

4.3 离子通道小尺寸团簇的随机动力学和熵效应

离子通道是一种能允许特定离子进出细胞的蛋白质,细胞膜上大量的离子通道决定着膜的电性能,特别是对神经细胞动作电位的激发起决定作用.近年来,人们在实验中经常观察到离子通道成团簇分布现象,如钠离子通道主要集团化分布在神经轴突上,特别是在轴突的初始段(axon initial segment)^[KIKWRS08, KLS07];而钙离子通道主要分布在神经树突上,特别是在近树突部位(proximal dendrite)^[BCGCVHMMW00].最近人们开始关注集团化分布的离子通道对神经元膜电行为的影响,研究团簇分布的内在机制和功能.最近的模型研究表明,通道团簇影响信号的传播能力和信息编码^[OSGH09].在一些膜上,团簇的形成是一个动态的过程,并且受到离子通道状态的影响^[SWSP09, TSFT09],这表明离子通道团簇化不是一个偶然现象.有限大小的团簇导致通道开关动力学具有较强的随机性,这为检测“涨落行为有利于信号处理”的新理论提供了一个理想的场所,物理学家对此产生了浓厚兴趣^[SJ03].由于越小的离子通道团簇具有越大的通道噪声,那么,像随机共振和相干共振这类随机效应就转化成系统尺寸的随机共振和相干共振,这是最近的一个研究热点^[GHJM98, GHJM09].

我们最近应用数学模型研究了神经元小团簇通道的一些性质,详细讨论了离子通道随机非线性动力学效应^[JS01, SJ05, SJ06].发现,对于仅仅只有1~50个钠离子通道所组成的超小通道团簇,在一些特别的团簇尺度处,由通道随机动力学导致的自发动作电位的发放频率呈现极大值;同时在这些特别的团簇尺度处,对微弱的周期信号的探测也得到加强.我们运用组合熵效应,解释了这一用随机共振和相干共振机制无法

说明的奇异的多峰值现象. 由于小整数倒数的不连续性是产生这些极值和代数性质的原因, 该效应可以进一步追溯为小整数的代数性质.

► 4.3.1 钠离子通道团簇模型

考虑在面积很小的电孤立区域上, 仅分布着少量的钠离子通道, 忽略钾离子通道, 例如, 在神经髓鞘的 Ranvier 结点处, 主要分布有钠离子通道. 虽然钾离子通道对动作电位有影响, 但是因为它们是抑制性的, 所以钾离子通道并不是产生动作电位的必要条件. 因此, 可以用如下微分方程研究无钾离子通道的 Hodgkin-Huxley 神经元模型^[HH52]:

$$C \frac{dV}{dt} = -\frac{\gamma_{\text{Na}} N_{\text{open}}}{A} (V - V_{\text{Na}}) + g_L (V - V_L) + I_{\text{Stim}}, \quad (4-3-1)$$

其中, C 为单位膜面积的电容, 近似地认为 $C = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$; γ_{Na} 为单个钠离子通道的电导; A 表示团簇所占的膜面积; N_{open} 为处于开通状态的钠离子通道数目; g_L 为单位膜面积的漏电导; 钠离子通道反转电位和漏电流反转电位分别为 $V_{\text{Na}} = 50 \text{ mV}$ 和 $V_L = -54.4 \text{ mV}$; I_{Stim} 为外界刺激电流.

如果用 ρ_{Na} 表示钠离子通道在膜上的分布密度, N 表示团簇所包含的总钠离子通道数目, 团簇所占的膜表面积则为 $A = N/\rho_{\text{Na}}$. 把它代入方程 4-3-1 就得到:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{N_{\text{open}}}{N} \cdot \frac{V - V_{\text{Na}}}{\tau_{\text{Na}}} - \frac{V - V_L}{\tau_L} + I_{\text{Stim}} \quad (4-3-2)$$

其中钠离子通道的时间常数为 $\tau_{\text{Na}} = C/(\gamma_{\text{Na}} \rho_{\text{Na}})$, 漏电流的时间常数为 $\tau_L = C/g_L$. 根据 Hodgkin-Huxley 模型, 钠离子通道密度 $\rho_{\text{Na}} = 60/\mu\text{m}^2$, 单个通道的电导 $\gamma_{\text{Na}} = 20 \text{ pS}$, 从而 $\tau_{\text{Na}} = 1/120 \text{ ms}$. 相对于标准的 Hodgkin-Huxley 神经元模型^[HH52], 为了补偿所忽略了的钾离子电流, 增大漏电流的电导, 故取 $\tau_L = 0.11 \text{ ms}$.

膜电位影响钠离子通道的开放数目 N_{open} . 每一钠离子通道有 4 个可开可关的门, 其中 3 个是完全一样的快速激活门, 1 个为缓慢抑制门. 快速激活门的打开和关闭速率 $\alpha_m(V)$ 和 $\beta_m(V)$ 分别为:

$$\alpha_m(V) = 0.1 \cdot \frac{40 + V}{1 - \exp\left(-\frac{40 + V}{10}\right)},$$

$$\beta_m(V) = 4 \cdot \exp\left(-\frac{V+65}{18}\right). \quad (4-3-3)$$

缓慢抑制门的打开速率和关闭速率 $\alpha_h(V)$ 和 $\beta_h(V)$ 分别为：

$$\alpha_h(V) = 0.07 \cdot \exp\left(-\frac{V+65}{20}\right),$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\exp\left(-\frac{35+V}{10}\right) + 1}. \quad (4-3-4)$$

这 4 个门共同决定通道的状态. 只有当所有的激活门和抑制门都打开时, 通道才是开放的. 这里要注意, Hodgkin-Huxley 模型的打开和关闭速率用到的是变化的电压.

首先, 简化门开关的动力学. 由于快速激活门的快速开关行为, 我们把通道激活门的行为以其稳态值表示, 即:

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad (4-3-5)$$

从而只考虑抑制门缓慢开放和关闭的随机动力学过程. 那么, 膜电位方程简化为:

$$\frac{dV}{dt} = -m_\infty^3 \frac{N_{h-\text{open}}}{N} \cdot \frac{V - V_{\text{Na}}}{\tau_{\text{Na}}} - \frac{V - V_L}{\tau_L} + I_{\text{Stim}}. \quad (4-3-6)$$

其中, $N_{h-\text{open}}$ 为抑制门开放的通道数目.

为了确定每个团簇瞬时的开放钠离子通道数 $N_{h-\text{open}}$, 我们将实时模拟离子通道抑制门的随机动力学过程. 我们用马尔可夫随机过程模拟抑制门的状态变化^[SJ02a, SJ02b]. 如果 1 个门在时刻 t 是关闭的, 则它在时间段 $[t, t+dt]$ 开放的几率为 $\alpha_h \cdot \delta t$, 关闭的几率是 $1 - \alpha_h \cdot \delta t$; 如果有 1 个门在时刻 t 是打开的, 则它在时间段 $[t, t+dt]$ 关闭的几率为 $\beta_h \cdot \delta t$, 开放的几率是 $1 - \beta_h \cdot \delta t$. 钠离子通道的随机开放和关闭导致膜电位的涨落, 这些涨落如果足够大, 就可能产生自发动作电位. 我们在这里主要讨论团簇内的通道数如何影响动作电位的发放频率.

离子通道的随机动力学过程, 我们可以用具体的马尔可夫随机过程进行实时模拟, 另一种常用的近似方法则是 Langevin 方法^[FL94, SJ02a]. 对于 Langevin 方法, 开放通道的比例 h 是一个由微分方程所描述的连续值, 且被一个高斯白噪声所扰动, 该神经元系统的 Langevin 方程为:

$$\frac{dV}{dt} = m_\infty^3 h \cdot \frac{V_{\text{Na}} - V}{\tau_{\text{Na}}} - \frac{V - V_{\text{L}}}{\tau_{\text{L}}},$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h + G_h(t). \quad (4-3-7)$$

其中, $G_h(t)$ 表示平均值为零, 不相关的高斯白噪声, 而且,

$$\langle G_h(t)G_h(t') \rangle = \frac{\alpha_h(1-h) + \beta_h h}{N} \delta(t-t'). \quad (4-3-8)$$

可见, Langevin 方法把团簇通道的随机动力学看作按高斯白噪声分布的决定性动力学.

► 4.3.2 大团簇极限动力学

显然, 如果团簇的尺度趋于无限大, 即 $N \rightarrow \infty$, 那么具有离散间隔的比值($N_{h-\text{open}}/N$)就转化成连续的值 h , 且其变化由如下方程表示:

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h. \quad (4-3-9)$$

膜电位方程简化为:

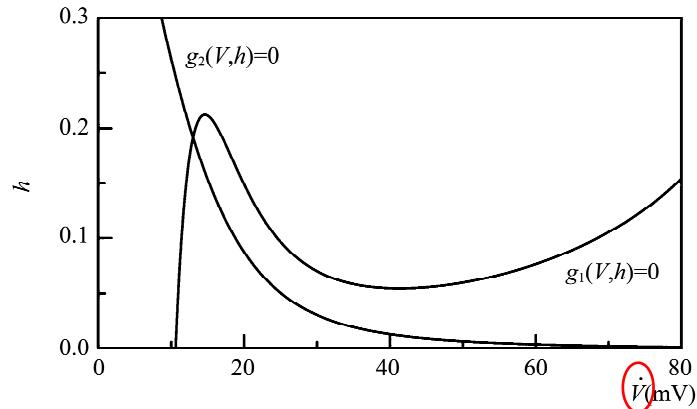
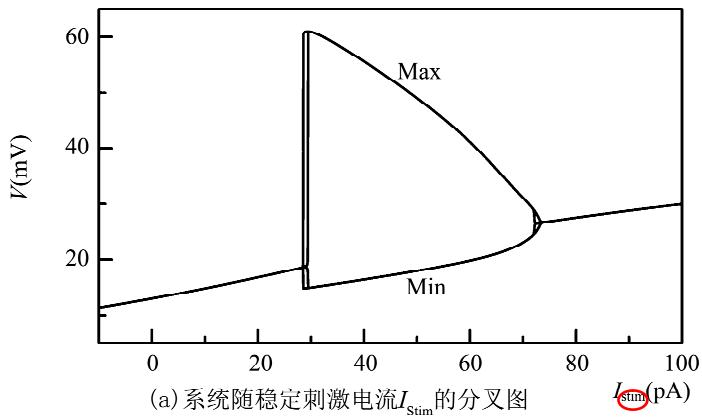
$$\frac{dV}{dt} = m_\infty^3 h \cdot \frac{V_{\text{Na}} - V}{\tau_{\text{Na}}} - \frac{V - V_{\text{L}}}{\tau_{\text{L}}} + I_{\text{Stim}}. \quad (4-3-10)$$

方程 4-3-9 和 4-3-10 共同确定了大团簇神经元系统的决定性动力学.

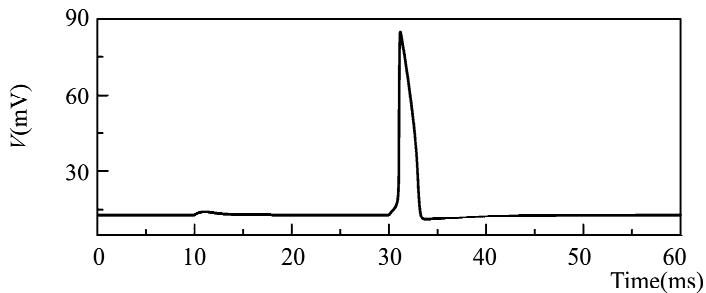
该决定性系统随稳定刺激电流 I_{Stim} 变化的分叉图如图 4-3-1(a) 所示, 当刺激电流处于 $28 \text{ pA} < I_{\text{Stim}} < 73 \text{ pA}$ 的范围内时, 该系统呈现周期性振荡的电脉冲行为; 当刺激电流处于 $I_{\text{Stim}} < 28 \text{ pA}$ 时, 系统处于静息态, 其稳定点可由系统的 null clines 曲线给出, 即 $\dot{V} = 0, \dot{h} = 0$ 两曲线的相交点就是系统的稳定点. 图 4-3-1(b) 给出了 $I_{\text{Stim}} = 0 \text{ pA}$ 时的稳定点.

虽然该系统没有周期性振荡行为, 但它是一个可激活系统. 为了能激发一个动作电位, 必须扰动变量 h 或 V , 使其超过某个阈值. 变量 h 的阈值 h_{\min} 随 I_{Stim} 的增大而减小. 对于 $I_{\text{Stim}} = 0$ 时, 数值计算得到的阈值是 $h_{\min} = 0.24$ (图 4-3-1(c)). 这就是说, 至少要有 24% 的钠离子通道激活门处于开放状态, 才能激发一个动作电位. 接着, 当电压达到最大值, 钠离子通道开始失活, 激活通道比例突然降到静息值之下, 然后电

压下降,动作电位发放结束,系统回复到静息态.



(b) 系统在 $I_{\text{stim}}=0$ 时的 null clines 函数 ($\dot{V}=0$, $\dot{h}=0$) 曲线图



(c) 系统对变量 h 的扰动的响应

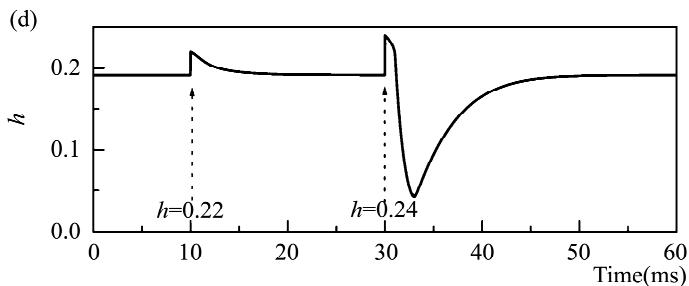


图 4-3-1 膜电位动力学

► 4.3.3 小团簇自发动作电位发放频率

有限大小的团簇会导致通道开关动力学具有一定的随机性。下面我们考虑具有一定通道数目 N 的系统的膜电位动力学, 即研究钠离子通道抑制门随机动力学影响下的方程(4-3-6)的动作电位发放性质。

在图 4-3-2 中, 对 $N=4, 5, 6$ 的小团簇系统, 基于 h 门的随机开关动力学, $N_{h-\text{open}}$ 随机波动, 只有当 $N_{h-\text{open}}$ 超过某一阈值时, 该波动才可能触发动作电位。由图 4-3-2 可以看出, 马尔可夫随机过程和 Langevin 方法的最大不同是, 马尔可夫随机过程给出的 $N_{h-\text{open}}$ 总是整数值, 而 Langevin 方法给出的是一个统计的分数值, 显然 Langevin 方法对小数目的团簇系统不能给出一个很好的描述。

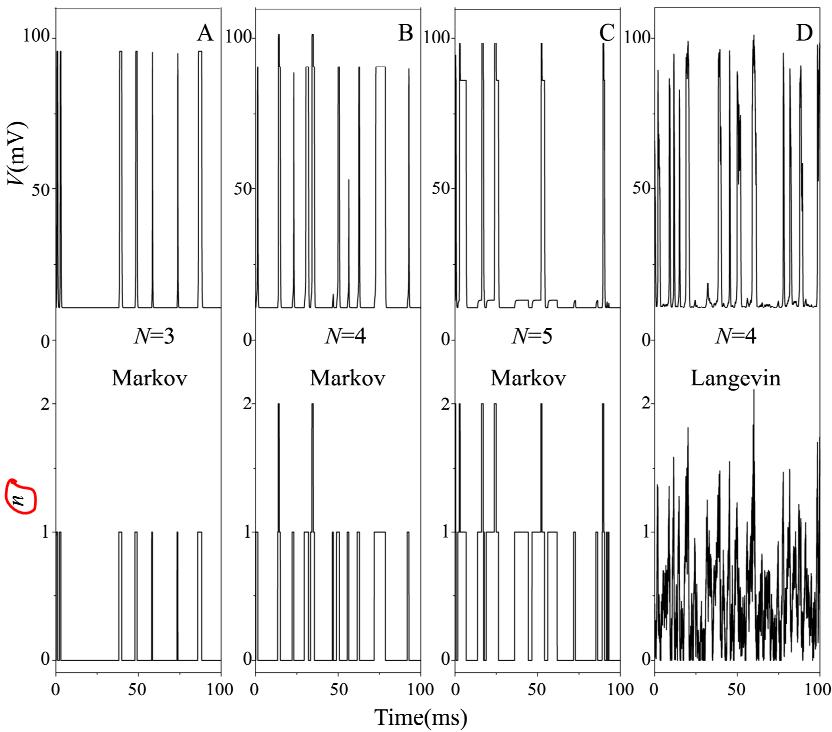


图 4-3-2 动作电位的随机系列和相应的开放通道数

注:马尔可夫随机过程模拟示于图(A)N=3,(B)N=4,(C)N=5,(D)是N=4时Langevin方法的结果.

这些随机波动所触发的动作电位,我们可以用平均随机放电频率 r 来描述.可以预料,随着系统尺寸 N 变大,通道噪声强度变弱,导致放电频率变小.我们利用上面描述的马尔可夫方法进行了模拟,图4-3-3给出了平均放电频率 $r(N)$ 随通道团簇大小的变化曲线.数值结果表明,两种不同的方法给出同样的结果,即 r 随 N 呈指数式地变小,且:

$$r(N) = \infty \exp(-kN), \quad (4-3-11)$$

其中,指数 $k=0.002$.

然而,当团簇的通道数较少时,我们却观察到放电频率明显地偏离该指数关系.图4-3-3(A)详细地描述了团簇系统放电频率随离子通道数 N (这里 $N < 50$)的变化曲线.让人惊讶的是,马尔可夫随机方法表明,随着离子通道数 N 的变化,放电频率 $r(N)$ 出现振荡行为,即在一些特别的团簇尺度处,通道随机动力学所导致的动作电位的发放频率呈

现极大值.

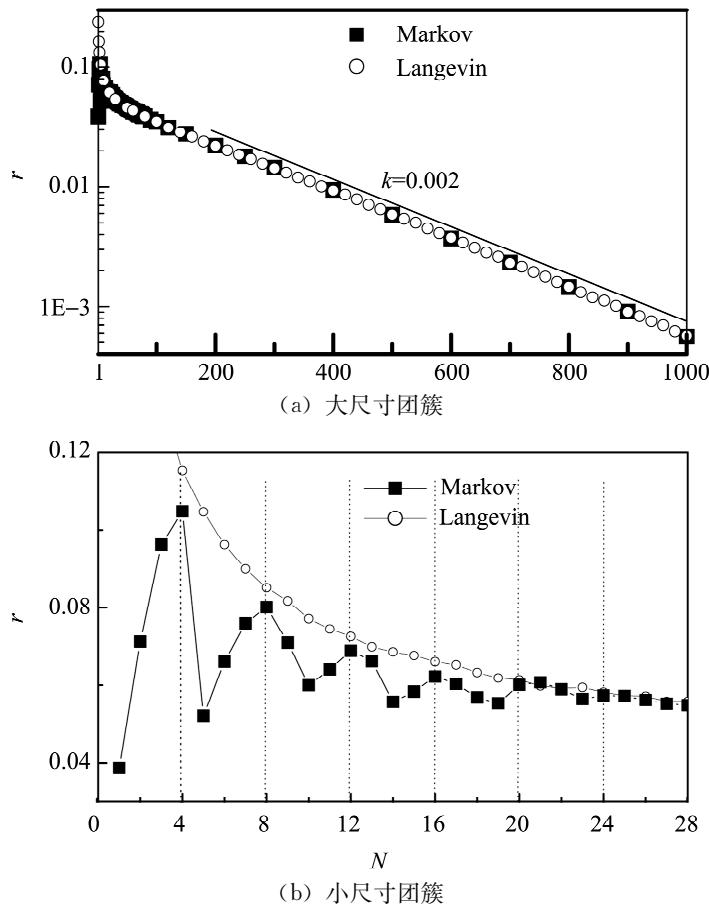


图 4-3-3 动作电位频率与团簇大小 N 的函数关系

► 4.3.4 熵密度调制的自发放电频率

接下来我们探讨产生图中的这些峰和谷的内在机制. 为此, 详细研究了图 4-3-2 中不同团簇尺寸的模拟轨迹. 与 $N=3$ 系统相比, $N=4$ 系统的自发放电数目更多, 尽管 $N=3$ 系统的通道噪音比 $N=4$ 系统的大, 但其较大的通道噪音并不导致较大的放电频率. 由图 4-3-2 可以看出, 对于 $N=3$ 系统, 要产生一个动作电位, 开放通道数 $N_{h\text{-open}}$ 可以是 3, 2 或 1, 有 3 种可能的激活态; 对于 $N=4$ 系统, 要产生一个动作电位, 开放通道数 $N_{h\text{-open}}$ 可以是 4, 3, 2 或 1, 有 4 种可能的激活态. 对 $N=$

3 或 $N=4$ 系统,要产生一个动作电位的最少开放通道数 $N_{h-\text{open}}=1$,这是因为该系统的放电阈值 $h_{\min}=0.24$,即产生动作电位的前提是 $N_{h-\text{open}}/N>0.24$. 同理,对于 $N=5$ 系统,要产生一个动作电位的最少开放通道数是 $N_{h-\text{open}}=2$,因为 $1/5=0.2<h_{\min}$.

为了解释图 4-3-3B 中所有的峰和谷,我们将进一步推广这一观点.一个团簇的动力学状态可以用开放通道的数目 $N_{h-\text{open}}$ 来表示,比如,0 个通道开放(即 $N_{h-\text{open}}=0$),1 个通道开放,2 个通道开放,等等.这样,对于 N 通道系统,共有 $N+1$ 个动力学状态.首先,考虑一个简单的假设,即所有的这些状态的出现具有相同几率.显然,这一假设并不完全正确,因为开放通道数的随机改变会引起膜电压的变化,之后开放速率和关闭速率也将随之改变,这就导致开放通道数的进一步变化.尽管如此,这个近似理论还是能很好地说明峰和谷的内在原因.

例如,有一个团簇是由 $N=3$ 个通道组成的, $N_{h-\text{open}}=0,1,2,3$ 是该团簇通道开放数的 4 种可能状态.其中有 3 种状态,即 $N_{h-\text{open}}=1,2,3$ 为可以触发动作电位的状态,因为对这 3 种状态, $N_{h-\text{open}}/N>0.24$. 考虑等几率状态假设,我们可以认为在所有状态中有 $3/4$ 可以触发动作电位.因此,我们认为, $N=3$ 的通道团簇的激发能力是 $3/4=0.75$. 类似地,如果一个团簇由 4 个通道组成,因为 $1/4>0.24$,所以在 5 种状态中有 4 种($N_{h-\text{open}}=1,2,3,4$)可以触发动作电位,因此该团簇的激发能力是 $4/5=0.8$. 我们可以看到,随着 N 的取值从 3 变成 4,可触发动作电位的通道团簇状态数比例从 0.75 变到 0.8,也就是说,团簇的激发能力提高了.

但是,如果团簇有 $N=5$ 个通道,那么,在所有 $N+1=6$ 种可能状态中,只有 4 种开放状态可以触发动作电位($N_{h-\text{open}}=2,3,4,5$),因为现在至少需要 $N_{h-\text{open}}=2$ 才能满足 $2/5>h_{\min}$. 因此,该团簇的激发能力是 $4/6\approx0.67$. 团簇从 4 变大到 5,团簇的激发能力从 0.8 降低到了 0.67.

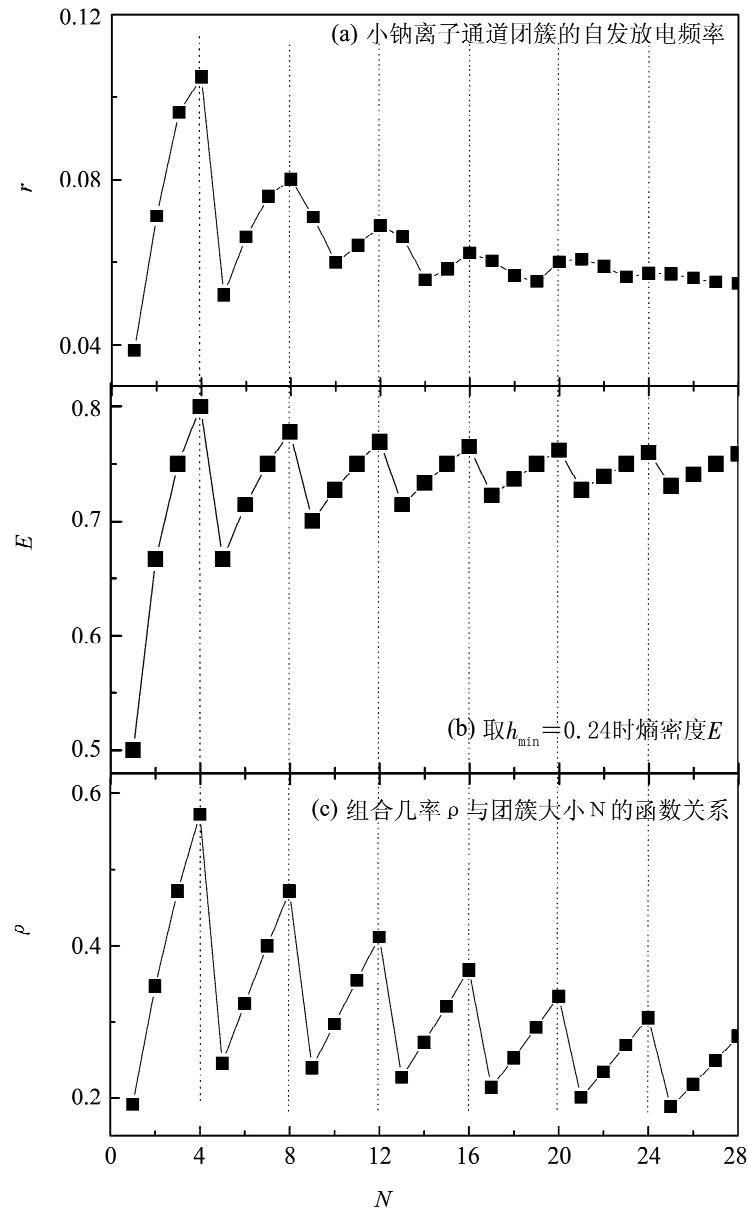


图 4-3-4 放电频率、熵密度和组合机率的关系

在通道不可分辨和各态等几率的微正则假设前提下,具有 N 个钠离子通道的团簇,其可以激发动作电位的状态则为 $N_{h\text{-open}} = N, N-1, \dots, M$, 其中 M 表示为:

$$M = \text{int}(Nh_{\min}) + 1.$$

团簇的激发能力则定义为：

$$E = \frac{N+1-M}{N+1} = \frac{N-\text{int}(Nh_{\min})}{N+1}. \quad (4-3-12)$$

从代数的角度而言,团簇的激发能力就是计算 $0/N, 1/N, 2/N, \dots, N/N$ 中比 h_{\min} 大的值的数目占所有数目的比例,我们将其定义为团簇熵密度 $E(N, h_{\min})$. 图 4-3-4(b) 给出了对应于 $h_{\min} = 0.24$ 的团簇熵密度 $E(N, h_{\min})$ 随 N 的变化曲线. 比较图 4-3-4(a) 和 4-3-4(b), 我们可以看到, 放电频率 r 的极大值对应于团簇熵密度的极大值.

这是个组合选择问题, 就是计算在 N 个不可分辨的通道团簇中, 激活通道所占比例大于 h_{\min} 的几率 Γ , 即:

$$\Gamma(N, h_{\min}) = 1 - 2^{-N} \left(1 + \sum_{k=1}^{\text{int}(h_{\min}N)} C_N^k \right). \quad (4-3-13)$$

该方程峰值的取值与方程(4-3-12)是一致的.

虽然上述理论很好地说明了观察到的多峰值现象, 但是实际上并不是所有的状态具有相同的几率, 所以这一理论并不是非常准确的. 例如, 由于该系统在没有噪音的情况下实际上是处于静息态, 对于较大的 N 的情况下是小噪音系统, 所有的 N 个通道同时开放的几率很小, 而所有的 N 个通道同时关闭的几率是一个很大的值. 所以接下来, 将介绍一个更精确的理论.

对于给定的电压 V 和总钠离子通道数 $N, N_{h-\text{open}}$ 个通道激活和 $N - N_{h-\text{open}}$ 个通道抑制的几率由下面的二项式分布确定:

$$P(N_{h-\text{open}}, N) = C_N^{N_{h-\text{open}}} p_o^{N_{h-\text{open}}}(V_o) p_c^{N-N_{h-\text{open}}}(V_o). \quad (4-3-14)$$

这里,

$$p_o = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)}, \quad (4-3-15)$$

$$p_c = 1 - p_o.$$

在式(4-3-14)中, 我们用从方程 4-3-9 与 4-3-10 得到的静息电位 $V_o = -65$ mV, 取代电压 V . 因为大部分缓慢失活的变化发生在动作电位之前, 而且电压偏离静息电位的差值一般很小, 所以恒定的静息电位 V_o 是一个很好的近似. 定义所有可激发动作电位的状态(即开放通道数比例大于或等于 h_{\min} 的状态)的几率 P 之和为激活组合几率

率 ρ :

$$\rho = \sum_{N_{h-\text{open}}=M}^N P(N_{h-\text{open}}, N). \quad (4-3-16)$$

取 $h_{\min}=0.24$, 计算激活组合几率 $\rho(N)$ 作为团簇大小 N 的函数, 结果如图 4-3-4(c) 所示. 从图 4-3-4 中, 我们可以发现, 组合几率、微正则理论熵密度及放电频率 r 的峰值几乎出现在同样的几个系统尺寸.

虽然激活组合几率理论对放电频率的多峰现象提供了一个更精确的理论, 但却失去了物理图像的简单性. 相较而言, 团簇熵密度提供了一个简单的物理解释, 该理论表明, 随着系统尺寸的变大, 离子通道团簇放电状态的熵密度, 即可触发动作电位的状态数比例, 出现极大值和极小值. 理解这一现象的关键是开放通道比例的放电阈值 h_{\min} , 这与小整数倒数 $1/N, 2/N, \dots$ 的不连续性质有关. 自发放电频率的峰谷值都是因为小整数倒数的离散性质, 而非源于其他原因, 如随机共振.

为了进一步证实这一假设, 我们用 Langevin 方程取代精确的马尔可夫随机过程近似地描述通道动力学. Langevin 方法把团簇通道的随机开关比例 h 看作是一个被高斯白噪声所扰动的连续值动力学. 图 4-3-3(b) 中的空心圆圈描绘的是由方程 4-3-7 和 4-3-8 得到的结果. 虽然对于图中画出的几个簇尺寸, 总体行为吻合得不错, 但这一近似方法没能把峰谷值表现出来.

► 4.3.5 熵密度调制的弱周期信号编码能力

现有大量研究是以随机共振为背景, 研究在噪声影响下可激发系统对外来周期信号的反应, 而且已经发现, 选择最佳水平的噪声能加强对弱的阈下信号的探测编码^[GHJM98, GHJM09]. 在此, 我们将研究超小钠离子通道团簇对外加的弱周期信号的编码能力, 这里的周期信号用外面注入的电流表示, 即:

$$I_{\text{stim}} = -I_o + I_o \sin(2\pi v_o t). \quad (4-3-17)$$

该式是加入膜电位方程(4-3-6)的, 其最大值为 0. 这里的弱周期信号指, 当该信号加在决定性的神经元方程(式 4-3-7 和 4-3-8)上时, 不能激发任何的动作电位.

图 4-3-5 给出了当周期信号的强度为 $I_o=2.5$ mA, 频率为 $v_o=$

0.4 Hz 时, $N=4$ 的团簇系统的动作电位发放轨迹和相应的开放钠离子通道数. 从图中可以发现, 动作电位最常出现在外加刺激电流 $I_{\text{stim}}(t)$ 达到最大值 $I_{\text{stim}}=0$ mA 的时候.

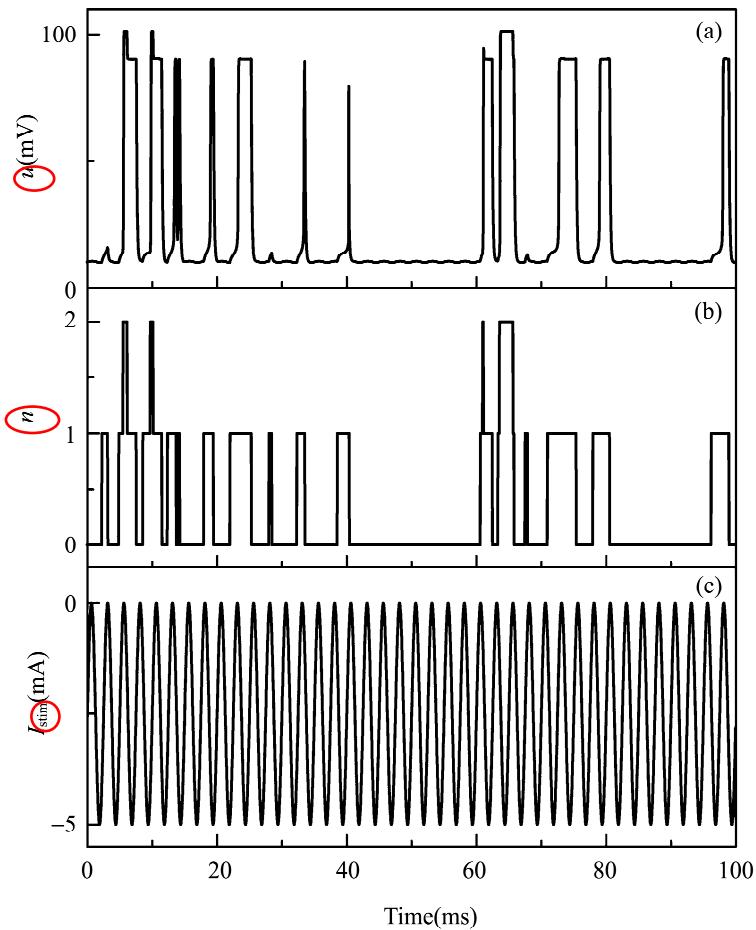


图 4-3-5 系统对外界周期信号的反应

外加周期电流强度和频率分别为 $I_o=2.5$ mA 和 $v_o=0.4$ Hz, 团簇通道数目为 $N=4$, 随机脉冲系列(a)和相应开放通道数(b)示于上图, (c)为电流刺激信号

为了评价对周期性电流的编码能力, 我们计算系统产生的脉冲的功率谱, 在 t_n 时刻处, 近似以 δ 函数表示脉冲, 那么功率谱可表示为:

$$\begin{aligned}
 S(v) &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \left| \int_0^T \sum_n \delta(t - t_n) \exp(-2i\pi v t) dt \right|^2 \\
 &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \left| \sum_n \exp(-2i\pi v t) \right|^2
 \end{aligned} \quad (4-3-18)$$

其中, T 是脉冲电压的总时间长度. 在膜电位方程 4-3-6 中以马尔可夫随机过程模拟离子通道状态变化, 用方程 4-3-17 表示外加电流刺激, 对应于 $N=3, 4, 5, 7, 8$ 和 9 的通道团簇, 相应的功率谱绘于图 4-3-6. 从图 4-3-6 可以发现, 在外加刺激电流的频率处出现了尖锐的峰值, 该峰值的极大值分别出现在 $N=4$ 和 8 的系统.

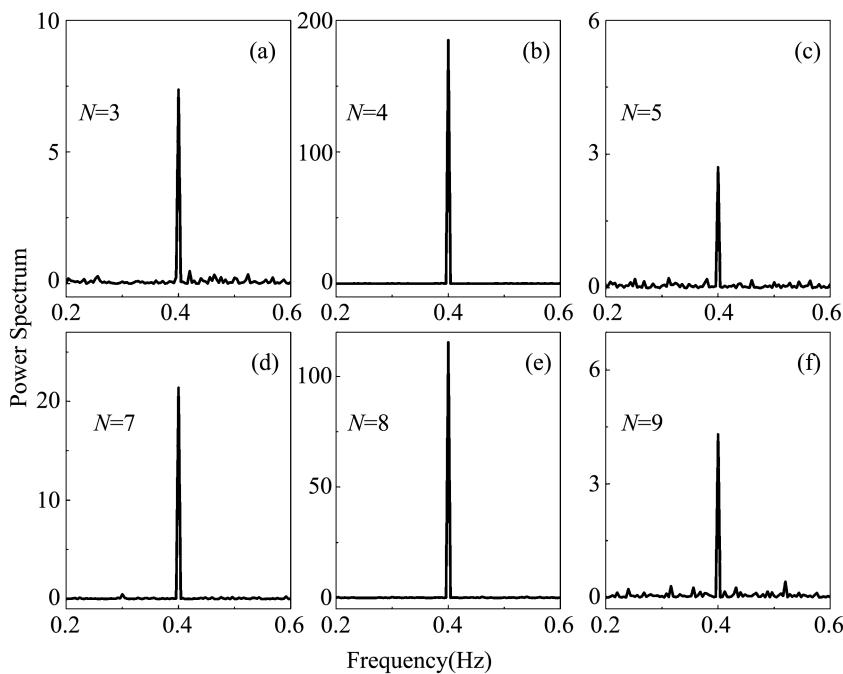


图 4-3-6 加有周期电流的系统的功率谱

从(a)~(f)分别对应不同的团簇尺寸: $N=3, 4, 5, 7, 8, 9$. 此处信号 $I_o=2.5 \text{ mA}$, $v_o=0.4 \text{ Hz}$. 注意, 这些子图形的 y 轴刻度是不一样的. 对于 $N=4$ 和 $N=8$, 功率谱的最大值增为 185 和 115.

实际上, 每个功率谱都由两部分组成: 一个平坦的扰动曲线和一个在外加刺激电流的频率处出现的尖锐峰值. 平坦的曲线表示随机发放的动作电位的功率谱, 而尖锐峰值表示动作电位的发放也具有较强的周期性, 且其周期和外加的刺激电流周期一样. 我们定义, 系统的信号

编码能力 $\Delta S(v)$ 为在刺激频率 v_o 处, 扣除掉随机发放功率谱后的脉冲功率谱的信号峰值.

图 4-3-7 所示为系统信号编码能力 ΔS 随团簇大小变化的函数图. 在图 4-3-7 中, 我们不只画出了由马尔可夫随机方法所得的结果, 也画出了由 Langevin 方法所得的结果. 因为这里的刺激电流是一个阈下信号, 所以发现随机共振并不奇怪, 即团簇大小 N 与用 Langevin 方法得到的噪声成反比. 但有意思的是, 用马尔可夫方法还得到了信号编码的额外尖峰, 该结果表明, 成簇的离子通道的编码能力, 在某些特殊的团簇尺寸下最有效率.

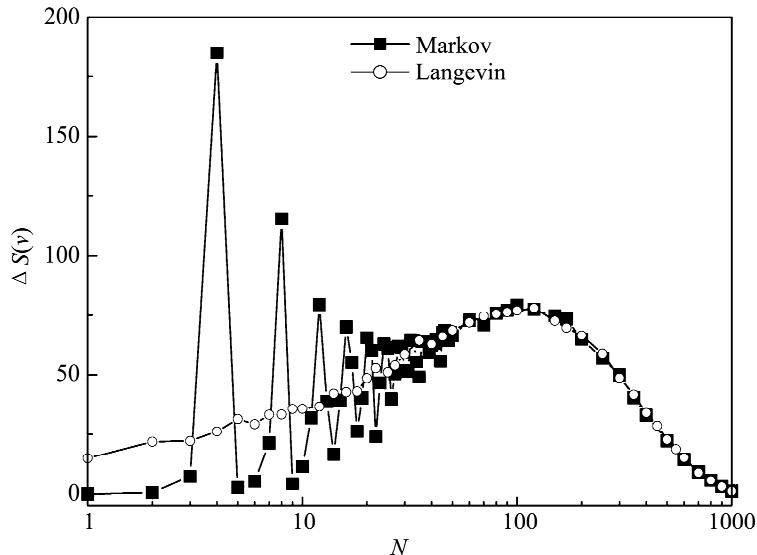


图 4-3-7 系统编码能力和团簇大小的关系 ($I_o=2.5$ mA, $v_o=0.4$ Hz)

我们分别利用马尔可夫随机过程(实心方形)和 Langevin 方法(空心圆形)得到不同的结果

然而我们发现, 编码能力随团簇大小出现多峰的原因, 并不能用随机共振理论来解释, 其产生根源是小整数倒数的离散性. 对于各种不同的小团簇尺寸和信号强度, 编码能力 ΔS 绘于图 4-3-8. 如图 4-3-8 所示, 这些极大值所在的团簇尺寸, 与无外加信号时系统的自发放电速率出现极大值时的团簇尺寸一致(与图 4-3-4 比较). 而且, 图 4-3-8 表明, 与编码能力 ΔS 的峰值相对应的系统团簇尺寸对信号频率 v_o 的变化不敏感. 如图 4-3-5 所示, 当外加刺激取最大值, 即 $I_{stim}=0$ mA

时,动作电位发放最频繁.由此可见,编码能力 ΔS 主要由 $I_{\text{stim}}=0$ mA 时的放电频率决定.而方程 4-3-6 在 $I_{\text{stim}}=0$ mA 时的放电频率 $r(N)$ 出现极大值是由熵密度 $E(N)$ 的极大值所给出的.所以,通道团簇的信号编码能力 ΔS 的峰值是由熵密度 $E(N)$ 决定的,也就是由组合几率决定的.

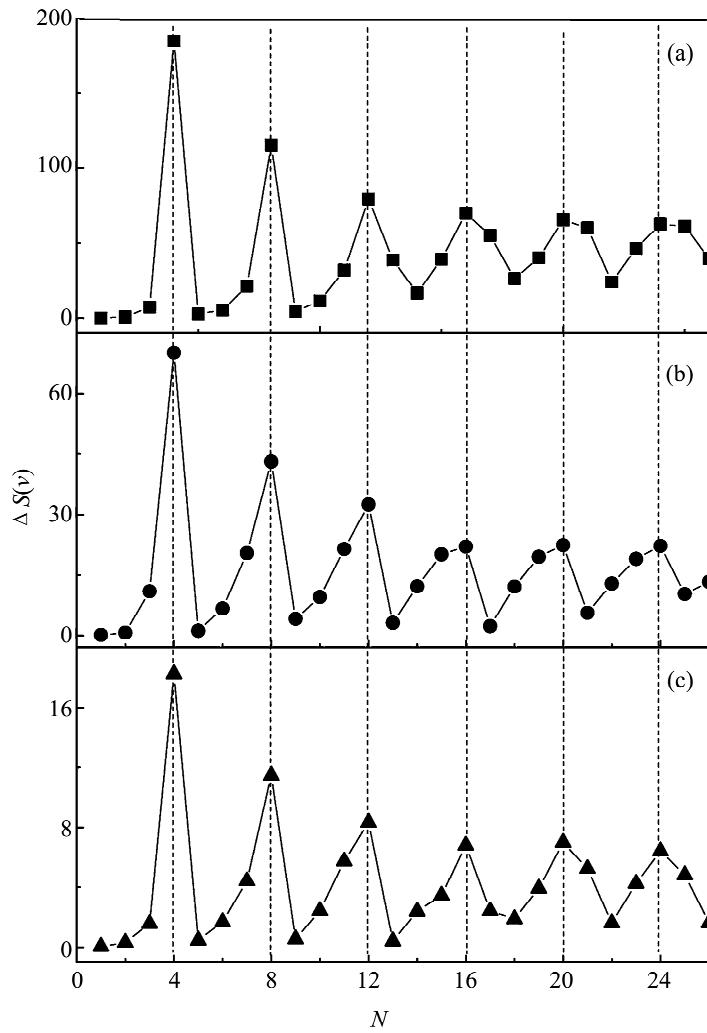


图 4-3-8 从 $N=1 \sim 26$ 变化时,系统的信号编码能力 $\Delta S(v)$ 曲线

周期电流对应于(a) $I_o=2.5$ mA, $v_o=0.4$ mA; (b) $I_o=2.0$ mA, $v_o=0.8$ Hz;
(c) $I_o=1.0$ mA, $v_o=0.8$ Hz

本节综述了电孤立的小面积神经元膜上的小数目钠离子通道的奇异行为,讨论了通道随机开关动力学所产生的自发动作电位的动力学性质,特别是电孤立钠离子通道团簇大小与动作电位发放几率的奇异关系.该效应可以进一步追溯为小整数的代数性质,小整数倒数的不连续性是产生这些极值和代数性质的原因.

在模型中,为了与 Hodgkin-Huxley 模型的钠电导相一致,我们选取的通道密度为 $60/\mu\text{m}^2$.因此,在边长 $L=300\text{ nm}$ 的正方形膜上,可以放置 5 个钠离子通道,而这样大小的膜的电容大约是 $8.3 \times 10^{-4}\text{ pF}$,在静息电位时只带有 300 个左右的单电荷离子.若移动 520 个单电荷离子就足以把膜电位改变 100 mV.假设一个钠离子通道电导约为 20 pS,则膜电位为 60 mV 时的电流约是 1 pA.在 1 ms 的时间内,这就允许大约 5 000 个(远大于 520 个)带电离子通过通道,足以激发一个动作电位.

我们认为,较小的团簇确实能表现出一些新奇的特征,比如,某些团簇尺寸能表现出最大放电频率和最佳信号编码能力,这些对理解一些小系统的生物物理问题十分重要.不管是频率还是振幅,编译出的信号都是最理想的.开放通道比例和膜电位的一对一近离散关系,是产生这些效应的一个重要条件,而产生此效应的必要条件是要有简单的门控动力学的均匀通道簇.

放电频率和信号编码能力的多峰值现象不仅出现在钠离子通道团簇上,我们在对一个简单的钙离子通道模型的研究中也发现了类似现象^[SSJ10].由此可推测,这一效应是一种存在于简单门控动力学通道中的普遍现象,并不取决于通道和系统的具体性质.同时,我们期望该效应能够为具有简单门控动力学通道结构的人工生物传感器的设计^[BC01]提供一定的理论指导.

参考文献

- 〔BC01〕 H. Bayley and P. S. Cremer. Stochastic sensors inspired by biology. *Nature*. 413:226—230, 2001
- 〔BCGCVHMD00〕 D. Bichet, V. Cornet, S. Geib, E. Carlier, S. Volsen, T. Hoshi, Y. Mori, and M. De Waard. The I-II loop of the Ca^{2+} channel alpha(1) subunit contains an endoplasmic reticulum retention signal antagonized by the beta subunit. *Neuron*. 25:177—190, 2000
- 〔FL94〕 R. F. Fox and Y. N. Lu. Emergent Collective Behavior in Large Numbers of Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels. *Physical Review E*. 49:3421—3431, 1994.
- 〔GHJM98〕 L. Gammaconi, P. Hanggi, P. Jung, and F. Marchesoni. Stochastic resonance. *Reviews of Modern Physics*. 70: 223—287, 1998
- 〔GHJM09〕 L. Gammaconi, P. Hanggi, P. Jung, and F. Marchesoni. Stochastic Resonance: A remarkable idea that changed our perception of noise. *European Physical Journal B*. 69: 1 — 3, 2009
- 〔HH52〕 A. L. Hodgkin, and A. F. Huxley. *Journal of Physiology*. 117:500, 1952
- 〔JS01〕 P. Jung and J. W. Shuai. Optimal sizes of ion channel clusters. *Europhysics Letters*. 56:29—35, 2001
- 〔KIKWRS08〕 M. H. P. Kole, S. U. Ilschner, B. M. Kampa, S. R. Williams, P. C. Ruben, and G. J. Stuart. Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. *Nature Neuroscience*. 11:178—186, 2008
- 〔KLS07〕 M. H. P. Kole, J. J. Letzkus, and G. J. Stuart. Axon initial segment Kv1 channels control axonal action potential waveform and synaptic efficacy. *Neuron*. 55:633—647, 2007

[OSGH09] A. Ochab-Marcinek, G. Schmid, I. Goychuk, and P. Hanggi. Noise-assisted spike propagation in myelinated neurons. *Physical Review E*. 79:011904 1–7, 2009

[SSJ10] J. Shuai, R. Sheng, and P. Jung. Entropically modified spiking ability and periodicity in clustered channels. *Physical Review E*. 2010

[SJ02a] J. W. Shuai, and P. Jung. Optimal intracellular calcium signaling. *Physical Review Letters*. 88:068102 1–4, 2002a

[SJ02b] J. W. Shuai and P. Jung. Stochastic properties of Ca^{2+} release of inositol 1, 4, 5 – trisphosphate receptor clusters. *Biophysical Journal*. 83:87–97, 2002b

[SJ03] J. W. Shuai and P. Jung. Optimal ion channel clustering for intracellular calcium signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100:506 – 510, 2003.

[SJ05] J. W. Shuai and P. Jung. Entropically enhanced excitability in small systems. *Physical Review Letters*. 95:114501 1 –4, 2005

[SJ06] J. W. Shuai and P. Jung. The dynamics of small excitable ion channel clusters. *Chaos*. 16:26104 1–10. 2006

[SWSP09] I. F. Smith, S. M. Wiltgen, J. W. Shuai, and I. Parker. Ca^{2+} puffs originate from preestablished stable clusters of Inositol Trisphosphate receptors. *Science Signaling*. 2:ra77, 2009

[TSFT09] A. TaufiqUrRahman, Skupin, M. Falcke, and C. W. Taylor. Clustering of $\text{InsP}(3)$ receptors by $\text{InsP}(3)$ retunes their regulation by $\text{InsP}(3)$ and Ca^{2+} . *Nature*. 458:655–659, 2009