

神经系统刺激响应的函数条形码^{*}

刘深泉 范 涛

(华南理工大学 数学科学学院, 广东 广州 510640)

摘 要: 为研究神经系统的电位发放模式和编码, 利用嗅觉神经系统的 WinnerLess Competition 模型, 根据神经细胞电位发放全有全无的特点, 构造了神经系统外界刺激、发放响应的函数条形码模式. 该模式将神经系统受到的外界刺激和电位发放响应模式用有限对应的形式联系起来, 从理论上给出了可识别的刺激响应模式. 文中还提出了一种研究神经系统电位发放模式和编码的新方法, 该方法可以将编码理论和神经元发放实验数据联系起来.

关键词: 神经系统; 刺激; 响应; 动作电位; 电位发放; 编码

中图分类号: Q 42 Q 61 **文献标识码:** A

大脑神经系统加工、表达信息的过程一直是神经科学的核心问题^[1]. 早期有 Barlow 的“祖母细胞”理论, 近期有 Malsburg 的编码学说^[2]. 随着神经细胞离子通道的研究, 特别是神经细胞动作电位脉冲发放规律的描述, Hopfield 提出采用动作电位的放电节律作为研究大脑神经编码的基础^[3]. 关于大脑时间编码和频率编码的文献大量出现在《自然》和《科学》杂志上^[4,5]. 同时, 对神经系统一系列刺激、响应的动力学研究也得到重视, 用非线性动力学的理论分析研究神经细胞的复杂性行为成为热点. 实验证实, 一个神经元的放电活动可用一个动力学模型来表示, 一个神经系统的状态可以用一组动力学系统来描述^[6]. 单神经细胞的电活动可用 FitzHugh-Nagumo (FHN) 方程来描述, 很多文献就是以 FHN 方程的电位发放为基础, 研究信息神经传导的编码规律^[7,8]. 要研究神经系统的功能, 就需要了解信息是如何编码, 以及被编码的信息怎样才能用于一系列神经计算之中, 即解码过程. 这种编码过程与神经元突触前和突触后的电信号紧密有关, 而每个突触

都有不同的空间编码和时间编码, 这些时空编码构成神经系统的响应模式.

最近, Rabinovich 提出神经系统刺激、响应的 (WLC) 模型^[9], 该模型以嗅觉神经系统的实验为基础, 神经元之间仅仅考虑突触的抑制连接, 建立了神经系统电位发放的动力学模型. 该模型用 FHN 方程刻画单个神经元的动作电位, 神经系统用方程组描述. 系统的信息用动力系统的相空间描述, 特别是神经系统的时空编码用相空间的连接鞍点的异宿轨道或极限环来说明, 并且状态空间鞍点的稳定性对应神经元的放电转化. 抑制神经系统的 WLC 模型如式 (1):

$$\begin{cases} \tau_1 \frac{dx_i(t)}{dt} = x_i(t) - \frac{1}{3}x_i^3(t) - y_i(t) - z_i(t)[x_i(t) - v] + 0.35 + S_i \\ \frac{dy_i(t)}{dt} = x_i(t) - by_i(t) + a \\ \tau_2 \frac{dz_i(t)}{dt} = \sum_j g_{ij}G[x_j(t)] - z_i(t) \end{cases} \quad (1)$$

式 (1) 模拟第 i 个神经元的膜电位变化. 其中 $x_i(t)$ 代表膜电位; $y_i(t)$ 是恢复变量; $z_i(t)$ 表示第 i 个神经元的突触抑制. 用阶跃函数 $G(x) = 0, x \leq 0; G(x) = 1, x > 0$ 来模拟突触间的相互连接. g_{ij} 是突触的抑制连接的强度: 如果第 j 神经元抑制第 i 个, 那么 $g_{ij} = 2$ 否则 $g_{ij} = 0$. $S_i \geq 0$ 是外部的刺激. 其他参数为: $a = 0.7, b = 0.8, \tau_1 = 0.08, \tau_2 = 3.1, v = -1.5$. WLC 模型将神经系统的刺激、响应抽象为动力学过程, 其中

收稿日期: 2004-04-23

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (19902005); 国家自然科学基金重点项目 (10432010)

作者简介: 刘深泉 (1964-), 男, 博士, 副教授, 主要从事应用数学、生物物理等方面的研究. E-mail: mashaqliu@

scut.edu.cn

(S_1, S_2, \dots, S_N) 表示外部对 N 个神经系统的刺激, $(x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t))$ 表示刺激后神经系统的响应. 单个神经元的的信息变化用细胞膜电位的发放来描述, 整体系统刺激、响应的信息编码用式 (1) 来描述.

很明显, 以神经元的电位发放为基础的 WLC 模型, 从理论上描述了神经元之间具有的抑制关系神经网络. 本文对神经系统的 WLC 模型作出推广, 提出函数条形码方法描述神经网络的新模式, 将刺激和响应关系描述为有限集合的一一对应. 在函数条形码的意义下, 如果知道神经元发放的实验结果, 可以将实验数据与条形码理论相比较, 将神经系统的实验和理论分析联系起来.

1 神经网络的条形码模式

当分析神经系统的动力学性质时, 外界刺激随时间的变化而变化, 神经细胞 i 受到的外界影响应该是 $(S_1(t), S_2(t), \dots, S_N(t))$, 对应外界刺激, 神经系统的响应是 $(x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t))$. 利用神经细胞的动作电位, WLC 模型描述的刺激、响应模式是:

$$(S_1(t), S_2(t), \dots, S_N(t)) \longleftrightarrow (x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t))$$

外界刺激 \longleftrightarrow 响应模式

这种外界刺激和神经系统响应的模式, 理论表达了神经系统的动力学机制. 值得说明的是, 在该模式下, 外界刺激随时间变化, 它表示外界环境对神经系统的影响, 神经系统的响应对应神经系统的编码过程. 已有的实验结果显示, 神经系统的响应表现为动作电位的发放, 而神经细胞动作电位的发放具有全有全无的特性^[1]. 这里先对 WLC 模型进行数值计算, 观察 WLC 的电位发放性质. 对 $N=16$ 的神经网络, 神经元之间的相互抑制关系如图 1 所示.

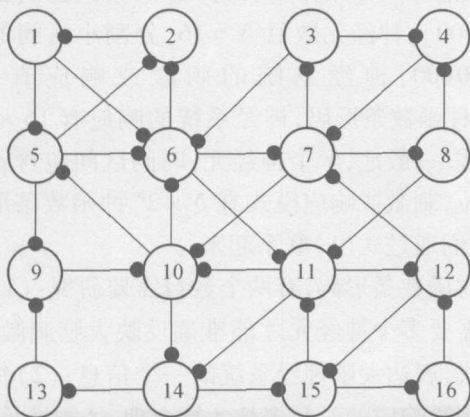


图 1 神经元之间的相互抑制关系

Fig 1. Inhibitory relation between the neurons

神经系统仅包含神经元之间的相互抑制, 黑点表示神经元 i 对神经元 j 抑制. 对图 1 的抑制神经网络和 WLC 模型采用龙格库塔算法, 计算得到两种不同的外界刺激下神经系统的响应变化见图 2 神经

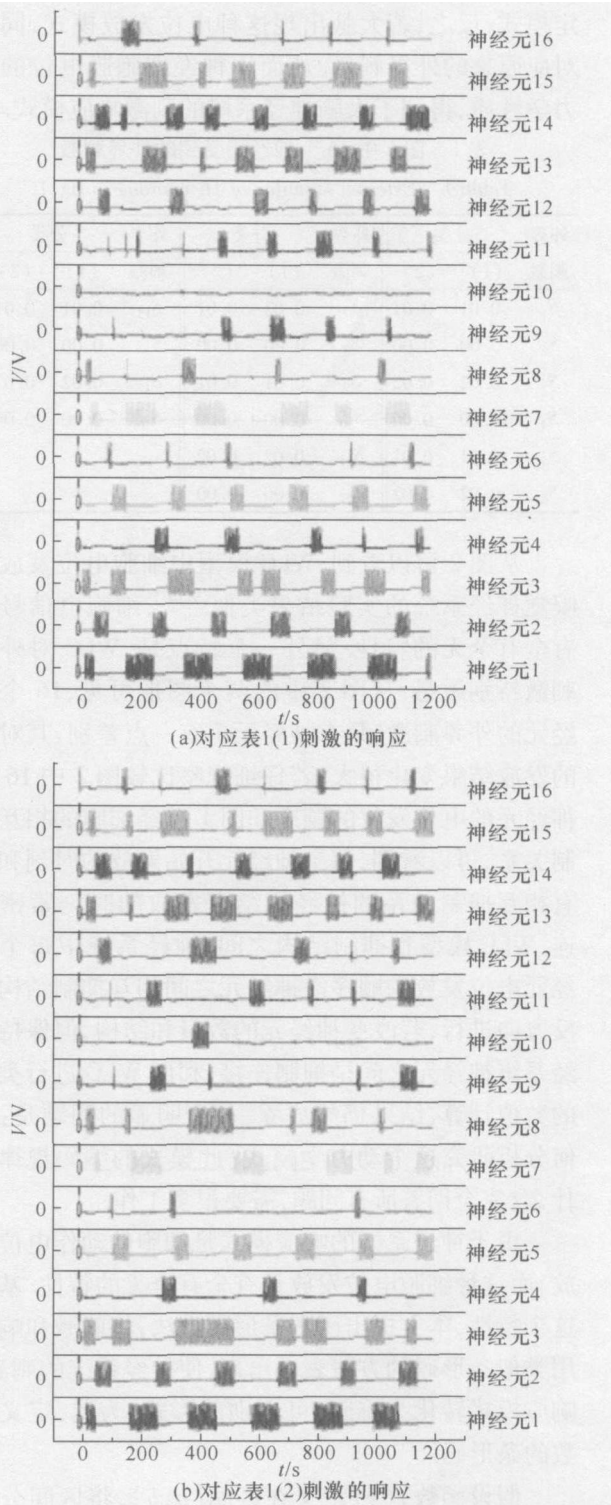


图 2 神经系统受到不同刺激时 16 个神经元的时间变化
Fig 2 Time changing of 16 neurons when the neural system is affected by different stimulus

系统中各个神经元受到的不同刺激见表 1 显然,若神经元的数目增加,实际神经系统的电信号模式应该包含在这类模式中.可以认为,大脑神经系统在受到外界刺激时,神经系统的电信号可能形成这种固定模式,反之,若大脑出现这种电位发放模式,同样对应原来的外界刺激.从而用神经细胞膜电位的动力学性质,得到了大脑神经系统的刺激响应模式.

表 1 图 1 中 16 个神经元受到的外界刺激

Table 1 External stimulus of 16 neurons in fig 1

外界刺激	分类		外界刺激	分类		外界刺激	分类	
	(1)	(2)		(1)	(2)		(1)	(2)
S_1	0 01	0 01	S_7	0 02	0 01	S_{13}	0 01	0 01
S_2	0 00	0 00	S_8	0 00	0 00	S_{14}	0 00	0 00
S_3	0 02	0 02	S_9	0 01	0 01	S_{15}	0 02	0 02
S_4	0 00	0 00	S_{10}	0 00	0 00	S_{16}	0 00	0 00
S_5	0 01	0 01	S_{11}	0 02	0 02			
S_6	0 02	0 02	S_{12}	0 00	0 00			

从图 2 可以看到, WLC 模型中细胞电位发放和嗅觉神经系统的实验结果类似^[9-10], 细胞电信号具有全有全无的特性. 另外一个特点是, WLC 对外界刺激特别敏感, 从图 2 中的两个图形可见, 16 个神经元的外界刺激, 只有神经元 7 有一点差别, 其对应的发放结果变化很大. 若仔细观察比较图 2 中 16 个神经元的电位发放的顺序和图 1 神经细胞的相互抑制关系, 可以看到, 每个神经元开始发放的时刻和具有相互抑制关系的神经元结束发放的时刻紧密相连. WLC 模型和抑制结构之间, 神经系统中每个神经元电位发放的顺序沿神经元之间相互抑制结构的反方向进行, 若改变神经元的数目和结构, 但保持神经系统神经元之间是抑制连接, 利用 WLC 进行类似的数值计算, 结果仍然成立. 一个明显的问题是: 如何分析研究这个动力学模式? 此模式的编码规律是什么? 完全回答所有问题, 需要很多工作.

由于神经系统的响应模式是细胞的动作电位发放, 而这种细胞电位发放具有全有全无的特性. 基于这个特性, 本文提出函数条形码方法, 将刺激和响应应用类似条形码的方法表示出来, 使神经系统的刺激、响应模式转化为有限、可识别的形式. 为此, 定义函数的条形码.

假设函数 $f(x)$ 定义在区间 $[a, b]$, 将区间分割为长度相等的 n 等份, 其对应分点为:

$$a = h_0 < h_1 < \dots < h_{i-1} < h_i < \dots < h_n = b$$

n 个小区间分别为:

$$[h_0, h_1], \dots, [h_{i-1}, h_i], \dots, [h_{n-1}, h_n].$$

当给定常数 H , 函数 $f(x)$ 在每一个小区间 $[h_{i-1}, h_i]$, 可能出现 3 种情形:

- (1) $f(x) \geq H, x \in [h_{i-1}, h_i]$;
- (2) $f(x) \leq H, x \in [h_{i-1}, h_i]$;
- (3) $f(x) \geq H$ 或 $f(x) \leq H, x \in [h_{i-1}, h_i]$.

对这样的 3 类结果, 定义函数

$$F(x) = \begin{cases} 1 & f(x) \geq H, x \in [h_{i-1}, h_i] \\ 0 & f(x) \leq H, x \in [h_{i-1}, h_i] \\ 1 & \text{其他满足 } f\left(\frac{h_{i-1} + h_i}{2}\right) \geq H \text{ 的点} \\ 0 & \text{其他满足 } f\left(\frac{h_{i-1} + h_i}{2}\right) \leq H \text{ 的点} \end{cases}$$

为 $f(x)$ 的函数条形码.

显然, 函数条形码的特点是将函数度量量化, 函数的集合虽然是无限多, 但选取小区间的长度, 度量后函数条形码的集合却是有限多个. 这个度量正好适合神经系统电位发放全有全无的特点. 对图 2 神经元的发放, 取步长 $h_i - h_{i-1} = 0.01$, 阈值 $H = 1$, 得到响应的函数条形码如图 3 所示.

比较图 2 和图 3 由于神经细胞的电位发放是全有全无, 且计算步长较小, 两类图形可以认为是没有区别的. 由于图 2 的外界刺激是常数, 如果将刺激 (S_1, S_2, \dots, S_N) 转化为条形码, 两者同样是一致的. 若刺激 $(S_1(t), S_2(t), \dots, S_N(t))$ 与时间有关, 函数条形码的优点就能体现出来, 也就是可以通过函数条形码将外界刺激与响应模式的一一对应模式, 从无限模式的对应关系转变为有限模式的对应关系. 而这里的有限模式对应的函数条形码相当于二维条形码结构.

在图 3 中, 计算步长为 0.01, 时间区间范围是 $[0, 1200]$, 神经元数目 $N = 16$ 分割小区间的数目 $p = 120000$ 神经系统的刺激或响应有 16×2^{120000} 种函数条形码, 神经系统的响应有 16×2^{120000} 种模式. 一般地, N 个神经元, 时间区间包含 p 个分割单位, 刺激或响应模式有 $N \times 2^p$ 种函数条形码形式, 它们通过式 (1) 联系起来.

对函数条形码, 有两个数目需要研究: (1) 究竟最少需要多少神经元才能准确反映大脑刺激、响应的模式, 表达大脑神经网络的一个信息; (2) 每个神经元刺激响应的的时间多长才算合理, 才能满足要求? 更深入的问题是, 这 2 个数字究竟谁更重要, 刺激和响应模式具有什么规律等. 这些问题的研究涉及神

神经系统的发放模式, 对理解大脑神经系统的编码具有重大意义.

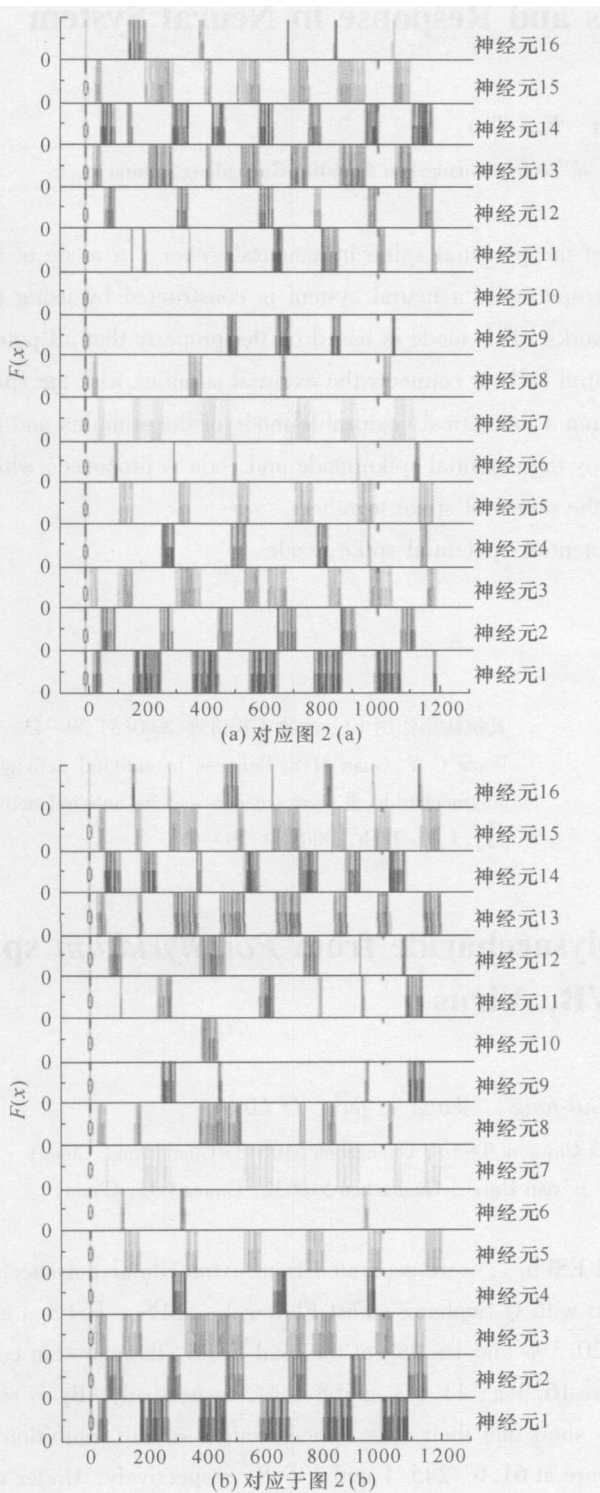


图 3 图 2 中 16 个神经元对应的函数条形码

Fig 3 Function bar code of 16 neurons in to fig 2 in

2 结论

本文在 WLC 模型的基础上, 利用神经系统电位

发放全有全无的特性, 提出了神经系统的函数条形码模型, 将外界刺激和大脑神经系统的响应模式联系起来, 即外界刺激和神经系统的响应模式都可用二维条形码表示, 由于刺激或神经系统的模式都是二维条形码, 而这种模式是有限形式, 在函数条形码模型下, 刺激和响应是有限模式之间的对应, 从理论上将外界刺激和复杂的大脑神经系统联系起来.

此外, 这里的函数条形码的对应可以和实验结果联系起来. 对给定的神经系统, 可以首先固定响应模式的时间长度和分割单位, 然后建立外界刺激和系统响应之间的函数条形码对应. 对所研究的神经系统, 如果实验确定或记录到系统响应的时发放电模式, 可以将其转化为函数条形码, 利用所建立的函数条形码对应, 得到外界刺激的理论描述, 从而具体给出神经系统的外界刺激和系统响应之间的模式对应, 将实验结果和 WLC 理论联系起来, 具体给出研究大脑神经系统规律的新途径.

参考文献:

- [1] Levitan I B Kaczmarek L K. 神经元: 细胞和分子生物学 [M]. 舒斯云, 包新民译. 北京: 科学出版社, 2001.
- [2] 郭爱克. 计算神经科学 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2000.
- [3] Hopfield J J. Pattern recognition computation using action potential timing for stimulus representation [J]. Nature 1995 376 33 - 36.
- [4] Sejnowski T. Time for a neural code? [J]. Nature 1995 376 21 - 24.
- [5] Tanaka K. Neuronal mechanism of object recognition [J]. Science 1993 262 685 - 688.
- [6] Longtin A. Autonomous stochastic resonance in bursting neuron [J]. Phys Rev E 1997 55 868 - 876.
- [7] Yoshino K, Nomura T, Pakdaman K, et al. Synthetic analysis of periodically stimulated excitable and oscillatory membrane models [J]. Phys Rev E 1999 59 956 - 969.
- [8] Paul S, Joseph T F, Theoden I N, et al. Periodic orbit: A new language for neuronal dynamics [J]. Biophysical Journal 1998 74 2776 - 2785.
- [9] Rabinovich M, Volkovskii A, Lecanda R, et al. Dynamical encoding by networks of competing neuron groups: Winnerless competition [J]. Phys Rev Lett 2001 87(6): 068102 - 1 - 4.
- [10] Freeman W J. Neurodynamics: An Exploration of Mesoscopic Brain Dynamics [M]. London UK: Springer-Verlag 2000.

Function Bar Code of the Stimulus and Response in Neural System

Liu Shi-quan Fan Tao

(College of Mathematical Sciences South China Univ. of Tech., Guangzhou 510640 Guangdong China)

Abstract In order to investigate the code and the mode of the potential spike in a neural system, a mode of the function bar code of the external stimulus and the spike response in a neural system is constructed by using the Winnerless Competition model in olfactory processing networks. This mode is based on the property that all potential spikes exist at the same time or no spike exists in a neural cell. It connects the external stimulus with the spike response in a limited function bar code form, thus presenting a theoretical cognizable mode of the stimulus and response in a neural system. Moreover, a new method to study the potential spike mode and code is proposed, which can connect the code theory and the experimental data of the potential spike together.

Key words neural system; stimulus; response; action potential; potential spike; code

(上接第 85 页)

- [14] Heaney K,eras J Chapman D. J Structural studies on the extracellular polysaccharide of the red alga *Porphyridium cuneatum* [J]. Carbohydr Res 1976 52: 169 - 177
- [15] 王长云, 管华诗. 多糖抗病毒作用研究进展 III 卡拉胶及

- 其抗病毒作用 [J]. 生物工程进展 2000(3): 39 - 43
- Wang C. Y, Guan H. S. Progress in antiviral activity of polysaccharide III: Carrageenan and its antiviral activity [J]. J Bio Tech 2000(3): 39 - 43

Antiviral Activity of Extracellular Polysaccharide from *Porphyridium* sp Against CVB₃ Virus

Liu Shi sheng¹ Wei Dong¹ Zhu Gui fang¹ Wang Yi fei² Li Lin¹

(1. College of Light Chemistry and Food Science South China Univ. of Tech., Guangzhou 510640 Guangdong China
2. Guangzhou (Ji nan) Bio medicine Development Center Ji nan Univ., Guangzhou 510632 Guangdong China)

Abstract Three components named ESPS₀, ESPS_{1.0} and ESPS_{1.6}, were separated from extracellular polysaccharide (ESPS) of *Porphyridium* sp. by NaCl gradient elution with Q Sepharose Fast Flow gel. ESPS₀, ESPS_{1.0} and ESPS_{1.6} account for 44.2% (in mass the same below), 20.3% and 16.4% of the total ESPS, their protein content were at 0.7.8% and 7.6%, SO₃⁻ radical content were 16.3%, 11.6% and 8.3%, respectively. By *in vitro* anti-CVB₃ activity test to the three components, the results show that their mass concentrations of half inhibition to virus were at 2.03, 0.51 and 0.53 mg/L, and I₅₀ values were at 61.6, 245.1 and 235.8 respectively. Under the same conditions, the mass concentration of half inhibition to virus and I₅₀ value of the positive control drug Ribavirin were at 31.25 mg/L and 16.0. They indicate that the anti-CVB₃ activity of all the three components were higher than Ribavirin.

Key words *Porphyridium* sp.; polysaccharide; coxsackie virus B₃; antiviral activity