

树突结构对模型新皮层神经元放电模式的影响

Zachary F. Mainen* & Terrence J. Sejnowski

霍华德休斯医学研究所计算神经生物学实验室, 索尔克生物研究所, La Jolla, 加利福尼亚 92037, 生物系, 加利福尼亚州大学, San Diego, La Jolla, 加利福尼亚州 92093, 美国.

新皮层神经元展示了广泛的树枝状形态, 从紧凑的分支到高度精细的分支模式。来自这些神经元的体外电记录揭示了相应多种范围的内在发射模式, 包括非适应性, 适应性和破裂型 (2, 3)。电响应性的这种异质性通常归因于离子通道的类型和密度的可变性。我们在这里展示, 使用重建的皮质神经元的区室模型, 可以在一组共享离子通道的共同分布并且仅在它们的树突几何形状上不同的神经元中再现整个激发模式。该模型的基本行为取决于定位于体细胞和轴突的快速活动电导与位于整个树突中的慢活性电流的部分电耦合, 并且可以在两室模型中再现。结果表明观察到的树突结构和发射性质之间的相关性的因果关系 (3-7) 并强调活跃的树突状电导在神经元功能中的重要性 (8-10)。我们开始使用先前的峰发生研究中使用的隔室模型 (8)。该模型包括在体细胞和树突中的低密度 Na^+ 通道和轴突小丘中的高密度和初始的部分 (12, 13)。快速 K^+ 通道存在于轴突和体细胞中但被排除在外来自树突。扩展模型从单尖峰到尖峰序列, 缓慢的 K^+ 通道负责尖峰后超极化 (AHP) 和控制重复发射 (14, 15) (钙依赖性和电压依赖性) 被添加到体细胞和树突, 以及一种类型的高阈值 Ca^{2+} 通道。使用具有多种形态的新皮质神经元的重建来设计树突状树枝状结构 (图 1)。当使用相同的通道类型和密度进行模拟时, 会产生一系列不同的点火模式。烧制模式与树枝化程度强烈相关, 并且与形态相关的程度与细胞层相关。光滑星状 ($n = 4$), 具有最小的树枝状树枝状结构, 产生具有深度单相 AHP 和非常弱的尖峰频率适应的尖峰序列 (图 1a)。第 4 层刺状星状物 ($n = 5$), 树枝状树稍大, 形成适应的穗状列车 (图 1b)。更广泛的第 2 层和第 3 层锥体神经元 (图 1c) 显示出去极化 (ADP) 以及双重或爆发射击。最大的细胞, 5 层金字塔神经元 ($n = 7$), 产生重复的爆破尖峰序列 (图 1d)。尽管通过改变通道密度可以改变在这组细胞中产生的特定模式组, 但树突结构和发射模式之间的相关性对通道动力学和通道密度选择的变化不敏感, 只要基本区域隔离即可。保持快速和慢速通道类型。结果对于树突树内的通道密度的异质性似乎也很强 (如生理学研究所示 (16, 17)), 尽管这些情景没有详尽地检查。为了便于分析树枝状电结构在成形烧制行为中的作用, 检查了模型 1' 的减小的两室版本 (图 2a)。在该简化模型中, 电学结构仅通过两个参数确定: 轴 - 体细胞面积与树突膜面积的比率 (ρ) 和轴 - 体细胞和树突细胞区室 (k) 之间的偶联抗性。系统地改变这些参数, 同时保持通道密度恒定。当解耦 ($k \rightarrow \infty$) 时, 在两个隔室中产生简单的刻板振荡模式 (图 2b), 由于其相对的轴向体细胞室具有更高的固有频率。快速通道动力学。当树突和轴突 - 体细胞完全耦合 ($k \rightarrow 0$) 时, ρ 的改变影响 AHP 的大小和尖峰频率适应的量, 但产生

有限的一组射击特性（图 2c）为了产生全范围的发放模式，包括尖峰脉冲和 ADP，需要一个减弱到中等耦合强度。

通过这种部分耦合， ρ 或 k 的微小变化产生了激发模式的显著变化（图 24e）。树

突状 Na^+ 通道对于爆发和 ADPS 的产生是至关重要的（图 3a-c）（6, 19, 20）。这些通道通过延长尖峰(21)后的去极化，促进尖峰从轴突到树突的传播。在体细胞和轴突复极化后，电流从树突返回以产生晚期去极化瞬态（ADP），当 ADP 高于阈值时出现体细胞尖峰突发(22)。通过减少与树突状尖峰相关的延迟去极化来减少 k 或 ρ 抑制爆发和 ADP（图 3d, e）。此外，影响树突棘的振幅和持续时间的因素，

包括 Na^+ 通道失活的程度和树突状 K^+ 电流的强度，同样影响破裂和 ADP。因此，

树突状 Ca^{2+} 通道既可以增加（直接通过它们的去极化电流），也可以通过激活

Ca^{2+} 依赖性 K^+ 通道间接减少这些现象。然而，电子结构对点火模式和电压轨迹

的影响并不严格依赖于 Ca^{2+} ，因为使用缺少 I_{Ca} 和 I_{KCa} 的通道组可以得到类似的结果。其中， I_{Na} 和 I_{Km} 之间的相互作用引起了发放（未显示）。

为了将重建的多室模型与简化模型联系起来，我们更详细地研究了它们的电子结构（图 4）。检查的神经元在其树突膜面积和体细胞和树突之间的电衰减程度上变化很大。这可以在体细胞和树枝状隔室之间的稳态电阻抗的直方图中看到（参

见图 4 图例）。该度量类似于两室模型的参数 k 。树突面积和转移阻抗最小的神经元发生快速不适应尖峰；适应尖峰列车伴随中等的树突区域和传递阻抗；并且爆裂与最大的树枝状区域和传输阻抗有关。这些发现与“厚”（破裂）和“细长”（非破裂）5 层细胞（23）的电学结构的比较一致，并且与新皮层神经元的电结构和电生理特性的发育时间过程具有相似性（24）。我们的结果表明，神经元的电子结构塑造了非均匀分布的离子通道之间的动态相互作用，从而可以控制重复发射的模式和间隙膜电位轨迹。因此，树突结构的异质性可以解释新皮层神经元的异质射击特性的几个方面，从解剖学的多样性来看。

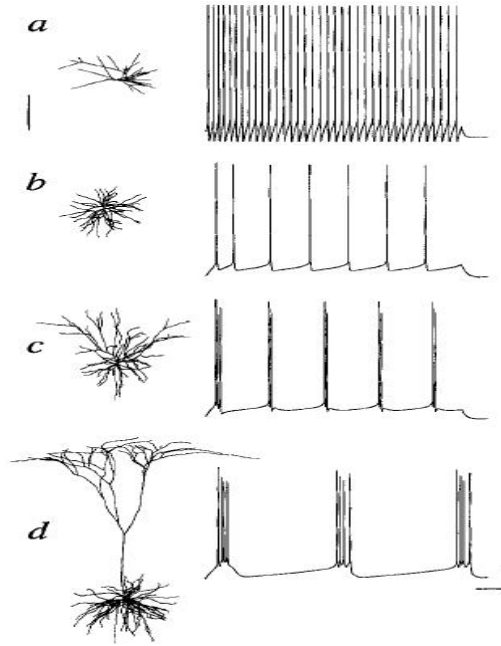


图 1 模型神经元中不同的射击模式，具有相同的通道分布但不同的树突形态。来自大鼠躯体感觉皮层（a）和猫视觉皮层（b-d）的神经元的树突状分枝的数字重建。a，第3层星状。b，第4层多刺星状。c，第3层金字塔。d，第5层金字塔。体电流注入（分别为50,70,100,200 pA, a-d）引起特征性烧制模式。a 仅显示分支长度和连通性，而 b-d 显示三维重建的二维投影。比例尺：250 pm（解剖学），100 ms，25 mV。

方法。使用标准的隔室建模技术来模拟具有被动电结构的扩展神经元，四个电压依赖性电流：快速 Na^+ ， I_{Na} ，（参考文献 8, 27）；快速 K^+ ， I_{Kv} ，（参考 8, 27）；缓慢的非执行 K^+ ， I_{Km} ，（参考文献 28）；和高压激活的 Ca^{2+} ， I_{Ca} ，（参考 29）

和一个 Ca^{2+} 依赖的电流 I ，（参考文献 30）。将所有树枝状分枝分成圆柱形隔室，最大长度为 50pm。多刺神经元的树突膜面积增加以解释刺（每个线性树枝增加 $0.83\mu m^2$ ）。

在重建的解剖结构中不存在的轴突附着于每个细胞的体细胞（8）。轴突由锥形小丘（长度 10 pm）组成，逐渐变细至四分之一宽度至圆柱形初始区域（15pm），接着是由节段分开的 5 个有髓节间（100pm）。我们通过将初始段直径缩放为体细胞面积的函数，考虑了体细胞直径与初始节段直径 α 之间的观察到的相关性。使用常规 Hodgkin-Huxley 式动力学计算所有电流，积分时间步长为 250ps。来自每种通道类型的电流（ I ）由 $I = g(V - E)$ 给出，其中局部电导密度，具有 x 级动力学的激活变量， b 是任意的失活变量， V 是局部膜电位，和 E 是离子物质的反转电位（ $E_{leak} = -70\text{mV}$ ， $E_K = -90\text{mV}$ ， $E_{Na} = 50\text{mV}$ ， $E_{Ca} = 140\text{mV}$ ）。

使用 I_{Ca} 进入并通过一级泵去除来计算内部钙浓度：

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = (-1 * 10^5 * I_{Ca} / 2F) - \frac{([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_\infty)}{d\tau}$$

其中 $[Ca]^{2+} = 0.1PM$ 和 $\tau = 200ms$.

通道激活和失活变量用稳态值 α_∞ 和时间常数 τ_α 表示，它们是从具有前向速率 α

和后向速率 β 的一级反应方案计算的 $\alpha_\infty = \frac{\alpha}{\alpha(V) + \beta(V)}$. 每个电流的具体速率

函数是 I_{Na} , 激活 ($x = 3$):

$$\alpha = 0.182(V + 25)/(1 - e^{-(V+25)/9}), \beta = -0.124(V + 25)/(1 - e^{-(V+25)/9})$$

函数 I_{Na} 是, 失活 ($x = 2$):

$$\alpha = 0.024(V + 40)/(1 - e^{-(V+40)/5}), \beta = -0.0091(V + 65)/(e^{(V+65)/5})$$

每个电流的具体速率函数是 I_{Ca}

激活 ($x = 2$): $\alpha = 0.055(V + 27)/(1 - e^{-(V+27)/3.8}), \beta = 0.94(V + 25)/(1 - e^{(V+75)/17})$

函数是 I_{Ca} , 失活 ($x = 1$):

$$\alpha = 0.055(V + 27)/(1 - e^{-(V+13)/50}), \beta = 0.0065 / e^{-(V+15)/28}$$

每个电流的具体速率函数是 I_{Kv}

激活 ($x = 1$):

$$\alpha = 0.02(V - 25)/(1 - e^{-(V-25)/9}), \beta = -0.002(V - 25)/(1 - e^{(V-25)/9})$$

函数是 I_{Km} , 激活 ($x = 1$):

$$\alpha = 1 \cdot 10^{-4}(V + 30)/(1 - e^{-(V+30)/9}), \beta = -1.10^{-4}(V + 30)/(1 - e^{-(V+30)/9})$$

特定的膜电容 C_m 为 $0.75 \mu F/cm^2$ (除髓鞘轴突片段, 其中 $C = 0.02 \mu F/cm^2$)。

比膜电阻 (R_m) 为 $30 k\Omega/cm^2$ (轴突节段除外, 其中 $R_m = 50 k\Omega/cm^2$)。比轴

向阻力为 $150 k\Omega/cm^2$ 。电导密度 (以 $pS/\mu m^2$ 表示) 如下。树枝状结晶: $\bar{g}_{Na} = 20$,

$\bar{g}_{Ca} = 0.3$, $\bar{g}_{KCa} = 3$, 和 $\bar{g}_{Kv} = 0.1$ 。Soma: 作为树突, 另外 $\bar{g}_{Kv} = 200$ 。轴突

小丘和初始段: $\bar{g}_{Kv} = 2000$, $\bar{g}_{Na} = 30,000$ 。Ranvier 的节点: $\bar{g}_{Na} = 30,000$ 。

速率和电导密度是在 $23^\circ C$ 时产生的, 因此使用 Q_{10} 值为 2.3, 从给定的值增加到

37°C。

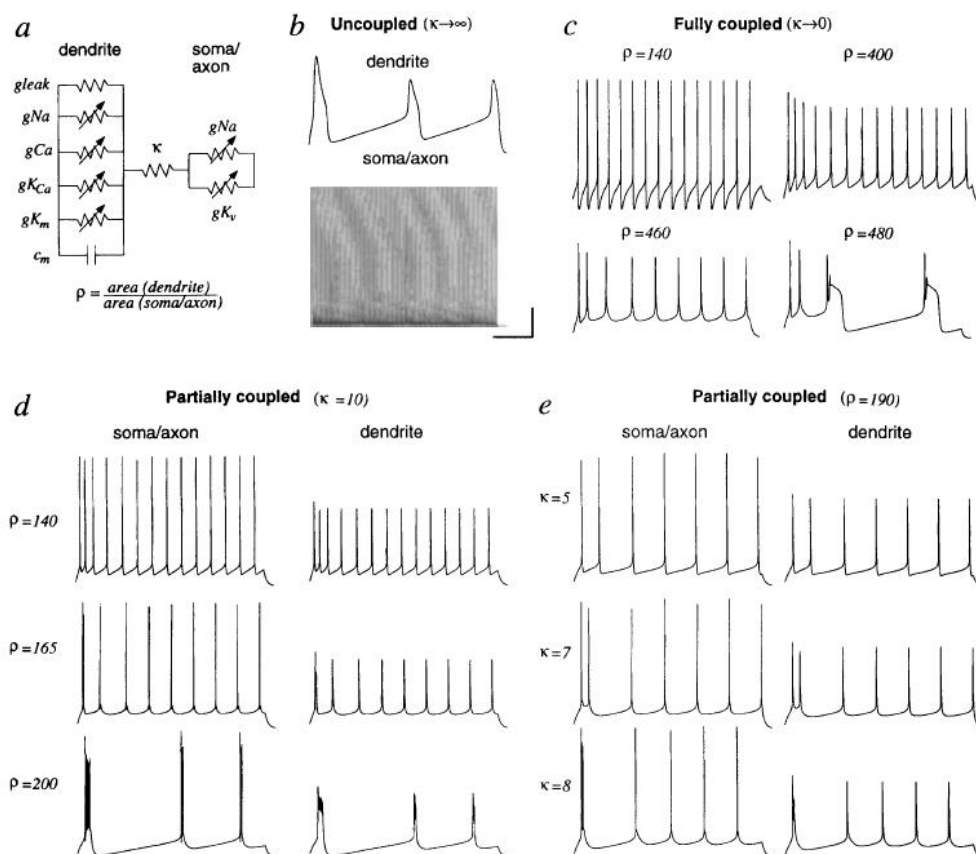


图 2 减小模型中电气结构对点火模式的影响。 **a**，包含图 1 中模拟的相同通道的两室模型。两个隔室对应于树突树（‘树突’）和体细胞和轴突初始片段（‘轴突 - 体细胞’）。参数 k 指定两个隔室之间的电阻（耦合）。参数 p 指定树突与轴体细胞面积的比率，从而设定树突状电流相对于轴突体的强度。每个隔室的通道和膜性质是 **d** 部分耦合 ($k \rightarrow 0$) **e** 部分耦合 ($p = 190$) 描绘。 **b**，未耦合的树枝状（顶部）和轴体细胞（底部）共同作用的树枝状树突。当注入电流时， ($k \rightarrow \infty$) 每个都能够重复放电（顶部，400 PA;底部，10 PA）。注意由快速 I 和 I 驱动的轴向体室的射击频率远高于树枝状隔室，其由 I_{Ca} ， I_{kCa} ， I_{km} 驱动。 **c**，当完全耦合 ($k \rightarrow 0$)，消除电子效应时，尖峰频率适应的量随树枝状隔室的大小而变化，但该模型不显示突发尖峰 ADP。 **d**， **e**，部分耦合 **h** 在轴向（左）和树突（右）隔室之间产生电压梯度，并支持爆发和 ADP。当部分偶联时，树枝状区域 ρ (**d**) 的变化或偶合 k (**e**) 的变化仅包含 $\bar{g}_{Na} = 15$ ， $\bar{g}_{Ca} = 0.3$ ， $\bar{g}_{Km} = 0.1$ 。隔室是针对注入电流的烧制模式（100MPa，注入轴向 - 体腔室 - 与由参数 K 给出的轴向阻力相关联，其通常是指的）。比例尺（30 mV，200 ms）适用于所有面板。范围为 1 到 10 mΩ。隔室的区域。用 100 μm^2 的通道进行室间模拟，树枝状隔室的面积如图 1 所示。树枝状隔室性质为：**C**，轴向-体细胞区域的倍数 (ρ)，通常为 100 至 500。并且在轴向体室中的有效电导漏电导和电容。轴突体不影响结果，因此为简单起见省略。

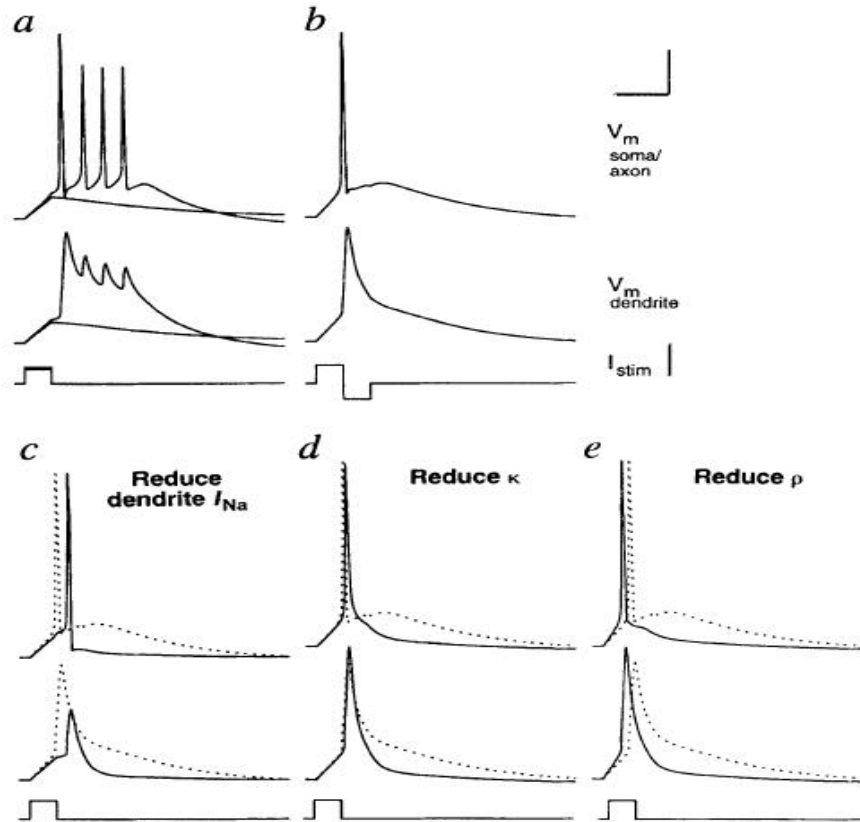


图3 减少模型中尖峰后去极化和爆裂的电学基础。a, 部分耦合的两室模型 ($\rho = 200$, $k = 10$) 中的全部或部分爆裂由短电流脉冲触发。仅显示亚阈值和超阈值响应。b, 在第一次尖峰之后可以抑制爆发, 然后是短的超极化脉冲。这揭示了由长时间的树突状刺激驱动的去极化包膜。c, 将树枝状 Na^+ 电导率降低 70% 减少了树枝状尖峰的宽度和幅度, 并抑制了尖峰产生和尖峰后的去极化电位。减少电耦合 K (d, 减少 50%) 或树突与轴体细胞面积 ρ 的比率 (e, 减少 30%) 也显著降低了持续的去极化。在每个图中, 显示了轴突 - 体细胞 (顶部) 和树突 (中心) 和刺激物 (底部) 的电压。在房室中, 控制条件 b 以虚线示出以进行比较。比例尺 (20 ms, 30 mV, 1 nA) 适用于所有面板。

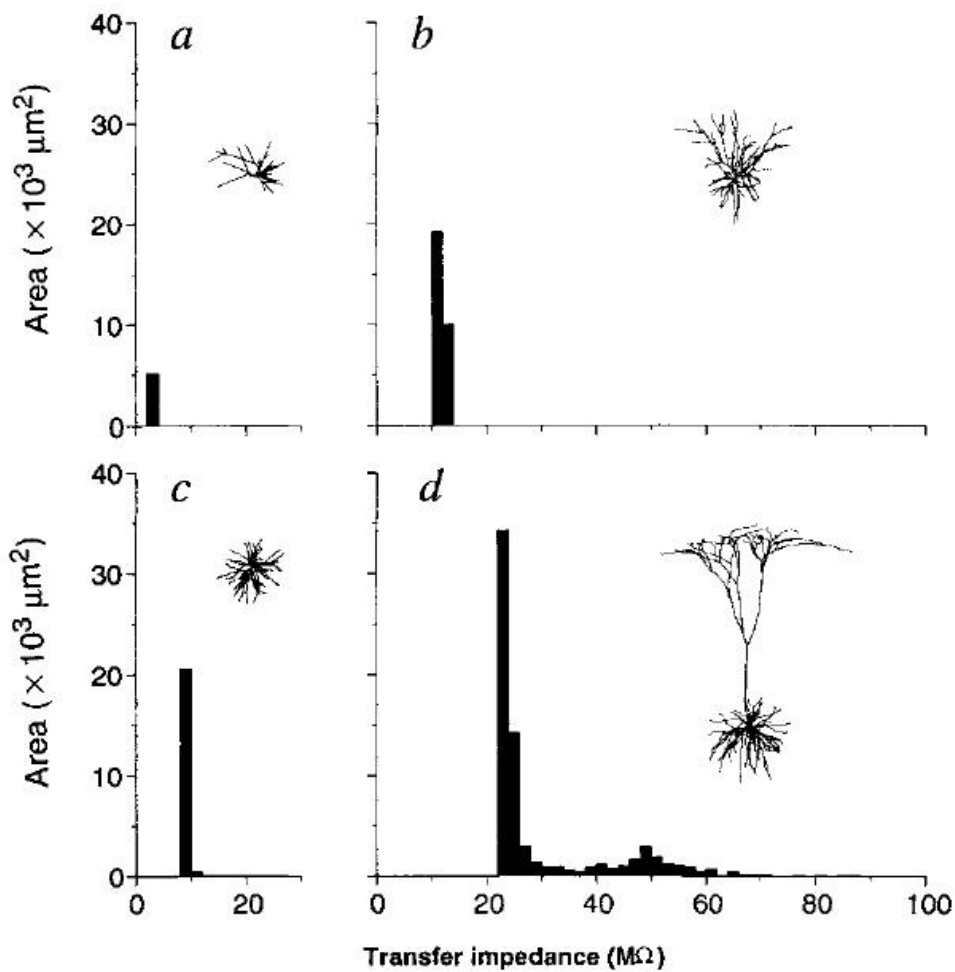


图 4. 电池的电气几何形状。图 2 描述了四个神经元的体细胞和细胞核之间电子分布的分布情况。1. 通过在躯体中注入小电流步骤 (I) 并测量所得 (无源) 稳态电压变化 (V) 来计算稳态传递阻抗 (从躯体到每个模拟的树枝间隔)。在树枝状物体中 ($Z = V/I$)。对应于该阻抗水平的直方图箱然后被增加, 其具体的数量等于该隔室的膜面积。因此直方图的总面积反映了树枝状总面积和直方图的形状反映了树突-厘米体内与体细胞的相对距离, 这些可以分别与简化模型中的参数 ρ 和 κ 进行比较。

该模型的直接实验测试可以通过部分树突消融或操作来改变细胞质电阻率。由于存在广泛的解剖学上各种新皮质树突 (1), 我们的发现支持连续谱的新皮质射击模式的想法 (2, 3), 而不是离散类别。在本模型中不容易再现尖峰形状 (2, 24) 被动反应特性 (24) 以及体外观察到的适应时间过程的某些方面的差异 (25)。这些限制表明, 通道类型或细胞内 Ca^{2+} 动力学的差异也可能是重要的。因此, 尽管本研究并未排除差异通道表达或其他生理差异的贡献, 但它支持这样的假设: 共享相似通道分布的新皮质神经元可能从其树突形态学中获得功能区分。类似的原则也可能适用于其他的形态异质神经元人群。

参考文献

1. Peters, A. & Jones, E. G. Cerebral Cortex Vol 1: Cellular Components of the Cerebral Cortex (Plenum, New York, 1984).
2. McCormick, D. A., Connors, B. W., Lighthall, J. W. & Prince, D. A. J. Neurophysiol. 54, 782-806 (1985).
3. Connors, B. W. & Gutnick, M. J. Trends Neurosci. 13, 99-104 (1990).
4. Chagnac-Amital, Y., Luhmann, H. J. & Prince, D. A. J. comp. Neurol. 296, 598-613 (1990).
5. Mason, A. & Larkman, A. U. J. Neurosci. 10, 1415-1428 (1990).
6. Franceschetti, S., Guane, E., Panzica, F., Sanchez, G. E. W. & Avanzini, G. Brain Res. 696, 127-139 (1995).
7. Yang, C. R., Seamans, J. K. & Gorelova, N. J. Neurosci. 16, 1904-1921 (1996).
8. Mamen, Z. F., Joerces, J., Humenard, J. R. & Selnowski, T. J. Neuron 15, 1427-1439 (1995).
9. Yuste, R. & Tank, D. W. Neuron 16, 701-716 (1996).
10. Rapp, M., Yarom, Y. & Segev, I. Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A. (In the press).
11. Stuart, G. J. & Sakmann, B. Nature 367, 69-72 (1994).
12. Wollner, D. A. & Catterall, W. A. Proc. natn. Acad. Sci. USA. 83, 8424-8428 (1986).
13. Angellides, K. J., Elmer, L. W., Loftus, D. & Elson, E. J. Cell Biol. 106, 1911-1924 (1988).
14. Schwabdt, P. C. et al. J. Neurophysiol. 59, 424-449 (1988).
15. Storm, J. F. Prog. Brain Res. 83, 161-187 (1990).
16. Kim, H. G. & Connors, B. W. J. Neurosci. 13, 5301-5311 (1993).
17. Yuste, R., Gutnick, M. J., Saar, D., Delaney, R. D. & Tank, D. W. Neuron 13, 23-43 (1994).
18. Pinsky, P. F. & Rinzel, J. J. Comput. Neurosci. 1, 39-60 (1994).
19. Turner, R. W., Malet, L., Deerlock, T., Levinson, S. R. & Ellsman, M. H. J. Neurosci. 14, 6453-6471 (1994).
20. Azouz, R., Jensen, M. S. & Yaari, Y. J. Physiol. 492, 211-223 (1996).
21. Grant, R., Kernell, D. & Smith, R. S. J. Physiol. 168, 100-115 (1963).
22. Kandel, E. R. & Spencer, W. A. J. Neurophysiol. 24, 243-259 (1961).
23. Larkman, A. U., Major, G., Stratford, K. J. & Jack, J. J. El. J. comp. Neurol. 323, 137-152 (1992).
24. Kasper, E. M., Larkman, A. U., Lubke, J. & Blakemore, C. J. comp. Neurol. 339, 475-494 (1994).
25. Agrmon, A. & Connors, B. W. J. Neurosci. 12, 319-329 (1993).
26. Hines, M. In Neural Systems: Analysis and Modeling (ed. Eeckman, F. H.) 127-136 (Kluwer, Boston, MA, 1993).
27. Harnett, P., Huguenard, J. R. & Prince, D. A. Cerebral Cortex 1, 48-61 (1991).
28. Gutfreund, Y., Yarom, Y. & Segev, I. J. Physiol. 483, 621-640 (1995).
29. Reuveny, I., Friedman, A., A., Y. & Gutnick, M. J. J. Neurosci. 13, 4609-4621 (1993).
30. Sloper, J. J. & Powell, T. P. S. Phil. Trans. R. Soc. Lond. 8285, 173-197 (1978).