

Pre - Böttinger 中间神经元模型的功率分析*

刘义 刘深泉

(华南理工大学理学院,应用数学系,广州 510640)

摘要 通过对 Pre - Böttinger 复合体中兴奋性中间神经元模型的研究,从神经元动作电位和峰峰间距 (ISIs) 的角度考察了模型簇发放中所蕴含的动力学特性. 通过对神经元膜电容、平衡电位以及离子通道电导系数等电生理参数的考察,得出了神经元动作电位 ISIs 序列的各种周期分岔现象,如:加周期分岔和倍周期分岔. 通过模型结果可以进一步理解 Pre - Böttinger 复合体中兴奋性中间神经元簇发放的转化模式和编码特性,并为研究这些簇发放特性对呼吸节律的影响提供线索.

关键词 Pre - Böttinger 复合体, 呼吸节律, ISIs, 加周期分岔, 倍周期分岔

引言

1991年,Smith等[1]提出,位于 Böttinger 复合体与吻端腹侧呼吸组织 VRG 之间有一个区域 - Pre - Böttinger 复合体,它可能是新生哺乳动物呼吸节律起源的关键部位. 这个发现的产生促进了节律性研究的发展,而这些节律又可在试管内新生的啮齿类动物的脊髓切片之中可观察到. 对于细胞的分析和节律产生的网络机制,新生啮齿类动物的脊髓切片已经成为重要实验的准备工作中之一[1-3]. 研究表明,在这些准备的切片以及更多的整块切片中节律的产生起源于在 Pre - Böttinger 复合体中的一类兴奋性中间神经元,这类中间神经元具有振荡簇发放或者类似于心脏起搏器的内在特性[4-6]. 从而,对试管内呼吸节律产生的机制变的越来越清晰,也就是要对合并的机制和细胞内在心脏起搏器等属性进行充分的考虑和分析. Hidehiko Koizumi 等[7]证明了在试管内的大白鼠延髓切片的 Pre - Böttinger 复合体中,持续 Na^+ 电流和 K^+ 电流对泄露电流具有支配作用,并有助于呼吸节律的产生. 因此,在本文的模型中,我们通过神经元膜电位和 ISIs 分岔图等指标对持续钠电流和钾电流以及膜电容等电生理参数做了详细的分析和讨论,从而对模型中神经元簇发放特性对呼吸节律产生的影响有了更深的认识.

1 模型与方法

本文中所研究的 Pre - Böttinger 复合体中兴奋性中间神经元的模型是由 R. J. Butera 等人在 1999 年提出[8],模型具体描述如下:

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{NaP} - I_{Na} - I_K - I_L - I_{tonic-e} + I_{app}$$

其中, C 是膜电容,它的值是 $21pF$, V 是膜电位, t 是时间, I_{NaP} 表示持续钠电流, I_{Na} 表示快速钠电流, I_K 表示延迟钾电流, I_L 表示泄露电流, I_{app} 代表外界刺激电流, $I_{tonic-e}$ 是受其它神经元兴奋性刺激输入的突触电流. 各个离子电流的数学模型如下:

$$I_{Na} = g_{Na} m_{\infty}^3 (V) (1 - n) (V - E_{Na})$$

$$I_K = g_K n^4 (V - E_K)$$

$$I_{NaP} = g_{NaP} m_{NaP\infty}^3 (V) h_{NaP} (V - E_{NaP})$$

$$I_L = g_L (V - E_L)$$

$$I_{tonic-e} = g_{tonic-e} (V - E_{syn-e})$$

门控变量 $x(m, n, m_{NaP}, h_{NaP})$ 的动力学描述如下:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x(V)}$$

$$x_{\infty}(V) = \{1 + \exp[(V - \theta_x)/(2\sigma_x)]\}^{-1}$$

$$\tau_x(V) = \tau_x / \cosh[(V - \theta_x)/(2\sigma_x)]$$

其中, $x_{\infty}(V)$ 为稳态的依赖电压 x 的(失活)激活函数, $\tau_x(V)$ 是依赖电压的时间常数. 上述公式也可以用 HH 模型中的函数形式来描述:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V) (1 - x) - \beta_x(V) x$$

$$\alpha_x(V) = [1/2 \overline{\tau_x}] \exp[-(V - \theta_x)/(2\sigma_x)]$$

$$\beta_x(V) = [1/2 \overline{\tau_x}] \exp[(V - \theta_x)/(2\sigma_x)]$$

模型中其它相关参数为:

$$g_{Na} = 28nS, E_{Na} = 50mv, \theta_m = -34mv, \sigma_m = -5mv,$$

$$g_K = 11.2nS, E_K = -85mv, \theta_n = -29mv, \sigma_n = -4mv,$$

$$\overline{\tau_x} = 10ms, g_{NaP} = 2.8nS, \theta_{mNaP} = -40mv,$$

$$\sigma_{mNaP} = -6mv, \theta_{hNaP} = -48mv, \sigma_{hNaP} = 6mv,$$

$$\tau_{hNaP} = 10000ms, E_{NaP} = 50mv, E_L = -57.5mv,$$

$$g_L = 2.8nS, E_{syn-e} = 0mv, g_{tonic-e} = 0nS.$$

2 模拟结果与分析

动作电位是神经活动的信号表征,其频率和波形是神经元用于将信息从一个局部传送到另一个局部的编码方式,研究神经元的放电节律对研究神经元信息传递具有非常重要的意义,而 ISIs 分岔图作为神经元发放的一种重要指标也被许多研究者所运用. 下面通过神经元动作电位波形图和膜电位的 ISIs 分岔图,对本文模型中膜电容、离子通道电导系数和平衡电位等电生理参数进行了详细的考察和分析.

2.1 膜电容对神经元膜电位的影响

神经元膜是胞内容物与细胞外液的分界,它是由脂质双层及镶嵌在其中的膜蛋白所构成,脂质结构赋予了细胞膜绝缘性,从而带电离子不容易通过. 而镶嵌在膜内通道蛋白质的适时开放又赋予细胞膜以通透离子的能力,正是这种构成使得神经元膜具有电阻和电容的特性. 膜电容和膜电阻决定了神经元对神经信号传导能力的被动特性,前者反映细胞膜聚集电荷数量的能力,而后者反映了膜对离子的通透能力. 鉴于膜电容的生理意义以及在神经信号传导中的重要性,因此在本文的模型中,考察膜电容对神经元簇发放模式的影响是很有必要的.

从图 1(1)可以看出,随着膜电容的增加,膜电位变化图中簇发放的个数在减少而每个簇中峰的数目却在增多,最终会导致膜电位发放频率的降低. 在图 1(2)中,随着膜电容从 15 增大到 30, ISIs 序列图呈现出很明显的周期分岔现象,从最开始的单峰发到周期包含两种时间间隔的簇发放,紧接着是倍周期分岔到 4 倍周期的簇发放,然后转变为周期为 3 的簇发放,最后通过加周期分岔使得簇发放的周期数逐渐增加. 在图 1(2)的局部放大图中,显

示了 ISIs 明显的倍周期分岔现象.

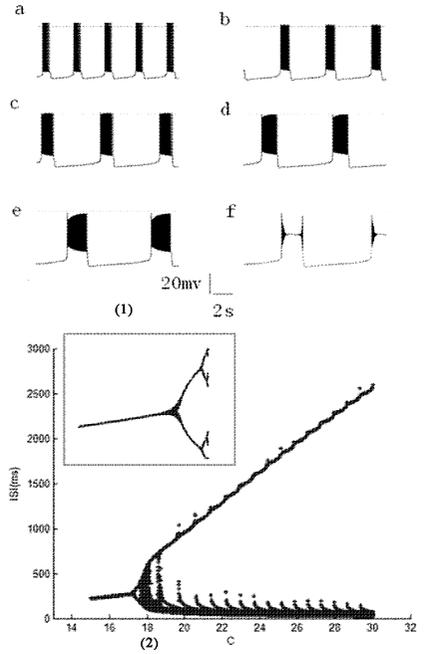


图 1 (1) 不同膜电容下神经元的膜电位图, a-f 对应的膜电容值依次为 30, 40, 50, 60, 70, 74 (2) 膜电容 C 在 15.0 到 30.0 之间变化时膜电位的 ISIs 分岔图,左上角方框中为 ISIs 分岔图的局部放大, C 的变化范围为 16 - 17.65. 的单位是 pF

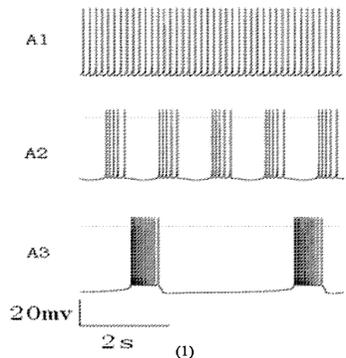
Fig. 1 (1) Membrane potential diagram in different membrane capacitance, the value from a to f are 30, 40, 50, 60, 70, 74.

(2) The relationship between ISI of membrane potential and membrane capacitance (from 15.0 to 30.0), in the box the membrane capacitance changes from 16.0 to 17.65. The unit of is pF.

2.2 平衡电位 E_L 对神经元膜电位的影响

当某种离子的膜电位位于平衡电位水平时,表明了该离子进出细胞参与跨膜移动的数量相等,即净移动量为 0. 在本文的模型中,泄露电流作为除 Na^+ 和 K^+ 外的其它离子电流之和,对膜电位的影响也是很显著的,具体分析见下图.

随着 E_L 的减少,神经元膜电位的发放模式出现显著的变化,从单峰发放转变成簇发放. 从图 2 (2) 中的 ISIs 分岔图可以看出,随着泄露电压 E_L 从



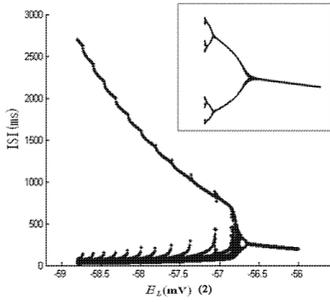


图2 (1)不同 E_L 值对应的神经元膜电位图, A1 - A3 对应的 E_L 值分别为 $-55, -57, -59$. (2) E_L 在 -58.8 到 -56 之间变化时, 膜电位 ISIs 序列的分岔图, 右上角方框中为 ISIs 分岔图的局部放大, E_L 的变化范围为 -56.744 到 -56.5 . 其单位是 mv.

Fig.2 (1) The membrane potential in different equilibrium potential E_L , the value from A1 to A3 are $-55, -57, -59$; (2) The relationship between ISIs of membrane potential and equilibrium potential E_L (from -58.8 to -56.0), in the box the equilibrium potential E_L changes from -56.744 to -56.5 . The unit of E_L is mv.

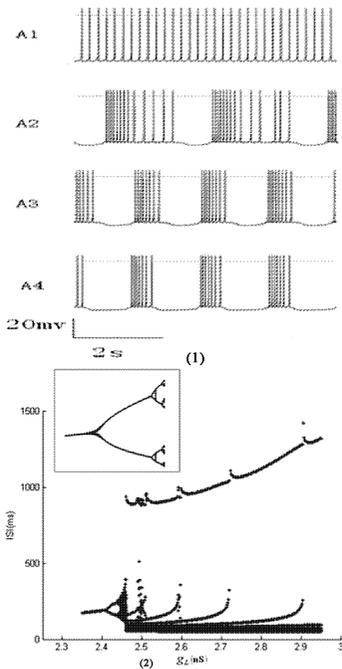


图3 (1)泄露电流的不同电导系数 g_L 对应的神经元膜电位图, A1 - A4 对应的 g_L 值依次为 $2.4, 2.5, 2.6, 2.8$. (2)电导 g_L 在 2.35 到 1.95 之间变化时, 膜电位 ISIs 的分岔图, 左上角方框中为 ISIs 分岔图的局部放大, g_L 的范围为 $2.395 - 2.443$. g_L 的单位是 nS.

Fig.3 (1) The membrane potential in different specific conductance, the value from A1 to A4 are $2.4, 2.5, 2.6, 2.8$. (2) The relationship between ISI of membrane potential and specific conductance (from 2.35 to 1.95), in the box the specific conductance changes from 2.395 to 2.443 . The unit of is nS.

出现加周期分岔的变化规律.

2.3 泄露电流的电导系数 g_L 对神经元膜电位的影响

离子电流和其电导成正比, 而电导系数作为电导的上限, 在神经元膜电位的产生和转变过程中扮演着重要的作用, 具体结果见图 3.

从图 3(1)可以看出, 随着电导系数的增大, 神经元首先出现单峰发放, 接着过渡到簇发放和峰发放混合发放的状态, 最后是周期性的簇发放且周期有逐渐变小的趋势. 从图 3(2)中 ISIs 的分岔图可以看出, 随着电导 g_L 的增大, 神经元膜电位的 ISIs 分岔模式表现出于图 1(2)非常相似的特性, 先有倍周期分岔而后出现加周期分岔的变化规律.

2.4 平衡电位 E_{NaP} 对神经元膜电位的影响

“离子学说”认为, 阈刺激或阈上刺激会使膜对 Na^+ 的通透性增加, Na^+ 顺浓度梯度及电位差内流, 会导致膜内负电位减小, 直至跨膜电位基本等于 Na^+ 的平衡电位, 从而形成动作电位的上升支.

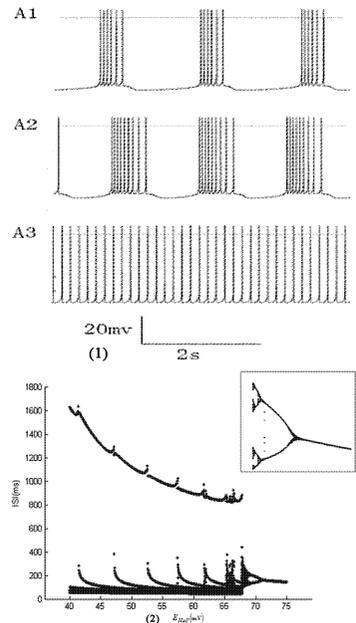


图4 不同 E_{NaP} 值对应的神经元膜电位图, A1 - A3 对应的 E_{NaP} 依次 $45, 60, 75$ (2)平衡电位 E_{NaP} 在 40 到 75 之间变化时, 膜电位 ISIs 序列的分岔图, 右上角方框中为 ISIs 分岔图的局部放大, E_{NaP} 的范围 $68.71 - 74$. E_{NaP} 的单位是 mv

Fig.4 (1) The membrane potential in different equilibrium potential E_{NaP} , the value from A1 to A3 are $45, 60, 75$. (2) The relationship between ISI of membrane potential and equilibrium potential E_{NaP} (from 40 to 75), in the box the equilibrium potential E_{NaP} changes from 68.71 to 74 . The unit of E_{NaP} is mv.

-56 减小到 -58.8 , 神经元 ISIs 分岔图呈现出与图 1(2)类似的分岔的现象, 先有倍周期分岔而后

因此,它在神经元动作电位形成过程中的作用是不可被忽视的.

从图4(1)可以看到,随着 Na^+ 的平衡电位的增大,神经元膜电位簇发放的个数和频率均有增大,最后过渡到单峰发放模式. 在图4(2)所示的膜电位 ISIs 关系图中,随着平衡电位的改变,ISIs 序列出现了倍周期和加周期分岔现象.

2.5 电导系数 g_{NaP} 对神经元膜电位的影响

按照离子学说,当膜受到刺激开始去极化,引起钠电导增加,钠离子流入膜内,钠离子的流入使膜内正电荷增加,因而产生进一步的去极化,而进一步的去极化又会进一步增加钠电导,使钠离子的流入速度增加. 这种膜电位与钠电导之间的循环关系被称为 Hodgkin 循环 (Hodgkin cycle). 因此,电导系数 g_{NaP} 作为钠电导的最大值,对膜电位的产生具有一定的影响.

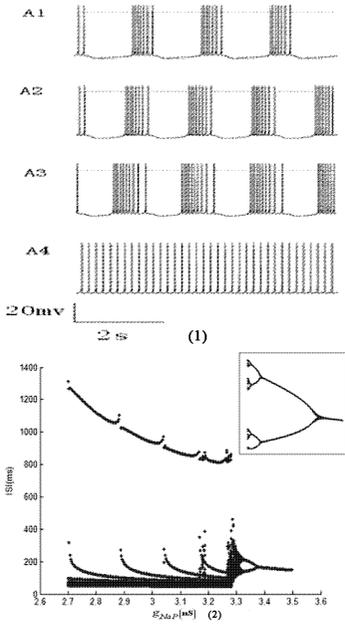


图5 (1)不同电导系数 g_{NaP} 对应的神经元膜电位图, A1-A4 对应的 g_{NaP} 依次为 2.8, 3.0, 3.2, 3.4. (2)电导系数 g_{NaP} 在 2.7 到 3.5 之间变化时,神经元膜电位 ISIs 的分岔图, 右上角方框中为 ISIs 分岔图的局部放大, g_{NaP} 范围为 3.315 - 3.4. g_{NaP} 的单位是 nS
Fig. 5 (1) The membrane potential in different specific conductance g_{NaP} , the value from A1 to A4 are 2.8, 3.0, 3.2, 3.4 (2) The relationship between ISI of membrane potential and specific conductance g_{NaP} (from 3.315 to 3.4), in the box the specific conductance changes from 2.395 to 2.443. The unit of g_{NaP} is nS.

在上图中,随着电导系数 g_{NaP} 的增大,神经元的膜电位由簇发放逐渐转变为单峰发放. 从图5(2)可以看到,随着电导系数 g_{NaP} 的增加,膜电位的

ISIs 出现了明显的周期分岔现象,具体表现为倍周期分岔和加周期分岔现象.

2.6 平衡电位 E_K 对膜电位的影响

K^+ 通道无论是激活还是失活都慢于 Na^+ 通道,神经元膜放电在峰电位过后仍保持着对 K^+ 的高度通透,而对 Na^+ 几乎不通透, K^+ 离子持续离开细胞而使膜电位更趋向于 K^+ 的平衡电位 E_K , 下面我们将具体分析 K^+ 的平衡电位对神经元膜电位的影响.

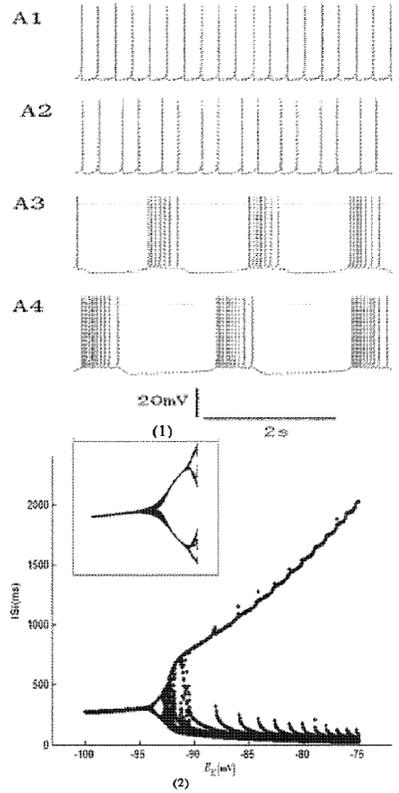


图6 (1)不同平衡电位 E_K 对应的神经元膜电位图, A1 - A4 对应的 E_K 依次为 -100, -93.5, -85, -80 (2)平衡电位 E_K 在 -100 到 -75 之间变化时,神经元膜电位的 ISIs 分岔图,左上角方框中为 ISIs 分岔图的局部放大, E_K 范围为 -96 到 -92.78. 的单位是 mv
Fig. 6 (1) The membrane potential in different equilibrium potential E_K , the value from A1 to A4 are -100, -93.5, -85, -80 (2) The relationship between ISI of membrane potential and equilibrium potential E_K (from -100 to -75), in the box the equilibrium potential E_K changes from -96.0 to -92.78. The unit of E_K is mv.

从图6(1)可以看出,随着 K^+ 的平衡电位的增大,神经元首先是单峰放电,接着神经元是双峰放电,最后神经元的膜电位进入到簇发放的状态且簇发放的频率减小. 图6(2)表明,神经元在平衡电位为 -100 到 -94.5 之间是单峰放电,在 -94.5 之后膜电位的 ISIs 序列出现了倍周期分岔和加周期

现象.

2.7 电导系数 g_K 对膜电位的影响

Hodgkin 等在研究动作电位的机制的实验中指出, Na^+ 通道的失活可以部分解释动作电位下降支产生的机制, 除此之外, K^+ 电导的增加也引起了加速膜内负电位恢复到静息水平的作用. 因此, 电导系数 g_K 作为钾电导的最大值, 对膜电位的产生具有很大的影响, 对此影响的具体分析见下图.

从图 7(1) 可以看出, 随着电导系数 g_K 的增大, 首先, 神经元膜电位发放的簇在同一时间段内由 3 簇变为 4 簇, 即膜电位簇发放的频率增大, 接着神经元由簇发放过渡到双峰发放, 最后神经元变成单峰放电. 而在图 7(2) 所示的膜电位 ISIs 关系图中, 随着电导系数 g_K 的减小, 神经元首先是单峰放电, 接着神经元的膜电位的 ISI 序列出现分岔, 紧接着神经元出现了复杂的放电现象, 最后神经元的膜电位的 ISI 序列出现了加周期现象.

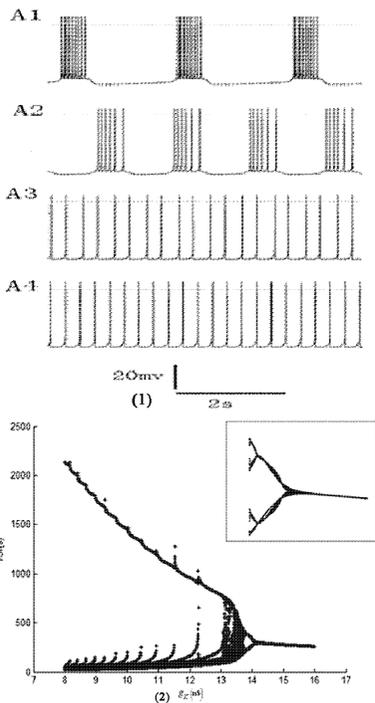


图7 (1) 不同电导系数 g_K 对应的神经元膜电位图, A1 - A4 对应的 g_K 依次为 9, 12, 14, 15; (2) 电导系数 g_K 在 8 到 16 之间变化时, 神经元膜电位的 ISIs 分岔图, 右上方方框中为 ISIs 分岔图的局部放大, g_K 范围为 13.72 - 14.88. g_K 的单位是 nS

Fig. 7 (1) The membrane potential in different specific conductance, g_K the value from A1 to A4 are 9, 12, 14, 15; (2) The relationship between ISI of membrane potential and specific conductance g_K (from 8 to 16), in the box the specific conductance changes from 13.72 to 14.88. The unit of g_K is nS

3 结论

哺乳动物的呼吸运动是一种作为由低位脑干中神经元组成的神经网络而产生的有节律性的神经活动, 因此, 研究这些神经元的放电特性对研究神经电信号在神经网络中的传导具有重要的意义. 神经元膜电位的簇发放和峰发放作为神经信息编码的一种方式, 可以很好的刻画神经电活动的特性. 在本文的模型中, 我们研究了它们的变化规律并进行了动力学分析, 得到了该模型的以下几点动力学特性:

(1) 随着膜电容的增加, 膜电位发放的频率减小, 每簇中峰数目增加且神经元的最大膜电位逐渐减小; 膜电位的 ISIs 序列出现倍周期分岔和加周期现象, 局部的图说明 ISIs 序列出现了四倍周期分岔.

(2) 改变泄露电流的平衡电位和电导系数, 膜电位的 ISIs 序列都出现了倍周期分岔和加周期分岔现象.

(3) 随着持续钠电流的平衡电位和电导系数的增大, 神经元的膜电位簇发放频率逐渐增大, 最后过渡到神经元的单峰放电; 膜电位的 ISIs 序列呈现出明显的倍周期和加周期分岔现象.

(4) 随着 K^+ 电流平衡电位的增大, 神经元由单峰放电, 到双峰放电, 最后过渡到簇发放的状态且簇发放的频率减小; 膜电位的 ISIs 序列出现四倍周期分岔和加周期分岔现象. 而随着 K^+ 电流的电导系数的增加, 神经元最终由簇发放过渡到单峰放电的状态; 膜电位的 ISIs 序列均表现出明显的周期分岔现象.

通过以上结论我们可知, 本文的神经元模型对不同电生理参数的改变有着十分敏感的反应, 鉴于它们在实际神经元中的作用, 对这些参数的讨论是十分有意义的, 所得结果为我们进一步的研究提供了线索和思路, 也为更深层次的理解该神经元丰富的簇发放现象对呼吸节律的影响起到了启示的作用.

由于科学技术的进步、研究手段的革新和科学家长期不懈的努力, 目前人们对于哺乳动物呼吸节律的起源部位和发生机制已经有了相当深入的认识. 关于呼吸节律起源的部位, 观点比较一致, 但关于呼吸节律的产生机制意见还不是统一, 这方面仍

然需要进一步研究.

参 考 文 献

- 1 Smith J C, Ellenberger H H, Ballanyi K, Richter D W, Feldman J L. Pre-Bötzing complex: a brain stem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, 1991, 254: 726 ~ 729
- 2 Funk G D, Smith J C, Feldman J L. Development of thyrotropin-releasing hormone and norepinephrine potentiation of inspiratory-related hypoglossal motoneuron discharge in neonatal and juvenile mice in vitro. *J. Neurophysiol*, 1994, 72: 2538 ~ 2541
- 3 Ramirez J M, Richter D W. The neuronal mechanisms of respiratory rhythm generation. *Curr. Opin. Neurobiol*, 1996, 6: 817 ~ 825
- 4 Rekling J C, Feldman J L. Pre-Bötzing complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. *Annu. Rev. Physiol*, 1998, 60: 385 ~ 405
- 5 Smith J C, Funk G D, Johnson S M, Feldman J L. Cellular and synaptic mechanisms generating respiratory rhythm: insights from in vitro and computational studies. In: *Ventral Brainstem Mechanisms and Control of Respiration and Blood Pressure*, edited by O. Trouth, R. Millis, H. Kivull-Schone, and M. Schlafke. New York: Marcel Dekker, 1995: 463 ~ 496
- 6 Smith J C. Integration of cellular and network mechanisms in mammalian oscillatory motor circuits: Insights from the respiratory oscillator. In: *Neurons, Networks, and Motor Behavior*, edited by P. Stein, S. Grillner, A. I. Selverston, and D. G. Stuart. Cambridge, MA: MIT Press, 1997: 97 ~ 104
- 7 Jeffrey H K, Smith C. Persistent Na^+ and K^+ -dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre-Bötzing complex in vitro. *J. Neuroscience*, 2008, 28(7): 1773 ~ 1785
- 8 Butera R J, Rinzel J, Smith J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzing complex I. Bursting pacemaker neurons. *J. Neurophysiol*, 1999, 82: 382 ~ 397

DYNAMIC ANALYSIS OF INTENEURON MODEL IN THE PRE-BÖTZINGER COMPLEX*

Liu Yi Liu Shenquan

(Department of Applied Mathematics, School of Sciences, South China university of technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract From the viewpoint of membrane potential and the ISIs, the dynamic characteristics in the bursting of the model were obtained by researching the model of excitatory interneuron in the Pre-Bötzing Complex. Through researching the different values of neuroelectrophysiologic parameters such as membrane capacitance, equilibrium potential, specific conductance of ion channel and so on, we found some different period bifurcation phenomena of ISIs sequence, for example, period adding bifurcation and period doubling bifurcation. Moreover, the model is helpful in understanding the conversion mode of bursting and the encoding characteristics of interneuron in the Pre-Bötzing Complex, and it is also beneficial to researching the impact of these bursting characteristics on respiratory rhythm.

Key words Pre-Bötzing complex, respiratory rhythm, ISIs, add period bifurcation, period-doubling bifurcation