

神经元环路中主神经元的模型分析*

汪雷 刘深泉

(华南理工大学理学院, 应用数学系, 广州 510640)

摘要 神经元环路是大脑神经系统的基本单元, 而环路的信息输出则由主神经元所决定. 本文通过对小脑皮层、嗅球和海马 CA1 三类不同环路中的主神经元: 浦肯野神经元、僧帽神经元和锥体神经元建立给予神经元几何形态和电缆传递的多房室模型, 通过它们的动作电位分析和比较, 说明不同类型的外界刺激, 三个环路中主神经元动作电位的区别; 并进一步比较对同类刺激, 三类主神经元动作电位的不同, 模型验证它们所属环路在神经系统中所起的不同输出功能.

关键词 浦肯野神经元, 僧帽神经元, CA1 锥体神经元, 动作电位, 房室模型

引言

神经元环路在大脑中是普遍存在的结构, 它们是构成大脑神经网络的基本单元, 而作为神经元环路中的主神经元, 在脑信息传递过程中扮演着信号输出的角色, 它的特性可以直接反映其所属环路的输出特性, 因此, 神经环路中的主神经元一直处于环路中的核心位置. 本文主要考察小脑皮层浦肯野神经元、嗅球僧帽神经元和海马 CA1 锥体神经元这三类主神经元离子^[1-2]通道分布, 空间几何形态和物理电缆特性, 得到基于电导的主神经元房室模型, 并数值分析了三类主神经元对不同种类外界刺激的反应, 以及各自所属神经环路中的功能区别.

在小脑皮层环路中, 外界刺激可直接和间接地传递到浦肯野神经元中, 并通过浦肯野的处理再由其传出到下一级脑区, 直接刺激是由爬行纤维传入, 间接刺激则是苔状纤维通过颗粒细胞后再传到浦肯野神经元上, 作为小脑皮层中唯一输出的浦肯野神经元在运动控制和运动学习过程中起着主导作用^[3].

在嗅球环路中, 感觉气味和传递信息的过程也非常明显, 当感觉神经元接收到外界气味刺激, 通过嗅小球与僧帽神经元形成突触连接, 并通过该连接把气味信息传给僧帽神经元等, 僧帽神经元和丛状神经元将气味信号轴突传导至嗅皮层, 整合加工为嗅觉^[4], 僧帽神经元是嗅球的主要输出.

在海马 CA1 环路中, 由内嗅皮质传入的信息可通过 $DG \rightarrow CA3 \rightarrow CA1$ 路径传入

CA1, 也可直接由内嗅皮质传入 CA1, 而接收这些信息的主要是 CA1 中的锥体神经元, 当然, 由 $CA1 \rightarrow$ 下托 \rightarrow 内嗅皮质的信息传出也是由 CA1 锥体神经元来承担, 所以, 锥体神经元在 CA1 区域中信息的输入输出起主要作用^[5].

本文就小脑皮层浦肯野神经元、嗅球僧帽神经元和海马 CA1 锥体神经元中三类主神经元建立房室模型, 模型分析其动作电位的特点.

1 模型与方法

本文构造的神经元模型, 其形态基于各自的几何结构和物理电缆特性, 小脑皮层浦肯野神经元共三部分: 胞体、25 根光滑树突和 171 根棘树突, 浦肯野神经元的具体几何结构^[6], 如图 1 A, 每

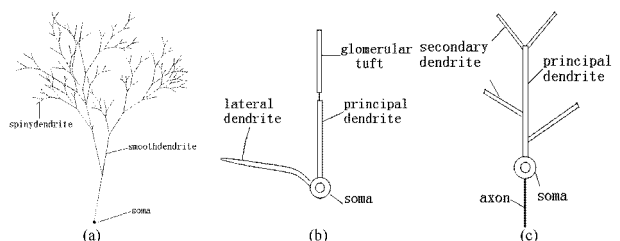


图 1 三类主神经元几何形态, (a) 浦肯野神经元, (b) 僧帽神经元, (c) CA1 锥体神经元

Fig 1 Three principal neurons' geometric shape (a) purkinje neuron, (b) mitral neuron, (c) CA1 pyramidal neuron

2010-01-22 收到第 1 稿, 2010-02-07 收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目 (10872069)

部分的具体房室个数见表 1; 嗅球中僧帽神经元共四部分: 胞体、1 根主树突、1 根侧树突和 1 根嗅小球丛, 僧帽神经元的具 体拓扑结构^[7], 见图 1 B, 每部分的具体房室个数见表 1; 海马 CA1 中锥体神经元共四部分: 胞体、1 根主树突、4 根二级树突和 1 根轴突, CA1 锥体神经元的具 体拓扑结构^[8], 见图 1 C, 每部分的具体房室个数见表 1

表 1 图 1 中三类主神经元各部分房室个数

Table 1 Compartments numbers of each part of three principal neurons in Figure 1

Structure	primary soma	lateral dendrite or secondary dendrite or spin dendrite	axon or glomerular tufts	
Compartment numbers of Each part in Purkinje neuron	1	1	1	-
Compartment numbers of Each part in Mitral neuron	1	1	1	1
Compartment numbers of Each part in CA1 pyramidal neuron	1	15	10	5

单个神经元房室采用基于电导的 Hodgkin-Huxley 方程来描述, 各个神经元的形态结构用离散房室模型来刻画. 对浦肯野神经元分三个部分 (胞体、光滑树突和树突棘), 对于僧帽神经元、CA1 锥体神经元, 根据几何形态得到对应的房室模型刻画. 神经元内部电信号传递采用 Rall 的电缆模型, 其离散格式是房室模型, 不同房室的描述类似一片膜结构, 对应不同类型的离子通道分布. 单个神经元不同房室之间的连接, 是电缆模型的离散形式, 整体得到不同形态神经元的电位变化. 一般神经元的描述如下:

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = I_{ion} + I(t) + I_{compartment} \\ \frac{dx}{dt} = (x_{\infty} - x) / \tau_x \end{cases} \quad (1)$$

其中 C 为膜电容, x 描述不同离子通道中通道打开的程度. x_{∞} 和 τ_x 描述通道的变化率, $I(t)$ 为外界输入, 这里采用直流和交流两种刺激. $I_{compartment}$ 为房室之间的连接电流, 其离散表示形式为: $I_{compartment} = \frac{V_{i+1} - V_i}{R_{i+1}} + \frac{V_{i-1} - V_i}{R_{i-1}}$, 其中 R_i 表示两个房室之间的

连接电阻强度. I_{ions} 为房室的离子电流, 分别为.

(1) 对于浦肯野神经元

$$I_{ion} = I_{Leak} + I_{NaF} + I_{NaP} + I_{Cap2} + I_{CaT} + I_{CaE} + I_{Khh} + I_{KM} + I_{KA} + I_{KD} + I_{Kh} + I_{cad}$$

$$I_{ion} = I_{Leak} + I_{Cap2} + I_{CaT} + I_{CaE} + I_{Khh} + I_{KM} + I_{KA} + I_{KD} + I_{KC3} + I_{K23} + I_{cad}$$

$$I_{ion} = I_{Leak} + I_{Cap2} + I_{CaT} + I_{CaE} + I_{Khh} + I_{KM} + I_{KA} + I_{KD} + I_{KC3} + I_{K23} + I_{cad}$$

具体每种离子通道的参数值见参考文献 [6].

(2) 对于僧帽神经元

$$I_{ion} = I_{nfast} + I_{lfastab} + I_{kslowab} + I_{KA} + I_{kca3} + I_{leafixed} + I_{cad} + I_{h0} + I_{leak}$$

$$I_{ion} = I_{nfast} + I_{lfastab} + I_{kslowab} + I_{KA} + I_{kca3} + I_{leafixed} + I_{cad} + I_{NaP} + I_{lh} + I_{h0} + I_{leak}$$

$$I_{ion} = I_{kslowab} + I_{leafixed} + I_{cad} + I_{leak}$$

$$I_{ion} = I_{lfastab} + I_{nfast} + I_{leak}$$

具体每种离子通道的参数值见参考文献 [4].

(3) 对于 CA1 锥体神经元

$$I_{ion} = I_{hha2} + I_h + I_{kap} + I_{lm} + I_{cad} + I_{cat} + I_{somacar} + I_{kca} + I_{cad} + I_{leak}$$

$$I_{ion} = I_h + I_{car} + I_{caH} + I_{cat} + I_{mykca} + I_{lm} + I_{kap} + I_{kad} + I_{hhaold} + I_{leak}$$

$$I_{ion} = I_h + I_{car} + I_{caH} + I_{cat} + I_{cad} + I_{mykca} + I_{lm} + I_{kap} + I_{kad} + I_{hhaold} + I_{leak}$$

$$I_{ion} = I_{hha2} + I_{lm} + I_{leak}$$

具体每种离子通道的参数值见参考文献 [8].

利用神经元的几何形态和离散房室, 可以建立三类主神经元的房室模型. 本文计算均采用 NEURON 软件^[9], 并运用了 origin 对数据进行处理, 所得数值结果已经过反复验证.

2 模拟结果与分析

对小脑皮层浦肯野神经元、嗅球僧帽神经元和海马 CA1 锥体神经元这三类主神经元, 神经元胞体附加外界刺激后, 模型分析三类神经元不同位置的动作电位的传递变化和信号区别.

2.1 动作电位

2.1.1 直流刺激, $I(t) = 0.25nA$, 持续时间 200ms

由图 2 可以看出, 对同一种外界电刺激, 三类主神经元所做的反应是完全不同的, 不论是动作电位的幅度、形状还是发放密度, 都显示了它们之间的区别, 表明了不同的环路对外界刺激所展现的功

能是不同的。

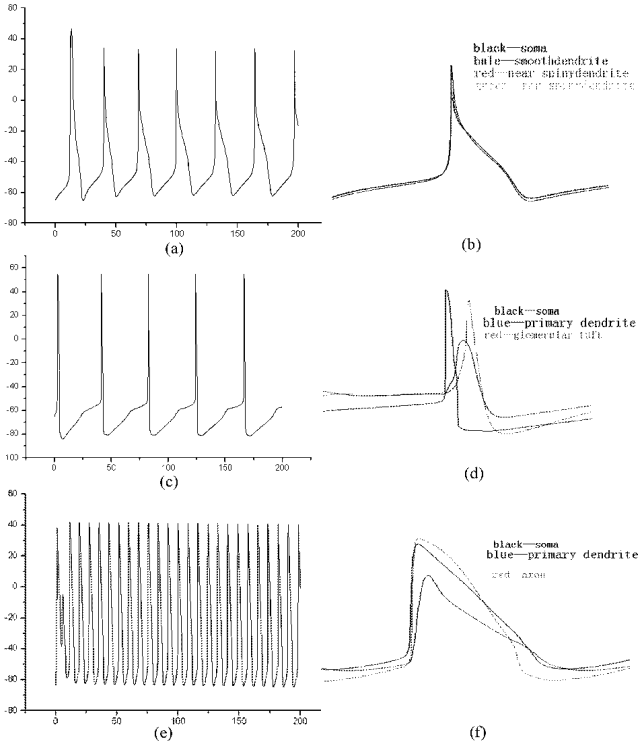


图 2 (a)、(c)和(e)依次为在直流电刺激 0.25nA 作用在胞体处时浦肯野神经元、僧帽神经元和 CA1 锥体神经元的胞体电位发放图, (b)、(d)和(f)依次为上述三种神经元对应的各部分电位图

Fig 2 (a)、(c) and (e) are soma action potential of purkinje neuron, mitral neuron and CA1 pyramidal neuron under DC stimulation of 0.25nA on soma respectively; (b)、(d) and (f) are each part's action potential of three principal neurons mentioned above

在图 (b)浦肯野神经元, 依次为黑色—胞体、蓝色—光滑树突、红色—近端棘树突和绿色—远端棘树突, 可以看出, 在给定胞体—电刺激后, 离胞体近的光滑树突和近端棘树突会出现和胞体同步的发放, 而离胞体远的棘树突 (绿线) 则由于动作电位在树突上的衰减, 以至于胞体传递到远端棘树突上的电位无法达到其阈值, 导致其无动作电位产生。

在图 (d)僧帽神经元, 依次为黑色—胞体、蓝色—主树突、绿色—侧树突和红色—嗅小球丛, 可以很容易看出, 在胞体处先有动作电位产生, 然后传送到主树突和侧树突以及嗅小球丛, 这与电生理学实验中所描述的动作电位首先在轴丘接近胞体处产生是吻合的。

在图 (f)CA1 锥体神经元, 依次为黑色—胞体、蓝色—主树突、绿色—二级树突和红色—轴突, 同图 (d)类似, 首先是轴突上有动作电位产生, 随后传递到胞体和主树突以及二级树突。

2.1.2 交流刺激, $I(t) = B + A \sin(\omega t)$, 持续时间 1000ms, $B = 0.12, A = 0.18, \omega = 0.05$

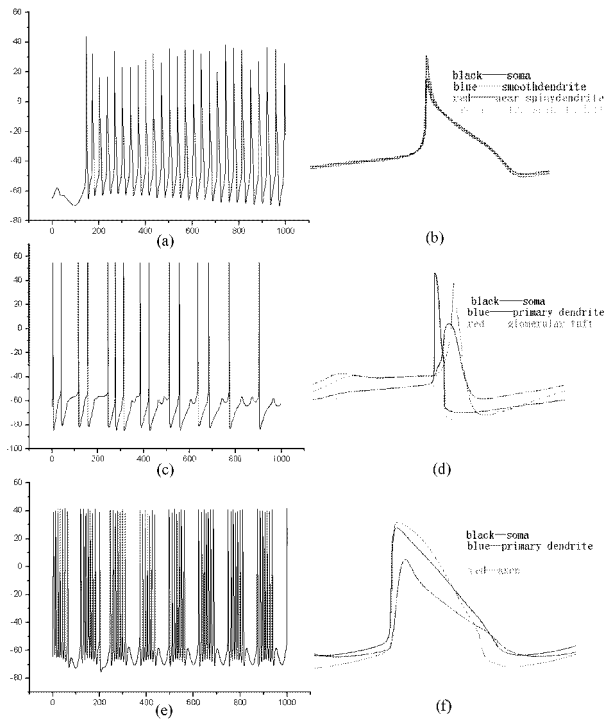


图 3 (a)、(c)和(e)依次为交流电刺激 0.12+0.18sin(0.05t)nA 作用在胞体处时浦肯野神经元、僧帽神经元和 CA1 锥体神经元的胞体电位发放图, (b)、(d)和(f)依次为上述三种神经元对应的各部分电位图

Fig 3 (a)、(c) and (e) are soma action potential of purkinje neuron, mitral neuron and CA1 pyramidal neuron under AC stimulation of 0.12+0.18sin(0.05t)nA on soma respectively; (b)、(d) and (f) are each part's action potential of three principal neurons mentioned above

类似图 2 由图 3 也可以看出, 对同一种外界交流刺激, 三类主神经元所做的反应也是不同的, 浦肯野神经元呈现 1 周期放电, 僧帽神经元则呈现 2 周期、3 周期和 1 周期混合放电的情况, 而 CA1 锥体神经元则出现很好的簇放电形态, 因此, 不论是动作电位的幅度、形状还是发放密度, 都显示了它们之间的区别, 表明了神经系统中三种不同的环路对外界刺激所展现的功能是不同的。

在图 (b)浦肯野神经元, 依次为黑色—胞体、蓝色—光滑树突、红色—近端棘树突和绿色—远端棘树突, 可以看出, 在给定胞体—电刺激后, 离胞体近的光滑树突和近端棘树突会出现和胞体同步的发放, 而离胞体远的棘树突 (绿线) 则由于动作电位在树突上的衰减, 以至于胞体传递到远端棘树突上的电位无法达到阈值, 导致其无动作电位产生。

在图 (d) 僧帽神经元, 依次为黑色—胞体、蓝色—主树突、绿色—侧树突和红色—嗅小球丛, 我们可以很容易看出, 在胞体处先有动作电位产生, 然后传送到主树突和侧树突以及嗅小球丛, 这与电生理学实验中所述的动作电位首先在轴丘接近胞体处产生是吻合的。

在图 (f) CA1 锥体神经元, 依次为黑色—胞体、蓝色—主树突、绿色—二级树突和红色—轴突, 同图 (d) 类似, 首先是轴突上有动作电位产生, 随后传递到胞体和主树突以及二级树突。

2.2 平均发放频率

神经元电位发放的频率是神经传导编码的重要指标, 下面分析外界刺激下, 三类主神经元的发放频率变化。

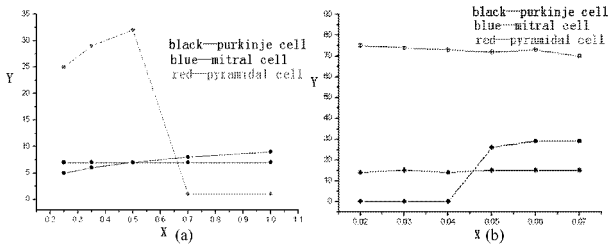


图 4 (a) 为在直流电刺激下, 三类主神经元胞体动作电位的平均发放频率图, X 轴为直流电刺激强度: 0.25nA ~ 1.0nA, Y 轴为平均发放频率; (b) 为在交流电刺激下, 三类主神经元胞体动作电位的平均发放频率图, X 轴为交流电刺激频率 W: 0.02~0.07, Y 轴为平均发放频率

Fig 4 (a) Mean firing frequency of three principal neurons' soma action potential under DC stimulation X-axis is the DC intensity: 0.25nA ~ 1.0nA, Y-axis is their mean firing frequency; (b) Mean firing frequency of three principal neurons' soma action potential under AC stimulation X-axis is the AC frequency: 0.02~0.07, Y-axis is their mean firing frequency

由图 (a) 可知, 随着外界刺激强度的改变, 三类主神经元呈现不同的发放频率, 说明不同的神经元环路: 小脑皮层、嗅球和海马 CA1 对应不同的信息输出模式。

由图 (b) 可知, 随着外界刺激频率的改变, 三类主神经元呈现出不同的发放率变化, 即对外界刺激的编码不同, 从而说明不同的神经元环路: 小脑皮层、嗅球和海马 CA1 对外界改变所做的反应是不同的。

2.3 峰峰间距 (ISI)

比神经元电位发放频率更精细的神经传导编码是电位发放的峰峰间距 (ISI), 下面分析外界刺

激下, 三类主神经元的 ISI 变化。

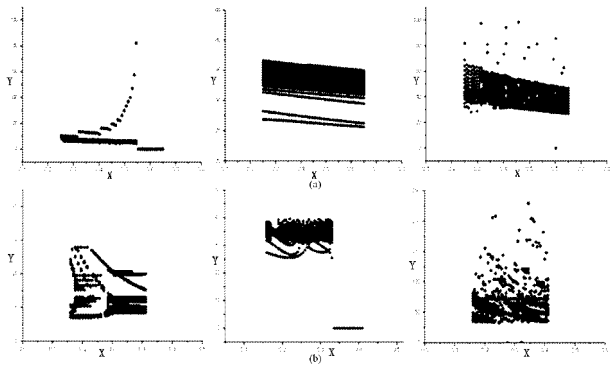


图 5 (a) 直流电刺激从 0.25nA 到 0.65nA 的变化过程中, 三类主神经元: CA1 锥体神经元、浦肯野神经元和僧帽神经元动作电位的 ISI 变化图, X 轴为直流电刺激强度, Y 轴为 ISIs; (b) 交流电刺激频率 W 从 0.16 到 0.41 的变化过程中, 三类主神经元: CA1 锥体神经元、浦肯野神经元和僧帽神经元动作电位的 ISI 变化图, X 轴为交流电刺激频率, Y 轴为 ISIs

Fig 5 (a) Diagram of ISIs of three principal neurons under DC stimulation 0.25nA-0.65nA, X-axis is DC intensity, Y-axis is ISIs; (b) Diagram of ISIs of three principal neurons under AC stimulation W: 0.16-0.41, X-axis is AC frequency, Y-axis is ISIs

显然, ISI 的变化比较凌乱, 三类主神经元 ISI 的区别需要认真研究。

3 讨论

影响神经元电位发放的因素很多, 不仅膜的电学特性和膜内的电缆特性可以确定电位发放, 神经元的几何形态也有树突计算问题, 完全改变神经元的动作电位特性^[10]。对不同单房室的神经元的发放性, 也有很多文献研究^[11]。本文利用不同环路中神经元的几何形态和离子通道分布, 对小脑皮层浦肯野神经元、嗅球僧帽神经元和海马 CA1 锥体神经元建立房室模型, 通过 NEURON 软件, 数值分析三类主神经元的电位发放, 得出以下结论:

(1)、在外界直流刺激下, 三类主神经元的放电节律具有丰富的模式, 并且相互之间有明显的区别, 这表明三类不同的环路对外界刺激所展现的信号输出明显不同。在外界交流刺激下, 三类主神经元的放电模式具有很大的周期性差别, 浦肯野神经元为 1 周期, 僧帽神经元为 2 周期、3 周期和 1 周期混合, 锥体神经元则为明显的簇放电, 进一步通过主神经元对同一刺激反应的不同, 说明不同环路上的输出模式的差异。

(2)、通过对同一神经元不同房室动作电位的

比较,说明了动作电位首先在轴丘接近胞体处产生,而后向周围传导的事实。这些模型结果说明主神经元电位发放在各自环路中信号输出的特点。

显然,主神经元在环路中起主导作用,完整理解神经环路的信号输出,必须研究将主神经元放在各自的神经环路中,分析神经环路中的主神经元的电位发放,这显然是一个重要工作。

参 考 文 献

- 1 寿天德主编. 神经生物学. 北京: 高等教育出版社, 2001 (Shou T D, et al Neurobiology. Beijing Higher Education Press 2001(in Chinese))
- 2 A. 朗斯塔夫著, 韩济生主译. 神经科学(中译本). 科学出版社, 2006(Langstaff A. Neuroscience(Chinese translation). Science Press 2006)
- 3 Jan Voogd, Mitchell Glickstein. The anatomy of the cerebellum. *Trends Neuroscience*, 1998, 21: 370~ 375
- 4 Daniel B Rubin, Thomas A Cleland. Dynamical mechanisms of odor processing in olfactory bulb mitral cells. *Journal of Neurophysiology*, 2006, 96: 555~ 568
- 5 Michele Migliore, Gaspare Novara, Domenico Tegoni. Single neuron binding properties and the magical number 7. *Hippocampus*, 2008, 18: 1122~ 1130
- 6 Tsugumichi Miyashita, Hiroshi Takagi, et al. Low-threshold potassium channels and a low-threshold calcium channel regulate Ca²⁺ spike firing in the dendrites of cerebellar Purkinje neurons: a modeling study. *Brain Research*, 2001, 891: 106~ 115
- 7 Wei R. Chen, Wenhui Xiong, Gordon M. Shepherd. Analysis of relations between NMDA receptors and GABA release at olfactory bulb reciprocal synapses. *Neuron*, 2000, 25: 625~ 633
- 8 Ted Carnevale, Michael Rines. *The Neuron Book*. Cambridge University Press, 2006
- 9 Mäkinen ZF, Sejnowski T J. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature*, 1996, 25: 382 (6589): 363~ 6
- 10 王海侠, 陆启韶, 郑艳红. 神经元模型的复杂动力学: 分岔与编码. 动力学与控制学报, 2009, 7(4): 293~ 296(Wang H X, Lu Q S, Zheng Y H. Complex dynamics of the neuronal model bifurcation and encoding. *Journal of Dynamics and Control*, 2009, 7(4): 293~ 296(in Chinese))
- 11 严传魁, 刘深泉. 海马结构中 DG 对 CA3 的信号传递作用. 自然科学进展, 2007, 17(7): 884~ 892(Yan C K, Liu S Q. The role of signal transduction from DG to CA3 in hippocampal structure. *Progress in Natural Science*, 2007, 17(7): 884~ 892(in Chinese))

MODEL ANALYSIS OF PRINCIPAL NEURONS IN NEURAL CIRCUIT^{*}

Wang Lei, Liu Shenquan

(Department of Applied Mathematics, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract Based on the neural morphology and multi-compartment model, this paper constructed the corresponding compartment models of cerebellar cortex purkinje neuron, olfactory bulb mitral neuron and hippocampus CA1 pyramidal neuron. By analyzing the action potential, the different action potentials of the three neural circuit's principal neurons under different types of external stimuli were illustrated. For the same type of external stimuli, the action potential of the three different neural circuit's principal neurons were also illustrated. The model results verify that the three different neural circuits have different output functions in their nervous system.

Key words purkinje neuron, mitral neuron, CA1 pyramidal neuron, action potential, compartment model

Received 22 January 2010, revised 7 February 2010.

* The Project Supported by the National Nature Science Foundation of China (10872069)