаической системе логических обозначений. Широкую известность она приобрела в 1956 г. благодаря более прозрачному ее изложению в статье Клини [50], который показал, что сети из элементов Маккаллока – Питтса эквивалентны конечным автоматам. С этой статьи начались активные исследования ИНС в двух независимых направлениях: как частный вид комбинационных логических схем, важный для приложений в вычислительной технике и дискретной автоматике, и как удобное средство для моделирования отдельных информационных процессов в нервных системах.

Во многих последующих работах, начиная с работ Розенблатта [51–53] формальный нейрон представляется как пороговый элемент с двоичными входами $x_1, \dots, x_k$, имеющими различные действительные веса $w_1, \dots, w_k$, и двоичным выходом y , который возбуждается, когда линейная комбинация входных сигналов достигает порога P :

$$y_i(t+1) = 1, \text{ если и только если } \sum_{i=1}^k w_i x_i(t) \geq P. \quad (1)$$

Первым применением ИНС для моделирования интеллектуальных процессов стал перцептрон Розенблатта, предложенный в 1957 году [51]. Он представляет собой двухслойную нейронную сеть без обратных связей и предназначен для решения задач распознавания и классификации. Первый слой нейронов моделирует сетчатку. Распределение активности нейронов на сетчатке представляет входной образ. Обработка образа происходит только в одном (втором) слое, поэтому такой перцептрон часто называют однослойным. Качество распознавания определяется правильным подбором весов нейронов второго слоя. Процедура подбора называется обучением.

Исследования Розенблатта вызвали не только значительный поток работ, но и сильно завышенные ожидания. Однако после того как М. Минский и С. Пейперт [54] показали принципиальные ограничения перцептронов, интерес к ИНС на долгое время значительно упал. Он возродился только в конце 70-х гг. и сохраняется до настоящего времени. Дальнейшее развитие ИНС связано с модификацией основных параметров сети: модели нейрона, архитектуры сети и процедур обучения. В настоящее время наиболее распространены сети, использующие различные усложненные модели нейрона Маккаллока – Питтса (в них пороговый сумматор (1) является одним из аргументов выходной функции активации) и многослойную архитектуру сети с обратными связями и разнообразными алгоритмами обучения.

Среди нейронных моделей, основанных на других принципах, отметим сеть Хопфилда [55] и ее модификации. Сеть Хопфилда представляет собой неориентированный граф произвольного вида без петель; тем самым все связи являются двусторонними. В вершинах графа помещены нейроны, которые в стандартной модели являются простыми пороговыми элементами³. Связям между нейронами приписаны веса. Состоянием сети в момент t является двоичный вектор активности нейронов в этот момент. В [55] показано, что из любого началь-

го состояния сеть переходит в устойчивое состояние, которому соответствует локальный минимум энергии $E(t) = -0,5 \sum \sum w_{ij} s_i(t) s_j(t)$, где w_{ij} – вес связи между нейронами i и j , $s_i(t)$ и $s_j(t)$ – состояния активности этих нейронов; сумма берется по всем парам нейронов сети. Устойчивых состояний может быть несколько. Это позволяет использовать сеть Хопфилда как распознаватель-классификатор. Образом считается начальное состояние нейронов сети. Переход из него в k -е устойчивое состояние означает, что данный образ отнесен к k -му классу.

Подробный обзор моделей формальных нейронов и ИНС содержится в книгах [56, 57].

Продолжающееся совершенствование ИНС стимулируется не столько интересами нейробиологов, сколько успехами интеллектуальных технологий и ростом их применений. В частности, в настоящее время бурно развиваются алгоритмы глубинного обучения (deep learning) многослойных нейронных сетей [58–60], где под «глубиной» понимается количество слоев сети. Существуют различные архитектуры глубинного обучения: глубокие нейросети [59, 60], свёрточные нейронные сети [61], глубокие сети доверия [62, 63] и др. Диапазон задач, решаемых такими сетями, чрезвычайно широк. Он обусловлен их высокой способностью к решению многих видов слабоструктурированных и плохо алгоритмизуемых задач: распознавания изображений, речи и рукописных текстов, классификации различных объектов, задач диагностики, компьютерного зрения, обработки естественного языка и даже творческих задач.

ИНС представляют собой распределенные вычислительные архитектуры и не претендуют на моделирование биологических нейронов и нервных систем в целом. Поэтому до 2000-х гг. нейробиологи не проявляли к дискретным моделям существенного интереса. Ситуация резко изменилась с появлением нового дискретного аппарата сложных сетей [64–66], который оказался адекватным инструментом для описания структур разнообразных биологических, технических и социальных систем. Этот аппарат впервые позволил рассматривать реальные нейронные системы на макроуровне, т.е. исследовать их глобальные характеристики: степень кластеризации, среднюю длину путей и др. Поэтому он привлек значительное внимание нейробиологов и привел к появлению концепции «структурной и функциональной коннекто-

³ В некоторых версиях сети Хопфилда нейрон имеет непрерывную функцию активации, которая стремится к обычной пороговой функции, когда некоторый параметр стремится к нулю.

мики» [67, 68], которая рассматривает нервную систему как сложную сеть – «коннектом». Узлы в такой сети – это участки мозга разной величины. Структурные сети призваны моделировать анатомические соединения участков мозга, функциональные сети отражают корреляции между активными зонами при различных состояниях и различной деятельности испытуемых (поисковое поведение, решение когнитивных задач, воспоминание и т.д.). Полный структурный коннектом с узлами-нейронами (все анатомические связи нервной системы) на сегодняшний день построен только для червя – нематоды *C. elegans* [69]. Однако надежда на то, что полный коннектом червя окажется полным коррелятом его поведения, не оправдалась [5].

2.3. Сравнительный анализ разных типов моделей

Непрерывные и дискретные модели описывают разные аспекты функционирования реальных нейронов и тем самым дополняют друг друга. В терминах непрерывных моделей можно довольно точно описывать физико-химические свойства и процессы в нейронах и нейронных сетях: прохождение спайков по аксону, процессы в синаптической щели, рост мембранного потенциала и т.д. Однако многие параметры этих описаний не существенны для описания информационных процессов в нервных системах – подобно тому, как для понимания работы компьютера не нужно знать физические процессы, происходящие в его элементах и схемах. Параметры, существенные для описания информатики нервной системы:

- входы и выходы нейронов, нейронных ансамблей, сетей, образованных ансамблями и т.д. (в терминах синапсов и рецепторов);
- структура связей (электрических и химических) между нейронами и ансамблями;
- возможные входные и выходные сигналы (в терминах электрических сигналов и нейротрансмиттеров);
- характер зависимости выходных сигналов от входных (с учетом разных типов нейронов);
- временные последовательности сигналов и описание паттернов в этих терминах;
- наличие памяти у нейронов и ансамблей (в терминах дискретных состояний, меняющихся порогов и весов связей).

Первые два вида параметров (входы, выходы и структура связей) характеризуют струк-

турные (статические) свойства нервных систем. Адекватным языком для их описания является язык теории графов. Остальные параметры характеризуют функциональные (динамические) свойства. Для относительно небольших нервных сетей адекватным языком для их описания является язык конечных автоматов. Для описания сетей с большим количеством нейронов потребуются новые подходы.

Примером работы, где автоматный язык используется для описания реальных нейронных систем, является статья [70]. В ней вся сложность клеточных механизмов, как и во всех искусственных нейронах, агрегирована в бинарных состояниях. Другой важной особенностью этой работы является использование нейронов с разными типами активности: осцилляторы, нейроны с тонической активностью, нейроны-триггеры.

Для реализации поставленных нами целей существующие дискретные модели нуждаются в существенном расширении, которое должно происходить по нескольким направлениям.

1. Во всех описанных выше дискретных моделях нейроны соединены жесткими «проводными» связями – аксонами. Поэтому топология сети не может претерпевать быстрых изменений и перестроек. Наблюдаемые в живых системах выделения активных подсетей (ансамблей) из больших сетей, изменение ритмической активности, перестройки центральных генераторов паттернов нуждаются в принципиально ином языке описания. Разрабатываемый нами подход расширяет понятие нейронной сети: связями в предлагаемой модели являются не только попарные синаптические связи, но и транзиттерные взаимодействия нейронов через ВКП – общее внеклеточное пространство (volume transmission). Транзиттерные взаимодействия широкоэмиттерны, т.е. возникают сразу между многими нейронами ВКП и гораздо более изменчивы, что позволяет динамично перестраивать структуру связей и тем самым реализовать процессы нейромодуляции.

2. Искусственные нейронные сети имеют очень мало общего с биологическими нейронными ансамблями, поскольку первые построены из одинаковых элементов, в то время как нейроны мозга функционально различны. Эти различия, по нашим представлениям, лежат в самой основе работы нервной системы, а вовсе не являются дополнительным (необязательным

при упрощении) свойством нейронов. Как следствие, имеющиеся нейросетевые модели мало пригодны для предсказательного моделирования реальных нейронных сетей. Модели нейронных сетей должны быть гетерогенными, по крайней мере, в двух отношениях. Во-первых, они должны отражать информационно значимое разнообразие трансмиттеров и чувствительных к ним рецепторов. Количество типов взаимодействий определяется количеством трансмиттеров (и их комбинаций), присутствующих в модели. Взаимодействия между нейронами не бинарны, и модель из «черно-белой» превращается в «цветную»; традиционный язык логических (булевых) сетей уже не годится [50, 53, 71]. Во-вторых, модель должна включать нейроны с разными типами активности. Вариант такой типологии имеется в работе [70]. Необходима ее формализация в дискретных терминах.

3. Переход к большим сетям потребует новых средств их структуризации. В нейробиологии давно известно понятие ансамбля, как основной функциональной единицы. Необходима формализация понятия ансамбля и сети из ансамблей, что позволит исследовать большие нейронные сети на уровне не отдельных нейронов, а крупных функциональных узлов.

3. Модель трансмиттер-специфического нейрона и гетерохимической нейронной сети

3.1. Объект моделирования

Предлагаемая модель призвана описать основные информационно значимые черты сильно упрощенного фрагмента нейронной системы. Эти черты таковы. Имеется множество нейронов, находящихся во внеклеточном пространстве (ВКП), в котором содержатся различные нейротрансмиттеры, которые либо выделяются нейронами этого пространства, либо

поступают извне. Нейроны обладают рецепторами, причем каждый рецептор способен реагировать только на один вид трансмиттеров. Реакция рецептора заключается в его действии на потенциал мембраны нейрона: оно может иметь разный знак (возбуждающее либо тормозящее) и разную силу влияния (вес). Нейрон активируется (возбуждается), если сумма реакций рецепторов (с учетом их весов) превосходит пороговое значение, специфическое для каждого нейрона (1). При этом он выделяет один трансмиттер, специфический для данного нейрона.

Нейроны разнородны; *тип нейрона* определяется тремя основными характеристиками:

- трансмиттером, который он выделяет (трансмиттер-специфичность);
- множеством рецепторов, которыми он обладает (способностью воспринимать те или иные трансмиттеры и типом реакции на них);
- характером эндогенной активности.

Нейроны одного типа могут отличаться количеством рецепторов, их весами и величиной порога. Будем различать три типа нейронной активности. При этом предполагается, что время дискретно и разделено на такты.

1. Осциллирующий нейрон (осциллятор) – нейрон, который активируется сам каждые T_i тактов, если его не тормозят, на один такт (Рис. 1). Например, при $T_i = 3$ активность осциллятора будет представляться последовательностью: 100100100100...

2. Тонический нейрон – нейрон, имеющий постоянную активность в отсутствии торможения извне: 11111... (Рис. 2).



Рис. 1. Осциллятор (рисунок из статьи [38]).
Каждая пачка – один такт

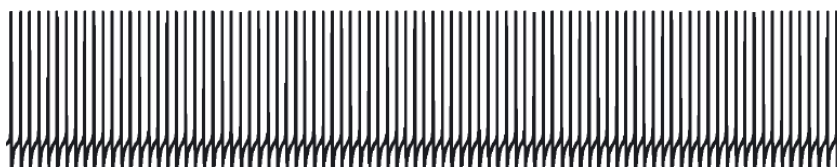


Рис. 2. Тонический нейрон (рисунок из статьи [38])



Рис. 3. Молчащий нейрон

3. «Молчащий нейрон» – это классический формальный нейрон (Рис. 3). Он активируется, только если его возбудить, и возбуждение превысит порог активации. Возбуждение возможно с задержкой (отложенное возбуждение).

В предлагаемой версии модели вводятся дополнительные упрощения:

- взаимодействие нейронов происходит посредством нейротрансмиттеров только через ВКП, без участия синапсов. Эта сознательная редукция призвана обратить внимание на важность широковещательных сигналов в нервных системах и показать, что все информационные возможности традиционных «синаптических» моделей сохраняются в предлагаемой модели. При этом в ней возможно и локальное взаимодействие между двумя нейронами: оно возникает в случае, когда только один нейрон выделяет некоторый транзиттер и только один (отличный от первого), нейрон имеет соответствующие рецепторы;

- транзиттер, попавший в ВКП, существует в нем ровно один такт;

- уровень концентрации транзиттеров в ВКП не учитывается: считается, что транзиттер либо отсутствует в ВКП, либо его количества достаточно, чтобы на него среагировали все соответствующие рецепторы.

3.2. Формальная модель – определения и обозначения⁴

Определим *гетерогенную нейронную систему* как тройку $S = \langle N, X, C \rangle$, где $N = \{N_1, \dots, N_n\}$ – множество нейронов, X – внеклеточное пространство (ВКП), C – множество типов транзиттеров $C = \{c_1, \dots, c_m\}$. Эти типы будем называть цветами. Каждый транзиттер графически удобно представлять множеством фишек определенного цвета; количество фишек в данной версии модели несущественно.

Нейроны и ВКП опишем более подробно.

Нейроны. Нейрон N_i , $i = 1, \dots, n$, обладает некоторым множеством рецепторов, которые имеют цвет c_j и вес (силу влияния) – это действительное число (Рис. 4). Его знак $s_{ij} \in \{+, -\}$ будем называть знаком рецептора. Он означает, что данный рецептор – либо возбуждающий (плюс-рецептор), либо тормозящий (минус-рецептор).

Рецепторов одного цвета может быть много, все они имеют одинаковый знак и собраны в модели в один *слот*. *Вес j -го слота w_{ij}* равен сумме весов всех рецепторов цвета c_j ; $w_{ij} = 0$ означает, что нейрон N_i не имеет слота цвета c_j . Плюс-слоты будем обозначать квадратами, минус-слоты – кружками (Рис. 5).

Полная информация о наличии рецепторов различных цветов с указанием их весов во всех нейронах множества N содержится в матрице $W = (w_{ij})_{n \times m}$ входов нейронов размера $n \times m$, где w_{ij} – вес слота j -го цвета в i -м нейроне. Вектор $D = (d_i)_n$ выходов нейронов содержит имена транзиттеров; $d_i = c_j$, если i -й нейрон выделяет j -й транзиттер.

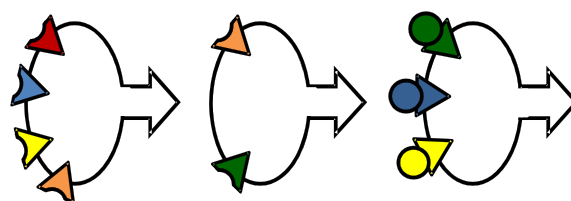


Рис. 4. Нейроны с различными наборами рецепторов

У нейрона справа каждый рецептор захватил соответствующую фишку

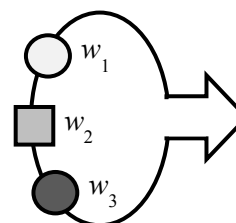


Рис. 5. Слоты и их характеристики

⁴ Основные идеи, лежащие в основе предлагаемой модели, впервые были описаны в [72, 73].

Табл. 1. Характеристики нейронов

Нейрон	Тип активности	Выход D	Веса слотов W		
			c_1	$\dots$	c_m
N_1	Осциллятор, $T = 2$	c_k	w_{11}	$\dots$	w_{1m}
$\dots$	$\dots$	$\dots$	$\dots$	w_{ij}	$\dots$
N_n	Тонический	c_l	w_{n1}	$\dots$	w_{nm}

Все характеристики нейронов гетерогенной нейронной системы можно представить в виде Табл. 1. Каждая строка описывает характеристики одного нейрона. Первый столбец содержит идентификаторы нейронов, второй – их типы и периоды T_i для осцилляторных нейронов. Третий столбец содержит идентификаторы трансмисмиттеров, которые выбрасывает каждый нейрон. В последних m столбцах приведена матрица весов W . Над каждым столбцом показан идентификатор трансмисмиттера: $c_1, \dots, c_m$.

Внеклеточное пространство. Состояние ВКП в момент t представляется вектором $X(t) = (x_1(t), \dots, x_m(t))$, где $x_i(t)$, $i = 1, \dots, n$, – двоичная переменная, означающая наличие или отсутствие трансмисмиттера c_i в момент t . Правила изменения $X(t)$ во времени являются частью правил функционирования всей системы S , описываемых ниже.

3.3. Правила функционирования системы S

Предлагаемая модель нейрона строится как обобщение традиционного формального нейрона. В частности, сохраняется пороговая форма управления активностью нейрона. Однако вид этой формы усложняется. Для классического формального нейрона достаточно иметь пороговое правило возбуждения (1): при снятии внешнего возбуждения нейрон автоматически становится пассивным, и специального торможения не требуется. В нашей типологии активности ему соответствует тип 3. Остальные нейроны эндогенно активны: они сохраняют активность после снятия возбуждающих воздействий. Для прерывания их активности необходимо торможение. Естественно считать, что действие торможения тоже должно подчиняться пороговому правилу. Это приводит к введению двух порогов для нейрона N_i – порога возбуждения P_{1i} , порога торможения P_{0i} и двух соответствующих пороговых правил.

Функционирование определенных выше нейронов будем описывать в терминах конечных автоматов. Для более компактного пред-

ставления таких автоматов воспользуемся упомянутым в разделе 2.2 понятием функции активации [64], дополнив его функцией торможения. В данной модели нейрон на такте t реагирует на трансмисмиттеры, которые присутствовали в ВКП на предыдущем такте $t-1$. Для нейрона N_i функция активации $z_{1i}(t)$ определяется как:

$$z_{1i}(t) = \begin{cases} 1, & \text{если } \sum_{j=1}^m w_{ij}x_j(t-1) \geq P_{1i} \\ 0 & \text{иначе} \end{cases}, \quad (2)$$

а функция торможения $z_{0i}(t)$ – как:

$$z_{0i}(t) = \begin{cases} 1, & \text{если } \sum_{j=1}^m w_{ij}x_j(t-1) \leq P_{0i} \\ 0 & \text{иначе} \end{cases}. \quad (3)$$

Здесь x_j , $j = 1, \dots, m$, – компоненты состояния ВКП, которые являются входами функций (2) и (3). При этом для любых i всегда $P_{0i} < 0$, $P_{1i} > 0$, поэтому для некоторых t возможно $z_{1i}(t) = z_{0i}(t) = 0$; напротив, равенство $z_{1i}(t) = z_{0i}(t) = 1$ невозможно ни для каких t .

Функционирование нейрона N_i определяется с помощью двух функций $z_1(t)$, $z_0(t)$ и конечного автомата, входами которого являются выходы этих функций, причем вид этого автомата зависит от типа активности N_i . Выход у всех нейронов один: двоичный выход y ; $y = 1$ означает, что нейрон активен и выделяет трансмисмиттер, указанный в векторе D . Индекс i в дальнейшем описании опускаем.

1. *Осциллятор.* Для этого типа активности нужна только функция торможения $z_0(t)$, поскольку активируется он сам. Соответствующий автомат имеет два входных сигнала (два значения $z_0(t)$) и один двоичный выход y . Число состояний равно $T + 1$, где T – длина цикла осцилляции. В Табл. 2 показаны переходы автомата осциллирующего нейрона. Каждая строка соответствует одному состоянию. Ячейки строки задают поведение нейрона в этом состоянии при различных входах. Первый элемент ячейки обозначает новое состояние, в которое перейдет нейрон, второй – его выход. Например, последняя строка читается

Табл. 2. Переходы автомата осциллирующего нейрона

Состояние	Вход	
	$z_0 = 0$	$z_0 = 1$
s_0	$s_1, y = 0$	$s_1, y = 0$
s_1	$s_2, y = 0$	$s_2, y = 0$
s_T	$s_0, y = 1$	$s_T, y = 0$

так: если нейрон находится в состоянии s_T , то при сигнале $z_0 = 0$ он перейдет в состояние s_0 и активируется, а при тормозящем сигнале $z_0 = 1$ он останется в состоянии s_T и будет пассивным. Если $z_0 = 0$, генерируется цикл $0...010...010...$. Если $z_0 = 1$, то $y(t) = 0$.

2. *Тонический нейрон.* Активен постоянно, если его не тормозят. Это комбинационный (без памяти) автомат с двумя входными сигналами $z_0 = 0$ и $z_0 = 1$, одним выходом y и одним состоянием:

$$y(t+1) = \neg z_0(t).$$

3. *Молчащий нейрон:* $y_i(t)=1$, если нет торможения и есть возбуждение. Комбинационный (без памяти) автомат с двумя входами z_0, z_1 , одним выходом y и одним состоянием:

$$y(t+1) = \neg z_0(t)z_1(t).$$

Таким образом, если в традиционном нейроне торможение – это всего лишь отсутствие возбуждения, то наличие эндогенной активности в нейронах требует ввести торможение как новую сущность, которая имеет свои собственные характеристики: порог торможения P_0 и функцию торможения z_0 .

Вектор $X(t)$ состояния ВКП обновляется по правилу:

$$x_j(t) = \bigvee_{i=1}^n y_i(t)I(d_i = c_j), \quad (4)$$

где $I(\bullet)$ – индикаторная функция: равна 1, если аргумент истинный и 0, если ложный.

Эта формула означает, что ВКП обновляется каждый такт и является суммой всех выбросов на этом же такте. Правило (4) справедливо только в автономном режиме, т.е. при условии, что внешних поступлений транзиттеров в ВКП нет. В противном случае в формулу (4) эти поступления надо добавить.

3.4. Сеть, порождаемая моделью

Описанную модель можно представить сетью, показанную на Рис. 6, а, в узлах которой находятся нейроны со слотами, а все взаимодействия происходят через ВКП: существуют только связи от выходов нейронов к ВКП (выделение транзиттеров нейронами) и от ВКП к слотам нейронов (прием транзиттеров из ВКП рецепторами нейронов).

Каждый информационно-значимый в этой сети тип фишек (тип, к которому имеются слоты) может выделить свою подсеть. На Рис. 6, б показано, как наличие в ВКП фишек одного цвета выделяет подсеть из нейронов, у которых имеются плюс-слоты того же цвета. Нейроны, не имеющие слотов этого цвета (нейроны 4 и 7), или имеющие минус-слоты того же цвета (нейроны 2 и 3), «молчат».

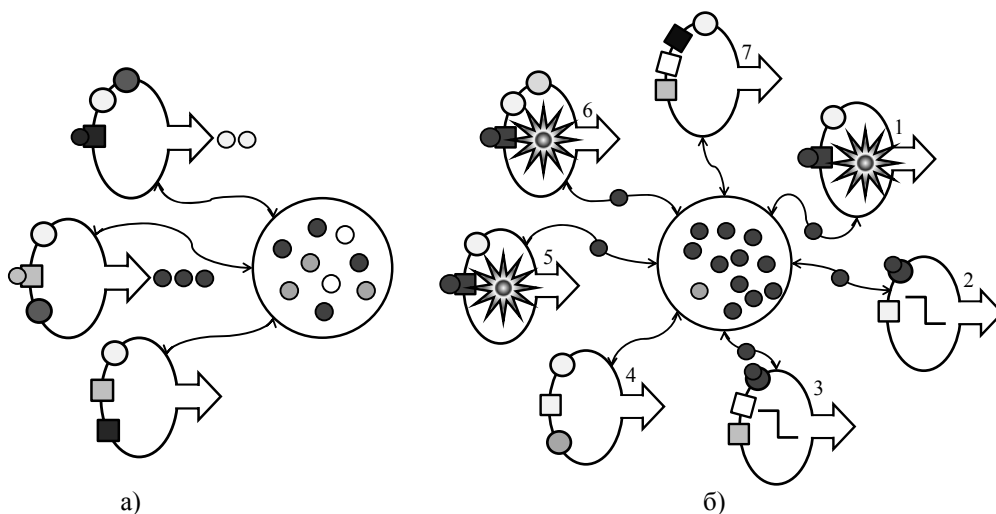


Рис. 6. Формальные нейроны и ВКП (а)
Активация подсети отдельным типом фишек (б)

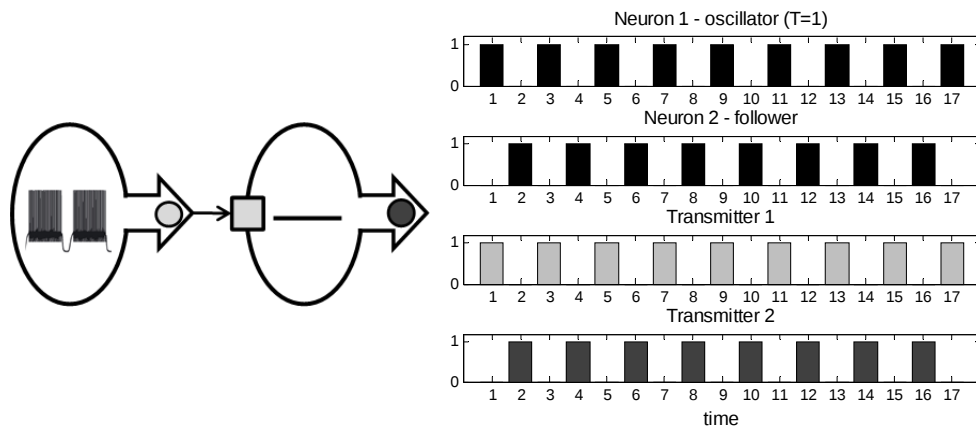


Рис. 7. Генератор из двух нейронов: осциллятор (период = 1) + молчащий нейрон

4. Примеры

4.1. Построение двухфазного ритма

Один из возможных механизмов генерации двухфазного ритма заключается в соединении осцилляторного нейрона N_1 с молчащим нейроном N_2 . Осцилляторный нейрон задает ритм (pacemaker), а молчащий адаптируется под его частоту (follower). На Рис. 7 показана схема взаимодействия нейронов и генерируемый сетью ритм.

4.2. Трехфазный генератор

Одним из известных модельных примеров для исследования генераторов паттернов является пищевой генератор улитки *Lymnaea* [38]. Ритм генератора задается тремя нейронами, каждый из которых отвечает за разные стадии процесса заглатывания пищи. Описание этого ритма в модели Ходжкина – Хаксли приводит к решению системы однородных дифференциальных уравнений с 38 неизвестными. Здесь мы воспроизведем трехфазный ритм средствами дискретной модели.

Рассмотрим три нейрона N_1 , N_2 , N_3 , каждый из которых секретирует свой трансмисмиттер: a , b и c . Будем называть эти трансмисмиттеры *трансмисмиттерами фазы*. Рассмотрим две подзадачи.

Подзадача 1. Построить на нейронах N_1 , N_2 , N_3 трехфазный цикл N_1 - N_2 - N_3 ..., сохраняющий активность в отсутствии внешних воздействий.

Подзадача 2. Остановка цикла активностью нейрона N_3 . Должен получиться ритм 3-3-3..., что соответствует состоянию насыщения, когда пищевая активность остановлена.

Рассмотрим первую из подзадач. Зададим типы нейронов. Нейроны N_1 и N_3 – осцилляторы, нейрон N_2 – молчащий. Характеристики нейронов приведены в Табл. 3. Отметим, что модельные типы нейронов в генераторе могут не соответствовать биологическому генератору. Здесь мы пытаемся только воспроизвести наблюдаемое в экспериментах поведение с помощью дискретной модели с внесинаптическими взаимодействиями. Программная реализация модели и рассмотренные примеры находятся в открытом доступе [74].

На Рис. 8, а представлены все взаимодействия через ВКП; на Рис. 8, б та же схема взаимодействий изображена в жестких связях для простоты восприятия. На Рис. 9 показан ритм 1-2-3, генерируемый тремя нейронами [38]. Отметим, что, хотя первые такты ритма зависят от начального состояния нейронов, начиная с некоторого такта, генератор воспроизводит ритм 1-2-3 независимо от начального состояния.

Табл.3. Характеристики нейронов трехфазного генератора

Нейрон	Тип активности	Выход	Рецепторы		
			a	b	c
N_1	Осциллятор, $T=2$	a	0	-1	-1
N_2	Молчащий	b	+1	0	0
N_3	Осциллятор, $T=3$	c	-1	-1	0

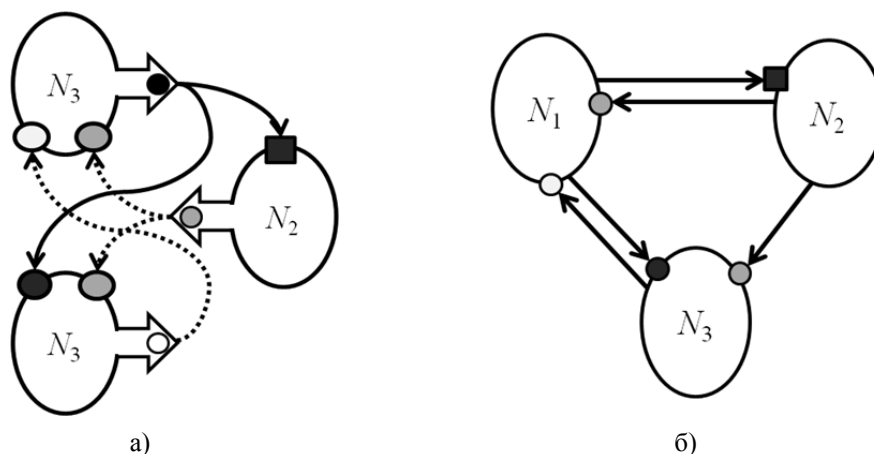


Рис. 8. Взаимодействия трех нейронов через внутриклеточное пространство (а)
Схематическое представление этих взаимодействий в виде ребер графа (б)

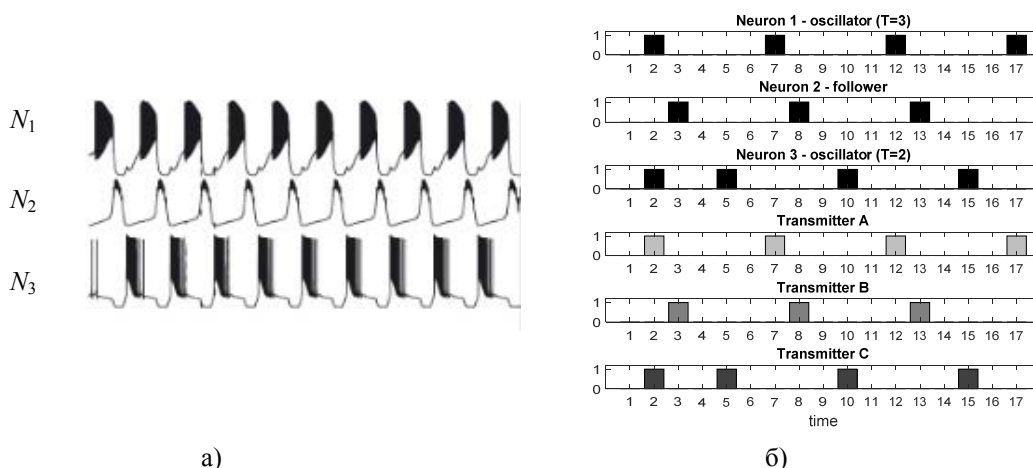


Рис. 9. Ритм N_1 - N_2 - N_3 ... пищевого генератора для разной начальной активности нейронов
а) – полученный непрерывной моделью из [38]
б) – полученный дискретной моделью

4.3. Остановка трехфазного ритма

Одним из типичных вариантов работы генератора является ритм, когда третий нейрон активен постоянно, подавляя активность N_1 и N_2 . Для получения такого ритма необходимо сократить период перезарядки третьего нейрона до нуля, что фактически, превращает его в тонический нейрон. Такое воздействие может быть оказано внешним модулирующим трансмисмитером. В данной статье модулирующие воздействия еще не формализованы. Пример просто показывает принципиальную возможность такой перестройки генератора и дает дальнейшее направление развития модели. На Рис. 10 показан ритм с остановленным циклом [38].

Заключение

Описанная модель представляет собой максимальное упрощение механизмов химического взаимодействия нейронов. Дальнейшее ее расширение планируется производить сразу по нескольким направлениям: учет концентрации трансмисмитеров в ВКП, введение нетривиального (больше чем один такт) времени жизни фишек, введение модулирующих эффектов нейротрансмисмитеров, добавление типов активности нейронов.

1. Нейробиологические факты говорят о том, что различные уровни концентрации трансмисмитеров могут по-разному влиять на поведение нейронного ансамбля. Описанная модель этого не

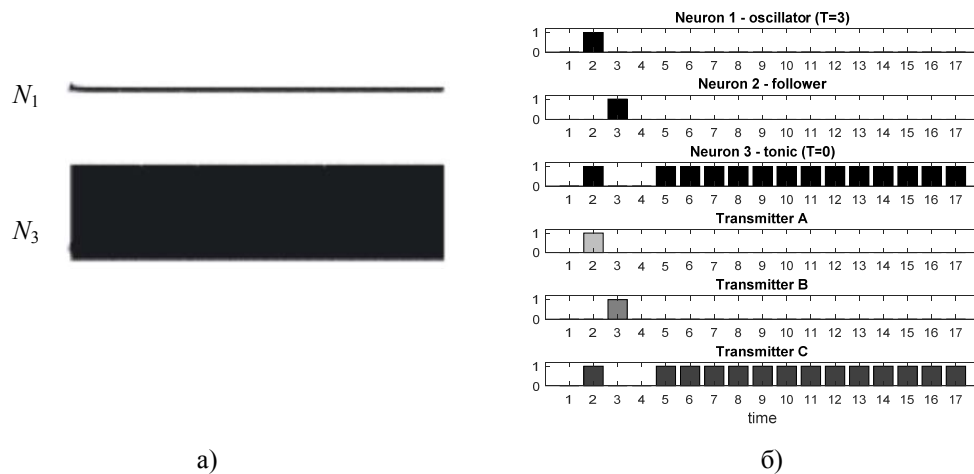


Рис. 10. Остановка трехфазного цикла генератора

а) – остановленный ритм, нейрон N_3 подавляет активность N_1 , нейрон N_2 не показан
 б) – остановленный ритм в дискретной модели, нейрон N_3 действует как тонический

учитывает. Однако представление трансммиттера как множества фишек, которые выделяются одними нейронами и захватываются рецепторами других нейронов, дает хорошие возможности для моделирования уровней концентрации. Оно позволяет количественно характеризовать мощность выброса трансммиттеров разными нейронами и, соответственно, объем трансммиттеров в ВКП в текущий момент. Один и тот же трансммиттер при разных концентрациях может возбудить разное число нейронов, что проявится в различном поведении ансамбля.

2. При большой концентрации после насыщения всех рецепторов часть фишек остается в ВКП «не востребованной». Надо будет решать вопрос о времени жизни таких фишек; от принятого упрощения о том, что трансммиттер, попавший в ВКП, существует в нем ровно один такт, придется отказаться.

3. Кроме возбуждения и торможения в биологических сетях трансммиттеры производят ряд других воздействий на нейроны. В модели будут добавлены основные модулирующие эффекты: изменение типа электрической активности нейрона (например, тонический нейрон может стать осцилляторным) и изменение ответа нейрона на другие трансммиттеры. Для этого в модель будет введен третий тип слотов – метаболитные слоты, воздействие на которые тем или иным образом будет изменять характеристики нейрона, представленные в Табл. 1.

4. Планируется добавить в модель *платовый нейрон*, работающий как триггер. Его мембранный потенциал имеет два стабильных уровня и может переключаться с одного на другой при соответствующих внешних воздействиях. По-видимому, при автоматном описании платового нейрона этим двум уровням должны соответствовать два разных состояния автомата.

Литература

1. Mulloney B., Smarandache C. 2010. Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience. *Front. Behav. Neurosci.* V. 4. № 45. P. 1-8.
2. Артёмов Н.М., Сахаров Д.А. Коштоянц Х.С. – М.: Наука. 1986. С. 106-162.
3. Бузников Г.А. Донервные трансммиттеры как регуляторы эмбриогенеза. Современное состояние проблемы // Онтогенез. 2007. 38(4). С.262 - 270.
4. Brezina V. 2010. Beyond the wiring diagram: signalling through complex neuromodulator networks. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 12; 365(1551):2363-2374.
5. Bargmann C.I. 2012. Beyond the connectome: How neuromodulators shape neural circuits. *BioEssays* 34(6):458-465.
6. Сахаров Д.А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журн. общей биологии. 2012. 73(5). С.334-348.
7. Marder E., Goeritz M.L., Otopalik A.G. 2015. Robust circuit rhythms in small circuits arise from variable circuit components and mechanisms. *Curr. Opin. Neurobiol.* 31:156-163.
8. Florey E. 1967. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. *Fed. Proc.* 26:1164-1178.

9. Сахаров Д.А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эвол. биохим. физиол. 1990. 26(5). С.733-741.
10. Harris-Warrick R.M., Marder E., Selverston A.I., Moulins M. (eds). 1992. Dynamic Biological Networks: The Stomatogastric Nervous System. Cambridge, MA: MIT Press.
11. Dickinson P.S. 2006. Neuromodulation of central pattern generators in invertebrates and vertebrates. *Curr. Opin. Neurobiol.* Vol. 16. P. 604-614.
12. Katz P., Grillner S., Wilson R., Borst A., Greenspan R., Buzsáki G., Martin K., Marder E., Kristan W., Friedrich R., Chklovskii D. 2013. Vertebrate versus invertebrate neural circuits. *Curr. Biol.* 23(12):R504-6.
13. Балабан П.М., Воронцов Д.Д., Дьяконова В.Е., Дьяконова Т.Л., Захаров И.С., Коршунова Т.А., Орлов О.Ю., Павлова Г.А., Панчин Ю.В., Сахаров Д.А., Фаликман М.В. Центральные генераторы паттерна (CPGs) // Журн. высш. нерв. деят. 2013. 63(5). С.1-21.
14. Дьяконова Т.Л. Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов // Нейрофизиология. 1991. 23(4). С.472-480.
15. Vizi E.S., Kiss J.P., Lendvai B. 2004. Nonsynaptic communication in the central nervous system. *Review. Neurochem. Int.* 45:443-451.
16. De-Miguel F.F., Trueta C. 2005. Synaptic and extrasynaptic secretion of serotonin. *Cell Mol Neurobiol* 25:297-312.
17. Sem'yanov A.V. 2005. Diffusional extrasynaptic neurotransmission via glutamate and GABA. *Neurosci Behav Physiol* 35:253-266.
18. Dyakonova T.L. and Dyakonova V.E. 2010. Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release. *J. Comp. Physiol. A* 196(8):529-541.
19. Botta P., Demmou L., Kasugai Y., Markovic M., Xu C., Fadok J.P., Lu T., Poe M.M., Xu L., Cook J.M., Rudolph U., Sah P., Ferraguti F., Lüthi A. 2015. Regulating anxiety with extrasynaptic inhibition. *Nat Neurosci.* 18(10):1493-500. doi: 10.1038/nn.4102.
20. Lent C.M., Dickinson M.H. 1984. Serotonin integrates the feeding behavior of the medicinal leech. *J. Comp. Physiol. A* 154, 457-471
21. Сахаров Д.А. Интегративная функция серотонина у примитивных Metazoa // Журн. общей биологии. 1990. 51. С. 437-449.
22. Дьяконова В.Е. Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных // Журн. эвол. биохимии и физиологии. 2001. Т. 4. С. 253-261.
23. Дьяконова В.Е. Поведенческие эффекты октопамина и серотонина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии // Успехи физиол. наук. 2007. 38(3). С. 3-20.
24. Agnati L.F., Zoli M., Stromberg I., Fuxe K. 1995. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission. *Neuroscience* 69(3):711-726.
25. Agnati L.F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K. 2010. Understanding wiring and volume transmission. *Brain Res. Rev.* 64:137-159.
26. Дьяконова В.Е. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // Журн. высш. нерв. деят. 2012. 62(6). С.1-17.
27. Kabotyanski E.A., Sakharov D.A. 1988. Monoamine dependent behavioural states in the pteropod mollusk *Clione limacina*. *Symp. Biol. Hung.* V. 36. P. 463-476.
28. Ghosh D.D., Sanders T., Hong S., McCurdy L.Y., Chase D.L., Cohen N., Koelle M.R., Nitabach M.N. 2016. Neural Architecture of Hunger-Dependent Multisensory Decision Making in *C. elegans*. *Neuron*. Nov 12. pii: S0896-6273(16)30780-2.
29. Hummerich R. and Schloss P. 2010. Serotonin—more than a neurotransmitter: transglutaminase-mediated serotonylation of C6 glioma cells and fibronectin. *Neurochem. Int.* 57, 67-75.
30. Walther D.J., Stahlberg S., and Vowinckel J. 2011. Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoaminylation deregulation diseases. *FEBS J.* 278, 4740-4755.
31. Evgeny Ivashkin, Marina Yu. Khabarova, Victoria Melnikova, Leonid P. Nezlin, Olga Kharchenko, Elena E. Voronezhskaya, Igor Adameyko. 2015. Serotonin Mediates Maternal Effects and Directs Developmental and Behavioral Changes in the Progeny of Snails // *Cell Reports*. 2015. V. 12. P. 1144-1158.
32. Werner FM, Covenas R. 2014. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides involved in Parkinson's Disease: A Multi-Neurotransmitter System. *J Cytol Histol* 5:266.
33. Abbott, L.F. 1999. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain Research Bulletin* 50 (5/6): 303-304.
34. Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. 1952. A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)*, 116. P. 500-544.
35. FitzHugh R. 1969. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. Chapter 1 (pp. 1-85 in H.P. Schwan, ed. *Biological Engineering*, McGraw-Hill Book Co., N.Y.)
36. Nagumo J., Arimoto S., and Yoshizawa S. 1962. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE.* 50:2061-2070.
37. Morris, C., Lecar, H., 1981. Voltage Oscillations in the barnacle giant muscle fiber, *Biophys. J.*, 35 (1): 193-213.
38. Vavoulis D., Straub V., Kemenes I., Kemenes G., Feng J., Benjamin P. 2007. Dynamic control of a central pattern generator circuit: a computational model of the snail feeding network. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 25, pp. 2805-2818, 2007.
39. Борисюк Г.Н. и др. Осцилляторные нейронные сети. Математические результаты и приложения. Матем. Моделирование. 4:1. 1992. С. 3-43.
40. Tsukerman V.D., Kulakov S.V. 2015. A temporal ratio model of the episodic memory organization in the ECI-networks. *Contemporary Engineering Sciences* 8, p. 865-876.
41. Цукерман В.Д. Математическая модель решения когнитивных задач в парietальной коре мозга. Седьмая международная конференция по когнитивной науке: Тезисы докладов. Светлогорск, 20-24 июня 2016 г. М.: Изд-во «Институт психологии РАН». С. 610-612.
42. Hyafil, A., Fontolan, L., Kabdebon, C., Gutkin, B., Giraud, A.L. 2015. Speech encoding by coupled cortical theta and gamma oscillations. *eLife*; 4:e06213
43. Koch, C.; Segev, I. 1999. *Methods in neuronal modeling: from ions to networks* (2nd ed.). Cambridge, Massachusetts: MIT Press. 687 p.
44. Sterratt, D., Graham, B., Gillies, A., Willshaw, D. 2011. *Principles of computational modelling in neuroscience* /. — Cambridge University Press.

45. Ghigliazza, R., Holmes, P. 2004. Minimal models of bursting neurons: The effects of multiple currents and timescales. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, Vol. 3, No. 4, pp. 636-670.
46. Ghigliazza, R., Holmes, P. 2004. A Minimal Model of a Central Pattern Generator and Motoneurons for Insect Locomotion. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, Vol. 3, No. 4, pp. 671-700.
47. Roberts A. et. al. 2014. Can Simple Rules Control Development of a Pioneer Vertebrate Neuronal Network Generating Behavior? *The Journal of Neuroscience*, January 8, 2014. 34(2):608–621.
48. Рабинович М.И., Мюезинолу М.К. Нелинейная динамика мозга: Эмоции и интеллектуальная деятельность // Успехи физических наук. 2010. Т. 180. № 4. С. 371-386.
49. McCulloch W.S., Pitts W. 1943. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. Math. Biophys.*, v.5, pp.115-133. (Рус.пер. Мак-Каллок, У.С., Питтс, В. 1956. Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности // Автоматы: Сб. – М., 1956. С. 363-384.)
50. Kleene S.C. 1956. Representation of Events in Nerve Nets and Finite Automata. In *Automata Studies*. C.E.Shannon and J.McCarthy, eds. Princeton, Princeton University Press. (Рус. пер. Клини С.К. Представление событий в нервных сетях и конечных автоматах. // В кн. Автоматы. Под ред. К.Э.Шеннона и Дж.Маккарти. М. ИЛ, 1956, с. 15-67).
51. Розенблатт, Ф. Принципы нейродинамики: Перцептроны и теория механизмов мозга. *Principles of Neurodynamic: Perceptrons and the Theory of Brain Mechanisms*. – М.: Мир. 1965. – 480 с.
52. Amari S.I. 1972. Learning patterns and pattern sequences by self-organizing nets of threshold elements. *IEEE Transactions on Computers*, 100 (21), n.11: 1197-1206.
53. Wang R.-S., Albert R. 2013. Effects of community structure on the dynamics of random threshold networks. *Physical Review*, v. E87.
54. Минский М., Пейперт С. Перцептроны. – М.: Мир. 1971. – 261 с.
55. Hopfield J.J. 1982. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities, *Proceedings of National Academy of Sciences*, vol. 79 no. 8.
56. Haykin S. 1999. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, 2nd Edition, Prentice-Hall. (Рус. пер. С.Хайкин. Нейронные сети: полный курс, 2-е издание. М: Издательский дом «Вильямс», 2006).
57. Haykin S. 2009. *Neural Networks and Learning Machines* (3rd Edition), Prentice Hall.
58. LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G. Deep learning. 2015. *Nature* 521 (7553). P. 436-444.
59. Goodfellow, I., Bengio, Y., and Courville, A. 2016. *Deep Learning*. MIT Press. 787 p.
60. Deng, L.; Yu, D. 2014. *Deep Learning: Methods and Applications*. Foundations and Trends in Signal Processing. 7 (3-4): 1-199.
61. Convolutional Neural Networks (LeNet) - DeepLearning 0.1 documentation. DeepLearning 0.1. LISA Lab. URL: <http://deeplearning.net/tutorial/lenet.html> (дата обращения 03.11.2016)
62. Bengio, Y., Lamblin, P., Popovici, P., Larochelle, H. 2007. Greedy Layer-Wise Training of Deep Networks, *Advances in Neural Information Processing Systems* 19, MIT Press, Cambridge, MA.
63. Hinton, G.E., Osindero, S., and Teh, Y.W. 2006. A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural Computation*, 18:1527-1554.
64. Dorogovtsev S. 2010. *Lectures on Complex Networks*. Oxford: Oxford Univer. Press. 144 p.
65. Jackson M.O. 2008. *Social and Economic Networks*. Princeton Univer. Press, 2008.
66. Кузнецов О.П. Сложные сети и распространение активности // Автоматика и телемеханика, 2015. № 12. С.3-26.
67. Baronchelli, A., Ferrer-i-Cancho, R., Pastor-Satorras, R., Chater, N., Christiansen, M.H. 2013. *Networks in Cognitive Science // Trends in Cognitive Sciences*. Vol. 17, No. 7
68. Bullmore, E. Sporns, O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature Reviews Neuroscience* 10, 186-198.
69. Проект “Open Connectome”. <http://www.openconnectomeproject.org/> (дата обращения 03.11.2016)
70. Roberts, P.D. 1998. Classification of Temporal Patterns in Dynamic Biological Networks. *Neural Computation*. Vol. 10, No. 7, p. 1831-1846. Massachusetts Institute of Technology.
71. Burks A.W., Wright G.B. 1953. Theory of logical nets // *Proc. IRE*. V. 41. No. 10. P. 1357–1365.
72. Жиякова Л.Ю. Сетевая модель распространения нескольких видов активности в среде сложных агентов и её приложения // *Онтология проектирования*. 2015. Том 5. №3(17). С. 278-296.
73. Жиякова Л.Ю., Кузнецов О.П. Принципы дискретного моделирования гетерохимических механизмов в нервных системах // XVIII международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2016»: Сборник научных трудов. В 3-х частях. Ч.3. М.: НИЯУ МИФИ. 2016. С. 82–90.
74. MultiCPG: Multi-transmitter central pattern generator simulation tool. – URL: <https://github.com/bazenkov/MultiCPG>

Базенков Николай Ильич. Научный сотрудник Института проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН. Окончил Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» в 2010 году. Кандидат технических наук. Количество печатных работ: 20. Область научных интересов: теория игр, беспроводные сети, социальные сети, нейроинформатика. E-mail: n.bazenkov@yandex.ru

Воронцов Дмитрий Дмитриевич. Старший научный сотрудник Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Окончил МГУ им. М.В. Ломоносова в 1999 году. Кандидат биологических наук. Количество печатных работ: 27. Область научных интересов: нейробиология, сенсорная физиология. E-mail: D.Vorontsov@idbras.ru

Дьяконова Варвара Евгеньевна. Ведущий научный сотрудник Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Окончила МГУ им. М.В. Ломоносова в 1992 году. Доктор биологических наук. Количество печатных работ: 45. Область научных интересов: нейробиология, нейроэтология. E-mail: V.Dyakonova@idbras.ru; dyakonova.varvara@gmail.com

Жилиякова Людмила Юрьевна. Ведущий научный сотрудник Института проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН. Окончила Ростовский государственный университет в 1992 году. Доктор физико-математических наук. Количество печатных работ: более 100, в том числе одна монография. Область научных интересов: сетевые модели, нейроинформатика. E-mail: zhilyakova.ludmila@gmail.com

Захаров Игорь Сергеевич. Заведующий лабораторией Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Окончил МГУ им. М.В. Ломоносова в 1976 году. Доктор биологических наук. Количество печатных работ: 145, в том числе одной монографии. Область научных интересов: нейробиология развития, клеточные и молекулярные механизмы пластичности нервной системы.

Кузнецов Олег Петрович. Заведующий лабораторией Института проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН. Окончил МГУ им. М.В. Ломоносова (философский факультет в 1958 году, механико-математический – в 1966 году). Доктор технических наук. Количество печатных работ: 148, в том числе три монографии. Область научных интересов: искусственный интеллект, нейроинформатика, сетевые модели. E-mail: olpkuz@yandex.ru

Куливец Сергей Геннадьевич. Старший научный сотрудник Института проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН. Окончил Пермский государственный университет в 2007 году. Кандидат технических наук. Количество печатных работ: 30. Область научных интересов: искусственный интеллект, теория игр, дискретная оптимизация, машинное обучение, когнитивные карты, имитационное моделирование. E-mail: skulivec@yandex.ru

Сахаров Дмитрий Антонович. Главный научный сотрудник Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Окончил МГУ им. М.В. Ломоносова в 1953 году. Доктор биологических наук. Количество печатных работ: более 200. Область научных интересов: клеточные механизмы поведения. E-mail: dant1930@gmail.com

Discrete modeling of neuronal interactions in multi-neurotransmitter networks

N. Bazenkov, D. Vorontsov, V. Dyakonova, L. Zhilyakova, I. Zakharov, O. Kuznetsov, S. Kulivets, D. Sakharov

Abstract. The paper presents a discrete model of nonsynaptic interactions between neurons of different transmitter phenotypes. The absence of synapses is aimed to demonstrate the importance of heterochemical interactions in the nervous system. In this model, all communications within the ensemble are broadcast: a neuron releases its specific neurotransmitter, and the signal can be received by every other neuron if the latter is sensitive to this neurotransmitter. The model simulates the generation by natural neuronal ensembles of a temporal pattern of output activity, and is aimed to explain the ability to rapidly reconfigure the pattern. Neurons are described as finite-state machines. We discuss and justify the choice of the discrete mathematical framework for modeling the heterochemical interactions in neuronal networks.

Keywords: discrete dynamics, heterochemical neuronal system, neurotransmitters, neuromodulation

References

1. Mulloney B., Smarandache C. 2010. Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience. *Front. Behav. Neurosci.* V. 4. № 45. P. 1-8.
2. Artemov N.M. and Sakharov D.A. 1986. Khachaturov Sedrakovich Koshtoyants. M. Nauka. Chapter 3. Raboty po khimicheskim osnovam mekhanizmov nervnoy deyatel'nosti. P. 106-162.
3. Buznikov G.A. Donervnyye transmittory kak regulatory embriogeneza. *Sovremennoye sostoyaniye problemy. Ontogenez.* 2007. 38(4):262 – 270.
4. Brezina V. 2010. Beyond the wiring diagram: signalling through complex neuromodulator networks. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 12; 365(1551):2363-2374.
5. Bargmann C.I. 2012. Beyond the connectome: How neuromodulators shape neural circuits. *BioEssays* 34(6):458–465.
6. Sakharov D.A. 2012. Biologicheskii substrat generatsii povedencheskikh aktov. *Zhurn. obshch. biologii.* 73(5):334-348.
7. Marder E., Goeritz M.L., Otopalik A.G. 2015. Robust circuit rhythms in small circuits arise from variable circuit components and mechanisms. *Curr. Opin. Neurobiol.* 31:156-163.
8. Florey E. 1967. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. *Fed. Proc.* 26:1164-1178.
9. Sakharov D.A. 1990. Mnozhestvennost' neurotransmitterov: funktsional'naya znacheniye. *Zh. evol. biokhim. fiziol.* 26(5):733-741.

10. Harris-Warrick R.M., Marder E., Selverston A.I., Moulins M. (eds). 1992. Dynamic Biological Networks: The Stomatogastric Nervous System. Cambridge, MA: MIT Press.
11. Dickinson P.S. 2006. Neuromodulation of central pattern generators in invertebrates and vertebrates. *Curr. Opin. Neurobiol.* Vol. 16. P. 604-614.
12. Katz P., Grillner S., Wilson R., Borst A., Greenspan R., Buzsáki G., Martin K., Marder E., Kristan W., Friedrich R., Chklovskii D. 2013. Vertebrate versus invertebrate neural circuits. *Curr. Biol.* 23(12):R504-6.
13. Balaban P.M., Vorontsov D.D., D'yakonova V.Ye., D'yakonova T.L., Zakharov I.S., Korshunova T.A., Orlov O.YU., Pavlova G.A., Panchin YU.V., Sakharov D.A., Falikman M.V. 2013. Tsentral'nyye generatory patterna (CPGs). *Zhurn. vyssh. nerv. deyat.* 63(5):1-21.
14. Dyakonova T.L. 1991. Neyrokhimicheskiye mekhanizmy regulatsii pachechnoy aktivnosti v izolirovannykh endogennykh ostsillyatorakh ulitki: rol' monoaminov i opioidnykh peptidov. *Neyrofiziologiya.* 23(4):472-480.
15. Vizi E.S., Kiss J.P., Lendvai B. 2004. Nonsynaptic communication in the central nervous system. *Review Neurochem. Int.* 45:443-451.
16. De-Miguel F.F., Trueta C. 2005. Synaptic and extrasynaptic secretion of serotonin. *Cell Mol Neurobiol* 25:297-312.
17. Sem'yanov A.V. 2005. Diffusional extrasynaptic neurotransmission via glutamate and GABA. *Neurosci Behav Physiol* 35:253-266.
18. Dyakonova T.L. and Dyakonova V.E. 2010. Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release. *J. Comp. Physiol. A* 196(8):529-541.
19. Botta P., Demmou L., Kasugai Y., Markovic M., Xu C., Fadok J.P., Lu T., Poe M.M., Xu L., Cook J.M., Rudolph U., Sah P., Ferraguti F., Lüthi A. 2015. Regulating anxiety with extrasynaptic inhibition. *Nat Neurosci.* 18(10):1493-500. doi: 10.1038/nn.4102.
20. Lent C.M., Dickinson M.H. 1984. Serotonin integrates the feeding behavior of the medicinal leech. *J. Comp. Physiol. A* 154, 457-471.
21. Sakharov D.A. (1990) Integrativnaya funktsiya serotoninina u primitivnykh Metazoa. *Zhurn. obshchey biologii.* 51: 437-449.
22. Dyakonova V.Ye. 2001. Povedencheskiye funktsii opioidnykh peptidov u bespozvonochnykh. *Zhurn. evol. biokhimii i fiziologii.* T. 4. P. 253-261.
23. Dyakonova V.Ye. 2007. Povedencheskiye efekty oktopamina i serotoninina: nekotoryye paradoksy sravnitel'noy fiziologii. *Uspekhi fiziol. nauk.* 38(3): 3-20.
24. Agnati L.F., Zoli M., Stromberg I., Fuxe K. 1995. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission. *Neuroscience* 69(3):711-726.
25. Agnati L.F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K. 2010. Understanding wiring and volume transmission. *Brain Res. Rev.* 64:137-159.
26. Dyakonova V.Ye. 2012. Neyrotransmitternyye mekhanizmy kontekst-zavisimogo povedeniya. *Zhurn. vyssh. nerv. deyat.* 62(6):1-17.
27. Kabotyanski E.A., Sakharov D.A. 1988. Monoamine dependent behavioural states in the pteropod mollusk *Clione limacina*. *Symp. Biol. Hung.* V. 36. P. 463-476.
28. Ghosh D.D., Sanders T., Hong S., McCurdy L.Y., Chase D.L., Cohen N., Koelle M.R., Nitabach M.N. 2016. Neural Architecture of Hunger-Dependent Multisensory Decision Making in *C. elegans*. *Neuron.* Nov 12. pii: S0896-6273(16)30780-2.
29. Hummerich R. and Schloss P. 2010. Serotonin—more than a neurotransmitter: transglutaminase-mediated serotonylation of C6 glioma cells and fibronectin. *Neurochem. Int.* 57, 67-75.
30. Walther D.J., Stahlberg S., and Vowinckel J. 2011. Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoaminylation deregulation diseases. *FEBS J.* 278, 4740-4755.
31. Evgeny Ivashkin, Marina Yu. Khabarova, Victoria Melnikova, Leonid P. Nezhlin, Olga Kharchenko, Elena E. Voronezhskaya, Igor Adameyko. 2015. Serotonin Mediates Maternal Effects and Directs Developmental and Behavioral Changes in the Progeny of Snails. *Cell Reports.* V. 12. P. 1144-1158.
32. Werner FM, Covenas R. 2014. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides involved in Parkinson's Disease: A Multi-Neurotransmitter System. *J Cytol Histol* 5:266.
33. Abbott, L.F. 1999. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain Research Bulletin* 50 (5/6): 303-304.
34. Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. 1952. A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)*, 116. P. 500-544.
35. FitzHugh R. 1969. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. Chapter 1 (pp. 1-85 in H.P. Schwan, ed. *Biological Engineering*, McGraw-Hill Book Co., N.Y.)
36. Nagumo J., Arimoto S., and Yoshizawa S. 1962. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE.* 50:2061-2070.
37. Morris, C., Lecar, H., 1981. Voltage Oscillations in the barnacle giant muscle fiber, *Biophys. J.*, 35 (1): 193-213.
38. Vavoulis D., Straub V., Kemenes I., Kemenes G., Feng J., Benjamin P. 2007. Dynamic control of a central pattern generator circuit: a computational model of the snail feeding network. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 25, pp. 2805-2818, 2007.
39. Borisjuk, G.N. i dr. 1992. Ostsillyatornyye neyronnyye seti. Matematicheskiye rezul'taty i prilozheniya, *Matem. modelirovaniye*, 4:1. 3-43.
40. Tsukerman V.D., Kulakov S.V. 2015. A temporal ratio model of the episodic memory organization in the ECI-networks. *Contemporary Engineering Sciences* 8, 865-876.
41. Tsukerman V.D. 2016. Matematicheskaya model' resheniya kognitivnykh zadach v pariyetal'noy kore mozga. Sed'maya mezhdunarodnaya konferentsiya po kognitivnoy nauke: Tezisy dokladov. Svetlogorsk, 20-24 iyunya 2016 g. M.: Izd-vo «Institut psikhologii RAN». P. 610-612.

42. Hyafil, A., Fontolan, L., Kabdebon, C., Gutkin, B., Giraud, A.L. 2015. Speech encoding by coupled cortical theta and gamma oscillations. *eLife*. 4:e06213
43. Koch, C.; Segev, I. 1999. *Methods in neuronal modeling: from ions to networks* (2nd ed.). Cambridge, Massachusetts: MIT Press. 687 p.
44. Sterratt, D., Graham, B., Gillies, A., Willshaw, D. 2011. *Principles of computational modelling in neuroscience* /. — Cambridge University Press.
45. Ghigliazza, R., Holmes, P. 2004. Minimal models of bursting neurons: The effects of multiple currents and timescales. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, Vol. 3, No. 4, pp. 636–670.
46. Ghigliazza, R., Holmes, P. 2004. A Minimal Model of a Central Pattern Generator and Motoneurons for Insect Locomotion. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, Vol. 3, No. 4, pp. 671–700.
47. Roberts A. et. al. 2014. Can Simple Rules Control Development of a Pioneer Vertebrate Neuronal Network Generating Behavior? *The Journal of Neuroscience*, January 8, 34(2):608–621.
48. Rabinovich M.I., Myuезинолу M.K. 2010. Nelineynaya dinamika mozga: Emotsii i intellektual'naya deyatel'nost'. *Uspekhi fizicheskikh nauk*. T. 180. № 4. P. 371–386.
49. McCulloch W.S., Pitts W. 1943. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. Math. Biophys.*, v.5, pp.115-133.
50. Kleene S.C. 1956. Representation of Events in Nerve Nets and Finite Automata. In *Automata Studies*. C.E.Shannon and J.McCarthy, eds. Princeton, Princeton University Press.
51. Rosenblatt, F. 1962. *Principles of Neurodynamic: Perceptrons and the Theory of Brain Mechanisms*. — Washington, D.C.: Spartan books. — 616 p.
52. Amari S.I. 1972. Learning patterns and pattern sequences by self-organizing nets of threshold elements. *IEEE Transactions on Computers*, 100 (21), n.11: 1197-1206.
53. Wang R.-S., Albert R. 2013. Effects of community structure on the dynamics of random threshold networks. *Physical Review*, v. E87.
54. Minsky M. and Papert S.A. 1969. *Perceptrons, An Introduction to Computational Geometry* – The MIT Press, – 308 pp.
55. Hopfield J.J. 1982. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities, *Proceedings of National Academy of Sciences*, vol. 79 no. 8.
56. Haykin S. 1999. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, 2nd Edition, Prentice-Hall.
57. Haykin S. 2009. *Neural Networks and Learning Machines* (3rd Edition), Prentice-Hall.
58. LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G. Deep learning. 2015. *Nature* 521 (7553). P. 436–444.
59. Goodfellow, I., Bengio, Y., and Courville, A. 2016. *Deep Learning*. MIT Press. 787 p.
60. Deng, L.; Yu, D. 2014. Deep Learning: Methods and Applications. *Foundations and Trends in Signal Processing*. 7 (3-4): 1–199.
61. Convolutional Neural Networks (LeNet) - DeepLearning 0.1 documentation. DeepLearning 0.1. LISA Lab. URL: <http://deeplearning.net/tutorial/lenet.html> (дата обращения 03.11.2016)
62. Bengio, Y., Lamblin, P., Popovici, P., Larochelle, H. 2007. Greedy Layer-Wise Training of Deep Networks, *Advances in Neural Information Processing Systems* 19, MIT Press, Cambridge, MA.
63. Hinton, G.E., Osindero, S., and Teh, Y.W. 2006. A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural Computation*, 18:1527-1554.
64. Dorogovtsev S. 2010. *Lectures on Complex Networks*. Oxford: Oxford Univer. Press. 144 p.
65. Jackson M.O. 2008. *Social and Economic Networks*. Princeton Univer. Press.
66. Kuznetsov O.P. 2015. Complex networks and activity spreading. *Automation and Remote Control*. Vol. 76, No. 12, P.2091-2109.
67. Baronchelli, A., Ferrer-i-Cancho, R., Pastor-Satorras, R., Chater, N., Christiansen, M.H. 2013. Networks in Cognitive Science // *Trends in Cognitive Sciences*. July. Vol. 17, No. 7
68. Bullmore, E. Sporns, O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature Reviews Neuroscience* 10, 186-198.
69. Project “Open Connectome”. <http://www.openconnectomeproject.org/>
70. Roberts, P.D. 1998. Classification of Temporal Patterns in Dynamic Biological Networks. *Neural Computation*. Vol. 10, No. 7, p. 1831-1846. Massachusetts Institute of Technology.
71. Burks A.W., Wright G.B. 1953. Theory of logical nets // *Proc. IRE*. V. 41. No. 10. P. 1357–1365.
72. Zhilyakova L.Yu. 2015. Setevaya model' rasprostraneniya neskol'kikh vidov aktivnosti v srede slozhnykh agentov i yeyo prilozheniya // *Ontologiya proyektirovaniya*. Tom 5. №3(17). P. 278-296.
73. Zhilyakova L.Yu., Kuznetsov O.P. 2016. Printsipy diskretnogo modelirovaniya geterokhimicheskikh mekhanizmov v nervnykh sistemakh // XVIII mezhdunarodnaya nauchno-tehnicheskaya konferentsiya «Neyroinformatika-2016»: Sbornik nauchnykh trudov. V 3-kh chastyakh. CH.3. M.: NIYAU MIFI, P. 82–90.
74. MultiCPG: Multi-transmitter central pattern generator simulation tool. – URL: <https://github.com/bazenzkov/MultiCPG>

Bazenzkov Nikolay, associate researcher in Trapeznikov Institute of Control Sciences of RAS, 65 Profsoyuznaya street, Moscow 117997, Russia; PhD, 20 publications; ad hoc networks, game theory, computational neuroscience;
E-mail: n.bazenzkov@yandex.ru

Vorontsov Dmitry, senior researcher in N. K. Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, 26 Vavilova street, Moscow 119334, Russia; PhD; 27 publications; Sensory systems, heterochemical neuronal networks;
E-mail: D.Vorontsov@idbras.ru

Dyakonova Varvara, senior researcher in N. K. Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, 26 Vavilova street, Moscow 119334, Russia; PhD, Dr. Sci. (Biol); 45 publications; Neuroethology, neuromodulation, isolated neurons, heterochemical neuronal networks; E-mail: V.Dyakonova@idbras.ru

Zhilyakova Liudmila, leading researcher in Trapeznikov Institute of Control Sciences of RAS, 65 Profsoyuznaya street, Moscow 117997, Russia; PhD, Dr. Sci. (Math); 100 publications; Dynamic graph theory, activity spreading in networks, computational neuroscience; E-mail: zhilyakova.liudmila@gmail.com

Zakharov Igor, head of the laboratory in N. K. Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, 26 Vavilova street, Moscow 119334, Russia; PhD, Dr. Sci. (Biol); 145 publications; neuromodulation, neurogenesis in mollusks, behavioral patterns, learning and development; E-mail: iszakharov@yandex.ru

Kuznetsov Oleg, head of a department in Trapeznikov Institute of Control Sciences of RAS, 65 Profsoyuznaya street, Moscow 117997, Russia; PhD, Dr. Sci. (Engineering); 148 publications; Dynamic graph theory, activity spreading in networks, computational neuroscience; E-mail: olpkuz@yandex.ru

Kulivets Sergey, associate researcher in Trapeznikov Institute of Control Sciences of RAS, 65 Profsoyuznaya street, Moscow 117997, Russia; PhD; 30 publications; Game theory, machine learning, computational neuroscience; E-mail: skulivec@yandex.ru

Sakharov Dmitri, chief researcher in N. K. Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, 26 Vavilova street, Moscow 119334, Russia; PhD, Dr. Sci. (Biol); Over 200 publications; Neuroethology; E-mail: dant1930@gmail.com