

# 海马 CA<sub>1</sub>锥体神经元放电波形的数值研究

刘利华 刘深泉

**摘要** 本文应用神经元房室模型,构造了一个由 31 个房室组成的海马 CA<sub>1</sub> 锥体神经元房室模型,用数值方法探讨海马 CA<sub>1</sub> 锥体神经元的放电波形特点。以持续钠电导、快速钠电导和胞体树突耦合强度为例,研究它们对放电波形的影响。结果:① 放电波形对持续钠电导非常敏感,持续钠电导的小改变也能导致放电波形的明显变化;② 放电波形每个 Burst 中 Spike 个数与快速钠电导存在着明显的线性递增关系;③ 随着胞体树突耦合强度的增加,每个 Burst 中 Spike 个数在急剧减少。

**关键词** 房室模型;离子通道;放电波形;电导

DOI: 10.3969/j.issn.1002-3204.2010.03.08

中图分类号 R318.04 文献标志码 A 文章编号 1002-3208(2010)03-0256-05

## The Numerical Simulation of CA<sub>1</sub> Pyramidal Neuronal Firing Waveform

LIU Lihua, LIU Shenquan

Department of Mathematics, School of Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640

**[Abstract]** In this paper, we studied the characteristics of the firing waveform of hippocampal CA<sub>1</sub> pyramidal neuron by numerical method based on constructing a neuron model which consists of 31 compartments. Especially, the effects of persistent sodium conductance, fast sodium conductance and conductance between soma and dendrite on firing waveform were exactly studied. The results showed that the firing waveform was very sensitive to the change of persistent sodium conductance, even little change of persistent sodium conductance lead to great difference in firing waveform. The number of spikes in one burst of firing waveform grew in a linear relationship with the increasing of fast sodium conductance. And the number of spikes in one burst of firing waveform decreased rapidly with the increasing of conductance between soma and dendrite.

**[Key words]** compartment model; ionic channel; firing waveform; conductance

### 1 模型的建立

在计算神经科学领域,房室模型已经成为研究神经元电活动的主流方法,它将单个神经元离散成多个房室,房室之间相互连接后整体描述神经元的时空变化<sup>[1-3]</sup>。本文在文献<sup>[4]</sup>研究的基础上,为了更接近事实和提高仿真度,增加了树突棘结构,构

建了一个由 31 个房室组成的海马 CA<sub>1</sub> 锥体神经元房室模型,其中包括 1 个胞体房室, 15 个树突房室和 15 个棘房室,见图 1。该模型中胞体房室和棘房室都有离子通道,但没有考虑树突房室的离子通道。

#### 1.1 胞体模型

胞体房室用以下模型描述<sup>[4]</sup>:

基金项目:国家自然科学基金(10872069)资助  
作者单位:华南理工大学理学院数学系(广州 510640)  
作者简介:刘利华,男,硕士研究生,研究方向为应用数学。  
E-mail: hualihua23@163.com

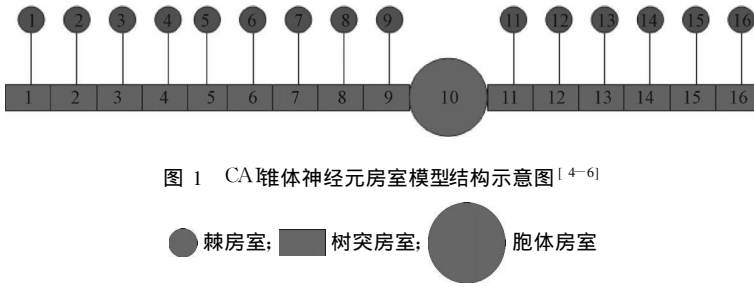


图 1 CA1 锥体神经元房室模型结构示意图<sup>[4-6]</sup>

● 棘房室; ■ 树突房室; ○ 胞体房室

$$\left\{ \begin{aligned} C_{10} \frac{dV_{10}}{dt} &= I_{in} - I_{ns} - I + k_{10} (V_9 - V_{10}) + k_{011} (V_{11} - V_{10}) \\ I_{ns} &= I_a + I_{ap} + I_R + I + I \\ I_a &= g_{Na} m^3 h (V_{10} - E_Na) \\ I_{ap} &= g_{Kp} W (V_{10} - E_K) \\ I_R &= g_R R (V_{10} - E_K) \\ I &= g_A a b (V_{10} - E_A) \\ I &= g_M d (V_{10} - E_M) \\ I &= g_L (V_{10} - E_L) \\ \frac{dx}{dt} &= \frac{x_{\infty} - x}{\tau_x} \end{aligned} \right.$$

其中  $x_{\infty} = \frac{\alpha x}{\alpha + \beta x}$ ,  $\tau_x = \frac{1}{\alpha + \beta x}$

模型中  $C_{10}$  表示胞体房室膜电容;  $V_{10}$  表示胞体房室膜电压;  $I_{in}$  表示加在胞体房室的外界刺激电流;  $I_{ns}$  表示胞体房室的离子电流, 包括快速钠电流、持续钠电流、A-型瞬间钾电流、滞后整顿钾电流;  $I$  表示泄漏电流;  $k_{10}$  和  $k_{011}$  表示胞体房室与相邻树突房室之间的电导;  $g_{Na}$ 、 $g_{Kp}$ 、 $g_R$ 、 $g_A$ 、 $g_M$  和  $g_L$  分别表示模型中各种离子通道的最大电导;  $E_{Na}$ 、 $E_K$ 、 $E_L$  分别表示钠离子、钾离子和泄漏电流的平衡电位。离子通道采用 Hodgkin-Huxley 方程描述,  $m$ 、 $h$ 、 $W$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $d$  表示各离子通道的门控变量, 且满足最后一个方程, 这里  $x$  代表  $m$ 、 $h$ 、 $W$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $d$ 。

### 1.2 树突模型

树突房室用以下模型描述<sup>[4]</sup>:

$$\left\{ \begin{aligned} C_i \frac{dV_i}{dt} &= -g_i V_i + k_i (V_{i-1} - V_i) \\ &+ k_{i+1} (V_{i+1} - V_i) + I \\ I &= \frac{V_s - V_i}{R_s} \quad (i \neq 10) \end{aligned} \right.$$

模型中没有考虑离子电流,  $C_i$  表示第  $i$  个树突房室的膜电容;  $V_i$  表示第  $i$  个树突房室的膜电压;  $k_{i-1}$  和  $k_{i+1}$  表示第  $i$  个树突房室与相邻房室之间的电导;  $I$  表示树突房室和对应棘房室之间的电流;  $V_s$  表示树突房室所对应的棘房室的膜电压;  $R_s$  表示棘茎部的电阻。如果  $V_s$  大于  $V_i$  则电流从棘房室流向树突房室; 如果  $V_s$  小于  $V_i$  则电流从树突房室流向棘房室; 如果  $V_s$  等于  $V_i$  则没有电流流经棘的茎部。

### 1.3 树突棘模型

棘房室用以下模型来描述<sup>[5-6]</sup>:

$$\left\{ \begin{aligned} C_s \frac{dV_s}{dt} &= -I_n - I_{sn} - I \\ I_n &= g_{Na} m^3 h (V_s - E_Na) + g_K W (V_s - E_K) \\ &+ g_L (V_s - E_L) \\ I &= \frac{V_s - V_i}{R_s} \\ \frac{dz}{dt} &= \alpha (1 - z) - \beta z z \end{aligned} \right.$$

每一个棘结构用一个房室模型来描述,  $C_s$  表示第  $i$  个棘房室的膜电容;  $V_s$  表示第  $i$  个棘房室的膜电压;  $V_i$  表示棘房室所对应的树突房室的膜电压;  $I_n$  表示离子电流, 包括钠离子电流、钾离子电流和泄漏电流;  $I_{sn}$  表示突触电流, 这里只研究单神经元放电, 所以不予考虑;  $I$  表示棘房室和对应树突房室之间的电流, 和前面描述一样。离子通道采用 Hodgkin-Huxley 方程描述,  $m$ 、 $h$ 、 $n$  是离子门控变量, 满足第四个方程, 这里  $z$  代表  $m$ 、 $h$ 、 $n$ 。

## 2 结果

本模型的计算运用四阶龙格库塔法, 通过 C++ 实现, 胞体模型和树突模型的参数选自文献 [4], 棘模型参数选自文献 [5-6], 除特别说明外, 下文中

电导的单位一律是  $10^{-5} \text{ mS}$

把海马切片放在低钙溶液中, CA1 锥体神经元先发生  $5 \sim 10 \text{ mV}$  的去极化,  $10 \text{ min}$  左右大多数 CA1 锥体神经元会自发地放电, 放电波形有单峰发放、双峰发放、三峰发放和复杂的混沌发放 (文献 [4] 的实验结果)。图 2(a1~a3) 是实验中当刺激电流分别为  $0.1 \text{ nA}$ 、 $0.06 \text{ nA}$  和  $0 \text{ nA}$  时的放电波形图 (文献 [4] 的放电图), 图 2(b1~b3) 是对应刺激条件下用文中模型数值模拟得到的放电波形图, 仿真放电图和实验放电图基本上吻合, 说明模型有一定的合理性。

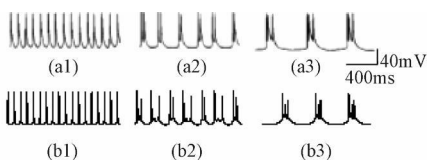


图 2 放电波形的实验图和数值模拟图

Figure 2 Neuronal firing waveform observed in experiment and neuronal firing waveform generated by the model

### 2.1 持续钠电导对放电波形的影响

该小节主要研究持续钠电导对放电波形的影响。模型中, 持续钠电导的数值比快速钠电导的数值要小得多, 但是在发放动作电位的过程中起着非常重要的作用。图 3 是持续钠电导取不同值时对应的动作电位发放波形图, 当持续钠电导过小时, 发放图先发生一次振荡, 而后趋于静息状态, 不发放动作电位, 随着持续钠电导的不断增大, 放电波形先后经历单峰发放、双峰发放、三峰发放和二三峰间隔发放等周期性放电, 但是当持续钠电导增大到一定程度后, 又不发放动作电位了, 所以, 持续钠电导过大或过小都将阻碍或抑制动作电位的发放。

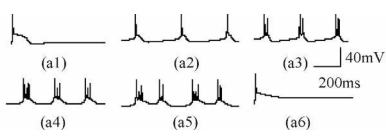


图 3 持续钠电导对放电波形的影响

Figure 3 Effect of persistent sodium conductance on neuronal firing (a1)  $g_{NaP} = 0.1$  不发放动作电位; (a2)  $g_{NaP} = 0.112$  单峰发放; (a3)  $g_{NaP} = 0.115$  双峰发放; (a4)  $g_{NaP} = 0.22$  三峰发放; (a5)  $g_{NaP} = 0.233$  二三峰间隔发放; (a6)  $g_{NaP} = 0.26$  不发放动作电位

$0.230 \sim 0.240$  这一小范围内变化时, 动作电位的发放表现为混沌放电, 放电波形较为复杂并且没有规律, 图 4 是持续钠电导在  $0.230 \sim 0.240$  这一小范围内变化时得到的部分放电波形图。图 3 和图 4 表明 CA1 锥体神经元的放电波形对持续钠电导非常敏感, 持续钠电导的微小改变也能导致放电波形的明显变化。

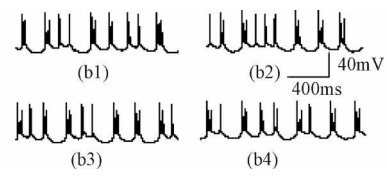


图 4 持续钠电导对放电波形的影响

Figure 4 Effect of persistent sodium conductance on neuronal firing (b1)  $g_{NaP} = 0.235$  (b2)  $g_{NaP} = 0.236$  (b3)  $g_{NaP} = 0.237$  (b4)  $g_{NaP} = 0.238$

### 2.2 快速钠电导对放电波形的影响

该小节主要研究快速钠电导对胞体放电波形的影响, 图 5 是不同钠电导情况下对应的不同动作电位发放波形图。当快速钠电导过小时, 发放图先振荡一下而后趋于静息状态, 不发放动作电位, 随着快速钠电导的不断增大, 胞体动作电位的发放先后经历单峰放电、双峰放电、三峰放电、四峰放电和五峰放电。通过对图 5 的观察发现, 动作电位的放电波形以 Bursting 的形式出现, 并且随着快速钠电导的不断增大, 每个 Burst 中 Spike 个数也在增加。为了进一步验证这一结论, 继续加大快速钠电导, 如图 6 (b1) 当快速钠电导是 26 时, 得到一个 8 峰放电图; 图 6 (b2) 当快速钠电导是 36 时, 得到一个 12 峰放电图; 图 6 (b3) 当快速钠电导是 70 时, 又得到一个 21 峰放电图。图 6 进一步说明了胞体动作电位的发放是以 Bursting 的形式出现, 并且随着快速钠电导的增大, 每个 Burst 中 Spike 个数在增加。

图 7 (a) 是放电波形 ISI 与快速钠电导的关系图, 在快速钠电导的整个变化过程中, 胞体放电始终是周期性放电, 而且放电波形以 Bursting 的形式出现, 相邻两个 Burs 之间的时间间隔较长, 随着快速钠电导的增加, 相邻两个 Burst 之间的时间间隔先是急剧减少, 而后是缓慢减少, 在每个 Burs 中, 有多个 Spike 而且 Burs 内部 Spike 之间的距离随着快速钠电导的增大变化不是很明显。图 7 (b) 是每

在数值模拟过程中发现当持续钠电导在

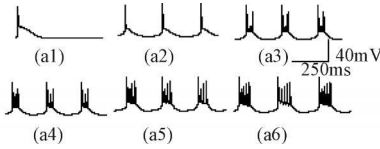


图 5 快速钠电导对放电波形的影响

Figure 5 Effect of fast sodium conductance on neuronal firing

- (a1)  $g_{Na} = 14$  不发放动作电位;
- (a2)  $g_{Na} = 16.3$  单峰发放;
- (a3)  $g_{Na} = 17.5$  双峰发放;
- (a4)  $g_{Na} = 18$  三峰发放;
- (a5)  $g_{Na} = 19$  四峰发放;
- (a6)  $g_{Na} = 21$  五峰发放

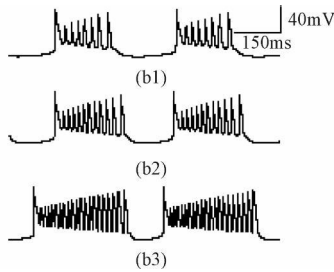


图 6 快速钠电导对放电波形的影响

Figure 6 Effect of fast sodium conductance on neuronal firing

- (b1)  $g_{Na} = 26$  八峰放电;
- (b2)  $g_{Na} = 36$  12峰放电;
- (b3)  $g_{Na} = 70$  21峰放电

个 Burst 中 Spike 个数与快速钠电导的关系图, 随着快速钠电导的不断增大, 每个 Burst 中 Spike 个数也在增加。

### 2.3 胞体树突耦合强度对放电波形的影响

该小节主要研究胞体树突耦合强度对放电波形的影响。胞体树突耦合强度对胞体放电波形的影响也是非常明显的, 当耦合强度过小时, 胞体放电先经历一个簇发放, 而后趋于静息状态, 不再发放动作电位, 当连接强度增加到一定程度, 胞体动作电位的发放表现为周期性簇发放, 并且随着耦合强度的增大, 簇发放的程度在衰减, 继续增大时, 可以清晰地看到随着耦合强度的增大胞体放电先后经历三峰放电和双峰放电等周期性放电。所以随着胞体树突耦合强度的不断增大, 胞体的放电总是表现为 Bursting 形式的周期性放电, 但是每个 Burst 中 Spike 个数在减少。

### 3 讨论

本文构造了一个由 31 个房室组成的海马 CA1 锥体神经元房室模型, 来研究 CA1 锥体神经元的放电波形特点, 其中包括 1 个胞体房室、15 个树突房室和 15 个棘房室, 胞体房室和棘房室有离子通道,

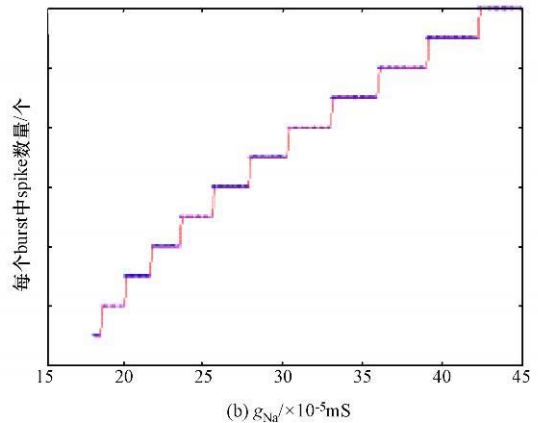
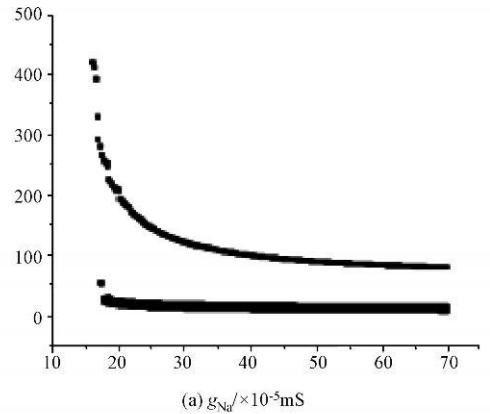


图 7 放电波形 ISI (a) 和每个 Burst 中 Spike 个数 (b) 与快速钠电导的关系图

Figure 7 The relationship between inter spike interval (a) the number of spikes per burst (b) and fast sodium conductance

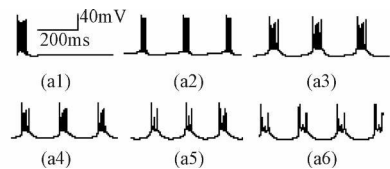


图 8 胞体树突耦合强度对放电波形的影响

Figure 8 Effect of conductance between soma and dendrite on neuronal firing

- (a1)  $k=0$  不发放动作电位;
- (a2)  $k=1$  簇发放, 峰电位非常密集;
- (a3)  $k=2$  簇发放, 峰电位密集程度减弱;
- (a4)  $k=4$  峰电位密集程度继续减弱;
- (a5)  $k=8$  三峰发放;
- (a6)  $k=15$  双峰发放

但是没有考虑树突房室的离子通道, 每个树突房室和每个棘房室的描述都是一样的。

首先利用文中建立的模型和相关参数对动作电位进行数值模拟, 模拟结果和文献<sup>[4]</sup>的实验结果基本吻合, 说明这里的模型有一定的合理性, 接着分别

研究了持续钠电导、快速钠电导和胞体树突耦合强度对 CA1 锥体神经元放电波形的影响, 得到以下几个结论:

(1) 持续钠电导在数值上虽然很小, 但是对动作电位的发放起着非常重要的作用, 动作电位的放电波形对持续钠电导高度敏感, 持续钠电导的微小改变也能导致放电波形发生明显的变化。当持续钠电导过小或者过大都将阻碍或者抑制动作电位的发放, 在一定范围内, 随着持续钠电导的不断增大, 胞体放电先后经历着单峰发放、双峰发放、三峰发放和二峰间隔发放等周期性放电, 但当持续钠电导增大一定程度时, 会出现非常复杂的放电波形, 表现为混沌放电。

(2) 快速钠电导过小时会阻碍或者抑制动作电位的发放, 随着快速钠电导的不断增大, 胞体放电先后经历单峰放电、双峰放电、三峰放电、四峰放电和五峰放电, 并且随着快速钠电导的继续增大, 发放波形中每个 Burs 中 Spike 个数也继续增加, 放电波形每个 Burs 中 Spike 个数与快速钠电导存在着明显的线性递增关系。

(3) 胞体树突耦合强度也会影响胞体的放电波形, 当耦合强度较小时, 胞体先会有一个簇发放, 然后趋于静息状态, 不再发放动作电位, 当耦合强度增大到一定程度时, 胞体放电表现为周期性簇发放, 并且随着耦合强度的增大, 簇发放的程度在减弱, 继续增大耦合强度, 可以看到清晰的三峰放电和双峰放

电图。

模型中忽略了一些较小的离子电流以及各树突房室和各棘房室没有区别刻画, 这些都是文中模型的不足, 不断完善和修正模型将是以后的主要工作。

参考文献

[ 1 ] Traub R, Wong R, Miles R, et al. A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *J Neurophysiol* 1991; 66: 635—649.

[ 2 ] Pinsky PF, Rinzel J. Intrinsic and network rhythmicogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons [ J ]. *Journal of Computational Neuroscience* 1994; 4: 39—60.

[ 3 ] Traub RD, Buhl EH, Gloveli T, et al. Fast rhythmic bursting can be induced in layer 2/3 cortical neurons by enhancing persistent Na<sup>+</sup> conductance or by blocking BK channels. *J Neurophysiol* 2003; 89: 909—921.

[ 4 ] Jianwei Shuai, Maron Biskop, Hahn PJ, et al. Ionic Mechanisms Underlying Spontaneous CA1 Neuronal Firing in Ca<sup>2+</sup>-Free Solution. *Biophysical Journal* 2003; 84: 2099—2111.

[ 5 ] Vezzi DW, Rheuben MB, Baer SM. Impact of Time-Dependent Change in Spine Shape on the Input/Output Properties of a dendritic Branch: A Computational Study. *J Neurophysiol* 2005; 93: 2073—2089.

[ 6 ] Cook SM, Durrahmad M, Baer SM. A Model of Activity-dependent Changes in Dendritic Spine Density and Spine Structure. *Mathematical Biosciences and Engineering* 2007; 4: 617—631.

(2009—10—29 收稿, 2009—12—03 修回)

(上接第 244 页)

[ 2 ] Atilla H, William E, Higgins GM. Three-dimensional Human Airway Segmentation Methods for Clinical Virtual Bronchoscopy. *Academic Radiology* 2002; 9(10): 1153—1167.

[ 3 ] 赵鹏, 冯焕清, 李传富, 等. 一种基于参数自适应的肺气道树分割方法. *北京生物医学工程*, 2009; 28(5): 454—457.

[ 4 ] Schöthler T, Lorenz C, Carlsen S, et al. Simultaneous segmentation and tree reconstruction of the airways for virtual bronchoscopy. *SPE Medical Imaging* 2002; 4684: 103—113.

[ 5 ] Cohen JD, Deschamps T. Segmentation of 3D tubular objects with adaptive front propagation and minimal tree extraction for 3D medical imaging. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 2007. DOI: 10.1080/10255840701328239.

[ 6 ] Chandrasekhar P, Zerhouni E, Mizner W. Segmentation of 3D pulmonary trees using mathematical morphology.

CHANDRASEKHAR P, SUPATI ET AL. <http://citeseerx.ist.psu.edu/view>

[ 7 ] Fetie, Preteux CJ. Pulmonary Airways: 3-D Reconstruction From Multislice CT and Clinical Investigation. *IEEE Trans on Medical Imaging* 2004; 23(11): 1353—1363.

[ 8 ] Preteux F. On a distance function approach for gray level mathematical morphology // Edvard Dougherty, ed. *Mathematical morphology in image processing*. New York: M. Dekker, 1993.

[ 9 ] Francoise P, Capdeieu A, Grenier P. Modeling segmentation and caliber estimation of bronchi in high resolution computerized tomography. *Journal of Electronic Imaging* 1999; 8(1): 35—46.

(2009—11—04 收稿, 2010—01—11 修回)