

分类号\_\_\_\_\_ 密级\_\_\_\_\_

UDC <sup>注 1</sup> \_\_\_\_\_

# 学 位 论 文

## 动态 STDP 突触系统的建模研究与验证

(题名和副题名)

林 凌 鹏

(作者姓名)

指导教师姓名 林 水 生 教授

电子科技大学 成都

(职务、职称、学位、单位名称及地址)

申请学位级别 硕士 专业名称 通信与信息系统

论文提交日期 2012. 4 论文答辩日期 2012. 5

学位授予单位和日期 电子科技大学

答辩委员会主席 \_\_\_\_\_

评阅人 \_\_\_\_\_

年 月 日

注 1：注明《国际十进分类法 UDC》的类号

## 独 创 性 声 明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得电子科技大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

签名：\_\_\_\_\_ 日期：\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 关于论文使用授权的说明

本学位论文作者完全了解电子科技大学有关保留、使用学位论文的规定，有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权电子科技大学可以将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、汇编学位论文。

（保密的学位论文在解密后应遵守此规定）

签名：\_\_\_\_\_ 导师签名：\_\_\_\_\_

日期：\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 摘 要

神经突触的 STDP(spike timing dependent plasticity)机制被认为是脑神经网络中最重要的机制之一。对大规模脑神经网络的建模均要考虑到突触的 STDP 机制。最有效的模拟 STDP 神经突触的方法是建立神经突触的离子通道的动力学模型。

但是, 目前对 STDP 突触系统的建模存在一定的缺陷, 主要表现为两个方面。一个方面是所设计的模型不能很好地解释 STDP 机制的细胞分子生物反应原理, 或者无法得到 STDP 的时间非对称实验结果。另一方面是没有完善的验证方案用于验证所设计的模型。对于第一个问题, 本文提出一种新型的 STDP 神经突触系统模型; 针对第二个问题, 提出一种谷氨酸信号和反向传播树突信号的离子通道动力学模型, 用于准确地建模突触前刺激引起的谷氨酸信号和突触后刺激引起的轴突动作电位信号, 并且将这两个信号用于 STDP 突触系统模型的验证。因此, 本文主要包括以下内容:

首先简要介绍了脑神经网络的主要构成和 STDP 突触机制的原理, 分析了经典的 Hodgkin-Huxley 神经元模型, 并对该模型进行仿真测试。

其次, 对 STDP 突触系统的两个输入信号-谷氨酸信号和树突信号进行建模。分析这两个信号产生的细胞分子反应原理, 构建各自的离子通道动力学模型, 并对动力学模型进行仿真, 验证结果是否正确。

再次, 对 STDP 突触系统的内部结构进行研究。提出 STDP 突触系统的内部结构由 NMDA 感受器和 Ca 离子信号控制结构构成, 分析这两个结构对 STDP 突触的联结强度的影响。

最后, 对 STDP 突触系统模型进行全面的仿真与验证。仿真结果表明, 所提出的模型不仅反应了 STDP 突触实际的生理学机理, 而且还得到 STDP 突触的时间非对称结果。验证方案的验证结果不仅得到了实际生理学机理下的谷氨酸信号和树突信号, 而且对 STDP 突触模型的验证也得到了 STDP 突触的时间非对称函数波形结果。

**关键词:** 突触可塑性, 动力学模型, 反向传播, NMDA 感受器, 非对称结果

## ABSTRACT

STDP (Spike Timing Dependent Plasticity) mechanism of synapses is considered to be one of the most important mechanisms of cerebral neural network, and the synaptic mechanisms of STDP should be taken into account in modeling of large-scale cerebral neural network. The most effective method of emulated STDP synapse is to establishing the kinetic model of synaptic ion channels.

However, most of the existing modeling of STDP synaptic mechanism have some certain deficiencies which could be divided into two aspects. On the one hand, they either can't well explained the biomolecular reactions at a cellular level which is responsible for STDP, or acquired asymmetric STDP responses. On the other hand, there is no perfect proof scheme which could be used to validate the modeling. For the first question, a new modeling of STDP synaptic system was proposed; with regard to the second one, we proposed an ionic channel kinetic model of glutamate signal and back propagation dendrite signal, in order to model the pre-synaptic glutamate signal and post-synaptic action potential accurately, and then used those two signals to make the verification of the STDP synaptic system. Therefore, this thesis includes the following:

Firstly, the thesis briefly introduces the main components of the cerebral neural network and the principle of STDP synaptic mechanisms, analyses the classic Hodgkin-Huxley neuron model and does the simulation and testing for the model.

Secondly, the thesis modeling the two input signals of the STDP synapse-glutamate signals and dendritic signal, analyses the biomolecular reactions at a cellular level which is responsible for these two signals, and then structures ionic channel kinetic models of these two signals respectively. We do the simulation of those kinetic models and validate the corresponding results later.

Thirdly, the thesis studies the internal structure of the STDP synapse. We proposes NMDA receptors and control model of Ca ionic signal which constitute the internal structure of the STDP synapses, analyses the impact of these two structures on the connection strength of the STDP synapse.

Finally, the thesis conducts comprehensive simulation and verification of the system model of STDP synapse. The simulation results show that the new modeling not only reflects the actual physiological mechanism of STDP synapses, but also asymmetric STDP responses are obtained. Likewise, the verification results of proof scheme not only get the actual physiological glutamate signal and dendritic signal, but also obtains asymmetric STDP responses from the verification of STDP synaptic model.

**Keywords:** synaptic plasticity, kinetic model, back propagation, NMDA receptor, asymmetric responses

## 目 录

第一章 绪 论 .....	1
1.1 课题研究背景 .....	1
1.2 课题研究现状 .....	2
1.3 课题研究内容及意义 .....	4
1.3.1 研究内容 .....	4
1.3.2 研究意义 .....	5
1.4 论文的组织结构 .....	5
第二章 脑神经网络的生理学基础 .....	7
2.1 神经元 .....	7
2.1.1 神经元的基本构造 .....	7
2.1.2 反射弧：最基本的神经系统 .....	8
2.1.3 神经元的功能特征 .....	9
2.2 神经冲动 .....	10
2.2.1 神经冲动的传导方式 .....	10
2.2.2 静息电位与极化 .....	10
2.2.3 动作电位的产生 .....	11
2.2.4 神经冲动的极性变化过程 .....	12
2.3 突触 .....	13
2.3.1 突触的分类 .....	13
2.3.2 化学性突触的构造与突触传导 .....	15
2.3.3 突触可塑性 .....	16
2.4 脑神经网络的构成 .....	18
2.4.1 脑神经网络的特点 .....	18
2.4.2 人工神经网络 .....	19
2.5 本章小结 .....	19

第三章 STDP 突触系统的输入动力学模型研究 .....	20
3.1 STDP 突触 .....	20
3.1.1 Hebbian 学习法则 .....	20
3.1.2 Spike-Timing Dependent Plasticity .....	22
3.1.3 STDP 突触系统的输入信号动力学模型 .....	23
3.2 H-H 神经元模型建模 .....	25
3.2.1 神经元模型的选择 .....	25
3.2.2 Hodgkin-Huxley 神经元离子电流模型 .....	26
3.2.3 模型数值分析法仿真 .....	29
3.3 动态分子扩散模型 .....	34
3.3.1 谷氨酸信号的传导机制 .....	34
3.3.2 信号传导过程的建模 .....	35
3.3.3 谷氨酸信号建模仿真结果 .....	36
3.4 反向传播(back-propagation)过程的建模 .....	37
3.4.1 反向传播的生物物理机制 .....	37
3.4.2 轴突-树突连接模型的电路设计 .....	38
3.4.3 反向传播树突信号的仿真结果 .....	40
3.5 本章小结 .....	41
第四章 STDP 突触内部结构模型的算法研究 .....	42
4.1 STDP 突触系统模型框图 .....	42
4.1.1 当前对 STDP 突触机制的理解 .....	42
4.1.2 STDP 突触系统模型的设计 .....	43
4.1.3 STDP 突触系统模型分析 .....	44
4.2 NMDA 感受器 .....	45
4.2.1 NMDA 感受器的电导 .....	45
4.2.2 谷氨酸信号与树突信号的叠加关系 .....	46
4.2.3 Ca 离子电流总信号的算法研究 .....	47
4.3 NMDA 感受器的仿真结果与分析 .....	48
4.4 Ca 离子电流总信号控制模型 .....	50

4.4.1	Ca 离子信号控制步骤.....	50
4.4.2	AMPA 感受器与突触权值的关系.....	51
4.5	本章小结 .....	52
第五章 STDP 突触系统模型的系统仿真与验证结果 .....		53
5.1	计算机实验仿真模型 .....	53
5.1.1	系统仿真模型的设计 .....	53
5.1.2	计算机仿真模型的参数分析 .....	54
5.2	STDP 突触系统模型的输入信号 .....	54
5.2.1	谷氨酸信号的仿真结果与分析 .....	54
5.2.2	反向传播树突信号的仿真结果与分析 .....	56
5.3	STDP 突触系统模型仿真 .....	58
5.3.1	模型的仿真方案与仿真数据结果 .....	58
5.3.2	模型仿真结果与分析 .....	62
5.4	STDP 突触系统模型的验证 .....	63
5.4.1	Ca 离子电流总信号的仿真结果与分析.....	63
5.4.2	$K_{CaK}$ 参数变化对系统的验证 .....	64
5.5	本章小结 .....	65
第六章 总结与展望 .....		66
6.1	总结 .....	66
6.2	展望 .....	67
致 谢.....		68
参考文献 .....		69
个人简历 .....		73
攻读硕士学位期间的研究成果及获奖情况 .....		74



## 图目录

图 2-1 神经元的基本结构 .....	7
图 2-2 反射弧 .....	8
图 2-3 膜电位的传导 .....	10
图 2-4 突触前神经元对突触后神经元的影响 .....	11
图 2-5 神经冲动的极性变化过程 .....	12
图 2-6 突触前、后神经元及神经冲动传导 .....	14
图 2-7 化学性突触 .....	15
图 2-8 突触输入对突触可塑性的影响 .....	17
图 2-9 简单的脑神经网络示意图 .....	18
图 3-1 神经元 $i$ 与神经元 $j$ 的联结 .....	21
图 3-2 STDP 函数图 .....	23
图 3-3 STDP 突触系统 .....	24
图 3-4 STDP 突触系统的输入动力学模型框图 .....	24
图 3-5 Hodgkin-Huxley 神经元电路模型 .....	27
图 3-6 输入刺激信号 .....	31
图 3-7 H-H 神经元膜电压信号 .....	31
图 3-8 门控变量 $m$ 、 $h$ 、 $n$ 的变化情况 .....	32
图 3-9 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=2nA$ ) .....	32
图 3-10 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=5nA$ ) .....	33
图 3-11 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=10nA$ ) .....	33
图 3-12 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=25nA$ ) .....	34
图 3-13 动态分子扩散模型 .....	35
图 3-14 谷氨酸信号的仿真结果 .....	37
图 3-15 反向传播的生物模型 .....	38
图 3-16 轴突-树突连接模型对应的模拟电路 .....	39
图 3-17 反向传播的树突信号 .....	41

---

图 4-1 STDP 突触系统模型框图 .....	44
图 4-2 谷氨酸信号与树突信号的叠加关系 .....	47
图 4-3 NMDA 感受器的电导 .....	49
图 4-4 $g_{NMDAR} V_{dent}$ 参数(即 $I_{NMDAR}$ )的变化 .....	49
图 5-1 STDP 突触系统的计算机仿真模型 .....	54
图 5-2 突触前、后谷氨酸信号仿真波形图 .....	55
图 5-3 轴突电压与树突电压的比较 .....	57
图 5-4 第一种仿真方案的输入信号时间先后顺序 .....	58
图 5-5 第二种仿真方案的输入信号时间先后顺序 .....	59
图 5-6 STDP 突触系统模型测试结果 .....	62
图 5-7 四个输入刺激信号下的 Ca 离子电流 $I_{nmda}$ .....	64
图 5-8 Kcak 控制 STDP 窗的大小和衰减程度 .....	65

表目录

表 3-1 部分尖峰神经元模型 ..... 25

表 3-2 各离子通道反向电压、最大电导参数表 ..... 29

表 3-3 动态分子扩散模型中参数的取值 ..... 36

表 5-1 轴突-树突连接模型仿真参数配置表 ..... 56

表 5-2 第一种仿真方案的测试结果 ..... 59

表 5-3 第二种仿真方案的测试结果 ..... 60

表 5-4 STDP 突触系统模型验证方案的比较 ..... 63

## 缩略词表

英文缩写	英文全称	中文释义
AMPA	Amino Methyl Propionic Acid	氨基甲基丙酸
ANN	Artificial Neural Network	人工神经网络
BCM	Bienenstock Cooper Munro	毕恩斯托克、库伯、蒙罗(人名)-学习法则
BP	Back-Propagation	反向传播
CNN	Cerebral Neural Network	脑神经网络
EPSC	Excitatory Postsynaptic Current	兴奋性突触后电流
EPSP	Excitatory Postsynaptic Potential	兴奋性突触后电压
H-H	Hodgkin-Huxley	霍奇金-赫胥黎(人名)-神经元模型
IPSC	Inhibitory Postsynaptic Current	抑制性突触后电流
IPSP	Inhibitory Postsynaptic Potential	抑制性突触后电压
LTD	Long Term Depression	长时程抑制
LTP	Long Term Potentiation	长时程增强
NMDA	N-methyl-D-aspartic Acid	N-甲基-D-天冬氨酸
NOC	Network On Chip	片上网络
ODE	Ordinary Differential Equations	常微分方程
STDP	Spike Timing Dependent Plasticity	峰电位时间相关的突触可塑性

## 第一章 绪 论

本章简要介绍脑神经网络建模的研究现状，针对研究过程中所碰到的问题，提出 STDP 突触系统这个概念，并且分析了 STDP 突触系统的研究意义，最后确定了本论文的研究内容与文章结构。

### 1.1 课题研究背景

几个世纪以来，人类对于大脑到底是如何运作，各个区域间彼此如何沟通，有何功能，感到非常迷惑并且有着高度的兴趣。科学界也投入相当多的精力来研究脑神经网络的运作机制，想要解开这些谜团，但至今为止我们所知的范围仍然十分有限。

脑神经网络的精密及复杂程度远超过人体内的其他器官及现行已知的任何复杂系统。人脑作为最具复杂结构与功能的信号处理系统，具有诸如语言、记忆、学习等多种高级智慧行为<sup>[1][2]</sup>。人类的大脑由数量极多的神经元组成，经由这些神经元彼此间的协调工作，进而产生了人类的思想与意识，比起形成生命个体的基因解码，解开脑的奥秘之复杂及困难程度甚至有过之而无不及。

因此，建立研究人类脑部功能及结构的机制与方法，用来探讨人脑的运作与奥秘，对于人类未来发展的重要性不可言喻，更是目前学术界的重点研究发展方向。对许多脑神经科学家来说，寻找各种可能的方式，去了解人脑如何进行这许许多多的心智活动，以及人类大脑在各种行为与疾病的角色和关联，甚至于是否能在大脑中找到治疗许多疾病的契机，是后基因时期的一个重要课题。

现在对脑神经网络运作方式的研究手段已经多元化，但大致上可以分为实体观测与计算机模拟仿真两种方式。实体观测是采用宏观的方式来研究，通过对特定行为的观察与分析，结合仪器的测量，进行系统性地研究。这些技术手段包括：超高磁场磁共振造影(ultra-high field magnetic resonance imaging)、光学造影(optical imaging)、脑电波仪(electro-encephalo-graphy)及脑磁波仪(magneto encephalo graphy)等先进手段和仪器。这些新的科技提供了最新的研究方法与技术平台，让我们的研究视野得以更加深入。

计算机模拟仿真则采用微观的方式，通过我们现已掌握的关于神经细胞的资

料, 如: 神经元数目、突触(synapse)、离子电流(ion current)、膜电位(membrane potential)...等, 来研究神经细胞间彼此如何进行沟通与信息传递, 如何通过学习来发展建构整个脑神经网络系统。我们期望可以通过计算机模拟仿真, 来了解影响整个脑神经网络架构建立的因素, 及脑神经网络的结构与运转机制, 与其功能的产生与运作的关联性。

对脑神经网络中神经信息传输和信号处理的研究, 除了实体观测手段之外, 计算机模拟仿真、生物模型建模分析以及数值计算等方法越来越成为脑神经网络研究过程中重要的技术手段。当前神经信息学的主要研究方法是: 结合机械动力学、数学理论分析、控制工程学等非生物学科理论, 借助计算机软件模拟仿真, 通过理论建模与计算机实验验证研究脑神经网络中神经信号处理的机制<sup>[3]-[6]</sup>。

目前, 人们对脑神经网络中信息传输和信号处理机制的了解仍然十分有限。本学位论文正是基于这点展开, 运用计算神经科学(computational neuroscience)的方法, 对复杂的动态 STDP 突触系统中信息传输和信号处理的模型进行了研究。通过对动态 STDP 突触系统模型的建模与算法验证, 进一步揭示神经元与突触的微观生物学机制。

## 1.2 课题研究现状

大脑中的脑神经网络由大量的神经元与突触相互联结而成<sup>[7]</sup>。对脑神经网络的建模研究是极其复杂困难的, 这是由于脑神经网络中的任何一个神经元和任意一个突触本身都是一个复杂的非线性动力系统<sup>[8]-[10]</sup>。目前, 国际上对脑神经网络的建模研究, 主要是对大规模神经网络的计算机模拟仿真。其中, 脑神经网络的神经元一般采用的是简化的物理神经元, 即神经元仅仅是发送与接收生物信号的一个节点, 而脑神经网络则完全由无数的神经元简单地相互连接而成。但实际脑神经网络中的神经元是化学神经元, 神经元不仅仅是作为一个简单的节点对生物信号进行处理, 而且神经元之间的相互连接结构-突触也参与了生物信号的处理, 脑神经网络是由无数的神经元与突触共同连接而成的。

脑神经网络是一个复杂的系统, 它不断地接收外界的刺激信号, 并且作出反应。然而从刺激到反应之间信号如何被处理、被转换, 并且使人类的行为表现出有智慧的样子呢? 这就牵涉到神经元之间的连接。因为某些神经元之间连接较弱, 某些神经元之间的连接较强, 因而针对不同幅度的刺激, 将会产生不同的反应, 进而表现出智慧的行为。Hebbian 针对这个问题提出他的假设, 即 Hebbian Learning

学习法则<sup>[11]</sup>，后来也经由许多实验资料证实。Hebbian Learning 学习法则描述为：如果相互连接的两个神经元常常同时产生动作电位，则这两个神经元间的连接(即突触结构)就会变强，反之则变弱。根据 Hebbian Learning 学习法则，神经元之间的连接，就依赖于神经元本身的活动，自行调整连接的强弱。连接的强弱，又返回来响应往后神经元接收刺激之后产生的反应，这就产生了学习的效果。

在 Hebbian 提出 Hebbian Learning 学习法则之后，1983 年后由 Henry Markram 从实验材料中提出一项理论，就是 STDP(Spike Timing Dependent Plasticity)学习法则。STDP 学习法则是一种时间非对称模式的 Hebbian Learning 学习法则<sup>[12]</sup>。STDP 学习法则是 Hebbian Learning 学习法则的进一步拓展。STDP 学习法则提出，两个神经元之间的活动，如果其他神经传导信号在本身产生活动之前到来，会加强两神经元之间的连接强度。如果在神经元本身产生活动之后，才接收到另一神经元传导过来的信号，则会减弱和该神经元连接的强度。

Henry Markram 等人在用相关活动(correlated spiking)的诱导方法发现<sup>[13]</sup>，同样的刺激频率，只要突触前冲动领先突触后 10ms，就会产生 LTP(Long term potentiation)，而突触前落后突触后 10ms 会产生 LTD(Long term depression)。Bi 和 Poo<sup>[14]</sup>在培养海马神经元中表明 STDP 学习法则满足  $\pm 20\text{ms}$  的决定性时间窗口(Critical time window)。

近年来，UCB、MIT、ETH 的研究小组提出多种模型用来模拟 STDP 神经突触<sup>[15][16]</sup>，并且解释 STDP 学习法则的细胞分子生物反应原理。目前，用于解释 STDP 突触传导机制的多种理论模型主要可以分为两类：现象类与机械动力学类。现象类模型是从宏观角度采用简单的数学模型来建模 STDP 突触机制的实验结果。这种模型是基于经验的模型，最简单的现象学模型将 STDP 学习法则简单地描述为两个相互独立的按指数衰减的信号<sup>[15]</sup>。之后，Abarbanel 等人提出了一个描述突触可塑性变化的动力学模型，该模型由两个过程子模块构成。他们认为突触前活动(activity)激活了衰减过程，而突触后活动则导致了增强过程的出现。该模型能较好地解释 STDP 学习法则基于时间的突触可塑性变化的双向性，这种双向性是由于抑制过程与兴奋过程的相互作用而产生的。但是模型的缺点在于它不能揭示 STDP 学习法则的细胞分子水平下的生物作用原理。

另一种模型则是研究 STDP 学习法则的生物分子水平下的生理学原理，用来解释 STDP 实验结果，这种模型是基于机械动力学的模型。例如由 Shouval 等人所提出的 Ca 离子控制假说<sup>[17]</sup>，该假说认为突触可塑性(synaptic plasticity)是基于流入突触后膜(postsynaptic membrane)的 Ca 离子浓度水平，而 Ca 离子浓度水平常常由

BCM 法则来计算得到。因此，这个假说强有力地支持了由 Bienenstock, Cooper, Munro<sup>[18]</sup>等人提出的著名的 BCM 准则。

BCM 法则能够较好地解释突触后膜事件对突触联结强度的影响。BCM 法则已经实际应用于之前很多的 STDP 模型中，用于解释突触联结强度与细胞内 Ca 离子浓度的关系。经验模型和机械动力学模型均设计成能够重现 BCM 法则的模型<sup>[19]</sup>。简单的经验模型无法解释具体的生理反应，特别是对应于 BCM 法则中特殊的函数波形(omega function)的生理反应。但是，具体的机械动力学模型，包括复杂的多步酶(基于 Ca 离子)激活过程的模型却很难设计。

此外，科学家还发现 Ca 离子流向突触后膜(Postsynaptic membrane)的通道-NMDA 感受器模块是许多机械动力学模型建模的关键<sup>[19][20]</sup>。NMDA 感受器类似于时域重合检波器(coincidence detector)，它对突触前膜神经元(presynaptic neuron)释放谷氨酸(glutamate)信号的时间  $t_1$  和突触后膜(post-synaptic)产生反向传播(back-propagation)树突信号的时间  $t_2$  进行比较。其中，谷氨酸信号与反向传播树突信号是激活 NMDA 感受器所需的两个重要刺激信号。但是这种模型的缺点在于它无法解释 STDP 学习法则的时间非对称反应的实验结果。虽然 UCLA 的 Uma R.Karmarkar 和 Dean V.Buonomano 等人采用双时域重合检波器来克服该模型的缺点<sup>[21]</sup>，但是他们的模型仍旧缺乏严密的生物物理学原理。

## 1.3 课题研究内容及意义

### 1.3.1 研究内容

本文的主要目标是对 STDP 神经突触系统的算法进行研究，实现 STDP 突触系统模型的建模，并且通过计算机实验对所设计的模型进行验证。首先建模神经元所产生的验证信号，其次由复杂算法建立 STDP 神经突触系统模型，最后将提取的验证信号输入 STDP 突触模型，并且对模型的输出结果进行分析，进而验证所设计的模型是否符合实际生理学意义上的 STDP 神经突触系统。本文的主要研究内容包括以下几方面：

(1) 分析当前所研究的各种神经元模型的优缺点，针对 STDP 神经突触系统的特点选择适当的神经元模型进行研究。

(2) 对 Hodgkin-Huxley 神经元模型进行建模，抽象出 Hodgkin-Huxley 神经元模型各个参数对该模型输出信号的影响。



(3) 分析动态分子扩散模型的基本原理, 提出一种改进的动态分子扩散模型, 使该模型产生的谷氨酸信号更符合实际生理学原理。

(4) 结合 H-H 神经元模型对神经元轴突的动作电位进行建模。研究轴突动作电位反向传播的生物机理, 建模轴突动作电位的反向传播过程。

(5) 对 STDP 突触系统进行建模。将 STDP 神经突触系统分为两大部分, 分别对各部分的算法进行研究与分析, 并且对 NMDA 感受器和 Ca 离子控制模型进行建模。

(6) 将建模产生的谷氨酸信号与反向传播树突信号输入 STDP 神经突触系统模型。对模型输出信号进行研究分析, 验证所设计的 STDP 神经突触系统模型是否符合实际 STDP 突触的生理学原理与时间非对称响应的特点。

### 1.3.2 研究意义

机器的人工智能化一直是人类希望在未来能够实现的一个梦想。目前世界上还没有任何研究机构能够研究出智能的、完全独立进行自主学习和记忆的机器。这其中最大的原因在于目前尚未研究出一种执行学习和记忆的有效机制。STDP 突触传导机制被认为是与学习和记忆功能紧密关联的脑神经突触机制之一<sup>[22]</sup>。目前对脑神经网络机制的研究主要集中在由物理神经元组成的大规模神经网络, 但是实际脑神经网络的神经元是化学神经元, 而 STDP 突触传导机制是化学神经元最重要的机制。因此深入研究 STDP 突触可塑性传导机制对人工智能来说就显得十分重要。

近年来, 世界上很多研究小组均提出多种模型用来模拟 STDP 神经突触, 并且解释 STDP 突触可塑性传导机制的细胞分子生物反应原理。但是目前对 STDP 突触系统模型的建模均存在一定的不足, 这些模型或者不能揭示 STDP 突触机制的细胞分子生物反应原理; 或者无法解释 STDP 突触机制的时间非对称实验结果。

本文提出一种新型的 STDP 突触系统模型, 该模型各个子模块的建模都是基于神经突触实际的生理学反应原理。通过对该模型系统级的仿真与验证, 说明该 STDP 突触系统模型不仅可以反应出 STDP 突触机制的细胞分子生物反应原理, 而且还可以得到 STDP 突触机制的时间非对称实验结果。

### 1.4 论文的组织结构

本论文共分为六章, 其内容安排如下:

第一章为绪论部分，主要介绍了课题的研究背景，当前研究所遇到的难题，提出了 STDP 突触系统的概念，说明了 STDP 突触系统的研究意义，最后给出全文的内容安排。

第二章简要介绍了脑神经网络中主要的生理学知识。首先介绍了神经元与神经冲动的概念，接着着重讲述突触的结构特点，最后简要介绍了脑神经网络是如何构成的。

第三章分析了当前各种神经元模型的特点，并且着重对 Hodgkin-Huxley 神经元模型进行建模仿真。接着分别介绍了动态分子扩散模型和轴突信号的反向传播模型。

第四章详细介绍了 STDP 突触系统的算法与模型设计，对 STDP 突触系统的两个重要组成部分-NMDA 感受器与 Ca 离子信号控制通道模型进行建模仿真。

第五章给出了对 STDP 突触系统模型的仿真验证流程与验证结果。通过仿真验证所设计的 STDP 突触系统模型的正确性。

第六章总结了全文工作，指出本课题的研究价值与研究过程中存在的不足，并对课题未来进一步深入的研究和发展方向做出展望。

## 第二章 脑神经网络的生理学基础

本章主要介绍脑神经网络的基本构成元素-神经元、突触的结构与特点，并且对神经元的神经冲动，突触的可塑性等神经网络的重要特征进行分析。最后分析复杂的脑神经网络是如何由大量的神经元与突触构建而成的。

### 2.1 神经元

#### 2.1.1 神经元的基本构造

神经元在脑神经网络中是一个构造与功能的基本单元。不同于一般细胞，神经元除了包含细胞体(soma)之外，它还具有两种特殊的突起结构：轴突(axon)与树突(dendrite)，如图 2-1 所示。

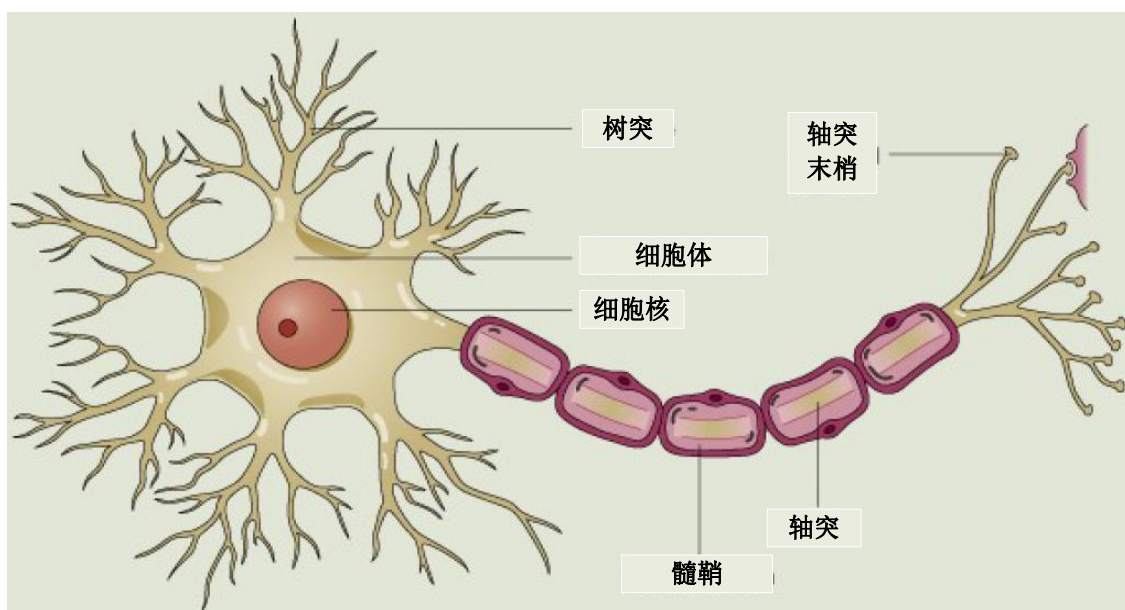


图 2-1 神经元的基本结构

细胞体主要包含核仁(nucleus)，细胞体叠加树突所收集的信号，也叠加来自于它表面的大量突触信号。神经元长突起的部分称为轴突，轴突的末端分出许多分支，形成轴突末梢(axon terminal)，其端部膨大成球状，称为末梢结(terminal button)。

轴突主要能将神经冲动的信号从细胞体传出，送给其他神经元或非神经元细胞，进行各项生理活动。轴突末梢在功能上类似于神经元的输出端口，而末梢结就是其输出端子。树突也是神经元的一种突起，在结构上可视为细胞体的分支，数目由一条至多条不等，负责接收其他神经元传导过来的信号，整合后传至细胞体，在功能上可视为神经元的输入端口。

### 2.1.2 反射弧：最基本的神经系统

脑神经网络系统是一个结构复杂的系统。脑神经网络系统中各级神经子系统的结构、功能可能是不一致的，但是它们实现神经信号传导的方式却是相同，这就是反射过程。反射意味着脑神经网络系统在外部的刺激与网络系统的输出之间建立起了某种映射关系。

反射过程必须在脑神经网络中特定的生理结构-反射弧中形成<sup>[22]</sup>。反射弧的结构如图 2-2 所示，反射的过程是由外部刺激到系统最终输出的过程，是神经信号在神经子系统传输的过程，具体过程为：

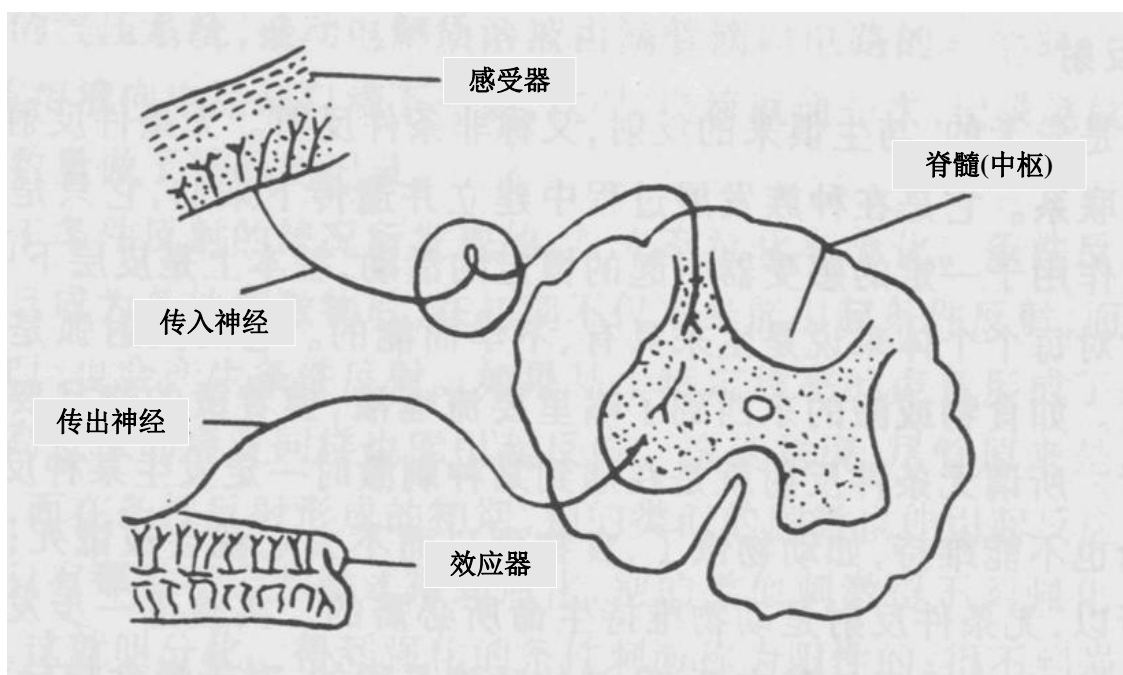


图 2-2 反射弧

- (1) 感受器(receptor organ)主要是接收外部对机体所施加的刺激信号；
- (2) 传入神经(afferent nerve)将感受器所接收的外部刺激信号转变成神经冲动，并将神经冲动信号传送到神经中枢；

(3) 神经中枢(nerve center)对所接收到的神经冲动信号进行信号处理, 形成另一种形式的神经冲动信号, 这种信号用于控制机体特定的生理机能;

(4) 传出神经将神经中枢信号处理后所形成的神经冲动信号传达至效应器;

(5) 效应器将其所接收到的神经冲动信号转变成肌肉动力, 带动机体的运动, 实现反射弧对外部刺激信号的最终响应。

### 2.1.3 神经元的功能特征

神经元的类型很多, 随着其功能的差异, 形态上也大不相同。根据神经元在反射弧中的不同功能, 主要可以分为三类。

#### 1、感觉神经元(sensory neuron)

感觉神经元又称为传入神经元(afferent neuron), 直接与感受器连接, 其主要功能为将机体各部位所接收到的刺激, 对应所产生的神经冲动信号传回神经中枢。通常其轴突进入中枢神经系统后与其他神经元间所产生的突触联结以辐射状为主, 这样可以与更多的神经元建立联系, 引起更多的神经元同时兴奋或抑制, 以扩大影响的范围。

#### 2、运动神经元(motor neuron)

运动神经元又称为传出神经元(efferent neuron), 主要与效应器连接, 其功能为将中枢神经所产生的神经冲动信号传递到外围的神经元。其末梢与中间神经元联系的方式多为聚合式, 即多个中间神经元和一个运动神经元形成突触, 使许多不同来源的神经冲动信号, 可以同时或者先后作用于同一个神经元, 经过整合之后使反应更加精确与协调。

#### 3、中间神经元(inter-neuron)

中间神经元是介于传入与传出两种神经元之间, 主要起到联系的作用, 其主要分布于脑与脊髓之内。大量中间神经元组成了神经中枢结构。传入神经元和传出神经元通过中间神经元的联结就构成了复杂的脑神经网络系统。

从某种意义上说, 脑神经网络系统中的所有神经元, 其功能都是相同的。它们都可以生成和传送神经冲动(nerve impulse)信号。因此, 神经细胞或生物神经元的功能是关于神经信号如何传递的功能, 是关于神经冲动信号形成和传导的功能。

## 2.2 神经冲动

### 2.2.1 神经冲动的传导方式

神经元的细胞膜属于可兴奋性膜(excitable membrane)，其细胞膜上具有众多的离子通道与化学物质的感受器，能对环境中的刺激产生反应，并将其转变为神经冲动。神经元的神经冲动信号实质上是一种窄脉冲信号，它在几千分之一秒甚至更短的时间内迅速达到最大值并迅速消失。神经冲动会通过神经纤维传出去，是脑神经网络中赖以传递讯息的一种语言，这种语言是一种电与化学的模式，主要是依靠膜电位差或频率的变化来进行。

当神经纤维的某处接收到刺激信号而兴奋时，会在该处出现脉冲电位，造成兴奋部位与邻近的未兴奋部位产生电位差，产生电荷与离子的流动，称为局部电流，而由此电流刺激相邻的未兴奋部位，使其兴奋并产生去极化。经由这样的过程，依次不断地刺激邻近的部位，逐步将此脉冲电位传递出去，这种传递方式称为连续传导，如图 2-3 所示。

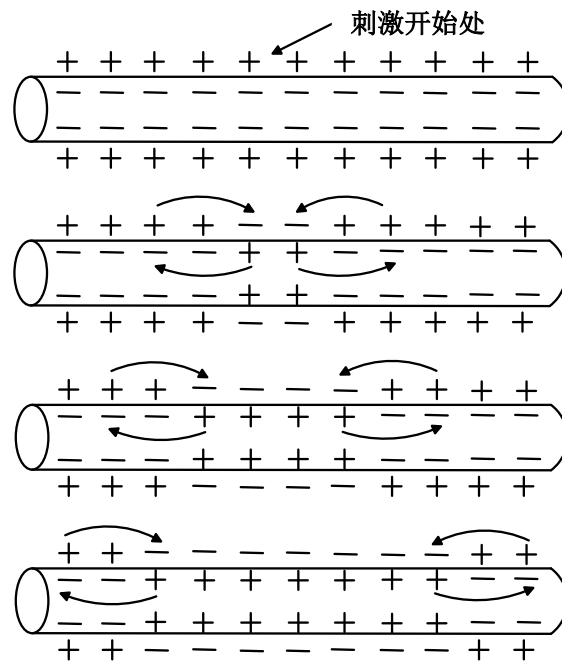


图 2-3 膜电位的传导

### 2.2.2 静息电位与极化

一般来说，神经元的细胞膜在未兴奋时会保持在静息电位(resting potential)，

此时的细胞膜具有极性，可以对外界环境的刺激产生反应。在兴奋时会出现去极化现象，产生动作电位(action potential)并沿着轴突传播出去。

在神经元的细胞膜上，有许多的  $\text{Na}^+$  与  $\text{K}^+$  通道。当处于未兴奋状态时，膜上的  $\text{K}^+$  通道会部分开放。于是，膜内高浓度的  $\text{K}^+$  会向膜外扩散，但膜内的负离子并不随之向外扩散，最终造成膜内外离子浓度分布不一致，导致膜内外产生一电位差。当此电位差达到某一临界值时，会关闭部分  $\text{K}^+$  通道，阻止  $\text{K}^+$  向膜外扩散，而使膜内外的电位差保持在一稳定状态，称为静息电位。神经元的静息电位约为  $-70\text{mV}$ ，处在静息电位时的细胞膜称为极化膜。

### 2.2.3 动作电位的产生

考虑两个突触前神经元  $i_1$ 、 $i_2$ ，神经元  $i_1$ 、 $i_2$  分别与突触后神经元  $j$  相连接，形成两个突触结构  $\omega_{i1}$ 、 $\omega_{i2}$ ，如图 2-4 所示。当神经元  $i_1$  在时间  $t_1$ 、 $t_2$  分别产生神经冲动，神经元  $i_2$  在时间  $t_3$ 、 $t_4$  也分别产生神经冲动，突触前神经元  $i_1$ 、 $i_2$  所产生的每个神经冲动都将导致突触后神经元  $j$  产生对应的突触后电压(post-synaptic potential)  $E_1$ 、 $E_2$ 、 $E_3$ 、 $E_4$ 。只要突触前神经元  $i_1$ 、 $i_2$  所产生的神经冲动的个数不多，则突触后神经元  $j$  上电压的变化近似于每个神经冲动导致的突触后电压的总和，即  $u_{j\text{change}} = \sum E_i$ 。

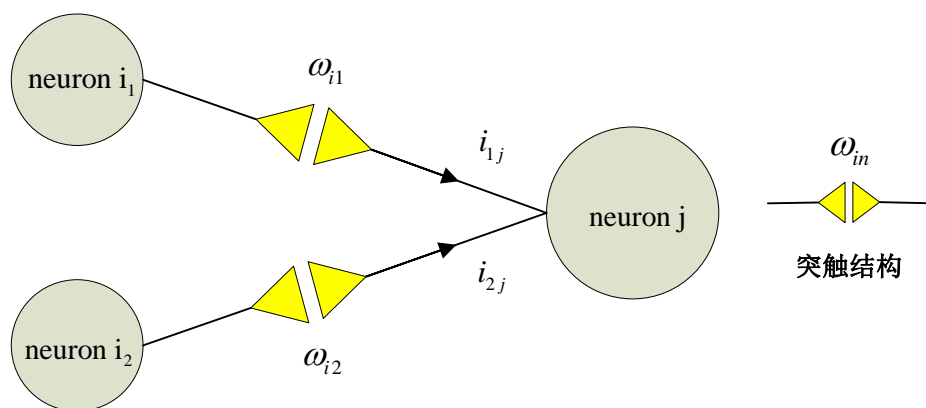


图 2-4 突触前神经元对突触后神经元的影响

但是，如果突触前神经元  $i_1$ 、 $i_2$  在极短的时间内产生个数较多的神经冲动，那么之前突触后神经元  $j$  上电压的线性叠加关系将被破坏。一旦突触后神经元  $j$  上的膜电压达到临界值  $\theta$  时，神经元  $j$  的膜电压将呈现出不同于以往的简单线性叠加的曲线关系：膜电压将呈现出类似于窄脉冲的信号，信号的幅度高达  $100\text{mV}$ 。这个

信号就是动作电位(action potential),该动作电位将沿着神经元  $j$  的轴突传送到下一个神经元。除此之外,在这个动作电位脉冲出现之后,膜电压并非直接返回静息电位,而是出现超极化现象,膜电压的大小直接降低到低于静息电位的位置。一般情况下,短时间内至少需要 20~50 个突触前神经元的神经冲动才可以触发突触后神经元产生动作电位。

## 2.2.4 神经冲动的极性变化过程

以静息电位为基准,膜电位向正方向运动,称为去极化(depolarization);而膜电位向负方向运动,称为超极化(hyperpolarization)。若膜电位先出现去极化,然后再向细胞膜的静息电位所处的电位负值运动,则称为复极化(repolarization)<sup>[23]</sup>。神经冲动的极性变化过程如图 2-5 所示。

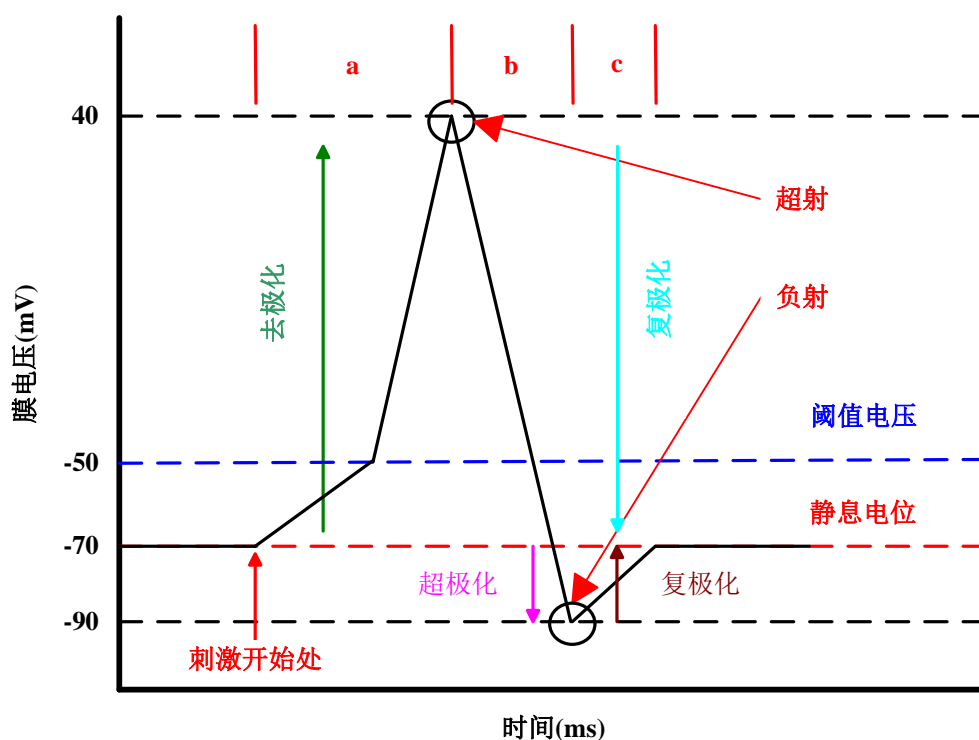


图 2-5 神经冲动的极性变化过程

### 2.2.4.1 去极化过程

当神经元受到刺激,受刺激部位的细胞膜开始产生去极化作用,使得少量  $\text{Na}^+$  流入膜内。当到达临界的阈值电位(threshold)时,膜上的  $\text{Na}^+$  通道会短暂的大量打开,膜外的  $\text{Na}^+$  迅速大量流入膜内,使得膜内的极性急剧减少,进而出现极性反



转的现象，呈现出膜内为正，膜外为负的反极化现象，这个过程称为去极化。

#### 2.2.4.2 复极化过程

当膜电位达到动作电位的峰值时，此时称为超射(overshoot)。达到超射状态时， $\text{Na}^+$ 通道会突然关闭，而  $\text{K}^+$ 通道会开启，促使膜内的  $\text{K}^+$ 外流，而且此时  $\text{Na}^+$ 泵活动也会增强，将膜内的  $\text{Na}^+$ 排出。这个过程将使膜内原先的离子浓度梯度得到恢复，重新建立静息电位，此过程称为复极化。

#### 2.2.4.3 超极化过程

当膜电位经历复极化的过程，结果造成膜电位低于静息电位的情况，此现象称为超极化。膜电位超极化并且降至最低点，此时称为负射(undershoot)。之后膜电位会再经历另一次的复极化过程，使得其膜电位恢复到静息电位的状态，保持其膜电位对刺激产生反应的活性，相应上升段称为后超极化(after hyperpolarizing)。

### 2.3 突触

在脑神经网络系统中，神经元间相互连接处称之为-突触(synapse)。突触是突触前神经元  $n_{pre}$  的轴突末梢与突触后神经元  $n_{post}$  的树突或细胞体之间形成联结的一个特殊结构。神经元间形成突触联结结构，并组织成为一个复杂的脑神经网络系统，而众多神经元彼此之间就是通过突触进行信息的联系传递。

神经元间进行神经信号的传送是通过电信号与化学信号来进行的，即在已形成的突触联结结构中进行神经信号的传递与调控。一般来说，将神经冲动传递到突触的神经元称为突触前神经元(presynaptic neuron)，接受自突触传来神经冲动信号的神经元称为突触后神经元(postsynaptic neuron)，如图 2-6 所示。

#### 2.3.1 突触的分类

突触依照其结构与功能的不同，主要可以分成电突触(electrical synapse)与化学性突触(chemical synapse)两大类。突触前神经元借助化学信号，将神经信息传送通过突触间隙，并最终抵达突触后神经元者，称为化学性突触，如图 2-7 所示；借助于电信号进行神经信息的传送，则称为电突触。

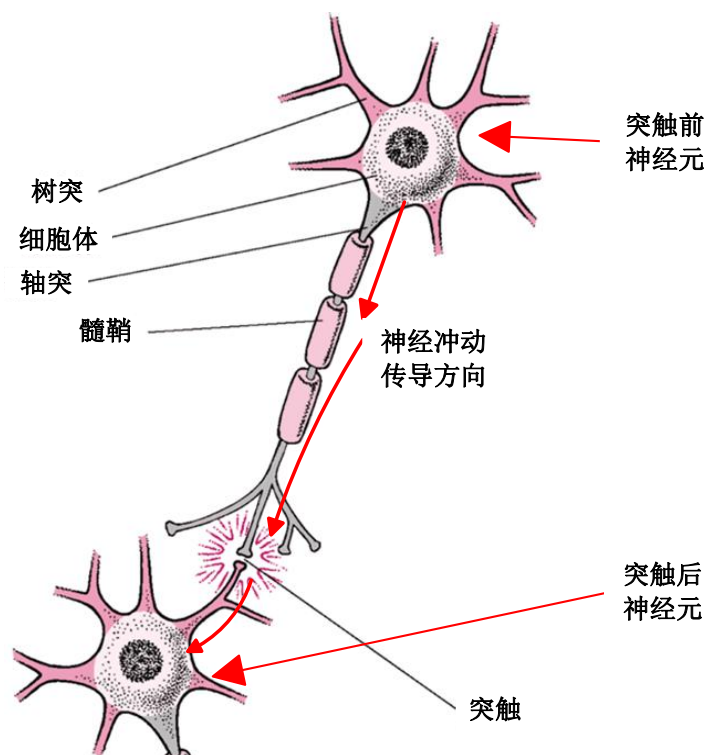


图 2-6 突触前、后神经元及神经冲动传导

### 2.3.1.1 电突触

电突触的部位具有蛋白质形成的通道，连接其突触间隙，使得相邻神经元的细胞质相通，提供一个低电阻的电性通道。此处离子流动的通透性较好，可以在局部电流通过时，使离子迅速流至下一个神经元，直接将神经冲动传递给相邻的神经元，不需要再经由神经递质的释放与接收这一个过程，而是以原始的电流信号状态传递，传送效果直接而有效率。电突触除了快速传递神经冲动外，也因为其连接通道的离子流动是双向性的，故其信号传递是可以双向传递的。

### 2.3.1.2 化学性突触

化学性突触的部位会有神经递质(neurotransmitter)的释放与接收的现象，而神经递质在被突触后神经元膜上的感受器(receptor)接收之后，会改变其膜上离子通道的活性，进而改变其膜电位，将神经冲动信号由这种方式传至突触后神经元。

化学性突触由于需要由突触前神经元释放神经递质至突触后膜上的感受器，才能进行神经冲动的传递，所以其神经信息的传递模式是单向性的。另外，因为神经冲动信号的传递过程需要由神经递质做为媒介，神经递质的传递过程需要经过一连串复杂的化学反应，所以信号的传递过程会有延迟的现象，这与电突触的

直接传递不同。实际人类的脑神经网络中，大部分的突触均为化学性突触。

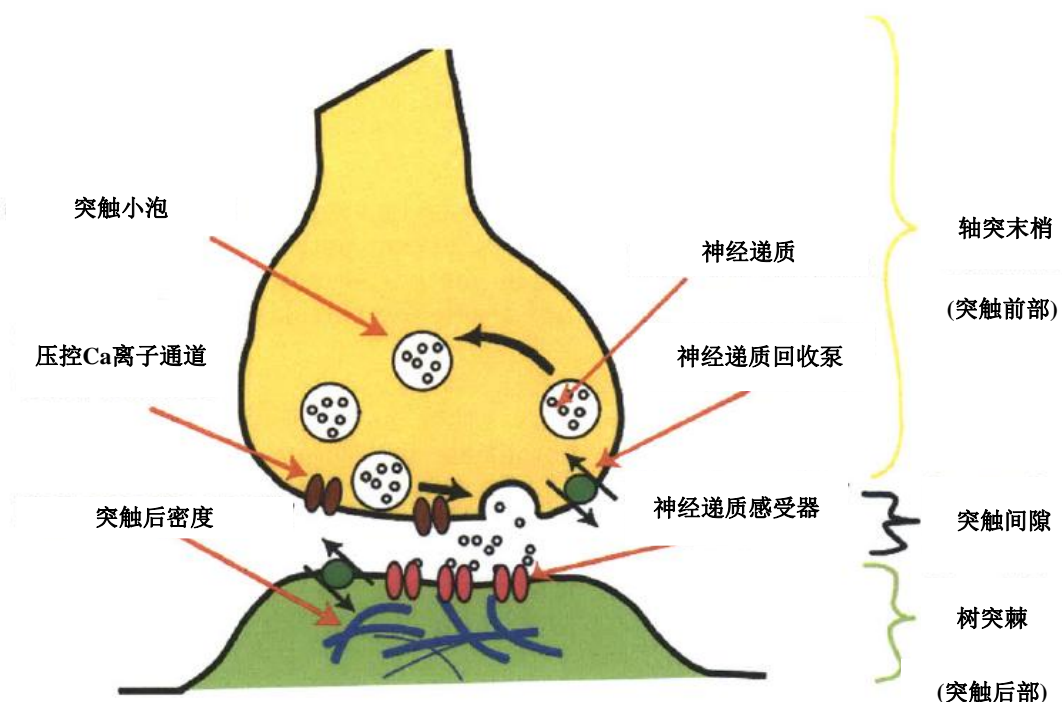


图 2-7 化学性突触

### 2.3.2 化学性突触的构造与突触传导

突触的结构主要由三个部分组成，分别是突触前部(presynaptic element)、突触间隙(synaptic cleft)及突触后部(postsynaptic element)<sup>[24]</sup>，如图 2-7 所示。

#### 1、突触前部

突触前部位于神经元轴突末梢部位，突触前膜(pre-synaptic membrane)的胞浆内含有许多的突触小泡(synaptic vesicle)。突触小泡内部含有化学物质，称为神经递质。当兴奋传至突触前膜时，突触小泡会进行胞吐作用，释放出神经递质，将神经冲动以化学信号传递出去。

#### 2、突触后部

突触后部即突触后膜(post-synaptic membrane)，膜上具有感受器与离子通道，可以接收突触前膜所释放的神经递质，并由感受器与神经递质的结合，来调控离子通道的开关，改变突触后膜电位，将神经冲动传递出去。

#### 3、突触间隙

突触间隙位于突触前、后膜之间的细胞外空隙，主要功能是促使神经递质的

单向移动，即神经递质是由突触前膜向突触后膜移动，而不向外扩散。

神经冲动在突触结构的传导过程中，突触前神经元产生的神经冲动促使突触前神经元产生神经递质并装载于突触小泡中。神经递质通过突触前膜的胞吐释放进入突触间隙并且单向扩散，作用于突触后膜上的感受器。感受器接收到神经递质后又转变成电信号向后传送至突触后神经元的细胞核中，以便突触后神经元产生新的神经冲动，这样就实现神经冲动在突触结构中的传导。

在这个传递过程中，神经递质相当于神经信息传递的载体，而突触后神经元上的感受器则起到信号接收及其变化的作用。因此，神经冲动在突触结构的传导过程是一个电-化学-电的过程。

### 2.3.3 突触可塑性

#### 2.3.3.1 突触可塑性的概念

神经元的联系不是简单的“有联结”或“无联结”的关系，它们之间的联结除兴奋性和抑制性的区别外，还存在联结强弱的区别。大脑中信息的存储主要是通过脑神经网络的更改变化而实现的，脑神经网络主要由海量的神经元及突触连接而成。突触的联结强度(synaptic strength)取决于作用于突触两端神经元的刺激。这些刺激源于外界的感知输入，并且通过大脑的神经信号处理流程，最终控制调整了突触的联结强度，这种突触联接强度的变化就称为突触可塑性(synaptic plasticity)<sup>[25]</sup>。

突触的联接强度由突触后膜电流的大小来定义，突触后膜电流的大小取决于突触后膜神经递质感受器的激活程度。突触后膜电流引起的电压变化称为突触后电压(postsynaptic potential)，一般是兴奋性突触后电位 EPSP(excitatory postsynaptic potential)，即去极化的兴奋性突触后电流 EPSC(excitatory postsynaptic current)；或者是抑制性突触后电位 IPSP(inhibitory postsynaptic potential)，即超极化抑制性突触后电流 IPSC(inhibitory postsynaptic current)。

突触联接强度的变化可以是短时程(short term)的，即短时程增强(short term potentiation)或短时程衰弱(short term depression)。短时程的变化不会引起神经元的永久性结构突变，这个过程一般仅仅持续几秒钟。突触强度的变化也可以是长时程(long term)的，包括长时程增强(long term potentiation)或长时程衰弱(long term depression)。这种变化将导致持续性的突触激活，并且最终出现突触自身结构的突变<sup>[25]</sup>。脑神经网络的学习和记忆与长时程的突触联结强度变化有很大的关系。

## 2.3.3.2 突触的输入对可塑性的影响

根据突触后膜电流的变化可以判断突触的联结强度是强还是弱。在联结强度强的突触中，突触前神经元产生的动作电位将触发突触后神经元也产生动作电位；而在联结强度弱的突触中，突触前神经元产生的 EPSP 电压总和仍无法达到触发突触后神经元产生动作电位的阈值，必然导致突触前神经元产生的动作电位无法触发突触后神经元也产生动作电位。

如图 2-8 所示，每个神经元(neuron  $j$ )都和许多其他的神经元(neuron  $i_1$ 、neuron  $i_2$ 、neuron  $i_3$ ...neuron  $i_n$ )联结而形成许多的突触结构，因而每个神经元 neuron  $j$  都要接收到许多不同的突触输入信号( $i_{1j}$ 、 $i_{2j}$ 、 $i_{3j}$ ... $i_{nj}$ )。当神经元 neuron  $i_1$ 、neuron  $i_2$ 、neuron  $i_3$ ...neuron  $i_n$  等都同时产生动作电位时，将有许多 EPSC 在神经元 neuron  $j$  上产生。产生的这些众多的 EPSC 都将转化为 EPSP，并且全部集中在神经元 neuron  $j$  的细胞核上。如果所有的这些 EPSP 之和超过了神经元 neuron  $j$  的阈值，则神经元 neuron  $j$  将触发动作电位。

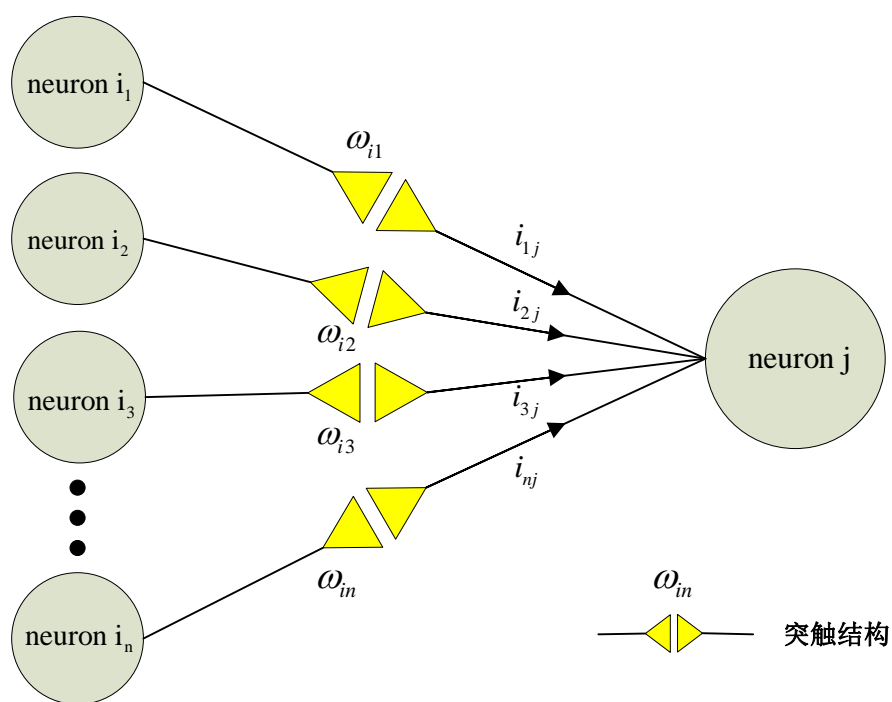


图 2-8 突触输入对突触可塑性的影响

因此，神经元 neuron  $j$  的输出动作电位取决于所有其他神经元(neuron  $i_1$ 、neuron  $i_2$ 、neuron  $i_3$ ...neuron  $i_n$ )的输入。神经元 neuron  $i_1$ 、neuron  $i_2$ 、neuron  $i_3$ ...neuron  $i_n$  对于神经元 neuron  $j$  的输出分别有各自所对应的不同程度的影响，

这取决于它们同神经元  $\text{neuron } j$  之间各自不同的突触联结强度( $\omega_{i1}$ 、 $\omega_{i2}$ 、 $\omega_{i3} \dots \omega_{in}$ )。

## 2.4 脑神经网络的构成

### 2.4.1 脑神经网络的特点

脑神经网络由数目巨大、结构复杂的神经元与突触联结组成。如图 2-9 所示，这是一个简单的脑神经网络，它由 9 个神经元与 16 个突触联结而成。脑神经网络存在着以下几个特性：

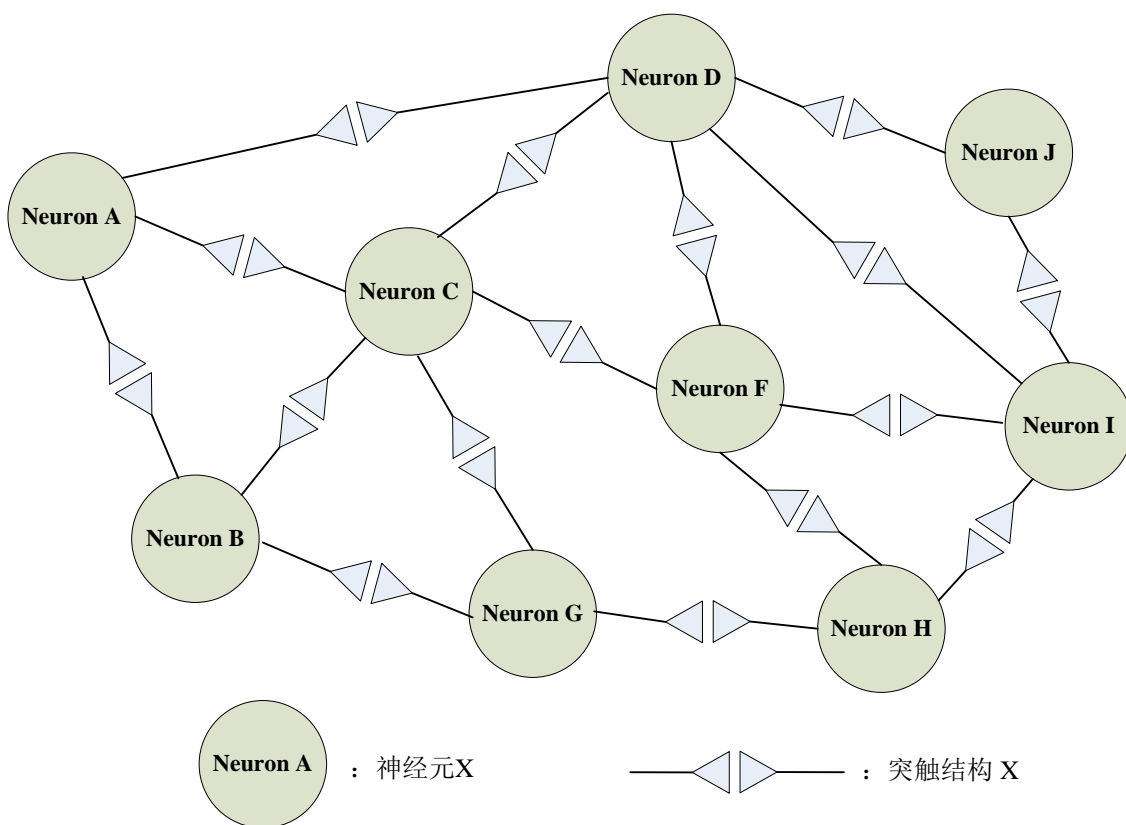


图 2-9 简单的脑神经网络示意图

第一，结构的复杂性。研究脑神经网络最重要的就是先分析整个网络的结构，但脑神经网络组成的数量庞大且成员之间的差异性多，使得其结构的分析困难重重。第二，脑神经网络的演化。组成网络的成员彼此间的联结与动态的交互作用不断的随时间演化改变，这种动态的演化使得脑神经网络更难掌握。

第三，联结的多样性与差异性。在脑神经网络中，节点间的联结具有不同的

效用、方向与关联性。例如：脑神经网络中的突触，具有神经冲动传递的方向性以及抑制性或兴奋性的效用。这些局部多样化的联结也是分析网络系统的困难所在。第四，复杂的动态变化。脑神经网络的动态变化机制通常都是非线性的动力系统，这增加了研究的困难度，也使得网络的许多性质难以定量或定性的分析。

### 2.4.2 人工神经网络

受生物神经系统中神经元网络拓扑的启发，在实际工程应用中衍生出一种特殊的计算工具-人工神经网络(artificial neural network)。人工神经网络(ANN)包含人工神经元阵列，这些神经元阵列通过不同的联结权重(connection weight) 同其他神经元相互联结。ANN 中神经元的状态和联结权值的大小均是根据一定的学习法则进行变化的。每两个神经元间的联结权值都表示神经信号通过该联接路径后所产生的变化，这模拟了人工神经网络的记忆过程。因此，神经信息的表示和神经信号处理都体现在 ANN 中网络处理单元的联结关系中。

实际上，ANN 主要是一个非线性的统计建模工具，这个建模工具可用于建模复杂系统输入与其输出的关系，或者在庞大的数据库中获取所需数据。目前，ANN 已广泛应用于高级统计模型的开发、自适应控制系统、数据挖掘技术中的模式识别、模糊环境下的决策等工程应用。

## 2.5 本章小结

本章主要是对本课题所涉及到的生理学知识进行简要介绍。首先是对脑神经网络的一些基本概念进行简单的介绍，包括神经元、神经冲动的概念、突触的结构和近年来的研究热点-突触可塑性的概念等，为后续章节的 STDP 突触系统设计打下基础。然后介绍了脑神经网络的一些特点，最后简单介绍了人工神经网络的概念与实际工程应用。

### 第三章 STDP 突触系统的输入动力学模型研究

STDP 学习法则被认为是与人类大脑的学习、记忆密切相关的学习法则之一。本章将重点研究 STDP 突触的输入动力学原理，并且对输入动力学模型进行建模，建模产生的两个输入信号-谷氨酸信号与树突信号将与实际生理学试验中得到的信号进行对比，验证所设计的动力学模型的正确性。

#### 3.1 STDP 突触

近半个世纪以来，神经科学上的两种重要的数学模型对神经系统的研究产生了重大的影响。第一个是 Hebbian 学习法则，它用于计算基于事件(activity-dependent)的突触联结强度<sup>[26]</sup>。Hebbian 学习法则主要用于评估神经网络在刺激情况下，网络中的神经元联结强度是如何变化的。该学习法则及其衍生的其他学习法则一直被视为最重要的学习法则而广泛应用于对人工学习与记忆的研究。第二个数学模型是 Hodgkin-Huxley 神经元模型。Hodgkin-Huxley 神经元模型能够很好地解释动作电位的动态变化过程，它通过设计对应的电路来模拟神经元中的离子电流是如何通过神经元细胞膜的。所设计的电路使用变化的电导(variable conductance)来模拟离子通道的动态变化，使用电容(capacitors)模拟分隔电荷的神经元细胞膜。

##### 3.1.1 Hebbian 学习法则

Hebbian 学习法则的假说是由 Donald Hebb 于 1949 年提出来的。Hebbian 学习法则描述了两个互相连接的神经元上分别发生的事件是如何影响这两个神经元间的联结强度。根据他当时提出的假设，决定此性质的关键为神经兴奋的时间演化顺序关系，而主要的内涵为一个细胞尺度兼具时空对称性质的变化机制。其主要的内容为：当突触前神经元  $i$  联结到突触后神经元  $j$ ，两者间的突触联结强度的变化量、变化方向与两神经元产生动作电位的时间先后顺序有关。如果突触前神经元  $i$  的动作电位产生时间比突触后神经元  $j$  要早，那由  $i$  联结到  $j$  的突触强度就会被增强，反之则会被减弱。

神经元间的联结结构就是这两个神经元间的突触结构，联结强度大小就是突触的权值(weight)大小。Hebbian 学习法则提供了一种在神经网络中更新神经元间



联结强度的算法。不过在近几年来，通过相关的实验证据显示，Hebbian 学习法则需要做适当的修正。实验的结果发现突触可塑性的变化在时间与空间上并不像 Donald Hebb 所提出的情况，实际上测量到的结果在时空上是不对称的<sup>[27]</sup>。经由相关研究，突触前与突触后神经元产生的神经脉冲所诱发的长时程增强(long-term potentiation)与长时程抑制(long-term depression)及其时间窗的概念(critical windows of spiking timing)同时被提出，此概念对应于 STDP 突触传导机制。

具有 Hebbian 学习法则性质的突触则被称为 Hebbian 突触，Hebbian 突触具有两个重要的机制。第一，时间依赖机制。Hebbian 突触中权值的变化取决于突触前和突触后神经冲动出现的确切时间；第二，相互作用机制。Hebbian 突触权值的变化是依赖于突触间隙两侧的神经元产生事件，与突触前、后神经元均相关。

Hebbian 突触权值的大小是一个基于神经元发生事件的函数。我们用  $\omega_{ij}$  表示神经元  $i$  与神经元  $j$  的联结强度，如图 3-1 所示。假设 0 表示抑制，1 表示兴奋，则当  $\omega_i$  与  $\omega_j$  同时为 1 时，神经元  $i$  与神经元  $j$  间的联结强度  $\omega_{ij}$  变大。如果用增量  $\Delta\omega_{ij}$  表示  $\omega_{ij}$  的变化量，则  $\omega_{ij}$  的变大意味着  $\Delta\omega_{ij} > 0$ 。因此，增量  $\Delta\omega_{ij}$  可以表示为：

$$\Delta\omega_{ij} = \alpha \times \omega_i \times \omega_j \quad (3-1)$$

其中  $\alpha (>0)$  是学习因子。因此，突触权值的下一时刻  $\omega_{ij}(t+1)$  可以表示为：

$$\omega_{ij}(t+1) = \omega_{ij}(t) + \Delta\omega_{ij} = \omega_{ij}(t) + \alpha \times \omega_i \times \omega_j \quad (3-2)$$

其中， $t$  为离散时刻，即  $t \in \{0, 1, 2, \dots\}$ 。式(3-2)表示的含义为：突触前神经元  $i$  与突触后神经元  $j$  在  $t+1$  时刻的联结强度  $\omega_{ij}(t+1)$  等于  $t$  时刻的联结强度  $\omega_{ij}(t)$  与增量  $\Delta\omega_{ij}$  之和。根据式(3-1)，若突触前神经元  $i$  与突触后神经元  $j$  在  $t$  时刻同时兴奋，则其联结强度的变化量  $\Delta\omega_{ij} > 0$ ，其在  $t+1$  时刻的联结强度  $\omega_{ij}(t+1)$  必然得到增强。

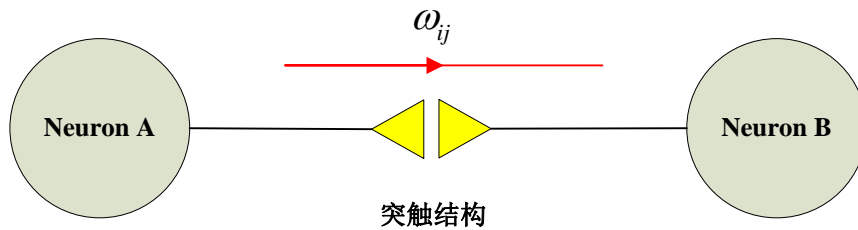


图 3-1 神经元  $i$  与神经元  $j$  的联结

### 3.1.2 Spike-Timing Dependent Plasticity

在过去的数十年里,我们发现突触前峰电位(presynaptic spike)与突触后峰电位产生的时间先后顺序影响着突触前后神经元间的联结强度(即突触权值)的变化。根据近年来的实验结果,Bi 和 Poo 在 1998 年,整理其研究结果,根据从实验得到的两神经元产生神经脉冲的时间差对兴奋性突触后电流(EPSC)的影响关系,提出了“峰电位时间相关的突触可塑性”(spike-timing-dependent plasticity)机制,针对突触可塑性变化的时间不对称方面,修正了 Hebbian Learning Rule,以此来作为突触可塑性变化的模型。

目前的研究发现,脑神经网络中主要存在两种突触可塑性机制。一种是 STDP 突触可塑性机制,另一种是 BCM 学习可塑性机制。STDP 传导机制被认为是与学习和记忆功能密切相关的脑神经网络机制之一,STDP 突触可塑性机制由于支持和扩展了 Hebbian 学习法则而逐渐受到人们的重视。STDP 机制是与突触可塑性的长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)密切相关的实验准则, LTP 理论与 LTD 理论完全统一于 STDP 理论中。STDP 理论突出地体现了峰电位产生的不对称性,扩展了 Hebbian 学习理论的范畴。许多的实验数据和假说都证明了 STDP 机制的存在,但是鲜有动力学模型能够模拟 STDP 机制。因此,设计一种模型用于解释 STDP 机制就显得非常必要。

STDP 突触可塑性机制是一种时间非对称形式的 Hebbian 学习,它是由突触前后神经元产生的峰电位的时间相关性产生的。当突触前神经元产生的峰电位(spike)先于突触后神经元峰电位几毫秒到来时,即  $t_j^{pre} < t_i^{post}$ ,则突触可塑性将长时程增强,连接两个神经元间的突触权值变大;当突触前神经元产生的峰电位后于突触后神经元峰电位几毫秒到来时,即  $t_j^{pre} > t_i^{post}$ ,则神经突触可塑性将长时程衰弱,连接两个神经元间的突触权值变小。STDP 函数是突触前、后神经元产生峰电位的时间相关性的函数,STDP 函数的快速变化揭示了毫秒级时间编码模式的可能性是存在的。如图 3-2 所示,LTP、LTD 的产生与突触前神经元跟突触后神经元两者的兴奋时间是相关联的。STDP 函数的表达式为:

$$w(t) = \begin{cases} a_1^{post,pre} \times \exp(t), t < 0 \\ a_1^{pre,post} \times \exp(-t), t > 0 \end{cases} \quad (3-3)$$

其中,  $t = t_j^{pre} - t_i^{post}$  是突触前峰电位到达时刻与突触后峰电位到达时刻的差值,当  $t < 0$  指的是突触前峰电位先于突触后峰电位触发产生。 $a_1^{pre,post}$  和  $a_1^{post,pre}$  分别描述

了STDP机制中学习窗(learning window)的形式。 $a_1^{post,pre}$  一般为正数,即突触前峰电位先于突触后峰电位产生,突触权值变化为正。同理, $a_1^{pre,post}$  一般为负数。STDP函数的波形图如图3-2所示。

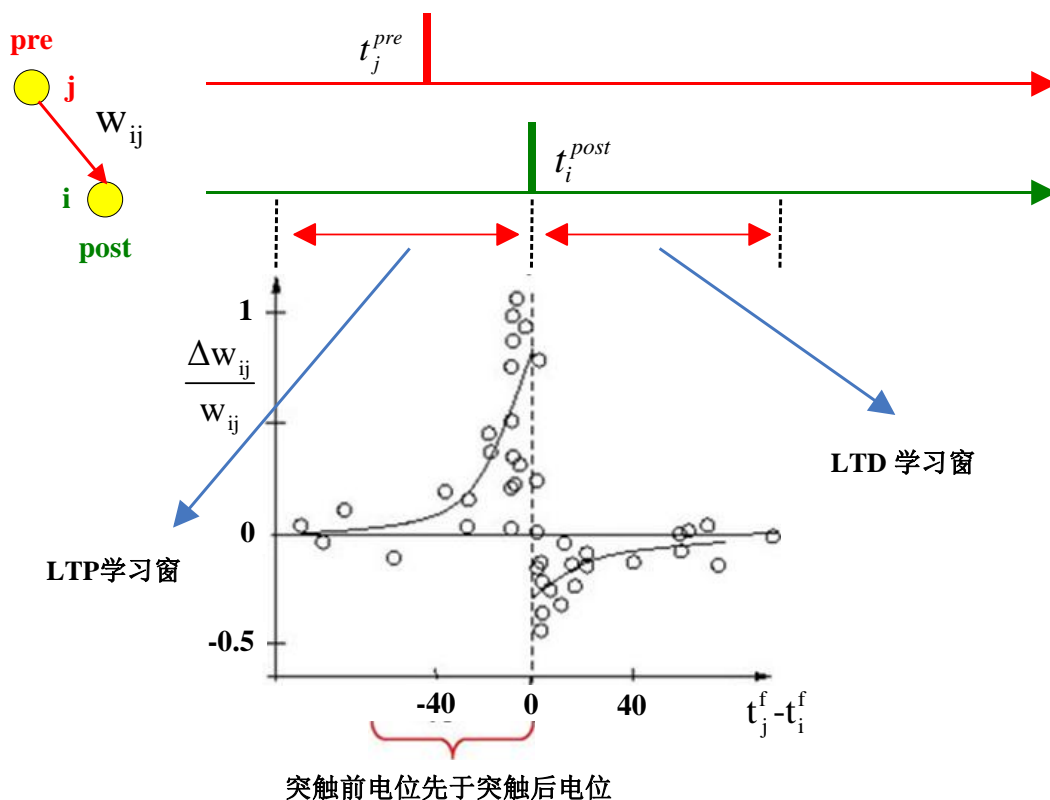


图 3-2 STDP 函数图

### 3.1.3 STDP 突触系统的输入信号动力学模型

如图 3-1 所示,每个突触两端均连接着两个神经元 A、B。我们可以把 STDP 突触系统看成一个黑箱,STDP 突触系统的两个输入分别是神经元 A 与神经元 B 产生的信号,而 STDP 突触系统的输出则为 STDP 突触权值  $w_{ij}(t)$ ,如图 3-3 所示。对于整个 STDP 突触系统的建模,我们的研究对象主要包括神经元 A 与神经元 B 所产生的信号,还有 STDP 突触系统的内部具体结构。因此,首先要研究 STDP 突触系统的两个输入,即神经元 A、B 是如何产生相关信号的。

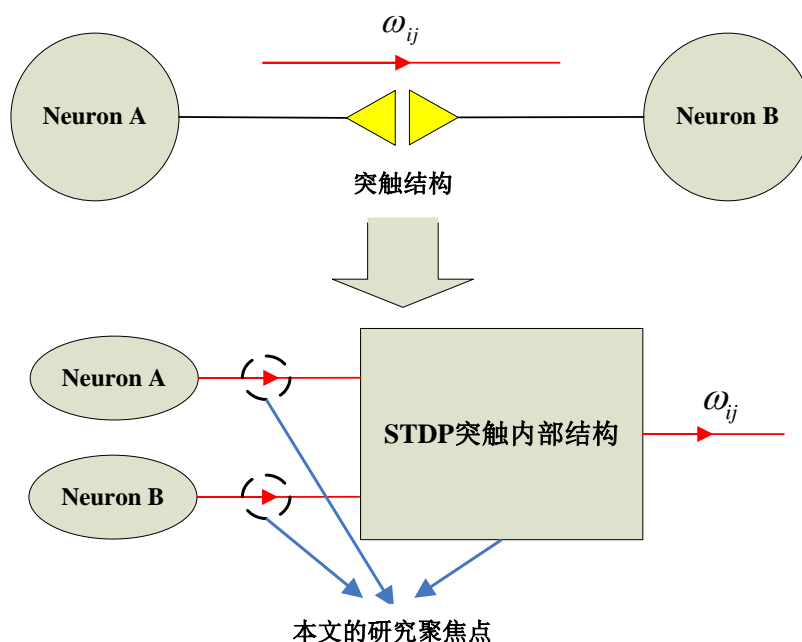


图 3-3 STDP 突触系统

本文所设计的 STDP 突触系统的输入动力学模型框图如图 3-4 所示。神经元 A 为突触前神经元，对应接收到突触前细胞刺激信号；神经元 B 为突触后神经元，对应接收到突触后细胞刺激信号。突触前神经元接收到刺激信号后，通过动态分子扩散模型产生对 STDP 突触系统施加影响的谷氨酸信号。突触后神经元接收到刺激信号后，在突触后神经元的轴突部分产生动作电位，通过轴突-树突联接模块反向传播至树突位置，成为树突信号。谷氨酸信号与树突信号这两个输入信号共同作用于 STDP 突触系统，并最终产生 STDP 突触系统的输出权值变化量。

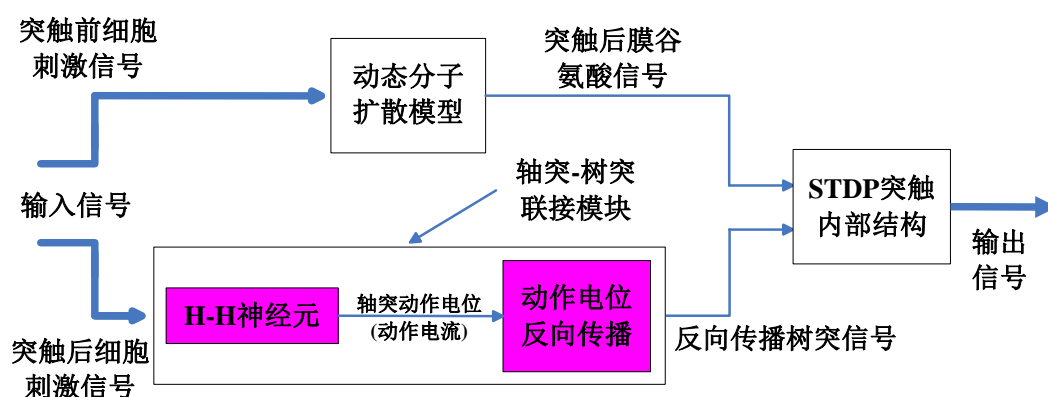


图 3-4 STDP 突触系统的输入动力学模型框图

## 3.2 Hodgkin-Huxley 神经元模型建模

### 3.2.1 神经元模型的选择

神经元模型是用于模拟大脑神经元的结构和功能而建立的数学模型。最早的神经元模型是于上世纪 40 年代左右提出的阈值逻辑单元(threshold logic unit, TLU)模型, 该模型能够进行简单的布尔代数计算。1952 年, Hodgkin 和 Huxley 创建了著名的 Hodgkin-Huxley 神经元模型(简称为 H-H 神经元模型)。近半个世纪以来, H-H 神经元模型作为神经科学上的两种重要的数学模型之一对神经系统的研究产生了重大的影响。

在过去半个多世纪的神经计算研究进程中, 许多不同类型的神经元模型被陆续提出, 如表 3-1 所示, 这些尖峰神经元模型包括 Integrate&Fire、Fitz-Nagumo<sup>[28]</sup>、Wilson-Cowan<sup>[29]</sup>、Hindmarsh-Rose<sup>[30]</sup>、Izhikevich<sup>[31]</sup>等。H-H 神经元模型是含有四个变量的四维模型, 而上述的这些模型均简化为二维模型, 即这些模型大多是对 H-H 神经元模型的近似或简化。在计算复杂度方面, Integrate&Fire 最简单, Fitz-Nagumo、Wilson-Cowan、Hindmarsh-Rose 等次之, H-H 神经元模型最复杂。在模拟神经元的精确性方面, Integrate&Fire 最粗糙, Fitz-Nagumo、Wilson-Cowan、Hindmarsh-Rose 等次之, H-H 神经元模型最为精确。

为了更为精确地模拟 STDP 突触细胞分子生物水平下的工作过程, 本文 STDP 突触系统的建模采用的神经元模型为 Hodgkin-Huxley 神经元模型。其他神经元模型的简单介绍如表 3-1 所示。

表 3-1 部分尖峰神经元模型

模型名称	方程	参数
Integrate&Fire	$\frac{dv}{dt} = I + a - bv \quad \text{if} \quad v > v_{thresh} \quad \text{then} \quad v \leftarrow c$	$v$ 、 $I$ 为膜电流, $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $v_{thresh}$ 为参数
Fitz-Nagumo	$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = v - \frac{v^3}{3} - w + I \\ \frac{dw}{dt} = av - bw + c \end{cases}$	$v$ 为活化变量, $w$ 为恢复变量, $I$ 为输入电流, $a$ 、 $b$ 、 $c$ 为参数

Wilson-Cowan	$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = -V + f(\rho_v + aV - bR) \\ \frac{dR}{dt} = -R + f(\rho_r + cV - dR) \end{cases}$	$V$ 为膜电位, $R$ 为恢复变量, $f$ 为 sigmoidal 函数, $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $\rho_v$ 、 $\rho_r$ 为参数
Hindmarsh-Rose	$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = u - F(v) + I - w \\ \frac{du}{dt} = G(v) - u \\ \frac{dw}{dt} = (H(v) - w) / \tau \end{cases}$	$I$ 为输入电流, $v$ 为膜电位, $u$ 、 $w$ 为辅助变量, $F$ 、 $G$ 、 $H$ 为函数, $\tau$ 为参数
Izhikevich	$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \\ \frac{du}{dt} = a(bv - u) \end{cases} \quad \text{if } v \geq 30 \quad \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases}$	$v$ 为膜电位, $u$ 为恢复变量, $I$ 为膜电流, $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 为参数

### 3.2.2 Hodgkin-Huxley 神经元离子电流模型

#### 3.2.2.1 Hodgkin-Huxley 神经元电路模型

1952 年, Hodgkin 和 Huxley 在大量实验的基础上, 首次说明了神经组织产生动作电位与传递动作电位的整个离子机制, 并且提出了一个简单的模型, 明确描述了动作电位与离子电流之间的关系, 称为 Hodgkin-Huxley model(即 HH model)。H-H 神经元模型不仅对各种神经元具有普遍意义, 同时也揭示了各种可兴奋性神经元的基本规律。

Hodgkin 和 Huxley 所提出的数学模型认为, 简单的细胞膜系统可以用如图 3-5 所示的并联电容和电导电路来模拟。图中,  $v_m$  为膜电位,  $c_m$  为膜电容,  $g_{Na}$  为钠电导,  $g_K$  为钾电导,  $g_L$  为漏电导(leak conductance)<sup>[32]</sup>。

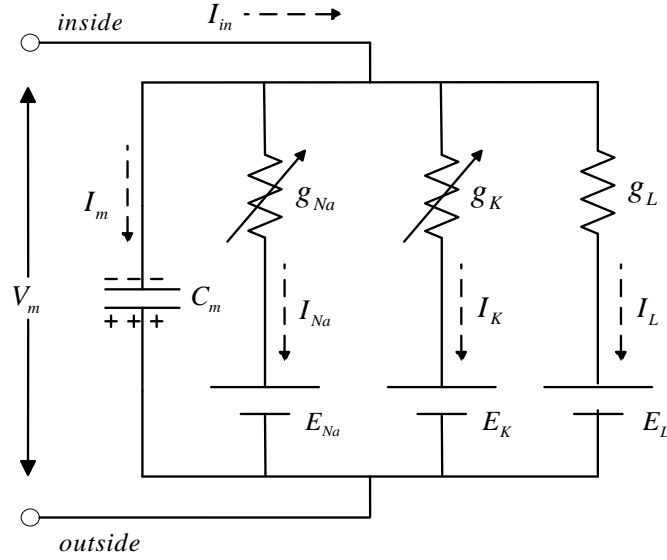


图 3-5 Hodgkin-Huxley 神经元电路模型

图 3-5 所示的膜电路包括钠离子通道(sodium channel)、钾离子通道(potassium channel)和漏电流通道(leakage channel)。膜电位的方向由细胞膜的外侧指向内侧，即膜外为正膜内为负。由图 3-5 可得：

$$I_{in}(t) = I_m(t) + \sum_a I_{ion}(t) \quad (3-4)$$

$$I_m(t) = -\sum_a I_{ion}(t) + I_{in} = -[I_{Na}(t) + I_K(t) + I_L(t)] + I_{in} = C_m \frac{dV(t)}{dt} \quad (3-5)$$

H-H 神经元模型是一个属于细胞尺度的离子系统模型，单纯地考虑流过细胞膜表面的离子电流变化<sup>错误!未找到引用源。</sup>。其中离子电流包含了两项主要的元素，分别是钠离子电流  $I_{Na}(t)$  与钾离子电流  $I_K(t)$ ，至于其他效应较微弱的离子电流，则采用一组等效电流  $I_L(t)$  来表示。 $I_m(t)$  为细胞膜电流(membrane current)， $I_{in}$  为细胞内侧注入的去极化电流， $V(t)$  则为细胞膜电位。

在 H-H 神经元模型中，细胞膜上的动作电位与离子电流的关系表现如下：通过四组并联的电流路径，运用离子电流的改变来调整动作电位的变化，其中  $I_{Na}(t)$  及  $I_K(t)$  两组离子电流与时间、膜电位有关，是整个模型最主要的变量，另两组则是受这两个变量的控制。

### 3.2.2.2 离子电流模型

离子电流在 H-H 神经元模型中扮演著相当重要的角色，尤其是  $I_{Na}(t)$  及  $I_K(t)$

这两项，是控制整个膜电位变化的关键。对于每一个单独的离子电流来说，它们对应的表达式为：

$$I_a(t) = g_a(V(t), t)(V(t) - E_a), \quad a = K, Na, leak; \quad (3-6)$$

其中， $g_a$  为各个离子电流路径的电导， $E_a$  为各个离子电流路径的反向电压。

为了描述离子电流中  $g_a$  的动态变化过程，Hodgkin 和 Huxley 引用三个门控变量  $m$ 、 $n$ 、 $h$  调控离子通道电导率的变化，由此来描述离子通道的活性与状态的变化。其中， $m$ 、 $h$  变量表示钠离子通道的导通概率， $n$  表示钾离子通道的导通概率。

根据 H-H 神经元模型，钾离子的电流具体表达式为：

$$I_K = g_K(V - E_K) = \bar{g}_K n^4(V - E_K) \quad (3-7)$$

其中， $\bar{g}_K$  为最大的钾离子电导， $n$  为钾离子门控变量， $E_K$  为钾离子反向电压。

假设钾离子电流路径仅有开与关两种状态存在，若开状态的概率为  $n$ ，则关状态的概率为  $1-n$ 。因此，钾离子通道在这两种状态下的变化可以表示为如式(3-8)所示。其中， $\alpha_n$ 、 $\beta_n$  均为基于电压的状态切换速率常数<sup>[34]</sup>。

$$\dot{n} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \quad (3-8)$$

式(3-8)用一阶的常微分方程可以表述为：

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \quad (3-9)$$

根据 Hodgkin 和 Huxley 通过实验的测量， $\alpha_n$ 、 $\beta_n$  所取近似值为：

$$\alpha_n(V) = \frac{10-V}{100[e^{\frac{10-V}{10}} - 1]}, \quad \beta_n(V) = 0.125e^{\frac{-V}{80}} \quad (3-10)$$

根据 H-H 神经元模型，钠离子的电流具体表达式为：

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}) = \bar{g}_{Na} m^3 h(V - E_{Na}) \quad (3-11)$$

其中， $\bar{g}_{Na}$  为最大的钠离子电导， $m$ 、 $h$  为钠离子门控变量， $E_{Na}$  为钠离子电流路径上的反向电压。

同理可得：



$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \quad (3-12)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \quad (3-13)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{25-V}{10[e^{\frac{25-V}{10}} - 1]} \quad \beta_m(V) = 4e^{\frac{-V}{18}} \quad (3-14)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{\frac{-V}{20}} \quad \beta_h(V) = \frac{1}{[e^{\frac{30-V}{10}} + 1]} \quad (3-15)$$

由式(3-7)、(3-11)可得：

$$\sum_a I_{ion} = g_{Na}^- m^3 h (V - E_{Na}) + g_K^- n^4 (V - E_K) + g_L (V - E_L) \quad (3-16)$$

结合式(3-5)、(3-16)可得：

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = -\sum_a I_{ion}(t) + I_{in} = -[g_{Na}^- m^3 h (V - E_{Na}) + g_K^- n^4 (V - E_K) + g_L (V - E_L)] + I_{in} \quad (3-17)$$

其中，结合式(3-9)、(3-10)、(3-12)、(3-13)、(3-14)、(3-15)就可以得到三个门控变量  $m$ 、 $n$ 、 $h$  的变化情况。再进一步结合(3-17)就可以得到 H-H 神经元模型建模得到的神经元信号。式(3-9)、(3-12)、(3-13)、(3-17)中的部分参数如表 3-2 所示。

表 3-2 各离子通道反向电压、最大电导参数表

离子 a	$E_a$	$g_a$	$C$
Na+	115mV	120mS / cm <sup>2</sup>	1μF / cm <sup>2</sup>
K+	-12mV	36mS / cm <sup>2</sup>	1μF / cm <sup>2</sup>
L	10.613mV	0.3mS / cm <sup>2</sup>	1μF / cm <sup>2</sup>

### 3.2.3 模型数值分析法仿真

#### 3.2.3.1 数值分析法与仿真工具简介

联立式(3-9)、(3-12)、(3-13)、(3-17)可以得到一个四阶非线性的常微分方程(ODE)组，没有办法得到精确解。所以我们使用 Euler 数值逼近的方法来计算，采用的是

差商代替微商的思想。对于一个任意的一阶非线性 ODE，利用  $dx = x' dt$  关系式，即  $\Delta x = \Delta t \square x'$ ，以微小的  $t$  替代  $dt$  便可以利用折线逼近 ODE 方程的解。因此，式(3-17)可以改写为如式(3-18)所示。

$$V_m^{t+\Delta t} - V_m^t = \frac{\Delta t}{C_m} \{I_{in}^t - [g_{Na}^-(m^t)^3 h^t (V_m^t - E_{Na}) + g_K^-(n^t)^4 (V_m^t - E_K) + g_L(V_m^t - E_L)]\} \quad (3-18)$$

本文所用到的仿真工具为 Matlab7.0。Matlab 是由美国 mathworks 公司发布的主要面对科学计算、可视化以及交互式程序设计的高科技计算环境。它将数值分析、矩阵计算、科学数据可视化以及非线性动态系统的建模和仿真等诸多强大功能集成在一个易于使用的视窗环境中，为科学研究、工程设计以及必须进行有效数值计算的众多科学领域提供了一种全面的解决方案，并在很大程度上摆脱了传统非交互式程序设计语言(如 C、Fortran)的编辑模式。

Matlab 中的 M 文件是 Matlab 写程序的文件。Matlab 是解释型语言，Matlab 命令行中敲入的命令在当前 MATLAB 进程中被解释运行。但是，每执行一个任务时都需要敲入命令序列将使得计算速度大大降低。有两种方法可以使 Matlab 的力量得到扩展-脚本和函数，这两种方法都可以在文本编辑器中编写 M 文件。M 文件的优势在于它可以保存命令，还可以轻易地修改命令而无需重新敲入整个命令行。

本章主要使用 Matlab7.0 进行 H-H 神经元模型的建模研究。由于 H-H 神经元模型涉及到 4 个常微分方程组的联立求解，所以本文首先通过 Matlab 中的 M 文件建立关于 H-H 神经元模型的 function 函数。接着通过 Matlab 中自带的解决复杂微分方程组的解算指令 ode45 对 H-H 神经元模型的 function 函数进行运算。最后对运算出来的信号进行分析，判断仿真的结果正确与否。

### 3.2.3.2 数值分析法仿真结果

结合式(3-9)、(3-12)、(3-13)、(3-18)，选定时间  $t$  时刻的  $V_m^t$ 、 $m^t$ 、 $n^t$ 、 $h^t$ ，就可以计算出  $t + \Delta t$  时刻的  $V_m^{t+\Delta t}$  值。Euler 数值逼近法的精确度主要取决于所选定的时间间隔  $\Delta t$ ， $\Delta t$  越小所得结果越接近于实际值。本文所采用的  $\Delta t = 0.01 \text{msec}$ 。

输入刺激信号(即  $I_{in}$ )到 H-H 神经元模型中，可以得到 H-H 神经元模型的膜电压在输入刺激信号后所发生的变化情况。刺激信号采用脉宽为 4ms，幅度为 10nA 的窄脉冲信号，如图 3-6 所示。输入该刺激信号后，膜电压的变化结果如图 3-7 所示。

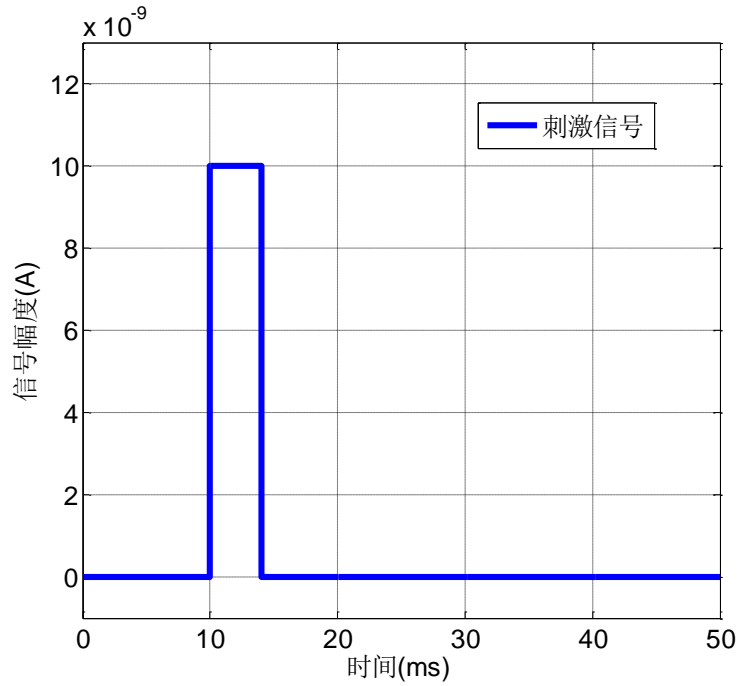


图 3-6 输入刺激信号

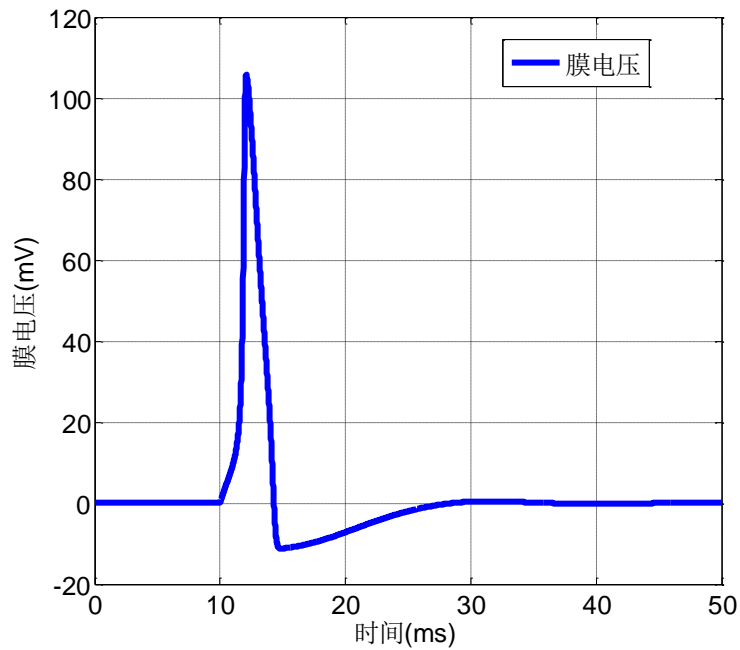


图 3-7 H-H 神经元膜电压信号

当刺激信号采用脉宽为 4ms，幅度为 10nA 的窄脉冲信号时，三个用于调控离子通道电导率的门控变量  $m$ 、 $n$ 、 $h$  变化情况如图 3-8 所示。

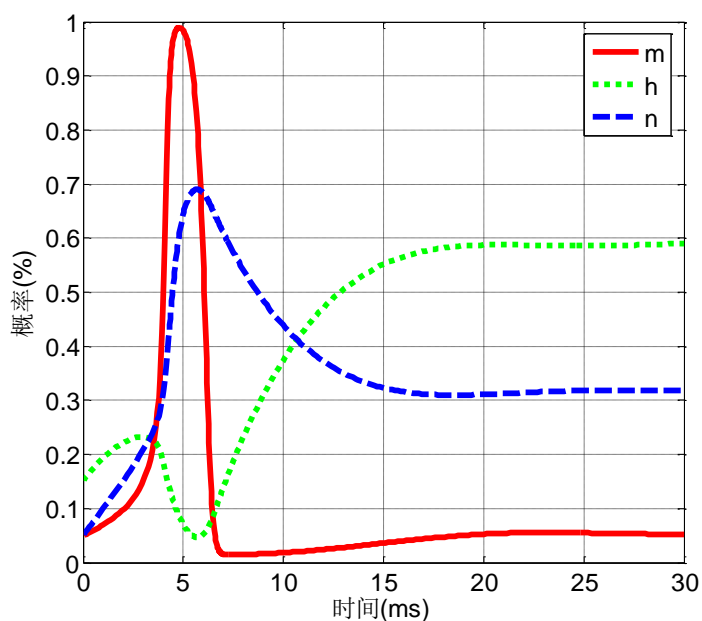


图 3-8 门控变量  $m$ 、 $h$ 、 $n$  的变化情况

当输入刺激信号采用脉宽为 40ms，幅度分别为 2nA、5nA、10nA、25nA 的窄脉冲信号时，膜电压的变化结果分别如图 3-9、图 3-10、图 3-11、图 3-12 所示。

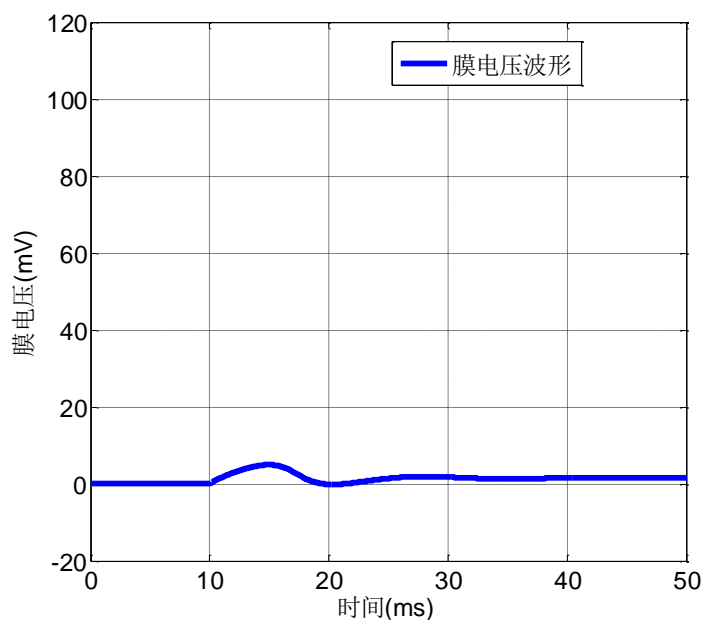


图 3-9 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=2nA$ )

由图 3-9 可以看出，当输入窄脉冲刺激信号小于 5nA 时，膜电压不会产生变化；当输入窄脉冲刺激信号等于 5nA 时，膜电压开始产生，如图 3-10 所示。

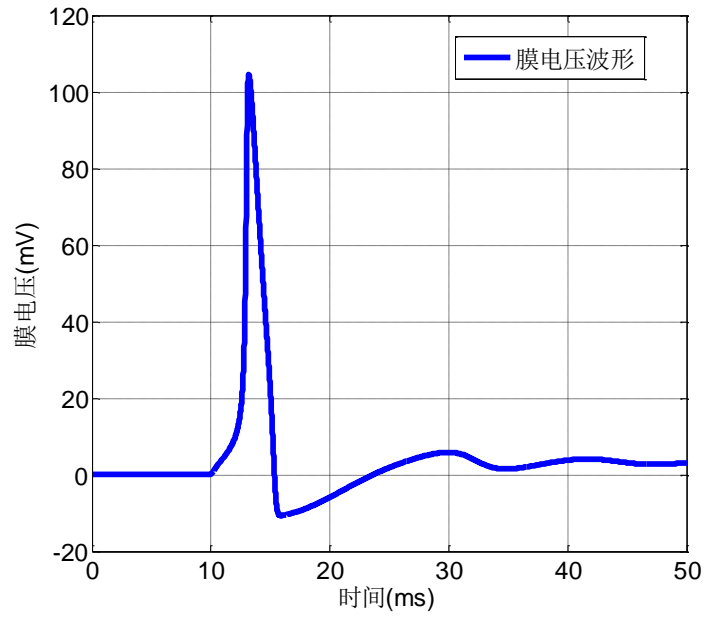


图 3-10 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=5nA$ )

若持续增强输入的窄脉冲信号幅度至  $10nA$  时, 开始产生周期性的膜电压变化, 如图 3-11 所示。

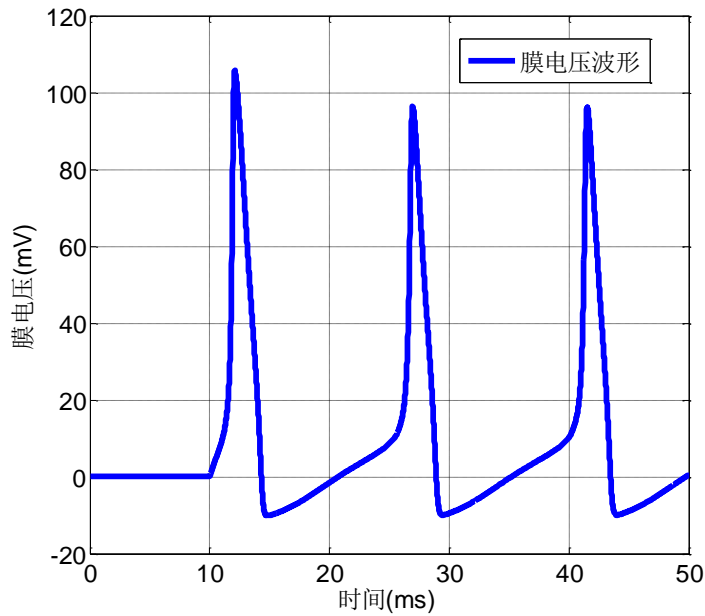


图 3-11 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=10nA$ )

若再继续增强输入窄脉冲信号的幅度至  $25nA$  时, 可以发现膜电压产生的周期逐渐变小, 膜电压出现的次数变多(有四个尖峰脉冲, 比图 3-11 中多一个尖峰脉冲),

如图 3-12 所示。这表明输入的窄脉冲信号的幅度大小影响了膜电位的产生，当窄脉冲幅度小于  $I_{threshold}$  时，不会出现膜电位；当窄脉冲接近于  $I_{threshold}$  后，开始出现膜电位的变化；当窄脉冲大于  $I_{threshold}$  后，膜电位的变化持续出现，且随着窄脉冲幅度的增大，膜电位的周期逐渐变小。

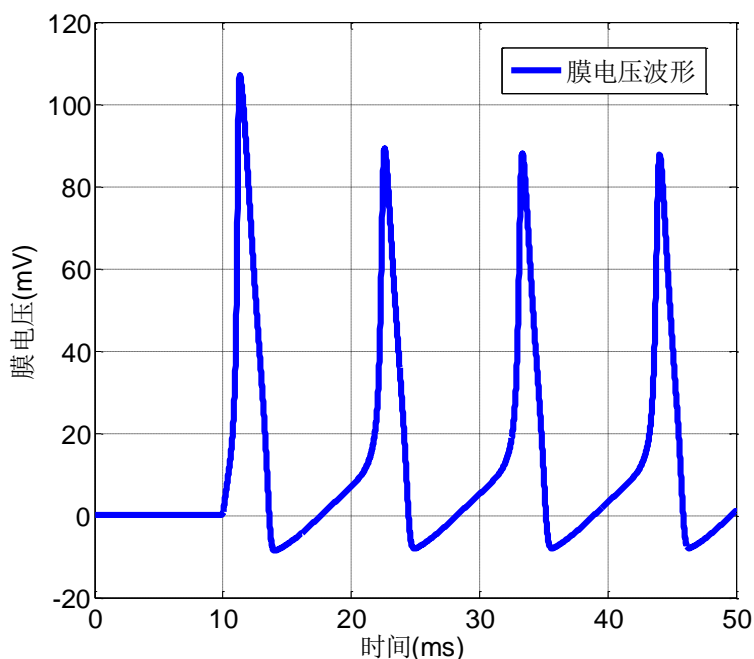


图 3-12 不同刺激信号作用下的膜电压信号( $I_{in}=25nA$ )

### 3.3 动态分子扩散模型

#### 3.3.1 谷氨酸信号的传导机制

##### (1) 谷氨酸神经递质的释放

突触前神经元含有的神经信息通过动作电位向突触后神经元传递，动作电位的传递是要通过突触这个结构的。这个传递过程的第一阶段主要是神经递质的释放，含有神经递质的突触小泡停驻在神经元轴突的末梢，等待释放神经递质。当突触前神经元产生的动作电位到达轴突末梢后，将引起  $Ca^{2+}$  离子大量涌入轴突末梢<sup>[35]</sup>。涌入的  $Ca^{2+}$  离子将触发一个复杂的生物化学过程，这个过程导致神经递质从突触小泡中释放到突触间隙中<sup>[36]</sup>，如图 2-7 所示。

##### (2) 神经递质与感受器相结合

释放到突触间隙的神经递质游离到突触后神经元的树突棘上，树突棘上的感

受体迅速与这些游离的神经递质结合，并且开启附近突触后神经元细胞膜上的离子通道，使得离子能够自由进出突触后神经元的细胞膜。自由进出的离子流将形成突触后电流，这个电流将导致细胞膜电位的变化。突触电流引起的电压变化称为突触后电压(postsynaptic potential)，一般是兴奋性突触后电位 EPSP(excitatory postsynaptic potential)，即去极化的兴奋性突触后电流 EPSC(excitatory postsynaptic current)；或者是抑制性突触后电位 IPSP(inhibitory postsynaptic potential)，即超极化抑制性突触后电流 IPSC(inhibitory postsynaptic current)。判断突触是兴奋性突触还是抑制性突触，主要取决于控制突触后电流的离子通道类型，而突触后电流又取决于突触后神经元细胞膜上的感受器类型和突触间隙中的神经递质类型。

### 3.3.2 信号传导过程的建模

突触前细胞受到刺激产生的动作电位将导致突触前膜释放谷氨酸神经递质(glutamate neurotransmitter)到突触间隙(synaptic cleft)中，我们将这个复杂的生物分子反应过程抽象成如图 3-13 所示的动态变化模型。在突触前细胞的轴突末端，产生的动作电位将导致 Ca 离子大量涌入突触前膜，涌入的 Ca 离子将触发囊泡(vesicle)中的谷氨酸神经递质释放到突触间隙中。释放到突触间隙的谷氨酸神经递质将穿过突触间隙进入突触后膜，并被突触后膜的神经递质感受器所接收，并进一步作用到 NMDA 感受器，进而影响突触联结强度的变化。

理论上的时空扩散模型能够很好地描述谷氨酸在突触结构中的传输过程。对于谷氨酸浓度信号  $Glu$  和突触前刺激信号  $I_{pre}$  的关系，我们使用含两个子模块的动态分子扩散模型来建模它们之间的具体关系，如图 3-13 所示。

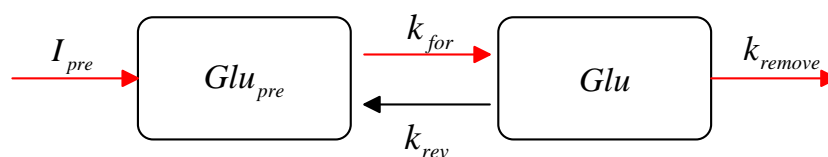


图 3-13 动态分子扩散模型

我们假设突触前膜的谷氨酸信号为  $Glu_{pre}$ ，突触前膜谷氨酸信号通过突触间隙传导到突触后膜(该传导过程用参数  $k_{for}$  表示)，并被突触后膜神经递质感受器接收到的谷氨酸信号为  $Glu$ 。相反的信号传导过程也同时动态存在，反向信号传导过程用参数  $k_{rev}$  表示。同时，突触后膜接收到的谷氨酸信号  $Glu$  还被突触后膜的谷氨酸传输器持续不断地往后传送到 NMDA 感受器中(该传导过程用参数  $k_{remove}$  表示)。因

此，动态分子扩散模型的信号表达式如式(3-19)、(3-20)、(3-21)所示。

$$\frac{dGlu_{pre}}{dt} = -k_{for}Glu_{pre} + k_{rev}Glu + I_{pre} \quad (3-19)$$

$$\frac{dGlu}{dt} = k_{for}Glu_{pre} - k_{rev}Glu - k_{remove}Glu \quad (3-20)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} Glu_{pre} \\ Glu \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{for} & k_{rev} \\ k_{for} & -(k_{for} + k_{remove}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Glu_{pre} \\ Glu \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} I_{pre} \quad (3-21)$$

其中， $I_{pre}$  为对突触前细胞进行刺激的电流信号，采用幅度为 10nA，持续时间为 2ms 的方波信号。式(3-21)中所用到的参数取值如表 3-3 所示。

表 3-3 动态分子扩散模型中参数的取值

参数	$k_{for}$	$k_{rev}$	$k_{remove}$	$I_{pre}$
取值	$0.3 \text{ ms}^{-1}$	$0.3 \text{ ms}^{-1}$	$0.4 \text{ ms}^{-1}$	10 nA

### 3.3.3 谷氨酸信号建模仿真结果

在 Matlab7.0 环境下，对式(3-21)进行仿真计算。类似于 H-H 神经元模型的建模仿真过程，使用 Matlab 自带的解算指令 ode45 对式(3-21)进行计算。仿真结果如图 3-14 所示。

在具体的仿真过程中，输入刺激信号采用的是幅度为 10nA，持续时间为 2ms 的方波信号。该刺激信号在 9ms 处馈入动态分子扩散模型中，仿真产生的突触前膜谷氨酸信号如图 3-14 中的蓝色虚线所示，突触后膜谷氨酸信号为图中红色实线所示。由图 3-14 可以看出，当刺激信号输入动态分子扩散模型后，突触前、后膜谷氨酸信号均迅速变大，呈现出突发脉冲式信号形状。但是，在两个信号变化时间范围内，突触前膜谷氨酸信号强度一直比突触后膜谷氨酸信号强度大。如图 3-13 所示， $Glu$  信号有两个耗散系数  $k_{rev}$ 、 $k_{remove}$ ，而  $Glu_{pre}$  仅有一个耗散系数  $k_{for}$ 。因此，仿真结果符合实际的动态分子扩散模型理论与实际 STDP 突触的生理学实验结果。



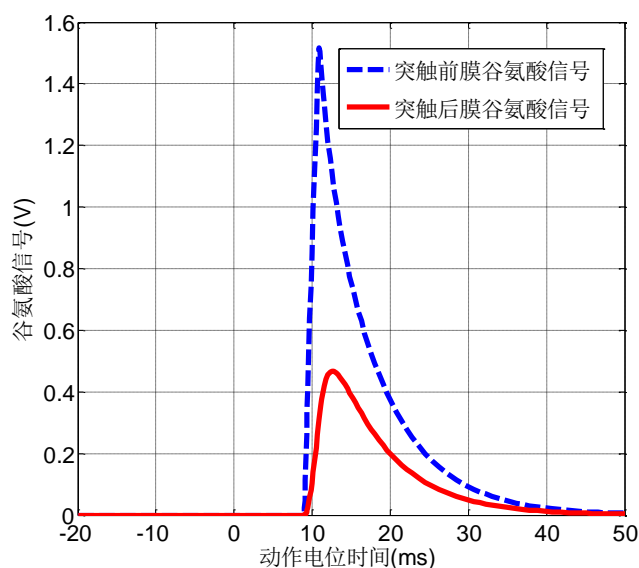


图 3-14 谷氨酸信号的仿真结果

## 3.4 反向传播(back-propagation)过程的建模

### 3.4.1 反向传播的生物物理机制

根据 STDP 机制的标准实验准则，突触前神经元接受到刺激信号的时刻总是先于或者滞后于突触后神经元接收到刺激信号的时刻，这两个时刻之间一般仅有几十毫秒的差距。突触后神经元接受刺激信号后所触发的动作电位将反向传播至突触后神经元的树突部位，具体的生物模型如图 3-15 所示。

然而之前的许多参考文献中均没有使用正确的动作电位波形，更不用说去考虑动作电位的反向传播的具体细节<sup>[37]</sup>。例如，在文献[37]中所设计的基于 NMDA 感受器的双向模型中，建模产生的动作电位仅仅被描述成两个简单的指数函数。这两个指数函数的波形仅描述为以各自不同的斜率进行简单的单调衰减而已。但是，实际中生物实验所记录的动作电位通常可以很好地说明动作电位的去极化、复极化和超极化等现象。

反向传播的树突信号是 NMDA 感受器两个输入信号之一。因此，反向传播的树突信号必须采用严格的生物物理学模型来进行建模。如图 3-15 所示，突触后神经元后于或者先于突触前神经元感受到刺激并且产生动作电位，动作电位则反向传播至突触后神经元的树突位置，图中蓝色虚线表示在轴突部位产生的动作电位

反向传播至树突部位的过程。

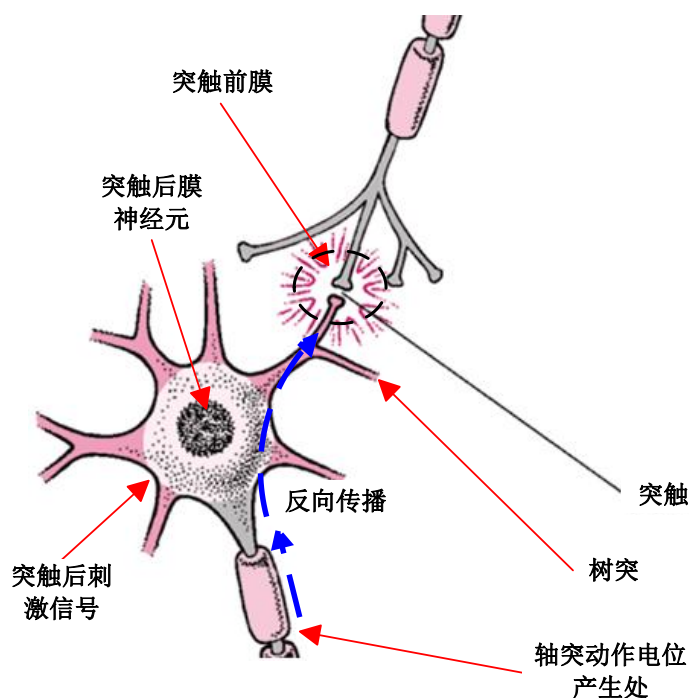


图 3-15 反向传播的生物模型

### 3.4.2 轴突-树突连接模型的电路设计

动作电位首先出现在突触后神经元的轴突小丘(axon hillock)上。随后，轴突小丘上的动作电位反向传播至突触后神经元的树突部位。使用 H-H 神经元模型来建模轴突小丘上所产生的动作电位波形。通过一个对应的电路模型可以建模反向传播这个过程，这个电路模型包括轴突子模块与树突子模块<sup>[38]</sup>。该电路模型可以视为是含两个子模块的隔室模型(compartment model)。隔室模型普遍用于建模细胞膜电压，模型中一般使用电容代替对应的细胞膜，使用电导表示对应的离子通道。细胞膜一般是用于区分膜外(intra-cellular)和膜内(extra-cellular)两个细胞区域，而离子通道则近似于桥梁作用用于连接膜外和膜内这两个细胞区域。该隔室模型对应的模拟电路如图 3-16 所示。

Hodgkin-Huxley 神经元模型也是一个隔室模型，该模型非常适用于对轴突小丘上的动作电位( $V_{axon}$ )进行建模。如图 3-5 所述，经典的 Hodgkin-Huxley 神经元模型中所使用到的离子电流包括钠离子电流( $I_{Na}$ )、钾离子电流( $I_K$ )和漏电流( $I_{Laxon}$ )，还有一个注入突触后膜的注入电流( $I_{post}$ )。

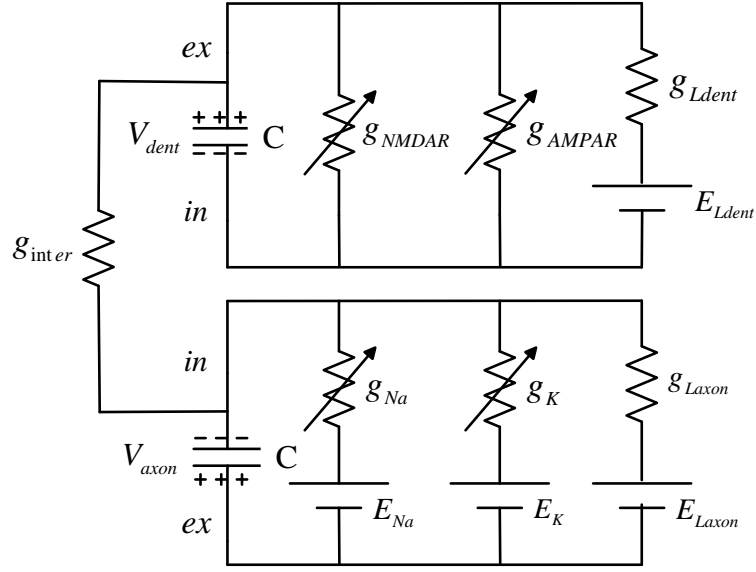


图 3-16 轴突-树突连接模型对应的模拟电路

突触后膜神经元接受刺激并且产生轴突(axon)动作电位 $V_{axon}$ ，轴突动作电位则反向传播至突触后膜神经元的树突位置，形成树突信号 $V_{dent}$ 。使用包含轴突和树突两部分的连接模型对这个信号传导过程进行建模，如图 3-16 所示。首先，通过经典的 H-H 神经元模型建模轴突动作电位的产生。产生轴突动作电位的电路用电容模拟生物膜，用以区分细胞外和细胞内两个区域<sup>[9]</sup>，用电导模拟离子通道把细胞内外两个区域连接起来。其次，轴突动作电位通过反向传播过程转变为树突信号。

在产生轴突动作电位的电路中(图 3-16 下半部分电路)，H-H 神经元模型的离子电流包括 Na 离子电流 $I_{Na}$ 、K 离子电流 $I_K$ 、漏电流 $I_{Leak}$ 和轴突-树突连接电流 $I_{inter}$ 、注入电流 $I_{post}$ 。因此，轴突动作电位 $V_{axon}$ 的表达式如式(3-22)所示<sup>[39]</sup>。其中， $I_{Na}$ 、 $I_K$ 、 $I_{Laxon}$ 的表达式分别为式(3-23)~(3-25)。

$$C_{axon} \frac{dV_{axon}}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Laxon} + I_{inter} + I_{post} \quad (3-22)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_{axon} - E_{Na}) \quad (3-23)$$

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V_{axon} - E_K) \quad (3-24)$$

$$I_{Laxon} = \bar{g}_{Laxon} (V_{axon} - E_{Laxon}) \quad (3-25)$$

在式(3-23)~(3-25)中， $m$ 、 $n$ 、 $h$ 为门控变量， $E_{Na}$ 、 $E_K$ 、 $E_{Leak}$ 为反向膜电压。在产生反向传播树突信号的电路中(图 3-16 上半部分电路)，对于轴突子模块

与树突子模块之间的连接，我们使用一个内部电流( $I_{inter}$ )用于连接这两个子模块。两个子模块间的电压差( $V_{dent} - V_{axon}$ )与这两个子模块间的电导( $g_{inter}$ )之积，则为这个内部电流( $I_{inter}$ )的大小。 $I_{inter}$ 的表达式如式(3-26)所示。

$$I_{inter} = g_{inter}(V_{dent} - V_{axon}) \quad (3-26)$$

内部电流( $I_{inter}$ )的提出是由于后面的模型中需要使用到动作电位的反向传播这个过程。突触后神经元接受到刺激信号产生的对突触结构的影响就是通过反向传播这个过程体现的。动作电位的反向传播是从突触后神经元的轴突部位反向传播至神经元的树突部位的。因此，突触后神经元树突膜电位将受到两个重要变量的影响，一个是突触前神经元接受刺激信号后对突触后神经元所产生的 EPSP，另一个则是突触后神经元所产生的反向传播的动作电位。结合了谷氨酸神经递质的 NMDA 感受器和 AMPA 感受器将共同控制 EPSP 的变化，其中 AMPA 感受器控制了突触后膜上离子通道的开关。通过 NMDA 感受器和 AMPA 感受器的离子电流常常取决于这些感受器的电导大小( $g_{NMDAR}$ 、 $g_{AMPA}$ )。

树突信号是由兴奋性突触后电位 EPSP 和轴突动作电位共同作用，而 EPSP 是由绑定在 NMDA 和 AMPA 感受器的谷氨酸信号决定。电流通过这些感受器的难易程度由感受器的电导来控制。类似于轴突动作电位的公式(3-22)，树突信号  $V_{dent}$  的表达式为：

$$C_{dent} \frac{dV_{dent}}{dt} = -I_{NMDAR} - I_{AMPA} - I_{Ldent} - I_{inter} \quad (3-27)$$

$$C_{dent} \frac{dV_{dent}}{dt} = -g_{NMDAR}V_{dent} - g_{AMPA}V_{dent} - I_{Ldent} - I_{inter} \quad (3-28)$$

### 3.4.3 反向传播树突信号的仿真结果

联立式(3-22)、(3-23)、(3-24)、(3-25)、(3-26)、(3-28)，组成一个含有五个线性微分方程的微分方程组，通过 Matlab 自带的 ode45 解算指令，仿真得到的反向传播的树突信号如图 3-17 所示。

对比图 3-7 所示的 H-H 神经元膜电压波形图，反向传播的树突信号显然区别于 H-H 神经元受到刺激后所产生的脉冲波形。这表明，H-H 神经元在接收到刺激信号后在轴突部位所产生的脉冲信号，通过反向传播这个过程，信号产生了新的变化，神经信号的复极化变化过程趋于平缓。

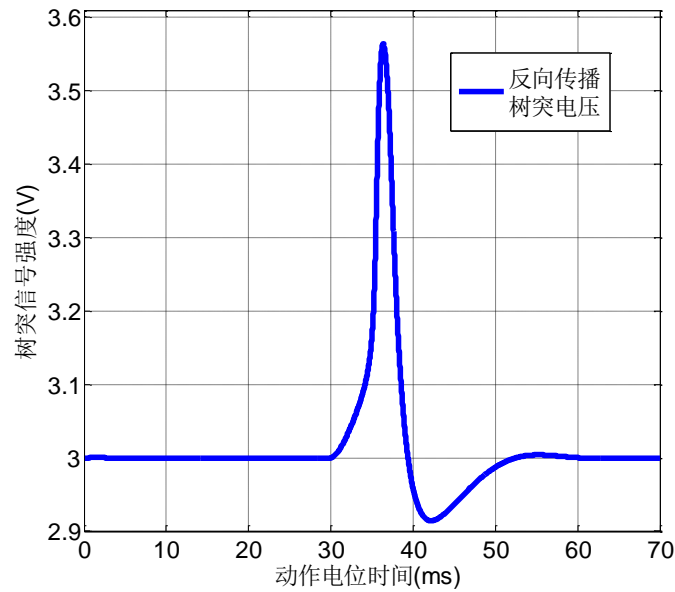


图 3-17 反向传播的树突信号

### 3.5 本章小结

本章首先介绍了 STDP 突触传导机制的生物学原理，在介绍了经典的 Hodgkin-Huxley 神经元模型的基础上，对该神经元模型进行仿真。接着分别详细介绍了突触前、后神经元收到外界刺激信号后所产生的生物信号，并使用动态离子扩散模型和轴突-树突连接模型对这两个过程进行建模。在对这三个主要模块进行建模仿真完后，我们已经用计算机完全模拟出了实际生理学实验中，STDP 突触系统极其重要的两个输入信号。

## 第四章 STDP 突触内部结构模型的算法研究

在第三章的基础上,本章将重点介绍整个 STDP 突触系统模型。STDP 突触系统模型是我们研究的重点,本章对 STDP 突触系统模型的重要组成部分-NMDA 感受器和 Ca 离子总信号控制模型进行分析,对这两个模型的重要算法进行建模仿真,最终建模得到整个 STDP 突触系统模型。在第五章中,将对本章建模得到的 STDP 突触系统模型进行系统的测试与验证。

### 4.1 STDP 突触系统模型框图

#### 4.1.1 当前对 STDP 突触机制的理解

突触可塑性,即两个神经元间联结强度的变化能力,由于其被广泛地认为是影响学习与记忆功能最基本的机制而在近几年来被深入地研究。STDP 突触机制根据外部刺激信号发生的前后相对时间关系,可以长时程增强(LTP)或者长时程衰减(LTD)突触的可塑性。STDP 机制已经迅速成为神经科学领域最为热门的研究方向,因为 STDP 机制支持和进一步提炼了 Hebb 假说<sup>[40]</sup>。因此,现今修正后的 Hebbian 学习法则表述如下:如果 Hebbian 突触的突触前神经元接收到刺激信号,而该刺激信号产生的时刻总是先于突触后神经元被激活的时刻,则这个 Hebbian 突触的联结强度会增强。此外,除了之前常用的简单的变频刺激法外,STDP 越来越成为一种常用的、更为实际的实验准则,这些实验准则是用于研究 LTP 和 LTD 突触可塑性的变化。

以突触前、后动作电位产生的时间差值  $t_{pre} - t_{post}$  为变量的 STDP 函数,根据不同类型的突触和神经系统,所对应的 STDP 函数的波形和特征差别很大。大体来说,主要存在两大类的 STDP 函数响应:时间对称类和时间非对称类。前者突触前、后刺激产生的时间相对关系对 STDP 机制的函数响应没有显著的影响。反之,后者则依据在时间正半轴和时间负半轴上截然相反的两个突触前、后刺激产生的时间相对关系,使得 STDP 机制的函数响应也产生了相反的长时程突触可塑性变化方向,即一个变为正值而另一个变为负值。

例如,动作电位反向传播至树突结构这个过程被认为是传送突触后信号过程中的关键步骤;而谷氨酸神经递质信号则代表了突触前的所有刺激信号。另一方

面, NMDA 感受器门控作用下的 Ca 离子动态电流, 被认为是联系突触前刺激与突触后刺激的重要桥梁。然而由于突触可塑性的变化过程包含太多的突触前、后的化学反应路径, 因此就需要对这样一个复杂的系统进行建模研究工作。

#### 4.1.2 STDP 突触系统模型的设计

STDP 一般是用于表述这样一种现象: 即突触前、后动作电位产生的时间相对关系影响了该突触传输的功效。由于 Hebbian 学习法则是具有影响力的神经学习法则, 而 STDP 突触传导机制不仅证明而且还拓展了 Hebbian 学习法则, 因此 STDP 突触传导机制被广泛认为是至关重要的神经生理学机制。在研究突触可塑性变化的实验中, STDP 机制已经成为一个重要的实验准则。通过比较, 我们发现目前关于 STDP 的理论研究工作尚处于起步阶段, 因为很少有生物物理模型可以合理地解释为什么 STDP 机制的结果中出现了时间不对称的特性。

我们提出了一个包含三个重要模块的模型: 第一个模块是通过轴突部位和树突部位的反向传播树突信号; 第二个模块是双输入激活的 NMDA 感受器; 第三个模块是基于 Ca 离子信号的可塑性模块, 即 Ca 离子转换路径。本文所设计的 STDP 突触系统模型框图如图 4-1 所示。

首先, 通过 Hodgkin-Huxley 神经元模型建模得到精确的动作电位, 突触前膜和突触后膜分别有两个动作电位出现。这些动作电位分别是通过轴突的突触前神经元产生的动作电位, 还有通过树突的突触后神经元产生的反向传播动作电位。其次, 模型的第二部分引入了双输入端口的 NMDA 感受器, NMDA 感受器用于打开 Ca 离子通道。模型精确地计算了 NMDA 感受器的双输入信号大小, 主要是用于控制 Ca 离子通道的电导率。最后, 为了解释基于 Ca 离子的可塑性, 通过含两个子模块的 Ca 离子控制模型来解释基于 Ca 离子的可塑性原理。Ca 离子控制模型中包含了基于 Ca 离子的蛋白质激活酶和蛋白质磷酸酶这两种元素。简而言之, 激活的双输入端口的 NMDA 感受器和基于 Ca 离子的突触可塑性变化过程是 STDP 突触传导机制的两个重要组成部分。

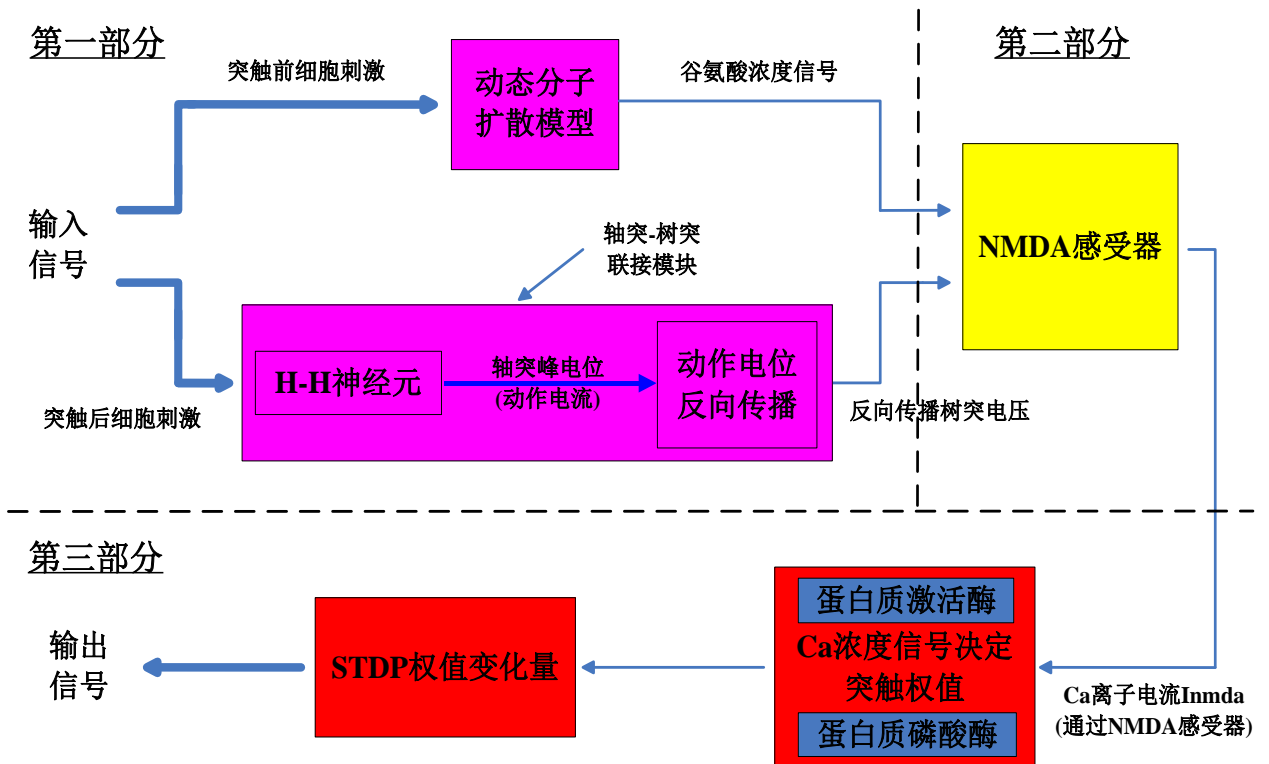


图 4-1 STDP 突触系统模型框图

### 4.1.3 STDP 突触系统模型分析

我们认为 STDP 突触系统的建模是由一系列的相互作用的子系统构建而成的。不同于之前的许多简单模型，我们使用一个包含多个子模块的复杂系统来建模 STDP 突触系统，这些子模块均是基于突触结构实际生物物理学原理的。

突触前的刺激信号导致谷氨酸神经递质的释放，突触后的刺激则引发树突动作电位的产生。Ca 信号的传递流程始于大量的 Ca 离子流涌入突触后膜，这些 Ca 离子流均是通过 NMDA 感受器涌入的。当谷氨酸神经递质大量涌入和膜电位去极化过程被延长(由于轴突动作电位的反向传播)时，NMDA 感受器促进了 Ca 离子的大量涌入，Ca 离子信号的反应过程正式开启。

与此同时，Ca 离子激活酶( $Ca_vK$ )加速了 AMPA 感受器的激活过程，而 Ca 离子磷酸酶( $Ca_vP$ )则是促进这些 AMPA 感受器的解体。 $Ca_vK$  与  $Ca_vP$  的动态平衡主要是由流入突触后膜的 Ca 离子总量决定的。

对于 STDP 突触系统来说，有三个模块是必不可少的。这三个模块分别是动作电位的反向传播(backpropagation)模块；双输入端口的 NMDA 感受器模块；Ca 离子信号传导路径模块。在第一阶段，突触前刺激信号将转换成谷氨酸信号，突



触后刺激信号将转变成动作电位并反向传播至树突部位。谷氨酸信号和反向传播的树突信号均能对 NMDA 感受器产生影响。第二阶段，大量涌入的 Ca 离子通过压控的 NMDA 感受器进入突触后神经元。第三阶段，激活的 NMDA 感受器允许更多的 Ca 离子涌入突触后神经元。在激活的 NMDA 感受器中，积累的 Ca 离子浓度信号将根据 BCM 法则决定突触联结强度的变化。第一、二阶段促成了基于动作电位产生时间的 Ca 离子电流的产生，第三阶段常与 Ca 离子浓度信号控制突触可塑性的理论相联系。

## 4.2 NMDA 感受器

### 4.2.1 NMDA 感受器的电导

突触后膜 Ca 信号的传导在调节 LTP 的过程中发挥了至关重要的作用<sup>[41]</sup>。而 NMDA 感受器门控(gated)的离子通道一般是作为 Ca 离子信号流入突触后膜的主要通路。为简单起见，我们假设 NMDA 感受器门控离子通道是流入的 Ca 离子信号的主要来源地。NMDA 感受器与谷氨酸神经递质的结合，和 NMDA 感受器相当程度的去极化过程，又反过来控制了 NMDA 感受器门控离子通道的开关。因此，NMDA 感受器的电导( $g_{NMDAR}$ )主要由两个变量来决定，这两个变量分别是谷氨酸浓度信号( $Glu$ )和反向传播的树突信号( $V_{dent}$ )。需要注意的是谷氨酸神经递质的大量涌入是由于突触前神经元受到刺激，而突触后膜产生的动作电位的反向传播则引起了动作电位的去极化现象。

首先，谷氨酸浓度信号( $Glu$ )对 NMDA 感受器的电导( $g_{NMDAR}$ )所产生的影响，可以通过一个含有结合常数  $K_{Glu}$  的配体-受体(ligand-receptor)模型来进行建模。谷氨酸浓度信号( $Glu$ )则通过一个简单的含两子模块的分子扩散模型与突触前刺激信号  $I_{pre}$  联系起来，如图 3-13 所示。其次，树突信号( $V_{dent}$ )对 NMDA 感受器电导所产生的影响，可以通过如式(4-1)所示的逻辑函数模型来进行建模，该逻辑函数的指数项来源于著名的 Arrhenius 方程。

$$g_{NMDAR}(Glu, V_{dent}) = \frac{Glu}{Glu + K_{Glu}} \times \frac{g_{NMDAR \max}}{1 + e^{-K_{NMDAR}(V_{dent} - V_{1/2})}} \quad (4-1)$$

式(4-1)所示的逻辑函数是一个基于电压的激发函数，该函数曲线形如 Sigmoidal 函数曲线，中途电压为  $V_{1/2}$ ，中途电压点处的斜率为  $0.5k_{NMDA}$ ，函数最大

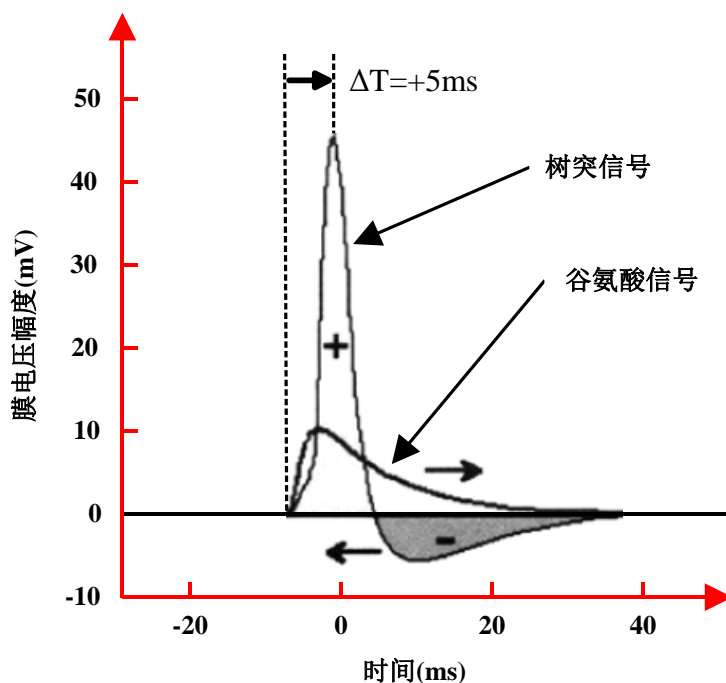
值为  $g_{NMDAR_{max}}$ 。NMDA 感受器电导  $g_{NMDAR}(V_{dent}, Glu)$  的表达式可以用于模拟树突部位的膜电流和膜电压，还可以应用于对应的数字电路中去计算 EPSP 的大小。

#### 4.2.2 谷氨酸信号与树突信号的叠加关系

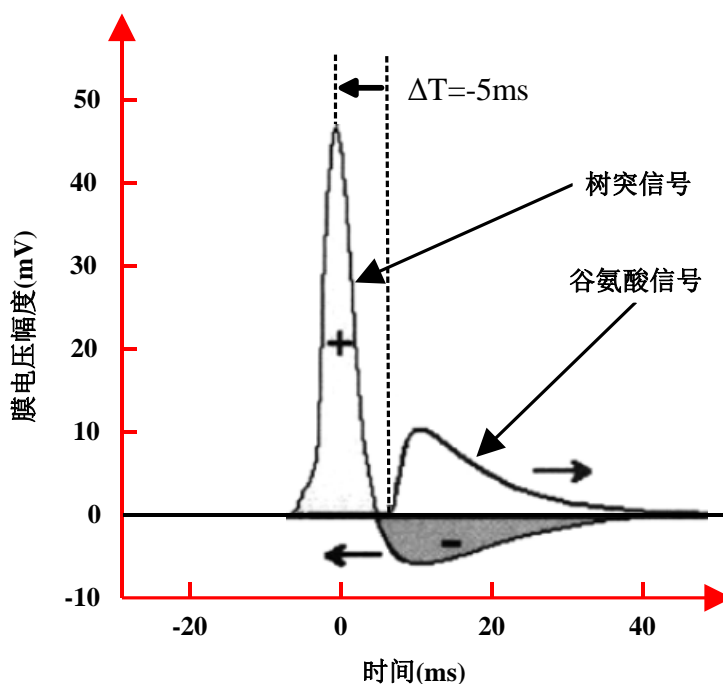
谷氨酸信号(突触前刺激引起)与树突膜去极化后所产生的树突信号(突触后刺激引起)的时间间隔  $t_{interval}$  影响了 NMDA 感受器的激活程度。同时，NMDA 感受器的激活程度也决定了 Ca 离子信号流入突触后膜的总量。

由于谷氨酸信号与树突信号均是瞬时信号，信号持续的时间仅为几十毫秒。因此，突触前、后刺激信号如此接近的时间关系是触发两者相互作用所必须的<sup>[42]</sup>。图 4-2(a)与图 4-2(b)分别显示了谷氨酸信号与树突信号在时间间隔为正负 5ms 的情况下，两者所表现出来的瞬时特性。

如果谷氨酸信号跟树突信号的正值部分重叠较多，则 NMDA 感受器将被激活并且导致更多的 Ca 离子流入突触后膜，如图 4-2(a)所示。反之，如果谷氨酸信号发生的时间跟树突信号的负脉冲部分出现的时间相同，则 NMDA 感受器上的离子通道将只会部分打开，这将导致流入突触后膜的 Ca 离子总量变小，如图 4-2(b)所示。因此，我们可以根据 Ca 离子浓度来判定突触可塑性的变化方向。



(a) 谷氨酸信号先于树突信号 5ms



(b) 谷氨酸信号滞后于树突信号 5ms

图 4-2 谷氨酸信号与树突信号的叠加关系

### 4.2.3 Ca 离子电流总信号的算法研究

#### 4.2.3.1 Ca 离子电流总信号的计算公式

NMDA 感受器门控的离子通道的电导决定了流入突触后膜的 Ca 离子总量。如果假设 NMDA 感受器是 Ca 离子信号流入突触后膜的主要通路，并且我们不去考虑 Ca 离子信号的泄漏速率，那么流入突触后膜的 Ca 离子浓度总信号( $CaT$ )就正比于在神经元接受刺激的时间内，通过 NMDA 感受器的 Ca 离子总电流，如式(4-2)所示。其中， $I_{NMDAR}$  可以表示为树突信号  $V_{dent}$  与 NMDA 感受器电导  $g_{NMDAR}$  之积。

$$CaT \propto \int_{t_{stimuli}} I_{NMDAR} dt = \int_{t_{stimuli}} g_{NMDAR} V_{dent} dt \quad (4-2)$$

在整个实验过程中，假设通过泄漏而损失掉的 Ca 离子含量可以忽略不计，那么就是在引入对突触前、后神经元进行刺激后，整个系统的 Ca 离子浓度总量也仍旧是守恒的。Ca 离子浓度总含量是远远高于那些基于 Ca 离子的蛋白质的总量的，大部分的 Ca 仍旧是以 Ca 离子的形式存在的。Ca 离子浓度总信号的大小可以上下调节 Ca 离子信号转换路径的宽窄，进而导致突触可塑性的变化。

#### 4.2.3.2 Ca 离子总信号的算法研究

根据式(4-2)可知, 由于 Ca 离子电流总信号是离散的数值变量, 我们用多项式函数折线近似逼近刺激时间内 Ca 离子电流总信号的变化量。对神经元接受刺激的时间区间[a,b]进行 n 等分, 用折线依次连接各分点, 所组成的多项式函数折线  $f(x)$  近似模拟 Ca 离子总电流在时间区间[a,b]的变化曲线。每段折线都形成一个小的直角梯形, 在第  $k$  个直角梯形子区间上:

$$k[x_{k-1}, x_k] = [a + \frac{(k-1)(b-a)}{n}, a + \frac{k(b-a)}{n}] \quad (4-3)$$

该区间所对应的小曲边直角梯形(其中  $f_k = f(x_k)$ )的面积近似为:

$$S_k = [f(x_{k-1}) + f(x_k)] \times \frac{b-a}{2n} \quad (4-4)$$

则根据此算法, Ca 离子电流总信号在时间区间[a,b]间的总变化量为:

$$CaT_n = h \sum_{k=1}^{n-1} f_k + \frac{h}{2}(f_0 + f_n) \quad (4-5)$$

### 4.3 NMDA 感受器的仿真结果与分析

通过式(4-1)我们可以看出, NMDA 感受器的电导主要有两个变量控制, 一个是进入突触后膜的谷氨酸信号  $Glu$ , 另一个是反向传播的树突信号  $V_{dent}$ 。对 NMDA 感受器电导  $g_{NMDAR}$  的仿真主要通过设计合理的  $Glu$  和  $V_{dent}$  信号, 并且结合 4.2.2 节所谈到的这两个参数之间的叠加关系对  $g_{NMDAR}$  的影响。NMDA 感受器电导  $g_{NMDAR}$  的仿真结果如图 4-3 所示。

式(4-1)由两部分组成, 右边部分形如 Sigmoidal 函数, 主要是由  $V_{dent}$  变量控制  $g_{NMDAR}$  的变化, 左边仅为由  $Glu$  构成的  $Glu$  结合常数。由于仿真的  $g_{NMDAR}$  的结果并非类似于 Sigmoidal 函数, 而更趋于  $Glu$  的波形。因此, 我们可以肯定,  $Glu$  参数, 即进入突触后膜的谷氨酸信号对 NMDA 感受器产生的影响远大于树突信号。

此外, 根据式(4-2)可以计算出 Ca 离子电流总信号的大小。计算 Ca 离子电流总信号的关键在于计算出  $g_{NMDAR}$  与  $V_{dent}$  乘积的大小。  $g_{NMDAR}$  与  $V_{dent}$  乘积的仿真结果如图 4-4 所示。可以看出两者的乘积与这两个变量的叠加位置有很大关系。当两个变量的叠加位置相隔较远时, 可以清楚地看到建模出来的波形分别呈现出两个变量的特点。即左边部分更为类似于  $g_{NMDAR}$  信号, 而右边的波峰则类似于反向传播的

树突信号。

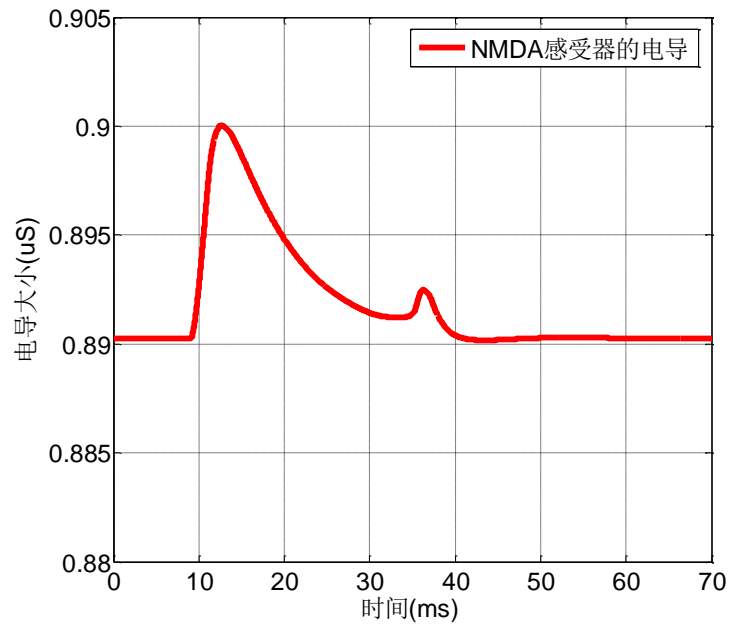


图 4-3 NMDA 感受器的电导

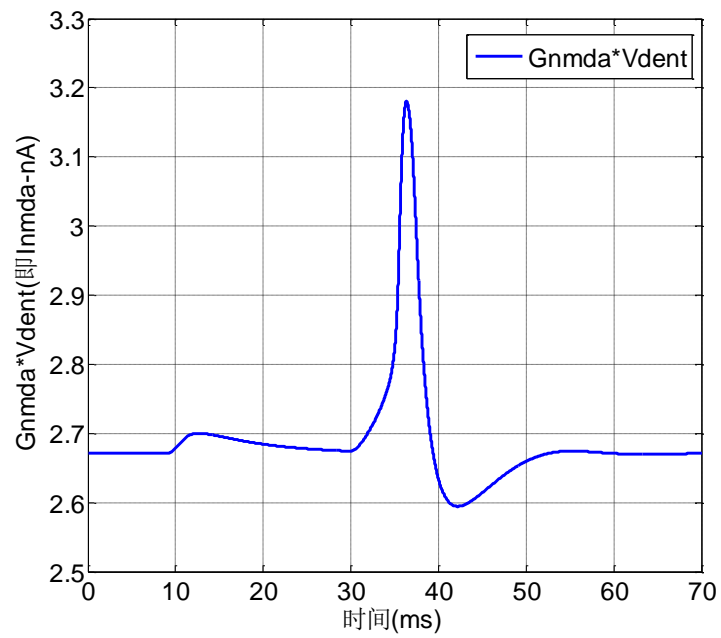


图 4-4  $g_{NMDAR} V_{dent}$  参数(即  $I_{NMDAR}$ )的变化

## 4.4 Ca 离子电流总信号控制模型

### 4.4.1 Ca 离子信号控制步骤

在本节中将设计一个简单的含双子模块的 Ca 离子结合模型，该模型含有足够的生物物理反应过程，可用于较好地解释 Ca 离子控制突触可塑性的现象。

通过 NMDA 感受器进入突触后膜的 Ca 离子信号被认为是影响突触可塑性最重要的因素。此外，根据流入突触后膜的 Ca 离子总量，突触后膜 Ca 信号可以上、下调节信号转换路径，这将导致突触可塑性的变化。在中等水平的 Ca 信号时，长时程突触联结强度趋于衰减；而在高水平的 Ca 信号时，联结强度则显著增强。

基于 Ca 离子的激活酶(kinase)和磷酸酶(phosphatase)被认为与突触可塑性的双向性的产生有关。突触后膜神经元积累的 Ca 离子信号通过两个步骤控制 STDP 突触的可塑性。首先，胞内 Ca 离子分别和蛋白质激活酶和蛋白质磷酸酶进行结合；其次，当这些 Ca 结合酶复合物是蛋白质激活酶时，复合物把激活的 AMPA 感受器插入突触后膜；当复合物是蛋白质磷酸酶时，复合物把 AMPA 感受器从突触后膜移除。最终存留在突触后膜的激活 AMPA 感受器的总数量将决定突触的电导和突触可塑性。

当 Ca 离子总电流流入突触后膜部分后，Ca 离子总电流中的 Ca 离子分别和突触后膜中的蛋白质激活酶(protein kinase, 简称为 K)与蛋白质磷酸酶(protein phosphatase, 简称为 P)相结合。在突触后膜中，平均需要四个 Ca 离子才可以完全激活一个蛋白质激活酶( $Ca_4K$ )或蛋白质磷酸酶( $Ca_4P$ )。基于 Ca 离子的蛋白质激活酶一旦被激活就可以使其他的蛋白质出现磷酸化(phosphorylate)。同理，结合 Ca 离子而激活蛋白质磷酸酶的过程，可以使其他的蛋白质酶出现去磷酸化(dephosphorylate)。Ca 离子同这两种不同的蛋白质酶的反应方程式为：



化学反应式所描述的 Ca 离子、蛋白质激活酶、蛋白质磷酸酶的动态变化过程，可以数学表达为一系列的常微分方程(ODE)，因为物质守恒和化学反应的概念可以相互转化。因此，四阶 Hill 方程可以用于建模  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  的形成，而  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  的分解则用一阶反应方程来建模。 $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  的变化速率为其生成速率减去消

耗速率, 如式(4-8)、(4-9)所示。当  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  浓度达到稳态时,  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  的变化速率将趋于零。由  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  浓度的动态方程, 可以分别计算出稳态时  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  的大小。

$$\frac{dCa_4K}{dt} = K_{CaKf} \frac{Ca^4}{Ca^4 + K_{CaK}^4} - K_{CaKb} Ca_4K = 0 \Rightarrow Ca_4K = \frac{K_{CaKf}}{K_{CaKb}} \frac{Ca^4}{Ca^4 + K_{CaK}^4} \quad (4-8)$$

$$\frac{dCa_4P}{dt} = K_{CaPf} \frac{Ca^4}{Ca^4 + K_{CaP}^4} - K_{CaPb} Ca_4P = 0 \Rightarrow Ca_4P = \frac{K_{CaPf}}{K_{CaPb}} \frac{Ca^4}{Ca^4 + K_{CaP}^4} \quad (4-9)$$

我们定义  $Ca_4K$  的稳态结合量为  $B_{Ca_4K}$ ,  $Ca_4P$  的稳态结合量为  $B_{Ca_4P}$ , STDP 生物突触实验测得稳态结合量参数  $\frac{K_{CaKf}}{K_{CaKb}}$  和  $\frac{K_{CaPf}}{K_{CaPb}}$  值约为 1。根据式(4-8)、(4-9), 则

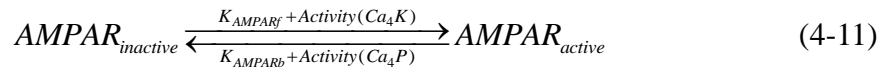
$B_{Ca_4K}$  和  $B_{Ca_4P}$  的表达式为:

$$B_{Ca_4K} = \frac{Ca^4}{Ca^4 + K_{CaK}^4} \quad B_{Ca_4P} = \frac{Ca^4}{Ca^4 + K_{CaP}^4} \quad (4-10)$$

#### 4.4.2 AMPA 感受器与突触权值的关系

AMPA 感受器的激活主要取决于激活的蛋白质激活酶( $Ca_4K$ )和蛋白质磷酸酶( $Ca_4P$ )的浓度信号大小。结合 Ca 离子的蛋白质激活酶的主要作用是将更多的激活的 AMPA 感受器插入到突触后膜, 这个过程被广泛地认为是 LTP 机制的原理之一。另一方面, 结合 Ca 离子的蛋白质磷酸酶则将 AMPA 感受器从突触后膜中移除, 这个过程也导致了 LTD 现象的出现<sup>[43]</sup>。

结合 Ca 离子的蛋白质激活酶插入和激活 AMPA 感受器, 而蛋白质磷酸酶则移除 AMPA 感受器, 反应方程式为:



其中,  $K_{AMPARf}$  和  $K_{AMPARb}$  分别表示 AMPA 感受器前向和后向反应的速度常数。 $V_{CaK}$  和  $V_{CaP}$  则为一比例常数, 分别用于量化  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  对速度常数的影响。

激活的  $Ca_4K$  由  $V_{Ca_4K}$  和  $B_{Ca_4K}$  计算得出,  $Ca_4P$  则由  $V_{Ca_4P}$  和  $B_{Ca_4P}$  计算得出, 其中  $V_{Ca_4K}$  和  $V_{Ca_4P}$  分别是  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  量化到速度常数的比例常数。突触后膜 Ca 离子总

信号将控制  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  浓度的变化,  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  浓度的变化又将打破激活 AMPA 感受器和非激活 AMPA 感受器之间的平衡。我们假设 STDP 突触系统中 AMPA 感受器的总数量是恒定的, 则刺激前和刺激后突触联结强度的变化量将正比于标准前向速度常数的变化。突触联结强度的变化量  $W_c$  的表达式为:

$$W_c = \beta \frac{K_{AMPAf} + V_{Ca_4K} B_{Ca_4K}}{K_{AMPARb} + K_{AMPAf} + V_{Ca_4K} B_{Ca_4K} + V_{Ca_4P} B_{Ca_4P}} - \frac{K_{AMPAf}}{K_{AMPAf} + K_{AMPARb}} \quad (4-12)$$

根据式(4-8)、(4-9)可知, 稳态时  $Ca_4K$  和  $Ca_4P$  的浓度可以表示为 Ca 离子总量 (式(4-2))的函数。如式(4-12)所示, 我们可以看出突触联结强度的变化量  $W_c$  与 Ca 离子浓度之间的关系。因此, 突触可塑性的变化量将是 Ca 离子总量的函数。

基于上面的  $W_c$  与突触后膜神经元 Ca 离子总量的函数关系, 我们可以建立一个模拟 STDP 突触的数学模型。通过这个模型我们可以得到在不同的时间间隔下, 对突触前、后神经元进行刺激所产生的突触权值的变化量( $W_c$ )。

## 4.5 本章小结

本章在 STDP 突触系统模块化设计方法学的基础上, 确定了 STDP 突触系统模型的整体结构框图, 并对其进行了模型外部输入模块和模型内部模块的划分。本章通过仿真完成了 STDP 突触系统模型内部模块的设计和实现, 先后实现了 NMDA 感受器模块和 Ca 离子总信号控制模块的功能。本论文首次将 STDP 突触系统模型的总体构架设计完整, 将为后续的系统模型测试、验证, 和之后对整个神经网络的构建有极大的参考价值。



## 第五章 STDP 突触系统模型的系统仿真与验证结果

本章将通过所设计的计算机仿真模型对 STDP 突触系统模型进行仿真与验证。仿真结果将大量记录，并且通过分析比较最后得到较为完整的实验数据。通过实验数据，我们将验证所设计的 STDP 突触系统模型的准确性。实验结果不仅要得到 STDP 函数波形图，而且还要得到 STDP 突触系统时间非对称性的实验结果，通过这两个步骤可以验证所设计的 STDP 突触系统模型是否符合实际脑神经网络中的 STDP 神经突触。

### 5.1 计算机实验仿真模型

#### 5.1.1 系统仿真模型的设计

本文所设计的模型均通过计算机实验进行实现，并且通过计算机实验验证模型设计的准确性。连接两个神经元 A、B 的 STDP 突触可以通过如图 5-1 所示的模型进行抽象。在图 3-3 的抽象模型中，STDP 突触的外部输入为神经元 A、B 分别产生的突触后膜谷氨酸信号、突触后神经元树突信号。因此，在第三章中，我们主要对这两个信号进行建模设计和仿真。

在本章中，对 STDP 突触系统模型的仿真将使用对应的计算机实验仿真模型，该模型如图 5-1 所示。在图 3-3 的模型中，STDP 突触系统外部的神经元是作为系统的外部信号产生源，而在图 5-1 所示的仿真模型中，STDP 突触系统及其外部的两个神经元均作为一个完整的系统进行考虑。STDP 突触系统和两个神经元将以类似于“黑箱”的形式作为仿真模型的主要模块。

因此，STDP 突触系统的计算机仿真模型的外部输入将为：突触前神经元接收的刺激信号  $I_{pre}$  (pre-synaptic stimuli) 和突触后神经元接收的刺激信号  $I_{post}$  (post-synaptic stimuli)。将这两个信号输入所设计的计算机仿真模型，可以得到模型的输出结果  $\omega_{ij}$ ， $\omega_{ij}$  就是 STDP 突触的联接强度的大小。通过设计不同时间间隔的  $I_{pre}$  与  $I_{post}$ ，即模拟 STDP 突触接收到的时间有先后的突触前、后刺激信号，就可以得到与之一一对应的突触联结强度  $\omega_{ij}$ 。

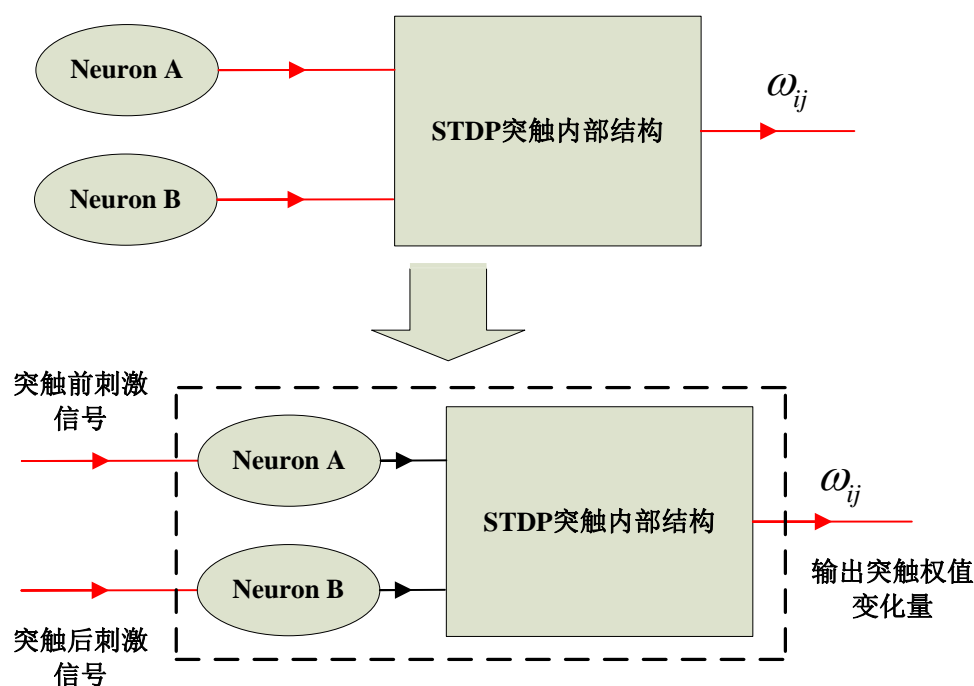


图 5-1 STDP 突触系统的计算机仿真模型

### 5.1.2 计算机仿真模型参数分析

图 5-1 的计算机仿真模型的主要参数包括突触前神经元接收的刺激信号  $I_{pre}$  和突触后神经元接收的刺激信号  $I_{post}$ ，系统的最后输出-STDP 突触的联结强度值  $\omega_{ij}$ 。

在具体的仿真过程中， $I_{pre}$  与  $I_{post}$  都是采用幅度为 10nA，脉宽为 2ms 的窄脉冲信号。两个信号的区别在于信号的起始时间不一致， $I_{pre}$  可以先于  $I_{post}$  出现 1~45ms。同理， $I_{pre}$  也可以滞后于  $I_{post}$  出现 1~45ms。这样的仿真参数设计是用于模拟实际 STDP 突触试验中，突触前神经元的刺激信号和突触后神经元的刺激信号出现的时间前后关系。对比图 4-1 与图 5-1 可以看出，刺激信号  $I_{pre}$  将产生突触后膜谷氨酸信号  $Glu$ ；刺激信号  $I_{post}$  将产生反向传播的树突信号。其中，突触后膜谷氨酸信号  $Glu$  和树突信号又是 STDP 突触系统内部结构的两个重要输入，即 STDP 突触系统的两个重要输入信号与刺激信号  $I_{pre}$ 、 $I_{post}$  是一一对应的。

## 5.2 STDP 突触系统模型的输入信号

### 5.2.1 谷氨酸信号的仿真结果与分析

文献[32]提出的突触后膜谷氨酸信号产生模型没有考虑到信号还动态地向后

传送到 NMDA 感受器中, 建模产生的突触后膜谷氨酸信号  $Glu$  实质上是突触前膜谷氨酸信  $Glu_{pre}$ 。

由于文献[32]没有考虑到谷氨酸信号还动态地向后传播, 所使用的输入刺激信号  $I_{pre}$  幅度、周期均过小, 导致继续传入到 NMDA 感受器中的突触后膜谷氨酸信号基本趋于零。针对文献[32]存在的问题, 可以通过增大输入刺激信号  $I_{pre}$  的持续时间来改善突触后膜谷氨酸信号( $Glu$ )的波形。

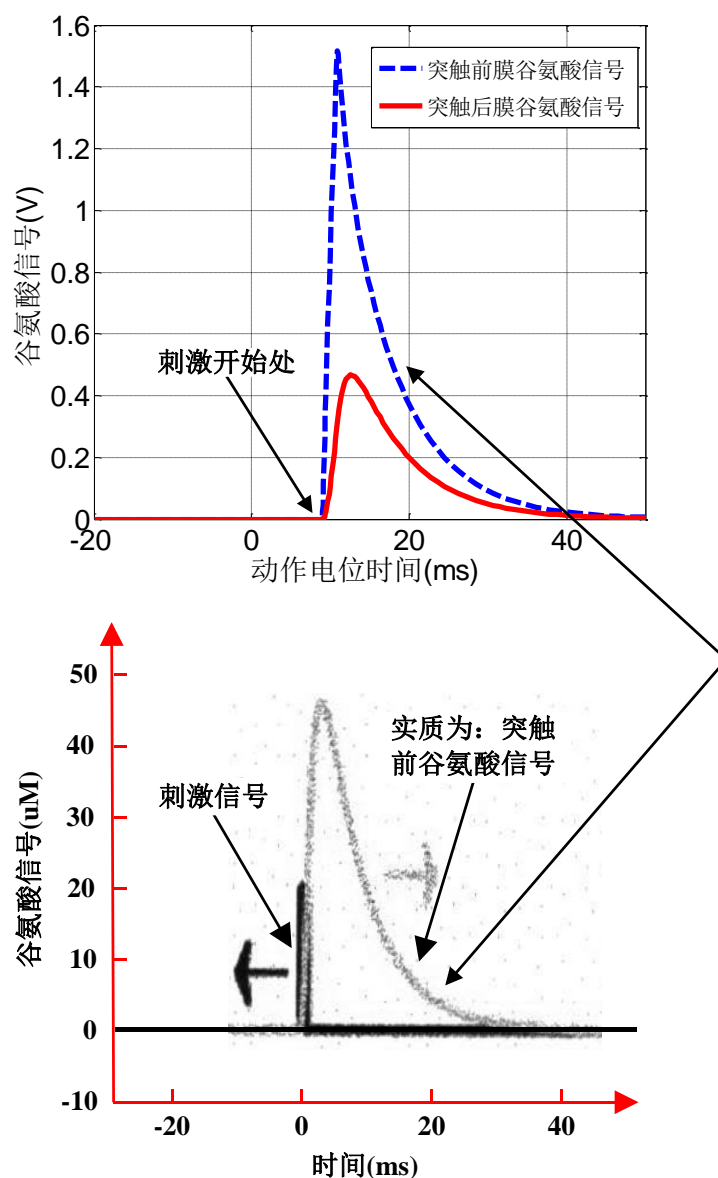


图 5-2 突触前、后谷氨酸信号仿真波形图

谷氨酸信号模型的表达式如式(3-21)所示。在实际模型的仿真中, 突触前膜神

神经元接受的刺激采用幅度为 10nA，持续时间为 2ms 的方波信号。该模型仿真出来的突触前膜谷氨酸信号( $Glu_{pre}$ )和突触后膜谷氨酸信号( $Glu$ )如图 5-2 上图所示。由图 5-2 上图可以看出在突触前膜神经元接受到刺激后， $Glu_{pre}$  和  $Glu$  信号都呈现出立即迅速增长，之后缓慢下降的趋势，并且  $Glu_{pre}$  信号始终大于  $Glu$  信号。文献[32]建模产生的  $Glu$  信号如图 5-2 下图所示，而该信号实质上应为  $Glu_{pre}$  信号(如箭头所示)。

通过增大输入刺激信号  $I_{pre}$  的持续时间，建模产生的  $Glu$  信号应为图 5-2 上图中实线波形所示。对比文献[32]产生的  $Glu$  信号和改进方法产生的  $Glu$  信号，说明了改进方法产生的  $Glu$  信号更符合实际的 STDP 神经突触生理学原理。

### 5.2.2 反向传播树突信号的仿真结果与分析

文献[35]中建模的动作电位仅仅描述为两个以不同斜坡系数进行衰减的指数信号形式，建模产生的动作电位不仅没有使用正确的动作电位波形，而且也没有考虑到动作电位的反向传播，这与实际的生理学情形不相符。

由于文献[35]中没有考虑到动作电位的反向传播，所以建模产生的动作电位仅为两个不同衰减系数的指数信号的简单线性叠加，忽略了轴突模块与树突模块之间的相互连接，割裂了两个模块之间的动态反馈。针对文献[35]存在的问题，建模树突信号的模型中，不仅要采用如图 3-16 所示的轴突-树突连接模型，模型中的两个子模块之间通过内部电流  $I_{inter}$  进行反馈连接，而且模型的参数  $g_{NMDAR}$ 、 $g_{AMPA}$ 、 $g_{Ldent}$ 、 $g_{inter}$  要进行合理配置。实际仿真的参数配置如表 5-1 所示。

表 5-1 轴突-树突连接模型仿真参数配置表

参数	$g_{NMDAR}$	$g_{AMPA}$	$g_{Ldent}$	$g_{inter}$
取值	0.003 $\mu S$	0.0002 $\mu S$	0.0003 $\mu S$	0.7 $\mu S$

突触后膜神经元接受刺激后，在突触后膜神经元轴突处产生动作电位。轴突动作电位反向传播至树突形成树突信号。轴突模块与树突模块之间通过内部电流  $I_{inter}$  进行连接，产生于轴突的动作电位和反向传播树突信号如图 5-3 所示。

文献[35]中建模的动作电位仅仅描述为两个不同衰减系数的指数信号的简单线性叠加，如图 5-3 的上图所示。图 5-3 上图中的信号显然可以看出是以 37ms 处为零坐标轴，左右各分布一个以不同系数衰减的指数信号，这与实际的生理学情形不相符。

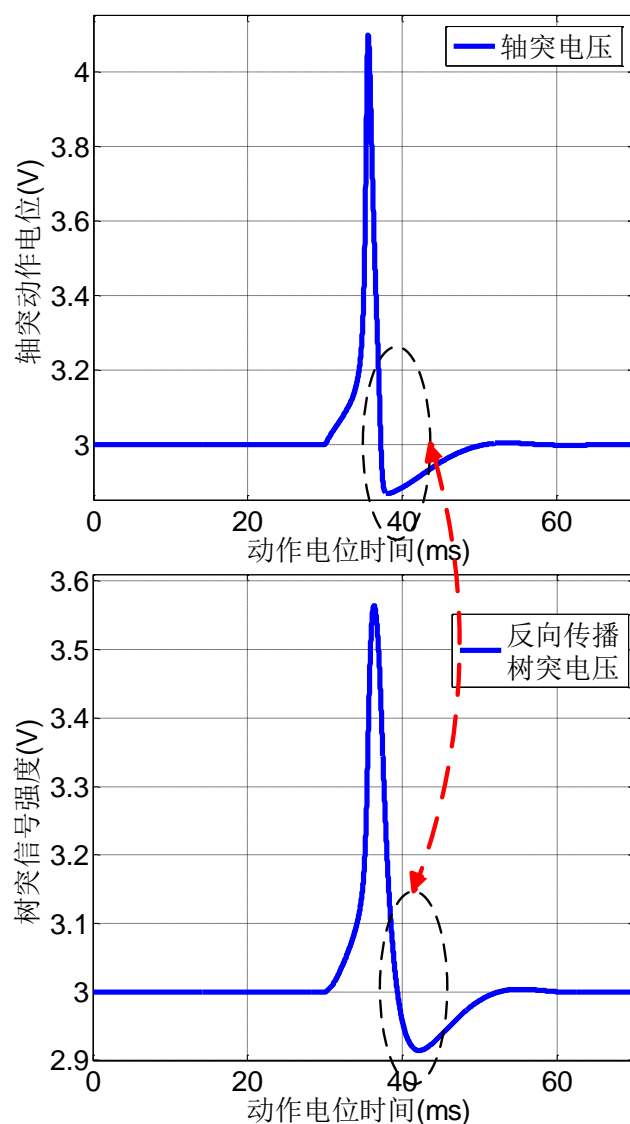


图 5-3 轴突电压与树突电压的比较

提出的改进方法建模产生的树突信号如图 5-3 下图所示，图 5-3 中的上图与下图在信号的复极化过程中有很明显的差别。对比图 5-3 的上图与下图，可以看出下图信号在 37ms~42ms 间是有一定宽度的衰减变化过程，符合实际的 H-H 神经元产生的反向传播树突信号；而上图信号在 37ms~39ms 间基本是类似于方波信号下降沿的迅速下降，明显不符合实际生理学中 H-H 神经元产生的反向传播树突信号。

综上所述，所提出的改进方法建模产生的树突信号不仅考虑到突触后膜神经元产生的轴突动作电位信号，而且树突信号的建模还考虑了轴突动作电位的反向传播过程。该树突信号与实际的神经理生理学树突信号相符，如图 5-3 下图所示。

## 5.3 STDP 突触系统模型仿真

### 5.3.1 模型的仿真方案与仿真数据结果

如图 5-1 所示, 本文所提出的 STDP 突触系统模型的两个输入分别为突触前神经元受到的刺激  $I_{pre}$  和突触后神经元受到的刺激  $I_{post}$ 。 $I_{pre}$  信号将对应产生突触后膜谷氨酸信号  $Glu$ , 而  $I_{post}$  将对应产生反向传播的树突信号  $V_{dent}$ 。

将两个输入信号  $Glu$  和  $V_{dent}$  输入 STDP 突触系统, 仿真所设计的 STDP 突触系统模型的突触权值变化情况。仿真方案采用不同的突触前膜输入信号, 即  $I_{pre}$  的时间起始位置可以变化; 固定突触后膜输入信号, 即  $I_{post}$  的时间起始位置是固定不变的。这样的设计方案用于仿真所设计的 STDP 突触系统的突触权值变化情况, 进而分析所设计的突触系统模型正确与否。

我们采用两套严格的仿真方案进行仿真, 这两种仿真方案用于模拟突触前、后动作电位的出现时间先后顺序。第一种方案是固定突触后膜输入信号为起始点在 30ms 的反向传播树突信号, 改变突触前膜输入信号的起始位置。这种方案用于测试突触前膜输入信号先于突触后膜输入信号的情况下, STDP 突触系统的权值(即突触联结强度)的变化趋势。如图 5-4 所示, 树突信号固定在 30ms 处, 而突触后膜谷氨酸信号的起始位置则可以在 1~45ms 范围内左右移动变化。

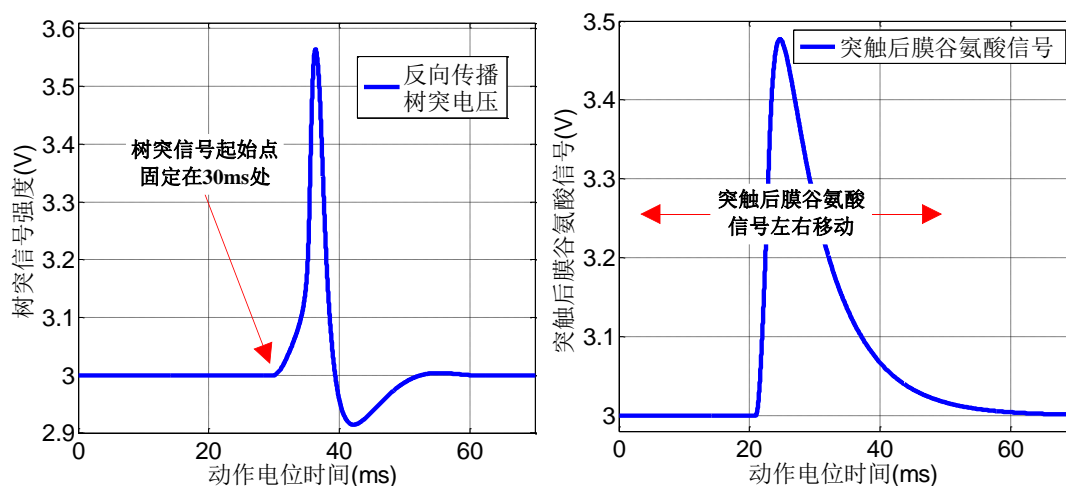


图 5-4 第一种仿真方案的输入信号时间先后顺序

第二种方案是固定突触后膜输入信号为起始点在 0ms 的反向传播树突信号, 改变突触前膜输入信号的起始位置。这种方案用于测试突触前膜输入信号滞后于

突触后膜输入信号的情况下，STDP 突触系统的权值变化趋势。如图 5-5 所示，树突信号固定在 0ms 处，而突触后膜谷氨酸信号的起始位置则可以在 1~45ms 范围内左右移动变化。

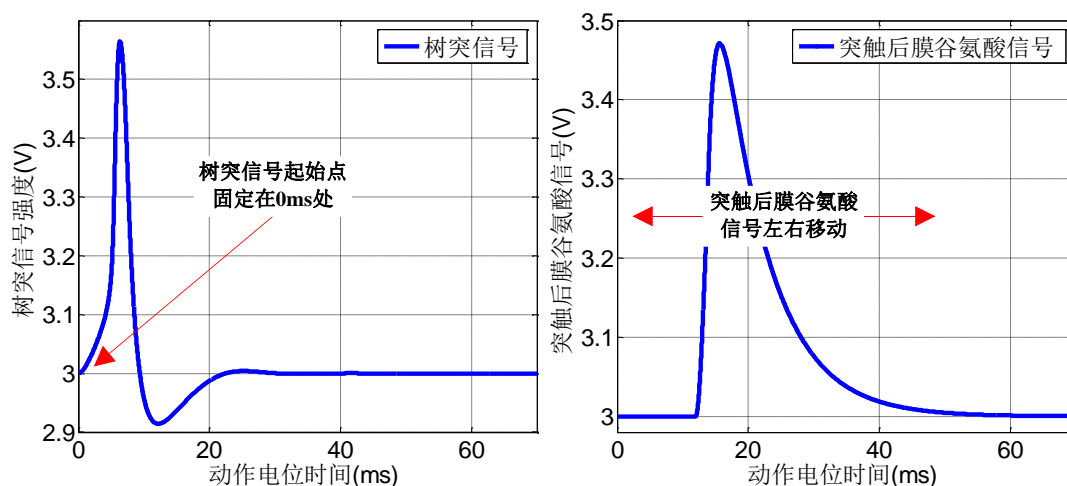


图 5-5 第二种仿真方案的输入信号时间先后顺序

固定突触后膜刺激信号  $I_{post}$  为起始点在 30ms 的窄脉冲信号，在输入与  $I_{post}$  信号不同时间间隔下的  $I_{pre}$  信号后，第一种仿真方案的突触权值变化情况和  $Glu$  信号的峰值大小如表 5-2 所示。

表 5-2 第一种仿真方案的测试结果

先于 $V_{dent}$ 信号, $Glu$ 的产生时间(ms)	$\omega_{ij}$	$Glu$ 信号的峰值(mV)
0~2ms	0.7899	3.4771
1~3ms	0.7897	3.4742
2~4ms	0.7913	3.494
4~6ms	0.7903	3.4822
5~7ms	0.7894	3.4712
7~9 ms	0.7899	3.4771
8~10 ms	0.7897	3.4742
9~11 ms	0.7913	3.494
11~13 ms	0.7904	3.4822
12~14 ms	0.7895	3.4712
14~16 ms	0.79	3.4771

15~17 ms	0.7898	3.4742
16~18 ms	0.7915	3.494
18~20 ms	0.7906	3.4822
19~21 ms	0.7897	3.4712
21~23 ms	0.7903	3.4771
22~24 ms	0.7901	3.4742
23~25 ms	0.7918	3.494
25~27ms	0.791	3.4822
26~28 ms	0.7901	3.4712
28~30 ms	0.7908	3.4771
29~31 ms	0.7907	3.4742
30~32 ms	0.7925	3.494
32~34 ms	0.7915	3.4822
33~35 ms	0.7904	3.4712
35~37 ms	0.7899	3.4771
36~38 ms	0.789	3.4742
37~39 ms	0.7902	3.494
39~41 ms	0.7889	3.4822
40~42 ms	0.788	3.4712
42~44 ms	0.7884	3.4771
43~45 ms	0.7881	3.4742
44~46 ms	0.7895	3.494

同理，固定突触后膜刺激信号  $I_{post}$  为起始点在 0ms 的窄脉冲信号，在输入与  $I_{post}$  信号不同时间间隔下的  $I_{pre}$  信号后，第二种仿真方案的突触权值变化情况和  $Glu$  信号的峰值大小如表 5-3 所示。

表 5-3 第二种仿真方案的测试结果

滞后于 $V_{dent}$ 信号， $Glu$ 的产生时间(ms)	$\omega_{ij}$	$Glu$ 信号的峰值(mV)
0~2ms	0.7912	3.4771
1~3ms	0.7911	3.4742
2~4ms	0.7928	3.494



4~6ms	0.7913	3.4822
5~7ms	0.7898	3.4712
7~9 ms	0.7894	3.4771
8~10 ms	0.7891	3.4742
9~11 ms	0.7907	3.494
11~13 ms	0.7898	3.4822
12~14 ms	0.789	3.4712
14~16 ms	0.7896	3.4771
15~17 ms	0.7895	3.4742
16~18 ms	0.7911	3.494
18~20 ms	0.7902	3.4822
19~21 ms	0.7893	3.4712
21~23 ms	0.7898	3.4771
22~24 ms	0.7896	3.4742
23~25 ms	0.7912	3.494
25~27ms	0.7902	3.4822
26~28 ms	0.7893	3.4712
28~30 ms	0.7897	3.4771
29~31 ms	0.7894	3.4742
30~32 ms	0.791	3.494
32~34 ms	0.79	3.4822
33~35 ms	0.7891	3.4712
35~37 ms	0.7894	3.4771
36~38 ms	0.7891	3.4742
37~39 ms	0.7907	3.494
39~41 ms	0.7895	3.4822
40~42 ms	0.7885	3.4712
42~44 ms	0.7887	3.4771
43~45 ms	0.7883	3.4742
44~46 ms	0.7897	3.494

### 5.3.2 模型仿真结果与分析

上述两种仿真方案分别对应于 STDP 突触实验结果中的 LTP 过程和 LTD 过程。其中，方案一对应的是 LTP 过程，而方案二对应的是 LTD 过程。

将两种仿真方案所得的测试结果在坐标轴上标出，并经过坐标变换(坐标矫正系数为 0.79mV)，所得的 STDP 突触系统模型的突触权值变化曲线如图 5-6 所示。

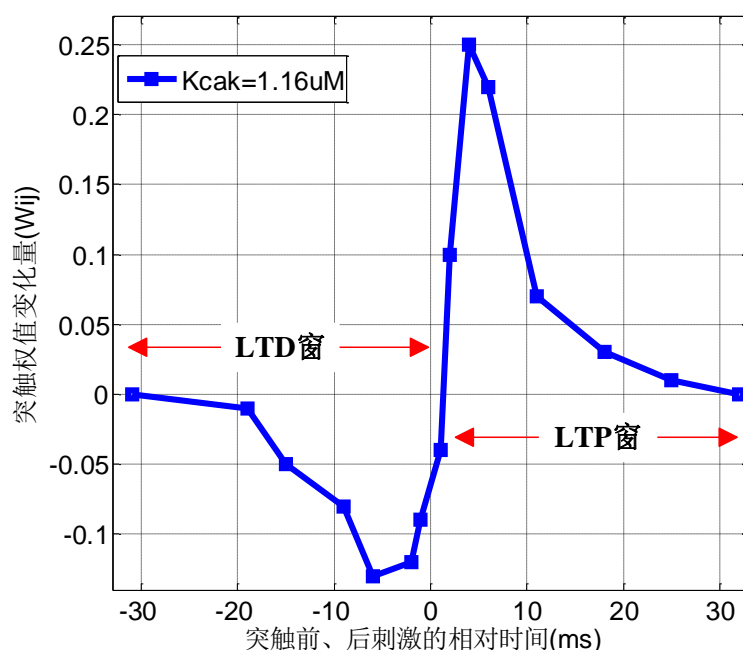


图 5-6 STDP 突触系统模型测试结果

由图中可以看出：①突触权值变化曲线基本同理论上 STDP 函数变化曲线(图 3-2)一致；②STDP 突触权值变化曲线在 LTP 窗(0~30ms)的大小和衰减程度都与 LTD 窗(-30ms~0)不一致。在 LTP 阶段，4ms 处出现了  $\omega_{ij}$  的最大值，最大值为 0.25；在 LTD 阶段，-6ms 处出现了  $\omega_{ij}$  的最小值，最小值为-0.13。在 LTP 窗中，从最大值 0.25 衰减到 0 只经过了 28ms；而在 LTD 窗中，从最小值-0.13 增大到 0 的过程要经过 25ms。LTP 窗与 LTD 窗的单调性变化时间基本一致，但是它们变化量却相差很大(LTP: 0.25, LTD: 0.13)，表明了两个窗的衰减程度是不一致的。

以上的两个结果均反应了 STDP 突触权值变化的时间非对称性，说明了所设计的 STDP 突触系统模型符合实际的 STDP 神经突触的生理学原理。

## 5.4 STDP 突触系统模型的验证

### 5.4.1 Ca 离子电流总信号的仿真结果与分析

为了分析 STDP 突触系统模型中的关键参数  $B_{Ca_4K}$  与  $B_{Ca_4P}$ ，我们需要得到参数  $CaT$  (Ca 离子电流总信号)的具体变化情况。根据前一节中关于第一、二种仿真方案的测试结果，我们挑选了四个起始时间分别为 18~20ms、30~32ms、12~14ms、21~23ms 的突触前膜的输入刺激信号。其中前两个信号使用第一种仿真方案，后两个信号使用第二种仿真方案，如表 5-4 所示。

表 5-4 STDP 突触系统模型验证方案的比较

方案 1		
输入刺激信号时间(ms)	树突信号起始时间(ms)	突触权值( $\omega_{ij}$ )
18~20ms	30ms	0.03
30~32ms	30ms	0.22
方案 2		
输入刺激信号时间(ms)	树突信号起始时间(ms)	突触权值( $\omega_{ij}$ )
12~14ms	0ms	-0.1
21~23ms	0ms	-0.05

四种不同突触前膜输入刺激信号对应的 NMDA 感受器 Ca 离子电流  $I_{nmda}$  如图 5-7 所示。由图 5-7 可以看出，起始于 30~32ms 的输入刺激信号与固定的反向传播树突信号(起始于 30ms)时间上比较接近，所产生的 Ca 离子电流  $I_{nmda}$  显然比 18~20ms 的输入刺激信号要大。同时，30~32ms 的刺激信号所产生的突触权值变化量  $\omega_{ij}$  也比 18~20ms 的刺激信号所产生的突触权值变化量大(即  $0.22 > 0.03$ )。

起始于 12~14ms 的输入刺激信号与固定的反向传播树突信号(起始于 0ms)时间上比较接近，所产生的 Ca 离子电流  $I_{nmda}$  显然比 21~23ms 的输入刺激信号所产生的 Ca 离子电流  $I_{nmda}$  小。同时，12~14ms 的刺激信号所产生的突触权值变化量  $\omega_{ij}$  也比 21~23ms 的刺激信号所产生的突触权值变化量小(即  $-0.1 < -0.05$ )。

较大的 Ca 离子电流  $I_{nmda}$  将导致更多的 Ca 离子进入 NMDA 感受器，将进一步使 STDP 突触系统的权值变化量增大。这些结果都与 STDP 突触传导机制实际生理学情况(如图 3-2 的 STDP 函数波形，时间  $t$  的绝对值越小， $\omega_{ij}$  的绝对值越大)相符合。这些仿真结果都验证了所设计的 STDP 突触系统模型的正确性。

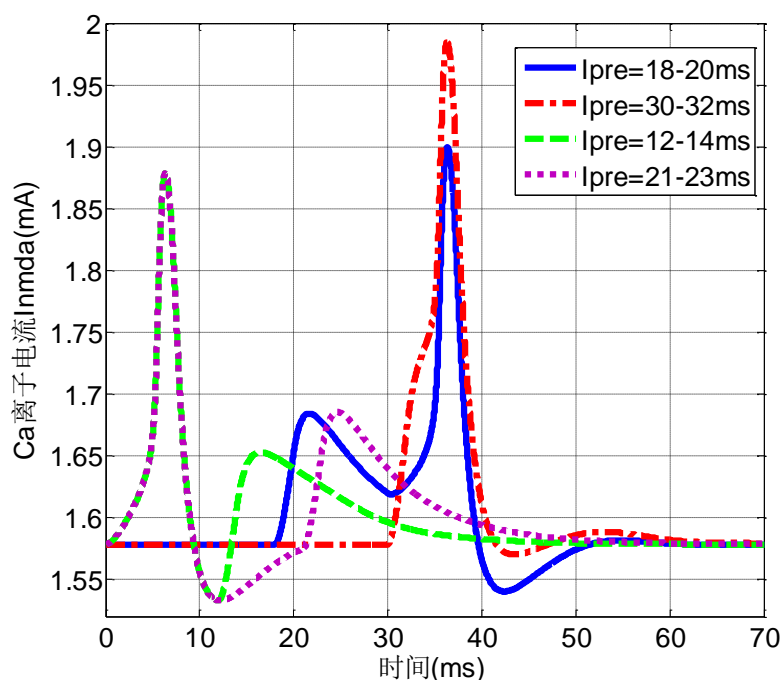


图 5-7 四个输入刺激信号下的 Ca 离子电流  $I_{nmda}$

#### 5.4.2 $K_{CaK}$ 参数变化对系统的验证

实际的 STDP 神经突触通过改变  $K_{CaK}$  的大小来控制 STDP 窗的大小和衰减程度。由实际的神经突触生理学可知， $K_{CaK}$  的减小将增加蛋白质激活酶的敏感度，敏感度的增加使得突触权值的变化减小。当  $K_{CaK}$  分别为  $1.16\mu m$ 、 $0.5\mu m$  和  $0.15\mu m$  时，STDP 突触权值的变化曲线如图 5-8 所示。由图 5-8 可以看出，测试结果符合实际 STDP 神经突触的神经生理学原理。

5.4.1 节中的两种不同仿真方案的测试结果和改变  $K_{CaK}$  所得到的仿真结果，均说明所提出的新型 STDP 突触系统模型符合实际的 STDP 神经突触生理学原理，验证了所设计的 STDP 突触系统模型的正确性。

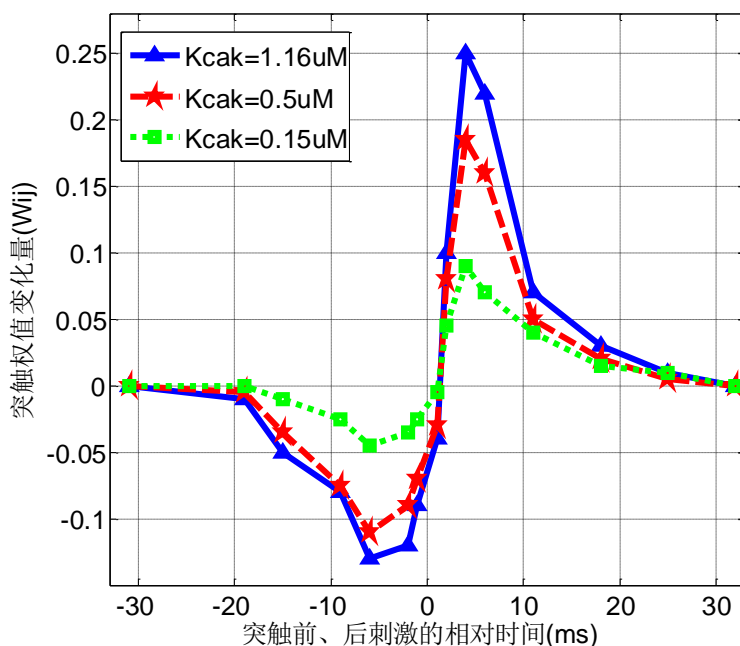


图 5-8 Kcak 控制 STDP 窗的大小和衰减程度

## 5.5 本章小结

本章主要是对所建模的 STDP 突触系统模型进行仿真与验证。对 STDP 突触系统模型的仿真采用的输入为突触前刺激信号  $I_{pre}$  与突触后刺激信号  $I_{post}$ 。通过设计不同时间间隔的  $I_{pre}$  与  $I_{post}$  信号，仿真出 STDP 突触的权值变化情况  $\omega_{ij}$ 。通过大量的仿真结果刻画出所设计的 STDP 突触系统模型的函数波形图，初步验证所设计的模型的正确性。为全面验证该模型，还进一步对模型中的关键参数  $I_{nmda}$  进行仿真分析；对  $K_{CaK}$  参数对系统输出的影响进行仿真。以上两个步骤的仿真结果均进一步证实所设计的 STDP 突触系统模型的正确性。

## 第六章 总结与展望

### 6.1 总结

神经网络的研究一直以来都是科学界的研究热点。计算神经科学对神经网络的研究揭示了神经网络的并行计算特性。因此,我们希望通过研究神经网络的特点,进一步设计出具有并行计算和人工智能功能的片上网络(NOC)芯片。目前国际上主要是对大规模神经网络进行建模研究,通过对含有百万个级别神经元的神经网络进行模拟,发现神经网络的未知特性。但是,这种大规模神经网络的建模研究一般考虑的是网络的复杂性,而没有考虑到网络中节点的连接结构-突触,更不用谈对含 STDP 机制的突触进行研究。

STDP 突触机制属神经科学领域较为前沿的研究发现。当前国内甚至国际上对 STDP 突触系统模型建模的研究尚处于较为初级的阶段,对系统模型算法的研究仍处于探索阶段,用于验证系统模型的信号模型没有统一的标准。因此,本课题的研究过程基本处于完全探索状态,研究难度大。本文的研究工作为以后对 STDP 突触系统的研究提供了宝贵的参考资料。

本文的主要工作和创新点如下:

- 1) 分析了 STDP 突触的生物学实验结果,提出了 STDP 突触系统模型这个概念,定义和初步划分了系统模型的子模块。
- 2) 针对实际 STDP 突触所连接的两个神经元,采用经典的 Hodgkin-Huxley 神经元对本文所用到的神经元进行建模研究。根据对所建模的神经元模型输入不同幅度的刺激信号,揭示了神经元的阈值激发特性。
- 3) 提出了动态分子扩散模型,用数学的方法解释了谷氨酸信号在突触结构中具体的传导过程。仿真结果不仅符合实际突触生理学原理,而且还纠正了部分重要参考文献的错误。
- 4) 为了模拟反向传播的过程,提出了一个轴突-树突连接模型。通过将轴突、树突两个子模块用中间电流连接起来的方法,用以模拟轴突信号通过这个中间电流所进行的反向传递。仿真结果也证实了所设计的模型符合实际神经生理学原理。
- 5) 对 STDP 突触的内部结构进行了建模研究,分别提出了 NMDA 感受器模

型和 Ca 离子信号控制模型。这两个模型对应于 STDP 突触内部结构的两个重要部分，也揭示了电信号是如何在突触内部进行传导。

- 6) 基于前面所建模的 STDP 突触系统模型，对该模型进行仿真测试。提出了自己的仿真模型，并且自行设计了两套不同的仿真方案，得到大量的测试结果，通过测试结果描绘出 STDP 突触系统的权值变化曲线。此外，通过两个进一步的验证方案，证明了所设计的模型是正确的。

## 6.2 展望

STDP 突触系统模型的建模研究本身属于科学领域的前沿研究，关于 STDP 突触的新理论仍将在未来不断地出现。虽然本文对 STDP 突触系统模型的建模研究取得了一定的进展，但是关于 STDP 突触的理论仍在不断地发展，研究成果肯定还存在一定的缺陷，研究成果的一些具体细节仍需要进一步考量和改进：

- a) 本论文虽然详细解释了 STDP 突触的细胞分子水平的原理，但是这些原理都是基于神经科学界的研究成果。这些研究成果还会进一步发展、变化，而我们所设计的模型也将因此发展变化。所以，本文所设计的模型并不是最完美的，将来还会有更为精细的模型出现。
- b) 本文在建模研究反向传播过程时，对突触后膜神经元的注入电流  $I_{post}$  的建模过于简单，导致突触后膜神经元产生的轴突动作电位受电流  $I_{post}$  的影响不大，这是下一步工作所需要研究的问题。要进一步研究发现，是什么原因导致电流  $I_{post}$  不能较好控制轴突动作电位的产生。
- c) 本文所设计的 STDP 突触系统模型虽然已经设计完成，但是距离我们想要实现的 NOC 芯片设计，还有许多工作要去完成。STDP 突触系统仅是 NOC 上的一个小节点，下一步应该把 STDP 突触系统先用数字电路搭建出来。然后把 STDP 突触系统联合大量神经元，通过不同的网络拓扑，研究所构建的 NOC 的特性，并且把 NOC 芯片做出来，实现商用。

## 致 谢

在三年的研究生生涯即将结束之时，首先我要衷心感谢我的导师-林水生教授。林老师对学术严谨的态度，对科研实事求是的工作作风，都深刻地影响了我三年的研究生科研生涯。在理论科研和科技论文撰写过程中，林老师给予我耐心细致的指导，提出了很多建议。三年的科研经历所获得的技术积累和学术论文写作中所取得的进步，都得益于林老师的循循善诱和精心指导。林老师对学术的严谨态度和对学位论文的严格要求是我在学术上不断进步的重要动力。

其次衷心感谢李广军教授，李强教授，阎波副教授，黄乐天，杨海芬等教研室的老。他们在科研项目和小论文的写作上给予我很大的指导和帮助。此外，还要感谢研究生期间求学所遇到的众多老师，无论他们的课程是工程类的还是人文类的，都对我的思维和眼界产生了重要的影响，他们所带领的学生协会提供了培养个人能力的优秀平台。感谢电子科大这个最重要的平台，科大在电子通信领域的翘楚名气让我找到了一份好的工作。

感谢三年来一起学习、科研的实验室的同学，他们是刘培龙，李世强，马超等同学。与他们的学术讨论让我受益颇深，技术积累方面少走了很多弯路，三年的同学友谊长存！

最后，还要感谢我的父母和家人，在 08 年暑假最为困难的时期里，是他们的强力支持才让我得以顺利考取研究生，可以有机会进入电子科大继续深造，并且有光明的前途。父母提供了我衣食保障，学习机会，旅游机会，提升了我的个人能力，开拓了我的个人眼界，让我有机会成为社会精英，我会用我的行动回报父母二十多年来的关怀。



## 参考文献

- [1] T.J. Sejnowski, C. Koch, P.S. Churchland. Computational Neuroscience. Science., 1998, 241:1299-1306.
- [2] 张晋. 嗅觉神经系统仿生模型及其应用研究: [博士学位论文], 杭州: 浙江大学, 2007.
- [3] S. G. Lee, S. Kim. Parameter Dependence of Stochastic Resonance in the Stochastic Hodgkin-Huxley Neuron. Phys. Rev. E., 1990, 60(1):826-830.
- [4] T. Shinozaki, H. Cateau, H. Urakubo, et al. Controlling Synfire Chain by Inhibitory Synaptic Input. J. Phys. Soc. Jpn., 2007, 76:044806.
- [5] Y. Aviel, C. Mehring, M. Abeles, et al. On Embedding Synfire Chains in a Balanced Network. Neural Computation., 2003, 15(6):1321-1340.
- [6] C. Borgers, N. J. Kopell. Gamma Oscillations and Stimulus Selection. Neural Computation., 2008, 20(2):383-414.
- [7] M. Diesmann, M. O. Gewaltig, A. Aertsen. Stable Propagation of Synchronous Spiking in Cortical Neural Networks., Nature, 1999, 402:529-533.
- [8] Y. Sakumura, K. Aihara. Stochastic Resonance and Coincidence Detection in Single Neurons. Neural Process. Lett., 2002, 16(3):235-242.
- [9] M. C. W. van Rossum, G. G. Turrigiano, S. B. Nelson. Fast Propagation of Firing Rates Through Layered Networks of Noisy Neurons. J. Neurosci., 2002, 22(5): 1956-1966.
- [10] A. Kumar, S. Rotter, A. Aertsen. Conditions For Propagating Synchronous Spiking and Asynchronous Firing Rates in a Cortical Network Model. J. Neurosci., 2008, 28(20): 5268-5280.
- [11] A. Kirkwood, M. F. Bear. Hebbian synapses in visual cortex. J. Neurosci. 1994, 14:1634-1645.
- [12] N. Caporale, Y. Dan: Spike Timing-Dependent Plasticity: A Hebbian Learning Rule, Annu. Rev. Neurosci., 2008, 31:25-46.
- [13] C. Beaulieu. Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population. Brain Res., 1993, 609: 284-292.

- [14] G. Q. Bi, M. M. Poo. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.*, 1998, 18:10464–10472.
- [15] Y. Dan, M. M. Poo. Spike Timing-Dependent Plasticity of Neural Circuits. *J. Neuron.*, 2004, 44(1): 23-30.
- [16] C. C. Lee, C. S. Poon, G. J. McRae. Kinetic modeling of Amyloid Fibrillation and Synaptic Plasticity as Memory Loss and Formation Mechanisms. [D]. USA: Massachusetts Institute of Technology, 2008: 81-107.
- [17] H. Z. Shouval, M. F. Bear, L. N. Cooper. A unified model of NMDA receptor dependent bidirectional synaptic plasticity. *J. Proc Natl Acad Sci USA.*, 2002, 99(16): 10831-10836.
- [18] E. L. Bienenstock, L. N. Cooper, and P. W. Munro. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci.*, 1982, 2(1): 32-48.
- [19] H. D. Abarbanel, et al. Biophysical model of synaptic plasticity dynamic. *BiolCybern*, 2003, 89(3): 214-226.
- [20] H. D. Abarbanel, R. Huerta, and M. I. Rabinovich. Dynamical model of long-term synaptic plasticity. *J. Proc Natl Acad Sci USA.*, 2002, 99(15): 10132-10137.
- [21] U. R. Karmarkar, D. V. Buonomano. A model of spike-timing dependent plasticity: one or two coincidence detectors? *J. Neurophysiol.*, 2002, 88(1): 507-13.
- [22] S. Song, K. D. Miller, L. F. Abbott. Competitive hebbian learning though spike-timing dependent synaptic plasticity. *J. Nature Neuroscience.*, 2000, 3(9): 919-926.
- [23] Y. Liu, L. J. Chen, J. W. Chen, et al. Burst Spike Trains Recognition Based on the Dynamic Properties of Hodgkin Huxley Neurons and Synapses. *J. Natural Computation.*, 2009, 1(8): 404-407.
- [24] E. M. Izhikevich, G. M. Edelman. Large-scale Model of Mammalian Thalamocortical Systems. *J. Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 2008, 105(9):3593-3598.
- [25] D. Hebb. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley, 1949, 25-204.
- [26] A. Hodgkin, A. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to excitation and conduction in nerve. *J. Physiol.*, 1952, 117(5): 500-544.
- [27] L. F. Abbott, S. B. Nelson. *Nature Neurosci.*, 2000, 3: 1178-1183.

- [28] R. FitzHugh. Impulses and physiological states in models of nerve membrane. *J. Biophys.*, 1961, 5(1):445-466.
- [29] H. R. Wilson. Simplified Dynamics of Human and Mammalian Neocortical Neurons. *Journal of Theoretical Biology*, 1999, 200: 375-388.
- [30] J. L. Hindmarsh, R. M. Rose. A Model of Neuronal Bursting Using Three Coupled First Order Differential Equations. *J. Proc. R. Soc., London*, 1989, 237: 267-288.
- [31] E. M. Izhikevich. Simple Model of Spiking Neurons. *IEEE Transactions on Neural Network*, 2003, 14(6):1569-1572.
- [32] S. Song, P. J. Sjöström, M. Reigl, et al. Highly Nonrandom Features of Synaptic Connectivity. *PLoS Comput. Biol.*, 2005, 3(3): 0507-0519.
- [33] R. Brette, M. Rudolph, T. Carnevale. Simulation of Networks of Spiking Neurons: A Review of Tools and Strategies. *J. Comput. Neurosci.*, 2007, 23(3): 349-398.
- [34] A. D. Rast, F. Galluppi, X. Jin, et al. The Leaky Integrate-and-Fire neuron: A platform for synaptic model exploration on the SpiNNaker chip. *J. Neural Networks.*, 2010, 23(7): 1-8.
- [35] T. Mak, G. Rachmuth, K. P. Lam, et al. A component-Based FPGA Design Framework for Neuronal Ion Channel Dynamics Simulations. *J. Neural Systems and Rehabilitation Engineering.*, 2006, 14(4): 410-418..
- [36] G. Rachmuth, C. S. Poon. Transistor analogs of emergent iono-neuronal dynamics. *J. HFSP Journal.*, 2008, 2(3): 156-166..
- [37] J. Benda. Single Neuron Dynamics Models Linking Theory and Experiment [D]. Berlin, Germany: Universitat zu Berlin, 2002: 177-185.
- [38] T. Takahashi, K. Svoboda, R. Malinow. Experience strengthening transmission by driving AMPA receptors into synapses. *J. Science.*, 2003, 299(5612): 1585-1588.
- [39] J. J. Wade, L. J. McDaid, J. A. Santos, et al. SWAT: A Spiking Neural Network Training Algorithm for Classification Problems. *J. Neural Networks.*, 2010, 21(11): 1817-1830.
- [40] G. Indiveri, E. Chicca, and R. Douglas. A VLSI array of low-power spiking neurons and bistable synapses with spike-timing dependent plasticity. *J. Neural Network, IEEE Transactions on.*, 2006, 17(1): 211-221.
- [41] T. Yu, G. Cauwenberghs. Analog VLSI Biophysical Neurons and Synapses With Programmable Membrane Channel Kinetics. *J. Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on.*, 2010, 4(3): 139-148.

- [42] R. C. Malenka, R. A. Nicoll. Long-term potentiation-a decade of progress? J. Science., 1999, 285(5435): 1870-1874.
- [43] M. Saggar, T. Mericli, S. Andoni, et al. System Identification for the Hodgkin-Huxley Model using Artificial Neural Networks. J. Neural Networks., 2007, 18(8): 2239-2244.

## 个人简历

林凌鹏，男，汉族，1986年5月13日生。

2004年9月～2008年6月，就读于西南科技大学信息工程学院通信工程专业，获工学学士学位。

2009年9月～2012年6月，就读于电子科技大学通信与信息工程学院信息与通信工程专业，攻读硕士学位。

## 攻读硕士学位期间的研究成果及获奖情况

### 参加的科研项目：

2010 年 3 月至 2010 年 7 月，国内合作研究项目：SATA2.0 硬盘加解密芯片的设计。

2010 年 8 月至今，国家自然科学基金：青年科学基金项目（61006027）。

### 发表、录用的论文：

- [S1] 林凌鹏，林水生，黄乐天，刘培龙. 动态 STDP 突触系统模型设计与验证，系统仿真学报(已发表，中文核心期刊)，2011 年第 10 期第 23 卷.
- [S2] 林凌鹏，林水生，刘培龙，黄乐天. STDP 突触的双输入信号动力学模型研究. 计算机应用研究(已发表，中文核心期刊)，2012 年第 4 期第 29 卷.

### 研究生阶段获奖情况：

2009 年 9 月至 2010 年 7 月，电子科技大学研究生二等奖学金。

2010 年 9 月至 2011 年 7 月，电子科技大学研究生三等奖学金。

2010 年 9 月至 2011 年 7 月，电子科技大学优秀学生干部奖。

2011 年 9 月至 2012 年 7 月，电子科技大学研究生一等奖学金，获优秀研究生称号。