

Исследование роли клеточного гомеостаза нейронов на примере управления обучением и адаптацией агента

Никитин О.Ю.¹⁾, Лукьянова О.А.²⁾

¹⁾ Вычислительный центр ДВО РАН, Хабаровск, olegioner@gmail.com

²⁾ Вычислительный центр ДВО РАН, Хабаровск, ollukyan@gmail.com

Аннотация. В работе изучается динамика автономного агента, управляемого простой биологически подобной нейронной сетью, состоящей из нейронов с гомеостатически обоснованным поведением. Отдельный нейрон представляет собой абстрактную модель, функционирующую адаптивно, подобно настоящим нервным клеткам. Такая активность элементов модели основывается на процессах, подобных происходящим на внутриклеточном уровне в биологических нервных клетках. Изучаются вопросы памяти, выбора, самоорганизации, направленной на поддержание клеточного гомеостаза. Показано, что моделируемый агент способен поддерживать гомеостаз в динамической среде с двумя мотивациями: фототаксисом и питанием. Переключение между мотивациями осуществляется, благодаря гомеостатически зависимому отключению повреждающего входа нейрона, основанному на явлении синаптического контроля трафика нейротрансмиссерных рецепторов.

1. Введение

В вопросах моделирования нейронных процессов наиболее распространенным является подход, представляющий нейрон в качестве пассивного проводника информации с некоторыми модулирующими функциями, в частности, синаптической пластичностью или же коррекцией весов, как ее принято называть в нейроинформатике.

В то же время, исследования [1-4] показали важность активности самой нервной клетки в нервных системах. Моделирование, проведенное в данных работах, обнаружило, что нейроны способны к памяти и, даже, к выбору входного сигнала. Позже это было подтверждено в [5, 6].

Данные более поздних нейрофизиологических исследований [7,8], также указывают на важность, так называемой, внутренней (intrinsic) клеточной пластичности, для адаптивного и устойчивого функционирования нервной системы. Как биологическая система нейрон способен к поддержанию гомеостаза (понижению энтропии) на основе прогнозирования будущего состояния внешней и внутренней среды, и, как следствие, корректировать свой порог активации [9], изменять процесс пространственной синаптической интеграции [10], а также менять характер генерации потенциала действия (ПД) [11] в зависимости от собственного состояния и истории взаимодействия с внеклеточной средой.

Последние исследования транспорта синаптических рецепторов, играющих ключевую роль в синаптической пластичности, показали обратную зависимость скорости доставки рецепторов в синапс от концентрации ионов Ca^{2+} , главного индикатора гомеостатического состояния нейрона [12]. Таким образом, многие внутренние характеристики динамики нейрона играют важную роль в его

функции и оказывают влияние на пластичность и работу всей нервной системы.

В данной работе под уровнем гомеостатического состояния нейрона мы будем понимать именно внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} . Отклонение уровня концентрации Ca^{2+} в цитоплазме нейрона на клеточном уровне приводят к нарушению способности нейронов к проведению нервных импульсов, а в крайнем случае, к набуханию клетки и даже клеточной смерти (некрозу). В то же время, функционирование нервной клетки неразрывно связано с поступлением в нее ионов Ca^{2+} из внешней среды. Это происходит в процессе передачи нервного импульса, когда через открытые рецепторы нейротрансмиттеров и потенциал-зависимые ионные каналы ионы Ca^{2+} попадают в клетку. Из-за того, что нервные импульсы происходят постоянно, клетка постоянно занята поддержанием внутриклеточного кальция на оптимальном (низком по отношению к внеклеточной среде) уровне. Для этого в клеточной мембране нейронов постоянно работают ионные насосы, которые откачивают лишний кальций из клетки, а также, множество других механизмов кальциевого гомеостаза, таких как внутриклеточные депо кальция и кальций связывающие белки.

На организменном уровне недостаточная способность клеток поддерживать кальциевый гомеостаз может привести к нейродегенеративным заболеваниям [13]. Отклонения в кальциевом гомеостазе нейронов приводят также к повреждению их клеточной мембраны. Это происходит из-за перемены в осмотическом давлении, приводящем к увеличению объема клетки. Таким образом, выход нейрона из гомеостатического состояния приводит к его повреждению.

Фактически, именно генерация потенциалов действия является важнейшей причиной выхода равновесия кальциевого гомеостаза нейрона из равновесия и его повреждения [14, 15].

Далее в работе выход нейронов из состояния равновесия кальциевого гомеостаза, для краткости, мы будем называть повреждением нейронов. Например, фраза: «вход через синапс i повреждает нейрон», значит, что входные сигналы, передающиеся от другого нейрона через синапс i заставляют нейрон генерировать потенциал действия слишком часто, чем выводят нейрон из гомеостатического равновесия, отклоняя уровень внутриклеточного кальция от оптимального.

Отдельные аспекты нейронального гомеостаза были ранее изучены в работах [16,17,18]. В данной работе мы постараемся обобщить некоторые важные аспекты клеточных решений в единую систему, способную к самоорганизации и адаптивному поведению.

При взаимодействии агента с естественной средой важна ее сложность, создающая множество целей и мотиваций, характерных для реальной жизни. Моделированию таких систем были посвящены работы [19, 20]. В этих работах агент обучается последовательно удовлетворять различные потребности, так, чтобы действовать наиболее эффективно. В данной работе мы также постараемся смоделировать условно «сложную» среду с несколькими мотивациями, чтобы проверить способность предлагаемого подхода к деятельности в среде с несколькими мотивациями.

Гомеостатические свойства биологических организмов и их нервных систем заставляют их функционировать в сложной среде, достигая множество

Роль клеточного гомеостаза нейронов

целей и удовлетворяя различные потребности.

В данной работе мы постарались воспроизвести некоторые свойства биологических нервных систем для того, чтобы получить адаптивный контроллер поведения искусственного агента.

Таким образом, цель исследования состоит в достижении самоорганизующегося адаптивного поведения путем моделирования нейрональной системы управления, основанной на гомеостатических автономных свойствах нейронов.

Для достижения цели исследования необходимо формализовать и разработать модели поведения и памяти отдельного нейрона, смоделировать и экспериментально изучить свойства сети таких нейронов, а также верифицировать данную модель в симуляционном эксперименте на примере задачи контроля искусственного агента.

В ходе исследования были выполнены следующие задачи:

1. Разработать абстрактную биоподобную модель функционирования искусственного нейрона с возможностью выбора действия и памятью.
2. Применить сеть моделируемых нейронов к задаче управления простейшим симулированным агентом в среде, содержащей задачи поведенческого выбора.

В соответствии с предложенным нами подходом, агент должен уметь переключаться между несколькими мотивациями, благодаря гомеостатически зависимому отключению повреждающего входа нейрона, основанному на явлении синаптического контроля трафика нейротрансмиттерных рецепторов, описанному в [12].

Ниже мы представляем модель нейрона, способного регулировать собственную возбудимость и применяем данную модель для контроля агента в динамической среде.

2. Внутриклеточный гомеостаз и решения

Нейроны, как и любые биологические системы, должны поддерживать собственный гомеостаз. Это является их основным показателем адаптивности, согласно которому они самоорганизуются внутри нервной системы и сообщая достигают целей, стоящих перед объектом управления. На протяжении последних 20 лет, идеи, связанные с построением бионических нейронных систем управления с гомеостатическими характеристиками, неоднократно высказывались в российском и международном научном сообществе [16,17,21,22].

Большинство ранее предложенных бионических подходов предполагали моделирование нейронов с учетом их базовых гомеостатических свойств, как клеток (необходимость к поддержанию целостности клеточной мембраны, стабильного питания и осмоса клетки). В тоже время, биологические исследования указывают на то, что нейроны способны к памяти [6] и, даже, к выбору входного сигнала [12].

Несколько моделей гомеостаза нейронов уже существуют, но они не ориентированы на самоорганизующиеся свойства нейронных сетей и целенаправленное поведение. Представляется полезным учитывать биологические данные об адаптивных свойствах нейрона, таких как:

постсинаптическая десенситизация, гомеостатически зависимое отключение повреждающего входа нейрона [6, 12] и пластичность дендритного интегрирования постсинаптических потенциалов [10].

Работы, направленные на моделирование гомеостатических свойств нейронов обычно носят биофизический характер [17, 18]. Нашей целью было обобщить биологические данные о нервных клетках, чтобы получить более абстрактную модель для системы адаптивного управления агентом.

Главным показателем состояния клеточного гомеостаза нейрона является уровень концентрации Ca^{2+} внутри клетки. Если концентрация ионов, и, в первую очередь, сигнального Ca^{2+} в клетке повышена, это может привести к осмотическому набуханию клетки и повреждению ее органелл и мембраны [15]. Таким образом, нейрон должен поддерживать стабильный оптимальный ионный баланс.

Ниже будет описана работа сети, состоящей из нейронов n_i , где $i = 1 \dots m$ и m – общее число нейронов сети. Нами предлагается модель функционирования единичного нейрона (n_i). В отличие от общепринятого в нейроинформатике подхода, нейрон не только суммирует входные сигналы g_i^{in} (1), но и осуществляет определенный внутренний выбор: передать сигнал x_i далее по сети или не передать и снизить показатель гомеостатического состояния нейрона q_i (2).

В данной работе успешность деятельности отдельно взятого нейрона характеризуется степенью отклонения его показателя гомеостатического состояния нейрона q_i от некоторого оптимального значения.

Выходными значениями всех нейронов являются потенциалы действия (ПД) x_i . И эти же значения являются входными для последующих нейронов (x_j). По своей сути, функция нервной клетки сводится к генерации ПД в ответ на взвешенные входные сигналы, называемые вызванными постсинаптическими потенциалами (ВПСП), x_j . На генерацию ПД расходуется некоторое количество энергии e_{spike} , получаемой из энергетического запаса нейрона e_i . Чтобы поддерживать генерацию ПД, нейрон должен успевать пополнять энергетический запас e_i между входными сигналами. Иначе нейрон истощит свой энергетический запас и не сможет сгенерировать ПД в ответ на ВПСП. Это приведет к нарушению мембраны клетки, то есть, к снижению показателя q_i . Нейрон не способен получать больше, чем определенное количество энергии от организма в единицу времени. Чтобы избежать снижения показателя гомеостаза q_i , нейрон не должен активироваться чаще, чем успевает восстанавливаться его энергетический запас e_i .

Иначе говоря, чем более оптимальна частота активации нейрона, тем в меньшей степени она приводит к истощению энергетических запасов клетки e_i и снижению показателя гомеостатического состояния q_i .

Таким образом, основные показатели предлагаемой модели нейрона следующие:

- 1) входные сигналы x_j ,
- 2) суммарный входной сигнал g_i^{in} ,
- 3) уровень гомеостатического состояния нейрона q_i ,
- 4) энергетический запас нейрона e_i .

Роль клеточного гомеостаза нейронов

Правило поведенческого выбора нейрона было рассмотрено в [16, 23]. Нейрон принимает и обрабатывает входящие сигналы (вызванные постсинаптические потенциалы, ВПСП). Если запас энергии нейрона достаточен, то в ответ на ВПСП произойдет генерация ПД и клеточная мембрана не будет повреждена (гомеостатическое значение q_i останется на прежнем уровне). Если же энергетический запас нейрона недостаточен, то ПД не будет сгенерирован, что приведет к снижению оценки гомеостатического значения q_i и восстановлению энергии, необходимой для генерации потенциала действия.

Предложенная модель функционирует в дискретном времени t . Нейроны генерируют булевы ПД $x_i(t) = (0,1)$. Попадая в нейрон, ПД умножаются на коэффициенты синаптических весов $w_{i,j}(t)$ и превращаются в ВПСП. Только ВПСП, в сумме превышающие пороговое значение T_{spike} , могут вызвать отклик и привести к генерации ПД.

Согласно данной формулировке, суммарный входной сигнал нейрона g_i^{in} в момент t равен:

$$g_i^{in}(t) = \sum_1^m (x_j(t)w_{i,j}(t)), \quad x_j(t) \geq 1, \quad (1)$$

где:

- $j = 1 \dots m$ – номера нейронов, соединенных с нейроном i ,
- $x_j(t)$ – сигнал j -го нейрона в момент времени t ,
- $w_{i,j}(t)$ – вес, между нейронами i и j в момент времени t .

Входные сигналы приводят к изменению гомеостатического состояния нейрона q_i :

$$q_i(t) = q_i(t-1) - k_{dam}g_i^{in}(t-1). \quad (2)$$

Когда, нейрон получает входные сигналы $g_i^{in}(t)$, суммарно превышающие пороговую величину T_{spike} , он должен обработать их и может сгенерировать ПД x_i . Присутствует также случайная генерация ПД в случае наличия у нейрона большого запаса энергии. Альтернативы изменения показателей функционирования нейрона x_i , q_i , e_i представлены выражениями (3-5). Они основаны на [24] и дополнены стохастической генерацией ПД нейроном в покое.

В процессе функционирования нейрона возникает несколько условий, влияющих на процесс генерации сигнала, восстановления энергии и гомеостатического состояния:

А) Суммарный входной сигнал нейрона превышает пороговое значение, необходимое для генерации нейроном ПД (3). При выполнении этого условия нейрон должен отреагировать на входной сигнал генерацией ПД ($x_i(t)$).

$$A : g_i^{in}(t-1) > T_{spike}. \quad (3)$$

Исполнение данного условия в дальнейшем будем обозначать A , неисполнение – $!A$, то есть $!A : g_i^{in}(t-1) \leq T_{spike}$.

В) Энергии нейрона i в момент времени t достаточно для генерации ПД (4). Данное условия означает наличие у нейрона запаса энергии, достаточного для работы ионных каналов и генерации потенциала действия.

$$B : e_i(t) \geq e_{spike} . \quad (4)$$

Исполнение данного условия в дальнейшем будем обозначать B , неисполнение $\neg B$, то есть $\neg B : e_i(t) < e_{spike}$.

С) Энергия нейрона i в момент времени t превышает оптимальное значение e_{opt_i} . При исполнении этого условия нейрон будет генерировать потенциалы действия случайным образом, даже в отсутствие внешнего входа.

$$C : e_i(t) > e_{opt_i} . \quad (5)$$

Исполнение данного условия C , неисполнение $\neg C$, $\neg C : e_i(t) \leq e_{opt}$.

Д) Случайная величина P_{spike} , равномерно распределенная в интервале $[0,1]$ в момент времени t принимает значение больше 0.9.

$$D : P_{spike}(t) > 0.9 . \quad (6)$$

Величина P_{spike} отражает случайную генерацию ПД нейроном в покое. Если нейрон в момент времени t имеет достаточный запас энергии и не имеет входных сигналов, а величина P_{spike} превысит порог в 0.9, нейрон сгенерирует ПД. Значение пороговой величины 0.9 означает, что нейрон будет случайно генерировать ПД только в 10% случаев.

$$x_i(t) = \begin{cases} 1, & \text{if } A \wedge B \\ 0, & \text{if } A \wedge \neg B \\ 0, & \text{if } \neg A \wedge C \\ 1, & \text{if } \neg A \wedge C \wedge D \end{cases} , \quad (7)$$

$$q_i(t) = \begin{cases} q_i(t-1), & \text{if } A \wedge B \\ q_i(t-1) - k_{dam} * g_i^{in}(t), & \text{if } A \wedge \neg B \\ q_i(t-1) + \Delta_{q_i}(t), & \text{if } \neg A \wedge C \\ q_i(t-1), & \text{if } \neg A \wedge C \wedge D \end{cases} , \quad (8)$$

$$e_i(t) = \begin{cases} e_i(t-1) + \Delta_{e_i}(t) - e_{spike}, & \text{if } A \wedge B \\ e_i(t-1) + \Delta_{e_i}(t), & \text{if } A \wedge \neg B \\ e_i(t-1) + \Delta_{e_i}(t) - |k_{eloss} * \Delta_{q_i}(t)|, & \text{if } \neg A \wedge C \\ e_i(t-1) + \Delta_{e_i}(t) - e_{spike}, & \text{if } \neg A \wedge C \wedge D \end{cases} , \quad (9)$$

где:

$x_i(t)$ – значение ПД нейрона,

k_{dam} – коэффициент повреждения состояния нейрона,

$\Delta_{e_i}(t)$ – величина пополнения энергии нейрона,

$\Delta_{q_i}(t)$ – величина изменения гомеостатической оценки нейрона,

k_{eloss} – коэффициент потерь энергии на восстановление гомеостаза,

e_{spike} – энергия, необходимая для генерации ПД.

Величина изменения гомеостатической оценки нейрона $\Delta_{q_i}(t)$ изменяется в зависимости от отклонения от оптимальной гомеостатической оценки нейрона

Роль клеточного гомеостаза нейронов

q_{opt_i} в соответствии с выражением:

$$\Delta_{q_i}(t) = (q_{opt_i} - q_i(t)) * k_{recovery}, \quad (10)$$

где:

q_{opt_i} – установленная равновесная точка гомеостаза нейрона,

$k_{recovery}$ – коэффициент скорости восстановления гомеостаза нейрона.

Энергия $e_i(t)$ происходит из общего энергетического запаса организма $E(t)$. Энергия пополняется из $E(t)$ на величину $\Delta_{e_i}(t)$ в соответствии с выражениями (11)-(12):

$$e_{dem_i}(t) = \frac{k_{slope}}{1 + \exp(q_i(t) - q_{opt_i} + 4)}, \quad (11)$$

$$\Delta_{e_i}(t) = \begin{cases} e_{dem_i}(t), & \text{if } E(t) \geq e_{dem_i}(t) \\ 0, & \text{if } E(t) < e_{dem_i}(t) \end{cases} \quad (12)$$

где:

$e_{dem_i}(t)$ – величина запроса на пополнение энергии нейрона i ,

k_{slope} – коэффициент усиления подачи энергии.

Если общий суммарный запас энергии всего агента $E(t)$, меньше чем запрашиваемая величина увеличения энергии $e_{dem_i}(t)$, то это значит, что запасов энергии агента недостаточно, чтобы пополнить энергию данного нейрона.

Если же энергии достаточно, то она пополняется в соответствии с сигмоидальной функцией (рис. 1) в зависимости от гомеостаза нейрона. То есть, чем ближе гомеостатический показатель $q_i(t)$ к нулю (ось абсцисс на графике ниже), тем больше энергии $e_{dem_i}(t)$ (ось ординат на графике ниже) в единицу времени запрашивает нейрон и если такое количество энергии у агента присутствует, энергетический запас нейрона будет быстро пополняться. Нейрон может тратить эту энергию на более быстрое восстановление $q_i(t)$ до оптимального.

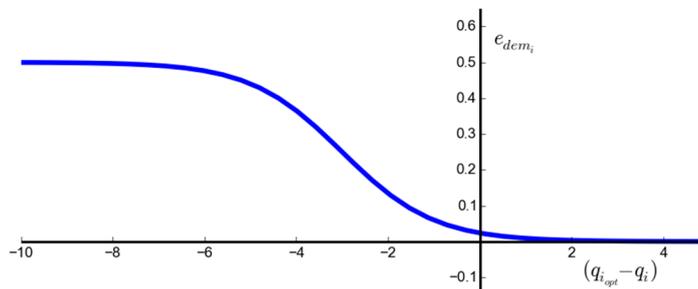


Рис. 1. Сигмоидальная функция запроса энергии нейроном i .

Таким образом, жизнедеятельность нейрона регламентируется изменениями показателей его функционирования согласно выражениям (3)-(5). Упрощенно можно сказать, что выражения (3)-(12) характеризуют передаточную функцию предложенной модели нейронов.

Например, в соответствии с выражениями (3)-(5), в случае, если нейрон получил суммарный входной сигнал $g_i^{in}(t)$ больше, чем пороговое значение T_{spike} , и его запас энергии $e_i(t)$ достаточен для генерации потенциала действия, то нейрон сгенерирует потенциал действия и его выход $x_i(t)$ будет равен 1. Нейрон сможет адекватно среагировать на входной сигнал и не будет поврежден. То есть, его гомеостатическая оценка $q_i(t)$ останется без изменения. В то же время, его энергетический запас $e_i(t)$ будет уменьшен на величину e_{spike} , необходимую для генерации ПД.

В случае, если бы нейрон не имел энергии $e_i(t)$, достаточной для генерации ПД, то он бы не смог сгенерировать потенциал действия и его выход $x_i(t)$ был бы равен 0. В то же время, его гомеостатическая оценка $q_i(t)$ была бы уменьшена на величину $k_{dam} * g_i^{in}(t)$, а энергия $e_i(t)$ восполнилась.

В данной работе не ставилась цель достигнуть полной биологической релевантности модели, тем не менее мы попытались отразить базовые свойства гомеостатической стабилизации деятельности нервной клетки. Биологическая нервная клетка имеет оптимальную частоту генерации ПД. Так, по данным [25] для нейронов визуальной коры крыс средняя частота генерации ПД составила 6-7 Hz, причем, такая частота сохранялась вне зависимости от визуальной депривации.

В динамике нейронов, описанных выражениями (7)-(9), так же, как и в биологических нервных клетках происходит взаимодействие между генерацией выходных сигналов (ПД) $x_i(t)$, запасом энергии $e_i(t)$ и гомеостатическим состоянием $q_i(t)$. На рис. 2 представлены показатели функционирования нейрона в зависимости от его активности. Точкой гомеостаза q_{opt_i} , к которой возвращается нейрон, в данном случае являлось значение в 100 единиц. Сравнение графиков А, В и С на рис. 2 показывает, что гомеостатическое состояние нейрона $q_i(t)$ (рис. 2С) начинает уменьшаться только после исчерпания энергетического запаса (рис. 2В). Активация с частотой более 15 раз за 100 итераций приводит к быстрому истощению энергии и выходу из гомеостатического равновесия (отклонению $q_i(t)$ от q_{opt_i}). Таким образом, можно заключить, что активация модельного нейрона с частотой более 15 раз из 100 итераций выводит нейрон из стабильного состояния и не позволяет надежно осуществлять передачу сигнала.

Роль клеточного гомеостаза нейронов

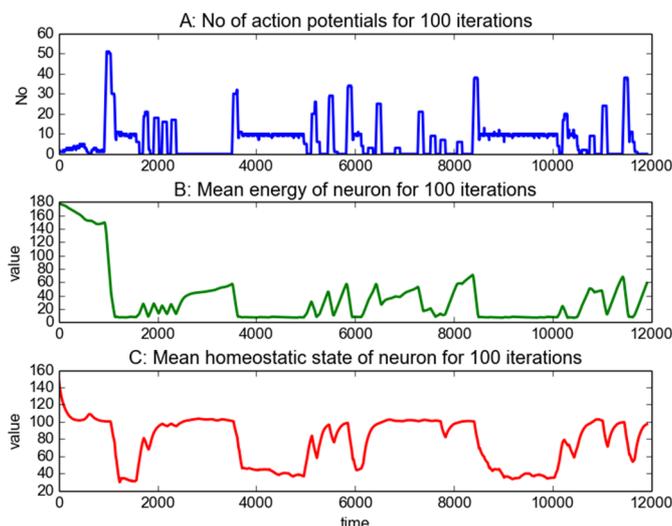


Рис. 2. Показатели нейрона в процессе функционирования. А. Количество ПД нейрона за 100 итераций. В. Средний запас энергии нейрона за 100 итераций. С. Средняя гомеостатическая оценка нейрона за 100 итераций.

Выше представлена модель, связывающая активность нервной клетки и ее клеточный гомеостаз с ее энергетическим запасом. Клетка не выходит из гомеостатического равновесия только в случае, если уровень притока энергии нейрона достаточен для поддержания активности.

Таким образом, в представленной модели нервной клетки воспроизведено явление гомеостаза генерации ПД (firing rate homeostasis). Такая особенность модели приводит к тому, что у моделируемой нервной клетки, так же, как и у биологической, есть некоторый уровень «комфортной» частоты генерации ПД, выходить за которую для нее нежелательно.

3. Модель работы синапса

Первоначально нейроны не объединены в сеть. В процессе своего функционирования нейроны создают соединения – синапсы. Согласно постулату Хебба [26], синапсы создаются и растут, благодаря одновременной генерации потенциалов действия двумя нейронами. В нашей модели синапсы изначально создаются, благодаря случайной соактивации двух нейронов.

В процессе функционирования, синапсы меняют размеры, проявляя синаптическую пластичность. Наиболее биологически релевантным и распространенным правилом синаптической пластичности является STDP правило (Spike-timing-dependent plasticity) или пластичность, зависящая от времени активации [27].

Суть этого правила заключается в соотношении времени активации пресинаптического и постсинаптического нейрона (см. рис. 3).

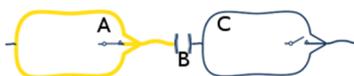


Рис. 3. Схематическое изображение связи двух нейронов. А – пресинаптический нейрон, В – синапс, С – постсинаптический нейрон.

Вес синапса увеличивается в случае, если пресинаптический нейрон был активен (сгенерировал потенциал действия) в обозримый промежуток времени до активации постсинаптического нейрона и, наоборот, вес между нейронами уменьшается, если постсинаптический нейрон активировался до пресинаптического. Смысл правила состоит в оценке связи между двумя нейронами. Так, активация постсинаптического нейрона до пресинаптического говорит о том, что его активация не была инициирована пресинаптическим нейроном и связь между двумя нейронами должна быть уменьшена. На рис. 4 можно увидеть функции весов STDP правила, используемые в работе.

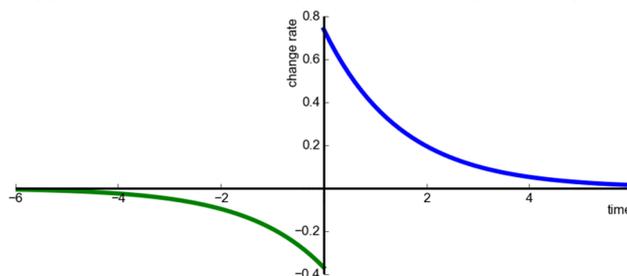


Рис. 4. STDP правило коррекции синаптических весов. Ось абсцисс показывает разницу во времени (в итерациях) между активацией пресинаптического и постсинаптического нейрона. Ось ординат показывает соответствующее изменение коэффициента синаптического веса между двумя нейронами.

В общих чертах использованное нами правило выглядит, как классическое STDP, но алгоритм корректировки весов отличается введением оценки изменения состояния нейрона, связанного с полученными через данный синапс входами.

Нейробиологические исследования показали, что в слишком активном синапсе повышается локальная концентрация ионов Ca^{2+} (гомеостатическая оценка снижается), и тормозится доставка нейротрансмиттерных рецепторов, отвечающих за передачу нейротрансмиттера из синаптической щели в постсинаптическую клетку [12]. Данное явление называется постсинаптической десенситизацией [9]. Оно приводит к невозможности повышения синаптического веса и постепенной деградации связи. Чтобы воспроизвести явление десенситизации, нами предложена модификация STDP правила, включающая гомеостатически зависимое отключение входа, повреждающего нейрон.

Процесс оценки входов в нейрон и соответствующей корректировки весов описан выражениями (13)-(15). Если синапс был активен в моменты генерации ПД постсинаптическим нейроном на протяжении некоторого времени и это привело к снижению эндогенной гомеостатической оценки нейрона $q_i(t)$, то применяется штраф P . Это означает уменьшение веса синапса $w_{i,j}(t)$ на показатель P , представляющий собой количество штрафных единиц, взятый в данной работе за

Роль клеточного гомеостаза нейронов

3. Показатель P может быть скорректирован, в зависимости от поставленной задачи.

$$w_{i,j}(t) = \begin{cases} w_{i,j}(t-1) - P, & \text{if } q_i(t-N) > q_i(t-1) \wedge (A_{rate\ i,j}(t) \geq 0.8) \\ w_{i,j}(t-1) + \Delta_{w_{i,j}}, & \text{else,} \end{cases} \quad (13)$$

где:

$w_{i,j}(t)$ – вес между нейронами i и j ,
 P – штраф для синапса, за снижение гомеостатической оценки нейрона,
 $A_{rate\ i,j}(t)$ – коэффициент активности синапса за последние N шагов,
 $\Delta_{w_{i,j}}$ – изменение веса синапса, в соответствии с STDP правилом,
 N – число периодов расчета STDP весов,

$$A_{rate\ i,j}(t) = \frac{N_{act\ i,j}}{N}, \quad (14)$$

где:

$N_{act\ i,j}$ – число активаций синапса за последние N шагов

$$\Delta_{w_{i,j}} = \sum_1^N w(t_{post} - t_{pre}), \quad (15)$$

где:

w – значение STDP оценки для соответствующего значения временной разницы в активации нейронов (см. рис. 4),
 t_{post} – число шагов с последнего ПД постсинаптического нейрона i ,
 t_{pre} – число шагов с последнего ПД пресинаптического нейрона j .

Представленное в данной работе гомеостатически обусловленное снижение весов позволяет устойчиво функционировать синапсам, работающим по STDP правилу. Оно нейтрализует главный недостаток STDP правила, связанный с постоянным возрастанием весов и позволяет нейрону осуществлять выбор между входными сигналами, не приводящими к ухудшению его среднего гомеостатического состояния. Результаты функционирования системы, включающей данное правило, представлены в п.4 работы.

Благодаря предложенному правилу синаптической пластичности, нейронная сеть может осуществлять гомеостатически обусловленные переключения сигнала и оптимизировать общее возбуждение. Это согласуется с физиологическими исследованиями [6], которые связывают управление постсинаптическими переключениями с уровнем концентрации ионов кальция, как одним из важнейших показателей гомеостатического равновесия клетки [18, 21].

4. Оценка функционирования сети гомеостатических нейронов в симуляции целенаправленного поведения

Чтобы изучить функционирование системы управления, состоящей из

нейронов с клеточным гомеостазом, было произведено моделирование целенаправленного поведения искусственного агента. Для моделирования был создан агент, имитирующий простой водный полип – гидру, поскольку данное животное обладает достаточно простой нервной системой, подобной сети.

На рис. 5 показана упрощенная схема полипа гидры (*Hydra sp.*) и ее нервной сети. Гидра имеет несколько функциональных типов нейронов, объединенных в сеть и распространенных равномерно по всему телу. Она не имеет мозга или другого централизованного нервного ганглия. Таким образом, на ее примере можно рассматривать динамику индивидуального взаимодействия нейронов без учета структурно-функциональных блоков нервной системы.

Чтобы изучить динамические показатели работы системы управления агентом, была разработана симуляционная среда (рис. 6). Среда содержит арену с агентом (рис. 6А), источником света (рис. 6В) и рачками (кормовой базой агента, рис. 6С).

Агент управлялся нервной системой, основанной на пунктах 2-3 данной работы.

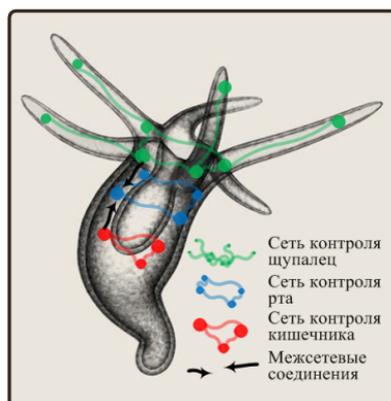


Рис. 5. Моделируемый организм и принципиальная схема его нервной системы.

Нервная система агента представлена на рис. 6 и состоит из:

- афферентных нейронов (H , рис. 6): нейроны, принимающие сигналы голода (H_{hungr}), нейроны, чувствительные к касанию (H_{sens}) и нейроны-фоторецепторы (правый и левый),
- эфферентных нейронов (I , рис. 6): нейроны, контролирующие передвижение (влево и вправо) и нейроны, ответственные за захват добычи (I_{grab}).

Роль клеточного гомеостаза нейронов

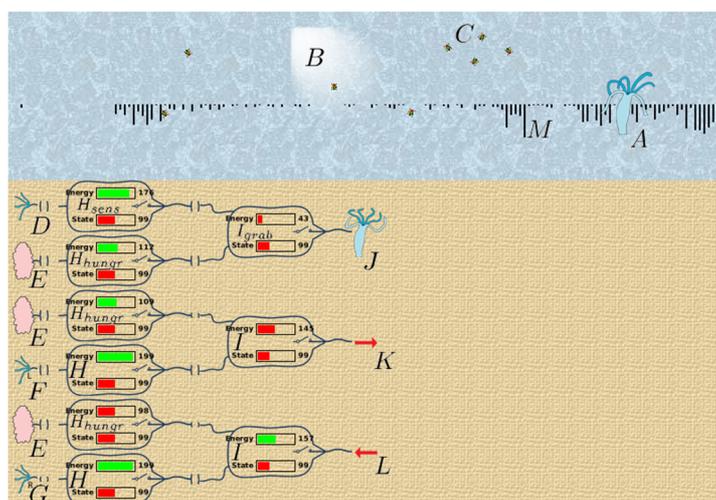


Рис. 6. Общий вид симуляционной платформы. *A* – агент, *B* – направленный источник света, *C* – рачки, *D* – сенсор касания, *E* – сенсор желудка, *F* – сенсор света слева, *G* – сенсор света справа, *H* – афферентные нейроны, *H_{hunger}* – нейрон голода, *H_{sens}* – нейрон касания, *I* – эфферентные нейроны, *I_{grab}* – нейрон захвата жертвы, *J* – эффектор захвата, *K* – эффектор движения вправо, *L* – эффектор движения влево, *M* – полоски, длина которых отражает время нахождения агента в определенной точке.

Таким образом, симулированная нервная система состоит из 11 нейронов, составляющих три слоя: сенсорный слой, представленный сенсорными клетками (рис. 6D,E,F,G), у которых отсутствует вариативность в генерации потенциала действия; промежуточный слой, состоящий из монополярных афферентных нейронов (рис. 6H), отвечающих за первичную обработку сенсорной информации и функционирующих в соответствии с пунктом 2 данной работы; эфферентный (выходной) слой нейронной сети, представленный 3 выходными нейронами (рис. 6I), ответственными за перемещение и поимку добычи, и также, функционирующими в соответствии с п. 2 работы. Между всеми слоями нейронной сети могут создаваться и развиваться синаптические соединения. Динамика весов синапсов описана в пункте 3 данной работы.

Агент функционирует в одномерном мире размерности 800 единиц. Агент может перемещаться по линии на расстояние 5 единиц за один шаг. Мир обладает неравномерной освещенностью. Агент обладает положительным, либо отрицательным фототаксисом, то есть предпочитает зоны высокой или низкой освещенности. Тип фототаксиса выбирается в зависимости от постановки эксперимента. Источник света (рис. 6B) направлен слева направо и может передвигаться, влияя на расположение кормовой базы агента и его предпочтительных зон нахождения. Для выживания агенту необходимо пополнять энергию за счет ловли рачков. Иногда агент должен осуществить поведенческий выбор и выйти из пространства светового комфорта в поисках пищи.

Пища агента (рачки) имеет стохастический характер передвижения с фототаксисом. Рачки перемещаются в двумерном мире и рискуют быть

пойманными агентом при пересечении с линией его передвижений. Рачки наиболее концентрируются в области с достаточно интенсивным, но не чрезмерным, освещением. Изначально среда содержит 100 рачков. Когда количество рачков доходит до 10, среда пополняется дополнительно 5 рачками.

В данной статье представлено поведение агента, избегающего свет, то есть, проявляющего отрицательный фототаксис. В то же время, рачки (кормовая база агента) предпочитают находиться в достаточно высокой освещенности. Источник света в течение моделирования перемещался из центра мира (позиция 400 единиц) вправо (позиция 500 единиц) и влево (позиция 300 единиц). Агент во всех симуляциях изначально находился в позиции 450 единиц, в зоне интенсивного освещения. Затем по причине избегания агентом света, он смещался в зону с минимальной яркостью освещения.

Для изучения адаптивных особенностей функционирования нейроконтроллера, происходящих из особенностей механизма межнейрональной синаптической пластичности, гомеостатических параметров самих нейронов и синергетических свойств, проистекающих из обоих этих процессов, нами были рассмотрены три варианта функционирования сети.

Ниже приведены три варианта симуляции:

- симуляция полностью работоспособной сети (для изучения полных адаптивных свойств нейроконтроллера), в данном случае, нейронная сеть работала в соответствии с выражениями (1)-(15);
- симуляция сети, без явления гомеостатически зависимо отключения повреждающего входа (для изучения адаптивных свойств, зависящих от данного процесса), сеть работала в соответствии со всеми вышеприведенными выражениями, кроме (13), вместо которого использовалось выражение:

$$w_{i,j}(t) = w_{i,j}(t - 1) + \Delta_{w_{i,j}} ; \quad (16)$$

- симуляция сети с фиксированными синаптическими весами (для изучения свойств, обусловленных исключительно гомеостатическими свойствами активационной функции самих нейронов), сеть работала на основе уравнений (1)-(12), веса между нейронами были фиксированы на значении 4.5:

$$w_{i,j}(t) = 4.5 . \quad (17)$$

Значения всех констант, использованных в симуляциях, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения показателей, использованных в процессе симуляции.

Показатель	Значение
Рачки	Изначальное количество 100, если количество становится меньше 10, то добавляется 5 рачков
Передвижение агента	Агент передвигается на 5 единиц вправо или влево за 1 шаг
x_i	1∨0
q_i	от 0 до 200

Роль клеточного гомеостаза нейронов

Продолжение таблицы 1.

Показатель	Значение
e_i	от 0 до 200 для промежуточных нейронов от 0 до 300 для эфферентных нейронов
e_{spike}	- 2
T_{spike}	4
k_{dam}	1
k_{eloss}	0.01
k_{slope}	0.5
P	3
N	10

Ниже представлены результаты симуляции адаптивного поведения агента с присутствием, как нейрональных цепочек, ответственных за захват добычи, так и за передвижение. Для большей наглядности и краткости мы сосредоточим анализ на цепочках, ответственных за передвижение.

4.1. Поведение агента с полноценно функционирующим гомеостазом нейронов и пластичностью

На рис. 7 изображено изменение результатов активности агента в процессе симуляции адаптивного поведения с участием нейронального гомеостаза и синаптической пластичности. Рис. 7А показывает накопленную в процессе поедания «рачков» энергию, рис. 7В отображает перемещения источника света и агента в пространстве, рис. 7С отражает количество рачков, находящихся в среде с учетом их поедания агентом и восполнения. По оси абсцисс на всех трех графиках представлено время в процессе симуляции.

Как видно на рис. 7В, агент с пластичной нервной системой в процессе моделирования передвигался вслед за светом, при этом, не всегда находясь в точке, удаленной от света. Комфортной зоной для агента являлась область на расстоянии примерно 300 единиц от источника света.

В результате активных передвижений вне зоны комфорта агенту удавалось восполнять и увеличивать запасы энергии даже в условиях малой численности рачков в среде. Таким образом, рис. 7 показывает, что функционирование агента было адаптивным как по отношению к изменениям в насыщенности среды пищей, так и к изменениям в положении источника света.

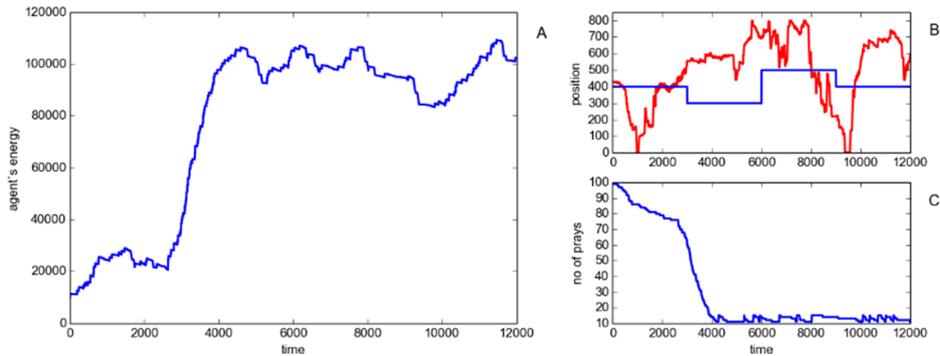


Рис. 7. Результаты моделирования в динамичной среде. А – количество энергии, накопленное агентом, в условных единицах. В – позиции источника света (синяя линия) и агента (красная линия), С – количество рачков в среде.

Агенту приходилось с определенной частотой приближаться к источнику света, выходя из зоны комфорта для ловли рачков. Когда рачки с одной стороны от источника света исчезали, агент пересекал зону максимальной освещенности и попадал по другую сторону от источника света. Таким образом, агент был способен к переключению между охранительным поведением (избегание света) и поисковым поведением (передвижение через освещенные зоны). Это происходило, благодаря гомеостатически зависимому отключению входов, выводящих нейроны из гомеостаза. Этот процесс можно отследить при анализе взаимодействия различных нейронов, вовлеченных в цепочки, отвечающие за передвижение.

Данные цепочки представлены на рис. 8. На нем и на рис. 9,10,12 зеленым цветом обозначаются нейроны, ответственные за передвижение вправо, а также их активность и другие показатели, красным – нейроны, входящие в цепочку передвижения влево.

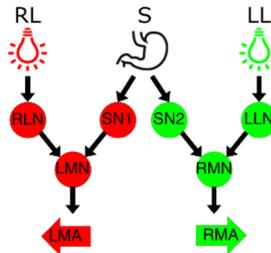


Рис. 8. Схематическое отображение нейронов, входящих в цепочки передвижения. Красная цепочка ответственна за движение влево, зеленая – вправо. Здесь: RL – Сенсор света справа, S – сенсор голода, LL – сенсор света слева; RLN – нейрон света справа, SN1 – нейрон желудка правой цепочки, LMN – нейрон перемещения влево, LMA – актуатор перемещения влево; LLN – нейрон света слева, SN2 – нейрон желудка левой цепочки, RMN – нейрон перемещения вправо, RMA – актуатор перемещения вправо.

Все изменения в активности агента и его переключение между поведенческими программами вызвано изменениями в состояниях нейронов и связей между ними. Переключение между программами передвижения

Роль клеточного гомеостаза нейронов

происходит в результате изменения соотношения активностей нейронов «желудка» и нейронов передвижения, направление передвижения определяется превалянием правой или левой цепочки. Все эти активности зависят от гомеостатического состояния нейронов, наличия у них энергии для генерации сигналов и величины синаптических весов на входах.

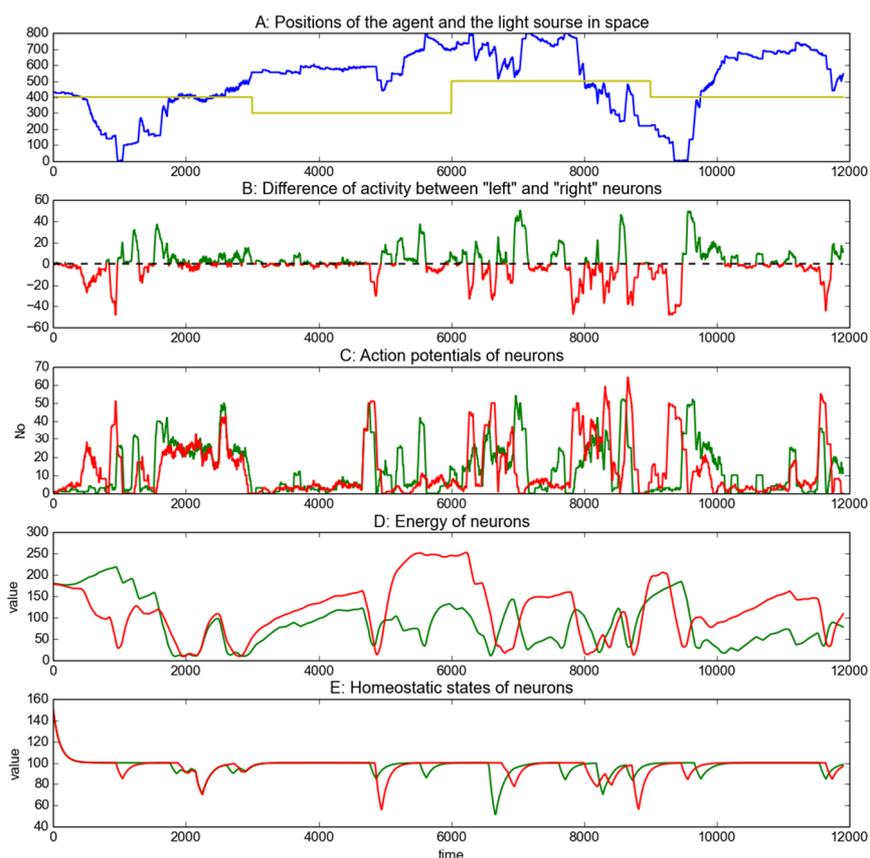


Рис. 9. Изменение позиций агента (А, син.) и источника света (А, желт.) в пространстве и характеристик двигательных нейронов (зел. – правый, красн. – левый нейроны): В – разница между потенциалами действия правого и левого двигательных нейронов, С – потенциалы действия правого и левого двигательных нейронов, D – показатели энергетического запаса правого и левого двигательных нейронов, E – гомеостатические состояния правого и левого двигательных нейронов.

На рис. 9 и 10 представлены изменения в состояниях и связях нейронов в процессе симуляции адаптивного поведения агента. На рис 9А представлены передвижения источника света (желтая линия) и агента (синяя линия). Из графика видно, что агент в основном находится вдалеке от источника света, за исключением времени, когда переключается с охранительной на поисковую поведенческую программу. Исключительной являлась ситуация в период примерно с 1800 по 2500 ед. времени. В это время агент находился ровно под

источником света и интенсивность света с обеих сторон была практически равна, поэтому у агента не было возможности для определения направления избегания света. Агент вышел из зоны интенсивного света под действием стохастической составляющей в работе сенсоров света.

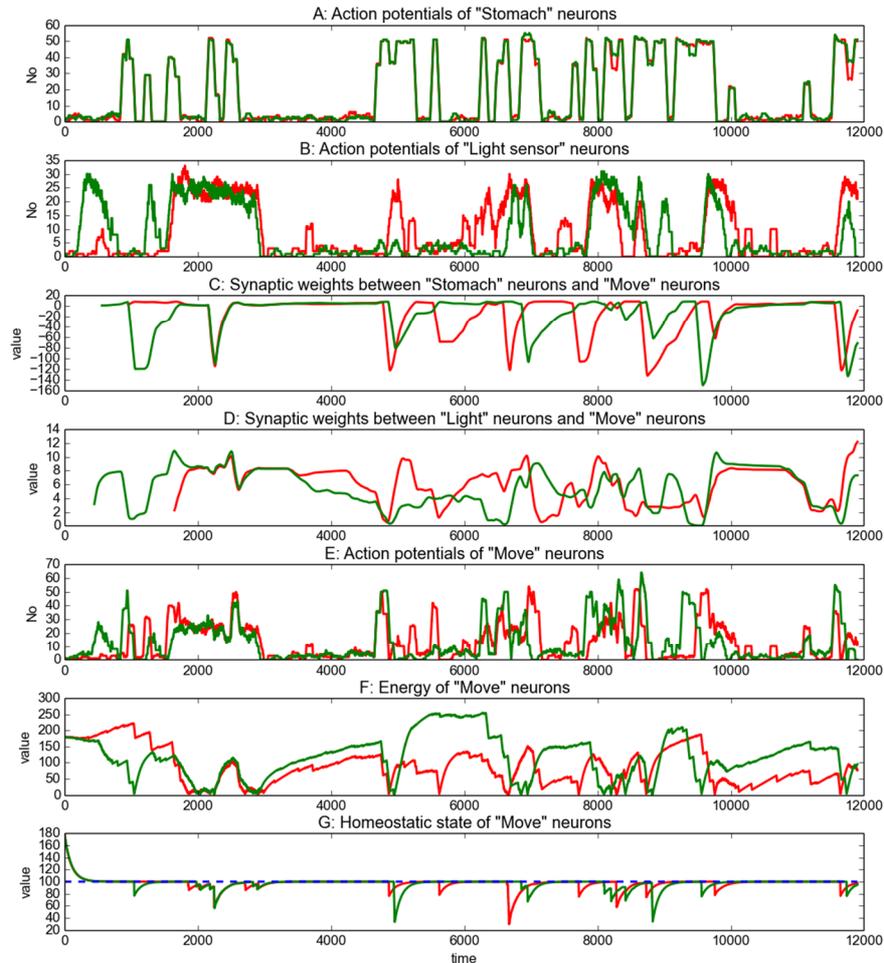


Рис. 10. Характеристики нейронов агента в процессе симуляции. Здесь: зел. – нейроны правой цепочки, красн. – нейроны левой цепочки. А – ПД нейронов желудка, В – ПД нейронов света, С – синаптические веса между нейронами желудка и движения, D – синаптические веса между нейронами света и движения, Е – ПД нейронов движения, F – энергетические запасы двигательных нейронов, G – гомеостатические состояния двигательных нейронов.

Движение в определенную сторону возникает, как результат преобладания активности нейрона, ответственного за движение в данную сторону. Разница между активностями «правого» и «левого» нейронов представлена на 9В. По графикам на рис. 9А и 9В видно, что во время, когда преобладает активность «правого» нейрона, агент движется вправо и наоборот.

Роль клеточного гомеостаза нейронов

На рис. 9C,D,E представлено влияние энергетического и гомеостатического состояний нейронов на их активность. Когда происходит активная генерация ПД (рис. 9C), запас энергии (рис. 9D) истощается и, по формуле (8), начинает ухудшаться гомеостатическое состояние нейрона. Ухудшение гомеостатической оценки нейрона, в соответствии с формулой (13), приводит к снижению синаптического веса соединения, принимающего активное участие в активации данного нейрона. Этот процесс детально отражен на рисунке 10.

На рис. 10E представлены различия в активности «левого» и «правого» двигательных нейронов, вызванные разной динамикой в цепочках предшествующих нейронов.

Рассмотрим случай около момента времени 4300 на рис. 10. Здесь, активность нейронов желудка (рис. 10A) приводит к аналогичной активации нейронов движения (рис. 10E). Данная продолжительная активность быстро расходует энергетический запас нейронов движения (рис. 10F), что приводит к невозможности генерации ПД и ухудшению гомеостатического состояния (рис. 10G). Ухудшение гомеостатической оценки нейронов движения вследствие активности нейронов желудка привело к наложению штрафа на синаптические веса соединений между ними (рис. 10C) Вес становился меньше порогового значения, равного в данном примере четырём, что приводило к остановке передачи сигнала по соединению. Около момента времени 5000 энергетические запасы нейронов движения снова стабилизировались и нейроны движения стали активироваться под воздействием нейронов света.

Выше описано функционирование цепочек нейронов, ответственных за передвижение агента. Проанализируем также активность цепочки, ответственной за захват добычи.

В начале симуляции нейрон захвата добычи (I_{grab} , рис. 6) активировался нейроном голода (H_{hungr} , рис. 6), который сигнализирует о пустом желудке агента, но не несет информации о присутствии добычи в окружении агента, в отличие от нейрона касания (H_{sens} , рис. 6). Так как голод агента не зависел от наличия добычи в окрестностях агента, нейрон голода все время генерировал ПД. Нейрон захвата добычи I_{grab} часто был в возбужденном состоянии, поэтому его запас энергии иссякал, и он не всегда был способен сгенерировать ПД в момент приближения рачка, активируя захват добычи вовремя.

Такая ситуация приводила к наложению штрафа (см. выражение (7)) на синапс между нейронами I_{grab} и H_{hungr} , что приводило к снижению синаптического веса данного входа. Так как нейрон касания H_{sens} генерировал ПД только в случае нахождения рачка вблизи агента, он генерировал ПД не слишком часто. В отсутствие постоянного раздражающего входа с нейрона H_{hungr} это приводило к надежной активации нейрона I_{grab} и увеличению прочности синаптической связи между ними. Данный процесс аналогичен приобретению условного рефлекса, где в виде голода мы имеем безусловный раздражитель, а в виде сенсорного входа – условный сигнал.

Данный процесс сенсорной дискриминации подтверждается средними синаптическими весами между афферентными нейронами и эфферентным. Для пары I_{grab} и H_{hungr} средний синаптический вес за всю историю симуляции составил -6.84 , что при $T_{spike} = 1$ говорит о том, что в среднем синапс был

неактивен. В свою очередь, для пары I_{grab} и H_{sens} средний вес составил 5.10, что, при условии $T_{spike} = 1$, говорит об активной связи. Аналогично с описанным выше происходило переключение между программой избегания или следования света и передвижением в поисках добычи.

Результаты функционирования агента в течение всего цикла симуляции показывают, что он был способен работать с несколькими мотивациями и стабильно накапливать энергию, даже в условиях низкой насыщенности среды пищей (А и С на рис. 7).

Таким образом, можно сделать вывод, что применение функций гомеостаза и пластичности в симуляции адаптивного поведения агента приводило к успешному накоплению энергии (рис. 7А), переключению между различными программами поведения и адаптации агента к изменениям во внешней среде.

4.2. Поведение агента без явления гомеостатически зависимого отключения повреждающего входа

Для изучения влияния на активность агента нейронального гомеостаза и связанного с ним отключения повреждающего входа (наложения штрафа на вес синаптического соединения между нейронами) был проведен эксперимент. Был симулирован агент, управляемый сетью, работающей в соответствии со всеми вышеприведенными выражениями, кроме (13), вместо которого использовалось выражение (16).

Как видно на рис. 11А, агент не был в состоянии накапливать энергию после снижения количества рачков в среде (рис. 11С), в отличие от ситуации на рис. 7. Агент реагировал на перемещения источника света некоторым изменением траекторий передвижения (рис. 11В).

Отсутствие еды вокруг агента приводило к активации нейронов желудка, за ней следовала быстрая активация нейронов движения, скачок в определенную сторону и медленное восстановление позиций под воздействием нейронов света, как, например, в случае около момента времени 3800 на рис. 12.

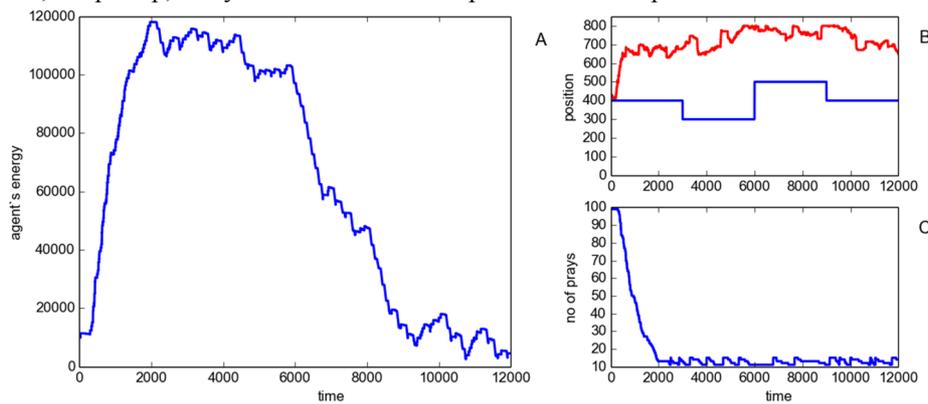


Рис. 11. Результаты поведения агента без гомеостатически обусловленного отключения синапсов. А – количество энергии агента в условных единицах. В – позиции источника света (синяя линия) и агента (красная линия), С – количество рачков в среде.

Роль клеточного гомеостаза нейронов

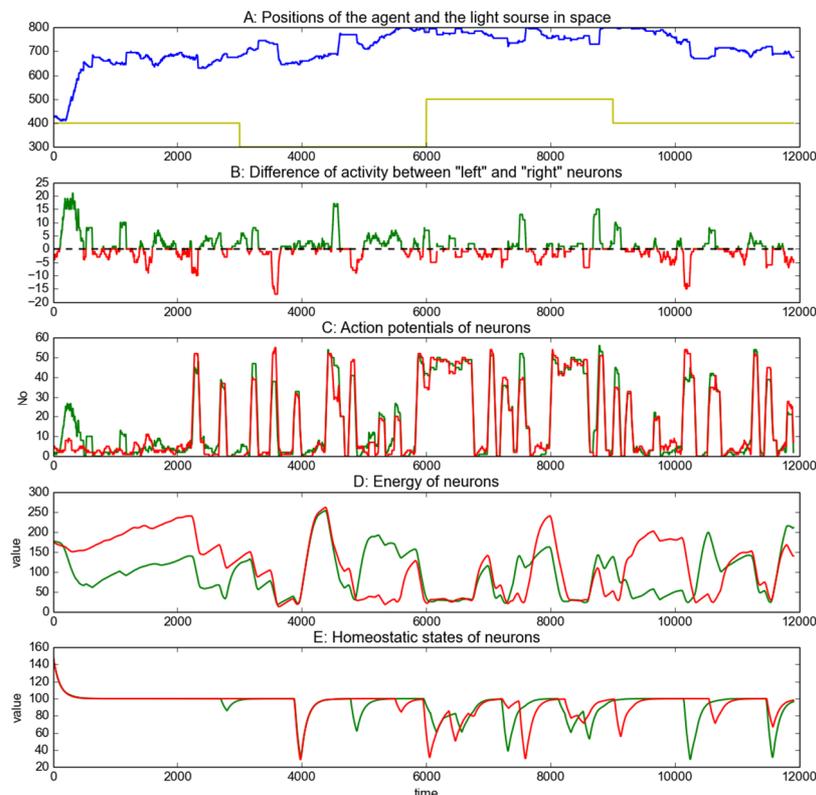


Рис. 12. Изменение позиций агента (А, син.) и источника света (А, желт.) в пространстве и характеристики двигательных нейронов (зел. – правый, красн. – левый нейроны): В – разность, между ПД правого и левого нейронов, С – ПД правого и левого двигательных нейронов, D – показатели энергетического запаса правого и левого двигательных нейронов, E – гомеостатические состояния правого и левого двигательных нейронов.

Таким образом, без гомеостатически зависимого отключения повреждающего входа агент был не способен к переключению между поисковой и охранительной поведенческими программами. Несмотря на это, поведение агента, в целом, можно назвать адаптивным, агент в определенной мере реагировал на голод и изменение условий освещенности.

4.3. Поведение агента с фиксированными синаптическими весами

Нейронная сеть без пластичности (с фиксированными синаптическими весами) работала в соответствии со всеми теми же выражениями, что и сеть с пластичностью, за исключением выражения (13). В варианте без пластичности все веса были фиксированы и $w_{i,j}(t)$ всегда равнялось 4.5.

Случай поведения агента без пластичности в аналогичной динамической среде виден на рис. 13. Он показывает, что агент не был в состоянии сопровождать источник света и активно выбирать между светом и «охотой». Тем не менее, он

был способен к накоплению энергии с самого начала симуляции, без необходимости к обучению. Но, когда среда стала не такой благоприятной, свет стал дальше (с 3000 по 8000 ед.вр., рис. 13В, синяя линия), а рачков стало меньше (после 4000 ед.вр., рис. 13С), агент стал неминуемо терять энергию (рис. 13А). Без пластичности, агент не смог проявить адаптивное поведение.

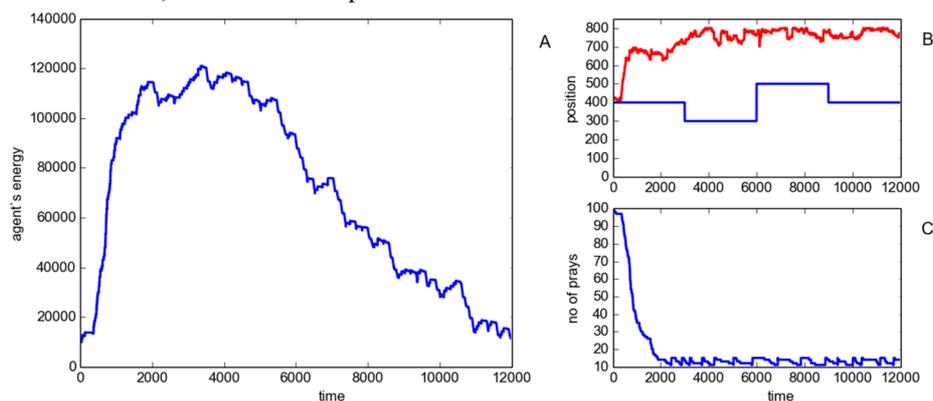


Рис. 13. Результаты поведения агента с фиксированными синаптическими весами. А – количество энергии агента в условных единицах. В – позиции источника света (синяя линия) и агента (красная линия), С – количество рачков в среде.

По окончании трех симуляций, можно сделать вывод, что, агент, находясь в динамической среде, где менялись условия освещения и богатства кормовой базы, должен был адаптивно функционировать.

Только агент, функционирующий согласно выражениям (1)-(15) (см. п.4.1), мог выбирать между несколькими сенсорными входами для принятия решения о попытке захвата добычи и передвижений. В то же время, в его нейронной сети не было изначально задано предпочтений о наиболее эффективных, для выполняемых задач, сенсорах.

Благодаря гомеостатически зависимому переключению между входами эфферентных нейронов, нейроны могли путем самоорганизации осуществлять выбор между наиболее важными в данный момент входными сигналами. В условиях избытка пищи, агент пытался поймать добычу каждый раз, когда чувствовал голод. При недостатке добычи агент осуществлял захват только тогда, когда сенсоры подавали ему сигнал о приближении рачка. Также агент был в состоянии выйти из зоны комфортного освещения в случае голода.

Представленное моделирование поведения агента показывает, что введение нейронального гомеостаза и синаптической пластичности, само по себе, позволяет использовать очень простую трехслойную нейронную сеть для управления функционированием агента. Введение гомеостатически зависимого отключения повреждающего синапса добавляет агенту способность дискриминировать между различными мотивациями и адаптироваться к изменениям во внешней среде, таким, как сокращение кормовой базы или изменения в освещенности.

5. Обсуждение. Выводы

Изучение приведенного бионического подхода к моделированию нейронного контроллера показало его способность к адаптивному управлению действиями агента. Благодаря гомеостатическим свойствам нейронов, они самоорганизовались так, чтобы снизить энергетические потери в процессе функционирования. Это приводило к адаптивному поведению агента. Агент мог осуществлять простейшее поведение – питание. Стоит отметить, что при разработке программы напрямую цели агента не задавались. Они самоопределялись в ходе его функционирования. Не было задано, на какой сигнал должен ориентироваться нейрон, ответственный за захват добычи. В процессе коррекции весов наиболее «важный» сигнал, исходящий от нейрона касания, превосходил сигнал нейрона голода. Сеть в данном случае самонастраивается так, чтобы адаптивно управлять агентом.

Представленное гомеостатически-зависимое STDP правило обучения позволяет предотвратить неограниченный рост синапсов и осуществить оптимальный для нейрона и агента поведенческий выбор. В тоже время, без предложенного алгоритма обучения, агент не был способен к адаптивному поведению в динамической среде. Можно предположить, что именно благодаря гомеостатически зависимому отключению входа, выводящего нейрон из гомеостатического равновесия, модель имеет способность к смене поведения, описанную выше.

Модель в крайне редуцированном виде представляет некоторые из особенностей биологических нервных систем, лежащие в основе робастного, адаптивного и самоорганизующегося поведения живых организмов. Тем не менее, за гранью обзора данной работы остались некоторые важные особенности нервных клеток, такие как: гомеостатическая пластичность клеточной мембраны и регуляция объема и количества генерируемых в аксоне везикул с нейротрансмиттером. Для детального анализа биофизических процессов, касающихся контроля гомеостаза, происходящих в нейронах, необходимо их описание в рамках стандартной модели Ходжкина-Хаксли [28]. Часть работ в данном направлении уже была проведена другими авторами [18, 29]. Предстоит обобщить и дополнить разрозненные биофизические описания, чтобы получить общую модель гомеостатической динамики нейронов.

Применение и разработка представленных алгоритмов позволят создавать системы высокой степени адаптивности. Способность элементов таких систем к самоорганизации повышает их надежность, благодаря возможности использования избыточных и взаимозаменяемых составных частей.

Литература

1. Либман Е.А. Молекулярная вычислительная машина клетки (МВМ). Общие соображения и гипотезы // Биофизика. 1972. Т. 17. No. 5. С. 932–943.
2. Цитоловский Л.Е. Экономное торможение нейрона // ДАН СССР. 1973. Т. 209. No. 5. С. 247–248.
3. Цитоловский Л.Е., Пивоваров А.С. Избирательное снижение амплитуды потенциалов действия нейронов в процессе привыкания // Нейрофизиология.

1975. Т. 7. No. 3. С. 324–326.
4. Цитоловский Л.Е. Интегративная деятельность нервных клеток при записи следа памяти // Успехи физиол. наук. 1986. Т. 17. No.2. С. 83–103.
 5. Grechenko T.N. Conditioned inhibition of action potential generation in isolated *Helix pomatia* neurons // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1990. Vol. 20. No. 5. P. 452–459.
 6. Shalizi A., Gaudilliere B., Yuan Z., Shirogane T., Stegmuller J., Ge Q., Tan Y., Schulman B., Harper J.W. and Bonni A. A calcium-regulated MEF2 simulation switch controls postsynaptic dendritic differentiation // *Science*. 2006. Vol. 311. P. 1012–1017.
 7. Desai N.S. Homeostatic plasticity in the CNS: synaptic and intrinsic forms // *Journal of Physiology - Paris*. 2003. Vol. 97 No. 4-6. P. 391–402.
 8. Frick A., Johnston D. Plasticity of dendritic excitability // *Journal of Neurobiology*. 2005. Vol. 64. No. 1. P. 100–115.
 9. Chavez-Noriega L.E., Halliwell J.V., Bliss T.V. A decrease in firing threshold observed after induction of the EPSP-spike (E-S) component of long-term potentiation in rat hippocampal slices // *Exp. Brain Res.* 1990. Vol. 79. P. 633–641.
 10. Anwar H., Hepburn I., Nedelescu H., Chen W., De Schutter E. The role of dendritic spine morphology in the compartmentalization and delivery of surface receptors // *Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 33. P. 15848-15867.
 11. Cudmore R.H., Turrigiano G.G. Long-term potentiation of intrinsic excitability in LV visual cortical neurons // *Journal of Neurophysiology*. 2004. Vol. 92. P. 341-348.
 12. Hanus C., Kochen L., Tom Dieck S., Racine V., Sibarita J.-B., Schuman E. M., Ehlers M. D. Synaptic control of secretory trafficking in dendrites // *Cell Reports*. 2014. Vol. 7. No. 6. P. 1771–1778
 13. Gleichmann M, Mattson M.P. Neuronal calcium homeostasis and dysregulation // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011. Vol.14. No. 7. P. 1261–1273.
 14. Fujikawa D. G. The role of excitotoxic programmed necrosis in acute brain injury // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2015. Vol. 13. P. 212–221.
 15. Dai J., Sheetz M.P., Wan X., Morris C. E. Membrane tension in swelling and shrinking molluscan neurons. // *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 1998. Vol. 18. No. 17. P. 6681–6692.
 16. Sandler U., Tsitolovsky L. Fuzzy dynamics of brain activity // *Fuzzy Sets and Systems*. 2001. Vol. 121. No. 2. P. 237–245.
 17. Turrigiano G.G., Nelson S.B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system // *Nature Reviews. Neuroscience*. 2004. Vol. 5. No. 2. P. 97–107.
 18. O’Leary T., Williams A.H., Franci A., Marder E. Cell types, network homeostasis, and pathological compensation from a biologically plausible ion channel expression model // *Neuron*. 2014. Vol. 82. No. 4. P. 809–21.
 19. Коваль А.Г., Редько В.Г. Поведение модельных организмов, обладающих естественными потребностями и мотивациями // *Математическая биология и биоинформатика*. 2012. Т. 7. No. 1. С. 266–273.
 20. Редько В.Г., Бесхлебнова Г.А. Моделирование адаптивного поведения автономных агентов // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение*. 2010. No 3. С. 33–38.
 21. Marder E., Prinz A.A. Modelling stability in neuron and network function: the role of activity in homeostasis // *BioEssays*. 2002. Vol. 24. P. 1145–1154.
 22. Емельянов-Ярославский Л.Б. Интеллектуальная квази-биологическая система Индуктивный автомат. М.: Наука, 1990. 175 с.
 23. Саакян Ю.З., Россохин А.В., Цитоловский Л.Е. Математическая модель пластичности нейрона. // *Биофизика*. 1993. Т.38. N.3. С.471–477.
 24. Лахман К.В. Нейронные сети, основанные на гомеостатических нейронах: самоорганизация и целенаправленное поведение. Материал, подготовленный после Школы «В будущее после Школы «В будущее наук о мозге и интеллекте». 2009. См.: <http://geektimes.ru/post/101926/>.

Роль клеточного гомеостаза нейронов

25. Hengen K.B., Lambo M.E., Van Hooser S.D., Katz D.B., Turrigiano G.G. Firing rate homeostasis in visual cortex of freely behaving rodents // *Neuron*. 2013. Vol. 80. No. 2. P. 335–342.
26. Hebb D.O. *The Organization of Behavior*. New York: Wiley & Sons. 1949. 378 p.
27. Gerstner W., Kempter R., van Hemmen J.L., Wagner H. A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding // *Nature*. 1996. Vol. 386. No. 6595. P. 76–78.
28. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of ion currents and its applications to conduction and excitation in nerve membranes // *Journal of Physiology*. 1952. Vol. 117. P. 500–544.
29. Bush D., Jin Y. Calcium control of triphasic hippocampal STDP // *Journal of Computational Neuroscience*. 2012. Vol. 33. No. 3. P. 495–514.

Статья поступила 16 октября 2014 г.

После доработки 16 апреля 2016 г.