

文章编号:1000-1638(2025)01-0016-10

DOI:10.13484/j.nmgdxxbzk.20250103

快和慢抑制性自突触分别诱发神经元峰放电增强和减弱的动力学机制*

杨永霞¹, 戚昌盛², 刘全生³, 李玉叶¹

(1. 赤峰学院数学与计算机科学学院, 内蒙古 赤峰 024000;

2. 赤峰学院化学与生命科学学院, 内蒙古 赤峰 024000; 3. 内蒙古大学数学科学学院, 呼和浩特 010021)

摘要:快和慢的抑制性自突触分别使得中间神经元模型峰放电活动增强和减弱,前者与抑制性作用引起放电减弱的通常观点相反,而后者则一致。电流分解发现,快突触电流在动作电位高于突触阈值的较短时间内为负,快速衰减到零,钾离子流的非线性作用缩短了峰峰间期、增强放电。慢突触电流衰减慢,在整个放电期间都为负,抑制电活动。研究结果给出了快、慢自突触诱发相反现象的动力学机制,扩展了对兴奋-抑制平衡和自突触调控功能的认识。

关键词:峰放电; Wang-Buzsaki 神经元模型; 自突触; 快慢时间尺度; 离子电流

中图分类号:O193 **文献标志码:**A

神经系统的非线性电活动十分复杂,包括静息、峰放电、簇放电等,涉及不同的功能和疾病^[1-5]。例如,外侧缰核神经元的簇放电与抑郁有关^[3],口胃神经节的电活动与消化功能有关^[5]。新皮层和海马体的抑制性中间神经元产生峰放电^[6-7],通过抑制兴奋性锥体神经元的电活动,实现相应的生理功能。特别地,新皮层和海马体中间神经元的峰放电还接受来自其他神经元的突触电流以及自身神经元的抑制性自突触电流的调控,放电频率和时刻均会发生变化^[7]。通常意义下,抑制性和兴奋性突触分别抑制和促进神经元的电活动,但是基于神经电活动的复杂非线性性,在许多实际神经系统和理论研究发现与上述一般观点相反的新现象^[8-9]。例如,在生物学实验研究中发现,抑制性刺激可以诱导静息状态转变为持续放电状态^[8],兴奋性刺激可以引起电活动减弱^[9]。在数值模拟中也得到了一些反常规现象,抑制性作用会增强放电节律,使得神经元网络的同步化增强或放电频率增大^[10],兴奋性作用阻碍放电节律的发生^[11-12]。以上结果表明,反常规的新现象及其调控机制对理解神经系统复杂的动态行为具有重要意义。

自突触是连接同一神经元不同部位的特殊突触,存在于脑的许多区域,如小脑和大脑皮层等^[13-14]。兴奋性自突触的作用使得处于静息态的神经元进入持续放电状态,或使得处于放电状态的神经元活动增强^[15-16],抑制性自突触的作用恰好相反,它会抑制神经元的放电活动^[17],这些都是通常现象。此外,兴奋性或抑制性自突触也会产生一些新的反常现象^[18-21]。如抑制性自突触可以使神经元从静息状态转变为持续的峰放电状态^[18],还会增强单神经元或神经元网络电活动的相干共振^[19-20],增强神经元簇放电^[21]。兴奋性自突触反而会减少簇放电活动中单个簇中峰的个数^[21]。

* 收稿日期:2024-03-11; 修回日期:2024-05-10

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(12162002, 11762001); 内蒙古自然科学基金项目(2021MS01016, 2021ZD01); 内蒙古高等学校创新研究团队计划项目(NMGIRT2208); 赤峰学院科研创新团队“复分析与非线性动力系统科研创新团队”项目(cfxykycxt202005)

作者简介:杨永霞(1984—),女,内蒙古鄂尔多斯人,副教授,硕士。主要从事应用数学研究。E-mail: yangyongxiazzk@163.com

通信作者:李玉叶(1980—),女,内蒙古赤峰人,教授,博士。主要从事应用数学研究。E-mail:liyuye2000@163.com

突触的慢、快时间尺度在调节神经放电活动和脑功能中同样发挥着重要作用。在哺乳动物中枢神经系统中,抑制性神经突触递质 GABA_B 和 GABA_A 分别表现出缓慢和快速的下降速率^[22]。研究表明,快速下降的抑制性突触使得神经元网络同步增强^[23-25]。如文献[23]得出,当抑制性突触下降速率由快转慢时,会引起神经元网络由反相位同步转变为完全同步^[23],且具有快速或者缓慢下降时间常数的抑制性自突触分别可以增强及减弱神经元的簇放电,并利用分岔分析做了理论解释^[25]。

抑制性中间神经元的峰放电是脑内主要的放电节律,受到抑制性自突触的调控。因此,揭示抑制性自突触快慢对中间神经元峰放电的调控作用是十分基础和重要的科学问题。纵观文献,这一问题尚未获得明确的认识。本文将研究抑制性自突触的慢、快时间尺度对中间神经元峰放电的调控作用,究竟是增强放电还是抑制放电,如何增强或抑制? 本文借助常用于描述海马体和新皮层的峰放电的中间神经元模型——Wang-Buzsaki(WB)模型^[26],以及由门控变量 S 的微分方程描述的突触模型(其中含有突触流的上升速率值和下降速率值)^[27],通过改变下降速率值,研究慢、快抑制性自突触对 WB 神经元放电节律的调控,得出了慢抑制性自突触引起放电减弱的通常现象,快抑制性自突触引起放电增强的不同于常规的新现象。通过电流分解分析了慢抑制性自突触减弱峰放电和快抑制性自突触增强峰放电的突触电流和离子流的非线性作用机制,进一步丰富了关于抑制性自突触对神经放电活动的调控作用的认识,完善了对于兴奋-抑制性平衡机制的认识。

1 模型和方法

1.1 WB 神经元模型

WB 神经元模型是一个衍生的生物学模型,是由枪乌贼巨轴突的生物学实验模型 H-H 模型演变而来,遵循如下微分方程

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m_{\infty}^3 h (V - E_{Na}) - g_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I_{app} \quad (1)$$

$$\frac{dh}{dt} = \varphi (\alpha_h (1 - h) - \beta_h h) \quad (2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \varphi (\alpha_n (1 - n) - \beta_n n) \quad (3)$$

其中, $m_{\infty} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$, $\alpha_m(V) = -0.1(V + 35)/(e^{-0.1(V+35)} - 1)$, $\beta_m(V) = 4e^{-(V+60)/18}$, $\alpha_h = 0.07e^{-(V+58)/20}$, $\beta_h = 1/(e^{-0.1(V+28)} + 1)$, $\alpha_n = -0.01(V + 34)/(e^{-0.1(V+34)} - 1)$, $\beta_n = 0.125e^{-(V+44)/80}$ 。(1) 式中 V 表示膜电位,(2) 式中 h 表示钠离子流的失活变量,(3) 式中 n 表示钾离子流的激活变量。各物理量及参数值设置如下:膜电容 $C = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, 钠离子流的最大电导 $g_{Na} = 35 \text{ mS}/\text{cm}^2$, 钾离子流的最大电导 $g_K = 9 \text{ mS}/\text{cm}^2$, 漏离子流的最大电导 $g_L = 0.1 \text{ mS}/\text{cm}^2$, 钠离子流的反转电位 $E_{Na} = 55 \text{ mV}$, 钾离子流的反转电位 $E_K = -90 \text{ mV}$, 漏离子流的反转电位 $E_L = -65 \text{ mV}$, 钠离子流的失活率和钾离子流的激活率 $\varphi = 5$, 输入电流 $I_{app} = 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

1.2 自突触模型

自突触电流 I^S 及自突触模型分别为

$$I^S = -g_S S (V_{\text{post}} - E_{\text{syn}}) \quad (4)$$

$$\frac{dS}{dt} = \alpha_S (1 - S) S_{\infty} (V_{\text{pre}}) - \beta_S S \quad (5)$$

其中, g_S 和 E_{syn} 分别为自突触电导系数和反转电位,且 $E_{\text{syn}} = -75 \text{ mV}$ 保证自突触为抑制作用, V_{post} 为突触后神经元膜电位, V_{pre} 为突触前神经元膜电位。当突触为自突触时, $V_{\text{post}} = V_{\text{pre}} = V$ 。 $S_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp[-(V - \theta_S)/\sigma_S]}$ 表示激活函数,其中 θ_S 为突触阈值或半激活值, $\theta_S = 0$; σ_S 为突触激活速率, $\sigma_S = 2 \text{ mV}^{-1}$ 。 α_S 、 β_S 分别是突触流的上升和下降速率值,当 α_S 及 β_S 值比较大时,表示自突触电流上升或下降速率快,反之表示自突触电流上升或下降速率慢。

1.3 含自突触的 WB 神经元模型

在微分方程(1)式的等号右边加入自突触电流 $I^S = -g_s S(V - E_{syn})$, 得到含有自突触的 WB 模型, 方程为

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m_{\infty}^3 h(V - E_{Na}) - g_K n^4(V - E_K) - g_L(V - E_L) - g_s S(V - E_{syn}) + I_{app},$$

$$\frac{dh}{dt} = \varphi(\alpha_h(1-h) - \beta_h h), \quad \frac{dn}{dt} = \varphi(\alpha_n(1-n) - \beta_n n), \quad \frac{dS}{dt} = \alpha_s(1-S)S_{\infty}(V) - \beta_s S,$$

其中, 自突触电导系数 $g_s > 0 \text{ mS/cm}^2$ 表示神经元有自突触作用, $g_s = 0 \text{ mS/cm}^2$ 表示神经元不含自突触作用。通过调节 α_s 及 β_s 的大小, 可以调控突触对神经元作用的快慢, 从而调节神经元的放电节律。本文中 $\alpha_s = 0.12 \text{ ms}^{-1}$, 突触电流上升比较慢, 而 β_s 分别取 0.1 ms^{-1} 和 5 ms^{-1} 代表突触电流下降慢和快。自突触电导系数 g_s 从 0 mS/cm^2 增加到 100 mS/cm^2 调控突触电流的大小。

1.4 分析方法

理论模型的微分方程采用四阶龙格-库塔法求解, 并选取使数值方法达到稳定性的步长 0.001 ms 。

2 研究结果

2.1 慢和快的抑制性自突触分别诱发神经元峰放电减弱和增强

2.1.1 无突触电流作用时的峰放电

当 $g_s = 0 \text{ mS/cm}^2$ 时, 突触电流 $I^S = 0 \text{ mA/cm}^2$, 此时抑制性自突触没有起到作用, 神经元的峰放电在 25 ms 内含有 5 个峰。

2.1.2 膜电位和自突触电流的变化

对于下降速率慢的抑制性自突触 ($\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$), 随着突触电导 g_s 增加, 神经元放电节律减弱。从 $g_s = 0$ 增加到 $5, 20$ 和 100 mS/cm^2 时, 25 ms 内峰的个数由 5(图 1)减少为 3(图 2(a1)), 2(图 2(b1)) 和 1(图 2(c1)), 图中红线和蓝线表示膜电位和自突触电流。

抑制性自突触电流随着 g_s 增强, 负向作用变强。

对于快抑制性自突触 ($\beta_s = 5 \text{ ms}^{-1}$), 随着 g_s 的增加, 神经元放电节律增强。当 $g_s = 0$ 增加到 100 mS/cm^2 时, 25 ms 内峰的个数由 5(图 1)增加到 6(图 2(c2)); 当 $g_s = 5$ 和 20 mS/cm^2 时, 峰的个数仍然是 5(图 2(a2) 和 (b2)), 但放电频率在增大。

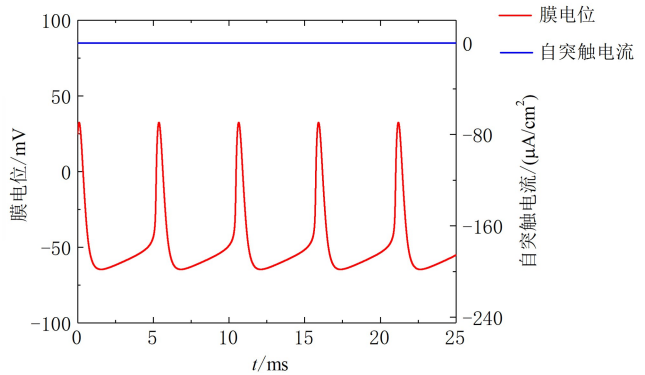
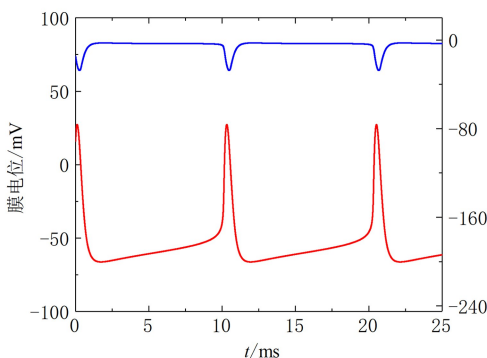
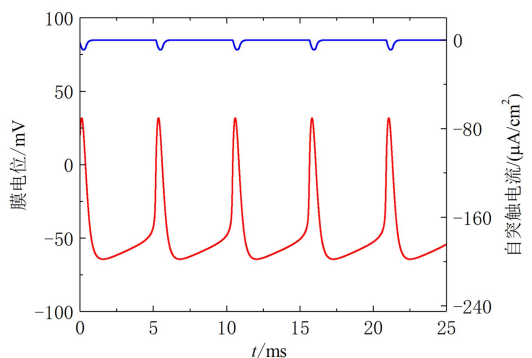


图 1 自突触电流为 $0 (g_s = 0 \text{ mS/cm}^2)$ 时的峰放电
Fig. 1 Spike trains for zero autaptic current ($g_s = 0 \text{ mS/cm}^2$)



(a1) $g_s = 5 \text{ mS/cm}^2$



(a2) $g_s = 5 \text{ mS/cm}^2$

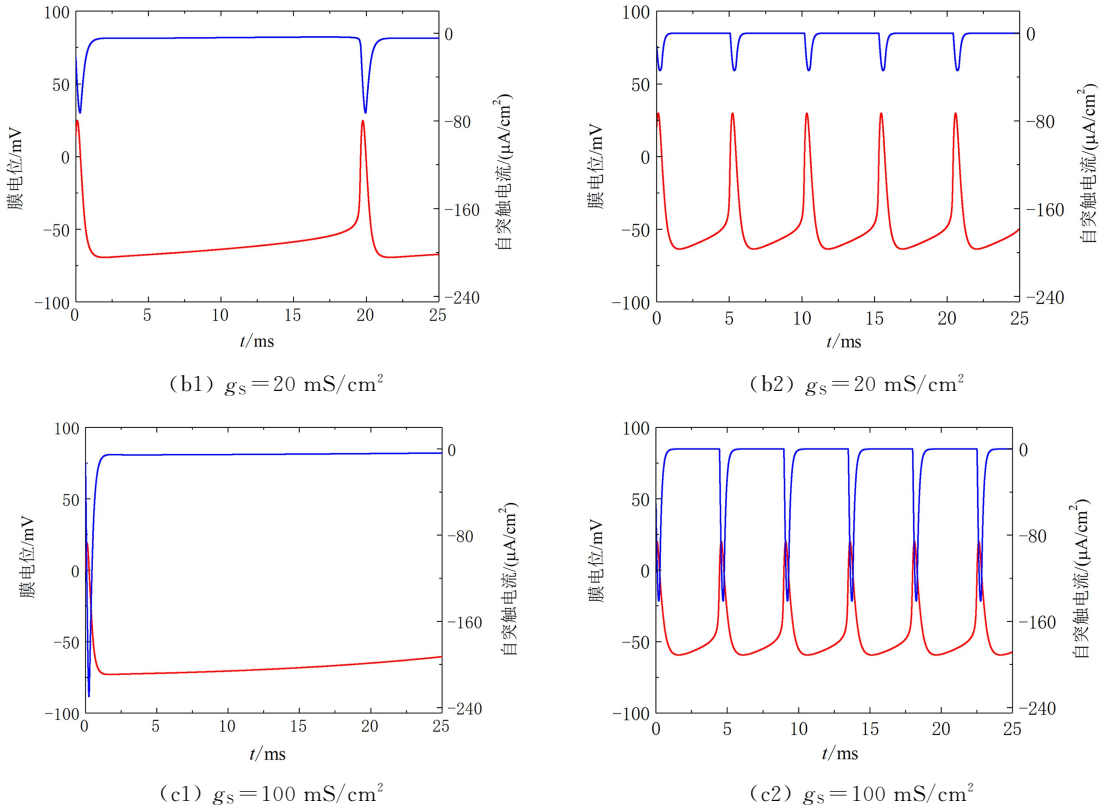


图 2 慢(左, $\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$)和快(右, $\beta_s = 5 \text{ ms}^{-1}$)自突触的不同电导系数下的峰放电和自突触电流

Fig. 2 Spike trains and autaptic current induced by slow (left column for $\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$) and fast (right column for $\beta_s = 5 \text{ ms}^{-1}$) autapse at different values of conductance

数值模拟结果显示, $g_s = 5 \text{ mS/cm}^2$ 的放电频率约为 191.02 Hz, $g_s = 20 \text{ mS/cm}^2$ 的放电频率约为 195.34 Hz, 因为峰峰间期(Interspike intervals, ISIs)变短较小, 在 25 ms 内不足以显示峰个数的差异。抑制性自突触电流的负向作用也随着 g_s 增强而增强。

2.1.3 ISIs 序列与放电频率

慢抑制性自突触($\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$), 放电峰峰间期(ISIs)随 g_s 增加而增加, 放电频率随 g_s 增加而减小, 从约 189.63 Hz 逐渐减小为约 32.02 Hz, 如图 3(a)所示。对于快抑制性自突触($\beta_s = 5 \text{ ms}^{-1}$), 随 g_s 增加 ISIs 减小, 放电频率随 g_s 增加而增大, 从约 189.63 Hz 增大到约 221.57 Hz, 如图 3(b)所示。结果说明, 慢抑制性自突触减弱中间神经元的峰放电, 快抑制性自突触增强中间神经元的峰放电。

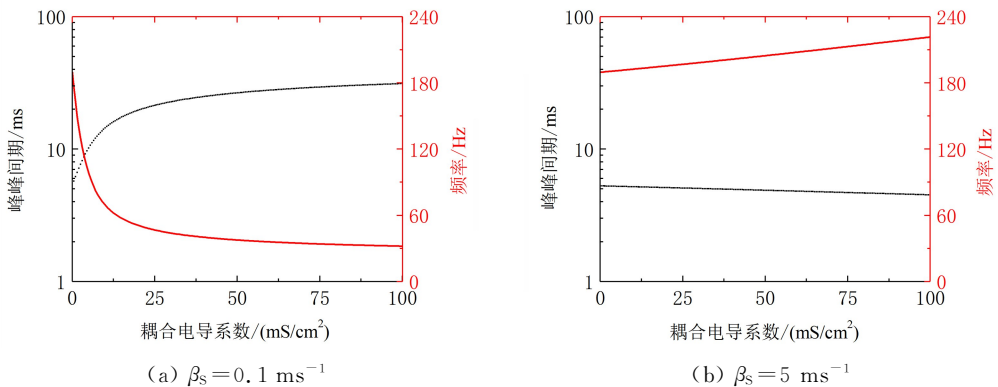


图 3 神经元放电峰峰间期(ISIs)和平均放电频率随着耦合电导系数 g_s 增大的变化

Fig. 3 Changes of ISIs and firing frequency with increasing coupling conductance g_s

2.1.4 放电频率在 (β_s, g_s) 平面上的分布

对于 $\alpha_s = 0.12 \text{ ms}^{-1}$, 放电频率在 (β_s, g_s) 平面上的分布如图4(a)所示。在 β_s 较小时($(0.1, 2]$), 即慢抑制性自突触作用时, 放电频率随 g_s 增大而减小, 表明慢抑制性自突触起到抑制中间神经元峰放电的作用, 与通常的抑制性作用抑制放电的观念一致。在 β_s 较大时($(2, 100]$), 也就是快抑制性自突触时, 随着 g_s 增大, 放电频率增加, 说明快抑制性自突触起到增强放电的作用, 这是一种反常现象。

没有自突触($g_s = 0 \text{ mS/cm}^2$)时的放电频率约为 189.63 Hz , 记为 f_0 , 自突触有作用($g_s > 0 \text{ mS/cm}^2$)时的 f 与 f_0 之差如图4(b)所示。 β_s 较小也就是慢突触时($(0.1, 2]$), $f < f_0$, 说明慢抑制性自突触起到抑制作用; β_s 较大也就是快突触时($(2, 100]$), $f > f_0$, 说明快抑制性自突触起到增强放电的反常作用。

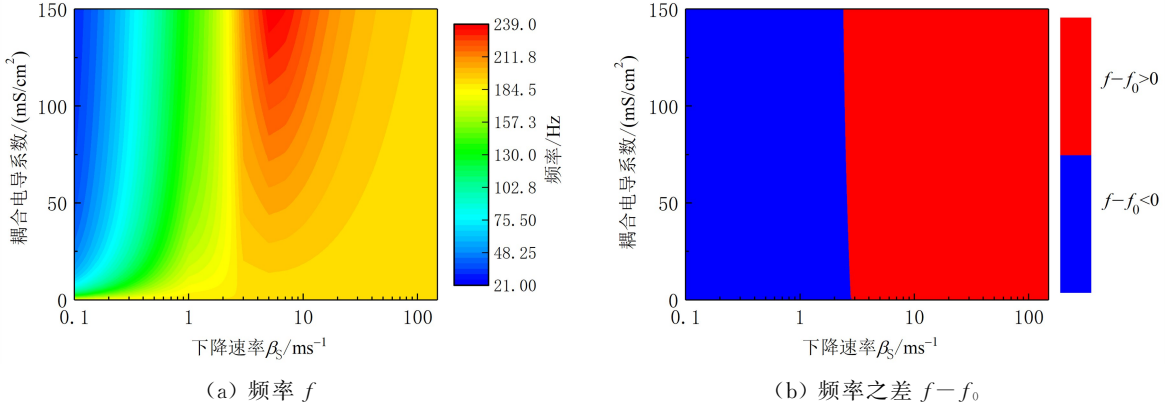


图4 平均放电频率在 (β_s, g_s) 平面的分布

Fig. 4 Distribution of the average firing frequency on the plane (β_s, g_s)

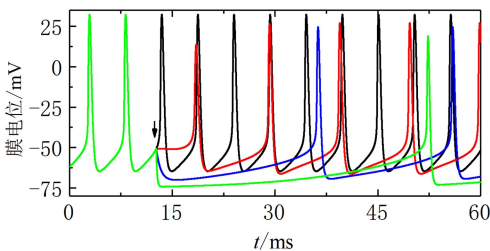
2.2 慢和快抑制性自突触分别减弱和增强放电的突触电流和离子流机制

2.2.1 抑制性自突触电流引入前后电活动的变化

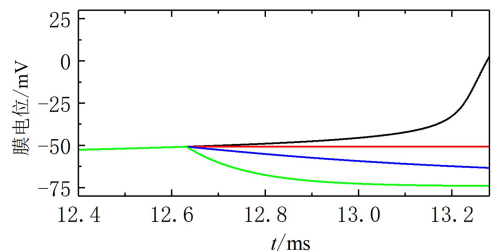
为了更好地理解慢、快自突触电流对中间神经元峰放电的作用, 在没有自突触电流作用($g_s = 0 \text{ mS/cm}^2$)的放电序列的某一时刻分别加入慢、快自突触电流作用, 结果如图5所示, 图中黑、红、蓝和绿线表示 $g_s = 0, 5, 20, 100 \text{ mS/cm}^2$ 时的膜电位。

如图5(a1)所示, 在箭头对应的时刻引入不同 g_s 下的慢自突触($\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$), 图5(a2)是图5(a1)对应箭头处的放大图。 g_s 越大, 负的抑制性自突触电流越强, 使得膜电位更超极化, 两个峰之间的间隔变长(下一次放电延后)。所以, 随着 g_s 增加, 放电延后, ISIs增大, 放电频率减小, 放电减弱。

如图5(b1)所示, 在箭头对应处引入不同 g_s 下的快自突触($\beta_s = 5 \text{ ms}^{-1}$), 图5(b2)是图5(b1)对应箭头处的放大图, 图5(b2)中的插图是其箭头处的局部放大。随着 g_s 增强, 突触电流在动作电位上升支(突触阈值 $\theta_s = 0$ 以下)几乎为0, 不起作用; 在膜电位峰值附近为负值, 使得动作电位峰值降低; 在下降支, 膜电位下降变慢, 引起膜电位谷值抬升, 使得下一次放电提前, ISIs减小, 放电频率增大, 放电增加。



(a1) $\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$



(a2) $\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$

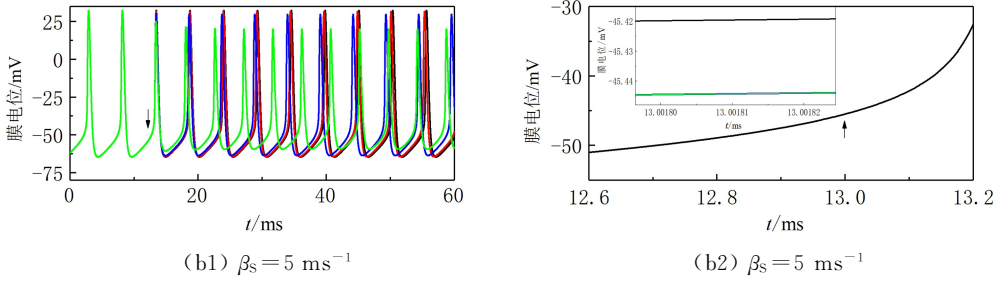


图5 引入慢或快自突触前后的神经元在不同电导系数下的放电

Fig. 5 Spike trains before and after the introduction of slow or fast autapse at different values

2.2.2 通过电流分解分析离子流机制

引起膜电位 V 变化的不仅是抑制性突触电流 I^S , 还有神经元的离子流和总电流 I_{sum} 。 I_{sum} 的表达式为

$$I_{\text{sum}} = \frac{dV}{dt} = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}} + I^S + I_{\text{app}},$$

式中钠离子流、钾离子流及漏流的表达式分别为 $I_{\text{Na}} = -g_{\text{Na}} m_{\infty}^3 h (V - E_{\text{Na}})$, $I_{\text{K}} = -g_{\text{K}} n^4 (V - E_{\text{K}})$ 及 $I_{\text{L}} = g_{\text{L}} (V - E_{\text{L}})$ 。不同 g_{S} 下慢(左列)、快(右列)抑制性自突触流 I^S , 总电流 I_{sum} , 钠离子流 I_{Na} , 钾离子流 I_{K} , 自突触电流与钾离子流之和 $I^S + I_{\text{K}}$ 及漏流 I_{L} 随膜电位 V 的变化如图 6(a)–(f) 所示, 图中黑、红、蓝和绿线表示 $g_{\text{S}} = 0, 5, 20, 100 \text{ mS/cm}^2$ 时的膜电位。

自突触电流 I^S 随 V 变化可以反映慢、快自突触作用的不同, 如图 6(a1) 和 6(a2) 所示。在突触阈值 $\theta_{\text{S}} = 0$ 右侧, 即 $V > \theta_{\text{S}}$ 时, 无论是慢自突触 ($\beta_{\text{S}} = 0.1 \text{ ms}^{-1}$, 左图) 还是快自突触 ($\beta_{\text{S}} = 5 \text{ ms}^{-1}$, 右图), 随着 V 增加 I^S 负向增加, V 增加到峰值时, I^S 却没有达到最大值, 随着 V 减小到 0 (θ_{S}) 时 I^S 达到负向最大值。但当 $V < \theta_{\text{S}}$ ($\theta_{\text{S}} = 0$ 左侧) 时, 对于慢自突触, 随着 V 减小, I^S 负向缓慢减小, 直到 V 减小到最小值, I^S 减小到最小值但没有达到 0; 对于快自突触, 随着 V 减小, I^S 负向快速减小, 直到 V 减小到最小值时, I^S 最终减小到 0。这表明, 对于慢、快抑制性自突触, 自突触电流随膜电位的变化可以分为四个部分: 第一部分为当 $V > \theta_{\text{S}}$ 且 V 由 0 增加到最大值时, 慢、快抑制性突触电流 I^S 随着 V 的增加而负向增大, 且 g_{S} 越大 I^S 负向越大; 第二部分为当 $V > \theta_{\text{S}}$ 且 V 由最大值减小到 0 时, 慢、快抑制性突触电流 I^S 随着 V 的减小而负向增大, 且 g_{S} 越大 I^S 负向越大; 第三部分为当 $V < \theta_{\text{S}}$ 且 V 由 0 减小到其最小值时, 慢抑制性自突触电流 I^S 减小较慢, 而快抑制性自突触电流 I^S 减小较快; 第四部分为当 $V < \theta_{\text{S}}$ 且 V 从其最小值增加到 0 时, 慢抑制性自突触电流不为 0 (仍然起抑制性的负向作用), 但快抑制性自突触电流为 0 (没起到任何作用)。

在抑制性自突触电流 I^S 的四个部分, 各离子电流分析如下:

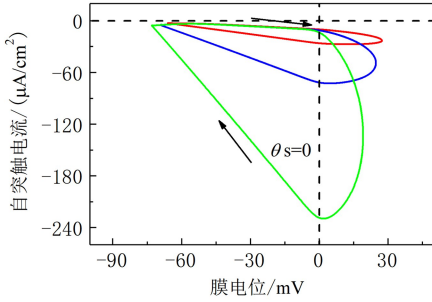
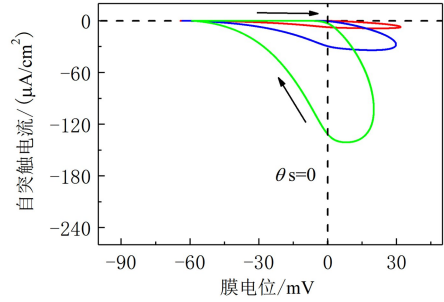
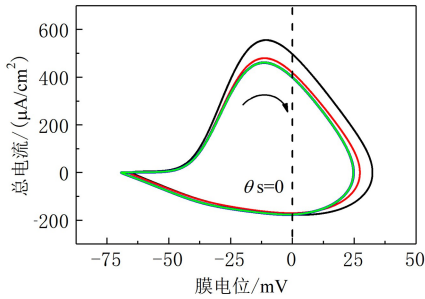
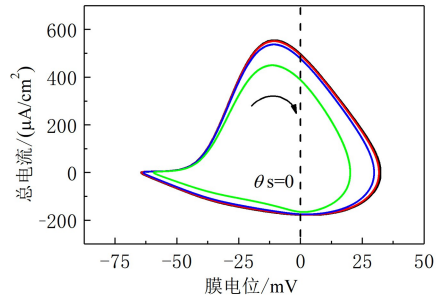
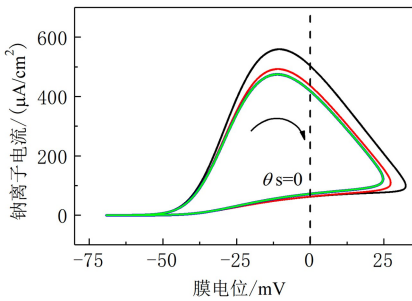
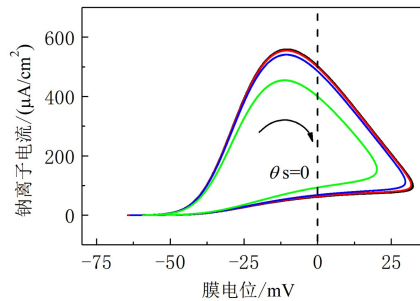
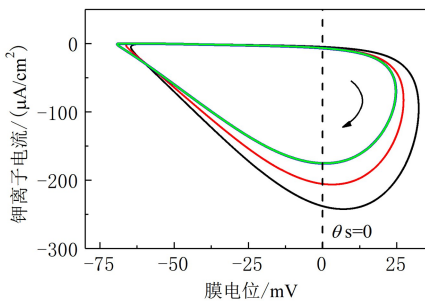
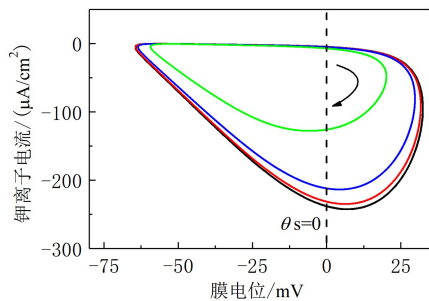
对于第一部分, 当 $V > \theta_{\text{S}}$ 时, 在 V 由 0 (θ_{S}) 增加到最大值的过程中, 慢、快抑制性突触电流 I^S 随着 V 的增加负向增大, 且 g_{S} 越大, I^S 负向增大, 所以无论是慢还是快自突触, 随着 g_{S} 增大, I_{sum} 正向减小 (图 6(b1), (b2)), V 的增加速率减小, 使得膜电位的上升值 I_{Na} 减小 (图 6(c1), (c2)), 故随着 g_{S} 增大, V 的最大值减小。

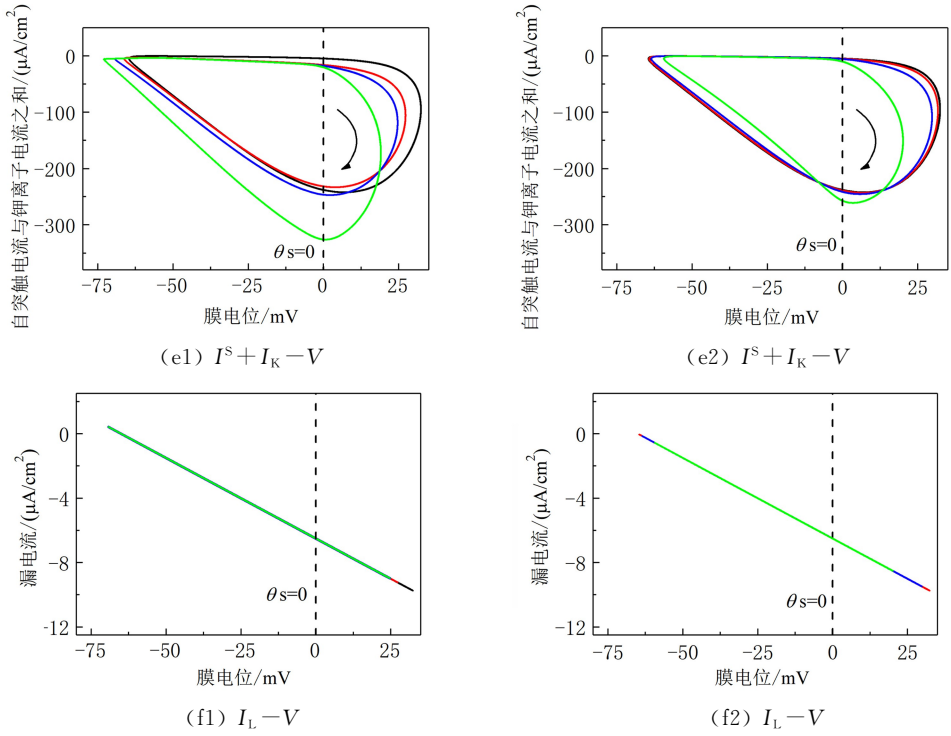
对于第二部分, 当 $V > \theta_{\text{S}}$ 时, 在 V 由最大值减小到 0, I^S 随着 V 的减小负向增大, I_{K} 也负向增大 (图 6(d1), (d2))。但随着 g_{S} 增大, I^S 负向增大 (图 6(a1), (a2)), 而 I_{K} 负向减小, I^S 与 I_{K} 负向作用之和 $I^S + I_{\text{K}}$ (图 6(e1), (e2)) 减小。说明在 V 的减小过程中, I_{K} 起到主导作用, 致使 I_{sum} 负向减小 (图 6(b1), (b2))。

对于第三部分, 当 $V < \theta_{\text{S}}$ 时, 随着 V 从 0 减小到最小值, 慢抑制性自突触电流 I^S 负向作用减小较慢。对比图 6(e1) 和图 6(a1), 由图 6(d1) 显示, 影响 I_{sum} 的主要负向作用是 I^S , 且 g_{S} 越大, I^S 与 I_{K} 负向作用之和 $I^S + I_{\text{K}}$ (图 6(e1)) 越大, I_{sum} 负向增大, V 的减小速率变大。因此, 随着 g_{S} 越大, V 的最小值减小。而快抑制性自突触电流 I^S 减小较快, 对比图 6(e2) 和图 6(a2), 由图 6(d2) 发现, 影响 I_{sum} 的

主要负向作用是 I_K , 而 I_K 的负向作用随着 V 的减小而减小(图 6(d2)), 故 I^S 与 I_K 负向作用之和 $I^S + I_K$ (图 6(e2))随着 g_S 变大而减小, I_{sum} 负向减小, V 的减小速率变小, 故随着 g_S 增大, V 的最小值变大。

对于第四部分, 当 $V < \theta_S$ 时, 且 V 从最小值增加到 0 时, 慢抑制性自突触电流不为 0 仍起负向作用, 虽然膜电位在增加, 正向 I_{Na} 增加, 但是负向的 I^S 和正向的 I_{Na} 作用使得 I_{sum} 在 0 附近停留的时间比较长, 致使下一次动作电位产生比较晚, 所以放电减少; 而快抑制性自突触电流为 0(不起作用), 随着 V 增加, 正向 I_{Na} 增加, g_S 越大, I_{Na} 增加越快, 比较容易产生下一次膜电位, 所以放电增加。

(a1) $I^S - V$ (a2) $I^S - V$ (b1) $I_{sum} - V$ (b2) $I_{sum} - V$ (c1) $I_{Na} - V$ (c2) $I_{Na} - V$ (d1) $I_K - V$ (d2) $I_K - V$



左列: $\beta_s = 0.1 \text{ ms}^{-1}$, 右列: $\beta_s = 5 \text{ ms}^{-1}$

图 6 神经元放电进入稳态后,不同自突触电导系数下自突触电流 I^S ,总电流 I_{sum} 及各离子电流 $I_{\text{Na}}, I_{\text{K}}, I^S + I_{\text{K}}, I_{\text{L}}$ 随膜电位 V 变化轨迹

Fig. 6 Variation of $I^S, I_{\text{sum}}, I_{\text{Na}}, I_{\text{K}}, I^S + I_{\text{K}}, I_{\text{L}}$ with respect to V after spiking entering steady state at different autaptic conductance

在慢自突触(图 6(f1))或快自突触(图 6(f2))作用下,不同自突触电导系数 g_s 对漏电流 I_{L} 几乎没有影响,也就说明漏电流对慢、快自突触电导诱导的膜电位 V 和电流总和 I_{sum} 没有起到主要作用。

3 结论

抑制性自突触是调控脑内抑制性中间神经元峰放电的一种重要方式,其调控作用主要依赖于突触上升及下降的快、慢时间尺度,由 GABA_A 和 GABA_B 突触递质介导。近年来,许多研究结果揭示在多类调节因素调控下,自突触作用下的神经元放电活动表现出与常规现象相悖的特殊机制扩展了对神经动力学的认识。因此,研究抑制性突触的快、慢时间尺度调控抑制性中间神经元放电节律,对非线性科学和神经科学具有重要意义。本文研究了慢与快抑制性自突触作用下的中间神经元模型(WB 模型)的峰放电,发现缓慢抑制性自突触减弱峰放电活动,这与常规现象吻合,而快速抑制性自突触增强峰放电活动,这与常规观点相反。

研究结果揭示了抑制性自突触对抑制性中间神经元峰放电活动调控的非线性机制,尤其是反常规的新现象扩展了对抑制性自突触的调控功能的认识。纵观文献资料,已有的反常规现象的研究结果主要集中于簇放电^[2,9,21]。如在文献[21]中,抑制性及兴奋性自突触分别增强及减弱“Fold/Big Homoclinic”型簇中峰值的数量和放电频率。随着突触电导系数增大,抑制性自突触使得“Fold/Homoclinic”型簇放电频率增大,并伴有加周期分岔^[9]。本文得到的反常规现象针对的是峰放电,即快抑制性自突触可以增强神经元的峰放电节律,并增大放电频率,这使得反常规放电模式由簇放电扩充到了峰放电。该反常规现象还揭示了抑制性自突触快、慢时间尺度调控抑制性中间神经元放电活动的新功能,主要表现在抑制性自突触较慢时,其会减弱放电活动,这是抑制性自突触的符合常规概念的功能。进一步,抑制性自突触的反常调控作用和正常调控作用完善了对于兴奋-抑制平衡的认识。

基于电流分解机制的动力学分析,给出了反常规现象的非线性机制。基于文献调研^[2,9,21,25]揭示簇的反常规现象的非线性机制的主要方法是借助快慢变量分离。如以系统的慢变量为分岔参数,分析快子系统的分岔机制,并得出簇的分岔点位置的变化,是揭示簇放电反常规现象的非线性机制的主要方法^[21,25]。而本文是峰放电的反常规现象,不能用快慢变量分离方法进行分析。通过电流分解机制,得出引起反常规现象的内在机制是自突触电流、钠电流、钾电流的作用,这为分析反常规现象的非线性机制提供了新的方法。

参考文献:

- [1] 闫晨日,刘全生,毕远宏. 皮质-基底神经节-丘脑回路中皮质活动的动力学分析[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版),2021,52(2):123-128.
- [2] 刘楠,毕远宏,杨红丽,等. 皮质-基底神经节-丘脑网络的振荡动力学分析[J]. 动力学与控制学报,2020,18(1):76-81.
- [3] YANG Y,CUI Y H,SANG K N,et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression[J]. *Nature*,2018,554(7692):317-322.
- [4] 杨博杰,刘全生,毕远宏. 内质网应激源和雷帕霉素受体蛋白调控的自噬和凋亡[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版),2020,51(1):45-50.
- [5] CAZALETS J R,COURNIL I,GEFFARD M,et al. Suppression of oscillatory activity in crustacean pyloric neurons:Implication of GABAergic inputs[J]. *Journal of Neuroscience*,1987,7(9):2884-2893.
- [6] BRAGIN A,JANDÓ G,NÁDASDY Z,et al. Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat[J]. *Journal of Neuroscience*,1995,15(1):47-60.
- [7] CHAGNAC-AMITAI Y,CONNORS B W. Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition[J]. *Journal of Neurophysiology*,1989,61(4):747-758.
- [8] BEIDERBECK B,MYOGA M H,MÜLLER N I C,et al. Precisely timed inhibition facilitates action potential firing for spatial coding in the auditory brainstem[J]. *Nature Communications*,2018,9(1):1771.
- [9] LI Y Y,GU H G,DING X L. Bifurcations of enhanced neuronal bursting activities induced by the negative current mediated by inhibitory autapse[J]. *Nonlinear Dynamics*,2019,97(4):2091-2105.
- [10] ELSON R C,SELVERSTON A I,ABARBANEL H D I,et al. Inhibitory synchronization of bursting in biological neurons:Dependence on synaptic time constant[J]. *Journal of Neurophysiology*,2002,88(3):1166-1176.
- [11] WU F Q,GU H G. Bifurcations of negative responses to positive feedback current mediated by memristor in a neuron model with bursting patterns[J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*,2020,30(4):2030009.
- [12] 李亚南,毕远宏,刘全生. 具有时滞的 P53 调控网络的动力学分析[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版),2021,52(4):337-346.
- [13] BACCI A,HUGUENARD J R. Enhancement of spike-timing precision by autaptic transmission in neocortical inhibitory interneurons[J]. *Neuron*,2006,49(1):119-130.
- [14] COBB S R,HALASY K,VIDA I,et al. Synaptic effects of identified interneurons innervating both interneurons and pyramidal cells in the rat hippocampus[J]. *Neuroscience*,1997,79(3):629-648.
- [15] SAADA R,MILLER N,HURWITZ I,et al. Autaptic excitation elicits persistent activity and a plateau potential in a neuron of known behavioral function[J]. *Current Biology*,2009,19(6):479-484.
- [16] YIN L P,ZHENG R,KE W,et al. Autapses enhance bursting and coincidence detection in neocortical pyramidal cells[J]. *Nature Communications*,2018,9(1):4890.
- [17] BACCI A,HUGUENARD J R,PRINCE D A. Functional autaptic neurotransmission in fast-spiking interneurons:A novel form of feedback inhibition in the neocortex[J]. *Journal of Neuroscience*,2003,23(3):859-866.
- [18] TIKIDJI-HAMBURYAN R A,MARTÍNEZ J J,WHITE J A,et al. Resonant interneurons can increase robustness of gamma oscillations[J]. *Journal of Neuroscience*,2015,35(47):15682-15695.
- [19] ZHAO Z G,LI L,GU H G,et al. Different dynamics of repetitive neural spiking induced by inhibitory and excit-

- atory autapses near subcritical Hopf bifurcation[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2020, 99(2): 1129-1154.
- [20] DING X L, JIA B, LI Y Y, et al. Enhancement of coherence resonance induced by inhibitory autapse in Hodgkin-Huxley model[J]. *International Journal of Modern Physics B*, 2021, 35(7): 2150110.
- [21] QI C S, LI Y Y, GU H G, et al. Nonlinear mechanism for the enhanced bursting activities induced by fast inhibitory autapse and reduced activities by fast excitatory autapse[J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2023, 17(4): 1093-1113.
- [22] DEWOSKIN D, MYUNG J, BELLE M D, et al. Distinct roles for GABA across multiple timescales in mammalian circadian timekeeping[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(29): E3911-E3919.
- [23] WANG X J, RINZEL J. Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons[J]. *Neural Computation*, 1992, 4(1): 84-97.
- [24] 杨红丽, 王丹妮, 李莎莎, 等. I3C 在 p53 网络中对细胞命运的影响[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2021, 52(1): 20-26.
- [25] YANG Y X, LI Y Y, GU H G, et al. Nonlinear mechanisms for opposite responses of bursting activities induced by inhibitory autapse with fast and slow time scale[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2023, 111(8): 7751-7772.
- [26] WANG X J, BUZSÁKI G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model[J]. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16(20): 6402-6413.
- [27] 丁学利, 李玉叶. 具有时滞的抑制性自突触诱发的神经放电的加周期分岔[J]. *物理学报*, 2016, 65(21): 210501-210502.

(责任编辑 李 宏)

Dynamical Mechanism for Enhancement and Reduction of Neuronal Spiking Respectively Induced by Fast and Slow Autapse

YANG Yongxia¹, QI Changsheng², LIU Quansheng³, LI Yuye¹

(1. *College of Mathematics and Computer Science, Chifeng University, Chifeng 024000, China;*

2. *College of Chemistry and Life Sciences, Chifeng University, Chifeng 024000, China;*

3. *School of Mathematical Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China)*

Abstract: Fast and slow inhibitory autapses respectively induce enhancement and reduction of spiking frequency in the interneurons model. The former result is contrary to the common view that the inhibitory effect should reduce the firing activity, whereas the latter one is consistent with the common view. Through ionic current decomposition, the fast autaptic current is negative in a short duration when the action potential is above the autaptic threshold, decreases rapidly to zero, and nonlinearly interacts with the potassium current to shorten the interspike intervals of spiking, resulting in the enhancement of the firing activity. The slow autaptic current decreases slowly and is negative throughout the spiking, resulting in the reduction of the spiking activity. The results reveal the dynamical mechanisms for the opposite phenomena induced by the fast and slow autapses, and extend the understanding of the excitation-inhibition balance and the regulatory functions of the autapse.

Key words: spiking; Wang-Buzsaki model; autapse; fast and slow time scales; ion current