

离子通道噪声对神经元新陈代谢能量的影响^{*}

王慧巧 俞连春 陈 勇[†]

(兰州大学理论物理研究所, 兰州 730000)

(2008 年 9 月 30 日收到, 2008 年 11 月 13 日收到修改稿)

利用随机 Hodgkin-Huxley 模型对发生在不同膜面积、不同温度下的神经元新陈代谢能量损耗进行了数值模拟研究. 与实际神经元进行比较, 表明神经元细胞膜存在一个最佳的膜面积和最佳的温度. 在最佳的膜面积和温度下, 神经元的新陈代谢能量损耗最小. 最佳的膜面积与实际神经元膜面积一致, 并且这个最佳的温度与室温一致.

关键词: 噪声, 离子通道, 神经元, Hodgkin-Huxley 模型

PACC: 8730C, 0540

1. 引言

生物物理的因素如何影响神经元的进化, 是过去的十年中生物物理领域一直争论的一个热门话题. 人们通常认为生物本身的噪声对神经元内信息的传递速率有很大影响, 并且影响着生物的进化码策略^[1-4]. 但是, 近期从脑神经系统得到强有力的证据证明代谢能量起着主要的作用^[5, 6]. 神经系统传递外界信息是由动作电势完成的, 计算和传递这些信息使大脑的灰色物质消耗大量的 ATP^[7]. 换句话说, 传递外界信息会引起能量损耗, 并且理论研究证明代谢能量的制约影响着中枢神经系统的进化^[8]. 神经元膜面积和外界的温度都会影响代谢能量, 这些因素是否最终影响神经元的进化正是本文所要探索的问题.

神经元通道噪声是神经元系统中噪声的一个重要来源. 单个离子通道的膜片钳制实验表明, 离子通道本质上是一个随机器件^[9], 它的门控行为是随机的. 因此, 作为大量离子通道集体行为的表现, 神经元的动力学行为本质上也是随机的. 这种随机性会随着离子通道数目的减少而变得更加显著. 大量的研究表明, 离子通道噪声在神经元的阈下动力学行为, 信号传输, 以及同步方面都有重要影响^[10]. 本文利用随机 Hodgkin-Huxley 模型研究了不同膜面积、不同温度下通道噪声对神经元新陈代谢能量损

耗的影响, 并讨论了这种影响在神经元进化过程中的作用.

2. 模型和方法

2.1. 模型

动作电势是神经元之间进行信息交流的电信号. 它是指离子经由离子通道跨膜流动所引起的瞬态电势变化. 1952 年, Hodgkin 和 Huxley 提出了可以用来描述神经元动作电势的确定性 Hodgkin-Huxley 模型(HH 模型). HH 模型^[11]表达式如下所示:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(\bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + g_L (V - E_L)) + I_0, \quad (1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \quad (2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \quad (3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h, \quad (4)$$

其中 V 为膜电势, $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 为膜电容, I_0 是外界刺激电流, $\bar{g}_K = 36 \text{ mS}/\text{cm}^2$, $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS}/\text{cm}^2$, 分别是钾离子通道和钠离子通道的最大电导. $g_L = 0.3 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 是漏电导. $E_K = -70 \text{ mV}$, $E_{Na} = 50 \text{ mV}$ 和 $E_L = -54.4 \text{ mV}$ 分别为钾离子通道、钠离子通道和漏电流的反转电势. n, m, h 是门控参数. 钾、钠离

^{*} 国家自然科学基金(批准号:10305005)资助的课题.

[†] E-mail: ychen@lzu.edu.cn

子通道激活和失活率为

$$\begin{aligned}\alpha_n &= \varphi \times \frac{0.01(V + 55)}{1 - e^{-(V+55)/10}}, \\ \beta_n &= \varphi \times 0.125 \times e^{-(V+65)/80}, \\ \alpha_m &= \varphi \times \frac{0.1(V + 40)}{1 - e^{-(V+40)/10}}, \\ \beta_m &= \varphi \times 4 \times e^{-(V+65)/18}, \\ \alpha_h &= \varphi \times 0.07 \times e^{-(V+65)/20}, \\ \beta_h &= \varphi \times \frac{1}{1 + e^{-(V+35)/10}},\end{aligned}$$

$\varphi = 3^{(T-6.3)/10}$ 是温度系数.

Hodgkin 和 Huxley 用 n^4 和 $m^3 h$ 来分别表示钾、钠离子通道处于开放状态的概率, 并认为可兴奋膜上的离子通道数目为无穷大, 故而根据大数定理, 单个离子通道处于开放状态的概率等于处于开放状态的通道数目与总的通道数目之比. 然而在实际神经元中, 离子通道数目是有限的. 有限数目离子通道的随机开关意味着可兴奋性膜的动力学行为是随机的. 这种离子通道有限数目所引起的随机性, 可以由随机 HH 模型(简称 SHH 模型)来描述^[12-16]. SHH 模型表述如下:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= - \left(\frac{N_K^{\text{open}}}{\tau_K N_K} (V - E_K) + \frac{N_{Na}^{\text{open}}}{\tau_{Na} N_{Na}} (V - E_{Na}) \right) \\ &\quad + \frac{1}{\tau_L} (V - E_L) \Big) + I_0, \quad (5)\end{aligned}$$

这里的 N_K 和 N_{Na} 分别代表可兴奋性膜上钾、钠离子通道的总数. N_K^{open} 和 N_{Na}^{open} 则分别表示处于开放状态的钾、钠离子通道数目. 时间常数 $\tau_K = 1/36 \text{ ms}$, $\tau_{Na} = 1/120 \text{ ms}$, $\tau_L = 3.3 \text{ ms}$. 可兴奋性膜上钾、钠离子通道的密度取 $\rho_K = 20/\mu\text{m}^2$ 和 $\rho_{Na} = 60/\mu\text{m}^2$. 可以看到, 解方程(5)的关键在于确定出每一时刻的 N_K^{open} 和 N_{Na}^{open} .

在本文中, 我们利用模拟离子通道的马尔科夫

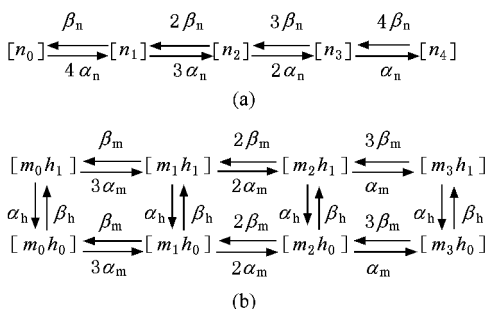


图1 随机钾、钠离子通道模型的示意图

过程来确定 N_K^{open} 和 N_{Na}^{open} . 如图 1 所示, 每个钾离子通道可以处于 5 个不同的状态. 在不同状态之间的转化服从一定的转移概率. 而只有处于 $[n_4]$ 状态时, 钾离子通道才会打开. 同样, 钠离子通道可以处于 8 个不同的状态, 其中只有 $[m_3 h_0]$ 是开放态. 在每一时刻, 我们追踪处于 $[n_4]$ 和 $[m_3 h_0]$ 状态的离子通道数目就可以得到 N_K^{open} 和 N_{Na}^{open} , 详细描述见文献 [17]. 在数值计算中, 对确定性 HH 方程和随机 HH 方程均采用前向欧拉差分, 步长 0.01 ms .

2.2. 新陈代谢能量

由于离子跨膜流动是在跨膜电势差的驱动下进行的, 所以离子通过离子通道流动本身不消耗能量. 但是为了恢复静息时离子电导梯度, 动作电势过程中通过细胞膜的所有离子随后都会被 ATP 酶钠钾离子交换泵泵出或泵入细胞内. 在这个过程中每消耗一个 ATP 分子就会有两个钾离子被泵入细胞内, 同时有三个钠离子被泵出. 这样, 新陈代谢能量消耗则可以通过试验测定 ATP 分子被离子泵水解所需要的能量来确定. 例如, 在心脏细胞中, 一摩尔 ATP 水解成 ADP 需要约 50 kJ 的能量^[18]. 在本文中, 所有结果均以此数据为准计算而得的. 对于神经元细胞可能有所不同, 但不会影响对结果的讨论.

具体地说, HH 和 SHH 模型中的单位时间单位膜面积新陈代谢能量是通过下式得到的:

$$Q = \frac{1}{T} \sum_{i=K, Na} \frac{5 \times 10^4}{e N_A n_i} \int_0^{T_i} I_i dt, \quad (6)$$

其中 Q 为单位时间的代谢能量, T_i 为总模拟时间, e 为元电荷, N_A 为阿伏伽德罗常数, n_i 为消耗一个 ATP 分子泵入或泵出的钾、钠离子的个数^[19, 20]. I_i 为钾、钠电流, 即

$$I_K = \left(\frac{N_K^{\text{open}}}{\tau_K N_K} (V - E_K) \right), \quad I_{Na} = \left(\frac{N_{Na}^{\text{open}}}{\tau_{Na} N_{Na}} (V - E_{Na}) \right).$$

同时定义单位时间单位膜面积上的能量消耗 Q^1 为平均能量消耗, 即能量消耗 Q 与神经元膜面积 S 之比.

3. 模拟结果

3.1. 确定性 HH 神经元的能量消耗

由前面的介绍可知, 当膜面积很大, 离子通道很多时, SHH 模型趋近于 HH 模型. 此时, 神经元中通

道噪声效应可以忽略不计. 当外界刺激电流大于阈值电流 $6.3 \mu\text{A}$ 时, 神经元产生连续地发放. 继续增大刺激电流, 发放的频率也随之增大, 但动作电势的形状保持不变. 神经元中绝大部分的能量消耗于动作电势后离子电导梯度的恢复. 因此, 对于确定性的神经元, 发放所消耗的能量会随着外界刺激强度的增大而增加(图 2).

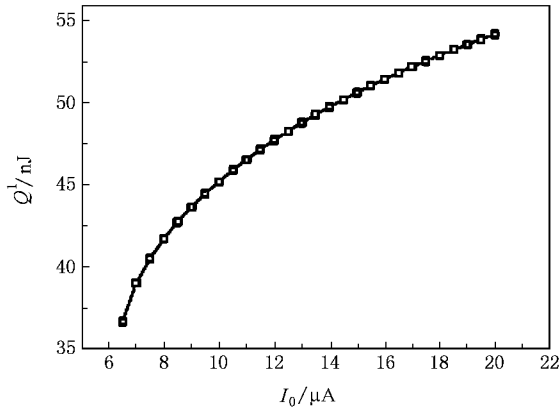


图 2 HH 神经元发放动作电位时单位时间单位膜面积的能量消耗, 温度为 6.3°C

3.2. 随机 HH 神经元的能量消耗

在实际的神经系统中, 神经元的膜面积是有限的. 如图 3 所示, 当膜上仅有几个离子通道工作时 (面积小于 $0.1 \mu\text{m}^2$) 通道噪声引起神经元以较高的频率自发放. 随着膜面积的增大, 自发放率进一步增大. 而当膜面积大于约 $100 \mu\text{m}^2$ 时, 通道噪声的效应减弱, 自发放率显著降低.

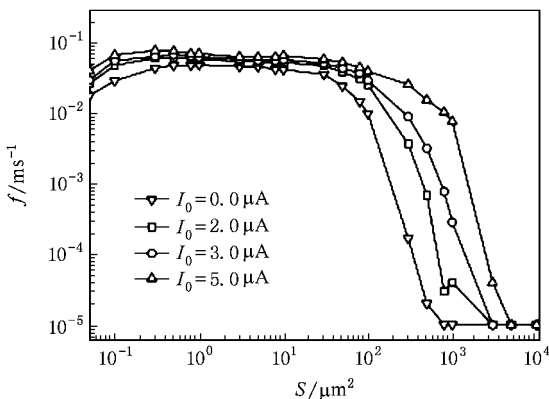


图 3 SHH 神经元阈下信号时单位时间单位膜面积的平均发放率, 温度为 6.3°C

如图 4 所示, 随机 HH 神经元单位时间单位膜面积的能量消耗随面积变化关系与发放率随面积变

化关系基本一致, 但不是完全一致的. 由确定性 HH 神经元的分析可知, 单位膜面积上的能量消耗取决于动作电势频率. 但在随机 HH 神经元中, 通道噪声引起的阈下膜电势波动和动作电势形状的改变, 也会影响到能量消耗. 研究发现, 在膜面积小于 $1 \mu\text{m}^2$ 时, 动作电势形状会发生显著改变. 而阈下膜电势的波动发生在很大的膜面积范围之内, 并随膜面积的增大而减小^[14]. 这两种效应综合起来, 使得 SHH 神经元单位膜面积的能量消耗随面积变化关系与发放率随面积变化关系不完全一致. 可以看到, 没有外界刺激时, 当神经元膜面积超过 $300 \mu\text{m}^2$ 时神经元的能量消耗降到一个很低的水平. 而当有外界刺激时, 由于神经元发放率随刺激强度增加而增加, 故而能量消耗也随之增加.

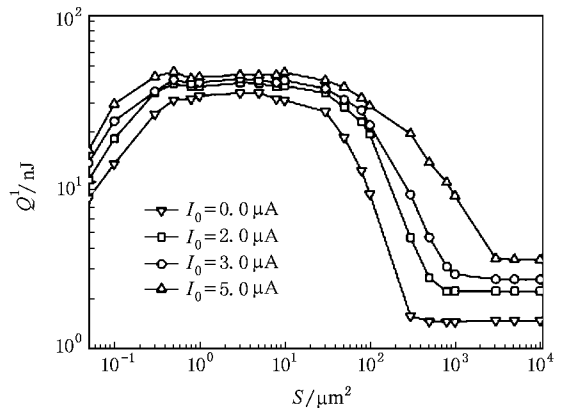


图 4 SHH 神经元阈下信号时单位时间单位膜面积的能量消耗, 温度为 6.3°C

图 5 给出了不同外界刺激强度下, 具有不同膜面积的神经元的能量消耗. 总体上, 神经元的能量消耗随着膜面积的增加而增加. 这是因为随着膜面积的增加, 更多的离子通道参与到动作电势发放过程中来, 跨膜离子电流增大, 离子泵需要输运更多的离子以恢复跨膜电势差. 值得注意的是, 对于强度小于阈值外界刺激, 能量消耗在膜面积约为 $300 \mu\text{m}^2$ 时出现一个最小值.

神经元是神经系统中的信息处理单元. 可靠的信息处理需要尽可能的低噪声环境. 所以为了确保信息传输的可靠性, 神经元会选择较大的膜面积. 但是更大的膜面积意味着更多的能量消耗, 以及给生物带来的更大的生存负担. 因此, 我们认为神经系统的进化使得神经元在可靠的信号处理和能量消耗之间取得平衡. 很明显, 当膜面积为 $300 \mu\text{m}^2$ 时, 神经元既可以可靠地工作, 又可以在无外界刺激时使

其能量消耗处于一个较小值。

3.3. 温度的作用

我们同时也研究了温度对代谢能量的影响,结

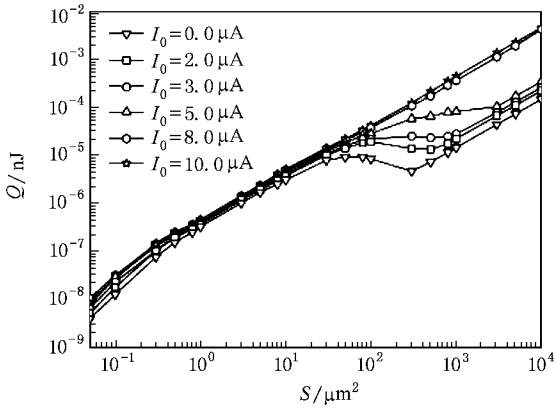


图5 SHH神经元的单位时间能量损耗,温度为6.3°C

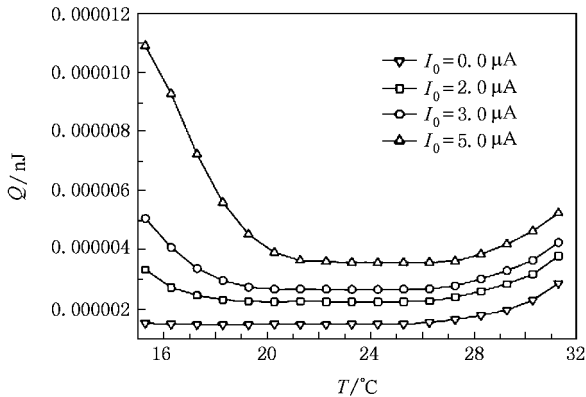


图6 不同温度下 SHH 神经元单位时间能量损耗,膜面积 100 μm^2

果如图 6 所示. 这里膜面积选取为 $100 \mu\text{m}^2$. 从图上看看到当温度较低时,神经元消耗较多的能量且随着刺激强度的增加而急剧增加;当温度达到 $20\text{--}25^\circ\text{C}$ 之间时,能量消耗降低到一个较低的水平,并且对应于不同的刺激强度,能量消耗的变化也很小. 当温度大于 25°C 时,神经元的能量消耗又开始增大. 可以看到,神经元的膜参数特性使得它在室温(20°C 左右)下能够以较小的能量消耗来工作.

4. 结 论

本文研究了不同膜面积和温度下,SHH 神经元通道噪声对其能量消耗的影响. 数值模拟表明,在同样强度的刺激下,与确定性 HH 神经元相比,随机 HH 神经元在膜面积很小单位面积的能量消耗很大. 这是因为膜面积较小时,通道噪声导致随机 HH 神经元产生很高的频率的自发放. 单位面积的能量消耗随着膜面积的增加而减小,而神经元总能量消耗随膜面积的增大而减小. 但是当膜面积为 $300 \mu\text{m}^2$ 时,神经元在没有刺激下的能量消耗远小于有外界刺激时的能量消耗. 这说明,在这一膜面积下,神经元既可以可靠地工作,又可以在无外界刺激时使其能量消耗处于一个较小值. 这说明存在一个最优的膜面积,使得神经元能以最小的能量代价来进行工作. 我们同时发现,神经元在室温下能够以较小的能量消耗来工作.

[1] Koch K, McLean J, Berry M *et al* 2004 *Curr. Biol.* **14** 1523
 [2] Manwani A, Koch C 1999 *Neural Comput.* **11** 1831
 [3] Steinmetz P N, Manwani A, Koch C 2001 *BioSys.* **62** 87
 [4] Wang C Q, Xu W, Zhang N M, Li H Q 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 749 (in Chinese) [王朝庆、徐伟、张娜敏、李海泉 2008 物理学报 **57** 749]
 [5] Laughlin S B, Sejnowski T J 2003 *Science* **301** 1870
 [6] Sarpeshkar R 1998 *Neural Comput.* **10** 1601
 [7] Attwell D, Laughlin S B 2001 *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **21** 1133
 [8] Levy W B, Baxter R A 2002 *J. Neurosci.* **22** 4746
 [9] Qiao X Y, Li G, Lin L, He B J 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 2448 (in Chinese) [乔晓艳、李刚、林凌、贺秉军 2007 物理学报 **56**

2448]
 [10] Yu L C, Chen Y, Zhang P 2007 *Eur. Phys. J. B* **59** 249
 [11] Hodgkin A L, Huxley A F 1952 *J. Physiol.* **117** 500
 [12] Clay J R, DeFelice L J 1983 *Biophys. J.* **42** 151
 [13] Chow C C, White J A 1996 *Biophys. J.* **71** 3013
 [14] Schneidman E, Freedman B, Segev I 1998 *Neural Comput.* **10** 1679
 [15] Fox R F, Lu Y N 1994 *Phys. Rev. E* **49** 3421
 [16] Fox R F 1997 *Biophys. J.* **72** 2068
 [17] Zeng S Y, Jung P 2004 *Phys. Rev. E* **70** 011903
 [18] Jansen M A, Shen H, Zhang L, Wolkowicz P E, Balschi J A 2003 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285** H2437
 [19] Crotty P, Sangrey T, Levy W B 2006 *J. Neurophysiol* **96** 1237
 [20] Crotty P, Levy W B 2007 *Neurocomputing* **70** 1652

Effects of channel noise on metabolic energy cost of action potentials^{*}

Wang Hui-Qiao Yu Lian-Chun Chen Yong[†]

(*Institute of Theoretical Physics , Lanzhou University , Lanzhou 730000 , China*)

(Received 30 September 2008 ; revised manuscript received 13 November 2008)

Abstract

We study the metabolic energy cost of action potential in neuron for various membrane sizes and at different temperatures. Using the occupation number method to model stochastic Hodgkin-Huxley neuron , we found that there exists a minimal metabolic energy cost near the real size of the membrane at room temperature.

Keywords : noise , ion channel , neuron , Hodgkin-Huxley equation

PACC : 8730C , 0540

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China(Grant No. 10305005).

[†] E-mail : ychen@lzu.edu.cn