



神经元放电阈值的可变性及其意义*

伊国胜 赵 强 魏熙乐 王 江**

(天津大学电气自动化与信息工程学院, 天津 300072)

摘要 神经元能够将不同时空模式的突触输入转化为时序精确的动作电位输出, 这种灵活、可靠的信息编码方式是神经集群在动态环境或特定任务下产生所需活动模式的重要基础。动作电位的产生遵循全或无规律, 只有当细胞膜电压达到放电阈值时, 神经元才产生动作电位。放电阈值在细胞内和细胞间具有高度可变性, 具体动态依赖于刺激输入和放电历史。特别是, 放电阈值对动作电位起始前的膜电压变化十分敏感, 这种状态依赖性产生的生物物理根源包括 Na^+ 失活和 K^+ 激活。在绝大多数神经元中, 动作电位的触发位置是轴突起始端, 这个位置处的阈值可变性是决定神经元对时空输入转化规律的关键因素。但是, 电生理实验中动作电位的记录位置却通常是胞体或近端树突, 此处的阈值可变性高于轴突起始端, 而其产生的重要根源是轴突动作电位的反向传播。基于胞体测量的相关研究显示, 放电阈值动态能够增强神经元的时间编码、特征选择、增益调控和同时侦测能力。本文首先介绍放电阈值的概念及量化方法, 然后详细梳理近年来国内外关于放电阈值可变性及产生根源的研究进展, 在此基础上归纳总结放电阈值可变性对神经元编码的重要性, 最后对未来放电阈值的研究方向进行展望。

关键词 神经元, 信息编码, 动作电位, 放电阈值, 可变性

中图分类号 Q424

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0255

神经系统是机体内对生理、行为、思想和情感起主导作用的系统。它能够精确编码和存储来自外界的视觉、听觉、嗅觉、味觉和触觉等感觉信息, 控制躯体运动和内脏活动, 进而使机体适应各种动态环境。理解神经系统如何产生适应环境所需的动态活动模式是神经科学的一个基本问题, 对于揭示大脑工作机制至关重要。研究发现, 特定的任务或环境能够选择性地激活与之对应的神经核团^[1-2], 而靶向核团内神经元集群在介观层次的动态活动模式与运动、认知和感知等功能的产生直接相关^[2-4]。由于单神经元对时空信息的编码整合是神经集群介观电活动的产生基础, 所以理解神经元在微观层次的信息编码过程对于揭示神经系统动态模式的产生机制十分关键。

神经元是一种处于极化状态的可兴奋细胞, 它在时空输入下能够产生时序精确的动作电位(action potential)序列。神经细胞一般由树突、胞体、轴突起始端(axon initial segment, AIS)和轴突等部分组成。树突不仅是神经元接收突触输入

的主要位置, 它们还能够对所接收的信息进行非线性整合。树突的整合结果经过胞体和AIS转化为轴突上的放电输出, 然后经过突触传递至下一级神经细胞。神经电活动的产生、维持与传导依赖于细胞膜上的离子电流^[5]。当突触输入激活流向胞内的压控 Na^+ 或 Ca^{2+} 电流时, 神经细胞会产生全或无(all-or-none)的去极化再生响应, 即动作电位。这种类似数字量的电脉冲信号在神经元编码过程中起着关键作用, 是因为动作电位序列是神经元传递和表达时空输入的主要载体。电生理实验和理论模型阐明, 在绝大多数神经元中动作电位的真正触发位置是AIS^[6-9], 然后反向传导至胞体和树突以及前向传导至轴突和轴突末梢。因此, 识别AIS处的放电模式及产生机理对于理解神经元的时空信息编码至关重要。

* 国家自然科学基金(61771330, 62071324)和天津市自然科学基金(19JCQNJC01200)资助项目。

** 通讯联系人。

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

收稿日期: 2021-08-27, 接受日期: 2021-11-09

动作电位序列的精确时序由放电时刻决定, 而具体放电时刻又由放电阈值 (spike threshold) 控制。这是因为动作电位的产生具有阈值依赖性, 只有当细胞膜电压达到放电阈值时, 神经元才发放动作电位。放电阈值并不是一个固定值, 而是具有高度可变性。放电阈值的动态变化不仅依赖于刺激输入特性, 还受细胞膜电压在放电起始 (spike initiation) 前的状态变化控制。特别地, 放电阈值对膜电压阈下去极化速率 dV/dt 和近期放电历史十分敏感^[10-14]。此外, 动作电位在大多数神经元中的触发位置是 AIS, 此处的阈值可变性是影响神经元编码时空输入的决定性因素。但是, 电生理实验中动作电位的记录位置却通常是胞体或近端树突^[6-9]。这种位置差异带来的轴突放电反传是导致胞体放电阈值可变性和快速放电起始动态的一个重要根源^[6-7]。阈值电压的可变性使得神经细胞可以灵活地调节它们对时空输入的敏感性和选择性, 进而有效增强其信息编码的可靠性和鲁棒性。

近年来, 各国学者采用电生理实验或模型仿真方法对放电阈值的可变性进行了相关研究。大部分关注的是胞体处的放电阈值, 但也有一些研究探讨胞体阈值和 AIS 阈值之间的差异及联系。本文在介绍放电阈值概念和量化方法基础上, 综述近年来关于放电阈值可变性及产生根源的研究进展, 并讨论阈值可变性对神经元时空编码的重要性, 同时对未来放电阈值的研究方向进行展望。需要指出的是, 除非特别说明是 AIS 处的放电阈值, 下文所提放电阈值均指胞体处阈值电压。

1 动作电位产生的阈值现象

动作电位的产生遵循全或无的规律。只有当细胞膜去极化程度超过某个临界电压后, 神经元才会产生和传导动作电位。当细胞膜去极化没达到相应临界电压时, 不会有动作电位产生。通常将触发动作电位的临界跨膜电压定义为放电阈值^[15], 又称动作电位阈值或电压阈值。这个阈值是动作电位起始前跨膜电压能够达到的最大值, 以其为临界值可将细胞响应划分为阈下 (subthreshold) 和阈上 (suprathreshold) 两类。如果细胞膜的去极化程度较低, 达不到放电阈值, 那么膜电压将直接衰减至静息电位, 对应的是阈下响应; 如果细胞膜的去极化程度较高, 可以达到并超过放电阈值, 那么膜电压将依次经历动作电位的去极化上升相和复极化下降相, 对应的是阈上响应。

动作电位的产生与细胞膜上的 Na^+ 通道和 K^+ 通道密切相关。 Na^+ 通道能够呈现关闭、开通和失活 (inactivated) 3 种状态, 其中只有处于开通状态的通道才可以产生 Na^+ 电流^[16]。由于 Na^+ 在细胞外的浓度高于细胞内, 所以 Na^+ 电流的方向是由胞外流向胞内。这种流向胞内的 Na^+ 能够导致膜电压去极化, 从而有利于产生动作电位的上升相。不同于 Na^+ 通道, K^+ 在细胞内的浓度高于细胞外。因此, 由 K^+ 通道开通产生的电流是从胞内流向胞外, 相应方向与 Na^+ 电流相反。这种流向胞外的 K^+ 电流会导致膜电压超极化, 阻碍膜电压去极化, 进而有利于产生动作电位的下降相。离子通道的状态转迁具有电压依赖性。在动作电位起始前, 随着跨膜电压由某个阈下电位上升至放电阈值, 细胞膜上的 Na^+ 通道逐渐由关闭变为开通。特别地, 当跨膜电压达到放电阈值时, 大量 Na^+ 通道被同时激活, 进而导致 Na^+ 电流迅速增强并超过 K^+ 电流, 从而产生动作电位的快速上升相。从这个角度说, 放电阈值是触发大量电压依赖 Na^+ 通道开通的最小跨膜电压值。

需要特别注意的是, 绝大多数神经元中 AIS 是动作电位的真正触发位置^[6-9], 所以这个位置处的放电阈值可变性才是影响神经元编码时空信息的决定因素。但是为了方便胞内记录, 电生理实验中动作电位的记录位置通常是胞体或近端树突, 这个位置处的放电阈值动态大部分是由轴突动作电位反传诱发的离散性所致^[6-7]。特别是, 胞体的阈值可变性和放电起始速率与 AIS 处有很大差异, 这个将在后面的 4.3 节进行论述。AIS 和胞体之间的位置及阈值差异导致胞体放电阈值本身对神经元输出的放电模式几乎没有影响。从这个角度来说, 研究胞体阈值的可变性对于理解神经元放电输出的价值并不高, 而聚焦于动作电位触发位置的 AIS 阈值才是关键。

当突触输入激活树突的电压依赖 Ca^{2+} 、 Na^+ 或 NMDA 通道时, 神经元会在树突区域率先产生 Ca^{2+} 放电、 Na^+ 放电或 NMDA 放电^[17]。事实上, 这些树突放电也遵循全或无规律以及具有阈值依赖性。特别是, 它们能够增强和放大突触输入进而赋予树突一种超线性整合 (supralinear integration) 功能^[17-18]。这些树突放电最终会被传至胞体和 AIS, 进而转化为神经元的放电输出。前期相关研究大部分关注树突局部放电的产生条件和波形特性以及它们对树突超线性整合和神经元时空编码的影响^[17-20], 而鲜有文献报道树突的放电阈值特性。本

文所综述的是胞体和AIS处放电阈值的研究进展。与树突不同,这两个位置产生的动作电位类型主要是 Na^+ 放电。

此外,离体情况下还可以从刺激角度定义兴奋阈值^[15],这是因为离体实验中神经元输入通常是人为施加的可控刺激,如脉冲或阶跃电流等。此时,可以用刺激强度对输入进行量化,所以相应的兴奋阈值可以被定义为诱发细胞放电的最小刺激强度。这种在刺激空间内定义的阈值被称为刺激阈值,又称基强度电流(rheobase current)。事实上,每个刺激阈值都对应特定的放电阈值,只不过相应电压阈值依赖于刺激形式。与离体情况不同,在体情况下神经元的输入是一系列由突触前放电触发的突触电流,它们通常不是直接可控的,所以此时刺激阈值的概念不再适用。本文所讨论的是放电阈值,而非刺激阈值。

2 放电阈值的量化方法

目前量化动作电位阈值电压的常用方法有4种,分别是基于波形曲率的方法、基于斜坡刺激的方法、基于阈值公式的方法和基于相空间分界线(phase space separatrix)的方法。这些方法已被广泛用于离体实验、在体实验或模型仿真研究中。

2.1 基于波形曲率的方法

基于波形曲率的方法是一种非参数方法,它采用动作电位波形的曲线拐点或最大曲率作为基准定义放电阈值。按照操作方法的差别,可将其分为时间导数法和相空间法两类。

时间导数法包括一阶时间导数法、二阶时间导数法和三阶时间导数法。图1给出了这3种方法的示意图,相应数据是通过单舱室Hodgkin-Huxley(HH)神经元模型^[5]施加斜坡电流刺激所得。HH模型是Hodgkin和Huxley基于枪乌贼鱼巨轴突的动作电位数据构建的^[21],能够定量描述跨膜电压动态与跨膜离子电流之间的关系。一阶时间导数法的操作步骤如下:a.在动作电位时序历程内,求取膜电压 V 对时间 t 的一阶导数 dV/dt ;b.在动作电位上升相内,确定一阶导数 dV/dt 正向穿越预设经验标准 K_{th} 的时刻 t^* ;c.在 $V-t$ 图内,求取时刻 t^* 对应的膜电压 V_{th} ,将其定义为放电阈值。需要说明的是,一阶时间导数法所得的放电阈值依赖于预设标准 K_{th} ,而 K_{th} 取值通常是基于经验设定。有些文献将 K_{th} 设为固定值,例如 10 mV/ms ^[15, 22-24]、 12 mV/ms ^[25]、 15 mV/ms ^[6]、 20 mV/ms ^[10, 26-29]、 25 mV/ms ^[11]和 40 mV/ms ^[12]等。有些文献则根据记录数据特性设定 K_{th} ,例如将 K_{th} 设为 dV/dt 最大值的0.033倍^[13-14],或者大于 dV/dt 基准值的20倍^[30],亦或是 $15 \sim 20 \text{ mV/ms}$ ^[7]等。二阶时间导数法的操作步骤如下:a.在动作电位时间历程内,求取膜电压 V 对时间 t 的二阶导数 d^2V/dt^2 ;b.确定二阶导数 d^2V/dt^2 满足预设标准的时刻 t^* ,常用标准为 d^2V/dt^2 达到最大值^[31-32],但也包括穿过 50 mV/ms^2 ^[33]或由负变正^[34]等;c.在 $V-t$ 图内求取时刻 t^* 对应的膜电压 V_{th} ,将其定义为放电阈值。三阶时间导数法则是计算膜电压 V 对时间 t 的三阶导数 d^3V/dt^3 ,然后求取 d^3V/dt^3 第一个峰值所对应的膜电压 V_{th} ^[35],将其

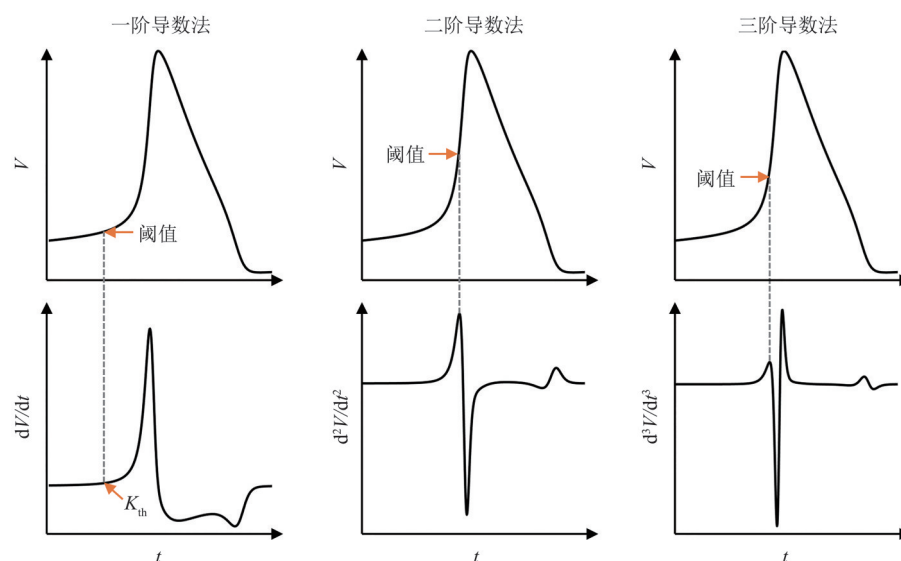


Fig. 1 Time derivative method of spike threshold calculation

图1 计算放电阈值的时间导数法

定义为放电阈值。Sekerli 等^[36]系统评估了这3种时间导数法所得结果,发现基于一阶时间导数定义的放电阈值与专业电生理学家确定的放电阈值最符合。

基于相空间的阈值计算方法是 Sekerli 等^[36]提出的,包括最大斜率法和最大二阶导数法。这两种方法的第一步均是在动作电位历程内求取膜电压 V 对时间 t 的一阶导数 dV/dt ,并以变量 dV/dt 和 V 为坐标轴构建相平面。最大斜率法是在构建的相平面内求取 dV/dt 对 V 的最大变化率,将其对应的膜电压定义为放电阈值。最大二阶导数法是在相平面内求取轨迹对 V 的二阶导数,然后将二阶导数的最大值所对应的膜电压定义为放电阈值。这两种基于相空间的阈值计算方法的理论依据是, dV/dt 代表了跨膜离子电流的变化,而 dV/dt 急速偏离静息值则暗示了相应膜电压激活了大量流向胞内的离子通道。

由于基于波形曲率的方法不需要研究对象的精确参数化模型,只是基于动作电位波形定义放电阈值,所以被广泛用于在体实验、离体实验和计算模型研究,尤其是一阶时间导数法。但是,放电阈值附近的膜电压波形易受刺激输入、环境噪声和记录方法等因素影响。这些影响会直接导致波形拐点或曲率的变化,进而对计算结果产生干扰。因而,基于波形曲率的方法所定义的放电阈值的误差较大,但是这些方法所得放电阈值的相对变化趋势一致^[15, 36]。

2.2 基于斜坡刺激的方法

基于斜坡刺激的方法也是一种非参数方法,它采用一系列的斜坡电流刺激神经元,进而计算放电阈值。斜坡刺激的斜率可以控制细胞膜电压的阈下去极化速率 dV/dt 。较大的刺激斜率会使膜电压以较快的速度去极化,对应较高的 dV/dt 。对于一个给定的刺激斜率,随着刺激时间的延长,斜坡电流会驱动膜电压渐渐地接近放电阈值。当膜电压将要达到放电阈值时,逐渐增加斜坡刺激时间,以便做到每增加一步都会导致膜电压产生大约 0.1 mV 的去极化。在这种情况下,如果斜坡刺激足以驱使膜电压超过放电阈值,那么撤去刺激后神经元会自发地产生一个动作电位;否则,撤去刺激后膜电压会逐渐衰减至阈下静息电位,那么神经元不会放电。通过控制斜坡刺激时间,寻找这样一个临界电压:当膜电压高于临界电压 0.1 mV 时,神经元在撤去斜坡刺激后会自发地产生一个动作电位,而当

膜电压低于临界电压 0.1 mV 时,神经元在撤去刺激后不能产生放电。将这个临界电压定义为神经元的放电阈值。这样,高于此阈值 0.1 mV 对应的是神经元的阈上响应,而低于此阈值 0.1 mV 对应的是神经元的阈下响应。在这种刺激方案下,动作电位的产生完全是由流向胞内的 Na^+ 电流激活导致,而斜坡刺激的作用只是驱使阈下膜电压以不同的去极化速率达到放电阈值。

基于斜坡刺激的方法最初是由 Wester 和 Contreras^[37]提出,用以量化多舱室模型的 AIS 和胞体阈值。随后,本课题组采用这种方法确定了 I 类神经元、II 类神经元和具有被动树突两舱室神经元胞体的放电阈值^[38-39]。结果表明,基于斜坡刺激的方法可以较为精确地计算神经元的放电阈值和膜电压的阈下去极化速率 dV/dt ,进而量化前者对后者的依赖关系。特别是在计算模型研究中,该方法所得放电阈值的误差低于 0.1 mV。采用这种方法还可以准确地刻画离子电流在阈值电压附近的激活特性,进而研究这些激活特性与放电阈值动态之间的关系。需要指出的是,受刺激方案和噪声干扰等诸多因素的影响,目前电生理实验还较少采用基于斜坡刺激方法确定阈值电压。

2.3 基于阈值公式的方法

2010 年,Platkiewicz 和 Brette^[15]基于单舱室 HH 神经元模型提出了一个放电阈值公式,以参数化的形式描述了 Na^+ 通道、其他压控离子通道和突触电导对放电阈值的影响。他们采用的单舱室模型方程为

$$C \frac{dV}{dt} = g_{\text{Na}} P_a (1 - P_i) (E_{\text{Na}} - V) + \sum_j g_j (E_j - V) + g_L (E_L - V) + I \quad (1)$$

其中, V 是细胞膜电压, C 是细胞膜电容, g_{Na} 是 Na^+ 通道最大电导, g_j 是通道 j 的最大电导, g_L 是漏电导, E_{Na} 是 Na^+ 通道反电势, E_j 是通道 j 的反电势, E_L 是漏通道的反电势, P_a 表示 Na^+ 激活门处于开通状态的概率, P_i 表示 Na^+ 通道被失活的概率。模型中 Na^+ 电流表达式为 $I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} P_a h (E_{\text{Na}} - V)$, 其中 $h = 1 - P_i$ 为 Na^+ 失活变量。为了确定上述单舱室模型的阈值公式,Platkiewicz 和 Brette^[15]作了如下假设: a. Na^+ 通道的激活瞬时完成,故变量 P_a 取其稳态值 $P_a^*(V)$; b. 在放电起始时刻附近,所有调制变量和输入刺激近似恒定; c. Na^+ 通道的激活与失活彼此独立; d. Na^+ 通道的激活曲线是一个 Boltzmann

函数, 即变量 P_a 的稳态值为 $P_a^*(V) = 1/\left\{1 + \exp\left[-(V - V_{1/2})/k_a\right]\right\}$, 其中 $V_{1/2}$ 是半激活电压, k_a 是激活曲线的斜率因子; e. 由于阈值电压低于 $V_{1/2}$, 则假设 $\exp\left[-(V - V_{1/2})/k_a\right] \gg 1$; f. 由于 E_{Na} 为正值且很高, 导致 $E_{Na} - V$ 在阈下电位变化较小, 则假设 $E_{Na} - V \approx E_{Na} - V_{1/2}$ 。在上述假设下, 模型中 Na^+ 电流可改写为

$$I_{Na} = g_{Na} h (E_{Na} - V_{1/2}) \exp\left[(V - V_{1/2})/k_a\right] \quad (2)$$

$$\text{令 } V_T = V_{1/2} - k_a \log\left(\frac{g_{Na}}{g_L} \frac{E_{Na} - V_{1/2}}{k_a}\right), \quad g_{total} = g_L + \sum_j g_j$$

$$\text{以及 } E^* = \frac{g_L E_L + \sum_j g_j E_j}{g_{total}}, \quad \text{则公式 (1) 可改写为:}$$

$$C \frac{dV}{dt} = g_L h k_a \exp\left[(V - V_T)/k_a\right] + g_{total} (E^* - V) + I \quad (3)$$

$$\text{令 } \theta = V_T - k_a \log h + k_a \log\left(1 + \sum_j g_j/g_L\right), \quad \text{则有:}$$

$$C \frac{dV}{dt} = g_{total} k_a \exp\left[(V - \theta)/k_a\right] + g_{total} (E^* - V) + I \quad (4)$$

$$\text{令 } f(V) = g_{total} k_a \exp\left[(V - \theta)/k_a\right] + g_{total} (E^* - V), \quad \text{则有:}$$

$$C \frac{dV}{dt} = f(V) + I \quad (5)$$

其中, $f(V)$ 被称为单舱室 HH 模型的电流-电压函数 (current-voltage function), 它表示细胞膜上所有离子电流之和。对于阶跃或斜坡等慢变输入来说, 模型放电阈值是 $df/dV = 0$ 的解。基于 Platkiewicz 和 Brette^[15] 提出的准静态假设, 可求得当膜电压 $V = \theta$ 时, $df/dV = 0$ 。故公式 (1) 所示模型的放电阈值为:

$$\theta = V_{1/2} - k_a \log\left(\frac{g_{Na}}{g_L} \frac{E_{Na} - V_{1/2}}{k_a}\right) - k_a \log h + k_a \log\left(1 + \frac{\sum_j g_j}{g_L}\right) \quad (6)$$

公式 (6) 右侧前两项为放电阈值的静态部分, 由 Na^+ 通道激活特性决定。公式 (6) 右侧后两项为放电阈值的动态部分, 由 Na^+ 通道失活、其他离子通道电导以及突触电导决定。

受限于轴突膜电压数据的可获取性, 电生理实验中动作电位的记录位置通常在胞体或近端树突^[6-9]。但是真实神经元中, 动作电位却首先在 AIS 处触发, 然后反向传播至胞体。特别是, 实验

研究发现轴突和胞体两个位置产生的动作电位在起始动态和阈值可变性方面存在明显差异, 而这种差异可以通过多舱室模型进行有效复现^[6-7, 26]。但是, 公式 (6) 中的放电阈值是在单舱室模型基础上推导出来的, 不能描述动作电位起始位置和记录位置的阈值电压差异。为此, Brette^[40] 采用一个球-棒模型 (Ball-and-Stick model) 推导了胞体与 AIS 的放电阈值公式, 发现当 AIS 处只含有 Na^+ 通道和漏通道且 Na^+ 通道不含失活变量时, 两个位置的阈值电压之间存在如下近似关系:

$$\theta_{soma} = \theta_{axon} - k_a \quad (7)$$

其中, θ_{axon} 和 θ_{soma} 分别是 AIS 和胞体的放电阈值, k_a 是 AIS 处 Na^+ 稳态激活曲线的斜率因子。近期, Goethals 和 Brette^[41] 又采用球-棒模型确定了胞体放电阈值 θ_{soma} 与 AIS 形态和 Na^+ 通道特性之间的关系, 具体如下:

$$\theta_{soma} = \theta_0 - k_a \log x_{1/2} - k_a \log L - k_a \log g_{Na} - r_a I \quad (8)$$

其中, θ_0 是一个依赖于 Na^+ 通道特性的常数, k_a 是 Na^+ 稳态激活曲线的斜率因子, $x_{1/2}$ 是 AIS 的中间位置, L 是 AIS 长度, g_{Na} 是 AIS 处 Na^+ 电导密度, r_a 是单位长度的轴向电阻, I 是在 AIS 位置 x 处流入的非 Na^+ 电流。此外, Goethals 和 Brette^[41] 还将公式 (8) 扩展, 用以描述胞体放电阈值与轴突直径 d 之间的关系, 具体如下:

$$\theta_{soma} = \theta_0 - k_a \log x_{1/2} - k_a \log L - k_a \log g_{Na} + k_a \log d \quad (9)$$

公式 (6) ~ (9) 是 Brette 研究团队在单舱室模型和球-棒模型基础上推导而得的放电阈值参数化形式。由于离子通道和模型结构的复杂性, 他们在建立阈值公式的过程中作了大量的简化与假设。即便如此, Brette 团队的研究显示, 上述阈值公式能够有效预测波动输入下生物物理模型胞体和 AIS 的放电阈值特性^[11, 15, 40-41]。特别是, 这些阈值公式可以用来定性研究 Na^+ 通道激活和失活、其他离子通道电导、放电起始位置、通道噪声、轴突形态和突触输入等因素对胞体放电阈值动态的影响, 进而确定它们与细胞兴奋性之间的关系。

2.4 基于相空间分界线的方法

基于相空间分界线的方法是从数学模型角度、以图形化方式定义神经元的放电阈值。基于非线性模型的理论研究表明, 神经元是一个动力系统, 系统状态由细胞膜电压和离子通道的激活门变量以及失活门变量组成^[5]。作为一个动力系统, 模型不

仅包含了描述神经元自身状态的一系列动力学变量, 还包含了控制这些变量随时间演化规律的微分方程。相空间是以神经元状态变量作为坐标轴而构成的空间, 其中一个变量为膜电压, 而其他变量为离子通道的门控变量。在相空间中, 时间是隐含变量。神经元在任意时刻的膜电压响应都对应相空间内的一个点, 这个点被称为系统的状态点。神经元膜电压随时间的演化导致其状态点在相空间内不断运动, 相应的运行曲线为系统的轨迹, 而轨迹的起始端即为系统的初始状态。在不同刺激和初始状态下, 状态点在相空间内的运行轨迹不同, 但是最终都将收敛到吸引子 (attractor) 上。对于神经元模型来说, 两类常见的吸引子为稳定的平衡点和极限环, 前者对应的稳态通常是神经元的静息态, 而后者对应的稳态通常是周期放电状态。需要指出的是, 这里的相空间坐标是细胞膜电压和离子电流的门控变量, 而 2.1 节所提的相空间坐标是膜电压和膜电压对时间的一阶导数。坐标轴的差异使得两种相空间所描述的动力学特性有着本质区别。

1955 年, FitzHugh^[42] 首次从数学模型角度描述了相平面中阈上和阈下区域的分界线特性, 并将其与动作电位的阈值现象相关联。随后, FitzHugh^[43] 又提出了动作电位起始的准分界线穿越机制, 即放电起始过程是系统的状态变量从分界线的一侧穿越至另一侧。特别是, FitzHugh 指出放电阈值在相空间中并不是一个固定点, 而是一个流形或狭窄区域。这一结论在后续的理论研究中也得到了进一步验证^[38, 44-45]。两种典型的阈值流形是在 I 类和 II 类神经元的二维 (two-dimensional, 2D) 模型中发现的。本课题组前期采用单舱室 Prescott 模型仿真了这两类神经元在相平面内的放电阈值曲线^[38]。I 类神经元通过极限环上鞍点-节点 (saddle-node on invariant circle, SNIC) 分岔产生周期放电, 静息态时它们在相平面上的平衡点包括 1 个鞍点和两个节点, 其中鞍点的稳定流形将相平面分为阈下和阈上两个区域, 即为 I 类神经元的阈值分界线。II 类神经元通过亚临界 Hopf 分岔产生周期放电, 它们的放电阈值分界线是一条特殊的 canard 轨迹, 这条轨迹沿着膜电压零线的不稳定分支从下而上穿过其右侧顶点。与上述 I 类和 II 类神经元不同, 一些产生超临界 Hopf 分岔的神经元在相平面上的放电阈值是一个狭窄区域, 不存在明确的阈值流形^[44]。

常用于提取相空间中放电阈值的一种仿真方法是采用时间间隔很短的电流脉冲刺激神经元模型, 用以产生瞬时膜电压变化, 然后根据移除刺激后相空间内的膜电压轨迹判定神经元是否放电, 进而确定临界放电阈值^[44]。这种方法的本质是改变神经元在相空间内的初始位置, 而其依据是刺激移除后位于阈上和阈下区域的膜电压轨迹是按照不同的路径收敛至阈下平衡点。具体来说, 位于阈下区域的膜电压轨迹将沿着一条阈下的路径直接收敛至稳定平衡点, 不会运行至阈上区域, 对应神经元的阈下响应; 但是, 位于阈上区域的膜电压轨迹将作一个大幅度的去极化和复极化迂回, 然后再收敛至阈下平衡态, 于是神经元产生一个动作电位。值得注意的是, 这种方法所得的阈值与采用慢变刺激所得的阈值不同。

一些研究还采用相空间分界线与阈值公式相结合的方法刻画神经元模型的放电阈值。Tonnelier^[44] 总结分析了 6 种 2D 神经元模型的阈值流形, 包括 Abbott-Kepler 简化模型、Krnisky-Kokoz 简化模型、FitzHugh-Nagumo 模型、Morris-Lecar 模型、自适应二次型积分放电模型和自适应指数型积分放电模型, 并提出了一个描述放电阈值流形特性的公式, 具体如下:

$$g(\theta) = \sum_{i=1}^n \alpha_i u_i(t) \quad (10)$$

其中 θ 是阈值电压, g 为描述阈值时变特性的函数, $0 < u_i < 1$ 是离子通道的激活或失活变量。常数 α_i 是决定变量 u_i 对阈值影响的权重系数, $\alpha_i < 0$ 表示 $\alpha_i u_i$ 提高神经元兴奋性, 而 $\alpha_i > 0$ 表示 $\alpha_i u_i$ 降低神经元兴奋性。Wang 等^[45] 确定了 FitzHugh-Nagumo 模型、分段线性模型和单舱室 HH 模型在相空间内的分界线公式, 并详细刻画了这些模型的准分界线穿越机制和放电阈值特性。

基于相空间分界线的方法常用于研究低维单舱室神经元模型的放电阈值。特别是 2D 模型, 因为这类模型只包含两个动力学变量, 所以它们的相空间是一个平面, 十分便于分析和观察膜电压轨迹和阈值流形。但是, 实际神经元的细胞膜却具有多种离子通道和复杂形态, 这些特性均会直接或间接地参与动作电位的起始过程, 进而影响放电阈值。能够有效描述上述离子通道、空间形态和膜电压之间关系的模型应该是高维度、多参数、非线性和强耦合的多舱室模型。在面对这样复杂模型时, 基于相空间分界线的方法存在很多局限。

3 放电阈值的动态特性

3.1 放电阈值的可变性

神经元的放电阈值不是一个固定值,而是具有高度可变性。这种可变性又被称为阈值动态(threshold dynamics),它在神经系统的许多区域内都可以发现,如海马^[46-51]、视觉皮层^[52-57]、躯体感觉皮层^[58-63]、前额叶皮层^[64-69]、新纹状体^[70-75]、小脑^[76-79]、基底核^[80-83]、丘脑^[84]和背根神经节^[85-86]等。表1列举了这些区域内一些常见神经元的两个放电阈值,用以说明阈值电压在细胞内和细胞间的可变性。值得注意的是,前期报道神经元放电阈值的电生理实验研究有很多,而表1只总结了其中的一个较高值和一个较低值。此外,表1中所列举的放电阈值数据是基于胞体测量所得,而非轴突。这些数据显示,在神经系统的不同区域内同类神经元的放电阈值不同。例如,L2/3锥体神经

元在视觉皮层^[54-55]、躯体感觉皮层^[58-59]和前额叶皮层^[64-65]这3个区域内的放电阈值存在很大差异,而多棘神经元在新纹状体^[74-75]和基底核^[84]这两个区域内的放电阈值同样也存在很大差异。不仅如此,在神经系统同一区域内,同一类神经元的放电阈值也不是固定不变,而是在一个范围内动态变化。例如,海马CA1区锥体神经元的放电阈值在文献[46]和[47]中的差异高达45.33 mV左右,脊髓背根神经节细胞的放电阈值在文献[85]和[86]中的差异高达31.9 mV左右。此外,神经元放电阈值的变化范围也不是固定不变的。例如,海马CA3锥体神经元的放电阈值在文献[50]中的标准差仅为0.3 mV,而在文献[51]中的标准差为3.6 mV,后者是前者的12倍;新纹状体内胆碱能神经元的放电阈值在文献[72]中的标准差仅为5.1 mV,而在文献[73]中的标准差却高达13.62 mV。

Table 1 Spike threshold of the neurons in different areas of the nervous system

表1 神经系统不同区域内的神经元放电阈值

区域	神经元类型	放电阈值/mV	
海马	CA1锥体神经元	-63.5±3.8 (5) ^[46]	-18.17±1.97 (29) ^[47]
	CA1中间神经元	-54.4±1.9 (7) ^[48]	-32.0±4.0 (15) ^[49]
	CA3锥体神经元	-58.1±0.3 (95) ^[50]	-39.0±3.6 (7) ^[51]
视觉皮层	L2/3中间神经元	-49.6±1.0 (20) ^[52]	-25.8±2.4 (11) ^[53]
	L2/3锥体神经元	-43.0±2.0 (14) ^[54]	-37.7±1.3 (22) ^[55]
	L5锥体神经元	-52.5±0.6 (18) ^[56]	-39.5±0.94 (5) ^[57]
躯体感觉皮层	L2/3锥体神经元	-52.0±1.0 (23) ^[58]	-27.59±0.86 (17) ^[59]
	L4中间神经元	-44.7±1.1 (121) ^[60]	-34.4±7.6 (23) ^[61]
	L5锥体神经元	-54.7±1.8 (17) ^[62]	-32.3±5.6 (22) ^[63]
前额叶皮层	L2/3锥体神经元	-49.0±1.0 (8) ^[64]	-35.8±1.3 (20) ^[65]
	L5锥体神经元	-52.3±2.6 (6) ^[66]	-20.19±0.67 (20) ^[67]
	中间神经元	-51.47±1.32 (13) ^[68]	-33.7±1.34 (68) ^[69]
新纹状体	GABA能神经元	-55.9±2.5 (9) ^[70]	-30.2±1.0 (45) ^[71]
	胆碱能神经元	-54.5±5.1 (12) ^[72]	-40.9±13.62 (7) ^[73]
	多棘神经元	-58.0±1.0 (30) ^[74]	-27.0±0.6 (92) ^[75]
小脑	浦肯野细胞	-54.68±1.34 (14) ^[76]	-28.5±1.3 (15) ^[77]
	颗粒细胞	-49.6±4.9 (7) ^[78]	-27.1±1.4 (18) ^[79]
丘脑	网状核神经元	-57.8±1.2 (30) ^[80]	-35.1±1.0 (27) ^[81]
	丘脑级联神经元	-57.3±1.8 (11) ^[82]	-35.9±0.6 (60) ^[83]
基底核	多棘神经元	-42.7±9.7 (21) ^[84]	-34.5±6.3 (31) ^[84]
脊髓	背根神经节细胞	-44.8±4.6 (10) ^[85]	-12.9±3.4 (23) ^[86]

放电阈值以“均值±标准差”表示,括号中的数字表示用以计算阈值电压的神经细胞数目。

3.2 阈值动态的状态依赖性

放电阈值的可变性并不是完全随机的,而是具有一定的规律性。放电阈值的动态变化受放电历史

特性控制,特别是放电前的阈下膜电压状态。放电阈值对膜电压状态的这种依赖性又被称为对膜电压的适应性^[11, 15, 87],或放电阈值适应性。下面将从

3个方面对动态阈值的状态依赖性进行梳理和介绍。

a. 放电阈值的动态变化与动作电位产生前的阈下膜电压水平有关。Azouz 和 Gray^[14] 研究发现, 猫视觉皮层神经元的放电阈值与放电前阈下膜电压的平均值成正比。Hu 等^[27] 发现, 大鼠前额叶皮层锥体神经元的放电阈值与放电前膜电压的稳态值成正比。Fontaine 等^[11] 在仓鸮下丘外侧核细胞中也发现了类似的正比关系。Platkiewicz 和 Brette^[15] 在提出阈值公式的同时, 也提出了一个描述放电阈值 θ 随时间演化的动态方程, 具体如下:

$$\tau_{\theta}(V) \frac{d\theta}{dt} = \theta_{\infty}(V) - \theta \quad (11)$$

其中, 时间常数 $\tau_{\theta}(V)$ 和稳态阈值 $\theta_{\infty}(V)$ 皆为膜电压 V 的函数。公式 (11) 又被称为适应性阈值模型 (adaptive threshold model), 它定量描述了放电阈值与细胞膜电压之间的关系。结合公式 (11) 和漏积分放电模型, Platkiewicz 和 Brette^[87] 发现, 神经元的平均放电阈值随着平均膜电压增加而增加。这些前期研究表明, 阈下膜电压的去极化能够增加动作电位阈值和降低细胞兴奋性, 而阈下膜电压的超极化会降低动作电位阈值和增加细胞兴奋性。

b. 放电阈值的动态变化与动作电位产生前的第一个放电峰峰间期 (interspike interval, ISI) 有关。Henze 和 Buzsáki^[35] 发现, 大鼠海马 CA1 区锥体细胞的放电阈值与放电前 ISI 成反比关系。Badel 等^[88] 发现, 小鼠 L5 锥体神经元的放电阈值与放电前 ISI 也成反比关系。Lubejko 等^[89] 在鸡胚听觉脑干的耳蜗神经核中也发现了类似的反比关系。但是, Muñoz 和 Fuentealba^[10] 发现猫丘脑网状核细胞的放电阈值随着放电前 ISI 非单调变化。当放电前 ISI 小于 15 ms 时, 放电阈值与其成正比; 当放电前 ISI 在 15~300 ms 时, 放电阈值与其成反比; 当放电前 ISI 大于 300 ms 时, 放电阈值基本上与其无关。值得指出的是, 上述 3 篇文献均发现, 在高频放电情况下前一个动作电位的发生通过增加后一个动作电位的阈值电压进而降低细胞兴奋性。与上述研究不同, Fontaine 等^[11] 发现仓鸮下丘外侧核细胞的放电阈值与放电前一个 ISI 不存在明显的相关性。

c. 放电阈值还严重依赖于动作电位产生前的阈下去极化速率 dV/dt 。许多电生理实验发现, 放电阈值随着阈下 dV/dt 的增加而降低, 二者之间存在一个明显的反比关系。这一现象在许多神经元中都

可以发现, 例如猫视觉皮层细胞^[13-14]、猫丘脑网状核细胞^[10]、大鼠海马 CA1 区锥体细胞^[35]、鸡胚听觉脑干耳蜗神经核细胞^[89]、大鼠 L2/3 锥体细胞^[12, 90]、大鼠体觉皮层细胞^[32]、大鼠新纹状体多棘神经细胞^[91]、海龟脊髓运动神经元^[22] 以及仓鸮下丘外侧核细胞^[11] 等。本课题组前期电生理实验研究发现, 针刺作用下大鼠脊髓背角广动力范围神经元产生动作电位的阈值电压随阈下最大 dV/dt 增加而减小, 二者之间关系可用一个斜率为负的直线进行有效拟合^[92], 这与上述电生理实验结果一致。放电阈值与阈下 dV/dt 之间的反比关系表明, 当阈下膜电压以较快速率去极化时, 动作电位的阈值电压较低, 对应的细胞兴奋性较高; 反之, 当阈下膜电压以较慢速率去极化时, 动作电位的阈值电压较高, 对应的细胞兴奋性较低。

4 放电阈值动态的产生根源

放电阈值动态的产生与很多因素有关, 包括 Na^+ 通道失活、 K^+ 通道激活、动作电位记录位置和起始位置之间的差异、离子通道噪声、突触电导波动和细胞几何形态等。

4.1 Na^+ 通道失活

Na^+ 内流导致膜电压去极化, 故而动作电位起始过程与细胞膜上压控 Na^+ 通道的激活和失活密切相关。虽然 Na^+ 通道激活直接决定放电阈值, 但是 Na^+ 通道失活也是调控放电阈值动态的一个主要生物物理因素。这一结论已经在多种神经元中得到证实, 例如猫视觉皮层锥体细胞^[13-14]、大鼠体觉皮层细胞^[32]、大鼠前额叶皮层 L5 锥体细胞^[27]、大鼠海马锥体细胞^[35, 93]、仓鸮下丘外侧核细胞^[11] 和鸟类巨细胞核听觉级联神经元^[94] 等。Wester 和 Contreras^[37] 采用多舱室模型详细刻画了 Na^+ 失活动力学对 AIS 和胞体放电阈值动态的影响, 发现当 Na^+ 通道在超极化电压处慢速失活时, Na^+ 失活自身便足以使 AIS 和胞体产生与阈下 dV/dt 成反比关系的放电阈值。Platkiewicz 和 Brette^[15] 发现, 当单舱室 HH 模型中 Na^+ 失活变量 h 的时间常数和稳态值为 $\tau_h(V)$ 和 $h_{\infty}(V)$ 时, 公式 (11) 所示阈值动态方程的稳态阈值为 $\theta_{\infty}(V) = V_T - k_a \log h_{\infty}(V)$, 时间常数为 $\tau_{\theta}(V) = \tau_h(V)$, 其中 V_T 定义见 2.3。基于该阈值方程, Platkiewicz 和 Brette^[15, 87] 指出, 降低 Na^+ 半失活电压导致静息状态下部分 Na^+ 通道失活, 进而增强 Na^+ 失活对阈值动态的调节作用。

事实上, Na^+ 通道的激活动态通常快于失活动

态, 所以超过放电阈值的膜电压去极化优先导致 Na^+ 通道激活, 进而产生动作电位的快速上升相。但是, 膜电压去极化也诱发 Na^+ 失活, 所以 Na^+ 通道激活与失活动力学速率之间的不匹配使得放电起始过程对阈下去极化速率 dV/dt 十分敏感^[13-14]。具体来说, 当阈下 dV/dt 较小时, Na^+ 通道失活可以在阈下区域与激活同时进行, 这有效降低了可利用 Na^+ 通道数目, 进而增加放电阈值; 相反, 当阈下 dV/dt 较大时, Na^+ 通道可以在短时间内快速激活, 但是却没有足够时间实现失活, 这有效增加了可利用 Na^+ 通道数, 进而减小放电阈值。因此, 放电阈值随着阈下 dV/dt 增加而降低, 二者之间呈现反比关系。

4.2 K^+ 通道激活

细胞膜上存在多种压控 K^+ 通道, 它们在放电起始过程中也起着关键作用。一种由 Kv1 通道产生的 K^+ 电流 (又称 D 电流) 能够显著调节放电阈值动态。它是一种在阈下电压处激活的 K^+ 电流, 具有快速的激活动力学和慢速的失活动力学^[29, 95]。电生理实验发现, 采用 α 树眼镜蛇毒素阻断这种低阈值激活的 K^+ 电流能明显降低 L5 锥体神经元^[29]、L2/3 锥体神经元^[96]、斜方体内侧核神经元^[97] 和皮层 GABA 能中间神经元^[23] 的放电阈值, 进而导致其出现显著的负向偏移。特别是, Higgs 和 Spain^[12] 发现, 阻断运动皮层 L2/3 锥体神经元的 Kv1 通道可以显著削弱放电阈值与阈下 dV/dt 之间的反比关系。这些电生理实验表明, K^+ 通道激活是调控放电阈值动态的一个主要生物物理因素。

除了电生理实验外, 还有一些基于生物物理模型的理论研究也关注了 K^+ 激活特性与放电阈值之间的关系。Wester 和 Contreras^[37] 采用三舱室模型发现, 降低延迟整流 K^+ 通道半激活电压并使其在放电起始前激活, 可以在 AIS 和胞体处产生与阈下 dV/dt 成反比的放电阈值。本课题组前期基于单舱室模型和两舱室模型的仿真研究也得到了类似的结论^[38-39, 98-99]。特别是, 本课题组发现, II 类神经元的延迟整流 K^+ 电流可以在阈下电压处激活, 导致动作电位产生前出现一个流向胞外且对 dV/dt 变化敏感的高强度净电流, 它有效阻止了 Na^+ 电流在低电压处激活, 所以 II 类神经元的胞体产生电压值较高且与阈下 dV/dt 成反比的放电阈值^[38, 98]; 相反, I 类神经元中 K^+ 电流在阈值电压附近尚未激活, 故其对 Na^+ 电流的阻碍作用十分微弱且对 dV/dt 变化不敏感, 于是 Na^+ 电流可以在较低膜电压处激活,

所以 I 类神经元的胞体产生电压值较低且对阈下 dV/dt 变化不敏感的放电阈值^[38, 98]。本课题组还采用单舱室模型发现, 激活慢速适应性电流 (包括电压敏感 K^+ 电流、 Ca^{2+} 敏感 K^+ 电流、 Na^+ 敏感 K^+ 电流) 通过提高阈下净电流的流向胞外水平增加对 Na^+ 电流的阻碍作用, 进而有效降低阈下 dV/dt 和增加放电阈值^[99]。因此, 神经元在放电频率适应过程中产生与阈下 dV/dt 成反比的动态阈值。此外, Platkiewicz 和 Brette^[15] 发现, 当忽略单舱室 HH 模型的 Na^+ 失活特性且模型中 K^+ 激活变量 n 的时间常数和稳态值为 $\tau_n(V)$ 和 $n_\infty(V)$ 时, 公式 (11) 所示阈值动态方程的稳态阈值为 $\theta_\infty(V) = V_T + k_a \log \left[1 + \frac{g_K n_\infty^4(V)}{g_L} \right]$, 时间常数为 $\tau_\theta(V) = \tau_n(V)$ 。可见, 与 Na^+ 失活类似, K^+ 激活动力学也可以自适应方式调控阈值电压动态。这些前期模型研究有效整合了电生理实验数据, 并将其转化为可理解的规律性认识。

4.3 动作电位记录位置和起始位置之间差异

前面已经提到, 电生理实验中动作电位的记录位置通常在胞体或近端树突, 但是它们的实际触发位置却在远处的 AIS, 这种位置差异被认为与阈值可变性有关。Naundorf 等^[26] 最初发现单舱室和两舱室皮层神经元模型产生的非传导动作电位不能同时具有快速的膜电压上升率和高度的阈值可变性, 据此他们指出 Na^+ 通道激活和失活之间的协同性是导致动作电位上述特性的一个潜在因素。在此基础上, McCormick 等^[6] 结合电生理实验和多舱室模型发现, 皮层锥体神经元胞体处的放电阈值可变性高于 AIS。他们指出, 动作电位的实际记录位置是胞体, 而其真正触发位置是 AIS, 这两个位置处的膜电压变化差异导致了它们阈值可变性的差异。在放电阈值附近, AIS 的膜电压可以被平滑地去极化, 但是胞体的膜电压却快速地偏离阈下电位进而产生一个明显的扭结 (kink), 这种快速放电起始动态的产生与轴突动作电位反传有关。具体来说, AIS 放电的反向传播产生了一个从 AIS 流向胞体的高强度尖峰电流。这种高强度横向电流会与胞体离子电流重叠, 进而导致胞体膜电压在放电起始处产生一个快速变化, 而膜电压的这种扭结造成了胞体阈值可变性高于 AIS。随后, Yu 等^[7] 指出放电阈值对阈下去极化速率 dV/dt 和近期放电历史的依赖性只能解释大约 40%~60% 的胞体阈值可变性。结合电生理实验和理论模型仿真, 他们发现轴突动作

电位反传除了使胞体膜电压在放电起始处产生扭结外, 还会导致实验测量的胞体阈值具有很大的离散性, 而这种离散性是引起胞体阈值具有较高可变性的一个主要原因。Yu 等^[7]还指出, AIS 处的独特电生理特性和突触特性是导致 AIS 和胞体/树突之间膜电压差异的根源, 这些特性在决定皮层神经元放电时刻和阈值可变性方面具有重要作用。上述结果也暗示了, AIS 处的离子通道、突触输入和递质受体均是决定皮层信息处理特征的关键因素。此外, Yu 等^[7]认为, 由轴突放电反传导致的阈值离散性是胞体的一种虚假阈值。Kole 和 Stuart^[100]的电生理实验研究证实这一结论, 他们通过隔离胞体和 AIS 放电发现胞体的实际阈值电压比 AIS 阈值高 20 mV 左右。这些研究表明, 只有在动作电位触发点处测量的放电阈值才准确, 而胞体阈值本身对神经元放电输出几乎没有影响。近期, Platkiewicz 和 Brette^[87]采用他们提出的阈值公式计算了胞体的放电阈值, 结果显示动作电位在胞体和 AIS 之间的传输延迟 (小于 1 ms) 是增加胞体放电阈值可变性的主要原因。特别是, 他们结合阈值公式和多舱室模型仿真发现动作电位反传的净效应是诱发胞体阈值和阈下 dV/dt 之间的正比关系。由于这与前期实验观测到的反比关系相反, 所以 Platkiewicz 和 Brette^[87]提出动作电位记录位置和触发位置之间的差异不能用来解释胞体放电阈值随阈下 dV/dt 的反比变化。

4.4 离子通道噪声

离子通道的激活门和失活门均是以一定概率打开或关闭。这种概率控制方式导致离子通道具有随机动态, 而后者是细胞膜上通道噪声的产生根源^[101]。早期研究一致显示, Na^+ 离子通道的随机特性是导致放电阈值可变性的一个重要因素^[101-103]。近期, Platkiewicz 和 Brette^[87]在公式 (11) 所示的阈值动态方程中引入 Ornstein-Uhlenbeck 噪声, 用以描述由通道噪声导致的胞体阈值随机分布特性。通过将所得阈值动态方程与漏积分放电模型相结合, 他们系统刻画了通道噪声对胞体阈值和阈下 dV/dt 之间关系的影响。结果显示, 当阈下 dV/dt 较慢时, 放电阈值低于设定阈值的平均值; 但是随着阈下 dV/dt 逐渐变快, 放电阈值不断增大, 最终仿真所得的稳态阈值分布与设定阈值分布相同。这表明虽然通道噪声能够导致阈值可变性, 但是其净效应也是诱发放电阈值和阈下 dV/dt 之间的正比关系。由于这种净效应与前期实验观测

到的反比关系相反, 所以通道噪声也不能用来解释放电阈值随阈下 dV/dt 的反比变化。此外, Fontaine 等^[11]发现, 在下丘外侧核细胞中, 89% 的放电阈值可变性可用确定性阈值公式解释。这进一步说明了实验观测的阈值变化绝大部分是由确定过程导致, 即上面介绍的 Na^+ 通道失活、 Kv1 通道激活以及轴突放电反传。

4.5 突触电导波动

突触输入直接影响神经元的膜电压响应, 而放电阈值对阈下膜电压状态敏感, 所以突触电导波动也被认为是导致放电阈值可变性的一个根源。Platkiewicz 和 Brette^[15]提出的阈值公式 (6) 表明, 突触总电导以对数方式调控放电阈值。特别是, 突触总电导在放电时刻附近的动态波动可以直接导致放电阈值可变性。在低突触电导时, Piwkowska 等^[104]指出动作电位的发放主要由兴奋性电导增加导致。这种情况下, Platkiewicz 和 Brette^[87]发现, 阈下去极化速率 dV/dt 和胞体放电阈值均随兴奋性电导增加而增加, 所以放电阈值与阈下 dV/dt 成正比关系, 而这与前期电生理实验结果相反。同时, 由于此时突触总电导很低, 所以由其波动导致的胞体阈值变化也十分微弱。在高突触电导时, Piwkowska 等^[104]指出动作电位的发放主要由抑制性电导降低导致。这种情况下, Platkiewicz 和 Brette^[87]发现阈下去极化速率 dV/dt 随抑制性电导减小而增加, 而胞体放电阈值却随抑制性电导减小而减小, 所以放电阈值与阈下 dV/dt 成反比关系, 这与前期电生理实验结果一致。但是, 此时细胞膜电压却随抑制性电导增加而降低, 故放电阈值与放电起始前膜电压成反比关系, 而这与前期电生理实验结果相矛盾。因此, 突触电导波动不能同时解释胞体放电阈值对阈下 dV/dt 的反比依赖性和对阈下膜电压的正比依赖性。此外, Brette^[40]还发现放电起始过程在神经元内被舱室化, 这种隔离形式极大地削弱了胞体处突触电导对 AIS 处放电阈值可变性的影响。

4.6 细胞几何形态

神经元具有复杂的空间形态, 它们在决定细胞兴奋性和放电起始过程方面起着关键作用。本课题组前期采用一个具有被动树突的两舱室神经元模型发现, 细胞几何形态可以明显影响胞体放电阈值及其对阈下 dV/dt 的依赖性^[39]。减小胞体所占面积比例对胞体舱室内 Na^+ 和 K^+ 电流的阈下激活特性没有影响, 但是却可以增加两个舱室之间的内部电流强

度。由于内部电流是一个由胞体流向树突的电流，所以增加其强度可以导致胞体在低于阈值电压处产生一个很强的流向胞外的净电流。这种高强度的超极化电流会在 Na^+ 通道充分激活前将细胞膜电压驱使至一个较高值，于是两舱室神经元的胞体产生一个较高的放电阈值。当模型产生Hopf分岔时，增加胞体面积比例导致放电阈值与阈下 dV/dt 之间的反比关系增强，但是不会改变放电阈值对阈下 dV/dt 敏感的结论。当模型产生SNIC分岔时，在较大胞体面积比例(≥ 0.2)下放电阈值总是对阈下 dV/dt 变化不敏感，而在较小胞体面积比例(≤ 0.1)下放电阈值与阈下 dV/dt 成反比关系。本课题组还指出，改变胞体面积比例产生的上述不同影响是由两种分岔下延迟整流 K^+ 电流的不同激活特性导致。近期，Goethals和Brette^[41]提出的阈值公式(9)表明，AIS的几何形态可以以对数方式影响胞体放电阈值。具体来说，增加AIS长度和中间位置降低胞体阈值电压，而增加轴突直径增加胞体阈值电压。这些前期理论模型研究结果一致表明，细胞形态是调控胞体放电阈值可变性的一个重要因素。

5 放电阈值动态对神经元编码的重要性

胞体放电阈值动态能够灵活塑造神经元对阈上刺激的放电时刻，进而增强其时间编码能力。例如，Higgs和Spain^[12]发现，皮层锥体神经元中低阈值 Kv1 通道电导通过控制放电阈值对阈下 dV/dt 的动态依赖性，进而影响细胞的精确放电时刻；Kuba和Ohmori^[94]发现，阈值动态能够调控巨细胞核对听觉信息的精确时间编码；Cardin等^[105]发现，放电阈值对阈下 dV/dt 的动态依赖性通过控制视觉皮层细胞在同步突触输入下的放电时刻，进而增加其放电准确性；Henze和Buzsáki^[35]指出，突触输入特性和细胞固有电导通过调节海马锥体神经元的放电阈值，进而影响动作电位的精确产生时刻；Cudmore等^[28]指出，低阈值 Kv1 通道电流通过调控海马CA3区锥体细胞的放电阈值可变性，进而影响放电时刻准确性和网络同步性。

胞体放电阈值动态有利于增强神经元对输入信息的特征选择能力。例如，Wilent和Contreras^[32]发现，体觉皮层神经元的放电阈值可变性能够有效促进放电输出对特定感觉输入的方向选择性；Escabí等^[106]发现，下丘神经元对声音特征的选择性与它们和突触后细胞的信息交流之间存在一种折中关系，而由突触输入导致的放电阈值可变性能够

解释二者之间的折中关系；Azouz和Gray^[13]发现，放电阈值对膜电压变化的动态依赖性增强了同步突触输入下视觉皮层神经元的暂态去极化响应，进而塑造皮层细胞的特征选择性；Priebe和Ferster^[107]提出，放电阈值能够增强视觉皮层细胞的方向选择性、听觉皮层细胞的频率选择性以及躯体感觉皮层的触须选择性；Mensi等^[24]发现，新皮层L5锥体神经元的放电阈值动态可以自适应方式调节胞体积分的有效时间尺度，进而增强细胞对输入信号快速波动的选择性；Huang等^[108]发现，适应性放电阈值能够降低胞内信号转换时的信息损失以及增强神经元对高相关输入的选择性，进而保证神经元编码的鲁棒性和时序准确性。

胞体放电阈值动态有助于促进突触输入下神经元的增益调制(gain modulation)和同时侦测(coincidence detection)能力。例如，Azouz和Gray^[13]发现，视觉皮层锥体细胞的动态放电阈值能够增强细胞对同步突触输入的敏感性和降低细胞对时序不相关输入的敏感性，进而有助于神经元对输入信息的同时侦测；随后，Azouz和Gray^[14]又进一步发现，动态放电阈值能够以自适应方式调节视觉皮层细胞对感觉输入的响应增益，这种动态的增益调控进一步增加了细胞的特征选择性；Cardin等^[105]发现，放电阈值动态对同步输入下放电时刻准确性的调控是增强皮层神经元同时侦测能力的一个细胞机制；Farries等^[33]发现，动态放电阈值能够增加丘脑底核神经元对皮层输入的同时侦测能力；Platkiewicz和Brette^[87]发现， Na^+ 通道失活对放电阈值动态的调控效应增强了神经元对同步放电的敏感性，进而赋予细胞一种高能效的增益调制方式。

此外，本课题组前期的理论研究表明，胞体放电阈值动态与放电起始机制之间存在一种基本的生物物理联系^[38-39, 98, 109]。当胞体阈值对阈下 dV/dt 变化不敏感时， K^+ 电流不能在阈下电位激活，这极大降低了放电起始前稳态净电流的流向胞外水平。这种情况下，流向胞内的 Na^+ 电流在阈值电压附近能够平衡所有流向胞外的离子电流。因此， Na^+ 电流能够驱使膜电压以缓慢速度穿过放电阈值，此时神经元产生一条非单调的稳态净电流-电压曲线，对应SNIC分岔。当胞体阈值与阈下 dV/dt 成反比关系时， K^+ 电流可以在阈下电位激活，它驱使稳态净电流在放电起始前达到一个很高的流向胞外水平。这种情况下， Na^+ 电流需要以快于 K^+ 电流的速

度激活才能平衡流向胞外的离子电流进而产生动作电位。因此, Na^+ 电流不能驱使膜电压以缓慢速度穿过放电阈值, 此时神经元产生一条单调的稳态净电流-电压曲线, 对应 Hopf 分岔。基于这些结果, 本课题组提出, 放电阈值动态可以被概念化为细胞膜净电流在放电起始处的去极化水平。特别指出, 本课题组进一步阐明神经元固有特性 (如 K^+ 通道半激活电压、胞体和树突几何形态以及二者之间的轴向电导) 对胞体放电阈值动态的影响可以通过分析它们对放电起始处净电流强度的影响来解释^[38-39, 98, 109]。虽然本课题组没有直接刻画放电阈值动态与神经编码之间的关系, 但是前期研究已经证明了产生 Hopf 分岔和 SNIC 分岔的神经元具有不同的编码特性^[5, 110-112]。因此, 本课题组上述理论结果也间接表明了胞体放电阈值动态对于理解神经元编码特性的重要意义。

6 总结与展望

放电阈值通过控制动作电位的发放决定时空输入下神经元输出的精确时序。放电阈值具有高度可变性, 这种动态特性对于理解神经元输入-输出关系和时空编码机制具有重要意义。多年来的相关研究主要从不同细胞的阈值电压、放电阈值的动态规律、阈值动态的产生根源和阈值动态与神经编码之间关系等方面展开, 而采用的技术手段主要为电生理实验、神经计算模型或二者相结合方法。其中, 大部分研究关注的是胞体的放电阈值, 但也有一些研究探讨胞体和 AIS 阈值之间的差异与联系。由于真实细胞或生物物理模型的动作电位阈值并不是已知值, 所以相关研究还针对在体实验、离体实验和神经元模型提出了多种量化阈值电压的方法。研究结果一致表明, 放电阈值动态不仅依赖于刺激输入, 更受神经元的近期放电历史控制, 呈现状态依赖性。同时, 放电阈值在胞体和 AIS 两个位置呈现非均匀分布, 这种位置依赖性的产生与轴突动作电位的反向传播密切相关。特别是, 放电阈值对阈下膜电压变化的依存性在很大程度上是一个由离子通道动态、细胞几何形态、突触电导和轴突放电反传等因素控制的确定性过程, 几乎不受噪声影响。从这个角度看, 放电阈值动态也是可兴奋细胞的一个固有特性。作为一个固有特性, 胞体阈值的可变性与放电起始动态之间存在基本的生物物理联系, 而它对神经元输入-输出转化的影响也是多方面的, 包括增强时间编码、特征选择、增益调控和同时侦

测等能力。这些关于神经元离子电流特性、空间几何形态、放电阈值动态和输入-输出转化之间关系的认识有助于从机制上解释神经元及神经回路的信息编码过程。

目前关于放电阈值动态的研究已经取得了重要进展, 为理解神经元兴奋性、动作电位起始过程以及输入-输出转化提供了重要见解。但是, 由于神经元形态、离子电流和突触输入的复杂多样性以及这些因素对放电阈值动态的影响尚不明晰等原因, 仍然存在一些问题与机制有待于进一步研究。

a. 前期研究中的放电阈值大多数是基于胞体测量所得, 但这个位置处的阈值电压对于理解神经元放电输出的贡献不大, 而值得探讨的应该是动作电位真正触发点处的放电阈值。目前, 大部分神经元的 AIS 阈值特性还尚未得到充分刻画。因此, 亟需结合电生理实验、神经记录技术和神经计算模型确定不同类型神经元中 AIS 的放电阈值, 并识别相应阈值对阈下膜电压变化和近期放电历史的依赖性。

b. 虽然前期研究发现放电阈值动态对神经元编码有着多重影响, 但是大部分研究采用的是胞体测量, 而非轴突。同时, 它们只得到了胞体阈值可变性和神经元编码之间的相关性, 而非因果性。本课题组前期通过模型仿真发现, 胞体阈值动态与放电起始机制之间存在一种基本的生物物理联系^[38-39, 98]。未来需要在此基础上进一步明确 AIS 处阈值动态和神经元输入-输出转化之间的因果关系, 进而揭示其对神经元编码的影响。

c. 前期研究表明, AIS 的固有特性是影响胞体阈值和神经兴奋性的关键因素^[7, 40-41, 113], 包括被动特性 (直径、长度和轴向电导等)、离子通道 (快速 Na^+ 、持续 Na^+ 、延迟整流 K^+ 和慢速失活 K^+ 等) 和突触特性。但是, 相关结果在细胞间具有高度可变性, 导致目前尚未得到可解释的规律性认识。未来需要结合神经计算模型、电生理数据和功能结构数据详细刻画 AIS 的上述固有特性与 AIS 和胞体阈值动态之间的内在联系。

d. 作为调控放电阈值的两个主要生理机制, Na^+ 失活和 K^+ 激活对放电阈值动态的影响大都是单独刻画。但是, 实际放电过程中二者在很大程度上是同时发生, 因此它们之间的交互作用对放电阈值动态的影响亟需深入研究。此外, Na^+ 通道失活可以同时具有快慢两种动力学特性, 明确 Na^+ 快失活和慢失活之间的协同交互对放电阈值动态的影响也是十分必要的。

e. 胞体细胞膜上的 Ca^{2+} 通道通常包括 T 型、L 型和 N 型等, 而 K^{+} 通道也包括 A 型、 Ca^{2+} 控制 AHP 型、电压控制 M 型、 Na^{+} 激活型和慢速非失活型等^[114-115]。这些电流可以在多个时间尺度上调节动作电位发放。此外, 细胞膜上的超极化激活阳离子电流在阈下电位处较为活跃, 它的激活会进一步影响 Ca^{2+} 和 K^{+} 电流动态。所以, 探索这些离子电流对胞体阈值动态的影响对于深入理解前期相关研究结果十分必要。

f. 经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, tES)^[116-117] 是一种采用低强度电流以无创方式刺激大脑神经组织的技术, 已被广泛用于研究大脑结构、生理和功能之间的关系以及治疗多种神经精神疾病, 但是其作用的神经机制尚不完全清楚。研究发现, tES 在神经细胞周围产生的低强度电场通过诱发阈下极化响应进而调节神经元放电时刻^[116, 118]。因此, 探索低强度电场对放电阈值动态的影响对于理解其对放电时刻的调节机制十分关键, 也有助于从细胞层次理解 tES 作用的神经机理。

参 考 文 献

- [1] McIntosh A R. Contexts and catalysts: a resolution of the localization and integration of function in the brain. *Neuroinformatics*, 2004, **2**(2): 175-182
- [2] Shine J M, Müller E J, Munn B, *et al.* Computational models link cellular mechanisms of neuromodulation to large-scale neural dynamics. *Nat Neurosci*, 2021, **24**(6): 765-776
- [3] Hoel E P, Albantakis L, Tononi G. Quantifying causal emergence shows that macro can beat micro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(49): 19790-19795
- [4] Breakspear M. Dynamic models of large-scale brain activity. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(3): 340-352
- [5] Izhikevich E M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. Cambridge: The MIT Press, 2005: 26-36
- [6] McCormick D A, Shu Y, Yu Y. Neurophysiology: Hodgkin and Huxley model—still standing?. *Nature*, 2007, **445**(7123): 1060-1063
- [7] Yu Y, Shu Y, McCormick D A. Cortical action potential backpropagation explains spike threshold variability and rapid-onset kinetics. *J Neurosci*, 2008, **28**(29): 7260-7272
- [8] Stuart G, Spruston N, Sakmann B, *et al.* Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. *Trends Neurosci*, 1997, **20**(3): 125-131
- [9] Palmer L M, Stuart G J. Site of action potential initiation in layer 5 pyramidal neurons. *J Neurosci*, 2006, **26**(6): 1854-1863
- [10] Muñoz F, Fuentealba P. Dynamics of action potential initiation in the GABAergic thalamic reticular nucleus *in vivo*. *PLoS One*, 2012, **7**(1): e30154
- [11] Fontaine B, Peña J L, Brette R. Spike-threshold adaptation predicted by membrane potential dynamics *in vivo*. *PLoS Comput Biol*, 2014, **10**(4): e1003560
- [12] Higgs M H, Spain W J. Kv1 channels control spike threshold dynamics and spike timing in cortical pyramidal neurones. *J Physiol*, 2011, **589**(21): 5125-5142
- [13] Azouz R, Gray C M. Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(14): 8110-8115
- [14] Azouz R, Gray C M. Adaptive coincidence detection and dynamic gain control in visual cortical neurons *in vivo*. *Neuron*, 2003, **37**(3): 513-523
- [15] Platkiewicz J, Brette R. A threshold equation for action potential initiation. *PLoS Comput Biol*, 2010, **6**(7): e1000850
- [16] Balbi P, Massobrio P, Hellgren Kotaleski J. A single Markov-type kinetic model accounting for the macroscopic currents of all human voltage-gated sodium channel isoforms. *PLoS Comput Biol*, 2017, **13**(9): e1005737
- [17] Major G, Larkum M E, Schiller J. Active properties of neocortical pyramidal neuron dendrites. *Annu Rev Neurosci*, 2013, **36**: 1-24
- [18] Stuart G J, Spruston N. Dendritic integration: 60 years of progress. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(12): 1713-1721
- [19] Kim S, Guzman S J, Hu H, *et al.* Active dendrites support efficient initiation of dendritic spikes in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(4): 600-606
- [20] Larkum M. A cellular mechanism for cortical associations: an organizing principle for the cerebral cortex. *Trends Neurosci*, 2013, **36**(3): 141-151
- [21] 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
- [22] Grigoris R, Alaburda A. Spike threshold dynamics in spinal motoneurons during scratching and swimming. *J Physiol*, 2017, **595**(17): 5843-5855
- [23] Goldberg E M, Clark B D, Zagha E, *et al.* K^{+} channels at the axon initial segment dampen near-threshold excitability of neocortical fast-spiking GABAergic interneurons. *Neuron*, 2008, **58**(3): 387-400
- [24] Mensi S, Hagens O, Gerstner W, *et al.* Enhanced sensitivity to rapid input fluctuations by nonlinear threshold dynamics in neocortical pyramidal neurons. *PLoS Comput Biol*, 2016, **12**(2): e1004761
- [25] Ferragamo M J, Oertel D. Octopus cells of the mammalian ventral cochlear nucleus sense the rate of depolarization. *J Neurophysiol*, 2002, **87**(5): 2262-2270
- [26] Naundorf B, Wolf F, Volgushev M. Unique features of action potential initiation in cortical neurons. *Nature*, 2006, **440**(7087): 1060-3
- [27] Hu W, Tian C, Li T, *et al.* Distinct contributions of Na(v)1.6 and Na(v)1.2 in action potential initiation and backpropagation. *Nat*

- Neurosci, 2009, **12**(8): 996-1002
- [28] Cudmore R H, Fronzaroli-Molinieres L, Giraud P, *et al.* Spike-time precision and network synchrony are controlled by the homeostatic regulation of the D-type potassium current. J Neurosci, 2010, **30**(38): 12885-12895
- [29] Bekkers J M, Delaney A J. Modulation of excitability by alpha-dendrotoxin-sensitive potassium channels in neocortical pyramidal neurons. J Neurosci, 2001, **21**(17): 6553-6560
- [30] Chi X X, Nicol G D. Manipulation of the potassium channel Kv1.1 and its effect on neuronal excitability in rat sensory neurons. J Neurophysiol, 2007, **98**(5): 2683-2692
- [31] Cardin J A, Kumbhani R D, Contreras D, *et al.* Cellular mechanisms of temporal sensitivity in visual cortex neurons. J Neurosci, 2010, **30**(10): 3652-3662
- [32] Wilent W B, Contreras D. Stimulus-dependent changes in spike threshold enhance feature selectivity in rat barrel cortex neurons. J Neurosci, 2005, **25**(11): 2983-2991
- [33] Farries M A, Kita H, Wilson C J. Dynamic spike threshold and zero membrane slope conductance shape the response of subthalamic neurons to cortical input. J Neurosci, 2010, **30**(39): 13180-13191
- [34] Howard M A, Rubel E W. Dynamic spike thresholds during synaptic integration preserve and enhance temporal response properties in the avian cochlear nucleus. J Neurosci, 2010, **30**(36): 12063-12074
- [35] Henze D A, Buzsáki G. Action potential threshold of hippocampal pyramidal cells *in vivo* is increased by recent spiking activity. Neuroscience, 2001, **105**(1): 121-130
- [36] Sekerli M, Del Negro C A, Lee R H, *et al.* Estimating action potential thresholds from neuronal time-series: new metrics and evaluation of methodologies. IEEE Trans Biomed Eng, 2004, **51**(9): 1665-1672
- [37] Wester J C, Contreras D. Biophysical mechanism of spike threshold dependence on the rate of rise of the membrane potential by sodium channel inactivation or subthreshold axonal potassium current. J Comput Neurosci, 2013, **35**(1): 1-17
- [38] Yi G S, Wang J, Tsang K M, *et al.* Biophysical insights into how spike threshold depends on the rate of membrane potential depolarization in type I and type II neurons. PLoS One, 2015, **10**(6): e0130250
- [39] Yi G S, Wang J, Wei X L, *et al.* Dynamics of spike threshold in a two-compartment neuron with passive dendrite. Commun Nonlinear Sci Numer Simulat, 2016, **40**: 100-111
- [40] Brette R. Sharpness of spike initiation in neurons explained by compartmentalization. PLoS Comput Biol, 2013, **9**(12): e1003338
- [41] Goethals S, Brette R. Theoretical relation between axon initial segment geometry and excitability. Elife, 2020, **9**: e53432
- [42] FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. Bull Math Biophys, 1955, **17**: 257-278
- [43] FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophys J, 1961, **1**: 445-466
- [44] Tonnelier A. Threshold curve for the excitability of bidimensional spiking neurons. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2014, **90**(2): 022701
- [45] Wang L, Wang H, Yu L, *et al.* Spike-threshold variability originated from separatrix-crossing in neuronal dynamics. Sci Rep, 2016, **6**: 31719
- [46] Yue C, Yaari Y. KCNQ/M channels control spike afterdepolarization and burst generation in hippocampal neurons. J Neurosci, 2004, **24**(19): 4614-4624
- [47] Balena T, Acton B A, Koval D, *et al.* Extracellular potassium regulates the chloride reversal potential in cultured hippocampal neurons. Brain Res, 2008, **1205**: 12-20
- [48] Hedrich U B, Liautard C, Kirschenbaum D, *et al.* Impaired action potential initiation in GABAergic interneurons causes hyperexcitable networks in an epileptic mouse model carrying a human Na(V)1.1 mutation. J Neurosci, 2014, **34**(45): 14874-14889
- [49] Tricoire L, Pelkey K A, Erkkila B E, *et al.* A blueprint for the spatiotemporal origins of mouse hippocampal interneuron diversity. J Neurosci, 2011, **31**(30): 10948-10970
- [50] Brown J T, Randall A D. Activity-dependent depression of the spike after-depolarization generates long-lasting intrinsic plasticity in hippocampal CA3 pyramidal neurons. J Physiol, 2009, **587**(6): 1265-1281
- [51] Savić N, Pedarzani P, Sciancalepore M. Medium afterhyperpolarization and firing pattern modulation in interneurons of stratum radiatum in the CA3 hippocampal region. J Neurophysiol, 2001, **85**(5): 1986-1997
- [52] Akgul G, Wollmuth L P. Synapse-associated protein 97 regulates the membrane properties of fast-spiking parvalbumin interneurons in the visual cortex. J Neurosci, 2013, **33**(31): 12739-12750
- [53] Helm J, Akgul G, Wollmuth L P. Subgroups of parvalbumin-expressing interneurons in layers 2/3 of the visual cortex. J Neurophysiol, 2013, **109**(6): 1600-1613
- [54] Yang W, Carrasquillo Y, Hooks B M, *et al.* Distinct balance of excitation and inhibition in an interareal feedforward and feedback circuit of mouse visual cortex. J Neurosci, 2013, **33**(44): 17373-17384
- [55] Cho K H, Jang J H, Jang H J, *et al.* Subtype-specific dendritic Ca²⁺ dynamics of inhibitory interneurons in the rat visual cortex. J Neurophysiol, 2010, **104**(2): 840-853
- [56] Christophe E, Doerflinger N, Lavery D J, *et al.* Two populations of layer V pyramidal cells of the mouse neocortex: development and sensitivity to anesthetics. J Neurophysiol, 2005, **94**(5): 3357-3367
- [57] Etherington S J, Williams S R. Postnatal development of intrinsic and synaptic properties transforms signaling in the layer 5 excitatory neural network of the visual cortex. J Neurosci, 2011, **31**(26): 9526-9537
- [58] Guan D, Armstrong W E, Foehring R C. Electrophysiological properties of genetically identified subtypes of layer 5 neocortical pyramidal neurons: Ca²⁺ dependence and differential modulation by norepinephrine. J Neurophysiol, 2015, **113**(7): 2014-2032
- [59] Shruti S, Clem R L, Barth A L. A seizure-induced gain-of-function in BK channels is associated with elevated firing activity in

- neocortical pyramidal neurons. *Neurobiol Dis*, 2008, **30**(3): 323-330
- [60] Zhou F W, Roper S N. Altered firing rates and patterns in interneurons in experimental cortical dysplasia. *Cereb Cortex*, 2011, **21**(7): 1645-1658
- [61] Koelbl C, Helmstaedter M, Lübke J, *et al.* A barrel-related interneuron in layer 4 of rat somatosensory cortex with a high intrabarrel connectivity. *Cereb Cortex*, 2015, **25**(3): 713-725
- [62] Miyoshi G, Hjerling-Leffler J, Karayannis T, *et al.* Genetic fate mapping reveals that the caudal ganglionic eminence produces a large and diverse population of superficial cortical interneurons. *J Neurosci*, 2010, **30**(5): 1582-1594
- [63] Le Bé JV, Silberberg G, Wang Y, *et al.* Morphological, electrophysiological, and synaptic properties of corticocortical pyramidal cells in the neonatal rat neocortex. *Cereb Cortex*, 2007, **17**(9): 2204-2213
- [64] Gonzalez-Burgos G, Miyamae T, Pafundo D E, *et al.* Functional maturation of GABA synapses during postnatal development of the monkey dorsolateral prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2015, **25**(11): 4076-4093
- [65] Pillai A G, Henckens M J, Fernández G, *et al.* Delayed effects of corticosterone on slow after-hyperpolarization potentials in mouse hippocampal versus prefrontal cortical pyramidal neurons. *PLoS One*, 2014, **9**(6): e99208
- [66] Zhong P, Yuen E Y, Yan Z. Modulation of neuronal excitability by serotonin-NMDA interactions in prefrontal cortex. *Mol Cell Neurosci*, 2008, **38**(2): 290-299
- [67] Nasif F J, Hu X T, White F J. Repeated cocaine administration increases voltage-sensitive calcium currents in response to membrane depolarization in medial prefrontal cortex pyramidal neurons. *J Neurosci*, 2005, **25**(14): 3674-3679
- [68] Nakajima M, Görlich A, Heintz N. Oxytocin modulates female sociosexual behavior through a specific class of prefrontal cortical interneurons. *Cell*, 2014, **159**(2): 295-305
- [69] Wang H X, Gao W J. Development of calcium-permeable AMPA receptors and their correlation with NMDA receptors in fast-spiking interneurons of rat prefrontal cortex. *J Physiol*, 2010, **588**(15): 2823-2838
- [70] Lin J Y, Dubey R, Funk G D, *et al.* Receptor subtype-specific modulation by dopamine of glutamatergic responses in striatal medium spiny neurons. *Brain Res*, 2003, **959**(2): 251-262
- [71] Fino E, Deniau J M, Venance L. Cell-specific spike-timing-dependent plasticity in GABAergic and cholinergic interneurons in corticostriatal rat brain slices. *J Physiol*, 2008, **586**(1): 265-282
- [72] Schulz J M, Pitcher T L, Savanthrapadian S, *et al.* Enhanced high-frequency membrane potential fluctuations control spike output in striatal fast-spiking interneurons *in vivo*. *J Physiol*, 2011, **589**(17): 4365-4381
- [73] Farries M A, Perkel D J. A telencephalic nucleus essential for song learning contains neurons with physiological characteristics of both striatum and globus pallidus. *J Neurosci*, 2002, **22**(9): 3776-3787
- [74] Dorris D M, Cao J, Willett J A, *et al.* Intrinsic excitability varies by sex in prepubertal striatal medium spiny neurons. *J Neurophysiol*, 2015, **113**(3): 720-729
- [75] Gustafson N, Gireesh-Dharmaraj E, Czubyko U, *et al.* A comparative voltage and current-clamp analysis of feedback and feedforward synaptic transmission in the striatal microcircuit *in vitro*. *J Neurophysiol*, 2006, **95**(2): 737-752
- [76] Zhu L, Scelfo B, Tempia F, *et al.* Membrane excitability and fear conditioning in cerebellar Purkinje cell. *Neuroscience*, 2006, **140**(3): 801-810
- [77] Kim C H, Oh S H, Lee J H, *et al.* Lobule-specific membrane excitability of cerebellar Purkinje cells. *J Physiol*, 2012, **590**(2): 273-288
- [78] Goldfarb M, Schoorlemmer J, Williams A, *et al.* Fibroblast growth factor homologous factors control neuronal excitability through modulation of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 2007, **55**(3): 449-463
- [79] Cathala L, Brickley S, Cull-Candy S, *et al.* Maturation of EPSCs and intrinsic membrane properties enhances precision at a cerebellar synapse. *J Neurosci*, 2003, **23**(14): 6074-6085
- [80] Paz J T, Christian C A, Parada I, *et al.* Focal cortical infarcts alter intrinsic excitability and synaptic excitation in the reticular thalamic nucleus. *J Neurosci*, 2010, **30**(15): 5465-5479
- [81] Kalume F, Oakley J C, Westenbroek R E, *et al.* Sleep impairment and reduced interneuron excitability in a mouse model of Dravet syndrome. *Neurobiol Dis*, 2015, **77**: 141-154
- [82] Hedrich U B, Liautard C, Kirschenbaum D, *et al.* Impaired action potential initiation in GABAergic interneurons causes hyperexcitable networks in an epileptic mouse model carrying a human Na(V)1.1 mutation. *J Neurosci*, 2014, **34**(45): 14874-14889
- [83] Jhangiani-Jashanmal I T, Yamamoto R, Gungor N Z, *et al.* Electroresponsive properties of rat central medial thalamic neurons. *J Neurophysiol*, 2016, **115**(3): 1533-1541
- [84] Farries M A, Perkel D J. Electrophysiological properties of avian basal ganglia neurons recorded *in vitro*. *J Neurophysiol*, 2000, **84**(5): 2502-2513
- [85] Ma C, Shu Y, Zheng Z, *et al.* Similar electrophysiological changes in axotomized and neighboring intact dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol*, 2003, **89**(3): 1588-1602
- [86] Gemes G, Bangaru M L, Wu H E, *et al.* Store-operated Ca²⁺ entry in sensory neurons: functional role and the effect of painful nerve injury. *J Neurosci*, 2011, **31**(10): 3536-3549
- [87] Platkiewicz J, Brette R. Impact of Fast Sodium channel inactivation on spike threshold dynamics and synaptic integration. *PLoS Comput Biol*, 2011, **7**(5): e1001129
- [88] Badel L, Lefort S, Brette R, *et al.* Dynamic IV curves are reliable predictors of naturalistic pyramidal-neuron voltage traces. *J Neurophysiol*, 2008, **99**: 656-666
- [89] Lubejko S T, Fontaine B, Soueidan S E, *et al.* Spike threshold adaptation diversifies neuronal operating modes in the auditory brain stem. *J Neurophysiol*, 2019, **122**(6): 2576-2590

- [90] de Polavieja G G, Harsch A, Kleppe I, *et al.* Stimulus history reliably shapes action potential waveforms of cortical neurons. *J Neurosci*, 2005, **25**: 5657-5665
- [91] Wickens J R, Wilson C J. Regulation of action-potential firing in spiny neurons of the rat neostriatum *in vivo*. *J Neurophysiol*, 1998, **9**(5): 2358-2364
- [92] Yi G S, Wang J, Deng B, *et al.* Action potential threshold of wide dynamic range neurons in rat spinal dorsal horn evoked by manual acupuncture at ST36. *Neurocomputing*, 2015, **166**: 201-209
- [93] Fricker D, Verheugen J A, Miles R. Cell-attached measurements of the firing threshold of rat hippocampal neurones. *J Physiol*, 1999, **517**(3): 791-804
- [94] Kuba H, Ohmori H. Roles of axonal sodium channels in precise auditory time coding at nucleus magnocellularis of the chick. *J Physiol*, 2009, **587**: 87-100
- [95] Storm, J F. Temporal integration by a slowly inactivating K^+ current in hippocampal neurons. *Nature*, 1988, **336**(6197): 379-381
- [96] Guan D, Lee J C, Higgs M H, *et al.* Functional roles of Kv1 channels in neocortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, 2007, **97**(3): 1931-1940
- [97] Dodson P D, Barker M C, Forsythe I D. Two heteromeric Kv1 potassium channels differentially regulate action potential firing. *J Neurosci*, 2002, **22**(16): 6953-6961
- [98] 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
- [99] Yi G S, Wang J, Wei X L, *et al.* Contributions of adaptation currents to dynamic spike threshold on slow timescales: biophysical insights from conductance-based models. *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, 2017, **47**: 81-99
- [100] Kole M H, Stuart G J. Is action potential threshold lowest in the axon?. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(11): 1253-1255
- [101] White J A, Rubinstein J T, Kay A R. Channel noise in neurons. *Trends Neurosci*, 2000, **23**: 131-137
- [102] Lecar H, Nossal R. Theory of threshold fluctuations in nerves. II. Analysis of various sources of membrane noise. *Biophys J*, 1971, **11**: 1068-1084
- [103] Sigworth F J. The variance of sodium current fluctuations at the node of Ranvier. *J Physiol*, 1980, **307**: 97-129
- [104] Piwkowska Z, Pospischil M, Brette R, *et al.* Characterizing synaptic conductance fluctuations in cortical neurons and their influence on spike generation. *J Neurosci Methods*, 2008, **169**: 302-322
- [105] Cardin J A, Palmer L A, Contreras D. Cellular mechanisms underlying stimulus-dependent gain modulation in primary visual cortex neurons *in vivo*. *Neuron*, 2008, **59**: 150-160
- [106] Escabi M A, Nassiri R, Miller L M, *et al.* The contribution of spike threshold to acoustic feature selectivity, spike information content, and information throughput. *J Neurosci*, 2005, **25**(41): 9524-9534
- [107] Priebe N J, Ferster D. Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex. *Neuron*, 2008, **57**(4): 482-497
- [108] Huang C, Resnik A, Celikel T, *et al.* Adaptive spike threshold enables robust and temporally precise neuronal encoding. *PLoS Comput Biol*, 2016, **12**(6): e1004984
- [109] 伊国胜, 魏熙乐, 邓斌, 等. 神经系统电场调节的理论与分析. 北京: 科学出版社, 2020: 169
- Yi G S, Wei X L, Deng B, *et al.* Theory and Analysis of Nervous System Modulation With Electrical Fields. Beijing: Scientific Publishing, 2020: 169
- [110] Ratté S, Lankarany M, Rho Y A, *et al.* Subthreshold membrane currents confer distinct tuning properties that enable neurons to encode the integral or derivative of their input. *Front Cell Neurosci*, 2015, **8**: 452
- [111] 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
- [112] Ratté S, Hong S, De Schutter E, *et al.* Impact of neuronal properties on network coding: roles of spike initiation dynamics and robust synchrony transfer. *Neuron*, 2013, **78**(5): 758-772
- [113] Fékété A, Ankri N, Brette R, *et al.* Neural excitability increases with axonal resistance between soma and axon initial segment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(33): e2102217118
- [114] Migliore M, Shepherd G M. Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances. *Nat Rev Neurosci*, 2002, **3**(5): 362-370
- [115] Migliore R, Lupascu C A, Bologna L L, *et al.* The physiological variability of channel density in hippocampal CA1 pyramidal cells and interneurons explored using a unified data-driven modeling workflow. *PLoS Comput Biol*, 2018, **14**(9): e1006423
- [116] Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, *et al.* Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 5092
- [117] 伊国胜, 王江, 魏熙乐, 等. 无创式脑调制的神经效应研究进展. *科学通报*, 2016, **61**(8): 819-834
- Yi G S, Wang J, Wei X L, *et al.* Chinese Science Bulletin, 2016, **61**(8): 819-834
- [118] Radman T, Su Y, An J H, *et al.* Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects. *J Neurosci*, 2007, **27**(11): 3030-3036

Variability and Significance of Spike Threshold in Neurons*

YI Guo-Sheng, ZHAO Qiang, WEI Xi-Le, WANG Jiang**

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

Abstract The neurons can transform different spatiotemporal patterns of synaptic inputs to the action potential sequences with high temporal precision. This flexible and reliable information coding strategy plays a crucial role in the process by which the nervous system generates the specific activity patterns required by dynamical situation or specific task. The initiation of an action potential follows an all-or-none principle. When the depolarization of membrane potential exceeds a threshold value, the neuron fires an action potential. The action potential threshold is highly variable within and between cells, and its specific dynamics depends on the stimulus input and firing history. In particular, the spike threshold is sensitive to the membrane voltage changes preceding the action potential. Two primary biophysical mechanisms for such state dependence of the spike threshold are Na^+ inactivation and K^+ activation. In most neurons, the action potentials are initiated in the axon initial segment, and the threshold variability at this site is the crucial factor that determines how neurons transfer spatiotemporal information. However, the action potentials in electrophysiological experiments are recorded in the cell body or proximal dendrite. The threshold variability at these sites is higher than that in the axon initial segment, which mainly arises from the backpropagation of axonal action potentials. Based on somatic recordings, it is shown that the spike threshold dynamics determines the transformation principle of spatiotemporal information in the neurons, which enhances the temporal coding, feature selectivity, gain modulation, and coincidence detection. In this paper, we first introduce the conception of spike threshold and its calculation methods. Then, we present an exhaustive review on the main findings of the spike threshold variability and its origins in recent years, and mainly discuss the significance of spike threshold variability for neuronal coding. Finally, we raise several key issues on the spike threshold that need to be addressed in the future.

Key words neuron, information coding, action potential, spike threshold, variability

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0255

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (61771330, 62071324) and Tianjin Municipal Natural Science Foundation (19JCQNJC01200).

** Corresponding author.

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

Received: August 27, 2021 Accepted: November 9, 2021