

# 中等多棘神经元的多房室模型分析

江小芳, 刘深泉, 张煦晨

华南理工大学理学院数学系, 广州 510640

收稿日期: 2012-12-28; 接受日期: 2013-07-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (10872069)

通讯作者: 刘深泉, 电话: (020)87114815, E-mail: mashqliu@scut.edu.cn

**摘要:** 中等多棘神经元是纹状体的主神经元, 它与中枢神经系统的很多疾病紧密相关。作者基于生物系统的中等多棘神经元模型, 首先通过对比中等多棘神经元对直流、交流和方波三种电流刺激模式的响应, 得到丰富的发放模式, 特别研究了外界交流刺激的变化对中等多棘神经元放电节律的影响; 其次, 通过改变不同离子 (钠、钾和钙) 通道的最大电导系数或通透性来分析其对中等多棘神经元活动特性的影响; 最后, 通过移除部分树突的方法模拟部分树突死亡与退化对中等多棘神经元的影响, 在相同的外界刺激条件下, 通过对比得出 5 种缺失情况与完整神经元动作电位的差异。通过模拟结果可以看到, 所有的内源与外源因素对于中等多棘神经元的放电节律均有重要影响。

**关键词:** 中等多棘神经元; 放电节律; 最大电导系数; 振幅

**中图分类号:** Q42

**DOI:** 10.3724/SP.J.1260.2013.20181

## 引言

中等多棘神经元大约占据了基底神经节的纹状体中神经元数目的 95%<sup>[1]</sup>, 是基底神经节中一类典型的抑制性神经元, 同时, 其也被证明与某些复杂的认知功能密切相关, 例如: 肢体的运动<sup>[2]</sup>、工作记忆<sup>[3]</sup>、控制眼球的运动<sup>[4]</sup>等。另外, 中等多棘神经元的病变可能会诱发多种认知和运动的障碍性疾病, 其中最典型的的就是帕金森综合症<sup>[5]</sup>、亨廷顿氏症<sup>[6]</sup>和威尔逊氏病<sup>[7]</sup>等。因此, 对于中等多棘神经元的分析研究就变得十分迫切与必要, 只有掌握了中等多棘神经元自身固有的属性, 才能进一步分析它在纹状体以及基底神经节中所起到的作用, 进而更好地研究其回路特性。

中等多棘神经元在基底神经节中起着重要的作用, 不仅因为它是唯一能够影响认知与行动整合的神经元<sup>[8]</sup>, 更由于它在接收并整合来自大脑皮层和丘脑的各种信息方面起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。Paul 等人<sup>[9]</sup>分别在皮层和海马区中得到的结论表明, 改变对中等多棘神经元的兴奋性刺激电流会引起其自身复杂的生理学变化和活性状态的转变, 其中, 钾离子电流与这些变化关系最为密切; Wolf 等人<sup>[10]</sup>在计算模型中通过研究 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 与  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸

( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 比例的变化对中等多棘神经元状态传递的影响, 发现 NMDA 电流的改变与整合对于精神分裂症和癡嗜症具有一定的辅助作用; 近几年来, 有关中等多棘神经元对治疗疾病方面的研究越来越多, Ehrlich<sup>[6]</sup>的研究结果指出亨廷顿氏症与中等多棘神经元的死亡所引起的选择性损伤有密切关系, 并在此基础上进一步研究了纹状体的损伤类型; Tang 等人<sup>[11]</sup>的研究同时也指出, 中等多棘神经元中的  $Ca^{2+}$  在亨廷顿氏症的治疗与恢复中扮演着非常重要的角色。

上述文献主要是基于中等多棘神经网络的研究, 而分析的侧重点也集中在中等多棘神经元的一些生理学现象及相关疾病的控制与治疗方面, 但是, 对于中等多棘神经元自身的性质并没有深入的研究。在本文中, 我们通过建立与实际神经元十分相似的多房室中等多棘神经元模型, 主要研究外界刺激方式与强度、各种内在离子的电导系数及神经元拓扑结构的完整性对中等多棘神经元自身发放特性的影响, 旨在分析中等多棘神经元的信息传导规律。

### 方法与模型

基于实际的生物解剖学实验、不同房室的电生理参数和神经元的房室模型, 本文构建的多房室中等多棘神经元模型与实际小鼠的神经元细胞十分相似, 相关的生物学实验数据可见参考文献<sup>[12,13]</sup>, 其空间拓扑结构如图 1A 所示, 与之对应的中等多棘神经元多房室模型(见图 1B) 共有 121 个房室, 包括 1 个胞体和 58 个树突。胞体中包含泄露电流  $I_{leak}$  及 14 种

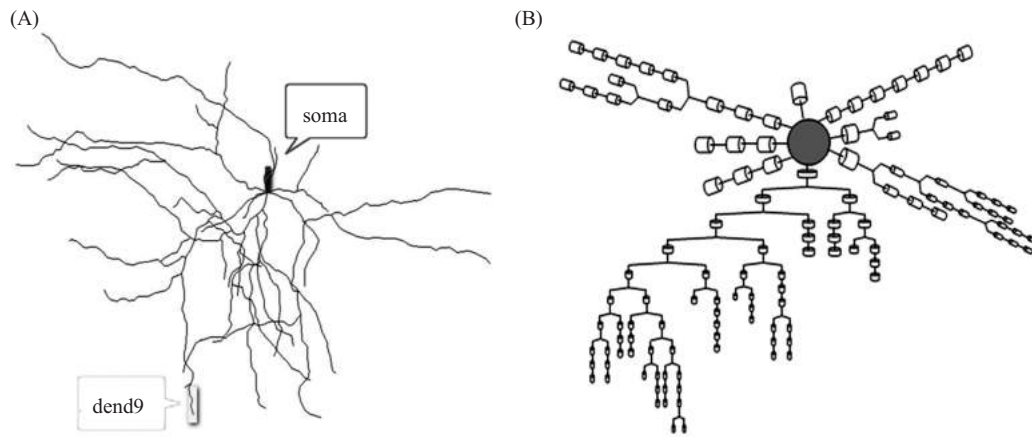
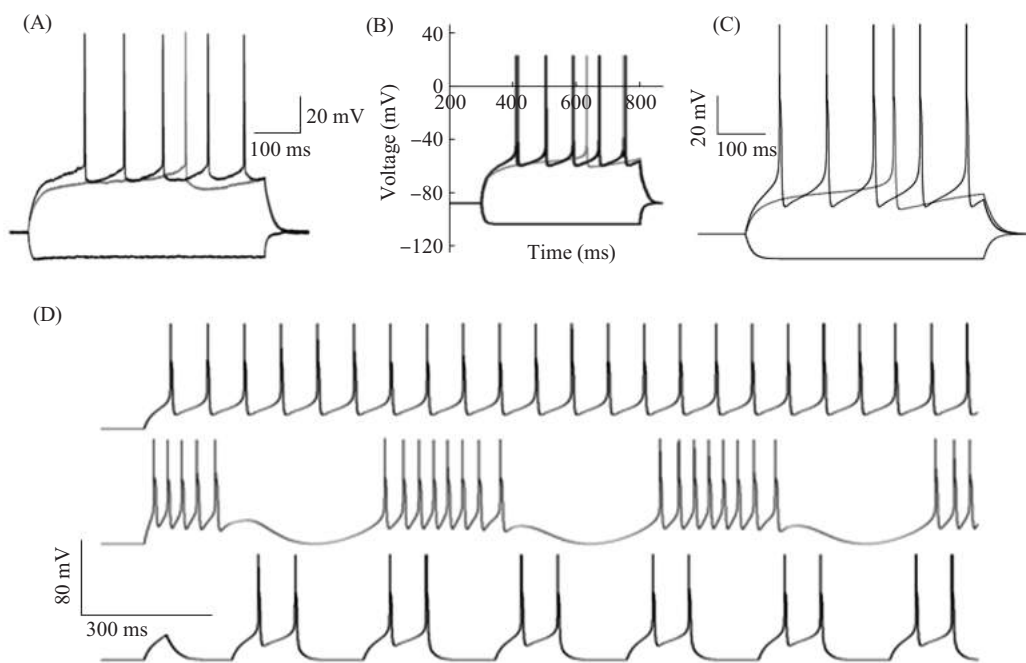


图 1 中等多棘神经元的拓扑结构与对应的多房室模型 (A) 神经元的拓扑结构; (B) 对应的多房室模型, 其中圆球表示胞体的房室, 每个圆柱表示一个房室

Fig.1 The topological structure and corresponding multi-compartment model of medium spiny neuron (A) The topological structure of neuron; (B) The corresponding multi-compartment model, the ball and each cylinder depict a compartmental model of the soma and dendrite, respectively

离子通道, 包括两种钠离子通道: 快速 ( $NaF$ ) 和持续 ( $NaP$ ) 钠离子通道; 6 种钾离子通道: 快 ( $K_{Af}$ ) 与慢 ( $K_{As}$ ) A 型、内向整流 ( $K_{IR}$ )、4-AP 持续阻抗 ( $K_{RP}$ )、大电导 ( $BKCa$ ) 与小电导钙导致的 ( $SKCa$ ) 钾离子通道; 6 种钙离子通道: N-、Q-、R-、T- 型及高压激活 ( $Ca_{L1,2}$ ) 与

低压激活 ( $Ca_{L13}$ ) 的 L-型钙离子通道。而树突中包含胞体中除了  $I_{KRP}$  以外的所有离子通道, 各种离子通道的具体参数可见参考文献<sup>[9]</sup>。鉴于 Stephen 等人的精调模型精确地再现了实验结果 (图 2A, B), 所以, 本文除了将原模型中胞体的快速钠通道的最大电导系数做了调整以满足模型需要外, 对其他离子通道的种类和参数没有进行任何修改。通过数值模拟发现该模型很好地重现了中等多棘神经元的发放双态现象 (图 2C)。



**图 2 实验与模型的对比及模型对不同刺激模式的响应** (A) 实验中中等多棘神经元对不同刺激 ( $-0.227, 0.225$  和  $0.271$  nA) 的响应<sup>[9]</sup>; (B) Stephen 等人的精调模型对不同刺激 ( $-0.227, 0.248$  和  $0.271$  nA) 的响应<sup>[9]</sup>; (C) 本文构建模型对不同刺激 ( $-0.07, 0.07$  和  $0.093$  nA) 的响应; (D) 刺激位置为 dend9, 由上至下, 刺激电流分别为  $I(t)=0.1, 0.1+0.1 \times \sin(0.01t)$  和  $0.1 \times (t \% 300 < 150)$  (nA)

**Fig.2 Comparison of the medium spiny neuron and models, and responses to different types of external stimuli** (A) Responses of the medium spiny neuron in experiment<sup>[9]</sup> with different stimuli ( $-0.227, 0.225$  and  $0.271$  nA); (B) Responses of the tuning model of Stephen et al<sup>[9]</sup> with different stimuli ( $-0.227, 0.248$  and  $0.271$  nA); (C) Responses of constructed model of this paper with different stimuli ( $-0.07, 0.07, 0.093$  nA); (D) From top to bottom, firing patterns of the neuron under stimulation of  $I(t)=0.1, 0.1+0.1 \times \sin(0.01t)$  and  $0.1 \times (t \% 300 < 150)$  (nA) on dend9, respectively

文中构造的中等多棘神经元模型中, 每个房室中细胞膜内薄壳中的钙浓度可记录得到, 另外, 实验已经证实, 钙导致的钾离子通道的激活是由 N- 和 Q- 型钙离子通道的钙内流引起的, 而与 L- 型钙离子通道无关<sup>[9]</sup>。因此, 本文构建的模型含有两个钙库, 一个由 N-、Q- 和 R- 型钙电流提供动力 (与钙导致的钾电流相关), 另一个由 L- 与 T- 型钙电流提供动力<sup>[9]</sup>。

在理论分析中, 单个神经元模型采用基于电导的 Hodgkin-Huxley 方程来描述, 神经元内部电信号传递的基础是基于 Rall 的电缆模型, 它的离散化形式是神经元的房室模型。这里, 神经元的不同房室所包含的离子通道数目也各不相同<sup>[15~18]</sup>。具体的参数和神经元模型描述如下:

$$\begin{cases} C \frac{dV_i}{dt} = -I_{ion} + I(t) + I_{compartment} \\ \frac{dx}{dt} = \frac{(x_{\infty} - x)}{\tau_x} \end{cases}$$

其中,  $C$  为膜电容;  $I(t)$  为外界输入, 这里采用直流、交流和方波三种刺激模式。  $I_{compartment}$  为房室之间的 Rall 电缆连接电流, 其离散表示形式为  $I_{compartment} = \frac{V_{i+1} - V_i}{R_{i+1}} + \frac{V_i - V_{i-1}}{R_{i-1}}$ , 其中,  $R_i$  表示两个房室之间的连接电阻强度,  $V_i$ 、 $V_{i+1}$  与  $V_{i-1}$  分别表示第  $i$ 、 $(i+1)$  和  $(i-1)$  个房室的膜电位。  $x$  刻画不同离子通道的激活或失活门控变量打开的概率,  $x_{\infty}$  和  $\tau_x$  描述离子通道的变化率,  $I_{ion}$  表示该房室的离子电流。

本文模拟构造的多房室中等多棘神经元模型是运用 NEURON 软件<sup>[9]</sup>进行的, 并借助 MATLAB 软件和 ORIGIN 软件进行数据处理与图像处理, 所得数值结果经过反复验证。另外, 文中涉及的动作电位均指中等多棘神经元胞体的膜电位。

### 模拟结果

Laing 等人<sup>[20]</sup>在分析中指出, 当外界刺激条件改变时, 神经元的活动特性 (动作电位) 会产生相应的变化。因此, 本文首先分析不同外界刺激模式以及外界交流刺激对中等多棘神经元胞体放电序列的影响。

#### 外界刺激树突对胞体放电节律的影响

当外界刺激条件改变时, 神经元的活动特性 (动作电位) 会产生相应的变化, 如 Laing 等人<sup>[20]</sup>分析了神经元瞬时发放频率与外界直流刺激的关系。首先, 分别通过研究中等多棘神经元胞体对不同刺激模式与交流刺激的响应, 来分析外界刺激变化对其放电序列的影响。

#### 对不同刺激模式的响应

中等多棘神经元担负着整个基底神经节的中继工作, 其树突接收并处理来自不同区域的各种输入信息, 再通过轴突将信息传出。为了更好地比较远端树突对不同输入信息的接收与整合作用, 分别用三种不同的外界电流刺激作用于远端的第九段树突 (图 1A 中的 dend9), 得到丰富的胞体放电模式 (图 2D)。从图 2D 可以很明显地观察到, 在直流、交流、方波三种刺激模式的分别作用下, 中等多棘神经元表现出不同的、规则的簇发放与锋发放的放电模式, 而且, 不同簇发放的单簇锋数也不相同。这说明对于不同的外界刺激模式, 中等多棘神经元对输入信息的处理方式不同, 即采用的信息编码模式不同。

#### 对交流刺激的响应

在上一节的分析中, 对于不同模式的外界刺激, 神经元的活动特性 (动作电位) 明显不同。为了更准确地分析神经元内在的信息编码特性, 本文重点研究了交流刺激的变化对中等多棘神经元胞体放电节律的影响。首先分析外界刺激强度的影响。这里, 交流刺激依然作用于远端的第九段树突 (dend9), 模式为  $I(t) = a \times (1 + \sin(0.01t))$  (nA), 通过改变刺激强度  $a$  来分析胞体放电节律的变化规律。从图 3A 可以看出, 在刺激强度从 0.04 nA 逐渐增大到

0.15 nA 的情况下，中等多棘神经元胞体的放电序列呈现出了很明显的变化规律：单簇锋数明显逐渐增大，放电模式也出现了锋发放与簇发放模式之间的转化。从图 3B 可以明显地观察到，该神经元不同簇发放的单簇锋数 (numbers of spiking in each burst) 与刺激强度 ( $a$ ) 几乎呈正线性关系。

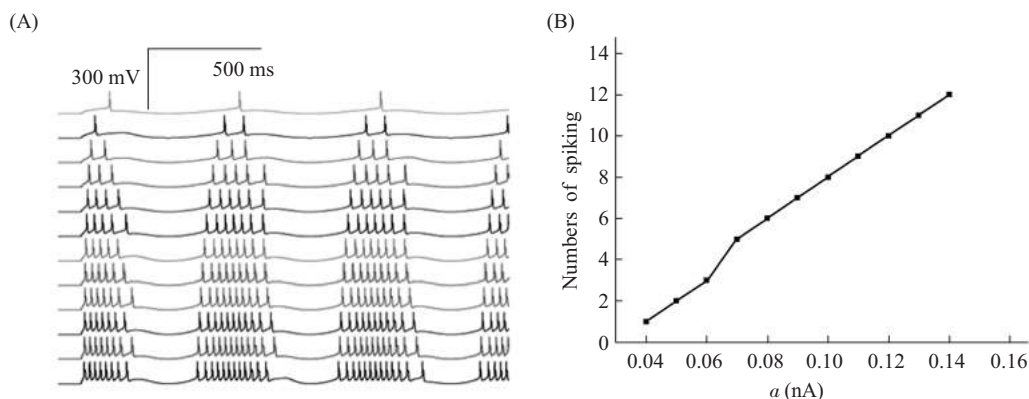


图 3 发放序列及对应的不同簇发放的单簇锋数图 (A) 神经元的发放序列，由上至下对应的交流刺激强度  $a$  值分别为 0.04 到 0.15 nA，以 0.01 nA 递增；(B) 单簇锋数 - 刺激强度的关系图

Fig.3 Firing patterns and corresponding periodic numbers of spiking diagram (A) From top to bottom, firing sequences of the neuron with different values of alternate current stimulus intensity  $a$  of 0.04~0.15 nA, increasing by 0.01 nA; (B) The numbers of spiking in each burst with respect to  $a$

交流刺激对神经元放电节律的影响除了刺激强度外，还有刺激频率。因此，我们还分析了改变刺激频率对神经元放电特性的影响。这里，同样是对 dend9 进行交流刺激，电流大小为  $I(t)=0.1+0.1\times\sin(\omega t)(\text{nA})$ ，通过改变频率  $\omega$  来研究神经元放电活动的变化规律。从图 4A、C 可以看出，对应于交流刺激频率从 0.07 Hz 逐渐减小到 0.01 Hz，神经元的放电序列呈现明显的加周期现象，即随着  $\omega$  值的逐渐减小，放电序列从单锋发放逐渐变化到簇发放，并且不同簇发放的单簇锋数在不断增加。由图 4B 可知，神经元的发放频率与交流刺激频率呈正线性关系，即随着刺激频率的递增，神经元的平均发放频率呈线性增加，而且，神经元的放电节律由簇发放逐渐变为规则的锋发放。

以上分析表明，外界刺激强度与刺激频率的变化对中等多棘神经元的放电节律有显著影响，表现为丰富的簇发放模式及不同发放模式之间的转变。

### 离子通道对胞体放电节律的影响

在引言中我们已经知道，中等多棘神经元内在的各种离子通道对其自身的放电节律有着很重要的影响，如  $\text{Na}^+$  与帕金森综合症<sup>[21]</sup>、 $\text{K}^+$  与多种生理活动<sup>[9]</sup>、 $\text{Ca}^{2+}$  与亨廷顿氏症的辅助性治疗<sup>[22]</sup>都有很大的关系，因此，对于中等多棘神经元多种离子通道的分析就显得很有必要。这里主要分析胞体中不同离子通道的最大电导系数或通透系数的变化对中等多棘神经元胞体放电节律的影响。



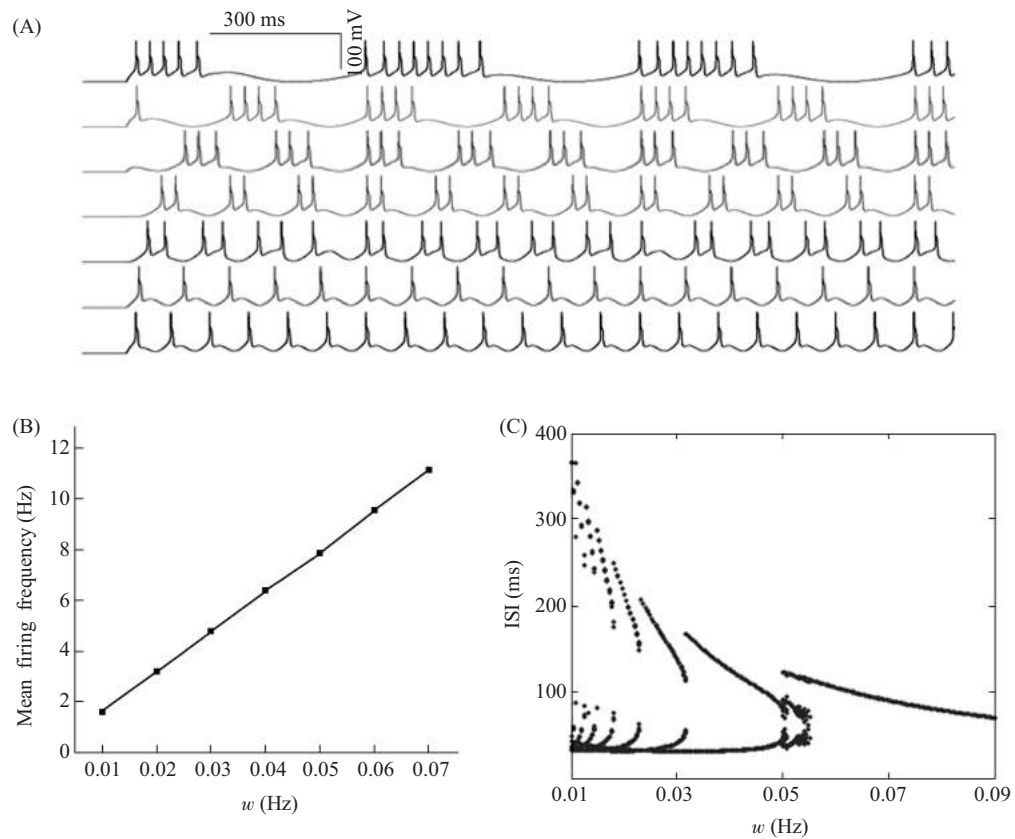


图4 发放序列及对应的平均频率图与 ISIs 分岔图 (A) 神经元的发放序列, 由上至下对应的交流刺激频率  $w$  从 0.01 到 0.07 Hz, 以 0.01 Hz 递增; (B) 神经元动作电位的平均频率 (Freq) 与  $w$  的关系图; (C) ISIs 关于  $w$  的分岔图

Fig.4 Firing patterns and corresponding diagrams of mean firing frequency and ISIs (A) From top to bottom, firing sequences of the neuron with different values of alternate current frequency  $w$  of 0.01~0.07 Hz, increasing by 0.01 Hz; (B) Diagram of the mean firing frequency of the neuron with respect to  $w$ ; (C) ISIs versus  $w$

### Na<sup>+</sup>通道最大电导系数

本文研究的中等多棘神经元的多房室模型含有两种钠离子通道:  $NaF$  和  $NaP$  通道, 下面对胞体中钠通道的最大电导系数逐个进行分析。与前面研究外界刺激的影响相同, 这里仍采用交流刺激  $I(t)=0.1+0.1\times(\sin 0.01t)(nA)$  作用于 dend9。

首先研究  $NaF$  通道的最大电导系数  $g_{maxNaF}$  对神经元放电节律的影响。从图 5A1~A3 可以很明显地看出, 神经元动作电位 (membrane potential) 的振幅有明显的增加, 尤其是极大电位值 ( $V_{max}$ ) 的增幅最为明显。图 5C 恰好说明了这一点: 随着  $g_{maxNaF}$  从 1.6 S/cm<sup>2</sup> 逐渐增大到 4.0 S/cm<sup>2</sup>, 神经元动作电位的  $V_{max}$  从 -5 mV (大约) 逐渐增加到 30 mV。事实上, 除了  $V_{max}$  明显增大以外, 极小电位值也有少量的减小, 也就是说,  $g_{maxNaF}$  的改变引起的神经元动作电位振幅的变化非常显著。

作为对比, 下面研究  $NaP$  通道的最大电导系数  $g_{maxNaP}$  的变化对神经元放电节律的影响。从图 5B1~B3 可以看出, 对应  $g_{maxNaP}$  分别取 0.00004、0.001 和 0.002 S/cm<sup>2</sup>, 神经元胞体动

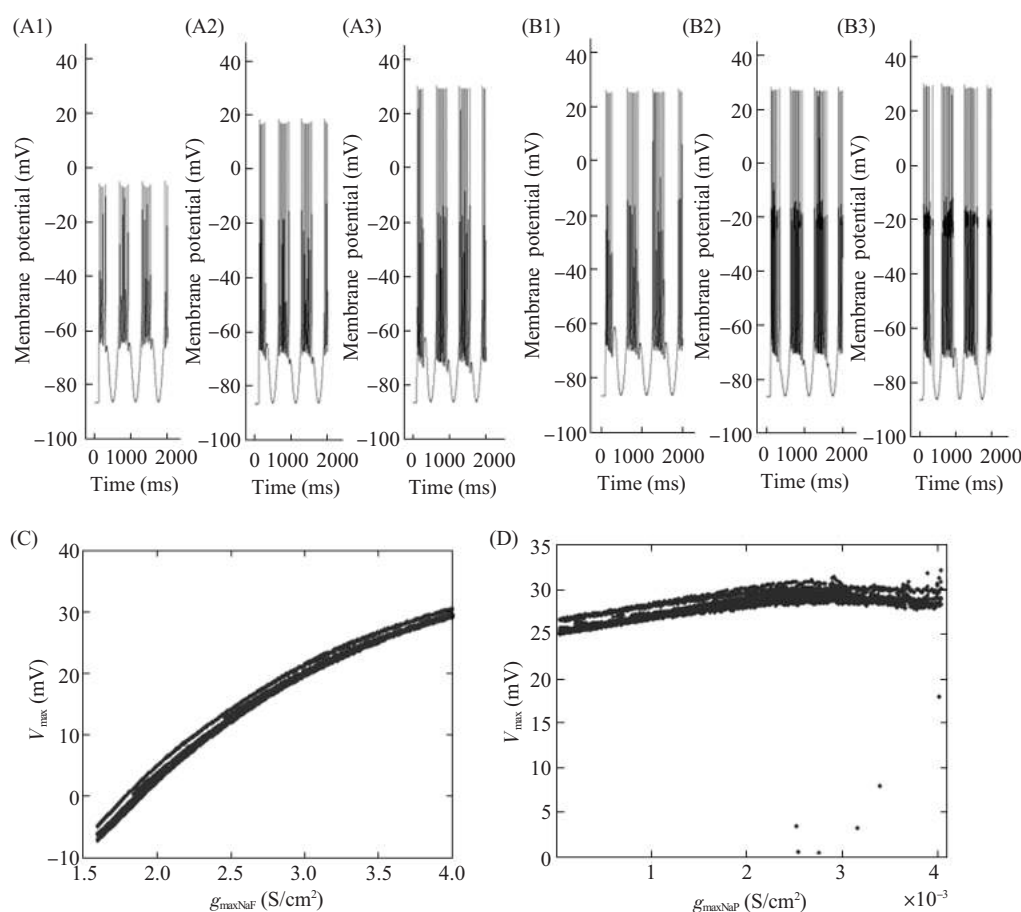


图5 交流刺激大小为  $I(t)=0.1+0.1\times\sin(0.01t)$ (nA)时的发放序列及  $V_{\max}-g_{\max}$  关系图 (A1~A3) 神经元胞体的发放序列, 从左往右分别对应最大电导系数  $g_{\max\text{NaF}}=1.6$ 、2.8 和  $4.0$  S/cm<sup>2</sup>; (B1~B3) 神经元胞体的发放序列, 从左往右分别对应最大电导系数  $g_{\max\text{NaP}}=0.00004$ 、0.001 和  $0.002$  S/cm<sup>2</sup>; (C, D) 分别为关于  $g_{\max\text{NaF}}$  和  $g_{\max\text{NaP}}$  的  $V_{\max}-g_{\max}$  关系图  
 Fig.5 Firing patterns and  $V_{\max}-g_{\max}$  diagram under alternate current stimulation of  $I(t)=0.1+0.1\times\sin(0.01t)$ (nA) Response of the soma to the maximum conductivity coefficient  $g_{\max\text{NaF}}=1.6$ , 2.8 and  $4.0$  S/cm<sup>2</sup> (A1~A3) and  $g_{\max\text{NaP}}=0.00004$ , 0.001 and  $0.002$  S/cm<sup>2</sup> (B1~B3), respectively; (C, D) Diagrams of  $V_{\max}$  with respect to  $g_{\max\text{NaF}}$  and  $g_{\max\text{NaP}}$ , respectively

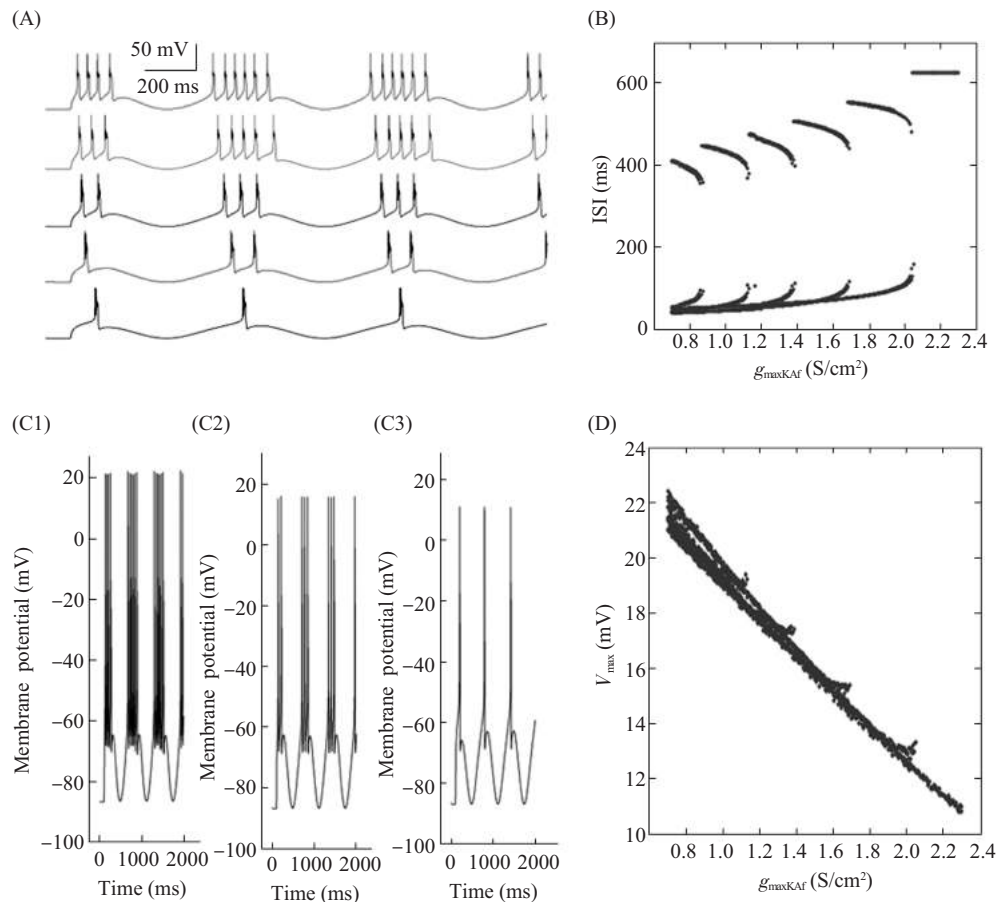
作电位的振幅并没有出现很明显的变化。鉴于前面  $\text{NaF}$  通道中用极大电位值  $V_{\max}$  随最大电导系数变化的分析方法, 这里采用同样的指标来考虑。从图 5D 可以得出, 随着  $g_{\max\text{NaP}}$  逐渐增大, 神经元放电的极大电位值  $V_{\max}$  先缓慢增大, 大约在  $g_{\max\text{NaP}}=0.0025$  S/cm<sup>2</sup> 时达到最大值 30 mV, 之后几乎保持不变, 且总体变化范围不超过 5 mV。相对于  $g_{\max\text{NaF}}$ ,  $g_{\max\text{NaP}}$  改变引起的动作电位的变化不是十分明显。

以上分析表明, 钠离子通道的最大电导系数的微小变化对中等多棘神经元的活动特性(动作电位)会产生显著影响, 且不同的钠通道所产生的影响也不尽不同。与  $g_{\max\text{NaP}}$  相比,  $g_{\max\text{NaF}}$  改变引起的神经元放电振幅出现特别明显的变化, 且振幅随着电导系数的增加显著增大, 从而证明  $\text{NaF}$  通道的主要作用是去极化激发神经元迅速产生动作电位; 而  $\text{NaP}$  通道对神经元的活动特性(动作电位)的影响主要在于提高去极化性和促进神经元稳态发放<sup>[20]</sup>, 这一点也可以从达到极大值后振幅趋于稳定得到验证。

**K<sup>+</sup>通道最大电导系数**

在模型中，关于钾的离子通道有 6 种，这里只选取快 A 型 ( $K_{Af}$ ) (胞体中) 钾离子通道的最大电导系数  $g_{\max K_{Af}}$  进行分析。与研究钠通道的最大电导系数时条件一致，本节仍以  $dend9$  作为刺激对象，刺激模式与大小同  $Na^+$  的研究。

通过前人大量的研究已经知道， $K_{Af}$  通道又称快瞬性钾通道，它在对抗动作电位之间的去极化过程中有着重要的作用，能够减慢动作电位的发放频率<sup>[20]</sup>。这里通过改变  $g_{\max K_{Af}}$  的值来研究  $K_{Af}$  通道变化对神经元活动特性 (动作电位) 的影响。从图 6A 可以看出，随着  $g_{\max K_{Af}}$  从  $2.3 \text{ S/cm}^2$  逐渐减小到  $0.7 \text{ S/cm}^2$ ，神经元的发放序列从单峰发放逐渐变为多峰簇发放，神经元动作电位的发放模式由峰发放转变为簇发放；其对应的 ISIs 分岔图呈现加周期分岔现象，见图 6B；此时，神经元动作电位的振幅在不断减小，见图 6C1~C3。这里，用



**图 6** 刺激为  $I(t)=0.1+0.1 \times \sin(0.01t)(\text{nA})$  时的发放序列及对应的  $V_{\max}-g_{\max K_{Af}}$  关系图和 ISIs 分岔图 (A) 神经元胞体的发放序列图，从上至下对应的  $g_{\max K_{Af}}$  分别为 0.7、1.0、1.5、1.9 和  $2.3 \text{ S/cm}^2$ ；(B) ISIs 关于  $g_{\max K_{Af}}$  的分岔图；(C1~C3) 神经元胞体的发放序列，分别为(A)的最上、中间、最下三个动作电位图的放大；(D) 对应的  $V_{\max}$  与  $g_{\max K_{Af}}$  的关系图

**Fig.6** Firing patterns and corresponding diagrams of  $V_{\max}-g_{\max K_{Af}}$  and ISIs under alternate current injection of  $I(t)=0.1+0.1 \times \sin(0.01t)(\text{nA})$  (A) From top to bottom, firing sequences of the soma with the increase of  $g_{\max K_{Af}}=0.7, 1.0, 1.5, 1.9$  and  $2.3 \text{ S/cm}^2$ , respectively; (B) ISIs versus  $g_{\max K_{Af}}$ ; (C1~C3) Firing sequences of the soma that corresponding to the fist, middle and last subgraphs in (A); (D) Diagram of  $V_{\max}$  with respect to  $g_{\max K_{Af}}$



$V_{\max}$ - $g_{\max K_{Af}}$ 关系图来刻画该过程中神经元的极大电位值  $V_{\max}$  是如何随最大电导系数  $g_{\max K_{Af}}$  的变化而变化的。由图 6D 可以看出,  $V_{\max}$  随着  $g_{\max K_{Af}}$  的增大近似呈线性减小, 约从 21 mV 减小为 11 mV。值得注意的是, 这种现象与钠离子通道最大电导系数变化产生的影响完全相反。

从以上分析可知,  $K_{Af}$  通道最大电导系数的变化对中等多棘神经元的活动特性 (动作电位) 有很大的影响, 随着  $g_{\max K_{Af}}$  的增大, 神经元放电模式由簇发放转变为锋发放, 且放电强度明显减弱 (或振幅明显缩小); 同时, 也验证了  $K_{Af}$  通道对神经元去极化的对抗作用与  $NaF$  通道迅速激活神经元使其产生动作电位的作用完全相反。

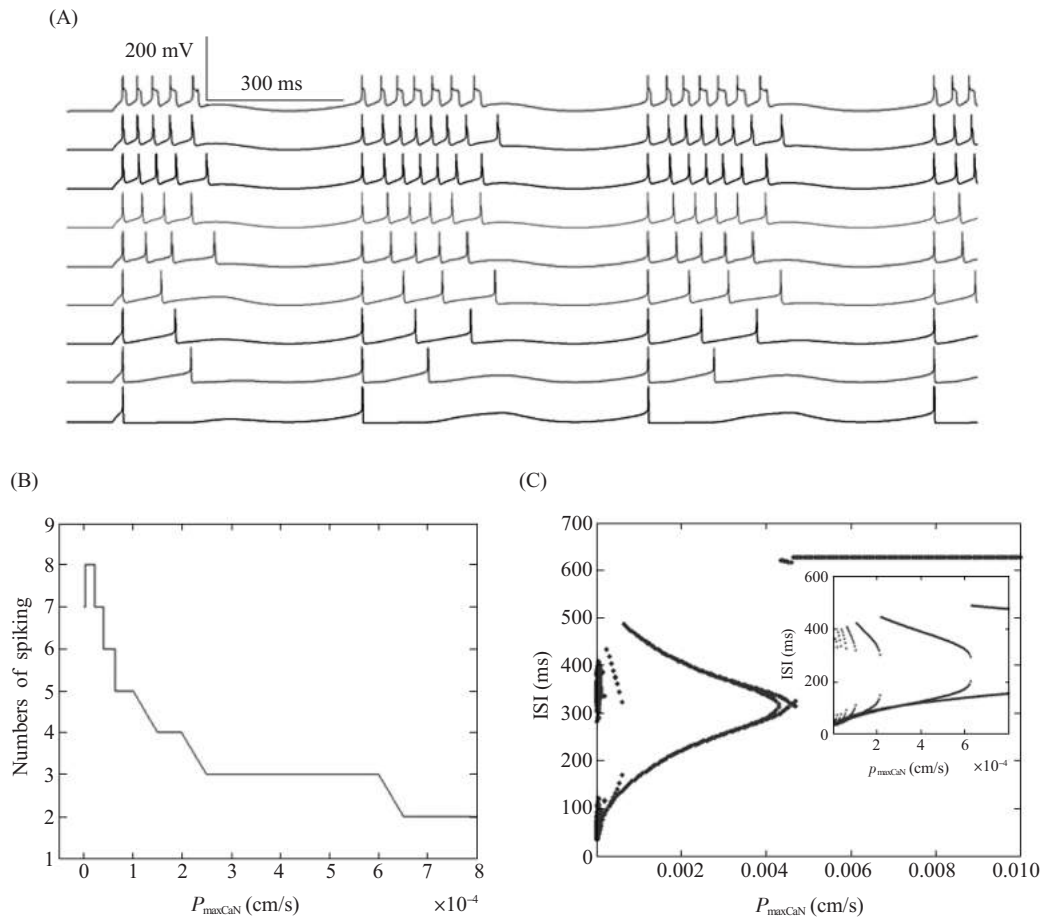
### Ca<sup>2+</sup>通道最大通透系数

对于钙离子通道也只选取胞体中  $CaN$  通道的通透性进行研究。借鉴上文的研究方法, 刺激位置与大小均保持不变, 通过改变  $CaN$  通道的最大通透系数  $P_{\max CaN}$  来研究其对中等多棘神经元放电节律的影响。

由图 7A 可以很明显的看出, 随着  $P_{\max CaN}$  的逐渐增大, 神经元放电模式由簇发放逐渐变为锋发放, 且不同簇发放的单簇锋数在逐渐减少; 从对应的 ISIs 序列(图 7C) 可以看出, 随着  $P_{\max CaN}$  的值从 0.0048 cm/s 逐渐减小到 0.000002 cm/s, 神经元放电序列呈现加周期分岔现象。但仔细观察发现 (图 7B), 当  $P_{\max CaN}=0.000002$  cm/s 时, 对应的神经元簇发放的单簇锋数为 7; 当其增大为 0.000002 cm/s 时, 对应指标为 8; 然后, 随着  $P_{\max CaN}$  的逐渐增大, 相应的该值逐渐减少到 1, 之后神经元变为不发放。也就是说, 随着最大通透系数的逐渐增大, 神经元发放模式先由簇发放转变为锋发放、接着再转变为不发放, 但不同簇发放的单簇锋数并不是逐渐减少, 这一点从单簇锋数- $P_{\max CaN}$  关系图能 (为了便于观察, 峰数为 1 未画出) 很明显的看出。我们还注意到图 7A 最上面的电位图出现平台期, 为了更深入地了解  $CaN$  通道的最大通透系数  $P_{\max CaN}$  对神经元活动特性(动作电位) 的影响, 下面对其做进一步的研究。

改变  $P_{\max CaN}$  时, 我们发现其值若在  $1.0 \times 10^{-6}$  到  $6.0 \times 10^{-6}$  cm/s 这个区间内, 神经元胞体的动作电位出现平台期现象, 如图 8B 所示。本文把这种非正常的触发活动产生前、动作电位平台期所占的时间称为锋持续时间, 下面对  $P_{\max CaN}$  在上述区间内时胞体动作电位的锋持续时间进行详细分析, 见图 8C。可以看出, 当  $P_{\max CaN}=1.0 \times 10^{-6}$  cm/s 时, 平均锋持续时间 (mean lasting time) 约为 15.2 ms; 当  $P_{\max CaN}$  增大到 2 倍, 该时间值减小为 12.5 ms; 随着  $P_{\max CaN}$  逐渐增大到 3 倍、4 倍、5 倍和 6 倍, 对应的平均锋持续时间逐渐减小, 且减小的速度越来越慢。总体来看, 当  $P_{\max CaN}$  由  $1.0 \times 10^{-6}$  cm/s 逐渐增大为  $6.0 \times 10^{-6}$  cm/s 时, 对应的神经元胞体产生的动作电位的平均锋持续时间越来越短, 且  $P_{\max CaN}$  的取值越小, 平均锋持续时间的变化率越大。

为了探究钙离子通透性的变化是如何导致胞体膜电位出现平台期, 进而影响神经元的活动特性, 本文对  $P_{\max CaN}=2.0 \times 10^{-6}$  和  $2.0 \times 10^{-5}$  cm/s 时胞体内的钙电流与膜电位进行了对比分析 (图 8D 和 E)。从图中可以看出, 当钙离子最大通透系数  $P_{\max CaN}=2.0 \times 10^{-6}$  cm/s 时, 膜电位出现平台期, 钙电流内流的峰值较小, 仅为 0.0015 nA, 但内流持续时间很长, 约 13 ms; 而当  $P_{\max CaN}=2.0 \times 10^{-5}$  cm/s 时, 无平台期出现, 此时钙电流内流的峰值较大, 为 0.004 nA, 但

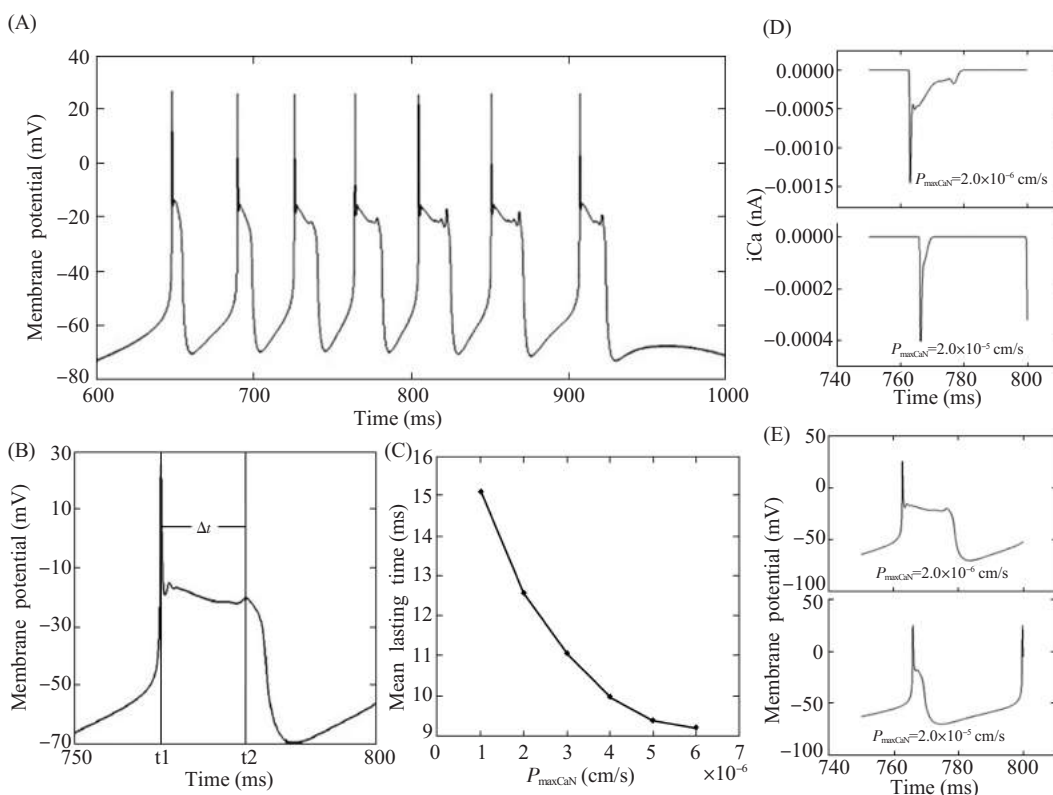


**图7 发放序列及对应的 ISIs 分岔图与单簇锋数 - $P_{\max\text{CaN}}$  关系图** (A) 神经元胞体放电序列图, 由上至下对应的  $P_{\max\text{CaN}}$  分别为 0.000002、0.00002、0.00003、0.00005、0.00007、0.0002、0.0004、0.0007 和 0.0048 cm/s; (B) 对应的单簇锋数 - $P_{\max\text{CaN}}$  关系图; (C) 对应的 ISIs 关于  $P_{\max\text{CaN}}$  的分岔图, 右上小图为对应于(B)的 ISIs 分岔图的局部放大

**Fig.7 Firing patterns and corresponding diagrams of ISIs and numbers of spiking** (A) Firing sequences of the neuron with the increase of  $P_{\max\text{CaN}}$ , from top to bottom, the value of  $P_{\max\text{CaN}}$  is 0.000002, 0.00002, 0.00003, 0.00005, 0.00007, 0.0002, 0.0004, 0.0007 and 0.0048 cm/s, respectively; (B) Diagram of numbers of spiking in each burst with respect to  $P_{\max\text{CaN}}$ ; (C) Bifurcation diagram of ISIs versus  $P_{\max\text{CaN}}$  and its magnification subgraph (right) corresponding to (B)

持续时间很短, 仅约 2 ms。从生物膜性质来说, 对于前者, 钙离子通道打开后, 持续较长一段时间后通道才会关闭, 于是胞体动作电位出现平台期; 而后者由于通道关闭较快不能产生平台期。

通过以上分析可以得出,  $\text{CaV}$  通道的最大通透系数  $P_{\max\text{CaN}}$  的微小变化对中等多棘神经元活动特性 (动作电位) 产生的影响是非常显著的, 具体表现为放电模式的不同及不同模式之间的相互转化, 以及放电强度 (锋周期个数) 的变化; 而且极小参量  $P_{\max\text{CaN}}$  的变化对神经元编码信息模式的影响也不容忽视。

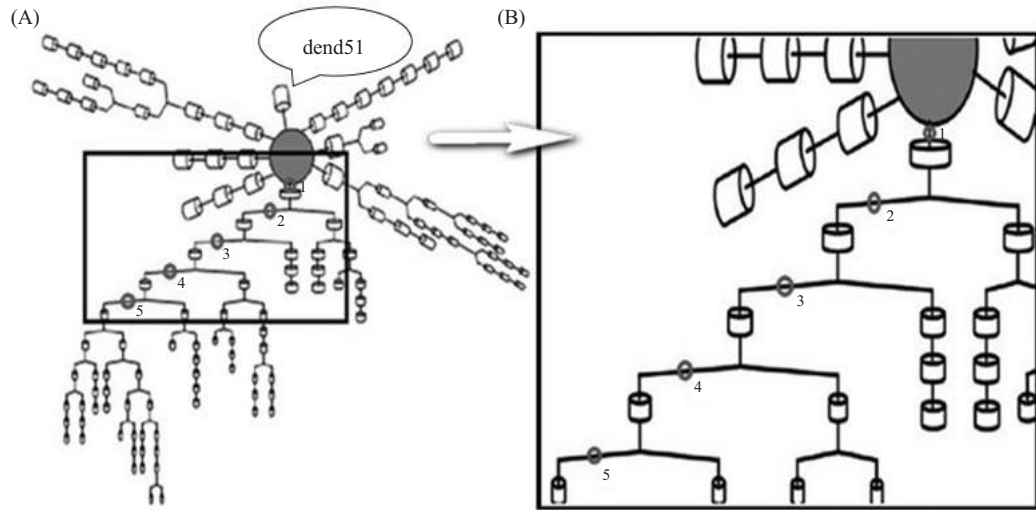


**图 8 动作电位图及平均锋持续时间  $-P_{\max\text{CaN}}$  关系图** (A) 神经元胞体的动作电位图, 对应  $P_{\max\text{CaN}}=1.0 \times 10^{-6}$  cm/s; (B) 锋持续时间  $\Delta t=t_2-t_1$ , 其中,  $t_1$  表示达到峰值的时间,  $t_2$  表示锋持续到的时间; (C) 平均锋持续时间  $-P_{\max\text{CaN}}$  关系图, 分别对应  $P_{\max\text{CaN}}=1.0 \times 10^{-6}$ 、 $2.0 \times 10^{-6}$ 、 $3.0 \times 10^{-6}$ 、 $4.0 \times 10^{-6}$ 、 $5.0 \times 10^{-6}$  和  $6.0 \times 10^{-6}$  cm/s; (D)和(E)分别为胞体钙电流和动作电位图, 对应  $P_{\max\text{CaN}}=2.0 \times 10^{-6}$  和  $2.0 \times 10^{-5}$  cm/s

**Fig.8 Action potential and diagram of mean lasting time and  $P_{\max\text{CaN}}$**  (A) Somatic action potential with  $P_{\max\text{CaN}}=1.0 \times 10^{-6}$  cm/s; (B) Lasting time  $\Delta t=t_2-t_1$ , where  $t_1$  and  $t_2$  represent time of arrived peak and spiking lasting, respectively; (C) Mean lasting time versus  $P_{\max\text{CaN}}$ , the value of  $P_{\max\text{CaN}}$  is  $1.0 \times 10^{-6}$ ,  $2.0 \times 10^{-6}$ ,  $3.0 \times 10^{-6}$ ,  $4.0 \times 10^{-6}$ ,  $5.0 \times 10^{-6}$  and  $6.0 \times 10^{-6}$  cm/s. (D,E) Calcium currents and action potentials of the soma to corresponding  $P_{\max\text{CaN}}=2.0 \times 10^{-6}$  and  $2.0 \times 10^{-5}$  cm/s respectively

### 树突拓扑结构的影响

中等多棘神经元向各个方位投射树突的独特结构可以接收来自不同区域的信息输入, 这些树突的拓扑结构在对传入信息的接收与处理过程中起着重要的作用。通过对锥体神经元的分析可以看到, 神经元的树突结构对其发放模式的影响是十分显著的<sup>[24]</sup>。但对于中等多棘神经元, 当前的研究显示其空间拓扑结构对于信息的传入与处理会产生影响, 却不知具体是如何影响的; 另外, 生物实验已经证明亨廷顿舞蹈症是由于中等多棘神经元的退化和死亡引起的神经退化疾病<sup>[25]</sup>。综合以上两个因素, 本文利用移除中等多棘神经元部分树突的方法来模拟该类神经元的退化和死亡过程, 进而分析其树突拓扑结构的变化对该类神经元放电过程产生的影响。这里仍采用交流刺激模式, 且刺激大小不变, 但对刺激位置做了调整。图 9A 中, 标号 dent51 表示刺激位置, 圆圈标注的部分分别为树突的 5 个切断位置, 在同一树突树上, 相对于胞体由近至远, 我们选取 5 个不同移除位置进行对比分析。

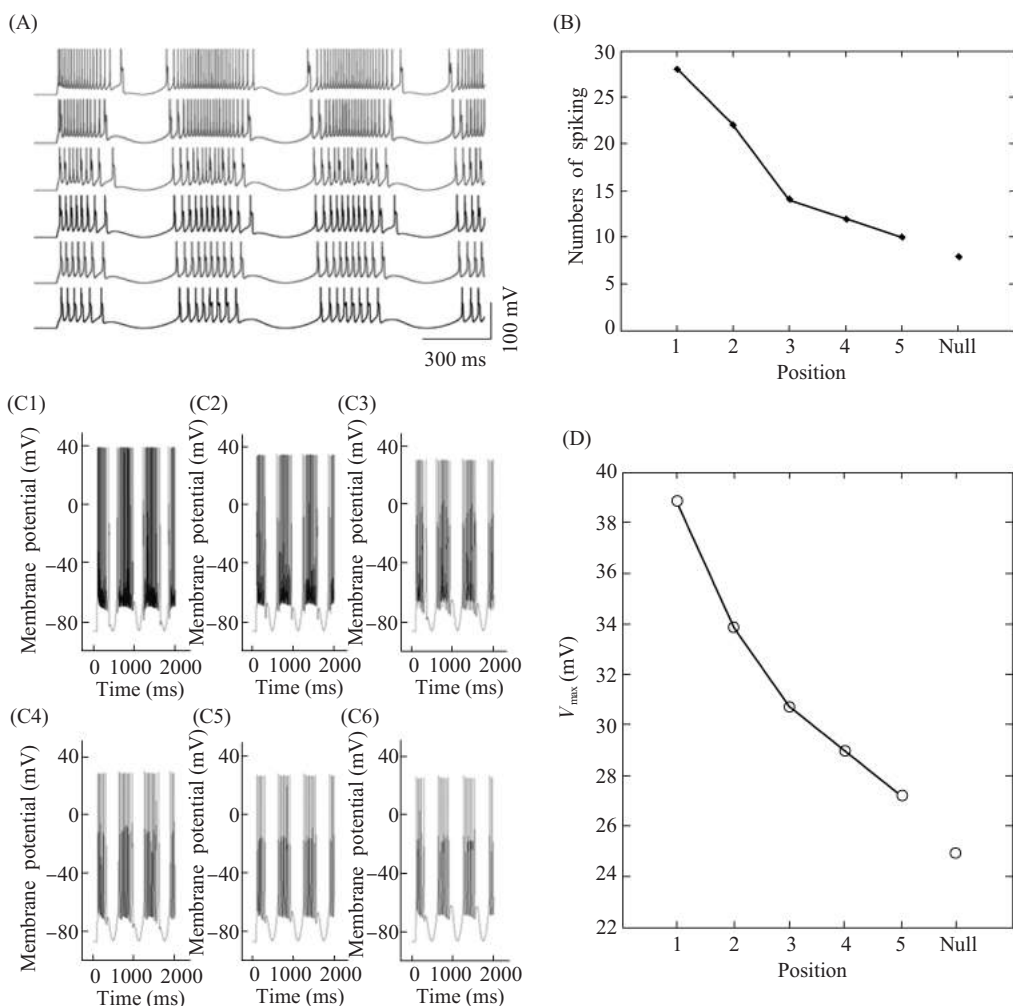


**图 9 树突的移除位置** (A) 中等多棘神经元的多房室模型，长方框中标有数字的圆圈表示相应的移除位置 1、2、3、4 和 5；(B) 方框局部放大

**Fig.9 The unlocking positions of dendrites** (A) Multi-compartment model of the medium spiny neuron, marked figures in rectangle represent corresponding unlocking positions 1, 2, 3, 4 and 5; (B) Rectangle local amplification

下面将研究对应 5 个移除位置及完整 (未移除) 神经元的活动特性 (动作电位)。首先，对中等多棘神经元不同放电序列的单簇锋数进行分析。从图 10A 可以看出，神经元胞体的发放模式均为簇发放，其发放周期与相同时间内的簇数并没有明显的改变，但不同簇发放的单簇锋数却明显逐渐减少，且逐渐接近于完整神经元的放电模式。具体到不同移除位置对应的单簇锋数，可用单簇锋数 - 移除位置关系图来刻画，见图 10B，很明显可以看出，在相同的外界条件 (刺激的位置、模式和强度完全一致) 下，随着移除位置从近胞体处 1 到较近胞体处 2，神经元放电序列的单簇锋数由 28 减少为 22；再到移除位置较远离胞体处 3，这一指标又减少为 14；对应更远离胞体的移除位置 4 和 5，其值分别为 12 和 10；而具有完整树突结构的神经元对应的该值为 8 (对应图中的移除位置 Null)。可以得出，随着移除位置逐渐远离胞体，神经元放电序列的单簇锋数呈明显的减少趋势，且逐渐与完整神经元的放电模式相近，单簇锋数也逐渐接近；还可以近似得出，移除位置接近胞体较远离时，单簇锋数减少的速度更快 (从图 10B 每段的斜率可以看出)，即近胞体处的树突对中等多棘神经元活动特性 (动作电位) 的影响比远端树突更显著。

其次，对中等多棘神经元放电序列的振幅进行分析。图 10C1~C6 与 A 完全相同，为神经元的放电序列图，这里用两种形式呈现，以便于观察其单簇锋数与振幅的变化。从图 10C1~C6 可以看出，神经元放电序列的振幅有明显的减小。在这里，我们用  $V_{max}$ -移除位置关系图来刻画振幅随移除位置的变化情况 (这里只取 6 种情况的极大电位值  $V_{max}$  进行分析，由于  $V_{max}$  的最大值与最小值之间的差不超过 1.7 mV，为了便于观察，此处  $V_{max}$  为极大电位的平均值)。由图 10D 可以看出，对应移除位置 1 处，神经元放电序列的  $V_{max}$  约为



**图 10 放电序列及对应的峰周期个数与  $V_{max}$ -移除位置关系图** (A) 刺激 dend51, 当  $I(t)=0.1+0.1\times\sin(0.01t)$ (nA)时, 神经元的发放序列 (由上至下) 前 5 个分别对应移除位置 1、2、3、4 和 5, 最下面的对应完整神经元; (B) 对应的峰周期个数-移除位置关系图; (C1~C6) 按照从左往右、由上至下的顺序分别对应(A)的子图; (D)  $V_{max}$ -移除位置关系图, “Null” 表示完整神经元的移除位置

**Fig.10 Firing patterns and corresponding diagrams of periodic numbers of spiking and  $V_{max}$ -position** (A) Firing sequences of the neuron under alternating current stimulation  $I(t)=0.1+0.1\times\sin(0.01t)$ (nA) on dend51, from top to bottom, with unlocking position is 1, 2, 3, 4 and 5, respectively, and the last one corresponding entire neuron; (B) Diagrams of periodic numbers of spiking with respect to unlocking position; (C1~C6) Transformation of (A), from left to right, in accordance with the first and then under the order; (D)  $V_{max}$  versus unlocking position; The “Null” represents unlocking position of the entire neuron in graphs

38.8 mV; 当移除位置远离胞体到 2 处,  $V_{max}$  约为 33.8 mV; 对应更远的移除位置 3、4 和 5,  $V_{max}$  约分别为 30.7、28.9 和 27.2 mV; 而对于完整神经元, 其  $V_{max}$  约为 25.7 mV (对应移除位置 Null)。很明显, 随着移除位置逐渐远离胞体, 极大电位值逐渐减小, 且逐渐与完整状态的电位值接近; 而且移除位置接近胞体相比于远离胞体时, 极大电位值减小得更快 (从图 10D 每段的斜率可以看出)。换句话说, 移去的树突离胞体越远, 神经元的放电序列的振幅增加越少, 对神经元的影响越小。



通过以上分析可以得出, 中等多棘神经元树突拓扑结构的完整性对其活动特性 (动作电位) 有很大的影响, 具体表现为神经元放电强度 (不同簇发放的单簇峰数和振幅) 的明显改变, 且越靠近胞体, 对神经元活动特性 (动作电位) 的影响越显著。

## 结 论

基于生物系统的中等多棘神经元模型, 通过改变外界刺激模式、内部离子通道参量及其树突结构来研究该类神经元丰富的发放特性, 利用多房室模型和 NEURON 软件, 数值分析了外源因素与内源因素对中等多棘神经元放电节律的影响, 得出以下结论:

1) 对于不同的外界刺激模式, 中等多棘神经元的发放模式有很大变化。表明神经元自身对不同的输入信息的处理方式不同, 也就是其采用的信息编码模式不同。

2) 对于交流刺激模式, 刺激强度与频率的不同对该类神经元的放电节律有显著的影响, 表现为丰富的簇发放与峰发放模式及不同发放模式之间的转换。说明神经元对同种类型的不同输入信息的处理方式也不同。

3) 通过改变该类神经元胞体内钠和钾的最大电导系数及钙通道的最大通透系数, 对比得出: 不同类型离子的离子通道产生的作用不同, 同种类型离子的离子通道对神经元放电节律的影响也存在一定差异。表明神经元本身生物属性的细微变化对其编码信息的模式有非常显著的影响。

4) 中等多棘神经元树突树拓扑结构的变化对其活动特性 (动作电位) 的影响表明: 其树突树的局部退化影响其放电节律, 且近胞体处的形态突变影响更大, 甚至可能会影响神经元编码信息的能力。这一点为深入理解这种独特神经元的退化或死亡导致亨廷顿舞蹈症的原因提供了很好的思路。

目前已经知道, 神经元运用编码信息的方式, 通过轴突将信息输送到它的下级神经元, 传出的信息包含其接受刺激的空间位置、强度及频率等多种信息; 但是, 对于神经元编码信息的运作机制目前尚不清楚, 仅可以通过神经元的放电节律不同来判断其编码信息的机制不同。由于生物实验的局限性, 借助计算机通过建模来模拟神经元或神经网络就变得越来越重要; 而且, 随着神经科学和计算机技术的不断发展, 通过数值模拟来分析引起神经元放电节律变化的原因及其规律这一研究方向正变得越来越受重视。

## 参考文献：

1. Gordon MS. The synaptic organization of the brain (5th edition). Oxford: Oxford University Press, 2004: 361~414
2. 寿天德. 神经生物学. 北京: 高等教育出版社, 2001: 289~300  
Shou TD. Neurobiology. Beijing: Higher Education Press, 2001: 289~300
3. Voytek B, Knight RT. Prefrontal cortex and basal ganglia contributions to visual working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(42): 18167~18172
4. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*, 2000, 80(3): 953~978
5. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2000, 62(1): 63~88
6. Ehrlich ME. Huntington's disease and the striatal medium spiny neuron: Cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms of disease. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(2): 270~284
7. Jayasundar R, Sahani AK, Gaikwad S, Singh S, Behari M, Proton MR spectroscopy of basal ganglia in Wilson's disease: Case report and review of literature. *Magn Reson Imaging*, 2002, 20(1): 131~135
8. Pennartz CM, Groenewegen HJ, Lopes da Silva FH. The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: An integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Prog Neurobiol*, 1994, 42(6): 719~761
9. Paul GM, Song WJ, Tatiana T, Zhen Y, Surmeier DJ. Inwardly rectifying potassium (IRK) currents are correlated with IRK subunit expression in rat nucleus accumbens medium spiny neurons. *J Neurosci*, 1998, 18(17): 6650~6661
10. Wolf JA, Moyer JT, Lazarewicz MT, Contreras D, Benoit MM, Donnel OP, Finkel LH. NMDA/AMPA ratio impacts state transitions and entrainment to oscillations in a computational model of the nucleus accumbens medium spiny projection neuron. *J Neurosci*, 2005, 25(40): 9080~9095
11. Tang TS, Slow E, Lupu V, Stavrovskaya IG, Sugimori M, Llinás R, Kristal BS, Bezprozvanny I. Disturbed Ca<sup>2+</sup> signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(7): 2602~2607
12. Ascoli GA, Donohue DE, Halavi M. A central resource for neuronal morphologies. *J Neurosci*, 2007, 27(35): 9247~9251
13. Martone ME, Zhang S, Gupta A, Qian X, He H, Price DL, Wong M, Santini S, Ellisman MH. The cell-centered database: A database for multiscale structural and protein localization data from light and electron microscopy. *Neuroinformatics*, 2003, 1(4): 379~395
14. Steephen JE, Manchanda R. Differences in biophysical properties of nucleus accumbens medium spiny neurons emerging from inactivation of inward rectifying potassium currents. *J Comput Neurosci*, 2009, 27(3): 453~470
15. Yamada WM, Koch C, Adams PR. Multiple channels and calcium dynamics // Koch C, Segev I. Methods in neuronal modeling: From synapses to networks table of contents. Cambridge: MIT Press, 1989: 97~133
16. Migliore M, Shepherd GM. Dendritic action potentials connect distributed dendrodendritic microcircuits. *J Comput Neurosci*, 2008, 24(2): 207~221
17. Michel R, Horstmann MT, Stefan R. Role of axonal Nav1.6 sodium channels in action potential initiation of CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, 2008, 100(4): 2361~2380
18. Wang L, Liu SQ. Neural circuit and its functional roles in cerebellar cortex. *Neurosci Bull*, 2011, 27(3): 173~184
19. Carnevale NT, Hines ML. The neuron book. Cambridge: Cambridge University Press, 2006
20. Laing CR, Longtin A. Periodic forcing of a model sensory neuron. *Phys Rev E*, 2003, 67(5): 19281~19287
21. Maurice N, Mercer J, Chan CS, Hernandez-Lopez S, Held J, Tkatch T, Surmeier DJ. D2 dopamine receptor-mediated modulation of voltage-dependent Na channels reduces autonomous activity in striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci*, 2004, 24(46): 10289~10301

# Multi-Compartment Model Analysis of the Medium Spiny Neuron

JIANG Xiaofang, LIU Shenquan, ZHANG Xuchen

*Department of Mathematics, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China*

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (10872069)

**Received:** Dec 28, 2012    **Accepted:** Jul 11, 2013

**Corresponding author:** LIU Shenquan, Tel: +86(20)87114815, E-mail: mashqliu@scut.edu.cn

**Abstract:** Medium spiny neurons are the principal neurons in striatum, which are closely related to many diseases of the central nervous system. Based on medium spiny neuron model of biological systems, the authors obtained various firing patterns by comparing the responses of the medium spiny neuron under direct current, alternating current and square wave firstly, and the results showed that the change of alternating current had a huge influence on the firing rhythm of this neuron. Then, this study researched the impact of three different ions conductance or permeability (sodium, potassium, calcium) on the firing properties of medium spiny neuron. Finally, by removing part of dendrites which simulated the death and degradation of them, the difference between the firing pattern of the healthy neuron and the incomplete neuron had been gained. According to the simulated results above, both the endogenic factor and extrinsic factor have effect on the firing rhythm of the medium spiny neuron.

**Key Words:** Medium spiny neuron; Firing rhythm; Ion conductance; Amplitude

**DOI:** 10.3724/SP.J.1260.2013.20181