

视动反应中PF-PC突触钙级联机制： 物质状态预测

陈彦东

五邑大学，电子与信息工程学院，广东 江门

收稿日期：2024年6月17日；录用日期：2024年7月10日；发布日期：2024年7月17日

摘要

小脑的运动学习记忆所涉及的PF-PC突触权重变化被称为钙级联机制，这种机制利用化学受体磷酸化和去磷酸化的动态调节作用来模拟突触权重的变化。鉴于钙级联涉及多种化学物质组成的复杂动力学系统，在计算刺激信号是随机输入的视动反应时耗时较大，本文创新地采用与常微分方程性质相似的长短期记忆网络来预测短周期连续状态序列，从而在保证准确性的同时，有效减少了计算成本。不仅对小脑运动学习记忆形成有着理论意义，而且为小脑控制器提供工程上的应用价值。

关键词

运动记忆，钙级联，IP₃，CaMKII

Calcium Cascade of PF-PC Synapses in Optokinetic Response: Prediction of Material State

Yandong Chen

Academy of Electronic and Information Engineering, Wuyi University, Jiangmen Guangdong

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 10th, 2024; published: Jul. 17th, 2024

Abstract

The change of PF-PC synaptic weight involved in cerebellar motor learning and memory is called calcium cascade. This mechanism uses the dynamic regulation of chemical receptor phosphorylation and dephosphorylation to simulate the change of synaptic weight. Since the calcium cascade

involves a complex dynamic system composed of a variety of chemicals, it takes a lot of time to calculate the optokinetic response when the stimulus signal is random input. In this paper, the short-term and long-term memory network with similar properties to ordinary differential equations is innovatively used to predict the short-term continuous state sequence, so as to ensure the accuracy and effectively reduce the computational cost. It not only has theoretical significance for the formation of cerebellar motor learning and memory, but also provides engineering application value for cerebellar controller.

Keywords

Motor Memory, Calcium Cascade, IP₃, CaMKII

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在小脑皮质中, 平行纤维与浦肯野细胞间的突触连接强度变化, 如长时程抑制和增强, 对小脑学习至关重要。小脑长时程抑制(Long-Term Depression, LTD)发生在平行纤维和攀缘纤维同时刺激浦肯野细胞时, 导致突触后钙离子浓度升高, 突触效能减弱[1] [2]。这一过程的关键在于钙离子和肌醇 1,4,5-三磷酸(IP₃)共同激活 IP₃受体钙释放门控通道[3]。相反, 长时程增强(Long-Term Potentiation, LTP)则增加兴奋性突触权重, 通常发生在单独激活平行纤维时, 此时 IP₃受体通道未激活。LTP 与 LTD 在小脑突触中需保持平衡, 以支持运动学习的灵活性和逆转。

在海马体等结构中, 平行纤维介导的 LTP 通过特定的生化机制实现。蛋白质磷酸酶对 AMPA 受体的去磷酸化作用增强突触传递效率, 形成记忆痕迹。有研究指出诱发 LTP 的是钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)与 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)亚单位 2B (GluN2B)的结构性结合[4]。CaMKII 有两种类型分别是 α CaMKII 和 β CaMKII。 α CaMKII 通过突触传输介导的钙内流被激活, 其随后的磷酸化在突触可塑性中起到核心作用[5]。而 LTD 则涉及 AMPA 受体的磷酸化和内吞作用, 降低突触传递强度。这两种机制共同构成神经网络中学习与记忆的基础。

当平行纤维(Parallel Fiber, PF)激活先于攀缘纤维(Climbing fiber, CF)激活 50~200 ms 时, 在平行纤维-浦肯野细胞(Parallel fibers-Purkinje cells, PF-PC)突触处诱导小脑长时程抑制所必需的大 Ca²⁺信号, 这与小脑学习理论一致。然而, 大的 Ca²⁺信号和/或 LTD 也可以通过单独的大规模 PF 刺激或通过笼状 Ca²⁺或 IP₃的光解来诱导[6]。IP₃水平和钙离子动力学精确调控突触可塑性。此外, CaMKII 作为钙信号系统的关键介质, 参与介导小脑中的突触可塑性, 促进学习。尽管突触后可塑性的信号通路已得到广泛研究, 但多个生化通路如何共同影响双向可塑性仍需进一步探索。

尽管 β CaMKII 在小脑内表达丰富, 其在学习过程中的精确功能和机制尚待深入挖掘。利用基因敲除技术, 科学家成功培育了 β CaMKII 缺陷的小鼠, 为探索该蛋白在 PC 突触可塑性中的作用提供了宝贵工具。研究表明, β CaMKII 对 PF-PC 突触的可塑性变化具有关键作用。正常情况下, PF-PC 突触可响应特定刺激产生 LTD, 优化运动学习。然而, 在 β CaMKII 缺失的小鼠中, 原本应诱发 LTD 的刺激却导致了 LTP, 突显了 β CaMKII 在维持正常 LTD 中的重要性[7] [8]。但这一转变背后的生化机制仍不清楚。

Woerden 等人[9]推测, α CaMKII 与 β CaMKII 间的生化差异可能是可塑性方向转换的关键。 β CaMKII

独特的 F-actin 结合能力可能使其与 AMPA 受体磷酸化过程相隔离。Pinto [10]等人进一步通过数学模型深入剖析了这一过程，揭示了 F-actin 与 β CaMKII 的相互作用如何精确调控 PF-PC 突触的可塑性方向。这一动态调控系统不仅影响长时程抑制或增强的发生，更对小脑神经网络的整体活动状态起着微调作用。通过不断的研究与探索，我们有望更加清晰地揭示 β CaMKII 在小脑学习中的核心作用及其精确调控机制。

2. 实现方法

2.1. PF-PC 钙级联通路

钙级联通路结构如图 1 分成四个部分，一是平行纤维刺激诱导产生 IP_3 ， IP_3 打开内质网的 IP_3R 介导的门控通道；二是通过攀缘纤维的激活，引发浦肯野细胞膜的去极化反应， Ca^{2+} 流入浦肯野细胞的突触棘部；三是 Ca_4CaM 参与 CaMKII 活跃化的化学反应，使得 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 磷酸化 (如梯形区域所示)；四是 Ca_4CaM 参与蛋白磷酸酶 2B (PP2B) 的转化，促进 AMPAR 的去磷酸化 (如椭圆区域所示)。决定磷酸化还是去磷酸化的关键在于作为钙库的内质网有无通过 IP_3R 门控通道释放大量的钙，把打开 IP_3R 门控通道比作化学反应，那么 IP_3 是催化剂，减少“化学反应”所需的“活化能”，即浦肯野细胞树突中的 Ca^{2+} 。

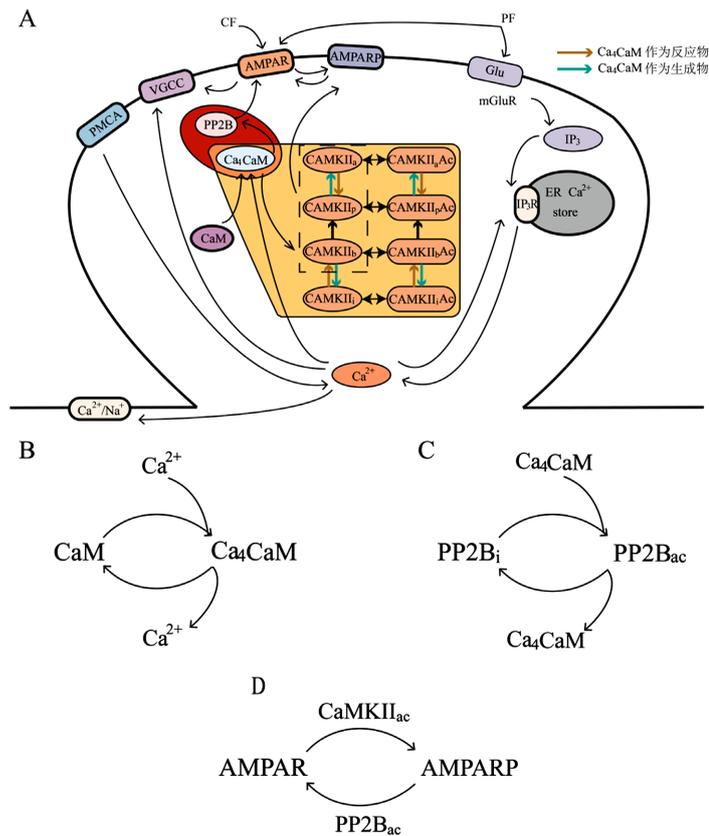


Figure 1. Molecular pathways of synaptic plasticity in Purkinje cells
图 1. 浦肯野细胞突触可塑性的分子通路

对于长时程抑制，PF 刺激的去向分成 mGluR 通路和 AMPAR 通路。在代谢型谷氨酸受体(mGluR)通路中，PF 末端释放谷氨酸(Glu)刺激 mGluR，诱导质膜内肌醇磷脂(磷酸肌醇)水解产生 IP_3 ， IP_3 扩散到细胞质基质中；而在 AMPAR 通路中，平行纤维的刺激触发 AMPAR 激活，导致去极化并开启电压门控

Ca 通道(VGCC)通道, Ca^{2+} 流入胞质溶胶。PF 刺激后紧接着 CF 刺激产生去极化, 打开 VGCC 通道 Ca^{2+} 内流进入浦肯野细胞树突棘。在 IP_3 的帮助下 Ca^{2+} 的量已经达到打开 IP_3 受体钙门控通道的阈值, 大量的 Ca^{2+} 被释放出来, 与 CaM 结合成 Ca_4CaM 后, 促进 CaMKII 转为激活状态导致 AMPAR 磷酸化。CaMKII 有四种状态, 依次是抑制、绑定、磷酸化和自激活。尽管这四种状态均有可能与肌动蛋白相互作用, 但只有绑定、磷酸化和自激活三种状态可以促进 AMPAR 的磷酸化反应, 如虚线框所示[10]。图中褐色箭头代表在 CaMKII 的状态切换中, Ca_4CaM 作为反应物, 绿色箭头代表 Ca_4CaM 作为生成物。

对于长时程增强, PF 刺激的去向相同, 但由于缺乏后续的 CF 刺激, 进入浦肯野细胞树突棘的 Ca^{2+} 没有达到 IP_3R 通道的打开阈值, 这些少量的钙参与 Ca_4CaM 介导的 PP2B 的激活, 促进 AMAPR 去磷酸化。

2.2. 钙级联通路通信机制

参考 Pinto [10]的动力学模型, CaMKII 存在以下质量守恒关系, 这里使用 Pinto 的简化表达以及符号, CaMKII 用 W 表示, $[\]$ 代表括号内物质的浓度, 相关参数参照表 1:

$$[W_i] = [W_{\text{tot}}] - [W_b] - [W_p] - [W_a] - [W_i\text{Ac}] - [W_b\text{Ac}] - [W_p\text{Ac}] - [W_a\text{Ac}] \quad (1)$$

其中 W_{tot} 代表 CaMKII 的总浓度。 CaMKII_b 和 $\text{CaMKII}_{b\text{Ac}}$ 分别磷酸化成 CaMKII_p 和 $\text{CaMKII}_{p\text{Ac}}$ 的浓度变化率计算如下:

$$V_a = \frac{K_a (c_b [W_b])^2 + (c_b [W_b])(c_p [W_p]) + (c_b [W_b])(c_a [W_a])}{[W_{\text{tot}}]^2} \quad (2)$$

其中 c_b 、 c_p 和 c_a 是与每个活动状态的激酶活性成比例的加权因子。 K_a 是经验立方函数, 用来模拟相邻的自磷酸化, K_a 的计算如下:

$$K_a = K'_a (aT_a + bT_a^2 + cT_a^3) \quad (3)$$

其中 CaMKII 自磷酸化的现象速率为 K'_a , a , b 和 c 为调整参数, T_a 为活跃 CaMKII 的总比例:

$$T_a = \frac{[W_b] + [W_p] + [W_a]}{[W_{\text{tot}}]} \quad (4)$$

W_b 、 W_p 和 W_a 的浓度变化率计算如下:

$$\begin{aligned} \frac{d[W_b]}{dt} = & -V_a [W_{\text{tot}}] + k_{ib} [W_i][\text{Ca}_4\text{CaM}] - k_{bi} [W_b] \cdots \\ & + k_{bacb} [W_b\text{Ac}] - k_{bbac} [W_b][\text{Ac}] - k_{fphos} [W_b][\text{AMPAR}] \cdots \\ & + (k_{bphos} + k_{actphos}) [W_b\text{AMPAR}] \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[W_p]}{dt} = & -V_a [W_{\text{tot}}] + k_{ap} [W_p][\text{Ca}_4\text{CaM}] - k_{pa} [W_p] \cdots \\ & + k_{pacp} [W_p\text{Ac}] - k_{ppac} [W_p][\text{Ac}] - k_{fphos} [W_p][\text{AMPAR}] \cdots \\ & + (k_{kphos} + k_{kactphos}) [W_p\text{AMPAR}] \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[W_a]}{dt} = & -k_{ap} [W_p][\text{Ca}_4\text{CaM}] - k_{pa} [W_p] + k_{aaca} [W_a\text{Ac}] \cdots \\ & - k_{aaac} [W_p][\text{Ac}] - k_{fphos} [W_a][\text{AMPAR}] \cdots \\ & + (k_{kphos} + k_{kactphos}) [W_a\text{AMPAR}] \cdots - k_{dephos} [W_a] \end{aligned} \quad (7)$$

其中 $[W_b\text{AMPAR}]$ 、 $[W_p\text{AMPAR}]$ 和 $[W_a\text{AMPAR}]$ 分别是与 AMPAR 结合的 W_b 、 W_p 和 W_a 的浓度。此外 CaMKII 亚基可以通过相邻的活性 Ac 绑定亚基磷酸化生成 $W_b\text{Ac}$ 、 $W_p\text{Ac}$ 和 $W_a\text{Ac}$ 。

与 Ac 结合的 CaMKII 亚基的自磷酸化率 V_{ac} 是如下：

$$V_{ac} = \frac{K_{ac} (c_b [W_b\text{Ac}])^2 + (c_b [W_b\text{Ac}]) (c_p [W_p\text{Ac}]) + (c_b [W_b\text{Ac}]) (c_a [W_a\text{Ac}])}{[W_{tot}]^2} \quad (8)$$

$$K_{ac} = K'_a (aT_{ac} + bT_{ac}^2 + cT_{ac}^3) \quad (9)$$

$$T_{ac} = \frac{[W_b\text{Ac}] + [W_p\text{Ac}] + [W_a\text{Ac}]}{[W_{tot}]} \quad (10)$$

$W_i\text{Ac}$ 、 $W_b\text{Ac}$ 、 $W_p\text{Ac}$ 和 $W_a\text{Ac}$ 的计算如下：

$$\frac{d[W_i\text{Ac}]}{dt} = -k_{iaci} [W_i\text{Ac}] + k_{iiaac} [W_i][\text{Ac}] + k_{baciaac} [W_b\text{Ac}] \dots - k_{iacbac} [W_i\text{Ac}][\text{Ca}_4\text{CaM}] \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[W_b\text{Ac}]}{dt} = & -V_{ac} [W_{tot}] + k_{iacbac} [W_i\text{Ac}][\text{Ca}_4\text{CaM}] + k_{bbac} [W_b][\text{Ac}] \dots \\ & -k_{baciaac} [W_b\text{Ac}] - k_{bacb} [W_b\text{Ac}] \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[W_p\text{Ac}]}{dt} = & -V_{ac} [W_{tot}] + k_{aacpa} [W_p\text{Ac}][\text{Ca}_4\text{CaM}] + k_{ppac} [W_p][\text{Ac}] \dots \\ & -k_{pacaac} [W_p\text{Ac}] - k_{pacp} [W_p\text{Ac}] \end{aligned} \quad (13)$$

$$\frac{d[W_a\text{Ac}]}{dt} = k_{aaca} [W_a\text{Ac}] + k_{aaac} [W_a][\text{Ac}] - k_{pacaac} [W_a\text{Ac}] - [W_a\text{Ac}][\text{Ca}_4\text{CaM}] \quad (14)$$

Ca_4CaM 除了能够活化 CaMKII 之外，还具有与 PP2B 的非活性形式(PP2B_i)相结合的能力。一旦结合，原本不活跃的磷酸酶随即被激活并转化为其活性形式 PP2B_{ac} 。 PP2B_{ac} 对于 AMPA 受体的去磷酸化起介导作用。 PP2B_i 和 PP2B_{ac} 浓度的时间演化为

$$\frac{d[\text{PP2B}_i]}{dt} = -k_{ppia} [\text{PP2B}_i][\text{Ca}_4\text{CaM}] + k_{ppai} [\text{PP2B}_{ac}] \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{PP2B}_{ac}]}{dt} = & k_{ppia} [\text{PP2B}_i][\text{Ca}_4\text{CaM}] - k_{ppai} [\text{PP2B}_{ac}] - k_{f_{dephos}} [\text{PP2B}_{ac}][\text{AMPAR}] \dots \\ & + (k_{b_{dephos}} + k_{act_{dephos}}) [\text{PP2B}_{ac}\text{AMPAR}] \end{aligned} \quad (16)$$

其中 $[\text{AMPAR}]$ 表示与磷酸化 AMPA 受体(AMPAR)结合的 PP2B_{ac} 的浓度。AMPA 受体(AMPAR)的计算如下：

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{AMPAR}]}{dt} = & -k_{f_{phos}} [W_b][\text{AMPAR}] + k_{b_{phos}} [W_b\text{AMPAR}] - k_{f_{phos}} [W_p][\text{AMPAR}] \dots \\ & + k_{b_{phos}} [W_p\text{AMPAR}] - k_{f_{phos}} [W_a][\text{AMPAR}] + k_{b_{phos}} [W_a\text{AMPAR}] \dots \\ & + k_{cat_{dephos}} [\text{PP2B}_{ac}\text{AMPAR}] \end{aligned} \quad (17)$$

其中 $W_b\text{AMPAR}$ 、 $W_p\text{AMPAR}$ 、 $W_a\text{AMPAR}$ 和 $\text{PP2B}_{ac}\text{AMPAR}$ 的浓度变化率计算如下：

$$\frac{d[W_b\text{AMPAR}]}{dt} = k_{f_{phos}} [W_b][\text{AMPAR}] - (k_{b_{phos}} + k_{cat_{phos}}) [W_b\text{AMPAR}] \quad (18)$$

$$\frac{d[W_p \text{AMPAR}]}{dt} = k_{f_{\text{phos}}} [W_p] [\text{AMPAR}] - (k_{b_{\text{phos}}} + k_{\text{cat}_{\text{phos}}}) [W_p \text{AMPAR}] \quad (19)$$

$$\frac{d[W_a \text{AMPAR}]}{dt} = k_{f_{\text{phos}}} [W_a] [\text{AMPAR}] - (k_{b_{\text{phos}}} + k_{\text{cat}_{\text{phos}}}) [W_a \text{AMPAR}] \quad (20)$$

$$\frac{d[\text{PP2B}_{ac} \text{AMPARP}]}{dt} = k_{f_{\text{dephos}}} [\text{PP2B}_{ac}] [\text{AMPARP}] - (k_{b_{\text{dephos}}} + k_{\text{cat}_{\text{dephos}}}) [\text{PP2B}_{ac} \text{AMPARP}] \quad (21)$$

AMPARP 的演化计算如下:

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{AMPARP}]}{dt} = & k_{\text{cat}_{\text{phos}}} [W_b \text{AMPARP}] + k_{\text{cat}_{\text{phos}}} [W_p \text{AMPARP}] + k_{\text{cat}_{\text{phos}}} [W_a \text{AMPARP}] \cdots \\ & - k_{f_{\text{dephos}}} [\text{PP2B}_{ac}] [\text{AMPARP}] + k_{b_{\text{dephos}}} [\text{PP2B}_{ac} \text{AMPARP}] \end{aligned} \quad (22)$$

长时程抑制和长时程增强诱导的协议涉及钙信号刺激, 钙的浓度变化如下:

$$\frac{d[\text{Ca}]}{dt} = -4k_{\text{on}} [\text{Ca}]^4 [\text{CaM}] + 4k_{\text{off}} [\text{Ca}_4 \text{CaM}] + \phi(t) - \kappa([\text{Ca}] - [\text{Ca}_{\text{min}}]) \quad (23)$$

$\phi(t) - \kappa([\text{Ca}] - [\text{Ca}_{\text{min}}])$ 描述了钙动力学模型的动态, 其中 $\phi(t)$ 表示每个最小时间(ms)的钙浓度输入, 其值来自输入表, κ 反映钙扩散、泵送、交换的转移率的术语, $[\text{Ca}_{\text{min}}]$ 是基底钙浓度。CaM 的时间演化为:

$$\frac{d[\text{CaM}]}{dt} = -k_{\text{on}} [\text{Ca}]^4 [\text{CaM}] + k_{\text{off}} [\text{Ca}_4 \text{CaM}] \quad (24)$$

四个钙离子与 CaM 的结合生成 $\text{Ca}_4 \text{CaM}$, 它的作用是激活 PP2B、 W_b 、 W_p 、 $W_b \text{Ac}$ 和 $W_p \text{Ac}$ 。表示 $\text{Ca}_4 \text{CaM}$ 浓度演化的方程为

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{Ca}_4 \text{CaM}]}{dt} = & k_{\text{on}} [\text{Ca}]^4 [\text{CaM}] - k_{\text{off}} [\text{Ca}_4 \text{CaM}] + k_{\text{ppai}} [\text{PP2B}_{ac}] \cdots \\ & - k_{\text{ib}} [W_i] [\text{Ca}_4 \text{CaM}] - k_{\text{ppia}} [\text{PP2B}_i] [\text{Ca}_4 \text{CaM}] + k_{\text{bi}} [W_b] + k_{\text{pa}} [W_p] \cdots \\ & - k_{\text{ap}} [W_a] [\text{Ca}_4 \text{CaM}] - k_{\text{iabac}} [W_i \text{Ac}] [\text{Ca}_4 \text{CaM}] + k_{\text{baciac}} [W_b \text{Ac}] \cdots \\ & + k_{\text{pacaac}} [W_p \text{Ac}] - k_{\text{aacpac}} [W_a \text{Ac}] [\text{Ca}_4 \text{CaM}] \end{aligned} \quad (25)$$

训练后每个 PF-PC 突触权重的计算如下:

$$w_n(\text{Per}) = w_0(\text{Per}) + w_0(\text{Per}) * ([\text{AMPAR}_n] - [\text{AMPAR}_0]) \quad (26)$$

其中 $w_n(\text{Per})$ 表示第 Per 个周期下第 n 个突触的权重, $[\text{AMAPR}_n]$ 表示第 n 个周期结束时 AMPAR 的浓度。

Table 1. Relevant kinetic parameters

表 1. 相关动力学参数

符号	意义	值
W_{tot}	非转基因小鼠的 CaMKII 总浓度	26uM
Ac	F-肌动蛋白总浓度	10 uM
Ca_{min}	Ca 基础浓度	0.045 uM
CaM	CaM 初始浓度	36 uM

续表

AMPAR	非磷酸化 AMPAR 初始浓度	0.5 uM
AMPARP	磷酸化 AMPAR 初始浓度	0.5 uM
PP2B _i	无活性 PP2B 初始浓度	26 uM
K' _a	CaMKII 自磷酸化速率	0.29/s
c _b	b 亚基型 CaMKII 激活系数	75%
c _p	p 亚基型 CaMKII 激活系数	100%
c _a	a 亚基型 CaMKII 激活系数	80%
a	拟合参数 a	0.5
b	拟合参数 b	1.956
c	拟合参数 c	-1.8
κ	Ca 移除速率	4000/s
k _{bi}	Ca ₄ CaM 与 W _b 的分离速率	0.2/s
k _{ib}	Ca ₄ CaM 与 W _i 的结合速率	10/(uM*s)
k _{ap}	Ca ₄ CaM 与 W _a 的结合速率	10/(uM*s)
k _{pa}	Ca ₄ CaM 与 W _p 的分离速率	0.004/s
k _{iacbac}	Ca ₄ CaM 与 W _i AC 的结合速率	10/(uM*s)
k _{baciac}	Ca ₄ CaM 与 W _b AC 的分离速率	1/s
k _{aacpac}	Ca ₄ CaM 与 W _a AC 的结合速率	10/(uM*s)
k _{pacaac}	Ca ₄ CaM 与 W _p AC 的分离速率	0.02/s
k _{dephos}	CaMKII 衰退速率	0.0005/s
k _{iiac}	F-肌动蛋白与 W _i 的结合速率	10/(uM*s)
k _{bbac}	F-肌动蛋白与 W _b 的结合速率	10/(uM*s)
k _{kppac}	F-肌动蛋白与 W _p 的结合速率	10/(uM*s)
k _{aaac}	F-肌动蛋白与 W _a 的结合速率	10/(uM*s)
k _{iaci}	F-肌动蛋白与 W _i AC 的分离速率	30.1/s
k _{bacb}	F-肌动蛋白与 W _b AC 的分离速率	150.5/s
k _{pacp}	F-肌动蛋白与 W _p AC 的分离速率	1505/s
k _{aaca}	F-肌动蛋白与 W _a AC 的分离速率	301/s
k _{ppia}	Ca ₄ CaM 与 PP2B _i 的结合速率	0.15/(uM*s)
k _{ppai}	Ca ₄ CaM 与 PP2B _{ac} 的分离速率	0.00042/s
k _{on}	Ca 与 CaM 的结合速率	2000/(uM ⁴ *s)

续表

k_{off}	Ca 与 CaM 的分离速率	$2.3 * 10^6/\text{s}$
k_{fphos}	CaMKII 磷酸化 AMPAR 的速率	$0.5/(\mu\text{M}\cdot\text{s})$
k_{bphos}		$72.283/\text{s}$
k_{catphos}		$6/\text{s}$
k_{fdephos}	PP2B 去磷酸化 AMPAR 的速率	$0.5/(\mu\text{M}\cdot\text{s})$
k_{bdephos}		$72.283/\text{s}$
$k_{\text{catdephos}}$		$6/\text{s}$

2.3. RNN 与 ODE 对比

钙级联动力学系统的求解涉及到常微分方程组(Ordinary Differential Equation, ODE)的计算,对于无法求出解析解的情况,通常人们使用欧拉法或龙格-库塔法求出数值解。ODE 的结构如下:

$$y'(t) = f(y(t), t) \quad (27)$$

欧拉法的算式如下:

$$y(t+h) = y(t) + hy'(t) \quad (28)$$

其中 h 是步长,步长越短求解越精确,但同时有耗时的问题。有研究指出[11],ODE 的欧拉解法实际上是循环神经网络(Recurrent Neural Network, RNN)的一个特例。在 RNN 中对于一个向量序列的输入 $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_t)$,输出时另一个序列 $(y_1, y_2, y_3, \dots, y_t)$,满足以下递归关系:

$$y_t = f(y_{t-1}, x_t, t) \quad (29)$$

式(28)中的 h 是离散变量,式(4)~(29)中的 t 是连续变量。在式(4)~(28)中以 h 为时间单位,记 $t = nh$, n 是整数,那么式(4)~(28)变成:

$$y((n+1)h) = y(nh) + hf(y(nh), nh) \quad (30)$$

此时(30)满足(29)的递归关系。实际上前向传播就是解 ODE(RNN 的预测过程),反向传播是推断 ODE 的参数(RNN 的训练过程)。

3. 实验与分析

3.1. 实验方案

以视动反应 (optokinetic eye movement response, OKR)实验作为例子,用该模型进行仿真,观察视动反应的运动学习记忆形成过程。刺激信号如图 2 所示,一次训练周期有 2000 ms,刺激信号和误差信号的脉冲数量分布符合正弦信号的频率,分别是 30 hz 和 3 hz,最后两者均在 2000 ms 时结束,这样的流程对应一次训练,共训练 200 周期。

3.2. 试验分析

为了方便观察 AMPAR 随训练次数和钙尖峰的变化,此处以延迟眨眼反射范式为例说明,周期仍为 2000 ms,输入和误差信号采用固定频率。输入信号从 200 ms 开始,1200 ms 结束,误差信号从 450 ms

开始,持续 30 ms。用范围在 0 到 30 μM 内的多个钙尖峰分别计算 200 周期后 AMPAR 的含量,通过插值得出不同训练次数和不同钙尖峰 AMPAR 的变化。

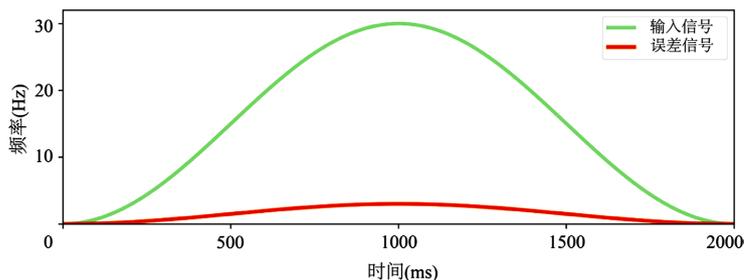


Figure 2. Stimulus signal of optokinetic eye movement response
图 2. 视动反射刺激信号

如图 3 所示,上部分图不同曲线代表了不同训练次数下 AMPAR 浓度随钙尖峰的变化,下部分图是不同钙尖峰下 AMPAR 浓度随训练次数的变化。上部分图中钙尖峰 0 到 2 μM 对 AMPAR 浓度几乎没有影响,因此认为该区间无可塑性;从 2 μM 开始,训练 30 次、100 次和 200 次后的 AMPAR 浓度都远远高于初始值,随着训练次数上升,AMPAR 浓度回到初始值时对应的钙尖峰从 12.2 μM 逐渐下降到 9.1 μM ,这几个从 2 μM 到不同钙尖峰结束值的区间分别是这几个不同训练次数曲线的 LTP 区间,然而训练 5 次后的曲线几乎无 LTP。LTP 区间后 AMPAR 浓度低于初始值,是 LTD 区间。因此可得出结论,在学习效果突显后,随着训练次数增加,可塑性方向转换的阈值逐渐下降。

下部分图中钙尖峰在 2 μM 和 6.3 μM 时, AMPAR 浓度随着训练次数上升。而从 8.3 μM 开始,浓度有下降趋势,到了 10 μM ,浓度在训练 110 次后低于初始值。之后随着钙尖峰上升,可塑性方向转换所需的训练次数越来越少。

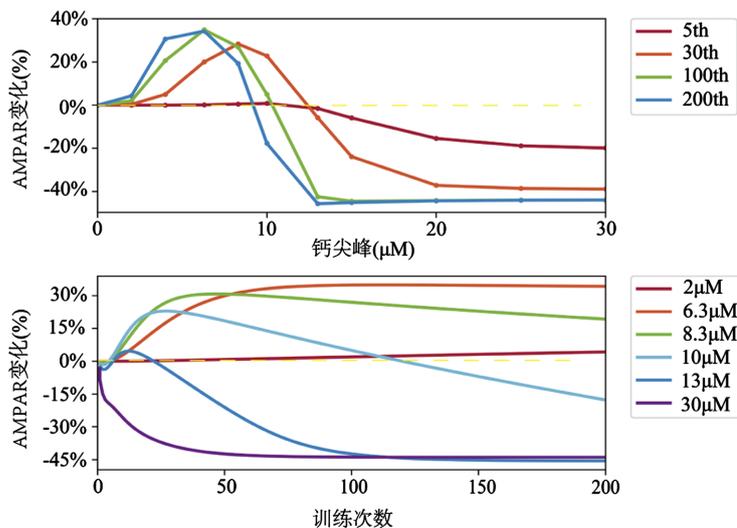


Figure 3. Changes of AMPAR with training times under different calcium spikes
图 3. AMPAR 在不同钙尖峰下随训练次数的变化

对于视动反应,本文使用优化了 RNN 结构的 seq2seq 进行预测。首先通过 TorchDiff 库的 odeint 求解器使用龙格-库塔法求解在第 11 次到第 18 次训练内 16 个平行纤维上的突触权重对应的钙级联动力学系统 18 种物质的量的变化,因此数据集时间长度是 16,000 ms,有 16 个样本和 18 种特征。通过小脑神

经元模型生成随机的时空活动序列和误差信号，计算出钙尖峰序列。之后取对应样本在第 1 次到第 9 次的状态变化作为 seq2seq 的训练集，在预处理阶段，由于所有特征均大于等于 0，且部分特征的数值数量级差异大，这部分特征先做对数化处理再进行归一化。外部输入通过钙尖峰序列查表得出每毫秒对应的钙信号。共训练 1000 次，loss 在 0.00376 处收敛。

图 4 从左到右分别是三条平行纤维对应的 AMPARP、AMPA 和 PP2B_i 变化，其中 AMPARP 和 AMPAR 的含量用百分比表示，PP2B 的量化单位是微摩尔(μM)，时间统一是 8 次训练总时长。其中同一种颜色的曲线表示来自同一条 PF，散点是对应曲线的预测值。

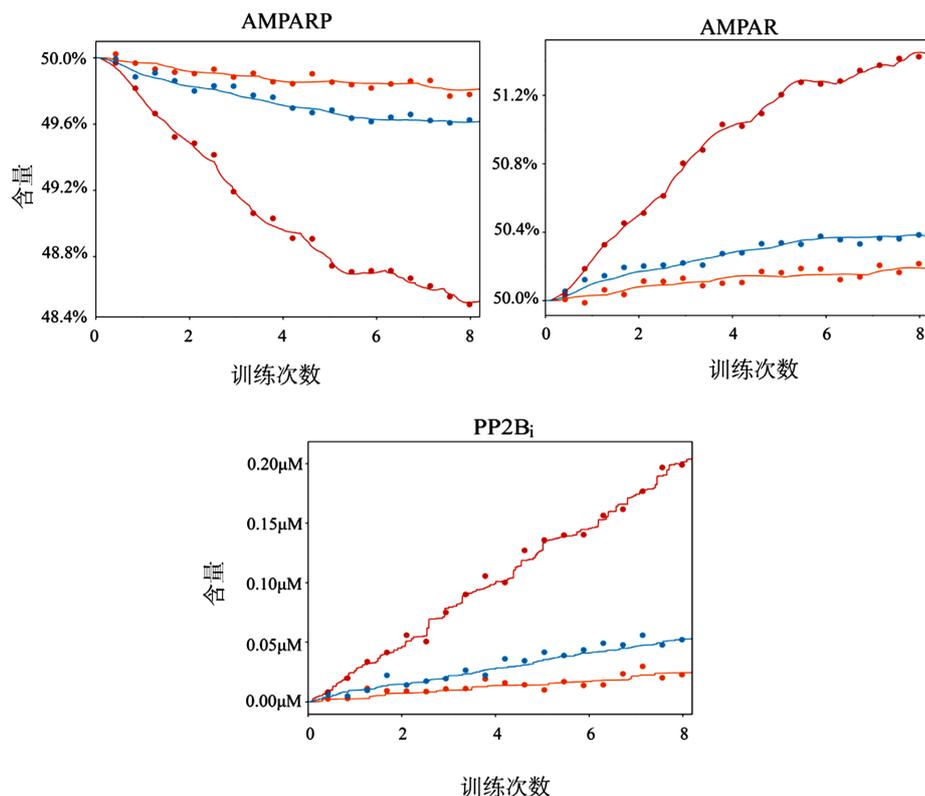


Figure 4. Changes of chemical molecular content with training

图 4. 化学分子含量随训练的变化

设定 AMPARP 和 AMPAR 起始值都是 50%，随着训练次数 AMPARP 含量上升，AMPA 下降，PP2B_i 呈上升趋势。红色样本的物质变化率较大，原因是这些样本来自不同的颗粒细胞簇，活跃细胞簇对应的动力学系统对外来的钙尖峰更为敏感。

AMPARP 和 AMPAR 在钙级联中互相转化，因此当误差信号紧接着输入信号时，会导致内质网的 IP₃ 受体门控通道的打开阈值暂时降低，在这个短暂的时间窗口由误差信号驱动释放在浦肯野细胞树突棘上的 Ca²⁺，能够与 CaM 相结合，形成 Ca₄CaM。接下来 Ca₄CaM 参与 CaMKII 自磷酸化从而导致 AMPAR 的磷酸化，形成 LTD。这时 Ca₄CaM 几乎没有参与由 PP2B_i 转化成 PP2B_{ac} 介导的 AMPAR 去磷酸化，LTP 受到抑制，PP2B_i 含量上升。

4. 讨论

使用 TorchDiff 库或 Scipy 库的微分方程求解器时，由于钙级联动力学系统状态方程的复杂性、高耦

合度，随着要计算的 PF 数增加，计算时长呈指数上升。求解器每算出 1 ms 的后状态量，需要更改作为外部输入的钙信号值才能计算下一毫秒的状态，另外方程组对精度的要求非常高，自适应步长求解器在每次计算下一毫秒的状态时的步长多达 80,000，除了迭代容易出现异常值外，还使得计算 10,000 条 PF 在一毫秒的耗时异常漫长。在 8G 显存的 NVIDIA 显卡使用 Torch 框架进行运算，计算一毫秒后状态耗时 6 分钟，若以训练 200 个周期为参考，耗时约 167 天。对于同样运算条件下的 seq2seq 网络，每个细胞状态代表 1 ms 的时长，通过 GPU 和多 Stream 的使用提速训练 200 个连续周期，耗时缩短到 18 小时，在预测少量连续周期时保持较高的精准度。

5. 结语

本文介绍了 PF-PF 钙级联通路以及相关动力学的通信机制。长时程增强和长时程抑制的背后是 AMPAR 的磷酸化和去磷酸化，其受到浦肯野细胞树突棘中钙离子含量影响。IP₃R 门控通道接收误差信号和输入信号分别诱导的钙刺激和 IP₃ 是打开内质网钙库的关键。

在动力学方程组的计算上对比 ODE 和 RNN 的相似性。RNN 的前向传播与解 ODE 的过程相同，RNN 的反向传播是推断 ODE 的参数然后。用 seq2seq 对动力学系统做短时预测，分析部分状态量的变化，系统的高耦合度是状态量此消彼长的原因。

最后讨论两种计算方式的优缺点，龙格 - 库塔法相对精准但耗时长，seq2seq 网络的耗时短但只能预测短连续周期的时间序列。

参考文献

- [1] Doi, T., Kuroda, S., Michikawa, T., *et al.* (2005) Inositol 1, 4, 5-Trisphosphate-Dependent Ca²⁺ Threshold Dynamics Detect Spike Timing in Cerebellar Purkinje Cells. *Journal of Neuroscience*, **25**, 950-961. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2727-04.2005>
- [2] Jang, D.C., Ryu, C., Chung, G., *et al.* (2023) mGluR1 Regulates the Interspike Interval Threshold for Dendritic Ca²⁺ Transients in the Cerebellar Purkinje Cells. *Experimental Neurobiology*, **32**, 83-90. <https://doi.org/10.5607/en22040>
- [3] Okubo, Y., Suzuki, J., Kanemaru, K., *et al.* (2015) Visualization of Ca²⁺ Filling Mechanisms upon Synaptic Inputs in the Endoplasmic Reticulum of Cerebellar Purkinje Cells. *Journal of Neuroscience*, **35**, 15837-15846.
- [4] Yasuda, R., Hayashi, Y. and Hell, J.W. (2022) CaMKII: A Central Molecular Organizer of Synaptic Plasticity, Learning and Memory. *Nature Reviews Neuroscience*, **23**, 666-682. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00624-2>
- [5] Lisman, J., Yasuda, R. and Raghavachari, S. (2012) Mechanisms of CaMKII Action in Long-Term Potentiation. *Nature Reviews Neuroscience*, **13**, 169-182. <https://doi.org/10.1038/nrn3192>
- [6] Lock, J.T. and Parker, I. (2020) IP₃ Mediated Global Ca²⁺ Signals Arise through Two Temporally and Spatially Distinct Modes of Ca²⁺ Release. *Elife*, **9**, e55008. <https://doi.org/10.7554/eLife.55008>
- [7] Lisman, J., Schulman, H. and Cline, H. (2002) The Molecular Basis of CaMKII Function in Synaptic and Behavioural Memory. *Nature Reviews Neuroscience*, **3**, 175-190. <https://doi.org/10.1038/nrn753>
- [8] Hansel, C., de Jeu, M., Belmeguenai, A., *et al.* (2006) α CaMKII Is Essential for Cerebellar LTD and Motor Learning. *Neuron*, **51**, 835-843. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.013>
- [9] van Woerden, G.M., Hoebeek, F.E., Gao, Z., *et al.* (2009) β CaMKII Controls the Direction of Plasticity at Parallel Fiber-Purkinje Cell Synapses. *Nature Neuroscience*, **12**, 823-825. <https://doi.org/10.1038/nn.2329>
- [10] Pinto, T.M., Schilstra, M.J., Roque, A.C., *et al.* (2020) Binding of Filamentous Actin to CaMKII as Potential Regulation Mechanism of Bidirectional Synaptic Plasticity by β CaMKII in Cerebellar Purkinje Cells. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 9019. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65870-9>
- [11] 苏剑林. 貌离神合的 RNN 与 ODE: 花式 RNN 简介[EB/OL]. 科学空间, 2018. <https://spaces.ac.cn/archives/5643>, 2024-04-10.