



神经元信息编码的代谢消耗： 动作电位与能量效率*

伊国胜 黄雪林 王江** 魏熙乐

(天津大学电气自动化与信息工程学院, 天津 300072)

摘要 人脑是一个高效、可靠的信息处理系统,它主导着个体的认知、情感、意识与行为,这些功能的实现需要不断地消耗代谢能量.大脑的能量需求主要被神经元信息编码所消耗,相应的亚细胞过程包括产生和传导动作电位、维持静息电位以及突触传递.神经元编码信息的主要载体是动作电位序列,它的产生与传导贡献了大脑的大部分代谢消耗.动作电位的能量消耗受离子通道的生物物理特性控制.生物物理特性的细胞特异性和空间异质性使得动作电位对代谢能量的利用效率呈现高度可变性,它为理解神经元代谢消耗的规律、起因与结果带来了挑战.本文首先介绍参与神经元编码的亚细胞过程及它们在大脑和小脑皮层中的代谢消耗,然后详细梳理近年来关于动作电位代谢消耗的研究成果,重点讨论影响其能量效率的生物物理因素和放电形状特性,并归纳总结放电消耗的特点,最后对未来神经元编码的代谢消耗研究进行展望.

关键词 神经元, 信息编码, 代谢消耗, 生物物理特性, 动作电位, 能量效率

中图分类号 Q424, Q426

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0300

人脑是机体内各项生理活动的“总控室”,掌握着个体的认知、情感、意识与行为.大脑自身复杂的生理和结构赋予其强大的信息处理能力,而这种能力是大脑实现上述调控功能的基础.与其他计算设备一样,大脑的信息处理需要消耗代谢能量^[1].相关数据显示,哺乳动物大脑的重量只相当于机体总重量的2%,但是消耗的代谢能量却占机体能量的大约20%^[2-3],暗示大脑对能量的使用量远高于其他器官.这种高代谢消耗不仅限制了大脑的体积和计算能力,还对理解大脑的进化 and 功能具有重要意义^[4-5].

人脑是由数以亿计的神经细胞通过突触连接而组成的极其复杂的信息处理系统.神经元是这个系统结构和功能的基本单元,它能够精确地识别、编码和传导所接收的时空信息.相关研究显示,大脑的大部分能量需求被神经元信息编码所消耗,相关的亚细胞过程包括突触传递、维持静息电位以及产生和传导动作电位^[6-9].特别地,神经元编码信息的主要载体是动作电位序列,它的产生与传导依赖于离子的被动跨膜运动.虽然这种被动运动不消耗

代谢能量,但是它却改变了细胞膜两侧的电化学梯度.为了维持细胞正常的信号传输能力,离子泵和转运蛋白必须以主动运输方式重新建立离子浓度的体内平衡,进而恢复膜两侧的电化学梯度.离子的主动运输是逆浓度梯度进行,它贡献了神经元信号编码过程中绝大部分的能量消耗^[6, 8].

研究神经元信息编码的能量消耗具有多重意义:a. 神经元生理、结构和功能的许多特性都可以通过信号处理速率和能量需求之间的折中关系解释^[10-11].特别地,越来越多的证据表明代谢消耗是控制神经元生物物理特性、结构设计和编码能力的一个决定性因素^[12-13].识别代谢消耗的规律、起因及结果有利于深刻理解神经元生理、结构和功能之间的关系,对理解神经元及神经回路的功能与进化具有重要意义.b. 大脑的高能耗使其容易在缺氧、缺血或疾病时受到损伤.特别地,一些神经退行性

* 国家自然科学基金(61601320),天津市自然科学基金(19JCQN-JC01200)和中国博士后科学基金(2017T100158)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 022-27402293, E-mail: jiangwang@tju.edu.cn

收稿日期: 2020-08-19, 接受日期: 2020-10-10

疾病会损害特定脑区的神经元, 使它们出现代谢缺陷, 进而导致相应细胞的能量供应无法满足其正常的代谢需求^[14-16]. 理解神经元编码、功能和代谢消耗之间的关系有助于研发一些特定的神经保护策略, 用以干预和改善疾病造成的代谢缺陷. c. 功能核磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 是一种探测神经活动在局部脑区引发的血液动力变化的技术^[17], 目前已被广泛用于研究正常大脑的工作模式、脑疾病的发病机理以及神经调制技术的作用效果. 由于 fMRI 是一种基于细胞代谢机制的神经影像技术, 所以研究神经电活动的能量消耗对于理解 fMRI 数据十分重要^[6, 8, 17]. d. 神经系统在有限体积和极低能耗下, 便能实现时空信息的识别、整合、记忆与传递. 这一特性正在启发相关学者通过模拟它的生理、结构与编码方式设计类脑计算算法和芯片^[18-20]. 理解神经元编码的能量消耗并识别其中具有高能效的编码策略有利于推动类脑智能技术的发展.

近年来各国学者对神经元信息编码的能量消耗进行了相关研究, 主要围绕以下两个方面展开: 亚细胞过程如何消耗代谢能量以及神经元生理与结构如何影响亚细胞过程的代谢消耗. 特别地, 前期电生理实验和理论计算刻画了不同物种和不同细胞类型中动作电位的代谢消耗以及其对能量的利用效率, 同时分析了生物物理特性和放电形状与代谢效率之间的关系. 本文首先介绍参与神经元编码的亚细胞过程以及这些过程在大脑和小脑皮层中的能量消耗情况, 然后详细梳理近年来国内外关于动作电位代谢消耗的研究成果, 重点讨论影响代谢效率的生物物理因素和放电形状特性, 并在此基础上归纳总结动作电位能量消耗的特点, 最后对未来的相关研究进行展望.

1 亚细胞过程及代谢消耗

神经元由树突、胞体和轴突组成. 树突上面覆盖着大量突触, 每个突触与前一级神经元的轴突末梢连接, 这样树突就可以像天线一样接收许多突触前神经元传来的放电信息. 神经元编码和传递信息的主要载体是动作电位序列. 突触前的放电信息通过突触转化为树突的突触后膜电压, 然后树突将接收的信息传至胞体和轴突起始端并在那里诱发放电序列, 生成的电脉冲信号通过轴突传至下一级神经元.

1.1 离子电流

神经电活动的产生、传导和维持依赖于跨膜离子电流之间的非线性交互^[21-22]. Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 是这个过程中尤其重要的几种离子, 它们在膜两侧具有不同的浓度. 由于这些离子自身带有电荷, 它们的浓度差异导致了膜内和膜外的电势差异, 进而产生跨膜电压. 离子在膜两侧的浓度差和电压差共同构成了离子的电化学梯度, 它里面储备的能量是神经电活动的主要驱动力^[22-23]. 细胞膜上存在一些特殊的蛋白质分子, 又称离子通道. 在电化学梯度的驱使下, 离子可以通过特定的离子通道进出细胞, 进而产生跨膜电流, 又称离子电流. 离子在进出细胞过程中改变了膜内和膜外的电荷量, 导致跨膜电压的瞬时变化, 从而产生各种神经电活动.

浓度梯度和电势梯度为离子运动提供了相反的驱动力. 当二者相等时, 离子运动达到动态平衡, 而精确平衡某种离子浓度梯度的跨膜电压被称为该离子的平衡电势, 可以通过下面的 Nernst 方程计算^[22-23]:

$$E_{\text{ion}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ion}]_{\text{out}}}{[\text{ion}]_{\text{in}}} \quad (1)$$

E_{ion} 是离子的平衡电势, $[\text{ion}]_{\text{out}}$ 和 $[\text{ion}]_{\text{in}}$ 分别表示离子在细胞外和细胞内的浓度, R 是通用气体常数, T 是绝对温度, F 是法拉第常数, z 是离子价数.

当离子通道处于打开状态时, 离子以扩散方式沿着浓度梯度从细胞膜一侧流向另一侧, 这种被动过程不消耗代谢能量. 离子扩散运动的驱动力是膜电压和离子平衡电位之差, 而电流的方向由电化学梯度决定. Na^+ 和 Ca^{2+} 在胞外介质的浓度高于胞内介质, 而 K^+ 在胞外介质的浓度低于胞内介质. 据此, Na^+ 和 Ca^{2+} 电流的方向是从细胞外流向细胞内, 而 K^+ 电流的方向是从细胞内流向细胞外. 细胞膜上存在大量的相同离子通道, 开放一定数目的通道可以形成一定的离子电导, 而以扩散方式流过通道的电荷数与通道电导有关. 离子电流、离子驱动力和离子电导之间关系可用下面等式描述^[21-23]:

$$I_{\text{ion}} = \bar{g}_{\text{ion}} m^a h^b (V - E_{\text{ion}}) \quad (2)$$

I_{ion} 是离子电流, $\bar{g}_{\text{ion}}$ 是离子最大电导, m 是激活门变量, a 是通道激活门的数目, h 是失活门变量, b 是通道失活门的数目, V 是跨膜电压, E_{ion} 是离子平衡电势. 公式 (2) 中 $m^a h^b$ 表示离子通道处

于开通状态的概率. 通道门控变量对膜电压敏感, 它们之间的关系可用下面一阶微分方程描述^[21-23]:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau(V)} \quad (3)$$

x 是离子通道的门控变量. $x_{\infty}(V)$ 和 $\tau(V)$ 分别是门变量 x 的稳态值和时间常数, 二者都是膜电压 V 的函数, 所以称离子通道具有压控特性.

1.2 主动运输

离子在细胞膜两侧的稳态浓度差为细胞储备了能量, 神经元可以利用此能量产生各种电活动以及主动运输其他分子. 但是, 离子的被动扩散削减了细胞膜两侧的浓度梯度. 为了进行正常的信号传输, 需要重新建立和维持膜内外的电化学梯度. 主动运输是细胞完成此功能的一个主要方式, 它是指离子逆着浓度梯度从细胞膜一侧流向另一侧. 与被动扩散不同, 主动运输需要消耗代谢能量. 这种跨膜传输方式是在离子泵和转运蛋白作用下完成的, 它们是细胞膜上两种特殊的蛋白质分子. 离子泵通过水解三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 获得能量, 而转运蛋白则从离子梯度中提取能量^[22]. 二者可以在持续的被动扩散下维持膜两侧的离子浓度差和相应渗透压.

离子泵是嵌入在细胞膜上的一种特殊蛋白质, 可以从ATP水解中获得能量, 并将其用于离子的跨膜主动运输. 钠钾泵是用来维持细胞膜两侧 Na^+ 和 K^+ 浓度差的一种离子泵, 又称 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶. 每消耗1个ATP分子, 钠钾泵逆着电化学梯度将3个 Na^+ 泵出细胞同时将2个 K^+ 泵入细胞^[6, 8, 22], 它通过“排钠摄钾”保持膜外高 Na^+ 和膜内高 K^+ 的非对称分布. 钙泵是用来维持细胞内 Ca^{2+} 浓度平衡的一种离子泵, 又称 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶. 每消耗1个ATP分子, 钙泵逆着电化学梯度将1个 Ca^{2+} 泵出细胞, 它主要工作在低 Ca^{2+} 摄入量的情况^[6, 8, 22]. $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换器是用来维持细胞内 Ca^{2+} 浓度平衡的一种转运蛋白, 主要工作在高 Ca^{2+} 摄入量的情况. $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换器利用储存在 Na^+ 浓度梯度中的能量将 Ca^{2+} 排出细胞. 当 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换器逆着浓度梯度泵出1个 Ca^{2+} 时, 有3个 Na^+ 顺着浓度梯度进入细胞, 而后者还需要钠钾泵消耗1个ATP泵出^[6, 8, 22]. 因此, $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换器每泵出1个 Ca^{2+} , 也消耗1个ATP分子.

1.3 消耗代谢能量的亚细胞过程

大脑中与信号处理相关的代谢能量大部分消耗在逆浓度梯度泵出或者摄入离子. 在亚细胞层次, 消耗代谢能量的过程包括维持静息电位、产生和传

导动作电位以及突触传递^[6-8].

1.3.1 维持静息电位

神经元在没有任何外部输入时处于静息状态, 相应膜电压被称为静息电位. 不同类型的细胞, 静息电位不同, 一般处于 -20 mV 至 -100 mV 这个范围. 由于细胞膜对 K^+ 的渗透性高于 Na^+ 和 Ca^{2+} , 静息电位下 K^+ 流出细胞的速度远快于 Na^+ 和 Ca^{2+} 流入细胞的速度, 造成胞外累计的正电荷多于胞内, 故而静息电位为负值. 在静息状态下, 细胞膜上流向胞内和流向胞外的电流处于动态平衡, 膜上净电流为零. 为了维持静息电位, 钠钾泵和钙泵必须在持续的被动扩散下维持细胞膜两侧 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 的浓度差, 故而消耗ATP分子.

1.3.2 产生和传导动作电位

神经元采用动作电位序列对输入信号进行编码和传递. 正电流刺激造成膜内侧电势升高, 导致跨膜电压高于静息电位, 进而产生细胞膜去极化. 负电流刺激造成膜内侧电势降低, 导致跨膜电压低于静息电位, 进而产生细胞膜超极化. 放电神经元的一个固有特性是放电阈值, 它是一个区分动作电位和阈下响应的特殊膜电压. 低于放电阈值的去极化被称为阈下响应, 此时只有少量 Na^+ 流入细胞, 相应膜电压快速衰减至静息电位. 当去极化达到并超过放电阈值时, 压控 Na^+ 通道进入开通状态, 它增加了细胞膜对 Na^+ 的渗透性, 使得大量 Na^+ 顺着浓度梯度流入细胞. Na^+ 内流增加了细胞内正电荷数目, 导致细胞膜进一步去极化, 从而驱动膜电压向 Na^+ 平衡电势变化, 进而产生动作电位的去极化上升相. 阈上去极化在增加膜电压的同时还将压控 K^+ 通道激活, 进而增加细胞膜对 K^+ 渗透性, 使得 K^+ 顺着浓度梯度流出细胞. 当 K^+ 外流速度超过 Na^+ 内流速度时, 离子电流的净效应是减小膜电压. 此外, 长时间的阈上去极化导致 Na^+ 通道逐渐失活, 从而降低细胞膜对 Na^+ 的渗透性. K^+ 通道激活和 Na^+ 通道失活共同产生动作电位的复极化下降相. 在上述过程中, Na^+ 和 K^+ 均是顺着浓度梯度穿过细胞膜, 不消耗ATP分子, 但是却削减了离子的浓度梯度. 为了维持细胞正常的生理功能, 钠钾泵将进行排钠摄钾, 以此重新建立各离子的电化学梯度. 由于这一过程是逆着离子浓度梯度进行, 故而需要消耗ATP分子.

1.3.3 突触传递

当突触收到上一级神经元传来的动作电位时, 突触囊泡将释放神经递质. 借助神经递质, 突触将

接受的放电信息传递给下一级神经元的树突. 突触囊泡的胞吐和内存作用需要消耗 ATP 分子. 每释放一个突触囊泡, 突触前动作电位还导致 Ca^{2+} 内流, 排出这些 Ca^{2+} 需要消耗 ATP 分子. 神经递质在传导信息过程中, ATP 分子主要消耗在递质摄取、递质代谢处理、代谢产物输出以及递质重新包装等过程中. 神经递质在突触后受体诱发的动作也需要消耗 ATP 分子. 例如, 谷氨酸是一类常见的神经递质, 它会在 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体和非 NMDA 受体上诱发 Na^{+} 内流和 Ca^{2+} 内流, 而泵出这些离子需要消耗 ATP 分子. 此外, 谷氨酸在 G 蛋白偶联受体上诱发的一系列反应也需要消耗 ATP 分子.

1.4 大脑和小脑皮层中亚细胞过程的能量消耗

Attwell 和 Laughlin^[8] 在 2001 年利用解剖结构数据和电生理数据分析了啮齿类动物大脑神经元在传输信号过程中的 ATP 消耗, 并给出了代谢消耗在亚细胞过程中的分布情况. 他们发现当神经元的平均放电速率为 4 Hz 时, 细胞总能耗的 47% 被用于产生和传导动作电位, 34% 被突触后受体所消耗, 13% 被维持静息电位所消耗, 而谷氨酸回收和排除突触前 Ca^{2+} 内流分别消耗了 3%. 上述代谢消耗强烈依赖于神经元的放电速率. 当皮层神经元每秒多产生一个动作电位时, 灰质在每小时的氧气消耗将增加 1.45 ml/g. 随后, 电生理实验^[24-25] 发现哺乳动物神经元产生的动作电位比 Attwell 和 Laughlin 的结果更加高效节能. 于是, Howarth 等^[6] 于 2012 年对新皮层和小脑中神经计算的代谢消耗进行了重新估算. 与 Attwell 和 Laughlin 研究类似, Howarth 等^[6] 假设神经元的平均放电速率为 4 Hz. 结果显示: 大脑皮层中, 细胞总能耗的 50% 被用在突触后谷氨酸受体上, 21% 被用于产生动作电位, 20% 被用于维持静息电位, 5% 被用于突触前递质释放, 而 4% 被用于递质的循环利用; 小脑皮层中, 细胞总能耗的 54% 被用于维持静息电位, 22% 被消耗在突触后受体上, 只有 17% 被用于产生动作电位. Howarth 等^[6] 还发现, 小脑皮层中兴奋性神经元在进行信息处理时消耗的代谢能量大约是抑制性神经元消耗的 3 倍, 而浦肯野细胞只消耗了 15% 的信息处理能量, 大部分代谢能被颗粒细胞所消耗.

值得指出的是, 由于小脑皮层的一些生理数据信息无法获取, Howarth 等^[6] 在估算代谢消耗时作了如下假设: a. 与浦肯野细胞相连的突触有 85% 处于静息状态. 如果假设这些突触被全部激活, 最终

的代谢消耗将提高 72%. b. 轴突的静息膜特性与胞体不同. 如果假设二者相同, 最终的代谢消耗将增加 3.5 倍. c. 颗粒细胞的平均放电速率为 3 Hz. 如果将这些细胞的平均放电速率提高 1 Hz, 最终估算的整体能量消耗将提高 1.1%. 此外, Howarth 等^[6] 所得的小脑皮层和大脑皮层消耗是在平均放电速率为 4 Hz 的前提下估算的, 但是神经元的实际放电率并不是固定不变. 同时, Howarth 等^[6] 假定蛋白质、脂类等合成与贩运的能量消耗是固定不变的, 但是皮层和小脑中上述管家任务的代谢消耗是变化的. 由此可见, 关于神经计算的能量消耗未来还需要借助在体生理数据和计算模型进行进一步的估算与更新.

2 动作电位的代谢消耗

神经元采用动作电位序列对接收的时空信息进行编码和传递. 研究单个动作电位对代谢能量的消耗规律是深刻理解神经元信息编码能量消耗的基础, 对于揭示神经元数目、细胞种类、编码策略和生物物理特性等方面的进化具有重要意义.

2.1 代谢消耗的量化方法

目前刻画动作电位代谢能量的方法主要有两种, 分别是离子计数法^[25-26] 和等效电路法^[27-28].

离子计数法既适用于电生理实验研究, 也可以用在模型仿真研究中. 这种方法的生理依据是每消耗 1 个 ATP 分子, 钠钾泵逆着浓度梯度泵出 3 个 Na^{+} 到胞外, 同时摄入 2 个 K^{+} 到胞内. 相关计算步骤如下: 记录用于产生动作电位的跨膜 Na^{+} 电流 I_{Na} , 求取 I_{Na} 对时间 t 的积分得到动作电位时间历程中的 Na^{+} 内流量, 基于钠钾泵运输 Na^{+} 的 3:1 化学计量将得到的 Na^{+} 内流量转化为 ATP 分子数目, 计算公式如下:

$$\text{ATP 分子数目} = \frac{N_A}{3F} \int_0^T I_{\text{Na}}(t) dt \quad (4)$$

N_A 是阿伏伽德罗常数, F 是法拉第常数, 右侧分母中数字 3 的设定依据是钠钾泵每泵出 3 个 Na^{+} 消耗 1 个 ATP 分子, 积分区间是整个动作电位的时间历程. 如果采用 K^{+} 外流估算动作电位的代谢消耗, 需要将公式 (4) 中的 Na^{+} 电流 I_{Na} 换成 K^{+} 电流 I_{K} . 由于钠钾泵每泵入 2 个 K^{+} 消耗 1 个 ATP 分子, 当采用 K^{+} 外流估算代谢能量时, 公式 (4) 右侧分母中的数字 3 需要更改为 2. 如果采用离子计数法估算整个神经元或其中某个分子间室的能量消耗, 还需要将公式 (4) 的结果乘以相应细胞或间室的膜

面积.

等效电路法是Moujahid等^[27-28]提出的一种能量计算方法. 这种方法不基于钠钾泵的化学计量, 只能用于计算具有明确数学表达式的离子电导类神经元模型的能量消耗. Hodgkin-Huxley (HH) 模型是一类典型的离子电导类模型, 下面以此模型为例介绍这种能量量化方法. HH模型含有3个离子通道, 分别是快速激活Na⁺电流 I_{Na} 、延迟整流K⁺通道 I_K 以及漏通道 I_L . 流进胞内的 I_{Na} 和流出胞外的 I_K 是产生动作电位的基本离子通道. 描述膜电压动态特性的微分方程为^[21]:

$$\begin{cases} C dV/dt = I_{ext} - I_{Na} - I_K - I_L \\ dm/dt = [m_{\infty}(V) - m]/\tau_m(V) \\ dh/dt = [h_{\infty}(V) - h]/\tau_h(V) \\ dn/dt = [n_{\infty}(V) - n]/\tau_n(V) \end{cases} \quad (5)$$

V 是跨膜电压, m 和 h 分别是Na⁺通道的激活门变量和失活门变量, n 是K⁺通道的激活门变量, C 是细胞膜电容, I_{ext} 是刺激电流. 模型中离子电流的表达式为^[21]:

$$\begin{cases} I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \\ I_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \\ I_L = g_L (V - E_L) \end{cases} \quad (6)$$

等效电路法的基本思想是将上述神经元模型看作一个电子电路, 该电路的组成元件包括膜电容 C 、Na⁺通道 I_{Na} 、K⁺通道 I_K 和漏通道 I_L . 电路中提供能量的电池是这些离子通道的平衡电势, 即 E_{Na} 、 E_K 和 E_L . 根据Moujahid等^[27-28]描述, HH模型在给定时刻 t 消耗的总能量可表示为:

$$D(t) = 0.5CV^2 + D_{Na} + D_K + D_L \quad (7)$$

公式(7)右侧的 $0.5CV^2$ 表示膜电容 C 中积累的电能, D_{Na} 、 D_K 和 D_L 分别表示每个“离子电池”所消耗的能量. 电池给电路提供电能的速率等于电动势乘以流过电池的电流. 据此, 将公式(7)两侧对时间 t 求取一阶导数, 得到HH模型的能量消耗速率为:

$$dD/dt = CV dV/dt + I_{Na} E_{Na} + I_K E_K + I_L E_L \quad (8)$$

将公式(5)带入到公式(8)中, 于是能量消耗速率的表达式变为:

$$dD/dt = I_{ext} V - I_{Na}(V - E_{Na}) - I_K(V - E_K) - I_L(V - E_L) \quad (9)$$

公式(9)右侧第一项表示刺激电流 I_{ext} 给HH模型提供的电能, 其余三项表示每个离子通道的能

量消耗速率. 将公式(9)中的 I_{Na} 、 I_K 和 I_L 用公式(6)中表达式代替, 可得:

$$dD/dt = I_{ext} V - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na})^2 - \bar{g}_K n^4 (V - E_K)^2 - g_L (V - E_L)^2 \quad (10)$$

公式(10)中的 dD/dt 是HH模型消耗总能量的一阶导数, 它是状态变量 V 、 m 、 h 和 n 的函数. 通过在动作电位时间历程内对 dD/dt 进行积分, 可得HH模型在一个动作电位内的能量消耗.

离子计数法的一个优点是不需要离子通道的精确数学模型, 所以它是电生理实验中估计动作电位代谢消耗的主要方法, 也常被用于模型仿真研究中, 特别是基于真实形态的生物物理模型研究. 但是, 离子计数法是一种基于离子泵化学计量的粗略估计方法, 它只考虑了与离子泵有关的Na⁺内流或K⁺外流, 却忽略了动作电位产生历程中其他消耗代谢能量的亚分子过程及离子机制. 同时, 这种粗略估计方法也不能有效刻画与动作电位传导相关的代谢消耗. 例如, 近期Ju等^[29]采用皮层轴突的Cable模型发现, 由离子计数法所得空间传播过程中的动作电位能量消耗明显低于等效电路法. 所以, 准确度低这一缺陷是未来应用离子计数法时需要关注的一个问题. 此外, 虽然等效电路法比离子计数法的准确度高, 但是它需要离子通道的精确数学模型以及与细胞类型相关的生理和形态参数. 由于这些模型的建立和相关数据的获取还存在一定难度, 所以目前的相关研究还是以离子计数法为主.

2.2 能量效率及量化方法

动作电位的能量效率是决定其代谢消耗的一个关键因素^[25, 30]. 动作电位的去极化上升相是由Na⁺内流导致, 而复极化下降相是由K⁺外流和Na⁺通道失活共同导致. 如果Na⁺内流仅发生在去极化上升相而K⁺外流仅发生在复极化下降相, 那么每个Na⁺所带电荷将都被用于产生动作电位的去极化上升相. 此时, 动作电位对Na⁺内流的利用率为100%, 对应一个完美的代谢效率. 但是, 电生理实验^[25-26]和计算模型^[30-32]仿真发现Na⁺内流和K⁺外流在一个动作电位内并不是完全分离, 而是存在时间上的重叠. 图1给出了一个动作电位内两种电流的时序历程, 相关数据来自于丘脑皮层级联神经元模型^[32], 记录位置是神经元的胞体. 可以清晰地发现, Na⁺电流和K⁺电流在一个放电路程内存在大量的时间重叠, 尤其是在动作电位的复极化下降相. 这种时间重叠产生于压控离子通道的门控动态, 特别是Na⁺失活特性. 去极化导致Na⁺通道失活, 但是

这种失活在动作电位复极化阶段并没有完全完成, 使得部分 Na^+ 通道在复极化下降相仍处于开通状态, 进而产生与 K^+ 电流的时间重叠. 由于一个 Na^+ 和一个 K^+ 所带正电荷数相同而流动方向相反, 所以在它们重叠历程内 K^+ 外流中和了 Na^+ 内流所带的电荷量, 导致相应的 Na^+ 内流不能被用来产生期望的膜电压变化, 进而降低了动作电位对 Na^+ 内流的利用效率. 这种情况下, 泵出重叠历程内的 Na^+ 内流增加了不必要的代谢消耗, 故而降低了动作电位的能量效率. 与 K^+ 电流重叠的 Na^+ 摄入量是决定动作电位能量效率的关键因素, 而高效节能的动作电位应具有较少的重叠摄入量.

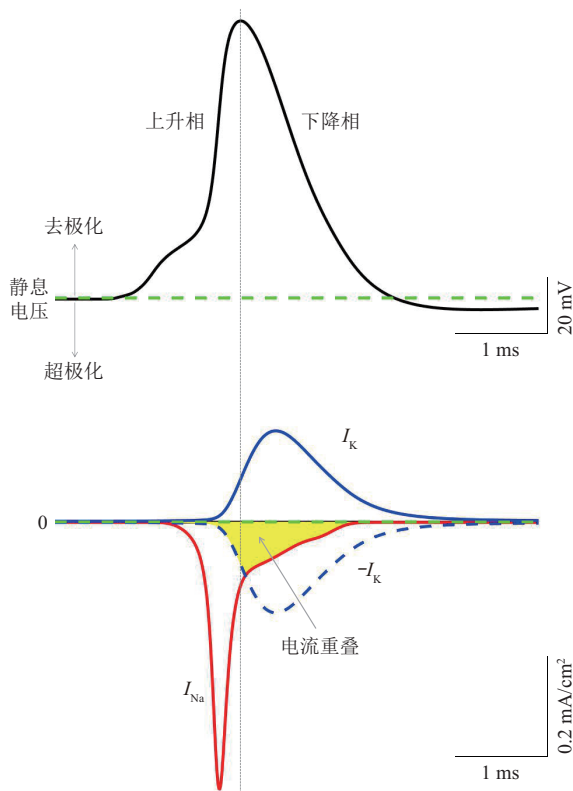


Fig. 1 Ionic currents and their temporal overlap underlying an action potential [32]

图1 一个动作电位内的离子电流及其时间重叠 [32]

电生理实验和模型仿真中常采用过量 Na^+ 摄入量量化动作电位对 Na^+ 内流的利用效率, 进而刻画动作电位的能量效率. 根据 Carter 和 Bean 定义 [25], 过量 Na^+ 摄入量 γ 的计算公式为:

$$\gamma = Q_{\text{total}} / Q_{\text{min}} \quad (11)$$

Q_{total} 表示一个动作电位内 Na^+ 总摄入量, 计算

方法是求取 Na^+ 电流 I_{Na} 对时间 t 的积分. Q_{min} 表示用来产生去极化上升相中膜电压变化的最小 Na^+ 摄入量, 它对应动作电位的理论最小消耗, 定义如下:

$$Q_{\text{min}} = C\Delta V \quad (12)$$

C 是细胞膜电容. 前面已经介绍, 当细胞膜去极化达到放电阈值时, 神经元产生一个动作电位. 阈值电压激活 Na^+ 通道从而使流向胞内的 Na^+ 电流达到自我维持, 进而产生动作电位的上升相. 根据这一电生理基础, 公式 (12) 中的膜电压变化量 ΔV 可定义为:

$$\Delta V = V_{\text{peak}} - V_{\text{th}} \quad (13)$$

V_{th} 为动作电位的阈值电压, V_{peak} 为动作电位的峰值. 较小的过量 Na^+ 摄入量表示大部分 Na^+ 内流被限制在动作电位的去极化上升相而 K^+ 外流被限制在复极化下降相, 此时 Na^+ 电流和 K^+ 电流具有较少的时间重叠, 相应动作电位具有较高的代谢效率. 相反, 较大的过量 Na^+ 摄入量表示 Na^+ 电流和 K^+ 电流具有较多的时间重叠, 导致相应的 Na^+ 和 K^+ 进行离子交换, 故而动作电位具有较低的代谢效率.

2.3 放电消耗的可变性

动作电位的代谢消耗在不同类型的神经元之间呈现高度可变性. Sengupta 等 [30] 发现乌贼巨轴突在 6.3°C 时产生一个动作电位消耗 2.3×10^{12} mol/cm² 的 ATP 分子, 蟹腿运动神经元轴突产生一个动作电位消耗 7.57×10^{11} mol/cm² 的 ATP 分子, 小鼠快速放电神经元产生一个动作电位消耗 6.55×10^{11} mol/cm² 的 ATP 分子, 蜜蜂 Kenyon 细胞产生一个动作电位消耗 3.87×10^{11} mol/cm² 的 ATP 分子, 大鼠海马中间神经元产生一个动作电位消耗 1.58×10^{11} mol/cm² 的 ATP 分子, 大鼠颗粒细胞产生一个动作电位消耗 1.50×10^{11} mol/cm² 的 ATP 分子, 小鼠丘脑皮层级联神经元产生一个动作电位只需要消耗 1.35×10^{11} mol/cm² 的 ATP 分子. 这 7 类神经细胞中, 动作电位的最高消耗比最低消耗多了将近 17 倍. 此外, 同一个神经元的轴突、胞体和树突产生一个放电的 ATP 消耗也不是相同的 [33]. 即使是同一个细胞的胞体放电, ATP 消耗也不是一个固定值, 而是动态变化的 [26, 30, 33]. 放电消耗在细胞内和细胞间的高度可变性为探索神经元编码的代谢需求带来了难度与挑战.

能量效率常被用于理解动作电位代谢消耗在细胞内和细胞间的差异性, 一般通过计算过量 Na^+ 摄入量进行量化. Hodgkin [34] 发现乌贼巨轴突在 18°C 时, 动作电位的过量 Na^+ 摄入比为 4, 此时动作电

位的 Na^+ 总摄入量是理论最小摄入量的4倍,暗示了相应动作电位的低能效特性.后来,Attwell和Laughlin^[8]采用这个4倍的过量 Na^+ 摄入比估算了啮齿类动物大脑灰质中动作电位的能量消耗.可是,电生理实验和模型仿真发现哺乳动物神经元中动作电位的能量效率高于Hodgkin在乌贼巨轴突中所得的结果.例如,Alle等^[24]基于 36°C 到 37°C 的电生理实验数据发现,海马苔藓纤维的过量 Na^+ 摄入比仅为1.3,此时 Na^+ 总摄入量仅是理论最小摄入量的1.3倍,故而动作电位的能量效率高于Hodgkin的前期预测.Carter和Bean^[25]基于 37°C 下的电生理数据发现皮层锥体神经元中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为 (1.24 ± 0.29) ,浦肯野细胞中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为 (2.00 ± 0.61) ,皮层中间神经元中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为 (1.98 ± 0.55) ,而海马CA1区锥体神经元中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为 (1.62 ± 0.67) .这些结果与Alle等^[24]的数据相近,进一步表明了高等动物中动作电位的能量效率高于Hodgkin的前期预测.Sengupta等^[30]采用HH类模型发现乌贼巨轴突中动作电位的过量 Na^+ 摄入比高达11.20,蟹脚运动神经元轴突中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为3.43,小鼠快速放电神经元中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为2.44,蜜蜂Kenyon细胞中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为3.05,大鼠海马中间神经元中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为1.36,大鼠颗粒细胞中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为1.04,而小鼠丘脑皮层细胞中动作电位的过量 Na^+ 摄入比仅为1.00.这些模型结果进一步表明,哺乳动物神经元中动作电位的实际ATP消耗与理论最小消耗接近,特别是大鼠颗粒细胞和小鼠丘脑皮层细胞.这些细胞中的 Na^+ 内流几乎都被用于产生动作电位的去极化上升相,与 K^+ 电流的重叠量很少,故而消耗较低的代谢能量.但是,乌贼轴突和蟹脚的实际放电消耗远大于理论最小消耗,暗示了这些细胞中的 Na^+ 内流有很大一部分被 K^+ 外流中和,故而消耗较高的代谢能量.

3 调控动作电位能量效率的生物物理因素

动作电位能量效率的可变性与很多生物物理因素有关,包括离子通道的电导动态、 Na^+ 电流与 K^+ 电流在一个放电内的重叠量以及树突非线性等.这些因素中,离子电导动态是能量效率产生可变性的生物物理基础,它决定了 Na^+ 电流与 K^+ 电流在一个放电内的重叠量,而树突非线性通过调节胞体离子

电导动态影响能量效率.

3.1 Na^+ 电流和 K^+ 电流

动作电位产生和传导的生物物理基础是细胞膜上跨膜离子电流之间的动态交互作用.两个基本的电流是快速激活 Na^+ 电流和延迟整流 K^+ 电流,前者负责产生动作电位的去极化上升相,而后者负责产生动作电位的复极化下降相.一些研究采用生理实验和模型仿真方法分析了快速激活 Na^+ 电流和延迟整流 K^+ 电流的相关特性对动作电位代谢消耗的影响,关注因素包括 Na^+ 通道的电导、激活时间常数和失活时间常数以及 K^+ 通道的电导和激活时间常数. Alle等^[24]发现,在海马苔藓纤维中降低 Na^+ 电导的衰减时间和延长 K^+ 电导的激活延迟均可以减小 Na^+ 电流与 K^+ 电流的时间重叠,进而提高动作电位的能量效率. Crotty和Levy^[35]采用乌贼巨轴突的HH模型发现,增加 Na^+ 通道的失活速率可以减小与 K^+ 外流重叠的 Na^+ 摄入量,进而提高动作电位的能量效率和降低动作电位的代谢消耗. Hasenstaub等^[13]采用HH模型发现,增加 Na^+ 失活的时间常数、 Na^+ 通道电导或 K^+ 通道电导均能提高单个动作电位的能量消耗. Schmidt-Hieber和Bischofberger^[36]发现在海马苔藓纤维中 Na^+ 通道的快速失活有助于产生高效节能的轴突放电. Sengupta等^[30]采用HH类神经元模型发现,减小 Na^+ 和 K^+ 通道电导或减小通道的时间常数均可以降低 Na^+ 重叠摄入量和提高动作电位的能量效率,相比之下改变通道的时间常数对能量效率的影响更大. Sengupta等^[30]还指出减小 Na^+ 失活的时间常数对动作电位能量效率的提高效果最明显.事实上,减小离子电导或通道时间常数均导致了 Na^+ 电流和 K^+ 电流之间的动力学不匹配^[13, 30].这种不匹配的动态特性降低了两个电流在一个动作电位内的时间重叠,从而提高动作电位对 Na^+ 内流的利用效率以及降低动作电位的能量消耗.上面研究还一致表明 Na^+ 通道的失活特性在降低 Na^+ 重叠摄入量和提高动作电位能量效率方面具有十分关键的作用.

3.2 适应性 K^+ 电流

放电频率适应性是神经元编码的一个重要特征,它是指神经元的放电频率在恒定刺激过程中不断下降并最终稳定的现象^[37].电压敏感的M型 K^+ 电流 I_M 和钙离子敏感的AHP型 K^+ 电流 I_{AHP} 是诱发放电频率适应性的两类常见离子电流^[37-38].二者是典型的慢速 K^+ 电流,方向均由胞内流向胞外,但是具有不同的激活特性.电流 I_M 可以在动作电位产生

前激活, 不依赖于放电. 电流 I_{AHP} 的激活依赖于动作电位, 不能发生在阈下电位处. 前期研究发现, 激活电流 I_{M} 或 I_{AHP} 可以在慢时间尺度 (从 10 ms 到 > 1 s) 调解动作电位发放的阈值电压^[39]. 生理实验^[25] 和模型计算^[26, 30] 均表明用于产生动作电位去极化的最小 Na^+ 摄入量与放电阈值有关. 特别地, 前期的模型仿真研究显示放电阈值的去极化可以减小 Na^+ 和 K^+ 的重叠量以及提高动作电位的能量效率^[40], 暗示激活适应性离子电流可以在慢时间尺度调节动作电位的代谢消耗. 为了进一步验证这一假说, 我们近期采用 Prescott 模型和 Ermentrout 模型分析了放电频率适应性历程中动作电位的代谢消耗^[41]. 这两个模型的快速激活 Na^+ 电流负责产生动作电位的上升相, 延迟整流 K^+ 电流负责产生动作电位的下降相, 而电流 I_{M} 或 I_{AHP} 负责产生放电频率适应性. 与快速激活 Na^+ 电流和延迟整流 K^+ 电流相比, 两个适应性 K^+ 电流在动作电位产生过程中的强度十分微弱. 由于 I_{M} 或 I_{AHP} 主要出现在去极化上升相, 所以激活任意一个适应性电流对快速激活 Na^+ 电流与延迟整流 K^+ 电流在复极化下降相的时间重叠影响很小. 但是, 激活电流 I_{M} 或 I_{AHP} 却可以参与放电起始过程, 降低膜电压阈下去极化速率, 增大去极化上升相宽度, 进而产生放电频率适应性. 特别地, I_{M} 或 I_{AHP} 出现在去极化上升相造成了它们与 Na^+ 内流的时间重叠. 这种重叠产生的效应与 Na^+ 和 K^+ 电流在复极化阶段的重叠类似, 都是中和了相应的 Na^+ 内流, 导致神经元需要摄入更多的 Na^+ 用以产生去极化上升相. 于是, 动作电位的能量效率随着电流 I_{M} 或 I_{AHP} 的激活而不断降低. 这一结果暗示流出胞外的适应性 K^+ 电流是一种在慢时间尺度调节动作电位代谢消耗的生物物理因素.

3.3 T型 Ca^{2+} 电流

T型 Ca^{2+} 电流 I_{CaT} 是一种典型的从胞外流进胞内的去极化电流, 广泛存在于丘脑和皮层内的多种神经细胞中, 在调节细胞兴奋性、诱发簇放电和产生癫痫放电等过程中起关键作用^[42-44]. 与适应性 K^+ 电流类似, 电流 I_{CaT} 的激活也发生在比动作电位慢的时间尺度. 激活电流 I_{CaT} 可以诱发低阈值 Ca^{2+} 放电, 但是这类放电的产生依赖于细胞膜电压^[44-45]. 膜电压去极化抑制 I_{CaT} 激活, 只有高强度超极化才能对 I_{CaT} 去抑制进而诱发反弹 Ca^{2+} 放电. 由 Ca^{2+} 放电造成的去极化可以驱使膜电压上升至激活主动 Na^+ 通道的阈值电压, 进而在神经元中产生一簇高频 Na^+ 放电. 我们前期采用基于真实形态的丘脑皮层模型发

现^[32], 反弹 Ca^{2+} 放电诱发的高强度去极化减小了用于产生 Na^+ 放电的 Na^+ 电流强度, 故而 Na^+ 放电的代谢消耗呈现先减少后增大趋势. 特别地, Ca^{2+} 内流和 Na^+ 内流共同导致膜电压去极化, 这有效地减少了用于产生 Na^+ 放电的 Na^+ 内流, 进而增大了 Na^+ 放电的能量效率. 值得注意的是, 反弹 Ca^{2+} 放电在减小 Na^+ 放电消耗的同时也导致了大量的 Ca^{2+} 内流. 为了维持细胞内 Ca^{2+} 浓度平衡, 摄入的 Ca^{2+} 需要被 Ca^{2+} -ATP 酶或 Na^+ - Ca^{2+} 交换器逆浓度梯度排出, 而这一过程也需要消耗大量的 ATP 分子. 这些结果表明流进胞内的 T 型 Ca^{2+} 电流也是一种在慢时间尺度调节动作电位代谢消耗的生物物理因素.

3.4 树突非线性

树突是神经元接收突触信息的主要位置, 各种时空信息通过树突传至胞体和轴突, 而动作电位的产生位置一般是轴突起始端. 树突自身具有丰富的非线性, 包括空间形态和轴向电导等被动特性以及去极化电流和超极化电流等主动特性. 这些固有的被动和主动特性赋予树突强大的信息处理能力, 在控制动作电位产生和决定神经元计算方面起关键作用^[46-47]. 为了研究树突非线性对胞体动作电位能量效率的影响, 我们前期采用两间室生物物理模型对皮层锥体神经元建模^[48], 这种模型是描述树突与胞体之间信息交流的最小结构. 模型的一个间室表示树突, 用以接收突触输入和描述树突非线性. 另一个间室表示胞体, 用以描述动作电位和离子电流之间的关系. 基于两间室结构, 我们构建了 3 种模型用以定量刻画树突被动和主动特性对动作电位能量效率的影响规律^[48], 相关模型内离子电流和通道电导的示意图见图 2. 模型 I 的树突不含有任何主动离子通道, 模型 II 的树突是在模型 I 的树突中引入低阈值 Ca^{2+} 电流 I_{Ca} , 模型 III 的树突是在模型 II 的树突中引入 Ca^{2+} 激活的 K^+ 电流 I_{KAHP} . 3 个模型的胞体具有相同的生物物理特性, 相应动作电位都是由主动 Na^+ 通道激活导致.

模型 I 中含有两个描述树突被动特性的参数, 一个是树突面积占细胞总面积的比例, 而另一个是连接两个间室的内连电导. 通过改变这两个参数发现, 增加树突面积或者内连电导均可以增加树突和胞体之间内部电流 I_{SD} 的强度. 电流 I_{SD} 的方向是从胞体流向树突, 它在动作电位去极化上升相与 Na^+ 电流重叠. 增加超极化电流 I_{SD} 的强度会中和更多的 Na^+ 内流, 进而降低动作电位对 Na^+ 内流的利用效率. Faisal 等^[49] 前期发现主动离子通道和离子泵受

细胞膜面积控制. 近期, Sengupta 等^[50]采用单间室模型发现细胞膜面积通过约束用于信息编码的离子通道数, 进而影响细胞的能量效率. 我们基于模型 I 的研究结果发现, 树突或胞体间室的膜面积是控制动作电位能量效率的一个重要因素, 这一发现与上述研究是吻合的.

我们还刻画了模型 II 和模型 III 产生动作电位的能量效率, 重点关注了树突间室内两个主动离子通道的影响. 一个是流向胞内的低阈值 Ca^{2+} 电流 I_{Ca} , 另一个是流向胞外的 Ca^{2+} 激活 K^+ 电流 I_{KAHP} . 由于两个电流的激活均发生在比 Na^+ 放电慢的时间尺度, 于是在二者的慢速激活历程中分别观测了它们对胞体放电能量效率的调节规律. 激活树突主动电流可以增加或者减小胞体放电的过量 Na^+ 摄入比, 具体

效果取决于树突电流是流向胞内还是胞外. 激活流进树突的电流 I_{Ca} 在树突间室产生局部去极化, 进而诱发树突 Ca^{2+} 放电. 树突这种再生响应有效地降低了电流 I_{SD} 强度. 特别地, 树突放电诱发的高强度去极化能将 I_{SD} 方向逆转为从树突流进胞体. 这种情况下, 电流 I_{SD} 不再与 Na^+ 内流进行中和抵消, 而是与其相互协作产生胞体去极化, 从而增加动作电位的能量效率. 激活流出树突的电流 I_{KAHP} 在树突间室产生超级化, 从而增加电流 I_{SD} 强度. 这种情况下, 电流 I_{SD} 的方向始终是从胞体流向树突, 它与 Na^+ 电流的时间重叠降低了动作电位的能量效率. 这些结果建立了树突非线性与胞体放电效率之间的基本联系, 暗示树突被动和主动特性均是调节胞体放电消耗的生物物理因素.

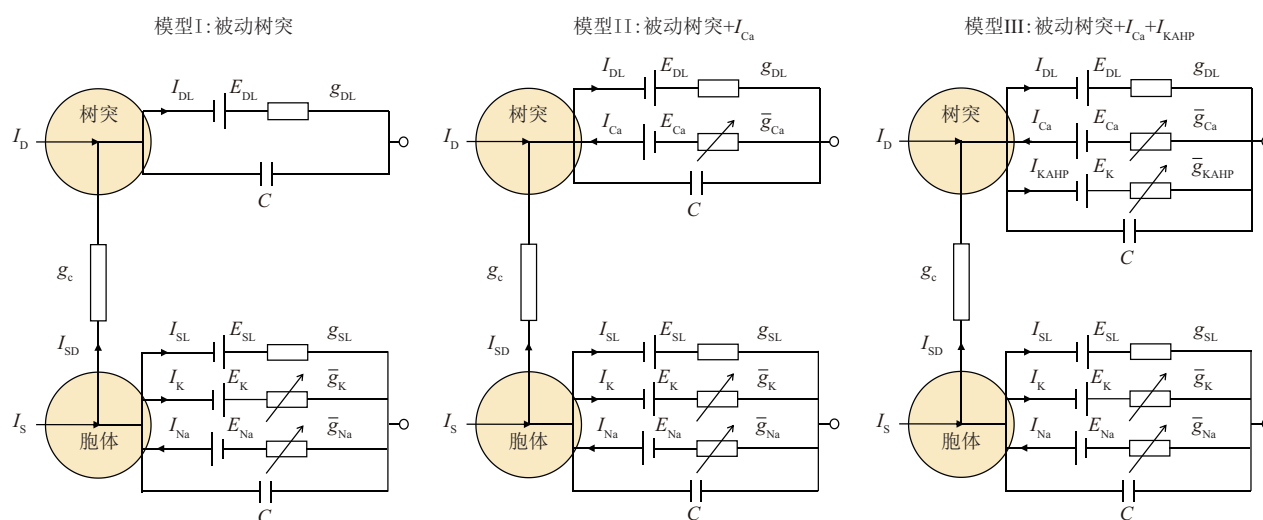


Fig. 2 Three two-compartment neuron models describing dendritic nonlinearity^[48]

图2 描述树突非线性的三个两间室神经元模型^[48]

4 动作电位形状与代谢消耗之间的关系

跨膜离子电流在产生动作电位的同时还塑造了动作电位形状. 一些学者研究了放电形状与代谢消耗之间的关系, 关注因素包括动作电位的高度和宽度. Carter 和 Bean^[25]采用电生理实验方法刻画了小鼠中枢神经系统4类神经元产生的放电形状, 发现浦肯野细胞、皮层中间神经元、海马 CA1 区锥体细胞和皮层锥体细胞产生的动作电位依次变宽, 而动作电位对 Na^+ 内流的利用效率随着放电宽度增加而减小. 特别地, 他们指出动作电位的能量效率是由动作电位形状决定, 而不是 Na^+ 通道动态. 事

实上, 小鼠快速放电神经元依靠快速激活 Kv3 通道产生细胞膜复极化^[51]. 这种快速的主动 K^+ 电流通过加快细胞复极化减小放电宽度, 而缩短复极化下降相则有效地抑制 Na^+ 通道失活, 进而有助于细胞产生几百 Hz 的高频放电. 但是, 这种快速 K^+ 电流降低了它与 Na^+ 电流之间的动力学不匹配程度, 导致一个动作电位内 Na^+ 电流和 K^+ 电流之间的时间重叠增加, 进而降低了动作电位的能量效率. 随后, Sengupta 等^[30]采用 HH 模型系统研究离子电流特性、放电形状和能量消耗之间的关系. 他们指出放电高度直接影响用于产生动作电位的理论最小 Na^+ 摄入量, 而动作电位的代谢消耗随放电高度增加而

升高. 但是与 Carter 和 Bean 的研究^[25]不同, Sengupta 等^[30]发现动作电位的代谢消耗与放电宽度之间的关系呈现强烈的模型依赖性. 在大鼠海马中间神经元模型中, 动作电位的代谢消耗随放电宽度增加而减小. 在乌贼巨轴突模型中, 动作电位的代谢消耗随放电宽度增加而增加, 这是由于这些细胞中 Na^+ 失活速率是决定放电宽度和 Na^+ 重叠摄入量的主要因素. 事实上, 上述这种模型依赖性很容易理解. 尽管不同神经元模型的离子电流种类和生物物理参数存在很大差异, 但是流进和流出细胞的所有离子电流组合在一起可能产生相同的净电流. 由于净电流直接决定膜电压变化速率和放电形状, 所以具有相同形状的动作电位可能产生不同的离子电流和能量消耗. 据此, 放电形状不能单独作为预测动作电位能量消耗的可靠指标, 需要结合离子通道的生物物理特性一起考虑.

5 动作电位代谢消耗的特点

电生理实验和模型仿真显示动作电位的代谢消耗在细胞内和细胞间具有明显差异性, 具体呈现温度、频率、位置和状态依赖性.

5.1 温度依赖性

离子通道的生物化学过程和动力学特性受温度控制^[31], 使得动作电位的产生与传导具有温度依赖性. 增加温度可以加快离子通道的构象变化动态. 特别地, Na^+ 通道的失活速率随着温度增加而变快, 这一温度依赖性对动作电位的能量效率尤其重要, 是因为 Na^+ 通道的失活速率是决定动作电位内 Na^+ 电流与 K^+ 电流重叠量的关键因素^[30, 35-36]. 1975 年, Hodgkin^[34]发现 18°C 下乌贼巨轴突中动作电位的过量 Na^+ 摄入比为 4. 近年来, 生理实验^[24, 26]和模型仿真^[30]一致显示在 $36^\circ\text{C} \sim 39^\circ\text{C}$ 哺乳动物大脑神经元的过量 Na^+ 摄入比明显低于 4. 特别地, Sengupta 等^[30]通过模型仿真发现将温度从 6.3°C 增加至 18°C 可以降低乌贼巨轴突的离子通道时间常数以及动作电位内的 Na^+ 与 K^+ 重叠量, 从而将动作电位的能量效率从 9% 提高到 24%. 类似地, Yu 等^[26]采用生理实验和模型仿真相结合的方法发现增加皮层神经元所处的环境温度可以成倍地减小 Na^+ 通道和 K^+ 通道的时间常数, 进而加快动作电位的去极化上升相、减小放电宽度和降低 Na^+ 与 K^+ 重叠量. 温度诱发的这些效应进一步导致动作电位的能量效率随温度增加而增加, 并且在 $37^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ 左右达到最高, 暗示哺乳动物的正常体温有助于神

经系统产生高效节能的动作电位. 动作电位能量效率的温度依赖特性暗示哺乳动物在进化过程中体温的选择可能是促进其神经系统进行高能效编码的一种潜在机制^[52].

5.2 频率依赖性

神经元采用不同频率的动作电位序列对输入信息进行编码, 电生理实验^[26, 53]和模型仿真^[13, 40-41, 48, 50, 54]研究一致显示动作电位的能量消耗依赖于神经元的放电频率. Moujahid 和 d'Anjou^[54]发现, 增加放电频率通过降低动作电位内 Na^+ 与 K^+ 电流之间的时间重叠, 进而提高动作电位的能量效率. 他们还发现, 升高温度或刺激强度均可以增加放电频率, 但是升高温度对动作电位能量效率的提高效应更加明显. 类似地, Yu 等^[26]发现增加温度可以增加恒定刺激下神经元放电频率和动作电位的能量效率. 我们前期的模型仿真研究也发现了放电消耗对放电频率的依赖关系. 例如: 激活适应性离子电流 I_M 或 I_{AHP} 在降低放电频率的同时降低了动作电位的能量效率^[41]; 降低延迟整流 K^+ 通道的半激活电压在降低放电速率同时降低了动作电位的代谢消耗^[40]; 激活 T 型 Ca^{2+} 电流在增加放电频率同时降低了动作电位的代谢消耗^[32]. 值得指出的是, 我们在文献^[32]中采用 0.1 ms 脉冲序列刺激神经元产生动作电位, 这种刺激方式在改变放电频率的同时几乎不会对放电消耗产生影响. 但是, 上述其他研究中的动作电位大都通过恒定电流刺激产生, 这种刺激方式在改变放电频率同时也影响了代谢消耗. 基于脉冲刺激方式, 我们发现, 增加丘脑皮层神经元的轴突放电频率通过减少复极化阶段持续性 Na^+ 电流强度降低了 Na^+ 的重叠摄入量, 进而提高相应动作电位的代谢效率^[32]. 这些研究表明能量消耗对放电频率的依赖特性受温度、刺激强度、刺激形式和离子电流动态影响. 因此, 在理解放电消耗的频率依赖性时, 需要关注导致放电频率变化的相关因素.

我们前期研究还发现, 丘脑皮层神经元中轴突郎飞氏结对 Na^+ 内流的利用效率明显低于胞体和轴突起始端, 而持续性 Na^+ 电流是增加轴突过量 Na^+ 摄入的一个主要因素^[32]. 但是, 这种持续性 Na^+ 电流的存在却有助于高频放电下轴突中动作电位的产生与传导^[55], 暗示过量的 Na^+ 摄入可能与高频轴突放电的产生与传导有关. 事实上, 这一结论与前期的一些研究也是一致的. 小脑浦肯野细胞^[25]、GABA 能中间神经元^[25, 56]、前庭神经元^[57]和五层

锥体神经元^[33]等在产生高频放电时相应动作电位均伴有过量的 Na^+ 摄入. 特别地, Hallermann等^[33]发现, 五层锥体神经元轴突的 Na^+ 通道在放电复极化阶段不能实现充分失活, 由此带来的过量 Na^+ 摄入降低了动作电位的代谢效率, 但是这些过量的 Na^+ 摄入却赋予了轴突产生和传导高频放电的能力. 这些结果表明, 高频放电下的过量 Na^+ 摄入主要是为了提高神经元对时空信息的编码和传导能力, 而不是为了降低代谢消耗. 此外, 稀疏编码是神经系统中一种常见的与放电率相关的编码策略, 它可以增加记忆的存储容量, 促进记忆中联想的形成, 清晰化自然输入信号结构, 以及以一种便于读取的方式对时空数据进行处理和表达^[58-59]. 与前面提到的放电频率适应性和轴突高频放电不同, 这种采用低放电率的稀疏编码形式是提高神经系统能量效率进而达到节能目的的一种策略^[8, 52, 59-60].

5.3 位置依赖性

动作电位的能量效率除了在细胞间存在很大差异, 在一个细胞的树突、胞体和轴突等位置也呈现明显差异性. Schmidt-Hieber和Bischofberger^[36]发现在成年小鼠的海马苔藓纤维中, 产生于轴突起始端的动作电位具有较高的能量效率. Hallermann等^[33]发现动作电位的能量效率在五层锥体神经元各分子间室之间存在很大差异, 轴突起始端产生的动作电位在前向传导至轴突时能量效率减小, 而反向传导至胞体和树突时能量效率增加. 近期我们采用基于真实形态的丘脑皮层神经元模型发现, 轴突起始端产生的动作电位具有较少的 Na^+ 重叠摄入量, 对应较高的能量效率^[32]. 当动作电位反向传导至胞体或者前向传导至轴突时, 能量效率均减小, 其中轴突郎飞氏结的能量效率最低. 上述这些研究表明, 动作电位的能量效率在一个特定的神经细胞内呈现位置依赖性. 事实上, 离子通道种类、密度和动态在神经元的各分子间室间具有较大差异性. 这些生物物理特性的空间异质性导致动作电位形状和 Na^+ 重叠摄入量在分子间室之间具有较大差异, 所以相应的能量效率在一个神经细胞内呈现位置依赖性.

对于一个特定的神经细胞, 分子间室的形态也具有空间异质性. 由于分子间室大小直接决定一个动作电位中需要被充电的细胞膜面积, 所以间室形态可以调控动作电位的代谢消耗. Sengupta等^[50]发现动作电位的代谢消耗随细胞直径增加而增大. Attwell和Laughlin^[8]发现当轴突和胞体产生动作

电位的形状一样时, 它们的ATP消耗与各自膜面积成正比. 我们前期采用两间室神经元模型发现, 胞体面积可以影响动作电位的能量效率和ATP消耗^[48]. 特别地, 我们近期发现丘脑皮层神经元的胞体、轴突起始端和郎飞氏结的膜面积依次减小, 导致前两个部分在一个动作电位中需要摄入更多的 Na^+ 用以对细胞膜充电^[32]. 这种情况下, 即使胞体和轴突起始端的放电效率高于郎飞氏结, 它们消耗的ATP分子数也远高于每个郎飞氏结. 这些结果表明单独采用能量效率不能准确预测单个分子间室的代谢消耗. 此外, 由于形态和生物物理特性的空间异质性, 采用实验方法很难准确理解神经元各个部位的能量消耗. 从这点来说, 基于真实形态的神经计算模型为定量刻画特定神经元的代谢消耗提供了一个可供选择的强大工具.

5.4 状态依赖性

离子电流的电导动态具有电压依赖特性. 基于新皮层轴突的电生理实验发现, 细胞膜电压可以控制 K^+ 通道的可利用性及动作电位形状^[61], 暗示了膜电压可以调节动作电位的代谢消耗. Hallermann等^[33]的生理实验研究验证了上述假设, 他们发现, 膜电压去极化可以导致 Na^+ 通道失活以及诱发 K^+ 通道延迟激活, 这些效应有效地减少了 Na^+ 内流和 K^+ 外流的重叠量, 进而提高动作电位的能量效率. 我们近期研究发现, 膜电压以位置依赖方式调节丘脑皮层神经元中 Na^+ 和 K^+ 通道的可利用性, 进而影响相应位置处动作电位的能量消耗^[32]. 除了 Na^+ 和 K^+ 通道, 膜电压还可以控制T型 Ca^{2+} 电导动态. 特别地, 足够强的超极化通过对T型 Ca^{2+} 电流去抑制诱发反弹 Ca^{2+} 放电, 由其产生的去极化进一步激活一簇高频 Na^+ 放电. 近期研究发现, 反弹 Ca^{2+} 放电控制其激活的高频 Na^+ 放电的代谢消耗, 而这种控制作用呈现电压依赖特性^[32]. 此外, 神经元通过突触接收来自其他细胞的输入信息, 而突触输入通过调节胞体兴奋性改变放电响应. 文献^[32]还发现, 兴奋性突触输入通过去极化胞体膜电压减小 K^+ 通道的激活延迟, 进而增加 Na^+ 电流与 K^+ 电流的时间重叠, 从而降低动作电位的能量效率. 相反, 抑制性突触输入通过超极化胞体膜电压增加 K^+ 通道的激活延迟, 进而减少 Na^+ 重叠摄入量以及提高动作电位的能量效率. 需要注意的是, 突触输入对胞体兴奋性的调节还能够进一步促进或者抑制 Na^+ 通道失活, 进而影响一个动作电位内的 Na^+ 内流量和相应代谢消耗. 这些结果表明膜电压

状态通过控制离子通道的可利用程度影响动作电位的能量效率。

6 结语与展望

神经元采用动作电位序列对信息进行储存、编码和传导, 这一过程需要消耗大量的代谢能量。神经元信息处理的代谢消耗对于理解神经元、神经回路和大脑的功能与进化具有重要意义。多年来的相关研究主要采用电生理实验和模型仿真方法不断确定与更新各类神经元中参与信息处理的亚细胞过程能量消耗。关注重点从最初的单一刻画不同分子过程的代谢消耗, 扩展到系统分析神经元生理和结构如何影响分子过程的代谢消耗以及相应消耗与神经元功能之间的关系。在动作电位层次, 代谢消耗在细胞间和细胞内呈现明显差异, 这种差异性的产生是神经元结构、离子电流、环境温度和外部输入等综合作用的结果。从这个层次来看, 理解神经编码代谢消耗的一个关键是明确动作电位、生物物理特性和能量效率之间的基本联系以及输入信息和环境温度等外部因素如何参与三者之间的基本联系。

目前关于神经元代谢消耗的研究已经取得了重要进展, 为理解大脑信息编码、生物物理特性与能量消耗之间的关系提供了重要见解。但是由于神经元生理与结构的复杂性、神经编码与生物物理特性之间关系尚不明晰以及放电消耗对温度、频率、状态和位置的依赖性等原因, 仍然存在一些问题与机制有待于进一步研究, 未来可以考虑从以下几个方面进行深入。

a. 离子通道种类、电导和分布以及空间形态在细胞间呈现明显差异性。对于同一细胞的树突、胞体和轴突, 这些生理和结构特性也具有较大差异。由于尚缺乏空间形态和所有离子通道的相关生理数据, 导致目前对放电消耗的量化存在一定偏差。因此, 需要基于离子通道和空间形态的实际生理数据进一步量化不同细胞类型的动作电位消耗。即使是同一类细胞, 也需要更加细化研究, 如树突、胞体和轴突处的放电消耗差异以及相应导致因素。

b. 目前能量消耗的刻画方法大部分假设每个分子间室的 Na^+ 内流是独立地被钠钾泵排出, 相邻间室之间不存在离子流动。但是在动作电位产生过程中, 相邻分子间室的胞内 Na^+ 浓度存在显著差异。相关生理实验显示^[62], 这种胞内的 Na^+ 浓度梯度使得被动扩散成为轴突起始端和相邻郎飞氏结排除 Na^+ 内流的主要方式, 而这种方式并不消耗ATP分

子。因此, 关于动作电位在同一细胞的树突、胞体和轴突上的代谢消耗还需进一步的重新量化与分析。

c. 目前研究较多关注胞体和轴突的放电消耗, 对于树突电活动的消耗关注较少。神经元通过树突接收来自其他细胞的突触输入。在将突触信号传至胞体过程中, 树突还对信息进行运算与整合。我们近期研究发现, 树突消耗了大量的ATP分子用以排出产生兴奋性突触后电势和局部再生放电的 Na^+ 与 Ca^{2+} 内流^[63-64], 但是树突中提高代谢效率的运算机制目前尚不完全清楚。所以, 量化树突运算的ATP消耗并识别提高树突能量效率的相关机制对于理解整个神经细胞在信息处理过程中的能量需求十分必要。

d. 目前实验研究多以离体为主, 动作电位序列通过人为施加阶跃或脉冲刺激产生。在体情况下, 动作电位由大量突触输入产生, 导致树突和胞体的膜电压响应受突触输入的数目、强度、分布和类型控制。但是目前缺乏突触输入的相关实验数据, 所以对于在体情况下神经元的代谢消耗还亟待深入研究。此外, 突触传导也贡献了大部分的代谢消耗, 相应分子过程包括排出突触前 Ca^{2+} 内流、神经递质回收、囊泡循环以及排出突触后受体中的 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流等^[6, 8], 探索上述过程的代谢消耗与信号传输之间的关系对于理解神经元编码的代谢消耗也是十分必要的。

e. 神经元编码和传递信息的主要载体是动作电位序列, 而不是单个动作电位。前期研究发现, 放电序列的信息传递能力和能量消耗之间存在一种权衡关系^[12, 50, 52, 65], 而这种关系受突触输入的兴奋/抑制比^[66-67]、编码策略^[68]、神经集群规模^[69-70]等影响。特别地, Sengupta等^[50]发现离子通道和间室直径在影响信息编码效率及其能量消耗方面起着重要作用。所以, 未来还需要更加深入地刻画离子电流和空间形态等神经元固有特性与信息编码消耗之间的关系。

f. 神经元及神经回路的信息编码能力受代谢消耗限制。大脑中有限的能量供应使得辨识具有高效能的编码策略十分必要。虽然前期研究已经刻画了不同细胞类型中动作电位、代谢效率与生物物理特性之间的关系, 但是对于高效节能的神经元编码策略及相关生理机制认识还比较少, 对于这方面的研究还亟待深入。此外, 目前一些研究通过模拟神经网络的信息处理模式设计类脑计算算法和芯

片^[19-20, 71], 在细胞层面关注的特性包括离子通道动态^[72]、突触特性^[73]、树突非线性^[74]和放电时刻依赖可塑性^[75]等. 高能效的神经编码策略及相关生理机制有助于启发相关人员设计具有生物可解释性的类脑计算模型和研发高效能的神经形态芯片, 关于这方面的研究值得期待.

g. 阿尔茨海默病和帕金森病是两种常见的神经系统退行性疾病, 这类疾病在分子和细胞层次具有多种病理标记, 如线粒体功能障碍、蛋白质处理不当和氧化应激等^[14, 76]. 近期研究^[14-16]发现这些疾病通过选择性地损害特定神经细胞进而在分子、细胞或系统层面造成代谢缺陷, 而这种代谢缺陷可能是导致特定神经元缺失的一个根本原因, 为此上述病理标记可能是神经系统代谢异常的直接结果. 从这个意义上讲, 研究疾病状态下神经元损害、代谢紊乱与脑功能异常之间的关系有助于深刻理解相应疾病的神经退行性病理以及研发改善疾病症状的可靠治疗方案.

h. 深度脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是一种有效治疗运动障碍疾病的神经调制方法^[77-78], 它可以改变神经元放电活动的时序模式, 而 fMRI 是目前测量 DBS 作用下脑活动的常用技术. 我们前期研究发现, 丘脑皮层神经元中胞体放电模式的代谢消耗由平均放电速率控制^[79], 而 DBS 作用下树突响应的代谢消耗也呈现频率依赖性^[63]. 在体生理实验发现, 血氧水平依赖功能磁共振成像 (BOLD fMRI) 信号与神经元电活动之间存在着紧密联系^[80-82]. 特别地, fMRI 研究表明 DBS 诱发的 BOLD 响应依赖于刺激频率^[83-84], 暗示了基于代谢活动的功能成像数据可能对刺激频率诱发的神经电活动变化十分敏感. 从这个意义上讲, 探索 DBS 作用下神经元的代谢消耗以及其与 BOLD fMRI 之间的相关性对于理解 DBS 作用机制和 fMRI 数据十分关键, 同时也有助于从微观层次理解脑活动的神经回路机制, 关于这方面的研究同样值得期待.

参 考 文 献

- [1] Attwell D, Gibb A. Neuroenergetics and the kinetic design of excitatory synapses. *Nat Rev Neurosci*, 2005, **6**(11): 841-849
- [2] Rolfé D F, Brown G C. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*, 1997, **77**(3): 731-758
- [3] Clarke D D, Sokoloff L. Circulation and Energy Metabolism of The Brain. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 637-669
- [4] Aiello L C, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human evolution. *Curr Anthropol*, 1995, **36**(2): 199-221
- [5] Niven J E, Laughlin S B. Energy limitation as a selective pressure on the evolution of sensory systems. *J Exp Biol*, 2008, **211**(Pt 11): 1792-1804
- [6] Howarth C, Gleeson P, Attwell D. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, **32**(7): 1222-1232
- [7] Lennie P. The cost of cortical computation. *Curr Biol*, 2003, **13**(6): 493-497
- [8] Attwell D, Laughlin S B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, **21**(10): 1133-1145
- [9] Nawroth J C, Greer C A, Chen W R, *et al.* An energy budget for the olfactory glomerulus. *J Neurosci*, 2007, **27**(36): 9790-9800
- [10] Levy W B, Baxter R A. Energy-efficient neuronal computation via quantal synaptic failures. *J Neurosci*, 2002, **22**(11): 4746-4755
- [11] Laughlin S B. Energy as a constraint on the coding and processing of sensory information. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, **11**(4): 475-480
- [12] Niven J E. Neuronal energy consumption: biophysics, efficiency and evolution. *Curr Opin Neurobiol*, 2016, **41**: 129-135
- [13] Hasenstaub A, Otte S, Callaway E, *et al.* Metabolic cost as a unifying principle governing neuronal biophysics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(27): 12329-12334
- [14] Muddapu V R, Dharshini S A P, Chakravarthy V S, *et al.* Neurodegenerative diseases - is metabolic deficiency the root cause?. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 213
- [15] Pacelli C, Giguère N, Bourque M J, *et al.* Elevated mitochondrial bioenergetics and axonal arborization size are key contributors to the vulnerability of dopamine neurons. *Curr Biol*, 2015, **25**(18): 2349-2360
- [16] Guzman J N, Sanchez-Padilla J, Wokosin D, *et al.* Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by dj-1. *Nature*, 2010, **468**(7324): 696-700
- [17] Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*, 2002, **25**(12): 621-625
- [18] Sengutpa B, Stemmler M B. Power consumption during neuronal computation. *Proc IEEE*, 2014, **102**(5): 738-750
- [19] Pei J, Deng L, Song S, *et al.* Towards artificial general intelligence with hybrid Tianjic chip architecture. *Nature*, 2019, **572**(7767): 106-111
- [20] Roy K, Jaiswal A, Panda P. Towards spike-based machine intelligence with neuromorphic computing. *Nature*, 2019, **575**(7784): 607-617
- [21] Izhikevich E M. Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting. Cambridge: The MIT Press, 2005: 26-36
- [22] Hammond C. Ionic Gradients, Membrane Potential and Ionic Currents. Boston: Academic Press, 2015: 39-54
- [23] Sterratt D, Graham B, Gillies A, *et al.* Principles of Computational

- Modelling in Neuroscience. New York: Cambridge University Press, 2011: 22-57
- [24] Alle H, Roth A, Geiger J R P. Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers. *Science*, 2009, **325**(5946): 1405-1408
- [25] Carter B C, Bean B P. Sodium entry during action potentials of mammalian neurons: incomplete inactivation and reduced metabolic efficiency in fast-spiking neurons. *Neuron*, 2009, **64**(6): 898-909
- [26] Yu Y, Hill A P, McCormick D A. Warm body temperature facilitates energy efficient cortical action potentials. *Plos Comput Biol*, 2012, **8**(4): e1002456
- [27] Moujahid A, D'Anjou A, Torrealdea F J, *et al.* Energy and information in Hodgkin-Huxley neurons. *Phys Rev E*, 2011, **83**: 031912
- [28] Moujahid A, D'Anjou A, Graña M. Energy demands of diverse spiking cells from the neocortex, hippocampus, and thalamus. *Front Comput Neurosci*, 2014, **8**: 41
- [29] Ju H, Hines M L, Yu Y. Cable energy function of cortical axons. *Sci Rep*, 2016, **6**: 29686
- [30] Sengupta B, Stemmler M, Laughlin S B, *et al.* Action potential energy efficiency varies among neuron types in vertebrates and invertebrates. *Plos Comput Biol*, 2010, **6**(7): e1000840
- [31] Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 1952, **117**(4): 500-544
- [32] Yi G S, Wang J, Wei X L, *et al.* Energy cost of action potential generation and propagation in thalamocortical relay neurons during deep brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, **66**(12): 3457-3471
- [33] Hallermann S, de Kock C P, Stuart G J, *et al.* State and location dependence of action potential metabolic cost in cortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(7): 1007-1014
- [34] Hodgkin A. The optimum density of sodium channels in an unmyelinated nerve. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1975, **270**(908): 297-300
- [35] Crotty P, Levy W B. Effects of Na⁺ channel inactivation kinetics on metabolic energy costs of action potentials. *Neurocomputing*, 2007, **70**(10-12): 1652-1656
- [36] Schmidt-Hieber C, Bischofberger J. Fast sodium channel gating supports localized and efficient axonal action potential initiation. *J Neurosci*, 2010, **30**(30): 10233-10242
- [37] Benda J, Maler L, Longtin A. Linear versus nonlinear signal transmission in neuron models with adaptation currents or dynamic thresholds. *J Neurophysiol*, 2010, **104**(5): 2806-2820
- [38] Prescott S A, Sejnowski T J. Spike-rate coding and spike-time coding are affected oppositely by different adaptation mechanisms. *J Neurosci*, 2008, **28**(50): 13649-13661
- [39] Yi G S, Wang J, Li H Y, *et al.* Contributions of adaptation currents to dynamic spike threshold: biophysical insights from conductance-based model. *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, 2017, **47**: 81-99
- [40] Yi G S, Wang J, Tsang K M, *et al.* Input-output relation and energy efficiency in the neuron with different spike threshold dynamics. *Front Comput Neurosci*, 2015, **9**: 62
- [41] Yi G S, Wang J, Li H Y, *et al.* Metabolic energy of action potentials modulated by spike frequency adaptation. *Front Neurosci*, 2016, **10**: 534
- [42] Cheong E, Shin H S. T-type Ca²⁺ channels in normal and abnormal brain functions. *Physiol Rev*, 2013, **93**(3): 961-992
- [43] Khosravani H, Zamponi G W. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev*, 2006, **86**(3): 941-966
- [44] Sherman S M. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci*, 2001, **24**(2): 122-126
- [45] Cueni L, Canepari M, Adelman J P, *et al.* Ca²⁺ signaling by T-type Ca²⁺ channels in neurons. *Pflugers Arch*, 2009, **457**(5): 1161-1172
- [46] Major G, Larkum M E, Schiller J. Active properties of neocortical pyramidal neuron dendrites. *Annu Rev Neurosci*, 2013, **36**: 1-24
- [47] Stuart G J, Spruston N. Dendritic integration: 60 years of progress. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(12): 1713-1721
- [48] Yi G S, Wang J, Wei X L, *et al.* Dendritic properties control energy efficiency of action potentials in cortical pyramidal cells. *Front Cell Neurosci*, 2017, **11**: 265
- [49] Faisal A A, White J A, Laughlin S B. Ion-channel noise places limits on the miniaturization of the brain's wiring. *Curr Biol*, 2005, **15**(12): 1143-1149
- [50] Sengupta B, Faisal A A, Laughlin S B, *et al.* The effect of cell size and channel density on neuronal information encoding and energy efficiency. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, **33**(9): 1465-1473
- [51] Wang L Y, Gan L, Forsythe I D, *et al.* Contribution of the Kv3.1 potassium channel to high-frequency firing in mouse auditory neurones. *J Physiol*, 1998, **509**(Pt 1): 183-194
- [52] Yu L, Yu Y. Energy-efficient neural information processing in individual neurons and neuronal networks. *J Neurosci Res*, 2017, **95**(11): 2253-2266.
- [53] Lewis J E, Gilmour K M, Moorhead M J, *et al.* Action potential energetics at the organismal level reveal a trade-off in efficiency at high firing rates. *J Neurosci*, 2014, **34**(1): 197-201
- [54] Moujahid A, d'Anjou A. Metabolic efficiency with fast spiking in the squid axon. *Front Comput Neurosci*, 2012, **6**: 95
- [55] McIntyre C C, Richardson A G, Grill W M. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol*, 2002, **87**(2): 995-1006
- [56] Raman I M, Bean B P. Resurgent sodium current and action potential formation in dissociated cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci*, 1997, **17**(12): 4517-4526
- [57] Gittis A H, Moghadam S H, du Lac S. Mechanisms of sustained high firing rates in two classes of vestibular nucleus neurons: differential contributions of resurgent Na, Kv3, and BK currents. *J Neurophysiol*, 2010, **104**(3): 1625-1634
- [58] Barlow H. Possible Principles Underlying The Transformation of Sensory Messages. Cambridge: The MIT Press, 1961: 217-234
- [59] Olshausen B A, Field D J. Sparse coding of sensory inputs. *Curr*

- Opin Neurobiol, 2004, **14**(4): 481-487
- [60] Levy W B, Baxter R A. Energy efficient neural codes. Neural Comput, 1996, **8**(3): 531-543
- [61] Kole M H, Letzkus J J, Stuart G J. Axon initial segment Kv1 channels control axonal action potential waveform and synaptic efficacy. Neuron, 2007, **55**(4): 633-647
- [62] Fleidervish I, Lasser-Ross N, Gutnick M, *et al.* Na⁺ imaging reveals little difference in action potential-evoked Na⁺ influx between axon and soma. Nat Neurosci, 2010, **13**(7): 852-860
- [63] Yi G S, Wang J. Frequency-dependent energy demand of dendritic responses to deep brain stimulation in thalamic neurons: a model-based study. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst, 2020 (DOI: 10.1109/TNNLS.2020.3009293)
- [64] Yi G S, Fan Y Q, Wang J. Metabolic cost of dendritic Ca²⁺ action potentials in layer 5 pyramidal neurons. Front Neurosci, 2019, **13**: 1221
- [65] Niven J E, Anderson J C, Laughlin S B. Fly photoreceptors demonstrate energy-information trade-offs in neural coding. Plos Biol, 2007, **5**(4): e116
- [66] Sengupta B, Laughlin S B, Niven J E. Balanced excitatory and inhibitory synaptic currents promote efficient coding and metabolic efficiency. Plos Comput Biol, 2013, **9**(10): e1003263
- [67] Yu L, Shen Z, Wang C, *et al.* Efficient coding and metabolic efficiency promoted by balanced excitatory and inhibitory synaptic connections in neuronal networks. Front Cell Neurosci, 2018, **12**: 123
- [68] Yang D P, Zhou H J, Zhou C. Co-emergence of multi-scale cortical activities of irregular firing, oscillations and avalanches achieves cost-efficient information capacity. Plos Comput Biol, 2017, **13**(2): e1005384
- [69] Yu L, Liu L. Optimal size of stochastic Hodgkin-Huxley neuronal systems for maximal energy efficiency in coding pulse signals. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2014, **89**(3): 032725
- [70] Yu L, Zhang C, Liu L, *et al.* Energy-efficient population coding constrains network size of a neuronal array system. Sci Rep, 2016, **6**: 19369
- [71] Zhang Y, Wang Z, Zhu J, *et al.* Brain-inspired computing with memristors: challenges in devices, circuits, and systems. Appl Phys Rev, 2020, **7**(1): 011308
- [72] Basu A. Small-signal neural models and their applications. IEEE Trans Biomed. Circuits Syst, 2012, **6**(1): 64-75
- [73] Sandin F, Nilsson M. Synaptic delays for insect-inspired temporal feature detection in dynamic neuromorphic processors. Front Neurosci, 2020, **14**: 150
- [74] Roy S, San P P, Hussain S, *et al.* Learning spike time codes through morphological learning with binary synapses. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst, 2016, **27**(7): 1572-1577
- [75] Nishitani Y, Kaneko Y, Ueda M. Supervised learning using spike-timing-dependent plasticity of memristive synapses. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst, 2015, **26**(12): 2999-3008
- [76] Gan L, Cookson M R, Petrucelli L, *et al.* Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. Nat Neurosci, 2018, **21**(10): 1300-1309
- [77] Oluigbo C O, Salma A, Rezai A R. Deep brain stimulation for neurological disorders. IEEE Rev Biomed Eng, 2012, **5**: 88-99
- [78] 封洲燕, 郭哲杉, 王兆祥. 深部脑刺激作用机制的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2018, **45**(12): 1197-1203
- Feng Z Y, Guo Z S, Wang Z X. Prog Biochem Biophys, 2018, **45**(12): 1197-1203
- [79] Yi G S, Grill W M. Average firing rate rather than temporal pattern determines metabolic cost of activity in thalamocortical relay neurons. Sci Rep, 2019, **9**: 6940
- [80] Mukamel R, Gelbard H, Arieli A, *et al.* Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. Science, 2005, **309**(5736): 951-954
- [81] Shmuel A, Augath M, Oeltermann A, *et al.* Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. Nat Neurosci, 2006, **9**(4): 569-577
- [82] O'Herron P, Chhatbar P Y, Levy M, *et al.* Neural correlates of single-vessel haemodynamic responses *in vivo*. Nature, 2016, **534**(7607): 378-382
- [83] Shih Y Y, Yash T V, Rogers B, *et al.* FMRI of deep brain stimulation at the rat ventral posteromedial thalamus. Brain Stimul, 2014, **7**(2): 190-193
- [84] Paek S B, Min H K, Kim I, *et al.* Frequency-dependent functional neuromodulatory effects on the motor network by ventral lateral thalamic deep brain stimulation in swine. Neuroimage, 2015, **105**: 181-188

Metabolic Consumption of Information Coding by Single Neurons: Action Potential and Energy Efficiency*

YI Guo-Sheng, HUANG Xue-Lin, WANG Jiang**, WEI Xi-Le

(School of Electrical and Information Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Human brain is a complex system with powerful abilities of signal processing, which determines our cognition, emotion, consciousness, and behavior. As a computational device, our brain needs to continuously consume metabolic energy to realize above functions. Most of brain's energy usage is consumed on information coding by single neurons, and the subcellular processes consuming metabolic energy include generating and propagating action potentials, maintaining rest potentials, and synaptic transmission. A neuron uses sequences of action potentials as a principal carrier to represent and transmit information. Generating and propagating these electrical signals makes a significant contribution to the overall consumption of metabolic energy in the brain. The biophysical properties of voltage-dependent ionic conductances determine the action potential energy consumption. The cell specificity and spatial heterogeneity of biophysics lead to a high variation in the action potential metabolic efficiency, which brings challenges for understanding the principles, causes, and consequences of metabolic cost of information coding by single neurons. In this paper, we first introduce how the subcellular processes involving in neuronal information coding consume metabolic energy. Then, we present an exhaustive review on the main findings of action potential metabolic cost in recent years, and mainly discuss how biophysical properties and spike shape affect the action potential energy efficiency. Finally, we raise several key issues on the metabolic consumption of neuronal information coding that need to be addressed in the future.

Key words neuron, information coding, metabolic consumption, biophysical properties, action potential, energy efficiency

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0300

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (61601320), Tianjin Municipal Natural Science Foundation (19JCQNJC01200) and The China Postdoctoral Science Foundation (2017T100158).

** Corresponding author.

Tel: 86-22-27402293, E-mail: jiangwang@tju.edu.cn

Received: August 19, 2020 Accepted: October 10, 2020