

下丘脑巨细胞神经内分泌细胞电生理特性的躯体-树突状机制:

多室模型研究

Alexander O. Komendantov 和 Natalia A. Trayanova 和 Jeffrey G. Tasker

收稿日期: 2005 年 8 月 12 日

修订日期: 2007 年 1 月 27 日

接受日期: 2007 年 2 月 7 日

在线发布时间: 2007 年 5 月 5 日

#Springer Science + Business Media, LLC 2007

摘要

下丘脑的大细胞神经内分泌细胞 (MNCs) 合成神经激素血管加压素和催产素, 释放到血液中并发挥广泛的作用, 包括调节心血管和生殖功能。血管加压素和催产素分泌神经元具有相似的形态结构和电生理特征。基于形态学和体外电生理学数据开发并校准了具有双极分支结构的 MNC 的现实多室模型, 以探索离子电流和细胞内钙动力学在内在电 MNC 特性中的作用。该模型用于确定跨国公司形态不同部分的离子电导的可能分布: 体细胞, 初级树突和二级树突。在再现 MNC 的一般电生理特征的同时, 该模型证明了离子通道的差异空间分布影响了 MNC 特性的功能表达, 并揭示了树突电导在这些特性中的潜在重要性。

关键词

下丘脑神经元 催产素 血管加压素 树突传导 多室模型

1 引言

下丘脑室旁核 (PVN) 和视上核 (SON) 的巨细胞神经内分泌细胞 (MNCs) 合成神经激素血管加压素 (VP) 或催产素 (OT), 它们从神经垂体释放到血液中并发挥广谱作用。行动, 包括调节心血管, 生殖和稳态功能。巨细胞神经元显示出特定的电生理特性和破裂模式, 将它们与中枢神经系统的其他神经元区分开来。跨国公司最显著的特性之一是它们能够产生重复的动作电位爆发 (Poulain 和 Wakerley, 1982)。OT 分泌细胞在反射乳喷射期间表现出短暂的 (2-4s) 同步高频脉冲 (40-80Hz) (Wakerley 和 Lincoln 1973)。VP 分泌细胞用相位发放模式或异步, 低频突发 (8-15 赫兹) 对持续数十秒的血压和血液渗透压的变化做出反应, 并通过类似持续时间的无声间隔进行分离 (Brimble 和 Dyball 1977; Poulain 等人 1977; Poulain 和 Wakerley 1982)。催产素和 VP 分泌的 MNC 在其致癌性, 形态学和膜电性质方面彼此非常相似。已知几种电压和 Ca^{2+} 激活的电流有助于 OT 和 VP MNC 的电致性质, 包括 K^+ , Na^+ , Ca^{2+} 和非选择性阳离子电流 (Hatton 和 Li 1998)。OT 分泌细胞和 VP 分泌细胞之间的电生理特性的差异相对较少且微妙, 并且包括去极化后电位 (DAP) 的差异, 其在 VP 分泌细胞中更普遍但不排他性 (Stern and Armstrong 1996); 在持续的外部矫正中, 仅在 OT 分泌细胞中发现 (Stern 和 Armstrong 1995; Armstrong 和 Stern 1997); 在 A 电流介导的瞬时外向整流中, 这在 VP 分泌细胞中更为明显 (Stern and Armstrong 1996; Fisher et al. 1998); 并且在时间依赖性内向整流中, OT 分泌细胞比 VP

分泌细胞更突出 (Hirasawa 等, 2003)。然而, OT-和 VP-分泌的 MNC 的电生理特性在很大程度上非常相似, 并且它们已经被常规地用作指纹以将 MNC 与其他下丘脑神经元区分开 (Hoffman 等人 1991; Tasker) 和 Dudek 1991; 斯特恩和阿姆斯特朗 1997)。在其他类型的神经元中已经获得了关于体细胞和树突之间的离子通道的差异分布的实验数据 (Golding 和 Spruston 1998; Larkum 等人 1996; Magee 和 Johnston 1995; Stuart 和 Sakmann 1994; 用于评论参见 Migliore 和 Shepherd 2002 但是迄今为止还没有进行过大细胞神经元树突的直接记录。因此, 不知道体细胞和树突之间离子电导的分布对 MNC 的电生理特性有何影响。MNCs 的多室模型的开发将允许预测关于空间分布的离子通道在这些细胞在不同生理条件下的独特电生理学特性中的作用。因此, 我们构建了一个基于霍奇金-赫胥黎形式和 Ca^{2+} 动力学的多室模型, 再现了跨国公司的基本电生理特性。该模型具有简化但形态逼真的结构和生物物理参数。使用该模型, 我们证明了电压和 Ca^{2+} 依赖性电流和细胞内 Ca^{2+} 动力学的电导的区室分布如何可能有助于 MNC 的电生理特性。这些发现以抽象的形式出现 (Komendantov 等 2002)。

2 材料和方法

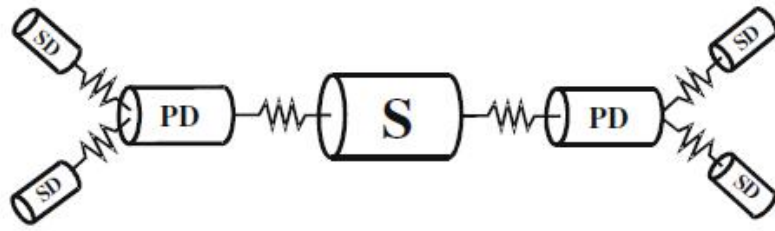
2.1 模型开发

2.1.1 模型的形态结构和电子特性

在未受刺激条件下, MNC 具有相对简单的形态, 对于 OT 和 VP 神经元都是相似的 (Stern 和 Armstrong 1998)。根据 SON 中鉴定的 OT 和 VP 神经元的形态学分析 (Stern 和 Armstrong 1998), 发情雌性大鼠的 OT 神经元的体细胞具有 $25.7 \pm 1.3 \mu\text{m}$ 的长轴和 $15.9 \pm 1.1 \mu\text{m}$ 的短轴, 以及体细胞。VP 神经元的长轴为 $24.6 \pm 1.8 \mu\text{m}$, 短轴为 $15.9 \pm 1.2 \mu\text{m}$ 。两种细胞类型都显示出相对对称的分支模式。树枝状直径随着分枝顺序从一阶分支中的 $2 \mu\text{m}$ 增加到二阶和更高分支中的 $1.5-1 \mu\text{m}$ 而减小。MNC 的末端分支的总长度为约 $800-1,000 \mu\text{m}$ 。对于死亡大鼠的 VP 神经元, 树突树的最大延伸为 $268 \pm 28.3 \mu\text{m}$, 对于 OT 神经元的最大延伸为 $316 \pm 32.9 \mu\text{m}$ 大鼠 (Stern 和 Armstrong, 1998)。我们的下丘脑 MNC 的多室模型包括一个体细胞和两个双分枝树突, 细分为初级和次级区室 (图 1)。将体细胞建模为圆柱体, 直径为 $15 \mu\text{m}$, 长度为 $25 \mu\text{m}$ 。初级和次级枝晶也被建模为圆柱体, 直径分别为 2.0 和 $1.0 \mu\text{m}$, 长度分别为 50 和 $200 \mu\text{m}$ (见附录)。选择该模型的对称树枝状结构是因为其计算简单, 同时保持与下丘脑 MNC 的形态测量结构的相似性 (Armstrong 1995; Millhouse 1979; Stern and Armstrong 1998)。模型方程和参数见附录和表 1; 除非另有说明, 否则它们在模拟方案之间保持不变。模型的每个隔室包括泄漏电流 (I_L) 作为 Na^+ 和 K^+ (I_{Na} 和 I_K) 的泄漏总和。室间电流的描述类似于先前的中脑多巴胺能神经元模型中使用的描述 (Canavier 1999; Komendantov 和 Canavier 2002; Komendantov 等人 2004)。该模型具有二级分支结构和实际尺寸的隔室, 其表面积接近真实 MNC 的表面积 (Stern 和 Armstrong 1998), 允许使用特定电容的实际值 ($C_M = 1 \mu\text{F} / \text{cm}^2$)。

使用漏电流, 输入电阻

(a)



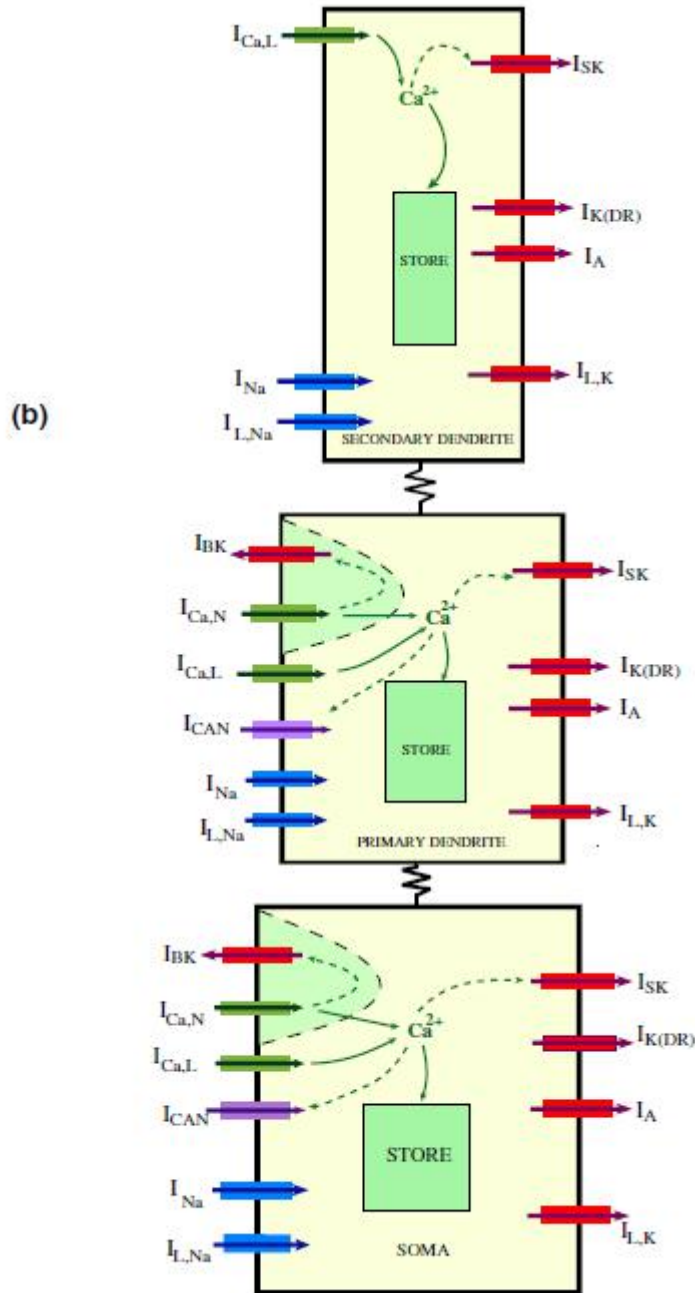


图 1 巨细胞神经元模型的区室结构。(a) 巨细胞神经元的七室模型。该模型具有圆柱形体细胞室 (S) 和两个对称树突，每个树枝细分为单个圆柱形初级树枝状隔室 (PD) 和两个圆柱形次级树枝状隔室 (SD)。

(b) 室间离子电流和钙动力学。为简单起见，仅显示一个主枝晶和一个二级枝晶。 I_{Na} 表示电压门控瞬态钠电流； $I_{L,Na}$ 钠泄漏， $I_{K(DR)}$ 钾延迟整流电流， I_A 型钾电流， $I_{L,K}$ 钾泄漏， I_{SK} 敏感性 Ca^{2+} 激活 K^+ 电流介导的小电导 K^+ (SK) 通道和潜在的 AHP， I_{BK} Ca^{2+} 激活的 K^+ 电流由大电导 K^+ (BK) 通道， I_{Can} 型钙电流， $I_{Can,L}$ 型钙电流， I_{Can} Ca^{2+} 依赖性非选择性阳离子电流介于 DAP 之下。

表 1 标准模型参数（除非另有说明）

Parameter	Value	Parameter	Value
d_s	15 μm	$g_{\text{Ka},i}$	4,000 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
d_{pd}	2 μm	$g_{A,\text{pd}}$	15,000 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
d_{sd}	1 μm	$g_{A,\text{sd}}$	20,000 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
L_s	25 μm	$g_{\text{SK},s}$	10 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
L_{pd}	50 μm	$g_{\text{SK},\text{pd}}$	20–40 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ^b
L_{sd}	200 μm	$g_{\text{SK},\text{sd}}$	5–25 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ^b
R_a	200 $\Omega \text{ cm}^a$	$K_{\text{m},\text{SK}}$	0.00033 mM
C_m	1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$	$g_{\text{BK},s}$	3,500 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
$g_{\text{Na},s}$	70000 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$g_{\text{BK},\text{pd}}$	3,000 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
$g_{\text{Na},\text{pd}}$	50000 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$f_{\text{Ca},\text{BK},s}$	0.02
$g_{\text{Na},\text{sd}}$	10000 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$f_{\text{Ca},\text{BK},\text{pd}}$	0.03
E_{Na}	55 mV	r_s	0.015936
$g_{\text{Ca},L,s}$	400 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	r_{pd}	0.0591
$g_{\text{Ca},L,\text{pd}}$	220 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$K_{\text{BK},s}$	6 ms^{-1}
$g_{\text{Ca},L,\text{sd}}$	460 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$K_{\text{BK},\text{pd}}$	6 ms^{-1}
τ_{mL}	0.9 ms	E_K	-100 mV
$K_{\text{m},L1}$	0.0001 mM	$g_{\text{CAN},s}$	15–45 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ^b
$K_{\text{m},L2}$	0.002 mM	$g_{\text{CAN},\text{pd}}$	30–90 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ^b
$g_{\text{Ca},N,s}$	260 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	$K_{\text{m},\text{CAN}}$	0.0003 mM
$g_{\text{Ca},N,\text{pd}}$	100 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$	a_1	0.000130 mM
τ_{mN}	2.0 ms	b_1	0.000005 mM
$[\text{Ca}^{2+}]_o$	2.4 mM	a_2	0.000135 mM
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{rest}}$	0.00013 mM	b_2	0.000070 mM
$f_{\text{Ca},s}$	0.00714	$V_{\text{CAN},h}$	-10 mV
$f_{\text{Ca},\text{pd}}$	0.0035	$g_{L,K,i}$	12.5 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
$f_{\text{Ca},\text{sd}}$	0.002	$g_{L,\text{Na},i}$	5 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
$U_{s,s}$	0.068 ms^{-1}	$\tau_{\text{m},\text{SOR}}$	350 ms^{-1}
$U_{s,\text{pd}}$	0.32 ms^{-1}	$g_{\text{SOR},i}$	20 $\mu\text{S}/\text{cm}^2$
$U_{s,\text{sd}}$	0.8 ms^{-1}		

a Mainen 和 Sejnowski 1999; b 参数范围在不同的模拟实验中再现 MNC 活动

（ $R_i = 976M\Omega$ ），调节时间常数（54ms）和静息膜电位（-58mV）以匹配使用贴片电极在大细胞神经元上进行的体外脑切片实验中获得的数据（Luther 和 Tasker 2000）。因此，具有圆柱形隔室的这种简化模型保持其形态学和电生理学性质与真实下丘脑神经元之间的一般对应关系（Armstrong 1995; Chevaleyre 等人 2001; Luther 和 Tasker 2000; Randle 等人 1986; Stern 和 Armstrong 1998）。

2.1.2 电压门控和 Ca²⁺ 激活的膜电流

如图 1 所示, 该模型包含几个电压门控电流: 瞬态电压门控钠电流 (I_{Na}) (Tanaka 等人, 1999), 延迟整流钾电流 (I_K (DR)) (Luther 和 Tasker 2000), A 型瞬态钾电流 (I_A) (Luther 和 Tasker 2000), 和 L-和 N-型 Ca²⁺ 电流 (I_{Ca} , $I_{Ca,N}$) (Foehring 和 Armstrong 1996; Joux 等人 2001)。它还含有以下 Ca²⁺ 依赖性电流: 由大电导 K⁺ (BK) 通道介导的 K⁺ 电流 (Dopico 等。1999), 由小电导 K⁺ (SK) 通道介导的 K⁺ 电流 (Kirkpatrick 和 Bourque, 1996), 非选择性阳离子 ($I_{Ca,N}$) 电流 ($I_{Ca,N}$) (Ghamari-Langroudi 和 Bourque, 2002), 以及 OT 神经元中缓慢激活的 K⁺ 电流 (Stern and Armstrong 1995, 1997)。电压门控和 Ca²⁺ 依赖性电流分别具有以下标准通用形式, 用于使电流失活和非失活电流。

$$I_k = g_k \alpha^\beta \gamma^\delta (V - E_k) \text{ 或}$$

$$I_k = g_k \alpha^\beta (V - E_k)$$

其中 I_k 是电流, g_k 是电导, E_k 是反转电位, α 是激活, γ 是失活。对于所有电压门控电流 (I_{Na} , I_K (DR), I_A , $I_{Ca,L}$, $I_{Ca,N}$, I_{SOR}), 激活和失活的动力学 X 由以下等式描述:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{X_\infty(V) - X}{\tau_x}$$

其中 $X_\infty(V)$ 是稳态激活/失活, τ_x 是时间常数。Boltzmann 函数描述了电压门控电流的稳态激活和失活:

$$X_\infty(V) = 1.0 / [1.0 + \exp[-(V - V_{half,x}) / \theta_x]]$$

其中 $V_{half,x}$ 是门控变量 X 的半激活电压, θ_x 是该变量的斜率因子。

隔室间活性电导的分布基于直接实验数据和文献中报道的来自不同类型神经元的间接证据 (Bischofberger 和 Jonas 1997; Hoffman 等 1997; Joux 等 2001; Mainen 和 Sejnowski 1999; Migliore 和 Shepherd 2002)。调整 I_{Na} , I_A 和 I_{BK} 的时间常数和电导的参数, 以使模型中的动作电位的形状, 幅度和持续时间适合来自大鼠 MNC 的实验数据 (Greffrath 等人 2004; Luther 和 Tasker) 2000; Stern 和 Armstrong 1996; Tasker and Dudek 1991; Teruyama and Armstrong 2002)。

Na^+ 和 K^+ 电压门控电流 I_{Na} 和 I_{K} (DR) 的 Hodgkin-Huxley 型方程中的激活参数升至 3 的幂 (分别为 m^3 和 n^3)， I_{A} 激活参数升至 4 的幂 (第 4 页) (见附录)。

为了简化模型，我们使用了钠电流激活的稳态激活值 m_{∞} ，因为我们专注于电生理过程，这比单峰值上升阶段长得多。选择该电流的失活时间常数 (τ_h) 的函数作为两个玻尔兹曼函数的总和，以满足新鲜分离的 SON 神经元中电压钳实验中钠电流的动态 (Tanaka 等人, 1999)。选择钾电流失活时间常数 (τ_n) 的函数作为三个玻尔兹曼函数的总和，以提供尖峰形状和持续时间的对应关系。该模型的结构非常适合电压钳实验的公布结果 (Luther 和 Tasker 2000; Tanaka 等人, 1999)，并且产生的振幅和持续时间类似于在 MNC 中观察到的尖峰。 I_{Na} ， I_{K} (DR) 和 I_{A} 的稳态激活和失活特征如图 2 (a) 所示。 Ca^{2+} 激活的 K^+ 电流该模型包括由 SK 和 BK 通道介导的两个 Ca^{2+} 激活的 K^+ 电流 (Marty 1981; Marty 和 Neher 1985; Vergara 等人 1998)。SK 通道的激活与电压无关，对细胞内 Ca^{2+} 高度敏感 (Hille 2001; Sah 和 Davies 2000)；BK 通道激活既是电压又是 Ca^{2+} 依赖性 (Vergara 等, 1998; Dopico 等, 1999 年)。虽然激活 BK 通道有助于个体动作电位的下降阶段，并且在许多类型的神经元中产生快速的后超极化电位 (AHP) 或超极化后电位 (Lancaster 和 Adams, 1986; Lancaster 和 Nicoll, 1987; MacDermott 和 Weight, 1982; Womack 和 Khodakhah 2002)，包括跨国公司 (Dopico 等, 1999)，SK 通道激活负责在一系列动作电位后产生 AHP (Armstrong 等, 1994; Bourque 和 Brown 1987; Greffrath 等, 1998; Kirkpatrick 和 Bourque 1996; 兰开斯特和亚当斯 1986; Lancaster 和 Nicoll 1987; Sah 和 Bekkers 1996)。这种对 apamin 敏感的 AHP 介于快速 AHP (50 ms) 和“慢”AHP (持续 > 5 s) 之间 (GhamariLangroudi 和 Bourque 2004)。Hill 功能描述了 SK 电流的激活：

$$m_{\text{SK}\infty} = [\text{Ca}^{2+}]_i^{\phi} / (K_{m,\text{SK}}^{\phi} + [\text{Ca}^{2+}]_i^{\phi})$$

其中 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 是细胞内 Ca^{2+} 浓度， $K_{m,\text{SK}}$ 是解离常数， ϕ 是希尔系数。

SK 通道的激活参数 (图 2 (b)) 取自非洲爪蟾卵母细胞的巨大内外斑块 (Xia et al. 1998) 中获得的数据，显示所有 SK 通道亚型表现出相似的 Ca^{2+} 剂量 - 反应关系，半最大激活约 $0.3 \mu\text{M}$ Ca^{2+} 和 Hill 系数约为 4 (SK3 通道为 $0.32 \pm 0.03 \mu\text{M}$ 和 5.0 ± 0.6) (见附录)。BK 通道通过细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的增加和去极化激活 (Vergara 等, 1998)，并通过改进的 Boltzmann 函数描述激活：

$$m_{BK\infty}(V, [Ca^{2+}]_{in}) = 1.0 / (1.0 + \exp[-(V - V_{half, BK}([Ca^{2+}]_{in})) / \theta_{BK}])$$

其中门控变量 $V_{half, BK}([Ca^{2+}]_{BK})$ 的半激活电压是通道附近细胞内 Ca^{2+} 浓度的对数函数（见附录）。模型中这些通道的参数基于在大鼠视上直肠 MNC 中获得的数据（Dopico 等人, 1999）（图 2（c））。 Ca^{2+} 激活的非选择性阳离子电流该模型包括 Ca^{2+} 激活的非选择性阳离子（CAN）电流，其存在于神经元细胞中（Partridge 等人 1994），包括 MNCs（Ghamari-Langroudi 和 Bourque 2002）。由于 CAN 通道通常几乎可以渗透到 Na^+ 和 K^+ （参见 Teulon 2000），因此 CAN 电流在模型中被描述为 Na^+ 电流和 K^+ 电流之和，具有单一电导，其公式如下：

$$I_{CAN} = I_{Na, CAN} + I_{K, CAN}$$

$$I_{Na, CAN} = G_{Na, CAN} (V - E_{Na})$$

$$I_{K, CAN} = G_{K, CAN} (V - E_K)$$

单位电导

$$G_{CAN} = G_{Na, CAN} = G_{K, CAN} = g_{CAN} * m_{CAN}$$

用于 CAN 电流的描述：

$$I_{CAN} = g_{CAN} * m_{CAN} (2V - E_{Na} - E_K)$$

其中 g_{CAN} 是 I_{CAN} 的最大电导， m_{CAN} 是 I_{CAN} 的激活函数。模型中的 Ca^{2+} 和 m_{CAN} 的电压依赖性被描述为两个函数的乘积：

$$m_{CAN} = A[Ca^{2+}]_{in} B(V, [Ca^{2+}]_{in})$$

其中一个基于希尔方程式：

$$A[Ca^{2+}]_{in} = ([Ca^{2+}]_{in})^2 / (([Ca^{2+}]_{in})^2 + K_{d, CAN}^2)$$

另一个是基于玻尔兹曼方程：

$$B(V, [Ca^{2+}]_{in}) = 1 / (1 + \exp(-(V + V_{CAN, h} S([Ca^{2+}]_{in})) / 3))$$

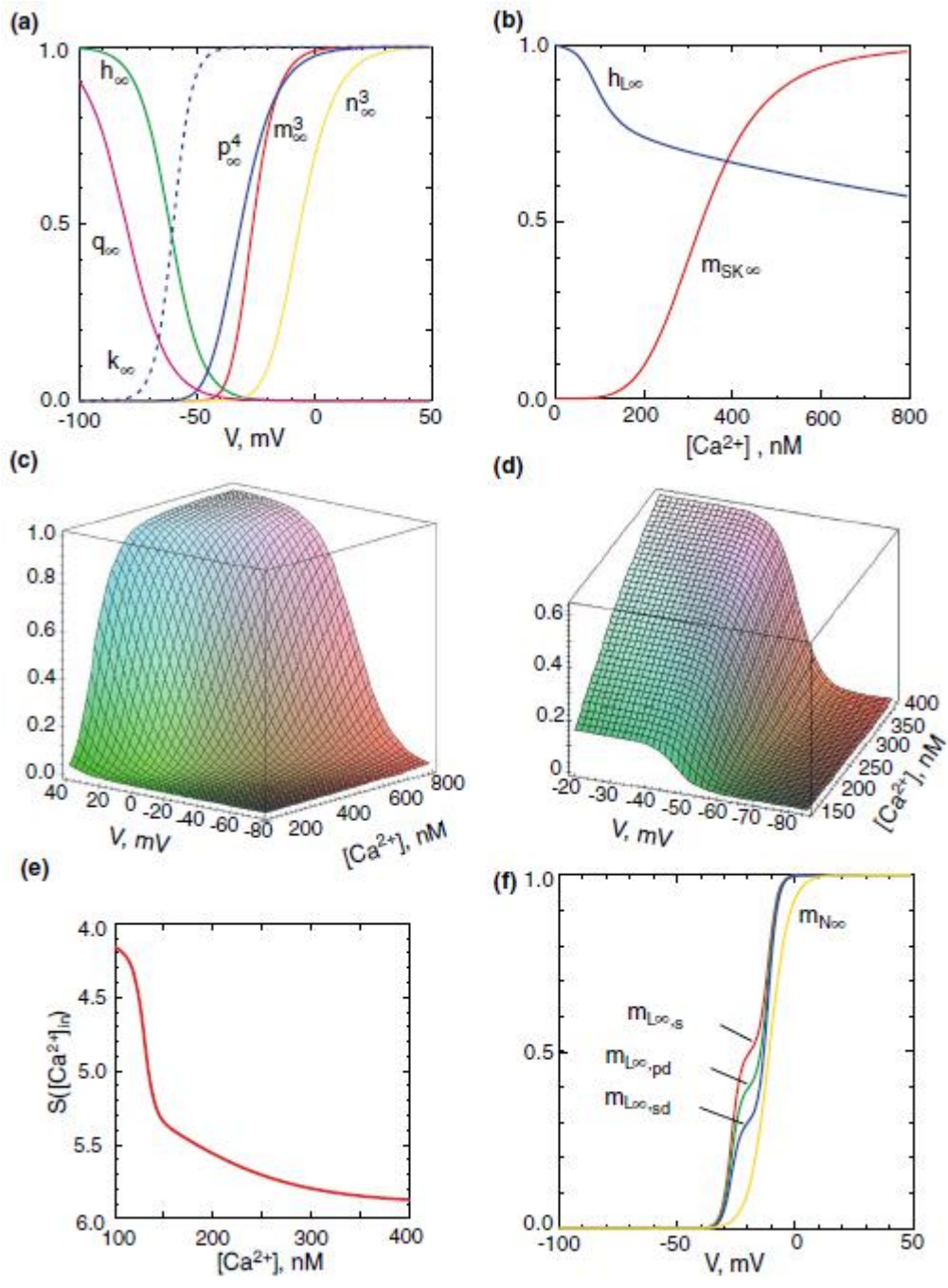


图 2 模型中离子电流的激活和失活的稳态特征。(a) 电压门控 Na^+ 和 K^+ 电流的稳态特性。变量 m_∞^3 (红色) 和 h_∞ (绿色) 与 I_{Na} 相关联, (黄色) 与 I_{K} (DR), p_∞ (蓝色) 和 q_∞ (品红色) 与 I_{A} 以及 k_∞ (蓝色虚线) 与 I_{SOR} 。(b) SK 电流 (红色) 的稳态激活和 L 型电流 (蓝色) 的失活作为细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的功能。(c) BK 电流的稳态激活 $\delta m\text{BK1b}$ 作为电压和细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的函数。(d) 作为电压和细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的函数的 CAN 电流的稳态激活。激活功能在 Ca^{2+} 流入的阻断下提供残留的尖峰诱导的内向后电流 (参见 Bourque 1986)。(e) CAN 电流的半激活电位的 Ca^{2+} 敏感位移。(f) 在不同隔室中激活 L 和 N 型 Ca^{2+}

电流的稳态特征。红色，绿色和蓝色线分别显示在体细胞，初级树突和二级树突中 L 型电流激活的特征;黄线表示 N 型电流的特性

函数 $[Ca^{2+}]$ 反映了半激活的 Ca^{2+} 敏感位移

$$S_i = 1.0 / (1 + \exp(([Ca^{2+}]_{m,i} - a_1) / b_1)) \\ + 1.2 / (1 + \exp(([Ca^{2+}]_{m,i} - a_2) / b_2)) - 5.9$$

其中 $a_1 = 0.138 \cdot 10^{-3} mM$; $b_1 = 0.5 \cdot 10^{-5} mM$;

$a_2 = 0.135 \cdot 10^{-3} mM$; $b_2 = 0.7 \cdot 10^{-5} mM$ 。

该功能在细胞内 $[Ca^{2+}]$ 的生理范围内提供约 -10mV 的半激活移位。半激活的 Ca^{2+}

依赖性与 Bourque (1986) 的发现一致，其表明 Ca^{2+} 通道拮抗剂 Cd^{2+} 的应用强烈地降低了 IDAP 的振幅并且将该电流的激活阈值转移到更正的膜上。电位约为 10-15 mV。希尔系数 1 与由控制的 5-8 个尖峰和施加 Cd^{2+} 引起的 IDAP (ICAN) 振幅的报告差异不匹配 (参见 Bourque 1986)。因此，在我们的 CAN 电流模型中使用了 Hill 系数 2 和解离常数 (Kd, CAN) 300 nM。CAN 电流的激活特性如图 2 (d, e) 所示。SOR 电流为了模拟 OT 细胞的电特性，在模型的每个区室中包括一个缓慢激活的 K^+ 电流，其持续向外整流 (SOR) 和 OT 神经元中的反弹去极化 (Stern and Armstrong 1995, 1997; Teruyama and Armstrong 2002)。该电流激活的稳态特性如图 2 (a) 所示 (另见附录 1.3.3)。 Ca^{2+} 电流在来自大鼠 SON

的急性解离的大细胞神经元中，高压激活的 L, N, P, Q 和 R 型 Ca^{2+} 电流，但不是低电压激活的 T-型观察到 T-型电流 (Joux 等人, 2001)。在其他跨国公司的研究中已经观察到 T 型电流 (Erickson 等, 1993; Fisher 和 Bourque, 1995)，但它似乎没有在 MNC 电生理特性中发挥突出作用 (Luther 和 Tasker 2000)，因此，它未包含在模型中。L 和 R 型电流快速激活并缓慢失活，而 N 和 P / Q 型电流被激活得更慢并且是非失活的。为简单起见，我们仅包括两个电压门控 Ca^{2+} 电流，每种类型之一：较低的阈值和快速激活的 L 型电流以及较高的阈值和较慢的 N 型电流。遵循 Joux 等人获得的电流/电压关系。(2001)，通过单个玻尔兹曼函数描述了 N 型电流的激活，而 L 型电流的激活由两个玻尔兹曼函数描述 (见附录)。根据 Joux 等人的说法。(2001)，MNC 中的 L 型钙通道可由 Cav1.2 或 Cav1.3 形成。每个通道都有自己的电压依赖性。免疫细胞化学研究 (Joux 等人, 2001) 表明这两个亚基都存在并且在 MNC 中具有不同的空间分布。在 MNC 中的实验电流 - 电压关系由至少两个组分组成，最好通过双玻尔兹曼函数描述，半激活电位在 -30 和 -10mV 附近 (Joux 等人, 2001)。在我们的模型中，我们使用双 Boltzmann 函数，半激活电位为 -27 和 -11.4 mV，斜率因子为 4.5 和 2.0。这些功能很好地适应了 L 电流实验电流/电压关系 (图 3 (a2))。每个隔室都有自己的 L 型电流

激活曲线, 并且具有由玻尔兹曼函数与不同半激活电位和斜率因子的总和引起的肩部 (图 2 (f))。选择用于失活 L 型电流的参数以及隔室之间的 L 型和 N 型电导的分布, 以提供针对不同 Ca^{2+} 电流类型获得的电压钳数据的拟合, 并再现电池中的总 Ca^{2+} 电流 (图 3)。的 Ca^{2+} 流模型中的隔室特异性是基于在通过所描述的神经元大细胞和 Cav1.2 亚基 Cav1.3 (L 型通道) 和 Cav2.2 亚基 (N 型信道) 的差动躯体树枝状分布的免疫组织化学证据 Joux 等。 (2001 年)。为了考虑解离的细胞制剂中远端树突的损失 (Joux 等。2001), 将模型中 Ca^{2+} 电流的电流/电压关系拟合到解离细胞中获得的实验数据, 假设二级树突长度损失 80%。在该模型中, 选择每个隔室中 L 型电流激活方程的 Boltzman 函数的权重以及失活方程的参数, 以便与电压钳实验达成最佳一致 (Joux 等人, 2001) (见附录)。

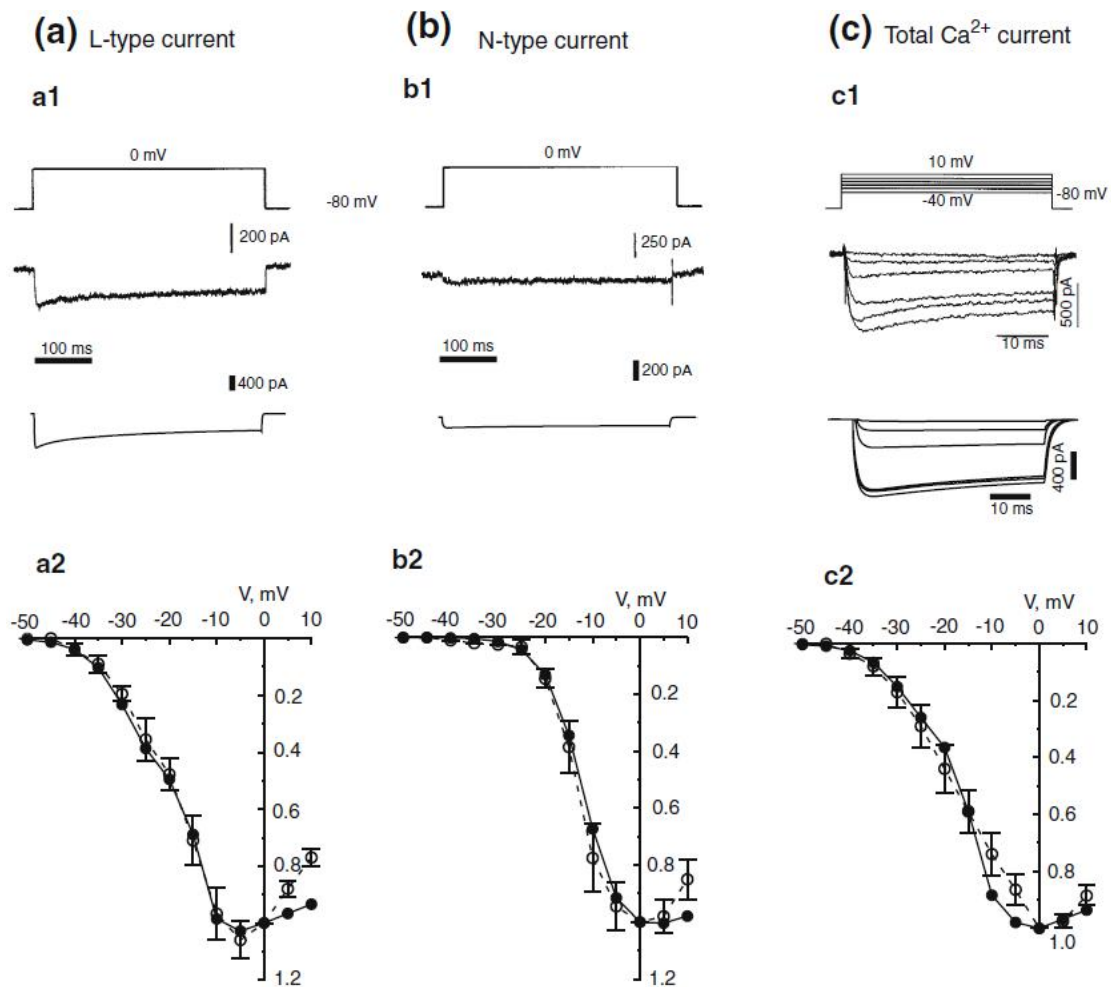


图 3 模型和大鼠 MNC 中的 Ca^{2+} 电流。(a) L 型电流。(b) N 型电流。(c) 总 Ca^{2+} 电流。 a_1 , b_1 和 c_1 分别显示 L 型、N 型和总 Ca^{2+} 电流响应, 分别为 -80 至 0 mV (a_1 , b_1) 的去极化步骤或 5 mV 的六个去极化步骤, 从 -40 增加至 -40 至在 MON 中实验记录的 MNC 中保持电位为 -80 mV (c_1) (顶部面板) 10 mV (中间面板, 从 Joux 等人 2001 修改) 和模型 (底部面板)。 a_2 , b_2 和 c_2 分别表示 L 型、N 型和总 Ca^{2+} 电

流的电流 - 电压关系。将电流值归一化为在 0mV 时引起的电流。L 型电流的电流 - 电压曲线拟合了双 Boltzmann 函数，并且对于具有单个 Boltzmann 函数的 N 型电流。空心圆和虚线对应于实验数据（取自 Joux 等人，2001），实心圆和实线对应模型电流。

2.1.3 细胞内 Ca^{2+} 动力学

每个区室（“i”）中细胞内 $[Ca^{2+}]$ 的动力学由一阶方程描述：

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = 2f_{Ca,i}(-(\sum I_{Ca,j,i})/(d_i F) - U_i([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_r))$$

其中 $f_{Ca,i}$ 是内源性 Ca^{2+} 缓冲能力，衡量 $[Ca^{2+}]$ 在隔室中的变化速度； $\sum I_{Ca,j}$ 是总 Ca^{2+} 电流（下标“j”代表隔室中的 L-或 N-型 Ca^{2+} 电流）； U_i 是细胞内储存物对 Ca^{2+} 摄取的速率常数； $[Ca^{2+}]$ 是静息时的细胞内 $[Ca^{2+}]$ ； d_i 是隔室的直径； F 是法拉第常数，已经在海马神经元 (Marion 和 Tavalin 1998) 中证实了 Ca^{2+} 通道和 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道之间偶联的特异性，其中 N 型 Ca^{2+} 通道优先激活 BK 通道，而 L 型通道激活 SK 通道。N 型通道和 BK 通道的打开时间的关联表明这些通道彼此非常接近。考虑到研究表明，在海马锥体神经元中，BK 通道分布随着与体细胞的距离而减小 (Johnston 等，2000)，我们在模型的二级树突中没有包括 BK 通道。我们假设 BK 通道附近的 $[Ca^{2+}]$ 变化比隔室中的大量 $[Ca^{2+}]$ 变化得快得多。因此，根据以下形式，将 BK 通道的其他 Ca^{2+} 子室（子域）添加到体细胞和初级树突（图 1 (b)）中：

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{BK,i}}{dt} = 2f_{Ca,BK,i}(-I_{Ca,N,i}/rd_i F) - K_{BK,i}([Ca^{2+}]_{BK,i} - [Ca^{2+}]_r)$$

其中 $[Ca^{2+}]_{BK,i}$ 是激活 BK 通道的 $[Ca^{2+}]$ ， $f_{Ca,BK}$ 是 BK 通道附近的快速内源 Ca^{2+} 缓冲能力， K_{BK} 是子隔室中 $[Ca^{2+}]$ 衰变的速率常数， r 是 BK 小隔室容积与总隔室容积的比率。这里，“i”可以是“s”（胞体）或“pd”（主要树枝状）。BK 子室中 $[Ca^{2+}]$ 的模拟动态触发了尖峰发育过程中 BK 电流的激活，并在尖峰 AHP 中起作用。

2.2 模型实现

使用具有可变时间步长的隐式 Runge-Kutta 方法 (Hairer 和 Wanner, 1996) 进行模拟的数值积分。模型的对称结构允许人们仅对三个隔室进行数值计算，即体

细胞，初级树突和次级树突。通过总共 39 个一阶微分方程描述了三个区室中膜电位和 $[Ca^{2+}]$ 的动力学。模拟在 700 MHz R16000 SGI Origin 350 和 360 MHz R12000 SGI Octane2 工作站上运行。

3 结果

3.1 动作电位产生和钙动力学

迄今为止，没有来自跨国公司树突的直接记录，因此我们根据从其他神经细胞获得的实验数据选择电导分布。海马 CA1 锥体神经元中的体细胞和树突状记录表明，这些细胞中的体细胞峰值大于树突状峰值 (Callaway 和 Ross 1995)。此外，在 CA1 锥体神经元中存在 A 型电流密度的显著梯度 (Hoffman 等人 1997; Golding 和 Spruston 1998)。在我们的模型中，IK (DR) 的电导均匀分布，钠电流的电导在体细胞和近端树突中比在远端树突中更大 ($g_{Na,s} : g_{Na,pd} : g_{Na,sd} = 7:5:1$)；

瞬态钾电流的电导具有相反的分布 ($g_{A,s} : g_{A,pd} : g_{A,sd} = 1:5:7$)。所选择的一组

电导提供了峰值振幅和持续时间，类似于从跨国公司记录的体细胞记录。巨细胞神经元具有快速上升阶段的动作电位，其在 VP 神经元中提供 77.8 ± 2.0 mV 的峰值振幅，在 OT 神经元中提供 73.2 ± 1.8 mV 的峰值振幅，并且在半最大尖峰振幅的持续时间为 1.5 ± 0.1 ms (Armstrong 等人)。图 4 显示了模型 MNC 的不同隔室中产生的电压门控电流和动作电位。在该模型中，尖峰的峰值振幅为 75 mV，半峰值振幅的持续时间为 1.2 ms，这些值接近实验测量的平均值 (Armstrong 等, 1994; Bourque 和 Renaud, 1985; Stern 和 Armstrong) 1996; Tasker 和 Dudek 1991; Teruyama 和 Armstrong 2002)。在该模型中，动作电位和离子电流在胞体，初生枝晶和二次枝晶中具有不同的特征。在模拟的体细胞刺激下，去极化电流为 +25 pA，体细胞刺激的开始和初级树突的尖峰先于显著 (约 0.4ms) 在二级树突状隔室中的刺激开始 (图 4 (a))。此外，远端树突中的尖峰的幅度降低至 49mV。模型神经元在电压门控离子电流的区室动力学中表现出明显的差异，在体细胞和初级和次级树突中产生动作电位 (图 4 (b))，因为每个区室的参数不同 (见 2.1 节和附录)。因此，在树突中的动作电位的下降阶段期间，A 电流对膜复极化的贡献大于在体细胞中的膜复极化。在钙成像研究中已经确定，不同类型的神经细胞的树突表现出大的 Ca^{2+} 峰值和比躯体更快的 Ca^{2+} 积累和衰变 (Wilson 和 Callaway 2000; Abel 等人 2004)。在诱发爆发期间和之后，在穗频率为 5-10Hz 的情况下，在 MNC 的不同区室中也发现了 Ca^{2+} 动力学的一些差异 (Roper 等人, 2004)。因此，与尖峰放电 2-3s 期间的 MNC 的体细胞相比，树突状 Ca^{2+} 浓度在枝晶中上升更快并且保持更高，并且树突状 Ca^{2+} 浓度比尖峰放电后的体细胞 Ca^{2+} 浓度衰减更快。在该模型中，体细胞初级树突和二级树突的不同体积比，以及电压门控 Ca^{2+} 通道的差异空间分布和储存的 Ca^{2+} 摄取 (表 1) 提供了 Ca^{2+} 动

力学的特异性。与实验数据一致的不同隔室。在加标列车中，每个动作电位都会对 Ca^{2+} 浓度的升高做出贡献，如图 5 (a, b) 所示。

3.2 模拟 MNCs 的基本电生理特性

3.2.1 瞬态外向整流

当超极化时，MNCs 通过 IA 介导的瞬时外向整流 (TOR) 响应去极化电流注射 (Bourque 1988; Fisher 等人 1998; Luther 和 Tasker 2000)，其特征在于膜充电减慢和延迟第一动作电位的开始 (图 6 (a))。在相同的模拟方案下，模型 MNC 显示出类似的去极化抑制和尖峰发射的延迟发作 (图 6 (b))。该模型显示了在 MNC 中产生的强 TOR 的电压瞬变特性的上升阶段的“缺口”(Tasker 和 Dudek 1991; Luther 和 Tasker 2000; Luther 等人 2000)。图 6 (c) 描绘了从去极化电流开始到 V_s 的时间过程中 I_{Na} (m^3 和 h) 和 IA (p_4 和 q) 行为的模型变量的动态变化第一个尖峰的结束，如图 6 (b) 所示 (红色迹线)。相应的 150 毫秒时间跨度由图 6 (b) 中的蓝色条标记。 I_A 的相对快速激活 (p 变量) 及其缓慢失活 (q 变量) 阻止第一个尖峰的发展。

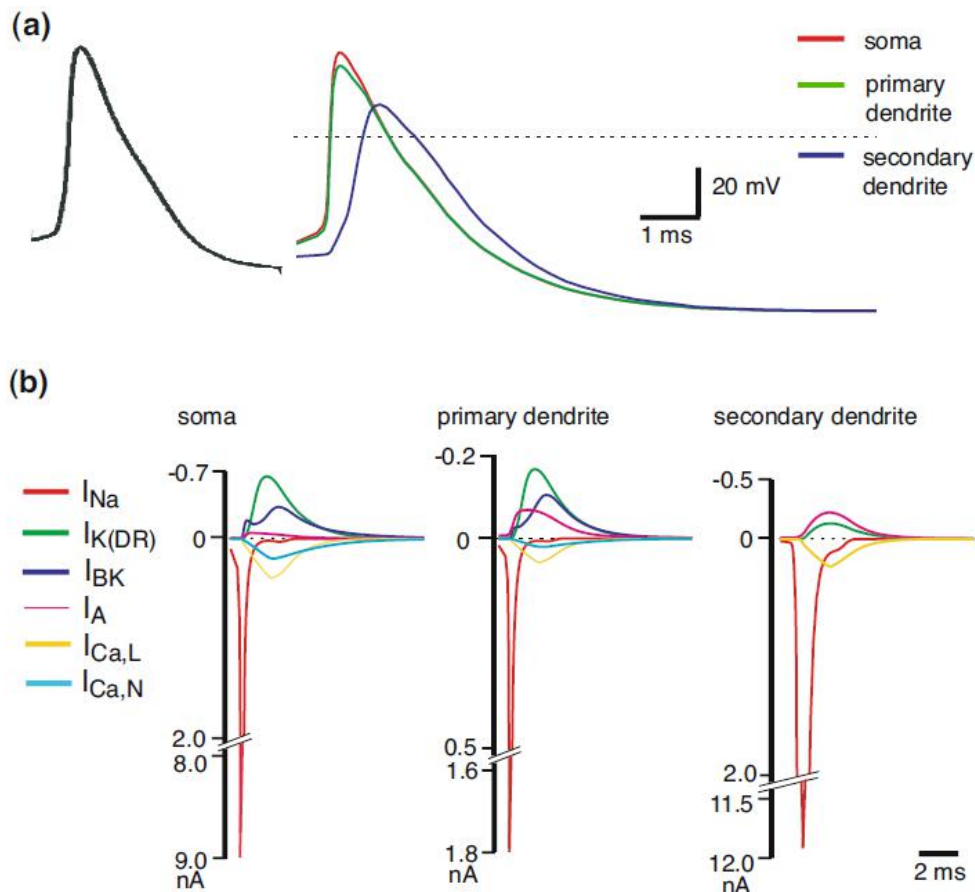


图 4 模拟 MNC 模型不同隔室中的电压门控电流和动作电位。(a) 通过体细胞注射超阈值去极化电流诱发的单一动作电位，并记录在下丘脑切片中的大鼠 SON MNC 的体细胞中 (左图，见 Luther 和 Tasker 2000 的方法) 和体细胞，初级树突和模型 MNC 的二次枝晶 (右图)。二次枝晶中记录的动作电位 (蓝色迹线) 与记录的动作电位相比延迟了胞体 (红色迹线) 和模型的主要枝晶 (绿色迹线)。虚线表示 0 mV。(b) 在 a

中描绘的尖峰期间在不同隔室中产生离子电流。该图显示瞬态钠电流 (I_{Na} 红色), 延迟整流钾电流 (I_K (DR) 绿色), 电压和 Ca^{2+} 激活钾 (BK) 电流 (I_{BK} 蓝色), A 电流 (I_A 粉红色), 在模型的体细胞 (左), 初生枝晶 (中) 和次枝晶 (右) 中产生的 L-和 N-型 Ca^{2+} 电流 ($I_{Ca,L}$ 黄色和 $I_{Ca,N}$ 浅蓝色)

3.2.2 去极化后电位

大细胞神经元在单个尖峰或短暂的尖峰列之后表现出去极化后电位 (DAPs) (Andrew 和 Dudek 1984a; Bourque 和 Renaud 1985)。DAP 的总和导致小的平台电位和尖峰的后放电, 这取决于刺激方案, 神经元的生理状态 (即, 来自初始, 怀孕或哺乳的大鼠), 以及大细胞神经元的类型。(即 OT 或 VP 神经元)(Stern and Armstrong 1996; Teruyama and Armstrong 2002)。已建立了跨国公司中 IDAP 的钙和电压依赖性 (Bourque, 1986), 但其离子机制尚不确定。在实验结果的基础上, 提出了跨国公司 DAP 的两种可能的离子机制。一个涉及静息 K^+ 电导的 Ca^{2+} 依赖性阻滞, 可能是 TASK-1, 在细胞的静息电位中产生短暂的去极化转变 (Li 和 Hatton, 1997a, b; Roper 等, 2003)。我们的模型基于第二种可能的机制, 激活钙依赖性, 非特异性阳离子 (CAN) 电流, 基于 DAP 的敏感性和 SON 神经元中的相位激发对氟维那酸 (CAN 通道阻滞剂) 的敏感性 (Ghamari-Langroudi 和 Bourque 2002) (见第 4 节)。CAN 通道的主要特征是它们的电导率在 18 到 34 pS 之间, 它们缺乏对单价阳离子的区分, 它们对 Ca^{2+} 的低渗透性, 它们对细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 的敏感性, 它们对细胞溶质 ATP 的抑制作用以及它们对氟芬那酸的阻断作用 (评论见 Teulon 2000)

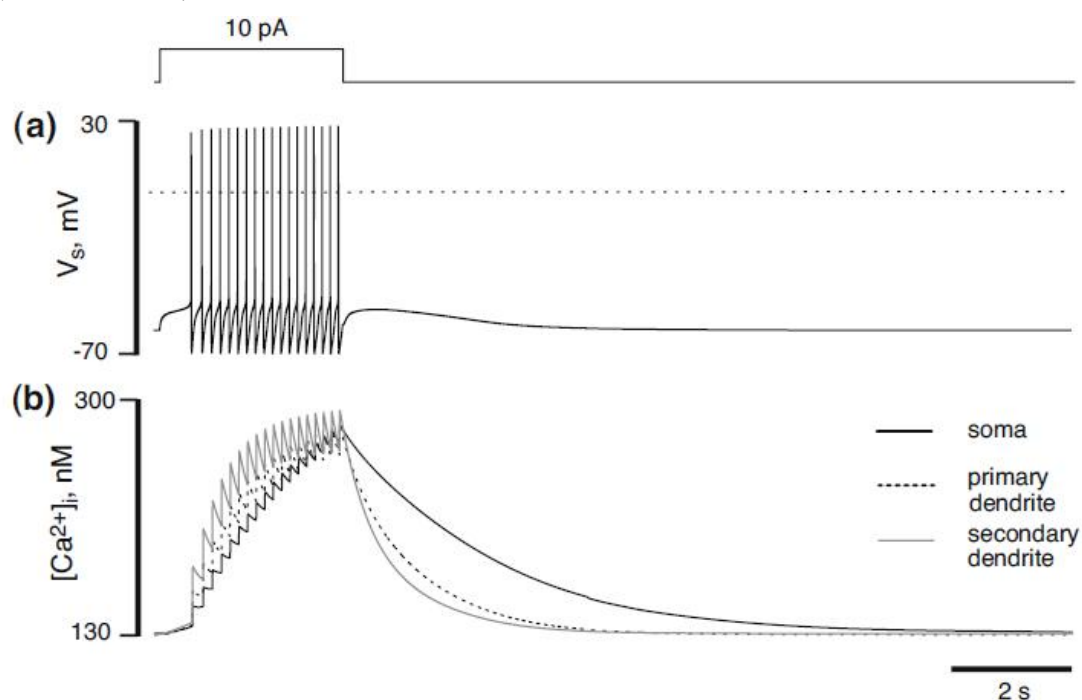


图 5 模型 MNC 中钙浓度和膜电位变化的时间过程。体电位 (V_s) 为 $-59mV$, 并且如顶部迹线所示施加 $10pA$

的去极化电流注入。(a)体细胞膜电位变化的时间过程。虚线表示 0 mV。(b)不同区室中细胞内 $[Ca^{2+}]$ 变化的时间过程，对应于 A 中所示的活性。

DAP 在 VP 神经元的大部分 (75%) 中表达, 而它仅存在于脑切片制备中记录的 OT 神经元的少数 (32%) 中 (Armstrong 等人, 1994)。Greffrath 等人的研究结果。(1998) 表明, 跨国公司潜在破裂的高原潜力的诱导, 维持和终止受到 DAP 和缓慢 AHP 之间平衡的调节。Ghamari-Langroudi 和 Bourque (2004) 提出了缓慢的 AHP 对爆发终止的贡献的实验证据。然而, 突发终止的最佳表征机制是 DAP 的活性依赖性抑制 (Brown 和 Bourque 2004; Brown 等人, 2006), 其被并入 Roper 等人的模型中。(2004 年)。在切片实验中, 在 SON 中遇到的大约一半的 MNC 显示出 DAP (Armstrong 等 1994; 李等人, 1995 年)。从大鼠 SON 中分离出的一小部分 (16%) 解离的 MNC 在短暂的电流诱发列车后显示出 DAP 或自发爆发活动 (Oliet 和 Bourque 1992)。这些细胞通常保留一至三个短 ($<30 \mu m$) 过程。这些发现表明树突在 DAP 的产生中起着重要作用。由于 CAN 通道激活依赖于细胞内 $[Ca^{2+}]$, 因此模型区室之间 g_{CAN} 的分布可能对 DAP 具有显著影响。提供 $g_{CAN} = 45 \mu s/cm^2$,

$g_{CAN, pd} = 90 \mu s/cm^2$ 的值模拟数据和实验数据之间的最佳对应关系 (Bourque 1986;

Li 和 Hatton 1997b) (图 7 (a-d))。通过将 $g_{CAN, i}$ 设置为零来模拟阻断该电流 (图 7(e)) 再现了将氟芬那酸应用于 MNC 的实验结果 (Ghamari-Langroudi 和 Bourque 2002)。

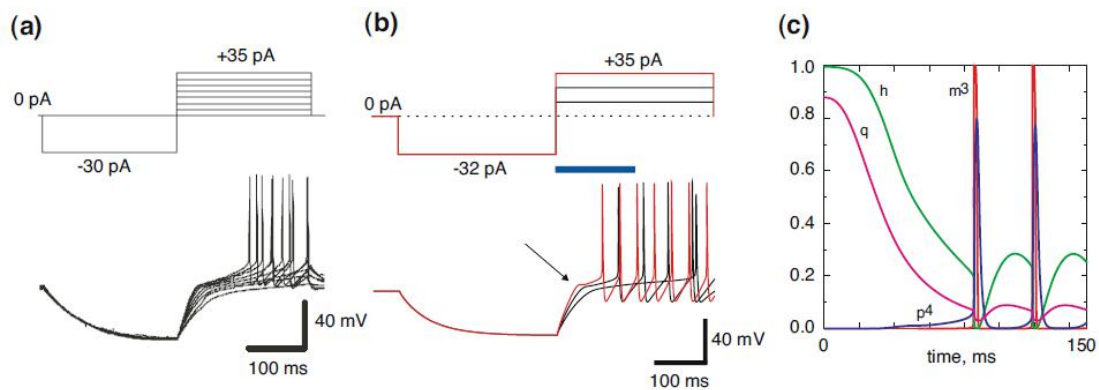


图 6 模型 MNC 中瞬态外向整流 (TOR) 的模拟。(a) 在静息电位的稳态超极化之后, PVN 中的 MNC 对一系列逐渐增大的去极化电流脉冲 (顶部迹线) 的膜响应的实验记录。TOR 由更强的去极化引起 (从 Luther 和 Tasker 2000 修改)。(b) 由顶部迹线中呈现的刺激方案引起的模型神经元中的模拟膜响应, 包括 TOR (箭头)。蓝条对应于 c 中表示的 150 毫秒时间跨度。(c) I_{Na} (m^3 和 h) I_A (p^4 和 q) 的门控变量的时间过程, 对应于 c 中红色轨迹中出现的 TOR 的发展

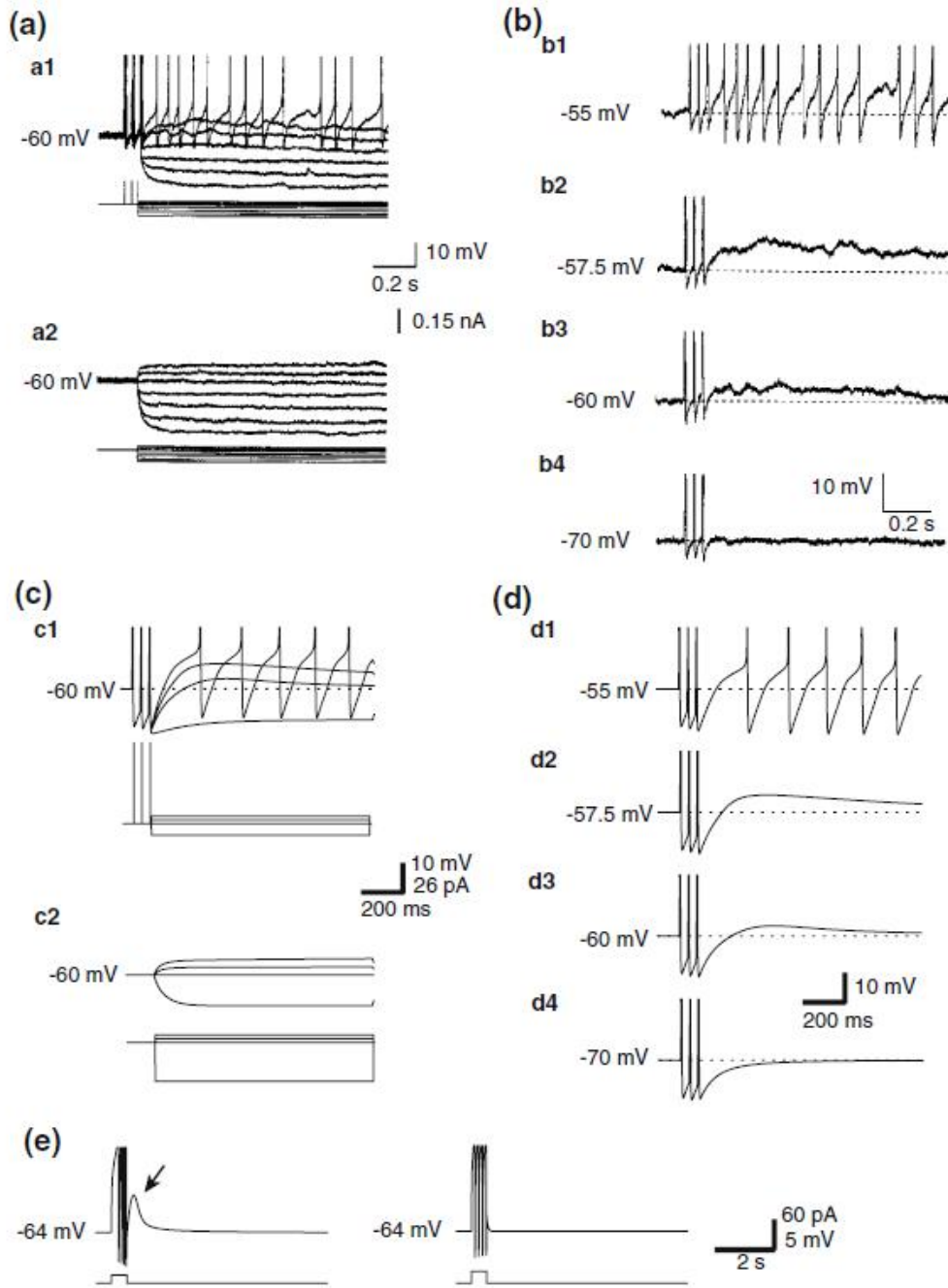


图 7 DAP 在跨国公司中的电压依赖性。(a) SON MNC 的体外脑切片记录 (来自 Li 和 Hatton, 1997a)。(a1) 在通过连续电流注射引发的一系列三个尖峰之后, 立即将膜电位调至各种水平, 以检查 DAP 的电压依赖性。(a2) 与 a1 中相同的协议, 除了没有电流脉冲以引起调节尖峰。电压记录下方的迹线表示电流脉冲的施加时间; 动作电位被放大并截断以显示 DAP。(b) 通过从 a1 中显示的 a2 中的电压响应中减去从真实 MNC 获得的痕迹 (来自 Li 和 Hatton 1997a)。在 -70 mV (b4) 的膜电位下看不到 DAP, 出现在 -60 mV, 并且随着膜去极化 (b1, b2) 增大, 直到达到峰值阈值并且被重复的尖峰活动掩盖 (b1)。在所有图中, 间断线表示所示的膜电位; 电压记录下方的走线表示电流脉冲的施加时间; 动作电位被放大并截断以显示 DAP。(c) 使用类似于体外脑片记录中所示的方案进行的模拟。使膜电位达到 -70, -60, -57.5 和 -55 mV 的水平。电流脉冲 (177 pA) 和尖峰被截断。(d) 通过从 c1 中所示的那些中减去 c2 中的模拟电压响应而获得的痕迹, 类似于实验中使用的方案并且在 b 中示出。虚线表示 0 mV; 值 -55, -57.5, -60 和 -70 mV 表示保持膜电位的水平。(e) 左图 DAP (箭头) 在去极化电流脉冲引起的四个尖峰之后在模型 MNC 中被引出。通过

将 g_{sk} 设置为零来阻止 AHP。通过将 g_{CAN} 设置为零来对 DAP 进行右图模拟封锁（参见 Ghamari-Langroudi 和 Bourque (2002) 中氟苯甲酸对 DAP 的实验性封锁）。

3.2.3 超极化潜能和尖峰频率适应

OT 和 VP 神经元在长时间刺激诱发的动作电位列之后表现出显著的 AHP (Andrew 和 Dudek 1984b; Armstrong 等 1994; Bourque 等 1985)。AHP 的大小取决于列车中的尖峰数量。SK 通道阻滞剂 apamin 的应用强烈抑制 AHP (Armstrong 等, 1994)。图 8 显示了模型中的 AHP 和 Ca^{2+} 动力学, 其匹配在切片制备中延长的 MNC 刺激和同时记录膜电位和 $[Ca^{2+}]$ 的实验中获得的数据 (Roper 等人, 2003)。模型神经元能够模拟由长期刺激诱发的 AHP (Armstrong 等人 1994; Stern 和 Armstrong 1996; Teruyama 和 Armstrong 2002) 以及类似于在跨国公司中实验观察到的尖峰频率适应 (Stern and Armstrong 1996; Tasker and Dudek 1991; Teruyama 和 Armstrong 2002)。这种现象是由 AHP 下的 SK 电流引起的(图 8(c)); 模拟的 SK 通道阻塞消除了尖峰频率适应。

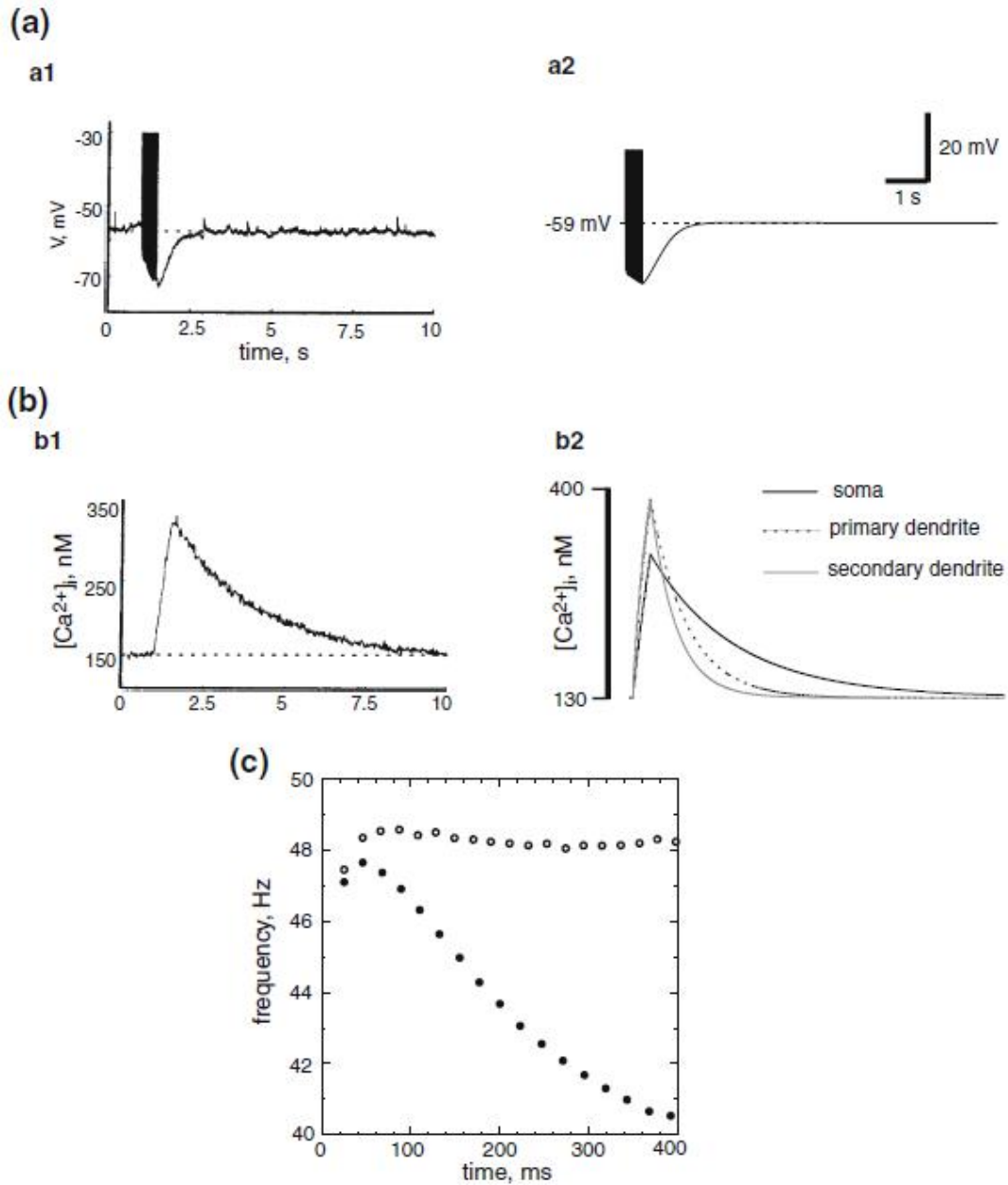


图 8 模型 MNC 中的 AHP 和尖峰频率自适应。(a) 在 MNC (a1) 的体细胞记录 (由 Roper 等人 2003 修改) 和模型的体细胞中, 通过重复刺激 (40ms 脉冲, 40Hz, 1s) 引起的尖峰序列和随后的 AHP 跨国公司 (a2)。

动作电位被截断。(b) 记录的 MNC (b1) 的体细胞中的 Ca^{2+} 动态 (由 Roper 等人修改)。在与 (a) 中相同的刺激方案下, 在模型 MNC (b2) 的不同区室中。(c) 在模型中通过 67 pA 的电流脉冲引起的尖峰列车中的尖峰频率适应。火车内的瞬时尖峰频率控制 (实心圆圈) 和 60% 的 g_{SK} 封锁 (空心圆圈)。

$g_{SK,S} = 10 \mu S / cm^2$, $g_{SK,pd} = 40 \mu S / cm^2$, $g_{SK,sd} = 25 \mu S / cm^2$ 的值提供了 AHP 波形和最接近实验数据的体细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 。

3. 2. 4 持续的外向整流和反弹去极化

大细胞 OT 分泌的神经分泌细胞，但不是 VP 分泌细胞，表现出去极化激活的持续外向整流 (SOR) (Stern 和 Armstrong 1995, 1997; Teruyama 和 Armstrong 2002)。在来自去极化保持电位的超极化脉冲期间观察到 SOR 作为电压轨迹中的下垂，并且作为支持超极化脉冲之后的动作电位的回弹去极化。随着超极化脉冲接近钾平衡电位 (E_K)，SOR 呈现 -75 mV 的正值并且幅度减小。已经提出 SOR 是电压依赖性，非失活 K^+ 电流失活的结果 (Stern 和 Armstrong 1995)。在我们的模型中，ISOR 被描述为使用 Hodgkin-Huxley 形式的缓慢激活的 K^+ 电流 (见附录)。ISOR 的稳态激活被描述为玻尔兹曼函数，其中激活的时间常数 (τ_m , SOR) 等于 350ms。

所有隔室中 I_{SOR} 的比电导相等 ($g_{SOR,d} = 20 \mu S / cm^2$)，模拟通道的均匀分布。SOR 电流的这种表示类似于 Roper 等人的单室模型中的表示 (2003) 但我们的一组参数被选择为在我们的多室模型中提供最佳拟合实验 I-V 曲线 (Stern 和 Armstrong 1995) (图 9)。隔室之间通道的重新分配对 SOR 特性没有显著影响 (数据未显示)。

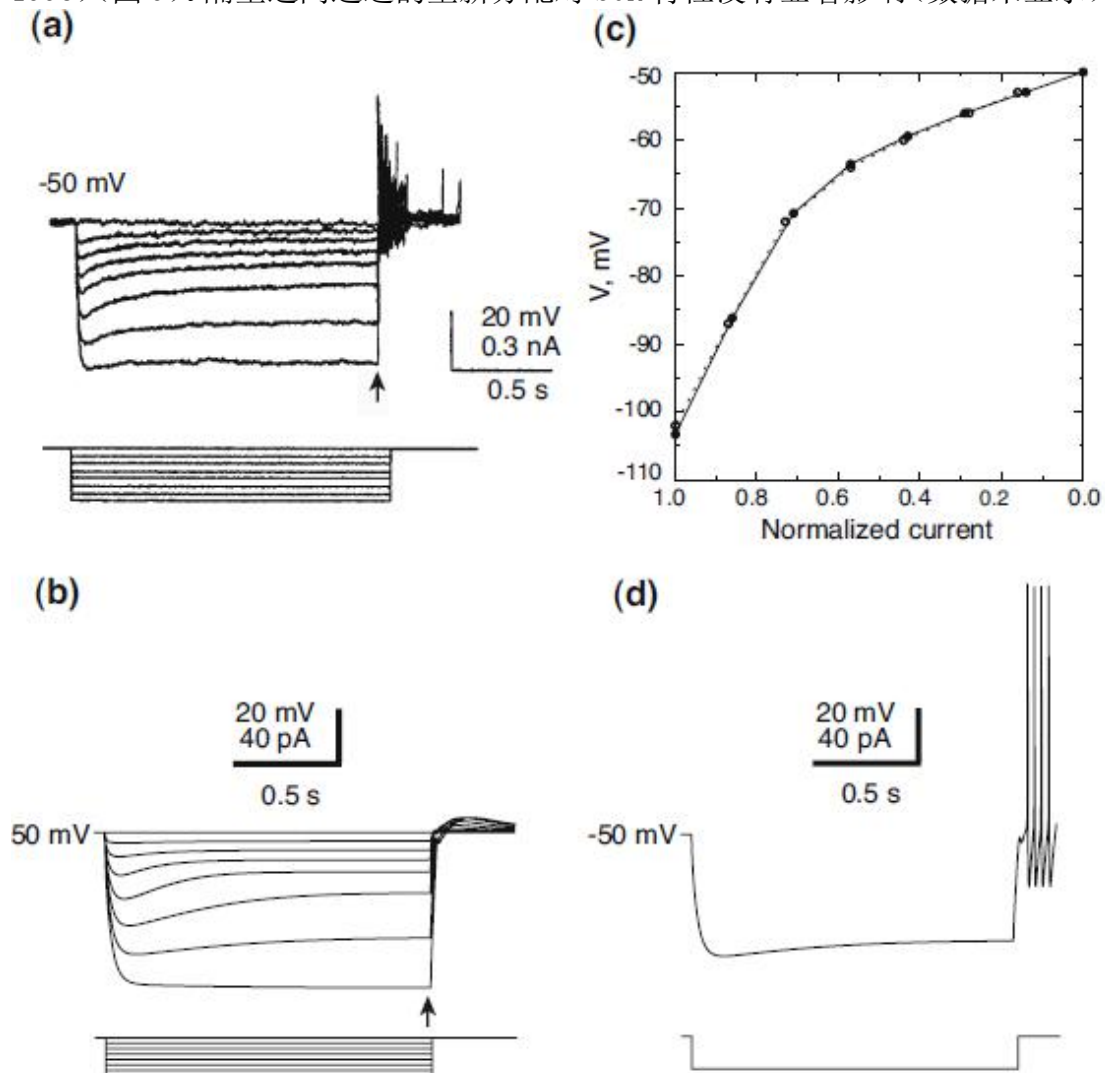


图 9 模型 MNC 中的 SOR 生成。(a) 记录的 OT 神经元中来自亚阈值去极化膜电位 (-50 mV) 的超极化电流脉冲的电压响应显示出分别由持续向外的失活和再激活引起的时间和电压依赖性内向整流和反弹去极化

整改 (SOR, 修改自 Stern 和 Armstrong 1995)。(b) 模型 MNC 中的电压响应为类似的电流注入协议。在所有隔室中, g_{Na} , i 被设置为零以防止动作可能发射。(c) 在记录的 MNC (空心圆圈, 虚线) 和模型 MNC (实心圆圈, 实线) 中在超极化脉冲结束时绘制的稳态电流-电压特性 ((a) 和 (b) 中的箭头) 线)。将电流标准化为最大电流, 产生超极化至 -103mV。(d) 当钠电导 ($g_{Na,i}$) 设定为其标准值 (表 1) 时, 超极化脉冲后的反弹去极化引起模型中的动作电位, 这与记录的 OT 神经元中的反应相似 (a)

3.3 SOR 电流在 AHP 中的作用

尽管本研究的目的不是系统地模拟 VP 和 OT 神经元的电生理特性的所有差异, 但我们的模型表明, 跨国公司中 SOR 的表达可能是潜在的关键因素。OT 和 VP 神经元之间 AHP 动力学的差异。图 10 (a) 显示了由短去极化电流脉冲引起的 VP 神经元 (A1) 和 OT 神经元 (A2) 中的 AHP 的实验记录 (Armstrong 等, 1994)。在两种 MNC 模型中响应相同刺激方案的膜电位变化如图 10 (b) 所示。除 DAP 和 SOR 参数外, 两个模型的所有参数都相同。模型 VP 神经元包括 IDAP (由 CAN 电流产生), 但没有 I_{SOR} 。模型 OT 神经元包括 I_{SOR} , 但没有 I_{DAP} 。各自的 OT 和 VP 神经元模型模拟了不同的 AHP, 衰变和动力学的时间常数的差异与实验观察到的相似 (Armstrong 等, 1994; Teruyama 和 Armstrong, 2002)。因此, 在模型 OT 神经元中, τ_{AHP} 为 188 ms, 而在下丘脑外植体中 OT 神经元的实验中, 发现 τ_{AHP} 为 257 ± 73 ms; 在模型 VP 神经元中, τ_{AHP} 为 424ms, 而在 VP 神经元的实验中, τ_{AHP} 值为 431 ± 93 ms (Armstrong 等, 1994) (图 10 (b))。

3.4 离子电导的区室分布对模型神经元电生理特性的影响

由于缺乏关于跨国公司离子通道的体树突分布的实验数据及其对 MNC 电活动的影响, 我们研究了三个隔室中一些固有离子电导的重新分布对典型实验刺激方案的模型响应的影响。除了在特定模拟中重新分配的电导 (g_A , g_{CAN} 和 g_{SK}) 之外, 模型的所有其他参数保持恒定在表 1 中所示的值。

3.4.1 g_A 的分布

在模型中, 模拟的 A 型通道密度随着距离体的距离而增加 ($g_{A,S} : g_{A,PD} : g_{A,SD} \approx 1 : 5 : 7$), 类似于观察到的在海马 CA1 锥体神经元 (Hoffman 等人 1997) 和二尖瓣/簇状细胞 (Bischofberger 和 Jonas 1997) 中。我们发现 A-电流通道的区室分布对模型神经元中诱发尖峰的频率有显著影响。我们测试了改变 A 电流电导的区室分布对尖峰的影响, 同时保持总膜电导率数。分别为胞体, 原始树突和第二树突) (图 11 (b))。类似的方法用于其他电导的重新分配 (g_{CAN} 和 g_{SK})。图 11

(a) 显示了响应于去极化而在体外实验记录的 VP 神经元中的典型高频尖峰。主

要是树突状电流传导的分布（图 11 (b1, b6, b7)）产生重复的尖峰活动，其类似于实验观察到的（图 11 (c1, c6, c7)）。 g_A 的体细胞，原发性树突或均匀分布（图 11 (b2-c2, b3-c3, b4-c4, b5-c5)）导致每个连续动作电位的开始延迟，并且动作电位频率降低，导致诱发的尖峰活动与在相同刺激方案下体外实验记录的 MNC 不同（图 11 (a)）。

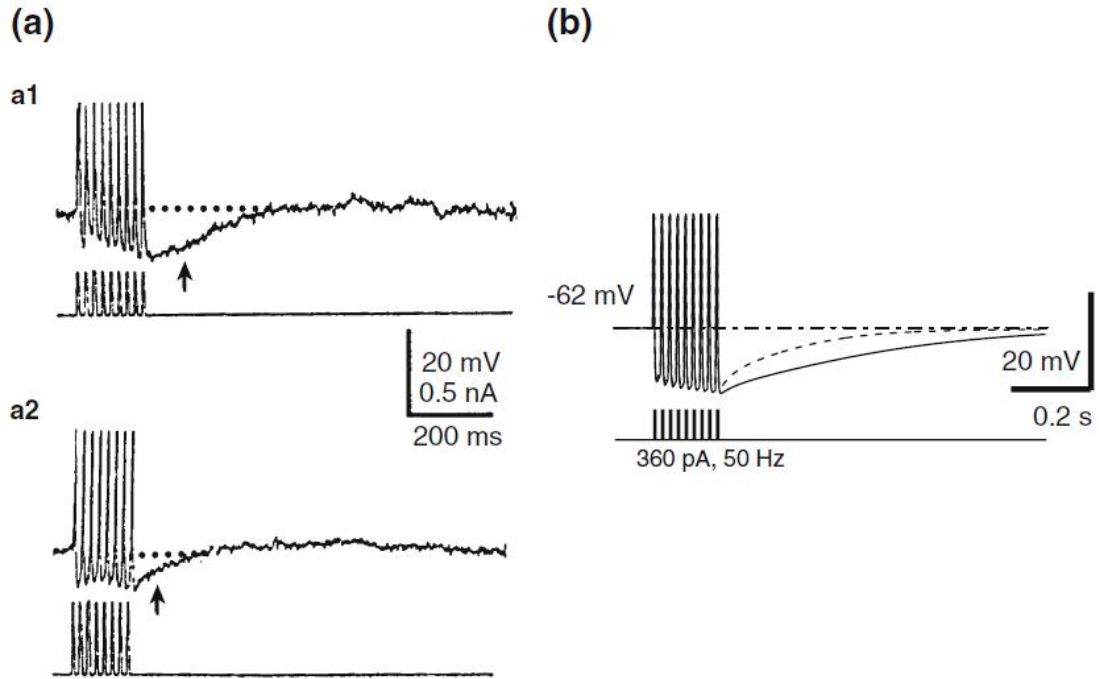


图 10 SOR 对 AHP 的影响。AHP 在真实的 MNC (Armstrong 等人 1994 修改) 和模型 MNC 中通过 50Hz 的 9 个电流脉冲引起。(a) VP 神经元 (a1) 和 OT 神经元 (a2) 中的 AHP (箭头) 记录在切片中并通过免疫组化化学鉴定 (Armstrong 等人, 1994)。(b) 在具有 I_{SOR} 的模型 MNC 中生成的 AHP (虚线, $\tau_{AHP} = 188\text{ms}$)

且没有 I_{SOR} (实线, $\tau_{AHP} = 424\text{ms}$)。

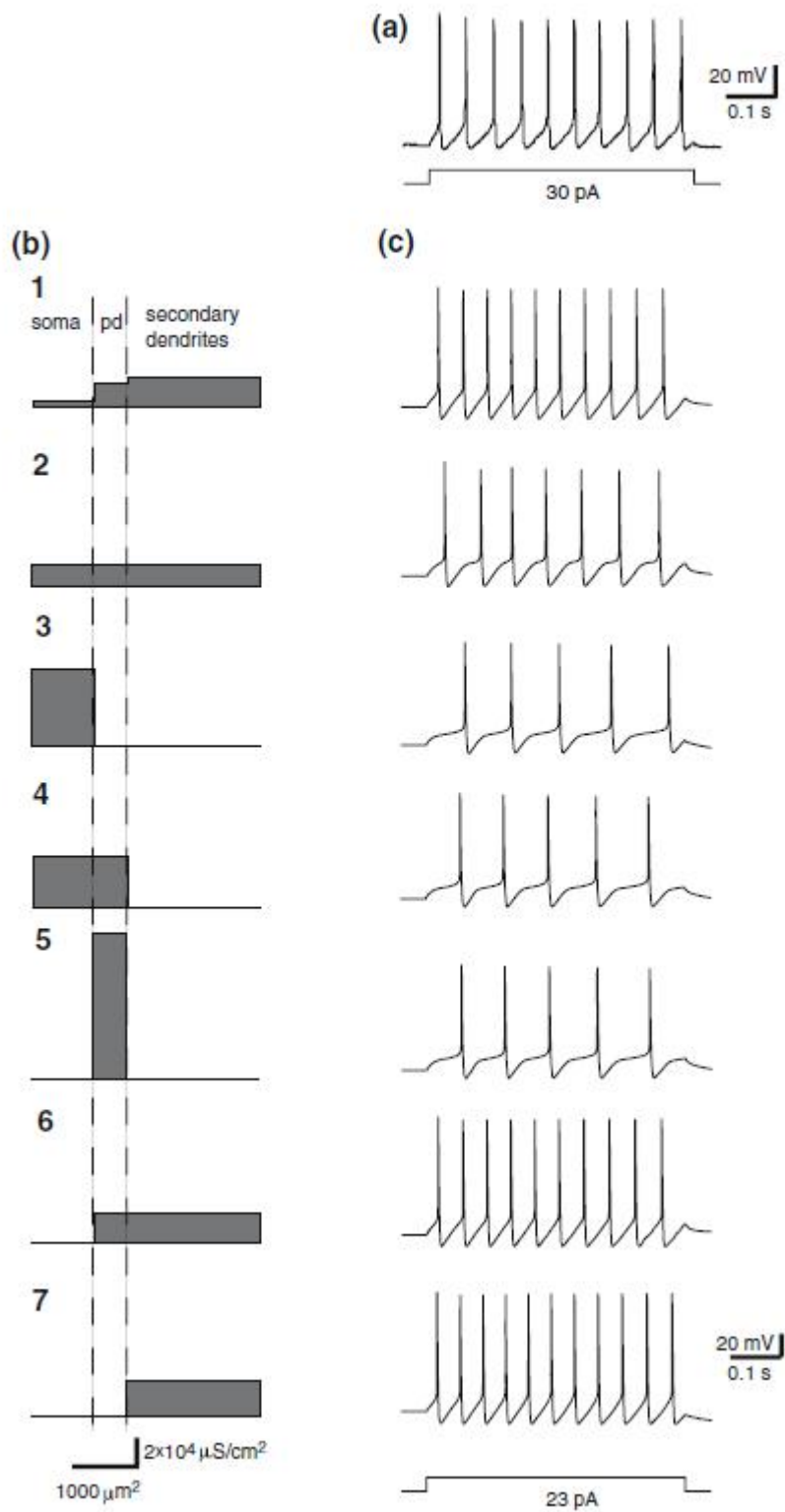


图 11 模型 MNC 中 A 型通道的空间分布对尖峰活动的影响。(a) 在大鼠 SON MNC 的下丘脑切片记录中由 30 pA, 500 ms 电流脉冲引起的尖峰放电 (参见 Boudaba 等人, 2003)。(b) 图表显示在模型 MNC 中测试的体细胞, 初级树突 (pd) 和二级树突中 g_A 的相对分布。(c) 在 b 中所示的 g_A 的不同分布下, 在模型中由 500ms 引起的尖峰放电, 23pA 电流脉冲。b1,6 和 7 中显示的 g_A 的分布在模型中产生重复的参加

活性，其与体外记录的 MNC 最相似。模型 MNC 中使用的分布如 b1 所示。

3.4.2 DAP 电导的分布 (g_{CAN})

我们模拟了模型 MNC 中 CAN 通道的表达，这使得我们能够在短的去极化脉冲之后再现 DAP 和尖峰后的短脉冲，类似于实验观察到的 (图 12) (Li 和 Hatton) 1997 年)。

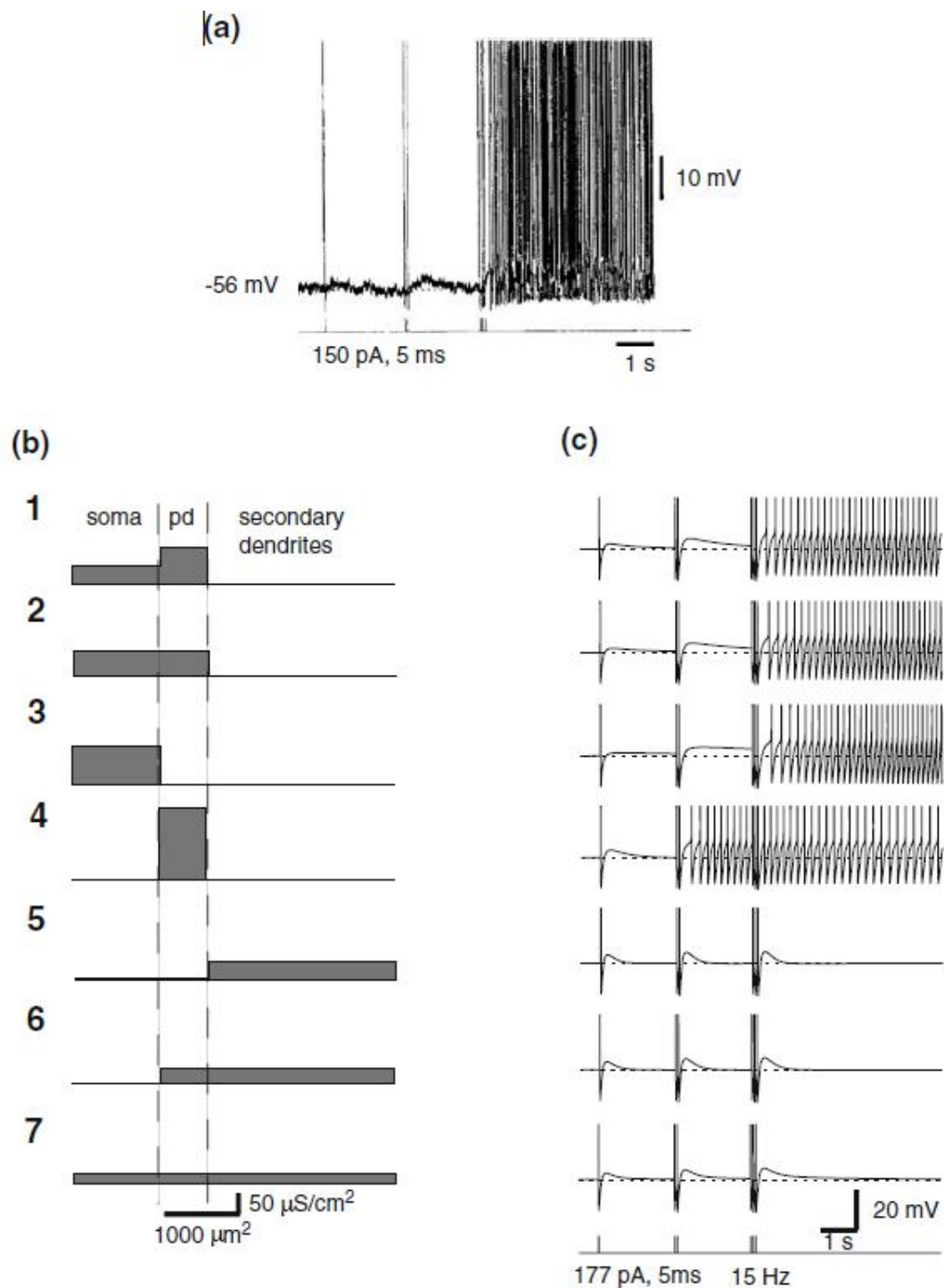


图 12 CAN 通道空间分布对 DAP 的影响。(a) 来自真实 MNC 的电压记录 (顶部迹线) 显示逐渐增大, 持续时间较长的 DAP 和在电流注入 (底部迹线) 引起的峰值增加 (1,2 和 4) 后的放电后峰值 (从 Li 修改) 和

哈顿 1997a)。(b) 图表显示了在模型 MNC 中测试的体细胞, 初级树突 (pd) 和二级树突中 g_{CAN} 的相对分布。(c) 在模型中引出的 DAP 和尖峰后放电, 具有 (b) 中所示的 I_{CAN} 的不同分布, 通过根据下面所示的刺激方案顺序增加当前激发的尖峰 (1,2 和 4) 的数量; 随着重复调节峰值的数量, DAP 振幅和持续时间增加。模型中使用的分布显示在 b1 中。

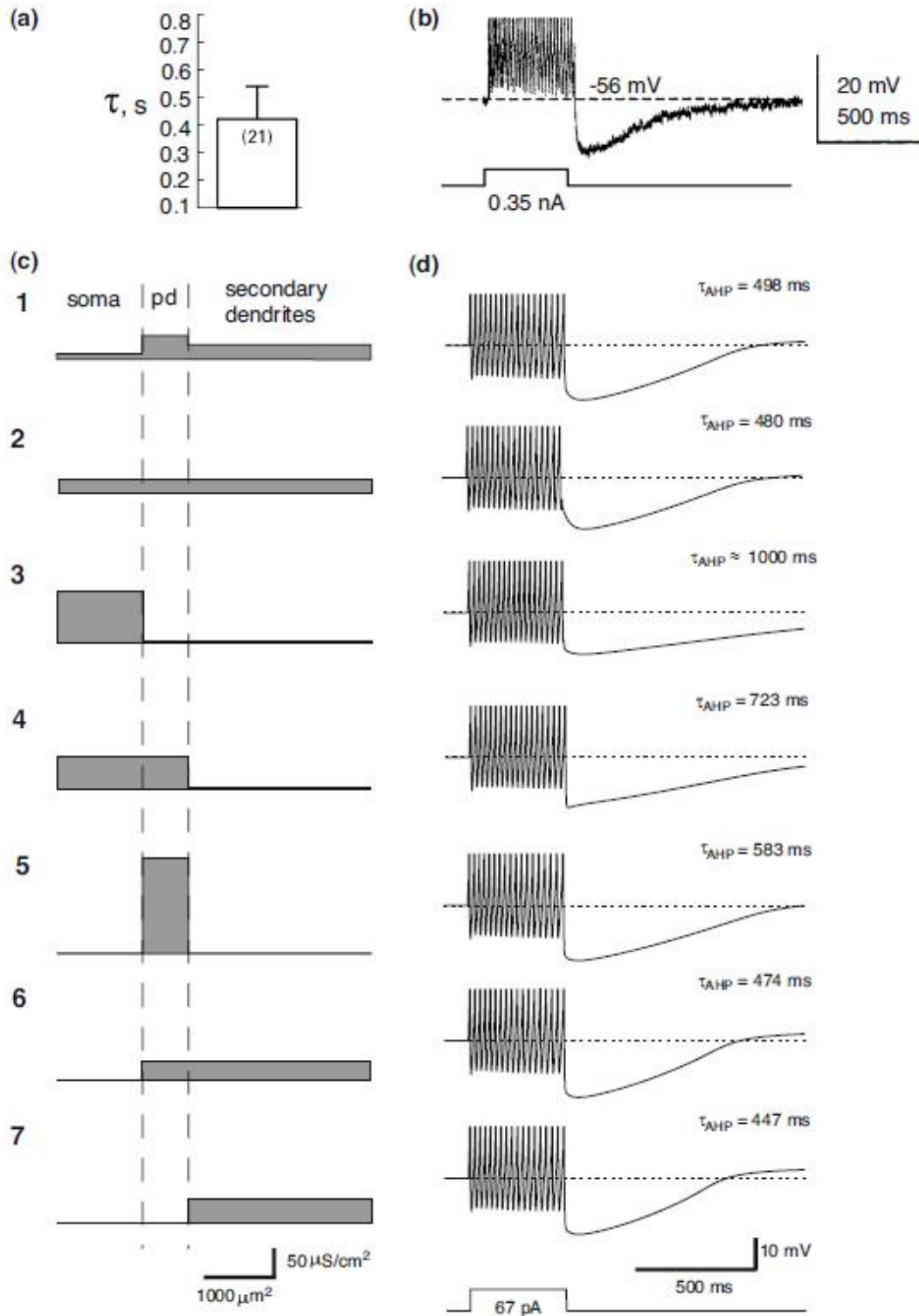


图 13 SK 通道空间分布对 AHP 的影响。

(a) 切片中记录的 VP 神经元中 AHP 衰变的时间常数 (由 Teruyama 和 Armstrong 2002 修改)。(b) 来自记录的 VP 神经元的电压记录, 显示在当前诱发的动作电位列之后的 AHP (从 Teruyama 和 Armstrong 2002 修改)。(c) 图表显示了在模型 MNC 中测试的体细胞, 初级树突 (pd) 和二级树突中 g_{SK} 的相对分布。(d) 通过用 (c) 中所示的 g_{SK} 分布获得的 400ms 去极化电流脉冲引起的模型中的尖峰序列和 AHP。来自模型的 c1,2,6 和 7 中显示的 SK 的分布产生了 AHP 的波形和衰减时间常数, 其最接近于体外 VP 神经元中记录的 AHP 的那些。模型中使用的 SK 的区室分布显示在 c1 中。虚线表示 -56 mV。在所有其他电导和总电导率保持恒定的情况下, 在通道和初级树突中的 CAN 通道的模拟区室分布与在切片中记录的 MNC 中观察到的 DAP 振幅和动力学具有最佳对应关系 ($g_{CAN,S} = 45 \mu S / cm^2$, $g_{CAN,PD} = 90 \mu S / cm^2$ 和 $g_{CAN,SK} = 0$ (图 12 (b1, c1)))。

3.4.3 AHP 电导的分布 (g_{SK})

在 MNC 模型中还研究了 SK 信道分布在 AHP 生成中的可能作用。与体外 VP 神经元中记录的 AHP 的良好对应 (Armstrong 等, 1994; Teruyama 和 Armstrong, 2002) 在模型中获得 (没有 I_{SOR}), 具有 g_{SK} 的 SK 电导的区室分布 $s = 10 \mu S / cm^2$, $g_{SK, pd} = 40 \mu S / cm^2$ 和 $g_{SK, sd} = 25 \mu S / cm^2$, (图 13 (c1, d1)) 以及 g_{SK} 在所有三个区室中的均匀分布 (图 13 (c2, d2)), SK 通道仅分布在初级和次级树突中 (图 13 (c6, d6)), SK 通道仅在二级树突中表达 (图 13 (c7, d7))。另一方面, SK 通道仅位于体细胞中 (图 13 (c3, d3)), 在体细胞和原始树突中 (图 13 (c4, d4)) 和仅在初级树突中 (图 13 (c5, d5)) 产生的 AHP 衰减比实验中在 MNCs 中观察到的慢得多 (图 13 (a, b))。模型 SK 通道分布 (图 13 (c1)) 是基于这些数据和使用其他刺激方案生成的数据 (图 8 (a) 和 10 (b)) 选择的, 这些方案提供了与实验数据的最佳匹配。

4 讨论

4.1 模型中性质的区划

在过去十年中, 神经细胞的树突是表达电压控制离子通道并积极参与神经元电活动的动态结构 (参见 Häusser 等人的综述) 2000)。已经在诸如海马和新皮层的脑结构中获得了活跃树突特性的电生理学证据, 其中神经元结构使得神经细胞的树突可通过实验获得。下丘脑中的这种直接实验测量更加困难, 因为 MNC 的树突与胞体和轴突交织。然而, 间接研究表明, 跨国公司的体细胞和树突中离子流的差异表达 (Bains 2002; Mason and Leng 1984)。因此, MNC 的多室模型可用于研究依赖于这些细胞中的差异性躯体 - 树突特性的电生理学机制。我们使用这些神经元的基本形态学参数, 实验测量的被动电学特性, 以及基于实验观察的离子电流和 Ca^{2+} 动力学的区域化分布, 设计了下丘脑 MNC 的七室模型。电压门控电流的激活和失活特性是从 MNC 的可用电压钳数据中提取的 (Joux 等人 2001; Luther 和 Tasker 2000; Tanaka 等人 1999), 以及其他类型的哺乳动物 CNS 神经元 (Hoffman 等人 1997; Migliore 和 Shepherd 2002)。确定通道分布的主要标

准是对不同实验方案的 MNC 的适当生理反应的模拟。该模型在体外密切再现了 MNC 的基本电生理特性。这个多隔室模型扩展了最近提出的单隔室模型 (Roper 等人, 2003), 以允许我们研究隔室分布的离子电流和细胞内 Ca^{2+} 动力学在塑造 MNC 的电生理特性中的推定作用。我们的模型神经元的不同部分的模拟 Ca^{2+} 动态接近于在记录的 MNC 中在衰变的振幅和时间常数中实验观察到的 (Roper 等人, 2003, 2004), 并且类似于在其他中进行的 Ca^{2+} 成像研究的类似结果。神经元的类型 (Abel 等, 2004; Wilson 和 Callaway, 2000)。除 L-和 N-型 Ca^{2+} 电流外, 我们的模型还包括两个 Ca^{2+} 亚室, 用于激活体细胞和原始树突中的 BK 通道, 这些树突通过来自细胞质的屏障分开。这些钙微区的生理基础是实验观察到的 Ca^{2+} 通道和 BK 通道的共定位, 这表明 BK 通道被通道附近传递的 $[Ca^{2+}]$ 快速增加激活 (Marion 和 Tavalin 1998; Sun 等人 2003)。因此, 这些结构上和功能上较小的子室中 $[Ca^{2+}]$ 的变化大于大量细胞质中的变化。

4.2 A 电流的区划

在模型中, I_A 在次级树突中最为突出, 因为该电流的最大电导随着距离体的距离的增加而增加 ($g_{A,S} < g_{A,pd} < g_{A,sd}$), 类似在海马锥体神经元中观察到的 (Hoffman 等人 1997; Johnston 等人 2000)。A 类型电流可能在树突中增加, 这不仅是由于形成 A 型通道的 Kv4 家族 α 亚基密度的相应增加, 而且还因为钾通道相互作用蛋白 (KChIPs) 分布的变化, 这可能会增加 I_A 通过各种机制 (An et al. 2000)。为简单起见, 我们没有考虑不同模型区室中通道特性的变化, 只显示了均匀 A 型通道的亚细胞分布如何影响 MNC 的尖峰特征 (图 11) PVN 和 SON 中的 MNC 树突中存在 A 型通道, 这一发现表明这些神经元在解离后似乎失去了它们的 I_A 并导致其树突树的丧失 (Widmer 等. 1997 年)。此外, 用解离的 MNC 的免疫细胞化学鉴定的实验揭示 A-型电流在 OT-神经生理素阳性细胞中选择性表达 (Widmer 等人 1997)。考虑到在下丘脑切片中的实验表明 A 型通道在 VP 和 OT 神经元中均有表达 (参见 Armstrong 和 Stern 1998), 这些结果一起表明 A 型通道可能仅在树突树中表达 VP 神经元。然而, 在 Fisher 等人的一系列实验中。 (1998), 在急性分离和树突树损失后, 在 VP 和 OT 神经元中记录了 A 型电流, 这意味着两种类型的 MNC 中 A 型通道的体细胞/初级树突定位。在我们的建模研究中, 考虑了有关 A 电流特性的可用实验数据 (Luther 和 Tasker 2000)。我们发现, 在 MNC 中记录的模型和尖峰活动之间的最佳对应是通过 A 型通道的主要树枝状分布实现的 (图 11)。虽然体细胞, 原始胞体树突, 仅一级树枝状和 A 型通道的均匀分布不产生类似于 MNC 中所见的尖峰模式, 但仅树枝状和增加的体细胞

到树突分布产生类似于 MNC 尖峰的尖峰模式活动。

4.3 DAP 的离子和隔室机制

关于负责跨国公司 DAP 的离子机制的实验数据存在相当大的差异。已经提出了两种机制，并以实验结果作为后盾：封闭静息 K^+ 电流 (Li 和 Hatton 1997a) 和产生 Ca^{2+} 依赖性，非选择性阳离子或 CAN，电流 (Ghamari-Langroudi 和 Bourque 2002)。我们在模型中选择了 CAN 电流机制，原因如下。首先，没有实验证据表明通过细胞内 Ca^{2+} 抑制静息 K^+ 通道 (可能是 TASK-1 通道)，并且在两个方向上对细胞内 $[Ca^{2+}]$ 的实验操作不能影响 TASK 通道的活性 (Duprat 等人。1997; Lenoudakis 等。1998)。这些通道具有相对电压独立性和快速激活，在去极化后很少或没有失活，这可通过它们在膜电位的生理范围内的开放来判断 (Lesage 和 Lazdunski 2000; Goldstein 等。2001)。因此，TASK-1 通道的这些特性使得静息 K^+ 通道不太可能导致 DAP。另一方面，有几行证据支持 CAN 电流在调解 DAP 中的作用。CAN 通道存在于各种哺乳动物细胞的膜中，既可兴奋也不可刺激，并支持重要的细胞反应，如神经元破裂，分泌和心律节律 (Siemen 1993; Thorn 和 Petersen 1993; Partridge 等。1994; Teulon 2000)。例如，CAN 通道参与高原潜能的产生和内嗅皮层神经元的持续尖峰 (Egorov 等 2002)，肌间神经元的 DAPs (Vogalis 等 2002)，以及大鼠新皮层神经元的后极化和爆发后 (Kang 等人 1998; Aoyagi 等人 2002)。 I_{CAN} 似乎比其他 Ca^{2+} 激活电流具有更高的钙敏感性，例如 I_{BK} 和 I_{SK} (Zhu 等人，2004)。最近在几个可激发细胞中报道了 CAN 通道开放的电压依赖性，包括大鼠和人心肌细胞 (Guinamard 等 2002, 2004) 和仓鼠犁鼻感觉神经元 (Liman 2003)。我们在 I_{CAN} 的数学描述中包含了这些与电压相关的特性 (见附录)。因此，基于这些通道的组合 Ca^{2+} 依赖性和电压敏感性，我们认为 CAN 通道假设 (Ghamari-Langroudi 和 Bourque 2002) 是 DAP 机制中最可信的假设。对这一假设的进一步支持来自最近的发现，即在分离的 SON MNC 上约 30% 的细胞附着的贴片含有在静止时具有活性的非选择性阳离子通道 (Han 等人，2003)。此外，最近在电流和电压钳中进行全细胞记录的实验研究表明，SON 中的 VP 细胞表达 CAN 电流，其活化有助于 DAP 的产生 (Teruyama 和 Armstrong 2006)。没有关于神经元不同部分 CAN 通道分布的数据，但我们的建模研究可以得出结论分配可能在跨国公司的 DAP 生成中发挥重要作用。在我们的模型中，细胞内 $[Ca^{2+}]$ 的活性依赖性上升和衰退在二级树突中 fastest，在体细胞中最慢，这与空间 $[Ca^{2+}]$ 测量和来自 MNCs 的记录一致 (Roper 等人 2004)。当 CAN 通道位于初级树突和体细胞中时，观察到与记录的 DAP 最佳对应 (图 12 (a))，在初级

树突中表达更为突出（图 12 (b1, c1)）。从躯体到树突的 CAN 通道的模拟重新分布导致 DAP 幅度的增加，但也导致其衰减率的增加（图 12 (b4-b6, c4-c6)），这并不一致有实验数据。在细胞的所有三个区室中均匀分布 CAN 通道获得了类似的结果（图 12 (b7, c7)）。CAN 通道重新分配到体细胞会略微降低 DAP 的振幅并显著增加其衰减时间（图 12 (b3, c3)），这也与实验数据不一致。这些结果表明，在细胞的不同部分中 CAN 通道的表达对于 MNC 中的突发起始和持续的尖峰活动可能是重要的。由于当 DAP 的 CAN 通道限于初级树突和体细胞时实现了与实验数据的最佳匹配，我们的研究结果表明大多数急性解离的 MNC 不显示 DAP 和 DAP 介导的爆发（Oliet 和 Bourque 1992）因为细胞解离引起的树突丧失。

4.4 AHP 的离子和区室机制

在我们的模型中，AHP 由 SK 电流介导，SK 电流由细胞内 $[Ca^{2+}]$ 升高激活。通过改变隔室之间的 I_{SK} 电导，隔室 $[Ca^{2+}]$ 动力学的差异提供了 AHP 产生和衰变差异的可能性。该模型允许人们将 AHP 与来自大细胞神经元的实验数据相匹配（Armstrong 等人 1994; Stern 和 Armstrong 1996; Teruyama 和 Armstrong 2002），并且建议 AHP 的调节机制不仅通过改变通道特性，而且通过改变区室 $[Ca^{2+}]$ 动力学和 SK 通道分布。分离的 MNC（即没有树突或具有短的原发树突）的发现表达 Ca^{2+} 依赖性 K^+ 电导（Oliet 和 Bourque 1992），类似于在切片中记录的神经元中发现的（Armstrong 1995; Andrew 和 Dudek 1984b; Bourque 和 Renaud 1985）表明负责 AHP 的渠道主要位于体细胞和初级树突中。我们改变模型中 SK 通道的区室分布的结果表明这些通道可能不仅仅位于体细胞或体细胞和初级树突中，而是分布在体细胞，初级树突和二级树突体区室中（图 13 (a)），因为这些分布提供了 AHP 的波形和衰减时间常数，其最接近于在不同刺激协议下记录的 MNC 的波形和衰减时间常数。此外，我们的研究结果表明，OT 和 VP 神经元报告的不同 AHP 动力学（Armstrong 等，1994; Teruyama 和 Armstrong，2002）可能不仅归因于 SK 通道的差异表达和分布，而且还归因于 SK 通道的选择性表达。OT 神经元中的 SOR 电流（见图 10）。

4.5 模型限制

数学模型的构建总是受到可用实验数据和足够复杂性的限制。MNC 实验数据无法获得某些电流的特征。通过采用从其他哺乳动物 CNS 神经元获得的数据，以及通过拟合电流特征来获得真实的模型响应，填补了这一空白。在我们的模型中，简单的一阶微分方程用于描述每个隔室和子隔室中的 Ca^{2+} 动力学。没有考虑到区室内和区域间扩散。我们没有完全探索模型的参数空间；基于一个参数的变化进行分析，因此可能存在其他可能的生理学上可行的解决方案。调整模型参数的可能方法包括参数空间的系统采样（Prinz 等人 2003）或具有基于相平面分析的适应度函数的进化策略（Achard 和 De Schutter 2006）

4.6 结论

我们的模型提供了一种多室式计算工具，该工具考虑了MNC形态和电子特性，并包括一组具有真实激活和失活特征的真实电压门控和Ca²⁺激活离子电流。该模型再现了MNC电生理特性的几个标志，包括TOR，尖峰频率适应，AHP，SOR，DAP和DAP介导的后放电。在我们的模型中，多个隔室和离子电导的不同区室分布提供了比MNC的单隔室模型更加真实的计算环境。特别是，在我们的模型中可以考虑到体细胞和树突之间电性质的差异。因此，该模型使我们能够探究不同离子通道的表达和空间分布如何影响这些神经元的尖峰特性。因此，该模型提供了一个框架，用于对MNC的特定电生理特性进行实际预测。

致谢

我们感谢Cherif Boudaba博士提供MNC尖峰活动的录音。这项工作得到了美国的支持能源部资助DE-FG02-01ER63119（杜兰大学计算科学中心）和国立卫生研究院授予NS039099（至J. G. Tasker）和HL063195（至N. A. Trayanova）。

附录

大细胞神经元的每个区室的膜电位由当前的平衡方程描述：

$$C_m (dV_{sd} / dt) = I_{Na,sd} + I_{A,sd} + I_{K,sd} + I_{Ca,L,sd} + I_{CAN,sd} + I_{SK,sd} + I_{L,sd} + I_{sd-pd}$$

$$C_m (dV_{pd} / dt) = I_{Na,sd} + I_{A,pd} + I_{K,pd} + I_{Ca,L,pd} + I_{Ca,N,pd} + I_{SK,pd} + I_{BK,pd} + I_{CAN,pd} + I_{SK,pd} + I_{L,pd} + I_{pd-s} + I_{pd-sd}$$

$$C_m (dV_s / dt) = I_{Na,s} + I_{A,s} + I_{K,s} + I_{Ca,L,s} + I_{BK,s} + I_{CAN,s} + I_{SK,s} + I_{L,s} + I_{s-pd} + I_{stim}$$

其中 C_m 是特定的神经元膜电容； $I_{sd,pd}$ ， $I_{pd,s}$ ， $I_{pd, sd}$ 和 $I_{s,d}$ 是互之间的耦合电流；和 I_{stim} 是应用的微电极电流。下标“sd”，“pd”和“s”分别表示第二（远端）树突隔室，初级（近端）树突隔室和体细胞隔室。每个隔室都有自己的离子电流传导。

参考文献：

- Abel, H. J., Lee, J. C., Callaway, J. C., & Foehring, R. C. (2004). Relationships between intracellular calcium and afterhyperpolarizations in neocortical pyramidal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 91, 324–335.
- Achard, P., & De Schutter, E. (2006). Complex parameter landscape for a complex neuron model. *PLoS Comput Biol.*, 2, e94.
- An, W. F., Bowlby, M. R., Betty, M., Cao, J., Ling, H. P., Mendoza, G., et al. (2000). Modulation of A-type potassium channels by a family of calcium sensors. *Nature*, 403, 553–556.
- Andrew, R. D., & Dudek, F. E. (1984a). Analysis of intracellularly recorded phasic bursting by mammalian neuroendocrine cells. *Journal of Neurophysiology*, 51, 552–566.
- Andrew, R. D., & Dudek, F. E. (1984b). Intrinsic inhibition in magnocellular neuroendocrine cells of

rat hypothalamus. *Journal of Physiology*, 353, 171–185.

Aoyagi, T., Kang, Y., Terada, N., Kaneko, T., & Fukai, T. (2002). The role of Ca²⁺-dependent cationic current in generating gamma frequency rhythmic bursts: Modeling study. *Neuroscience*, 115, 1127–1138.

Armstrong, W. E. (1995). Morphological and electrophysiological classification of hypothalamic supraoptic neurons. *Progress in Neurobiology*, 47, 291–339.

Armstrong, W. E., Smith, B. N., & Tian, M. (1994). Electrophysiological characteristics of immunochemically identified rat oxytocin and vasopressin neurones in vitro. *Journal of Physiology*, 475, 115–128.

Armstrong, W. E., & Stern, J. E. (1997). Electrophysiological and morphological characteristics of neurons in perinuclear zone of supraoptic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 78, 2427–2437.

Armstrong, W. E., & Stern, J. E. (1998). Electrophysiological distinctions between oxytocin and vasopressin neurons in the supraoptic nucleus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 449, 67–77.

Bains, J. S. (2002). Dendritic action potentials in magnocellular neurons. *Progress in Brain Research*, 139, 225–234.

Bischofberger, J., & Jonas, P. (1997). Action potential propagation into the presynaptic dendrites of rat mitral cells. *Journal of Physiology*, 504, 359–365.

Boudaba, C., Di, S., & Tasker, J. G. (2003). Presynaptic noradrenergic regulation of glutamate inputs to hypothalamic magnocellular neurones. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 803–810.

Bourque, C. W. (1986). Calcium-dependent spike after-current induces burst firing in magnocellular neurosecretory cells. *Neuroscience Letters*, 70, 204–209.

Bourque, C. W. (1988). Transient calcium-dependent potassium current in magnocellular neurosecretory cells of the rat supraoptic nucleus. *Journal of Physiology*, 397, 331–347.

Bourque, C. W., & Brown, D. A. (1987). Apamin and d-tubocurarine block the afterhyperpolarization of rat supraoptic neurosecretory neurons. *Neuroscience Letters*, 82, 185–190.

Bourque, C. W., Randle, J. C., & Renaud, L. P. (1985). Calcium-dependent potassium conductance in rat supraoptic nucleus neurosecretory neurons. *Journal of Neurophysiology*, 54, 1375–1382.

Bourque, C. W., & Renaud, L. P. (1985). Activity dependence of action potential duration in rat supraoptic neurosecretory neurons recorded in vitro. *Journal of Physiology*, 363, 429–439.

Brimble, M. J., & Dyball, R. E. (1977). Characterization of the responses of oxytocin- and vasopressin-secreting neurones in the supraoptic nucleus to osmotic stimulation. *Journal of Physiology*, 271, 253–271.

Brown, C. H., & Bourque, C. W. (2004). Autocrine feedback inhibition of plateau potentials terminates phasic bursts in magnocellular neurosecretory cells of the rat supraoptic nucleus. *Journal of Physiology*, 557, 949–960.

Brown, C. H., Leng, G., Ludwig, M., & Bourque, C. W. (2006). Endogenous activation of supraoptic nucleus kappa-opioid receptors terminates spontaneous phasic bursts in rat magnocellular neurosecretory cells. *Journal of Neurophysiology*, 95, 3235–3244.

Callaway, J. C., & Ross, W. N. (1995). Frequency-dependent propagation of sodium action potentials in dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 74, 1395–1403.

Canavier, C. C. (1999). Sodium dynamics underlying burst firing and putative mechanisms for the regulation of the firing pattern in midbrain dopamine neurons: A computational approach. *Journal of Computational Neuroscience*, 6, 49–69.

Chevalyere, V., Moos, F. C., & Desarmenien, M. G. (2001). Correlation between electrophysiological and morphological characteristics during maturation of rat supraoptic neurons. *European Journal of Neuroscience*, 13, 1136–1146.

Dopico, A. M., Widmer, H., Wang, G., Lemos, J. R., & Treisman, S.N. (1999). Rat supraoptic magnocellular neurones show distinct large conductance, Ca²⁺-activated K⁺ channel subtypes in cell bodies versus nerve endings. *Journal of Physiology*, 519, 101–114.

Duprat, F., Lesage, F., Fink, M., Reyes, R., Heurteaux, C., & Lazdunski, M. (1997). TASK, a human background K⁺ channel to sense external pH variations near physiological pH. *EMBO Journal*, 16, 5464–5471.

Egorov, A. V., Hamam, B. N., Franssen, E., Hasselmo, M. E., & Alonso, A. A. (2002). Graded persistent activity in entorhinal cortex neurons. *Nature*, 420, 173–178.

Erickson, K. R., Ronnekleiv, O. K., & Kelly, M. J. (1993). Role of a T-type calcium current in supporting a depolarizing potential, damped oscillations, and phasic firing in vasopressinergic guinea pig supraoptic neurons. *Neuroendocrinology*, 57, 789–800.

Fisher, T. E., & Bourque, C. W. (1995). Voltage-gated calcium currents in the magnocellular neurosecretory cells of the rat supraoptic nucleus. *Journal of Physiology*, 486, 571–580.

Fisher, T. E., Voisin, D. E., & Bourque, C. W. (1998). Density of transient K⁺ current influences excitability in acutely isolated vasopressin and oxytocin neurones of rat hypothalamus. *Journal of Physiology*, 511, 423–432.

Foehring, R. C., & Armstrong, W. E. (1996). Pharmacological dissection of high-voltage-activated Ca²⁺ current types in acutely dissociated rat supraoptic magnocellular neurons. *Journal of Neurophysiology*, 76, 977–983.

Ghamari-Langroudi, M., & Bourque, C. W. (2002). Flufenamic acid blocks depolarizing afterpotentials and phasic firing in rat supraoptic neurones. *Journal of Physiology*, 545, 537–542.

Ghamari-Langroudi, M., & Bourque, C. W. (2004). Muscarinic receptor modulation of slow afterhyperpolarization and phasic firing in rat supraoptic nucleus neurons. *Journal of Neuroscience*, 24, 7718–7726.

Golding, N. L., & Spruston, N. (1998). Dendritic sodium spikes are variable triggers of axonal action potentials in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 21, 1189–1200.

Goldstein, S. A., Bockenhauer, D., O'Kelly, I., & Zilberberg, N. (2001). Potassium leak channels and the KCNK family of two-Pdomain subunits. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2, 175–184, 2001.

Greffrath, W., Magerl, W., Disque-Kaiser, U., Martin, E., Reuss, S., & Boehmer, G. (2004). Contribution of Ca²⁺-activated K⁺ channels to hyperpolarizing after-potentials and discharge pattern in rat supraoptic neurones. *Journal of Neuroendocrinology*, 16, 577–588.

Greffrath, W., Martin, E., Reuss, S., & Boehmer, G. (1998). Components of after-hyperpolarization in magnocellular neurones of the rat supraoptic nucleus in vitro. *Journal of Physiology*, 513, 493–506.

Guinamard, R., Chatelier, A., Demion, M., Potreau, D., Patri, S., Rahmati, M., et al. (2004). Functional characterization of a Ca²⁺ activated non-selective cation channel in human atrial cardiomyocytes. *Journal of Physiology*, 558, 75–83.

Guinamard, R., Rahmati, M., Lenfant, J., & Bois, P. (2002).

Characterization of a Ca^{2+} -activated nonselective cation channel during dedifferentiation of cultured rat ventricular cardiomyocytes. *Journal of Membrane Biology*, 188, 127–135.

Hairer, E., & Wanner, E. (1996). Solving ordinary differential equations. II. Stiff and differential-algebraic problems. *Springer Series in Computational Mathematics*, 14, 118–130, 565–576.

Han, J., Gnatenco, C., Sladek, C. D., & Kim, D. (2003). Background and tandem-pore potassium channels in magnocellular neurosecretory cells of the rat supraoptic nucleus. *Journal of Physiology*, 546, 625–639.