

## 抑制对皮层微回路模型持续活动的调节作用

### Modulatory effects of inhibition on persistent activity in a cortical microcircuit model

Xanthippi Konstantoudaki<sup>1,2</sup>, Athanasia Papoutsis<sup>1,2</sup>, Kleantchi Chalkiadaki<sup>1,2</sup>, Panayiota Poirazi<sup>2\*</sup> and Kyriaki Sidiropoulou<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, University of Crete, Heraklion, Greece

<sup>2</sup>Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Foundation for Research and Technology – Hellas, Heraklion, Greece

Edited by: Guillermo A. Cecchi, IBM Watson Research Center, USA

Reviewed by: Jason Sherfey, Boston University, USA Margarita Zachariou, University of Cyprus, Cyprus

\*Correspondence: Panayiota Poirazi, Computational Biology Lab, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Foundation for Research and Technology – Hellas, 100, N Plastira str., GR 71110, Heraklion, Greece e-mail: poirazi@imbb.forth.gr

新皮层网络的活动是通过锥体神经元提供的兴奋和中间神经元提供的抑制之间的动态平衡而产生的。在一些神经精神疾病中，如精神分裂症、孤独症和癫痫，已经发现了兴奋/抑制比率失衡，这些疾病还伴有其他认知缺陷和与前额叶皮质（PFC）功能障碍相关的症状。我们采用一种计算方法来研究 PFC 微回路模型中兴奋/抑制平衡的变化如何影响持续活动的性质，考虑到 PFC 中工作记忆功能的细胞相关性。为此，我们构建了一个 PFC 微回路，由锥体神经元模型和三个不同的中间神经元类型模型组成：快速尖峰（fast-spiking, FS）、规则尖峰（regular-spiking, RS）和不规则尖峰（irregular-spiking, IS）中间神经元。在微回路模型中，通过刺激锥体神经元的近端顶端树突，诱导持续性活动，并分析其特性，如诱导曲线（induction profile）、尖峰间距（InterSpike Intervals, ISIs）和神经元同步性（neuronal synchronicity）。我们的模拟结果表明：（a）在 FS 间神经元模型中，NMDA/AMPA 比值的变化对诱导产生了影响，而不是放电频率或神经元的同步性；（b）去除或减少锥体神经元模型的 FS 模型输入，极大地限制了持续活动诱导的生物物理调制，降低了 ISIs 以及持续活动期间神经元的同步性，（c）向胞体添加其他抑制性输入（来自 RS 或 IS 模型）不能改变诱导和放电特性，（d）向胞体添加其他抑制性输入可逆转同步性变化，但超出控制网络的水平。因此，一般的胞体抑制作为持续活动的起搏器，而特异的 FS 抑制调节起搏器的输出。

关键词：前额叶皮质，NMDA，同步性，快速尖峰间神经元，连通性，parvalbumin 中间神经元

## 引言

前额叶皮质（PFC）的神经元已经被证明表现出经常在刺激结束后持续的活动，正如在工作记忆任务的延迟期在体内记录的那样（Goldman Rakic, 1995）。这种持续的活动对应于一个短时间内的内存的在线表示。它的出现依赖于谷氨酸能神经元提供的兴奋和抑制的平衡（GoldmanRakic, 1995; Compte, 2006）以及单神经元动力学（Sidiropoulou 等人, 2009; Yoshida 和 Hasselmo, 2009）。具体而言，从计算研究（Wang, 1999; Compte 等人, 2000）、体外脑切片实验（McCormick, 2003）和猴子体内记录（Wang 等人, 2013）来看，NMDA 谷氨酸受体的激活在支持稳定持续活动方面具有非常重要的作用。然而，相对较少的研究探讨了神经元间结构和生理学对前额叶皮层（PFC）功能的影响（Rao 等人, 1999; Wang 等人, 2004）。

中间神经元在其分布上表现出极大的多样性，连接性，神经化学，突触连接和电生理特性。根据它们的电生理特征，已经确定了三个主要的类别，即 FS、RS 和 IS 中间神经元（Markram 等人, 2004）。

FS 中间神经元表现出快速、高频和短时的动作电位。形态学上，它们被鉴定为枝形吊灯（chandelier neurons）和篮状神经元（basket neurons），并表达钙结合蛋白，parvalbumin（PV）。它们支配 PFC 中锥体

神经元的胞体和近端树突房室 (Wang 等人, 2002; Zaitsev, 2005)。RS 中间神经元呈现 RS 放电模式, 主要是双束 (double bouquet cells) 和马丁诺蒂型细胞 (Martinotti-type cells), 并表达蛋白 calbindin (CB) (Cauli 等人, 1997)。它们已被证明能支配 PFC 中锥体神经元的远端树突室。IS 神经元表现出 IS 放电模式, 在 PFC 中, IS 神经元主要是双极性细胞 (bipolar cells), 表达钙视网膜蛋白 (calretinin, CR)。他们投射到 PV 和 CB 阳性细胞的树突状房室, 这表明至少有一些类型的 CR 阳性细胞和 PFC 中锥体神经元的远端树突状室一样具有去抑制性 (Cauli 等人, 1997)。

研究表明, 中间神经元活动对皮层动力学、网络振荡 (Bartos 等人, 2007)、锥体神经元的神经元同步化 (Guidotti 等人, 2005)、感觉加工 (Börgers 和 Kopell, 2008)、记忆功能 (Jensen 等人, 2007)、目标导向行为 (Kvitsani 等人, 2013) 和社会行为 (Yizhar, 2011) 有贡献等人。PV 中间神经元的特异性失活可导致 PFC 中  $\gamma$ -振荡的降低 (Sohal 等人, 2009)。关于工作记忆功能和持续性活动, 早期的实验研究表明 GABA<sub>A</sub> 介导的抑制在 PFC 记忆场的形成中起作用 (Rao 等人, 1999)。此外, 体外实验表明, GABA<sub>A</sub> 激活可防止高频癫痫样迸发的产生, 而 GABA<sub>B</sub> 的激活有助于上下状态 (up-and-down states) 的终止, 这是一种与持续性活动相关的生理现象 (Mann 等人, 2009)。最后, 计算研究表明 PV/FS 中间神经元在持续性活动诱导中的活动, 以及 CB/RS 中间神经元在介导对于干扰物的抵抗中的活动, 这些干扰物可以提前终止持续性活动 (Wang 等人, 2004)。

然而, 对于不同类型的中间神经元的生物物理学或连接性特性如何介导持续性活动的诱导、放电频率特性和神经元的同步性, 仍有许多尚未解答的问题。为了对这些问题提供一些答案, 我们扩展了最近开发的 PFC 微回路模型 (Papoutsis 等人, 2013), 以包括三种主要的中间神经元, 即 FS、RS 和 IS 中间神经元。我们使用这个建模工具来剖析不同中间神经元类型在持续活动中的作用, 并确定这些中间神经元亚型的连接性特征或生理特性是否介导它们在持续活动中的作用。

我们的模拟结果表明: (1) FS 中间神经元上的 NMDA 电流可以调节持续性活动的诱导, 但不能调节其维持特性; (2) 减少对锥体神经元模型的 FS 模型输入不允许 NMDA 或 GABA<sub>B</sub> 依赖性调节持续性活动诱导, 在持续活动过程中, 激活频率、ISI 变异性和神经元的同步性显著增加; (3) 向胞体添加任何其他类型的抑制性输入 (RS 或 IS 介导) 不能改变放电频率/ISI 变异性的变化; (4) 同步性改变可以逆转, 但超出了控制网络的水平, 通过向胞体添加非 FS 抑制性输入。总的来说, 我们的数据表明, 细胞体抑制作为持续活动的起搏器, FS 中间神经元调节起搏器的输出。

## 材料和方法

根据已知的电生理数据, 建立了四种不同的房室模型细胞: 1 个锥体神经元和 3 个不同的中间神经元、FS 模型、RS 模型和 IS 模型。它们连接在一个网络中, 包括 16 个锥体神经元模型和 4 个中间神经元模型 (2 个 FS 模型、1 个 RS 模型和 1 个 IS 模型)。模型神经元之间的连接基于实验解剖学和电生理学数据, 如下所述。所有模型都在 NEURON 仿真环境 (Hines 和 Carnevale, 2001) 中实现, 并在 xeon 集群 (8 核 xeon 处理器) 上进行了仿真。

表 1 模型神经元输入电阻值与电生理数据得到的 | 输入电阻值。

	IR (Model)	IR (Experimental)
Pyramidal	91.3	80 ± 6.8 (Nasif et al., 2004)
FS	250.19	235 ± 68 (Zaitsev, 2005)
RS	487.75	582 ± 195 (Zaitsev, 2005)
IS	545.18	585 ± 137 (Zaitsev, 2005)

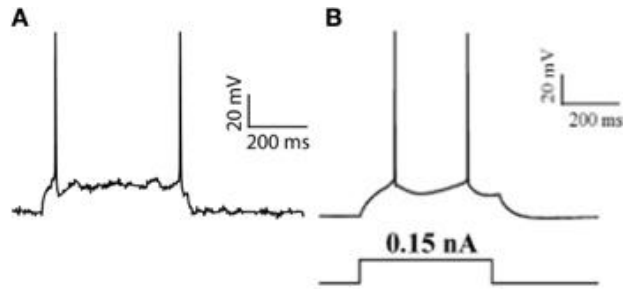


图1 锥体神经元模型验证。(A)模型对细胞体处电流阶跃脉冲的响应(0.17 nA)。(B) PFC 层 V 锥体神经元对电流阶跃脉冲的实验响应(改编自 Nasif 等人, 2004)。

### 锥体神经元模型

所用的锥体神经元模型是基于 paputsi 等人 (2013) 发表的模型。由胞体、基底、近端和远端树突室组成。它包括 14 种已知存在于这些神经元中的离子机制的模型方程, 以及细胞内钙调节的模型方程 (与 Paputsi 等人, 2013 年的等式相同)。根据 Nasif 等人 (2004) 的实验结果验证了锥体神经元模型的被动和主动特性。(表 1 和图 1)。锥细胞体模型的细胞体、轴突和树突室的尺寸以及模型神经元的被动和主动参数在补充文本中列出 (补充表 1、2)。

### 中间神经元模型

所有三种中间神经元模型都包括快速  $\text{Na}^+$ 、A 型  $\text{K}^+$  和延迟整流  $\text{K}^+$  电流的离子机制, 以及调节细胞内钙缓冲机制的模型方程 (与 Papoutsis 等人, 2013 中的等式相同)。此外, 每个不同的中间神经元模型亚型包括已知存在于每种类型中的额外离子机制 (Toledo Rodriguez 等人, 2005), 详情见以下段落。

表 2 FS 神经元模型的主动和被动离子性质。

FS interneuron mechanisms	Soma	Axon	Dendrite
Sodium conductance, $\text{S}/\text{cm}^2$	0.135	1.35	0.09
Delayed rectifier $\text{K}^+$ , $\text{S}/\text{cm}^2$	0.036	0.018	0.0075
N-type calcium, $\text{S}/\text{cm}^2$	0.0003	-	-
D-type $\text{K}^+$ , $\text{S}/\text{cm}^2$	0.0000725	-	-
H-current, $\text{S}/\text{cm}^2$	0.00001	-	-
A-type $\text{K}^+$ , $\text{S}/\text{cm}^2$	0.0032	-	0.032
fAHP, $\text{S}/\text{cm}^2$	0.0001	-	-
Calcium diffusion model	Yes	No	No
$C_M$ ( $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ )	1.2	1.2	1.2
$R_A$ ( $\text{ohm}/\text{cm}$ )	150	150	150
$R_M$ ( $\text{k}\Omega \text{ cm}^2$ )	10	10	10

### FS 中间神经元模型

FS 中间神经元模型包括三个部分: 细胞体、树突和轴突房室 (补充表 1)。除上述机制外, 细胞体房室还包括慢  $\text{K}^+$  电流 ( $I_{\text{Kslow}}$ )、N 型高阈值激活  $\text{Ca}^{2+}$  电流 (N 型) 和超极化激活阳离子电流 ( $I_{\text{h}}$ ) 的机制 (表 2)。膜电容设置为  $1.2\mu\text{F}/\text{cm}^2$ , 轴向电阻设置为  $150 \text{ ohm}/\text{cm}$  (表 2)。静息膜电位调整为  $-73\text{mV}$ , 其产生的输入电阻为  $250\text{M}\Omega$  (Kawaguchi 和 Kubota, 1993) (表 1)。这种 FS 模型神经元的 APs 持续时间短, 后超极化大。它对具有六个尖峰的去极化电流脉冲 ( $0.05\text{nA}$ ,  $500\text{ms}$ ) 作出响应, 如图 2A (顶部) 所示, 动作电位阈值为  $-53\text{mV}$ 。 $0.2\text{nA}$ ,  $500\text{ms}$  的去极化电流导致 (10 个峰值  $100\text{ms}$ )  $100\text{Hz}$  响应 (图 2A, 底部)。

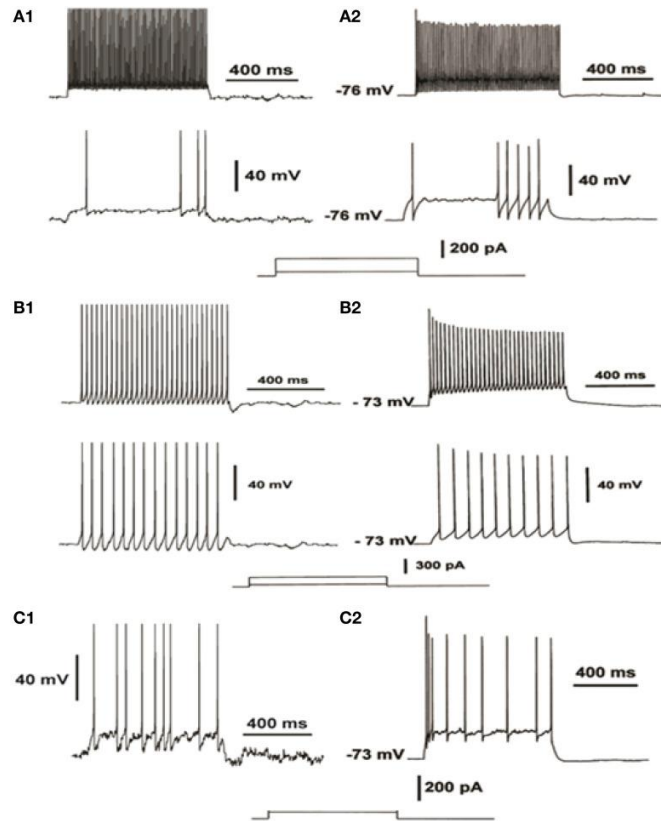


图 2 | 验证 FS (A) 中间神经元的电生理特性, RS (B) 中间神经元和神经元模型 (C) 中间神经元, FS 模型应对越来越多的去极化电流注入 (A1) 与实验数据相比电流钳记录 (A2, 改编自 Cauli 等人, 1997), 揭示了 fast-spiking FS 模型的概要文件。与电流钳记录的实验数据 (B2, 改编自 Cauli 等人, 1997) 相比, RS 神经元模型对增加去极化电流注入的反应 (B1) 显示了 RS 模型的规律性尖峰。IS 神经元模型对去极化电流注入的反应 (C1) 与电流钳记录的实验数据 (C2, 改编自 Cauli 等人, 1997) 相比较, 揭示了 IS 模型的不规则尖峰。

### RS 中间神经元模型

RS 中间神经元模型包括三个部分: 细胞体、树突和轴突房室 (补充表 1), 包括低阈值  $Ca^{2+}$  电流 (T 型) 和  $I_h$  机制 (表 3)。膜电位调整为  $-64mV$  (Kawaguchi 和 Kubota, 1993)。膜电容设为  $1.2\mu F/cm^2$ , 轴向电阻设为  $150ohm/cm$  (表 3)。由此产生的输入电阻为  $487M\Omega$  (表 1)。模型神经元对 15 个尖峰的去极化电流脉冲 ( $0.05, 500ms$ ) 作出响应, 动作电位阈值为  $-51mV$  (图 2B, 底部)。  $0.2nA, 500ms$  的去极化电流导致  $60Hz$  响应 (图 2B, 顶部)。

表 3 RS 神经元模型的主动和被动离子性质。

RS interneuron mechanisms	Soma	Axon	Dendrite
Sodium conductance, $S/cm^2$	0.075	0.75	0.018
Delayed rectifier $K^+$ , $S/cm^2$	0.018	0.009	0.009
T-type calcium, $S/cm^2$	0.003	-	-
H-current, $S/cm^2$	0.000002	-	-
A-type $K^+$ , $S/cm^2$	0.035	-	0.00875
fAHP, $S/cm^2$	0	-	-
Calcium diffusion model	Yes	No	No
$C_M$ ( $\mu F/cm^2$ )	1.2	1.2	1.2
$R_A$ ( $ohm/cm$ )	150	150	150
$R_M$ ( $k\Omega cm^2$ )	40	40	40

表 4 IS 神经元模型的主动和被动离子性质。

IS interneuron mechanisms	Soma	Axon	Dendrites
Sodium conductance, S/cm <sup>2</sup>	0.015	0.15	0.075
Delayed rectifier K <sup>+</sup> , S/cm <sup>2</sup>	0.018	0.009	0.009
D-type K <sup>+</sup> , S/cm <sup>2</sup>	0.000725	–	–
N-type calcium, S/cm <sup>2</sup>	0.001	–	–
fAHP, S/cm <sup>2</sup>	0.00003	–	–
Calcium diffusion model	Yes	No	No
C <sub>M</sub> (μF/cm <sup>2</sup> )	1.2	1.2	1.2
R <sub>A</sub> (ohm/cm)	150	150	150
R <sub>M</sub> (kΩ cm <sup>2</sup> )	20	20	20

表 5 微回路突触连接总结。

Type of connection	Location	No. of synapses	References
Thalamocortical (incoming)	Proximal dendrite	120	Kuroda et al., 1998
Pyramidal (recurrent)	Basal dendrite	24	Thomson and Lamy, 2007; Peters et al., 2008
Autapses in Pyr	Basal dendrite	8	Lubke et al., 1996
Pyr -to-FS	Dendrite	12	Markram et al., 2004; Thomson and Lamy, 2007
Pyr -to-RS	Dendrite	14	Markram et al., 2004
Pyr -to-IS	Dendrite	7	Cauli et al., 1997; Markram et al., 2004
Autapses in FS	Soma	1	Bacci et al., 2003
FS -to-Pyr	Soma	15	Tamás et al., 1997a,b; Markram et al., 2004
RS -to-Pyr	Distal dendrite	12	Tamás et al., 1997a,b; Markram et al., 2004
IS -to-Pyr	Distal dendrite	10	Tamás et al., 1997a,b
IS -to-RS	Dendrite	2	Murayama et al., 2009

### IS 中间神经元模型

IS 中间神经元模型由四个部分组成：细胞体、两个树突和一个轴突室，模拟双极细胞（补充表 1），包括慢钾电流、快钙激活钾电流和 N 型钙离子电流的机制（表 4）。膜电位调整为 -70mV（Kawaguchi 和 Kubota, 1993），膜电容为 1.2μF/cm<sup>2</sup>，轴向电阻为 150ohm/cm（表 4）。其输入电阻（约 545MΩ）如电生理数据所示(Zaitsev, 2005)（表 1）。该细胞对去极化电流脉冲的典型放电包括：根据去极化水平的不同，由 2 到 6 个 AP 组成的初始簇发放，然后以不规则的频率发放 APs (Cauli 等人, 1997)。根据 Cauli 等人 (1997) 的电生理学结果，放电频率随着刺激强度的增加而增加（图 2C）。

### 微回路模型

我们构建了一个由 20 个神经元模型组成的微回路：16 个锥体模型，基于 Papoutsi 等人 (2013)，2 个 FS 中间神经元模型，1 个 RS 中间神经元模型和 1 个 IS 中间神经元模型，因此中间神经元相对于锥体模型神经元的相对数量为 20% (Dombrowski 等人, 2001)，来自 FS 中间神经元的相对抑制输入为 50%（图 4）。连接特性，包括突触接触的位置和数量，神经元对之间的潜伏期，以及它们突触连接的电生理特性，都是基于解剖学和电生理学的的数据，与 Papoutsi 等人 (2013) 报道的值相似。具体而言，锥体神经元模型在其基底树突处反复连接 (Wang 等人, 2006)，其潜伏期来自于  $\mu=1.7\text{ms}$  和  $\sigma=0.9$  的高斯分布 (Thomson 和 Lamy, 2007)。自闭性接触 (Autaptic contacts) 也包括在内，并且适应 1/3 的兴奋性连接 (Lubke 等人, 1996)。

## 连通性

每个锥体神经元模型的轴突投射到其他锥体神经元模型的基底树突上。锥体神经元模型还投射到 FS 模型、IS 模型和 RS 模型的树突上。然而，新皮层突触神经支配的特异性意味着复发网络不是随机排列的 (Yoshimura 和 Callaway, 2005)。FS 中间神经元模型的轴突投射到所有锥体神经元模型的胞体上。RS 中间神经元模型的轴突投射到所有锥体神经元模型的远端顶端树突 (Murayama 等人, 2009)。IS 中间神经元模型的轴突投射到 RS 中间神经元模型的胞体上, 向微回路和所有锥体神经元模型的末梢树突提供去抑制性输入。此外, 抑制性脱垂出现在 FS 中间神经元模型中 (Bacci 等人, 2003)。表 5 总结了微回路中的突触连接。

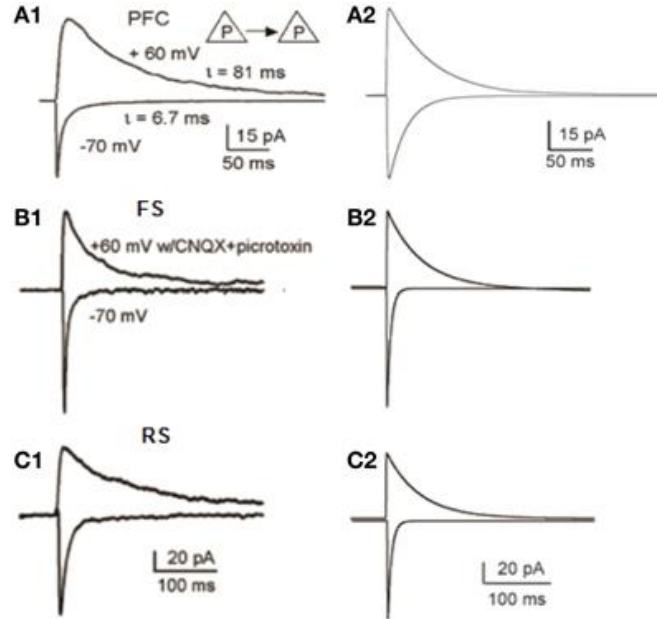


图 3 微回路内突触特性验证。(A1)第 5 层锥体神经元对的电流响应。当膜电位保持在 70mV 时, 电流主要由 AMPA 受体介导;而在+60mV 时, 电流主要由 NMDA 受体介导(改编自 Wang 等人, 2008, 版权 2008 美国国家科学院)。(A2)模拟了 70mV (AMPA 电流)和+60 mV (NMDA 电流)时锥体模型神经元的电压钳响应。(B1,B2)FS 间神经元中 AMPA 和 NMDA 电流的实验(B1)和建模(B2)数据(B1 改编自 Wang and Gao, 2009)。(C1,C2)RS 间神经元中 AMPA 和 NMDA 电流的实验(C1)和建模(C2)数据(C1 改编自 Wang 和 Gao, 2009)。

## 突触数量

三种中间神经元模型的兴奋性突触总数和锥体神经元模型的抑制性突触总数基于解剖学数据 (Tamás 等人, 1997a,b; Markram 等人, 2004)。每个锥体模型神经元上的抑制性突触总数占兴奋性突触总数的 13% (Peters 等人, 2008)。表 5 总结了每种连接类型之间引入的突触数量。

## 突触机制的验证

根据电生理记录调整兴奋性和抑制性突触机制的传导 (Thomson 和 Deuchars, 1997; Angulo 等人, 1999; Thomson 和 Destexere, 1999; Xiang 等人, 2002; Bacci 等人, 2003; Woo 等人, 2007; Wang 等人, 2008; Wang 和 Gao, 2009)。调整锥体神经元模型上单个 AMPA-R 突触的电导, 使其在胞体产生 0.1mV 的电压响应 (Nevian 等人, 2007)。NMDA 电流通过模拟电压钳位方案进行验证, 以再现 Wang 等人 (2008) 的结果 (图 3A)。根据 Wang 和 Gao(2009)的研究, 在 FS 和 RS 神经元模型中, AMPA-和 NMDA-介导的电流分别记录为 70 mV 和 +60 mV。我们的结果与实验数据相对应, 如图 3B, C 所示。FS 模型中 NMDA 和 AMPA 受体介导的突触成分的相对比例标准化为 0.5 (Wang 和 Gao, 2009)。RS 模型中 NMDA 和 AMPA 受体介导的突触成分的相对比例标准化为 0.8 (Wang 和 Gao, 2009)。在缺乏 IS 神经元模型实验数据的情况下, 还模拟了其 AMPA 和 NMDA 介导的电流与 FS 和 RS 神经元模型相匹配, 而 NMDA/AMPA 比值的变化使 IS 神经元间神经元模型能够在刺激过程中激发动作电位。



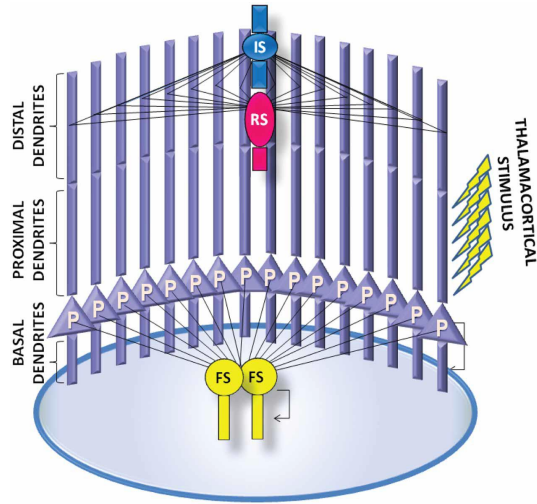


图4 PFC微回路原理图。PFC微回路由16个锥体神经元模型(P)和4个神经元模型组成;2个快速脉冲神经元模型(FS), 1个规则脉冲神经元模型(RS)和1个不规则脉冲神经元模型(IS)。所有的神经元通过循环连接完全连接。每个锥体神经元模型的轴突都投射到其他锥体神经元模型的基底树突上。FS神经元模型的轴突投射到所有锥体神经元模型的体上。在RS和IS神经元模型中,所有锥体神经元模型的轴突都投射到末梢树突。IS神经元模型的轴突投射到RS神经元模型的树突上。锥体神经元和FS神经元模型也形成自体突触。在微回路的持续活动是通过提供外部突触模拟所有16个锥体神经元在其近端顶端树突。

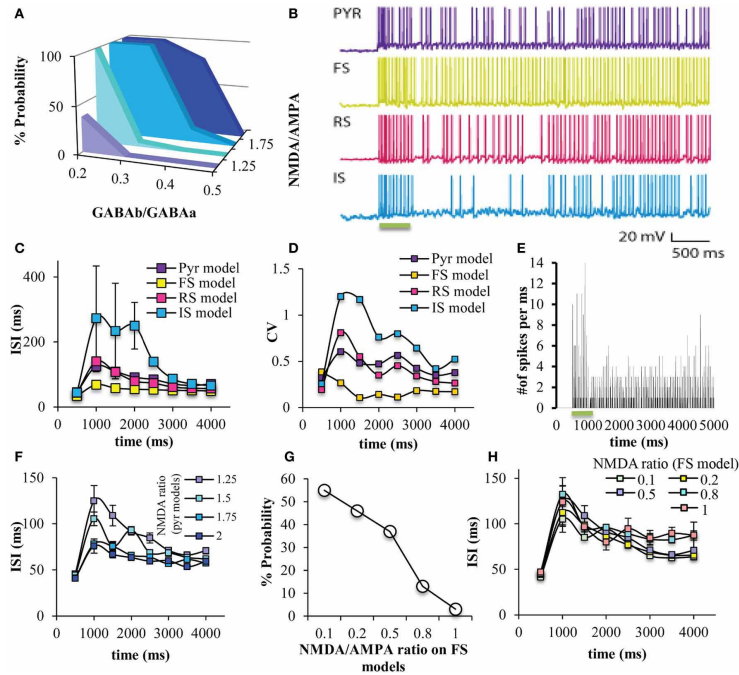


图5 网络中持续活性诱导。(A)如之前所见(Papoutsis 等人, 2013),持续活性诱导的概率(从100个试验中测量)依赖于锥体模型神经元的  $GABA_B/GABA_A$  和  $NMDA/AMPA$  比率。(B)在刺激和持续活动期间所有神经元模型的代表性痕迹。(C)所有神经元模型在500ms桶内刺激和持续活动期间 ISIs 的图表。(D)显示所有神经元模型在500ms桶内刺激和持续活动期间变异系数的图表。与刺激相比,所有模型神经元的 ISI 在持续活动的初始阶段增加。但在FS神经元模型中,情况并非如此。(E)离散时间放电率图,显示在刺激和持续活动期间同步放电的神经元数量。(F)在锥体神经元模型上改变  $NMDA/AMPA$  比率可以调节 ISIs, 特别是在持续活动的初始阶段。(G)改变FS神经元模型的  $NMDA/AMPA$  比率,可调节诱导持续活性的可能性。(H)在FS神经元模型上改变  $NMDA/AMPA$  的比例并不能调节 ISIs。

此外，基于 Woo 等人 (2007) 的研究，证实了 FS 中间神经元和锥体神经元之间的 GABA<sub>A</sub> 受体介导电流 (IPSCs) 和根据 Thomson 等人 (1996) 的实验数据进行验证了 GABA<sub>B</sub> 受体介导的 IPSCs，如 Papoutsi 等人 (2013 年)。据 Xiang 等人 (2002)，FS 锥体对的 IPSCs 振幅的平均值显著大于“RS-锥体”对。尤其是“RS-锥体”神经元对之间的 GABA<sub>A</sub> 介导电流应为“FS-锥体”细胞对之间 GABA<sub>A</sub> 介导电流的 1/10 (Xiang 等人, 2002)。由于缺乏对“IS-锥体”神经元对的 IPSCs 的实验数据，所以“IS-锥体”细胞对的 GABA<sub>A</sub> 介导的电流被估计为“RS-锥体”神经元对之间 GABA<sub>A</sub> 介导电流的 1/10。PV 中间神经元的自抑制比不同类型间神经元之间的抑制强得多，例如 IS-RS 神经元对 (Bacci 等人, 2003)。FS 中间神经元中的自主抑制电流诱发了一个相对较大的 0.35mA 振幅的瞬时电流 (Bacci 等人, 2003)。如 Papoutsi 等人 (2013) 所述，对上述电流进行了模拟。通过不同的实验，以 NMDA/AMPA 比值 1.25 和 GABA<sub>B</sub>/GABA<sub>A</sub> 比值 0.2 作为对照状态。

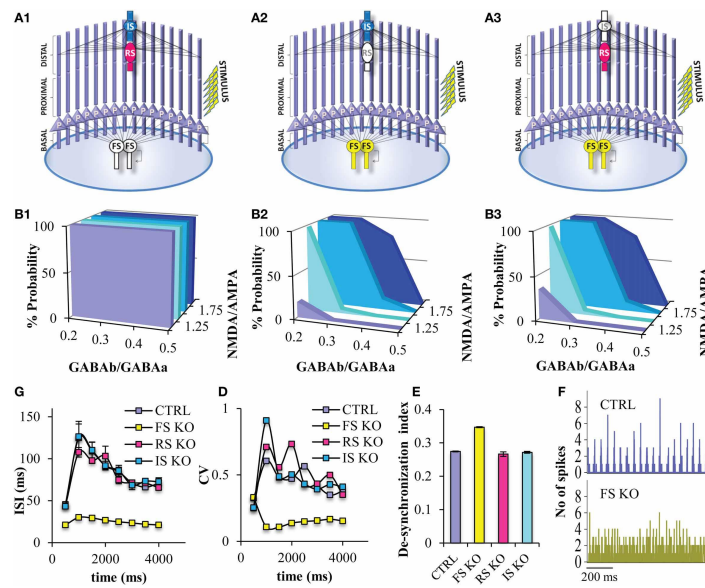


图 6 不同模拟神经元间 KO 网络模型下持续活动特性。(A) FS KO 网络模型(A1)、RS KO 网络模型(A2)、IS KO 网络模型(A3)的图示。(B) FS KO 网络模型(B1)、RS KO 网络模型(B2)和 IS KO 网络模型(B3)中不同 NMDA/AMPA 和 GABA<sub>B</sub>/GABA<sub>A</sub> 比值的持续活性诱导图。(C)显示控制和不同 KO 网络模型在 500 ms 垃圾箱中持续之前和期间的 ISIs 图。(D)对于控制和不同 KO 网络模型，锥体神经元模型在 500 ms 窗口中持续前后 ISIs 的 CVs 图。(E)显示控制和不同 KO 网络模型的不同步指数图。(F)离散时间放电速率图显示了在控制(上)和 FS KO 网络模型(下)持续活动期间所有神经元模型之间的同步。

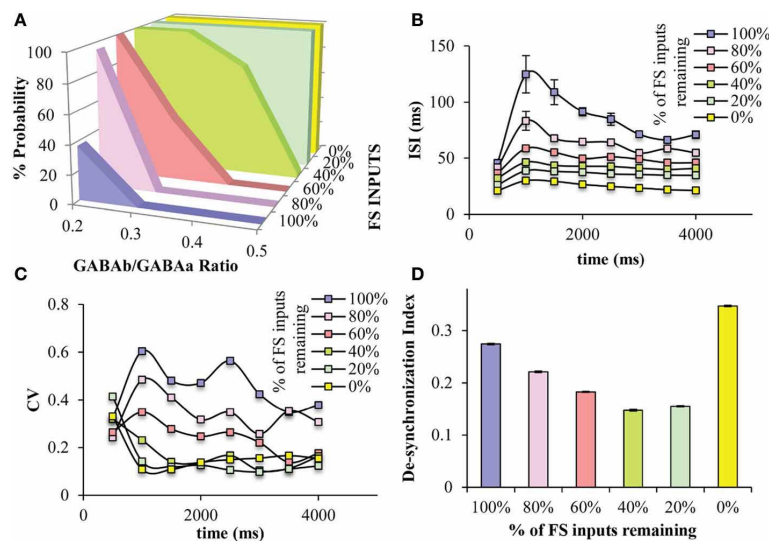




图7 FS 模型 GABAergic 突触输入数量减少对锥体神经元模型的影响。(A)减少从 FS 模型神经元到锥体模型神经元的突触输入数量, 增加 GABA<sub>B</sub>/GABA<sub>A</sub> 比率的范围, 在此范围内, 持久性活动被诱导。当不足 40% 的 FS 输入出现在微回路中时, 持续的活性在所有 GABA<sub>B</sub>/GABA<sub>A</sub> 比率中被诱导为 100%。(B)随着 FS 输入的减少, 锥体神经元模型的 ISIs 减小。(C)随着 FS 输入数量的减少, 锥体神经元模型 ISIs 的 CV 减小。(D)在持续活动期间, 当微回路中没有 PV 输入时, 所有神经元模型之间的同步性显著降低, 而通过减少从 FS 模型神经元到锥体模型神经元的突触输入数量, 同步性增加。

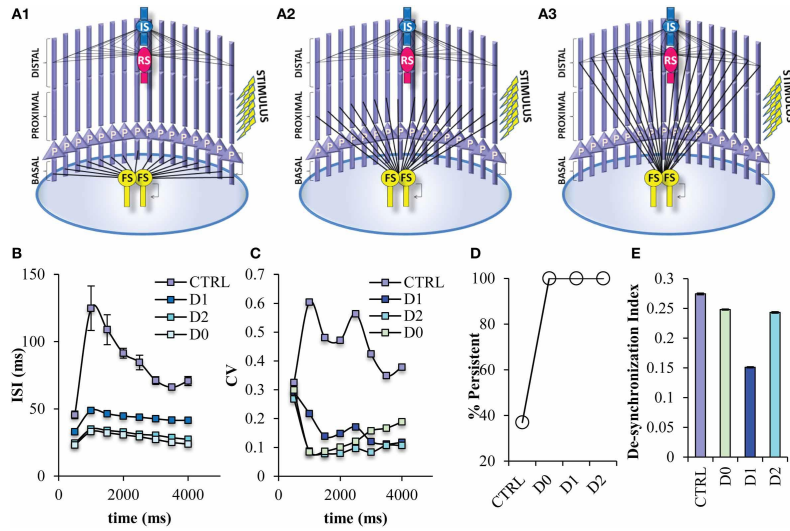


图8 FS 间神经元模型投射到不同树突间室时的持续活动特性。构建 PFC 微回路的不同变体, 研究 FS 模型神经元的投射位点对锥体神经元的影响。(A)向锥体神经元模型的基底(D0) (A1)、近端(D1) (A2)和远端(D2) (A3)树突间隔间投射的 FS 神经元间模型的图示。(B)显示控制和不同投射位点网络持续在 500 毫秒桶内的 ISIs 之前和期间的图表。当 FS 模型的神经元投射到锥体神经元模型的树突室时, 锥体神经元模型的所有微回路的 ISIs 都降低了。(C)显示控制组和不同投射点持续在 500 毫秒桶内的 ISIs 的 CVs。当 FS 模型神经元投射到锥体神经元模型的树突状间隔间时, 锥体神经元模型的 ISIs 的 CVs 在所有微回路中都降低了。(D)显示控制组和不同 FS 投射位点网络持续活性诱导的图。(E)显示控制和不同投射点网络中同步性指数的图表。

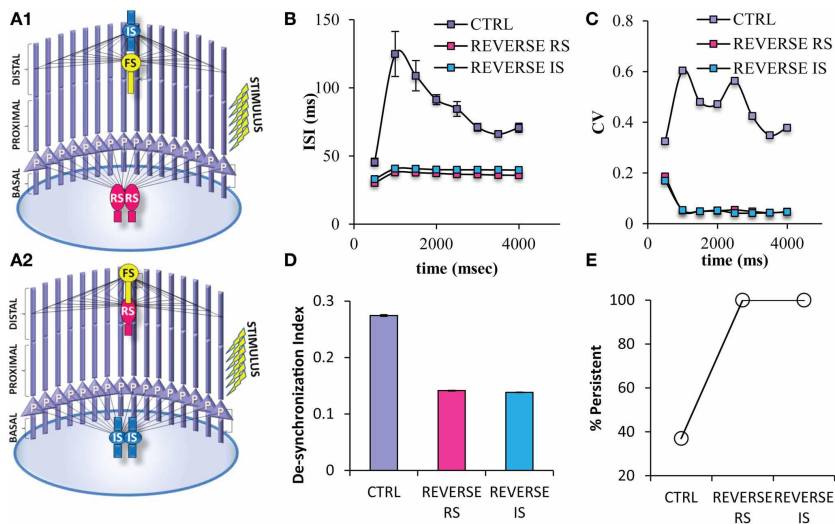


图9 构建了 PFC 微回路的不同变体, 以研究神经元模型的尖峰分布对锥体神经元的影响。(A)的图形化表达的微回路 2 RS 模型预测中间神经元的细胞体, 而 1 FS 模型项目远端中间神经元树突突触锥体神经元模型(反向 RS) (A1), 和另一个微回路 2 是细胞体模型预测中间神经元, 而 1 FS 模型项目远端中间神经元树突突触锥体神经元模型(反向) (A2)。(B)控制和网络的两种反向状态持续在 500ms 时间窗之前和期间的 ISIs 图。当 FS 模型神经元投射到锥体神经元模型的远端树突突触时,

锥体神经元模型的 ISIs 在所有微回路中都降低了，而其他两个模型神经元都投射到锥体神经元的体细胞。(C)控制在 500 ms 时间窗中持久化之前和期间 ISIs 的 CVs 图以及网络的两种反向状态。当 FS 模型神经元投射到锥体神经元远端树突空间室时，其他两种神经元都投射到锥体神经元的体细胞时，锥体神经元模型的 ISIs 的 CVs 在所有微回路中都降低了。(D)显示控制中的同步性指数和网络的两种反向状态的图。(E)显示控制中的持续活性诱导和网络的两种反向状态的图。

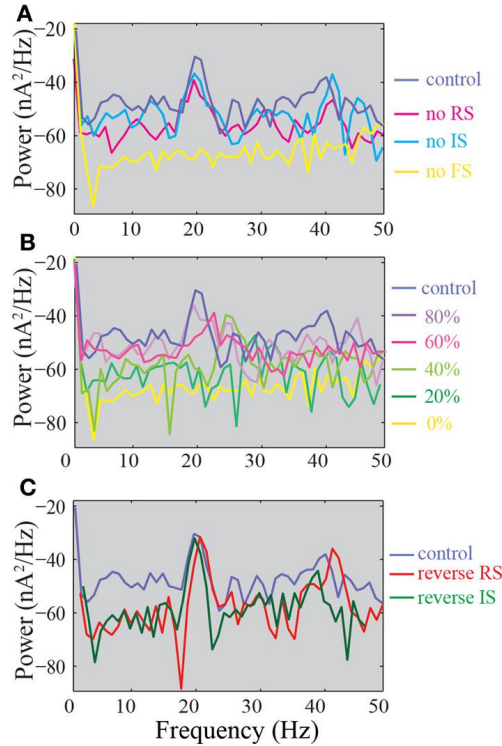


图 10 模型网络突触活动总和的功率谱。(A)功率谱的控制，FS KO，RS KO 和 IS KO 网络。(B)锥体模型上具有不同剩余 FS 输入百分比的网络的功率谱。(C)与反向 RS 和反向 IS 网络相比较的控制功率谱。

### 背景噪声

此外，为了最佳模拟由于随机离子通道噪声而在体外观察到的膜电位波动 (Linaro 等人, 2011)，在所有神经元模型的胞体中注入具有泊松特性 (平均速率 0.02Hz) 的人工电流。具体而言，对于 IS 神经元模型，该机制的振幅更大 (平均速率为 0.035Hz) (Golomb 等人, 2007)。

### 模拟方案

用 120 个兴奋性突触 (包含 AMPA 和 NMDA 受体) 刺激锥体神经元模型的近端顶端树突，这些突触在 20Hz 下被激活 10 次 (图 4 中的黄色箭头) (Kuroda 等人, 1998)。因为微回路中的神经元具有相似的刺激特性 (Yoshimura 和 Callaway, 2005; Petreanu 等人, 2009)，同样的初始刺激被传递给所有的锥体神经元。

### 分析

数据分析在 Matlab (Mathworks, Inc) 中进行。计算微回路中每个神经元模型在刺激和持续活动期间的神经元反应的尖峰间期 (ISIs)。在每个实验状态下，在 500ms 时间间隔内，测量了网络中每个神经元的 ISIs 平均值以及变异系数。

神经元的同步化或去同步化是使用尖峰距离测量来测量的，它对尖峰重合非常敏感 (Kreuz 等人, 2011)。在这个测量中，我们同时从微回路的神经元群中获得了尖峰序列，然后我们计算了在任何参与的神经元中出现连续尖峰的时间间隔。如果尖峰序列之间没有相位滞后 (神经元同步启动)，同步指数将为零。一般来说，同步指数的小值表示同步性，而大值表示异步尖峰活动 (如 Papoutsi 等人, 2013)。

作为对不同条件下微回路中尖峰神经元之间同步或失同步的额外估计，我们测量了 1ms 时间单元中记录的尖峰总数，并用离散时间放电率绘制了曲线图。

在刺激结束后 3s 的稳态持续活动的 1s 时间内，对网络中锥体神经元产生的突触电流（AMPA、NMDA 和 GABA<sub>A</sub>）进行平均 10 次实验，产生功率谱。首先抽取平均突触电流，然后用周期图法计算均方功率谱。

## 模型可用性

NEURON 模拟环境中此模型的代码将在与相应作者联系后提供，并将在发布时发布在 ModelDB 数据库中。

## 结果

我们采用 20 个神经元 PFC 微回路模型，包括 16 个详细的锥细胞体模型和 4 个中间神经元模型：2 个 FS、1 个 RS 和 1 个 IS 中间神经元模型，以研究这些中间神经元类型在持续活动发生和维持特性中的作用。所有模拟的神经元都根据脑片细胞内记录的实验数据进行了验证（图 2——详见方法）。此外，根据实验数据（AMPA 电流、NMDA/AMPA 比率、GABA 电流）验证了突触机制（图 3——详见方法）。

神经网络的持续活动是由对顶端树突的外部兴奋性刺激引起的（图 4）。与小版本的微回路模型（包括 7 个锥体模型神经元和 2 个 FS 中间神经元(Papotsi 等人, 2013)）类似，持续性活动诱导依赖于锥体神经元模型上的 GABAB/GABAA 和 NMDA/AMPA 比率（图 5A）。每个神经元模型在持续活动期间都有不同的放电模式，这取决于其自身的电生理特性（图 5B）。持续活动期间锥体神经元模型的尖峰间距（ISIs）在 60 到 120ms 之间，即 8-17Hz 的放电频率（图 5C）。ISIs 的变异系数（CV）虽然不像体内观察到的那么高（Compte, 2006），但持续活动期间的变异系数比刺激期间的变异系数（CV）更大（图 5D）。此外，我们发现，在刺激反应和持续活动期间，网络中神经元的峰值活动是同步的，尽管刺激期间的同步性比持续活动期间更大（图 5E）。这些属性类似于在工作记忆任务期间在持久活动中观察到的相应属性(Constantinidis 和 Procyk, 2004)。

在锥体神经元模型上增加 NMDA/AMPA 的比值，可以降低 ISIs，特别是在持续活动的初始阶段（图 5F），表明放电频率增加。另一方面，在 FS 模型上调节 NMDA/AMPA 比率确实可以调节诱导持续活动的百分比概率（图 5G），但不能调节锥体神经元模型的 ISIs（图 5H）。这与尽管 NMDA 受体的缓慢动力学可能不允许网络激活的即时变化（Rotaru 等人, 2011），但 FS 间神经元中 NMDA 受体的调节可调节 PFC 功能(Homayun 和 Moghadam, 2007)。此外，无论是在锥体神经元模型还是在 FS 模型上，调节 NMDA/AMPA 的比值，在刺激和持续活动期间对微回路中神经元之间的同步性没有重要影响（补充表 3、4）。在剩下的研究中，我们使用了以下条件：GABAB/GABAA 比值=0.2，NMDA/AMPA=1.25（锥体神经元模型），NMDA/AMPA=0.5（FS 中间神经元模型）。

为了研究不同的中间神经元细胞类型在持续活动中的作用，我们接下来模拟了每个中间神经元亚型的“敲除”网络，因此，我们生成了一个没有 FS 模型的 PFC 微回路（“FS KO”）（图 6A1），一个没有 RS 模型的微回路（“RS KO”网络）（图 6A2），和一个没有 IS 的微回路模型（“IS KO”网络）（图 6A3）。我们发现，在“FS KO”网络（图 6B1）中，在所有 GABA<sub>B</sub>/GABA<sub>A</sub> 和 NMDA/AMPA 比率中，持续性活动诱导的概率始终为 1，而在“RS KO”和“IS KO”网络模型中没有显著变化（图 6B2,3）。因此，“FS KO”网络完全丧失了对生物物理调制的敏感性。此外，“FS KO”网络在刺激期间和持续活动期间的 ISIs 显著降低至 15ms（即，接近 80Hz 频率），但在“RS KO”和“IR KO”网络中没有显著改变（图 6C）。同样，“FS KO”网络中锥体神经元 ISIs 在刺激和持续活动期间的 CV 显著降低（图 6D）。这表明锥体神经元模型的放电速率及其变异性受 FS 中间神经元模型活性的严格控制，而 RS 和 IR 中间神经元则不是。最后，持续活动期间的神经元同步性在“FS KO”网络中也显著降低，如去同步指数测量和离散时间放电率图所示（图 6E,F）。这再次与其他研究一致，表明 FS 中间神经元的峰值对神经元的同步和振荡有贡献（Sohal 等人, 2009）。

由于“FS KO”网络是唯一一个在持久活性质方面表现出显著差异的网络，我们希望进一步研究 FS-中间神经元模型的作用。因此，我们逐渐减少了从 FS 中间神经元模型到锥体神经元模型的 GABA 能突触 ( $GABA_A$  和  $GABA_B$ ) 的数量，以模拟 FS 神经元功能的较不严重、可能更真实的破坏。我们发现，在锥体神经元模型上减少 FS 模型的输入会增加不同  $GABA_B$  到  $GABA_A$  的持续活性诱导概率 ( $NMDA/AMPA=1.25$ )，而当剩余 40% 或更少的 FS 输入时，所有测试的  $GABA_B/GABA_A$  比率都会诱导持续活性 (图 7A)。这表明，一旦超过 50% 的 PV 输入丢失，那么 PFC 微回路的行为就好像不存在 FS 模型一样，关于持续活性的诱导。这种持续活性诱导的大幅度增加使得微回路对  $GABA_B$  的调制不敏感。

此外，随着 FS 模型输入的减少，持续活动期间锥体神经元模型的 isi 逐渐减少，因此放电频率逐渐增加 (图 7B)。当 FS 输入降低到 60% 或更多时，ISIs 的可变性也会降低，这使得该指数对 FS 输入最敏感 (图 7C)。最后，微回路中神经元模型间的去同步化指数随着 FS 输入数量的减少而逐渐减小，但在没有 FS 输入的情况下 (即“FS KO”网络) 逐渐增加 (图 7D)。这表明，当锥体神经元模型的一部分 FS 输入被阻断时，同步性实际上会增加，但当没有输入时，同步性就会降低。

FS 神经元对皮层网络功能的许多作用都归因于其特定的连接性，特别是 FS 神经元向锥体神经元胞体的投射 (Lovett Barron 等人, 2012; Royer 等人, 2012)。然而，根据设计，实验操作无法区分中间神经元的目标位置及其生理特性。因此，下一步是通过改变 FS 神经元模型的投射位置到锥体神经元 (而不是胞体) 的不同树突位置来详细研究这种特定连接性的作用；基底树突 (D0 网) (图 8A1)、近端树突 (D1 网) (图 8A2)、远端树突 (D2 网) (图 8A3)。当 FS 输入位于除细胞体以外的任何地方时，诱导持续活动的概率增加到 100% (图 8D)，而持续活动期间的 ISIs 和 ISIs 可变性显著降低 (图 8B、C)。此外，当 FS 模型输入位于树突位置而不是细胞体时，失同步指数降低，表明同步性增加 (图 8E)。因此，如果 FS 神经元模型没有投射到细胞体，则持续活动期间的网络活动类似于向细胞体发送较少 FS 输入的 50% 处于活动状态 (图 7)。

FS 中间神经元提供的细胞体抑制似乎是在持续活动期间诱导适当的放电频率所必需的。为了消除其他类型的中间神经元也能达到同样的围体抑制效应的可能性，我们用 RS 中间神经元 (反向 RS-net) (图 9A1) 和 IS 中间神经元 (反向 IS-net) (图 9A2) 反转 FS 中间神经元的投射和数目来修改网络。当一个 FS 中间神经元投射到锥体神经元的远端树突中，但两个或两个 IS 中间神经元对锥体神经元有细胞体抑制作用时，诱导持续活动的概率增加 (图 9E)，而持续活动期间 ISIs 和 ISI 变异性显著降低 (图 9B、C)。最后，两个反向网络中的去同步指数都会降低 (图 9D)。上述结果对 RS 和 IS 模型的兴奋性突触机制的动力学变化以及 RS 和 IS 模型为其连接的神经元模型提供的抑制性突触机制电导值的变化具有抵抗力 (补充图 1、2)。我们的结果也对增加用于启动持续活动的刺激频率 (40Hz) 具有抵抗力 (补充图 3)。这些结果表明 FS 神经元提供的细胞体抑制对于持续活动期间的放电频率和调节持续活动诱导是必要的。另一方面，通过改变 FS 模型的投影或改变投射到胞体的中间神经元模型的生理轮廓，可以提高 PFC 微回路的同步性。

为了将我们的结果与现有文献中有关抑制缺陷时网络振荡变化的结果进行比较，我们分析了上述不同模型网络中突触电流总和的功率谱。在我们的控制网络中，我们观察到在 20Hz 的功率谱中存在一个峰值，在 40Hz 时出现一个较小的峰值 (图 10A，深蓝色轨迹)。这两个峰值在 FS KO 网络中都不存在，这表明 FS 模型神经元在维持这些振荡中起着重要作用。此外，RS-KO 网络中只有 40Hz 峰值降低，而 IS KO 网络的功率谱与控制相同 (图 10A)。当锥体模型神经元的 FS 输入保持 50% 或更少时，两个峰值都不存在，然而，当 80% 的 FS 输入保持不变时，40Hz 的峰值已经降低 (图 10B)。最后，当细胞体抑制由 RS 或 IS 神经元提供时，20 和 40Hz 的峰值甚至更大 (图 10C)。因此，我们的结果表明 FS 输入对于维持网络振荡是至关重要的，同时也揭示了 RS 神经元模型在维持 40Hz 振荡中的新作用。

## 讨论

在这项研究中，我们特别描述了 FS 中间神经元在持续活动特性中的独特和特殊的作用。首先，我们发现在持续活动期间，输入到中间神经元上的 NMDA 电流只调节持续活性诱导，而不调节其峰值特性。第二，

我们发现传入锥体神经元的 FS 神经元以全部或无方式调节持续活动的诱导,而持续活动期间的尖峰特性则以梯度方式调节。第三,将 FS 输入从胞体移到其他树突房室,与完全从网络中移除 FS 神经元有相似的效果,表明 FS 神经元的投射部位起着重要作用。最后,我们发现用 RS 或 IS 神经元模型代替细胞体抑制并不能逆转诱导或放电频率的变化,而是改变了神经元的同步性(增加超出了控制条件)。

### 锥体神经元与中间神经元的 NMDA 受体

锥体神经元 NMDA 电流在持续性活动和工作记忆任务中的作用已被充分证实(Wang, 2001)。我们的模拟结果加强了锥体神经元 NMDA 电流在持续性活动诱导中的意义,以及持续性活动中诱导和放电特性的调节。然而,NMDA 受体在中间神经元上的作用却没有受到足够的重视,特别是在持续活动的模拟研究中。我们的模拟结果表明,增加到 FS 中间神经元上的 NMDA 电流降低了诱导持续活性的概率,而减少 FS 中间神经元上的 NMDA 电流则增加了持续活性诱导的概率(图 5G)。这种双向调节表明 FS 中间神经元的 NMDA 受体在持续性活动诱导和随后的工作记忆表现中起着关键作用。我们的结果部分符合一个更通用的皮层模型(Spencer, 2009),显示了 NMDA 对 FS 中间神经网络活动和同步的影响。此外,在我们的模型中,由于 FS 中间神经元上的 NMDA 调节持续性活动诱导,我们预测这可能会损害工作记忆和其他 PFC 功能。事实上,从 FS 中间神经元中移除功能性 NMDA 受体已被证明会导致此类行为缺陷(Belforte 等人, 2009)。

### 中间神经元在神经元同步性和 $\gamma$ -频率振荡中的作用

大脑皮层的振荡,特别是 $\gamma$ 频率的振荡,被认为对一些认知功能有重要的贡献,如选择性注意、知觉。这些振荡被认为反映了节律性放电神经元的同步活动(Jensen 等人, 2007)。在一些实验和计算的研究中发现,PV/FS 中间神经元的活动对维持上述振荡和神经元同步具有重要作用(Borgers 等人, 2008 年; Cardin 等人, 2009; Sohal 等人, 2009; Vierling-Claassen 等人, 2010)。

$\gamma$ 振荡已经被证明可以增加传入突触频率和动作电位输出之间的相互信息(Sohal 等人, 2009)。

在我们的模型中,FS 中间神经元对神经元的同步性进行双向调节。减小 FS 输入会增加同步性,而“KO”模拟条件会导致同步性降低。用 RS 或 IR 神经元代替 FS 输入增加了同步性,但是过去了控制网络的级别。这表明 FS 输入对神经元同步性的影响是复杂的。FS 输入的小幅度减少(20%)会导致同步性的增加以及触发速率和 ISI 可变性的小偏差,这表明这可能有利于网络活动,并可能导致工作记忆增强。然而,FS 介导的突触输入减少 40%或更大,不仅导致同步性增加,而且还增加了放电频率和 ISI 变异性,这表明可能存在缺陷,可以使网络活动向癫痫样行为发展。因此,如 Yu 等人(2004)所述,“它不是弱者或强者,但适当的同步状态在感官编码中可能具有更重要的功能意义。”

### 中间神经元的变化与疾病

综合实验和临床证据表明,GABA 能系统的功能障碍和大脑皮层兴奋和抑制之间的不平衡,至少是几种神经精神疾病的病理生理学基础,如精神分裂症、癫痫和自闭症(Marín, 2012)。

特别是,神经元间缺陷与精神分裂症有着非常密切的联系(Lewis 等人, 2005)。精神分裂症患者的 GABA 合成酶 GAD67 和 PV 水平降低(Akbarian, 1995; Volk 等人, 2001)。此外,在几种精神分裂症动物模型中,GAD67 和 PV 也降低(Braun 等人, 2007; Lodge 等人, 2009)。此外,精神分裂症患者的工作记忆负荷和背外侧 PFC $\gamma$ 振荡活动能力的降低都已被发现(GonzalezBurgos 和 Lewis, 2008),这在光使 PV 中间神经元失活时也被观察到(Sohal 等人, 2009)。

在自闭症动物模型中发现,抑制性传播的标志物减少,如分化的 PV 和 CB 中间神经元的数量(Eagleson 等人, 2010; Fu 等人, 2012),而人类自闭症患者 GAD67(抑制性传播的标志物)的减少(Fatemi 等人, 2002)。此外,在一项人类研究中也发现枕叶皮质的 $\gamma$ 反应减弱(Wright 等人, 2012)。

癫痫是与中间神经元数量减少相关的另一种情况,主要表现在中间神经元数量减少的动物模型中癫痫行为的出现(Cobos 等人, 2005; Butt 等人, 2008; Gant 等人, 2009; Peñagarikano 等人, 2011)。此外,

癫痫的特征是过度的神经元同步性 (Traub 和 Wong, 1982), 这表明神经元间功能的降低也与同步性的提高有关。

我们的结果预测, 中间神经元或 GABA 能突触的数量减少超过 50% 会导致刺激特异性持续性活动诱导的中断。因此, 任何一种与神经调节无关的刺激都可能导致持续性的活动, 这种情况会极大地损害工作记忆任务和其他与 PFC 相关的认知功能, 如注意力和行为灵活性。

### 连通性与生理特性

三种不同的中间神经元亚型在其生理特性以及突触靶点的位置上都有所不同。特别是对于 FS 中间神经元, 它具有 FS, 高频生理特征, 主要针对锥体神经元的细胞体区域 (Markram 等人, 2004)。有人认为, 观察到的特定中间神经元亚型的功能主要归因于其突触靶点的位置 (Wang 等人, 2004)。我们的研究也显示了锥体神经元投射部位的重要性, 因为当 FS 中间神经元投射到任何树突小室而不是胞体时, 持续性活动诱导、放电频率和 ISI 变异性都存在差异。然而, 我们的模拟也表明 FS 的生理特性也是必要的, 因为在胞体用 RS 或 IR 神经元模型代替 FS 神经元模型并不能逆转诱导、放电频率和 ISI 变异性的变化。相反, 同步性的变化是相反的, 但不是基线水平。具体地说, 当 RS 或 is 神经元提供细胞体抑制时, 同步性和网络振荡都更强。这表明, 具有 FS 活性的中间神经元所提供的细胞体抑制对于持续活性的不同性质是至关重要的。然而, 由 RS 或 IR 神经元模型介导的任何类型的抑制都可以维持甚至进一步提高神经元的同步性。持续性抑制是持续性细胞体活动的必要条件, 但作为一种持续性的细胞体活动抑制可以起到一定的作用。

### 模型限制

我们的模型微回路包括不同类型的模型神经元 (一个锥体神经元和三个不同类型的中间神经元)。如方法所示, 本文中使用的模型网络受到可用实验数据的严重限制。然而, 产生实验数据所用制剂的可变性, 以及关于我们研究的特定大脑区域 (前额叶皮质) 和特定层 (第五层) 的数据可用性有限, 可能会导致不准确的来源。只要可能, 用于验证模型的数据都来自于对 V 层锥体神经元或前额叶皮质不同类型中间神经元的研究 (Zaitsev, 2005; Peters 等人, 2008; Wang 等人, 2008; Wang 和 Gao, 2009)。然而, 如果没有特定区域和特定层的数据, 则使用非特定额叶皮质 (Kawaguchi and Kubota, 1993; Lubke 等人, 1996; Thomson 和 Lamy, 2007; Woo 等人, 2007) 或锥体神经元或中间神经元的特定初级感觉区域 (Cauli 等人, 1997; Tamás 等人, 1997a,b; Xiang 等人, 2002; Toledo Rodriguez 等人, 2005) 的数据。关于用于约束模型的可用数据的另一个问题是实验研究中使用的动物的年龄。我们的研究大多是从幼年到成年动物进行的动物模型验证。由于年龄在细胞生理学和潜在细胞机制中扮演着非常重要的角色 (McCutcheon 和 Marinelli, 2009), 我们的结论受到特定可用数据的限制。如果来自前额叶皮质的更具体的数据, 最好是来自成人的数据, 那么特定的或未来的模型可以用更严格的方式加以约束。

此外, 关于被检查的特定层的可用数据也存在可变性。因此, 使用灵长类动物的研究表明, 在工作记忆任务中观察到的持续性活动主要在第三层, 而在第五层中较少 (Wang 等人, 2013)。文献中的几种工作记忆模型 (Compte 等人, 2000; Wang 等人, 2004) 模拟了第三层循环网络 (Kritzer 和 Goldman-Rakic, 1995), 与本文报道的模型相比, 具有更大的规模。然而, 关于 NMDA 电流贡献的主要结果, 例如, 是相似的。即使是第三层模型, 也使用第五层电生理记录 (Seamans 等人, 1997) 或不局限于特定层的记录 (Connors 和 Gutnick, 1990; Hammond 和 Crepel, 1992) 来约束其生物物理参数。鉴于最近关于第三层和第五层锥体神经元生物物理性质差异的证据 (Bremaud 等人, 2007; de Kock, 2013), 未来的建模研究可能会受到层特定记录的进一步限制, 可能会揭示特定层的信息编码或持续活动特性。

### 模型预测和未来用途

我们的模型产生了两个可以通过实验验证的重要预测。首先, 它预测 NMDA 电流对中间神经元的调节只调节持续活动的诱导, 而不调节持续活动期间神经元的兴奋性或同步性。因此, 在体外实验中, 特别是在中间神经元上阻断 NMDA 受体可以增加上下状态的出现, 或者增加对非选择性刺激的持续活性。第二, 它预测 FS 介导的 GABA 能突触百分比的逐渐减少将显著增加持续活动期间的放电频率, 并降低 ISIs 的可



变性。例如，在 GABA 能神经元减少的动物模型中 (Peñagarikano 等人, 2011; Vidaki 等人, 2012) , 人们预计上下状态的出现会显著增加, 在此期间, 神经元的放电率将增加, ISI 可变性降低。

此外, 由于其生物物理细节的水平和广泛的验证, 模型网络可以作为一个工具来进一步描绘中间神经元在持续活动和刺激依赖性活动中的作用。一些可以使用和/或扩展该模型的研究实例包括但不限于: (a) 确定其他两种中间神经元类型 (RS 和 IS 模型) 在不同刺激方案下的作用, (b) 研究特定的生物物理机制在持续活动或刺激依赖性活动中的作用, 以及 (c) 扩展模型网络, 以纳入针对不同类型中间神经元的塑性规则。

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a Marie-Curie IOF grant (FEAR MEMORY TRACE-253388) and a NARSAD young investigator award to Kyriaki Sidiropoulou and an ERC Starting Grant to Panayiota Poirazi ('dEMORY', ERC-2012-StG-311435).

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at <http://www.frontiersin.org/journal/10.3389/fncir.2014.00007/abstract>

## 参考文献

- Akbarian, S. (1995). Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 258–266. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950160008002
- Angulo, M. C., Rossier, J., and Audinat, E. (1999). Postsynaptic glutamate receptors and integrative properties of fast-spiking interneurons in the rat neocortex. *J. Neurophysiol.* 82, 1295–1302.
- Bacci, A., Huguenard, J. R., and Prince, D. A. (2003). Functional autaptic neurotransmission in fast-spiking interneurons: a novel form of feedback inhibition in the neocortex. *J. Neurosci.* 23, 859–866.
- Bartos, M., Vida, I., and Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 45–56. doi: 10.1038/nrn2044
- Belforte, J. E., Zsiros, V., Sklar, E. R., Jiang, Z., Yu, G., Li, Y., et al. (2009). Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenialike phenotypes. *Nat. Neurosci.* 13, 76–83. doi: 10.1038/nn.2447
- Borgers, C., Epstein, S., and Kopell, N. J. (2008). Gamma oscillations mediate stimulus competition and attentional selection in a cortical network model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 18023–18028. doi: 10.1073/pnas.0809511105
- Börgers, C., and Kopell, N. J. (2008). Gamma oscillations and stimulus selection. *Neural Comput.* 20, 383–414. doi: 10.1162/neco.2007.07-06-289
- Braun, I., Genius, J., Grunze, H., Bender, A., Moller, H.-J., and Rujescu, D. (2007). Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophr. Res.* 97, 254–263. doi: 10.1016/j.schres.2007.05.005
- Bremaud, A., West, D. C., and Thomson, A. M. (2007). Binomial parameters differ across neocortical layers and with different classes of connections in adult rat and cat neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 14134–14139. doi: 10.1073/pnas.0705661104
- Butt, S. J. B., Sousa, V. H., Fuccillo, M. V., Hjerling-Leffler, J., Miyoshi, G., Kimura, S., et al. (2008). The requirement of Nkx2-1 in the temporal specification of cortical interneuron subtypes. *Neuron* 59, 722–732. doi: 10.1016/j.neuron.2008.07.031
- Cardin, J. A., Carlen, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., et al. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459, 663–667. doi: 10.1038/nature08002
- Cauli, B., Audinat, E., Lambolez, B., Angulo, M. C., Ropert, N., Tsuzuki, K., et al. (1997). Molecular and physiological diversity of cortical nonpyramidal cells. *J. Neurosci.* 17, 3894–3906.

- Cobos, I., Calcagnotto, M. E., Vilaythong, A. J., Thwin, M. T., Noebels, J. L., Baraban, S. C., et al. (2005). Mice lacking *Dlx1* show subtype-specific loss of interneurons, reduced inhibition and epilepsy. *Nat. Neurosci.* 8, 1059–1068. doi: 10.1038/nn1499
- Compte, A. (2006). Computational and in vitro studies of persistent activity: edging towards cellular and synaptic mechanisms of working memory. *Neuroscience* 139, 135–151. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.011
- Compte, A., Brunel, N., Goldman-Rakic, P. S., and Wang, X. J. (2000). Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model. *Cereb. Cortex* 10, 910–923. doi: 10.1093/cercor/10.9.910
- Connors, B. W., and Gutnick, M. J. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci.* 13, 99–103. doi: 10.1016/01662236(90)90185-D
- Constantinidis, C., and Procyk, E. (2004). The primate working memory networks. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 4, 444–465. doi: 10.3758/CABN.4.4.444
- de Kock, C. P. J. (2013). Layer-specific high-frequency action potential spiking in the prefrontal cortex of awake rats. *Front. Cell. Neurosci.* 7:99. doi: 10.3389/fncel.2013.00099.
- Dombrowski, S. M., Hilgetag, C. C., and Barbas, H. (2001). Quantitative architecture distinguishes prefrontal cortical systems in the rhesus monkey. *Cereb. Cortex* 11, 975–988. doi: 10.1093/cercor/11.10.975
- Eagleson, K. L., Gravielle, M. C., Schulueter McFadyen-Ketchum, L. J., Russek, S. J., Farb, D. H., and Levitt, P. (2010). Genetic disruption of the autism spectrum disorder risk gene *PLAUR* induces GABAA receptor subunit changes. *Neuroscience* 168, 797–810. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.066
- Fatemi, S. H., Halt, A. R., Stary, J. M., Kanodia, R., Schulz, S. C., and Realmuto, G. R. (2002). Glutamic acid decarboxylase 65 and 67kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol. Psychiatry* 52, 805–810. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01430-0
- Fu, C., Cawthon, B., Clinkscapes, W., Bruce, A., Winzenburger, P., and Ess, K. C. (2012). GABAergic interneuron development and function is modulated by the *Tsc1* gene. *Cereb. Cortex* 22, 2111–2119. doi: 10.1093/cercor/bhr300
- Gant, J. C., Thibault, O., Blalock, E. M., Yang, J., Bachstetter, A., Kotick, J., et al. (2009). Decreased number of interneurons and increased seizures in neuropilin 2 deficient mice: implications for autism and epilepsy. *Epilepsia* 50, 629–645. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01725.x
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron* 14, 477–485. doi: 10.1016/0896-6273(95)90304-6
- Golomb, D., Donner, K., Shacham, L., Shlosberg, D., Amitai, Y., and Hansel, D. (2007). Mechanisms of firing patterns in fast-spiking cortical interneurons. *PLoS Comput. Biol.* 3:e156. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030156
- Gonzalez-Burgos, G., and Lewis, D. A. (2008). GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 944–961. doi: 10.1093/schbul/sbn070
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Dong, E., Grayson, D. R., Veldic, M., et al. (2005). GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology* 180, 191–205. doi: 10.1007/s00213-0052212-8
- Hammond, C., and Crepel, F. (1992). Evidence for a slowly inactivating K<sup>+</sup> current in prefrontal cortical cells. *Eur. J. Neurosci.* 11, 1087–1092. doi: 10.1111/j.14609568.1992.tb00135.x
- Hines, M. L., and Carnevale, N. T. (2001). Neuron: a tool for neuroscientists. *Neuroscientist* 7, 123–135. doi: 10.1177/107385840100700207
- Homayoun, H., and Moghaddam, B. (2007). NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J. Neurosci.* 27, 11496–11500. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2213-07.2007
- Jensen, O., Kaiser, J., and Lachaux, J.-P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci.* 30, 317–324. doi: 10.1016/j.tins.2007.05.001
- Kawaguchi, Y., and Kubota, Y. (1993). Correlation of physiological subgroupings of nonpyramidal cells with parvalbumin- and calbindin(D28k)-immunoreactive neurons in layer v of rat frontal cortex. *J. Neurophysiol.* 70, 387–396.
- Kreuz, T., Chicharro, D., Greschner, M., and Andrzejak, R. G. (2011). Timeresolved and time-scale adaptive measures of spike train synchrony. *J. Neurosci. Methods* 195, 92–106. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.11.020
- Kritzer, M. F., and Goldman-Rakic, P. S. (1995). Intrinsic circuit organization of the major layers and sublayers of the dorsolateral prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 359, 131–143. doi: 10.1002/cne.903590109

- Kuroda, M., Yokofujita, J., and Murakami, K. (1998). An ultrastructural study of the neural circuit between the prefrontal cortex and the mediodorsal nucleus of the thalamus. *Prog. Neurobiol.* 54, 417–458. doi: 10.1016/S0301-0082(97) 00070-1
- Kvitsani, D., Ranade, S., Hangya, B., Taniguchi, H., Huang, J. Z., and Kepecs, A. (2013). Distinct behavioural and network correlates of two interneuron types in prefrontal cortex. *Nature* 498, 363–369. doi: 10.1038/nature12176
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., and Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 312–324. doi: 10.1038/nrn1648
- Linaro, D., Storace, M., and Giugliano, M. (2011). Accurate and fast simulation of channel noise in conductance-based model neurons by diffusion approximation. *PLoS Comput. Biol.* 7:e1001102. doi: 10.1371/journal.pcbi.1001102
- Lodge, D. J., Behrens, M. M., and Grace, A. A. (2009). A loss of parvalbumincontaining interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *J. Neurosci.* 29, 2344–2354. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5419-08.2009
- Lovett-Barron, M., Turi, G. F., Kaifosh, P., Lee, P. H., Bolze, F., Sun, X.-H., et al. (2012). Regulation of neuronal input transformations by tunable dendritic inhibition. *Nat. Neurosci.* 15, 423–430. doi: 10.1038/nn.3024
- Lubke, J., Markram, H., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1996). Frequency and dendritic distribution of autapses established by layer 5 pyramidal neurons in the developing rat neocortex: comparison with synaptic innervation of adjacent neurons of the same class. *J. Neurosci.* 16, 3209–3218.
- Mann, E. O., Kohl, M. M., and Paulsen, O. (2009). Distinct roles of GABAA and GABAB receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J. Neurosci.* 29, 7513–7518. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6162-08.2009
- Marín, O. (2012). Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 107–120. doi: 10.1038/nrn3155
- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., and Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 793–807. doi: 10.1038/nrn1519
- McCormick, D. A. (2003). Persistent cortical activity: mechanisms of generation and effects on neuronal excitability. *Cereb. Cortex* 13, 1219–1231. doi: 10.1093/cercor/bhg104
- McCutcheon, J. E., and Marinelli, M. (2009). Age matters. *Eur. J. Neurosci.* 29, 997–1014. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06648.x
- Murayama, M., Pérez-Garci, E., Nevian, T., Bock, T., Senn, W., and Larkum, M. E. (2009). Dendritic encoding of sensory stimuli controlled by deep cortical interneurons. *Nature* 457, 1137–1141. doi: 10.1038/nature07663
- Nasif, F. J., Sidiropoulou, K., and White, F. J. (2004). Repeated cocaine administration increases membrane excitability of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312, 1305–1313. doi: 10.1124/jpet.104.075184
- Nevian, T., Larkum, M. E., Polsky, A., and Schiller, J. (2007). Properties of basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a direct patch-clamp recording study. *Nat. Neurosci.* 10, 206–214. doi: 10.1038/nn1826
- Papoutsis, A., Sidiropoulou, K., Cutsuridis, V., and Poirazi, P. (2013). Induction and modulation of persistent activity in a layer V PFC microcircuit model. *Front. Neural Circuits.* 7:161. doi: 10.3389/fncir.2013.00161
- Peñarikano, O., Abrahams, B. S., Herman, E. I., Winden, K. D., Gdalyahu, A., Dong, H., et al. (2011). Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell* 147, 235–246. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.040
- Peters, A., Sethares, C., and Luebke, J. I. (2008). Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience* 152, 970–981. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.014
- Petreaanu, L., Mao, T., Sternson, S. M., and Svoboda, K. (2009). The subcellular organization of neocortical excitatory connections. *Nature* 457, 1142–1145. doi: 10.1038/nature07709
- Rao, S. G., Williams, G. V., and Goldman-Rakic, P. S. (1999). Destruction and creation of spatial tuning by disinhibition: GABA. *J. Neurosci.* 20, 485–494.
- Rotaru, D. C., Yoshino, H., Lewis, D. A., Ermentrout, G. B., and Gonzalez-Burgos, G. (2011). Glutamate receptor subtypes mediating synaptic activation of prefrontal cortex neurons: relevance for schizophrenia. *J. Neurosci.* 31, 142–156. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1970-10.2011
- Royer, S., Zemelman, B. V., Losonczy, A., Kim, J., Chance, F., Magee, J. C., et al. (2012). Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. *Nat. Neurosci.* 15, 769–775. doi: 10.1038/nn.3077

- Seamans, J. K., Gorelova, N., and Yang, C. R. (1997). Contributions of voltage-gated Ca channels in the proximal versus distal dendrites to synaptic integration in prefrontal cortical neurons. *J. Neurosci.* 17, 5936–5948.
- Sidiropoulou, K., Lu, F.-M., Fowler, M. A., Xiao, R., Phillips, C., Ozkan, E. D., et al. (2009). Dopamine modulates an mGluR5-mediated depolarization underlying prefrontal persistent activity. *Nat. Neurosci.* 12, 190–199. doi: 10.1038/nn.2245
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., and Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* 459, 698–702. doi: 10.1038/nature07991
- Spencer, K. (2009). The functional consequences of cortical circuit abnormalities on gamma oscillations in schizophrenia: insights from computational modeling. *Front. Hum. Neurosci.* 3:33. doi: 10.3389/neuro.09.033.2009
- Tamás, G., Buhl, E. H., and Somogyi, P. (1997a). Fast IPSPs elicited via multiple synaptic release sites by different types of GABAergic neurons in the cat visual cortex. *J. Physiol.* 500(Pt 3), 715–738.
- Tamás, G., Buhl, E. H., and Somogyi, P. (1997b). Massive autaptic self-innervation of GABAergic neurons in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 17, 6352–6364.
- Thomson, A. M., West, D. C., Hahn, J., and Deuchars, J. (1996). Single axon IPSPs elicited in pyramidal cells by three classes of interneurons in slices of rat neocortex. *J. Physiol.* 496, 81–102.
- Thomson, A. M., and Destexhe, A. (1999). Dual intracellular recordings and computational models of slow inhibitory postsynaptic potentials in rat neocortical and hippocampal slices. *Neuroscience* 92, 1193–1215. doi: 10.1016/S03064522(99)00021-4
- Thomson, A. M., and Deuchars, J. (1997). Synaptic interactions in neocortical local circuits: dual intracellular recordings in vitro. *Cereb. Cortex* 7, 510–522. doi: 10.1093/cercor/7.6.510
- Thomson, A. M., and Lamy, C. (2007). Functional maps of neocortical local circuitry. *Front. Neurosci.* 1, 19–42. doi: 10.3389/neuro.01.1.1.002.2007
- Toledo-Rodriguez, M., Goodman, P., Illic, M., Wu, C., and Markram, H. (2005). Neuropeptide and calcium-binding protein gene expression profiles predict neuronal anatomical type in the juvenile rat. *J. Physiol.* 567, 401–413. doi: 10.1113/jphysiol.2005.089250
- Traub, R. D., and Wong, R. K. S. (1982). Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy. *Science* 216, 745–747. doi: 10.1126/science.7079735
- Vidaki, M., Tivodar, S., Doulgaraki, K., Tybulewicz, V., Kessaris, N., Pachnis, V., et al. (2012). Rac1-dependent cell cycle exit of MGE precursors and GABAergic interneuron migration to the cortex. *Cereb. Cortex* 22, 680–692. doi: 10.1093/cercor/bhr145
- Vierling-Claassen, D., Cardin, J. A., Moore, C. I., and Jones, S. R. (2010). Computational modeling of distinct neocortical oscillations driven by celltype selective optogenetic drive: separable resonant circuits controlled by lowthreshold spiking and fast-spiking interneurons. *Front. Hum. Neurosci.* 4:198. doi: 10.3389/fnhum.2010.00198
- Volk, D. W., Austin, M. C., Pierri, J. N., Sampson, A. R., and Lewis, D. A. (2001). GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. *Am. J. Psychiatry* 158, 256–265. doi: 10.1176/appi.ajp.158.2.256
- Wang, H.-X., and Gao, W.-J. (2009). Cell type-specific development of NMDA receptors in the interneurons of rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 34, 2028–2040. doi: 10.1038/npp.2009.20
- Wang, H.-X., Stradtman, G. G., Wang, X.-J., and Gao, W.-J. (2008). A specialized NMDA receptor function in layer 5 recurrent microcircuitry of the adult rat prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 16791–16796. doi: 10.1073/pnas.0804318105
- Wang, M., Yang, Y., Wang, C.-J., Gamo, N. J., Jin, L. E., Mazer, J. A., et al. (2013). NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 77, 736–749. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.032
- Wang, X.-J. (1999). Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory. *J. Neurosci.* 19, 9587–9603.
- Wang, X.-J. (2001). Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends Neurosci.* 24, 455–463. doi: 10.1016/S0166-2236(00)01868-3
- Wang, X. J., Tegnér, J., Constantinidis, C., and Goldman-Rakic, P. S. (2004). Division of labor among distinct subtypes of inhibitory neurons in a cortical microcircuit of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 1368–1373. doi: 10.1073/pnas.0305337101

- Wang, Y., Gupta, A., Toledo-Rodriguez, M., Wu, C., and Markram, H. (2002). Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex. *Cereb. Cortex* 12, 395–410. doi: 10.1093/cercor/12.4.395
- Wang, Y., Markram, H., Goodman, P. H., Berger, T. K., Ma, J., and Goldman-Rakic, P. S. (2006). Heterogeneity in the pyramidal network of the medial prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 9, 534–542. doi: 10.1038/nn1670
- Woo, R.-S., Li, X.-M., Tao, Y., Carpenter-Hyland, E., Huang, Y. Z., Weber, J., et al. (2007). Neuregulin-1 enhances depolarization-induced GABA release. *Neuron* 54, 599–610. doi: 10.1016/j.neuron.2007.04.009
- Wright, B., Alderson-Day, B., Prendergast, G., Bennett, S., Jordan, J., Whitton, C., et al. (2012). Gamma activation in young people with autism spectrum disorders and typically-developing controls when viewing emotions on faces. *PLoS ONE* 7:e41326. doi: 10.1371/journal.pone.0041326
- Xiang, Z., Huguenard, J. R., and Prince, D. A. (2002). Synaptic inhibition of pyramidal cells evoked by different interneuronal subtypes in layer V of rat visual cortex. *J. Neurophysiol.* 88, 740–750. doi: 10.1152/jn.00635.2001
- Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T. J., O’Shea, D. J., et al. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature* 477, 171–178. doi: 10.1038/nature10360
- Yoshida, M., and Hasselmo, M. E. (2009). Persistent firing supported by an intrinsic cellular mechanism in a component of the head direction system. *J. Neurosci.* 29, 4945–4952. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5154-08.2009
- Yoshimura, Y., and Callaway, E. M. (2005). Fine-scale specificity of cortical networks depends on inhibitory cell type and connectivity. *Nat. Neurosci.* 8, 1552–1559. doi: 10.1038/nn1565
- Yu, Y., Liu, F., Wang, W., and Lee, T. S. (2004). Optimal synchrony state for maximal information transmission. *Neuroreport* 15, 1605–1610. doi: 10.1097/01.wnr.0000134993.81804.22
- Zaitsev, A. V. (2005). Localization of calcium-binding proteins in physiologically and morphologically characterized interneurons of monkey dorsolateral prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 15, 1178–1186. doi: 10.1093/cercor/bhh218

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

*Received: 01 November 2013; accepted: 14 January 2014; published online: 31 January 2014.*

*Citation: Konstantoudaki X, Papoutsi A, Chalkiadaki K, Poirazi P and Sidiropoulou K (2014) Modulatory effects of inhibition on persistent activity in a cortical microcircuit model. Front. Neural Circuits 8:7. doi: 10.3389/fncir.2014.00007*

*This article was submitted to the journal Frontiers in Neural Circuits.*

*Copyright © 2014 Konstantoudaki, Papoutsi, Chalkiadaki, Poirazi and Sidiropoulou. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.*