

电突触对海马体 CA1 区的尖波涟漪的 动力学补偿机制研究*

杨欣媛^{1,2} 孙晓娟^{1,2†}

(1. 北京邮电大学 理学院, 北京 100876)

(2. 北京邮电大学 数学与信息网络教育部重点实验室, 北京 100876)

摘要 电突触在成人大脑中的占比较少,故有关电突触对神经网络复杂时空放电动力学特性影响的研究相对较少.近年来,越来越多的研究指出,电突触在神经元之间的信息传递、神经环路发育以及神经系统工作机制的理解等方面均发挥着重要作用.CA1 区域的尖波涟漪(sharp wave-ripples, SWR)同步振荡是海马体实现记忆巩固和重放的重要动力学放电特征.当仅包含化学突触的 CA1 神经网络中无法出现 SWR 时,不同神经元之间的电突触是否能诱发 SWR 进而提供相应的补偿,目前尚不清楚.为此,我们构建了一个包含三类神经元[兴奋性锥体神经元(pyramidal cell, PC)、小清蛋白阳性篮细胞(parvalbumin-positive basket cell, PV⁺ BC)、轴突-轴突细胞(axo-axonic cell, AAC)]的海马体 CA1 区的神经网络.研究结果指出,当 CA1 神经网络内的化学突触减弱而无法产生 SWR 同步放电时,PC 中的电突触、PV⁺ BC 中的电突触对 SWR 均有促进作用;且 PC 中的电突触以及两类神经元中都存在电突触时,对 SWR 的补偿最有效.

关键词 电突触, 尖波涟漪, 神经元异质性, 神经动力学模型, 复杂系统建模与调控

中图分类号:U463.33

文献标志码:A

Dynamic Compensation Mechanism of Gap Junctions in CA1 Region of Hippocampus to Sharp Wave-Ripples*

Yang Xinyuan^{1,2} Sun Xiaojuan^{1,2†}

(1. School of Science, Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing 100876, China)

(2. Ministry of Education Key Laboratory of Mathematics and Information Networks,
Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing 100876, China)

Abstract Gap junctions play an important role in the transmission of information between neurons, the development of neural circuits, and the understanding of the working mechanism of the nervous system. The direct coupling between neurons connected by gap junctions may contribute to the synchronization of neuronal firing and the emergence of sharp wave-ripples(SWR), which affect brain functions such as memory consolidation. Because gap junctions are so few in the mature brain, they have been ignored in earlier studies. Considering the heterogeneous characteristics of excitatory and inhibitory neurons, it is unclear whether gap junctions in different neuronal types can provide a corresponding compensatory mechanism for SWR in abnormal networks. In order to explore the above problems, a network of neurons in CA1 region of hippocampus with introduction of gap junctions was constructed, which consisted pyramidal cells(PC), parvalbumin-positive basket cells(PV⁺ BC), and axon-axonic cells(AAC). The results show that when the chemical synapses in CA1 are weakened and cannot generate SWR synchronous

discharge, gap junctions in pyramidal cells and parvalbumin-positive basket cells can promote SWR. The SWR compensation was most effective when gap junctions in pyramidal neurons and in both types of neurons were present.

Key words gap junctions, sharp wave-ripples, neuronal heterogeneity, neuronal dynamical model, modeling and regulation of complex systems

引言

尖波涟漪(sharp wave-ripples, SWR)是一种振幅较大、不规则出现的高频同步网络活动,代表了哺乳动物大脑中最同步的种群模式,与海马体高度同步的神经元放电以及分布式大脑区域的神经活动调节相关.有大量实验研究指出 SWR 与记忆巩固和记忆重放等功能存在密切联系.例如,Joseph 等发现,SWR 在记忆巩固的两个关键期(非快速眼动睡眠期和清醒不动期)最为明显^[1];Carr 等则指出,在 SWR 期间,CA3 和 CA1 的大量空间分布神经元经常重新激活先前的经验,从而完成重要的记忆重放^[2].因此,探究海马体内 CA1 和 CA3 区的 SWR 同步振荡的产生及调控机制具有重要意义.

神经突触作为神经元之间信息交流的桥梁,其复杂而精细的结构与功能对于大脑的信息处理至关重要^[3,4].神经系统内的突触主要有两种类型:化学突触和电突触,这两种突触是正常大脑实现功能所不可缺少的.相较于化学突触,电突触的信息传递方式显得更为直接.它通过神经元之间的间隙连接直接传播离子流与膜电位波动.这种被称为间隙连接的细胞间通道簇将相邻细胞的细胞质直接相连^[5],为电信号的快速传递提供了结构基础.

实验上,研究者们通过药理电突触阻滞剂^[6-8]和电突触的蛋白基因敲除^[9-11]的方式探究了电突触对 SWR 的影响和调控机制.然而,使用电突触阻滞剂的实验发现阻断电突触对 SWR 有很强的抑制作用^[12],而依靠敲除小鼠的电突触蛋白基因的研究并未发现电突触对 SWR 有非常明显的影响^[13,14].因此,电突触对 SWR 的作用还存在一定的争议.

由于海马体 CA1 区包含有多种不同类型的神经元,不同类型神经元中的电突触可能对 SWR 产生不同的作用.为此,我们基于前期所构建的包含有

三类不同神经元集群[锥体神经元(pyramidal cell, PC)、小清蛋白阳性篮细胞(parvalbumin-positive basket cell, PV⁺ BC)和轴突-轴突细胞(axo-axonic cell, AAC)]的 CA1 神经网络模型^[15],重点讨论当神经网络中的化学突触减弱导致此时 SWR 消失时,不同类型神经元集群中的电突触对 CA1 神经网络中 SWR 的补偿机制.

1 神经网络模型

1.1 神经元模型

根据电生理学实验的数据,本文构建了一个包含 8 200 个 PC,242 个 PV⁺ BC 和 80 个 AAC 的 CA1 区神经网络.不同的神经元集群通过化学突触相互连接;在每个神经元群体中,神经元通过化学突触和/或电突触依照一定概率相连.如图 1 所示.

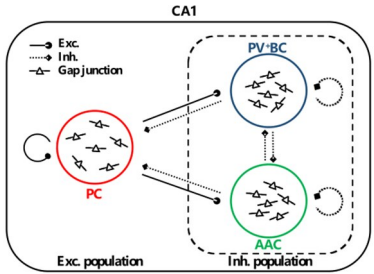


图 1 神经网络结构图
Fig.1 Neuronal network structure

泄露积分放电模型(leaky integrate-and-fire model, L-I&F)作为有效的神经元尖峰模型,可以很好地描述尖峰行为.因此,本文采用 L-I&F 模型来描述兴奋性 PC 和两类中间神经元的动态行为特征.本文构建的神经网络模型由以下相应方程进行描述.

$$C \frac{dV_i}{dt} = g_{\text{leak}} (V_{\text{rest}} - V_i) + I_i(t) \tag{1}$$

$$I_i(t) = I_i^{\text{PC}}(t) + I_i^{\text{BC}}(t) + I_i^{\text{AAC}}(t) + I_i^{\text{GJ}}(t) + I_{\text{ext}} \tag{2}$$

$$I_i^{\text{PC}}(t) = g_i^{\text{PC}}(t)(E_{\text{rev}}^{\text{PC}} - V_i) \quad (3)$$

$$I_i^{\text{BC}}(t) = g_i^{\text{BC}}(t)(E_{\text{rev}}^{\text{BC}} - V_i) \quad (4)$$

$$I_i^{\text{AAC}}(t) = g_i^{\text{AAC}}(t)(E_{\text{rev}}^{\text{AAC}} - V_i) \quad (5)$$

$$I_i^{\text{GJ}} = \sum_{i,j \neq i}^{\# \text{neurons}} g_{\text{GJ}}(V_j - V_i) \quad (6)$$

$$I_{\text{ext}} = I_{\text{bg}} + I_{\text{add}} \quad (7)$$

在这里, V_i 是神经元 i 的膜电位. $C = 200$ pF 是膜电容, $g_{\text{leak}} = 10$ ns 代表神经元电路中的泄漏电导, $V_{\text{rest}} = -60$ mV 代表静止膜电压, $E_{\text{rev}}^{\text{PC}} = 0$ mV, $E_{\text{rev}}^{\text{BC}} = -70$ mV 和 $E_{\text{rev}}^{\text{AAC}} = -70$ mV 分别为三种神经元的反转电位. $I_{\text{bg}} = 200$ pA 是该神经网络中恒定的背景电流. I_{add} 是一种额外的电流, 只将其添加到 PC 中. 在本文中, 神经网络在保持 non-SWR 状态 1 s 或 1.5 s 后, 将 I_{add} 添加到 PC 中并保持 10 ms. 在后续工作中, I_{add} 将作为一个控制参数出现. 在模型中, 当神经元 i 的膜电位达到 -50 mV 的阈值时, 将产生尖峰. 此时, V_i 将重置为静息电位, 并迎来该神经元 i 的不应期, 持续时间为 1 ms.

锥体神经元(PC)的化学突触类型为 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸 (AMPA) 型突触, 两类抑制型中间神经元的化学突触为 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 中的 GABA_A 型突触, 其中, 小清蛋白阳性篮细胞(PV⁺BC)的化学突触记作 GABA_{A-BC}, 轴突-轴突细胞(AAC)的化学突触记作 GABA_{A-AAC}. 从传入突触输入到神经元 i 的突触电导的动力学模型由下述方程表达.

$$\frac{dg_i^{\text{PC}}}{dt} = -\frac{g_i^{\text{PC}}}{\tau^{\text{PC}}} + \sum_{n,j} g_{ij}^{M \rightarrow \text{PC}} \delta(t - t_{n,j} - \tau_M^{\text{PC}}) \quad (8)$$

$$M \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$$

$$\frac{dg_i^{\text{BC}}}{dt} = -\frac{g_i^{\text{BC}}}{\tau^{\text{BC}}} + \sum_{n,j} g_{ij}^{M \rightarrow \text{BC}} \delta(t - t_{n,j} - \tau_M^{\text{PC}}) \quad (9)$$

$$M \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$$

$$\frac{dg_i^{\text{AAC}}}{dt} = -\frac{g_i^{\text{AAC}}}{\tau^{\text{AAC}}} + \sum_{n,j} g_{ij}^{M \rightarrow \text{AAC}} \delta(t - t_{n,j} - \tau_M^{\text{AAC}}) \quad (10)$$

$$M \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$$

在该模型中, 每个神经元的电导随对应的时间常数呈指数衰减, 相应的突触时间常数分别为 $\tau^{\text{PC}} = 2$ ms, $\tau^{\text{BC}} = 1.5$ ms, $\tau^{\text{AAC}} = 4$ ms. $\delta(t - t_{n,j} - \tau_M^X)$ 表示一个狄拉克函数, 当神经元群 M 中的突触前神经元 j 在时刻 $t_{n,j}$ 时对神经元群 X 的突触后神经元 i 产生第 n 个传入尖峰时 ($X \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$, $M \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$), 它为 1; 否则, 它为

0. 因此, $g_{ij}^{M \rightarrow X}$, $X \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$, $M \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$ 描述了由于神经元群 M 中的神经元 j 产生单个尖峰从而导致了神经元群 X 的神经元 i 的电导增加, 定义了时刻 $t_{n,j}$ 时神经元 j 的第 n 个尖峰对该神经元 i 的突触输入贡献. τ_M^X 是突触前尖峰和突触后响应发作之间的延迟时间, 对于所有 $M \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$, $X \in \{\text{PC}, \text{BC}, \text{AAC}\}$, 均将其设定为 1 ms.

1.2 突触可塑性

在本神经网络构建过程中, 对从 PV⁺BC 群到 AAC 群的化学突触引入突触可塑性. 这种突触可塑性是一种调节突触电导的突触抑制机制, 调节 PV⁺BC 到 AAC 的化学突触连接的变化. 设从 PV⁺BC 群的神经元 i 到 AAC 群的神经元 j 的突触电导 $g_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 由 $\omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 这一因子来衡量, $\omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 随着时间的推移演变如下方程描述.

$$\frac{d\omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}}{dt} = \frac{1 - \omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}}{\tau_1} - \sum_N \omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}} \eta_1 \delta(t - t_{n,j}) \quad (11)$$

其中, $\omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 由式(11)描述并且限制在 $[0, 1]$ 内; τ_1 设定为 250 ms, η_1 的值设置为 0.18. 当 PV⁺BC 群中的神经元 j 出现尖峰时, 从 PV⁺BC 群中的神经元 i 到 AAC 群中的神经元 j 的突触电导 $g_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 依照上述方程(11), 以 $\omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ $g_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 的形式发生变化. 根据式(8)~(10), $g_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 的变化引起 g_i^{AAC} 的变化, g_i^{AAC} 从而随 $\omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ $g_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 这一形式的变化而增加. 同时从该时刻起, 来自神经元 j 的所有化学突触对应的衡量因子 $\eta_1 \omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 以 $\omega_{ij}^{\text{BC} \rightarrow \text{AAC}}$ 的形式减小.

1.3 化学突触的连接

神经元群体之间和神经元群体内部的化学突触连接由概率参数 p_{ij} 描述, 该参数代表神经元 i 到神经元 j 的连接概率.

首先, 本文考虑同一神经元群体中的化学突触的连接情况. 对于 PC, 海马体网络中 PC 之间的连接为稀疏连接, 实验值显示概率为 0.92%^[16]. 因此, 在本文中, 将 PC 之间的连接概率设置为 1%, 即 $p_{\text{PP}} = 1\%$. 对于 PV⁺BC, 有实验利用生物胞素标记发现, 在 PV⁺BC 轴突侧枝神经支配区域附近, 其与其他 PV⁺BC 的接触概率达到 40%~60%, 而在 PV⁺BC

轴突旁分支的神经支配区外围,概率则降低至 10%~20%。因此,本文模型中将 PV^+BC 之间的连接概率设置为 20%,即 $p_{BB}=20\%$ 。对于 AAC,连接概率设置为 60%,即 $p_{AA}=60\%$ 。

其次,本文考虑了 PC 和两类抑制型中间神经元之间的化学突触连接。大量实验研究证明,PC 和中间神经元之间的连接是双向的。对于 PC 和 PV^+BC 之间的化学突触连接, Lee 等人的研究表明,在 CA1 区域中 PV^+BC 到 PC 的连接概率为 45%~50%^[17],因此,本文设置 $p_{BP}=50\%$;PC 到 PV^+BC 的连接概率为 16%~48%,本文设置 $p_{PB}=20\%$ 。对于 PC 和 AAC 之间的化学突触连接^[18,19],本文设置 PC 到 AAC 的连接概率 $p_{PA}=1\%$,AAC 到 PC 的连接概率 $p_{AP}=60\%$ 。对于 PV^+BC 和 AAC 之间的化学突触连接^[20],本文设置 PV^+BC 到 AAC 的连接概率 $p_{BA}=20\%$,AAC 到 PV^+BC 的连接概率 $p_{AB}=60\%$ 。

1.4 电突触的连接

电突触是突触中的另一大类型。它的信息传输任务由称为间隙连接的细胞间通道簇介导,这种通道连接两个相邻细胞的内部,从而直接使离子以及细胞内信使和微小代谢物携带的电流能够双向通过。电突触本质上是双向的:当突触前动作电位传播到突触后细胞时,突触后细胞的膜静息电位同时传播到突触前细胞。在大脑发育的早期阶段,电突触起着突出的作用,而随着大脑的成熟,突触中电突触在后期阶段所占比例逐渐减少。例如,在出生后第 5 天到第 12 天,啮齿动物大脑中存在大量的电突触,之后在第 16 天开始急剧减少^[21]。电突触在神经回路中被普遍接受的作用是它们对耦合神经元的同步放电的贡献,因此它们被认为是同步突触^[22]。

对于 PC 之间是否存在电突触的争议^[23], Mercer 等进行的实验证明,CA1 中 PC 之间的电突触比例约为 1/72^[24]。有电生理学实验称,在海马体 CA1 区中有 24%的 PV^+BC 可以清楚地识别到电突触^[25]。基于这些发现,我们将 PC 之间电突触的连接概率设置为 1/75, PV^+BC 之间电突触的连接概率设定为 20%。同时, AAC 之间电突触的连接概率设定为 10%。

1.5 SWR 的定义

在本文中,SWR 状态根据网络中三个神经元群的放电频率来定义和描述。一些电生理学实验记录中记录了 PC、 PV^+BC 和 AAC 这三种神经元在 SWR 状态下的真实放电状态以及频率^[26-29]。在 SWR 期间,PC 和 PV^+BC 通常在纹波(ripple)达到最大振幅时以最大频率放电。此时,PC 群放电平均每秒可达到 43 个尖峰(43 spikes/s), PV^+BC 群放电平均每秒可达到 75 个尖峰(75 spikes/s)。与上述两个神经元群体不同的是, AAC 在 SWR 期间的最大振幅阶段以及锐波(sharp wave)之后的阶段均保持沉默。此时, AAC 的放电频率通常降低到每秒 2 个尖峰(2 spikes/s)以下^[26,27,29]。当神经元网络同时满足上述三个条件时,该网络才能够被认为目前正处于 SWR 状态之中。在前文规定中提到的“每秒平均 43 个尖峰”的定义为种群放电速率(其他描述如“75 spike/s”同样遵守该定义),其通过每个神经元的瞬时放电速率的平均值计算得出,计算的时间窗口是一个高斯光滑窗口,窗口的宽度为 3 ms。

1.6 网络的初始状态

当尚未向 PC 群中添加额外刺激电流 I_{add} 时,本文中构建的神经元网络保持 non-SWR 状态。此时,PC 群和 PV^+BC 群的种群放电频率较低, AAC 群的种群放电率相对 SWR 阶段的种群放电率较高。在 non-SWR 状态下,PC 群的平均放电率约为每秒 5 个尖峰(5 spikes/s), PV^+BC 群的种群放电率在每秒 7 个尖峰(7 spikes/s)左右, AAC 群的种群放电率可以达到每秒约 15 个尖峰(15 spikes/s)。当网络从 non-SWR 向 SWR 转变时,PC 群和 PV^+BC 群的放电率会增加,而此前较为活跃的 AAC 群的放电速率降低。该网络遵循去抑制机制:当 PV^+BC 群被激活时,较为活跃的 AAC 群被抑制,导致 PC 群从抑制中得以释放。当 AAC 群恢复较高活性,而 PC 群和 PV^+BC 群活性降低时(例如向神经网络中添加超极化电流进行干预)时,SWR 终止,网络恢复到 non-SWR 状态。

在除了尚未添加电突触外其他初始条件均相同的神经元网络中,对 PC 群给出一定的额外刺激电流,并观察到网络中三种神经元群的变化。额外

刺激电流 I_{add} 从 0 pA 按照步长 50 pA 开始增加,三个神经元组的网络状态从 non-SWR 状态转变为 SWR 状态.三个神经元群的相应动力学栅格图如图 2 所示,此时 $I_{\text{add}}=800$ pA.图 2 展示了在向 PC 群加入额外刺激电流之前、之中和之后,网络由 non-SWR 转向 SWR 状态的变化过程.同时,经过数值仿真发现, I_{add} 使神经元网络从 non-SWR 转变为 SWR 的最小值约为 148 pA.

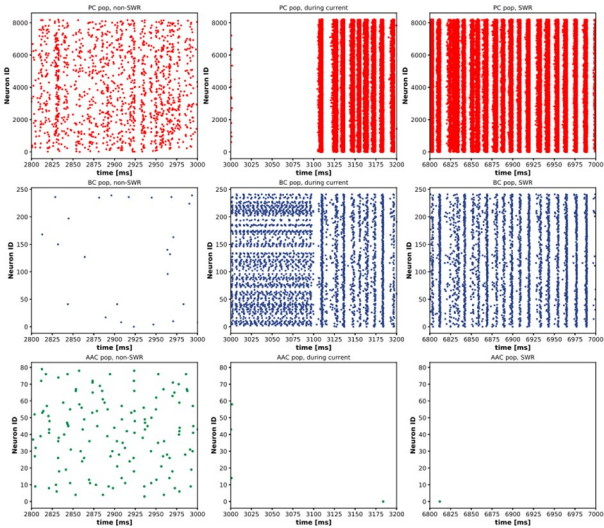


图 2 神经网络的时空放电图
Fig. 2 Spatiotemporal firing patterns of neuronal networks

2 结果

2.1 化学突触异常网络的构建

化学突触电导具有膜电位依赖性,即在动作电位(action potential)的不同时间处于不同膜电位水平,化学突触电导都在变化.例如其在静息电位(resting potential)状态近似为 0,在锋电位(spike potential)期间则会有一个快速地增大,紧接着会有一个失活的过程.若在时刻 t ,神经元 i 与神经元 j 之间(在此 i 与 j 可能属于同一种神经元群,也可能分别来自两个不同的神经元群)的神经递质本应按照当前膜电位水平进行传输,但在单位时间内,运输过程中由于某些原因导致传输效率减慢,此时在模型中便表现为化学突触电导 g 的异常.

在本文中,构建的化学突触异常网络考虑了这样三种情况.第一种是考虑在某一时刻 t 时,由于某些原因,导致突触前神经元 m 向突触后神经元 n 释放的神经递质没有被突触后神经元 n 膜上的 GABA 受体接收.由于本文的探究目的在于电突

触的引入对异常网络的 SWR 提供的补偿机制,因此在化学突触异常网络构建上,选择在所构建的神经网络中减弱 PV^+BC 的 $GABA_{A-BC}$ 化学突触电导 g_i^{BC} ,并按照原电导 g_i^{BC} 的百分比 P_{PV^+BC} (该百分比范围在 $[0,1]$ 区间内)的方式来降低电导值.此时的网络结构如图 3(a)所示.

第二种考虑在某一时刻 t 时,由于某些原因,导致突触前神经元 m 向突触后神经元 n 释放的神经递质没有被突触后神经元 n 膜上的 AMPA 受体接收.在本文所构建的神经网络中表现为 PC 的化学突触电导 g_i^{PC} 的减弱,并按照 g_i^{PC} 原电导的百分比 P_{PC} (该百分比范围在 $[0,1]$ 区间内)的方式来降低电导值.该异常网络结构如图 3(b)所示.

第三种则是考虑在某一时刻 t 时,神经元膜上的 GABA 受体以及 AMPA 受体均出现接收异常现象.在本文所构建的神经网络中表现为 PV^+BC 的 $GABA_{A-BC}$ 化学突触电导 g_i^{BC} 的减弱以及 PC 的 AMPA 化学突触电导 g_i^{PC} 的减弱,并以原电导的

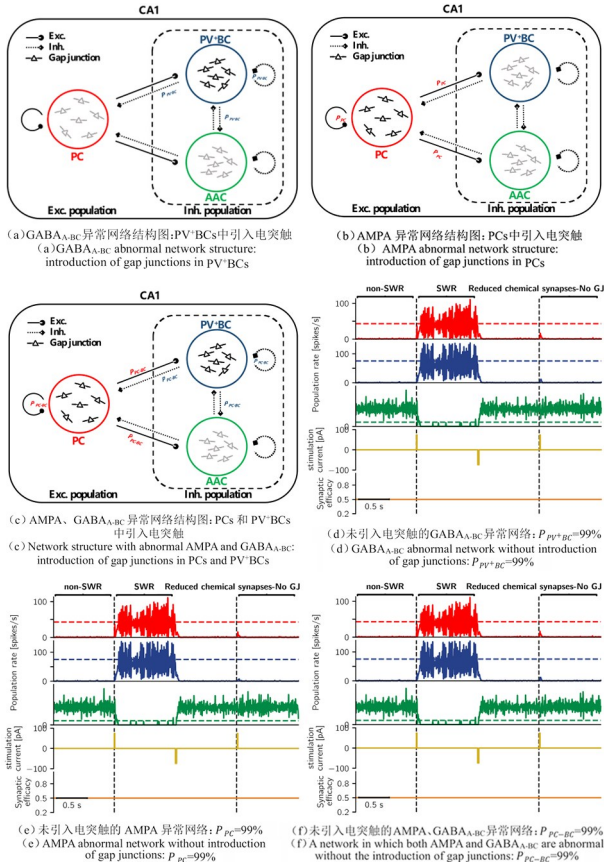


图 3 三类化学突触异常网络及未引入电突触时的异常网络放电状态图

Fig. 3 Diagram of three types of chemical synaptic abnormal networks and their fire state without the introduction of gap junctions
注:在图 3(e)~(f)中,“non-SWR”和“SWR”部分为未引入电突触的网络的状态展示,“Reduced chemical synapses-No GJ”部分为未引入电突触的网络在化学突触出现异常时的状态展示.

百分比 P_{PC+BC} (该百分比范围在 $[0, 1]$ 区间内) 的方式来降低两种神经元群中化学突触的电导值. 该网络结构如图 3(c) 所示.

对于三种引入电突触的异常网络, 在接下来的仿真中额外刺激电流 I_{add} 的绝对值均取在 1.6 节中提到的初始网络激发 SWR 状态所需的额外刺激电流最小值 148 pA. 当未引入电突触的三种网络中化学突触出现异常时, 当下时刻添加 148 pA 的额外刺激电流无法激发 SWR 同步放电现象正常出现. 以减弱百分比取 99% 为例 (即网络中的相应化学突触的电导减弱为原来的 99%), 三类未引入电突触的网络经 148 pA 的额外电流刺激后均无法出现 SWR 状态, 如图 3(d)~(f) 所示.

2.2 小清蛋白阳性篮细胞—GABA_{A-BC} 异常网络

首先, 在未向 PC 群中添加额外刺激电流 I_{add} 时, 模型所构建的原始神经网络保持 non-SWR 状态 1.5 s. 接下来, 在第 1.5 s 时, 向网络添加电流值大小为 148 pA 的额外刺激电流 I_{add} , 刺激时长为 10 ms. 此时神经网络状态由 non-SWR 转向 SWR 状态, PC 与 PV⁺ BC 开始高频放电, AAC 的种群放电率降低至 2 spike/s 以下. 在第 2.5 s 时, 向网络中添加额外刺激电流 $I_{add} = -148$ pA, 刺激时长持续 20 ms, 通过该刺激操作使网络恢复至 non-SWR 状态, 为模拟 PV⁺ BC 中的化学突触异常网络做准备.

向网络中引入电突触——在 PV⁺ BC 群中添加连接概率为 20% 的电突触, 并将电突触电导的研究范围设定在 0~2 ns 之间. 此时在原始网络基础之上得到一个小清蛋白阳性细胞群中含有电突触连接的神经网络. 接着, 减弱 PV⁺ BC 的化学突触, 以降低其化学突触电导的方式来减弱化学突触. 对 PV⁺ BC 群中 242 个神经元的 GABA_A 型化学突触 (GABA_{A-BC}) 均按照原电导 g_i^{BC} 的百分比 P_{PC+BC} (该百分比范围在 $[0, 1]$ 区间内) 方式降低. 于是, 得到一个 PV⁺ BCs 中存在电突触连接但其化学突触异常的神经网络. 如图 3(a) 所示.

在第 3.5 s 时, 向这种异常网络中同样添加持续刺激时长为 10 ms, 电流值大小为 148 pA 的额外刺激电流 I_{add} , 观察此时的神经网络是否能够由当前的 non-SWR 状态转为 SWR 状态.

对于电突触电导 g_{GJ} 为 0.5 ns 的网络, 计算依然能够使其转为 SWR 状态的原电导 g_i^{BC} 百分比

P_{PV+BC} 的最小值. P_{PV+BC} 为 70%、80%、90%、100% 的仿真情况如图 4(a)~(d) 所示.

由图 4(a)~(d) 可知, 最小值产生在 70%~80% 之间. 为了得出更精确的结论以更好地解决实际问题, 经过仿真计算, 如图 4(e)~(f) 所示, 得到对于 PV⁺ BCs 的电突触电导为 0.5 ns 的网络, 在相同外部条件刺激下能够维持 SWR 状态出现的原电导 g_i^{BC} 百分比 P_{PC+BC} 的最小值为 72%.

对于电突触电导为 1 ns 的网络, 计算依然能够使其转为 SWR 状态的原电导 g_i^{BC} 百分比 P_{PC+BC} 的最小值. P_{PC+BC} 为 100%、22%、21% 的仿真情况如图 5(a)~(c) 所示.

如图 5 所示, 经过仿真计算, 得到 PV⁺ BCs 的电突触电导为 1 ns 的神经网络, 在相同外部条件刺激下能够维持 SWR 状态被激发的原电导 g_i^{BC} 百分比 P_{PV+BC} 的最小值为 22%.

经过仿真计算, 得到 PV⁺ BCs 电突触电导为 2 ns 的网络, 在相同外部条件刺激下能够维持 SWR 状态出现的原电导 g_i^{BC} 百分比 P_{PV+BC} 的最小值为 52%. 如图 6 所示.

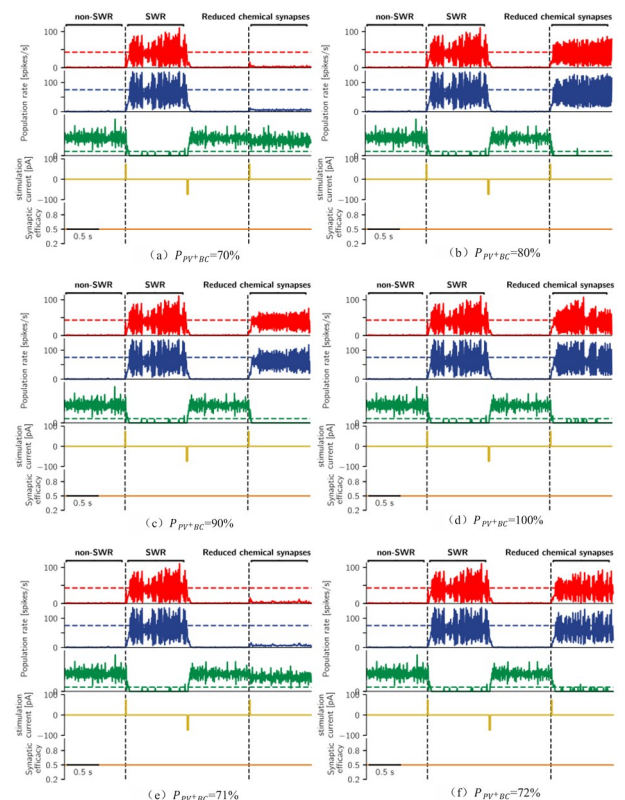


图 4 不同减弱百分比 P_{PV+BC} 下的网络放电状态变化:

PV⁺ BCs 的电突触电导为 0.5 ns

Fig. 4 Network firing state changes with different attenuation percentages P_{PV+BC} : $g_{GJ} = 0.5$ ns in PV⁺ BCs

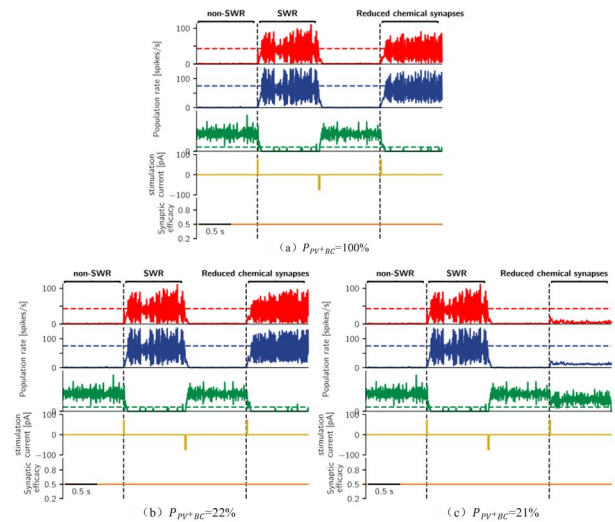


图5 不同减弱百分比 P_{PV^+BC} 下的网络放电状态变化:
 PV^+BC 的电突触为 1 ns
Fig. 5 Network firing state changes with different attenuation percentages P_{PV^+BC} : $g_{GJ}=1\text{ ns}$ in PV^+BC s

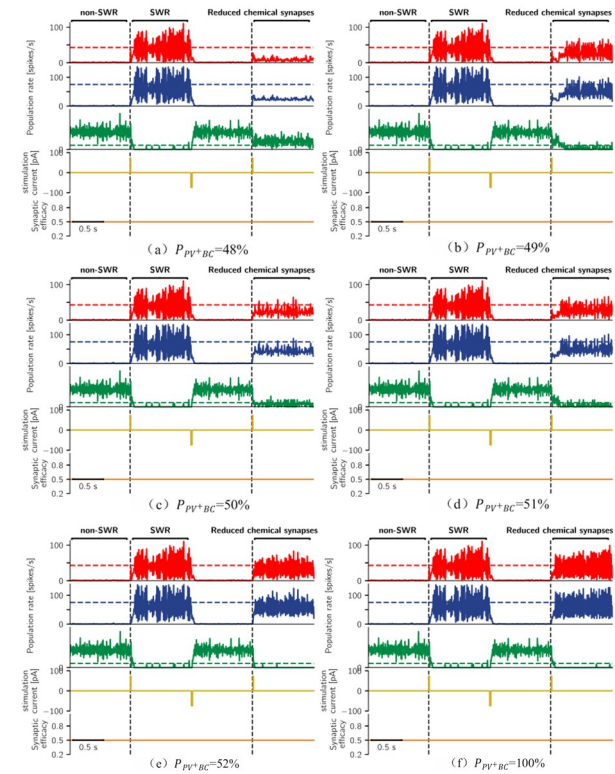


图6 P_{PV^+BC} 为 48%、49%、50%、51%、52% 和 100% 时神经元的放电状态变化图: PV^+BC 的电突触为 2 ns
Fig. 6 Firing state change diagram of the network when P_{PV^+BC} is 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, and 100% respectively:
 $g_{GJ}=2\text{ ns}$ in PV^+BC s

通过计算三个电导值 0.5 ns、1.0 ns 和 2.0 ns 对应的减弱百分比 P_{PV^+BC} 的最小值分别为 72%、22% 和 52%。也就是说,当 PV^+BC 群中存在电导为 0.5 ns 的电突触时,能够作为其 $GABA_{A-BC}$ 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 72%~

100% 的异常网络的补偿机制,维持网络中 SWR 状态的出现,避免神经网络因 $GABA_{A-BC}$ 的异常波动导致 SWR 的异常从而影响记忆巩固等脑功能的正常有序进行;当 PV^+BC s 中存在电导为 1 ns 的电突触时,能够作为其 $GABA_{A-BC}$ 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 22%~100% 的异常网络的补偿机制;当 PV^+BC s 中存在电导为 2 ns 的电突触时,能够作为 $GABA_{A-BC}$ 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 52%~100% 的异常网络的补偿机制。

2.3 锥体神经元—AMPA 异常网络

在本节中,构建一个 PC 群的 AMPA 出现异常的神经网络,以此为基础来研究 PC 中的电突触是否在这种异常网络中对 SWR 具备某种补偿机制。

首先,初始神经网络在恒定背景电流 I_{bg} 的作用下保持 non-SWR 状态 1.5 s。接下来,在第 1.5 s 时,向网络添加持续时长 10 ms、电流值大小为 148 pA 的额外刺激电流 I_{add} ,由此神经网络状态由 non-SWR 状态转向 SWR 状态。在第 2.5 s 时,为使网络恢复至 non-SWR 状态,为下一步对 PC 的化学突触出现异常的神经网络进行刺激做准备,向网络中添加 -148 pA 的超极化额外刺激电流 I_{add} ,刺激时长仍然为 20 ms。

向网络中引入电突触——在 PC 群中添加连接概率为 1/75 的电突触。与 2.2 节选择的范围一致,将电突触电导的研究范围限定在 0~2 ns 之间。此时在初始网络基础之上得到一个 PC 群中含有电突触连接的神经网络。接着,以降低化学突触电导 g_i^{PC} 的方式来减弱化学突触来减弱网络中 PC 的化学突触。对 PC 群中 8 200 个神经元的 AMPA 型化学突触均按照原电导 g_i^{PC} 的百分比 P_{PC} (该百分比范围在 $[0,1]$ 区间内) 方式降低。于是,便得到了一个 PCs 中存在电突触连接但其化学突触异常的神经网络。如图 3(b) 所示。

在第 3.5 s 时,向该异常网络中添加持续电流值大小为 148 pA、刺激时长为 10 ms 的额外刺激电流 I_{add} ,观察此时的神经网络是否能够由当前的 non-SWR 状态转为 SWR 状态。

对于 PC 的电突触电导为 0.5 ns、1 ns 和 2 ns 的网络,依次分别计算对应能够使其转为 SWR 状

态的原电导 g_i^{PC} 百分比 P_{PC} 的最小值. 从图 7(a)~(i) 依次给出减弱百分比 P_{PC} 分别为 30%、31%、100%、0.001%、0.002%、100%、0%、0.000 1%、100%对应的网络放电状态变化图,其中图 7(a)~(c)对应网络中的电突触电导 $g_{GJ}=0.5\text{ ns}$,图 7(d)~(f)对应网络中的电突触电导 $g_{GJ}=1\text{ ns}$,图 7(g)~(i)对应网络中的电突触电导 $g_{GJ}=2\text{ ns}$.

由图 7 可知,当 PC 群中存在电导为 0.5 ns 的电突触时,能够作为 PC 的 AMPA 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 31%~100% 的异

常网络的补偿机制;当 PC 群中存在电导为 2 ns 的电突触时,能够作为 PC 的 AMPA 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 0.002%~100% 的异常网络的补偿机制;当 PC 群中存在电导为 2 ns 的电突触时,能够作为 PC 的 AMPA 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 0~100% 的异常网络的补偿机制. 这一结果说明,PC 中 2 ns 的电突触对于某时刻 t ,PC 群的 AMPA 化学突触出现异常导致此时刻无法接收信号时,电突触可作为当前时刻化学突触异常的补偿机制出现,有效避免了信号传输在这一时刻的中断,维持了网络 SWR 状态的出现.

2.4 锥体神经元 & 小清蛋白阳性篮细胞—化学突触异常网络

与上述两节类似的,初始神经网络保持 non-SWR 状态 1.5 s. 在第 1.5 s 时,向网络添加持续时长 10 ms、电流值大小为 148 pA 的额外刺激电流,神经网络状态由 non-SWR 状态转向 SWR 状态. 在第 2.5 s 时,为下一步对 PC 和 PV⁺BC 的化学突触出现异常的神经网络进行刺激做准备,向网络中添加 -148 pA 的额外刺激电流,刺激时长 20 ms,使网络从 SWR 恢复至 non-SWR 状态.

向网络中引入电突触——在 PC 群中添加连接概率为 1/75 的电突触,在 PV⁺BC 群中添加连接概率为 20% 的电突触. 同 2.2 及 2.3 节的范围保持一致,将电突触电导的研究范围限定在 0~2 ns 之间. 此时在初始网络基础之上得到一个 PC 群与 PV⁺BC 群中均存在电突触连接的神经网络. 在此网络基础之上,以降低化学突触电导的方式来减弱化学突触来减弱网络中 PC 和 PV⁺BC 的化学突触. 对 PC 群中 8 200 个神经元的 AMPA 型化学突触均按照原电导 g_i^{PC} 的百分比 P_{PC-BC} (该百分比范围在 [0,1] 区间内) 方式降低,同时对 PV⁺BC 群中 242 个神经元的 GABA_A 型化学突触 (GABA_{A-BC}) 均按照原电导 g_i^{BC} 的百分比 P_{PC-BC} 方式降低. 于是,便得到了一个 PCs 与 PV⁺BCs 均存在电突触连接但化学突触异常的神经网络,如图 3(c) 所示.

在第 3.5 s 时,向此时的异常网络中添加持续电流值大小为 148 pA、刺激时长为 10 ms 的额外刺激电流 I_{add} ,观察该神经网络是否能够由当前

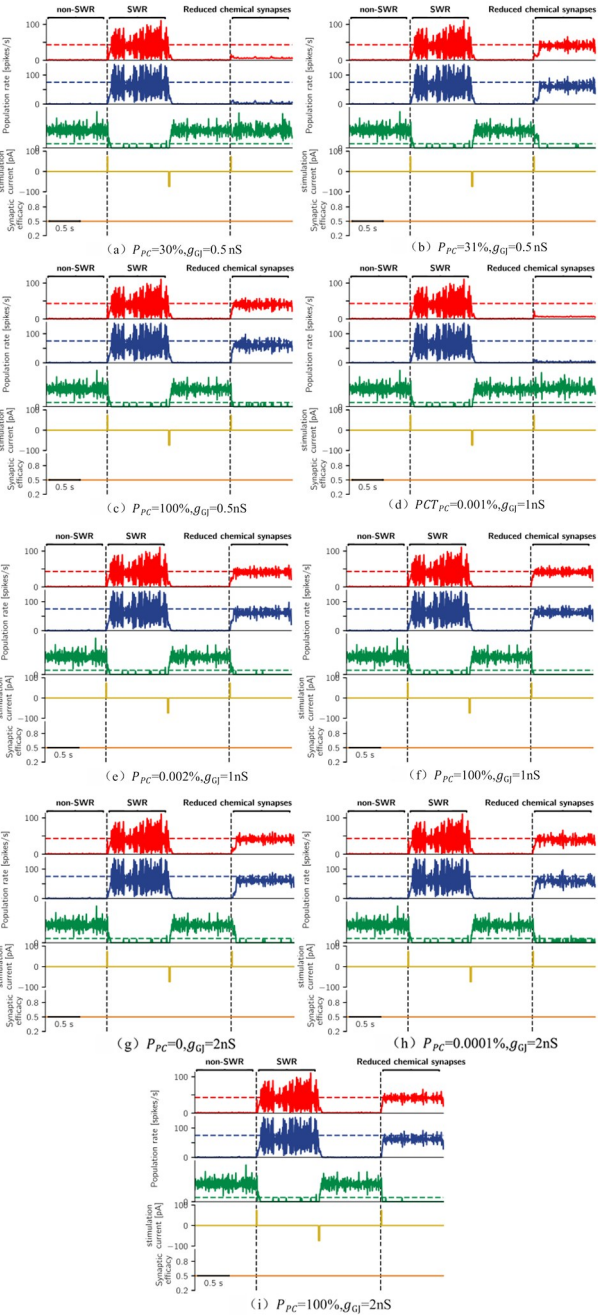


图 7 不同减弱百分比 P_{PC} 下的网络放电状态变化.
Fig. 7 Network firing state changes with different attenuation percentages P_{PC} .

的 non-SWR 状态转为 SWR 状态.

经过计算得到,当 PC 群和 PV^+ BC 群中存在电导为 0.5 ns 或 1 ns 的电突触时,其能够作为 PC 的 AMPA 化学突触与 PV^+ BC 的 $GABA_{A-BC}$ 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 0~100% 的异常网络的补偿机制,如图 8(a)、(b)所示. 同样的,计算得到当 PC 群和 PV^+ BC 群中存在电导为 2 ns 的电突触时,能够作为 PC 的 AMPA 化学突触于时刻 t 在电导方面减弱为原来的 99%~100% 的异常网络的补偿机制,如图 8(c)~(e)所示.

2 ns 电突触的加入仅能承担 PC 和小清阳性蛋白篮细胞中的化学突触电导同时减弱 1% 的异常风险情况. 相较于 0.5 ns 与 1 ns 的电突触的表现,这种情况下的电突触的补偿能力显得不是那么突出. 这种现象也说明,PC 群与小鼠阳性蛋白篮细胞群的化学突触之间的相互作用对信息传输和神经元振荡行为来讲也是很重要的一部分.

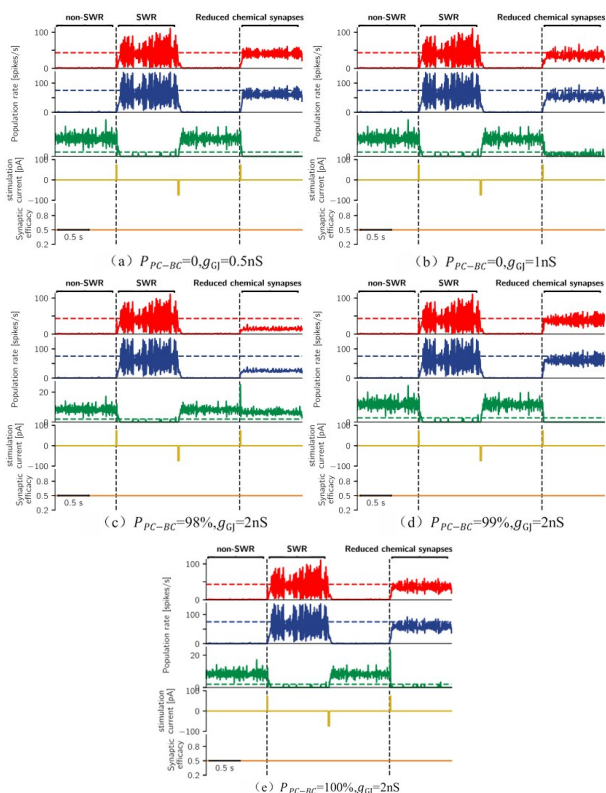


图 8 不同减弱百分比 P_{PC-BC} 下的网络放电状态变化.

Fig. 8 Network firing state changes with different attenuation percentages (P_{PC-BC}).

3 结论

本文通过以电生理学实验结论为依据引入电突触,建立了一个电突触与化学突触耦合作用的贴合生物学实际的神经网络. 在该网络的基础上,

模拟了 PV^+ BC 群中化学突触 $GABA_{A-BC}$ 减弱、PC 群中化学突触 AMPA 减弱以及两种神经元集群中的化学突触同时减弱的三类异常情况. 当电突触电导在 0~2 ns 内时,PC 中的电突触、 PV^+ BC 中的电突触以及两种神经元集群中的电突触共存时均对网络中的 SWR 起到了促进作用. 同时,由于神经元异质性,电突触能够在不同程度上承担当不同化学突触减弱时网络中信息传输减弱的异常风险,维持 SWR 状态的出现,保证了不会因时刻 t 化学突触出现异常而导致相关脑功能无法正常进行. 其中,PC 的电突触以及两种神经元集群中的电突触共存时表现最佳. 这一补偿机制的发现或许能为促进 SWR 并进一步为记忆巩固的研究提供一些新思路.

参考文献

- [1] O' NEILL J, PLEYDELL-BOUVERIE B, DUPRET D, et al. Play it again: reactivation of waking experience and memory [J]. Trends in Neurosciences, 2010, 33(5): 220—229.
- [2] CARR M F, KARLSSON M P, FRANK L M. Transient slow gamma synchrony underlies hippocampal memory replay [J]. Neuron, 2012, 75(4): 700—713.
- [3] 胡丽萍, 杨晓丽, 孙中奎. 混合突触作用下耦合时滞对模块神经网络簇同步的影响[J]. 动力学与控制学报, 2015, 13(6): 462—467.
HU L P, YANG X L, SUN Z K. Effect of coupled time-delay on bursting synchronization in modular neuronal network with hybrid synapses [J]. Journal of Dynamics and Control, 2015, 13(6): 462—467. (in Chinese)
- [4] 王青云, 陆启韶. 兴奋性化学突触耦合的神经元的同步[J]. 动力学与控制学报, 2008, 6(1): 35—39.
WANG Q Y, LU Q S. Synchronization of coupled neurons with excitory chemical synapse [J]. Journal of Dynamics and Control, 2008, 6(1): 35—39. (in Chinese)
- [5] BLANKENSHIP A G, FELLER M B. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2010, 11: 18—29.
- [6] YLINEN A, BRAGIN A, NÁDASDY Z, et al.

- Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms [J]. *Journal of Neuroscience*, 1995, 15(1): 30–46.
- [7] DRAGUHN A, TRAUB R D, SCHMITZ D, et al. Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro [J]. *Nature*, 1998, 394(6689): 189–192.
- [8] MAIER N, NIMMRICH V, DRAGUHN A. Cellular and network mechanisms underlying spontaneous sharp wave-ripple complexes in mouse hippocampal slices [J]. *Journal of Physiology*, 2003, 550(3): 873–887.
- [9] HORMUZDI S G, PAIS I, LEBEAU F E N, et al. Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice [J]. *Neuron*, 2001, 31(3): 487–495.
- [10] GÜLDENAGEL M, AMMERMÜLLER J, FEIGENSPAN A, et al. Visual transmission deficits in mice with targeted disruption of the gap junction gene connexin36 [J]. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21(16): 6036–6044.
- [11] DEANS M R, GIBSON J R, SELLITTO C, et al. Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin36 [J]. *Neuron*, 2001, 31(3): 477–485.
- [12] MAIER N, TEJERO-CANTERO A, DORRN A L, et al. Coherent phasic excitation during hippocampal ripples [J]. *Neuron*, 2011, 72(1): 137–152.
- [13] BUHL D L, HARRIS K D, HORMUZDI S G, et al. Selective impairment of hippocampal gamma oscillations in connexin-36 knock-out mouse in vivo [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(3): 1013–1018.
- [14] BEHRENS C J, HAQ R U, LIOTTA A, et al. Nonspecific effects of the gap junction blocker mefloquine on fast hippocampal network oscillations in the adult rat in vitro [J]. *Neuroscience*, 2011, 192: 11–19.
- [15] YANG X Y, SUN X J. Gap junctions in different neuronal groups exert different effects on sharp wave-ripples of a neuronal network in CA1: in submission stage [C]//2024 International Conference on Applied Mathematics, Modelling and Statistics Application. [S.l. :s.n.], 2024.
- [16] GUZMAN S J, SCHLÖGL A, FROTSCHER M, et al. Synaptic mechanisms of pattern completion in the hippocampal CA3 network [J]. *Science*, 2016, 353(6304): 1117–1123.
- [17] LEE S H, MARCHIONNI I, BEZAIRE M, et al. Parvalbumin-positive basket cells differentiate among hippocampal pyramidal cells [J]. *Neuron*, 2014, 82(5): 1129–1144.
- [18] KISVÁRDAY Z F, ADAMS C B, SMITH A D. Synaptic connections of axo-axonic (chandelier) cells in human epileptic temporal cortex [J]. *Neuroscience*, 1986, 19(4): 1179–1186.
- [19] HOWARD A, TAMAS G, SOLTESZ I. Lighting the chandelier: new vistas for axo-axonic cells [J]. *Trends in Neurosciences*, 2005, 28(6): 310–316.
- [20] MASSI L, LAGLER M, HARTWICH K, et al. Temporal dynamics of parvalbumin-expressing axo-axonic and basket cells in the rat medial prefrontal cortex in vivo [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2012, 32(46): 16496–16502.
- [21] PEREDA A E. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014, 15: 250–263.
- [22] RELA L, SZCZUPAK L. Gap junctions; their importance for the dynamics of neural circuits [J]. *Molecular Neurobiology*, 2004, 30(3): 341–357.
- [23] TRAUB R D, WHITTINGTON M A, GUTIÉRREZ R, et al. Electrical coupling between hippocampal neurons; contrasting roles of principal cell gap junctions and interneuron gap junctions [J]. *Cell and Tissue Research*, 2018, 373(3): 671–691.
- [24] MERCER A, BANNISTER A P, THOMSON A M. Electrical coupling between pyramidal cells in adult cortical regions [J]. *Brain Cell Biology*, 2006, 35(1): 13–27.
- [25] FUKUDA T, KOSAKA T. Gap junctions linking the dendritic network of GABAergic interneurons in the hippocampus [J]. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20(4): 1519–1528.
- [26] KLAUSBERGER T, MAGILL P J, MÁRTON L F, et al. Brain-state-and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo [J]. *Nature*, 2003, 421: 844–848.
- [27] HÁJOS N, KARLÖCAI M R, NÉMETH B, et al. Input-output features of anatomically identified CA3 neurons during hippocampal sharp wave/ripple oscillation in vitro [J]. *Journal of Neuroscience*, 2013, 33(28): 11677–11691.

- [28] SIK A, PENTTONEN M, YLINEN A, et al. Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study [J]. *Journal of Neuroscience*, 1995, 15(10): 6651—6665.
- [29] LAPRAY D, LASZTOCZI B, LAGLER M, et al. Behavior-dependent specialization of identified hippocampal interneurons [J]. *Nature Neuroscience*, 2012, 15: 1265—1271.