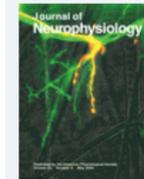


## A Model of Reverse Spike Frequency Adaptation and Repetitive Firing of Subthalamic Nucleus Neurons

Charles J. Wilson, Angela Weyrick, David Terman, Nicholas E. Hallworth, and Mark D. Bevan

01 MAY 2004 // <https://doi.org/10.1152/jn.00924.2003>

This is the final version - click for previous version



Volume 91, Issue 5  
May 2004  
Pages 1963-1980

# 下丘核神经元反尖峰频率适应和重复放电模型

## A Model of Reverse Spike Frequency Adaptation and Repetitive Firing of Subthalamic Nucleus Neurons

作者: Charles J. Wilson<sup>1</sup> Angela Weyrick,<sup>1</sup> David Terman,<sup>2</sup> Nicholas E. Hallworth,<sup>3</sup> and Mark D. Bevan<sup>3</sup>

组织:

1. Department of Biology, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas 78249;

2. Department of Mathematics, Ohio State University, Columbus, Ohio 43210;

3. Department of Physiology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois 60611.

时间: Submitted: 22 September 2003; Accepted: 29 December 2003

关键词: Spike; Frequency Adaptation; Repetitive Firing; Subthalamic Nucleus Neurons.

Translated by Ke He, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [Journal of Neurophysiology](#)

# 文章结构大纲

第 1 章 摘要	1
第 2 章 引言	1
第 3 章 方法	2
3.1 实验	2
3.2 模型建立	2
第 4 章 结果	4
4.1 下丘核中的加速和 Sigmoid 型 F-I 曲线	4
4.2 Apamin 阻断对慢速 AHP 的影响	6
4.3 使用 Nifedipine 或 $\omega$ -conotoxin-GVIA 对特定钙离子通道的阻断	6
4.4 一个尖峰触发电导的模型	6
4.5 抽象模型	6
4.6 累加与非累加 AHP 电导的组合	9
4.7 阈值改变	10
4.8 反向峰尖频率适应	12
4.9 加速的时间进程	13
4.10 一个更接近现实的下丘脑神经元模型	14
4.11 模型对更现实输入的反应	15
第 5 章 讨论	17
5.1 ADP 和 AHP 电导的生物物理起源	18
5.2 累积 ADP 电导	18
5.3 自适应阈值变化	19
5.4 阈下电流	19
5.5 功能含义	19
第 6 章 基金	20
第 7 章 参考文献	20

## 第 1 章 摘要

下丘核神经元表现出反向峰频适应 (Reverse spiking-frequency Adaptation)。这一现象仅发生在放电率为 20-50 峰值/秒或更高的时候。在相同的频率范围内, 稳态频率强度 (F-I) 曲线的斜率 (次级范围) 有所增加。对受高压激活钙电流的特异性阻断降低了 F-I 曲线的斜率及其反向适应性。阻断依赖钙离子的钾电流增强了二次范围放电。与下丘核神经元中的现象类似, 一个简单的模型使用尖峰触发电导 (Spike-triggered Conductance) 表现出了这些特性。结果表明, 1) 超极化后非累积尖峰产生正加速的 F-I 曲线, 峰频适应在第二次尖峰后完成。2) 累积后电流的组合形成线性的 F-I 曲线, 其斜率取决于内向电流和外向电流的相对贡献, 此时峰频适应是渐进的。3) 当累加和非累加后电流都存在时, F-I 曲线中会出现一次范围和二次范围放电。首次尖峰的斜率由非累积电导决定; 而累积电导决定二次尖峰斜率。两种类型之间的转换是由累积电流和非累积电流的相对强度决定的。4) 尖峰阈值 (Spike-threshold) 的调节对二次尖峰的形成有作用, 降低其在高射速下的斜率。当内向电流超过外向电流, 阈值调节可以稳定放电过程。5) 当累计内向余电流超过外向余电流时, 会出现稳定状态的反向适应。这需要峰值-阈值调节。当稳态时内向电流比外向电流小时会出现瞬态加速, 但离子的积聚更快。6) 同样的机制会改变突触电导应对不规则模式的放电行为, 细胞的兴奋性也会随着放电率的变化而出现波动。

## 第 2 章 引言

早期的细胞内记录研究显示, 应用细胞内电流脉冲驱动脊髓运动神经元放电, 揭示了应用电流和放电频率之间的复杂关系 (例如, Granit 等, 1963)。当对运动神经元所施加的电流较低时, 神经元放电率随注入电流线性增加。在较高的速率下, 频率与电流之间的关系 (F-I 曲线) 的斜率急剧增加, 这一 F-I 曲线的陡峭区域被称为二次范围。当注入电流较高, 神经元到达其可能的最高放电率, F-I 曲线的斜率往往会减小, 这一区域时常被称作第三级范围 (Schwindt 1973)。在运动神经元中, 初级和次级放电范围 (Primary and Secondary Range) 的斜率在持续放电的过程中会随着时间的推移而下降, 这被归因于尖峰频率适应 (Kernell 1965)。

许多其他神经元表现出与运动神经元类似的放电特性, 但大脑中大多数神经元的 F-I 曲线已被详细研究, 它们之间的电流与频率之间的关系更简单。例如, 许多关于新皮层锥体细胞的研究显示, 在其大部分的放电范围内, F-I 曲线呈近似线性稳态, 只有在最大放电速率附近出现斜率的下降 (类似于运动神经元的第三级放电范围)(Stafstrom 等 1984)。

最近我们观察到丘脑核 (STN) 神经元表现出 sigmoidal 型 F-I 曲线, 这一现象与运动神经元类似 (Bevan 和 Wilson 1999; Hallworth 等, 2003 年)。在 STN 神经元中存在次级范围的 F-I 曲线可能具有重要的功能, 因为它表明, 当神经元被激活并以中等高的速率放电时, 可能对突触输入更加敏感。STN 神经元表现出这种增强的敏感性的放电速率范围大致对应于在运动过程中可以观察到的这些神经元的放电脉冲 (Cheruel 等人 1996 年; Wichmann 等人 1994 年)。敏感性增强的机制目前尚未被详细阐明, 但它与这些神经元的另一异常特征发生在相同的频率范围内, 即在重复放电的前 10-50 个动作电位中, 反向尖峰频率适应或放电加速现象可能会出现。当细胞在初级范围内放电时, 加速放电是看不到的, 但在次级范围最陡部分对应的频率上是显著的 (Hallworth 等, 2003 年)。

下丘核神经元表现出多种对电压敏感的电导, 有些神经元在动作电位之间的小于阈值的膜电位轨迹中被激活, 有些仅在动作电位中膜电位访问的电压下被激活 (Baranauskas 等 2003 年; Beurrier 等人 1999 年; 贝文和威尔逊 1999 年; Hallworth 等人 2003 年; 宋等人 2000 年; Wigmore 和 Lacey 2000 年)。在膜经过动作电位的快速复极化后的一段时间内, 高压激活 (HVA) 的电导可能会被简单的去极化强烈激活, 然后以其特征速率失活, 相对不受多峰尖范围内的膜电位阈下轨迹的影响。因此, 由于动作电位的存在, 这些电导可以被认为是关于时间的简单函数。STN 神经元是快速尖峰细胞, 拥有强大的尖峰触发钾电流负责其快速复极化 (Repolarization) 和后超极化 (Afterhyperpolarization, AHP) 的早期组成部分 (Baranauskas 等人 2003 年; Wigmore 和 Lacey 2000 年)。此外, HVA 钙电流在动作电位期间被触发, 但其失活的速度较慢, 存在时间比动作电位更长。自放电下丘核神经元的钙离子成像实验表明, 钙离子电流峰值发生在 AHP 峰尖过程中, 在单个动作电位未完成时钙离子进入细胞,

直到动作电位结束数毫秒后钙离子完全进入细胞 (Hallworth 等人 2003)。钙离子进入会触发更慢的电导，即触发多巴胺敏感的钙依赖钾电流，这在很大程度上是造成峰尖 AHP 缓慢部分的原因 (Hallworth 等人 2003)。除了这三组主要的尖峰触发电流外，在膜电位的阈下尖峰间轨迹的大部分区域还存在持续的钠电流 (Beurrier 等, 2000; Bevan 和 Wilson, 1999; Do 和 Bean, 2003)。脉冲触发电流和阈下电流都与运动神经元的次级范围放电有关 (例如, Schwindt 和 Crill, 1982)，它们也可能是控制 STN 神经元重复放电的对象。本文中，我们研究了下丘脑细胞的重复放电及对脉冲触发钙电流和钙依赖钾电流的依赖性，并提供了一个反向尖峰频率适应和产生其 Sigmoid 型 F-I 曲线的模型。

## 第 3 章 方法

### 3.1 实验

此处所记录的细胞数据来自最近一项研究过程中所收集到的结果 (Hallworth 等, 2003)，其中详细描述了使用的方法。取 43 只 16-30 日龄的 Sprague-Dawley 大鼠制备脑片，用氯胺酮和甲苯噻嗪的混合物麻醉，经心脏灌注 10 40ml 加氧冰冷改性人工脑脊液 (ACSF)，其中 (mM) 含:230 蔗糖、2.5KCl、1.25Na<sub>2</sub>·HPO<sub>4</sub>、0.5CaCl<sub>2</sub>、10MgSO<sub>4</sub> 和 10 葡萄糖。将含 STN 神经元的切片切成 300μm 厚，室温保存于含 126NaCl、2.5KCl、1.25Na<sub>2</sub>·HPO<sub>4</sub>、2CaCl<sub>2</sub>、2MgSO<sub>4</sub> 和 10 葡萄糖的氧化 ACSF 中。

将单片移入记录室，在 37 摄氏度下连续灌注含氧 ACSF(2-3 毫升/分钟)。记录移液管填充的溶液包含 (mM): 134.1K-MeSO<sub>4</sub>、0.9KCl、3.6NaCl、1MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、10HEPES、0.1 Na<sub>4</sub>EGTA、0.4Na<sub>3</sub>GTP、2Mg<sub>1.5</sub>ATP。在尝试密封形成前的 1 小时内，以 20μg/ml 的浓度加入到移液管溶液中。填充移液管的电阻在 2.5 5MΩ 之间。在视觉控制下 (使用红外-次辐射干涉光学) 进行穿孔体细胞记录。在穿孔结构中，结电位没有得到校正。通过串联电阻突然下降、记录动作电位振幅增加和膜电位 5-7 mv 偏移，可以识别蓄意或偶然建立的整个电池结构。后者归因于用电极溶液透析细胞内腔室，其偏移值与经验确定或理论计算的电极溶液与外部介质之间的连接电位相似 (Bevan 和 Wilson, 1999; Bevan 等人, 2000)。移液管的快速电容瞬态在线归零；串联电阻和全电池电容没有在线补偿。由于电极电阻引起的电压误差在分析过程中从脱机的痕迹中消除。

药物用 ACSF 稀释，浴敷。50μM D-(-)-2-氨基-5-膦戊酸 (APV)、20μM 6,7-二硝基喹啉-2,3-二酮 (DNQX) 和 20μM SR 95531 氢溴化物 (GABAzine)(均来自 Tocris, Ellisville, MO) 可阻断快速突触传递，因此可以在不影响突触传递的情况下研究 SK 和 Ca<sub>v</sub> 通道药物对固有特性的作用。使用硝苯地平 (5μM, Tocris)、-conotoxin-GVIA (1μM, Sigma, St. Louis, MO) 和 apamin (1 pM-100 nM, Sigma) 阻断钙和钙依赖性钾通道。

### 3.2 模型建立

计算机模拟使用 xppaut (B. Ermentrout, university of Pittsburgh)。对于没有明确动作电位电流的模型，我们使用龙格-库塔积分和 0.05 ms 的时间步长。用于这类模拟的模型神经元由泄漏电导和 1-3 个对电压不敏感的电导组成。细胞间的电流平衡方程为：

$$\frac{dv}{dt} = \frac{(I_{app} + g_L(v - v_L) + g_f(v - v_o) + g_m(v - v_i) + g_s(v - v_o))}{C},$$

其中  $I_{app}$  为注入电流； $v_L$  是泄漏电流的反转电位； $g_f$ ,  $g_m$ ,  $g_s$  分别为快，中等速度、慢后导； $v_o$ ,  $v_i$  分别是反转电位的向外和向内后导。电容取 1μF/cm<sub>2</sub>，所有电流均归一化到细胞膜表皮区域。在动作电位发生时，每一个脉冲触发的电导都按一定比例  $\delta$  增加，其最大电导为  $\bar{g}$ 。每一个电导都会以一个时间常数  $\tau$  决定的速率指数衰减：

$$g_f = \bar{g}_f \cdot \delta_f \cdot e^{-\frac{t}{\tau_f}}$$

$$g_m = \bar{g}_m \cdot \delta_m \cdot e^{-\frac{t}{\tau_m}}$$

$$g_s = \bar{g}_s \cdot \delta_s \cdot e^{-\frac{t}{\tau_s}}$$

累积电导的特点是每个尖峰的增量  $\delta$  都很小，因此累积电导不会超过最大值。调整非累积电导，使每一个尖峰将它们重置到其最大值 ( $\delta = 1$ )。

当膜电位超过电压阈值时，动作电位就会出现。电压阈值可以是固定的，也可以通过每个动作电位增加，并在出现峰尖之后随时间呈指数衰减。所有电导和电流都都归一化到细胞膜表面区域。

对于更具有现实意义的模拟，采用 QualRk 积分方法 (一种四阶龙格-库塔步长自适应形式) 进行，设置误差为 0.001，时间步长为 0.2 ms。下丘脑核神经元被表示为一个单独的隔室，但细胞内隔室由 40 个同心壳组成，以表示钙离子的扩散 [简化自 Wilson 和 Callaway(2000)]。钙的分配表现为细胞膜上的一个不饱和泵，其特征为单泵率  $k_{Ca}$ 。各室均存在不饱和缓冲液，导致游离钙与缓冲钙的比值  $\beta$  恒定，并根据有效扩散常数从一室扩散到下一室。因此，进入和离开第  $j$  个隔室的扩散方程如下：

$$Ca[j]' = \frac{D_{app}}{(v[j]\Delta r)((Ca[j-1] - Ca[j])sa[j] - (Ca[j] - Ca[j+1])sa[j+1])},$$

其中  $D_{app}$  是自由钙离子的有效分散系数， $\Delta r$  是腔壁厚度； $Ca[j]$  是第  $j$  个隔室中的钙浓度， $sa[j]$  是第  $j$  个腔室外表面的表面积， $v[j]$  是第  $j$  个腔室的体积。

对于最外层的外壳：

$$Ca[0]' = \beta \left( \frac{v[0]}{sa[0]} \right) \left[ -\frac{I_{Ca}}{zF} - (Ca[0]K_{Ca}) - \frac{D_{app}sa[0]}{(v[0]\Delta r)(Ca[0] - Ca[1])} \right],$$

其中  $I_{Ca}$  为钙电流， $z$  为钙的价态， $F$  为法拉第常数， $\beta$  为缓冲比， $k_{Ca}$  为前文已述的泵速。钙电流和快速 AHP 电流为非失活电流，由激活变量  $c$  和  $n$  控制，激活变量按如下公式进行演化：

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (v - v_K)$$

$$I_{Ca} = \bar{g}_{Ca} c (v - v_{Ca})$$

$$n' = \phi_n [n_\infty(v) - n] / \tau_n(v)$$

$$c' = \phi_c [c_\infty(v) - c] / \tau_c(v)$$

$$n_\infty(v) = 1 / \{1 + \exp[(v - v_{h_n}) / v_{s_n}]\}$$

$$c_\infty(v) = 1 / \{1 + \exp[(v - v_{h_c}) / v_{s_c}]\}$$

$$\tau_n(v) = \tau_n^0 + \tau_n^1 / \{1 + \exp[(v - v_{h_n}^\tau) / v_{s_n}^\tau]\}$$

$$\tau_c(v) = \tau_c^0 + \tau_c^1 / \{1 + \exp[(v - v_{h_c}^\tau) / v_{s_c}^\tau]\}$$

其中  $\phi$  是温度变量，以电压无关的方式控制激活和失活的速率， $v_{h_n}$  和  $v_{h_c}$  是半激活电压， $v_{s_n}$  及  $v_{s_c}$  代表激活电压依赖性的斜率因子。时间常数为电压的 Sigmoid 函数， $v_{h_n}^\tau$ ， $v_{h_c}^\tau$ ， $v_{s_n}^\tau$ ， $v_{s_c}^\tau$  是激活和失活电压依赖的半最大值和斜率因子参数。

钠电流的激活和失活被认为是瞬时的，电压灵敏度定义为：

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na})$$

$$m(v) = \frac{1}{1 + \exp\left[\frac{(v - v_{h_m})}{v_{s_m}}\right]}$$

用失活变量  $h$  控制钠电流的失活：

$$h' = \phi_h [h_\infty(v) - h] / \tau_h(v)$$

$$h_\infty(v) = 1 / \{1 + \exp[(v - v_{h_n}) / v_{s_n}]\}$$

$$\tau_h(v) = \tau_h^0 + \tau_h^1 / \{1 + \exp[(v - v_{h_n}^\tau) / v_{s_n}^\tau]\}$$

钙依赖的钾电流  $K_+$  与最外层钙离子浓度和钙半激活浓度 ( $k_1$ ) 有关：

$$I_{AHP} = \bar{g}_{AHP} (v - v_K) \{Ca[0] / (Ca[0] + k_1)\}$$

特定参数 (图 7 及图 8 中用到的参数) 及其对应取值如表 1 所示。

参数	取值	参数	取值
$\bar{g}_L$	2.25mS/cm <sup>2</sup>	$v_{h_n}$	-32mV
$\bar{g}_{Ca}$	5mS/cm <sup>2</sup>	$v_{h_c}$	-20mV
$\bar{g}_{Na}$	80mS/cm <sup>2</sup>	$v_{h_m}$	-30mV
$\bar{g}_{AHP}$	2.75mS/cm <sup>2</sup>	$v_{h_h}$	-39mV
$\bar{g}_K$	30mS/cm <sup>2</sup>	$v_{s_n}$	8mV
$v_L$	-60mV	$v_{s_c}$	8mV
$v_{Ca}$	140mV	$v_{s_m}$	15mV
$v_{Na}$	55mV	$v_{s_h}$	3.1mV
$v_K$	-80mV	$v_{h_n}^\tau$	-80mV
$\phi_n$	1.25	$v_{h_c}^\tau$	-80mV
$\phi_c$	0.08	$v_{h_h}^\tau$	-57mV
$\phi_h$	1.25	$v_{s_n}^\tau$	26mV
$\tau_n^0$	1 ms	$v_{s_c}^\tau$	26mV
$\tau_n^1$	100 ms	$v_{s_h}^\tau$	5mV
$\tau_c^0$	1 ms	$k_1$	0.2 $\mu$ M
$\tau_c^1$	10 ms	$\beta$	0.001
$\tau_h^0$	1.5 ms	$D_{app}$	0.02 $\mu$ m/ms
$\tau_h^1$	1,500 ms	$r$	8 $\mu$ m
		$C^2$	1 $\mu$ cm <sup>2</sup>

表 1: 参数及单个腔室的典型值

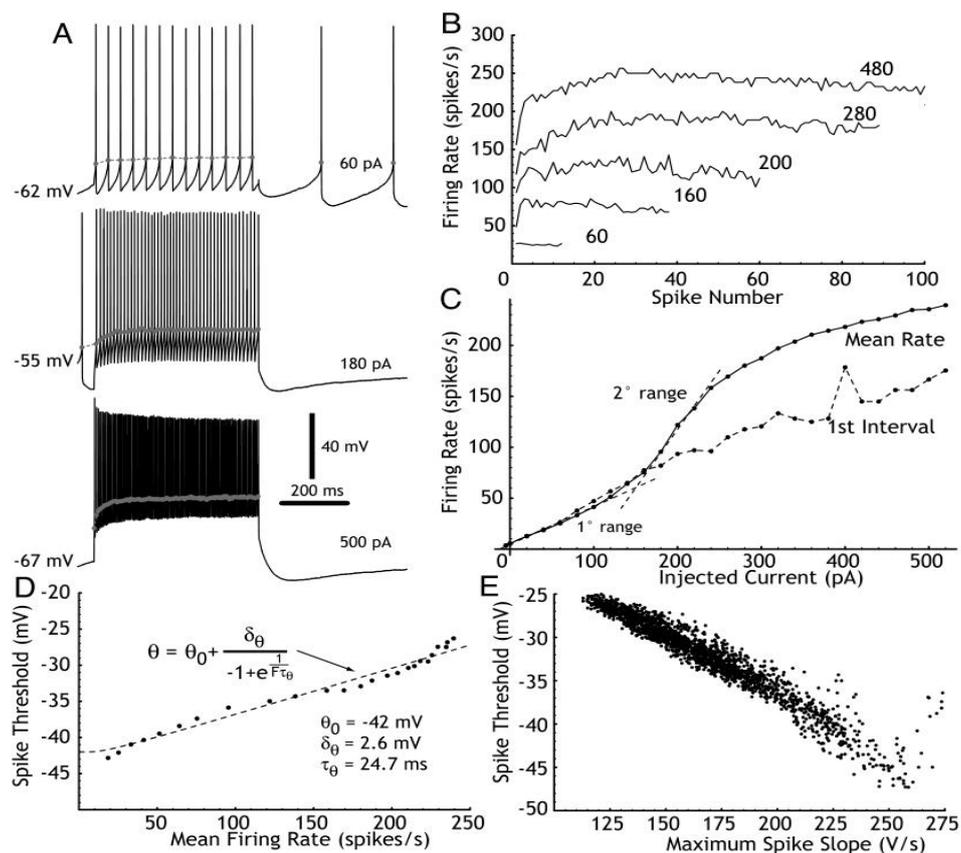
## 第 4 章 结果

### 4.1 下丘核中的加速和 Sigmoid 型 F-I 曲线

应用硝苯地平 (5 $\mu$ M) 前后记录 11 个细胞的实验数据, 应用 apamin 前后记录 17 个细胞 (其中 3 个细胞为 10nM, 14 个细胞为 100nM), 应用  $\omega$ -conotoxin-GVIA (1 $\mu$ M) 前后记录 20 个细胞的实验数据。这些是 Hallworth 等人 (2003) 使用的相同的细胞, 基础的实验结果均已阐明, 但在在此处我们给出一些额外的分析结果。

记录电极施加 500ms 的电流脉冲。电流步长以 20pA 的间隔增加, 从 0 开始, 超过电池的最大速率至少 40pA 时结束放电。图 1 的 A-E 显示了在应用任何药物前显示重复放电的细胞的例子, 实验结果显示了下丘脑神经元细胞的重复放电过程。正如我们之前所提及的 (Bevan 和 Wilson 1999), 下丘脑细胞是自发的起搏器, 在没有施加电流的情况下以较低的稳定速率放电。细胞的超极化 (Hyperpolarization) 使其放电速率持续下降且没有明确的最小放电速率。

退极化 (Depolarizing) 电流脉冲使放电速率持续增加。在低放电率的情形下, 大多数细胞都表现出了小程度的峰频率适应 (例如 60pA 的轨迹, 速率与峰数对比曲线)。对于这些速率, 稳态 F-I 曲线 (由脉冲期间的平均放电率估计所得) 具有一个近似恒定的低斜率值, 频率每 100pA 增加约 20 个峰值/秒 (图 C)。从第一个间隔计算的频率和 500 ms 脉冲期间所有峰值计算的平均频率的比较显示, 在这些低速率下, 只有少量的峰值-频率适应出现, 这与首次放电范围 (Primary firing range) 相对应。在 F-I 曲线高斜率区域对应的速率下 (图 A 中轨迹标记为 180pA, 图 B 中曲线标记为 160, 200, 和 280pA), 放电频率在整个过程的第一部分增加, 然后趋于平稳或略有下降, 但通常以高于第一次 ISI 的速率结束该放电过程。第一次 ISI 在二次极差上的 F-I 曲线近似线性, 与第一次极差的斜率近似相同。第二个区间的平均放电率偏离了从第一个区间计算出的结果, 正如在放电率与峰值个数图中看到的速率加速所预期的那样。在高放电率条件下, 放电率加速在整个放电过程开始时继续发生, 但由于发



**图 1:** 恒流脉冲条件下, 下丘脑神经元重复放电的特性。A: 下丘脑细胞对电流脉冲的反应。尖峰阈值被定义为每个尖峰  $\frac{dV}{dt} > 10 \text{ mV/ms}$  的点, 在图中被标记为灰度点。B: 由恒流脉冲诱发的重复放电时放电速率的演变过程。每条曲线都被标记为触发放电的电流 (电流单位为 pA)。C: 同一下丘脑神经元细胞在电流脉冲幅度范围内的 F/I 曲线。图示结果计算了第一个脉冲间隔和整个脉冲的平均值的 F/I 曲线。主范围和次范围放电区间用虚线表示。D: 稳态尖峰阈值 (最后尖峰的阈值) 用于 C 中 F/I 曲线的脉冲, 与平均放电速率绘制。叠加了尖峰触发的尖峰阈值变化的最佳拟合曲线 (如在简单模型中使用)。E: 针对所有用于计算该单元 F/I 曲线的峰值峰值的最大峰值斜率绘制峰值阈值。注意, 尖峰阈值的变化与尖峰斜率的变化密切相关。

射的饱和现象, 提高平均发射速率的效果较差 (图 B)。在高发射速率下, 在电流脉冲终止前放电失败 (未显示)。在动作电位序列中, 尖峰阈值增加, 峰 AHP 深度处获得的膜电位负性降低。

在图 1A 的轨迹中, 尖峰阈值的变化很明显, 在膜电位的时间变化超过  $10 \text{ mV/ms}$  的点处, 用一个灰点表示尖峰阈值。阈值 (和 AHP 深度) 的变化导致尖峰训练过程中阈下膜电位轨迹平均值增加。阈值变化在所有电流水平的峰值训练的前  $200 \text{ ms}$  达到了稳态值。稳态阈值与平均放电速率在图 1D 中绘制。一个基于简单模型的曲线表现出对阈值所期望数据的最佳拟合, 在该模型中, 每个尖峰导致阈值  $\delta\theta$  超过其基准阈值  $\theta_0$ , 并且阈值随着时间常数  $\tau_\theta$  指数级放松回到基线。这个简单的模型没有获取到阈值的所有变化, 在低频率下尤其不准确, 可能是因为阈值的变化是由阈下膜电位的变化引起的通道激活和失活, 以及与动作电位相关的膜电位的较大偏差引起的。然而, 在高频发射的大部分范围内, 该模型达到了一个合理的近似。阈值的变化很大程度上可以归因于钠通道失活的积累。如图 1E 所示, 在图中, 每个动作电位的钠通道激活由动作电位的最大斜率估计得到, 并由阈值作为 Y 轴绘制得到。尖峰斜率与峰值阈值之间的强负相关性表明, 两者都由相同的变量所控制, 即动作电位随时间变化得钠离子通道有效性。

在提前注射药物可用的 49 个细胞中, 其中 37 个细胞表现出加速状态 (Speedup), 如图 1 所示, 5 个细胞在  $500 \text{ ms}$  电流脉冲的次级范围内没有净速率变化, 7 个细胞没有加速, 而是表现出很小程度的尖峰频率适应。除 4 个细胞外, 所有细胞的平均速率均表现为明显的 Sigmoid 型 F-I 曲线。

## 4.2 Apamin 阻断对慢速 AHP 的影响

慢速 AHP 的阻断是用胞液涂抹 apamin(10 或 100nM) 阻断 STN 神经元细胞膜上的 SK 通道 (n=17)。先前的研究表明, 这可以增加 STN 神经元在切片中的放电率 (Bevan 和 Wilson1999; Hallworth 等, 2003 年)。这种处理持续增加了下丘脑细胞的驱动放电率, 17 个细胞中有 14 个细胞的 F-I 曲线明显向左偏移, 如图2A-C所示。在用 apamin 研究的 17 个神经元中, 有 12 个在对照记录中显示出明显的放电加速。这 12 个细胞均在 apamin 的作用下继续表现出强烈的放电加速现象, 但目前的水平比之前未施加 apamin 的放电率更低。在高电流水平下获得的最大放电速率与对照组放电相同。Apamin 对从第一个尖峰间间隔计算得出的 F-I 曲线没有明显统一的影响。

## 4.3 使用 Nifedipine 或 $\omega$ -conotoxin-GVIA 对特定钙离子通道的阻断

在融合液中加入  $5\mu\text{M}$  硝苯地平 (Nifedipine) 阻断 Cav1.2-1.3(L 型) 通道, 均在加入硝苯地平至少 10 分钟后开始记录实验结果。在这些细胞中, 8 个在控制溶液中表现出放电加速, 3 个没有。在这 8 个细胞中, 硝苯地平在 7 个细胞中减慢或消除加速过程。硝苯地平没有改变 F-I 曲线的整体形状, 但降低了 11 个细胞中 7 个细胞的最大速率。尖峰 AHP 没有显著降低, 这意味着驱动 apamin 敏感电流的钙入口仍然基本或完全完好。

在 20 个神经元中, 加入额外过冷的  $\omega$ -conotoxin-GVIA( $1\mu\text{M}$ ) 进行测试, 其中 15 个神经元在次级范围有明显的加速, 5 个神经元没有。在 15 个加速的细胞中, 有 14 个细胞被取消或大幅减少, 仅有一个细胞没有出现变化。在高电流水平下, 被测试的 20 个神经元中有 17 个神经元的最大放电率降低, 20 个神经元中有 13 个神经元的 F-I 曲线呈扁平化, 如图2所示。包括最大速率的降低和低电流时放电率的增加, 因此 F-I 曲线呈平缓状态。Nifedipine 与 Conotoxin 的作用差异主要体现在较低电流下, 后者会导致低频放电率升高, 但最大放电率降低。图2(D)-(F)显示了使用  $\omega$ -conotoxin-GVIA 处理的样本细胞的这些结果。

## 4.4 一个尖峰触发电导的模型

由于我们的实验证据表明, 驱动放电的钙电流主要是由动作电位触发的 HVA 电流 (Hallworth 等人 2003), 我们首先构建了一个简化的 STN 神经元模型, 该模型基于仅在动作电位期间达到的电压下激活的电导。其中最简单的是一个抽象的神经元模型, 该模型基于使用固定尖峰阈值和仅由动作电位产生的电导的整合和激发神经元的适应性。动作电位本身没有出现在该模型中, 但当膜电位大于尖峰阈值时, 它会触发一个或多个电导指数衰减, 其特征仅为其初始振幅和时间常数的失活。该模型与漏损的积分-放电神经元不同, 它没有显式的膜电位重置, 而是动作电位触发复极电导 (Repolarizing Conductances)。这种神经元模型是由 MacGregor(1987) 提出并广泛应用的。它比整合-放电模型更受青睐, 因为对 STN 神经元记录的检查显示, 在重复放电过程中, AHP 峰值的膜电位发生了显著变化。

## 4.5 抽象模型

抽象的 STN 细胞模型是一个基于电导的模型, 但是该模型并不代表所有细胞膜电导和动作电位的电压轨道。脉冲触发电导使用激活变量表示, 该激活变量可以在 0 和 1 之间变化, 并在阈值之间呈指数衰减。超极化后电导的激活变量为:

$$n_{\text{AHP}}(t) = [n_{\text{AHP}}(t_0) + \delta_n]e^{-\frac{t-t_0}{\tau_n}} \quad (1)$$

其中  $n_{\text{AHP}}$  是后尖峰电导激活变量,  $t_0$  是之前动作电位的时间,  $\delta_n$  是电流的利用, 即由动作电位产生的激活变量的增量,  $n_{\text{AHP}} \leq a$  的约束与  $\delta_n$  决定了重复放电过程中电导是否积累。如果  $n_{\text{AHP}}(t_0) + \delta_n \geq 1$ , 则电导不积累, 在每个动作电位之后, 电导被重置为相同的值  $n_{\text{AHP}} = 1$ 。当利用率较低时, 电导积累的速率由放电速率、利用率和时间常数  $\tau_n$  决定。在稳定的状态和恒定的发射频率  $F$  条件下:

$$n_{\text{AHP}}(t_0) = n_{\text{AHP}}[(t_0 + 1)/F] = [n_{\text{AHP}}(t_0) + \delta_n]e^{-\frac{1}{F\tau_n}}$$

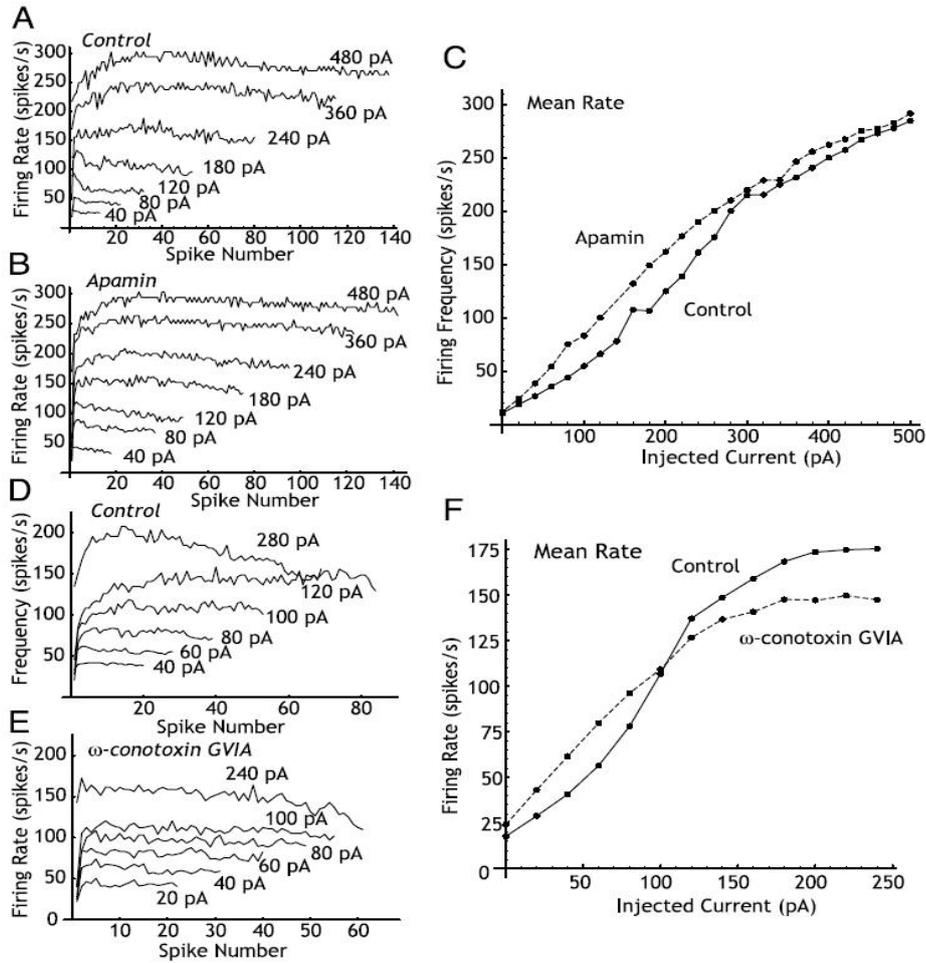


图 2: apamin 和  $\omega$ -conotoxin-GVIA 阻断 SK 通道对 STN 神经元重复放电和 F-I 曲线的影响。(A) 在使用 apamin 之前, 电流脉冲中瞬时放电速率的演变; (B) 在使用 apamin 之后, 电流脉冲中瞬时放电速率的演变。(C): 在整个驱动放电期间, 控制 (实线) 和含 apamin 介质 (虚线) 的 F-I 曲线的平均放电速率。(D)-(F):  $\omega$ -conotoxin-GVIA 阻断  $Ca_v2.2$  钙通道对 STN 神经元重复放电及 F-I 曲线的影响。(D) 施用螺毒素 (Conotoxin) 前和 (E) 施用螺毒素后, 电流脉冲期间瞬时放电速率的演变过程。(F): 螺毒素和对照的平均放电速率的 F-I 曲线

因此

$$n_{\text{AHP}}(t_0) = \frac{\delta_n}{e^{-\frac{1}{F\tau_n}} - 1} \quad (2)$$

以及 (MacGregor 和 Sharpless 1973):

$$n_{\text{AHP}}(t) = \frac{\delta_n e^{-[(t-t_0)]/\tau_n}}{1 - e^{-(1/F\tau_n)}} \quad (3)$$

激活被限制为  $n_{\text{AHP}} = 1$ , 对于这里所提及的所有情况, 时间常数, 频率和累积电流的利用率都受到限制, 即防止出现以下情况:

$$F < -\frac{1}{\tau_n \ln(1 - \tau_n)} \quad (4)$$

对于非累积电流, 在尖峰之后电导会重置于相同值,  $n_{\text{AHP}} = 1$ , 以及:

$$n_{\text{AHP}}(t) = e^{-[(t-t_0)]/\tau_n} \quad (5)$$

图 3A 和 B 显示了恒定频率重复活动中累积和非累积电导激活变量的变化情况。应该注意的是, 累积电流和非累积电流之间的特定的区别是电导利用的问题, 而不是它的激活或失活率。如果快速失活电导在每一个脉冲上不完全激活, 那么其仍可能积聚。一般来说, 失活率影响累积达到稳定状态所需的时间 (在恒定的放电速率下, 快速失活率能更快达到稳定状态), 以及稳态累积电流与放电速率之间的关系 (快速失活电流在所有频率下累积

较少)。这种关系在图3A所运用的方程中很明显，它表明稳态积累的大小是放电频率和失活时间常数乘积的函数。

Kernell(1968), MacGregor 和 Sharpless(1973) 的研究表明，具有单个非累积 AHP 电导的模型神经元的峰频率适应在第二个动作电位完成的，这种模型神经元的 F-I 曲线斜率随频率不断增加，类似于放电过程中的二次范围(图3E)。具有单一累积 AHP 电导的模型神经元表现出近似指数级的脉冲频率适应，类似于许多神经元，包括运动神经元和皮质锥体细胞(例如，Wang 1998)，但在 F-I 曲线中没有二次范围(图3D)。没有二次范围放电对皮质锥体细胞模型没有任何影响。一般来说，与次级范围放电相对应的 F-I 斜率并不会更陡，但对于脊髓运动神经元(Spinal Cord Motoneurons Neurons)，当然还有下丘脑核神经元(Subthalamic Nucleus)来说，这是一个需要解决的问题。(图3D 和 E)中显示了具有累积或非累积型单一 AHP 电导的简单模型神经元的尖峰频率适应和 F-I 曲线的例子。在这些非常简单的模拟中使用的模型神经元由以下在阈值  $v_\theta$  交叉之间应用的电流平衡方程表示：

$$\frac{dv}{dt} = [I_{app} - \bar{g}_{AHP} \cdot n_{AHP}(v - v_0) - g_L(v - v_L)]/C \quad (6)$$

其中  $I_{app}$  是所施加的电流， $\bar{g}_{AHP}$  为最大的 AHP 电导，0 和  $L$  分别为 AHP 电流和泄漏电流的反转电位， $n_{AHP}$  为上述定义的 AHP 电导的激活变量。在这里给出的模型神经元中，可以使用电压比  $n$  变化更快的假设来近似 F-I 曲线的斜率，因此使用以下方程可以获得方程 6 的稳态解：

$$0 = I_{app} - \bar{g}_{AHP} \cdot n_{AHP}(v - v_0) - g_L(v - v_L) \quad (7)$$

$$v = \frac{I_{app}\bar{g}_{AHP}v_0 + g_Lv_L}{\bar{g}_{AHP}n_{AHP} + g_L(v - v_L)}$$

这种近似对模型神经元中动作电位之间的典型轨迹的影响如(图3C)所示。将稳态方程 3 中的  $n_{AHP}$  代入方程 7，求出当  $v = v_\theta$  和  $t - t_0 = 1/F$  时频率的解，接下来给出累积 AHP 情况下 F-I 曲线的解：

$$F = \frac{1}{\tau_n \ln[1 - \frac{\bar{g}_{AHP}\delta_n(v_0 - v_\theta)}{I_{app} + g_L(v_L - v_0)}]} \quad (8)$$

泄漏电流的变化会使 F-I 曲线沿  $I_{app}$  轴移动，但不会改变曲线的整体形状。

若将方程 (3) 中的  $t - t_0 = 1/F$  带入方程 (7)，计算出 F-I 曲线斜率作为频率的函数而不是电流的函数，关于  $I_{app}$  求导，并且求解，结果为：

$$\frac{dF}{dI_{app}} = \frac{e^{-(1/F)\tau_n}(1 - e^{1/F\tau_n})F^2\tau_n}{\bar{g}_{AHP}\tau_n\delta_n(v_\theta - v_0)} \quad (9)$$

对于 F 足够大的值，如图3D 所示，这会导致具有以下斜率的一条渐近线：

$$\frac{dF}{dI_{app}} = \frac{1}{\bar{g}_{AHP}\tau_n\delta_n(v_\theta - v_0)} \quad (10)$$

这种线性渐近线与在各种神经元模型中积累 AHP 电流的各种研究一致 (Ermentrout 1998;Liu, Wang 2001;1973 年, MacGregor 和 Sharpless;Wang1998)。

对于非累积的 AHP 电导，频率的解为：

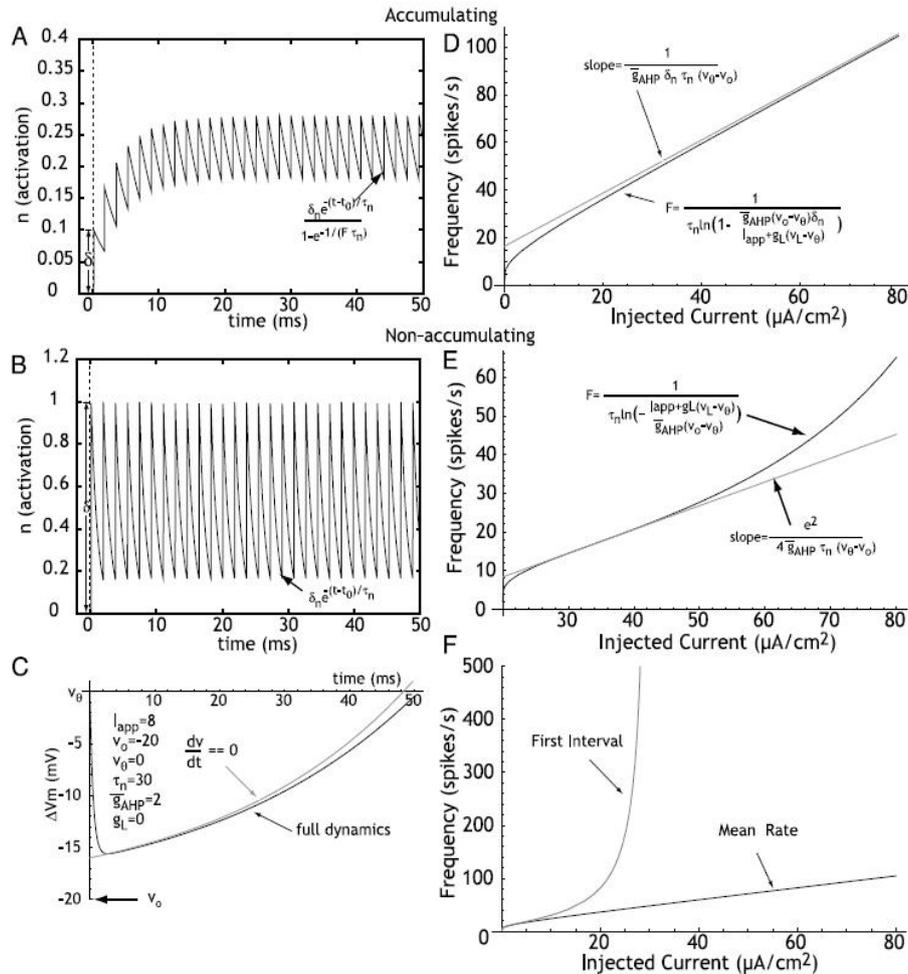
$$F = \frac{1}{\tau_n \ln[-\frac{I_{app} + g_L(v_L - v_0)}{\bar{g}_{AHP}(v_0 - v_\theta)}]} \quad (11)$$

这条 F-I 曲线没有线性区域，随着电流的增加，斜率随 F 的增大而不断增大。这一现象的原因可以通过图3C 所示检查尖峰之间膜电位轨迹得到解释。轨迹包括一个缓慢变化的初始阶段（有时称为瓢），然后是一个更陡峭的去极化部分（斜坡）。虽然去极化电流在一定程度上改变了这个轨迹的形状，但基本的凸勺和斜坡形状仍然存在。增加去极化电流导致下一个动作电位在膜电位更接近凸勺部分发生得更早。膜电位轨迹斜率的减小意味着去极化越小，对 ISI 的影响越大。如图3E 所示， $I_{app}$  取中等大小值时，斜率的增加与运动神经元和 STN 神经元的二次范围放电相似。作为频率的函数，F-I 曲线的斜率按之前所定义的方法计算。我们用方程 5 中的  $t - t_0 = 1/F$  带入方程 6，并对  $I_{app}$  求导，得到以下方程 (12)：

$$\frac{dF}{dI_{app}} = \frac{F^2\tau_n e^{1/F\tau_n}}{\bar{g}_{AHP}(v_\theta - v_0)} \quad (12)$$

注意，从图3E 可以看到，F-I 曲线没有拐点。实际上拐点出现在当  $F = 1/2\tau_n$  时，在拐点时，有以下结果：

$$\frac{dF}{dI_{app}} = \frac{e^2}{4\tau_n\bar{g}_{AHP}(v_\theta - v_0)} \quad (13)$$



**图 3:** 包含单一后超极化 (AHP) 电导的抽象模型。(A): 激活累积在恒定速率重复放电的电导与每个激活尖峰的增量  $\delta$ 。(B): 当电导完全启用, 激活累积的缺失。(C): 对于恒定放电频率, 简化抽象模型对脉冲间电压阈值的影响。电压阈值设置为  $0\text{mV}$ , AHP 的反转电位为  $-20\text{mV}$ 。实线为完整模型的解 (方程 6), 灰线为获得方程 7 的近似。曲线之间的主要偏差在放电的第一毫秒, 并且只有在最高发射频率时才会影响结果。(D): 单累积电导的 F-I 曲线。实线是方程 8 的解, F-I 曲线在高频率状态下具有渐近稳定性 (方程 10)。(E): 单个非累积电导的 F-I 曲线 (公式 11)。F-I 曲线是非线性的, 但主要范围可以用通过  $F=1/2\tau_n$  (方程 13, 灰色线条)。(F): 在这个简单模型中, 峰频适应通过累积模型稳态下计算的 F-I 曲线与第一个区间的 F-I 曲线的差值来表示。参数如 (D) 中所用。

在这个模型中, 无论是累积的还是不累积的 AHP 电流, 尖峰频率适应都不像 STN 神经元或运动神经元中的情况。这种差异对于 STN 神经元尤其明显, 因为该模型显示出快速的尖峰频率适应, 而 STN 细胞在次级范围重复放电时表现出缓慢的尖峰频率增加。由于当 AHP 电流没有累积时不存在自适应, 因此可以通过比较稳态累积电流与无累积电流两种情况的 F-I 曲线来评估每一级电流的峰值频率自适应程度(图 3F)。

## 4.6 累加与非累加 AHP 电导的组合

在许多神经元中, 包括下丘脑细胞, 动作电位触发一系列不同时间进程的电导。与运动神经元、皮质锥体细胞和其他细胞一样, 在下丘脑细胞中, 动作电位后负责复极化的电流也会产生快速、短持续的 AHP。在这种快速的 AHP 之后是较慢的 AHP 电导, 部分依赖于与动作电位相关的钙离子进入, 并且对 apamin 敏感 (Bevan 和 Wilson 1999)。至少在下丘脑细胞中, 钙离子依赖的  $K^+$  正如人们所预料的那样, 至少部分钾离子电流导致了较慢的 AHP 的电流在重复放电过程中出现了积累 (Bevan 和 Wilson 1999; Hallworth 等, 2003 年) 现象。这可能是在动作电位期间, 更快的尖峰复极电流被较为完全地激活。这是因为它们必须在与动作电位相当的时间尺度上激活, 而动作电位达到充分的去极化, 才能完成完全地激活。例如, 在鱿鱼巨轴突中, 延迟整流电流的利用率大约

是其单个动作电位的最大利用率的 36%(Jack 等人 1975 年), 而在海马 CA3 锥体细胞的动作电位中,  $I_A$  和  $I_D$  电压敏感 K 电导的最大利用率约为 46%(Mitterdorfer 和 Bean 2002 年)。尽管这些值似乎为 AHP 电导率的积累留下了一些空间, 但事实上, 这些可能产生的任何累积效应都被证明在至多几个 ISI 内必然会完成 (Kernell 和 Sjöholm, 1973)。累积 AHP 电导的大多数模型都是基于电导在每个动作电位中仅以微小增量激活的电导, 如钙依赖性钾电导。

我们结合一个快速失活、不积累的 AHP 电导来表示更充分利用的电压敏感  $K^+$  电流和一个较小的、缓慢失活且出现积累的电流, 以此来决定这些因素在产生 F-I 曲线和尖峰频率适应中的相互作用。如图 4A 所示, 两者的结合产生了一个具有明显次级范围的 F-I 曲线。

利用上述方法计算组合的 F-I 曲线的斜率。模型神经元用电流平衡方程表示:

$$\frac{dV}{dt} = [I_{app} - \bar{g}_f n_f (v - v_0) - \bar{g}_s n_s (v - v_0) - \bar{g}_L (v - v_L)]/C \quad (14)$$

其中,  $\bar{g}_f$  和  $n_f$  描述更快的非累积 AHP 电导, 而  $\bar{g}_s$  和  $n_s$  描述更慢的累积电导。这些参数均有相同地反向电位  $v_0$ , 其阈值仍然是  $v_\theta$ 。因为  $n_s$  是累积的, 而  $n_f$  是非累积的, 因此稳定状态为:

$$\begin{aligned} n_s(1/F) &= \frac{\delta_s}{e^{1/F\delta_s} - 1} \\ n_f(1/F) &= e^{-(1/F)\tau_f} \end{aligned} \quad (15)$$

假设相较于膜电位,  $n_s$  和  $n_f$  在一个较慢的时间尺度进行演化, 因此:

$$0 = I_{app} - \bar{g}_f n_f (v - v_0) - \bar{g}_s n_s (v - v_0) - \bar{g}_L (v - v_L) \quad (16)$$

将式 15 代入式 16, 并关于  $I_{app}$  求导, 求解  $df/dI_{app}$  可发现:

$$\frac{dF}{dI_{app}} = \frac{F^2}{\frac{\bar{g}_f e^{-(1/F)\tau_f} (v_\theta - v_0)}{\tau_f} + \frac{\bar{g}_s e^{(1/F)\tau_s} (v_\theta - v_0) \delta_s}{(e^{1/F\tau_s} - 1)^2 \tau_s}} \quad (17)$$

对于高频率放电的情况, 斜率降低到与单个累积电导相同的值, 而在频率过低时, 对于较慢的 AHP 显著累积, 它与非累积电导有相同的结果。F-I 曲线斜率变化的频率与时间常数、累积电流的利用率以及与非累积电流相比的最大值的大小 ( $\bar{g}_s$ ) 有关。注意, 累加 AHP 电流并不能阻止 F-I 曲线斜率的变化, 而是将高频部分线性化, 使 F-I 曲线看起来是双线性的。

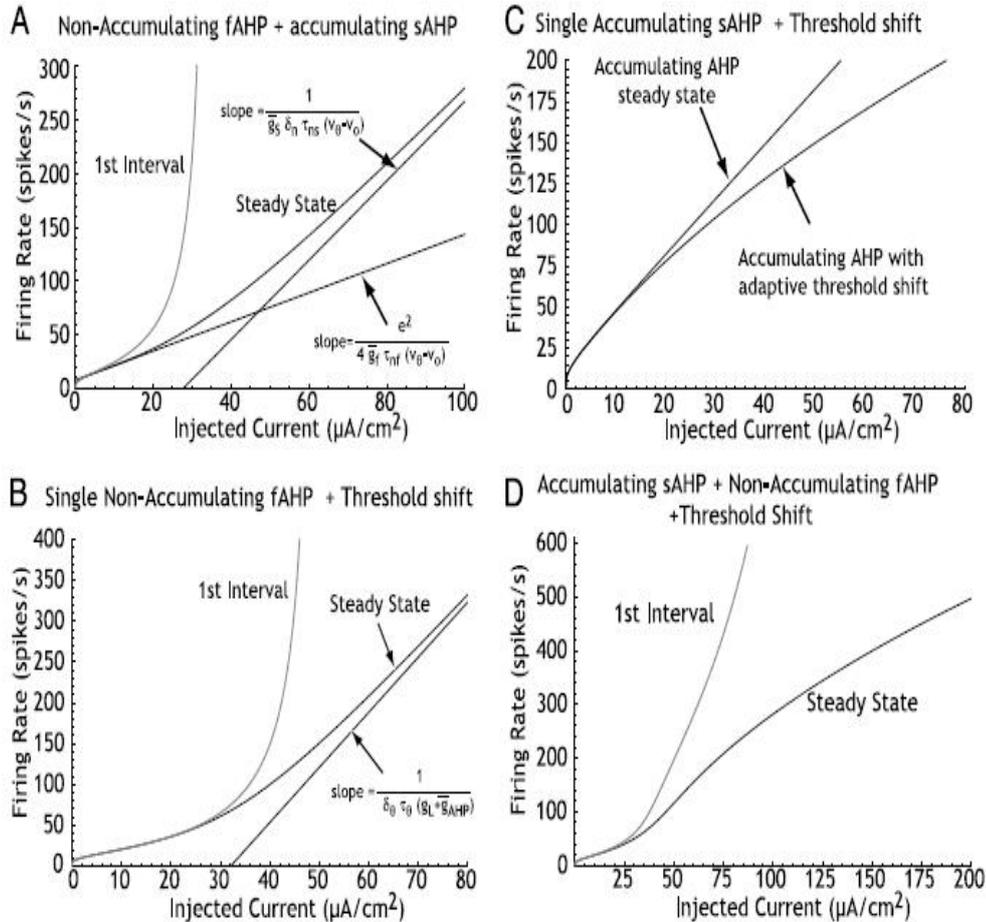
在所有这些情况下, 峰频适应主要发生在次级范围。这可以通过比较第一个区间的 F-I 曲线与稳态的 F-I 曲线来理解(图 4A)。第一个区间完全由两种电流的非积累部分决定, 因此它的 F-I 曲线与单独快速 AHP 的 F-I 曲线相似。尖峰频率适应只会发生在仅快速模型和组合模型的 F-I 曲线偏离的频率范围内。这些曲线之间的差异与每个频率在稳定状态下发生的峰-频率适应量成正比。

## 4.7 阈值改变

累积 AHP 电流产生线性 F-I 曲线的频率低于那些驱动累积电导至最大值的值。除此之外, 电流实际上是不积累的, F-I 曲线斜率陡然增加。据推测, 由于峰值阈值的调节, 以这样放电率放电的现实神经元的放电会失败。在真实的下丘脑和其他神经元中, 在重复放电过程中, 放电电压阈值随着时间的推移逐渐增加(图 1A), 这是因为内向电流失活以及/或者负责阈值的外向电流积累。Wang(1998) 的研究结果表明, 这种现象可以产生与累积 AHP 电导叠加相似(但不完全相同)的结果。随着时间的推移, AHP 电流的积累预计会产生阈值偏移, 因为实现与外向电流相等所需的 Na 电流激活量必须增加, 尽管其他因素包括钠电流失活等也可能会有更大的影响(图 1E)。因此, 我们通过添加一个负责设置电压阈值  $v_\theta$  的累积激活变量, 将阈值偏移表示为与 AHP 电流参数无关。对于在连续放电频率下的稳定状态:

$$v_\theta(1/F) = v_\theta(0) + \frac{\delta_\theta}{e^{1/F\delta_\theta} - 1} \quad (18)$$

其中,  $v_\theta(0)$  是一段较长时间失活后的电压阈值,  $\delta_\theta$  是在每个动作电位发生之后的阈值增量,  $\tau_\theta$  为动作电位发生之后阈值回到标准值的时间常数。为简单起见, 该方法假定所有阈值的变化都是由于动作电位而发生的, 并忽



**图 4:** 具有自适应阈值偏移地累积和非累积 AHP 电导组合。(A): 快速不积累和缓慢积累的 AHP 电导的组合导致了几乎线性的初级和次级 f 放电范围。首次范围斜率近似于单独不积累电流拐点的渐近值, 高频极差斜率近似于单独积累电流的渐近值(图 3 和方程 10 及 13)。(B): 将阈值变化添加到非累积模型产生一个次级放电范围, 类似于累积 AHP 电导得到的范围, 但其斜率由阈值变化的参数决定(式 19)。(C): 在累积电导的基础上增加累积尖峰触发阈值升高, 使其在高频时减速。(D): 快速非累积 AHP 电导、缓慢累积 AHP 电导和阈值调节相结合, 产生一个 Sigmoidal 型稳态 F-I 曲线, 具有主要、次要和三级放电范围, 但具有明显的尖峰频率适应。

略阈下调节过程。(图 1D) 中所示, 通过这种近似预期的稳态阈值与频率关系与一个代表性 STN 细胞的实际稳态值进行了比较。(图 4B 和 C) 显示了使用该模型结合非累积和累积 AHP 电流获得的 F-I 曲线和适应性。

与快速无积累和缓慢累积 AHP 电流的组合一样, 在非累积 AHP 中添加自适应阈值会产生尖峰频率自适应, 并使高频下的 F-I 曲线线性化, 而不会改变低频下的重复放电。但阈值自适应得到的高频渐近斜率不同。这个斜率是通过替换方程 5 中的  $t - t_0 = 1/F$  替换到方程 18 和方程 7 中, 对所得到的方程关于  $I_{app}$  求导, 令  $F \leftarrow \infty$  并求解  $dF/dI_{app}$ 。由此可知, 渐近斜率为:

$$\frac{dF}{dI_{app}} = \frac{1}{\delta_{\theta} \tau_{\theta} (g_L + \bar{g}_{AHP})} \quad (19)$$

结果是, 当 f-I 曲线的斜率阈值变动是有限的, 高频渐近斜率取决于阈值的的增长和合并后的最大电导的泄漏和 AHP 电导, 但不是发射频率或时间常数的 AHP 电流(图 4B)。尽管二级范围是线性化的一个额外的积累电导, 上升的斜率是依赖于参数阈值的变化, 而不是向外电流。

当阈值的自适应变化与累积的 AHP 电流相结合时, 可以在高频率条件下降低 F-I 曲线的斜率。在足够高的频率下, F-I 曲线的斜率接近于零(图 4C)所示。

将阈值变化添加到具有快速非累积和缓慢累积 AHP 的模型中会产生 F-I 具有以下特征的曲线: 其形状与在二次范围放电的神经元中观察到的曲线相同(图 4D)。F-I 曲线在低频(主要范围)有一个小斜率, 在中频(次要范围)有一个更陡峭的几乎线性区域, 在高频(有时称为三级范围)斜率逐渐减小。通过降低非累积电流的强度

(或增加累积电流的强度和/或时间常数), 可以减少或取消初级范围, 产生类似于在不显示次级范围发射的细胞中所看到的 F-I 曲线 (例如, 皮质锥体细胞)。这样做的一个关键结果是, 在稳态下, 累积电流的影响发生在所有频率上, 因此添加另一个具有不同时间常数的累积电流不会在稳态 F-I 曲线上增加一个拐点, 但仅会改变其斜率。添加更多的 AHP 电流会降低二级范围的斜率, 而移除它们会使二级和三级范围更陡峭。请注意, 这并不能完全解释 apamin 或  $\omega$ -conotoxin-GVIA 对下丘脑细胞的影响, 因为它们都对低频放电产生了深远的影响, 并且显示出反向尖峰频率适应。

AHP 电流累积的时间常数对于尖峰频率适应的时间结构很重要 (见下文), 但为了计算稳态频率, 仅改变总累积。

## 4.8 反向峰尖频率适应

上述结果表明, 次级范围放电不一定来自于产生 STN 神经元放电速率加速的同一机制, 也可能来自产生脉冲频率适应的机制。这就解释了在重复放电过程中, 脊髓运动神经元和其他细胞不会表现出加速现象, 在 STN 神经元亚群中不会加速, 并且在 STN 神经元中加速放电现象已经被钙电流阻断而减少或取消了。这些产生二次范围放电的机制有一个共同点, 即最快的 AHP 电导是不累积的, 但在高频率下, 重复放电受到累积过程的影响, 累积过程会减慢或加快放电频率。在下丘脑细胞中发现的产生反向峰频率适应的候选机制必须包括任何向内的电流加入到注入电流中, 并在峰序列的过程中积累 (解释加速的渐进性质), 或者可能由于失活而在高频率下逐渐失去外向电流。这两种方法中的任何一种都将有效地改变累积电流的平衡, 使之有利于内向电流。在内向电流积累的情况下, 它可能来自于脉冲产生的后电导, 也可能是由于动作电位之间膜电位轨迹的变化而日益激活的阈下电导。我们将考虑一种由动作电位触发的内向电流, 该电流在尖峰之间以电压无关的方式衰减。

加入累积 ADP 电导后, 简单模型的电流平衡方程为:

$$\frac{dv}{dt} = [I_{app} - \bar{g}_f n_f (v - v_0) - \bar{g}_m n_m (v - v_i) - \bar{g}_s n_s (v - v_0) - g_L (v - v_L)] / C \quad (20)$$

其中  $\bar{g}_s$  慢速向外电流的最大电导,  $n_s$  是其激活变量, 慢速向内电流及快速向外电流有类似的现实意义。对于内向电流的反向电位为  $v_i$ 。因为假设了  $n_s$  和  $n_m$  为累积电流,  $n_f$  为非累积电流, 因此其稳定状态为:

$$\begin{aligned} n_f(1/F) &= e^{-(1/F\tau_f)} \\ n_m(1/F) &= \frac{\delta_m}{e^{1/F\tau_m} - 1} \\ n_s(1/F) &= \frac{\delta_s}{e^{1/F\tau_s} - 1} \end{aligned} \quad (21)$$

和以前一样, 我们假设电导随膜电位的变化呈缓慢的时间尺度变化。因此:

$$0 = I_{app} - \bar{g}_f n_f (v - v_0) - \bar{g}_m n_m (v - v_i) - \bar{g}_s n_s (v - v_0) - g_L (v - v_L) \quad (22)$$

令  $v = v_\theta$ , 将 (21) 式带入 (22), 并对  $I_{app}$  求导, 可得:

$$0 = 1 - \frac{\bar{g}_m (v_\theta - v_i) \delta_m}{F^2 \tau_m [e^{1/F\tau_m} - 1]^2} \frac{dF}{dI_{app}} - \frac{\bar{g}_s (v_\theta - v_0) \delta_s}{F^2 \tau_s [e^{1/F\tau_s} - 1]^2} \frac{dF}{dI_{app}} - \frac{\bar{g}_f (v_\theta - v_0)}{F^2 \tau_f} e^{(1/F\tau_f)} \frac{dF}{dI_{app}} \quad (23)$$

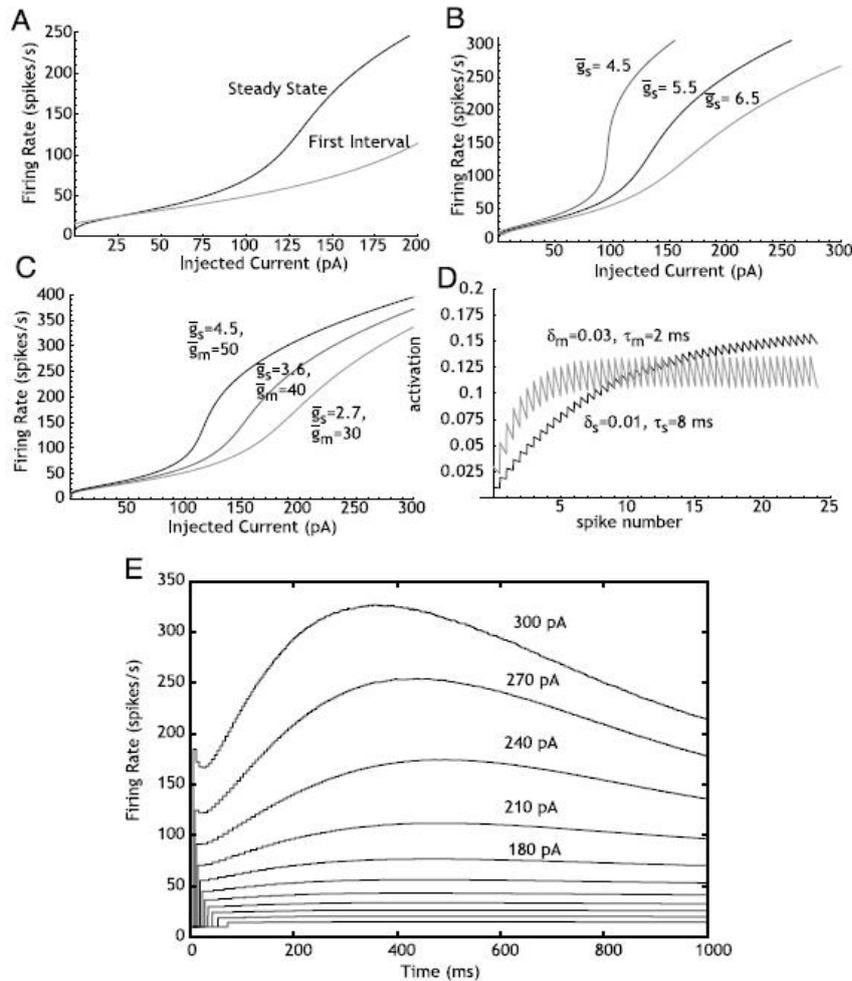
接下来, 令  $F \rightarrow \infty$ , 二次范围的渐进斜率由以下式子给出:

$$\frac{dF}{dI_{app}} = \frac{1}{\bar{g}_m \delta_m \tau_m (v_\theta - v_i) + \bar{g}_s \delta_s \tau_s (v_\theta - v_0)} \quad (24)$$

在稳态下, 二次范围的斜率由累积电流的线性组合决定。因为累积 ADP 电流的反转电位对阈值是正的, 而累积 AHP 电流的反转电位对于阈值而言为负, 因此这两种电流贡献的符号不同。只要 AHP 电流 (s) 超过 ADP 电流 (m), 净效应为尖峰频率适应, 且其斜率为正。如果通过内向电导的电流超过通过外向电导的电流, 斜率将变为负, 细胞的响应将不稳定。这一结果表明, 次级范围的陡坡并不意味着加速, 因为它可能发生在净累积电流向外放电的时候。由此看来, 事实上在处于稳态的情况下, 在细胞具有连续和单调的 F-I 曲线的参数范围内, 反向尖峰频率适应是不可能发生的。然而, 电压敏感阈值漂移的存在可以恢复稳定的存在一个净内向累积电流。

利用自适应阈值偏移, 根据上述方法计算了 3 脉冲触发电导, 结果如图 4A-D 所示。即使当净累积电流向内,

净向内累积电流、快速的非累积 AHP 电导和尖峰阈值的频率依赖偏移相结合时,也能产生稳定的单调稳态 F-I 曲线。当净积累电流向内时,这种排列可以在稳态下产生反向的峰频率适应,这可以从稳态和第一个区间 F-I 曲线之间的差异中看出如图 5A 所示。在该模型中减少积累 AHP 会产生更陡的次级范围,并在由流入电流较低值过渡到次级范围如图 5B 所示。因为最大射速受阈值偏移的限制,所以这个结果不一定会产生最大放电值的变化。内向电流和外向电流的比例减小(正如阻断 HVA 钙电流所预期的那样)减少了初级和次级电流范围的区别如图 5C 所示。



**图 5:** 增加中等持续时间的脉冲触发内向电流可以控制次级范围的形状,产生稳态或瞬态反向脉冲频率自适应。(A): 反向尖峰频率适应,在 (D) 中内向模型中加入一个内向电流。(B): 慢速 AHP 电导 ( $g_s$ ) 强度的降低控制了次级范围的斜率,以及控制到次级范围过度的电流水平,与 apamin 的影响相当。(C): 除极化后介质 (ADP) ( $g_m$ ) 和慢速 AHP 电导 (旨在模拟高压激活 (HVA) 钙电流阻滞剂的效果) 的比例下降使次级范围变得平缓。(D): 由于内向电流失活更快,所以内向电流积累到峰值的时间更早,在重复放电开始时产生一个瞬态的净尖峰内向电流。(E): 模拟抽象模型在重复放电过程中放电速率的演化。放电速率在早期过程中增加,然后随着向外电流的积累缓慢衰减。其中在模拟中参数的取值为:  $v_i = 40mV$ ,  $v_0 = -90mV$ ,  $v_L = -30mV$ ,  $g_L = 0.09mS/cm^2$ ,  $\bar{g}_f = 7.0mS/cm^2$ ,  $\bar{g}_s = 5.5mS/cm^2$ ,  $\bar{g}_m = 40.0mS/cm^2$ ,  $\tau_f = 30mS$ ,  $\tau_s = 500mS$ ,  $\tau_m = 150mS$ ,  $\tau_\theta = 20mS$ ,  $\delta_m = 0.01$ ,  $\delta_s = 0.01$ ,  $\delta_\theta = 3$ ,  $v_\delta(0) = -40mV$ 。

## 4.9 加速的时间进程

上述方法仅对稳态放电速率和首次范围放电速率提供了数值解。为了获得在训练过程中电流发射速率的时间演化信息,使用 xppaut (B. Ermentrout, university of Pittsburgh) 对上述计算中使用的简单阈值模型进行了仿真。这些模拟使用了上述相同的尖峰触发电流和阈值变化方式,包括快速失活非累积 AHP 电导,缓慢失活累积的

AHP 电导，阈值的自适应偏移，以及中等大小和失活时间常数的退极化峰后电导。他们没有对式 (22) 进行简化 (假设电压变化比电导变化快得多)，而是包含了简单模型的全部动力学。图5E显示了在 1s 电流脉冲过程中发射速率的变化，并且使用了图5A的相同参数。放电达到稳定状态所需的时间通常很长，很明显，在这个模拟中，放电过程在 1s 结束时还没有完全结束。产生长时间放电速率瞬态的原因是 AHP 和 ADP 电流的长时间积累。此外，放电速率的加速不是单调的，而是可以 (就像图1所示的 STN 神经元的瞬态过程) 逐渐放缓放电。这一现象的出现主要是因为向外和向内后电流的累积率的区别，如图5D所示。在近似恒定的频率下，较大且衰减较快的 ADP 电流在放电开始时增长较快，但逐渐被积累的 AHP 电流抵消。这一增加和减少的整体时间过程是由两后电流的失活率 (以及累积率) 的差异决定的。当 ADP 电导和 AHP 电导的失活时间常数相差不大时，放电过程中放电速率的增长和衰减是中等和缓慢的。这些时间常数的巨大差异导致了发射速率的振荡。

在稳态 F-I 曲线中，即使没有反尖峰频率适应，也可以观察到瞬态加速。也就是说，即使累积电流的稳态平衡是向外的，仍然有可能获得响应电流脉冲的平均速率的加速。如果细胞缓慢地接近稳态放电状态，就像在模拟和 STN 细胞记录中一样，在通常使用的范围内 ( $\leq 1s$ )，可以观察到一个明显的反向尖峰频率适应现象 (Reverse Spike frequency Adaptation)。

## 4.10 一个更接近现实的下丘脑神经元模型

为了确定上述结果是否与更现实的 STN 神经元电导模型相一致，我们使用 xppaut 生成了 STN 细胞的单腔室全峰值模型。该模型是 Terman 等人 (2002) 对下丘脑皮层网络模型的详细阐述。动作电位由快速依赖电压的钾电流产生，这也是唯一的快速 AHP 电流。HVA 钙电流由一个 HVA 非失活钙电导产生，通过该电导进入的钙控制钙依赖的钾电导。利用 Wilson 和 Callaway (2000) 描述的机制模拟了钙的缓冲和扩散。神经元的内部体积由 40 个等厚度的同心壳表示，钙的扩散速率由一个有效扩散常数控制。在 STN 神经元中加入非失活的低阈值钠电导 (通过窗口电流)，产生自发性的节律性尖峰 (Bevan 和 Wilson, 1999)。这些电导的方程在第三章方法介绍部分给出，参数的典型值如表 1 所示。

显示该模型神经元的驱动响应的示例如图6所示。该模型中的阈值偏移主要是由于钠通道的失活而引起的，并且没有调整阈值偏移以匹配在 STN 神经元中所观测到的阈值偏移。然而，阈值偏移足以维持稳态反向尖峰频率适应且不需要神经元维持不稳定状态。快速钾电流的利用率很低 (模拟显示约为 56%，导致激活效率仅有最大值  $g_k$  的约 10%)，但电流没有积累。相反，由于钠失活带来的尖峰振幅降低，它在高频率时有所下降如图7C所示。快速 AHP 电流的缺乏积累足以创建一个明确的初级范围和次级范围放电 (如图6B) 中的平均速率。高频率下放电速率的饱和是由钠失活引起的，而在最高频率下，放电失败的部分原因是通过电流脉冲，如同在下丘脑细胞中的现象 (未显示)。在 STN 神经元中，除了表现出平均速率的加速外，模型细胞还表现出短暂的增加，随后放电速率下降 (如图6C)。钙依赖的钾电流的减少导致二级范围左移，正如在 STN 神经元中阻断 apamin 所观测到的结果一样 (如图6E)。钙电流的阻断消除了加速现象，并大大减少了初级和二级范围之间的斜率差异 (如图6D)。这与简单模型的预期一致，部分也与阻断 HVA 钙电流的基底细胞的结果相对应。

通过观察重复放电过程中单个电流的激活情况，可以明显地看出造成放电过程中瞬态加速的时间因素， (如图7) 所示。快速的 AHP 脉冲复极化电导在任何速率下都没有激活积累。相反，电导在重复放电的第 1 或第 2 个尖峰期间迅速下降，并达到一个稳定值 (如图7C)。快速 AHP 电流激活的下降是由于尖峰振幅的降低 (如图7A)，这是钠失活性积累的结果。具有很小激活增量的慢速电导  $g_{AHP}$  和  $g_{Ca}$  都在重复放电过程中出现积累。累积速率的差异是由电导失活速率的不同引起的。相比于钙离子以来的钙电导  $K^+$  电导  $g_{AHP}$ ，钙离子电导  $g_{Ca}$  在每个尖峰期间的增量更大，且失活速度更快，所以它上升得更快，并在早期主导放电过程。它的积累是放电速率加快的原因，这是一个再生过程，随着放电速率的增加， $g_{Ca}$  的积累增加。 $g_{AHP}$  的积累最终会检查和逆转这个过程。在脉冲末端的净累积电流仍然是向内的，并且细胞在脉冲末端的放电速度仍然比在首个区间要更快。然而因为钠离子在简单的模型中失活，细胞通过峰值阈值的改变可以处于稳定状态。

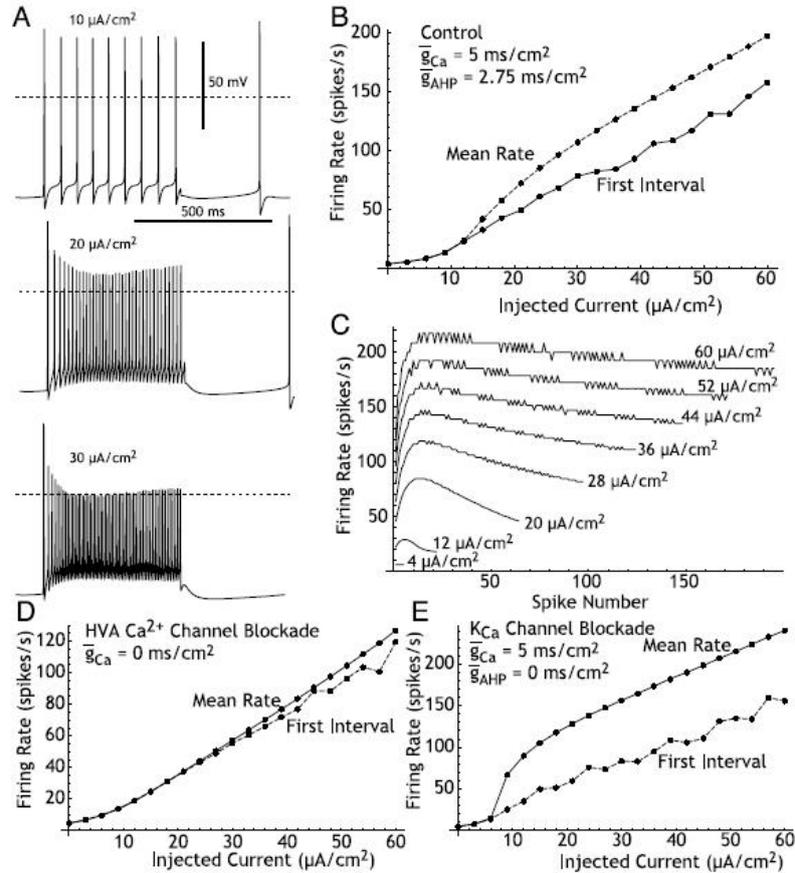
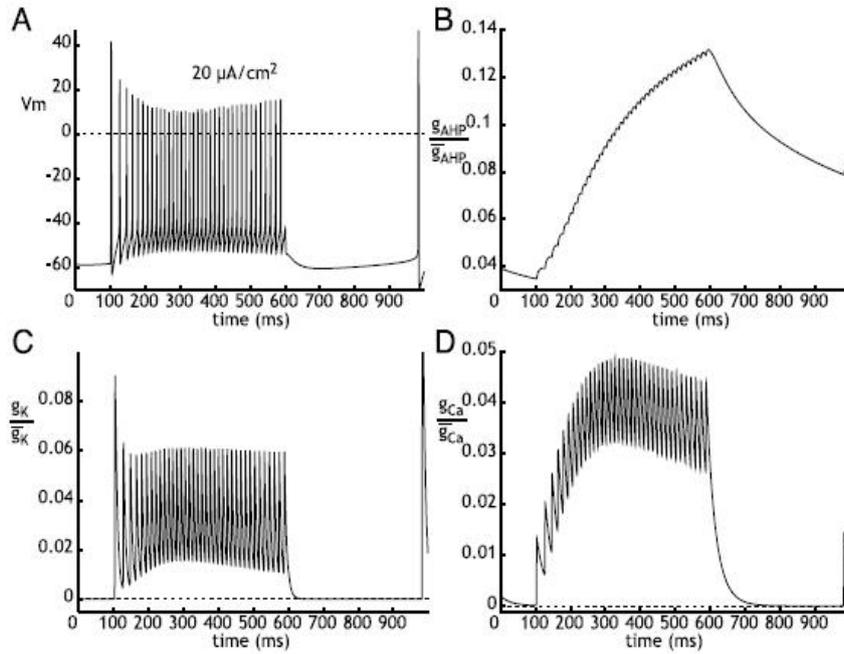


图 6: 更接近真实情况的 (尖峰) 模型实验结果。(A): 由 500 毫秒的电流脉冲诱发放电。在更高的发射速率下阈值的适应性变化情况。(B): 对 1-s 电流脉冲响应的首次放点区间和平均速率 F-I 曲线。(C): 在 F-I 曲线中使用的不同水平的 1-s 电流脉冲过程中放电速率的演化过程。(D): 钙电流阻断作用。(E): 钙依赖性钾电流的阻断效应。参数如表 1 所示。

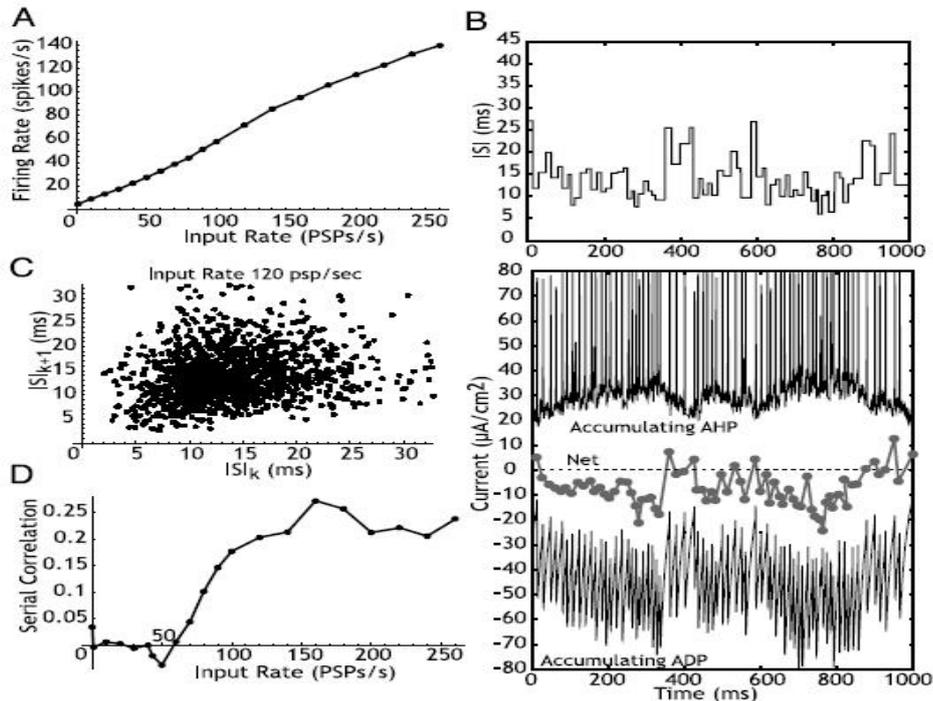
## 4.11 模型对更现实输入的反应

关于这个和其他重复放电研究的一个警告是, 将恒流脉冲作为刺激, 其强度是人为的。但是对于大多数神经元, 包括 STN 神经元在内, 自然输入 (Natural Inputs) 从来都不是恒定的, 而是不断波动的, 而且并不是电流, 而是电导的变化。对于那些重复放电主要由脉冲触发的电导决定的神经元 (如本文提出的模型), 注入电流脉冲所揭示的过程也将控制对噪声输入的重复放电。为了研究更多的自然刺激模式, 我们将图6和图7中使用的 STN 细胞模型置于由可变平均速率泊松过程驱动的兴奋性突触后电流 (EPSC) 刺激中。单个 EPSCs 电导变化为  $0.3\text{mS}/\text{cm}^2$ , 该电流具有瞬间开始且以时间常数  $2.5\text{ms}$  指数衰减的特征。它们的反转电位是  $0\text{mV}$ 。EPSC 的振幅被调整为亚阈值, 但没有小到需要高输入速率来驱动细胞。高输入速率的低振幅 EPSCs 产生的响应几乎与电流脉冲相同, 我们感兴趣的是当低密度随机输入模式能够瞬间驱动神经元到高发电速率时发生的速率波动。模拟结果如图8所示。

模型神经元的放电频率随输入速率的增加呈 Sigmoid 形, 与恒定电流时的情况相似 (图8A), 意味着负责次级范围的细胞特性并不被突触电导的分流效应所压制。此外, 受到不规则突触阻塞的细胞并没有达到积聚的 AHP 和 ADP 电导的稳态水平, 而是随着放电速率的变化而波动。这些波动改变了细胞对后续 EPSCs 的兴奋性, 并在神经元的输出模式中产生了输入模式中不存在的相关性。具有  $120\text{EPSCs}/\text{s}$  输入的二次模拟过程如图8B所示。第一排结果图显示了随机输入模式产生的模型神经元在 1 秒内的 ISI 波动。在其下方显示了累积 AHP 电流, 累积 ADP 电流, 以及它们之间的差异的实验结果。在恒流脉冲中控制加速现象和尖峰频率适应具有相同的机制, 在受到波动驱动时, 以峰接峰为基础控制细胞的兴奋性。在慢放电时期 (长 ISI), ADP 电流衰减比 AHP 电流快, 并且下一个 ISI 的净累积电流是向外的, 降低了细胞的兴奋性。在 PSP 密度增加和 ISIs 变短的时期, ADP 电流的



**图 7:** 在更接近现实的 STN 模型中，3 个主要峰后电导的变化。(A): 驱动放电的波形图。注意阈值的增加和尖峰振幅减少的原因由  $\text{Na}^+$  的失活造成。(B): 钙依赖的钾电流随着细胞内钙浓度 (在最外层钙壳内) 的增加而缓慢增加。(C): 快速钾电导 (负责尖峰复极的延迟整流器) 只在每个峰上部分利用, 但放电过程中不积累, 主要是由于动作电位振幅的降低。(D): 每个动作电位触发的钙电导确实会积累, 导致放电过程在早期出现加速现象。



**图 8:** 图 6 和图 7 中使用的神经元模型通过泊松驱动的兴奋性突触后电流 (EPSC) 输入激活活动。(A): 在不同频率下, 对于 EPSC 输入稳态平均神经元放电速率。速率曲线呈 Sigmoidal 形状, 类似于 F-I 曲线 (相较于图 6)。(B): ISI 表明, 在 1 秒的泊松驱动下, 突触活动的放电速率出现波动 (顶部图)。累积 AHP 和 ADP 电流与 ISI 同时出现波动, 其中 ADP 电流的时间变化尺度更快。净电流是在动作电位产生之前绘制的 AHP 和 ADP 电流之间的差值。(C): 在输入速率为 120 输入 PSCs/s 时, ISI 的时间序列相关性 (首个返回映射)。在这个速率下相关性为 0.2。(D): 在与 A 中输入速率相对应的输入速率范围内的串行相关。注意, 在恒定电流下, 与加速相关的放电速率会产生正相关的关系。

增加比 AHP 快，净积累电流向内。累积电流随时间的平均值是净向内还是向外取决于平均放电速率和 AHP 和 ADP 电导的衰减时间常数。在低速率下(恒流注入期间的适应)，平均电流是向外的，而在高速率下，ADP 电流在高频率下占主导地位。正如 Liu 和 Wang(2001) 的研究结果，这些脉冲产生的电流在神经元的脉冲序列上产生了一个结构，可以视作相邻 ISI 之间的相关性。除了在适应占主导地位的极低速率下，脉冲触发电导的净效应在相邻间隔间是正相关的，如图8C所示。时间序列的相关性对输入速率的依赖性如图8D所示。可以看到，在二次范围内，序列相关性急剧增加，然后几乎保持不变。

## 第5章 讨论

本文所使用的方法遵循由 Kernell(1968, 1973) 和 MacGregor 及 Sharpless(1972) 开创的方法。这些作者研究表明，非积累的 AHPs 产生的加速 F-I 曲线大致类似于运动神经元的首次和次级放电范围(尽管次级范围不是线性的)，而积累的 AHPs 产生的 F-I 曲线是线性的。Kernell(1973) 进一步研究表明，快速 AHP 和缓慢 AHP 的结合，以及钠离子  $\text{Na}^+$  失活导致的适应性阈值增加，可以产生类似于运动神经元的 F-I 曲线和适应性。在这些研究中，Kernell 使用了一个改进的 Frankenhaeuser 和 Huxley 模型，在当时有限的计算资源可用的情况下，能够探索这些现象对模型的一些参数的依赖性，但无法研究所有的参数的依赖性。虽然通常可以构建一个现实的基于电导率的模型来重现可用的实验数据，但即使在今天，模型的复杂性有时也使我们难以确定控制模型活动的相关原则。最近，一些学者(Ermentrout 1998; Liu 和 Wang 2001; Wang 1998) 运用了更简化的模型来进行一些基于理论方法的分析。Liu 和 Wang(2001) 通过积累 AHPs 和皮质锥体细胞的调节阈值变化，利用一种整合-放电模型探索了尖峰频率的适应性和 F-I 曲线的线性化。我们在这里介绍的工作包括了 Liu 和 Wang(2001) 工作的扩展，其中使用稳态近似于 MacGregor 方式的神经元模型(MacGregor 1987)，它具有整合-放电模型的大部分优点，但没有使用显式膜电位重置。相反，抽象的模型允许放电后膜电位的演变，以响应脉冲触发电导。我们纳入了 Kernell(1973) 模型中包含的 4 种触发后影响，它们通常被假定在重复放电情况下发挥作用。这些都以一种一般的方式呈现，没有假设太多关于生物物理机制。模型中所进行的一些简化过程包括为:1) 所有电流均为尖峰触发电流，即峰间膜电位轨迹激活不明显的 HVA 电流; 2) 在一个动作电位之后，所有电流呈指数衰减，即失活时间常数对突波之间的膜电位变化不敏感; 3) 尖峰阈值的变化是由尖峰触发的，即尖峰阈值受尖峰间膜电位轨迹的影响不显著。这些简化都不能被认为是严格正确的，但至少对于下丘脑细胞(Subthalamic Cells) 来说，我们已经证明它们是一种合理的近似。

我们表明(正如 Kernell 1973 所得出的结论一样) 在没有其他因素影响的情况下，非累积快速 AHP 电导会产生加速的 F-I 曲线，而且非累积型快速 AHP 的存在对于不同的主、二次放电范围的存在至关重要。我们进一步表明，首次和二次放电范围之间的过渡发生由某个频率处，该频率在很大程度上由非积累和积累尖峰后电导的强度之比决定。在累积 AHP 电导的基础上增加一个累积 ADP，会改变稳态 F-I 曲线二次放电范围的斜率，但不会影响其线性程度。稳态(后适应) 初级范围的斜率正比于非累积 AHP 下的电导与衰减时间常数及反转电位和峰值阈值之差乘积的倒数。次级范围的斜率是增加电导(每个脉冲)、衰减时间常数和累积电导的反转电位与脉冲阈值之差乘积的倒数。若有多个这样的电导，则稳态 F-I 次级范围的斜率近似为每个电导上述乘积之和的倒数。在具有恒定阈值的模型中，稳态 F-I 曲线通过电压不敏感(泄漏) 电导的变化左右平移，但这不会改变任何一个放电范围的斜率。由于它们没有机会在第一个区间内累积，累积电导对第一个区间计算的 F-I 曲线影响很小，因此它以非累积电导的方式加速。该模型表现出或多或少的尖峰频率适应，但在稳态时不表现出反向尖峰频率适应。这是因为增加 ADP 电流的强度，使其超过稳定状态下累积的 AHP 电流，导致细胞的频率失去稳定性(次级放电范围斜率变为负)。

应当特别注意的是，模型并不会很完美的产生 STN 神经元的重复放电现象。特别地，apamin 阻断 SK 通道及  $\omega$ -conotoxin-GVIA 阻断  $\text{Ca}_v2.2(\text{N-型})$  通道均导致相较于模型预测在首次放电区域产生了更大的变化。在模型中出现这种情况是因为在初级射程中，累积电导太小，不会影响重复放电状态。如果我们调整每脉冲增量或累积电导的时间常数，使它们在模型中确实影响首次放电范围，那么它们将在次级范围的放电速率上达到饱和。有可能在下丘脑细胞中，这些电导的积累不是线性的，而且电导每峰的增量会以很高的速率下降。虽然这可以

解释模型和神经元之间的差异，其实有其他可能的解释，但是目前还没有可应用的实验数据。

自适应频率依赖阈值对该模型的稳定影响增加，则在下丘脑神经元中观察到的负峰频率适应是有可能的，此外，它还有助于次级范围的斜率和大电流（第三范围）下放电速率的饱和。由于阈值适应对 F-I 曲线斜率的贡献取决于总细胞电导，泄漏电导可以通过影响阈值而决定二次和三次放电范围的斜率。阈值变化产生的高速率放电的稳定性增加了累积 AHP 的稳定性，使更大的 ADP 电导成为可能，而不破坏放电速率。因此，当 ADP 电流超过 AHP 电流时，阈值偏移对于稳定的稳态反向尖峰频率适应至关重要。即使稳态下的净积累电流向外，也会出现瞬态加速和明显的反向峰频适应（由瞬态变化可得）。这在稳态 F-I 曲线中不会产生反向的脉冲-频率适应，但如果对持续时间与速率瞬态相当的电流脉冲得到 F-I 曲线，则会产生反向的尖峰-频率适应的现象。

## 5.1 ADP 和 AHP 电导的生物物理起源

在大多数细胞中，短暂的、不积累的 AHP 电导来自于同时激活许多不同的 HVA  $K^+$  电流。快速无积累的 AHP 电流是尖峰复极化 (Spike Repolarization) 过程的一部分。这些电流包括通常被称为延迟整流器的电流，以及各种慢速和快速的瞬态钾电流。即使它们没有被充分利用，它们也不会积累，这主要是因为它们参与了尖峰机制。如果它们变得更小或更大，峰值本身就会向相反的方向变化，这就会改变它们随后的激活过程 (Jack 等人 1975; Kernell 1973)。如图 7C 所示的模型就是一个很好的例子。在模拟中，快速的  $K^+$  导致尖峰复极化和超极化后快速的电流只被部分利用，但即使在高频放电下也不能出现积累，并且强度往往由于阳离子电位振幅的降低而下降。

在我们的模拟中没有探索到的一种有趣的可能性是瞬态  $K^+$  电流可以通过减少快速 AHP 来促进 STN 神经元的加速。我们没有采用这种方法是因为它预测在加速过程中首次放电范围会改变，而这通常是不可见的（第一个区间和稳态 F-I 曲线之间的差异通常在二次放电范围中更大）。

还有一些与电压相关的  $K^+$  电流可以积累，并有助于 AHP 的积累部分。一个显著的例子是可以通过对持久的  $K^+$  进行缓慢激活，例如在纹状体棘神经元中看到的电流 (Nisenbaum 等, 1996)。这种电流在动作电位过程中会轻微激活，因为它的激活时间常数较大，但每次脉冲产生的微小增量激活会慢慢停止，所以它可以积累。M 电流有时也被视作慢速积累 AHP 电流的候选者 (Ermentrout 等人, 2001)。另一种候选者是电导的积累，因为它们被细胞内信使的活动所激活，其浓度随着动作电位的增加而逐渐增加。最著名的例子是钙依赖的  $K^+$ 。几乎可以肯定，钙依赖的 SK 电流是 STN 神经元中 AHP 积累的主要贡献者 (Hallworth 等人, 2003)。SK 阻滞剂 apamin 对图 2 所示 F-I 曲线的影响加强了 SK 电导在丘脑底细胞中的重要性，该曲线通过降低累积的 AHP 电导在模型中重现。然而，模型中对累积 AHP 电导的完全阻塞产生了更显著的效果，而且 SK 不太可能是在下丘脑细胞中唯一积累的 AHP 电导。

## 5.2 累积 ADP 电导

在包括脊髓运动神经元在内的许多神经元中都观察到了 ADP 电流，并提出了许多不同的机制。为了在我们的模拟结果中观察到其功能，ADP 电导必须与累积的 AHP 电导具有相同的特性。也就是说，它会被极大程度的去极化激活，而应该只被单动作电位轻微利用，从而使其积累。为了使其积累，ADP 电流不需要有大的失活时间常数。然而，ADP 电导的时间常数是决定其性能的重要因素。我们假设在快速和缓慢的 AHP 电导之间有一个失活的中间过程（对于图 6 和图 7 中的神经元，电压为 -50mV 时，ADP 电导失活的时间常数约为 30ms）。这部分是为了确保电导可以增强快速和缓慢 AHP 之间的拐点（如所观察到的现象一样）。此外，如果 ADP 电导失活过快，它将出现快速的积聚，细胞将有节奏地出现放电，随后 AHP 电导的积累将终止。在选择 ADP 失活时间常数时，一般我们通过测量 STN 神经元中脉冲触发的钙瞬态来进行 (Hallworth 等人, 2003)。通过钙成像，我们观察到体钙瞬态，其上升阶段比动作电位和初始 AHP 时间长 10-50ms (Hallworth 等, 2003 年)。

在同一项研究中，我们观察到在短、大振幅去极化电压脉冲后出线了具有相似时间进程的向内尾电流，这是在用 apamin 阻断 SK 电流后出现的。我们知道 HVA 钙通道的失活通常比这快得多。在 STN 神经元的研究中无法测量钙电流失活时间常数 (Sidach 和 Mintz, 2002; Song 等人 2000 年)，但已用于多种其他细胞，通常我们使

用的时间常数比预期的要长(例如, Brown 等人 1993 年)。同样, Do 和 Bean(2003) 在对分离的下丘脑神经元的研究中测量了电压箝位动作电位诱发的电流中钙敏感分量, 其持续时间较短, 有效超过动作电位后 5ms 左右。尽管我们观察到  $Ca_v1.2-1.3(L)$  或  $Ca_v2.2(N)$  通道的阻滞剂通常会降低或取消放电加速过程, 并降低 F-I 曲线二级范围的斜率, 但这些观察结果提出了一些质疑认为尖峰触发 HVA 钙电流可能是 ADP 电流的唯一原因, 并且这些通道发挥了一些作用。我们的模型中没有包括的树状电流的作用, 这也可能有助于解释这种差异。我们的发现不排除其他来源的作用, 包括复活的  $Na^+$  电流, 其已被证明可以跟随下丘脑细胞的动作电位 (Do 和 Bean, 2003), 或钙依赖阳离子电流 (具有适当的时间过程, 但尚未对下丘脑细胞进行描述)。

值得注意的是, 镉 (Cadmium) 阻断  $Ca^{2+}$  电流对 STN 神经元放电的影响与阻断特定的 HVA  $Ca^{2+}$  电导的影响有所不同。由镉所处理的电流确实像预期的那样取消了加速进程, 但它也产生了 F-I 曲线向左较大的偏移, 有效地消除了首次放电范围。在我们的模型中, 只有通过降低非积累的快速 AHP 的强度, 才能再现镉的这种效应。据相关研究报道, 镉可以通过改变一些神经元的失活曲线来干扰快速  $K^+$  电流的失活 (Song 等, 1998 年)。也许镉的这种效应是 STN 神经元中出现的部分效应的原因。

### 5.3 自适应阈值变化

人们早就认识到, 峰阈值的改变有助于调节许多神经元的重复放电。在 STN 神经元中, 就像在许多其他细胞中一样, 钠电流失活的积累是尖峰电位阈值偏移的主要原因 (图1)。许多失活发生在动作电位本身期间, 因此可以被视为峰电位触发, 如同本文所做的一样, 但也有一些发生在膜电位阈下轨迹中。在非常低的放电率下, 我们观察到阈值与自适应机制预测的阈值有很大偏差 (图1D), 这与预期是相符的, 因为阈下  $Na^+$  失活在低放电率情况下发生 (当膜电位逐渐接近阈值时) 时影响最大。模型的另一种偏移发生在高频率时, 这可能是由于 ISI 期间平均膜电位变得更正时, 点失活的丢失减少了。我们的抽象模型并不代表阈值偏移和峰后电导之间预期存在的相互作用。这样的相互作用是应当会出现的, 因为累积后电导促进整体电流的平衡, 电流的平衡又会决定放电尖峰的阈值。因此, 向外电流的积累应倾向于提高阈值, 而向内电流的积累将降低阈值。在极低和极高的放电率下, 所做出的这些简化都改变了 F-I 曲线, 但从图6所示的更真实的模型的结果来看, 它们的影响不是很大。

### 5.4 阈下电流

这里描述的抽象模型使用严格的脉冲触发电导。可能有阈下激活电流直接促进加速现象和 F-I 曲线。例如, STN 神经元有大量的阈下持续  $Na^+$  电流的自发放电 (Beurrier, 2000; 贝文和威尔逊 1999, 2003 年)。因为这个电流相对较快 (与所有的 ISI 速率相比), 如果阈值和 AHP 振幅是固定的, 它不会积累 (也不会促进加速)。当允许阈值偏移, 该电流有可能参与, 因为它的平均激活会随着平均膜电位的去极化程度的增加而增加。这种机制 (除了钙电流) 是由 Schwindt 和 Crill 提出参与脊髓运动神经元的二次范围放电 (Schwindt 和 Crill 1982)。这种机制的有效性在一定程度上被以下事实所减轻: 持续性  $Na^+$  的激活增加将倾向于抵消导致它的阈值变化 (通过增加总内向电流降低阈值)。在图6所示的现实模型中, 存在持续的钠电流, 我们已经观察到它可以在一定程度上促进加速。在阈下电流和尖峰触发电流之间的机制类似于丘脑网状细胞加速的机制 (Destexhe 等人, 1996)。在这些细胞中, 树突状低阈值钙电导率有助于这些细胞在放电期间逐渐增加放电率。

### 5.5 功能含义

在对电流脉冲的响应中, 控制峰尖频率适应的过程也决定了神经元对突触激活模式的反映度。Wang(1998), Liu 和 Wang(2001) 强调了在更自然的刺激条件下, 峰尖频率适应在执行单个神经元活动的时间内去相关性的作用。由尖峰频率适应引起的去相关具有与负责尖峰频率适应的电导变化相当的时间窗口。在极低的放电速率下, 动作电位的后电导通常有机会在细胞再次被激发之前消散, 尖峰之间相互独立。他们表明, 在较高的输入速率下, 当细胞被以较高的速率发射一对或更多的尖峰信号时, 自适应电流积累并倾向于延迟后续的动作电位, 使

细胞暂时反应迟钝。这种负相关性可能会导致峰值序列比其他情况下更多变，并导致对时间相邻刺激的反应之间的干扰。一般来说，我们发现反向尖峰频率适应产生相反的效果。随着时间的推移，它应该增强反应性细胞和非反应性细胞之间的差异，并允许强弱刺激之间的合作效应。这些影响完全可以从对恒流脉冲的响应中进行预测，但在现实条件下，当放电保持不恒定时，负责脉冲频率适应的细胞机制及其反向运动对细胞的兴奋性产生波动的峰尖-峰尖影响。对于 STN 神经元，结果调整了细胞的响应性，以偏好非同步但时间集群的输入，其时间过程比导致它们的脉冲触发电导的持续时间长几倍。

## 第 6 章 基金

This work was supported by National Institute of Neurological Disorders and Stroke Grants NS-047085 to C. J. Wilson and M. D. Bevan, NS-41280 to M. D. Bevan, and National Science Foundation Grant DMS-0103922 to D. Terman.

## 第 7 章 参考文献

[1] Baranauskas G, Tkatch T, Nagata K, Yeh JZ, and Surmeier DJ. Kv3.4 subunits enhance the repolarizing efficiency of Kv3.1 channels in fast-spiking neurons. *Nat Neurosci* 6: 258–266, 2003.

[2] Beurrier C, Bioulac B, and Hammond C. Slowly inactivating sodium current(I(NaP)) underlies single-spike activity in rat subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 83: 1951–1957, 2000.

[3] Beurrier C, Congar P, Bioulac B, and Hammond C. Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode. *J Neurosci* 19: 599–609, 1999.

[4] Bevan MD, Magill PJ, Hallworth NE, Bolam JP, and Wilson CJ. Regulation of the timing and pattern of action potentials in rat subthalamic neurons in vitro by GABA-A IPSPs. *J Neurophysiol* 87: 1348–1362, 2002.

[5] Bevan MD and Wilson CJ. Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J Neurosci* 19: 7617–7628, 1999.

[6] Bevan MD, Wilson CJ, Bolam JP, and Magill PJ. Equilibrium potential of GABAA current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J Neurophysiol* 83: 3169–3172, 2000.

[7] Brown AM, Schwandt PC, and Crill WE. Voltage dependence and activation kinetics of pharmacologically defined components of the high-threshold calcium current in rat neocortical neurons. *J Neurophysiol* 70: 1530–1543, 1993.

[8] Cheruel F, Dormont JF, and Farin D. Activity of neurons of the subthalamic nucleus in relation to motor performance in the cat. *Exp Brain Res* 108: 206–220, 1996.

[9] Destexhe A, Contreras D, Steriade M, Sejnowski TJ, and Huguenard JR. In vivo, in vitro and computational analysis of dendritic calcium currents in thalamic reticular neurons. *J Neurosci* 16: 169–185, 1996.

[10] Do MTH and Bean BP. Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons: modulation by slow inactivation. *Neuron* 39: 109–120, 2003.

[11] Ermentrout GB. Linearization of F-I curves by adaptation. *Neural Comput* 10: 1721–1729, 1998.

[12] Ermentrout GB, Pascal M, and Gutkin B. The effects of spike frequency adaptation and negative feedback on the synchronization of neural oscillators. *Neural Comput* 13: 1285–1310, 2001.

[13] Granit R, Kernell D, and Shortess GK. Quantitative aspects of repetitive firing of mammalian motoneurons caused by injected currents. *J Physiol* 168: 911–931, 1963.

[14] Hallworth NE, Wilson CJ, and Bevan MD. Apamin-sensitive SK calcium dependent potassium channels, through their selective coupling to calcium channels, are critical determinants of the precision, pace and pattern of action potential generation in rat subthalamic nucleus neurons in vitro. *J Neurosci* 23: 7525–7542, 2003.

[15] Jack JJB, Noble D, and Tsien RW. *Electric Current Flow in Excitable Cells*. London: Oxford Univ. Press, 1975.

- 
- [16] Kernell D. The adaptation and the relationship between discharge frequency and current strength of cat lumbosacral motoneurons stimulated by long-lasting injected currents. *Acta Physiol Scand* 65: 87–199, 1965.
- [17] Kernell D. The repetitive impulse discharge of a simple neurone model compared to that of spinal motoneurons. *Brain Res* 11: 685–687, 1968.
- [18] Kernell D and Sjöholm H. Repetitive impulse firing: comparisons between neurone models based on “voltage clamp equations” and spinal motoneurons. *Acta Physiol Scand* 87: 40–56, 1973.
- [19] Liu Y-H and Wang X-J. Spike-frequency adaptation of a generalized leaky integrate-and-fire model neuron. *J Comput Neurosci* 10: 25–45, 2001.
- [20] MacGregor RJ. *Neural and Brain Modeling*. San Diego, CA: Academic Press, 1987.
- [21] MacGregor RJ and Sharpless SK. Repetitive discharge rate of a simple neuron model with accumulation of after-hyperpolarization conductance. *Brain Res* 64: 387–390, 1973.
- [22] Mitterdorfer J and Bean BP. Potassium currents during the action potential of hippocampal CA3 neurons. *J Neurosci* 68: 1373–1383, 2002.
- [23] Nisenbaum ES, Wilson CJ, Foehring RC, and Surmeier DJ. Isolation and characterization of a persistent current in neostriatal neurons. *J Neurophysiol* 76: 1180–1194, 1996.
- [24] Schwindt PC. Membrane potential trajectories underlying motoneuron rhythmic firing at high rates. *J Neurophysiol* 36: 434–449, 1973.
- [25] Schwindt PC and Crill WE. Factors influencing motoneuron rhythmic firing: results from a voltage-clamp study. *J Neurophysiol* 48: 875–890, 1982.
- [26] Sidach GS and Mintz IM. Low-affinity blockade of neuronal N-type Ca channels by the spider toxin  $\omega$ -agatoxin-IVA. *J Neurosci* 20: 7174–7182, 2000.
- [27] Song WJ, Baba Y, Otsuka T, and Murakami F. Characterization of Ca(2+) channels in rat subthalamic nucleus neurons. *J Neurophysiol* 84: 2630–2637, 2000.
- [28] Song WJ, Tkatch T, Baranauskas G, Ichinohe N, Kitai ST, and Surmeier DJ. Somatodendritic depolarization-activated potassium currents in rat neostriatal cholinergic interneurons are predominantly of the A type and attributable to coexpression of Kv4.2 and Kv4.1 subunits. *J Neurosci* 18: 3124–3137, 1998.
- [29] Terman D, Rubin JE, Yew AC, and Wilson CJ. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J Neurosci* 22: 2963–2976, 2002.
- [30] Wang X-J. Calcium coding and adaptive temporal computation in cortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 79: 1549–1566, 1998.
- [31] Wichmann T, Bergman H, and DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 72: 494–506, 1994.
- [31] Wigmore MA and Lacey MG. A Kv3-like persistent, outwardly rectifying CS<sup>+</sup>-permeable, K<sup>+</sup> current in rat subthalamic neurons. *J Physiol* 527: 493–506, 2000.