

丘脑皮质神经元强直性和簇放电性放电模式的实验约束生物物理模型

Elisabetta Iavarone^{1*}, Jane Yi², Ying Shi^{1,2}, Bas-Jan Zandtl¹, Christian O'Reilly¹,
Werner Van Geit¹, Christian Rössert¹, Henry Markram^{1,2}, Sean L. Hill^{1,3*}

¹ 蓝脑项目, 瑞士洛桑理工学院生物技术校区, 日内瓦

² 瑞士洛桑理工学院大脑思维研究所神经微电路实验室, 瑞士

³ 克伦姆比尔神经信息学中心, 成瘾和心理健康中心, 加拿大多伦多

elisabetta.iavarone@epfl.ch (EI); sean.hill@epfl.ch (SLH)

摘要

丘脑腹基底区(VB)体感丘脑皮层(TC)神经元是外周和大脑皮层之间感觉信息流动的中心成分, 参与清醒和睡眠等丘脑皮层状态的动态调节。这一特性在细胞水平上反映在两种不同的放电模式下产生动作电位的能力, 称为强直性放电和低阈值放电。虽然 TC 神经元的一般性质已为人所知, 但我们仍然缺乏它们在 VB 丘脑中的形态和电特性的详细描述。本研究的目的是建立基于大鼠实验数据明确约束的 VB TC 神经元的生物物理详细模型。我们记录了 VB 神经元的电活动(N = 49), 并通过标准化的协议在 3D (N = 50)中重建了形态。在识别不同的电性类型后, 我们使用多目标优化方法来拟合单神经元电性模型(e-models), 得到了与实验数据一致的多个解。使用电刺激和拟合过程中未使用的神经元形态对模型进行泛化测试。局部灵敏度分析表明, 该模型对小参数变化具有鲁棒性, 且所有参数都受到一个或多个特征的约束。当电子模型与不同的形态结合测试时, 表明当改变树枝状结构时, 电行为大体上保持不变, 电子模型没有过度拟合特定的形态。该模型及其分析表明, 自动参数搜索可以应用于捕捉复杂的放电行为, 如强直性放电和低阈值簇放电在大范围参数集上的共存, 并结合不同的神经元形态。

作者总结

丘脑皮层神经元是丘脑皮层系统的主要组成部分之一, 涉及包括感觉传递和大脑状态之间的转换等关键功能。这些功能在细胞水平上通过产生两种不同模式的动作电位的能力反映出来, 这两种模式被称为簇放电放电和强直性放电。这些细胞的生物物理详细计算模型可以提供一个工具, 以了解这些神经元在丘脑皮层回路中的作用。我们首先在大鼠的脑切片上应用标准化的实验程序, 收集单细胞实验数据。之前的研究已经证明, 生物约束可以通过多目标优化来建立生物真实的神经元模型。在这里, 我们采用了类似的技术, 但将其扩展到捕捉丘脑神经元的多种放电模式。我们将模型结果与额外的实验数据进行比较, 检验其泛化程度, 并在定量上剔除那些显著偏离实验可变性的结果。这些模型可以很容易地集成在数据驱动的管道中, 以重建和模拟丘脑皮层系统中的回路活动。

介绍

丘脑皮质(TC)神经元是丘脑的主要组成部分之一,其在体外和计算机上的研究已经非常广泛,特别是在不同物种[1]的丘脑一级核中。其中一个核,即腹侧后外侧核(VPL),负责将体感觉、本体感觉和痛觉信息从全身传递到体感觉(非桶状)皮层[2]。VPL靠近腹侧后内侧核(VPM),负责将信息从面部传递到桶状皮层。VPL和VPM核构成丘脑[3]的腹基底(VB)复合体。

尽管它在感觉功能中的关键作用,VB复合物的细胞特性的系统表征仍然是缺失的。成年大鼠VPL神经元的形态在早期解剖学研究中有所描述,但仅限于高尔基浸渍细胞[4]的二维图。体外维持的TC神经元的一般电特性是已知的,不同的丘脑核和不同种类的TC神经元在产生两种不同的放电模式(即强直放电和低阈簇放电)方面具有相似的特性[5-8]。然而,关于啮齿类动物中VB丘脑的电类型的系统描述仍然是缺失的。通过标准化的实验程序,收集形态学和电生理数据,对于细胞类型的定义至关重要,这是约束单个神经元计算模型的第一步[9,10]。尽管TC神经元的模型之前已经发表过,但它们通常旨在研究特定的放电特性,并手工调整其参数以达到预期的结果[11-15]。

本研究的目的是通过收集体外实验数据,系统地定义幼年大鼠VB TC神经元的形态和电类型,并对其生物物理细节模型进行约束。据我们所知,到目前为止,自动参数搜索还没有被应用于捕捉丘脑神经元的复杂放电行为,特别是低阈簇放电和强直放电。我们通过体外膜片钳记录和三维形态重建来定义TC神经元的电和形态类型。然后,我们扩展了现有的方法[16],以解释它们不同的发射属性。这些电模型(e-models)受到实验数据中提取的电特征的约束[9,10,17,18]。其他的实验数据被用来评估模型对不同刺激和形态的泛化。我们进一步进行了灵敏度分析,每次对每个参数进行少量的变化,并记录产生的电特性。该分析提供了对模型的鲁棒性的评估,并验证了所选特征为参数提供了足够的约束。

结果

生理和形态特征

我们结合全细胞膜片钳记录、生物细胞素填充和3D NeuroLucida (MicroBrightField)重建,以及参考图谱[19]的解剖定位,对VB大鼠丘脑切片中的TC神经元进行了表征(图1)。

对50个重构形态(24个来自VPL,26个来自VPM核)的肉眼观察显示,主树枝干的数量及其方向存在变异,这与之前的解剖学研究[4]一致。树突的径向最大宽度在120~200 μm 之间,在20~50 μm 之间开始分枝(S1图)。然后,我们用两种方法对不同形态类型进行了定量分类。我们使用代数拓扑来提取每个形态的持久同源性,并将持久性条形码[20]可视化(图2A,参见方法)。持久性条形码中的每个水平条表示每个树突组件的起点和终点,以表示其到躯体的径向距离。所有形态的条形码均呈长度递减的半连续分布。为了量化条形码之间的差异,我们计算了持久性图像的成对距离(参见方法和S1图)。我们发现它们一般都很小(<

0.4, 值预期在 0 和 1 之间变化)。这些发现表明, 这些形态不能根据其树突的拓扑结构划分为不同的类别。此外, 我们使用 sh1 Analysis[21]来比较树形树的复杂度(图 2B)。结果表明, 所有形态均有密集的树枝状分支, 在距体 50 ~ 80 μm 之间的交叉点最多为 50 ~ 100 个。当比较每对神经元的 sh1profiles 时, 我们没有发现任何统计上显著的差异(S1C 图)。考虑到拓扑分析和 Sholl 分析的结果, 我们将所有形态归为一种形态类型(m 型), 称为丘脑皮层(TC) m 型。

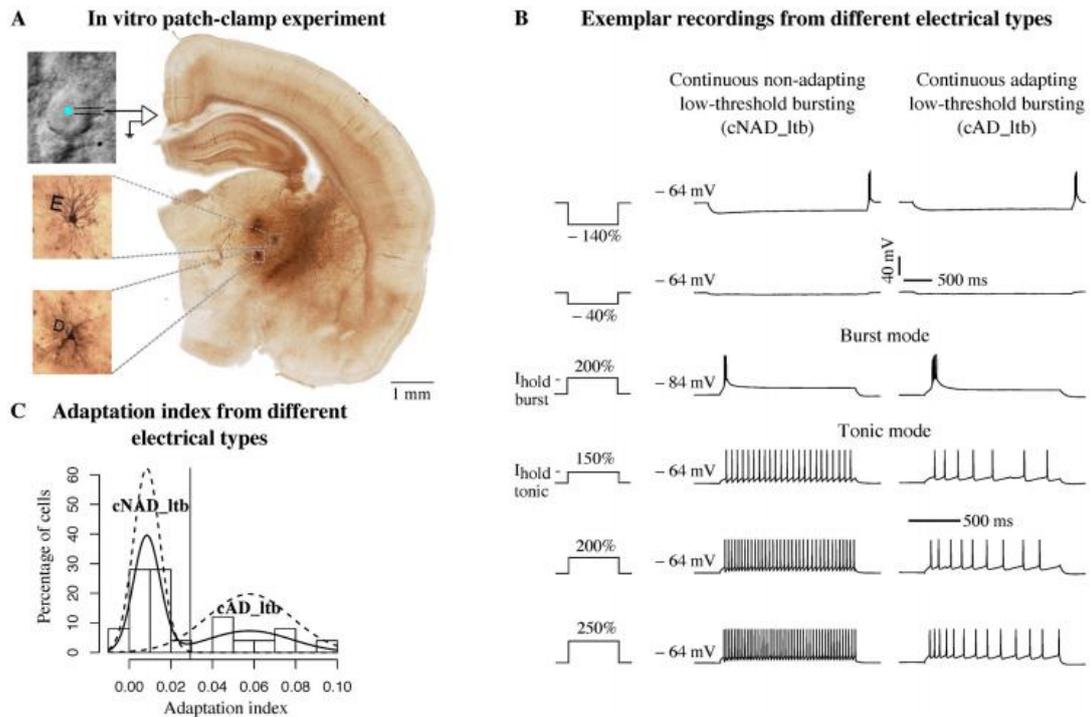


图 1: 同时生理和形态表征。(A)光学显微镜下的细胞补丁图和充满生物素的神经元的解剖定位(插图)。字母 D 和 E 表示切片中的形态。(B)两个不同的丘脑皮层(TC)神经元对标准化电流刺激的电压响应。每个电流幅值由每个神经元的阈值电流归一化(如 150%阈值, 见方法)。第三行是由超极化保持电位 $V_{\text{hold}} = -84\text{mV}$ (簇放电模式)引起的低阈值簇放电响应, 其他响应由去极化保持电位 $V_{\text{hold}} = -64\text{mV}$ (tonic 模式)引起。两种不同的保持电流($I_{\text{hold}}\text{-tonic}$ 和 $I_{\text{hold}}\text{-burst}$)被注入以获得所需的 V_{hold} 。垂直比例尺适用于所有的轨迹, 从顶部开始的第一个水平比例尺指的是前两行, 第二个适用于后四行。(C)从主音模式的录音中分析适应指数(AI)。实线是一个非参数分布估计, 虚线是两个高斯分布拟合的数据(见方法)。垂直线表示截止值。

我们使用了一种自适应刺激方案, 称为电子代码, 包括一组电流刺激(详见方法), 其中刺激幅度适应不同神经元的兴奋性。这一标准化方案此前已被用于建立皮层电类型(e 型)[16]的生物物理精确模型。然而, 来自不同丘脑核和种的 TC 神经元在相对去极化的膜电位或低阈值簇放电的超极化膜电位刺激下, 会产生两种不同的放电模式, 即强直放电[5 8]。因此, 我们扩展了电子代码, 包括两个不同的保持电流。当用适当的保持电流刺激时, 本研究中记录的所有神经元都表现出强直和簇放电(图 1B)。此外, 我们能够通过考虑在阶跃电流注入响应中, 在强直模式下记录的电压痕迹来分类不同的 e 型(图 1B)。大多数细胞(59.3%)

表现为非适应的强直性放电(连续非适应低阈值簇放电, cNAD_ltb e 型), 其他细胞(40.7%)适应率较高(连续适应低阈值簇放电, cAD_ltb e 型), 从适应指数中可以看出(图 1C)。我们遵循 Petilla 惯例[22]命名强直性放电(cNAD 或 cAD), 并将其扩展为包含_ltb 的低阈值爆破特性。在一些罕见的例子中, 我们注意到刺激结束时, 随着脉冲间间隔(ISIs)的减少, 放电率加速。类似的适应和加速反应已经在猫的 VB 丘脑中描述过。在同一细胞内, 我们也观察到了典型的脉冲放电反应, 不同细胞内的脉冲数量不同, 但单靠脉冲放电反应不足以区分不同的 e 型。

A Thalamocortical morphological type (TC) and topological description

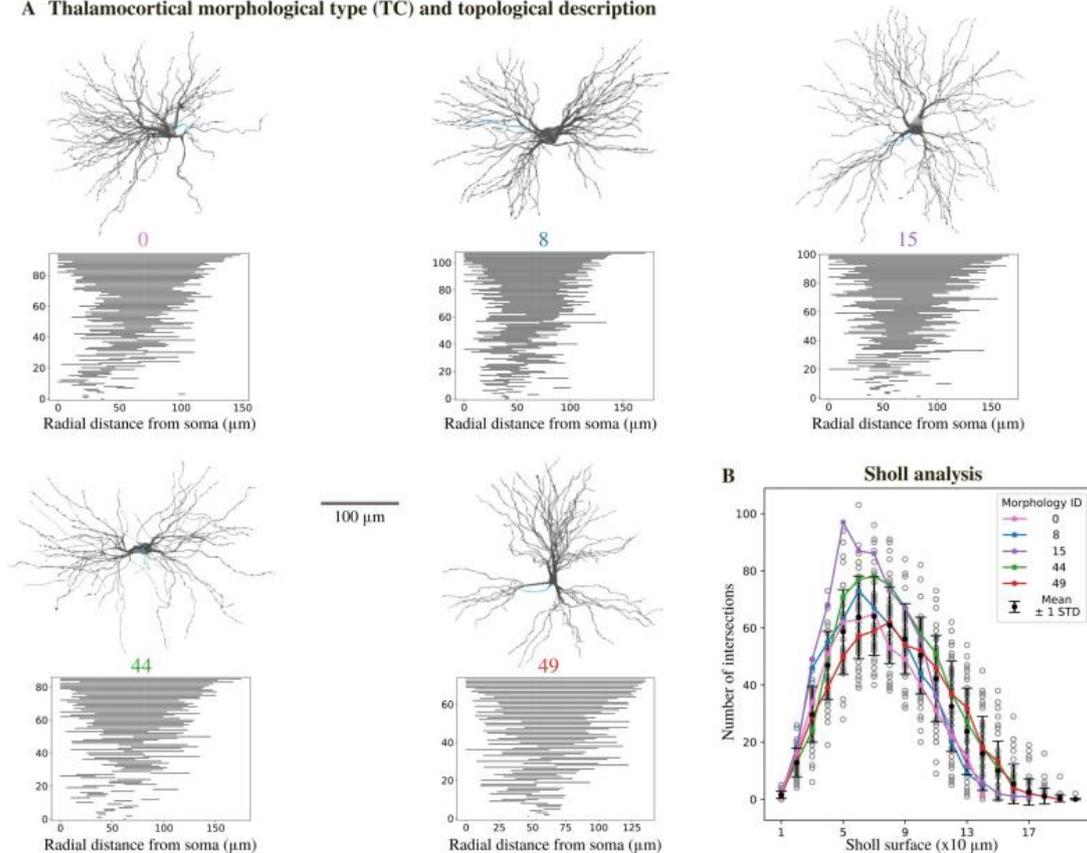


图 2: 形态属性。(A)三维重构 TC 神经元的效果图及其持久性条形码。持久性条形码是对神经元树突分枝模式的一种拓扑描述。灰色:躯体和树突, 蓝色:轴突(只有很小的部分)。(B) TC 神经元树突的霍尔分析。对于每个肖尔环, 交叉口的数目显示(平均标准偏差, $N = 50$)。每个灰圈代表一种形态, 彩色线对应 a 中的形态, 进一步分析见 S1 图。

用实验数据约束模型

多室模型需要对大量的参数[23]进行调整, 因此我们尽可能地用实验数据对模型进行约束。我们首先结合形态和离子电流模型在不同的形态室(体, 树突和轴突)。考虑到轴突的重建受到限制, 我们用一根表示初始节段[16]的短段替换它。我们使用了之前发表的离子电流模型, 并选择了那些在大鼠 TC 神经元中测量的特性最匹配的模型(见方法)。动力学参数不属于模型的自由参数。

不同的离子电流及其电导在 TC 神经元树突中的分布在很大程度上是未知的。

测量了快速钠电流、持续钾电流和瞬态(a型)钾电流的幅值,但其幅值仅在距体[24]40 ~ 50 μm 范围内。间接测量的 burst 特性[15]或 Ca^{2+} 成像研究[25]表明,低阈钙(t型)通道均匀分布在躯体树突室中。因此,我们假设除了 I_{CaT} 外,所有离子电流在体、树突和轴突中的峰值电导都不同, I_{CaT} 在体和树突中的电导值相同。然后我们提取的平均值和标准偏差(STD)不同的电气特性,以捕捉燃烧反应的变化从不同细胞相同的 etype(9、10、17)(图 3),我们观察到一些功能从主音发射 cAD_ltb 之间的反应有不同的分布和 cNAD_ltb e(图 3)。

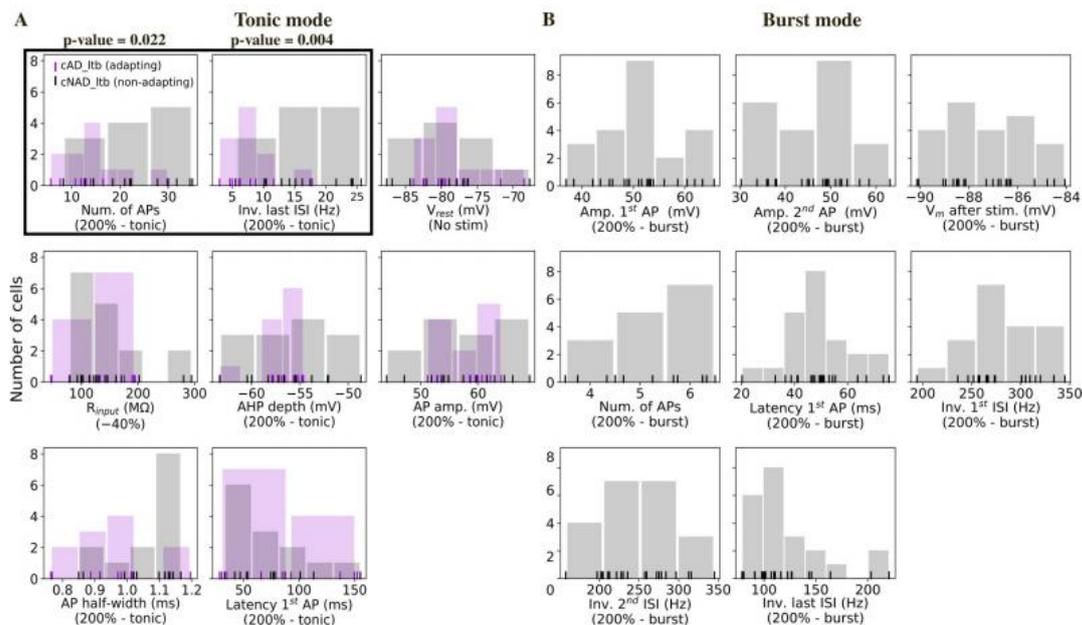


图 3: 电特性的直方图。每条垂直线代表一个单元格的平均特征值。Tonic 和 burst 指的是如图 1 所示的保持电压。(A)从音调模式的录音中提取的特征值(N = 11 cAD_ltb 细胞, N = 16 个 cNAD_ltb 细胞)。黑盒子突出显示的特征显示了 cNAD_ltb 和 cAD_ltb 电气类型(e型)的不同分布(p-value<0.05, 多重比较的双侧 Mann-Whitney U 检验与 Bonferroni 校正)。两种 e 型的无源特性(V_{rest}、R_{input})和峰形特征(AHP 深度、APamp 等)无明显差异。(B)特征测量爆轰特性(N = 22 个细胞)。

为了优化模型参数,我们选择了量化的特征(输入电阻,静息膜电位),脉冲和强直性放电特性(脉冲数量,脉冲间间隔的倒数,第一个脉冲的潜伏期,适应指数),动作电位形状(振幅,半宽度,深度的快速后超极化)。我们的目标是找到两种触发模式中捕获最重要属性的最小特性集。这个集合是综合描述实验数据(即提取所有可能的特征),这可能会导致过度拟合和丧失泛化性,而太小的集合会错过一些重要的特征。对于强直性放电反应,我们使用了三种刺激振幅(放电阈值的 150%、200%、250%),它们已被证明可以重现神经元的完整输入-输出函数[16,17]。对两个不同振幅的超极化步骤(40%和 140%阈值)的响应限制了输入电阻(泄漏电流的电导)和超极化激活电流的电导,如 h 电流, I_h (sag_幅值特征)。我们将基线电压值纳入优化目标,以确保模型处于正确的点火状态和尖峰计数,以惩罚响应保持电流而点火的模型。为了限制低阈值簇放电,我们使用了受特定

离子电流(如低阈值钙电流, I_{CaT})影响的特征(如峰值的数量)。

利用每个特征的平均值和 STD 计算特征误差(图 4C)。每个误差测量模型的特征偏离实验平均值的程度,以实验 STD 为单位。我们使用了多目标优化方法(MOO),其中每个误差都是并行考虑的。为了对优化后的模型进行排序,如果 A 的所有特征的最大误差小于 B 的所有特征的最大误差,我们认为模型 A 优于模型 B。

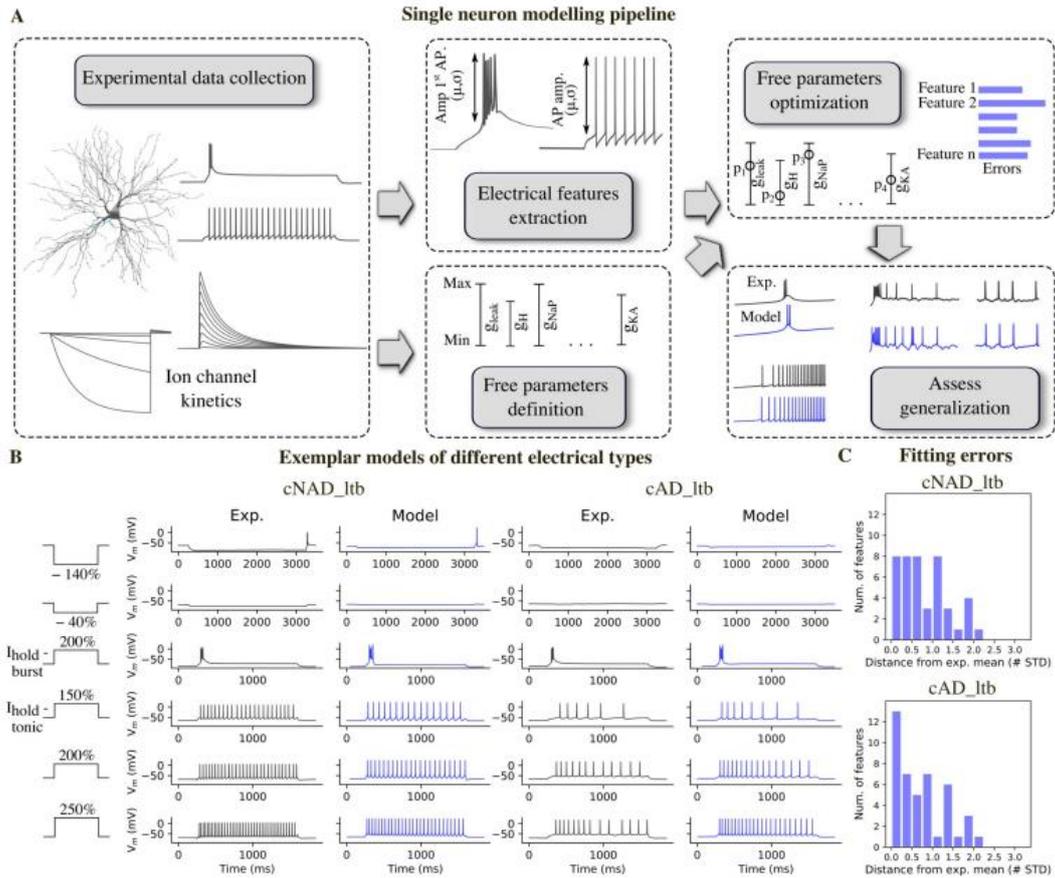


图 4: 不同 TC e 型模型及其拟合误差。(A)单神经元建模管道。(B)在优化 cNAD_ltb 和 cAD_ltb e 型时,实验和模型对各种刺激模式的电压响应。(C) (B)中所示模型的特征误差报告为偏离实验平均值。将模型与图 3 所示的特征均值进行比较。请注意, B 中所示的模型是为了重现平均射击特性而拟合的,而不仅仅是特定的实验记录。拟合误差的完整列表见 S2 图。

通过应用 MOO 程序,我们为 22 个自由参数中的每个参数生成了具有不同参数组合的多个模型(图 4B)。自由参数允许在图 5B 所示的上界和下界之间变化。该模型较好地再现了实验记录中观察到的关键射击动力学。当超极化膜电位刺激时,他们表现出一个低阈值簇放电,并伴有数量可变的钠离子尖峰(图 4B)。在强直性放电模式中,他们再现了在两种 e 型放电模式中观察到的适应放电和非适应放电。这些结果表明,模型中所包含的离子通道足以重现 TC 神经元的放电特性,不同的离子通道密度可以产生不同的 e 型神经元。

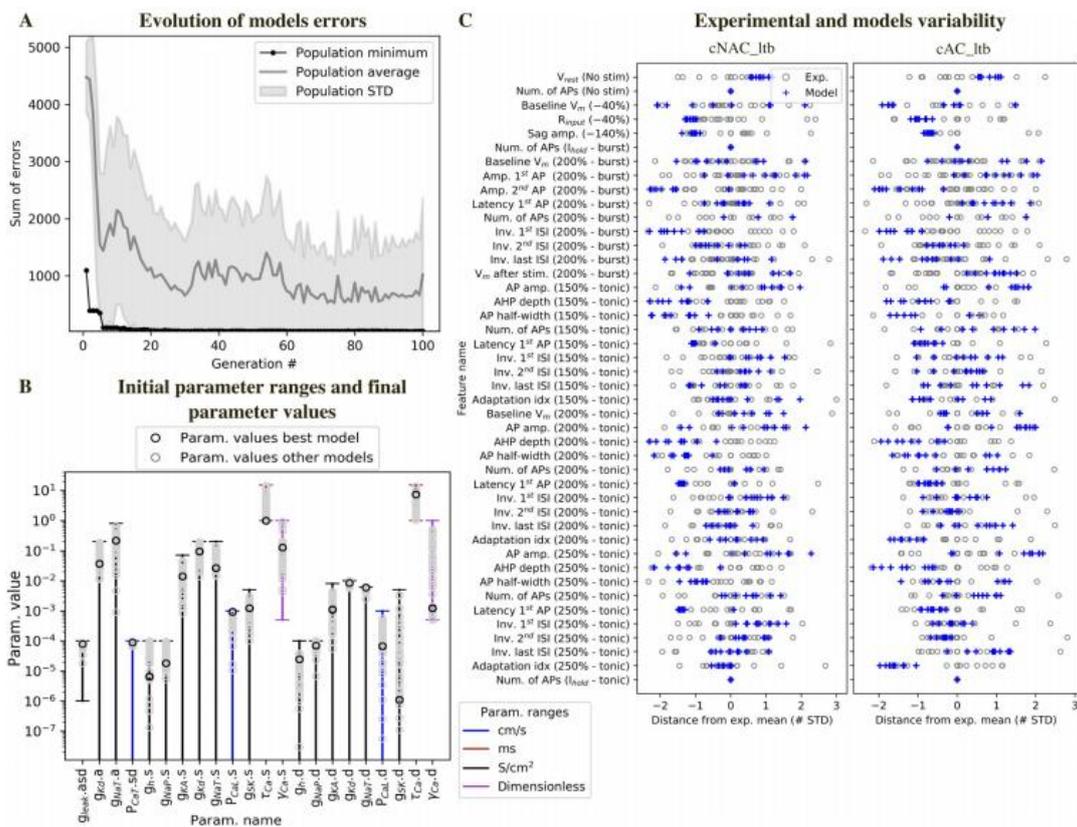


图 5: 模型参数的多样性和实验变异性。(A)优化过程中模型拟合误差(所有特征误差之和)的例子。(B)初始参数范围及解的多样性。每条垂直线表示参数的范围,当水平下方的横杆丢失时,边界为 0。接下来的角色。在参数名称中指定了参数的形态室(s: soma, d: dendrites, a: axon)。黑圈:图 4 中其中一个模型的参数值,灰圈:所有特征误差低于 3 个 STD 的模型的参数值。(C)模型和实验中的特征变异性。蓝色叉:10 个模型样本的特征错误。每个灰圈为一个实验单元格的 z 得分特征值,由图 3 所示的特征值得到。协议名称显示在括号中,与图 1 和图 4 所示的刺激相对应,强直和簇放电指的是图 1 所示的保持电流。

模型和实验多样性

我们发现,不同的参数值集合再现了目标发射行为(图 5B)。我们进一步分析模型,以下所有功能错误 3 性病。电压响应模型反映的特征发射性质 TC 神经元(S 3 图),说明所选的特性和离子通道足以捕获两种触发模式,适应和 non-adapting e。不同模型的电压迹线在峰值幅值、发射频率和超极化后的深度上显示出微小的差异,这可以从特征值的变化中反映出来(图 5C),这是由模型之间的离子通道密度差异引起的。

不同模型中的穗状相关特征(如 AP 振幅)覆盖了实验变异性的空间,而对于某些特征(如输入电阻、 R_{input}),所有模型都倾向于聚集在实验分布的一个尾部。 R_{input} 与神经元的被动特性有关,并取决于在静止状态下打开的通道数量(与模型中的漏电导相反)和细胞的大小。考虑到给定 e 型的所有模型都被限制在单一的形态上,这个结果并不令人惊讶。与实验相比,其他特征,如下垂振幅在模型中

变化较小。我们假设，这取决于对不同实验细胞施加不同的刺激幅度，而所有模型均采用相同的电流幅度进行刺激。

其他一些特征在两种类型中系统地高于或低于实验值。我们认为，这取决于某些特定离子通道的确切动力学。例如，爆炸中第一个和第二个峰值的振幅趋于接近或高于或低于实验值。这可能取决于某些离子电流的特定活化/失活特性，例如瞬时钠电流(I_{NaT})和延迟钾电流(I_{Kd})。在低阈值尖峰的上升阶段，模型中的 I_{NaT} 很容易被激活，并产生第一个振幅较高的尖峰，但 I_{Kd} 的激活不足以使 I_{NaT} 再极化。在较高的电位下，达到低阈值峰值时， I_{NaT} 和其他去极化电流的可用性似乎降低，并产生一个较小的振幅的峰值。灵敏度分析证实 I_{NaT} 和 I_{Kd} 对爆轰中第一个和第二个尖峰的振幅有影响。此外，这两种电流与产生脉冲的电流一起作用，如低阈值钙电流(I_{CaT})和 I_h 在形成脉冲的第二个峰值的振幅。有趣的是，该模型的前两个峰值(Inv. 1st ISI)的瞬时频率较低，且该特征对第二个峰值的灵敏度相似(但符号相反)。

另一种可能的解释是模型中缺少一些离子电流，例如某些特定的钾通道亚型可以促进更高的放电率(Kv3.1 和 Kv3.3)。虽然已知丘脑网状核神经元表达该通道亚基[26]，但 TC 神经元的表达尚未得到证实。 I_{Kd} 的动态变化也可以解释为什么模型中超极化后(AHP 深度)比实验值更小。层次分析法的深度也受到其他离子电流的影响，如高阈值钙电流(I_{CaL})、钙活化钾电流(I_{SK})和细胞内钙动态。在不同的条件下(无刺激, I_{hold})，动作电位的数量(APs 的数量)确保了模型在没有刺激或对保持电流作出反应时不会出现峰值。因此，图 5C 中所有的实验和模型特征值都等于 0。

我们检查了参数值相对于初始参数范围的多样性(图 5B)。大多数优化的参数值跨越的区间大于一个数量级。另一方面，一些参数值被限制在一个数量级，如低阈值钙电流 P_{CaT} 的渗透率。这一结果与实验结果一致，表明 I_{CaT} 的最小值对簇放电活性的产生至关重要，而这一临界值只有在出生后某一年龄[27]时才能达到。 P_{CaT} 的值受到测量簇放电活动特征(如峰值个数、频率等)的约束。

模型综合评价

我们使用不同的刺激来进行模型拟合(当前步骤)和泛化评估(当前斜坡和噪声)。在两种点火模式下，通过适当的保持电流和线性增加的电流刺激模型，模拟了实验的斜坡电流。我们首先将模型反应与实验记录进行可视化比较(图 6A)。在簇放电模式下，模型再现了实验观察到的不同行为:没有簇放电，小的低阈值尖峰，簇放电(S4A 图)。此外，脉冲产生的延迟与实验的延迟有很大的重叠。然而，一小部分模型(1.2%)产生了我们在实验记录中从未观察到的重复簇放电(S4B 图)。通过考虑峰数和峰间间隔，定量地拒绝了这些模型。在强音模式下，第一个尖峰的潜伏期、电压阈值、随后动作电位的形状和放电频率的增加与实验记录相当(图 6A)。此外，我们量化了斜坡刺激的泛化误差(图 6C)，考虑了第一个脉冲的延迟、触发频率随时间(主音模式)或脉冲数量(簇放电模式)的增加。

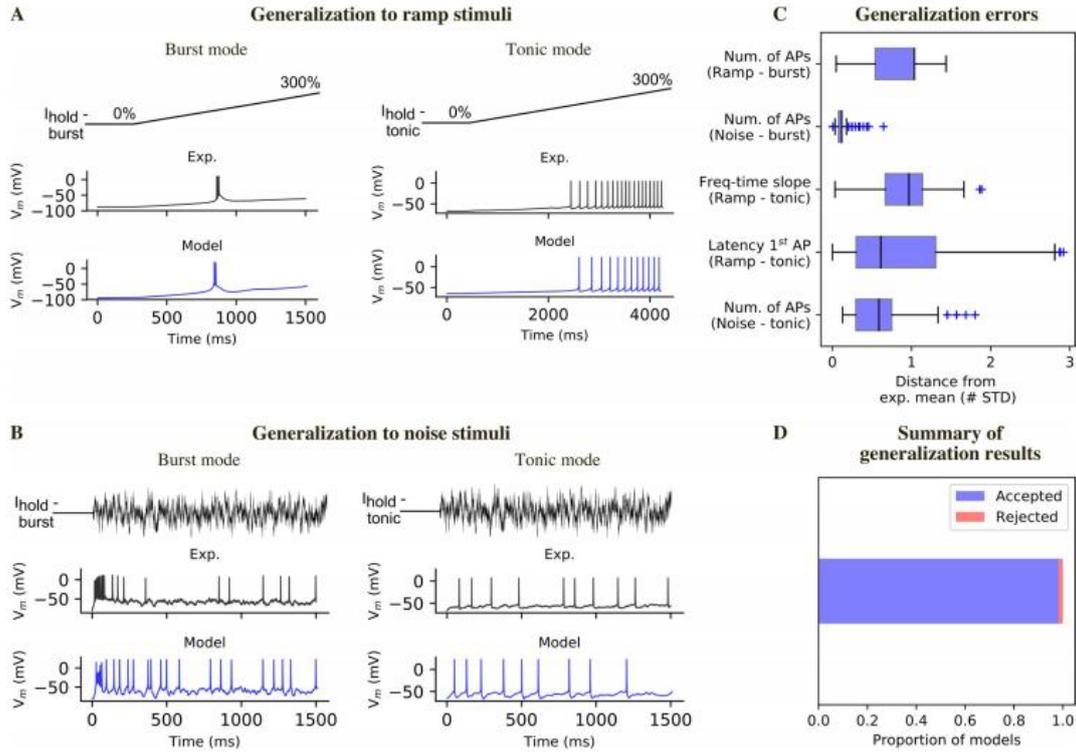


图 6: 模型的泛化。(A)在簇放电模式(左)和强直模式(右)下对斜坡电流注入的响应。(B)根据奥恩斯坦-乌伦贝克过程产生的噪声电流的响应,并根据不同的实验细胞和模型的兴奋性进行缩放(见方法)。(C)所有通过概化检验的模型的概化误差(均为概化误差 < 3 STD)。(D)通过概化检验的模型比例(未通过概化检验的模型示例见图 S4)。

虽然利用阶跃电流和斜坡电流可以拟合基于电导的模型,但这些刺激不同于突触输入,可以通过注入噪声电流来模拟。为了测试对这种类似网络的输入的反应,我们使用一个根据 Ornstein-Uhlenbeck (OU)过程[28]变化的噪声电流,将模型响应与实验数据进行比较。每个实验记录的细胞都用相同的 OU 输入刺激,按因子 w 进行缩放。实验上, w 是通过评估对先前刺激的反应来计算的。我们开发了一个类似的方法来产生噪音刺激硅(见方法)。在优化过程中,噪声电流被注入到保持电流的顶部。我们发现,模型很好地再现了阈下电位、峰值时间以及单峰值和簇放电的分布(图 6B)。此外,我们通过提取特征(如峰值数量),并将其与实验平均值进行比较,定量评估了对噪声刺激的泛化程度。

我们计算每个模型的泛化误差,其计算方法与优化误差类似(图 6C)。我们认为一个模型在泛化后是可接受的,如果它有所有的泛化误差 < 3 个 STD,我们发现大多数模型($>90\%$)通过了泛化检验(图 6D)。

电特性对小参数扰动的灵敏度

我们评估了模型对其参数值的小变化的稳健性。为此,我们每次对每个参数进行少量的更改(优化值的 $\pm 2.5\%$),并计算特征值。参数 p 和特征 y 之间的敏感度值为 2,意味着 p 的 3%的变化导致 f 的 6%的变化。我们将参数从影响最大到

影响最小排序，将特征从最敏感到最不敏感排序。

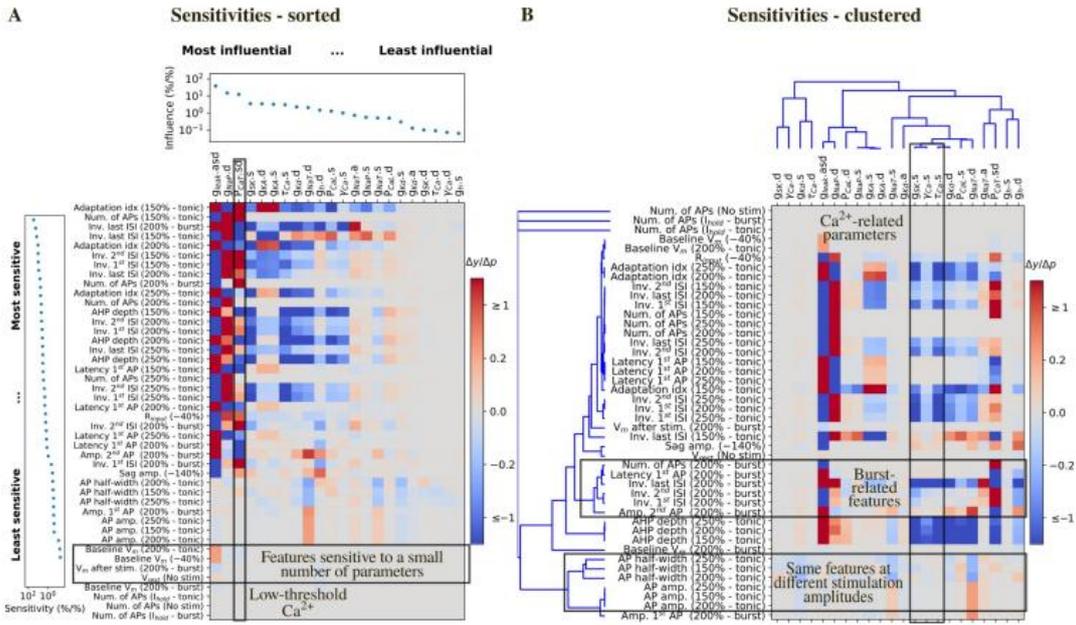


图 7: 当地的敏感性分析。(A)图 4 中 cNAD_itb 模型的特征值对参数值微小变化的敏感度。敏感度($\Delta y / \Delta p$)以热图的颜色表示。特征从最敏感到最不敏感排序, 参数从最具影响力到最不具影响力排序。最后三行是确保模型在没有输入或响应保持电流的情况下不会触发的特性。对参数值的微小变化并不期望使模型触发, 因此这些特征的灵敏度为 0。(B)灵敏度值与(A)相同, 灵敏度和影响相似的特征和参数聚类。

一些特征对参数变化更为敏感, 无论是灵敏度的大小还是参数的数量(如适应指数、峰间间隔的逆、ISIs、AHP 深度)。这些特征大部分描述了模型的点火模式, 它更多地依赖于不同离子电流之间的相互作用, 而不是特定的激活/失活动力学。相反, 与尖刺形状相关的特征对参数变化不太敏感(如 AP 半宽, AP 放大器), 因为它们更多地依赖于特定的离子电流动力学(如 I_{Kd} , I_L , I_{NaT})。一些特征受小参数变化的影响非常微弱, 例如基线电压, 它更多地依赖于保持电流幅值, 而不是模型参数(图 7A)。

漏电电流的电导是影响最大的参数(图 7A)。闪光的增加导致主音和簇放电性放电模式的放电频率(与 ISIs 相反)下降。当考虑欧姆定律时, 这些结果很容易解释: 增大闪漏意味着模型的输入电阻减小, 因此在相同的输入电流下, 模型的电压响应变小。第二个最具影响的参数是树突中持续钠电流 g_{NaP} 的电导, 它增加了从去极化电流预期的强直放电率。有趣的是, g_{NaP} 对低阈值簇放电的后期(ISI 末次簇放电的倒数)有影响, 表明低阈值簇放电是由 IT 激活启动的, 并受到 I_{NaP} 的调控。低阈值钙电流 P_{CaT} 渗透性的增加(已知是低阈值冲击的主要电流之一)增强了冲击放电反应(与 ISIs 相反, 即激发频率增加), 并对某些强直特征产生影响。增加高阈值钙电流 P_{CaL} 的体渗透性可降低强直放电率, 尽管是去极化电流。增加 P_{CaL} 意味着更高的 Ca^{2+} 内流和更高的 Ca^{2+} 激活钾电流(I_{SK})。 g_{SK} 参数确实对特征有类似的影响, 因此与调节细胞内钙动力学的 γ_{Ca} 和 τ_{Ca} 参数聚在一起(图 7B)。

凹陷幅度主要受闪影、 P_{CaT} 和 g_h 的变化影响，而凹陷幅度主要取决于 I_h 的活度。总之，每个参数至少影响一个特征。这些结果表明，该模型对参数值的微小变化具有较强的适应性，并且在优化过程中所有参数都受到一个或多个特征的约束。

然后分析哪些特征相似地依赖于参数的变化，因为它们可能在参数搜索过程中增加多余的自由度。图 7B 显示了与图 7A 相同的敏感性，按其相似性进行了聚类(参见方法)。将对相似参数组合敏感的特征聚类，以及基于相似参数对特征影响的特征聚类。不足为奇的是，在不同的电流刺激水平下测量到的相同的强直特征聚在一起(如 AP 振幅和半宽度、层次分析法深度、第一 ISI 潜伏期)和强直放电特征属于一个不同于簇放电特征的聚类。在强音模式下测量的一些特征(如 AP 半宽和 AP 放大器)主要依赖于 I_{NaT} 和 I_{Kd} 的动力学，因此它们聚集在一起： I_{NaT} 的电导增加了 AP 的振幅，并减少了其持续时间。对于爆炸中的第一 AP 的振幅也是如此。在簇放电模式下测量的特征具有相似的灵敏度，因为它们依赖于在相对超极化电位下活跃的电流(如 I_h 和 I_{CaT})。

保存模型发放属性与不同的形态

结合随机选择的两种不同的实验形态，对自适应和非自适应电子模型的参数进行优化，并与其他 48 种形态进行测试。考虑到根据树突的拓扑分析不能将其形态划分为不同的 m 型，且 TC 神经元被证明是电致密的[15]，我们期望在改变形态时电行为是守恒的。然而，不同的神经元由于表面积的变化，其输入电阻和流变基电流也有所不同。 R_{input} 和 I_{thr} 的变化使得优化过程中施加的电流幅值不足以产生适当的电压轨迹。因此，我们设计了一种算法来搜索保持电流，以获得目标保持电压(例如，分别为 -64 mV 和 -84 mV 的强直性和簇放电射击)和 I_{thr} 从所需的保持电压。通过计算优化过程中计算的相同特征误差来评估不同的 e-model/形态学组合(me-组合)(图 8A)。对于每个形态，我们选择产生最小最大误差的电子模型。我们选择 3 个 STD 值作为阈值来定义哪些 me 组合是可接受的[29]，在 48 个测试中得到 48 个可接受的 me 组合(图 8A)。所有 me 组合都复制了簇放电和强直性放电(图 8B)。

考虑到电模型对其他 48 种形态的推广效果良好，我们可以得出结论，模型神经元的形态特性非常相似，至少对电模型有影响的特性(如表面积、单元直径)是如此。

讨论

我们的目标是应用和扩展现有的数据驱动管道，以识别细胞类型，并建立 V B 丘脑皮层神经元模型，重现实验观察到的多种放电模式。通过引入额外的刺激方案和特征来抑制低阈值簇放电，我们成功地模拟了这些新型的激发类型。

利用形态学和电学数据对大鼠 VB TC 神经元的性质进行了研究。我们发现 TC 神经元有两种电型(e 型)，但无论是使用 Sholl 分析[21]还是树突分枝分析[20]，均未发现客观上不同的形态类型(m 型)。我们不能排除对这些方法的改进将揭示

不同的 m 型，类似于小鼠[30]视丘中描述的 m 型。我们也证明了自动参数搜索可以应用于建立生物物理和形态细节模型。该方法已被应用于皮质[9,10,16,17]、海马[31]、小脑颗粒神经元[32]和皮质脊髓神经元[33]的典型放电行为模型。据我们所知，这种自动参数搜索以前从未被用于捕捉丘脑神经元的不同放电模式和复杂的放电行为，如低阈值爆炸。标准化的电生理协议使我们首次在幼年大鼠中发现了以前在其他物种[7]中观察到的适应和非适应的 TC VB 神经元 e 型。这一发现表明，TC 神经元的内在特性有助于适应，这是在感觉信息到达新皮层之前，过滤不相关刺激的一个关键现象。需要进一步的实验来阐明内在机制和网络特性对体感觉系统适应的相对贡献。我们遵循并扩展现有约定[16,22,31]，将两种主要的 e 型称为连续非适应低阈值簇放电(cNAD_ltb)和连续适应低阈值簇放电(cA D_ltb)。

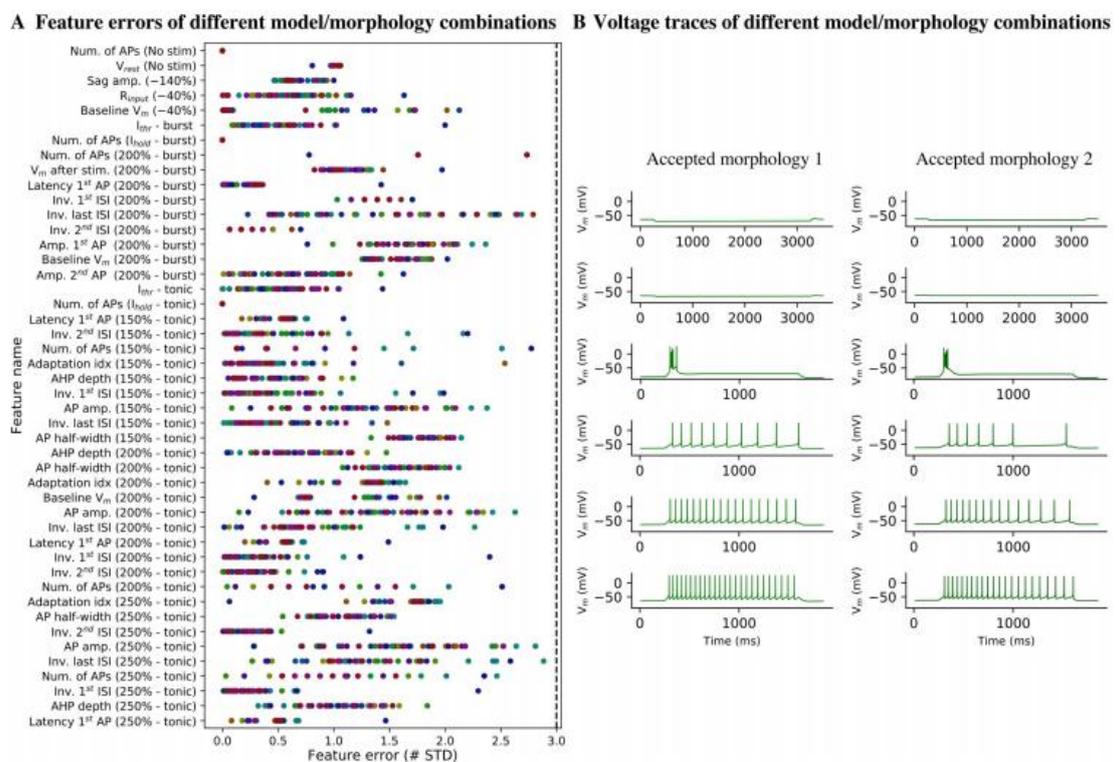


图 8: 不同实验形态的模型泛化。(A)图 4 所示的最佳电模型(电子模型)的特征误差应用于 50 种不同的 TC 细胞形态。每种形态都用不同的颜色表示。由于所有的特征误差均为 $< 3\text{STD}$ (虚线)。(B)两个可接受的电子模型/形态组合的电压响应示例。

在本研究中，我们通过使用实验数据明确地约束参数，而不手动调整其值，改进了 TC 神经元强直放电和簇放电的形态学和生物物理细节模型[12,13,15]。与之前的模型不同，我们选择了多目标优化方法，这是基于方法论和科学的原因:它更省时、可重复性更强，并且近似于生物神经元离子通道表达的可变性[31,34-36]，正如我们发现的可接受的解决方案家族所示。然而，旨在量化离子通道电导的实验是必要的，以评估这些解决方案是否落在生物范围之间。此外，我们对模型的泛化能力进行了测试，发现 90% 以上的模型与实验数据相比较。

尽管如此，在评估模型的泛化时，我们注意到将电压轨迹与实验数据进行比较时存在一些不准确的地方。例如，一些模型在响应簇放电模式的斜坡刺激时，倾向于产生小的瞬态振荡。考虑到所有离子电流的精确动力学是不可得的，而且从照明或其他模型导出的离子通道模型存在已知的局限性，这一结果并不令人惊讶。特别是，对低阈钙电流动力学的修正可以解释其他核和物种[39]中 TC 神经元产生振荡脉冲的倾向。更一般地说，我们包括了在以前的模型中使用的离子通道，并尽可能地用实验数据验证了这些通道。我们进行了广泛的文献综述，以使用从大鼠腹基底丘脑或其他一级丘脑核的 TC 神经元记录中获得的通道动力学，只要数据可用(见方法)。此外，我们不能排除在我们的模型中缺失了一些离子电流，而这些离子电流可以提高模型的适用性。

TC 神经元被证明是电致密的[15]，原则上可以被建模为一个单独的单元。然而，激活机制需要位于树突，以确保突触整合和扩增[40]。关于 TC 神经元树突中特定电导或放电特性的信息是有限的。因此，在我们的模型中，树枝状参数可能是不受约束的。然而，敏感性分析显示，树突参数似乎并不是最不受约束的，因为它们影响了不同的强直和簇放电相关特征。

我们在模型拟合和验证过程中加入了敏感度分析，这在计算神经科学中经常被忽略。虽然我们不能使用简单的单变量方法来探索多维参数相关性和离子通道表达的共同调节原则，但它有助于找到更好的参数优化约束。特性的选择确实是一个需要建模者小心和经验的步骤。此外，这种类型的灵敏度分析允许识别在优化过程中可以权衡的参数，以及可以删除的参数，以降低问题的维数。在我们的研究中，与钙动力学相关的参数以非常相似的方式影响特征。这种类型的分析在未来的工作中是特别重要的，旨在利用离子通道的全部多样性，可以从基因表达数据推断。基因表达数据还可以提供离子通道选择的额外约束，并指出我们的模型中缺失的那些。更详细地说，我们建议灵敏度分析应该是一个基本的工具，以选择哪些电导成功地优化可用的实验约束。我们展示的例子是一个局部方法，应用于优化问题的一个具体的解决方案，表明我们的模型是鲁棒的小参数变化。这种分析可以扩展到研究不同溶液附近的灵敏度如何变化。

总之，我们系统地研究了 VB TC 神经元的形态和电特性，并利用这些实验数据约束单个神经元模型，测试其泛化能力，评估其鲁棒性。进一步的工作将验证这些模型对突触活动的响应，以便将它们纳入丘脑皮层微回路[16]的大规模模型中。

方法

实验程序

实验数据的收集符合瑞士福利法和瑞士国家动物实验机构准则的伦理使用动物。在经过国家动物实验委员会的伦理审查后，瑞士州兽医办公室批准了这个项目。

所有实验均采用雄性和雌性 Wistar Han 幼年大鼠(P14-18)右半脑冠状或水平

切片(300 μm 厚度)进行。感兴趣的区域是使用 Paxinos 和 Watson 大鼠脑图谱[19]确定的。断头后,快速解剖脑,用冰冷标准 ACSF (mM: NaCl 125.0, KCl 2.50, MgCl₂ 1.00, NaH₂PO₄ 1.25, CaCl₂ 2.00, D-(+)- glucose 50.00, NaHCO₃ 50.00;pH 值 7.40, 充气 95% O₂ / 5% CO₂)。录音 VB 丘脑皮层的神经元的复杂表现在 34 C 标准 ACSF b 轴突仪器 Axopatch 200 放大器(美国分子设备)使用 5 7 钼硼硅吸量管,包含(mM): 110.00 K +葡萄糖酸,氯化钾 10.00,ATP-Mg₂ + 4.00, 10.00 Na₂-phosphocreatine, GTP-Na + 0.30, 10.00 消息灵通的,生物胞素 13.00;用 KOH 调节 pH 至 7.20, 渗透度 270 300。使用红外差示干涉对比视频显微镜(VX55 摄像机, Till Photonics, 德国, BX51WI 显微镜, Olympus, 日本)观察细胞。

采用 ITC-18 数字化板(美国, instruments)以 10kHz 采样膜电位, 该数字化板由 IGOR Pro (Wavemetrics, 美国)内定制编写的软件控制。电压信号低通滤波(贝塞尔, 10 kHz), 采集后校正为 14 mV 的液体结电位(LJP)。只使用具有串联电阻 25mo 的细胞。

在达到整个细胞结构后,将电流刺激的电池注入细胞,并重复 24 次(电子代码)。在整个协议中,我们定义了偏移电流,以便在 LJP 校正之前将细胞保持在 50 mV(强直性放电)或 70 mV(簇放电),并在整个协议中应用它们。实验中阶梯电流和斜坡电流的注入延迟为 250 ms。在模型中,刺激被注入了 800 毫秒的延迟,以允许由于初始化而产生的瞬态衰减。将每个刺激归一化为每个细胞的流变基电流,在线计算引起一个脉冲的电流(刺激 TestAmp, 持续时间 1350 ms)。为了拟合和检验模型,实验中使用的刺激是:

IDRest:当前步长为 1350ms,以 25%的增量不同幅度水平注入(范围 50 300% 阈值)。IDRest 被重命名为模型中的 Step。

IDThresh:当前步长,持续时间 270 ms, 增量 4%(范围 50 130%)。

IV:超极化和去极化步骤, 3000 ms, 20%增量注射(范围 140 60%)。

SponNoHold:用刺激的前 10 秒计算静息膜电位。不施加电流或刺激。

SponHold:这个刺激的前 10 秒被用来计算用于保持细胞在目标电位的保持电流。

PosCheops:电流从 0 到 300%的斜坡,从 300 到 0%的持续时间逐渐缩短(400 0 毫秒, 2000 毫秒, 1250 毫秒)。为了在强音模式下测试模型,我们在刺激中使用了第一个增加的斜坡,而在簇放电模式中使用了最后一个斜坡。我们选择最后一个是因为生物细胞更有可能产生爆炸,而它们在前两个斜坡中是沉默的。

NOISEOU3:根据响应 IDRest 协议的峰频率,对每个 cell 的原始波进行缩放和偏移。从频率电流曲线中提取比例因子 w , 对应于使细胞在 7.5 Hz 时放电的电流值。

完全染色的神经元和高对比度的神经元将在 3D 中重建,并按照前面描述的 [16]进行收缩校正。重建采用 Neurolucida 系统(MicroBrightField)。染色细胞的位置是通过覆盖染色切片并对 Paxinos 和 Watson 大鼠寰椎[19]手工应用仿射变换来确定的。

电气特性提取

利用 Electrophys Feature Extraction Library (eFEL)[42]进行电特征提取。我们从强直性模式的记录中计算出适应指数(AI)(步骤 200%阈值), 并将 TC VB 神经元分类为适应(AI>= 0.029)和非适配(AI<0.029)电气类型。利用 eFEL 特征 adaptation_index2 计算 AI, 并对应于两个连续穗间间隔(ISI)的差值之和归一化的平均值。在将一个高斯混合模型拟合到双峰数据后, 使用 R 的可用例程来计算截止值[43,44]。为了将来自不同细胞的数据进行分组并产生群体特征, 我们将每个细胞的流变基电流对所有刺激进行归一化处理。为了计算 I_{thr} , 我们使用 ID Rest 和 IDThresh, 并选择引起单个脉冲的最小振幅。结合电压特征, 提取了所有实验刺激的平均保持电流值和阈值。特性描述和计算细节可在[42]在线。优化和泛化过程中施加的当前刺激直接从实验值中获得, 或按照实验程序自动计算出来(如噪声刺激)。

形态学分析

对重建的形态进行分析, 以客观识别不同的形态类型。使用 k-sample Anderson-Darling 统计量对每对细胞的 sh1 谱进行统计检验。这种检验优于最常见的 Kolmogorov-Smirnov 检验, 因为它不假设样本来自连续分布。不同的肖尔剖面实际上是与离散球体相交的分析。

为了比较每种形态的拓扑描述, 我们将持久性条形码转换为持久性图像, 并计算它们的距离, 如[20]所示。简单地说, 我们将持久性条形码(编码神经元树中一个分支的起始和结束径向距离)转换为持久性图。在持久性关系图中, 每个条形码条都被转换成 2D 空间中的一个点, 其中 X 和 Y 坐标是每个条码的起始和结束径向距离。然后应用高斯核将持久化图转换为持久化图。我们使用 NeuroM[45]库来执行 Sholl 和形态测量学分析。

离子电流模型

我们使用霍奇金-赫胥黎类型的离子电流模型, 从神经科学文献中已有的动力学方程开始。除了离子电动力学, 我们还利用 neuro 策展人[46]软件存储了实验条件的信息, 如温度和 LJP。只要有数据, 我们就将模拟电压钳实验与幼年大鼠的实验数据进行比较。离子电流 I_i 定义为膜电位 V 、最大电导密度 g_i 和反转电位 E_i 的恒定值的函数

$$I_i = g_i m_i^x h_i^y (v - E_i)$$

m_{ion} 和 h_{ion} 表示激活和失活的概率(在 0 和 1 之间变化), 用整数指数 x 和 y 表示。每个概率根据

$$n'(v) = (n_{\infty}(v) - n) / \tau_n(v)$$

其中 $n_{\infty}(v)$ 是电压的函数, 表示稳态激活/失活函数(通常用玻尔兹曼曲线拟合), $\tau_n(v)$ 是电压相关的时间常数。这种形式主义的例外是离子电流不灭活($y = 0$)和

离子电流与(in)激活过程介导的两个或更多的时间常数。钙电流(I_{CaT} 和 I_{CaL})根据 Goldman-Hodgkin-Katz 常数场方程进行建模, 其中渗透率值代替电导值[47]。

快速瞬时钠电流 I_{NaT} 和延迟钾电流 I_{Kd} 。 I_{NaT} 和 I_{Kd} 取自以前的 VB 核[12]大鼠 TC 神经元模型, 可在 SenseLab ModelDB 上获得(加入号:279)。将 I_{NaT} 与 P7-11 大鼠背外侧膝状核(dLGN)[48]神经元的瞬时钠电流记录进行比较。

低阈值激活(t 型)钙电流 I_{CaT} 。 I_{CaT} 模型取自[12], 可在线获得(ModelDB, 登录号:279)。该模型基于 sd 大鼠(P7-12) VB 神经元在室温下的数据, 经-9mV LJP[11]校正。

超极化激活阳离子电流。 I_h 的稳态激活来源于 P10-20 Long-Evans 大鼠的 V B 丘脑神经元, 并已在最初发表的[49]中修正为-10 mV LJP, 使用的方程为

$$m_{\infty} = 1/(1 + \exp[(v + 86.4)/11.2])$$

激活的时间常数被建模为[50], 根据成年豚鼠[51]的 dLGN 数据推导出 I_h 的数学描述。描述活化随时间变化的方程为

$$\tau_m = 1/[\exp(-14.59 - 0.086v) + \exp(-1.87 + 0.0701v)]$$

通道 EH 的平衡电位为-43 mV。

持续钠电流 I_{NaP} 。我们在 longevans 大鼠(P25-P35)[52]的嗅内神经元记录的基础上, 将 I_{NaP} 建模为[17]。该模型可在 ModelDB 中获取, 登录号:139653。稳态激活按[48]修改, 稳态失活按[14]修改。原始稳态激活数据在室温(22-24 °C)下记录, 并校正为-6/ -7 mV LJP。

快速瞬态(a 型)钾电流 I_{KA} 。 I_{KA} 的数学公式是基于 sd 大鼠(P7-15) VB 神经元在室温(22-24 °C)[11]下记录的数据。 $A Q_{10} = 2.8$ 是通过实验确定的, 并用于不同温度下的模拟。在最初的实验中, 一个小的 LJP (< 4mV)测量, 未校正。电流有一个快速和一个缓慢的分量, 由两个激活变量和两个失活变量表示。该电流模型由[14]的作者提供。

高阈值(l 型)钙电流 I_{CaL} 。 I_{CaL} model 与之前发表的[14]TC neurons model 相同。该模型基于离体豚鼠海马神经元的神经数据, 在室温(20 - 22°C)下记录, 并对原始模型修正中包含的玻尔兹曼曲线激活参数进行了修改。小 LJP (<3 mV)未纠正[50]。 $A Q_{10}$ 为 3, 用于不同温度下的模拟。

钙激活钾电流。 TC 神经元表达 BK 型[53]和 SK 型钙活化钾通道[54]基因。 BK 型电流模型, 类似于 IC 电流, 已经被用于建模 TC 神经元[14,50,53]。然而, 目前还没有关于哺乳动物神经元中这种电流特征的数据。因此, 我们只包括一个 ISK 模型(可在 ModelDB 上获得, 登录号为。大鼠爪蟾卵母细胞[55]的 mRNA 表达数据。

细胞内钙动力学。采用简单的指数衰减机制模拟细胞内钙离子动态(ModelDB, accession no. 139653)。 I_{CaT} 和 I_{CaL} 均对细胞内钙浓度有影响。

此外, 我们还包括一种电压不敏感的膜 I_{leak} 。平衡电位为-79 mV, 与我们实验记录的平均静息电位相对应。

仿真与参数优化

采用 NEURON 7.5 软件对[56]进行仿真。我们在所有的仿真中都使用了 NEURON 变量时间步长方法。为了进行空间离散化，将每个剖面划分为 40 μm 长度的片段。在优化推广过程中，设置了以下全局参数:初始模拟电压(-79 mV)、模拟温度(34 C)、比膜电容(1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$)、所有截面的比胞内电阻率 100 Ocm ，钠平衡电位和钾平衡电位分别为 50 mV 和-90 mV。

采用基于指标进化算法(Indicator Based Evolutionary Algorithm, IBEA)的 BluePyOpt[18]模型对实验数据进行拟合。每次优化运行都用三种不同的随机种子重复进行，并对 100 个个体进行 100 代评估。在计算集群的 48 个 CPU 内核(Intel Xeon 2.60 GHz)上，使用 iPython ipyparallel 包并行地对这 300 个个体进行了 100 代的评估，耗时 21 到 52 小时。每次优化运行通常会生成数十或数百个唯一可接受的解决方案，定义为所有特征误差低于实验平均值 3 个 STD 的模型。

敏感性分析

我们通过每次改变一个参数值(pm)，并从电压轨迹(y_+ 和 y_-)计算电气特性，对优化解决方案进行了灵敏度分析。我们将灵敏度定义为归一化特征变化与参数变化之间的比值，对于光滑函数，该比值近似于偏导数[57,58]。用优化后的特征值对特征变化进行归一化处理。对于参数值的微小变化，我们假设特征与参数线性相关。因此，我们可以线性化特征和参数之间的关系，围绕一个优化参数集，并计算导数。用中心差分格式[57]计算导数。

$$\frac{\partial y_n}{\partial p_m} \approx \frac{y_n^+ - y_n^-}{2\Delta p_m}$$

我们收集了 $N \times M$ 雅可比矩阵中的导数(灵敏度)，其中 N 表示特征个数， M 表示参数个数。

为了对参数和特征进行排序，我们分别从雅可比矩阵的列和行计算它们的规范(平方和值的平方根)，从而计算它们的相对重要性。为了基于对特征的相似影响对参数进行聚类，并对同样依赖于参数的特征进行聚类，我们使用列(或行)之间的角度来计算参数(或特征)之间的距离 D

$$D = 1 - |\cos \theta|$$

如果它们以相似的方式依赖于参数 $meters$ ，则被认为是相似的特性，与符号或大小无关。

支持信息

S1 图形态分析。(A)丘脑皮层(TC)形态类型的形态测量学。每个直方图显示了神经元级别(第一行)或树突树级别(第二行)的基本形态特征。(B)所有 TC 形态的持久性条形码之间的距离矩阵。与图 2A 相关)。(C) k 样本 Anderson-Darling 统计量的 p 值。它检验了原假设，即每对形态的 sh1 轮廓是来自相同的群体。对于多次比较， p 值没有进行校正，这表明我们不能拒绝大多数形态对的原假设(在

0.05 显著性水平下)。与图 2B 有关。(TIF)

图 4 所示模型的特征误差两种优化模型的所有特征误差的详细视图;如果错误栏缺失,则错误值为 0。(TIF)

S3 图实验记录和模型的痕迹示例。来自 10 个不同的实验电池和模型的样品的电压轨迹,对应于图 5C 所示的特征。(TIF)

S4 图斜坡刺激下实验电压和模型电压响应的变异性。(A)实验细胞和模型显示了三种不同类型的行为,记录在簇放电模式下:无放电(绿色),小的低阈值脉冲(蓝色),低阈值脉冲(低阈值脉冲顶部有钠脉冲,橙色)。(B)倾向于有重复簇放电或尖峰行为的模型的例子。(TIF)

S1 电气特征数据集。包含所有实验细胞的实验电特性的电子表格,分成三份,两份是两种电类型的主音模式录音,一份是簇放电模式录音。图 1C、图 3、图 4C、图 5C 和图 8A 使用了特征及其均值和标准差。(XLSX)

致谢

我们感谢我们的同事 Grigori Chevtchenko 和 Nicolas Antille 渲染和可视化 3D 重建形态,以及 Rodrigo de Campos Perin 监督和管理实验数据采集。

参考文献

1. Sherman SM. The thalamus is more than just a relay. *Current opinion in neurobiology*. 2007; 17(4):417–422. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.07.003> PMID: 17707635
2. Francis JT, Xu S, Chapin JK. Proprioceptive and cutaneous representations in the rat ventral posterolateral thalamus. *Journal of neurophysiology*. 2008; 99(5):2291–2304. <https://doi.org/10.1152/jn.01206.2007> PMID: 18287546
3. Jones E. *The thalamus* 2nd ed. Cambridge University Press Cambridge, UK; 2007.
4. McAllister J, Wells J. The structural organization of the ventral posterolateral nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 1981; 197(2):271–301. <https://doi.org/10.1002/cne.901970208> PMID: 7276236
5. Llinás R, Jahnsen H. Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro. *Nature*. 1982; 297(5865):406. PMID: 7078650
6. Jahnsen H, Llinás R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *The Journal of physiology*. 1984; 349(1):205–226.
7. Turner JP, Anderson CM, Williams SR, Crunelli V. Morphology and membrane properties of neurones in the cat ventrobasal thalamus in vitro. *The Journal of Physiology*. 1997; 505(3):707–726.
8. Connelly WM, Crunelli V, Errington AC. Variable action potential backpropagation during tonic firing and low-threshold spike bursts in thalamocortical but not thalamic reticular nucleus neurons. *Journal of Neuroscience*. 2017;0015–17.
9. Druckmann S, Banitt Y, Gidon AA, Schürmann F, Markram H, Segev I. A novel multiple objective optimization framework for constraining conductance-based neuron models by experimental data. *Frontiers in neuroscience*. 2007; 1:1.10. Gouwens NW, Berg J, Feng D, Sorensen SA, Zeng H, Hawrylycz MJ, et al. Systematic generation of biophysically detailed models for diverse cortical neuron types. *Nature communications*. 2018; 9 (1):710. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02718-3> PMID: 29459718
11. Huguenard JR, McCormick DA. Simulation of the currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons. *Journal of neurophysiology*. 1992; 68(4):1373–1383. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.4.1373> PMID: 1279135
12. Destexhe A, Neubig M, Ulrich D, Huguenard J. Dendritic low-threshold calcium currents in thalamic relay cells. *Journal of Neuroscience*. 1998; 18(10):3574–3588. PMID: 9570789

13. Rhodes PA, Llinás R. A model of thalamocortical relay cells. *The Journal of physiology*. 2005; 565 (3):765–781.
14. Amarillo Y, Zagha E, Mato G, Rudy B, Nadal MS. The interplay of seven subthreshold conductances controls the resting membrane potential and the oscillatory behavior of thalamocortical neurons. *Journal of Neurophysiology*. 2014; 112(2):393–410. <https://doi.org/10.1152/jn.00647.2013> PMID: 24760784
15. Connelly WM, Crunelli V, Errington AC. The global spike: conserved dendritic properties enable unique Ca²⁺ spike generation in low-threshold spiking neurons. *Journal of Neuroscience*. 2015; 35 (47):15505–15522. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2740-15.2015> PMID: 26609149
16. Markram H, Müller E, Ramaswamy S, Reimann MW, Abdellah M, Sanchez CA, et al. Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry. *Cell* 2015; 163(2):456–492. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.029> PMID: 2645148
17. Hay E, Hill S, Schürmann F, Markram H, Segev I. Models of neocortical layer 5b pyramidal cells capturing a wide range of dendritic and perisomatic active properties. *PLoS computational biology*. 2011; 7(7): e1002107. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002107> PMID: 21829333
18. Van Geit W, Gevaert M, Chindemi G, Rossert C, Courcol J-D, Müller EB, et al. BluePyOpt: leveraging open source software and cloud infrastructure to optimise model parameters in neuroscience. *Frontiers in neuroinformatics*. 2016; 10:17. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00017> PMID: 27375471
19. Paxinos G, Watson C. *The rat brain atlas in stereotaxic coordinates*. San Diego: Academic. 1998;
20. Kanari L, Dłotko P, Scolamiero M, Levi R, Shillcock J, Hess K, et al. A topological representation of branching neuronal morphologies. *Neuroinformatics*. 2018; 16(1):3–13. <https://doi.org/10.1007/s12021-017-9341-1> PMID: 28975511
21. Sholl DA. Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *Journal of anatomy*. 1953; 87(Pt 4):387.
22. Ascoli GA, Alonso-Nanclares L, Anderson SA, Barrionuevo G, Benavides-Piccione R, Burkhalter A, et al. Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nature reviews Neuroscience*. 2008; 9(7):557–568. <https://doi.org/10.1038/nrn2402> PMID: 18568015
23. Almog M, Korngreen A. Is realistic neuronal modeling realistic? *Journal of neurophysiology*. 2016; 116 (5):2180–2209. <https://doi.org/10.1152/jn.00360.2016> PMID: 27535372
24. Williams SR, Stuart GJ. Action potential backpropagation and somato-dendritic distribution of ion channels in thalamocortical neurons. *Journal of Neuroscience*. 2000; 20(4):1307–1317. PMID: 10662820

25. Errington AC, Renger JJ, Uebele VN, Crunelli V. State-dependent firing determines intrinsic dendritic Ca²⁺ signaling in thalamocortical neurons. *Journal of Neuroscience*. 2010; 30(44):14843–14853. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2968-10.2010> PMID: 21048143
26. Espinosa F, Torres-Vega MA, Marks GA, Joho RH. Ablation of Kv3.1 and Kv3.3 Potassium Channels Disrupts Thalamocortical Oscillations In Vitro and In Vivo. *J Neurosci*. 2008 May 21; 28(21):5570–81. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0747-08.2008> PMID: 18495891
27. Velazquez JLP, Carlen PL. Development of firing patterns and electrical properties in neurons of the rat ventrobasal thalamus. *Developmental brain research*. 1996; 91(2):164–170. PMID: 8852366
28. Pozzorini C, Mensi S, Hagens O, Naud R, Koch C, Gerstner W. Automated high-throughput characterization of single neurons by means of simplified spiking models. *PLoS computational biology*. 2015; 11 (6):e1004275. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004275> PMID: 26083597
29. Hay E, Schurmann F, Markram H, Segev I. Preserving axosomatic spiking features despite diverse dendritic morphology. *Journal of neurophysiology*. 2013; 109(12):2972–2981. <https://doi.org/10.1152/jn.00048.2013> PMID: 23536715
30. Krahe TE, El-Danaf RN, Dilger EK, Henderson SC, Guido W. Morphologically distinct classes of relay cells exhibit regional preferences in the dorsal lateral geniculate nucleus of the mouse. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(48):17437–17448. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4370-11.2011> PMID: 22131405
31. Migliore R, Lupascu CA, Bologna LL, Romani A, Courcol J-D, Antonel S, et al. The physiological variability of channel density in hippocampal CA1 pyramidal cells and interneurons explored using a unified data-driven modeling workflow. *PLoS computational biology*. 2018; 14 (9):e1006423. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006423> PMID: 30222740
32. Masoli S, Rizza MF, Sgritta M, Van Geit W, Schurmann F, D'Angelo E. Single neuron optimization as a basis for accurate biophysical modeling: the case of cerebellar granule cells. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017; 11:71. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00071> PMID: 28360841
33. Neymotin SA, Suter BA, Dura-Bernal S, Shepherd GMG, Migliore M, Lytton WW. Optimizing computer models of corticospinal neurons to replicate in vitro dynamics. *Journal of Neurophysiology*. 2016 Oct 19; 117(1):148–62. <https://doi.org/10.1152/jn.00570.2016> PMID: 27760819
34. Schulz DJ, Goaillard J-M, Marder E. Variable channel expression in identified single and electrically coupled neurons in different animals. *Nature neuroscience*. 2006; 9(3):356. <https://doi.org/10.1038/nn1639> PMID: 16444270
35. Taylor AL, Goaillard J-M, Marder E. How multiple conductances determine electrophysiological properties in a multicompartment model. *Journal of Neuroscience*. 2009; 29(17):5573–5586. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4438-08.2009> PMID: 19403824

36. O’Leary T, Williams AH, Caplan JS, Marder E. Correlations in ion channel expression emerge from homeostatic tuning rules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110(28):E2645– E2654.
37. Ranjan R, Khazen G, Gambazzi L, Ramaswamy S, Hill SL, Schurmann F, et al. Channelpedia: an integrative and interactive database for ion channels. *Frontiers in neuroinformatics*. 2011; 5:36. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00036> PMID: 22232598
38. Podlaski WF, Seeholzer A, Groschner LN, Miesenbock G, Ranjan R, Vogels TP. Mapping the function of neuronal ion channels in model and experiment. *Elife*. 2017; 6:e22152. <https://doi.org/10.7554/eLife.22152> PMID: 28267430
39. Wei H, Bonjean M, Petry HM, Sejnowski TJ, Bickford ME. Thalamic burst firing propensity: a comparison of the dorsal lateral geniculate and pulvinar nuclei in the tree shrew. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(47):17287–17299. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6431-10.2011> PMID: 22114295
40. Connelly WM, Crunelli V, Errington AC. Passive synaptic normalization and input synchrony-dependent amplification of cortical feedback in thalamocortical neuron dendrites. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36(13):3735–3754. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3836-15.2016> PMID: 27030759
41. Tennøe S, Halnes G, Einevoll GT. Uncertainty: A Python Toolbox for Uncertainty Quantification and Sensitivity Analysis in Computational Neuroscience. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2018; 12:49. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00049> PMID: 30154710
42. BlueBrain. BlueBrain/eFEL [Internet]. 2018. Available from: <https://github.com/BlueBrain/eFEL>
43. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. Boston, MA: RStudio, Inc.; 2016. Available from: <http://www.rstudio.com/>
44. Choisy M. Identifying a cutoff value from bimodal data [Internet]. 2018. Available from: <http://marchoisy.free.fr/fmm/index.html>
45. BlueBrain. BlueBrain/NeuroM [Internet]. 2018. Available from: <https://github.com/BlueBrain/NeuroM>
46. O’Reilly C, Iavarone E, Hill SL. A Framework for Collaborative Curation of Neuroscientific Literature. *Frontiers in neuroinformatics*. 2017; 11:27. <https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00027> PMID: 28469570
47. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophysical Journal*. 1978; 22(2):283–294. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(78\)85489-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(78)85489-7) PMID: 656545
48. Parri HR, Crunelli V. Sodium current in rat and cat thalamocortical neurons: role of a non-inactivating component in tonic and burst firing. *Journal of Neuroscience*. 1998; 18(3):854–867. PMID: 9437007

49. Budde T, Biella G, Munsch T, Pape H-C. Lack of Regulation by Intracellular Ca²⁺ of the Hyper Polarization-Activated Cation Current in Rat Thalamic Neurons. *The Journal of physiology*. 1997; 503(1):79–85.
50. McCormick D a, Huguenard JR. A model of the electrophysiological properties of thalamo cortical relay neurons. *Journal of neurophysiology*. 1992; 68(4):1384–1400. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.4.1384> PMID: 1331356
51. McCORMICK DA, Pape H-C. Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *The Journal of physiology*. 1990; 431(1):291–318.
52. Magistretti J, Alonso A. Biophysical properties and slow voltage-dependent activation of a sustained sodium current in entorhinal cortex layer-II principal neurons: a whole-cell and single-channel study. *The Journal of general physiology*. 1999; 114(4):491–509. <https://doi.org/10.1085/jgp.114.4.491> PMID: 1049866
53. Ehling P, Cerina M, Meuth P, Kanyshkova T, Bista P, Coulon P, et al. Ca²⁺-dependent large conductance K⁺ currents in thalamocortical relay neurons of different rat strains. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2013; 465(4):469–480. <https://doi.org/10.1007/s00424-012-1188-6> PMID: 23207578
54. Gymnopoulos M, Cingolani LA, Pedarzani P, Stocker M. Developmental mapping of small-conductance calcium-activated potassium channel expression in the rat nervous system. *Journal of Comparative Neurology*. 2014; 522(5):1072–1101. <https://doi.org/10.1002/cne.23466> PMID: 24096910
55. Kohler M, Hirschberg B, Bond C, Kinzie JM, Marrion N, Maylie J, et al. Small-conductance, calcium-activated potassium channels from mammalian brain. *Science*. 1996; 273(5282):1709–1714. PMID: 8781233
56. Hines ML, Carnevale NT. The NEURON simulation environment. *Neural computation*. 1997; 9 (6):1179–1209. PMID: 9248061
57. Weaver CM, Wearne SL. Neuronal firing sensitivity to morphologic and active membrane parameters. *PLoS Computational Biology*. 2008; 4(1):e11. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0040011> PMID: 18208320
58. Olifer AV. Neuronal Parameter Sensitivity. In: Jaeger D, Jung R, editors. *Encyclopedia of Computational Neuroscience* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cited 2018 Dec 19]. p. 1–6. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_172-1