

显示基底神经节通路在动作选择中作用的生物物理网络模型

A Biophysical Network Model Displaying the Role of Basal Ganglia Pathways in Action Selection

Cem Yucelgen, Berat Denizdurduran, Selin Metin, Rahmi Elibol, N. Serap Sengor

Istanbul Technical University, Electronics and Communication Engineering Dept., Maslak 34469, Istanbul, Turkey

(Song Jian, translate)

摘要: 已知基底神经节回路在各种动作中起着作用, 从运动开始到高层次认知过程, 都是奖励相关学习。在这里, 我们的目的是建立一个基底神经节回路的生物物理学现实模型, 用于自主动作选择。最终目标是为模型提供一个框架, 帮助理解复杂的过程。为了实现这一目标, 我们提出了一个能够用改进的 Hodgkin-Huxley 神经元模型模拟直接、间接和超直接路径的模型。该模型考虑的神经结构多于文献中类似的工作, 能够模拟参与动作选择的神经结构中神经元的活动。所提出的模型具有通用性, 因为所获得的模拟结果与之前发表的所考虑的神经结构的神经元活动记录类似。

关键词: 基底神经节、计算模型、动作选择。

1 引言

现有计算模型的目的通常是基底神经节 (BG) 作为执行动作选择的主要和唯一位置 [1,2]。这些模型的优势在于它们的功能效应, 使它们能够按原样使用, 而且这些模型为其他认知过程 (如奖励相关学习、目标导向动作和强化学习) 的建模提供了背景。然而, 这些模型也有缺点: 尽管它们在生物学上是可信的, 但从某种意义上说, 这些模型考虑了神经结构和每个结构的功能作用之间的联系; 它们在生物物理上不太现实, 无法提供理解神经激活是如何产生的、动态动作是如何产生的。个体结构中神经元的动态行为是如何变化的, 以及相关刺激是如何被传递来启动动作选择的。因此, 它们在解释帕金森病 (PD) 的病因和神经退化性疾病方面做得不够。

我们的目的是提出一个生物现实的模型, 能够在自愿选择运动动作时模拟背景电路中的信息流。为了获得符合生物学背景的现实模型, 每一个神经结构都由 Hodgkin-Huxley (H-H) 型神经元模型建模, 该模型用额外的离子通道进行修饰。虽然考虑了 BG 电路的结构, 并在模型中演示了不同神经结构之间的连接, 以传递 BG 电路的直接 [2-4]、间接 [2-4] 和超直接 [12] 路径, 但采用了还原论方法, 每个神经结构都用一个神经元进行建模。在给定的模型中, 神经递质的作用被认为是负或正的实现电流。考虑到先前发表的论文中证明了皮质-纹状体-丘脑回路中神经元激活记录的工作 [13,14], 利用该模型可获得所考虑结构的真实突触激活。所提出的 BG 电路模型能够显示运动皮层区较高皮质区的感觉刺激的反射。

有一些 BG 电路的计算模型, 它们要么关注功能动作, 给出生物学上可信的模型 [1,2,15], 要么只关注一个方面, 给出生物学上真实的模型 [5-7]。本文所提出的模型实现了一种功能动作, 通过 BG 电路中考虑的每一个结构, 神经活动都可以与这种动作匹配。它在生物学上与 [5-7] 提出的模型相似, 但不适用于 BG 电路中的特定子结构, 因为它包含在动作选择中起作用的所有路径。[5,6] 中的工作致力于为特定结构建模, 特别是为局部放电考虑。该模型还考虑了多巴胺能通路通过黑质致密部 (SNc) 对多巴胺 (DA) 的调节作用, 并用仿真结果说明了 D1 型和 D2 型受体的作用。在 [7] 中考虑了 DA 对纹状体中多棘神经元的影响, 并将其建模为向内矫正钾电流和 L 型钙电流的倍增参数。本文提出的生物物理现实模型具有新颖的意义, 即它能够产生参与动作选择的每个结构的神经元活动。模拟的主要结果是, 它们显

示了建立一个生物物理现实模型的可能性,该模型具有解释功能动作期间持续动态活动的能
力。

2 模拟神经激活

在介绍 BG 通路的网络模型之前,我们将首先给出每个神经元结构是如何用改进的 H-H
神经元模型建模的。H-H 模型不足以定义所有神经元动力学,因此,除了 SNc,每个神经结
构的模型都被扩展到包含更多类型的离子电流,以便重新反映该结构的相关神经动力学。为
了产生迸发动力学现象,在神经元电压方程[5]中加入钙电流 I_{Ca} 。除非另有说明,否则模拟
钙过程的电流 I_{Ca} 和后超极化钾电流 I_{AHP} 电流取自[5]。此外,内部钙离子浓度 ($[Ca^{2+}]$) 和
快速激活通道动力学也取自[5]。我们用于 H-H 模型的门控和时间常数表达式与原始模型稍
有不同[9]。这些参数和所有其他必要的参数和功能作为补充材料进行说明。

表 1. 神经元模型所需的电流。(上部) 加号表示所考虑的结构中存在相关的离子电流。(下部) 电流决定了与所考虑结构的不同连接。

离子电流	$-I_L$	$-I_K$	$-I_{Na}$	$-I_{L_{Ca}}$	$-I_{AHP}$	$-I_{Ca}$	$-I_{Kvl}$	$-I_T$
AC	+	+	+	+	+	+	-	-
MC	+	+	+	+	+	+	-	-
SNc	+	+	+	-	-	-	-	-
纹状体 D1	+	+	+	+	+	+	+	-
纹状体 D2	+	+	+	+	+	+	+	-
GPe	+	+	+	-	+	+	-	+
GPi	+	+	+	-	+	+	-	+
STN	+	+	+	-	+	+	-	+
Thl	+	+	+	-	+	-	-	+

	$I_{Network\ Connections}$
AC	I_{app}
MC	I_{Thl-MC}
SNc	I_{SNc}
纹状体 D1	$I_{AC-Str_{D1}}, I_{SNc-Str_{D1}}, I_{MC-Str_{D1}}$
纹状体 D2	$I_{AC-Str_{D2}}, I_{SNc-Str_{D2}}, I_{MC-Str_{D2}}$
GPe	$I_{Str_{D2}-GPe}$
GPi	$I_{Str_{D1}-GPi}, I_{GPe-GPi}, I_{STN-GPi}$
STN	$I_{GPe-STN}, I_{MC-STN}$
Thl	$I_{GPe-Thl}$

在这里，由于空间限制，只明确给出运动皮层（MC）的方程式，并解释为每个结构添加的离子电流。表 1 给出了每个神经结构中考虑的离子电流。

皮层神经元： 使用[5,10]中的模型设计皮层神经元动力学。MC 神经元的膜电位动力学

$$\text{如式 1: } C_m \dot{v}_{MC} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_{L_{Ca}} - I_{AHP} - I_{Ca} + I_{Thl-MC} \quad (1)$$

在式 1 中，前三个电流 I_L 、 I_K 、 I_{Na} 对应于 H-H 方程中考虑的离子通道，接下来的三个 $I_{L_{Ca}}$ 、 I_{AHP} 、 I_{Ca} 分别对应于高阈值钙电流、超极化钙电流和钙电流。高阈值钙电流（ $I_{L_{Ca}}$ ）由 Goldman-Hodgkin-Katz 方程[7,10]定义，并且它降低了神经元的兴奋性。 I_{AHP} 的构想是基于[5,10]。最后一个电流 I_{Thl-MC} 表示丘脑（Thl）和 MC 之间的网络连接。上述各电流的方程式如下：

$$\begin{aligned} I_L &= g_L(v_{MC} - V_L), & I_K &= g_K n^4(v_{MC} - V_K), \\ I_{Na} &= g_{Na} m^3 h(v_{MC} - V_{Na}), & I_{Ca} &= g_{Ca} s_\infty^2(v_{MC} - V_{Ca}), \\ I_{L_{Ca}} &= g_{L_{Ca}} m_{L_{Ca}}^2 \frac{v_{MC} z^2 F^2 [Ca^{2+}]_e e^{-\frac{v_{MC} z F}{RT}} - [Ca^{2+}]_i}{RT (1 - e^{-\frac{v_{MC} z F}{RT}})}, & I_{AHP} &= \frac{g_{AHP} (v_{MC} - V_K) [Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_L}, \\ I_{Thl-MC} &= g_{Thl-MC} s_{Thl-MC} (v_{MC} - V_{Thl-MC}) \end{aligned}$$

这里， $c_x : m, n, h$ 和 $m_{L_{Ca}}$ 表示由下列微分方程给出的门控动力学，其中

$c_{x_\infty} : m_\infty, n_\infty, h_\infty, m_{L_{Ca_\infty}}$ 满足：

$$\dot{c}_x = \frac{c_{x_\infty} - c_x}{\tau_{c_x}}, \quad s_\infty(v_{MC}) = \frac{1}{1 + e^{-(v_{MC} - \theta_s)/\sigma_s}}$$

与钙离子有关的门控动力学如下：

$$[\dot{Ca}^{2+}]_i = I_{L_{Ca}} - I_{Ca} - k_{Ca} [Ca^{2+}]_i$$

网络连接 s_{Thl-MC} 的动力学如下：

$$\dot{s}_{Thl-MC} = \alpha_{Thl-MC} H_\infty (v_{MC} - \varphi_{Thl-MC}) (1 - s_{Thl-MC}) - \beta_{Thl-MC} s_{Thl-MC}$$

从表 1 可以看出，联想皮层（AC）的动力学是相似的。

纹状体： 由表 1 中给出的离子通道构建的中等多棘神经元动力学使中等多棘神经元具有迸发活性。为了证明 D1 型和 D2 型受体之间的差异，使用不同的电导系数对其进行建模。Kv1 通道动力学的定义如[11]中所描述。

$$I_{Kv1} = g_K m^2 h (v_{Str} - V_K)$$

GPe 和 GPi： 细胞膜动力学如[5,6]中所描述。表 1 给出了 GPe 和 GPi 神经元的离子电流和连接。低阈值 T 型钙电流 I_T 模拟钙的过程如[5]中所描述。

$$I_T = g_T a_\infty^3 r (v_{GPe} - V_{Ca})$$

STN： 低阈值 T 型钙电流 I_T ，如[6]中所描述。

$$I_T = g_T a_\infty^3 b_\infty^2 (v_{STN} - V_{Ca})$$

Thl: 低阈值 T 型钙电流 I_T ，如上所述。表 1 中给出的离子通道分解 Thl 动力学可以产生反弹尖峰。尽管 STN 和 Thl 都有相同的 I_T ，但离子通道之间的差异降低了它们的动力学特性，它们的动力学行为也不相同。

3 所提模型的模拟结果

图 1a, b 给出了两种不同情况下背侧纹状体动作选择电路的 BG 通路的生物物理网络模型。在图 1a 中，AC 处没有参与刺激，在图 1b 中，有参与刺激。兴奋连接为谷氨酸 (Glu)，抑制连接为 GABA。结构之间的连接被描述为从源神经结构到目标的电流，它们在第 2 节中给出。该网络模型是利用内部的 MATLAB 代码实现的。图 1c、d 分别显示了图 1a、b 中的案例模拟结果。

图 1c 显示了当 AC 没有参与刺激时的情况。如果到达 AC 的刺激低于某个阈值，AC 将保持静默。这意味着 Str 神经元（通过 Str D1 的途径是直接途径，通过 Str D2 的途径是间接途径）也会保持静默，因为它们只被 AC 刺激。当 Str 神经元静默时，GPi 和 GPe 神经元不会受到抑制，因此由于内部神经元动力学，这两个神经元表现出快速的突增序列。由于其内部的神经动力学，STN 神经元显示出一个缓慢的尖峰序列（在低频下，每~500 毫秒产生一个尖峰）。由于 GPi 神经元不受 STN 或 Str D1 神经元的影响，因此 GPi 神经元有望表现出快速的尖峰行为。然而，GPe 的 gamma-氨基丁酸能的投射停止了 GPi 中的所有活动。由于 GPi 也很平静，所以在 Thl 中没有看到任何活动。由于 Thl 的不活动，MC 不会被刺激，并且 AC 的静止会影响到 MC。

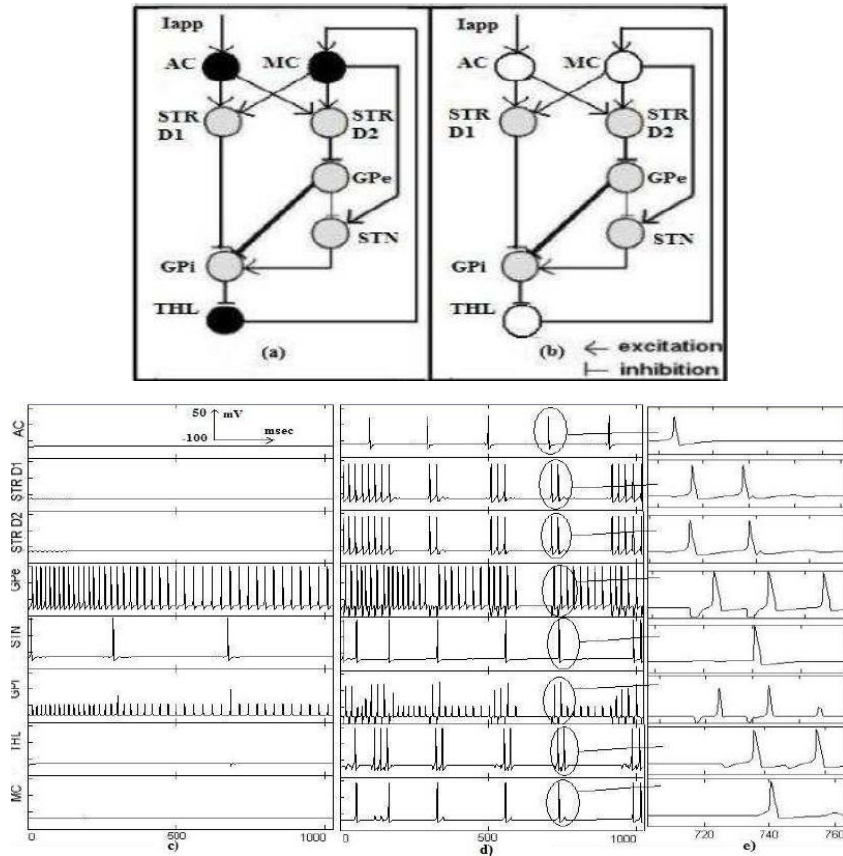


图 1: 所提模型的动作选择网络。(a) 当 AC 没有参与刺激时;(b) 当在 AC 处出现刺激时; 黑圈表示不活动, 白圈表示活动。灰色圆圈是 BG 核。当

(c) $I_{app}=4pA$ 和 (d) $I_{app}=16pA$ 的网络仿真结果, 为了清晰地显示图中的部分, 将焦点集中显示在 (c)。

拟用行动选择模型的性能可从图 1d 中得出, 在图 1d 中, 由 AC 参与的刺激所引起的活动与 MC 相关联。由于外界刺激高于某一阈值, 在 AC 和 Str 神经元都有活性, 并被激活产生突发性活动, 通过 γ -氨基丁酸能的通路, Str 神经元的突发性活动抑制了 GPe 和 GPi 神经元的快速尖峰活动, GPe 产生含有多个尖峰的脉冲阵列。GPe 通过 γ -氨基丁酸能的投射停止 GPi 中的所有活动。但是 GPi 一点也不平静: GPi 神经元对 Str D1 的抑制反应, 好像它会产生一个反弹尖峰。由于神经元动力学还不能产生一个反弹尖峰, 膜电位增加到抑制后平衡水平 $-65mV$ 以上, 但不会超过阈值水平产生一个反弹尖峰。这意味着尽管 GPi 看起来很平静, 但 Str D1 神经元的活动以相似的频率传递给 GPi。MC 作用于 STN, 由于 GPe 的低水平抑制而不能产生反弹峰值, 通过超直接途径, 在 MC 的活性以小的时间时移复制到 STN 神经元。STN 通过谷氨酸途径将皮质活性转移到 GPi。由于对 GPi 的 Str D1 抑制不足以产生反弹尖峰, 但增加了 GPi 的阈值兴奋性, 来自 STN 的兴奋信号携带这种增加的活性超过阈值形成尖峰。因此, GPi 可以在 Str-D1、GPe 和 STN 神经元的帮助下重新反映皮质的活性。在此阶段, GPi 具有 AC 的频率信息, 并通过 γ -氨基丁酸能的途径抑制 Thl。随着时间的推移, Thl 产生一个反弹峰值, 如图 1e 所示, 并通过谷氨酸途径将这种活性转移到 MC。因此, 皮质活性成功地重新影响到 MC。

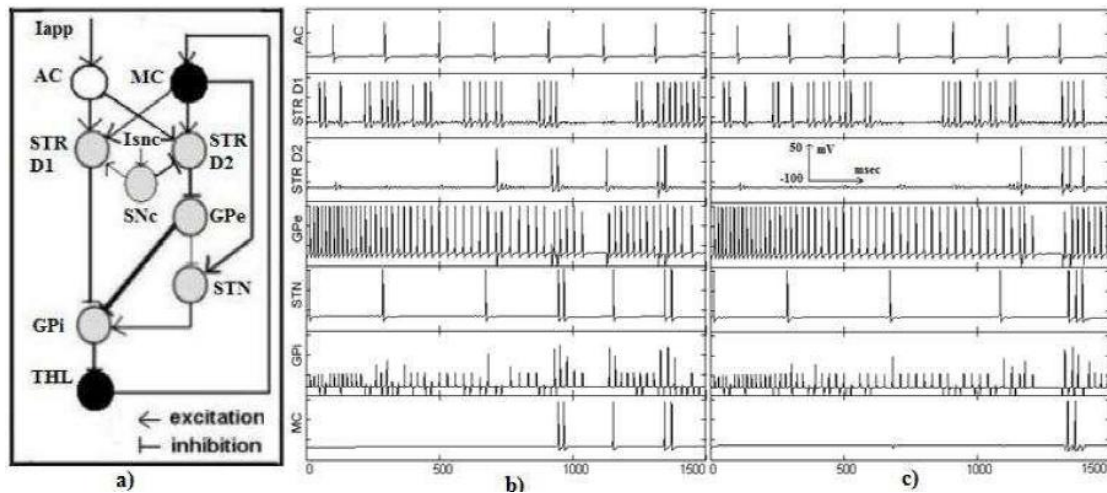


图 2: 多巴胺对动作选择的影响。当 (b) $g_{D1}=0.05nS/\mu m^2$, $g_{D2}=15nS/\mu m^2$, $I_{app}=16pA$ 并且 (c) $g_{D1}=0.1nS/\mu m^2$, $g_{D2}=20nS/\mu m^2$, $I_{app}=16pA$ 时的仿真结果。

为了证明 DA 分泌对动作选择电路的影响, 将 SNc 引入模型(图 2a), 并由外部电流 I_{SNc} 刺激。使用这个新的组件, 虽然前面的解释仍然有效, 但是现在所提出的模型展示了新的动力学。图 2b 和图 c 中给出的模拟结果表明, 随着 D2 型受体中 DA 分泌的增加, 在 MC 中没有选择参与刺激。SNc 神经元通过多巴胺能途径投射到 Str。DA 对 Str D1 神经元有兴奋作用, 对 Str D2 神经元有抑制作用。当 Str D1 有轻微兴奋, 但 Str D2 被完全抑制时, Str D1 对 GPi 的影响不发生变化, 但 Str D2 不再影响 GPe。因此, GPe 具有快速的峰值活动。

GPi 被刺激到一个较低的阈值水平, 变得更容易兴奋。然而, 由于对 GPe 没有抑制作用, GPe 对 GPi 的抑制作用将所有的 GPe 活性转移到 GPi, 破坏了 GPi 的兴奋状态。虽然 STN 将其内部活性转移到 GPi, 但 STN 刺激不会增加 GPi 的电位, GPi 也会平静下来。因此, MC 不会影响 AC 的活性。

4 结论

该模型实现了所有参与动作选择的纹状体路径。该模型的新颖性在于，直接和间接的基底神经节通路，以及 MC 和 STN 之间的超直接通路，都被视为一个基于生物物理现实电导的神经元模型，通过模拟证明它们的活动类似于[13,14]中的神经元活化记录。模拟了 DA 在动作选择机制中的作用，但还没有完全实现 SNc 神经元的特征。由于 SNc 使用纯 H-H 方程，因此应更详细地建模，以便进一步开发该模型。在这里建立的模型是获得更全面模型的第一步，该模型在理解从体感、联想皮层到运动皮层的信息流动过程中的持续活动方面具有通用性。因此，作为对不当行为的抑制，它缺乏行为选择的一些重要方面。为了模拟这一特征，应扩大模型以获得考虑的神经元结构中的多个神经元。尽管如此，通过这种还原论的方法，该模型说明了由于在联想皮层参与的感觉信息对运动皮层的刺激。

参考文献

1. Houk, J.C., Bastianen, C., Fansler, D., Fishbach, A., Fraser, D., Reber, P.J., Roy, S.A., Simo, L.S.: Action selection and refinement in subcortical loops through basal ganglia and cerebellum. *Phil. Trans. R. Soc. B*, vol. 362(1485), pp. 1573–1583 (2007)
2. Gurney, K., Prescott, T.J., Redgrave, P.: A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol Cybern.*, 84(6), pp. 401–10 (2001)
3. Alexander, G.E., Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.*, vol. 13(7), pp. 266–271 (1990)
4. DeLong, M.R., Wichmann, T.: Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Arch Neurol.*, vol.64(1), pp. 20–24 (2007)
5. Terman, D., Rubin, J.E., Yew, A.C., Wilson, C.J.: Activity Patterns in a Model for the Subthalamopallidal Network of the Basal Ganglia. *The Journal of Neuroscience*, vol. 22(7), pp. 2963–2976 (2002)
6. Guo, Y., Rubin, J.E.: Multi-site stimulation of subthalamic nucleus diminishes thalamocortical relay errors in a biophysical network model. *Neural Net.*, vol. 24(6), pp. 602–616 (2011)
7. Guthrie, M., Myers, C.E., Gluck, M.A.: A neurocomputational model of tonic and phasic dopamine in action selection: A comparison with cognitive deficits in Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research*, vol. 200(1), pp. 48–59 (2009)
8. Haber, S.N., Fudge, J.L., McFarland, N.R.: Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum. *The Journal of Neuroscience*, vol.20(6), pp. 2369–2382 (2000)
9. Hodgkin, A., Huxley, A.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* vol. 117, pp. 500–544 (1952)
10. Gerstner, W., Kistler, W.M.: *Spiking Neuron Models*. Cambridge University Press, Ed. 3th (2006)
11. Shen, W., Hernandez-Lopez, S., Tkatch, T., Held, J.E., Surmeier, D.J.: Kv1.2-Containing K Channels Regulate Subthreshold Excitability of Striatal Medium Spiny Neurons. *J Neurophysiol*, vol. 91(3), pp. 1337–1349 (2004)
12. Frank, M.J.: Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks*, vol. 19(8), pp. 1120–1136 (2006)
13. Magill, P.J., Bolam, J.P., Bevan M.D.: Dopamine Regulates the Impact of the Cerebral Cortex on the Subthalamic Nucleus Globus Pallidus Network. *Neuroscience*, vol. 106(2), pp. 313–330 (2001)
14. Kropotov, J.D., Etlinger, S.C.: Selection of Actions in the Basal Ganglia Thalamocortical Circuits: Review and Model. *International Journal of Psychophysiology*, vol. 31, pp. 197–217 (1999)
15. Humphries, M.D., Stewart, R.D., Gurney, K.N.: A Physiologically Plausible Model of Action Selection and Oscillatory Activity in the Basal Ganglia. *The Journal of Neuroscience*, vol. 26(50), pp. 12921–12942 (2006)