

细胞型特异性皮质微回路：在全尺寸尖峰网络模型中的相关结构和活动

The Cell-Type Specific Cortical Microcircuit: Relating Structure and Activity in a Full-Scale Spiking Network Model

Tobias C. Potjans^{1,2,3} and Markus Diesmann^{1,2,4,5}

¹Institute of Neuroscience and Medicine (INM-6), Computational and Systems Neuroscience, Research Center Juelich, Juelich, Germany

²Brain and Neural Systems Team, RIKEN Computational Science Research Program, Wako-shi, Japan

³Faculty of Biology III, Albert-Ludwigs-University Freiburg, Freiburg, Germany

⁴Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

⁵RIKEN Brain Science Institute, Wako-shi, Japan

Address correspondence to Tobias C. Potjans, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-6), Computational and Systems Neuroscience, Research Center Juelich, 52425 Juelich, Germany. Email:

t.c.potjans@fz-juelich.de

在过去的十年里，局部皮层网络的细胞类型特异连接性和活动性已经被实验性地描述得相当详细。同时，建模作为一种将网络结构与活动动力学联系起来工具。同时提供全面的连通图 (Thomson, West 等人, 2002; Binzegger 等人, 2004) 被用于各种计算研究中，模拟的突出特征如自发放电率与实验结果不符。在这里，我们分析这些映射的属性来编译一个集成的连接性映射，它还包含了对特定目标类型选择的见解。在此基础上，我们建立了局部皮层微回路的全尺寸尖峰网络模型。模拟的自发活动是非同步不规则的，细胞类型特异性放电率与清醒动物体内记录一致，包括 2/3 层兴奋性细胞的低频率。兴奋和抑制的相互作用捕获了短暂丘脑刺激后通过皮质层的活动流。总之，整合大量可用的连通性数据使我们能够揭示皮层微回路的动态后果。

关键词：连接图，皮质微回路，大尺度模型，分层网络，连接的特异性

引言

局部皮层网络被认为是支持大脑功能的一个组成部分。在过去的一个世纪里，关于这个微回路中神经元之间的相互作用是由细胞类型特定的连接性来控制的假设已经被不断完善(参见,例如,Douglas 和 Martin, 2007a,2007b) 的综述,并且组装了微回路的详细连接示意图。但是,尽管关于细胞类型特异性活动的数据集不断增加,但是局部皮层网络的结构和活动之间的关系仍然知之甚少。皮层神经网络的大规模模拟是将观察到的细胞类型特异性结构与神经元活动联系起来的有力工具。在这里,我们建立在平衡随机网络模型 (van Vreeswijk 和 Sompolinsky 1996; Amit 和 Brunel 1997) 的解释能力的基础上,通过基于数据的单元类型特定连接将其扩展到多层模型。因此,我们将平衡随机网络推广到基于数据的微回路,以及连接结构在形成细胞类型特异性活动中的作用。

在实验上,在过去十年中方法的进步提供了关于细胞类型特异性连接性结构和活动的新的综合数据集。首先,已经组装了局部微回路的综合连接图: Thomson, West 等人 (2002) 使用电生理记录来估计大鼠和猫大脑皮层切片中 6 种细胞类型、2/3 层、4 层和 5 层的兴奋性和抑制性细胞之间的连接概率。此后不久, Binzegger 等人 (2004) 从猫 17 区的活体标记细胞的形态重建中收集了共 13 种细胞类型的束状和树突分布的层特异性数据。基于这些数据,他们应用了 Peters 规则的修正版本 (Braitenberg 和 Schüz, 1998) 来推导细胞类型特异性连接性。其次,体内电生理学和 2 光子光学成像揭示了特征性的活动特征,如清醒动物持续活动期间的细胞类型特异性放电率: 第 2/3 层 (L2/3) 和 L6 层的锥体神经元放电率低于 1 Hz, 而 L5 的锥体神经元放电率最高 (如 Greenberg 等人, 2008; de Kock 和 Sakmann, 2009)。

当代网络模型包含多种单元类型来捕获特定层的连接 (例如 Hill 和 Tononi, 2005; Traub 等人, 2005)。并采用基于数据的连接图 (Häusser 和 Maass, 2007; Heinzle 等人, 2007; Izhikevich 和 Edelman, 2008; Binzegger 等人, 2009; Häusser 等人, 2009; Rasch 等人, 2011)。在这些基于数据的网络模型中,描述神经元成分

的形式从单室整合发放模型 (Heinzle 等人, 2007) 到多房室 H-H 模型神经元 (Traub 等人, 2005), 其他研究采用中等复杂度的神经元模型。研究问题千差万别, 包括不同细胞类型在特定任务中的功能作用

(Heinzle 等人, 2007), 皮层微回路中的振荡活动 (Hill 和 Tononi, 2005; Traub 等人, 2005) 以及结构对计算性能的作用 (Haeusler 和 Maass, 2007; Haeusler 等人, 2009)。大多数研究都描述了细胞类型特异性活动的差异, 但是报道的细胞类型特异性活性和实验观察结果的一致性有限, 尤其是关于 L2/3 的极低自发活动。例如, Hill 和 Tononi (2005) 与实验报告的活性非常吻合, 但发现“模型在超颗粒层中显示出稍高的发放率。” Rasch 等人 (2011) 描述了增加抑制性神经元兴奋性突触强度以统计匹配刺激诱发反应的需要。

先验地, 不清楚模拟和测量活动的这种不匹配是由于对原始连通性数据的误解还是由于进一步的模型假设。由于这些研究包括基于发放神经元和多房室神经元模型的网络, 基本特征 (如稳态放电率) 的不匹配不太可能是由于网络元素的复杂性不足, 而是由于连接图的不完整性造成的。

我们着手解决的问题是, 哪种连通性数据和哪种抽象级别足以再现细胞类型特定活动中报告的差异。为此, 我们使用一个最小的, 但全尺寸的分层皮层微回路模型 (图 1)。该模型是平衡随机网络模型的多层流扩展, 该模型以细胞类型无关、稀疏、随机的连通性区分兴奋性和抑制性细胞类型。这些早期单层模型中的兴奋和抑制平衡已经解释了体内观察到的异步不规则 (AI) 尖峰活动和巨大的膜电位波动, 但是对于这些发现在多大程度上能推广到更现实的网络结构, 仍然是个未解之谜。

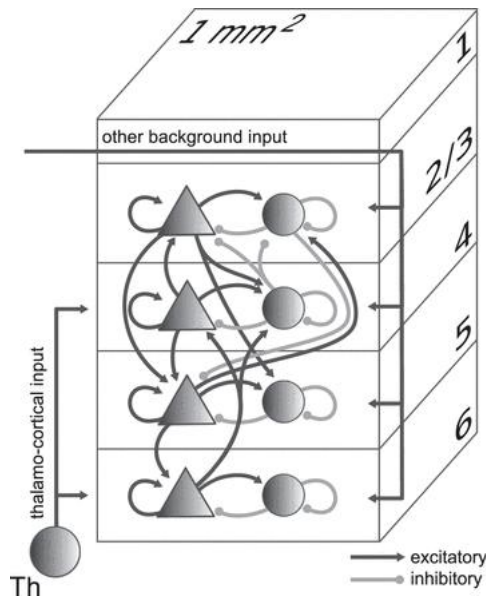


图 1 模型定义。第 2/3 层、第 4 层、第 5 层和第 6 层分别由模型神经元的兴奋性(三角形)和抑制性(圆形)来表示。群体中神经元的数量是根据 Binzegger 等人(2004)基于 Beaulieu 和 Colonnier(1983)和 Gabbott 和 Somogyi(1986)的计数来选择的。群体的输入由丘脑-皮质的输入, 目标层 4 和 6 以及对所有群体的其他外部背景输入表示。兴奋性连接(黑色)和抑制性连接(灰色)的连接概率为 0.04。模型的大小与表层下 1mm^2 的皮层网络相对应。

在这种平衡随机网络方法下, 我们使用了尖峰漏整合发放神经元与静态突触相互作用, 从而使抑制性相互作用比兴奋性更强, 以提供一个平衡的条件。我们的多层流延伸的结构参数, 即连接性和外部输入都是从实验数据中推导出来的。这种选择使我们能够揭示局部微回路结构在不受额外细胞类型特异性影响的皮层神经网络中的动态后果 (例如, Brémaud 等人, 2007; Lefort 等人, 2009)。所使用的连通图整合来自解剖学 (Binzegger 等人, 2004) 和电生理学 (Thomson, West 等人, 2002) 中的两个主要连通图。此外, 还结合了来自光刺激的见解 (Dantzker 和 Callaway, 2000; Zarrinpar 和 Callaway, 2006) 和电子显微镜 (EM, McGuire 等人, 1984) 的研究, 报告了通过层间投射的子集对中间神经元的特定选择。

该建模方法最小化了网络模型的参数数目, 并结合连通性数据的算法集成, 避免了活动的任何拟合或调整。然而, 为了从大量研究中获益, 我们不得不结合一些物种和脑区的数据, 重点放在大鼠初级视觉和体感区以及猫区 17。当有新的数据可用时, 所提出的整合不同实验方法的方法可以用来建立更具体的模型。

我们发现，在平衡随机网络模型 (Brunel, 2000) 中，我们的整合连接性图，在所有其他参数的约束下，产生细胞类型特异性的自发和刺激诱发活动，与实验观察到的活动有很好的一致性。

我们的研究结构如下。我们首先从解剖学和生理学角度比较了两种主要的连通图。观察到的一致性和差异推动了方法的发展，通过修正不同的实验程序，在算法上组合两个数据集：我们应用横向连接性模型，并利用关于特定目标类型选择的可用信息。随后，我们给出了综合连通图并分析了其主要特征。其次，我们在皮层微回路的全尺寸峰值网络模拟中使用综合连接图。我们分析了自发活动，刺激引起的反应模式，以及特定靶点类型选择对活动的稳定性和传播的作用。最后，根据我们的研究结果，我们讨论了皮层微回路的工作原理，并对所提出的结果与未来研究的相关性进行了展望。

材料和方法

网络模型 (图 1) 代表了大脑皮层的 4 层, L2/3、L4、L5 和 L6, 每层由 2 个兴奋性 (e) 和抑制性 (i) 神经元组成。在整个论文中，我们使用术语“连接”来指代群体，由突触前和突触后的层和神经元类型来定义。术语“投射”用于单个突触前群体与目标层两个群体的 2 个连接。连接的“连接概率”定义了突触前群体中的一个神经元与突触后群体中的一个神经元形成至少 1 个突触的概率。“连通图”是由 8 种考虑的单元类型之间的 64 种连接概率定义的。

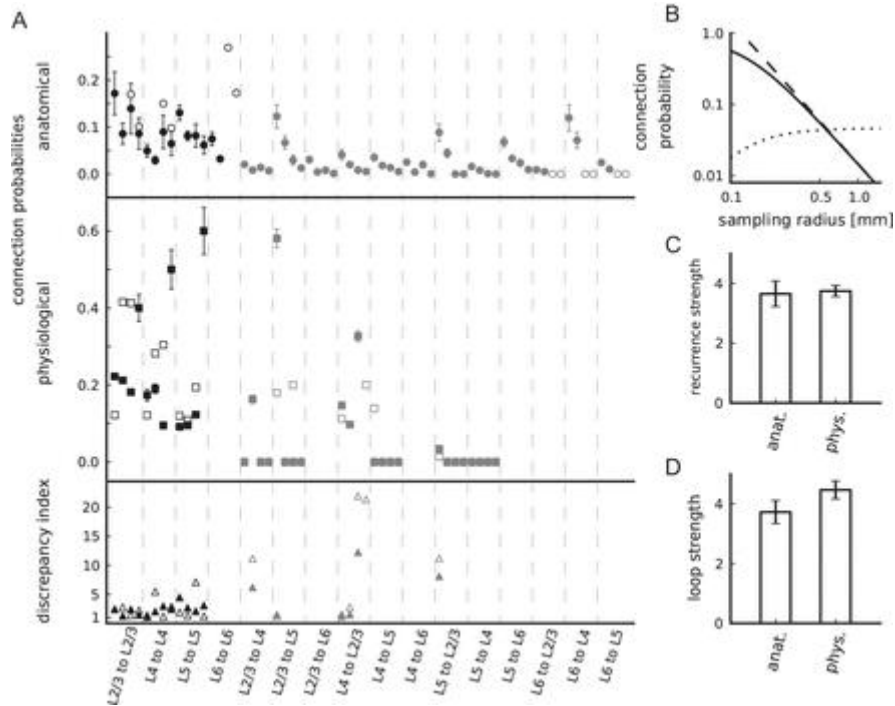


图 2 连接映射的属性。(A)根据解剖(上面板, 圆形)和生理连接图(中面板, 正方形)及对应的差异指数(下面板, 三角形)的连接概率。显示了原始(封闭标记)和修改(开放标记)地图(补充表 1 提供)。数据按照层内(黑色)和层间(灰色)连接的水平排列。对于给定的一对突触前层和突触后层, 数据按照连接类型从左到右排列:兴奋性到兴奋性、兴奋性到抑制性、抑制性到兴奋性、抑制性到抑制性。显示范围以外的 L5i 到 L5e/i, 见补充表 1。误差条是最小的统计误差(补充材料)。(B)依赖于解剖连接概率(实线:cq.(1), 虚线:cq.(2))的采样半径以及双对数表示下连接概率与面积(虚线)的乘积。(C)解剖和生理循环强度。(D)解剖和生理循环强度。C 和 D 中的错误条是基于使用错误传播对连接概率的最小统计误差估计。

连通性数据

对于解剖图 (a), Binzegger 等人 (2004) 使用基于体内填充辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase) 的重建神经元的数据库, 以及基于树突和树突的特定层分布的 Peters 规则 (Braitenberg 和 Schüz, 1998) 的修正版本。它们提供了 17 区参与连接的突触的相对数量和突触的绝对总数, 这取决于突触前和突触后的类型 (补充表 1)。这些度量的乘积给出了任何连接的突触 K 的绝对数量。为了计算相应的连接概率 C, 我们假设突触是随机分布的, 允许任意 2 个神经元之间有多个接触。 $N^{\text{pre(post)}}$ 指突触前(突触后)的神经元群的数量, 我们得到:

$$C_a = 1 - \left(1 - \frac{1}{N^{pre} N^{post}} \right)^K$$

经常使用如下形式：

$$C_a = \frac{K}{N^{pre} N^{post}}$$

是相应的一阶泰勒级数近似，对小 $K/(N^{pre}N^{post})$ 有效（补充材料）。原始发布的数据构成了我们的“原始”连接图（Binzegger 等人，2004，他们的图 12）。与其他建模工作（Izhikevich 和 Edelman，2008）一致，我们通过将未分配的对称（抑制）突触（源于对神经元间连接的潜在低估）分配到源自局部中间神经元的层内投射，从而构建了一个改进的（“修改的”）解剖图（Binzegger 等人，2004）。导出的连接概率与考虑的表面积 πr^2 成反比（图 2B）。当考虑近似式（2）时，这很容易理解：神经元 N 和突触 K 的数量随着表面积线性增加，因此

$$C_a \propto \frac{\pi r^2}{(\pi r^2)^2} = \frac{1}{\pi r^2}$$

连接概率和表面积的乘积在大面积下是恒定的（图 2B）。因此，对全文解剖图的所有数值，我们使用面积校正连接概率

$$\tilde{C}_a = \lim_{r \rightarrow \infty} C_a \pi r^2$$

生理命中率估计 (Thomson, West 等人，2002，他们的表 1) 提供了生理图谱 (p)。我们将相同连接的多个独立测量命中率用加权和组合起来：

$$C_p = \frac{\sum_i R_i Q_i}{\sum_j Q_j}$$

其中 R_i 和 Q_i 分别是第 i 个实验中的命中率和测试对的数量。根据 Haeusler 和 Maass (2007)，我们将 L2/3i 到 L5c 和 L4i 到 L2/3i 连接的概率设置为 0.2。当这些数据构成原始图时，我们加入了额外的命中率估计值（表 1），以创建一个改进的（“修改的”）生理连接图。因此，我们结合了几项研究，这些研究部分基于 Thomson and Lamy (2007) 中列出并深入讨论的不同记录和取样技术。补充表 1 列出了所有连通图的数值。

我们将所有的连接分为两大类：反复出现的层内或“层内”连接和层间连接或“层间”连接。

横向连通性模型

解剖和生理连接图的实验方法为不同层的不同细胞类型提供了连接概率，但样本来自不同的侧面：解剖数据对应于一个非常大的皮层表面积，由采样半径 r_a 参数化。这个半径是确定的通过对神经元形态的重建和应用分析，对神经元和突触密度进行了研究，而不是实际的神经元形态。相反，生理图是基于切片的成对记录，因此基于非常局部的数据，采样细胞具有相当低的最大横向距离 r_p 。

为了解决这两种实验方法的差异，我们使用高斯模型来描述横向连接概率分布：

$$C(r) = C_0 \exp\left(\frac{-r^2}{2\sigma^2}\right)$$

r 是神经元间的横向距离。模型参数 C_0 和 σ 分别规定了峰值连接概率（零侧向距离）和连接的横向扩展。在这个框架中，实验数据对应于一个固定采样半径的圆柱体内的连接随机抽样和相应的平均连接概率：

$$C_{a/p} = \frac{1}{\pi r_{a/p}^2} \int_0^{r_{a/p}} \int_0^{2\pi} C(r) r dr d\phi$$

满足以下方程：

$$C_a = \frac{2\pi C_0 \sigma^2}{\pi r_a^2} \left[1 - \exp\left(\frac{-r_a^2}{2\sigma^2}\right) \right]; \quad C_p = \frac{2\pi C_0 \sigma^2}{\pi r_p^2} \left[1 - \exp\left(\frac{-r_p^2}{2\sigma^2}\right) \right]$$

此外，我们假设两个映射的底层横向连通性是相同的，即 C_0 和 σ 是通用的。这样，我们就可以利用 2 种不同的实验方法，得到方程 (5) 和 (6) 中的 C_a 和 C_p ，用 2 种不同的横向采样半径 r_a 和 r_p 来确定横向连接性模型 C_0 和 σ 的 2 个未知参数。我们发现：

$$\frac{\pi r_a^2 C_a}{1 - \exp(-r_a^2/2\sigma^2)} = \frac{\pi r_p^2 C_p}{1 - \exp(-r_p^2/2\sigma^2)}$$

可以用数值方法求解 σ 。当 $r_a \gg \sigma$ 时，则有

$$\exp\left(-\frac{r_a^2}{2\sigma^2}\right) \rightarrow 0$$

因此

$$\sigma = r_p \left[-2 \ln\left(1 - \frac{\pi r_p^2 C_p}{\tilde{C}_a}\right) \right]^{-1/2}; \quad C_0 = \frac{\tilde{C}_a}{2\pi\sigma^2}$$

原则上，这种方法可以应用于两种细胞类型之间的任何单独连接。然而，我们仅对两个映射的全局平均连接概率确定了估值和 C_0 ，从而对特定连接的概率估计中的不确定性提供了鲁棒性。

横向连通性模型专门用于协调两种连通性映射；模拟使用横向一致的连通性轮廓，即两个神经元之间的连通性仅由细胞类型决定，而不是由它们在空间中的位置决定。模型 C_m 的平均连接概率取决于网络的大小(如表面积: $\pi(r_m)^2$)和横向模型的参数，但通过式(7)和(8)，这也可以用实验上的可访问参数: C_p 、 r_p 和 \tilde{C}_a 来表示：

$$C_m = \frac{1}{\pi r_m^2} \int_0^{r_m} \int_0^{2\pi} C(r) r dr d\phi = \frac{2}{r_m^2} C_0 \sigma^2 \left[1 - \exp\left(\frac{-r_m^2}{2\sigma^2}\right) \right] = \frac{\tilde{C}_a}{\pi r_m^2} \left[1 - \left(1 - \frac{\pi r_p^2 \tilde{C}_p}{\tilde{C}_a} \right)^{r_m^2/r_p^2} \right]$$

其中 C_p 和 \tilde{C}_a 表示全局均值。要得到给定模型大小下的个体连接概率，只需将连通映射乘以 C_m 与映射 $C_{a/p}$ 的全局均值之比就足够了。

连接数据分析

比较连接地图，我们定义了两种度量，递归强度为层内平均连接概率和层间平均连接概率的比值，环强度 (loop strength) 为皮层前馈环的平均连接概率的比值 (Gilbert, 1983, L4 到 L2/3 到 L5 到 L6 到 L4) 和平均连接所有其他层间连接的概率。为了对两映射进行公平的比较，我们仅根据两组数据集中可获得的层内和层间连接估计值来测量递归强度和循环强度。因此，这些具体计算中包含了 L2/3、L4、L5，而不包括 L6。

一个具有更高分辨率的度量方法是差异索引值，它比较单个连接的概率，前提是两种连接映射都分配非零概率。首先，我们通过将映射缩放到平均模型连通性来消除横向采样造成的全局差异：

$$C'_{a/p} \leftarrow C_{a/p} \bullet C_m / \bar{C}_{a/p}$$

差异指数定义为缩放后的映射的最大值与最小值之比：

$$\zeta = \frac{\max(C'_a, C'_p)}{\min(C'_a, C'_p)} = \frac{\max(C_a / \bar{C}_a, C_p / \bar{C}_p)}{\min(C_a / \bar{C}_a, C_p / \bar{C}_p)}$$

度量与模型连接无关，因为 C_m 从表达式中取消了。单个连接的差异指数为 1，如果估计仅因横向抽样而异，则为 >1 。

此外，为了量化连接的特异性，我们引入了目标特异性：

$$T = \frac{C^{post=e} - C^{post=i}}{C^{post=e} + C^{post=i}}$$

作为构成投射的连接概率的归一化差。

靶标特异性的一致修改

为了构建一个一致的集成连通图，需要修改某些投射的目标特异性(结果见表 2)，即修改连接概率以满足给定的目标特异性值。然而，我们通过要求与基础实验数据的一致性来限制这些修改。对于解剖学上的数据，这个潜在的测量是参与投射的突触的数量。对于生理数据，在一些情况下，只测量了目标层中 2 种神经元类型中的 1 种神经元的连接(例如，仅测量了 L2/3e 到 L5 的兴奋性目标)。这个测量是守恒的，而实验上没有量化的连接是估计的(在这个例子中 L2/3e 到 L5i)。

修改连接概率的同时保留一个投射的突触总数需要在靶神经元上重新分布突触(补充图 1)。为此，我们从式 (11) 中确定靶向兴奋性神经元的突触比例 Δ 作为所要求的靶特异性的函数，并受突触总数、突触前和 2 个突触后群体的大小的限制。主要的复杂性是公式 (11) 中的靶特异性是用连接概率定义的，连接概率与突触数目的关系是非线性的，见公式 (1)。通过数值求解得到了 Δ 的精确值：

$$2T = \left(1 - \frac{1}{N^{post=i} N^{pre}}\right)^{(1-\Delta)K} (1+T) - \left(1 - \frac{1}{N^{post=e} N^{pre}}\right)^{\Delta K} (1-T)$$

在式 2， C 的一阶泰勒级数展开中，相关关系是线性的，并且将下式代入式 11 中：

$$C^{post=e} = \Delta K / (N^{pre} N^{post=e}); \quad C^{post=i} = (1-\Delta)K / (N^{pre} N^{post=i})$$

我们发现：

$$\Delta = \frac{(1+T)N^{post=e}}{(1-T)N^{post=i} + (1+T)N^{post=e}}$$

对于给定的 Δ ，我们通过分别用兴奋性和抑制性靶点的突触数量 ΔK 和 $(1-\Delta)K$ 来估计新的连接概率。

生理数据的修改是直接的，因为在这里考虑的所有情况下，只有一个连接概率是通过实验给出的，因此我们可以根据等式 (11) 的定义来估计未知值：

$$C^{post=i(e)} = \left(\frac{1-T}{1+T}\right)^{+(-)1} C^{post=e(i)}$$

综合连通图的编制

我们用算法编制了完整的连通图。该程序需要输入

$$\tilde{C}_a, C_p, r_p, r_m \text{ 和 } T$$

即解剖和生理连接图、生理采样半径、模型尺寸和有关目标特异性所需修改的信息。然后，它根据高斯横向连通性模型公式 (9) 自动估计平均模型连通性，缩放连通性图以匹配平均值，并将目标特性合并到两个图中。如前一节等式 (12) 和 (13) 所述，针对解剖图和生理图分别修改靶特异性。在这些修正之后，通过求平均值来合并这两个图(技术说明另请参见补充图 2)。

特定于层的外部输入

在我们的模拟中，我们研究自发和刺激诱发的活动。在这两种情况下，外部或“背景”输入都被激活。瞬时刺激包括丘脑中继细胞的放电率增加。为了使模型参数化，我们估计一个给定细胞类型的神经元从实验数据中接收的输入数量。

我们区分了3种输入到局部皮质网络的输入：丘脑传入，“灰质”外部输入，即通过灰质进入局部网络的内在非局部输入，以及其他“白质”外部输入，这些输入包括先前类型中未涵盖的所有输入。丘脑传入纤维（X型和Y型）包括在解剖连接图中（Binzegger 等人，2004）。我们从 Binzegger 等人（2007）描述的三维空间的节（bouton）分布信息中提取灰质输入。作者发现，所有类型的细胞团形成多个簇，并给出了簇中心与相应细胞体之间的横向距离。如果到胞体的横向距离大于 0.56mm（相当于 1mm²的局部网络表面积），我们将簇解释为非局部的。另外，通过使用不同簇类型的相对大小的数据，我们估计了起源于局部网络外部的内在灰质连接的比例。因此，我们利用估计的灰质输入比例和网络中的局部连接数来计算灰质输入的绝对数。通过这种方式，我们构建了一个灰质外部输入的估计，该估计与 Binzegger 等人(2007)的轴突结构和我们的模型结构一致。详细程序见补充材料(第3节和补充表2)。

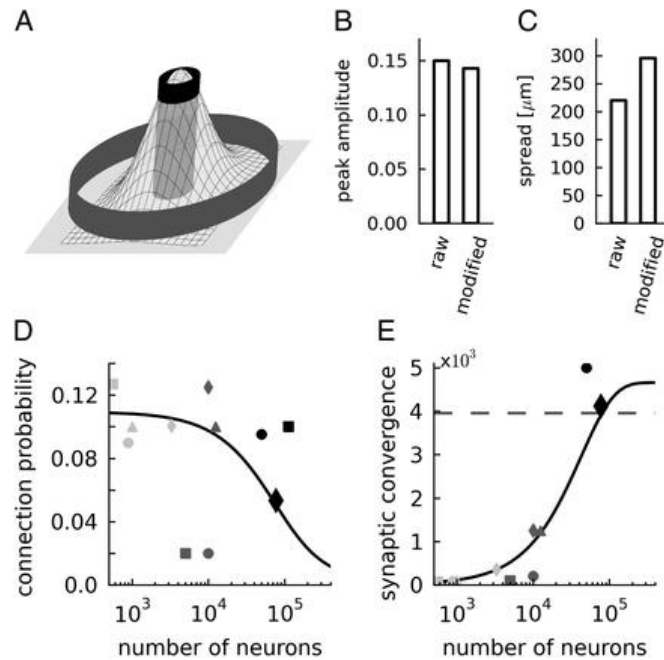


图3 横向连通性模型。(A)二维高斯分布，2个圆柱体表示解剖(灰色外圆柱体)和生理(黑色内圆柱体)实验的侧方采样。(B)估计峰值振幅C0和(C)基于解剖和生理原始图和修改图的平均连通性的连通性模型的横向传播探针。(D)平均连接概率(黑线,基于cq(9))和(E)突触平均收敛(黑线,平均每个神经元的突触输入数量来自连接概率和神经元的数量使用式(1)分层网络模型的函数表达数量的神经网络的大小。虚线表示局部网络中85%的突触最大收敛。黑钻石显示数据用于我们的模拟,进一步标记表明其他发表皮层网络模型:Hausler和Maass(2007)(浅灰色广场),Izhikevich(2006)(浅灰色三角形),Izhikevich等人(2004)(浅灰色圆),嵌入式本地网络被定义为接收从一个远程连接轴突的面积,Lundqvist等人(2006); Djurfeldt等人(2008)(浅灰色钻石,一个超列表的局部网络),Vogels和Abbott(2005); Vogels等人(2005)(深灰色圆圈),Sussillo等人(2007)(深灰色方块),Brunel(2000)(深灰色三角形),Kriener等人(2008)(深灰色钻石)、Kumar等人(2008)(黑色圆圈)、Morrison等人(2007)(黑色方块)。

白质输入是根据 Binzegger 等人（2004）获得的突触绝对数量的比较来估计的。其中只包含局部、丘脑和灰质突触的贡献，而 Beaulieu 和 Colonnier（1985）的研究则包含了所有突触。这种差异被称为皮层的“暗物质”（Binzegger 等人，2004），在兴奋性突触的情况下，通常被解释为白质外部输入。在亚细胞分辨率的明确的数据发表在 Izhikevich 和 Edelman（2008）（他们的补充材料图9）。由于我们的模型是基于点神经元的，所以我们将对给定细胞类型的所有贡献相加，并对塌陷到单个种群的细胞类型进行平均。因此，我们的估计将神经元形态学考虑在内。

表3给出了3种外部输入类型的结果计数和兴奋性总体的外部输入总数。由于长程投射针对兴奋性和抑制性神经元（Johnson 和 Burkhalter, 1996; Gonchar 和 Burkhalter, 2003），我们选择外部输入的目标特异性与重复性连接相比较，从而导致抑制性神经元的外部输入总数相似（表5）。

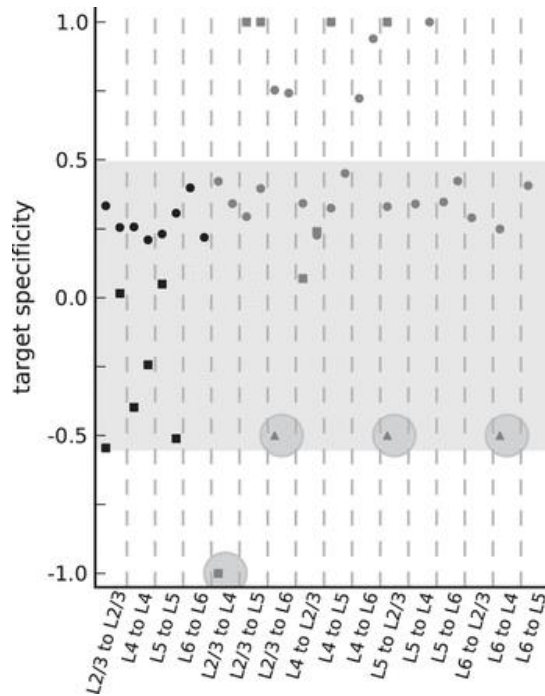


图 4 基于修改的连通图的目标特异性的解剖(圆)和生理(方)估计。1(1)表示兴奋性(抑制性)靶点的排他性选择, 0 表示随机选择。三角形显示了在光刺激或 EM 研究中发现的抑制特异性投射的额外候选。阴影区域突出显示了目标特异性值在 0 到 0.5 之间(非特异性层间连接)的所有层内投影和层间投影的估计数。在这些范围内, 解剖学和生理学的估计分别为 0.32 ± 0.07 和 -0.17 ± 0.28 。单一实验室的最大的有统计学意义的约束值显示在原始生理图的投影 L2/3e 至 L2/3、L4e 至 L4 和 L5e 至 L5(比较补充表 1)。这些数据的目标特异性为 -0.01 ± 0.03 。突出显示的 4 个数据点是具体目标类型选择的候选者。对于每一对突触前层和突触后层, 图中显示了两类突触前神经元类型的数据(左:兴奋性, 右:抑制性)。

所述过程产生特定于细胞类型的外部输入的参考参数化(模拟结果如图 6 所示)。然而, 数据基础有限, 必须研究输入参数化对模型的影响。因此, 我们将我们的结果与不同背景输入下的各种模拟结果进行比较。首先, 泊松背景尖峰被直流(DC)输入代替(图 7A)。其次, 每个背景突触的放电率被修改(比较图 8)。第三, 我们研究了每个神经元不同数目的输入突触的作用。为此, 我们将我们的参考与层相关参数化进行比较, 其中每个层的输入数量是相同的(表 5 和图 7B)。此外, 我们进行了一系列的 100 次模拟, 我们在特定的时间间隔内随机选择模拟的输入(图 7C): 对于每个层(例如 L2/3), 我们首先通过从参考值和层无关参数化之间的范围内随机选择一个数字(对于 1600 和 2000 之间的 L2/3e, 例如, 1870 绘制)来确定兴奋性总体的输入数量。随后, 根据先前的绘图来选择相应抑制群的输入数量, 使得给定层的外部输入的目标特异性在 0 和 0.1 之间(对于上述 L2/3 示例, 这意味着 L2/3e 的值之间有一个数字, 1870 和对应于 0.1, 1530(例如 1610)的目标特异性的值。由于输入到 L6e 的数量较多, 我们允许更大范围的靶特异性值, 并且选择 L6i 的输入以实现 0 到 0.2 之间的目标特异性。

为了模拟刺激诱发的活动, 我们明确地模拟了丘脑输入 L4 和 L6 的 902 个神经元(Peters 和 Payne, 1993)。根据 Binzegger 等人(2004)的研究, 这些中继细胞在规定的时间内以给定的速率发出 Poissonian-spike 序列, 并以特定于细胞类型的连接概率随机连接到皮层。见表 5。由于丘脑输入的数量也包含在背景输入中, 这种设置对应于丘脑放电率的增加。在这里, 我们给出的结果是基于发放率增加 15Hz, 持续 10ms。

网络仿真

这些模拟是全尺寸的, 因为它们包含的神经元和突触数量与在局部皮质微回路中发现的相同, 而局部性是由局部连通性的平均横向范围定义的(图 3)。相应地, 这个模型由大约 8 万个神经元和 3 亿个突触组成。该网络由 8 个神经元群组成, 分别代表 L2/3、L4、L5 和 L6 中的兴奋和抑制细胞。该神经元群由具有指数突触电流的基于电流的泄漏整合发放模型神经元组成, 并根据本文推导的积分连通性映射, 以连接概率随机连接。每个群体都接受泊松背景尖峰序列(Amit 和 Brunel, 1997; Brunel, 2000); 这些输入的放电率由特定群体中神经元接收的外部输入数量和每个突触贡献的背景峰值率决定。选择所有连接的突触强

度和突触时间常数,使平均兴奋性突触后电位的振幅为 0.15 mV,上升时间为 1.6 ms,宽度为 8.8 ms,模拟体内情况 (Fetz 等人, 1991)。抑制性突触后电位是负的,并且与兴奋性电位相比增加了一个因子 g 。从 L4 到 L2/3 的兴奋性-兴奋性连接的突触强度加倍,因为这些连接的数据基础不是完全确定的(补充图 7)。网络中的延迟是独立于层的选择的,兴奋性延迟平均是抑制性延迟的两倍左右(基于 Thomson 和 Bannister (2003) 中讨论的传导延迟差异),但确切比率并不重要。为了将异质性引入到网络中,我们从高斯分布中提取突触强度和延迟(禁止强度的符号变化,并将延迟限制为正和计算步长的倍数)。我们模拟了突触参数(强度和延迟)的各种设置,对结果没有显著影响。根据 Nordlie 等人(2009),系统地描述了参考网络模型中的网络结构和参数及其值的完整列表,见表 4 和表 5。

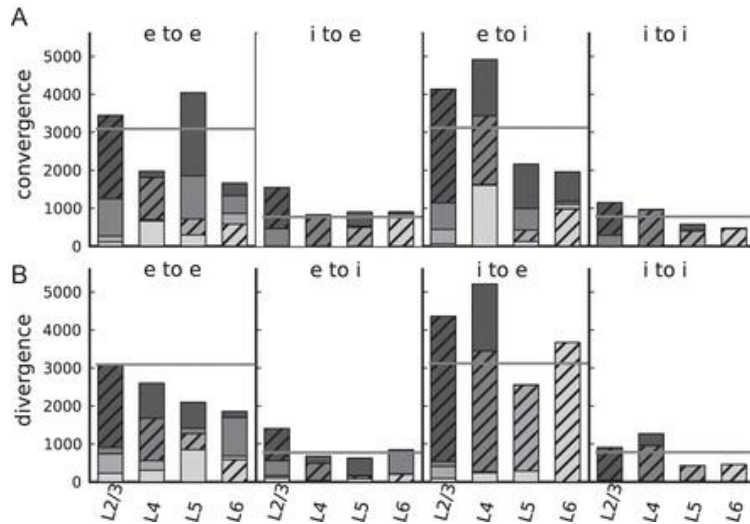


图 5 集成连通性映射的细胞类型特异性收敛(A)和发散(B)。直方图显示了兴奋性(e)神经元和抑制性(i)神经元之间 4 种不同连接类型的数据块(如图所示)。对于在水平轴上指定的层中的神经元,单个的条段显示了神经元从源层接收到的(汇聚)或在目标层建立的(发散)突触的绝对数量。Bar 段按照各层在皮层中的物理位置排列(从上到下:L2/3, L4, L5, L6)。阴影条表示层内连接。浅灰色从浅层增加到更深的层次。灰色的水平线表示与分层模型相同神经元和突触总数的平衡随机网络的收敛和发散。

为了实例化这个网络模型,我们随机抽取每个突触的突触前神经元和突触后神经元。相比之下使用收敛和发散连接方案 (Eppler 等人, 2009),这一过程导致传入和传出突触的数量呈二元分布。在实践中,我们可以先通过倒换等式 (1) 来计算形成连接的突触总数,然后依次创建突触。然而,在分布式仿真系统中,由于神经元分布在多个进程上,因此该过程效率低下。尽管突触只有在突触后神经元在这个过程中是局部的 (Morrison 等人, 2005),必须对每个进程执行完整的算法。我们通过预先计算每个过程中会产生多少个突触来解决这个问题,利用突触在各个过程中的分布是多项式的。随后,我们将串行算法应用于每台机器上的局部突触:突触前神经元取自突触前群体中的所有神经元,而特定过程中的突触后细胞则仅从位于该过程的神经元中提取(比较补充图 6)。虽然第一步是串行的,但是对于我们通常使用的进程数量来说是高效的,但是第二步是完全并行的。补充材料中详细说明了该程序。

所有模拟均使用 NEST 仿真工具 (Gewaltig 和 Diesmann, 2007) 进行,使用网格约束解算器和计算步长 $h=0.1\text{ms}$ 的计算集群,每个节点配备 2 个四核 AMD Opteron 2834 处理器,并通过 24 端口伏尔泰 InfiniBand 交换机 ISR9024D-M 互连。48 核模拟大约 8 万个神经元组成的网络。接近实时的 3 亿个突触 (Djurfeldt 等人, 2010)。布线算法 (RandomPopulationConnect) 的参考实现和网络模拟的实现将在 NEST 仿真工具的下一个版本中提供(<http://www.nest-initiative.org>)。

结果

连通图比较

解剖学和生理连接图如图 2 所示。我们观察到,估计的绝对连接概率对于两个地图是不同的,但显示出一个相似的结构:重复的层内连接都是非零的,表层的连通性最密集。层间连接可细分为与层内连接具有相同数量级概率的连接和值接近或等于零的连接。这些观察结果适用于原始数据和修改后的数据。

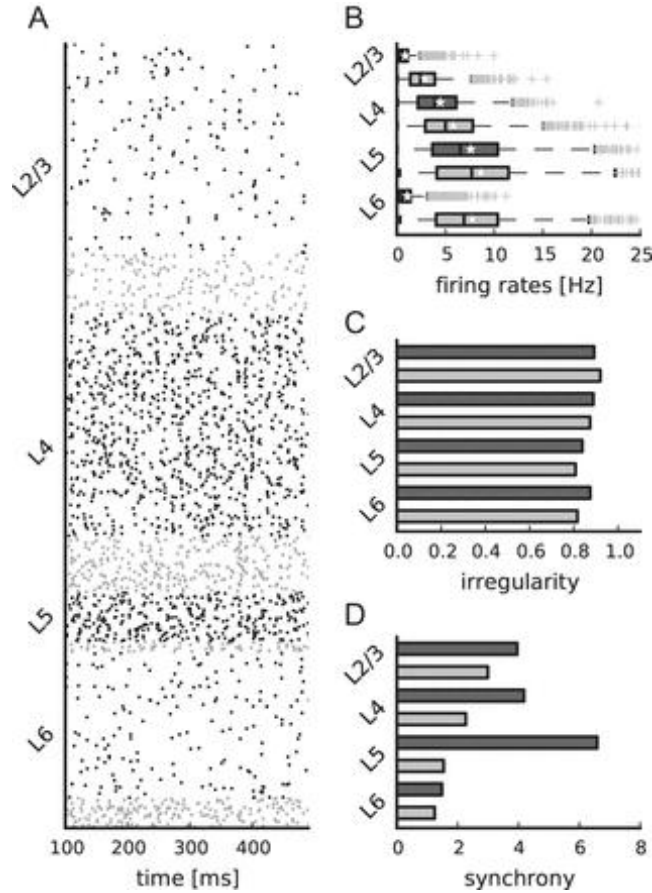


图6 模拟自发细胞型特异性活性。(A) 2/3、4、5、6层(由上至下)400 ms生物时间的峰值活性光栅图;黑色:兴奋,灰色:抑制)。所显示的 spike 序列的相对数量与网络中神经元的相对数量相对应(显示的总数为 1862)。基于 60 秒(B 和 C)和每个人口 5 秒(D)的 1000 个峰值列车记录的网络中所有 8 个人口的峰值活动的统计。(B) 单兵射击率的箱线图(Tukey, 1977)。交叉表示异常值,星星表示种群的平均发射率。(C) 用稳态间隔变化系数量化的单组稳态序列的不规则性。(D) 多单位尖峰活动的同步性,由尖峰计数直方图(bin 宽 3ms)的方差除以平均值量化。

我们通过几种方法(如章节材料和方法中所定义)来量化这两个连通图之间的关系。首先,我们确定连通图子集的相对连通性:递归强度比较层内连通性和层间连通性(图 2C),回路强度是前馈回路和其他层间连接的平均连通性(图 2D)。我们发现,这两种测量方法在统计学上对这两种图谱是不可区分的(分别是 z 检验, $P > 0.1$ 和 0.05),突出了两种图谱的总体相似性。其次,我们通过差异指数比较各个连接(图 2A,下面板)。这一测量结果表明,特别是层间连接的部分不一致估计:对于原始数据和修改数据,50%的层间连接差异指数较大(L2/3e 到 L4i, L5e 到 L2/3e, L4i 到 L2/3e, L4i 到 L2/3i)。

在下面,我们首先利用横向连通性模型中两个映射之间相对连通性测度的总体相似性,然后利用连接的目标特异性来处理层间连接子集的不同估计。

横向连通性

我们假设平均连接概率的差异是由用于获取连通图的方法的差异来解释的:切片中的生理记录通常被限制在躯体最大横向距离约为 $100\mu\text{m}$ (如 Thomson 和 Morris (2002) 在原始生理学研究中报告的那样)地图)。相反,解剖学数据是基于重建的轴突和树突,轴突延伸到 4 毫米(Binzegger 等人, 2007),一般超过 1mm。当提供绝对数时, Binzegger 等人, (2004) 参考猫区域 17 的表面积 (399mm^2)。

我们利用有关实验方法的信息,通过评估一个类似于 Hellwig (2000) 和 Buzas 等人 (2006 年) 的高斯横向连接性模型(公式 4)来解释不同的实验取样半径(详情见材料和方法)。我们假设该模型能够反映体内的连接性结构,并用实验连接性图来表征这种结构的样品。解剖学测量被解释为完全横向连接结构上的无约束采样,而生理测量对应于从高斯中心区域进行的局部测量采样。

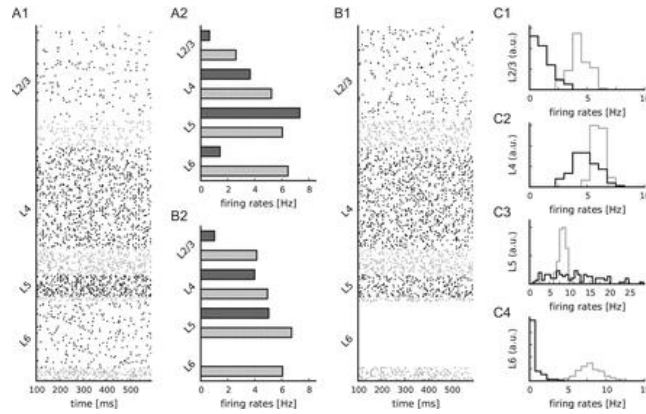


图7 自发活动对输入的依赖。(A1 A2)用直流电流取代泊松背景峰值后的自发活动。特定单元类型的外部输入电流等效于输入数量的参考参数化。(A1)栅格图显示 2/3 层、4 层、5 层和 6 层在 500 ms 生物时间内的峰值活性(从上到下;黑色:兴奋, 灰色:抑制)。所显示的 spike 序列的相对数量与网络中神经元的相对数量相对应(显示的总数为 1862)。(A2)如图 A1 所示的尖峰活动的平均发射速率。(B1 B2)具有分层独立泊松背景输入的自发活动(表 5)。栅格图(B1)和发射率直方图(B2)等价于 A1 和 A2。(C)随机抽取外部输入的 L2/3 (C1)、L4 (C2)、L5 (C3)和 L6 (C4)兴奋性和抑制性群体放电率的直方图(100 个试验, 详见材料和方法)。

模型的 2 个参数, 峰值连接概率和横向扩展是根据 2 个映射的平均连接概率和生理采样半径确定的(方程 7 和 8)。图 3A 说明了通过两个独立的平均值测量值来确定 2 个参数的方法, 图 3B、C 分别提供了基于原始和修改后的连接图的估计值。只有一个实验参数, 生理采样半径, 才可靠地提供给原始数据集 (100 μ m, Thomson 和 Morris, 2002)。我们对修改后的生理图应用相同的值。当采样半径小于 50.8 时, 采样半径和采样半径的变化均不大于 50.8, 表明采样半径和采样半径的变化均小于 50%。

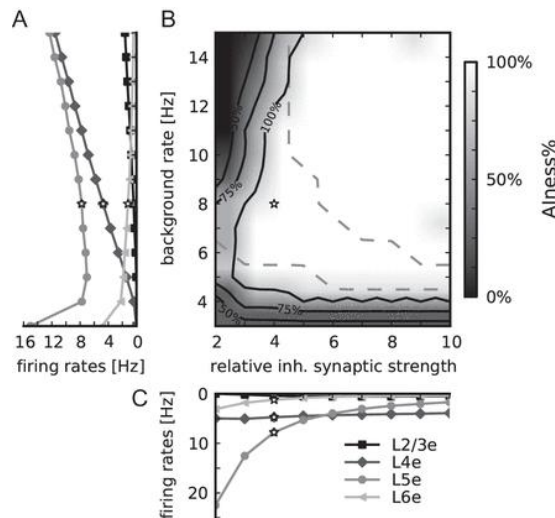


图8 网络活动对外部背景放电率和相对抑制性突触强度的依赖性。白色星星标志着引用参数集。(A)兴奋人口层 2/3 的人口发射率(广场),A(钻石),5(圈),和 6(三角形),明度与皮质深度增加,作为背景速度固定的函数相对抑制性突触强度($g = 4$), (B)的工业化%的人口比例燃烧率 ≈ 30 Hz, 不规则在 0.7 和 1.2 之间,和同步 ≈ 8.5 s /模拟(数据收集),作为背景率和相对抑制性突触强度的函数。标记的黑色等高线表示 50%、75%和 100%的种群不同步、不规则地以低比率着火的区域。虚线轮廓线限定了射击率按照表 6 排序的区域。(C)在固定背景率(8 Hz)下, 兴奋性群体的群体放电率与相对抑制性突触强度的函数关系(标记为 a)。

估计的横向扩散与来自大鼠和猫初级视觉皮层的数据一致, 这些数据是基于形态学重建和潜在连通性方法获得的: Hellwig (2000, 他的图 7) 报告了 150-310 μ m 的横向扩散, Stepanyants 等人 (2008, 他们的图 7) 在输入和输出图中发现了大约 200 μ m 的主要投射的分布。此外, 距离为 100 μ m 的邻近神经元的整体连接性水平为 0.138, 这与 Braitenberg 和 Schüz (1998) 提出的广泛使用的 0.1 估计值是一致的。这些一致性表明, 我们的基本假设解剖学和生理学实验样本独立于同一侧面连通性剖面是有效的。

平均模型连接性

我们专门使用高斯横向连通性模型来确定给定网络规模下一对神经元的平均连接概率(图3D)。因此,该网络模型由随机连接的群体组成;神经元没有表现出横向连接的轮廓。小网络(多达约7000个神经元)的连通性主要由生理连通性决定,而大型网络(超过100000个神经元)的连通性主要取决于解剖连接概率(二次衰减,见图2B)。对于中间网络规模,公式(9)根据高斯横向连通性分布在这两个极端之间进行插值。图3E显示了突触聚合的平均值与网络大小的函数关系。它揭示,只有足够大的网络模型才能代表大部分的局部突触:例如,一个由大约80000个神经元组成的网络包含了超过85%的局部突触。相比之下,由10000个神经元组成的网络只占局部连通性的20%左右。因此,我们选择我们的网络对应1平方毫米的皮层表面(77169个神经元)。

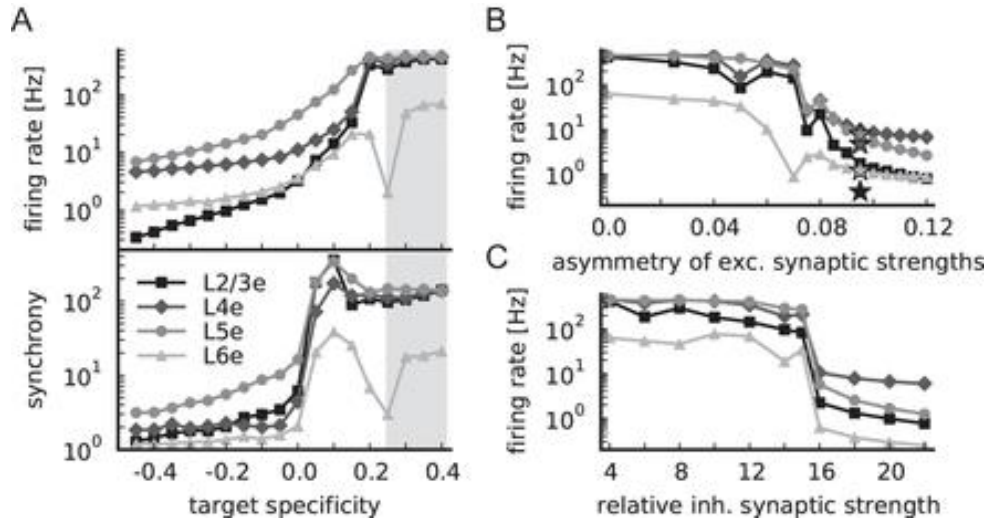


图9 目标特异性与网络稳定性的相关性。(A)对数表示的群体发射率(上图)和同步(下图)作为候选预测L2/3e到L4、L2/3e到L6、L5e到L2/3、L6e到L4的目标特异性的函数,对应的连接概率见补充表3。目标的特异性为零反映了随机连通性;灰色区域标记了其他层间连接的目标特异性范围(0.33到0.08)。(B)作为兴奋性对抑制性和兴奋性对兴奋性突触强度(定义为 $(w_{ie} w_{ee}) / (w_{ie} w_{ee})$ 的不对称性的函数,候选预测的目标特异性为0.4的模型的群体放电率(定义为 $(w_{ie} w_{ee}) / (w_{ie} w_{ee})$,平均兴奋性突触强度固定)。星星表示参考模型的发射率,候选预测的目标特异性为0.4。(C) As B, 但作为相对抑制突触强度的函数。所有标记见图8A。

根据我们的分析,每个神经元的最大平均局部突触数约为5000个。zegger等人的数据与此一致(2004,见图11A)。在图3中,我们还显示了局部皮层网络(一些数据代表嵌入在更大网络中的局部网络)的其他建模研究的连通性和收敛性。与模型大小无关,大多数研究使用0.1左右的连接概率,这与我们的结果基本一致。只有对于5万个神经元及更多的大型网络,这种连接概率高于我们的估计。两项研究使用了一个显著较小的连接概率0.02,认为该值在高局部连通性和低远端连通性之间进行了插值。虽然绝对数与我们的估计值不同,但推理与我们的模型相同。除了2例(Morrison等人,2007;Kumar等人,2008),模型的收敛性小于解剖学估计值的20%。

随机性和特异性

解剖学连接性图的一个中心假设是随机性,即突触的建立独立于突触前和突触后细胞的兴奋性或抑制性。然而,解剖连接性图(图4中的圆圈)的靶特异性估计值大于0.2,反映了兴奋性靶点的优先选择。这一偏差是由彼得斯规则的修正版Binzegger等人(2004)提出的。假设树突上的突触密度与细胞类型无关,并将此规则应用于节点密度和树突长度。对阳性靶特异性估计的偏差表明兴奋性细胞的树突通常比抑制性细胞的树突长。此外,一些投射物显示出非常高的值 >0.5 ,因为主要是兴奋性细胞的树突伸入突触前轴突元件的云层。这个规则不同于Braitenberg和Schüz(1998)的公式,后者考虑在细胞水平上选择靶点而不是树突,根据定义,靶特异性值为0。

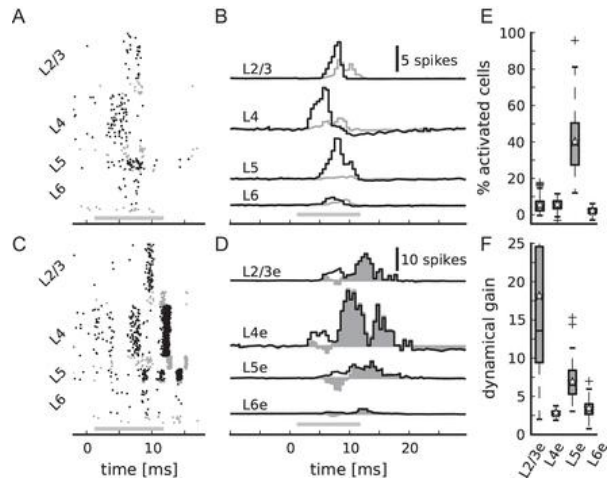


图 10 对瞬时丘脑输入的反应。在持续 10 毫秒的时间内，丘脑发放率呈阶梯状增加 15 赫兹;0 毫秒对应于瞬时输入的开始，灰色条显示丘脑尖峰到达皮层神经元，考虑到平均延迟(为简单起见，与网络内相同，1.5 毫秒)。(A)具有 i 特异性投射的网络细胞型特异性尖峰活动。标记如图 6A 所示。相应的细胞类型特定群体峰值计数平均超过 100 个网络和输入实例(黑色为兴奋性群体，灰色为抑制性群体)。以 0.5 ms bin 宽度计算 Spike 计数，记录神经元 L3e: 500、L3i: 141、L4e: 529、L4i: 132、L5e: 117、L5i: 25、L6e: 347、L6i: 71(数量对应相对群体大小)。(C)没有 i 特异性投射(候选投射的目标特异性为 0.4)的控制网络的尖峰活性由于兴奋性突触强度的不对称性为 0.095 而稳定。相应的细胞类型特定群体兴奋性群体的峰值数平均超过 100 个实例。填充区域显示数据的差异在 D 和 B (E)兴奋性细胞种群的平均百分比由丘脑刺激激活与正在进行的活动(B)根据数据。(F)动态增益,定义为在刺激呈现燃烧率除以自发射速率,兴奋的人群(根据 B)中的数据。

生理图的靶特异性值与解剖结果相比较。大多数值(图 4 中的正方形)始终较小,并且显示出比解剖学估计值更大的可变性。基于 Thomson, West 等人(2002)的原始连通图的兴奋层内连接。单声选择他们的目标独立于突触后类型。总的来说,生理层内连接偏向于负的靶特异性值。然而,由于对抑制亚型的不完全取样或缺失实验,生理图上的一些投射只与兴奋性神经元相连。这突出表明,在模拟中直接应用当前可用的生理连接图会导致由于缺少前馈抑制而产生的伪影。

从 L2/3e 到 L4 的投射特别针对抑制性细胞,而不是兴奋性细胞(见表 1)。这种特定的靶点类型的选择不能用兴奋性和抑制性树突与兴奋性轴突重叠的差异来解释,因此超出了依赖于神经元形态学统计的解剖学研究的范围,例如 Peters 规则(Binzegger 等人,2004),以及潜在的连通性(Stepanyants 等人,2008)。层间回路的特殊性解释了这种投射的巨大差异指数(图 2A)。

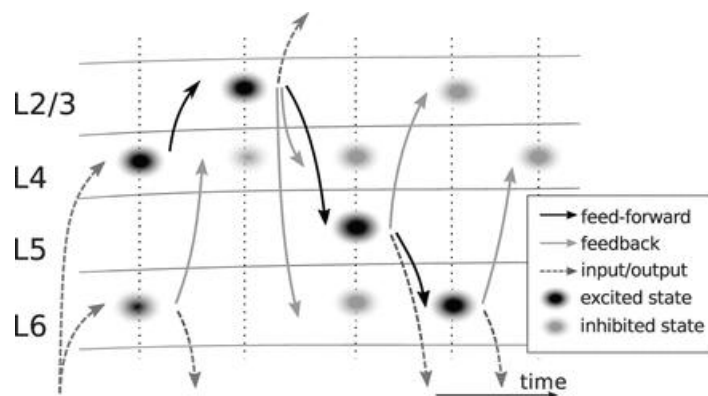


图 11 瞬时丘脑输入后的活动流。黑色和灰色的椭圆分别代表被激活和被抑制的活动状态。深灰色虚线箭头表示本地网络的输入和输出。黑色箭头表示前馈环投影 L4 到 L2/3 到 L5 到 L6。灰色箭头对应于候选 i 特定连接的激活(L2/3e 到 L4 和到 L6、L5e 到 L2/3 和 L6e 到 L4)。

我们确定了 3 个额外的候选目标类型: L5e 到 L2/3, L2/3e 到 L6, 以及 L6e 到 L4。从 L5e 到 L2/3 的投射是基于一项光刺激研究确定的,该研究揭示了中间神经元的优先靶向性(Dantzker 和 Callaway, 2000)。此外,在配对记录中观察到从 L2/3e 到 L5e 的连接,而不是反向连接(Thomson 和 Bannister, 1998; Thomson,

West 等人, 2002; Lefort 等人, 2009), 尽管 L2/3 中存在 L5e 神经元的轴突树状结构, 这导致了对连通性的可比解剖学估计 (例如 Martin 和 Whitteridge, 1984; Binzegger 等人, 2004; Stepanyants, 等人, 2009)。此外, 根据光刺激实验 (Zarrinpar 和 Callaway, 2006) 以及基于 EM 研究的 L6e 到 L4 的投射被确定 (McGuire 等人 1984)。补充材料第 2 节详细讨论了如何选择表现出特定目标类型的候选者。证据并非基于成对记录中的全面抽样, 而是指示性的。我们暂时假设这些投射的特异性低于 L2/3e 到 L4 投射 (图 4 中的三角形)。其中两个投射 (L2/3e 到 L4 和 L5e 到 L2/3) 与前馈回路相反。Thomson 和 Morris (2002) 以及 Thomson 和 Bannister 等人 (2002) 认为, 特定的靶类型选择起着独特的功能作用, 因为抑制特异性 (“i-特异性”) 反馈投射可防止涉及 L2/3、L4 和 L5 的混响刺激, 并增强丘脑同步输入的传播。

我们利用 i-特异性反馈和解剖学估计的信息, 通过不断修改各自的靶点特异性来消除某些预测的方法论偏差 (见材料和方法以及表 2)。因此, 我们估计先前未测量到的生理连接概率, 并将特定目标的选择引入解剖图中。后者构成了突触的有效再分配, 并对应于彼得规则的改进 (补充图 1)。

集成连接图

基于前面几节中收集的信息, 我们现在编译了一个集成的连接图。我们提出的算法编译方法是通过解剖图和生理图的分析 and 比较得出的。它包括 4 个步骤 (见材料和方法及补充图 2): 程序 1) 收集输入参数, 2) 应用横向模型来解释解剖和生理实验方法横向取样的差异, 3) 纠正目标特异性表达的方法学缺陷 (表 2) 通过合并光刺激和 EM 数据, 以及 4) 结合了 2 个增强连接图。

表 5 给出了由此产生的连接概率 (也可比较补充图 3 的上面板, 以获得与图 2A 等效的表示)。为了进行一致性检查, 我们根据我们的综合地图和最近公布的小鼠 C2 桶形柱兴奋性到兴奋性连接的数据计算差异指数 (Lefort 等人, 2009)。在这个比较中, 我们结合了 Lefort 等人 (2009) 的数据。根据公式 (3) 在 L2 和 L3 至 L2/3 以及在 L5A 和 L5B 至 L5 上。差异指数较低, 表明连通图的一致性较好 (补充图 3, 中间面板)。主要的异常值是重复的 L4e 到 L4e 连接, 这在 Lefort 等人 (2009) 的研究中显示了最高的连接概率。但相当低细胞类型特定的收敛和发散 (图 5) 表明, 综合连接性图反映了局部皮层连接的显著特征: 除了 L5e, 收敛主要由层内连接控制 (与 Douglas 和 Martin, 1991、2004 一致)。此外, 最强的层间兴奋-兴奋发散对应于从 L4 到 L2/3 到 L5 到 L6 再回到 L4 的前馈回路 (Gilbert, 1983; Gilbert 和 Wiesel, 1983)。兴奋性到抑制性发散受 i-特异性反馈连接的支配。

通过比较不同细胞群神经元密度的平均收敛性和发散性 (补充图 4), 我们发现局部微回路中的神经元从 L2/3 获得最多的兴奋性输入, 从 L5 和 L6 获取的兴奋性输入最少。相比之下, 微回路内部的局部输出优先于 L5。

外部输入

该模型由 2.17 亿个兴奋性突触和 8200 万个抑制性突触组成。抑制性突触计数 (64 ± 21 百万) 与 Beaulieu 和 Colonnier (1985) 一致, 而兴奋性突触的数量低于他们的估计值 (3.39 ± 4.3 亿), 推测这反映了一小部分兴奋性突触起源于局部网络之外。局部突触 (在我们的网络模型中的突触总数) 和所有突触 (根据 Beaulieu 和 Colonnier (1985) 的计数) 的比率为 0.74, 与 Binzegger 等人 (2004) 报告的比率相似。但见 Stepanyants 等人 (2009) 采用不同的方法。其数目与轴突总长度之比有关体积来源于局部锥体细胞, Schüz 等人 (2006) 估计为 55 - 70%。包括来自抑制性神经元的轴突, 这个值可能更接近我们的估计。

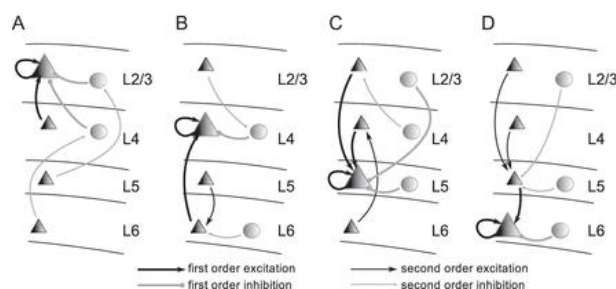


图 12 兴奋细胞类型 L2/3e (A)、L4e (B)、L5e (C)、L6e (D) (大三角形) 的输入结构。插图显示了最强的途径, 即只考虑了直接 (一阶, 粗箭头) 和间接 (二阶, 细箭头) 激发 (黑色) 和抑制 (灰色) 的概率 0.04。三角形代表兴奋性群体, 圆形代表抑制性群体。

这里，我们区分丘脑传入、灰质和其他白质输入到局部网络（见材料和方法）。每个神经元的外部输入总量（表3）在L2/3中最低，在L4和L5处于中间，在L6中最高。白质输入的数量随着皮层深度的增加而增加，而灰质长程输入在L2/3神经元上形成最多的突触，在L6中最少。考虑到目前可用的数据，我们不能排除一些被当作外部输入的突触实际上代表了局部微回路中的一条通路，仍有待全面的实验评估。

自发层特异性活动

迄今为止，我们只关注局部皮层网络的连通结构分析和综合连通图的编制。有了这一点，我们现在转向局部皮层网络的全尺寸模拟（有关网络模型的完整描述，请参阅材料和方法以及表4）。

所有细胞类型的模拟自发尖峰活动与单层平衡随机网络模型中观察到的AI活动状态相对应（Amit和Brunel, 1997; Brunel, 2000）。图6A-D显示了所有种群正在进行的自发峰值活动以及相应的发放率、不规则性和同步性。这种活性在不同的细胞类型中有显著差异。L2/3e和L6e的平均燃速低于或接近1Hz。L4e细胞在4Hz左右更迅速，L5e细胞在超过7Hz时更迅速。在所有层，抑制性放电超过兴奋性。箱线图进一步显示了单个神经元的放电速率可以有很大的不同。例如，在L2/3e中，有几个神经元的放电频率超过5Hz，而大多数神经元相当安静，每秒发放的峰值少于一个。这种效应是由于随机连通性导致的二元分布收敛。

单单位活动是不规则的，单单位变异系数的平均值大于0.8。种群活动在很大程度上是异步的，但表现出与平衡随机网络类似的低振幅快速振荡（例如Brunel, 2000）。我们通过峰值计数直方图的可变性来评估每个群体的多单位活动的同步性（图6D）。在给定的燃速和料仓宽度下，L5e的尖峰活动同步性最高，L6最低。膜电位轨迹的同步性（Golomb, 2007, 补充图8）证实了活动是异步的。

依赖外部投入

观察到的网络活动特征对外部输入的特定结构的变化具有鲁棒性：将泊松背景替换为所有神经元的恒定直流电流（图7A）或应用与层无关的泊松背景输入（图7B）产生类似的结果。在后一种情况下，L6e的输入数量大大减少，导致L6e的发放率为零，这表明特定于层的输入结构（表3）是现实的。此外，我们还模拟了100个不同数量外部输入的试验（随机抽取受参考和层无关参数化的约束，见材料和方法），进一步证实了先前的研究结果。图7C显示了兴奋性和抑制性细胞在不同层的群体放电率的直方图。兴奋性群体放电率在L2/3和L6的分布持续较低。L5e活性表现出最高的发放率和最大的变异性。L4e和抑制种群的平均发放率变化不大，与参考参数化相似（图6B）。不同的应用输入表示针对数据中的不确定性对网络动态进行的鲁棒性检查，也可以解释为唤醒状态下的不同情况，例如，偏向自上而下和自下而上的输入。显然，局部微回路在保持L2/3e和L6e的低速率特性的同时，根据不同的输入情况重新配置了发放率分布。在85%的模拟中，L2/3e和L6e的发放速率低于L4e，同时L5e的发放率最高。我们还观察到，在所有病例中，某一层的抑制性放电率高于兴奋性放电率。

体内活性比较

表6将实验观察到的各个层的发放率与我们的模拟结果进行了对比。实验上，L2/3e金字塔的自发活动已被广泛研究。在物种、区域和行为状态上一致，放电率<1Hz，与模型有很好的定量一致性。L6e的发放率与模型值相似，尽管实验数据库比较稀疏。大鼠初级体感皮层L4e和L5e的放电率低于模型组，L5e的自发活动最高，在听觉皮层也是如此。家兔不同皮质L5（和L4）皮质顶盖细胞活性稍高。

一些研究提供了关于假定的中间神经元的活动数据（Swadlow, 1988,1989,1991,1994; Fujisawa 等人, 2008; Sakata和Harris, 2009），证明抑制活性通常高于兴奋性细胞。此外，在我们的模型中，由于随机连通性的存在，单神经元尖峰序列的统计特性有很大的变化，这也使得输入的收敛性产生了变化。因此，相邻的神经元，即具有统计上相同连通性的神经元，可以表现出非常不同的放电率，这与实验观察结果相一致（例如Gilbert, 1977; Swadlow, 1988; Heimel 等人, 2005; de Kock和Sakmann, 2009）。

除表6所示数据外，Fujisawa等人（2008）报告了在迷宫中执行工作记忆任务的动物的内侧前额叶皮层放电率在L2/3e约为1.5Hz，L5e为3Hz左右。然而，他们估计，由于活性细胞的取样，这些数字显示出对更高比率的偏见。对于另外两个物种，我们只在麻醉状态下找到数据。在灰松鼠的初级视觉皮层中，Heimel等人（2005）获得与大鼠S1相比较的放电率，但与清醒状态相比，L4e和L5e的放电率分别为0.35和1.7Hz。

第 17 区的自发率也有类似的模式 (Gilbert, 1977) : L2/3e 和 L6e 基本上是静止的, L4e 也表现出低频率。在 L3 和 L4 交界处观察到发病率增加, 尤其是 L5e。

网络活动的稳定性

低速率人工智能的激活机制被认为是皮层活动的基态 (Amit 和 Brunel, 1997)。对于平衡随机网络模型, AI 状态需要足够的兴奋和抑制平衡 (抑制突触的相对强度 >4) 和足够高的背景率 (Brunel, 2000)。图 8 显示了分层网络的特性与单层模型的一致性: 背景频率 $>5\text{Hz}$ 时的活性为 AI, 所示输入范围内的相对抑制性突触强度 $>3-5$ 。背景频率的增加主要影响 L4e 的活性, 而相对抑制性突触强度的增加则主要降低 L5e 细胞的活性。因此, 兴奋性放电频率的顺序 (最小的在 L2/3 和 L6, 最高的在 L5) 除了大的相对抑制性突触强度 (结合大的背景频率) 外, 基本保持不变。

I-特异性投射对 AI 状态稳定性的作用

接下来, 我们进行了一系列的模拟实验, 研究了如何选择特异的抑制因子靶影响自发活动。因此, 我们改变了 i 特定投射的目标类型选择 (表 2 中的上 4 行)。这使得我们可以研究我们的网络模型的动力学, 假设这些投射随机地选择目标细胞, 或者像解剖图所预测的那样偏向于选择兴奋性细胞 (图 4)。从技术上讲, 我们用算法为每个参数集编译一个新的连通图, 即只改变算法编译过程中输入的目标特异性, 从而充分尊重实验数据。从 L2/3e 到 L4 和 L5e 到 L2/3 的预测的连接概率如补充表 3 所示。

图 9A 显示 i-特异性投射的靶向特异性对活动有强烈的影响: 当 4 个候选投射的连通性接近随机连通性 (靶特异性为 0) 时, 兴奋性群体的放电率和同步性呈指数级增加。对于偏好兴奋性靶点的连接性 (阳性靶特异性值), 当连接性接近从解剖图中获得的靶类型选择水平时, 速率和同步性呈指数级增加, 然后饱和 (靶特异性值 >0.2 , 图 4)。同步性的提高先于发放率的增加。对于 L6e, 我们在 $T=0.2$ 和 0.25 处观察到 2 个异常值, 其中该层的活动对应于低速率 AI 状态。这可能是由于 L6 层内强烈的抑制反馈和 L6e 的大量随机外部输入, L6 的总体趋势与其他层相同: 保持所有其他参数不变, 当假设 i-特异性投射的靶特异性水平与所有其他层间连接相当时, 网络的稳定性并未给出。

靶向特异性的改变不仅改变了特定细胞类型水平上的局部微回路, 而且改变了网络的整体兴奋水平。因此, 我们模拟进一步的控制网络, 以全局校正兴奋水平的变化: 我们通过增加所有连接 (不仅是 i-特异性候选者) 的兴奋性-抑制性连接的突触强度来诱导兴奋性突触强度的不对称性, 同时减少突触兴奋性与兴奋性连接的强度。图 9B 显示兴奋性突触强度的足够大的不对称性抵消了过度兴奋。然而, 皮层兴奋性活动水平的顺序部分颠倒, 即与表 6 中总结的实验活动数据不一致。

这种稳定过程根据靶细胞类型使用不同的兴奋性突触强度, 因此引入了一个额外的参数。我们还研究了是否可以通过改变一个已经存在的参数, 相对抑制性突触强度来稳定这个网络。我们发现只有难以置信的大值 ($g>15$) 才会导致稳定的低速率 AI 状态 (图 9C), 并且在这种情况下, 发放率的顺序部分颠倒。

总之, 基于数据的分层网络模型是参数化的平衡随机网络模型, 需要包含 i-特定的反馈连接, 以显示 AI 的峰值活动。通过参数的全局变化来实现网络的交替稳定, 会导致层比发放率的分布与实验观测值相冲突。

瞬态丘脑输入的传播

面对一个短暂的丘脑输入, 分层网络模型的反应是通过不同层次的常规活动传播。图 10A 显示了丘脑放电率短暂持续增加后模型的典型尖峰光栅。单元类型特定的活动模式在 100 个不同的网络和输入实例中是一致的 (图 10B)。

细胞类型特异性反应的振幅和时间

L2/3e、L4e 和 L5e 对刺激发出相当数量的额外尖峰响应, 而 L6e 则显示相对稀疏的响应 (图 10B)。总的来说, 只有少数神经元在丘脑刺激下被激活 (图 10E)。只有在 L5e 中, 大部分细胞会对刺激发出额外的尖峰。对于正在进行的活动, 我们发现输入层 (L4 和 L6) 表现出类似的动态增益, 远低于输出层 L5, 特别是 L2/3 的增益。

在输入层中启动响应, 然后传播到 L2/3 和 L5 (图 10A, B)。激活潜伏期 (定义为兴奋性棘波计数直方图的最大值) 在 L4 最短, 其次是 L6 和 L5, 最后是 L2/3。L5 的早期激活, 不是在 L2/3 之后, 而是与

L2/3 同步, 这与根据从 L4 到 L2/3 到 L5 的前馈回路的经典概念的预期相反 (Gilbert, 1983), 但与实验活动数据一致 (Sakata 和 Harris, 2009, 也比较 Mitzdorf, 1985)。激活的延迟的差异 (定义为 PSTH 的顶峰的时候, 也比较 Sakata 和 Harris (2009)) 中输入层和输出层之间的网络和 2-3ms 左右以下实验观察延迟 (5-10 ms 根据 Schroeder 等人 (1998); Sakata 和 Harris (2009))。从 L2/3 到 L5 的前馈连接导致 L5 的响应延长, 反映在峰值计数的第二个峰值上。L6 已经受到丘脑输入的轻微刺激, 接收来自 L5 的前馈输入, 在 L5 的上升阶段触发稀疏响应。在最后一次丘脑棘波到达皮层之前, 所有层的活动都回到了基线水平。失活的顺序与激活相似, 从 L4 开始, 接着是 L2/3 和 L6, 最后是 L5。

输入信号传播中激发和抑制的相互作用

不仅兴奋性群体, 而且抑制群体也表现出明显的激活模式 (见图 10A, 灰色点, 和 B, 灰色线)。最初, 由于任何层的中间神经元接收相同的 (尽管稍弱一些) 前馈输入, 抑制反应类似于兴奋性反应。然而, 与相应的兴奋性群体相比, 抑制群体在 L2/3、L4 和 L6 中有 2 个明显的激活峰。如上所示, 这些层接收 i 特定的反馈连接。显然, 细胞类型特异性连接性结构导致了兴奋和抑制的复杂相互作用, 而层内反复抑制无法解释, 因此形成了对瞬时丘脑输入的传播反应。具体地说, 我们观察到 L2/3 的激活导致 L4 中抑制性中间神经元的活性增加, 从而阻止这一层的兴奋性活动。类似的在 L2/3 和 L5 之间的前馈回路的下一步中观察到这种效应。如上所述, L2/3 的激活延长了 L5 的兴奋性活动。与此相反, L5 的早期激活通过 L2/3 中间神经元的额外激活而导致 L2/3 反应的尖锐化。从 L6c 到 L4i 的连接增加了 L4 反应的锐化, 而 L2/3 到 L6 的弱 i-特异性连接起到了阻止 L6 兴奋性增强的作用。

I-特定反馈连接对输入传播的作用

这些观察表明 i-特异性反馈连接控制丘脑输入反应的持续时间和幅度。为了进一步阐明它们在输入相关活动传播中的作用, 我们研究了没有 i-特异性反馈连接但类似自发活动的网络的响应。放电率的微小差异 (比较图 9B) 反映在网络对丘脑输入的初始响应中 (图 11D 中峰值计数直方图中的第一个突起), 它在 L2/3e 和 L4e 中表现出更陡的增加, 而在 L5e 中则较弱, 响应是完全不同的, 显示出不同层的混响激活远远超出了输入的偏移量。响应更为强烈, 并通过不同层的相互激活显示出振荡成分。对于目标特异性值为 +0.2 的候选投射的控制网络, 其效果保持不变, 尽管较小, 但远低于非特异性层间连接的范围。

讨论

在这项工作中, 我们使用全尺寸的尖峰网络模型来关联大脑皮层微回路的连接结构与其活动。为此, 我们首先对当前使用的连通性图进行分析, 并将其整合到包含功能连通性研究的其他知识的地图中。在一个尖峰网络模型中, 集成图产生了真实的细胞类型特异性自发电率, 并捕捉到了刺激诱发活动的不同层次的活动流。这些发现依赖于层间连接子集的特定目标类型选择, 而这一点在以前的模型中基本上被忽略了。

建模方法

本文将平衡随机网络模型 (van Vreeswijk 和 Sompolinsky, 1996、1998; Amit 和 Brunel 1997; Brunel, 2000) 扩展到具有实际连接概率的多层网络。尽管单层模型结构简单, 但它们在性质上表现出一致的活动动力学, 对它们的经典分析指导了我们的研究。我们的神经元和突触模型以及随机连接方案与先前的工作没有质的区别。与大多数具有随机连通性的网络模型一样, 这里的随机性代表了最简单的假设 (Amit, 1989), 并替代了其他模型 (例如 Lundqvist 等人, 2010)。要求随机和功能驱动的精细尺度结构的全局一致性将有助于不同方法的协调。模型的大小被选择得足够大, 以包含大多数的局部突触。网络结构, 每层一个兴奋群和一个抑制群, 代表了单层模型的最小层流延伸, 也是实验中典型区分的细胞类型的最小集合。以更细的尺度解析连接性的数据 (如 Mercer 等人, 2005; West 等人。与我们模型更粗的分辨率相匹配。以前的多层模型部分使用相同的方法 (如 Haeusler 和 Maass, 2007), 部分使用更详细的细胞类型分类 (如 Traub 等人, 2005 年; Izhikevich 和 Edelman, 2008)。然而, 无论是解剖学还是生理学, 定量连接性数据在更精细的细节层面上还没有广泛和一致的可用性。细胞类型进一步分离的动力学后果仍不清楚。该模型为进一步的建模研究提供了一个构建块: Wagatsuma 等人 (2011) 将网络模型应用于视觉皮层的注意调制和 Lindén 等人 (2011) 结合形态学上详细的单神经元模型, 利用模拟的尖峰活动来创建局部电场电位的生物学真实模型。

集成连接图

第二部分动力分析的成功取决于我们的发现，当考虑方法论上的差异时，这两个连通图是一致的。编制的连接性地图说明了这些，但它仍然不仅合并了来自多个实验室的数据，而且还合并了来自不同皮层区域和物种的数据。虽然这一选择是由特定区域和物种的数据不完整所驱动的，但我们只关注2个物种，猫和老鼠。数据主要来源于猫17区和大鼠初级视觉和初级躯体感觉区。在我们的模型中，神经元的密度基于猫区域17，突触的密度与猫数据一致（Beaulieu 和 Colonnier, 1985）。我们的图和原始的基于数据的图之间最关键的区别是靶区特异性结构，它消除了由于抑制细胞（电生理学）采样不足和彼得斯规则（解剖学）的应用而带来的系统偏差。

整合的连接图与皮质微回路最显著的特征一致：连接的复发（Douglas 等人, 1989；Douglas 和 Martin, 1991）和从L4到L2/3到L5到L6到L4的前馈回路（Gilbert, 1983）。兴奋性亚回路与最近发表的小鼠C2管柱兴奋性图基本一致（Lefort 等人, 2009）。此外，回路显示出一种独特的反馈结构，其投射主要针对中间神经元，尤其是从L2/3e到L4和从L5e到L2/3。Thomson, Bannister (2002) 和 Thomson 和 Morris (2002) 认识到选择性反馈预测在稳定活动和提高对时间依赖性信号的敏感性方面的潜力，但无法验证这一假设。在这里，我们量化了这些i-特异性投射的动态相关性，发现它们对于自发活动和诱发输入传播的稳定性和可靠性至关重要。扩展i-特异性反馈的概念，这是一个可以设想但未经验证的假设，即L6e细胞也主要针对L5的中间神经元。

L6的连通性仍然存在几个悬而未决的问题（参见 Briggs, 2010；Thomson, 2010；查看最近的评论）。根据我们的估计，L6是外部输入的主要接受者（表3），然而，主要基于缺失不对称突触的间接证据。此外，该层的一些输入路径，例如，来自L4（Thomson 2010，另见 Tarczy Hornoch 等人, 1999），未充分量化，无法纳入综合地图。同样，L6中间神经元的输出，例如，投射到浅层的 Martinotti 细胞（Wang 等人, 2004），不包括在内。根据 McGuire 等人（1984）在猫中的EM研究，我们将L6e到L4的投射确定为4个i-特异性投射中的1个（表2）。提供稀疏和部分数据。在他们的讨论中，Ahmed 等人（1994）提出了对这些数据的另一种解释，提出许多最初分配给抑制性靶点的突触潜在地作用于兴奋性细胞。不过，作者承认，与其他兴奋性投射相比，靶向中间神经元的突触相对数量非常多。Staiger 等人（1996）报告老鼠的对比证据，以便进一步澄清。

模型参数化

今天，只有一部分模型参数是实验已知的。在这里，我们关注细胞类型特定的结构参数：神经元的数量，外部输入的数量，以及神经元之间的连接概率。根据平衡随机网络模型（Brunel, 2000），其他参数如神经元参数、突触强度和延迟都是独立于细胞类型选择的。我们的模型中的活动与实验数据的一致性表明，（静态）连接性结构在形成神经元活动中起着主导作用，并且不需要对复杂的神经元特征（如形态学）进行建模来重现这里讨论的特定实验结果。

细胞类型无关参数化的一个例外是从L4e到L2/3e连接的突触强度增加。尽管这种变化仅对进行中的活动产生轻微的影响（补充图7），但对于丘脑刺激后从L4到L2/3的活动的成功传递很重要。我们的模型和 Feldmeyer 等人（2006）发现，L4i到L2/3的投射在解剖学和生理学图上有很大差异，L4到L2/3锥体兴奋性输入的相对收敛性也存在差异。见补充图7的说明。为了最终解决这个问题，可能有必要加入额外的特异性（Yoshimura 等人, 2005；Sarid 等人, 2007；Fares 和 Stepanyants, 2009）。尽管对L4到L2/3连接进行了大量的研究，但仍有可能进行更多的实验，特别是关于抑制性投射的实验。

自发细胞类型特异性活动

综合连接性图的应用和根据平衡随机网络模型的参数化，导致AI活动没有特定的调整，说明单层模型的性质可以推广到多层网络。这种活动状态在许多参数下是稳定的，例如，外部输入、突触强度和延迟。

该模型预测的细胞类型特异性放电率与清醒动物的数据一致（表6）。尤其是，连接性图定量地捕捉到L2/3和L6的低兴奋性放电率，尽管单层模型在这些低活动水平下很难显示出稳定的活动（Sussillo 等人, 2007）。由于参数化，各层抑制性放电率相对于各自兴奋性的增加可归因于网络结构。L4e和L5e显示了适当的等级，但比实验观察到的稍高一些。我们预计，进一步的细胞类型特异性将产生更接近模拟和实验观

察的匹配。例如，在 L5 中，观察到 L5 金字塔和 Martinotti 细胞之间存在一个精细的结构，它有效地抵消了 L5e 发放率的瞬时增加 (Silberberg 和 Markram, 2007; Berger 等人, 2005)。包括短期突触促进。

其他当代模型在匹配观察到的细胞类型特异性活动方面存在困难，这一事实可能与所采用的连接图有关：只有我们的整合图结合解剖学和生理学的详细映射，才具有 i-特异性连接的特征。Rasch 等人 (2011) 使用 Thomson, West 等人 (2002) 的生理学数据。观察到有必要增加兴奋性到抑制性连接的突触强度，以产生一个现实的放电机制。尽管他们的工作采用了更详细的方法来模拟神经元动力学和突触相互作用，但这一特殊发现可能与应用连接图的特性有关：我们对靶点特异性的研究表明，直接应用生理数据可能会导致对纯兴奋性的偏见兴奋性层间连接 (图 4)。此外，在我们的集成图中，特定的按发放率排序依赖于包含 i-特定的反馈连接。增加兴奋性到抑制性突触强度可以补偿缺失的 i-特异性连接，但会破坏模拟和观察到的放电率的一致性 (图 9B)。

活动流

面对短暂的丘脑输入，该模型表现出从输入层到输出层的特定活动传播 (比较 Miller, 1996)。传播模式 (图 11) 是由不同层之间的激励和抑制相互作用形成的，并促进了一个时间神经编码 (Thomson 和 Morris, 2002)：兴奋性前馈投射决定了兴奋的传播，而 i-特异性反馈则形成了反应的时间结构。我们模拟中的传播模式与清醒大鼠体内观察到的实验相匹配 (Sakata 和 Harris, 2009)，但由于实验中丘脑的激活尚不清楚，因此很难进行详细的比较。输入层和输出层之间激活延迟的差异在我们的模型中表现出比实验中稍快的时间尺度 (Schroeder 等人, 1998; Sakata 和 Harris, 2009)。这种差异可能源于丘脑输入模式的不同特性，或者是由于层间连接的突触延迟比我们的模型要长。附加的精细结构，例如，抑制亚型或功能上不同的神经元群体 (如 Beierlein 等人, 2003; Yoshimura 和 Callaway, 2005)，也会导致更复杂的激活，相应地增加平均激活潜伏期。

L4 和 L2/3 之间以及 L2/3 和 L5 之间的交互可以理解为通知或握手原则：信息的发送者，例如 L4，由接收方 L2/3 通知信息正在被处理。这是通过 L2/3 到 L4 中间神经元的 i-特异性投射在局部微回路中发生的，它可以利用额外的刺激来降低 (或重置) L4 兴奋细胞的活动。这种回路设计有助于形成丘脑刺激后通过局部网络的活动流。同样的通知原则也适用于局部微回路内外的其他投射。通知原则可作为对皮质手术的其他想法的补充，如“适可而止和及时”原则 (Douglas 和 Martin, 2007a)，因为它既不涉及信息的前向传播，也不涉及实际计算，而是为下一次手术做准备。这一假设的一个预测是，例如，L4 兴奋性细胞在注意调制的背景下的反应，与 L2/3 和 L5 相比，L4 兴奋性细胞表现出相反的趋势 (Wagatsuma 等人, 2011)。

结构与活动的关系

整合图 (图 12) 中细胞类型特定的输入结构揭示了观察到的活动特征的基本机制。例如，在我们的模型中，L2/3e 和 L6e 神经元的低放电率有不同的结构来源：除了 L2/3e 和 L4e 的兴奋性输入外，L2/3e 有效地整合了来自各层的抑制性输入。相比之下，L6e 主要与 L6 内的循环网络相互作用；其他输入主要通过 L5e，而不是调节 L6e 的活动。L4e 还受层内连通性的支配，来自 L2/3 和 L6 的 i-特异性输入调节其活动和时间结构，从而对瞬时刺激作出反应。L5 由相对较少的神经元组成，相应地形成较少的层内重复输入。此外，L5e 集成了最高数量的一阶输入，并且不接收 i 特定的投射。因此，L5e 对外部输入的变化，特别是与其他层相比，具有广泛的发放率范围。这一点，再加上 L5 通过特定于 i 的反馈对 L2/3 施加的控制，使其处于整合和放大信息的特殊位置。抑制细胞主要接受兴奋性的层间输入 (补充图 5)，因此表现出较高的发放速率。

见解

我们的微回路模型成功地再现了皮层活动的显著特征，这些特征基于最小成分、漏整合和火灾模型神经元与静态突触相互作用，缺乏短期可塑性、适应性或复杂形态等特征，这些特征会影响网络的动态性。这表明，这些神经元和突触特征与皮层微回路执行的更复杂的任务有关 (参见 Fujisawa 等人, 2008; Gutnisky 和 Dragoi, 2008; Mongillo 等人, 2008)。但不支持自发活动或瞬态输入的快速传播。为了阐明这些特征的作用，功能研究以更复杂的输入为基础，并可能纳入功能性精细尺度连接性结构 (例如，Sporns 和 Kötter, 2004; Yoshimura 等人, 2005) 和横向内在网络 (Rockland 和 Lund, 1982; Douglas 和 Martin, 2004) 必须进行。在这种情况下，突触强度的分布也更为复杂 (例如长尾分布, Teramae 等人, 2012) 可能成为现实。

为了补充网络结构和成分动力学的复杂性, 需要进一步的理论工作来充分理解微回路模型的特性 (例如 Tetzlaff 等人, 2012 年)。简化模型, 如 8 维平均场描述 (见 Deco 等人, 2011 年, 为最近的概述) 将使一个更全面的调查模型的参数空间。最终, 在微电路和宏观连通性之间架起一座桥梁是必不可少的 (Felleman 和 Van Essen, 1991; Reid 等人, 2009) 了解局部网络与大脑其他部分的相互作用。我们假设 brain-scale 模型将允许自洽的描述神经元活动动态: 网络的神经网络将皮层下反馈回路和多个脑区 (Sporns 等人, 2005) 将为当地的皮质网络提供现实的输入, 同时使微观和宏观活动模式的一致性检查 (Fox 等人, 2005; Deco, 2009)。

结论

局部皮层网络的连接性结构决定了细胞类型的特异性活动, 并定义了不同层次的功能作用。任何精细尺度的连通结构 (如 Song 等人, 2005; Yoshimura 等人, 2005; Kampa 等人, 2006) 面临此模型中实现的连接所施加的约束。这个框架可以随着新数据的出现而不断完善, 并扩展了从神经元形态学推断突触连通性的可用数学方法。根据目前可用的数据, 它重现了显著的活动特征, 表明这些特征主要来自网络结构, 而不是单细胞特性。这些结果预测了不同的中间神经元的活动模式, 并强调了在未来的实验中揭示预测的靶向特异性的必要性。

Funding

This work was supported by the Helmholtz Alliance on Systems Biology; European Union (FACETS, grant 15879 and Brain Scale S, grant 269921); Deutsch-Israelische Projektkooperation (DIP, grant F1.2); Bundesministerium für Bildung und Forschung, Germany (BMBF, grant 01GQ0420 to BCCN Freiburg), and the Next-Generation Supercomputer Project of the Ministry of education, culture, sports, science and technology (MEXT), Japan. Funding to pay the Open Access publication charges for this article was provided by Research Center Juelich a member of the Helmholtz Association.

Notes

We are grateful to Kathleen S. Rockland and Dirk Feldmeyer for fruitful discussions about the structure of the local cortical network and to our colleagues in the NEST Initiative for continued support. Conflict of Interest: None declared.

参考文献

- Ahmed B, Anderson J, Douglas R, Martin K, Nelson J. 1994. Polyneuronal innervation of spiny stellate neurons in cat visual cortex. *J Compar Neurol.* 341:39–49.
- Ali AB, Bannister AP, Thomson AM. 2007. Robust correlations between action potential duration and the properties of synaptic connections in layer 4 interneurons in neocortical slices from juvenile rats and adult rat and cat. *J Physiol (Lond).* 580:149–169.
- Amit DJ. 1989. *Modeling brain function.* Cambridge (NY): Cambridge University Press.
- Amit DJ, Brunel N. 1997. Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 7:237–252.
- Bannister AP, Thomson AM. 2007. Dynamic properties of excitatory synaptic connections involving layer 4 pyramidal cells in adult rat and cat neocortex. *Cereb Cortex.* 17:2190–2203.
- Beaulieu C, Colonnier M. 1985. A laminar analysis of the number of round-asymmetrical and flat-symmetrical synapses on spines, dendritic trunks, and cell bodies in area 17 of the cat. *J Compar Neurol.* 231:180–189.
- Beaulieu C, Colonnier M. 1983. The number of neurons in the different laminae of the binocular and monocular regions of area 17 in the cat. *J Compar Neurol.* 217:337–344.
- Beierlein M, Connors BW. 2002. Short-term dynamics of thalamocortical and intracortical synapses onto layer 6 neurons in neocortex. *J Neurophysiol.* 88:1924–1932.
- Beierlein M, Gibson JR, Connors BW. 2003. Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *J Neurophysiol.* 90:2987–3000.
- Berger TK, Silberberg G, Perin R, Markram H. 2010. Brief bursts self-inhibit and correlate the pyramidal network. *PLoS Biol.* 8: e1000473.
- Binzegger T, Douglas RJ, Martin KAC. 2004. A quantitative map of the circuit of cat primary visual cortex. *J Neurosci.* 39:8441–8453.
- Binzegger T, Douglas RJ, Martin KAC. 2007. Stereotypical bouton clustering of individual neurons in cat primary visual cortex. *J Neurosci.* 27:12242–12254.
- Binzegger T, Douglas RJ, Martin KAC. 2009. Topology and dynamics of the canonical circuit of cat V1. *Neural Netw.* 22:1071–1078.
- Braitenberg V, Schüz A. 1998. *Cortex: statistics and geometry of neuronal connectivity.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag.
- Brémaud A, West DC, Thomson AM. 2007. Binomial parameters differ across neocortical layers and with different classes of connections in adult rat and cat neocortex. *Proc Nat Acad Sci USA.* 104:14134–14139.

- Briggs F. 2010. Organizing principles of cortical layer 6. *Front Neural Circuits*. 4:3.
- Brunel N. 2000. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J Comput Neurosci*. 8:183–208.
- Buzas P, Kovacs K, Ferecsko AS, Budd JML, Eysel UT, Kisvarday ZF. 2006. Model-based analysis of excitatory lateral connections in the visual cortex. *J Compar Neurol*. 499:861–881.
- Crochet S, Petersen CCH. 2006. Correlating whisker behavior with membrane potential in barrel cortex of awake mice. *Nat Neurosci*. 9:608–610.
- Dantzker JL, Callaway EM. 2000. Laminar sources of synaptic input to cortical inhibitory interneurons and pyramidal neurons. *Nat Neurosci*. 3:701–707.
- Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR. 2011. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 12:43–56.
- Deco G, Jirsa V, McIntosh AR, Sporns O, Kötter R. 2009. Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:10302–10307.
- de Kock CPJ, Sakmann B. 2009. Spiking in primary somatosensory cortex during natural whisking in awake head-restrained rats is cell-type specific. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106: 16446–16450.
- Djurfeldt M, Hjorth J, Epler JM, Dudani N, Helias M, Potjans TC, Bhalla US, Diesmann M, Hellgren Kotaleski J, Ekeberg Ö. 2010. Run-time interoperability between neuronal network simulators based on the MUSIC framework. *Neuroinformatics*. 8:43–60.
- Djurfeldt M, Lundqvist M, Johansson C, Rehn M, Ekeberg O, Lansner A. 2008. Brain-scale simulation of the neocortex on the IBM Blue Gene/L supercomputer. *IBM J Res Develop*. 52:31–41. Douglas RJ, Martin KAC. 2007b. The butterfly and the loom. *Brain Res Bull*. 55:314–328.
- Douglas RJ, Martin KAC. 1991. A functional microcircuit for cat visual cortex. *J Physiol (Lond)*. 440:735–769.
- Douglas RJ, Martin KAC. 2007a. Mapping the matrix: the ways to neocortex. *Neuron*. 56:226–238.
- Douglas RJ, Martin KAC. 2004. Neuronal circuits of the neocortex. *Annu Rev Neurosci*. 27:419–451.
- Douglas RJ, Martin KAC, Whitteridge D. 1989. A canonical microcircuit for neocortex. *Neural Comput*. 1:480–488.
- Epler JM, Helias M, Muller E, Diesmann M, Gewaltig M. 2009. PyNEST: a convenient interface to the NEST simulator. *Front Neuroinform*. 2:12.
- Fares T, Stepanyants A. 2009. Cooperative synapse formation in the neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:16463–16468.
- Feldmeyer D, Lübke J, Sakmann B. 2006. Efficacy and connectivity of intracolumnar pairs of layer 2/3 pyramidal cells in the barrel cortex of juvenile rats. *J Physiol (Lond)*. 575:583–602.
- Feldmeyer D, Lübke J, Silver RA, Sakmann B. 2002. Synaptic connections between layer 4 spiny neurone-layer 2/3 pyramidal cell pairs in juvenile rat barrel cortex: physiology and anatomy of interlaminar signalling within a cortical column. *J Physiol (Lond)*. 538:803–822.
- Feldmeyer D, Roth A, Sakmann B. 2005. Monosynaptic connections between pairs of spiny stellate cells in layer 4 and pyramidal cells in layer 5a indicate that lemniscal and paralemniscal afferent pathways converge in the infragranular somatosensory cortex. *J Neurosci*. 25:3423–3431.
- Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1:1–47.
- Fetz E, Toyama K, Smith W. 1991. Synaptic interactions between cortical neurons. In: Peters A, editor. *Cerebral cortex*, Chapter 1, Vol. 9. New York (London): Plenum Press. p. 1–47.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102:9673–9678.
- Fujisawa S, Amarasingham A, Harrison MT, Buzsáki G. 2008. Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. 11:823–833.
- Gabbott PL, Somogyi P. 1986. Quantitative distribution of GABA-immunoreactive neurons in the visual cortex (area 17) of the cat. *Exp Brain Res*. 61:323–331.
- Gewaltig M-O, Diesmann M. 2007. NEST (NEural Simulation Tool). *Scholarpedia*. 2:1430.
- Gilbert CD. 1977. Laminar differences in receptive field properties of cells in cat primary visual cortex. *J Physiol (Lond)*. 268: 391–421.
- Gilbert CD. 1983. Microcircuitry of the visual cortex. *Annu Rev Neurosci*. 6:217–247.
- Gilbert CD, Wiesel TN. 1983. Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. *J Neurosci*. 5:1116–33.
- Golomb D. 2007. Neuronal synchrony measures. *Scholarpedia*. 2:1347.
- Gonchar Y, Burkhalter A. 2003. Distinct GABAergic targets of feedforward and feedback connections between lower and higher areas of rat visual cortex. *J Neurosci*. 23:10904–10912.
- Greenberg DS, Houweling AR, Kerr JND. 2008. Population imaging of ongoing neuronal activity in the visual cortex of awake rats. *Nat Neurosci*. 11:749–751.
- Gutnisky DA, Dragoi V. 2008. Adaptive coding of visual information in neural populations. *Nature*. 452:220–224.
- Haeusler S, Maass W. 2007. A statistical analysis of information processing properties of lamina-specific cortical microcircuit models. *Cereb Cortex*. 17:149–162.
- Haeusler S, Schuch K, Maass W. 2009. Motif distribution, dynamical properties, and computational performance of two data-based cortical microcircuit templates. *J Physiol (Paris)*. 103:73–87.
- Heimel JA, Van Hooser SD, Nelson SB. 2005. Laminar organization of response properties in primary visual cortex of the gray squirrel (*sciurus carolinensis*). *J Neurophysiol*. 94:3538–3554.
- Heinzle J, Hepp K, Martin KAC. 2007. A microcircuit model of the frontal eye fields. *J Neurosci*. 27:9341–9353.
- Hellwig B. 2000. A quantitative analysis of the local connectivity between pyramidal neurons in layers 2/3 of the rat visual cortex. *Biol Cybern*. 2:111–121.
- Hill S, Tononi G. 2005. Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system. *J Neurophysiol*. 93:1671–1698.
- Holmgren C, Harkany T, Svennensfors B, Zilberter Y. 2003. Pyramidal cell communication within local networks in layer 2/3 of rat neocortex. *J Physiol (Lond)*. 1:139–153.

Izhikevich EM. 2006. Polychronization: computation with spikes. *Neural Comput.* 18:245–282.

Izhikevich EM, Edelman GM. 2008. Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105:3593–3598.

Izhikevich EM, Gally JA, Edelman GM. 2004. Spike-timing dynamics of neuronal groups. *Cereb Cortex.* 14:933–944.

Johnson RR, Burkhalter A. 1996. Microcircuitry of forward and feedback connections within rat visual cortex. *J Compar Neurol.* 368:383–398.

Kampa BM, Letzkus JJ, Stuart GJ. 2006. Cortical feed-forward networks for binding different streams of sensory information. *Nat Neurosci.* 9:1472–1473.

Kapfer C, Glickfeld L, Atallah B, Scanziani M. 2007. Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex. *Nat Neurosci.* 10:743–753.

Kriener B, Tetzlaff T, Aertsen A, Diesmann M, Rotter S. 2008. Correlations and population dynamics in cortical networks. *Neural Comput.* 20:2185–2226.

Kumar A, Schrader S, Aertsen A, Rotter S. 2008. The highconductance state of cortical networks. *Neural Comput.* 20:1–43.

Le Be J-V, Markram H. 2006. Spontaneous and evoked synaptic rewiring in the neonatal neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103:13214–13219.

Lee A, Manns I, Sakmann B, Brecht M. 2006. Whole-cell recordings in freely moving rats. *Neuron.* 51:399–407.

Lefort S, Tomm C, Sarria J-CF, Petersen CCH. 2009. The excitatory neuronal network of the C2 barrel column in mouse primary somatosensory cortex. *Neuron.* 61:301–316.

Lindén H, Tetzlaff T, Potjans TC, Pettersen KH, Grün S, Diesmann M, Einevoll GT. 2011. Modeling the spatial reach of the LFP. *Neuron.* 72:859–872.

Lundqvist M, Compte A, Lansner A. 2010. Bistable, irregular firing and population oscillations in a modular attractor memory network. *PLoS Comput Biol.* 6:e1000803.

Lundqvist M, Rehn M, Djurfeldt M, Lansner A. 2006. Attractor dynamics in a modular network model of neocortex. *Network.* 17:253–276.

Maffei A, Nelson SB, Turrigiano GG. 2004. Selective reconfiguration of layer 4 visual circuitry by visual deprivation. *Nat Neurosci.* 7:1353–1359.

Markram H, Lübke J, Frotscher M, Roth A, Sakmann B. 1997. Physiology and anatomy of synaptic connections between thick tufted pyramidal neurons in the developing rat neocortex. *J Physiol (Lond).* 500:409–440.

Martin KAC, Whitteridge D. 1984. Form, function, and intracortical projections of spiny neurons in the striate visual cortex of the cat. *J Physiol (Lond).* 353:463–504.

Mason A, Nicoll A, Stratford K. 1991. Synaptic transmission between individual pyramidal neurons of the rat visual cortex in vitro. *J Neurosci.* 11:72–84.

McGuire BA, Hornung J-P, Gilbert CD, Wiesel TN. 1984. Patterns of synaptic input to layer 4 of cat striate cortex. *J Neurosci.* 4:3021–3033.

Mercer A, West DC, Morris OT, Kirchhecker S, Kerkhoff JE, Thomson AM. 2005. Excitatory connections made by presynaptic corticocortical pyramidal cells in layer 6 of the neocortex. *Cereb Cortex.* 15:1485–1496.

Miller R. 1996. Neural assemblies and laminar interactions in the cerebral cortex. *Biol Cybern.* 75:253–261.

Mitzdorf U. 1985. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev.* 65:37–100.

Mongillo G, Barak O, Tsodyks M. 2008. Synaptic theory of working memory. *Science.* 319:1543–1546.

Morrison A, Aertsen A, Diesmann M. 2007. Spike-timing dependent plasticity in balanced random networks. *Neural Comput.* 19:1437–1467.

Morrison A, Mehring C, Geisel T, Aertsen A, Diesmann M. 2005. Advancing the boundaries of high connectivity network simulation with distributed computing. *Neural Comput.* 17:1776–1801.

Nordlie E, Gewaltig M-O, Plesser HE. 2009. Towards reproducible descriptions of neuronal network models. *PLoS Comput Biol.* 5: e1000456.

Peters A, Payne BR. 1993. Numerical relationships between geniculocortical afferents and pyramidal cell modules in cat primary visual cortex. *Cereb Cortex.* 3:69–78.

Poulet J, Petersen C. 2008. Internal brain state regulates membrane potential synchrony in barrel cortex of behaving mice. *Nature.* 454:881–885.

Rasch MJ, Schuch K, Logothetis NK, Maass W. 2011. Statistical comparison of spike responses to natural stimuli in monkey area V1 with simulated responses of a detailed laminar network model for a patch of V1. *J Neurophysiol.* 105:757–778.

Reid AT, Krumnack A, Wanke E, Kötter R. 2009. Optimization of cortical hierarchies with continuous scales and ranges. *Neuroimage.* 47:611–617.

Ren M, Yoshimura Y, Takada N, Horibe S, Komatsu Y. 2007. Specialized inhibitory synaptic actions between nearby neocortical pyramidal neurons. *Science.* 316:758–761.

Rockland KS, Lund JS. 1982. Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual cortex. *Science.* 215:1532–1534.

Sakata S, Harris KD. 2009. Laminar structure of spontaneous and sensory-evoked population activity in auditory cortex. *Neuron.* 64:404–418.

Sarid L, Bruno R, Sakmann B, Segev I, Feldmeyer D. 2007. Modeling a layer 4-to-layer 2/3 module of a single column in rat neocortex: interweaving in vitro and in vivo experimental observations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:16353–16358.

Schroeder CE, Mehta AD, Givre SJ. 1998. A spatiotemporal profile of visual system activation revealed by current source density analysis in the awake macaque. *Cereb Cortex.* 8:575–592.

Schüz A, Chaimow D, Liewald D, Dortenman M. 2006. Quantitative aspects of corticocortical connections: a tracer study in the mouse. *Cereb Cortex.* 16:1474–1486.

Silberberg G, Markram H. 2007. Disynaptic inhibition between neocortical pyramidal cells mediated by Martinotti cells. *Neuron.* 53:735–746.

Song S, Sjöström P, Reigl M, Nelson S, Chklovskii D. 2005. Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. *PLoS Biol.* 3:e68.

Sporns O, Kötter R. 2004. Motifs in brain networks. *PLoS Biol.* 2: e369.

- Sporns O, Tononi G, Kötter R. 2005. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol.* 1:e42.
- Staiger JF, Zilles K, Freund TE. 1996. Recurrent axon collaterals of corticothalamic projection neurons in rat primary somatosensory cortex contribute to excitatory and inhibitory feedback-loops. *Anat Embryol.* 194:533–543.
- Stepanyants A, Hirsch J, Martinez LM, Kisvárdy ZF, Ferecsko AS, Chklovskii DB. 2008. Local potential connectivity in cat primary visual cortex. *Cereb Cortex.* 18:13–28.
- Stepanyants A, Martinez LM, Ferecsko AS, Kisvárdy ZF. 2009. The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 106:3555–3560.
- Sussillo D, Toyozumi T, Maass W. 2007. Self-tuning of neural circuits through short-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol.* 97:4079–4095.
- Swadlow HA. 1988. Efferent neurons and suspected interneurons in binocular visual cortex of the awake rabbit: receptive fields and binocular properties. *J Neurophysiol.* 59:1162–1187.
- Swadlow HA. 1989. Efferent neurons and suspected interneurons in s-1 vibrissa cortex of the awake rabbit: receptive fields and axonal properties. *J Neurophysiol.* 62:288–308.
- Swadlow HA. 1991. Efferent neurons and suspected interneurons in second somatosensory cortex of the awake rabbit: receptive fields and axonal properties. *J Neurophysiol.* 66:1392–1409.
- Swadlow HA. 1994. Efferent neurons and suspected interneurons in motor cortex of the awake rabbit: axonal properties, sensory receptive fields, and subthreshold synaptic inputs. *J Neurophysiol.* 71:437–453.
- Tarczy-Hornoch K, Martin KAC, Stratford KJ, Jack JJB. 1999. Intracortical excitation of spiny neurons in layer 4 of cat striate cortex in vitro. *Cereb Cortex.* 9:833–843.
- Teramae J-N, Tsubo Y, Fukai T. 2012. Optimal spike-based communication in excitable networks with strong-sparse and weak-dense links. *Sci Rep.* 2:485.
- Tetzlaff T, Helias M, Einevoll G, Diesmann M. 2012. Decorrelation of neural-network activity by inhibitory feedback. *PLoS Comput Biol.* 8:e1002596.
- Thomson AM. 1997. Activity-dependent properties of synaptic transmission at two classes of connections made by rat neocortical pyramidal axons in vitro. *J Physiol (Lond).* 502:131–147.
- Thomson AM. 2010. Neocortical layer 6, a review. *Front Neuroanat.* 4:13.
- Thomson AM, Bannister P. 2003. Interlaminar connections in the neocortex. *Cereb Cortex.* 13:5–14.
- Thomson AM, Bannister AP. 1998. Postsynaptic pyramidal target selection by descending layer iii pyramidal axons: dual intracellular recordings and biocytin filling in slices of rat neocortex. *Neuroscience.* 84:669–683.
- Thomson AM, Bannister AP, Mercer A, Morris OT. 2002. Target and temporal pattern selection at neocortical synapses. *Phys Rev A.* 357:1781–1791.
- Thomson AM, Deuchars J. 1997. Synaptic interactions in neocortical local circuits: dual intracellular recordings in vitro. *Cereb Cortex.* 7:510–522.
- Thomson AM, Lamy C. 2007. Functional maps of neocortical local circuitry. *Front Neurosci.* 1:19–42.
- Thomson AM, Morris OT. 2002. Selectivity in the inter-laminar connections made by neocortical neurones. *J Neurocytol.* 31:239–246.
- Thomson AM, West DC, Deuchars J. 1995. Properties of single axon excitatory postsynaptic potentials elicited in spiny interneurons by action potentials in pyramidal neurons in slices of rat neocortex. *Neuroscience.* 69:727–738.
- Thomson AM, West DC, Hahn J, Deuchars J. 1996. Single axon IPSPs elicited in pyramidal cells by three classes of interneurons in slices of rat neocortex. *J Physiol (Lond).* 496:81–102.
- Thomson AM, West DC, Wang Y, Bannister A. 2002. Synaptic connections and small circuits involving excitatory and inhibitory neurons in layer 2–5 of adult rat and cat neocortex: triple intracellular recordings and biocytin labelling in vitro. *Cereb Cortex.* 12:936–953.
- Traub RD, Contreras D, Cunningham MO, Murray H, LeBeau FEN, Roopun A, Bibbig A, Wilentz WB, Hügley MJ, Whittington MA. 2005. Single-column thalamocortical network model exhibiting gamma oscillations, sleep spindles, and epileptogenic bursts. *J Neurophysiol.* 93:2194–2232.
- Tukey JW. 1977. *Exploratory data analysis.* Reading, MA: AddisonWesley.
- van Vreeswijk C, Sompolinsky H. 1996. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. *Science.* 274:1724–1726.
- van Vreeswijk C, Sompolinsky H. 1998. Chaotic balanced state in a model of cortical circuits. *Neural Comput.* 10:1321–1371.
- Vogels TP, Abbott LF. 2005. Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. *J Neurosci.* 25: 10786–10795.
- Vogels TP, Rajan K, Abbott LF. 2005. Neural network dynamics. *Annu Rev Neurosci.* 28:357–376.
- Wagatsuma N, Potjans TC, Diesmann M, Fukai T. 2011. Layer-dependent attentional processing by top-down signals in a visual cortical microcircuit model. *Front Comput Neurosci.* 5:31.
- Wang Y, Markram H, Goodman PH, Berger TK, Ma J, Goldman-Rakic PS. 2006. Heterogeneity in the pyramidal network of the medial prefrontal cortex. *Nat Neurosci.* 9:534–542.
- Wang Y, Toledo-Rodriguez M, Gupta A, Wu C, Silberberg G, Luo J, Markram H. 2004. Anatomical, physiological and molecular properties of Martinotti cells in the somatosensory cortex of the juvenile rat. *J Physiol (Lond).* 561:65–90.
- West DC, Mercer A, Kirchhecker S, Morris OT, Thomson AM. 2006. Layer 6 cortico-thalamic pyramidal cells preferentially innervate interneurons and generate facilitating EPSPs. *Cereb Cortex.* 16:200–211.
- Yoshimura Y, Callaway E. 2005. Fine-scale specificity of cortical networks depends on inhibitory cell type and connectivity. *Nat Neurosci.* 8:1552–1559.
- Yoshimura Y, Dantzker J, Callaway E. 2005. Excitatory cortical neurons form fine-scale functional networks. *Nature.* 433:868–873.
- Zarrinpar A, Callaway EM. 2006. Local connections to specific types of layer 6 neurons in the rat visual cortex. *J Neurophysiol.* 95:1751–1761.