

在 Hodgkin-Huxley 模型中，膜电导的幂律动力学增加了峰发放多样性

Wondimu Tekla¹, David Stockton², Fidel Santamaria^{1*}

摘要

在 Hodgkin-Huxley 模型中，我们研究了非 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。为了实现钾、 n 、钠、 m 和 h 电导的门控变量的慢适配幂律动力学，我们用阶数 $\eta \leq 1$ 的分数导数。用分数阶导数求解各门控的动力学方程。我们系统地将每个门控的性质分类为 η 的函数。然后我们测试了在不同幂律行为门控的情况下，整个模型是否能产生动作电位。最后，我们研究了每种情况下出现的动作电位模式。我们的结果表明，该模型产生了广泛的动作电位形状和作为 η 函数的响应于恒流刺激的峰发放模式。与经典模型相比，幂律行为钾电导(n 门控)的动作电位形状呈现较长的峰值和较浅的超极化；对钠电导(m 门控)的幂律活性，动作电位有明显的上升时间；而对于钠电导(h 门控)的幂律失活，峰发放具有更宽的峰值， η 值较低的复制垂体和心脏型动作电位。在所有生理参数固定的情况下，作为恒定输入电流和 η 值的函数，出现了广泛的峰发放模式，如方波爆裂、混合模式振荡和伪平台电位。我们的分析表明分数阶导数的内在记忆轨迹在电压轨迹和幂律行为门控变量的活动之间提供了一种负反馈机制。因此，幂律行为电导导致神经元产生的峰发放模式数量增加，我们建议，扩大神经元的计算能力。

作者总结

越来越多的证据表明，单个膜离子通道的活性、电导和神经元的放电速率与历史有关。在这项工作中，我们研究了历史依赖性的膜电导激活如何影响 Hodgkin-Huxley 模型的动作电位活性，这是一个广泛使用的动作电位生成模型。为了实现历史依赖性的激活，我们使用了分数阶微分方程。这种依赖于历史的微分方程在生物医学科学中越来越多地被用来模拟复杂的现象。我们用分数阶导数来模拟 Hodgkin-Huxley 模型的钾、钠电导的门控变量动力学。我们的结果表明，不同门控变量的幂律动力学导致了广泛的动作电位形状和峰发放模式，即使在模型受到恒定电流刺激的情况下。因此，幂律行为电导导致神经元产生的峰发放模式数量增加，我们建议，扩大神经元的计算能力。

引言

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,这些变量在下一个时间点的值完全取决于其当前状态[3]。越来越多的证据表明,这一假设并非一直适用。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],以及在较长时间内[8]产生的峰发放模式都表现出历史依赖性。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。幂律响应可能是由于时间常数分布在大尺度[9]上的多个指数过程的累积效应造成的。然而,当基本的 Markov 假设在没有描述系统行为的单一时间常数的情况下失效,并可能在反映出通道[10]内部状态之间的强变构相互作用时,幂律也会出现。在这种情况下,状态之间的转换依赖于通道活动的历史。虽然许多关于单个神经元的幂律动力学的研究都集中在动作电位速率[11-13]和膜电压[14-17]上,但对于幂律行为的电导如何影响神经元的峰发放生成特性,我们知之甚少。

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。我们还开发了工具来有效地集成这些方程[19]。其他研究小组则利用电压的分数导数来研究 Hodgkin-Huxley 模型,或者建立在皮质和脑干神经元中观察到的幂律放电率适应模型[12,13]。通过计算生物学子学科,分数阶动力学越来越多地被用来模拟复杂系统,这些系统显示出历史依赖性和幂律动力学[20]。

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。我们的结果表明,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。虽然只对两种电导进行建模,但这种在峰发放活动中涌现出来的丰富性,使我们能够研究神经元活动中幂律行为的影响。计算上,我们认为幂律电导行为可以增加神经元的编码能力。

方法

Hodgkin-Huxley 模型是[1]

$$C \frac{dV}{dt} = -(g_m(V - E_l) + \overline{g_K} n^4 (V - E_K) + \overline{g_{Na}} m^3 h (V - E_{Na})) + I \quad (1)$$

式中 C 为膜电容; V 为膜电压; g_m 为被动电导系数; E_l 为泄漏反转电位; $\overline{g_K}$ 和 $\overline{g_{Na}}$ 分别为钾和钠的最大电导; E_K 和 E_{Na} 是它们的反转电位, I 是输入电流。门控

变量 n, m 和 h 由一般方程定义

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

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]:

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

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

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

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

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

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

在这项工作中, 我们系统地研究了 Hodgkin-Huxley 模型的峰方法活动对每个门控变量的分数动力学的影响:

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

其中我们使用 Caputo 定义[21]分数导数的 $\eta < 1$

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

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 $dt = 0.001 \text{ ms}$ 。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。我们最近找出了计算解这些方程的有效方法。记忆轨迹是方程 (12) 的最后一部分

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

本研究的大量模拟是使用我们最近开发的模拟器 workflow 管理器 (NeuroMana

ger)[23]来管理的。简单来说, NeuroManager 是一个用 MATLAB (Natick, MA) 编写的面向对象的应用程序, 它自动化了提交神经科学仿真的 workflow。本文中的模拟由 NeuroManager 使用一组不同资源运行, 这些资源包括本地 UNIX 服务器(多核 XEON 处理器)、机构集群(UTSA 计算生物学计划中的猎豹集群, www.cb.i.utsa.edu)和国家资源(德克萨斯高级计算中心中的踩踏集群, www.tacc.utexas.edu)。NeuroManager 允许用户隔离模拟的自由参数, 并将其定义为输入参数向量, 并组织每个模拟的结果和产品。所有代码都可以在 Github (<https://github.com/santamarielab/powerlawhh>) 和 ModelDB 数据库 (<https://senselab.med.yale.edu/modeldb> 登录号 187600) 上找到。除非另有说明, 模拟使用以下参数值, 假设膜为 1 cm^2 : $C = 1\mu\text{F}$, $\overline{g_{Na}}=120\text{mS}$, $\overline{g_K}=36\text{mS}$, $\overline{g_m}=0.3\text{mS}$, $E_{Na}=50\text{mV}$, $E_K=-77\text{mV}$, $E_L=-54\text{mV}$ 。对于所有的模拟, 我们使用相同的初始条件: $m = 0.0529$; $h = 0.5960$; $n = 0.3177$; $V_0 = -65\text{mV}$, 在经典情况下电压变化为零。为了计算 Mittag-Leffler 函数的值(见下文), 我们使用了 I.Podlubny 和 M.Kacenak 开发的算法(www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8738-mittag-leffler-function)。利用方程 1 2 计算幂律行为门控的值, 利用 4^{th} 阶的 Runge-Kutta 方法计算方程 1 中所有其他变量的值。

结果

我们的目标是确定膜电导的幂律活性对峰发放活动的影响。实现幂律动力学的自然数学方法是利用分数阶微分方程。我们修改了 Hodgkin-Huxley 模型, 将分数阶门控变量合并。首先, 我们给出了模型的理论证明, 然后描述了分数阶动力学对单个门控的影响。对门控变量的分析提供了一种确定实验测量电导是否遵循幂律过程的方法。

理论证明

传统上, 单个离子通道被描述为具有开态和闭态。闭态可以由多个“隐藏”状态组成。在 Markovian 假设下, 状态是独立的, 它们的停留时间遵循指数动力学。为了产生开-闭跃迁的幂律动力学, 我们可以假设存在大量的隐态。在这种模型下, 通道的状态可以描述为在大量陷阱上的扩散过程。众所周知, 这类模型会产生反常扩散, 即幂律行为[24], 并被证明能够复制单通道动力学[25]。由于内部状态相互作用或时间相关性, 停留时间也可能不遵循指数动力学[25]。

纯幂律过程没有平均停留时间[26]。这将导致没有平稳响应。由于在测量电导动力学时可以得到平稳响应, 因此有必要假设一个通道可以有正常的幂律跃迁。因此, 我们通过扩展 Hodgkin-Huxley 门控动力学(方程 2)来发展我们的模型, 使其同时具有经典和幂律成分

$$\frac{dx}{dt} = r_0[\alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x] + \sum_{i=1}^m r_i \frac{d^{1-\eta_i}}{dt^{1-\eta_i}} [\alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x] \quad (14)$$

方程右边的和描述了具有不同分数阶动力学的多个门控过程, 这些门控过程描述了记忆相关的活动。为了简单起见, 我们选择了相同的反应速率 ($\alpha_x(x)$ 和 $\beta_x(x)$), 然后用因子 r_i , $i = 0$ 到 m 对其进行标度。这类似于[26]的分数松弛方程。该完整模型描述了一个受幂律过程扰动的具有有限平均停留时间(经典分量)的系统。我们可以把同样的方程写成紧凑形式

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{i=0}^m r_i \frac{d^{1-\eta_i}}{dt^{1-\eta_i}} [\alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x] \quad (15)$$

我们定义了 $\eta_0 = 1$ 和 $r_0 = 1$, 因此在 $m = 0$ 的情况下, 模型减小到方程 2。对于 $m = 1$, 系统模型是经典过程和单分数阶过程的混合。在我们的例子中, 我们假设经典模型的转化率比分数模型($r_0 \ll r_1$)的转化率小得多。这意味着分数阶动力学的发生比经典过程快得多。因此我们可以将动力学近似为($r_1 \rightarrow 1$)

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d^{1-\eta_1}}{dt^{1-\eta_1}} [\alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x] \quad (16)$$

重新排列分数阶算子得到我们的模型

$$\frac{d^{-1+\eta} dx}{dt^{-1+\eta}} = [\alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x] \quad (17)$$

$$\frac{d^\eta x}{dt^\eta} = \alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x \quad (18)$$

这个线性分数阶微分方程的解可以用 Laplace 变换技术得到(也见[15])

$$\mathcal{L}\left(\frac{d^\eta x}{dt^\eta}\right) = \mathcal{L}\left[\frac{x_\infty(V)-x}{\tau_x(V)}\right] \quad (19)$$

其中 $x_\infty(V) = \alpha_x(V) / (\alpha_x(V) + \beta_x(V))$, $\tau_x(V) = 1 / (\alpha_x(V) + \beta_x(V))$ 。导致:

$$s^\eta \overline{X(s)} - s^{\eta-1} x(0) = \frac{x_\infty(V)}{\tau_x(V)s} - \frac{\overline{X(s)}}{\tau_x(V)} \quad (20)$$

其中 $\overline{X(s)}$ 是 x 的拉普拉斯变换和 s 是拉普拉斯空间变量。重新安排

$$\overline{X(s)} = \frac{x_\infty(V)}{\tau_x(V)s(s^{\eta+1}/\tau_x(V)} + \frac{s^{\eta-1} x(0)}{s^{\eta+1}/\tau_x(V)} \quad (21)$$

采用部分分式重新排列的方法:

$$\overline{X(s)} = \frac{x_\infty(V)}{s} + [x(0) - x_\infty(V)] \frac{s^{\eta-1}}{s^{\eta+1}/\tau_x(V)} \quad (22)$$

注意拉普拉斯逆变换

$$\mathcal{L}^{-1}\left(\frac{s^{\eta-1}}{s^{\eta+1}/\tau_x(V)}\right) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\eta k + 1)} = E_\eta(z) \quad (23)$$

E_η 是 Mittag-Leffler 函数或广义指数函数[27]。因此, 对整个方程做拉普拉斯逆变换

换可得出[17]

$$x(t) = x_\infty(V) + [x(0) - x_\infty(V)] E_\eta\left(-\left[\frac{t^\eta}{\tau_x(V)}\right]\right) \quad (24)$$

描述单个门控变量的幂律行为

我们描述了每一个幂律行为门控(方程 18, $x = [n, m, h]$)对固定电压阶跃指令的响应。模拟包括在电压 $V = 0$ 下 20 至 30ms 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。对于输入电压指令的给定值, 我们将 η 从 0.2 变为 1.0。我们比较了所有记录道、 η 值和电压命令的数值 (式 12、图 1A 虚线) 和解析 (式 24、图 1A 实线) 解的结果。 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} 。在 m 门控轨迹中相对较高的 m.s.e. 可能是由于该变量的快速动力学导致在非常短的时间内偏离解析解。事实上, 对于幂律 m 门控, 数值 $\eta \leq 0.2$ 的模拟是不稳定的, 即使使用的时间间隔小于 10^{-5} ms。无论如何, 对于大多数情况, 我们的数值积分与分析解决方法很好地匹配。

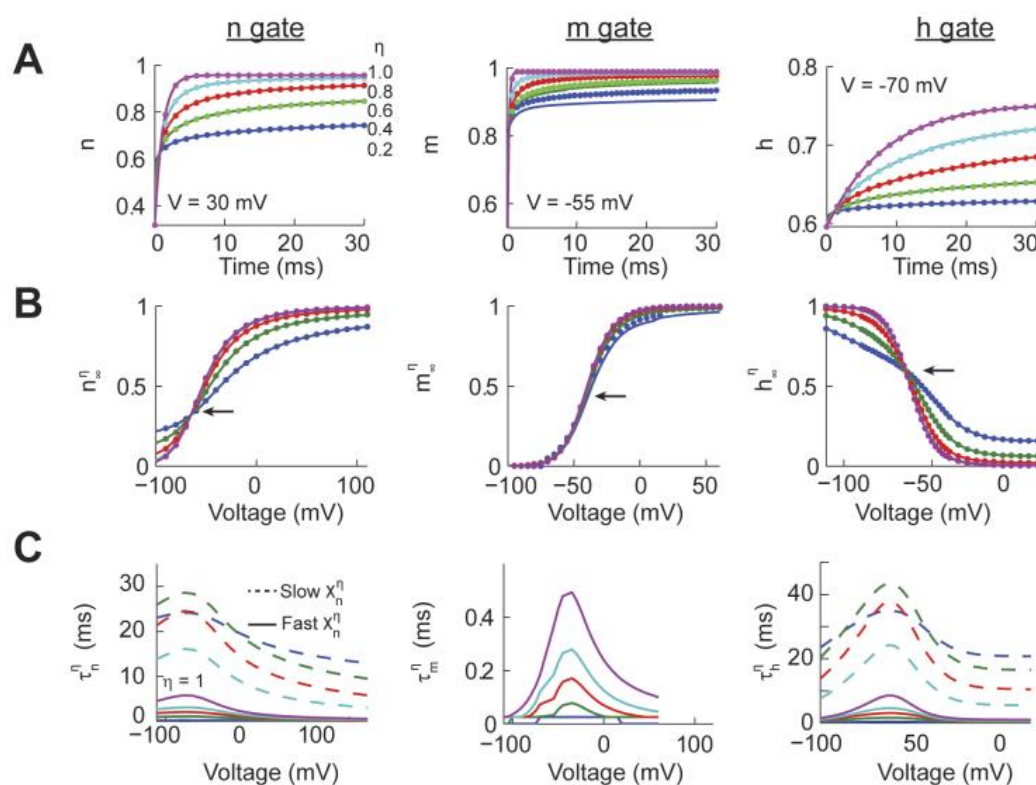


图 1. 单个 Hodgkin-Huxley 门控变量的幂律动力学。 (A) 单个门控变量 (n, m 和 h) 的响应, 使用相同电压指令 (n 为 30mV, m 为 55mV, h 为 70mV) 的分析 (实线) 和数值 (虚线) 解, 伴随不同的分数阶导数值 (η)。 (B) 单个门控 (x_∞^η , $x = m, n$ 或 h) 对分析和数值解的所有电压和 η 值的长期响应。箭头指向 s 形曲线的拐点。对于 $m_{\infty}^{\eta 2}$, 一些数值解是不稳定的。 (C) 对于 n 和 h 门控, 我们对 η 所有值的电压指令的时间响应采用双指数过程, 从而产生快速和缓慢的时间常数 (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。

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g001

为了量化幂律动力学对每个门控的影响，我们计算了瞬时长响应函数(x_{∞}^{η} , $x = [n, m, h]$ ，见方程 19 解释中的定义)。 x_{∞}^{η} 的值是从各门控对所有电压指令和 η 值组合的响应中获得的。具体来说，为了计算 x_{∞}^{η} ，我们测量了 n 门控在 $t = 90ms$ ， m 门控在 $40ms$ ， h 门控在 $110ms$ 处的幂律行为门控的值。之所以选择这些时间，是因为轨迹值与前一毫秒相比变化了不到 0.01%。对于 $\eta = 1$ ， n 、 m 和 h 门控再现了经典 Hodgkin-Huxley s 形函数(图 1B)。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 1B 中的箭头)。我们用数值模型(虚线)和解析模型(实线)比较 x_{∞}^{η} 的值显示出非常好的匹配。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。

幂律过程的一个特性是系统的时间响应不能用一个时间常数来表征。为了说明这一特性，我们对每个幂律门控的时间响应拟合了双指数过程，时间窗可达 100ms。这种拟合过程导致了快速和缓慢时间常数的计算 (τ_x^{η} , $x = [n, m, h]$ ，定义见方程 19 的解释)。对于所有的门控，当 $\eta = 1$ 时，快速和慢速时间常数与经典的 Hodgkin-Huxley 模型的 τ_x^{η} 是相同的。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。综上所述，幂律动力学对 n 门控和 h 门控的 τ_x^{η} 和 x_{∞}^{η} 影响较大，而对 m 门控的快速时间常数影响较小。

幂律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。为了验证这一假设，我们应用一个完整的 Hodgkin-Huxley 模型，其中一个门控变量由分数动力学控制，而另两个保持正常。在所有的模拟中，我们注入一个恒定的电流阶跃，从 1 到 24nA，持续 500ms。我们发现，对于每一个幂律动态门控，所有的 η 值都会产生动作电位。众所周知，经典的 Hodgkin-Huxley 模型可以在产生持续的动作电位序列之前伴随单个峰发放响应，峰发放的第一个形状与其他形状[28]略有不同。因此，我们在最小输入电流下对第二个产生的峰发放进行了表征，以引出每个激活门控的不同 η 值的峰发放(图 2A)。在幂律 n 的情况下，当 η 减小时，动作电位的半高宽变宽，从 $\eta = 1.0$ 的 1.18ms 到 $\eta = 0.2$ 的 1.86ms。复极化的最小值也有所降低。对 m 门控的类似分析表明，对于较低的 η 值，动作电位变窄(图 2A, m 门控)。幂律行为对 h 门

控的影响显示出对动作电位的复极化阶段的强烈影响（图 2A, h 门控）。随着 η 的值减小，峰发放宽度增加。对于 $\eta = 0.2$ ，电压似乎达到固定的稳态，称为去极化块。然而，正如我们稍后将展示的，情况并非如此。相反，峰发放活动转变为伪平台动作电位。使用相同的数据，我们计算了电流阈值，以生成至少一个动作电位(图 2B)。该分析表明，对于 n 门控中的幂律动态，电流阈值最初增加然后随着 η 减小而减小。相反，对于幂律动态 m 和 h ，电流阈值增加。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。

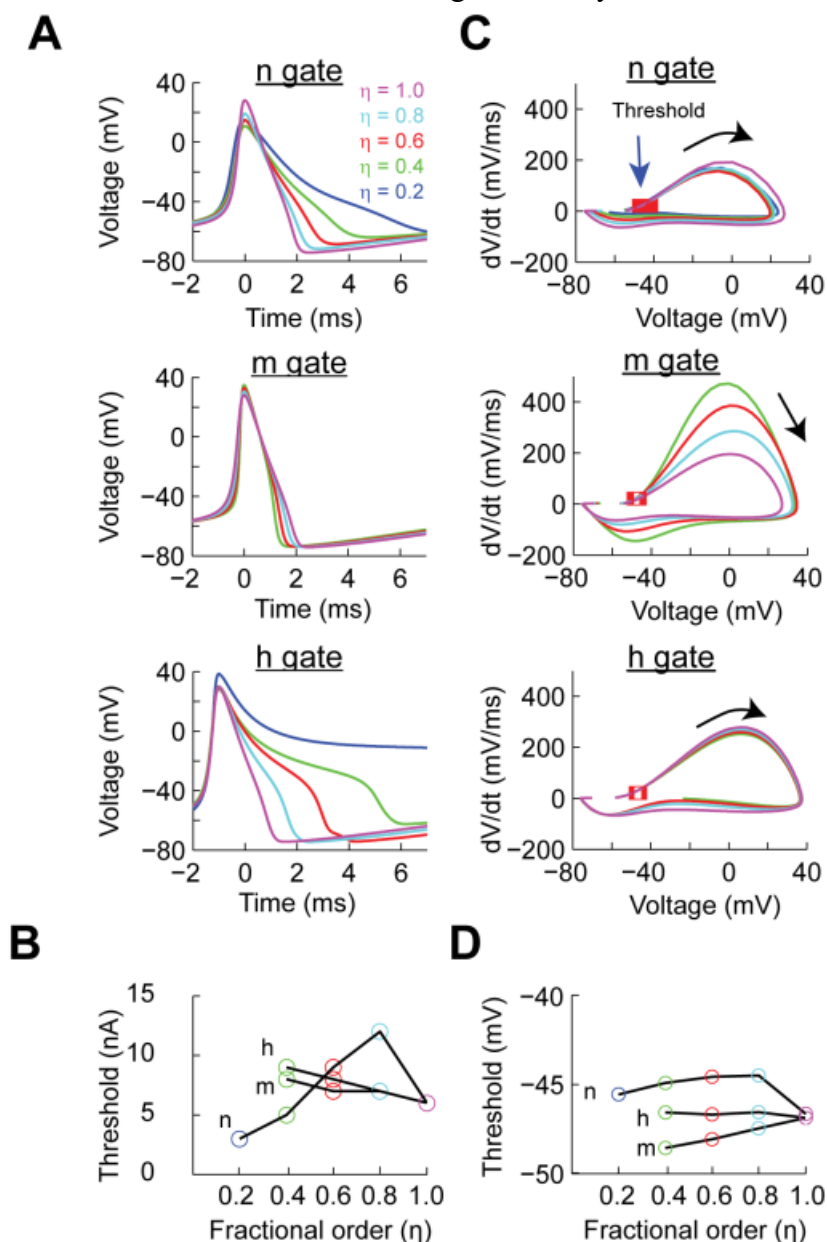


图 2.Hodgkin-Huxley 门控变量的幂律行为对动作电位形状和性质的影响。(A) 用最小输入电流产生的动作电位形状作为各个门控的分数导数 (η) 的阶数的函数。(B) 作为输入电流和 η 的函数的动作电位电流阈值。(C) 作为 η 的函数，在最小输入电流下产生的动作电位的

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

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g002

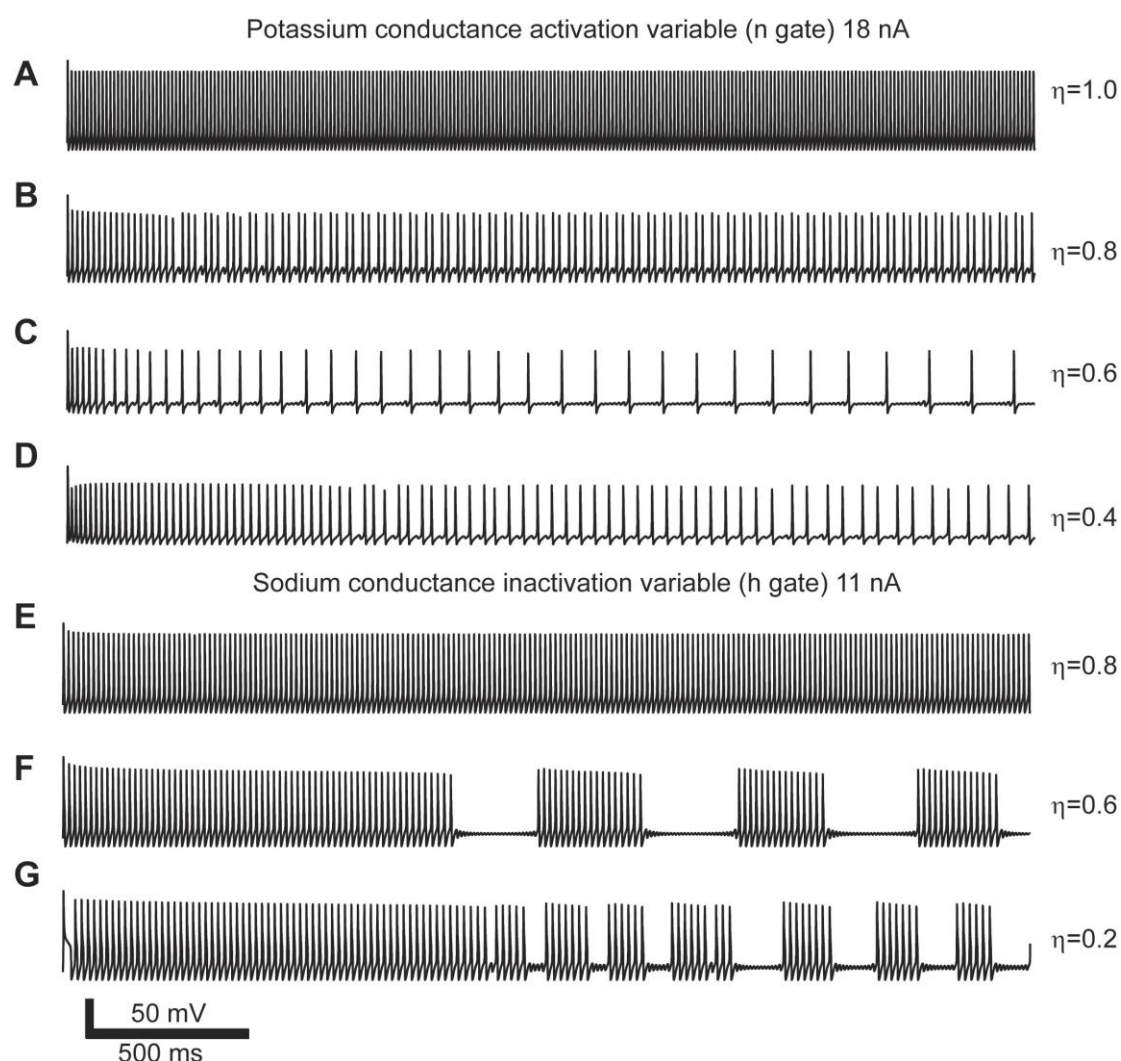


图 3.响应恒定电流输入的幂律电导引起的动作电位峰发放模式。(A-D) 幂律行为 n 门控产生的峰发放模式。(E-G) 幂律行为 h 门控产生的峰发放模式。每一组具有相同的输入电流和改变所述分数阶导数 (η) 的阶数进行模拟。

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g003

我们对电流阈值产生的动作电位进行了相平面研究。相平面分析通常用于实验工作，以确定内在兴奋性[29,30]的变化。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 2C, 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 2C, 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 2C, h 门控)。相平面图也用于实验工作，通过确定电压速度超过确定值时的电压来确定电压阈值[30]。在我们的例子中，当 $dv/dt > 20mV/ms$

时，我们将电压阈值确定为电压值。该分析表明，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 2D）。

单动作电位的整体分析表明，可以生成具有宽范围的 η 值的峰发放。每当产生动作电位时，振幅类似于经典的 Hodgkin-Huxley 模型。在所有情况下产生的动作电位的类型类似于文献[29,32-35]中报道的各种类型的峰发放，包括来自非神经元细胞[36-38]的那些。因此，具有幂律特性的电导可以产生在多种细胞类型中观察到的各种动作电位形状。

幂律门控变量对持续峰发放活动的影响

在分析了幂律动力学对单个门控以及单个动作电位的形状的影响之后，我们描述了在这个过程中出现的峰发放模式。为此，我们模拟了完整模型对恒定电流输入响应，周期时间为 1500 至 $3000ms$ 。对于 η 和输入电流值的不同组合，模型显示出多个峰发放模式。例如，对于 $18nA$ 的恒定输入电流，我们改变了 n 门控的幂律动态，同时保持 m 和 h 门控正常。对于 $\eta = 1.0$ 的值，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 3A）。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，峰发放模式从重复转变到增加的峰发放间隔（图 3B）。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 3C）。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 3D）。另一个例子表明，幂律动态对 h 门控的影响也改变了模型响应恒定输入而产生的峰发放模式。在这种情况下，对于 $11nA$ 的固定输入电流和 $\eta \leq 0.6$ 的值，模型产生动作电位簇发放和亚阈值振荡（图 3E-3G）。这些例子表明，幂律行为的电导导致复杂的峰发放模式随着时间的推移而演变。

我们对单个门控中应用幂律动力学的影响所产生的峰发放模式进行了分类。由于模型可以产生非平稳模式，我们决定基于它们的短期（ $<500ms$ ）和长期（ $>1000ms$ ）响应对峰发放活动进行分类。我们将峰发放响应分类为：静息状态（RS），刺激开始时没有峰发放或仅有一个峰发放；强直峰发放（TS，图 4A）；相位峰发放（PS），在前 $500ms$ 内的一些峰发放（图 4B）；混合模式振荡（MMO），由亚阈值振荡包围的单峰发放（图 4C）；方波簇发放（SWB），由亚阈值振荡包围的一组峰发放（图 4D）；和伪平台簇发放（PPB），在非神经元细胞（图 4E 和 4F）[36-38]中更常见的持久性峰簇发放。

我们手动将模型产生的峰发放模式分类在输入电流为 $0-20nA$ 和 $\eta = 0.2 - 1.0$ 值的范围。然后，我们为每个幂律行为门控变量生成了一个峰发放模式相变图

(图 5)。在模拟钾离子通道的幂律活性的情况下，相图显示了峰发放活动在 $\eta = 0.3-0.8$ 时从 $R_s \rightarrow PS \rightarrow MMO \rightarrow TS$ (图 5A)。在所有情况下，当大输入电流应用于模型，这克服了分数阶导数施加的动力学并恢复了 Hodgkin-Huxley 模型的重复放电。

应用于钠通道的活性和失活变量的相同分析导致非常不同的行为。当 η 减小时，模型对活性变量 m 的分数动态的峰发放活动导致阈值增加。当超过阈值之后，在模拟的过程中会出现峰发放结果 (图 5B)。当幂律动力学应用于失活变量 h 时，会出现多种峰发放模式。在超过峰发放阈值并且对于 $\eta < 0.8$ 的值，系统呈现 SWB 和 PPB (图 5C)。对于非常强的输入，除 $\eta \leq 0.2$ 的值外，神经元有规律地峰发放。

总之，幂律活性动力学的存在导致峰发放模式多样性的增加，从强直峰发放到混合模式振荡和簇发放。

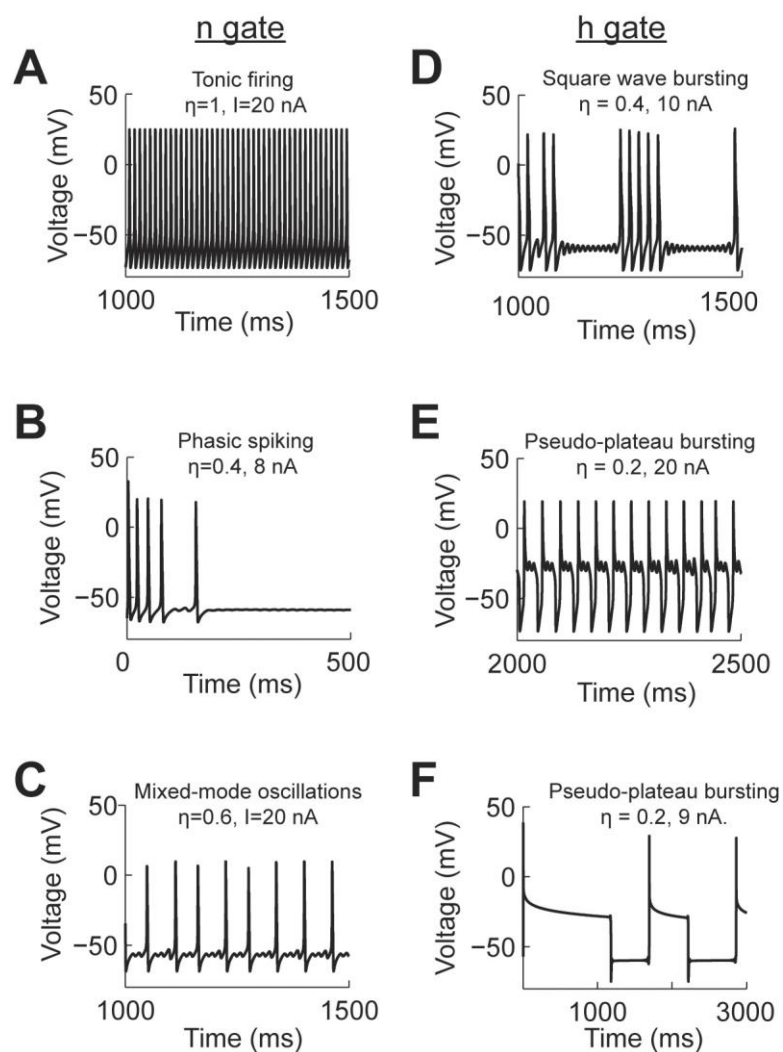


图 4.用幂律行为的 Hodgkin-Huxley 模型产生的动作电位模式表现为 n (A-C) 和 h (D-F) 门控。每个面板具有电流输入 (I) 的信息和用于各自分数阶导数 (η) 的值。

由于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）的数值解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）。当门控的幂律动力学被整合到整个 Hodgkin-Huxley 模型中时，记忆轨迹在门控的活性和动作电位产生之间起平衡作用。为了说明这一点，我们分析了膜电压、门控值和几种模拟产生不同峰发放模式时的记忆轨迹。

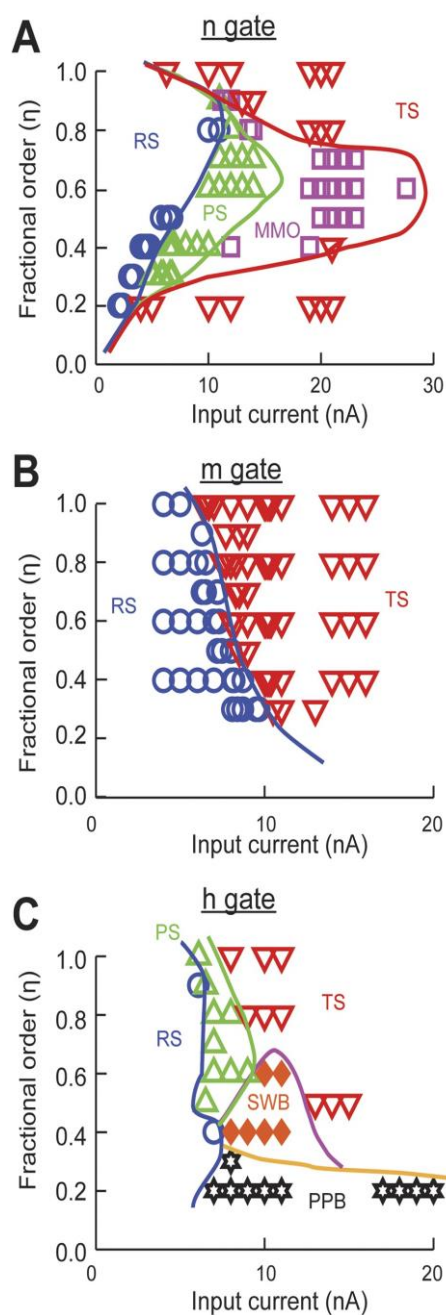


图 5. 具有幂律行为电导的 Hodgkin-Huxley 模型产生的峰发放模式的相变图。幂律动力学

用相应门控变量的阶数 η 的分数阶导数实现。(A) 钾电导活性 n 门控。(B) 钠电导活性 m 门控。(C) 钠电导失活 h 门控。RS, 静止状态; PS, 相位峰发放; MMO, 混合模式振荡; TS, 强直峰发放; SWB, 方波簇发放; 和 PPB, 伪平台簇发放。根据前 1500ms 的模拟手动对峰发放响应和边界进行分类。

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g005

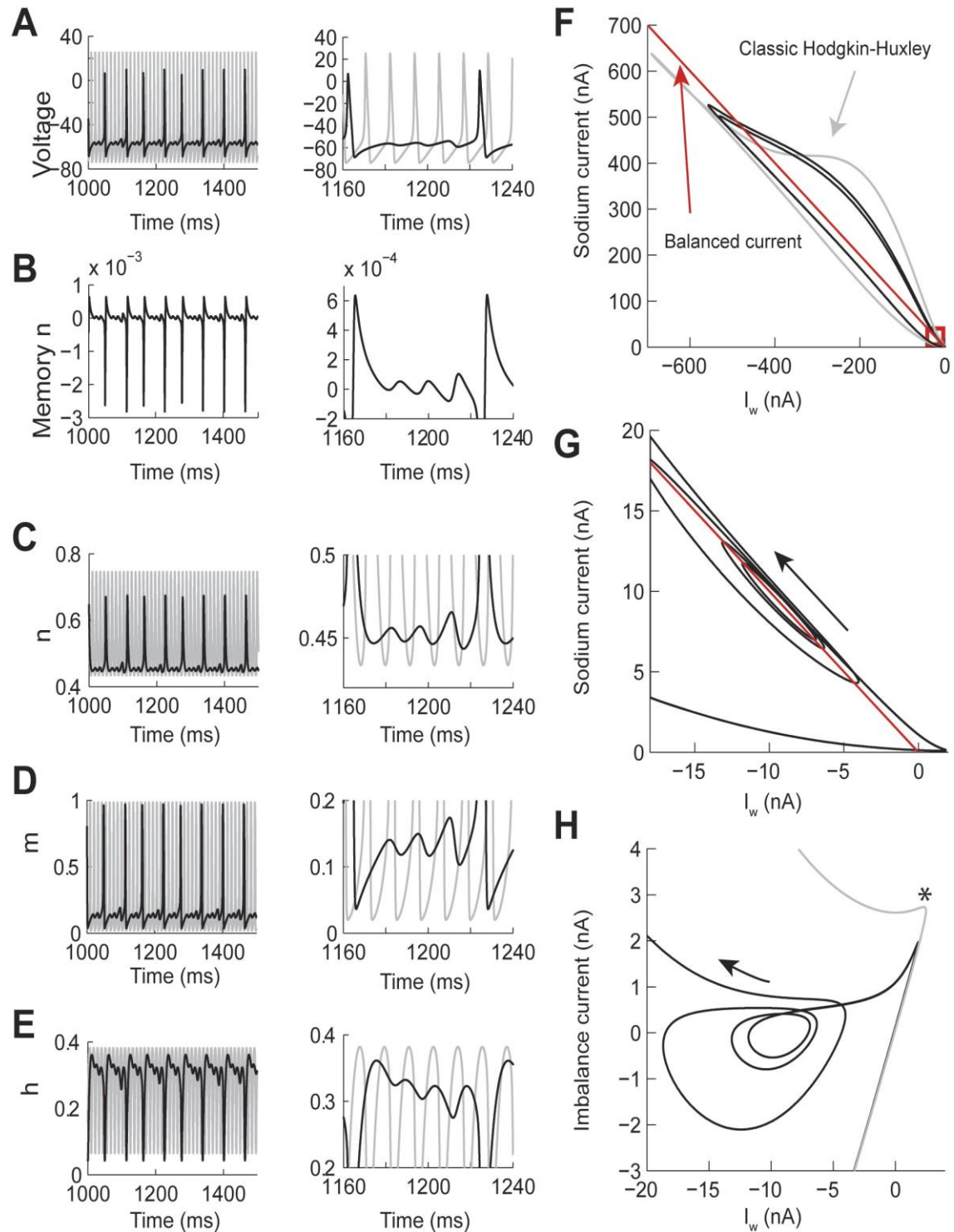


图 6.具有幂律 n 门控的 Hodgkin-Huxley 模型中记忆轨迹对混合模式振荡的贡献。幂律动力

学应用阶数 $\eta = 0.7$ 和恒定输入电流 $I = 23nA$ 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 =钾+泄漏+输入电流的相图。红线表示平衡电流, 红色方形表示存在吸引子。(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。

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g006

如前所示, 在 n 门控中实现幂律动力学时获得 MMO 模式。我们在相同的电流输入条件下比较了幂律 n 的电压轨迹, $\eta = 0.7$ (图 6A, 黑线) 和经典 (图 6A, 灰线) 模型。由此可见, 亚阈值振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 6A, 右图)。 n 门控的记忆轨迹显示在动作电位去极化期间对门控活性的负贡献, 并且在复极化阶段期间为正 (图 6B)。产生动作电位期间的负反馈效应导致 n 值的峰值小于经典 Hodgkin-Huxley 中的峰值 (图 6C)。结果, 正常活性的 m 和 h 门控的动力学也被改变 (图 6D 和 6E)。如图 1 所示, 钾电导的时间常数在短时间内降低。这是由于动作电位复极化时记忆轨迹的正反馈贡献。然后, 这种电导会更快地补偿钠电流的流入, 从而阻止动作电位的产生, 从而产生亚阈值振荡。当记忆痕迹在 n 门控上消失时, 两个电流的行为更接近经典情况, 并产生一个动作电位。利用所涉及的电流的相平面可以更好地理解这种动态 (图 6F-6H)。我们绘制了钠电流 (I_{Na}) 与 I_w =钾+泄漏+输入电流的值 (图 6F, 黑线)。我们在相同条件下将该相位图与经典的 Hodgkin-Huxley 模型进行了比较 (图 6F, 灰线)。作为参考, 我们绘制了 I_{Na} 和 I_w 之间的平衡电流 (图 6F, 红线)。该线以上的轨迹往往产生动作电位, 而该线以下的轨迹表明, 复极化电流比 I_{Na} 强。在相位图的基础上, 我们发现了一个对应于亚阈值振荡的吸引子 (图 6F 和 6G 中的红方)。该吸引子具有围绕平衡电流线的轨迹。为了更好地可视化吸引子, 我们绘制了不平衡电流 ($I_{Na} + I_w$) 与 I_w (图 6H) 的值。该图显示平衡点约为 $-10nA$ 。在产生动作电位后, I_w 更快地补偿 I_{Na} (在图 6H 中), 使轨迹靠近吸引子的中心, 并向外振荡, 直到钾电导恢复正常状态, 然后允许产生新的动作电位。

我们对 PS 峰发放模式进行了类似的分析 (图 7 中带有相应的电压迹线, 如图 4B 所示)。如在 MMO 峰发放模式中, I_{Na} 与 I_w 的相平面图还示出了在轨迹的基部处存在吸引子 (图 7A, 红色方形)。 I_{Na} 和 I_w 之间的电流平衡点接近 $-6nA$ (图 7B)。当模型产生峰发放 (图 7B 中的 S1 到 S4) 时, 正不平衡电流减小, 直到模型产生第一次阈值振荡 (图中标记为缺失峰发放), 然后产生第四峰发放 (S4), 然后轨迹稳定到吸引子 (图中的 RS)。在此模拟期间 ($1500ms$) 不再产生动作电位; 然而, 有可能在 n 门控上的记忆轨迹的影响消失后, 模型可能再次开始峰发放。MMO 和 PS 模式的吸引子非常相似 (图 6H 和 7B)。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，这与由于幂律动力学引起的时间常数的加速一致。

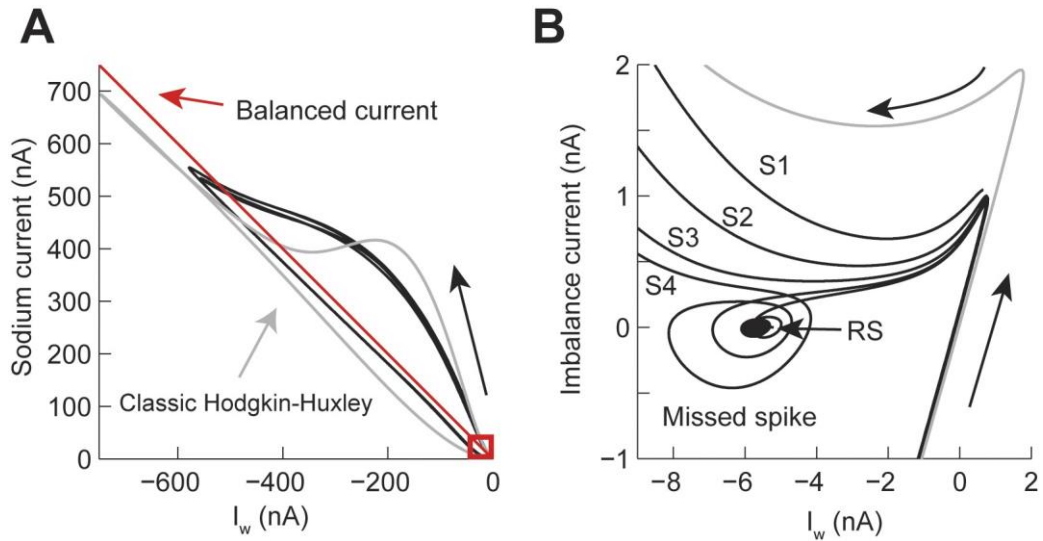


图 7.瞬态峰发放模式的相平面分析（见图 4B）。（A）幂律（黑色）和经典（灰色）Hodgkin-Huxley 模型的电流轨迹的比较。幂律模型具有 $\eta=0.4$ 的分数阶导数和输入电流 $I=8nA$ 。红色方形表示吸引子的区域。（B）A 中吸引子的相平面。S1 至 S4 表示峰发放，RS 表示静止状态。

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g007

根据输入电流和 η 值的组合， h 门控中的幂律动力学可以产生 SWB 和 PPB 峰发放模式（图 8A）（参见图 5C）。该模型产生两种类型的 PPB 模式。第一种类似于垂体细胞动作电位，其特征是伴随着高电压振荡的峰发放[36]。第二种 PPB 峰发放模式类似于心肌细胞的动作电位，峰发放之后是高电压平台[37]。垂体型动作电位产生的输入电流高于心脏型动作电位（图 8A）。在所有情况下，包括 SWB，记忆轨迹的幅度比幂律 n 门控的情况大一个数量级（图 8B）。在 SWB 模式的情况下，峰发放活性减慢，并且如在幂律 n 门控动力学的情况下，亚阈值振荡不对应于经典模型的缺失峰发放（图 8A，方波簇发放，分别为黑色和灰色图）。与经典模型（图 8B 和 8C）相比，记忆轨迹对 h 门控活性的影响是减缓其响应。这种减速允许动作电位变宽（参见图 2A），因此， n 门控的最大值高于经典模型（图 8D），其中 m 门控不受影响（图 8E）。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。

在垂体型 PPB 图案的情况下（图 8A 垂体型柱），记忆门控也导致 h 门控的较慢活性。在这种情况下，允许钠电流长时间保持打开状态，从而补偿钾电流，导致电压高于动作电位阈值时的振荡（图 8B-8E 垂体型柱）。如上所述，心脏型 PPB 模式产生的输入电流低于垂体型（图 8A 心脏型柱）。这导致更尖锐的初始峰发放并且避免了垂体型峰发放的振荡行为（图 8B-8E 心脏型柱）。请注意，垂体型和心脏型峰发放模式的电压轨迹在动作的不同部位显示振荡。虽然垂体型在动

作电位的衰减超阈值部分有振荡，但心脏型则显示阈下振荡。

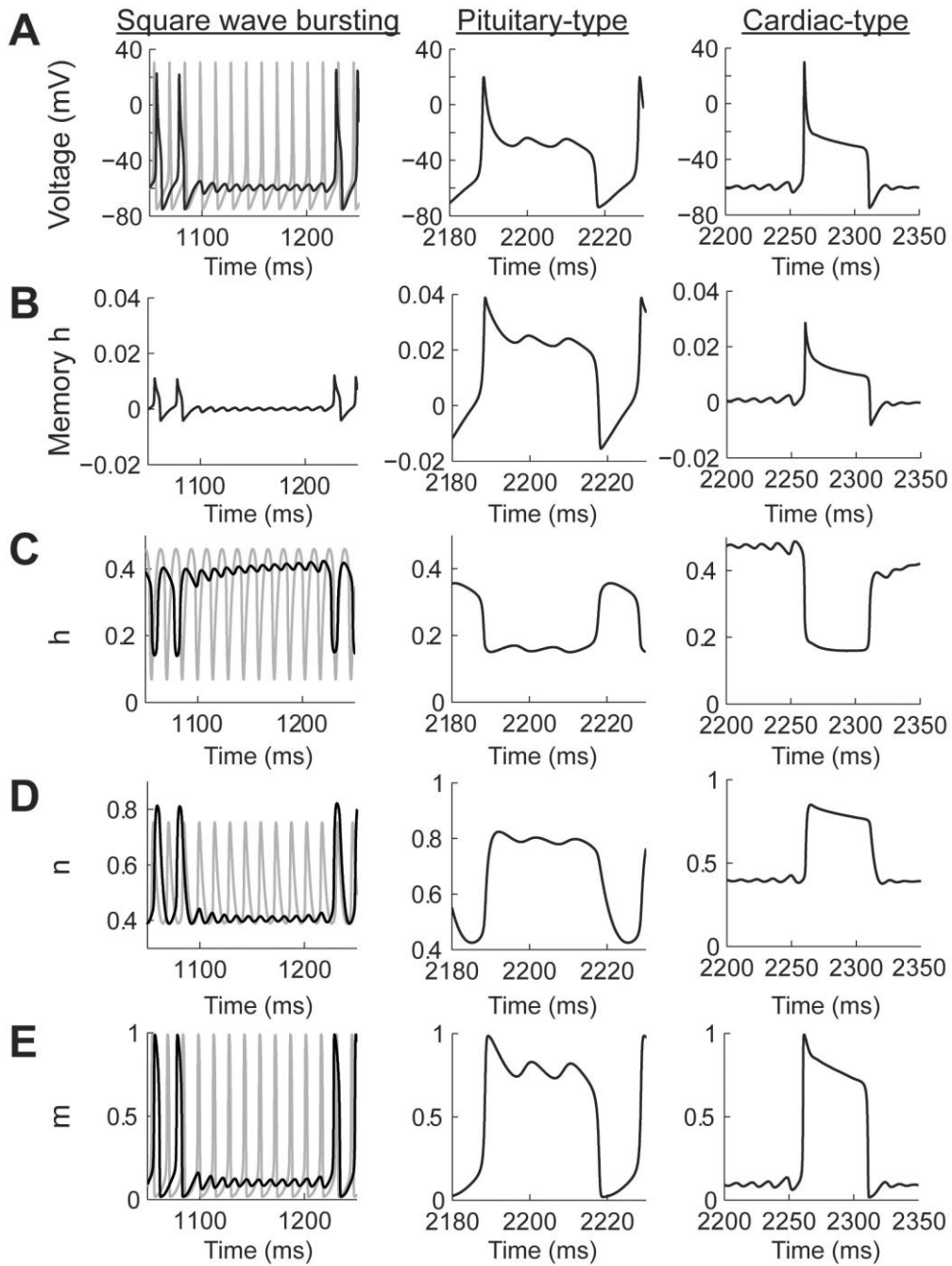


图 8.具有幂律行为 h 门控的 Hodgkin-Huxley 模型中记忆轨迹对方波簇发放和伪平台电位峰发放模式的贡献。(A) 方波簇发放的电压轨迹和两种伪平台电位（垂体和心脏类型）。灰色图对应于经典的 Hodgkin-Huxley 模型。(B-E) h 记忆轨迹的时间行为，以及门控变量。利用 $\eta = 0.4$ 的分数阶导数和输入电流 $I = 10nA$ 产生方波簇发放；产生垂体类型， $\eta = 0.2$ ， $I = 20nA$ ；并且 $\eta = 0.2$ 且 $I = 9nA$ 产生心脏类型。

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g008

SWB 和 PPB 峰发放模式的相平面分析证实，幂律门控产生的吸引子可以出

现在动作电位的不同部分。在所有情况下，幂律模型产生的电流幅度大于经典情况（图 9A）。在生成的每个轨迹中，我们确定了吸引子的位置（红色方形）。对不平衡电流相平面的分析表明，对于 SWB 模式，其活性类似于 PS 模式，在这种模式中，簇发过程中的动作电位降低其正电流，直到轨迹接近吸引子，然后螺旋式下降，直到产生另一个簇发动作电位。相反，在垂体型模式中，吸引子位于动作电位的早期复极化中。最后，心脏类型具有与 SWB 和 PS 模式类似的轨迹，除了动作电位的时间过程在很长的时间窗口内扩散。

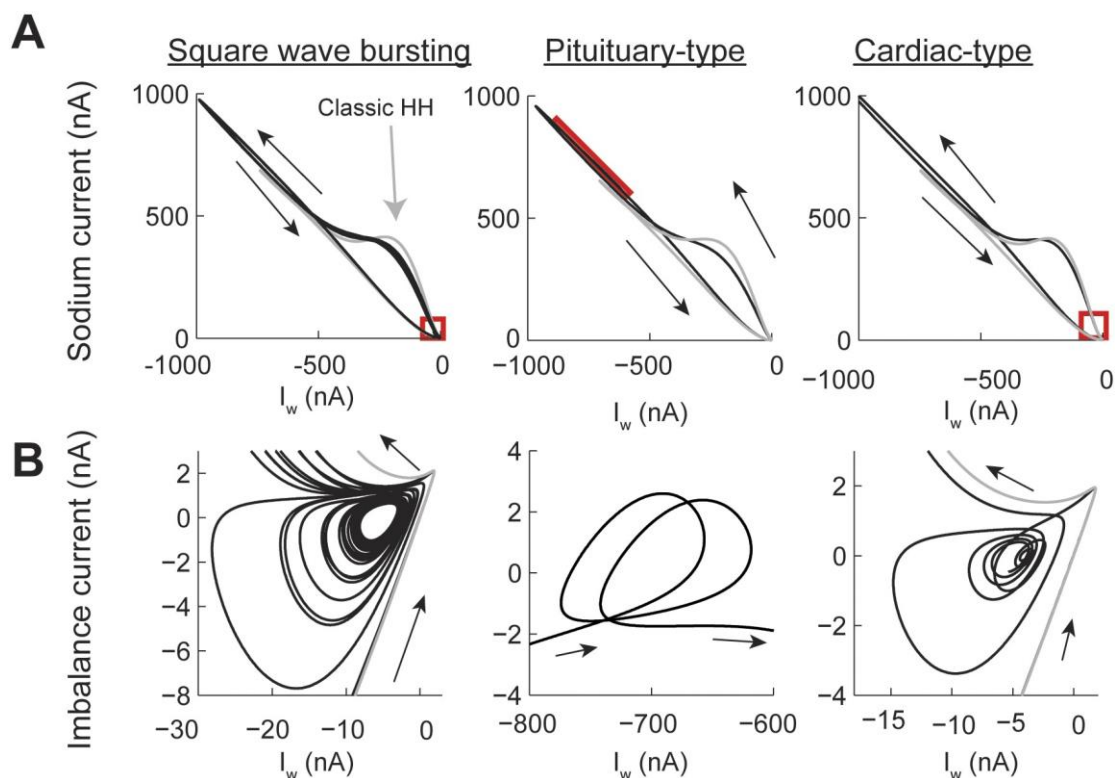


图 9.具有幂律行为 h 门控的 Hodgkin-Huxley 模型的方波簇发放相平面图和两种伪平台电峰发放模式。设置与图 8 相同。(A) 钠 (I_{Na}) 与 $I_w =$ 钾+泄漏+输入电流的相图，红色方形表示吸引子的位置。(B) 绘制平衡电流 ($I_{Na}+I_w$) 与 I_w 来自 A 的吸引子。

总之，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。结果表明，膜电导的幂律动力学可以产生广泛的峰发放模式。

探讨

在 Hodgkin-Huxley 模型中，我们利用分数阶导数研究了幂律行为电导对动作电位产生的影响。导数的分数阶为门控的过去活性提供了记忆轨迹。我们的先验假设是，对钾通道的历史依赖性将导致这种电导比原始模型具有更强的活性，并且不会产生任何动作电位。同样，我们预计，对于幂律行为钠激活，模型会显

示去极化阻滞。然而，我们的系统计算分析表明，在 η 值的很大范围下，模型产生的峰发放与经典模型的振幅相似。产生的峰发放形状类似于在多个神经元和非神经元细胞中发现的动作电位。响应恒定刺激而产生的峰发放模式也表明响应的多样性增加，例如 TS, MMO, SWB 和 PPB。总之，我们的结果表明，幂律行为传导可以增加峰发放形状和模式的多样性。我们提出幂律行为电导增加了神经元的信息编码能力。

doi:10.1371/journal.pcbi.1004776.g009

幂律电导与生物物理学解释

膜电导的标准模型是基于开放，闭合和失活状态的独立性。这一假设是基于蛋白质函数的 Markov 模型。状态变化的速率取决于电压和温度，但不取决于通道的先前历史。在随机水平上，这意味着状态之间的转换概率完全依赖于系统的当前状态。因此，用一个整数阶微分方程 ($\eta = 1$) 来描述电导的动力学特性。

电压或钙活性电导的 Markov 模型由单个开放状态和多个闭合或非活性状态表示。当闭合/失活状态的数量很大时，可以出现这些通道的幂律活性[5]。在这些情况下，假设通道的状态在多个闭合状态上扩散。打开情节之间的时间依赖于通过关闭/失活状态的轨迹。在所有状态下保持相同状态的概率相似的情况下（捕获概率），开放状态遵循幂律分布。这种行为相当于随机等待时间随机行走，导致异常扩散，这是一个众所周知的幂律过程[39]。在这种模式下，每个关闭/失活状态仍然是独立的，并且形式上，该过程是无记忆的。虽然状态之间的转换只依赖于当前状态，但紧急行为是由大量闭合状态的复杂相互作用所强加的。因此，分数导数的记忆轨迹表示通道内部状态分布的复杂性。

产生幂律行为的另一种机制是存在少量相互作用的内部状态。在这种情况下，状态之间的转换率不仅依赖于当前状态，还依赖于状态在过去的某些记忆，例如在变构过程中[40]。在随机水平上，这意味着转变的概率依赖于状态的先前轨迹。如果轨迹为 $C3 \rightarrow C1 \rightarrow 0$ ，则从 $C2 \rightarrow C1 \rightarrow 0$ 以及对于 x 在 $C1 \rightarrow 0$ 之间的速率的过渡状态将是不同的。缓慢的幂律活性 ($\eta < 1$) 出现是因为闭合状态增加了下一个状态保持闭合的可能性，从而减慢了通道的开放。分数导数的记忆轨迹表示内部状态相互影响了多少，从而偏离了经典的 Markov 动力学。在没有多个膜电导的总和的情况下，也可以实现幂律电压动力学，但实际上具有分数阶电容特性[41]。因此，神经元可以在电压和膜电导中具有独立的幂律动力学特性来源。

虽然仅使用钠和钾电导，但我们的幂律电导模型复制了多种细胞类型的动作电位形状和活性模式。然而，这些模式中的一些是由几种电导的组合产生的。在这种情况下，幂律动力学的影响捕获了多个电导的组合或子基的不同表达式，这可以提供更强的相互作用的更多内部状态或状态。

我们的结果表明，钾或失活变量提供了峰发放形状和图案丰富度的增加，这与最近的实验结果一致。例如，不同的钾亚基允许皮质细胞产生适应的放电率[13,42,43]，我们建议遵循幂律动力学[14]；一些钙和钠通道的失活恢复已被证明是历史依赖的[6,7]；神经元的扩展记录也显示出历史依赖[8,44]。

与其他工作比较

在我们之前的工作中，我们在 LIF 模型的膜电压中应用了幂律动力学。在该模型中，我们的目标是复制多种皮质细胞中报告的放电率适应性。不是通过添加在不同时域中运行的不同类型的电导来增加模型的复杂性，我们提出它们的累积效应导致幂律行为。我们发现，通过固定参数（阈值和膜电阻），我们的模型通过仅改变输入电流和 η 值来复制大量实验结果。大多数实验的复制值为 $\eta < 0.2$ [14]。在本研究中，钠和钾电导的幂律动力学导致峰发放形状和峰发放模式的变化，这再次仅依赖于输入电流和分数导数的阶数。该模型与实验结果一致，表明它是钾电导和从失活中恢复，使神经元产生复杂的峰发放模式[6,7,13,42,43]。因此，分数阶导数可以捕获多个电导组合的复杂性或各个通道的固有动力学。

最近的一项研究，分析了分数阶电压动力学 Hodgkin-Huxley 模型的峰发放和网络特性[15]。这项工作表明，将分数阶导数应用于电压可以再现原始模型中未见的峰发放特性，例如快速峰值时间和峰发放时间适应性。但是，该模型不会生成复杂的模式，如 MMO 或 SWB。这可能是由于记忆轨迹仅对膜电压的影响而不影响门控变量的动力学。在该研究中还发现，引起峰发放的电流输入的范围随着降低 η 的值而减小。虽然，我们发现在我们的模型中产生峰发放的阈值是不同的，但我们发现峰发放在整个测试值 η 范围内。此外，当动作电位产生时，其振幅与经典模型非常相似。

有两项与我们的工作密切相关的研究，其中作者将分数阶动力学应用于所有的门控，从而推广了 Hodgkin-Huxley 模型[16,17]。然而，这些研究更侧重于分数动力学分析和数值技术的应用，并且仅分析了在参数和值 $\eta > 0.65$ 的窄范围上单一动作电位的产生。相比之下，我们的工作系统地研究了模型对广泛输入电流和 η 值的每个门控对幂律动力学的个体变化的响应。无论如何，这些和我们研究中使用的数值技术可以纳入标准神经元模拟包[45]。

确定电导是否遵循幂律动力学的实验测试

幂律动力学的检测是生物科学界越来越感兴趣的课题[46]。在随机过程中，幂律的检测可能因噪声而变得复杂，但在介观现象中，例如在神经元中的离子电流中，测量可以更容易地进行；然而，必须设计实验以便能够检测幂律的存在。隔离神经元中的单个电导在实验上具有挑战性，因此必须结合以下步骤来推断幂

律行为的存在：

1.假设一个单一的电流可以被分离，可能通过卵母细胞或药理学方法表示通道，那么就有必要记录很长一段时间（例如 1 秒）。将单个指数拟合到前 $1ms$ 、 $10ms$ 、 $100ms$ 和 $1000ms$ 。如果拟合的时间常数相同，则该过程是指数的。如果时间常数与拟合的时间窗口呈线性关系，则电导可能遵循幂律动力学。信号的采集应以尽可能高的速率进行。

2.与步骤 A 中的测量一起，动作电位的长期电流钳记录应显示亚阈值振荡的出现。在大多数情况下，这将是神经元适应时出现的 MMO。有必要记录很长一段时间（超过 1 秒）。这些模式不会是静态的，但会随着更多峰发放的产生而继续变化。

3.在神经元峰发放生成机制中测试固有记忆的不同方式是通过以特定间隔递送更短的去极化步骤。值 $\eta = 0.2$ 的记忆轨迹在约 $800ms$ 内衰减 95%；因此，重复一系列在第一次扫描中间隔 2 秒和在第二次扫描中间隔 $500ms$ 的刺激将导致由于幂律动力学而出现的峰发放模式。

4.如果一个电流被怀疑遵循幂律动力学但不能被隔离，那么可以阻止电导并使用我们的算法结合动力学电流钳位技术[47]来恢复具有和不具有幂律特性的电流，并将结果与控制实验进行比较。

计算结果

一个神经元可以产生的与其输入相关的峰值模式的数量决定了它的信息容量[48]。在 Markov 过程中，神经元的峰发放活动历史依赖于其最慢的时间常数的函数。这意味着峰发放响应，例如放电率，测量输入的幅度或时间。然而，如果神经元不断地整合输入并且其条件反映了时间尺度上的积分，那么峰发放活动可能会有所不同。我们的结果表明，如果电导遵循幂律动力学，那么神经元的峰发放活动不仅会反映输入的幅度，还会反映这个输入的传递时间，因为这将反映在变化的峰发放模式中。因此，幂律适应增加了神经元的计算能力。综合我们以前和现在的研究结果，电压或膜电导中的幂律动力学增加了神经元的峰发放，并且即使在具有少量电导的情况下也提供对信息编码的恒定适应。

作者贡献

构思并设计了实验：FS WT。进行实验：FS WT。分析数据：FS WT。贡献的试剂/材料/分析工具：DS。写了这篇论文：FS WT DS。

参考文献

1. Koch C. Biophysics of computation: information processing in single neurons. New York: Oxford University Press; 1999. xxiii, 562 p. p.
2. ModelDB [Internet]. Available from: <https://senselab.med.yale.edu/ModelDB/default.cshtml>.
3. Destexhe A, Mainen ZF, Sejnowski TJ. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *J Comput Neurosci*. 1994; 1(3):195–230. Epub 1994/08/01. PMID: [8792231](#)
4. 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](#)
5. 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](#)
6. 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](#)
7. 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](#)
8. Gal A, Eytan D, Wallach A, Sandler M, Schiller J, Marom S. Dynamics of excitability over extended timescales in cultured cortical neurons. *J Neurosci*. 2010; 30(48):16332–42. Epub 2010/12/03. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4859-10.2010](#) PMID: [21123579](#)
9. Mercik S, Weron K. Stochastic origins of the long-range correlations of ionic current fluctuations in membrane channels. *Physical Review E*. 2001; 63(5):051910.
10. Fulinski A, Grzywna Z, Mellor I, Siwy Z, Usherwood PNR. Non-Markovian character of ionic current fluctuations in membrane channels. *Physical Review E*. 1998; 58(1):919–24.
11. Drew PJ, Abbott LF. Models and Properties of Power-Law Adaptation in Neural Systems. *Journal of Neurophysiology*. 2006; 96(2):826–33. PMID: [16641386](#)
12. Anastasio T. The fractional-order dynamics of brainstem vestibulo-oculomotor neurons. *Biological Cybernetics*. 1994; 72(1):69–79. PMID: [7880915](#)
13. Lundstrom BN, Higgs MH, Spain WJ, Fairhall AL. Fractional differentiation by neocortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci*. 2008; 11(11):1335–42. Epub 2008/10/22. doi:

[10.1038/nn.2212](https://doi.org/10.1038/nn.2212) PMID:

[18931665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931665/)

14. 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](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003526) PMID: [24675903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24675903/)

Power-Law Conductance Based Hodgkin-Huxley Model
PLOS Computational Biology | DOI:10.1371/journal.pcbi.1004776 March 3, 2016 21 / 23

15. Weinberg SH. Membrane capacitive memory alters spiking in neurons described by the fractional-order Hodgkin-Huxley model. *PLoS ONE*. 2015; 10(5):e0126629. Epub 2015/05/15. doi: [10.1371/journal.pone.0126629](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126629) PMID: [25970534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970534/)

16. Nagy A, Sweilam N. An efficient method for solving fractional Hodgkin–Huxley model. *Physics Letters A*. 2014; 378(30):1980–4.

17. Sherief H, El-Sayed AMA, Behiry SH, Raslan WE. Using Fractional Derivatives to Generalize the Hodgkin–Huxley Model. In: Baleanu D, Machado JAT, Luo ACJ, editors. *Fractional Dynamics and Control*: Springer New York; 2012. p. 275–82.

18. Magin RL. Fractional calculus models of complex dynamics in biological tissues. *Computers & Mathematics with Applications*. 2010; 59(5):1586–93.

19. Marinov T, Ramirez N, Santamaria F. Fractional integration toolbox. *fcaa*. 2013; 16(3):670–81.

20. Magin RL. Fractional calculus in bioengineering, part 1. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. 2004; 32(1).

21. 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.

22. 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.

23. Stockton DB, Santamaria F. NeuroManager: A workflow analysis based simulation management engine for computational neuroscience. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2015; 9.

24. ben-Avraham D, Havlin S. *Diffusion and reactions in fractals and disordered systems*. Cambridge: Cambridge university press; 2000.

25. Goychuk I, Hänggi P. Fractional diffusion modeling of ion channel gating. *Physical Review E*. 2004; 70(5):051915.

26. Goychuk I. Life and death of stationary linear response in anomalous continuous time random walk dynamics. *Communications in Theoretical Physics*. 2014; 62(4):497.
27. Mainardi F, Gorenflo R. On Mittag-Leffler-type functions in fractional evolution processes. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 2000; 118(1–2):283–99.
28. Santamaria F, Bower JM. Hodgkin–Huxley Models. In: Squire LR, editor. *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford: Academic Press; 2009. p. 1173–80.
29. Bean BP. The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(6):451–65. PMID: [17514198](#)
30. Naundorf B, Wolf F, Volgushev M. Unique features of action potential initiation in cortical neurons. *Nature*. 2006; 440(7087):1060–3. PMID: [16625198](#)
31. Fohlmeister JF. Voltage gating by molecular subunits of Na⁺ and K⁺ ion channels: higher-dimensional cubic kinetics, rate constants, and temperature. *Journal of Neurophysiology*. 2015; 113(10):3759–77. doi: [10.1152/jn.00551.2014](#) PMID: [25867741](#)
32. Jin X, Tecuapetla F, Costa RM. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences. *Nat Neurosci*. 2014; 17(3):423–30. <http://www.nature.com/neuro/journal/v17/n3/abs/nn.3632.html#supplementary-information>. doi: [10.1038/nn.3632](#) PMID: [24464039](#)
33. Trombin F, Gnatkovsky V, de Curtis M. Changes in action potential features during focal seizure discharges in the entorhinal cortex of the in vitro isolated guinea pig brain. *Journal of Neurophysiology*. 2011; 106(3):1411–23. doi: [10.1152/jn.00207.2011](#) PMID: [21676935](#)
34. 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](#)
35. Sheffield MEJ, Best TK, Mensh BD, Kath WL, Spruston N. Slow integration leads to persistent action potential firing in distal axons of coupled interneurons. *Nat Neurosci*. 2011; 14(2):200–7. doi: [10.1038/nn.2728](#) PMID: [21150916](#)
36. Teka W, Tabak J, Vo T, Wechselberger M, Bertram R. The dynamics underlying pseudo-plateau bursting in a pituitary cell model. *The Journal of Mathematical Neuroscience (JMN)*. 2011; 1(1):1–23.
37. Horvath B, Banyasz T, Jian Z, Hegyi B, Kistamas K, Nanasi PP, et al. Dynamics of the late Na⁺ current during cardiac action potential and its contribution to afterdepolarizations. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013; 64:59–68. doi:

[10.1016/j.yjmcc.2013.08.010](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.08.010) PMID: 24012538

38. Qu Z, Xie L-H, Olcese R, Karagueuzian HS, Chen P-S, Garfinkel A, et al. Early afterdepolarizations in cardiac myocytes: beyond reduced repolarization reserve. *Cardiovascular Research*. 2013; 99(1):6–

15. doi: [10.1093/cvr/cvt104](https://doi.org/10.1093/cvr/cvt104) PMID: 23619423

39. Ben-Avraham D, Havlin S. *Diffusion and reactions in fractals and disordered systems*. Cambridge;

New York: Cambridge University Press; 2000. xiv, 316 p. p.

Power-Law Conductance Based Hodgkin-Huxley Model

PLOS Computational Biology | DOI:10.1371/journal.pcbi.1004776 March 3, 2016 22 / 23

40. Li HQ, Chen SH, Zhao HM. Fractal mechanisms for the allosteric effects of proteins and enzymes. *Biophysical Journal*. 1990; 58(5):1313–20. PMID: 2291947

41. Magin RL. Fractional calculus in bioengineering. *Crit Rev Biomed Eng*. 2004; 32(1):1–104. PMID:

[15248549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15248549/)

42. Pozzorini C, Naud R, Mensi S, Gerstner W. Temporal whitening by power-law adaptation in neocortical

neurons. *Nat Neurosci*. 2013; 16(7):942–8. doi: [10.1038/nn.3431](https://doi.org/10.1038/nn.3431) PMID: 23749146

43. Miller MN, Okaty BW, Nelson SB. Region-specific spike-frequency acceleration in layer 5 pyramidal

neurons mediated by Kv1 subunits. *J Neurosci*. 2008; 28(51):13716–26. Epub 2008/12/19. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2940-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2940-08.2008) PMID: 19091962

[19091962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091962/)

44. Soudry D, Meir R. Conductance-based neuron models and the slow dynamics of excitability. *Frontiers*

in Computational Neuroscience. 2012; 6.

45. Hines ML, Carnevale NT. The NEURON simulation environment. *Neural Comput*. 1997; 9(6):1179–

209. Epub 1997/08/15. PMID: [9248061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9248061/)

46. Magin RL, editor *Fractional calculus in bioengineering: a tool to model complex dynamics*. Carpathian

Control Conference (ICCC), 2012 13th International; 2012: IEEE.

47. Yang Y, Adowski T, Ramamurthy B, Neef A, Xu-Friedman MA. High-speed dynamic-clamp interface.

Journal of Neurophysiology. 2015; 113(7):2713–20. doi: [10.1152/jn.00543.2014](https://doi.org/10.1152/jn.00543.2014) PMID: [25632075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632075/)

48. Deco G, Schurmann B. The coding of information by spiking neurons: an analytical study. *Network*.

1998; 9(3):303–17. Epub 1998/12/23. PMID: [9861992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9861992/)

Power-Law Conductance Based Hodgkin-Huxley Mode