

生物物理模型解释了发育中的视网膜中的自发簇放电行为

Dora Matzakos-Karvouniari¹, Lionel Gil², Elaine Orendorf³, Olivier Marre³, Serge Picaud³, Bruno Cessac¹

¹生物视觉团队, 蓝色海岸大学, 英里亚, 法国

² INPHYNI, 蓝色海岸大学, 法国, 索菲亚安蒂波利斯

³ 法国巴黎视觉学院

有关材料的函件和要求应寄至 B.C.(电子邮件:bruno.cessac@inria.fr)

摘要

在早期发育过程中, 活动波在视网膜上传播, 并在早期视觉系统的正确布线中起关键作用。在视网膜发育的特定阶段(第二阶段), 这些波由称为星爆无轴突细胞(SACs)的瞬态神经元网络触发, 显示出在进一步成熟时消失的簇放电活动。未成熟 SAC 的自发簇放电和瞬时兴奋性的潜在机制尚不完全清楚。虽然一些模型试图重现视网膜波, 但它们都没有能够模仿单个 SAC 的有节奏的自主簇放电, 并揭示这些细胞在发育过程中如何改变其内在特性。在这里, 我们介绍了一个基于生物物理学的数学模型, 该模型使我们能够重现 SAC 的簇放电活动, 并提出一种合理, 通用和强大的机制来产生它。控制重复放电的核心参数是快速去极化 V 门控钙通道和超极化 V 门控钾通道。簇放电的静止阶段由超极化后缓慢(sAHP)控制, 由钙依赖性钾通道介导。基于分岔分析, 我们展示了生物物理参数, 调节钙和钾活性, 如何控制自发发生的快速振荡活动, 然后是单个 SAC 中的长难治期。我们对电压依赖性钾通道对 SAC 的兴奋性特性的作用以及这种兴奋性随发展的演变进行了可测试的实验预测。我们还提出了一种解释, 说明 SACs 如何在簇放电期表现出很大的变异性, 正如在 SAC 网络内以及跨不同物种的实验所观察到的那样, 但基于一种简单, 独特的机制。正如我们所讨论的, 这些在细胞水平上的观察对视网膜波的描述有深远的影响。

介绍

视网膜波, 在许多脊椎动物物种中观察到 - 雏鸡 1 雪貂 2 小鼠 3 海龟 4 猕猴 5 等是在发育中的视网膜中传播的自发性活动簇放电, 并在塑造视觉系统和视网膜回路中起着重要作用。它们是由于固有的单细胞特性(兴奋性和长耐火性)和网络相互作用的结合而出现的 6。在发育中的视网膜中, 波在三个连续的阶段中进化, 主要特征在于不同类型的突触传递: 间隙连接(I 期)、乙酰胆碱(II 期)和谷氨酸(III 期)7 并由特定细胞类型的瞬态网络介导。这种细胞的一种重要类型是星爆 Amcrine 细胞(SACs), 它们参与成熟视网膜的方向选择性 8, 9。由于它们特殊的不对称突触分布的兴奋性和抑制性突触。然而, 在早期发育过程中, 这些细胞具有不同的作用; 它们负责通过其自主内在细胞机制诱导的自发簇放电行为引

发 II 期视网膜波 6。此活动在成熟后完全消失 6。在第二阶段，SACs 构成自主簇放电器的瞬态网络，通过胆碱能耦合，实现机会性局部同步。在尚未确定的条件下，同步簇放电器的局部区域可以产生传播波。虽然 II 期视网膜波在实验中得到了相当彻底的研究 1-3 以及理论上通过几种建模方法 10-13(参见这些模型的简短回顾和与我们的模型比较)仍然存在现有研究尚未解决的重要问题。到目前为止，以前的模型还无法理解生物物理参数(如电导)在此阶段如何影响 SAC 的活性。这个问题很重要，因为其中一些参数在发育过程中会发生变化，或者可以通过药理学进行控制，对单个 SAC 簇放电产生巨大影响 6, 14。最后，尽管 I I 期视网膜波无处不在，但实验显示，不同物种的 SAC 簇放电期存在巨大差异。SACs 是否因物种而异，或者是否存在一种常见的簇放电机理，在这种机制下，该周期对生理参数的变化非常敏感？

本着以往作品的精神 15-17 使用动力系统和分岔理论来表征神经系统，我们开发了 SAC 簇放电的彻底建模，准确地再现了 Zheng 等人在开创性论文中所做的实验观察 6, 14。其中几个是第一次。除了新的理论预测外，我们还提出了一个简单的场景，用于 SAC 簇放电机理及其在发育过程中的演变，可以通过实验进行测试。簇放电在神经元建模文献中得到了彻底的研究 18，以及生成它的可能分岔方案。通过我们的分析，我们确定了哪些参数对于控制在发育过程中或药理学上自然发生的未成熟 SAC 的瞬时簇放电至关重要。由于参数变化受到生物物理约束限制在小范围内，我们的假设是，在发育过程中，SACs 接近分岔点，因此使它们对小的生理参数变化敏感。

更准确地说，我们提出描述和解释郑等人的实验观察结果。6.14 在单个未成熟的 SAC 动力学上，在以下理论框架中：SACs 簇放电，因为在第二阶段，它们接近(鞍节点)分岔，驱动细胞从静止状态到快速振荡。分岔是由膜电位的微小变化触发的，这是由于噪声或其他细胞效应。在这种分岔之后，SACs 保持在快速重复放电的状态，触发慢钙门控钾通道的激活，产生缓慢的超极化电流(sAHP)。这种电流最终将细胞驱动到同斜分岔。结果，细胞返回到静止状态，允许在超极化阶段后很长一段时间。这种分岔分析揭示了 SAC 节律簇放电的机制，可根据生物物理学和 Zheng 等人的实验进行解释 6, 14。关于个体未成熟的 SAC 动力学。此外，我们将快速电压门控钾通道确定为参与簇放电的快速超极化通道的可能候选者(据我们所知，尚未通过实验确定)。基于 19-20 我们建议他们可以是 Kv_3 类型。这就引出了我们对 Kv_3 作用的猜想。钾电导变化，可能作用于发育过程中 SACs 兴奋性的瞬态内在特性。此外，接近分岔对 SAC 的间爆间隔有强烈影响。它自然与高变异性有关，这可以解释在网络中观察到的广泛间爆周期 21，以及跨物种 10。正如我们所展示的，较小的外部电流(~5 pA)会强烈影响 SAC 的间爆间隔。这意味着，在胆碱能耦合的 SAC 网络中，簇放电期具有广泛的内在变异性，由简单的分岔论证产生，而不需要外源机制。在讨论部分，我们简要讨论了一组这种不均匀的簇放电器如何在没有任何比现有胆碱能相互作用之外的任何其他机制的情况下实现同步和波生成。关于附近自主簇放电者之间胆碱能

相互作用如何产生类似波的群体水平行为的一般性讨论，其传播方式与实验中观察到的类似(参见 22-24)。

本文组织如下。“结果”部分介绍了模型定义，分岔分析以及该分析得出的主要结论，包括实验预测。“讨论”部分主要致力于对我们的理论结果的生物学解释，以及它们对视网膜波描述的影响。最后，在方法中，我们提供了我们工作的技术方面，包括模型方程的生物物理推导，以及论文中使用的数学计算。我们还在本节中简要回顾了现有模型的比较。

结果

在视网膜发育过程中，星爆无轴突细胞(SACs)是神经节细胞层正上方形成晶格的细胞，被发现表现出自发的内在节律性簇放电活动，其在成熟时消失⁶。在下文中，我们推导出一组生物物理方程，描述了未成熟 SAC 的簇放电活性，之后对其簇放电中涉及的离子电流进行了实验观察⁶。我们校准方程参数，以重现在^{6, 14}对我们模型的分析导致了我们的核心假设，即 SAC 的静止状态位于分岔点附近，这意味着参数的微小变化可能导致细胞动力学的突然变化。这一假设对于未成熟的 SAC 来说是新颖的，它共同解释了 A)发育中的 SAC 中簇放电的生物物理机制，B)解释了 SAC 在物种之间簇放电特征的巨大差异，C)预测了 SAC 在成熟时如何失去其兴奋性的可能机制。

现在让我们从推导我们的模型以及方程的生物学理由开始。

一种用于簇放电未成熟 SAC 的生物物理模型

为了解决簇放电的机制以及 SAC 在发育过程中的生理参数如何变化，我们需要模拟它们的潜在细胞机制。在未成熟的 SAC 的情况下，与早期发育过程中自发簇放电相关的两个关键生物物理机制是⁶：

主要由快速电压门控通道控制的尖峰快速重复簇放电；

超极化(AHP)调制快速振荡后延长，由 Ca²⁺控制门控 K⁺通道。

为了解释(i)和(ii)，我们使用 Morris-Lecar 类型 25 的基于电导的模型对未成熟的 SAC 活动进行建模，一个用于局部膜电位的电子电路等效方程，具有额外的非线性电流。我们的模型涉及 5 个变量，其演变由一组具有 3 个时间尺度的非线性微分方程控制：(1)快速变量(~10 ms)V(t)，局部膜电位，以及 N(t)，快速电压门控 K⁺通道的门控变量；(2)中等变量(~2 s)C(t)，细胞内 Ca²⁺浓度；(3)慢速变量 (~10 s) R(t) 和 S(t)，慢速 Ca²⁺门控-K⁺通道的门控变量。所有参数值和所涉及的辅助函数都可以在方法中找到。

膜电压 V(t) 服从：

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_L(V) + I_C(V) + I_K(V, N) + \frac{I_{sAHP}(V, R) + I_{ext}}{I_{tot}} + \sigma \xi_p \quad (1)$$

其中 C_m 是膜电容，I_L= -g_L(V - V_L) 是泄漏电流，g_L 泄漏电导率和 V_L 泄漏

反转电位。

在簇放电的有源阶段的快速重复放电(见(i))通常是由于去极化和超极化电流之间的竞争造成的。实验 6 具有指定的电压门控 Ca^{2+} 通道作为 SAC 中簇放电的去极化分量。然而，与 SAC 簇放电的快速超极化分量相关的离子通道尚未通过实验鉴定。在这项工作中，我们建议快速电压门控 K^{+} 通道扮演这个角色(另请参阅讨论以获取进一步的理由)。因此，术语 I_C 和 I_K ，分别对应于 Ca^{2+} 和 K^{+} 电流，在我们的模型中产生快速振荡。

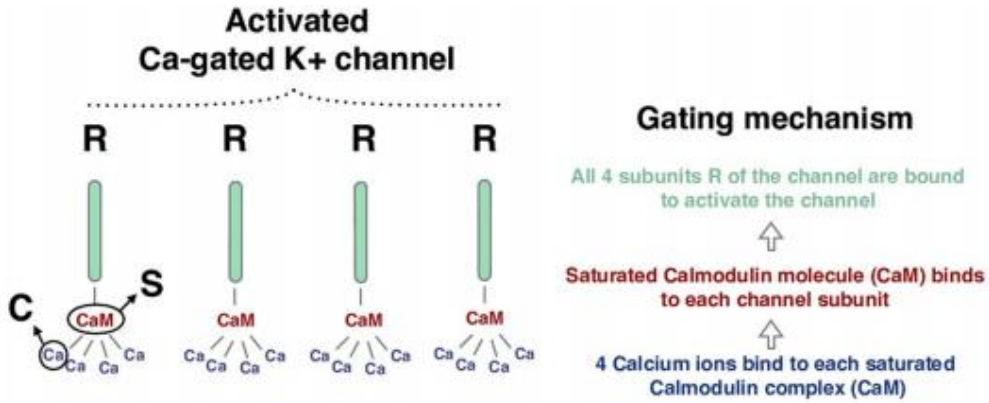


图 1: Ca^{2+} 门控 K^{+} 通道门控机制模型的示意图。通道激活步骤与模型状态变量 R、s、C 之间的对应关系也得到了说明。

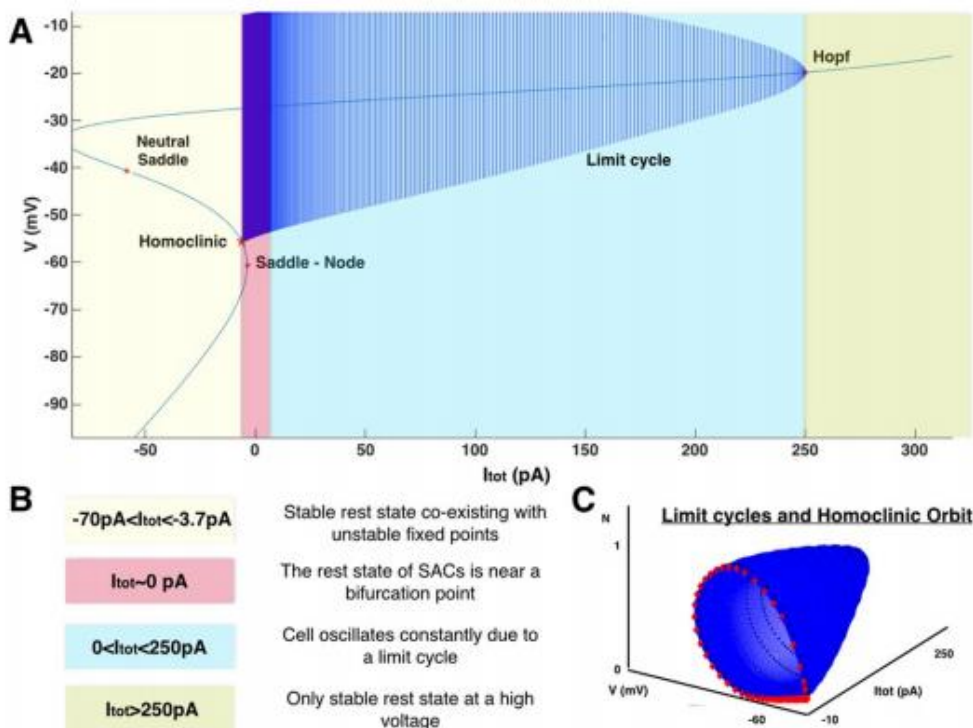


图 2:(A)恒流 I_{tot} 在较宽范围内变化时的快动力学(N , V)分岔图(方法中的式(19))。对于固定的 I_{tot} 值，每个深蓝曲线对应于快速子系统在 V 轴上的轨迹投影。(B)对分岔图的所有不同动力学体系的解释。(C)和 A 一样，除了不同的轨迹被画在(N , V)平面上，而不仅仅是投影到 V 轴

上。蓝色的。变化时极限环的演化。红色的。同宿轨道。簇放电停止是由于极限环的同倾化。

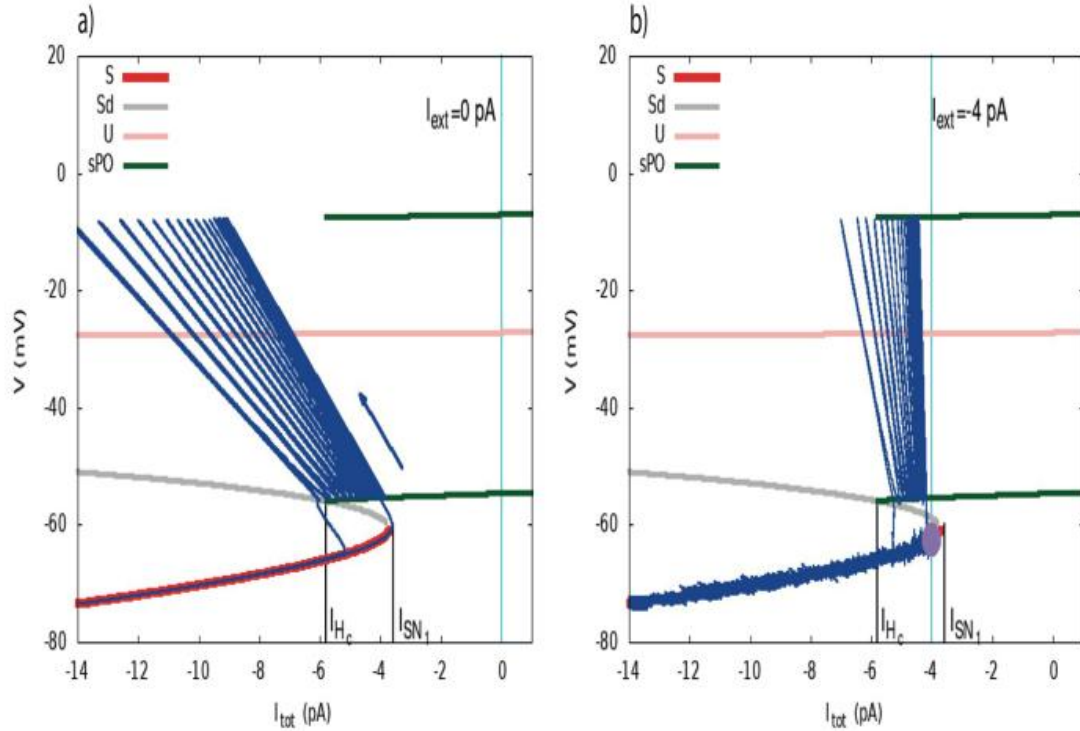


图 3: 这是引发簇放电的两种情况。(a)动态驱动簇放电, $I_{ext}=0$ 。图表示在(I_{tot} , V)平面上的簇放电(图 2 的分岔图放大, 在 I_{SN} 附近)。红线表示稳定的固定点, 灰色和粉色线表示不稳定的固定点, 绿色线表示电压快速振荡的极值。在这个由简化模型(Morris-Lecar, $I_{sAHP}=I_{tot}=\text{constant}$)得到的分岔图上, 我们将整个系统的轨迹叠加在(I_{sAHP} , V)平面上(深蓝)。蓝色箭头表示方向。在快振荡状态下, V 是周期性变化的, 具有一个快周期, 在 sAHP 电流中引起 $V-V_K$ 项的快速变化, 解释了对角线运动。尽管这些快速振荡, 一个看到的分岔是由从分岔分析假设恒定电流得到的分支上的慢动作驱动的。电导 $g_{sAHP}R^4$ 随时间尺度 R 变化缓慢, 解释了轨迹在到达同宿分岔点之前的缓慢左移现象。青色垂直线对应 $I_{ext}=0$ 的值。(b)噪音驱动簇放电。动力学现在有一个稳定的固定点(紫色圆圈)。一个额外的电流, $I_{ext}= -4\text{pA}$ (垂直青色线)现在出现。如果没有外生的激励, 簇放电是不可能发生的, 这里是噪声。引起簇放电所需的噪声量 (σ 控制)取决于固定点(I_{ext} 控制)与分岔点 I_{SN1} 之间的距离。

请注意, 6 已经表明, 电压门控 Na^+ 通道不参与未成熟 SAC 的簇放电机理(SACs 的簇放电活性在四氧化二醇-TTX-应用中没有改变), 因此, 在我们的建模中不会考虑 Na^+ 通道的动力学(另见讨论)。

电压门控 Ca^{2+} 电流由莫里斯-勒卡尔模型 25 描述:

$$I_C(V) = -g_C M_\infty(V)(V - V_C). \quad (2)$$

$g_C M_\infty(V)$ 是 Ca^{2+} 的电压相关电导通道(参见方法中的等式(21)。)

快速电压门控 K 通道建模为:

$$I_K(V, N) = -g_K N(V - V_K). \quad (3)$$

其中，快速电压门控 K^+ 通道门控变量 $N(t)$ 的演化由下式给出：

$$\tau_N \frac{dN}{dt} = \Lambda(V)(N_\infty(V) - N), \quad (4)$$

$\Lambda(V)$ 和 $N_\infty(V)$ 由方法中的 Eqs (21) 和 (22) 给出。

方程 (3) 和 (4) 的形式基于 25.然而，在我们的模型中，变量 N 的时间尺度要快得多(\sim ms)，而在原始的 Morris-Lecar 模型(\sim s)中，为了捕获 SAC 的快速重复发射的频率而进行了校准，该频率约为 20Hz (另请参见分岔分析)。

连续簇放电之间的长折射率由慢速超极化(sAHP) K^+ 电流 K^+ 控制。它被观察到 6 那 I_{sAHP} 由 Ca^{2+} 调解-门控 K^+ 通道，并且它类似于 Abel 等人观察到的 sAHP 26，由称为 SK 的特定通道生成。遵循这些轨道，我们提出了类似“SK”的通道的建模(如 6) 基于 12 对于方程的结构，以及 27 对于钙动力学。 Ca^{2+} 调解-门控 K^+ 通道的开启机制通道在“方法”部分进行了详细分析。为了简化在打开 sAHP 通道时发生的化学反应级联，我们通过将过程简化为两个离散的步骤来近似通道动力学：a)四个 Ca^{2+} 离子与称为钙调蛋白的第二信使蛋白结合，形成饱和的钙调蛋白复合物 CaM；b)CaM 与通道的四个细胞内亚基中的每一个结合以打开它(见图 1)。这个过程通过三个变量映射到我们的模型：1)变量 C ，它模拟细胞内钙浓度并主要控制 sAHP 通道的门控变量，2)变量 S ，模拟饱和钙调蛋白的比例，3)变量 R ，模拟有界末端的比例。这种门控机制如图 1 所示。

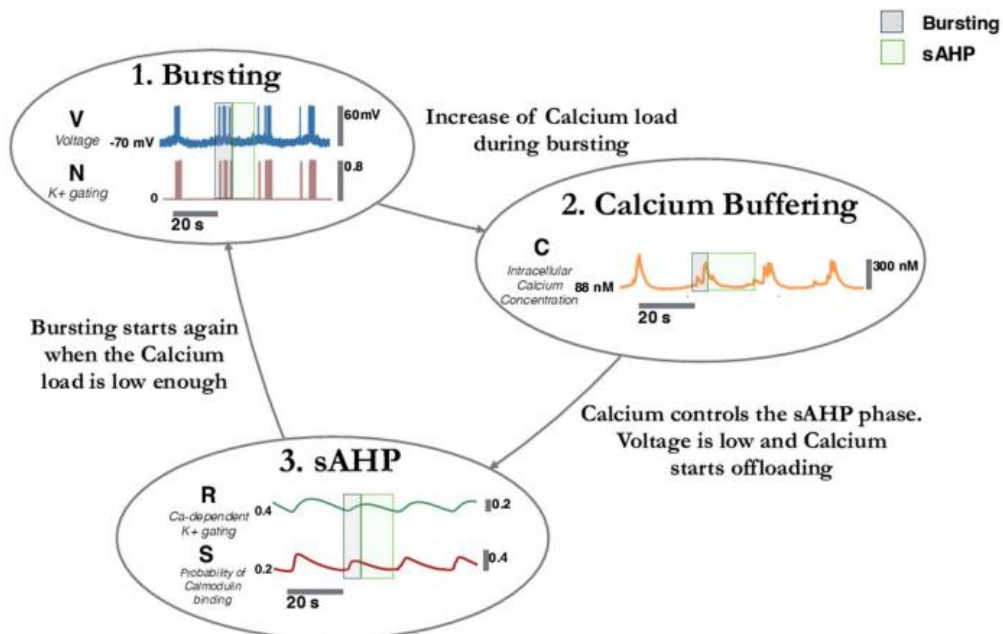


图 4:未成熟 SACs 破裂的生物物理机制。(1)由于电压门控 Ca^{2+} (兴奋性电流)和 K^+ 通道(抑制性电流)之间的竞争，快速尖峰发生。(2)当电压处于高电压状态时，钙负荷在快峰阶段增加。它导致 sAHP 缓慢增加。当 sAHP 足够大时，电压(分岔)急剧衰减，细胞的超极化阶段开始。

由于电压低，钙负荷开始缓慢下降。(3)在缓慢的充钙阶段，我们观察到一个不应期。钙离子浓度的降低引起 sAHP 的缓慢衰减。当钙足够小时，快速发放通过一个新的分叉再次开始。

sAHP 电流采用以下形式：

$$I_{\text{sAHP}}(V, R) = -g_{\text{sAHP}}R^4(V - V_K), \quad (5)$$

其中 g_{sAHP} 是最大 sAHP 电导率。实际上，需要 4 个绑定子才能打开 Ca^{2+} -门控 K^+ 通道，因此相应的电导为 $g_{\text{sAHP}}R^4$ ，涉及四阶非线性。

我们对 Ca^{2+} 的门控 K^+ 通道门控机制进行建模如下。门控变量 $R(t)$ 服从：

$$\tau_R \frac{dR}{dt} = \alpha_R S(1 - R) - R, \quad (6)$$

饱和钙调蛋白浓度 $S(t)$ 的分数服从：

$$\tau_S \frac{dS}{dt} = \alpha_S C^4(1 - S) - S, \quad (7)$$

细胞内钙浓度 $C(t)$ 服从：

$$\tau_C \frac{dC}{dt} = -\frac{\alpha_C}{H_X} C + C_0 + \delta_C I_C(V). \quad (8)$$

方程 (6)、(7) 和 (8) 的推导在方法中是完全合理的。

最后， ξ_t 是一种白噪声，其振幅随时间恒定，由 σ 和 I 控制内线是外部电流。对于后续分析，我们介绍当前的 $I_{\text{tot}} = I_{\text{sAHP}} + I_{\text{ext}}$ 。

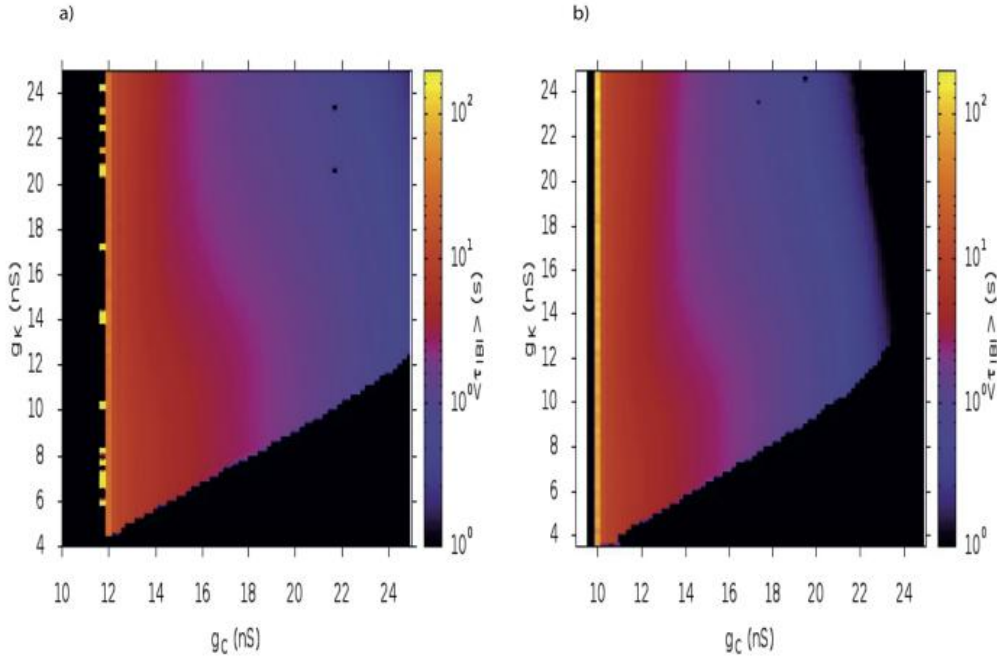


图 5：簇间期与 g_C 和 g_K 的函数热图。我们在分辨率为 0.25nS 的网格上采样 g_C , g_K 。对于每个点，我们生成 20 条持续时间为 2000 秒的轨迹，并计算每个轨迹中簇放电的次数。高钙活

性的一段时间至少要持续 1 秒才能被认为是簇放电。热图表明在一定的噪声 $\sigma=4\text{pAms}^{1/2}$ 时，彩色对数标度 τ_{IBI} 的平均值。(a) $I_{\text{ext}} = -4\text{pA}$ (噪声驱动簇放电);(b) $I_{\text{ext}}=0\text{pA}$ (动态驱动簇放电)。

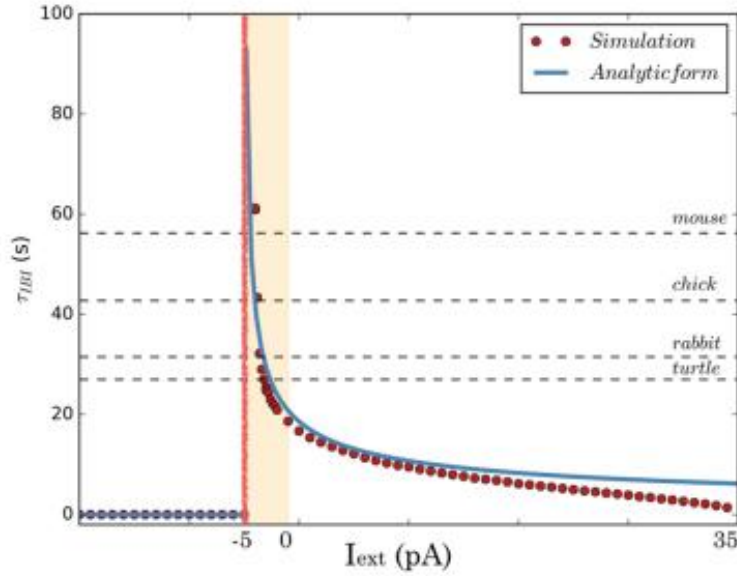


图 6: 鞍节点分岔附近簇放电期的行为可以解释簇间变异。用我们的模型计算 τ_{IBI} 随 I_{ext} 变化的相关性。蓝色: A2 拟合参数的模拟数据与曲线 $\frac{K}{2\sqrt{I_{\text{ext}}-I_c}}$ 当 $I_{\text{ext}} \in [20, 40]\text{pA}$ 。注意, 这个拟合在远离渐近线的地方是不成立的。(见方法)。红色: 实验测量的不同物种的簇放电间隔值与我们的结果相对应(见正文)。

与参数变化有关的动态变化

在我们的模型中, 变量 V 、 N 在电流 I 的影响下以几毫秒级的快速时间尺度演化 sAHP 其电导缓慢, 由慢变量 C , S , R (时间尺度 - 几秒钟)驱动。因此, 本文的主要材料依赖于对快速 Morris-Lecar 动力学中分岔结构的彻底分析。已经存在对 Morris-Lecar 模型的显著数值分岔分析(例如, 参见非常详细的工作 28), 它有许多参数: 改变它们的变化范围会极大地影响动态。我们对 SAC 簇放电的研究考虑了与我们所知的研究完全不同的参数范围(与研究藤壶巨肌的原始论文更相关)25)。例如 28, 研究正外部电流的影响, 而我们考虑负外部电流, 对动态的影响完全不同。其他参数, 如 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 、 V_L , g_K , g_{Ca} 在我们的例子中具有非常不同的范围(例如 $V_3 = -1 \text{ mV}$ 25, $V_3 \in [0, 25] \text{ mV}$ 28, $V_3 = -25 \text{ mV}$ 在我们的例子中)。最后, 打开钾通道的特征速率(变量 N)为阶 $\frac{1}{15} \text{ s}^{-1}$ 在 Morris-Lecar 的论文中, 并且顺序为 0.1 s^{-1} , 那就是变量 N 很慢 28。相比之下, 我们的变量 N , 模仿快速钾通道是非常快的 $\frac{1}{\tau_N} = 200 \text{ s}^{-1}$ 。这导致在静止状态附近的 N 方向上非常快速的收缩, 例如稳定和不稳定流形的形状(见图 9A, B, 11C, D, 12 B, C 和 13B, E, G)。因此, 我们的分岔研究是新的, 除了解释 SAC 中的簇放

电之外，还为 Morris-Lecar 模型动力学的分析带来了原始结果。

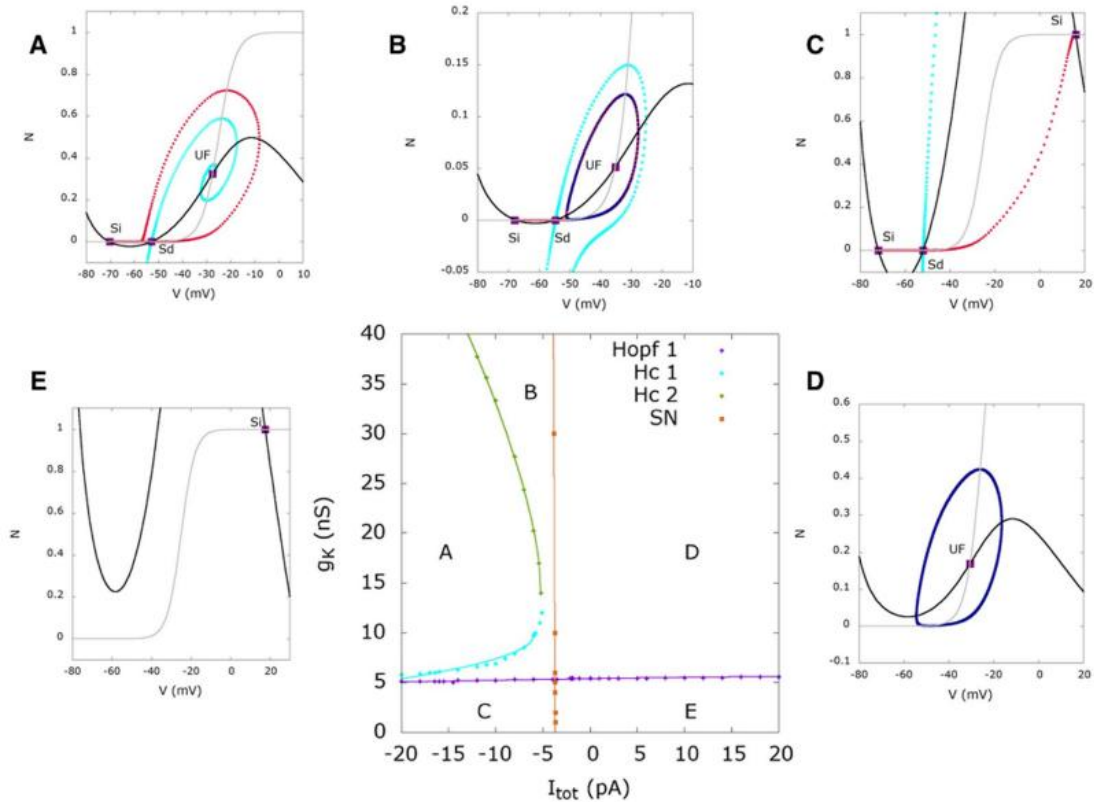


图 9: 作为 I_{tot} , g_K 函数的分岔图。在底部中心，绘制出了分叉图。点是直接检查相像得到的采样点，而连续的线对应于 ft 。Hc 表示同宿分岔，SN 表示鞍节点。内部的大写字母(A-E)对应着分叉图周围的典型相位图。在这些相图中，连续的线对应于空斜线(黑色的 N_V 为 v -空斜线，灰色的 N_N 为 n -空斜线)。Si 代表 Sink, Sd 代表鞍点, SF 代表稳定焦点, UF 代表不稳定焦点。汇聚和稳定焦点对应于稳定的静止状态:该状态的一个小扰动以指数衰减速度衰减。相反，鞍座和不稳定焦点是不稳定的。对于马鞍，我们展示了稳定和不稳定方向(黑线)以及稳定(青色)和不稳定(红色)流形 W_s , W_u 。SPo 的意思是稳定周期轨道。它对应的是快速振荡，用深蓝色表示。在(A)区域，存在低电压稳定状态。在区域(B)中，一个低电压的稳定状态与一个被不稳定状态分隔开的极限环(快速振荡)共存。当电池处于低电压状态时，一个足够大的扰动(如噪声或其他电池动作)会导致其快速振荡。在(C)区域，低压和高压两种稳定状态并存，被不稳定点隔开。在区域(D)，细胞只表现出快速振荡的状态，无论达到什么初始条件。最后，在(E)区域，存在一个稳定的高电压状态。当参数变化时，区域内部会发生连续变化(如振荡周期连续变化)，而穿过分岔线则会导致突变。

我们区分了两类参数。第一个包含约束莫里斯-勒卡尔动力学的建模参数，即 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 (请参阅相应方程的方法)。我们验证了在改变这些参数时本文中描述的场景的鲁棒性。特别是， V_3 是快速钾通道的一半激活电位，在 SAC 兴奋性中起核心作用，如本文后面所示。第二类是受生物物理学约束的参数集，例如电导，反转电位，电容，...其中大多数都是根据生物物理文献修复的，并且不被认为有所不同。在这里，我们选择研究以下 4 个参数的变化： I_{tot} ，因为它控

制簇放电， g_K ， g_C 和 V_3 。因为，正如我们稍后所展示的那样，它们的变化使我们能够重现实验事实，而这些事实以前从未被任何模型重现过。最引人注目的结果是对钾电导在发育过程中的作用的猜想。

分岔分析

簇放电是静止状态和重复点火之间的交替，通常由慢压或 Ca^{2+} 调制的依赖进程 18。为了解决 a)触发和 b)在未成熟的 SAC 中维持簇放电的生物物理机制，我们将进行分岔分析。这是一个功能强大的数学工具，提供参数修改时动态系统行为的紧凑几何表示。一般来说，参数的连续变化会引起动力系统解的连续变化，而分岔点周围的参数变化会引起动力学的强烈和突然变化。

我们首先在电流 I_{tot} 存在的情况下对快速 V ， N 动力学进行分岔分析托特，时间常数，并用作分岔参数。分岔图如图 2A 所示(使用 MATCONT 绘制)29)，我们探索了 I_{tot} 的广泛变体(-70 至 +310 pA)。对于分析，我们考虑一个钾的例子 $g_K=10$ nS，钙电导率 $g_{Ca}=12$ nS(请参见参数变化的鲁棒性)。我们揭示了外部电流变化的丰富动态剖面图，其中对于 $I_{tot}<-3.7$ pA，对于 $-3.7 < I_{tot}$ ，稳定静止状态与不稳定不动点共存 $I_{tot}<250$ pA，由于极限周期和 $I_{tot}>250$ pA 时，电位不断振荡，仅存在高电压下的稳定静止状态(见图 2B)。我们将读者引荐给例如 30 对于下一段中使用的动力系统术语。

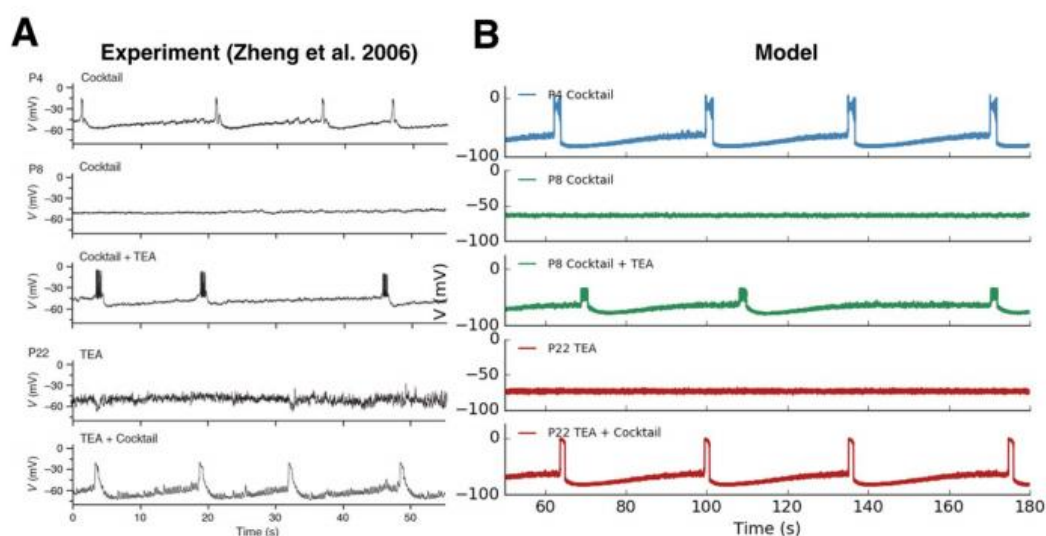


图 10: (A) 为恢复不同年龄兔 SACs 破裂活性所做的药理操作 6。(B)在我们的模型中，改变钾电导 g_K 和半激活电位 V_3 改变 SACs 的兴奋性。蓝色:模拟孤立 P4 SAC 的簇放电活动， $g_K=8$ nS, $V_3=-16$ mV。绿色顶部:建模 P8 孤立的 SACs，我们看到没有簇放电活动， $g_K=10$ nS, $V_3=34$ mV。绿色底部:降低的 $g_K=8$ nS, $V_3=-34$ mV，我们恢复了振荡。红色顶部:在 P22 耦合 SAC 模型中，使用 TEA 处理后没有簇放电活动。应用 $I_{ext}=-10$ pA 的抑制电流粗略模拟这个发育阶段对 SAC 的抑制输入。考虑到 TEA 的应用，我们采取降低电导 $g_K=4.5$ nS ($V_3=-35$ mV)。红色底部:通过移除所有抑制性突触连接，恢复 P22 的破裂， $I_{ext}=0$ pA。从成熟的无分泌神经回路中去除抑制，再加上用 TEA 阻断 K^+ 通道亚家族，就足以重新启动簇放电性活动。这里提出

V_3 、 g_K 的 TEA 值仅具有指示性, 因为在很宽的参数范围内观察到相同的行为(见图 11 中的分岔图)。

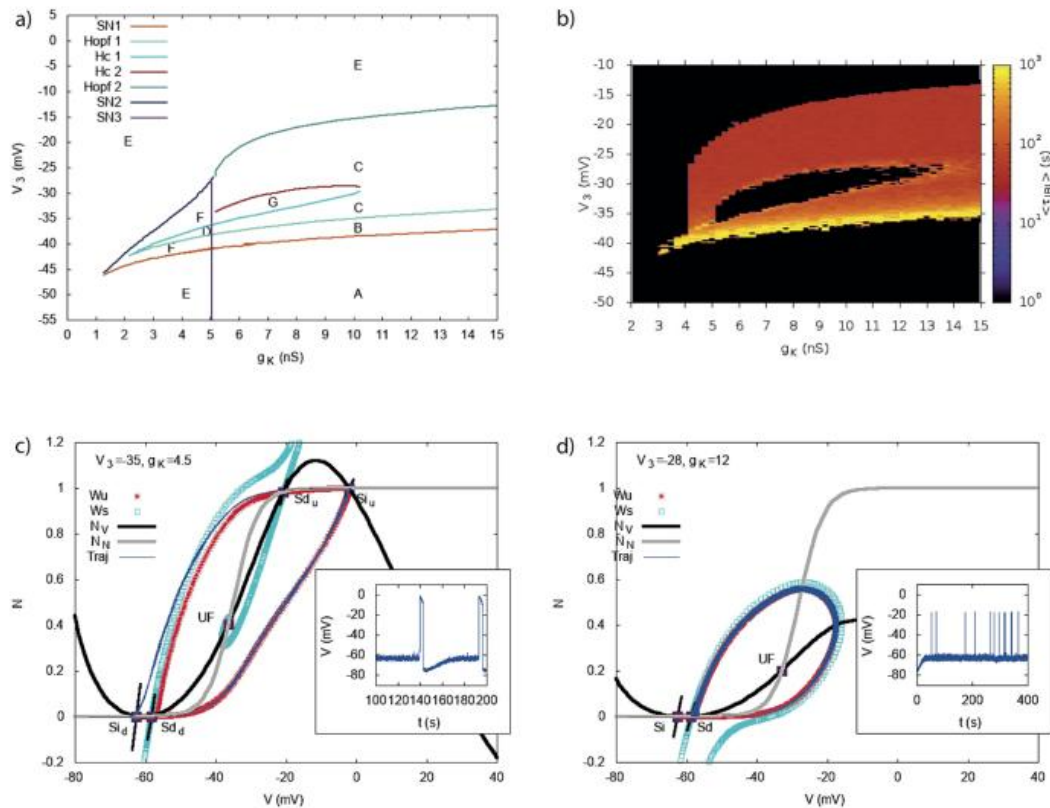


图 11: V_3 - g_K 平面上 τ_{BI} 的分支图和热图。(a)在 a 区域有一个稳定的低电压固定点。在 B 中, 2 个稳定固定点与一个鞍点共存。在 C 中, 一个稳定的低电压固定点与一个稳定的周期轨道重合, 从而产生快速振荡。在区域 D 中有 4 个固定点(2 个稳定点, 2 个不稳定点)和一个极限环。在 E 区域有一个稳定的低电压固定点和一个稳定的固定点, 固定点的位置依赖于 g_K 和 V_3 。在 F 区域有 5 个固定点, 2 个稳定点。G 区域包含两个稳定固定点(汇聚和焦点), 两个固定点被一个不稳定固定点分开。(b)冲击间期热图 τ_{BI} 。与图 5 表示相同。我们对平面 g_K , V_3 进行采样, 在 g_K 轴上步长为 0.25nS, 在 V_3 轴上步长为 1mV, 解释了边界的不规则形状。(c,d)热图与分岔图之间存在差异:(i) Te 分岔图不能预测 $g_K \in [4,5]$ nS, $V_3 \in [4,0,25]$ mV 的簇放电, 而热图显示该地区钙峰持续时间超过 1 s。这是由于该区域的 Morris-Lecar 模型的相像的特殊结构和噪声的影响, 如(c)所示。它的相像有两个鞍座(Sd), 下(Sd_d)和上(Sd_u), 两个下沉(Si), 下(Si_d)和上(Si_u)。Sd_d 的不稳定流形(W_u, 红色)连接到右边的 Si_u, 和左边的 Si_d; 不稳定 Sd_u 歧管连接到右边的 Si_u, 和左边的 Si_d。坦克的噪音, 动力可以离开 Si_d, 到达 Si_u, 直到 sAHP 上升, 驱动它回到 Si_u。它由遵循 Morris Lecar 模型的不稳定流形的蓝色轨迹(带噪声的完整系统)表示。插图显示了在噪声存在下整个系统电压的轨迹。(ii) (d)虽然分岔图预测了 $V_3 \sim -28$ mV, $g_K \sim 12$ nS 的簇放电, 但热图在该区域不显示簇放电(黑色)。这又是由于噪音的缘故。当电池处于低静止状态(Si)时, 噪声将其驱动到极限环, 但经过几次振荡后, 噪声将电池驱动回到静止状态 Sd(见插图中的电压轨迹)。这一效应取决于模型参数固定的两个固定点之间的距离 Si, Sd, 以及噪声强度 σ (这里是 4pAms^{1/2})。

更详细地说, 当 $I_{tot} \lesssim -5.8$ pA 时, 存在具有膜电位 $V_{rest} \in [-7., -60]$ mV 的稳定静止状态, 与两个不稳定的固定点共存, 一个鞍座和一个不稳定的焦点(参见图 9A, 了解本例的相位肖像)。当 $I_{tot} \simeq -5.8$, pA= I_{Hc} 时, 存在一个同斜分岔, 从而产生一个稳定的极限循环。在 $I_{tot} \in [I_{Hc}, I_{SN1}]$ 的范围内, 其中 $I_{SN1} \simeq -3.7$ pA, 稳定静止状态与稳定的极限循环共存, 对应于快速振荡和不稳定的不动点。当 $I_{tot} = I_{SN1} \simeq -3.7$ pA 稳定静止状态与中间不稳定分支合并, 并且两者都随着鞍节点分岔而消失 (SN1)。对于 $I_{tot} > I_{SN1}$, 动力学只有一个吸引子, 即极限循环, 对应于快速振荡。这个循环最终在 $I_{tot}=250$ pA 处通过霍普夫分岔消失(图 2)。然而, 在 SAC 的簇放电活动期间, 外部电流的这个值远远超出了合理值的范围。

我们观察到 SAC 的其余状态, 对应于 $I_{tot} = 0$ pA, 位于几个 pA 的狭窄区域内的鞍节点分岔点附近, 这是我们主要出现的假设。这会导致 SAC 产生如下所述的重要后果。

分岔分析揭示了触发簇放电的两种可能驱动器

图 2 所示的快速子系统的分岔分析揭示了在我们选择的宽间隔内恒定外部电流变化时所有可能的动态状态。由于模型中的时间尺度分离(快、中、慢), 我们得出的近似值是, 当我们考虑完整的模型情况时, 图 2A 中的分岔图不会发生显著变化。但是, 在完整模型中, I_{tot} 不是恒定的, 而是依赖于时间的, 由 sAHP 驱动。通过叠加完整模型的解和快速子系统的分岔图, 我们揭示了由 I 的缓慢变化驱动的轨迹 sAHP 与平面中的分岔图匹配 (I_{tot} 、V)。参见图 3, 图 3 显示了图 2A 所示分岔图的缩放, 到我们感兴趣的制度(稳定分支: 红色, 中性鞍座: 灰色, 不稳定分支: 粉红色, 绿色迹线显示沿极限周期的最大和最小值 V), 以及整个系统的叠加轨迹(蓝色曲线)。

分析 I 的缓慢变化 sAHP 生成簇放电, 我们实际上展示了两种触发簇放电的可能驱动器:

(i) 动态驱动, 仅由神经元的动力学诱导, 没有外部影响。在我们的模型中, Ca^{2+} 的联合快速动力学和 K 通道产生快速振荡, 而慢速 AHP, 由 Ca^{2+} 介导 K^+ 门控通道, 调制慢速振荡。这两种机制的结合会产生簇放电。请注意, 在这种情况下, 我内线在等式(1)中 $I_{ext} = 0$, 表示没有外部电流(图 3)。在这种情况下, 细胞周期性地簇放电, 频率由特征时间 τ_R 控制 R, τ_S 变量 S。从动力系统的角度来看, 有两个与簇放电相关的重要分岔: a) 导致重复放电的静止状态的分岔和 b) 导致静止状态的尖刺吸引子的分岔。有两种可能的分岔类型与这种类型的行为有关(1)同斜鞍节点分岔和(2)Hopf 分岔。因此, 我们已经证明(1)在我们的案例中成立。与中断其余状态相关的第一个分岔是鞍节点分岔。“尖峰吸引子”, 这里的极限循环, 是由同斜形成的。根据伊日克维奇在 18, 这对应于“方波”点循环平面簇放电器。

(ii) 由外部激励引起的噪声驱动通常是噪声。为了过渡到这个制度, 在方程

(1)中添加一个外部恒定电流 $I_{ext} < I_{SN1} = -3.7\text{pA}$ 就足够了。然后,确定性动力学收敛于稳定的固定点,细胞最终处于稳定的静止状态,无法切换到快速放电。在这种情况下,分岔图(图3右)现在有两个固定点: V_{rest} ,即稳定(紫色点)和 V_u 这是不稳定的(灰色分支和垂直蓝线的交集)。然而,在存在噪声的情况下,足够接近分岔点(取决于噪声幅度),围绕静止状态的随机波动最终导致细胞进入快速放电状态(图3右)。请注意,当 I_{ext} 在绝对值上足够大的总电流 I_{tot} 小于 I_{SN1} , I_{SAHP} 的(负)值如何变化。

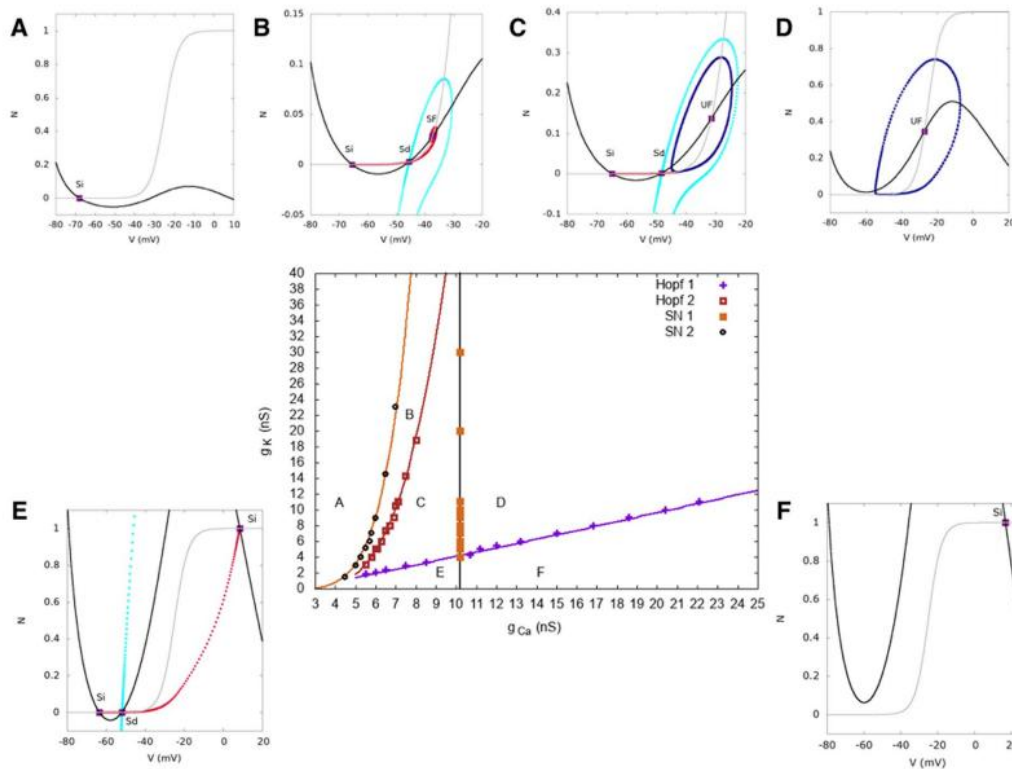


图 12: 在动态驱动簇放电过程中,分岔图作为 g_C , g_K 的函数。表示与图 9 相同,注释相同。注意与图 5 热图的对应关系。

综上所述,由于噪声总是存在于神经元中,因此在实验中区分这两种触发簇放电的场景并不容易,但仍然是可能的(参见讨论)。也许这两种情况在同一个 SAC 网络中都是可能的,因为它对应于控制每个 SAC 的静止状态的内在参数的轻微变化,将其放置在狭窄区域内分岔的右侧或左侧(根据我们的模型约为 10pA)。我们实际上能够在一个统一的模型中捕获动态和噪声驱动的簇放电状态。在噪声存在的情况下,动态驱动的簇放电状态仍然存在,但该周期现在具有随机波动。事实上,噪音平滑了这两种制度之间的过渡。此外,我们的分析表明,在噪声驱动状态下,只有当噪声具有与静止状态和分岔点之间的距离相比具有足够大的振幅时,才会发生簇放电。另一方面,在动态驱动状态下,只有当静止状态足够接近分岔时,才会发生簇放电,以使负 sAHP 电流的幅度足以补偿去极化电流(IC),然后进入超极化阶段。否则,如果其余状态在分岔的右边, SACs 将只表现出重

复的发射状态，而不会出现超极化。换句话说，在这两种制度中，细胞必须足够接近分岔点才能观察到簇放电。

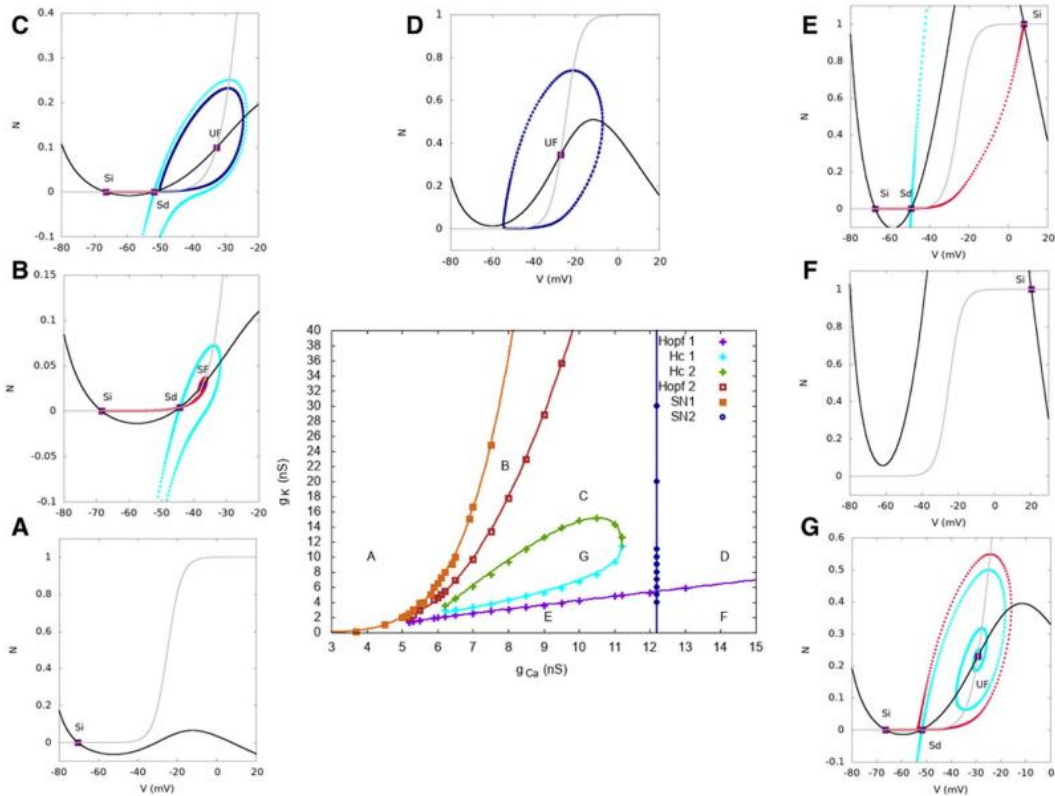


图 13: 噪声驱动簇放电过程中分岔图与 g_{Ca} 、 g_K 的函数关系。表示与图 9 相同。在(A)区, 存在一种独特的低电压稳定静止状态。在(B)区, 两个低电压稳定静止状态并存, 被一个不稳定点隔开; 因此动力学是双稳态的。在(C)区, 一个稳定的低电压静息状态与一个被不稳定状态分隔开的极限环(快速振荡)共存。当细胞处于低电压静息状态时, 一个足够大的扰动会导致其快速振荡。在(D)区域, 细胞只表现出快速振荡的状态, 无论达到什么初始条件。在(E)区有两个稳定的静息状态, 一个是低电压状态, 一个是高电压状态, 被一个不稳定点隔开。区域(F)只有一个高电压稳定静止状态。最后, 在(G)区域存在一个低电压静息稳定状态。

分岔分析揭示了 SAC 持续簇放电的生物物理机制

我们的分析还揭示了一种可能的生物物理机制, 以解释未成熟的 SAC 中簇放电活动如何周期性地维持。一旦在 SAC 中通过 i) 动态或 ii) 噪声驱动引发快速重复发射, 产生簇放电的生物物理循环机制是相同的。从分岔分析中, 我们看到一旦细胞穿过鞍节点 SN1, 它正在迅速发射(极限循环)。处于高压状态, Ca^{2+} 负载, 导致 sAHP 电导缓慢上升。在分岔图中, 这对应于朝向负电流值的运动, 由于慢速变量 R 驱动的 sAHP 电导而发生缓慢变化, 由于快速变量 $V - V_K$ 引起的快速振荡出现在 sAHP 电流 $I_{sAHP} = -g_{sAHP}R^4(V - V_K)$ 。分岔分析显示, sAHP 电导率是分岔参数(未显示), 如图 3 所示, 这些快速振荡对分岔没有影响, 重要的是缓慢的变化。sAHP 电导的增加继续, 直到细胞到达同斜分岔, 其中快速放电停止。 $I_{tot} = I_{sAHP}$ 现在非常消极, 导致超极化阶段。然后, 由于电压低, $[Ca^{2+}]$

减少和 I_{sAHP} 骤降。最终，SAC 穿过 SN_1 分岔点，由于一种情况下的动态或噪声而再次开始点火。如图 3 所示。深蓝色轨迹是平面中簇放电的轨迹($I_{tot} = I_{sAHP}$, V)，用于整个系统。人们特别看到来自快速变量 $V - V_K$ 的快速振荡。

然而，对于这两种拟议的情景，维持簇放电的生物物理机制是相同的。虽然在模型上得出的结论完全基于分岔理论的数学分析，但对于不熟悉分岔理论的读者，我们已经在图 4 中概述了 SAC 簇放电的主要机制。请注意，图 4 只是定性的。相比之下，分岔分析让我们更深入地了解簇放电机制(实际上有两种状态是可能的)和定量结果，特别是关于决定诱导簇放电的跃迁的参数以及这些参数的范围。据我们所知，这是第一个能够提供一种机制来解释 SACs 重复放电的模型，SACs 是钙控制超极化后阶段的条件。

通过独特的机制解释物种间爆间隔(IFI)的广泛范围

在各种物种(即小鼠，兔子，雏鸡，，猕猴等)中，一致观察到未成熟 SAC 的自发簇放电活动，尽管测量的平均间歇间隔(τ_{IFI}) 变化很大 1-4。这一实验观察提出了一个问题，即是否存在几种从物种变化的簇放电机制，从而解释了间爆的这些变化。不过，分岔理论提供了另一种解释。正如我们所展示的，在我们的模型中，簇放电涉及鞍节点分叉。它也知道从 SN_1 ，已知该间爆对这种类型的分岔附近的参数变化很敏感。在图 5 中，我们通过数值计算 SAC 平均间爆区的热图来说明这种效应，同时改变参数 g_K 和 g_C ，用于簇放电场景(噪声和动态驱动)。我们表明，当接近鞍节点线时 τ_{IFI} 会增加。请注意，我们通过 Ca^{2+} 上的阈值以数字方式定义簇放电：当该浓度在大于 1 s 的时间内超过 150 nM 时，会发生簇放电。有一个“临界”区域(黄色区域)，其中间爆增加(最多几分钟)。分岔分析很好地解释了这一点(请参阅参数变化的鲁棒性部分)。该区域的不规则形状 - 黄色和黑色区域之间的交替 - 是由于我们的数值过程。我们生成持续时间为 2000 秒的 20 条轨迹，并计算每个轨迹中的簇放电次数。在我们的模拟中，当接近临界区域时，我们观察到这种采样是不够的；我们有罕见的簇放电，给出的统计数据很差，在某些情况下(黄色之间的黑色区域)，我们在样本中没有观察到簇放电。

说明 τ_{IFI} 的灵敏度 τ_{IFI} 到参数变化，我们现在改变外部电流 I_{ext} 内线(图 6)。这确实诱发了 τ_{IFI} 的强烈变化。 τ_{IFI} ，与跨物种观察到的变化相容，这种变异随着 I_{ext} 的而单调而急剧地增加内线减小，跟随双曲线，其形式是通过分析推导的(参见方法和图 6，蓝色迹线)。如论文所示 SN_1 ，双曲线是 2 种电位之一，对应于噪声幅度与可激发性相比较小的情况。我们还观察到从簇放电到非簇放电状态的急剧过渡，其中 $\tau_{IFI} = 0$ ，对应于 SACs 兴奋性的损失。

基于我们的理论曲线的形状，我们证明 τ_{IFI} 在非常狭窄的 $I_{ext} \in [-5, 0]$ pA 的非常窄的区域周围表现出强烈的渐近行为。函数 $\tau_{IFI} = f(I_{ext})$ 的解析形式如下所示(有关详细派生，请参阅方法)：

$$\tau_{IBI} = \begin{cases} 0, & I_{ext} \leq I_c; \\ \frac{K}{\sqrt{I_{ext} - I_c}}, & I_{ext} > I_c; \end{cases} \quad (9)$$

(其中 $K = 0.657 \text{ spA}^{1/2}$ 和 $I_c = -5 \text{ pA}$, 当 $\sigma = 4 \text{ pA ms}^{1/2}$ 时, $gK = 10 \text{ nS}$, $gC = 12 \text{ nS}$)。值 K , I_c 从拟合获得。请注意, 对于 $I_{ext} \leq I_c$, τ_{IBI} 未定义, 因为神经元不再簇放电。

这一结果表明, 根据生理条件的微小变化, SAC 可以表现出非常可变的簇放电期, 从而解释了不同物种如何在未成熟 SAC 的簇放电间隔中表现出变异性。在实际 SAC 中, 抑制电流 I 内线可能对应于单个 SAC 的内在抑制离子电流的变化或来自视网膜其他层的外部抑制性输入。它还可以模拟突触抑制的变化(例如 GABA 一个成熟, 变化在 $[Cl]_{in}$)。这些因素可能导致簇放电话性的消失, 随后导致 SAC 兴奋性的丧失。另一方面, 增加 I 内线导致 τ 逐渐降低 IBI 趋向于零, 这意味着在这种参数状态下, SACs 倾向于反复簇放电, 没有难治期。这种情况在正常生理条件下无法观察到, 但可以通过改变 I 进行实验测试内线作为外部施加的电流。最后, 在实验论文中 32, 发现成熟后簇放电期增加(P1-P2 兔 SAC 实验)。根据目前的模型驱动分析, 这可能与 SAC 在开发过程中固有特性的变化有关。

为了与实验结果进行比较, 我们在同一图 τ 中显示 IBI 对于文献中发现的不同物种(图 6)。我们无法找到 τ_{IBI} 用于海龟和小鸡。我们发现平均波间区间 τ 国际海事组织相反。为了推断为 τ_{IBI} 在这些情况下, 我们使用一个共同的常数比例因子 3, 基于 τ_{IBI} 和 τ_{IWI} 之间的比率对于兔子和小鼠发现 6 和 21 分别。除了这个狭隘的制度之外, 还减少了 I_{ext} 导致簇放电话活动急剧消失, 这意味着簇放电话活动在达到极限值后停止。

总而言之, 我们的研究表明, 未成熟的 SAC 中的簇放电话活动可能在物种之间具有共同的机制。同样的机制也可能在网络 SAC 内诱导簇放电话变异性, 从而细胞以不同的周期簇放电。这种可变性已在 21 通过改变高斯分布中 sAHP 的衰变时间。在我们的例子中, 可变性在不添加额外机制的情况下产生, 并且是由在单个参数的微小变化下在鞍节点分岔附近观察到的双曲行为引起的, I_{ext} , 解释为有效的去极化/超极化电流。综上所述, SACs 簇放电特征在不同物种之间的巨大差异, 可以简单地通过我们的假设来解释, 即 SAC 的其余状态位于鞍节点分岔点周围的狭窄状态内。

表征噪声对簇放电概率分布的影响

在 6, 记录表明 SAC 的簇放电周期不规则, 具有一定的概率分布。我们通过将噪声 ξ 添加到电压 V 的动力学中来获得这种效果(参见方程(1))。请注意, 噪声总是存在于真实的神经元中, 例如由于离子通道随机打开的离子电流波动。我们在这里要说明的是这种噪声强度所起的作用, 由参数 σ 控制。对于小 σ , 动力学在确定性轨迹周围波动, 在簇放电阶段几乎没有影响。相比之下, 在缓慢(超极

化后)动力学过程中的低加性噪声足以加速簇放电的开始。对于较高的 σ 细胞的簇放电期急剧减少。如图 7 所示,噪声的存在也对间爆区间分布的形状产生了巨大影响。

从实验上讲,可能是由于缺乏足够大的样本 6, 则没有明确定义间歇区间分布的确切形状。因此,与我们的理论结果进行比较是困难的。然而,这些作者获得的实验分布绝对不是指数级的。当我们观察到足够大 σ 值的指数分布(图 7)时,该注释为我们提供了噪声水平的上限,该上限应不大于 $8 \text{ pA ms}^{1/2}$ 。请注意,双峰分布中的左向峰值($\sigma \sim 8 \text{ pA ms}^{1/2}$),对应于短脉冲。在海龟和小鼠期间,视网膜神经节细胞的自发活动中也观察到了类似的簇放电,例如参见 4 中图 3 和图 7 中的对照。(E. 塞尔纳戈尔私人通信)。

快速钾电导在簇放电活性中的作用

现在,我们将进一步详细讨论模型中使用的快速电压门控钾通道在产生簇放电方面的潜在作用(另请参阅 E. Marder 和合作者在不同背景下的工作)³³。郑等⁶提出在早期发育过程中主要参与 SAC 簇放电活动的离子通道是电压门控 Ca^{2+} 通道。在这项工作中,所涉及的超极化电流没有被表征,这些作者在他们用 TE A 进行实验之前没有提到钾通道(参见下文了解更多详情)。我们提出了上述快速电压门控 K^{+} 通道作为 SAC 簇放电有源相所必需的快速抑制源。我们现在根据 Zheng 等人的几个实验来证明这一说法是正确的,这些实验在我们的分岔分析背景下进行了解释。

我们首先展示了(图 8)我们的模型如何准确地再现了 6。在这里,作者通过施加短电流脉冲人为地控制快速振荡的触发($I_{ext} = 150 \text{ pA}$ 持续 60 ms) 至单个未成熟的 SAC。此外,在 Cd^{2+} 的药理学应用上,这会阻止所有 Ca^{2+} 相关通道(电压门控 Ca^{2+} 和 sAHP),它们表明在刺激时不会触发振荡活动,而只是在电压水平的平台中升高。论文中他们实验的相应数字 6 已在图 8A 中转载(经作者授权)。如图 8B 所示,我们能够使用方程(3)中描述的快速 K 通道可靠地再现该结果。特别是,我们能够模拟在短电流脉冲期间出现的快速振荡,在脉冲结束后有一个 AHP 相位(见图 8B 中的灰色曲线)。我们还模拟了这些作者在阻止所有 Ca 时观察到的振荡的消失。 Ca^{2+} 相关通道(电压门控 Ca^{2+} 和 sAHP),在我们的模型中,通过将相应的电导设置为零(参见图 8B 中的黑色曲线)。

在 I_{tot} , gK 平面上,由图 9 的分岔图可以解释如下。模拟是在噪声驱动的爆炸状态下进行的,在这个状态下,细胞最初处于静止状态,处于 A 区域。电流的 $I_{ext} = 150 \text{ pA}$ 的脉冲驱动细胞在 D 区域快速峰值。在这里我们观察到一个小的 sAHP 超极化细胞。为了在动态驱动的冲击状态下观察到相同的行为,需要对电压进行箝位以保持电池处于静止状态。

因此,这些观察结果支持了我们的命题,即在未成熟的 SAC 中观察到的快速振荡的超极化分量是由快速电压门控 K^{+} 通道驱动的。

探索钾电导在成熟时 SAC 兴奋性丧失中的作用

脊椎动物视网膜中的 SAC 一旦达到每个物种不同的发育阶段，就会失去自发簇放电的能力。这种短暂的兴奋性是视网膜发育和视觉系统塑造的关键过程。目前尚不清楚 SAC 的哪些生理特性在成熟时会发生变化，从而导致从自主簇放电到静止状态的突然变化。到目前为止，据我们所知，还没有实验详细研究过未成熟 SAC 在这个发展窗口所涉及的每个离子通道水平上的生物物理特性。然而，有一些间接的实验意义可以帮助我们推断出 SACs 如何在成熟时改变其性质的可能情况。在 20 大泽田等人表明成熟的 SAC 不仅可以停止簇放电，而且不能在 -20 mV 以上去极化。一种特定类型的抑制电压门控 K 通道， K_{v3} ，负责此属性，为 SACs 胞体提供分流器。相反，在发育中的视网膜中，SACs 是自主簇放电器，在成熟 SAC(~ -5 mV)之外去极化⁶。因此，随着成熟，电压门控 K 通道的特性不断发展，导致 SAC 活性发生剧烈变化。在我们的模型中，这些观察结果可以通过两个参数的变化来再现：(i) 电导率 gK (ii) 半活化电位 V_3 的电压门控 K^+ 通道。

在这方面，需要注意一点。这里选择的模型与 Morris-Lecar 或 Hodgkin-Huxley 模型的精神相同，表征了细胞膜的一小块行为，该细胞膜大到足以包含许多离子通道，因此根据活动变量(N , R , S)的描述是正确的。因此，诸如 g 之类的参数 gK , V_3 是现象学的，取决于膜特性(例如给定类型的离子通道的密度)和通道特性。当我们改变一个参数，如 V_3 ，这意味着我们在数学上改变了模拟模型中快速 K 通道的术语的阈值。对这种变异的生物物理解释更加困难。最简单的解释是，它对应于相应通道的阈值响应的变化，但其他解释也可能是可能的。例如，假设膜上有两种类型的快速 K 通道(例如 $kV3.1$ 和 $kV3.2$)，具有不同的密度和反应性。然后，在发育过程中仅改变其密度就会影响我们的模型的现象学参数 gK 、 V_3 的值。

通过我们的模型，我们能够重现 Zheng 等人的实验⁶。他们的实验结果如图 10 左栏所示(经作者授权)，而模型结果如图 10 右栏所示。我们的结果基于平面 V_3 中的分岔分析，它显示发生簇放电的广泛参数区域。在图 11 中，我们在左上角显示了平面 V_3 中的分岔图。 gK 在右上角，一个热图，类似于图 5。这张地图使郑等人的解释更加容易。主要针对以下问题的实验：

- SACs 自动簇放电如何停止？郑等⁶首先考虑分离的 SAC(所有突触连接都用药理学混合物灭活)。当 SAC 在 P4(第一行，图 10 中左侧)自发簇放电(即不受其他细胞的影响)时，这种自发活动在 P6(第二行，左侧)消失。我们可以通过从图 11 的分岔图中的区域 C(快速振荡)移动到另一个区域来轻松重现这一观察结果(图 10，第一行和第二行，右)。例如，通过降低半激活电位 V 获得向区域 A 的简单过渡³的快速 K 通道，导致在成熟 SAC 中观察到的低于 -20 mV 的 SAC 去极化饱和。 gK 的伴随变化也有可能导致停止簇放电。为了说明这种情况，我们设置了 $gK = 10$ nS 和 $V_3 = -34$ mV 作为指示性示例(见图 10)。

- 如何在更成熟的 SAC 中恢复簇放电？郑等 6 表明在 P8(III 期)和 P22 视网膜中，在 i) 阻断所有突触连接(间隙连接，胆碱能，加巴能和谷氨酸能突触)时，化学试剂可以在 P8(III 期)和 P22 视网膜中药理学上重新启动簇放电活性，特别是通过应用拮抗剂混合物抑制和 ii) 降低快速抑制性 K 的电导通道，通过施用四乙基铵(TEA)。这表明，在成熟时，簇放电实际上被单个 SAC 的内在特性的改变所抑制。特别是，在相同的制备(P8 分离的 SAC)中，作者应用了电压门控 K 通道阻断剂四乙基铵(TEA)，这导致在分离的成熟 SAC 中恢复簇放电活性(图 10，第三行，左)。涉及的钾通道的一种潜在类型是 K_{V3} 的 TEA 敏感 K^+ 家庭。因此，该实验再次强调了快速钾通道，特别是 K_V 的潜在作用。3 家庭。我们在模型中通过降低电导 g 来模拟这些通道的阻塞。K。当 g_K 足够小，我们再现簇放电恢复(图 10，第三行，右)。在图 11 中，此示例对应于来自 $(g_K, V_3) = (10 \text{ nS}, -34 \text{ mV})$ (区域 B)到 $(g_K, V_3) = (8 \text{ nS}, -20 \text{ mV})$ (区域 C)。请注意，所选值 $V_3 = -34 \text{ mV}$ 允许我们将最大去极化固定为 -20 mV ，这是 Ozaita 等人 20 观察到的值用于进一步成熟的 SAC。另请注意，热图的下分支图 11(分岔图中 G 和 B 之间的区域)对应于 8-16 分钟的间爆间隔，因此根据 SAC 记录，不会达到生物物理上合理的簇放电状态。
- 如何在成人 SAC 中恢复簇放电？在进一步成熟后，郑等人的结果表明，P22 SACs 中簇放电的恢复(晚期 III-睁眼前)取决于 K 通道强抑制(TEA 应用)的内在性质变化与阻断该阶段其他无轴突细胞细胞诱导的强抑制(*gabaergic*)输入之间的相互作用(图 10，第四和第五行，左)。这些条件都不足以单独进行簇放电修复。为了对 P22 处耦合 SAC 的 *gabaergic* 抑制性输入进行建模，我们添加了一个抑制电流 $I_{\text{ext}} = -10 \text{ pA}$ ，而 TEA 的效果是通过减小 g_K 的电导率为 4.5 nS 来建模。此电导率未设置为 0，因为 TEA 仅阻断 K_{V3} 的一个亚型在发育中的视网膜中存在其中几个通道(见下文)。整个操作具有抑制簇放电(红色跟踪顶部)的效果，对应于图 9 中从区域 B 移动到区域 A。簇放电重新启动是通过设置电流 I_{ex} 为零。

沿着这些路线，我们已经能够重现 Zheng 等人进行的药理学操作的效果。在三个不同的年龄；图 10 中的 P4、P8 和 P22。

综上所述，在发育过程中，SACs 表现出瞬态簇放电活动，该活动在成熟时会丢失。在我们的分岔分析中，该过程被解释如下：未成熟的 SAC 静止状态位于分岔点附近，以促进簇放电活动，这对于视网膜波的产生和视觉系统的塑造至关重要。成熟后，一旦此功能对视网膜电路不再有用，我们预测 SAC 静止状态自然地被驱动到稳定的分支(图 2A 中更左)，远离分岔点，在那里簇放电不再可能(我们提醒噪声可以驱动细胞穿过分岔但是，离得越远，关于噪声幅度，这种情况在生物物理学上的合理性就越低)。在我们的模型中，这基本上对应于添加一个超极化(负)电流作为输入。为了确定这种电流的来源，我们提出了一个关于 K_{V3} 可能的作用的猜想。根据我们的分析，钾通道在发育过程中，这可能揭示 S

ACs 如何失去其兴奋性的机制。

关于 Kv3 作用的猜想成熟时 SACs 兴奋性丧失的通道

我们预测，在未成熟的 SAC 中，在一定的年龄窗口期间，簇放电发生，而快速钾通道表达不足。在开发过程中，我们假设钾通道增加其表达并且当超极化 K^+ 主导去极化 Ca^{2+} 上的动力学时，自发簇放电停止渠道。此外，我们建议在成熟时，半激活电位 V_3 降低，以便在成熟的 SACs 活性中提供饱和度，如 20 所示。这种理论预测可以通过实验来测试，方法是在发育过程中跟踪 SAC 中快速 K 通道的表达，并显示其活性随着成熟而的潜在增加(参见讨论部分)。此外，我们提出所涉及的快速电压门控 K 通道是 Kv3 族。更具体地说，已经确定了两种快速电压门控 K 通道的亚型 19-20，都属于 Kv3 族： i) IK 延迟整流器电流，对亚基 Kv3 发射的 TEA(四乙基铵)Kv3.1 和 Kv3.2 和 ii) I 一个 A 型电流，对 4-氨基吡啶(4AP)敏感，由亚基 Kv3.3 和 Kv3.4 对茶不敏感 19。在开发过程中，SACs 中这种通道的显现和演变尚未得到研究。然而，在实验中 6 茶叶在未成熟 SAC (兔~P8)中的应用对于簇放电活性的重新启动至关重要。这一发现意味着，在开发过程中，TEA 敏感的 K 通道已经在 SAC 中表达。在此基础上，我们提出，负责发育过程中自发簇放电活动并最终在成熟时损失的特定类型的 K 通道是 I_k 的整流器电流 Kv3.1 和 Kv3.2 亚型。

总而言之，我们建议，在早期开发(<P6)期间，Kv3 通道表达不足，允许抑制(K)和激发(Ca^{2+})之间的竞争)，导致 SAC 簇放电(参见图 10，蓝色迹线)。成熟后，这些通道的表达可以逐渐进化，导致更强的抑制，通过完全抑制振荡，完全主导抑制/兴奋性通道的竞争。因此，我们建议快速 Kv3 的表达的演变通道可能是瞬态过程的一部分，导致成熟 SAC 的兴奋性完全丧失。我们的理论结果表明，Kv3 的表达水平通道在成熟时可以逐渐增加，这基本上意味着这些通道的电导以及通道的其他生理特性都会增加，例如动力学参数，如半激活电位(固定通道的特征激活 sigmoid)。这种类型的实验可以阐明 Kv3 的确切作用。通道在 SAC 的激发性的内在性质。

参数变化的鲁棒性

现在，我们展示了这种分析对主要参数变化的鲁棒性。我们已经展示了变化 I_{tot} 和 g_K 的效果在图 9 中。由于簇放电是钙和钾动力学之间的竞争，我们还检查了钙电导 g_{Ca} 变化时分岔的结构和钾电导 g_K 围绕我们在模型中固定的值。我们使用了不同的软件(XPPAUT34, MATCONT29, PyCont35)，并且我们无法获得与它们的所有分岔(特别是同斜分岔)。因此，我们通过直接检查相位肖像与参数变化的关系来获得分岔图。分岔图中显示的点是采样点，而连续线对应于拟合。我们注意到，Hopf 和鞍形节点分岔是使用上面引用的分岔分析软件以相同的方式获得的。

在两种簇放电状态下，生成的分岔图绘制在图 12(动态驱动簇放电)和 13(噪

声驱动簇放电)中。在噪声驱动的簇放电状态下,有一个区域(图 13 中的 G),由两条同斜分岔线分隔,其中单元是双稳态的,没有快速振荡。请注意,在动态驱动的簇放电状态下,该区域不存在,因此图 12 和图 13 具有不同的 x 轴范围。(目标是放大区域 G,这在图 6 中没有出现)。

讨论

在本文中,我们提出了一种 SAC 自发簇放电的模型,SACs 是 II 期视网膜波启动的关键成分之一。据我们所知,这是第一个能够非常详细地表征 SACs 动力学的模型,并表明 SAC 的生物物理特性足以解释这些细胞中的内在簇放电和耐火性。该模型可以重现自发发生的快速振荡活动,然后在单个 SAC 中产生较长的耐火周期。它可以通过纯粹由固有的可兴奋膜特性引起的分岔来解释。SACs 可以自发地切换到强振荡活动,然后是折射性,这反映了在视网膜波期间未成熟 SAC 中实验报告的内容。簇放电频率由负责 sAHP 的 Ca 激活 K 电导决定。这导致我们提出了几个猜想和可能的实验,直接受到模型分析的启发。

我们现在想发展其他方面,这些方面没有在正文中加以考虑。

生物物理简化

虽然我们的模型能够很好地解释和再现簇放电 SAC 生理学的几个方面,以及提出新的实验预测,但它在 SAC 中的真实细胞过程方面仍然被简化,缺乏潜在的某些具有重要后果的生物学机制。特别是,有几个重要的离子通道(例如 I_{Na})³⁶ 以及未成熟 SAC 中的运输者,这些运输体在我们的数学描述中未被考虑在内。这些电流使细胞内离子浓度发生变化(例如 Cl⁻ 浓度³⁷)并更改反转电位(例如 V_L) 的离子通道电流。V 的变化 L 导致有效电流 g 的变化 LVL 在等式(1)中,因此可以在 I 中吸收内线。在这里,我们进一步证明我们的近似值:

- 钠通道的作用。在 6, 已经表明电压门控 Na⁺ 通道不会对未成熟 SAC 的簇放电活性做出贡献,因为在施用四氧化二醇(TTX)时,它们的活性保持不变。请注意,论文 36(10 年前⁶)提到了 Na⁺ 的作用,但它似乎只负责簇放电开始时产生的初始电压峰值。这一点在 6, 请参阅本文的图 4。因此,我们决定从建模中删除 Na⁺ 通道。消除 Na 通道使我们能够考虑一个比 Hodgkin-Huxley 更简化的模型,但计算神经科学中的规范模型, Morris-Lecar 模型。
- 关于钙动力学。在 6, 12, 作者表明 SAC 的长耐火期由 Ca²⁺ 控制-门控 K⁺ 通道,可能是 SK 样,如在海马神经元的锥体细胞中观察到的那些²⁶。基于这些实验观察,我们提出了一个 sAHP 动力学模型。虽然我们的建模广泛受到以下方面的启发 12: 我们更深入地研究了钙动力学的生物物理描述,基于 M. Graubner 及其合作者的开创性工作^{27, 38}(请参阅方法)。此外,还调整了参数以匹配 Abel 等人进行的 SK 通道实验表征²⁶。然而,我们简化 NCX 交换器的动力学,我们忽略了离子泵电流。这些简化在方法中进行了详细介绍。

簇间变化和 I_{ext} 的解释

在未成熟的 SAC 中，在 小鼠，兔子，雏鸡等物种中一致地观察到自发簇放电活动，但具有不同的特征簇放电期。在图 6 中，我们显示了平均簇放电的周期 τ_{IBI} 的关系关于可调电流 I_{ext} 的值其效果可以转化为有效抑制如何影响簇放电活性的特征，甚至完全停止簇放电活动。这种抑制的来源可能与内在细胞瞬态特性或成熟时来自视网膜其他层的抑制性输入有关。虽然 SAC 的内在特性不太可能在第二阶段的短时间内发生，但这种变化可以在不同物种之间观察到。随着间爆间隔(在视网膜神经节细胞中测量)在 II 期波期间增加，然后减少(在小鼠中)3)有效抑制电流 I_{int} 更可能由突触抑制的变化引起(例如 GABA A 成熟或内氯浓度的变化)。

相同的细胞如何显示行为的变异性

这项研究的一个关键结果是，SACs 显示出簇放电，因为它们接近分岔点。因此，簇放电(IBI ，振幅)的特征随着生理参数的微小变化而有很大差异，如 g_K ， g_C ， I_{ext} ， V_3 ，... 噪声在其簇放电周期内会引起巨大的波动。在 SAC 网络中，这些参数可能会波动。特别是，乙酰胆碱的存在诱导胆碱能电流会影响簇放电期，正如 Zheng 等人在实验中观察到的那样。在 6，14 并由我们的模型确认 22，23。因此，由相同耦合的 SAC 组成的网络预计将显示出巨大的可变性：SAC 不是相同的簇放电器。这种可变性已被福特和费勒在一篇论文中调用和建模。21 他们展示了它如何影响视网膜波动力学，并提供比均匀模型更逼真的结果。在他们的论文中，不均匀性是临时强加的(IBI 的高斯分布)，并且不会随着时间的推移而演变。相比之下，我们在这里提出，(i)不均匀性纯粹是导致 SAC 簇放电的生物物理机制的结果；(ii)这种异质性在空间和时间上演变，取决于集体动力学(例如，乙酰胆碱浓度在空间和时间上变化，并在给定的细胞簇放电期诱导变异性)。特别是，可以有两个细胞群：一个群体充当具有明确定义的簇放电周期的动态驱动簇放电器，另一个群体充当噪声驱动的簇放电器，具有较大的周期变化。这些种群将以不同的方式作用于波浪的集体动态(见下一节)。

不均匀的簇放电器如何产生视网膜波？

据我们所知，该模型是第一个能够非常详细地表征 SAC 动力学的模型，并表明 SAC 的生物物理特性足以解释这些细胞中的内在簇放电和耐火性。然而，这项工作关注的是单个神经元动力学，这是传播波活动出现的关键活动。因此，下一步包括研究耦合的 SAC 网络。关键是要了解耦合的非均匀簇放电器网络如何实现启动视网膜波所需的第三种成分：同步。在视网膜中，在 II 期，SACs 通过胆碱能突触耦合，胆碱能突触在发育过程中其强度发展 6.通过对胆碱能耦合进行建模，我们确实观察到 SACs 能够实现局部同步并产生足够大的胆碱能电导值的波，与实验相容 6.这在即将发表的论文中得到了进一步发展，但我们在这里给出了主要思想。局部同步性是通过非均匀振荡器之间非线性同步的经典机制(称

为“阿诺德舌头”)产生的胆碱能耦合的结果 39.对于与实验兼容的足够大的胆碱能电导,这种同步性会导致波传播。在我们的模型中,这种传播可以通过传输方程来描述,该方程允许计算波特特性(速度,大小,持续时间)以及 sAHP 对动力学的影响。由于其缓慢的时间尺度,比波传播的特征时间慢得多,sAHP 在某种程度上印记了波必须传播的介质,导致在福特等人中观察到的瞬态空间结构。40.对这些方面的全面分析将在即将发表的一份文件中进行(见 22, 23, 24).

药理控制

尽管此模型具有许多参数,但分岔分析允许我们突出显示其中的几个参数,例如 g_C , g_K , V_3 和 I_{ext} , 控制动力学的重要方面,与实验直接相关。改变这些参数对 SACs 的动力学有深远的影响,如图 10 所示。这可以通过药理学对照(例如 TEA 改变 K 电导, Cd 改变 Ca 电导,突触输入改变 I_{ext} ...)来实现。用这样的实验来实验证实我们的分岔图会很有趣。

此外,这项研究还开辟了成熟的 SAC 仍然是潜在簇放电器的电位。然后,通过适当的药物治疗,在分岔分析的指导下,它们可以开始在成熟的视网膜中簇放电。这会恢复最近在成熟小鼠视网膜中观察到的波浪活动吗? 41.然而,这值得进一步调查。特别是, SACs 在成人视网膜中没有相互连接(胆碱能突触在第二阶段结束时消失 6).在成人中, SACs 用双极细胞轴突,视网膜神经节细胞和其他一些无轴突细胞 s 类型(抑制性)产生突触,提供几种潜在的耦合机制来传播波。

提出新的实验来验证我们的理论预测

如何通过实验验证 SAC 动力学的分岔图?

进行实验以准确校准 SAC 的动态库,对于图 2A 所示的分岔分析,这将是非常阐明的。它需要在很宽的范围内将几个随后的恒流脉冲施加到一个孤立的未成熟 SAC 上,并创建一个“实验分岔图”,显示在恒定电流变化时观察到的电池行为。这样的实验也将阐明理解触发 SAC 簇放电的两种可能的驱动器,这是我们建模的结果。此外,这将有助于验证我们关于 SAC 在开发过程中接近分岔的假设。

如何通过实验验证 K^+ 通道对 SAC 兴奋性损失的可能作用?

从我们的模型中得出的一个预测是, K_v3 在成人阶段在 SAC 中表达的通道 20, 在第 II 阶段可能不表示。为了验证这一假设,需要在小鼠视网膜中进行免疫标记实验,使用标记成人和未成熟视网膜中 K_v 通道的抗体,以比较和推断 K_v 通道的定位是否在未成熟视网膜中较弱或不存在(小鼠为 P3-P10)。与免疫化学实验一起,在发育的不同阶段对 K^+ 电流的实际测量(我们感谢其中一位评论者的评论)将阐明它们在发育过程中可能的瞬态表达以及它们在 SAC 兴奋性丧失中的作用。

方法

推导 sAHP 动态

据我们所知，对于未成熟的 II 期 SAC，sAHP 中涉及的离子通道类型尚不清楚。然而，郑等人。争论在 6 这些通道可以与 SK 通道共享特征，Abel 等人对锥体神经元进行了彻底的研究。在 26.在此基础上，我们对 SK 通道动力学进行了建模。SK 通道有四个亚基结合形成四聚体。SK 通道门控机制由细胞内钙水平控制。确切的机制是：(i)钙与蛋白质钙调蛋白结合形成复合 CaM，其中 Ca^{2+} 的 4 个离子固定在钙调蛋白；(ii) CaM 绑定到 SK 通道端子以打开它；(iii) 必须打开 4 个端子才能让 SK 通道打开。现在，我们对这些不同的步骤进行建模。

饱和钙调蛋白产生

导致 CaM 形成的动力学方程组在 M. Graupner 的工作中得到了广泛的描述 27.38。这是用一个动力学方程总结的级联方程，从自由钙调蛋白 M 到饱和方程 CaM。

让我们调用 $k_{ass}(\text{M}^{-4}\text{s}^{-1})$ 和 $k_{diss}(\text{s}^{-1})$ 分别为钙调蛋白的关联和解离常数。设置 $K_d^4 = \frac{k_{diss}}{k_{ass}}$ 。如果我们调用 $M_0 = [M] + [\text{CaM}]$ 总钙调蛋白浓度，和 $S = [\text{CaM}] / M_0$ 饱和钙调蛋白的分数，我们有 $[M] / M_0 = 1 - S$ ，我们得到一个动力学方程：

$$\frac{dS}{dt} = k_{ass} C^4 (1 - S) - k_{diss} S.$$

其中 C 是细胞内钙浓度。设定

$$\tau_S = \frac{1}{k_{diss}}, \quad \frac{k_{ass}}{k_{diss}} = \frac{1}{K_d^4}$$

则

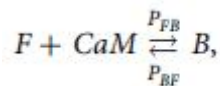
$$\tau_S \frac{dS}{dt} = \alpha_S C^4 (1 - S) - S. \quad (10)$$

请注意，等式(7)具有与 Hennig 等人提出的形式相似。在 12.但是，在他们的模型中，我们的术语 C^4 被替换为

$$\frac{C^4}{K_d^4 + C^4}$$

钙调蛋白与 SK 端子的结合

这对应于一个反应：



其中 F 是自由端子的密度，B 是有界端子的密度， P_{FB} (P_{BF}) 从自由到绑定(绑定到自由)的转换速率。

将 R 称为有界终端的分数，

$$\tau_R = \frac{1}{P_{BF}}, \alpha_R = \frac{P_{FB}}{P_{BF}}$$

我们最终得到一个动力学方程：

$$\tau_R \frac{dR}{dt} = \alpha_R S(1 - R) - R = \alpha_R S - (1 + \alpha_R S)R. \quad (11)$$

最后，由于 R 是端子开路的概率，并且由于必须有 4 个端子打开才能让 SK 通道打开，因此 sAHP 电导率为 $g_{sAHP}R^4$ 。

请注意，等式 (6) 与等式 (3) 相似，在

$$\left(\tau_R \frac{dR}{dt} = (\alpha C + S)(1 - R) - R \right),$$

具有显着的差异：在我们的模型中，钙浓度没有直接依赖性，而术语 αC 在 12 对应于 Ca^{2+} 的直接绑定到终端。请注意，采用这些作者考虑的参数 α (~2400) 的相当大的值，他们的方程本质上等价于

$$\tau_R \frac{dR}{dt} = \alpha C(1 - R) - R = \alpha C - (1 + \alpha C)R$$

具有稳定状态

$$R = \frac{\alpha C}{1 + \alpha C}$$

非常接近 1，只要 αC 大于 1。在这种情况下，S 基本上不起任何作用。

钙浓度

变量 R 和 S 都是由细胞内 Ca^{2+} 驱动的动力学，由下式给出：

$$\tau_C \frac{dC}{dt} = -\frac{\alpha_C}{H_X} C + C_0 + \delta_C I_C(V) \quad (12)$$

等式(12)是更复杂等式((15)下面的线性近似)。这个等式类似于 Hennig 等人。(等式(5))有两个显著差异：(1)我们增加了一个静止浓度 C_0 避免 C 可能变为负的非物理情况；(2)参数值不同。

钙浓度动态

穿过膜段的钙电流是由离子通道中门的打开引起的。以后 $38Ca$ 浓度的方程是(用我们的符号改编)：

$$\frac{dC}{dt} = \frac{G}{n_{Ca}F} \left[\frac{I_C}{S} - J_X(C) - J_P(C) + L \right] \frac{1}{1 + \frac{dCa_{bound}}{dC}}. \quad (13)$$

这里 $G=S/V=6\mu m^{-1}=6*10^5 \text{ dm}^{-1}$ 是解释膜表面通道定位的表面体积比， $n_{Ca}=2$ 是钙价， $F=96500 \text{ C mol}^{-1}$ 是法拉第数。 dCa_{bound}/dC 对应于钙缓冲的准稳态近似，其中结合钙浓度(在钙调蛋白上) Ca_{bound} 每次都瞬间适应游离钙浓度 C。由

于我们没有办法估计 dCa_{bound}/dC 我们将认为它是一个常量和集合

$$\frac{1}{1 + \frac{dCa_{bound}}{dC}} \equiv K_{bound}$$

为了减轻符号复杂性，我们设置了：

$$r = \frac{GK_{bound}}{n_{Ca}F} \quad (14)$$

方程 (13) 中的第一项 $r \frac{I_C}{S}$ 对应于内部 Ca^{2+} 增加钙流入时浓度(电流 $I_C(V)$) 由尖峰产生，或者在实验中由电压钳位产生。作为 $V_{Ca} = 50$ mV 此电流为正，除非 $V > V_C$ 。

第二项是 $-rJ_X(C)$ ，其中

$$J_X(C) = \rho_X I_X \frac{C}{H_X + C}$$

是通过钠钙交换器(NCX)的流出电流密度。它对应于通过 NCX 交换器的向外电流，有助于恢复初始 Ca^{2+} 浓度。这里， ρ_X 是 NCX 膜蛋白的表面密度。取 $\rho_X = 100 \mu m^{-2} = 10^{12} dm^{-2}$ (从 27)。 $I_X = 4.8 \times 10^{-19} cm^{-1} = 4.8 \times 10^{-16} Cs^{-1}$ 是通过单 NCX 通道的最大离子通量。这相当于 3+ 个费用($1.5 Ca^{2+}$) 每毫秒； $H_X = 1.8 \mu M = 1.8 \times 10^{-6} M$ 是半活化浓度 38。

另外，在方程 (13)， $J_p(C)$ 是 Ca^{2+} 的电流密度泵。从现在开始，我们将忽略这个术语。最后， L 是泄漏面电流密度，表示质膜的残余电导率。我们未能在文献中找到它的价值。

总结方程(13)变成：

$$\frac{dC}{dt} = r \left[\frac{I_C}{S} - \rho_X I_X \frac{C}{H_X + C} + L \right] \quad (15)$$

我们还假设 NCX 当前项近似于线性项。如果假设钙浓度 $C \ll H_X$ 在我们的模拟中是有效的。

为了将 (15) 与文本中的形式 (12) ((8) 匹配，我们设置：

$$\frac{\alpha_{Ca}}{\tau_{Ca}} = r \rho_X I_X; \quad (16)$$

$$\frac{\delta_{Ca}}{\tau_{Ca}} = \frac{r}{S}; \quad (17)$$

$$\frac{C_0}{\tau_{Ca}} = rL. \quad (18)$$

平均簇间如何依赖于参数 I_{ext}

在本节中，我们分析了间爆区间 τ_{IBI} 是如何的取决于当前 I_{ext} 。特别是，我们证明了等式(9)的合理性。

如文中所解释的，有两个截然不同的区，在这些区中，脉冲间间隔 τ_{IBI} 受不同因素的约束。在噪声驱动簇放电工况下 ($I_{ext} < I_{SN1}$)，用 Ornstein-Uhlenbeck 过程(忽略了 g_C 和 g_K 的非线性，它们在这个膜电位范围内很小)很好地描述了静止态附近的随机动力学。因此， V 的函数为以 V_{rest} 为平均高斯函数，其方差与噪声强度 σ 成正比。图，通过分岔阈值和进入簇放电状态的概率可以很容易地计算出来。它是一个斜率与 $\frac{1}{\sigma}$ 成正比的 s 形曲线。因此，当 $I_{ext} < I_{SN1}$ ，在 $I_C \equiv I_C(\sigma)$ 之后，随着 I_{ext} 的减小，簇放电概率迅速降低。在形式上，分支值 I_{SN1} 被转移到 I_C ，在式(9)中解释了这一项。对于 $I_{ext} < I_C$ ，由噪声引起的簇放电的概率是如此之小，以至于我们认为它消失了。在这里， τ_{IBI} 不再有定义，但我们按照惯例在式(9)中将其设为零。

在动态驱动簇放电过程中 ($I_{ext} > I_{SN1}$)， τ_{IBI} 受到两个时间的约束：(i)在图 3 中簇放电开始的分岔点 V_{SN1} 的邻域得到时间 t_1 (本质上由 sAHP 决定)和(ii)离开该邻域的时间 t_2 。当 I_{ext} 大于 I_{SN1} 时， τ_{IBI} 主要以 t_1 为主。在此， τ_{IBI} 随 I_{ext} 的增加而缓慢下降。事实上， I_{ext} 越高，越容易簇放电的神经元越多。当 I_{ext} 过大时， I_{sAHP} 不足以使振荡相位停止， $\tau_{IBI}=0$ 。

接近 I_{SN1} ，我们可以使用的正常形式界定分歧为变量 V ： $C \frac{dV}{dt} = - (I_{SN} - I_{ext}) + \alpha(V - V_s)^2$ ，其中在 V_s 其余状态在分岔点和 α 取决于模型的其他参数。在这个近似中，有两个固定点的分支，仅在 $I_{ext} < I_{SN1}$ ，近似于 $V_{\pm} \sim V_s \pm \sqrt{\alpha(I_{SN1} - I_{ext})}$ 。稳定分支的线性稳定性由线性化方程 $\frac{dV}{dt} = -2\alpha\sqrt{\alpha(I_{SN1} - I_{ext})}$ 给出，其中 x 是在固定点附近的一个小扰动。该方程具有特征时间 $\frac{1}{2\sqrt{\alpha(I_{SN1} - I_{ext})}}$ ，从下向外发散随 $I_{ext} \rightarrow I_{SN1}$ 。当 $I_{ext} \gtrsim I_{SN1}$ 时，范式仍然成立，但是不再有固定的点了。然而，在簇放电开始的点附近，波动有一个非常小的振幅。因此，离开该点的邻域的时间也是 $\frac{1}{2\sqrt{\alpha(I_{SN1} - I_{ext})}}$ 。在这种情况下， τ_{IBI} 主要由 t_2 离开爆炸开始的过渡点附近的时间决定。在无噪声条件下，对于 $I_{ext} > I_{SN1}$ ， $\tau_{IBI} = \frac{K}{\sqrt{I_{SN1} - I_{ext}}}$ ，其中 $K = \frac{1}{2\sqrt{\alpha}}$ 。在有噪声的情况下，阈值 I_{SN1} 被移到 I_C 上，如上所述。这充分证明式(9)是正确的。

Physical quantity	Units
Time	ms
Potential	mV
Capacitance	pF
Current	pA
Conductance	nS
Concentrations	nM

表 1: 文章中使用的物理量的单位。

简化方程和多时间尺度分析。

动力系统(1)、(4)、(6)、(7)、(8)具有 3 个特征时间尺度: 快速变量 V 、 N (单位为 ms); 中等 C (单位为 s); 慢 R 、 S (单位 10 S), 由表 1 给出的特征时间固定。为了明确这些时间尺度的分离, 我们设置 $\tilde{g}_X = \frac{g_X}{g_L}$ 的电导($X=C, K, sAHP$);

$$\tau_L = \frac{C_m}{g_L}, \tilde{I}_{ext} = \frac{I_{ext}}{g_L}; t_f = \frac{t}{\tau_L}; \tilde{\tau}_X = \frac{\tau_X}{\tau_L}, \text{ 其中 } X=N, C, R, S.$$

即:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt_f} = -(V - V_L) - \tilde{g}_C M_\infty(V)(V - V_C) - \tilde{g}_K N(V - V_K) - \tilde{g}_{sAHP} R^4(V - V_K) \\ \quad + \tilde{I}_{ext} \\ \tilde{\tau}_N \frac{dN}{dt_f} = \Lambda(V)(N_\infty(V) - N) \\ \tilde{\tau}_C \frac{dC}{dt_f} = -\frac{H_X C}{\alpha_C} + C_0 - \delta_C g_C M_\infty(V)(V - V_C) \\ \tilde{\tau}_S \frac{dS}{dt_f} = \alpha_S(1 - S)C^4 - S \\ \tilde{\tau}_R \frac{dR}{dt_f} = \alpha_R S(1 - R) - R \end{cases}$$

注意, 对于我们的参数值, 有

$$\tau_L = 11 \text{ ms}, \frac{1}{\tilde{\tau}_C} \sim 5.5 \times 10^{-3}, \frac{1}{\tilde{\tau}_S} = \frac{1}{\tilde{\tau}_R} \sim 2.5 \times 10^{-4}.$$

因此, 在快时间尺度上, 可以使用近似 $\frac{1}{\tilde{\tau}_X} = 0$, $X=C, R, S$, 使变量 C, R, S 为常数。

因此, 在附加电流 $I_{tot} = I_{sAHP} + I_{ext}$ 的情况下, 快速动力学简化为 Morris-Lecar 模型(这里有一个快速变量 N)

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - g_C M_\infty(V)(V - V_C) - g_K N(V - V_K) + I_{tot}; \\ \tau_N \frac{dN}{dt} = \Lambda(V)(N_\infty(V) - N). \end{cases} \quad (19)$$

参数值和辅助功能

单位

在本文中，物理量以表 1 中显示的单位表示。在膜的所有表面上集成后，我们省略了表面单元。

校准实验参数

所有参数值都根据生物物理学进行校准，在文献中找到或从实验曲线中拟合 14.26 和 6.莫里斯-勒卡尔调谐参数 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 进行了校准(见图 8)，以便重现实验 6(图 4a)，作者研究了快速振荡的离子机制。请注意，簇放电状态对这些参数的小变化是稳健的(结果未显示)。我们调整了 sAHP 参数，同时考虑了与 SK 信道的类比。26(未显示适合)。此外，我们注意到 Abel 等人观察到的 sAHP 的强度。在锥体神经元(150 pA 级)中比 II 期 SAC 大得多。在我们的模型中，这意味着较低的 sAHP 电导率 g_{sAHP} ($g_{\text{sAHP}} = 2 \text{ nS}$)。

辅助功能

模型定义中出现的动态方程中涉及的无量纲辅助函数包括：

$$M_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_1}{V_2} \right) \right], \quad (20)$$

$$\Lambda(V) = \cosh \left(\frac{V - V_3}{2V_4} \right), \quad (21)$$

$$N_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{V_4} \right) \right], \quad (22)$$

Parameter	Physical value
C_m	22 pF
g_L	2 nS
g_C	[3, 20] nS
g_K	[1, 20] nS
g_{sAHP}	2 nS
V_L	-70 mV
V_C	50 mV
V_K	-90 mV
V_1	-20 mV
V_2	20 mV
V_3	-25 mV
V_4	7 mV
τ_N	5 ms
τ_R	8300 ms
τ_S	8300 ms
τ_C	2000 ms
δ_C	10.503 nM pA ⁻¹
α_S	$\frac{1}{200^4}$ nM ⁻⁴
α_C	4865 nM
α_R	4.25
H_X	1800 nM
C_0	88 nM

表 2: 本文中使用的参数值范围。

参数

模型中使用的参数如表 2 所示。

与现有型号的比较

在本节中，我们稍后将重新访问第二阶段 SAC 活动的模型，并将其与我们的模型进行比较，(请参阅 11, 12, 13, 40, 42, 43, 有关评论，请参阅 10)。我们首先要说的是，这些现有的模型专门用于描述波浪活动，并没有专注于彻底描述单个 SAC 的动力学。特别是，我们所知道的模型中没有一个描述了 SAC 簇放电活动的生物物理机制以及生物物理参数所起的作用。相反，他们的重点是用一组最小的可调参数对细胞活动进行相对简单的描述(一个值得注意的例子是 Butts 等人的模型。43 它有两个自由参数来控制波属性)。最后，我们的模型是第一个，能够非常详细地表征 SACs 动力学，并表明 SAC 的生物物理特性足以解释这些细胞中的内在簇放电和耐火性。

最接近我们的模型是由 M. Hennig 和合作者提出的(称为“Hennig 模型”12，另见福特和费勒的扩展以及徐等人最近的论文 44)。实际上，我们的模型已经受到这项工作的广泛启发，并有几个显著的差异。正如在方法部分所揭示的那样，我们对 sAHP 动力学的生物物理分析导致方程和参数值偏离 Hennig 模型。此外，

Hennig 模型不考虑快速钾动力学，也没有快速振荡。模拟 SACs 簇放电的机制是从低膜电位水平到高电位水平的转变。该开关由外源散热噪声决定，即具有缓慢衰减的电压相关速率调制泊松过程。这种活动保持足够长的时间，以便可以激活 sAHP，使细胞能够恢复静止。在我们的模型中，散粒噪声不是触发活动所必需的。相反，细胞可以自发地切换到簇放电状态，在那里它一直保持，直到其活性产生的 sAHP 将其引导回静止状态。我们所说的“自发”是指“突然发生或完成，没有任何计划或没有被迫/没有预谋”。在我们的模型中，这种突然的开关是一个分岔，由纯粹的细胞动力学诱导。快速(布朗)噪声的存在有助于这种转换，但是，不需要散粒噪声。细胞仅通过其动力学保持簇放电状态，即使它被隔离。

与 Hennig 类似的建模在 Lansdell 等人 13 中成立。它由一个可兴奋的 Morris-Lecar 模型决定，该模型具有与 sAHP 相关的慢钾变量。没有快速的钾，这里细胞也不会簇放电。与 Hennig 模型一样，细胞活动由随机兴奋性电流触发，并由网络动力学维持。

尽管 Hennig 或 Lansdell 模型基于具有许多参数的微分方程，但这些作者都没有对其模型进行分岔分析。我们这样做了，我们发现在他们选择的参数值的邻域中没有分岔。从这个意义上说，我们的模型与以前的研究形成了鲜明的对比。这恰恰是因为细胞接近分岔点，它们能够表现出我们提出的与实验结果密切相关的广泛动态库。

致谢

D.K.得到了尼斯-索菲亚-安蒂波利斯科学与技术学院(EDSTIC)的博士奖学金的支持。E.O.得到了巴黎法兰西岛神经科学学院的博士奖学金的支持。这项工作还得益于蔚蓝海岸大学轴心 MTC-NSC 和 Doeblin 联合会的支持。我们热烈感谢 Matthias Hennig 和 Evelyne Sernagor 的宝贵帮助。我们感谢周志强先生授权他复制图 8A 和 10A。我们感谢审稿人的有益批评。

参考文献

Sernagor, E., Eglén, S. J. & O' Donovan, M. J. Differential effects of acetylcholine and glutamate blockade on the spatiotemporal dynamics of retinal waves. *J. Neurosci.* 20, RC56 (2000).

CAS Article Google Scholar

Feller, M. B., Butts, D. A., Aaron, H. L., Rokhsar, D. S. & Shatz, C. J. Dynamic processes shape spatiotemporal properties of retinal waves. *Neuron.* 19, 293–306 (1997).

CAS Article Google Scholar

Maccione et al. Following the ontogeny of retinal waves: pan-retinal recordings of population dynamics in the neonatal mouse. *J. Physiol.* 485, 1545–1563 (2014).

Article Google Scholar

Sernagor, E. & Grzywacz, N. Spontaneous activity in developing turtle retinal ganglion cells: Pharmacological studies. *J. Neurosci.* 19, 3874–3887 (1999).

CAS Article Google Scholar

Warland, D. K., Huberman, A. D. & Chalupa, L. M. Dynamics of spontaneous activity in the fetal macaque retina during development of retinogeniculate pathways. *J. Neurosci.* 26, 5190–5197 (2006).

CAS Article Google Scholar

Zheng, J., Lee, S. & Zhou, Z. J. A transient network of intrinsically bursting starburst cells underlies the generation of retinal waves. *Nat. Neurosci.* 9, 363–371 (2006).

CAS Article Google Scholar

Sernagor, E. & Hennig, M. Retinal Waves: Underlying Cellular Mechanisms and Theoretical Considerations in Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections. (ed. Rubenstein, J. L. R. & Rakic, P.) 909–920 (Academic Press, Oxford, 2013).

Fried, S. I., Münch, T. A. & Werblin, F. S. Mechanisms and circuitry underlying directional selectivity in the retina. *Nature.* 420, 411–414 (2002).

ADS CAS Article Google Scholar

Yoshida, K. et al. A key role of Starburst Amacrine Cells in originating retinal directional selectivity and optokinetic eye movement. *Neuron* 30, 771–780 (2001).

CAS Article Google Scholar

Godfrey, K. & Eglén, S. Theoretical models of spontaneous activity generation and propagation in the developing retina. *Molecular BioSystems.* 5, 1527–1535 (2009).

CAS Article Google Scholar

Godfrey, K. & Swindale, N. B. Retinal wave behavior through activity-dependent refractory periods. *PLoS Comp. Bio.* 3, e245 (2007).

ADS Article Google Scholar

Hennig, M. H., Adams, C., Willshaw, D. & Sernagor, E. Early-stage waves in the retinal network emerge close to a critical state transition between local and global functional connectivity. *J. Neurosci.* 29, 1077–1086 (2009).

CAS Article Google Scholar

Lansdell, B., Ford, K. & Kutz, J. N. A reaction-diffusion model of cholinergic retinal waves. *PLoS Comp. Bio.* 10, 1–14 (2014).

[Article Google Scholar](#)

Zheng, J., Lee, S. & Zhou, Z. J. A developmental switch in the excitability and function of the starburst network in the mammalian retina. *Neuron* 44, 851–864 (2004).

[CAS Article Google Scholar](#)

Choi, H. et al. Intrinsic bursting of AII amacrine cells underlies oscillations in the rd1 mouse retina. *J. Neurophysiol.* 19, 1491–1504 (2014).

[Article Google Scholar](#)

Han, J. M., Tanimura, A., Kirk, V. & Sneyd, J. A mathematical model of calcium dynamics in HSY cells. *PLoS Comp Bio.* 13, e1005275 (2017).

[ADS Article Google Scholar](#)

Park, C. & Rubin, J. E. Cooperation of intrinsic bursting and calcium oscillations underlying activity patterns of model pre-Botzinger complex neurons. *J. Comp. Neurosci.* 34, 345–66 (2013).

[Article Google Scholar](#)

Izhikevich, E. M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting.* (The MIT Press, Cambridge, MA, 2007).

[Google Scholar](#)

Kaneda, M., Ito, K., Morishima, Y., Shigematsu, Y. & Shimoda, Y. Characterization of voltage-gated ionic channels in cholinergic amacrine cells in the mouse retina. *J Neurophysiol* 97, 4225–4234 (2007).

[CAS Article Google Scholar](#)

Ozaita, A. et al. A unique role for Kv3 voltage-gated potassium channels in starburst amacrine cell signaling in mouse retina. *J. Neurosci.* 33, 7335–7343 (2004).

[Article Google Scholar](#)

Ford, K. J. & Feller, M. B. Assembly and disassembly of a retinal cholinergic network. *Vis. Neurosci.* 29, 61–71 (2012).

[Article Google Scholar](#)

Karvouniari, D., Gil, L., Marre, O., Picaud, S. & Cessac, B. Modeling the spontaneous emergence of stage II retinal waves. *Areadne Conference, Santorini, Greece* (2016).

Karvouniari, D., Gil, L., Marre, O., Picaud, S. & Cessac, B. Following stage II retinal waves during development with a biophysical model. *Bernstein Conference, Gottingen, Germany* (2017).

Karvouniari, D. *Retinal waves: theory, numerics and experiments.* PhD thesis (University of Côte d'Azur, March 2018).

Morris, C. & Lecar, H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.* 35, 193–213 (1981).

[ADS CAS Article Google Scholar](#)

Abel, H. J., Lee, J. C. F., Callaway, J. C. & Foehring, R. C. Relationships between intracellular neocortical pyramidal neurons calcium and afterhyperpolarizations in neocortical pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 91, 324–335 (2004).

CAS Article Google Scholar

Graupner, M., Erler, F. & Meyer-Hermann, M. A theory of plasma membrane calcium pump stimulation and activity. *J. Biol. Phys.* 31, 183–206 (2005).

CAS Article Google Scholar

Tsumoto, K., Kitajima, H., Yoshinaga, T., Aihara, K. & Kawakami, H. Bifurcations in Morris-Lecar neuron model. *Neurocomputing* 69, 293–316 (2006).

Article Google Scholar

Dhooge, A., Govaerts, W. & Kuznetsov, Y. A. MATCONT: A MATLAB Package for Numerical Bifurcation Analysis of ODEs. *AcM Transactions on Mathematical Software* 29, 141–164 (2003).

MathSciNet Article Google Scholar

Guckenheimer, J. & Holmes, Ph. Non linear oscillations, dynamical systems, and bifurcation of vector fields. (Springer-Verlag, 1983).

Iwata, M. & Shinichi, S. Theoretical analysis for critical fluctuations of relaxation trajectory near a saddle-node bifurcation. *Phys. Rev. E.* 82, 011127 (2010).

ADS Article Google Scholar

Zhou, Z. J. Direct Participation of Starburst Amacrine Cells in Spontaneous Rhythmic Activities in the Developing Mammalian Retina. *J. Neurosci.* 18, 4155–4165 (1998).

CAS Article Google Scholar

Marder, E. & Goaillard, J. M. Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 563–574 (2006).

CAS Article Google Scholar

Ermentrout, B. Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems: A Guide to XPPAUT for Researchers and Students. *ASME. Appl. Mech. Rev.* 56 (2003).

Clewley, R. Hybrid models and biological model reduction with PYDStool. *PLoS Comp. Bio.* 8, 1–8 (2012).

Article Google Scholar

Zhou, Z. J. & Fain, G. L. Starburst Amacrine Cells change from spiking to nonspiking neurons during retinal development. *PNAS* 93, 8057–8062 (1996).

ADS CAS Article Google Scholar

Zhang, L. L., Pathak, H. R., Coulter, D. A., Freed, M. A. & Vardi, N. Shift of Intracellular Chloride Concentration in Ganglion and amacrine cells of Developing Mouse Retina. *J. Neurophysiol.* 95, 2404–2416 (2006).

CAS Article Google Scholar

Graupner, M. A theory of Plasma Membrane calcium pump function and its consequences for presynaptic calcium dynamics. PhD thesis, TU Dresden, Dresden (2003).

Arnold, V. Geometrical methods in the theory of ordinary differential equations. (Springer, New York, NY, 1988).

[Google Scholar](#)

Ford, K. J., Félix, A. L. & Feller, M. B. Cellular Mechanisms Underlying Spatiotemporal Features of Cholinergic Retinal Waves. *J. Neurosci.* 32, 850–863 (2012).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

Kolomiets et al. Retinal waves can be reinitiated in the adult retina. *Institut de la Vision preprint* (2016).

Burgi, P. Y. & Grzywacz, N. M. Model for the Pharmacological Basis of Spontaneous Synchronous Activity in Developing Retinas. *J. Neurosci.* 14, 7426–7439 (1994).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

Butts, A., Feller, M. B., Shatz, C. J. & Rokhsar, D. S. Retinal Waves are governed by collective network properties. *J. Neurosci.* 19, 3580–3593 (1999).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

Xu, H. P. et al. Retinal wave patterns are governed by mutual excitation among SAC and drive the refinement and maintenance of visual circuits. *J. Neurosci.* 36, 3871–3886 (2016).