

突触噪声对神经元兴奋性调节的模型研究

杨冬燕,张强,王星宇,徐伟航,戴跃
华东师范大学通信与电子工程学院,上海 200241

【摘要】结合已有关于突触噪声输入下神经元放电形式现象的研究,建立一个类似生理条件下的运动神经元膜特性的数学模型。该模型再现了有无突触噪声两种情况下的神经元放电的基本形式,在含有噪声输入情况下再现了膜振荡的现象。在此基础上分别对上述两种情况神经元动作电位的个数、幅度以及阈值作了定量描述。与双斜坡刺激相比,兴奋性突触输入增加动作电位个数约为16个,但是兴奋阈值增加;抑制性突触输入减少动作电位个数约为19个,兴奋阈值减小。在抑制性噪声输入和混合突触输入的情况下,动作电位幅度增量明显比双斜坡刺激的要小,其平均值分别下降为0.68、0.33 mV。该数学模型能够很好地模拟电生理实验过程中神经元含有膜振荡的动作电位现象,这对后续电生理神经元的分析以及细胞放电的病理研究提供了手段与依据。

【关键词】突触噪声;神经元;动作电位;膜振荡

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)04-0480-05

Model study of synaptic noise on neuronal excitability regulation

YANG Dongyan, ZHANG Qiang, WANG Xingyu, XU Weihang, DAI Yue

School of Communication & Electronic Engineering, East China Normal University, Shanghai 200241, China

Abstract: A mathematical model of the membrane characteristics of motoneurons under similar physiological conditions is established based on the previous studies on the firing patterns of neurons under synaptic input. The established model reproduces the basic form of neuron firing in the two cases of with or without synaptic noise; and membrane oscillation was reproduced in the case of synaptic noise. On the basis of this, the number, amplitude and threshold of action potentials in the two cases are described quantitatively. Compared with double-ramp stimulation, the excitatory synaptic input increases the number of action potentials by about 16, but the excitation threshold is increased; while the inhibitory synaptic input decreases the number of action potentials by about 19, and the excitation threshold is decreased. In the case of the inhibitory and mixed synaptic inputs, the amplitude increment of action potential are significantly smaller than those at double-ramp stimulation, and the average values are decreased by 0.68 mV and 0.33 mV, respectively. The mathematical model can well simulate the neuron action potentials with membrane oscillation, which provides an approach and a basis for the subsequent analysis of electrophysiological neurons and the pathological study on cell firing.

Keywords: synaptic noise; neuron; action potential; membrane oscillation

前言

研究神经元的输入输出关系是在给定某种输入条件下测试动作电位的变化(输出)^[1-4],包括动作电位的高度(H_{ap})^[5-6]、放电频率($F-I$)^[7-8]、后超极化电位的宽度(W_{ahp})^[9-10]等。动作电位的变化反映了膜本身特性的变化,包括细胞膜的阈值 V_m 、输入电阻 R_m 等^[11];从根本上讲,这些变化是由于输入方式的改变

引起了细胞膜特性的改变以及膜上离子通道瞬间的开放与关闭,从而导致不同的放电模式。

大量实验发现突触后神经元在有刺激的情况下会产生膜振荡的现象,超过细胞膜兴奋阈值的还可以产生动作电位,这是由于突触前神经元受到一定的刺激,导致突触前膜释放大量的神经递质(化学信号),这种化学信号在突触后膜上转换成电信号的叠加,由此产生了膜振荡的效果,这一经典的生理现象可以利用非线性动力学对其进行精确描述^[12]。研究基于突触输入条件下的神经元输出变化是一项重要工作,前人对神经元突触输入研究做了很多工作^[13-15],对突触输入引起神经元内在特性变化作了统

【收稿日期】2019-11-24

【作者简介】杨冬燕,硕士研究生,研究方向:神经生物信息仿真,E-mail: 2938552392@qq.com

计和定量分析^[16-18]。例如,Taylor等^[19]对突触噪声输入影响运动神经元放电的因素作了定量描述;Powers等^[20]研究多种形式的噪声输入情况下,树突钙离子浓度对动作电位的影响;Sceniak等^[21]利用兴奋性和抑制性噪声输入研究对新皮层神经元反应的增益调节作用。但是还有许多现象所对应的机理并不十分清楚,利用模型法可以更好地检验和预测电生理实验中所观察到的现象。

神经元输出的电活动特性来自于它的上行神经元信号通过突触传递经过时间和空间综合作用的输出效果,这种现象在神经元兴奋阈值以下表现为膜振荡,类似于噪声信号;在膜电位阈值以上表现为动作电位。为了模拟这种效果,本研究利用高斯分布函数来模拟突触噪声输入,继而研究其对神经元兴奋性的影响;本研究还对直接施加刺激和突触噪声输入两种情况下动作电位指标的变化进行讨论。

1 模型与方法

利用NEURON7.6仿真平台建立了8种神经元模型,每个神经元模型包含5个间室,分别是胞体(Soma)和4个树突(Dendrite),它们之间通过轴向电阻 R_a 连接(图1)。每个神经元的被动特性(直径、长度、膜电阻、轴向电阻、膜电容)和主动特性参数(离子通道参数)各不相同,具体参数见表1和表2。

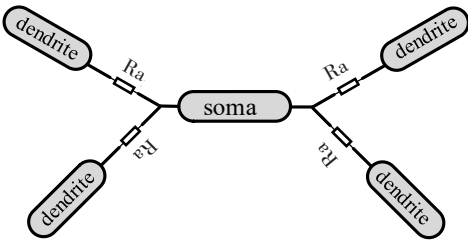


图1 含有5个部分的神经元模型
Fig.1 Neuronal model with 5 compartments

表1 被动膜特性
Tab.1 Properties of passive membrane

部位	直径/ μm	长度/ μm	膜电阻/ Ωcm^2	轴向电阻/ Ωcm	膜电容/ $\mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$
胞体	5~20	2 000~3 000	7 000~10 000	20~60	1
树突	5~20	2 000~3 000	7 000~10 000	20~60	1

表2 主动膜特性(mS/cm^2)
Tab.2 Properties of active membrane (mS/cm^2)

部位	G_{NaF}	G_{NaP}	G_{KDR}	G_{KCa}	H	G_{CaL}
胞体	10~50	0.02~0.03	10~50	0.3~0.5	0.01~0.03	-
树突	-	-	-	-	-	0.008~0.100

每个神经元模型的离子通道分布情况如下:胞体上含有快速激活钠离子通道电流(i_{NaF})、持续性激活钠离子通道电流(i_{NaP})、后超极化电流(i_{KCa} ,这是一种钙敏感的钾离子通道KCa)、延迟整流钾离子通道电流(i_{KDR})、超极化H电流(i_{H});树突含有L型钙离子通道(i_{CaL})以及超极化H电流,它们的Hodgkin-Huxley方程如表3所示^[22]。其中 G_{NaF} 、 G_{NaP} 、 G_{Ca} 、 G_{KCa} 、 G_{KDR} 、 G_{H} 、 G_{CaL} 分别表示NaF、NaP、Ca、KCa、KDR、H、CaL的最大电导; E_{Na} 、 E_{Ca} 、 E_{K} 、 E_{H} 分别表示钠离子通道、钙离子通道、钾离子通道、H通道的平衡电位; m 、 h 、 n 、 s 表示离子通道激活或失活的状态变量,具体可见文献[23]。

利用两种输入模式对神经元的兴奋性进行研究:一种是在神经元上直接给予幅度为6 nA 双斜坡电流刺激(图2a),其对应神经元的输出如图2b所示;

表3 Hodgkin-Huxley 方程
Tab.3 Hodgkin-Huxley equations

部位	数学表达式
胞体	$i_{\text{NaF}} = G_{\text{NaF}} \cdot m^3 \cdot h \cdot s \cdot (V_m - E_{\text{Na}})$
	$i_{\text{NaP}} = G_{\text{NaP}} \cdot m_{\text{NaP}} \cdot s_{\text{NaP}} \cdot (V_m - E_{\text{Na}})$
	$i_{\text{KCa}} = G_{\text{KCa}} \cdot n_{\text{AHP}} \cdot (V_m - E_{\text{K}})$
	$i_{\text{KDR}} = G_{\text{KDR}} \cdot m_{\text{KDR}}^4 \cdot (V_m - E_{\text{K}})$
	$i_{\text{H}} = G_{\text{H}} \cdot n_{\text{H}} \cdot (V_m - E_{\text{H}})$
树突	$i_{\text{CaL}} = G_{\text{CaL}} \cdot m_{\text{CaL}} \cdot h_{\text{CaL}} \cdot (V_m - E_{\text{Ca}})$

另一种是在突触噪声输入(分3类:兴奋性突触输入、抑制性突触输入和混合突触输入,其中混合突触输入是指同时给予神经元兴奋性和抑制性突触输入)情况下给予双斜坡刺激,噪声的兴奋性电导与抑制性电导的均值分别为0.03和0.02 mS(以下称“突触输

入”,如图2d所示,未显示双斜坡电流刺激),其对应神经元的输出如图2e所示。与图2b不相同的是图2e产生的动作电位是携带有膜电压的振荡(在动作

电位阈值附近);图2c和图2f分别表示图2b和图2e第一个动作电位的阈值(红色箭头)。

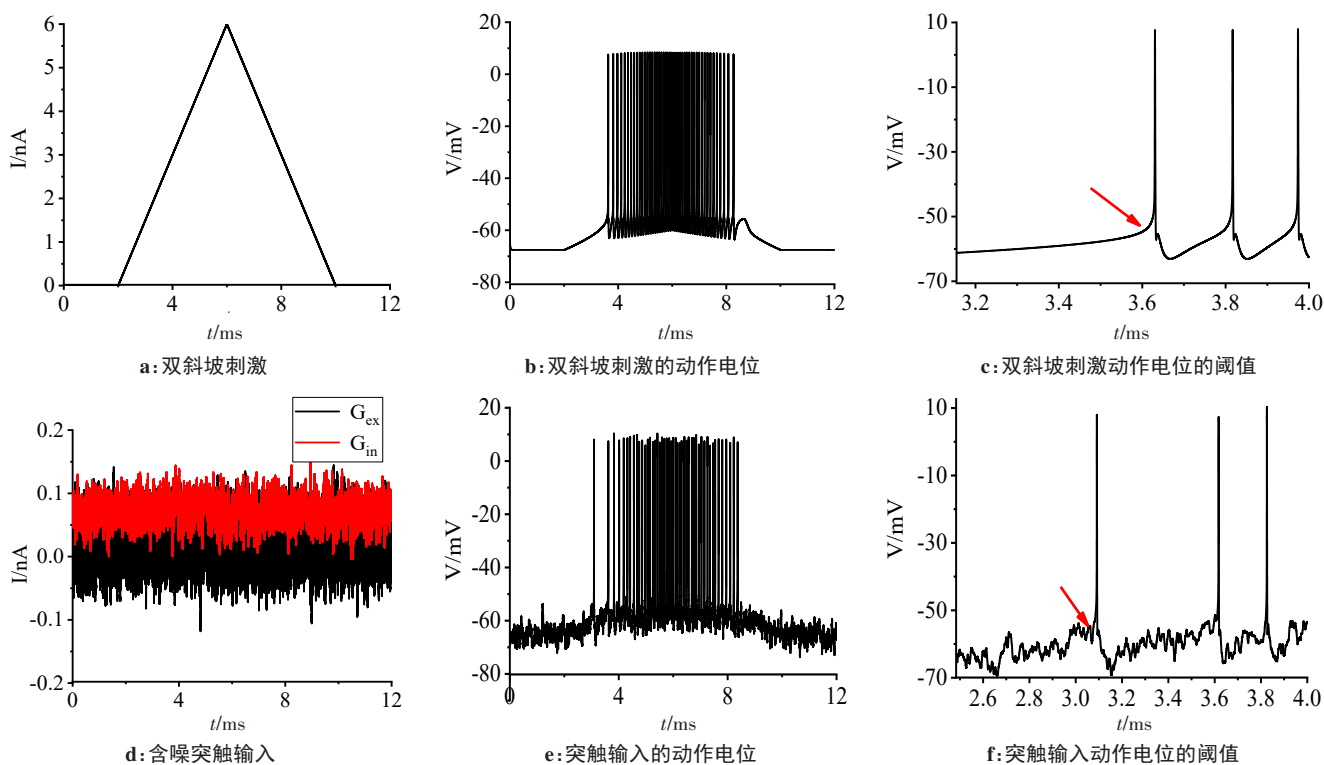


图2 神经元输入与输出

Fig.2 Neuron input and output

2 结果

实验中首先对神经元分别给予双斜坡刺激和突触输入(混合突触输入、兴奋性突触输入、抑制性突触输入),研究8种兴奋性不同的神经元输出特性的异同点。图3a、图3c、图3e柱状图分别表示双斜坡刺激与突触输入情况下的神经元动作电位的幅度、阈值、个数。图3a是双斜坡刺激和突触输入的动作电位幅度比较。从图中可以看出不管是否有噪声输入,对神经元动作电位幅度影响较小。图3b是分别用混合突触输入、兴奋性突触输入、抑制性突触输入产生动作电位的幅度减去对应双斜坡刺激动作电位的幅度得出的结果(增量)(图3d、图3f方法同上),发现有抑制性噪声输入和混合突触输入的情况下,动作电位幅度增量明显比双斜坡刺激的要小,其平均值分别减小约0.68、0.33 mV。从图3c可以得出双斜坡刺激、混合突触输入、兴奋性突触输入、抑制性突触输入产生的动作电位阈值的平均值分别为-49.54、-50.34、-48.85、-50.31 mV。图3d是阈值的增量,标准差分别为2.56、0.85、1.82。一方面混合突触

输入引起阈值的波动较大,这说明了混合突触输入是兴奋与抑制输入综合后的效果;另一方面可以看出抑制性的突触输入增量的曲线基本上在兴奋性的突触输入增量的曲线下,这说明抑制性的突触输入的兴奋阈值要比双斜坡刺激下产生的阈值更低;但是当含有混合突触输入时,兴奋阈值波动较大,变化规律并不明显。图3e表示4种不同输入方式动作电位个数的比较,与双斜坡刺激相比,兴奋性突触输入能够增加动作电位的个数;抑制性突触输入能够减少动作电位的个数;当两者(混合突触输入)都加入到神经元当中时,动作电位的个数变化不大,这也说明是兴奋与抑制输入综合后的效果。

3 讨论

本研究模拟了突触输入下的膜电位的变化,比较了不同输入条件下的动作电位的个数、幅度、阈值的改变,研究背景噪声输入对兴奋性神经元动作电位的影响。研究发现不管是兴奋性突触输入还是抑制性突触输入对动作电位的幅度影响不大,但对动作电位的阈值和个数产生了明显的影响,这说明噪

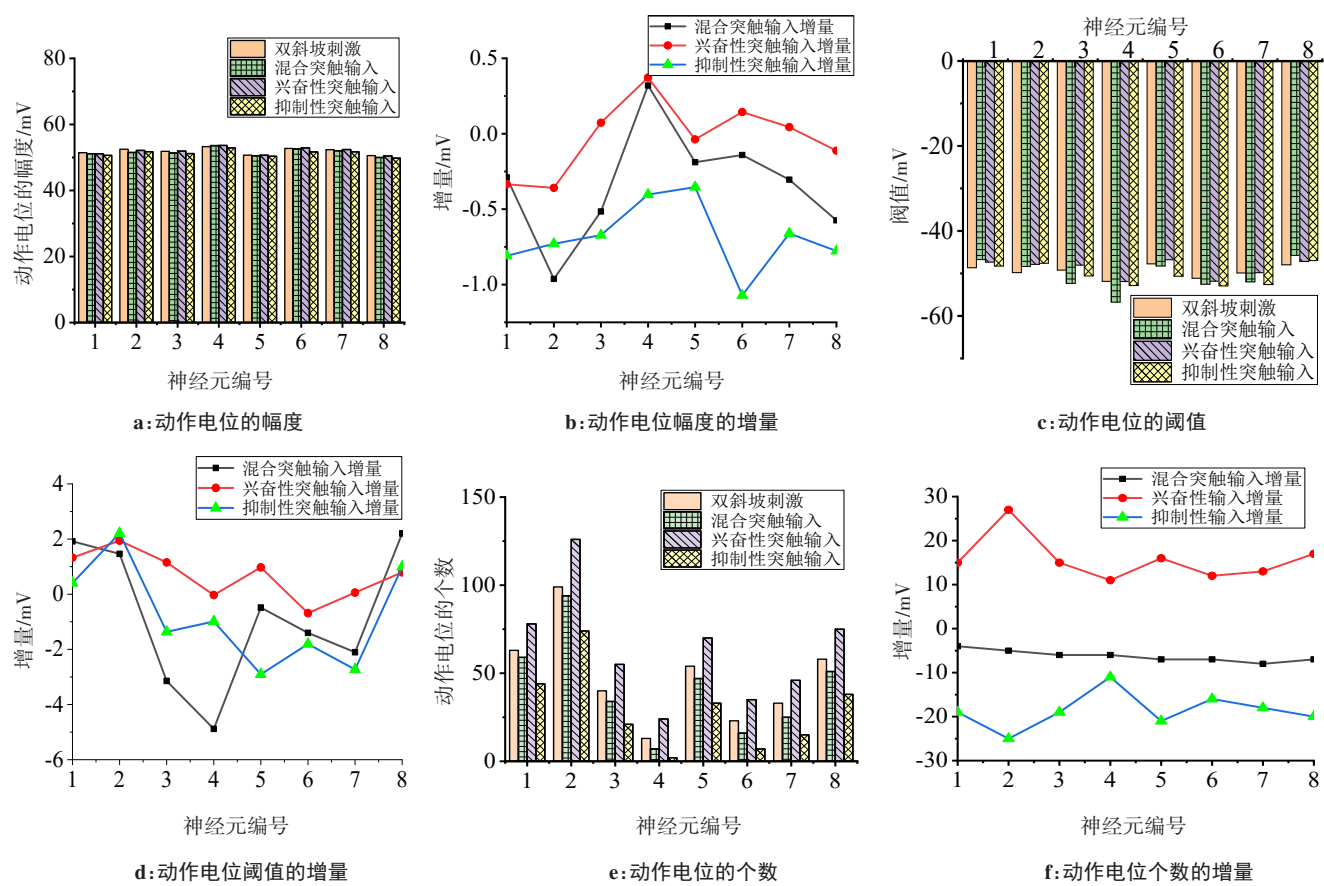


图3 动作电位参数比较

Fig.3 Comparison of action potential parameters

声输入调节了神经元的放电频率,而其放电频率的变化直接反映了神经元的兴奋性的变化。总之,神经元不同模式不同幅度的振荡可以由具有一定分布的噪声引起,从而去调节神经元的兴奋性。

本研究通过电生理实验数据,利用模型法再现了噪声突触输入引起的神经元动作电位的变化,为以后真实神经元电生理实验的开展提供了一种检验与预测的手段。大多数的实验电生理数据表明神经元放电过程中携带着膜振荡的信息。产生这种现象的原因一方面是由于可兴奋的神经元在接收上行神经元的信号(这种信号可以是兴奋性或抑制性的信号;信号可以有强有弱),经过许多信号混合后引起的膜振荡,超过兴奋性神经元阈值的就会产生动作电位;另一方面绝大多数神经元与神经元之间的联系是通过突触耦合在一起的,突触前神经元信息传递到突触前膜上会引起大量的神经递质的释放,这种化学递质经过突触后膜转换成电信号,在突触后神经元上也会检测到膜的振荡现象。后期还将会在离子通道水平对这些变化进行深入研究。

4 总结

本模型很好地再现了电生理实验中观察到的动

作电位携带膜振荡的现象,可以对电生理实验作出验证和预测。对噪声突触输入与双斜坡刺激在动作电位的高度、阈值、个数之间的差异进行比较,发现突触输入对动作电位的个数影响较大,与双斜坡刺激相比,混合突触输入减少动作电位个数约为6个,兴奋阈值波动较大,规律不明显;兴奋性突触输入增加动作电位个数约为16个,但是兴奋阈值增加;抑制性突触输入减少动作电位个数约为19个,兴奋阈值减小。在抑制性噪声输入和混合突触输入的情况下,动作电位幅度增量明显比双斜坡刺激的要小,其分别减小为0.68、0.33 mV。因此,噪声输入可用于调节神经元频率-电流关系。

【参考文献】

[1] DAI Y, CHENG Y, FEDIRCHUK B, et al. Motoneuron output regulated by ionic channels: a modeling study of motoneuron frequency-current relationships during fictive locomotion [J]. J Neurophysiol, 2018, 120(4): 1840-1858.

[2] KIM H, KIM M. PyMUS: Python-based simulation software for virtual experiments on motor unit system [J]. Front Neuroinform, 2018, 12: 15.

[3] YI G S, WANG J, TSANG K M, et al. Input-output relation and energy efficiency in the neuron with different spike threshold dynamics [J]. Front Comput Neurosci, 2015, 9: 62.

- [4] BEIER K T, STEINBERG E E, DELOACH K E, et al. Circuit architecture of VTA dopamine neurons revealed by systematic input-output mapping[J]. *Cell*, 2015, 162(3): 622-634.
- [5] KISTAMAS K, SZENTANDRASSY N, HEGYI B, et al. Changes in intracellular calcium concentration influence beat-to-beat variability of action potential duration in canine ventricular myocytes[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015, 66(1): 73-81.
- [6] NAND V, DOGGRELL S A, BARNETT C W. Effects of veratridine on the action potentials and contractility of right and left ventricles from normo- and hypertensive rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1997, 24(8): 570-576.
- [7] BROWNSTONE R M, KRAWITZ S, JORDAN L M. Reversal of the late phase of spike frequency adaptation in cat spinal motoneurons during fictive locomotion[J]. *J Neurophysiol*, 2011, 105(3): 1045-1050.
- [8] JACKSON M B, KONNERTH A, AUGUSTINE G J. Action potential broadening and frequency-dependent facilitation of calcium signals in pituitary nerve terminals[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(2): 380-384.
- [9] BROWNSTONE R M, JORDAN L M, KRIELLAARS D J, et al. On the regulation of repetitive firing in lumbar motoneurons during fictive locomotion in the cat[J]. *Exp Brain Res*, 1992, 90(3): 441-455.
- [10] SCHMIDT B J. After hyperpolarization modulation in lumbar motoneurons during locomotor-like rhythmic activity in the neonatal rat spinal cord *in vitro*[J]. *Exp Brain Res*, 1994, 99(2): 214-222.
- [11] SHEFCHYK S J, JORDAN L M. Motoneuron input-resistance changes during fictive locomotion produced by stimulation of the mesencephalic locomotor region[J]. *J Neurophysiol*, 1985, 54(5): 1101-1108.
- [12] FAURE P, KORN H. A nonrandom dynamic component in the synaptic noise of a central neuron[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(12): 6506-6511.
- [13] BURKITT A N, MEFFIN H, GRAYDEN D B. Gain modulation and balanced synaptic input in a conductance-based neural model[J]. *Neurocomputing*, 2003, 3: 221-226.
- [14] KOUSSOULAS K, SWAMINATHAN M, FUNG C, et al. Neurally released GABA acts *via* GABAC receptors to modulate Ca^{2+} transients evoked by trains of synaptic inputs, but not responses evoked by single stimuli, in myenteric neurons of mouse ileum[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 97.
- [15] VIRTANEN M A, LACOH C M, FIUMELLI H, et al. Development of inhibitory synaptic inputs on layer 2/3 pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex[J]. *Brain Struct Funct*, 2018, 223(4): 1999-2012.
- [16] FARINA D, CASTRONOVO A M, VUJAKLIJA I, et al. Common synaptic input to motor neurons and neural drive to targeted reinnervated muscles[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(46): 11285-11292.
- [17] BUREN C, TU G, PARSONS M P, et al. Influence of cortical synaptic input on striatal neuronal dendritic arborization and sensitivity to excitotoxicity in corticostriatal coculture[J]. *J Neurophysiol*, 2016, 116(2): 380-390.
- [18] ZHU Y, CHEN S R, PAN H L. Muscarinic receptor subtypes differentially control synaptic input and excitability of cerebellum-projecting medial vestibular nucleus neurons[J]. *J Neurochem*, 2016, 137(2): 226-239.
- [19] TAYLOR A M, ENOKA R M. Quantification of the factors that influence discharge correlation in model motor neurons[J]. *J Neurophysiol*, 2004, 91(2): 796-814.
- [20] POWERS R K, HECKMAN C J. Synaptic control of the shape of the motoneuron pool input-output function[J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(3): 1171-1184.
- [21] SCENIAK M P, SABO S L. Modulation of firing rate by background synaptic noise statistics in rat visual cortical neurons[J]. *J Neurophysiol*, 2010, 104(5): 2792-2805.
- [22] HODGKIN A L, HUXLEY A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. 1952[J]. *Bull Math Biol*, 1990, 52(1-2): 25-71.
- [23] POWERS R K, ELBASIOUNY S M, RYMER W Z, et al. Contribution of intrinsic properties and synaptic inputs to motoneuron discharge patterns: a simulation study[J]. *J Neurophysiol*, 2012, 107(3): 808-823.

(编辑:谭斯允)