

皮层锥体神经元模型的动力学分析*

汪雷 刘深泉

(华南理工大学理学院应用数学系, 广州 510640)

摘要 簇发放是锥体神经元的一种典型特性,在确定性的信号传递和突触可塑性方面有着很重要的功能作用,本文通过对一类可产生复杂簇发放的皮层锥体神经元房室模型的研究,从非线性动力学角度对模型所产生的复杂簇发放做了详细的分析,讨论了不同电生理参数条件下,模型簇发放中所蕴含着的丰富的动力学性质,如:峰峰间距(InterSpike Intervals, ISIs)的加周期分岔和倍周期分岔等,通过模型分析结果可进一步理解皮层锥体神经元动作电位簇发放中所蕴含的丰富的发放模式和节律编码。

关键词 房室模型, 复杂簇发放, ISIs, 加周期分岔, 倍周期分岔

引言

锥体神经元是存在于大脑皮层、海马和扁桃体中的一类神经元. 它也是哺乳动物前额皮质和皮质脊髓束的主要兴奋性单元. 有关锥体神经元的研究也是非常多的,如 Daniel Durstewitz 和 Thomas Gabriel^[1]对前额皮层锥体神经元的 irregular 发放的动态机制作了详细的讨论, F. SARAGA 等^[2]对啮齿类海马锥体神经元的抑制性突触可塑性做了研究, Katsumi Tateno 等^[3]对锥体神经元在海马 CA3 神经元时空网络中的编码做了很好的分析.

在大部分皮层区域中,锥体神经元可产生固定形式的动作电位簇,称为复杂峰发放或复杂簇发放. 这些簇发放约由 30ms 的窗口内 2-7 个动作电位组成. 最初在海马单片细胞外记录中被观察到,而后通过细胞内记录也得到证实. 簇发放被认为在确定性信号传递^[4-5]和突触可塑性^[6]方面扮演着很重要的作用. 而它的产生则涉及复杂的物理、化学过程,并受大量的内部和外部因素(如神经元内外的各种离子浓度、各个离子通道活性、不同房室之间连接强度、去极化电流和膜电容等)的影响,因此必然出现丰富的非线性动力学行为.

模型研究表明这些簇振荡是由各种各样生理参数的改变所造成的. 对这些簇振荡进行系统分析的最早者是 Rinzel^[7]. 从数学模型的角度对不同簇发放模式的分析可以让我们更深入的理解它们的

生物物理特性、产生以及不同发放模式之间的转变^[8]. Rinzel 把系统变量分为慢变和快变两种. 从理论的观点来看,一个簇是由慢变量和快变量共同作用形成的动作电位波所构成的. 对一个簇发放进行分析就需要我们很好的区分慢变系统和快变系统,通常把慢变系统固定为一个参数,然后映射快变系统. 基于这些方法,几种典型的簇发放类型已经被确定和分析,如:三角形(triangular)、方波形(square-wave)、抛物形(parabolic)和椭圆形(elliptic)簇发放模式^[8-9]. 作为一种方波形簇发放的复杂簇发放也在 2000 年由 Kepecs 和 Wang 通过简化的皮层锥体神经元房室模型模拟得到^[10].

神经元放电序列的分岔模式已得到越来越多的研究,文献[11]通过实验记录到了大鼠坐骨神经脉冲发放的时间间隔及其放电节律的分岔模式,结果表明数值模拟和实验结果相一致. 文献[12]通过快慢动力学分析和基本分岔分析研究了外界直流电或内在参数引起的各种类型的簇放电和峰放电模式,并发现一系列的 ISIs 分岔模式. 文献[13]也在实验中发现了系统参数改变对神经元放电节律及其分岔结构的影响. 通过对 Kepecs 和 Wang 模型的分析,我们从动力学角度来理解复杂簇发放的不同模式以及其中蕴含着的丰富的动力学分岔特性.

1 模型与方法

为了研究复杂簇发放现象,Kepecs 和 Wang 简

2010-11-06 收到第 1 稿,2010-12-05 收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目(10872069)

化后的皮层锥体神经元房室模型只包含了少量的生物物理机制,同 Pinsky 和 Rinzel^[14] 一样,把胞体以及其周围区域作为一个房室,树突作为另一个房室.胞体房室只包含了可产生动作电位的 Na 和 K 两种离子通道,而树突房室则包含了一个慢变 K 通道和一个持续 Na 通道,如下图 1:

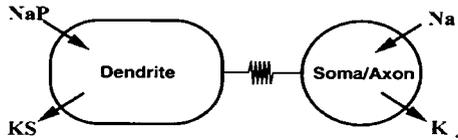


图 1 皮层锥体神经元的房室模型

Fig. 1 Compartment model of cortical pyramidal neuron

皮层锥体神经元的具体模型描述如下:

$$C_m \frac{dV_s}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Leak} - \frac{ge}{p}(V_s - V_d) + I_{soma}$$

$$C_m \frac{dV_d}{dt} = -I_{NaP} - I_{KS} - I_{Leak} - \frac{ge}{(1-p)}(V_d - V_s)$$

+ $I_{dendrite}$

其中, I_{soma} 和 $I_{dendrite}$ 表示注入到对应房室的电流. 电压依赖的离子电导用标准的 HH 法则来描述:

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}), \alpha_m = -0.1(V + 31) / (\exp(-0.1(V + 31)) - 1), \beta_m = 4 \exp(-(V + 56)/18), \alpha_h = 0.07 \exp(-(V + 47)/20), \beta_h = 1 / (\exp(-0.1(V + 17)) + 1), I_K = g_K n^4 (V - E_K), \alpha_n = -0.01(V + 34) / (\exp(-0.1(V + 34)) - 1), \beta_n = 0.125 \exp(-(V + 44)/80), I_{NaP} = g_{NaP} m_\infty^3 (V - E_{Na}), m_\infty = 1 / (1 + \exp(-(V + 57.7)/7.7)), I_{KS} = g_{KS} q (V - E_K), q_\infty = 1 / (1 + \exp(-(V + 35)/6.5)), \tau_q = 200 / (\exp(-(V + 55)/30) + \exp((V + 55)/30)), I_{Leak} = g_{Leak} (V - E_{Leak})$$

膜电容 $C_m = 1 \mu F/cm^2$. 房室连接电导是可以改变的,这里我们取基本值 $g_c = 1 mS/cm^2$. 两个房室之间的面积是不对称的,这里我们也把它作为一个参数来考虑,胞体面积与总面积之比的基本值 $p = 0.15$. 温度比例因子 $Fm = 10, Fh = Fn = 3.33$. 其它的参数值为: $g_{Leak} = 0.18, g_{NaP} = 0.12, g_{KS} = 0.7, g_{Na} = 55, g_K = 20, E_{Leak} = -65, E_{Na} = 55, E_K = -90 (mV)$.

模型总共有 6 个微分方程组成,其数值解都是在 MATLAB 软件中运用四阶 Runge - Kutta 方法求解所得,并且只考虑在树突房室处加直流电刺激,胞体处不加刺激,数值所得结果已经过反复验证.

2 模拟结果与分析

2.1 离子通道电导系数的影响

有关离子通道对神经元放电影响的文献有很多,如文献 [15-17] 分析了不同离子通道电导系数对神经元放电模式以及不同模式之间转变的影响,得出了丰富的数值结果. 一般地,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

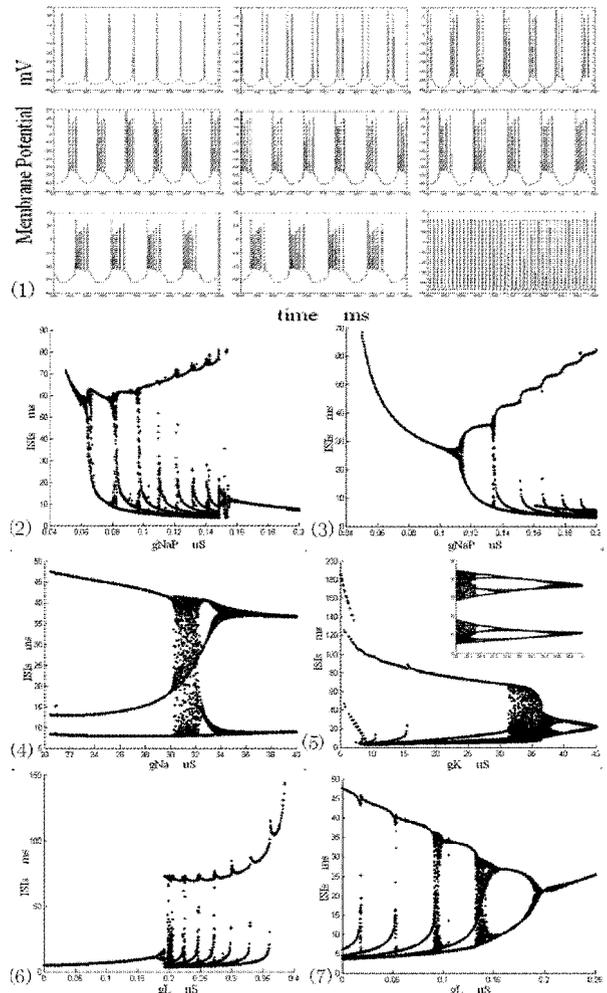


图 2 (1) 为 $I_{dendrite}$ 时,胞体处膜电位的加周期发放序列,周期个数依次为 1~8,对应的 g_{NaP} 值分别为 0.05, 0.07, 0.09, 0.105, 0.115, 0.125, 0.135 和 0.143;

(2)~(7) 为 ISIs 关于不同电导参数的分岔图

Fig. 2 (1) is the somatic membrane potential map under the simulation of $I_{dendrite} = 3.5 nA$, from period-1 to 8 for g_{NaP} is 0.05, 0.07, 0.09, 0.105, 0.115, 0.125, 0.135 and 0.143 respectively; (2)~(7) are ISIs bifurcation diagrams with the variation of different ion conductance

数越大. 下面我们对模型中存在的几种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. 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。

通过图 2(1) ~ (2) 我们可以看出,在树突注入电流强度为 $I_{dendrite} = 3.5nA$ 情况下,皮层锥体神经元胞体放电序列呈现很明显的加周期现象,随着 $gNaP$ 值从 0.05 逐渐增大到 0.143, $ISIs$ 序列从周期 1 簇放电加周期分岔到周期 2 簇放电,而后周期逐步增加到周期 8 簇放电,最后进入周期 1 峰放电.如图 2(3),在 $Cm = 0.5$ 和 $I_{dendrite} = 3.0nA$ 时,皮层锥体神经元胞体放电的 $ISIs$ 序列也有明显的加周期分岔现象。

图 2(4) 中,在 $Cm = 0.5$ 和 $I_{dendrite} = 3.0nA$ 时,皮层锥体神经元胞体放电序列表现为明显的倍周期分岔和加周期分岔现象,随着 gNa 值从 40 逐渐减小到 20, $ISIs$ 序列首先从周期 2 簇放电经倍周期分岔到周期 4 簇放电,然后通过一个混沌区到周期 3 簇放电。

图 2(5) 中, $I_{dendrite} = 3.0nA$ 在时,皮层锥体神经元胞体放电序列表现为倍周期分岔现象,尤其是在 38 - 40 这一范围内,倍周期现象表现的尤为明显,随着 gK 值从 40 逐渐减小到 38, $ISIs$ 序列首先从周期 2 簇放电经倍周期分岔到周期 4 簇放电,而后再分岔到周期 8 簇放电。

图 2(6) ($I_{dendrite} = 3.5nA, gc = 0.5$) 和图 2(7) ($I_{dendrite} = 3.5nA, Cm = 0.5$) 中,皮层锥体神经元胞体放电序列表现为加周期分岔和倍周期分岔现象,这从 $ISIs$ 分岔图中可以很容易看出。

以上分析表明,皮层锥体神经元不同离子通道电导系数对神经元的活动特性(动作电位)有明显的影响,表现为丰富的簇发放模式以及不同簇发放模式之间的转变。

2.2 平衡电位的影响

从模型中,我们可以看出里面存在 ENa 、 EK 和 EL 三个平衡电位值,而从电生理学知识可知,离子的平衡电位值与该离子的内外浓度有关,在活动着的神经元中,离子在膜内外的浓度是会变化的,从而导致离子平衡电位值出现波动.有关离子平衡电位对神经元放电的影响,文献 [18] 也做过分析和研究.理论上离子平衡电位的计算采用 $NERNST$ 电能,温度的膜的形态结构也影响平衡电位的大小.下面我们通过改变 ENa 、 EK 和 EL 三个值,来考察它们对神经元动作电位放电序列的影响。

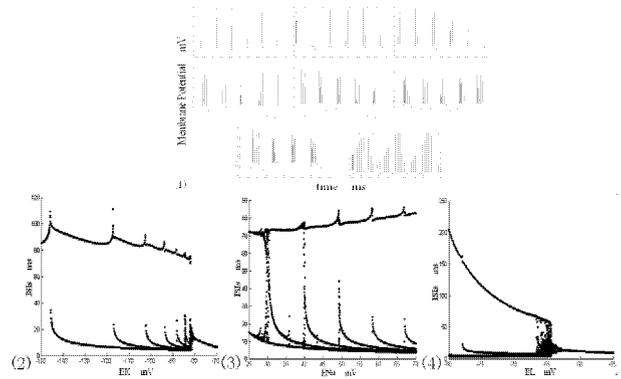


图 3 (1) 为 $I_{dendrite} = 3.0nA$ 时,胞体处膜电位的加周期发放序列,周期依次为 1 ~ 7,对应的 EK 值分别为 $-150, -130, -110, -100, -90, -85$ 和 -83 ; (2) ~ (4) 为 $ISIs$ 关于不同平衡电位的分岔图.图 3 (1) is the somatic membrane potential map under the simulation of $I_{dendrite}$, from period 1 to 8 for EK is $-150, -130, -110, -100, -90, -85$ and -83 respectively; (2) ~ (4) are $ISIs$ bifurcation diagrams with the variation of different equilibrium potential

通过图 3(1) ~ (2) 我们可以看出,在树突注入电流强度为 $I_{dendrite} = 3.0nA$ 情况下,皮层锥体神经元胞体放电序列呈现很明显的加周期现象,随着 EK 值从 -150 逐渐增大到 -70 , $ISIs$ 序列从周期 1 簇放电加周期分岔到周期 2 簇放电,而后周期逐步增加到周期 7 簇放电,最后进入周期 1 峰放电。

图 3(3) 中,在 $I_{dendrite} = 3.0nA$ 时,皮层锥体神经元胞体放电序列也表现为明显的加周期分岔现象,随着 ENa 值从 25 逐渐增大到 70, $ISIs$ 序列首先从周期 2 簇放电经加周期分岔到周期 3 簇放电,而后周期逐步增加到周期 7 簇放电。

图 3(4) 中,在 $I_{dendrite} = 4.0nA5, Cm = 0.5$ 时,皮层锥体神经元胞体放电序列也表现出复杂的周期分岔现象,这给了我们很多启示。

通过以上分析可得出,平衡电位值的大小对神经元的活动特性(动作电位)有很大的影响,表现为丰富的簇发放模式以及不同簇发放模式之间的转变,这可从图 3 中丰富的 $ISIs$ 分岔模式很容易看出,为我们进一步理解神经元动作电位序列的产生和传导提供了线索。

2.3 温度因子的影响

在文中所示的神经元模型中,温度因子的作用主要体现在对变量 m 、 h 和 n 变化的控制中,因此,温度因子值的改变会造成 m 、 h 和 n 的变化速率的不同,进而影响神经元动作电位不同模式的产生以及它们之间的转化,而对于这一影响,也有文献做

过详细的分析. 鉴于它的重要性, 我们也通过文中模型来考察这一因子的改变对模型中簇发放产生和传导的影响, 并对其中所蕴含的丰富的动力学现象作了分析.

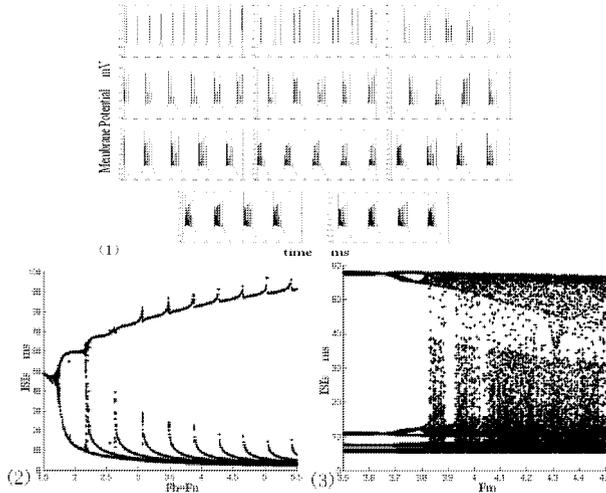


图4 (1) 为 $I_{dendrite} = 3.0nA$ 时, 胞体处膜电位的加周期发放序列, 周期依次为 1~11, 对应的 $Fh(=Fn)$ 值分别为 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.0, 3.3, 3.7, 4.2, 4.5, 4.8, 5.3 和 5.5. (2)~(3) 为 ISIs 关于不同温度因子的分岔图

Fig. 4 (1) is the somatic membrane potential map under the simulation of $I_{dendrite} = 3.0nA$, from period -1 to 11 for $Fh(Fn)$ is 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.0, 3.3, 3.7, 4.2, 4.5, 4.8, 5.3 and 5.5 respectively; (2)~(3) are ISIs bifurcation diagrams with the variation of different temperature scaling factors

通过图4(1)~(2)我们可以看出, 在树突注入电流强度为 $I_{dendrite} = 3.0nA$ 情况下, 皮层锥体神经元胞体放电序列呈现很明显的加周期现象, 随着 Fh 值从 1.5 逐渐增大到 5.5, ISIs 序列从周期 1 簇放电加周期分岔到周期 2 簇放电, 而后周期逐步增加到周期 11 簇放电.

图4(3)中, 在 $I_{dendrite} = 4.2nA$ 时, 皮层锥体神经元胞体放电序列则表现出复杂的周期分岔现象, 具体则需要更深入的分析.

通过以上分析可知, 温度因子在神经元动作电位的发放模式和传递过程中扮演着非常重要的角色, 表现为丰富的簇发放类型以及不同簇发放模式之间的规律性转变, 这也可从图4中丰富的 ISIs 分岔模式很容易看出, 并为我们进一步理解神经元动作电位序列的产生和传导提供了启示.

3 讨论

通过确定簇发放的详细机制, 可以对不同的发

放行为序列以及它们之间的转化特性进行更深入的理解, 这种理解对影响发放模式不同因素的研究和学习有很大的促进作用, 我们通过对一类可产生复杂簇发放的皮层锥体神经元房室模型的力学分析, 得出该模型以下几点动力学特性:

(1) 离子通道对神经元放电的影响是很显著的, 很多学者都对此做过各方面的分析, 在本文模型中我们发现, 在不同的离子通道电导系数下, 模型所体现出来的复杂簇发放中有着非常丰富的动力学分岔现象, 这从峰峰间距 ISIs 的加周期分岔和倍周期分岔我们可以很容易看出, 进一步说明了各种离子通道电导系数的重要性, 以及它在神经元动作电位不同簇发放的产生、传导和转化中有着很重要的影响.

(2) 平衡电位在神经元动作电位产生过程中也有着很重要的影响, 我们通过对模型中离子平衡电位的改变, 考察了模型中复杂簇发放所存在的各种非线性动力学现象, 具体表现为 ISIs 的倍周期分岔, 表明了离子平衡电位在神经元动作电位簇发放序列不同模式的产生、传导和转化中的重要作用.

(3) 最后通过分析温度因子, 表明了它们在膜电位簇发放中的不同影响, 这也可从它们对应膜电位序列的 ISIs 分岔图很容易看出. 进而说明了温度因子在神经元动作电位序列不同簇发放模式的产生、传导和转化中的重要作用, 为我们进一步理解其编码特性提供了很好的依据和启示.

神经信息处理时当代的科学前沿和热点课题之一, 而神经信息的编码问题又是神经信息处理研究中的热点为题. 虽然各种编码的机制不同, 但是节律已被作为一种主要的编码方式, 因此对神经系统动作电位及其放电模式转化规律的研究已变得越来越重要.

参 考 文 献

- 1 Daniel Durstewitz, Thomas Gabriel. Dynamical basis of irregular spiking in NMDA-Driven prefrontal cortex neurons. *Cerebral Cortex*, 2007, 17: 894~908
- 2 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
- 3 Katsumi Tateno, Hatsuo Hayashi, Satoru Ishizuka. Com-

- plexity of spatiotemporal activity of a neural network model which depends on the degree of synchronization. *Neural Networks*, 1998, 11(6): 985 ~ 1003
- 4 Jolm E Lisman. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends in Neuroscience*, 1997, 20: 38 ~ 43
 - 5 Wang X J. Fast burst firing and short-term synaptic plasticity: a model of neocortical chattering neurons. *Neuroscience*, 1999, 89(2): 347 ~ 362
 - 6 Huerta P, Lisman J. Bidirectional synaptic plasticity induced by a single burst during cholinergic theta oscillation in CA1 in vitro. *Neuron*, 1995, 15: 1053 ~ 1063
 - 7 Rinzel J. A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. *Lecture Notes in Biomathematics*, 1987, 71: 267 ~ 281
 - 8 Wang X J, Rinzel J. Oscillatory and bursting properties of neurons. Cambridge: MIT Press, 1995
 - 9 Bertram R, Butte M J, Kiemel T, Sherman A. Topological and phenomenological classification of bursting oscillations. *Bull Math Biol*, 1995, 57(3): 413 ~ 439
 - 10 Adam Kepecs, Xiao-Jing Wang. Analysis of complex bursting in cortical pyramidal neuron models. *Neurocomputing*, 2000, 32-33: 181 ~ 187
 - 11 Li L, Gu H G et al. A series of bifurcation scenarios in the firing pattern transitions in an experimental neural pacemaker. *Int. J. Bif. And Chaos*, 2004, 14(5): 1813 ~ 1817
 - 12 Yang Z Q, Lu Q S, Li L. The genesis of period - adding bursting without bursting-chaos in the chay mode. *Chaos, Soliton & Fractals*, 2006, 27: 689 ~ 697
 - 13 Xie Y, Xu J X et. al. Dynamical mechanisms for sensitive response of aperiodic firing cells to external stimulation. *Chaos, Soliton & Fractals*, 2004, 22: 151 ~ 160
 - 14 P F Pinsky, J Rinzel. Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 1994, 1: 19 ~ 60
 - 15 Jianwei Shuai, Marom Bikson, Philip J Hahn, Jun Lian, Dominique M Durand. Ionic Mechanisms Underlying Spontaneous CA1 Neuronal Firing in Ca²⁺-Free Solution. *Biophysical Journal*, 2003, 84(3): 2099 ~ 2111
 - 16 Daniel B Rubin, Thomas A Cleland. Dynamical Mechanisms of Odor Processing in Olfactory Bulb Mitral Cells. *Journal of Neurophysiology*, 2006, 96: 555 ~ 568
 - 17 谢勇, 徐建学等. 混沌放电的可兴奋性细胞对外界刺激反应敏感的动力学机制, 生物物理学报, 2004, 20(3): 209 ~ 216 (Xie Y, Xu J X et. al. The dynamical mechanisms for the sensitive response of excitable cells with chaotic firing to external stimulation. *Acta Biophysica Sinica*, 2004, 20(3): 209 ~ 216 (in Chinese))
 - 18 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 (Wang H X, Lu Q S and Zheng Y H. Complex dynamics of the neuronal model: bifurcation and encoding. *Journal of Dynamics and Control*, 2009, 7(4): 293 ~ 296 (in Chinese))

DYNAMICAL ANALYSIS OF CORTICAL PYRAMIDAL NEURON MODEL*

Wang Lei Liu Shenquan

(Department of Mathematics, School of Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract The complex bursting of a kind of cortical pyramidal neuron model, was analyzed. The roles of electrophysiological parameters under different cases were discussed, and the rich dynamical properties were obtained in the complex bursting of the pyramidal neuron, such as the period adding bifurcation and period doubling bifurcation of InterSpike Intervals (ISIs). From the model results, we can get a further understanding of the rich firing patterns and rhythm coding which are contained in the complex burst firing of cortical pyramidal neuron.

Key words compartment model, complex bursting, ISIs, period adding bifurcation, period doubling bifurcation

Received 6 November 2010, revised 5 December 2010.

* Project Supported by the National Nature Science Foundation of China(10872069)