

房室模型的综述

1 前言

神经系统可能是我们体内最复杂和最重要的系统。它负责传递有关肌肉运动和感官输入的信息，使我们能够与周围的世界互动并感知它们。神经系统主要由称为神经元的大量互连细胞网络组成。因此，对神经元的研究具有重要意义，因为了解神经元本身的性质有助于理解它们如何在更大的网络中协同工作。

1.1 神经元解剖学

神经元可以分解为三个主要部分：躯体，树突和轴突。体细胞是神经元的主体，具有容纳细胞核的半透性细胞膜。树枝状结构形成一个巨大的树状结构，从躯体延伸出来。树突负责接收来自其他神经元的突触输入（神经递质）。神经元的轴突是长轴状结构，终止于轴突末端。轴突末端负责释放由其他神经元的树突所接收的神经递质。神经元图如图 1 所示。树突和轴突末端的大分支结构允许每个神经元与数千个其他神经元连接，形成大规模的通信网。神经元通过突触进行通信，突触由轴突终端中的电脉冲触发。轴突末端的电脉冲释放神经递质，该神经递质与另一神经元的树突上的受体位点结合。树突上的兴奋性神经递质的累积可以引起动作电位，这是跨细胞膜的电压的大的尖峰。该电脉冲可以沿树突移动到轴突终端，其中可以定位其他突触，允许信息在网络上传播。

1.2 数学方法

为了捕获沿单个神经元的电脉冲传播的基本动态，可以使用数学方程。然而，神经元的复杂生理结构产生难以分析的方程式。跨越神经元细胞膜的潜在差异取决于空间和时间，因此生理上准确的神经元模型将受部分差异方程（PDE）控制。PDE 难以通过分析和数值分析。为了克服这种困难，神经元可以通过称为区室化的过程离散化（图 2）。当神经元被划分时，它被分解成称为隔室的不连续区段。

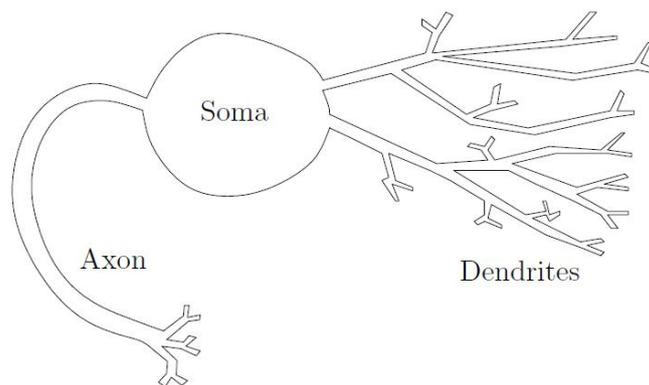


图 1：神经元图。神经元的三个主要部分是体细胞，树突和轴突。

单个隔室没有空间依赖性，因此它们的电压仅取决于时间，这使得它们可以由普通的二元方程（ODE）控制。通常，对 ODE 系统的分析比 PDE 系统的分析容易得多。区室化过程允许使用空间独立的隔室对神经元进行建模。模型具有的隔室越多，其生理学上就越现实。然而，大隔室模型可能极难分析，因此可能难以揭

示导致特定神经元动力学的潜在机制。因此，分析具有少量隔室的模型更为实际。神经元的典型数学模型仅由单个隔室组成，这意味着轴突，体细胞和树突在仅具有单个电压的孤立隔室中组合在一起。在这种情况下，神经元的一些重要特征被忽略。例如，在动作电位期间，电脉冲沿树突的长度传播到体细胞，然后可能传播到轴突终端。这不能在单室模型中发生，因为树突，体细胞和轴突是由没有空间依赖性的均匀电压建模的。本报告的重点是分析具有两个隔室的神经元模型。一个隔间将模拟躯体，而另一个隔间将是树突的非常基本的模型。我们的模型将结合真实神经元的一些基本特征，包括从一个隔室到另一个隔室的电位转移，其模拟从树突到躯体的电位传播。通过改变体细胞室上树突状隔室的影响，我们希望确定和分析树突状隔室对神经元整体动力学的影响。这是我们将使用分叉分析解决的问题。

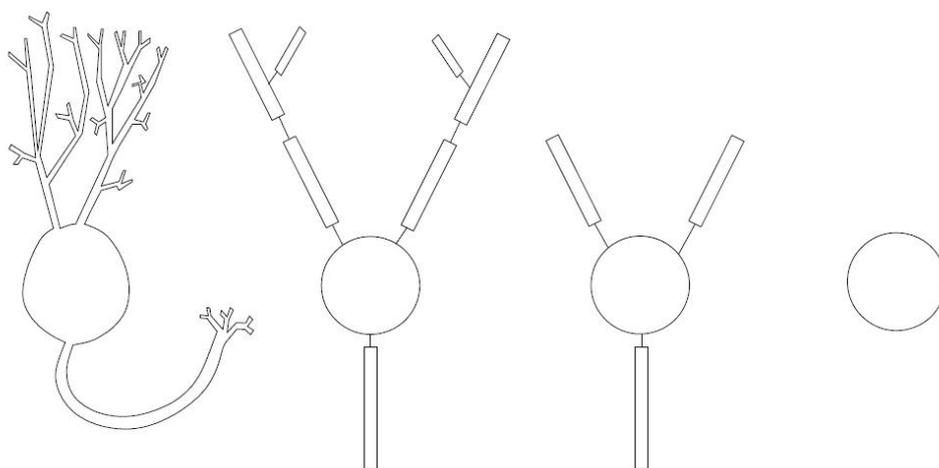


图 2：神经元的离散化。从左到右；一个完整的神经元，一个八室神经元，一个四室神经元，一个单室神经元。每个隔间都有一个独特的电压。完整的神经元模型是最复杂的，而单个神经元模型是最简单的。

1.3 动力系统理论

大多数动力系统，包括神经元系统，都无法通过分析解决。因此，必须使用替代方法来提取有关系统动态的信息。通常，这些方法涉及检查解决方案的定性结构。这些方法中最基本的是线性稳定性分析，其中方程是关于已知稳态平衡解的线性化并且计算特征值。特征值决定了平衡解的类型和稳定性，从而描述了局部系统动力学。但是，如果系统依赖于某些参数，通常很重要的是要知道这些平衡解决方案如何在一个或多个参数的变化下发展。这是分叉分析特别有用的地方。分叉分析允许在参数变化下跟踪已知解决方案，从而在广泛的参数范围内提供关于系统动态的信息。然而，更重要的是，分叉分析可以检测出现新解决方案或现有解决方案被破坏的关键参数值。与临界参数值一致的点称为分叉点。了解分叉点的位置非常重要，因为它标志着从一种动力学状态向另一种动力学状态的转变。分岔的确切类型和发生的动态转换的性质可取决于许多因素，例如，关于稳态解的线性化的零实部特征值的数量，或正规形状系数的值。稳态解与周期解之间的碰撞称为全局分岔。这是因为对稳态解的局部分析将不会揭示附近周期解的存在。出于这些原因，确定系统的全局动态需要更多的工作。分岔理论中一些最有力的工具是中心流形和正规形式定理，它们可以用来证明分岔点某些邻域中特定类型解的存在性和稳定性。通过在分叉点处应用这些定理，可以将完整的动力系统简

化为具有相同定性动力学的更简单的系统。该系统称为拓扑正规形式。对于接近分叉点的参数值，完整方程组的动力学与正常形式的动力学相同。因此，正规形式的解决方案结构在质量上与整个系统类似，并且正常形式可用于推断关于整个系统的动态的信息。然而，重要的一点是，两个定理都不能用于确定正常形式和完整系统具有定性相似动态的邻域的大小。

1.4 概述

在本报告中，我们分析了神经元的两室模型。特别地，我们感兴趣的是第二隔室如何模拟树突，影响神经元的整体动力学。为此，我们将使用分析和数值分岔理论的各个方面。

2 两房室模型

神经元的数值计算具有丰富的结果，其基础是 Hodgkin-Huxley 的离子通道模型和 Rall 的神经元被动电缆模型。神经元电缆模型的离散描述就是房室模型。房室模型将空间上连续的单个神经元分成离散的多个房室，房室之间相互连接后整体描述神经元的时空变化。1991 年 Traub 构造了一个由 19 个房室组成的海马 CA3 锥体神经元模型 [5]，Pinsky 和 Rinzel 在 Traub 的基础上提出了由两个房室构成的简化的 CA3 锥体神经元模型，从此，各类神经元的房室模型文献大量出现，实验结果分析结合房室模型讨论逐渐成为研究神经元电学特性的主要方法。在此，先给出本论文中所要用到的房室数学模型：

$$C_m \frac{dv_k}{dt} = r_k(v_{k-1} - v_k) + M_k r_{k+1}(v_k - v_{k+1})$$

其中， v_k 是第 k 个房室的膜电压，此房室可以用来表示胞体、树突或轴突，单位是 mV ； r_k 、 r_{k+1} 分别表示第 k 个房室与第 $k-1$ 及第 $k+1$ 个房室的耦合电导； C_m 表示膜电容，其值为 $1 \mu F / cm^2$ ； M_k 是房室之间的连接强度，在胞体处 $M_k=8$ ，在其它各房室处 $M_k=2$ 。神经元的数学建模是使用物理原理和使用精确确定的实验数据的经验方法的分析推导的有趣组合。通过将 these 方法应用于每个隔室，可以导出一个普通的微分方程系统，该系统模拟该隔室中的电压。出于我们的目的，我们只考虑具有两个隔室的神经元；体细胞室和树突室。在本节中，我们推导出控制跨越体细胞的潜在差异和跨细胞膜的离子的方程式。此外，我们讨论如何建模树突并呈现报告中使用的特定神经元方程。

2.1 胞体电位

与体内许多其他细胞一样，神经元的体细胞由浸入离子溶液中的半透性细胞膜组成。内部和外部（细胞内和细胞外）体细胞离子浓度的差异将导致离子跨越细胞膜，从而产生可测量的潜在差异和电性（参见图 3）。由于细胞膜具有分离电荷的能力，因此可以将其建模为电容器。整个体细胞的潜在差异是内部和外部潜力之间的差异。

$$V_s = V_i - V_e \quad (1)$$

当电子平衡时，将达到平衡电位。事实上，任意离子 A 的平衡势可以使用能斯特方程来计算，

$$E_A = \frac{RT}{nF} \ln\left(\frac{[A]_e}{[A]_i}\right) \quad (2)$$

其中 R 是通用气体常数， T 是绝对温度， n 是离子的电荷， F 是法拉第常数， $[A]_{i,e}$ 分别是内部和外部离子浓度。当体细胞不处于静电平衡时，离子穿过膜的运动产生电流，细胞膜充当电阻器。像电池膜一样的电容器和电阻器可以将其建模为简单的电子电路（图 4）。利用完善的电磁学定律，我们可以推导出一个能够模拟整个体细胞的潜在差异的不等方程。如上所述，细胞膜的作用类似于电容器，因此我们假设跨细胞膜的电压 V_s 满足等式

$$CV_s = Q \quad (3)$$

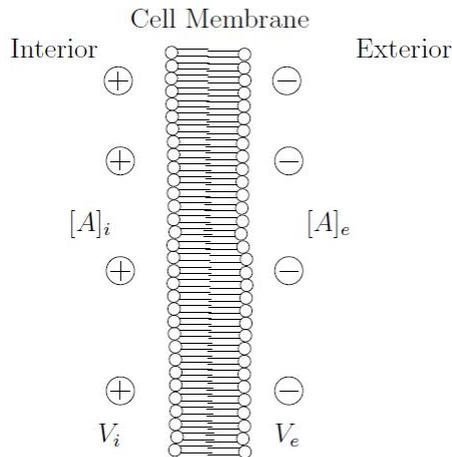


图 3：内部浓度 A_i 与离子的外部浓度 A_e 之间的差异导致离子在细胞膜上使用，从而产生潜在的差异。为了便于说明，我们使用了任意离子 A 。

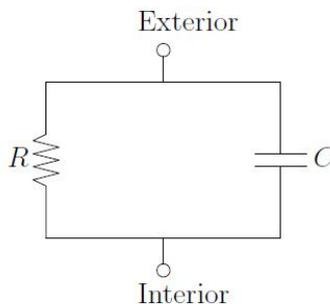


图 4：使用电容器和电阻器将细胞膜建模为电路。电阻器代表对膜上使用的所有离子的总电阻。

其中 C 是膜的电容， Q 是电荷， V_s 是上面定义的躯体的潜在差异。我们确定了这种表达方式，并且认识到每单位时间的电荷变化是最新的，有

$$C \frac{dV_s}{dt} = \frac{dQ}{dt} \equiv I \quad (4)$$

假设离子过程产生的电流与体电位具有线性关系。因此，电流-电压关系采用众所周知的形式 $V = IR$ ，其中 R 是电阻。就任意离子 A 而言，由电极产生的电流是

$$I_A = \hat{g}_A (V_s - E_A) \quad (5)$$

其中 E_A 是使用能斯特方程 (2) 计算的平衡势

$$\hat{g}_A \equiv \frac{1}{R_A}$$

是离子特异性膜电导。膜电导率是膜电阻的倒数。离子扩散产生的总电流量将表示为 I_{ion} ，其中

$$I_{ion} = \sum_i \hat{g}_i (V_s - E_i) \quad (6)$$

其中总和超过所有离子。在大多数神经元模型中， I_{ion} 包含泄漏项 $g_L = (V_s - E_L)$ ，它表示小的时间独立电流，它们共同作用以使体细胞电位达到平衡电位。现在我们已经拥有了控制电路各个元件的必要方程式，我们可以推导出一个控制整个电路的方程，理想情况是膜电位。Kirchhoff®定律指出，进入结的电流总和必须等于离开结的电流之和，因此细胞膜的状态方程是

$$C \frac{dV_s}{dt} + I_{ion} = 0 \quad (7)$$

在实验和理论分析中，通常将外部电流注入到体细胞中以刺激离子扩散。在这种情况下，膜电位的等式采用这种形式

$$C \frac{dV_s}{dt} + I_{ion} = I_{app} \quad (8)$$

其中 I_{app} 是施加的电流。

2.2 电压相关电导

在对穿过细胞膜的单一物种离子产生的电流进行建模时，我们假设电流建模方程采用的形式

$$I_A = \hat{g}_A (V_s - E_A)$$

\hat{g}_A 是膜的电导。然而，由于膜电导的生物学解释，单独该方程是不现实的。通过穿过开放的通道或门，离开细胞膜。因此，细胞膜的电导与打开多少通道并且可用于离子移动有关。通道的状态以及膜的电导通常取决于体细胞电位差。为了模拟通道的状态，采用统计方法并将膜电导写为

$$\hat{g}_A = g_A P_A, \quad 0 \leq P_A \leq 1 \quad (9)$$

其中 g_A 是最大电导，好像每个通道都是开放的， P_A 是与开放通道相关的电压依

赖概率。概率 P_A 通常是激活变量 a 和失活变量 b 的单项式，其采用形式

$$P_A = a_x b_y \quad (10)$$

指数 x 和 y 是整数，通常选择这些整数以获得最佳实验数据。统计上，激活变量是任何通道打开的概率，而失活变量是任何通道关闭的概率。因此，如果我们能够准确地模拟 (in) 激活变量的方程，我们就可以准确地描述膜电导和离子扩散产生的电流。模拟 (in) 激活变量演变的方程基于这样的前提，新道以与闭合信道的概率成比例的速率打开，反之亦然。因此，(in) 激活变量根据变化而变化

$$\frac{dc}{dt} = \alpha_c(1-c) - \beta_c c \quad (11)$$

其中 c 是激活或失活变量， $\alpha_c = \alpha_c(V_S)$ 和 $\beta_c = \beta_c(V_S)$ 分别是电压相关的开启和关闭速率。它处于开启和关闭速率，其中激活变量和失活变量之间出现差异。激活变量的电压依赖性与失活变量的电压依赖性相反。这将在下面变得明显。将 (11) 写成是有益的

$$\tau_c \frac{dc}{dt} = c_\infty - c \quad (12)$$

有

$$\tau_c = \frac{1}{\alpha_c + \beta_c} \quad (13)$$

是电压相关的时间常数和

$$c_\infty = \frac{\alpha_c}{\alpha_c + \beta_c} \quad (14)$$

是电压相关的稳态功能。稳态函数模拟 (in) 激活变量 c 的长期行为，其来自事实，如果

$$\frac{dc}{dt} \rightarrow 0, \quad c \rightarrow c_\infty$$

某些离子的激活可能比其他离子的激活快得多，在这种情况下，激活变量被稳态函数代替，以简化和减少普通的非等式方程组。与膜电导中的 (in) 激活变量的指数一样，选择开启和关闭速率函数以得到实验数据。这是霍奇金和赫胥黎在诺贝尔奖得主鱿鱼轴突模型中首次完成的。在他们的模型中，钠电导写成

$$\hat{g}_{Na} = g_{Na} m^3 h$$

m 和 h 分别是激活和失活变量。函数

$$\alpha_m = \frac{0.1(V+25)}{\exp[(V+25)/10]-1}$$

$$\beta_m = 4 \exp(V/18)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(V/20)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp[(V + 30)/10] + 1}$$

不是实验数据来模拟开盘价和收盘价。可以看出，开启和关闭速率的电压依赖性确实与激活和失活变量相反。

2.3 两室隔神经元

如上所述，具有两个隔室的神经元的建模在一个隔室模型中比在生理上更合理。在我们的神经元模型中，一个隔室将模拟体细胞，而第二个隔室将是树突的非常基本的模型。树突被建模为与躯体耦合的单个隔室。这是可以捕获树突空间范围的最简单模型。单独的隔室允许枝晶具有可以转移的胞体，这是神经元的一个基本特征，在一个隔室模型中被忽略。

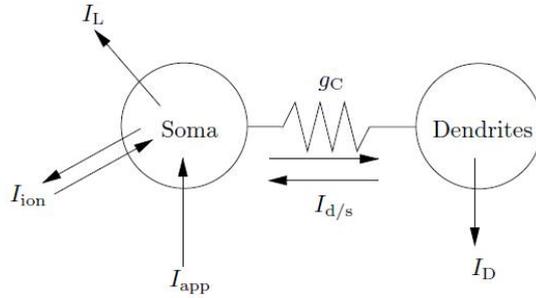


图 5：两室神经元的示意图。体细胞和树突通过参数 g_C 耦合，参数 g_C 充当两个隔室之间的导电性。箭头表示电流和它们所处的方向。电流包括外部施加的电流 I_{app} ，由钠离子和钾离子 I_{ion} 产生的电流，漏电流 I_L 和 I_D ，以及从树枝状晶体进入体细胞的电流，反之亦然， $I_{d/s}$ 。

体细胞室将模拟穿过胞体细胞膜的潜在差异，并包含离子动力学。特别是，我们模拟了细胞膜上钠离子和钾离子的扩散。为了激发离子扩散，我们添加外部施加的电流 I_{app} 。我们还包括一个被动泄漏电流 I_L ，它可以使躯体电位达到其自然平衡电位。最后，我们添加当前的 $I_{d/s}$ ，它模拟从树枝到躯体的电流流量，反之亦然。这种电流在一个隔室模型中不存在，因为体细胞和树突被组合在一起形成具有相同电压的单个隔室。树突状隔室负责模拟树突细胞膜的潜在差异。我们假设树枝状隔室是“泄漏的”，因此我们包括被动泄漏电流 I_D ，其用于与体细胞室中的泄漏电流相同的目的。此外，我们包括与体细胞隔室中相同的电流 $I_{d/s}$ 。但是切换标志以确保该术语在体细胞和树突室上具有相反的作用。神经元模型中的电流可以总结在图 5 中。两个隔间的状态方程采用一般形式

$$C \frac{dV_s}{dt} = -I_{ion} - I_L - I_{d/s} + I_{app} \quad (15)$$

$$C \frac{dV_D}{dt} = -I_D + I_{d/s} \quad (16)$$

3 多房室模型

3.1 多房室

处理复杂的树突结构的一个有效方法是房室逼近。这里把树突分为连在一起的几个小片段或说是房室。例子如图3.1所示。每个房室都被假设是等势的而且空间上属性处处相同。电压的不同和膜属性的一致，包括直径，发生在房室之间而不是在它们内部。作为一个简单的例子，考虑图所示的二房室模型。图所示的是这个模型的等效电路。每个房室都被看成等势的、半径为 a_i 、长度为 L_i 的泵体。令 V_i 为第 i 个房室的膜电位， c_i, r_{M_i} 分别对应比膜电容和比膜电阻。我们假设每个房室都有电极电流，总的电极电流为 $i_{electrode}^i$ 。最后，假设细胞内，或说纵向的电阻为 r_L 。

现在每个房室的电容电流与离子电流一定和纵向电流与电极电流平衡。也就是，

$$i_{cap}^i + i_{ion}^i = i_{long}^i + i_{electrode}^i \quad (3.1)$$

其中 i_{cap}^i 和 i_{ion}^i 是房室 i 的膜的每单位面积的电容电流和离子电流。如前所述，

$$i_{cap}^i = c_i \frac{dV_i}{dt} \quad \text{和} \quad i_{ion}^i = \frac{v_i}{r_{M_i}} \quad (3.2)$$

假设静息电位为0。为了计算出 i_{long}^i ，我们需要确定总的轴电阻。注意两个房室的中心之间的总电阻仅仅是那两个将房室中心分开的半泵体的电阻之和。也就是总电阻为：

$$R_{long} = \frac{r_L L_1}{2\pi a_1^2} + \frac{r_L L_2}{2\pi a_2^2} \quad (3.3)$$

用欧姆定律，我们可以将房室 i 到 j 的电流的表达式写成

$$i_{long}^1 = g_{1,2}(V_2 - V_1) \quad \text{和} \quad i_{long}^2 = g_{2,1}(V_1 - V_2) \quad (3.4)$$

耦合项 $g_{1,2}$ 和 $g_{2,1}$ 是将(3.3)倒置后除以有效的房室的表面积得到的。也就是

$$g_{1,2} = \frac{a_1 a_2^2}{r_L L_1 (a_2^2 L_1 + a_1^2 L_2)}$$

$$g_{2,1} = \frac{a_2 a_1^2}{r_L L_1 (a_2^2 L_1 + a_1^2 L_2)}$$

最后，为了计算 $i_{electrode}^i$ ，我们用房室的表面积除总的电极电流。也就是，

$$i_{electrode}^i = \frac{I_{electrode}^i}{A_i}$$

其中， $A_i = 2\pi a_i L_i$ 是房室 i 的表面积。

综合以上，可以找到两个相连泵体的方程是

$$c_1 \frac{dV_1}{dt} + \frac{V_1}{r_{m_1}} = g_{1,2}(V_2 - V_1) + \frac{I_{electrode}^1}{A_1}$$

$$c_2 \frac{dV_2}{dt} + \frac{V_2}{r_{m_2}} = g_{2,1}(V_1 - V_2) + \frac{I_{electrode}^2}{A_2}$$
(3.5)

如果不使用电导 $g_{i,j}$ ，我们可以用 $r_1 = 1/g_{1,2}$ 和 $r_2 = 1/g_{2,1}$ ，那么我们可以写成这样的体系：

$$c_1 \frac{dV_1}{dt} + \frac{V_1}{r_{m_1}} = \frac{(V_2 - V_1)}{r_1} + i_1$$

$$c_2 \frac{dV_2}{dt} + \frac{V_2}{r_{m_2}} = \frac{(V_1 - V_2)}{r_2} + i_2$$
(3.6)

其中 $i_i = \frac{I_{electrode}^i}{A_i}$ 。

现在我们可以探究这两个房室对“细胞”输入电阻的作用了。假设我们只对细胞1注入电流。而且，每个泵体的长度和半径都是相同的。那么 $r_1 = r_2 \equiv r$ 。源于耦合的输入电阻是多少呢？为了解决这个问题，我们一定得计算耦合引起的稳定状态的电位。不失一般性地，定义 $r_M = r_{M_1} = r_{M_2}$ 。只用简单的代数就可以知道

$$V_1 / i_1 = \frac{r_M (r + r_M)}{r + 2r_M}$$

因此耦合的和非耦合的输入电阻的比率为

$$\frac{R_{inputcoupled}}{R_{inputuncoupled}} = 1 - \frac{r_M}{r + 2r_m}$$

也就是，输入电阻减少了。为了得到相同的电位增长量，该耦合系统所需的电流比非耦合系统要多，因为一些电流被第二个房室消耗了。

用相似的方法，我们可以导出通常的树状结构的房室模型。计算正确的方程的一般法则是：

- 对每个半径为 a_j 、长度为 L_j 泵体 j ，单位为微米，计算表面积 $A_j = 2\pi a_j L_j$ ，轴电

$$\text{阻因子: } Q_j = \frac{L_j}{\pi a_j^2}。$$

- 膜电容为 $C_j = c_j A_j \times 10^{-8}$ ，膜电阻为 $R_j = (r_{m_j} / A_j) \times 10^8$ 。

- 房室 j 和 k 直接的耦合电阻为 $R_{jk} = \frac{r_L}{2} (Q_j + Q_k) \times 10^4$ 。

- 方程是

$$C_j \frac{dV_j}{dt} = -\frac{V_j}{R_j} + \sum_{k \text{ 到 } j} \frac{V_k - V_j}{R_{jk}} + I_j$$

10^{+8} 和 10^4 是微米到厘米的转换因数。譬如，考虑一个两房室的模型 (i) 房室1长200 μ ，半径30 μ ，房室长为20 μ ，半径20 μ 。那么， $R_1 = 2.65 \times 10^7 \Omega$ ， $C_1 = 3.77 \times 10^{-10} F$ ， $R_2 = 3.98 \times 10^8 \Omega$ ， $C_2 = 2.52 \times 10^{-11} F$ ， $R_{long} = 4.34 \times 10^4 \Omega$ ，因此

$$10 \frac{dV_1}{dt} = -V_1 + 611(V_2 - V_1), 10 \frac{dV_2}{dt} = -V_2 + 9181(V_2 - V_1)$$

其中时间为单位为毫秒，耦合系数是无维的。注意耦合强度比如何与面积比的倒数相同。越大的房室对小的房室的作用比反过来的要大得多。

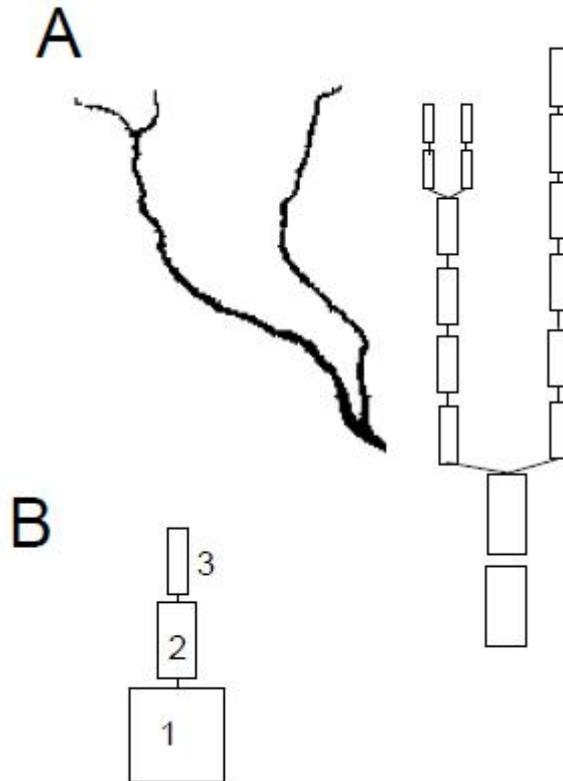


图 3.1. A. 为了建模的需要将多枝的树突转换为一系列泵体。B. 简单的3房室模型

特别提醒，大多数房室模型所使用的标准单位对电容，电导，外加电流分别是 $\mu F/cm^2$ ， mS/cm^2 和 $\mu A/cm^2$ 。实验者一般不知道电流密度而只知道总的注入电流。通常注入细胞的电流的数量级一般比毫培要小。

为了产生任意房室模型，只需计算长度，直径，和组成树突树的泵体的连接。软件NEURON使实验者可以输入神经元的数字化图像，然后这个程序通过连接很多个泵体，自动产生该神经元的房室模型。因此，胞体动作电位在适宜条件下可触发一个脉冲串归因于其与树突的相互作用模型研究表明，利用一个简化的两房室神经元模型可得到胞体与树突之间的这种相互作用，关键取决于两个房室之间的耦合系数。由树突形态和分布及树突电压门控通道和突触活动的特性，从而，仅靠简单改变树突的属性，神经元的放电模式可能调整。胞体与树突响应之间的相互作用可计算，作为一个斜率检波器，或者感觉系统中的特性检测。突触输入的放大。在突触输入传向胞体的进程中被树突减弱突触输入，基于一事实，研究者提出其他机制，包括突出整合，有效赋予每个突触等量。树突民主由于补偿机制的存在与否引发有关神经功能的根本不同的见解，解决这些不同机制在各种神经类型中的重要性。

四个主要机制

我们简要概述各种情况并提供实验证据。提出下四个主要机制：突触缩放：在此情形中，为了均衡远端树突的效能，其电导根据该树突离胞体的距离相应调节。起初，这种“突触民主”机制的间接证据在运动神经元中发现近来更多支持来自海马CA1锥体神经元的研究P气然而由于其他主要神经元类型并不遵循这一规律，这种机制不具有普遍性阔下助推；内向电压依赖型树突电流可在突触输入传向胞体途中

增强该输入,从而补偿其衰减。尽管明确存在树突电流支持这种情况关于这种助推是否起重要作用及其是否源于树突或胞体电流,存在矛盾的实验证据。局部树突锋:克服树突衰减的一个强大机制是利用突触输入共激活触发局部树突锋。触发这样的锋所需的再生内向电流可能由电压门控钠通道,电压门控钙通道,或突触激活的N-甲基-D-天冬氨酸受体通道提供。

树突计算的实例

在前面章节中,我们对树突的被动和主动属性可赋予它们计算功能进行描述。可能的次线性求和实际上可能是有利的。它对输入饱和提供了一种机制,从而防止由一群突触引起的神经元过度兴奋。兴奋性突触与分流抑制之间的非线性相互作用尤为突出。分流抑制通常刻画抑制,当其自身激活时,改变膜总电导,但不引起任何电压变化。在这种情况下,把抑制看作是减少细胞的输入电阻是很方便的,其有效降低对兴奋电流的电压响应。抑制属性可用数学描述为对兴奋信号产生分裂效应位数图中的简单算术运算提供了一种机制Rail最先认识到这种相互作用的有效性具有很强的空间构件。当兴奋性的和抑制性的输入彼此广泛分开在不同树突分枝上,那么到达胞体时这些输入会趋于线性和。与此相反,当兴奋性的和抑制性的输入位于彼此邻近处,那么抑制可产生兴奋输入的高度非线性。近期实验研究表明抑制作用可定位在一个单个树突分枝。理论研究表明,当抑制位于兴奋输入与胞体之间的路径上时,这种抑制也是有效的。因此,突触抑制相对兴奋的位置,决定其是否抑制优先抵消一组具体的(邻近的)兴奋性突触,或是否它对全组兴奋性突触起作用。尽管抑制表现为分级形式,根据预测,突触抑制可有效禁止兴奋信号,取决于抑制电导的位置与强度。例如,相邻一对兴奋和抑制输入联合运行的结果会导致胞体去极化当且仅当有兴奋输入ANDNOT抑制性输入的活动。这个ANDNOT函数是一个布尔逻辑运算,现代计算机执行的和数学计算理论中研究的正是这个。树突是否真正实现一个布尔门控网络尚不清楚,但正是这种形式体系是深入理解树突计算所需的,即一个正式的数学实体将阐明树突执行的操作。Koch等人巧妙展示了逻辑运算,可联系到生理学家利用不那么正式的计算概念设计了视网膜神经节神经元模型,其对移动的视觉输入有方向选择性。由于树突树的分叉点可看作是各分枝电流的流入,每个树突树可被看作是许多逻辑门控的合并,从而整个树突可实现复杂的功能。需要注意的是,这种机制实现的一个关键问题是恰当突触对恰当树突的寻址。事实上,一般情况下,如下文所见,利用局部非线性机制的任何计算必然要求相关突触输入对树突相关位置的树突计算的能力是否可自己为在恰当位置的突触输入提供一个约束,及这种访址是否确实作为大脑中的一种基本现象发生目前尚不清楚。

主树突的计算树突兴奋性作为反馈机制

以解剖观察为基础,Caball建立了动态极化法则,该法则要求信息在神经系统中单向流动:从树突,经胞体,到达轴突。在过去的二十年中,这个法则变得更清晰,许多类型的神经元,其树突上存在兴奋性离子电流,它们维持树突的动作电位沿相反的方向传播,从胞体到树突意味着神经元不再是一个开环系统,而是有一个内部反馈机制,所计算这种“反向传播”有很重要的影响。因此,反馈不再是网络仅有的性质,它是网络中每个元素的一种显著属性。此外,通过反向传播动作电位的反馈传导是高度复杂的,且对树突功能及树突可塑性有很多重要影响。

树突计算

大脑中的一个具体神经元接收到成千上万的突触输入,但多数神经元只有一个负责输出信号的轴突。因此最终转化相当于压缩为一个多得多的信息量。因为有太

多输入, 这种转化的一个基本特征是大量的输入信息必须经由神经元整合. 在过去十多年中, 出现越来越多的研究来探讨树突信号机制, 最近的几篇综述已经深入讨论了这些研究结果. 本节重点确定树突可作为计算的独特机制, 并对树突的电压依赖性通道进行回顾, 得出树突在神经计算中的作用.

被动树突的计算

尽管树突天生具有丰富的电压依赖型离子电流, 但树突的被动属性为树突内的电信号提供了支柱, 认识到这一点是非常重要的. 例如, 树突尖锋的初始阈值在某种程度上取决于轴突的有效性, 但也许更多地来自周围树突的被动加载, 这决定有多少输入电流将去极化膜和有多少会轴向流到其他树突. 因此, 理解树突的被动属性仍是理解树突树中计算的关键. 除了它们对主动树突信号条件的调节作用外, 树突的被动属性靠自身能力提供计算功能, 讨论如下. 通过树突过滤的延迟线. 在信号传播方面, 树突表现的像绝缘性一般的电缆. 同样化当输入信号传播到发起位点化被动树突线性过滤该信号, 与阈值比轮运种过滤常常减弱树突信号, 被认为是信号传播距离与初始信号频率的函数. 因此, 当起源于树突的一个短暂而尖锐的兴奋性突触后电位胞体时将会转变成一个更小更广泛的信号. 结果, 突触活动的峰值时间及由此产生输出锋的延迟依赖于突触在树突树中的位置. Rall认为可利用该性质执行简单计算. 首先, 对单个输入, 通过延迟线的作用, 利用产生输出锋的延迟, 树突可在树突树的不同区域“输入”. 事实上, 与不同胞体形态组合有可能不同方式影响胞体, 输出其次, 对多个输入, 胞体电压响应的时间历程取决于树突突触激活的时间, 并行处理与局部计算. 突触输入到树突, 不仅注入电流, 而且局部改变某些离子的膜电导. 如果多个输入在时间和空间上共存, 就引起它们之间的非线性相互作用. 当相近的两个兴奋性输入同时活动时, 各自去极化膜并减弱对另一个输入的驱动力. 因此, 从理论上讲, 对同步行为的响应小于对单个响应的和在运个意义下, 树突可能是有益的, 因为它们使输入的空间分离, 尽量减少它们的相互作用. 但是在某些情况下, 运个键的问题是, 大脑是否利用运些基本单位来执行计算. 直接证明一个特定的计算策略是必须且足解释网络的计算行为是非常困难的. 然而, 存在有利的实例为树突计算在神经网络执行的计算中起着关键且可能必须的作用提供了强有力的间接证据.

方向选择性

在单个细胞水平上的计算, 研究的最广泛的是方向选择性. 方向选择性神经元对偏爱的最优方向上的图像移动做出响应, 但对相反的NULL方向上的移动无响应. 从苍蝇的眼睛到哺乳动物的皮层, 在很多物种身上都可发现方向选择性, 并在所有运些情况下, 树突状计算的作用已被提出. 在方向选择性的研究方面, Rall为树突如何实现方向选择性单元提供了首个模型. 随后Barlow和Levick描述了视网膜神经节细胞的方向选择性, 在1982提出兴奋与抑制之间的非线性相互作用可解释视网膜神经节细胞的方向选择性. 证明树突参与方向选择性的一个最有说服力的实验由Single和Borst在1998年提供. 最近, Talor等人利用来自方向选择性视网膜神经节细胞的胞内记录证明存在抑制偏好转向NULL方向的不对称化证明在星爆型无长突细胞的单个树突分支上方向选择性可被计算. 利用星爆型无长突细胞树突尖端的 Ca^{2+} 浓度的双光子成像, Euler等证明星爆型无长突细胞树突尖端的

Ca^{2+} 浓度确实具有方向选择性. 似乎方向选择性确实是由星爆型无长突细胞的单个树突计算的, 但是其计算的机制尚不完全了解. 另一个已被证明的树突对计

算做出贡献的系统是声音定位系统听觉神经元的同时性检测仍在运个系统中, 一种特殊类型的神经元负责计算到达两个耳朵的声音之间的时间差. 每个神经元只响应一个非常精确的时间差, 该时间差对应于空间的一个具体的位置. 运类神经元只包含两个主要树突, 每个树突只接收来自一只耳朵输入. 输入被认为是运这样一种方式排列, 从一只耳朵到达的输入与从第二个到达的输入之间有一个恒定的延迟. 来自两只耳朵的同时输入到达两个树突在胞体相加并引起神经元发出一个动作电位. 然而, 当来自同一只耳朵的同步锋到达同一树突, 它们的和是亚线性的, 引发一个阈下响应. Rubel及其同事证明, 神经元的首选频率. 与树突长度之间存在逆相关, 支持树突直接促成计算运一假设. 运与模型一致, 由于对高频输入树突过滤会造成异相的意外尖锋相加之后超过阈值. 因此, 在低频范围内的树突的优势在高频范围内变成负担, 听觉同时性检测神经元最好去掉较短的树突. 鉴于树突计算的重要性, 下面我们介绍树突内电信号传播的Rall电缆模型, 房室模型和树突检测。

4 数值方法

关于动力学性质分析的方法, 可以在分岔点使用它来推导出有关系统动力学的信息. 然而, 动力系统通常过于复杂, 无法通过分析方式进行分岔分析. 在某些情况下, 无法通过分析找到平衡解, 这是分叉分析的起点. 因此, 我们需要有效且准确的数值方法来寻找平衡解并检测当该平衡解在一个或多个参数中变化时可能发生的任何分叉. 我们将首先讨论伪强度延续, 这是一种有效的预测-校正方法, 可用于跟踪当一个参数变化时平衡解如何演变. 伪强度延续的思想构成了马鞍节点和Bogdanov-Takens分岔继续的基础, 其中在两个或三个参数的变化下跟踪具有特殊性质的平衡解。

软件包

平衡解, 马鞍节点分岔和Bogdanov-Takens分岔的延续只是数值分岔分析的一小部分. 还有其他局部分叉的检测和延续, 例如Hopf分叉. 我们甚至没有提到的一个主题是定期解决方案的继续和检测它们的分叉. 因此, 如果有易于使用的软件包可以执行这种延续, 那将是有用的. 在本报告中, 我们使用了两个这样的包; AUTO和MATCONT. AUTO是一种基于UNIX的软件包, 采用C和Python编程语言实现. 它可以继续并检测稳态平衡和周期解的一个分支. 此外, AUTO允许继续具有无限周期的周期解. 这种解决方案被称为同宿轨道. 在继续同宿轨道的同时, AUTO可以检测到几种类型的分叉, 并允许这些分叉在两个或多个参数中继续. MATCONT是一个用户友好的基于MATLAB的软件包, 具有完整的图形用户界面. 除了继续和检测一个分叉的共同维度之外, MATCONT还可以计算正规形式系数并检测更高的余维分岔, 例如Bogdanov-Takens分岔。

分叉

在最近的更新版本中, MATCONT已经配备了很好的工具来分析同宿轨道及其分叉. 我们首先解释神经元的两个主要状态; 一个状态是静止状态, 另一个状态是重复发射状态. 本节后面是对神经元模型进行分叉分析得到的结果. 我们首先展示了没有树枝状影响的分叉结构, 然后展示了具有树枝状影响的新分叉结构. 我们比较和讨论这些变化, 然后展示如何使用更高维的分叉图来解释发生的动态过渡. 神经元行为在进行分叉分析之前, 讨论我们的模型神经元可以存在的状态是有用的. 其中一种状态是静止状态, 其中跨细胞膜的电位差去极化 (变得不那么负),

直到达到阈值电位并且发生动作电位。回想一下，动作电位是膜电位的大幅增加。在此动作之后，电位是大的超极化，其中膜电位变得非常负。然后神经元慢慢恢复并处于平衡电位。神经元可以存在的第二状态是重复发射状态。不是神经元恢复到平衡电位，而是有足够的电流注入到体内，电势连续地去极化到阈值电位以上，产生多个动作电位和超极化。都是使用MATLAB计算的神经元方程的数值解。在经过一段时间后，有平衡势的数学类比或重复点火。在静止神经元中接近平衡电位对应于神经元方程的稳定稳态解。因为它是稳定的，如果解从平衡值扰动，它将返回到平衡值。更具体地说，该解决方案正在吸引人。这解释了为什么体电位最终接近该平衡电压。重复点火状态可以被认为是稳定的周期解。周期性解决方案与稳态解决方案根本不同。稳态解决方案是单个值，而周期性解决方案永远循环使用相同的值。经过一段时间后，体细胞电位循环通过相同的值。与稳态解决方案一样，周期解决方案可以是稳定的或不稳定的，并且可以吸引（或排斥）其他解决方案。当有足够的电流注入到体内以使膜电位去极化超过尖峰阈值而不是缓慢恢复到平衡电压时，发生重复的发生。因此，如果施加的电流量增加，神经元应该从静止状态变为重复的环状态。这确实是在实验和我们的神经元模型中发生的事情。利用这些信息，可以合理地预期存在施加电流的临界值，其中生理和数学神经元都经历从静止到重复的转变。神经元动力学中的这个临界值和转变对应于分叉。执行分叉分析将有助于确定该临界值及其对应的特定分叉。此外，分叉分析还可能揭示新神经元动力学的其他区域。

5 参考文献

- [1] Peter Dayan and L. F. Abbott. *Theoretical Neuroscience*. MIT Press, 2005.
- [2] A. Dhooge, W. Govaerts, and Yu. A. Kuznetsov. Matcont: A matlab package for numerical bifurcation analysis of odes. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 2003.
- [3] E. J. Doedel and J. P. Kernevez. *Software for Continuation Problems in Ordinary Differential Equations with Applications*. Caltech Preprint.
- [4] Willy J. F. Govaerts. *Numerical Methods for Bifurcations of Dynamical Equilibria*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2000.
- [5] A. L. Hodgkin. The local electric changes associated with repetitive action in a nonmedullated axon. *Journal of Physiology*, 1948.
- [6] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 1952.
- [7] James Keener and James Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer Science+Business Media Inc., 1998.

- [8] Yu. A. Kuznetsov. Elements of Applied Bifurcation Theory. Springer-Verlag, NY, 2nd edition, 1998.
- [9] Yu. A. Kuznetsov. Practical computation of normal forms on center manifolds at degenerate Bogdanov-Takens bifurcations. International Journal of Bifurcation and Chaos, 2004.
- [10] John Rinzel and Bard Ermentrout. Analysis of Neural Excitability and Oscillations, chapter 7, pages 251. Xiao-Jing Wang and Gyorgy Buzsaki. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. The Journal of Neuroscience, 1996.
- [12] S. Wiggins. Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos. Springer-Verlag, NY, 1990.