

## 如何在 Hodgkin-Huxley 方程中增加通道噪音

### 摘要

用于电活性细胞的基于电导的方程是计算生物学中研究最广泛的数学框架之一。这个模型，通过 Hodgkin-Huxley 的一组微分方程来表达，综合了离子电流对细胞电压的影响——以及该电压对电流本身的高度非线性影响——转化为快速推拉动作电位。后来的研究证实，这些细胞动力学是由单个离子通道协调的，其构象变化调节每个离子电流的电导。因此，物理化学中熟悉的动力学方程是描述电导的自然设置；对于小到中等数量的通道，它们将预测产生的动作电位中的电导波动和随机性。乍一看，动力学方程提供了一个比最初的 Hodgkin-Huxley 方程或其对应方程更为复杂(和高维)的描述。这促使十多年年来，在 Hodgkin-Huxley 型方程中加入噪声项，以捕捉通道波动。与动力学方程相比，这些方法虽然直观上很吸引人，但会产生定量误差；正如最近所证明的那样，其他方法既准确又相对简单。我们回顾了什么起作用，什么不起作用，以及为什么，寻求为 Hodgkin-Huxley 类型的确定性方程以及更现代的离子通道动力学模型建立桥梁。因此，我们希望这篇综述将加速关于通道噪声如何调节电生理动力学和功能的新兴研究。我们在 ModelDB 网站(登录号 138950)和 <http://www.amath.washington.edu/~etsb/tutorials.html> 上提供了这些霍奇金-赫胥利方程随机版本的用户友好的 MATLAB 仿真代码。

## 引言

理解噪声在细胞动力学和功能中的作用是计算生物学的一个核心挑战。这在神经科学领域和在任何领域都是一样的[1-3]，在电活性细胞中引起越来越多关注的一个普遍的噪声源是离子通道中的随机活动[4-6]。这种通道噪声已经在多种神经系统中进行了研究，包括人工电子耳蜗对听觉神经的电刺激(如[7,8])，以及鼻内皮层[9]、小脑颗粒细胞[10]和海马 CA1 锥体神经元[11]。建模研究表明，在形态学详细模型中，通道噪声可以影响信息处理[12]、峰发放时间可靠性[13]、随机共振[14]、发射不规则性[10,15]、阈下动力学[9,10]以及动作电位的起始和传播[11,16]。通道噪声在许多其他系统中起作用，如冷受体细胞[17]的活性、烟碱乙酰胆碱受体[18]和肌醇 1,4,5-三磷酸受体[19]释放的钙。

尽管人们对通道噪声有着广泛的兴趣，但仍不清楚将这种噪声源包含在神经生理学的经典模型(Hodgkin-Huxley(H-H)动作电位[20]方程)和相关的基于电导的模型的选择是什么。直接方法为这些模型提供了一个黄金标准:特定类型的  $N$  个通道中的每个通道在离散构型状态之间独立且随机地转换。这就产生了一个具有电压相关跃迁概率的连续时间 Markov 链;请参阅[21]以获得最近的评论。当  $N$  趋于无穷极限下对于每种通道类型，恢复诸如经典 H-H 方程等确定性方程[22-27]。对于有限  $N$ ，通过 Gillespie 算法[16,28-30]模拟 Markov 过程。

有没有一种更简单的方法，通过添加一些适当的噪声项来修改常见的模型?除了概念和计算简单性之外，这将提供与这些微分方程动力学和几何上的强有力结果的直接的联系[31,32]。这一研究思路是由 Fox 和 Lu[22,33]提出的，他们将系统尺寸扩展应用于 H-H 模型的 Markov 链版本，推导出了随机微分方程(SDEs)的候选集。在过去的几年里，人们越来越关注这个问题，这得益于 SDE 方法的承诺，但明显存在缺陷[10,27,34-39]。

最近的工作证明[27,38,39]，将通道噪声纳入 H-H 方程的精确方法最终以新旧方法的形式出现。这些研究表明，在 H-H 方程中加入噪声项确实可以得到通道波动的压缩和精确再现。然而，这些噪声项的位置是至关重要的，而且，正如十年来的研究证明的那样，这一点并不明显。我们回顾的一个重点是统一呈现方法，为 Markov 链通道噪声模型提供最精确的近似值。这些方法的共同特点是在 H-H 方程中引入噪声过程作为电导。

虽然我们主要讨论 H-H 方程的原始形式——神经元建模的标准参考点和我们回顾的先前研究的重点——但我们强调这些方程并不是离子通道动力学的最终结论。事实上，最近的研究已经指出了可以更好地捕捉膜动力学和分子构型某些方面的替代动力学方案。下面，我们讨论将通道噪声添加到这种类型的特定模型中[40,41]。

## Hodgkin-Huxley 方程的随机版本

我们考虑引入 Hodgkin 和 Huxley 经典方程来模拟鱿鱼巨轴突[20]的动作电位。

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I \quad (1)$$

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1 - x) - \beta_x x \quad \text{这里 } x = m, h, \text{ 或者 } n. \quad (2)$$

这里,  $v$  是膜电压, 门控变量  $x = m, h$  和  $n$  代表不同类型的开放通道亚基的部分, 聚集在整个细胞膜上。这些部分结合在术语  $m^3 h$  和  $n^4$  中, 以调节  $Na^+$  和  $K^+$  电流的总电导。常数  $C$  表示细胞膜的电容;  $E_{Na}$ 、 $E_K$ 、 $E_L$  为反转电位;  $\bar{g}_{Na}$  和  $\bar{g}_K$  是最大电导;  $g_L$  是泄露电导。

对该模型的综合介绍可以在许多标准文本[23,31,32]中找到。我们强调, 我们的讨论适用于任何基于电导的可兴奋细胞模型, 包括点、间隔或空间扩展的神经元, 以及钙释放[42]的相关模型。此外, 如上所述, 考虑具有通道动力学备选方案的模型通常很重要, 因为我们将在下一节中对  $Na^+$ [40] 和  $K^+$  通道动力学[41] 的更新模型进行讨论。

为了在上述一般形式的微分方程框架内建立通道噪声模型, 我们寻求在这个确定性系统中引入波动的方法。我们回顾了三种方法, 我们将其分类如下(并举例说明经典的 H-H 方程):

**电流噪声:** 用下式代替 1 式

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I + \xi_v(t) \quad (1^*)$$

其中  $\xi_v(t)$  为高斯白噪声过程。

**亚基噪声:** 用下式代替 1 式

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1 - x) - \beta_x x + \xi_x(t), \quad \text{这里 } x = m, h, \text{ 或者 } n. \quad (2^*)$$

其中  $\xi_x(t)$  是可能取决于  $x$  和  $V$  的高斯过程。

**电导噪声:** 用下式代替 1 式

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} (m^3 h + \xi_{Na}) (V - E_{Na}(t)) - \bar{g}_K (n^4 + \xi_K(t)) (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I \quad (1^{**})$$

其中噪声过程  $\xi_{Na}(t)$  和  $\xi_K(t)$  是可能取决于  $x$  和  $V$  的高斯过程。

表 1 总结了这些模型之间的差异, 我们现在将详细讨论这些模型。

表 1 通道噪声模型的分类。

噪声模型	电压动态	亚基动力学	Na <sup>+</sup> 通道的部分打开	K <sup>+</sup> 通道的部分打开
无	方程 1	方程 2	$m^3h$	$n^4$
电流	方程1*	方程 2	$m^3h$	$n^4$
亚基	方程 1	方程2*	$m^3h$	$n^4$
电导	方程1**	方程 2	$m^3h+\xi_{Na}(t)$	$n^4 + \xi_K(t)$

综述了本文中讨论的三类通道噪声模型，以及它们与无噪声的确定性 H-H 方程的区别。

doi: 10.1371 / journal.pcbi.1002247.t001

## 电流噪声

将噪声纳入经典 H-H 方程的最简单方法是在  $dV/dt$  方程中加入波动电流项  $\xi_v(t)$ ，如式 1\*所示。这里，我们假设  $\xi_v(t)$  只是时间的函数。这种形式的随机电流经常被用来驱动 H-H 模型，通常是在突触输入[43-45]的扩散近似值的背景下。然而，在目前的情况下，我们强调  $\xi_v(t)$  是用来表示离子通道的随机活动对电池电压动力学的综合效应。这种方法由于其简单性而具有吸引力，但是由于通道噪声是由细胞膜中离子通道的随机活动产生的，所以波动项  $\xi_v(t)$  似乎也应该取决于  $V$  或亚基变量。到目前为止，另一个缺点是没有用于确定噪声强度的原理方法。尽管如此，在某些情况下，根据经验理由可以证明电流噪声是合理的。例如，对于单个膜面积和恒定的施加电流，Rowat 将 Markov 链模型产生的峰间间隔分布与 H-H 方程产生的电流噪声的分布进行了比较，发现两者非常接近[15]。

## 亚基噪声

在 H-H 模型中，离子通道的构型由其组成亚基的状态决定，其中每个亚基可以处于开放状态，也可以处于封闭状态[6,23,46]。每个亚基在其开态和闭态之间随机转换。这表明，添加噪声的最合适位置可能是在描述开放亚基部分的方程中，如方程 2\*中所示。此外，由于人们通常假定所有的亚基都是独立的，而且同一类型的所有亚基在统计上是相同的，因此很容易将开放亚基的噪声部分组合起来，以与确定性 H-H 方程中相同的方式调节电导;即通过计算  $m^3h$  和  $n^4$ 。

变量  $m$ 、 $h$  和  $n$  表示开放亚基的聚集部分，然而影响膜电位的量是单个开放通道的分数。在无限多个通道的限制下(因此也就是消去波动项)， $m^3h$  和  $n^4$  对开放通道的部分进行了正确的建模。然而，对于有限数量的通道，不能保证这些量的波动能够正确地模拟开放通道的膜宽部分的波动。

要了解这一点，请注意，如果所有通道都由单个亚基进行门控，那么亚基模型将是适当的——在这种情况下，开放亚基的(噪声)部分与开放通道的(噪声)部分相同。然而，在 H-H 模型中，每个通道有 4 个亚基门控。将量  $m$ 、 $h$  和  $n$  组合

在一起形成量 $m^3h$ 和 $n^4$ 忽略了一个重要的事实,即每个离子通道由特定的亚基组成。通道中特定亚基的状态决定了通道是打开还是关闭,而不是细胞膜中所有亚基的平均状态。因此,不同构型状态下单个通道的随机跃迁所产生的统计量与仅由聚集亚基变量[27]的随机跃迁所预测的不同。这一事实导致了亚基噪声方法产生的定量误差,我们将在下面回顾。

亚基噪声最早在[22]中提出,并被多次使用;见[10,14,17,19,47-54]等。通过将系统大小扩展应用于亚基总体的状态,Fox和Lu得出了描述Langevin亚基动力学方程,正是的方程2\*的形式,噪音项 $\xi_x(V,t)(x = m, h, \text{ or } n)$ 与协方差函数是高斯过程

$$E[\xi_x(t), \xi_x(t')] = \frac{\alpha_x(1-x) + \beta_x x}{N} \delta(t - t') \quad (3)$$

$\delta(\cdot)$ 是Dirac  $\delta$ 函数且 $N$ 表示 $Na^+$ 对 $m$ 和 $h$ 亚基通道的数量或 $K^+$ 对 $n$ 亚基通道的数量。虽然作者承认亚基噪声方法没有严格的合理性,且必须通过经验验证,但它已被广泛地应用于Markov链离子通道模型的近似。然而,数值研究表明,即使通道数量增加,这种近似仍然存在不准确性[35,37]。相对于Markov链模型,亚基噪声模型产生较弱的电导和电压波动[37,55],低发射率[12](相当于较长的平均峰间间隔[35]),并且在响应一个简短的电流脉冲时,峰发放的发生和时间变化较小[34,36],并且以较高的速率[12]传输信息。此外,对亚基噪声模型电压钳位统计量的数学分析证明,该模型不能生成与Markov链模型精确近似的开放通道的平稳分布[27,38]。

在[27]分析中发现通过[19]提出的一个相关模型也存在类似的不准确性,其中方程1中的 $m^3h$ 和 $n^4$ 项分别被 $m_1 m_2 m_3 h$ 和 $n_1 n_2 n_3 n_4$ 所代替,下标表示方程2\*形式的SDEs的独立解。还有人提出简化方程3,使噪声项不取决于 $V$ ,而只是高斯白噪声[10]。虽然这些方法在经验上可能是合理的,但一般来说,它们不应该被认为是对Markov链离子通道模型的系统近似。

## 电导噪声

剩下的可能性是将波动直接纳入开放通道的部分中。这似乎是自然的,因为开放通道的一部分控制着离子电流。根据我们对H-H方程的直观理解,[23,25,27]中的H-H方程是严格的,它告诉我们,开放的 $Na^+$ 和 $K^+$ 通道的平均分数由 $m^3h$ 和 $n^4$ 给出。因此,在H-H方程中加入通道噪声最直接的方法是在 $m^3h$ 和 $n^4$ 的确定性值中加入零均值随机过程。按照这个思路可以得到方程1\*\*,这是对通道噪声的一个简洁的数学描述,它保留了H-H方程的原始结构,并具有理想的生物物理解释,即通道噪声导致离子电导的波动。我们现在回顾了三个通道噪声模型[22,27,38],并通过一组简单的计算,将它们置于电导噪声的统一框架中。

## 基于电压钳位的电导噪声模型

最近的两项研究开发了基于电压钳中通道活动平稳统计的电导噪声模型——[27]中的“准平稳”通道模型和[38]中的“有效”通道模型。利用所有离子通道独立的标准假设,电压钳中开放通道的平稳分布是由通道总数和任意给定开放通道的概率参数化的二项分布。通道打开的概率取决于  $V$ , 因此电压钳位分析生成一个以  $V$  为索引的二项分布族, 该二项分布族被视为一个固定参数。开放通道分布的平均值由确定性 H-H 方程中常见项给出:  $Na^+$  通道为  $m^3h$ ,  $K^+$  通道为  $n^4$ 。如果这些二项分布很好地近似为高斯分布, 那么电压钳位中开放通道的平稳分布就可以精确地近似为一组零均值、电压相关的高斯过程, 该高斯过程被添加到  $m^3h$  和  $n^4$  的电压依赖平衡值。

例如, [38] 的有效模型表示电压钳中开放  $K^+$  通道的分数为  $n^4 + \xi_K(V, t)$ , 其中随机过程  $\xi_K(V, t)$  为独立的 Ornstein-Uhlenbeck (OU) 过程(即, 高斯有色噪声)。即  $\xi_K(V, t) = \sum_i \zeta_i(V, t)$ , 其中  $\zeta_i(t)$  由 SDEs 定义, 形式为:

$$d\zeta_i(V, t) = -\frac{\zeta_i(V, t)}{\tau_i(V)} dt + \sigma_i(V) dW_i(t) \quad (4)$$

关于时间尺度  $\tau_i(V)$  和噪声振幅  $\sigma_i(V)$  [38]。[27] 中的准平稳通道模型在电压钳中产生等效的高斯过程。[27] 中两种方法的区别在于所有 OU 进程共享一个噪声过程: 式 4 中所有  $i$  满足  $dW_i(t) = dW(t)$ 。虽然这会导致  $\sigma_i(V)$  的不同值, 但是我们自己对这些模型的模拟(未显示)并没有揭示这两个模型输出之间的任何系统性差异。

为了模拟自由演化膜电位的电导噪声模型, 必须假设方程 4 在电压钳外是有效的。在实际应用中, 对方程 4 进行数值积分, 根据方程 1\*\*,  $V$  在每个时间间隔中进行更新。不能保证这种方法在动态膜电位的情况下是有效的。如果  $V$  的变化时间比电导波动的相关时间长, 那么这种近似可能是合适的, 但是神经动力学的一个基本特征是在动作电位的过程中  $V$  的快速变化。因此对建模神经元的峰发放活动来说, 基于电压钳位的方法可能不太可靠。

这些通道噪声模型是在[27]和[38]中建立的, 目的是为了描述通道动力学的近似原始 Markov 链。他们的结构细节, 例如式 4 中定义  $\xi_K(V, t)$  和  $\xi_{Na}(V, t)$  的  $\zeta_i(V, t)$  过程个数, 以及定义  $\tau_i(V)$  和  $\sigma_i(V)$  的值, 均基于 Markov 链模型的平稳统计量。然而, 电压钳位方法本身可以是通用的和独立于模型的。作为电压钳位值的函数, 对电导的波动来说唯一必要的部分是自协方差函数。此外, 如果这些平稳的自协方差函数可以表示为指数函数的和, 那么对于多种 Markov 过程的高斯表示论确保它们可以近似为 OU 过程[56]的线性组合。

### 基于 Fox 和 Lu 系统尺寸扩展的电导噪声模型

在前面讨论过的所有方法中, 缺乏一种直接的方法来模拟随着电压  $V$  的动态变化而变化的开放通道分数波动的模型动力学。令人惊讶的是, Fox 和 Lu 的

早期成果解决了这个问题，但显然一直被忽视。Fox 和 Lu 推导了一个 SDEs 系统，其中每个动态变量表示指定构型中离子通道的部分。这不同于他们更广泛使用的模型，即前面讨论的亚基模型，在该模型中动态变量表示开放亚基的部分。由此得到的 SDEs 系统与 H-H 方程并不明显相似，但通过一些计算，我们接下来证明了这种方法产生了方程 1\*\*形式的电导噪声模型。

Fox 和 Lu 分析的起点是描述每个构型中  $Na^+$  和  $K^+$  通道部分随时间变化的向量。我们用  $y(t)$  和  $x(t)$  表示这些。例如， $x$  的元素表示  $K^+$  通道的部分，通道情况为所有亚基都关闭、三个亚基关闭、一个亚基打开等。我们将  $y$  和  $x$  的对应元素表示为  $y_0$  和  $x_0$ ，将电流的平衡方程表示为：

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} y_0 (V - E_{Na}) - \bar{g}_K x_0 (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I \quad (5)$$

Fox 和 Lu 通过系统尺寸展开[22,33,57]从原始的 Markov 链描述中获得  $y_0$  和  $x_0$  的动力学是由漂移和扩散矩阵决定的(见下文)。我们省略的系统尺寸展开的细节，可以在[22,33]中找到。我们还注意到，最近提出对从 Markov 链动力学传递到 SDEs 系统的相关方法进行了严格的讨论。Fox 和 Lu 展开的结果是一个线性 SDEs 的耦合系统，形式为：

$$dy = A_{Na}(V)ydt + S_{Na}(V,y)dW_{Na} \quad (6)$$

$$dx = A_K(V)xdt + S_K(V,x)dW_K(t) \quad (7)$$

矩阵  $A_{Na}(V)$  和  $A_K(V)$  是动力学中的漂移项或确定性部分，与 Markov 链主方程表示的  $Na^+$  和  $K^+$  通道[22,25,27]的过渡矩阵相同。矩阵  $S_{Na}((v,y))$  和  $S_K((v,x))$  是扩散矩阵的矩阵平方根，它们取决于状态变量和电压相关的转换率。随机性是通过独立的标准 Brownian 过程  $W_{Na}(t)$  和  $W_K(t)$  产生的。

现在我们来揭开这些方程之间的联系的神秘面纱，其中开放通道部分由耦合 SDEs 的高维系统获得，在标准 H-H 方程中，开放通道的部分取决于亚基变量。关键是将  $x$  和  $y$  的方程分为两部分：与门控变量方程（2）精确匹配的确定性方程和噪声项的波动方程。为了实现这一点，我们定义了新的变量  $\bar{x}$  和  $\hat{x}$ ，通过演变：

$$d\bar{x} = A_K(V)\bar{x}dt \quad (8)$$

$$d\hat{x} = A_K(V)\hat{x}dt + S_K(V,\bar{x} + \hat{x})dW(t) \quad (9)$$

初始条件  $\bar{x}(0) = x(0)$  和  $\hat{x}(0) = 0$ 。  $\bar{x} + \hat{x}$  的和解出方程 7,所以这是  $x$  到确定性部分  $\bar{x}$  和波动性部分  $\hat{x}$  的精确分解。我们也可以对  $y$  应用类似的分解。正如许多作者[23,25,27]所讨论的那样，确定性方程（方程 8）的解可以通过  $m, n, h$  的适当组合产生，确定性 H-H 方程的门控变量： $y_0 = m^3 h$  和  $x_0 = n^4$ 。这使得 H-H 方程的基本结构保持不变。方程 5 可以用修正 H-H 电压方程(方程1\*\*)代替,其中电导噪声  $\xi_K(V,t)$  和  $\xi_{Na}(V,t)$  分别定义为  $\hat{x}_0(t)$  和  $\hat{y}_0(t)$ 。

综上所述，Fox 和 Lu[22]推导的高维 SDEs 并没有改变 H-H 方程的确定性结构。相反，如方程 9 所示，它们的唯一目的是塑造开放通道分数的波动。该方法

的一个重要优点是它产生了在电压钳位之外同样有效的通道波动的描述。此外，如[27]所示，该方法开放通道的平稳统计量与 Markov 链模型的平稳统计量完全吻合，对于  $600Na^+$  和  $180K^+$  通道(膜面积为  $10\mu m^2$ )，该方法都能准确地复制出峰发放统计量。求解这些 SDEs 系统的一个复杂问题是需要通过计算每个时间间隔的矩阵平方根来确定  $S_{Na}(V, y)$  和  $S_K(V, y)$ 。为了保证这些矩阵平方根的存在，我们将扩散矩阵中的  $y$  和  $x$  的值替换为由门控变量得到的确定性值，或者等价于方程 8 的  $x$  解和相应的方程  $y$  的解。

## 比较 Hodgkin-Huxley 方程的随机版本:模拟

简化的噪声模型与离子通道动力学的“黄金标准”Markov 链模型匹配得如何? Markov 链和亚基噪声模型之间的广泛比较在之前的研究中已经有报道[12,27,34, 35,37]。研究还将 Markov 链模型与电流噪声模型[15]、电压钳位电导噪声模型[27,38]、Fox 和 Lu 的系统尺寸导出的电导模型[27,39]进行了比较。对这些方法进行详尽的数值研究超出了本文的讨论范围，但是在图 1 和图 2 中，我们展示了说明这些方法之间的关键差异的模拟结果。所有的模拟都使用 H-H 方程[20]的标准参数值。电压钳位电导噪声模型定义在[38]中。在所有的模拟中，我们采用 Euler-Maruyama 方法中 0.01 ms 时间间隔求解相关微分方程[58]，并使用 Gillespie 型算法应用于 Markov 链中的离子通道动力学[28,30]。为了生成高斯伪随机数，我们用 Mersenne Twister 算法[59]生成均匀伪随机数，然后用 Box-Muller 方法[60]进行变换。基于[38]和[27]的成果仿真代码可根据要求提供。这两个组织都在 ModelDB 网站[61]上提供了各自的代码，分别是登录号 127992 和 128502。为了补充本综述，我们在 ModelDB 网站(登录号 138950)和我们的网站 <http://www.amath.washington.edu/etsb/tutorials.html> 上提供了这些 H-H 方程随机版本的用户友好的 MATLAB 仿真代码。

首先我们将比较开放通道分数的时间变化分布。直观上，人们会认为开放通道的数量(所有这些通道都被假定是独立的)应该是二项式分布的。对于预先确定的电压轨迹确实是这样，[25]已经证明了这一点。离子通道动力学 Markov 链模型中开放的  $Na^+$  和  $K^+$  通道分数的时间变化分布接近一个渐近稳定的电压依赖性二项分布，其均值和方差由方程 2 的确定性亚基方程的解给出：

$$E[\text{Fraction Open } Na^+ \text{ channels}] = m^3 h \quad (10)$$

$$E[\text{Fraction Open } K^+ \text{ channels}] = n^4 \quad (11)$$

$$\text{Var}[\text{Fraction Open } Na^+ \text{ channels}] = \frac{m^3 h(1-m^3 h)}{N_{Na}} \quad (12)$$

$$\text{Var}[\text{Fraction Open } K^+ \text{ channels}] = \frac{n^4(1-n^4)}{N_K} \quad (13)$$



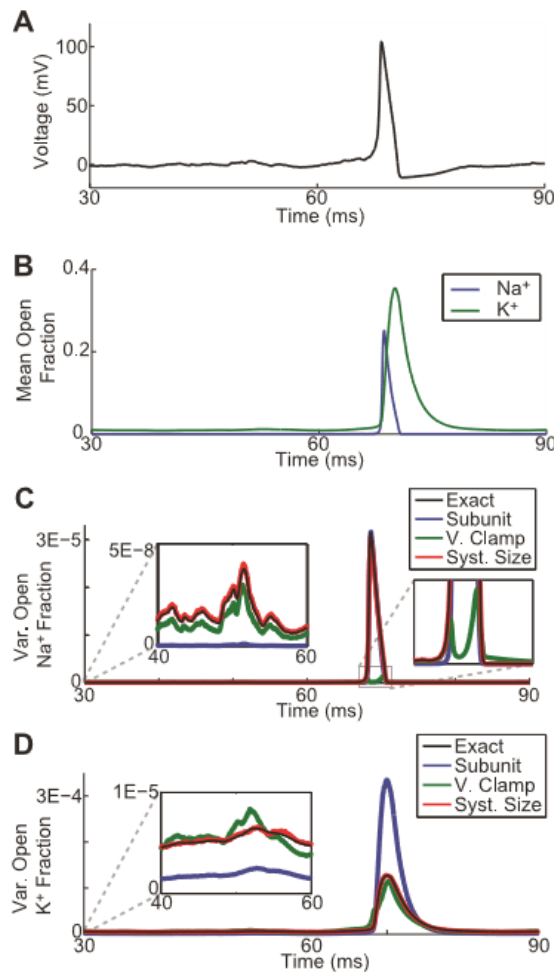


图 1.固定电压轨迹下通道噪声模型的响应分析。(A)在无电流输入的 Markov 链模型下，6000  $Na^+$ 通道和 1800  $K^+$ 通道的电压轨迹。动力学的特点是亚阈周期延长，然后在 70 ms 时出现自发的通道噪声诱导峰发放。(B)根据方程 10 和 11 计算的 (A) 中所示电压轨迹的开放  $Na^+$ 和  $K^+$ 通道分数的平均值。(C)开放的  $Na^+$ 通道分数的方差。(D)开放  $K^+$ 通道分数的方差。

(C 和 D)中的左插图显示放大视图期间的峰发放。右插图(C)显示放大视图期间的峰发放。对于(C 和 D)，从方程 2 和方程 13 中计算出准确的方差(黑色)，并从对通道噪声模型的 5000 次重复模拟中估计出所有其他方差。

doi: 10.1371 / journal.pcbi.1002247.g001

我们可以用这个结果来比较电压钳外的通道噪声模型。图 1A 所示为 6000  $Na^+$ 通道和 1800  $K^+$ 通道(膜面积  $100\mu m^2$ )Markov 链模型在没有外加电流( $I = 0\mu A cm^{-2}$ )的情况下得到的单一电压轨迹。利用这个样本路径作为通道噪声模型的输入，我们比较了不同模型下开放通道分数的统计量。图 1B 为开放的  $Na^+$ 和  $K^+$ 通道的平均分数，计算方程为 10 和 11。所有通道噪声模型产生的平均值都与这些值非常接近，因此我们没有绘制这些结果。

开放通道分数方差的结果如图 1C 和 1D 所示，说明了一个不同的情况。根

据方程 12 计算开放 $Na^+$ 通道分数的方差，并在图 1C 中以黑色显示。该方差由 Fox 和 Lu 的电导噪声模型(红色)准确捕捉，但被亚基噪声模型(蓝色)和电压钳电导噪声模型(绿色)错误估计。特别值得注意的是，电压钳位电导噪声模型无法跟踪峰发放期间的 Markov 链方差（图 1C 的右插图）。这说明了前面提到的一点，即电压钳位方法可能不适用于电压快速变化的情况。亚基噪声模型低估了亚阈周期（左插图）的方差，并高估了在 $\sim 70$  ms（右插图）时峰发放期间的方差。

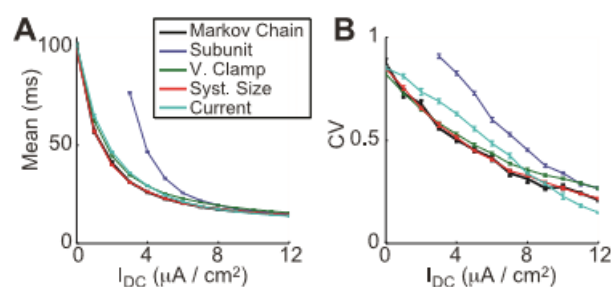


图 2. 直流输入的 ISI 统计。(A) 膜面积  $100\mu m^2$  ( $6000Na^+$  和  $1800K^+$  通道) 的 ISIs 平均值。(B) 与(A) 膜面积相同的 ISIs 方差系数。用 500 次峰发放来估计平均值和方差，误差线表示除 Markov 链模型外的所有模型的 10 次重复测量的平均值的标准误差，其中仅使用了 4 次重复测量。

doi:10.1371/journal.pcbi.1002247.g002

图 1D 显示了 $K^+$ 通道分数的方差。同样，Fox 和 Lu 的电导噪声模型与均衡二项分布结果最为一致。电压钳位模型提供了一个合理的近似值，但亚基噪声模型交替低估了峰发放前的方差(见插图)，并高估了峰发放时间附近的方差。

为了说明这些模型峰发放活动的不同，我们模拟了响应于恒定电流输入的峰发放列。在图 2 中，我们展示了通过 Markov 链和 SDE 模型的模拟得到的峰间间隔(ISIs)的均值和方差系数(CV)。类似的模拟结果在[12,15,27,35]中也有报道。我们展示了不同数量的恒流输入(x 轴)和  $100\mu m^2$  的膜面积( $6000Na^+$  通道和  $1800K^+$  通道)的结果。选取电流噪声模型的波动幅度，使模型与 Markov 链模型的平均峰发放区间相匹配:对膜面积为  $100\mu m^2$  来说  $\xi_V(t) = 1.94\eta(t)$ ，其中是  $\eta(t)$  一个高斯白噪声过程，平均值为零， $E[\eta(t)\eta(t')] = \delta(t - t')$ 。

在图 2A 中，我们看到，除了亚基噪声模型(蓝色)外，所有模型都准确地再现了 Markov 链的均值 ISIs(黑色)，尽管电流噪声(青色)和电压钳位(绿色)方法存在明显的细微差异。当比较图 2B 中的 ISI 变化系数时，这些差异更加明显。对于测试的条件以及之前的研究[27,39]中报道的其他条件，很明显 Fox 和 Lu 的电导噪声模型(红色)生成的 ISI 统计量与 Markov 链模型最为相似。

## 经典的 Hodgkin-Huxley 方程

我们之所以将讨论的重点放在 H-H 方程上，是因为它们是计算神经科学领域的一块历史试金石，也是关于通道噪声的影响和建模的大量研究的主题。然而，这些方法可以应用于许多可兴奋细胞离子通道动力学的替代模型。为了简要说明这一点，我们考虑了  $Na^+$  通道动力学[40]和  $K^+$  通道动力学[41]的更新模型，该模型对 Hodgkin 和 Huxley[41,62]最初研究的鱿鱼巨大轴突制备中观察到的刺穿活性提供了更完整和准确的描述。这个模型的细节可以在[41]中找到。

图 3 说明了经典 H-H 方程(图 3A)的动力学方案与修正模型(图 3B)的区别。如果通道处于图 3A 中的(3,1)状态，并且处于图 3B 中修改后的 Markov 链中的  $O$  状态，则称通道是打开的。与经典的 H-H 描述相比，修正后的模型不能用相同和独立的亚基粒子[40]的序列组合来表示。因此，修正后的模型不能与典型的亚基噪声模型近似，这为电导噪声近似能否应用于一组丰富的通道配置提供了重要的检验。

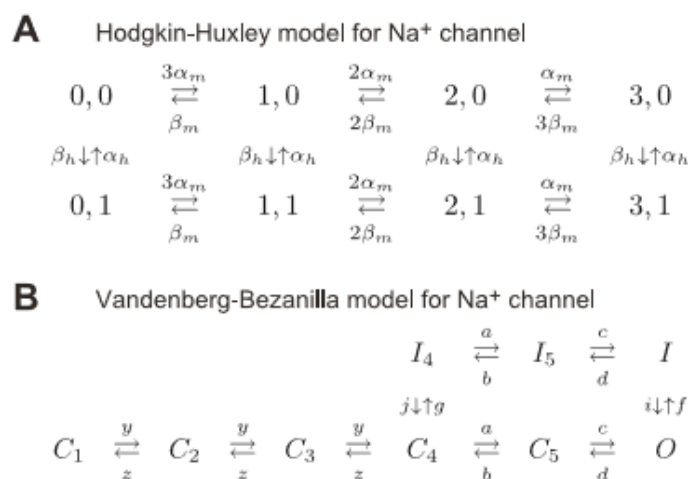


图 3. 鱿鱼巨轴突  $Na^+$  通道的 Markov 链动力学模型。(A)  $Na^+$  通道经典 H-H 模型的动力学方案。(B)  $Na^+$  通道 Vandenberg 和 Bezanilla 模型的动力学方案。箭头标记了电压函数的转换速率，详细信息请参见[20]和[41]。开放状态是右下角的状态:(3,1)在(A)中， $O$  在(B)中。

doi:10.1371/journal.pcbi.1002247.g003

在图 4 中，我们描述了该模型对电流阶跃的响应，该阶跃在 50 ms 时从 0 增加到  $10\mu A cm^{-2}$ 。数值方法类似于上述和[27]中的方法。这些模拟使用较短的时间间隔 0.005ms。参数值在[41]中给出。该模型的 Markov 链版本产生的动作电位如图 4A 所示，灰色箭头所示为当前步骤的开始时间。为了测试这种 SDE 近似方法的准确性，我们使用 Fox 和 Lu 的系统模型方法，将该电压轨迹作为 Markov 链和电导噪声 SDE 模型的输入。开放的  $Na^+$  和  $K^+$  通道的平均分数如图 4B 所示，开放的  $Na^+$  通道的方差如图 4C 所示，开放的  $K^+$  通道的方差如图 4D 所示。所有统计数据都是通过使用与输入相同的电压轨迹(图 4B)对模型进行 5000 次重复模

拟计算得出的。在大多数情况下，SDE 近似准确地表示了 Markov 链模型的活动，尽管开放  $K^+$  通道的分数方差在峰发放开始后超过了 Markov 链模型。

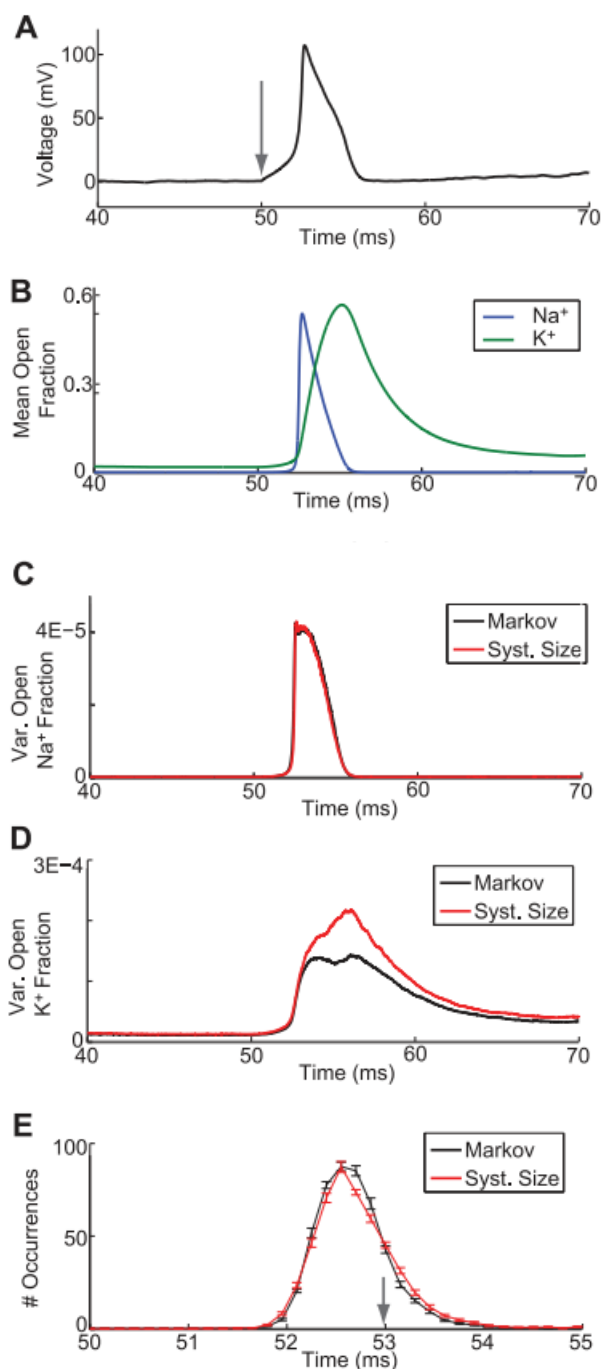


图 4.修正的通道噪声模型对电流逐步增加的响应分析。(A) 从具有  $6000Na^+$  通道和  $1800K^+$  通道的 Markov 链模型中获得的电压轨迹。输入电流在 50 ms 时从 0 增加到  $10\mu A cm^{-2}$ ，刺激的开始时间用灰色箭头标记。(B) (A) 中所示电压轨迹的开放的  $Na^+$  和  $K^+$  通道的平均分数。(C) 基于 Markov 链和系统尺寸的电导噪声模型的开放  $Na^+$  通道分数的方差。(D) 基于 Markov 链和系统尺寸的电导噪声模型的开放  $K^+$  通道分数的方差。通过对通道噪声模型的 500 次重复模拟估计出平均值和方差。(E) 响应上述电流逐步增加的峰发放时间柱方图。实线表

示从 500 次峰发放时间中计算得到的 10 个柱方图的平均值，误差条表示平均值中的标准误差。灰色箭头表示模型的确定性版本的峰发放时间。

doi:10.1371/journal.pcbi.1002247.g004

为了研究这些差异是否影响峰发放产生的时间，我们研究了两个模型在响应上述相同电流阶跃时的模拟峰发放时间分布。在图 4E 中示出了每 500 次峰发放和 0.15ms 的箱尺寸的十个柱方图的平均值和标准误差。灰色箭头表示此模型的确定性 ODE 版本生成峰发放的时间。使用 Fox 和 Lu 的系统尺寸近似（红线）获得的 SDE 模型对产生早期峰发放（52 ms 之前）和晚期峰发放（53 ms 之后）有一定的偏差，但总的来说，两个通道噪声模型对该刺激产生类似的峰发放时间分布。

综上所述，Fox 和 Lu 的电导噪声法确实准确地近似了这一修正后的鱿鱼巨轴突通道噪声模型的 Markov 链版本的行为，虽然这种方法精度比经典 H-H 结构稍差。这为今后的工作指出了一个有趣的领域：我们预计类似的技术可以应用于可兴奋细胞中其他离子通道的近似 Markov 链模型，但是这些方法及其数值实现的细节应该通过分析和数值方法进行比较和验证。

## 探论

我们站在一个充满希望的时刻研究基于电导模型的通道噪声。近年来，由于大量的模拟研究引起了人们对亚基噪声模型和 Markov 链离子通道模型[12,27,34,35,37,38]之间差异的关注，人们对 SDE 能否成为模拟离子通道群随机活动的有效框架（例如，[55]）越来越悲观。然而，由于新的近似方法[27,38]的发展以及对过去工作的重新发现、分析和测试[22,33]，SDE 方法已经注入了新的生命。H-H 型方程的 SDE 版本的有效性现在已经得到了更清晰的证明，这些模型也为我们打开了一扇门，让我们能够深入了解通道是如何影响峰发放时间、可靠性、传播以及神经动力学的其他方面的。

本综述的一个中心主题是，在 H-H 方程的随机版本和可兴奋细胞的相关模型中加入电导项的波动，或等效于开放通道的分数应该是包括通道噪声的首选方法。我们称之为电导噪声的方法产生的模型可以直接与基础确定性方程的数学结构相关，并且可以精确地近似 Markov 链模型。就 Fox 和 Lu 在[22]中推导的高维 SDE 模型而言，乍一看这并不明显，这可能是他们工作这一方面被忽视的原因之一。然而，通过一个简单的计算，我们通过展示高维 SDEs 如何被分解成与经典 H-H 方程相同的确定性部分和表示通道噪声的波动部分，阐明了该模型与 H-H 方程之间的联系。

尽管通道噪声的 SDE 模型通常通过与离子通道动力学的 Markov 链模型进

行比较而得到验证,但不能保证 Markov 链框架仍然是“黄金标准”。事实上,已经阐述了对 Markov 链方法的批评 (参见[63]),并提出了替代的数学模型(如[64])。记住这一点,区分“衍生模型”和“经验模型”是很有用的。Fox 和 Lu[22,33]引入的亚基和电导噪声模型属于前者。它是明确的参考亚基和离子通道结构的状态构造的,正如离子通道动力学的马尔可夫链模型所定义。相比之下,电流噪声模型和电压钳位电导噪声模型可以被认为是“经验的”,因为它们可以由可观测量构建。例如,在我们的模拟中,我们使用一个自发发射率来设置 Markov 通道模型中的当前噪声水平和开放通道的平稳统计量,以定义电压钳电导模型中的噪声过程。理论上,不参考 Markov 链模型,对电压钳中电导波动的经验测量可以用来建立通道噪声模型。可以拟合或验证电生理数据中容易获得的量的经验模型是未来研究的一个有吸引力的方向,因为它们可能会激发将通道噪声纳入基于电导的模型的新方法。

通道噪声的影响一直是计算神经科学和计算生物学相关领域的研究热点。本文回顾的随机方法是 Hodgkin 和 Huxley[20]引入的基于电导的模型框架的一个重要扩展。由于对 H-H 方程进行了数十年的分析,以及研究 SDE 模型的大量理论工具[65]和数值方法(例如[66]),我们相信,在整个电生理学中,将噪声过程添加到 H-H 方程及其近亲中的适当方法将在计算生物学的未来扮演重要的角色。

## 致谢

我们感谢 Jay Rubinstein 引起我们对这个问题的兴趣。我们感谢 Hong Qian、Mike Famulare、Nikita Imennov 和 Shea-Brown 研究小组的成员进行了许多有益的讨论,并感谢三位匿名评审员对本手稿早期版本的评论。

## 参考文献

1. Faisal AA, Selen LPJ, Wolpert DM (2008) Noise in the nervous system. *NatNeurosci* 9: 292–303.
2. Laing C, Lord GJ, eds. *Stochastic methods in neuroscience*. New York: OxfordUniversity Press.
3. Rolls ET, Deco G (2010) *The noisy brain: stochastic dynamics as a principle of brain function*. New York: Oxford University Press.
4. Sakmann B, Neher E (1995) *Single-channel recording*. New York: Plenum Press.
5. White JA, Rubinstein JT, Kay AR (2000) Channel noise in neurons. *TrendsNeurosci* 23: 131–137.
6. Hille B (2001) *Ion channels of excitable membranes*. 3rd edition. Sunderland(MA): Sinauer Associates.
7. Imennov NS, Rubinstein JT (2009) Stochastic population model for electrical stimulation of the auditory nerve. *IEEE Trans Biomed Eng* 10: 2493–2501.

8. Woo J, Miller CA, Abbas PJ (2010) The dependence of auditory nerve rate adaptation on electric stimulus parameters, electrode position, and fiber diameter: a computer model study. *J Assoc Res Otolaryngol* 11: 283–296.
9. White JA, Klink R, Alonso A, Kay AR (1998) Noise from voltage-gated ion channels may influence neuronal dynamics in the entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 80: 262–269.
10. Saarinen A, Linne ML, Yli-Harja O (2008) Stochastic differential equation model for cerebellar granule cell excitability. *PLoS Comput Biol* 4: e1000004. doi:10.1371/journal.pcbi.1000004.
11. Cannon RC, O'Donnell C, Nolan MF (2010) Stochastic ion channel gating in dendritic neurons: morphology dependence and probabilistic synaptic activation of dendritic spikes. *PLoS Comput Biol* 6: e1000886. doi:10.1371/journal.pcbi.1000886.
12. Sengupta B, Laughlin SB, Niven JE (2010) Comparison of Langevin and Markov channel noise models for neuronal signal generation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 81: 011918.
13. Schneidman E, Freedman B, Segev I (1998) Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing. *Neural Comput* 10: 1679–1703.
14. Schmid G, Goychuk I, Ha˝nggi P (2001) Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies. *Europhys Lett* 56: 22.
15. Rowat P (2007) Interspike interval statistics in the stochastic Hodgkin-Huxley model: Coexistence of gamma frequency bursts and highly irregular firing. *Neural Comput* 19: 1215–1250.
16. Faisal AA, Laughlin SB (2007) Stochastic simulations on the reliability of action potential propagation in thin axons. *PLoS Comput Biol* 3: e79. doi:10.1371/journal.pcbi.0030079.
17. Finke C, Vollmer J, Postnova S, Braun HA (2008) Propagation effects of current and conductance noise in a model neuron with subthreshold oscillations. *Math Biosci* 214: 109–121.
18. Keleshian AM, Edeson RO, Liu GJ, Madsen BW (2000) Evidence for cooperativity between nicotinic acetylcholine receptors in patch clamp records. *Biophys J* 78: 1–12.
19. Shuai JW, Jung P (2002) Optimal intracellular calcium signalling. *Phys Rev Lett* 88: 068102-1–068102-4.
20. Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current, its application to conduction, excitation in nerve. *J Physiol* 117: 500–544.
21. Groff JR, DeRemigio H, Smith GD (2010) Markov chain models of ion channels and calcium release sites. In: Laing C, Lord G, eds. *Stochastic methods in neuroscience*. New York: Oxford University Press. pp 29–64.
22. Fox RF, Lu YN (1994) Emergent collective behavior in large numbers of globally coupled independent stochastic ion channels. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 49: 3421–3431.
23. Dayan P, Abbott LF (2001) *Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems*. Computational Neuroscience. London: MIT Press.
24. Austin TD (2008) The emergence of the deterministic Hodgkin-Huxley equations as a limit theorem from the underlying stochastic ion-channel mechanism. *Ann Appl Probab* 18: 1279–1235.
25. Keener JP (2009) Invariant manifold reductions for Markovian ion channel dynamics. *J Math Biol* 58: 447–457.

26. Pakdaman K, Thioullien M, Wainrib G (2010) Fluid limit theorems for stochastic hybrid systems with application to neuron models. *Adv Appl Probab* 42: 761–794.
27. Goldwyn JH, Imennov NS, Famulare M, Shea-Brown E (2011) Stochastic differential equation models for ion channel noise in Hodgkin-Huxley neurons. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 83: 041908.
28. Gillespie DT (1977) Exact stochastic simulation of coupled chemical-reactions. *J Phys Chem* 81: 2340–2361.
29. Skaugen E, Walløe L (1979) Firing behaviour in a stochastic nerve model based upon the Hodgkin-Huxley equations. *Acta Physiol Scand* 107: 343–363.
30. Chow CC, White JA (1996) Spontaneous action potentials due to channel fluctuations. *Biophys J* 71: 3013–3021.
31. Izhikevich EM (2007) *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting*. Computational neuroscience. London: MIT Press.
32. Rinzel J, Ermentrout B (1998) Analysis of neural excitability and oscillations. In: Koch C, Segev I, eds. *Methods in neural modeling*. 2nd edition. Cambridge (MA): MIT Press. pp 251–292.
33. Fox RF (1997) Stochastic versions of the Hodgkin-Huxley equations. *Biophys J* 72: 2068–2074.
34. Mino H, Rubinstein JT, White JA (2002) Comparison of algorithms for the simulation of action potentials with stochastic sodium channels. *Ann Biomed Eng* 30: 578–587.
35. Zeng S, Jung P (2004) Mechanism for neuronal spike generation by small and large ion channel clusters. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 70: 011903.
36. Bruce IC (2007) Implementation issues in approximate methods for stochastic Hodgkin-Huxley models. *Ann Biomed Eng* 35: 315–318.
37. Bruce IC (2009) Evaluation of stochastic differential equation approximation of ion channel gating models. *Ann Biomed Eng* 37: 824–838.
38. Linaro D, Storace M, Giugliano M (2011) Accurate and fast simulation of channel noise in conductance-based model neurons by diffusion approximation. *PLoS Comput Biol* 7: e1001102. doi:10.1371/journal.pcbi.1001102.
39. Orio P (2011) Diffusion approximation algorithm for stochastic ion channel simulations with multiple states [abstract]. *Computational and Systems Neuroscience 2011 meeting (Cosyne 2011)*; 24–27 February 2011; Salt Lake City, Utah, United States.
40. Vandenberg CA, Bezanilla F (1991) A sodium channel gating model based on single channel, macroscopic ionic, and gating currents in the squid giant axon. *Biophys J* 60: 1511–1533.
41. Clay JR (1998) Excitability of the squid giant axon revisited. *J Neurophysiol* 80: 903–913.
42. Li YX, Rinzel J (1994) Equations for InsP<sub>3</sub> receptor-mediated [Ca<sup>2+</sup>] oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism. *J Theor Biol* 166: 461–473.
43. Gerstein GL, Mandelbrot B (1964) Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophys J* 81: 41–68.
44. Tuckwell HC (1988) *Introduction to theoretical neurobiology: nonlinear and stochastic theories*. Volume 2. New York: Cambridge University Press.
45. Brunel N, Chance FS, Fourcaud N, Abbott LF (2001) Effects of synaptic noise and filtering on the frequency response of spiking neurons. *Phys Rev Lett* 86: 2186–2189.



46. Johnston D, Wu SM (1995) Foundations of cellular neurophysiology. Cambridge (MA): MIT Press.
47. Vries GD, Sherman A (2000) Channel sharing in pancreatic b-cells revisited: Enhancement of emergent bursting by noise. *J Theor Biol* 207: 513–530.
48. Casado JM (2003) Synchronization of two Hodgkin-Huxley neurons due to internal noise. *Phys Lett A* 310: 400–406.
49. Rowat P, Elson R (2004) State-dependent effects of Na channel noise on neuronal burst generation. *J Comput Neurosci* 16: 87–112.
50. Wang M, Hou Z, Xin H (2004) Double-system-size resonance for spiking activity of coupled Hodgkin-Huxley neurons. *Chemphyschem* 5: 1602–1605.
51. Jo J, Kang H, Choo MY, Koh DS (2005) How noise and coupling induce bursting action potentials in Pancreatic b -cells. *Biophys J* 89: 1534–1542.
52. Ozer M, Ekmecki N (2005) Effect of channel noise on the time-course of recovery from inactivation of sodium channels. *Phys Lett A* 338: 150–154.
53. Cudmore RH, Fronzaroli-Molinieres L, Giraud P, Debanne D (2010) Spiketime precision and network synchrony are controlled by the homeostatic regulation of the D-type Potassium current. *J Neurosci* 30: 12885–12895.
54. Sato D, Xie LH, Nguyen TP, Weiss JN, Qu Z (2010) Irregularly appearing early afterdepolarizations in cardiac myocytes: Random fluctuations or dynamical chaos? *Biophys J* 99: 765–773.
55. Faisal AA (2010) Stochastic simulations of neurons, axons, and action potentials. In: Laing C, Lord G, eds. *Stochastic methods in neuroscience*. New York: Oxford University Press. pp 297–343.
56. Hida T, Hitsuda M (1993) Gaussian processes. Translations of mathematical monographs. Providence: American Mathematical Society.
57. Gardiner CW (2004) Handbook of stochastic methods for physics, chemistry and the natural sciences. Springer series in synergetics. 3rd edition. New York: Springer.
58. Higham DJ (2001) An algorithmic introduction to numerical simulation of stochastic differential equations. *SIAM Rev Soc Ind Appl Math* 43: 525–546.
59. Woloshyn R (1999) Mersenne Twister implemented in Fortran. Available: <http://www.math.sci.hiroshima-u.ac.jp/m-mat/MT/VERSIONS/FORTRAN/mtfort90.f>. Accessed 3 August 2010.
60. Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT (1988) *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*. New York: Cambridge University Press.
61. Hines ML, Morse T, Migliore M, Carnevale NT, Shepherd GM (2004) ModelDB: a database to support computational neuroscience. *J Comput Neurosci* 17: 7–11.
62. Clay JR (2005) Axonal excitability revisited. *Prog Biophys Mol Biol* 88: 59–90.
63. Jones SW (2006) Are rate constants constant? *J Physiol* 571: 502.
64. Liebovitch LS, Scheurle D, Rusek M, Zochowski M (2001) Fractal methods to analyze ion channel kinetics. *Methods* 24: 359–375.
65. Freidlin M, Wentzell A (1998) *Random perturbations of dynamical systems*. New York: Springer.

66. Alzubaidi H, Gilsing H, Shardlow T (2010) Numerical simulations of SDEs and SPDEs from neural systems using SDELab. In: Laing C, Lord G, eds. Stochastic methods in neuroscience. New York: Oxford University Press. pp 344–366.