

研究论文

调频声调制方向选择性与其前掩蔽的关系：小鼠下丘细胞内记录研究

付子英, 曾红, 唐佳*, 李洁, 李娟, 陈其才

华中师范大学生命科学学院和遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室, 武汉 430079

摘要: 细胞外记录报道听中枢神经元的调制方向选择性和前掩蔽均与神经抑制有关, 但由于未能获得抑制性突触输入作用的直接证据, 尚存有争议。本研究在20只昆明小鼠(*Mus musculus* Km)上进行在体细胞内记录, 研究了下丘神经元调频声的调制方向选择性或偏好与其前掩蔽之间的关系。共获得93个下丘神经元, 对其中37个产生动作电位(action potential, AP)发放且数据完整的神经元做了分析和讨论。在上扫选择性神经元($n = 12$)频率调谐的高频边存在抑制性突触后电位构成的抑制区, 而在下扫选择性神经元($n = 8$)的低频边存在抑制区, 在不具有调制方向选择性的神经元($n = 17$)频率调谐的高、低频边均未观察到有明显的抑制区, 表明这些抑制区是调频声调制方向选择性形成的重要原因。比较上扫和下扫调频声对上、下扫选择性和非选择性神经元的前掩蔽效应, 结果显示具有调制方向选择性的神经元, 其所偏好方向的调频声对最佳频率(best frequency, BF)声产生的前掩蔽强于非偏好的调频声; 而无调制方向选择性神经元, 上、下扫调频声的掩蔽效应无差异。以上结果提示, AP后跟随的强抑制性突触后电位可能是调制方向选择性神经元前掩蔽产生的机制。

关键词: 下丘神经元; 调频声方向选择性; 前掩蔽; 在体细胞内记录

中图分类号: Q959.837; Q437

Relation between frequency modulation direction selectivity and forward masking of inferior collicular neurons: a study on *in vivo* intracellular recording in mice

FU Zi-Ying, ZENG Hong, TANG Jia*, LI Jie, LI Juan, CHEN Qi-Cai

School of Life Sciences and Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, Central China Normal University, Wuhan 430079, China

Abstract: It has been reported that the frequency modulation (FM) or FM direction sensitivity and forward masking of central auditory neurons are related with the neural inhibition, but there are some arguments, because no direct evidence of inhibitory synaptic input was obtained in previous studies using extracellular recording. In the present study, we studied the relation between FM direction sensitivity and forward masking of the inferior collicular (IC) neurons using *in vivo* intracellular recordings in 20 *Mus musculus* Km mice. Thirty seven with complete data among 93 neurons were analyzed and discussed. There was an inhibitory area which consisted of inhibitory postsynaptic potentials (IPSP) at high frequency side of frequency tuning of up-sweep FM (FM_U) sensitive neurons ($n = 12$) and at low frequency side of frequency tuning of down-sweep FM (FM_D) selective neurons ($n = 8$), while there was no any inhibitory area at both sides of frequency tuning of non-FM sweep direction (FM_N) sensitive neurons ($n = 17$). Therefore, these results show that the inhibitory area at low or high frequency side of frequency tuning is one of the mechanisms for forming FM sweep direction sensitivity of IC neurons. By comparison of forward masking produced by FM_U and FM_D sound stimuli in FM_U , FM_D and FM_N neurons, the selective FM sounds could produce stronger forward masking than the non-selective in FM_U and FM_D neurons, while there was no forward masking difference between FM_U and FM_D stimuli in the FM_N neurons. We suggest that the post-action potential IPSP

Received 2012-09-07 Accepted 2012-11-18

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31070971, 31000959).

*Corresponding author. Tel: +86-27-67867229; Fax: +86-27-67861936; E-mail: bobaytang2013@gmail.com

is a potential mechanism for producing stronger forward masking in FM₀ and FM_D neurons.

Key words: inferior collicular neuron; FM direction sensitivity; forward masking; *in vivo* intracellular recording

自然界中的声信号多是频率随时间发生动态变化的复杂声,其中为人们所熟知的是调频 (frequency modulation, FM) 声^[1]。FM 声普遍存在于人类的语言声和动物的通讯声中,是听境 (auditory scene) 的重要组成部分^[2],在声信号的识别方面发挥重要作用。

FM 声信号包含多个参数,如调制方向 (modulation or sweep direction)、调制率 (modulation rate) 以及调制范围 (modulation range) 等。听觉电生理研究已证实,在多种动物的不同听觉中枢均存在对 FM 声反应的神经元^[3],但具有不同调制方向选择性神经元的比例有所不同。先前关于调制方向选择性形成的神经机制研究大多采用细胞外记录的方法,研究结果提示神经元兴奋性频率调谐曲线 (excitatory frequency tuning curve, EFTC) 两侧抑制区的不对称性是调制方向选择性形成的可能机制^[4,5]。Fuzessery 等的研究还显示抑制性神经递质 GABA 的输入导致神经元对 FM 声调制方向产生选择性^[6]。本实验室先前的研究也证实 EFTC 两边存在提前或推迟的低频和低频抑制^[7,8]。此外,当记录神经元的抑制性输入被阻断后,神经元对 FM 声方向选择性将减弱或消失^[9,10],进一步证实抑制性输入在神经元对 FM 声方向选择性中的重要作用。然而,这些推测仍缺乏更为直接的证据。

前掩蔽 (forward masking) 是听觉最为常见的掩蔽现象之一。早期研究结果显示,前掩蔽效应对声源定位、声频率分析以及声强编码等听觉功能活动有着重要影响^[11]。本实验室先前采用在体细胞外记录获得的研究结果显示,弱噪声前掩蔽能够锐化下丘 (inferior colliculus, IC) 神经元的频率调谐,并提高神经元的反应阈值^[12];随着掩蔽声时程的增加,可减弱神经元对探测声的反应,同时使神经元的反应动力学范围变窄^[13,14];掩蔽效应的强弱还与双声的相对强弱、频率和时间间隔等有关,前掩蔽的强度随掩蔽声强度的降低而减弱,随着探测声强度的减小和双声间隔时间的缩短而增强^[15];当采用偏离最佳频率 (off-best frequency, off-BF) 的声刺激作为掩蔽声时,其掩蔽效应弱于最佳频率 (best frequency, BF) 声刺激,但对大多数神经元而言,低于 BF 的声刺激的掩蔽效应要比高于 BF 的声刺激的掩蔽

效应强;为了探讨其前掩蔽的机制,采用电泳导入不同类型的抑制性神经递质受体拮抗剂的方法,研究结果显示前掩蔽与其神经抑制有关^[12,15]。此外,近年来还有研究显示,突触前的一些机制也参与前掩蔽的形成^[16]。然而这些研究中采用的掩蔽声多为纯音,而 FM 声的前掩蔽效应则未见有报道,到目前对此仍缺乏认识。

由上述可见,神经抑制参与了听中枢神经元的调制方向选择性和前掩蔽的形成,那么 FM 声的调制方向选择性与神经元的前掩蔽特性是否存在相关性?若存在,这种相关性与神经元的频率调谐特性有何关系?本实验以昆明小鼠 (*Mus musculus* Km) 听觉中脑——IC 为模型,研究了神经元的 FM 声调制方向选择性及其与前掩蔽之间的关系和可能的神经机制。

1 材料和方法

1.1 动物的手术与电极制备 实验共用了 20 只健康的雄性昆明小鼠 [购自湖北省预防医学科学院实验室动物中心,许可证号: SCXK(鄂)2008-0005],体重 20~30 g。动物手术前,先用质量百分比为 0.48% 戊巴比妥钠 (nembutal, 0.02 mL/g) 腹腔注射麻醉,然后剪去头顶被毛,切开头皮,暴露颅骨,用蒸馏水擦去颅骨表面组织,并用 95% 的酒精使颅骨表面脱脂。用 LOTITE 406 强力胶水将一根长约 2.0 cm 的平头钉固定于头顶颅骨上,并用牙科水泥加固,供实验记录时固定动物头部。在 IC 所在位置对应的颅骨上钻一 200~500 μm 的小孔,挑破硬脑膜,供实验记录时插入玻璃微电极。实验记录期间,用头皮注射针在动物背部皮下给予质量百分比为 0.48% 戊巴比妥钠维持动物的浅麻醉状态。该研究得到华中师范大学动物伦理委员会的审核与批准。

实验前,将单管厚壁 (外径 1.00 mm,内径 0.58 mm) 有芯玻璃微管 (64-0787, HAR, USA) 在微电极控制器 (PULL-100, WPI, USA) 上拉制成尖端直径小于 1 μm 的微电极,电极内充灌 1 mol/L 的柠檬酸钾 ($K_3C_6H_5O_7$) 溶液,阻抗 30~160 MΩ。

1.2 声刺激和反应信号的记录 实验采用自由声场刺激,扬声器固定于俯仰方位 0° 的平面 (该平面

与动物眼鼻线保持同一水平)、经向方位对侧60°(正对动物外耳道口)。声刺激信号由TDT系统(Tucker-Davis Technology system 3, Alachua, USA)给出,通过计算机控制TDT系统的给声频率、强度和时程等。声刺激系统用声级计(2610, B&K, Denmark)和1/4英寸麦克风(4936, B&K, Denmark)校正。研究神经元的FM声调制或扫频方向选择性所用声刺激信号为上扫(FM up-sweep, FM_U)和下扫FM(FM down-sweep, FM_D), FM_U与FM_D的声强、时程、起落时间和扫频范围分别固定为80 dB SPL、40 ms、5 ms和1~48 kHz。然后,以神经元的BF声为信号声或探测声,不同扫频方向的FM声为掩蔽声,制备成双声刺激模式,其刺激间隔(interval, Int)从40 ms开始,按5 ms或10 ms的步长增加。

将制备好的动物放置于无回声屏蔽室内的防震台上,动物头部的平头钉固定在自制的支架上,并把单管玻璃微电极尖端正对IC上方颅骨的小孔,用电动微电极推进器(MO-81, Narishige, Japan)将电极垂直推入IC神经元内;先用纯音(声强80 dB SPL、时程40 ms,起落时间5 ms)寻找声敏感神经元,记录神经元的深度(depth)和对不同频率(1~48 kHz)纯音的反应,即频率调谐,并从中确定BF。再分别记录神经元对FM_U和FM_D的反应。然后采用双声刺激,测定不同双声间隔下,FM_U和FM_D对BF声的前掩蔽效应。将神经元对声刺激的反应传到细胞内放大器(DUO-773 Dual Microprobe System 3, WPI, USA),然后并联输出至示波器(PM3084, WPI, USA)显示和生物电信号采集分析系统(Axon Digidata 1322A)数字化处理,最后存储于

计算机内,供实验结束后做进一步处理与分析。

1.3 数据处理 将神经元对5次声刺激反应的动作电位(action potential, AP)进行叠加,计算出扫频方向选择性指数(directional selectivity index, DSI)^[17, 18],据此确定神经元调制方向选择性。DSI的计算公式为 $DSI = (U - D)/(U + D)$,式中U和D分别代表神经元在固定强度和调制范围下对5次相同FM_U和FM_D刺激反应的AP总数。若 $DSI > 0.33$,则为上扫选择性或偏好(FM_U selective or prefer neuron)——FM_U神经元;若 $DSI < -0.33$,则为下扫选择性或偏好——FM_D神经元;若 $-0.33 < DSI < 0.33$,则神经元无扫频方向选择性,简称FM_N神经元。为了比较不同调制方向FM声的前掩蔽,我们引入神经元的掩蔽指数(masking index, MI)。MI的计算公式为: $MI = (n_2 - n_1)/n_2 \times 100\%$,式中 n_1 为神经元在双声刺激下对探测声(BF声)的发放数, n_2 为神经元在单独BF声刺激下的发放数。全部实验数据的统计分析用one-way ANOVA和t检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学显著性差异。作图采用SigmaPlot 10.0。实验结果用 $mean \pm SD$ 表示。

2 结果

实验共记录到93个IC神经元,全部神经元的记录深度和BF的范围分别为433~1 838 (1 121.0 ± 361.8) μm和2~46 (17.2 ± 9.7) kHz;并对其中37个产生AP发放且数据完整的神经元做了分析和讨论。

2.1 神经元对FM声的调制方向选择性

根据神经元对不同调制方向FM声的反应,计算其DSI值,进而确定神经元的调制或扫频方向选

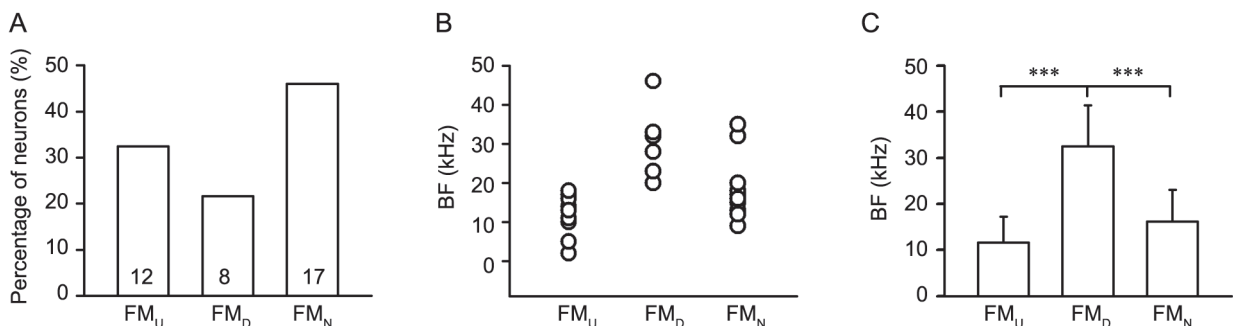


图 1. 不同调制方向选择性神经元的比例及其最佳频率分布

Fig. 1. The percentage of neurons with different sweep direction sensitivity and the distribution of their best frequencies (BF). A: The percentage of up-sweep FM (FM_U), down-sweep FM (FM_D) and non-FM sweep direction (FM_N) selective neurons. B: The distribution of BF of FM_U, FM_D and FM_N neurons. C: The comparison of mean BF of FM_U, FM_D and FM_N neurons. The number in the histogram is the number of neurons. *** $P < 0.001$.

择性类型。结果显示 54.1% (20/37) 的神经元对 FM 声的调制方向具有选择性, 其中 FM_U 神经元的比例为 32.5% (12/37), FM_D 神经元的比例为 21.6% (8/37), 其余的神经元 (45.9%, 17/37) 表现为 FM_N (图 1A)。比较 3 种类型神经元的 BF, 结果显示 FM_U 神

经元的 BF [2~18 kHz, (11.7 ± 5.6) kHz] 一般较低, FM_D 神经元的 BF [20~46 kHz, (32.5 ± 8.9) kHz] 一般较高, 而 FM_N 神经元的 BF [9~35 kHz, (16.2 ± 6.9) kHz] 则分布在中间频带 (图 1B)。统计分析显示, 3 组神经元平均 BF 之间存在显著差异 (图 1C, one-

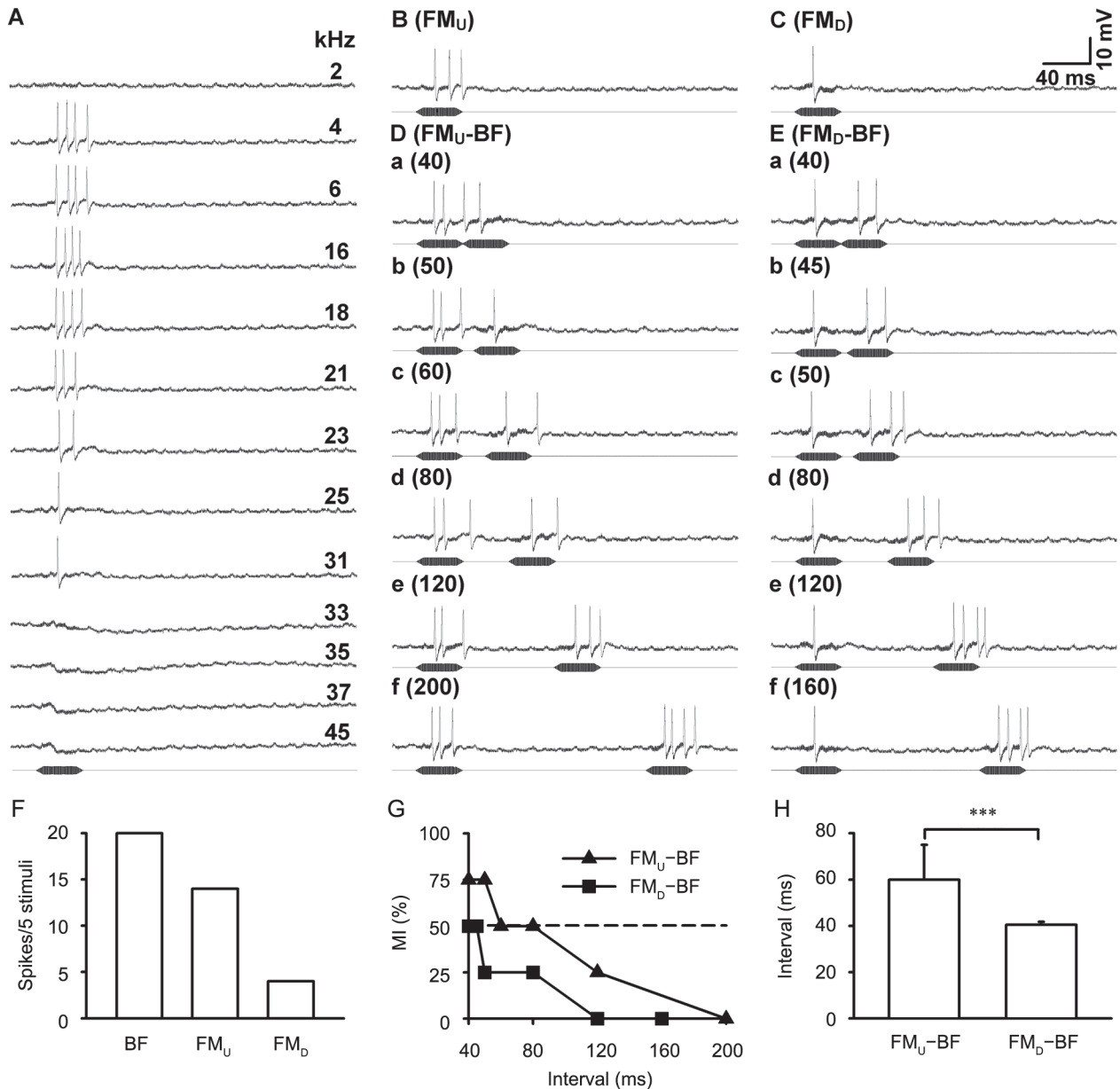


图 2. 1 个代表性的上扫选择性(FM_U)神经元的频率调谐及前掩蔽

Fig. 2. The frequency tuning and forward masking of a representative up-sweep FM (FM_U) sensitive neuron. A: The frequency tuning of this neuron. B, C: The responses of this neuron to FM_U and down-sweep FM (FM_D) sound. D, E: The forward masking of FM_U and FM_D sound to best frequency (BF) sound. a–f: The number in the bracket is the interval (ms) between two tones. F: Comparison of the number of impulses of this neuron elicited by 5 repeated FM_U, FM_D and BF pure tone bursts. G: The recovery index curve of this neuron under FM_U and FM_D forward masking. The dashed line indicates 50% recovery. MI, masking index. The recording depth and BF of this neuron are 1 007 μm and 18 kHz. H: The averaged 50% recovery interval under FM_U and FM_D forward masking of all 12 FM_U neurons. ***P < 0.001.

way ANOVA, $P < 0.001$).

2.2 具有不同调制方向选择性的神经元的前掩蔽

测定神经元对固定强度和时程的不同频率纯音刺激的反应(图2, 3, 4A), 即神经元的频率调谐。然后, 将声刺激改为 FM_U(图2, 3, 4B) 或 FM_D(图

2, 3, 4C), 测定神经元对不同调制方向的 FM 声的反应, 进而确定神经元的调制方向选择性。最后, 采用双声刺激, 掩蔽声为 FM_U(图2, 3, 4D) 或 FM_D(图2, 3, 4E), 探测声为 BF 纯音, 测定神经元的前掩蔽。图2所示为一个代表性的 FM_U 神经元,

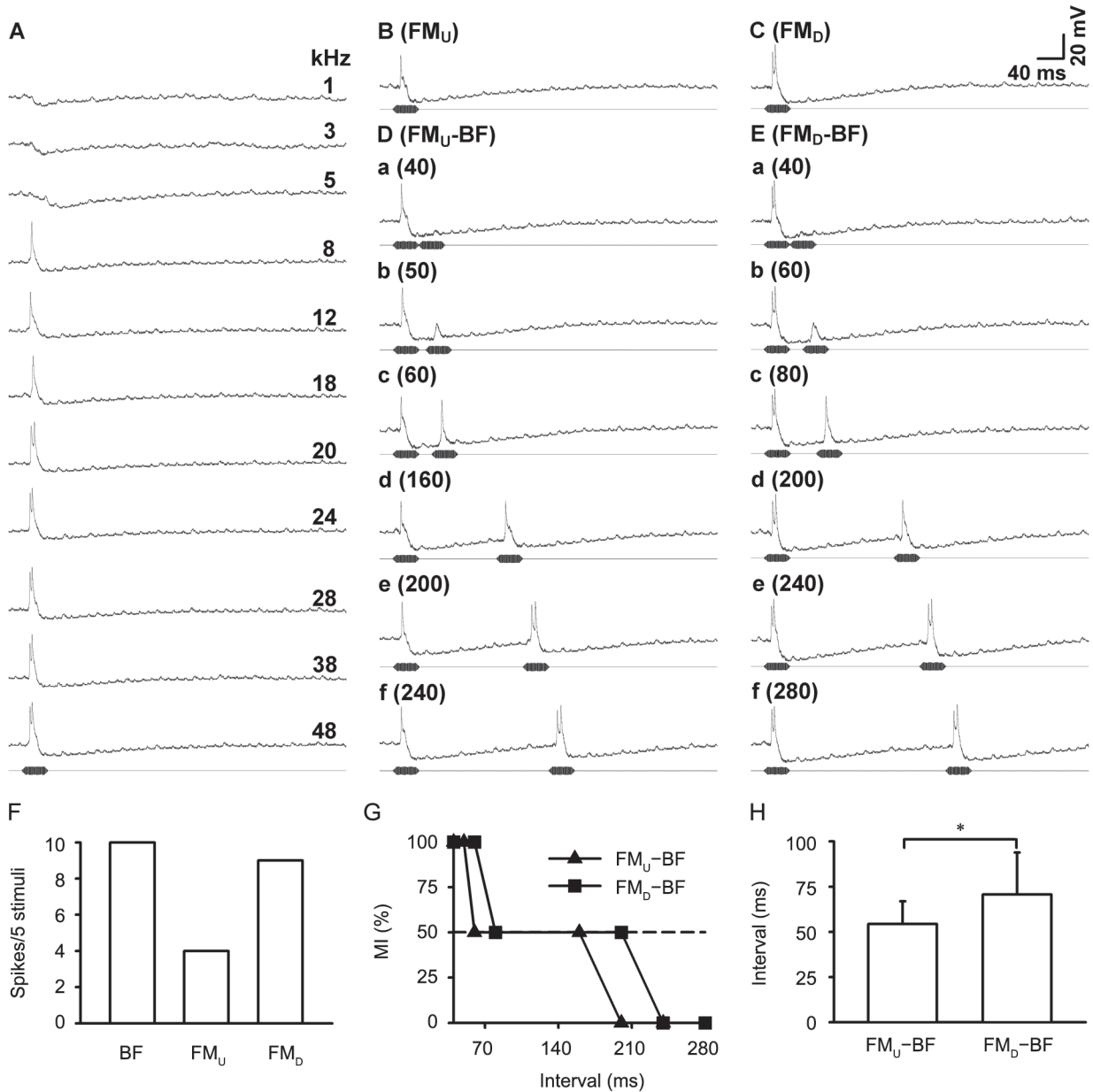


图 3. 1个代表性的下扫选择性(FM_D)神经元的频率调谐及前掩蔽

Fig. 3. The frequency tuning and forward masking of a representative down-sweep FM (FM_D) sensitive neuron. A: The frequency tuning of this neuron. B, C: the responses of this neuron to up-sweep FM (FM_U) and FM_D sound. D, E: The forward masking of FM_U and FM_D sound to best frequency (BF) sound. a-f: The number in the bracket is the interval (ms) between two tones. F: Comparison of the number of impulses of this neuron elicited by 5 repeated FM_U, FM_D and BF pure tone bursts. G: The recovery index curve of this neuron under FM_U and FM_D forward masking. The dashed line indicates 50% recovery. MI, masking index. The recording depth and BF of this neuron are 1 358 μ m and 24 kHz. H: The averaged 50% recovery interval under FM_U and FM_D forward masking of all 8 FM_D neurons. * $P < 0.05$.

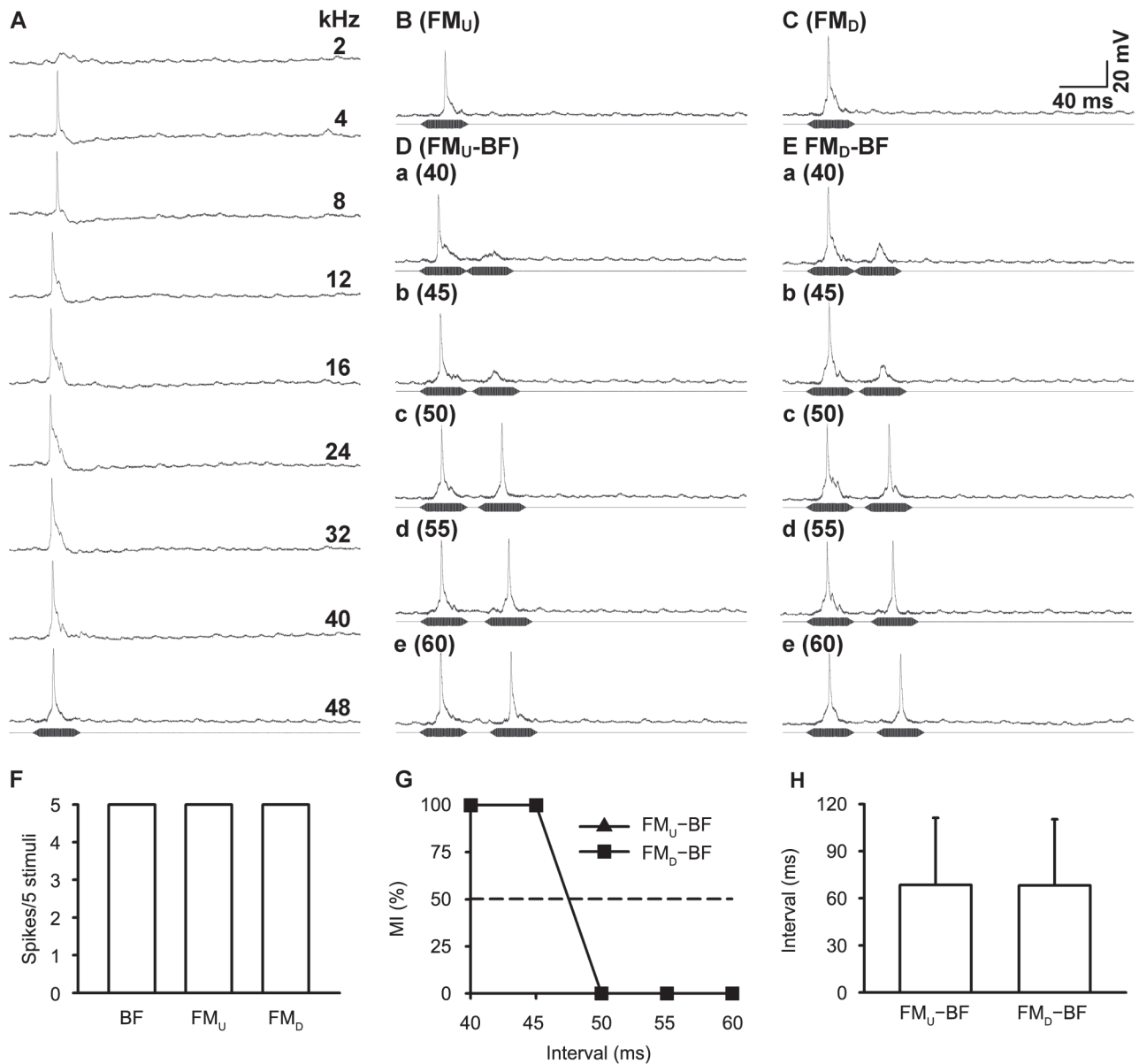


图 4. 1个代表性的无扫频方向选择性(FM_N)神经元的频率调谐及前掩蔽

Fig. 4. The frequency tuning and forward masking of a representative non-FM sweep direction (FM_N) sensitive neuron. *A*: The frequency tuning of this neuron. *B*, *C*: The responses of this neuron to up-sweep FM (FM_U) and down-sweep FM (FM_D) sound. *D*, *E*: The forward masking of FM_U and FM_D sound to best frequency (BF) sound. *a*–*f*: The number in the bracket is the interval (ms) between two tones. *F*: Comparison of the number of impulses of this neuron elicited by 5 repeated FM_U, FM_D and BF pure tone bursts. *G*: The recovery index curve of this neuron under FM_U and FM_D forward masking. The dashed line indicates 50% recovery. MI, masking index. The recording depth and BF of this neuron are 877 μ m and 16 kHz. *H*: The averaged 50% recovery interval under FM_U and FM_D forward masking of all 17 FM_N neurons.

该神经元对 2 kHz 的纯音刺激没有任何反应，随着声刺激频率的增加 (4~16 kHz)，神经元的反应表现为 AP；当声刺激的频率为 18 kHz 时，神经元发放数最多且潜伏期最短，即此时声刺激频率为神经元的 BF；随着声刺激频率的继续增加 (20~25 kHz)，

神经元 AP 的发放数逐渐降低；当声刺激的频率大于 31 kHz 后，神经元的反应表现为抑制性突触后电位 (inhibitory postsynaptic potential, IPSP)，即在神经元频率调谐曲线的高频侧存在一个抑制区 (图 2A)。在 FM_U 和 FM_D 声的刺激下，该神经元的发放

数分别为3个和1个(图2B, C), 通过5次重复刺激的AP发放数(图2F), 计算DSI值为0.56, 即该神经元表现为 FM_U 选择性。在双声刺激模式下, 当掩蔽声为 FM_U 时, 双声间Int较短时神经元对探测声的反应受到掩蔽声的影响, 但随着Int的增加MI逐渐降低, 当Int达到200 ms时MI降到0(图2Da~f); 当掩蔽声为 FM_D 时, 神经元对探测声的反应也受到掩蔽声的影响(图2Ea~f), 在Int为120 ms时MI降到0(图2De)。比较该神经元MI达到50%时的Int, 结果显示, 当掩蔽声为 FM_U 时, 50% MI对应的Int为60 ms, 而掩蔽声为 FM_D 时为40 ms。计算 FM_U 神经元($n = 12$)MI达到50%时的平均Int, 可见在 FM_U 掩蔽声刺激下MI达到50%时的平均Int为 (60.0 ± 15.0) ms; 而在 FM_D 掩蔽声刺激下MI达到50%时的平均Int为 (40.4 ± 1.4) ms, 二者间有显著差异性(paired t -test, $P < 0.001$, 图2H)。

图3所示为一个代表性的 FM_D 神经元, 对低频声刺激的反应表现为IPSP, 即存在一个低频的抑制区, 而随着声刺激频率的增加, 神经元的反应表现为AP的发放, 该代表性神经元的BF为24 kHz(图3A)。在 FM_U 和 FM_D 刺激下, 该神经元的反应都表现为AP, 但发放数不同(图3B, C), 计算5次重复刺激下的AP发放数(图3F), 得出神经元的DSI为-0.38, 即该神经元为 FM_D 神经元。双声刺激模式下, 神经元对探测声的反应受到掩蔽声的影响, 随着Int的增加影响逐渐降低(图3Da~d, 图3Ea~d)。当 $Int \geq 200$ ms时, FM_U 对探测声的掩蔽效应消失, MI降到0(图3De, f)。而当 $Int \geq 240$ ms时 FM_D 对探测声的掩蔽效应消失(图3Ee, f)。比较两种掩蔽声模式下神经元MI达到50%的Int, 可见掩蔽声为 FM_U 时, 50% MI对应的Int为60 ms, 而掩蔽声为 FM_D 时, 50% MI对应的Int为80 ms(图3G)。计算 FM_D 神经元($n = 8$)在不同掩蔽声下MI达到50%的平均Int, 当掩蔽声为 FM_U 时, 平均Int为 (54.4 ± 12.6) ms; 当掩蔽声为 FM_D 时, 平均Int则为 (70.6 ± 23.2) ms, 二者间具有显著差异性(paired t -test, $P < 0.05$, 图3H)。

在本实验中, 还记录到一些 FM_N 神经元($n = 17$), 这些神经元对FM声无调制方向选择性。图4为1个代表性的 FM_N 神经元, 当声刺激的频率较低时(2 kHz), 该神经元的反应为兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP), 但当刺

激频率增加到4 kHz时神经元的反应表现为AP, 且该反应形式在声刺激频率达到FM扫频范围最大值时仍未发生改变, 但反应潜伏期略有变化, 定义潜伏期最短时为神经元的BF, 即16 kHz。实验中没有在兴奋区外观察到抑制区的存在(图4A)。该神经元对 FM_U 和 FM_D 的反应都为单个AP(图4B, C)。该神经元对 FM_U 反应的发放数与对 FM_D 的反应发放数相等(图4F), 累加神经元对5次重复刺激的AP发放数, 计算得到的DSI为0, 说明该神经元无调制方向选择性。在双声刺激模式下, 当Int在较小时(< 50 ms), FM_U 和 FM_D 掩蔽下的MI为100%(图4Da, b; Ea, b)。随着Int的增加, MI迅速达到0(图4Dc~e; Ec~e), FM_U 和 FM_D 掩蔽下达到50% MI的Int皆为47.5 ms(图4G), 即二者的掩蔽效应相同。计算 FM_N 神经元($n = 17$)MI达到50%的平均Int, 可见在 FM_U 和 FM_D 掩蔽下达到50% MI的平均Int分别为 (68.4 ± 42.8) ms和 (68.1 ± 42.3) ms, 二者间无显著性差异(paired t -test, $P > 0.05$, 图4H)。

3 讨论

3.1 FM声调制方向选择性神经元的类型及其形成的可能机制

本实验采用细胞内记录方法, 对所获得的37个反应为AP的神经元做了分析, 结果显示20(54.1%)个神经元表现出有调制方向选择性或偏好, 其中12(32.5%)个为 FM_U 神经元, 8(21.6%)个为 FM_D 神经元, 其余17(45.9%)个神经元为 FM_N 神经元。可见, 具有调制方向选择性神经元与不具有方向选择性神经元的比例相当, 这之前采用细胞外记录在家鼠^[19]以及苍白蝠(pallid bat)^{[5]IC}上所获得的结果类似。虽然具有调制方向选择性神经元的比例在不同物种中所占比例差异不大, 但 FM_U 和 FM_D 神经元所占的比例在不同物种中却有较大差异。如苍白蝠的听皮层(auditory cortex, AC)和IC中所有的FM声方向选择性神经元皆为 FM_D 神经元^[20, 21], 而大鼠AC神经元中具有FM声方向选择性的神经元大多数为 FM_U 选择性, FM_U 和 FM_D 神经元的比例为75%和25%^[22], 再次说明神经元的FM声调制方向选择性在不同哺乳动物听中枢具有普遍性, 成为神经元听和识别声信号的重要基础及特性; 其分布比例差异的原因很有可能与不同种类动物的听声环境和声通讯信号特点有关。

先前关于调制方向选择性形成的神经机制研究大多采用细胞外记录的方法, 根据这些结果认为其形成主要是由于在神经元 EFTC 两侧存在不对称性的抑制区所致^[4, 5]; 后来有人在研究中采用电泳导入抑制性递质受体拮抗剂的方法, 观察到 GABA 的输入参与了神经元 FM 声调制方向选择性的形成, 去抑制后其调制方向选择性减弱乃至消失^[6, 9, 10]。众所周之, 中枢神经元接受众多的突触输入, 无不影响神经元的兴奋性, 去除的抑制是否为特异性的? 由于未能直接观察到和获得抑制性突触输入的证据致使长期以来备受争议。本实验对此采用细胞内记录方法, 从测定到的神经元频率调谐结果来看, FM_U 神经元, 由抑制性突触输入构成的抑制区分布在兴奋区高频侧(边)(图 2A), 在 FM_U 声刺激时首先激活兴奋区, 再接着激活抑制区, 此时抑制区的活动对神经元的兴奋性反应基本无影响; 而 FM_D 声刺激则正好与 FM_U 相反, 首先被激活的是抑制区, 产生的抑制性突触输入抑制了神经元的兴奋反应, 从而使得神经元表现为 FM_U 选择性(图 2B, C, F)。FM_D 神经元的频率调谐特点正好与 FM_U 神经元相反(图 3A), 从而使得其表现为 FM_D 选择性(图 3B, C, F)。而对于 FM_N 神经元, 尽管在其频率调谐的兴奋性反应区两侧无明显抑制区存在(图 4A), 提示其频率调谐范围被定型很有可能是在 IC 下的听觉核团内, 并在其兴奋区的两侧均带有抑制区, 使之对 FM_U 和 FM_D 声刺激反应基本相近, 显示出无调制方向选择性(图 4B, C, F)。Voytenko 和 Galazyuk 利用在体细胞内记录的方法, 研究了小棕蝠 IC 神经元对其回声定位 FM (80~20 kHz) 信号, 以及对所制备成的 3 个 FM (80~60, 60~40 和 40~20 kHz) 亚成分的反应, 将 3 种亚成分反应的结果总和后与 80~20 kHz FM 反应的结果相比, 可见 1/3 的神经元对 80~20 kHz FM 反应的结果与 3 种亚成分 FM 反应线性时相总和后的结果相近, 2/3 的神经元则呈 3 种亚成分 FM 反应的非线性的时相总和, 推测这种总和特性可能是神经元对 FM 声的调制方向选择性的机制^[23]。这种推测与本研究用细胞内记录方法研究所证实的 FM 扫频方向选择性的结果颇为相似。这些直接的证据也暗示 FM_U、FM_D 和 FM_N 神经元很有可能是人类言语交流过程中听升、降和平调的神经细胞基础。

3.2 具有不同调制方向选择性的神经元的前掩蔽

本实验用不同调制方向的 FM 声所做的前掩蔽

及其机制的研究结果显示, 在具有调制方向选择性的神经元中, 用所偏好的 FM 声刺激时其掩蔽效应要强于非偏好的 FM 声(图 2D, E, G, H; 图 3D, E, G, H)。究其原因, 其一, 尽管非偏好调制方向的 FM 声首先激活了抑制性输入, 但其持续时间有限, 很快被其后的兴奋所抵消, 掩蔽效应依然主要有赖于 AP 后跟随的 IPSP; 其二, 偏好方向的 FM 声首先激活神经元频率调谐的兴奋区, 随后激活抑制区, 在反应形式上多表现为 AP 后跟一个较强的 IPSP, 该 IPSP 对其后探测声的兴奋反应产生较强的掩蔽效应; 其三, 偏好方向的 FM 声能够引起神经元爆发较多数目的 AP, 神经元被重复激活, 从而使得神经递质释放减少或神经递质受体失敏, 进而导致突触传递效率的下降, 即产生较强的突触压抑 (synaptic depression)^[24–26]。偏好方向的 FM 声能够引起 AP 发放后较大的抑制性输入具有重要的生物学意义, 如回声定位 (echolocation) 动物, 它们通过发出声信号和分析返回的回声 (echo) 信号而获得周围环境信息^[27, 28], 由发出的声信号诱发的抑制性输入能够提高神经元对时程、频率以及强度信息分析能力^[29–32]; 对于非回声定位动物, 偏好方向的 FM 声产生较强的前掩蔽, 避免了其它声信号对偏好声信息处理的影响。而那些不具有 FM 调制方向选择性的神经元, FM_U 和 FM_D 的掩蔽效应相近(图 4D, E, G, H), 其原因与调制方向选择性的形成相似, 这类神经元有可能在动物分析声信号中的恒频成分方面具有生物学意义。

参考文献

- 1 Felsheim C, Ostwald J. Responses to exponential frequency modulations in the rat inferior colliculus. *Hear Res* 1996; 98(1–2): 137–151.
- 2 Bregman AS. *Auditory Scene Analysis: the Perceptual Organization of Sound*. Cambridge MA: MIT, 1994, 736–744.
- 3 Zeng FG, Nie K, Ginger SS, Kong YY, Vongphoe M, Bhargava A, Wei C, Cao K. Speech recognition with amplitude and frequency modulations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(7): 2293–2298.
- 4 Suga N. Functional properties of auditory neurones in the cortex of echolocating bats. *J Physiol* 1965; 181(4): 671–700.
- 5 Fuzessery ZM. Response selectivity for multiple dimensions of frequency sweeps in the pallid bat inferior colliculus. *J Neurophysiol* 1994; 72(3): 1061–1079.
- 6 Fuzessery ZM, Hall JC. Role of GABA in shaping frequency

- tuning and creating FM sweep selectivity in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 1996; 76(2): 1059–1073.
- 7 Chen QC (陈其才), Jen PHS, Wu FJ. Effect of gabaergic inhibition on properties of ac neurons in response to sound stimulation. *Acta Biophys Sin (生物物理学报)* 2001; 17(1): 79–85 (Chinese, English abstract).
 - 8 Chen QC (陈其才), Jen PHS, Wu FJ. Gabaergic inhibition can sharpen frequency tuning of auditory cortical neurons in big brown bat (*Eptesicus fuscus*). *Acta Zool Sin (动物学报)* 2002; 48(3): 346–352 (Chinese, English abstract).
 - 9 Gittelman JX, Li N, Pollak GD. Mechanisms underlying directional selectivity for frequency-modulated sweeps in the inferior colliculus revealed by *in vivo* whole-cell recordings. *J Neurosci* 2009; 29(41): 13030–13041.
 - 10 Razak KA, Fuzessery ZM. GABA shapes selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 2009; 102(3): 1366–1378.
 - 11 Narayan R, Best V, Ozmeral E, McClaine E, Dent M, Shinn-Cunningham B, Sen K. Cortical interference effects in the cocktail party problem. *Nat Neurosci* 2007; 10(12): 1601–1607.
 - 12 Wang X, Jen PHS, Wu FJ, Chen QC. Preceding weak noise sharpens the frequency tuning and elevates the response threshold of the mouse inferior collicular neurons through GABAergic inhibition. *Brain Res* 2007; 1167: 80–91.
 - 13 Mei HX (梅慧娴), Guo YP, Wu FJ, Chen QC. Selective inhibition of weak forward masker with different durations on the acoustical responses of the inferior collicular neurons in the mouse. *Acta Biophys Sin (生物物理学报)* 2005; 21(6): 418–424 (Chinese, English abstract).
 - 14 Mei HX, Guo YP, Wu FJ, Chen QC. Masking effect of different durations of forward masker sound on acoustical responses of mouse inferior collicular neurons to probe sound. *Front Biol* 2006; 1(3): 285–289.
 - 15 Luan RH, Wu FJ, Jen PHS, Sun XD. Effects of forward masking on the responses of the inferior collicular neurons in the big brown bats, *Eptesicus fuscus*. *Chin Sci Bull* 2003; 48 (16): 1748–1752.
 - 16 Voytenko SV, Galazyuk AV. Suppression of spontaneous firing in inferior colliculus neurons during sound processing. *Neuroscience* 2010; 165 (4): 1490–1500.
 - 17 Suga N. Responses of cortical auditory neurons to frequency modulated sounds in echo-locating bats. *Nature* 1965; 206(987): 890–891.
 - 18 Tian B, Rauschecker JP. Processing of frequency-modulated sounds in the lateral auditory belt cortex of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 2004; 92(5): 2993–3013.
 - 19 Hage SR, Ghret G. Mapping responses to frequency sweeps and tones in the inferior colliculus of house mice. *Eur J Neurosci* 2003; 18(8): 2301–2312.
 - 20 Fuzessery ZM, Richardson MD, Coburn MS. Neural mechanisms underlying selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the inferior colliculus of the pallid bat. *J Neurophysiol* 2006; 96(3): 1320–1336.
 - 21 Razak KA, Fuzessery ZM. Neural mechanisms underlying selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex of the pallid bat. *J Neurophysiol* 2006; 96(3): 1303–1319.
 - 22 Mendelson JR, Ricketts C. Age-related temporal processing speed deterioration in auditory cortex. *Hear Res* 2001; 158(1–2): 84–94.
 - 23 Voytenko SV, Galazyuk AV. Intracellular recording reveals temporal integration in inferior colliculus neurons of awake bats. *J Neurophysiol* 2007; 97(2): 1368–1378.
 - 24 Wehr M, Zador AM. Synaptic mechanisms of forward suppression in rat auditory cortex. *Neuron* 2005; 47(3): 437–445.
 - 25 Ito M. The cellular basis of cerebellar plasticity. *Curr Biol* 1991; 1(4): 616–620
 - 26 Fu ZY (付子英), Tang J, Chen QC. Forward masking induced by off-best frequency sound on inferior collicular neurons of *Miniopterus magnater*. *Acta Biophys Sin (生物物理学报)* 2011; 27(1): 47–56 (Chinese, English abstract).
 - 27 Griffin DR. *Listening in the Dark*. New Haven: Yale University Press, 1958, 57–80.
 - 28 Fu ZY, Tang J, Jen PHS, Chen QC. The auditory response properties of single-on and double-on responders in the inferior colliculus of the leaf-nosed bat, *Hipposideros armiger*. *Brain Res* 2010; 1306: 39–52.
 - 29 Wu CH, Jen PHS. The role of GABAergic inhibition in shaping duration selectivity of bat inferior collicular neurons determined with temporally patterned sound trains. *Hear Res* 2006; 215(1–2): 56–66.
 - 30 Wu CH, Jen PHS. Bat inferior collicular neurons have the greatest frequency selectivity when determined with best-duration pulses. *Neurosci Lett* 2008; 438(3): 362–367.
 - 31 Jen PHS. Adaptive mechanisms underlying the bat biosonar behavior. *Front Biol* 2010; 5(2): 128–155.
 - 32 Fu ZY, Tang J, Jen PHS, Chen QC. Frequency-modulation component of the mimic echolocation sound can increase the sensitivity of inferior collicular neurons to sound amplitude in the leaf-nosed bat, *Hipposideros armiger*. *Zool Stud* 2011; 50(5): 537–545.