

神经元协同关系-突触发育模型

程奥华

学号：2018011589

2022 年 2 月 10 日

1 整体思路

本文的目的是建立突触前后神经元协同关系与突触发育的模型，这个模型是建立在从突触发育的整个生理过程基础上的，因此首先简要介绍一下整个生理过程和假设。

1. 协同关系通常表征为突触前后神经元放电的时间联系，但是是受突触结构的影响的。尽管模型最终不涉及神经元放电，但便于我们理解整个过程

2. 钙离子浓度通常被视为协同关系的信号，而 NMDA 受体蛋白是突触后神经元接受钙离子内流进而表征协同关系的重要媒介

3. 新生成的神经元通常只有 NMDA 而缺乏 AMPA，因而对其他神经元的刺激处于沉默 (silent) 状态，因此 AMPA 向突触后神经元细胞膜的转移是重要的突触形成机制

4. 突触前钙离子释放、NMDA 激活、钙离子内流激活 CaMKII、CaMKII 磷酸化 AMPA 受体蛋白，进而增加 AMPA 受体蛋白导电性和插入是本模型涉及的主要过程，尽管还有其他分子机制可能影响 AMPA 受体蛋白的分布，但是这是目前最受认可的一条路线

5. CaMKIII 的激活和失活受钙离子浓度影响，这也导致了其作用体现在较长的时间尺度上，不同的协同关系因而会对突触产生不同的影响。

2 时间依赖 spiking 的突触后钙离子浓度

钙离子浓度的峰值是刻画突触前后 spiking 联系的有效估计，并给这种浓度峰值是随时间指数衰减的，当钙离子内流最大时，突触前后放电只在很短的时间范围内，这使得钙离子浓度成为刻画突触信息传递因果关系的有效载体。这里我们不期望详尽地刻画 spiking 的过程，而主要是介绍相关参数便于后面进一步的分析。

我们以 spiking pairing 为例解释 spiking 对钙离子浓度的影响。当突触前神经元 spiking 在 t_{glu} 施放浓度为 ρ_{glu} 的谷氨酸 (glutamate)，glutamate 会与部分突触后 NMDA 结合，但只有 $n(t)$ 的部分 NMDA 结合， $n(t)$ 通常会在 $\tau_{rise, nmda} \approx 5 - 10ms$ 达到最大值 n_0 。

而突触后神经元 NMDA 接受钙离子的前提是突触后膜去极化，因此当突触后动作电位 (back-propagating action potential: bpAP) 在 t_{BP} 时打开 NMDA，从而实现钙离子的内流。假设突触前后 spiking 时间为 t_{pre}, t_{post} ，我们有

$$\Delta t_{syn} = t_{BP} - t_{glu} = t_{post} + d_{BP} - (t_{pre} + d_{glu}) = \Delta t + d_{BP} - d_{glu}$$

$$\Delta t = t_{post} - t_{pre}$$

考虑 NMDA 与 glutamate 结合的比例 $n(t)$ 以 τ_{nmda} 衰减，当达到峰值 n_0 后，有

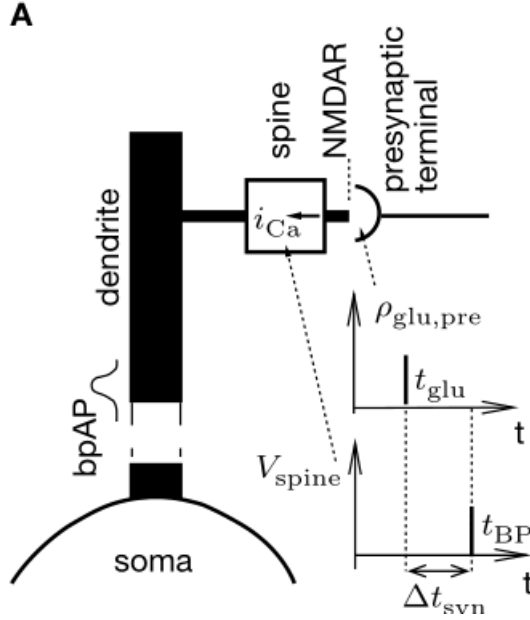


图 1: Spiking pairing protocol

$$n(t) = n_0 H(t - t_{glu} - \tau_{rise, nmda}) e^{-\frac{t - t_{glu} - \tau_{rise, nmda}}{\tau_{nmda}}}$$

其中 $H(t)$ 为阶跃函数, 假设 bpAP 为 δ 瞬间的活动, 因此流入的电流为 $i_{Ca^{2+}} = q_0 \delta(t - t_{BP})$, 我们就可以计算 Ca^{2+} 流入突触后神经元的浓度:

$$\begin{aligned} q &= \int i_{Ca} n(t) dt \\ &= \int q_0 \delta(t - t_{BP}) n_0 H(t - t_{glu} - \tau_{rise, nmda}) e^{-\frac{t - t_{glu} - \tau_{rise, nmda}}{\tau_{nmda}}} dt \\ &= q_0 n_0 H(\Delta t_{syn} - \tau_{rise, nmda}) e^{-\frac{\Delta t_{syn} - \tau_{rise, nmda}}{\tau_{nmda}}} \\ &= q_0 n_0 H(\Delta t - (\tau_{rise, nmda} + d_{glu} - d_{BP})) e^{-\frac{\Delta t - (\tau_{rise, nmda} + d_{glu} - d_{BP})}{\tau_{nmda}}} \\ &= q_0 n_0 H(\Delta t - \tau_{rise}) e^{\frac{\Delta t - \tau_{rise}}{\tau_{nmda}}} \\ \text{with } \tau_{rise} &= \tau_{rise, nmda} + d_{glu} - d_{BP} \end{aligned}$$

3 协同 spiking 导致的钙离子转移

我们定义时间上的协同关系强度是由协同系数 ε 给出, ε 是发生 pair event 的条件概率, 也即已知 t 时刻突触后 psike 是, 在 $t - \Delta t$ 时刻突触前 spiking 的概率。

不妨设 A, B 是 $[0, T]$ 时间内, 突触前后 spiking time 的集合, 这里假设 spiking 服从 Poisson 分布, 系数为 v_i, v_o , 假设突触前 spike 的影响线性叠加, 根据上一个 section, 我们可以计算

$$\begin{aligned} n(t) &= n_0 \sum_{t_{pre} \in A | t_{pre} < t - \tau_{rise}} e^{-\frac{t - t_{pre} - \tau_{rise}}{\tau_{nmda}}} \\ q_A(t_{post}) &= \sum_{t_{pre} \in A | t_{pre} < t - \tau_{rise}} e^{-\frac{t_{post} - t_{pre} - \tau_{rise}}{\tau_{nmda}}} \end{aligned}$$

这里考虑 $q_0 n_0 = 1$, 记 $a_{A,B} = \{q_A(t_{post}|t_{post} \in B)\}$, 当 $\varepsilon = 0$ 时, A, B 为独立的过程, 当 $a_{A,B}$ 在 $[0, T]$ 内均匀分布, 因此需要 a 的概率分布就需要 $q_A(t)$ 幅度的概率密度分布 $\rho_0(q)$, 此时该分布 $\rho_0(q)$ 是具有指数核的散粒噪声的幅度分布, 可迭代计算

$$\rho_0(q) = \begin{cases} Cq^{r-1} & \text{for } 0 < q \leq 1 \\ q^{r-1}(C - r \int_1^q \rho_0(x-1)x^{-r}dx)(q > 1) & \text{for } q > 1 \end{cases}$$

$$\text{with } r = v_i \tau_{nmda}, \quad C = \frac{e^{-r\gamma}}{\Gamma(r), \gamma = 0.577215665}$$

因此对 $0 < \varepsilon \leq 1$, 若一个突触后 spike 和突触前 spike 不相关, 和上面 $\varepsilon = 0$ 一样, 事件随机分布, 因此对发生事件 $a \in a_{A,B}$ 的概率贡献为 $(1 - \varepsilon)\rho_0(a)$; 若一个突触后 spike 和突触前 spike 相关, 也即在 $t_{post} - \Delta a$ 有突触前 spike, 但该时刻其他突触前 spike 无关, 由于发生在 $t_{post} - \Delta t$, 有钙离子浓度的改变 $\Delta a = e^{-(\Delta t - \tau_{rise})/\tau_{nmda}}$, 因此有因此对发生事件 $a \in a_{A,B}$ 的概率贡献为 $\varepsilon\rho_0(a - \Delta a)$, 综上所述可知, 对 $a \in a_{A,B} = \{q_A(t_{post})|t_{post} \in B\}$, 有概率分布

$$\rho(a) = \varepsilon\rho_0(a - \Delta a) + (1 - \varepsilon)\rho_0(a)$$

$$\text{with } \Delta a = e^{-(\Delta - \tau_{rise})/\tau_{nmda}}$$

这样突触前后协同关系的信息就体现在钙离子流入量的概率分布函数中。

4 突触后发育过程

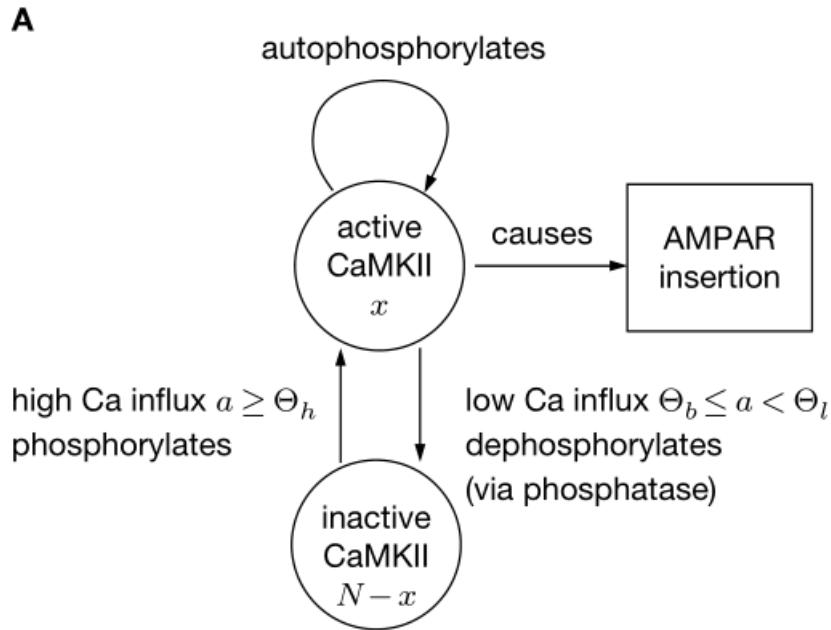


图 2: C

如图所示, CaMKII 是双稳态的蛋白, 我们假设他对钙离子的依赖关系为: 当钙离子内流超过最高预支 Θ_h , CaMKII 的数量增加, 当内流介于 Θ_l 和 Θ_h , 激活的 CaMKII 数量不变, 当内流介于 Θ_b 和 Θ_l 激活的 CaMKII 减少, 当内流低于 Θ_b , 激活单 CaMKII 不变。

其中参数的设定为 $\Theta_h = e^{-\Delta t_+/\tau_{nmda}}$, $\Delta t_+ = 20ms$, $\Theta_l/\Theta_h \approx 0.75$, $\Theta_b/\Theta_h \approx 0.3$

而有了前面概率密度 $\rho(a)$ 的计算，我们可以计算出

$$p_- = P(\Theta_b \leq a \leq \Theta_l | postsynaptic spike), \Delta t \leq \Delta t_+$$

$$p_+ = P(a \geq \Theta_h | postsynaptic spike), \Delta t \leq \Delta t_+$$

也即

$$p_+(\varepsilon) = \int_{\Theta_h}^{\infty} \rho(a) da = (1 - \varepsilon) \int_{\Theta_h}^{\infty} \rho_0(a) da + \varepsilon \int_{\Theta_h}^{\infty} \rho_0(a - \Delta a) da$$

$$= (1 - \varepsilon) \left(1 - \int_0^{\Theta_h} \rho_0(a) da\right) + \varepsilon = 1 + (\varepsilon - 1) \frac{C}{r} \Theta_h^r$$

$$p_-(\varepsilon) = \int_{\Theta_b}^{\Theta_l} \rho(a) da = (1 - \varepsilon) \int_{\Theta_b}^{\Theta_l} \rho_0(a) da + \varepsilon \int_{\Theta_b}^{\Theta_l} \rho_0(a - \Delta a) da$$

$$= (1 - \varepsilon) \frac{C}{r} (\Theta_l^r - \Theta_b^r)$$

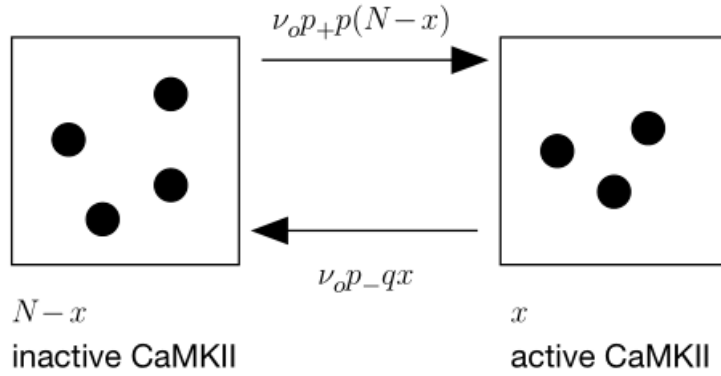


图 3: Finite reservoir model of CaMKII

而随着较长的时间尺度，我们可能达到 CaMKII 完全激活或者完全失活的状态，这里我们考虑平衡的状态。从图 3 容易看出，假设每个 NMDA 分子激活的概率为 p ，失活的概率为 q ，则每次激活或失活的数量分别为 $\nu_o p_+ p(N-x)$, $\nu_o p_- q x$ ，因此期望的平均激活分子数为

$$\langle x \rangle = N \frac{p_+ p}{p_+ p + p_- q}$$

类似的在附录中可以计算方差，并且我们可以用高斯分布拟合。并且可以看到随着 ε 增大，分布逐渐右移。

类似的，我们用 CaMKII 分子数量 x 的阈值来判断 AMPA 的发育情况。

5 Discussion

核心是用概率模型，刻画转移的过程，

6 参考文献

Structural plasticity controlled by calcium based correlation detection

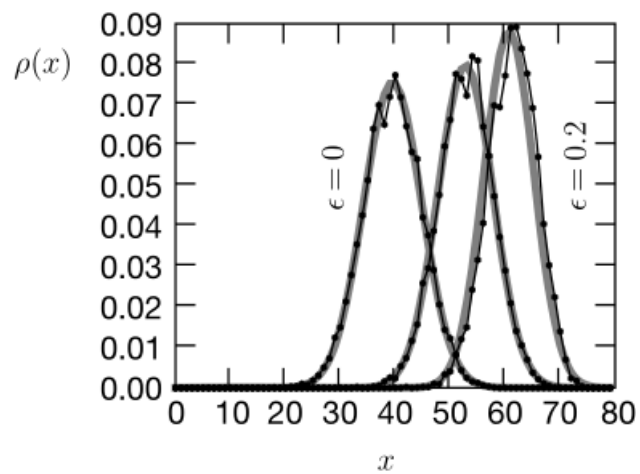


图 4: Equilibrium distribution of CAMKII

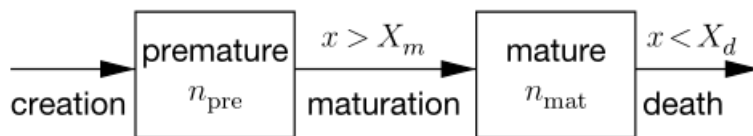


图 5: state of synapse