申请上海交通大学博士学位论文

神经元树突整合的理论模型与分析

论文作者	李松挺	
学 号_	0120719002	
第一导师	蔡申瓯 教授	
第二导师	周栋焯 教授	
专 业_	应用数学	
答辩日期	2014年11月	

Submitted in total fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Applied Mathematics

THEORETICAL MODELING AND ANALYSIS OF NEURONAL DENDRITIC INTEGRATION

Songting Li

Supervised by

Prof. David Cai Prof. Douglas Zhou

Department of Mathematics Shanghai Jiao Tong University Shanghai, P.R.China

November 2014

献给我的家人

上海交通大学 学位论文原创性声明

本人郑重声明:所呈交的学位论文,是本人在导师的指导下,独立进行研 究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外,本论文不包含任何其他 个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人 和集体,均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本 人承担。

学位论文作者签名: _ 专松捉

上海交通大学 学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定,同意学校 保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版,允许论文被查阅和 借阅。本人授权上海交通大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关 数据库进行检索,可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论 文。

本学位论文属于

保 密□,在______年解密后适用本授权书。
不保密√。
(请在以上方框内打 "√")

学位论文作者签名: 左松捉	指导教师签名: 图 化 人名 人名
日期:年_1_月7日	日 期: <u>20/4</u> 年 <u>11</u> 月 <u>17</u> 日

神经元树突整合的理论模型与分析

摘 要

神经元作为大脑计算的基本单元,可以高效地处理来自相邻神经元的输入 信息.一般而言,一个神经元在其树突上接收成千上万个来自其它神经元的信号 输入并在其胞体内对这些信号进行整合,最终实现神经信息处理.我们将上述过 程称为树突整合.树突整合与大脑的信息编码息息相关,目前已成为科学研究的 热点问题.

本文将分以下六个章节详细介绍我们在树突整合理论研究方面的工作.其中第一章至第二章为绪论部分,第三章至第六章为作者的研究工作.

在第一章,我们将简单介绍神经生理学知识,以便于读者阅读本文后续章节. 同时我们将介绍神经元树突整合的实验和理论研究现状,以及我们工作的科学 贡献和创新之处.

在第二章,我们将介绍两类神经元数学模型.第一类模型将神经元抽象为体积为零的点,并将之等效成电路结构,如 HH 模型和 IF 模型.第二类模型将神经元抽象为体积有限的树,并将之等效成导体电缆,如两节段和多节段电缆模型.两类模型均可有效描述神经元不同层次的电生理活动,是我们理论分析树突整合的基本模型.

在第三章,我们从理论上揭示近期生物实验中所发现的一对兴奋-抑制输入 树突整合法则背后的机制.通过对两节段神经元模型的理论分析,我们首先求得 其格林函数并通过渐近分析求得其渐近解.利用所求的渐近解,我们可以解释实 验中所观察到的所有树突整合现象.通过对多节段神经元模型的理论分析,我们 将树突主干上的整合法则推广至树突分枝上,并通过仿真神经元数值计算和文 献报道的生物实验结果验证我们的理论.

在第四章,我们从理论上推广了第三章中实验所发现的树突整合法则.广义的树突整合法则可以描述所有类型的树突整合时空性质,包括一对兴奋-抑制、兴奋-兴奋、抑制-抑制输入,以及多个混合类型的输入.此外,广义法则对任意时间间隔的输入均成立,且适用于神经元从接收输入开始至结束的任意时间点.

— i —

考虑到此法则是基于对两节段神经元模型的理论分析得到,我们随后通过仿真 神经元数值计算和真实神经元生物学实验对其进一步验证.广义法则表明,神经 元树突整合过程可自然地映射至一个稀疏图上.

在第五章,我们从理论上研究点神经元模型模拟第三章中实验所发现的树 突整合法则.我们的理论分析和数值计算表明,IF 模型可以描述部分树突整合法则.为完整描述树突整合法则,我们随后修正了 IF 模型,提出全新的 DIF 模型.我们进一步的理论分析和文献报道的生物实验表明,DIF 模型可以简单且准确 地描述实验中的树突整合法则.此外,我们提出了 DIF 模型的若干预言,待生物 实验进行验证.

在第六章,我们系统地研究点神经元模型模拟第四章中广义树突整合的时空性质.我们的数值计算表明,对于任意类型的输入,相比较标准的 IF 模型和 HH 模型,我们所提出的 DIF 模型和 DHH 模型均可以更精确地描述具有空间结构的两节段模型产生的树突整合后膜电位.特别地,我们的 DHH 模型可以准确地预测两节段模型产生的动作电位时间,而 HH 模型预测的时间误差较大,且容易错误预测本不存在的动作电位.

本工作的科学意义及创新点总结如下.首先,描述神经元接收突触输入随时 间变化的电缆方程具有非线性结构,目前尚未找到解析解.我们发展了渐近分析 方法首次找到此方程解析解,并将之应用到树突整合的理论研究中,首次揭示了 生物实验中所发现的树突整合法则背后的机制.其次,目前关于树突整合的理论 与实验研究均为定性分析且针对特定类型输入,缺乏一般性.我们通过数学分析 首次提出了一个广义树突整合法则,可以定量描述任意类型的树突整合现象.随 后我们结合仿真神经元的数值模拟以及生物学实验对该广义法则进行了验证. 最后,目前的点模型只能够描述神经元胞体处的膜电位动力学.我们首次将树突 整合效应加入到点模型中.相比较电缆模型,我们提出的描述树突整合的点模型 可以被应用到大尺度神经网络的数值模拟中,在精确描述神经元空间输入整合 信息的同时显著减低计算复杂度.

关键词: 树突整合,突触整合,神经计算,电缆理论,格林函数,渐近分析,点模型

THEORETICAL MODELING AND ANALYSIS OF NEURONAL DENDRITIC INTEGRATION

ABSTRACT

A neuron, as a fundamental unit of brain computation, exhibits great computational power in processing input signals from neighboring neurons. It receives thousands of spatially distributed synaptic inputs from its dendrites and then integrates them at the soma, leading to the neuronal information processing. This procedure is called dendritic integration. Dendritic integration rules are under active investigation in order to elucidate information coding in the brain.

In the thesis, we present our work on theoretical modeling and analysis of dendritic integration in the following six chapters. To be specific, we introduce the background knowledge in Chapter 1 and Chapter 2, and introduce our own research work from Chapter 3 to Chapter 6.

In Chapter 1, we introduce basic neurophysiology for mathematicians who are not familiar with neuroscience. We also review the current progress in the experimental and theoretical investigation on dendritic integration. We finally point out the scientific contribution and novelty of our work.

In Chapter 2, we introduce two types of neuron models to characterize neuronal electrophysiological properties described in Chapter 1. A neuron can be modeled as an idealized point with electrical circuit structure, such as the HH model and the IF model. On the other hand, a neuron can also be modeled as a spatially extended tree with conductive cable structure, such as the two-compartment and multi-compartment cable models. All these models can describe neuronal behavior effectively in different aspects, therefore, they will be used in our following theoretical study of dendritic integration.

In Chapter 3, we reveal theoretically the underlying mechanism of a dendritic in-

tegration rule for a pair of excitatory (E) and inhibitory (I) synaptic inputs discovered in a recent experiment. Starting with the two-compartment neuron model, we construct its Green' s function and carry out an asymptotic analysis to obtain its solutions. Using these asymptotic solutions, in the presence of E-I inputs, we can fully explain all the experimental observations. We then extend our analysis with multi-compartment neuron model to characterize the E-I dendritic integration on dendritic branches. The novel characterization is confirmed by a numerical simulation of a biologically realistic neuron as well as published experimental results.

In Chapter 4, we theoretically generalize the dendritic integration rule in Chapter 3 to describe the spatiotemporal dendritic integration for all types of inputs, including a pair of E-I, E-E, I-I inputs and multiple inputs with mixed types. In addition, the general dendritic integration rule is valid at any time during the dendritic integration process for inputs with arbitrary arrival time difference. The general rule is derived analytically from the two-compartment neuron model. However, we also verify it in a simulation of the realistic neuron and in experiments. The general rule finally leads us to a novel graph representation of the dendritic integration process, which is demonstrated to be functionally sparse.

In Chapter 5, we address the theoretical issue of how much the dendritic integration rule discovered in the experiment can be accounted for using the somatic membrane potential dynamics described by the point neuron model. We demonstrate both analytically and numerically that the IF model can explain partial of the experimental results. Inspired by a two-port analysis, we then modify the IF model to the DIF model to characterize all the experimental observations. Meanwhile, the DIF model provides experimental testable predictions.

In Chapter 6, we systematically investigate the performance of the point neuron models in characterizing the spatiotemporal dendritic integration effect. We demonstrate numerically that, compared with the standard IF model and HH model, our DIF model and DHH model can accurately capture the membrane potential produced by the two-compartment neuron model with a passive or an active soma, respectively. In particular, our DHH model can accurately predict the spike time of the two-compartment neuron model, whereas the prediction error made by the HH model is significantly large. In addition, the HH model occasionally predicts a fake spike.

The scientific contribution and the novelty of our work can be summarized as follows. First, the nonlinearity in the cable equation with time-dependent synaptic inputs makes its analytical solution difficult to obtain. Here we analytically solve the cable equation via the asymptotic analysis, and apply the asymptotic solutions to reveal the underlying mechanism of the dendritic integration rule discovered experimentally. In addition, the previous research work on dendritic integration are mainly qualitative and specific. Here we propose a general dendritic integration rule to quantitatively describe dendritic integration for all types of synaptic inputs. The general rule is further confirmed in the realistic simulations and real experiments. Moreover, point neuron models are considered only to describe the somatic membrane potential in previous works. Here we incorporate the dendritic integration effect into point neuron models successfully. Contrast to the cable model, our effective point neuron model can be potentially used in a large scale simulation of a network of neurons with dendrites to reduce the computational cost.

KEY WORDS: dendritic integration, synaptic integration, neuronal computation, cable theory, Green's function, asymptotic analysis, point neuron model

-	_
н	군
н	~JK

摘要		i
ABSTR	ACT	iii
目录		vii
插图索引		xiii
主要符号	号对照表	XV
第一章	神经元简介	1
1.1	细胞结构	1
	1.1.1 树突	1
	1.1.2 胞体	1
	1.1.3 轴突	4
1.2	离子通道	4
1.3	静息电位	6
1.4	动作电位	8
1.5	树突信号	10
1.6	树突整合	11
	1.6.1 实验研究现状	11
	1.6.2 理论研究现状	14
	1.6.3 本文创新点	16
第二章	神经元模型	19
2.1	点模型	19
	2.1.1 HH 模型	22

— vii —

	2.1.2	IF 模型	27
2.2	空间横	芝型	28
	2.2.1	被动电缆理论	29
	2.2.2	两节段模型	31
	2.2.3	多节段模型	32
<u> </u>	ᅕᆂᄿᅶᆂ	中央教会注意	22
弗二 早	分叉が	小关金百法则	33
3.1	头短切		33
3.2	埋论分	が	35
	3.2.1		37
	3.2.2	神经元模型	37
	3.2.3	格杯函数	38
	3.2.4	渐近分析	41
	3.2.5	机制解释	44
3.3	分流系	ミ数	48
	3.3.1	理论预测	48
	3.3.2	数值计算	50
	3.3.3	实验证据	53
第四童	广义权	d突整合法则	55
4.1	兴奋	抑制	55
	411	理论分析	55
	412	数估计算	58
	413	实验验证	61
42	兴奋 -	兴奋	63
1.2	4 21	7 ° · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	63
	4 2 2	为估计算 数估计算	65
	4 2 3	实验验证	66
12	エ・ム・ ス		69
4.3	י ניון אינ –	144.164 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	00

— viii —

	4.3.1	理论分析	68
	4.3.2	数值计算	69
	4.3.3	实验验证	70
4.4	多个输	入	72
	4.4.1	理论分析	72
	4.4.2	数值计算	74
	4.4.3	图表示	74
第五章	狭义树	打突整合点模型	77
5.1	IF 模型	<u>ي</u>	77
	5.1.1	数值计算	77
	5.1.2	理论分析	79
5.2	DIF 模	型	81
	5.2.1	稳态分析	82
	5.2.2	模型提出	83
	5.2.3	数值计算	85
	5.2.4	理论分析	86
	5.2.5	实验证据	86
	5.2.6	模型预测	89
66) -			
第六草	厂义树	J突整合点模型。	93
6.1	DIF 模		93
	6.1.1	兴奋 -抑制	93
	6.1.2	兴奋 -兴奋	96
	6.1.3	抑制 -抑制	98
6.2	DHH 柞	莫型	100
	6.2.1	兴奋 -抑制	100
	6.2.2	兴奋 -兴奋	104
	6.2.3	抑制 -抑制	108
6.3	多个输	入	109

神经元树突整合的理论模型与分析

全文总结	115
参考文献	119
致谢	127
攻读学位期间发表的学术论文目录	129

插图索引

1–1	神经元的多样性	2
1–2	神经元基本结构	3
1–3	神经元动作电位	9
1–4	被动树突的滤波效应	12
1–5	兴奋与抑制输入作用	15
2–1	等效电路模型	20
2–2	数值模拟电压钳实验	23
2–3	钠钾电导随电压变化关系	25
2–4	离子通道门控变量函数	27
2–5	整合 -放电 IF 模型	28
2–6	被动电缆模型	30
2–7	空间神经元模型	31
3–1	兴奋 -抑制树突整合实验	34
3–2	兴奋 -抑制树突整合法则	36
3–3	两节段模型的渐近解	45
3–4	兴奋 -抑制树突整合法则数值实验	46
3–5	分流系数空间函数	49
3–6	树突分枝上的分流系数	54
4–1	分流系数函数 κ _{EI} 依赖时间与输入时间间隔	59
4–2	兴奋 -抑制不同输入时间的胞体膜电位	60
4–3	兴奋 -抑制同时输入数值计算结果	61
4–4	兴奋 -抑制非同时输入数值计算结果	62
4–5	兴奋 -抑制同时输入生物实验结果	63

4–6	兴奋 -抑制非同时输入生物实验结果	64
4–7	兴奋 -兴奋同时输入数值计算结果	66
4–8	兴奋 -兴奋非同时输入数值计算结果	67
4–9	兴奋 -兴奋整合生物实验结果	68
4–10	抑制 -抑制同时输入数值计算结果	70
4–11	抑制 -抑制非同时输入数值计算结果	71
4–12	抑制 -抑制同时输入生物实验结果	72
4–13	抑制 -抑制非同时输入生物实验结果	73
4–14	多个输入整合数值计算结果	75
4–15	树突整合的图表示	76
5 1	正	70
5-1 5-2		70
5 2		/9 01
5_5	六面且电守时间带奴人丁工问制八世直时四奴,	01
5 5	Г (Г (К Т Г (К Т С Т С Т С С С С С С С С С С С С С	03 07
5-5	小问 <i>D</i>	ð/ 00
5-0	仰朝住电侃າ抓八下刀侃电世伯大,	00
5-1	77 (元电位与制八时间左时大杀	89
5-8	77 (机电位 与抑制性及转电位 几大	90
5-9		91
5-10) DIF	92
6–1	兴奋 -抑制同时情形 DIF 模型的评价	96
6–2	兴奋 -抑制非同时情形 DIF 模型的评价	97
6–3	兴奋 -兴奋情形 DIF 模型评价	99
6–4	抑制 -抑制情形 DIF 模型评价	01
6–5	兴奋 -抑制同时情形 DHH 模型的评价 1	04
6–6	兴奋 -抑制非同时情形 DHH 模型的评价1	05
6–7	兴奋 -兴奋情形 DHH 模型评价 10	07

6–8	动作电位情形 DHH 模型评价	108
6–9	抑制 -抑制情形 DHH 模型评价	110
6–10)多输入情形点模型评价	114

主要符号对照表

v	细胞膜电位
v_r	静息电位
v_{th}	阈值电位
g_E	兴奋性单位电导
f_E	兴奋性输入强度
ε_E	兴奋性反转电位
g_I	抑制性单位电导
f_I	抑制性输入强度
ε_I	抑制性反转电位
g_L	渗漏电导
ε_L	渗漏反转电位
g_{Na}	钠离子电导
E_{Na}	钠离子反转电位
g_K	钾离子电导
E_K	钾离子反转电位
G_E	兴奋性电导
G_I	抑制性电导
С	细胞膜电容
S	胞体表面积
d	树突直径
l	树突长度

第一章 神经元简介

神经元即神经细胞,是大脑进行信息处理的基本单元.在我们的大脑中有着 近千亿个神经元^[1,2],它们利用丰富的突触 (synapse) 连接形成局部神经回路以 及大尺度神经网络,通过复杂的信息传递与加工,最终实现特定的计算功能.目 前已有数百种神经元被人们发现.尽管它们大小不一,形态各异,几乎所有的神 经元都具有大体相同的细胞结构和生理特性.在本章中我们将简单介绍神经元 的这些基本特征.

1.1 细胞结构

我们大脑中的神经元大小差异十分显著,大部分神经元长度处在微米至毫米的量级,而有些运动神经元长度可以到达米的量级.此外,它们的几何形状也各不相同,图1–1列举了六种较为常见的神经元形态.虽然神经元的个体差异较大,但是它们的基本结构大致相同.一般而言,一个神经元主要由树突(dendrites), 胞体 (soma) 以及轴突 (axon) 三部分组成,如图1–2所示.

1.1.1 树突

神经元上的树状结构被称为树突. 树突是神经元接收来自其他神经元输入 信号的区域. 在树突上接收信号的部分被称为突触. 准确地说, 突触是两个神经 元相互接触的精确位置, 如图1–2所示. 我们一般称上游发送信号的神经元为突 触前 (presynaptic) 神经元, 下游接收信号的神经元为突触后 (postsynaptic) 神经 元. 当突触后神经元接收到来自突触前神经元的信号时, 突触附近的细胞膜上离 子通道将会被激活打开, 细胞膜内外的离子开始跨膜流动, 从而导致细胞膜电位 (定义为细胞内电势减去细胞外电势) 发生改变. 虽然突触也存在于细胞体和轴 突等部分, 但绝大部分突触都存在于树突上.

1.1.2 胞体

胞体即神经元细胞体,是神经元的信息处理中心.从树突上接收的来自其他 神经元的电信号最终会汇集至胞体内随后被进行加工与处理.目前也有理论和



图 1-1 神经元的多样性. (A) 椎体神经元, 记录自猕猴前额叶皮层^[3], 长约 696µm. (B) 星型 神经元, 记录自小鼠内嗅皮层^[4], 长约 390 µm. (C) 蒲氏神经元, 记录自大鼠小脑^[5], 长约 118µm. (D) 篮状神经元, 记录自大鼠体感皮层^[6], 长约 267µm. (E) 颗粒神经元, 记录自大鼠 海马区^[7], 长约 288µm. (F) 运动神经元, 记录自猫的脊髓^[8], 长约 1.5mm. 以上数据均下载 自 NeuroMorpho.Org^[9].

Fig 1–1 The diversity of neuronal morphology. (A) A pyramidal cell in macaque prefrontal cortex with a length of $696\mu m$ ^[3]. (B) A stellate cell in rat entorhinal cortex with a length of $390 \ \mu m$ ^[4]. (C) A Purkinje cell in mouse cerebellum with a length of $118\mu m$ ^[5]. (D) A basket cell in rat somatosensory cortex with a length of $267\mu m$ ^[6]. (E) A granule cell in rat hippocampus with a length of $288\mu m$ ^[7]. (F) A motor neuron in cat spinal cord with a length of 1.5mm^[8]. All data is downloaded from NeuroMorpho.Org^[9].



图 1-2 神经元基本结构示意图. 突触后神经元树突上的突触部分接收到来自突触前神经元 的输入信号. 当突触前神经元的动作电位传递至其轴突末端时, 轴突末端内一些神经递质将 被释放并结合在突触后神经元突触附近的离子通道受体上, 激活离子通道, 并引发突触后神 经元膜内外离子跨膜流动, 最终导致膜电位变化. 突触局部变化的膜电位沿着树突传递至胞 体, 与来自树突上其它位置的突触信号发生整合, 改变胞体的膜电位. 当胞体膜电位上升至 一定阈值时, 突触后神经元在胞体的轴丘处将产生动作电位并沿着轴突传递给下游神经元. 图片修改自文献 [10].

Fig 1–2 The typical structure of a neuron. The postsynaptic neuron receives synaptic inputs from a presynaptic neuron. When an action potential is initiated and propagated to the axon terminal of the presynaptic neuron, neurotransmitters will be released. These neurotransmitters will bind to some specific channel receptors and invoke the open of the ion channels in the postsynaptic neuron. Consequently, the ionic currents will flow inward or outward the membrane thus change the local membrane potential of the postsynaptic neuron. The ionic currents inside the postsynaptic neuron will then flow towards the soma along the dendrites. In the end, the soma integrates all synaptic inputs and generates an action potential at the axon hillock once its membrane potential crosses a certain threshold. The action potential will then prorogate along the axon towards the downstream neurons. Figure is modified from Ref. [10].

实验支持在信号还未到达神经元胞体前, 树突已经开始对信号进行整合与处理 [11-13].

1.1.3 轴突

当神经元接收到来自其它突触前神经元的信号输入时,胞体处的膜电位产 生相应变化.当胞体膜电位上升到一定阈值 (threshold) 时,胞体与轴突的连接点 轴丘 (axon hillock) 处的膜电位将在 1ms 至 2ms 内剧烈上升,产生高达约 100mV 的电位变化,我们称之为动作电位 (action potential).动作电位的产生机制将在 章节 1.4中介绍.动作电位随后将沿着轴突向下游的神经元传递.轴突通常被髓 鞘 (myelin) 包裹,使得轴突细胞膜内外高度绝缘,从而保证了动作电位在传递过 程中几乎没有能量损失,使其幅值可以保持在 100mV 基本不变.当动作电位传 递至轴突末端时,轴突末端将释放出神经递质.这些神经递质会结合在突触后 神经元特定的受体 (receptor) 上,从而激活突触后神经元树突上的离子通道,改 变其膜电位.我们称通过释放神经递质传递信号的突触称为化学突触 (chemical synapse). 在本文中所提及的突触均特指化学突触,而对于其他类型的突触 (如电 突触等) 本文不做讨论.

1.2 离子通道

神经元的细胞膜是良好的绝缘体, 使得膜内外的离子不能够自由通过. 然 而, 细胞膜上面嵌着很多离子通道 (ion channel) 蛋白, 允许特定种类的离子通过 这些通道自由进出细胞. 离子通道可分为门控 (gated) 与非门控 (nongated) 两种 类型. 非门控型离子通道总是呈开放状态, 如渗漏 (leak) 型氯离子通道. 相反, 门 控型离子通道以一定的概率打开和关闭, 如钠离子通道和钾离子通道. 门控型离 子通道的开放程度通常受膜电位大小或其它因素调控.

对于特定种类的离子,由于细胞膜内外离子浓度的不同,离子会通过扩散进入相应的离子通道.同时,当膜内外电势差存在时,所产生的电场力会影响离子的扩散.特别地,当膜电位到达一定值时,神经元细胞膜内外电场势能将平衡由离子浓度差造成的化学梯度势能,使得细胞内外离子不再发生定向移动,到达平衡状态.我们称此时的膜电位为此离子的反转电位 (reversal potential).具体来说,其生物物理机制如下所述.

离子通道可以看成一个两端开口的圆柱形管道.若记某一种类的离子在位于离子通道内点 x 处的浓度为 [C](x),记该点处的电势为 $\phi(x)$,则根据菲克定律 (Fick's law),离子扩散通量 J_{diff} 有如下表示

$$J_{diff} = -D\frac{\partial[C]}{\partial x},$$

其中 D 是扩散系数, 其取值依赖于离子的大小以及细胞内外溶液环境. 扩散通量 J_{diff} 表示单位时间内通过扩散穿过离子通道横截面的离子数. 定律中负号表示离子从高浓度的地方扩散至低浓度的地方.

另一方面,由于细胞膜内外离子附带电荷,从而形成了膜内外电势差,使得离子在通过离子通道时受到电场力的作用.由电场力驱动的离子迁移通量 J_{drift} 遵循微观欧姆定律如下

$$J_{drift} = -\mu z[C] \frac{\partial \phi}{\partial x}.$$

其中 μ 为迁移速率 (mobility), z 为离子的化合价 (valence).

因此,单位时间通过离子通道横截面总的离子数目为扩散通量和迁移通量 的总和

$$J_{total} = -D\frac{\partial[C]}{\partial x} - \mu z[C]\frac{\partial \phi}{\partial x}$$

由爱因斯坦关系,我们可以知道扩散系数 D 和迁移速率 µ 有如下关系,

$$D = \frac{k_B T}{q} \mu$$

其中 k_B 为玻尔兹曼常数, T 为绝对温度, q 为单个粒子所带电荷量.因此我们得到总通量如下

$$J_{total} = -\frac{k_B T}{q} \mu \frac{\partial [C]}{\partial x} - \mu z [C] \frac{\partial \phi}{\partial x}.$$
 (1-1)

公式 (1-1) 被称为 Nernst-Planck 方程. 当该离子处于平衡态时, 通过离子通道的 总 (净) 通量应为零. 因此我们有

$$\frac{\partial \phi}{\partial x} = -\frac{k_B T}{zq[C]} \frac{\partial [C]}{\partial x}$$

积分之我们可以得到下述 Nernst 公式 (1-2)

$$E \equiv \phi_{in} - \phi_{out} = -\frac{k_B T}{zq} \ln \frac{[C]_{in}}{[C]_{out}}.$$
(1-2)

于是我们得到了该离子的反转电位 E 与胞内外离子浓度比的对数成正比. 以钾离子 K^+ 为例^[14], 一般而言, 哺乳动物中的一个普通神经元胞外钾离子浓度约为 5mM, 胞内钾离子浓度约为 140mM. 在体温为 37°C 的情况下, 查物理常数表得 $k_BT/q = 26.73$ mV, 此时钾离子的反转电位约为

$$E_K = -62\ln\left(\frac{140}{5}\right) = -89.7$$
mV.

实验测得,神经元在不接收任何刺激的情况下,其膜电位会处在约-70mV 左 右的平衡态.我们称平衡态的膜电位为静息电位 (resting potential).不难比较得 到,静息电位高于钾离子的反转电位.因此,若神经元处于静息态,当钾离子通道 打开时,钾离子会由细胞内流至细胞外,使得细胞膜电位下降.细胞膜电位下降 远离静息态的过程我们称之为超极化 (hyperpolarization).同理我们也可以估算 钠离子的反转电位, $E_{Na} = +55$ mV.因此,若神经元处于静息态,当钠离子通道打 开时,钠离子会由细胞外流至细胞内,使得细胞膜电位上升.细胞膜电位上升远 离静息态的过程我们称之为去极化 (depolarization).

对于任一离子而言,细胞膜电位从低于该离子反转电位变至高于该离子的反转电位时,该离子移动的方向将发生反转.反转电位即得名于此.

1.3 静息电位

在章节1.2中我们已经讨论了一种离子的反转电位. 然而我们知道神经元的 内外环境中有着丰富的离子种类. 当神经元没有接收任何刺激时,由于这些离子 浓度差异综合导致了约为 -70mV 的静息电位. 具体来说,静息电位的生物物理 机制如下所述.

我们知道, Nernst-Planck 方程 (1–1) 描述的是带电离子在理想水溶液中的状态. 然而, 细胞膜离子通道是有一定厚度的蛋白质, 其中可能存在能量位垒, 从而影响离子的运动状态. 因此, 在真实情况下, 离子运动未必服从 Nernst-Planck 方程. 为简化问题的复杂度, 最终解释多种离子共存下细胞膜静息电位机制, Goldman, Hodgkin 以及 Katz 提出了一个简化的常数场模型^[15, 16]. 该模型假设

- 离子通道内电场强度均匀
- Nernst-Planck 方程在离子通道内成立

<u>-6</u>

• 离子运动相互独立

令 v_r 为静息电位, $\phi(x)$ 为离子通道内点 x 处的电势, ℓ 为离通道长度, 则由匀 强电场假设可知 $d\phi/dx = v_r/\ell$. 由于离子在离子通道中的迁移率与在理想水 溶液环境中也并不相同, 我们记之为 μ^* . 另外, 令 η 为离子在离子通道中的浓 度与在理想水溶液中浓度的比值, 则对于任一离子, 若 [C] 为其在水溶液中的 浓度, 则 $\eta[C]$ 为其在离子通道内的浓度. 根据以上假设, 描述跨膜离子通量的 Nernst-Planck 方程可写成如下形式

$$J = -\mu^* \frac{k_B T}{q} \eta \frac{\partial [C]}{\partial x} - \mu^* z \eta [C] \frac{v_r}{\ell}, \quad 0 < x < \ell$$

在离子通道两端处我们有边界条件

$$[C](0) = [C]_{in},$$

 $[C](\ell) = [C]_{out}.$

于是我们可以解得[17]

$$J = P\lambda \Big(\frac{e^{-\lambda}[C]_{out} - [C]_{in}}{e^{-\lambda} - 1}\Big),$$

其中

$$P = \frac{\mu^* \eta k_B T}{\ell q}$$

定义为离子的渗透率 (permeability). 不同的离子有着不同的渗透率. 常数 λ 定义如下

$$\lambda = \frac{zqv_r}{k_BT}.$$

若考虑细胞环境中主要的三种离子: Na⁺,K⁺ 以及 Cl⁻,由于假设离子的运动互相独立,并且在静息态下所有离子的净电荷通量为 0,则

$$J_{\mathrm{Na}} + J_{\mathrm{K}} + J_{\mathrm{Cl}} = 0.$$

于是我们有静息电位的估计如下

$$v_r = \frac{k_B T}{q} \ln \left(\frac{P_{\text{Na}}[\text{Na}]_{out} + P_{\text{K}}[\text{K}]_{out} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}]_{out}}{P_{\text{Na}}[\text{Na}]_{in} + P_{\text{K}}[\text{K}]_{in} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}]_{in}} \right)$$
(1-3)

公式 (1–3) 称为 Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) 公式. 若以乌贼轴突为例 ^[14], 在 细胞静息态三种离子的渗透率分别为 $P_{\rm K}: P_{\rm Na}: P_{\rm Cl} = 1:0.03:0.1$, 细胞膜内三 种离子的浓度分别为 $[{\rm K}]_{in} = 400 {\rm mM}$, $[{\rm Na}]_{in} = 50 {\rm mM}$, $[{\rm Cl}]_{in} = 40 {\rm mM}$, 细胞膜外 三种离子的浓度分别为 $[{\rm K}]_{out} = 10 {\rm mM}$, $[{\rm Na}]_{out} = 460 {\rm mM}$, $[{\rm Cl}]_{out} = 540 {\rm mM}$. 因此 根据公式 (1–3) 我们可以估计神经元静息电位约为 –74 {\rm mV}, 与实验记录结果较 为吻合.

注意到若 GHK 公式 (1-3) 中只考虑一种离子时, 它和 Nernst 公式 (1-2) 的 结果完全一致.

1.4 动作电位

以上我们讨论了处于静息态神经元的静息电位. 然而, 通常一个神经元要接收来自其它神经元成千上万的突触输入, 使膜电位会偏离静息电位. 当神经元的膜电位上升至一定阈值时(通常约-55mV), 在其胞体与轴突连接处的轴丘区将产生动作电位将信号传递给下游神经元^[18, 19].

动作电位的产生与胞体细胞膜上丰富的钠离子和钾离子通道相关.这些离子通道都是电压门控型通道.换言之,它们的开放程度受到细胞膜电位大小的非线性调控.如图 1-3 所示,当神经元接收到较微弱的兴奋性输入时,胞体处细胞膜电位小幅上升,钠离子通道逐渐打开.当细胞膜电位上升至阈值时,大量受电压调控的钠离子通道迅速被激活打开.在章节1.2中我们指出,钠离子的反转电位远高于静息电位,因此打开的钠通道会使得大量钠离子内流,使得细胞膜电位迅速上升.当细胞膜电位增大到足以阻止钠离子的进一步内流时,即钠离子的反转电位时,钠离子停止内流,并且钠通道开始失活关闭.同时,钾离子通道开始被激活打开.钾离子的反转电位低于当前电位,因此大量的钾离子外流,使得细胞膜电位迅速下降至神经元静息电位.通常整个过程会 1ms 至 2ms 内完成,产生约 100mV 的电位变化.此时细胞膜电位虽然基本恢复至静息电位的水平,但是由于钠钾离子通道尚未恢复至初始状态,因此在动作电位形成后的几毫秒内无论神经元接收多强的外部刺激,都不会产生第二个动作电位.我们称这段时期为神经元的不应期 (refractory period).

值得一提的是,动作电位产生过程中膜电位的去极化是由钠通道开放所致, 神经元之间的突触输入一般只能引起膜电位去极化,使其从静息电位升高至阈 值电位水平,与动作电位的形状无关.因此,同一神经元的动作电位形状几乎相



图 1-3 神经元动作电位示意图. 在膜电位上升过程中, 钠离子通道打开, 膜电位趋于钠离子 反转电位. 在膜电位下降过程中, 钠离子通道关闭, 钾离子通道打开, 膜电位趋于钾离子反转 电位. 图片修改自文献 [14].

Fig 1–3 The action potential. During the upstroke, Na^+ channels are open and the membrane potential approaches the Na^+ reversal potential. During the downstroke, Na^+ channels are closed, K^+ channels are open, and the membrane potential approaches the K^+ reversal potential. Figure is modified from Ref. [14].

同,通常被认为不含任何信息.对比之下,动作电位产生的时间序列可能包含着神经元编码的重要信息.

1.5 树突信号

树突信号即为神经元在其树突上接收到的来自其它神经元的突触输入信号. 在图 1-1中, 我们了解到神经元的形态复杂多样. 然而, 根据神经元的输出信号特征, 可简单分为兴奋性神经元和抑制性神经元两种. 当突触前神经元为兴奋性神经元时, 突触后神经元接收来自其输入后膜电位会上升. 我们把上升的膜电位称为兴奋性突触后膜电位 (EPSP). 同理, 当突触前神经元为抑制性神经元时, 突触后神经元接收来自其输入后膜电位会下降. 我们把下降的膜电位称为抑制性突触后膜电位 (IPSP).

神经元的兴奋与抑制类型取决于其轴突末端所释放的神经递质的种类. 通常兴奋性神经元释放的一种神经递质称为谷氨酸 (glutamate), 它会结合在突触后神经元突触附近的 AMPA 受体和 NMDA 受体上. 其中 AMPA 受体激活后相应的离子通道打开可以通过钠离子与钾离子. 而 NMDA 受体激活后相应的离子通道打开可以通过钠离子, 钾离子与钙离子. 因此两个受体激活都会使突触后神经元产生 EPSP, 且它们的反转电位均为 0mV 左右. 不同的是, AMPA 受体的激活只依赖于与其结合的神经递质数目, 而 NMDA 受体除了依赖于神经递质数目之外还受细胞膜电位调控. 一般而言, 在神经递质释放后, 还需要细胞膜电位高于阈值以上即产生动作电位时, 它才会完全打开. 因此, 神经元膜电位在阈值以下范围主要受到 AMPA 受体的影响.

而抑制性神经元通常释放一种神经递质称为 γ-氨基丁酸 (GABA), 它会结 合在突触后神经元突触附近的 GABA_A 受体和 GABA_B 受体上.其中 GABA_A 受 体被激活后,相应的离子通道打开可以通过氯离子,其反转电位一般在 -80mV 左右,略低于神经元的静息电位,因此突触后神经元将产生 IPSP.注意到 GABA_A 的反转电位与静息电位十分接近,因此通常 IPSP 幅值较小,甚至难以观测到.另 一方面,GABA_B 受体被激活后,并不直接打开相应的离子通道,而是在细胞内产 生一系列复杂的下游生化反应,使得别处的离子通道打开.它激活的时间较慢, 而且反转电位较低,约为 -100mV.在本文中我们讨论的理论和实验在无特殊说 明的情况下,均只关注 GABA_A 受体,阻断 GABA_B 受体.
1.6 树突整合

大脑中的神经元通常要接收成千上万个来自周边神经元的树突信号输入^[20].研究表明,神经元要想产生动作电位,需要接收多个兴奋性输入,并且极大地依赖于树突的几何形态^[21]以及输入的空间位置和起始时间^[22].同时,动作电位的产生也依赖于树突上丰富的电压门控型离子通道的调控^[23,24],以及树突上兴奋性输入与抑制性输入的非线性相互作用^[12,25].因此,我们认为神经元有着精密且复杂的计算法则来整合树突输入信号,相应地改变其胞体的膜电位,最终产生动作电位,将信号传递给其它神经元.正如之前所言,神经元传递的信息极可能编码在动作电位产生的时间序列中.因此,要想探究大脑编码信息的机制,我们首先要理解单个神经元 — 大脑计算的基本单元 — 如何整合来自树突上不同时间与空间的输入相应地改变其膜电位.这也是研究大脑信息处理极为重要的一步.在本章节中,我们将介绍神经元树突整合的实验和理论研究进展,以及简述本文工作的创新之处.

1.6.1 实验研究现状

树突整合现象及其机制是神经科学的研究热点之一^[12, 26].目前实验的研究结果大多为定性分析,我们现将部分工作总结如下.

被动效应

当突触输入强度较小时,神经元相应的膜电位幅值变化较小,通常不能够充 分激活树突上电压门控型离子通道.我们称忽略电压门控离子通道的树突为被 动 (passive) 树突.对于被动树突来说,当某兴奋性突触激活时,离子电流会从突 触局部的细胞膜外流进细胞膜,改变局部膜电位.局部膜电位的上升改变了细胞 内部的电势差,导致细胞内部离子发生流动.离子电流一部分会沿着树突流向胞 体,另一部分流向树突的其它分枝.同时,离子在树突内部流动的过程中,有部分 通过渗漏型通道流向细胞膜外,只有小部分到达胞体.因此,在细胞体内记录到 的膜电位比突触处记录的局部膜电位幅值要小^[27].同时由于离子电流在树突内 流动是个扩散过程,因此胞体测得的 EPSP 的上升与下降时间尺度通常要比树突 局部 EPSP 的时间尺度大^[27].简言之,胞体的 EPSP 波形要比树突的 EPSP 波形



图 1-4 被动树突的滤波效应. 树突远端的兴奋性输入产生的局部 EPSP 幅度以及 EPSP 上升和下降的速度均大于在树突近端和胞体上记录到的 EPSP 幅度和上升下降速度 (记录位置用电极标出). 树突内的离子浓度标记为 "+",离子的流向用箭头标出.

Fig 1–4 Passive dendritic filtering effect. Activation of a excitatory input on an apical dendrite produces a local EPSP that is larger and faster than the EPSP recorded at more proximal locations and at the soma (as indicated by recording electrode symbols). The ion concentration is indicated by "+" and the current flow is indicated by arrows.

来不同的树突整合效应. 图 1-4为一个神经元接收突触输入后不同位置的膜电 位记录示意图.

另外, 树突的直径通常比胞体的直径小的多^[28]. 以典型的椎体神经元为例, 其树突的直径约为 1-2μm, 而胞体的直径约为 20μm. 树突的小直径导致了输入 的高阻抗, 即给定树突上电流输入, 其产生的局部电压较高. 然而, 胞体的大直径 导致了输入的低阻抗, 使得在胞体上给予相同的电流输入, 其电压较低. 这也是 在胞体内记录到的膜电位比突触处记录的局部膜电位幅值要小的原因之一.

被动树突的整合效应主要包括时间整合与空间整合两方面^[26].时间整合是 指神经元对树突上接收不同时刻突触输入的整合.一般来说,若神经元输入的时 间间隔越接近,其加和的胞体膜电位 (Summed Somatic Potential, SSP) 越大.以兴 奋性输入为例,当多个输入时刻较近时,它们所产生的 EPSP 才会以各自较高的 幅值加和,神经元最终的加和膜电位才能够到达阈值产生动作电位.若各个输入 的时间间隔很远,由于每个 EPSP 会随着时间衰减至静息电位,因此产生的 EPSP 很难加和得到较高的加和膜电位.空间整合是指神经元对树突上接收不同位置 突触输入的整合.一般来说,若输入的空间位置越接近,其加和膜电位越大.同样 以兴奋性输入为例,当两个输入位置较近时,一个输入导致的局部膜电位升高会 影响到另一个输入的离子电流的驱动力 (driving force),因此两个输入在胞体内 的加和膜电位为两个单独 EPSP 非线性加和.若两个输入的位置较远时,它们较 为独立,两个输入在胞体内的加和膜电位近似两个单独 EPPS 线性加和.

主动效应

被动树突是一个理想模型,真正的神经元除了胞体和轴突上丰富的钠离子和钾离子通道用于产生和传递动作电位之外,其树突上也分布着多种多样的电压门控的主动型离子通道,如钠离子^[29],钾离子^[30,31]和钙离子^[32]等.实验表明这些离子通道在树突上的分布各不相同^[33].以大脑海马区椎体神经元为例,钠离子通道沿着胞体树突轴向密度分布较为均一^[34].钾离子通道越远离胞体密度越高,树突主干远端处密度超出胞体处六倍^[35,36].超极化激活的 H 型离子通道密度从胞体至树突远端呈递增分布,远端处密度超出胞体处五倍^[37].

目前我们尚未完全研究清楚这些离子通道的作用和功能. 然而可以肯定他 们显著影响着树突整合计算. 目前我们知道这些电压敏感的离子通道与树突放 电^[38,39] 以及神经元动作电位反向传递^[19] 有关. 由于树突上有着丰富的钠钾离 子, 当树突的局部膜电位高于一定阈值时, 树突上也可能产生动作电位. 我们知 道被动树突中离子电流只有一小部分会传递至胞体处, 因此树突远端的输入信 号在胞体处可能会衰减至十分微弱. 而树突动作电位会放大远端的输入信号, 同 时也可能通过复杂的生化反应改变神经元之间的连接强度, 参与大脑学习与记 忆的过程. 另一方面, 当神经元在胞体处产生动作电位时, 一方面动作电位会沿 着轴突向下游神经元传递, 另一方面由于部分神经元树突上丰富的钠钾离子, 使 得动作电位可以回传至树突. 尽管目前尚未完全研究清楚动作电位反向传递的 生物学意义, 然而这些现象告诉我们神经元是一个高度复杂的计算单元, 它自身 可以形成一个有反馈的回路. 当神经元接收到多个树突信号输入时, 其电活动非 常丰富.

由于主动离子通道在细胞膜电位处于阈值以下时通常激活程度较低,加之

高度非线性的动力学使得解析分析神经元树突整合过程较为困难,因此在本文中,若无特殊说明的情况下,我们的理论模型部分通常忽略这些离子通道,而在 计算机数值模拟以及生物学实验中,我们考虑它们对树突整合的影响.

抑制效应

我们大脑中兴奋性与抑制性神经元的比例约为 4:1^[40]. 兴奋性与抑制性输入的整合在我们大脑计算中有着十分重要的意义. 理论与实验研究均发现, 兴奋与抑制输入复杂的相互作用使我们大脑可以处理外部视觉刺激等感知信息^[41-44]. 此外, 抑制性作用可以精细调控神经元的放电活动^[45] 以及 γ 脑波的频率^[46]等重要的大脑活动. 目前关于抑制性神经元如何实现上述提及以及更多大脑计算的机制仍有待研究. 同时实验表明, 在大脑海马区^[47], 新皮层^[48] 以及其它大脑区域中^[49], 不同类型的抑制性神经元会突触连接至兴奋性神经元树突的不同位置区域^[50-52]. 关于各种类型抑制性神经元在兴奋性神经元上不同的突触连接位置的作用与功能也是目前研究热点^[53].

虽然我们对兴奋性与抑制性输入的相互作用知之甚少,然而一般而言,抑制 性输入的对膜电位的改变有两种效应:超级化 (hyperpolarization) 与分流抑制 (shunting inhibition).由于抑制性输入的反转电位通常较静息电位低,因此在树 突处阴离子电流会从胞外流入胞内.随后阴离子电流会流至胞体与从兴奋性突 触处传来的正离子电流在胞体内线性加和,使得细胞膜电位降低.我们称此效应 为线性超级化作用^[54,55].另一方面,由于局部抑制性离子通道开放,使得兴奋性 离子电流在流经该处时有部分离子会通过抑制性离子通道流出至细胞外,使得 到达胞体的兴奋性离子电流减弱.我们称此效应为非线性分流抑制作用^[55,56]. 由于通常抑制性离子通道反转电位十分接近细胞的静息电位^[57],因此若只给予 抑制性输入时,其超级化产生的膜电位 IPSP 幅值十分微小,而当同时给与兴奋 性和抑制性输入时,其分流抑制的效应则非常显著,如图 1–5 所示.

1.6.2 理论研究现状

在理论研究方面,数学家和物理学家也发展了一些理论工具来分析树突整 合现象^[17,58]. 一般而言,用数学的语言精确描述一个具有复杂几何结构以及丰 富离子通道的神经元在理论上存在巨大的困难. 特别地,当神经元树突处接收随 时间变化的输入时,目前尚无理论可以解析计算出神经元的膜电位的动力学演 化.



图 1-5 兴奋与抑制输入作用. 树突远端的兴奋性输入 (标记为圆点) 被树突近端的抑制性输入 (标记为三角形) 所分流抑制. 注意到若只单独给予抑制性输入, 其产生的 IPSP 幅度很小 (中间). 然而, 当兴奋性输入与抑制性输入同时给予时, 加和的胞体膜电位 (最右侧的 SSP) 比单独的 EPSP (左边) 和 IPSP (中间) 的线性加和要小的多. 电极记号标记了三个记录位置. Fig 1-5 The interaction between a pair of excitatory and inhibitory inputs. A single excitatory synapse (circle) on an apical dendrite is shunted by an inhibitory synapse (triangle) on the path between the synapse and the soma. Note that the individual IPSP amplitude is nearly zero (middle) when the inhibitory input is given alone. However, when both inputs are given, the summed somatic potential (SSP on the right) is much smaller than the sum of the individual EPSP (left) and IPSP (middle). Three recording sites are indicated by recording electrode symbols.

为理论上研究树突整合问题,对真实神经元的数学描述必须做简化.一种自然的方法即假设突触输入电流和细胞膜电位均处在平衡态下,具有常数值,如文献 [58,59] 中的稳态分析方法.然而该方法通常过于简化树突的空间整合作用, 且完全无法描述树突的时间整合作用.

另一方面,Wilfrid Rall 发展了一套数学理论描述电流在被动树突内流动的 过程^[60],我们称之为电缆理论 (cable theory).关于该理论的具体内容我们将在 章节2.2.1 中介绍. 电缆理论^[61,62]可以为研究树突整合现象提供理论框架. 当神 经元细胞膜电位处于阈值以下时,细胞膜上的主动离子通道被激活的程度较小, 因此树突可以被合理近似成被动的电缆结构. 根据电缆理论,神经元树突上的膜 电位线性依赖于外界输入电流. 输入电流与膜电位之间的线性关系使得我们可 以解析求解膜电位随外界电流输入的关系. 然而,对于突触电流,实验测得^[63]其 大致服从欧姆定律,即电流大小为电导与膜电位的乘积.其中电导定义为电阻的 倒数,描述离子通道的开放程度.根据电缆理论,输入电导与神经元膜电位具有 非线性关系^[58].一般而言,这种非线性会使得数学的分析变得十分复杂.为避开 非线性分析,文献 [64,65]进一步假设输入的电导不随时间变化,从而允许我们 可以解析求解细胞膜电位随电导输入的变化,研究时空树突整合现象.然而,真 实的神经元接收到的突触输入通常随着时间变化,因此这种近似不符合神经元 的真实情况.

为真实模拟神经元接收随时间变化的输入,目前唯一较为有效的方法即通 过数值计算模拟^[61]的方法.此方法已被用来进行关于树突整合的各方面研究. 举例来说,人们通过数值模拟的方法发现了关于多个兴奋性输入的树突整合服 从整合法则如下:EPSP 首先在每个树突的分枝内非线性加和,然后每个小分枝 上的膜电位最终在胞体线性加和^[66,67].此结果随后在生物实验中得到验证^[68,69]. 显然,数值计算模拟方法可以给我们很多启示来研究树突整合现象,然而对树突 整合深入且全面的理解最终需要数学工具解析地进行研究^[70].因此可供我们解 析研究定量的时空树突整合现象的数学方法亟需发展.这也是本文所要解决的 问题之一.

1.6.3 本文创新点

较之先前的树突整合理论研究工作,本文工作的创新之处总结如下:

首先, 描述神经元接收随时间变化的突触输入的电缆方程具有非线性的结构, 因此方程求解十分困难, 目前尚未找到解析解. 我们发展了渐近分析方法首次成功地找到此方程解析解, 并将之应用到树突整合的理论研究中, 且通过数学分析首次揭示了生物实验中所发现的一个树突整合法则背后的机制.

其次,目前关于树突整合的理论与实验研究均为定性分析且均针对特定的 输入类型,缺乏一般性.我们通过电缆方程的数学分析首次提出了一个广义树突 整合法则,可以定量描述任意类型的树突整合现象,包括一对兴奋 -抑制输入,一 对兴奋输入,一对抑制输入,以及多个输入情形的树突整合.并且该整合法则对 任意的输入时间间隔以及任意的时间点均成立.同时我们结合仿真神经元的数 值模拟以及生物学实验对该整合法则进行了验证.

最后,目前点神经元模型(见章节2.1)只能够描述神经元胞体处的膜电位动力学.我们提出了有效的点神经元模型来描述树突整合法则,首次成功地将树突

-16-

整合效应加入到点模型中.相比较神经元电缆 PDE 模型,描述树突整合的 ODE 点模型可以被应用到大尺度神经网络的数值模拟中,在精确描述神经元空间输入整合信息的同时显著减低计算复杂度.

第二章 神经元模型

在本章节中我们将介绍如何用数学方法描述神经元的形态结构以及电生理 特征.首先我们介绍忽略神经元复杂几何结构的点神经元模型,即只描述胞体处 的膜电位与外部输入的关系.随后我们介绍具有树突结构的空间神经元模型,即 描述树突与胞体各处膜电位与外部输入的关系.请注意本章中的外部输入均指 人为附加电流注入.神经元之间的突触电流输入将在第三章中讨论.

2.1 点模型

顾名思义, 点模型即将神经元的复杂空间结构理想化为一个点的数学模型. 由于神经元胞体是产生动作电位的地方, 即神经元的信息处理中心, 是我们最关 心的部分. 因此我们通常可以忽略树突上的膜电位而只考虑胞体处的细胞膜电 位随时间演化的动力学. 回顾我们在章节1.3中解析推导了神经元在平衡态静息 电位的产生机制. 然而在大脑中, 神经元通常要接收成千上万的输入, 其膜电位 也会随着输入而改变. 因此, 神经元静息态的数学描述不能帮助我们理解神经元 这些活动的动态过程.

为了描述神经元胞体膜电位随输入变化的动态过程,其中较理想的一类模型即为等效电路模型.如图2-1所示,该模型包含三部分:

- 电导 —模拟离子通道的开放程度
- 电源 —模拟离子的反转电位
- 电容 —模拟细胞膜的绝缘性质

等效电路模型可以让我们直观且定量地理解胞内外离子的流动如何导致神 经元膜电位发生改变.对于一小块神经元细胞膜,由于其磷脂双分子层可以隔绝 离子的跨膜流动,使得细胞膜表面可以聚集电荷.因此我们将细胞膜等效成电 容,其充电电流为

$$I_{cap} = \frac{dq}{dt}$$
$$-19 - 19$$



图 2-1 神经元等效电路模型. (A) 一小块神经元细胞膜的示意图. 细胞膜 3-5nm 的磷脂双分 子层可隔绝细胞膜内外. 膜上的离子通道为细胞膜内外的离子提供了流动通道. 图片修改 自文献 [71]. (B) 一小块细胞膜等效电路. 电路由电容, 电导以及电源组成. 其中电容描述细 胞膜表面的电荷储存能力, 电导描述离子通道开放程度, 电源描述离子通道的反转电位. 请 注意该等效电路示意图只包含一种离子通道, 当考虑多种离子通道时其等效电路为它们的 并联结构. (C) 整个细胞膜的等效电路表示.

Fig 2–1 Equivalent circuit model. (A) Schematic representation of a small patch of typical membrane. The 3-5nm thin bilayer of lipids isolates the extracellular side from the intracellular side. From an electrical point of view, the resultant separation of charge across the membrane acts as a capacitance. Ion channels inserted into the membrane provide a conduit through the membrane. Figure is modified from Ref. [71]. (B) The associated electrical circuit for this patch consisting of a capacitance and a conductance in series with a battery. The conductance mimics the behavior of ion channels inserted throughout the membrane and the battery accounts for the ion channel's reversal potential. Note that here we only consider one type of ion channel, however, multiple types of channels can be connected in parallel. (C) The electrical circuit representation for the whole membrane.

其中 q 为单位面积细胞膜上积聚的电荷数量. 假设细胞膜单位面积的电容大小 为 c, 细胞膜电位为 v, 则 q = cv. 因此

$$I_{cap} = c \frac{dv}{dt}.$$
(2-1)

对于大部分神经元来说,单位面积的电容大小只取决于其磷脂双分子层的结构. 实验中测量发现,对大部分神经元的细胞膜 $c = 1\mu$ F/cm^{2[72]}.对于非门控的离子 渗漏电流,实验发现其满足欧姆定律如下^[73]

$$I_{leak} = g_L(v - \varepsilon_L), \qquad (2-2)$$

其中 g_L 为单位面积渗漏电导 (电导即电阻的倒数). 而 ε_L 为其相应的渗漏反转 电位. 由于细胞膜电位在阈值以下范围钠钾离子通道开放程度较低, 我们先不考 虑钠钾等主动型离子通道的电流. 此时, 若向细胞内注入外加的电流刺激 I_{inj}, 则 根据电流守恒定律, 我们有

$$I_{cap} + I_{leak} = I_{inj}.$$

因此我们得到了单位面积细胞膜上的膜电位动力学

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) + I_{inj}.$$
(2-3)

若考虑胞体上丰富的钠钾离子通道,我们有钠离子电流 INa 满足欧姆定律

$$I_{Na} = g_{Na}(v - E_{Na}),$$

其中 g_{Na} 为单位面积钠离子电导, E_{Na} 为钠离子反转电位. 同理对于钾离子电流 I_K 满足欧姆定律

$$I_K = g_K(v - E_K),$$

其中 g_K 为单位面积钾离子电导, E_K 为钾离子反转电位.因此方程 (2-3) 可以修 正至

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) + I_{inj}.$$
 (2-4)

与渗漏电导 g_L 不同的是, 钠钾离子通道的开放受到膜电位大小调控, 即 g_{Na},g_K 依赖于膜电位 v 的变化, 而 g_L 不依赖于膜电位 v 的变化.

利用等效电路的思想,方程 (2-4) 原则上可以修正至包含真实神经元中上百 种离子通道类型,然而上述三种离子电流最为主要.实验中测量的 *g_{Na}*和 *g_K*的 动力学将在章节 2.1.1 中介绍.

2.1.1 HH 模型

HH 模型是 Hodgkin 和 Huxley 在 1952 年提出的神经元数学模型^[74],并成功 解释了神经元动作电位的产生机制. 该模型至今仍被认为是描述神经元电生理 活动最有效的模型之一.

2.1.1.1 电导方程

我们接下来结合数值模拟的方法,详细阐述 HH 模型建立的思想. 正如之前 所提及,根据等效电流的思想我们有

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) + I_{inj}.$$

其中电压敏感的 g_{Na} 与 g_K 会随着时间而改变.为了研究 g_{Na} 与 g_K 的动力学, 我们首先需要将钠离子和钾离子电流分离开分别进行研究. 通过电压钳 (voltage clamp) 的技术, 我们可以控制细胞的膜电位在一个固定的常数. 电压钳的原理为 通过实时检测细胞膜电位与设定值的偏差, 向细胞膜内注入一定的补偿电流 I_{inj} 使得膜电位保持在设定值不变 ^[75]. 在使用电压钳之后, v 将不再随着时间改变, 此时 g_{Na} 与 g_K 为常数, 且电容电流 $I_{cap} = cdv/dt$ 为零. 因此用电流计记录的补 偿电流变化为通过离子通道的离子电流, 包括非电压门控的渗漏电流和电压门 控的钠钾离子电流.

我们首先考虑如何测量渗漏电阻 g_L. 我们知道在细胞静息状态, 钠钾离子的开放程度较低, 当我们通过电压钳将电压控制在远低于静息膜电位时, 钠钾离子通道几乎完全关闭. 此时我们记录到的电流 I_{inj} 仅为渗漏电流, 即

$$I_{inj} \approx g_L(v - \varepsilon_L).$$
 (2-5)

通过调整不同的电压大小,我们可以估计 g_L 和 ε_L .

我们随后用电压钳将电压钳制在 0mV. 如图 2-2 所示, 随着时间演化, 记录 到的电流 *I*_{inj} 方向首先由胞外流入胞内, 随后又由胞内流出胞外. 该现象表明细 胞膜上至少由两种离子通道组成. 事实上, 向细胞内部流动的电流是由于钠离子 内流引起, 而向细胞外部流动的电流是由于钾离子外流引起. 为了分别研究这两 种离子电流, 我们必须阻断其中一种离子通道.

Hodgkin 和 Huxley 当时将细胞外部溶液中的钠离子替换成其它不可穿透细胞膜和钠离子通道的阳离子.如此操作使得当钠离子通道开放时,钠离子电流不



图 2-2 数值模拟电压钳实验. 细胞膜电位从静息态被固定到 0mV. 电流计记录到在开始一段时间电流流入细胞内, 随后电流流出细胞外. 钠钾电流的大小也分别在图中画出.

Fig 2–2 Numerically computed voltage-clamp experiment. The membrane potential is stepped from the resting potential to 0mV. This result indicates an inward current followed by an outward current. The K^+ and Na⁺ currents are also shown here.

复存在. 一旦钠离子电流消失之后, 记录到的电流 *I*_{inj} 主要为钾离子电流 *I*_K. 通过不断改变固定的电压大小, 通过欧姆定律, 我们可以研究 *g*_K 与电压的依赖关系

$$g_K(v) = \frac{I_K}{v - E_K}.$$

随后若将细胞外部溶液换成正常的溶液时,我们可以将测量到的离子电流减去 钾离子电流从而得到钠离子电流,即 $I_{Na} = I_{inj} - I_K$.因此我们也可以得到在不同的电压下 g_{Na} 与电压的依赖关系

$$g_{Na}(v) = \frac{I_{Na}}{v - E_{Na}}.$$

图 2-3描述了 g_{Na} 和 g_K 在 4 个固定电压值下随时间变化的函数. 注意到 g_{Na} 上 升的速度比 g_K 要快的多. 此外, 即使电压还被固定在较高的值时, g_{Na} 已经在中 途开始减小. 对比之下, g_K 随着时间再单调上升最后趋于稳态. 这种现象意味着 钠离子通道的结构比钾离子要复杂.

事实上, 钠离子通道中有两种不同类型的单元:快(时间)尺度 m 单元和慢(时间)尺度 h 单元.两种单元均开放时钠通道才完全开放.当神经元处于静息态时, m 单元关闭而 h 单元打开.当细胞膜电位上升时, m 单元打开, 此时钠离子可以流入细胞内. 然而, h 单元在膜电位较高时会关闭, 使得离子通道逐渐关闭, 因此钠电流会逐渐消失.

利用电压钳的方法,通过参数拟合,Hodgkin 和 Huxley 推导出了钠钾电导的 表达式如下

$$g_K = \bar{g}_K n^4,$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h,$$
 (2-6)

其中 \bar{g}_K 和 \bar{g}_{Na} 分别为钾离子和钠离子电导峰值, n,m 和 h 为门控单元变量, 表示单元呈开放状态的概率或比例, 取值为 0 到 1 之间. 这里 n^4 表示钾离子通道 开放的概率: 钾离子通道有四个独立的小单元, 每个小单元结构完全一致. 而 m^3h 表示钠离子通道开放的概率: 钠离子有三个独立且结构一致的快尺度小单元和一个慢尺度的小单元. 在之后的生物学实验中, 人们发现不同的单元对应着 不同的蛋白构象.



图 2-3 数值模拟钠钾电导随电压变化关系. 细胞膜电位从静息态被固定至不同的电压值. 计算所得的钠钾电导随时间的关系如图所示.

Fig 2–3 The voltage dependence of the sodium and potassium conductances in simulation. The membrane potential is stepped to different values and the resulting K^+ and Na^+ conductances are obtained numerically.

2.1.1.2 门控单元

对于上述钠钾离子通道的小单元 (m,n 和 h), 我们假设这些小单元相互独 立, 且均以一定的概率打开和关闭, 从而控制着离子的进出. 它们打开关闭的概 率依赖于细胞膜电位的大小, 如下图所示

$$C \underset{\beta(\mathbf{v})}{\stackrel{\alpha(\mathbf{v})}{\rightleftharpoons}} O,$$

其中 C 和 O 分别表示小单元的关闭和开放状态, $\alpha(v)$ 表示单元从关闭到打开的 速率, $\beta(v)$ 表示单元从打开到关闭的速率, 它们均是膜电位的函数. 如果我们假 设 r (r = m, n, h) 为在开放状态的某单元比例或概率, 则 1 - r 为在关闭状态的 某单元比例, 根据质量作用定律, 我们有

$$\frac{dr}{dt} = \alpha_r(v)(1-r) - \beta_r(v)r.$$
(2-7)

$$-25-$$

若我们把方程 (2-7) 整理成如下形式

$$\frac{dr}{dt} = \frac{1}{\tau_r(v)}(r_\infty - r), \qquad (2-8)$$

则

$$r_{\infty} = \frac{\alpha_r(v)}{\alpha_r(v) + \beta_r(v)},$$

且.

$$\tau_r = \frac{1}{\alpha_r(v) + \beta_r(v)}.$$

容易求得方程 (2-8) 的解为

$$r(t) = r_{\infty}(v) + (r(0) - r_{\infty}(v))e^{-t/\tau_{r}(v)}, \qquad (2-9)$$

其中 r(0) 为初态. 从解 (2–9) 中我们可以看出, 若固定细胞膜电位 $v, r \in \bigcup \tau_r(v)$ 的速度趋近于 $r_{\infty}(v)$.

通过实验测量和参数拟合, Hodgkin 和 Huxley 得到关于三种单元的动力学 方程如下所示,

$$\alpha_n(v) = \frac{0.01(v+55)}{1-exp(-(v+55)/10)},$$

$$\beta_n(v) = 0.125 exp(-(v+65)/80),$$

$$\alpha_m(v) = \frac{0.1(v+40)}{1 - exp(-(v+40)/10)},$$

$$\beta_m(v) = 4exp(-(v+65)/18),$$

$$\alpha_h(v) = 0.07 exp(-(v+65)/20),$$

$$\beta_h(v) = \frac{1}{1 + exp(-(v+35)/10)}.$$

HH 模型中其它生理参数通过实验拟合选取如下: $\bar{g}_{Na} = 120mS/cm^2$, $\bar{g}_K = 36mS/cm^2$, $E_{Na} = +50mV$, $E_K = -77mV$, $g_L = 0.3mS/cm^2$, $\varepsilon_L = -54.4mV$.

$$-26-$$



图 2-4 离子通道门控变量函数. 左图为门控变量随电压变化的稳态值. 右图为门控变量随电压变化的时间常数.

Fig 2–4 Gating variable functions. Left is the steady-state opening of the gates and right is their corresponding time constants.

如图 2-4所示, n_{∞} 和 m_{∞} 随着电压的增加而增加,并且当电压低于静息电位时它们接近于 0,当电压大于 0mV 时它们接近于 1.因此,当细胞膜电位去极化时, n_{∞} 和 m_{∞} 将被激活.同时, h_{∞} 随着电压的升高而降低,因此当细胞膜电位去极化时, 钠离子通道最终会失活.十分重要的是, τ_m 比 τ_n 和 τ_h 都要小的多,因此,当细胞膜电位去极化时, 钠离子通道首先被激活, 随后钠离子通道会失活同时钾离子通道被激活.这也从机制上解释了神经元动作电位的产生过程.

2.1.2 IF 模型

虽然 HH 模型可以较好地模拟神经元胞体的电压动力学, 然而他所包含的 钠钾离子电流的非线性结构使得理论分析和数值模拟都较为复杂. 众所周知, 当 神经元膜电位低于阈值时, 钠钾离子电流可以忽略不计. 另一方面, 神经元的动 作电位形状总是固定的, 因此不太可能传递信息. 我们于是可以简化上述 HH 模 型至极为简单的整合 - 放电 (Integrate-and-Fire, IF) 模型^[73]

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) + I_{inj}.$$
(2-10)

IF 模型 (2–10) 忽略了钠钾离子电流, 描述神经元阈下膜电位. 当细胞膜电位 v 到达阈值 v_{th} 时, 我们将动作电位部分截断略去, 同时将 v 重置为静息膜电位 ε_L , 如图 2–5所示.



图 2-5 整合-放电 IF 模型. 给予 IF 神经元模型大小为 2nA 的外部电流输入后其膜电位随时间的变化关系. 在模型中,静息电位取值为 -70mV,阈值取值为 -55mV. 动作电位 (灰色) 在 IF 模型中被截断,取而代之的是当膜电位到达阈值 (红色) 时被重设为静息电位.

Fig 2–5 Response of the IF model to a 2nA step current. The resting potential is set to be -70mV and the threshold is set to be -55mV. The action potential (marked by grey) is removed from the IF model and the voltage at the threshold (marked by red) is reset to the resting potential immediately.

事实上 IF 模型早在 1907 年就已被首次提出 ^[73]. 当膜电位远低于阈值时, IF 模型在实验 ^[76,77] 中被发现有效描述真实神经元的膜电位动力学. 通常我们选取 IF 模型参数如下: $c = 1\mu$ F/cm², g_L =0.05mS/cm².

2.2 空间模型

虽然点模型可以有效地描述胞体内的膜电位动力学,但它过于简单,不能够描述神经元树突上的膜电位动力学.回顾在章节 1.6中我们提到,树突可以实现复杂的运算,在树突不同位置测得的膜电位也不尽相同.因此在本章节中,我们将介绍具有几何结构的空间神经元模型.具体来说,我们将介绍 Wilfrid Rall 所创立的被动电缆理论^[60],用来描述树突上只包含被动离子通道的神经元空间各处细胞膜电位.此外,根据被动电缆理论,对于不同的边界条件,我们将介绍两个特殊的电缆模型—两节段和多节段神经元模型.

2.2.1 被动电缆理论

树突的几何结构可以被剖分成许多圆柱形的小节段 (compartment), 如图 2-6所示. 其中每一个节段都可以看成是一个包含电容电阻的等效电路 ^[17,72], 接 收不同来源的电流输入.

假设其中的一个节段距离胞体的位置为 $[x, x + \Delta x]$, 直径为常数 d, 则该圆 柱表面积为 $\pi d\Delta x$. 在圆柱体内, 根据电流守恒定律, 我们有

$$\pi d\Delta x (I_{cap} + I_{leak} - I_{inj}) = I_{long}(x) - I_{long}(x + \Delta x).$$

其中 *Ilong* 为沿着树突轴向的离子电流. 结合 *Icap* 与 *Ileak* 的表达式 (2–1) 和 (2–2), 我们有

$$c\pi d\Delta x \frac{\partial v}{\partial t} = -g_L \pi d\Delta x (v - \varepsilon_L) + \pi d\Delta x I_{inj} + I_{long}(x) - I_{long}(x + \Delta x). \quad (2-11)$$

接下来我们推导 I_{long} 的表达式. 在 $[x, x + \Delta x]$ 中, 轴向细胞质电阻 R_a 为

$$R_a = r_a \frac{4\Delta x}{\pi d^2}$$

其中 r_a 为细胞质电阻率. 因此根据欧姆定律, 在 $[x, x + \Delta x]$ 中轴向电流的大小 为

$$I_{long} = \frac{\pi d^2}{4r_a} \frac{v(x) - v(x + \Delta x)}{\Delta x}.$$

 $令 \Delta x \rightarrow 0$,则我们有

$$I_{long}(x) = -\frac{\pi d^2}{4r_a} \frac{\partial v}{\partial x}.$$
(2-12)

将公式 (2-12) 带入公式 (2-11) 中, 我们可以得到

$$c\pi d\Delta x \frac{\partial v}{\partial t} = -g_L \pi d\Delta x (v - \varepsilon_L) + \pi d\Delta x I_{inj} - \left. \frac{\pi d^2}{4r_a} \frac{\partial v}{\partial x} \right|_x + \left. \frac{\pi d^2}{4r_a} \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x + \Delta x}.$$
 (2-13)

令式 (2-13) 中 $\Delta x \rightarrow 0$, 我们得到如下电缆方程

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L(v - \varepsilon_L) + I_{inj} + \frac{d}{4r_a}\frac{\partial^2 v}{\partial x^2}.$$
(2-14)

注意到方程 (2-14) 描述的是一小段树突电缆中电压的动力学方程, 要想求解该 方程我们还需要电缆两端的边界条件. 下面我们介绍两种不同的边界条件所对 应的神经元模型.



图 2-6 被动电缆模型. 上方为一个神经元示意图. 下方为神经元树突局部 (黑框部分) 的电缆模型,并且标记出不同成分的电流.

Fig 2–6 Passive cable model. Upper, a schematic plot of a neuron. Lower, the cable model with different current sources representing a small segment of the neuron's dendrites (marked by the black box).

<u>-30</u>



图 2-7 空间神经元模型.(A) 一个锥体神经元示意图. (B) 两节段模型. (C) 多节段模型. Fig 2-7 Spatial neuron model. (A) A schematic plot of a pyramidal neuron. (B) Two-compartment model. (C) Multi-compartment model.

2.2.2 两节段模型

我们首先介绍的是相对简单的两节段 (two-compartment) 神经元模型. 如图 2-7.B 所示, 该模型包含一段长度为 *l* 直径为 *d* 的均匀圆柱形电缆来描述整个树 突, 与一个表面积为 *S* 的球形胞体. 树突一端与胞体相连, 另一端封闭使得离子 不能从树突末端流失至细胞外. 胞体处的膜电位在球内部处处相等, 且等于胞体 与树突连接处的膜电位, 保证电位的空间连续性.

对于两节段模型, 根据树突末端的封闭性假设, 我们可以得到电缆方程 (2-14) 在树突末端 x = l 处的边界条件为

$$\left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=l} = 0. \tag{2-15}$$

另一方面,由于胞体可以被看成一个包含电容和电阻的等效电路,根据电流守恒定律,我们有

$$cS\frac{\partial v^s}{\partial t} = -g_L S v^s + I_{dend},$$

其中 v^s 为胞体膜电位, I_{dend} 为从树突流向胞体的轴向电流, 其表达式为式 (2-12) 在 x = 0 处取值. 由于胞体处膜电位等于树突与胞体连接处膜电位, 即

 $v^{s}(t) = v(0,t)$,因此我们可以得到x = 0处的边界条件

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0}.$$
(2-16)

2.2.3 多节段模型

然而,两节段模型对神经元树突的描述较为简单,真实的树突具有很多树枝 分叉结构,因此我们可以用多节段 (multi-compartment) 神经元模型对树突进行 更为精确地描述.如图 2-7.C 所示,多节段模型即将神经元树突上每一个小段看 成长度和粗细不一的圆柱体节段,每一节段均可用方程 2-14 来描述.

节段之间的连接满足电流守恒定律. 假设多节段模型中编号为 1,2,...,*n* + 1 的节段长度分别为 *l*₁,*l*₂,...,*l*_{*n*+1}, 且直径分别为 *d*₁,*d*₂,...,*d*_{*n*+1}. 其中节段 1 到 *n* 的首端与节段 *n* + 1 末端相连. 根据连接点处的电流守恒定律, 我们有如下边界条件

$$-\frac{\pi d_{n+1}^2}{4r_a} \frac{\partial v_{n+1}}{\partial x_{n+1}} \bigg|_{x_{n+1}=l_{n+1}} = -\sum_{j=1}^n \frac{\pi d_j^2}{4r_a} \left. \frac{\partial v_j}{\partial x_j} \right|_{x_j=0}$$

同时节段的连接处满足电压连续性条件

$$v_{n+1}(l_{n+1},t) = v_1(0,t) = v_2(0,t) = \dots = v_n(0,t).$$
 (2-17)

对于离胞体最远处的树突节段,我们假设其末端满足边界条件 (2-15),而对于与 胞体相连的节段,我们假设其首端满足电压连续的边界条件 (2-16).

第三章 狭义树突整合法则

树突整合是神经元计算的重要问题,然而对于具体的树突整合法则我们知 之甚少.在章节1.6中我们介绍了树突整合的部分研究结果.大部分的理论和实 验结果均较为定性,加之描述树突整合的非线性数学模型求解较为困难,因此目 前我们对树突整合缺乏系统且定量的认识.在本章中,我们首先介绍近期实验^[59] 所发现的树突主干上一对兴奋性与抑制性输入的定量整合法则.随后我们通过 数学模型描述树突整合过程,并发展渐近分析的方法解析求解此模型,最终解释 实验现象^[59] 背后的机制.此外,我们通过理论分析将实验中^[59] 的树突整合法则 从树突主干推广至树突分枝上,并通过我们的数值实验以及已发表的生物实验 ^[59] 对我们理论进行验证.

3.1 实验现象

实验^[59]研究大鼠海马区的椎体神经元中一对兴奋性与抑制性输入的树突整合法则. 椎体神经元的形态如图3-1.A 所示. 若在神经元树突主干上给予单个兴奋性输入,我们可以在细胞体上记录到 EPSP,其幅值大小依赖于兴奋性输入强度. 同理,若在神经元树突主干上给予单个抑制性输入,我们可以在细胞体上记录到 IPSP,其幅值依赖于抑制性输入强度. 当我们在树突上同时给予兴奋与抑制性输入时,并保持兴奋输入和抑制输入的位置以及强度与单独给予输入时相同,我们可以在胞体上记录到加和的细胞体膜电位 (summed somatic potential, SSP). 实验中^[59]发现, SSP 的幅值总是小于 EPSP 和 IPSP 的线性加和 (linear sum),如图3-1.B 所示. 我们把 SSP 和 EPSP+IPSP 的差值定义为分流电位 (shunting component, SC),

$$V_{SC}(t) \equiv V_S(t) - V_E(t) - V_I(t), \qquad (3-1)$$

其中 V_{SC} 为分流电位的幅值, V_S , V_E , V_I 分别为 SSP, EPSP, 和 IPSP 的幅值. 对于 EPSP 到达峰值的时刻 t_p , 我们可以在胞体记录相应的 EPSP, IPSP 和 SSP 幅值分 别为 $V_E(t_p)$, $V_I(t_p)$ 以及 $V_S(t_p)$.

<u>-33</u>



图 3-1 兴奋 - 抑制树突整合实验^[59]. (A) 神经元荧光成像. 箭头表示兴奋性和抑制性输入 位置 (距离胞体分别为 232µm 和 129µm). 标度尺为 100µm. (B) 对于一对兴奋性和抑制性 输入,实验记录到的一组 EPSP, IPSP, SSP, SC, 和 Linear sum. 其中 SC 定义为 SSP 和 Linear sum 的差值. (C) 固定 EPSP 幅值 (9-10mV), SC 线性依赖于 IPSP 幅值. 数据记录自四个神经 元. 线性拟合度为 R=0.974. (D) 固定 IPSP 幅值 (1.1-1.3mV), SC 线性依赖于 EPSP 幅值. 数 据记录自四个神经元. 线性拟合度为 R=0.965. 图片修改自文献 [59].

Fig 3–1 Dendritic integration of a pair of excitatory and inhibitory inputs in experiments^[59]. (A) Image of a rat CA1 pyramidal neuron. Arrows indicate excitatory and inhibitory input locations (at 232 and 129 μ m from the soma, respectively). (Scale bar: 100 μ m.) (B) Examples of EPSP, IPSP, SSP, SC and their linear sum response to a pair of concurrent excitatory and inhibitory inputs. SC is defined as the difference between the SSP and the linear sum. (C) SC vs. IPSP amplitude, measured for a fixed EPSP amplitude (9–10 mV). Data are from four cells. Line indicates linear fit (R=0.974). (D) SC vs. EPSP amplitude, measured for a fixed IPSP amplitude (1.1–1.3 mV). Data are from four cells. Line indicates linear fit (R=0.965). Figures are modified from Ref. [59].

实验^[59] 发现,对于固定位置的一对兴奋性和抑制性输入,若固定兴奋性输入强度不变,改变抑制性输入强度时,在 t_p 时刻,分流电位 $V_{SC}(t_p)$ 随着 $V_I(t_p)$ 线性增加(图3–1.C),

$$V_{SC}(t_p) \propto V_I(t_p).$$

相应地,若固定抑制性输入强度不变,改变兴奋性输入强度时,在 t_p 时刻,分流电 $\dot{U}_{SC}(t_p)$ 随着 $V_E(t_p)$ 线性增加(图3–1.D),

$$V_{SC}(t_p) \propto V_E(t_p).$$

若随机改变兴奋性和抑制性输入强度,并且观察在 t_p 时刻 SC 与 IPSP 的比值和 EPSP 的关系,以及 SC 与 EPSP 的比值和 IPSP 的关系,实验中^[59]发现, V_{SC}/V_I 线性依赖于 V_E ,同时 V_{SC}/V_E 线性依赖于 V_I .并且通过线性拟合发现它们拥有相同的斜率,同时拟合直线经过原点,如图3–2.A 所示.

以上实验现象揭示了

$$V_{SC}(t_p) = \kappa V_E(t_p) V_I(t_p).$$

我们称 κ 为分流系数, 其取值不依赖于 EPSP 和 IPSP 的幅值大小.因此, 结合 V_{SC} 的定义式 (3–1), 在 t_p 时刻, 兴奋性输入和抑制性输入的树突整合满足以下 求和法则

$$V_S(t_p) = V_E(t_p) + V_I(t_p) + \kappa V_E(t_p) V_I(t_p).$$
(3-2)

实验中^[59] 进一步研究了 κ关于输入位置的空间函数.如图3-2.B 所示,当固定抑制性输入的位置时,κ随着兴奋性输入位置与胞体的距离单调递增,当兴奋性输入位置超过抑制性输入位置时,κ到达一个稳定值,不再依赖于兴奋性输入位置与胞体的距离大小.

3.2 理论分析

上述实验^[59] 所发现的兴奋性和抑制性输入整合法则是为数不多的对树突整合现象的定量描述. 然而, 对于其产生的机制我们尚不清楚. 下面我们来分析 其背后的生物物理机制. 特别地, 我们将通过数学模型解释 (i) 分流系数 κ 取值 不依赖于于兴奋和抑制输入的强度,(ii) κ 取值依赖于兴奋性输入位置的空间不 对称性. 我们将上述现象称为 κ 的空间不对称性.



图 3-2 兴奋 - 抑制树突整合法则. (A) 在 EPSP 到达峰值的时刻, SC 与 EPSP 的比值关于 IPSP 的函数 (标记为红色圆圈) 以及 SC 与 IPSP 的比值关于 EPSP 的函数 (标记为蓝色方 块).数据记录自同一个神经元. EPSP 的幅值随机的变化在 1-10mV 之间, IPSP 的幅值随机 的变化在 0.2-4mV 之间.兴奋性和抑制性输入的位置分别固定在距离胞体 110 和 45 μ m 的 树突上.线性拟合的结果如下:红色数据:R=0.96,斜率 κ =0.142,数据个数 n=11;蓝色数据: R=0.92,斜率 κ =0.145,数据个数 n=10. (B) 分流系数 κ 关于兴奋性输入位置的函数.固定抑 制性输入的位置, κ 随着兴奋性输入的位置增加而变大,当兴奋性输入位置超过抑制性输入 位置时, κ 随着兴奋性输入的位置增加近似为常数.三种颜色标记不同的抑制性输入位置 图片修改自文献 [59].

Fig 3–2 Dendritic integration rule for a pair of excitatory and inhibitory inputs in experiments. (A) Ratio between measured SC and EPSP (SC/EPSP) plotted against IPSP (red circle) and SC/IPSP plotted against EPSP (blue square) at the time when EPSP reaches its peak value. Data are from the same cell in the slice recording. The amplitudes of the paired EPSP and IPSP were randomly set in the range of 1–10mV and 0.2–4mV, respectively. Excitatory and inhibitory input locations were fixed at 110 μ m and 45 μ m. Lines indicate linear fit (red: R=0.96, slope κ =0.142, n=11; blue: R=0.92, slope κ =0.145, n=10). (B) The shunting coefficient κ as a function of the excitatory input location. for a fixed location of the inhibitory input on the dendritic trunk, κ increases as the distance between the excitatory input and the soma increases when the excitatory input is located in between the soma and the inhibitory input, whereas κ remains almost constant when the excitatory input is located further away from the soma than the inhibitory input. Three different inhibitory input locations are marked by different colors. Figures are modified from Ref. [59].

3.2.1 突触电流

在建立神经元模型之前,我们首先建立神经元之间突触电流输入的数学模型.实验发现突触输入电流 *I_{sm}* 近似服从欧姆定律^[63],

$$I_{syn} = g_{syn}(v - \varepsilon_{syn}). \tag{3-3}$$

其中 g_{syn} 为突触离子通道的电导, v 为细胞膜电位, ε_{syn} 为突触离子通道的反转电位. 电导 g_{syn} 通常随着输入的时间而变化, 且依赖于输入的强度大小, 即突触前神经元释放的神经递质数量. 我们通常模拟 g_{syn} 为如下函数[72]

$$g_{syn} = fg(t),$$

其中 f 表示输入的强度大小, g(t) 为单位电导, 用归一化的双指数函数描述如下

$$g(t) = N(e^{-\frac{t}{\sigma_d}} - e^{-\frac{t}{\sigma_r}})\Theta(t), \qquad (3-4)$$

这里 σ_r 为 g(t) 的上升时间常数, σ_d 为 g(t) 的下降时间常数, $\Theta(t)$ 为 Heaviside 函数, 表示输入的开始时刻为 0 时, N 为归一化常数使得 g(t) 的最大值为 1,

$$N = \left[\left(\frac{\sigma_r}{\sigma_d} \right)^{\frac{\sigma_r}{\sigma_d - \sigma_r}} - \left(\frac{\sigma_r}{\sigma_d} \right)^{\frac{\sigma_d}{\sigma_d - \sigma_r}} \right]^{-1}.$$

3.2.2 神经元模型

由于实验中输入均给在树突主干上,因此为了合理简化问题的复杂度,我们 首先忽略树突的分枝结构,考虑一个理想的两节段神经元模型来研究树突整合 现象.在两节段模型中(见章节2.2.2和图2-7.B),神经元的胞体被抽象成一个电 压处处相等的圆球,而树突被抽象成一根长度为*l*,直径为*d*的圆柱体.此外,胞 体和树突均被看成电容-电阻组成的等效电路.对于树突部分,根据电流守恒定 律我们有

$$c\pi d\Delta x \frac{\partial v}{\partial t} = -g_L \pi d\Delta x v + I_{syn} + I_{long}(x) - I_{long}(x + \Delta x), \qquad (3-5)$$

其中 v 是相对于静息态的细胞膜电位 (即在静息态时 v = 0mV), c 是细胞膜电容 密度, g_L 是渗漏电导密度. I_{syn} 是突触电流, 满足欧姆定律如下

$$I_{syn} = -\sum_{q=E,I} \pi d \int_{x}^{x+\Delta x} G_q \cdot (v - \varepsilon_q) dx$$

其中 G_E 和 G_I 为兴奋性和抑制性电导密度, ε_E 和 ε_I 为其相应的反转电位. 当 在树突上距离胞体 $x = x_E$ 的地方给神经元一个兴奋性输入, 在距离胞体 $x = x_I$ 的地方给神经元一个抑制性输入, 我们有

$$G_E(x,t) = f_E g_E(t)\delta(x - x_E),$$

$$G_I(x,t) = f_I g_I(t) \delta(x - x_I).$$

其中 f_E 和 f_I 分别为兴奋性和抑制性输入的强度. 单位电导 g_E 和 g_I 满足方程 (3-4), 即

$$g_E(t) = N_E(e^{-\frac{t}{\sigma_{Ed}}} - e^{-\frac{t}{\sigma_{Er}}})\Theta(t),$$

$$g_I(t) = N_I(e^{-\frac{t}{\sigma_{Id}}} - e^{-\frac{t}{\sigma_{Ir}}})\Theta(t).$$

在章节2.2.1中我们已推导轴向电流 I_{long} 满足方程 (2–12), 因此令式 (3–5) 中 $\Delta x \rightarrow 0$, 我们有如下两节段神经元电缆模型

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E,I} f_q g_q(t) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_q) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}.$$
 (3-6)

其中 ra 为轴向细胞质电阻率. 根据章节2.2.2, 该模型边界条件满足

$$\left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=l} = 0, \tag{3-7}$$

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0}.$$
(3-8)

其中 S 为胞体细胞膜表面积. 而对于开始处在静息态的神经元, 其初值条件为

$$v(x,0) = 0. (3-9)$$

3.2.3 格林函数

在没有突触电流输入的情况下,方程 (3-6) 以及初边值条件 (3-7)-(3-9) 是一 个线性系统.因此,当我们给予一个δ函数输入的时候,它的格林函数 *G*(*x*, *y*, *t*) 满足如下方程

$$c\frac{\partial G}{\partial t} = -g_L G + \frac{d}{4r_a}\frac{\partial^2 G}{\partial x^2} + \delta(x-y)\delta(t), \qquad (3-10)$$

-38-

和相应的边界条件如下

$$c\frac{\partial G(0,y,t)}{\partial t} = -g_L G(0,y,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial G(x,y,t)}{\partial x} \right|_{x=0}, \quad \frac{\partial G}{\partial x} \right|_{x=l} = 0, \text{ and } G(x,y,0) = 0.$$

为简化计算, 我们做如下变量代换 $\tau = t/c, \xi = x\sqrt{4r_a/d}, \eta = y\sqrt{4r_a/d}, \lambda = l\sqrt{4r_a/d}, 则方程 (3-10) 的解可以通过求解如下方程得到$

$$\frac{\partial H}{\partial \tau} = -g_L H + \frac{\partial^2 H}{\partial \xi^2} + \delta(\xi - \eta)\delta(\tau), \qquad (3-11)$$

和相应的边界条件如下

$$\frac{\partial H(0,\eta,\tau)}{\partial \tau} = -g_L H(0,\eta,\tau) + \gamma \left. \frac{\partial H(\xi,\eta,\tau)}{\partial \xi} \right|_{\xi=0}, \ \, \frac{\partial H}{\partial \xi} \right|_{\xi=\lambda} = 0, \ \, \text{and} \ \, H(\xi,\eta,0) = 0,$$

其中

$$\gamma = \frac{\pi d^2 \sqrt{r_a d}}{2S}$$

若对式 (3-11) 进行拉普拉斯变换, 我们有

$$\mathcal{L}H(\xi,\eta,s) = \frac{A(\eta,s)e^{\sqrt{s+g_L}(\xi-\lambda)} + B(\eta,s)e^{\sqrt{s+g_L}(\lambda-\xi)} + e^{-\sqrt{s+g_L}|\xi-\eta|}}{2\sqrt{s+g_L}}, \quad (3-12)$$

结合两个边界条件(注意到 B(η,s) 可以被消去),我们得到

$$\mathcal{L}H(\xi,\eta,s) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{s+g_L}} \left[A(\eta,s) \cosh(\sqrt{s+g_L} \left(\lambda-\xi\right)) - \sinh(\sqrt{s+g_L} \left(\eta-\xi\right)) \right] & \text{for } \xi \leq \eta, \\ \\ \frac{1}{\sqrt{s+g_L}} A(\eta,s) \cosh(\sqrt{s+g_L} \left(\lambda-\xi\right)) & \text{for } \xi > \eta, \end{cases}$$

$$(3-13)$$

其中

$$A(\eta, s) = \frac{(s + g_L)\sinh(\sqrt{s + g_L}\eta) + \gamma\sqrt{s + g_L}\cosh(\sqrt{s + g_L}\eta)}{(s + g_L)\cosh(\sqrt{s + g_L}\lambda) + \gamma\sqrt{s + g_L}\sinh(\sqrt{s + g_L}\lambda)}.$$
 (3-14)

为方便后面讨论,我们记式 (3–14) 的分母为 $\zeta(s)$. 若要对式 (3–13) 进行拉普拉 斯逆变换,我们需要求解式 (3–13) 中所有的奇点, 即 $\zeta(s) = 0$ 的根. 容易验证 $\zeta(s) = 0$ 的根均为简单奇点, 且 $\mathcal{L}H(\xi, \eta, s)$ 在无穷远处解析. 因此我们可以将 $\mathcal{L}H(\xi, \eta, s)$ 改写成如下形式

$$\mathcal{L}H(\xi,\eta,s) = \sum_{n} \frac{H_n(\xi,\eta)}{s+k_n},$$
(3-15)

其中 $H_n(\xi, \eta)$ 为复平面 s 上的常值系数, $s = -k_n$ 为所有的奇点. 若对式 (3–15) 进行拉普拉斯逆变换, 我们可得到如下方程

$$H(\xi, \eta, \tau) = \sum_{n} H_{n}(\xi, \eta) e^{-k_{n}\tau}.$$
(3-16)

至此,为了求得方程 (3–11)的格林函数,我们仅需要求解式 (3–16) 中 k_n 的值和 $H_n(\xi,\eta)$ 的表达式.

我们首先求解奇点 $s = -k_n$ 的值. 若定义

$$w_n = -i\sqrt{-k_n + g_L}\lambda,$$

则由 $\zeta(s) = 0$ 得

$$\tan(w_n) = -\frac{w_n}{\gamma\lambda},\tag{3-17}$$

其所有的根可以通过数值方法求解得到. 我们可以定性分析得到, 对于 $n \ge 1$, 式 (3–17) 的根 w_n 均落在 $(n - 1/2)\pi < w_n < (n + 1/2)\pi$ 的范围内; 对于 n = 0, $w_0 = 0$.

接下来我们将求解 $H_n(\xi,\eta)$. 首先我们选取一条包围某个奇点 $s = -k_n$ 的封闭曲线 C_n , 且该曲线不包含其它奇点, 并定义其方向为逆时针旋转. 根据留数 定理, $\mathcal{L}H(\xi,\eta,s)$ 在该曲线上的积分为

$$\int_{C_n} \mathcal{L}Hds = 2\pi i \left(\partial_s \left. \frac{1}{\mathcal{L}H} \right|_{s=-k_n} \right)^{-1}.$$
(3-18)

根据方程 (3-13)-(3-15) 以及 (3-18), 我们可以得到

$$H_n(\xi,\eta) = \gamma D_n \cos\left[w_n(1-\xi/\lambda)\right] \cos\left[w_n\left(1-\eta/\lambda\right)\right], \qquad (3-19)$$

其中

$$D_n = \frac{2}{\left[\gamma\lambda + \gamma\lambda w_n^{-1}\sin(w_n)\cos(w_n) + 2\cos^2(w_n)\right]}$$

-40-

对于任意的 $n \ge 0$ 成立. 因此关于方程 (3–10) 中格林函数的解 G(x, y, t) 为

$$G(x, y, t) = \sqrt{\frac{4r_a}{c^2 d}} H(\xi, \eta, \tau).$$
(3–20)

3.2.4 渐近分析

我们知道对于给定表达式的外部电流输入 *I*_{inj}, 方程 (3-6) 是一个线性系统. 其解可以直接由

$$v(x,t) = G(x,y,t) \star I_{inj}(y,t)$$
(3-21)

得到, 其中 '*' 表示对时空的卷积. 然而, 在突触电流的表达式 (3-6) 中包含着未 知量 v, 因此格林函数的方法不能够直接使用. 故对于突触电流输入, 两节段模 型 (3-6) 的求解较为困难, 目前尚无解析解. 我们通过对两节段模型 (3-6) 的数 值求解发现, 若要模拟出生理范围内的单个 EPSP 大小 (通常约 5mV 以下), 所需 电导输入强度 f_E 较小. 同时, 若要模拟出单个 IPSP 大小 (通常约 -2mV 以下), 所 需电导输入强度 f_I 也较小. 因此若在两节段模型中同时给予一个位于 x_E 处的 兴奋性输入和一个位于 x_I 处的抑制性输入, 我们可以将其解 $v(x,t;x_E,x_I)$ 表示 成关于小量 f_E 和 f_I 的渐近级数形式如下

$$v = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m+n=k} f_E^m f_I^n v_{mn}(x,t;\mathcal{X}), \qquad (3-22)$$

其中 $\mathcal{X} \subseteq \{x_E, x_I\}$ 为参数空间. $x_E \in \mathcal{X}$ 当且仅当 $m \neq 0$; $x_I \in \mathcal{X}$ 当且仅当 $n \neq 0$. 若将表达式 (3–22) 代入两节段模型 (3–6) 中, 并按照不同的尺度整理之, 我们将得到一系列偏微分方程. 对于尺度 O(1), 我们有

$$c\frac{\partial v_{00}}{\partial t} = -g_L v_{00} + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v_{00}}{\partial x^2}.$$
(3-23)

若结合相应的初边值条件 (3-7)-(3-9), 我们容易求得其解为

$$v_{00} = 0.$$
 (3–24)

该平凡解对应的物理意义为,若两节段神经元模型没有任何的输入时,那么它的 膜电位将保持在静息状态.

对于尺度 $O(f_E)$, 我们有

$$c\frac{\partial v_{10}}{\partial t} = -g_L v_{10} + \frac{d}{4r_a}\frac{\partial^2 v_{10}}{\partial x^2} + g_E(t)\delta(x - x_E)\varepsilon_E, \qquad (3-25)$$

由于方程 (3-25) 中突触电流输入为

$$I_{syn} = g_E(t)\delta(x - x_E)\varepsilon_E,$$

其表达式中不含有任何未知量,因此我们可以利用格林函数法求得方程 (3-25) 的解如下

$$v_{10} = G(x, x_E, t) * [\varepsilon_E g_E(t)].$$
 (3–26)

其中 '*' 表示对时间的卷积. 该解也具有相应物理意义. 注意到表达式 (3–26) 中 等效的电流输入为在 x_E 处的电流 $\varepsilon_{Eg_E}(t)$, 它可以被看成是电压保持在静息电 位 0mV 时在 x_E 处的电流

$$I_{syn} = -g_E(t)(0 - \varepsilon_E).$$

因此,一阶项的解 v₁₀ 是对于零阶项的解 v₀₀ 的修正,其修正值恰好等于膜电位 v₀₀ 在 x_E 处引起的突触电流.

对于尺度 $O(f_E^2)$, 我们有

$$c\frac{\partial v_{20}}{\partial t} = -g_L v_{20} + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v_{20}}{\partial x^2} - g_E(t)\delta(x - x_E)v_{10}.$$
 (3-27)

由于方程 (3-27) 中突触的输入为

$$I_{syn} = -g_E(t)\delta(x - x_E)v_{10},$$

其中 v₁₀ 的表达式我们已经在式 (3-26) 中给出,因此我们可以利用格林函数法 求得方程 (3-27) 的解如下

$$v_{20} = G(x, x_E, t) * [-g_E(t)v_{10}(x_E, t; x_E)].$$
(3-28)

该解对应的物理意义如下所述. 注意到表达式 (3–28) 中等效的电流输入为在 x_E 处的电流

$$I_{syn} = -g_E(t)v_{10}(x_E, t; x_E)$$

因此, 二阶项的解 v₂₀ 是对于一阶项的解 v₁₀ 的修正, 其修正值恰好等于膜电位 v₁₀ 在 x_E 处引起的突触电流. 上述的计算过程以及直观物理解释可以推广到更 高阶的情况.

同理,我们可以计算得到对于尺度 O(f_I),我们有

$$v_{01} = G(x, x_I, t) * [\varepsilon_I g_I(t)].$$
 (3–29)

对于尺度 $O(f_I^2)$, 我们有

$$v_{02} = G(x, x_I, t) * [-g_I(t)v_{01}(x_I, t; x_I)].$$
(3-30)

对于尺度 $O(f_E f_I)$, 我们有如下方程

$$c\frac{\partial v_{11}}{\partial t} = -g_L v_{11} + \frac{d}{4r_a}\frac{\partial^2 v_{11}}{\partial x^2} - g_E(t)\delta(x - x_E)v_{01} - g_I(t)\delta(x - x_I)v_{10}, \quad (3-31)$$

其解为

$$v_{11} = G(x, x_E, t) * [-g_E(t)v_{01}(x_E, t; x_I)] + G(x, x_I, t) * [-g_I(t)v_{10}(x_I, t; x_E)].$$
(3-32)

另一方面我们可以数值求解两节段模型 (3-6) 来检验渐近解的精度. 在数值 求解中, 我们使用 Crank-Nicolson 格式, 选取时间步长为 0.01ms, 空间网格大小 为 1µm. 模型的参数选取均在电生理的范围之内^[58, 59], 见表3-1.

比较发现,截断至二阶的渐近解已具有较高的精度,如图3-3所示.因此我们 在即将讨论的树突整合分析中,将单个 EPSP 近似为

$$V_E \approx f_E v_{10} + f_E^2 v_{20}, \tag{3-33}$$

且将单个 IPSP 近似为

$$V_I \approx f_I v_{01} + f_I^2 v_{02}, \tag{3-34}$$

且将 SSP 近似为

$$V_S = V_E + V_I + V_{SC}, (3-35)$$

其中 Vsc 对应着实验[59] 中发现的分流电位, 近似为

$$V_{SC} \approx f_E f_I v_{11}. \tag{3-36}$$

Table 3–1 Parameters for two-compartment neuron model.			
参数	描述	数值	单位
С	细胞膜电容	1.0	$\mu { m F} \cdot { m cm}^{-2}$
g_L	渗漏电阻	0.05	$mS\cdot {\rm cm}^{-2}$
ε_L	渗漏反转电位/静息电位	0	mV
ε_E	兴奋性反转电位	70	mV
ε_I	抑制性反转电位	-10	mV
S	胞体表面积	900π	μm^2
r_a	细胞质电阻率	100	$\Omega\cdot cm$
l	树突长度	600	μm
d	树突直径	1	μm
σ_{Er}	兴奋性电导上升时间常数	5	ms
σ_{Ed}	兴奋性电导下降时间常数	7.8	ms
σ_{Ir}	抑制性电导上升时间常数	6	ms
σ_{Id}	抑制性电导下降时间常数	18	ms

表 3-1 两节段模型参数.

3.2.5 机制解释

在本章节中,我们将利用上述推导的膜电位渐近解(3-33)-(3-36)来理解实验中观察到的兴奋与抑制输入树突整合法则.

首先,在实验中观察到的分流电位 SC 在我们的理论分析中对应着 V_{SC} 项, 其近似值在式 (3-36) 中给出.根据分流系数的定义,我们有

$$\kappa = \frac{V_{SC}}{V_E \cdot V_I} \approx \frac{v_{11}(0, t; x_E, x_I)}{v_{10}(0, t; x_E)v_{01}(0, t; x_I)}.$$
(3-37)

注意到我们的数值结果已经验证了两节段模型的二阶渐近解 (式 (3–33)-(3–36)) 与其数值解高度吻合, 如图3–3 所示.因此式 (3–37) 对分流系数 κ 的估计较为 精确.同时, 在我们的模型中, 电导的输入强度 f_E 和 f_I 决定着膜电位 EPSP 和 IPSP 的幅值. 而根据式 (3–37), 我们可以观察到 κ 的主导项 (leading order) 不含 有 f_E 和 f_I , 因此 κ 的大小几乎与 EPSP 和 IPSP 的幅值无关.

至此我们给出了实验观察到的树突整合法则 (3-2) 的理论解释,同时解析给 出了 κ 的近似表达式 (3-37). 我们在两节段模型中进行的数值实验进一步验证



图 3-3 两节段模型的渐近解. (A)EPSP. (B) IPSP. (C) SSP. 蓝色虚线为一阶解, 红色圆圈为二 阶解, 黑色实线为两节段模型 (3-6) 的数值解. 参数选取请见表3-1.

Fig 3–3 Asymptotic solutions of various orders for the two-compartment cable model (3-6) for (A) EPSP, (B) IPSP, and (C) SSP in comparison with numerical solutions of Eq. (3-6). The dashed blue line is the first order approximation. The red circle is the second order approximation. The black solid line is the numerical solution of the full Eq. (3-6). Parameters in our simulation can be found in Table 3–1.

了 κ 的取值与 EPSP 和 IPSP 的幅值无关, 如图 3-4.A 所示.

下面我们来解释实验^[59] 中观察到的分流系数 κ 关于兴奋性输入位置的空间不对称性, 如图3–2所示. 注意到兴奋性反转电位 $\varepsilon_E = 70$ mV 几乎比抑制性反转电位 $\varepsilon_I = -10$ mV 大一个量级, 因此结合式 (3–26),(3–29) 以及 (3–32), 我们可以忽略式 (3–32) 中的首项

$$G(x, x_E, t) * [-g_E(t)v_{01}(x_E, t; x_I)].$$
(3-38)

从而式 (3-32) 中 v11 可近一步简化为

$$v_{11} \approx G(x, x_I, t) * [-g_I(t)v_{10}(x_I, t; x_E)],$$
(3-39)

这表明分流电位主要来自于抑制性输入位置处由膜内向膜外流出的突触电流

$$I_{syn} = -g_I(t)v_{10}(x_I, t; x_E).$$

它由兴奋性输入在 x_I 处的一阶膜电位 $v_{10}(x_I, t; x_E)$ 产生.

根据式 (3-39), 并固定 x_I, 我们可以将 κ 表示为

$$\kappa \propto \frac{G(0, x_I, t) * [-g_I(t)v_{10}(x_I, t; x_E)]}{v_{10}(0, t; x_E)}.$$
(3-40)



图 3-4 兴奋 -抑制树突整合法则数值实验. (A)两节段神经元模型 (3-6)数值实验验证树 突整合法则 (3-2): SC 与 EPSP 的比值 (SC/EPSP) 与 IPSP 的关系 (红色圆圈) 以及 SC 与 IPSP 的比值 (SC/IPSP) 与 EPSP 的关系 (蓝色方块). 固定 EPSP 的幅值同时改变 IPSP 的幅 值 (0.2mV-3mV), SC/EPSP 随着 IPSP 线性增加. 类似地, 固定 IPSP 的幅值改变 EPSP 的幅值 (1mV-8mV), SC/IPSP 随着 EPSP 线性增加. 模型中输入的位置为 $x_E = 300 \mu m, x_I = 240 \mu m$. 插图:实验结果. (B)两节段模型 (3-6)数值实验验证分流系数 κ 的空间不对称性:固定三 个抑制性输入位置分别为 $50 \mu m, 200 \mu m$ 和 $350 \mu m, \kappa$ 关于兴奋性输入位置的函数如图所示. 插图:实验结果. 插图均修改自文献 [59], 且其 x-y 轴说明与主图相同, 故省略之. 模型参数 请参见表 3-1.

Fig 3–4 Numerical experiments on dendritic integration rule for a pair of E-I inputs. (A) Simulation results of the two-compartment neuron model (3–6) in confirmation of the rule (3–2): Ratio of SC to EPSP (SC/EPSP) plotted against IPSP (red circle) and SC/IPSP plotted against EPSP (blue square). Fixing EPSP amplitude while varying IPSP amplitude from 0.2mV to 3mV, SC/EPSP increases linearly with IPSP. Similarly, fixing IPSP amplitude while varying EPSP amplitude from 1mV to 8mV, SC/IPSP increases linearly with EPSP. Lines indicate linear fit. Stimuli are given at $x_E = 300\mu m$, $x_I = 240\mu m$. Inset: experimental results (the inset is modified from Ref. [59]). (B) Spatial asymmetry of shunting coefficient κ in the model (3–6): κ as a function of distance between E location and the soma for three fixed I locations at 50 μ m, 200 μ m and 350 μ m, respectively (marked by colored lines). Inset: experimental results for the same set of the I locations (the inset is modified from Ref. [59]). The insets have the same axis labels as in the main figures. Parameters in our simulation can be found in Table 3–1.
若我们考虑极限情况 l≪1,则根据式 (3-17) 我们有

$$w_0 = 0, \quad w_n \approx (n - \frac{1}{2})\pi$$

对任意 n ≥ 1 成立. 因此

$$k_0 = g_L, \quad k_n \approx \alpha w_n^2 / l^2$$

对任意 $n \ge 1$ 成立, 其中 $\alpha = d/4r_a$. 随后根据格林函数的表达式 (3–20) 以及式 (3–26), 我们可以得到关于 $v_{10}(x_I, t; x_E)$ 的近似表达式如下

$$v_{10} \approx \frac{\beta}{1+\gamma l} e^{-g_L t/c} * g_E + \frac{2\beta c l g_E}{\alpha \gamma} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{w_n^2} \cos\left[w_n \left(1-\frac{x_I}{l}\right)\right] \cos\left[w_n \left(1-\frac{x_E}{l}\right)\right].$$
(3-41)

其中

$$\beta = \gamma \varepsilon_E \sqrt{\frac{4r_a}{c^2 d}}.$$

容易求得,对于 $\partial_{x_E}^2 v_{10}(x_I, t; x_E)$ 有

$$\begin{split} \frac{\partial^2 v_{10}}{\partial x_E^2} &\approx -\frac{\beta c g_E}{\alpha \gamma l} \sum_{n=1}^{\infty} \left[-\cos\left(\frac{x_I + x_E}{2l}(2n-1)\pi\right) + \cos\left(\frac{x_I - x_E}{2l}(2n-1)\pi\right) \right] \\ &= \frac{\beta c g_E}{\alpha \gamma l} \sum_{n=1}^{\infty} \left[\cos\left(\frac{x_I + x_E}{2l}n\pi\right) - \cos\left(\frac{x_I + x_E}{l}n\pi\right) \right] \\ &- \cos\left(\frac{x_I - x_E}{2l}n\pi\right) + \cos\left(\frac{x_I - x_E}{l}n\pi\right) \right] \\ &= \frac{\beta c g_E}{\alpha \gamma l} \left[\delta_c\left(\frac{x_I + x_E}{2l}\right) - \delta_c\left(\frac{x_I + x_E}{l}\right) - \delta_c\left(\frac{x_I - x_E}{2l}\right) + \delta_c\left(\frac{x_I - x_E}{l}\right) \right], \end{split}$$

其中 δ_c 为周期为 2 的狄拉克梳状函数^[78](Dirac Comb). 由于 $x_{E,I} \in [0, l]$,因此 梳状函数只有一个位于 $x_E = x_I$ 处的带负号的 δ 函数. 故经过一次积分之后, $\partial_{x_E} v_{10}(x_I, t; x_E)$ 关于 x_E 是阶梯函数. 根据式 (3–41), 我们有

$$\partial_{x_E} v_{10}(x_I, t; x_E) = 0 \tag{3-42}$$

在 $x_E = l$ 处成立. 因此对于 $x_E \in [0, x_I]$, $\partial_{x_E} v_{10}(x_I, t; x_E)$ 是一个取值为正的 常数; 对于 $x_E \in [x_I, l]$, $\partial_{x_E} v_{10}(x_I, t; x_E) = 0$. 故再对其进行一次积分, 我们有

 $v_{10}(x_I, t; x_E)$ 是一个分段连续函数, 它随着 x_E 增大而增大, 当 $x_E = x_I$ 时到达最 大值, 且当 $x_E > x_I$ 时为常值. 类似地, 容易求得 $v_{10}(0, t; x_E)$ 在 $x_E \in [0, l]$ 为常 值函数. 根据以上分析以及式 (3-40), 我们可以得到在极限 $l \ll 1$ 下分流系数 κ 的空间不对称性.

然而分流系数 κ 的空间不对称性在非小 *l* 极限下也同样成立.如图3-4.B 所示,我们在两节段模型的数值模拟中也同样观察到了空间不对称性现象.对 于一般情况, κ 的空间不对称性对应着直观的物理解释如下.若我们固定抑制 性输入位置于 x_I 处,则 $G(0, x_I, t)$ 和 $g_I(t)$ 均不再改变.若给予兴奋性输入位置 于 $x_E \in [0, x_I]$ 处,则其产生的一阶膜电位在胞体和 x_I 处测量得到的值分别为 $v_{10}(0, t; x_E)$ 和 $v_{10}(x_I, t; x_E)$. 当 x_E 趋近 x_I 时, x_E 与胞体之间的等效电阻将随着 它们的距离增加而增大,故 $v_{10}(0, t; x_E)$ 将减小.另一方面, x_E 与 x_I 之间的等效 电阻将随着它们的距离减小而减小,故 $v_{10}(x_I, t; x_E)$ 将增大.因此,当 $x_E \in [0, x_I]$ 时,根据式 (3-40), κ 将随着 x_E 增大而增大. 当 $x_E > x_I$ 时, x_E 与胞体及 x_I 之间 的等效电阻均开始增大,故 $v_{10}(0, t; x_E)$ 和 $v_{10}(x_I, t; x_E)$ 同时增大.式 (3-40) 中 同时增加的分子分母相互抵消,使得 κ 近似为常数.

注意到根据上述理论分析, 树突整合法则 (3-2) 不局限于 EPSP 到达峰值的时刻 *t_p*, 而对于任意的时间点均成立.

3.3 分流系数

3.3.1 理论预测

在之前提及的实验^[59] 中兴奋和抑制输入均给在树突的主干上. 然而神经元的树突几何形态十分复杂, 具有树状分枝结构. 并且神经元接收到的大部分输入均来自其树突分枝上. 因此我们十分有必要研究树突分枝上的整合法则.

注意到只考虑树突主干的两节段神经元模型忽略了树突分枝结构,因此不能用来研究在分枝上的树突整合.在本章节中,我们将使用多节段神经元模型(见章节 2.2.3)来描述树突分枝上的膜电位.注意到没有突触输入时,多节段模型 本质上仍然是一个线性系统,因此章节3.2.4和章节3.2.5中对两节段模型的渐近 分析方法以及关于树突整合的描述对多节段模型仍然成立.即对于具有分枝结构的被动树突,若输入给在树突分枝上,我们仍有整合法则式(3-2).

此外,我们的理论模型给出分流系数 κ 关于输入位置的空间函数如下所述: 如图3-5.A 所示,若于固定抑制性输入位置 (在图3-5.A 中标记为黑点),则可定



图 3-5 分流系数空间函数. (A) 具有分枝结构的树突示意图. (B) 数值计算仿真椎体神经元 得到分流系数 κ 关于兴奋性输入位置的函数. 兴奋性输入位置沿着树突主干 (插图中标记 为橙色) 远离胞体,抑制性输入固定在一个分枝上 (红色方块). 垂直虚线表示分枝点 (插图中 标记为绿色圆点). (C) 固定抑制性输入在树突主干上 (标记为红色圆点), κ 关于兴奋性输入 位置的函数. 颜色表示 κ 的大小.

Fig 3–5 Spatial dependence of κ . (A) A schematic branched dendrite. (B) Spatial profiles of κ as a function of the E input location along the trunk of a realistic neuron (marked orange in the inset) for a fixed I input on a branch (red square). The dashed vertical line indicates the location of the branching point (green dot) along the trunk. (C) κ values (color-coded) for an I input (red dot) fixed at the apical trunk, with an E input scanned throughout the active dendrite.

义抑制路径为胞体到抑制性输入位置的路径 (在图3-5.A 中标记为灰色).不难证明,在树状结构下,该路径唯一.若兴奋性输入给在抑制路径上,则 κ 将随着兴奋性输入位置 x_E 与胞体的距离增加而增大;若兴奋性输入给在抑制路径之外的其它分枝上,则从兴奋性输入位置到抑制路径的整条路径上 κ 为常数.

根据我们的模型, 上述分流系数 κ 的空间函数对应着物理意义如下. 若兴奋 性输入位置 x_E 给在抑制路径上, 随着 x_E 与胞体距离的增加且与 x_I 距离的减 小, 使得它们之间的等效电阻分别增加与减小. 因此根据 κ 的表达式 (3–40), κ 将 随着兴奋性输入位置 x_E 与胞体的距离增加而增大; 若 x_E 给在抑制路径之外, 则根据式 (3–40), 对于固定的 $x_{I,\kappa}$ 依赖于 $v_{10}(0,t;x_E)$ 和 $v_{10}(x_{I},t;x_E)$. 对任意分 枝上的某 x_E 位置输入 (图3–5.A 中标记为红点), 局部的突触电流会通过树突内 部离子扩散生成轴向电流 I_E 并流至细胞内部各处, 最终产生一阶兴奋性膜电位 $v_{10}(x,t;x_E)$. 当轴向电流留经分枝点处 E'(图3–5.A 中标记为绿点), 轴向电流将 $衰减至 <math>I_{E'}$. 在分枝点 E' 处, $I_{E'}$ 将分成两部分, 一部分流向胞体, 记为 I_S , 另一部 分流向 x_I 处, 记为 I_I . 若我们将给在 x_E 处的输入等效地移至 E' 处 — 等效理解 为改变 E' 处的输入电导强度保证移动前后 I_{E'} 的值不变,则留至胞体和 x_I 处的 电流 I_S 和 I_I 仍保持不变.因此,在等效移动兴奋性输入位置后,在胞体上测得的 细胞膜电位 $v_{10}(0,t;x_E)$ 和在 x_I 处测得的细胞膜电位 $v_{10}(x_I,t;x_E)$ 保持不变.根 据式 (3-40),对位于 E 和 E' 处的两个兴奋性输入, κ 值相同.

3.3.2 数值计算

为了检验理论预测的分流系数关于输入位置的空间依赖性对真实的神经元 是否成立,我们首先通过一个仿真的椎体神经元模型数值计算来验证上述理论 结果.该模型来自文献 [59]. 在数值计算中,我们利用 NEURON 软件作为数值求 解器,其数值格式为 Crank-Nicolson 格式.

仿真神经元模型的几何形态基于真实大脑海马 CA1 区的椎体神经元几何 形态,其数据来自网上公开发布的 Duke-Southampton Archive ^[79],包含 200 个不 同长度和直径的空间节段.

神经元的被动电缆性质以及主动离子通道密度和分布均基于已发表的文献.神经元模型包含四种主动离子通道:

- 电压门控的钠离子通道 g_{Na}
- 延迟整流的钾离子通道 gKd
- A 型钾离子通道两种变体 树突近端的 $g_{K_A}^p$ 和树突远端的 $g_{K_A}^d$
- 超级化激活的 H 型离子通道 g_h

同时模型也包括了四种神经递质受体: AMPA,NMDA,GABA_A,GABA_B 受体.四 种受体的动力学性质均基于文献报道^[80-82].其中 AMPA,NMDA,和 GABA_A 的 一阶动力学描述如下

$$\frac{dr}{dt} = \alpha[C](1-r) - \beta r$$

其中 *r* 为打开的离子通道比例,其取值为 0 到 1 之间.α 和 β 分别为离子通道开放的正向和逆向反应速率,[*C*] 为突触前神经元释放的神经递质浓度.突触电流为

$$I_{syn} = g_{syn}(v - \varepsilon_{syn}), \qquad (3-43)$$

其中v为细胞膜电位, ε_{syn} 为反转电位, g_{syn} 为突触受体通道电导. 对于 AMPA 和 GABA_A 受体, 其电导为

$$g_{syn} = \bar{g}r, \tag{3-44}$$

其中 \bar{g} 为突触电导的最大值;而对于 NMDA 受体,

$$g_{syn} = \frac{\bar{g}r}{1 + 0.33 * [Mg^{2+}]e^{-0.06v}},$$
(3-45)

其中 [Mg²⁺] 为细胞外镁离子浓度. GABA_B 受体较为复杂, 通过复杂生化反应激 活蛋白打开下游的离子通道, 突触电导为

$$g_{syn} = \frac{\bar{g}G^n}{G^n + K_D},\tag{3-46}$$

其中 G 代表激活的 G-蛋白所占分数, n 为 G-蛋白结合位点数目, K_D 为钾离子 通道解离常数. G 可以通过如下方程组计算得到

$$\frac{dr}{dt} = K_1[C](1-r) - K_2r, \qquad (3-47)$$

$$\frac{dG}{dt} = K_3 r - K_4 G, \qquad (3-48)$$

其中 *K*₁, *K*₂ 分别为正向和逆向反应速率,*K*₃, *K*₄ 分别为 **G**-蛋白合成与分解速率 常数. 模型当中四种受体所用的参数值与之前的文献^[66, 67, 80–82] 大体一致. 个别 参数根据电生理实验结果^[59] 进行适当调整.

模型中其它的参数设置根据以下文献报道:神经元处于静息态时膜电阻在 树突的分布呈现非均一性^[83]. 钠离子通道沿着胞体树突轴向密度分布较为均 一^[34]. 距离胞体近端和远端的 A 型钾离子通道动力学特性有所不同,且越远离 胞体通道密度越高,树突主干到达胞体 350µm 处密度超出胞体处六倍^[35,36]. 超 极化激活的 H 型离子通道密度从胞体至树突远端呈递增分布,远端处密度超出 胞体处五倍^[37].AMPA 受体沿树突梯度分布,呈现距离依赖的标度性质^[84–87].

根据以上文献报道结果, 模型中的参数选取如下: 胞体和树突上的钠离子 电导峰值 $g_{Na} = 30mS/cm^2$, 轴突上的钠离子电导峰值 $g_{Na} = 60mS/cm^2$, 延迟整 流的钾离子电导峰值 $g_{Kd} = 5mS/cm^2$, A 型钾离子电导当距离胞体 $x \le 100 \mu m$ 时,

$$g_{K_A}^p(x) = \bar{g}_{K_A} \left(1 + \frac{x}{70} \right), \qquad (3-49)$$

— **5**1 —

当 $100\mu m < x \le 350\mu m$ 时,

$$g_{K_A}^d(x) = \bar{g}_{K_A}\left(1 + \frac{x}{70}\right),$$
 (3-50)

当 $x > 350 \mu m$ 时

$$g_{K_A}^d(x) = 6.5 * \bar{g}_{K_A}, \tag{3-51}$$

其中 $\bar{g}_{K_A} = 5mS/cm^2$. H 型离子通道电导为

$$g_h(x) = g_s + \frac{g_e - g_s}{1 + exp[(l - 2x)/(2\delta l)]},$$
(3-52)

其中 $g_s = 20\mu S/cm^2$ (s 表示胞体), $g_e = 10g_s$ (e 表示树突末端), $l = 600\mu m$ (l 为 树突长度), $\delta l = 50\mu m$. 在树突的放射层区 (我们在树突上所选取研究树突整合 现象的区域) NMDA 与 AMPA 受体通道的电导峰值比值满足

$$R(x) = \frac{0.6}{1 + \frac{x}{l/2}}.$$
(3-53)

GABA_B与GABA_A受体通道的电导峰值比值为0.6.

模型中被动的生物物理参数设置如下:细胞膜电阻(电导的倒数)

$$r_m = r_s + \frac{r_e - r_s}{1 + exp[(l - 2x)/(2\delta l)]},$$
(3-54)

轴向电阻 $r_a = 80\Omega cm$, 细胞膜电容 $c = 1\mu F/cm^2$, 温度 $T = 34^{\circ}C$, 静息膜电位为 $v_r = -70$ mV.

离子通道和受体的反转电位如下设置如下: $E_{Na} = +55$ mV, $E_K = -90$ mV, $E_h = -30$ mV, $E_{AMPA} = E_{NMDA} = 0$ mV, $E_{GABA_A} = -80$ mV, $E_{GABA_B} = -90$ mV.

如图 3-5.B 所示, 若我们固定抑制性输入位置于树突的一个分枝上 (用红色 方块标出), 并且沿着整个树突主干在不同位置给予兴奋性输入的刺激, 我们可 以看到分流系数 κ 首先随着兴奋性输入位置与胞体的距离增加而增加, 直到兴 奋性输入位置超过分枝点 (在插图 3-5.B 中用绿色圆点标出). 更一般地, 在图 3-5.C 中可以看到, 固定抑制性输入位置 (在图 3-5.C 中用红色圆点标出), κ 与遍 布整个树突的兴奋性输入位置的函数关系. 图 3-5.B 和3-5.C 的数值结果表明我 们理论预测的正确性.

3.3.3 实验证据

除了通过仿真神经元的数值计算验证我们关于分流系数 κ 关于输入位置的 空间函数的理论预测之外,我们的理论和生物实验^[59] 中观察到的结果也十分一 致.实验结果如图 3-6所示.

在图3-6.A 中,抑制性输入位于一树突侧枝上,两个兴奋性输入位置位于同 一侧枝上且它们均比抑制性输入位置更远离胞体.实验观察到在这种情况下,测 得的两个 κ 值几乎相同.这与我们的理论预测相一致.根据我们的理论,这两个 兴奋性输入位于同一个与抑制路径连接的分枝上,因此该分枝上所有的 κ 均为 常数.

在图 3-6.B 中,抑制性输入位于一树突侧枝上,两个兴奋性输入位置位于同 一侧枝上且它们均比抑制性输入位置更靠近胞体.实验观察到在这种情况下,较 为靠近胞体的兴奋性输入对应的 κ 比较为远离胞体的兴奋性输入对应的 κ 要 小.这与我们的理论预测相一致.根据我们的理论,κ 在抑制路径上随着兴奋性输 入位置与胞体的距离增加而增加,因此靠近胞体的兴奋性输入位置对应的 κ 值 较小.

在3-6.C中,抑制性输入位于树突主干上,两个兴奋性输入分别位于树突主 干和一侧枝上,且他们均比抑制性输入位置更远离胞体.实验观察到在这种情况 下,测得的两个 κ值几乎相同.这也与我们的理论相一致.因为这两个兴奋性输 入位置分别位于两个与抑制路径相连接的分枝路径上,且有着相同的分枝点,因 此这两个分枝上的所有兴奋性输入对应的 κ值均相同.

在图3-6.D 中,抑制性输入位于一树突侧枝上,两个兴奋性输入分别位于树 突主干和同一侧枝上,且他们均比抑制性输入位置更靠近胞体.实验观察到在这 种情况下,树突主干上的兴奋性输入对应的 κ 比侧枝上的兴奋性输入对应的 κ 要小.这仍与我们的理论相一致.由于主干上的兴奋性输入可等效移动至主干与 抑制路径的分枝点处,而此处比侧枝上的兴奋性输入更靠近胞体,因此对应的 κ 较小.



图 3-6 树突分枝上的分流系数.数据来自文献 [59].对于所有图,灰色的数据来自七个不同的神经元,来自相同神经元的数据用直线连接.抑制性输入位置(I)和兴奋性输入位置(E1,E2)分别用蓝色和红色圆点表示.抑制路径用绿色标出.(A)I位于一树突侧枝上,E1和E2位于同一侧枝上且它们均比I更远离胞体.到在这种情况下,测得的两个κ值几乎相同.(B)I位于一树突侧枝上,E1和E2位于同一侧枝上且它们均比I更靠近胞体.在这种情况下,E1对应的κ比E2对应的κ要大.(C)I位于树突主干上,E1和E2分别位于树突主干和一侧枝上,且他们均比I更远离胞体.在这种情况下,测得的两个κ值几乎相同.(D)I位于一树突侧枝上,E1和E2分别位于树突主干和同一侧枝上,且他们均比I更靠近胞体.在这种情况下,树突主干上的E2对应的κ比侧枝上的E1对应的κ要小.图片修改自文献 [59].

Fig 3–6 Shunting coefficient κ in branched dendrites measured in experiments. Data are from Ref. [59]. The data in grey was collected from 7 neurons and lines connect data from the same cell. The data in black is the average of the data in grey. In all figure panels, the locations of the inhibitory input (I) and excitatory inputs (E1 and E2) are marked by blue dot and red dots, respectively. The I path is marked by green. (A) The inhibitory input I at an oblique branch: κ is nearly constant for two distal E1 and E2 on the same branch. (B) As in (A) except that E1 and E2 are more proximal than I. κ is significantly different at E1 and E2 at the oblique branch. (D) The inhibitory input I at an oblique branch: κ is significantly different between E1 and E2, where E1 is on the same branch as I and E2 is on a different branch. Figures are modified from Ref. [59].

第四章 广义树突整合法则

在第三章中我们介绍了实验中^[59]一对兴奋和抑制输入的树突整合法则 (3-2)并通过对神经元模型的理论分析解释了其背后的机制.然而,树突整合法则(3-2)局限于对输入时间相同的一对兴奋 - 抑制输入之间的整合作用,且整合 法则只在 EPSP 到达峰值的特定时刻成立.在本章中我们将从理论模型出发,推 导广义的双线性时空树突整合法则,并结合仿真神经元的数值计算以及真实神 经元的生物实验对我们的理论结果进行验证.该法则较树突整合法则(3-2)更为 一般,(i)它可用来描述一对任何类型的输入整合,包括兴奋 - 抑制,兴奋 - 兴奋, 以及抑制 - 抑制输入整合,不局限于一对兴奋 -抑制输入;(ii)它对于树突整合过 程中任意时间点均成立,不局限于 EPSP 到达峰值的时刻;(iii)它还可以用来描 述起始时间不同的一对输入,不局限于两个输入的时间必须相同.最后我们将该 法则推广至描述多个输入的树突整合,并通过仿真神经元的数值计算对其进行 验证.以下我们依次介绍兴奋 -抑制,兴奋 -兴奋,抑制 -抑制,以及多输入的树突 整合法则.

注:本章介绍的生物学实验由北京师范大学章晓辉教授实验室刘楠同学完成.实验数据由本人分析和处理.

4.1 兴奋-抑制

4.1.1 理论分析

大部分神经元都具有非常复杂的树突形状. 然而, 为了简化数学分析, 我们 在研究树突整合的时空法则时如仍采用章节 3.2.2 中的两节段神经元模型. 回顾 之, 该模型包含一个圆球胞体, 以及一个长度为 l, 直径为 d 的胞体. 记树突上任 意一点到胞体的距离为 x. 若我们给予 $x = x_E$ 处起始时间为 $t = t_E$ 的兴奋性输 入, 同时给予 $x = x_I$ 处起始时间为 $t = t_I$ 的抑制性输入, 则树突上任意一点膜电 位 v 的动力学方程如下

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E,I} f_q g_q (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_q) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \qquad (4-1)$$

其中 v 为神经元真实膜电位减去静息电位的相对膜电位值, c 为细胞膜单位面积 的电容, r_a 为轴向细胞质电阻, 以及 g_L 为单位面积的渗漏电阻. f_E 和 f_I 分别为 兴奋性和抑制性输入的强度. g_E 和 g_I 为归一化的兴奋性和抑制性电导, 其具体 数学描述可见章节 3.2.1. ε_E 和 ε_I 分别为兴奋性和抑制性反转电位.

根据章节3.2.2, 若假设圆柱形树突一端与胞体连接保证电压连续, 另一端封闭使得电荷无法外流, 则该模型的边界条件如下

$$\left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=l} = 0, \tag{4-2}$$

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0}, \tag{4-3}$$

其中 S 为细胞体表面积. 对于一个处于静息态的神经元, 初值条件为

$$v(x,0) = 0. (4-4)$$

需注意,该模型与章节 3.2.2中模型唯一不同之处在于其输入未必同时,即允许 $t_E \neq t_I$.考虑到单个输入的强度较小,因此对于该模型我们仍可以将膜电位 v(x,t)表示成关于 f_E 和 f_I 的渐近级数如下

$$v(x,t) = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m+n=k} f_E^m f_I^n v_{mn}(x,t).$$
 (4-5)

将式 (4-5) 代入 (6-1)-(6-1) 中, 按照不同尺度整理, 我们可以得到关于 $v_{mn}(x,t)$ 的方程并用格林函数法求解.这里我们直接给出其二阶以下的解 $v_{mn}(x,t)$ $(m+n \leq 2)$.关于尺度 O(1),

$$v_{00}(x,t) = 0. (4-6)$$

关于尺度 $O(f_E)$,

$$v_{10}(x,t) = G(x, x_E, t) * [\varepsilon_E g_E(t - t_E)],$$
(4-7)

其中 '*' 表示时间卷积. *G*(*x*, *y*, *t*) 为格林函数, 其表达式可参见章节 3.2.3. 关于尺度 *O*(*f*²_{*E*}),

$$v_{20}(x,t) = G(x,x_E,t) * [-g_E(t-t_E)v_{10}(x_E,t)],$$
(4-8)

关于尺度 $O(f_I)$,

$$v_{01}(x,t) = G(x,x_I,t) * [\varepsilon_I g_I(t-t_I)], \qquad (4-9)$$

-56-

关于尺度 $O(f_I^2)$,

$$v_{02}(x,t) = G(x,x_I,t) * [-g_I(t-t_I)v_{01}(x_I,t)].$$
(4-10)

对于尺度 $O(f_E f_I)$,

$$v_{11}(x,t) = G(x, x_E, t) * [-g_E(t - t_E)v_{01}(x_E, t)] + G(x, x_I, t) * [-g_I(t - t_I)v_{10}(x_I, t)].$$
(4-11)

考虑到 $\varepsilon_E = 70 \text{mV}$ 比 $|\varepsilon_I| = 10 \text{mV}$ 大了一个量级,因此式 (4–11) 中 v_{11} 可进一步 化简为

$$v_{11}(x,t) \approx G(x,x_I,t) * [-g_I(t-t_I)v_{10}(x_I,t)].$$
 (4-12)

在章节3.2.4中,我们已经验证了截断至二阶的渐近级数具有较高的数值精度,因此若只给予兴奋性输入,在神经元胞体处,我们有如下 EPSP 的渐近解,

$$V_E(t) \approx f_E v_{10}(0,t) + f_E^2 v_{20}(0,t).$$
 (4–13)

若只给予抑制性输入,我们有如下 IPSP 的渐近解,

$$V_I(t) \approx f_I v_{01}(0, t) + f_I^2 v_{02}(0, t).$$
 (4–14)

若同时给予兴奋和抑制输入,我们有如下 SSP 的解,

$$V_S(t) \approx V_E(t) + V_I(t) + f_E f_I v_{11}(0, t).$$
(4-15)

若定义 $V_{SC}(t)$ 为 SSP 与 EPSP+IPSP 的差值,则

$$V_{SC}(t) \approx f_E f_I v_{11}(0, t).$$
 (4–16)

若我们将 ε_I 设为 0mV, 我们可以验证 V_I 将减小至 0, 而 V_{SC} 的值变化很小. 因此, 由于 V_I 对应着线性超级化效应, V_{SC} 对应着非线性分流抑制效应, 即实验中^[59] 观察到的分流电位. 根据我们的理论, 非线性分流抑制主要来源于 $O(f_E f_I)$. 若我们定义依赖于时间和空间的分流系数函数 κ_{EI} 如下

$$\kappa_{EI}(t; t_E, t_I, x_E, x_I) = \frac{V_{SC}}{V_E \cdot V_I}$$

$$\approx -\frac{G(0, x_I, t) * [g_I(t - t_I)G(x_I, x_E, t) * g_E(t - t_E)]}{\varepsilon_I G(0, x_E, t) * g_E(t - t_E) \cdot G(0, x_I, t) * g_I(t - t_I)},$$
(4-17a)
(4-17b)

则 κ_{EI} 几乎不依赖于 EPSP 和 IPSP 的幅值,因为决定它们幅值的输入强度 f_E 和 f_I 在式 (4–17b) 的分子分母中相互消除.

根据式 (4-17a), 我们可以得到如下树突整合的时空法则

$$V_S(t) = V_E(t) + V_I(t) + \kappa_{EI}(t)V_E(t)V_I(t).$$
(4-18)

其中分流系数函数 κ_{EI} 独立于 EPSP 和 IPSP 的幅值. 此外, κ_{EI} 依赖于兴奋和 抑制输入的空间位置 x_E 和 x_I . 对于固定空间位置的一对输入, κ_{EI} 是时间 t 和 两个输入时间差 $\tau = t_E - t_I$ 的函数, 如图4–1所示. 由于式 (4–18) 中对于 EPSP 和 IPSP 线性加和的非线性修正具有双线性形式, 以下我们称树突整合时空法则 (4–18) 为双线性法则。

4.1.2 数值计算

由于双线性法则 (4-18) 的推导是基于理想的两节段模型, 而真实的神经元 具有复杂的树突分枝结构以及丰富的主动离子通道, 因此其正确性还有待在真 实的神经元中检验. 我们首先通过数值求解一个仿真的椎体神经元模型来验证 双线性法则. 模型的几何形态如图4-1.A 所示, 模型细节描述可参见章节 3.3.2.

对于同时输入的情形 ($t_E = t_I$), 如图 4–2.A 所示, 若同时给予神经元的树突 主干上一对兴奋和抑制输入位置分别为 $x_E = 283\mu m$ 和 $x_I = 151\mu m$, 胞体处记 录的 SSP 总是要比分别给予神经元兴奋和抑制输入所产生的 EPSP 以及 IPSP 的线性加和要小. 在这种情况下, 双线性树突整合法则 (4–18) 对于 EPSP 到达其 峰值的时间点 t_p 时刻成立. 具体来说, 我们可以改变通过兴奋性输入的电导强度 f_E 来控制 EPSP 的幅值在 0.5mV 到 6mV 的范围内变化, 并通过改变抑制性输入 的电导强度 f_I 来控制 IPSP 的幅值在 -0.5mV 到 -3mV 的范围内变化. 对于固定 的输入强度 f_E 和 f_I , 我们可以分别记录 EPSP, IPSP 和 SSP 随时间变化的数据. 通过不断调整输入强度 f_E 和 f_I , 我们可以得到 9 组 { EPSP, IPSP, SSP } 的集合. 我们发现在 t_p 时刻 SC 的幅值 $V_{SC}(t_p)$ 线性依赖于 EPSP 和 IPSP 幅值的乘积, 即 $V_E(t_p)V_I(t_p)$. 如图 4–3.A 所示, 极好的线性拟合程度表明斜率 $\kappa_{EI}(t_p)$ 不依赖于 EPSP 和 IPSP 的幅值. 该结果和实验^[59] 中观察到的现象一致.

对于同时输入的情形, 我们也可以验证双线性法则 (4–18) 在任意 t 时刻的 成立情况, 而不仅仅局限于 t_p 时刻. 我们在神经元模型中数值计算了分流系数 函数 $\kappa_{EI}(t)$ 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau$ 的情况, 其中 $\tau = 10$ ms. 我们之所以



图 4-1 分流系数函数 κ_{EI} 依赖时间与输入时间间隔. 对于固定的兴奋 -抑制输入位置,分流 系数 κ_{EI} 为时间 t 和两个输入时间差 τ 的函数. 左图: 一个椎体神经元示意图. 兴奋性和抑 制性输入的位置用箭头标出. 右图: (下方) IPSP 比 EPSP 起始的时间更早, 时间差用虚线表 示. (上方) 分流系数 κ_{EI} 在 EPSP 开始之前为零, 之后随时间开始演化.

Fig 4–1 Shunting coefficient κ_{EI} as a function of time t and input arrival difference τ for a fixed pair of excitatory and inhibitory input locations. Left, a morphological plot of a pyramidal neuron. The excitatory and inhibitory input locations are indicated by arrows. Right, (lower) an IPSP arrives at the soma earlier than an EPSP. The arrival times are indicated by vertical dashed lines. (upper) The shunting coefficient κ_{EI} remains at zero until the time when the EPSP starts.



图 4-2 兴奋 -抑制不同输入时间的胞体膜电位. (A) 在神经元模型中同时给予兴奋和抑制 输入, 在胞体记录到的 EPSP, IPSP, 和 SSP 以及计算得到的 SC 和 EPSP+IPSP 的线性加和. 其中 t_p 表示 EPSP 到达峰值的时刻. (B) 和 (A) 相似, 但是 IPSP 比 EPSP 的输入时间提前 20ms. 模型的详细描述可见章节3.3.2. 兴奋性输入位置为 $x_E = 283 \mu m$, 抑制性输入位置为 $x_I = 151 \mu m$.

Fig 4–2 The membrane potential profiles for a pair of concurrent and non-current E-I inputs. (A) An example of EPSP, IPSP, SSP, SC, and the corresponding linear sum when the EPSP and the IPSP are elicited concurrently. Here t_p denotes the time when EPSP reaches its peak value. (B) The same as (A) except that the IPSP is elicited 20ms before the EPSP. The results are obtained in the realistic neuron model simulation which is described in detail in Section 3.3.2. The excitatory input is given at the location $x_E = 283\mu$ m and the inhibitory input is given at the location $x_I = 151\mu$ m.

选择宽度为 20ms 的时间区域, 是因为这段区域包含了 EPSP 的峰值时刻, 因此 EPSP 的幅值较大, 其带来的数值误差较小. 在每个时间点 t, $\kappa_{EI}(t)$ 通过线性拟 合之前的 9 组 { EPSP, IPSP, SSP } 集合得到. 如图4–3.B 所示, 对于每个时间点 t, 通过线性回归对斜率 κ_{EI} 的估计有着非常小的误差条. 此外, 线性拟合的 R^2 几 乎为 1. 因此我们可以断言, $V_{SC}(t)$ 线性依赖于 $V_E(t)V_I(t)$. 则对于任意时刻 t, κ_{EI} 不依赖于 EPSP 和 IPSP 的幅值. 然而, 对于远离 t_p 时刻的数据, 通过线性回归得 到斜率估计的误差条将会显著增大, 特别是 EPSP 和 IPSP 的幅值接近 0mV 时. 此时, 由于分流电位 SC 的幅值也相应的较小, 因此双线性法则 (4–18) 在这种情 况下可以看成在 $\kappa_{EI} = 0mV^{-1}$ 的条件下自然成立.

对于非同时输入情形 ($t_E \neq t_I$), 如图4–2.B 所示, 当抑制性输入时间比兴奋 性输入时间提前 20ms 时, 我们的数值计算结果表明双线性法则 (4–18) 仍然成 立, 如图4–4.A-B 所示. 更一般地, 该法则在神经元模型树突上其它的输入位置也 可被观察到.



图 4-3 兴奋 -抑制同时输入数值计算结果. (A) 在 EPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 V_EV_I 之间的线性拟合 度 R^2 关于时间的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{EI}(t)$ (单位:mV⁻¹) 关于时间的函数, 其数值即为 线性拟合的斜率值. 误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形. Fig 4–3 Numerical results for the dendritic integration of a pair of concurrent excitatory and inhibitory inputs. (A) Dendritic integration at the EPSP peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. V_EV_I at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{EI}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

4.1.3 实验验证

除了仿真神经元数值计算之外,我们也设计生物学实验来验证双线性法则 (4–18). 我们选取大鼠的海马区 CA1 椎体神经元作为研究对象. 在实验中,我们 在神经元树突主干 $x_E \sim 100 \mu m$ 处给予兴奋性输入,在 $x_I \sim 50 \mu m$ 处给予抑制 性输入. 通过不断改变输入强度,我们可以控制 EPSP 的幅值在 1mV 至 8mV 之 间变化,同时控制 IPSP 的幅值在 -0.5mV 至 -3mV 之间变化.

对于所记录的膜电位随时间变化的数据,我们首先通过迟滞时间为 1ms 的移动平均方法光滑化曲线,然后画出 SC 幅值 V_{SC} 关于 EPSP 和 IPSP 幅值 V_EV_I 的散点关系图,最后将 V_EV_I 划分为 10 个区间,并将每个区间中的数据做平均. 如此平均之后可以消除实验误差——对输入强度的控制精度不高,以及记录误差 ——记录电极会包含一部分噪声.



图 4-4 兴奋 -抑制非同时输入数值计算结果. IPSP 比 EPSP 输入时间提前了 20ms. (A) 在 EPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 V_EV_I 之间的线性拟合度 R^2 关于时间的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{EI}(t)$ (单位: mV⁻¹) 关于时间的函数, 其数值即为线性拟合的斜率值. 误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–4 Numerical results for the dendritic integration of a pair of nonconcurrent excitatory and inhibitory inputs. IPSP is elicited 20ms before the EPSP. (A) Dendritic integration at the EPSP peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - \tau < t < t_p + \tau$, $\tau = 10$ ms. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. V_EV_I at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{EI}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

对于同时输入情形 ($t_E = t_I$), 实验中发现在 t_p 时刻 SC 的幅值 $V_{SC}(t_p)$ 线性 依赖于 EPSP 和 IPSP 幅值的乘积, 即 $V_E(t_p)V_I(t_p)$, 如图 4–5.A 所示. 因此线性拟 合中斜率 κ_{EI} 不依赖于 EPSP 和 IPSP 的幅值, 双线性法则 (4–18) 成立. 对于时 间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau$, 其中 $\tau = 10$ ms, 实验中发现 $V_{SC}(t) = V_E(t)V_I(t)$ 的线性 关系仍然成立, 如图 4–5.B 所示. 因此双线性法则 (4–18) 对任意的时刻均成立.

对于非同时输入的情形 ($t_E \neq t_I$), 当抑制性输入时间比兴奋性输入时间提前 20ms 时, 我们的生物实验结果表明双线性法则 (4–18) 在 EPSP 到达峰值时刻 以及非峰值的其它时刻仍然成立, 如图4–6.A-B 所示. 注意到, 此时线性拟合度 R^2 值约 0.77~0.81, 而同时输入情形下线性拟合度 R^2 值约 0.90~0.99. 因此双线 性法则 (4–18) 可能在同时输入条件下更为精确.



图 4-5 兴奋 -抑制同时输入生物实验结果. (A) 在 EPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 V_EV_I 之间的线性拟合 度 R^2 关于时间的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{EI}(t)$ (单位:mV⁻¹) 关于时间的函数, 其数值即为 线性拟合的斜率值. 误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形. Fig 4-5 Experimental results for the dendritic integration of a pair of concurrent excitatory and inhibitory inputs. (A) Dendritic integration at the EPSP peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. V_EV_I at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{EI}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

4.2 兴奋-兴奋

4.2.1 理论分析

之前我们通过理论分析推导了一对兴奋 -抑制输入的树突整合双线性法则 (4-18)得到了数值计算以及生物学实验的验证.现在我们来研究神经元接收一 对兴奋性输入时树突整合的法则.

在生物学实验中,关于兴奋性输入的树突整合已被广泛研究^[26],然而,精确 定量的树突整合法则仍较为缺乏.对于我们的的两节段神经元模型,在树突上 $x = x_{E1}$ 的位置在 $t = t_{E1}$ 的时间给其一个输入强度为 f_{E1} 的兴奋性输入,并在 树突上 $x = x_{E2}$ 的位置在 $t = t_{E2}$ 的时间给其另一个输入强度为 f_{E2} 的兴奋性输



图 4-6 兴奋 -抑制非同时输入生物实验结果. IPSP 比 EPSP 输入时间提前了 20ms. (A) 在 EPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 V_EV_I 之间的线性拟合度 R^2 关于时间的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{EI}(t)$ (单位: mV⁻¹) 关于时间的函数, 其数值即为线性拟合的斜率值. 误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–6 Experimental results for the dendritic integration of a pair of nonconcurrent excitatory and inhibitory inputs. IPSP is elicited 20ms before the EPSP. (A) Dendritic integration at the EPSP peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - \tau < t < t_p + \tau$, $\tau = 10$ ms. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. V_EV_I at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{EI}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

入,则细胞膜电位的动力学遵循以下电缆方程

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E1,E2} f_q g_E(t-t_q) \delta(x-x_q)(v-\varepsilon_E) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$
(4-19)

同理,根据章节3.2.2,假设圆柱形树突一端与胞体连接保证电压连续,另一端封闭使得电荷无法外流,我们有模型的边界条件如下

$$\left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=l} = 0, \tag{4-20}$$

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0}, \tag{4-21}$$

对于一个处于静息态的神经元,初值条件为

$$v(x,0) = 0. (4-22)$$

类似地,我们可以将方程 (4–19) 的解表示成关于输入强度 *f*_{E1} 和 *f*_{E2} 的渐 近级数,按照不同的尺度 (阶数) 整理得到关于两个 EPSP 以及 SSP 的渐近表达 式,最终得到如下树突整合法则

$$V_S(t) = V_{E1}(t) + V_{E2}(t) + \kappa_{EE}(t)V_{E1}(t)V_{E2}(t), \qquad (4-23)$$

其中 V_{E1} 和 V_{E2} 分别为由兴奋性输入 f_{E1} 和 f_{E2} 单独引起的 EPSP 幅值. V_S 为 两个输入一起给予时的细胞体加和膜电位 SSP 幅值. 类似章节 4.1.1中的讨论, 分流系数函数 $\kappa_{EE}(t)$ 仅依赖于两个输入的空间位置和时间差, 而不依赖于两个输入产生的 EPSP 幅值大小. 由于 κ_{EE} 产生的机制和兴奋 -抑制输入作用中产生的分流系数函数 κ_{EI} 的机制完全相同, 因此我们仍把它叫做分流系数函数.

4.2.2 数值计算

为检验上述描述一对兴奋性输入的双线性法则 (4-23) 在具有主动离子通道 和复杂几何结构的神经元中是否成立, 我们首先通过数值求解仿真的椎体神经 元模型来验证之.

对于同时输入的情形 ($t_{E1} = t_{E2}$),若只在树突主干上 x_{E1} 处给予强度为 f_{E1} 的兴奋性输入,我们可以在胞体处记录膜电位 EPSP₁.若只在树突主干上 x_{E2} 处给予强度为 f_{E2} 的兴奋性输入,我们可以在胞体处记录膜电位 EPSP₂.若同时在树突上 x_{E1} 和 x_{E2} 给予强度分别为 f_{E1} 和 f_{E2} 两个兴奋性输入,我们可以在胞体处记录膜电位 SSP.若改变输入的强度 f_{E1} 和 f_{E2} 使得产生的 EPSP₁ 和 EPSP₂ 幅值均在 0.5mV 到 2mV 之间,则我们可以记录 10 组 { EPSP₁, EPSP₂,SSP } 的集合.每一组集合,在 EPSP₁ 到达其峰值的时刻 t_n ,我们可以测量分流电位

$$V_{SC}(t_p) = V_S(t_p) - V_{E1}(t_p) - V_{E2}(t_p).$$

对于记录到的十组数据, 我们发现 V_{SC} 线性依赖于 $V_{E1}(t_p)V_{E2}(t_p)$, 如图 4–7.A 所示. 此线性关系表明斜率 κ_{EE} 不依赖于 EPSP₁ 和 EPSP₂ 的幅值大小, 即双线性法则 (4–23) 在 t_p 时刻成立. 此外, 如图 4–7.B 所示, 双线性法则 (4–23) 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau$, $\tau = 10$ ms 也得到验证.



图 4-7 兴奋 -兴奋同时输入数值计算结果. (A) 在其中一个 EPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 $V_{E1}V_{E2}$ 之 间的线性拟合度 R^2 关于时间的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{EE}(t)$ (单位: mV⁻¹) 关于时间的函 数, 其数值即为线性拟合的斜率值. 误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–7 Numerical results for the dendritic integration of a pair of concurrent excitatory inputs. (A) Dendritic integration at one of the EPSPs peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - \tau < t < t_p + \tau, \tau = 10$ ms. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. $V_{E1}V_{E2}$ at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{EE}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

对于非同时输入的情形 ($t_{E1} \neq t_{E2}$),用同样的方法,双线性法则 (4–23) 在锥体神经元模型中也可被验证,结果如图 4–8所示.

然而,当输入强度过大时 (如 *V*_{E1}*V*_{E2} > 5mV),双线性法则 (4–23)不再成立. 其原因可能为过大的去极化膜电位将激活树突上的电压门控离子通道.当我们 阻断模型中树突上的主动离子通道后,此法则在较大的输入强度下被验证仍然 成立.

4.2.3 实验验证

注意到数值实验结果中分流系数的量级 κ_{EE} (~ 10⁻²) 远小于 κ_{EI} 的量级 (~ 10⁻¹). 因此对于兴奋性输入的树突整合我们可以近似看成 $\kappa_{EE} = 0$ mV⁻¹ 的



图 4-8 兴奋 -兴奋非同时输入数值计算结果.其中一个 EPSP 比另一个 EPSP 输入时间提 前了 20ms. (A) 在其中一个 EPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - \tau < t < t_p + \tau$, $\tau = 10ms$ 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 $V_{E1}V_{E2}$ 之间的线性拟合度 R^2 关于时间 的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{EE}(t)$ (单位: mV^{-1}) 关于时间的函数,其数值即为线性拟合的斜 率值.误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–8 Numerical results for the dendritic integration of a pair of nonconcurrent excitatory inputs. One of the EPSPs is elicited 20ms earlier than the other. (A) Dendritic integration at one of the EPSPs peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - \tau < t < t_p + \tau$, $\tau = 10$ ms. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. $V_{E1}V_{E2}$ at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{EE}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

情况,即 SSP 为两个 EPSP 的线性加和.

$$V_S(t) = V_{E1}(t) + V_{E2}(t). (4-24)$$

兴奋性输入的线性加和法则在文献 [88] 中已有报道. 我们也通过生物学实验进一步验证该法则. 正如我们预期之内, 线性的兴奋性输入加和法则在对于同时和非同时的情形均在实验中被证实, 如图4-9所示. 实验数据处理的方法与章节4.1.3中相同.



图 4-9 兴奋 -兴奋树突整合生物实验结果. 生物实验结果表明兴奋性输入之间的树突整合为 简单线性加和, 对同时输入 (A) 和非同时输入 (B) 均成立. (B) 中其中一个 EPSP 比另一个 EPSP 输入时间提前了 20ms. 两个兴奋性输入的位置分别为 $x_{E1} \sim 50 \mu m$ 和 $x_{E2} \sim 100 \mu m$. Fig 4-9 Dendritic integration of a pair of excitatory inputs in experiments. Our experimental result shows the nearly linear summation for a pair of concurrent excitatory inputs (A) and nonconcurrent excitatory inputs with arrival time difference 20ms (B). Two excitatory inputs are given at the location $x_{E1} \sim 50 \mu m$ and at $x_{E2} \sim 100 \mu m$.

4.3 抑制 -抑制

4.3.1 理论分析

现在我们来研究神经元接收一对抑制性输入时的树突整合法则. 对于两节 段神经元模型,在树突上 $x = x_{I1}$ 的位置在 $t = t_{I1}$ 的时间给其一个输入强度为 f_{I1} 的抑制性输入,并在树突上 $x = x_{I2}$ 的位置在 $t = t_{I2}$ 的时间给其另一个输入 强度为 f_{I2} 的抑制性输入,则细胞膜电位的动力学遵循以下电缆方程

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=I1,I2} f_q g_I (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_I) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$
(4-25)

同理,假设圆柱形树突一端与胞体连接保证电压连续,另一端封闭使得电荷无法外流,我们有该模型的边界条件如下

$$\frac{\partial v}{\partial x}\Big|_{x=l} = 0, \tag{4-26}$$

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{r=0}, \qquad (4-27)$$

对于一个处于静息态的神经元,初值条件为

$$v(x,0) = 0. (4-28)$$

类似地,我们可以将方程 (4-25) 的解表示成关于输入强度 *f*₁₁ 和 *f*₁₂ 的渐近 级数,按照不同的尺度 (阶数) 整理得到关于两个 IPSP 以及 SSP 的渐近表达式,最终得到如下树突整合法则

$$V_S(t) = V_{I1}(t) + V_{I2}(t) + \kappa_{II}(t)V_{I1}(t)V_{I2}(t), \qquad (4-29)$$

其中 V_{I1} 和 V_{I2} 分别为由抑制性输入 f_{I1} 和 f_{I2} 单独引起的 IPSP 幅值. V_S 为两 个输入一起给予时的细胞体加和膜电位 SSP 幅值. 类似章节 4.1.1中的讨论, 分 流系数函数 $\kappa_{II}(t)$ 仅依赖于两个输入的空间位置和时间差, 而不依赖于两个输 入产生 IPSP 的幅值大小.

4.3.2 数值计算

为检验上述描述一对抑制性输入的双线性法则 (4-29) 在具有主动离子通道 和复杂几何结构的神经元中是否成立, 我们首先通过数值求解仿真的椎体神经 元模型来验证之.

对于同时输入的情形 ($t_{I1} = t_{I2}$), 在椎体神经元模型中, 若只在树突主干上 $x_{I1} = 94\mu m$ 处给予强度为 f_{I1} 的抑制性输入, 我们可以在胞体处记录膜电位 IPSP₁. 若只在树突主干上 $x_{I2} = 151\mu m$ 处给予强度为 f_{I2} 的抑制性输入, 我们可 以在胞体处记录膜电位 IPSP₂. 若同时在树突上 x_{I1} 和 x_{I2} 给予强度分别为 f_{I1} 和 f_{I2} 两个抑制性输入, 我们可以在胞体处记录膜电位 SSP. 若改变输入的强度 f_{I1} 和 f_{I2} 使得产生的 IPSP₁ 和 IPSP₂ 幅值均在 -0.5mV 到 -3mV 之间, 则我们可 以记录 10 组 { IPSP₁, IPSP₂, SSP } 的集合. 每一组集合, 在 IPSP₁ 到达其峰值的时 刻 t_p , 我们可以测量分流电位

$$V_{SC}(t_p) = V_S(t_p) - V_{I1}(t_p) - V_{I2}(t_p).$$

对于记录到的十组数据, 我们发现 V_{SC} 线性依赖于 $V_{I1}(t_p)V_{I2}(t_p)$, 如图 4–10.A 所示. 此线性关系表明斜率 κ_{II} 不依赖于 IPSP₁ 和 IPSP₂ 的幅值大小, 即双线



图 4-10 抑制 -抑制同时输入数值计算结果. (A) 在其中一个 IPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$ 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 $V_{I1}V_{I2}$ 之间的 线性拟合度 R^2 关于时间的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{II}(t)$ (单位: mV^{-1}) 关于时间的函数, 其 数值即为线性拟合的斜率值. 误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–10 Numerical results for the dendritic integration of a pair of concurrent inhibitory inputs. (A) Dendritic integration at one of the IPSPs peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. $V_{I1}V_{I2}$ at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{II}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

性法则在 t_p 时刻成立. 此外, 如图 4–10.B 所示, 双线性法则 (4–29) 在时间段 $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$ 也得到验证.

对于非同时输入的情形, 双线性法则 (4-29) 也同样在锥体神经元模型中被 验证, 结果如图4-11所示.

4.3.3 实验验证

在生物学实验中,我们在神经元树突主干 $x_{I1} \sim 50 \mu m$ 处给予一个抑制性输入,在 $x_{I2} \sim 100 \mu m$ 处给予另一个抑制性输入.通过不断改变输入强度,我们可以控制 IPSP₁ 和 IPSP₂ 的幅值在 -0.5mV 至 -3.5mV 之间变化.

对于同时输入情形 ($t_{I1} = t_{I2}$), 我们发现在 t_p 时刻 SC 的幅值 $V_{SC}(t_p)$ 线性



图 4-11 抑制 -抑制非同时输入数值计算结果.其中一个 IPSP 比另一个 IPSP 输入时间提前 了 20ms. (A) 在其中一个 IPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$ 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 $V_{I1}V_{I2}$ 之间的线性拟合度 R^2 关于时间的函数. (下 图) 分流系数 $\kappa_{II}(t)$ (单位: mV⁻¹) 关于时间的函数,其数值即为线性拟合的斜率值.误差条 表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–11 Numerical results for the dendritic integration of a pair of nonconcurrent inhibitory inputs. One of the IPSPs is elicited 20ms earlier than the other. (A) Dendritic integration at one of the IPSPs peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. $V_{I1}V_{I2}$ at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{II}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

依赖于 IPSP₁ 和 IPSP₂ 幅值的乘积, 即 $V_{I1}(t_p)V_{I2}(t_p)$, 如图 4–12.A 所示. 因此线 性拟合中斜率 κ_{II} 不依赖于 IPSP₁ 和 IPSP₂ 的幅值, 双线性法则 (4–29) 成立. 对 于在时间段 $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$ 的时刻, 我们发现 $V_{SC}(t)$ 与 $V_{I1}(t)V_{I2}(t)$ 的线性关系仍然成立, 如图 4–12.B 所示. 因此双线性法则 (4–29) 对任意的时刻 均成立.

对于非同时输入的情形 ($t_{I1} \neq t_{I2}$), 当其中一个抑制性输入时间比另一个输入时间提前 20ms 时, 我们的生物实验结果表明双线性树突整合法则 (4–29) 在其中一个 IPSP 到达峰值时刻以及非峰值的其它时刻仍然成立, 如图4–13所示. 实验数据处理的方法与章节4.1.3中相同.



图 4-12 抑制 -抑制同时输入生物实验结果. (A) 在其中一个 IPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$ 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 $V_{I1}V_{I2}$ 之间的 线性拟合度 R^2 关于时间的函数. (下图) 分流系数 $\kappa_{II}(t)$ (单位: mV^{-1}) 关于时间的函数, 其 数值即为线性拟合的斜率值. 误差条表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–12 Experimental results for the dendritic integration of a pair of concurrent inhibitory inputs. (A) Dendritic integration at one of the IPSPs peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. $V_{I1}V_{I2}$ at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{II}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

4.4 多个输入

4.4.1 理论分析

在之前的章节中,我们讨论了关于两个树突信号输入之间的整合法则.然而 在我们的大脑中,一个神经元通常要接收成千上万个相邻神经元的输入^[28].下 面我们将研究关于多个树突信号输入之间的整合法则.

根据两节段神经元模型,对于多个输入我们有膜电位动力学方程如下

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E,I} G_q(v - \varepsilon_q) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \qquad (4-30)$$



图 4-13 抑制 -抑制非同时输入生物实验结果.其中一个 IPSP 比另一个 IPSP 输入时间提前 了 20ms. (A) 在其中一个 IPSP 到达峰值的树突整合. (B) 在时间段 $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$ 的树突整合. (上图) 不同时间点 V_{SC} 和 $V_{I1}V_{I2}$ 之间的线性拟合度 R^2 关于时间的函数. (下 图) 分流系数 $\kappa_{II}(t)$ (单位: mV⁻¹) 关于时间的函数,其数值即为线性拟合的斜率值.误差条 表示斜率估计的 95% 置信区间. 红色圆圈表示图 (A) 中的情形.

Fig 4–13 Experimental results for the dendritic integration of a pair of nonconcurrent inhibitory inputs. One of the IPSPs is elicited 20ms earlier than the other. (A) Dendritic integration at one of the IPSPs peak time. (B) Dendritic integration in the time interval $t_p - 5ms < t < t_p + 15ms$. (upper) R^2 for the goodness of the linear fitting of V_{SC} vs. $V_{I1}V_{I2}$ at different times. (lower) The shunting coefficient $\kappa_{II}(t)$ (in the unit of mV⁻¹) as the slope of the linear fitting is plotted at different times. The error bar indicates 95% confidence interval. The circle marked by red indicates the case in (A).

以及突触电导动力学如下

$$G_q = \sum_{i=1}^{M_q} \sum_{j=1}^{\infty} f_q^{ij} g_q (t - t_q^{ij}) \delta(x - x_q^i), \qquad (4-31)$$

其中 $q \in \{E, I\}$. 对于输入类型 q, f_q^{ij} 为在树突上第 *ith* 个位置第 *jth* 次输入的 强度, t_q^{ij} 为在树突上第 *ith* 个位置第 *jth* 次输入的具体时间, x_q^i 为第 *ith* 个位置 的具体空间坐标.

通过与之前类似的渐近分析方法,我们可以将细胞加和膜电位 SSP 关于输

入强度 f_a^{ij} ($i, j \in N, q \in \{E, I\}$)的渐近展开,并得到如下树突整合法则

$$V_{S}(t) = \sum_{p} V_{E}^{p}(t) + \sum_{q} V_{I}^{q}(t) + \sum_{k,j} \kappa_{EE}^{ij}(t) V_{E}^{i}(t) V_{E}^{j}(t) + \sum_{k,l} \kappa_{EE}^{kl}(t) V_{E}^{k}(t) V_{E}^{l}(t) + \sum_{m,n} \kappa_{II}^{mn}(t) V_{I}^{m}(t) V_{I}^{n}(t).$$
(4-32)

换言之,SSP 可以表示为所有单个 EPSP 和 IPSP 的线性加和,并加上所有成对输入之间的乘积.系数 κ_{EE}^{ij} , κ_{EI}^{kl} 和 κ_{II}^{mn} 分别对应着成对输入之间树突整合的分流 系数函数.注意到在实际计算中,根据章节 4.2,双线性法则 (4–32) 中分流系数函数 κ_{EE}^{ij} 可以被合理近似为 0mV⁻¹.

4.4.2 数值计算

由于在生物学实验中较难控制多个输入的情形,因此双线性法则 (4–32)的 实验验证较为困难.我们接下来通过仿真的椎体神经元模型来验证双线性法则 (4–32).我们在神经元模型中给的输入位置基于以下文献报道.在海马区 CA1 神经元中,抑制性输入大部分集中在离胞体较近的树突区域,而兴奋性输入在 整个树突上均广泛存在^[89].因此我们在椎体神经元模型树突上大范围随机选 取了 15 个兴奋性输入位置和胞体附近的树突上小范围随机选取了 5 个抑制性 输入位置,如图4–14.A 所示.在数值计算中,每个输入的时间也随机设定在 0ms 到 100ms 之间.为比较双线性法则 (4–32)所预测的 SSP 和我们数值计算得到的 SSP,我们首先通过给予成对输入来测量分流系数函数 κ_{EI} , κ_{EE} 和 κ_{II} .我们然 后分别在每个树突输入位置上给予单个输入,并记录单个 EPSP 和 IPSP 随时间 变化的数据 V_E^i , i = 1, 2, ..., 15 以及 V_I^j , j = 1, 2, ..., 5.最后我们可根据双线性法 则 (4–32) 来预测当所有输入都存在时其 SSP 的大小.我们的数值结果表明,双 线性法则 (4–32) 可以很好地描述神经元模型数值计算得到的 SSP,如图 4–14.B 和图4–14.C 所示.另一方面,神经元模型中计算得到的 SSP 与所有的单个 EPSP 和 IPSP 的直接线性加和之间误差较大.

4.4.3 图表示

根据多输入的双线性法则 (4-32), 多个输入之间整合作用可以被分解为所 有的成对输入之间整合作用的加和.因此, 我们可以将树突整合过程映射至一



图 4-14 多个输入树突整合. (A) 15 个兴奋性输入 (标记为红色圆点) 和 5 个抑制性输入 (标记为蓝点) 在神经元模型的树突上分布情况. (B) 设置每个输入的时间随机分布在 0ms 和 100ms 之内, 神经元模型中模拟的 SSP (标记为黑点) 和双线性法则 (4-32) 预测的 SSP (标记 为红线) 几乎重合, 同时偏离由所有单个输入产生的膜电位的直接线性加和 (标记为蓝线). (C) 直接线性加和 (蓝点) 与双线性法则 (4-32) 预测的 SSP (红点) 分别关于神经元模型模拟 产生的 SSP 关系图. 这里的数据点均来自图 (B) 中相应曲线并通过 0ms 至 100ms 的均匀采 样得到. 为方便分析, 灰色直线斜率为 1. 我们可以观察到所有红点均落在灰线上. 这意味着 理论预测的 SSP 和神经元模型模拟的 SSP 在所有时间均一致.

Fig 4–14 Dendritic integration of multiple synaptic inputs. (A) Distribution of 15 excitatory inputs (red dots) and 5 inhibitory inputs (blue dots) at the dendritic arbor of the model neuron. (B) By setting the arrival time of each stimulus randomly distributed from 0ms to 100ms, the SSP (black dots) from the simulation of the realistic neuron model nearly overlaps with the SSP (red) predicted by the bilinear rule (4–32) while deviating from the trace of the direct linear summation of all postsynaptic potentials elicited separately (blue). (C) The direct linear sum (blue) and the SSP (red) predicted by rule (4–32) are plotted against the SSP from the simulation of the realistic neuron model. Here, the data are points on the corresponding curves in (B) sampled uniformly from 0ms to 100ms. For guiding the eye, the slope of the grey line is unity. It can be observed that the red dots fall on the grey line. This indicates that the predicted SSP is equal to the simulated SSP at any time.

个图上.具体来说,每个树突上的输入位置对应着图上的一个节点,两个输入作用的分流电位 SC 对应着连接两个相应节点的边的权重.我们将此映射定义为树突图.当树突的所有位置上同时给予输入时,树突图为一个全连接的完全图,如图4-15.A 所示.然而在现实中,神经元不可能同时接收所有突触位置上的输入.特别地,当两个输入的起始时间差较大时,这两个输入整合产生的分流电位接近于 0mV,即它们几乎没有相互作用.因此我们用分流电位描述树突整合的激

— 75 —



图 4-15 树突整合的图表示. (A) 包含 15 个兴奋性输入 (红点) 和 5 个抑制性输入 (蓝点) 的 树突完全图. (B)-(D) 分别对应时间为 20ms, 50ms, 80ms 的激活的树突图. 边的颜色表示标 准化后的 SC 幅值. 数据均来自神经元模型的模拟结果 - 图4-14.

Fig 4–15 Graph representation of dendritic integration. (A) A complete dendritic graph with 15 excitatory inputs (red) and 5 inhibitory inputs (blue). (B)-(D) Activated dendritic graph at time 20ms, 50ms and 80ms, respectively. The color of an edge in (B-D) denotes the normalized SC value. Data are collected from simulations in Fig. 4–14.

活程度. 在仿真锥体神经元的数值计算中我们发现, 和完全图4-15.A 的边数相比, 在任意一时间点激活的树突整合输入对数 (即树突图的激活边数) 较少, 如 图4-15.B-D 所示. 因此树突图在神经元的计算功能上具有稀疏性. 在我们的大脑中, 一个皮层神经元通常要接收约 ~ 10⁴ 的树突输入^[20]. 大部分的树突输入 均来自相邻神经元^[90,91], 且每个输入位置的输入频率约为每秒 10 个^[92,93]. 因此 我们可以估计每个神经元每秒要接收约 ~ 10⁵ 的输入. 对于长度约 10ms 的时间 段 (约细胞膜电位的相应时间尺度) 中约存在 ~ 10³ 个输入. 因此在这个时间段 内, 激活的树突整合对应树突图的边数约为 ~ 10⁶. 另一方面, 树突图上全连接时 总边数约为 ~ 10⁸. 因此树突图具有稀疏性 (~ 10⁻²).

第五章 狭义树突整合点模型

在第三章和第四章中,我们分析得到空间神经元模型可以描述真实神经元的树突整合法则.然而,由于空间模型均为 PDE 模型,因此难以应用到大尺度神经网络的数值计算和理论分析中.另一方面,由于树突整合效应通常在神经元胞体膜电位上反映,同时研究树突整合的大部分生物实验中膜电位记录均在胞体内完成,因此在本章中我们将研究忽略神经元空间结构而仅描述神经元胞体膜电位的点模型能否描述实验^[59]中观察到的树突整合法则.

5.1 IF 模型

目前已有多种点神经元模型被提出用来描述真实神经元胞体膜电位随输入 变化的动力学^[73,74,94-99].每个模型计算复杂度不一,且侧重角度各不相同,如文 献 [100] 所述.在众多的点模型中,考虑到模型的简单性以及仿真性,我们首先选 取 IF 模型来研究树突整合现象.关于 IF 模型的详细描述可见章节2.1.2.简单回 顾之,在 IF 模型中,细胞膜的动力学 v 描述如下

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - f_E g_E(v - \varepsilon_E) - f_I g_I(v - \varepsilon_I), \qquad (5-1)$$

其中 c 为单位面积细胞膜电位, g_L 为单位面积渗漏电导, f_E 和 f_I 分别为兴奋 和抑制的输入强度, g_E 和 g_I 分别为单位面积兴奋和抑制单位电导, 其形式见式 (3-4). ε_L 为渗漏反转电位, ε_E 和 ε_I 分别为兴奋性和抑制性反转电位.

5.1.1 数值计算

我们首先通过数值计算研究 IF 模型能否产生实验^[59] 中发现的树突整合法则 (见第三章). 根据 IF 模型,若我们只给兴奋性输入,则膜电位 EPSP 可描述为

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - f_E g_E(v - \varepsilon_E), \qquad (5-2)$$

若我们只给抑制性输入,则膜电位 IPSP 可描述为

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - f_I g_I(v - \varepsilon_I), \qquad (5-3)$$

— 77 —



图 5–1 IF 模型拟合实验记录细胞膜电位. 蓝线表示 IF 模型模拟的 EPSP 和 IPSP, 灰线表示实验记录的多次 EPSP 和 IPSP 轨迹, 红线表示灰线的平均. IF 模型中参数选取如下, $f_E = 11.6\mu S/cm^2$, $\sigma_{Er} = 5ms$, $\sigma_{Ed} = 7.8ms$, $f_I = 37.1\mu S/cm^2$, $\sigma_{Ir} = 6ms$, and $\sigma_{Id} = 18ms$. Fig 5–1 Reproduced profiles of EPSP and IPSP by the IF model. The blue lines are produced from the IF model, the light gray lines represent EPSP and IPSP measured in the experiment from different trials, and the red lines represent the trial-averaged responses in the experiment. Parameters in the IF model are chosen as follows, $f_E = 11.6\mu S/cm^2$, $\sigma_{Er} = 5ms$, $\sigma_{Ed} = 7.8ms$, $f_I = 37.1\mu S/cm^2$, $\sigma_{Ir} = 6ms$, and $\sigma_{Id} = 18ms$.

我们首先通过微分进化 (differential evolution) 优化算法^[101] 选取兴奋性电导 g_E 的上升和下降时间常数为 $\sigma_{Er} = 5$ ms 和 $\sigma_{Ed} = 7.8$ ms, g_I 的上升和下降时间常数为 $\sigma_{Ir} = 6$ ms 和 $\sigma_{Id} = 18$ ms, 从而使得 IF 模型产生的 EPSP, IPSP 和实验^[59] 记录的 EPSP, IPSP 波形一致, 如图 5–1 所示.

若我们同时给予兴奋性和抑制性输入,则膜电位 SSP 可描述为

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - f_E g_E(v - \varepsilon_E) - f_I g_I(v - \varepsilon_I).$$
(5-4)

随后对于给定的参数,我们利用四阶 Runge-Kutta 格式求解方程 (5-2)-(5-4).沿 用之前章节的记号,我们仍记 EPSP, IPSP, SSP, SC 幅值为 V_E , V_I , V_S , V_{SC} . t_p 表 示 EPSP 到达峰值的时刻.为验证 IF 模型可产生实验^[59] 所发现的树突整合法则

$$V_S(t_p) = V_E(t_p) + V_I(t_p) + \kappa V_E(t_p) V_I(t_p),$$
(5-5)



图 5-2 IF 模型检验树突整合法则. (A) IF 模型验证双线性树突整合法则 (5-5). (B) IF 模型模 拟分流系数 κ关于兴奋性输入位置的函数. 插图为实验结果^[59] 对比.

Fig 5–2 Dendritic integration rule in the IF model. (A) The bilinear dendritic integration rule (5–5) is verified in the IF model. (B) Shunting coefficient κ as a function of the excitatory input location in the IF model. Inset, experimental results^[59] for comparison.

我们只需要验证分流电位 Vsc

$$V_{SC} = V_S - V_E - V_I$$

在 t_p 时刻为 V_E 和 V_I 的乘积即可. 重复实验^[59] 的分析过程, 在 IF 模型中, 我们 先固定兴奋性输入强度 f_E 来固定 EPSP 的幅值, 同时变化抑制性输入强度 f_I 来 改变 IPSP 的幅值, 从而检验 $V_{SC}(t_p)$ 是否线性依赖于 $V_I(t_p)$. 此外, 我们先固定抑 制性输入强度 f_I 来固定 IPSP 的幅值, 同时变化兴奋性输入强度 f_E 来改变 EPSP 的幅值, 从而检验 $V_{SC}(t_p)$ 是否线性依赖于 $V_E(t_p)$. 如图5–2.A 所示, 当 EPSP 的 幅值固定时, SC/EPSP 随着 IPSP 幅值线性增加; 当 IPSP 的幅值固定时, SC/IPSP 随着 EPSP 的幅值增加, 且通过线性拟合发现两种情况下具有相同的斜率, 且拟 合直线均过原点, 与实验^[59] 结果一致. 因此树突整合法则 (5–5) 对于简单的 IF 模型成立.

5.1.2 理论分析

下面我们分析 IF 模型可以产生双线性法则 (5-5) 的原因. 由于 IF 模型是一阶 ODE 模型,因此我们可以解析求得,在只有兴奋性输入的情况下,方程 (5-2)

积分形式的解为

$$v = \frac{1}{c} \int_0^t \varepsilon_E f_E g_E(u) e^{\frac{g_L(u-t)}{c}} e^{\int_t^u \frac{f_E g_E(v)}{c} dv} du.$$
(5-6)

在数值计算中我们发现 f_E 可以被看成小量,因此我们可以对式 (5–6) 中指数部分做 Taylor 展开至二阶,得到 EPSP 的近似表达式

$$V_E(t) \approx \frac{1}{c} \int_0^t \varepsilon_E f_E g_E(u) e^{\frac{g_L(u-t)}{c}} \left(1 + \int_t^u \frac{f_E g_E(v)}{c} dv\right) du.$$
(5-7)

在只有抑制性输入的情况下,方程 (5-3) 积分形式的解为

$$v = \frac{1}{c} \int_0^t \varepsilon_I f_I g_I(u) e^{\frac{g_L(u-t)}{c}} e^{\int_t^u \frac{f_I g_I(v)}{c} dv} du.$$
 (5-8)

同理,在数值计算中我们发现 f_I 可以被看成小量,因此我们可以对式 (5-8) 中指数部分做 Taylor 展开至二阶,得到 IPSP 的近似表达式

$$V_I(t) \approx \frac{1}{c} \int_0^t \varepsilon_I f_I g_I(u) e^{\frac{g_L(u-t)}{c}} \left(1 + \int_t^u \frac{f_I g_I(v)}{c} dv\right) du.$$
(5-9)

当我们同时给予兴奋和抑制性输入时,方程(5-4)积分形式的解为

$$v = \frac{1}{c} \int_0^t \bar{g_S} e^{\frac{g_L(u-t)}{c}} e^{\int_t^u \frac{g_S(v)}{c} dv} du.$$
 (5-10)

其中 $g_S \equiv f_E g_E + f_I g_I$, 且 $\bar{g}_S \equiv \varepsilon_E f_E g_E + \varepsilon_I f_I g_I$. 同样对式 (5–10) 中的指数部分 进行 Taylor 展开, 我们可以得到 SSP 的近似表达式

$$V_{S}(t) \approx \frac{1}{c} \int_{0}^{t} \bar{g}_{S} e^{\frac{g_{L}(u-t)}{c}} \left(1 + \int_{t}^{u} \frac{g_{S}(v)}{c} dv\right) du.$$
(5-11)

根据分流系数 κ 的定义, 我们可以计算得到

$$\kappa \approx -\frac{\int_0^t [\varepsilon_E g_I(u)Q(g_E, u) + \varepsilon_I g_E(u)Q(g_I, u)]du}{\varepsilon_E \varepsilon_I Q(g_E, t)Q(g_I, t)},$$
(5-12)

其中泛函 Q(f,x) 的定义如下

$$Q(f,x) = \int_0^x e^{g_L(y-t)/c} f(y) dy.$$
 (5-13)

注意到决定 EPSP 和 IPSP 幅度的输入强度变量 f_E 和 f_I 在式 (5–12) 中分子分母 互相消去,因此分流系数 κ 与输入强度无关.因此有双线性法则 (5–5) 成立.

事实上我们也可以通过章节 (3.2.4) 中渐近分析的方法计算出 κ 的表达式 (5–12), 此处略去计算过程.



图 5-3 兴奋性电导时间常数关于空间输入位置的函数. 给定输入位置, 兴奋性电导的上升和 下降时间常数通过拟合对应的 EPSP 波形^[87] 得到.

Fig 5–3 Spatial dependence of the rise (red square) and the decay (blue circle) time constants for excitatory conductance. Rise and decay time constants as a function of distance are obtained by fitting EPSP profiles ^[87] at different excitatory input locations.

5.2 DIF 模型

实验^[59] 中发现, 当固定抑制性输入位置时, 分流系数 κ 随着兴奋性输入位 置与胞体的距离单调递增, 当兴奋性输入位置超过抑制性输入位置时, κ 到达一 个稳定值, 不再依赖于兴奋性输入位置与胞体的距离大小. 然而对于 IF 模型, 我 们看似没有任何可供调节的自由参数, 因此似乎无法描述 κ 关于输入位置的空 间不对称性.

然而在 κ 的表达式 (5–12) 中, κ 的取值与电导 g_E 和 g_I 的表达式有关. 有实验 ^[87] 表明, EPSP 的上升和下降时间常数为空间输入位置的函数. 根据实验^[87] 数据, 我们利用微分进化优化算法 ^[101] 选取相应的兴奋性电导 g_E 时间常数来对应不同的空间输入位置, 如图5–3所示. 根据不同输入位置所对应的不同电导时间常数, 在 IF 模型中, 固定抑制性输入位置, κ 随着兴奋性输入位置与胞体的距离增加而单调下降, 与实验结果不一致, 如图5–2.B 所示. 因此, 为了描述 κ 关于兴奋性输入位置的空间不对称性, 我们必须修正 IF 模型.

5.2.1 稳态分析

在修正 IF 模型之前,我们先对神经元进行稳态分析推导平衡态下的树突整 合法则 (5-5). 实验^[102] 发现,在海马区锥体神经元上对于非 NMDA 输入,突触电 流和膜电位之间为线性关系,即满足欧姆定律.因此对于兴奋性输入我们有

$$I_{ex} = G_E(t)(\varepsilon_E - V_E^E(t)),$$

且对于抑制性输入我们有

$$I_{in}(t) = G_I(t)(\varepsilon_I - V_I^I(t)),$$

其中 V_E^E 为在兴奋性输入位置的细胞膜电位, V_I^I 为在抑制性输入位置的细胞膜 电位, $G_E = f_E g_E$ 为兴奋性输入电导, $G_I = f_I g_I$ 为抑制性输入电导.

根据被动电缆理论^[58],神经元可以看成一个线性系统,因此当树突上 *i* 处接 收电流 *I_i(t)* 输入时,在树突上 *j* 处测量的膜电位 *V_i(t)* 可以表示为

$$V_j(t) = K_{ij}(t) * I_i(t),$$

其中 *K_{ij}(t)* 为神经元对脉冲电流的反应,即系统的格林函数, '*' 表示时间的卷积. 特别地,对于稳态情况,我们只需处理代数方程即可. 在只有兴奋性输入的情况下,我们可以得到胞体处的 EPSP

$$V_E = K_{ES}G_E(\varepsilon_E - V_E^E)$$

和输入处的 EPSP

$$V_E^E = K_{EE}G_E(\varepsilon_E - V_E^E).$$

因此我们可以解得

$$V_E = \frac{K_{ES}G_E\varepsilon_E}{1 + K_{EE}G_E}$$

同理,在只有抑制性输入的情况下,我们可以得到胞体处的 IPSP

$$V_I = \frac{K_{IS}G_I\varepsilon_I}{1 + K_{II}G_I}.$$

当兴奋性和抑制性输入同时存在时,我们可以得到

$$V_S = K_{ES}G_E(\varepsilon_E - \mathcal{V}_{\mathcal{E}}) + K_{IS}G_I(\varepsilon_I - \mathcal{V}_{\mathcal{I}}),$$
其中 V_{ε} 和 V_{τ} 定义如下

$$\mathcal{V}_{\mathcal{E}} = K_{EE}G_E(\varepsilon_E - \mathcal{V}_{\mathcal{E}}) + K_{IE}G_I(\varepsilon_I - \mathcal{V}_{\mathcal{I}})$$

$$\mathcal{V}_{\mathcal{I}} = K_{II}G_I(\varepsilon_I - \mathcal{V}_{\mathcal{I}}) + K_{EI}G_E(\varepsilon_E - \mathcal{V}_{\mathcal{E}}).$$

联立求解上述方程得

$$\mathcal{V}_{\mathcal{E}} = \frac{K_{EE}G_{E}\varepsilon_{E} + K_{IE}G_{I}\varepsilon_{I} + (K_{EE}K_{II} - K_{EI}K_{IE})G_{E}G_{I}\varepsilon_{E}}{1 + K_{EE}G_{E} + K_{II}G_{I} + (K_{EE}K_{II} - K_{EI}K_{IE})G_{E}G_{I}},$$

$$\mathcal{V}_{\mathcal{I}} = -\frac{(K_{EE}G_{E}\varepsilon_{E} + K_{IE}G_{I}\varepsilon_{I})K_{EI}G_{E} + (K_{EI}G_{E}\varepsilon_{E} + K_{II}G_{I}\varepsilon_{I})(1 + K_{EE}G_{E})}{1 + K_{EE}G_{E} + K_{II}G_{I} + (K_{EE}K_{II} - K_{EI}K_{IE})G_{E}G_{I}},$$

因此

$$V_{S} = \frac{K_{ES}G_{E}\varepsilon_{E} + K_{IS}G_{I}\varepsilon_{I} + (K_{ES}K_{II} - K_{IS}K_{EI})G_{I}G_{E}\varepsilon_{E} + (K_{IS}K_{EE} - K_{ES}K_{IE})G_{E}G_{I}\varepsilon_{I}}{1 + K_{EE}G_{E} + K_{II}G_{I} + (K_{EE}K_{II} - K_{EI}K_{IE})G_{E}G_{I}}$$

根据文献 [58, 59], *K_{EE}G_E*, *K_{II}G_I*, *K_{IE}G_I*, *K_{EI}G_E* 的量级约为 10⁻² ~ 10⁻¹, 因 此可以当做小量处理. 利用 Taylor 展开至二阶, 我们有

$$V_E \approx K_{ES}(1 - K_{EE}G_E)G_E\varepsilon_E,$$

$$V_I \approx K_{IS}(1 - K_{II}G_I)G_I\varepsilon_I,$$

 $V_{S} \approx K_{ES}(1 - K_{EE}G_{E})G_{E}\varepsilon_{E} + K_{IS}(1 - K_{II}G_{I})G_{I}\varepsilon_{I} - K_{ES}K_{IE}G_{E}G_{I}\varepsilon_{I} - K_{IS}K_{EI}G_{E}G_{I}\varepsilon_{E}.$ 因此我们得到

$$V_S \approx V_E + V_I - \left(\frac{K_{IE}}{K_{IS}\varepsilon_E} + \frac{K_{EI}}{K_{ES}\varepsilon_I}\right) V_E V_I.$$
(5-14)

若定义

$$\kappa = -\frac{K_{IE}}{K_{IS}\varepsilon_E} - \frac{K_{EI}}{K_{ES}\varepsilon_I},$$

则式 (5-14) 即为实验[59] 中观察到的双线性法则 (5-5).

5.2.2 模型提出

注意上述理论只在膜电位和电导输入均处于平衡态时才成立,而实验^[59]中的电导输入和膜电位均随时间变化,因此稳态分析不能直接解释实验现象背后的机制.然而稳态分析可以给我们带来关于树突整合机制的一些启示.注意到式(5-14)中,分流电位为输入电导 *G_E*和 *G_I*的乘积,它们导致了树突整合法则中

V_E 和 *V_I* 的乘积. 因此 *G_E* 和 *G_I* 的乘积作用是双线性树突整合法则 (5–5) 产生的本质原因.

受到上述观点的启发,我们可以将 IF 模型修正至以下模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - G_E(1 + \alpha G_I)(v - \varepsilon_E) - G_I(1 + \beta G_E)(v - \varepsilon_I), \quad (5-15)$$

其中 c 为细胞膜电容, g_L 为渗漏电导, $G_E = f_E g_E$ 和 $G_I = f_I g_I$ 分别为兴奋性和 抑制性电导. ε_L 为渗漏反转电位, ε_E 和 ε_I 分别为兴奋性和抑制性反转电位. 与 IF 模型不同之处在于, 该模型增加了 G_E 和 G_I 的乘积项且以 α 和 β 为系数. 这 两个系数参数可以反映树突整合的空间效应. 以下我们称模型 (5–15) 为修正的 IF 模型.

下面我们分析参数 α 和 β 如何反映树突整合的空间效应. 在稳态的情形下, α 和 β 可以由树突整合法则 (5–5) 决定. 根据方程 (5–15), EPSP 的稳态解为

$$V_E = \frac{G_E \varepsilon_E}{G_E + g_L}.$$

IPSP 的稳态解为

$$V_I = \frac{G_I \varepsilon_I}{G_I + g_L}.$$

SSP 的稳态解为

$$V_S = \frac{G_E \varepsilon_E + G_I \varepsilon_I + (\alpha \varepsilon_E + \beta \varepsilon_I) G_E G_I}{G_E + G_I + (\alpha + \beta) G_E G_I + g_L}$$

要想满足树突整合法则

$$V_S = V_E + V_I + \kappa V_E V_I$$

我们有 α 和 β 在稳态条件下需满足如下关系

$$\alpha + \beta = \frac{1}{g_L}$$

$$\alpha \varepsilon_E + \beta \varepsilon_I = \frac{\varepsilon_E + \varepsilon_I + \kappa \varepsilon_E \varepsilon_I}{g_L}.$$

因此我们可以解得

$$\alpha = \frac{\varepsilon_E + k\varepsilon_E\varepsilon_I}{g_L(\varepsilon_E - \varepsilon_I)}$$
$$\beta = \frac{1}{g_L} - \frac{\varepsilon_E + k\varepsilon_E\varepsilon_I}{g_L(\varepsilon_E - \varepsilon_I)}.$$
$$-\mathbf{84} - \mathbf{84} - \mathbf{$$



图 5-4 修正 IF 模型检验树突整合法则. (A) 修正 IF 模型验证双线性树突整合法则 (5-5). 参数 $\alpha = -8k\Omega \cdot cm^2$, $\beta = 7k\Omega \cdot cm^2$. (B) 修正 IF 模型中参数 α 关于兴奋性输入位置的函数. 插图为实验结果^[59] 对比.

Fig 5–4 Dendritic integration rule in the modified IF model. (A) The bilinear dendritic integration rule (5–5) is verified in the modified IF model. Parameters $\alpha = -8k\Omega \cdot cm^2$, $\beta = 7k\Omega \cdot cm^2$. (B) Shunting coefficient κ as a function of the excitatory input location in the IF model. Inset, experimental results^[59] for comparison.

注意到,当模型 (5–15) 中 g_L 充分大时,即细胞膜电位 v 的反应时间尺度充分快,因此 v 近似满足稳态条件

$$\frac{dv}{dt} \approx 0.$$

当 $g_L \rightarrow \infty$, 我们有 $\alpha = 0k\Omega \cdot cm^2 \perp \beta = 0k\Omega \cdot cm^2$, 在此极限下我们的修正 IF 模型 (5–15) 将退化至 IF 模型. 因此修正的 IF 模型可以看成是 IF 模型的一个自 然推广, 并且可以通过选取参数 α 和 β 反映不同树突输入位置所对应的分流系 数 κ 大小.

5.2.3 数值计算

接下来我们通过数值计算验证修正的 IF 模型不仅在稳态可以模拟树突整 合法则 (5–5), 且在接收随时间变化的输入时树突整合法则也成立.通过四阶 Runge-Kutta 格式, 我们可以得到在 EPSP 到达峰值的时刻, V_E, V_I, 和 V_S 之间的 关系如方程 (5–5) 所描述, 见图 5–4.A. 此外, 该模型在非 EPSP 峰值时刻也可以 产生树突整合法则 (5–5).

5.2.4 理论分析

我们同样可以重复章节5.1.2中的分析推导出修正 IF 模型中树突整合法则 (5-5) 的分流系数

$$\kappa^{M} = \kappa^{*} + \frac{(\alpha \varepsilon_{E} + \beta \varepsilon_{I}) \int_{0}^{t} g_{E}(u) g_{I}(u) e^{g_{L}(u-t)/c} du}{\varepsilon_{E} \varepsilon_{I} Q(g_{I}, t) Q(g_{E}, t)},$$
(5–16)

其中 κ^{M} 为修正 IF 模型的分流系数, κ^{*} 为 IF 模型的分流系数 (5–12). $Q(\cdot, t)$ 为 式 (5–13) 中所定义的泛函. 在式 (5–16) 中, 第一项 κ^{*} 在章节5.1.2中已证明与 EPSP 和 IPSP 的幅度无关. 同理可证明第二项也与 EPSP 和 IPSP 幅度无关, 因 为决定膜电位幅度的输入强度 f_{E} 和 f_{I} 在式中 (5–16) 分子分母互相消除. 因此, κ^{M} 和输入强度无关, 树突整合的双线性法则在修正的 IF 模型 (5–15) 中也成立.

由于 $\varepsilon_I = -10$ mV 和 $\varepsilon_E = 70$ mV 相比较几乎小了一个量级, 我们可以进一步化简 κ^M 如下

$$\kappa^M \approx \kappa^* + \frac{\alpha \int_0^t g_E(u) g_I(u) e^{g_L(u-t)/c} du}{\varepsilon_I Q(g_E, t) Q(g_I, t)},$$
(5-17)

即 κ^{M} 和参数 β 几乎无关. 该化简在数值上也得到了验证. 如图5–5所示, κ^{M} 对 于三个不同的 β 取值 $\beta = -10, 0, 10 \text{k}\Omega \cdot \text{cm}^{2}$, 几乎没有变化. 此时, 分流系数 κ 和 α ——对应.

因此在修正的 IF 模型中, 我们可以令 $\beta = 0k\Omega \cdot cm^2$ 得到以下模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - G_E(1 + \alpha G_I)(v - \varepsilon_E) - G_I(v - \varepsilon_I)$$
(5-18)

我们将模型 (5–18) 称为树突 -整合 -放电 (Dendritic-Integration-Rule-Based IF, DIF) 模型. 该模型可以只有一个自由参数, 可以简单但准确地描述树突整合现 象. 在实验中对于树突上一对兴奋和抑制输入, 我们可以测量分流系数 κ, 然后 利用式 (5–17) 决定 α 的大小. 换言之, 我们可以选取合适 α 的值唯象地拟合 κ 随兴奋性输入空间位置的函数. 拟合的结果如图5–4.B 所示.

5.2.5 实验证据

除了可以描述树突整合法则 (5-5) 之外, 我们发现 DIF 模型可以描述其它生物实验结果^[59], 总结如下:

<u>- 86 -</u>



图 5-5 不同 β 取值下分流系数关于时间的函数. β 分别取值 $\beta = -10, 0, 10 \text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$. 此处 α 固定为 $\alpha = -8 \text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$. 图上可以看到 κ^M 与 β 几乎无关.

Fig 5–5 The shunting coefficient as a function of time with three different values of β . $\beta = -10, 0, 10 \text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$. Here α is fixed as $\alpha = -8 \text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$. It can be seen that, k^M is almost independent of the parameter β .

首先在实验^[59]中发现,若抑制性输入由电导输入改为电流输入,分流电位 SC几乎消失为 0. 在我们的模型中,电流输入 *I*_{inj}(*t*)可用如下方程描述

$$I_{inj} = f \frac{\sigma_r \sigma_d}{\sigma_d - \sigma_r} \left(e^{-\frac{t}{\sigma_d}} - e^{-\frac{t}{\sigma_r}} \right)$$
(5-19)

其中 f 为电流输入强度, σ_r 和 σ_d 分别为电流的上升和下降时间常数^[58]. 此时 DIF 模型为

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - f_E g_E(v - \varepsilon_E) + I_{inj}.$$

通过数值计算,如图5-6所示,分流电位不再存在,与实验结果一致.

其次在实验^[59] 中发现, 若兴奋性输入和抑制性输入并非同时时, 分流电位的幅值受到两个输入时间差的影响. 实验结果表明 (i) 随着输入时间差的增加, SC 的幅值减少. (ii) 当兴奋性输入在树突远端时, SC 比较大; 兴奋性输入在树突 近端时, SC 比较小. 实验结果 (i) 可以解释如下: 根据定义, SC 为 V_E 和 V_I 的乘 积, 因此, 较小的输入时间差可以使得 V_E 和 V_I 的峰值位置较接近. 我们的 DIF 模型数值计算结果表明与实验结果一致, 如图 5–7所示. 实验结果 (ii) 可以解释 如下: 由于远端的兴奋性输入对应着较大的 κ, 从而对应着 DIF 模型中较大的 α.



图 5-6 抑制性电流输入下分流电位消失. 这里抑制性电流直接输入在 DIF 神经元胞体, 强 度分别为 -2.6mV (红色圆圈)和 -1.3mV (红色方块). 抑制性电流的时间常数为 $\sigma_r = 4$ ms, $\sigma_d = 10$ ms. 兴奋性电导的时间常数见图 5-1. 插图: 生物实验结果 (图片修改自文献 [59]). Fig 5-6 The shunting compoent vanishes under direct current injection hyperpolarization. Here, the inhibition is caused by direct injection of the inhibitory current to the soma of the DIF neuron with its amplitude at -2.6mV (red circle) and at -1.3mV (red square). Time constants of the injected hyperpolarized current are chosen as $\sigma_r = 4$ ms, $\sigma_d = 10$ ms. Time constants of the excitatory conductance are chosen as those in Fig. 5-1. Inset: experimental results (Figure is modified from Ref. [59]).

因此,对于远端的兴奋性输入,分流电位 SC 较大. DIF 模型数值计算结果表明与 实验结果一致,如图5-7所示.

此外在实验^[59] 中发现, 当改变抑制性输入的反转电位 (通过改变胞外离子 浓度) 从 -10mV 到 0mV, 分流电位 SC 几乎没有变化. 在 DIF 模型中, SC 可计算 得

$$SC = -\frac{1}{c^2} \int_0^t \left[\varepsilon_E G_I(u) Q(G_E, u) + \varepsilon_I G_E(u) Q(G_I, u) - (\alpha \varepsilon_E c + \beta \varepsilon_I c) G_E(u) G_I(u) e^{g_L(u-t)/c} \right] du$$

由于 $\varepsilon_I = -10$ mV 和 $\varepsilon_E = 70$ mV 相比较几乎小了一个量级,因此我们可以进一步简化得

$$SC \approx -\frac{\varepsilon_E}{c^2} \int_0^t \left[G_I(u) Q(G_E, u) - \alpha c G_E(u) G_I(u) e^{g_L(u-t)/c} \right] du.$$

<u>- 88</u> ---



图 5-7 分流电位与输入时间差的关系.固定抑制性输入位置,我们分别选择 DIF 神经元不同 的 α 值模拟树突近端 (蓝色方块) 和树突远端 (红色圆圈) 的兴奋性输入.插图:生物实验结 果 (图片修改自文献 [59]).

Fig 5–7 SC vs. the relative time delay between IPSP and EPSP. For a fixed inhibitory input site, we choose two different α values representing two input sites for excitation: one corresponds to the distal dendrite (red circle online) and the other corresponds to the proximal dendrite (blue square online). Inset: experimental measurement (Figure is modified from Ref. [59]).

从而 SC 几乎与 ε_I 无关. DIF 模型的数值计算结果表明与实验结果一致, 如 图5-8所示.

5.2.6 模型预测

目前我们的 DIF 模型可以解释已有的大量实验现象, 但其真实性还有待生物实验去进一步验证. 根据 DIF 模型, 我们可以有如下可被生物实验验证的理论预测:

首先,分流系数 κ^* 和 κ^M 在时间 $t \to 0$ 时的渐近行为非常不同. 如图**5–9**所 示, 当 $t \to 0$ 时, κ^* 趋于一个常数, 然而, κ^M 趋于无穷. 根据式 (**5–17**), κ^* 和 κ^M 的差别项为

$$\frac{\alpha C \int_0^t G_E(u) G_I(u) e^{G_L(u-t)/C} du}{\varepsilon_I Q(G_I, t) Q(G_E, t)},$$
(5-20)

我们把它称为余项 (remainder). 当 $t \to 0$ 时, 分子的阶数为 ~ t^3 且分母的阶数为 ~ t^4 , 因此余项会以阶数 ~ t^{-1} 渐近趋于无穷. 在实验中, 我们可以通过测量输入



图 5-8 分流电位与抑制性反转电位无关.当 DIF 神经元抑制性反转电位 (又称驱动力,DE) 从 -10mV 变为 0mV, SC 几乎为常数. 插图: 生物实验结果 (图片修改自文献 [59]).

Fig 5–8 SC is not affected by changing inhibitory reversal potential in the DIF neuron. SC does not change much if the driving force (DF) for IPSP is changed from -10mV to 0mV. Inset: experimental measurement (modified from Ref. [59]).

开始一小段时间内的 EPSP, IPSP, SSP, 随后计算 κ 随时间变化的曲线观察其渐近行为. 需注意, 该实验存在一定困难性, 因为在 t = 0 附近, 测量得到的膜电位幅值较小, 信噪比较小, 可能对计算 κ 曲线有较大的误差.

其次,如之前所分析,产生双线性树突整合法则的内在原因是兴奋性和抑制性电导的乘积.因此我们可以通过高时间分辨率的膜电位记录技术^[76],根据差分离散 DIF 模型 (5–18) 计算得到电导 *G_E*, *G_I* 和 *G_S* 来检验它们是否满足如下树突整合法则

$$G_S \approx G_E + G_I + \alpha G_E G_I. \tag{5-21}$$

再次,由于非线性树突整合是由于突触输入引起,由于突触电流为电导和膜电位的乘积形式,使得 DIF 模型 (5–18) 具有非线性的输入输出关系. 然而在实验中当我们用外部电流刺激代替突触电导输入,根据 DIF 模型我们预测分流电位 SC 将会消失, SSP 为 EPSP 和 IPSP 的线性加和.

最后,根据分流系数 κ^M 的表达式 (5–16),我们可以看到 κ 的值来自两个部分的贡献,其中一个部分来自胞体 κ*.因此在实验中,若我们在胞体上给予突触输入,我们预期可以看到双线性的树突整合法则 (5–5).

虽然我们尚未进行生物学实验对以上模型预测进行检验,但是我们对具有



图 5-9 κ^{M} 和 κ^{*} 的渐近行为. 当时间趋于 0 时, κ^{M} (红色) 和余项 $\kappa^{M} - \kappa^{*}$ (蓝色) 将趋于无 穷, 而 κ^{*} (绿色) 将趋于有限值. 插图: 根据式 (5-20) 计算得余项 (蓝色) 与其渐近解 $\frac{1}{t}$ (红色) 完全重合.

Fig 5–9 The asymptotic behaviors of κ^M and κ^* . When time goes to zero, κ^M (red) and the remainder term defined as $\kappa^M - \kappa^*$ (blue) tend to infinity, whereas, κ^* (green) approaches a finite value. Inset: The remainder term (blue) from Eq. (5–20) overlaps with its asymptotic solution (red) which is $\frac{1}{t}$.

空间结构的两节段神经元模型的数值计算结果逐一验证了上述预言,如图 5-10 所示.因此, DIF 模型可以唯象地描述空间神经元模型以及具有复杂空间形态的 真实神经元的树突整合现象.



图 5-10 DIF 模型预测数值验证. (A) 由两节段神经元模型 (T-C) 计算的 κ 曲线 (蓝色) 和由 DIF 模型计算的 κ 曲线基本重合. (B) 电导的树突整合法则在 EPSP 到达峰值的时刻成立. 插图:在其它时刻斜率 α 随时间的变化近似为常数. (C) 当神经元接收兴奋和抑制的电流 输入时,分流电位消失. (D) 当突触输入给在胞体时,树突整合法则仍成立. 以上结果均由 两节段模型计算得到,其参数可见表 3-1,对于 (A-C),树突输入的位置为 $x_E = 300 \mu m$ 和 $x_I = 240 \mu m$.

Fig 5–10 Numerical verification of the DIF model prediction. (A) κ curve computed by the twocompartment neuron model (T-C, marked in blue) is almost overlap with the one predicted by DIF model (red). (B) Bilinear integration rule holds for conductances at the time when EPSP reaches its peak. (inset: the slope α is a constant as time changes) (C) The SC term disappears when a pair of depolarized and hyperpolarized current are injected at dendrites. (D) Bilinear integration rule holds when synaptic inputs are given at soma. Parameters used in the two-compartment model can be found in Table 3–1. Synaptic inputs are given at the location $x_E = 300 \mu m$ and $x_I = 240 \mu m$ for (A-C).

第六章 广义树突整合点模型

在第五章中,我们提出了 DIF 模型,并通过理论分析和数值计算证明它能够 简单而精确地描述一对兴奋和抑制输入的树突整合实验现象^[59].注意到 DIF 模 型中只有一个自由参数 α 反应一对兴奋 -抑制输入在真实神经元树突上的位置, 其取值由 EPSP 到达峰值时的分流系数 κ 的大小决定.因此,DIF 模型能否精确 描述神经元树突整合时膜电位随时间演化的全过程仍有待研究.在本章中,我们 将讨论如何将广义的时空树突整合现象有效地包含到点模型中.特别地,我们用 两节段神经元模型来模拟具有空间结构的真实神经元,并将其胞体处加和膜电 位作为标准评价不同的点模型.当神经元胞体忽略钠钾离子通道时,我们将研究 DIF 模型产生的膜电位预测两节段模型产生的膜电位精度,并与 IF 模型产生的 膜电位进行对比;当神经元胞体考虑钠钾离子通道时,我们将研究修正的 HH 模 型 —DHH 模型产生的膜电位预测两节段模型产生的膜电位精度,并与 HH 模型 产生的膜电位进行对比.我们强调 DHH 模型比 HH 模型能更精确地描述两节段 模型的阈下膜电位以及其动作电位产生时间,因此适用于替代具有树突结构的 神经元网络大尺度计算模拟,在准确刻画神经元空间输入整合信息的同时可显 著降低计算复杂度.

6.1 DIF 模型

在本章节中,我们首先考虑没有钠钾离子通道的被动神经元细胞体.我们用 两节段模型来模拟具有空间结构的真实神经元,并将其产生的膜电位作为标准, 与 DIF 模型以及 IF 模型产生的膜电位进行比较,从而评价 DIF 模型对树突整合 描述的精度.对于上述三个被动神经元模型的数值模拟参数选取见表 6-1.

6.1.1 兴奋 -抑制

我们首先考虑一对兴奋和抑制输入的树突整合情况.此时对应的两节段模型描述如下(模型的详细描述可见章节2.2.2)

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E,I} f_q g_q (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_q) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

<u>-93</u>

Table 6–1 Parameters for passive neuron models.			
参数	描述	数值	单位
с	细胞膜电容	1.0	$\mu { m F} \cdot { m cm}^{-2}$
g_L	渗漏电导	0.05	$mS\cdot \mathrm{cm}^{-2}$
ε_L	渗漏反转电位	-70	mV
ε_E	兴奋性反转电位	0	mV
ε_I	抑制性反转电位	-80	mV
d_s	胞体直径	30	μm
r_a	细胞质电阻率	100	Ωcm
l	树突长度	600	μm
d	树突直径	1	μm
σ_{Er}	兴奋性电导上升时间常数	5	ms
σ_{Ed}	兴奋性电导下降时间常数	7.8	ms
σ_{Ir}	抑制性电导上升时间常数	6	ms
σ_{Id}	抑制性电导下降时间常数	18	ms

表 6-1 被动神经元模型参数.

其中 v 为神经元膜电位 (相对于静息膜电位), c 为细胞膜单位面积的电容, r_a 为 细胞质轴向电阻率, 以及 g_L 为单位面积的渗漏电导. f_E 和 f_I 分别为兴奋性和抑制性输入的强度. g_E 和 g_I 为归一化的兴奋性和抑制性单位电导, 其数学形式可参见章节 3.2.1. ε_E 和 ε_I 分别为兴奋性和抑制性反转电位.

根据章节2.2.2,则该模型的边界条件如下

$$\frac{\partial v}{\partial x}\Big|_{x=l} = 0,$$

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left.\frac{\partial v}{\partial x}\right|_{x=0},$$

其中 S 为细胞体表面积. 对于一个处于静息态的神经元, 初值条件为

v(x,0) = 0.

若给定兴奋性输入的时间 t_E , 输入的位置 x_E 以及输入的强度 f_E , 同时给定抑制性输入的时间 t_I , 输入的位置 x_I 以及输入的强度 f_I , 我们可以分别记录得到

EPSP, IPSP, 和 SSP. 当只有兴奋性输入或抑制性输入时, 根据两节段模型中记录 到的胞体膜电位 v, 我们可以通过差分离散如下 IF 模型 (G_E 或 G_I 为 0)

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - G_E(v - \varepsilon_E) - G_I(v - \varepsilon_I)$$

计算得到等效的电导 G_E 或 G_I. 注意到当只有单个输入时 DIF 模型和 IF 模型 具有完全相同的形式,等效的电导保证了当只有单个输入时,DIF 模型和 IF 模型 产生的 EPSP/IPSP 和两节段模型在胞体处产生的 EPSP/IPSP 完全一致. 随后我 们通过记录的 SSP 数据,以及等效电导 G_E, G_I,利用差分进化算法 ^[101] 拟合 DIF 模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - G_E(1 + \alpha^{EI}G_I)(v - \varepsilon_E) - G_I(v - \varepsilon_I),$$

中的参数 α^{EI} . 该算法选取的 α^{EI} 使得 DIF 模型产生的 SSP 与两节段模型产生的 SSP 均方误差最小. 系数 α^{EI} 也可以由两节段模型中 EPSP 到达峰值时刻的 分流系数 κ 决定, 数值计算表明两种方法选取的 α^{EI} 差别很小. 至此 DIF 模型中 已没有任何自由参数. 最后我们比较在其它输入强度 f_E , f_I 下, 两节段模型, DIF 模型, 以及 IF 模型产生的加和膜电位 SSP 之间的差异.

对于同时输入的情形 ($t_E = t_I$), 如图6–1.A 所示, DIF 模型产生的 SSP 与两 节段模型产生的 SSP 十分接近. 然而, IF 模型产生的 SSP 在其峰值的时刻与两 节段模型的 SSP 误差可达 1mV. 对于较小的输入强度, IF 模型与两节段模型 SSP 的相对误差甚至会达到 100%. 此外, 对于两节段模型上固定的一对输入位置, DIF 模型中拟合得到的系数 α^{EI} 几乎为常数, 不随着 f_E 和 f_I 的变化而剧烈变 化. 通过改变 EPSP 幅值 (1 到 8mV) 和 IPSP 幅值 (-1mV 到 -4mV), 我们可以拟 合得到不同的 α^{EI} 大小. 如图6–1.B 所示, α^{EI} 的波动范围 (误差条表示 1 个标准 差) 非常小. 如之前所讨论, 神经元通常接收的输入并非同时. 固定在同时输入情 况下拟合得到的 α^{EI} 值, DIF 模型仍可以准确描述在非同时输入情形下两节段 模型所产生的 SSP, 如图6–2所示. 因此, 在固定一对兴奋和抑制输入的空间位置 后, 我们只需要拟合 DIF 模型中一个自由参数 α^{EI} 就可以准确描述同时以及非 同时输入时间下两节段模型产生的 SSP. 从图6–1和图6–2可以看到, DIF 模型比 IF 模型的精度显著更高.



图 6-1 兴奋 -抑制同时情形 DIF 模型的评价. (A) DIF 模型产生的 SSP (红色虚线) 和两节段 (T-C) 模型产生的 SSP (蓝色实线) 几乎重合,而 IF 模型产生的 SSP (红色实线) 和两节段模 型产生的 SSP 最大误差约 50%. 在两节段模型中输入位置为 $x_E = 540 \mu m, x_I = 480 \mu m$. (B) 固定抑制性输入位置, α^{EI} 关于兴奋性输入位置的函数. 4 条曲线对应着 4 个不同的抑制性 输入位置 (数值虚线且标记为不同颜色). 误差条表示 1 个标准差.

Fig 6–1 The performance of the DIF model with a pair of concurrent excitatory and inhibitory inputs. (A) The SSP predicted by the DIF model (dash red) is almost overlap with the one produced by the two-compartment (T-C) model (blue). The difference between the SSP produced by the IF model (red solid) and by the two-compartment model is approximately 50%. Stimuli are performed at the locations $x_E = 540 \mu \text{m}$ and $x_I = 480 \mu \text{m}$. (B) The spatial profile of the coefficient α^{EI} as a function of excitatory input location. Four different inhibitory locations are fixed (colored dash lines). Error bar is one standard deviation.

6.1.2 兴奋 -兴奋

在两节段模型树突上 $x = x_{E1}$ 的位置 $t = t_{E1}$ 的时间给其一个输入强度为 f_{E1} 的兴奋性输入,同时在树突上 $x = x_{E2}$ 的位置 $t = t_{E2}$ 的时间给其另一个输入强度为 f_{E2} 的兴奋性输入,细胞膜电位的动力学遵循以下电缆方程

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E1,E2} f_q g_q (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_E) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

同时有边界条件

$$\frac{\partial v}{\partial x}\Big|_{x=l} = 0,$$

-96-



图 6-2 兴奋 -抑制非同时情形 DIF 模型的评价. 兴奋性输入时间与抑制性输入时间差分别 为 (A) 10ms (B) 30ms (C) 50ms (D) -10ms (E) -30ms (F) -50ms. (A-F) 在两节段 (T-C) 模型中 输入位置分别为 $x_E = 540 \mu m, x_I = 480 \mu m$.

Fig 6–2 The performance of the DIF model with a pair of nonconcurrent excitatory and inhibitory inputs. The arrival time difference between the excitatory and the inhibitory input is (A) 10ms (B) 30ms (C) 50ms (D) -10ms (E) -30ms (F) -50ms. (A-F) The input locations in the two-compartment (T-C) model are given at $x_E = 540 \mu m$, $x_I = 480 \mu m$.

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0}$$

和初值条件

$$v(x,0) = 0.$$

通过求解两节段模型,我们可以分别得到 EPSP₁, EPSP₂,和 SSP. 当只有一个兴奋性输入时,根据两节段模型中记录到的胞体膜电位 v,我们可以通过差分离散如下 IF 模型 (*G*_{E1} 或 *G*_{E2} 为 0)

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - G_{E1}(v - \varepsilon_E) - G_{E2}(v - \varepsilon_E)$$

计算得到等效的电导 *G*_{E1} 或 *G*_{E2}. 随后我们通过记录的 SSP 数据, 利用微分进化 算法^[101] 拟合 DIF 模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - (G_{E1} + G_{E2} + \alpha^{EE}G_{E1}G_{E2})(v - \varepsilon_E)$$

中的参数 α^{EE} . 最后我们比较在其它输入强度 f_{E1} , f_{E2} 下, 两节段模型, DIF 模型, 以及 IF 模型三者产生的 SSP 差异.

如图6-3.A 所示, DIF 模型产生的 SSP 与两节段模型产生的 SSP 几乎完全 重合. 然而 IF 模型产生的 SSP 在其峰值的时刻与两节段模型的 SSP 误差约为 0.3mV. 通过随机改变两个 EPSP 的幅值 (1 到 5mV), 我们可以拟合得到不同的 α^{EE} 大小. 如图6-3.B 所示, α^{EE} 的波动范围非常小. 此外, DIF 模型可以准确描 述在非同时输入情形下两节段模型所产生的 SSP, 如图6-3.C-D 所示. 然而, 当两 个兴奋性输入的时间差变大时, 树突整合的效应逐渐变小. 因此对于两个输入时 间差较大的兴奋性输入整合, DIF 和 IF 模型产生的结果几乎相同, 如图6-3.D 所 示.

6.1.3 抑制 -抑制

在两节段模型树突上 $x = x_{I1}$ 的位置 $t = t_{I1}$ 的时间给其一个输入强度为 f_{I1} 的抑制性输入,并在在树突上 $x = x_{I2}$ 的位置 $t = t_{I2}$ 的时间给其另一个输入 强度为 f_{I2} 的抑制性输入,细胞膜电位的动力学遵循以下电缆方程

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=I1,I2} f_q g_q (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_I) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

同时有边界条件

$$\frac{\partial v}{\partial x}\Big|_{x=l} = 0,$$

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left.\frac{\partial v}{\partial x}\right|_{x=0},$$

和初值条件

$$v(x,0) = 0.$$

通过求解上述两节段模型,我们可以分别记录得到 IPSP₁, IPSP₂,和 SSP. 当只有 一个抑制性输入时,根据两节段模型中记录到的胞体膜电位 v,我们可以通过差



图 6-3 兴奋 -兴奋情形 DIF 模型评价. (A) 两个 EPSP (灰色) 同时到达胞体处. (B) 固定其中 一个 EPSP 位置, 系数 α^{EE} 关于另一个 EPSP 位置的函数关系. 三个不同的兴奋性输入固定 位置用竖直虚线和不同颜色加以区分. 误差条表示 1 个标准差. (C) 其中一个 EPSP 比另一 个 EPSP 提前 10ms 到达胞体处. (D) 其中一个 EPSP 比另一个 EPSP 提前 30ms 到达胞体处. (A,C,D) 两节段模型 (T-C) 中两个兴奋性输入位置分别位于距离胞体 420 μ m 和 450 μ m 处. Fig 6–3 The performance of the DIF model with a pair of excitatory inputs. (A) Two EPSPs arrive at the soma simultaneously. (B) For a fixed excitatory input location, the coefficient α^{EE} as a function of the the other excitatory input location. Three different fixed locations are marked by colored dash lines. Error bar indicates one standard deviation. (C) One EPSP arrives at the soma 10ms earlier than the other one. (D) One EPSP arrives at the soma 30ms earlier than the other one. (A,C,D) Legend is shared. Two excitatory inputs in the two-compartment (T-C) model are given at 420 μ m and 450 μ m away from the soma, respectively.

分离散如下 IF 模型 (G₁₁ 或 G₁₂ 为 0)

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - G_{I1}(v - \varepsilon_I) - G_{I2}(v - \varepsilon_I),$$

计算得到等效的电导 G_{I1} 或 G_{I2}. 随后我们通过记录的 SSP 数据, 利用微分进化 算法^[101] 拟合 DIF 模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - (G_{I1} + G_{I2} + \alpha^{II}G_{I1}G_{I2})(v - \varepsilon_I)$$

中的参数 α^{II} . 最后我们比较在其它输入强度 f_{I1}, f_{I2} 下, 两节段模型, DIF 模型, U及 IF 模型三者产生的 SSP 差异.

如图6-4.A 所示, DIF 模型产生的 SSP 与两节段模型产生的 SSP 几乎完全重 合. 然而 IF 模型产生的 SSP 在峰值的时刻与两节段模型的 SSP 误差可达 0.5mV. 通过随机改变两个 IPSP 的幅值 (-1 到 -2mV), 我们可以拟合得到不同的 α^{II} 大 小. 如图6-4.B 所示, α^{II} 的波动范围非常小. 此外, DIF 模型可以准确描述在非同 时输入情形下两节段模型所产生的 SSP, 如图6-4.C-D 所示. 然而, 当两个抑制性 输入的时间差变大时, 树突整合的效应逐渐变小.

6.2 DHH 模型

由于神经元对信息的处理最终通过动作电位的形式在神经网络中传递,因此在本章节中,我们考虑有钠钾离子通道的主动神经元细胞体.我们首先将 DIF 模型中突触电流的形式结合到 HH 模型中,得到修正的 HH 模型 — DHH (Dendritic-integration-rule-based HH, DHH) 模型.我们随后用具有主动胞体的两 节段模型来模拟具有空间结构的真实神经元,并将其产生的膜电位作为标准,与 DHH 模型以及 HH 模型产生的膜电位进行比较,从而评价 DHH 模型对树突整 合描述的精度,特别地,我们将研究 DHH 模型对神经元放电时间的描述精度.对 于上述三个主动神经元模型的数值模拟参数选取见表 6-2.

6.2.1 兴奋 -抑制

我们首先考虑一对兴奋和抑制输入的树突整合情况.若我们给定兴奋性输入的时间 t_E ,输入的位置 x_E 以及输入的强度 f_E ,同时给定抑制性输入的时间



图 6-4 抑制 -抑制情形 DIF 模型评价. (A) 两个 IPSP (灰色) 同时到达胞体处. (B) 固定其中 一个 IPSP 位置,系数 α^{II} 关于另一个 IPSP 位置的函数关系. 三个不同的抑制性输入固定 位置用竖直虚线和不同颜色加以区分. 误差条表示 1 个标准差. (C) 其中一个 IPSP 比另一 个 IPSP 提前 10ms 到达胞体处. (D) 其中一个 IPSP 比另一个 IPSP 提前 30ms 到达胞体处. (A,C,D) 两节段模型 (T-C) 中两个抑制性输入位置分别位于距离胞体 420 μ m 和 450 μ m 处. Fig 6-4 The performance of the DIF model with a pair of inhibitory inputs. (A) Two IPSPs arrive at the soma simultaneously. (B) For a fixed inhibitory input location, the coefficient α^{II} as a function of the the other inhibitory input location. Three different fixed locations are marked by colored dash lines. Error bar indicates one standard deviation. (C) One IPSP arrives at the soma 10ms earlier than the other one. (D) One IPSP arrives at the soma 30ms earlier than the other one. (A,C,D) Legend is shared. Two inhibitory inputs in the two-compartment (T-C) model are given at 420 μ m and 450 μ m away from the soma, respectively.

<u>-101</u>

Table 6–2 Parameters for active neuron models.			
参数	描述	数值	单位
с	细胞膜电容	1.0	$\mu { m F} \cdot { m cm}^{-2}$
g_L	渗漏电导	0.3	$mS\cdot {\rm cm}^{-2}$
ε_L	渗漏反转电位	-54.4	mV
g_{Na}	钠离子电导峰值	120	$mS\cdot {\rm cm}^{-2}$
g_K	钾离子电导峰值	36	$mS\cdot {\rm cm}^{-2}$
ε_{Na}	钠离子反转电位	50	mV
ε_K	钾离子反转电位	-77	mV
ε_E	兴奋性反转电位	0	mV
ε_I	抑制性反转电位	-80	mV
d_s	胞体直径	30	μm
r_a	细胞质电阻率	100	Ωcm
l	树突长度	600	μm
d	树突直径	1	μm
σ_{Er}	兴奋性电导上升时间常数	5	ms
σ_{Ed}	兴奋性电导下降时间常数	7.8	ms
σ_{Ir}	抑制性电导上升时间常数	6	ms
σ_{Id}	抑制性电导下降时间常数	18	ms

表 6-2 主动神经元模型参数.

t_I, 输入的位置 x_I 以及输入的强度 f_I, 则对应的两节段模型描述如下

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E,I} f_q g_q (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_q) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2},$$

以及模型的边界条件如下

$$\left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=l} = 0,$$

 $c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) - g_{Na}(v(0,t) - E_{Na}) - g_K(v(0,t) - E_K) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0}.$

其中 g_{Na}和 g_K分别为钠离子和钾离子电导,其形式见章节2.1.1.E_{Na}和 E_K分别 为钠离子和钾离子反转电位.与被动的两节段模型不同的是,该模型考虑了胞体 处的钠钾离子电流.对于一个处于静息态的神经元,初值条件为

$$v(x,0) = 0.$$

通过求解上述方程,我们可以分别得到 EPSP, IPSP,和 SSP.当只有兴奋性输入或抑制性输入时,根据两节段模型中记录到的胞体膜电位 v,我们可以通过差分离散如下 HH 模型 (G_E 或 G_I 为 0)

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) - G_E(v - \varepsilon_E) - G_I(v - \varepsilon_I),$$

计算得到等效的电导 G_E 或 G_I . 随后我们通过记录的 SSP 数据, 利用微分进化 算法^[101] 拟合 DHH 模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v-\varepsilon_L) - g_{Na}(v-E_{Na}) - g_K(v-E_K) - G_E(1+\alpha^{EI}G_I)(v-\varepsilon_E) - G_I(v-\varepsilon_I),$$

中的参数 α^{EI} . 最后我们比较在其它输入强度 f_E , f_I 下, 两节段模型, DHH 模型, 以及 HH 模型三者产生的 SSP 差异.

对于同时输入的情形 ($t_E = t_I$), 如图6–5.A 所示, DHH 模型产生的 SSP 与 两节段模型产生的 SSP 十分接近. 然而,HH 模型产生的 SSP 在其峰值的时刻与 两节段模型的 SSP 误差约为 50%. 此外, 对于两节段模型上固定的一对输入位 置, DHH 模型中拟合得到的系数 α^{EI} 几乎为常数, 不随着 f_E 和 f_I 的变化而剧 烈变化. 通过改变 EPSP 和 IPSP 的幅值, 我们可以拟合得到不同的 α^{EI} 大小. 如 图6–1.B 所示, α^{EI} 的波动范围非常小. 如之前所讨论, 神经元通常接收的输入并



图 6-5 兴奋 -抑制同时情形 DHH 模型的评价. (A) DHH 模型产生的 SSP (红色虚线) 和两节 段模型产生的 SSP (蓝线) 几乎重合,而 HH 模型产生的 SSP (红色实线) 和两节段模型产生的 SSP 最大误差约 50%. 在两节段模型 (T-C) 中输入位置为 $x_E = 540 \mu m, x_I = 480 \mu m$. (B) α^{EI} 关于兴奋性输入位置的函数. 4 条曲线对应着 4 个不同的抑制性输入位置 (数值虚线且标记为不同颜色). 误差条表示 1 个标准差.

Fig 6–5 The performance of the DHH model with a pair of concurrent excitatory and inhibitory inputs. (A) The SSP predicted by the DHH model (dash red) is almost overlap with the one produced by the two-compartment (T-C) model (blue). The difference between the SSP produced by the HH model (red solid) and by the two-compartment model is approximately 50%. Stimuli are performed at $x_E = 540 \mu \text{m}$ and $x_I = 480 \mu \text{m}$. (B) The spatial profile of the coefficient α^{EI} as a function of excitatory input location. Four different inhibitory locations in the two-compartment model are fixed (dash lines). Error bar is one standard deviation.

非同时.固定在同时输入情况下拟合得到的 α^{EI} 值,DHH 模型仍可以准确描述 在非同时输入情形下两节段模型所产生的 SSP,如图6-6所示.因此,在固定一对 兴奋和抑制输入的空间位置后,我们只需要拟合 DHH 模型中一个自由参数 α^{EI} 就可以准确描述同时以及非同时输入时间下两节段模型产生的 SSP.从图6-5 和 图6-6可以看到, DHH 模型比 HH 模型的精度显著更高.

6.2.2 兴奋 -兴奋

在两节段模型树突上 $x = x_{E1}$ 的位置 $t = t_{E1}$ 的时间给其一个输入强度为 f_{E1} 的兴奋性输入,并在在树突上 $x = x_{E2}$ 的位置 $t = t_{E2}$ 的时间给其另一个输



图 6-6 兴奋 -抑制非同时情形 DHH 模型的评价. 兴奋性输入时间与抑制性输入时间差分别 为 (A) 10ms (B) 30ms (C) 50ms (D) -10ms (E) -30ms (F) -50ms. (A-F) 在两节段 (T-C) 模型中 输入位置分别为 $x_E = 540 \mu m, x_I = 480 \mu m$.

Fig 6–6 The performance of the DHH model with a pair of nonconcurrent excitatory and inhibitory inputs. The arrival time difference between the excitatory and the inhibitory input is (A) 10ms (B) 30ms (C) 50ms (D) -10ms (E) -30ms (F) -50ms. (A-F) Legend is shared. The input locations in the two-compartment (T-C) model are given at $x_E = 540 \mu m$, $x_I = 480 \mu m$.

入强度为 f_{F2} 的兴奋性输入,则细胞膜电位的动力学遵循以下电缆方程

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=E1,E2} f_q g_q (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_E) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

同时有边界条件

$$\left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=1} = 0,$$

 $c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) - g_{Na}(v(0,t) - E_{Na}) - g_K(v(0,t) - E_K) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0},$ 和初值条件

$$v(x,0) = 0.$$

通过求解上述方程,我们可以分别得到得到 EPSP₁, EPSP₂,和 SSP. 当只有一个 兴奋性输入时,根据两节段模型中记录到的胞体膜电位 v,我们可以通过差分离 散如下 HH 模型 (G_{E1} 或 G_{E2} 为 0)

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) - G_{E1}(v - \varepsilon_E) - G_{E2}(v - \varepsilon_E)$$

计算得到等效的电导 G_{E1} 或 G_{E2}. 随后我们通过记录的 SSP 数据, 利用微分进 化算法^[101] 拟合 DHH 模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) - (G_{E1} + G_{E2} + \alpha^{EE}G_{E1}G_{E2})(v - \varepsilon_E)$$

中的参数 α^{EE} . 最后我们比较在其它输入强度 f_{E1} , f_{E2} 下, 两节段模型, DHH 模型, 以及 HH 模型三者产生的 SSP 差异.

如图6-7.A 所示, DHH 模型产生的 SSP 与两节段模型产生的 SSP 几乎完全 重合. 然而 HH 模型产生的 SSP 在其峰值的时刻与两节段模型的 SSP 误差较 大. 通过随机改变两个 EPSP 的幅值, 我们可以拟合得到不同的 α^{EE} 大小. 如 图6-7.B 所示, α^{EE} 的波动范围非常小. 此外, DHH 模型可以准确描述在非同时 输入情形下两节段模型所产生的 SSP, 如图6-7C-D 所示. 然而, 当两个兴奋性输 入的时间差变大时, 树突整合的效应逐渐变小.

我们随后研究了 DHH 模型对神经元放电的模拟.数值计算表明, DHH 模型 比 HH 模型对神经元放电的时间描述的更为精确.如图6-8.A 所示, DHH 模型可 以精确地预测两节段模型产生的动作电位时间,而 HH 模型预测的放电时间比 两节段模型的放电时间提早了 5ms.此外,如图 6-8.B 所示, HH 模型甚至会错误 地预测出两节段模型中本不该存在的动作电位.



图 6-7 兴奋 -兴奋情形 DHH 模型评价. (A) 两个 EPSP(灰色) 同时到达胞体处 (B) 固定其中 一个 EPSP 位置, 系数 α^{EE} 关于另一个 EPSP 位置的函数关系. 三个不同的兴奋性输入固定 位置用竖直虚线和不同颜色加以区分. 误差条表示 1 个标准差. (C) 其中一个 EPSP 比另一 个 EPSP 提前 10ms 到达胞体处. (D) 其中一个 EPSP 比另一个 EPSP 提前 30ms 到达胞体处. (A,C,D) 在两节段模型 (T-C) 中两个兴奋性输入位置分别位于距离胞体 420µm 和 450µm 处. Fig 6-7 The performance of the DHH model with a pair of excitatory inputs. (A) Two EPSPs arrive at the soma simultaneously. (B) For a fixed excitatory input location, the coefficient α^{EE} as a function of the the other excitatory input location. Three different fixed locations are marked by colored dash lines. Error bar indicates one standard deviation. (C) One EPSP arrives at the soma 10ms earlier than the other one. (D) One EPSP arrives at the soma 30ms earlier than the other one. (A,C,D) Legend is shared. Two excitatory inputs in the two-compartment (T-C) model are given at 420µm and 450µm away from the soma, respectively.



图 6-8 动作电位情形 DHH 模型评价. (A) DHH 模型可以准确预测两节段 (T-C) 模型产生的动作电位时间而 HH 模型的预测时间较提前. (B) HH 模型会错误预测两节段模型中不存在的动作电位. 插图为主图虚线区域的放大. (A, B) 两个兴奋性输入位置分别为 420µm and 450µm.

Fig 6–8 The performance of the DHH model for the action potential case. (A) Spike time in the twocompartment (T-C) model is accurately predicted by the DHH model whereas is predicted earlier by the HH model. (B) The HH model will predict a fake spike. Inset: the zoom in of the dash square region. (A, B) Legend is shared. Two excitatory inputs in the two-compartment model are located at 420μ m and 450μ m.

6.2.3 抑制 -抑制

在两节段模型树突上 $x = x_{I1}$ 的位置 $t = t_{I1}$ 的时间给其一个输入强度为 f_{I1} 的抑制性输入,并在在树突上 $x = x_{I2}$ 的位置 $t = t_{I2}$ 的时间给其另一个输入 强度为 f_{I2} 的抑制性输入,则细胞膜电位的动力学遵循以下电缆方程

$$c\frac{\partial v}{\partial t} = -g_L v - \sum_{q=I1,I2} f_q g_q (t - t_q) \delta(x - x_q) (v - \varepsilon_I) + \frac{d}{4r_a} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

同时有边界条件

$$\left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=l} = 0,$$

$$c\frac{\partial v(0,t)}{\partial t} = -g_L v(0,t) - g_{Na}(v(0,t) - E_{Na}) - g_K(v(0,t) - E_K) + \frac{\pi d^2}{4Sr_a} \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0}$$

和初值条件

v(x,0) = 0.

-108 -

通过求解上述方程,我们可以得到 IPSP₁, IPSP₂,和 SSP. 当只有一个抑制性输入时,根据两节段模型中记录到的胞体膜电位 v,我们可以通过差分离散如下 HH 模型 (*G*₁₁ 或 *G*₁₂ 为 0)

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) - G_{I1}(v - \varepsilon_I) - G_{I2}(v - \varepsilon_I)$$

我们可以计算得到等效的电导 G_{I1} 或 G_{I2}. 随后我们通过记录的 SSP 数据, 利用 微分进化算法^[101] 拟合 DHH 模型

$$c\frac{dv}{dt} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) - (G_{I1} + G_{I2} + \alpha^{II}G_{I1}G_{I2})(v - \varepsilon_I)$$

中的参数 α^{II}. 最后我们比较在其它输入强度 f_{I1}, f_{I2} 下, 两节段模型, DHH 模型, 以及 HH 模型三者产生的 SSP 差异.

如图6-9.A 所示, DHH 模型产生的 SSP 与两节段模型产生的 SSP 几乎完全 重合. 然而 HH 模型产生的 SSP 在其峰值的时刻与两节段模型的 SSP 误差相对 较大. 通过随机改变两个 IPSP 的幅值, 我们可以拟合得到不同的 α^{II} 大小. 如 图6-9.B 所示, α^{II} 的波动范围非常小. 此外, DHH 模型可以准确描述在非同时输 入情形下两节段模型所产生的 SSP, 如图6-9.C 和图 6-9.D 所示. 然而, 当两个抑 制性输入的时间差变大时, 树突整合的效应逐渐变小.

6.3 多个输入

对于两个输入的情况,数值计算结果表明,DIF 模型/DHH 模型比 IF 模型/HH 模型能更精确地描述两节段模型产生的细胞体膜电位. 一般而言,大脑中的神经元通常要接收成千上万个来自相邻神经元的信号输入. 接下来我们来检验 DIF/DHH 模型在接收多个输入的情况下能否仍然准确描述两节段模型中的树突整合效应. 在两节段模型中,我们在 $x_I = 420 \mu m$ 处生成一个参数为 20Hz 的泊松过程,模拟突触前抑制性神经元的多个输入时间序列,同时在 $x_E = 450 \mu m$ 处生成一个参数为 30Hz 的泊松过程,模拟突触前兴奋性神经元的多个输入时间序列, 泊松输入时间序列如图 6–10.D 所示.

我们首先研究多个输入下的 DIF 模型如下,

$$c\frac{dv}{dt} = I_{ion} + I_{syn},$$



图 6–9 抑制 -抑制情形 DHH 模型评价. (A) 两个 IPSP(灰色) 同时到达胞体处 (B) 固定其中 一个 IPSP 位置, 系数 α^{II} 关于另一个 IPSP 位置的函数关系. 三个不同的抑制性输入固定 位置用竖直虚线和不同颜色加以区分. 误差条表示 1 个标准差. (C) 其中一个 IPSP 比另一 个 IPSP 提前 10ms 到达胞体处. (D) 其中一个 IPSP 比另一个 IPSP 提前 30ms 到达胞体处. (A,C,D) 两节段模型 (T-C) 两个抑制性输入位置分别位于距离胞体 420µm 和 450µm 处. Fig 6–9 The performance of the DHH model with a pair of inhibitory inputs. (A) Two IPSPs arrive at the soma simultaneously. (B) For a fixed inhibitory input location, the coefficient α^{II} as a function of the the other inhibitory input location. Three different fixed locations are marked by colored dash lines. Error bar indicates one standard deviation. (C) One IPSP arrives at the soma 10ms earlier than the other one. (D) One IPSP arrives at the soma 30ms earlier than the other one. (A,C,D) Legend is shared. Two inhibitory inputs in the two-compartment (T-C) model are given at 420µm and 450µm away from the soma, respectively.

其中细胞膜上自身离子电流为

$$I_{ion} = -g_L(v - \varepsilon_L),$$

来自其它神经元的突触电流为

$$I_{syn} = -\sum_{i=1}^{m} G_E^i(V - \varepsilon_E) - \sum_{j=1}^{n} G_I^j(V - \varepsilon_I) - \sum_{k=1}^{m} \sum_{l=k}^{m} \alpha_{kl}^{EE} G_E^k G_E^l(V - \varepsilon_E) - \sum_{p=1}^{n} \sum_{q=p}^{n} \alpha_{pq}^{II} G_I^p G_I^q(V - \varepsilon_I) - \sum_{s=1}^{m} \sum_{t=1}^{n} \alpha_{st}^{EI} G_E^s G_I^t(V - \varepsilon_E),$$

其中系数 α_{st}^{EI} , α_{kl}^{EE} 和 α_{pq}^{II} 反映了成对输入的树突整合. 当系数 α_{st}^{EI} , α_{kl}^{EE} 和 α_{pq}^{II} 均为 0 时,DIF 模型退化为 IF 模型.

为简单起见, 我们固定泊松序列输入的强度不变. 对于单个兴奋或抑制输入, 我们通过计算两节段模型, 得到胞体膜电位 EPSP 或 IPSP. 随后我们通过 IF 模型 计算得到单个输入在胞体处的等效电导 G_E 和 G_I . 由于每次输入的强度不变, 只 是时间不同, 计算得到的等效电导 G_E 和 G_I 对所有时刻的输入均成立, 只是开 始时间不同. 接着我们同时给予两节段模型一对兴奋性和抑制性输入分别位于 x_E 和 x_I 处, 通过拟合 DIF 模型产生的 SSP 与两节段模型的 SSP, 我们可以拟合 求得 DIF 模型中系数 α_{st}^{EI} ; 类似地, 若我们同时给予两节段模型一对兴奋性输入 均位于 x_E 处, 通过拟合 DIF 模型产生的 SSP 与两节段模型的 SSP, 我们可以拟 合求得系数 α_{st}^{EE} ; 若我们同时给予两节段模型一对抑制性输入均位于 x_I 处, 通 过拟合 DIF 模型产生的 SSP 与两节段模型一对抑制性输入均位于 x_I 处, 通

对于输入时间为泊松过程的多个输入情形,我们可以分别计算两节段模型,DIF模型以及 IF模型并比较它们对应的 SSP 差异.如图 6-10.A 所示, DIF模型产生的 SSP 能较为准确描述两节段模型的 SSP,而 IF模型产生的 SSP 误差较大.同理,若我们将三个模型的胞体上加入钠钾离子电流,

$$I_{ion} = -g_L(v - \varepsilon_L) - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K),$$

则如图6-10.B 所示, DHH 模型比 HH 模型在描述两节段模型的阈下膜电位时 仍更为精确. 当在一小段时间内神经元接收到的输入较为密集时, DHH 模型 和 HH 模型都将产生较大误差. 然而 DHH 模型的误差仍比 HH 模型的误差 要小. 为了比较 DHH 模型和 HH 模型在描述两节段模型动作电位的准确性,

我们在 *x*_{E1} = 180μm 处给予两节段神经元 20Hz 的兴奋性泊松序列输入, 在 *x*_{E2} = 240μm 处给予两节段神经元 30Hz 的兴奋性泊松序列输入, 同时加大输入 的强度保证神经元可以产生动作电位. 数值计算表明, DHH 模型可以预测两节 段模型产生的所有 5 个动作电位, 误差均在 2ms 以内, 而 HH 模型只能够预测到 其中的 2 个动作电位. 此外, HH 模型预测的动作电位中有 3 个与两节段模型产 生的动作电位时间误差超过 2ms, 另外错误地预测了 4 个两节段模型中本不存 在的动作电位.



图 6-10 多输入情形点模型评价. (A) 给定抑制性和兴奋性泊松输入分别于两节段模型距离 胞体 420µm 和 450µm 处, IF 模型 (黑色), DIF 模型 (红色) 和两节段模型 (蓝色) 的膜电位轨 迹. (B) 给定抑制性和兴奋性泊松输入分别于两节段模型 420um 和 450um 处, HH 模型 (黑 色), DHH 模型 (红色) 和两节段模型 (蓝色) 的膜电位轨迹. (C) 给定两个兴奋性泊松输入分 别于两节段模型 180μm 和 240μm 处, HH 模型 (黑色), DHH 模型 (红色) 和两节段模型 (蓝 色) 的膜电位轨迹. DHH 模型可以准确预测两节段模型产生的全部 5 个动作电位、误差在 2ms 以内. HH 模型只能准确预测其中 2 个动作电位. HH 模型对剩下 3 个动作电位 (标记为 双星)的预测误差超过过 2ms,此外错误预测两节段模型中本不存在的 4 个动作电位 (标记 为单星). (D) 在 (A-C) 中使用的两个参数分别为 20Hz(黑色) 和 30Hz(蓝色) 的泊松时间序列. Fig 6–10 The performance of the point neuron models for multiple inputs. (A) Voltage traces produced by the IF model (black), the DIF model (red) and the passive two-compartment model (blue) given one inhibitory and one excitatory poisson train stimulus at the location $420\mu m$ and $450\mu m$, respectively. (B) Voltage traces produced by the HH model (black), the DHH model (red) and the active two-compartment model (blue) given one inhibitory and one excitatory poisson train stimulus at the location $420\mu m$ and $450\mu m$, respectively. (C) Voltage traces produced by the HH model (black), the DHH model (red) and the active two-compartment model (blue) given two excitatory poisson train stimulus at the location 180 μ m and 240 μ m, respectively. Compared with the spikes produced by the two-compartment model, the DHH model predicts accurately all the five spike timing within 2ms while the HH model only predicts two of them correctly. Three of them are predicted earlier than 2ms (labeled by double star) and four fake spikes are predicted (labeled by single star). (D) Two poisson trains with rate 20Hz (black) and 30Hz (blue) are used in (A-C).

全文总结

在本文中,我们分六个章节介绍了我们关于树突整合理论模拟和分析方面 的工作.其中第一章至第二章为绪论部分,第三章至第六章为作者的研究工作. 现总结如下:

在第一章,我们介绍了基本的神经生理学的知识,包括神经元的基本结构, 以及离子通道,反转电位,静息电位,动作电位等概念.同时我们介绍了关于神经 元接收来自相邻神经元输入时树突整合的一些基本性质,以及目前关于实验和 理论研究树突整合的前沿进展.我们特别指出,在理论分析中,虽然经典的神经 元电缆模型早已被提出并可以成功描述神经元的电活动,树突整合的理论研究 却进展缓慢.理论研究的困难在于神经元模型对外加电流输入为线性系统,可用 格林函数法求解方程;然而对于神经元之间的突触输入为非线性系统,格林函数 法不能直接应用.为了简化数学分析 —规避非线性方程的解析求解,稳态分析 方法以及常值电导输入的被动电缆理论被提出,但这些模型均和真实神经元相 差较大.实验表明真实神经元的输入和膜电位均随着时间演化而改变.同时仿真 神经元的数值模拟和计算可以为我们理论研究树突整合提供不少启示,然而研 究神经元树突整合复杂时空特性的理论工具仍有待发展来帮助我们理解数值计 算的结果.

在第二章,我们介绍了两类描述神经元电生理活动的数学模型.第一类模型 将神经元抽象成体积为零的点,并用等效电路的思想模拟神经元细胞膜电位,我 们称之为点模型,我们以HH模型和IF模型为例.第二类模型将神经元看成体积 有限的树,并将树突部分模拟成具有导电性质的电缆,我们称之为空间模型,我 们以两节段和多节段电缆模型为例.上述模型均可以有效描述神经元电活动的 不同方面,且得到了实验的验证.我们关于树突整合的理论分析基于这两类模型 展开.

在第三章,我们从理论上揭示了近期实验^[59]观察到的树突整合法则的背后 机制.实验^[59]发现,在大鼠海马区锥体神经元的树突主干上若同时给予一对兴 奋性和抑制性输入,在 EPSP 到达峰值的时刻 *t_n*,胞体的膜电位 SSP 可以被近似 为 EPSP, IPSP, 以及它们乘积项的线性加和如下

$$V_S(t_p) = V_E(t_p) + V_I(t_p) + \kappa V_E(t_p) V_I(t_p),$$

其中 κ 为分流系数, 与 EPSP 和 IPSP 的幅值无关. 当固定抑制性输入位置时, κ 关于兴奋性输入位置具有空间不对称性. 目前该树突整合法则背后的机制尚未 被理解. 我们成功地通过数学模型分析解释该现象的机制. 具体来说, 对于两节 段神经元模型, 我们首先求得其格林函数并通过渐近分析求得其渐近解并对其 精度进行数值计算验证. 通过所求的渐近解, 在给定一对兴奋和抑制输入的情况 下, 我们可以解释实验中所观察到的所有现象. 此外, 对于多节段神经元模型, 我 们随后将实验中树突主干上的整合法则推广至更一般的树突分枝上的整合法 则, 并通过仿真椎体神经元数值计算和文献^[59] 报导的生物实验结果对我们理论 进行验证.

在第四章,我们从理论上推广了第三章中实验所发现的的树突整合法则如 下

$$V_S(t) = V_1(t) + V_2 + \kappa(t)V_1(t)V_2(t),$$

其中 V_s 为两个输入均给予时在胞体上记录的加和膜电位, V₁ 和 V₂ 为单个输入 单独给予时在胞体上记录的膜电位, κ 为分流系数函数, 与两个输入的时间和位 置有关, 与输入的强度无关. 根据推广法则的数学形式, 我们称之为双线性法则. 双线性法则可以描述各种类型的时空树突整合, 包括一对兴奋 - 抑制输入, 一对 兴奋 - 兴奋输入, 一对抑制 -抑制输入. 此外, 双线性法则对两个输入之间的任意 时间间隔 (同时或非同时) 均成立, 且适用于神经元从接收输入开始至结束的任 意时间点. 虽然双线性法则基于理想的两节段神经元模型的理论分析推导得到, 但是我们对它进行了仿真椎体神经元数值模拟并设计生物学实验来验证. 结果 表明, 在具有复杂树突结构和主动离子通道的神经元中, 双线性法则仍然成立. 最后我们将描述两个输入树突整合的双线性法则推广至描述多个混合类型输入 树突整合的双线性法则, 并通过仿真神经元的数值计算对其进行验证. 我们指出, 双线性法则可自然地将树突整合过程映射到一个稀疏图上.

在第五章,我们从理论上研究实验^[59]中观察到的树突整合法则能否仅用描述胞体膜电位的点模型加以解释.由于在实验中,树突整合现象通常只在神经元胞体上被研究,因此在理论分析中,树突部分的膜电位可以合理忽略.我们通过理论分析和仿真神经元数值计算表明,IF模型可以成功模拟出双线性法则的形

式且分流系数 κ 与输入的强度无关.为了描述 κ 关于输入位置的空间不对称性,随后我们修正了 IF 模型,提出了全新的 DIF 模型.我们的理论分析和文献^[59]报导的生物实验表明, DIF 模型可以准确地描述实验所观察到的完整的树突整合法则.最后我们通过对 DIF 模型的理论分析,提出了可供实验验证的模型预言.

在第六章,我们系统研究点神经元模型刻画第四章中推广的树突整合时空性质.数值计算表明,对于任何类型的输入,相比较标准的 IF 模型和 HH 模型,我们所提出的 DIF 模型和 DHH 模型均可以更精确地描述具有空间结构的两节段模型产生的树突整合后膜电位.特别地,DHH 模型可以准确地预测两节段模型产生的动作电位时间,而 HH 模型预测的时间误差较大,且容易错误预测本不存在的动作电位.

我们的工作发展了渐近分析的方法首次解析求解带有时空突触输入的电缆 方程,成功解释了实验发现的树突整合现象的机制,同时为理论研究其它树突整 合现象提供了解析工具.此外,我们指出标准点模型描述树突整合过程的不精确 性,并发展了有效点模型来描述树突整合过程.此类模型可以被用于需考虑树突 结构的大尺度神经网络模拟,在保持计算精度的同时显著减少计算复杂度.
参考文献

- WILLIAMS R W, HERRUP K. The control of neuron number[J]. Annual review of neuroscience, 1988, 11(1):423–453.
- [2] AZEVEDO F A, CARVALHO L R, GRINBERG L T, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain[J]. Journal of Comparative Neurology, 2009, 513(5):532–541.
- [3] ZAITSEV A V, POVYSHEVA N V, GONZALEZ-BURGOS G, et al. Electrophysiological classes of layer 2/3 pyramidal cells in monkey prefrontal cortex[J]. Journal of neurophysiology, 2012, 108(2):595.
- [4] GARDEN D L, DODSON P D, O'DONNELL C, et al. Tuning of synaptic integration in the medial entorhinal cortex to the organization of grid cell firing fields[J]. Neuron, 2008, 60(5):875–889.
- [5] VETTER P, ROTH A, HAUSSER M. Propagation of action potentials in dendrites depends on dendritic morphology[J]. Journal of Neurophysiology, 2001, 85(2):926–937.
- [6] WANG Y, GUPTA A, TOLEDO-RODRIGUEZ M, et al. Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex[J]. Cerebral Cortex, 2002, 12(4):395–410.
- [7] CARNEVALE N T, TSAI K Y, CLAIBORNE B J, et al. Comparative electrotonic analysis of three classes of rat hippocampal neurons[J]. Journal of neurophysiology, 1997, 78(2):703–720.
- [8] CAMERON W E, HE F, KALIPATNAPU P, et al. Morphometric analysis of phrenic motoneurons in the cat during postnatal development[J]. Journal of Comparative Neurology, 1991, 314(4):763–776.
- [9] ASCOLI G A, DONOHUE D E, HALAVI M. NeuroMorpho. Org: a central resource for neuronal morphologies[J]. The Journal of Neuroscience, 2007, 27(35):9247–9251.
- [10] ETHERINGTON S J, ATKINSON S E, STUART G J, et al. Synaptic Integration[J]. eLS, 2010.
- [11] HÄUSSER M, MEL B. Dendrites: bug or feature?[J]. Current opinion in neurobiology, 2003, 13(3):372–383.

- [12] LONDON M, HÄUSSER M. Dendritic computation[J]. Annu. Rev. Neurosci., 2005, 28:503–532.
- [13] CUNTZ H, REMME M W, TORBEN-NIELSEN B. The Computing Dendrite[J]. AMC, 10:12.
- [14] ERMENTROUT G B, TERMAN D H. Mathematical foundations of neuroscience[M], Vol. 64.[S.l.]: Springer, 2010.
- [15] GOLDMAN D E. Potential, impedance, and rectification in membranes[J]. The Journal of General Physiology, 1943, 27(1):37–60.
- [16] HODGKIN A L, KATZ B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid[J]. The Journal of physiology, 1949, 108(1):37.
- [17] TUCKWELL H C. Introduction to theoretical neurobiology[M], Vol. 8.[S.1.]: Cambridge University Press, 2005.
- [18] COLBERT C M, JOHNSTON D. Axonal action-potential initiation and Na+ channel densities in the soma and axon initial segment of subicular pyramidal neurons[J]. The Journal of neuroscience, 1996, 16(21):6676–6686.
- [19] STUART G, SPRUSTON N, SAKMANN B, et al. Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS[J]. Trends in neurosciences, 1997, 20(3):125–131.
- [20] DEFELIPE J, FARIÑAS I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs[J]. Progress in neurobiology, 1992, 39(6):563–607.
- [21] MAINEN Z F, SEJNOWSKI T J. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons[J]. Nature, 1996, 382(6589):363–366.
- [22] WILLIAMS S R, STUART G J. Role of dendritic synapse location in the control of action potential output[J]. Trends in neurosciences, 2003, 26(3):147–154.
- [23] HÄUSSER M, SPRUSTON N, STUART G J. Diversity and dynamics of dendritic signaling[J]. Science, 2000, 290(5492):739–744.
- [24] LAI H C, JAN L Y. The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2006, 7(7):548–562.
- [25] LIU G. Local structural balance and functional interaction of excitatory and inhibitory synapses in hippocampal dendrites[J]. Nature neuroscience, 2004, 7(4):373–379.

- [26] MAGEE J C. Dendritic integration of excitatory synaptic input[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2000, 1(3):181–190.
- [27] JACK J J, NOBLE D, TSIEN R W. Electric current flow in excitable cells[J]. 1975.
- [28] STUART G, SPRUSTON N, HÄUSSER M. Dendrites[M].[S.1.]: Oxford University Press, 2007.
- [29] CALDWELL J H, SCHALLER K L, LASHER R S, et al. Sodium channel Nav1. 6 is localized at nodes of Ranvier, dendrites, and synapses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97(10):5616–5620.
- [30] JOHNSTON D, HOFFMAN D A, MAGEE J C, et al. Dendritic potassium channels in hippocampal pyramidal neurons[J]. The Journal of physiology, 2000, 525(1):75–81.
- [31] JOHNSTON D, CHRISTIE B R, FRICK A, et al. Active dendrites, potassium channels and synaptic plasticity[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 2003, 358(1432):667–674.
- [32] USOWICZ M M, SUGIMORI M, CHERKSEY B, et al. P-type calcium channels in the somata and dendrites of adult cerebellar Purkinje cells[J]. Neuron, 1992, 9(6):1185–1199.
- [33] MIGLIORE M, SHEPHERD G M. Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2002, 3(5):362–370.
- [34] MAGEE J C, JOHNSTON D. Characterization of single voltage-gated Na+ and Ca2+ channels in apical dendrites of rat CA1 pyramidal neurons.[J]. The Journal of Physiology, 1995, 487(Pt 1):67–90.
- [35] HOFFMAN D A, MAGEE J C, COLBERT C M, et al. K+ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons[J]. Nature, 1997, 387(6636):869–875.
- [36] MIGLIORE M, HOFFMAN D, MAGEE J, et al. Role of an A-type K+ conductance in the backpropagation of action potentials in the dendrites of hippocampal pyramidal neurons[J]. Journal of computational neuroscience, 1999, 7(1):5–15.
- [37] MAGEE J C. Dendritic hyperpolarization-activated currents modify the integrative properties of hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. The Journal of neuroscience, 1998, 18(19):7613–7624.
- [38] GOLDING N L, SPRUSTON N. Dendritic sodium spikes are variable triggers of axonal action potentials in hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. Neuron, 1998, 21(5):1189–1200.

- [39] GOLDING N L, JUNG H Y, MICKUS T, et al. Dendritic calcium spike initiation and repolarization are controlled by distinct potassium channel subtypes in CA1 pyramidal neurons[J]. The Journal of neuroscience, 1999, 19(20):8789–8798.
- [40] JOSIC K, RUBIN J, MATIAS M, et al. Coherent Behavior in Neuronal Networks[M].[S.1.]: Springer, 2009.
- [41] GABBIANI F, KRAPP H G, KOCH C, et al. Multiplicative computation in a visual neuron sensitive to looming[J]. Nature, 2002, 420(6913):320–324.
- [42] ARIEL M, KOGO N. Shunting inhibition in accessory optic system neurons[J]. Journal of neurophysiology, 2005, 93(4):1959–1969.
- [43] CHACRON M J. Nonlinear information processing in a model sensory system[J]. Journal of Neurophysiology, 2006, 95(5):2933–2946.
- [44] DAVID F, LINSTER C, CLELAND T A. Lateral dendritic shunt inhibition can regularize mitral cell spike patterning[J]. Journal of computational neuroscience, 2008, 25(1):25–38.
- [45] MITCHELL S J, SILVER R A. Shunting inhibition modulates neuronal gain during synaptic excitation[J]. Neuron, 2003, 38(3):433–445.
- [46] ATALLAH B V, SCANZIANI M. Instantaneous modulation of gamma oscillation frequency by balancing excitation with inhibition[J]. Neuron, 2009, 62(4):566–577.
- [47] KLAUSBERGER T, SOMOGYI P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations[J]. Science, 2008, 321(5885):53–57.
- [48] DOUGLAS R J, MARTIN K A. Inhibition in cortical circuits[J]. Current Biology, 2009, 19(10):R398–R402.
- [49] TEPPER J M, Koós T, WILSON C J. GABAergic microcircuits in the neostriatum[J]. Trends in neurosciences, 2004, 27(11):662–669.
- [50] THOMSON A M, DEUCHARS J. Synaptic interactions in neocortical local circuits: dual intracellular recordings in vitro.[J]. Cerebral Cortex, 1997, 7(6):510–522.
- [51] MARKRAM H, TOLEDO-RODRIGUEZ M, WANG Y, et al. Interneurons of the neocortical inhibitory system[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2004, 5(10):793–807.
- [52] KAPFER C, GLICKFELD L L, ATALLAH B V, et al. Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex[J]. Nature neuroscience, 2007, 10(6):743–753.

- [53] GIDON A, SEGEV I. Principles governing the operation of synaptic inhibition in dendrites[J]. Neuron, 2012, 75(2):330–341.
- [54] KRNJEVIĆ K, RANDIĆ M, STRAUGHAN D. Nature of a cortical inhibitory process[J]. The Journal of physiology, 1966, 184(1):49–77.
- [55] BLOMFIELD S. Arithmetical operations performed by nerve cells[J]. Brain research, 1974, 69(1):115–124.
- [56] FATT P, KATZ B. The effect of inhibitory nerve impulses on a crustacean muscle fibre[J]. The Journal of physiology, 1953, 121(2):374–389.
- [57] BORG-GRAHAM L J, MONIER C, FREGNAC Y. Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons[J]. Nature, 1998, 393(6683):369–373.
- [58] KOCH C. Biophysics of computation: information processing in single neurons[M].[S.1.]: Oxford university press, 2004.
- [59] HAO J, WANG X D, DAN Y, et al. An arithmetic rule for spatial summation of excitatory and inhibitory inputs in pyramidal neurons[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(51):21906–21911.
- [60] RALL W. Theory of physiological properties of dendrites[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 1962, 96(4):1071–1092.
- [61] RALL W. Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations[M]//. REISS R. Neural Theory and Modeling. Standford: Stanford University Press, 1964:73–97.
- [62] RALL W. The theoretical foundation of dendritic function: selected papers of Wilfrid Rall with commentaries[M].[S.l.]: MIT press, 1995.
- [63] BROWN T H, JOHNSTON D. Voltage-clamp analysis of mossy fiber synaptic input to hippocampal neurons[J]. Journal of neurophysiology, 1983, 50(2):487–507.
- [64] HOLMES W. A continuous cable method for determining the transient potential in passive dendritic trees of known geometry[J]. Biological cybernetics, 1986, 55(2-3):115–124.
- [65] TIMOFEEVA Y, Cox S J, COOMBES S, et al. Democratization in a passive dendritic tree: an analytical investigation[J]. Journal of computational neuroscience, 2008, 25(2):228–244.
- [66] POIRAZI P, BRANNON T, MEL B W. Arithmetic of subthreshold synaptic summation in a model CA1 pyramidal cell[J]. Neuron, 2003, 37(6):977–987.

- [67] POIRAZI P, BRANNON T, MEL B W. Pyramidal neuron as two-layer neural network[J]. Neuron, 2003, 37(6):989–999.
- [68] POLSKY A, MEL B W, SCHILLER J. Computational subunits in thin dendrites of pyramidal cells[J]. Nature neuroscience, 2004, 7(6):621–627.
- [69] LOSONCZY A, MAGEE J C. Integrative properties of radial oblique dendrites in hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. Neuron, 2006, 50(2):291–307.
- [70] SEGEV I, LONDON M. Untangling dendrites with quantitative models[J]. Science, 2000, 290(5492):744–750.
- [71] HILLE B. Ion channels of excitable membranes[M], Vol. 507.[S.l.]: Sinauer Sunderland, MA, 2001.
- [72] DAYAN P, ABBOTT L F. Theoretical neuroscience[M], Vol. 31.[S.l.]: MIT press Cambridge, MA, 2001.
- [73] LAPICQUE L. Recherches quantitatives sur l' excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation[J]. J. Physiol. Pathol. Gen, 1907, 9(1):620–635.
- [74] HODGKIN A L, HUXLEY A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve[J]. The Journal of physiology, 1952, 117(4):500.
- [75] JOHNSTON D, WU S M S, GRAY R. Foundations of cellular neurophysiology[M].[S.l.]: MIT press Cambridge, MA, 1995.
- [76] BADEL L, LEFORT S, BERGER T K, et al. Extracting non-linear integrate-and-fire models from experimental data using dynamic I–V curves[J]. Biological cybernetics, 2008, 99(4-5):361–370.
- [77] CARANDINI M, MECHLER F, LEONARD C S, et al. Spike train encoding by regular-spiking cells of the visual cortex[J]. Journal of Neurophysiology, 1996, 76(5):3425–3441.
- [78] CÓRDOBA A. Dirac combs[J]. letters in mathematical physics, 1989, 17(3):191-196.
- [79] CANNON R, TURNER D, PYAPALI G, et al. An on-line archive of reconstructed hippocampal neurons[J]. Journal of neuroscience methods, 1998, 84(1):49–54.
- [80] DESTEXHE A, MAINEN Z F, SEJNOWSKI T J. An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding[J]. Neural Computation, 1994, 6(1):14–18.

- [81] DESTEXHE A, MAINEN Z F, SEJNOWSKI T J. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism[J]. Journal of computational neuroscience, 1994, 1(3):195–230.
- [82] KOCH C, SEGEV I. Methods in neuronal modeling: from ions to networks[M].[S.1.]: MIT press, 1998.
- [83] STUART G, SPRUSTON N. Determinants of voltage attenuation in neocortical pyramidal neuron dendrites[J]. The Journal of neuroscience, 1998, 18(10):3501–3510.
- [84] NICHOLSON D A, TRANA R, KATZ Y, et al. Distance-dependent differences in synapse number and AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. Neuron, 2006, 50(3):431–442.
- [85] SMITH M A, ELLIS-DAVIES G C, MAGEE J C. Mechanism of the distance-dependent scaling of Schaffer collateral synapses in rat CA1 pyramidal neurons[J]. The Journal of physiology, 2003, 548(1):245–258.
- [86] ANDRÁSFALVY B K, MAGEE J C. Distance-dependent increase in AMPA receptor number in the dendrites of adult hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. The Journal of Neuroscience, 2001, 21(23):9151–9159.
- [87] MAGEE J C, COOK E P. Somatic EPSP amplitude is independent of synapse location in hippocampal pyramidal neurons[J]. Nature neuroscience, 2000, 3(9):895–903.
- [88] CASH S, YUSTE R. Input summation by cultured pyramidal neurons is linear and positionindependent[J]. The Journal of neuroscience, 1998, 18(1):10–15.
- [89] MEGIAS M, EMRI Z, FREUND T, et al. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells[J]. Neuroscience, 2001, 102(3):527–540.
- [90] GRUNER J E, HIRSCH J C, SOTELO C. Ultrastructural features of the isolated suprasylvian gyrus in the cat[J]. Journal of Comparative Neurology, 1974, 154(1):1–27.
- [91] SZENTAGOTHAI J. The use of degeneration methods in the investigation of short neuronal connexions.[J]. Progress in brain research, 1964, 14:1–32.
- [92] STERIADE M, DESCHÊNES M, OAKSON G. Inhibitory processes and interneuronal apparatus in motor cortex during sleep and waking. I. Background firing and responsiveness of pyramidal tract neurons and interneurons.[J]. Journal of neurophysiology, 1974, 37(5):1065–1092.

- [93] STERIADE M. Cortical long-axoned cells and putative interneurons during the sleep-waking cycle[J]. Behavioral and Brain Sciences, 1978, 1(03):465–485.
- [94] FITZHUGH R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane[J]. Biophysical journal, 1961, 1(6):445–466.
- [95] ROSE R, HINDMARSH J. The assembly of ionic currents in a thalamic neuron I. The threedimensional model[J]. Proceedings of the Royal Society of London. B. Biological Sciences, 1989, 237(1288):267–288.
- [96] MORRIS C, LECAR H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber[J]. Biophysical journal, 1981, 35(1):193–213.
- [97] WILSON H R. Simplified dynamics of human and mammalian neocortical neurons[J]. Journal of theoretical biology, 1999, 200(4):375–388.
- [98] SMITH G D, Cox C L, SHERMAN S M, et al. Fourier analysis of sinusoidally driven thalamocortical relay neurons and a minimal integrate-and-fire-or-burst model[J]. Journal of Neurophysiology, 2000, 83(1):588–610.
- [99] IZHIKEVICH E M, et al. Simple model of spiking neurons[J]. IEEE Transactions on neural networks, 2003, 14(6):1569–1572.
- [100] IZHIKEVICH E M. Which model to use for cortical spiking neurons?[J]. IEEE transactions on neural networks, 2004, 15(5):1063–1070.
- [101] STORN R, PRICE K. Differential evolution-a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces[J]. J Global Optim, 1997, 11(4):341–359.
- [102] HESTRIN S, NICOLL R, PERKEL D, et al. Analysis of excitatory synaptic action in pyramidal cells using whole-cell recording from rat hippocampal slices.[J]. The Journal of physiology, 1990, 422(1):203–225.

致 谢

- 特别感谢我的导师蔡申瓯教授和周栋焯教授对本文工作的指导.
- 感谢我的父母李守海先生和赵顺菊女士对我的养育之恩.
- 感谢王卓小朋友的及时出现,给我关心,理解和支持.
- 感谢肖彦洋同学和闵斌博士对本工作的讨论和初稿的阅读.
- 感谢所有曾经帮助过我的老师,同学,家人和朋友们.

蔡申瓯教授不仅是一位好的教授,更是一位真正的科学家.在过去四年中,他所教给我的科学的和科学之外的,我相信将会使我终身受用.特别印象深刻的是,在和蔡老师第一次谈话中,他教我"不要用统计学的观点决定你的人生.不要盲目跟从大众的选择,那样只会让你最后也成为普通人中的一个.即使你做的最好,也只是普通人中最好的."此后,在我每次面临人生选择时,这番话总会帮助我做出至少在目前看来十分正确的决定.我把它放在博士学位论文的致谢部分,以表示对蔡老师的尊敬和感谢.

攻读学位期间发表的学术论文目录

- ZHOU D, LI S, ZHANG XH et.al. Phenomenological incorporation of nonlinear dendritic integration using integrate-and-fire neuronal frameworks[J]. PLoS One, 2013, 8:e53508.
- [2] LI S, ZHOU D, CAI D. Analysis of the dendritic integration of excitatory and inhibitory inputs using cable models[J]. Communications in Mathematical Sciences, accepted.
- [3] LI S, LIU N, ZHANG XH et al. Bilinearity in spatiotemporal integration of synaptic inputs[J]. PLoS Computational Biology, accepted.