

钠电流对皮层中间神经元放电模式影响

周青青¹, 熊冬生¹, 刘深泉², 汪雷² (1.华南理工大学生物医学工程系, 广东 广州 510006; 2.华南理工大学数学系, 广东 广州 510640)

摘要:目的: 通过分析 FS 模型来探索皮层抑制性中间神经元放电的规律。方法: 数值分析钠离子通道参数改变的情况下, 皮层中间神经元的发放模式以及不同发放模式之间的转移, 并通过峰峰间距(InterSpike Intervals, ISIs)序列展示了不同发放模式转移过程中出现的各种周期分岔现象。结果与结论: 随着钠通道参数的改变, 出现了明显的倍周期分岔和逆倍周期分岔现象, 并且最终发放模型从分岔模式回归到周期 1 簇的放电模式。从钠通道门变量 m 的三维分岔图得出, 随着 g_d 的增加, 不同分岔图之间出现相似性, 具有延缓特性。

关键词: 中间神经元; ISIs; 倍周期分岔; 三维分岔图

DOI 编码: doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2011.06.024

中图分类号: O3

文献标识码: A

文章编号: 1005-202X(2011)06-3045-06

Na⁺ Current to Extend the Influence of Firing Patterns in Interneurons

ZHOU Qing-qing¹, XIONG Dong-sheng¹, LIU Shen-quan², WANG Lei²

(1. Department of Biomedical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou Guangdong 510006, China; 2. Department of Mathematics, School of Sciences, South China University of Technology, Guangzhou Guangdong 510640, China)

Abstract: Objective: The firing patterns of inhibitory Interneurons in the neocortex are researched in this paper. **Methods:** Through FS mode, the numerical analysis on the firing patterns of among inhibitory neurons in the neocortex as well as the transformation among the patterns was made according to the change of parameters in Na ion. In addition, various kinds of period bifurcation phenomenon were displayed by ISIs. **Results and Conclusions:** The analysis results showed that there were apparent period doubling bifurcation and period adverse doubling bifurcation following the change of parameters in Na ion. Furthermore, after period doubling bifurcation and period adverse doubling bifurcation, the firing patterns returned to 1 period firing pattern. From the three-dimensional figures of gate variable of Na, with the increasing of g_b , different bifurcation figures had the characteristics of similarity and time delay.

Key words: interneurons; ISIs; period doubling bifurcation; three-dimensional bifurcation figure

前言

新皮层是一个具有很多层细胞的皮层。与海马、

嗅皮层不通,新皮层仅在哺乳动物脑中被发现。通常所提到的大脑皮层在人的进化过程中不断扩展,实际上是指新皮层的扩增。同样,我们所说的丘脑是通向皮层的入口,是指它是通向新皮层的入口。大脑皮层各功能的正常发挥依赖于皮层中兴奋和抑制的动态平衡。在皮层神经网络中,兴奋性的锥体神经元和抑制性的中间神经元通过突触结构形成局部神经环路,这些环路是皮层中兴奋-抑制平衡的结构基础。般认为,兴奋性神经元发放的动作电位(码信号)沿轴突传导至突触膜,通过突触传递在抑制性神经元上产生兴奋性突触后电位(EPSP),如果达到特定的发放

收稿日期: 2011-06-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.10872069)

作者简介: 周青青(1988-),女,四川雅安市人,华南理工大学生物医学工程系硕士研究生,主要从事神经细胞及神经网络的研究。

通讯作者: 熊冬生,广州市天河五山华南理工大学。Tel: 15917427651;

E-mail: btlxiong@scut.edu.cn。

阈值,抑制性神经元会产生动作电位并在其支配的兴奋性神经元上产生抑制性突触后电位(IPSP),从而反馈抑制兴奋性神经元。1990年,Lacaille和Williams也曾在文献^[1]中提及海马结构抑制性神经元强烈的去极化现象。大脑皮层抑制性中间神经元对神经网络的活动有重大的影响^[2],它的快速放电模型(FS模型)是目前研究的重点和热点^[3-6]。神经元模型的放电模式和各种周期分岔现象,是认识和研究神经元的主要内容之一。

本文采用四阶 Runge-Kutta 算法,通过改变各种钠离子通道参数,研究皮层中间神经元的发放模式以及不同发放模式之间的转移,并通过峰峰间距(Inter-Spike Intervals, ISIs)序列展示了不同发放模式转移过程中出现的各种周期分岔现象。总结了钠通道中平衡电位、门变量 m 和 h 对皮层中间神经元发放模式的影响。最后在三维图形中分析了参数 g_d 对分岔模式的影响。

1 模型与方法

FS 神经元模型的参数是基于电压钳实验得出的数据修改得到的,以下是平衡方程:

$CdV/dt = -I_{Na}(V, h) - I_{Kd}(V, n) - I_d(V, a, b) - g_l(V - V_L) + I_{app}$;
其中, V 是神经元的动作电位,膜电容 $C = 1 \mu F/cm^2$, I_{app} 是外加刺激。

钠通道离子电流的表达式:

$$I_{Na}(V, h) = g_{Na} m^3(V) h (V - V_{Na}),$$

满足:

$$dh/dt = [h_{\infty}(V) - h] / \tau_h(V); m_{\infty}(V) = \{1 + \exp[-(V - \theta_m) / \sigma_m]\}^{-1}; h_{\infty}(V) = \{1 + \exp[-(V - \theta_h) / \sigma_h]\}^{-1}; \tau_h(V) = 0.5 + 14 \times \{1 + \exp[-(V - \theta_h) / \sigma_h]\}^{-1}$$

K^+ 通道包括延迟整流的 K^+ 和缓慢失活的 D 型 K^+ 通道。钾通道离子电流的表达式如下:

$$I_{Kd}(V, n) = g_{Kd} n^2 (V - V_K),$$

满足:

$$dn/dt = [n_{\infty}(V) - n] / \tau_n(V); n_{\infty}(V) = \{1 + \exp[-(V - \theta_n) / \sigma_n]\}^{-1}; \tau_n(V) = \{0.087 + 11.4 \times \{1 + \exp[(V + 14.6) / 8.6]\}^{-1} \times \{0.087 + 11.4 \times \{1 + \exp[-(V - 1.5) / 18.7]\}^{-1}\}^{-1}$$

钾离子通道电流 I_d 在 FS 模型中具有快速激活和慢失活的特性,用以下方程来描述:

$$I_d(V, a, b) = g_d a^3 b (V - V_K),$$

满足:

$$da/dt = [a_{\infty}(V) - a] / \tau_a; db/dt = [b_{\infty}(V) - b] / \tau_b(V); a_{\infty}(V) = \{1 + \exp[-(V - \theta_a) / \sigma_a]\}^{-1}; b_{\infty}(V) = \{1 + \exp[-(V - \theta_b) / \sigma_b]\}^{-1}; g_d$$
 是一个变量,反应电流的强度。

具体各参数数值可见参考文献^[2-8]。

综上所述,FS 模型共由 5 个微分方程组成,在 MATLAB 中运用四阶 Runge-Kutta 方法求解其数值解,数值所得结果已经过反复验证。

2 模拟结果与分析

电压门控的钠通道是神经元中最重要的离子通道之一,是产生再生性动作电位的基础,决定了神经元的兴奋性等电学性质。本章通过调节钠通道中的多个参数,来讨论中间神经元钠通道中的多种分岔的现象。

2.1 平衡电位的影响

钠通道是由跨膜电压调控的。从模型中我们也可以看出,存在 V_{Na} 、 V_K 和 V_L 三个平衡电位值。从电生理学知识可知,平衡电位值与该细胞内外离子分布相关,在活动着的神经元中,离子浓度在膜内外的多少是会变化的,从而会导致离子平衡电位值出现波动,有关离子平衡电位和电导对神经元放电的影响很多文献已经有所研究^[9-11]。下面我们对模型钠电流中存在的平衡电位对胞体动作电位的影响做详细的动力学讨论和分析。通过峰峰间距 ISIs 的变化来具体讨论不同情况下簇发放的转化模式以及其中所蕴含的丰富的动力学性质。见图 1。

分析:图 1 中, $I_s = 1.5 \mu A/cm^2$, $g_d = 0.39 mS/cm^2$ 。从中可以发现, V_{Na} 小于 33.5 时,神经元作周期 1 的放电, V_{Na} 变化到大约 33.6 时处从周期 1 经倍周期分岔,产生周期 2 放电,接着又经历一个倍周期分岔,产生周期 4 放电,继而进入混沌放电区域;与其它类型神经元不同的是,该神经元大约在 $V_{Na} = 35.6$ 处,混沌放电结束,产生新的周期放电模式,从周期 4 经逆倍周期分岔,产生周期 2 放电,接着又经历一个逆倍周期分岔,回到周期 1 放电。图中倍周期分岔和逆倍周期分岔在混沌放电左右区间相继发生,这就是所谓的吸引子合并激变现象^[6]。

从上面两个图形可以看出,平衡电位值 V_{Na} 对神经元动作电位不同发放模式的产生和转移过程中有着非常重要的影响,表现出了很明显的倍周期分岔现

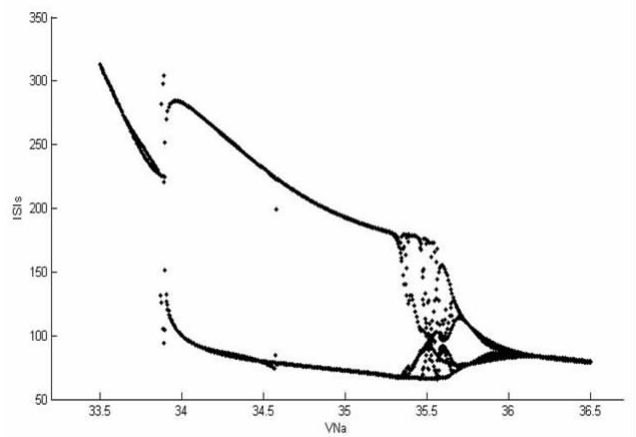


图 1 ISIs 随钠电流的平衡电位 V_{Na} 变化的分岔图 ISIs vs. V_{Na}

Fig.1 Bifurcation diagram of interspike intervals (ISIs) for a single neuron

象和逆倍周期分岔现象。而且,神经元放电模式从周期 1 簇开始,经过倍周期分岔和逆倍周期分岔后,最终会回归到周期 1 簇模式。

2.2 最大电导系数的影响

我们知道,离子电导的大小取决于通道开放的平均数,通道打开越多,电导系数越大。下面我们对模型钠电流中存在的离子通道电导系数对胞体动作电位的影响做详细的动力学讨论和分析,并且通过 g_d 对 I-SIs 的影响来具体讨论不同情况下簇发放的转化模式以及其中所蕴含的丰富的动力学性质。见图 2。

通过图 2. a~d. 我们可以看出,在注入固定电流强度为 $I_s=1.5 \mu A/cm^2$ 情况下,皮层中间神经元胞体放电序列都呈现很明显的倍周期周期现象,并且随着 g_d 值从 0.39 增大到 1.49, ISIs 分岔类型和放电周期有所改变,其改变情况类似对平衡电位的分析。我们通过四个分岔图比较中得出 g_d 对分岔的影响:随着 g_d 增大,开始分岔所需要 g_{Na} 也增大,但是分岔开始到结束, g_{Na} 跨度都在 6 个单位左右,也就是分岔在跨度上具有 '相似性';随着 g_d 值的改变,图 a 的混沌放点区较大且靠后, b, c 混沌放点区范围有所减小和漂移;也都经历了倍周期和逆倍周期的过程,但是 b, c 放电过程更加复杂。

2.3 门变量的影响

在经典的 HH 模型的描述中, Na 离子和 K 离子电导的变化由三个变量 (m, h, n) 决定,其中 m 和 h 的变化决定了 Na 离子电流值的大小, n 的变化则决定了 K

离子电流值的大小,这些量变化的快慢决定了在不同时刻离子通道电流值的不同,从而会影响神经元膜电位值的不同以及动作电位的发放序列。任何对变量 (m, h, n) 的微小扰动,都可能会引起神经元动作电位发放序列模式的改变,从而影响神经元的活性。以下我们来讨论 Na 离子内在变量的扰动所带来的动力学性质,即 m 和 h 对神经元发放模式的影响。如图 3。

(1) 门变量 h 的影响

通过图 3. a 和 c 中我们可以看出,随着 θ_h 从 -60.39 增大到 -60.16, 膜电位的加周期发放序列,周期从 1 增加到峰峰间距较大的 2, 然后到周期为 3, 4 周期,其放电序列呈现出很明显的周期增加现象。b. 从加周期发放过度到混沌放电;再到周期 8 簇放电经逆倍周期分岔到周期 4 簇放电分岔接着又经历一个逆倍周期分岔,产生周期 2 簇放电,重复上面过程,最后回到周期 1 放电; c. ~c. 放电过程更为复杂,其中共同的是: ISIs 序列从周期 1 簇放电经倍周期分岔到周期 2 簇放电,接着又经历一个逆倍周期分岔到周期 1 簇放电,又经过多个倍周期分岔和逆倍周期分岔,回到周期 1 放电;不同的是: ①中间经历的倍周期分岔和逆倍周期分岔分岔个数不同; ②随着 g_d 值从 0.39 逐渐增加到 0.89, 开始分岔的 ISIs 值随 g_d 增大而减小; ③混沌放电范围和区间大小各有不同。

对图 1~3 的几幅分岔图进行总结分析,我们还发现随着 g_d 增大 ①中间经历的倍周期分岔和逆倍周期分岔分岔个数不同; ②随着 g_d 值从 0.69 逐渐增加到

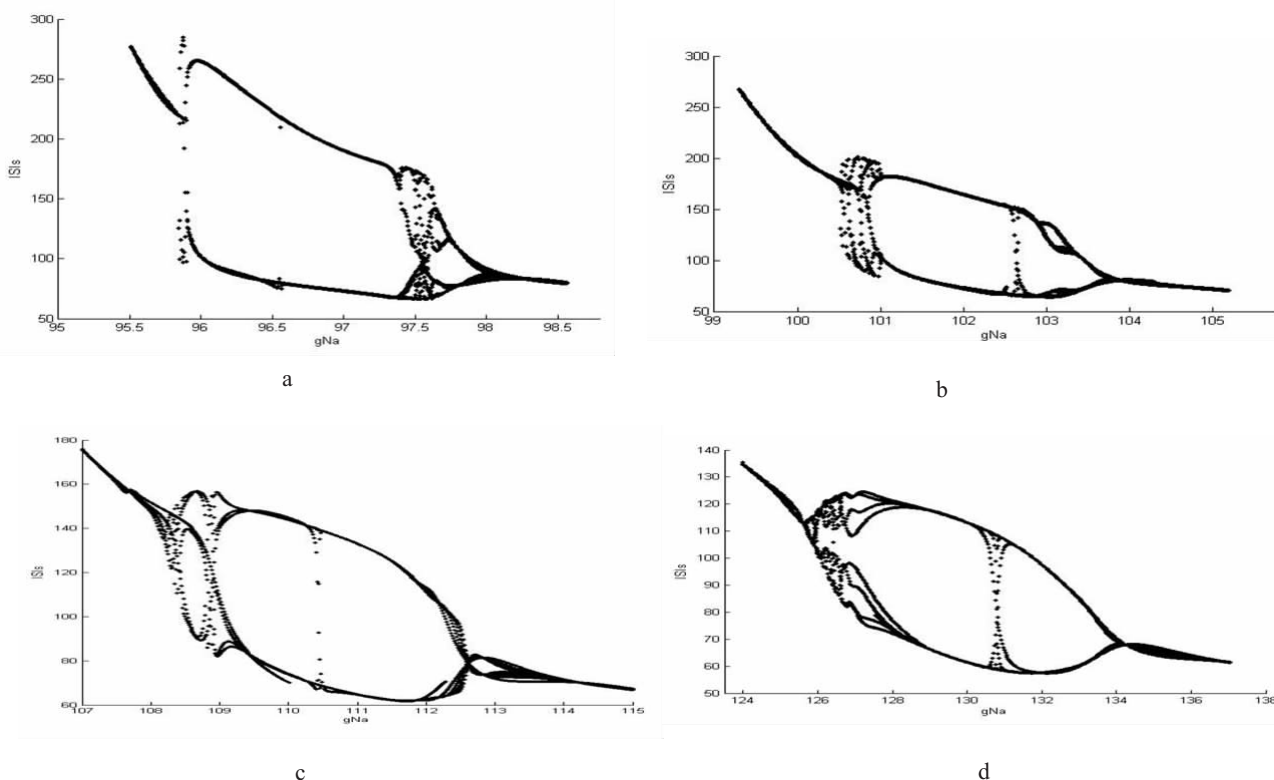


图 2 a~d. 钠电导参数 g_{Na} 变化的分岔图 ISIs vs. g_{Na} . 其中, $I_s=1.5 \mu A/cm^2$, g_d 依次为 0.39, 0.59, 0.89, 1.49 mS/cm^2
Fig.2 a~d . For $g_d=0.39, 0.59, 0.89, 1.49 \text{ mS/cm}^2$ and $I_{app}= 1.5 \mu A/cm^2$, Bifurcation diagram of interspike intervals (ISIs) for g_{Na} .

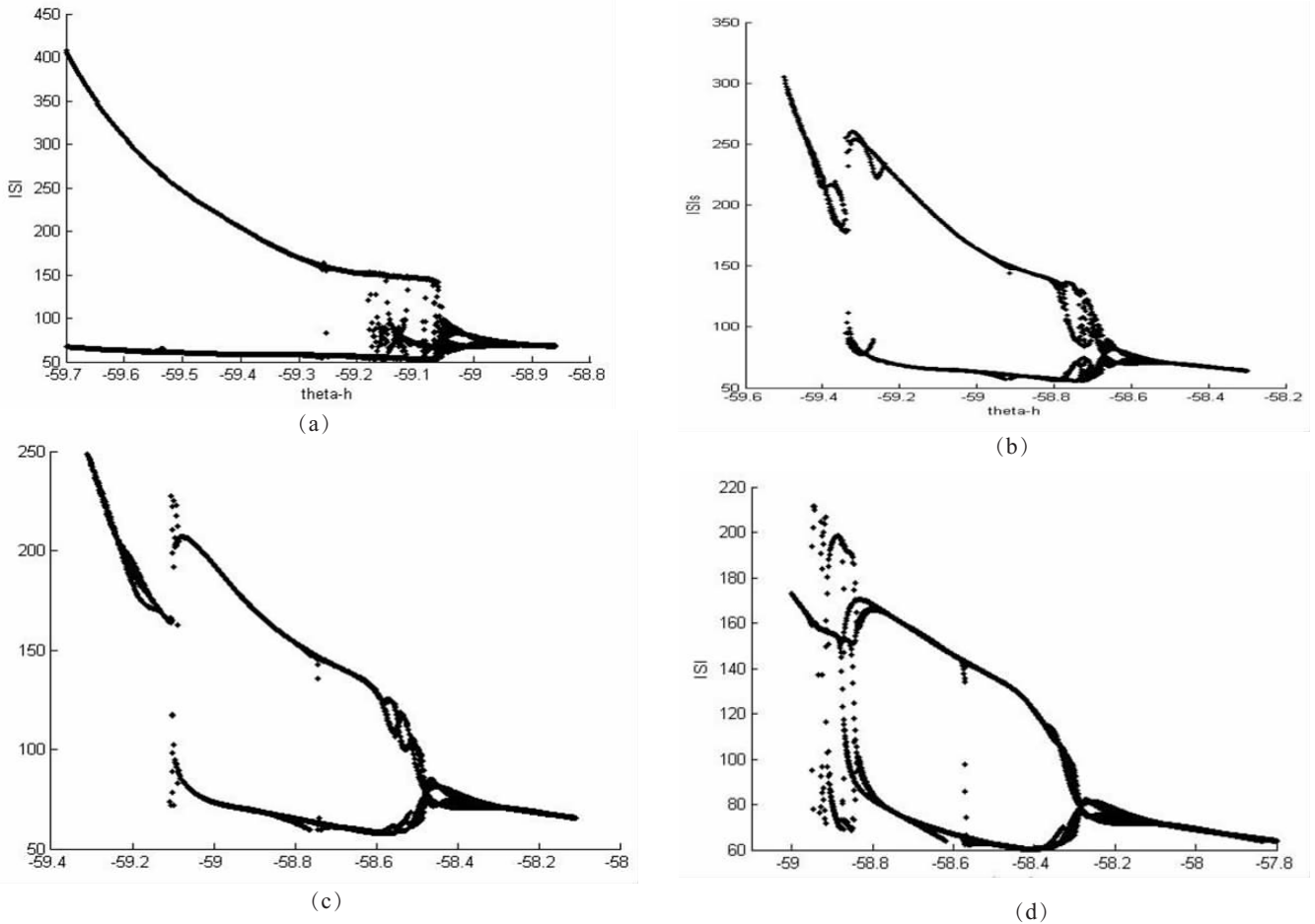


图 3 a~d. 对应 $I_s=1.5 \mu A/cm^2$, g_d 依次为 0.69, 0.79, 0.84, 0.89 mS/cm^2 时, ISIs 随钠电流的平衡电位 θ_h 变化的分岔图 ISIs vs. θ_h

Fig.3 a~d . For $g_d=0.69, 0.79, 0.84, 0.89 mS/cm^2$ and $I_{app}=1.5 \mu A/cm^2$, Bifurcation diagram of interspike intervals (ISIs) for θ_h

0.89, 开始分岔的 ISIs 值随 g_d 增大减小; ③混沌放电范围大小不同; 除此之外, 还可以看见一些现象, 即 i: g_d 越大, 出现分岔所需的刺激 θ_h 就越大, 在 θ_h 上也出现了“延迟”; ii: b~c 的变化是一个渐进过程 (图形相似程度高)。

(2) 钠通道门变量 m 的影响

图 4.a 中, $I_s=1.5 \mu A/cm^2$, $g_d=0.39 mS/cm^2$, 我们可以看出, 瞬态钠电流中的变量 θ_m 对神经元发放模式的影响十分明显, 得到的 ISIs 序列表现出很好的倍周期分岔现象, 针对这种现象以及在前面几小节中分岔图出现的 '相似性', 本文在接下来对门变量 σ_m 的讨论中, 我们做了一个基于三维的 ISIs 分岔分析探讨分岔以及分岔的变化规律。见图 5。

分析: 图 5 的 a 是五个分岔图的整体观, 可以看出, 随着 σ_m 的变化, 当 g_d 为 0.39 mS/cm^2 , 0.89 mS/cm^2 , 1.49 mS/cm^2 , 1.99 mS/cm^2 , 2.49 mS/cm^2 时, 神经元的发放模式都出现了倍周期分岔和逆倍周期分岔; b 中看出这些分岔图在大体框架上重叠, 也就是前面所提到的 '相似性'; c 中随着 g_d 值的增大, 看出 i. 开始分岔所需的 σ_m 值也随着增大, 即分岔模式在 X 轴 σ_m 上有“延迟”效应; ii. 开始分岔时的 ISIs 的大小

逐渐减小 \rightarrow 反映到放电上为: 紧张性放电更强, 放电的频率更高。

以上说明了参数 g_d 对分岔模式的影响, 主要表现在改变 σ_m 分岔点的位置, 并不影响分岔模式。 g_d 对放电的频率影响比较明显, g_d 越大, 紧张性放电越强, 放电频率越高。

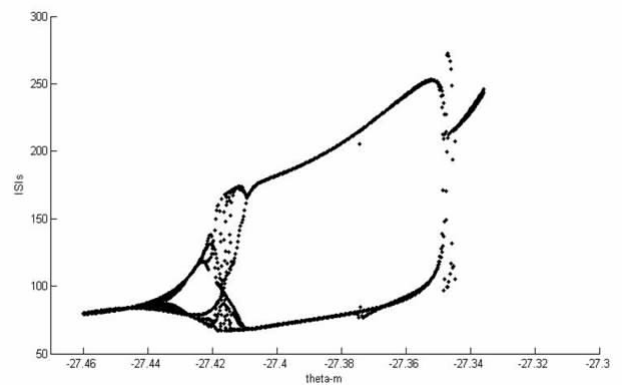


图 4 ISIs 随钠门变量参数 θ_m 变化的分岔图 ISIs vs. θ_m

Fig.4 Bifurcation diagram of interspike intervals (ISIs) for θ_m

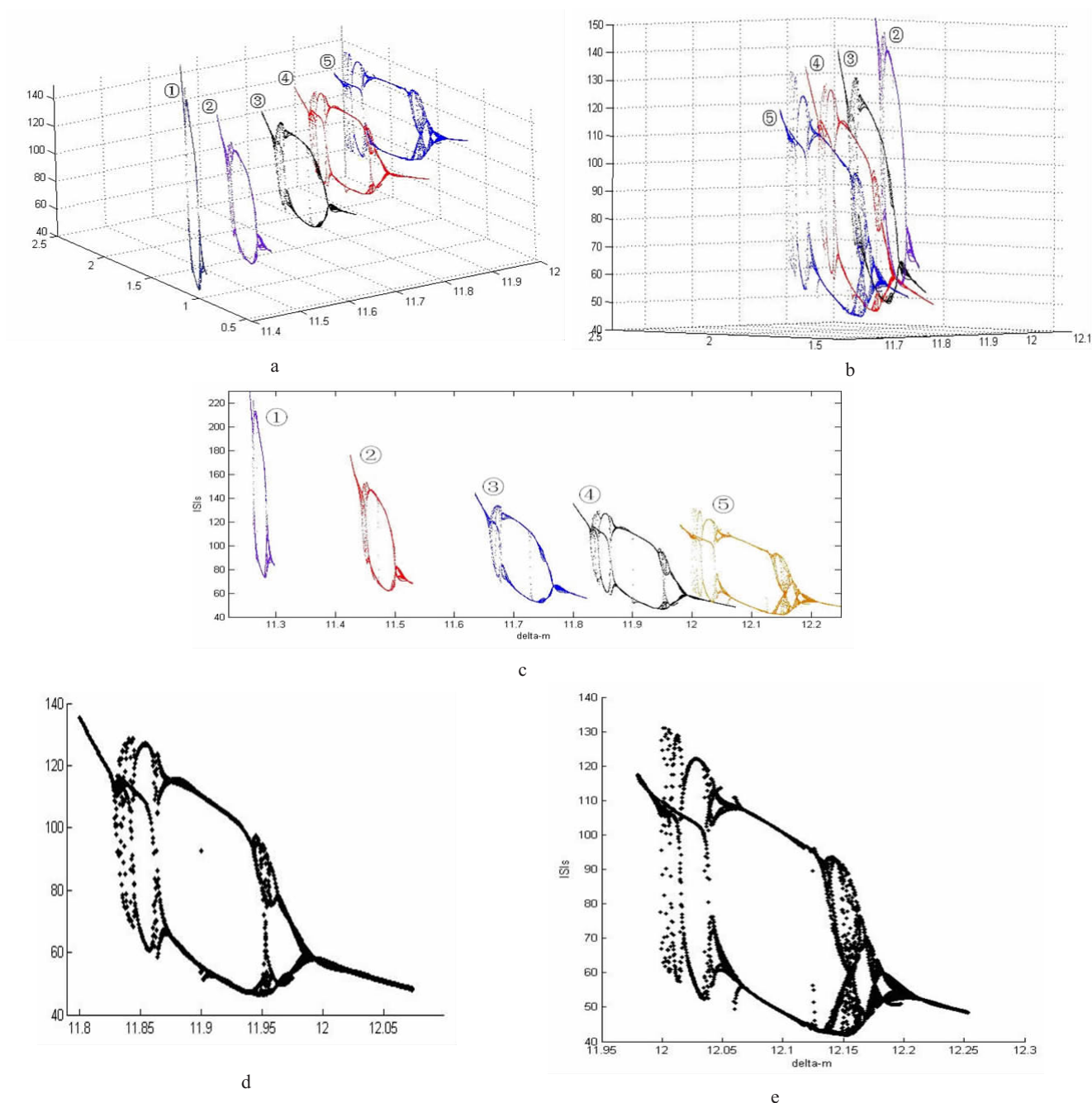


图5 a.-c. ISIs 随参数 σ_m 和 g_d 变化的分岔图;其中, $I_s=1.5 \mu A/cm^2$; ①~⑤: g_d 依次为 0.39, 0.89, 1.49, 1.99, 2.49 mS/cm²; d 和 e 对应④和⑤; X 轴: σ_m ; Y 轴: g_d ; Z 轴: ISIs

Fig.5 a.-c. For $I_s=1.5 \mu A/cm^2$, bifurcation diagram of ISIs for σ_m and g_d ; ①~⑤: $g_d=0.39, 0.89, 1.49, 1.99, 2.49$ mS/cm²; X axis: σ_m ; Y axis: g_d ; Z axis: ISIs

3 总结

本文通过对 FS 模型进行数值分析, 对皮层中间神经元的发放模式进行了研究。研究了平衡电位 V_{Na} , 钠通道门变量 m 以及 h 对皮层中间神经元发放模式的影响。随着平衡电位 V_{Na} , 钠通道门变量 m 以及门变量 h 对皮层的改变, 皮层中间神经元发放模式转移过程中, 出现了倍周期分岔和逆倍周期分岔现象。并

且, 经过倍周期分岔和逆倍周期分岔后, 发放模型从分岔模式最后回归到周期 1 簇的放电模式。最后在三维图形中分析了 g_d 对神经元发放模式转移的影响, 得出 g_d 对分岔模式的影响, 主要表现在改变 σ_m 分岔点的位置, 并不影响分岔模式的转移。 g_d 的增大会使放电频率增高。

参考文献:

[1] Z Yang,L Qishao,L Li. The genesis of period-adding bursting without bursting-chaos in the Chay model .Chaos, Solitons and Fractals, 2006, 27(3):689-697.

[2] Daniel Durstewitz,Thomas Gabriel. Dynamical basis of irregular spiking in NMDA -Driven prefrontal cortex neurons. Cerebral Cortex, 2007,(17):894-908.

[3] F Saraga,T Balena,T Wolansky,C T Dickson,M A Woodin. Inhibitory synaptic plasticity regulates pyramidal neuron spiking in the rodent hippocampus .Neuroscience, 2008,155:64-75.

[4] McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, Prince DA (1985) Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. J Neurophysiol 54:782-806.

[5] Daniel B Rubin,Thomas A Cleland. Dynamical Mechanisms of Odor Processing in Olfactory Bulb Mitral Cells .Journal of Neurophysiology, 2006,96:555-568.

[6] kawaguchi Y., & Hama K.. Two subtypes of non-pyramidal cells in rat hippocampal formation identified by intracellular recording and HRP injection[J]. Brain Research, 1987,411:190-195.

[7] Gupta A, Wang Y, Markram H (2000) Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. Science 287:273-278.

[8] Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, et al.(2004) Interneurons of the neocortical inhibitory system. Nat Rev Neurosci 5:793-807.

[9] Tateno T, Harsch A, Robinson HP (2004) Threshold firing frequency-Current relationships of neurons in rat somatosensory cortex: Type 1 and type 2 dynamics. J Neurophysiol 92:2283-2294.

[10] Citation: Golomb D, Donner K, Shacham L, Shlosberg D, Amitai Y, et al. (2007) Mechanisms of firing patterns in fast-spiking cortical interneurons. PLoS Comput Biol 3(8):e156.

[11] 王海侠,陆启韶,郑艳红. 神经元模型的复杂动力学:分岔与编码. 动力学与控制学报, 2009,7(4):293-296.

[12] 陈琳, 潘海鸿,黄江,等. 海马神经网络发育中自发活动的动力学分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2009,(01).

(上接第 3044 页)

在定标和测量时把微波天线置于辐射器前方完全相同的固定点的条件下,当微波热疗机输出功率一定时,对称振子天线上所感应出的信号电压也保持稳定,经过二极管检波、放大以及 A/D 转换后,该电压可以送入单片机进行测量。特别重要的是,该二极管检波电压与微波热疗机实际输出功率之间有单调的函数关系。实际测量数据显示,随着微波热疗机输出功率的增大,测量得到的 O 点二极管检波电压值也随着增大,满足简单的线性关系 $P = 358.65 V - 61.91$,实际测量得到微波热疗机输出功率值与校准功率值基本一致,误差小于 5%。

本文介绍的测量方法和装置操作简便、结果准

确,利用此方法可以在医院现场方便、准确地对微波热疗机输出微波功率进行监测。因此,相信本文的研究成果一定会使得微波热疗机在临床应用上更加安全和稳定。

参考文献:

[1] 江楠,王祝盈,等. 一种新的微波热疗机输出功率定标方法[J]. 中国医学物理杂志, 2009,26(6):1528-1530.

[2] 施鹤年. 肖特基二极管检波器用于微波功率探头的理论分析与研制[J]. 现代雷达, 1998,1:50-51.

[3] 张德齐. 微波天线基础[M]. 北京:北京工业出版社,1985,49-50.

[4] 钟景华. 利用肖特基检波器实现大动态微波功率测量[J]. 计量学报. 1998,19(4):317-318.