计算神经科学 罗中泉 台湾清华大学

Week 1.

computational neuroscience

① 1. 人脑和电脑有什么不同？

Similarities: Memory　Working memory (短期记忆)

work in both binary and analog (类比) ← 台湾 analog 译"类比"

郑土 analog 译"模拟"

(神经元语 峰值) 可看成0-1组合

Differences: not so accurate　Psychology

Accurate.　highly plastic.

Non-plastic　highly robust　fMRI ← Cognitive science

Vulnerable to failures of components EEG

Scales:

离子通道 ⇒ 信号的产生和传递 ⇒ 神经元网络 ⇒ 脑部分区 ⇒ 行为

molecular Biology ──→　Neurobiology ──→

Why ? ╱ fundamental. 验证神经…原理

　　　 ╲ Application (完善脑机接口的神经系统功能)

② Membrane potential and Nernst equation.

action potentials (spikes) 神经冲动

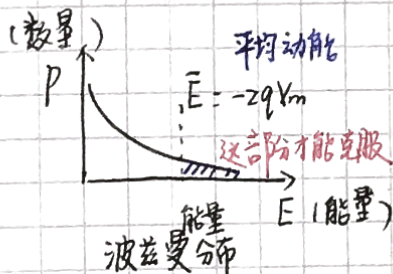离子通道 ╱ active ion pump (主动) 维持离子浓度差

　　　　 ╲ passive ion channel

膜电位计算 一般里面减去外面

离子动能 $E \propto k_bT$.

离子动能能否克服电势能

can't	E	<	$-zqV_m$
Equilibrium state	E	=	$-zqV_m$
can.	E	>	$-zqV_m$

$P = A \cdot e^{-E/k_bT}$

(数量)

平均动能

$\bar{E} = -zqV_m$

这部分才能克服

$$\frac{\int_{E=-zqV_m}^{\infty} P(E)\,dE}{\int_0^{\infty} P(E)\,dE} = e^{zqV_m/k_bT}$$

含义: 可以从细胞内流向细胞外的离子比例.

波兹曼筛

能克服电位差的部分才可以流出

inside ──→ outside　$P[Ion]_{in} \cdot e^{zqV_m/k_bT}$

离子流入

外面电位 > 里面电位　outside ──→ inside　$P[Ion]_{out} \times 100\%$

不需要克服电位差

达到平衡: $P[Ion]_{in} \cdot e^{zqV_m/k_bT} = P[Ion]_{out}$

$[Ion]_{out} = [Ion]_{in} \cdot e^{zFV_e/RT}$

F: 法拉第常数

R: 热力学常数

Ve 指平衡时的膜电位

Nernst Equation

$$V_e = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{[Ion]_{out}}{[Ion]_{in}}\right)$$

$V_e > 0$ if $[Ion]_{out} > [Ion]_{in}$
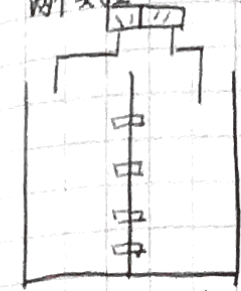
$V_e < 0$ if $[Ion]_{out} < [Ion]_{in}$

什么是膜电位?
膜电位如何产生?
离子进出如何改变膜电位?

(0₂) Goldman equation and Leaky integrade-and-fire model LFI model

两个实验

Initially $V=0$

① 两边初取论离子浓度相同

② $V = -58mV$ 时 不再变化

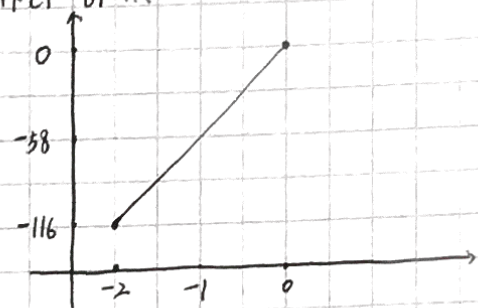② 膜电位认为是左边减去右边

1mM KCl   1mM KCl
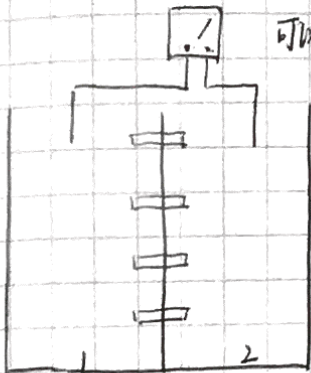
(1)

⇓ then

改变左边床欲论离子浓度   eg. 10mM KCl or ...

横轴: $\log \frac{[K^+]_{右}}{[K^+]_{左}}$ 纵轴: 平衡时膜电位

斜率含义? (在在一个转化系数. $\log$ 与 $\ln$ 之间的)

可以施加电压

从左到右离子流量

inside → outside $K[Ion]_{in} \cdot e^{zqV_m/k_BT}$
（浓度)

outside → inside $K[Ion]_{out} = K[Ion]_{in} \cdot e^{zqV_e/k_BT}$

10mM KCl   (2)   1mM KCl
   1   2

[Graph (1).a showing axis with values 0, -58, -116 on vertical and -2, -1, 0 on horizontal]

(1).a

[Graph (2).a with axis labeled (mV), values -116, -58, 0 on horizontal]

$K^+: 1 \to 2$
平衡. 没有外加电压
流动
施加 $-58mV$ 电压. K^+ 达到平衡
施加 $-116mV$ 电压 $K^+: 2 \to 1$

施加电压 U_{21}

(2).a
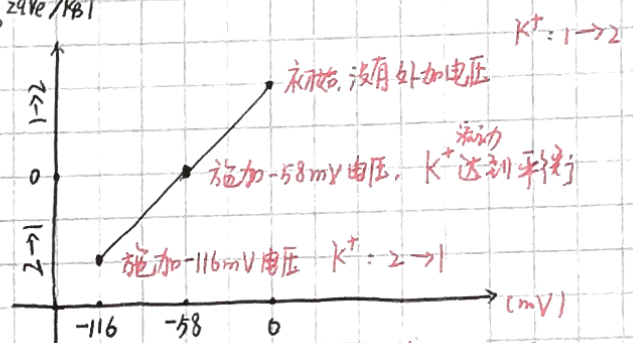
Equilibrium potential (reversal potential)

Summary
实验一-得到平衡电位为 $-58mV$

当细胞膜电位差 $> -58mV$ $1 \to 2$

               $< -58mV$ $2 \to 1$

实验二. 结论如 (2)a.

(03) (2) leaky 脂质　　　绝缘体 → 视作电容.

神经细胞 → RC电路.

P: 通透率

Goldman equation: $V_e = \dfrac{RT}{zF} \ln\left(\dfrac{P_k[K]_{out} + P_{Na}[Na]_{out} + P_{Cl}[Cl]_{out}}{P_k[K]_{in} + P_{Na}[Na]_{in} + P_{Cl}[Cl]_{in}}\right)$

考虑多种离子的model

欧姆定律: $V = IR$　　　$I = \dfrac{1}{R}V = gV$

电位差减去 reverse potential

$I_{ion} = g_{ion}(V - E_k)$ → Reverse potential $= V_m$

$C = \dfrac{Q}{V}$　　　$CV = Q$　　　$\dfrac{C\,dv}{dt} = \dfrac{dQ}{dt} = I$

描述细胞膜电特性的方程　　→ 由膜内膜外离子浓度差决定

$C\,dv/dt = -\sum g_i(V - E_i) + I$

实验外加电流
上流神经元作用电位输入造成的突触电流

细胞膜电容值　　$= -g_{Na}(V-E_{Na}) - g_{ca}(V-E_{ca}) - g_K(V-E_k) - g_{cl}(V-E_{cl}) - \cdots + I$ 其他电流

Leaky integrate-and-fire model

(04) (3) 为什么演化成这样的 Solution? (膜内外 离子浓度差)
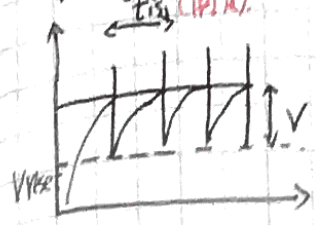

工程类比、
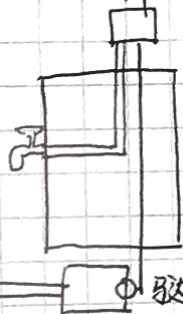
水打到最高的水塔,再分送给自来水

？

1. 储存水
2. 水压稳定 水龙头反应迅速

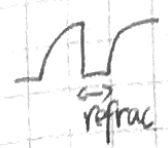缺点是耗费更多能量

LIF - Firing model

firing rate (每秒的 spike)

$r_{ist} = \dfrac{1}{t_{isi}}$

t_{isi} (间隔)

$V_{threshold}$

$V = E_L + I_e/g_L + (V_o - (E_L + I_e/g_L))\exp(-t'/\tau_m)^t$

移项、两边取 ln

$r_{ist} = \left(\tau_m \cdot \ln\left(\dfrac{I_e/g_L + E_L - V_{reset}}{I_e/g_L + E_L - V_{threshold}}\right)\right)^{-1}$

refrac

$= \left(\tau_m \cdot \ln\dfrac{E' - V_{reset}}{E' - V_{th}}\right)^{-1}$ E' 新的 reversal potential

$= (\tau_m \ln(1+z))^{-1}$ $z = \dfrac{V_{th} - V_{reset}}{E' - V_{th}}$

注入电流很大时. z 很小.

$\ln(1+z) \approx z$ (z 很小的时候)

$r_{ist} = (\tau_m \cdot z)^{-1} = \dfrac{E' - V_{th}}{\tau_m(V_{th} - V_{reset})}$ $E' = E_L + I_e/g_L$

电流够大时. $r_{ist} \sim I_e$. 发放率正比于输入电流

$200 \sim 300$ spikes/second 生物体内非常大的发放率

考虑 refractory period. $r = \dfrac{1}{t_{ist} + \tau_{refrac}} \approx \dfrac{1}{t_{refrac}}$ (large E') for

$\dfrac{1}{2ms} \to 500$ spike/s

No leaky term
$C \cdot \dfrac{dv}{dt} = I$.

Leaky I&F = (LIF) $-60 \sim 70 mV$ 相对
$C \cdot \dfrac{dv}{dt} = -g_L(V - E_L) + I = -g_L V + I$
$\qquad\qquad\qquad\qquad -70 mV$

绝对值不重要. 相对值更有意义

Synaptic input

膜电位改变
状态方程
计算 r_{ist} (firing rate)

Week 2 Synapes and channel dynamics

下一个 neuron 如何接收?

$$\text{Synapse}\begin{cases} \text{electronic (Gap junction) 只需有电位差. 不 needs action potential)} \\ \quad \text{presynaptic neuron} \\ \quad \text{postsynaptic neuron} \\ \text{chemicLe (一定要有 action potential)} \quad \text{vesicle 【囊泡回收】} \end{cases}$$

neural transmitter releasing 的 probability

$$P = P_s \cdot P_d \quad P: \begin{cases} \text{Pre-synaptic.} \\ \text{Post-Synaptic: probability of receptor activation} \end{cases}$$

chemical synapse. ionotropic and metabotropic

$$\text{Ligand-gated ion channels (速度快)} \quad C \cdot dV/dt = -g_L(V-E_L) + I \quad \text{注入上游讯号}$$
$$(I = I_{sym} = -g_s(V-E_s) = -\overline{g_s}\, P\,(V-E_s))$$

↳ channel 打开的机率 %. $P \in [0,1]$

G-protein-coupled-receptors (速度慢) $C \cdot dV/dt = -g_L(V-E_L) = -\overline{g_s}\, P\,(V-E_s)$

Post-synaptic: $\dfrac{dP_s}{dt} = \underset{\text{打开机率}}{\alpha_s}(1-P_s) - \underset{\text{关闭机率}}{\beta_s P_s}$ P_s 动态方程 $\dfrac{dP}{dt} = \dfrac{0-P_s}{\tau_d} - \dfrac{P_s}{\tau_\beta}$

$\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad x \text{ 还没打开的}\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad \alpha_s = \dfrac{1}{\tau_d}$

(如何描述动态系统) α_s 与环境有关

gating variable $\alpha \gg \beta$ (so α dominate)

$$\longrightarrow P_s(t) = 1 + (P_s(0)-1)\cdot e^{-t/\tau_d}. \quad (\tau_d = \tfrac{1}{\alpha_s}). \quad for\ \alpha\ t \leq T$$

$\tau_1 \gg \tau_2$

neuron transmitter 消失时 α 越大, τ 越小

$$\dfrac{dP}{dt} = \alpha_s(1-P_s) - \beta_s P_s$$
$$\Downarrow 0.$$

$$P_s(T) = P_s(T)\exp(-(t-T)/\tau_\beta) \quad \tau_1=100,\ \tau_2=10.$$

$\tau_r : $ rise time $= \dfrac{\tau_1 \tau_2}{\tau_1-\tau_2} \sim \tau_2$ ($\tau_1 > \tau_2$)

$\tau_\beta : $ fall time τ_1

T : peak time $T = \tau_r \ln(\tau_1/\tau_2)$

Current $\wedge$ $\tau_1=100\ \tau_2=50$ $\tau_d = -1ms$ $\tau_\beta = -6.67ms$

time   t
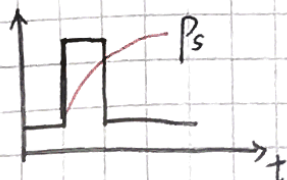
用 MATLAB 画出来.
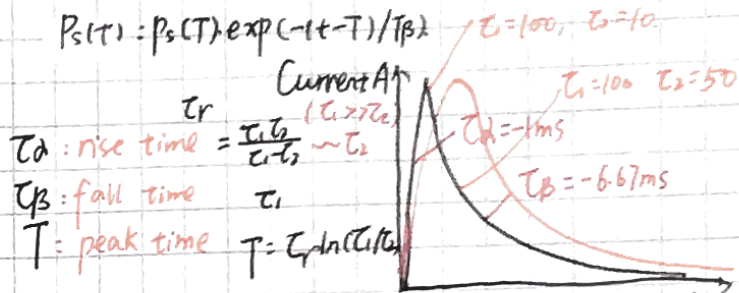
More elegant expression:

Two-exponential function.

$$P_s = B\cdot(e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2}) \quad B = \dfrac{1}{(\tau_2/\tau_1)^{\tau_r/\tau_1} - (\tau_2/\tau_1)^{\tau_r/\tau_2}}$$

(为归一化)

思想:找到数学模型后 进行简化. 注意 $\begin{cases} \text{前提是什么?} \\ \text{limitation.} \end{cases}$

if $\tau_i = \tau_s = \tau_s$

| Alpha function |

$P_s = \frac{t}{\tau_s} \exp(1 - \frac{t}{\tau_s}) = \frac{t}{\tau_s} e^{1 - t/\tau_s}$　　在生物中双测到的 Rise Time 都引常快

peak time = fall time = τ_s　　　peak time (1ms 内)

	AMPA	GABA$_A$	NMDA
Rise Time	--	0.3 ms	1.5 ms
Fall time	5.26 ms	5.6 ms	152 ms

Glutamate　　　　GABA　　　　Glutamate
(兴奋型)　　　　(抑制型)　　　G_{NMDA}　　　　　　　　　　镁离子浓度
Mg^{2+}

NMDA: ⊣◖Ⅰ◗⊢　　被 Mg^{2+} 阻挡
　　　　　　　　　NMDA receptor
　　　　　　　　　{ Glutamate finding.
　　　　　　　　　　Mg^{2+} removal
　　　　　化简
Summary:　　two-e ⟶ Alpha. (知道道/表示)　　　并非实验结果
　　　　　AMPA. GABA NMDA 不能随便使用)　　是用 MATLAB 画公式的
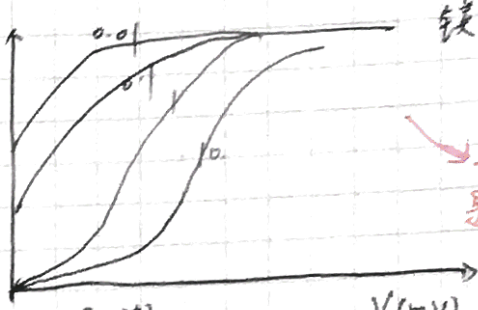
$G_{NMDA} = \left(1 + \frac{[Mg^{2+}]}{1.57 mM} \exp(-V/16.13 mV)\right)^{-1}$

Part 08. Synaptic Input

兴奋　　　抑制
excite　　inhibit

$C \cdot \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) \pm g(V - E)$　　永远都是正
　　　　　　　　　　　　兴奋或抑制影响后面这段

$C \cdot dv/dt = -g_L(V - E_L) - \bar{g_s} P(V - E_s)$　　　　　V在 -70~+10mV

$E_{AMPA} = E_{NMDA} \approx 0 mV$　　对 Na^+、K^+、Ca^{2+} 有通透性　$-\bar{g_s}P(V-0)$ 比较为正 (造成膜电位上升) 兴奋型

$E_{GABA} \approx -60 mV$　　对 Cl^- 有通透性　　$-\bar{g_s}P(V+60)$ 此项通常 造成膜电位下降 / 抑制型
　　　　　　　　　　　　　　　　　　-70 ~ -50
　　　　reversal potential　Vs typical potential [决定兴奋 or 抑制]

EPSP: Exitotory post-synaptic potential

IPSP: Inhibitory post-synaptic potential

Leaky laF　$C \cdot \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + I$

Synaptic input　　　Current based　　　　　　Conductance based.
　　　　　　　(g_s 代表 current)

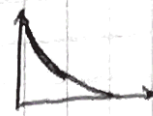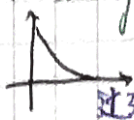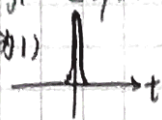|	Current based		Conductance based
Delta current	$I = \bar{g_s} \delta(t - t')$		$I = \bar{g_s}(V - E_s) \delta(t - t')$
Single exponential	$I = \bar{g_s} e^{(t - t')/\tau}$	指数下降	$I = \bar{g_s}(V - E_s) e^{(t - t')/\tau}$
Two exponential	$I = \bar{g_s} B(e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2})$		$I = \bar{g_s}(V - E_s) B(e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}})$
Alpha current	$I = \bar{g_s} \cdot \frac{t}{\tau_s} e^{(1 - t/\tau_s)}$		$I = \bar{g_s}(V - E_s) \cdot \frac{t}{\tau_s} e^{(1 - t/\tau_s)}$

Alternative Ways to express the synaptic dynamics

$$\frac{C dV_i}{dt} = -g_L(V_i - t_L) + I_{ij} = -g_L(V_i - E_L) + g_{ij} S_{ij}(V_i - E_s)$$

另个神经元
从第i个到第j个神经元

$$\frac{dS_{ij}}{dt} = -\frac{S_{ij}}{\tau_{decay}} + \sum_t \delta(t - t_j^{sp}) \quad \text{For single exponential decay}$$

单位冲激 (在某个 t_j 加1)

右边
过了 t, 第一项 加0, 然后指数 decay 下来.

$$\begin{cases} \frac{dS_{ij}}{dt} = -\frac{S_{ij}}{\tau_{decay}} + \alpha x_j(t) & \text{Spike} \uparrow \\ \frac{dx_j(t)}{dt} = -\frac{x_j(t)}{\tau_{rise}} + \sum_t \delta(t - t_j) \end{cases}$$

(比较慢)
(非徐增)

For two-exponential (rise + decay)

快的rise
慢的decay
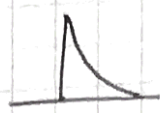
Summary : 什么决定 兴奋性或抑制性
不是跌为0, 而是 Reversal potential Vs typical potential (截至幅度)
什么样的 neuron transmitter 和它 channel 的 种类 (生物角度)
Synapse 多小但每个需要一个 Differential equation 来描述
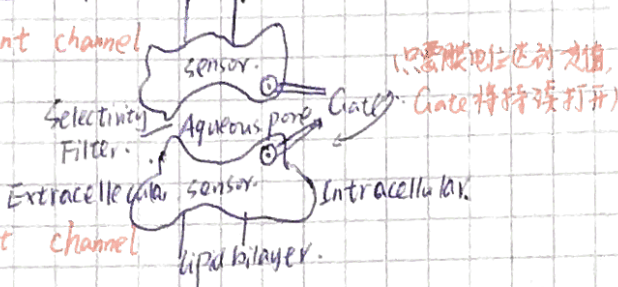
Hodgkin - Huxley model — the dynamics of channels

Part 09

离子通道的开闭 (membrane potential、一些化学物质)

channel
{ persistent channel
  Transient channel }

(只要膜电位达到足值, Gate 将持续续打开)

Selectivity Filter.
Aqueous pore (Gate)
Extracellular sensor.
Intracellular.
lipid bilayer.
sensor.

Activation gate
可活动力结构
Inactivation gate

3种状态
{ ① gate 关闭 Deactivated
  ② 膜电位上升, gate打开 activated
  ③ 可以让离子通过的时间相对短暂 }

Activation gate仍打开, 但 inactivation gate
堵住
inactivated

subunit

n : (一个 subunit 打开的概率) (n depends on membrane potential)

$P_k = n^k$ (一个 Ion channel 有 k 个 sub unit) 前提是 k 个 sub unit 相互独立.

类似 synapse 的模型   让下降

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n$$
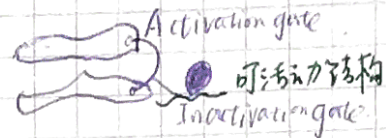
来打开的打开   打开的关闭
与 membrane β membrane
potential 有关   让n上升   potential 有关

Alan Lloyd Hodgkin   **Sir Andrew Huxley**

测量神经电生理   把细胞膜固定在固定电位

Synaptic channel   Ion Channel
neuron transmitter   membrane potential

Activation 的方式不同