

自突触耦合神经元的放电动力学研究进展^{*}

刘玉堂

(河南工学院, 河南 新乡 453003)

摘要:自突触是神经系统中连接神经元和自身的特殊突触。此前,实验和理论研究都表明,神经系统中的自突触连接具有重要的生理功能。自突触提供了自延迟反馈,从而为神经元活动引入了额外的时间尺度,导致神经元产生多种动力学动态行为。最近,理论研究表明,自突触为调节神经元的响应提供了一种控制选项:例如,自突触连接可导致神经元的电活动在静态、周期性放电和混沌放电模式之间切换;自突触可以增强或抑制注入正弦电流的神经元的锁相状态;此外,还可以通过自突触调整峰放电序列的频率和峰峰间隔分布。文章回顾了最近关于自突触如何影响单个神经元响应的研究。

关键词:自突触;神经元;放电动力学

中图分类号:O29

文献标识码:A

文章编号:2096-7772(2023)05-0034-04

0 引言

神经系统是由神经元、突触和其他特殊细胞组成的复杂网络,神经元通过突触接收和传递信息,神经元的响应和突触的功能受到相当大的关注。最近的一个世纪内,神经科学家发现了一种特殊的突触结构——自突触,它是同一神经元不同部位之间的突触。由于其奇怪的结构,自突触连接一直没有被很好地理解。然而,最近的许多研究发现,自突触在神经系统中的分布比以前认为的要广泛得多。据报道,自突触出现在大脑的各个区域,如新皮质、小脑、海马、纹状体和黑质。有趣的是,大约80%的皮质锥体神经元有自突触联系。许多研究表明,自突触不仅仅是表面连接现象,而且在神经系统中起着真正的生理作用。自突触可以通过调节兴奋性反馈来维持神经系统的持续活动^[1]。最近的实验还表明,自突触对于大脑的处理功能非常重要。Bacci等人记录了幼年大鼠急性脑切片中快脉冲中间神经元的活动,并发现自突触增加了脉冲时间的精确度^[2]。然而,自突触的功能及其对信息处理的作用仍不完全清楚。因此,了解自突触活动对神经元反应的影响是阐明神经系统信息传递过程的基本步骤。

事实上,自突触是神经系统中的自反馈连接,可能允许一种特殊类型的自我控制,这类似于其他系统中的自反馈。将一个系统连接到自身形成的自反馈电路,通常出现在许多系统中,例如基因调节网络,人口动力系统,和气候系统。自反馈广泛用于控制非线性系统的状态,例如诱发稳定周期轨道或对相干共振控制。自反馈也常常被应用在电路元件的设计中。在这些系统中,关于过去或现在的信息分别影响着现在或未来的相同现象。此外,自反馈对非线性系统的动力学有着显著的影响。非线性系统振荡开始时的频率可以通过自反馈回路进行调节^[3]。此外,具有固定延迟时间的自延迟反馈可以抑制混沌^[4,5]。Popovych等人的一项模拟研究中表明,延时自反馈具有使模型神经元群失同步的能力^[6]。Rusin等人对一组神经元进行了延时反馈刺激,实验证明延时反馈可导致一组神经元动作电位的同步^[7]。Prager等人发现,延迟反馈可以促进噪声诱导的神经元系统振荡^[8]。研究发现,自突触的延迟反馈可以改变Hopf分岔神经元的峰峰间隔的分布^[9]。这种自突触延迟反馈还可以减弱随机神经元在特征频率下的自突触峰放电活动。自突触对单个神经元系统峰值频率的影响取决于自突触活动的

^{*} 收稿日期:2023-03-26

基金项目:河南省高等学校重点科研项目(21A110008)

作者简介:刘玉堂(1981—),男,湖北襄阳人,副教授、硕士,主要从事应用数学研究。

持续时间^[10]。对自突触延迟反馈的调制可以导致神经元的动态行为在静态、周期性放电和混沌放电模式之间切换^[11,12]。

在这篇文章中,我们回顾了目前关于自突触对单个神经元影响的研究。

1 自突触连接

科学家们长期以来一直在研究神经元和突触的功能和特性。神经元的大小、形状以及电活动各不相同。突触是神经系统中的一种结构,是神经元(或神经细胞)将电信号或化学信号传递给另一个细胞(神经细胞或其他细胞)的重要媒介。1972年, Van der Loos 和 Glaser 首次将自突触描述为锥体细胞轴突与其自身树突之间的突触^[12]。在 van der Loos 等人的报告发表之前,其他术语,如“自我激发”和“自我感觉”被用来描述自我突触结构。很长一段时间以来,神经系统中的自突触似乎只是解剖学上的发现,其功能意义值得探讨,然而,最近的实验开始揭示自突触如何在大脑功能中发挥重要作用。一些报道还表明自突触与某些神经疾病有关^[13]。神经生物学实验一直关注兴奋性(谷氨酸释放)和抑制性(GABA 释放)自突触。迄今为止,几乎在神经系统的所有部位都发现了自突触结构^[14]。图 1 给出了一个大鼠海马神经元的多个突起的照片。在自然界中,自突触连接可以实现神经元的自我反馈。因此,在目前几乎所有的自突触研究中,具有自突触连接的神经元包含一个自延迟反馈机制的单室模型。

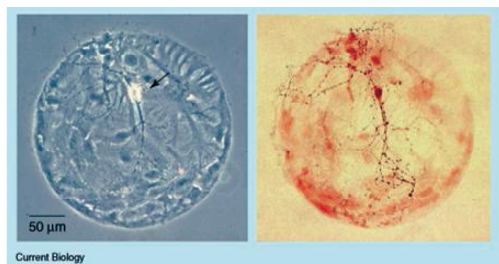


图 1 大鼠海马神经元的切片, 图中的突起为标记的突触

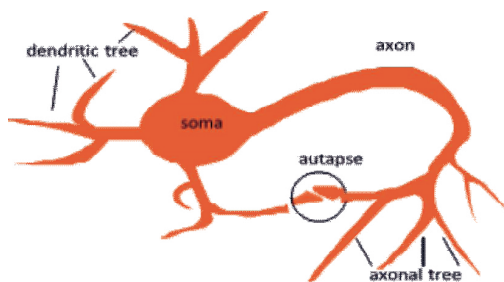


图 2 自突触模型的示意图

2 自突触模型

延迟时间是信号重新导入神经元之前因轴突传播速度有限而造成的信号滞后。延迟时间也被认为是自突触连接的重要特性之一。在以往关于自突触对神经元影响的研究中,自突触的数学模型分为两大类:一类是线性自耦合,描述缝隙连接;另一类是非线性自耦合,描述化学性突触,可能是兴奋性或抑制性突触。自突触的具体数学模型取决于所选的神经元模型。

简化神经元模型(如 Hindmarsh-Rose 神经元、FitzHugh-Nagumo 神经元、Izhikevich 神经元等)的自突触连接通常可以用以下公式之一描述^[10,11,15]:

(1) 线性耦合模型:

$$I_{aut} = g_{aut}(V(t - \tau) - V(t))$$

g_{aut} 是自突触的最大电导, τ 是延迟时间。

(2) 化学性自突触使用的快速阈值调制模型:

$$I_{aut} = -g_{aut}(V(t) - V_{syn})s(t - \tau)$$

$$s(t - \tau) = 1/[1 + \exp[-k(V(t - \tau) - \theta)]]$$

其中, g_{aut} 是自突触的最大电导, τ 是延迟时间, V_{syn} 为自突触的反转电位, θ 为突触阈值。

3 簇放电神经元放电模式的转迁

实验观察表明,动作电位可以表现出不同的放电模式,主要的放电模式是峰放电和簇放电活动^[16-19]。簇放电是一种在中枢神经系统和脊髓的神经元的放电模式中极其多样的普遍现象^[20,21]。先前对带有自突触的簇放电神经元的显示了由自突触引起的新的动力学和放电模式的转变^[11]。

Hindmarsh 和 Rose 的简化模型(HR 模型)已被证明能够相当准确地捕捉实验测量的电活动的特征,尤其是在研究神经元膜电位的峰、簇放电行为的产生机制时。

在没有自主放电的情况下,HR 神经元表现出许多动态行为,包括静息、规律的峰放电、周期性和混沌的突发放电模式。自突触的存在完全改变了原始 HR 神经元的放电模式。随着自突触参数的变化,可以独立于原始的放电模式,将放电模式从周期或混沌放电模式调整为另一个周期模式或混沌模式。在较短的延迟时间内,HR 神经元的放电模式表现出周期性的峰放电,与外部刺激电流输入无关。具有兴奋性化学自突触的神经元与具有电自突触的神经元相比,在更大的 $g_{aut} - \tau$ 空间区域内表现出混沌放电模式。对于强外部刺激, $g_{aut} - \tau$ 空间中组

合参数的混沌区域被放大。兴奋性自突触在整体上对混沌的产生和增强起到了积极作用。作为具有抑制性突触联系的神经元,HR神经元的混沌峰放电得到抑制。在适当的抑制性自突触参数下,HR神经元可以被抑制到静息状态。

4 峰放电神经元的锁相行为

当受到周期性刺激时,神经元以不同的锁模放电模式和准周期状态作出响应。当自突触出现时,神经元的锁相可以切换到另一种状态,具体取决于所选的自突触参数。自突触提供自我反馈,并为动态神经元系统提供额外的时间尺度。因此,由于自突触延迟反馈、外部周期性刺激和神经元的内在活动之间的相互作用,神经元自突触系统可能表现出非常复杂的动力学。

在以前的研究中,模型神经元自突触系统包含一个HH神经元和一个自突触。HH模型是一个基于电导的模型,描摹了神经元中的动作电位是如何启动和传播的。

在没有自突触的情况下,锁相行为取决于刺激频率和振幅的值。频率和振幅空间中的阿尔诺德舌头显示了各种锁相状态的总体特征,并提供了不同的 $p:q$ (表示每个输入尖峰的输出动作电位)锁相区域。参考文献^[22]中还给出了产生复杂锁相区域边界的分岔机制。

自突触的存在极大地改变了神经元的锁相模式。对于相同的正弦刺激,有自突触的神经元比没有自突触的神经元能激发更多或更少的动作电位。神经元的活动也可以被驱动到阈下振荡。对于自突触,锁相模式的改变取决于自突触的电导率和延迟时间。当突触电导很小时,锁相模式 $p:q$ 与没有自突触的情况类似。当突触电导较大时,神经元表现出非常复杂的锁相放电。当正弦电流的频率从零增加到“阈值”频率(给定固定输入振幅时,神经元触发动作电位的最小输入频率)时,锁模触发的 $p:q$ 值从零增加到非常大的值。

5 结论与展望

自延迟反馈显著影响非线性动力系统,这种自反馈回路为系统的动力学引入了新的时间尺度^[23]。一个具有自突触的神经元系统包含两个时间尺度:神经元的内在时间尺度和自突触的时间尺度。然而,因为有更多的时间尺度,包括神经元、突触、环境和自闭连接的时间尺度,神经系统的情况就更加复

杂了。这种复杂性提出了一个问题,即自突触的活动时间如何影响神经系统中耦合神经元的活动。

自突触提供了神经系统中常见的自反馈回路。自突触被命名以来,许多实验研究表明自突触在大脑功能中起着重要作用。目前关于自突触联系的理论研究也报道了自突触的重要性以及由自突触引起的许多新的动力学行为。自突触提供了一种控制选项,可以充分调节神经元在任何形式的输入刺激下的放电行为。

自突触提供了一种新的机制,可以在簇放电神经元的静息、周期性和混沌放电模式之间进行切换。自突触诱导的放电模式转换的结果也表明,自突触可以作为控制神经系统在不同相关神经元活动之间转换的有效工具。对于具有自突触的HH神经元,当延迟时间增加时,输出峰放电的放电频率和峰峰间隔分布呈现周期性行为^[24]。

在一组具有小世界网络结构的HH神经元中,还研究了自突触对神经网络同步的影响^[25]。研究发现,当自突触延迟反馈发生变化时,神经元表现出同步转换,当选择最佳自突触强度时,会出现精确的同步网络活动。Alberto Bacci和他的同事研究了篮细胞的自突触自我抑制,并认为自突触反馈在大脑皮层网络活动期间对篮细胞的时间协调具有双重功能^[26]。另一项研究还表明,在癫痫患者的脑切片中,自突触的快脉冲神经元表现出异步释放,这种放电可能参与并影响包括癫痫在内的大脑活动。

尽管有许多关于自突触系统的研究,但自突触的确切功能及其对信息处理的贡献仍不清楚。在实验和理论领域也有许多悬而未决的问题:(1)自突触在协调网络活动中的作用是什么?例如,快速放电神经元在调整网络同步方面具有优势。(2)自突触异步释放的分子机制是什么?它在生理和病理活动中的作用是什么?(3)自突触在神经回路和神经网络的信息传播中有哪些功能?解决这些问题也将有助于我们理解支配大脑皮层活动的几个核心功能的基本机制。

(责任编辑 吕春红)

参考文献:

- [1] BACCI A, HUGUENARD J R. Enhancement of spike-timing precision by autaptic transmission in neocortical inhibitory interneurons[J]. *Neuron*, 49(1): 119-130.
- [2] SAADA R, MILLER N, HURWITZ I, SUSSWEIN A J. Autaptic excitation elicits persistent activity and a plateau potential in a neuron of known behavioral function[J]. *Curr. Biol.*, 2009,

- 19(6):479-484.
- [3] GAUDREAU M, DROLET F, VIALS J. Bifurcation threshold of the delayed van der Pol oscillator under stochastic modulation[J]. Phys. Rev. E, 2012, 85(5):056214.
- [4] AHLBORN A, PARLITZ U. Stabilizing unstable steady states using multiple delay feedback control[J]. Phys. Rev. Lett., 2004, 93(26):264101.
- [5] BALANOV A G, JANSON N B, SCHÖLL E. Delayed feedback control of chaos: Bifurcation analysis[J]. Phys. Rev. E, 2005, 71(1):016222.
- [6] POPOVYCH O V, HAUPTMANN C, TASS P A. Effective Desynchronization by Nonlinear Delayed Feedback[J]. Phys. Rev. Lett., 2005, 94(16):164102.
- [7] RUSIN C G, JOHNSON S E, KAPUR J, et al. Engineering the synchronization of neuron action potentials using global time-delayed feedback stimulation[J]. Phys. Rev. E, 2011, 84(6):066202.
- [8] PRAGER T, LERCH H P, SCHIMANSKY-GEIER L, et al. Increase of coherence in excitable systems by delayed feedback[J]. J. Phys. A, 2007, 40(36):11045.
- [9] LI Y, SCHMID G, HNGGI P, et al. Spontaneous spiking in an autaptic Hodgkin-Huxley setup[J]. Phys. Rev. E, 2010, 82(6):061907.
- [10] HASHEMI M, VALIZADEH A, AZIZI Y. Effect of duration of synaptic activity on spike rate of a Hodgkin-Huxley neuron with delayed feedback[J]. Phys. Rev. E, 2012, 85(2):021917.
- [11] WANG H, MA J, CHEN Y, et al. Effect of an autapse on the firing pattern transition in a bursting neuron[J]. Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul., 2014, 19(9):3242-3254.
- [12] LOOS H, GLASER E M. Autapses in neocortex cerebri: synapses between a pyramidal cell's axon and its own dendrites[J]. Brain Res., 1972, 48:355-360.
- [13] JIANG M, ZHU J, LIU Y, et al. Enhancement of Asynchronous Release from Fast-Spiking Interneuron in Human and Rat Epileptic Neocortex[J]. PLoS Biol., 2012, 10(5):e1001324.
- [14] BEKKERS J M. Synaptic transmission: a new kind of inhibition[J]. Curr. Biol., 2002, 12(19):648-650.
- [15] MA J, QIN H, SONG X, et al. Pattern selection in neuronal network driven by electric autapses with diversity in time delays[J]. Int. J. Mod. Phys. B, 2015, 29(1):1450239.
- [16] COCATRE-ZILGIEN J H, Delcomyn F. Identification of bursts in spike trains[J]. J. Neurosci. Meth., 1992, 41(1):19-30.
- [17] MAINEN Z F, SEJNOWSKI T J. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons[J]. Nature, 1996, 382(6589):363-366.
- [18] KEPECS A, WANG X J, LISMAN J. Bursting Neurons Signal Input Slope[J]. J. Neur-osci., 2002, 22(20):9053.
- [19] YU H T, WANG J, DENG B, et al. Adaptive synchronization control of coupled chaotic neurons in an external electrical stimulation[J]. Chin. Phys. B, 2013, 22(5):620-625.
- [20] WAGENAAR D A, PINE J, POTTER S M. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures[J]. BMC Neurosci., 2006, 7:11.
- [21] YU H, WANG J, DENG B, et al. Chaotic phase synchronization in small-world networks of bursting neurons[J]. Chaos, 2011, 21(1):037130.
- [22] LEE S G, KIM S. Bifurcation analysis of mode-locking structure in a Hodgkin-Huxley neuron under sinusoidal current[J]. Phys. Rev. E, 2006, 73(4):041924.
- [23] SORIANO M C, GARCIA-OJALVO, JORDI, MIRASSO C R, et al. Complex photonics: Dynamics and applications of delay-coupled semiconductor lasers[J]. Rev. Mod. Phys., 2013, 85(1):421.
- [24] WANG H, WANG L, CHEN Y, et al. Effect of autaptic activity on the response of a Hodgkin-Huxley neuron[J]. Chaos, 2014, 24(3):4935-4951.
- [25] WU Y, GONG Y, WANG Q. Autaptic activity-induced synchronization transitions in Newman-Watts network of Hodgkin-Huxley neurons[J]. Chaos, 2015, 25(4):245.
- [26] DELEUZE C, PAZIENTI A, BACCI A. Autaptic self-inhibition of cortical GABAergic neurons: synaptic narcissism or useful introspection? [J]. Curr. Opin. Neurobiol., 2014(26):64-71.

Firing Dynamics for Neurons with Autapse

LIU Yutang

(School of Science, Henan Institute of Technology, Xinxiang 453003, China)

Abstract: Neurons connect themselves by a particular synapse which is known as autapse. Previously experimental and theoretical researches have demonstrated that autapse has physiological functions in the nervous systems. Autapse can enrich the dynamical behaviors of neurons by providing time—delay feedback to the neurons. Recent theoretical research has shown that autapse is an essential means for neurons to control their firing dynamics. e. g. , the neurons can change their dynamical behaviors among resting state and periodical and chaotic firing patterns. Phase locking state of neurons with respect to sinusoidal current can be altered by the autapse. In addition, the firing frequency and distribution of interspike interval can be changed by modulating the autapse. This paper reviewed the dynamics of autapse in modulating neuronal activities.

Key words: autapse; neuron; firing dynamics