

工作记忆皮层微回路中抑制性神经元不同亚型的分工

Division of labor among distinct subtypes of inhibitory neurons in a cortical microcircuit of working memory

X.-J. Wang^{*†}, J. Tegnér^{*‡}, C. Constantinidis^{§¶}, and P. S. Goldman-Rakic[§]

^{*}Center for Complex Systems, Brandeis University, Waltham, MA 02254;

[‡]Department of Physics, Linköping Institute of Technology, S-581 83 Linköping, Sweden;

[§]Section of Neurobiology, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06510;

[¶]Wake Forest University School of Medicine, Department of Neurobiology and Anatomy, Winston-Salem, NC 27157-1010

Edited by Marcus E. Raichle, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, approved November 13, 2003 (received for review August 20, 2003)

皮层组织的一个显著特征是抑制性神经元的多样性;它们的微分计算功能尚不清楚。在这里,我们提出了一个局部皮层回路,其中三种主要的中间神经元亚型发挥不同的作用。在一个为空间工作记忆设计的模型中,持续活动的刺激调节来自于由围周瘤靶向(含 parvalbumin)间神经元介导的广泛抑制和通过间神经元靶向(含 calretinin)间神经元介导的锥体细胞局部去抑制的协同作用。此外,对分心刺激的抵抗(工作记忆的一个基本特性)是由树突靶向(含钙蛋白)间神经元动态控制的。猴子前额叶神经元在工作记忆期间的反向调谐曲线的实验观察支持了一个关键的模型预测。这项工作提出了一个框架,以理解劳动分工和不同类型的抑制细胞之间的合作在反复的皮层回路。

突触抑制是最重要的皮质反复动力学,感觉处理,和记忆功能。复杂的抑制操作可能是通过皮层中存在的 GABA (GABA, γ -氨基丁酸)间神经元的许多亚型的协调作用来完成的。近年来,我们对这些抑制细胞及其形态、生理、化学标记、突触连接、短期可塑性和分子特征的认识有了显著的积累[1-6]。另一方面,我们对动物行为中不同神经元亚型的具体计算知之甚少。

为了阐明不同中间神经元执行的不同操作,我们研究了一个包含三个中间神经元亚群的皮层微回路模型。特别地,我们在这里报告了一个关于工作记忆在前额叶皮层 (PFC) 的循环网络模型。PFC 是一个对工作记忆至关重要的大脑系统,它能在短时间内将信息在大脑中活跃[7,8]。理解与工作记忆相关的刺激选择性持续活动的细胞和回路机制是强流实验和计算研究的主题[9,10]。更普遍地说,持续性活动被认为是皮层微回路中强重现性的标志,因此,建立工作记忆回路模型是我们研究大脑皮层组织和功能的试验台。

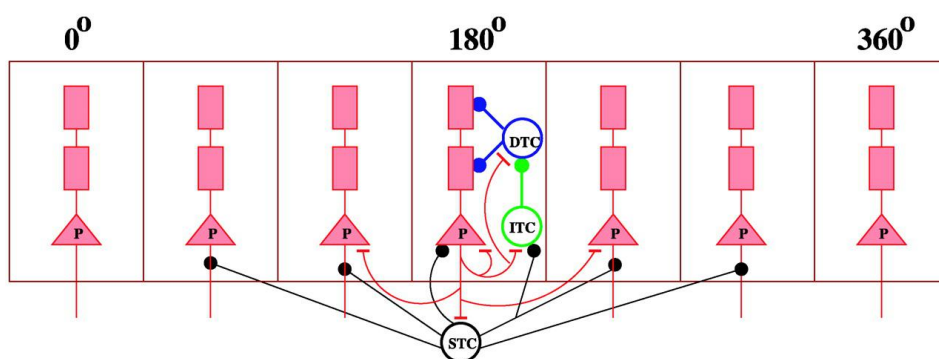


图1 基于生物物理的皮层网络模型的示意性结构。锥体 (P) 神经元按照其偏好的线索排列 (0-360°)。从细胞体周靶向 (PV) 快尖峰神经元到 P 细胞存在局部的反复兴奋联系和广泛的抑制投射。在一个柱内, CB 中间神经元靶向 P 神经

元的树突，而 CR 中间神经元优先投射到 CB 细胞。激发一组 P 细胞局部地招募 CR 神经元，使 CB 神经元受到增强的抑制，导致同一 P 细胞的树突状去抑制。STC，胞外靶向细胞 (PV)；DTC，树突周围靶向细胞 (CB)；ITC，神经元间靶向细胞 (CR)。

方法

模型体系结构。该网络模型代表了猴背外侧前额叶皮层的局部回路。有四个细胞群：锥体神经元 (P) 和三个抑制细胞亚群。假设胞体周围靶向 (Perisoma-targeting)、树突靶向 (dendrite-targeting) 和间神经元靶向 (interneuron-targeting) 中间神经元分别表达 parvalbumin (PV)、calbindin (CB) 和 calretinin (CR) 钙结合蛋白 (图 1)。P 细胞的数量是中间神经元的 4 倍，而且在前额叶皮质，有一半的中间神经元是 CR 型的[11,12]。为了提高计算效率，本文使用 $N_P=512$, $N_{CR}=64$, $N_{CB}=32$, $N_{PI}=32$ 进行了仿真。神经元根据首选线索(0-360°) 在空间上呈环状分布。网络中神经元之间反复连接的强度取决于它们偏好线索之间的差异。神经元 i 和 j 之间的电导为 $g_{syn,ij} G_{syn}W(\theta_i-\theta_j)$ ，其中 $W(\theta_i-\theta_j)$ 是标准化连接配置项。兴奋性投射(锥体-间神经元和锥体-锥体)的 W 被选为 $W(\theta_i-\theta_j)=J+(J^+-J)\exp(-(\theta_i-\theta_j)^2/2\sigma^2)$ [13]。对于调谐投射 (tuned projections)，我们的参考参数为

$$J_{E \rightarrow E}^+ = 5.25, J_{E \rightarrow CR}^+ = 5.0, \sigma_{E \rightarrow E} = 18^\circ, \sigma_{E \rightarrow CR} = 36^\circ$$

对 PV 和 CB 的兴奋性投射是非结构化的，但图 3 除外。

$$J_{E \rightarrow PV}^+ = J_{E \rightarrow CB}^+ = 1.0$$

抑制投射建模为 $W(\theta_i-\theta_j)=A\exp(-(\theta_i-\theta_j)^2/(4\pi^2\sigma^2))$ ，其中 A 是一个标准化常数。CR 和 CB 的抑制投影较窄 ($\sigma_{CB \rightarrow P}=\sigma_{CR \rightarrow CB}=9^\circ$)，而 PV 神经元的投射是无结构的。反复出现的兴奋性 N-甲基-D-天冬氨酸盐(NMDA)突触电导 (mS/cm^2) 为： $G_{E \rightarrow E}=1.63$, $G_{E \rightarrow PV}=1.09$, $G_{E \rightarrow CB}=1.12$, $G_{E \rightarrow CR}=0.94$ 。GABA 能突触电导为： $G_{PV \rightarrow E}=0.93$, $G_{PV \rightarrow PI}=0.65$, $G_{PV \rightarrow CR}=0.98$, $G_{CB \rightarrow E}=0.75$, $G_{CR \rightarrow CB}=2.81$ 。

所有的神经元都接收到由 AMPA 受体介导的未指定的外部兴奋性输入。这种外部输入被模拟为每细胞 $v_{ext}=1000\text{Hz}$ 频率的泊松脉冲，其中突触电导为： $g_{ext,E}=0.2$, $g_{ext,PV}=0.04$, $g_{ext,CB}=0.025$, $g_{ext,CR}=0.055$ 。

神经元模型

我们对单锥体细胞和间神经元使用 H-H 型电导模型，通过体外生理测量进行校准。锥体神经元有三个房室，分别代表细胞体/初始轴突节(s)、近端树突(d1)和远端树突(d2)。神经元的输入输出关系以及细胞体和树突动作电位的形状与皮质片数据进行了调整。已经在前额锥体神经元中发现的几种离子电导也包括在这个模型中[参见 Tegnér 等人[14]和支持文本，该文本作为支持信息发表在 PNAS 网站上]。

细胞体房室包含尖峰电流(I_{Na} 和 I_K)、高阈值钙电流 I_{Ca} 和慢钙依赖性阳离子电流 I_{Can} 。近端树突房室有持续的钠电流 I_{NaP} ，以及缓慢失活的钾电流 I_{KS} 。远端树突房室具有 I_{Ca} 和瞬变 A 型钾电流 I_A 。细胞体电压 V_s 、近端树突电压 V_{d1} 和远端树突电压 V_{d2} 服从膜方程：

$$C_m \frac{dV_s}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_L - I_{Can} - \frac{g_{c1}(V_s - V_{d1})}{p1} - I_{syn}$$

$$C_m \frac{dV_{d1}}{dt} = -I_{NaP} - I_{KS} - I_L - \frac{gC_1(V_{d1} - V_s)}{p2} - \frac{gC_2(V_{d1} - V_{d2})}{p2} - I_{syn}$$

$$C_m \frac{dV_{d2}}{dt} = -I_A - I_{Ca} - I_L - \frac{gC_2(V_{d2} - V_{d1})}{1-p1-p2} - I_{syn}$$

胞体周围靶向(PV)神经元被建模为

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L - I_{syn}$$

因此，它们只包括产生尖峰的钠和钾电流，并表现出紧张性快速尖峰行为。树突状靶向 CB 神经元模型为

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_h - I_{Ca} - I_{KCa} - I_L - I_{Can} - I_{syn}$$

这些细胞表现出由 I_{Ca} 和 I_{KCa} 引起的尖峰-频率适应，以及由超极化激活电流 I_h 引起的抑制后反弹[3]。CR 间神经元模型为

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_{KCa} - I_{Ca,T} - I_{NaP} - I_L - I_{syn}$$

它们包含一个低阈值的钙电流 $I_{Ca,T}$ ，可以产生一个瞬态突发响应，适应电流 I_{Ca} 和 I_{KCa} ，和一个持久的钠电流 I_{NaP} 。这些电流之间的相互作用产生不规则的放电模式，如实验所观察到的[4]。在支持文本中可以找到对神经元模型的完整描述，离子通道动力学和电导参数的细节。

突触。突触电流模型为 $I_{syn} = g_{syn}s(V - E_{syn})$ ，其中 g_{syn} 表示最大的突触电导，突触反向电位 E_{syn} (单位 mV)，兴奋性突触为 0，抑制性突触为 -75。门控变量 s 模拟开放突触离子通道的比例，并遵循 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 和 (GABA) 传输的一阶动力学：

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s F(V_{pre})(1-s) - \frac{s}{\tau_s}, \text{ 其中 } \alpha_s = 12(1/ms)$$

突触通道衰减为 $\tau_s = 2$ (ms) (AMPA) 和 $\tau_s = 10$ (ms) (GABA)。

突触后递质受体复合体的归一化浓度

$$F(V_{pre}) = \frac{1}{1 + \exp(-\frac{V_{pre}}{2})}$$

n-甲基-d-天门冬氨酸 (NMDA) 通道的二阶动力学模型为

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \alpha_x F(V_{pre})(1-x) - \frac{x}{\tau_x} & \alpha_x &= 10; \tau_x = 2ms \\ \frac{ds}{dt} &= \alpha_s x(1-s) - \frac{s}{\tau_s} & \alpha_s &= 0.5; \tau_s = 100ms \end{aligned}$$

由于镁阻断与电压有关，在下述方程中引入了一个附加的乘法因子

$$\frac{1}{1 + \frac{[Mg^{2+}]\exp(-0.062V)}{3.57}}; [Mg^{2+}] = 1.0mM$$

仿真方案。这里使用的模拟方案遵循一个延迟动眼反应任务的实验程序[15]。细节已在前面描述[13,14,16]。

数值积分。该模型用 C 语言编写，采用四阶龙格库塔算法进行积分。

生理实验。在延迟动眼反应任务中，研究人员记录了两只雄性恒河猴的神经元。行为范式和记录方法已被详细描述[17]。根据我们有限的分类标准[17]，如之前报道的神经元被分为快速尖峰和正常尖峰神经元。在本研究中，我们发现具有反向调谐曲线的神经元在延迟期(线索呈现前 0.5 秒)的放电率明显低于基线固定期(线索呈现前 0.5 秒)，而空间调谐则在 8 个目标位置的延迟期放电率显著不同(方差分析测试， $P<0.05$)。

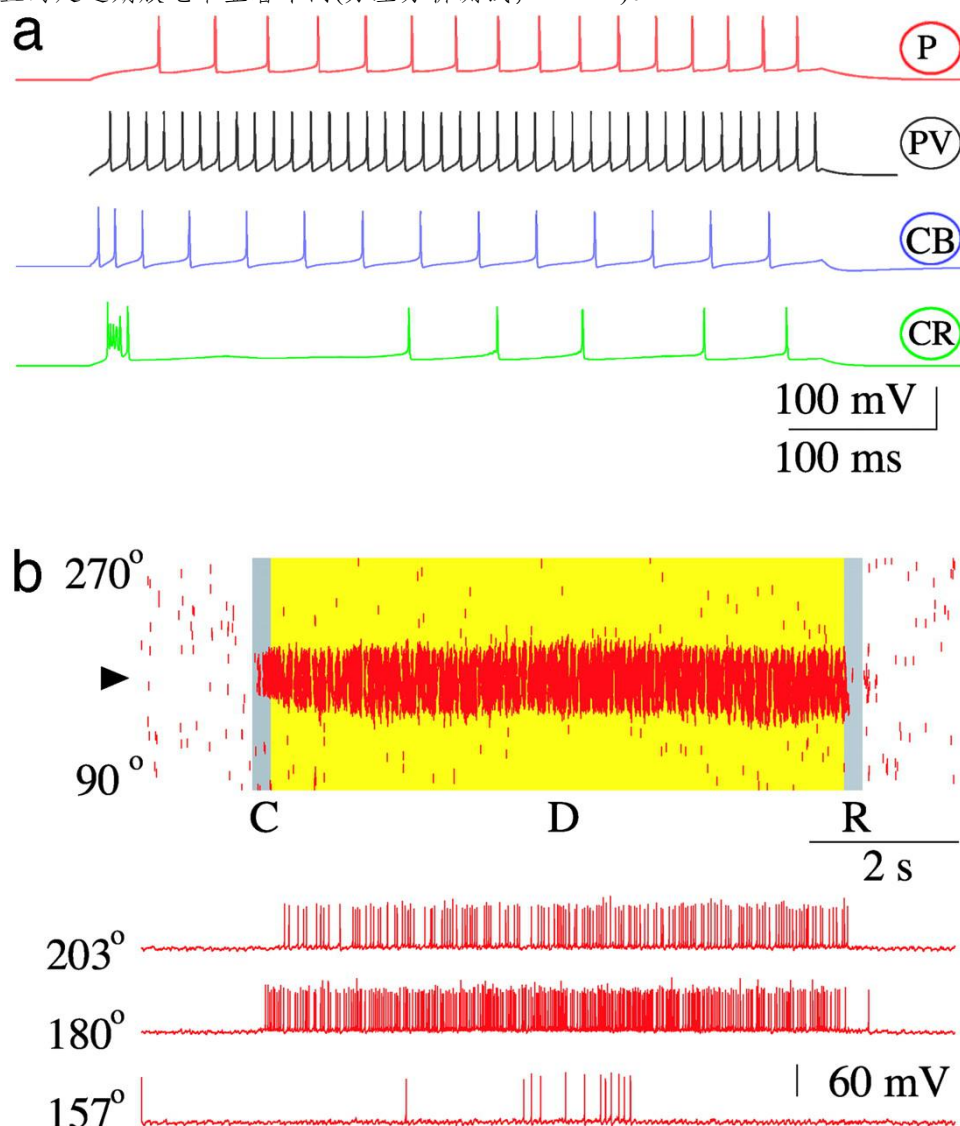


图2 生物物理网络模型的工作记忆行为。(a) 单细胞放电模式：四种神经元类型中的每一种对注入电流脉冲的不同反应，与生理数据一致。PV 神经元具有快速尖峰放电，CB 中间神经元表现出尖峰频率适应性，CR 中间神经元表现出不规则的放电模式。(b) 视觉空间工作记忆任务的网络模拟。(上) P 细胞群的光栅图。一个勾号对应于一个 P 细胞的动作电位，该动作电位由其在时间(沿 x 轴)的首选线索(0-360°)索引(沿 y 轴)。C、提示；D、延迟期；R、反应。一个短暂的线索刺激(0.5 μ A/cm², 250ms)在延迟期内诱导了一个空间定位的持续活动模式。在试验结束时，网络被切换回静息状态，记忆被暂时的非特异性电流注入神经元而被抹去。(低)三个 P 神经元的样本电压轨迹。

结果

我们的模型(图 1)设计用于描述局部前额叶微回路, 该回路具有在第 2 层和第 3 层 [9,18,19]内的锥体神经元之间广泛的水平连接。在模型中, P 神经元根据其偏好的刺激线索进行标记:P 神经元之间的突触连接强度随着偏好线索的不同而降低。该模型还包括三个亚群的抑制细胞:胞体周围靶向、树突靶向和间神经元靶向间神经元。我们假设它们分别表达 PV、CB 和 CR 钙结合蛋白。这三种神经元类型以特定的方式导致反复出现的突触抑制(图 1)。PV 神经元可能是大篮状细胞类型, 对 P 细胞具有广泛的围生抑制作用[20]。而 CB 和 CR 间质神经元的树突和轴索乔木较窄, 有利于局部抑制。CB 间神经元投射到 P 细胞的树突部位[2,5], 而 CR 间神经元则优先以 CB 细胞为靶点[21,24]。当 CR 间神经元被局部 P 细胞活性升高激活时, 强烈抑制邻近的 CB 细胞, 导致同一 P 神经元反馈去抑制。

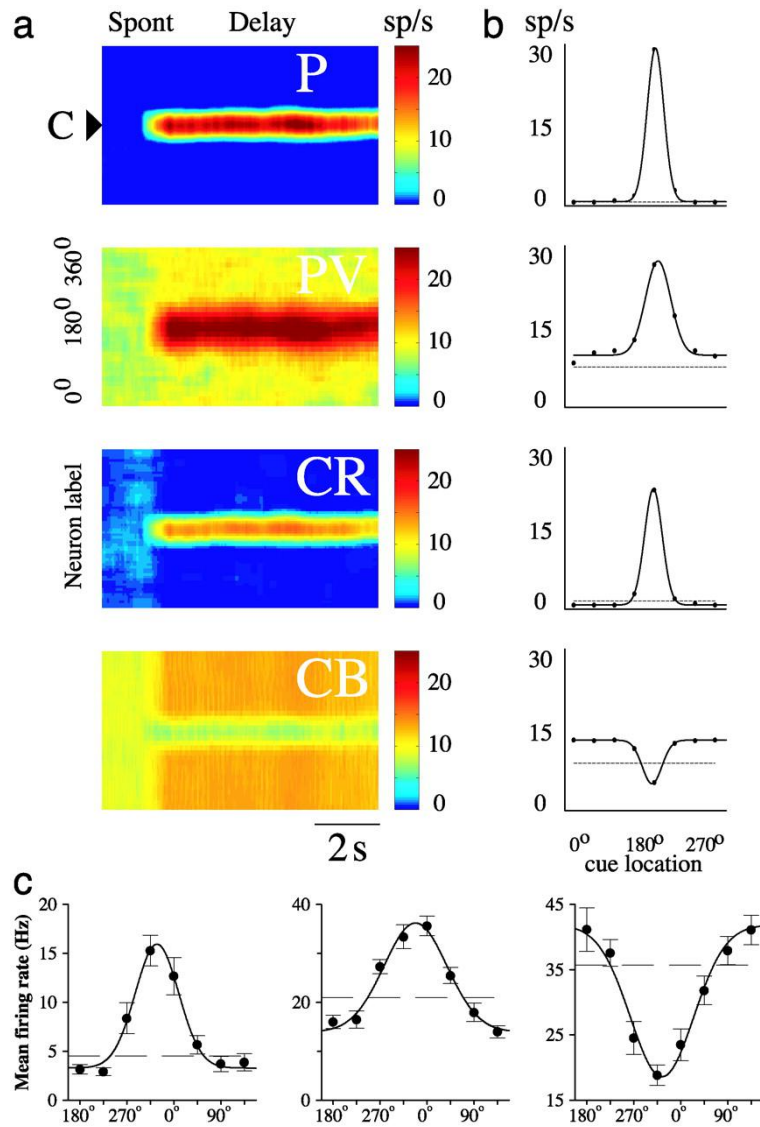


图 3 模型与记录的 PFC 神经元调谐曲线的比较。(a) 提示和延迟期间 P 和三个 (PV、CB 和 CR) 抑制神经元群的光栅图。瞬时发射率是用颜色编码的。(b) 在模型模拟中观察到延迟期的神经元调谐曲线 (实线)。使用了八种不同的提示位置。虚线, 静息状态下的自发放电率。(c) 在眼球运动延迟反应任务中, 背外侧 PFC 中记录的三种调谐曲线, 与 b 中的惯例相同。实线, 最佳高斯拟合; 虚线, 注视最后一秒的平均发射率。注意, 快速尖峰假设光伏电池 (中) 比常规尖峰假设的 P 细胞 (左) 具有更高的自发放电率和更宽的调谐范围, 类似于网络模拟 (b) 中的结果。反向调谐曲线的示例如图所示 (右图)。(左和中) 基于参考文献 17 的数据。

空间调谐的持续活动。在我们的模型中，细胞和不同的中间神经元亚型显示出不同的尖峰放电模式（图 2a）。PV 细胞具有快速尖峰[25]，CB 细胞具有尖峰频率适应性[26]，CR 细胞具有不规则的尖峰模式[4]。图 2b 示出了动眼神经延迟响应实验[15]的网络模型仿真。神经网络最初处于静息状态，由于背景输入，P 神经元以低频率（0.52Hz）放电。一个短暂的空间线索触发了 P 细胞亚群中的尖峰放电的增加（对于那些以该线索为首选刺激的细胞）：这种活动在刺激抵消后持续存在，这是由于循环网络中的兴奋性混响。在延迟期间，升高的发射（通常为 30Hz）在空间上保持受限。视觉线索由空间调谐的持续活动模式或凹凸吸引子的峰值位置编码并维持在活动记忆中。在延迟结束时，瞬态激励终止延迟周期活动，并将网络切换回自发活动状态。因此，我们基于生物物理的模型捕捉了延迟动眼实验中描述的 PFC 神经元的主要放电特征。

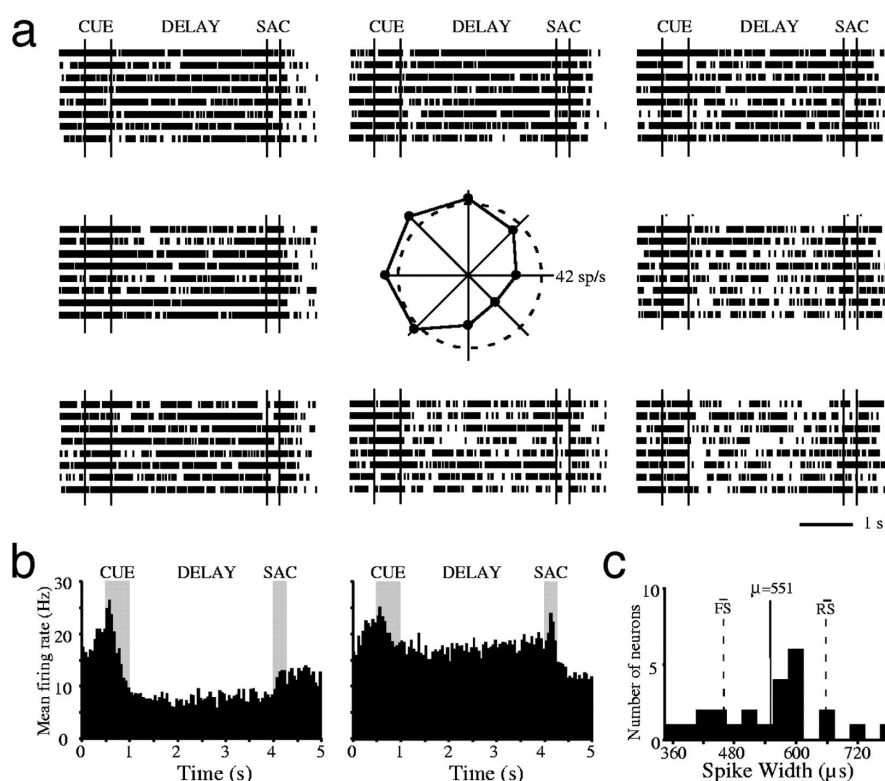


图 4 空间工作记忆中猴前额叶神经元的反向调谐。(a) 在延迟期间具有反向调谐的神经元的示例（如图 3c 所示）。光栅表示八个线索位置的反应，排列以指示相应线索的位置。中间的极坐标图描绘了每个位置的平均延迟期发射率；虚线圆圈表示固定最后一秒的平均发射率。(b) 群体刺激后时间直方图，平均 526 个神经元中 24 个（4.5%）的反应具有反向调谐曲线。（左）对每个神经元延迟期活动最低（最受抑制）的位置的反应。（右）延迟期活动最高的位置的响应。(c) 延迟期内具有反向调谐曲线的神经元的峰宽分布。实线代表平均尖峰宽度；虚线代表我们数据库中快速和规则尖峰神经元的平均峰值宽度。

为了深入了解空间调谐记忆放电模式是如何产生的，我们研究了四种类型神经元（P，PV，CR，CB）的协调活动（图 3a）。在静息状态下，所有四个神经元群都表现出不协调的活动，放电率很低。一个线索刺激在一个子集的 P 神经元产生局部的活动增加，这反过来又招募具有相似偏好线索的 CR 神经元（图 3a）。CR 神经元的激活会增加传导到 CB 神经元的抑制，同样地，这种抑制作用也会调节到相似的偏好信号，从而在延迟期减少 CB 对 P 细胞的抑制（图 3a）。另一方面，在肿块的侧面，PV 中间神经元活性的增强抑制了 CR 细胞，因此 CB 神经元受到来自 CR 细胞的抑制减少（可能也增加了 P 神经元的兴奋），因

此它们在延迟期以更高的速率发射（图 3a）。最终的结果是 CB 中间神经元对那些对其他刺激有选择性的 P 细胞产生增强的抑制作用。与自发活动相比，非参照线索后 P 细胞的延迟活动较低，这与行为猴的前额叶记录相一致[15]，并符合我们的工作记忆网络模型[9,13,14]。

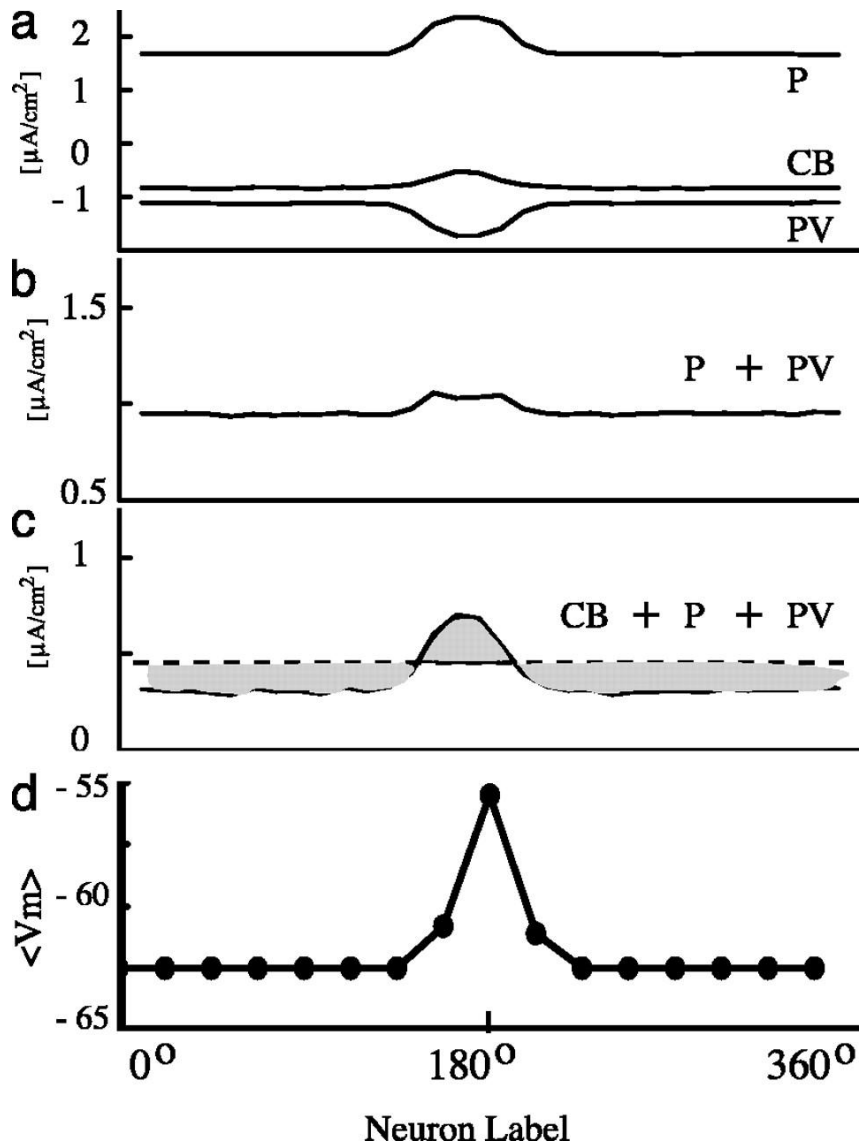


图 5 墨西哥帽型连接性依赖于 P 细胞的树突去抑制。(a) 以钟形持续活动模式向 P 神经元发出不同类型的平均突触电流。P 细胞的反复兴奋是局部的；PV 神经元的重复抑制最大，而 CB 神经元的抑制则在肿块的中心呈下降趋势。(b) P 细胞和 PV 细胞的突触电流总和几乎是平的。(c) 当 CB 神经元的突触贡献也包括在内时，总的突触电流呈现墨西哥帽状，局部兴奋和侧向抑制。(d) 电导型 P 细胞的平均膜电位随放电速率的增加而增大。因此，PV 细胞和电流本身（如 a 所示）介导的抑制性突触电流的驱动力 ($V_P - E_{inh}$) 在颤簸的峰值（神经元以 30 赫兹的频率发射）的驱动力 ($V_P - E_{inh}$) 大约是侧面（神经元不活动）的两倍。

在另一个实验中，一个不同的刺激物会触发一个形状相同但在一个新的线索位置达到峰值的吸引子。在不同的实验中使用不同的刺激，一个给定的模型神经元会显示出刺激选择性的持续性活动，并有一个可与实验数据相比较的调谐曲线（图 3b）。与先前的模型一致[13]，与 P 电池相比，快速尖峰光伏电池通常在静止状态（虚线水平线，图 3b）和延迟周期活动的更宽调谐（实线，图 3b）中显示出更高的自发放电率。此外，CB 中间神经元（图 3b）具有相对较高的自发活动和反向调谐曲线（在某些线索下，延迟期间的放电率低于自发活动）。

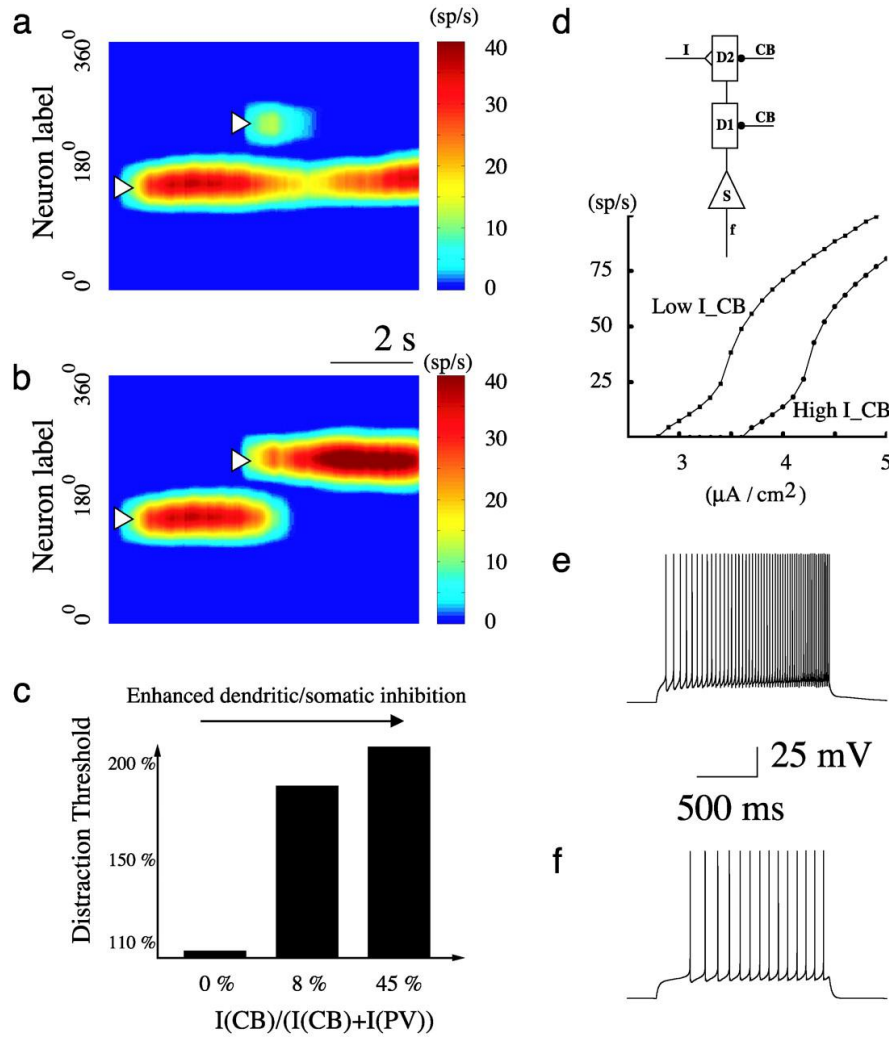


图6 树突体细胞抑制率的增加增强了对分散刺激的鲁棒性。(a和b)模拟方案。一个短暂的线索 ($0.8\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 250 ms) 会引起一个空间上局部的持续活动模式, 该模式对(A)弱分心物 ($1.125\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 250 ms) 有抵抗力, 但当分心物 ($2.25\mu\text{A}/\text{cm}^2$) 强于分心阈值时则不会。 $I_{CB}/(I_{CB}+I_{PV})$ 为 8%。(c) 树突状体细胞抑制率 ($I_{CB}/(I_{CB}+I_{PV})$) 增加了对牵张物的抵抗力。(d) 一个孤立的 P 神经元的输入-输出关系, 对远端树突的电流输入作出反应, 并且存在由 CB 中间神经元介导的树突抑制。当记忆刺激与细胞的偏好红光相反时, 无论是静息状态 (上曲线) ($0.529\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 到树突小室 d1 和 d2) 或延迟期 (下曲线) ($0.845\mu\text{A}/\text{cm}^2$), CB 神经元的抑制量通过网络模拟来估计。在 e 和 f 中显示了两个输入电流强度相同但树突状抑制水平不同的两个例子。由于树突状抑制增强, P 细胞的反应性在延迟期内大大降低, 这提供了一种过滤干扰刺激的机制。

反向调谐曲线。该模型预测了反向调谐曲线, 作为调谐持续活性去抑制机制的指示。此外, 我们预计只有一小部分 PFC 神经元表现出反向调谐曲线, 因为 PFC 中 CB 神经元的总数很少 (约 5%) [12]。为了验证这一预测, 我们检测了猴子在动眼神经延迟反应任务中记录的 PFC 神经元的数据库。在先前的研究中[17], 假定的规则尖峰 P 细胞和快尖峰抑制中间神经元根据它们的动作电位宽度和放电速率进行分化。这里再现了两种单元类型中的每一种的延迟周期活动的调谐曲线 (图 3c 左侧和中部)。注意, 中间神经元显示出比 P 细胞更高的自发活动水平 (水平线) 和更宽的调谐曲线 (图 3c), 与模型预测一致([13], 图 3b)。受当前模拟结果的激励, 我们重新分析了 526 个神经元的数据库, 这些神经元显示了显著的任务相关活动。我们发现 24 个神经元 (4.5%) 表现出延迟期活动的反向调谐曲线。示例如图 3c 右图

所示。在同一神经元的树突中可以明显看出（图 4a），延迟期的活动与某些刺激的自发状态大致相同（或略大于自发状态），而对其他刺激则要低得多。图 4b 显示了群体刺激后的时间直方图，平均了所有 24 个神经元的反向调谐反应。这些神经元通常表现出广泛的空间调谐。反向调谐曲线神经元的平均基线注视放电率为 20.5 个峰/秒。这实际上与快速尖峰 (FS) 神经元的基线放电（每秒 19.9 个尖峰）相同，而常规尖峰 (RS) 神经元的放电速率（每秒 4.0 个尖峰）。有趣的是，这些细胞的峰宽介于 FS 和 RS 神经元的分布之间。与 FS (460) 和 RS (658) 的平均峰宽相比，反向调谐曲线神经元的平均峰宽为 551s（图 4c）。这一观察结果可以作为它们可能是 CB 中间神经元的证据，因为体外细胞内记录显示，在大鼠额叶皮质，含有 CB 的中间神经元的平均峰宽为半振幅 (1ms)，介于快速尖峰中间神经元 (0.6ms) 和 P 细胞 (1.3ms) [26]。在执行工作记忆任务的猴子的前额叶皮层中，假设的 CB 细胞存在反向调谐曲线，这为我们的模型和模型本身的关键预测提供了强有力的实验支持。

墨西哥帽。这种去抑制机制对于产生调谐的持续性活动是否重要？我们通过关注墨西哥帽型网络连接（具有局部激发和侧向抑制）来研究这个问题，这是空间受限活动模式生成的基础 [27]。具体来说，我们计算了不同细胞类型的平均突触电流进入 P 细胞群（图 5a）。P 细胞间的循环侧支产生兴奋电流的高斯分布 (P, 图 5a)，而 CB 神经元产生的抑制电流的空间分布在颠簸状态的峰值处最小 (CB, 图 5a)。令人惊讶的是，尽管 PV-to-P 轴突投射广泛存在，但在 P 细胞群上产生的抑制性突触后电流被证明是狭窄的，并且在颠簸的峰值处达到最大值 (PV, 图 5a)。结果，IP 和 IPV 之和产生几乎平坦的空间轮廓（图 5b）。然而，当与 ICB 结合时（在峰值活动时出现下降），总的反复突触输入确实显示出局部兴奋和更广泛的抑制，就像墨西哥帽（图 5c）。因此，在我们的模型中，树突去抑制在 bump 活动模式的生成中起着重要作用。

PV 到 P 的连接的抑制的空间调谐源于抑制性突触后电流 (IPSC) 的调谐驱动力。也就是说，如果 PV 到 P 的连接的 IPSC 为

$$I_{PV} = g_{PV}(V_P - E_{GABA_A})$$

那么非结构化投射意味着所有 P 细胞的 g_{PV} 是相同的。然而，P 细胞的膜电位 V_P 随着放电速率的增加而增加 [28]。在图 5a 的示例中， $\langle V_P \rangle = -56$ mV 在颠簸的峰值，而 $\langle V_P \rangle = -64$ mV 在侧面（图 5d）。因此，对于分流抑制， $V_P - E_{GABA_A}$ 在颠簸的峰值大约是侧翼的两倍大。有趣的是，这种驱动力效应在整合发放神经元的网络模型中并不存在 [13]。在这个模型中，平均电压实际上是随着突触后细胞放电率的增加而降低的，这是由于尖峰后的电压重置，导致在碰撞峰值处抑制最小（而不是最大）。在霍奇金-赫胥黎型神经网络模型中，通过其他 (CB 和 CR) 中间神经元去抑制有助于产生稳定的碰撞状态。

树突抑制和抗干扰。对于一个维持记忆存储的神经网络来说，它不应该轻易被行为无关的刺激（分心物）打断。我们研究了网络过滤干扰刺激的能力，这是 PFC 中鲁棒工作记忆的一个特征 [29]。我们分析了抗干扰因子的能力如何依赖于 CB 和 PV 群体对 P 细胞的相对抑制作用。在延迟期间，在不同于初始提示的位置 [13,30] 引入分心刺激。我们固定了它的位置，并确定了强度阈值，在这个阈值之上，它足以分散网络对存储的初始线索的注意力（图 6a 和 b）。我们发现 CB 细胞介导的树突状细胞抑制比 PV 细胞介导的周体抑制更有效地过滤干扰刺激。对于图 6 中所示的模拟，当树突抑制不明显时（如经典的双种群模型），可以激活凹凸状态，但并不稳定，并且随着时间的推移显示系统漂移 [14]。在这种情况下，强度相当于初始提示的分心器能够扰乱工作记忆（图 6c）。增加来自 CB 群体的相对抑制会显著增加一个阈值，超过这个阈值，分心器可以破坏初始线索的记忆，因此网络过滤干扰的能力大

大增强（图 6c）。

CB 细胞增强了对干扰物的抵抗力，因为它们的输入与外部刺激物（如分心器）相同的树突状位点，因此能够很好地降低外部输入的效率。此外，远离 bump s 峰活性，CB 中间神经元在延迟期表现出比自发状态下更高的放电速率，因此它们对那些没有存储初始提示的 P 细胞提供了更强的树突抑制。为了定量地显示这种影响，我们考虑了一个单一的 P 细胞，其偏好线索与初始线索相反。如图 6 d-f 所示，在相同的外部输入下，细胞的反应显著降低，树突状抑制水平较高（如延迟期），而树突状抑制较低（静息状态下）。因此，我们的研究结果表明，与传统的两种群模型相比，具有突触抑制功能的工作记忆网络更能抵抗干扰。

讨论

广泛的侧抑制是墨西哥帽结构的递归神经模型的一个普遍假设[13,16,27,31,32]。然而，在皮质微电路中，抑制是否比兴奋更广泛，仍然是一个争论的问题[33]。此外，我们还发现，即使来自中间神经元的轴突投射很宽，由于驱动力的作用，P 细胞中产生的抑制电流分布也可以被窄幅调节。以前的大多数模型使用漏积分和火神经元，这一效应是不存在的。在霍奇金-赫胥黎空间工作记忆模型中，持续性活动通常表现为系统性的时间漂移，因此呈现出动态不稳定性[14]。在最近的一篇文章[34]，肿块吸引子被报道在一个两种群的霍奇金-赫胥黎型神经元模型中。然而，在这项研究中，一个模型神经元的平均膜电位基本上与放电率无关，与真实的 P 细胞不同[28]。进一步的分析将有助于阐明在什么条件下，或者在一个生物现实的模型中，只有一个抑制种群可以产生凹凸吸引子。不管怎样，我们提出，除了广泛的抑制，局部去抑制对墨西哥帽输入分布的稳健实现至关重要，因此稳定的空间调谐持续活性。

我们强调，我们的模型中的三种中间神经元类型应该根据它们的突触靶点而不是钙结合蛋白的表达来解释。例如，PV 细胞显示多种轴突乔木，其中大篮子细胞可能是我们广泛投射细胞的候选[20]。同样，CB 中间神经元表现出高度的异质性，但其中一些（如双束细胞）被认为是局部作用的，并且优先作用于树突棘和 P 细胞的轴[2,5]。最后，尽管许多 CR 中间神经元确实投射到 P 细胞[2]，但至少在同一皮质层中[23]，CR 细胞的一个子集似乎避开了 P 细胞[22]，并且优先针对 CB 中间神经元[21]。目前，电生理学证据尚缺乏 CR 中间神经元对 GABA 能细胞的优先神经支配；这方面的进展将是最理想的。

由于墨西哥帽连通性是一种广泛应用于复发性皮质微电路模型[13,16,27,31,32]的体系结构，我们的四种群模型具有普遍的相关性。同时，不同功能的皮质区之间也可能存在显著差异。定量比较联合皮质和感觉皮质中中间神经元亚型的分布是很有意义的[21,35,38]。特别是，我们提出的去抑制机制在那些能够持续活动的皮层区域尤其显著，需要实验来验证这个假设。

根据去抑制机制，树突抑制在活化的 P 细胞中局部降低，而在那些不参与编码所示刺激的 P 细胞中增加。我们的研究结果表明，在一个工作记忆网络中，由 CB 中间神经元介导的这种机制可以过滤掉分散注意力的刺激，从而使记忆存储更加稳健。我们发现这种机制可以通过更大的树突/体细胞抑制率来增强（图 6），这可以通过神经调节来硬连接或动态控制。有趣的是，最近的研究表明多巴胺 D1 受体的激活精确地增加了前额叶皮质 P 细胞的树突状细胞/躯体抑制比率[39]。多巴胺被发现降低了由快速尖峰间神经元介导的 P 细胞周围结构域的抑制性突触的效能，而多巴胺则增强了对突触的抑制作用，这些抑制是针对 P 细胞树突状结构域的调节或低阈值尖峰间神经元[39]。我们的模型预测了这种双重多巴胺作用的一种特殊功能，即它可以增强工作记忆网络过滤掉行为无关的干扰刺激的能力。基于同样的原因，该模型还提出了一种可能的情况，即 PFC 的多巴胺调节受损如何导致精神分裂症患者的工作记忆缺陷和异常的注意力分散[8]。

We thank G. Elston and B. Lambolez for helpful comments on the manuscript. This work was supported by the National Science Foundation and the National Institute of Mental Health (X.J.W. and P.G.-R.); the Alfred P. Sloan Foundation and the Swartz Foundation (X.J.W.); the McDonnell Foundation (C.C.); and the Silvio O. Conte Center Grant (P.G.-R. and C.C.). J.T. thanks the Wennergren Foundation for a fellowship grant, the Royal Academy of Science, Fernströms Stiftelse, and the Swedish Society for Medical Research for research grants.

1. Freund, T. F. & Buzsáki, G. (1996) *Hippocampus* **6**, 347–470.
2. DeFelipe, J. (1997) *J. Chem. Neuroanat.* **14**, 1–19.
3. Kawaguchi, Y. & Kubota, Y. (1997) *Cereb. Cortex* **7**, 476–486.
4. Cauli, B., Audinat, E., Lambolez, B., Angulo, M. C., Ropert, N., Tsuzuki, K., Hestrin, S. & Rossier, J. (1997) *J. Neurosci.* **17**, 3894–3906.
5. Somogyi, P., Tamas, G., Lujan, R. & Buhl, E. H. (1998) *Brain Res. Rev.* **26**, 113–135.
6. Gupta, A., Wang, Y. & Markram, H. (2000) *Science* **287**, 273–278.
7. Fuster, J. M. (1988) *The Prefrontal Cortex* (Raven, New York), 2nd Ed.
8. Goldman-Rakic, P. S. (1987) in *Handbook of Physiology, The Nervous System* (Am. Physiol. Soc., Bethesda), pp. 373–417.
9. Goldman-Rakic, P. S. (1995) *Neuron* **14**, 477–485.
10. Wang, X.-J. (2001) *Trends Neurosci.* **24**, 455–463.
11. Conde, F., Lund, J. S., Jacobowitz, D. M., Baimbridge, K. G. & Lewis, D. A. (1994) *J. Comp. Neurol.* **341**, 95–116.
12. Gabbott, P. L. A. & Bacon, S. J. (1996) *J. Comp. Neurol.* **364**, 609–636.
13. Compte, A., Brunel, N., Goldman-Rakic, P. S. & Wang, X.-J. (2000) *Cereb. Cortex* **10**, 910–923.
14. Tegnér, J., Compte, A. & Wang, X.-J. (2002) *Biol. Cybern.* **87**, 471–481.
15. Funahashi, S., Bruce, C. J. & Goldman-Rakic, P. S. (1989) *J. Neurophysiol.* **61**, 331–349.
16. Camperi, M. & Wang, X.-J. (1998) *J. Comp. Neurosci.* **5**, 383–405.
17. Constantinidis, C. & Goldman-Rakic, P. S. (2002) *J. Neurophysiol.* **88**, 3487–3497.
18. Levitt, B., Lewis, D. A., Yoshioka, T. & Lund, J. (1993) *J. Comp. Neurol.* **338**, 360–376.
19. Kritzer, M. F. & Goldman-Rakic, P. S. (1995) *J. Comp. Neurol.* **359**, 131–143.
20. Kisvárdy, Z. F., Ferecska, A. S., Kovaics, K., Buzas, P., Budd, J. M. L. & Eysel, U. T. (2003) *J. Neurocytol.* **31**, 255–264.
21. DeFelipe, J., Gonzalez-Albo, M. C., Del Rio, M. R. & Elston, G. N. (1999) *J. Comp. Neurol.* **412**, 515–526.
22. Gulyás, A. I., Hájos, N. & Freund, T. (1996) *J. Neurosci.* **16**, 3397–3411.
23. Meskenaite, V. (1997) *J. Comp. Neurol.* **379**, 113–132.
24. Gonchar, Y. & Burkhalter, A. (1999) *Cereb. Cortex* **9**, 683–696.
25. Connors, B. W. & Gutnick, M. J. (1990) *Trends Neurosci.* **13**, 99–104.
26. Kawaguchi, Y. & Kubota, Y. (1993) *J. Neurophysiol.* **70**, 387–396.
27. Amari, S. (1977) *Biol. Cybern.* **27**, 77–87.
28. Anderson, J. S., Lampl, I., Gillespie, D. C. & Ferster, D. (2002) *Science* **290**, 1968–1972.
29. Miller, E. K., Erickson, C. A. & Desimone, R. (1996) *J. Neurosci.* **16**, 5154–5167.
30. Brunel, N. & Wang, X.-J. (2001) *J. Comput. Neurosci.* **11**, 63–85.
31. Ben-Yishai, R., Lev Bar-Or, R. & Sompolinsky, H. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 3844–3848.
32. Somers, D. C., Nelson, S. B. & Sur, M. (1995) *J. Neurosci.* **15**, 5448–5465.
33. Kang, K., Shelley, M. & Sompolinsky, H. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 2848–2853.
34. Shriki, O., Hansel, D. & Sompolinsky, H. (2003) *Neural Comput.* **15**, 1809–1841.
35. Kondo, H., Tanaka, K., Hashikawa, T. & Jones, E. G. (1999) *Eur. J. Neurosci.* **11**, 4197–4203.
36. Dombrowski, S. M., Hilgetag, C. C. & Barbas, H. (2001) *Cereb. Cortex* **11**, 975–988.
37. Elston, G. N. & Gonzalez-Albo, M. C. (2003) *Brain Behav. Evol.* **62**, 19–30.
38. Lewis, D. A., Melchitzky, D. S. & Gonzalez-Burgos, G. (2003) *J. Neurocytol.* **31**, 265–276.
39. Gao, W.-J., Wang, Y. & Goldman-Rakic, P. S. (2003) *J. Neurosci.* **23**, 1622–1630.