

肌梭传入神经主动突触后反应的动力系统-Markov 模型

陈幸, 殷跃红*

上海交通大学机器人研究所, 机械系统与振动国家重点实验室, 上海 200240

* 联系人, E-mail: yhyin@sjtu.edu.cn

2012-08-13 收稿, 2012-10-15 接受

国家自然科学基金(61075101)、国家重点基础研究发展计划(2011CB013203)和上海交通大学理工交叉研究基金重点项目(LG2011ZD106)资助

摘要 运动神经元是骨骼肌运行的控制单元, 而肌梭等感受器的传入神经对运动神经元的动态变频反馈是其闭环调控的物理基础. 以肌梭的传入神经突触为对象, 建立了从突触前刺激到突触后反应的动力系统-Markov 模型, 并通过将理论结果与相关实验数据进行对比, 进一步验证了模型的正确性. 为描述树突膜的主动传递特性, 本文摒弃了传统的被动电缆理论(passive cable theory), 采用动力系统方法, 并明确了相关参数的物理意义; 而对于突触后电流的动态行为, 则引入了简化的 Markov 模型, 从而给出了突触后受体开放动力学的解析解. 本文的模型可对胞膜通道密度的实际不均匀性进行模拟, 适用于针对神经元的复杂有限元分析, 进而为运动神经元变频反馈与调控机制的探索奠定了基础.

关键词

肌梭
运动神经元
突触后反应
变频反馈
突触整合

骨骼肌的运行是典型的生物电化学闭环调控过程, 其做功由运动神经元发放的动作电位控制, 而骨骼肌的收缩长度/速度以及张力信息由肌肉中的肌梭与腱器官的传入神经元进行反馈, 此信息同时传递给中枢神经系统与运动神经元本身^[1-3]. 肌梭作为重要的感觉器官, 相当于肌肉的位移/速度传感器, 当肌肉的拉伸长度与收缩速度发生变化时, 肌梭的传入神经元(Ia型传入)所发放动作电位的频率将实时改变. 我们曾基于肌纤维动作电位的特性, 提出了骨骼肌收缩的生物电化学变频调控原理^[4], 即肌肉的做功过程由动作电位的频率实时调控. 传入神经信号影响着运动神经元的放电行为, 故而直接反馈给运动神经元的肌梭信号形成了一个局部闭环, 对骨骼肌运作的稳定性至关重要. 当今学界对于骨骼肌运行机制的研究已经开展多年, 然而很少有研究涉及骨骼肌的调控机制, 因此目前对骨骼肌控制原理的理解还很不完善; 另一方面, 为了探索其闭环控制特性, 关键在于深入研究传入神经信号的反馈作用, 这

涉及到 Ia 型传入神经与运动神经元之间的突触传递过程.

运动神经元是有髓神经元, 其树突及胞体皆位于脊髓中^[5]. 肌梭信号属于兴奋性输入, 其末梢一般伸入脊髓并与运动神经元的树突主干或树突棘相连, 一个运动神经元的树突可接收上千个输入^[6]. 对兴奋性突触的研究表明, 单个输入可使突触后胞膜去极化约 0.2~0.4 mV^[7]. 突触信息通过突触整合(synaptic integration)机制调控运动神经元的轴突放电行为, 其控制信息包含在动作电位的频率中^[4], 而由于动作电位的“全或无”特性, 传入神经通过突触反应所调节的也应当是突触后神经元的放电频率. 从目前来看, 尽管对神经元的突触整合过程已经有了较为全面的实验观测^[8], 但相关研究仍停留在定性阶段, 并未提炼出基于频率信息的控制学模型. 另一方面, 传入神经信号的变频反馈机制与突触后反应密切相关, 关于兴奋/抑制性突触的研究也已大量开展^[9-11]. 神经元的树突曾被认为是完全被动的, 即突触后电流只

引用格式: 陈幸, 殷跃红. 肌梭传入神经主动突触后反应的动力系统-Markov 模型. 科学通报, 2013, 58: 793-802

英文版见: Chen X, Yin Y H. A dynamical system-Markov model for active postsynaptic responses of muscle spindle afferent nerve. Chin Sci Bull, 2013, 58: 603-612, doi: 10.1007/s11434-012-5562-8

能在其中被动扩散; Goldstein 和 Rall^[12]基于这个假设提出了胞膜的被动电缆(电学)模型,在此基础上, Hines 和 Carnevale^[13]开发了可计算整个神经元膜电位反应的集成代码. 然而,近年来的研究已证实树突结构具有主动特性,即树突上存在电压敏感型离子通道^[14],特别是运动神经元树突的 Ca^{2+} 电流对其突触整合起到重要作用^[15]; 被动电缆模型无法对树突的主动特性进行模拟,更无法考察胞膜通道密度的不均匀性对其信息处理的影响. 由于单独对某段树突的电学/化学反应进行测量仍存在很多困难,因此理论分析对于树突中信息传递作用的探索至关重要^[16],然而至今尚未出现高效的模型可对树突的主动特性进行方便的模拟. 实际上,由于膜电位传递的本质是离子在胞浆中的扩散,对于胞膜的不均匀特性来说,采用有限元方法较为有利. 在心肌动作电位扩布研究中,有限元分析已得到了应用^[17],而对于突触整合研究,最大的障碍在于电缆模型用于有限元计算成本过高. 值得一提的是,反映膜电位变化性质的动力系统无量纲模型已被提出^[18],此类模型可以自然地模拟胞膜的主动特性;另外, Destexhe 等人^[19,20]基于离子通道的化学动力学特性,提出了突触后反应可用 Markov 模型来表达,这两种模型能够在很大程度上减小计算成本. 因此,本文以 Ia 型传入神经突触为研究对象,通过结合前人的研究成果,旨在推出可用于描述传入神经主动突触后反应的高效计算模型,为进一步开展突触整合与运动神经元的变频反馈原理研究奠定基础.

1 Ia 型传入神经突触

肌梭组织的 Ia 型传入神经突触属于化学突触,结构如图 1 所示. 传入神经发放频率动态变化的动作电位至突触前端,突触前膜感受到膜电位上升后,其表面的电压敏感型 Ca^{2+} 通道将开启,使突触前的 Ca^{2+} 浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]$) 增加. 突触前的活性区域(active zone)含有包裹神经递质的囊泡,当 Ca^{2+} 与相关蛋白复合体(x)结合后,得到激活态的蛋白复合体(x^*),此蛋白进一步与驻留在突触前膜的囊泡结合,引发囊泡胞吐,神经递质得以释放^[21]. 对 Ia 型传入神经突触来说,主要的神经递质是谷氨酸^[7]. 突触后膜布满了可与谷氨酸递质结合的离子通道型受体(ionotropic receptor)与代谢型受体(metabotropic receptor)(又称第二信使型受体). 前者能与递质结合并直接打开与其

耦合的离子通道,使 Na^+ , K^+ 或 Ca^{2+} 通过胞膜,因此,离子通道型受体对突触信号的快速传递起主导作用,而代谢型受体则主要贡献于突触后反应的缓慢与长时程调节;然而,对于肌纤维正常运作时的运动神经元反馈活动来说,最重要的是其瞬时的动态响应,故本文的讨论将只限于离子通道型受体,而暂不考虑代谢型受体的影响. 另一方面,按照所结合的递质类型,离子通道型受体又可分为两类^[7]: 一种称为 NMDA 受体,即此受体与 NMDA 递质结合而开启;另一类是非 NMDA(non-NMDA)受体. 在运动神经元的突触中, NMDA 受体与非 NMDA 受体同时存在,因而快信号传递时兴奋性突触后电流是这两种受体电流的叠加. 值得注意的是,囊泡胞吐需要突触前膜的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 上升来开启,而 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高是由突触前膜的去极化所引起,可见对于化学突触,总存在突触前膜电位引起突触后电流,而突触后电流又转变为突触前膜电位这样的循环,因此有必要首先构建膜电位的动态模型.

2 膜电位的动力系统模型

自从动作电位的产生机制被发现以来,有多种描述膜电位动力学特性的数学模型被提出. 最早对动作电位的产生进行系统定量研究的是 Hodgkin 与 Huxley^[22],他们基于离子通道的电学性质,总结了膜电位、通道电导与时间之间的耦合关系,所得到的数学模型即被称为 H-H 模型,对于膜电位的动态描述,此模型取得了一定成功. 然而, H-H 模型包含 4 个状态变量,计算时涉及到 4 个相互耦合的微分方程;被动电缆模型与 H-H 模型一样,也属于电学模型,虽

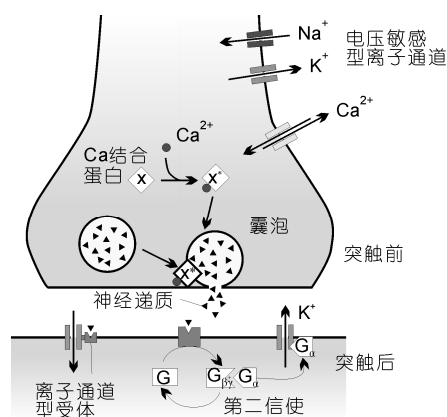


图1 神经元化学突触结构

然电缆模型的变量较少,但要求解时空耦合的抛物型偏微分方程^[12],因此电学模型不适于计算较为复杂的神经元活动.前文提到,为了细致地分析神经元的突触整合机制,需要建立适用于有限元复杂计算的膜电位模型.FitzHugh^[18]提出了用两个微分方程来描述膜电位的动力系统模型(FitzHugh-Nagumo 模型),既能反映动作电位的主要时域特征,又显著减少了模型计算的复杂程度;此外,Hindmarsh 与 Rose^[23]进一步修正了 FitzHugh-Nagumo 模型无法合理体现动作电位频率-电流关系(f - I relation)的缺陷.动力系统模型的另一优点是可采用无量纲计算,从而放宽了模型迭代的时间与空间步长要求,本文将以 Hindmarsh-Rose 模型为主体对膜电位进行实时计算.膜电位的动力系统模型可描述为两个耦合的微分方程:

$$\begin{cases} \dot{x} = -a[f(x) - y - z], \\ \dot{y} = b[f(x) - q \exp(rx) + s - y], \end{cases} \quad (1)$$

其中 $f(x) = cx^3 + dx^2 + ex + h$, x 代表膜电位, y 代表流过胞膜的自然电流, z 可认为是激励电流(注入电流),其余参数皆为常量.若令(1)式的两个等式皆为零,则可得到此系统的平衡点,对应于胞膜的静息状态.虽然对(1)式的计算可采用无量纲形式,并且从数学的角度出发平衡点可任意选择,但为了与胞膜的真实生理特性相符合,我们设系统平衡时 y 与 z 为零(胞膜无净电流与激励电流), x 为负数(静息电位为负).因此在平衡状态下,系统可写为

$$\begin{cases} f(x_{ep}) = 0, \\ -q \exp(rx_{ep}) + s = 0, \end{cases} \quad (2)$$

式中 x_{ep} 为平衡点的横坐标,由此可得

$$x_{ep} = \frac{1}{r} \ln\left(\frac{s}{q}\right). \quad (3)$$

为保证静息电位为负,则有 $s < q$; 并且(2)式中第一式与第二式的参数可分别确定,最终选择无量纲的静息电位约为-110,即系统的平衡点为(-110, 0),此时系统的参数列于表 1 中.使用 4 阶龙格-库塔方法对

系统进行迭代,当 $z = 10$ 时,动力系统的相图如图 2(a)所示,虚线代表 x 与 y 的零倾线(nullcline),可见系统偏离平衡点后,其状态将经历一个周期轨,所对应的是动作电位序列产生时膜电位的往复变化(图 2(b)).此外,由(1)式可见,参数 a 与 b 分别决定了 x 与 y 的变化率;由于 x 变化非常快速,而 y 的值变化缓慢,故系统对参数 b 很敏感.由(1)式的第二式可见,参数 b 实际上决定了跨膜电流的变化率大小;根据胞膜的生理学特性,可认为 b 对应于膜上 Na⁺/K⁺/Ca²⁺通道的密度,即在相同的注入电流下, b 的值将正相关于动作电位的频率,图 3(a)显示了在同一注入电流下($z = 10$),当 b 分别取 30, 60 和 90 时动作电位的发放频率.需要注意的是,如果只是单纯地固定 b 的值,实际上是同时调整了各种通道的密度,然而在膜电位模型的实际应用中,有时需要只调整这些密度中的一个,因为对特定膜区域来说, K⁺通道相对于 Na⁺/Ca²⁺通道的数量决定了其动作电位的峰值、持续时间(电位衰减速率)以及频率^[24],所以需要将 K⁺通道密度的表征参数分离.对总跨膜电流而言, Na⁺通道与 Ca²⁺通道主要贡献于电流的上升阶段,而电流的下降

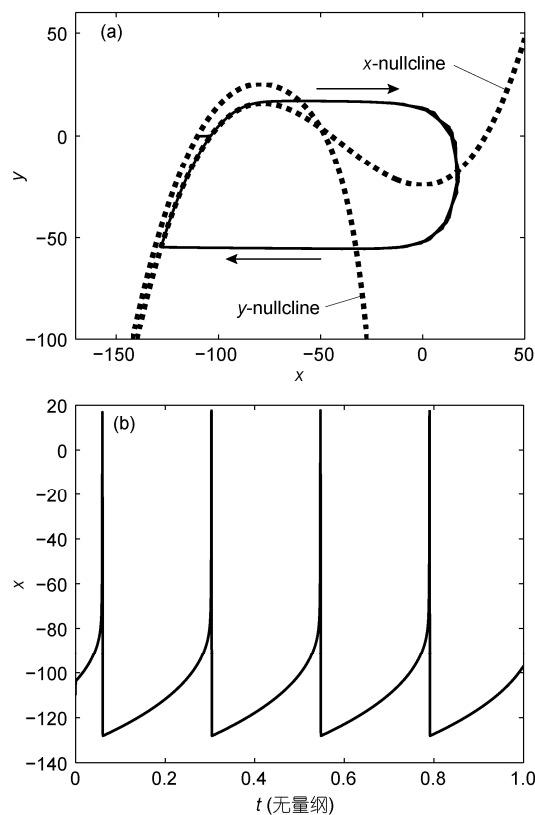


图 2 (a) 动力系统模型的相图; (b) x 变量的时域特性

表 1 胞膜动力系统模型的参数

参数	数值	参数	数值
a	4×10^3	h	-14.297
b	30	q	1.464×10^3
c	1.7×10^{-4}	r	1×10^{-1}
d	2×10^{-2}	s	2.4×10^{-2}
e	1×10^{-2}		

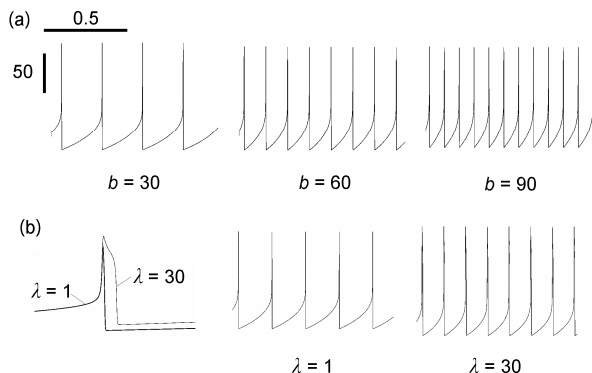


图3 (a) 参数 b 对动作电位频率的影响; (b) 不同 λ 的值对动作电位特性的影响

则归因于 K^+ 通道的作用^[22], 因此当 $\dot{y} \geq 0$ 时,

$$f(x) - q \cdot \exp(rx) + s \geq y.$$

可见在电流上升阶段, y 的值在其自身零倾线之下; 此时 b 的值将对应于 Na^+/Ca^{2+} 通道密度, 记为 b_1 . 而当 $\dot{y} < 0$ 时有

$$f(x) - q \cdot \exp(rx) + s < y.$$

即当电流下降时, y 的值在其自身零倾线之上; 这时 b 与 K^+ 通道密度对应, 记为 b_2 . 这样, 通过调整胞膜各区域 b_1 与 b_2 的值便可以模拟胞膜上通道密度不均匀分布的情况; 更进一步, 若记 $\lambda = b_1/b_2$, 则 λ 代表 Na/K 通道的密度比. 取 $b_1 = 30$, $\lambda = 12$, 图 3(b) 展示了当 $\lambda = 1$ 与 $\lambda = 30$ 时, 单个动作电位的时域特征对比与动作电位序列的频率对比, 可见 λ 越大, 动作电位的峰值就越高, 持续时程也越长, 同时其频率也越大, 而这些特性与胞膜的电生理学规律相符.

确定 b 的物理意义对神经元的变频反馈机制研究非常关键, 因为神经元不同部位的离子通道密度分布可存在很大差别, 形成其独特的信息调制功能^[24]. 在下文中若不特别指明, 参数 b 对应于 $\lambda = 1$ 的情形. 另外需要注意的是, (1) 式所代表的动力系统模型体现了封闭的膜区域对注入电流的反应, 而对于开放膜区域, 膜内电荷的扩散效应需额外考虑.

此外, 由图 2(b) 可见, 动作电位发生时, x 的峰值约为 18, 与运动神经元的动作电位尖峰 (40 mV) 相对应, 而系统处于平衡态时 x 的值 (-110) 与胞膜的静息电位 (-65 mV) 对应, 故无量纲电位 V_{dim} 与单位为 mV 的真实电位 V_{mv} 存在下列转换关系:

$$k \cdot V_{dim} + \Delta = V_{mv}, \quad (4)$$

其中比例常数 $k = 0.82$, $\Delta = 25.24$. 同样, 若将无量纲时间与真实时间相匹配, 则模型可用于不同频域下

的神经元放电行为分析.

3 突触后受体的动力学模型

由图 1 可见, 突触后膜的离子通道型受体需要结合相应的神经递质方可开启, 而受体被激活后会经历关闭、脱敏 (desensitization) 等状态, 其在各态之间转换/跃迁的速率可能依赖于受体所处环境的递质浓度. Markov 模型可用于描述跃迁速率不随时间改变的化学动力学系统, 并且相关研究表明^[25], 对于突触后受体等配体型离子通道, Markov 模型能够给出合理的描述. 另一方面, 受体的开放比例 (open fraction) 直接与突触间隙的递质浓度相关, 而递质的释放量又由突触前的 $[Ca^{2+}]$ 决定, 可见若按照受体开放的生理学流程进行建模, 需要考虑突触前 $[Ca^{2+}]$ 与离子电流及膜电位的关系, Ca^{2+} 被离子泵回收至膜外的动力学过程, 钙结合蛋白复合体的激活过程以及囊泡的释放与递质回收动力学^[20]. 其中涉及到过多的状态变量, 需要求解多个微分方程, 因此从具体的生理学角度出发难以得到适合于复杂计算与神经元尺度仿真分析的受体动力学模型. 曾有学者对突触后反应进行了详细的建模, 并使用包含 6 个状态变量的 Markov 模型来描述受体的开放比例^[26], 然而 Destexhe 和 Mainen^[20] 通过将模型的计算结果与实验数据进行对比后发现, 3 个状态变量的 Markov 模型足以体现受体开放的动力学行为, 并且相关跃迁速率对递质浓度的依赖可简化为分段脉冲函数, 故本文将采用 3 态模型对受体开放的动力学特性进行描述.

3.1 非 NMDA 受体

非 NMDA 受体的 3 态 Markov 模型如图 4 所示, 其中 C, O 与 D 分别代表关闭、开启与脱敏状态, r_i ($i = 1, 2, 3, 5$) 为各态之间的跃迁速率, 其中 r_1 是递质浓度 $[T]$ 的函数. 假设 $[T]$ 是脉宽为 1 ms 的脉冲函数, 当突触前膜有动作电位序列发生时, 若膜电位在动作电位的上升沿超过 0 mV, 则 $[T] = 1$ mmol/L; 而经过 1 ms 后 $[T]$ 再度为零^[20]. 因此 r_1 便成为分段函数, 且

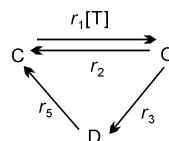


图4 非 NMDA 受体的 Markov 模型

每一段为常数, 如此应用 3 态模型的优点在于能够得到受体开放比例随时间演化的解析解。

突触前动作电位序列可由(1)式所示的膜电位动力系统模型生成, 令无量纲时间 0.004 与 1 ms 对应, 则可标定产生频率为 20 Hz 的动作电位序列所需的无量纲注入电流 $z = 12$, 由实验数据可知^[26], 真实激励电流约为 0.1 nA. 由此可得, 无量纲时间 t_{dim} 与单位为 s 的真实时间 t_{real} 的对应关系为

$$k_1 \cdot t_{\text{dim}} = t_{\text{real}}, \quad (5)$$

其中比例常数 $k_1 = 0.25$, 而无量纲电流 I_{dim} 与单位为 nA 的真实电流 I_{real} 存在下列关系:

$$k_1 \cdot I_{\text{dim}} = I_{\text{real}}, \quad (6)$$

式中常数 $k_1 = 8.33 \times 10^{-3}$. 当 $[T] = 1 \text{ mmol/L}$ 时, 图 4 中 Markov 模型的解可记为

$$\begin{cases} O(t-t_0) = O_\infty + K_{1h} \exp[-(t-t_0)/\tau_1] \\ \quad + K_{2h} \exp[-(t-t_0)/\tau_2], \\ D(t-t_0) = D_\infty + K_{3h} \exp[-(t-t_0)/\tau_1] \\ \quad + K_{4h} \exp[-(t-t_0)/\tau_2], \end{cases} \quad (7)$$

式中 O 代表受体的开放比例, D 代表脱敏比例, t_0 为 $[T]$ 变化的时刻, 所涉及参数如下:

$$\begin{aligned} O_\infty &= \frac{-\delta r_1}{\alpha\delta - \beta\gamma}, \\ K_{1h} &= \frac{(O_0 - O_\infty)(\alpha + \tau_2^{-1}) + \beta(D_0 - D_\infty)}{\tau_2^{-1} - \tau_1^{-1}}, \\ K_{2h} &= (O_0 - O_\infty) - K_{1h}, \\ z_\infty &= \frac{\gamma r_1}{\alpha\delta - \beta\gamma}, \\ K_{3h} &= K_{1h} \frac{-\alpha - \tau_1^{-1}}{\beta}, \\ K_{4h} &= K_{2h} \frac{-\alpha - \tau_2^{-1}}{\beta}, \\ \tau_{1,2}^{-1} &= -\frac{\alpha + \delta}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(\alpha - \delta)^2 + 4\beta\gamma}, \end{aligned}$$

式中 O_0 与 D_0 分别为开放比例与脱敏比例的初始值, 并且有 $\alpha = -r_1 - r_2 - r_3$, $\beta = -r_1$, $\gamma = r_3$, $\delta = -r_5$.

当 $[T] = 0$ 时, 模型的解为

$$\begin{cases} O(t-t_0) = K_{1l} \exp[-(t-t_0)/\tau_3], \\ D(t-t_0) = K_{2l} \exp[-(t-t_0)/\tau_3] \\ \quad + K_{3l} \exp[-(t-t_0)/\tau_4], \\ K_{1l} = O_0, \end{cases} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} K_{2l} &= \frac{\gamma K_{1l}}{-\delta - \tau_3^{-1}}, \\ K_{3l} &= D_0 - K_{2l}, \\ \tau_3^{-1} &= \beta - \alpha, \\ \tau_4^{-1} &= -\delta. \end{aligned}$$

通过调整模型中各态之间跃迁速率的值, 可将其用于描述不同的非 NMDA 受体的开放动力学机制。

3.2 NMDA 受体

NMDA 受体的激活特性与非 NMDA 受体截然不同, 其开放速率与脱敏速率皆较为缓慢, 相应的 Markov 模型如图 5 所示. 由图可见, 对于 NMDA 受体, 其开放态只能向关闭态转变, 而无法转向脱敏态, 相反, 脱敏态则可以同时向开放态及关闭态转变. 各态间的跃迁速率仍为 $r_i (i = 2, 4, 5, 6)$, 其中 r_6 的值依赖于递质浓度 $[T]$, 并且 $[T]$ 仍采用脉宽为 1 ms、幅值为 1 mmol/L 的脉冲序列来描述, 脉冲发生条件与前文相同. 当 $[T] = 1 \text{ mmol/L}$ 时, 图 5 中 Markov 模型的解形式与(7)式相同, 只是式中参数 O_∞ 与 D_∞ 变为

$$\begin{aligned} O_\infty &= \frac{\beta r_6}{\alpha\delta - \beta\gamma}, \\ z_\infty &= \frac{-\alpha r_6}{\alpha\delta - \beta\gamma}, \end{aligned}$$

并且有 $\alpha = -r_2$, $\beta = r_4$, $\gamma = -r_6$, $\delta = -r_4 - r_5 - r_6$.

当 $[T] = 0$ 时, 模型的解可写为

$$\begin{cases} O(t-t_0) = K_{1l} \exp[-(t-t_0)/\tau_3] \\ \quad + K_{2l} \exp[-(t-t_0)/\tau_4], \\ D(t-t_0) = K_{3l} \exp[-(t-t_0)/\tau_3], \end{cases} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} K_{1l} &= \frac{\beta K_{3l}}{-\alpha - \tau_3^{-1}}, \\ K_{2l} &= O_0 - K_{1l}, \\ K_{3l} &= D_0, \\ \tau_3^{-1} &= \gamma - \delta, \\ \tau_4^{-1} &= -\alpha. \end{aligned}$$

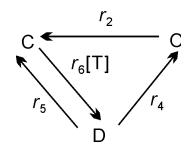


图 5 NMDA 受体的 Markov 模型

4 突触后反应模型

非 NMDA 与 NMDA 受体的开放动力学将直接影响到突触后反应, 即兴奋性突触后电流(EPSC)与兴奋性突触后电压(EPSP). 对突触后神经元来说, EPSC 相当于(1)式中膜电位模型的注入电流 z , 而 EPSP 则相当于膜电位 x . 在突触后受体总电导一定的情况下, 由欧姆关系可知, EPSC 的瞬时值由当前的 EPSP 决定; 然而由(1)式可见, EPSP 的值也被 EPSC 动态影响, 因此在计算时两者需要进行耦合迭代. 另一方面, 根据电流的叠加原理, EPSC 可分为非 NMDA 与 NMDA 受体电流两个分量, 并且两者的大小与调节因素存在显著区别.

4.1 EPSC

(i) 非 NMDA 受体电流. 在正常生理条件下, 非 NMDA 受体的行为只被神经递质的浓度所调控, 因此其 EPSC 可由下式计算:

$$I_n = \bar{g}_n \cdot O_n \cdot (E - E_{rev}), \quad (10)$$

其中 I_n 为非 NMDA 电流, $\bar{g}_n$ 是受体的最大电导, 由生理学数据可知^[7], 非 NMDA 受体的单通道电导远小于 20 pS, 而其突触后的最大总电导约为 $\bar{g}_n = 0.4$ nS. O_n 为受体的开放比例, E 为突触后电压, E_{rev} 是受体的反转电位(或平衡电位), 对谷氨酸类离子通道型受体来说, $E_{rev} = 0$.

非 NMDA 电流在 EPSC 中起主导作用^[27], 特别是在电流增加的起始阶段, 然而非 NMDA 受体会很快脱敏, 故在动作电位脉冲序列的反复刺激下, 其电流衰减速度很快. 为了将模型产生的非 NMDA 电流与实验数据相匹配, 图 4 所示模型中各速率常数的取值如表 2 所示. 设突触前的动作电位序列频率为 20 Hz, 其波形可由(1)式计算(图 6(a)), 则模型所产生的递质浓度 $[T]$ 的形式如图 6(b)所示, 进一步由(7)和(8)式可算得非 NMDA 电流的响应(图 6(c), 细实线), 需要注意的是兴奋性电流(内流电流)的值定义为负. 由图 6(c)可见, 在前几个刺激脉冲作用下, 电流幅值最

大, 受体的开放比例也较高, 而后很快衰减并趋于稳定值, 其结果与相关的突触后膜电压钳实验数据相符合^[20].

(ii) NMDA 受体电流. NMDA 受体的调控过程要比非 NMDA 受体复杂得多, 其开放过程受递质浓度、突触后电压与膜外 $[Mg^{2+}]$ 这 3 个因素所影响. 当胞膜处于静息电位附近时, NMDA 受体的离子通道孔洞被 Mg^{2+} 所占据^[7], 因此即使有神经递质与受体结合, 其通道仍然无法开启; 只有当突触后膜去极化后, Mg^{2+} 在跨膜电动势的作用下离开通道孔洞, NMDA 受体的离子通道才能够导通. 因此, 在计算 NMDA 电流时, 需要引入一个与膜电位以及膜外 $[Mg^{2+}]$ 有关的函数因子^[28]:

$$G = \frac{1}{1 + ([Mg]_o / 3.57) \exp(-0.062E)}, \quad (11)$$

其中 $[Mg]_o$ 为膜外 $[Mg^{2+}]$, 在生理条件下, 可认为 $[Mg]_o$ 是常数, 且 $[Mg]_o = 1$ mmol/L; E 为膜电位, 单位为 mV. 由此, NMDA 电流 I_N 可记为

$$I_N = \bar{g}_N \cdot G \cdot O_N \cdot (E - E_{rev}), \quad (12)$$

式中 E 仍为突触后电压, E_{rev} 为 NMDA 受体的反转电位, $E_{rev} = 0$. $\bar{g}_N$ 为 NMDA 受体的最大电导, 其单通道电导约为 50 pS^[7], 可见与非 NMDA 受体的单通道电导($\ll 20$ pS)相比较, 其导通能力更强, 原因是除了 Na^+ 与 K^+ 外, NMDA 受体还可导通 Ca^{2+} ; 然而, 实验测量显示 NMDA 电流对 EPSC 的贡献非常微小^[27], 并且在快信号传递过程中, 只对 EPSC 的晚期成分(late component)起作用. 因此, 在突触后膜上 NMDA 受体的数量要比非 NMDA 受体少得多, 设两者在单位面积上的密度比为 1:100, 则有 $\bar{g}_N = 0.5$ nS. 在中枢神经中, NMDA 受体的主要功能是产生长期增强(LTP)效应^[29]. 对肌梭的 Ia 型传入神经突触来说, 我们的主要目的是考察其产生的快速动态响应, 故本文将不考虑 LTP 的作用.

NMDA 受体模型中所涉及的速率常数列于表 2 中, 突触前动作电位序列的激发条件与前文相同, 则

表 2 非 NMDA 与 NMDA 受体 Markov 模型中的速率常数

受体类型	r_1 (s^{-1} (mmol/L) $^{-1}$)	r_2 (s^{-1})	r_3 (s^{-1})	r_4 (s^{-1})	r_5 (s^{-1})	r_6 (s^{-1} (mmol/L) $^{-1}$)
非 NMDA	1000	10	50	—	2	—
NMDA	—	6.9	—	160	4.7	190

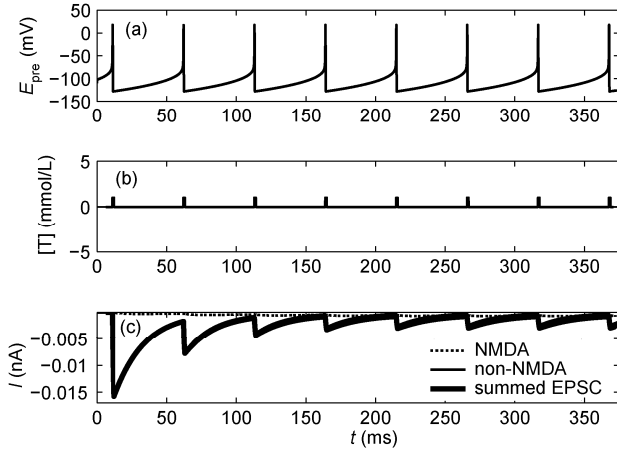


图 6 (a) 突触前动作电位序列; (b) 递质浓度 $[T]$; (c) 总 EPSC, NMDA 受体与非 NMDA 受体电流

由(7)和(9)式可算得相应的 NMDA 电流, 如图 6(c)所示(虚线), 总 EPSC 由非 NMDA 电流与 NMDA 电流叠加而成(图 6(c), 粗实线), 可见总 EPSC 忠实保留了突触前刺激的频率信息. 将 NMDA 电流与总 EPSC 对比后不难发现, 在刺激发生时电流的上升阶段, NMDA 电流几乎不起作用, 而在电流的下降沿, NMDA 电流将贡献于 EPSC 的尾电流(tail current); 并且在重复刺激之后, NMDA 电流会逐渐变得显著并趋于稳定, 这也与实验现象相吻合^[27].

4.2 EPSP

EPSP 是指突触后树突或胞体的电位在 EPSC 的作用下所产生的去极化反应, 前面提到, 由于树突的主动传递特性, EPSP 可以与被动情形下存在显著差别; 被动情况下, EPSP 随着树突距离的增加而快速衰减, 而在主动树突中, EPSP 在空间传递过程中可保持幅值不变, 甚至被放大^[14]. 动力系统模型能够方便地模拟胞膜的主动特性, 若将 EPSC 作为注入电流 i , EPSP 仍可由(1)式所示的模型计算. 由于单个兴奋性突触输入只能使突触后膜去极化不到 1 mV, 并且与轴突相比, 突触后膜的 Na/K 离子通道密度要比其低 40 倍左右^[24], 因此为了反映突触后膜的真实生理特性, 计算时模型的参数 b 需要调整, 取 $b = 30/40 = 0.75$. 此外, 由图 6(c)可见, 在突触前动作电位脉冲连续刺激后, EPSC 逐渐趋于稳定, 这时相当于有一个恒定的平均注入电流 I_i . 另一方面, 如前所述, (1)式中的膜电位模型相当于一个封闭膜区域对注入电流的反应, 因此在稳态阶段, 突触后膜的平均电荷

量 $\bar{Q}$ 的变化可记为

$$\bar{Q} = I_i t + Q_0, \quad (13)$$

其中 Q_0 为初始电荷量. 膜电位的瞬时大小与膜内外正电荷密度的差值成正比^[4], 因此稳态时突触后平均膜电位 $\bar{U}$ 可表达为

$$\bar{U} = k_c(\bar{Q}/V - \rho_0) = (k_c/V)I_i t + C_0, \quad (14)$$

式中 k_c 为比例常数, V 为封闭膜区域的等效体积, ρ_0 是膜外电荷密度, 可认为是常数; C_0 也为常量, 并且 $C_0 = (k_c/V)Q_0 - k_c\rho_0$. 由(14)式可见, 当 EPSC 到达稳态阶段后, EPSP 会随时间线性增长, 这是由电荷累积效应引起的; 然而在实际生理条件下, 注入到突触后膜的电荷会向更远的膜区域扩散, 当达到稳态时, 突触后树突区域的有限体积内将无净电流, 即注入电流与扩散电流达到动态平衡. 因此, 在计算 EPSP 时, 为了与实际情况相匹配, 需要将稳态平均电流 I_i 去除, 再将得到的 EPSC 带入(1)式便可算得 EPSP 的变化情况, 如图 7 所示. 图 7(a)和(b)分别显示了在 5 和 40 Hz 的突触前动作电位序列激发下, EPSP 的计算结果与实验测量结果^[30]的比较. 需要注意的是, 图 7 中 EPSP 是在神经元的胞体测得, 幅值达到了数毫伏, 可见从树突到胞体的过程中 EPSP 的确经历了放大^[31]. 为了更好地验证模型的正确性, 本文将理论 EPSP 进行同等放大以使其量级与实际相匹配, 通过对比可见模型的仿真结果所展示的动力学特性与实际情况能够很好地相符; 并且实验研究指出, 在高频刺激下的 EPSP 比低频刺激时随时间衰减的速率更大^[30], 比较 5 与 40 Hz 的计算结果可以发现, 本文的模型也反映了这一动力学特征.

另一方面, 相关研究发现, EPSP 的稳态峰电位值(如图 7(a)中最后两个 EPSP 尖峰)依赖于突触前的刺激频率, 刺激频率越高, 稳态峰电位就相对越小, 并且总体趋势近似呈指数形式衰减, 这被称为突触效能的再分配效应(redistribution of synaptic efficacy)^[30]. 对本文的模型来说, 若考查其在不同刺激频率下的 EPSP 反应, 并将各频率下的稳态 EPSP 记为 $EPSP_{st}$, 则可得刺激频率 f 与 $EPSP_{st}$ 的对应关系如图 8(a)所示, 图中的数据点的确可用指数关系来表达, 其趋势与实验结果相同, 从而进一步验证了模型的有效性. 图 8(a)所示曲线的拟合函数为

$$EPSP_{st} = c_1 \exp(-c_2 f) + c_3, \quad (15)$$

式中 $c_1 = 3.376$, $c_2 = 0.152$, $c_3 = -64.36$. 图 8(b)显示了

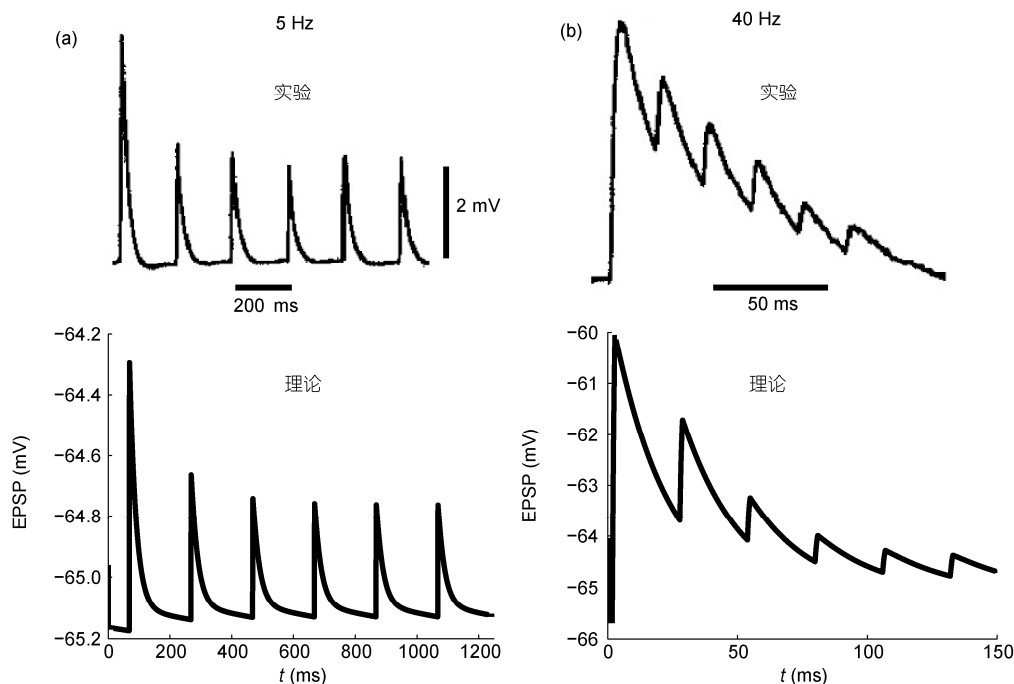


图 7 突触前动作电位序列刺激下理论与实际 EPSP 对比
(a) 5 Hz; (b) 40 Hz

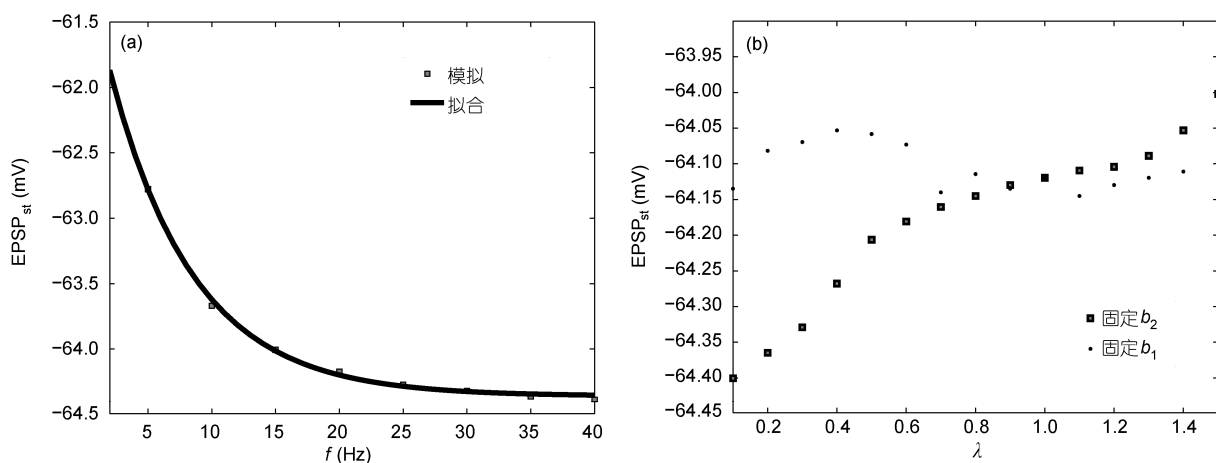


图 8 (a) $EPSP_{st}$ 随 f 的变化趋势; (b) 分别固定 b_1 与 b_2 时, $EPSP_{st}$ 随 λ 的变化趋势

当分别将 b_1 与 b_2 固定在 0.75 时, 在频率为 20 Hz 的突触前刺激下, $EPSP_{st}$ 随 λ 变化的趋势. 可见当 b_1 固定时, $EPSP_{st}$ 并未随 λ 发生明显变化, 而当 b_2 固定 λ 增大时, $EPSP_{st}$ 近似线性增长. 如前所述, 由于 b_1 主要反映 Na^+ 通道密度, 而 b_2 反映的是 K^+ 通道密度, 因此在刺激频率恒定的情况下, $EPSP_{st}$ 的幅值将主要取决于 b_1 的大小, b_2 则主要影响 EPSP 下降沿的动力学, 即 λ 的变化方式不同, 对 $EPSP_{st}$ 的影响也显著不同,

这也与胞膜的去极化反应规律相一致.

5 讨论

本文通过引入膜电位的动力系统建模方法与离子通道型受体的 Markov 模型, 结合两者的优势, 构建了可用于描述肌梭组织 Ia 型传入神经主动突触后反应 (EPSC, EPSP) 的高效计算模型, 并通过与相关实验数据的对比, 验证了模型的正确性与有效性. 与

传统的被动电缆模型不同,此模型并未简单地将胞膜视为电容-电阻的耦合,而是针对一个特定的膜区域,基于动力系统的固有性质,计算膜区域在激励电流的作用下其电位的动态响应,特别是本文确定了相关参数(b , λ)的物理意义,因而特定膜区域的生理学特性(Na/K/Ca 通道密度)可通过这些参数进行单独调整,使得模型可模拟不均匀胞膜的主动电生理学特性.虽然在本文中只对封闭膜区域的电位进行了仿真,但实际上只要将注入电流(z)表达为扩散项,便可计算不同膜区域之间电流的传递以及电势的相互作用.因此,本文提出的建模方法可方便地应用于运动神经元的有限元分析,从而克服了电学模型无法真实反映胞膜细节特征的缺点.对于突触后反应的计算,本文采用了简化 Markov 模型,既涵盖了 EPSC 的主要特性,又避免涉及过多的微分方程与状态变量,进而很大程度上节约了计算成本.计算 EPSP 时,我们将 Markov 模型与动力系统模型结合起来,使模型能够模拟突触后膜的主动传递特性;因此,从突触前动作电位序列的生成到 EPSP 反应,只需求解两次一阶微分方程组((1)式),而 EPSC 可直接由解析式获得((7)~(9)式).这样的模型架构能够应用

于突触反应的实时计算,即可以得到突触前刺激频率动态变化情形下的突触后反应.另外,尽管为了与实验数据对比,本文中的计算过程转为了有量纲形式,但在实际进行复杂计算时(例如突触整合分析),最终目的是为了抽取出神经元突触整合以及信息处理的本质数学规律,因此模型完全可以采用无量纲形式,从而进一步增强了计算效率与仿真尺度.

本文的目的在于为运动神经元变频反馈与调控机制的理论研究奠定基础,因为变频反馈的首要环节是感受神经元在运动神经元树突上的突触输入,建立了突触反应模型之后,将为神经元突触整合特性的分析提供方便^[32].如前文所述,运动神经元接受肌梭与腱器官两种感受器的输入,本文所建立的模型只针对肌梭的 I a 型传入神经突触,属于兴奋性输入(正反馈);而腱器官与 I b 型传入神经相对应,产生抑制性输入(负反馈).因此在之后的研究中,为了全面考查运动神经元的放电频率及肌肉收缩如何被刺激频率动态调控^[33~35],需要进一步建立其抑制性突触反应的模型,并开展针对全细胞反应的有限元分析,总结突触整合的动力学规律.

参考文献

- 1 Pecho-Vrieseling E, Sigrist M, Yoshida Y, et al. Specificity of sensory-motor connections encoded by sema3e-plexinD1 recognition. *Nature*, 2009, 459: 842-846
- 2 吴苏娣, 樊小力. 肌梭结构和功能的研究进展. *生理科学进展*, 2002, 33: 121-125
- 3 殷跃红, 郭朝, 陈幸, 等. 基于分子马达运行机制的骨骼肌生物力学原理研究进展. *科学通报*, 2012, 57: 2794-2805
- 4 殷跃红, 陈幸. 骨骼肌收缩的生物电化学变频调控原理——基于分子马达运行机制的骨骼肌生物力学原理(II). *中国科学: 技术科学*, 2012, 42: 901-910
- 5 Kernell D. Principles of force gradation in skeletal muscles. *Neural Plast*, 2003, 10: 69-76
- 6 Magee J C. Dendritic integration of excitatory synaptic input. *Nat Rev Neurosci*, 2000, 1: 181-190
- 7 Kandel E R, Siegelbaum S A. *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill/Appleton and Lange, 2000. 207-228
- 8 Grillner S. The motor infrastructure: From ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 573-586
- 9 Capaday C, Stein R B. The effects of postsynaptic inhibition on the monosynaptic reflex of the cat at different levels of motoneuron pool activity. *Exp Brain Res*, 1989, 77: 577-584
- 10 Pagnotta S E, Lape R, Quitadamo C, et al. Pre- and postsynaptic modulation of glycinergic and gabaergic transmission by muscarinic receptors on rat hypoglossal motoneurons in vitro. *Neuroscience*, 2005, 130: 783-795
- 11 Wong A Y C, Graham B P, Billups B, et al. Distinguishing between presynaptic and postsynaptic mechanisms of short-term depression during action potential trains. *J Neurosci*, 2003, 23: 4868-4877
- 12 Goldstein S, Rall W. Changes of action potential shape and velocity for changing core conductor geometry. *Biophys J*, 1974, 14: 731-757
- 13 Hines M L, Carnevale N T. The NEURON simulation environment. *Neural Comput*, 1997, 9: 1179-1202
- 14 Hausser M, Spruston N, Stuart G J. Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science*, 2000, 290: 739-744
- 15 Heckman C J, Lee R H, Brownstone R M. Hyperexcitable dendrites in motoneurons and their neuromodulatory control during motor behavior. *Trend Neurosci*, 2003, 26: 688-695
- 16 Segev I, London M. Untangling dendrites with quantitative models. *Science*, 2000, 290: 744-750

- 17 Rogers J M, McCulloch A D. A collocation-galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1994, 41: 743–757
- 18 FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys J*, 1961, 1: 445–465
- 19 Destexhe A, Mainen Z F, Sejnowski T J. An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding. *Neural Comput*, 1994, 6: 14–18
- 20 Destexhe A, Mainen Z F. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *J Comput Neurosci*, 1994, 1: 195–230
- 21 Lin R C, Scheller R H. Mechanisms of synaptic vesicle exocytosis. *Ann Rev Cell Biol*, 2000, 16: 19–49
- 22 Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Bull Math Biol*, 1990, 52: 25–71
- 23 Hindmarsh J L, Rose R M. A model of the nerve impulse using two first-order differential equations. *Nature*, 1982, 296: 162–164
- 24 Kole M H P, Stuart G J. Signal processing in the axon initial segment. *Neuron*, 2012, 73: 235–247
- 25 Colquhoun D, Hawkes A G. On the stochastic properties of single ion channels. *Proc Roy Soc Lond Ser B*, 1981, 211: 205–235
- 26 Standley C, Ramsey R L, Usherwood P N R. Gating kinetics of the quisqualate-sensitive glutamate receptor of locust muscle studied using agonist concentration jumps and computer simulations. *Biophys J*, 1993, 65: 1379–1386
- 27 Pennartz C M A, Boeijinga P H, Lopes da Silva F H. Contribution of NMDA receptors to postsynaptic potentials and paired-pulse facilitation in identified neurons of the rat nucleus accumbens *in vitro*. *Exp Brain Res*, 1991, 86: 190–198
- 28 Jahr C E, Stevens C F. Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics. *J Neurosci*, 1990, 10: 3178–3182
- 29 O'Connor J J, Rowan M J, Anwyl R. Tetanically induced LTP involves a similar increase in the AMPA and NMDA receptor components of the excitatory postsynaptic current: investigations of the involvement of mGlu receptors. *J Neurosci*, 1995, 15: 2013–2020
- 30 Markram H, Tsodyks M. Redistribution of synaptic efficacy between neocortical pyramidal neurons. *Nature*, 1996, 382: 807–810
- 31 Stuart G, Sakman B. Amplification of EPSPs by axosomatic sodium channels in neocortical pyramidal neurons. *Neuron*, 1995, 15: 1065–1076
- 32 杜久林, 杨雄里. 视网膜双极细胞—神经元信号整合的研究模型. *科学通报*, 1999, 44: 1569–1575
- 33 郭朝, 殷跃红. 肌球蛋白分子马达的多力场耦合机理分析. *科学通报*, 2010, 55: 2675–2682
- 34 殷跃红, 郭朝. 分子马达集体运行机制及肌小节动态力学模型. *中国科学: 技术科学*, 2011, 41: 1533–1540
- 35 郭朝, 殷跃红. 基于分子马达集体运行机制的骨骼肌收缩动态力学模型——基于分子马达运行机制的骨骼肌生物力学原理(I). *中国科学: 技术科学*, 2012, 42: 672–679