

海马结构中 DG 对 CA3 的信号传递作用^{*}

严传魁^{** 1, 2} 刘深泉¹

1. 华南理工大学数学科学学院, 应用数学系, 广州 510640

2. 杭州师范学院, 应用数学系, 杭州 310018

摘要 利用海马结构中的细胞通道模型, 数值研究海马中 CA3-DG 网络的传递特性. 首先分析外界刺激对锥体神经元放电节律的影响, 放电节律经历周期峰放电, 倍周期分岔通向混沌, 激变周期 3 放电进而演化混沌, 最后周期簇爆发的完整放电模式变化过程. 然后通过突触连接模型, 构造 CA3-DG 神经系统模型, 分析了网络中各种神经元突触后电流总和的计算公式, 突触后电流对神经元放电节律的影响以及簇爆发的产生机理, 网络结构的强大编码能力揭示了 CA3 结构在海马信息传递中的特性. 模型分析包含突触传递的时滞影响, 模型结果与海马发放的实验现象相符合.

关键词 海马 CA3-DG 倍周期分岔 混沌

海马是新皮层下方边缘系统的一部分, 它属于古皮层. 除皮层外, 海马结构还包含齿状回和下托两部分. 海马皮层可划分为 CA1, CA2, CA3, CA4 四部分, 由于 CA1 和 CA3 在记忆中的重要性, 通常简化为 CA1 和 CA3 两部分. 锥体细胞 (P., pyramidal cell) 是海马 CA3 的主要成分, 它们之间通过抑制性中间神经元 (I., interneuron) 相连接. CA3 锥体细胞的自然发放产生兴奋性的突触后电位 (excitatory postsynaptic potentials). 随着人们对大脑记忆系统兴趣不断增加, 对海马结构的研究也逐渐深入^[1-5], 首先是海马在学习记忆中的作用^[6-8]. 由于海马在人类记忆缺失上的关系, 而它的解剖位置和纤维联系的特点, 提示它可能在脑功能中起着关键作用, 故在研究脑的学习和记忆的功能上, 海马的功能和特性一直是个研究重点. 关于记忆假说的研究也得到了相当大的关注, 如随机共振记忆假说等^[9-11].

实验表明海马的主要输入信号来源于内嗅皮层 (EC, entorhinal cortex), 经穿通纤维 (PP, perforant path) 传至齿状回 (DG, dentate gyrus), 齿状

回通过苔状纤维 (mf, mossy fiber) 到达 CA3, CA3 与 CA1 通过薛氏纤维 (SC, schaffer collaterals) 形成连接, 最后经下托回到内嗅皮层^[12]. 这条海马回路中的 PP, mf, SC 都是兴奋性的突触, 主要输出表达在 CA1. 完整的海马模型分析十分复杂, 一般研究多集中在 CA3-CA1 系统, 本文主要研究 CA3-DG 作为信息传递中介的功能和特性. 由于生理实验技术以及设备的局限性, 海马结构的整体特性无法精确观察到, 所以, 基于海马生理结构的数学模型以及计算机仿真就成了验证结果, 辅助实验的重要手段.

1982 年, Traub 建立了包含 19 个锥体细胞的 CA3 结构简化模型^[9], 结果显示单个锥体细胞的簇爆发放电十分复杂, 而且考虑的细胞较少. 后来, Traub 和 Jeffyars 对原有模型进行改进, 建立包含 100 个锥体细胞的 CA3 网络结构^[10], 锥体细胞之间的兴奋突触随机连接, 结果发现较强的突触连接是发生同步簇爆发的必要条件. 1998 年, Tateno, Hayashi 和 Ishizuka 在前人的基础上, 进一步扩大细胞规模, 发展成 256 个锥体细胞, 25 个抑止性中

2006-08-30 收稿, 2007-01-11 收修改稿

* 国家自然科学基金资助项目 (批准号: 19902005, 10432010)

** E-mail: yanchuan_kui@163.com

©1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

间神经元的 CA3 网络模型^[11], 并对突触强度影响电位发放做了深入研究. 但是, 各种模型都把 CA3 孤立起来, 或只与 CA1 连在一起, 忽略了齿状回 DG 对 CA3 的 mf 连接的影响. 完善海马的系统结构, 加入 DG 网络及 EC, 分析 DG 对 CA3 的影响为本文的一个重要工作.

1 海马神经元模型

CA3-DG 生理结构中涉及的细胞主要有两类: 兴奋型细胞(主要是 CA3 中的锥体细胞与 DG 中的颗粒细胞)和抑制型细胞(主要是 CA3 和 DG 的中间神经元). 对于兴奋型神经元一般采用以下模型来描述:

$$\left\{ \begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= g_{Na} m^3 h (V_{Na} - V) + g_{Ca} s^2 r (V_{Ca} - V) + \\ &g_{Ca(low)} s_{low}^2 r_{low} (V_{Ca} - V) + g_{K(DR)} n (V_K - V) + \\ &g_{K(A)} db (V_K - V) + g_{K(AHP)} q (V_K - V) + \\ &g_{K(C)} cmin(1, \chi/250) (V_K - V) + \\ &g_L (V_K - V) + g_{af} (V_{syn(e)} - V) + I_{syn} + I_{stim} \quad (1) \\ \frac{dz}{dt} &= \alpha_z (1 - z) - \beta_z z, \quad z \text{ 表示} \\ &m, h, s, r, s_{low}, r_{low}, n, a, b, q, c \quad (2) \\ \frac{d\chi}{dt} &= -\phi_{Ca} - \beta_{\chi} \chi \quad (3) \end{aligned} \right.$$

该方程组来源于 Traub 的人体细胞模型, 虽然有简化, 但涉及的离子通道仍然较多, 在(1)式中引起神经元膜电位变化的因素, 包括钠离子电流, 钙离子电流, 低阈值钙电流, 整流钾电流, A-型钾电流, 后超极化钾电流, 钙激活钾电流, 泄漏电流, 兴奋突触电流等. 导致其复杂程度远远超过 Hodgkin-Huxley, Chay 和 FitzHugh-Nagumo 等模型.

方程中 g_y , V_y 表示各种离子通道的极大电导系数和平衡电位. 特别地, g_{af} , $V_{syn(e)}$ 表示的是传入兴奋突触的电导系数和平衡电位, 若单个神经元没有突触连接时该电导系数为 0. 方程(2)描述的是各种离子通道的变化, 方程(3)中的 I_{Ca} 表示钙离子电流和低阈值钙电流的总和. I_{syn} 描述神经元当前受到的突触电流总和, I_{stim} 表示神经元受到的外界刺激, 对应于实验中的去极化电流.

海马的实验有大量描述, 最重要的是长时程增

强和长时程抑制. 1998 年, Tateno, Hayashi 和 Ishizuka 在大鼠的海马 CA3 切片中观察到锥体神经元的电位发放并做了记录^[11]. 在没有外界去极化电流的情况下, 锥体细胞自然发放. 图 1(a)取自文献 [12] 中的实验结果, 图 1(a1-a4)结果分别显示随着外界去极化电流的不断减小, CA3 中的锥体神经元经历从峰放电到混沌放电再到簇爆发的变化. 本文利用模型做理论研究. 数值仿真采用 Runge-Kutta 四阶方法, 步长为 0.03 ms, 初始值随机产生, 具体的参数取值见附表.

仿真结果如图 1(b), (c). 图 1(c)横轴为刺激 I_{stim} , 纵轴为电位发放的两峰距离 (ISI, interspike interval). 对应于实验结果, 仿真结果显示随着刺激的不断变小, ISI 从周期 1 连续峰放电, 然后通过倍周期分岔道路通向混沌放电, 紧接着发生内部突变出现周期 3 爆发, 3 周期演化混沌放电, 最后到达周期 2 爆发. 这和离散混沌动力学揭示的周期 3 意味着混沌的性质完全相符^[13]. 数值结果显示这种相邻两个周期爆发之间夹着混沌放电区间的现象, 在生理实验中可以经常看到^[14]. 许多单细胞模型中也有类似的 ISI 图. 如与钙离子有关的 Chay 模型^[15, 16], 描述丘脑神经元的 Rose-Hindmarsh 模型^[17]. 它们都有较典型的混沌过程: 由周期连续放电通过倍周期分岔到混沌放电, 然后通过逆向的倍周期分岔回到周期放电. 两个周期放电之间存在混沌放电, 这和本文出现的结果一致, 说明这种现象具有一定的普遍性. 各种刺激下, 锥体神经元发放模式的多样性蕴涵着对 EC 信号的编码, 或者说海马对记忆对象的处理具有十分复杂的信息编码特性.

对应于 ISI 图, 图 1(b1-b6)的各种电位发放图更进一步验证了实验中出现放电模式的多样性和复杂性, 也验证了 ISI 的分岔变化过程^[11]. 随着刺激减小, 依次是周期 1 连续峰放电, 倍周期分岔成周期 2 放电, 混沌放电, 周期 3 爆发, 以及 4 峰簇放电和 6 峰簇放电. 实验结果和模型仿真放电模式基本一致, ISI 图也充分验证了实验结果的放电模式变化过程. 特别是图 1(b6)当刺激 I_{stim} 为 0, 即去极化电流为 0 的时候电位呈现簇爆发的自然发放也和实验得到较好地吻合. 模型结果不仅再现了实验中

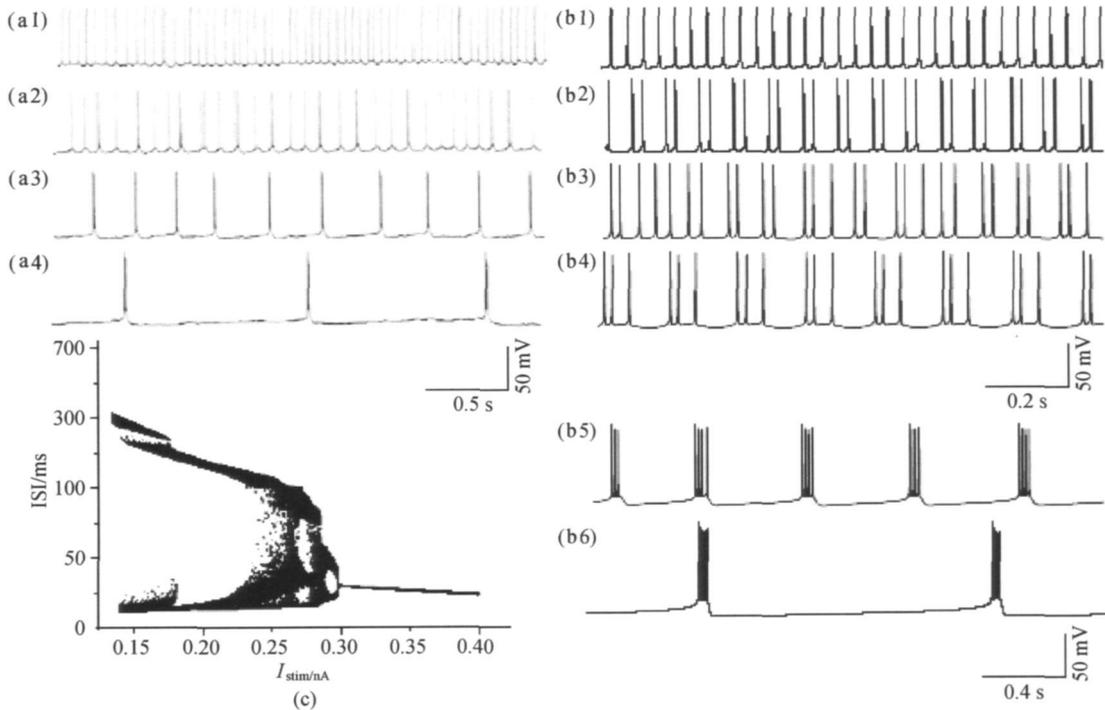


图 1 锥体细胞自然放电图

(a) 文献 [12] 实验得到海马 CA3 锥体细胞的放电模式: (a1) 峰放电, 去极化电流 0.3 nA; (a2) 混沌放电, 去极化电流 0.2 nA; (a3) 2—4 峰簇放电, 去极化电流 0.1 nA; (a4) 自然簇爆发, 去极化电流 0 nA; (b) CA3 锥体细胞模型仿真的放电模式: (b1) 周期 1 峰放电, 刺激 0.35 nA; (b2) 周期 2 峰放电, 刺激 0.29 nA; (b3) 混沌放电, 刺激 0.28 nA; (b4) 周期 3 簇放电, 刺激 0.27 nA; (b5) 4 峰簇放电, 刺激 0.15 nA; (b6) 自然 6 峰簇放电, 刺激 0 nA; (c) 锥体细胞 ISI 随刺激分岔图

出现的各种发放模式, 而且通过 ISI 给出了放电模式变化更深刻的结论, 3 周期演化, 倍周期分岔通向混沌. 因此, 这里采用的模型很好地解释了海马锥体细胞的放电现象.

除了大量的兴奋型神经元外, 海马的 CA3 和 DG 中还存在中间神经元. 虽然比例较小, 但是对维持海马结构的兴奋、抑制平衡有重要的作用. 中间神经元也存在钙激活钾通道, 但是不同于锥体细胞的是中间神经细胞中 Ca^{2+} -缓冲会强烈抑制 Ca^{2+} 在细胞质内的浓度提高^[18], 所以可以忽略钙激活钾通道对神经细胞内外电位差产生的影响. 因此, 模型(4), (5)只包括 Na^+ , 延时 K^+ 以及泄漏电流, 于是中间神经元模型描述如下:

$$C \frac{dV}{dt} = g_{\text{Na}} m^3 h (V_{\text{Na}} - V) + g_{\text{K(DR)}} n^4 (V_{\text{K}} - V) + g_{\text{L}} (V_{\text{L}} - V) + I_{\text{syn}} \quad (4)$$

$$\frac{dz}{dt} = \alpha (1 - z) - \beta z, \quad z \text{ 表示 } m, h, n \quad (5)$$

模型(4), (5)可描述海马中间神经元, 若用突触模型将神经元连接起来, 则可模型分析海马神经系统.

2 海马 CA3-DG 神经系统模型

2.1 网络结构介绍

为了分析海马 CA3-DG 神经系统, 首先必须要构造网络结构, 这是本文的一个重要工作. 海马 CA3 中存在着大量兴奋性的锥体细胞, 出于计算量考虑, 256 个锥体神经元(圆圈表示)采用 16×16 的分布(图 2). 实验表明海马中抑止性中间神经元数目大概是锥体细胞的 10%^[19], 于是 25 个中间神经元(黑色方框)被均匀的散在整张 CA3 网络中. 每个锥体细胞发出大量的突触使周围与它相连的锥体细胞和中间神经元兴奋, 而通过这些突触连接中间神经元反过来去抑止这个锥体细胞. 为简便起见, 网络中每个锥体细胞使它周围的 8 个锥体细胞兴奋, 每个中间神经元抑止它周围的 16 个锥体细胞, 并

且受到这 16 个锥体细胞的兴奋作用. 由此可知, 两个相邻的中间神经元共同抑止着它们之间的四个锥体细胞. (图 2 中的阴影)

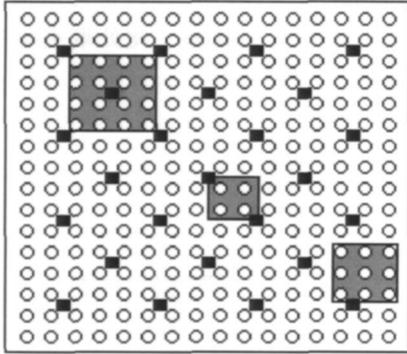


图 2 CA3 或 DG 的 16×16 网络结构
圆圈表示锥体细胞或颗粒细胞, 黑框代表中间神经元

海马 DG 中存在大量的兴奋性颗粒细胞, 颗粒细胞之间分布着较小比例的中间神经元, 颗粒细胞兴奋着周围的细胞, 中间神经元对周围细胞起抑制作用, 这和 CA3 类似. 这里假设 DG 具有和 CA3 类似的网络结构, 于是网络图 2 中圆圈表示的是颗粒细胞. 从而得到图 3 表示 CA3-DG 网络结构, 这个神经系统包含两张平行网络, 各自有图 2 的结构与突触连接, 它们之间由 mf 突触连接, DG 受到 EC 传入的 PP 信号. 系统中有两种较特别的突触连接: 一种是苔状纤维 mf, 另一种是连接皮层 EC 和 DG 的穿通纤维 PP. 其中 mf 的连接比较稀疏, 但是连接强度较大. 通过 mf 突触连接, 每个 CA3 中的锥体细胞受到随机选取的 20 个 DG 中颗粒细胞的

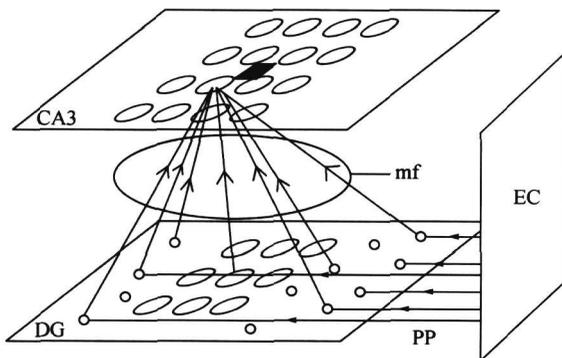


图 3 CA3-DG 神经系统机构
每个锥体细胞受到随机的 20 条 mf 突触连接, 每个颗粒细胞受到 PP 信号的兴奋

兴奋; 通过 PP 突触连接, 每个 DG 中的颗粒细胞受到 EC 的 PP 信号兴奋. CA3-DG 作为海马中信息传送的神经系统具有两个层面: DG 或 CA3 中的神经元之间的信息传递; DG 与 CA3 两个网络之间的信息传递.

细胞之间通过突触连接形成网络, 下面描述突触模型. 突触前细胞的每个动作电位总是引起突触后细胞的 I_{syn} 输入. 每个动作电位引起的突触后电流用如下模型描述:

$$\begin{cases} I_{syn} = g_{syn} (V_{syn} - V) & (6) \\ g_{syn} = C_{syn} (\exp(-t/\tau_1) - \exp(-t/\tau_2)) & (7) \end{cases}$$

其中 C_{syn} 表示突触强度, V_{syn} 表示突触平衡电位. 即 C_{pi} , C_{pp} , C_{ip} 分别表示锥体或颗粒细胞兴奋中间神经元的突触强度, 锥体或颗粒细胞兴奋锥体或颗粒细胞的突触强度, 中间神经元抑止锥体或颗粒细胞的突触强度. V_{pi} , V_{ip} , V_{ip} 分别表示锥体或颗粒细胞兴奋中间神经元的平衡电位, 锥体细胞兴奋锥体细胞或颗粒细胞兴奋颗粒细胞的平衡电位, 中间神经元抑止锥体或颗粒细胞的平衡电位.

1996 年, Chrobak 和 Buzsaki 在海马的 EC 中观察到 Gamma 振荡 (40—100 Hz)^[2], 所以, 可以用这个范围内的 50 Hz 脉冲模拟 EC 的 PP 信号. PP 信号每次引起的突触后电流和连接 CA3 与 DG 的 mf 突触后电流也用 (6), (7) 式描述, 为了与前面几种突触连接区分开来, 这两种突触的连接强度分别用 W_{perp} , W_{mf} 表示. 由于神经元间通过突触传播的化学传递有时间延迟, 因此突触后电流的发生存在时滞, 一般化学突触的实际延迟最短 0.3 ms, 通常在 1—5 ms 之间^[9], 本文模型分析中采用 1 ms.

根据网络结构和突触连接, 对于 DG 中的颗粒细胞, CA3 中的锥体细胞以及 DG 和 CA3 中的中间神经元, (1) 式中的当前突触电流总和 I_{syn} 由下面的公式描述:

$$\begin{cases} I_{p_DG} = \sum_{k=1}^8 I_{pp}(k) + \sum_{k=1}^2 I_{ip}(k) + I_{perp}(t) & (8) \\ I_{p_CA3} = \sum_{k=1}^8 I_{pp}(k) + \sum_{k=1}^2 I_{ip}(k) + \sum_{k=1}^{25} I_{mf}(k) & (9) \\ I_{i_DG} = I_{i_CA3} = \sum_{k=1}^{16} I_{pi}(k) & (10) \end{cases}$$

其中 $I_{pp}(k)$, $I_{pi}(k)$, $I_{ip}(k)$, $I_{mf}(k)$ 表示第 k 个突触前细胞通过各种连接引起的突触后电流. $I_{perp}(t)$ 表示 t 时刻 PP 信号引起的突触后电流.

先研究一下突触后电流的性质. 当突触前神经细胞在 t_0 时刻产生一个动作电位时(如图 4(a)), 通过突触连接突触后神经元会受到一个由此引起的突

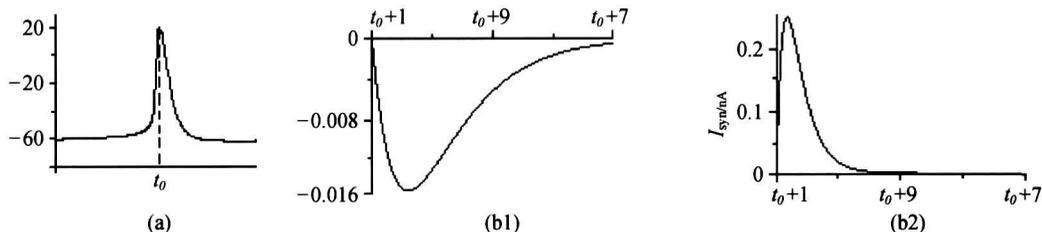


图 4 神经元电位图

(a) 突触前神经元的动作电位; (b) 该动作电位产生的突触后电流: (b1) 抑止性, (b2) 兴奋性

2.2 CA3-DG 神经系统的仿真结果

CA3 以及 DG 在 PP 信号的协同之下都产生间歇性的爆发放电, 这和实验中观察到的发放模式较为一致^[12]. 图 5(a3)(a4) 表示 DG 的中间神经元和受此中间神经元抑止的颗粒细胞的电位发放, (b3)(b4) 表示 CA3 的中间神经元和受此中间神经元抑止的锥体细胞的电位发放. 由于它们之间的兴奋抑止关系, 导致爆发时间几乎同步, 细微的时间差和峰数不同是由于神经元的种类不同以及其他突触后电流的扰动和突触传递的时滞引起的. 中间神经元是一类静息神经元, 当它处于孤立或者没有接受到突出后电流时是不兴奋的, 只有在受到其他神经元的兴奋时才会产生发放来传递信息. 当某个锥体或颗粒细胞产生发放时, 兴奋突触导致边上的中间神经元受到突触后电流的兴奋, 若该中间神经元当前突触后电流总和超过一定阈值则出现一个动作电位, 于是该中间神经元反过来产生抑止性突触电流作用于锥体或颗粒神经元, 但是锥体或颗粒神经元又受到边上同类神经元的兴奋紧接一个峰放电, 同理中间神经元的第二个峰放电随即产生. 如此周而复始, 一连串紧凑的峰放电就变成了观察到的簇爆发, 进而导致互相兴奋抑制的细胞产生同步放电. 只有当周围神经元作用到这个神经元上的当前突触后电流总和无法达到阈值时才会静息下来.

现在来考察一下 DG 到 CA3 的重要突触 mf 对 CA3 锥体细胞发放的影响. 图 5(b6) 为连接到(b4)

触后电流, 或兴奋或抑止. 由于突触传导需要经过 1 ms 的时间, 于是在 t_0+1 时刻开始产生一个脉冲电流, 即突触后电流. 图 4(b1) 为抑止性突触电流, (b2) 为兴奋性突触电流. 并且兴奋性电流为正向脉冲, 抑止性电流为负相脉冲. 此处取突触后神经元初始静息电位为 -60 mV.

锥体神经元上的 20 个 DG 颗粒细胞产生的突触后电流总和. 结果显示这类突触对发放的影响较大, 每次集中的簇爆发都对应突触后电流总和波动较大的时段, 因为这些时段较大波动性突触后电流经常超过发放阈值, 打破了神经元静息的稳定状态, 激发神经元产生密集发放. 为了更加直观地观察 mf 突触后电流对锥体细胞簇爆发的影响, 定义二进制编码:

$$\text{Binary} = \begin{cases} 1, & I_{mf} < -0.05 \text{ 或 } I_{mf} > 0.35 \\ 0, & -0.05 \leq I_{mf} \leq 0.35 \end{cases} \quad (11)$$

由此得到 mf 突触后电流二进制编码图 5(b5), 对照图 5(b4) 发现 mf 突触后电流引起锥体细胞电位的强烈振荡, 并与该锥体细胞的发放具有同步性, 同步发放使得细胞间信号进行传递. 这个结果与 Traub 和 Jefferys 得到的结果一致^[10]. 进一步对 mf 突触后电流总和做频段分析, 做出电流强度的概率分布(图 5(b7)), 发现电流强度分布在一个比较集中的区间, 呈现类似群体神经元电位发放的图像. 数值积分区间 $(0, 0.35)$, 结果显示突触后电流处在这个区间内的概率为 94%.

目前普遍认为神经元的动作电位可能蕴涵着生命信息的编码. 做为学习和记忆的组织海马神经元的动作电位自然蕴涵着学习和记忆的时空编码. 记录整个神经系统中每一个动作电位的时间空间信息

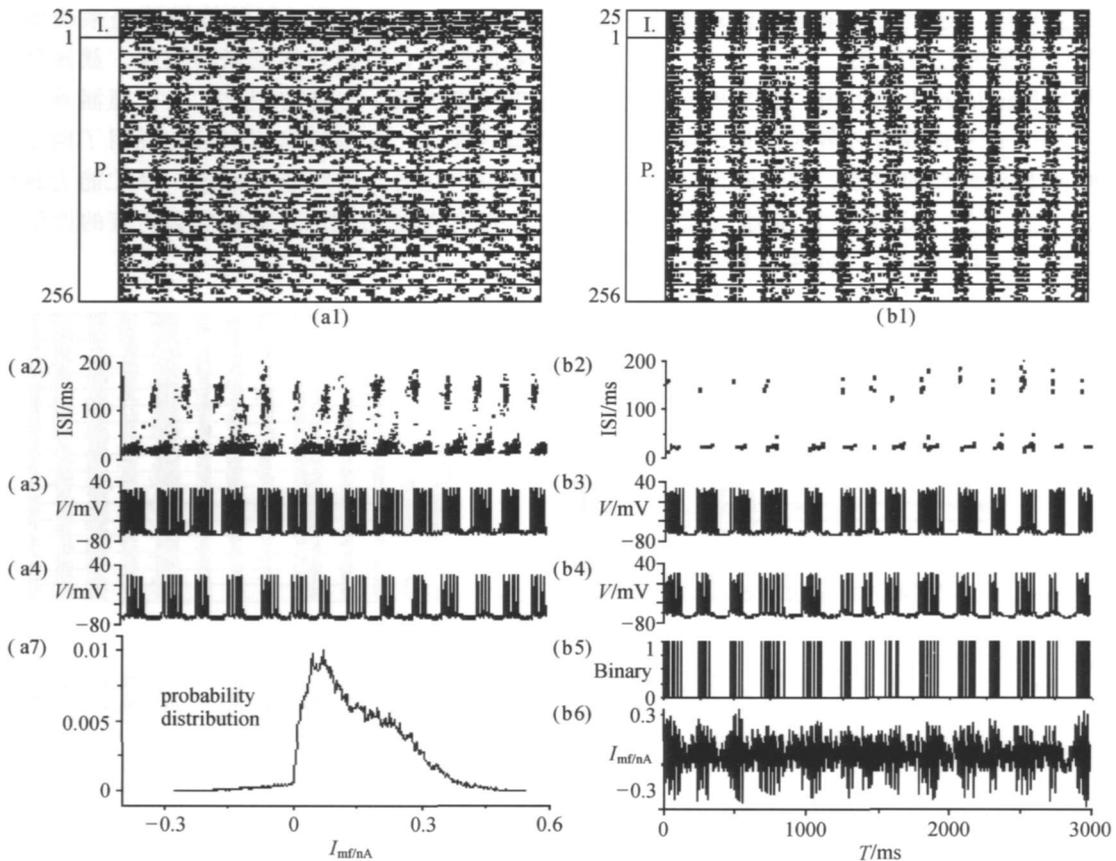


图 5 系统时空编码及电位发放图

(a1) DG 时空编码, $W_{\text{prep}} = 0.05$; (a2) DG 时间的 ISI 图; (a3) DG 中间神经元电位发放; (a4) 受该中间神经元抑止的颗粒细胞的电位发放; (b1) CA3 时空编码; (b2) CA3 时间的 ISI 图; (b3) CA3 中间神经元电位发放; (b4) 受该中间神经元抑止的锥体细胞的电位发放; (b5) 该锥体细胞受到的 mf 突触后电流二进制编码; (b6) 该锥体细胞受到的 mf 突触后电流; (b7) mf 突触后电流强度的概率分布

是解析编码的第一步. 以时间为横轴, 以所有神经元的空间排布为纵轴, 构成时空基本框架. 其中纵坐标 1 开始往上表示 25 个中间神经元的动作电位编码, 往下表示 256 个锥体或者颗粒细胞的电位编码, 每栏为横向排列的 16 个锥体或颗粒细胞. 每个点表示一个动作电位, 构成 DG 和 CA3 的时空编码(图 5(a1), (b1)). 它们描述了神经元间电位发放的时间关系以及信息传递的空间规律. 结果显示 DG 发放从空间上比较复杂, 两个距离较远的神经元之间一般无同步发放的情况产生, 但是相邻的神经元发放具有一定的同步性, 也就是说 DG 神经元间的信息通过临近的细胞进行传递, 图 5(a3), (a4)和(b3), (b4)更进一步说明了中间神经元的信息传递功能, 一个细胞总是通过突触连接把信息传

到周围细胞, 然后周围这些细胞再传到它们的周围细胞, 依次下去产生生物电信号波. 这也充分体现了 DG 在空间信息传递上的规律. 而 CA3 显示在同一时段有更多的神经元同时簇爆发, 即使两个神经元在空间上离得很远. 这是由于 mf 连接较强引起的, 再次验证 mf 强突触引起同步放电. DG 和 CA3 的区别也可以在 ISI(图 5(a2), (b2))上清楚地显示, DG 几乎在任意时刻都有神经元在发放, 而 CA3 显得较为稀疏, 即它们总是在几乎同一时刻产生爆发. 并且 ISI 都清楚地分成两层, 因为它们都产生簇爆发, 下一层表示每次爆发中两个峰放电的时间间隔, 上一层表示两次簇爆发间的时间间隔. 簇爆发是海马实验中出现最为常见的现象, 也是神经元发放的基本方式, 发放峰数和峰间间隔都体现了

神经编码的多样性, 这里的结果与实验现象较好地吻合, 为进一步研究打下基础.

海马是处理记忆的功能组织, 接受外界的记忆对象. EC 中 PP 信号体现着外界对皮层的刺激, 也是 CA3-DG 要传递处理的对象, 信号强度描述不同的外界输入. 对 CA3-DG 神经系统输入信号模式 $W_{pp} = \{0.02, 0.04, 0.06\}$, 每种信号各持续 1 s,

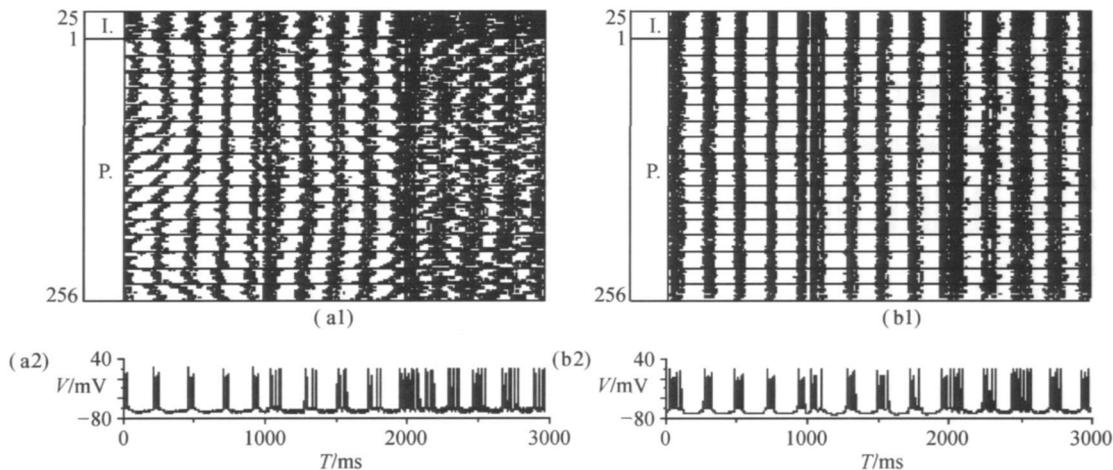


图 6 系统时空编码及细胞电位发放图

(a1) 信号模式 $W_{pp} = \{0.02, 0.04, 0.06\}$ 下的 DG 时空编码; (a2) DG 颗粒细胞电位发放
(b1) 该模式下对应的 CA3 时空编码; (b2) CA3 锥体细胞电位发放

CA3-DG 结构是海马中的重要组成部分, 也是连接外界信息来源 EC 和海马输出片区 CA1 的中间传递结构, 在海马的学习和记忆中起着信息传递的主要功能. PP 信号经过 DG 的加工由颗粒细胞通过 mf 突触传至 CA3, 接着 CA3 的锥体细胞将信息通过 SC 突触传给 CA1. 时空编码用来描述这种结构的内部传递特性.

3 讨论

本文首先通过对海马结构中单个锥体细胞的数值模拟, 得到海马锥体细胞在实验中出现的放电节律, 以及外界输入变化产生的倍周期分岔通向混沌和周期 3 演化通向混沌现象. 在此基础上, 对细胞之间添加时滞 1 ms 的突触连接建立 CA3-DG 神经系统模型进行数值模拟. 对此神经系统分析了网络传递的基本特性, 相邻细胞出现同步发放揭示细胞间信息的传递方式, 强突触 mf 引起 CA3 锥体细胞全局性同步, PP 信号模式变化产生神经系统的强

得图 6. 结果显示对每种信号神经系统做出不同的响应模式, 神经元放电峰峰间距、簇簇间距、时空响应都出现了丰富的变化, 变化蕴涵着各种信号的编码模式. 这些变化的丰富性说明了网络具有较强的编码能力, 编码能力越强, 存贮能力越强. 这是 CA3 作为联想记忆存储器所必须有的性质.

大时空编码能力解释了 CA3 做为联想存储器的基本性质. 这些结果显示海马 CA3-DG 结构在信息传递过程中的作用, 说明 CA3-DG 网络结构具有复杂的传递特性.

单个神经元放电国内外有很多研究, 实验结果显示^[20], 神经元放电节律可以经历一个从周期簇放电到周期峰放电的复杂分岔过程, 本文中随着外界刺激的变化出现相同的结果, 其中还包括倍周期分岔到混沌簇放电、混沌簇放电经激变到周期 3 峰放电、随即又进入混沌簇放电等过程. 利用兴奋细胞的 Chay 模型的计算结果显示^[21], 若用 Ca^{2+} 的平衡电位为参数, 计算得到 ISI 逐次分岔过程, 周期 1, 2 簇放电经倍周期分岔到混沌, 周期 3 经倍周期分岔到混沌等等, 实验结果和 Chay 模型的计算基本类似. 本文的结果也充分显示了神经元电位发放的多样性, 以刺激强度为参数, 计算 ISI 也得到了相同的分岔现象.

对一般的网络神经元的发放及其动力学性质,

对应文献几乎没有, 但网络动力学特性研究已经开始引起人们的注意. 本文结果刻画了 CA3-DG 网络结构的一些传递特性, 模型说明网络产生同步现象, 并且对不同输入网络可产生强大的编码能力, 直接解释了海马中 CA3 的部分实验现象. 关于海马整体结构功能的探讨还不够, 进一步完善海马神经系统, 重点考虑在海马组织中具有特殊地位的 CA1 片区, 进而研究海马到底是如何完成学习和记忆的, 这是我们下一步要研究的课题.

附录

参数附表:

CA3 锥体神经元和 DG 颗粒细胞参数:

$$\alpha_m = \frac{-0.32(51.9+V)}{\exp(-(51.9+V)/4)-1},$$

$$\beta_m = \frac{0.28(24.9+V)}{\exp((24.9+V)/5)-1},$$

$$\alpha_h = 0.128 \exp\left(\frac{-48-V}{18}\right), \beta_h = \frac{4}{\exp(-(25+V)/5)+1},$$

$$\alpha_s = \frac{0.2}{\exp(-0.072V)+1}, \beta_s = \frac{0.0025(13.9+V)}{\exp((13.9+V)/5)-1},$$

$$\alpha_r = \begin{cases} \frac{\exp(-(65+V)/20)}{1600} & (V > -65) \\ 0.000625 & (V \leq -65) \end{cases}$$

$$\beta_r = \begin{cases} \frac{0.005-8\alpha_r}{8} & (V > -65) \\ 0 & (V \leq -65) \end{cases}$$

$$\alpha_{s(low)} = \frac{1.6}{\exp(-0.072(40+V))+1},$$

$$\beta_{s(low)} = \frac{0.02(53.9+V)}{\exp((53.9+V)/5)-1},$$

$$\alpha_{r(low)} = \begin{cases} \frac{\exp(-(105+V)/20)}{200} & (V > -105) \\ 0.000625 & (V \leq -105) \end{cases}$$

$$\beta_{r(low)} = \begin{cases} 0.005-\alpha_{r(low)} & (V > -105) \\ 0 & (V \leq -105) \end{cases}$$

$$\alpha_n = \frac{-0.016(29.9+V)}{\exp(-(29.9+V)/5)-1}, \beta_n = 0.25 \exp\left(\frac{-45-V}{40}\right),$$

$$\alpha_a = \frac{-0.02(51.9+V)}{\exp(-(51.9+V)/10)-1}, \beta_a = \frac{0.0175(24.9+V)}{\exp((24.9+V)/10)-1},$$

$$\alpha_b = 0.0016 \exp\left(\frac{-78-V}{18}\right), \beta_b = \frac{0.05}{\exp(-(54.9+V)/5)+1},$$

$$\alpha_q = \begin{cases} 0 & (\chi < 140) \\ 0.00002(\chi-140) & (140 \leq \chi < 640) \\ 0.01 & (\chi \geq 640) \end{cases}$$

$$\beta_q = 0.001$$

$$\alpha_c = \begin{cases} \frac{\exp((55+V)/11-(58.5+V)/27)}{18.975} & (V \leq -15) \\ 2 \exp\left(\frac{-58.5-V}{27}\right) & (V > -15) \end{cases}$$

$$\beta_c = \begin{cases} 2 \exp\left(\frac{-58.5-V}{27}\right) - \alpha_c & (V \leq -15) \\ 0 & (V > -15) \end{cases}$$

$C = 0.1(\mu F), g_{Na} = 1.0, g_{Ca} = 0.13, g_{Ca(low)} = 0.03,$
 $g_{K(DR)} = 0.08, g_{K(A)} = 0.17, g_{K(AHP)} = 0.07, g_{K(C)} = 0.366,$
 $g_L = 0.0033(\mu S), g_{af} = 0.005(\mu S), V_{Na} = 50, V_{Ca} = 75,$
 $V_K = -80, V_L = -65, V_{syn(e)} = -10(mV), \phi = 80.$
 $\beta_\chi = 0.075(ms^{-1}).$

抑制性中间神经元参数:

$$\alpha_m = \frac{-0.64(51.9+V)}{\exp(-(51.9+V)/4)-1}, \beta_m = \frac{0.56(24.9+V)}{\exp((24.9+V)/5)-1},$$

$$\alpha_h = \frac{0.128 \exp(-(48+V)/18)}{0.65},$$

$$\beta_h = \frac{4}{0.65(\exp(-(25+V)/5)+1)},$$

$$\alpha_n = \frac{-0.016(48.9+V)}{0.65 \exp(-(48.9+V)/5)-1},$$

$$\beta_n = \frac{0.25 \exp(-(64+V)/40)}{0.65},$$

$C = 0.1(\mu F), g_{Na} = 1.5, g_{K(DR)} = 0.3, g_L = 0.02(\mu S),$
 $V_{Na} = 50, V_K = -80, V_L = -65(mV).$

突触模型参数:

$C_{pp_CA3} = C_{pp_DG} = 0.005, C_{pi_CA3} = C_{pi_DG} = 0.002,$
 $C_{ip_CA3} = C_{ip_DG} = 0.001,$
 $W_{SC} = 0.0007, W_{mf} = 0.005, W_{perp} = 0.08$
 $V_{pp_CA3} = V_{pp_DG} = V_{pi_CA3} = V_{pi_DG} = V_{SC} = V_{mf} = V_{perp} = -10,$
 $V_{ip_CA3} = V_{ip_DG} = -70(mV),$
 $\tau_1(pp_CA3) = \tau_1(ip_DG) = \tau_1(ip_CA3) = \tau_1(ip_DG)$
 $= \tau_1(SC) = \tau_1(mf) = \tau_1(perp) = 3, \tau_1(pi_CA3) = \tau_1(pi_DG) = 1,$
 $\tau_2(pp_CA3) = \tau_2(ip_DG) = \tau_2(ip_CA3) = \tau_2(ip_DG)$
 $= \tau_2(SC) = \tau_2(mf) = \tau_2(perp) = 3, \tau_2(pi_CA3) = \tau_2(pi_DG) = 0.5(ms).$

参考文献

- Buzsa'ki G, Penttonen M, Bagrin A, et al. Possible physiological role of the perforant path-CA1 projection. *Hippocampus* 1995, 5(2): 141-146
- Chrobak, JJ, Buzsa'ki G. High-frequency oscillations in the output network of the hippocampal-entorhinal axis of the freely behaving rat. *The Journal of Neuroscience* 1996, 16(9): 3056-3066
- Fricker D, Verheugen JAH, Miles R. Cellattached measurements of the firing threshold of rat hippocampal neurones. *Journal of Physiology*, 1999, 517(3): 791-804
- Ishizuka S, Hayashi H. Spontaneous epileptiform bursts and

- long-term potentiation in rat CA3 hippocampal slices induced by chaotic stimulation of mossy fibers. *Brain Research*, 1998, 790(1): 108—114
- 5 Traub RD, Wong RKS, Miles R, et al. A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *Journal of Neurophysiology*, 1991, 66(2): 635—650
- 6 韩太真, 吴馥梅. 学习与记忆的神经生物学. 第 1 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998, 162—176
- 7 Ribar CE, Nitsch R, Seress L. Projection of parvalbumin 2 positive basket Cell in the GABAergic innervation of pyramidal and granule cells of the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol*, 1990, 330 (5): 4492—4561
- 8 Harris KM, Jensen FE, Tsao B. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in the rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: Implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. *J Neurosci*, 1992, 12(12): 2685—2705
- 9 Traub RD. Simulation of intrinsic bursting in CA3 hippocampal neurons. *Neuroscience*, 1982, 7(5): 1233—1242
- 10 Traub RD, Jefferys JGR. Simulations of epileptiform activity in the hippocampal CA3 region *in vitro*. *Hippocampus*, 1994, 4(3): 281—285
- 11 Tateno K, Hayashi H, Ishizuka S. Complexity of spatiotemporal activity of a neural network model which depends on the degree of synchronization. *Neural Networks*, 1998, 11(6): 985—1003
- 12 Li XG, Somogyi P, Ylinen A, et al. The hippocampal CA3 network: An *in vivo* intracellular labeling study. *The Journal of Comparative Neurology*, 1994, 339(2): 108—181
- 13 Li TY, Yorke JA. Period three implies chaos. *Amer Math Monthly*, 1975, 82(10): 985—992
- 14 Ren W, Hu SJ, Zhang BJ, et al. Period-doubling bifurcation with chaos in the interspike intervals generated by an experimental neural pacemaker. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 1997, 7(8): 1867—1872
- 15 Chay TR. Chaos in a three-variable model of an excitable cell. *Physica D*, 1985, 16(2): 233—242
- 16 Chay TR, Fan YS, Lee YS. Bursting, spiking, chaos, fractals, and universality in biology. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 1995, 5(3): 595—635
- 17 Holden AV, Fan YS. From simple to complex oscillatory behavior via intermittent chaos in the Rose-Hindmarsh model for neuronal activity. *Chaos Solitons Fractals*, 1992, 2(4): 349—369
- 18 Kawaguchi Y, Hama K. Two subtypes of non-pyramidal cells in rat hippocampal formation identified by intracellular recording and HRP injection. *Brain Research*, 1987, 411(11): 190—195
- 19 Miles R, Wong RKS. Excitatory synaptic interactions between CA3 neurons in the guinea pig hippocampus. *Journal of Physiology*, 1986, 373(6): 397—418
- 20 古华光, 任 维. 神经自发放电的确定性和随机性整数信节律的比较. *生物物理学报*, 2003, 19(3): 272—278
- 21 Yong ZQ, Lu QS, Gu HG, et al. Integer multiple spiking in the stochastic chay model and its dynamical generation mechanism. *Physics Letters A*, 2001, 299(5): 499—506