

基于电导模型综述

摘要:

自从 Hodgkin 和 Huxley 的开创性工作以来，生物神经元模型一直由跨膜电压变化和离子电导动力学组成。目前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。在 Hodgkin-Huxley 模型中，我们还讲述了非 Markov 幂律电压依赖性电导对动作电位和峰发放模式产生的影响。同时对复杂的 H-H 模型，也提供了一个适当的简化模型。本文试图对基于电导模型进行简单的综述

1、引言

神经系统中最基本的元素-神经元是高度结构化并且非常复杂的细胞。它们的基本组成和进程已经持续研究一个多世纪了,尽管仍有很多重要的细节还有待商定,不过已经获得了足够的理解去建立与他们观察到的行为密切一致的数学模型。基于电导模型是一个最简单的易兴奋细胞的生物物理表示,例如神经元,它的蛋白质分子离子通道由电导表示,脂质双分子层由电容器代替。基于电导模型是由 Hodgkin-Huxley 首先提出基于等效电路表示的细胞膜,这个模型表示兴奋细胞的最下生物物理解释:通过膜的电流时由膜电容充电 (I_c) 和离子通道离子的移动引起的。在最简化的版本中,基于电导模型表示由一个等电势房室表示的一个神经元,忽略了亚细胞房室之间的离子的运动,只表示细胞内外离子的运动,离子通道对特定离子是有选择作用的,例如 Na^+ 或 K^+ ,相应地,这些离子运动产生了电流 I_{Na} 或 I_K 。因此,总的膜电流 $I_m(t)$ 为电容电流和离子电流之和:

$$I_m(t) = I_c + I_{inoic} \quad (1)$$

其中 $I_c = C_m \frac{dV(t)}{dt}$ 。在 H-H 模型中,原始的电导模型为: $I_{inoic} = I_K + I_{Na} + I_L$ 。泄露电流 I_L 近似于细胞的被动特性,每个离子电流都与电导(电阻的倒数)和驱动力(电池)有关,这是由于细胞内和细胞外介质中离子浓度不同造成的。因此, $I_{inoic} = g_{Na}(V)[V(t) - V_{Na}] + g_K(V)[V(t) - V_K] + g_L(V)[V(t) - V_L]$ 。 (2)

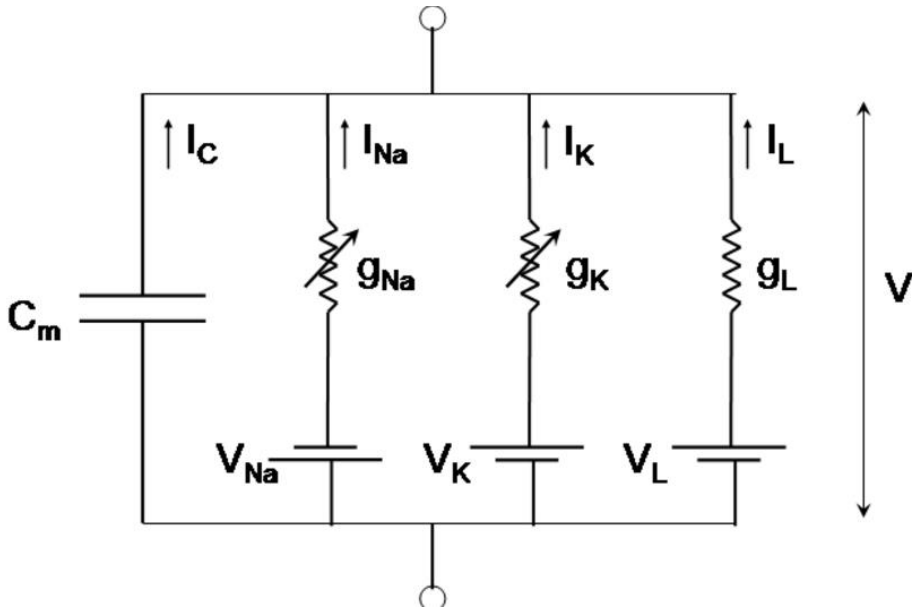


图 1.细胞膜的等价电路图表示。

这在图 1 中已经说明了。电压的依赖性或非恒定性(离子通道的 $g(1/\text{电阻})$)是通过一阶动力学描述的“激活”和“失活”门控变量来得到的。在图 1 的示意图中,它通过电阻上的一个箭头表示。由于离子类别 S 具有激活的门控变

量 a ，但是不具有失活变量，电流由 $g_s = \bar{g}_s \times a$ 确定，其中 a 由一阶动力学描述， \bar{g}_s 特定离子通道的最大电导。

根据上面理论描述，基于电导模型的标准方程变为：

$$C_m \frac{dV}{dt} = \sum_j g_j (V_j - V) + I_{ext} \quad (3)$$

其中 $g_j = \bar{g}_j a_j^x b_j^y$ ， $\frac{da}{dt} = \frac{[a_\infty(V) - a]}{\tau_a(V)}$ ， $\frac{db}{dt} = \frac{[b_\infty(V) - b]}{\tau_{ab}(V)}$ ，其中 V_j 为 Nernst 电位或电流 j 的反转电位， $|V_j - V|$ 称作为 j 的驱动力， I_{ext} 为可能存在的外部电流。 a ， b 是门控变量，分别取小整数次幂 x ， y ， a_∞ 和 b_∞ 为稳定状态的门控变量函数，形状通常为 S 型。 τ 为时间常量，它与电压相关。因此基于电导模型由一组常微分方程 (ODEs) 组成，它是由 Kirchoff 定律从电路表示中电流推导出来的。模型方程中微分方程的数量取决于不同离子通道的数量，这些离子通道用特定的激活和失活的门控变量来表示。电导不仅取决于跨膜电位 V ，还取决于不同离子的浓度，例如钙离子的浓度。基于电导模型中的参数是根据经验上拟合电压钳实验确定的，这个实验假设不同的电流可以通过药理学操作和电压钳协议完全分离。从模型公式中可以看出激活变量和失活变量可以取非整数次幂，这是由对数据的经验拟合决定的。由于仅仅从实验数据中得到基于电导模型的所有参数是不太现实的并且模型结构必然是生物细胞的简化，因此重要的是要考虑各种优化技术以帮助约束基于电导的模型要解决的问题。

总的来说，基于电导模型的基本假设为：

- 1、细胞膜的不同离子通道是相互独立的；
- 2、对于给定的离子通道类型，激活门控变量和失活门控变量是与电压相关的并且是相互独立的；
- 3、每个门控变量遵循一阶动力学；
- 4、模型的细胞房室是等电位的。

2、Hodgkin-Huxley 模型中的噪声

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重要的工作。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 [1-3]。目前不清楚在神经生理学的经典模型 (H-H) 动作电位 [7] 方程和相关的基于电导的模型中包括这种噪声源的选择是什么。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。对于有限 N ，通过 Gillespie 算法模拟 Markov 过程 [6,14-16]；在 N 趋于无穷极限下对于每种通道类型，诸如经典 H-H 方程等确定性方程是恢复的 [8-13]。由 Fox 和

Lu[8,17]提出的，他们将系统规模扩展应用于 H-H 模型的 Markov 链版本，推导出了随机微分方程(SDEs)的候选集。

[13,20,21]证明将通道噪声纳入 H-H 方程的精确方法最终以新方法和旧方法的形式出现。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。我们回顾的一个重点是统一的方法介绍，这些方法为通道噪声的 Markov 链模型提供最精确的近似值。这些方法的一个共同特点是在 H-H 方程中引入了噪声过程作为电导。

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。下面，我们讨论将通道噪声添加到这种类型的特定模型中[22,23]。

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。

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

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1 - x) - \beta_x x \quad \text{这里 } x = m, h, \text{ 或者 } n. \quad (5)$$

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单位的部分，聚集在整个细胞膜上。这些组分结合在术语 $m^3 h$ 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。

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。我们将使用三种方法，并将其如下分类(并举例说明经典的 H-H 方程)：

电流噪声：用下式代替 1 式

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

其中 $\xi_v(t)$ 为高斯白噪声过程。

亚基噪声：用下式代替 4 式

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1 - x) - \beta_x x + \xi_x(t), \quad \text{这里 } x = m, h, \text{ 或者 } n. \quad (5^*)$$

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 4 式

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

$$g_L(V - E_L) + I \quad (5^{**})$$

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 ⁺ 通道的部分打开	K ⁺ 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，以及它们与不存在噪声的确定性 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 4*所示。这里假设 $\xi_v(t)$ 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，通常是在突触输入的扩散近似值的背景下[24,25]。然而，在目前的背景下，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很有吸引力，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，另一个缺点是还没有确定噪声强度的有原则的方法。尽管如此，在某些情况下，电流噪声可以根据经验证明是合理的。例如，对于单个膜面积和恒定外加电流，Rowat 将 Markov 链模型产生的峰间间隔分布与 H-H 方程产生的带电流噪声的分布进行了比较，发现两者非常接近[5]。

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[3,9, 26]。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分数的方程中，如公式 5*中所示。此外，由于我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 。

由于影响膜电位的量为单个开放通道的分数，而变量 m 、 h 和 n 表示开放亚基的合计数。在通道数量趋于无穷情况下， m^3h 和 n^4 为开放通道的正确建模；但是在有限的情况下，这些量不一定能正确模拟开放通道细胞膜宽部分的波动。我们假设是所有通道都由单个亚基进行门控，那么开放亚基（噪声）部分与开放通

道（噪声）的部分相同。但在 H-H 模型中，每个通道有四个子单元门，我们将 m 、 h 和 n 组成 m^3h 和 n^4 忽略了每个离子通道是由特定的亚基包组成。通道中特定的亚基决定通道的状态，而不是细胞膜所有亚基的平均值决定。因此，不同构型的单个通道的随机跃迁产生的统计数据与合计的亚基变量随机跃迁所预测的不同，这就产生了定量的误差。

通过应用系统规模扩张的亚基的数量, Fox 和 Lu 得出了描述 Langevi 亚基动力学方程, 精确的方程形式 5*, 在噪音方面 $\xi_x(V, t)$ ($x = m, h, \text{ or } n$) 与协方差函数是高斯过程, $\delta(\cdot)$ 是 Dirac δ 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。

$$E[\xi_x(t), \xi_x(t')] = \frac{\alpha_x(1-x) + \beta_x x}{N} \delta(t - t') \quad (6)$$

虽然亚基噪声方法并不是非常严谨的，且必须通过验证，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，这种近似的不准确性也会持续存在[18,19]。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[19,27], 低发射率[4](相当于较长的平均峰间间隔[18]), 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，并且以较高的速率[4]传输信息。

电导噪声

由于开放通道控制离子电流，我们可以将波动直接归入开放通道部分之中。这意味着开放通道的 Na^+ 和 K^+ 通道的平均分数由 m^3h 和 n^4 确定。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公式 5**, 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，并具有理想的通道噪声导致离子电导的波动的生物物理解释。

现在我们将三种通道噪声模型[8,13,20]通过简单的计算，统一至电导噪声的框架之中。

基于电压钳位的电导噪声模型

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 方程中熟悉的术语给定: 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，这些过程加到电压相关的 m^3h 和 n^4 的平衡值上。

例如, [20]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:

$$d\zeta_i(V, t) = -\frac{\zeta_i(V, t)}{\tau_i(V)} dt + \sigma_i(V) dW_i(t) \quad (7)$$

关于时间尺度 $\tau_i(V)$ 和噪声振幅 $\sigma_i(V)$ [20]。[13]中的准平稳通道模型在电压钳中产生等效的高斯过程。在[13]中两种方法的区别在于所有 OU 进程共享一个噪声过程:方程 7 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。

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动力学。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前亚基模型, 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 5**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。最感兴趣的状态是传导状态, 其中所有亚基都是开放的。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:

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} y_0 (V - E_{Na}) - \bar{g}_K x_0 (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I \quad (8)$$

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。我们省略的系统尺寸展开的细节, 可以在[8,17]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:

$$dy = A_{Na}(V) y dt + S_{Na}(V, y) dW_{Na}(t) \quad (9)$$

$$dx = A_K(V) x dt + S_K(V, x) dW_K(t) \quad (10)$$

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^+ 通道的过渡矩阵相同[8,11,13]。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。

综上所述，Fox 和 Lu[8]推导的高维 SDEs 并没有改变 H-H 方程的确定性结构。它们的唯一目的是形成开放通道的各个分量的波动。这种方法的一个重要优点是，它能描述在电压钳之外同样有效的通道波动。

H-H 方程的随机版本:模拟

我们将在图 2 和图 3 中对 Markov 链模型与电流噪声模型[5]、电压钳位电导噪声模型[13,20]、Fox 和 Lu 的系统尺寸导出的电导模型[13,21]进行了比较，展示这些方法的关键差异结果。所有的模拟都使用 H-H 方程[7]的标准参数值。电压钳位电导噪声模型定义在[20]中。在所有的模拟中，我们采用 Eulermaruyama 方法中 0.01 ms 时间步长求解相关微分方程[28]，并使用 gillespie 型算法确定了 Markov 链中的离子通道动力学[14,16]。为了生成高斯伪随机数，我们用 Mersenne Twister 算法[29]生成均匀伪随机数，然后用 Box-Muller 方法[30]进行变换。

首先我们将比较开放通道分数的时间变化分布。假设所有通道都是独立的，开放通道的数量应该是服从二项分布。电压轨迹如预测的一致，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 5 的确定性亚基方程的解给出：

$$E[\text{Fraction Open } Na^+ \text{ channels}] = m^3 h \quad (11)$$

$$E[\text{Fraction Open } K^+ \text{ channels}] = n^4 \quad (12)$$

$$\text{Var}[\text{Fraction Open } Na^+ \text{ channels}] = \frac{m^3 h(1-m^3 h)}{N_{Na}} \quad (13)$$

$$\text{Var}[\text{Fraction Open } K^+ \text{ channels}] = \frac{n^4(1-n^4)}{N_K} \quad (14)$$

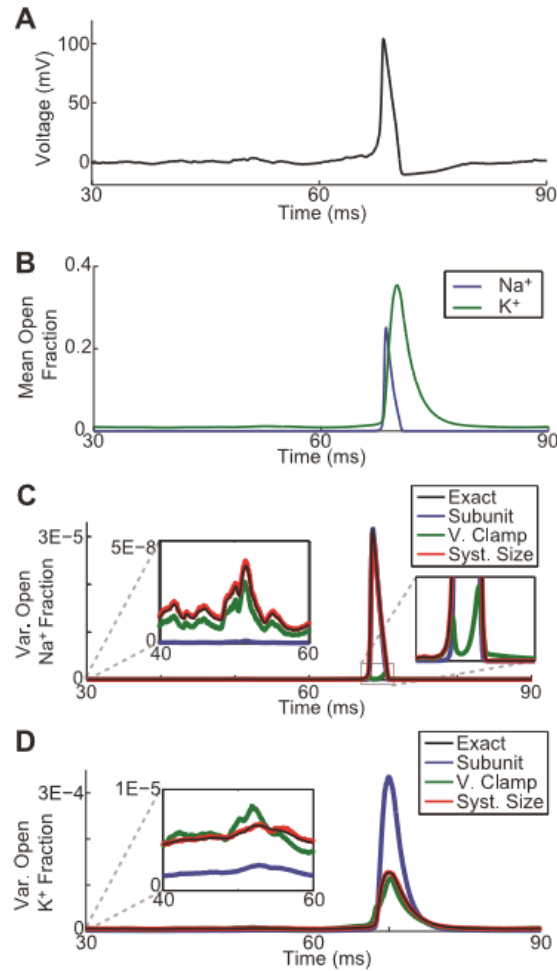


图 2.固定电压轨迹下通道噪声的响应分析。(A)在无电流输入的 Markov 链模型下， $6000Na^+$ 通道和 $1800K^+$ 通道的电压迹。动力学的特点是亚阈周期延长，然后在 70 ms 时出现自发的通道噪声诱导峰发放。(B)根据方程式 11 和 12 计算的 (A) 中所示电压迹的开放 Na^+ 和 K^+ 通道分数的平均值。(C)开放的 Na^+ 通道分数的方差。(D) 开放 K^+ 通道分数的方差。(C) 和 (D) 中的左插页显示放大视图期间的峰发放。右插入(C)显示放大视图期间的峰发放。对于 (C) 和 (D)，从公式 13 和公式 14 中计算出准确的方差(黑色)，并从 5000 次对通道噪声模型的重复模拟中估计出所有其他方差。

开放通道分数方差的结果如图 2 (C) 和 2 (D) 所示，说明了一个不同的情况。根据方程式 13 计算开放 Na^+ 通道分数的方差，并在图 2 (C) 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 2 (C) 的右插图)。这说明了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 $\sim 70\text{ ms}$ (右插图) 时峰发放期间的方差。

图 2 (D) 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。

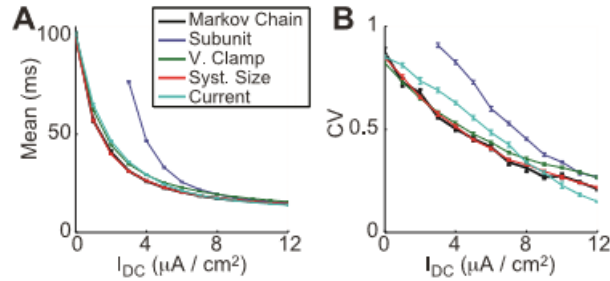


图 3. 直流输入的 ISI 统计。(A) 膜面积 $100\mu\text{m}^2$ (6000Na^+ 和 1800K^+ 通道) 的 ISIs 平均值。(B) 与(A)膜面积相同的 ISIs 方差系数。使用 500 个峰发放来估计平均值和方差, 误差线表示除 Markov 链模型外的所有模型的 10 次重复测量的平均值的标准误差, 其中仅使用了 4 次重复测量。

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 3 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)。我们展示了不同数量的恒流输入 (x 轴) 和 $100\mu\text{m}^2$ 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 $100\mu\text{m}^2$ 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 3A 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。比较图 3 (B) 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[13,21]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。

在经典的 Hodgkin-Huxley 公式中

由于 H-H 模型的在计算神经科学领域是一块试金石, 我们主要讨论 H-H 方程上关于通道噪声的影响和建模研究。我们考虑了 Na^+ 通道动力学[31]和 K^+ 通道动力学[32]的变化后的模型。该模型对 Hodgkin 和 Huxley 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[32,33]。这个模型的细节可以在[32]中找到。

图 4 说明了经典 H-H 方程(图 4 (A)) 的动力学方案与修正模型(图 4 (B)) 的区别。如果通道处于图 4 (A) 中的 (3,1) 状态, 并且处于图 4 (B) 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[31]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。

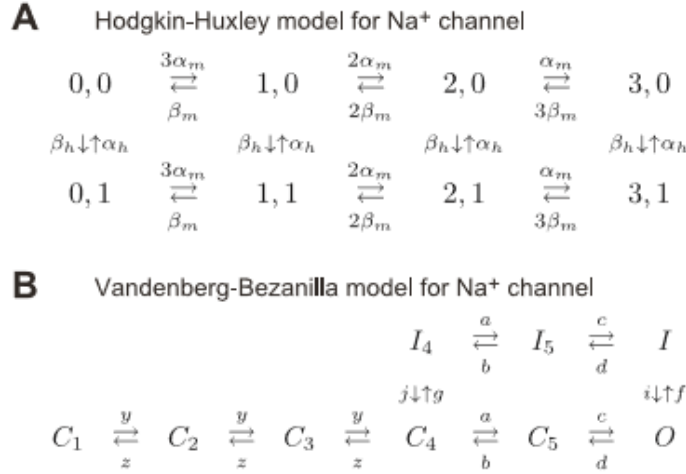


图 4. 鱿鱼巨轴突 Na⁺通道的 Markov 链动力学模型。(A) Na 通道经典 H-H 模型的动力学方案。(B) Na 通道 Vandenberg 和 Bezanilla 模型的动力学方案。箭头标记了电压函数的转换速率，详细信息请参见[20]和[41]。开放状态是右下角的状态:(3,1)在(A)中，O 在(B)中。

在图 5 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 $10\mu Acm^{-2}$ 。数值方法类似于上述 [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 5(A)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 的系统尺寸方法，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 5(B)所示，开放的 Na⁺通道的方差如图 5(C)所示，开放的 K⁺通道的方差如图 5(D)所示。所有统计数据都是通过使用与输入相同的电压迹(图 5(B))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。

为了研究这些差异是否影响峰发放产生的时间，[34]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。图 5(E)所示为每 500 次峰发放和 0.15 ms 的箱型大小的 10 个柱状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 的系统大小近似(红线)获得的 SDE 模型对产生早期尖峰(52 ms 之前)和晚期尖峰(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。

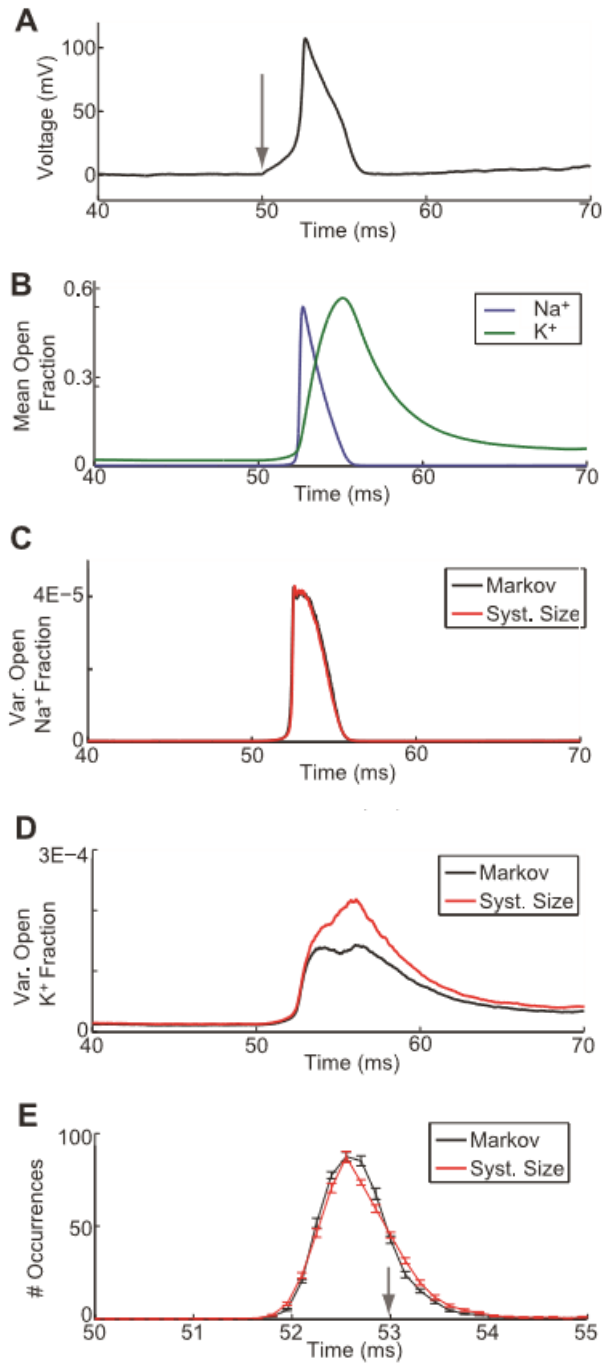


图 5.修正的通道噪声模型对电流阶跃增大的响应分析。(A) 从带有 $6000Na^+$ 通道和 $1800K^+$ 通道的 Markov 链模型中获得的电压轨迹。输入电流在 50 ms 时从 0 增加到 $10\mu\text{A cm}^{-2}$ ，刺激的开始时间用灰色箭头标记。(B) (A) 中所示电压轨迹的开放的 Na^+ 和 K^+ 通道的平均分数。(C) 基于 Markov 链和系统尺寸的电导噪声模型的开放 Na^+ 通道分数的方差。(D) 基于 Markov 链和系统尺寸的电导噪声模型的开放 K^+ 通道分数的方差。通过对通道噪声模型的 5000 次重复模拟估计出平均值和方差。(E) 响应上述电流阶跃增加的峰发放时间柱方图。实线表示从每个峰发放时间 500 次计算得到的 10 个直方图的平均值，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。

从上面的比较中可以看出，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。但是开拓了一个新的方向：我们可以用类似的方法去运用于易兴奋细胞其他离子通道的近似 Markov 链模型。

3、Hodgkin-Huxley 模型中膜电导的幂率动力学

大多数基于电导的神经元模型假设膜电压和电导遵循 Markov 过程[1,2]。因此门控变量下一个时间点的值取决于当前状态。单个通道的闭合态分布[4,5]，单个电导失活后的恢复时间[6,7]，以及[8]在较长时间内产生的峰发放模式都表现出与历史有关。如果电导对电压钳位指令的响应遵循 Markov 动力学，那么电导的时间自适应就用指数函数来描述。相反，如果电导的自适应依赖于历史，那么它的响应通常用幂律来描述。

实现历史依赖性幂律动力学的自然数学工具是分数阶微分方程[18]。对于适应缓慢的过程，分数导数 (η) 的阶数小于 1。分数阶的值对应于建模过程的幂律指数。我们最近引入了分数泄漏积分-放电模型(LIF)[14]，我们用它来复制适应皮层神经元的放电速率活动。

在这里，我们研究了在峰发放活动的生物物理模型和 Hodgkin-Huxley 模型中幂律行为传导的影响。我们系统地修改了钾(n)和钠(m 和 h)电导的门控变量的动力学，以生成与幂律历史相关的活性。[34]结果表明，在不同的激活/失活变量中，随着分数阶的变化，在不断的刺激下会出现一系列的峰发放行为。在 n 门控的情况下，神经元表现出峰发放响应的减弱和亚阈值振荡的出现。而 h 门控的幂律行为导致了簇发放行为和伪平台电位。

建模方法

现在我们就对上面两种门控进行 n 和 h 建模，将方程 5 变为：

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x \quad (2)$$

其中 $x = [n, m, h]$ 函数 α 为正向速率， β 为反向速率。门控变量 n 和 m 被称为激活变量，而 h 是失活变量。 n, m 和 h 的函数形式为[1]：

$$\alpha_n(V) = \frac{0.1 - 0.01(V - V_0)}{e^{1 - 0.1(V + V_0)} - 1} \quad (3)$$

$$\beta_n(V) = 0.125e^{-(V - V_0)/80} \quad (4)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{2.5 - 0.1(V - V_0)}{e^{2.5 - 0.1(V + V_0)} - 1} \quad (5)$$

$$\beta_m(V) = 4e^{-(V - V_0)/18} \quad (6)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-(V - V_0)/20} \quad (7)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{1 + e^{(3 - 0.1(V - V_0))}} \quad (8)$$

在这个研究中，我们系统地研究了对每个门控变量的分数动力学的实施在 Hodgkin-Huxley 模型的峰发放活动的影响：

$$\frac{d^\eta x}{dt^\eta} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x \quad (9)$$

其中使用了 Caputo 定义[21]分数导数的 $\eta < 1$ ；

$$\frac{d^\eta f}{dt^\eta} = \frac{1}{\Gamma(1-\eta)} \int_0^t \frac{f'(t)}{(t-u)^\eta} du \quad (10)$$

其中 Γ 是伽马函数。分数阶导数值是将函数的活动与所有过去的活动进行积分的结果，这些活动由遵循幂律的函数进行加权。过去的加权值称为记忆轨迹。相对于一阶导数，分数阶导数提供了所有过去活动的信息。我们用 L1 格式[22]对分数阶导数进行数值积分，

$$\frac{d^\eta x(t_N)}{dt^\eta} \approx \frac{(dt)^{-\eta}}{\Gamma(2-\eta)} [\sum_{k=0}^{N-1} [x(t_{k+1}) - x(t_k)][(N-k)^{1-\eta} - (N-1-k)^{1-\eta}]] \quad (11)$$

其中 $0 < \eta \leq 1, t_k = kdt, N = t_N/dt$, 和 $dt = 0.001$ ms。通过将这个方程和门控动力学方程结合起来求出 t_N 时刻 x 的值就得到了对函数积分的方程

$$x(t_N) \approx dt^\eta \Gamma(2-\eta) [\alpha_x(V, t_{N-1})(1 - x(t_{N-1})) - \beta_x(V, t_{N-1})x(t_{N-1})] + x(t_{N-1}) - [\sum_{k=0}^{N-2} [x(t_{k+1}) - x(t_k)][(N-k)^{1-\eta} - (N-1-k)^{1-\eta}]] \quad (12)$$

其中，同样， $x = [n, m, h]$ 。方程右边的前两个分量是经典微分方程的解。方程的最后一个部分是记忆轨迹。记忆轨迹为：

$$-[\sum_{k=0}^{N-2} [x(t_{k+1}) - x(t_k)][(N-k)^{1-\eta} - (N-1-k)^{1-\eta}]] \quad (13)$$

这些模拟使用的参数值、理论证明和算法在[34]可以找到。

单个门控变量的幂率行为

首先单个门控变量进行模拟，模拟包括在电压 $V = 0$ 下 20 至 30 ms 的时间段，然后目标电压持续 100ms，目标电压在-100 至 120 mV 之间变化。对于输入给定的电压值，我们将 η 从 0.2 变为 1.0。 n 门控的数值解与解析解的平均均方误差(m.s.e)为 8.2×10^{-7} ， m 门控为 2.7×10^{-4} ， h 门控为 9.2×10^{-7} 。模拟发现，对于幂律 m 门控，即使使用的时间间隔小于 10^{-5} ms，数值 $\eta \leq 0.2$ 的模拟是不稳定的。

模拟结果如下图所示，它利用瞬时的长项反应函数量化了幂率动力学对每个门控的影响[34]。对于 $\eta = 1$ ， n 、 m 和 h 门控再现了经典 Hodgkin-Huxley 的 S 形函数(图 6(B))。然而，随着 η 值的减小， n 和 h 门控拐点处的坡度变浅，但不适用于 m 门控(图 6(B)中的箭头)。因此，幂律动力学影响 n 门控和 h 门控的长期响应，而对 m 门控的快速激活影响不大。

由于幂率过程中系统的时间相应不能用时间常数来表示，因此，对每个幂率门控的时间相应使用了双指数过程，时间窗口可达 100ms[34]。对于 n 门控和 h 门控，当 η 减小时，快速时间常数加速，而慢速时间常数减慢，与幂律动力学一致。

相比之下，分数阶导数对 m 门控的影响符合一个指数过程，该过程随 η 值的降低而减小。这表明快速 m 门控动力学只在很短的时间内受到影响。

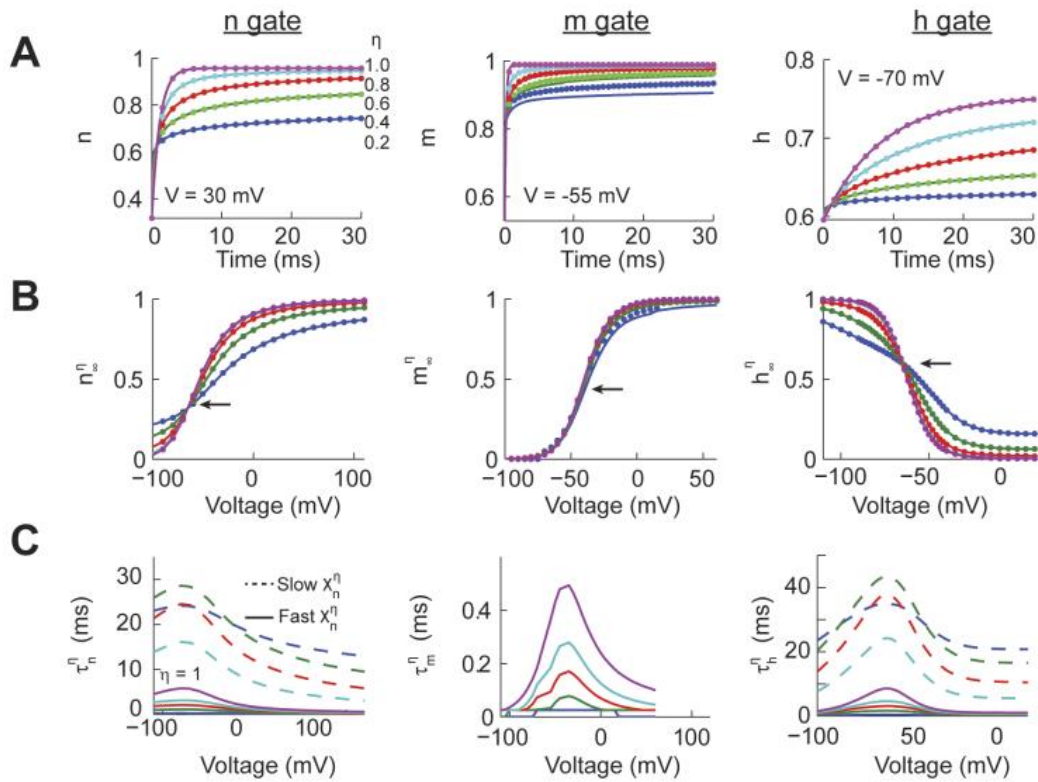


图 6. 单个 Hodgkin-Huxley 门控变量的幂律动力学。(A) 单个门控变量 n , m 和 h 的响应，使用相同电压指令 (n 为 30mV, m 为 55mV, h 为 70mV) 的分析 (固体) 和数值 (点) 解，伴随不同的分数阶导数值(η)。(B) 单个门控 (x_{∞}^{η} , $x = m, n$ 或 h) 对分析和数值解的所有电压和 η 值的长期响应。箭头指向 s 形曲线的拐点。对于 $m_{\infty}^{0.2}$ ，一些数值解是不稳定的。(C) 对于 n 和 h 门控，我们对所有 η 值的电压指令的时间响应采用双指数过程，从而产生快速和缓慢的时间常数 (τ_x^{η} , $x = m, n$ 或 h)。我们在 m 门控上拟合了一个单一时间常数。

幂率门控变量对单动作电位的影响

作为 η 函数的每个门控变量的动力学曲线的形状不能预测完整的 Hodgkin-Huxley 模型是否能产生峰发放。我们可以在[34]找到对它的研究，方法是利用完成的 H-H 模型，其中一个门控变量用分数动力学控制，其他两个保持正常；出入一个恒定的电流跃迁，从 1 到 24 nA，持续 500ms。模拟结果为对每一个幂率的门控变量，所有的 η 值，都会产生动作电位。总的来说，这个分析表明，各个门控变量的分数阶动力学导致动作电位的产生。取决于被修改的门控，动作电位的电流阈值相对于经典的 Hodgkin-Huxley 模型而变化。

电流阈值产生的动作电位也进行了相平面研究[34]，在 n 门控采用幂律动力学的情况下，动作电位的整体轨迹保持不变，最大的变化是复极化相位(图 7C, n

门控)。当 m 门控具有幂律动态时的类似分析表明,动作电位的速度随着 η [30,31]的增加而增加(图7C, m 门控)。与 n 门控类似,幂律动力学对 h 门控的影响影响了动作电位的复极化阶段(图7C, h 门控)。分析表明,当 n 具有幂律动力学时,电压阈值增加到2.14mV。相反,当幂律动力学在 m 门控中时,阈值降低1.68mV。正如其动力学特性所预期的那样, h 门控中的幂律动力学对电压阈值没有影响(图7D)。单动作电位的整体分析表明,可以生成具有广范围的 η 值的峰发放。每当产生动作电位时,振幅类似于经典的H-H模型。

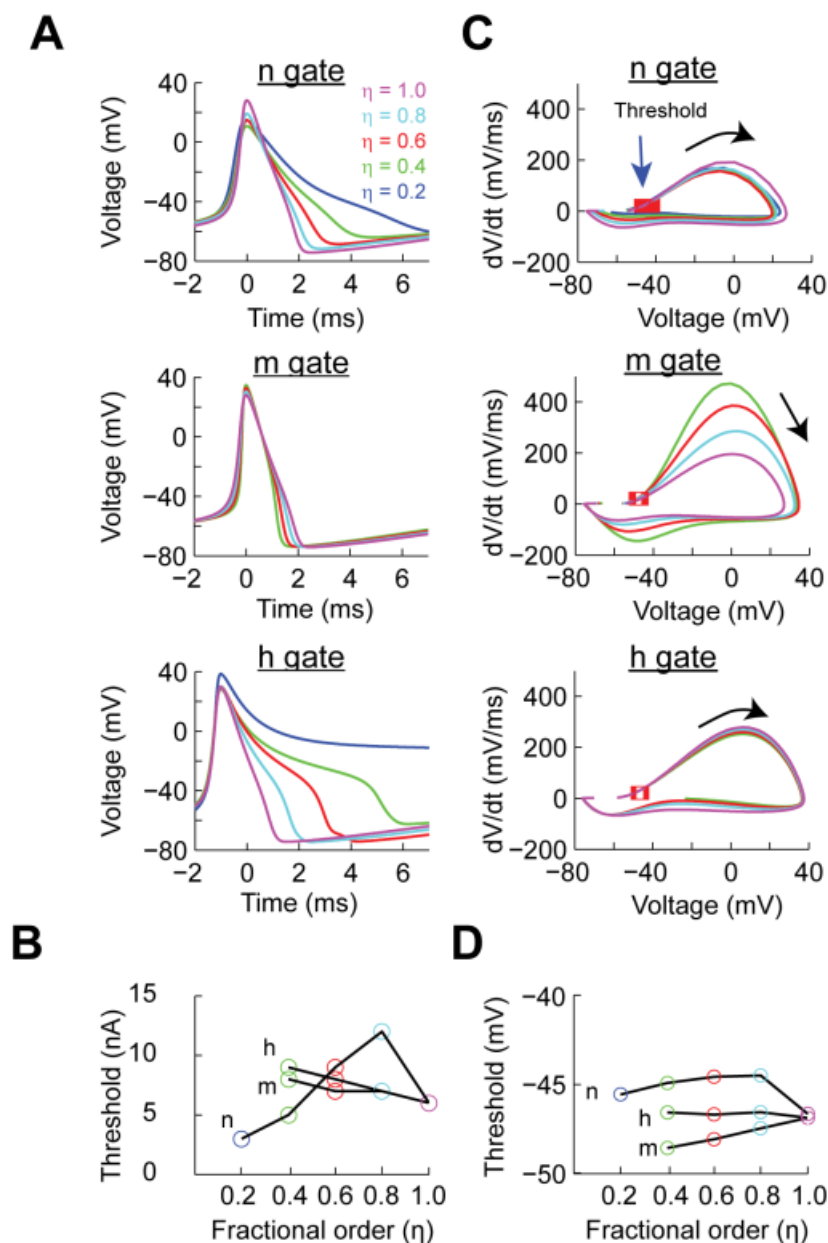


图7所示.Hodgkin-Huxley 门控变量的幂律行为对动作电位形状和性质的影响。(A)用最小输入电流产生的动作电位形状作为各个门控的分数导数(η)的阶数的函数。(B)作为输入电流和 η 的函数的动作电位电流阈值。(C)作为 η 的函数,在最小输入电流下产生的动作电

位的相位图。红色正方形表示阈值检测的交叉 ($dv/dt > 20\text{mV/ms}$)。(D) 根据 C 中的相图计算的电压阈值。

幂率门控变量对持续峰发放活动的影响

分析了幂率动力学对单个门控变量的影响之后,同时也可以对这个过程中的峰发放模式。因此可以将时间周期调控到 1500ms 至 3000ms。对于不同的 η 和电流组合,模型显示了多个峰发放模式。对于 $\eta = 1.0$,该模型产生典型的重复峰发放模式,具有 84Hz 的恒定放电速率(图 8A)。对于 $\eta = 0.8$ 的值,峰发放的数量减少了近一半并且导致平均放电率为 43Hz。然而,峰发放模式从重复到增加的峰发放间隔转变(图 8B)。对于 $\eta = 0.6$,放电速率下降到 13Hz,每个峰发放之间具有亚阈值振荡(图 8C)。进一步减小到 $\eta = 0.4$ 也显示亚阈值振荡和增加的峰发放间隔,平均放电速率为 28Hz(图 8D)。

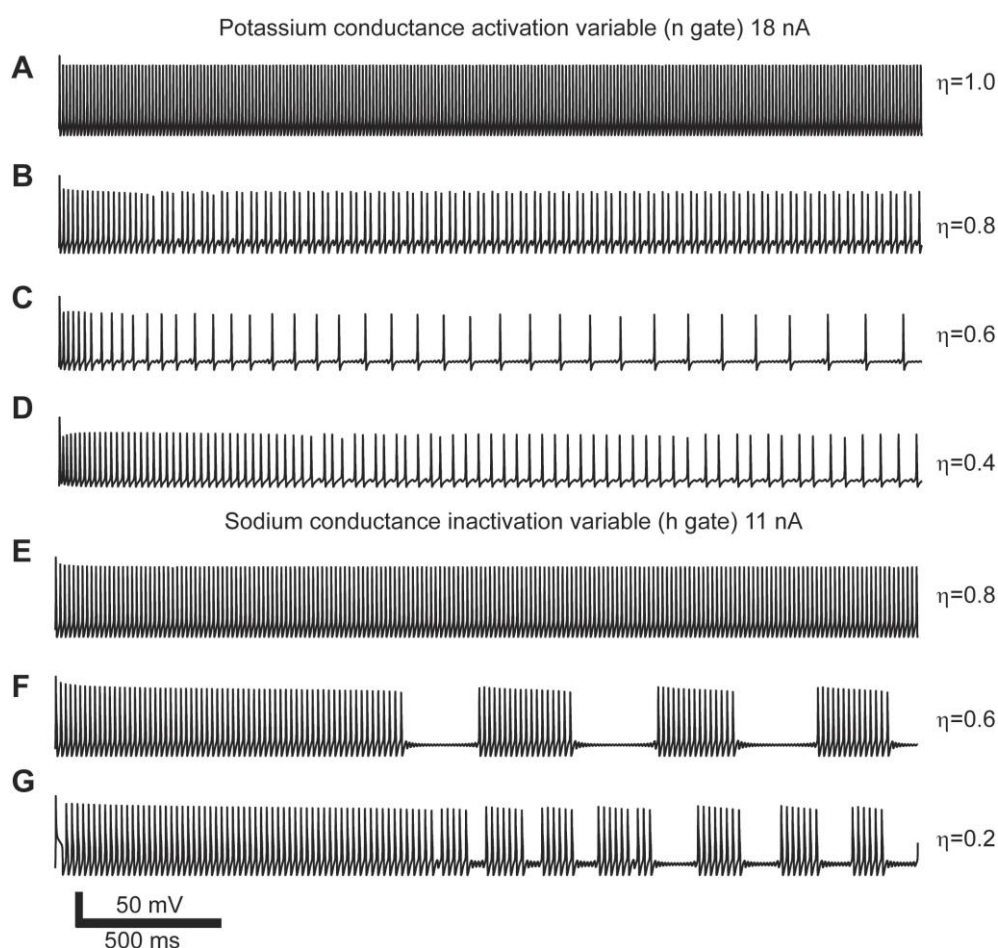


图 8.响应恒定电流输入的幂律电导引起的动作电位峰发放模式。(A-D) 幂律行为 n 门控产生的峰发放模式。(E-G)幂律行为 h 门控产生的峰发放模式。每一组具有相同的输入电流和改变所述分数阶导数 (η) 的阶数进行模拟。

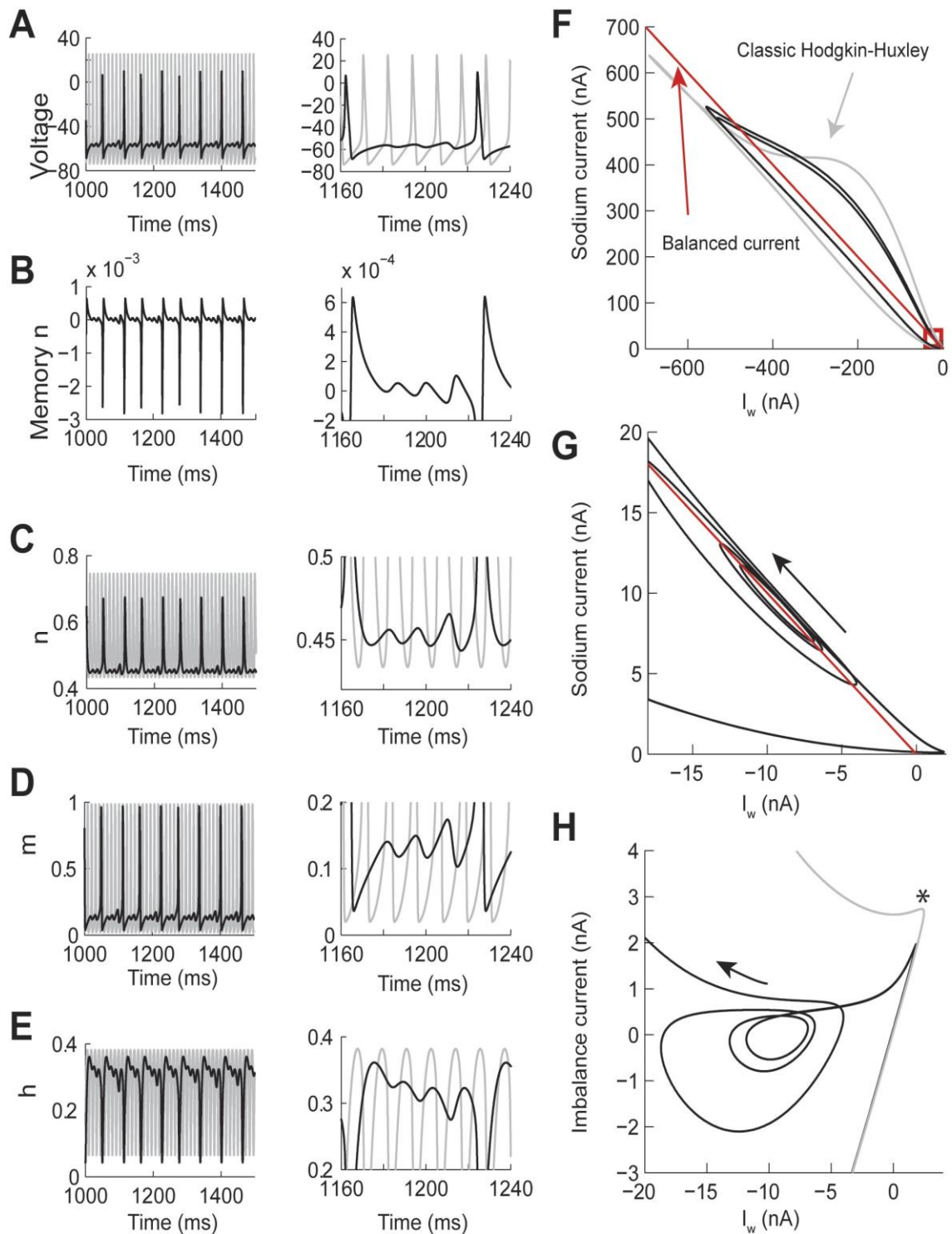


图 9.具有幂律 n 门控的 Hodgkin-Huxley 模型中记忆轨迹对混合模式振荡的贡献。幂律动力学应用阶数 $\eta = 0.7$ 和恒定输入电流 $I = 23\text{nA}$ 的分数导数。(A-E) 电压, 记忆轨迹和门控值的长(左)和短(右)时间窗口的示例。灰线是相同的模拟, $\eta = 1.0$ 。(F-H) 相同响应的相平面分析。(F) 钠 (I_{Na}) 对 ($I_w = \text{钾} + \text{泄漏} + \text{输入电流}$) 的相图。红线表示平衡电流, 红色方框表示存在吸引子。(G) 放大 F 中的吸引子。(H) 与 G 中的数据相同, 但绘制不平衡电流 ($I_{Na} + I_w$) 与 I_w 的关系。*表示 I_w 开始补偿 I_{Na} 的位置。

总的来说，由 Wondimu 等人的研究显示，幂率动力学增加了峰发放活动的多样性，峰发放从强直的峰发放变化到混合震荡模式和簇发放。

由幂律门控动力学引起的吸引子产生峰发放多样性

分数导数(方程 12)可以描述为对计算门控的值的负反馈机制，在时间 t 处，门控的值等于差分方程的正常积分加上称为记忆轨迹的因子（方程 13）。Wondimu 将门控的幂率动力学整合至 H-H 方程中，记忆轨迹在门控活性和动作电位产生之间齐了平衡作用。

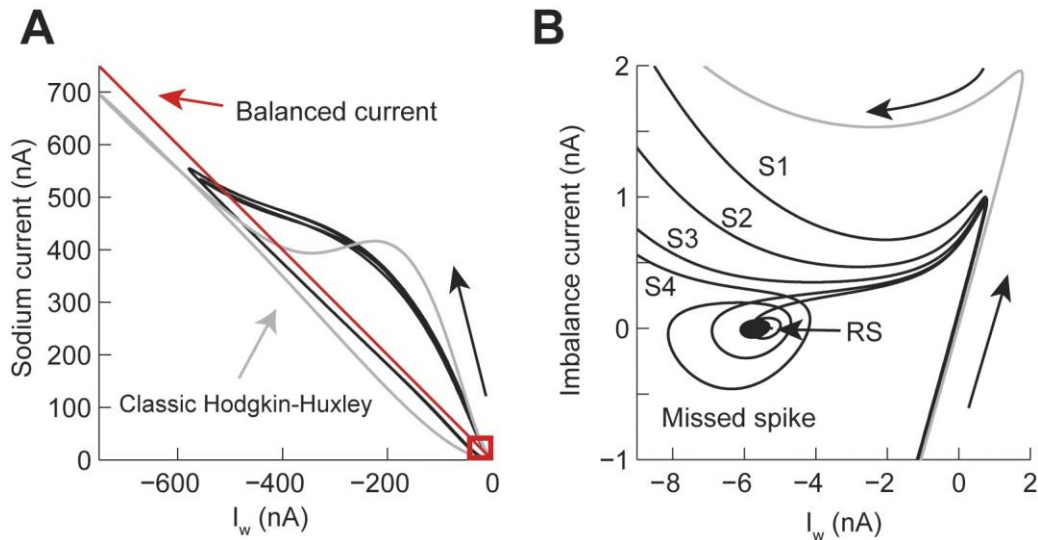


图 10.瞬态峰发放模式的相平面分析。(A)幂律（黑色）和经典（灰色）霍奇金 - 赫胥黎模型的电流轨迹的比较。幂律模型具有 $\eta = 0.4$ 的分数阶导数和输入电流 $I = 8nA$ 。红色框表示吸引子的区域。(B)A 中吸引子的相平面。S1 至 S4 表示峰发放，RS 表示静止状态。

研究发现，当电流输入为恒定值时，亚阈值震荡不仅是一个未达到经典模型动作电位阈值的过程，而且会影响潜在的发电率和峰发放形状（图 9A，右图）。同时动作电位对门控活性具有一定的作用：当去极化时，对门控活性为负反馈而复极化时为正反馈（图 9B）。由于负反馈效应导致了 n 值的峰值小于 H-H 模型中的峰值（图 9C）。在图 9 中利用电流的相平面，可以充分理解钾电流与钠电流的动态关系（图 9F-9H），图中， I_w =钾+泄漏+输入电流的值（图 9F，黑线）和钠电流为 I_{Na} ，与经典的 H-H 模型（图 9，灰线）进行了比较，同时绘制了 I_{Na} 和 I_w 之间的平衡电流（图 9F，红线）作为参考。如图所示，红线上方的轨迹线易产生动作电位，下方的轨迹线表明复极化电流比 I_{Na} 强。

同时也对相位峰发放（PS）进行了类似的分析(如图 10 所示)。MMO 和 PS 模式的吸引子非常相似。在这两种情况下，通过钾电流更快地补偿 I_{Na} 来抑制新动作电位的产生，这与由于幂率动力学引起的时间常数的加速一致。

根据输入电流与 η 值的组合，h 门控的幂率动力学产生了不同的峰发放模式，方波簇发放与假平台簇发放。第一种类似于垂体细胞动作电位，第二种类似于心

肌细胞的动作电位。同时，幂率动力学对不同的门控变量也有不同的影响：记忆轨迹对 h 门控活性的影响是减缓其响应。 n 门控的最大值高于经典模型，其中 m 门控不受影响。当记忆轨迹的影响从 h 门控的动力学中消失时，系统可以再次产生一系列动作电位。[34]。

总的来说，记忆轨迹的负反馈对 Hodgkin-Huxley 模型的每个门控变量的影响导致出现了平衡去极化和复极电流的时间吸引子；膜电导的幂率动力学增加了峰发放的多样性。

4、基于电导模型的简化

早期，Thomas B. Kepler 等人还对基于电导模型进行了一个简化，简化为只有简单的类似漫画模型，但是能够保留模型对参数的直接关系。他们提供了两种方法，变量改变和扰动分析。它提供了具有较少微分方程的原始系统的幂级数近似，有两种技巧，其中一种是通过结合膜电位去形成一个单一变量来消除快速变量；第二种就是在相似的时间间隔内具有相似影响的变量的组合。

等效电位

描述等电位兴奋性神经膜的动力系统通常由两部分组成。第一个是表示电流守恒的微分方程：

$$C \frac{dV}{dt} + I(V, \{x_i\}) = I_{external}(t);$$

其中 V 为膜电压， C 为膜电容， $I(V, \{x_i\})$ 为总的离子电流，表达成电压 V 和门控变量 x 的函数。描述这些门控变量的动力学的方程组中的每个成员都具有这种形式：

$\frac{dx_i}{dt} = k_i(V)[\bar{x}_i(V) - x_i]$ ；这些形式提供了系统描述的平衡。以 H-H 系统为例，门控变量为钠活化变量 m 、钠失活变量 h 、钾活化变量 n 。在这个系统中，电流 $I(V, m, h, n)$ 的形式为：

$$I(V, m, h, n) = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + g_{Leak} (V - E_{Leak});$$

其中 $\bar{g}_{carrier}$ 为载体的最大电导， $E_{carrier}$ 为它的反转电位。为了简化，将不同的变量组合在一起，有助于使它们在维度上等价。

扰动系列

一般情况下，等效电位将会自然地分成两组或两组以上，其中一组包含真正的膜电位 V 。我们假设只有另外一组等效电位，但这只是为了便利性，因为在特定的组中的操作不会干扰。假设第一组包括 N_1 个变量第二组包含 N_2 个变量。我们利用希腊指标 μ, ν 等来区分这两组，对于第一组它的值为 0 到 $N_1 - 1$ ，第二组使用拉丁字母 i, j ，它的值从 N_1 到 $N_1 + N_2$ 。为了方便我们把 V 称作 V_0 。在每个组中，我们做一个变化：我们将该组所有电位的加权平均值作为新的等价电位；每个成

员与其平均值之间的差异。这个变化用公式表达为： $\varphi = \sum_{\mu} \alpha_{\mu} v_{\mu}$, $\psi = \sum_i \alpha_i v_i$ 与 $v_{\mu} = \varphi + \delta_{\mu}$, $v_i = \psi + \delta_i$ 。我们分别将 α_{μ} 与 α_i 的和限制为 1，将乘积 $\alpha_{\mu} v_{\mu}$ 与 $\alpha_i v_i$ 的和变为 0。此外 α_{μ} 和 α_i 的值为正值。这样我们就会得到：

$$\begin{aligned} \frac{d\psi}{dt} &= \sum_i \alpha_i f_i(\varphi, \psi) + \delta_0 \sum_i \alpha_i \frac{\partial f_i}{\partial v_0} + \sum_i \delta_i \alpha_i \frac{\partial f_i}{\partial v_i} + O(\delta^2) \\ C \frac{d\varphi}{dt} + \alpha_0 F(\varphi, \psi) + \alpha_0 \sum_i \delta_i \frac{\partial F}{\partial v_i} + \delta_0 \left(\alpha_0 \frac{\partial F}{\partial v_0} - C \sum_{\mu \neq 0} \alpha_{\mu} k_{\mu} \right) \\ &+ \sum_{\mu \neq 0} \delta_{\mu} \left(\alpha_0 \frac{\partial F}{\partial v_{\mu}} + C \alpha_{\mu} k_{\mu} \right) + O(\delta^2) = \alpha_0 I_{external}(T) \end{aligned}$$

事实上，基于电导模型是非常复杂和令人费解的，特别是它需要大量的动态变量来描述。[35]提供了一种降低模型复杂度的系统方法。这种方法使用严格的局部标准，保证了模型的分叉结构。它对 H-H 模型的简化是有效的，同样可以对其他复杂的基于电导的神经元模型起作用。

5、总结

基于电导神经元模型具有丰富的动力学性质，但是由于其复杂性，不利于大规模集成，在神经网络中的表现不够优秀。因此它具有一定的局限性。不过在模拟生物物理上的真实神经元具有非常高的相似性，因此可以利用电导模型在参数上的变化模拟分析各种生理上出现的疾病与成因；或者对其形式进行改变研究其动力学性质。

参考文献

1. Sakmann B, Neher E (1995) Single-channel recording. New York: Plenum Press.
2. White JA, Rubinstein JT, Kay AR (2000) Channel noise in neurons. Trends Neurosci 23: 131–137.
3. Hille B (2001) Ion channels of excitable membranes. 3rd edition. Sunderland(MA): Sinauer Associates.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current, its application to conduction, excitation in nerve. *J Physiol* 117: 500–544.
8. 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.
9. Dayan P, Abbott LF (2001) Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems. *Computational Neuroscience*. London: MIT Press.
10. 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.
11. Keener JP (2009) Invariant manifold reductions for Markovian ion channel dynamics. *J Math Biol* 58: 447–457.
12. Pakdaman K, Thieullen M, Wainrib G (2010) Fluid limit theorems for stochastic hybrid systems with application to neuron models. *Adv Appl Probab* 42: 761–794.
13. 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.
14. Gillespie DT (1977) Exact stochastic simulation of coupled chemical-reactions. *J Phys Chem* 81: 2340–2361.
15. Skaugen E, Walløe L (1979) Firing behaviour in a stochastic nerve model based upon the Hodgkin-Huxley equations. *Acta Physiol Scand* 107: 343–363.
16. Chow CC, White JA (1996) Spontaneous action potentials due to channel fluctuations. *Biophys J* 71: 3013–3021.
17. Fox RF (1997) Stochastic versions of the Hodgkin-Huxley equations. *Biophys J* 72: 2068–2074.
18. 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.
19. Bruce IC (2009) Evaluation of stochastic differential equation approximation of ion channel gating models. *Ann Biomed Eng* 37: 824–838.
20. Linaro D, Storage 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.

21. 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.
22. 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.
23. Clay JR (1998) Excitability of the squid giant axon revisited. *J Neurophysiol* 80: 903–913.
24. Gerstein GL, Mandelbrot B (1964) Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophys J* 81: 41–68.
25. 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.
26. Johnston D, Wu SM (1995) *Foundations of cellular neurophysiology*. Cambridge (MA): MIT Press.
27. 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.
28. Higham DJ (2001) An algorithmic introduction to numerical simulation of stochastic differential equations. *SIAM Rev Soc Ind Appl Math* 43: 525–546.
29. 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.
30. Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT (1988) *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*. New York: Cambridge University Press.
31. 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.
32. Clay JR (1998) Excitability of the squid giant axon revisited. *J Neurophysiol* 80: 903–913.
33. Clay JR (2005) Axonal excitability revisited. *Prog Biophys Mol Biol* 88: 59–90.
34. Teka W , Stockton D , Santamaria F . Power-Law Dynamics of Membrane Conductances Increase Spiking Diversity in a Hodgkin-Huxley Model[J]. *Plos Computational Biology*, 2016, 12(3):e1004776.
35. Kepler, Thomas B. , L. F. Abbott , and E. Marder . "Reduction of conductance-based neuron models." *Biological Cybernetics* 66.5(1992):381-387.
36. Koch C. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. New York: Oxford University Press; 1999. xxiii, 562 p. p.
37. ModelDB [Internet]. Available from: <https://senselab.med.yale.edu/ModelDB/default.cshhtml>.

38. Goychuk I, Hanggi P. Ion channel gating: a first-passage time analysis of the Kramers type. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(6):3552–6. Epub 2002/03/14. PMID: [11891285](#)
39. Wawrzekiewicz A, Pawelek K, Borys P, Dworakowska B, Grzywna ZJ. On the simple random-walk models of ion-channel gate dynamics reflecting long-term memory. *Eur Biophys J*. 2012; 41(6):505–26. Epub 2012/04/10. doi: [10.1007/s00249-012-0806-8](#) PMID: [22484857](#)
40. Uebachs M, Schaub C, Perez-Reyes E, Beck H. T-type Ca²⁺ channels encode prior neuronal activity as modulated recovery rates. *J Physiol*. 2006; 571(Pt 3):519–36. Epub 2006/01/21. PMID: [16423851](#)
41. Ellerkmann RK, Riazanski V, Elger CE, Urban BW, Beck H. Slow recovery from inactivation regulates the availability of voltage-dependent Na⁽⁺⁾ channels in hippocampal granule cells, hilar neurons and basket cells. *J Physiol*. 2001; 532(Pt 2):385–97. Epub 2001/04/18. PMID: [11306658](#)
42. Teka W, Marinov TM, Santamaria F. Neuronal Spike Timing Adaptation Described with a Fractional Leaky Integrate-and-Fire Model. *PLoS Comput Biol*. 2014; 10(3):e1003526. Epub 2014/03/29. doi: [10.1371/journal.pcbi.1003526](#) PMID: [24675903](#)
43. Magin RL. Fractional calculus models of complex dynamics in biological tissues. *Computers & Mathematics with Applications*. 2010; 59(5):1586–93.
44. Caputo M. Linear Models of Dissipation whose Q is almost Frequency Independent-II. *Geophysical Journal of the Royal Astronomical Society*. 1967; 13(5):529–39.
45. Oldham KB, Spanier J. *The fractional calculus: theory and applications of differentiation and integration to arbitrary order*. Mineola, N.Y.: Dover Publications; 2006. xvii, 234 p. p.
46. Hu W, Tian C, Li T, Yang M, Hou H, Shu Y. Distinct contributions of Nav1.6 and Nav1.2 in action potential initiation and backpropagation. *Nat Neurosci*. 2009; 12(8):996–1002. doi: [10.1038/nn.2359](#) PMID: [19633666](#)